

hematopoietic
stem cell
transplantation

造血細胞移植学会 ガイドライン

第4巻

日本造血細胞移植学会
ガイドライン委員会
【編】

序

近年、ドナーソースや前処置が多様化し、造血幹細胞移植の施行件数が増えてきており、移植後の合併症管理法も進歩してきたため、長期生存者の数も増加している。しかし移植後長期が経過した患者においても、一般人口と比較して晩期死亡のリスクは高く、生活の質（QOL）低下の問題がある。

移植後長期フォローアップシステム（Long-Term Follow-Up: LTFU）は、移植後の節目となる時期に、通常の外来診療では行われない検査や診察を行うことにより、移植後晩期合併症の予防や早期発見・治療介入を行う役割を担う。2005年に「移植後長期フォロー患者におけるスクリーニング」についてのガイドラインが発表され、2013年には改訂版も公表された。海外では大規模な移植センターも多く、LTFU 外来のシステムが確立している施設もある。一方、日本では多数の施設が比較的少数の移植を行っているため、施設ごとの経験量は限られており、まだ十分な LTFU システムは確立していない。2012年に「造血幹細胞移植後患者指導管理料」が保険点数化され、日本造血細胞移植学会の看護部会の精力的な活動により、ようやく国内でも LTFU 外来を開設する施設が増えてきた。そこで、LTFU 外来に関わる医師だけでなく看護師やメディカルスタッフも含めた教育システムを確立するために、国内の移植医療の実情に基づいた LTFU ガイドラインを作成することとした。

対象は、主に同種造血幹細胞移植後 100 日以降の患者とし、数年以上経過した長期生存者も含む。内容は、海外のガイドラインに記載されているスクリーニング項目をベースに作成するが、日常の臨床現場での Clinical Question を考慮して、合併症に対する基本的な対処方針についても記載する。エビデンスの確立が難しい分野であり、必ずしもエビデンスレベルが高くなくても、日本の保険システム・臨床体制で実行可能な範囲で、選択肢として提示する。

1. ～6. は慢性 GVHD に関連した項目、7. は移植後後期に注意すべき感染症への対策、8. ～13. は各臓器の晩期障害、14. は二次がん、15. は看護師の立場からの記載で、日常の臨床現場で役に立つことを目指した。小児患者において成人と異なる内容があった場合は、「小児領域」についての記載を追加している（小児領域の記載がない場合には成人と同様に考える）。

今後も、LTFU 外来に関する知見の集積に応じて定期的に内容を吟味し、改訂する予定である。

2017 年 3 月

国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科
福田 隆浩

目次

序 (福田隆浩)

編者・執筆者一覧

- 1** 皮膚 ----- (稲本 賢弘, 森 文子, 前田 美穂) 15
 - I. 発症率とリスク因子 15
 - II. 予防とスクリーニング 16
 - III. 治療 17
 - IV. 推奨 19

- 2** 眼 ----- (稲本 賢弘, 井上 雅美) 21
 - I. 発症率とリスク因子 21
 - 1. 眼 GVHD (乾燥性角結膜炎) 21
 - 2. 白内障 21
 - II. 予防とスクリーニング 22
 - III. 治療 22
 - 1. 眼 GVHD (乾燥性角結膜炎) 22
 - 2. 白内障 23
 - IV. 推奨 23

- 3** 口腔 ----- (熱田 由子, 井上 雅美) 25
 - I. 発症率とリスク因子 25
 - <小児患者に関して> 26
 - II. 予防とスクリーニング 27
 - <小児患者に関して> 28
 - III. 治療 29
 - <小児患者における注意点> 29
 - IV. 推奨 29
 - <小児患者に関して> 30

4 呼吸器 ----- (黒澤 彩子, 塩原 正明) 32

- I. 発症率とリスク因子 32
 - 1. 閉塞性細気管支炎 (BO) 32
 - 2. 特発性器質化肺炎 (COP) 34
- II. 予防とスクリーニング 35
- III. 治療 36
 - 1. 閉塞性細気管支炎 (BO) 36
 - 2. 特発性器質化肺炎 (COP) 36
- IV. 推奨 37

5 消化管 ----- (河野 彰夫, 早川 晶) 39

- I. 発症率とリスク因子 39
- II. 予防とスクリーニング 40
- III. 治療 40
- IV. 推奨 41

6 肝臓 ----- (河野 彰夫, 早川 晶) 43

- I. 発症率とリスク因子 43
 - 1. 慢性 GVHD 43
 - 2. 急性および慢性ウイルス性肝炎 43
 - 3. 薬剤性肝障害 44
 - 4. 鉄過剰症 44
 - <小児患者について> 44
- II. 予防とスクリーニング 44
- III. 治療 45
- IV. 推奨 46

7 感染症 ----- (森 有紀, 塩原 正明) 48

- I. 細菌感染症 48
 - 1. 発症率とリスク因子 48
 - 2. 予防とスクリーニング 49

3. 治療	49
II. 真菌感染症	50
1. 発症率とリスク因子	50
2. 予防とスクリーニング	50
3. 治療	51
III. ウイルス感染症	51
1. VZV 感染症	51
1) 発症率とリスク因子	51
2) 予防とスクリーニング	51
3) 治療	52
2. CMV 感染症	53
1) 発症率とリスク因子	53
2) 予防とスクリーニング	53
3) 治療	53
3. 呼吸器ウイルス感染症	54
1) 発症率とリスク因子	54
2) 予防とスクリーニング	54
3) 治療	54
<小児での対策>	54
4. その他のウイルス感染症	56
1) 麻疹ウイルス	56
2) EB ウイルス	56
3) アデノウイルス	56
日常生活の注意事項	57
発熱時・感染症を疑った時のアプローチ	57
予防接種	58
<小児での対策>	59
IV. 推奨	60

8 心血管 ----- (稲本 賢弘, 前田 美穂) **63**

I. 発症率とリスク因子 **63**

1. アントラサイクリン系抗がん剤の影響 64
 2. 胸部照射の影響 65
 3. 通常の心血管リスク因子について 65
- II. 予防とスクリーニング 65
- III. 治療 67
- IV. 推奨 67

9 腎・泌尿器 ----- (森 有紀, 石田 也寸志) 70

I. 発症率とリスク因子 70

1. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 70
 - 1) 原疾患と移植前治療 70
 - 2) 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) 70
 - 3) 急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の既往 71
 - 4) 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) 71
 - 5) カルシニューリン阻害剤の長期使用 71
 - 6) ネフローゼ症候群 71
 - 7) ウイルス感染症 72

II. 予防とスクリーニング 72

1. 腎機能の評価および管理 72
2. 血圧の評価および管理 73

III. 治療 73

IV. 推奨 74

10 神経・認知障害・易疲労

----- (河野 彰夫, 前田 尚子) 77

1. 神経・認知障害 77
 - I. 発症率とリスク因子 77
 - II. 予防とスクリーニング 78
 - III. 治療 78
 - IV. 推奨 79
2. 易疲労 79

- I. 発症率とリスク因子 79
- II. 予防とスクリーニング 79
- III. 治療 80
- IV. 推奨 80

11 骨・筋肉 ----- (河野 彰夫, 早川 晶) 83

- 1. 骨量低下と骨粗鬆症 83
 - I. 発症率とリスク因子 83
 - II. 予防とスクリーニング 83
 - III. 治療 84
 - <小児患者について> 86
 - IV. 推奨 87
- 2. 虚血性骨壊死 87
 - I. 発症率とリスク因子 87
 - II. 予防とスクリーニング 88
 - III. 治療 88
 - IV. 推奨 89
- 3. 筋・結合組織 89
 - I. 発症率とリスク因子 89
 - II. 予防とスクリーニング 90
 - III. 治療 90
 - IV. 推奨 91

12 内分泌・代謝 ----- (大島 久美, 前田 尚子) 94

- I. 発症率とリスク因子 94
 - 1. 甲状腺機能異常 94
 - 2. 脂質代謝異常 95
 - 3. 糖尿病・耐糖能異常 96
 - 4. 高血圧 96
 - 5. 副腎不全 96
 - 6. 小児の成長障害 96

II. 予防とスクリーニング 97

1. 甲状腺機能異常 97
2. 脂質代謝異常 97
3. 糖尿病・耐糖能異常 98
4. 高血圧 98
5. 副腎不全 98
6. 小児の成長障害 98

III. 治療 99

1. 甲状腺機能異常 99
2. 脂質代謝異常 99
3. 糖尿病・耐糖能異常 100
4. 高血圧 100
5. 副腎不全 101
6. 小児の成長障害 101

IV. 推奨 101

13 性腺・不妊 ----- (大島 久美, 前田 尚子) 107

I. 発症率とリスク因子 107

1. 性器障害 107
2. 性腺機能低下症 107
3. 妊孕性・妊娠・出産 108
4. 小児の性成熟 108

II. 予防とスクリーニング 109

1. 性器障害 109
2. 性腺機能低下症 109
3. 妊孕性・妊娠・出産 110
4. 小児の性成熟 111

III. 治療 111

1. 性器障害 111
2. 性腺機能低下症 112
3. 妊孕性・妊娠・出産 112

4. 小児の性成熟 112

IV. 推奨 113

<成人> 113

<小児> 113

14 二次がん ----- (熱田 由子, 石田 也寸志) 116

I. 発症率とリスク因子 116

II. 予防とスクリーニング 118

III. 治療 119

IV. 推奨 119

15 QOL とサバイバーシップ支援 ----- (森 文子, 林部 麻美, 塩原 正明) 122

<成人領域> 122

I. 予測される問題と関連因子 122

II. 予防・スクリーニング 122

III. 推奨される対応策・患者教育 123

1. 感染予防策の考え方 123

1) 食事 123

2) 日常的な活動範囲 123

3) ウイルス感染症などの予防策とワクチン接種 124

2. 移植片対宿主病 (GVHD) とつきあうこと 124

3. 社会生活活動の調整・リハビリテーション 124

4. 性生活・性腺機能障害 124

5. 二次がん・メタボリック症候群 125

6. 心理面の変化への対処 125

7. ピアサポート 125

8. 家族へのケア 125

IV. 推奨 125

<小児領域> 126

I. 問題点 (小児がん経験者を中心に) 126

Ⅱ. 予防・スクリーニング・対応策・患者教育 127

1. 長期フォローアップ体制の充実 127
2. 成人移行 127
3. 心理的サポート 128
4. 教育・就労 129
5. 社会資源の活用（小児慢性特定疾病などのサポート） 129

16 移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ -----（黒澤 彩子, 稲本 賢弘, 福田 隆浩） 132

索引 136

1. 皮膚

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

皮膚および付属器の晩期合併症はしばしば起こり、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)、二次がん、薬疹、原疾患の皮膚再発などが鑑別診断である¹⁾。皮膚慢性GVHDの診断は多くの場合肉眼的視診によって可能であるが、二次がんや原疾患の皮膚再発との鑑別には皮膚生検が必要である。GVHDの治療を行っても改善しない皮膚病変が残存する場合は二次がんや他の可能性を疑うべきである。

慢性GVHDを有する患者の70%程度に皮膚病変が存在する^{2,3)}。慢性GVHD患者でよく見られる皮膚所見を図1に示す。扁平苔癬様変化、多形皮膚萎縮症、硬化性変化は慢性GVHDの診断的徴候で、多形皮膚萎縮症はいったん出現するとGVHDの活動度とあまり関係なく残存することが多い。診断的徴候ではないが、丘疹鱗屑性病変、魚鱗癬様病変、毛孔性角化症も慢性GVHDに比較的特徴的な所見で、急性GVHDで見られるような斑状丘疹や紅斑が混在することもよくある。他に脱毛、頭髮の非薄化、爪形成異常、発汗障害および皮膚色素沈着異常も慢性GVHDで起こりうる所見である⁴⁾。硬化性病変が進行すると皮膚潰瘍を起こすこともある。

慢性GVHDのリスク因子としてHLA不一致移植、臍帯血以外の非血縁ドナー、末梢血幹細胞移植、女性ドナーから男性患者への移植、患者年齢(高いほど多い)、ドナー年齢(高いほど多い)、急性GVHDの既往などが知られる^{3,5-7)}。T細胞除去(抗胸腺細胞グロブリン〔anti-thymocyte globulin : ATG〕、Campathなどの*in vivo*法またはCD34純化などの*in vitro*法)、臍帯血移植、移植後大量エンドキサンによるGVHD予防は発症を減らす因子である。

造血細胞移植後、特に免疫抑制剤を使用する同種移植では、二次性皮膚がんが発症するリスクが高く、白人を中心としたコホートでは移植後25年で基底細胞がんは8.4%、扁平上皮がんは5.5%と報告されている^{8,9)}。皮膚悪性黒色腫の発症率も一般人口より高い^{10,11)}。日本人では移植後に皮膚がん全体の発症リスクが一般人口と比較して7倍に増加すると報告され、発症率は10万人年あたり19人である¹²⁾。二次がんの発症率は特に移植後5年を

1. 皮膚



図 1 慢性 GVHD によく見られる皮膚症状

扁平苔癬様変化, 皮膚硬化, 多形皮膚萎縮症は診断的徴候。丘疹鱗屑様病変は特有徴候。魚鱗癬様病変, 毛孔性角化症様病変は他徴候。斑状丘疹は共通徴候。

(写真は関東造血幹細胞移植共同研究グループより提供)

過ぎた頃から上昇する¹¹⁾。二次皮膚がんのリスク因子として GVHD, 小児期の移植, 放射線照射の既往, T 細胞除去移植, 白人などが知られる^{8,9,11~13)}。

II. 予防とスクリーニング (表 1)

移植後は患者に皮膚がんのリスクについて教育する必要がある⁹⁾。日光曝露を避けること, 十分な皮膚保護 (外出時は長袖の服を着る, SPF20 以上の日焼け止めを塗るなど) を行うこと, 定期的な皮膚がんの自己チェックを行い疑わしい皮膚病変に気付いた場合はすぐに主治医に知らせるよう指導する。移植後 5 年を過ぎてからも特に気を付けるよう指導する。新たな皮膚病変を認めた場合は皮膚がんのほかに感染症 (細菌・ウイルス), 薬剤アレルギー (ボリコナゾール [voriconazole] による光線過敏症, ST [スルファメトキサゾール/トリメトプリム] 合剤による皮疹など) の可能性も念頭に置き鑑別診断を行う。外来で新たな皮膚病変を発見した場合には早期に皮膚科にコンサルテーションを行うことが望ましい。表 1 に NIH (National Institutes of Health) コンセンサスで推奨される予防法を記載する。

表 1 皮膚合併症の推奨される予防法

日光曝露を避ける	①SPF20 以上の日焼け止め使用 ②長袖の服を着用
感光性の薬剤を避ける	ポリコナゾール, フェノチアジン系向精神薬, サイアザイド系降圧利尿剤, スルホニル尿素系血糖降下剤, NSAIDs, ニューキノロン系抗菌剤で光線過敏症の報告がある。
皮膚がんのスクリーニング	皮膚の診察

2014 年版 NIH コンセンサスで推奨される皮膚合併症の予防法。 (文献 14 より引用改変)

表 2 皮膚合併症に推奨される局所治療

損傷のない皮膚に対して	①柔軟化粧水 ②ステロイド軟膏 (小児では過剰に注意) ③抗掻痒剤外用 ④タクロリムス外用薬 ⑤光化学療法 (PUVA, UV-B など)
びらん・潰瘍に対して	①局所もしくは経口抗生剤 ②保護フィルム ③デブリードメント ④創傷専門家コンサルテーション ⑤浮腫のコントロール
皮膚硬化・関節拘縮に対して	①深部組織マッサージ ②自己ストレッチ体操

2014 年版 NIH コンセンサスで推奨される皮膚合併症の局所治療法。 (文献 14 より引用改変)

Ⅲ. 治療 (表 2)

皮膚の乾燥は移植後よく起こる症状であり, 時に掻痒感も伴う。保湿剤 (ヒルドイド[®] や親水軟膏など) が有効であり, 保湿を維持することで掻痒感は改善する。ローションより軟膏やクリームの方が皮膚を柔軟にするとされる。

皮膚慢性 GVHD に対してステロイド外用剤の併用が必要となることは多い¹⁴⁾。わが国で良く用いられる外用ステロイド剤を NIH コンセンサスの推奨も踏まえて表 3 にまとめた。頸より下の部位は中間強度のステロイドで開始する (レダコート[®] 軟膏やアルメタ[®] 軟膏など)。効果が不十分の場合には強度を上げていく。最も強力なステロイド外用剤 (デルモベート[®] など) は可能な限り 2 週間以内の使用に留める。顔面, 陰部, 腋に対しては弱いステロイド外用 (ロコイド[®] 軟膏, アボコート[®] 軟膏, アルメタ[®] 軟膏など) を用いるべき

1. 皮膚

表 3 ステロイド外用剤

薬の強さ	薬剤名
最も強力*	クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート®)
	Halobetasol propionate
強力*	フルオシノニド (トプシム®)
	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル (アンテベート®)
中間～強力	ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート®)
	フルオシノロンアセトニド (フルコート®)
中間～弱い	ヒドロコルチゾン酪酸エステル (アボコート®, ロコイド®)
	トリアムシノロンアセトニド (レダコート®)
	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ軟膏®)

*顔、陰部、腋は避ける。使用は2週間以内に留める。(文献14より引用改変)

である。眼周囲にはステロイド外用は避けるべきである。小児に対してはヒドロコルチゾン換算で1～2.5%のものが安全であるが、濃度の高いものを1カ月程度用いることは時々行われる。1歳未満の小児には回数、使用期間が過剰にならないよう特に注意する。アンテベート® 0.05%やデルモベート® 0.05%は強力なステロイド剤であるが、ヒルドイド®などの保湿剤と1:1に混合して濃度を下げて比較的長期間使用している施設もある。外用剤はすり込まず、掌に広げたら押さえるように皮膚に塗布し、摩擦を起こさないよう指導する。ステロイド外用でコントロールが難しい場合にタクロリムス外用(プロトピック®軟膏)が有効なこともある。塗り初めに皮膚刺激症状(ひりひりした感じなど)が出ることもある。タクロリムス外用は2歳未満の小児への使用は安全性が確立しておらず、2歳以上の小児に使用する場合は0.03%の薄いものを使用する。

外用以外の局所治療として光化学療法(PUVA療法)があり、他の臓器のGVHDがコントロールされているにも関わらず局所の皮疹が残存しているために免疫抑制剤の減量が困難な場合などで有効なことがある。0.25～0.5 J/cm²程度を週3回から開始し、必要があれば0.25 J/cm²ずつ増量する。急性GVHDは2週程度で反応することが多いが慢性GVHDは改善まで数カ月かかることが多い。二次性の皮膚がんのリスクが増すため治療期間は1年以内にすべきである。

皮疹が広範囲に及ぶ場合や他の臓器にも活動性のGVHDを認める場合には全身免疫抑制治療の強化が必要である。強い掻痒感にハッカ水の塗布や抗ヒスタミン剤(レスタミン®, アタラックス®など)の内服が効く場合がある。治療抵抗性の掻痒感にガバペンチン(ガバペン®)が有効な場合がある。皮膚硬化に対しては外用治療やPUVA療法は無効のため、免疫抑制剤の全身投与を考慮するのが一般的で、完成した硬化性病変に対しては深部

組織マッサージや理学療法が必要である。また、患者に毎日ストレッチ運動を行うように指導する。

移植後皮膚がんに対する治療は一般患者と同様であり、外科的切除を行う。限局している病変であれば治癒することが多い。皮膚にびらんや潰瘍がある場合は細菌培養、抗生剤塗布、フィルムやシートでの保護、デブリードメントを考慮し、創傷治療の専門家に早期からコンサルテーションすることが望ましい。皮膚の洗浄は、低刺激の洗浄剤を用いてよく泡立て、泡で包み込むように洗うと良い。強くこすらないこと（皮脂を落としすぎないようにするため）、洗浄剤をよく洗い落とすことを指導する。浮腫を伴うときは、皮膚が伸展して弾力性を失っているため、損傷しやすいことを伝え、損傷予防と保護に努めるよう指導する。

IV. 推奨

- ・定期的な皮膚の自己チェックを推奨し、日光曝露を避けるように指導する。日光に当たる場合は長袖の服を着る、SPF20以上の日焼け止めを塗るなど十分な保護をする。
- ・皮膚病変を認めた場合は早期に皮膚科へのコンサルテーションを検討する。
- ・スキンケアの基本は、「清潔にする」「保湿する」「物理的・化学的刺激を避け、皮膚を保護する」である。

(稲本 賢弘, 森 文子, 前田 美穂)

文 献

- 1) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.
- 2) Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al : Correlation between NIH composite skin score, patient reported skin score and outcome : results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* **120** : 2545-2552, 2012.
- 3) Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al : Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* **49** : 228-235, 2014.
- 4) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 389-401, 2015.
- 5) Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME : Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 215-233, 2003.
- 6) Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, et al : Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor : incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol* **137** : 142-151, 2007.
- 7) Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al : Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* **117** : 3214-3219, 2011.

1. 皮膚

- 8) Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al : Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation : an international case-control study. *Blood* **105** : 3802-3811, 2005.
- 9) Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, et al : Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **24** : 1119-1126, 2006.
- 10) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al : Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **336** : 897-904, 1997.
- 11) Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al : Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **113** : 1175-1183, 2009.
- 12) Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al : Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* **25** : 435-441, 2014.
- 13) Schwartz JL, Kopecky KJ, Mathes RW, et al : Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiat Res* **171** : 155-163, 2009.
- 14) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1167-1187, 2015.

2. 眼

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

眼合併症は前眼部病変と後眼部病変に分けられる。前眼部病変の主なものとして乾燥性角結膜炎と白内障が挙げられ、後眼部病変では虚血性微小血管性網膜症、出血、視神経乳頭浮腫、感染性網膜炎（CMV [サイトメガロウイルス]、HHV [ヒトヘルペスウイルス]、トキソプラズマ、真菌など）、白血病/リンパ腫の浸潤などが挙げられる。虚血性微小血管性網膜症は珍しい合併症であるが国際ガイドラインで取り上げられており、患者は綿花様白斑と視神経乳頭浮腫を呈する¹⁾。ほとんどの例が同種移植後であり、特に全身放射線照射（total body irradiation : TBI）を受けた患者でカルシニューリン阻害剤使用中に多い。免疫抑制剤の減量または中止を行うことで治癒することが多い。

1. 眼 GVHD（乾燥性角結膜炎）

多くの場合、口腔乾燥、膣炎、皮膚乾燥と共に出現する。慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease : GVHD）によって涙腺、結膜、眼瞼、角膜が障害を受け、涙液減少、乾燥性角結膜炎、無菌性結膜炎、角膜上皮障害、角膜潰瘍を起こす。症状として灼熱感、痛み、異物感、視覚のぼけ、羞明（光がまぶしい感覚）がみられ、まれに涙液過剰がみられることもある。NIH（National Institutes of Health）基準に基づく場合、眼のGVHDについては診断的徴候がないため、他臓器に慢性GVHDの診断的徴候がある場合に限って診断可能となる。しかし、新たな眼乾燥が出現して5分シルマー試験が5 mm 以下の場合や細隙灯検査で新たな角結膜炎を認めた場合で5分シルマー試験が10 mm 以下の場合には眼の慢性GVHDを診断することが可能である²⁾。感染性角膜炎は常に除外すべきである。慢性GVHD患者で眼病変の頻度は40~60%にみられる^{3,4)}。旧基準を用いたわが国の移植学会データベースの解析では30%程度とやや低いのが過小評価されている可能性がある⁵⁾。

2. 白内障

TBIの使用がリスク因子となる。単回照射のTBIを用いた骨髄破壊的移植の場合は4年

2. 眼

以内にはほぼ全例で発症するとされ、分割照射の TBI を用いた骨髄破壊的移植の場合は 10 年で 40~70% と報告される^{6,7)}。TBI を受けていない場合でも移植後 10 年で 5~20% の発症率が報告される^{7,8)}。TBI 以外のリスク因子として高齢者、ステロイド治療、同種移植が挙げられる。GVHD などでも長期間ステロイド治療を受けた患者では TBI を受けていなくても 10 年で約 30% の発症が報告される⁷⁾。

II. 予防とスクリーニング

眼 GVHD を予防するのに有効な方法は現在知られていない。シクロスポリン点眼による眼 GVHD の予防試験が試みられており、結果が待たれる。白内障は特に TBI やステロイド治療を受けた患者で注意する。少なくとも移植後 6 カ月、1 年、以降年 1 回、外来にて眼に関する臨床症状の有無を確認する。眼症状を認める患者は速やかに眼科コンサルテーションを行うべきである。症状がない場合にも移植後 1 年目には視力と眼底検査を含めた眼科専門医の受診を行う。

眼科では視力、染色物質を用いた細隙灯検査（蛍光色素、リサミングリーン、ローズベンガル染色）、眼結下の詳しい視診、涙液層破壊時間（break up time : BUT）、無麻酔でのシルマー試験を含めた包括的な検査が推奨される。微生物培養・PCR (polymerase chain reaction) ・抗原検査（特にウイルス）は感染症を否定するのに有用である。感染症と GVHD が併存することもある。眼底検査は眼の後房やサイトメガロ網膜炎などの感染症を否定するのに必要である。細隙灯試験は後囊下白内障を診断するためにも行うべきであり、蛍光染色は点状角膜症や角膜のびらん、潰瘍を診断するのに必要である。眼圧や視野検査は緑内障の診断に必要であり、全身または局所のステロイド治療を受けている場合には考慮する。眼科での検査は患者の全身状態に則して行うべきであり、必要最小限にとどめる。特に小児では検査は可能な限り侵襲性の低いものを用い、シルマー試験は避けるべきである。小児患者では眼 GVHD の所見は成人と同様であるが、小児が眼乾燥を訴えることは少ない。したがって小児患者と両親に問診をしっかりと行い、眼の痛みや、眼を擦る、目やにが出る、光がしみるなどの症状が無いかを聞き出すことで間接的に眼乾燥症状が無いかを判断することが重要である。

III. 治療

1. 眼 GVHD（乾燥性角結膜炎）

眼の慢性 GVHD の治療目標は炎症と眼乾燥の改善である。慢性 GVHD の総合重症度が中等度以上であれば全身免疫抑制治療の強化が行われるが、眼乾燥はなかなか改善しない

表 眼 GVHD の治療法とエビデンスおよび推奨度

治療のポイント	治療法
眼表面炎症の軽減	ステロイド点眼 (BⅢa), シクロスポリン点眼 (CⅠb-1), 全身免疫抑制治療, 自己血清点眼 (CⅠb/CⅡa)
眼の湿潤	防腐剤の入っていない人工涙液またはジェル (AⅠb), 眼軟膏 (BⅠb)
涙液の蒸発を減らす	眼瞼炎の治療, 眼瞼の清潔維持 (CⅢ), 眼の温湿布 (CⅢ), ゴーグル着用 (BⅢ), 眼瞼部分縫合 (CⅡb)
涙液の吸収を減らす	涙点プラグ (BⅠb/Ⅱa), 涙点焼灼 (BⅠb/Ⅱa)
涙液産生/質の調節	セビメリン (CⅠb), ピロカルピン (CⅠb), 亜麻仁油
角膜を治療する	角膜手術・移植

慢性 GVHD の支持療法に関する 2014 年版 NIH コンセンサスにおける治療のポイントごとの推奨される治療法とエビデンスレベル。
(文献 9 より引用改変)

こともある。局所療法の併用が必要であり、(可能であれば移植症例や GVHD 症例について経験のある) 眼科専門医へのコンサルテーションが望ましい。局所療法として人工涙液 (ヒアレイン点眼[®], ジクアス点眼[®] など), 眼軟膏 (フラビタン[®] 眼軟膏), ステロイド点眼, シクロスポリン点眼, 涙点プラグ, 涙点焼灼, セビメリン (サリグレン[®], エボザック[®]), 亜麻仁油の内服, 自己血清点眼, ゴーグル着用, 角膜コンタクトレンズなどが挙げられる。2014 年の慢性 GVHD の支持療法に関するコンセンサスでの推奨度を表に示す⁹⁾。これはヨーロッパのグループが 2012 年に報告したエビデンスレベルを再検討したものである¹⁰⁾。可能な限り点眼薬は防腐剤の入っていないもの (ミニボトル) を使用する。防腐剤の入っている点眼薬 (ボトルの点眼薬) は眼表面上皮に細胞障害性を示すため, 特に点眼回数が 1 日 4 回を超えるようなケースでは使用を控えるべきである。環境因子を工夫することも重要である。例えば外出時のゴーグル着用 (オートバイ用, マラソン用などが見栄えも良く有用である), 部屋の湿度を高くする, 水分をしっかりと摂るなどである。ステロイド点眼やステロイド投与を長期に行うと白内障のリスクが上昇することが知られており, 眼科医の定期的な診察を心がける⁷⁾。

2. 白内障

治療は外科手術で, 乾燥性角結膜炎を有する患者でも安全に施行できる。通常手術は視覚障害が生じ障害が日常生活に影響するようになった時点で考慮される。

IV. 推奨

・外来にて移植後 6 カ月, 1 年, 以降年 1 回, 眼に関する臨床症状の有無を確認する。

2. 眼

- ・症状がない場合にも移植後1年目には眼科専門医の診察を行う。
- ・眼症状を認める患者は速やかに眼科コンサルテーションを行うべきである。

(稲本 賢弘, 井上 雅美)

文 献

- 1) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.
- 2) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 945-956, 2005.
- 3) Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al : Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients : long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* **100** : 415-419, 2002.
- 4) Inamoto Y, Chai X, Kurland BF, et al : Validation of measurement scales in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* **119** : 487-493, 2012.
- 5) Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al : Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* **49** : 228-235, 2014.
- 6) Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al : Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation : results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* **104** : 1898-1906, 2004.
- 7) Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al : Cataracts after bone marrow transplantation : long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32** : 661-670, 1995.
- 8) Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, et al : Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* **119** : 1175-1180, 1993.
- 9) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1167-1187, 2015.
- 10) Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al : Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease : report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* **31** : 299-310, 2012.

3. 口腔

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

口（口唇および口腔）は、慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease : GVHD）において最も高い頻度でおかされる器官の1つである^{1,2)}。日本人患者を対象とした研究では、血縁・非血縁者間骨髄・末梢血移植後慢性 GVHD 患者の 44～56%，非血縁者間臍帯血移植後慢性 GVHD 患者の 28%に口腔病変を認めている³⁾。口腔粘膜，唾液腺，口内筋および舌筋，味蕾および歯肉などの口腔の変化は、完全に消退する可能性もあるが、慢性 GVHD の寛解にもかかわらず症状が継続する場合もある。

口腔晩期合併症の最も重要なリスク因子は、口腔の慢性 GVHD，頭部および頸部への放射線照射とその線量，基礎疾患としてのファンconi貧血，および移植時患者年齢高齢である。

患者自覚症状としては、口内疼痛，乾燥，嚥下痛，嚥下障害および過敏反応（香辛料，食物，飲み物，香味に対する過敏症状）が多く，これらにより経口摂取が制限されることがある。扁平苔癬，過角化斑および口周囲筋膜炎あるいは皮膚硬化症による開口制限の存在は，口腔 GVHD の診断徴候である。粘膜の紅斑，萎縮，口腔乾燥，粘液嚢胞（唾液腺の炎症および閉塞による），偽膜，あるいは潰瘍を認めることもある（図 1）。

GVHD に罹患したことのない患者においても，化学療法後，特に局所的放射線照射の後，唾液腺機能低下が持続することがある。口腔乾燥は，一般的によく使用される薬剤（抗うつ薬，抗ヒスタミン薬，利尿薬，筋弛緩薬および鎮痛薬）の副作用でもある。口腔乾燥症の重症度により，口腔の易刺激性，味覚異常を訴えることがあり，持続的な咽喉痛，会話や嚥下の障害を示すことがある。唾液の分泌が減少することから，齲歯，口腔感染症（単純ヘルペス，口腔カンジダ），機械的損傷および上皮損傷，および歯の再石灰化障害をきたしやすくなる。

口腔の扁平上皮細胞がんは口腔の重要な晩期合併症であるが，頬粘膜，唾液腺，歯肉，口唇または舌から発生しうる（二次がんの項を参照）^{4~6)}。

3. 口腔

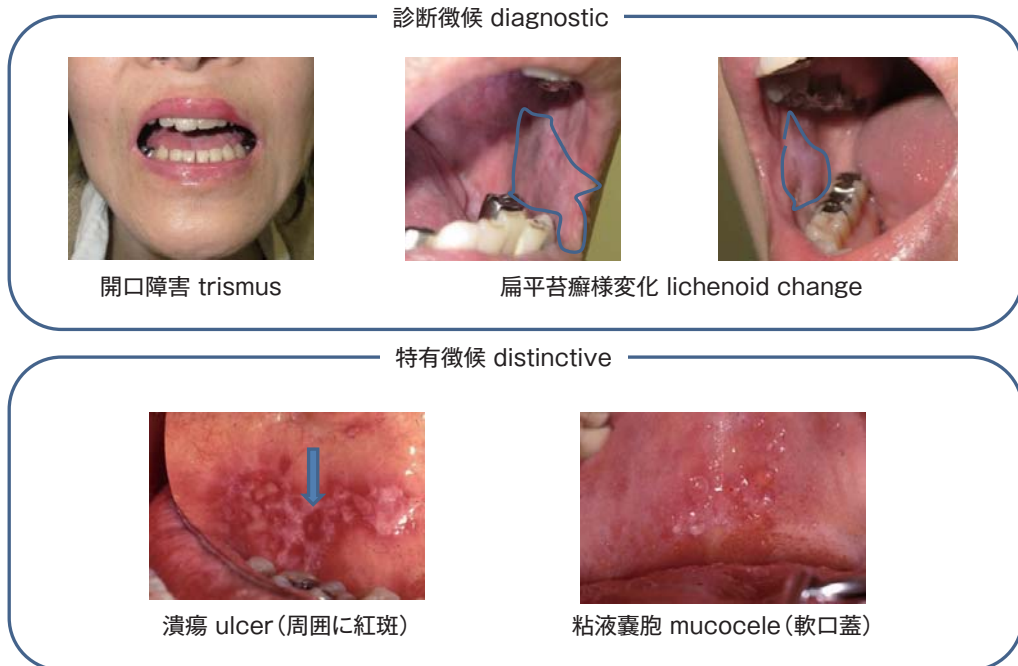


図 1 慢性 GVHD によく見られる口腔症状

扁平苔癬，口周囲筋膜炎あるいは皮膚硬化症による開口制限は口腔 GVHD の診断徴候である。粘膜の紅斑，粘液嚢胞，潰瘍を認めることもある。

(写真は関東造血幹細胞移植共同研究グループより提供)

<小児患者に関して>

成長途上にある小児においては，完成された個体である成人と異なり，移植が成長に及ぼす影響は看過できないものがある。永久歯萌出前に移植を受けた場合，歯への影響は深刻である⁷⁾。

移植後晩期合併症として，二次がんなど成人と共通する問題のみならず，成長期にある小児では歯の異常や顎の成長障害が生じる可能性がある^{7~10)}。

※移植時期により生じうる歯の異常

- ・ 歯冠が形成されるまでの時期：歯の欠如や矮小歯などの形成障害
- ・ 歯根が形成されるままの時期：短根歯などの歯根の形態異常

表 1 に永久歯の発育段階を示す¹¹⁾。また図 2 に乳歯・永久歯の名称を示す。

表 1 永久歯の発育

歯の種類	歯胚形成	石灰化開始	歯冠完成	萌出	歯根完成
6	胎生 3.5~4 カ月	出生時	2.5~4 歳	6~7 歳	9~10 歳
1	胎生 5 月	3~4 カ月	4~5 歳	6~8 歳	9~10 歳
2	胎生 5.5 月	3~4 カ月	4~5 歳	7~9 歳	10~11 歳
3	胎生 5.5~6 月	4~5 カ月	6~7 歳	9~12 歳	12~15 歳
4	出生時	1.5~2 歳	5~6 歳	10~12 歳	12~13 歳
5	7.5~8 カ月	2~2.5 歳	6~7 歳	10~12 歳	12~14 歳
7	8.5~9 カ月	2.5~3 歳	7~8 歳	11~13 歳	14~16 歳
8	3.5~4 歳	7~10 歳	12~16 歳	17~21 歳	18~25 歳

