

A large, stylized diamond shape with a gradient from light pink at the top to orange at the bottom, centered on the cover. It contains the main title text.

**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**  
**SOS/TA-TMA**  
(第2版)

**2022年1月**

**一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会**  
**Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy**

# 目 次

I. 目的	1
II. 肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS)	1
1. SOSの定義	1
2. SOSの発症機序と病態生理	1
3. SOSの臨床所見と診断	2
4. SOSの病理像	5
5. SOSの血液検査値	5
6. SOSの発症頻度と予後	6
7. SOSの発症リスク	6
8. SOSの予防	7
9. SOSの治療	8
文 献	10
III. 移植関連微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA)	16
1. TA-TMAの定義と疾患概念	16
2. TA-TMAの原因と病態生理	16
3. TA-TMAの診断	18
4. 腸管型TA-TMA	19
5. TA-TMAの病理像	19
6. TA-TMAの治療	20
文 献	21

---

## I. 目的

本ガイドラインは造血幹細胞移植後に合併する肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) や移植関連血栓性微小血管症 (transplantation associated-thrombotic microangiopathy: TA-TMA) の診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、これらの疾患に対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の標準化、安全性向上、臨床研究の推進に寄与することを目的とする。

それまでの日本造血細胞移植学会による造血細胞移植ガイドラインにはSOSに関する記載がなかったが、患者の生死を決する重篤な移植後合併症の一つであり、また2013年にBritish Committee for Standards in Haematology (BCSH) と British Society for Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) がSOSに対する診療ガイドラインを発表したこともあり、わが国の造血幹細胞移植医療も国際的標準化を目指す観点から、SOS診療ガイドラインを2017年に作成した。TA-TMAについては日本造血細胞移植学会による造血細胞移植ガイドライン第3版では、移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) の鑑別診断の一つとして取り上げられていたが、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) の病態の理解の進歩に伴い、同じ血栓性疾患である非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) との異同を明確にするために2017年に改定した。発刊後4年が経過し、その間SOSの治療薬としてデフィブロチドがわが国においても承認されるなど新たな知見が集積してきたため、今回マイナー改定を行うこととなった。

## II. SOS (sinusoidal obstruction syndrome)

### 1. SOSの定義

SOSは多くの場合、造血幹細胞移植後3週間以内の比較的早期に生じる重篤な合併症の一つで有痛性の肝腫大、黄疸、体液貯留を伴う体重増加などを臨床的な特徴とする症候群である<sup>1)</sup>。かつては肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD) と呼ばれていたが、肝障害の発症起点が肝類洞内皮細胞の障害による非血栓性の類洞閉塞であり、病態の形成に肝中心静脈の閉塞は必須でないことから、SOSの呼称が一般的に用いられるようになった。

### 2. SOSの発症機序と病態生理

肝類洞内皮細胞は一般の毛細血管内皮細胞と異なり基底膜を持たない<sup>2)</sup>。そのため類洞内皮細胞と肝細胞の間にはディッセ腔 (Disse space) が存在する。また類洞内皮細胞には径約100nm程度の窓 (fenestra) が多数存在し、それを介して類洞を流れて来た血液と肝細胞との間で、種々の物質交換が行われる。基底膜が欠損するため類洞内皮は種々の傷害により容易に剥離する。ピロリジン系アルカロイド・モノクロタリンをラットに経口投与してSOSモデルを作成し、生体内顕微鏡を駆使してその発症様式や病態が詳細に解析された<sup>3)</sup>。それによると、モノクロタリン投与12時間後に、肝中心静脈近傍の類洞内皮細胞が傷害を受け膨化し、隣り合う内皮細胞同士の間隙の破綻が観察された。その結果、細胞間接着構造をすり抜けて類洞内の赤血球がディッセ腔に浸透して血流を形成するとともに類洞内皮は肝実質から剥がれ、その整列は乱れて類洞内の血流は攪乱された。同時に類洞内皮細胞に接着した多数の白血球や活性化したマクロファージの存在も観察され、病態形成への炎症の関与も示唆された。その後、類洞の非血栓性閉塞を引き起こし、血流は最終的に途絶えようと考えられる。肝中心静脈周囲のゾーン3と呼ばれる領域は、薬物を解毒するグルタチオンの量が少ない。そのために、中心静脈近傍の類洞内皮細胞は、前処置に用いられる抗がん剤により比較的容易に細胞障

害を受けやすいと推測されている。

ヒトにおいてもオキサリプラチン(oxaliplatin)によって発症したSOS患者の肝臓組織で類洞内皮細胞の剥離所見が電子顕微鏡で示された<sup>4)</sup>。SOSの病態が進行、悪化すると内皮細胞障害は類洞に留まらず中心静脈へと波及することがSOS患者76例の病理解剖結果から示唆されている<sup>5)</sup>。

### 3. SOSの臨床所見と診断

シクロフォスファミド(cyclophosphamide: CY)を用いた骨髄破壊的前処置による造血幹細胞移植後に発症するSOSでは、CY使用10-20日後頃に肝腫大、右季肋部痛、体液貯留をきたし、その後ビリルビン上昇を伴うことが多い<sup>6,7)</sup>。またこれらの臨床所見に先立ち輸血不応性の血小板減少を認めることが知られている<sup>8)</sup>。肝細胞の虚血性壊死を反映するALT/ASTの上昇は類洞の線維化によるため、SOSの診断から遅延して起こる<sup>9)</sup>。SOSの診断は臨床的な徴候である①有痛性肝腫大、②総ビリルビンの増加、③腹水貯留を伴う体重増加によりなされる。SeattleグループのMcDonaldらの診断基準(修正Seattle基準)とBaltimoreグループのJonesらの診断基準(Baltimore基準)が知られているが、いずれも特異度は高いが感度が低いとされる(表1)<sup>6,10)</sup>。Baltimore基準は高ビリルビン血症を必須としている点が修正Seattle基準とは異なる。小児では黄疸を伴うことは必発ではないために、修正Seattle基準が使用されることが多い<sup>11)</sup>。単施設からの報告によると、同種造血幹細胞移植でのSOS発症頻度は修正Seattle基準では14%、Baltimore基準では8%との報告がある<sup>12)</sup>。またBaltimore基準を用いた方が重症度も死亡率も高いと報告されている<sup>12)</sup>。

表1. SOSの診断基準

McDonald らの診断基準 (Seattle) <sup>6)</sup>
移植後20日以内に3項目のうち少なくとも2項目を満たす
(1) 黄疸(総ビリルビン > 2 mg/dL)
(2) 右上腹部痛を伴う肝腫大
(3) 腹水または原因不明の体重増加 (> 2%)
Jones らの診断基準 (Baltimore) <sup>10)</sup>
移植後21日以内に総ビリルビン $\geq$ 2 mg/dL を認め、3項目のうち少なくとも2項目を満たす
(1) 肝腫大(有痛性の有無は問わない)
(2) 腹水
(3) 体重増加 ( $\geq$ 5%)

SOSの診断感度を高め早期治療介入を可能にすることを目的に、2016年に欧州造血細胞移植学会(EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation)が成人移植患者を対象に新SOS診断基準を発表した。それによると、成人の典型的なSOSでは高ビリルビン血症がほぼ必発であることからBaltimore基準が継承された<sup>13)</sup>。また、移植後21日より後に発症する遅発性SOS(late-onset SOS)の診断基準が新たに設けられた。遅発性SOSの診断には高ビリルビン血症は必ずしも必要とされないが、その代わりにカテーテル検査での肝静脈圧勾配や腹部エコー検査での門脈血の逆流所見などが要求される(表2)<sup>13)</sup>。

表2. EBMTによる成人SOS診断基準<sup>13)</sup>

Classical SOS (21日以内の発症)	Late-onset SOS (21日を超えて発症)
2mg/dL以上の高ビリルビン血症を認め、以下の3項目のうち少なくとも2項目を満たす	以下の3つの何れかに該当
(1) 有痛性肝腫大	① > 21日にclassical SOSの診断基準を満たす
(2) 体重増加 (> 5%)	② 組織学的にSOSの診断が確定
(3) 腹水	③ 以下の4項目の少なくとも2項目を満たし、頸静脈カテーテル検査や腹部エコーの所見がSOSに合致する
	(1) ビリルビン $\geq$ 2mg/dL
	(2) 有痛性肝腫大
	(3) 体重増加 (> 5%)
	(4) 腹水

日本人のSOS患者を対象に行った後方視的研究によると、SOS診断時の所見として体重増加(91%)、黄疸(69%)、肝腫大(61%)、右季肋部痛(58%)、腹水(48%)、呼吸不全(25%)、腎不全(23%)、脳症(12%)を認めた<sup>29)</sup>。SOSの診断基準を満たさなくとも、原因が判然としない上記所見を認める場合はSOSを疑い検査を続けるべきと考える。

また、EBMTは治療介入が必要である重症患者を明確にするためにSOS重症度分類も発表した(表3)<sup>13)</sup>。ビリルビンや肝酵素の値だけでなく、症状発現から診断に至るまでの時間や、ビリルビン値の増加速度も重症度判定に取り入れられている<sup>13)</sup>。SOS発症リスク因子を2つ以上有する患者は1つ上の重症度に分類するなどの工夫がなされている(表3)。

