2024.10.1 第5版

同種造血幹細胞移植
ポケットマニュアル

造血幹細胞移植推進拠点病院
大阪公立大学医学部附属病院
血液内科・造血細胞移植科

2024.10.1 第5版

同種造血幹細胞移植
ポケットマニュアル

造血幹細胞移植推進拠点病院
大阪公立大学医学部附属病院
血液内科・造血細胞移植科

略語一覧

注：本マニュアルにおいて、骨髄破壊的前処置を用いた移植はフル移植、強度減弱前処置を用いた移植は RIST、HLA ハプロタイプ一致血縁ドナーからの移植はハプロ移植、という定義で用語を使用している。

(A)

ADC	apparent diffusion coefficient
ADV	adenovirus
AIP	acute interstitial pneumonia
ALG	antilymphocyte globulin
ALL	acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia
AML	acute myeloid leukemia
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATG	antithymocyte globulin
AT Ⅲ	antithrombin Ⅲ

(B)

BAL	bronchoalveolar lavage
BKV	BK virus
BMT	bone marrow transplantation
BMT CTN	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network
BO	bronchiolitis obliterans
BOOP	bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

(C)

CBF	core-binding factor
CBT	cord blood transplantation
CCI	corrected count increment
CF	colonofiberscopy
CFU-GM	colony-forming unit-granulocyte/macrophage
CML-CP	chronic myelogenous leukemia-chronic phase
CMV	cytomegalovirus
CNI	calcineurin inhibitor
COP	cryptogenic organizing pneumonia
CR	complete response/complete remission
CRS	cytokine release syndrome
CRBSI	catheter-related bloodstream infection
CT	computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVC	central venous catheter

(D)

DAH	diffuse alveolar hemorrhage
DIC	disseminated intravascular coagulation
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DLI	donor lymphocyte infusion
DSA	donor specific antibody

(E)

EBV	Epstein-Barr virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECP	extracorporeal photopheresis
EF	ejection fraction
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EORTC/MSG	European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group
ESBL	extended-spectrum β-lactamase

(F)

FEV	forced expiratory volume
FHCRC	Fred Hutchinson Cancer Research Center
FISH	fluorescence in situ hybridization

(G)

G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GIF	gastrointestinalfiberscopy
GVHD	graft-versus-host disease
GVL	graft-versus-leukemia

(H)

HBV	hepatitis B virus
HCTC	hematopoietic cell transplant coordinator
HCT-CI	hematopoietic cell transplant-comorbidity index
HCV	hepatitis C virus
HHV-6	human herpesvirus 6
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	human leukocyte antigen
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis
HPS	hemophagocytic syndrome
HPVG	hepatic venous pressure gradient
HRCT	high-resolution computed tomography
HSV	herpes simplex virus

(I)

IDSA	Infectious Diseases Society of America

IPS	idiopathic pneumonia syndrome
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IV	intravenous infusion
IVC	inferior vena cava
(J)	
JCV	JC virus
JSTCT	Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy
(K)	
KIR	killer immunoglobulin-like receptors
KPS	Karnofsky performance status
(L)	
LTBI	Latent Tuberculosis Infection
(M)	
MAC	myeloablative conditioning
MDS	myelodysplastic syndrome
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MRC	myelodysplasia-related changes
MRSA	methicillin resistant staphylococcus aureus
MRD	minimal residual disease
MRI	magnetic resonance imaging
mTORi	mammalian target of rapamycin inhibitors
(N)	
NC	no change
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institutes of Health
NMA	nonmyeloablative
NRM	non-relapse mortality
(O)	
OP	organizing pneumonia
OS	overall survival
(P)	
PAI-Ⅰ	plasminogen activator inhibitor type 1
PB	peripheral blood
PCR	polymerase chain reaction
PES	pre-engraftment syndrome
PET	positron emission tomography
PG	progression

PIR	pre-engraftment immune reaction
PPI	proton pump inhibitor
PR	partial response/partial remission
PRES/RPLS	posterior reversible encephalopathy syndrome/ Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
PS	performance status
PTCY	posttransplant cyclophosphamide
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
(R)	
RCT	randomized controlled trial
rDRI	refined Disease Risk Index
RIC	reduced intensity conditioning
RIST	reduced-intensity stem cell transplantation
RRT	regimen-related-toxicity
RSV	Respiratory Syncytial virus
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
(S)	
SCT	stem cell transplantation
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
SOS	sinusoidal obstructive syndrome
SWOG	Southwest Oncology Group
(T)	
TBI	total body irradiation
TBLB	transbronchial lung biopsy
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TKI	tyrosine kinase inhibitor
TLI	total lymphoid irradiation
TM	thrombomodulin
TMA	thrombotic microangiopathy
TNC	total nucleated cell
TPN	total parenteral nutrition
TRALI	transfusion-related acute lung injury
TRM	treatment/transplant-related mortality
(V)	
VATS	video-associated thoracic surgery
VZV	varicella-zoster virus
VRE	vancomycin-resistant enterococcus
(W)	
WPSS	WHO classification-based Prognostic Scoring System

薬剤名一覧 一般名（略語、英語名）／商品名

(A)
アクラルビシン (ACR, aclarubicin hydrochloride) / アクラシノン®
アシクロビル (ACV, acyclovir) / ゾビラックス®
アルプラゾラム (alprazolam) / コンスタン®、ソラナックス®
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (anti-human thymocyte immunoglobulin, rabbit) / サイモグロブリン®
アプレピタント (aprepitant) / イメンド®
アトバコン (atovaquone) / サムチレール®
アジスロマイシン水和物 (AZM, azithromycin hydrate) / アジスロマイシン®

(B)
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (beclometasone dipropionate)
ボルテゾミブ (Bortezomib) / ベルケード®
ブスルファン (Bu, busulfan) / ブスルフェクス®

(C)
グルコン酸カルシウム水和物 (calcium gluconate hydrate) / カルチコール®
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 (carbazochrome sodium sulfonate hydrate) / アドナ®
カルムスチン (BCNU, carmustine) /BiCNU®
カスポファンギン (CPFG, caspofungin) / カンサイダス®
セフェピム (CFPM, cefepime) / マキシピーム®
シドフォビル (CDV, cidofovir) /Vistide®
シタラビン (Ara-C, cytarabine) / キロサイド®
シクロフォスファミド (CY, cyclophosphamide) / エンドキサン®
シクロスポリン (CsA, cyclosporine) / サンディミュン®、ネオーラル®

(D)
ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium) / フラグミン®
ダプトマイシン (DAP, daptomycin) / キュビシン®
塩酸ダウノルビシン (DNR, daunorubicin hydrochloride) / ダウノマイシン®
d- クロルフェニラミンマレイン酸塩 (d-chlorpheniramine maleate) / ポララミン®
デフィブロタイド (defibrotide)
デキサメサゾン (dexamethasone) / デカドロン®、デキサート®
ジメンヒドリナート (dimenhydrinate) / ドラマミン®

ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフィリン
(diphenhydramine salicylate, diprophylline) / トラベルミン®
ドンペリドン (domperidone) / ナウゼリン®
塩酸ドキソルビシン (DXR, doxorubicin) / アドリアシン®

(E)

エンテカビル (entecavir) / バラクルード®
エタネルセプト (etanercept) / エタネルセプト®

(F)

ホスカルネットナトリウム水和物 (FCN, foscarnet sodium hydrate) / ホスカビル®
フェンタニルクエン酸塩 (fentanyl citrate) / フェンタニル®
フィルグラスチム (filgrastim) / グラン®
フルダラビンリン酸エステル (Flu, fludarabine phosphate) / フルダラ®
フルコナゾール (FLCZ, fluconazole) / ジフルカン®
ホスアプレピタントメグルミン (fosaprepitant dimeglumine) / プロイメンド®
ホスフルコナゾール (F-FLCZ,fosfluconazole) / プロジフ®
フロセミド (furosemide) / ラシックス®

(G)

ガンシクロビル (GCV, ganciclovir) / デノシン®
ゲムツズマブ オゾガマイシン (GO, gemtuzumab ozogamicin) / マイロターグ®
グラニセトロン塩酸塩 (granisetron hydrochloride) / カイトリル®

(H)

ハロペリドール (haloperidol) / セレネース®
ヒドロキシジン塩酸塩 (hydroxyzine hydrochloride) / アタラックス P®
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム (hydrocortisone sodium phosphate) / ハイドロコートン®
ヒドロキシエチル デンプン製剤 (hydroxyethylated starch) / サリンヘス®
ヘパリンナトリウム (heparin sodium) / ノボ・ヘパリン®

(I)

イサブコナゾール (ISCZ, Isavuconazole) / クレセンバ®
イダルビシン塩酸塩 (IDR, idarubicin hydrochloride) / イダマイシン®
イマチニブメシル酸塩 (imatinib mesilate) / グリベック®
イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム (IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium) / チエナム®
インフリキシマブ (infliximab) / レミケード®
イノツズマブ オゾガマイシン (IO, inotuzumab ozogamicin) / ベスポンサ®
イトラコナゾール (ITCZ, itraconazole) / イトリゾール®

(L)
レテルモビル（letermovir）/ プレバイミス®
レノグラスチム (lenograstim) / ノイトロジン®
レボフロキサシン (LVFX, levofloxacin) / クラビット®
リネゾリド (LZD, linezolid) / ザイボックス®
アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB, lipsomal amphotericin B) / アムビゾーム®
ロラゼパム (lorazepam) / ワイパックス®

(M)
メルファラン (Mel, melphalan) / アルケラン®
メロペネム (MEPM, meropenem) / メロペン®
メスナ (mesna) / ウロミテキサン®
メセンカイマールステムセル (MSC, mesenchymal stem cells) / テムセル HS®
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (mPSL, methylprednisolone sodium succinate) / ソル・メドロール®
メトトレキサート (MTX, methotrexate) / メソトレキセート®
メトクロプラミド (metoclopramide) / プリンペラン®
ミカファンギンナトリウム (MCFG, micafungin sodium) / ファンガード®
ミトキサントロン塩酸塩 (MIT, mitoxantrone hydrochloride) / ノバントロン®
モンテルカストナトリウム (montelukast sodium) / シングレア®、キプレス®
ミコフェノール酸モフェチル (MMF, mycophenolate mofetil) / セルセプト®

(N)
ニロチニブ塩酸塩水和物 (nilotinib hydrochloride hydrate) / タシグナ®
ノルエチステロン (norethisteron) / ノアルテン®

(O)
オランザピン (olanzapine) / ジプレキサ®
オンダンセトロン塩酸塩水和物 (ondansetron hydrochloride hydrate) / ゾフラン®

(P)
パロノセトロン塩酸塩 (palonosetron hydrochloride) / アロキシ®
ペンタミジンイセチオン酸塩 (pentamidine isetionate) / ベナンバックス®
ペントスタチン (pentostatin) / コホリン®
フェニトイン (PHT, phenytoin) / アレビアチン®
プレドニゾロン (PSL, prednisolone) / プレドニン®
プロクロルペラジンマレイン酸塩 (prochlorperazine maleate) / ノバミン®
ポサコナゾール (PSCZ, posaconazole) / ノクサフィル®

(R)
酪酸菌製剤細粒 / ミヤ BM®
リスペリドン (risperidone) / リスパダール ®
リツキシマブ (rituximab) / リツキサン ®
(S)
炭酸水素ナトリウム (sodium bicarbonate) / メイロン ®
スルファメトキサゾール / トリメトプリム (ST, sulfamethoxazole/trimethoprim) / バクタ ®、バクトラミン ®
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (hydrocortisone sodium succinate) / ソル・コーテフ ®
(T)
タクロリムス水和物 (FK506, tacrolimus hydrate) / プログラフ ®
ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム (PIPC/TAZ, piperacillin sodium -tazobactam sodium) / ゾシン ®
テイコプラニン (TEIC, teicoplanin) / タゴシッド ®
サリドマイド (thalidomide) / サレド ®
(U)
ウルソデオキシコール酸 (UDCA, ursodeoxycholic acid) / ウルソ ®
(V)
バルガンシクロビル塩酸塩 (valGCV, valganciclovir hydrochloride) / バリキサ ®
バルプロ酸ナトリウム (sodium valproate) / デパケン ®、セレニカ ®
バンコマイシン塩酸塩 (VCM, vancomycin hydrochloride) / バンコマイシン ®
ボリコナゾール (VRCZ, voriconazole) / ブイフェンド ®

目　次

1．移植適応について …… 1
2．ドナー選択 …… 18
3．ドナー準備・コーディネート …… 25
4．骨髄採取、末梢血幹細胞採取 …… 35
5．当科での移植前準備 …… 42
6．当科での移植時幹細胞輸注管理 …… 48
7．移植前後輸血対策 …… 52
8．当科での移植前処置 …… 56
A)　フル移植
a) CY / TBI（骨髄移植・末梢血幹細胞移植）…… 56
b) Bu12.8 / CY（骨髄移植・末梢血幹細胞移植）…… 57
c) Ara-C / CY / TBI12Gy（臍帯血移植）…… 57
d) Flu / Bu12.8 (骨髄移植、末梢血幹細胞移植) …… 58
e) Flu / Bu8 …… 58
（化学療法歴のある患者の HLA 一致血縁・非血縁移植）
f) Flu / TBI 8Gy (骨髄移植、末梢血幹細胞移植) …… 58
g) Flu / Bu9.6 / Mel (臍帯血移植) …… 58
h) Flu / TBI 12Gy (PTCY-haplo PB) …… 59
i) Flu / TBI 9.9Gy (PTCY-haplo BM) …… 59
B)　RIST
a) Flu / Mel140(骨髄移植、末梢血幹細胞移植) …… 59
b) Flu / Mel ／ TBI4Gy（臍帯血移植 -RIST）…… 60
c) Flu / AraC / Mel (PTCY-haplo PB-RIST) …… 60
d) Flu / BU / CY / TBI 2Gy …… 60
(PTCY-haplo PB-RIST)
e) Flu / BU / TBI 4Gy (PTCY-haplo PB-RIST) …… 61
f) CY / ATG / TBI2Gy

9．当科での内服薬 …… 65

10. 当科での GVHD 予防 …… 68
CsA＋short term MTX …… 68
FK506＋short term MTX …… 68
FK506 + short term MTX ＋ATG …… 68
CsA + short term MTX …… 69
FK506 + MMF …… 69
PTCY + FK506 + MMF …… 69
薬剤の調整 …… 70

11. 当科での移植後検査 …… 74

12. 移植後合併症 …… 80
① 治療関連毒性 …… 80
② 生着不全 …… 80
③ 生着症候群 …… 84
④ 移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD) …… 89
a. 急性 GVHD …… 89
b. 慢性 GVHD …… 100
⑤ 血栓性微小血管障害症（TMA） …… 112
⑥ 肝類洞閉塞症（SOS） …… 119
⑦ 感染症 …… 127
a. 細菌感染症 …… 127
b. 真菌感染症 …… 133
c. サイトメガロウイルス抗原血症・感染症 …… 139
d. ウイルス性出血性膀胱炎 …… 152
e. 移植後リンパ増殖性疾患 …… 155
f. HSV/VZV …… 158
g. パラインフルエンザ肺炎、RS ウイルス肺炎 …… 160
h. インフルエンザ …… 166
i. COVID-19 …… 170
j. B 型肝炎ウイルス / C 型肝炎ウイルス …… 172

⑧ その他 ……177
a. 神経合併症 ……177
b. 血球貪食症候群 ……185
c. 非感染性肺合併症 ……188
d. 心合併症 ……195

13. ウイルス検査測定の目安 ……200

14. 移植時の疼痛・嘔気管理 ……204

15. 移植後の予防接種 ……209

16. 晩期合併症スクリーニング ……213

17. ドナーリンパ球輸注 ……227

18. 付表 ……230

1．移植適応について

1. 移植適応について

はじめに

- 移植適応は患者の状態のほか、施設としての経験値にも左右され施設間差も存在する。また、推奨といえない適応でも、臨床研究としてや、代替手段がない場合に施行されることがある。当院でもガイドラインなどを基本としながらも、症例毎に毎回適応を相談している。臨床研究の適応外で、背景の複雑な症例の場合は、移植あり・なしで、予後にメリットを得られる確率が高いと想定される方を十分なディスカッションの上で選択し、患者に提示している。
- 非寛解期や高齢者の場合、移植できる程度には状態が保たれる場合に移植が施行されることから臨床的に選別されており、後方視的研究の成績の解釈には注意が必要。
- 高齢者の同種移植は近年増加傾向であり、65 ～ 70 才前後まで考慮されている。明確な年齢上限は無く、年齢よりも medically fit かどうか（frailty、合併症の有無、PS など）を重視する流れになっている。
- 標準的な移植である HLA 一致骨髄移植（BMT）と HLA 一致末梢血幹細胞移植（PBSCT）に対し、代替的な移植として HLA 不一致移植（臍帯血（CBT）、ハプロ移植、HLA1（～ 2 座）不一致血縁または非血縁移植）がある。近年の移植方法・支持療法の進歩により、代替ドナーを用いた移植成績が向上している。当科では、移植適応と判断されるが標準ドナーが利用できない場合、代替ドナーを用いた移植を積極的に行っている。代替ドナー間に明確な優劣はなく、複数の代替ドナーが利用可能な場合は、移植時期、ドナー条件、選択したい前処置・GVHD 予防法との組み合わせなどを症例毎に検討してドナーを決定している。
- CBT：当科では 55 歳以下の初回移植は東京大学医科学研究所（医科研）方式（AraC/CY/TBI）[1] で原則行っている。

- ハプロ移植：当科では以前より臨床研究で PTCY ハプロ移植を行ってきた[2-4]。現在、PTCY はハプロ移植において保険適応となり、実臨床で PTCY ハプロ移植（CY は 50mg/kg/ 日 day3-4、幹細胞源は原則 PBSC）を行っている。
- HLA 不一致非血縁移植：TRUMP データの解析では、ATG を用いない場合は HLA 一致非血縁移植より成績が劣るが、ATG を用いた HLA1 座不一致非血縁移植は HLA 一致非血縁移植と遜色ない成績だった[5]。当科では ATG を用いた HLA1 座不一致非血縁移植を行っている。臨床研究でその他の GVHD 予防法（PTCY 等）を用いた HLA1-2 座不一致非血縁移植を行うこともある。
- 移植適応表には示していないが、代替ドナーとして HLA1 座不一致血縁ドナーが選択されることもある。
- 基本的にこの項は同種移植適応について述べる（自家移植と記載しない限り、移植は同種移植を指す）。

① 移植適応（原疾患・病期以外の因子）

a ）ドナーが存在しているか

- 標準ドナー（HLA 一致（血縁か非血縁）の骨髄か末梢血）がいるか。
- 代替ドナー（臍帯血、ハプロ、HLA1（～ 2）座不一致血縁または非血縁）を考慮する病状か。

＊当科では移植を行う可能性がある場合、患者の同意が得られれば早めに患者 HLA を測定している。同時に HCTC と連携してドナー調整を開始することも多い。特に血縁ドナー候補が高齢の場合、身体検査で不適格となる可能性が若年より高いため、ドナー適格性健診を早めに行う方が良い。

b ）本人の身体的、精神的に可能か

以下は臨床研究の適格条件でよく使用される条件の例であるが、根拠が明確でないものも多い（外れても移植が絶対不適ということではない）が 1 つの目安として用いている。

（1）年齢 70 歳未満、ECOG PS 0 ～ 1

（2）主要臓器機能がある程度保たれている。臓器機能の軽度低下なら RIST を考慮。以下の条件 i ～ v なら RIST でも困難。

i. PS 3 以上

ii. 心機能：治療要する重度の不整脈がある、EF35 ～ 40% 以下

iii. 呼吸機能：SpO_2 90% 未満、%VC30% 未満、FEV1.0% 40% 未満

iv. 腎機能：Cre 2 mg/dl 以上や CCR<30ml/min など

v. 肝機能：T-Bil 2 mg/dl 以上、AST/ALT ＞ 3 × 施設正常上限値

（3）コントロール不能の合併症（高血圧、感染症、中枢浸潤病変、精神疾患）は除外。

（4）妊娠、HIV 陽性、HBs 抗原陽性、肝硬変、活動性のがん（特に移植対象疾患より併存疾患の余命が短いと判断される場合）などは除外。

※移植予後予測モデルには rDRI[6]、 PAM[7]、AL-EBMT[8] のほか、特に合併症死亡予測に適した HCT-CI[9] があり、移植前の合併症を評価するのに有用だが、臍帯血やハプロ移植などの代替ドナーでの移植や、日本人などの特定のコホートでも同様に適用できるかは確立されていない [10]。また、これらのモデルは一般的に予測精度（AUC、C 統計量など）がそれほど高くはない [11] ため、特定のモデルのみで移植適応を判断することはない。

c ）その他

- 本人の意思、思想、哲学、移植医療の理解度（早期の合併症死亡、移植後 QOL 低下の可能性への理解）、治療に協力的かどうかなど。
- 社会的に可能か→金銭面、家族（ケアギバー）の支援状況など。重症合併症の発症時や退院後の生活でケアギバーは特に重要となるため、事前に調整を行う。

②疾患・病期別適応について

- 疾患のリスク因子は、昔は初診時の疾患状態や臨床検査値、治療反応性から導かれた因子が主だったが、染色体や遺伝子によるリスクが重要視されるようになり、最近では微小残存病変（MRD）の有用性が確立されつつある。定量リアルタイム PCR（白血病キメラスクリーニングや WT1-mRNA）が一般的に用いられる。multi-parameter flow cytometry はまだ広く普及しておらず、検査の標準化も課題である [12]。現在のリスク因子も、新規治療の発展や次世代シークエンサーによる遺伝子解析が進むにつれ更に変わっていく可能性が高いと思われる。
- 当科で移植数の多い AML、MDS、ALL について下記に記載する。他の疾患については、日本造血・免疫細胞療法学会が発行する造血細胞移植ガイドライン（以下、JSTCT guideline）などを参考に移植適応を判断している。

急性骨髄性白血病（AML）（成人）：APL 以外の AML

- 移植適応の考え方
  - JSTCT guideline（第 3 版）に当科の適応を加味したものを表 1 に示した。
  - 急性前骨髄球性白血病（APL）以外の AML に対する自家移植は当科では施行していない（JSTCT guideline では AML CR1 の自家移植は臨床試験としての位置づけである）。
- リスク評価
  - 予後良好群、予後中間群、予後不良群に分類する。
  - 染色体核型と遺伝子によるリスク分類（ELN2022[13]、表 2）などは強い予後因子であり、これらによるリスク分類を基本としている（本邦では一般臨床で測定できない項目も含まれる）。
  - 移植前の MRD 陽性は、生存率や無病生存率が不良である[12]。MRD 陽性（血液学的 CR）例と血液学的非寛解例では、同様に予後不良であったと報告される[14]。当科では白血病キメラスクリーニング→融合 mRNA の定量 PCR、末梢血 WT1 mRNA などを用いて MRD モニタリングを行っている。
  - MRD を除く臨床因子は以前ほど重要視されていないが、リスク評価に考慮することがある。過去に報告された臨床因子を含むリスク評価の例（JALSG-AML97）[15]
    - ✧芽球の PO 陽性 >50%（+2）、年齢 50 歳以下（+2）、白血球数 2 万 /μL 以下（+2）、FAB で M0・M6・M7 以外（+1）、PS 0-2（+1）、寛解導入に要したコースが 1 コース（+1）、染色体 t(8;21) or inv(16) あり（+1）。→良好群（9-10 点）、中間群（5-7 点）、不良群（0-4 点）
- <u>高齢者について</u>
  - 表 1 は基本的に 55 歳以下の適応表である。暦年齢だけを理由に移植不可とする考えは無くなりつつあるため、当科では疾患リスクと疾患以外の移植適応（①移植適応（原疾患・病期以外の因子）を参照）の両方を考慮して、高齢者の移

植適応は症例毎に検討している。

- 高齢者の自家移植のメリットは明らかでない。
- 本邦の 50 歳以上の AML757 名に対する RIST 移植の後方視的研究では、年齢が上昇しても OS や NRM に影響しなかった [16]。しかし後方視的検討のため、状態の良い高齢者に施行されている偏りに留意が必要である。

表1. AML（APL 除く）（成人）の移植適応

病期	リスク分類	HLA 一致血縁	HLA 一致非血縁	臍帯血	PTCY ハプロ	HLA 不一致非血縁*
CR1	予後良好群	GNR/ △[注1]	GNR/ △[注1]	GNR/ △[注1]	× / △[注1]	× / △[注1] □
	予後中間群	S	S	CO[注2]	△	△ / □
	予後不良群	S	S	S	△	△ / □
CR 2 以降		S	S	S	△	△ / □
再発増悪 / 寛解導入失敗		CO	CO	CO	△	△ / □

この表はフル移植（55 歳以下など）の患者が対象
英字表記（S, CO, Dev, GNR）は JSTCT guideline（第 3 版）による適応。
記号表記（△ , × , □は当科による追加）。
S：標準治療　CO; △ : 移植を考慮して良い
Dev; □ : 臨床研究として実施が望ましい　GNR; × : 一般的には勧められない
＊当科では、実臨床として ATG を用いた HLA1 座不一致非血縁移植行っている。その他の GVHD 予防法を用いた HLA1 座不一致非血縁移植や、HLA2 座不一致非血縁移植は臨床研究等で行っている。

注1）　染色体や遺伝子による分類が予後良好群であっても、予後不良の臨床因子（寛解導入に複数コースを要するなど）や MRD 残存例、治療関連 AML や AML with MRC などでは移植対象となる可能性がある。

注2）　当科では、医科研方式臍帯血フル移植 13) の成績が良好なため、標準ドナーが得られない場合は積極的に適応としている。AML CR1+CR2 に対するフル移植の後方視的解析で、CBT は HLA 一致非血縁 BMT と比較して同様の成績（OS）であると報告された（なお、ATG 投与例を除外した HLA7/8 一致非血縁 BMT では生存が劣っていた）[17]。

表2. AML（APL 除く）の染色体・遺伝子リスク分類：ELN 2022 [13)]
（NCCN guideline（Version 3.2024）にも ELN2022 の分類が掲載されている）

リスク分類	ELN2022
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* [注1,2]
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* [注1,2]
	Mutated *NPM1* [注1,3] without *FLT3-ITD*
	bZIP in-frame mutated *CEBPA*
Intermediate	Mutated *NPM1* [注1,3] and *FLT3-ITD*
	Wild-type *NPM1* with *FLT3-ITD* (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A* [注1,4]
	Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse/Poor	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
	t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged [注5]
	t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
	t(8;16)(p11.2;p13.3); *KAT6A-CREBBP*
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM(EVI1)*
	t(3q26.2;v); *MECOM(EVI1)*-rearranged
	-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Complex karyotype, [注6] monosomal karyotype [注7]
	Mutated *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1,* and/or *ZRSR2* [注8]
	Mutated *TP53* [注9]

注1） 強力化学療法を受けた患者の結果に基づく。リスク分類は MRD の結果により治療中に変化し得る。
注2） *KIT* または *FLT3* 遺伝子変異の併存時もリスク分類は変更しない。
注3） *NPM1* 変異と予後不良の細胞遺伝学的異常を有する場合は予後不良群になる。
注4） t(9;11)(p21.3;q23.3) はまれに同時に存在する予後不良変異よりも優先される。
注5） *KMT2A* の partial tandem duplication (PTD) は除外される。
注6） 他のクラスで定義された反復性遺伝子異常のない例で、3 つ以上の関連のない染色体異常。構造異常のない 3 つ以上のトリソミー（またはポリソミー）を伴う高 2 倍体核型は除外。
注7） 2 つ以上の別のモノソミー (loss of X or Y を除く) または少なくとも 1 つの構造的染色体異常 (CBF-AML を除く) と組み合わされた単一常染色体モノソミーの存在。
注8） これらのマーカーは、予後良好群の AML でみられる場合は、予後不良マーカーとすべきでない。
注9） *TP53* の単アレルまたは両アレル変異で、変異頻度が少なくとも 10%（ELN での定義。NCCN では変異頻度に関係なく予後不良群と考える）。TP53 変異は complex や monosomal karyotype の AML と有意に関連する。

急性骨髄性白血病（AML）（成人）：APL

- 移植適応の考え方
  - ➢ APL は一般的に予後良好なため、他の AML と異なり CR1 で移植は行わない。CR2 で MRD 陰性の場合は自家移植の適応である。

- CR2 で MRD 陽性（初回陽性の 2 ～ 4 週間後に再検し再び陽性）の場合は同種移植の適応と考える。非寛解例は自家移植が非適応のため、同種移植を考慮する。

骨髄異形成症候群（MDS）（成人）

● 移植適応の考え方

- MDS は高齢者に多いが移植適応のエビデンスとなる前向き研究は乏しい。当科では原則 70 歳未満の患者に関して「①移植適応（原疾患・病期以外の因子）」に基づき、移植に耐えられるかを先に検討することが多い[18]。 暦年齢では移植成績に差がないという報告が多いが、後方視的検討であり、状態の良い高齢者が抽出されているバイアスの影響は強いと考えられるため[19, 20]、PS や Frailty を十分考慮して移植適応を決める必要がある。
- JSTCT guideline（第 3 版）を基に、当科での適応を加味したものを表 3 に示した。

● リスク評価

- IPSS[21]、IPSS-R[22]、WPSS[23] などがあり、WPSS は経過中のどの時点でも予後予測に使用できるメリットがある。当科では IPSS-R（表 4）、IPSS を基本とし、以下のように Lower risk と Higher risk の 2 つにまとめて考えることが多い[24]。
  - ✧Lower risk：IPSS の low/int-1、IPSS-R の very low/low/int（の一部）※、WPSS の very low/low /int
  - ✧Higher risk:IPSS の int-2/high、IPSS-R の int（の一部）※ /high/very high、WPSS の high/very high
    - ※ IPSS-R スコア 3.5 以下を Lower risk とする報告がある[24]。
- Lower risk でも、血球減少が高度で輸血依存性があり、感染･出血ハイリスク、移植以外の治療（輸血、ESA 製剤、Hypomethylating agent（HMA）など）が無効の例では移植を考慮する。
- 治療関連 MDS:治療関連骨髄性腫瘍は予後不良であるが、

移植が予後を改善する可能性があり[25]、積極的に移植を考慮する。

- 骨髄線維化を伴うMDS：線維化の程度が重度になると移植成績も不良となるため、重度の線維化になる前の移植を考慮することがある[18, 26]。

● 移植時期と移植までの治療

- 60歳以下・HLA一致同胞間のフル移植でのマルコフモデルによる解析の結果から、IPSS int-1/lowの場合は進行期になるまで移植実施を待ち、int-2以上では早期の移植が推奨されており[27]、これに従う場合が多い（60-70歳のRIST移植例のマルコフモデルによる解析結果からもIPSS low/int-1症例の早期の移植は推奨されなかった[28]）。ただしint-1は移植延期のメリットもそれほど大きくないため、症例毎に検討している。lowからint-1への進行、輸血頻度の増加、血球減少増悪、染色体異常などに基づいて早期の移植を考慮する場合もある[18]。
- IPSS-Rを用いたマルコフモデルによる解析では、int以上は、早期の移植で生存メリットが得られるとされ、移植前のHMAが生存メリットをもたらす可能性も報告された（intも早期移植適応）[29]。
- 同種移植に特化した予後予測としてCIBMTRのモデルがある。年齢、KPS、染色体、移植時末梢血芽球%、血小板数でスコア化し、low（移植後3年OS 71%）、int（同49%）、high（同41%）、very high（同25%）に分類されている[30]。
- 移植前の残存芽球が5%未満の方が予後良好という報告[31]や、移植前のMRD陰性が予後良好という報告[32]がある。しかし、移植までのintensive chemotherapy（ICT）やHMAによる治療を積極的に行うべきか否かについては明らかになっていない。IPSS-R高リスクで移植を予定する場合は、骨髄中の芽球が10%以上なら移植前の治療（橋渡し治療）を行うことが推奨されており[18]、当科ではCA療法、DNR/Ara-C、アザシチジン等を行うこ

とが多い。実際には骨髄中の芽球比率以外に、疾患状態（骨髄細胞密度や線維化、染色体異常など）、全身状態、予定している移植ソース（生着不全の可能性が高いかどうか）なども考慮して、橋渡し治療を行うか、行うならば何を選択するかは症例ごとに検討している。

➢ 移植前処置について、高齢者ではフル移植で非再発死亡が多く、RIST で再発率が高いため、OS はほぼ同等とされる[33]。当科では標準ドナーからの移植において、若年者はフル移植（Bu/Cy が多い）を行い、高齢者でも可能な症例では Flu/ivBu4 などを用いることがある。

表 3. MDS（成人）の移植適応

リスク分類	HLA 一致同胞	HLA 一致非血縁	臍帯血※3	PTCY ハプロ	HLA 不一致非血縁*
“Lower” risk	CO注1	CO注1	Dev/ △注1	× / △注1	Dev/ × / △注1/□
“Higher” risk	S	S	CO/S注2	△	CO/S/ △ / □
Therapy-related MDS	S	S	CO注2	△	CO/ △ / □

英字表記（S, CO, Dev, GNR）は JSTCT guideline（第 3 版）による適応。
記号表記（×, □は当科による追加）。
S; ○ : 標準治療　CO; △ : 移植を考慮しても良い　Dev; □ : 臨床研究として実施が望ましい
GNR; × : 一般的には勧められない
＊当科では、実臨床として ATG を用いた HLA1 座不一致非血縁移植行っている。
その他の GVHD 予防法を用いた HLA1 座不一致非血縁移植や、
HLA2 座不一致非血縁移植は臨床研究等で行っている。

注1） Lower risk（IPSS low/int, IPSS-R very low/low/ 一部の int）では血球減少高度で輸血依存性、感染・出血ハイリスク、移植以外の治療が無効な例で移植適応を考慮する。

注2） CBT は標準ドナーからの移植成績より不良である報告がある[34]が、若年者に AraC/CY/12GyTBI/G-CSF による前処置を用いた MDS と secondary AML に対する CBT の後方視的研究では、5 年無イベント生存が 70%、治療関連死亡 14%, 再発 16% と良好な成績であった[35]。当科でも医科研方式臍帯血フル移植の成績は良好であり、フル移植が可能な患者では CBT も積極的に考慮する。

表 4. リスク分類例　IPSS-R[22)]

配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
骨髄芽球割合(%)	≦2	—	＞2～＜5	—	5～10	＞10	—
Hb (g/dl)	≧10	—	8～＜10	＜8	—	—	—
血小板(万/μl)	≧10	5～＜10	＜5	—	—	—	—
好中球(/μl)	≧800	＜800		—	—	—	—

※【核型】
Very good: －Y, del(11q).
good: 正常 , del(5q), del(12p),
del(20q) double including del(5q)
Intermediate: del(7q), ＋8, ＋19, i(17q), any other single or double independent clones.
Poor: －7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including －7/del(7q),
複雑核型 (3 個).
Very poor : 複雑核型（3 個より多い).