歯の種類は図 2 左の永久歯の図を参照。

(文献 11 より引用)

永久歯

乳歯

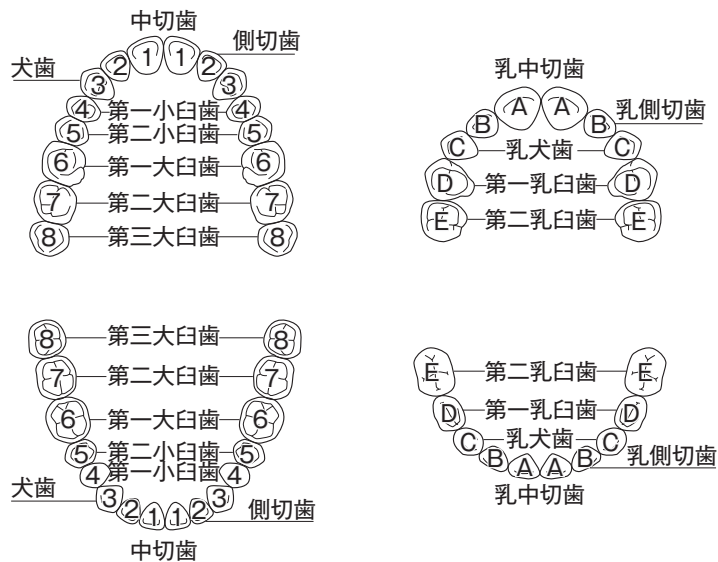


図 2 乳歯・永久歯の名称

6~7 歳から永久歯が萌出し、11~13 歳に、ほとんどの乳歯が永久歯に置きかわる。

(イラスト版 歯のしくみとケア—子どもとマスターする健康な歯の育て方。渡辺和宏編：合同出版，東京，2008 年より引用改変)

II. 予防とスクリーニング

移植前評価に、口腔の健康状態評価を含めるべきであり、これは移植後口腔合併症のモニタリングにおけるベースラインとなる。定期的歯科受診を含み、日常のマウスケアが重

3. 口腔

要である。具体的な口腔管理としては、口腔内の衛生保持、口腔内保湿が重要である。歯科による専門的ケアおよび各自に見合ったセルフケア方法を指導する。

口腔の扁平上皮細胞がんは、慢性GVHDが重要なリスク因子であることが明らかとなっている（二次がんの項を参照）。頻回の自己および専門家の口腔検査が、口腔がんの早期診断の要となる。回復しない病変、白斑症、局所痛および粘膜の色や組織の変化に対して注意し、報告するように患者教育を行うことも重要である。口腔検査は全移植後患者の毎年の標準診察項目とすべきである。

<小児患者に関して>

移植時および全身放射線照射（total body irradiation：TBI）曝露時に低年齢であったことは、前項で述べた通り、歯の発達障害の重要なリスク因子となる。永久歯の形成異常や顎骨の低成長により、歯の早期脱落、咬合異常、齲蝕や歯周疾患の増加が認められる。そのため、パノラマ X 線写真による全顎的な評価や口腔ケアを含めた長期的な経過観察を行い、齲蝕や歯周疾患の早期発見および口腔機能の回復を行う必要がある。小児において口腔管理に影響する因子は、子どもの年齢や認知度、病気に対する理解度、全身状態、付き添いの有無、日常生活習慣が上げられる^{12,13)}。子どもの年齢や認知度に合わせ、正しいブラッシングの方法を指導する。入院時に子どもの日常生活習慣を把握し、歯磨きや口腔内の清潔意識を高め、口内炎、口腔乾燥の予防に努める^{12,13)}。

発達段階別にみる口腔ケア指導^{14,15)}を表 2 に示す。

表 2 発達段階別の口腔ケア

発達段階	口腔ケア指導内容
乳児期	保護者に安定した気持ちで育児できるように、子どもの歯磨き習慣の必要性を説明し親の意識を高める
幼児前期	子どもに歯磨き習慣についての重要性を具体的に表現し説明する 模擬遊びや受容遊びにより子どもに寄り添いながらプレパレーションを行う
幼児後期	子どもが歯磨き習慣を理解し継続できるように関わる 「絵本」「写真」「人形」といった視覚的媒体を用いて子どもがどのようなコミュニケーションシステムをもっているかを見極め使いやすい方法で進められると良い
学童期	口腔の清掃と虫歯の予防、歯磨き習慣を継続させる 書き言葉でのコミュニケーションが可能でありプレパレーション用資材など活用し、実践しやすい方法で取り組む
思春期	口腔の清潔の維持と虫歯の予防は継続的に重要である 認知能力は大人に近いため、病気や身体への影響など正しく説明を行う

年齢、発達段階に適した口腔ケアを指導することが重要である。（文献 14, 15 より引用）

Ⅲ. 治療

GVHD 患者は、局所ステロイド、GVHD に対する全身治療、および以下に示すような口腔乾燥症状に対する支持療法で治療する。口腔乾燥は、一般的によく使用される薬剤（抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、利尿薬、筋弛緩薬およびいくつかの鎮痛薬）の副作用でもあるため、投薬リストを再検討し、口腔乾燥症を引き起こす、または悪化させる薬剤の中止について検討することも重要である。口腔乾燥症の管理は容易でないことも多い。人工唾液および含嗽液により、症状の緩和が得られうる。無糖キャンディーやガムも唾液分泌を促しうる。成人では唾液分泌促進剤（ピロカルピン、セビメリンなど）を試みてもよいが、喘息や狭心症を有する患者には禁忌であり、多汗、下痢や吐き気などを伴うこともあるため注意する。頻繁に少しずつ水を飲むことも症状の軽減、特に食物の咀嚼および嚥下に有効なことがある。口腔 GVHD 患者などの口腔乾燥症の管理においては、歯科専門医による綿密な口腔衛生、歯科疾患および歯周疾患の予防を行い、口腔感染症の際には積極的な治療を行うことが重要である。さらに、口腔乾燥症患者においては、口腔粘膜の外傷を避けることも重症であり、必要ならばマウスガードを使用してもよい。口腔ピアスは避けるよう指導する。

口腔 GVHD に対する初期治療としては局所・外用療法が重要であり、限局した口腔病変には中～高強度のステロイド外用剤（デキササルチン[®] 軟膏など）を用いる。口唇へのステロイド外用は避けるようにする。広範な口腔内病変にはステロイド含嗽水やカルシニューリン阻害剤含嗽水によるうがい、あるいは口腔洗浄と保湿を目的としたステロイド剤を含有しない含嗽水（アズノール含嗽水）、疼痛緩和を目的とした麻酔薬含有のうがいなどが用いられる。局所治療でコントロールが不良である場合にはステロイドなどによる全身治療が必要となる¹⁶⁾。

<小児患者における注意点>

成人と違い、小児では、治療の必要性を理解していても、恐怖心から協力が得られない場合がある。特に症状が発現してからでは口腔内の診察さえ困難な場合がある。したがって、治療開始前から口腔内の状態を把握し、信頼関係を築くこと、可能な限り予防に努めることが重要である。

また、保護者の理解を得ることは非常に重要であり、口腔ケアや治療についてだけでなく、晩期障害の可能性についても十分な説明が必要である。

Ⅳ. 推奨

・全患者に対して、口腔歯科衛生状態の保持についての指導が重要である。喫煙や清涼飲

3. 口腔

料水の日常的摂取などの高リスク習慣の有無の確認と生活指導を行う。

- ・臨床的な口腔の観察は、移植前評価をベースラインとして、移植後6カ月、1年、以降年1回実施すべきである。口腔乾燥症を有する場合や口腔合併症のリスクの高い患者(慢性GVHD, TBIなど)では、さらに頻繁な評価が必要である。適宜、歯科専門医受診などを予定する。
- ・移植後1年目、以降年1回、歯科医/口腔外科医による評価を実施する。口腔衛生保持のほか、口腔二次スクリーニングを目的として、口腔GVHDまたはファンコニ貧血の患者は、より頻繁な専門医による診察を検討する。
- ・治療はステロイド外用のほか、口腔洗浄と保湿を目的とした非ステロイド性の含嗽水などによる局所・外用治療が主となる。

<小児患者に関して>

- ・小児患者においては歯の発達に対する適切な歯科評価およびX線診断評価を行うべきである。
- ・家族に対しても口内炎に関する知識や口腔ケアの方法を提供し、子どもが主体として習慣化していくように家族と共に考え働きかけていく。しかし、家族にとって過度の負担とならないよう配慮することも必要である^{12,15)}。

(熱田 由子, 井上 雅美)

文 献

- 1) Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al : Oral chronic graft-versus-host disease : report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. Clin Oral Investig **15** : 127-139, 2011.
- 2) Pavletic SZ, Lee SJ, Socie G, et al : Chronic graft-versus-host disease : implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. Bone Marrow Transplant **38** : 645-651, 2006.
- 3) Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al : Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Bone Marrow Transplant **49** : 228-235, 2014.
- 4) Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al : Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation : an international case-control study. Blood **105** : 3802-3811, 2005.
- 5) Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, et al : Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. Blood **117** : 316-322, 2011.
- 6) Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al : Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood **113** : 1175-1183, 2009.
- 7) Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al : Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. Cancer **103** : 181-190, 2005.
- 8) van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, et al : Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. Support Care Cancer

- 17 : 1169-1175, 2009.
- 9) Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, et al : Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplant* **36** : 863-866, 2005.
 - 10) 三穂蓉子, 池田正一, 井上吉登ほか:小児に対する造血幹細胞移植療法後に認められた 歯の形成障害について—白血病, 神経芽細胞腫および重症再生不良性貧血での比較—. *障害者歯科学会雑誌* **30** : 29-38, 2009.
 - 11) 藤田恒太郎:歯の解剖学 第21版, (桐野忠太 改訂). 金原出版, 1989, p124.
 - 12) 村松真澄:基礎から学ぶさまざまな患者の口腔ケア. *ナーシングトゥデイ* **24** : 18-51, 2009.
 - 13) 豊島真理, 迫真由美, 小川典子, ほか:化学療法を受けた患児の口腔ケア—ブラッシング (バス法) の導入による検討—. *大阪府立母子保健総合医療センター雑誌* **22** : 48-52, 2006.
 - 14) 田中恭子:小児医療の現場で使えるプレパレーションガイドブック—楽しく効果的に実施する知識とポイント—『第3章認知発達と病気の理解 プレパレーションとは』. 第1版, 31-35, 日総研, 2003.
 - 15) リチャード・H・トムソン, ジーン・スタンフォード著, 小林 登, 野村みどり監訳, 堀 正訳:病院におけるチャイルドライフ 子どもの心を支える“遊び”プログラム『第2章 入院に対する子どもの反応』. 初版, 19-48, 中央法規, 2003.
 - 16) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1167-1187, 2015.

4. 呼吸器

(2017年3月)

移植後の免疫不全に伴うさまざまな感染症のほかに、非感染性の呼吸器合併症についてスクリーニング、早期介入を行うことは、長期生存患者の予後・QOLの改善に重要である。同種移植後晩期の非感染性肺合併症の主なものとして、閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans：BO）と特発性器質化肺炎（cryptogenic organizing pneumonia：COP）が挙げられる¹⁾。

I. 発症率とリスク因子

1. 閉塞性細気管支炎（BO）

BOは肺に発症する移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）であり、同種移植後の発症率は2～3%と報告され、比較的まれな合併症と考えられてきた^{2,3)}。しかし、2004年に提唱されたNIH（National Institutes of Health）の診断基準⁴⁾を用いて約1,000例の同種移植症例を後方視的に解析した単施設の研究では、全同種移植患者では5.5%、慢性GVHDを有する患者では14%の有病率が報告され⁵⁾、長期生存者の10人中1～2人に発症すると考えられる⁶⁾。同種移植後2年以内の発症が多いが、更に晩期の発症も報告されている³⁾。

BOの症状としては労作時息切れや空咳、喘鳴などが挙げられるが、これらの症状は進行期に初めて自覚されることが多く、発症早期には症状を伴わないことが多い。治療方針が大きく異なることから、気道感染症、喘息、COPD（chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患）、気道過敏症、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）などの鑑別診断は重要である。呼吸器症状が出現した場合には、鑑別診断のために呼吸機能検査、吸気呼気高解析度肺CT、感染症の検索が必要である。2004年のNIH診断基準⁴⁾ではBOの確定診断に肺生検が必須とされたが、肺生検のリスクや感度の低さ、早期の介入が必要であることなどが指摘され、2014年に修正基準が発表された（表1）^{7～9)}。

表 1 閉塞性細気管支炎の診断基準

<p>1 秒率 (1 秒量/肺活量) < 70% *</p> <p>%1 秒量 (%FEV₁ : 1 秒量/予測 1 秒量) < 75% もしくは %1 秒量の 10% を超える低下 **</p> <p>感染症が否定されている ***</p> <p>肺以外の少なくとも一臓器に慢性 GVHD を認める ****</p> <p>高解析度肺 CT にてエアトラッピング像, 末梢気道の壁肥厚, 気管支拡張像を認める</p> <p>残気量の増加 (予測残気量の 120% を超える)</p>

* 分母の肺活量には, 努力肺活量, または通常の肺活量のいずれか大きいほうを用いる

** 2 年以内の低下

*** 画像検査のほか, 気管支洗浄液・喀痰などを用いた培養検査が推奨される

**** 他臓器の GVHD を認めない場合には CT や残気量などの所見が必要となる

(文献 7~9 より引用)

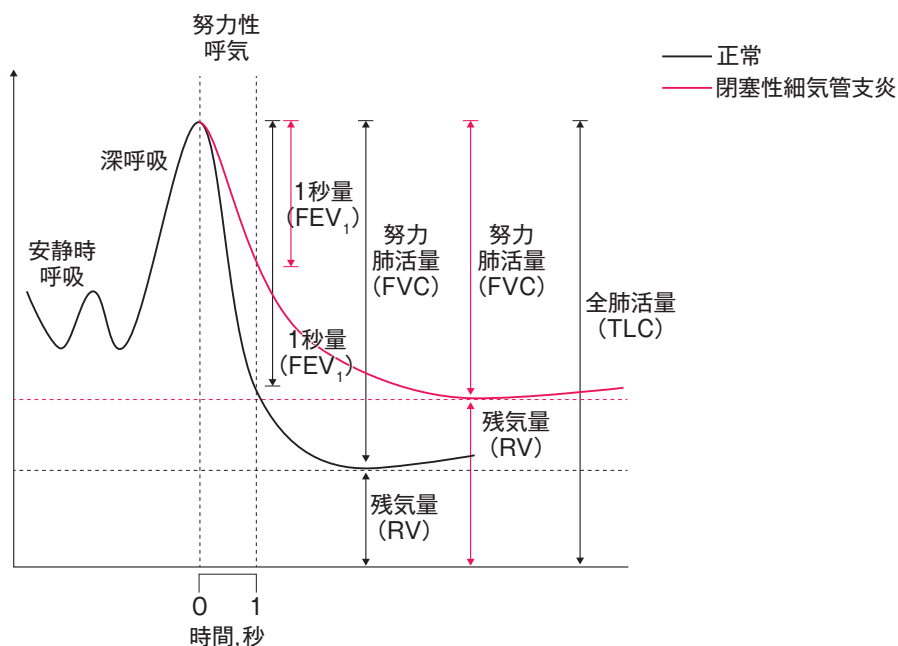


図 正常と閉塞性細気管支炎の呼吸機能検査における各指標

閉塞性細気管支炎の場合には, 1 秒量の低下や残気量の増加などの特徴がみられる。

FEV₁ : forced expiratory volume in the first second of expiration

FVC : forced vital capacity

RV : residual volume

TLC : total lung capacity

(筆者作成)

4. 呼吸器

表2 閉塞性細気管支炎のリスク因子

発症率増加	GVHD（目・口の慢性 GVHD，皮膚急性 GVHD） ドナー患者間血液型不一致 ブスルファンを用いた骨髄破壊的前処置 ドナー患者間性別不一致，女性患者 末梢血幹細胞移植
発症率減少	臍帯血移植 ATG の使用

（引用文献より，筆者作成）

呼吸機能検査では，%1秒量（%FEV₁：性別・年齢・身長から予測される1秒量を分母とし，1秒量 [FEV₁] を分子とした割合）が75%未満もしくは2年以内に10%を超える低下があること，また1秒率（1秒量/肺活量）が70%未満を指標に評価することが重要となる（図）。DLCO（一酸化炭素肺拡散能）は施設によっては煩雑であることや，臨床経過と相関が少なかったことより，修正基準からは除外されている。

BOの発症に関連するリスク因子（表2）としては末梢血幹細胞移植，眼・口腔・皮膚のGVHD，ブスルファン（BU）の使用，ドナー患者間の性別不一致，移植後早期の呼吸器ウイルス感染症などが報告されている^{2,3,10,11}。関東造血幹細胞移植共同研究グループからの報告¹⁰のほか，わが国のデータとしては，6例のBOを含む晩期非感染性呼吸器合併症（late-onset noninfectious pulmonary complications：LONIPCs）18例の単施設の後方視的検討が報告されており，慢性GVHD，特に目や口のsicca症候群を有する場合にBOの発症リスクが高いことが示された¹²。近年報告された日本造血細胞移植学会のデータベースを用いたBO症例約200例を含むケースコントロール研究では，ドナー患者間血液型不一致，BU/シクロホスファミド（CY）をベースとした骨髄破壊的前処置（myeloablative conditioning：MAC），皮膚の急性GVHD，女性患者がBO発症に関連するリスク因子であることが示された¹³。一方，臍帯血移植ではBO発症が有意に少なかった。また，BO発症群は慢性GVHDを有する率が有意に高く，特に眼と口の慢性GVHDの合併が多いことが示された。海外からは，移植前処置に抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin：ATG）を加えることにより，慢性GVHDや晩期の呼吸器合併症を減少させる可能性が示唆されているが^{14,15}，わが国においても更に検討が必要である。

2. 特発性器質化肺炎（COP）

COPは，以前はbronchiolitis obliterans organizing pneumonia（BOOP）として知られており，免疫反応や炎症などのさまざまな要因により細気管支，肺泡が傷害されることで

表3 特発性器質化肺炎のリスク因子

発症率増加	GVHD（皮膚急性 GVHD，皮膚・肝臓の慢性 GVHD） ドナー患者間 HLA 不一致 女性ドナーから男性患者への移植 末梢血幹細胞移植
発症率減少	ブスルファン/シクロホスファミドによる骨髄破壊的前処置 フルダラビンをを用いた骨髄非破壊的前処置 ATG の使用

（引用文献より，筆者作成）

起こる。発症率は1～10%と報告され^{16,17)}，移植後半年から1年の期間に起こることが多いが，特に慢性 GVHD を有する患者ではさらに晩期の発症も認める。BO の経過中に COP を合併することもある。

COP の症状としては空咳，微熱，息切れなどさまざまである。胸部レントゲンや CT では斑状すりガラス陰影や結節影を認め，呼吸機能検査では典型的には拘束性障害を呈する。感染症の除外診断が重要であり，そのためには気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）が有用である。確定診断のためには肺生検を行うことが望ましいが必ずしも容易ではない場合も多く，治療反応性などにより判断をする場合もある。

COP のリスク因子としては GVHD が報告されるが¹⁸⁾，いずれも少数例の検討によるものであった。日本造血細胞移植学会データベースを用いた大規模後方視的研究では約 200 例の COP 症例が検討された¹⁶⁾。移植前に規定される因子としては，ドナー患者間 HLA 不一致，女性ドナーから男性患者への移植，末梢血幹細胞移植が COP の発症リスクを上昇させるリスク因子として示された。一方，BU/CY による MAC とフルダラビンをを用いた骨髄非破壊的前処置（nonmyeloablative conditioning：NMA），ATG の使用が COP のリスクを有意に低下させる因子であることが示された。GVHD に関しては Grade II～IV の急性 GVHD，皮膚急性 GVHD，皮膚慢性 GVHD，肝臓慢性 GVHD が有意に COP のリスクを上昇させる因子であることが示された（表3）。

II. 予防とスクリーニング

BO に代表される移植後晩期の慢性肺障害の進行は非常に緩徐で潜行性である場合も多いため，移植後1年目は3カ月ごとの肺機能評価が推奨される^{9,19,20)}。2年目以降は1年ごとの呼吸機能検査が推奨されるが，呼吸器症状出現時，また肺機能の悪化傾向を認める場合にはより短いインターバルでの評価を要する。呼吸機能検査によって閉塞性障害を認めた場合には，鑑別診断に必要な上記の検索のほか，歩行後の酸素飽和度の変化²¹⁾，超音波

4. 呼吸器

検査による心機能や肺動脈圧の評価を行う。COPについては早期の発症予測は困難であり、推奨されるスクリーニングはない。

Ⅲ. 治療

1. 閉塞性細気管支炎（BO）

BOは進行が緩徐であり潜行性、しかし進行性・不可逆性で時に致死的となる予後不良の同種移植後の肺合併症である。残念ながらこの20年間にBOの予後は改善しておらず、原病再発以外の晩期死亡の原因に占める割合は大きい。BOの発症後の予後として、各国からは2年生存率は45%、5年生存率は15%と報告されているが^{2,5-7,9)}、わが国の多数例の後方視的解析では、BO発症群の移植後4年全生存率は51%、非再発死亡率は38%と報告された¹³⁾。いったん発症すると予後は不良であるため、定期的なスクリーニングにより早期に発症リスクを検出することが重要である⁶⁾。

肺機能検査により閉塞性障害を認めた場合には、吸入ステロイドと気管支拡張剤が進行を防ぐ可能性が示唆されている^{22,23)}。BOと診断された場合には、カルシニューリン阻害薬が中止になっている場合には再開し、ステロイドの全身投与による治療を開始することが推奨される⁶⁾。BOの第一選択治療についてのランダム化試験は今までに存在しないが、臨床の現場では多くの場合1 mg/kgのプレドニゾン投与が行われる。ステロイドの減量は慢性GVHDの治療に準じて緩徐に行われることが推奨され、呼吸機能の悪化がないことをモニタリングしながら少なくとも6カ月はかけて減量を進める^{19,24)}。吸入ステロイド、マクロライド系の抗生物質、ロイコトリエン受容体拮抗薬による補助療法は、副作用も少なくBOの進行を防ぎ症状を改善する可能性が示されており²⁵⁾、FAM療法（フルチカゾン、アジスロマイシン、モンテルカスト）のPhase II試験による有用性が報告された²⁶⁾。わが国ではアジスロマイシンの長期投与は認められておらず、同じマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシンで代用されることも多い。酸素投与に関しては安静時・歩行時の経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)を参考に調節し、在宅酸素導入等についても検討する²⁰⁾。

第二選択薬の研究も数多く行われているが、いずれも少数例の検討で、有効性が確立している治療法はない。ECP (extracorporeal photopheresis) についてはわが国への導入が進められている。肺移植は症例によっては有効であり、症例ごとに適応を検討する²⁰⁾。

2. 特発性器質化肺炎（COP）

COPの治療には主に副腎皮質ステロイドが用いられる。60～80%の症例で回復を認め、BOと比較して予後は良好である。しかし、ステロイドの減量にともない再燃も少なくない¹⁾。

IV. 推奨

- ・問診，診察とともに呼吸機能検査による評価を，移植後1年目は3カ月ごと，2年目以降は1年ごとに定期的に行う。
- ・呼吸器症状を認めた場合や，移植前の呼吸機能検査と比較して%1秒量（%FEV：1秒量/予測1秒量）が10%以上低下する場合には，BOの発症を考慮して，呼吸機能検査や画像検査をさらに頻回にフォローアップすることが推奨される。吸入ステロイドによる早期の介入についても検討する。
- ・慢性GVHDを有する患者では症状がなくても3カ月に1回は呼吸機能検査を行う（DLCOは含めなくてもよい）。
- ・喫煙をする患者，受動喫煙のリスクがある患者については，禁煙や環境の改善について指導する。

（黒澤 彩子，塩原 正明）

文 献

- 1) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **47** : 337-341, 2012.
- 2) Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al : Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease : analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 657-666, 2003.
- 3) Santo Tomas LH, Loberiza FR, Jr, Klein JP, et al : Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* **128** : 153-161, 2005.
- 4) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 945-956, 2005.
- 5) Au BK, Au MA, Chien JW : Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 1072-1078, 2011.
- 6) Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, et al : Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol* **49** : 15-24, 2012.
- 7) Chien JW, Duncan S, Williams KM, et al : Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** (1 Suppl) : S106-114, 2010.
- 8) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 389-401. e381, 2015.
- 9) Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, et al : Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* **302** : 306-314, 2009.
- 10) Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, et al : Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **93** : 375-382, 2011.
- 11) Versluys AB, Rossen JW, van Ewijk B, et al : Strong association between respiratory viral infection

4. 呼吸器

- early after hematopoietic stem cell transplantation and the development of life-threatening acute and chronic alloimmune lung syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 782-791, 2010.
- 12) Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al : Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* **102** : 4236-4242, 2003.
 - 13) Nakasone H, Kanda J, Yano S, et al : A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int* **26** : 631-639, 2013.
 - 14) Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al : Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors : 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* **98** : 2942-2947, 2001.
 - 15) Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al : Chronic graft-versus-host disease : long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* **117** : 6375-6382, 2011.
 - 16) Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, et al : Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **48** : 1317-1323, 2013.
 - 17) Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, et al : Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 749-759, 2007.
 - 18) Freudenberg TD, Madtes DK, Curtis JR, et al : Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* **102** : 3822-3828, 2003.
 - 19) Chien JW : Preventing and managing bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Respir Med* **5** : 127-135, 2011.
 - 20) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1167-1187, 2015.
 - 21) Pidala J, Chai X, Martin P, et al : Hand grip strength and 2-minute walk test in chronic graft-versus-host disease assessment : analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 967-972, 2013.
 - 22) Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al : Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **41** : 63-67, 2008.
 - 23) Bergeron A, Belle A, Chevret S, et al : Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **39** : 547-553, 2007.
 - 24) Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al : Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease : national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease : V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 375-396, 2006.
 - 25) Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, et al : Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT : a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1369-1373, 2011.
 - 26) Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al : Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **22** : 710-716, 2016.

5. 消化管

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

同種造血幹細胞移植後の長期生存者に特有の消化管障害は少なく、主な原因は移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) であり、その他に感染症、薬剤などがあるが比較的まれである。慢性GVHDコンソーシアムによる多施設共同のコホート研究によると、全身治療を要した慢性GVHD患者567例中、NIH (National Institutes of Health) による慢性GVHDの臨床スコアリングシステムで食道所見を呈したのは16%、上部消化管所見を呈したのは20%、下部消化管所見を呈したのは13%であった¹⁾。

食道病変による胸やけの多くは胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) によるものであり、慢性GVHDにおける唾液腺障害による重炭酸塩の減少、食道GVHDによる運動障害はGERDの増悪因子である。食道炎の原因として感染症はまれであるが、慢性GVHDがある場合、特に免疫抑制療法を要する場合には真菌およびウイルス感染症のリスクがある。薬剤性食道炎は食道内に錠剤が留まることによって生ずるもので、リスクの高い薬剤のうち、鉄剤、カリウム製剤、テトラサイクリン、キニジンは移植後患者に投与される機会が少ないが、NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) と経口ビスホスホネートは投与機会が多く注意を要する。原因薬剤が継続された場合、穿孔や拡張困難な狭窄をきたすことがある。

食道病変の症状である嚥下障害の原因として慢性GVHDは最も重要である²⁾。食道慢性GVHDのほとんどは全身型の慢性GVHDの一部として発症するが、食道のみに発症する例もある。頻度は低いが嚥下障害の原因として食道がんは重要である。わが国における後方視的解析では、移植後患者の食道がんの発症率は一般集団と比較して8.5倍と報告されており、発症リスクは移植後経過年数とともに上昇し続ける³⁾。全身型の慢性GVHDは食道がん発症の強力なリスク因子であり^{3,4)}、食道の扁平上皮がんは通常、慢性GVHDを生じた部位に発生する⁴⁾。

食欲不振、嘔気・嘔吐、腹部膨満感などの上部消化管症状は、急性GVHDに特徴的な症状であり⁵⁾、内視鏡所見および組織学的所見も、移植後100日以内に発症しても移植後数

5. 消化管

年経てから発症しても同様の所見を示す⁶⁾。食道病変を除いて、上部消化管のGVHDは急性GVHD徴候に分類され、長期化した急性GVHDとみなされる⁷⁾。上部消化管GVHDの症状は他の慢性GVHDの症状なしに単独で生ずることもあるが、慢性GVHDに伴って生ずることが多く、その場合はoverlap syndromeと分類する。ヘルペス属ウイルス（HSV〔単純ヘルペスウイルス〕、CMV〔サイトメガロウイルス〕、VZV〔水痘・帯状ウイルス〕）は、免疫再構築が不十分な移植後長期生存者、特に抗ウイルス剤の予防投与やウイルスのサーベイランスが中止された患者において、嘔気・嘔吐・腹痛などの腹部症状の原因となり得る。イトラコナゾール、ボリコナゾール、カルシニューリン阻害薬、ST（スルファメトキサゾール/トリメトプリム）合剤、オピオイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）などは嘔気・嘔吐の原因となり得る薬剤であり、これらを服用中の場合には、その副作用である可能性を念頭に置く必要がある。

下痢と腹痛は中下部消化管病変の主な症状であるが、移植後長期生存者においてその頻度は低い。GVHDは移植後数十年経っても消化管の炎症の原因となり、改善と悪化を繰り返すことがある。感染症（*Clostridium difficile*、CMV、まれに *Giardia duodenalis*、*Cryptosporidia*）も下痢の原因となり得る。まれにロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルスなどの慢性ウイルス感染症が見られる。MMFは腸管毒性をきたすことがあり、下痢の原因となり得る⁸⁾。

II. 予防とスクリーニング

移植後長期生存者における消化管病変に関して確立されたスクリーニングはない。消化管病変はGVHD関連であることが多く、症状を認めた場合に内視鏡検査を施行し、可能な限り生検を行って診断するのが一般的である。体重減少は消化管の慢性GVHDの重症度評価の指標であり、体重減少を認める患者においては低栄養の合併がないかにも注意する。食道がんのリスクの高い患者（慢性GVHD患者、特に口腔の慢性GVHD）においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨される³⁾。

III. 治療

ステロイドの全身投与がGVHDの治療として有効であるが、長期投与に関わるリスクがある。消化管GVHDにはステロイドの局所療法としての経口ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（BDP）（国内未承認）が有効である⁹⁻¹²⁾。経口BDPを併用するとプレドニゾロンの投与量や投与期間の短縮が可能であり^{9,12)}、生存期間の延長にも寄与する¹²⁾ことが無作為化比較試験によって示されている。100日以降の消化管GVHDに対しても有効であると報告されている^{10,13)}。しかし、経口BDPは日本で承認された薬剤がなく院内調剤が必要

であるため一般的に使用可能にはなっていない。経口投与されたBDPの一部は吸収されるため長期投与は視床下部-下垂体-副腎系を抑制して副腎不全をきたす可能性がある。副腎不全の症状（食欲不振，嘔気）は上部消化管GVHDの症状に類似するので注意が必要である。

食道慢性GVHDにおいては，GVHDの活動性がコントロールされても，粘膜下に線維化が存在すると蠕動の異常や内腔の狭小化などの症状が持続する²⁾。狭窄やウェブでは内腔狭小化の進行を避けるために内視鏡的拡張術が必要になることがあるが，穿孔のリスクが大きいので慎重に行うべきである²⁾。

IV. 推奨

- ・全身型慢性GVHDの既往のある患者においては，生涯にわたって食道がんのスクリーニングを行うことが推奨される。
- ・体重減少を認める患者においては低栄養の合併がないか注意する。

(河野 彰夫, 早川 晶)

文 献

- 1) Pidala J, Chai X, Kurland BF, et al : Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes : a chronic graft-versus-host [corrected] disease consortium study. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 784-791, 2013.
- 2) McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, et al : Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology* **80** : 914-921, 1981.
- 3) Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al : Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* **25** : 435-441, 2014.
- 4) Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, et al : Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan : incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant* **36** : 115-121, 2005.
- 5) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institute of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 945-956, 2005.
- 6) Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, et al : Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease : a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 46-51, 2003.
- 7) Vogelsang GB, Pavletic SZ : Chronic graft versus host disease : interdisciplinary management. New York, NY : Cambridge University Press ; 2009.
- 8) Papadimitriou JC, Cangro CB, Lustberg A, et al : Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis : a graft-versus-host disease-like pattern. *Int J Surg Pathol* **11** : 295-302, 2003.
- 9) McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al : Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease : a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* **115** : 28-35, 1998.
- 10) Iyer RV, Hahn T, Roy HN, et al : Long-term use of oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 587-592,

5. 消化管

2005.

- 11) Castilla C, Pérez-Simón JA, Sanchez-Guijo FM, et al : Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD). *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 936-941, 2006.
- 12) Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al : A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* **109** : 4557-4563, 2007.
- 13) Villanueva FN, Pérez-Simón JA, Silva FF, et al : Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1331-1336, 2009.