表3. SOSの重症度分類<sup>13)</sup>

6項目中2項目を満たせばその重症度に該当する。2つ以上の重症度に当てはまる場合は最も高い重症度を採用する。a. SOSのリスク因子が2つ以上ある場合は重症度を1つあげる。b. MOD/MOFがあればvery severeとする。MOD/MOF, multi-organ dysfunction/multi-organ failure.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Mild <sup>a</sup>	Moderate <sup>a</sup>	Severe	Very severe – MOD/MOF <sup>b</sup>	Death
症状出現から診断までの時間	> 7日	5~7日	$\leq$ 4日	問わない	
ビリルビン値 (mg/dL)	$\geq$ 2 and < 3	$\geq$ 3 and < 5	$\geq$ 5 and < 8	$\geq$ 8	
ビリルビン値の変動			48時間以内に倍増		
トランスアミナーゼ	$\leq$ 2x 正常	> 2 and $\leq$ 5x 正常値	> 5 and $\leq$ 8x 正常値	> 8x 正常	
体重増加	< 5%	$\geq$ 5% and < 10%	$\geq$ 5% and < 10%	$\geq$ 10%	
腎機能 (クレアチニン)	< 1.2 x 移植前の値	$\geq$ 1.2 and < 1.5 x 移植前の値	$\geq$ 1.5 and < 2 x 移植前の値	$\geq$ 2x 移植前の値もしくはMOD/MOF	

EBMTは2018年に小児SOS診断基準を公表した(表4-1)<sup>14)</sup>。小児では遅発性SOSの発症頻度が約20%と成人よりも高いことから発症時期に縛りを設けていない。輸血不応性の血小板減少を評価項目に取り入れている点が成人の診断基準と大きく異なる。早期診断と早期治療介入を目的としているが、海外単一施設でのコホート研究では、従来のSeattle基準を満たす症例が10.3%であったのに対し、EBMTの新基準を満たす症例は44.8%に達したと報告され、over diagnosisの危険性についても示唆されており、我が国も含めて多数施設での検証を要す<sup>15)</sup>。同時に小児SOSの重症度分類も発表された(表4-2)<sup>14)</sup>。体重増加が評価項目に取り入れられていない一方で、肝障害の指標として血清ビリルビン値とトランスアミナーゼ値と共に血液凝固異常が採用されている<sup>14)</sup>。

表4-1. 小児SOS診断基準<sup>14)</sup>

SOS発症時期についての規定はない

以下の2項目以上を満たす

- 原因不明の消費性で輸血不応性の血小板減少
- 体重増加：利尿薬を使用しても体重増加が3日間以上続く、またはベースライン時の5%を超える体重増加
- 肝腫大：ベースラインを超える肝腫大(画像で確定することが望ましい)
- 腹水：ベースラインを超える腹水(画像で確定することが望ましい)
- ビリルビン上昇：ベースラインより上昇した値が3日間続く、または72時間以内にビリルビンが2mg/dL以上に上昇

表4-2. 小児SOS重症度分類<sup>14)</sup>

臨床徴候	Mild	Moderate	Severe	Very severe (MOD/MOF)
CTCAE grade	1	2	3	4
肝酵素 AST, ALT, GLDH	≤ 2 x 正常上限	> 2x 正常上限, ≤ 5x 正常上限		> 5x 正常上限
輸血不応性血小板減少症 持続期間	3日未満	3日以上7日以下		8日以上
血清ビリルビン値		< 2 mg/dL < 34 μmol/L		≥ 2 mg/dL ≥ 34 μmol/L
腹水	少量	中等量	腹腔穿刺・腹水ドレナージを要す	
ビリルビン増加速度	—	—	—	48時間以内に2倍以上
凝固能	正常	正常	凝固異常	凝固因子補充を要す 凝固異常
腎機能 GFR (mL/min)	89-60	59-30	29-15	< 15
呼吸機能 (酸素需要)	< 2L/min	> 2L/min	CPAPを含む侵襲的呼吸管理	
中枢神経症状	正常	正常	正常	新規発症の認知機能障害

AST, Aspartate transaminase; ALT, Alanine transaminase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLDH, Glutamate dehydrogenase; MOD/MOF, multi-organ dysfunction/multi-organ failure.

画像検査として低侵襲である腹部エコーが頻用される。SOSでは胆嚢壁の肥厚、腹水、肝腫大、門脈血流停滞や逆流などを認めるが、これらはSOSに特異的な所見でないことに留意する必要がある<sup>16, 17)</sup>。上記エコー所見に加え、傍臍静脈径、肝動脈抵抗指数などを含む10項目を評価、点数化してSOSを診断する方法(HokUS-10)が、わが国の単施設で行われた前向き試験結果に基づき考案された<sup>※18)</sup>。今後多施設共同試験でのHokUS-10の有用性の評価結果が待たれる。

漢方薬で誘発されたSOS患者16例にCTあるいはMRIによる画像検査を行ったところ、全例で腹水、斑状の肝臓造影効果と右肝静脈の狭小化もしくは閉塞所見を認めた<sup>19)</sup>。

診断に迷う場合は肝生検が勧められるが、手技に伴う危険を軽減するために経皮ではなく経頸静脈アプローチを選択すべきである。この時に測定する肝静脈圧力勾配はSOSの診断に有用で、>10 mmHgは病理学的なSOSの診断と相関を示した<sup>20, 21)</sup>。

※2022年1月27日以前のガイドラインでは、「わが国の単施設の後方視的解析結果に基づき考案された」と記載されていましたが、「わが国の単施設で行われた前向き試験結果に基づき考案された」へ訂正いたしました。

表5. 北海道大学の超音波検査によるSOS診断(HokUS-10)<sup>18)</sup>

計測項目	加点基準	点数	計測項目	加点基準	点数
肝左葉前後径	≥ 70mm	1	腹水量	少量	1
肝右葉前後径	≥ 110mm	1		中等量以上	2
胆嚢壁厚	≥ 6mm	1	PV平均血流速度	<10cm/s	1
門脈本幹(PV)径	≥ 12mm	1	PV血流方向	遠肝性またはうっ滞	1
傍臍静脈(PUV)径	≥ 2mm	2	PUV血流信号	あり	2
			(固有)肝動脈抵抗指数	≥ 0.75	1

上記計測項目による点数を加算し、5点以上を陽性とした場合、  
感度：100%、特異度：95.8%、陽性的中度：71.4%、陰性的中度：100%であった。

#### 4. SOSの病理像

その病理像は臨床経過中の生検を行った時期によって異なる。SOS発症早期の組織学的変化は類洞の拡張、赤血球のディッセ腔への漏出、中心静脈周辺の肝細胞壊死や中心静脈内皮細胞の腫大などである<sup>4, 22)</sup>。SOSが進行すると類洞内皮の整列破綻に伴い肝臓のゾーン2と3の領域に出血所見を認める。さらに病態が進行すると星細胞が活性化、増殖し類洞に線維化が生じて類洞内の血流は途絶える。移植後50日以降まで生存した重症SOS患者の肝組織では線維化により閉塞した中心静脈を認める。SOSで死亡した約75%の患者で、病理解剖の結果、中心静脈の閉塞を認めた<sup>4)</sup>。

#### 5. SOSの血液検査値

SOSに特異的なバイオマーカーは見出されておらず、SOSを早期に診断することは難しい。SOS患者では類洞内皮細胞や肝中心静脈内皮細胞が傷害を受ける結果、フォン・ヴィルブランド因子(von Willebrand factor: vWF)、トロンボモジュリン(thrombomodulin: TM)、P-セレクチン、E-セレクチン、血管内皮細胞接着分子-1(vascular cell adhesion molecule-1: VCAM-1)、プラスミノゲン活性化抑制因子1(plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1)などの血管内皮細胞障害マーカーの上昇を認める<sup>23, 24)</sup>。また、内皮細胞障害に起因して血液凝固系が活性化し、プロトロンビンフラグメント1+

2 (prothrombin fragment1+2: F1+2) やトロンビン・アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT) などの凝固活性化マーカーの上昇を認める一方で、プロテインCやアンチトロンビンなどの生理的抗凝固因子は低下することが報告されている<sup>25-28)</sup>。なかでも、PAI-1に関しては、診断マーカーとしての有用性のみならず、PAI-1値とSOSの重症度との相関や、治療開始後のPAI-1の低下と臨床効果との相関など複数の報告がある<sup>29,30)</sup>。

## 6. SOSの発症頻度と予後

SOSの発症頻度や重症度は、患者背景、前処置、幹細胞ソースなどの移植方法や診断基準の違いによって大きく影響を受ける。多施設前向き研究結果によると、同種造血幹細胞移植での発症率は8%、自家造血幹細胞移植では3%と報告されている<sup>31)</sup>。また、骨髄破壊の前処置による同種造血幹細胞移植での発症率は約10%であるが、骨髄非破壊の前処置による同種造血幹細胞移植では2%未満と低値である<sup>12)</sup>。1979年から2007年までに報告された135の論文を解析したところSOSの発症率の中央値は13.7%で1994年以降増加傾向にあるとされている<sup>7)</sup>。また、重症SOSの死亡率は84.3%と報告された<sup>7)</sup>。