リスク群	点数	生存期間中央値（年）
Very low	≦1.5	8.8
Low	＞1.5～3	5.3
Intermediate	＞3～4.5	3
High	＞4.5～6	1.6
Very high	＞6	0.8

急性リンパ性白血病（ALL）（小児以外）

- Ph 染色体の有無と Adolescent and Young Adult（AYA）世代かどうかで移植適応の考え方が異なる（ただし、いずれの ALL も CR2 以降は化学療法のみでは治癒の可能性が低く、移植が検討される）。
- 基本的には 65 歳までを移植の対象とする。暦年齢のみで移植の適応を決めることは推奨されないが、65 歳以上では PS や Frailty を十分に考慮した上で、移植適応は慎重に決定する。
- JSTCT guideline（第 3 版）を基に、当科での適応を加味したものを表 5 に示した。

急性リンパ性白血病（ALL）（小児以外）：Ph 陽性 ALL

- 移植適応の考え方
  - TKI などで予後は改善されてきているが、現時点では CR1 での同種移植を基本としている。
  - MRD 陰性例も現在は移植適応としている。なお、小児では MRD 陰性例の移植のコンセンサスはない。自家移植が有用な subgroup が（TKI 併用化学療法の反応性が良い群などで）存在する可能性も報告されている [36, 37] が、当科では行っていない。
  - 移植前の MRD 陰性は予後が良好な可能性があるが、「移植前の MRD 達成をどこまで目指すか」については確立していない。MRD 陰性を目指す場合、化学療法追加、TKI 変更、Blinatumomab などの新規治療の追加が検討されるが、もし移植前に再発してしまうと移植成績が不良になるので追加治療のメリットを慎重に判断する。現時点で当科では、移植前に MRD 陽性であっても移植を施行し、積極的に移植後 TKI の投与を行っている。

急性リンパ性白血病（ALL）：Ph 陰性 ALL（AYA 以外）

- 移植適応の考え方
  - ➢CR1 では高リスク群が移植適応。リスク因子を持たない標準リスク群の移植のメリットは明らかでない。
- リスク評価
  - ➢予後不良リスク因子を持つ場合を高リスク、持たない場合を標準リスクとする。下記のように様々な予後不良因子が報告されているが、MRD が最重要とされる。

<染色体・遺伝子>

➢NCCN guideline (version 1. 2024) に記載された B-ALL の分類を表 6 に示す。一般臨床で測定できない項目も含まれる。

<初発時臨床因子>

➢患者年齢 35 歳以上、初診時白血球数高値（B 細胞性 3 万以上、T 細胞性 10 万以上）、初回寛解導入不応などが予後不良[38, 39]。

< MRD >

➢寛解導入療法後の MRD 陽性が最も強い予後因子とされる[40, 41]。

➢診断時に白血病キメラスクリーニングを提出し、検出可能な融合遺伝子があれば、定量 PCR をモニタリングする。

➢診断時の白血病検体を用いて「遺伝子再構成の同定」を行い、患者特異的プライマーを作成し、診断時の患者 DNA を基準とした MRD を定量的に「モニタリング」する方法が一般診療で使用可能となった※。初回寛解導入療法終了後の MRD を測定するが、「遺伝子再構成の同定」の結果判明までに 30 日程度を要するため注意が必要である。なお、MRD 検査に提出する骨髄検体は骨髄穿刺の最初の吸引 2-3ml を用いる。

※診療報酬算定の条件

（1）骨髄 MRD 量測定は、PCR 法により ALL の診断補助又は経過観察を目的に行った場合に算定できる。（2）遺伝子再構成の同定に用いるものについては、ALL と診

断された患者又は再発が認められた患者に対して、遺伝子再構成の同定及び当該遺伝子のプライマー作成を行った場合に、それぞれ 1 回に限り算定できる。（3）モニタリングに用いるものについては、（1）の遺伝子再構成に用いるものを行った患者に対して、PCR 法により ALL の経過観察を目的として行った場合に、初発時と再発時にそれぞれ 2 回を限度として算定できる。

急性リンパ性白血病（ALL）: Ph 陰性 ALL（AYA）

- 移植適応の考え方
  - AYA 世代の定義は NCCN guideline (version 1.2024) では 15-39 歳としているが定まっていない。
  - AYA 世代の中でも特に若年・思春期 ALL は小児 ALL に準じた化学療法の成績が良好なため、移植の優位性は下がり、移植を行わない方向で考えることが多い。本邦から 15-24 歳の ALL に対して小児プロトコールで治療を行った JALSG ALL 202-U 試験で、CR rate 94%、5 年無増悪生存率 67%、5 年 OS 73% と良好な成績が報告された[42]。ただし、MRD 残存の場合は移植適応と考える。小児プロトコールでの治療を完遂できない場合（上記試験での完遂率は 41%）や、他の予後不良因子を有する場合も移植を検討することがある。

表 5. ALL（小児以外）の移植適応

疾患 / 病期	リスク分類	HLA 一致同胞	HLA 一致非血縁	臍帯血[注2]	PTCY ハプロ	HLA 不一致非血縁*
Ph 陽性 ALL						
CR 1		S	S	S	△	△ / □
CR 2 以降		S	S	S	△	△ / □
再発進行 / 寛解導入不応		CO	CO	CO	△	△ / □
Ph 陰性 ALL[注1]						
CR 1	標準リスク	GNR/CO[注3]	GNR/CO[注3]	GNR/CO[注3]	× / △[注3]	× / △[注3] / □
	高リスク	S	S	S	△	△ / □
CR 2 以降		S	S	S	△	△ / □
再発進行 / 寛解導入不応		CO	CO	CO	△	△ / □

英字表記（S, CO, Dev, GNR）は JSTCT guideline（第 3 版）による適応。
記号表記（△ , × , □）は当科による追加。
S; ○ : 標準治療　CO; △ : 移植を考慮しても良い
Dev; □ : 臨床研究として実施が望ましい　GNR; × : 一般的には勧められない
*当科では、実臨床として ATG を用いた HLA1 座不一致非血縁移植行っている。
その他の GVHD 予防法を用いた HLA1 座不一致非血縁移植や、HLA2 座不一致非血縁移植は臨床研究等で行っている。

注1）　AYA 世代は移植適応の考え方が異なる（本文参照）。
注2）　CBT は非血縁骨髄移植（HLA8/8 一致、7/8 一致）と比較して移植成績は同等であると報告されている 17)。当科でも標準ドナーがいない、または適したタイミングで得られない場合、特に医科研方式臍帯血フル移植が可能であれば積極的に検討している。
注3）　予後不良リスク因子を持たない場合の移植のメリットは明らかでないが、MRD などの評価ができておらずリスク不明の場合は移植を考慮することがある。

表 6. B-ALL の染色体・遺伝子リスク分類（NCCN guideline version 1.2024）

リスク分類	染色体
Standard risk	· Hyperdiploidy (51-65 chromosomes; case with trisomy of chromosomes 4, 10 and 17 appear to have the most favorable outcome) · t(12; 21)(p13; q22): ***ETV6-RUNX1*** (FISH or PCR で検出する) · t(1;19)(q23;p13.3): ***TCF3-PBX1*** · DUX4 rearranged · PAX5 P80R · t(9;22)(q34;q11.2): ***BCR-ABL1*** without ***IKZF1*** plus and without antecedent CML
Poor risk	· Hypodiploidy (<44 chromosomes) · ***TP53*** mutation · ***KMT2A*** rearranged (t[4; 11] or others) ·***IgH*** rearranged (***IGH-IL3*** rearrangement を含む), ***HLF*** rearranged, ***ZNF384*** rearranged, ***MEF2D*** rearranged, ***MYC*** rearranged · ***BCR-ABL 1***-like (Ph-like) ALL (JAK-STAT (***CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r,*** mutations of ***SH2B3, IL7R, JAK1/2/3***), ABL class (rearrangements of ***ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR***), Other (***NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br***) · ***PAX5alt*** · t(9;22)(q34;q11.2): ***BCR-ABL1*** with ***IKZF1*** plus and/or antecedent CML · Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) · Alterations of ***IKZF1*** (***DUX4r*** の場合、***IKZF1*** 変異は予後不良でない) · Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities)

<文献>

1) Takahashi S, et al. Blood. 2004; 104: 3813-3820.
2) Nakamae H, et al. Exp Hematol. 2015; 43: 921-929.
3) Nakamae H, et al. Transpl Int. 2019; 32: 1322-1332.
4) Nakamae H, et al. Cell Transplant. 2022; 31: 9636897221112098.
5) Kawamura K, et al. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 1390-1398.
6) Armand P, et al. Blood. 2014; 123: 3664-71.
7) Parimon T, et al. Ann Intern Med. 2006; 144: 407-14.
8) Shouval R, et al. Bone Marrow Transplant. 2014; 49:332-7.
9) Sorror ML et al. Blood. 2005; 106: 2912-19.
10) Nakaya A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 1553-9.
11) Potdar R, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 1839-46.

12) Buckley SA, et al. Haematologica. 2017; 102: 865-73.
13) Döhner H, et al. Blood. 2022; 140: 1345-1377.
14) Araki D, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 329-36.
15) Jinnai I, et al. Int J Hematol. 2010;92: 490-502.
16) Aoki J, et al. Am J Hematol. 2016; 91: 302-7.
17) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 330-8.
18) de Witte T, et al. Blood. 2017; 129(13): 1753-62
19) Lim Z, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 405-11.
20) Sorror ML, et al. JAMA. 2011; 306:1874-83.
21) Greenberg P, et al. Blood. 1997; 89: 2079-88.
22) Greenberg P, et al. Blood. 2012;120: 2454-65.
23) Malcovati L, et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 3503-10.
24) Pfeilstöcker M, et al. Blood. 2016; 128: 902-10...
25) McNerney ME, et al. Nat Rev Cancer. 2017; 17: 513-527.
26) Kröger N, et al. Haematologica. 2011; 96: 291-7.
27) Cutler CS, et al. Blood. 2004; 104: 579-85.
28) Koreth J, et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 2662-70.
29) Della Porta MG, et al. Leukemia. 2017; 31: 2449-57.
30) Shaffer BC, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 1864-71.
31) Warlick ED, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 30-8.
32) Festuccia M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016: 22; 1227-33.
33) Aoki K, et al. Br J Haematol. 2015; 168: 463-6.
34) Gerds AT, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 971-9.
35) Sato A, et al. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 257–61.
36) Giebel S, et al. Eur J cancer 2014; 50: 411-7.
37) Chalandon Y, et al. Blood. 2015;125: 3711-9.
38) Hoelzer D, et al. Blood. 1988; 71: 123-31.
39) Takeuchi J, et al. Leukemia. 2002; 16, 1259–66.
40) Nagafuji K, et al. J Hematol Oncol. 2013; 6: 14.
41) Nagafuji K, et al. Eur J Haematol. 2019; 103: 164-171.
42) Hayakawa F, et al. Blood Cancer J. 2014; 4: e252.

2．ドナー選択

【ガイドラインでのドナー選択順位】

2023 年版造血細胞移植ガイドラインに提案されている同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位を以下に示す 1)。しかし、実際のドナー選択はドナーの有無、コーディネート期間、再発リスク、患者希望、施設経験などをもとに各施設で総合的に判断する必要がある。近年は家族関係の多様化のために血縁ドナーの選択に際して特段の配慮が必要なケースがしばしば経験される。

同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位 [1)]　（一部改変）

最優先ドナー	HLA 一致血縁者
第二優先ドナー	HLA アレル一致非血縁者
第三優先ドナー	HLA1 アレル不一致非血縁者
	HLA1 抗原不一致非血縁者（他のアレルはすべて適合）
	HLA1 抗原不一致血縁者
	HLA2 抗原以上不一致血縁者
	非血縁者臍帯血

【HLA アレル一致非血縁者間移植】

利用可能な HLA 一致血縁者がいない場合、次に HLA アレル一致非血縁者がドナーとして検討される。しかし、日本骨髄バンクによると、2023 年度の患者登録から採取までの非血縁ドナーコーディネート期間の中央値は BM120 日、PB112 日であった [2)]。このコーディネート期間が待てない場合は、ハプロ移植または臍帯血移植が利用可能な選択肢となる。

＜BM ／ PB＞

- 一般的な特徴として、BM には造血幹細胞だけでなく各血球の前駆細胞や成熟細胞、間葉系幹細胞などの非造血細胞が含まれている。一方、PB には BM と比較して CD34 陽性細胞、T 細胞が多い。
- ドナー安全の面からは、BM の方が有害事象発症リスクは高い [3)]。PB は G-CSF を使用するが、悪性腫瘍発症リスクの増加は証明されていない [4)]。また、これまで世界でのドナー死亡事例は BM6 例、PB12 例、そのうち日本は 0 例である [5)]

- BM と比較した PB のアウトカム

PB (vs BM)	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	cGVHD	REL	NRM	Engraftment	OM
血縁者間移植[6]	→	↑	↑	↓	→	↑	→†
非血縁者間移植[7]	→	*	↑	→	→	↑	→

† 血縁者間移植では、進行期症例に限定すると PB の方が OM↓であった[6]。

- 日本国内の現状として 2022 年に実施された同種移植では、血縁者間移植のうち 84%、非血縁者間移植のうち 29% が PB であった[8]。
- 進行期の症例では PB が優先される傾向にある。GVL 効果の必要ない再生不良性貧血の移植では BM が優先される。
- 日本骨髄バンクの骨髄採取マニュアルでは目標有核細胞数は 3.0×10^8 /kg と設定されているが、ドナー安全の面からあらかじめ設定した最大採取量を超える採取は行ってはならない[9]。また、日本骨髄バンクの末梢血幹細胞採取マニュアルでは目標 CD34 陽性細胞数は 2.0×10^6 /kg と設定されている[10]。

※当科の方針：PTCY ハプロ PB 移植では、$CD34^+$ cell dose 4.0×10^6 /kg を目標にしている。

【HLA1 アレル不一致非血縁者間移植】

＜非血縁者間 BMT における HLA 不一致座の意義＞

- 移植前に当時の主治医が知ることのできた HLA 情報は時代によって変化する。このことが GVHD 予防法の強化などに影響を与えていた可能性があり、過去の報告を読む際はこのバイアスの存在を理解しておく必要である。
- HLA-DRB1 のみアレルレベルの情報が主治医に開示されていた 1990 年代は、重症急性 GVHD↑、OM↑に関連のあるアレル不一致座は、HLA-A、-B と報告されたが[11,12]、HLA-A、-B のアレルレベルの情報が開示されるようになった 2000 年代では HLA-A、-B、-C、-DRB1 の各アレル間で不一致座による移植成績に差はないと報告された[13]。

- NMDP/CIBMTR ガイドラインでは非血縁者間移植においては、HLA-A、-B、-C、-DRB1 のアレルレベルの評価に加えて、HLA-DPB1 match or permissive mismatch と Minimize mismatches at HLA-DRB3/4/5 and HLA-DQB1 の評価が推奨されている[14]。

- 日本における 2010-2016 年の非血縁 PB の短期成績[15]

	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	Extensive cGVHD	REL	NRM	OM
7/8-uBM (vs 8/8-uBM)	↑	↑	→	*	↑	↑
8/8-uPB (vs 8/8-uBM)	→	→	→	*	→	→
7/8-uPB (vs 8/8-uBM)	→	→	↑	*	→	→

- 日本における 1993-2010 年に実施された 7898 例の非血縁者間 BMT の結果[16]

アレル不一致座	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	cGVHD	REL	Engraftment	OM
A	↑	↑	→	→	→	↑
B	↑	↑	→	→	→	↑
C	↑	↑	↑	↓	→	↑
DRB1	↑	→	→	→	→	→

- 日本における HLA 不一致の方向[17]

	REL	NRM	OM
0 座不一致	Ref	Ref	Ref
1 座双方向不一致	→	↑	↑
1 座 GVH 方向不一致	→	→	→
1 座 HVG 方向不一致	→	→	→

- CIBMTR における Peptide-binding motif (PBM)[18]

9/10-MMUD	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	cGVHD	REL	NRM	OM
PBM-GVH Match (vs 10/10-MUD)	→	↑	→	→	↑	↑
PBM-GVH Mismatch (vs 10/10-MUD)	↑	↑	↑	→	↑	↑

• EBMT における PTCY を使用した非血縁者間移植[19)]

	Gr III-IV aGVHD	Extensive cGVHD	REL	NRM	OM
ドナー年齢 30 歳以上 (vs 29 歳以下)	→	→	↑	→	↑
9/10-MMUD (vs 10/10-MUD)	→	→	→	→	→
Female to male (vs other)	→	→	→	→	→
CMV：ドナー陰性 かつ患者陰性	→	→	→	→	→

【臍帯血移植】

• 高密度に造血幹細胞が存在し、分化能、増殖力が大きいなど他ソースとは異なる性質を持つ。
• 他の移植と比較して、コーディネート期間が短い。生着までの期間中央値が遅く、生着不全が多い。
• DLI ができない。

＜7/8-uBMT vs CBT＞

• AML＋ALL の移植を起点としたエビデンス

	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	Extensive cGVHD	REL	NRM	OM
7/8-uBMT (vs 8/8-uBMT)[20)]	↑	↑	→	→	↑	↑
CBT (vs 8/8-uBMT)[20)]	→	→	↓	→	→	→
CBT (vs 7/8-uBMT)[21)]	↓	→	↓	→	→	→†

† 標準リスク群に対してフル移植を実施時のみ 7/8-uBMT よりも CBT で OM↑であった[21)]。

• 移植のコーディネート期間を考慮に入れた解析として臨床決断分析が疾患別に実施されている。第一寛解期 AML に対する早期 CBT と待機的 uBMT を比較した臨床決断分析では、予測 5 年生存率の点で 8/8, 7/8-uBMT が CBT よりも優れていると報告された[22)]。

＜CB ユニット選択の最低基準[23)]＞

- TNC ≥ 2.0 × 10^7 /kg
- 抗原レベルで HLA-A、-B、-DR のうち 2 抗原不一致まで許容される

（NMDP/CIBMTR ガイドラインでは、TNC ≥ 2.5× 10^7 /kg、CD34$^+$ cell dose ≥ 1.5× 10^5 /kg、抗原レベルで 4/6 一致、アレルレベルで 4/8 一致[14)]）

※当科の方針：CBT-RIST では TNC ≥ 2.5 × 10^7 /kg を目標にしている。

＜CB ユニット選択に関するエビデンス＞

- DSA MFI ≥ 1000 のユニットは避ける[24)]。
- CBT における CD34+ cell dose と HLA[25)]

	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	cGVHD	REL	Engraftment	OM
CD34$^+$ cells, × 10^5 /kg 2.0-15.0 (vs 0.1-0.5)	*	→	→	→	↑	↓
アレル不一致の数 0-1 座 (vs 3 座)	↓	↓	↓	↑	↑	→
アレル不一致の座						
A	→	↑ 1 座のみ	→	↓ 2 座のみ	→	→
B	↑ 1 座のみ	↑ 1-2 座	→	→	↓ 1-2 座	↑ 2 座のみ
C	→	→	→	→	→	→
DRB1	↑ 1-2 座	↑ 1-2 座	↑ 1-2 座	↓ 1-2 座	↓ 1-2 座	→

（まとめ）CD34$^+$ cell dose と GM-CFU の方が TNC よりも生着と関連していた。ただし、目標 TNC ≥ 2.0 × 10^7 /kg を前提として選択された上での後方視的解析であることに注意が必要である。また、CD34$^+$ cell dose の方が HLA アレル不一致の数よりも OM と関連していた。

※当科の方針：再生不良性貧血では HLA の一致度も考慮する。

【PTCY ハプロ移植】

HLA 不一致血縁者間移植（ハプロ移植）は複数のドナー候補が存在することが多い。ハプロ移植の成績は GVHD 予防法によって大きく異なるので、ここでは PTCY ハプロ移植の成績を中心に記載する。

＜他のドナーソースとの比較＞

	REL	NRM	OM
PTCY ハプロ (vs MRD)[26]	→	↑	↑
PTCY ハプロ (vs MUD)[26]	↑	↓	→
PTCY ハプロ (vs MMUD)[26]	→	↓	↓
PTCY ハプロ (vs CBT)[27]	↑	↓	→

＜ドナー年齢を考慮したドナーソース選択＞

ドナーの年齢と種類	Gr II-IV aGVHD	Gr III-IV aGVHD	cGVHD	REL	NRM	OM
AML に対して 34 歳以下 PTCY ハプロ (vs 34 歳以下 MUD)[28]	→	→	→	→	↑	↑
AML に対して 35 歳以上 PTCY ハプロ (vs 34 歳以下 MUD)[28]	↑	↑	→	→	↑↑	↑↑
ALL に対して 34 歳以下 PTCY ハプロ (vs 35 歳以上 MUD)[29]	→	→	↓	↑	↓	↓

＜ハプロ移植と DSA＞

• 兵庫医科大学型ハプロ移植では、DSA MFI ≥ 5000 で生着↓と関連していた[30]。

＜PTCY ハプロにおけるドナー選択＞

	ドナー年齢	Female to male	HLA-B leader mismatch †	HLA-DRB1 mismatch	HLA-C mismatch	PBM-A bidirectional mismatch
Fuchs EJ. Blood 2022.[31] (CIBMTR)	OM↑	cGVHD↑	OM↑ NRM↑	GVH 方向で REL↓	cGVHD↑	*
Kharfan-Dabaja MA. HemaSphere 2023.[32] (EBMT) AML-CR1	aGVHD↑	Extensive cGVHD↑	OM→ NRM→	REL→	cGVHD→	*
Ido K. Br J Haematol 2024.[33] (TRUMP)	*	cGVHD↑	*	REL→	cGVHD→	OM↑

† 日本の成績は海外の成績とは異なる可能性があり TRUMP 研究の結果報告が待たれる。

＜ 文献 ＞

1) 日本造血･免疫細胞療法学会 . 造血細胞移植ガイドライン「HLA 不適合血縁者間移植（第 3 版）」: 2023 年 12 月 .
2) 日本骨髄バンク . 2023 年（令和 5 年）度事業報告 .
3) Pulsipher MA, et al. Blood. 2014;123:3655-63.
4) Schmidt AH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1011-20.
5) 日本骨髄バンク . ドナーのためのハンドブック 第 9 版（2023）.
6) Stem Cell Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol. 2005;23:5074-87.
7) Anasetti C, et al. N Engl J Med. 2012;367:1487-96.
8) 日本造血細胞移植データセンター . 2023 年度全国調査報告書 .
9) 日本骨髄バンク . 骨髄採取マニュアル（2024.7.11 改訂）.
10) 日本骨髄バンク . 末梢血幹細胞採取マニュアル（2022.12.15 改訂）.
11) Sasazuki T, et al. N Engl J Med. 1998;339:1177-85.
12) Morishima Y, et al. Blood. 2002;99:4200-6.
13) Kanda Y, et al. Br J Haematol. 2013;161:566-77.
14) Dehn J, et al. Blood. 2019;134:924-34.
15) Fuji S, et al. Int J Hematol. 2019;109:684-93.
16) Morishima Y, et al. Blood. 2015;125:1189-97.
17) Kanda J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:305-11.
18) Crivello P, et al. J Clin Oncol. 2023;41:2416-27.
19) Sanz J, et al. Blood. 2024;143:2534-43.
20) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:330-8.
21) Miyao K, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:2105-14.
22) Yanada M, et al. Eur J Haematol. 2016;97:278-87.
23) 日本造血・免疫細胞療法学会 . 造血細胞移植ガイドライン「臍帯血移植」: 2022 年 7 月 .
24) Fuji S, et al. Bone Marrow Transplant. 2020;55:722-8.
25) Morishima Y, et al. Transplant Cell Ther. 2023;29:622-31.
26) Gagelmann N, et al. JAMA Oncol. 2019;5:1739-48.
27) Sugita J, et al. Bone Marrow Transplant. 2022;57:1681-8.
28) Mehta RS, et al. Transplant Cell Ther. 2023;29:377.e1-377.e7.
29) Mehta RS, et al. Blood Adv. 2023;7:1594-603.
30) Yoshihara S, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47:508-15.
31) Fuchs EJ, et al. Blood. 2022;139:1452-68.
32) Kharfan-Dabaja MA, et al. HemaSphere. 2023;7:e920.
33) Ido K, et al. Br J Haematol. 2024. In press.

3．ドナー準備・コーディネート

①患者の移植準備

HCTC 在籍施設では、移植適応と判断した時点で HCTC へ介入依頼する。HCTC 不在の施設は以下の調整を医師が行うが、患者主治医ではドナーに無言のプレッシャーが生じてしまうため、ドナーへの倫理的配慮のため主治医以外の医師・看護師の介入が望ましい。

a）患者（レシピエント）の HLA 検査

- 患者が移植適応となる可能性がある時点で早めに検査する。
- 移植実施までは自費検査扱いとなる。施設により費用や請求方法が異なる。約 3 - 10 万円。
  （検査精度については造血幹細胞移植情報サービス＞HLA とは？参照）
  （注）同種造血幹細胞移植歴がある場合や血球減少期は頬粘膜のスワブで検査

b）患者の移植意思決定支援

- 患者と家族に移植の適応から方法・リスク・合併症などについて客観的に説明する。
- 看護師や HCTC、心理士などと情報共有し、適宜カンファレンスを行い患者をチームで支援する。
- 患者の意思決定には家族の関与が大きく、家族内でも合意形成ができるよう関係性を見ながら、患者と家族が話し合いできるよう配慮する。

c）移植準備支援

- 感染巣のチェック：歯科、肛門、副鼻腔等感染巣となる部位を移植準備中に検査し、治療する。
- 妊孕性温存の意思確認：希望者には保存方法・費用などを説明し、保存施設のカウンセリングを検討いただく。（男性は化学療法前が好ましい。女性も同様であるが排卵周期に影響をうける為治療の合間に保存を試みるこ

とが多いが、治療の間隔が空いてしまうことで再発リスクがあることを理解いただく）付表 6 参照

- 経済面への支援：移植に向けて利用可能な社会資源を確認（高額療養費申請、傷病手当金等）。また、経済的に不安がある場合は基金利用について検討し、医療ソーシャルワーカー（MSW）と連携する。付表 7 参照
- 就学・就労支援：がん拠点病院におけるがん相談支援センターなどを利用し支援を検討する。現在の状況を把握し、必要時は学校や職場へ情報提供して患者が安心して治療に向かえるよう調整する。
- 家族支援：移植後は状況により患者一人での生活が難しい場合もあるため、移植後の ADL 低下時のサポートも含め、家族にも覚悟をもってもらうと共に家族間で移植に向けて話し合っておくよう伝える。家族支援が十分得られない場合は移植後の支援について移植前から相談しておく。
- 子どもへ病気について伝えるときは発達や年齢に応じた配慮が必要であり、「Hope Tree」が参考になる。親に病気を伝えるか悩まれている場合は、ﾉﾊﾞﾙﾃｨｽﾌｧｰﾏ（株）が資料作成しており参考とする。
https://www.novartis.com/jp-ja/patients-and-caregivers/novartis-commitment-patients-and-caregivers/support-for-patients/disease-onc-inform

②ドナー準備

a）血縁ドナー

患者とドナーが家族という深い関係にあるがゆえに特有の心理的葛藤を有する。ドナー提供の有無がその後の家族関係に影響する可能性があり、患者の病状経過によってはドナーが自責の念を感じることもあるため心情に配慮し、継続的な支援を必要とする。

＜血縁ドナー候補の HLA 検査から採取準備まで＞
＊ HCTC はいつでも相談できる窓口的役割となる。

	手　順	備　考
ドナー候補者の HLA 検査	• 患者に血縁ドナー候補となる方がいるか確認（同胞は 1/4 で一致する可能性あり） • ドナー候補より健康状態を確認の上、除外基準に該当しなければ受診の調整をする • 患者・家族へドナーの提供方法やリスクを説明し、ドナーにプレッシャーがかからないよう HCTC がドナー候補者に直接介入し、医師と相談しつつ調整を行う旨伝える • ドナー調整開始前にドナーに伝えてよい情報の確認をする • ドナー検査費用は自費となるため負担者を明確にしておく	• HCTC がいない施設においても同様の配慮が勧められる • ドナーの適格基準については「日本造血・免疫細胞療法学会＞医療関係者の方へ＞ドナー関連：ドナー保険について / 血縁造血幹細胞 (骨髄・末梢血) ドナー傷害保険加入適格基準」「骨髄バンク＞医師の方へ＞ドナー適格性判定基準」参照の上、施設判断 ・血縁者間で移植した場合は対象となる患者・ドナーの HLA 費用は還付あり（施設で詳細条件確認必要）
	• HLA 検査施行前に、ドナーとなった場合の採取方法・リスク・スケジュール、代替ソース、保険等について説明した上で提供意思を確認し、同意が得られれば検査を実施する • ドナーが遠方の場合は資料を郵送、ドナーへ電話にて説明後、居住地近辺の施設で HLA 検査依頼。もしくは HLA 研究所にスワブ送付でも可能 ＊（移植施設検索）骨髄バンク HP＞患者さんへ＞「移植認定一覧」にて HLA 検査施設を検索し、HLA 検査対応可能か、費用、依頼方法について各施設の HCTC または地域連携窓口へ問い合わせる • HLA 結果は 2 名以上で確認後ドナーに説明。ドナーとなる可能性がある場合、ドナーの提供意思を確認する	• ドナーの診察はドナーの権利保護の観点より患者主治医以外が好ましい • ドナーが未成年者の場合は日本小児血液・がん学会 造血細胞移植委員会「小児ドナー説明用パンフレット」[4] を用いて説明する • 他施設へ HLA 検査依頼する場合は費用が施設ごとに異なるため注意して確認。請求方法についても移植施設へ請求可能な場合もあり確認が必要 • ドナーより患者に結果を伝える了承を得てから、患者にドナー HLA 結果と今後の調整方針について伝える

<table>
<tr><td>提供意思確認</td><td>• プライバシー保護に配慮した状態でドナー本人に意思を確認（患者がいない状況下が望ましい）
• ドナー家族へも話がされており、同意が得られているか確認する
• 採取方法はドナーの健康状態・患者の疾患やドナーの希望を加味してカンファレンスなどで協議し検討する</td><td>＊小児ドナーから親への移植には倫理的問題が存在することを両親に説明する。本人及びもう一方の親または保護者の同意を得た上で、小児ドナーの権利擁護者となりうる両親以外の第三者による同意確認が必要。日本小児血液・がん学会「ドナーズキット」参照[4]</td></tr>
<tr><td>術前健診</td><td>• 採血、尿検査、心電図、胸部XP、（呼吸機能（BM））、脾腫の有無確認（腹部エコー等）（PB）
＊骨髄バンク　採取マニュアル[5] 参考に検査項目は各施設判断となる</td><td rowspan="2">≪参考とする基準≫
• 日本造血・免疫細胞療法学会：同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン[1]
• 日本骨髄バンク：ドナー適格性判定基準[2]
• 日本造血・免疫細胞療法学会：血縁ドナー傷害保険加入適格基準[3]</td></tr>
<tr><td>適格性判定</td><td>患者主治医以外の複数の医師やカンファレンス等で判定。（右記の判定基準を参考）必要時、適格性の判断ができる各専門領域の医師や麻酔医など第三者の意見を求める（18 歳未満および 61 歳以上のドナーは施設の倫理委員会の承認が望ましい）</td></tr>
<tr><td>採取の準備</td><td>• ドナーのスケジュールを調整し、病棟・外来・輸血部など関連部署の連絡調整をする
• 血縁ドナー登録（血縁ドナーは登録必須）下記より登録票を記載し、日本造血細胞移植データセンターへ FAX する
日本造血細胞移植データセンターホームページ＞
血縁ドナー登録＞登録票
• 骨髄 / 末梢血幹細胞ドナー団体傷害保険について患者・ドナーに加入方法を含め説明する（血縁ドナー登録番号・適格性判定医師のサインを要す）
• ドナー手帳の説明、緊急時の連絡など確認する</td><td>＊ドナーが安心・安全に採取に向かえるよう関連部署と情報共有し体制を整える
＊採取については次項参照</td></tr>
</table>

b）骨髄バンクドナー（日本骨髄バンク「患者コーディネートの進め方」参考[6)]）

＊患者・ドナーは双方の情報を知らされない。（コーディネートの中止・保留・延期時の理由等も含む）

- ドナーの健康が最優先され、どの時期であってもコーディネートが止まる可能性がある。

（注）骨髄バンクドナーより移植する場合、登録から移植まで平均で 3 か月ほどかかる

- SNS などへ情報を掲載する場合はバンクへ掲載可能な情報について相談必要。
- 最終同意確認後、希望があれば性別・年代・居住地域は互いに知ることが可能。

＊骨髄バンクの費用（患者負担金）については保険外で病院を介さず、直接患者へ請求される。
（平均 20 万円前後の負担）

- 年収によって独自の免除制度あり（所得税年額 80,000 円以下の場合は申請検討）
- 骨髄バンクの患者負担金の他、ドナー室料差額料金が生じた場合の費用と運搬費用がかかり、移植施設を介して移植後に患者へ請求される。
- 移植にかかる運搬費用は療養費払いとして請求できることを説明（一部返金される）

（注）医事課に対し、運搬費の請求の際に採取施設名が患者に知られないよう表記方法を注意するように指示する。

＜骨髄バンク登録から移植までの流れ＞
（＊確認以外の業務は太字参照）

	手　順	備　考
患者登録 ＊保留期間は60日（原則1回）	• **骨髄バンクホームページまたは造血幹細胞移植情報サービスのHLA照合サービス（造血幹細胞適合検索サービス）で検索**	• 海外ドナーの概数を調べる時は骨髄バンク移植調整部国際担当 TEL:03-5280-4771へ依頼 ＊JSHCT認定基準によりLVC（Low volume center）として認定された診療科の場合、これまで通り、事前に対象症例ごとに・日本造血・免疫細胞療法学会移植施設認定委員会に申請し承認を得た上で、「回答書」を骨髄バンクへ郵送 日本造血・免疫細胞療法学会＞医療関係者の方へ＞ 施設認定・臨床研究・TRUMP等＞移植施設認定基準＞移植施設認定基準　LVCにおける非血縁者間造血幹細胞移植施行のための申請について参照 ＊NGS-SBT法によるHLAデータで登録の場合のみHLA検査結果コピーも郵送 ＊ドナー申込後、医療機関支援機能から変更入力を行ってもJMDPのシステムには反映されず、ドナー検索等に支障が出る可能性があるので登録情報変更に関しては移植調整部へ連絡
	• 登録条件：血縁に提供可能なHLA一致健常ドナーがいないことの確認、年齢は制限なし疾患は厚生労働省令で定める疾患に限る（移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律施行規則　第一条参照）	
	• **造血幹細胞移植情報サービス＞医療機関支援機能にログイン、新規患者登録画面を入力**（仮登録）**し「患者同意書」を移植調整部へ郵送** ＜患者登録＞ ◆登録医師と移植医師が異なる場合（登録医師と移植医師が同一の場合は、以下の流れを移植施設で行う） ① 登録医師はJMDPを介した移植を希望する患者さんの情報（※）を移植医師に伝える。 ※患者氏名、性別、生年月日、疾患名、血液型（Rh型含む）、身長、体重、HLA型とHLA型検査方法 ② 移植医師／ HCTCは、①の患者情報を医療機関支援機能に入力〔仮登録〕。 ③ 移植医師／ HCTCは、医療機関支援機能から申込番号が印字された同意書を出力し、登録医師に送付。もしくは申込番号を登録医師に知らせる。	

患者登録 ＊保留期間は60日（原則1回）	④ 登録医師は、同意書に患者の署名をもらい、同意書の原本他必要書類を JMDP に郵送。 ※医療機関支援機能の患者登録が完了しても、同意書が JMDP に到着しない限り、本登録には至らない（コーディネートは始まらない）。 →「患者同意書」が移植調整部に到着後、本登録され、コーディネート開始。 ⑤ JMDP が同意書を受理後〔本登録〕、「患者 HLA 確認検査の予約票」が登録医師に FAX される。 ※患者 HLA 確認検査の過程で何等かの確認が生じた場合は、検査会社（SRL）から直接、移植歴や白血球数等を尋ねられる。 ⑥ 移植医師／HCTC は、JMDP 本登録後、最初のドナー適合検索がされると、医療機関支援機能にて該当患者のドナー検索結果の参照が可能となる。	
患者確認検査 バンクドナー検索	• 登録後「確認検査予約票」用紙が FAX される • **SRL へ事前に TEL にて検査日**（WBC1000 以上目安）**を伝え FAX 予約** • ドナー申込依頼書とドナー候補リストが FAX される。リストの中から初回のみ最大 10 名コーディネート開始可。その後は進行ドナーが 5 名を下回った際に追加リストが送付される。 ＊リストが移植医師に FAX されたら、**移植医師／HCTC はコーディネートを希望するドナー候補者を初回限り医療機関支援機能から申込み。** **＊2 回目以降は FAX で申込み**	＊但し移植歴のある場合や血球減少（WBC500 未満）の患者は頬粘膜スワブで提出（予約方法は上記と同様だが、費用は 5000 円+税追加となる） ＊既に NGS 法で HLA 実施された患者は検査不要 ＊HLA・体重・血型等以外にも選定後時間のかかる地域（バンクに確認）も考慮すると選定後の進行が早くなる可能性あり 注）リストは最大 8 枚 100 名であり、フルマッチ候補が 100 名以上いる場合は検索条件を変更したドナーの抽出を骨髄バンク移植調整部に相談可能