6. 肝臓

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

移植後晩期の肝障害の原因はさまざまであり、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)、肝炎ウイルスなどのウイルス感染症、薬剤、鉄過剰症などが主な原因となる¹⁾。注意深い問診、身体診察、薬剤歴聴取が診断の手がかりとなり、肝機能検査異常の経過やパターン、移植前の肝炎の既往の有無、他臓器での GVHD の診断の有無、移植前後の輸血量は、肝障害の原因を特定するのに役立つ。

1. 慢性 GVHD

移植後長期生存者における肝の慢性 GVHD には以下の3つのパターンがある。①黄疸を伴わない AST、ALT、 γ -GTP の上昇で、通常他のどこかに慢性 GVHD の症状を有する^{2,3)}。②緩徐に進行する胆汁鬱滞性黄疸で、しばしば細胆管障害の結果である ALP や γ -GTP の上昇を伴う⁴⁾。通常 ALP や γ -GTP の上昇は黄疸に先行して認められる。③急性肝炎様の肝細胞障害で、突然 ALT が 500 IU/L 以上に達するような異常を呈する⁵⁾。免疫抑制療法の漸減中やドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion : DLI) 後にしばしば認める⁶⁾。

2. 急性および慢性ウイルス性肝炎

VZV (水痘・帯状ヘルペス)、HSV (単純ヘルペスウイルス)、CMV (サイトメガロウイルス)、HBV (B型肝炎ウイルス) および HCV (C型肝炎ウイルス) の再活性化などが肝障害の原因となる¹⁾。HSV あるいは VZV による肝炎は劇症型の肝不全をきたすことがあり注意を要する。

HBs 抗原陽性の HBV キャリアにおける造血幹細胞移植後の HBV 再活性化は 50% 以上と高率である⁷⁾。一方、HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性の HBV 既感染患者においても、移植後に HBs 抗体が消失し、HBs 抗原が陽性化する reverse seroconversion (RS) を認め、致死的な肝炎を起こすことが報告されている。

移植後生存者における HCV の感染症は、その大半のケースにおいて慢性持続感染症と

6. 肝臓

なるが、移植後最初の10年間はAST、ALTの異常だけで、無症状であることが多い。しかし移植後10年以降に肝硬変への進行を認めるようになり、慢性HCV感染患者における移植後の肝硬変の累積発症率は、15年で11%、20年で24%と上昇し、肝硬変発症までの期間中央値は、非移植患者の40年に対し、移植患者は18年と短く、移植後HCV感染例における進行は急速である⁸⁾。肝硬変への進行のリスク因子は、クリオグロブリン血症、糸球体腎炎、Sicca症候群などのHCV関連の肝外病変の存在、遺伝子型3型のHCV感染症である⁸⁾。

3. 薬剤性肝障害

薬剤性肝障害は、降圧薬、高脂血症治療薬、血糖降下薬、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）、抗うつ薬、抗菌薬など、移植後合併症に対して投与される種々の薬剤が原因となり得る。

4. 鉄過剰症

鉄過剰は移植後長期生存者の肝疾患の原因の一つであるが、重篤な肝疾患の単独の原因となることはほとんどない。鉄過剰症による肝障害は慢性GVHDと類似した所見を呈することが多く⁹⁾、感染症の増加とも関連している。

<小児患者について>

小児期に移植を受けた長期生存者の10～57%に慢性的にAST、ALTの上昇を認めるとされ、その原因は成人と同様、上記1.～4.であることが多い¹⁰⁾。小児では中でも慢性GVHDが原因であることが多いが、特定できないことも少なくない。また、長期の肝障害が将来の肝硬変の発症に至るかどうかは定まっていない。その他に、まれではあるが、良性肝腫瘍であるFNH（focal nodular hyperplasia）が見られることもある。

II. 予防とスクリーニング

肝疾患のスクリーニングにはT-Bil、AST、ALT、ALP、 γ -GTPなどの肝機能検査を定期的に行う必要があるが、その頻度は慢性GVHDの発症や肝炎ウイルスの感染症など個々の患者の状況により異なる。

HBV感染対策として、わが国の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」では、ベースラインのHBV感染評価においてHBs抗原陽性（HBVキャリア）もしくはHBV-DNA陽性（occult HBV感染）の場合、核酸アナログの予防投与（prophylaxis）が推奨されている。一方、HBc抗体陽性またはHBs抗体陽性（HBV既往感染）の場合、月1回のHBV-DNAモニタリングを行い、HBV-DNAが陽転化（2.1 log

copies/mL 以上)した時点で核酸アナログの投与開始が推奨されている¹¹⁾。Onozawa らは HBV 既感染者における同種移植後の HBV ワクチン接種に関して報告しており、対照群 (ワクチン非接種) 13 例中 8 例、ワクチン接種群と同時期に移植を受けたワクチン非接種群 12 例中 3 例に、移植後 HBV の RS を認めたのに対し、移植後ワクチン接種群では 13 例中 1 例も RS を認めず、移植後 3 年における RS の累積リスクはそれぞれ 41%、39%、0% ($p=0.022$) であり、HBV ワクチンは同種移植後の HBV 再活性化の予防法として有用であると結論している¹²⁾。移植後 HCV 感染患者においては、定量 PCR (polymerase chain reaction) によって HCV-RNA のモニタリングを行い、移植後 8~10 年で肝生検を考慮し、肝硬変への進展を積極的に評価することが推奨される。

肝障害の原因として GVHD が疑われ、肝臓以外の臓器に GVHD を認めない場合には、診断目的に肝生検を考慮する。生検による出血やショックなどの合併症のリスクは経皮的肝生検よりも経頸静脈的肝生検の方が少ないとされる。ウイルス性肝炎についてはウイルス抗原や DNA/RNA の測定によってヘルペスウイルス (HSV あるいは VZV) や肝炎ウイルス (A~E) による急性肝炎を除外する。

鉄過剰による肝障害が疑われる場合、肝鉄濃度の評価が必要であり、肝生検で得られた組織中の鉄量の測定が標準法であるが、侵襲的であることからルーチンには行われない。非侵襲的な肝鉄濃度測定法としては superconducting quantum interference device (SQUID) と核磁気共鳴映像 (magnetic resonance imaging : MRI) がある¹³⁾が、SQUID は機器が高価なため施行し得るのは米国やドイツの限られた施設のみであり、MRI を用いる方法も特別なソフトウェア (Ferriscan[®]) による解析が必要とされ、わが国ではまだ普及していないのが現状である。血清フェリチン値測定は簡便で安価な方法として鉄過剰の評価に広く用いられるが、フェリチンは急性期反応物質であるため特異的マーカーとならない。感染症や慢性炎症などフェリチン高値の原因となる他の疾患の有無に注意を払い、複数回の測定を行い、輸血歴や他の検査所見を加味して総合的に判断する必要がある。

Ⅲ. 治療

肝の慢性 GVHD に対しては免疫抑制療法が施行されるが、ウルソデオキシコール酸 (12~15 mg/kg/日) の追加は肝 GVHD において有意なデータの改善をもたらす¹⁴⁾。ウルソデオキシコール酸の長期使用は安全で忍容性もあるので、胆汁鬱滞性の肝障害を有する長期生存者には投与を考慮すべきである¹⁵⁾。急性肝炎症状を呈する場合、ヘルペスウイルス感染症が否定できないときは、ウイルス検査の結果が出る前にアシクロビルの投与を考慮すべきであり、ウイルス性肝炎が否定されればカルシニューリン阻害薬とプレドニゾロンの治療を開始すべきである⁵⁾。

6. 肝臓

移植後 HCV 感染患者に対する抗ウイルス療法は有効であり、INF- α 単独またはリバビリンとの併用療法により 40% の SVR (sustained virologic response) 率が得られ、重篤な肝合併症の発症率が低下したとの報告がある¹⁶⁾。ウイルス排除には強力な T 細胞の反応が必要とされるので、免疫抑制療法が終了し、十分な免疫学的回復が得られるまで、長期に及ぶ抗ウイルス療法が推奨されている。最近、直接ウイルスタンパクを標的とした薬剤 (direct-acting antiviral agents) が登場し、IFN との併用や IFN を含まない内服治療のみでも高い治療効果が得られることが報告されている。抗ウイルス療法の適応や投与時期についても選択肢の幅が広がることが予想される。

顕著な鉄過剰 (肝鉄濃度 >7 mg/g 乾燥肝重量) のある肝機能障害患者では、瀉血または鉄キレート療法を検討する¹³⁾。瀉血は最も確実で安価な除鉄療法であり、貧血のない状態においては有用な方法である。また鉄キレート療法は、経口キレート剤の登場により、より容易に行うことができる身近な除鉄療法となった。

IV. 推奨

- ・移植後 1 年までは 3~6 カ月ごと、その後は 1 年ごとに肝機能検査 (T-Bil, ALP, γ -GTP, transaminase など) を実施する。患者の状況により (たとえば GVHD 発症患者)、より頻回に行う必要がある。
- ・HBV 陽性 (キャリアおよび既往感染) あるいは HCV 陽性患者においては、感度のよい定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングを行う。HBV 感染症については、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」に従って抗ウイルス療法の適応を判断する。HCV に対する抗ウイルス療法については肝疾患の専門家にコンサルテーションすることが推奨される。慢性 C 型肝炎患者においては、肝硬変の程度を評価するために肝生検が推奨され、このことは特に移植後 8~10 年の患者において重要である。
- ・移植前後に赤血球輸血を受けた患者は、移植の 1 年後に血清フェリチン値を測定すべきである。フェリチンが高値の患者、特に肝機能異常のある場合、継続的な赤血球輸血を要する場合、あるいは HCV 感染症がある場合には、引き続きフェリチン値のモニタリングを考慮すべきである。

(河野 彰夫, 早川 晶)

文 献

- 1) McDonald GB : Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 51 : 1450-1460, 2010.

- 2) Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al : Chronic graft-versus-host disease in 52 patients : adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* **57** : 267-276, 1981.
- 3) Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, et al : Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation : clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* **26** : 649-655, 2000.
- 4) Shulman HM, Sharma P, Amos D, et al : A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* **8** : 463-470, 1988.
- 5) Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al : Chronic graft-versus-host disease of the liver : presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* **32** : 1265-1271, 2000.
- 6) Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al : Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* **100** : 3903-3907, 2002.
- 7) Lau GK, Liang R, Chiu EK, et al : Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection : a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* **19** : 795-799, 1997.
- 8) Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, et al : Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* **103** : 1618-1624, 2004.
- 9) Deeg HJ, Spaulding E, Shulman HM : Iron overload, hematopoietic cell transplantation, and graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* **50** : 1566-1572, 2009.
- 10) Haydar Frangoul, Jennifer Najjar, Jill Simmons, et al : Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* **49** : 94-103, 2012.
- 11) B型肝炎治療ガイドライン (第2.1版) 2015年5月.
(http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver2.1_May11.pdf)
- 12) Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al : HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 1226-1230, 2008.
- 13) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.
- 14) Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, et al : Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med* **116** : 624-629, 1992.
- 15) Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al : Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **100** : 1977-1983, 2002.
- 16) Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG, et al : Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. *Bone Marrow Transplant* **47** : 1217-1221, 2012.

7. 感染症

(2017年3月)

移植後100日以降の感染症は、主に細胞性免疫や液性免疫の障害に関連するものが多く、同種移植後1～2年が最もリスクが高いが、一部では免疫回復が遅れ、長期に渡ってリスクが続くこともある¹⁾。有荚膜性細菌、ニューモシスチス (*Pneumocystis jirovecii*)、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV)、水痘・帯状ヘルペスウイルス (varicella-zoster virus: VZV)、呼吸器ウイルスによる感染症などが問題となる (図 1)。

I. 細菌感染症

1. 発症率とリスク因子

宿主の免疫回復遅延を背景に、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*)、インフルエンザ菌 (*H. influ-*

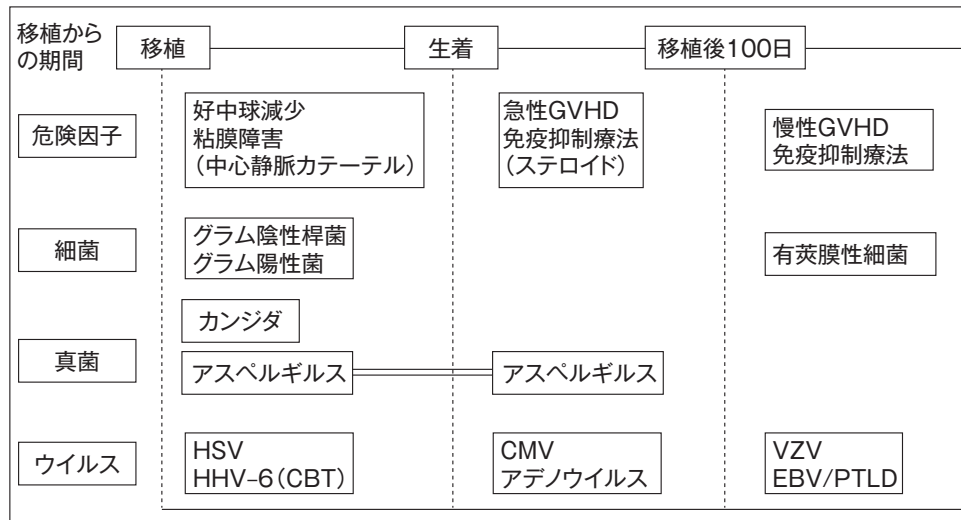


図 1 移植後の各時期における好発感染症と危険因子

移植後の各時期に特有の危険因子を背景に、早期は細菌やカンジダ、中期はウイルスや有荚膜性細菌感染症が好発する。
(筆者作成)

enzae) や髄膜炎菌 (*N. meningitidis*) などの有莢膜性細菌感染症が好発する。病状が急速に進行して致死的経過を辿る頻度が高い。特に重要なのは肺炎球菌感染症で、移植後1年以降の晩期でも頻度が高く、リンパ腫に対する移植、脾摘あるいは機能的無脾症、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) の合併、高用量ステロイド投与などの際にリスクが高い^{2,3)}。自家移植での発症率は同種移植よりも低いが、健常人と比較すれば明らかにリスクが高い。

2. 予防とスクリーニング

肺炎球菌感染症予防として、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。現在肺炎球菌ワクチンには23価の多糖体ワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine : PPV23) と13価の結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV13) がある。PPV23は80種類以上ある肺炎球菌の中で感染する頻度の高い23種類の肺炎球菌を型別に培養し、殺菌後各々の型から抽出精製された莢膜多糖体(ポリサッカライド)を混合したワクチンである。PPV23は国内の流行菌の約70%をカバーしているが⁴⁾、本ワクチン接種後の免疫反応はT細胞を介さないため免疫記憶が獲得されにくく、造血幹細胞移植後早期の症例では抗体価の上昇が得られにくい^{5,6)}。そのためキャリアタンパクとの結合型ワクチンであるPCV13のほうが免疫原性に優れている。

成人患者に対して、移植後12カ月を経過し慢性GVHDの増悪がないことを条件としてPPV23 (ニューモボックス[®]) の1回接種を推奨してきたが⁷⁾、単回投与の効果は限られており、移植後6カ月以降に接種した際の有効率は50~60%程度で、慢性GVHD合併例やステロイド投与例では25%に過ぎない⁸⁾。一方、移植後1年以内に7価結合ワクチンを3回接種した場合の有効率は64~90%と高く⁹⁾、また移植後1年でPPV23の追加接種の有用性も報告されている¹⁰⁾。したがって、現在欧米では、移植後3~6カ月よりPCV13を計3回接種して免疫原性を高めた後に、移植後1年でPPV23を接種し、血清型のカバーを広げることを推奨している^{1,11)}。わが国でも、2013年のPPV13 (プレベナー[®]) の導入により、結合型ワクチンの3回接種が推奨されるようになった⁷⁾。ただし現時点では、6歳以上65歳未満に対するPPV13の接種はわが国の保険適応外である。なお、慢性GVHD合併例やIgG低値例では、ワクチン接種の有無にかかわらず、ST (スルファメトキサゾール/トリメトプリム) 合剤などの抗生剤の予防内服が望ましい¹⁾。

3. 治療

有莢膜性細菌による肺炎、化膿性髄膜炎、菌血症などが問題となり、治療の遅れが生命の危機をもたらす危険が高い。したがって、各種培養検査や尿中抗原検査を実施後、菌の

7. 感染症

培養結果を待たずに重症度や薬剤感受性や医療機関・地域における薬剤感受性動向を参考に経験的治療を開始し、起病菌が同定され感受性の結果が得られた時点で、薬剤感受性や医療機関・地域における薬剤感受性動向を参考に、可能であればより抗菌スペクトラムの狭い抗菌薬に変更する。なお尿中抗原キットの感度は60%程度であるため病初期に陰性でも除外診断すべきでない。この時期に特に問題となるのは侵襲性肺炎球菌感染症であり、ペニシリン耐性菌増加の現状も考慮し、肺炎や菌血症に対してはペニシリン系薬や肺炎球菌に活性を有するセフェム系薬（セフトリアキソンなど）を高用量で使用する¹²⁾。肺炎球菌性髄膜炎では、薬剤感受性が不明の場合は、ペニシリン耐性も考慮し、第3世代セフェム系薬(セフトリアキソンまたはセフォタキシム)+バンコマイシンまたはカルバペネム系薬の単独投与が推奨されているが、薬剤感受性試験によるMIC (minimum inhibitory concentration: 最小発育阻止濃度) が判明した後は、その結果に基づいて薬剤を変更する¹³⁾。

II. 真菌感染症

1. 発症率とリスク因子

晩期の真菌感染症として最も一般的なものは、肺や副鼻腔のアスペルギルス症で、特に慢性GVHDに対して強力な免疫抑制療法を行う場合にその発症率が高い^{14,15)}。カンジダ属やムーコル属も病原真菌となり得るが比較的まれである。

ニューモシスチス肺炎は、通常移植後6カ月以内に発症するが、それ以降も慢性GVHDに対する免疫抑制療法を受けている間は発症のリスクがある。

2. 予防とスクリーニング

移植後期における真菌感染対策に関して確立したものはないが、慢性GVHD合併例や免疫抑制療法継続例などのハイリスク症例では、血清学的真菌マーカーを用いたモニタリングおよび抗アスペルギルス薬の予防投与が推奨される。GVHD合併時における真菌感染予防薬として、海外では posaconazole の有用性が確認され、推奨されているが¹⁶⁾、わが国では未発売である。その他、欧州のガイドライン ECIL5 では、ボリコナゾール (voriconazole: VRCZ) とイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) が B-I レベルで推奨されている^{17,18)}。キャンディン系薬は注射製剤に限定され、移植後期の有用性は明らかでない。GVHD合併時の予防投与に関する一定の推奨期間はない。

慢性GVHDに対する免疫抑制療法中はニューモシスチス肺炎の予防を行う^{1,14)}。ST合剤の使用が推奨されるが、使用できない場合は、ペンタミジンの吸入、あるいはアトバコンの経口投与を考慮する¹⁾。予防投与として用いるST合剤の投与量・投与方法は確立してな

いが、ST 合剤 1錠連日や 2錠を週に 2~3 回が一般的であり、わが国では 1錠連日で行われることが多い¹⁹⁾。一般には最低 6 カ月は必要で、免疫抑制剤使用中は継続することが望ましいとされる。

3. 治療

深在性真菌症を積極的に疑う所見がある場合には、それぞれの菌種に応じた標的治療を開始する。カンジダ症に対しては、キャンディン系薬やリボソーマルアムホテリシン B (liposomal amphotericin B:L-AMB) が第一選択薬、アスペルギルス症に対しては、第一選択薬が VRCZ で代替薬が L-AMB となっている。治療の詳細については、深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを参照されたい¹⁹⁾。

Ⅲ. ウイルス感染症

1. VZV 感染症

1) 発症率とリスク因子

潜伏しているウイルスの再活性化により発症し、主に帯状疱疹の形態をとるが、同種移植患者では、肺炎、肝炎、脳炎髄膜炎、骨髄炎などの内臓播種の形態をとる場合がある。特に急性腹症として発症する内臓播種型 VZV 感染症では、皮膚所見を欠くことから診断が遅れ、重篤化する場合もあるため注意が必要である。また、二次性細菌感染症の合併や帯状疱疹神経痛を残す頻度も高く、診断や治療に難渋する場合がある。抗ウイルス薬の長期予防投与が行われなかった場合の好発時期は移植後約 5 カ月前後で移植後 1 年以内の発症が多いが、抗ウイルス薬の長期予防投与により晩期化する傾向にある。長期予防投与を行わない場合の発症率は、30~40% 以上で、播種性病変の頻度も 20~40% にのぼる。高齢、HLA 不一致移植、慢性 GVHD、免疫抑制剤の長期使用などが発症のリスク因子とされる²⁰⁾。

2) 予防とスクリーニング

VZV 抗体陽性患者において、VZV 発症は、アシクロビル (ACV) またはバラシクロビル (VACV) の長期投与により予防期間中のほぼ抑制できる²¹⁾。しかし、投与中止後の発症が多いため、投与期間についての一定の見解はまだ得られていない。欧米のガイドラインでは、移植後 1 年の予防投与が推奨されているが、慢性 GVHD 合併例や免疫抑制療法継続例においては投与期間の延長を考慮する必要がある^{1,22)}。CD4⁺T リンパ球が 200/ μ L を超えるまであるいは免疫抑制剤終了後 6 カ月までなどが提唱されており、結論は出ていないものの免疫が十分回復するまで継続することが重要である。CDC (Centers for Disease

7. 感染症

Control and Prevention：米国疾病予防管理センター）のガイドラインでは、ACV 800 mg または VACV 500 mg の1日2回による予防投与を推奨しているが^{1,22,23)}、より低用量でも予防可能との報告もあり、わが国の日常臨床を鑑みれば ACV 200 mg 1日1回～2回程度が適切だと考えられる^{24,25)}。一般に、長期予防終了後の再活性化は、皮膚病変が単一の神経領域にとどまることが多く、比較的軽症でマネジメントしやすい。予防を終了する時点で、治療量の ACV または VACV を5日分程度処方しておき、带状疱疹を発症したら、すぐに服用してもらうなどの工夫も必要である。免疫抑制剤を再開する際には抗ウイルス薬の予防投与を再開することが好ましい。

VZV 抗体陰性患者では、接触曝露に極力注意し、移植後2年以内あるいは2年を過ぎても免疫抑制剤投与中あるいは慢性 GVHD が有る状態で、水痘または播種性 VZV を発症した者と接触した場合は、曝露後96時間以内に VACV による発症予防内服を考慮する^{1,20,22)}。ACV の予防量は1回 800 mg（小児は 600 mg/m²）を1日4回、VACV は1回 1 g（40 kg 未満の場合は1回 500 mg）1日3回となっており、曝露後22日まで行う。弱毒生ワクチン接種ができる状況では、水痘曝露後96時間以内に水痘ワクチンの接種を行うことで発症予防または軽症化が可能である。海外で推奨されている VZV 抗体高力価免疫グロブリン製剤はわが国未発売である。带状疱疹を発症した場合は直ちに入院として点滴で ACV 投与（5～10 mg/kg、1日3回、7日間または皮疹新生がなくなるまで）を行う。

3) 治療

高用量の ACV（1回 800 mg を1日5回）か VACV（1回 1,000 mg を1日3回）あるいはファミシクロビル（1回 500 mg を1日3回）が用いられる。従来、同種移植後などの免疫抑制下にある患者では、ACV の点滴による治療（1回 5 mg/kg を1日3回、少なくとも7日間点滴静注）が推奨されてきたが、現在のように長期予防投与の導入により発症が晩期化し、ある程度の免疫回復が得られている患者では、内服薬による治療も十分に可能である。ただし、症状が重篤な場合は、必要に応じて増量（1回量 10 mg/kg）あるいは投与期間を延長する。移植後患者における带状疱疹後神経痛の頻度は健常人に比して高いことから、できるだけ早期に（72時間以内）抗ウイルス薬を開始し、急性期の疼痛を抑えることが重要である。带状疱疹後神経痛の治療としては、薬物療法や神経ブロックなどが行われる。三環系抗うつ薬である Amitriptyline、抗痙攣薬である Gabapentin や Pregabalin、ノイロトロピンなどが推奨されるが²⁶⁾、保険適応を有するのは、Pregabalin とノイロトロピンのみである。これらの治療で痛みが軽減しない場合には、オピオイド鎮痛薬の導入を考慮する。

2. CMV 感染症

1) 発症率とリスク因子

従来、CMV 感染症は、移植後 50～60 日をピークとして 100 日目頃までに好発するとされてきたが、近年抗ウイルス薬を用いた予防または早期治療の普及により移植後 100 日以内の早期 CMV 感染症は減少傾向で、移植後 100 日目を以降に発症する晩期感染症の頻度が増えてきている²⁷⁾。早期の CMV 感染症で治療を受けた患者、慢性 GVHD 合併例、ステロイド使用例、CD4⁺T リンパ球数低値 (<50/mm³) の患者などで発症のリスクが高い^{27,28)}。臍帯血移植はリスク因子とされるが、わが国の報告では、他の移植源と比べて有意差はないという結果が得られている^{29,30)}。

2) 予防とスクリーニング

移植後期は主に外来管理となるため、定期的な CMV 感染症のモニターが困難な場合が多い。したがって、CMV 感染症に関連した症状が出現した時点で、抗ウイルス薬の投与が開始されることが多いが、高リスク例に対しては CMV 感染モニタリングの延長および移植早期と同様の pre-emptive therapy を考慮すべきである。また、特に CMV 網膜炎は晩期に多いことから、移植後早期に高レベルの CMV 感染を認めた患者に対しては、定期的な眼底検査が推奨される。pre-emptive therapy の開始閾値は、移植後早期よりもやや高めに設定しても、発症抑制効果が期待できる^{28,31)}。従来、pre-emptive therapy における中心的薬剤は、ガンシクロピルの点滴製剤であったが、2009 年 5 月よりプロドラッグ内服製剤であるバルガンシクロピルがわが国で保険適応となり、外来での治療継続も比較的容易になっている。pre-emptive therapy の詳細については、造血幹細胞移植ガイドライン—サイトメガロウイルス感染症第 3 版—を参照されたい³²⁾。

3) 治療

治療の基本はガンシクロピルの静脈内投与で、診断が確定したら可及的速やかに治療を開始する。投与期間に関する統一した見解はないが、通常、初期治療 (5 mg/kg/日を 12 時間ごとの点滴静注) を 3～4 週間継続した後、臨床所見および CMV 抗原陽性細胞数の改善を認めても、すぐに投与を中止することなく、1～2 週間程度の維持療法 (5 mg/kg/日) を行う。CMV 肺炎に対しては、免疫グロブリンの併用が推奨される。ガンシクロピルの投与が長期に渡る場合は、骨髄毒性による血球減少を認めることがあり、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) の投与や輸血で改善しない場合は、ホスカルネットへの変更を検討する。詳細については、造血幹細胞移植ガイドライン—サイトメガロウイルス感染症 3 版—を参照されたい³²⁾。

3. 呼吸器ウイルス感染症

1) 発症率とリスク因子

インフルエンザウイルス、RSウイルス、パラインフルエンザウイルスが代表的で、免疫抑制状態では下気道感染まで進展し致死的となる可能性がある。リスクファクターとして高齢、喫煙歴、同種移植、好中球減少、リンパ球減少、骨髄破壊の前処置（myeloablative conditioning：MAC）、HLA不一致移植、非血縁者間移植、GVHD、ステロイドの使用などが挙げられる³³⁾。

2) 予防とスクリーニング

曝露予防と適切な介入が重要で、特に手洗いが伝搬防止に有効である。インフルエンザの予防として、移植後6ないし12カ月を経過しかつ慢性GVHDの増悪がない症例において初冬期にワクチン接種をすることが推奨される。患者の同居家族に対しても同様に毎年のインフルエンザワクチン接種を指導する。また、施設内のアウトブレイクにおいては、ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル、ザナミビルなど）の予防内服を考慮する³⁴⁻³⁶⁾。移植後インフルエンザ対策の詳細については、造血幹細胞移植ガイドライン—インフルエンザ第2版—を参照されたい³⁵⁾。

3) 治療

インフルエンザを発症した場合は、可能な限り早急に48時間以内に投薬を開始することが推奨されているが、免疫不全状態の患者では、ウイルスの増殖を抑えるために発症48時間以降の開始も考慮される³⁶⁾。わが国では現在、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルの選択が可能だが、報告の多さや効果の観点からオセルタミビルが第一選択薬とされており³⁵⁾、成人における推奨投与量および投与期間は、予防が75 mg/日を曝露後7日間、治療が150 mg/日を5日間となっている³⁶⁾。治療開始後5日間を経過しても改善を認めない場合は投与期間を延長してもよい。ステロイドの使用はウイルス量の増加に繋がる懸念されるが、一方で呼吸状態を改善させることもあり、一定の見解が得られていない³⁷⁾。

<小児での対策>

インフルエンザを発症した場合は成人と同様できるだけ早期（48時間以内）に投薬を開始する。小児の投与量として、オセルタミビルは体重37.5 kg以上では1回75 mg、1日2回、5日間、幼児ではドライシロップを1回2 mg/kg（最高75 mg）、1日2回5日間経口投与する。ただし、10歳以上の未成年者ではハイリスク例を除き原則使用を控えることになっている。2016年11月より1歳未満の患児への使用（1回3 mg/kg、1日2回、5日間投与）が保険適応となった。ザナミビルは1回10 mg、1日2回5日間吸入する。本剤

の4歳以下の乳幼児に対する安全性は確立していない。ラニナミビルは10歳以上の小児で40 mg、10歳未満で20 mgをそれぞれ単回吸入する。ペラミビルは1日1回10 mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注する。ペラミビルは症状に応じて連日反復投与が可能である。

インフルエンザ曝露後の発症予防では、オセタミビル、ザナミビルおよびラニナミビルが投与可能である。原則として、十分な防御がないままインフルエンザ患者と濃厚な接触があったハイリスク症例が対象で、この場合医療保険給付は適用されない。小児の予防投与量としてオセタミビルは体重37.5 kg以上では1回75 mg、1日1回、10日間、小児では1回2 mg/kg（最高75 mg）、1日1回10日間経口投与する。ザナミビルは1回10 mg、1日1回10日間吸入する。ラニナミビルは10歳未満の小児で20 mgを1日1回吸入、10歳以上で40 mgを1日1回、または20 mgを1日1回、2日間吸入する。

RS (respiratory syncytial) ウイルスには、2歳までにほぼすべての小児が感染するが、その後も再感染を繰り返す。流行期は冬季が中心だが、それ以外の時期にも感染の機会はある。1～3%が細気管支炎や肺炎を発症、重症化し入院治療を要する。脳症などの中枢神経系合併症をきたすことがある。特に免疫不全症例や悪性腫瘍患者で重症化率や死亡率が高いと報告されている^{38,39)}。咳嗽や鼻汁から始まり、多呼吸、呼吸性喘鳴、陥没呼吸など認め、RSウイルス感染症を疑う場合は、胸部レントゲンおよび胸部CT検査を積極的に行う。地域における感染症情報なども考慮する。迅速診断キットは「入院中の患者」「乳児」および「パリビズマブ製剤の適応となる患者」に保険適応がある。細胞性免疫能低下例や同種造血幹細胞移植後など、下気道感染などへの進展が予測される高リスク例や重症例では入院とし、適切な輸液、吸入、酸素投与など対症療法を行う。抗ウイルス薬ではパリビリン吸入⁴⁰⁾が検討されることがある。RS細気管支炎罹患後に反復性喘鳴や慢性咳嗽が残存する場合がある。RSウイルスは気道感染ウイルスだが、接触感染も感染経路として重要である。したがって、患者本人の手洗いの徹底やアルコール消毒など手指衛生を中心とした標準予防策に加えて、咳や鼻水など飛沫予防策および接触予防策を講じる必要がある。

造血器悪性腫瘍や造血幹細胞移植患者におけるRSウイルス感染症の重症化/遷延化リスクと予防の観点から2013年8月より「24カ月齢以下の免疫不全症」に対して、RSウイルスに対するヒトモノクローナル抗体であるパリビズマブ投与の適応拡大となった(表)^{41,42)}。パリビズマブ使用の手引きでは「造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植」に対し「生後24カ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。」とあり、主治医がパリビズマブ投与を総合的に判断することになる⁴¹⁾。高度の骨髄抑制が予想される化学療法では施行中のみならず施行予定者にも投与が考慮される。造血幹細胞移植および固形臓器移植では予定患者および移植後が対象で入院の有無に関わらず投与が考慮される。投与

表 パリビズマブの適応

RS ウイルス感染流行初期において
・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児および乳児
・ 在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児および乳児
・ 過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児および幼児
・ 24 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児および幼児
・ 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
・ 24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

いったん RS ウイルス感染症に罹患・治療後も、RS ウイルス流行期間中はパリビズマブ投与を継続する。医療保険の適応があり、自己負担額は乳幼児医療費助成制度により補助される場合が多い。（アッヴィ合同会社の資料をもとに筆者作成）

開始のタイミングおよび期間は地域の感染流行の時期を考慮し決定する。パリビズマブ投与はワクチンに対する反応に影響を与えないので、ワクチン接種間隔の変更は必要ない。

4. その他のウイルス感染症

1) 麻疹ウイルス

麻疹に対する有効な治療法はなく、肺炎や脳炎などの合併症で死亡する場合もある。麻疹患者と接触した可能性のある場合は 6 日以内に、筋注用ガンマグロブリン製剤 20～50 mg/kg または静注用ガンマグロブリン製剤 50 mg/kg 投与で発症抑制または軽症化が可能である。麻疹を発症したら直ちにガンマグロブリン製剤を投与し、対症的に加療を行う。リバビリン投与が有効だったとする海外からの報告がある⁴³⁾。

2) EB ウイルス

移植後 EB（Epstein-Barr）ウイルス感染は、潜伏する EB ウイルスの再活性化か、移植片からの EB ウイルス感染によることが多い。免疫抑制療法中や慢性 GVHD 合併などハイリスク症例では、定量 PCR（polymerase chain reaction）による血中 EB ウイルス DNA の定量は、post transplant lymphoproliferative disease（PTLD）の早期診断に有用である。EB ウイルス量の増加傾向がみられたら、可能な範囲で免疫抑制剤の減量を行う。免疫抑制剤の減量にも関わらず EB ウイルス量の増加がみられる場合リツキシマブの投与も考慮する^{44,45)}。

3) アデノウイルス

アデノウイルスの初感染または再活性化により、肺炎、肝炎、腸炎、出血性膀胱炎など感染組織特異的症状を認める。播種性感染症に進展した場合の予後は不良である。ハイリ

スク例に対して定量PCRによるウイルス量の定期的モニタリングが有用である。感染の進行を抑えるために免疫抑制剤の減量が有効だが、GVHD の状況などで減量できない場合もある。Pre-emptive therapy としてシドフォビルやリバビリン投与でアデノウイルス量の減少を認めたとする報告がある¹⁾。

日常生活の注意事項

その時の本人の全身状態や免疫能の回復状況を総合的に判断して指導する。不特定の子どもが集まる場所や人混み、温泉や公衆浴場など、感染リスクの高い場所にはなるべく行かないよう心がけ、外出時のマスクや手洗いの励行により感染リスクを回避する。入浴やシャワーで肌や外陰部を清潔に保つ。食後の歯みがきや含嗽で、口腔内衛生の維持を行う。歯科における出血を伴う処置や抜歯では抗菌薬投与を考慮する。登園・登校（復学）は、免疫能の回復状況をふまえて検討する。担任や養護教諭と情報交換を行い、学校生活における注意事項を伝える。動物の取り扱いや塵埃の多い清掃当番は避ける。給食ではヨーグルト、カビを含むチーズ、ドライフルーツ、生ハム、発酵食品など可否の判断が必要である。地域の感染情報に注意し、学校などで感染症流行の兆しがあった場合は流行が終息するまで休ませる。

発熱時・感染症を疑った時のアプローチ⁴⁶⁾

移植後期においても、健常人では軽症に終わる感染症が短時間で重篤化するリスクが依然として高いことから、発熱や感染を疑う症状を認めた場合には、早期に十分な対応を行う必要がある。特に alternative donor からの移植（特に HLA 不適合移植や T 細胞除去移植）、慢性 GVHD の合併、免疫抑制剤の継続、その他臍帯血移植例や抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin : ATG）投与後などで、細胞性および液性免疫の再構築が遅れ、感染症が重篤化しやすい。個々の患者に対して、自身の免疫状態と注意すべき感染症の症状を外来診療において経時的に指導し、38℃以上の発熱や感染を示唆する徴候や症状が現れたら早めに医療機関を受診するように忠告しておくことが重要である。重症化と死亡を回避するために、内服抗生剤を数日分処方しておき、38℃以上の発熱を認めた場合は、すぐに服用してもらった上で来院してもらう standby treatment も検討に値する⁴⁷⁾。なお、GVHD に対するステロイド投与例では、ステロイドにより発熱が抑制されている場合があることを念頭におかなければならない。全身を丁寧に診察するとともに、胸部レントゲンおよび培養検査（血液、尿および感染が疑われる部位）を提出する。外来で最も注意すべきは呼吸器系の感染症であり、当該症状がある場合は、胸部レントゲンで異常所見を認めなくても、胸部および必要であれば副鼻腔の CT 検査を行うことが好ましい。はっきりした感染以外の要因が見当たらない場合は、各種培養検査を施行後、抗生剤による経験的治療を開始してもよい。特に肺炎球菌などの有荚膜性細菌による菌血症には注意を要する。

7. 感染症



図2 発熱・感染症を疑ったときの手順

発熱や感染兆候を認めた際は、必要に応じて Standby therapy を開始すると共に、できるだけ速やかに医療機関を受診し、診察・検査を受ける。

(文献 46, 47 を参考に筆者作成)

IVIg (intravenous immune globulin) の補充については、予防投与に関する一定の見解はないが、IgG 値が 400 mg/dL 未満の重症感染症合併患者では考慮に値する¹⁾。

予防接種

移植後、予防接種あるいは罹患によって得られた種々のウイルス抗体価は経時的に低下する。したがって、ワクチンによって予防可能な感染症に対する移植後の予防接種は、感染対策の一環として重要であり、特に移植患者において健常人よりも発症頻度が高く重篤化しやすい感染症で有用性が高い。欧米では既に予防接種に関するガイドラインの改定が重ねられているが^{1,42,48)}、わが国における感染症の発症率や認可されているワクチンの種類や接種回数の相違を考慮し、わが国独自のガイドラインが作成されている⁷⁾。

移植後の期間と慢性 GVHD および免疫抑制剤使用の有無を考慮した上で接種開始を決定する。不活化ワクチンは、移植後 6～12 カ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能とされている。不活化ワクチンが慢性 GVHD を悪化させるという報告はないが、慢性 GVHD がある時のワクチンの有効性は不確実であり、免疫応答が期待されない患者では、開始時期を遅らせてもよい。一方、弱毒生ワクチンは移植後 24 カ月を経過して慢性

GVHDがなくかつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合に接種を開始できる。免疫抑制状態下でのワクチンの有効性は不確実であるため、可能であれば接種前後の抗体価を評価し、十分な抗体産生が得られていない場合には、再度適応を確認した上で再接種を行うことが推奨されている。詳細は、造血細胞移植ガイドライン—予防接種第2版—を参照されたい⁷⁾。

<小児での対策>

ワクチン接種開始にあたって考慮すべき因子は成人と同様であり、それぞれのワクチンの具体的接種方法や時期に関しては、造血細胞移植ガイドライン—予防接種第2版—を参照されたい⁷⁾。造血幹細胞移植後は、予防接種の判断を行うに際し、注意を要する「予防接種要注意者」として扱う。悪性腫瘍患者では原則として、完全寛解に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う（日本小児血液学会2006年3月）。また、臓器・骨髄移植患者においては、基本条件（基礎疾患の診断がついていること、抗体産生能に異常が考えられないこと、基礎疾患が疾病として安定期にあること）を踏まえた上で、疾患の主治医と接種医が可能と認めれば接種するとされている。弱毒生ワクチンでは水痘、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎やロタウイルスがある。不活化ワクチンでは、ジフテリア・百日咳・破傷風・ポリオウイルス混合（DPT-IPV、4種混合）、日本脳炎、インフルエンザなどがある。結合型13価肺炎球菌ワクチン（PCV13）、インフルエンザ菌b型ワクチン（Hib）と他のワクチンとの接種間隔は不活化ワクチンに準ずる。BCG接種は移植後には行わない。ロタウイルスワクチン接種は推奨されない。

予診票の各項目の記載内容に注意し、「接種不相当者」または「予防接種要注意者」に該当しないか確認する。診察を通して本人の接種当日の体調を確認する。血液製剤や生物学的製剤投与後に生ワクチンを投与すると免疫を獲得できないことがあるので、投与した製剤の種類や量などに応じて生ワクチン投与まで一定の期間をあけることが望ましい。

なお、長期療養を必要とする疾病罹患者において、やむを得ず定期予防接種が受けられなかった場合、疾病が快復し主治医の許可が得られれば、定期予防接種を公費で受ける機会が確保される。これは、対象予防接種を対象年齢内に定期予防接種として受けられなかった場合にのみ適応され、既に定期接種として受けた予防接種の再接種はこれに該当しない。接種に際しては、医師の意見書とともに居住地の自治体に申請を行い、接種券交付を受ける必要がある。本制度下で接種を受ける場合、年齢制限のあるものでは、インフルエンザ菌b型（10歳に達するまでの間）、結合型13価肺炎球菌（6歳に達するまでの間）、4種混合（15歳に達するまでの間）があり、年齢制限なしでは、麻疹風疹（MR）、不活化ポリオ、2種混合（DT）、日本脳炎、ヒトパピローマウイルスがある。長期療養の事情がなくなった日から起算して2年を経過する日までが対象期間となる。

IV. 推奨

- ・移植後長期フォローでは、肺炎球菌, CMV, VZV, ニューモシスチス肺炎, 呼吸器ウイルス感染症に注意が必要である。
- ・慢性 GVHD の合併, ステロイド投与, 高齢, HLA 不一致などのリスク因子を有する場合は特に注意が必要である。
- ・発熱時・感染症を疑った時には, 全身の診察, 胸部レントゲンおよび培養検査(血液, 尿および感染が疑われる部位)を実施し, 必要であれば CT 検査を行う。感染症以外の要因が明らかでない場合, 各種培養検査実施後に, 抗生剤による経験的治療を開始する。
- ・予防接種については, 日本造血細胞移植学会予防接種ガイドラインの推奨に準じて行う。
- ・不活化ワクチンは, 移植後 6~12 カ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能とされている。
- ・弱毒生ワクチンは移植後 24 カ月を経過して慢性 GVHD がなくかつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合に接種を開始できる。

(森 有紀, 塩原 正明)

文 献

- 1) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al : Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients : a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1143-238, 2009.
- 2) Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al : Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients : clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine* **86** : 69-77, 2007.
- 3) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al : Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation : a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* **117** : 444-450, 2002.
- 4) Ubukata K, Chiba N, Hanada S, et al : Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* **21** : 1956-1965, 2015.
- 5) Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, et al : Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* **57** : 677-684, 1994.
- 6) Winston DJ, Ho WG, Schiffman G, et al : Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants. *Arch Intern Med* **143** : 1735-1737, 1983.
- 7) 造血細胞移植学会ガイドライン予防接種第 2 版. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015.
- 8) Hammarström V, Pauksen K, Azinge J, et al : Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients : the influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer* **1** : 195-199, 1993.
- 9) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al : Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **48** : 1392-1401, 2009.
- 10) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al : Immune response to the 23-valent polysaccharide pneu-

- mococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients : results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* **28** : 2730-2734, 2010.
- 11) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al : 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* **58** : e44-100, 2014.
 - 12) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2014.
 - 13) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 日本神経感染症学会監修, 2015.
 - 14) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **47** : 337-341, 2012.
 - 15) Marr KA, Bow E, Chiller T, et al : Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **44** : 483-487, 2009.
 - 16) Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al : Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* **356** : 335-347, 2007.
 - 17) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al : Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **39** : 1407-1416, 2004.
 - 18) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al : European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients : summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone marrow transplantation* **46** : 709-718, 2011.
 - 19) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編.
 - 20) Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al : Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT : guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation* **43** : 757-770, 2009.
 - 21) Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al : Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* **107** : 1800-1805, 2006.
 - 22) Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al : Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **44** : 471-482, 2009.
 - 23) Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al : One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation : no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* **110** : 3071-3077, 2007.
 - 24) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al : Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **28** : 689-692, 2001.
 - 25) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* **83** : 472-476, 2008.
 - 26) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 日本ペインクリニック学会 : 真興交易医書出版部, 2011.
 - 27) Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al : Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants : importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* **101** : 407-414, 2003.
 - 28) Boeckh M, Ljungman P : How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* **113** : 5711-5719, 2009.
 - 29) Tomonari A, Iseki T, Ooi J, et al : Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients : a single institute experience in Japan. *British journal of haematology* **121** : 304-311, 2003.
 - 30) Walker CM, van Burik JA, De For TE, et al : Cytomegalovirus infection after allogeneic transplanta-

7. 感染症

- tion : comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 1106–1115, 2007.
- 31) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **87** : 310–318, 2008.
 - 32) 造血細胞移植ガイドラインサイトメガロウイルス感染症第3版. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015.
 - 33) Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ : Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* **59** (Suppl 5) : S344–351, 2014.
 - 34) Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al : Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients : a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* **45** : 187–193, 2007.
 - 35) 造血細胞移植学会ガイドラインインフルエンザ第2版. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015.
 - 36) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications : Summary for Clinicians. (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.)
 - 37) Boudreault AA, Xie H, Leisenring W, et al : Impact of corticosteroid treatment and antiviral therapy on clinical outcomes in hematopoietic cell transplant patients infected with influenza virus. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 979–986, 2011.
 - 38) Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al : Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* **315** : 77–81, 1986.
 - 39) Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al : Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother* **17** : 254–263, 2011.
 - 40) Seo S, Campbell AP, Xie H, et al : Outcome of respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease in hematopoietic cell transplant recipients receiving aerosolized ribavirin : significance of stem cell source and oxygen requirement. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 589–596, 2013.
 - 41) 森 雅亮ほか : パリビズマブの新しい使用の手引～免疫不全児およびダウン症候群の児への適正使用を考える～. *小児科診療* **76** : 1843–1850, 2013.
 - 42) 日本小児感染症学会ホームページ (<http://www.jspid.jp/>), 日本小児リウマチ学会ホームページ (www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/praj/)
 - 43) Roy Moulik N, Kumar A, Jain A, et al : Measles outbreak in a pediatric oncology unit and the role of ribavirin in prevention of complications and containment of the outbreak. *Pediatr Blood Cancer* **60** : E122–124, 2013.
 - 44) Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al : Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders : results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* **107** : 3053–3057, 2006.
 - 45) Rouce RH, Louis CU, Heslop HE : Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplant. *Curr Opin Hematol* **21** : 476–481, 2014.
 - 46) Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians. Version February 01, 2017. Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle Cancer Care Alliance.
 - 47) Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al : Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen : prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* **155** : 308–317, 2011.
 - 48) Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al : Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation* **44** : 521–526, 2009.

8. 心血管

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

移植後の心血管合併症には移植後数年から数十年で出現する心筋症、弁膜異常、伝導障害、無症候性心機能障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患、不整脈などあらゆる種類の心障害が含まれる。

他の晩期合併症と比べると移植後心血管合併症の頻度は低く、晩期死因の中では自家移植後で2.4%¹⁾、同種移植後で3%²⁾を占めるとされるが過小評価されている可能性がある。これまでのところいくつかの大規模研究（多くは後方視的）が行われている。種々の報告をまとめると移植後心血管合併症による死亡のリスクは一般人口と比べた場合に1.4～2.3倍高い¹⁻³⁾。スイスからの報告では心血管合併症の累積発症率は同種移植後25年で22%と報告される⁴⁾。晩期に動脈性の心血管合併症を起こすリスクは自家移植後より同種移植後の方が有意に高く、同種免疫反応が動脈硬化に関与している可能性がある。

米国単一施設からの報告では心血管関連死亡の発症率は移植後14年で6%弱と報告された⁵⁾。文献5より抜粋した各合併症の移植後10年累積発症率を表1に示す。移植患者の心血管関連イベントの発症率は一般人口と比較して1.7～3.5倍高い。小児患者119人を前向きに5年間観察した研究では5年で26%の患者に心電図異常などの無症候性心機能障害が

表 1 移植後心血管合併症の発症率と発症リスク

イベント	10年累積発症率*	一般人口と比較した発症リスク
心血管合併症死	3%	3.3倍
虚血性心疾患	5.5%	1.7倍
心筋症または心不全	8%	3.5倍
脳血管疾患	3%	2.1倍
それ以外の血管疾患	5.5%	3倍
不整脈	9.5%	3.5倍

*自家移植 651例、同種移植 840例を合わせたデータで自家移植と同種移植で発症率に有意差なし
(文献5より引用)

8. 心血管

見られた⁶⁾。心血管疾患によって全身動脈循環にも影響がおよび、脳血管疾患、末梢動脈疾患などを起こすこともある。

移植後の心血管合併症のリスク因子として高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、喫煙、運動不足などの通常のリスク因子がまず挙げられ、移植患者ではこれらのリスク因子の保有率が高いとされる⁷⁾。それ以外に同種移植後長期生存者において心血管疾患の発症率が高い理由は多岐にわたり、リスクの上昇は免疫抑制剤が終了した後でも続くとされる。移植前要因としてはアントラサイクリン系抗がん剤の総投与量、胸部照射歴、移植前の心機能、移植前治療強度などが挙げられる。移植後要因としては内分泌障害、成長ホルモン障害、甲状腺機能低下、性腺機能障害、マグネシウム不足、GVHDによる血管内皮障害、長期間の免疫抑制療法、生活習慣の変化などが挙げられる^{8,9)}。心毒性を有する化学療法の使用と胸部照射歴が主要因とされるが、移植後の成長ホルモン不足、甲状腺機能低下、性腺機能障害、レプチン過剰がインスリン感受性の低下や脂質代謝異常を増長させる原因になっていることも報告されており⁹⁾、治療の必要性が指摘されている。また、非内分泌因子として低マグネシウム血症（カルシニューリン阻害剤などの影響からしばしば見られる）が知られており、動脈硬化や心血管疾患のリスクになるため血清マグネシウム値にも注意すべきである⁹⁾。非悪性疾患では輸血歴および鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）が重要である。患者の年齢が増すと移植前心疾患保有率も増す。したがって移植前にこれらのリスク因子と心疾患の既往をしっかりと評価することが重要である。慢性GVHDが冠動脈に起きたとする症例報告があり¹⁰⁾、GVHDに起因する血管内皮障害も動脈硬化および心血管疾患のリスクを増すと考えられるが、コホート研究での慢性GVHDと心血管合併症の相関関係は必ずしも一定しない^{5,11,12)}。

1. アントラサイクリン系抗がん剤の影響

アントラサイクリン系抗がん剤による心機能障害の特徴は用量依存的に進行する心筋症である。アントラサイクリン系抗がん剤の総投与量のドキソルビシン換算は報告によって違いはあるが米国小児がんグループ長期フォローアップガイドライン¹³⁾で示されている例（ピラルビシンのみ改変）を示す（表2）^{13,14)}。対表面積あたりの総投与量が400 mg/m²未満ではうっ血性心不全の発症率は0.14%であるが、550 mg/m²以上では7%、700 mg/m²以上では18%に増加するとされる⁸⁾。自家移植後の報告ではうっ血性心不全は5年で約5%、15年で9%に発症し、アントラサイクリン総量が150 mg/m²未満と比べた場合に250 mg/m²以上で9.9倍、350 mg/m²以上で20倍の心不全リスクが見られた¹⁵⁾。2015年の小児がん晩期合併症の国際ハーモナイゼーショングループの推奨ではアントラサイクリン系抗がん剤を使用していた場合は、照射量に関係なく心合併症の危険性は高いので注意が必要と記

表2 アントラサイクリン系抗がん剤の換算表

抗がん剤名	換算量 (mg/m ²)
ドキソルビシン	1
ダウノルビシン	0.83
イダルビシン	5
ミトキサントロン	4
ピラルビシン	0.6
エピルビシン	0.67

米国小児がんグループ長期フォローアップガイドライン 2008 年版に基づく換算量。ピラルビシンは文献 14 に基づく換算量。

(文献 13, 14 をもとに筆者作成)

載されている¹⁶⁾。

2. 胸部照射の影響

移植前の胸部照射は炎症と線維化を胸郭にもたらすためさまざまな心合併症の原因となり、拘束性心筋症、心伝導路の線維化に伴う不整脈、自律神経障害、弁欠損、左心弁逆流症、弁肥厚などの原因になる。通常 15 Gy 未満の胸部照射では心合併症の危険率は低いが、35 Gy 以上の照射では心合併症の頻度が高い¹⁶⁾。8割が胸部照射を受けたホジキンリンパ腫治療後では心血管合併症の発症率は健常人よりも3~4倍上昇するとされる¹⁷⁾。これまでのところ移植前処置に用いる全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) が心血管合併症のリスクになることを示した研究はない。

3. 通常の心血管リスク因子について

同種移植後では免疫抑制療法が終了できた場合でもメタボリック症候群、高トリグリセリド血症、高血圧、内臓型肥満、糖尿病などの心血管リスク罹患率が高いことが知られている¹⁸⁾。長期にわたる免疫抑制療法 (特にステロイド)、移植後内分泌障害、インスリン・レプチン耐性が原因として考えられる。移植後のエビデンスは限られているが、一般人と同様に心血管リスク因子の予防と早期治療が晩期心血管合併症の減少に役立つと考えられている^{7,19,20)}。

II. 予防とスクリーニング

移植後は通常の好発年齢と比較して若年で心血管疾患が発症する可能性があるため⁵⁾,

8. 心血管

表 3 心機能のフォローアップ

ドキシソルピシン換算総投与量	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100~250 mg/m ²	≧1 歳, <5 歳	15 歳まで	1 年に 1 回
		16 歳~20 歳 (15 歳まで異常なしの場合)	2 年に 1 回
	≧5 歳, <10 歳	20 歳まで	2 年に 1 回
	≧10 歳	治療終了後 10 年まで	2 年に 1 回
250 mg/m ² 以上	≧1 歳, <10 歳	20 歳まで	1 年に 1 回
	≧10 歳	治療終了後 10 年まで	1 年に 1 回
アントラサイクリン 使用あり	1 歳未満	15 歳まで	1 年に 1 回
		16 歳~20 歳 (15 歳まで異常なしの場合)	2 年に 1 回

小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン2013年版に基づく心機能のフォローアップ期間と間隔を記載した。(文献 23 より引用改変)

いかに発症を予防するかが大切である。治療可能なリスク因子の治療が予防につながると考えられ、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、喫煙、運動不足、食習慣などの治療が重要である。最近の米国からの報告によると移植患者は一般人口と比べ脂質異常、糖尿病の罹患率が高かった⁷⁾。また、肥満や喫煙は少なく野菜や果物の摂取量は移植患者で多いにも関わらず心血管疾患のリスクは高かった。移植後には肥満体型よりも痩せ体型を認めることがしばしばあるが、痩せ体型の患者でも生活習慣病を見落とさないことが重要であり、生活習慣を改善することで心血管疾患の発症予防が可能と考えられる⁷⁾。生活習慣病のスクリーニングは通常の外来受診時にも行うことが可能であり、少なくとも年に1回は評価をすることが推奨されている。アントラサイクリン総使用量が多い患者や胸部照射歴、アミロイドーシス、心血管疾患の既往のある患者ではより頻回の検査が必要である。

スクリーニングのための検査として心音の聴診、血圧測定、心エコー、心電図、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP)、または脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (N-terminal pro-brain natriuretic peptide : NT-proBNP) の測定などを行う。症状が無くてもアントラサイクリン投与歴のある患者ではリスクに応じた心機能のフォローが必要である。ASCO (American Society of Clinical Oncology : 米国臨床腫瘍学会) の 2008 年ガイドラインでは総投与量がドキシソルピシン換算で 400 mg/m²に達したら評価を行い、500 mg/m²を超えたら 50 mg/m²ごとに評価を行うことが推奨されている²¹⁾。Up to date では総投与量が 300 mg/m²に達したら評価を行うことを推奨している。近年発表された American society of echocardiography と European

association of cardiovascular imaging のコンセンサスでは、アントラサイクリンの投与量が 240 mg/m^2 未満であっても、一連の治療終了時および6カ月後に評価することを推奨している²²⁾。また、投与量が 240 mg/m^2 を超える場合は、 50 mg/m^2 増加する（あるいは1サイクル追加する）ごとに評価することを推奨している²²⁾。小児がん治療後の長期フォローガイドラインの推奨は表3に示す²³⁾。

Ⅲ. 治療

移植後に発症した心血管疾患の予後が非移植患者の予後と異なるかどうかについてエビデンスは少ないため、治療は一般の人と同様に行う。

Ⅳ. 推奨

- ・移植後1年時、以降年1回の定期的な評価が必要である。
- ・胸部照射歴、アミロイドーシス、心血管疾患の既往のある患者ではより頻回の検査が必要である。
- ・アントラサイクリン投与歴のある成人患者では総投与量がドキソルビシン換算で 300 mg/m^2 に達したら心エコー、心電図、血漿BNPまたはNT-proBNPの評価を行う。小児ではアントラサイクリン投与歴があれば原則定期フォローを行う。
- ・生活指導（規則的な運動、健康的な体重維持、禁煙、食事指導）が移植患者全員に必要。
- ・糖尿病、高血圧、高脂血症などの心血管リスクを適切に治療する。治療は通常のガイドラインに準ずる。例えば脂質検査であれば治療目標を達するまでは6~8週ごと、目標を達した後は4~6カ月ごとなど。
- ・抜歯や手術時の心内膜炎予防は一般のガイドラインに従う²⁴⁾。

（稲本 賢弘, 前田 美穂）

文 献

- 1) Bhatia S, Robison LL, Francisco L, et al : Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation : report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* **105** : 4215-4222, 2005.
- 2) Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al : Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors : report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* **110** : 3784-3792, 2007.
- 3) Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, et al : Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **28** : 1011-1016, 2010.
- 4) Tichelli A, Bucher C, Rovio A, et al : Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* **110** : 3463-3471, 2007.
- 5) Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al : Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipi-

8. 心血管

- ents of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med* **155** : 21-32, 2011.
- 6) Uderzo C, Pillon M, Corti P, et al : Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* **39** : 667-675, 2007.
 - 7) Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, et al : Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **32** : 191-198, 2014.
 - 8) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.
 - 9) Rovo A, Tichelli A, Late Effects Working Party of the European Group for B, Marrow Transplantation : Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* **49** : 25-34, 2012.
 - 10) Rackley C, Schultz KR, Goldman FD, et al : Cardiac manifestations of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 773-780, 2005.
 - 11) Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al : Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **26** : 5537-5543, 2008.
 - 12) Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al : Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation : a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* **109** : 1765-1772, 2007.
 - 13) Children's Oncology Group, Long-Term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. p33, Ver 3.0-October, 2008.
 - 14) Ewer MS, Benjamin RS : Cardiac Complications. In : Holland JF, Bast RC, Morton DL, eds. *Cancer Medicine* 4th edn. Baltimore, MD : Williams and Wilkins : 1997 : 3197-3215.
 - 15) Armenian SH, Sun CL, Shannon T, et al : Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* **118** : 6023-6029, 2011.
 - 16) Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al : Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer : a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* **16** : e123-136, 2015.
 - 17) Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al : Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* **109** : 1878-1886, 2007.
 - 18) Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al : Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors : role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* **120** : 4505-4512, 2012.
 - 19) Griffith ML, Savani BN, Boord JB : Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : evaluation and management. *Blood* **116** : 1197-1204, 2010.
 - 20) Chow EJ, Wong K, Lee SJ, et al : Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **20** : 794-800, 2014.
 - 21) Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al : American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update : use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* **27** : 127-145, 2009.
 - 22) Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al : Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **15** : 1063-1093, 2014.
 - 23) 前田美穂 : 心臓. : 前田美穂編. 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2013, 261.

- 24) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al : Prevention of infective endocarditis : guidelines from the American Heart Association : a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **116** : 1736-1754, 2007.

9. 腎・泌尿器

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

1. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD)

CKD は、腎障害または糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) 60 mL/分/1.73 m²未満が3カ月以上持続するもので^{1,2)}、わが国の最新のガイドラインでは、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害が存在する、特に0.15 g/gCr以上のタンパク尿 (30 mg/gCr以上のアルブミン尿)が存在する、②GFR<60 mL/分/1.73 m²のいずれか、または両方が3カ月以上持続するものと定義される²⁾。重症度は、原因 (C)、GFR (区分:G1-5)、アルブミン/クレアチニン比 (区分:A1-3)によるCGA分類で評価され、eGFRは、 $eGFR_{creat} (mL/分/1.73 m^2) = 194 \times \text{血清 Cr 濃度 (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287}$ で算出される。一方小児については、日本人小児の新しいeGFR計算式とCKDステージが提唱されている³⁾。発症率は概して20%程度、好発時期は移植後6カ月~1年とされている^{4,5)}。経過は緩やかだが予後は厳しく、同種移植患者の透析導入率は約5%程度で^{6,7)}、末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD)患者での死亡率は90%にのぼる⁸⁾。同種移植では自家移植よりもCKDのリスクが高い。

CKDのリスク因子としては、下記のもの挙げられる (図1)⁹⁾。

1) 原疾患と移植前治療

多発性骨髄腫による腎障害 (myeloma kidney)、小児固形がん (特に神経芽腫)における移植前治療での白金製剤 (シスプラチンなど) やシクロホスファミド (CY) の使用、腎やその周囲に原発する腫瘍での片腎摘出や腎の部分摘出、腎周囲の局所放射線照射など。

2) 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI)

従来リスクファクターの1つとして報告され、腎遮蔽などが検討されたが^{10,11)}、骨髄破壊の移植と非破壊的移植でCKDの発症に差が無いとする報告や¹²⁾、TBIはリスク因子でないとの報告もあり¹³⁾、一定の見解は得られていない。

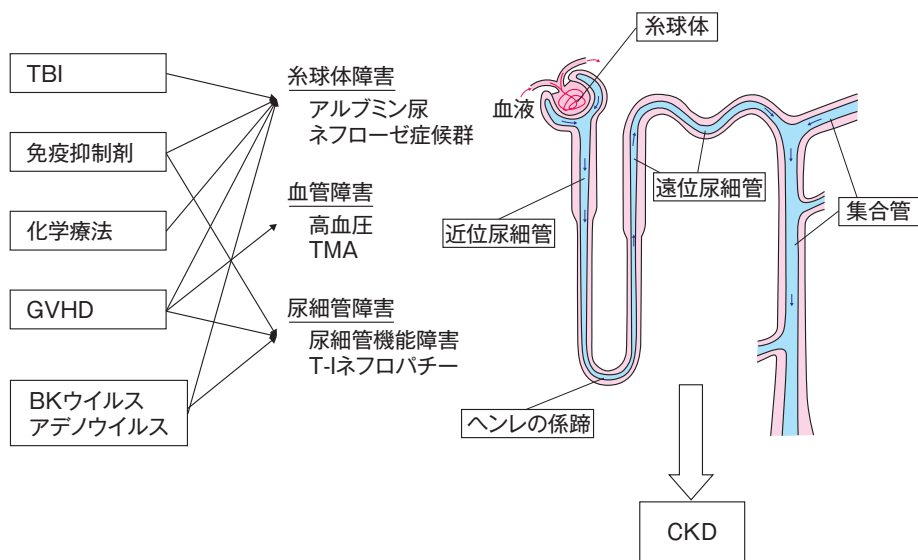


図1 CKD のリスク因子

同種移植を受けた長期生存例のCKDのタイプ：個々の部位への傷害が結局は腎の臨床病理学的障害に繋がる。(文献11より引用)

3) 急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の既往^{6,14)}

4) 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA)^{15,16)}

血管内皮障害により虚血性の臓器障害が惹起される病態で、原因と症状の多様性のため診断は難しいが、腎機能障害の有無が重要な予後因子となる。

5) カルシニューリン阻害剤の長期使用⁴⁾

CKDを誘発する頻度が最も高いが、発症早期における減量・中止により腎機能が回復する場合も多い。

6) ネフローゼ症候群

慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) 合併時や免疫抑制剤中止直後にネフローゼ症候群を発症することがあるが、腎臓のGVHDという概念はまだ確立していない¹⁷⁾。高度のタンパク尿の持続 (3.5 g/日以上または随時尿で3.5 g/gCr 以上*) と、低アルブミン血症 (3.0 g/dL 以下または血清総タンパク量 6.0 g/dL 以下) が必須で¹⁸⁾、タンパク尿が多いほどCKDのリスクは高まる²⁾。同種移植後に多いのは、膜性腎症 (membranous nephropathy : MN) で、移植後ネフローゼ症候群の約60%を占め、移植後約14カ月前後に好発する。次いで微小変化群 (minimal change disease : MCD) が多く、移植後ネフローゼ症候群の約20%を占め、好発時期は移植後約8カ月である。

*小児ガイドラインの診断基準では高度タンパク尿 (夜間蓄尿で40 mg/hr/m²以上) ま

または早朝尿で尿タンパククレアチニン比 2.0 g/gCr 以上、かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）¹⁹⁾

7) ウイルス感染症

ポリオーマウイルスやアデノウイルスによる出血性膀胱炎が重症化し、凝血塊による尿管の閉塞により二次性の腎機能障害を引き起こす。出血性膀胱炎の合併なく腎炎（主にBKウイルスによる）を発症することもある²⁰⁾。移植後早期に重症の出血性膀胱炎を発症した場合、晩期における膀胱壁の癒着化や萎縮のリスクが高まる。

その他のCKDのリスク因子として高齢、高血圧やタンパク尿の存在、類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）などがある^{5,12,13,16)}。移植後は、複数のリスク因子に曝露され、原因の同定が困難な場合も多い⁹⁾。なお、原因が同定できないCKDは、idiopathic CKDと表現されているが、病理学的証明に欠くという意味であり、独立した疾患概念ではない⁴⁾。

II. 予防とスクリーニング

CKDはESKDの予備軍であり、心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）や生命予後のリスク因子であるため、積極的な介入が望まれる。また、進行すると腎性貧血や骨塩代謝異常も合併し、幅広い管理が必要となる。移植長期生存患者における腎障害の管理については、欧米のガイドラインも参照されたい^{4,21)}。

1. 腎機能の評価および管理

移植前の腎機能や尿所見を把握するとともに⁴⁾、移植後は少なくとも半年後および1年後に、尿素窒素、クレアチニンおよび尿タンパク（あるいはアルブミン尿）を測定し²¹⁾、異常を認めた場合はフォローを継続する。可能であれば尿タンパク定量も測定する。血清クレアチニン量および推定クレアチンクリアランスは筋肉量に依存するため、年齢、性別、人種、体重、そして移植後患者では特に栄養状態などの影響を受ける。近年新たな腎機能の指標として血清シスタチンCの有用性が報告されているが、移植患者における評価はまだ十分ではない²²⁾。

急激な腎機能の悪化を認めた場合は、薬剤の関与も考慮し、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や造影剤、腎毒性を有する抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与を極力減らすように努める²⁾。カルシニューリン阻害薬など血中濃度測定が可能な薬剤は、定期的なモニターを行い投与量の調節を行う⁴⁾。

2. 血圧の評価および管理

高血圧とCKDとは相互にリスク因子となり悪循環を形成するため²⁴⁾、来院ごとに血圧を測定し、積極的な高血圧の予防・管理を行う²¹⁾。詳細は、当ガイドライン内分泌代謝-高血圧-の記載を参照されたい。腎保護の観点からは、レニン・アンジオテンシン（RAS）系阻害薬（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬）の有用性が報告されている²³⁾。降圧薬開始後はGFR、血清カリウム（K）をモニターし、GFRの30%以上の低下や血清K 5.5 mEq/L以上の上昇を認めた場合は、減量あるいは中止して腎臓・高血圧専門医にコンサルテーションする²⁾。降圧薬服用中の症例で、嘔吐・下痢が持続し食事摂取できない場合や、発熱などで脱水の危険がある場合は、降圧薬の中止と速やかな受診が望ましい。高血圧管理には生活習慣の改善も重要で、減塩（3 g/日以上6 g/日未満）、有酸素運動を行い肥満防止に心掛ける、過剰なアルコール摂取を避ける、禁煙などに留意する。

Ⅲ. 治療

CKDの原因となる他の疾患が背景にある場合は、その治療を優先する。その他、一般的にコンセンサスが得られているのは、カルシニューリン阻害薬の減量・中止だが、GVHDの合併により実施困難な場合は、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）や抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin：ATG）など他の免疫抑制剤への変更を考慮する。ネフローゼ症候群に対しては、初期治療としてステロイドが用いられ、一般に反応は良好であるが、ステロイド依存状態となり再燃を繰り返すなどで、ステロイドの長期投与や免疫抑制剤の併用が必要になる場合がある。MNの寛解導入率は27%程度と低く、MCDでは約9割で寛解となるものの再発頻度が高い¹⁷⁾。再発例では、ステロイドの再開・増量後、更なる再発の予防とステロイドの減量を目的としてシクロスポリンやCYなどの併用を行うが、近年リツキシマブの有効性も報告されている²⁴⁾。TMAに対する有効な治療法は確立されておらず、重症例では血漿交換が行われることもあるがその効果は不明である。ウイルス性腎炎に対するcidofovir（わが国では未承認）の有効性が報告されているが、cidofovir自体が腎毒性を有することにも注意する。

CKD診療ガイドライン2013では、CKDステージG3区分以降（体表面積あたりのGFRが60 mL/分未満）においては、腎臓専門医への紹介を推奨している²⁾（表）。

専門医紹介により、透析導入の遅延や減少が可能か否かに関する十分なエビデンスはまだないが、少なくともCKDステージG3以降において、専門医紹介により腎機能低下速度を緩徐にし、透析導入前の死亡率を減少させることができるという報告が散見される^{25,26)}。

表 慢性腎臓病（CKD）の重症度分類

原疾患	タンパク尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		30 未満	30~299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿タンパク定量 (g/日)		正常	軽度タンパク尿	高度タンパク尿
	尿タンパク/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90		
	G2	正常または軽度低下	60~89		
	G3a	軽度~中等度低下	45~59		
	G3b	中等度~高度低下	30~44		
	G4	高度低下	15~29		
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15		

重症度は、原疾患・GFR 区分・タンパク尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを □ のステージを基準に、■、■、■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 より引用改変)

また、この基準を満たさなくとも、各指標が悪化を示す際には、診察頻度を上げるなど十分注意し、臨床的に必要であれば、確定診断のため腎生検を検討する。

なお、腎臓専門医への紹介のタイミングとして CKD 診療ガイドライン 2012 で定められた下記基準も参考になる。

- ①尿タンパク Cr 比 0.5 g/gCr 以上または尿試験紙法で (2+) 以上のタンパク尿を認める場合
- ②尿タンパク 1+ 以上かつ血尿 1+ 以上の場合
- ③GFR が 50 mL/分/1.73 m²未満

IV. 推奨

- ・外来ごとに血圧を測定し、高血圧の予防・治療を行う。
- ・移植後は少なくとも半年後および1年後に、尿素窒素、クレアチニンおよび尿タンパクを測定する。

- ・体表面積あたりの GFR が 60 mL/分未満となった患者は腎臓専門医にコンサルテーションする。

(森 有紀, 石田 也寸志)

文 献

- 1) National Kidney F : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39** : S1-266, 2002.
- 2) 社団法人日本腎臓学会編 : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.
- 3) 小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引き. 日本小児腎臓病学会 2014. (http://www.jspn.jp/kaiin/2014_egrf/2.pdf)
- 4) Abboud I, Peraldi MN, Hingorani S : Chronic kidney diseases in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : monitoring and management guidelines. *Semin Hematol* **49** : 73-82, 2012.
- 5) Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al : Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation : a systematic review. *Am J Transplant* **8** : 2378-2390, 2008.
- 6) Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al : Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation : prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* **25** : 278-282, 2010.
- 7) Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with mildly reduced renal function as defined based on creatinine clearance before transplantation. *Ann Hematol* **92** : 255-260, 2013.
- 8) Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, et al : End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation : poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* **79** : 408-412, 1998.
- 9) Hingorani S : Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* **374** : 2256-2267, 2016.
- 10) Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, et al : Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation : the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* **14** : 579-585, 1996.
- 11) Abboud I, Porcher R, Robin M, et al : Chronic kidney dysfunction in patients alive without relapse 2 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1251-1257, 2009.
- 12) Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, et al : Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 658-663, 2008.
- 13) Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, et al : Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* **39** : 223-229, 2007.
- 14) Shimoi T, Ando M, Munakata W, et al : The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* **48** : 80-84, 2013.
- 15) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al : Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond : hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* **118** : 1452-1462, 2011.
- 16) Hingorani S : Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation : epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* **17** : 1995-2005, 2006.

9. 腎・泌尿器

- 17) Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, et al : Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation : do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* **1** : 685-694, 2006.
- 18) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科編. ネフローゼ症候群診療指針, 2012.
- 19) 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群ガイドライン, 2013.
- 20) Raval M, Gulbis A, Bollard C, et al : Evaluation and management of BK virus-associated nephropathy following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 1589-1593, 2011.
- 21) Majhail NS, Rizzo JD : Surviving the cure : long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **48** : 1145-1151, 2013.
- 22) Muto H, Ohashi K, Ando M, et al : Cystatin C level as a marker of renal function in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **91** : 471-477, 2010.
- 23) Cohen EP, Irving AA, Drobyski WR, et al : Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation : a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70** : 1546-1551, 2008.
- 24) Reddy P, Johnson K, Uberti JP, et al : Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **38** : 351-357, 2006.
- 25) Orlando LA, Owen WF, Matchar DB : Relationship between nephrologist care and progression of chronic kidney disease. *N C Med J* **68** : 9-16, 2007.
- 26) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, et al : Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* **71** : 511-516, 2007.