日本で1999年から2010年までの間に同種造血幹細胞移植を受けた4290例の解析結果によると、462例(10.8%)がSeattle基準でSOSと診断され、その発症中央値は移植後12日目であった<sup>32)</sup>。SOS発症患者の移植後100日目の生存率は32%で、重症患者の死亡率は85%であった<sup>32)</sup>。

## 7. SOSの発症リスク

発症リスク因子のなかで、肝障害の併存は重要なリスク因子となりうる<sup>7)</sup>。原疾患に対する前治療やウイルス性肝炎、輸血に伴う鉄過剰症などが肝障害の原因となる。

移植関連因子としては2度目の移植、使用する幹細胞ソースや前処置レジメンもSOSの発症に影響する<sup>6)</sup>。SOSの発症率は自家造血幹細胞移植よりも同種造血幹細胞移植で高い<sup>6)</sup>。前処置治療強度を減弱するとSOS発症率は低下する<sup>33)</sup>。ブスルファン(busulfan: BU)はそれ自体に肝毒性はないとされるが<sup>34)</sup>、肝細胞や類洞内皮細胞に酸化ストレスを誘導し、また薬剤代謝に関与するグルタチオンの量を低下させてCYの代謝を阻害する結果、SOSの発症リスクを高めることが知られている<sup>34,35)</sup>。CYとBUの投与の順も重要で、CY/BUはBU/CYよりも肝障害の発症頻度が低い<sup>36,37)</sup>。SOSの発症リスクとなりうる薬剤としてはゲムツズマブ オゾガマイシンが従来から知られているが、近年、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの第3相試験において、SOSの発症が増加することが報告された<sup>38)</sup>。特にイノツズマブ オゾガマイシン投与後に同種移植を行った場合にSOSの発症リスクが高いことが示されており、同種移植施行予定例については、イノツズマブ オゾガマイシンの投与回数、投与タイミングなど慎重に判断する必要がある。また、イノツズマブ オゾガマイシン使用後に移植を行う場合は、2剤以上のアルキル化剤を含む移植前処置は可能な限り避けるべきであるとEBMTエキスパートパネルレビューで推奨されている<sup>39)</sup>。

患者側の要因としては、薬剤代謝に関係しているグルタチオンの共役酵素であるグルタチオンSトランスフェラーゼの遺伝子多型が、患者血中のBUの血中濃度に影響を与えSOSの発症頻度と相関することが知られている<sup>40)</sup>。他に、グルタチオンの産生を規定するホモシステインの代謝を制御している酵素の遺伝子多型とSOSの発症率との相関も報告された<sup>41)</sup>。その他、生活習慣病、進行病期、高齢者、Karnofskyスコア(<90)などがリスク因子として報告されている<sup>13)</sup>。

小児に特有のリスク因子としては、家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群、大理石骨病、神経芽腫に対する自家造血幹細胞移植、低年齢(1~2歳未満)、低体重児、若年性骨髄単球性白血病などが報告されている<sup>13,42-45)</sup>。



わが国で行われた移植患者を対象とした研究結果によると、移植回数、年齢、全身状態、C型肝炎ウイルス感染既往、骨髄破壊的移植前処置の使用などがSOS発症リスク因子として抽出された<sup>32)</sup>。

移植関連血栓性微小血管症 (Transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA) の診断に用いられるLDH、creatinine、血小板数の移植日の値を用いて簡便な計算式 (LDH (U/L) X creatinine (mg/dL) /thrombocytes ( $10^9$  cells per L)) で得られる Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) がSOSの発症を予測可能との後方視的な解析結果が存在する<sup>46)</sup>。Web上で利用可能なEASIX calculatorに検査値を入力するとSOS発症リスクを算出してくれる (<http://biostatistics.dkfz.de/EASIX/>)。

## 8. SOSの予防

SOSには確立された治療法がないため、その予防を行うことが大切である<sup>47)</sup>。移植前に患者のSOS発症リスク因子を評価し、ハイリスク症例についてはできるだけリスク因子を回避することを検討する。例えば、化学療法に用いられる薬剤の肝障害が最低限になるような投与方法の検討(肝毒性のあるCYを使用しない、あるいはフルダラビン (fludarabine: Flu) に変更する、BU至適投与量を血中濃度モニタリングによって決定するなど)、あるいは骨髄破壊的前処置を回避する等の移植方法の工夫を考慮すべきである<sup>48,49)</sup>。

これまでに水溶性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸、抗凝固薬であるヘパリン類やアンチトロンピンおよび海外におけるデフィブロチド (defibrotide: DF) のSOS予防効果が臨床試験で試されてきたので紹介する。現在のところ、日本で使用が可能な薬剤の中でSOS予防効果が臨床試験で証明されているのはウルソデオキシコール酸のみである。

### (a) ヘパリン類 (適応外)

低用量の未分画ヘパリン (100U/kg/day, day-8 ~ day+30)<sup>50,51)</sup> や enoxaparin (40mg/kg, once daily, 前処置開始時から day+40)<sup>52)</sup>、dalteparin (2500 IU once daily, 前処置開始時から day+30)<sup>53)</sup>、danaparoid (35 IU twice daily, 前処置開始時から day+50)<sup>54)</sup> などの低分子ヘパリンのSOS予防効果を示す臨床試験報告もあるが、これらは全ての臨床試験で再現できたわけではない。12の臨床試験 (患者数合計2782名) を対象に行ったメタ解析ではヘパリン類のSOS予防効果は否定された<sup>55)</sup>。

### (b) ウルソデオキシコール酸 (適応外)

ウルソデオキシコール酸 (600mg daily, 前処置開始前から day+80) は2つのランダム化比較試験でSOSの予防効果が示された<sup>56,57)</sup>。その後、242例の患者を対象に行われた前向き無作為化オープンラベル多施設共同試験ではウルソデオキシコール酸 (12mg/kg daily, day-1 ~ day+90) のSOS予防効果は示されなかったが、grade III/IVの急性移植片対宿主病 (acute graft-versus host disease: aGVHD) の発症は有意に抑制され、移植1年後の全生存率もウルソデオキシコール酸投与群が統計学的に有意にまさっていた<sup>58)</sup>。これら3つの臨床試験のメタ解析の結果、ウルソデオキシコール酸のSOS予防効果が示された<sup>59)</sup>。

### (c) アンチトロンピン (AT) (適応外)

SOS患者ではATが低値を示すことが多いことに加え<sup>60)</sup>、ATのSOSに対する有効性を示唆する少数例の報告がなされている<sup>61)</sup>。これらの知見に基づき、BUを含む前処置を用いた小児移植患者91例を対象に、AT活性が70%以下になれば先制的にATを補充することでSOSの発症を予防可能か検討された。それによるとAT投与を受けた91例中14名 (15%) がSOSを発症し、ヒストリカルコントロール群の発症率と比較して有意差を認めなかった<sup>62)</sup>。

#### (d) デフィブロチド (DF) (適応外)

DFはブタの小腸粘膜DNAから作られたオリゴヌクレオチドの混合物で、血管新生作用、血管内皮保護作用や局所において抗凝固作用を発揮することが試験管内の培養実験で示されている<sup>63,64</sup>。健康人にグラム陰性細菌の細胞壁成分を投与すると血液凝固の亢進に引き続き線溶系が活性化するが、DFを投与するとさらに線溶系が活性化することも示された<sup>65</sup>。欧米に続き日本でも2019年秋にSOSの治療薬として承認された。

SOS発症リスクを持つ小児移植患者356例を対象にその予防効果が多施設共同第Ⅲ相試験で検証された<sup>11</sup>。それによると、主要評価項目である移植30日目までのSOS発症率は、DF群で12%であったのに対してコントロール群では20%と、DFのSOS発症予防効果が示された<sup>11</sup>。これにより英国のガイドラインではリスク因子を有する小児への予防投与が推奨<sup>47</sup>されているが、成人における予防投与の有効性に関しては確定しているとは言えず、さらなる検証が必要である。

#### (e) 新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) (適応外)

英国のガイドラインには記載がないが、SOS発症時に低下するADAMTS 13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)を補充する目的で、予防的FFP投与群と非投与群を比較した本邦からの前向き試験がある<sup>66</sup>。SOS発症高リスク群に対して移植前治療開始時から移植後28日まで週に2回FFPを患者体重により1~5単位投与するという試験であったが、SOS発症はFFP投与群では23例中0例、非投与群では20例中3例、過去の報告と合わせるとFFP投与群では59例中0例、非投与群では193例中14例であった<sup>66</sup>。

## 9. SOSの治療

わが国でも2019年9月からSOSの治療薬としてDFが使用可能となった。SOS患者の約7割は水分バランスの管理や血行動態の維持などの支持療法のみで軽快するとされるが、SOS発症後、急峻にビリルビンや体重の増加を認める症例や多臓器不全を伴う症例の予後は不良であり<sup>6,7,9,13,67</sup>、DFによる治療介入を考慮すべきと考える。また、DFが承認される以前は抗凝固作用を有する幾つかの薬剤が試験的に使用されてきた。ヘパリンや組織型プラスミノゲン・アクティベータ (tissue plasminogen activator: t-PA) が使用される場合もあるが、これらの薬剤は血小板が減少している移植患者では致命的な出血のリスクが高く薦められない<sup>68</sup>。