バンクドナー選定 ＊確認検査報告より40日以内に返信要	• ドナー確認検査が適格の場合、検査7-10日後に結果報告・選定通知書FAXあり • **患者に最終的な移植意思の確認** • **患者の疾患状態や治療スケジュールを確認の上TBIの有無・他患者との日程調整などを考慮し、移植時期を決定** • **移植希望時期は2週記載し提出**（施設・患者が確実に対応できる週を提示。週内で不可日があれば余白に記載）	＊HLA−A/B/C/DRの遺伝子型が不明の場合は確認検査時に検査される ＊HLAの適合性は施設基準により判断されるものであり骨髄バンクのダブルチェックは入らないので選定時は注意する ＊ドナーHLAオプション検査（NGS-SBT法）は、現状では推奨されているが施設判断であり、必要時依頼する。最終同意日程の報告用紙からの依頼も可能
バンクドナー選定から移植	• 最終同意後→施設決定／術前健診 • **採取施設決定後、患者体重・血球血漿除去・前処置開始日・運搬などの内容および緊急連絡先交換表を採取施設にFAX** • **「ドナーの末梢血採血依頼書」を採取施設へFAXにて依頼**（キメリズム用等） • 骨髄バンク検体保存については、前処置開始日までに患者へ説明、同意取得し検体を郵送（倫理委員会に研究許可を申請した施設間での場合のみ） • **患者へドナーとの手紙交換について説明**（注意事項は骨髄バンクホームページ参照） • **移植実施報告書FAX**	＊ドナーのEBV抗体価等の追加検査があれば術前健診前に依頼 ＊選定ドナーが最終同意実施以降に終了となり、2位以下のドナーで再調整した場合、追加費用は発生しない（最終同意から採取までの調整料は原則1回限りの請求）。ただし、ドナーHLAオプション検査（NGS-SBT法）は人数分費用がかかるので注意 ＊搬送担当者は骨髄バンク搬送マニュアルに目を通し受け渡し方法を確認しておく。 ＊末梢血の場合は受け渡しを各日行うか、2日目にまとめて受け取るかを検討し採取施設へ連絡 ＊搬送を運搬業者へ依頼する場合は14営業日前までに依頼書を送付する ＊移植施設としてドナーへ感謝の意を伝える「サンクスレター」を送る施設もある

c）臍帯血バンク

臍帯血検索：日本骨髄バンクまたは造血幹細胞移植情報サービスの「造血幹細胞適合検索サービス」により検索

＊一人の患者に確保できる臍帯血は1個のみ。バックアップ用の臍帯血確保は基本不可。

＊費用：保険請求となる。途中で中止となった場合、検体送付後であれば HLA 検査費用 2.4 万円や抗 HLA 検査費用 4 万円の自己負担が発生する。運搬費用は療養費払いの対象となる。（移植中止時は対象とならない場合があるので、保険者等に確認が必要。）

＜臍帯血申し込みから移植までの流れ＞[7)]
（＊確認以外の業務は太字参照）

	手　順	備　考
臍帯血申込 ＊確保期間は3ヶ月	**造血幹細胞移植情報サービス＞医療機関支援機能にログイン、新規患者登録画面から必要事項を入力**（この内容で適応判定される） 患者登録時にイニシャル、性別、生年月日、疾患名、血液型、身長、体重、既往、家族歴、治療経過、代替ソースの状況、移植予定日、提供希望日の情報必要 **該当患者の臍帯血検索結果より希望する臍帯血の申込画面から申込む**	＊予約検索の申込みも医療機関支援機能より患者登録後に可能（責任医師にメールが届く）
臍帯血申込後の手続き	• 申込後、「臍帯血オンライン申込受領のご連絡」FAX 受領。内容確認し、連絡先を記入し返送する • 「適応判定結果報告書」FAX 受領 • 臍帯血バンクより施設へ書類送付 **患者に同封の同意書を説明、同意を得る** • 提供前確認検査の結果送付される • **患者の必要検体**（保存用血液や患者 HLA 確認検査 / 抗 HLA 抗体検査用検体）**送付**（バンクにより送付方法の指定がある場合があり確認する）	＊年度毎に移植施設とバンクとの契約が必要　契約書（覚え書き）は医事課へ渡す ＊約 3 週間で提供準備が整い移植施設へ搬送 ＊移植後生着不全など緊急の場合数日で提供可能。（解凍後検査など一部確認できない状態での搬送となる。詳細は各臍帯血バンクと相談） ＊提供前確認検査結果報告書の生細胞率が低い場合は変更も検討する必要があるため、結果が出たら医師と確認する。 ＊抗 HLA 抗体検査にて DSA が無いことを確認 ＊臍帯血バンクのHLA検査は、患者が既に NGS 検査実施していれば検査省略できる場合がある

	手　順	備　考
臍帯血搬送	• **前処置開始前に到着するように搬送依頼**（基本的に着払い。振込みの場合は請求書送付先を記載） • **臍帯血受領→受領書 FAX** • 施設のディープフリーザー等（-140℃以下）に入れ，移植日まで保管する。	＊緊急の場合はバンクと密に連絡をとり調整 ＊運送業者利用の場合が多いがバンクの提示する運搬方法より選択 ＊臍帯血受領後中止となった場合は返却できず、費用発生（検査費用＋搬送費用）する。
臍帯血輸注	• 37℃の恒温槽で解凍し輸注 **→臍帯血移植実施報告書 FAX**	（詳細は別項：移植の手順　参照）

＜文献＞
1) 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血・免疫細胞療法学会）
https://www.jstct.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=1
2) ドナー適格性判定基準（骨髄バンク）
https://www.jmdp.or.jp/medical/physicians/qualification.html
3) 造血幹細胞移植ドナー傷害保険加入適格基準（日本造血・免疫細胞療法学会）
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/facility/tekikaku-kijun150801.pdf
4) 健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に伴う倫理指針（小児がん・血液学会　造血細胞移植委員会）
https://www.jspho.org/activity/disease_committee_hematopoietic_cell_transplantation.html
5) 骨髄・末梢血幹細胞採取マニュアル（日本骨髄バンク）
https://www.jmdp.or.jp/medical/physicians/manual.html
6) 患者コーディネートの進め方（日本骨髄バンク）
http://www.jmdp.or.jp/medical/familydoctor/cordinate.html
7) 臍帯血を利用する（造血細胞移植情報サービス）
https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/medicalpersonnel/m5_02_forhospital.html
8) チーム医療のための造血幹細胞移植ガイドブック　日本造血細胞移植学会　2018
9) よくわかる造血幹細胞移植コーディネート　医薬ジャーナル社　2010
10) 造血幹細胞移植クリニカルコーディネート入門　先端医療研究支援機構　2009

4．骨髄採取・末梢血幹細胞採取

日本骨髄バンク[1)]、日本造血・免疫細胞療法学会[2)]のＨＰにマニュアル、ガイドラインが公開されている。

①　骨髄採取

a）採取予定量（最大採取量）

非血縁ドナー（骨髄バンク）の場合は、以下の通り（血縁ドナーの場合は無理のない範囲で行う）。

- 標準採取量（15mL x 患者体重 ）とドナー上限量※の少ない方を骨髄採取計画量として決定。

※術前健診時のドナー Hb 値より算出したドナー上限量（骨髄バンク）

✓Hb が、男性は 13.0g/dL 未満、女性は 12.0g/dL 未満は採取中止

✓計算上 1200mL を超える場合でも、ドナー上限量は 1200mL 以下とする。

（男女とも）

・Hb 12.5g/dL 未満は、ドナー体重 1kg あたり、12mL/kg 以下

・Hb 13.0g/dL 未満は、ドナー体重 1kg あたり、15mL/kg 以下

・Hb 13.5g/dL 未満は、ドナー体重 1kg あたり、18mL/kg 以下

・Hb 13.5g/dL 以上は、ドナー体重 1kg あたり、20mL/kg 以下

＜当科の方針＞

- 血液型不一致の場合の標準採取量は、上記の 1.2 倍とする。
- 最大採取量はドナー上限量または採取上限量（自己血準備量 +400mL) のどちらか少ない方

b）自己血

- ドナー体重≧50kg の場合：自己血貯血総量＝骨髄採取計画量 -(300 ～ 600mL)
  採取上限量＝自己血貯血総量 +600mL
- ドナー体重＜50kg の場合：自己血貯血総量＝骨髄採取計画量 -(200 ～ 500mL)
  採取上限量＝自己血貯血総量 +500mL

- 骨髄の最大採取量は、「ドナー上限量」と「採取上限量」の少ない方とする。
- 貯血量は 400mL/ 回以下、1 週 1 回以内（採取 7 日前までに完了）。閉鎖ルートで採取。
  脚注：保存液により有効期限が異なる（CPD 液の場合 21 日、CPDA 液の場合 35 日）
  脚注：ドナー体重が 50kg 以下の場合は、400mL× ドナー体重 /50kg を参考とする（男女同一基準）。
- 自己血貯血総量は 800mL 以下とする。
- 自己血は必ず輸血部が管理。
- 鉄剤の経口投与 (フェロミアなど) を検討。

c）採取

- 気管内挿管またはラリンジアルマスクによる全身麻酔下、腹臥位で実施
- 原則、尿道カテーテルは不要
  脚注：眼球圧迫、腕神経叢の過伸展、上肢尺骨神経圧迫、外側大腿皮神経圧迫に注意
- 穿刺針はディスポーザブル、骨髄バンクでは 13G、2inch を推奨
- 希釈液＝ヘパリンを加えた生理食塩水 (採取骨髄液中の最

終濃度 10U/mL)
脚注：患者に投与される総量が多い場合は、移植後、APTT が延長することがある

- 採取するシリンジに希釈液 10 分の 1 程度入れておく
- 穿刺は上後腸骨棘を目標 (マルク、生検と同じ)
- 骨髄穿刺針を皮下組織に進め、骨膜に当たったところで、骨である手応えを確認し、骨髄穿刺針の頭を拇指球にあて、力を加え錐もみしながら進めていく
  脚注：穿刺針の長さと腸骨の厚みを十分考慮し、穿刺の深さを調整
- 1 回の吸引は 5 ～ 10 mL、1 カ所から 50mL～100mL 採取
  脚注：採取困難なドナーの場合、長時間吸引を続けるとシリンジ内で骨髄液が凝固するため、時々撹拌するなど工夫
- 同じ皮膚の針穴より、少し皮膚をずらすようにして新しい骨の部分を穿刺
  脚注：角度をつけすぎると剥離骨折することもあるため注意
- 採取が始まれば、自己血の輸血を開始
- 採取速度は 500 mL/30 分以下
- 細胞数測定
  脚注：自動血球測定装置で測定している場合は、有核赤血球を含めたモードで行う
- 目標：患者体重あたり 3.0×10^8 個 /kg（2.0×10^8 個 /kg 以下でも生着は可能）
- 採取した骨髄は、骨片や脂肪塊を除去するため、500μm と 200μm の2段階フィルターを用いて濾過し、回収したバッグはリークしないように2重にシールする。
  脚注：採取前に、バックにリークがないかを確認しておく

d）赤血球除去（血球血漿除去）

- 血液型不一致の場合は、血球分離装置を用いて、移植前に赤血球や血漿の除去を行う。

- 赤血球除去前に骨髄液 0.5mL を用いて CBC を測定し、その結果を ME に伝える。その後、赤血球除去処理中の骨髄液から 0.5mL 用いて WBC 数を測定し、赤血球除去前と比べて 20-30% 以上の有核細胞数の回収率を達成すれば赤血球除去を終了する。

② 末梢血幹細胞採取

＜当科の方針＞

- 採取日が決定すれば ME センターへ連絡する。
- 血縁者間の場合は特に、詳細に関しては院内の手順書を確認。

a）G-CSF 投与

- グラン 400μg/m^2 またはノイトロジン 10μg/kg を 1 日 1 回または 2 分割で連日皮下注射

（注）白　血　球　数＞50,000/μL で 50% 減　量、＞75,000/μL で休薬
血小板数＜100,000/μL で 50% 減量、＜50,000/μL で休薬
血縁ドナーであれば、ジーラスタ 7.2mg を採取 4 日前に 1 回皮下注射も選択可能。

- 疼痛に対して、アセトアミノフェンや NSAIDs を処方
  脚注 : アセトアミノフェンは COX を阻害するが、効果は弱く抗炎症作用はほとんどない。

b）採取

- G-CSF 投与 4 ～ 6 日目に血液成分分離装置を用いアフェレーシスを実施 (非血縁ドナーは最大 2 日)
  脚注 :7 日目以後、CD34 陽性細胞は減少

＜当科の方針＞
原則、G-CSF 投与 5 日目から採取（初回投与が金曜日であれば、火曜日に採取。）

- アフェレーシス開始は G-CSF 投与後 4 時間以降が望ましいが[3)]、採取時間が長いため、早く始めても影響は

少ない。
脚注 :G-CSF 投与 30 分後に一過性に好中球は減少し、1 時間後に回復、4〜8 時間後にピークとなる。CD34 陽性細胞についても同様の報告がある。

- 抗凝固剤として ACD-A 液を用いて血球分離装置の回路をプライミングし、採血および返血のための血管ルート（16〜18 G 針）を確保
- 両側肘静脈を用いるが、無理な場合は大腿静脈などにブラッドアクセスを確保
- 処理血液量＝200 〜 250 mL/kg（血縁・非血縁とも 200mL/kg で開始。非血縁は最大でも 250 mL/kg。血縁では 300ml/kg まで可能）
- 血流速度＝50 〜 60 mL/ 分
- ACD 液に伴う低 Ca 血症の予防のため、カルチコール (8.5% 5ml)4A＋生食 100ml を 4 時間で投与する。しびれなどテタニー疑わせる症状があれば適宜カルチコール増量・追加する。
- 予定処理量の 1/4 まで処理した時点で、検体より少量採取しフローサイトメトリーを用いて CD34 陽性細胞を測定（途中カウントによる採取量の予測をして、最大処理量まで増量するか検討する）
  目標：患者体重あたり CD34 陽性細胞 2.0×10^6 個 ($1.0 \sim 2.0 \times 10^6$ 個でも生着は可能)
  脚注 :PTCY ハプロ移植の場合は 4.0×10^6 個 /kg を目標とする
- 血小板が低下しすぎた場合は、自己多血小板血漿の輸注を考慮

c）凍結

- 幹細胞の動員が不十分な poor mobilizer は 0.5%程度
- 予測する事ができないため、移植前処置前に採取し、凍結保存する場合もある
- 凍害防止液 CP-1（極東工業製薬）[4]の添加（添付文書参照、研究用試薬扱い）

（1） 25％アルブミン32mL／CP-1液68ml（100mL用）を混和（12% HES、10%DMSO、8% alb)

（2） 採取したPBSCT液と1：1で混和

- -80℃以下の超低温冷凍庫に直接保存する簡易法が一般的（1～5年間有効とされる。)。プログラムフリーザーを用いて-151℃以下まで緩徐に凍結し、液体窒素に保存すると長期保存可能。
  脚注：非血縁の場合は骨髄同様、原則は凍結保存せずに移植
- 移植の際に37℃の恒温槽またはFFP融解装置で急速解凍し、輸注
  脚注：末梢血幹細胞採取翌日に輸注する場合は2―8℃で静置保管する。
- 凍結せずに運搬する場合の保冷剤は、赤血球保冷剤などを用いる。0℃以下の物は避ける。
- 採取当日に輸注する場合は室温で運搬

【採取に伴う合併症】

- 100%安全であるとは言えないため、慎重に実施
- ドナー安全のための講習会を定期的に受講する
- 骨髄採取による死亡例6例
- 末梢血幹細胞採取による死亡例12例
  脚注1: 骨髄バンク[5) 6)]、日本造血・免疫細胞療法学会[7)]ホームページ参照
  脚注2:R2年度厚生労働科学研究において「安全情報データベース[8)]」「ドナー適格性判定基準検索システム[9)]」「アフェレーシスのトラブルシューティング動画[10)]」を作成し、公開している。

＜ 文献 ＞
1) 日本骨髄バンク　骨髄採取マニュアル (HP 版)、末梢血幹細胞採取マニュアル (HP 版)：
http://www.jmdp.or.jp/medical/work/manual.html
2) 日本造血・免疫細胞療法学会　同種末梢血幹細胞採取のガイドライン：
http://www.jshct.com/guideline/allo_pbsct_guide.shtml
3)Watts MJ, et al. Bone Marrow Transplant 1998;21:365-8
4)CP-1 添付文書：
https://www.kyokutoseiyaku.co.jp/products/search?s=CP-1
5) 日本骨髄バンク　ドナー補償のための骨髄バンク団体傷害保険と適用された事例等：
http://www.jmdp.or.jp/donation/donorflowup/03.html
6) 日本骨髄バンク　ドナーコーディネート部からのお知らせ：
https://www.jmdp.or.jp/coordinate/
7) 日本造血・免疫細胞療法学会　ドナー有害事象報告：
https://www.jstct.or.jp/modules/facility/index.php?content_id=15
8) 日本骨髄バンク　安全情報データベース
https://www.jmdp.or.jp/donor_safety/
9) 日本骨髄バンク　ドナー適格性判定基準検索システム
https://www.jmdp.or.jp/donor_judgment/
10) アフェレーシスのトラブルシューティング動画
https://isyokukyoten-ocu.jp/video/video_cat/apheresis/

5．移植前準備

【移植前検査】

①　血液検査

＜輸血関連＞

- 血液型 (ABO，Rh)
- 不規則抗体 (注：ABO マッチの骨髄移植の場合はドナーも検索)
- 抗血小板抗体・抗 HLA 抗体（血小板輸血不応時）
- 抗 HLA 抗体（DSA 確認分）

（*）原則としてミスマッチ移植 (ハプロ移植、臍帯血移植、バンクミスマッチ、血縁ミスマッチなど) で当院でのスクリーニング陽性例は HLA 研究所に提出

＜一般血液生化学＞

- 末梢血血算、白血球分類、網赤血球
- リンパ球サブセット (CD3・4・8・19・56)
- 電解質 (Ca，P，Mg 含む)
- 微量元素（Zn）
- 蛋白分画
- IgG，IgM，IgA
- Fe，フェリチン，TIBC
- ハプトグロビン
- 血清β2 ミクログロブリン
- BNP, NT-proBNP
- 抗核抗体
- 甲状腺機能 (FT3，FT4，TSH)
- 凝固系 (PT，APTT，フィブリノーゲン，FDP，D ダイマー)
- 血糖、HbA1c もしくはグリコアルブミン
- T-chol, LDL-chol, HDL-chol, TG
- 可溶性 IL-2 レセプター (リンパ腫の場合)

＜感染症＞

- HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体 (いずれかが陽性の場合

は HBVDNA も測定)
- HCV 抗体 (陽性の場合は HCVRNA も測定)
- 梅毒 TPHA，梅毒 STS
- HIV 抗体
- HTLV-1 抗体
- EB-VCA IgG，EB-EBNA IgG
- 単純ヘルペスウイルス IgG，水痘・帯状疱疹ウイルス IgG，麻疹ウイルス IgG，風疹ウイルス IgG，ムンプスウイルス IgG，サイトメガロウイルス IgG，トキソプラズマ IgG
- β-D グルカン
- TB IFNγ (ELISPOT 法(T-SPOT®)が基本。QFT-plus(第四世代 QTF®）でも臨床的に問題ない)

➢肝障害のある症例では輸血後肝炎の可能性を否定するために HCV 抗体が陰性でも上記検査に加えて、HCV-RNA もしくは HCV コア蛋白の測定を考慮する。免疫抑制状態の慢性 C 型肝炎患者では HCV 抗体が偽陰性となる可能性がある。造血幹細胞移植患者とドナーの HCV 感染に関する ASBMT の推奨を参照 [1)]

➢ELISPOT 陽性時の対応について
結核の活動性を評価のために抗酸菌 3 連痰・胸部 X 線・胸部 CT が必要である。これらの検査を含め、結核を疑う臨床所見（画像・症状・微生物検査）がない場合には LTBI として対応し、感染症法に基づき 2 類感染症として届け出が必要である。なお、免疫抑制患者や移植患者に対する LTBI 治療としては INH 5mg/kg(最大 300mg/body/day) の 9-12 か月投与が現時点での第一選択である。

➢ELISPOT 判定保留時の対応について
インターフェロンγ遊離試験使用指針 [3)] によると再検査が推奨されており、再検査でも判断保留となった場合は他の診断方法を用いるか、臨床的症状や患者背景を考慮

の上で総合的に結核菌感染の診断を行う。

➢血液検査の結果だけで実施可否の方針が変更となる場合は少ないため、できるだけ DPC 入院中のスクリーニング検査実施は避け、外来や移植入院時といった出来高算定の場合に行う。

② 尿検査

- 24 時間クレアチニンクリアランス
- 尿検査一般，尿沈渣

③ 生理検査

- 安静時心電図
- 心エコー
- アントラサイクリン系薬剤の総投与量の算出（心合併症の項参照）
- 腹部エコー
- 呼吸機能検査 (DLCO、FRC も測定)
- COPD 合併例などの必要時は動脈血液ガスも測定

④ 放射線検査

- 胸部 X 線
- 副鼻腔炎チェック：

※副鼻腔炎を疑う症状があれば、CT・MRI で確認し、所見があれば耳鼻科コンサルト。真菌の関与が疑われる場合は必要に応じて開窓術を依頼する。したがって、移植の可能性があればできるだけ早いタイミングで検討する。明確なエビデンスはないが、無症状でも移植までに画像検査を実施しておくことが望ましい。

⑤ 残存病変の評価

- 骨髄検査（前回の検査から 1 か月以上たっている場合），MRD

- CT，MRI など (必要時)
- 髄液検査・抗癌剤髄注 (下記を参考にし主治医判断で施行)
- ハプロ移植後再発後の再ハプロ移植時の AML 例は HLA-loss の検査を行う。※保険適応外

※髄液検査

＜当科の方針＞

➢髄液検査のみ：
AML(remission or relapse)，CML BC Myeloid，CMML，MDS RAEB，Chronic Idiopathic MF，MM (anaplastic)，NHL aggressive， NHL aggressive with marrow,blood,parasinus,intraocular,spinal or testicular involvement

➢髄液検査＋予防的抗癌剤髄注：
APL，ALL(remission or relapse)，CML BC Lymphoid，NHL very aggresive(Burkitt’s, Lymphoblastic etc.)

➢髄液検査不要：
AA，CLL，CML CP，CML AP，Hodgkin’s disease，MDS(RA・RCUD)，MM (non-anaplastic)，NHL indolent

➢末梢血に腫瘍細胞が存在している場合は、主治医の判断で髄液検査を避けて、頭部造影 MRI でのスクリーニング検査での代用も可。髄液検査のみの疾患であっても主治医の判断で髄注の追加は可能。

⑥　移植前キメリズム検査

- 移植前キメリズム検査は，ドナー・レシピエントの両者の末梢血検体がそろった時点で検査を提出（BML へ外注）
  ※保険適応外
- 血球がない場合は、爪などの体細胞でも検査可能（BML に相談必要。

- 移植後再発後の再移植の場合は可能であればレシピエント，1 回目のドナー，2 回目のドナーの 3 者が識別できるチャンネルを調べてもらうようにする。

⑦　他科受診

- 放射線治療科：放射線治療の依頼 (TBI，TLI)
  照射前に位置決めが必要であり、事前に放射線治療科と連携をとる。
- 歯科：齲歯の治療，口腔ケア
  抜歯を行う場合は前処置の日程調整が必要であり、早期から連携をとる。
- 婦人科：卵子精子保存　月経コントロール依頼（閉経前の場合）
  初発時より連携をとっておく
- 外科：肛門病変，感染巣の評価は有症状や感染の既往がある場合のみコンサルトする。
- 耳鼻科：副鼻腔炎の症状がある場合はコンサルトする。
- リハビリ科
- 緩和ケアチーム（疼痛管理の項も参照）：主治医や医療チームが必要と考えた場合のみ受診

【移植前患者評価】

①　全身状態の評価（付表 1）
- PS，KPS

②　移植リスクの評価（付表 2）
- HCT-CI（Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index）
  （参　考）EBMT risk score や PAM score (Pretransplantation Assesment of Mortality score) などもある。

【投薬指示・処置等】

- CVC 挿入：感染と手技による出血や気胸のリスクを勘案して主治医の判断で内頸静脈もしくは鎖骨下静脈アプローチを選択する。処置前に出血傾向の程度を確認して適宜、PC 輸血・凝固因子の補充を行う。なお、当科では移植の際に PICC は使用していない。
- 免疫抑制剤の指示
- G-CSF 製剤の指示
  (G-CSF：プロトコールの指定がなければ、臍帯血移植は day1、その他は day5 より開始する)
- 前処置開始前日にクリーンルーム入室
- 前処置開始日より免疫不全食を開始

＜ 文献 ＞
1) Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:1870-1882.
2) 日本造血細胞移植学会 造血細胞移植後の感染管理（第 4 版）2017:18-30
3) 日本結核病学会予防委員会 結核 2014:8:717-725

6．当科での移植時幹細胞輸注管理

- 白血球除去フィルターは使用してはいけない
- 移植片輸注前に必ず 2 人以上の Dr で移植片と患者の目視確認とカルテ照合を行う。
- 血型一致非血縁骨髄移植はドナー検体の血型確認を行った後、輸注を開始する（非血縁末梢血幹細胞、血型不一致非血縁骨髄、または臍帯血の血液型確認は輸注後の確認でもよい）。
- 移植中は SpO_2 モニター、心電図モニターを装着し、アナフィラキシーショックを起こすこともあるため、救急対応できるようにしておく。移植中に咽頭違和感、皮疹、SpO_2 低下が出現した場合は、輸注速度を落とすか輸注を中断し、抗ヒスタミン薬等を投与する（アナフィラキシーへの症状進行に注意）。
- 移植中の血圧上昇は痙攣や脳出血を引き起こすことがあるため、血圧上昇がある場合は、ゆっくり輸注し、降圧薬（ニカルジピン等）や利尿薬の投与を検討する。FK506 は一時投与中断してもよい。

【輸注前準備】

a）骨髄移植で ABO ミスマッチの場合

- 血液型不一致の骨髄移植の場合は、骨髄処理が必要。骨髄が搬送された日に Spectra Optia にて赤血球除去、血漿除去を行う（日程が決まれば、速やかに ME センターまで HCTC 経由で連絡必要）。
- 凍結保存を行う場合は、血液型の一致・不一致に関わらず骨髄処理が必要。

b）移植日にハプトグロビン投与の指示

- 骨髄移植、末梢血幹細胞移植
  ABO ミスマッチあるいは凍結保存ありの場合：2V、移植前に 1 時間で点滴
  ABO マッチ（凍結保存なし）の場合：なし

●臍帯血移植：なし

c）移植日にソルコーテフ 100mg ＋ 生食 100ml の指示（すべての移植で、移植前に 30 分で点滴）

d）凍結保存する骨髄、末梢血幹細胞または臍帯血の場合
輸血部に（前日までに）連絡し、当日の解凍を依頼（投与 30 分前ぐらい）

e）凍結保存の場合は生細胞率のカウントを前日までに検査部に依頼。カウントは採取日毎の検体で行う。

【輸注日の流れ】

① 骨髄移植

1）移植前投薬
ハプトグロビン 2V 投与（凍結保存あるいは ABO ミスマッチの場合）
ソルコーテフ 100mg ＋ 生食 100ml（すべての場合）

2）骨髄移植（移植中は頻回に血圧測定を行う）

●凍結保存なしの ABO マッチ（赤血球・血漿　非除去）
200ml/hr（10ml/kg/hr）以下（心機能低下例ではさらにゆっくりと）輸注する。
※ABO マッチでもヘパリン量が多い場合は血漿除去を行うことがある。

●ABO ミスマッチあるいは凍結保存ありの ABO マッチ（赤血球・血漿除去）

- Spectra/Optia にて赤血球･血漿除去（ME センターに連絡）
- 凍結保存の場合、輸血部でダブルチェック後に 2-3 パックずつ解凍する。
- 赤血球・血漿除去した骨髄パックを Y 字型の点滴チューブの片方に接続、もう片方に生食 100ml を接続する。
- 30 分以上（200ml/hr 以下）で点滴
- 点滴後、生食 100ml でルート内の骨髄を洗い流す。

（バッグ内まで洗浄する必要はない）

② 末梢血幹細胞移植

1）移植前投薬
ハプトグロビン 2V 投与 (凍結保存あるいは ABO ミスマッチの場合)
ソルコーテフ 100mg ＋ 生食 100ml（すべての場合）

2）末梢血幹細胞解凍（凍結保存の場合）
輸血部でダブルチェック後に 2-3 パックずつ解凍する。

3）末梢血幹細胞移植（移植中は頻回に血圧測定を行う）
- 末梢血幹細胞バッグを Y 字型の点滴チューブの片方に接続、もう片方に生食 100ml を接続する（プラグでバッグを穿通しないように注意）。
- 200ml/hr 以下で点滴
- 点滴後、生食 100ml でルート内の幹細胞を洗い流す。（バッグ内まで洗浄する必要はない）

③ 臍帯血移植

1）移植前投薬
ソルコーテフ 100mg ＋ 生食 100ml (すべての場合)

2）臍帯血解凍
- 輸血部でダブルチェック後に解凍
- 臍帯血キャニスターから臍帯血パックを取り出す。
- 以下、破損の可能性を考慮し出来る限り清潔操作を行う。
- 清潔手袋を用い清潔覆布上で臍帯血パック全体をアルコール綿で消毒する。
- 臍帯血パックに亀裂等がないか目視で確認。
- 清潔ハサミで排出ポートを開封し、インジェクションプラグを挿入する（排出ポートに斜めに刺さってパックを穿通するリスクが高い。慎重に挿入する。）。
- 臍帯血パックから 1cc 注射器で 0.8 ml 抜き取る。

（キメリズム用 0.5ml、輸血部提出用 0.2ml、生細胞数カウント用 0.1ml）

- 50ml 注射器①（ロック付）で残りの臍帯血をすべて臍帯血パックから抜き取る（約 25ml）。
- 空になった臍帯血パックを生食 20ml で洗い、①とは別の注射器②（ロック付）で回収する。

3）臍帯血輸注（輸注中は頻回に血圧測定を行う）

- 注射器①の臍帯血を CVC メインルートにプラネクタを外して接続し、5 分程度かけて静注
- 引き続き、空になった注射器①で生食 20ml を吸い、それを静注する。
- 注射器②を静注する
- 輸注終了後はルートを消毒後、新しいプラネクタを装着しヘパロックする。
- 輸注終了報告書を臍帯血バンクに送る必要がある為、輸注終了後に「凝集・破損の有無、輸注時副作用の有無」を HCTC へ連絡する。

  ※アナフィラキシーショック発生時は移植片をバックごと冷蔵保管し、さい帯血バンクに報告する（原因調査のために返送する場合がある。まずは HCTC と相談する）。

7．移植前後輸血対策

【輸血前の準備】

a）基本の検査項目（原則として移植準備段階で行う）

- ABO 式血液型検査：レシピエント・ドナー共に行い血液型を確定する。
- 不規則抗体スクリーニング：不規則抗体により溶血が遷延する。頻回輸血や妊娠、末梢血幹細胞移植で出現しうる。
- CMV 抗体：移植ドナー・レシピエント共に CMV 抗体陰性であれば、出来るだけ CMV 陰性の製剤を輸血することでレシピエントの CMV 感染リスクを下げるように努める。FFP については問わない。なお、現在わが国の輸血製剤はすべて白血球除去されており、CMV 陰性製剤と同等の感染予防効果が期待できるとされている[2)]。
- 感染症確認：HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体、HCV 抗体、梅毒、HTLV-1 抗体、HIV 抗原・抗体の確認
- 血清の保存：後から検査を施行出来るよう、レシピエント血清を保存
- （血小板輸血不応例など必要時のみ）抗 HLA 抗体・抗血小板抗体：陽性であれば血小板輸血不応を来たすため、HLA 適合ドナーからの輸血製剤を準備する必要がある。輸血部・日赤に連絡が必要（他病院に TBI を依頼する場合は転院先へも連絡）。生着不全のリスクが上がるため、臍帯血移植においては DSA を持つ製剤を避ける[1)]。

b）製剤の選択

移植時における赤血球・血小板製剤の血液型選択は以下の表通りである。

患者（移植前）ABO 型	ドナー ABO 型	不適合パターン	用いる血液製剤	
			RCC 型	PC, FFP 型
A	B	major/minor 不適合	O	A B
A	O	minor 不適合	O	A
A	A B	major 不適合	A	A B

B	A	major/minor 不適合	O	A B
B	O	minor 不適合	O	B
B	A B	major 不適合	B	A B

O	A	major 不適合	O	A
O	B	major 不適合	O	B
O	A B	major 不適合	O	A B

A B	A	minor 不適合	A	A B
A B	B	minor 不適合	B	A B
A B	O	minor 不適合	O	A B

※ Rh 血液型不適合移植における輸血
Rh 血液型の因子の中でも特に D 抗原：RhD 抗原が問題となり、陰性患者に陽性の血液製剤を輸血すると遅発性溶血反応が惹起される。

✓レシピエントが RhD 陽性でドナーが陰性の場合、ABO 型 minor mismatch 移植時と同様
✓レシピエントが RhD 陰性でドナーが陽性の場合、ABO 型 major mismatch 移植時と同様

※ 不規則抗体など、その他の抗体陽性例における移植
ABO 型不適合移植時の輸血と同様に考える。

✓レシピエントが抗体陽性でドナーが抗原陽性である場合は ABO 型 major mismatch 移植時と同様
✓レシピエントが抗原陰性でドナーが抗体陽性である場合は ABO 型 minor mismatch 移植時と同様

【輸血時】

- 感染症のリスクや抗体産生のリスクがあるので、輸血は最低限にとどめるべきである。
- 移植時における輸血のトリガーは、Hb 7-8g/dL、血小板数 1-2 万 / μL 維持とすることが多いが、活動性出血を認める場合は血小板数 5 万 / μL 以上の維持を目標とする[2)]。

➢ 血小板輸血において、ATG 投与後 1 週間くらいの間は活動性出血のリスクを考慮して、血小板数を 3−5 万 /μL 程度に維持することが当科では推奨されている。

- 赤血球輸血の際は、放射線照射・白血球除去された製剤を用いる。血液型不適合移植の際に洗浄赤血球製剤は必ずしも必要ではないが、輸血製剤の関与が疑われる高度の溶血を認める場合等には使用を考慮する。血小板輸血においては、アレルギーを減少させる為に洗浄製剤が望ましい。抗 HLA 抗体や抗血小板抗体を認めているレシピエントの場合、適合製剤を要する。
- 使用する製剤量としては、赤血球輸血は 2 単位、血小板輸血は 10 単位を目途に用いる。製剤の投与基準については、「血液製剤の使用指針」も参考にする[2)]。

➢ 後述する製剤毎の上昇量算出方法より推計することも出来るが、移植時の骨髄抑制下において減少する分を加味すると必要量を正確に予想することは困難である。

- 赤血球製剤を 60 分以内に使用しない場合は 2-6℃で保存する。血小板濃厚液はできるだけ速やかに投与を開始し、投与開始までは室温で水平振盪する。

※ FFP（Fresh-frozen Plasma）製剤について
移植時においてあまり使用されることはないが、DIC (disseminated intravascular coagulation) や TMA (thrombotic microangiopathy) など凝固系が亢進している時、特にフィブリノーゲンが 150mg/dL 以下の場合や PT30%以下や PTINR2.0 以上、APTT25%以下や施設上限の 2 倍以上の時などに凝固因子補充目的で適応となる[2)]。

※参考：赤血球・血小板製剤の予測上昇量早見表（付表 3）

【輸血に伴うアレルギー】

- 合併症としては、製剤を介した感染症は勿論であるが、最

も頻度が高いものはアレルギー反応である。

- 皮疹や掻痒感を認める場合は、製剤の滴下を一時止め、H1 ブロッカーなど抗アレルギー薬を使用する。次回以降は洗浄製剤を用いることが望ましい。移植においては免疫抑制作用を考慮して、ステロイドの投与は最小限にする。

【輸血後の評価】

- 輸血後、予想していたよりも血球の増加が乏しい場合、鑑別疾患として DIC、TMA、活動性出血などのほか、抗血小板抗体や抗 HLA 抗体の存在が考えられる。
- 特に血小板輸血不応性の場合、補正血小板増加数（CCI）を計算することで輸血不応性の有無を推計出来る[2-4]。
  CCI(/μL)=（輸血後血小板数－輸血前血小板数）× 体表面積 ÷ 輸血血小板数総数 (10^{11})
  ※わが国の血小板輸血は 1 単位あたり 0.2×10^{11} 個以上の血小板が含まれている。
  ✓CCI の 24 時間値＜4500/μL なら血小板輸血不応
  ✓CCI の 1 時間値＜7500/μL なら免疫性血小板輸血不応
  ✓CCI の 1 時間値≧7500/μL かつ CCI の 24 時間値＜4500/μL なら、非免疫性血小板輸血不応

＜ 文献 ＞
1) Takahashi M, et al. Blood. 2013; 116: 2839-46.
2) 厚生労働省医薬品・生活衛生局「血液製剤の使用指針」（平成 31 年 3 月）
3) Davis K B, et al. Transfusion. 1999; 39: 586-92.
4) 高見昭良ら . 日本輸血細胞療法学会誌 . 2019; 65: 544-61.