10. 神経・認知障害・易疲労

(2017年3月)

1. 神経・認知障害

I. 発症率とリスク因子

造血幹細胞移植後の神経障害は中枢神経系および末梢神経系のいずれにも生じ、主なものは感染症、薬物関連毒性、脳血管障害、代謝性脳症であるが、一部に慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）の症状として発症するものもある^{1~8}。発症率を詳細に検討した報告は少ないが、自家移植より同種移植に多く¹、同種移植中でも代替ドナーからの移植で多いとされている²。同種移植を受けた患者、カルシニューリン阻害剤を長期に服用している患者、全身照射や頭蓋照射を受けた患者、髄腔内化学療法を受けた患者、慢性GVHDを発症した患者がハイリスク患者といえる。

移植後晩期中枢神経感染症の発症は免疫抑制剤投与と関連しており、欧米の報告では病原微生物としてアスペルギルス、トキソプラズマのほかVZV（水痘・帯状ヘルペスウイルス）を代表とするヘルペスウイルスが多いとされている^{3~5}。カルシニューリン阻害剤は中枢・末梢いずれの神経障害の原因にもなり得る^{1,3,6}。頭蓋照射や髄腔内化学療法は白質脳症などの晩期中枢神経障害の原因になり得る。全身照射や頭蓋照射は二次がんとしての脳腫瘍のリスク因子でもある。造血幹細胞移植後合併症としての末梢神経障害としては帯状疱疹後神経痛のほか、移植前の化学療法中に投与されたビンカアルカロイド製剤や白金製剤、ボルテゾミブなど高頻度に末梢神経障害を生ずる薬剤の影響を受けている可能性がある。GVHDに関連した末梢神経障害としては慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）、ギランバレー症候群、重症筋無力症（myasthenia gravis：MG）などの報告がある^{1,3,7}。

造血細胞移植後の認知機能の変化に関しては諸家の報告によりさまざまである。成人を対象とした解析では、移植前にすでに何らかの認知機能障害を認めるとする報告が多いが、移植後の変化に関しては一定しない^{8~12}。海外の前向き試験では、移植前、移植後80日、1年、5年に実施した神経心理学テストの結果、多くのテストで移植後にスコアの低下

を呈し、1年時点には回復するが、手指の巧緻運動能力については回復不良な例が多く、5年後でもコントロールに比して有意にスコアが低値であると報告されている¹⁰⁾。一方、Phillipsらが行った404例の成人移植患者を対象としたメタ解析では、移植前後で認知機能に有意な変化を認めないと結論され、年齢、移植後の期間、全身照射のいずれも認知機能の変化と関連しなかったと報告されている¹³⁾。小児の解析では、年齢と全身照射の有無が認知機能の変化に有意な影響を与え、移植時3歳未満の症例では1年後に有意なIQの低下を来し、そのうち全身照射を受けていない群ではその後に良好な回復を認めるが、全身照射を受けた群では回復が不良であるとの報告がある¹⁴⁾。

II. 予防とスクリーニング

晩期合併症としての神経障害に対する確立された予防法はない。神経学的機能あるいは認知機能の異常を示す症状や所見を認めた患者には、感染症、薬剤関連毒性、脳血管障害などを疑って速やかな精査（MRI、神経伝導検査、筋電図、神経精神医学的検査など）を行う必要がある。診断のために適宜、神経内科・脳外科専門医へのコンサルテーションを行う。

認知機能の評価に関して、今まで行われた前向き臨床試験では神経学的診察、画像検査、神経心理学的テスト、認知力テストなどを組み合わせて詳細な検討を行っている^{8~12)}が、日常臨床における認知障害のスクリーニングには、国際的な認知障害スクリーニングスケールであるMini-Mental State Examination (MMSE)¹⁵⁾あるいはわが国で開発された改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa's dementia scale-revised : HDS-R)¹⁶⁾を用いている。認知機能の変化は軽微であるために察知することが難しく、患者本人から訴えがない場合も多いため、積極的に疑う必要がある。

III. 治療

神経障害に対する治療は、それぞれの原因に対応して選択される。診断時と同様、必要に応じて神経内科・脳外科専門医へのコンサルテーションを行う。感染症であれば、原因病原微生物に対する抗菌剤・抗真菌剤・抗ウイルス剤の投与を行い、薬物に起因するものであれば、緊急度に応じて原因薬剤の中止・減量を検討する。GVHDが原因であれば、免疫抑制療法を行う。末梢神経障害に対して高い有効性が期待できる治療法はないが、プレガバリンの投与はしばしば試みられる。緩和科などの専門医へのコンサルテーションも考慮する。

IV. 推奨

- ・すべての患者で、移植後1年目に神経学的機能障害の症状や所見について評価し、その後少なくとも年1回の評価を続ける。高リスク患者（カルシニューリン阻害剤の長期投与、全身放射線照射・頭蓋照射、髄腔内化学療法、慢性GVHD）では、より早期かつ頻回の評価を考慮すべきである。
- ・小児患者では認知機能の発達について毎年評価する。成人でも、認知機能の変化は潜行性で検知しにくいいため、MMSEあるいはHDS-Rなどによって毎年評価することが望ましい。
- ・神経学的機能あるいは認知機能の異常を示す症状や所見を認めた患者には、精査(MRI、神経伝導検査、筋電図、神経精神医学的検査など)を行い、診断と治療については専門医へのコンサルテーションを行う必要がある。

2. 易疲労

I. 発症率とリスク因子

疲労感是一般に、がん治療の急性期に起こることが多いが、抗がん剤治療後や移植後も長期にわたって持続することがあり、その頻度は報告によりさまざまである^{17~20)}。発症頻度にばらつきがある理由は、対象が多様であり、各研究の対象症例数が少ない、疲労感の評価方法が異なる、多くが横断的研究であるなどが挙げられる。

治療終了後の疲労感の原因は明確ではない。身体的異常や精神心理的問題など、複数の要因が存在する場合も多く、治療に際して背景因子を鑑別することが重要である。

身体的問題として、低栄養、貧血、心機能異常、肺機能低下、肝機能障害、腎機能障害、胃腸障害（消化吸収障害）、神経障害、筋力低下、感染症、内分泌異常（甲状腺機能低下、性腺機能低下、副腎不全）などが挙げられる。この他、鑑別にあたっては、投与中の薬剤の副作用や相互作用、アルコール摂取、違法薬物、サプリメント使用の有無等についても確認のうえ検討する必要がある。

心理的問題としては、原病再発に対する不安、日常生活の制限によるストレス、性的不満、社会経済的問題、家族友人関係などがある。患者は、疲労感とともに疼痛、睡眠障害、不安を訴えることも少なくなく、うつ状態に陥っている場合もある。

II. 予防とスクリーニング

治療を終えた患者とその家族に対して、治療終了後に起きうる疲労症状について情報を提供しておく必要がある。

移植後6カ月，1年，以降年1回，疲労感や倦怠感についての問診と評価をする。がん患者を対象とした疲労感，倦怠感の評価方法としては種々のスケールが用いられているが，日本語版があり validation されたものとして，日本語版 Brief Fatigue Inventory（簡易倦怠感尺度）^{21,22)}や Fatigue Questionnaire（Chalder 疲労尺度）²³⁾が，日本で開発されたものでは Cancer Fatigue Scale²⁴⁾がある。

Ⅲ. 治療

疲労感の原因と考えられる身体的異常が判明した場合は，それぞれに対する治療を行う（関係各項を参照）。

身体的問題が認められない場合，適度の運動を行うことは疲労感の軽減に効果的である。移植前から退院後にかけて運動療法を実施することで，疲労感が有意に軽減したとする報告がある^{25,26)}。心肺機能低下や貧血，感染症の併発など運動に支障がないことを確認の上，実施するように指導する。運動療法が無効であったり，症状が悪化する場合には，再度他の要因について評価する。

このほか，認知行動療法²⁷⁾が有用であるとする報告や，ヨガや鍼灸，薬剤やサプリメント投与の試みについての報告もあり，適宜専門医へのコンサルテーションを行った上で治療を進める。

Ⅳ. 推奨

- ・移植後6カ月，1年，以降年1回，疲労感や倦怠感の有無について問診と評価を行う。疲労感や倦怠感スケールを用いて数値化することが望ましい。がん患者を対象とした疲労感，倦怠感の評価方法としては種々のスケールが用いられているが，日本語版があり validation されたものとして，日本語版 Brief Fatigue Inventory（簡易倦怠感尺度）^{21,22)}や Fatigue Questionnaire（Chalder 疲労尺度）²³⁾が，日本で開発されたものでは Cancer Fatigue Scale⁸⁾がある。
- ・疲労感を訴えた場合，身体疾患の検索だけでなく，併用薬剤の見直しや，心理社会的問題についても注意深い問診を行い，専門医へのコンサルテーションを含め，多面的に検討することが求められる。

（河野 彰夫，前田 尚子）

文 献

- 1) Tichelli A, Rovó A, Passweg J, et al : Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation : Late complications after hematopoietic stem cell transplantation.

- Expert Rev Hematol **2** : 583–601, 2009.
- 2) de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, et al : Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68** : 36–40, 2000.
 - 3) Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR : Neurological complications of transplantation : part I : hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist* **3** : 24–38, 2013.
 - 4) Saiz A, Graus F : Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* **30** : 587–295, 2010.
 - 5) Weber C, Schaper J, Tibussek D, et al : Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **41** : 253–259, 2008.
 - 6) Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, et al : Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1439–1446, 2009.
 - 7) Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al : Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation : report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain* **133** : 2852–2865, 2010.
 - 8) Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, et al : Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* **60** : 842–848, 2003.
 - 9) Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, et al : Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **36** : 695–702, 2005.
 - 10) Syrjala KL, Artherholt SB, Kurland BF, et al : Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. *J Clin Oncol* **29** : 2397–2404, 2011.
 - 11) Jim HS, Small B, Hartman S, et al : Clinical predictors of cognitive function in adults treated with hematopoietic cell transplantation. *Cancer* **118** : 3407–3416, 2012.
 - 12) Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, et al : Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates : a prospective multicenter study. *Psychooncology* **22** : 1509–1516, 2013.
 - 13) Phillips KM, McGinty HL, Cessna J, et al : A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **48** : 1350–1357, 2013.
 - 14) Willard VW, Leung W, Huang Q, et al : Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation : impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* **32** : 3982–3988, 2014.
 - 15) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12** : 189–198, 1975.
 - 16) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志ほか : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌* **2** : 1339–1347, 1991.
 - 17) Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, et al : Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer : a comparison with women with no history of cancer. *Support Care Cancer* **5** : 44–52, 1997.
 - 18) Grulke N, Albani C, Bailer H : Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant* **47** : 473–482, 2012.
 - 19) Gielissen MF, Schattenberg AV, Verhagen CA, et al : Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **39** : 595–603, 2007.

10. 神経・認知障害・易疲労

- 20) Mosher CE, DuHamel K, Rini C, et al : Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. *Support Care Cancer* **19** : 1357-1365, 2011.
- 21) Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al : The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients : use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* **85** : 1186-1196, 1999.
- 22) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al : Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* **25** : 106-117, 2003.
- 23) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al : Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* **37** : 147-153, 1993.
- 24) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al : Development and validation of the Cancer Fatigue Scale : a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* **19** : 5-14, 2000.
- 25) Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, et al : Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **117** : 2604-2613, 2011.
- 26) van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, et al : Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation : systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther* **93** : 514-528, 2013.
- 27) Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G : Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors : long-term follow-up. *Br J Cancer* **97** : 612-618, 2007.
- 28) Bower JE, Bak K, Berger A, et al : Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer : An American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation. *J Clin Oncol* **32** : 1840-1850, 2014.
- 29) National Comprehensive Cancer Network : NCCN guidelines Ver. 1.2015 Cancer-Related Fatigue. (<http://www.nccn.org>)

11. 骨・筋肉

(2017年3月)

1. 骨量低下と骨粗鬆症

I. 発症率とリスク因子

造血幹細胞移植後の合併症としての骨量低下および骨粗鬆症の発症率は、報告により大きなばらつきがあるが、骨粗鬆症は25%、骨量低下は50%に達すると報告されている¹⁻³⁾。

骨量の低下は骨形成と骨再吸収の不均衡により生ずるが、造血幹細胞移植後の骨量低下の原因には、前処置の化学療法/放射線照射、移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD) 予防/治療に用いられるカルシニューリン阻害剤、性腺機能不全、消化管におけるCaの吸収不良、腎不全、長期に及ぶステロイド投与などがある。造血幹細胞移植後の骨量低下は移植後6~12カ月以内に一過性に生じ、その後骨密度(bone mineral density: BMD)の回復はまず腰椎から始まり、回復の遅い大腿骨頸部では数年を要する¹⁻³⁾。ステロイドやカルシニューリン阻害剤などのリスク因子への曝露が続くと、骨密度は低値のままベースラインに回復しない。

ステロイドの長期投与は、骨量低下および骨粗鬆症の最も強いリスク因子の一つである。骨粗鬆症の発症リスクに関して、ステロイドの投与量と投与期間に安全域はない。またステロイドの投与を受けていない骨粗鬆症患者に比べてより高い骨密度で骨折が起こる。

II. 予防とスクリーニング

一般的に推奨される骨量低下および骨粗鬆症の予防法は、適度なカルシウムの摂取(1,200 mg/日以上)とビタミンDの摂取(1,000 IU/日または血中25-hydroxy vitamin D濃度<30 ng/mLの場合はそれ以上)、規則的な荷重運動、喫煙と過量飲酒の回避である⁴⁾。若年女性で卵巣機能不全となった場合には、禁忌でなければホルモン補充療法が推奨される。

成人における骨粗鬆症の診断は、dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) によって骨密度を測定し、骨密度のピークを示す同性の若年成人の骨密度の平均値(young adult

mean : YAM) との比較によってなされる。国際的には WHO による YAM と標準偏差 (SD) を用いた T スコア (T-score) が診断基準に用いられ, T スコア $-1.0 \sim -2.5$ (YAM $-1.0 \text{ SD} \sim -2.5 \text{ SD}$) を骨量減少 (osteopenia), T スコア -2.5 以下 ($\leq \text{YAM} - 2.5 \text{ SD}$) を骨粗鬆症 (osteoporosis) と定義している⁵⁾。一方わが国の診断基準では従来 YAM に対する比 (%YAM) を用いていたが, 2012 年度改定版から一部 WHO による定義が導入され, 骨密度が -2.5 SD より大きく -1.0 SD 未満の場合を骨量減少 (国際基準と同じ), %YAM が 70% 以下または -2.5 SD 以下の場合を骨粗鬆症と定義し, さらに脆弱性骨折がある場合には, 椎体骨折または大腿骨近位部骨折の場合は骨密度に関係なく, その他の脆弱性骨折の場合は骨密度が 80% 未満の場合を骨粗鬆症としている⁶⁾。ただし, この基準はステロイド性骨粗鬆症のような続発性骨粗鬆症を対象としていないことに留意する必要がある。

WHO が開発した Fracture Risk Assessment (FRAX[®]) は, 大腿骨頸部の骨密度に加え, 年齢, 性別, 体重, 身長, 骨折歴, 両親の大腿骨近位部骨折歴, 現在の喫煙, ステロイドの投与歴, 関節リウマチの有無, 原因疾患の有無, 飲酒歴を考慮して, 10 年以内の骨折発生リスクを計算し推定する評価ツールである⁷⁾が, 移植患者への適用はまだ評価されていない。

同種造血幹細胞移植においては, 全例少なくとも移植後 1 年で DXA 法による骨密度のスクリーニングを行うべきである。ステロイドやカルシニューリン阻害剤の長期投与例など, 骨粗鬆症の高リスク患者では移植後 3 カ月でのスクリーニングを推奨する専門家もある。

Ⅲ. 治療

骨粗鬆症と診断された場合には, 副作用に注意を払いながらビスホスホネート (bisphosphonate : BP) 製剤による治療を行うべきである。骨粗鬆症に至らないまでも骨量低下がある場合には, 患者の臨床状態, %YAM や T スコアによって示される骨密度低下の程度, FRAX[®] を用いた骨折リスク, 治療への耐用性, 薬物に関連するリスクなどに基づいて経口 BP 製剤の投与を検討すべきである⁴⁾。経口 BP 製剤の副作用として食道潰瘍があるので, 服用方法の指導は重要である。

BP 系薬剤関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) は BP 製剤投与時の注意すべき合併症であり, 特に注射剤投与に関連して高頻度に見られる。現在, 世界的に受け入れられている BRONJ の定義はないが, 米国口腔外科学会の診断基準^{8,9)}では, ①BP 系薬剤による治療を現在行っているか, または過去に行っていた, ②顎顔面領域に露出壊死骨が認められ, 8 週間以上持続している, ③顎骨の放射線療法既往

がない、のすべてを満たす場合、欧州骨粗鬆症ワーキンググループの診断基準では、①下顎、上顎あるいはこの両者に見られる骨露出、②8週間以上持続、③顎骨への放射線療法の既往や転移がないもの、のすべての特徴を有するものとされる。BRONJの発生を防ぐ最善の方法は口腔衛生を良好に保つことであり、定期的な歯科検診を含む口腔ケアが重要であり、経口BP製剤投与開始前からの歯科医の介入が望ましい。注射用BP製剤と比較して経口BP製剤は、抜歯に関連したBRONJの発症率が低いとされているが、歯科治療時には歯科医に伝えることが必要である。経口BP系薬剤投与中に抜歯などの侵襲的歯科処置が必要となった場合の確固たるエビデンスはないが、米国口腔外科学会より以下のように提言されている。①経口BP製剤によるBRONJ発生のリスクは非常に低いものの、経口BP製剤による治療期間が3年を超えると上昇する。また、ステロイドを長期に併用している場合には、経口BP製剤による治療期間が3年未満でもBRONJ発生のリスクは上昇する。そのため、経口BP製剤投与期間が3年未満でステロイドを併用している場合、あるいは経口BP製剤投与期間が3年以上の場合には、患者の全身状態から経口BP製剤の投与を中止しても差し支えないのであれば、歯科処置前の少なくとも3カ月間は経口BP製剤の投与を中止し、処置部位の骨が治癒傾向となるまでは経口BP製剤を再開すべきではないが、経口BP製剤の投与期間が3年未満で他にリスク因子がない場合には、予定された侵襲的な歯科処置の延期・中止や経口BP製剤投与中止の必要はない。

ステロイド性骨粗鬆症に関しては、各国でガイドラインが策定されている^{10,11)}。日本骨

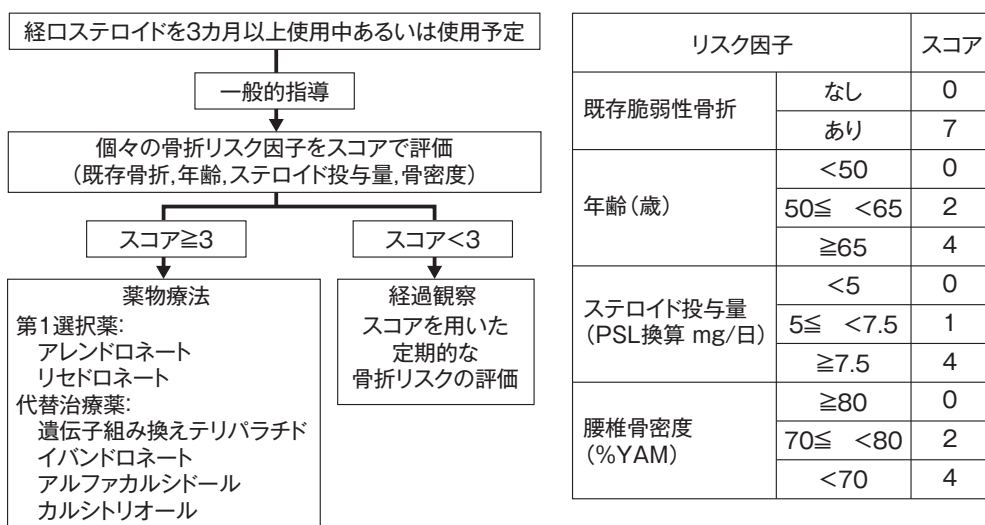


図1 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版

右表のスコア合計をもとに、対処法を決定する。

(文献11より改変)

表 1 日本人小児の腰椎 L2-4 骨密度の基準値

年齢	骨密度 (g/cm ²)			
	男子		女子	
	平均	偏差	平均	偏差
6 歳	0.625	0.054	0.618	0.045
7 歳	0.627	0.050	0.645	0.055
8 歳	0.650	0.050	0.670	0.052
9 歳	0.659	0.057	0.700	0.068
10 歳	0.679	0.056	0.748	0.077
11 歳	0.702	0.057	0.748	0.052
12 歳	0.740	0.059	0.839	0.050
13 歳	0.799	0.082	0.914	0.109
14 歳	0.867	0.068	0.934	0.114
15 歳	0.935	0.093	1.039	0.152
16 歳	0.958	0.077	1.048	0.111
17 歳	1.019	0.093	1.016	0.109
18 歳	1.053	0.097	1.077	0.123
19 歳	1.039	0.091	1.036	0.123

(文献 14 より改変)

代謝学会によるわが国のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン（2014年改訂版）（図 1）では、ステロイドを3カ月以上使用中あるいは使用予定の患者で、既存脆弱性骨折・年齢・ステロイド投与量・腰椎骨密度の4つの骨折リスク因子をスコア化して評価し、スコア ≥ 3 の高スコア群を治療対象としており、第一選択薬はBP製剤のアレンドロネート・リセドロネートとされ、代替治療薬として遺伝子組み換えパラトルモンのテリパラチド、BP製剤のイバンドロネート、活性型ビタミンD₃製剤のアルファカルシドール・カルシトリオールが挙げられている¹¹⁾。

<小児患者について>

小児期に造血幹細胞移植を受けた場合の骨量低下、骨粗鬆症のリスク因子は、成人と同様のものに加え、移植前治療として全脳照射、全脊髄照射を受けていること、成長ホルモン分泌不全症の存在が挙げられ、また、移植時年齢が高いと幼少児に比較して骨量低下のリスクは高い^{12,13)}。しかし、骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症の診断および治療に関するガイドラインは、わが国のものも諸外国のものも18歳以上を対象としており、小児のガイドラインは報告されておらず、骨量低下の判断は、DXA法にて測定した骨量を表1に示す年齢別基準値¹⁴⁾と比較して施設ごとに行われているのが現状である。予防・治療につい

ては成人と同様の注意の他に、カフェインや炭酸飲料の過剰摂取を避けることが望ましい¹³⁾。

経口 BP 製剤が造血幹細胞移植後の小児の骨量に与える効果を調査した前方視的研究では、移植時平均年齢 10.6 歳で造血幹細胞移植を受けた白血病の小児に対して、カルシウムとビタミン D を投与した 48 人とそれらに加えて経口 BP 製剤を投与した 18 人との間で移植前後の骨量の変化を比較し、経口 BP 製剤を投与した群でより移植後の骨量の増加が著しかったと報告されており¹⁵⁾、一定の効果が期待できる。しかしわが国において小児への経口 BP 製剤は投与経験が少なく、アレンドロネート、リセドロネートは慎重投与、エチドロネートは禁忌とされているため、製剤の選択には注意が必要である。また、いずれの経口 BP 製剤も内服開始後長期にわたり少しずつ全身循環に放出されるため、妊娠可能な女性への投与にも注意と適切な説明が必要である。

IV. 推奨

- ・同種造血幹細胞移植においては、全例少なくとも移植後 1 年で DXA 法による骨密度測定を行うべきである。ステロイドやカルシニューリン阻害剤の長期投与例など、骨粗鬆症の高リスク患者では移植後 3 カ月でのスクリーニングを推奨する専門家もある。骨塩量低下症例では、性腺ホルモン値や甲状腺ホルモン値に異常がないか検査する。
- ・すべての患者に対して、定期的な荷重運動、喫煙と過量飲酒の回避、小児においては加えてカフェイン含有飲料や炭酸飲料の回避など、骨量減少と骨折の予防対策について指導すべきである。必要があればカルシウムやビタミン D の補充も行う。
- ・ステロイドを 3 カ月以上使用中あるいは使用予定の患者で、脆弱性骨折を有する例、骨密度が %YAM 80% 未満の例、プレドニゾロン換算で 1 日 5 mg 以上の投与を行っている例では経口 BP 製剤の投与を行う。
- ・経口 BP 製剤を投与する場合には BRONJ の発生に注意が必要であり、口腔衛生を良好に保つよう指導し、定期的な歯科検診を含む口腔ケアの重要性を説明する必要がある。

2. 虚血性骨壊死

I. 発症率とリスク因子

骨の虚血性壊死 (avascular necrosis : AVN) は同種造血幹細胞移植生存者の 4~19% に発症し、移植後 5 年の累積発症率は 3~10% と報告されている⁴⁾。移植から AVN の診断までの期間中央値は約 2 年で、早ければ 6 カ月以内、特に移植前に相当量のステロイドの投与を受けていると早く発症し、遅いと移植後 10 年以上経ってからの発症もある。AVN は

典型的には大腿骨頭に発症し、強い疼痛と骨破壊を生じ、QOLを著しく障害し、多くの患者で人工骨頭置換が必要となる。

AVNの原因は十分に解明されていないが、骨髄の浮腫と虚血をもたらす局所的な血管障害、骨芽細胞による修復過程の障害、機械的な負荷などが想定されている¹⁶⁾。骨壊死のリスク因子には、ステロイド（特にデキサメサゾン）やカルシニューリン阻害剤によるGVHD治療、基礎疾患としての急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）、高齢、女性、移植前処置での全身放射線照射（total body irradiation：TBI）の使用などが挙げられている^{13,17~21)}が、10~20代の若年男性での発症も見られるので注意が必要である。小児患者では移植時10歳以上がAVNのリスク因子となる¹³⁾。好発部位は大腿骨頭であるが、膝あるいは肩関節にも生じ、複数の関節に発症することも多い。

II. 予防とスクリーニング

無症状の移植患者において、AVNに関して文献的に支持されるスクリーニングの方法はなく、予防は困難である。特有の理学的所見がないので、診断には画像検査が必要である。単純X線では、骨頭圧潰（crescent sign）や骨頭内の帯状硬化像の形成などの特徴的所見を認めるが、早期にはしばしば正常である。MRIではT1強調像での骨頭内バンド像が特徴的であり、早いものでは骨壊死発生後4~6週で出現するとされ、MRIは早期骨壊死の診断に最も有効であり、さらに治療方針決定の参考となる大腿骨頭の障害程度の評価にも有用である。

III. 治療

移植患者におけるAVNの治療の前向き無作為化試験はないので、対処は一般的なAVNに準じて行われるが、AVNを合併した移植患者の管理は、患者個々の病歴、並存疾患、年齢、GVHDに対するステロイドの必要性、生命予後、障害された関節部位などにより個別化されるべきである。治療には整形外科医による早期の専門的判断のほか、理学療法や作業療法など多部門の介入が必要である。早期の治療としては、鎮痛剤や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による対症療法や、車椅子や杖などの使用による免荷が基本となるが、圧潰進行が危惧される場合には骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

大腿骨頭のAVNに対する外科的治療は骨頭温存手術と置換術に分けられる。骨頭温存手術としては、骨髄内圧減少によって疼痛などの症状軽減を図る骨頭穿孔術（core decompression）、新たな血管をもたらして壊死した骨組織の再生を図る血管柄付き骨移植術（腓骨、腸骨）、転子部で内反あるいは外反させることで壊死部を荷重部から外す内反あるいは

外反骨切り術，大腿骨頸部軸を回転軸として大腿骨頭を前方あるいは後方に回転させることで壊死部を荷重部から外す大腿骨頭回転骨切り術などがある²²⁾。圧潰による関節変形が進行した場合や壊死領域が大きい場合は人工骨頭置換術や人工股関節全置換術の適応となる。

IV. 推奨

- ・無症状の移植患者において，AVNに関して文献的に支持されるスクリーニングの方法はない。移植患者においてAVNは常に警戒すべき合併症であり，リスク因子を持つ患者が関節症状を呈した場合にはAVNを疑うべきである。
- ・大腿骨頭のAVNにおいては早期から整形外科医の介入が必要である。

3. 筋・結合組織

I. 発症率とリスク因子

造血幹細胞移植後の筋・結合組織における主な晩期合併症は，ステロイド性ミオパチー，筋炎および多発筋炎，筋膜炎，強皮症様硬化性病変である。

ステロイド性ミオパチーは，慢性GVHDに対する長期ステロイド治療の合併症の中で最も頻度の高いものの1つであり，機能障害をもたらし，死亡リスクの増加にもつながる可能性がある。下肢近位筋，特に大腿四頭筋の障害が多い。

筋炎および多発筋炎は，慢性GVHDのNIH（National Institutes of Health）診断基準では特有徴候である²³⁾。慢性GVHD発症患者における筋炎の発症率は一般集団よりもかなり高いが，移植後合併症としてはまれである。慢性GVHD関連ミオパチーは，移植後2～5年で発症することが多く，近位筋の筋力低下や筋痛を来し，下肢が侵されることが多い。わが国における後方視的解析では慢性GVHD関連ミオパチーの移植後5年の累積発症率は0.54%と報告されている²⁴⁾。

筋膜炎は慢性GVHDの診断徴候である²³⁾。筋膜炎は上層の皮膚あるいは皮下に硬化性病変を伴うことが多いが，硬化性変化がなくともみられ，関節近傍にあれば関節拘縮の原因となる。早期の兆候としては関節可動域の減少や浮腫，進行期の兆候としてはpeau d'orangeと呼ばれる特徴的な皮膚変化や関節拘縮を呈する。わが国における後方視的解析では慢性GVHD関連筋膜炎の移植後5年の累積発症率は0.55%と報告されている²⁴⁾。

強皮症様硬化性病変も慢性GVHDの診断徴候の1つである²³⁾。膠原病に分類される全身性強皮症の硬化性変化が皮膚の深層に始まり，表層へと進展し，血管障害や内臓病変を伴うのに対し，慢性GVHDによる皮膚の硬化性病変は表層から始まり，深部へと進展し，基

表2 ステロイド性ミオパチーと慢性 GVHD 関連ミオパチーの主な鑑別ポイント

	ステロイド性ミオパチー	慢性 GVHD 関連ミオパチー (筋炎/多発性筋炎)
発症時期	ステロイド投与開始後数カ月	移植後 2～5 年
症状	近位筋（特に下肢）の筋力低下，筋萎縮，筋痛	近位筋（特に下肢）の筋力低下，筋痛
生化学検査	CK 正常，LDH 軽度上昇，尿中 Cr 増加	CK 上昇，LDH 上昇，尿中 Cr 増加
筋電図	正常	筋原性変化

(筆者作成)

本的には血管障害や内臓病変を伴わない²⁵⁾。白人を中心とする全身的治療を要した慢性 GVHD 症例 977 例の解析で，治療開始時に硬化性病変を呈していたのは 7%であり，治療開始後 3 年の累積発症率は 20%で，そのうち皮膚の硬化症のみは 13%，関節拘縮あるいは筋膜炎のみは 33%であり，53%は両者を伴っていた²⁵⁾。

II. 予防とスクリーニング

ミオパチーは緩徐に進行し早期に気づかれることが少ないが，活動性慢性 GVHD が存在する，あるいはステロイド投与中の患者では移植後 6 カ月，1 年，その後も 1 年ごとに徒手筋力テストなどで定期的な筋力の評価を行う。臥位から座位，座位から立位への動作の観察がミオパチーの早期発見に有用である。Human Activity Profile などの質問票が早期発見につながる可能性もある²⁶⁾。

筋炎および多発性筋炎は多くの場合，血清 CK の上昇，筋電図での筋原性変化，筋生検における筋線維束周囲のリンパ球浸潤を呈する²⁷⁾が，慢性 GVHD 関連ミオパチーでも CK が正常値で筋生検でもリンパ球浸潤を欠く例があり，この場合ステロイド性ミオパチーとの鑑別は困難である。ステロイド性ミオパチーと慢性 GVHD 関連ミオパチーの主な鑑別ポイントを表 2 に示す。

筋膜炎の典型的な生検所見は，筋膜の肥厚とリンパ球 (CD8⁺ T 細胞) 浸潤であるが，生検は必ずしも必須ではなく，非侵襲的な検査である MRI が有用である²⁸⁾。皮膚の強皮症様硬化性病変や筋膜炎による硬化性変化の早期発見には関節可動域の評価が有用である²³⁾。

III. 治療

慢性 GVHD 関連ミオパチーの免疫抑制療法に対する反応は良好である²⁷⁾。一方，筋膜炎のカルシニューリン阻害剤やステロイドに対する治療反応性は不十分であることが多い²⁹⁾。その他の薬物療法としてメトトレキサート少量療法³⁰⁾，リツキシマブ^{31,32)}，イマチ

ニブ³³⁻³⁵)などが試みられ、硬化型病変を示す慢性 GVHD に対して一定の効果を認めたと報告されている。リツキシマブもイマチニブもわが国では GVHD 治療としては保険未承認である。ステロイド抵抗性の慢性 GVHD に対しては体外フォトフェレーシス(extracorporeal photopheresis : ECP) も有効とされ、特に皮膚病変に対して 60~80% 程度の高い奏効率を示す報告が多く³⁶⁾、硬化性病変に対しても、Couriel らの後方視的研究³⁷⁾では 21 例中 14 例 (67%) に有効、Dignan FL らの前方視的研究³⁸⁾では 10 例中 8 例 (80%) に有効と報告され、大きな期待が持たれており、わが国への導入が進められている。

拘縮の進行を防ぐために強力かつ長期の免疫抑制療法が必要であるが、完成した拘縮には無効であることが多い。可動域および筋力の回復には、早期の治療介入およびリハビリテーションが不可欠である。ストレッチ体操、筋膜マッサージ、関節モビライゼーション、リンパドレナージなどの理学療法の早期導入は、関節拘縮の予防、関節可動域の改善、日常生活の機能回復のために重要である^{29,39)}。

IV. 推奨

- ・すべての移植後患者に対して、移植後 6 カ月、1 年、その後も 1 年ごとに年齢に応じた適度な運動のカウンセリングを行う。
- ・ステロイド投与中の患者に対して、移植後 6 カ月、1 年、その後も 1 年ごとに徒手筋力テストなどで定期的な筋力の評価を行う。座位から立位への動作の日常的な観察は筋力低下の早期発見に有用である。
- ・筋力低下、筋痛、あるいは関節痛を訴える患者に対しては、慢性 GVHD あるいはステロイド性ミオパチー、および他の筋疾患（重症筋無力症など）の評価を行う。
- ・慢性 GVHD 患者では、硬化性変化の有無を確認するため、関節可動域の評価を行う。また、患者には可動域の自己評価を行うよう指導する。硬化性変化が生じた場合は、早期に理学療法の導入を検討する。

(河野 彰夫, 早川 晶)

文 献

- 1) McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al : Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1-9, 2011.
- 2) Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al : High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* **418** : 393-398, 2008.
- 3) Schulte CM, Beelen DW : Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation : a long-term follow-up. *Blood* **103** : 3635-3643, 2004.

11. 骨・筋肉

- 4) McClune B, Majhail NS, Flowers ME : Bone loss and avascular necrosis of bone after hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* **49** : 59-65, 2012.
- 5) World Health Organization : Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* **843** : 1-129, 1994.
- 6) 宋圓 聰, 福永仁夫, 杉本利嗣ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版). *Osteoporosis Jpn* **21** : 9-21, 2013.
- 7) FRAX. WHO Fracture Risk Assessment Tool.
(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)
- 8) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* **65** : 369-376, 2007.
- 9) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* **67** (Suppl) : 2-12, 2009.
- 10) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al : American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* **62** : 1515-1526, 2010.
- 11) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research : 2014 update. *J Bone Miner Metab* **32** : 337-350, 2014.
- 12) Frangoul H, Najjar J, Simmons J, et al : Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* **49** : 94-103, 2012.
- 13) Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Ver 3.0.
(<http://survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines.pdf>)
- 14) 田中弘之 : 骨密度 “小児科 46 巻別冊 数値から見る小児の成長と発達”. 金原出版, 東京, 2005. P17-19.
- 15) Carpenter PA, Hoffmeister P, Chesnut CH 3rd, et al : Bisphosphonate Therapy for Reduced Bone Mineral Density in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 683-690, 2007.
- 16) Gangji V, Hauzeur JP : Cellular-based therapy for osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* **40** : 213-221, 2009.
- 17) Socié G, Cahn JY, Carmelo J, et al : Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation : analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol* **97** : 865-870, 1997.
- 18) McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, et al : Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 1231-1236, 2010.
- 19) Enright H, Haake R, Weisdorf D : Avascular necrosis of bone : a common serious complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* **89** : 733-738, 1990.
- 20) Schulte CM, Beelen DW : Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation : diagnosis and gender matter. *Transplantation* **78** : 1055-1063, 2004.
- 21) Tauchmanová L, De Rosa G, Serio B, et al : Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation : a single center experience and a review. *Cancer* **97** : 2453-

- 2461, 2003.
- 22) Chan KL, Mok CC : Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis : diagnosis and management. *Open Orthop J* **6** : 449-457, 2012.
 - 23) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institute of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 945-956, 2005.
 - 24) Oda K, Nakaseko C, Ozawa S, et al : Fasciitis and myositis : an analysis of muscle-related complications caused by chronic GVHD after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* **43** : 159-167, 2009.
 - 25) Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al : Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* **121** : 5098-5103, 2013.
 - 26) Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al : Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 1707-1717, 2010.
 - 27) Couriel DR, Beguelin GZ, Giralt S, et al : Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis : an uncommon presentation. *Bone Marrow Transplant* **30** : 543-546, 2002.
 - 28) Horger M, Boss A, Bethge W, et al : MR findings in patients with disabling musculoskeletal chronic graft-versus-host disease. *Skeletal Radiol* **37** : 885-894, 2008.
 - 29) Marks C, Stadler M, Häusermann P, et al : German-Austrian-Swiss consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD) : guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol* **165** : 19-29, 2011.
 - 30) Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al : Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplant* **36** : 337-441, 2005.
 - 31) Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al : Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* **108** : 756-762, 2006.
 - 32) Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al : Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab : a GITMO study. *Bone Marrow Transplant* **40** : 273-277, 2007.
 - 33) Magro L, Mohty M, Cateau B, et al : Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* **114** : 719-722, 2009.
 - 34) Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al : Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* **114** : 709-718, 2009.
 - 35) Osumi T, Miharu M, Tanaka R, et al : Imatinib is effective for prevention and improvement of fibrotic fasciitis as a manifestation of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* **47** : 139-140, 2012.
 - 36) Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al : Consensus conference on clinical practice in Chronic GVHD : Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 1-17, 2011.
 - 37) Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al : Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* **107** : 3074-3080, 2006.
 - 38) Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, et al : Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* **49** : 704-708, 2014.
 - 39) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al : National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1167-1187, 2015.