#### (a) デフィブロチド (DF)

DFの臨床第Ⅱ相用量設定試験では、低用量(25mg/kg/day)と高容量(40mg/kg/day)のDFで治療効果、毒性発現頻度ともに2群間で有意差を認めず、低用量のDFがその後の臨床試験で使用されることになった<sup>69</sup>。臨床第Ⅲ相試験で、多臓器不全を伴う重症SOS患者102例にDF 6.25mg/kgを1日4回投与したところ、主要評価項目である移植100日目の生存率が38.2%であったのに対し、ヒストリカルコントロール群では25%とDF群で有意に治療効果が優れていた<sup>70</sup>。また、DF群の25.5%の患者に移植100日目にSOSの寛解が得られたが、ヒストリカルコントロール群のSOS寛解率は12.5%であった<sup>70</sup>。17の臨床試験においてSOS患者2598例がDFの投与を受けた。これらを対象としたsystematic reviewによると多臓器不全を伴う重症SOS患者の移植100日目の生存率は44%で、臓器不全を伴わない患者のそれは71%であった<sup>71</sup>。DFの投与開始後、SOSの寛解が得られるまでの期間の中央値は22日であった<sup>72</sup>。欧米での使用要件は腎不全や呼吸不全を伴う重症SOSだが、それに対して現在の国内での効能又は効果に関連する注意は「重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること」となっている。1回6.25mg/kgを1日4回、2時間かけて静脈内投与し、投与継続期間の目安は21日間以上とされている。

DFは、無作為割付比較試験は行われていないものの、多臓器不全を伴う重症SOSの治療に有効で

あることが証明されている現時点で唯一の薬剤であり、多臓器不全を伴う重症SOSでは速やかにDFを投与開始することが推奨される<sup>73, 74)</sup>。中等症ではDFを検討しながら注意深く経過観察するとされているが、診断後2日以内の早期に治療介入することで100日全生存率が改善したとの報告もある<sup>75)</sup>。中等症の場合に重症の基準に達するまで治療介入を遅らせることなく、すぐにDFを開始すべきかについては今後の検討が必要である。DFの治療期間は少なくとも21日間、すべてのSOSによる症状が完全に消失するまでが推奨される<sup>73, 74)</sup>。ただし、21日以内に症状が消失した場合は早期にDFを中止することも可能である。その際は再発を見逃さないため綿密なモニタリングが必要である。DF中止後のSOS/VODの再燃はまれであるとされるが、そのことを示す具体的なデータは不足している。もし再燃が認められた場合にはDFは同用量で再開し、臨床的に必要とされれば肝生検を実施して鑑別診断を除外することが推奨されている<sup>73)</sup>。DFの注意すべき合併症としては出血があり、出血リスクを増加させる可能性のある抗凝固薬などの薬剤は併用してはならない<sup>73, 74)</sup>。DF投与中に侵襲的手技を行う場合は、半減期が2時間未満と比較的短いことを考慮して、少なくとも手技の前後2時間は中止すべきである。生命を脅かすような出血を認めた場合には、DFは直ちに中止しなければならず、再開は症例ごとにリスクとベネフィットを十分に考慮した上で判断すべきである。

#### (b) 遺伝子組換えトロンボモジュリン (適応外)

近年、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の治療薬である遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (recombinant human soluble thrombomodulin; rTM) のSOSに対する有効性を示唆する症例報告が相次いでなされている<sup>76-79)</sup>。また、単施設から9例のSOSをrTMで治療した後方視的解析結果が報告された。それによると軽症あるいは中等症の6例のSOS患者でrTMの治療効果を認めたが、重症例3例では効果を認めず全例SOSで死亡した<sup>80)</sup>。rTMとDFのSOSに対する治療効果を比較する目的で日本国内の移植施設を対象にアンケート調査が行われた。それによるとSOS患者41例がrTMで、24例が個人輸入などで入手されたDFで治療を受けていた。移植100日目の生存率はそれぞれ48%と50%で両薬剤の同等性が確認された<sup>81)</sup>。rTMはトロンビンと結合後、プロテインCを活性化プロテインC (APC) に変換し、これが第V及び第VIII因子を不活化することで生体内の凝固を負に制御している。APCは抗炎症作用や細胞保護作用を発揮することが知られている<sup>82)</sup>。興味深いことに、rTMは抗凝固作用のみならず、そのレクチン様領域は抗炎症作用を、そして上皮細胞増殖因子様領域はAPC非依存的な機序で血管内皮細胞保護作用を発揮することが示された<sup>83, 84)</sup>。rTMのSOS予防効果も期待されるが、現在のところDICを合併した患者にしか使用できない。また、重篤な出血の副作用も報告されており<sup>85)</sup>、血小板生着前の患者に使用する際は慎重に投与すべきである。

#### (c) メチルプレドニゾロン (適応外)

SOSの病態形成にどの程度炎症が関わっているか定かではないが、SOS患者ではIL-6、IL-8やTNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインの濃度が上昇していることが報告されている<sup>86)</sup>。SOSに対するメチルプレドニゾロンの効果を検証した前方視的研究が1つ存在する。それによると、48例のSOS患者にメチルプレドニゾロン (0.5mg/kg、12時間毎に14回経静脈投与) が投与され、30例 (63%) で治療開始10日以内にビリルビンが治療開始前の半分以下に低下し、100日目の生存率は58%であった<sup>87)</sup>。9例の小児SOS患者 (8例が多臓器不全を合併) にメチルプレドニゾロン (500 mg/m<sup>2</sup>を12時間毎に6回経静脈投与) を投与した後方視的解析では、治療開始10日以内に6名でビリルビンが半減し全生存率は78%であった<sup>88)</sup>。SOSに対してメチルプレドニゾロン投与は考慮してもいいかもしれないが、その後の感染症には十分留意する必要がある。

## 文 献

1. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 51:1450–1460, 2010.
2. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.* 1:1, 2002.
3. DeLeve LD Ito Y, Bethea NW, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G1045–G1052, 2003.
4. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology.* 19:1171–81, 1994.
5. Vreuls CP, Driessen A, Olde Damink SW, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS): A light and electron microscopy study in human liver. *Micron.* 84:17–22, 2016.
6. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 118:255–67, 1993.
7. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic venocclusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 157–168, 2010.
8. Rio B, Andreu G, Nicod A, et al. Thrombocytopenia in venocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood.* 67:1773–6, 1986.
9. Sakai M, Strasser SI, Shulman HM, et al. Severe hepatocellular necrosis after hematopoietic cell transplant: Incidence, etiology, and outcome. *Bone Marrow Transplantation.* 44:441–447, 2009.
10. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44:778–783, 1987.
11. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic venocclusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 379:1301–9, 2012.
12. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. The incidence of venocclusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1713–1720, 2011.
13. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venocclusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 51:906–12, 2016.
14. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venocclusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 53 (2) :138–145, 2018.
15. Kammersgaard MB, Kielsen K, Heilmann C, et al. Assessment of the proposed EBMT pediatric criteria for diagnosis and severity grading of sinusoidal obstruction syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54 (9) :1406–1418.
16. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI: Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology* 258:660–71, 2011.
17. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics.* 2005;25:305–317.
18. Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow*

- Transplant. 2018 Sep;24 (9) :1896–1900.
19. Zhou H, Wang YX, Lou HY, Xu XJ, Zhang MM: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features. *Korean J Radiol* 15:218–25, 2014.
  20. Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, Tassies MD, et al. Transjugular liver biopsy in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 11:21–26, 1993.
  21. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, McDonald GB. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation*. 59:1015–1022, 1995.
  22. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) . *Semin Liver Dis*. 22:27–42, 2002.
  23. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, et al. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21:1739–45, 2015.
  24. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant*. 16:1180–5, 2010.
  25. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 64:281–91, 2000.
  26. Harper PL, Jarvis J, Jennings I, et al. Changes in the natural anticoagulants following bonemarrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 5:39–42, 1990.
  27. Gordon B, Haire W, Kessinger A, et al. High frequency of antithrombin 3 and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 8:49–502, 1991.
  28. Villarlón L, Avello AG, César J, et al. Is veno-occlusive disease a specific syndrome or the exacerbation of physiopathologic hemostatic changes in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)? *Thromb Res*. 99:439–46, 2000.
  29. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood* 89:2184–8, 1997.
  30. Lee JH, Lee KH, Lee JH, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulphan and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 118:1087–94, 2002.
  31. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party*. *Blood* 92:3599–3604, 1998.
  32. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 51:403–9, 2016.
  33. Hogan WJ, Maris M, Storer B, et al. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*. 103:78–84, 2004.
  34. DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology*. 60:143–154, 2000.
  35. McCune JS, Batchelder A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide following targeted oral busulfan as conditioning for hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics, liver toxicity, and mortality. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*. 13:853–862, 2007.

36. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:1589–1599, 2012.
37. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, et al. Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: Pharmacokinetics and clinical outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19:1033–1039, 2013.
38. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;375 (8) :740–753.
39. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplant.* 53:449–456, 2018.
40. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, et al: Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 104:1574–7, 2004.
41. Efrati E, Zuckerman T, Ben-Ami E, et al. MTHFR C677T/A1298C genotype: a possible risk factor for liver sinusoidal obstruction syndrome. *Bone Marrow Transplant* 49:726–7, 2014.
42. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 90:1396–404, 2005.
43. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38, 547–53.
44. Cheuk DK, Wang P, Lee TL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40, 935–44.
45. 菊田敦, 薬師神公和. 造血細胞移植後における肝中心静脈閉塞症 (SOS/VOD) の診断と治療. *日本造血細胞移植学会雑誌* 第5巻 第4号 124–137, 2016.
46. Jiang S, Penack O, Terzer T, et al. Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. *Haematologica.* 2020 Jan 23:haematol.2019.238790. doi: 10.3324/haematol.2019.238790. Epub ahead of print.
47. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 163:444–57, 2013.
48. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 104:857–864, 2004.
49. Geddes M, Kangarloo SB, Naveed F, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily IV busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:220–228, 2008.
50. Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood.* 79:2834–40, 1992.
51. Rosenthal J, Sender L, Secola R, et al. Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 18:185–91, 1996.
52. Or R, Nagler A, Shpilberg O, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation.* 61:1067–71, 1996.
53. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective

- phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 31:1143–9, 2003.
54. Sakaguchi H, Watanabe N, Muramatsu H, et al. Danaparoid as the prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood hematological malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55 (6) :1118–25.
  55. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP: Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 37:677–86, 2006.
  56. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 128:975–81, 1998.
  57. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 64:32–8, 2000.
  58. Ruutu E, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 100:1977– 1983, 2002.
  59. Tay J, Timmouth A, Fergusson D, et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13:206–17, 2007.
  60. Tabbara IA, Ghazal CD, Ghazal HH. Early drop in protein C and antithrombin III is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother*. 5:79–84, 1996.
  61. Mertens R, Brost H, Granzen B, et al. Antithrombin treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in children with cancer. *Eur J Pediatr*. 158 Suppl 3:S154–8, 1999.
  62. Haussmann U, Fischer J, Eber S, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. 91:795–800, 2006.
  63. Palomo M, Mir E, Rovira M, et al. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood*. 127:1719–27, 2016.
  64. Wang X, Pan B, Hashimoto Y, et al. Defibrotide Stimulates Angiogenesis and Protects Endothelial Cells from Calcineurin Inhibitor-Induced Apoptosis via Upregulation of AKT/Bcl-xL. *Thromb Haemost*. 118 (1) :161–173, 2018.
  65. Schoergenhofer C, Buchtele N, Gelbenegger G, Derhaschnig U, Firbas C, Kovacevic KD, Schwameis M, Wohlfarth P, Rabitsch W, Jilma B. Defibrotide enhances fibrinolysis in human endotoxemia – a randomized, double blind, crossover trial in healthy volunteers. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9 (1) :11136.
  66. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant*. 40:251–9, 2007.
  67. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 11:1729–1736, 1993.
  68. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB: Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 89:1501–1506, 1997.
  69. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose- finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 16:1005–17, 2010.

70. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 127:1656–65, 2016.
71. Richardson PG, Aggarwal S, Topaloglu O, et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant* 54, 1951–1962, 2019.
72. Richardson PG, Smith AR, Kernan NA, et al. Analysis of Time to Complete Response after Defibrotide Initiation in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Sep 17:S1083–8791 (20) 30596–6.
73. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55 (3) :485–495.
74. Bonifazi F, Sica S, Angeletti A, et al. Veno-occlusive Disease in HSCT Patients: Consensus-based Recommendations for Risk Assessment, Diagnosis, and Management by the GITMO Group. *Transplantation*. 2020.
75. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol*. 2017;178 (1) :112–118.
76. Ikezoe T, Togitani K, Komatsu N, Isaka M, Yokoyama A: Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* 45:783–5, 2010.
77. Nakamura D, Yoshimitsu M, Kawada H, Inoue H, Kuroki T, Kaieda T, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome post allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 47:463–4, 2012.
78. Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, et al: Successful treatment with recombinant soluble thrombomodulin of two cases of sinusoidal obstructive syndrome/hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 86:886–8, 2011.
79. Yamamoto S, Yagawa A, Toyama D, Akiyama K, Hayashi M, Mabuchi M, et al: Successful treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in a child using recombinant thrombomodulin. *Acta Haematol* 129:62–4, 2013.
80. Inagaki JI, Kurauchi K1, Fukano R, et al. Heterogeneous response to recombinant thrombomodulin by grade of sinusoidal obstructive syndrome after pediatric stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1543–1545.
81. Yakushijin, K., Ikezoe, T., Ohwada, C. et al. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 54, 674–680, 2019.
82. Ikezoe T. Thrombomodulin/Activated Protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 7;3:1, 2015.
83. Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 115:1267–74, 2005.
84. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2259–70, 2012.
85. Tsubokura M, Yamashita T, Inagaki L, et al. Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1030–1.



86. Schots R, Kaufman L, Van Riet I, et al. Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia*. 2003;17:1150–6.
87. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:287–91.
88. Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, et al. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:500–3.

## Ⅲ. 移植関連血栓性微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA)

### 1. TA-TMAの定義と疾患概念

TA-TMAは造血幹細胞移植後に発症する血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) で①微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia: MAHA)、②消費性血小板減少、③微小循環不全による臓器機能障害を主徴とする<sup>1,2)</sup>。TMAの代表疾患は血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) や溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) であるが、それらの病態の理解と病名の整理が進みTA-TMAは二次性TMAに分類されるようになった(表1)<sup>3)</sup>。TTPではADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 酵素活性が10%未満に著減する。非定型HUS (atypical HUS: aHUS) では補体制御因子の異常により補体経路が活性化する点でTA-TMAとは明確に分類される。

表1. Thrombotic microangiopathyの分類(文献3)

Thrombotic microangiopathy (TMA)			
STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA
		補体関連HUS	代謝関連、薬剤、感染、妊娠、自己免疫疾患、移植

STEC, Shiga toxin-producing Escherichia coli; HUS, hemolytic uremic syndrome; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome.

### 2. TA-TMAの原因と病態生理

造血幹細胞移植後は図1に示すように様々な要因で血管内皮細胞が障害を受け、血小板血栓の形成が促進され、結果的に生体は微小循環不全による臓器機能障害に陥る<sup>4)</sup>。

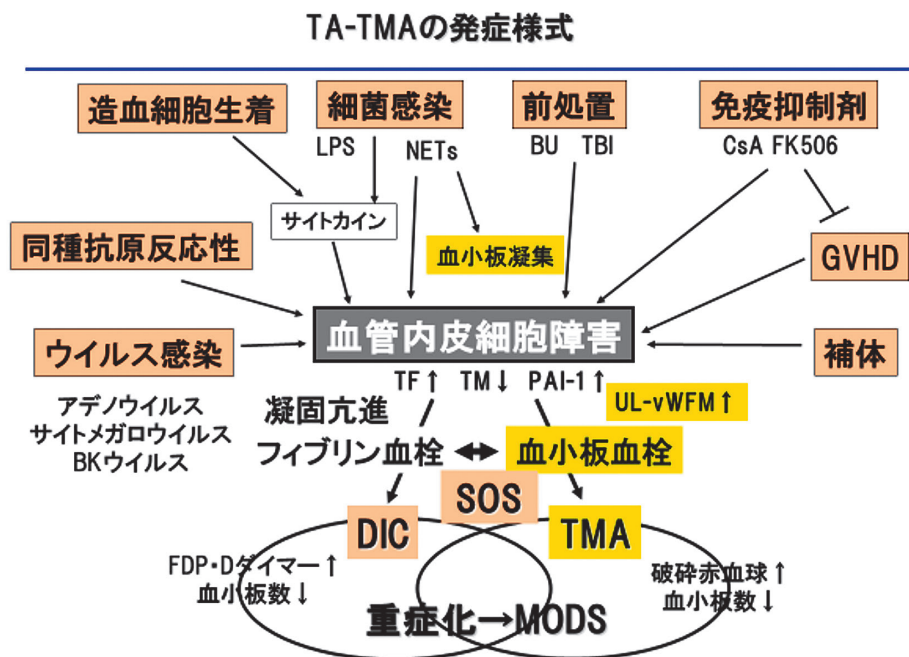


図1. TA-TMAの発症様式

造血幹細胞移植後に様々な原因で血管内皮細胞が障害を受ける結果、内皮細胞からUL-vWFMの分泌が亢進し血小板血栓形成が促進される。また、感染症に伴い好中球から放出されるNETsは血小板凝集を惹起しTA-TMAの病態形成に加担する。

### (a) 移植前処置

CYやBUを含む移植前処置後や全身放射線照射後に、血管内皮細胞障害が誘発され、末梢循環中に血管内皮細胞が検出されることが実際の移植患者や動物実験で示されている<sup>5,6)</sup>。TA-TMAの発症頻度は移植前処置強度に依存しないという報告と、強度減弱前処置でTA-TMAの発症が少ないという報告が混在する<sup>7,8)</sup>。TA-TMA発症危険因子としてブスルファンの使用が報告されているが、フルダラビンをはじめ、いかなる抗がん剤もTA-TMAの原因となりうることに留意すべきである<sup>7)</sup>。また、全身放射線照射を含む前処置レジメンを使用するとTA-TMA発症リスクが高くなることが知られている<sup>9)</sup>。