8．当科での移植前処置

✓原則として薬剤投与量は実体重が標準体重より重い場合は補正標準体重を用いて計算する（プロトコール上で指定のある場合はそちらに従うこと !)。

＊補正標準体重の求め方

標準体重 =(身長 (cm)-100)×0.9

補正標準体重 = 標準体重＋(実体重 - 標準体重）/ 3

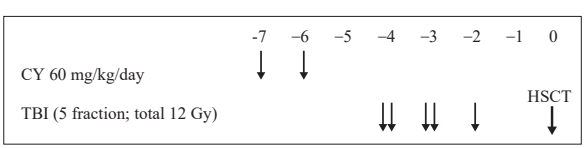
※本マニュアルでは、TBI（分割照射）8Gy 以下、Bu 7.2 mg/kg 未満、Mel 140mg/m^2 以下を RIST とし、それ以外をフル移植として分類している [1)]。55 歳未満の患者ではフル移植を、55 歳以上の患者では RIST を選択している事が多い。その他、PS、疾患状態、移植歴等を考慮し、個々の患者毎に前処置を選択している。

※前処置に使用する薬剤や放射線治療に関する注意点・支持療法については、本章末の記載を確認すること

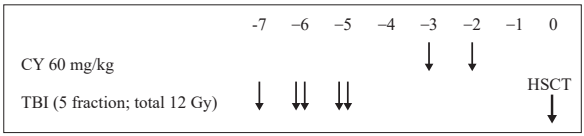
【当科で用いている前処置レジメン】

A) フル移植

a）CY / TBI（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）

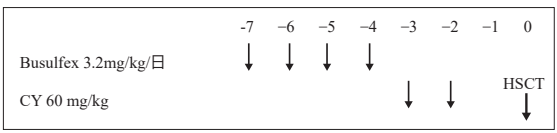


＊CY / TBI の順序は以下のように逆転も可能



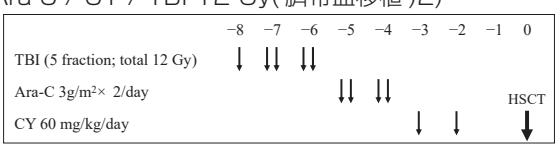
＊当科では主に、同種移植歴がなく全身状態良好な ALL 患者に対して、骨髄移植または末梢血幹細胞移植を行う場合に選択している。

b）Bu 12.8 / CY（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）



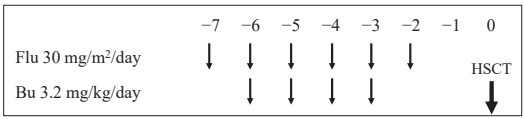
＊当科では主に、同種移植歴がなく全身状態良好な AML 患者に対して、骨髄移植または末梢血幹細胞移植を行う場合に選択している。

c）Ara-C / CY / TBI 12 Gy(臍帯血移植)2)



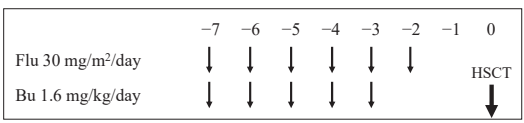
＊AML の場合、G-CSF (レノグラスチム 5μg/kg/day, 24 時間持続点滴) を day −6 の Ara-C 投与 12 時間前から day −4 の Ara-C 投与終了まで投与する。
＊当科では同種移植歴がなく全身状態良好な患者に対して臍帯血フル移植を行う場合に選択している。

d）Flu / Bu12.8（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）[3)]



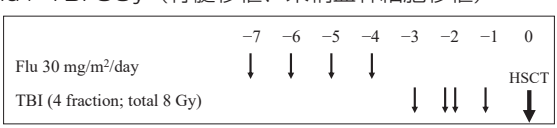
＊他のフル移植と比べ治療関連毒性は軽度であるため、同種移植歴のある患者や 55 歳以上の患者に対しても用いることがある。

e）Flu / Bu 8



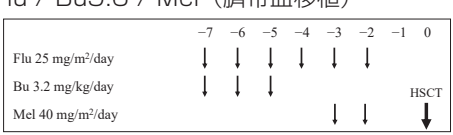
＊当科では、化学療法歴のある患者に対する HLA 一致血縁・非血縁ドナーからの移植で用いることがある。非血縁ドナーかつ化学療法歴がない場合は、生着不全リスク軽減目的で TBI 2 ～ 4Gy 照射追加を検討する。

f）Flu / TBI 8Gy（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）[4)]



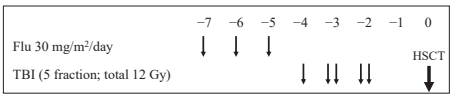
＊当科では、過去の同種移植歴から Bu や TBI 12Gy が使用できない場合に ALL 患者に対するフル移植に用いることがある。

g）Flu / Bu9.6 / Mel（臍帯血移植）[5,6,7)]



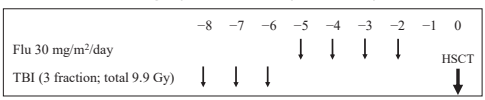
＊当科では、過去の同種移植歴から Bu や TBI 12Gy が使用できない場合に ALL 患者に対するフル移植に用いることがある。

h）Flu / TBI 12Gy (PTCY-haplo PB)[8)]



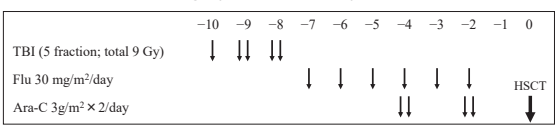
＊PTCY を用いたハプロ移植（末梢血幹細胞移植）の際に用いている。

i）Flu / TBI 9.9Gy (PTCY-haplo BM)[9)]



＊PTCY を用いたハプロ移植（骨髄移植）の際に用いている。

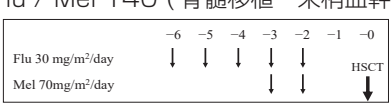
j）Ara-C/Flu/TBI 9Gy (臍帯血移植)



＊AML の場合、G-CSF (lenograstim 5μg/kg/day, 24 時間持続点滴) を day −5 の Ara-C 投与 12 時間前から day −2 の Ara-C 投与終了まで投与する。
＊当科では、移植後再発かつ全身状態良好な患者に対する臍帯血移植の前処置として用いている。

B) RIST

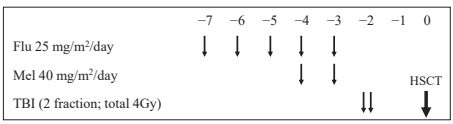
a）Flu / Mel 140 (骨髄移植・末梢血幹細胞移植)



＊当科では主に、HLA 一致血縁・非血縁ドナーからの移植に用いている。

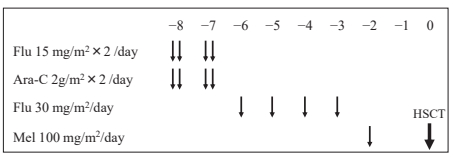
＊当科では、高齢者や移植歴のある患者等、前処置の強度を上げにくい患者に対して、Mel70→40mg/m2/day に減量した Flu/Mel80 を用いる場合もある（ATL の場合は生着担保のために TBI2Gy を追加する。）[10,11]

b）Flu / Mel / TBI 4Gy (臍帯血移植)



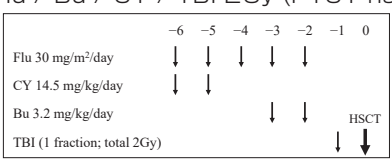
＊当科では主に、臍帯血で RIST を行う際に選択している。

c）Flu / AraC / Mel (PTCY-haplo PB)[12]



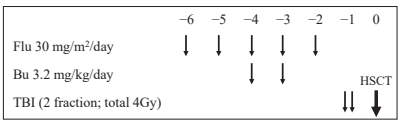
＊当科では PTCY を用いたハプロ移植（末梢血幹細胞移植）の際に選択している。

d）Flu / Bu / CY / TBI 2Gy (PTCY-haplo PB)[13]



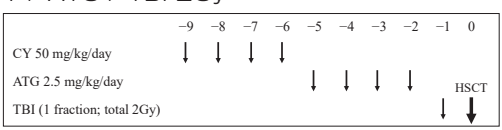
＊当科では、PTCY を用いたハプロ移植（末梢血幹細胞移植）の際に用いることがある。

e）Flu / Bu2/ TBI 4Gy (PTCY-haplo PB)[14,15]



＊当科では、Flu/Bu2 に TBI4Gy を生着担保のために上乗せしたレジメンを、PTCY を用いたハプロ移植（末梢血幹細胞移植）の際に用いることがある。

f）CY / ATG / TBI 2Gy[16,17]



＊移植ソースが血縁者の場合 TBI は不要
＊当科では、再生不良性貧血に対する骨髄移植・末梢血幹細胞移植の際に選択している。

【前処置に使用される薬剤や放射線治療に関する注意点及び支持療法

① TBI

- TBI の各照射 30 分前に、グラニセトロンおよびハイドロコートン (ソルコーテフ)100 mg を投与。
- 嘔気や頭痛が強い場合には、メチルプレドニゾロン (ソルメドロール)40 mg などの投与も考慮する。

② CY

- CY は生理食塩水 500mL に溶解して 3 時間で投与する。
- CY 投与中は心電図モニターを装着する。
- ITCZ, VRCZ, PSCZ を投与中の場合は、CY の毒性が増強される可能性があるため、これらの抗真菌薬は CY の投与前（ITCZ は 4−7 日、VRCZ/PSCZ は 1-2 日）から休薬する[18]。

- 出血性膀胱炎予防として、以下の対策を行う。
  - ✓CY 投与開始日 (10 時) から投与終了翌日 (10 時) までソルデム 3A 1000mL＋ソルデム 1 1000mL＋7% メイロン (20mL) 4A を、投与終了翌日 (10 時) から投与終了 3 日後 (10 時) までソルデム 3A 1000mL＋ソルデム 1 1000mL を持続点滴する。補液量は患者の状態に応じて適宜調節する。
  - ✓CY 投与開始日 (10 時) から投与終了翌日 (10 時) までの期間は 1 日 2000mL 以上の尿量を確保するため、8 時間毎に尿量チェックを行う。700 mL/8 時間未満の場合、ラシックス 1A を投与する。CY 投与開始日 (10 時) から投与終了翌日 (10 時) までの期間は 8 時間毎に尿 pH、尿潜血、尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A を投与しアシドーシスを補正する。
  - ✓CY 投与日は、ウロミテキサン 15 mg/kg を 5%TZ 100mL に溶解し CY 投与直前、CY 投与開始後 3, 6, 9 時間後の 4 回 /day 投与する。尿潜血が陽性の場合アドナ投与を考慮する。
  - ✓CY 投与による SIADH に注意するため、CY 投与中は連日血液検査で血清 Na 値をチェックする CY 投与 2 日目は血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na 値も併せて確認する（尿は随時尿で可）。

③ Bu

- 単独ルートにて投与する。
- ITCZ との併用で毒性が増強される可能性があるため併用を避ける[19]。
- 調整後、8 時間以内に投与を終了必要がある。
- Bu による痙攣予防のためにデパケン R 200mg 2 錠（分 2 朝夕食後）を Bu 開始 2 日前～終了 2 日後まで処方する。デパケンはカルバペネム系製剤と併用禁忌であり、カルバペネム系使用時はイーケプラ ® 錠 2 錠（分 2 朝夕食後）

を Bu 開始 2 日前～終了 2 日後まで処方する。

④ Ara-C

- 大量 Ara-C 投与前にソルコーテフ 100mg を投与する。
- Ara-C 投与中はステロイド点眼薬で結膜炎予防を行う。

⑤ Flu

- 腎機能が低下している患者ではクレアチニンクリアランス（CLcr）にあわせて投与量を算出している。なお、移植前処置における減量方法に定見はない。CLcr＜30mL/min では禁忌である。
  ※体表面積当たりの CLcr
  ＝(尿中クレアチニン濃度 ×1 日尿量 /1440) ／ (血清クレアチニン濃度 × 体表面積)
  ✓体表面積当たりの CLcr (mL/min/m2) が 20 以上 48 未満の場合：
  - 1 回投与量 30mg/m2 のとき
    1 回投与量（mg）＝30×（0.4+0.01× 体表面積当たりの CLcr）× 体表面積
  - 1 回投与量 15mg/m2 のとき
    1 回投与量（mg）＝15×（0.4+0.01× 体表面積当たりの CLcr）× 体表面積

  ✓体表面積当たりの CLcr (mL/min/m2) が 20 未満の場合：Flu を投与しない。

⑥ Mel

- Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。
- 心機能低下患者（EF＜50% など）では投与を避ける。

⑦ ATG

- ATG 投与時は心電図モニターを装着する。

- アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるため、添付文書に従い必ず試験投与を行う。発熱や皮疹の副作用の予防のため、当科では ATG 投与中は 6 時間毎にソルメドロール 40mg を投与している。

＜ 文献 ＞
1) Giralt S, et al. Biol Blood Bone Marrow Transplant. 2009; 15: 367-9.
2) Takahashi S, et al. Blood. 2007; 109: 1322-30.
3) Chae YS, et al. Bone Marrow Transplant. 2007; 40: 541-7.
4) Stelljes M, et al. Blood. 2005; 106: 3314-21.
5) Yamamoto H, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 607-9.
6) Yamamoto H, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1844-50.
7) Ueda T, et al. Int J Hematol. 2019; 109:197-205.
8) Solomon SR, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1299-307.
9) Bacigalupo A, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50 Suppl 2: S37-9.
10) Kurosawa S, et al. Transplant Cell Ther. 2024; 30: 510.e1-510.e10.
11) Tanaka T, et al. Transplant Cell Ther. 2021; 27: 928.e1-928.e7.
12) Nakamae H, et al. Exp Hematol. 2015; 43: 921-929.
13) Sugita J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1646-52.
14) Sugita J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 54: 432-41.
15) Kamijo K, et al. Br J Haematol. Published online July 24, 2024. doi:10.1111/bjh.19651
16) Kröger N, et al. Ann Hematol. 2002;81: 627-31.
17) Deeg HJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7: 208-15.
18) 日本造血・免疫細胞療法学会 . 造血細胞移植ガイドライン「真菌感染症の予防と治療（第 2 版）」: 2021 年 9 月 .
19) 医薬品医療機器総合機構：ブスルフェクス点滴静注用 60mg，添付文書（2023 年 8 月 21 日）

9. 当科での内服薬

【前処置開始日より開始】

- プロトコールに登録または準じる患者 (医科研方式臍帯血フル移植など) は、原法を優先する。

フルコナゾール (100mg)	2 Cap	分 1	朝食後
レボフロキサシン (500mg)	1 錠	分 1	朝食後
酪酸菌製剤（20mg）	3 錠	分 3	毎食後
アシクロビル (200 mg)	3 錠	分 3	毎食後
ウルソデオキシコール酸 (100 mg)	6 錠	分 3	毎食後
ST 合剤（day-2 までで一時中止）	1 錠	分 1	朝食後

- フルコナゾールは day100 まで内服を基本とする。
- レボフロキサシンは生着後は中止可。
- アシクロビル 3 錠 /day は生着まで。内服不応時は 250mg/day を 1 日 1 回点滴に変更する。生着後、1 錠分 1 で免疫抑制剤中止または少なくとも移植後 1 年まで継続。
  ※ HSV 抗体陰性かつ VZV 抗体陰性の場合は、アシクロビルの予防投与は原則不要とされる。
- ウルソデオキシコール酸は移植後 60 日（T-Bil の上昇を認めるときは正常化）まで投与。
- ST 合剤は造血幹細胞に対する毒性があるため、day-1 から生着確認までは投与しないこと。ST 合剤は入院後、前処置開始前の可能な限り早期から開始する。内服困難時はベンタミジン吸入等への変更を考慮する。腎機能障害等の理由で ST 合剤を使いにくい場合はアトバコンの内服を行う場合もある。
- 閉経前の女性は、婦人科に月経コントロールなどを相談する。リュープロレリン皮下注射、レルゴリクス錠 1 錠朝食前、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠 1 錠朝食後（血小板生着まで続行）などが用いられる。

【幹細胞輸注後より開始】

✓サイトメガロウイルス感染症の発症抑制

- レテルモビルを移植当日から移植後 28 日目までを目安として開始し、外来まで継続。
- 投与量は 480mg (CsA と併用する場合は 240mg) を 1 日 1 回経口投与。内服不応時は 480mg (CsA と併用する場合は 240mg) を 1 日 1 回約 60 分かけて点滴静注。
- 投与期間は、患者の CMV 感染症の発症リスクを考慮しながら移植後 100-200 日までを目安。

＜当科の方針＞

当科では「患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性」でかつ、以下のいずれかを満たす症例をCMV高リスク群とし、day0 (～5) を目安にレテルモビルの導入を検討する。

✓ HLA 不一致移植、非血縁 HLA 一致移植、臍帯血移植

✓ 全身ステロイド投与中

✓ ATG 投与歴あり

✓ 移植前に CMV 抗原血症歴あり

✓ レテルモビルは夕食後内服（あるいは点滴投与）とし、CMV 治療薬（GCV, valGCV, FCN）を投与する際には、変更日当日よりレテルモビルは中止する（同日に両剤を投与しない）。

✓ 予防投与は原則 day100 まで。Day100 時点で GVHD 合併、ステロイド投与中などで CMV 再活性化のリスクが高いと考えられる症例は day200 まで予防投与を検討する（Day200 以降は投与しない）。

【白血球生着後より開始】

✓ ニューモシスチス肺炎の予防等

✓ ST 合剤 1 錠分 1 連日または 2 錠分 2（月･水･金）を投与し、外来まで継続。

✓ ST 合剤内服不能時はペンタミジン 300mg ＋蒸留水 10 ml をネブライザーで 4 週に 1 度のペースで施行、またはアト

バコン 1500mg の内服で代替する。ペンタミジンと FCN は併用禁忌。

✓急性・慢性 GVHD に対するステロイド全身投与開始時には、ACV・ST 合剤に加え、抗糸状菌薬（ITCZ, VRCZ あるいは PSCZ）を予防投与する。

＜文献＞
1) Asano-Mori Y, et al. Am J Hematol. 2008; 83: 472-6

10. 当科での GVHD 予防

当科での GVHD 予防はドナーの種類、幹細胞ソース、HLA 一致度、前処置強度に応じて以下の予防法を基本としている。臨床試験等のプロトコールで規定されている場合はそれに従う。

① HLA 一致血縁者間移植

- CsA + short term MTX

CsA 3 mg/kg/day（1 回あたり 1.5 mg/kg）を生食 100 mL または 5% Tz 100 mL に溶解して投与する。10 時、22 時に 3 時間かけて投与する。Trough 値は 200 ～ 300 ng/mL とする。day − 1 より開始する。MTX は day +1 (10mg/m^2), day +3 (7 mg/m^2), day +6 (7 mg/m^2) を生食 100 mL または 5% Tz 100 mL に溶かして 1 時間で投与する。ロイコボリンレスキューは行わない。

注）重症の急性・慢性 GVHD のリスクを下げるため、フル移植の場合には上記に追加して day -2, -1 に ATG 1 mg/kg/day を投与する事を検討してもよい [1)]。ATG 投与に関する留意点は HLA 一致非血縁者間移植（末梢血幹細胞移植）の項目を参照すること。GVHD リスクが高い場合に CsA ではなく FK506 を用いることもある [1)]。

① HLA 一致非血縁者間移植

✓ 骨髄移植

- FK506 + short term MTX

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day-1 朝 10 時から開始する。目標血中濃度は 10-15 ng/mL とする。MTX は day +1 (10 mg/m^2), day +3 (7 mg/m^2), day +6 (7 mg/m^2) を生食 100 mL または 5 % Tz 100 mL に溶解して 1 時間で投与する。ロイコボリンレスキューは行わない。

✓ 末梢血幹細胞移植

- FK506 + short term MTX + ATG

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day-1 朝 10 時から開始する。目標血中濃度は 10-15 ng/mL とする。
MTX は day +1 (10 mg/m2), day +3 (7 mg/m2), day +6 (7 mg/m2) を生食 100 mL または 5 % Tz 100 mL に溶解して 1 時間で投与する。ロイコボリンレスキューは行わない。
ATG 1.25 mg/kg/day を day -3, -2 に投与する [2,3)]。

注）ATG はアナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるため、添付文書に従い必ず試験投与を行った後、12 時間以上かけて本投与を行う。発熱や皮疹の副作用の予防のため、当科では ATG 投与 2 時間前より 6 時間毎に計 8 回ソルメドロール 40mg を投与している。

③ HLA1 座不一致非血縁者間移植・HLA1 座不一致血縁者間移植

- **FK506 + short term MTX + ATG**

HLA 一致非血縁者間移植（末梢血幹細胞移植）の方法に従う。

④ 臍帯血移植

✓ **フル移植**

- **CsA + short term MTX** [4]：東京大学医科学研究所附属病院の方式に準拠

CsA 3 mg/kg/day を 1 日 1 回 10 時間かけて投与し、Trough 値は 100-250 ng/mL とする。day －1 より開始する。MTX は day +1 (15 mg/m^2), day +3 (10 mg/m^2), day +6 (10 mg/m^2) を生食 100 mL または 5 % Tz 100 mL に溶解して 1 時間で投与する。ロイコボリンレスキューを行う。

✓ **RIST**

- **FK506 + MMF** [5]：虎の門病院の方式に準拠

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day －1 朝 10 時から開始する。目標血中濃度は 10-15ng/mL とする。MMF は day －1 の朝より、約 15 mg/kg × 2 回 /day、12 時間毎で投与開始する。

⑤ ハプロ移植

- **PTCY + FK506 + MMF** [6]

PTCY は 50 mg/kg を生食 500 mL に溶解して day +3, +4 に 3 時間で投与する。FK506 0.03 mg/kg の持続点滴を day +5 朝 10 時から開始する。目標血中濃度は 10-15 ng/mL とする。MMF は day +5 の朝より、調整体重 50 kg 以上では 3 g/day（1000 mg × 3 回 /day、8 時間毎）、調整体重 50 kg 未満では 2.25 g/day (750 mg × 3 回 /day、8 時間毎) で投与開始する。

＊ 重症サイトカイン放出症候群（後述）による臓器障害のリスクが高い場合、FK506 を移植前に開始することがある 7)。当科では day-1 より FK506 の持続静注を開始し、CY 投与終了までは血中濃度を 5-10 ng/mL に調節する方法で行っている。

注）心機能障害があり PTCY を使用できない場合は他の GVHD 予防法（ステロイドを用いた方法など）を検討する。

注）CY 投与時は心電図モニター装着を行う。CY に関する留意点は移植前処置の項を確認する。

＜ PTCY 移植の注意点＞

✓サイトカイン放出症候群：輸注後に発熱、嘔吐、倦怠感、頭痛などの非特異的な症状や呼吸・循環不全などの多臓器不全に至るまで様々な症状が生じうる。Lee らの基準にもとづいて対応を行う [8)]。発熱のみで生命に危険を及ぼす症状を認めない場合（Grade 1）は PTCY 投与後の解熱を待つが、呼吸・循環動態に影響を与える場合にはソルコーテフ 100-200mg の投与（Grade 2）やソルメドロール 1mg/kg の投与（Grade 3 以上）を検討する。

✓心筋障害：CY 投与後数日から数週間以内に最も生じやすく、急速に症状が進行する場合があるため注意が必要である。不整脈やうっ血性心不全、心外膜心筋炎などが認められる場合がある。

【薬剤の調整】

＜ CsA・FK506 の投与量調節法＞

①血中濃度の目標値を明確に設定する。（特に FK506 では）投与開始翌日と翌々日は必ず血中濃度を測定し、以後 2-3 日に 1 回は血中濃度を測定する。血中濃度が安定するのに 2-3 日を要するため、連日測定しても判断が困難になる（あまり頻回に投与量を変更しない）。点滴ルートから濃度測定用の採血をする場合は、CsA・FK506 の投与に使用していないルートから行う。

②併用薬（特にアゾール系抗真菌薬）との相互作用に注意する。患者状態（発熱や輸血など）で見かけ上の血中濃度が変化することにも留意が必要である。

＜ CsA・FK506 の内服への切り替え・漸減方法＞

✓ CsA・FK506 は原則生着まで点滴投与する。非血縁者間移植等、GVHD のリスクが高い場合は day 28 まで点滴投与。生着後内服が可能かつ GVHD を認めない場合、内服に変更する（下記）。臍帯血フル移植（東京大学医科学研究所方式）の場合は day 42 頃まで点滴投与にて初期投与量を維持する事を目標とする。血中濃度は 2-3 日毎にチェックする。GVHD を認める場合は点滴投与を続行する。

（CsA 内服）

CsA 点滴の 2 倍量を 2 分割し 10 時、22 時に内服する。Trough 値は 200-300ng/mL とする。

（FK506 内服）

FK506 点滴量の 3~4 倍量を 2 分割し 10 時、22 時に内服する。Trough 値は 10-15 ng/mL とする。

✓ 原則、プロトコールに従うが、当科の方針として、CsA・FK506 は GVHD 発症がなければ day 60-100 の期間で減量を開始し、day 100-180 までに終了することを目指す。非血縁者間移植等、GVHD のリスクが高い場合、GVHD 発症がなければ day 90-120 の期間で減量を開始し、day 120-180 までに終了する事を目指す。減量幅は、減量前の投与量の 20-30% を目安に行い、GVHD の出現に注意しながら 1-2 週間ずつ減量していく。投与量が少量となった場合は漸減速度を落とし、GVHD の出現に注意しながら投与終了まで慎重に漸減する。

＜ CNI の副作用＞

高血圧、腎機能障害、血栓性微小血管障害（TMA）、可逆性後頭葉白質脳症（PRES）、頭痛、ほてり、振戦、CNI 誘発性疼痛症候群（CIPS）、低 Mg 血症、高血糖、脂質異常症など

＜ MMF の投与量調整法＞
MMF の減量は当科では以下を参考に行っている。

腎毒性（CCr）	25-60mL/min	25% 減量
	<25mL/min	50% 減量
肝障害		減量不要
消化管障害	コントロール困難な嘔吐や下痢	20% 減量
	重症の抵抗性下痢、消化管出血発症	一時的に中止
好中球減少	day 21 以降で Neu< 100/ μ L	減量を考慮
	day 28 以降で Neu< 500/ μ L が 6 日以上持続、または G-CSF 抵抗性	一時的に中止

✓消化管障害への対策：
① MMF の更なる減量、②経鼻胃管を通じて MMF の投与、③ MMF を中止し CNI の変更（CsA → FK506 など）、④ MMF を中止しステロイドや ATG などの投与を考慮する。
→消化管毒性の Grade が改善した場合、約 20% 減量し再開を考慮する。

✓好中球減少時の対応：
MMF 用量調節に先立ち、末梢血キメリズム検査、骨髄検査、薬剤調整（ST 合剤や GCV などの変更･中止）を MMF 減量･中止前に可能な限り検討する。
day 21 までの好中球減少や重篤でない場合は、原則 MMF の減量・中止は行わないものとする。重度の好中球減少（< 500 /μL）が生着後または day 21 以降に出現した場合は、G-CSF 投与を開始または継続する。5 日間の G-CSF 投与にても反応が見られない場合、MMF を中止する。
→好中球減少が改善した場合、約 20% 減量し再開を考慮する。

＜ MMF の中止・漸減方法＞
✓PTCY を用いた GVHD 予防法（PTCY ＋ FK506 ＋ MMF）の場合
• MMF は GVHD 発症がなければ生着以降 day +40 頃に

中止する。GVHD を発症した場合は GVHD の治療に用いるステロイドの投与量が 0.5 mg/kg になった時点で GVHD の悪化がないことを確認の上、減量を開始する。減量速度は原則担当医師の判断に委ねるが 1 週間に 1cap を目安に減量。

✓臍帯血移植（RIST）での GVHD 予防法（FK506 + MMF）の場合

- MMF は GVHD 発症がなければ、生着以降 day +30 頃に中止もしくは漸減を開始する。GVHD を発症した場合は、GVHD の治療に用いるステロイドの投与量が 0.5 mg/kg になった時点で GVHD の悪化がないことを確認の上、減量を開始する。減量速度については原則担当医師の判断に委ねるが 1 週間に 1cap を目安に減量していく。

＜文献＞
1) Shiratori S, et al. Bone Marrow Transplantation. 2021;56: 129-136.
2) Kim HJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 704-17.
3) Kanda J, et al. Cell Transplantation. 2020; 29: 1-12.
4) Takahashi S, et al. Blood. 2004; 104: 3813-2820.
5) Uchida N, et al. Transplantation. 2011; 92: 366-371.
6) Luznik L, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 641-650.
7) Bacigalupo A, et al. Bone Marrow Transplantation. 2019; 54: 708-712.
8) Lee DW, et al. Blood. 2015; 124:188-195.

11. 当科での移植後検査

① **キメリズム検査（STR 法）**[1)] ※保険適応外

✓ 原則として Day30 で施行。Day30 で完全ドナー T 細胞キメリズム未達成の場合、Day60、Day90、Day180、Day360 のタイミングで完全ドナーを達成するまで施行。（± 5 日のずれは可だが、各プロトコールにも日の指定があり注意すること）

- 末梢血での T 細胞キメリズムのみを基本とする（T 細胞のソートは CD3 を用いて行う。）
- 生着不全が臨床的に疑われる時や、ドナー型が減少している時は 2-4 週間に一度の頻度で施行。
- 定期的に骨髄穿刺を施行する場合は、骨髄液の全血キメリズムを末梢血 T 細胞キメリズムに加えて施行することも考慮。（必要だと判断した場合のみ）

➢ 末梢血 T 細胞キメリズム検査の結果の解釈について
（検査会社によって感度の違いがあるので注意)

（1） ドナー型 10%未満を移植片の拒絶とする。
（2） ドナー型 10%～ 90%を混合キメリズムとする。
（3） ドナー型 40%未満では移植片の拒絶のリスクの高い状態である。
（4） キメリズムの変化が 20%をもって有意な変化と考える。

➢ その他のキメリズム検査の適応について

（1） 移植後の微小残存病変の評価には、感度が悪いのでキメリズム検査は用いない。
（2） 再発時には、移植片の拒絶の評価に、末梢血 T 細胞キメリズムの評価が必要である。
（3） 再発時に、初発時と腫瘍細胞の形態や表面マーカーなどが異なる場合は、腫瘍細胞が患者あるいは、ド

ナーいずれの由来かの鑑別にキメリズム検査が有用である。

（4） 骨髄系細胞でキメリズム検査を行う場合は、CD33をソートに用いる。

（5） 原因不明の移植後の好中球減少症では、キメリズム検査を行うことが推奨される。

② 骨髄検査

目安を以下に示す。各プロトコールの指定がある場合はそちらを優先すること。

＜ MDS、白血病（AML、ALL、CML、CLL、ATLL（急性型）など）＞

	Day30	Day60	Day90	Day180	Day360	以後 1 年毎
骨髄穿刺	○	○	○	○	○	○
表面抗原マーカー	○	○	○	○	○	○
MRD（PCR、FISH、G バンドなど）	○	○	○	○	○	○
骨髄生検	−	−	−	−	−	−
染色体 G バンド *	−	−	−	−	−	−

＜リンパ腫（骨髄浸潤歴あり）＞

	Day30	Day60	Day90	Day180	Day360	以後 1 年毎
骨髄穿刺	○	○	○	○	○	○
表面抗原マーカー	○	○	○	○	○	○
MRD（PCR、FISH、G バンドなど）	○	○	○	○	○	○
骨髄生検	○	○	○	○	○	○
染色体 G バンド *	−	−	−	−	−	−

＜リンパ腫（骨髄浸潤歴なし）＞

	Day30	Day60	Day90	Day180	Day360	以後 1 年毎
骨髄穿刺	−	−	−	−	−	−
表面抗原マーカー	−	−	−	−	−	−
MRD（PCR、FISH、G バンドなど）	−	−	−	−	−	−
骨髄生検	−	−	−	−	−	−
染色体 G バンド *	−	−	−	−	−	−

＜再生不良性貧血＞

	Day30	Day60	Day90	Day180	Day360	以後 1 年毎
骨髄穿刺	○	○	○	○	○	○
表面抗原マーカー	−	−	−	−	−	−
MRD（PCR、FISH、G バンドなど）	−	−	−	−	−	−
骨髄生検	○	○	○	○	○	○
染色体 G バンド *	−	−	−	−	−	−

- 検査日は day90 までは ± 7 日、day180 以降は ± 2-4week 程度までは許容する。
- 生着不全、再発、骨髄不全の疑いがあるときはその都度検査を追加する。
- MRD は評価可能なものを適宜選択する。
- 骨髄生検は骨髄線維症の合併や骨髄不全時など必要な場合には適宜追加する。

（注）*
染色体 G バンドと PCR や FISH の同時検査は保険上通らないことが多いので症例毎に必要な時に提出

＜参考：当科でのマルチカラーフローサイトメトリーによる MRD 評価＞

近年急性白血病寛解患者における MRD の出現や残存は再発リスクとなるとの報告が多くなされてきている。MRD 検出において PCR 法での検出感度は一般に $10^{-4 \sim -5}$ であるが全例に適用はできるわけではない。最近 MRD 評価を補完する上でマルチカラーフローサイトメトリーによる MRD 検出の有用性が報告されている（フローサイトメトリーでの検出感度は一般には $10^{-3 \sim -4}$）。

当科では AML、ALL におけるマルチカラーフローサイトメトリーによる MRD 評価を行うに当たり、それぞれ 3 種類の解析パターンを用いている（下記表）。

MRD を評価するにあたり、正常細胞と残存する白血病性細胞の識別が重要になる。参考として付表に正常人コントロールの

各解析パターンを付記した（付表：正常人コントロールの各解析パターン（2 例分））。

AML	表面抗原
tube1	CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD38, CD45, CD71, CD117, HLA-DR
tube2	CD4, CD13, CD14, CD16, CD34, CD38, CD45, CD64, CD123, HLA-DR
tube3	CD5, CD7, CD33, CD34, CD38, CD45, CD56
ALL	**表面抗原**
tube1	cCD3, sCD3, cCD5, sCD5, CD7, CD34, CD45, CD99, cIgM, TdT
tube2	CD10, CD13, CD19, CD21, CD33, CD34, CD45, CD56, CD65, CD66c,
tube3	CD3, CD10,CD11c, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45, CD58,

③ **胸部レントゲン**

退院まで、原則として 1 週間ごとに施行

④ **胸部 CT**

移植後患者における胸部 CT 検査は原則全例 HRCT でオーダーする

⑤ **各種画像検査**（CT・PET・MRI など、リンパ腫等で必要な場合）

Day30（± 7、移植時 CR では省略可）、Day60（± 7）、Day90（± 7）、Day180（± 28）、Day360（± 28）、以後半年～一年毎に施行。

⑥ **呼吸機能検査** [2)]

✓ Day100（ ± 7）、Day180（ ± 28）、Day360（ ± 28）に施行（DLCO、FRC も追加する。）。

✓ 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%以上低下する場合は、BO の発症を考慮し、呼吸機能検査や画像検査（胸部 CT 検査等）を

頻回にフォローアップする。[2)]

⑦ **血液検査** [3)]