12. 内分泌・代謝

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

造血幹細胞移植後には、甲状腺機能異常、性腺機能異常、骨代謝異常、脂質代謝異常、糖尿病、高血圧、副腎不全などのさまざまな内分泌・代謝障害の発症率が上昇することが多くの報告で示唆されている¹⁻¹²⁾。しかし、これらの報告では、対象症例の年齢や疾患、移植年、合併症の定義や観察期間が異なるため、それぞれの頻度にはばらつきがある(表1)。また、小児では、成長障害も考慮に入れる必要がある。

なお、骨代謝異常・性腺機能異常に関しては、他項に詳細を述べる。

内分泌・代謝異常の著明なリスク因子は、放射線照射、ブスルファン(BU)のような化学療法薬、慢性移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)、長期のステロイド投与である^{13,14)}。それぞれの内分泌・代謝異常のリスク因子を表2に示す。

1. 甲状腺機能異常

造血細胞移植後の甲状腺機能異常の多くは甲状腺機能低下症として出現するが、潜在性甲状腺機能低下(甲状腺刺激ホルモン〔TSH〕高値、遊離サイロキシン〔free T4〕正常)

表1 造血幹細胞移植後の内分泌・代謝障害の頻度

報告	移植種類	甲状腺機能異常	脂質代謝異常	糖尿病	高血圧	副腎不全
文献3	同種+自家	15%		12%	21%	
文献4	同種+自家			8%	19%	
文献5	自家のみ	19%				
文献7	同種のみ		58%	41%*	56%	
文献8	同種+自家	7%		5%	21%	
文献9	同種のみ	8%	9%	8%	21%	
文献10	同種のみ	17%	61%		50%	
文献11	同種/自家	13%/14%		23%/3%		13%/1%

*空腹時血糖高値

(文献3~11より筆者作成)

表 2 造血幹細胞移植後の内分泌・代謝障害のリスク因子

甲状腺機能異常	全身放射線照射 (TBI) ブスルファンとシクロホスファミドによる骨髄破壊的移植 年齢 (10 歳以下) 疾患 (造血器腫瘍) 甲状腺への鉄沈着
脂質代謝異常	ステロイド カルシニューリン阻害剤
糖尿病	ステロイド タクロリムス 脾臓への放射線照射 鉄過剰症
高血圧	ステロイド カルシニューリン阻害剤
副腎不全	ステロイド

(文献 13, 14 より筆者作成)

や甲状腺機能亢進症, まれに自己免疫性甲状腺疾患をきたすことがある。同種移植後の甲状腺機能異常発症率は成人では7~19%と報告されている。また, 移植後1年間での潜在性甲状腺機能低下症の発症率は7~15%である。甲状腺機能低下症の発症率はリスク因子により異なる。小児期の造血細胞移植後の甲状腺機能低下症は, 観察期間28年で約30%に起こるとされる¹⁵⁾。移植時10歳以下, 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) を含む前処置, BUとシクロホスファミド (CY) による骨髄破壊的移植, 原疾患が造血器腫瘍であることがリスクとの報告がある。また, 甲状腺への鉄沈着も原因となりうる。移植後, または放射線照射後, 甲状腺機能低下症の診断までの中央値は約4年である。同種移植後の甲状腺機能低下症の最大のリスク因子は放射線照射であるが, 骨髄破壊的な全身放射線照射では分割照射での発症率が15%であるのに対して, 1回照射では50%と高い。放射線照射後には, 自己免疫性甲状腺疾患が発症することもある。BUとCYによる骨髄破壊的移植後の発症率は11%と報告されている。移植前の治療の種類も影響すると考えられている。

2. 脂質代謝異常

同種移植後の脂質代謝異常発症率は9~61%と報告されており, ステロイドやカルシニューリン阻害剤の使用により誘発される。

3. 糖尿病・耐糖能異常

同種移植後の糖尿病有病率は3～41%と報告されており、特に移植後1～2年の期間に高いとされている。特にステロイドやタクロリムスなどの糖代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している場合に注意が必要である。

臓腑への放射線照射線量と糖尿病・耐糖能異常の発症リスクは正の相関をもつという報告があり、特にTBIを受けた症例は長期的な経過観察が必要である^{16,17)}。また、鉄過剰は、糖尿病・耐糖能異常の発症リスクとなるので、移植症例においても注意が必要である^{18,19)}。

4. 高血圧

同種移植後の高血圧有病率は、21～56%と報告されている。特に、移植後1年では70%前後と高率であるが、2年時には30%と減少する⁶⁾。ステロイドやカルシニューリン阻害剤の使用がリスク因子として報告されている。小児においては、一般人口と比較して明らかに高率に高血圧が発症する²⁰⁾。

5. 副腎不全

移植後の原発性副腎不全は少ないが、長期間にわたるGVHDに対するステロイド治療が下垂体-副腎系を抑制し、二次性の副腎不全をきたす可能性がある。しかし、通常は投与終了後に徐々に回復する。

6. 小児の成長障害

造血細胞移植後の成長障害の原因として、移植前の全脳・全脊髄照射やTBI、下垂体前葉・甲状腺への鉄沈着による成長ホルモン分泌不全や甲状腺機能低下、脊髄照射やTBIによる骨端線の直接障害、原疾患や移植後のGVHD治療を目的としたステロイド使用、栄養障害、性腺機能不全により思春期の成長スパート（growth spurt）が障害されること、などが知られている。このように、造血細胞移植後の成長障害の要因は多様であるため、発生頻度は20～84%と報告によりばらつきがある^{21～24)}。成長ホルモン分泌不全は18～25 Gy以上の照射により引き起こされ、最終身長は照射線量が多いほど、低年齢で治療を受けた症例ほど低くなる。

II. 予防とスクリーニング

1. 甲状腺機能異常

年1回のTSHとfree T4の測定が推奨される。薬物補充療法やその後の定期的な評価については適宜専門医へのコンサルテーションを行い、決定することが望ましい。また、全身倦怠感、体重増加、便秘、皮膚乾燥、月経異常などの機能低下症状のある場合には治療介入が必要であることが多いため、すぐに甲状腺機能を評価する。特に成長期の小児では、身長増加、思春期発来の異常を伴うため、治療介入のタイミングも重要であり、慎重かつこまめな観察が重要である。

2. 脂質代謝異常

脂質代謝異常のモニタリングとしては最低限3~6カ月ごとのLow-density lipoprotein (LDL) コレステロール値と空腹時中性脂肪値の評価、身長（小児例）・体重測定、肥満度またはBMI (body mass index) 算出、血圧、腹囲、可能なら体脂肪率の測定が必要である。LDL コレステロールの測定については、中性脂肪が著明高値でなければ、Friedewaldの式 ($\text{LDL コレステロール} = \text{総コレステロール} - \text{HDL コレステロール} - \text{中性脂肪}/5$) で計算するが、中性脂肪値が400 mg/dL 以上の場合は直接測定法にてLDL コレステロール値を測定する。脂質異常症の診断基準としては、空腹時採血でLDL コレステロール140 mg/dL 以上で高LDL コレステロール血症、120~139 mg/dL で境界域高LDL コレステロール血症、HDL コレステロール40 mg/dL 未満で低HDL コレステロール血症、中性脂肪150 mg/dL 以上で高中性脂肪血症であり、疫学調査などにより「将来動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患の発症を促進させる危険性の高い病的脂質レベル」としてスクリーニングのための基準として設定されている²⁵⁾。

小児では、肥満度20%以上（幼児は15%）、またはBMI 95パーセンタイル以上（幼児では90パーセンタイル以上）、 $\text{BMI} \geq 25$ （男子18歳以上、女子16歳以上）、総コレステロール ≥ 220 mg/dL、LDL コレステロール ≥ 140 mg/dL、空腹時中性脂肪 ≥ 140 mg/dL (14歳未満)、空腹時中性脂肪 ≥ 150 mg/dL (14歳以上) HDL コレステロール < 40 mg/dL の場合は、内分泌代謝を専門とする医師に紹介する。無治療の成長ホルモン分泌不全や甲状腺機能低下が背景にある場合も肥満を引き起こすため注意が必要である。全脳照射とTBIを受けた症例ではBMIが正常であっても脂質代謝異常や脂肪肝といったいわゆるメタボリックシンドローム様の症状を呈する場合がある。

3. 糖尿病・耐糖能異常

通常の退院後モニタリングとしては、最低限3～6カ月ごとに、空腹時血糖値（FBS）（>126 mg/dL）の評価が必要であるが、移植前より糖尿病のリスクが高い症例などは、ヘモグロビン A1c（HbA1c）やグリコアルブミン（GA）、空腹時インスリン値（IRI）、インスリン抵抗性（ $HOMA-IR = IRI (\mu U/mL) \times FBS (mg/dL) \div 405$ 、1.6以下は正常、2.5以上がインスリン抵抗性と判定される）、食後血糖の評価も必要である。糖尿病と診断された場合には、専門医への紹介も含め、網膜症、腎症、神経障害のモニタリングとともに高血圧、心血管障害、脳血管障害の出現にも留意する。

小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。HOMA-IRはインスリン抵抗性指標として、臨床では最も多く利用されるが、小児期には結果の再現性が乏しく、年齢によって変化するので、基準値が定めにくいといった理由から、現時点では、評価方法として確立したものではない。

4. 高血圧

血圧のモニタリングは外来受診のたびに必須である。積極的な介入が推奨され、1週間以上の間隔で2回測定された血圧が、収縮期血圧140 mmHg、拡張期血圧90 mmHg以上の場合には治療適応と考えられる。

5. 副腎不全

長期・大量にステロイドが投与されていた症例では、中止前に迅速ACTH負荷試験を行う。

6. 小児の成長障害

小児期には3～6カ月ごとに身長・体重測定、肥満度またはBMI算出を行う。

二次性徴をTanner Stage分類で評価する。

二次性徴発来までは1年に1回、発来後は骨成熟完了まで1年に1～2回、骨年齢を評価する。

IGF-1（insulin-like growth factor 1）、TSH、free T4を1年に2回程度検査する。

身長が同性、同年齢の-2 SD以下、または年間の成長速度が2年以上にわたって-1.5 SD以下の場合には、小児内分泌を専門とする医師に紹介する。

表 3 成人脂質代謝異常のリスク別治療方針と目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL コレステ ロール	HDL コレステ ロール	中性脂肪	Non HDL コレステ ロール
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物療法の 適用を考慮する	カテゴリー I	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリー II	<140			<170
	カテゴリー III	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

カテゴリー分類：NIPPON DATA80 の 10 年間の冠動脈疾患による死亡確率分類
(文献 25, 26 より引用)

Ⅲ. 治療

1. 甲状腺機能異常

甲状腺機能低下症と診断される場合には薬物補充療法が開始される。薬物としては、主にレボチロキシン (LT-4) が用いられるが、薬物補充療法やその後の定期的な評価については専門医に紹介することが望ましい。

2. 脂質代謝異常

モニタリングにより、必要時には治療が行われるべきである。一般的には、成人においては、動脈硬化性疾患予防ガイドラインによる脂質管理目標値に準じて介入を行う (表 3)^{25,26)}。

カテゴリー分類は、NIPPON DATA80 による 10 年間の冠動脈疾患による死亡確率 (絶対リスク) が、0.5%未満 (カテゴリー I)、0.5%以上 2%未満 (カテゴリー II)、2%以上 (カテゴリー III) で分類される²⁶⁾。これは、性別・年齢・喫煙・収縮期血圧・総コレステロール値に基づいた分類である。なお、高リスク病態 (糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患) のいずれかがあれば単独でもカテゴリー III となる。また、追加リスクとして、低 HDL 血症、早発性冠動脈疾患の家族歴 (第 1 度近親者かつ男性 55 歳未満、女性 65 歳未満)、耐糖能異常のいずれかまたは複数がある場合には一段階上のカテゴリーに変更される。

しかし、同種移植患者の場合には、それぞれの値に加え、免疫抑制剤の使用や年齢、糖

尿病，高血圧，家族歴，成長ホルモン分泌不全，低HDLコレステロール血症などのリスク因子の有無を加味して薬物療法の要否を検討する。LDLコレステロールについては高リスク患者では130 mg/dL未満，低リスク患者では160 mg/dL未満を目標として治療を開始し，中性脂肪については500 mg/dL以上の場合には膵炎を予防するためにも治療が必要と考えられる。

薬物療法としてはLDLコレステロールを低下させる最も強力な効果を持つとされるスタチン製剤（hydroxymethylglutaryl-CoA：HMG-CoA還元酵素阻害剤）が第一選択薬となることが多い。小腸コレステロールトランスポーター阻害剤も使用されるようになってきている。より重症の高中性脂肪血症に対してフィブラート系が選択されるが，肝障害やミオパシーなどの副作用に留意する必要がある。小児では，肥満度20%以上（幼児は15%），またはBMI 95パーセントイル以上（幼児では90パーセントイル以上），BMI \geq 25（男子18歳以上，女子16歳以上），総コレステロール \geq 220 mg/dL，LDLコレステロール \geq 140 mg/dL，空腹時中性脂肪 \geq 140 mg/dL（14歳未満），空腹時中性脂肪 \geq 150 mg/dL（14歳以上）HDLコレステロール $<$ 40 mg/dLの場合は，内分泌を専門とする医師に紹介する。

3. 糖尿病・耐糖能異常

糖尿病と診断された場合にも，厳しい食事制限や運動療法を移植後の患者に課すことは必ずしも可能ではないため，治療としては，専門医へのコンサルテーションのうえ食事・運動療法の指導とともに，インスリンや経口治療薬により治療を行う。さらに，糖尿病患者においては，厳格な血圧，脂質管理が必要となる。禁煙は必須であり，体重コントロールも重要である。

4. 高血圧

血圧値によって，Ⅰ度（140-159/90-99 mmHg），Ⅱ度（160-179/100-109 mmHg），Ⅲ度（180/110 mmHg以上）に分けられる。血圧値以外の予後影響因子がない場合にはリスク第一層であり，Ⅰ度が低リスク，Ⅱ度が中等リスク，Ⅲ度が高リスクに分類されるが，血圧値以外の予後影響因子によるリスク層とあわせて，心血管病リスクを低・中等・高リスクに層別化する。糖尿病，慢性腎臓病，臓器障害または心血管疾患，4項目すべてを満たすメタボリックシンドローム（腹囲，脂質異常，高血糖，高血圧），3個以上の心血管病の血圧値以外のリスク因子（高齢〔65歳以上〕，喫煙，脂質異常症，肥満〔BMI $>$ 25，特に内臓脂肪型肥満〕，メタボリックシンドローム，若年〔50歳未満〕発症の心血管病の家族歴，糖尿病）のいずれかがあればリスク第三層となり，高リスクに分類される²⁵⁾。糖尿

病以外の1~2個の血圧値以外の予後影響因子または3項目を満たすメタボリックシンドロームがある場合リスク第二層で、I度の高血圧でも中等リスクに層別化される²⁵⁾。生活習慣の改善を行うとともに、リスク別に降圧薬治療の開始時期を定める。脂質異常を合併している場合には中等または高リスクの脳心血管リスクとなるが、I度高血圧で中等リスクの場合には1カ月の生活習慣の改善で降圧目標を達成できていない場合に薬物療法を開始する。高リスクに分類される場合には、生活習慣の改善とともに直ちに薬物治療を開始する。一般的な第一選択薬はCa拮抗薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、降圧利尿薬、β遮断薬である。治療薬はその他の合併症や副作用の履歴をもとに選択される。

軽度、または一過性の高血圧では非薬物学的な治療が推奨される。ナトリウム摂取制限や、肥満の場合の減量、過度のアルコール摂取制限、運動療法などである。

5. 副腎不全

長期・大量にステロイドが投与されていた症例では、副腎不全の兆候に注意しながら、ステロイドの減量中止を行う。長期に副腎皮質ステロイドが投与されていた症例においては、感染症などの急性疾患発症時には副腎不全をきたす可能性があることに留意し、ストレス量の副腎皮質ステロイドの投与を検討する。

6. 小児の成長障害

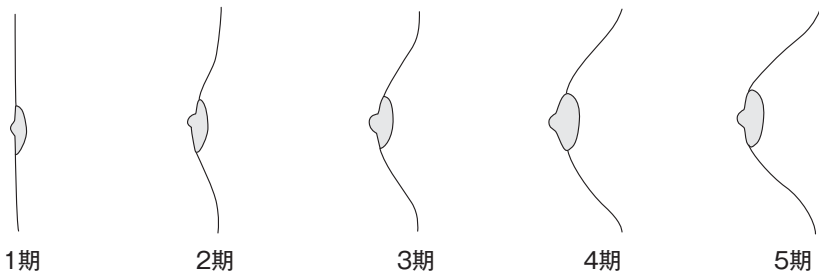
成長ホルモン分泌不全に対しては、GH（growth hormone）補充療法（GH 0.175 mg/kg/週を週6~7日に分けて皮下注）、甲状腺機能低下に対しては、レボチロキシン補充療法を行う。

IV. 推奨

- ・甲状腺機能は、移植後1年時、以降年1回の定期的な評価が必要である。
- ・脂質代謝異常のモニタリングとしては最低限3~6か月ごとの総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値の評価を行う。
- ・糖尿病・耐糖能異常のモニタリングとしては最低限3~6か月ごとの空腹時血糖値やHbA1cの評価が必要である。
- ・血圧測定は外来受診のたびにを行う。
- ・小児期には3~6か月ごとに身長・体重測定、肥満度またはBMI算出を行い、二次性徴をTanner Stage分類で評価する。
- ・二次性徴発来までは1年に1回、発来後は骨成熟完了まで1年に1~2回、骨年齢を評価

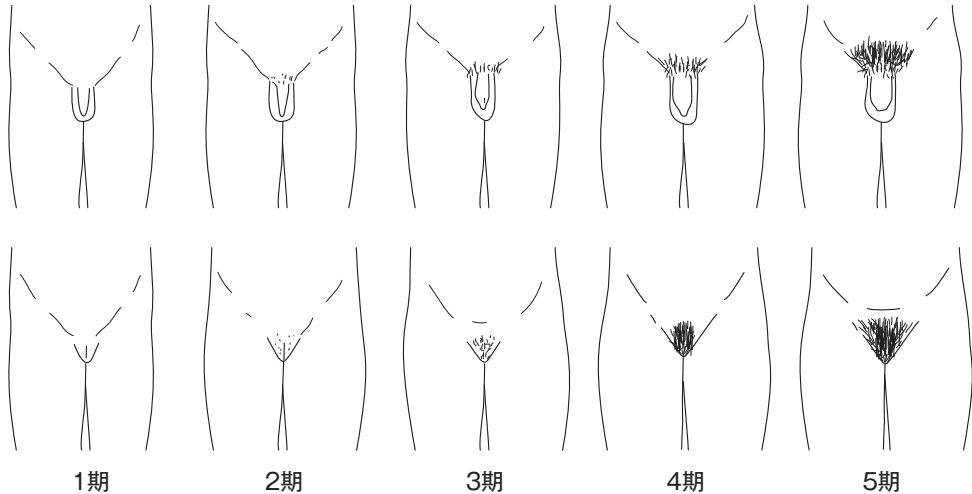
12. 内分泌・代謝

乳房



1期 乳頭だけが隆起している。(前思春期)
 2期 乳頭と乳房が小さく隆起する。乳頭輪は大きさを増す。(乳蕾期)
 3期 乳房と乳頭輪はさらに大きく隆起するが、両者は同一面上にある。
 4期 乳房の上に乳頭と乳頭輪がさらに高まって第2の隆起をつくる。
 5期 乳房だけが隆起して、乳頭輪はふたたび乳房と同一面上となる。

恥毛



1期 恥毛なし。
 2期 陰茎部または陰唇に沿ってまばらに生える。
 3期 毛はかなり濃く、密となり、ちぢれの度を増し、まばらながら恥骨結合のところまで広がる。
 4期 成人型に近いが範囲が狭い。大腿内側には広がらない。
 5期 成人型となる。ただし全体として逆三角形である。その上縁は直線でlinea albaには広がらず、いわゆる女性型を示す。

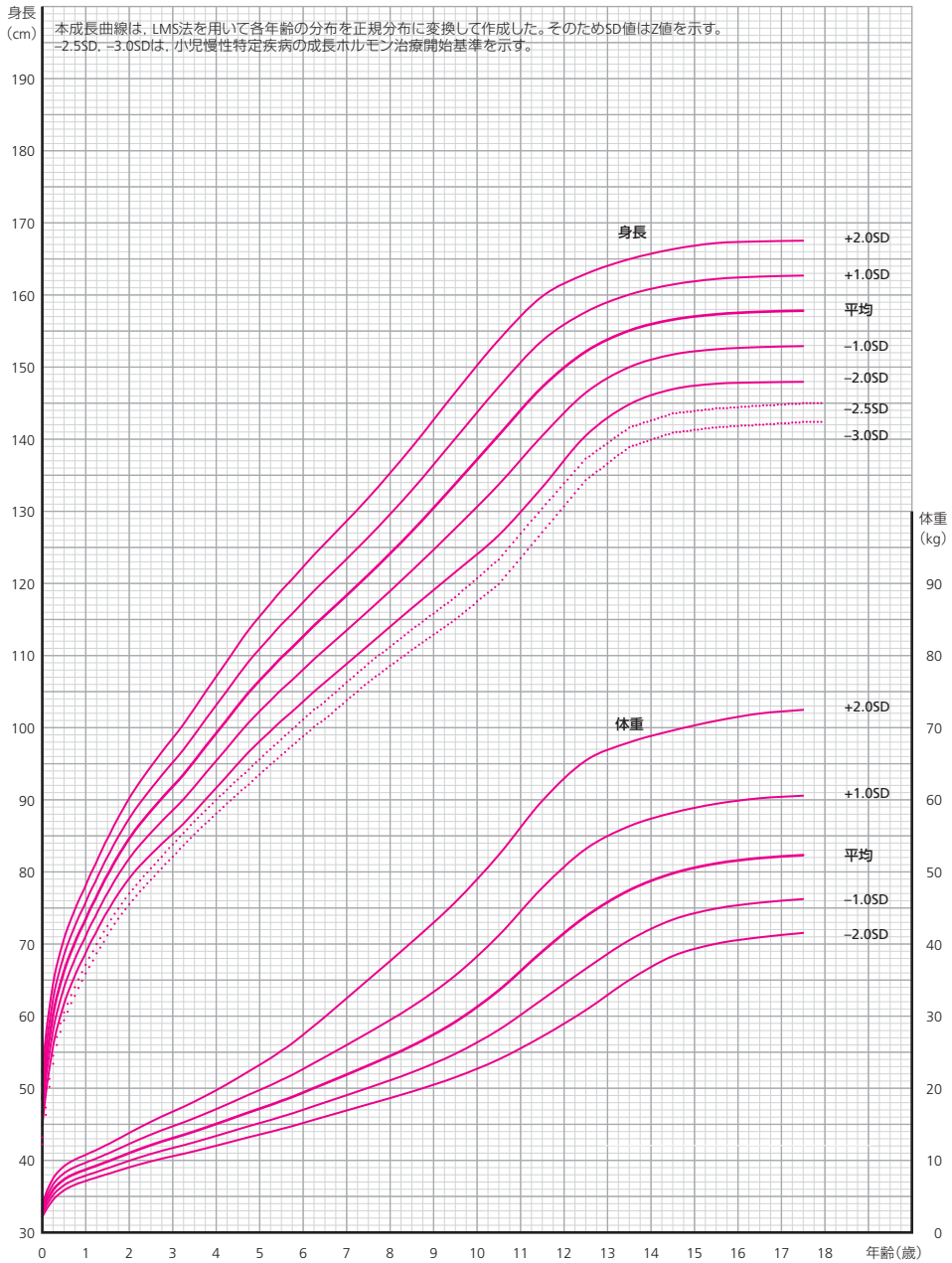
資料① Tanner Stage 分類

(標準小児科学第7版より引用)

する。

- ・ IGF-1, TSH, free T4 を1年に2回程度検査する。
- ・ 身長が同性、同年齢の-2 SD 以下、または年間の成長速度が2年以上にわたって-1.5 SD 以下の場合は、小児内分泌を専門とする医師に紹介する。

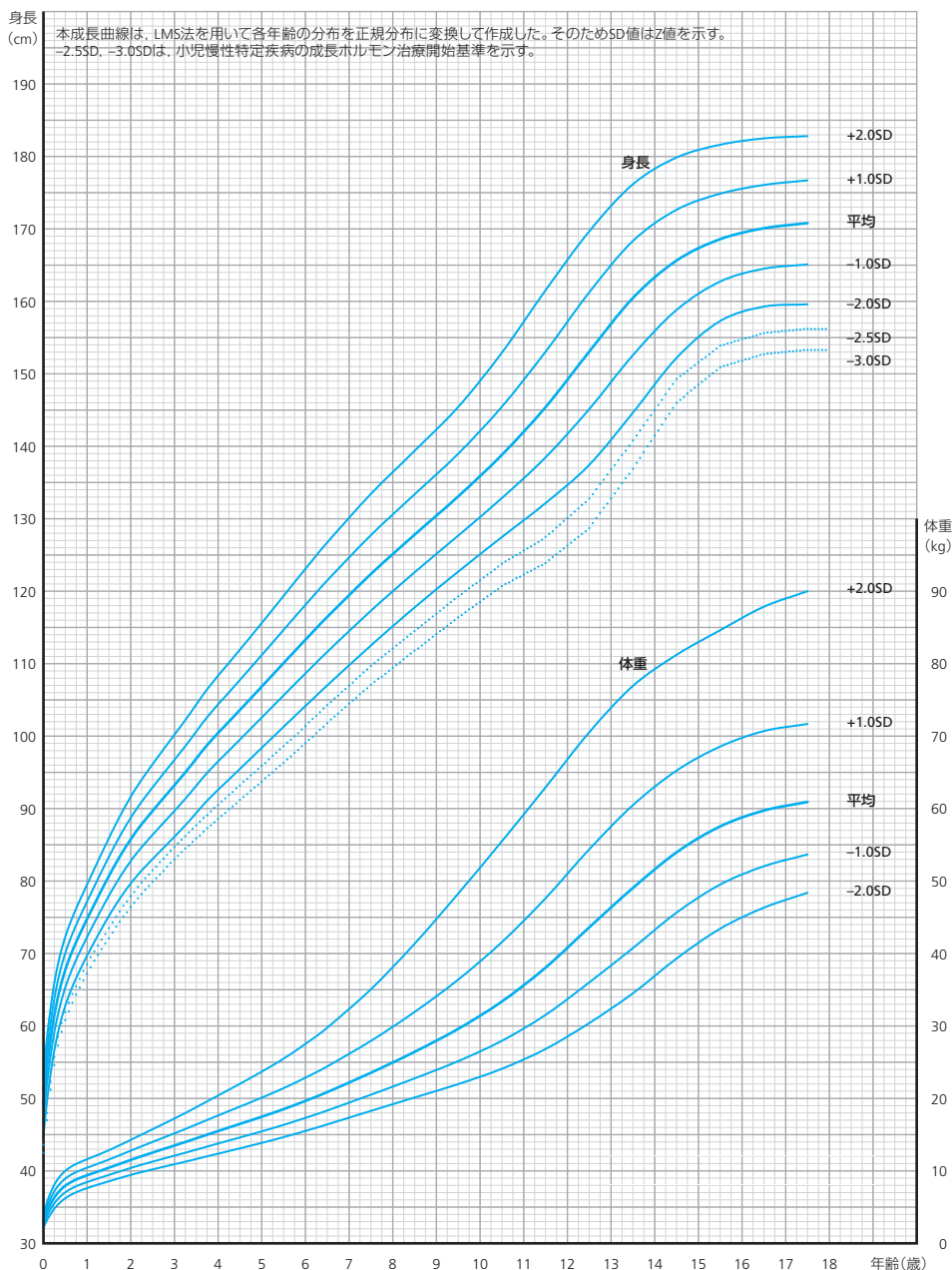
横断的標準身長・体重曲線(0-18歳) 女子(SD表示)
(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会、著者：加藤則子、磯島豪、村田光範 他：Clin Pediatr Endocrinol 25：71-76, 2016

資料② 横断的標準身長・体重曲線 (女) (2000年版)
 (日本小児内分泌学会の許可を得て掲載)

横断的標準身長・体重曲線(0-18歳) 男子(SD表示)
(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会、著者：加藤則子、磯島豪、村田光範 他：Clin Pediatr Endocrinol 25：71-76, 2016

資料③ 横断的標準身長・体重曲線 (男) (2000年版)

(日本小児内分泌学会の許可を得て掲載)

(大島 久美, 前田 尚子)

文 献

- 1) Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, et al : Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* **38** : 799-805, 2006.
- 2) Roziakova L, Mladosievicova B : Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Res* **18** (11-12) : 607-615, 2010.
- 3) Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al : Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation : results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* **104** : 1898-1906, 2004.
- 4) Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al : Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation : a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* **109** : 1765-1772, 2007.
- 5) Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, et al : Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation : a report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 1153-1159, 2007.
- 6) Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, et al : Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1100-1107, 2009.
- 7) Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al : High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **43** : 49-54, 2009.
- 8) Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al : Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* **23** : 6596-6606, 2005.
- 9) Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al : Long-term outcome after allo-SCT : close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* **45** : 295-302, 2010.
- 10) Rovó A, Daikeler T, Halter J, et al : Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica* **96** : 150-155, 2011.
- 11) Khera N, Storer B, Flowers ME, et al : Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **30** : 71-77, 2012.
- 12) 日本小児内分泌学会 CCS 委員会 : 小児がん経験者 (CCS) のための内分泌フォローアップガイド, 2012 : Ver1.1.
- 13) Brennan BM, Shalet SM : Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* **118** : 58-66, 2002.
- 14) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.
- 15) Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al : Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children : 30 years' experience. *Blood* **113** : 306-308, 2009.
- 16) de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al : Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors : a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* **13** : 1002-1010, 2012.
- 17) Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, et al : Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* **356** (9234) : 993-997, 2000.
- 18) Hirabayashi K, Nakazawa Y, Matsuura H, et al : Risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* **99** : 477-486, 2014.
- 19) Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, et al : Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thal-

12. 内分泌・代謝

- assemia major. *Blood* **114** : 4021-4026, 2009.
- 20) Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, et al : Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 515-524, 2010.
 - 21) Huma Z, Boulad F, Black P, et al : Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* **86** : 819-824, 1995.
 - 22) Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, et al : Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child* **74** : 437-440, 1996.
 - 23) Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, et al : Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* **105** : 1348-1354, 2005.
 - 24) Leung W, Ahn H, Rose SR, et al : A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* **86** : 215-224, 2007.
 - 25) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 2012.
 - 26) 日本高血圧学会 : 高血圧治療ガイドライン 2014.