### (b) 炎症性サイトカイン

感染症合併時、造血幹細胞生着時や移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 合併時に血管内皮はサイトカインストームに暴露される。TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ をはじめとする炎症性サイトカインは血管内皮細胞にアポトーシスを誘導する<sup>9,10)</sup>。これら炎症性サイトカインは血管内皮細胞での超高分子量 von Willebrand 因子 (vWF) 重合体 (UL-vWFM) の分泌を刺激する<sup>11)</sup>。また、IL-6はADAMTS13によるUL-vWFMの切断を抑制することが知られている<sup>12)</sup>。このような機序による血小板血栓の形成促進に加え、炎症性サイトカインで障害を受けた血管内皮細胞では凝固を負に制御するトロンボモジュリン (thrombomodulin: TM) の発現が減弱し、一方で組織因子 (tissue factor: TF) やプラスミノゲン活性化抑制因子1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) の発現は増加するためにフィブリン血栓形成は促進する<sup>13)</sup>。

### (c) neutrophil extracellular traps (NETs)

感染症に伴い好中球からDNA、ヒストンをはじめとする核内蛋白や各種プロテアーゼなどから構成されるNETsが放出される。NETsは内皮細胞を障害し向血栓状態の形成に関与する。また、NETsは血小板凝集を惹起し血栓形成を促進することも示された<sup>14)</sup>。好中球生着時期に増加するIL-18が好中球にNETsの放出を促す。単施設での後方視的解析によると、TA-TMA患者血清中のNETsは、TA-TMAを発症しなかった移植患者のそれと比較して有意に増加していた<sup>15)</sup>。ただし、NETsはGVHDでも増加することに留意が必要である<sup>16)</sup>。NETsの代替バイオマーカーとしてシトルリン化ヒストンH3の測定が一般化されつつあるが未だ保険収載されていない。

### (d) カルシニューリン阻害薬

シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は血管内皮細胞に細胞障害をもたらす血栓形成を促進する<sup>13,17,18)</sup>。また、カルシニューリン阻害薬は培養血管内皮細胞においてチロシンプロテインキナーゼSrcや核内転写因子 nuclear factor- $\kappa$ Bの活性化を介して、IL-6をはじめ各種炎症性サイトカインの産生を刺激した<sup>19)</sup>。これらサイトカインがフィブリン血栓や血小板血栓の形成を促進すると考えられる。病理学的にTMAが証明された、タクロリムス誘発ラットTMAモデルが存在する<sup>20)</sup>。タクロリムスの使用はTA-TMA発症リスク因子としてあげられている<sup>7)</sup>。

### (e) GVHD

GVHDでは、ドナー由来のTリンパ球や炎症性サイトカインがホストの血管内皮細胞を障害する<sup>21,22)</sup>。病理解剖結果によると、GVHD発症例では非発症例と比較してTA-TMAの合併頻度が4倍高かった<sup>23)</sup>。また、Grade II-IVの急性GVHDはTA-TMAのリスク因子としてあげられている<sup>7,9)</sup>。

### (f) 感染症

アスペルギルスをはじめとする真菌、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、BKウイルスやHHV-6などの様々なウイルス感染症がTA-TMAの原因となりえる<sup>24-27)</sup>。サイトメガロウイルスは血管内皮細胞に感染してその機能を障害する<sup>28)</sup>。

## (g) 補体

aHUSでは補体制御因子の先天性遺伝子異常や、補体経路を抑制するH因子に対する自己抗体が認められる。その結果、補体第二経路が過剰に活性化して血管内皮細胞障害が惹起される<sup>3)</sup>。感染症などを契機にaHUSが発症することが知られているが、造血幹細胞移植がきっかけになりaHUSを発症することも報告されている<sup>8)</sup>。

小児TA-TMA患者の約70%の症例において、血漿中の補体複合体C5b-9が増加していることが報告された<sup>1)</sup>。また、TA-TMA患者の腎生検組織で古典的補体経路の活性化を示すC4dが陽性となることも報告されている<sup>29)</sup>。さらに、補体C5に対するヒトモノクローナル抗体エクリズマブが有効であるTA-TMA症例があることから、TA-TMAの病態形成における補体経路の関与が示唆される<sup>30)</sup>。

## 3. TA-TMAの診断

TA-TMAの診断基準は米国のBlood and Marrow Transplant Clinical Trial Network (BMT-CTN)<sup>31)</sup>とEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)<sup>32)</sup>から報告されているが診断感度は高いとは言えない。韓国のグループは診断感度を上げるために、必ずしも腎障害や神経学的障害を必要としない“probable TMA”という新たな概念を提唱した(表2)<sup>33)</sup>。単施設での100例の連続的な小児移植患者におけるTA-TMAの発症を、韓国グループの診断基準を用いて前方視的に評価した論文が存在する。それによると39例(39%)が発症中央値32日でTA-TMAを発症した。興味深いことに、TA-TMAを発症した患者ではその診断基準を満たす前からLDHの上昇、尿蛋白(>30mg/dL)の出現や高血圧を認め、これらの所見はTA-TMAの早期診断マーカーとして有用である可能性が示唆された<sup>1)</sup>。なお、この研究で、TA-TMA診断時の尿蛋白(>30mg/dL)と補体の活性化(血漿C5b-9の上昇)は予後不良因子として抽出された<sup>1)</sup>。これらの結果に基づきシンシナティ小児病院のJodeleらは表2に示す7項目中5項目以上を満たせばTA-TMAとする診断基準を提唱している<sup>30)</sup>。

表2. TA-TMAの診断基準

	BMT-CTN <sup>31)</sup>	IWG of the EBMT <sup>32)</sup>	TMA by Cho et al <sup>33)</sup>	TMA by Jodele et al <sup>30)</sup>
破碎赤血球	強拡大 $\geq 2$ /視野	>4%	強拡大 $\geq 2$ /視野	あり
LDH	上昇	急速に出現、遷延性の上昇	上昇	上昇
腎機能	血清Cre値の2倍上昇、またはCcrが移植前より50%低下	NA	NA	尿蛋白30mg/dL以上もしくは尿蛋白/クレアチニン $\geq 2$ mg/mg
高血圧	NA	NA	NA	>140/90
血小板低下	NA	<5万/ $\mu$ L、または50%以上の低下	<5万/ $\mu$ L、または50%以上の低下	新たな血小板減少、または血小板輸血の増加
貧血	NA	Hbの低下、または赤血球輸血の増加	Hbの低下	新たな貧血、または赤血球輸血の増加
中枢神経障害	あり	NA	NA	NA
Coombs試験	陰性	NA	陰性	NA
ハプトグロビン	NA	低下	低下	NA
DIC	NA	NA	なし	NA
補体活性化	NA	NA	NA	C5b-9上昇

また、単施設で行われた移植後死亡患者15例の剖検結果によると、病理学的に確認されたTA-TMAでは、末梢血中に赤芽球を認めていた<sup>34)</sup>。移植後造血器腫瘍が寛解状態にあるにもかかわらず赤芽球を末梢血に認める場合はTA-TMAの発症を疑うべきかもしれない。

TA-TMAでは血小板輸血を行っても血栓形成に消費されるため血小板数は増加しない。血小板輸血翌朝の補正血小板増加数 (corrected count increment: CCI) を評価し、血小板輸血抵抗性を認めればTA-TMAやSOSを疑う必要がある<sup>35,36)</sup>。

TA-TMAでは血管内皮細胞障害の結果、内皮細胞上に存在する凝固制御因子TMは剥がれ落ちて可溶性TMとして体内を循環する。よって血漿中のTMは細胞障害マーカーとして認識されている<sup>37)</sup>。血管内皮細胞上でのTMの発現が低下する一方で、組織因子 (tissue factor: TF) の発現は増加するため生体は過凝固に傾く。しかしながら、血管内皮細胞障害下ではPAI-1の増加により線溶系は抑制されているためフィブリン・フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation product: FDP) やDダイマー (D-dimer) の増加は顕著ではなく播種性血管内凝固の診断基準を満たすことは稀である<sup>38)</sup>。

血管内皮細胞障害の結果、壊死やアポトーシスに陥った内皮細胞を末梢循環中に検出可能である。内皮細胞マーカーであるCD146に対する抗体を使用して末梢血中を循環する内皮細胞を測定すると、TA-TMA患者では健常人と比較して有意にその数が多かった<sup>39)</sup>。

100例の連続的な移植症例を対象に心臓超音波検査をday 7に行った単施設での前向き試験によると、右室圧の上昇がその後のTA-TMAの発症と有意に相関していた<sup>40)</sup>。心臓超音波検査による右室圧の評価はTA-TMA発症の早期診断に有用かもしれない。

#### 4. 腸管型TA-TMA

腸管にTA-TMAを発症した場合はその臨床症状は腹痛、大量の下痢、血便となり腸管GVHDのそれと酷似するため両者の鑑別は困難を極める<sup>41,42)</sup>。腸管型TA-TMAでは破碎赤血球の出現やハプトグロビンの低下を認めるほどの溶血性貧血を合併する頻度は低く、前述のTA-TMA診断基準による診断は困難である<sup>43)</sup>。腸管型TA-TMAと腸管GVHDの鑑別には腸粘膜生検が必須で、前者では虚血性の陰窩消失を有する微小血管障害を、後者ではCD8陽性T細胞を認めることが診断根拠となる。造血幹細胞移植後に下痢を生じ大腸生検を行った87症例について、名古屋BMTグループが後方視的に病理組織像と臨床経過を詳細に解析して報告した<sup>43)</sup>。それによると92% (80/87) が腸管型TMAと病理学的に診断され、腸管GVHDと診断されたのは30% (26/87) にとどまった。また26例の腸管GVHDのうち23例は腸管型TMAを併発していた。これらの病理学的に腸管型TMAと診断された患者のうち、先に述べたTA-TMA診断基準でTMAと診断し得た症例は11～14%に留まった。