- β -D グルカン (1 回 / 週測定)、アスペルギルス抗原 (原則として 1 回 / 月)、カンジダマンナン抗原 (原則として 1 回 / 月)、必要があればクリプトコッカス抗原半定量。ただし、これらの検査を 2 つ以上同一日に実施すると、必ず査定されるので別の日に検査すること。
- C7HRP/CMV-PCR 測定 (生着してから 1 回 / 週測定)・・CMV 抗原血症の項参照
- EBV 核酸定量（全血）測定・・HLA 不一致移植患者（ハプロ移植や臍帯血移植等）や ATG が使用された患者においては、移植後 1 年以内に関しては毎月測定（陽性の場合、移植後 3 ヶ月以内は毎週測定を考慮）。それ以外の患者においては、PTLD を疑う場合に測定。
- IgG、IgA、IgM、リンパ球サブセット（CD3・4・8・19・56）（day30（± 7）、60（± 7）、90（± 7）、180（± 28）、360（± 28）（臨床研究のプロトコールに日の指定がある場合もあるので注意すること）
- Day360 の甲状腺機能、性腺ホルモンの測定、以降年 1 回の定期的な評価※
- 脂質代謝異常のモニタリングとして、3 ～ 6 ヶ月毎の HDL 値・LDL 値・TG 値の測定を考慮。
- 糖尿病・耐糖能異常のモニタリングとして 3 ～ 6 ヶ月毎の空腹時血糖値、HbA1c の測定 [4)] も検討される。

⑧ **尿検査**

- 検尿・尿沈渣 (尿潜血・尿細胞診 : ウイルス性膀胱炎等の早期発見)
- 潜血や白血球が検出されていれば病理細胞診や細菌培養検査、必要に応じてウイルス PCR 検査を追加する。

※移植後長期フォローアップについては、日本造血・免疫細胞

療法学会の発行するガイドラインも参照する。また、フォローアップの一貫として、移植 1 年後より甲状腺機能 (T3、FT4、TSH)、性腺ホルモン (男性では LH、FSH、F- テストステロン、女性では LH、FSH、エストラジオールなど)、骨密度・ビタミン D 測定などが推奨されており、晩期合併症に留意し症例毎にこれらの検査を考慮する。

＜文献＞
1) Delie A, et al. Acta Clin Belg:1-9,2020
2) Andrea Bacigalupo, et al.Seminars in Hematology 49(1):15-24,2012
3) Majhail NS, et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 18(3):348-371,2012
4) Brennan BM,et al. Br J Haematol 118:58–66, 2002

12. 移植後合併症

① 治療関連毒性（Regimen-related toxicity；RRT）

- 「当科での移植前処置」および「移植時の疼痛・嘔気管理」の項なども参照。
- 重症度に関しては、CTCAE ver.5.0 に準ずる（付表 5）も参照。

② 生着不全 Graft failure

- 生着とは移植片による造血回復を指し、基準として、好中球数が 3 ポイント以上の連続した検査日において 500 / μL 以上となった場合、その第一測定日を好中球生着日とすることが多い（例：月・水・金と採血していずれの日も満たしていれば月曜日が生着日）。保険診療外ではあるが、STR 法を用いたキメリズム検査でドナー型造血が回復していることの確認が、生着判断の一助になる。特に、移植後 day 30 における末梢血 T 細胞キメリズムが完全ドナー型（レシピエント由来細胞が 10%未満）であることが重要である。
- 生着不全とは、生着の失敗であり、移植後血球回復を認めない場合を一次性、生着後に造血機能が再び低下し生着の条件を満たさなくなる場合を二次性と定義する。一次性生着不全は、day 30 まで（CB では day 42 まで）に 3 ポイント連続して好中球 500 / μL 以上を確認できなかった場合と定義される [1)]。実際、生着までの期間中央値は移植のセッティングによって異なり、本邦での HLA 一致血縁ドナーからのフル移植では BM で 16 日、PB で 14 日であり [2)]、CB でのフル移植では 22 日であると報告されている [3)]。PTCY ハプロ移植では中央値 17-19 日と報告されている [4)-7)]。
- レシピエントの造血回復は、キメリズムの観点から、完全レシピエント型造血の Graft rejection、混合キメラである Mixed chimerism、完全ドナー型造血であるが血球数低値が持続する Poor graft function の 3 つに分けられる。これらは、腫瘍残存による Relapse rejection とは区別される。

【生着不全のリスク因子】

- 移植前に生着不全リスクが高いと見積もられる場合は、再移植となった場合のドナー候補の選定や TBI の総照射線量への配慮が望ましい。

✓ 非腫瘍性疾患：再生不良性貧血あるいはサラセミア [8)]
✓ 化学療法歴の浅い MDS や MPN[8)]
✓ 移植前非寛解 [9)]
✓ 脾腫 [10)]
✓ NMA>RIST> フル移植 [11)]
✓ HLA disparity[11)]：HVG 方向の不一致は特にリスク
✓ 凍結保存した移植片 [12)]
✓ 非血縁ドナー：HLA 一致であっても related と比較して unrelated はリスク [13)]
✓ 臍帯血移植 [11)]
✓ 抗 HLA 抗体（DSA）:当科では CB では MFI ≧ 1,000[14)] は不適格としており、ハプロでは MFI>5,000 は不適格 [15),16)] としている（代替ドナーがいない場合は脱感作療法を検討する）。
✓ T 細胞除去移植 [17)]
✓ 薬剤：バクタ、ファモチジン、GCV、MMF[18)] など
✓ ウイルス感染症：CMV、HHV6、EBV、パルボウイルス B19 など
✓ 移植細胞数が少ない※（「2. ドナー選択」も参照）

※移植細胞数について

- 一般的に PB では CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6/kg 以上（血縁者 PTCY ハプロ移植では 4.0×10^6/kg 以上），BM では TNC 3.0×10^8/kg 以上が望ましい。
- CB では、一般的に TNC 2.0×10^7/kg 以上が必要だが、当科では、CBT-RIST では TNC 2.5×10^7/kg 以上のユニットを選定してきた。近年の本邦からの報告では、TNC よりも CD34 陽性細胞数と GM-CFU のほうが生着と関連していた

とするものもあり、当科では CD34 陽性細胞数 0.5 × 10^5/kg 以上のユニットを選択している（1.0 以上あれば好中球生着率は 90% 以上）[19), 20)]。

- CD34 陽性細胞数が 0.75 × 10^5/kg 以上あれば生存率への影響は変わらないとの報告[21)]や、体重あたりの CD34 陽性細胞数に関わらず絶対数として 40 × 10^5/body 以上あれば day 60 までに生着が期待できるとする報告[22)]もある。

【検査計画】

- 骨髄穿刺・生検：骨髄球系幼若細胞の有無、HPS の鑑別、線維化の有無
- キメリズム検査：STR 法の末梢血 T 細胞キメリズム検査。要すれば、骨髄全血のキメリズム検査や骨髄の異性間 FISH を考慮
- ウイルス検査:CMV-geniQ、HHV6-geniQ、EBV(全血)、パルボウイルス B19 などを検討（「13. ウイルス検査測定の目安」も参照）
- 疾患状態の再評価、再移植に向けての移植前検査、ドナー検索

【評価と治療】

- Mixed chimerism では、day 28 のドナーキメリズム 40% 以下で rejection リスクが高く[23)]、状況に応じて免疫抑制の強化あるいは減量、DLI/ 単純幹細胞輸注によるブーストが検討されることがある。しかし、Rejection が完成してしまった状態では、全身状態が許せば再移植が選択される。
- すみやかな再移植のために血縁ハプロか CB がドナー候補となることが多い。生着不全後再移植のドナーでは、CB と比較して BM/PB は生着率が高く、CB と比較して PB は全生存率も優れていた[24)]。一般的には再移植時には初回移植時と異なるドナーを用いているが、同一ドナーでも転帰に差はなかったとの報告もある[25)]。

- Poor graft function となった症例で輸血等の支持療法を継続しても病態の改善を認めない場合は、CD34 陽性細胞のブーストも考慮されるが、実臨床での CD34 純化を行うことは現実的には困難[26)]。

<文献>

1) Kharfan-Dabaja MA, et al. Transplant Cell Ther. 2021; 27(8): 642-9.
2) Nagafuji K, et al. Int J Hematol 2010; 91: 855-64.
3) Takahashi S, et al. Blood 2007; 109: 1322-30.
4) Raiola AM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19(1): 117-22.
5) Sugita J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(9): 1646-52.
6) Teofili L, et al. Cytotherapy. 2020; 22(3): 158-65.
7) Bacigalupo A, et al. Bone Marrow Transplant. 2015: 50 Suppl 2: S37-9.
8) Lowsky R, et al. Mechanisms and Treatment of Graft Failure. Forman SJ, et al (ed). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth edition. John Wiley & Sons, Ltd., UK. 2016: 944-956.
9) Cluzeau T, et al. Bone Marrow Transplant 2016; 51: 687-91.
10) Akpek G, et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 825-831.
11) Mattsson J, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 165-70.
12) Devine SM, et al. Blood Adv. 2023; 7(19): 5982-93.
13) Olsson R, et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 537-43.
14) Fuji S, et al. Bone Marrow Transplant. 2020; 55(4): 722-8.
15) Yoshihara S, et al. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 508-15.
16) Ciurea SO, et al. Bone Marrow Transplant. 2018; 53(5): 521-34.
17) Marmont AM, et al. Blood 1991; 78: 2120-30.
18) Nakamae H, et al. Haematologica 2011; 96: 1838-45.
19) Morishima Y, et al. Transplant Cell Ther. 2023; 29(10): 622-31.
20) Konuma T, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 1142-50.
21) Nakasone H, et al. Br J Haematol. 2019; 185: 166-169.
22) Yabe H, et al. Br J Haematol. 2020; 189: e56-e60.
23) Baron F, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 272-9.
24) Fuji S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1407-14.
25) Nagler A, et al. Bone Marrow Transplant. 2023; 58(9): 1008-16.
26) Shahzad M, et al. Transplant Cell Ther. 2021; 27(10): 877.e1-8.

③　生着症候群：Engraftment syndrome

【臨床的特徴】

- 生着症候群 (engraftment syndrome: ES) とは、移植後好中球生着期に、非感染性の発熱、皮疹、体重増加、非心原性肺水腫などをきたす症候群である [1]。ES と診断された患者では、発熱が 96%, 皮疹が 84%, 体重増加が 46%, 下痢が 41%, 肺症状が 30%, 腎障害が 18%, 肝障害が 12%, 脳症が 10% で生じたと報告されている [1]。
- 皮疹は斑状丘疹または淡い紅斑の形態をとり、臨床的・病理学的に GVHD との鑑別は困難なことが多い。一過性の経過で、無治療や短期間のステロイド投与で改善することが多い。

【診断】

- Maiolino の診断基準 [2] や、Spitzer の診断基準 [3] などを用いる。

Maiolino の診断基準 [2]

大基準

　非感染性の発熱

小基準

　1）皮疹

　2）びまん性肺浸潤

　3）下痢

※生着の前後 24 時間以内に発症し、大基準と 1 つ以上の小基準を満たすもの

Spitzer の診断基準 [3]

大基準

　1）非感染性の 38.3℃以上の発熱

　2）体表面積 25% 以上の非薬剤性皮疹

　3）低酸素血症を伴う非心原性肺水腫

小基準

1）肝障害（総ビリルビンが 2mg/dL 以上あるいはトランスアミナーゼが正常上限の 2 倍以上）
2）腎障害（クレアチニンが baseline の 2 倍以上）
3）ベースラインより 2.5%以上の体重増加
4）原因不明の一過性脳症

※生着から 96 時間以内に発症し、急性 GVHD を除外した上で、大基準 3 つ、あるいは大基準 2 つと 1 つ以上の小基準をみたすもの

【鑑別診断 / 検査】

- 後述する“生着前後の免疫学的合併症”に加えて、感染症や心不全、VOD/SOS を鑑別する必要がある。
- 肺合併症（肺水腫、肺炎など）や心不全の有無を確認するため胸部 CT/Xp、心エコーを行う。
- 血液培養を始めとした各種培養、β-D グルカンおよび各種真菌抗原、画像検査等、感染症精査を行う。
- 皮疹があれば GVHD や薬疹など他疾患との鑑別目的に皮膚生検を行う。
- 体重増加や肝障害を認める場合，VOD/SOS を鑑別するために腹部エコーや CT を行う。

【治療】

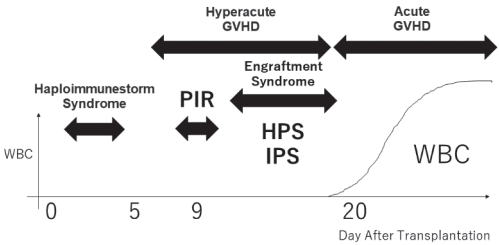
＜当科の方針＞

- ES の診断基準を満たしても、無治療や G-CSF の中止[4)]、下記の対処療法・局所治療のみで軽快する例もあるため、当科では非心原性肺水腫を有する例（特に低酸素血症を伴う場合）にステロイド全身投与を検討している。メチルプレドニゾロン 0.5-1mg/kg/day を 3 日間投与し、1 週間以上かけて漸減中止する方法は、多くの症例で著効する。治療反応が良ければ -50%/3days での減量→ OFF も可能である。ステロイドの治療反応性が悪い場合や、GVHD に移行する

場合は、奏効後のステロイド減量速度は GVHD 治療に準じている（-10% /5-7days など）。
- 体液貯留に対して利尿剤の使用も可能であるが、血管内脱水を防ぐため、Alb3.0g/dL を目標にアルブミン製剤（保険適応:25% アルブミン 50mL 2V/ 日× 3 日間）を使用する。
- 水分管理を厳重に行う。
- 皮疹は（可能な場合、GVHD などの鑑別のために皮膚生検を行った後）ステロイド外用を行う。

【予後】
- メタアナリシスでは、ES の発症はその後の aGVHD の発症の有意なリスクとなるという報告もある[5] が、OS や NRM には影響しないとされる。
- 別の新規のメタアナリシスでは、ES の発症はその後の aGVHD、cGVHD、NRM の発症の有意なリスクとなり、OS 短縮と関連するとの報告がされた。[6]

＜トピックス：生着前後の免疫学的合併症＞[7]
- 臍帯血移植後の pre-engraftment syndrome (PES)/ pre-engraftment immune reaction (PIR)、ES、hyperacute GVHD、hemophagocytic syndrome (HPS)、idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は発熱、皮疹、肝障害、下痢、capillary leak syndrome が共通してみられ、鑑別困難な場合が少なくない。
- これらの病因・病態はドナー T 細胞等から放出される炎症性サイトカインを中心とする高サイトカイン血症を根底に共通していることから、互いにオーバーラップすると考えられ、posttransplant cytokine storm syndrome とも称されている[6]。これらに加えてハプロ移植ではドナーおよびレシピエントの双方向の alloreaction による移植後早期のサイトカインストームを生じ、Haploimmunestorm syndrome と呼ばれる[8]。



（豊島崇徳 . 臨床血液 . 2008; 49: 592-597. を改変 [7]）

➢PES/PIR (pre-engraftment syndrome/pre-engraftment immune reaction)

【臨床的特徴】

- RIST による臍帯血移植後の生着前に出現する発熱、皮疹、体重増加を特徴とする症候群として報告され、その発症中央値から”day 9 fever”と呼ばれる [10]。
- 一過性に終息する例が多いが、一部では 39-40℃を超える発熱、下痢、肝障害、腎機能障害の急速な進行を認め、重症 GVHD や HPS の発症により生着不全に進展する。PES/PIR の発症率は報告により 20-77% と幅があり [9]、カルシニューリン阻害剤単独と比べて、MTX や MMF を併用すると特に重症型 PIR の発症頻度が低下する [11]（当科では RIST による臍帯血移植の GVHD 予防は、TAC/MMF を用いる事が多い）。
- PES/PIR を発症した場合 , その後の aGVHD 発症リスクが上昇するが NRM, 再発 , OS 短縮とは関連しないとされる [9]. PIR の時期に一致してドナー由来のメモリー T 細胞の増加と T 細胞キメリズムのスイッチが起こっていることが示され、これらの免疫反応が原因になると考えられている。

【診断基準】

- 決まったものはないが、当科では虎の門病院からの報告を参

考に RIST 臍帯血移植を行うことが多いため、下記の診断基準を記載する[11]。

✓ 生着の 6 日以上前に、下記の症状（感染症や薬剤性でないもの）の 3 つ以上を満たすもの
① 38.5℃以上の発熱、②皮疹、③ベースラインより 5% 以上の体重増加、④末梢性浮腫

✓ 上記の 4 つに加えて、次の臓器障害の 2 つ以上を満たすものを重症型とする
① SpO2<92% または胸水 / 心嚢水、②血清 Cre がベースラインの 3 倍以上、③ T-Bil≥3mg/dl または AST/ALT≥ 正常上限、④骨髄で貪食像あり

<当科の方針>

- ES に準じて対処療法や局所治療を基本とするが、臓器障害がある場合や、下痢があり Hyperacute GVHD との鑑別が困難な例ではステロイド（メチルプレドニゾロン 1-2mg/kg）を投与する。
- ヒドロキシコルチゾン（ソル・コーテフ®）50-200mg/day を適宜投与する方法もある[12]。
- ただし、特に臍帯血移植においてステロイドを使用する際は、HHV-6 再活性化や感染症の発症・増悪に注意が必要である。

<文献>
1) Grant, A., et al. Clinical Transplantation. 2020; 34: e13875.
2) Maiolino A, et al. Bone Marrow Transplant. 2003; 31: 393-397.
3) Spitzer TR. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 893-898.
4) Karlin L et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 245-250.
5) Kittika Poonsombudlert, Et al. Hawaii J Health soc Welf. 2020; 79: 194-201.
6) Ghada ElGohary et al. Bone Marrow Transplant. 2023;58:1-9
7) 豊島崇徳 . 臨床血液 . 2008; 49: 592-597.
8) Nishimoto M et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(10): 2061-2069.
9) Young-Ho Lee, et al. Blood Res. 2016; 51: 152-154.
10) Kishi Y et al. Transplantation. 2005; 80: 34-40.
11) Uchida N et al. Transplantation. 2011; 92: 366-371.
12) Hisashi Y. el al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1844-1850.

④　移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）

a. 急性 GVHD（acute GVHD:aGVHD）

- 基本的に生着後、以下のような症状を呈する病態である。生着前から出現し、生着症候群と区別が困難な場合もある注意が必要である（hyperacute GVHD）。

① 皮疹　②肝障害（T-bil）　③消化管障害（下痢量、嘔気・嘔吐）

- 感染など他の病態との鑑別のため、状況が許す場合は治療開始前に生検を施行する（皮膚生検、GIF や CF による消化管生検、経皮的あるいは経静脈的肝生検）。

※ GVHD の診断は臨床診断である。つまり診断に生検が必須という訳ではない。むしろ治療開始の遅れが生命予後に関わる事があるため、必要時は臨床的判断で治療介入する事が大切である。

- 標準的な急性 GVHD の重症度分類は、従来の Gluchsberg による分類法を、1994 年の急性 GVHD の grading に関する consensus conference において一部改正したものである。

✓急性 GVHD の Stage と Grade

Stage 注1)	皮膚	肝臓	消化管注3)
1	皮疹 ＜25%注2)	T-Bil 2.0-2.9 mg/dL	下痢 ＞500ml/day or 持続する嘔気注4)
2	皮疹 25-50%	T-Bil 3.0-5.9mg/dL	下痢 ＞1000ml/day
3	皮疹 ＞50%	T-Bil 6.0-14.9mg/dL	下痢 ＞1500ml/day
4	全身性紅皮症、水疱形成	T-Bil ＞ 15.0 mg/dL	高度の腹痛（＋/- 腸閉塞）注5)

注 1）ビリルビン上昇、下痢、皮疹を引き起こす他の疾患が合併すると考えられる場合、stage を 1 つ落とし疾患名を記載する。複数の合併症が存在する場合や急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医の判断で stage を 2、3 落としてもよい。

注 2）熱傷における「9 の法則」を使用する。

注 3）3 日間の平均下痢量

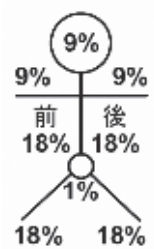
注 4) 「持続する嘔気」は胃十二指腸の組織学的証明が必要
注 5) 消化管 GVHD の stage 4 は 3 日間の平均下痢量 >1500 ml/day かつ、腹痛または出血を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

✓ Clinical Grade of GVHD

grade	皮膚		肝臓		消化管
Ⅰ	1-2		0		0
Ⅱ 注 3)	3	or 注 1)	1	or	1
Ⅲ	- 注 2)		2-3	or	2-4
Ⅳ	4		4		- 注 2)

注 1) “or”は各臓器障害の stage のうち、1 つでも満たしていればその grade とするという意味である。
注 2) “-”は皮膚の場合、stage が 0、1、2、3 の範囲でいずれであってもよいという意味である。例えば肝障害が stage 2、3 ならば自動的に grade Ⅲ となる。つまり皮膚障害の程度は grade Ⅲ を規定しない。同様に消化管の場合には、障害の程度がいずれであっても grade Ⅳ には関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に病変がない限り grade Ⅳ とは判定されない。
注 3) シアトルでは, Ⅱ度を Ⅱa と Ⅱb とに細分類し, grade Ⅱa を”mild GVHD”, grade Ⅱb-Ⅳ を”more than mild”GVHD とし, 異なった治療アルゴリズムを設定している（FHCRC; GVHD: Allogeneic Acute GVHD Primary Therapy. Apr 10, 2007）。Grade Ⅱa は,食思不振, 嘔気, 嘔吐, 1L 以下の下痢（小児では 555ml/m2 以下）を呈する GVHD で, 急速に悪化しない 2 度以下の皮膚 GVHD は合併してよいが, 肝 GVHD を伴わない。

（参考）9 の法則



- 近年、治療による効果判定にも使いやすいように、皮膚病変は活動性のみを、下部消化管は下痢の回数を取り込んだ新たな基準が提案されている（the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium; MAGIC）。[1)]

✓臓器障害の stage（MAGIC）

Stage	皮膚（活動性のある紅斑のみ）	肝 ビリルビン（mg/dL）	上部消化管	下部消化管（下痢便 / 日）
0	活動性のある紅斑なし	＜ 2.0	症状なし	成人＜ 500ml or <3 回 / 日 小児 <10ml/kg/ 日 or <4 回 / 日
1	斑状丘疹状皮疹 ＜ 25% BSA	2.0 ～ 3.0	持続する嘔気、嘔吐、食思不振	成人 500-999ml or 3-4 回 / 日 小児 10-19.9ml/kg/ 日 or 4-6 回 / 日
2	斑状丘疹状皮疹 25-50% BSA	3.1 ～ 6.0		成人 1000-1500ml or 5-7 回 / 日 小児 20-30ml/kg/ 日 or 7-10 回 / 日
3	斑状丘疹状皮疹 >50% BSA	6.1 ～ 15		成人 >1500ml or 7 回 / 日 小児 >30ml/kg/ 日 or 10 回 / 日
4	水泡形成と落屑（> 5% BSA）を伴う全身性紅斑症（> 50% BSA）	＞ 15		高度の腹痛（+/- 腸閉塞）or 肉眼的血便（量によらない）

✓急性 GVHD の grade（MAGIC）

Grade	皮膚 stage		肝 stage		上部 stage		下部 stage
0	0		0		0		0
Ⅰ	1 ～ 2		0		0		0
Ⅱ	3	or	1	or	1	or	1
Ⅲ	-		2 ～ 3		-	or	2 ～ 3
Ⅳ	4	or	4		-	or	4

“or”は、各臓器障害の stage のうち、一つでも満たしていればその grade とするという意味である。

＜当科の方針＞

➢ grade Ⅱ以上になれば日本造血・免疫細胞療法学会のガイ

ドラインに基づき、速やかに治療開始（原則として mPSL 1 ～ 2mg/kg 点滴で開始。消化管 GVHD の場合は、基本的に 2㎎ /kg で開始する。）

- Grade Ⅰでも治療開始を考慮する場合
  - A) GVHD 予防が十分になされていない症例
  - B) HLA 不一致移植や非血縁者間移植など，急性 GVHD が重症化しやすいと考えられる症例
  - C) GVHD に関連する諸症状が急速（24 時間以内）に悪化する症例
- Grade Ⅱでも経過観察または mPSL0.5mg/kg での治療開始を考慮する場合
  - A) 皮膚，上部消化管に限局し，安定した臨床所見を呈する症例 *
  - B) 他の疾患の合併が考えられる場合

➢ 病理結果が出ていなくても臨床上 GVHD を強く疑う場合は mPSL を開始する（1 日で下痢量がいきなり 1000ml を超える場合など）。生検の結果が出てから mPSL 投与の続行・中止を考慮。

- CR となれば 6 ～ 14 日目より減量開始（- 10% /5~7 日毎に減量）
- ステロイド不応性急性 GVHD の場合、海外においても比較試験によってその有用性が示されているものはルキソリチニブを除いてはない。

  本邦でステロイド抵抗性急性 GVHD に対して保険適応を有している薬剤は、サイモグロブリン製剤（ATG）とテムセル® HS 注製剤(MSC)に加え、2021 年にミコフェノール酸モフェチル（セルセプト® ；MMF)、2023 年にルキソリチニブ（ジャカビ® ）が追加された。当科で選択される主な治療を下に示す。(3 日目以降の PG、5 日目での NC、14 日目での non CR) [2),3)]

  - ✓ 間葉系幹細胞（テムセル® HS 注）[4)]（詳細は後述）
  - ✓ ルキソリチニブ (ジャカビ®) (詳細は後述)

- その他、過去に当科で使用したことのある治療は次の通り。
  - セルセプト（MMF）：ステロイド抵抗性の aGVHD に有効との、少数例の報告もある [6]。
  - サイモグロブリン（ATG）：1mg/kg/ 回、1-2 週ごとに治療反応を見て継続、増量を判断 [5]。下痢量が 1500ml/day 以上など、多いときは漏出を見込んで 2-3.75mg/kg/ 回での投与を考慮）。
  - ステロイド動注療法
  - コホリン（ペントスタチン）
  - レミケード（インフリキシマブ）
  - ベクロメタゾン

➢ 全身ステロイドの開始後は骨粗しょう症の評価をしていく。抗糸状菌対応（ITCZ、VCZ、PSCZ、キャンディン系抗真菌薬、L-AMB など）や PCP 予防、ヘルペス予防、サイトメガロウイルスのモニタリングが抜けていないか確認

➢ 治療効果判定基準 [7][8]

✓ Complete response（CR）：急性 GVHD によるすべての臓器障害が消失

✓ Partial response（PR）：少なくとも一臓器の stage が改善し，他の臓器の stage が悪化しない場合

✓ Mixed response（MR）：少なくとも一臓器の stage が改善したが，他の臓器の stage が悪化した場合

✓ Progression（PG）：少なくとも一臓器の stage が悪化し，他の臓器の stage の改善がみられない場合

✓ No chage（NC）：いずれの臓器障害において，改善も悪化もみられない場合

<文献>
1) Harris AC, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22:4-10
2) Van Lint MT, et al. Blood. 1998;92:2288-2293.
3) Van Lint MT, et al. Blood. 2006;107:4177-4181.
4) Muroi K, et al. Int J Hematol. 2016 ;103:243-50.
5) Nishimoto M, et al. Exp Hematol. 2015;43:177-179
6) Takami A, et al. Int J Haematol 2006;83: 80-85.
7) Martin PJ, et al. Blood. 1990;76:1464-1472.
8) Przepiorka D, et al. Blood. 2000;95:83-89.

【急性 GVHD に使用される新規薬剤】

● 間葉系幹細胞製剤（テムセル® HS 注）[1), 2)]

保険適応：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

- サイモグロブリン製剤（ATG）の投与には、細胞性免疫抑制作用に由来する感染症罹患リスク、血球減少、腎障害等の有害事象リスクを伴う一方で、テムセル® HS 注（MSC）は有害事象リスクが少なく、かつ ATG に遜色ない治療効果を期待できる（28 日以上持続する CR 率 :48%(95%CI;27.8 ～ 68.7%, n=25)、初回投与 4 週後の CR+PR 率 :60%(95%CI;38.7 ～ 78.9%, n=25)[3)]、治療後 6 か月 OS 63%（95% CI 50-74; I^2=41%)[4)] 等）。

<効能、効果または性能に関する使用上の注意>

ステロイド製剤によっても十分な治療効果がえられない場合に使用すること。

<用法・用量>

- 通常、体重 1 kg あたりヒト間葉系幹細胞として 1 回 2×10^6 個を、1 バッグあたり生理食塩水 18 mL で希釈して、4 mL/ 分を目安に、緩徐に点滴静注する。投与間隔は 3 日以上とし、4 週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに 1 週間に 1 回、4 週間投与することができる。
- 投与速度は、最大 6 mL/ 分をこえないこと。また、体重が 50 kg 以下の患者に対しては、全量を 10 分以上かけて緩

徐に点滴静注すること。

<原理・メカニズム>
① CD4 陽性 T 細胞（ヘルパー T 細胞）の増殖を抑制し、免疫反応を抑制する。
② CD4 陽性 T 細胞から制御性 T 細胞への分化を誘導し、過剰な免疫応答を調節する。
③ IL-6 や IL-8 の産生により炎症反応を促進し、細菌やウイルス感染を排除する。
上記効果により抗炎症作用を発揮すると考えられている。

<注意事項>
- “再生医療等製品”に分類される薬剤である。特定生物由来製品と同様に、事前に感染症やアナフィラキシー等のリスクについて説明の上、同意書を取得すること。
- 細胞製剤であるため、赤血球輸血用ルートを用いて投与すること。
- 細胞が沈殿して輸中バッグ内の細胞濃度が不均一になるおそれがあるため、時々バッグを手で緩やかに揉むなどして混ぜるようにすること。
- ルート内に細胞成分が残存するのを避けるため、テムセル®HS 注製剤投与終了後、ルート内を生食で洗い流しながら投与すること。
- アレルギー反応を予防するため、投与 30-60 分前に、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ホルモン製剤等の前投薬を行うこと。

<当科の方針>
➢ MSC 製剤は非常に高価な薬剤（テムセル® HS 注 868,680 円 /1 pack）であるため、“ステロイド抵抗性”の“急性 GVHD”と確定診断がついた症例にのみ使用し、診療報酬明細書の症状詳記に、その旨や診断根拠を明確に記載する。ATG と MSC のどちらを患者に使用するかはカンファ

レンスで相談して決定する。

- MSC の発注・準備には一定期間を要するため、ステロイド抵抗性（3 日目以降の PG、5 日目での NC、14 日目での non CR を目安とする）となることが予測された時点で、できるだけ早期に MSC の発注を依頼する。（できるだけ避けるべきであるが、不要となった場合には、その時点で返納を依頼する。）
- MSC を投与する当日に、患者体重をもとに必要投与量を計算し、調整する。
- ステロイド抵抗性急性 GVHD 症例では、高用量のステロイド製剤を全身投与されているケースがほとんどであるため、当科では、前投薬は抗ヒスタミン薬 (d- クロルフェニラミンマレイン酸塩製剤等) のみ、前投薬として投与している場合が多い（ただし、国内臨床試験においては、全例で、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム製剤またはリン酸ヒドロコルチゾンナトリウム製剤が前投薬として投与されている）。
- 投与開始時より、心電図・SpO2 モニターを装着する。投与開始後 5 分程度は、医師または看護師がベッドサイドで患者を観察し、アナフィラキシー等の有害事象の発生に備える。
- 週に 2 回、計 8 回を初期治療として投与する。速やかな治療反応性をえられた場合でも、用法用量に従い、原則計 8 回投与を行う。
- 追加投与が望ましい経過の場合には、その時点で MSC の追加発注を行い、9 回目以降は週 1 回ずつ 4 回、総計 12 回の投与を行う。
- 治療開始より 28 日目以降に CR に至る症例もあると報告されており（28 日 OR 率：60%、28 日 CR 率：24%、28 日 PR 率：36%、24 週 CR 率：48%[3]）、他の急性 GVHD 治療選択肢に比べ奏功までに期間を要する可能性がある。そのため、明らかに MSC に不応性、または継続困難と判断される場合を除き、原則計 8 ～ 12 回の投与を継続する。

<文献>
1) JCR ファーマ株式会社 テムセル® HS注 総合製品情報概要
2) JCR ファーマ株式会社 安全にご使用いただくためのテムセル® HS注の適正使用ガイド
3) K Muroi, et al. Int J Hematol. 2016;103:243-250.
4) Shahrukh Hashmi, et al. Lancet Haematol. 2016;3:e45-52.