13. 性腺・不妊

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

1. 性器障害

重度の性器の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) は、全身性 GVHD の有無にかかわらず女性の約 12% に発現する^{1,2)}。腔粘膜の表皮剝離、潰瘍、裂、腔口の狭窄などを呈し、腔の癒痕および閉塞から腔溜血腫を起こすこともある³⁾。初期症状は、腔の乾燥、性交痛または性交後出血など、軽度かつ非特異的であるが、発見が遅れると重度の性機能障害をもたらす可能性がある。腔の狭窄により、性交が制限されることもある。早発閉経による低エストロゲン症の患者では、慢性 GVHD の場合とは異なり、薄く、蒼白な外陰粘膜を呈することがある。このほか、性器の GVHD を併発した患者では、HPV (ヒトパピローマウイルス) 感染による子宮頸がんの発症が多いことも報告されている⁴⁾。

GVHD による生殖器病変は男性ではあまり見られないが、包茎になることがある。

2. 性腺機能低下症^{5,6)}

表 1 性腺機能低下症のリスク因子

<<女性>> ・ブスルファン (BU) の使用、骨髄破壊的移植における全身放射線照射 (TBI) ・高齢 ・慢性 GVHD
<<男性>> ・高用量の放射線、化学療法

(筆者作成)

移植後に何らかの性腺機能不全を認める率は高く、男性では 92%、女性では 99% と報告される^{7,8)}。性腺機能不全の程度は、年齢、性別、移植前の治療および前処置レジメンにより異なる。性腺機能不全のリスクは、一般に女性の方が男性よりも高い。

13. 性腺・不妊

女性患者では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症のリスクが高い。特にブスルファン (BU) の使用や骨髄破壊的移植における全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) 後には高率である⁹⁾。BUについては強度減弱型前処置であっても高率に性腺機能不全をきたす¹⁰⁾。卵巣は、40歳以上の女性では6 Gy程度の線量で障害されるが、小児では、年齢により異なるが、一般的にはその2, 3倍の線量に耐性があると考えられている¹¹⁾。TBI時の分割照射は、分割しない場合と比べてリスクを軽減する。シクロホスファミド (CY) 単独の場合は、リスクは低い¹²⁾。一般に、移植時年齢が高い場合や慢性GVHD患者では、性腺機能の回復の可能性は低い、より若年である場合には回復の可能性があり得る。

男性では移植後のテストステロン値は正常であることがほとんどであるが、高用量の放射線または化学療法曝露を受けた男性では、生殖細胞損傷 (不妊) はほぼ普遍的な所見である。造精能は2~3 Gy以上の放射線照射で一過性に、6 Gy以上では恒久的に障害される。

3. 妊孕性・妊娠・出産

移植患者では、男性も女性も治療に伴う不妊のリスクがある。性腺機能回復後の自然妊娠 (女性患者において、あるいは男性患者のパートナーの) が報告されているが、推定確率は15%未満である^{8,13)}。

移植後妊娠はハイリスク妊娠と考えるべきであるが、転帰は、全体では良好である^{13,14)}。先天異常の発生率は、正常集団におけるそれよりも高くなく、流産率も高くないがTBIを受けた女性では、早産および低体重児または超低体重児の発生率が高い¹⁵⁾。放射線照射は子宮血管損傷をもたらし、子宮体積を減らすことがあることが原因と考えられる。

4. 小児の性成熟^{16~18)}

小児患者においては、原疾患への治療や移植により、思春期早発や思春期遅発、性成熟の停止などの思春期発来異常をきたすことがある。全脳照射等、視床下部、下垂体を含む放射線照射や手術により中枢性思春期早発症や中枢性 (低ゴナドトロピン性) 性腺機能低下症が引き起こされ、原疾患治療や移植前処置としてのアルキル化剤の使用、TBIによる性腺への直接傷害によって原発性 (高ゴナドトロピン性) 性腺機能低下症が引き起こされる。移植例では、原発性性腺機能低下症による思春期遅発の頻度が高いが、移植時の年齢、薬剤の種類と総投与量、放射線照射の線量と照射部位により影響の程度は異なる。一般に、治療時に思春期前であった患者よりも思春期後に治療を受けた患者の方が、性腺機能や妊孕性においてより影響を受けやすい。思春期前に移植を受けた症例では、二次性徴遅延を来しやすいが、CY単剤の前処置では思春期発来への影響は少なく、TBIにおける分割照射は単回照射に比べてリスクを軽減する。前処置のBU使用は男児よりも女児に、

より強い影響が出る。性ホルモン産生細胞より生殖細胞の方が薬剤や放射線に対する感受性が強い。思春期前の骨盤部への放射線照射により、子宮発育は不良となる¹⁹⁾。

II. 予防とスクリーニング

1. 性器障害

表 2 性器障害のスクリーニング

「成人女性」
・性機能に関する質問：移植後 6 カ月と 1 年、その後 1 年ごと
・慢性 GVHD 患者は定期的な婦人科受診
「成人男性」
・特になし

(筆者作成)

成人患者においては、男性では性欲、勃起、射精の状況、女性では性欲や性交痛の有無といった性機能に関する質問を、移植後 6 カ月と 1 年、以降 1 年ごとに行う。性器障害に関しては、性的活動のない患者は異常を検出できないことがあり、性的活動があった場合も症状を自ら報告しないこともあるので、注意深い問診と診察が必要である。特に女性患者の場合には、女性の看護師や医師が問診をする機会をつくるなどの配慮も大切である。

全身投与中の免疫抑制剤の減量時には GVHD の症状増悪に注意が必要である。診断のために生検が必要であることもあるが、腔狭窄のため検査の実施が制限されることがある。

同種移植後の女性患者は性器 GVHD の症状や所見が無いかスクリーニングを受けるべきである。特に慢性 GVHD と診断された女性は、定期的に婦人科検査を行い、性器にも GVHD 病変がないか確認するべきである。女性患者に対して、腔の自己検診、一般的な衛生処置、局所兆候の早期認識に関する指導を行う。腔に症状を認めた場合は、適宜、婦人科専門医へのコンサルテーションを行い、鑑別診断を行う。

2. 性腺機能低下症

表 3 性腺機能低下症のスクリーニング

「成人女性」
・移植後 1 年
・その後は、前回異常値のあった場合と有症状時
「成人男性」
・有症状時

(筆者作成)

13. 性腺・不妊

性腺機能評価により卵胞刺激ホルモン値が2回の測定で閉経時の値と同様に高値である場合には卵巣性性腺機能不全と診断される。卵胞刺激ホルモン（FSH）とエストラジオール（E2）値がともに低値を示す無月経の場合には中枢性の性腺機能不全を示唆する。甲状腺機能異常は無月経の原因となりうるので、無月経の場合には性腺機能の他、甲状腺機能を確認する。

性腺機能評価は、思春期後の女性では移植後1年時に評価し、その後は前回評価時に異常値あった場合、もしくは更年期症状を有する症例に推奨される。

男性患者が勃起障害や性欲減退、倦怠感を訴える場合や、骨量減少を認める場合には、テストステロン値の測定などのモニタリングが推奨される。

3. 妊孕性・妊娠・出産

一般的な推奨としては、移植後少なくとも2年間は、最も原病再発の危険が高い期間であることを踏まえ、自然妊娠または不妊治療を避ける。性腺機能が回復した移植患者において、避妊のカウンセリングを行うことが望ましく、妊孕性がある、あるいは不明な患者、および妊娠を望んでいない患者に対しては、避妊を行うことが望ましい。たとえ不妊症であっても、新たなパートナーとの性感染症を予防するため、避妊器具が推奨される。

性腺機能回復をきたした女性患者に対しては、早期閉経のリスクについても話をしておく必要がある。

性周期と排卵の有無の評価方法として基礎体温の測定がある。

妊孕性の評価方法として、男性は精液検査、血清インヒビンB（保険適用外検査）、女性では、抗ミュラー管ホルモン（AMH、保険適用外検査）がある。血清AMH値は年齢上昇とともに低下し、AMHの主たる産生源である前胞状卵胞の消失を反映すると考えられている。AMH低値では、採卵数、受精卵数が有意に低下し、妊娠率も低下すると考えられている。

対策としては、可能であれば、治療開始前に精子、卵子、受精卵、卵巣組織の凍結保存を試みる²⁰⁾。最近では、未受精卵の凍結技術も開発されている。ただし、化学療法後は、採卵時期の調整や良好な卵子の採取が困難だけでなく、卵子の採取は精子の採取と比較して侵襲を伴うことが障壁となる。

一般的な方法ではないが、TBI時の卵巣遮蔽による卵巣機能温存と卵巣機能回復後の妊娠出産の報告もある^{21,22)}。思春期前の男児の妊孕性保持の方法は現時点ではなく、女兒では卵巣組織の凍結保存しかない²³⁾。卵巣組織の採取のためには、一般的に全身麻酔下の手術が必要である。このほか、治療による卵巣組織傷害を軽減する目的で、治療中にGnRHアナログ（酢酸リユープロレリンなど）を投与する試みもある²⁴⁾。

4. 小児の性成熟

小児期には性成熟に関して定期的なモニタリングを行い、異常を発見する必要がある。

小児の性成熟モニタリング方法は以下の通りである。

- ・小児期には3～6カ月ごとに身長・体重測定を行う。
 - ・二次性徴発来までは1年に1回、発来後は骨成熟完了まで1年に1～2回、骨年齢を評価する。
 - ・6カ月～1年ごとに、二次性徴を Tanner Stage 分類で評価し、LH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵巣刺激ホルモン)、テストステロン(男児10歳～)、エストラジオール(女児8歳～)を測定する。男児では精巣容量も評価する。
 - ・二次性徴発来以降は、3～6カ月ごとの観察を行う。女児で全脳照射など、視床下部下垂体への照射を行った場合は、思春期早発症のリスクが高いため、3カ月ごとに観察する。
 - ・思春期前に移植を施行した小児については、定期的に性成熟の評価を行い、思春期早発または思春期遅発の場合は小児内分泌を専門とする医師に紹介する。
- 思春期早発とは、男子9歳、女子7歳6カ月未満で二次性徴が出現した場合、思春期遅発とは男子15歳で外陰部が、女子14歳で乳房が Tanner stage 2度に達しない場合をいう。

Ⅲ. 治療

1. 性器障害

表4 性器障害の治療

《性器 GVHD》
(1) 免疫抑制剤の外用
(2) 全身ホルモン補充療法
(3) 腔拡張器具
(4) 腔拡張術

(筆者作成)

腔 GVHD の治療として、免疫抑制剤の外用(強度の高いステロイド外用やカルシニューリン阻害剤外用など)、全身ホルモン補充療法、腔拡張器具の処方などの適切な治療を早期から開始すべきである。重症例に対して外科的介入が行われることもある。腔の潤滑補助剤が利用できる。

低エストロゲン症による症状を有する場合には潤滑剤および局所エストロゲンが有効で

13. 性腺・不妊

ある。性腺GVHDと低エストロゲン症による外陰粘膜の被薄化は同時に存在することもある。

2. 性腺機能低下症

成人女性の場合には、ホルモン補充療法が検討される。婦人科専門医にコンサルテーションの上、行われることが推奨される。月経が回復した場合には子宮内膜過形成を防ぐために、エストロゲン補充に加えて、周期的なプロゲステロン補充を併用するが、乳がんリスクを上昇させる可能性があるため閉経年齢に達した場合には中止する。虚血性脳血管障害、静脈血栓症、重度の高脂血症、肝障害がある場合にはエストロゲン/プロゲステロン補充は禁忌となる。

男性患者のテストステロン低値が確定した場合には専門医にコンサルテーションの上、補充療法を検討する。テストステロン補充療法には精子形成を抑制するリスクやその他の副作用もありうるため適応は患者の訴える症状の程度や、年齢、挙児希望の有無などを考慮する。また、前立腺がんや乳がんはテストステロン補充療法の禁忌であるため、検索が必要である。

3. 妊孕性・妊娠・出産

移植後妊娠はハイリスク妊娠と考えるべきであり、妊娠希望のある患者は専門医に紹介する。

妊娠希望があっても難しい場合も多く、移植前の情報提供が重要である。

男性では治療開始前に精子保存を行った場合、これにより挙児可能となる。精液検査で無精子症、乏精子症と診断された場合、以下の方法で子どもを持つことができる可能性がある。

- ・卵細胞質内精子注入法（Intracytoplasmic Sperm Injection：ICSI）
- ・精巣内精子採取術（Testicular Sperm Extraction：TESE）
- ・顕微鏡下精巣内精子採取術（microdissection-TESE：MD-TESE）²⁵⁾

これらの手段でも子どもを持つことができない場合には、非配偶者間人工授精（Artificial Insemination with Donor's sperm：AID）が検討可能である。

女性では、卵巣機能の回復がみられない場合、治療開始前の卵子、受精卵、卵巣組織の凍結保存がなされていない限り、挙児は難しい。

4. 小児の性成熟

中枢性思春期早発症に対してはGnRHアナログ（酢酸リユープロレリンなど）の投与を

行う。

中枢性性腺機能低下症の男児に対しては hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）、hFSH（ヒト由来卵胞刺激ホルモン）、テストステロン（デポ剤）を少量から開始し漸増する。原発性性腺機能低下症の男児ではテストステロン（デポ剤）を使用する。

女兒の卵巣機能低下症では中枢性、原発性ともにエストロゲンを少量より開始し、二次性徴の進行に応じて2年ほどかけて漸増し、カウフマン療法に移行する。

IV. 推奨

<成人>

- ・同種移植後の女性患者は性器 GVHD の症状や所見が無いかスクリーニングを受けるべきである。特に慢性 GVHD と診断された女性は、定期的に婦人科検査を行う。
- ・女性患者に対して、膣の自己検診、一般的な衛生処置、局所兆候の早期認識に関する指導を行う。膣に症状を認めた場合は、鑑別診断を行い、適切な治療を早期から開始すべきである。
- ・成人患者においては、性機能に関する問診を、移植後6カ月と1年、その後も1年毎に行う。
- ・性腺機能評価は、思春期後の女性では移植後1年時に評価し、その後は前回評価時に異常値あった場合、もしくは更年期症状を有する症例に推奨される。成人女性はホルモン補充療法も検討し、婦人科にコンサルテーションする。
- ・男性の場合も勃起障害や性欲減退、倦怠感などの症状が認められる場合は、FSH、LH およびテストステロンを評価すべきである。テストステロン補充療法を必要とする可能性がある男性患者は、専門医に紹介する。
- ・挙児希望のある患者は専門家に紹介する。
- ・不妊状況であることが多いが、性感染症を防ぐ目的でも移植後2年間は避妊が必要であることを指導する。それ以降も性感染症を防ぐ目的でも避妊に関する指導は行うべきである。

<小児>

- ・小児期には3~6カ月ごとに身長・体重測定を行う。
- ・二次性徴発来までは1年に1回、発来後は骨成熟完了まで1年に1~2回、骨年齢を評価する。
- ・6カ月~1年ごとに、二次性徴を Tanner Stage 分類で評価し、LH、FSH、テストステ

13. 性腺・不妊

ロン（男児10歳～）、エストラジオール（女児8歳～）を測定する。男児では精巣容量も評価する。

- ・二次性徴発来以降は、3～6カ月ごとの観察を行う。女児で全脳照射等、視床下部下垂体への照射を行った場合は、思春期早発症のリスクが高いため、3カ月ごとに観察する。
- ・思春期前に移植を施行した小児については、定期的に性成熟の評価を行い、思春期早発または思春期遅発の場合は小児内分泌を専門とする医師に紹介する。

思春期早発とは、男子9歳、女子7歳6カ月未満で二次性徴が出現した場合、思春期遅発とは男子15歳で外陰部が、女子14歳で乳房がTanner stage 2度に達しない場合をいう。

（大島 久美, 前田 尚子）

文 献

- 1) Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, et al : Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* **88** : 1163-1168, 2003.
- 2) Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, et al : Female genital tract graft-versus-host disease : incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant* **38** : 567-572, 2006.
- 3) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al : National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I . Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 945-956, 2005.
- 4) Savani BN, Stratton P, Shenoy A, et al : Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation—implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 1072-1075, 2008.
- 5) Tichelli A, Rovó A : Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* **6** : 375-388, 2013.
- 6) Rovó A, Aljurf M, Chiodi S, et al : Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* **98** : 339-345, 2013.
- 7) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **47** : 348-371, 2012.
- 8) Socie G, Salooja N, Cohen A, et al : Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **101** : 3373-3385, 2003.
- 9) Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al : Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood : high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* **22** : 989-994, 1998.
- 10) Assouline E, Crocchiolo R, Prebet T, et al : Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **13** : 704-710, 2013.
- 11) Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW : The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* **18** : 117-121, 2003.
- 12) Buchbinder D, Nugent DJ, Brazauskas R, et al : Late effects in hematopoietic cell transplant recipients with acquired severe aplastic anemia : a report from the late effects working committee of the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** :

- 1776-1784, 2012.
- 13) Kawamura S, Suzuki Y, Tamai Y, et al : Pregnancy outcome among long-term survivors with acute leukemia. *Int J Hematol* **62** : 157-161, 1995.
 - 14) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al : Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation : a retrospective survey. *Lancet* **358** (9278) : 271-276, 2001.
 - 15) Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al : Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* **87** : 3045-3052, 1996.
 - 16) 日本小児内分泌学会 CCS 委員会 : 小児がん経験者 (CCS) のための内分泌フォローアップガイド. 2012 ; Ver1.1.
 - 17) Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al : Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* **41** Suppl 2 : S43-48, 2008.
 - 18) Sanders JE : Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant* **41** : 223-227, 2008.
 - 19) Critchley HO, Wallace WH : Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* (34) : 64-68, 2005.
 - 20) Joshi S, Savani BN, Chow EJ, et al : Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **49** : 477-484, 2014.
 - 21) Kanda Y, Wada H, Yamasaki R, et al : Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation. *Ann Hematol* **93** : 287-292, 2014.
 - 22) Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al : Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing TBI : a decision analysis. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1145-1147, 2011.
 - 23) Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al : Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue : a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* **99** : 1503-1513, 2013.
 - 24) Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E : GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy : a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* **14** : 553-561, 2008.
 - 25) Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, et al : Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction : the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* **29** : 1607-1611, 2011.

14. 二次がん

(2017年3月)

I. 発症率とリスク因子

造血幹細胞移植（HCT）後の二次性悪性腫瘍は重要な移植後晩期合併症である。移植後1年以内（2～3カ月）に発症のピークがある移植後リンパ増殖性疾患（posttransplant lymphoproliferative disorder：PTLD）、2～3年の間に発症のピークがある primary therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia（t-MDS/AML）、および移植後1年頃から発症しはじめ時間の経過とともに発症のリスクがあがり続けるとされている固形腫瘍、の3つに分類される（図）¹⁻⁴。

同種移植患者では、固形腫瘍発現のリスクが、年齢、性別および地域を合わせた一般集

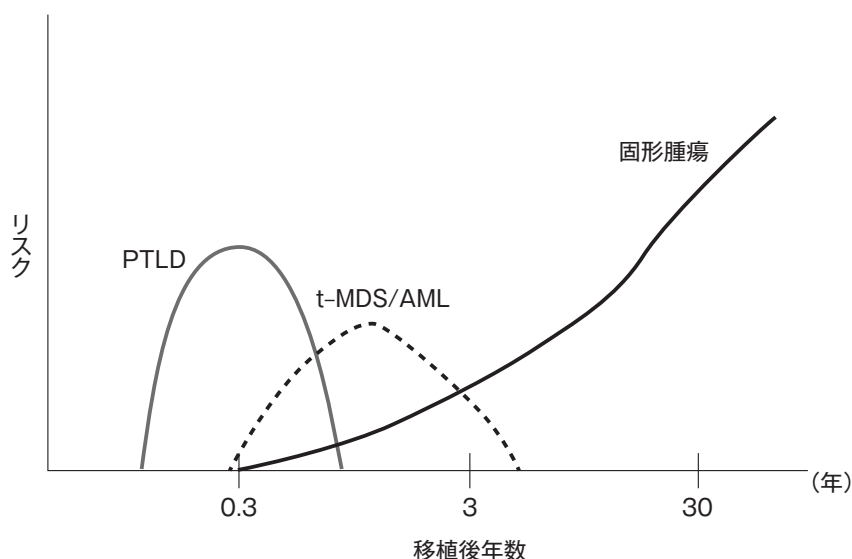


図 二次がん種類と好発時期

PTLDは移植後2～3カ月、t-MDS/AMLは移植後2～3年、固形腫瘍は移植後の年数と共に増加する。
（文献1～4より引用）

表 1 日本人例における移植後二次性固形腫瘍の一般人口に対するリスクと実際に観察された件数の上位 6 臓器

	一般人口比較リスク		観察された件数	
	臓器名	SIR	臓器名	N
1 位	口腔/咽頭	15.7*	口腔/咽頭	64
2 位	食道	8.5*	食道	41
3 位	皮膚	7.2*	大腸	27
4 位	中枢・末梢神経	4.1*	肺/気管	19
5 位	胆嚢	2.6	胃	16
6 位	大腸	1.9*	皮膚	13

*一般人口に比べ有意なリスクの増加を認めている
 SIR：標準頻度比，N：解析対象 17,545 例中に観察された件数
 (文献 10 より)

団と比較して 2~3 倍高い⁵⁾。固形腫瘍の発症頻度は、10 年で約 1%、20 年で約 3%と報告されており、最近のブスルファン (BU)/シクロホスファミド (CY) (non TBI) 骨髄破壊的前治療移植後の長期フォローアップ分析においても、類似した頻度の増加が認められた^{6,7)}。日本人患者を対象とした解析結果では、特に口腔内がん、食道がん、皮膚がん、大腸がんおよび脳/中枢神経のがんのリスクが一般人口に比べて高かった^{8~11)}。同解析において、実際に観察された件数は多いものから口腔内がん、食道がん、大腸がん、肺がん、胃がん、皮膚がんであった¹⁰⁾(表 1)。日本人小児がん患者を対象とした解析結果では、同種移植後の発症リスクは同種移植を含まないがん治療を受けた場合に比べ 1.81 倍であった¹²⁾。

自家移植後の二次性白血病または骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) の発症率は、移植後 7 年後で約 4%であり、発症の中央値は移植後 2.5 年である (範囲は 3 カ月から 7 年)¹³⁾。

PTLD は、同種移植後のまれな合併症である。HCT 後 10 年で、発生率は 1%である。一般的には移植後早期に起こるが (移植の 6 カ月以内)、PTLD が HCT 後 8 年も経って発現したとの報告もある⁵⁾。

また、狭義の二次がんではないが、移植後の頭蓋内血管腫、甲状腺腫、外骨腫など良性腫瘍の発生は比較的頻度が高いと考えられ、生命予後に直結しないものが多いとはいえ、妊娠時の頭蓋内出血などの原因にもなり得るため注意が必要である。放射線関連の海綿状血管腫は頭蓋への照射線量と関連して移植後長期生存患者の約 4 割に認められたという報告がある。多くは無症状であるが、一般に 10 年目以降に増加し、大きさも増大することが多いので留意する¹⁴⁾。

表2 二次がんのリスク因子

	移植前	移植	移植後
t-MDS/AML	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝的素因 ・ 移植前治療による曝露 ・ 年齢 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 移植前治療 (TBI) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 移植後再発の予防/治療 ・ 年齢, 性別 ・ 生活習慣
PTLD	<ul style="list-style-type: none"> ・ EBV 未感染 	<ul style="list-style-type: none"> ・ EBV 陽性ドナー ・ T 細胞除去/ATG ・ HLA 不適合ドナー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GVHD ・ GVHD 治療のための ATG
固形腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝的素因 ・ 移植前治療による曝露 ・ 年齢, 性別 ・ 生活習慣 ・ 感染症 (HPV など) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 移植前治療 (TBI) ・ T 細胞除去/ATG 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GVHD ・ GVHD 治療 ・ 年齢, 性別 ・ 生活習慣

t-MDS/AML, PTLD, および固形腫瘍それぞれの発症リスク因子を, 移植前後に分類の上, 示したものである。(文献 6, 10, 13, 15 より引用)

リスク因子には, 放射線療法, 免疫抑制剤投与量と期間, そして慢性 GVHD がある (表 2)⁶⁾。慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) は口腔がん, 食道がん, 皮膚がんなどの扁平上皮がんに関連が高く, その他のがん, 特に肉腫, 乳がん, 甲状腺がんなどは放射線照射との関連が高い。一般人口に比べてリスクは, 移植後, 時間の経過とともに増加する。日本人成人同種移植後患者における解析では, 特に口腔がん, 食道がんにおいて, 移植後時間の経過によるリスクの増大が明らかとなった^{10,11)}。最近の分析では, 照射関連 (肉腫, 乳がんおよび甲状腺がん) および非照射関連 (慢性 GVHD に関連した扁平上皮がん) の固形腫瘍のリスクは, 移植後 10 年以降も増加し続けることが示された^{6,15)}。頭蓋照射を受けた小児は, 脳腫瘍発現のリスクが高い。ファンconi貧血をともなう移植患者では, 口咽頭がん発現のリスクもある。

自家移植後の二次性白血病または骨髄異形成症候群のリスク因子としては, アルキル化剤投与, 長期の化学療法, 高線量の移植前照射があげられる¹³⁾。

PTLD は, HLA 不一致移植, T 細胞除去, 抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) の使用および GVHD など免疫不全状態が遷延する場合において増加する¹⁶⁾。

II. 予防とスクリーニング

全患者において, 各国ごとの一般集団のがんスクリーニング項目は最低限実施すべきである。口腔の扁平上皮細胞がんのリスクの高い患者(口腔の慢性 GVHD, ファンconi貧血)

においては、6 カ月ごとの臨床的口腔評価を推奨する。口腔衛生維持に関する、および口腔の自己点検（回復しない病変、白斑症、局所痛および粘膜の色や組織の変化に対する注意）に関する患者教育と指導を実施する。食道がんのリスクの高い患者（慢性 GVHD 患者、特に Extensive type の慢性 GVHD）においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨される。乳がんのスクリーニングはわが国では 40 歳以上で一般的に推奨されているが、全身放射線照射（total body irradiation：TBI）または胸部照射を受けた患者では、一般推奨に比べより若年（25 歳または照射 8 年後のいずれか後の方）で受けることが望ましい。がんが疑われる皮膚病変がある場合には、速やかに皮膚科医へ紹介する。

PTLD のほとんどは EBV（Epstein-Barr virus）感染と関連しているため、ハイリスク例では EBV 再活性化の定量 PCR（polymerase chain reaction）による再活性化モニタリングが推奨される。欧州のガイドラインでは、移植後少なくとも 3 カ月までは週 1 回の EBV-DNA モニターが推奨されている。

各国/地域での一般集団の推奨に従い、ヒトパピローマウイルスのワクチン接種を考慮してもよい¹⁷⁾。

Ⅲ. 治療

それぞれの固形腫瘍については各専門科への速やかなコンサルテーションが必要である。

二次性白血病または MDS では、再発との鑑別が難しいことも多い。同種移植後では、腫瘍細胞が患者由来かドナー由来かの確認を染色体検査（性別不一致移植の場合を含む）、キメリズム検査などで実施する。自家移植後で鑑別が困難な場合は腫瘍クローンの詳細な解析が必要になることもある。二次性白血病または MDS は治療抵抗性で予後不良であることが多い。

PTLD の治療は、EBV 感染 B 細胞を標的とした治療と T 細胞免疫の活性化治療に分けられる。前者の代表的なものとしては、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）を用いた治療であり、保険で認められている⁵⁾。後者は、免疫抑制剤の減量/中止、ドナーリンパ球輸注（DLI）、EBV 特異的 CTL（細胞傷害性 T 細胞）輸注などである。一般的には、まず免疫抑制剤の減量/中止を試み、効果がなかった場合に抗 CD20 モノクローナル抗体（あるいは他の T 細胞免疫活性化治療）を実施する。

Ⅳ. 推奨^{18,19)}

- ・全ての患者に対して、年に 1 度は二次がんのリスクについての情報提供とともに、がん検診（最低限国あるいは地域でがん検診項目として定められているもの）を受けるよう

14. 二次がん

指導を行う。患者には禁煙指導を実施し、間接喫煙を避けるように指導をする。また、皮膚、睾丸などの部位に関しては自己チェックの指導を実施する。

- ・口腔：口腔の扁平上皮細胞がんのリスクの高い患者においては、6カ月ごとの臨床的口腔評価を推奨する。
- ・食道：食道がんのリスクの高い患者においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨される。
- ・皮膚：患者には、日常生活上の注意点として、紫外線をさけ、外出時にはSPF20以上の日焼け止めクリームの使用もしくは肌を衣服で被うことを勧める。これは皮膚がんの予防と同時に、慢性GVHD活性化の予防目的である。
- ・乳がん：TBIを受けた女性の場合は、(40歳未満の場合は)25歳もしくは移植の8年後のいずれか遅い時点から、遅くとも40歳からはマンモグラフィ検査を受けるよう指導する。
- ・固形腫瘍のほか、特に移植後5～10年以内には二次性白血病やPTLDを発症するリスクもあるため、貧血症状、出血傾向、リンパ節腫脹等の自覚症状の出現に留意するよう指導するほか、定期診察における診察、採血データ等の確認が重要である。

(熱田 由子, 石田 也寸志)

文 献

- 1) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al : Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **336** : 897-904, 1997.
- 2) Deeg HJ, Socie G : Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation : many questions, some answers. *Blood* **91** : 1833-1844, 1998.
- 3) Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al : New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults : incidence and risk factors. *J Clin Oncol* **21** : 1352-1358, 2003.
- 4) Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al : Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **19** : 464-471, 2001.
- 5) Tichelli A, Rovó A, Passweg J, et al : Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* **2** : 583-601, 2009.
- 6) Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al : Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **113** : 1175-1183, 2009.
- 7) Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, et al : Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* **117** : 316-322, 2011.
- 8) Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, et al : Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan : incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant* **36** : 115-121, 2005.
- 9) Yokota A, Ozawa S, Masanori T, et al : Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant* **47** : 95-100, 2012.
- 10) Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al : Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* **25** : 435-441, 2014.

- 11) Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, et al : Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Feb 13. doi : 10.1038/bmt.2017.4. [Epub ahead of print]
- 12) Ishida Y, Qiu D, Maeda M, et al : Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis : a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol* **21** : 506-516, 2016.
- 13) Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al : Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma : a multicenter case-control study. *Blood* **101** : 2015-2023, 2003.
- 14) Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, et al : High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 1090-1098, 2012.
- 15) Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al : Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation : an international case-control study. *Blood* **105** : 3802-3811, 2005.
- 16) Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al : Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **113** : 4992-5001, 2009.
- 17) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al : Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients : a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1143-1238, 2009.
- 18) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **47** : 337-341, 2012.
- 19) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al : Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 348-371, 2012.

15. QOL とサバイバーシップ支援

(2017年3月)

<成人領域>

I. 予測される問題と関連因子

移植後の QOL はさまざまな要因による影響を受けて低下する^{1,2)}。特に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)、移植前処置レジメン、女性、若年、社会的サポートが少ないこと、移植前の心理的問題は、移植後の QOL の予測因子であることが海外からは報告され³⁾、わが国における急性白血球治療後の QOL 調査では GVHD、免疫抑制剤の投与が移植後の最も強い QOL 低下要因であることが報告された⁴⁾。

GVHD は多くの研究報告で移植後 QOL の低下の主要な影響因子とされ、NIH (National Institutes of Health) 分類で重症度が高いほど QOL は低くなる^{5,6)}。長期化する慢性 GVHD は骨髄移植よりも末梢血幹細胞移植で高頻度であり⁷⁾、末梢血幹細胞移植は移植後 QOL 低下により影響が大きい可能性も示唆される。GVHD の有無は就労・就学にも影響を及ぼし、結果として移植後の QOL に影響することが報告されている^{5,8)}。

心理的適応や記憶障害、情緒的ストレス、自尊感情、人生への満足感に関する問題は移植後の長期に渡る⁹⁾。移植前からの患者のソーシャルサポートの有無は移植後の QOL における重要な影響因子であるが、配偶者の存在同様に、その他の家族や友人などからのサポートも重要とされる¹⁰⁾。また、患者の身体的問題やうつ、不眠、認知障害などが長期化することは配偶者やケアギバーの QOL にも影響する¹¹⁾。

心理的側面の問題が長期化する一方で、外傷後成長 (post traumatic growth : PTG) や response shift を示すポジティブな心理的変化の報告もある^{12,13,14)}。わが国からの報告でも、移植後の精神面 QOL は非移植群や国民標準値と比較しても高いことが示された⁴⁾。

II. 予防・スクリーニング

以下について、定期的にモニタリング・評価を行い、専門家の介入の必要性について検討する。

- ①QOL
- ②心理・社会的側面の変化
- ③身体機能回復状況と慢性疲労・認知機能の変化
- ④社会復帰状況
- ⑤日常生活・社会生活全般の問題

健康関連 QOL 評価尺度は多数存在し、評価タイミングも研究報告によってさまざまであることから、比較検討しづらい現状がある¹⁾。最も一般的に用いられている健康関連 QOL 評価尺度は SF-36 と FACT-BMT である¹⁵⁾。SF-36 の利用は有料であり、事前に登録が必要である。QOL は移植前から経過を追って縦断的に評価されることが望ましい。

Mosher ら¹⁶⁾によると、心理・社会的問題を抱える移植後患者の 50%しかメンタルヘルスサービスを利用しておらず、そのバリアとして、スケジュール、知識、情緒変化、疾患関連の問題（GVHD などの合併症含む）が挙げられることから、定期的な外来における評価と教育・情報提供が必要である。

定期的な評価の機会としては移植後長期フォローアップ(Long term follow-up: LTFU) 外来受診の節目（例：移植後半年後、1 年後、以降 1 年ごと）が妥当と考える。わが国の単一施設での経験では、LTFU 外来での定期的な評価は十分実現可能であった¹⁷⁾。

Ⅲ. 推奨される対応策・患者教育

移植後患者の身体的経過、心理・社会的変化、患者・家族の QOL を考慮したサバイバースhip 支援として、以下の健康管理やセルフケアについての患者教育が必要となる。

1. 感染予防策の考え方¹⁸⁾

1) 食事

退院後しばらくは味覚障害や食欲不振が遷延するため、食事量の減少、体重減少は患者・家族の不安の原因になりやすい。自宅での食生活の中で、具体的に食品を選択し、食べてよいもの、食べてはいけないものを判断することに戸惑う患者・家族はとても多い。不安や感染予防の責任の重さは大きなストレスにもなる。退院後の生活の中で患者自身が自信をつけていく大切な行程にもなるため、移植後早期の感染管理ガイドライン¹⁹⁾に基づきながら、免疫機能回復とセルフケアや家族のサポートを踏まえ、どのように判断するか、一緒に柔軟に考える時間をもつことは重要である。

2) 日常的な活動範囲

患者は、移植後の外出に対し慎重に考えていることが多い。家族もまた同様である。旅行や温泉なども気分転換にはとてもよい機会となるが、旅行先の衛生状態や感染症流行状

況には注意が必要である。その人の行動パターンやセルフケア能力、家族の理解と支援の状況に合わせ、機会を逃さないよう、制限するだけでなく、安全に外出や旅行が楽しめるための工夫を考えることが必要である。

3) ウイルス感染症などの予防策とワクチン接種

移植後半年程度までの免疫抑制剤服用中は、インフルエンザのワクチン接種は効果が期待できないため、インフルエンザに感染しないためのセルフケアを強化する。同時期には、家族は必ずインフルエンザワクチン接種を受け、感染予防の衛生行動を習慣化してもらうよう指導する。その他のワクチン接種詳細は「感染症の項」を参照されたい。

2. 移植片対宿主病 (GVHD) とつきあうこと

GVHD 発症頻度の高い部位は、口腔、皮膚、眼などで、生命に直接的に影響することは少ないが、患者にとっては、食事や外出、仕事や学業などに支障があり、QOL の低下をもたらす。そのため、患者自身が継続して行うことが可能なシンプルな方法で症状を和らげたり、悪化を予防したりするためのセルフケアを獲得してもらうよう支援する。用いるケア用品は、なるべく身近な店舗で入手できるもので、低刺激なものを紹介する。

3. 社会生活活動の調整・リハビリテーション

移植後は筋肉量の減少、筋力低下、持久力の低下、長い臥床生活によって生じる重心動揺などが重なる。運動療法はストレスや倦怠感、不眠の緩和、身体面や心理・社会的側面の回復にも効果があるとされ^{20,21)}、可能な範囲で取り入れていくことが望ましい。

復職や再就職、復学には、平均すると1~3年要する。急にフルタイムの復帰をしまうと、体力的にも精神的にも負担が蓄積し、再度休暇が必要になってしまう場合もある。移植前の治療や移植による休職によりすでに休職期限が迫っていたり、家族や自分自身の生活を支える責任を抱えていたりすると、焦燥感や不安を感じることもある。経過を見ながら復帰の目標時期を見定め、段階的な復帰が可能になるように、計画的に準備を進められるよう支援する。

4. 性生活・性腺機能障害

男性よりも女性で問題を抱えていることが多いことが報告されている²²⁾。ホルモン補充療法の相談や前処置による不妊を受容していく過程には、十分配慮した関わりが求められる。

5. 二次がん・メタボリック症候群

長期生存者が多くなるにつれ、移植後の二次がんやメタボリック症候群などの晩期合併症に対する指導が重要となっている。大量化学療法や全身放射線照射（total body irradiation：TBI）、移植後免疫反応、薬剤の影響などのさまざまな要因が影響すると考えられている。二次がん、メタボリック症候群のリスクについて十分な情報提供を行い、食事や運動などの生活習慣の確認と早期発見のための検診を年1回程度定期的に行うよう指導する。

6. 心理面の変化への対処

移植後の病状や合併症は、患者・家族にさまざまな不安やストレスをもたらす。回復しきれない自分自身の状態に対する不安、見通しの立たない今後の経過に対する不安、体調や外見に変化が生じたことによる周囲の人たちとの関係性の変化に対する戸惑いは社会復帰への不安を助長する。

患者・家族間のコミュニケーションがスムーズにいかなくなることもある。患者・家族ともにさまざまな心理的变化に対処するために、感情を表出し、それを整理し、今できることを見出せるような機会を提供することは重要である。必要時には精神科専門医による介入の機会も提供する。

7. ピアサポート

患者・家族同士で情報交換・交流する機会の意義もある。お互いの工夫や知恵を参考にしあい、自分の体験談が他者の役に立てたことに満足される。自分1人が困った症状を抱えて悩んでいるわけではないことがわかり、気持ちの負担を軽減させる機会を得ながら、GVHDなどの合併症とつきあう方法を身につけることもある。

8. 家族へのケア

家族も回復期の患者を気づかうストレスを抱えている。家族は移植後患者の生活全般に関わり、できないところを支援しつつ、自分自身の社会的役割や生活も維持している。家族の抱える負担感にも配慮することは、患者を支えることにもつながる。感染予防や日常生活の調整においては、家族が過剰に責任を負っていることもあるため、労をねぎらいながら、負担を軽減できるような助言や提案が大切である。

IV. 推奨

・移植後のQOL低下の問題や影響因子にはさまざまなものがあるので、多角的に情報を

得る。

- ・身体・心理・社会的側面の総合的な評価とアセスメントが必要である。
- ・定期的評価（半年後, 1年後, 以降1年ごと）に基づき, 速やかに適切な介入を判断する。