#### 5. TA-TMAの病理像

生前に臨床的にTA-TMAと診断されていた6例を含む20例の連続的な造血幹細胞移植後死亡患者の病理解剖結果によると、臨床的にTA-TMAと診断されていた6名全例とそうでなかった2例において組織学的にTMAの所見を認めた<sup>44)</sup>。何れも腎臓にTMA像を認め、それ以外の臓器にTMAの所見を認めたのは3例に過ぎなかった。腎臓に認めるTMA病理像として、糸球体内へのフィブリン沈着、糸球体壁の肥厚、毛細血管内腔の狭小化、破碎赤血球の存在、基底膜の二重輪郭、メザンギウム細胞融解や血管内膜の浮腫などが特徴的な所見として挙げられる<sup>44)</sup>。

TA-TMA6例とaHUS11例を含む計36例のTMA患者の腎臓内での補体の沈着状況を病理学的に検討した研究が存在する。それによるとTA-TMA6例全例でC4dの沈着を糸球体や細小動脈に、また、C5b-9の沈着を細小動脈に認め、その病理像はaHUSのそれと類似していた<sup>45)</sup>。

## 6. TA-TMAの治療

### (a) 血漿交換とカルシニューリン阻害薬の減量

TA-TMAに確立された治療法は存在しない。原因となりうる要素を取り除く、あるいは最小限にする対応が要求される。感染症が併存すればこれらはTA-TMAを悪化させる要因であるため治療を行う<sup>2)</sup>。カルシニューリン阻害薬の使用はTA-TMAのリスク因子であるが、これらを中止あるいは減量することを支持する確たるエビデンスは存在しない。大規模な後方視的研究によると単変量解析でシクロスポリンの中止はTA-TMAの転機を改善したが、多変量解析ではその効果は認められていない<sup>9)</sup>。多くのTA-TMAがGVHDを合併しているためカルシニューリン阻害薬の中止や減量には注意を要する。

MDアンダーソンがんセンターでタクロリムスによるGVHD予防により移植を受けた1200例を越える移植患者の解析によると、66例がTA-TMAを発症しその累積発症率は5.8%であった<sup>46)</sup>。82%の患者がTA-TMA診断時に感染症やGVHDを単独あるいは重複して合併していた。GVHDが併存する場合は、中枢神経障害や重度の腎不全の合併がない限りタクロリムスは中止するのではなく、減量して治療域より低いトラフ値(5-10 ng/mL)を保ち継続されていた<sup>46)</sup>。69回のTA-TMAエピソードのうち66エピソードで血漿交換が行われ、累積反応率は60%であった。血漿交換の回数の中央値は10回(2-33回)で血漿交換開始後反応が得られるまでの日数の中央値は29日であった<sup>46)</sup>。

ADAMTS13が10%未満のTTPに対する血漿交換の有効性は確立されているが、TA-TMAではADAMTS13は10%以上であり一般的に血漿交換への反応性は悪い。ADAMTS13が10%以上残存する二次性TMA患者で、血漿交換を受けた71例と受けなかった115例の治療成績を、プロペンシティブスコアを用いてマッチングを行った後に解析すると、血漿交換の有効性は否定された<sup>47)</sup>。近頃、京都造血幹細胞移植グループが121例のTA-TMA患者の治療成績を後方視的に解析して報告した。それによるとカルシニューリン阻害薬を中止してステロイドに変更した群より、カルシニューリン阻害薬を維持あるいは減量した患者群の方で予後が良かった<sup>48)</sup>。

### (b) デフィブロチド (defibrotide: DF) (適応外)

豚の小腸粘膜DNAから作られたオリゴヌクレオチドの混合物DFは試験管内の実験で、TNF- $\alpha$ による血管内皮細胞障害から臍帯静脈血管内皮細胞を保護することや、局所において抗凝固作用、線溶促進作用を発揮することが示されている<sup>49, 50)</sup>。DFは肝類洞内皮細胞障害に起因して発症するSOSに対する有用性が臨床試験で示され、SOSの治療薬として臨床使用されている<sup>51, 52)</sup>。DFの投与を受けた12例のTA-TMA患者の治療成績を後方視的に解析した臨床研究によると、5例(41%)で完全寛解が得られた<sup>53)</sup>。DFの投与法はSOSに対して使用される25 mg/kg 静脈注射ではなく、40 mg/kg 経口投与であった点に注意が必要である。

### (c) 遺伝子組換えトロンボモジュリン (recombinant thrombomodulin: rTM) (適応外)

DICに対する治療薬として2008年に日本で認可を受けたrTMは抗凝固作用以外に抗炎症作用と血管内皮細胞保護作用を併せ持つユニークな抗凝固薬である。肝類洞内皮細胞障害に起因して発症するSOSに対する有効性のみならず、TA-TMAに対する有効性を示唆する症例報告がなされた<sup>54-56)</sup>。2009年から2014年までの間、単施設で診断した連続的な16例のTA-TMAのうち9例がrTMの投与を受けた(治療期間中央値28日: 3-36日)。rTM投与群では非投与群と比較して有意に全生存期間が延長していた<sup>57)</sup>。

### (d) リツキシマブ (適応外)

CD20に対するモノクローナル抗体リツキシマブの有用性が小規模な後方視的臨床試験や症例報告で認められている。それによると、これまで15例のTA-TMAにリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>/weeklyを合計4回)が投与され12例(80%)で臨床効果が得られた<sup>27, 58-62)</sup>。リツキシマブはADAMTS13 < 10%

のTTPなどでは抗体を産生するB細胞をdepleteするため効果を発揮することは想像に難くないが、TA-TMAで効果を発揮する機序については不明である。

#### (e) エクリズマブ (適応外)

エクリズマブは補体C5に対するモノクローナル抗体であり、C5に特異的に結合することにより、炎症促進因子であるC5aおよび終末補体複合体C5b-9の産生を抑制する。2012年には米国および欧州にて、本邦では2013年9月にaHUSにおけるTMAの抑制という適応で承認が得られた。TA-TMA患者では血漿中の補体複合体C5b-9の上昇や腎糸球体及び腎細動脈へのC4dやC5b-9の沈着が報告され、病態への補体活性化の関与が示唆されている。TA-TMAに対するエクリズマブの有効性が複数報告されている<sup>63-65</sup>。

2010年から2013年の間にフランスの移植施設で12例のTA-TMA患者がエクリズマブの投与を受けた<sup>66</sup>。何れの症例も中枢神経や腎臓に障害を伴う重症例で、ADAMTS13の著減は認めていない。7例で補体H因子に対する抗体が調べられ、1例で陽性であったが抗体価は低く病態への関与はないと判断された。5例はfirst lineでエクリズマブが使用され、残り7例はリツキシマブや血漿交換に治療抵抗性が確認された後エクリズマブが投与された。血液学的な改善は50%の症例で認められ全生存率は33%であった。TA-TMA診断時に活動性のあるGVHDを併存していた症例では治療反応性が悪かったとされている<sup>66</sup>。

米国の単施設での解析によると、2012年から2014年の間に18例の重症TA-TMA患者がエクリズマブで治療された。治療開始時の投与量はaHUSの治療量に倣ったが、経時的にCH50の濃度を測定し、患者の補体活性が抑制されていなければ投与量を増量するという治療戦略がとられた。61%の患者でTA-TMAの寛解が得られエクリズマブ治療を終了しても再燃は認めなかった。全生存率は56%で、補体制御と生存率に相関を認めた<sup>67</sup>。さらに近頃、臓器不全やC5b-9高値を伴う64例の小児ハイリスクTA-TMAをエクリズマブで治療した成績が報告された。それによるとヒストリカルコントロール群の移植1年後の生存率が16.7%であったのに対してエクリズマブ治療群では66%と良好であった<sup>30</sup>。

エクリズマブに遺伝子改変を加えて作製した半減期延長型抗C5モノクローナル抗体ラブリズマブが2018年には発作性夜間ヘモグロビン尿症の、そして2020年にはaHUSの治療薬として承認された。TA-TMAに対するラブリズマブの効果と安全性を評価する国際多施設共同試験が2020年12月に開始されている(NCT04543591)。

なお、日本血液学会と日本造血細胞移植学会は2014年11月に合同で、「TA-TMAに対するエクリズマブの安易な投与は厳に慎むべき」との声明文を公表している。従って、現時点でエクリズマブやラブリズマブを臨床試験以外でTA-TMAに使用してはならない。

## 文 献

1. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 124:645-53, 2014.
2. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 29:191-204, 2015.
3. 非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイドライン2015.
4. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 46:1495-502, 2011.
5. Zeng L, Jia L, Xu S, et al. Vascular endothelium changes after conditioning in hematopoietic stem