●ルキソリチニブ（ジャカビ®）[1)]

保険適応：骨髄線維症、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

- 2023 年 8 月に本邦でも「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」に拡大された。当科ではまだこの適応に対して使用経験は乏しいが、今後使用頻度が増加することが見込まれる。
- ルキソリチニブの造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する臨床的有効性は、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者※を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［非盲検無作為化比較試験；C2301 試験］[2)]、造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者※※を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［非盲検無作為化比較試験；D2301 試験］[3)]の結果から確認された。

※試験対象患者；12 歳以上のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病（GVHD）（グレードⅡ～Ⅳ）の患者

※※試験対象患者；12 歳以上のステロイド抵抗性慢性 GVHD（中等症又は重症）の患者

C2301 試験：Research 2 study

ステロイド抵抗性を示す急性 GVHD を発症した 12 歳以上の患者 309 例を対象に、ルキソリチニブ（10mg 1 日 2 回）の経口投与の有効性と安産性を、治療選択肢のリストから試験担当医師が選択した治療（対照群）と比較する他施設共同無作為化盲検第 3 相試験が実施された。結果、28 日時点の全奏功および 56 日時点での長期全奏効率はともにルキソリチニ

ブ群で有意に高いという結果が得られた。有害事象としては血小板減少が最も頻度が高く、対照群と比較しても発現頻度が高かった。[2)]

<用法・用量>
（移植片対宿主病に対する使用）：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

<原理・メカニズム>
JAK1/2 選択的阻害剤であるルキソリチニブは、ドナーのナイーブ T 細胞が GVHD 標的臓器への浸潤および Th1/Th17 細胞分化を抑制する。一方で、GVHD を負に調整する制御性 T 細胞（Treg）の維持に必要な IL-2 などは阻害されないため、Treg を損なわず、相対的に増加させる[4)]。

<注意事項>
- ルキソリチニブは代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 阻害剤と併用する場合、ルキソリチニブの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。ボリコナゾールやポサコナゾールと併用する場合は減量を考慮する。

- 腎機能障害がある場合は、活性代謝物の血中濃度が上昇することにより血球減少等の有害事象の発現リスクが増加する可能性があるため、減量を考慮する。

- 肝機能障害患者に投与する場合は、血球減少などの有害事象の発現リスクが増加する可能性があるため、減量を考慮する。
  また、GVHD に伴う肝病変（総ビリルビン値が正常値の上限の 3 倍以上）を有する患者では、肝機能低下に注意が必

要なことから、より頻回に血球数を測定し、投与量を調節する。

＜当科の方針＞

- MSC とルキソリチニブの使い分けについて、MSC は有害事象が比較的少なく、投与スケジュールも確立されており、ステロイドを早期から減量できるなどのメリットがある。一方、事前オーダーが必要であり投与開始までに数日要することや高額であることなどが留意点である。
- ルキソリチニブは、欧米では既にステロイド抵抗性急性 GVHD に対する第一選択薬として使用され、慢性 GVHD にも有効であることが示されている[3)]。しかし血球減少や感染症のリスクがあること、他剤との相互作用を考慮する必要がある。また経口摂取である点も薬剤選択に影響する可能性がある。

＜文献＞
1) ノバルティス ファーマ社 ジャカビ 製品基本情報（電子添文等）適正使用情報
2) R. Zeiser, et al. N Engl J Med 2020;382:1800-10.
3) R. Zeiser, et al. N Engl J Med 2021;385:228-38.
4) S. Spoerl, et al. Blood 2014;123: 3832-42.

b. 慢性 GVHD（chronic GVHD:cGVHD）

【GVHD の分類】[1)]

- GVHD は以下の表のように分類される。慢性 GVHD の診断において発症時期は問われない。
- 急性および慢性 GVHD は病理学的あるいは臨床徴候により分類される。
- 慢性 GVHD と急性 GVHD が混在する場合、慢性 GVHD 重複型（overlap）として扱う。

分類	亜分類	発症時期 *	急性 GVHD 症状	慢性 GVHD 症状
急性 GVHD				
	古典的	100 日以内	あり	なし
	持続型，再燃型，遅発型	100 日以降	あり	なし
慢性 GVHD				
	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり

* 移植あるいはドナー リンパ球輸注からの日数

持続型（Persistent）：急性 GVHD の臨床徴候が移植後 100 日目を超えて持続する場合

再燃型（Recurrent）：いったん消失した急性 GVHD が移植後 100 日目を超えて再燃する場合

遅発型（late-onset）：移植後 100 日目を過ぎてから初めての急性 GVHD 徴候が発症する場合

【診断】（2014 年版 NIH criteria の特徴的所見）

- 慢性 GVHD の診断には NIH consensus development project から提唱されている診断基準を用いる[4)]。
- 4 つの特徴的所見：確定徴候（Diagnostic）、特有徴候（Distinctive）、他徴候（Other）、共通徴候（Common）
- 慢性 GVHD の診断には確定徴候が 1 つ以上存在、かつ当該臓器や他の臓器の生検や適切な検査（シルマー試験など）で所見が追認されることが必要
- 病理的所見について急性 GVHD との鑑別も重要

慢性 GVHD 診断のための臨床徴候（NIH2014 より改変引用）

* シルマーテストが 5mm 以下の新たな眼乾燥またはシルマーテストが 6-10mm の新たな乾性角結膜炎（細隙灯で確認）では眼の慢性 GVHD と診断できるが、全身治療を想定する場合は、診断に他の特徴的徴候が必要

** 他の器官に慢性 GVHD の特徴的兆候がある場合、以下の 4 項目を満たせば BOS と診断し、診断的徴候となる

① FEV1%（FEV1/FVC）＜ 70% あるいは小児や高齢者では身長・年齢から計算された予測値の 90%CI を下回ること

②% FEV1（実測 FEV1/ 予測 FEV1）＜ 75% で 2 年未満に 10% 以上減少があること

③気道感染症が否定されること

④高解像度 CT にて air trapping または small airway の肥厚を認める、または機能的残気量が 120%以上　（既に他器官に診断的兆候がある場合は①-③で BOS と診断できる）

臓器	診断的徴候（Diagnostic）	特徴的徴候（Distinctive）	その他又は未分類の徴候	共通徴候（急性・慢性 GVHD 共に認める）
皮膚	多型皮膚萎縮症 扁平苔癬様病変 限局性皮膚表層硬化病変 硬化性苔癬様病変	色素脱失 丘疹落屑性病変	発汗異常 魚鱗癬 色素異常（沈着、脱失） 毛嚢角化症	紅斑 斑状丘疹 掻痒疹
爪		爪形成異常、萎縮、変形 爪床剥離、翼状爪、対称性爪喪失		
頭皮、体毛		脱毛（瘢痕性、非瘢痕性）、体毛消失、落屑	頭髪減少 白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化	口腔乾燥症 粘膜嚢胞、粘膜萎縮 潰瘍形成、偽膜形成		歯肉炎 粘膜炎 発赤、疼痛
眼 *		新たに発症した乾燥、ざらつくような違和感、疼痛、瘢痕性結膜炎、乾性角結膜炎、融合性点状角膜障害	羞明 眼球周囲の色素沈着 眼瞼浮腫と発赤	
生殖器	扁平苔癬様 硬化性苔癬様 （女性）膣瘢痕形成、陰核・陰唇癒着 （男性）包茎、尿道・尿管瘢痕化または狭窄	びらん、亀裂、潰瘍		
消化器	食道ウェブ 上部から中部食道の狭窄		膵外分泌能の低下	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、体重減少、成長障害（乳児・小児）
肝				T-bil、ALT、ALP ＞ 2x 基準値上限
肺	生検で確定した BO BOS**	胸部 CT でのエアートラッピングや気管支拡張症所見	特発性器質化肺炎 拘束性肺疾患	
筋・筋膜、関節	筋膜炎 筋膜炎または硬化症に続発した関節拘縮	筋炎 多発筋炎	浮腫 筋痙攣 関節痛、関節炎	
造血、免疫			血小板減少、好酸球増多、リンパ球減少、低又は高ガンマグロブリン血症、自己抗体、レイノー現象	
その他			心嚢水、胸水、腹水、末梢神経障害、ネフローゼ症候群、重症筋無力症、心筋障害・伝導障害	

文献 4）より引用改変

慢性 GVHD の臓器別病理学的所見（NIH2014 版より改変引用）

臓器	急性 / 活動性 GVHD の病理所見	慢性 GVHD の病理所見
肝臓	小胆管の異形成あるいは変性 ±胆汁うっ滞、小葉性および門脈域炎症性変化	胆管減少、門脈域線維化および慢性胆汁うっ滞（慢性病変を反映し、慢性 GVHD の特異所見ではない）
消化管	腺管内の様々な程度のアポトーシス	腺管の破壊、潰瘍形成、粘膜下線維化（慢性病変を反映し、慢性 GVHD の特異所見ではない）
皮膚 （全般）	アポトーシス（表皮基底細胞層、マルピーギ層下部、毛包内の毛漏斗・外毛根鞘・毛隆起、汗腺） ±苔癬化炎症 ±空砲状変性 ±リンパ球浸潤（サテライトーシス）	
皮膚 扁平苔癬様病変		正常角化、顆粒層肥厚、扁平苔癬様の有棘層肥厚 ±苔癬化炎症 ±エクリン腺の空砲状変性
皮膚 限局性皮膚表層硬化病変		真皮網状層の均一な肥厚及び膠原繊維化または境界変化を伴う真皮全体の硬化 ±皮下の境界部の肥厚および均一化
皮膚 硬化性苔癬様病変		真皮乳頭層内へメラノファージの浸潤を伴い、リンパ球浸潤の少ない、境界変化を伴う真皮乳頭繊維の均一化±硬化
皮膚 筋膜炎		周囲の炎症を伴う筋膜隔壁の肥厚 ±皮下組織の硬化
口腔 / 咽頭粘膜結膜	苔癬の境界面に様々な程度のアポトーシスを伴う粘膜内リンパ球浸潤	
小唾液腺または涙腺		導管周囲のリンパ球浸潤を伴う小葉内導管の破壊、導管周囲結合織の繊維増殖、腺房組織の破壊を伴うリンパ球性及び形質細胞性炎症
肺		気管支上皮細胞下の好酸性で密な瘢痕化、及びその結果生じる気道腔の狭小化または繊維性完全閉塞（細気管支腔の繊維化の前にリンパ球浸潤を伴う細気管支炎が先行）
腎		膜性腎症、微小変化群

文献 5）より引用改変

【重症度分類】

＜慢性 GVHD の古典的な重症度分類 [2)] ＞

- 1980 年、治療開始の判断を行うために提唱
- Limited type と Extensive type に分けられ（下記表）、さらにその発症パターンから以下の 3 つに分類
  Progressive type：急性 GVHD から引き続いて発症した場合
  Quiescent type：急性 GVHD がいったん終息した後に発症した場合
  De novo type：急性 GVHD の発症なしに発症した場合

- 古典的な重症度分類ではリスク分類が不十分であり、治療開始の判断には充分ではない。そのため、2005 年に NIH criteria が報告 [3)] され、現在では後述する 2014 年に改訂された NIH criteria[4)] が使用されるようになってきている（なお日本のガイドライン第 4 版以降は 2014 年版に沿った記載に改訂されている）。

Limited type（限局型）
　現局性皮膚病変 and/or 肝機能障害（いずれも生検による病理診断が必要）

Extensive type（全身型）
　① 広範な皮膚病変が存在する場合
　② 現局性皮膚病変 and/or 肝機能障害の場合、以下の少なくとも 1 つが存在すること
　　a. 肝生検で慢性活動性肝炎、架橋壊死、あるいは肝硬変の所見
　　b. シルマー試験で 5mm 以下の眼病変
　　c. 口腔・口唇粘膜生検で慢性 GVHD の所見
　　d. 慢性 GVHD によるほかの臓器病変
　　消化器症状（食道病変、慢性下痢、進行性るい痩など）
　　呼吸器症状（閉塞性肺疾患、bronchiolitis obliterans）
　　血小板減少症、自己抗体産生、自己免疫疾患、生殖器慢性炎症

文献 2) より引用改変

＜慢性 GVHD の重症度分類
（2014 年版 NIH 臓器別重症度スコア [4)] ＞

- 慢性 GVHD の確定診断が得られた後に用いる評価スコア

- 以前の状況を考慮せず、現在の状況に基づいてのみ行う。治療効果判定には用いない。

NIH 総合重症度評価

軽症：侵襲臓器数が 2 つ以内で肺障害を認めず、最大臓器スコアが 1 の場合

中等症：侵襲臓器数が 3 つ以上、またはスコア 2 の臓器が存在する、または肺障害スコアが 1 の場合

重症：スコア 2 の肺障害あるいはスコア 3 の臓器障害が存在する場合

（注意）

(a) 皮膚：病変の広がりを示す BSA スコアとは別個に、特異的皮膚 GVHD スコアの 2 つのスコアが設けられた。

(b) 口腔：扁平苔癬様変化の有無が組み込まれた。

(c) 眼：シルマーテストは臓器別スコアの記載フォームから削除され、無症状であるが眼科医によって確定された角結膜炎の有無が追加された。

(d) 消化管：下痢の重症度が追加された。

(e) 肝：AST は項目から除外された。Bil、ALT、ALP での評価を行うが、カットオフ値が見直された。

(f) 肺：DLCO は項目から外れ、% FEV1 のみによる評価となった。

(g) 関節：写真による P-ROM スコアが導入された。

(h) 性器：検査の有無や性生活の活動性、さらに性器診察による陽性所見の記載が組み込まれた。

(i) その他：心臓伝導障害、冠動脈異常、進行性の発症などが除外された。

(j) GVHD によらない各臓器の異常についても、フォーム内に記載するようになった。

慢性 GVHD の臓器別スコア（NIH2014 版より改変引用）

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
PS KPS ECOG LPS	ECOG PS 0, KPS* 100	ECOG PS 1, KPS 80-90	ECOG PS 2, KPS 60-70	ECOG PS 3-4, KPS＜60
皮膚 □斑点状丘疹・紅斑 □扁平苔癬様変化 □硬化性変化 □鱗屑を付す丘疹性病変 or 魚鱗癬様変化 □毛孔性角化症様 GVHD	なし	1-18% BSA	19-50% BSA	＞50%BSA
特異的皮膚 GVHD スコア	硬化性病変なし		浅在性硬化病変（つまみあげられる）	□深在性硬化病変 □つまみあげられない □可動性の障害 □潰瘍
他の皮膚 GVHD 所見（BSA では計算しない） □色素沈着 □色素脱失 □多形皮膚萎縮症 □強い掻痒 or 全身の掻痒 □毛髪異常 □爪の異常				
口腔 扁平苔癬様変化の有無 □あり　□なし	無症状	軽症、経口摂取に影響なし	中等症、経口摂取が軽度障害	高度障害、経口摂取が高度に障害
眼 眼科医によって確定された角結膜炎の有無	無症状	軽度 dry eye. 日常生活支障なし（点眼 1 日 3 回まで），無症状の角結膜炎	中等度 dry eye. 日常生活軽度支障（点眼 1 日 4 回以上），視力障害なし	高度 dry eye. 日常生活に高度支障，あるいは症状のため労働不可，あるいは視力障害
消化管 □食道のウェブ・近位の狭窄、食道輪 □嚥下困難 □食欲不振 □嘔吐 □下痢 □ 5%以上の体重減少 □通過障害	無症状	5%以上の体重減少を伴わない消化器症状	5-15%の体重減少を伴う消化器症状，あるいは日常生活に影響しない中等度の下痢	15％以上の体重減少を伴う消化器症状あるいは食道拡張，あるいは日常生活に影響する高度の下痢
肝	T-bil 正常 ALT、ALP が正常上限の 3 倍未満	T-bil 正常 ALT が 3 倍以上 5 倍未満または ALP が 3 倍以上	T-bil 上昇あるも 3mg/dL 以下または ALT5 倍以上	T-bil 3mg/dL を超える

肺 ** 症状スコア 肺スコア	無症状 % FEV1***≤80%	軽度の症状（一階分の階段を上った後に息切れ） % FEV1 60-79%	中等度症状（平らな場所を歩いた後に息切れ） % FEV1 40-59%	重度症状（安静時に息切れ、酸素投与が必要） % FEV1 < 39%
筋膜、関節 **** 肩（1-7）: 肘（1-7）: 手首・指（1-7）: 足首（1-4）:	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮，可動制限	日常生活に軽度支障のある拘縮，可動制限，筋膜炎による紅斑	日常生活に高度支障をきたす拘縮，可動制限（靴紐結び，ボタンがけ，着衣など不能）
性器 □扁平苔癬様変化 □紅斑 □扁平硬化性変化 □亀裂 □膣瘢痕化（女性） □潰瘍 □陰核、陰唇の癒合（女性） □包茎（男性） □陰唇の再吸収（女性） □尿道口の瘢痕、狭窄 □ GVHD プラス他原因と考えられる異常（内容：　　）	無症状	内診で軽度異常あるが軽度不快程度	内診で中等度異常あり，不快あり	内診で高度異常あり，内診不応
その他（慢性 GVHD と関連のある）　なし -0，軽度 -1，中等度 - 2，高度 -3 □腹水（漿膜炎）　□重症筋無力症　□心嚢液　□末梢神経障害　□好酸球増多> 500/ul □胸水　□多発性筋炎　血小板減少< 100,000/ul　□ネフローゼ □消化器症状のない 5% を越える体重減少				

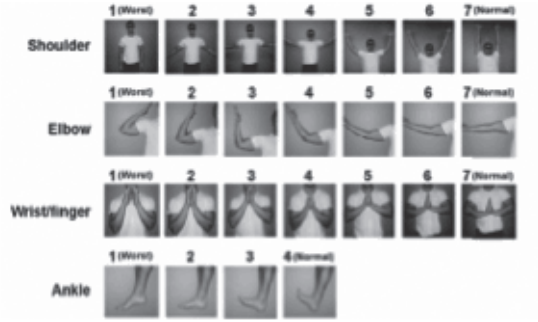
GVHD 以外の理由では完全に説明できない異常は内容を記載する

* KPS は以下の表に示す通り（LPS は 16 歳未満に対する指標でありここでは割愛する）
** 肺の重症度が乖離したときは肺スコアの方を用いる。
*** %FEV 1; % predicted。
**** 治療効果判定では以下の Phtographic Range of Motion（P-ROM）を用いて評価を行う必要あり。

文献 4）より改変引用

参考　Karnofsky Perfornance Scale (KPS)

100%	正常，臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが，正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが，努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが，正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが，ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず，適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず，入院が必要だが死はさしせまっていない
20%	非常に重症，入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫してい る
0%	死



【治療】[1)]

- NIH 総合重症度および高リスク徴候に基づいて初期治療を行う。
- 慢性 GVHD が重症度分類で軽症に分類される場合、すなわち 1 ～ 2 臓器に限局し、かつ機能障害をきたしていない場合は原則として局所療法を選択する。
- 中等症以上、または軽症であっても筋膜障害など機能障害や肝障害を呈する場合、あるいは高リスク因子を有する例（血小板 10 万以下、progressive onset、PSL 0.5mg/kg 以上投与中の発症、総ビリルビン 2mg/dL 以上など）が適応となる。

➢局所治療：臓器毎の治療

ステロイド外用、PUVA (Psoralen-Ultraviolet A therapy)、サリベート、ステロイド含漱、ウルソデオキシコオール酸、ステロイド吸入・気管支拡張剤、涙腺プラグなど。

詳細は造血細胞移植ガイドラインを参照

➢全身治療

✧一次治療

- 標準治療は PSL 1mg/kg
- CNI の併用はステロイド減量を早める効果は期待できるが、ステロイド単剤と比して成績向上が期待できる

のは血小板 10 万以下の症例に限られる。

- CNI 減量中に発症した場合は、まず CNI を発症前に戻すことを考慮する。
- ステロイド投与中の発症であればステロイドの増量（PSL 1-2mg/kg）や CNI を追加・増量するが標準的治療法は確立されていない。

  <ステロイドの一般的な減量法>

  - 最低 2 週間投与後所見改善の兆候が見られれば減量を開始する。
  - 6-8 週かけて 1mg/kg 隔日までの減量を目標とする。以後は症状を見つつ月 10-20% の緩徐な減量を行う。CNI の減量は原則としてステロイドの中止後行う。

プレドニゾン減量スケジュール例

週	投与量（mg/kg）
0	1.0
2	1.0/0.5 交替投与 （客観的な改善が見られたあと 2 週間以内に開始）
4	1.0/0.25
6	1.0 隔日（すべての臨床症状が改善するまで継続）
8	0.7 隔日（すべての臨床症状が改善すれば開始）
10	0.55 隔日
12	0.45 隔日
14	0.35 隔日
16	0.25 隔日
18	0.20 隔日
20	0.15 隔日
22	0.10 隔日

文献 6）より引用改変

✧二次治療

- 適応は以下の通り。
  - ✓ PSL 1mg/kg を 2 週間投与しても増悪する場合
  - ✓ 4-8 週間 0.5mg/kg/day 以上の PSL を継続したにも関わらず、改善しない場合
  - ✓ 症状再燃のため、PSL を 0.5mg/kg/day 未満に減量できない場合
  - ✓ 長期的に PSL0.25mg/kg 以下に減量できない場合

  （ただし、皮膚硬化性病変など比較的緩徐に改善する病変を指標とする場合や二次治療薬の毒性が懸念される場合は一次治療を延長することも適切な判断である）
- 標準治療は未確立。CNI、セルセプト（MMF）、シロリムス、ヒドロキシクロロキン、リツキシマブ、ステロイドパルス療法、低用量 MTX、ペントスタチン、プラバスタチン、イマチニブ、Am80、Bortezomib、低用量 IL-2 などの報告があるが、多くは保険適用外。
- 近年、本邦でも 2020 年に ECP (extracorporeal photopheresis)、2021 年に BTK 阻害剤であるイブルチニブ（イムブルビカ®）、2023 年に JAK 阻害剤であるルキソリチニブ（ジャカビ®）、2024 年に ROCK 阻害剤であるベルモスジル（レズロック®）がそれぞれ薬事承認され、治療抵抗性慢性 GVHD 症例に対して使用可能となった（ルキソリチニブは急性 GVHD に対しても適応あり）。

【治療効果判定】[6)]

慢性 GVHD の活動性評価(以下の９つの各器官又は臓器別で評価)

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
皮膚スコア % BSA スコア 皮膚特徴スコア （0-3 点）	なし 硬化性病変無し	1-18% BSA	19-50% BSA 表在性硬化病変（つまみあげられる）	＞50%BSA 深在性硬化病変（つまみあげられない）
口腔（Modified Oral Mucosa Score、0-12 点）	紅斑、苔癬様変化、潰瘍を以下に沿って評価し総スコアを算出する 紅斑：なし＝0、軽 / 中程度（＜25%）＝1、中程度（＞25%）又は重度（＜25%）＝2、重度（＞25%）＝3 苔癬状変化：なし＝0、＜25%＝1、25-50%＝2、＞50%＝3 潰瘍：なし＝0、＜20%＝3、＞20%＝6			
眼スコア （0-3 点）	症状なし	軽度 dry eye。日常生活に影響なし（点眼一日 3 回まで）	中等度 dry eye。日常生活に中等度支障あり（点眼一日 4 回以上またはプラグ挿入）。乾性角結膜炎による新規視力障害は伴わず。	高度 dry eye。日常生活に高度支障あり。眼症状による労働不可。乾性角結膜炎による視力障害。
食道 （0-3 点、一週間で評価）	症状なし	固形物又は錠剤で時々嚥下障害または嚥下痛	固形物又は錠剤で間歇的に嚥下障害または嚥下痛あり。液体又は柔らかい食べ物ではなし。	あらゆる経口摂取についてほぼ毎日嚥下障害または嚥下痛あり。
上部消化管 （早期満腹感、食思不振、嘔気・嘔吐。0-3 点、一週間で評価）	症状なし	経口摂取の低下をほとんど伴わない軽度、一過性の症状	経口摂取のやや減少を伴う中等度の間歇的症状	経口摂取の顕著な減少を伴う重度、持続的なほぼ連日の症状
下部消化管 （下痢） （0-3 点）	軟便または水様便なし	数日一過性の軟便または水様便	脱水に対する介入を要しない範囲のほぼ連日、終日にわたる間歇的な軟便または水様便	脱水に対する介入を要する連日、大量の下痢
肝	T-bil、ALT、ALP の値の変化で評価する			
肺 症状スコア	無症状	軽度の症状（一階分の階段を上った後に息切れ）	中等度症状（平らな場所を歩いた後に息切れ）	重度症状（安静時に息切れ、酸素投与が必要）
肺スコア	% FEV1 の値で評価する			
筋膜、関節 （0-3 点）	無症状	日常生活に影響ない範囲での四肢の軽度の緊張、正常から軽度の関節可動域（ROM）低下	軽から中等度の日常生活への影響を伴う四肢の緊張、または関節拘縮筋膜炎による紅斑中等度の ROM 低下	日常生活の顕著な制限を伴う著しい ROM の低下を伴う拘縮（靴ひもを結ぶ、シャツのボタンをとめる、自分の服を着るなどができない）
臨床医全般重症度スコア （0-10 点）	0（まったく重度ではない）-10（最も重度である）で評価			

文献 7）より改変引用

慢性 GVHD の治療奏功判定（NIH2014 版より改変引用）

器官	CR	PR	PD
皮膚	皮膚スコア 0	1p 以上減少	1p 以上上昇 （0 → 1 は除く）
眼	眼スコア 0	1p 以上減少	1p 以上上昇 （0 → 1 は除く）
口腔	Modified Oral Mucosa Score 0	2p 以上減少	2p 以上上昇
食道	食道スコア 0	1p 以上減少	1p 以上上昇 （0 → 1 は除く）
上部消化管	上部消化管スコア 0	1p 以上減少	1p 以上上昇 （0 → 1 は除く）
下部消化管	下部消化管スコア 0	1p 以上減少	1p 以上上昇 （0 → 1 は除く）
肝	T-bil、ALT、ALP 正常化	50% の減少	正常上限の 2 倍以上の上昇
肺	正常 %FEV1 または症状スコア 0	% FEV1 が 10%以上上昇 または症状スコア 1p 以上減少	%FEV1 が 10%以上減少 または肺症状スコア 1p 以上上昇（0 → 1 は除く）
関節・筋膜	関節・筋膜スコア 0 かつ P-ROM スコア 25	1p 以上減少または P-ROM スコア 1p 上昇	1p 以上上昇または P-ROM スコア 1p 減少
全般	臨床医全般重症度スコア 0	スコア 2p 以上減少	スコア 2p 以上上昇

文献 7）より改変引用

【全奏功評価】（文献 6）より改変引用）

- 評価する器官又は部位は皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝、肺、関節・筋膜の 9 部位
  - ✓ CR：すべてで CR
  - ✓ PR：1 つ以上で PR かつ他で PD がない
  - ✓ PD：1 つ以上で PD（他で PR や CR がある Mixed response も含む）
  - ✓ SD：上記以外

<文献>

1）日本造血・免疫細胞療法学会：造血細胞移植ガイドライン GVHD. 第 5 版 2022 年 11 月発行 .
2) Shulman HM, et al. Am J Med. 1980; 69: 204-217
3) Filipovich AH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 ;11: 945-56
4) Jagasia MH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 389-401
5) Shulman HM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 589-603
6) Flowers M, et al. Blood. 2015;125: 606-15.
7) Lee SJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 984-999

⑤ 血栓性微小血管障害症（Thrombotic Microangiopathy:TMA）

【概要】

- TA-TMA（移植関連血栓性微小血管症）は、造血幹細胞移植後に発症する TMA の一種である。血管内皮障害により①微小血管障害性溶血性貧血、②消費性血小板減少、③微小循環不全による臓器機能障害が生じる。[1, 2] TMA の代表的な疾患には、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）や溶血性尿毒症症候群（HUS）があるが、これらの病態に対する理解が進むにつれ、TA-TMA は 2 次性 TMA として分類されるようになった。[3]
- TA-TMA の発症には、移植前の要因だけでなく、急性 GVHD、感染症、VOD/SOS などの移植後合併症もリスク因子となる。[4, 5] 補体系の活性化が TMA の病態に関与している可能性があり、診断マーカーや治療標的分子として注目されている。[6-8] 有効な治療方法は確立していない。

TMA			
STEC-HUS	TTP	非定型 HUS	2 次性 TMA 代謝関連、薬剤、感染、妊娠、自己免疫疾患、造血幹細胞移植

文献 3) より改変引用

【病態】

- 同種移植では様々な要因（以下に記載）が血管内皮細胞の障害を惹起する。その結果、血小板血栓の形成が促進され、微小循環不全が生じることで TMA が発症する。[9]
  発症因子は以下の通り 4, 5)。これらに加え、補体の関与も報告されている。[6-8]
  全身放射線照射、抗がん剤（BU、CY）、HLA ミスマッチ移植、急性 GVHD（特に grade3-4）、感染症の合併（アスペルギルス感染症、各種ウイルス感染）、VOD/SOS
- 移植患者の 10-25% に発症すると報告されており[6]、移植後 100 日目までに発症することが多い。[10]

【臨床所見】

- 典型的な臨床所見として貧血や破砕赤血球の出現、血小板回復の遅延・輸血不応性、血清 LDH 上昇、急性腎不全を呈する。[10)]
- 腎臓が主な障害臓器であるが、内皮損傷は複数の臓器に及び、腸管 TMA（下痢･血便･腹痛）、可逆性後頭葉白質脳症（痙攣・意識障害）、および漿膜炎（胸水・心嚢液貯留）を引き起こす可能性がある。移植後に発症する他の合併症と類似した症状を示すため、鑑別のための精査が必要である。[11)] 以下に臓器別の症状と鑑別疾患、検査例を記す。

臓器系統	臨床症状	鑑別診断	検査項目（組織生検を除く）
腎臓	蛋白尿、高血圧、急性または慢性腎障害	CNI、薬剤、急性膀胱炎、ウイルス性腎炎、生着症候群	尿一般検査、尿培養、尿細胞診 尿蛋白 / クレアチニン比 尿および血液の BKV・ADV PCR
消化管、肝臓	重度の腹痛、消化管出血、下痢、嘔吐、腹水	GVHD、SOS、感染性腸炎、薬物誘発性腸炎、生着症候群、PTLD、薬剤性肝障害、ウイルス性肝障害、腫瘍浸潤	肝臓の超音波検査 凝固検査 肝機能検査（Bil、Alb、ALP、AST、ALT） アミラーゼ、リパーゼ ウイルス関連検査（肝炎、CMV、HSV、EBV） 便培養、CD 抗原・毒素
中枢神経系	頭痛、けいれん、混乱、幻覚	感染性・非感染性脳炎、代謝性脳症、PTLD、せん妄、精神疾患、生着症候群、腫瘍浸潤	頭部 MRI 髄液検査 ビタミン B1 を含む栄養評価
漿膜炎	胸水、心嚢液	感染、肺水腫、生着症候群、肺 VOD、薬物毒性、放射線性肺炎、結合組織疾患、IPS、急性冠症候群、結核	胸部画像 気管支鏡検査 肺機能検査 心電図、心エコー トロポニン、CK-MB TB-IFN γ

文献 10) より改変引用

【診断】

- 2005 年に BMT-CTN12)、2007 年に IWG-EBMT が診断基準を提唱した。[10)] しかし、それぞれ腎機能や神経症状、破砕赤血球の条件を満たさないケースが多く診断感度の問題があった。
- 2008 年には、BMT-CTN 基準で腎機能や神経症状以外

の 3 項目を満たす患者を「Probable（moderate）TMA」と分類する概念が導入され、2010 年には、これらの基準を統合した Overall-TMA（O-TMA）基準が提案され、現在広く使用されている。[13)]

- さらに Jadele らは、TMA 診断基準に先行して高血圧、LDH 上昇、尿蛋白が現れることを報告した。さらに、この研究内で尿蛋白（30mg/L 以上）、sC5b-9 の上昇が予後不良因子として抽出された。これらの結果に基づき 2015 年に新たな診断基準を提案した。[1)]

	BMT-CTN[12)]	IWG of the EBMT[10)]	TMA by Cho et al[13)]	TMA by Jodele et al[1)]
診断条件	全て満たした場合	全て満たした場合	2 つの異なる時点で全て満たした場合	14 日以内に 2 つの異なる時点で、7 項目中 4 項目以上満たした場合
破砕赤血球	強拡大 ≧ 2/ 視野	＞ 4%	強拡大 ≧ 2/ 視野	あり
LDH	上昇	急速に出現、遷延性の上昇	上昇	上昇
腎機能	血清 Cre 値の 2 倍上昇、または Ccr が移植前より 50%低下	NA	NA	尿蛋白 30mg/dL 以上もしくは尿蛋白 / クレアチニン 2mg/mg
高血圧	NA	NA	NA	140/90 以上
血小板低下	NA	＜ 5 万 / μ L、または 50％以上の低下	＜ 5 万 / μ L、または 50％以上の低下	新たな血小板減少、または血小板輸血の増加
貧血	NA	Hb の低下、または赤血球輸血の増加	Hb の低下	新たな貧血、または赤血球輸血の増加
中枢神経障害	あり	NA	NA	NA
Coombs 試験	陰性	NA	陰性	NA
ハプトグロビン	NA	低下	NA	NA
DIC	NA	NA	NA	NA
補体活性化	NA	NA	NA	C5b-9 上昇

*強拡大：高倍率（× 1000）の光学顕微鏡で 10 視野を観察し、破砕赤血球の平均数を TA-TMA の診断に使用

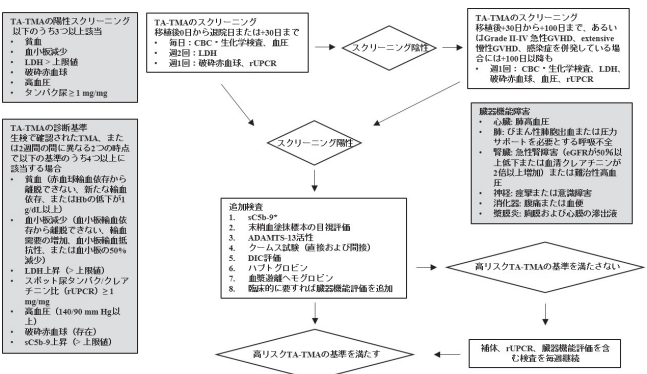
文献 1, 10, 12, 13) より改変引用

➢腸管型 TA-TMA

- 腸管に TA-TMA が生じた場合、その臨床症状は腹痛、下痢、血便であり、腸管 GVHD と類似しているため、両者の鑑別は難しい。[14, 15)]
- 腸管型 TA-TMA では、破砕赤血球の出現やハプトグロビンの低下を認める溶血性貧血を合併する頻度が低く、一般的な TA-TMA 診断基準による診断が困難である。[16)]
- 鑑別のためには腸粘膜生検が必須である。TA-TMA では虚血による陰窩消失を伴う微小血管障害を認め、腸管 GVHD では CD8 陽性 T 細胞を同定することが診断根拠となる。

【スクリーニング・診断フロー】

近年、BMT-CTN、EBMT、Cho や Jodele らの報告をもとに診断基準と予後不良因子が統合・定義された。新たに提唱された TA-TMA 診療フローチャートを参考として以下に提示する。[17)]



文献 17) より改変引用

【治療】

- TA-TMA の治療は未だ確立されていない。原因となる要素を排除するか、最小限にすることが望まれる。以下に、治療選択肢を提示する。
  - ✓ 感染症治療：TA-TMA を悪化させる要因となるため、感染症を有する場合は対処する。[2)]
  - ✓ カルシニューリン阻害薬の調節：TA-TMA のリスク因子とされているが、中止や減量に関する確実なエビデンスはない。GVHD は TA-TMA のリスク因子であり、多くの症例で TA-TMA と GVHD が併存しているため、これらの薬剤の中止や減量には細心の注意が必要である。最近、京都造血幹細胞移植グループが 121 例の TA-TMA 患者の治療成績を後方視的に解析し、カルシニューリン阻害薬を中止してステロイドに切り替えたグループよりも、カルシニューリン阻害薬を維持または減量したグループの方が予後良好であることが示された。[4)]
  - ✓ 血漿交換：TA-TMA は TTP と異なり、ADAMTS13 活性が 10%以上であるため、TTP と比較すると血漿交換に対する反応性に乏しく、27 ～ 80% と報告されている。[18)]
  - ✓ ディフィブロチド：抗炎症作用による血管内皮細胞保護作用があり、SOS に対する有用性が報告されている。12 例の TA-TMA 患者にディフィブロチドを投与した臨床研究の後方視的解析によると、5 例（41%）で完全寛解が得られた。なお、ディフィブロチドの投与法は、SOS 治療で使用される 25 mg/kg の静脈注射ではなく、40 mg/kg の経口投与であったことに注意を要する。[19)] 日本では保険適応外である。
  - ✓ 遺伝子組み換えトロンボモジュリン：抗凝固作用、抗炎症作用、血管内皮細胞保護作用を有し、TA-TMA に対する有効性が報告されている。2009 年から 2014 年にかけて、単一施設で診断された 16 例の TA-TMA 患者のうち、

9 例が遺伝子組み換えトロンボモジュリン治療を受け（治療期間中央値 28 日：3-36 日）、そのうち 7 例（78%）で有効であった。[20] 日本では保険適応外である。

✓ エクリズマブ：抗補体 C5 モノクローナル抗体であり、C5a と C5b-9 の産生を抑制する。TA-TMA に対する有効性が報告されている。[21-23] 小児においては治療を受けた患者の 1 年後の生存率は 66% で、治療を受けなかった患者の 16.7% より大幅に改善したことが報告された。[24] 日本では保険適応外である。

＜当科の方針＞

➢ 破砕赤血球出現、ハプトグロビン低値、LDH 高値、間接 Bil 高値、Ret 高値、貧血進行、血小板減少進行、腎機能障害、高血圧、尿蛋白などの所見を認めた場合、TA-TMA の診断基準を満たすか確認する。

➢ 上記検査所見とともに①肝障害 ②消化管障害（下痢、腹痛）③神経症状 ④胸水・心嚢液を認めた場合は、生検（GIF や CF にて消化管生検、肝生検）や腰椎穿刺、胸水・心嚢液穿刺が可能か検討し、同様の臨床所見を呈する疾患について実行可能な範囲で鑑別診断する。

➢ 脱水にならないように水分バランスを管理する。

➢ GVHD や活動感染症がある場合、まずはこれらの制御を試みる。GVHD がない場合はに注意しながらできるだけカルシニューリン阻害薬免疫抑制剤のを減量を検討する。[5] その際、PSL や MMF や ATG の追加などを検討する。または、

➢ 上記で改善が認められない場合のみカルシニューリン阻害薬免疫抑制剤をの変更する（FK506 から CyA への変更な、カルシニューリン阻害剤を中止し PSL や MMF や ATG の追加など）。

➢ PC 輸血は最小限で（出血がある場合はカルシニューリン阻害薬の中止や難治性・重症例に限り血漿交換は当科においても考慮近年ほとんど行われていない）。

<文献>
1) Jodele S, et al. Blood. 2014;124:645-653.
2) Jodele S, et al. Blood Rev. 2015;29:191-204.
3) 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015
4) Matsui H, et al. Blood Adv. 2020;4:3169-3179.
5) Uderzo C, et al. Transplantation. 2006;82:638-644.
6) Laskin BL, et al. Blood. 2011;118:1452-1462.
7) Bohl SR, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:2172-2177.
8) Okamura H, et al. Front Immunol. 2021;12:695037.
9) Carreras E, et al. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1495-1502.
10) Ruutu T, et al. Haematologica. 2007;92:95-100.
11) Young JA, et al. Bone Marrow Transplant. 2021;56:1805-1817.
12) Ho VT, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:571-575.
13) Cho BS, et al. Transplantation. 2010;90:918-926.
14) Aljitawi OS, et al. Transplant Proc. 2010;42:3892-3893.
15) Hewamana S, et al. European journal of haematology. 2009;83:277.
16) Inamoto Y, et al. Bone Marrow Transplant. 2009;44:43-49.
17) Schoettler ML, et al. Transplant Cell Ther. 2023;29:151-163.
18) Kim SS, et al. Transfusion. 2015;55:452-458.
19) Corti P, et al. Bone Marrow Transplant. 2002;29:542-543.
20) Fujiwara H, et al. Transfusion. 2016;56:886-892.
21) Peffault de Latour R, et al. Br J Haematol. 2013;161:279-280.
22) Okano M, et al. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1116-1118.
23) Sevindik Ö G, et al. Case Rep Hematol. 2015;2015:425410.
24) Jodele S, et al. Blood. 2020;135:1049-1057.