<小児領域>

I. 問題点（小児がん経験者を中心に）

小児期の造血幹細胞移植経験者のいわゆる「生活の質（quality of life : QOL）」に関する報告は、評価方法や評価のタイミングが異なる場合が多いため、それぞれを比較する上での制限がある。そのことを踏まえた上で、小児期の造血幹細胞移植経験者の一般健康状態や QOL は化学療法のみの場合と比べ多くの場合同等であるとする報告がある²³⁾。また生活上の目的意識や自己イメージに関しても移植経験者は肯定的な評価をし、非経験者と同等であることが報告されている²⁴⁾。一方、石田ら²⁵⁾は造血幹細胞移植を受けた場合、対照に比し低身長・低体重が多く、70%以上でさまざまな身体上の機能障害や日常生活での困難を認めると報告している。また成人した小児期移植経験者は社会心理的な困難をより感じているとする報告がある^{26,27)}。移植後の患者および家族は、退院後も移植合併症、GVHD などの身体的問題に加え、原疾患の再発、二次腫瘍を含めた晩期合併症に対する不安の中にある。移植前処置合併症や GVHD の存在は成長発達期にある小児の QOL を大きく損なうだけでなく、その後の生活や人生の選択にも影響を及ぼす。

移植経験者の一部は抑うつ、不安、緊張などの心理的問題や再発、病前と同じ生活を送ることができないことに対する恐怖を抱えている²⁸⁾。このようなストレスは自家移植に比し同種移植経験者に多いとされる⁸⁾。周囲の環境への不適応、意思疎通や家族関係における困難などコミュニケーションに関する問題も多い。小児がん経験者の一部はフラッシュバック、逃避、覚醒など、治療中または治療後に受けた心的困難に関連した外傷後ストレス症状（post-traumatic stress syndrome : PTSS）を訴える²⁹⁾。これらの症状により日常生活への著しい影響がある心的外傷後ストレス障害（post-traumatic stress disorders : PTSD）を有する例もある³⁰⁾。PTSS, PTSD は特に若年成人期にみられる傾向がある。同胞や家族も PTSS や PTSD を経験するとする報告がある³¹⁾。移植後に寛解の継続している場合や5年以上順調に経過した例、小児悪性腫瘍以外に対して移植を行った場合も同様の経験をすると考えられる。

小児がん経験者は社会的に孤立するケースが一般同世代に比し多い。学校や社会への復帰が円滑にいかず不登校や引きこもりとなる例もみられ、将来の社会性の獲得に負の側面となる。小児がん患児家族も治療終了後の相談相手や共感者がいないことに起因するスト

レスを感じている。

小児期の造血幹細胞移植経験者の QOL や社会心理における負の影響を正確に評価し、対処するための医学的介入方法は現在発展途上にある。特に成長発達期にある小児では思春期から成人への移行とその後の長い人生を控えているため、移植経験者のケアには多職種による複数の側面からのアプローチと長期的な視点が必要である³²⁾。

II. 予防・スクリーニング・対応策・患者教育

1. 長期フォローアップ体制の充実

身体的合併症の予防・早期発見や心理的サポートの継続を目的とした、退院後の長期フォローアップ体制の整備が重要である³³⁾。それには、成長の段階に応じた評価と、評価に応じた包括的ケアに対する重要性を治療経験者および家族に認識していただくことから始める。小児に携わる医療者は、親主導の療養からセルフケアや意思決定の主体が患者本人へ移行できるように計画を立て、健康的な生活を心がけるように段階的に支援していく必要がある。専用診察枠による時間をかけた問診、診察が望ましい。愁訴や症状に対応した下垂体、甲状腺、性腺などに関する内分泌検査をはじめ、循環器、腎臓など、治療のタイミングを逃さないよう注意しながら専門的評価を行う。特に脳腫瘍患者や頭部放射線照射経験者では、学習障害や記憶障害などの神経学的評価を行い、それぞれの生活レベルに応じた支援につなげていく。来院の頻度や検査内容などは、合併症の程度などを考慮し当事者同士の話し合いで決める。小児科医にとっては、患者が成人後に直面する成人期特有の疾患や妊娠・出産は専門外のため、定期診察が継続できるように婦人科など関係診療科との情報交換・連携が重要である。新たに入院の必要性が生じた場合、年齢によっては小児病棟に入院できない場合がある。緊急時の入院体制についても家族や患者本人と検討をしておく。リハビリテーション科、歯科との連携が必要な場合もある。

移植経験者とその家族が直面する治療後の医学的、社会的問題に対する相談窓口に関する情報提供をする。電話相談を含めて、医療ソーシャルワーカー (medical social worker : MSW)、認定看護師がその任に当たる。

2. 成人移行³⁴⁾

病気と向き合いつつさまざまな職業に従事している移植経験者は精神的 resilience (弾力性) に富み、「人の役に立ちたい」という思いが仕事への原動力となっている場合もある。一方、幼少期からの治療経験のなかで、両親や周囲からの特別扱い、親子密着・過保護な環境での生活などから、自律性・社会性・医療者とのコミュニケーション能力が不足しが

ちな場合がみられる。小児科から内科/成人領域の診療科に移行した際の“小児科から見放された”“新しい診療科への違和感”などから、成人診療科になじめず、慣れ親しんできた小児科にとどまろうとする傾向もみられる。さらに、小児がん経験者は、同年代の若年成人に比べて社会経験が乏しく、社会適応に困難を生じやすい傾向も指摘されている。

成人移行を円滑に進めるためには、まず小児に携わる医療者が、患者が「自身の病状に責任を持ち、適切に行動できる成人になる」ための自立支援を惜しまないという意識をもって診療に当たることが大切である。成人後に経験する可能性のあるさまざまな問題を長期的な視点で見越したうえで、親と本人の双方への成人移行支援を発達段階に応じて継続していけるシステムを各施設の実情に合わせて構築する。

患者本人の教育プログラム例として、

- 1) 病気に関する正しい情報提供：病名の告知が済んでいない場合もあるので注意が必要である。その際「治療のまとめ」「晚期合併症について」などサマリーを書面にまとめて本人へ渡すことで、正しい情報の保持、確認、伝達などのメリットがある。
- 2) セルフケア確立の支援：病気やその後の経過のなかで、親主導の療養から本人のセルフケア（病院受診、薬剤管理など）への移行をスムーズに行い、自分の病気に対する対処能力や意思決定できる能力を高めていけるように支援する。
- 3) 成人診療科についての情報提供：晚期合併症のリスクをふまえた健康教育や定期的なフォローなどの計画を立て、血液内科、腫瘍内科、婦人科などの成人診療科への移行と受診の必要性について説明していく。
- 4) 晚期合併症：現存する、または今後起こりうる晚期合併症について説明していく。
- 5) 結婚・妊娠：助産師、婦人科医と連携し、発達段階に応じた性教育を行う。
- 6) 社会資源：小児慢性特定疾病の医療費助成対象年齢に関する情報、生命保険の選択、就学・復学、就業準備行動の支援、サポートグループ（家族会、患者会、がんのこともを守る会など）に関する情報提供を行う。

3. 心理的サポート

PTSD などの精神的な問題に加え、身体的な要因が移植経験者の心理に深く影響を与える。原疾患の診断時から予防的な介入が重要であり、また、治療終了時の心理社会面のアセスメントと共に、晚期合併症が今後の心理社会面に及ぼす影響を医療従事者が理解し、可能な限り「良い」生活の質が得られるように家族を含めた支援を継続する。心理的評価には知能検査として、田中ビネー知能検査、WISC（Wechsler Intelligence Scale for Children）-IV、人格検査として sentence completion test（SCT）などが用いられる。問題に対

する解決に向けてMSW，心理士による訪問などの協力は不可欠である。学校関係者，雇用側への情報開示などの支援と看護師，心理士，相談員などによるコンサルト体制も有用である。患者家族が抱えている不安や悩みを他の人と分かち合うことが心理的困難克服の一步となることがあるため，小児がんや移植経験者，親の会などピアサポートグループなどの情報提供も有用である。

4. 教育・就労

小児移植経験者は，脱毛など治療の影響による外見上の変化，体力や筋力の低下，勉強の遅れなどさまざまな不安を抱えて退院する。スムーズな復学を実現するためには，患者・保護者・医療者・教員が連携し，地域にあった方法で復学支援に取り組むことが重要となる。一般的に移植後合併症や免疫抑制の状況，本人の復学への意思・希望，学校の受け入れ体制などを総合的に考慮して決めていく。復帰する学校/学級では，長期入院の理由や容姿の変化などを誰にどこまで，どのような方法で伝えるかを考慮する。「がんの子どもの教育支援に関するガイドライン」（財団法人がんの子どもを守る会）など退院後の学校生活に関する指針も参考にする。

長期的合併症のために登校できない場合，在宅での訪問教育などの制度が利用できる。特別支援教育コーディネーターによる復学準備・支援も大切である。重複学籍や転籍をスムーズに行うことができるような手続きの簡素化が求められる。

就職を希望する場合，それぞれの体調にあった働き方の選択ができるような支援を行う。移植経験者と就職先のニーズの一致のもと適材適所での就労が可能になるように，移植経験者側の正確な情報提示とアピールが求められる。公共職業安定所（ハローワーク）やジョブカフェでは若年者の就労支援を行っている。

5. 社会資源の活用（小児慢性特定疾病などのサポート）

小児慢性特定疾病に係る医療費助成については毎年更新の手続きをとっていく。継続の場合20歳の誕生日で無効となるため注意が必要である。患者家族会などとの連絡やサマーキャンプを通じて情報提供や支援への取り組みを進めていく。

重度または中度の身体障害が残った場合，身体障害者手帳の交付が受けられる場合がある。20歳未満での手当として特別児童扶養手当・障害児福祉手当がある。20歳前の傷病に起因する身体障害などの場合，20歳以降で障害基礎年金を受け取れる場合がある。また，各地区にある障害相談支援事業では障害者総合支援センターでコーディネーターに相談することができる。

（森 文子，林部 麻美，塩原 正明）

文 献

- 1) Pidala J, Anasetti C, Jim H : Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **114** : 7-19, 2009.
- 2) Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al : Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem Cell Transplantation. *J Pain Symptom Manage* **2** : 168-180, 2012.
- 3) Braamse AM, Gerrits MM, van Meijel B, et al : Predictors of health-related quality of life in patients treated with auto- and allo-SCT for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **47** : 757-769, 2012.
- 4) Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, et al : Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* **50** : 1241-1249, 2015.
- 5) Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al : Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA* **291** : 2335-2343, 2004.
- 6) Pidala J, Kurland B, Chai X, et al : Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria : report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* **117** : 4651-4657, 2011.
- 7) Pallua S, Giesinger J, Oberguggen-berger A, et al : Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **45** : 1534-1539, 2010.
- 8) Wong FL, Francisco L, Togawa K, et al : Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation : predictors of quality-of-life concerns. *Blood* **115** : 2508-2519, 2010.
- 9) Wolcott DL, Wellisch DK, Fawzy FI, et al : Adaptation of adult bone transplant recipient long-term survivors. *Transplantation* **41** : 478-484, 1986.
- 10) Wingard JR, Huang IC, Sobocinski KA, et al : Factors associated with self-reported physical and mental health after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 1682-1692, 2010.
- 11) Bishop MM, Curbow BA, Springer SH, et al : Comparison of lasting life changes after cancer and BMT : perspectives of long-term survivors and spouses. *Psychooncology* **4** : 1099-1111, 2010.
- 12) Bishop MM, et al : Post-traumatic growth : a late effect of stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** : 70, 2003.
- 13) King-Kallimanis BL, Oort EJ, Visser MR, et al : Structural equation modeling of health-related quality-of-life data illustrates the measurement and conceptual perspectives on response shift. *J Clin Epidemiol* **62** : 1157-1164, 2009.
- 14) Beeken RJ, Eiser C, Dalley C, et al : Health-related quality of life in haematopoietic stem cell transplant survivors : a qualitative study on the role of psychosocial variables and response shift. *Qual Life Res* **20** : 153-160, 2010.
- 15) Baker KS, Fraser CJ : Quality of life and recovery after graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* **21** : 333-341, 2008.
- 16) Mosher CE, DuHamel KN, Rini CM, et al : Barriers to mental health service use among hematopoietic SCT survivors **45** : 570-579, 2010.
- 17) 黒澤彩子, 森 文子, 塚越真由美ほか : 同種造血幹細胞移植後の長期フォローアップシステム : 単施設の実現可能性調査. *日本造血細胞移植学会誌* **3** : 49-58, 2014.
- 18) 高坂久美子 : 2. 退院後の生活指導① 感染予防. *日本造血細胞移植学会編. 同種造血細胞移植後フォローアップ看護*. 南江堂. 2014 : 86-96.
- 19) 日本造血細胞移植学会 HP : 造血細胞移植ガイドライン—移植後早期の感染管理. (<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2000.pdf> (2015.12.8 閲覧).)
- 20) Wickkemann J, Huber G : Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoi-

- etic stem cell transplantation Bone Marrow Transplant **41** : 321-329, 2008.
- 21) Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, et al : Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients : a randomized clinical trial **46** : 1245-1255, 2011.
 - 22) Humpheys, CT, Tallman B, Altmaier EM, et al : Sexual functioning in patients undergoing bone marrow transplantation : a longitudinal study. Bone Marrow Transplant **39** : 491-496, 2007.
 - 23) Sandes JE, Hoffmeister PA, Storer BE, et al : The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant. Bone Marrow Transplant **45** : 746-754, 2010.
 - 24) Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, et al : Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol **23** : 599-608, 2005.
 - 25) Ishida Y, Honda M, Ozono S, et al : Late effects and quality of life of childhood cancer survivors : Part 1. Impact of stem cell transplantation. Int J Hematol **91** : 865-876, 2010.
 - 26) Lof CM, Winiarski J, Giesecke A, et al : Health-related quality of life in adult survivors after paediatric allo-SCT. Bone Marrow Transplant **43** : 461-468, 2009.
 - 27) Berbis J, Michel G, Chastagner P, et al : A French cohort of childhood leukemia survivors : impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. Biol Blood Marrow Transplant **19** : 1065-1072, 2013.
 - 28) Andrykowski MA, Cordova MJ, Hann DM, et al : Patients' psychological concerns following stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant **24** : 1121-1129, 1999.
 - 29) Rourke M, Stuber M, Hobbie W, et al : Posttraumatic stress disorder : Understanding the psychosocial impact of surviving childhood cancer into young adulthood. J Pediatr Oncol Nurs **16** : 126-135, 1999.
 - 30) Widows MR, Jacobsen PB, Fields KK : Relation of psychological vulnerability factors to posttraumatic stress disorder symptomatology in bone marrow transplant recipients. Psychosom Med **62** : 873-882, 2000.
 - 31) Kazak A, Alderfer M, Rourke M, et al : Posttraumatic stress syndrome (PTSD) in families of adolescent cancer survivors. J Pediatr Psychol **29** : 211-219, 2004.
 - 32) 特定非営利活動法人 日本小児がん看護学会 : 小児がん看護ケアガイドライン 2012. 2012, p65-66.
 - 33) 石田也寸志 : 1. 小児がん治療の進歩と長期フォローアップの必要性. よくわかる小児がん経験者のために～より良い生活の質 (QOL) を求めて～ (加藤俊一 監修, 石田也寸志, 前田美穂 編集). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011, p12-14.
 - 34) 成人移行期支援看護師・医療スタッフのための移行期支援ガイドブック (第2版) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科. 国際看護開発学, 東京, 2012, p1-9.

16. 移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ

表 移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ

臓器と晩期合併症	推奨
1. 皮膚	<ul style="list-style-type: none"> ・定期的な自己チェック。 ・日光曝露を避けるように指導。 ・日光に当たる場合は長袖の服を着る, SPF20以上の日焼け止めを塗るなど十分な皮膚保護を行う。 ・皮膚病変を認めた場合は早期に皮膚科へコンサルテーションを行う。 ・スキンケアの基本:「清潔にする」「保湿する」「物理的・化学的刺激を避け, 皮膚を保護する」
2. 眼	<ul style="list-style-type: none"> ・外来にて移植後 6 カ月, 1 年, 以降年 1 回, 眼に関する臨床症状の有無を確認する。 ・症状がない場合にも移植後 1 年目には眼科専門医の診察を行う。 ・眼症状を認める患者は速やかに眼科コンサルテーションを行うべきである。
3. 口腔	<ul style="list-style-type: none"> ・全患者に対して, 口腔歯科衛生状態の保持についての指導が重要である。喫煙や清涼飲料水の日常的摂取などの高リスク習慣の有無の確認と生活指導を行う。 ・臨床的な口腔評価を 6 カ月, 1 年, 以降年 1 回実施すべきである。 ・口腔合併症のリスクの高い患者 (慢性 GVHD, TBI 後など) では, さらに頻回の評価が必要である。 ・口腔 GVHD またはファンコニ貧血の二次がん高リスク患者は, より頻繁な専門医による診察を検討する。 ・小児では歯の発達に対する適切な歯科評価および X 線診断評価を行う。
4. 呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ・移植後 1 年目は 3 カ月ごと, その後も 1 年ごとに定期的な評価 (問診, 診察, 呼吸機能検査) が必要。 ・呼吸器症状を認めた場合や, 移植前の呼吸機能検査と比較して%FEV₁が 10%以上低下する場合には, BO の発症を考慮して, 呼吸機能検査や画像検査をさらに頻回にフォローアップする。 ・慢性 GVHD を有する患者では症状がなくても 3 カ月に 1 回は呼吸機能検査を行う (DLCO は含めなくてもよい)。 ・喫煙をする患者, 受動喫煙のリスクがある患者については, 禁煙や環境の改善について指導する。

5. 消化管	<ul style="list-style-type: none"> ・全身型慢性 GVHD の既往のある患者においては、生涯にわたって食道がんのスクリーニングを行うことが推奨される。 ・体重減少を認める患者においては低栄養の合併がないか注意する。
6. 肝臓	<ul style="list-style-type: none"> ・移植後 1 年間は 3～6 カ月後ごとに肝機能検査（T-Bil, ALT, ALP, γ-GTP など）を行い、2 年目以降は患者の状況に応じて年 1 回以上行う。 ・HBV 陽性（キャリアおよび既往感染）あるいは HCV 陽性患者においては、感度のよい定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングを行う。 ・移植前後に赤血球輸血を受けた患者は、移植 1 年後に血清フェリチン値を測定する。
7. 感染症	<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎球菌, CMV, VZV, ニューモシスチス肺炎, 呼吸器ウイルス感染症に注意が必要である。 ・慢性 GVHD の合併, ステロイド投与, 高齢, HLA 不一致などのリスク因子を有する場合は特に注意が必要である。 ・発熱時や感染症を疑った時には、全身の診察, 胸部レントゲンおよび培養検査を実施し、必要であれば CT 検査を行う。 ・予防接種については、日本造血細胞移植学会予防接種ガイドラインの推奨に準じて行う。 ・不活化ワクチンは、移植後 6～12 カ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能とされている。 ・弱毒生ワクチンは移植後 24 カ月が経過して慢性 GVHD がなく、かつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合に接種を開始できる。
8. 心血管	<ul style="list-style-type: none"> ・移植後 1 年時、以降年 1 回の定期的な評価が必要である。 ・胸部照射歴, アミロイドーシス, 心血管疾患の既往のある患者ではより頻回の検査が必要である。 ・生活指導（規則的な運動, 健康的な体重維持, 禁煙, 食事指導）が移植患者全員に必要。 ・肥満, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症などの心血管リスクを適切に治療する。
9. 腎・泌尿器	<ul style="list-style-type: none"> ・外来ごとに血圧を測定し、高血圧の予防・治療を行う。 ・移植後は少なくとも半年後および 1 年後に、尿素窒素, クレアチニンおよび尿タンパクを測定する。 ・CKD ステージ G3 区分以降では、腎臓専門医にコンサルテーションする。
10. 神経・認知障害・易疲労	<ul style="list-style-type: none"> ・全ての症例で、移植後 1 年目と以降少なくとも年 1 回、神経学的機能障害の症状や所見について評価する。 ・小児患者では認知機能の発達について毎年評価する。 ・成人でも、認知機能の変化は潜行性で検知しにくいいため、注意を要する。 ・疲労や倦怠感について、移植後 6 カ月, 1 年, 以降年 1 回, 問診と評価を行う。
11. 骨・筋肉 (つづく)	<ul style="list-style-type: none"> ・同種移植後は少なくとも移植後 1 年で DXA 法による骨密度測定を行う。 ・すべての移植後患者に対して、移植後 6 カ月, 1 年, その後も 1 年ごとに年齢に応じた適度な運動のカウンセリングを行う。

16. 移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ

<p>11. 骨・筋肉 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ca やビタミン D の補充, 定期的な荷重運動, 喫煙と過量飲酒の回避, 小児においてはカフェイン含有飲料や炭酸飲料の回避を指導する。 ・ ステロイド投与中の患者に対して, 移植後 6 カ月, 1 年, その後 1 年ごとに徒手筋力テストなどで定期的な筋力の評価を行う。 ・ 慢性 GVHD 患者では, 硬化性変化の有無を確認するため, 関節可動域の評価を行う。また, 患者には可動域の自己評価を行うよう指導する。硬化性変化が生じた場合は, 早期に理学療法の導入を検討する。
<p>12. 内分泌・代謝</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能は, 移植後 1 年時, 以降年 1 回の定期的な評価が必要である。 ・ 脂質代謝異常のモニタリングとしては最低限 3~6 カ月毎の総コレステロール値, LDL コレステロール値, HDL コレステロール値, 中性脂肪値の評価を行う。 ・ 糖尿病・耐糖能異常のモニタリングとしては最低限 3~6 カ月ごとの空腹時血糖値や HbA1c の評価が必要である。 ・ 血圧測定は外来受診のたびに行う。 ・ 小児期には 3~6 カ月ごとに身長・体重測定, 肥満度または BMI 算出を行い, 二次性徴を Tanner 分類で評価する。 ・ 二次性徴発来までは 1 年に 1 回, 発来後は骨成熟完了まで 1 年に 1~2 回, 骨年齢を評価する。 ・ IGF-1, TSH, free T4 を 1 年に 2 回程度検査する。 ・ 身長が同性, 同年齢の -2 SD 以下, または年間の成長速度が 2 年以上にわたって -1.5 SD 以下の場合は, 小児内分泌を専門とする医師に紹介する。
<p>13. 性腺・不妊</p>	<p>≪成人≫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同種移植後の女性患者は性器 GVHD の症状や所見が無いスクリーニングを受けるべきである。特に慢性 GVHD と診断された女性は, 定期的に婦人科検査を行う。 ・ 成人患者においては, 性機能に関する問診を, 移植後 6 カ月と 1 年, その後も 1 年ごとに行う。 ・ 不妊状況であることが多いが, 性感染症を防ぐ目的でも移植後 2 年間は避妊が必要であることを指導する。それ以降も性感染症を防ぐ目的でも避妊に関する指導は行うべきである。 <p>≪小児≫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6 カ月~1 年ごとに, 二次性徴を Tanner Stage 分類で評価し, LH, FSH, テストステロン (男児 10 歳~), エストラジオール (女児 8 歳~) を測定する。男児では精巣容量も評価する。 ・ 二次性徴発来以降は, 3~6 カ月ごとの観察を行う。女児で全脳照射など, 視床下部下垂体への照射を行った場合は, 思春期早発症のリスクが高いため, 3 カ月ごとに観察する。 ・ 思春期前に移植を施行した小児については, 定期的に性成熟の評価を行い, 思春期早発または思春期遅発の場合は小児内分泌を専門とする医師に紹介する。

14. 二次がん	<ul style="list-style-type: none"> ・全ての患者に対して、年に1度は二次がんのリスクについての情報提供とともに、がん検診（最低限国あるいは地域でがん検診項目として定められているもの）を受けるよう指導を行う。患者には禁煙指導を実施し、間接喫煙を避けるように指導をする。 ・口腔：口腔の扁平上皮細胞癌のリスクの高い患者においては、6カ月ごとの臨床的口腔評価を推奨する。 ・食道：食道がんのリスクの高い患者においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨される。 ・皮膚：患者には、日常生活上の注意点として、紫外線をさけ、外出時にはSPF20以上の日焼け止めクリームの使用もしくは肌を衣服で被うことを勧める。これは皮膚がんの予防と同時に、慢性GVHD活性化の予防目的である。 ・乳がん：全身放射線照射（TBI）を受けた女性の場合は、（40歳未満の場合は）25歳もしくは移植の8年後のいずれか遅い時点から、遅くとも40歳からはマンモグラフィー検査を受けるよう指導する。 ・固形がんのほか、特に移植後5～10年以内には二次性白血病やPTLDを発症するリスクもあるため、貧血症状、出血傾向、リンパ節腫脹などの自覚症状の出現に留意するよう指導するほか、定期診察における診察、採血データなどの確認が重要である。
15. QOLとサバイバーシップ支援	<ul style="list-style-type: none"> ・移植後のQOL低下の問題や影響因子にはさまざまなものがあるので、多角的に情報を得る。 ・身体・心理・社会的側面の総合的な評価とアセスメントが必要である。 ・定期的評価（半年後、1年後、以降1年ごと）に基づき、速やかに適切な介入を判断する。

（黒澤 彩子, 稲本 賢弘, 福田 隆浩）

索引

和文

【あ行】

アシクロビル	51
アスペルギルス	50
アトバコン	50
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	101
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	101
アントラサイクリン	66, 67
——系抗がん剤	64
移植後長期フォローアップ	123
胃食道逆流症	39
移植片対宿主病	21, 124
インスリン抵抗性	98
インフルエンザ	54
——ウイルス	54
——菌	48
うつ状態	79
ウルソデオキシコール酸	45
エストラジオール	111

【か行】

外傷後ストレス症状	126
外傷後成長	122
カウフマン療法	113
顎骨壊死	84
核酸アナログ	44
家族へのケア	125

活動範囲	123
カテゴリー分類	99
眼 GVHD	21, 22
肝硬変	44, 45, 46
ガンシクロビル	53
カンジダ	50
患者教育	123
関節可動域	90, 91
感染性網膜炎	21
感染予防策	123
乾燥性角結膜炎	21, 23
喫煙	64
吸気呼気高解析度肺 CT	32
吸入ステロイド	36
強皮症	90
——様硬化性病変	89
胸部照射歴	64, 67
虚血性壊死	87
虚血性心疾患	63
虚血性微小血管性網膜症	21
拳児希望	112
筋炎	89
筋生検	90
筋電図	90
筋膜炎	89, 90
空腹時インスリン値	98
空腹時血糖値	98
グリコアルブミン	98
血圧	97

血清インヒビン B	110	サイトメガロウイルス	48
血清フェリチン値	45, 46	サバイバーシップ支援	122
血栓性微小血管症	71	子宮頸がん	107
健康関連 QOL 評価尺度	123	自己免疫性甲状腺疾患	95
倦怠感	110	脂質代謝異常	64, 94
原発性性腺機能低下症	108	思春期早発	108
顕微鏡下精巣内精子採取術	112	思春期遅発	108
硬化性変化	15	脂肪肝	97
抗胸腺細胞グロブリン	34	社会生活	124
口腔	120	弱毒生ワクチン	58
——乾燥	25	瀉血	46
高血圧	64, 73, 94	就学	122
高ゴナドトロピン性性腺機能低下症	108	就労	122
甲状腺機能異常	94	出血性膀胱炎	72
甲状腺機能亢進症	95	小腸コレステロールトランスポーター	
甲状腺機能低下症	94	阻害剤	100
拘束性障害	35	小児慢性特定疾病	129
更年期症状	113	上部消化管内視鏡	120
抗ミューラー管ホルモン	110	食事	123
呼吸器ウイルス	48	食道	120
——感染症	54	——がん	41
呼吸機能検査	32, 35	——がん発症	39
固形腫瘍	116	——慢性 GVHD	39, 41
骨粗鬆症	83	心筋症	63, 64
骨代謝異常	94	人工骨頭置換	88
骨頭温存手術	88	人工涙液	23
骨年齢	98	腎障害	70
骨量減少	84, 110	腎臓専門医	74
骨量低下	83	迅速 ACTH 負荷試験	98
【さ行】		診断的徴候	15
細隙灯検査	22	心的外傷後ストレス障害	126
再就職	124	髄腔内化学療法	77
		水痘・帯状ヘルペスウイルス	48

髄膜炎菌	49
睡眠障害	79
スタチン製剤	100
ステロイド外用	18
——剤	29
ステロイド性骨粗鬆症	84, 85
ステロイド性ミオパチー	89, 90
ステロイド点眼	23
ストレス	125
ストレッチ運動	19
精液検査	110
性器障害	109
性器のGVHD	107
性機能障害	107
性交痛	107
精子保存	112
脆弱性骨折	84, 86
成人移行支援	128
性生活	124
性成熟	108
性腺機能異常	94
性腺機能障害	124
性腺機能不全	107
精巣内精子採取術	112
成長障害	94
成長スパート	96
成長ホルモン分泌不全	96
性欲減退	110
セビメリン	23, 29
セルフケア	128
全身放射線照射	21
早発性冠動脈疾患	99
早発閉経	107

【た行】

体外フォトフェレーシス	91
体脂肪率	97
帯状疱疹後神経痛	52
タクロリムス外用	18
多形皮膚萎縮症	15
多発筋炎	89
短根歯	26
タンパク尿	70
腔狭窄	109
腔口の狭窄	107
腔の乾燥	107
腔の癒痕	107
腔溜血腫	107
中枢性思春期早発症	108
中枢性（低ゴナドトロピン性）性腺機能 低下症	108
長期フォローアップ体制	127
テストステロン	111
鉄過剰	44, 45, 46, 96
鉄キレート療法	46
鉄沈着	95
伝導障害	63
頭蓋照射	77
同種免疫反応	63
糖尿病	64, 94
動脈硬化性疾患予防ガイドライン	99
特発性器質化肺炎	32
徒手筋力テスト	90, 91

【な行】

内視鏡的拡張術	41
---------	----

内臓播種型 VZV	51	不安	79, 125
二次がん	15, 125	フィブラート系	100
二次性徴	98, 108, 111	不活化ワクチン	58
日光曝露	16, 19	腹囲	97
日本語版 Brief Fatigue Inventory (簡易倦 怠感尺度)	80	復学	124
ニューモシスチス	48	復職	124
——肺炎	50	副腎不全	94
尿中抗原検査	49	不整脈	63
認知機能	77, 78, 79	不妊	107
認知行動療法	80	米国小児がんグループ長期フォローアップ ガイドライン	64
妊孕性	108, 110	閉塞性細気管支炎	32
ネフローゼ症候群	71	閉塞性障害	35
粘液嚢胞	25	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	40
年間の成長速度	98	ヘモグロビン A1c	98
脳腫瘍	77	ペンタミジン	50
【は行】		扁平上皮細胞がん	25, 28
肺炎球菌	48	扁平苔癬	25
——感染症	49	——様変化	15
白質脳症	77	弁膜異常	63
白内障	21, 23	ホスカルネット	53
パラインフルエンザウイルス	54	勃起障害	110
パリビズマブ	55	【ま行】	
晩期合併症	128	末梢神経障害	77
ピアサポート	125	末梢動脈疾患	99
非感染性肺合併症	32	慢性 GVHD	50, 71
非心原性脳梗塞	99	——関連ミオパチー	89, 90
ビスホスホネート	84	慢性移植片対宿主病	15
非配偶者間人工授精	112	慢性腎臓病	70, 99
肥満度	97	ムーコル	50
疲労感	79	メタボリック症候群 (シンドローム)	65, 97, 125
ピロカルピン	23		

【や行】

薬疹	15
有荚膜性細菌	48
予防接種	58

【ら行】

卵細胞質内精子注入法	112
リハビリテーション	124
リバビリン	46
涙液過剰	21
涙点焼灼	23
涙点プラグ	23
レボチロキシン	99

【わ行】

矮小菌	26
ワクチン	49
——接種	124

欧 文

【A~F】

anti-thymocyte globulin : ATG	34
BMI	97
BO	32
Cancer Fatigue Scale	80
Ca 拮抗薬	101
CMV	40, 43
——感染症	53
COP	34
dual-energy X-ray absorptiometry :	

DXA	83
EB ウイルス	56
extracorporeal photopheresis : ECP	91
FACT-BMT	123
FAM 療法	36
Fatigue Questionnaire (Chalder 疲労尺 度)	80
free T4	98
Friedewald の式	97
FSH	111

【G~N】

GH 補充療法	101
GnRH アナログ	110
graft-versus-host disease : GVHD	15, 21
growth spurt	96
GVHD	122, 124
HBV	43, 44, 46
hCG	113
HCV	43, 45, 46
hFSH	113
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	100
HOMA-IR	98
HSV	40, 43, 45
IFN- α	46
IGF-1	98
IRI	98
LH	111
long term follow-up : LTFU	123
LT-4	99
mucocele	26
NIH 基準	21

NIH コンセンサス 17

【P～Y】

PCV13 49

peau d'orange 89

post transplant lymphoproliferative
disease 56

post traumatic growth : PTG 122

post-traumatic stress disorders :
PTSD 126

post-traumatic stress syndrome :
PTSS 126

PPV23 49

pre-emptive therapy 53

PTLD 116

QOL 122

response shift 122

reverse seroconversion : RS 43

RS ウイルス 54, 55

SF-36 123

SPF 120

ST 合剤 49

Tanner Stage 分類 98, 101, 111

total body irradiation : TBI 21

TSH 98

T スコア 84

t-MDS/AML 116

T-score 84

VZV 40, 43, 45
——感染症 51

young adult mean : YAM 83

その他

%1 秒量 34

%YAM 84

1 秒率 34

編者・執筆者一覧

■編集

平成 28 学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成 28 年 3 月～)

みやもと 宮本	としひろ 敏浩*	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科准教授
いけがめ 池亀	かずひろ 和博	兵庫医科大学内科学血液内科講師
かみむら 上村	ともひこ 智彦	原三信病院血液内科部長
おにつか 鬼塚	まこと 真仁	東海大学医学部内科学系血液・腫瘍内科講師
かとう 加藤	こうじ 光次	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教
こばやし 小林	ひかる 光	長野赤十字病院血液内科部長
ささはら 笹原	ようじ 洋二	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野准教授
さわ 澤	まさし 正史	安城更生病院血液・腫瘍内科代表部長
さわだ 澤田	あきひさ 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科副部長
はせがわ 長谷川	だいちろう 大一郎	兵庫県立こども病院血液・腫瘍内科
ますこ 増子	まさよし 正義	新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部准教授

*委員長

平成 26 学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成 26 年 3 月～平成 28 年 2 月)

こばやし 小林	りょうじ 良二*	社会医療法人北楡会札幌北楡病院小児思春期科部長
ささはら 笹原	ようじ 洋二	東北大学病院小児科講師

おにづか 鬼塚	まこと 真仁	東海大学医学部内科学系血液・腫瘍内科講師
ますこ 増子	まさよし 正義	新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部准教授
いけがめ 池亀	かずひろ 和博	兵庫医科大学内科学血液内科講師
かとう 加藤	こうじ 光次	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教
いながき 稲垣	じろう 二郎	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科医長
うえだ 上田	やすのり 恭典	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター外来化学療法センター主任部長
さかた 坂田	なおき 尚己	近畿大学医学部小児科科学教室准教授
まつもと 松本	きみかず 公一	国立成育医療研究センター小児がんセンター長
むらた 村田	まこと 誠	名古屋大学大学院血液・腫瘍内科学准教授

*委員長

■責任編集

ふくだ 福田	たかひろ 隆浩	国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科科長
いしだ 石田	やすし 也寸志	愛媛県立中央病院小児医療センター長

■執筆者

<成人領域>

ふくだ 福田	たかひろ 隆浩	国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科科長
あつた 熱田	よしこ 由子	日本造血細胞移植データセンター センター長
おおしま 大島	くみ 久美	広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野 講師

もり ゆ き
森 有紀 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科医長

こうの あきお
河野 彰夫 愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院

血液・腫瘍内科代表部長

いなもと よしひろ
稲本 賢弘 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

くろさわ さいこ
黒澤 彩子 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科医長

もり あやこ
森 文子 国立がん研究センター中央病院看護部副看護部長

<小児領域>

いしだ やすし
石田也寸志 愛媛県立中央病院小児医療センター長

まえだ みほ
前田 美穂 日本医科大学小児科教授

まえだ なおこ
前田 尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター小児科医長

はやかわ あきら
早川 晶 国家公務員共済組合連合会六甲病院緩和ケア内科

いのうえ まさみ
井上 雅美 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科主任部長

しおはら まさあき
塩原 正明 松本歯科大学小児科学教授

はやし べ あさみ
林部 麻美 長野県立こども病院看護師長