- cell transplantation: role of cyclophosphamide and busulfan. *Transplant Proc.* 42:2720–4, 2010.
6. Zeng L, Ding S, Yan Z, et al. Irradiation induces homing of donor endothelial progenitor cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 95:189–97, 2012.
  7. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 81:525–531, 2006.
  8. Willems E, Baron F, Seidel L, et al. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 45:689–693, 2010.
  9. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 82:638–44, 2006.
  10. Xia Z, Liu M, Wu Y, et al. N-acetylcysteine attenuates TNF- $\alpha$ -induced human vascular endothelial cell apoptosis and restores eNOS expression. *Eur J Pharmacol.* 550:134–42, 2006.
  11. Wang D, Wang Q, Yan G, et al. High glucose and interleukin 1  $\beta$  -induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells involves in down-regulation of monocarboxylate transporter 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 466:607–14, 2015.
  12. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood.* 104:100–6, 2004.
  13. Seeber C, Hiller E, Holler E, Kolb HJ. Increased levels of tissue plasminogen activator (rt-PA) and tissue plasminogen activator inhibitor (r PAI) correlate with tumor necrosis factor alpha release in patients suffering from microangiopathy following bone marrow transplantation. *Thromb Res* 66: 373–383, 1992.
  14. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One.* 7:e32366, 2012.
  15. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, et al. Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1683–9, 2013.
  16. Gloude NJ, Khandelwal P, Luebbering N, et al. Circulating dsDNA, endothelial injury, and complement activation in thrombotic microangiopathy and GVHD. *Blood.* 130 (10) :1259–1266, 2017.
  17. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32:2259–70, 2012.
  18. Carmona A, Díaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1439–45, 2013.
  19. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin blocks calcineurin inhibitor-induced vascular permeability via inhibition of Src/VE-cadherin axis. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Sep 19 in press. doi: 10.1038/bmt.2016.241.
  20. Fujino M, Kim Y, Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant.* 39:367–72, 2007.
  21. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as ‘novel’ target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 21:139–148, 2008.
  22. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes



- and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 359: 2078–2083, 2002.
23. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, et al. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:345–353, 2009.
  24. Grigg A, Clouston D. Disseminated fungal infection and early onset microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 15:795–7, 1995.
  25. Fassas AB, Buddharaju LN, Rapoport A, et al. Fatal disseminated adenoviral infection associated with thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma.* 42:801–4, 2001.
  26. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am J Nephrol.* 32:491–6, 2010.
  27. Lopes da Silva R, Ferreira I, Teixeira G, et al. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 13:161–7, 2011.
  28. Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 24:350–5, 1997.
  29. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation.* 96:217–23, 2013.
  30. Jodele S, Dandoy CE, Lane A, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 135 (13) :1049–1057, 2020.
  31. Ho VT, Cutler C, Carter S et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11:571–5, 2005.
  32. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 92:95–100, 2007.
  33. Cho BS, Yahng SA, Lee SE et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 90:918–26, 2010.
  34. Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y et al. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplant* 47:1243–5, 2012.
  35. 松本雅則. 造血細胞移植後TMAの診断と治療. 日本造血細胞移植学会雑誌 第5巻:74–80, 2016.
  36. Rebullà P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica.* 90:247–53, 2005.
  37. Shimano H1, Takahashi K, Kawakami M, et al. Elevated serum and urinary thrombomodulin levels in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 225:89–96, 1994.
  38. Ikezoe T, Takeuchi A, Chi S, et al. Effect of recombinant human soluble thrombomodulin on clinical outcomes of patients with coagulopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 91:442–7, 2013.
  39. Erdbruegger U, Woywodt A, Kirsch T et al. Circulating endothelial cells as a prognostic marker in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis.* 48:564–70, 2006.
  40. Dandoy CE, Davies SM, Hirsch R, et al. Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21:113–8, 2015.
  41. Aljittawi OS, Rodriguez L, Madan R, et al. Late-onset intestinal perforation in the setting of posttransplantation microangiopathy: a case report. *Transplant Proc.* 42:3892–3, 2010.

42. Hewamana S1, Austen B, Murray J, et al. Intestinal perforation secondary to haematopoietic stem cell transplant associated thrombotic microangiopathy. *Eur J Haematol.* 2009 Sep;83 (3) :277.
43. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 44:43-9, 2009.
44. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation.* 2008;85:22-8.
45. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2239-47.
46. Oran B, Donato M, Aleman A, et al. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 13:469-77, 2007.
47. Li A, Makar RS, Hurwitz S, et al. Treatment with or without plasma exchange for patients with acquired thrombotic microangiopathy not associated with severe ADAMTS13 deficiency: a propensity score-matched study. *Transfusion.* 56:2069-77, 2016.
48. Matsui H, Arai Y, Imoto H, et al. Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG). Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT. *Blood Adv.* 4 (13) :3169-3179, 2020.
49. Schröder H. Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *J Pharm Pharmacol.* 47:250-2, 1995.
50. Palomo M, Mir E, Rovira M, et al. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood.* 127:1719-27, 2016.
51. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 127:1656-65, 2016.
52. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jul 7. pii: S1083-8791 (16) 30209-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.
53. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 29:542-3, 2002.
54. Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, et al. Successful treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant.* 45:803-5, 2010.
55. Inoue Y, Kosugi S, Miura I, et al. Successful treatment of refractory acute GVHD complicated by severe intestinal transplant-associated thrombotic microangiopathy using recombinant thrombomodulin. *Thromb Res.* 127:603-4, 2011.
56. Okada K, Horino A, Yamasaki K, et al. Successful treatment for thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin after umbilical cord blood transplantation. *Rinsho Ketsueki.* 53:235-9, 2012.
57. Fujiwara H, Maeda Y, Sando Y et al. Treatment of thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Transfusion.* 56:886-92, 2016.
58. Au WY, Ma ES, Choy C, et al. Therapy-related lymphomas in patients with autoimmune diseases after treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Haematol.* 137:475-8, 2007.
59. Vasko R, Groenewold F, Korsten P, et al. Plasmapheresis-refractory thrombotic microangiopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Ther Apher Dial.* 15:507-509, 2011.
60. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-

- associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 16:E39–42, 2012.
61. Ostronoff M, Ostronoff F, Calixto R, et al. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 39:649–651, 2007.
  62. Marr H, McDonald E, Merriman E, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. *N Z Med J.* 122:72–74, 2009.
  63. Peffault de Latour R1, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol.* 161:279–80, 2013.
  64. Okano M, Sakata N, Ueda S, et al. Recovery from life-threatening transplantation-associated thrombotic microangiopathy using eculizumab in a patient with very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation.* 49, 1116–1118, 2014.
  65. Sevindik ÖG, Alacacioğlu İ, Katgı A, et al. Renal and neurological response with eculizumab in a patient with transplant associated thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Case Rep Hematol.* 2015;2015:425410. *Case Rep Hematol.* 2015:425410, 2015.
  66. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation.* 99:1953–9, 2015.
  67. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 22:307–15, 2016.

## 利益相反の開示

### 「SOS/TA-TMA (第2版)」の利益相反の開示

〈日本造血細胞移植学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)については、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2018年1月1日～2020年12月31日

## SOS/TA-TMA (第2版) 部会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
池添 隆之					
		旭化成ファーマ 日本新薬			
坂口 大俊					
杉田 純一					
高木 伸介					ノバルティスファーマ ファイザー

## 令和2学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					武田薬品工業 大塚製薬 MSD セルジーン プリストル・マイヤーズ スクイブ アステラス製薬 アムジェン アッヴィ
長谷川 大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ 小野薬品工業 武田薬品工業
澤 正史					ノバルティスファーマ プリストル・マイヤーズ スクイブ セルジーン
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					大塚製薬 大日本住友製薬株 中外製薬 ノバルティスファーマ
杉田 純一					
賀古 真一					

錦織 桃子					
		大日本住友製薬	エーザイ (株) ポプリ* エーザイ* 協和キリン* 中外製薬* アステラス製薬* 金氏高麗人参(株)* 武田薬品工業*		
南谷 泰仁					大塚製薬
福原 規子					協和キリン 中外製薬 HUYA Bioscience
		アッヴィ Incyte corporation エーザイ 小野薬品工業 ギリアドサイエンシズ セルジーン ソレイジアファーマ 中外製薬 バイエル薬品	協和キリン アステラス製薬		

\*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

### 日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業				
中外製薬	協和キリン	アステラス製薬	ノバルティスファーマ	大日本住友製薬
富士製薬工業	日本新薬	セルジーン	グラクソ・スミスクライン	大原薬品工業
武田薬品工業	ブリistol・マイヤーズスクイブ	MSD	エーザイ	日本化薬
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名				
なし				

# 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 SOS/TA-TMA (第2版) 部会

- \* 池添 隆之 (福島県立医科大学血液内科学講座)  
坂口 大俊 (国立成育医療研究センター小児がんセンター移植・細胞治療科)  
杉田 純一 (北海道大学病院検査・輸血部)  
高木 伸介 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)

\* 部会長

## 編集

# 令和2学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和2年3月～)

- \* 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)  
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)  
上村 智彦 (原三信病院・血液内科)  
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)  
梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)  
村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)  
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)  
杉田 純一 (北海道大学病院・検査・輸血部)  
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)  
錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)  
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)  
福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

\* 委員長

# 日本造血・免疫細胞療法学会 SOS/TA-TMA (第2版)

発行日 令和4年1月18日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会