⑥　肝類洞閉塞症（SOS）

【定義】

- SOS は重症化すると非常に高い致死率を持つ移植後肝合併症の一つであり、以前は VOD (veno-occulusive disease: 中心静脈閉塞症) と呼ばれていた。
- 病態は次の通り [1)-4)]。

Bu や TBI、BCNU によるグルタチオン代謝系の機能低下
→大量アルキル化薬など毒性代謝産物、同種反応、好中球、免疫抑制剤などによる類洞内皮障害
→ TM、P-,E-selectin, 可溶性組織因子、PAI-1 などの内皮障害マーカー、細胞接着分子の生成増加
→類洞の連続性の消失、細胞やその破壊産物流入によるディッセ腔腫脹、類洞でのフィブリン沈着、凝固系亢進
→類洞狭窄、閉塞
→肝中心静脈周囲（Zone3）の肝細胞壊死、門脈圧亢進、肝腫大、右季肋部痛
→肝腎症候群、多臓器不全

【診断】（EBMT2023 基準）[1,5)]

Probable	Clinical	Proven
以下の 2 項目以上を満たす場合 ・ T-Bil ≧ 2 mg/dl ・ 有痛性肝腫大 ・ 5% を超える体重増加 ・ 腹水 ・ 腹部エコーまたはエラストグラフィー検査による SOS 疑い所見	T-Bil ≧ 2 mg/dl、かつ以下の 2 項目以上を満たす場合 ・ 有痛性肝腫大 ・ 5% を超える体重増加 ・ 腹水	病理学的に証明されたSOS/VOD、または血行動態に基づく証明（HVPG ≧ 10 mmHg）
Onset		
移植後 21 日以内： classical SOS/VOD	移植後 21 日以降： late onset SOS/VOD	

いずれの患者においても、これらの症状や徴候が SOS 以外の原因によるものであってはならない。

- 近年減少傾向にあり、成人における同種移植後の SOS 発症

頻度は 5-15% と報告されている。[1)]

- 上記以外の症状として、血小板輸血不応性の著明な血小板減少、凝固機能異常、腎不全や脳症を始めとした多臓器不全を認めることもある。[6),7)]
- Clinical SOS（Classical SOS/VOD）に当たる、Baltimore Criteria の特異度は 92% である一方で、感度は 56% と報告されている。[8)]
- 門脈圧亢進は SOS に特徴的との報告がある。[1)]（GVHD 等の non SOS の肝機能異常に対して）
- 腹部エコー所見としては、肝脾腫、腹水、胆嚢壁肥厚があるが非特異的な所見でもある。門脈血流速度の低下や逆流は SOS 特異的所見と考えられるが、SOS 進行後に生じると考えられている。[1),9)]
- 経静脈的肝生検を行う場合には、門脈圧を反映する肝静脈楔入圧（HVPG) を測定する。
  HVPG ＝閉塞肝静脈圧 (WHVP) －自由肝静脈圧 (FHVP)：10mmHg 以上で SOS が強く疑われる。[1),10)]
- 有痛性肝腫大、腹水、血小板輸血不応性は、SOS に特徴的な所見とされている。[8)]
- PAI-1、プロテイン C、type Ⅲ procollagen、ヒアルロン酸、L-Ficolin、VCAM-1、ST2、angiopoietin-2 といった SOS 診断に対するバイオマーカーの報告もある。[1),11)-13)]
- SOS の臨床診断基準としては EBMT2016 基準、Cairo の基準の報告もある。[14),15)]
- 当院の移植後肝障害 48 例において、病理学的 SOS 診断に対する Transient Elastography（Fibro Scan®）の Liver Stiffness 値は、11.8kPa を閾値としたとき 78% の感度、81% 特異度であった。[16)]
- SOS の腹部エコー診断スコアである HokUS-10 が 5 点以上の場合、SOS/VOD 臨床診断基準（Baltimore or 修正 Seattle 基準のいずれか）に対する感度：100%、特異度：95.8%、陽性的中度：71.4%、陰性的中度：100% であった。[17)]

<HokUS-10 スコア[17]>

計測項目	加点基準	点数
肝左葉前後径（大動脈前面）	≧ 70mm	1 点
肝右葉前後径（右腎前面）	≧ 110mm	1 点
胆のう壁厚	≧ 6mm	1 点
門脈本幹（PV）径	≧ 12mm	1 点
傍臍静脈（PUV）径	≧ 2mm	2 点
腹水量	少量 中等量以上	1 点 2 点
PV 平均血流速度	＜ 10cm/s	1 点
PV 血流方向	遠肝性（うっ滞）	1 点
PUV 血流信号	あり	2 点
（固有）肝動脈抵抗指数（RI）	≧ 0.75	1 点

<当科の方針>

- SOS を疑った場合、腹部エコー（HokUS-10 含む）、Elastography (Fibro Scan®)、CT 検査を施行する、その際、SOS 以外の肝障害の可能性についても評価する。
- 可能であれば経静脈的肝生検を施行し、病理学的な診断を優先する。その際には肝静脈楔入圧の測定も行う。ただし、経静脈的肝生検は合併症死亡の報告もあるため、鑑別診断が重要な症例に限って、出血傾向や全身状態を鑑みながら考慮する。
- 経頸静脈的肝生検に必要な血小板数や凝固機能に関する一定した見解はないが、当院では放射線科と協議の上で、Plt ＞ 30000 / μl、PT-INR ＜ 2.0 を目安としている。
- 肝生検が困難な場合は、上記の臨床診断基準や傍所見を用いて評価する。
- 生着症候群や GVHD、敗血症、心機能低下など、SOS 以外に Bil 上昇や体重増加を来しうる病態を合併している場合においても、SOS の合併の可能性が考えられる場合には SOS 併存を念頭においた治療を行う。

【SOS の Risk Factor】[1)]

対応不可能なリスク[a)]	
移植回数	複数回移植
疾患状態	進行（2ndCR または再発より悪い疾患状態）
基礎疾患	原発性免疫不全症、代謝疾患
遺伝的素因	GSTM1 polymorphism, C282Y allele, MTHFR 677CC/1298CC haplotype
年齢	**高齢**
トランスアミナーゼ	＞ 2.5 ULN
KPS	90% 未満
併用薬	**プロゲステロン**、肝毒性のある薬剤
GO / IO 投与歴	**あり**
鉄過剰	あり
T-Bil	**＞ 1.5mg/dl**
肝疾患	**肝線維化、肝硬変、活動性ウイルス性肝炎**
放射線歴	腹部または肝臓への放射線照射歴
対応可能なリスク	
前処置	（骨髄破壊的）大量レジメン 経口または大量ブスルファン 大量トレオスルファン 高線量 TBI
ドナー	非血縁ドナー HLA 不一致ドナー
GVHD 予防法	シロリムス +MTX+ タクロリムス MTX+ シクロスポリン or タクロリムス T 細胞非除去移植
静脈栄養	静脈栄養の使用

太字は明らかなリスクファクター。

- Gemtuzumab ozogamicin (GO) 投与歴がある場合、GO 最終投与から移植までの期間は可能な限り 2 ～ 3.5 ヶ月以上空ける。[19),20)]
- （CR を得られていれば）移植前の Inotuzumab ozogamicin (IO) 投与は可能な限り 2 サイクルまでに控える。[20)]

【SOS 予防の選択肢】[1), 2), 21)]

Risk Factor の回避
• 急性肝炎がある場合は、可能な限り移植を遅らせる。 • 鉄過剰の治療（鉄キレート療法） • Bu 量の調節、または IV BU の使用 • Bu よりも CY を先行して使用する • GVHD 予防として、可能であればカルシニューリン阻害薬を使用しない。（または CsA の代わりに FK506 使用する。） • TBI の分割照射 • 肝障害（プロゲステロンなど）を来たす薬剤の回避 • ハイリスク患者においては、RIC を考慮する。 など
薬物による予防
• ウルソデオキコール酸：600-900mg/day 前処置開始から day90 まで使用 4 つのランダム化試験、2 つの後方解析で SOS 発症率と TRM の減少が報告されている。

➢ その他、リコンビナントトロンボモジュリン、FFP も SOS 発症予防として有効である可能性はある。

➢ Defibrotide による SOS 予防は RCT で有意差が示されなかった。[22)]

<当科の方針>

➢ ウルソデオキシコール酸は、前処置開始時から day90 まで 600mg/day の予防内服を行う。

➢ その他の予防投与については、積極的には推奨しない。（臨床研究は除く）

【重症度分類】

EBMT2023 の SOS 重症度分類[5] に準じて重症度分類を行う。

	Mild[a]	Moderate[a]	Severe	Very severe ー MOD[b]
症状出現からの時間	＞7日	5～7日	≦4日	問わない
T-Bil 値（mg/dl）	≧2 and ＜3	≧3 and ＜5	≧5 and ＜8	≧8
T-Bil 値の変動			48 時間以内に倍増	
トランスアミナーゼ	≦2×正常	＞2 and ≦5×正常	＞5 and ≦8×正常	≧8×正常
体重増加			≧5	≧10%
腎機能（タレアチニン）	移植時のベースライン	＜1.5×ベースライン	≧ 1.5 and 2 ＜×ベースライン	≧2×ベースライン or MOD[b]

6 項目中 2 項目を満たせばその重症度に該当する。2 つ以上の重症度に当てはまる場合は最も高い重症度を採用する。

- SOS のリスク因子が 2 つ以上ある場合は重症度を 1 つあげる。
- 臓器不全（MOD）があれば very severe とする。MOD は SOFA スコアにおけるスコア 2 以上の臓器が 2 つ以上の臓器で認められる場合、元々臓器不全がある場合は 2 スコア以上の増加を認める場合、と定義する。

【治療】[23]

第一選択治療	
支持療法	• 塩分・水分制限±利尿剤 • アルブミン、血漿製剤、輸血（Ht＞30%）による血管内ボリュームと腎血流の維持
特異的治療	• Defibrotide: 6.25mg/kg 2 時間で静注、6 時間毎 21 日間投与。重症 SOS においても 50-55% の CR 率の報告。 • AT-Ⅲ、プロスタグランジン、ステロイド、グルタミン / ビタミン E、N-アセチルシステイン、リコンビナント・トロンボモジュリンによる治療報告もあるが、いずれも少数例である。
その他	
支持療法	• 鎮痛 • 腹水 / 胸水コントロール • 血液透析 • 人工呼吸管理

特異的治療	• TIPS 一時的に門脈圧と腹水の改善を認めるが長期予後改善には至らない。 • チャコールフィルターによる Bil 及び毒素吸着 • 腹水静脈シャント • 肝移植

<当院の方針>

➢ SOS を積極的に疑った地点で、できるだけ早期に支持療法を行う。

✓ 輸液、輸血、利尿剤などにより水分管理を厳重に行う。

✓ Alb3.0 を目標にアルブミン製剤を投与する。

➢ 可能な範囲で免疫抑制剤は減量を考慮する。

➢ Defibrotide（ディファイテリオ®）投与開始時期の指標[1)]

①中等症以上の SOS を伴う患者にはできるだけ早期の Defibrotide 投与開始

②HVPG ≧ 10mmHg であれば、重症度に関わらず Defibrotide 投与開始。

③上記以外の患者の場合は、急速な進行がなければ綿密な経過観察を許容する。（適切な対症療法は施行する。）ただし、検査施行のために治療介入を遅らせてはならない。

<文献>

1) Carreras E, et al. The EBMT Handbook Haemopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2024; 441-5.
2) Ho VT, et al. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 229-237.
3) Coppell JA, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 157-168.
4) Richardson PG, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: S88-S90.
5) Mohty M et al. Bone Marrow Transplant . 2023 Jul;58(7):749-754.
6) McDonald GB, et al. Ann Intern Med. 1993; 118: 225-267.
7) Jones RJ , et al. Transplantation. 1987; 44: 778-783.
8) Carreras E, et al. Ann Hematol. 1993; 66: 77-80.
9) Lassau N, et al. Radiology 1997; 204: 545-552.
10) Carreras E, et al. Biol Blood Marrow Transplantat. 2011; 17: 1713-1720.
11) Lee JH, et al. Br J Haematol. 2002; 118: 1087-1094.
12) Pihusch M, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 631-637.
13) Pihusch M, et al. Transplantation 2005; 80: 1376-1382.
14) Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906-912.
15) Cairo M, et al. Br J Haematol. 2020;190:822-836
16) Harada N et al, Blood 2021;138 (Supplement 1): 2865.

17) Nishida M et al, Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1896-1900.
18) Tuncer HH, et al. World J Gastroenterol. 2012; 18: 1851-1860.
19) Wadleigh M Blood. 2003;102:1578-1582.
20) UpToDate Gemtuzumab ozogamicin & Inotuzumab ozogamicin: Drug information
21) Corbacioglu S et al, Bone Marrow Transplant. 2010; 45 Suppl 2: S1
22) Grupp S et al, Lancet Haematol. 2023;10:e333-e345.
23) Carreras E, et al. The EBMT Handbook Haemopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2019; 373-379.
24) Corbacioglu S et al, Bone Marrow Transplant. 2004;33:189-195

⑦　感染症

a. 細菌感染症

【はじめに】

- 移植後の免疫不全状態は大きく早期（0 日ー生着）、中期（生着ー 100 日）、後期（100 日ー）の 3 つの時期に分けられる。移植後早期には前処置に伴う好中球減少や粘膜障害、血管内留置カテーテルが主なリスク要因となり、口腔・消化管粘膜および皮膚に常在するレンサ球菌、グラム陰性菌、ブドウ球菌等の細菌や真菌の感染症が多い。通常は病原性のない常在菌でさえ菌血症等の感染症を引き起こす可能性がある。
- 以下では、移植後早期の細菌感染症管理について、IDSA ガイドライン [1),2)] および日本臨床腫瘍学会から出されている発熱性好中球減少症診療ガイドライン（改訂第 3 版）[3)] を中心に要点を述べる。

【予防】

- 同種移植は発熱性好中球減少症 (FN, febrile neutropenia) の高リスク治療であり、予防的抗菌薬投与が推奨される。FN の発症頻度の低下・死亡率の低下を認めたことから、予防にはフルオロキノロンが推奨される。当科ではレボフロキサシンを使用している。（RIST での血縁 HLA 一致移植においてキノロンの有用性は限定的との報告もある [4)]。）
- G-CSF の予防投与によって FN の発症や早期死亡を低下させる可能性が報告されており [5)]、当科では原則、臍帯血移植は Day1 から、その他の移植は Day5 から投与を行っている。
- 高度の低ガンマグロブリン血症 (< 400mg/dL) では血清 IgG 値が 500mg/dL 程度を維持するよう IVIG の投与を考慮しても良い [6)]。ただし移植後早期の大量ガンマグロブリン投与は肝中心静脈閉塞症の発症リスクとの報告もあり注意する [7)]。
  ※グロブリン製剤の保険適応：低ガンマグロブリン血症に対して 1 回 200-600mg/kg 体重を 3-4 週間隔で点滴静注

【診断】

- 本邦では、FN は、「好中球数 500/μL 未満、あるいは 1,000/μL 未満で 48 時間以内に 500/μL 未満に減少すると予測される状態で、腋窩体温 37.5℃以上（口腔内体温が 38℃以上）の発熱を生じた場合」と定義されている[3]。腋窩温は深部体温の指標としてはやや劣るが[8]、本邦では腋窩温が一般的に使用されていることから上記定義となっている。
- 最も重要な検査は抗菌薬開始前に異なる部位から血液培養 2 セットを採取することである。2 セット採取することにより 90% の陽性率で菌血症の診断が可能である[9]。中心静脈カテーテル（CVC）が留置してある場合には、CVC 内腔および末梢血から同時に血液培養を実施することが推奨される。末梢からの採血が困難な場合には CVC の 2 つのルーメンから採取を行っても良い。CVC 先端と末梢から同じ微生物が検出された場合、カテーテル感染と診断する。CVC から採取した血液培養が陽性を示すまでの時間が、末梢から採取した血液培養より 120 分以上早い場合や、2 つのルーメンから採取した培養で片方から 3 倍以上のコロニーが検出された場合には、カテーテル関連血流感染（CRBSI）が示唆される[10]。
- 経験的抗菌薬投与から 2-4 日後に再度評価を行い、引き続き感染が疑われる場合は改めて血液検査や画像検査（CT など）を行う。感染源として疑わしい部位の培養を採取（可能なら生検・穿刺も考慮）する。

【治療】

- 移植治療中の FN では、CFPM、カルバペネム系（MEPM、DRPM、IPM/CS など）、PIPC/TAZ のような抗緑膿菌活性を持つ広域抗菌薬の経静脈的投与を開始する。
  注）上記薬剤のうち、本邦で FN への適応を有する薬剤は、CFPM、PIPC/TAZ、MEPM である。

- 抗 MRSA 薬の併用は以下の場合に考慮し、グラム陽性菌が検出されなければ 2-3 日で中止を検討する。
  - ✓ 血行動態が不安定な重症感染症
  - ✓ 血液培養でグラム陽性菌を認めその患者性が判明するまで
  - ✓ 重症の CRBSI が疑われる場合
  - ✓ 皮膚・軟部組織感染
  - ✓ MRSA あるいはペニシリン耐性肺炎球菌を保有している
  - ✓ フルオロキノロン系薬の予防投与がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う場合
- *β*ラクタムによる経験的治療にアミノグリコシド併用を考慮するのは以下のような場合である。
  - ✓ 敗血症や肺炎などの重症感染症
  - ✓ 緑膿菌感染の既往や壊疽性膿皮症などの重症感染症
  - ✓ 各施設の分離菌のアンチバイオグラムや過去の培養結果から耐性グラム陰性菌が疑われる場合
- 以下の耐性菌感染のリスクがある場合（既感染、colonization、病棟での高率の流行）や、病状が不安定、または血液培養で耐性菌感染が疑われる場合は下記薬剤の早期併用を考慮する。
  - ✓ MRSA：VCM、TEIC、LZD（14 日間を超える投与は骨髄抑制を引き起こし、好中球および血小板の回復を妨げる恐れがあるため注意）、DAP（肺への移行が不良なことに注意）
  - ✓ VRE：LZD、DAP
  - ✓ ESBL 産生グラム陰性桿菌：カルバペネム
  - ✓ carbapenemase 産生菌（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase；KPC を含む）：ポリミキシン、コリスチンなど
- 病状が安定していれば、発熱が持続していたとしても、初期治療を変更する必要はない。
- 標準的初期治療にも関わらず血行動態が不安定な場合は、耐性グラム陰性桿菌、グラム陽性菌、嫌気性菌、真菌のカバー

を含む治療に広げる。

- 移植後好中球減少期には致死的な肺胞出血を起こす *S. maltophilia* 感染症にも注意が必要である[11]。混合感染を呈することが多く、感染が疑われた場合は速やかに、後述するデバイスの抜去に加えて ST 合剤（15mg/kg/ 日）の併用を考慮する[12]。代替薬としては LVFX も考慮される[13]。
- 起因菌が同定された場合、各々に対して治療期間は異なるが、少なくとも 10-14 日間は抗菌薬治療が必要なことが多い。
- 真菌や非結核性抗酸菌の血流感染が認められた場合は、カテーテルの即時抜去が推奨される。また、*Bacillus*、*C. jeikeium*、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*S. maltophilia*、VRE の血流感染の場合、抗菌薬のみで治療完遂が困難であることから早期のカテーテル抜去を考慮する。その他、抜去を考慮する状況は以下のものが挙げられる[14]：カテーテル刺入部 / ポート部の感染が外観上疑われる場合・適正な抗菌薬投与が 48-72 時間行われ、感染巣が指摘できないにも関わらず、血液培養陽性が持続する場合・感染性心内膜炎や末梢での血管梗塞・治療に反応しない局所でのカテーテル関連合併症の存在・適正な抗菌薬使用後に同じ起炎微生物による感染が再燃する場合
- 臨床所見や検査から細菌感染が示唆される場合、好中球回復までの期間は適正な抗菌薬の使用を継続する。発熱の原因が不詳の場合も好中球回復（> 500/μL）まで広域抗菌薬投与が推奨される。ただし、好中球減少期間中であっても、適正な治療が行われ、感染を裏付ける徴候および症状が全て消失した場合、予防的抗菌薬内服に切り替えることを検討しても良い。
- 移植後 GVHD などに対するステロイド投与時に発熱のない菌血症があるため[15]、血液培養による監視培養を行う（カテーテル血 2 セット、週 1 回等）。
- なお、以前は、重症感染症に対して、健常人から採取した顆粒球を投与する治療法（顆粒球輸注）が行われることがあっ

たが、顆粒球採取を目的として健常人に G-CSF を投与することは保険適応とされていないため、現在は行われていない。

＜参考資料＞

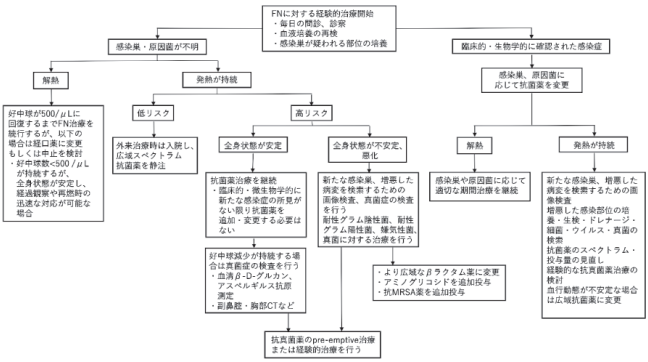
好中球減少患者に多い病原菌 [1)]

Common gram-positive pathogens
Coagulase-negative staphylococci
Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains
Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains
Viridans group streptococci
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Common gram-negative pathogens
Escherichia coli
Klebsiella species
Enterobacter species
Pseudomonas aeruginosa
Citrobacter species
Acinetobacter species
Stenotrophomonas maltophilia

経験的治療に用いる抗菌薬の用法用量（全て静注）[3)]

日本で FN に対する保険適用がある薬剤
セフェピム　1 回 2g　12 時間毎 メロペネム　1 回 1g　8 時間毎 ピペラシリン / タゾバクタム　1 回 4.5g　6 時間毎
日本で FN に対する保険適用はないが、十分なエビデンスが集積されている薬剤
イミペネム / シラスタチン　1 回 0.5g　6 時間毎 セフタジジム　1 回 1g　6 時間毎
日本で FN に対する保険適用はなく、エビデンスも集積途上であるが、日常臨床で使用されている薬剤
セフピロム　1 回 2g　12 時間毎 セフォゾプラン　1 回 1g　6 時間毎　もしくは　1 回 2g　12 時間毎 ビアペネム　1 回 0.6g　12 時間毎　もしくは　1 回 0.3g　6-8 時間毎 パニペネム / ベタミプロン　1 回 0.5g　6 時間毎 ドリペネム　1 回 1g　8 時間毎

FN 患者に対する経験的治療開始 3-4 日後の再評価 [3)]



＜文献＞

1) Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011;52: e56-93.
2) Taplitz R, et al. J Clin Oncol. 2018;36: 3043-3054.
3) 日本臨床腫瘍学会　発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第３版）
4) Heidenreich D, et al. Ann Hematol. 2016;95: 287-293.
5) Smith T, et al. J Clin Oncol. 2015;33: 3199-3212.
6) Engelhard D, et al. Bone Marrow Transplant. 2009;44: 467-470.
7) Reddy N, et al. J Clin Oncol. 2009;27: 2296-2297.
8) Kelly G, et al. Altern Med Rev. 2006;11: 278-293.
9) Lee A, et al. J Clin Microbiol. 2007;45: 3546-3548.
10) Mermel L, et al. Clin Infect Dis. 2009;49: 1-45.
11) Tada K, et al. Bone Marrow Transplant. 2013;48: 74-79.
12) Looney WJ, et al. Lancet Infect Dis. 2009;9:312-323.
13) Chang YT, et al. Front Microbiol. 2015;6:893.
14) Schiffer C, et al. J Clin Oncol. 2012;31: 1357-1370.
15) Chizuka A, et al. Bone Marrow Transplant. 2005;35: 577-82.

b. 真菌感染症

IDSA ガイドライン[1-3]、EORTC/MSG 診断基準（2019 年改訂更新版）[4]、ECIL6 治療ガイドライン[5]、ECIL6 予防ガイドライン[6]、日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン―真菌感染症の予防と治療（第 3 版、2024 年 9 月発刊）[7] などに準ずる。

＜当科の方針＞

【診断】

- β -D グルカンやアスペルギルス抗原などの真菌感染マーカー陽性の場合は、再検と胸部 X 線など画像検査を考慮する。
  注) 真菌感染症の診断マーカー上昇のみでは原則として抗真菌剤の投与は行わない。
- 深在性真菌症を疑う時は副鼻腔や胸部 CT 検査（原則として HRCT）、カンジダを疑う時には腹部造影 CT または MRI、腹部エコー検査を施行する。
- 肺野に病変を認める場合は原因菌同定のため、気管支鏡検査を考慮する。生検が困難な場合でも気管支洗浄液を用いた培養検査やアスペルギルス抗原検査は感染症の診断には有用である。保険適応はないが、PCR 法での菌検出の有用性も報告されている。
- ムーコル症が疑われる場合は、可能な限り生検や手術による検体採取を試みる[8]。

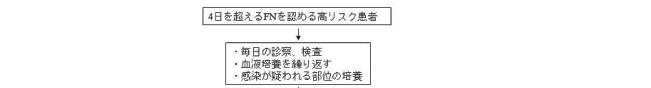
【予防】

- 好中球生着前において低リスク患者は FLCZ200mg、内服困難患者では MCFG50mg、高リスク患者では PSCZ300mg（初日 600mg）または VRCZ300 ～ 400mg（初日 600mg）、ITCZ200mg を投与する。ただし、PTCY 投与時は後述する適切な休薬期間が必要である。

- 高用量ステロイドや複数の免疫抑制薬治療を必要とする急性 / 慢性 GVHD は、侵襲性アスペルギルス症発症の高リスク因子と考えられるため、PSCZ, VRCZ, ITCZ など抗アスペルギルス作用を有する抗真菌薬による予防に変更する [7]。PSCZ300mg（初日 600mg）または VRCZ300 ～ 400mg（初日 600mg）、ITCZ200mg を投与する。
- ISCZ は予防薬として保険適用とされていない。
- ニューモシスチス肺炎の予防として ST 合剤を投与する（輸注後～好中球生着までは休薬する）。骨髄抑制や腎障害など懸念される場合は代替薬としてアトバコン（サムチレール ®1500mg 内服）やペンタミジン（ベナンバックス ® 300mg1 ヶ月に 1 回吸入、適応外）を使用する。

【治療】

<真菌感染が疑われる FN 時の対応>



（文献 1. 図 3 より引用改変）

- 4-7 日間の広域抗菌薬の治療後に改善しない場合や一旦改善した後に再度 FN が発症した場合には深在性真菌症の可能性が高く、経験的抗真菌治療が考慮される。

L-AMB2.5mg/kg、MCFG150 ～ 300mg / body または CPFG 初日 70mg（生食 250ml）、翌日以降 50mg（生食 100ml）を投与する。すでに抗アスペルギルス作用を有する抗真菌薬が投与されている場合は、薬剤のクラススイッチを検討する [1)]。

- 近年は早期治療の有効性も報告されており [9)]、早急に胸部 CT（症状があれば副鼻腔も含めて）の撮影およびβ -D グルカンやアスペルギルス抗原検査の提出を行い、病変の検索に努める。また cD-Index は患者のリスクを評価する上で参考となる。当院では重症化のリスクも懸念して発熱以外に明らかな真菌感染症を示唆する所見が得られなくても抗真菌薬治療が行われることが多い。
  注）本邦で真菌感染が疑われる FN への適応を有する抗真菌薬は、L-AMB, CPFG のみである。

<侵襲性真菌感染症が疑われる場合の対応>

- 侵襲性アスペルギルス症を疑う場合は、糸状菌活性を有する抗真菌剤の投与（VRCZ, ISCZ, PSCZ, 代替薬として L-AMB）を行う。治療期間は少なくとも 6-12 週必要であり、感染部位や宿主の免疫抑制状況により、その期間は延長される [2)]。中枢病変が疑われる場合は VRCZ、ISCZ の使用を検討する。ムーコル症を疑う場合は L-AMB の投与を行うが、腎障害症例などでは代替薬として PSCZ、ISCZ の投与が検討される。
- 侵襲性アスペルギルス症が疑われるが、アゾール系抗真菌薬や L-AMB に不耐などのため使用できずキャンディン系抗真菌薬を使用する場合は、CPFG の使用を考慮する [10-13)]。代替薬として、MCFG の使用を考慮する場合、投与量は 150 ～ 300mg/body で検討する [2,14,15)]。
- カンジダ血症の場合、MCFG, CPFG, L-AMB の使用を考慮する [3,5)]。また、好中球減少患者では、消化管などの中心静脈カテーテル以外の感染源のことが多いが、カテー

テルの抜去も考慮する[3]。治療期間に関しては、好中球減少及び症状が回復し、血液培養でカンジダが消失後、少なくとも 2 週間は治療を継続する[3]。

- アゾール系の抗真菌薬 (FLCZ, F-FLCZ, ITCZ, VRCZ, PSCZ) は、免疫抑制剤や高用量 CY、プロトンポンプインヒビターなどと薬物相互作用をきたす可能性がある[7]。添付文書にしたがって、薬剤の投与量の変更を考慮する。
  - PSCZ, VRCZ, ITCZ の投与開始時はカルシニューリン阻害剤 (CsA、FK506) の濃度が上昇することがあり注意が必要 (CsA、FK506 は 20-25% 程度の減量を考慮する)。逆に、PSCZ, VRCZ, ITCZ の投与中止時にはカルシニューリン阻害剤 (CsA、FK506) の濃度が低下することがあり注意が必要（CsA、FK506 は 20-25% 程度の増量を考慮する)。
  - レテルモビル投与時は薬物相互作用により VRCZ の血中濃度が低下する可能性があるため他の抗真菌薬を使用するか、VRCZ を増量し頻回に血中濃度のモニタリングを行う。
  - 高用量 CY との併用時は、ITCZ, PSCZ, VRCZ それぞれ 4 ～ 7 日、3 ～ 4 日、1 ～ 2 日程度の休薬、および高用量CY 投与後 24 時間以降の再開を検討する[7]。cf.) 半減期はそれぞれ、ITCZ: 39 時間、PSCZ: 25 時間、VRCZ: 6 ～ 9 時間
  - VRCZ はステロイドとの併用時に濃度が低下する可能性があり注意が必要[16]。
- ニューモシスチス肺炎 : 喀痰細胞診 (グロコット染色)、気管支鏡検査を考慮する。β -D グルカンは診断マーカーとして有用である。ST 合剤による治療（9 ～ 12 錠 / 日）を開始する（骨髄抑制に注意)。非 HIV 患者においてはエビデンスに乏しいが、低酸素血症合併時はステロイド（水溶性プレドニン 0.5 ～ 1mg/kg）の併用を考慮する。

<文献>
1) Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.
2) Patterson TF, et al. Clin Infect Dis. 2016; 63: e1-e60.
3) Pappas PG, et al. Clin Infect Dis. 2016; 62: e1-50.
4) Donnelly JP, et al. Clin Infect Dis. 2020; 71: 1367-1376.
5) Tissot F, et al. Haematologica. 2017; 102: 433-444.
6) Maertens JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018; 73: 3221-3230.
7) 日本造血・免疫細胞療学会 造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療（第 3 版）2024 年発行
8) Cornely OA, et al. Lancet Infect Dis. 2019; 19: e405-e421.
9) Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2023; 76:674-682.
10) Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71.
11) Viscoli C, et al. J Antimicrob Chemother. 2009; 64: 1274-81.
12) Herbrecht R, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 1227-33.
13) Maertens J, et al. BMC Infect Dis. 2010; 10: 182.
14) Denning DW, et al. J Infect. 2006; 53: 337-49.
15) Yamazaki S, et al. Leuk Lymphoma. 2014; 55: 2572-6.
16) Dolton MJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 ;56: 4793-9.

（参考）血清診断キットの主な偽陽性要因

β-D グルカンの偽陽性因子
- 抗悪性腫瘍薬（レンチナン・シゾフィラン）
- セルロース系透析膜による血液透析患者
- グロブリン製剤、アルブミン製剤
- 高グロブリン血症
- 溶血検体、測定時の汚染
- プロテアーゼ（第 Xa 因子、トリプシン、トロンビンなど）
- 植物性の漢方薬
- 昆布の常食 [1)]
- キノコ、アガリクス服用
- 細菌（Alcaligenes faecalis）
- 血管侵襲を伴う手術（手術、手術時のガーゼなど）

プラテリアアスペルギルスの偽陽性因子 ピペラシリン / タゾバクタム *、アモキシシリン / クラブラン酸 リウマチ因子 免疫グロブリン ビフィドバクテリウム属の腸管内定着 *Cryptococcus neoformans* galactoxylomannan 経口栄養剤 [2)]、大豆タンパクを含む経管栄養、経管栄養剤の微量誤嚥 [3)]、Ice-pop[4)] IgG myeloma[5)] GVHD 患者

（久米光 . 真菌症の診断. 正岡徹（編集）. 血液疾患合併感染症（改訂第 2 版）. 最新医学社 ;2008:79-92. 表 4 より引用改変）

* 近年、製造工程管理の適正化により偽陽性の原因とはならなくなったことが報告されている

＜文献＞
1）Hashimoto N, et al. Transpl Infect Dis. 2017 Apr;19(2).
2）Rachow T, et al. Clin Case Rep. 2016; 4: 505-8.
3）Lheureux O, et al. JMM Case Rep. 2017; 4: e005116.
4）Guigue N, et al. N Engl J Med. 2013; 369: 97-8.
5）Mori Y, et al. Am J Hematol. 2010; 85: 449-51.

c. サイトメガロウイルス（CMV）感染・感染症

【診断】

- CMV 感染（CMV infection: 血液やその他の検体から体内に CMV が同定される状態）と CMV 感染症（CMV disease: 臓器障害など臨床症状を伴う状態）に分類される [1)]。

表 1　CMV 感染の診断

1. CMV 分離・同定
2. CMV 抗原陽性多形核白血球の検出（CMV 抗原血症）
3. Polymerase chain reaction（PCR）あるいは reverse transcription（RT）-PCR による CMV DNA または RNA の検出
4. 組織・組織病理学的に CMV 感染組織の証明

✓ CMV 分離・同定：最も重要で確実な診断方法であるが、1-2 か月を要するため、有用性は低い。保険適用外である。

✓ CMV アンチジェネミア法（抗原検査）：C7-HRP 法が一般的。CMV が白血球に感染した際に発現する pp65 抗原を染色、鏡検する半定量的な検査であり、病勢や治療経過と相関。感度及び特異度が高い（>85%）。白血球数が少ないと感度は下がる。血液及び気管支肺胞洗浄液を検体として用いることができる。移植後造血回復後、週 1 回のモニタリングを行い、早期治療につなげる。CMV 胃腸炎では、先行性は低く（20-30%）、発症時にも陽性率は 50% 程度と感度が低いため、注意が必要である一方で CMV 肺炎は先制治療でほぼ防ぐことができる。CMV 網膜炎でも感度が低いとされる（～ 50%）。

✓ PCR 法：血漿（血清）や気管支肺胞洗浄液が検体となる。感度特異度が高く、抗原検査と同等もしくはそれ以上の有用性があるとされる。欧米では以前より定量 PCR 検査が主流であった。日本では保険適応がなかったため抗原検査が一般的であったが、2020 年 8 月に、移植後患者に対する血液検体を用いた定量 PCR 法が保険適応となった。また、定量 PCR 法の測定法によって感度が異なることが問題であったため、WHO による標準化が導入され、ウイルス量の表記は IU/mL に統一された。

<当科の方針>

- 原則、抗原検査（C7-HRP 法）で評価を行う。白血球数が少ない時で CMV 感染が鑑別にあがる場合などは、定量 PCR 法で評価を行う。
- 2024 年 8 月現在、当科では SRL 社に委託して血漿検体の定量 PCR 法（コバス® 8800 システム CMV）検査が可能である。抗原検査の陽性細胞数に相当する当該検査キットの定量値（参考値）は、概ね以下の通りと考えられている [22]。ただし、開発元によると、ここでの抗原検査は C7HRP 法と C10/C11 法が混在しているとのことであり、評価には注意が必要である。

抗原検査 陽性細胞数	PCR 法 定量値
1 個	34.5 IU/mL（定量下限値）
2 個	**90 IU/mL**
4 個	100 ～ 200 IU/mL
10 個	500 IU/mL

【CMV 感染リスク分類】

- HLA 不一致血縁者間移植や非血縁者間移植において、ドナー及びレシピエント CMV 抗体 sero-status と、CMV 再活性化・感染症リスクや全生存率 (OS) 等の予後との関連が、複数の報告で指摘されている。
- ドナー CMV 抗体陰性かつレシピエント CMV 抗体院陰性の症例と比較した場合、一方または両方が CMV 抗体陽性の症例では、CMV 再活性化リスクが増加し、OS が低下するという報告がある [2)3)]。特に、ドナー CMV 抗体陰性 / レシピエント CMV 抗体陽性の症例については、他の sero-status の組み合わせと比較して CMV 再活性化・感染リスクの増加、非再発死亡率の増加に関連するという報告があり [4)5)]、経過に注意を要する。また、本邦ガイドライン [1)] では、下記のリスク分類が記載されている。

CMV 感染症のリスク分類

● 低リスク群

✓ 自家造血幹細胞移植

✓ 患者 / ドナーがともに CMV 抗体陰性の移植

患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性の HLA 一致血縁者間移植

● 高リスク群

✓ 患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性の非血縁者間移植

✓ 高齢

✓ 非血縁者間移植

✓ HLA 半合致移植

✓ 臍帯血移植・HLA 不一致血縁者間移植

✓ 移植前治療に ATG・抗 CD52 抗体使用

✓ T 細胞除去移植

✓ GVHD 合併例

✓ 全身ステロイド投与例 (0.5-1.0mg/kg 以上)

✓ 移植前に CMV 抗原陽性化例

✓ 成人 T 細胞性白血病・リンパ腫

<当科の方針>

- 上記を踏まえ当科では、「患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性」でかつ、以下のいずれかを満たす」症例を CMV 再活性化・感染の高リスク群、それ以外（ステロイドや ATG 投与のない血縁 HLA 一致移植、患者・ドナー共に CMV 抗体陰性など）を低リスク群と評価し、レテルモビル予防投与や先制治療を開始する閾値の目安としている。

✓ 血縁 HLA1 座不一致、非血縁 HLA 一致、非血縁 HLA1 座不一致、臍帯血移植、ハプロ移植

✓ ステロイド全身投与中

✓ ATG 投与歴あり

✓ 移植前に CMV 抗原血症歴あり

【予防】

1. CMV 初感染の予防
   - 患者が CMV 抗体陰性の場合は、可能であれば、CMV 抗体陰性のドナーを選択[6)]
   - 患者とドナーがともに CMV 抗体陰性の場合には、CMV 初感染予防のため、入手可能であれば、CMV 陰性血液製剤を使用することが望ましい。[7,8)] ただし日本国内の血液製剤は白血球除去が施行されているため、CMV 抗体陽性製剤でも CMV 感染確率は低い。近年の若年者は抗体陽性率 60% と減少しているため注意が必要である。
2. 新規抗ウイルス薬による CMV 再活性化および CMV 感染症の予防
   - レテルモビル（プレバイミス®）は、CMV の UL56 に結合するターミナーゼ阻害薬で、2018 年 3 月に「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を適応として承認された。
   - CMV 感染のモニタリングに基づく先制治療と、本薬による予防治療のいずれを選択するかについては、CMV 再活性化・CMV 感染症のリスクに基づいて判断する。予防投与すべき患者群の特定は、今後の臨床試験によって明らかにする必要があると考えられる。CMV の再活性化もしくは CMV 感染症を認めた場合には、抗 CMV 薬に変更して治療を行う。
   - モニタリングは少なくとも移植後 100 日まで行う。レテルモビルの普及により 100 日以降も CMV 再活性化が見られるため可能ならば 100 日以降（200 日まで）も実施する。

<u>レテルモビル（プレバイミス®）</u>

- 剤形：錠剤 240 mg/ 錠、点滴静注 240 mg/ バイアル
- 保険適応：同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

- 治療開始時期：同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後 28 日目までを目安として開始
- 投与量（経口薬）：通常、成人には 480 mg を 1 日 1 回経口投与
  CsA と併用投与する場合には 240 mg を 1 日 1 回経口投与
- 投与量（注射薬）：通常、成人には 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注
  CsA と併用投与する場合には 240 mg を 1 日 1 回約 60 分かけて点滴静注
- 投与期間：投与期間は、患者の CMV 感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 100 日目（保険適応は 200 日目）までを目安に投与する。CMV 再活性化または CMV 感染症が確認された場合には、本薬の投与を中止し、GCV や FCN などによる治療等、適切な対応を行う。
- 注射薬では、中等度以上 (CCr<50ml/min) の腎障害がある患者では腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を行う。
- 重度の肝障害がある場合は血中濃度が上昇することがある。

<当科の方針>

- 「9. 当科での内服薬」の項も参照。
- 【CMV 感染リスク分類】に記載している当科のリスク分類で高リスク群に該当する症例に対しては、day0 頃を目安にレテルモビル製剤の導入を検討する。
- 通常、レテルモビルは移植後 100 日目まで投与、ステロイド投与例等再活性化リスクが高いと予測される患者には主治医判断で 200 日目まで投与を延長する。
- 移植後造血回復後、C7-HRP 法による週 1 回のモニタリングを行い、≧ 2/50000WBC の陽性細胞（PCR 法では≧約 90 IU/mL に相当[22]）を認めた場合には、速やかにレテルモビル製剤の投与を即時中止し、後述の通り、valGCV,

GCV, FCN いずれかの製剤による先制治療を行う（レテルモビルと同日に投与しない）。
※上記を基本方針とするが、レテルモビル予防の適応、先制治療開始の C7-HRP 閾値については治療経過等を鑑みて総合的に判断する。

【先制治療（preemptive therapy）】

- CMV 抗原血症のモニタリングで陽性となった場合、CMV 感染もしくは CMV 感染症かを迅速に鑑別する必要がある。
- 先制治療の開始基準については施設で異なっており一致していないが本邦のガイドラインを引用する。
- 初期治療は、内服可能であれば valGCV、内服不可であれば GCV、血球減少時は FCN を用いる（好中球 <500/mm3、血小板 25,000/mm3 等で valGCV·GCV は禁忌）。治療期間、維持療法への移行時期については確立されておらず、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断する。
- 先制治療により CMV 肺炎はほぼ抑制できるが、CMV 胃腸炎は検出感度が劣るため注意が必要である。
- 後述の同種造血幹細胞移植後の CMV 感染対策のフローチャート [1] を参考に先制治療を開始する。

<u>ガンシクロビル</u>
- 初期治療：5 mg/kg、12 時間毎、1 日 2 回
- 維持治療：5 mg/kg、24 時間毎、1 日 1 回

<u>バルガンシクロビル</u>
- 初期治療：1 回 900 mg を 1 日 2 回、食後に内服
- 維持治療：1 回 900 mg を 1 日 1 回、食後に内服

ガンシクロビル、バラガンシクロビルいずれも CCr に応じて用法·用量を設定する。いずれも好中球減少が最も多く、血球減少時には薬剤の中止や G-CSF の投与を検討する。好中球数 500 / μ L 未満、または、血小板数 25,000 /

μL 未満といった著しい骨髄抑制が見られる場合は禁忌となる。重症消化管 GVHD の場合はバルガンシクロビルの吸収に関して十分なデータがなく、ガンシクロビル点滴静注を検討する。

ホスカルネット

- 初期治療：90 mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回 2 時間以上かけて、または 60 mg/kg を 8 時間毎に 1 日 3 回、1時間以上かけて
- 維持療法：90-120 mg/kg を 1 日 1 回 2 時間以上かけて

CCr に応じて用法・用量を設定する。骨髄抑制が強い場合は本剤を使用する。主な副作用は腎機能障害・電解質異常であり、併用禁忌薬として、ペンタミジンイセチオン酸 (ベナンバックス®) がある。CMV 感染対策のフローチャート[9)]

同種造血幹細胞移植後の CMV 感染対策のフローチャート

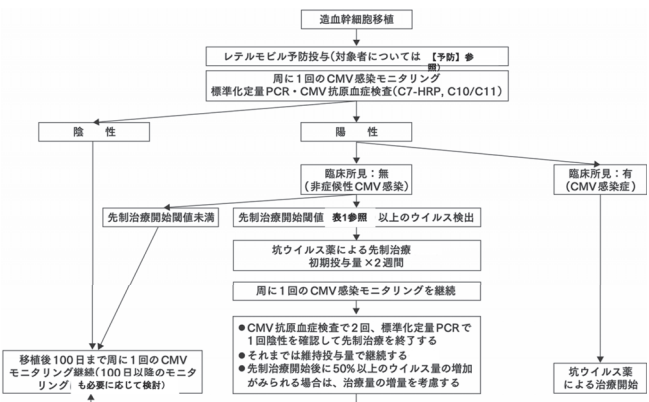


表 1　CMV モニタリングによる先制治療開始閾値

患者リスク群*1	CMV モニタリング法	移植後 0 ～ 100 日		移植後 100 日以降
		レテルモビルの予防投与		
		なし	あり	
高リスク群	HRP-C7 法	2 個以上	2 個以上	10 個以上
	C10/C11 法	2 スライドで 3 個以上	2 スライドで 3 個以上	2 スライドで 20 個以上
	標準化定量PCR（血漿）	50 ～ 150 IU/mL 以上	（50 ～）150 IU/mL 以上	350 IU/mL 以上
低リスク群	HRP-C7 法	10 個以上	10 個以上	10 個以上
	C10/C11 法	2 スライドで 20 個以上	2 スライドで 20 個以上	2 スライドで 20 個以上
	標準化定量PCR（血漿）	150 ～ 500 IU/mL 以上	（150 ～）500 IU/mL 以上	350 IU/mL 以上

＊ 1.【CMV 感染のリスク分類】の項参照

※薬物動態の検討では、経口 valGCV900 mg/ 日（維持投与量）が静注 GCV5 mg/kg に相当する。[11)]
※上記 CMV 感染モニタリングによるフローチャートについて、先制治療の開始基準、投与量は標準化されておらず、各種エビデンスを参考に、それぞれの症例のリスクに応じた判断が必要である。[1)]

＜当科の方針＞

- 移植後造血回復後、C7-HRP 法による週 1 回のモニタリングを行っている。（白血球数低値で CMV 感染が鑑別疾患に上がる場合は、定量 PCR 法での検査を行う。）
- ＜ CMV 感染リスク分類＞に記載している当科のリスク分類で高リスク群に該当する症例に対しては、≧ 2/50000WBC の陽性細胞で先制治療を積極的に考慮する。
- 高リスク群に該当しない症例については、≧ 10/50000WBC の陽性細胞を目安に、先制治療を検討する（治療経過に応じて、主治医の判断で、より早期に治療を導入する場合もある。）。
- 先制治療について、GCV であれば Level Ⅰ dose（5 mg/kg × 1 回 /day）、valGCV, FCN であれば維持投与量（valGCV：900 mg × 1 回 /day、FCN：90 -120 mg /

kg×1 回 /day）で治療を開始する場合が多い。

- 骨髄抑制のため GCV, valGCV の投与が困難な場合に、FCN の投与を考慮する。
- 1-2 週間程度の投与で不応性と判断される場合には、Level Ⅱ dose（GCV：5 mg/kg×2 回 /day））や感染症治療初期投与量（valGCV：900mg×2 回 /day、FCN：60-90mg×2 回 /day）への増量を行う。また、2 週間以上の GCV, valGCV 投与下で不応性と判断される場合には、FCN への変更を考慮する。
- GCV 投与開始後 1 ～ 2 週目に、一時的に CMV 抗原陽性細胞数の増加を認めることがあるが、これは通常患者の免疫抑制によるもので、薬剤耐性を意味しないことが多い [12),13)]
- CMV 感染（抗原血症）の場合、C7-HRP 法で 2 回連続陰性を確認するまで、治療薬の投与を継続する。ただし、抗 CMV 薬の有害事象（骨髄抑制・腎障害・電解質異常等）のリスクを考慮し、C7-HRP 法で 1 回陰性を確認した時点で投与終了する場合もある。
- ホスカルネット製剤を投与する際には、250-500 mL/ 回程度の生理食塩水前投薬を行ったり、血清カリウム・マグネシウム・カルシウム値の定期的な測定・早期補充を行ったりすることにより、有害事象（腎障害・低カリウム血症・低マグネシウム血症・低カルシウム血症）の発現や、重症化の予防に努める。

※上記はあくまで目安であり、症例ごとのリスクや合併症に応じて、治療開始･終了時期や薬剤投与量を最終的に判断する。

【CMV 感染症の治療】

- CMV 感染症と診断されれば、ただちに GCV、または FCN の投与を開始する。
- 通常、2 ～ 4 週間の初期治療に引き続いて、数週間の維持療法が行われるが、症例ごとのリスクや、合併症、初期治療への反応性によって判断が必要なため、画一的な標準的治

療法は確立していない[14]。

- 臨床症状の消失と、CMV モニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV 抗原血症検査では、連続 2 回陰性を確認して終了する場合が多い[15), 16]。
- 初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期投与量の継続を考慮する。また、維持療法中に再燃がみられた場合には、初期療法の用法・用量にもどす。効果不十分な症例では、GCV と FCN の併用、シドフォビル（国内未承認）が選択肢となり得るが、エビデンスは十分ではない[17]。また 2024 年にマリバビル（リブテンシティ錠®）が新たに承認され、既存治療に抵抗性の CMV 感染症の新たな選択肢として期待される。腎機能障害や血球減少の有害事象も少ないとされている。

● CMV 胃腸炎

- 生着以降、特に GVHD に対してステロイド使用中には注意
- 主な症状は下痢、腹痛、悪心、嘔吐、下血
- GVHD との鑑別が必要であり、しばしば併存する
- CF、GIF を施行し生検を積極的に施行し、病理部に CMV の特殊染色を依頼する。
  内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの臨床所見と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的に CMV 感染が証明された場合に診断する[18]
- C7-HRP チェック (CMV 腸炎の約 50% で C7-HRP 陰性なので陰性時は判断に注意
- GCV（5 mg/kg × 2 /day）または valGCV（900 mg × 2 /day）を開始。2-3 週間の初期治療に引き続き、数週間の維持療法も行う[19]。難反応性では FCN やマリバビル (400mg × 2 /day) を考慮する。
- CMV 胃腸炎では、免疫グロブリン併用の有効性は明らかにされていない[20]。

● CMV 肺炎

- 予防法の確立により、発症率が低下している[21)]。
- 細菌性・真菌性・他のウイルス性肺炎との鑑別が重要。積極的に気管支鏡検査や気管支肺胞洗浄液での生検や PCR 検査を行う。
- 臨床症状を伴わない気管支肺胞洗浄液からの CMV の検出は CMV 肺炎の診断とならない。
- 肺由来検体での PCR 法で CMV 陰性の場合、通常、CMV 肺炎は除外できる。ニューモシスチス・ジロベチや細菌・真菌などによる重複感染がしばしば認められる。他の病原体が同時に検出された場合は、その病原体の性質と基礎疾患の特徴を考慮して診断する。
- 致死率が高いため、GCV（5 mg/kg × 2/day）または valGCV（900　mg × 2/day）投与を迅速に行う。難治性の場合はマリバビル（400mg × 2 /day）への変更を検討する。免疫グロブリンの併用で治療成績の改善が報告されているが、これらの報告の免疫グロブリンの投与量は非常に多く（200 ～ 500 mg/kg を 1 日おき 2 週間、その後週に 1 回）、わが国では保険適用外である。
- CMV 肺炎に対する副腎皮質ステロイド大量療法の有用性は確立していない。しかし、抗炎症作用を目的として投与されることが多い。

● CMV 肝炎

- 肝機能異常（AST, ALT の上昇など）と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的に CMV 感染が証明され、他のウイルス肝炎が否定された場合に診断する。鉄過剰、薬剤性肝障害との鑑別は必須
- 治療は GCV（5 mg/kg × 2/day）または valGCV（900 mg × 2/day）を投与開始。2-3 週間の初期治療に引き続き、数週間の維持療法も行う。難反応性では FCN やマリバビル (400mg × 2 /day) を考慮する。

● CMV 網膜炎

- CMV 網膜炎移植後数ヶ月以上経過した晩期に多いため、視覚症状がある場合は早急に眼底検査を行う。
- 眼底出血を中心とした特徴的な眼科的網膜所見が認められた場合に診断する。
- PCR による前房水や硝子体液からの CMV DNA の検出は、CMV 感染の確認に有用である[22]。
- 治療は GCV（5 mg/kg×2/day）または valGCV（900 mg×2/day）
- 2-3 週間の初期治療に引き続き数週間の維持療法も行う。難反応性では FCN を考慮する。マリバビルの中枢神経系への通過量は低いと考えられており、CMV 網膜炎への有効性及び安全性は確立していない。

＜当科の方針＞

- CMV 感染症に対する免疫グロブリン製剤について、低ガンマグロブリン血症 (IgG<500 mg/dL) や重症感染症を合併している場合には、同病名に対し保険診療上認められている範囲内で、免疫グロブリン製剤を投与する（高用量ガンマグロブリン製剤の投与は、本邦では保険適応外であるため）。
- 重症呼吸不全・肺炎を発症し CMV 肺炎の合併が否定できない場合や、重度の水様下痢や消化管出血をきたし CMV 胃腸炎の合併が否定できない場合には、以下の治療戦略をしばしばとっている（重症度や、骨髄機能、腎機能等を鑑みて、総合的に判断する。）
  - ✓ 他病態 (IPS や GVHD 等) の治療と並行して、CMV 感染症に準じた抗 CMV 薬の投与を行う。
  - ✓ 気管支肺胞洗浄や経気管支肺生検（可能であれば）や、内視鏡検査により胃腸粘膜組織生検を行い、検査の結果 CMV 感染症が否定的であればその時点で抗 CMV 薬投与終了を検討する。
- FCN 使用上の注意として「他剤の治療効果が不十分又は忍

容性に問題があると考えられる場合に」との記載が添付文書にあり、他剤に先駆けて用いる場合においては、血球減少などで他剤が使用できないことを確認する必要がある。高額な薬剤であり注意が必要。

【CMV 感染症の今後の動向】

移植後に一度 CMV 感染を来した患者に対するレテルモビルの二次予防について、有望な再発抑制効果が得られており、実地臨床への導入が期待される[24]。また、難治性 CMV 感染症に対し、CMV 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞療法[25]や血球減少・腎障害の副作用が少ないとされる Brincidofovir の開発が進められている[26]。

<文献>

1) 日本造血・免疫細胞療法学会 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）2022 年 6 月発行
2) Michael Boeckh, et al. Blood. 2004;103:2003-8.
3) Schmidt-Hieber M, et al. Blood. 2013;122:3359-64.
4) Styczynski J, et al. Infect Dis Ther. 2018;7:1-16.
5) Ljungman P, et al. Clin Infect Dis. 2014;59:473-81.
6) Boeckh M, et al. Blood. 2009;113:5711-9.
7) Bowden RA, et al. Blood. 1995;86:3598-603.
8) Nichols WG, et al. Blood. 2003;101:4195-200.
9) Kanda Y, et al. Transplantation. 2002;73:568-72.
10) Boeckh M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9:543-58.
11) Brown F, et al. Clin Pharmacokinet. 1999;37:167-76.
12) Kanda Y, et al. Blood. 2001;97:3676-7.
13) Nichols WG, et al. Blood. 2001;97:867-74.
14) Ljungman P, et al. Bone Marrow Transplant. 2008;42:227-40.
15) Ljungman P, et al. Infect Dis Clin North Am. 2010;24:319-37.
16) Ljungman P, et al. Blood. 2001;97:388-92.
17) Jang EY, et al. Clin Infect Dis. 2009;48:e121-4.
18) Tuthill M, et al. Cancer Immunol Immunother. 2009;58:1481-8.
19) Ljungman P, et al. Bone Marrow Transplant. 1998;21:473-6.
20) Green ML, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 ;18:1687-99.
21) Ando Y, et al. Jpn J Ophthalmol. 2002;46:254-60.
22) コバス 6800/8800 システム CMV 添付文書
23) Kanda Y, et al. Bone Marrow Transplant. 2010;45:1325–32
24) Christian R, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:978-984.
25) Bollard CM, et al. Blood. 2016;127:3331-40.
26) Frangeed P, et al. Med Mal Infect. 2018;48:495-502.

d. ウイルス性出血性膀胱炎

- ADV、BKV、JCV、CMV が原因。大半は BKV、ADV が原因である。
- 生着後に多い（発症中央値 23 日[1]）、ATG やアレムツズマブ投与[2,3]、HLA 不一致移植[4]、CBT/ ハプロ移植[5]、治療不応性 GVHD で発症リスク増加[6]。
- MAC は RIC よりも BKV による出血性膀胱炎が多い傾向があった[5]。
- CY による出血性膀胱炎と鑑別必要。

【症状】

- 頻尿や発熱で発症することが多い。その後、排尿時痛、血尿などの膀胱刺激症状が出現する。重症化すると逆行性にウイルス腎炎に進展し、両側性の尿管狭窄を呈することから[7]、側腹部痛、背部痛、CVA tenderness も現れうる。

【検査】

- 移植前処置開始後より、血尿の早期発見のため、尿定性検査、尿沈渣は週 1 回以上確認する。
- 血尿出現時は、尿細胞診を提出し Decoy 細胞と核内封入体をチェックする。
- 腹部エコーもしくは腹部 CT で水腎症、尿管狭窄、膀胱タンポナーデの有無を調べる。
- BKV 血症を PCR で検出する場合、移植後のクレアチニン上昇（中央値 1.62mg/dL）と関連があった[8]。

＜当科の方針＞

- 細胞診で Decoy 細胞もしくは核内封入体のいずれかが陽性であれば、出血性膀胱炎ウイルス PCR 定性検査（BML：miniQ 出血性膀胱炎セット、保険適応外）の提出を検討。
- 尿 ADV ウイルス定性が陽性であれば、血液中 ADV 定量検査（geniQ-ADV、保険適応外）を行い、全身性（播種性）

かどうかの検索を考慮する。
- 全身性の ADV 感染に至った場合、肺炎・肺胞出血、肝炎、脳炎等を呈する場合があるため、必要に応じた臓器評価を行う。

【診断】
- 血尿や膀胱刺激症状があり、尿中にウイルス PCR が検出されれば、臨床的にウイルス性出血性膀胱炎と診断する[9)]。

【治療】
- 一般的に ADV 性の出血性膀胱炎は、重症で積極的治療が必要となる場合が多く、BKV 性は軽症で保存的治療のみで治癒する場合が多い。ただし、著効が期待できる治療法は現時点ではない。

➢ 保存的治療
- 十分な血小板を補充し、尿量を確保する。カルバゾクロム（アドナ®）等の止血剤の併用も検討する。トラネキサム酸の使用は膀胱内凝血の悪化リスクになるため使用を避ける[10)]。
- GVHD の合併がなければ、可能範囲で免疫抑制剤を漸減していく。低ガンマグロブリン血症があれば、保険適応内で IgG 600mg/dl 以上を維持するよう努める。
- 膀胱タンポナーデを発症している際は、泌尿器科にコンサルトの上、3 way のフォーリーカテーテルを挿入した持続膀胱洗浄（100mL/h 程度から開始し、4L/ 日程度を目標。）、膀胱内視鏡による粘膜焼灼や血腫除去術、高圧酸素療法（保険適応外）等の適応がないかなど相談する。尿管閉塞を来している場合は D-J カテーテルを検討する。

➢ 積極的治療
- ADV：保存的治療で効果が乏しければ、GCV、ビダラビンの投与を考慮する（ただし、in vivo のエビデンスは乏しい）。本邦では保険適応外であるが海外ではシドフォビルの投与も行われている[11)]。

- BKV：保存的治療で症状改善する場合が多い。効果が乏しければニューキノロン系抗菌薬[12]も検討する。海外ではシドフォビル投与も行われている[13]。ADV との混合感染の場合は ADV の治療に準ずる。
- JCV：単発発症は稀で、治療のエビデンスは乏しい。
- CMV：CMV の治療に準ずる。
- 軽症の場合、猪苓湯により症状が改善することがある[14]。
- 重症感染の場合、細胞治療も選択肢に上がるが、現時点で本邦においては治験で実施する以外困難。生命を脅かすコントロール不良の出血を呈する場合は、膀胱摘出も考慮される。

＜当科の方針＞

- 輸液、利尿剤を使用し1日2000 ml以上の利尿を維持する。
- 血小板は 3-5 万を目標に適宜輸血する。
- 特に ADV に関しては、T 細胞の回復が病態のコントロールに重要であると報告されているため[15]、免疫抑制剤の減量とともに、免疫再構築に期待して全身状態の維持安定を図る。
- 疼痛管理として、膀胱刺激症状の疼痛管理に難渋することが多く、症状が強い場合はオピオイド投与（フェンタニル持続投与）を積極的に検討する。

＜文献＞

1) El-Zimaity M, et al. Blood. 2004; 103: 4674-80.
2) Fu H, et al. Int J Hematol. 2013; 98: 89-95.
3) Park SH, et al. Transpl Infect Dis. 2009; 11: 413-423
4) Dalianis T, Ljungman P. Anticancer Res. 2011; 31: 939-44.
5) Silva Lde P, et al. Haematologica. 2010; 95: 1183-1190.
6) Mori Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 458-65.
7) Hwang YY, et al. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 745-746.
8) O'Donnell PH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1038-1048.
9) Matthes-Martin S, et al. Transpl Infect Dis. 2012; 14: 555-63.
10) Relke, Nicole, et al. Res Pr Thromb Haemost. 2021; 5: e12546.
11) Bordigori P, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 1290-7.
12) Miller AN, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 1176-81.
13) Cesaro S, et al. Clin Infect Dis. 2009; 49: 233-40.
14) Kawashima N, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 319-25.
15) GD Myers, et al. Bone Marrow Transplant. 2007; 39: 677-86.

e. 移植後リンパ増殖性疾患
(Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: PTLD)

- PTLD は造血幹細胞移植や固形臓器移植（SOT）後に生じるリンパ増殖性疾患で、WHO 分類第 4 版では、Non-destructive PTLD、Polymorphic PTLD、Monomorphic PTLD、Hodgkin's lymphoma-like PTLD に分類されていた。WHO 分類第 5 版[1] では、PTLD のカテゴリーは消失し、Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation のカテゴリーに含まれた（ICC[2] では WHO 分類第 4 版が踏襲された）。
- 同種移植後大部分の PTLD は、EBV 再活性化がその病因であり、移植後の免疫抑制状態（特に T 細胞免疫不全）をベースに発症する EBV 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患・リンパ腫が多くを占める。
- 早期病変である Nondestructive PTLD や Polymorphic PTLD から悪性リンパ腫 (Monomorphic PTLD、Hodgkin's lymphoma-like PTLD) まで様々な組織型をとる[2]
- EBV 陰性例や T 細胞性の PTLD も存在する。
- 本邦の学会レジストリを用いた解析[3] では、同種移植後 PTLD は 2 年発症率 0.79%、発症中央値 131 日で、79% は 1 年以内に発症していた。ATG、HLA 一致血縁以外のドナー、再生不良性貧血がリスク因子で、リスク因子を複数有する場合、発症率は 10% を超えていた。また 2 年全生存率は 42.5% だった。

【臨床症状】

- PTLD の発症する場所により非常に多岐に渡る。リンパ節腫脹のほか、熱発・体重減少・倦怠感・呼吸苦・肝酵素上昇などがある。
- 約半数以上の患者ではリンパ節外病変を呈し、病変臓器とし

ては、胃・腸・肺・皮膚・肝・中枢神経などがある。

【診断】

- まず臨床所見から PTLD を疑うことが最も重要であり、上記の臨床症状や EBV 血症が認められた場合は、積極的に画像検査を行う。確定診断には切除生検が勧められる。
- 末梢血単核球に占める B 細胞の相対的増加は PTLD を疑う所見の一つであり、可能であれば、研究的な検査として感染細胞 (B 細胞か NK/T 細胞か) の同定を考慮する。
- 特にハイリスク症例では EBV-DNA 量を定量 PCR でモニタリングすることが望ましい。本邦における保険適応として、HLA 不一致移植患者（ハプロ移植や臍帯血移植等）や ATG が使用された患者においては、移植後 3 ヶ月以内は週 1 回、移植後 1 年以内は月 1 回に限り算定される。

【リスク因子】

- 発症頻度は免疫抑制の程度に依存し、リスク因子として、移植前の因子（複数回の移植・原疾患が原発性免疫不全症）、移植時の因子（ATG などによる T 細胞除去・HLA 不一致移植・EBV 既感染者）、移植後の因子（重症の急性 GVHD・広範な慢性 GVHD）等が報告されている[3-5]。

【治療】

- 免疫抑制剤の減量、rituximab、DLI、化学療法、放射線療法、細胞療法（EBV 特異的 T 細胞輸注など）などがあるが、同種移植後 PTLD の標準的な治療法は定まっていない。
- NCCN guidelines (Version 2.2024 B-cell lymphomas) では、初期治療は可能であれば免疫抑制剤減量を行うことが推奨されている。CD20 陽性の全身性 Polymorphic PTLD や Monomorphic PTLD/Lymphoma (B-cell type) では、rituximab 単剤（375mg/m^2 weekly × 4 回投与し、CR なら rituximab、non-CR

ならR-CHOPをそれぞれ3週ごと×4回追加投与）[6]またはrituximab併用化学療法が1st lineで推奨される。WHO分類第5版/ICCによる組織型別に推奨治療が分類されているが、主にSOT後のPTLDに関するevidenceに基づいている点に注意を要する。

- 同種移植後PTLDでは免疫抑制剤減量のみでは効果不十分かつGVHDリスクを伴うため、rituximab単独または併用化学療法が検討される。
- 治療抵抗性PTLDには細胞療法が推奨されているが、本邦では一般臨床で使用できない。
- B細胞性以外のPTLDは各リンパ腫に準じて化学療法などが行われるが、定まった治療方法はない。
- EBVの再活性化に対するpre-emptive therapyとして、全血EBV-PCR > 10,000 copies/mlを目安にrituximab先制治療が検討される[4]が、EBVの再活性化のみを認めた状態における先制治療としてのrituximab投与は、保険適応外である。

<当科の方針>

- HLA不一致移植患者（ハプロ移植や臍帯血移植等）やATGが使用された患者において移植後早期は月1回全血中のEBV-DNA量を測定している。それ以外の患者ではPTLDを疑う場合に測定している。
- 全血EBV-PCR陽性例は臨床症状に注意し、積極的に画像検査や生検を行っている。
- 可能であれば免疫抑制剤の漸減・終了を行い、rituximab 375 mg/m^{2}を週1回(計1-4回)投与する。組織型によってはR-CHOPを行うこともある。

<文献>
1) Alaggio R, et al. Leukemia. 2022; 36: 1720-1748.
2) Campo E, et al. Blood. 2022; 140: 1229-1253.
3) Fujimoto A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 1441-1449.

4) Styczynski J, et al. Haematologica. 2016; 101:803-811.
5) Dierickx D, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 549-62.
6) Trappe RU, et al. J Clin Oncol. 2017; 35: 536-543.

f. 単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus:HSV）感染症 / 水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus:VZV）感染症

● HSV 感染症

- 日本人の成人の 50 ～ 90% が既感染者といわれている。
- ヘルペス感染症は主に口内炎・口唇炎として発症するが、重症例では脳炎をおこすことが知られている。移植後発症する場合の好発時期は、35 日以内（10-17 日頃）といわれている。典型的な皮膚粘膜病変を呈する場合は見た目で判断することが多いが、皮膚粘膜病変が非典型的な場合は、蛍光抗体法による抗原検出がなされる。また、イムノクロマト法を用いた抗原検出方法も簡便である（デルマクイック® HSV）。脳炎に関しては、髄液 RT-PCR（FilmArray 髄膜炎・脳炎パネル®）で臨床診断することが多い。治療にはアシクロビル（ACV）やバラシクロビル (Val-ACV) が使用される。重症例ではアシクロビル高容量点滴が用いられる。
- ACV 予防内服をすることによってヘルペスウイルス感染症を著明に減らすことが知られている。過去の海外での比較試験において ACV の予防内服を行わなかった患者の 7 割に単純ヘルペス感染症を認めたのに対して、予防群では 5% 未満まで発症率を低下させた [1), 2)]。これらの結果から、海外では ACV の予防を行う際に、内服では 200mg × 3T/day、点滴では 250mg/m^2 or 5mg/kg（ともに 12 時間毎）が推奨されている [3)]。

＜当科の方針＞
前処置開始日（前処置が 7 日以上続く場合は移植 7 日前）より ACV 200mg × 3 T/day（臍帯血フル移植の場合は

200mg × 5T/day）を施行後 35 日目（それ以前に生着を認めればその時点）まで内服する。その後の ACV 予防内服は VZV 感染予防対策に従う。

<文献>
1) Saral R et al. N Engl J Med. 1981; 305(2): 63-7
2) Gluckman E et al. Lancet. 1983; 2(8352): 706-8
3) Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR. 2000 ; 49(RR-10): 15-16

● VZV 感染症

- 日本人の成人の 90 ～ 95% が既感染といわれている。
- 移植後の帯状疱疹の再活性化は 30% 以上に認められる。典型的には皮膚病変として発症するが、移植後は内臓播種性病変（肺炎、肝炎、脳脊髄炎等）を伴うことがある。移植後発症する場合の好発時期は、2 ～ 10 ヶ月（特に 3-6 ヶ月）頃といわれている。典型的な皮膚病変を呈する場合は見た目で判断するが、皮膚病変が非典型的な場合は、蛍光抗体法による抗原検出が必要である。また、イムノクロマト法を用いた抗原検出方法も簡便である (デルマクイック® VZV)。皮膚病変を伴わない急性腹症や脳症として発症する場合は、血液や髄液の RT-PCR で臨床診断することが多い。
- 治療にはアシクロビル (ACV) やバラシクロビル (Val-ACV) が使用され、重症例ではアシクロビル点滴が用いられる。また皮膚播種性 VZV や内臓播種性 VZV を発症した場合には、空気感染対策が必要であり、接触者リストの作成と抗体価の確認や個室隔離等も必要となる。
- ACV の予防内服をすることにより VZV 感染症は内服中ほぼ完全に抑制されるものの ACV 予防内服中止後に VZV 感染症がおこることはよく知られている。ごく短期の治療では累積発症率が減らせないものの、移植後 1 年あるいは免疫抑制剤中止まで ACV 内服（200 － 800㎎）することにより累積発症率が有意に抑制できた（2 年で 4.5-20%）という

報告がある[1),2)]。予防内服中止の最適な投与時期に関しては免疫抑制剤中止後 6 か月、CD4 陽性リンパ球数 200/μL という報告[3)]もあるが、エビデンスは確立していない。

<当科の方針>
生着まで ACV 200mg 3T/day。内服不応時は ACV 250mg/day を 1 日 1 回点滴に変更する。生着後、1T 分 1 で免疫抑制剤中止または少なくとも移植後 1 年まで継続。

<文献>
1) Asano-Mori Y, et al. Am J Hematol. 2008; 83 (6): 472-6.
2) Erard V, et al. Blood. 2007; 110(8): 3071-7.
3) Thomson KJ, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(11): 1065-9.

g. パラインフルエンザ肺炎・RS ウイルス肺炎

●パラインフルエンザウイルス肺炎

- パラインフルエンザウイルス（parainfluenza virus; PIV）は市中呼吸器ウイルス（community acquired respiratory virus; CARV, CRV）であり[1)]パラミクソウイルスに属するRNAウイルスである。潜伏期間の中央値は2.6日である。HSCT 患者では上気道感染に留まらず下気道感染症へ進行し呼吸不全をきたすことがある。移植患者における PIV 感染発生率は 5% 程度であり、うち 30% 程度の例で下気道感染症に移行するとされている[2)]。PIV1 ～ 4 の 4 つの血清型が存在し、PIV-3 は他の血清型と比較し重症化しやすい傾向がある。冬季以外にも流行する可能性があるため注意が必要である[1)]。
- 移植患者における感染対策について、CDC Isolation/Precautions guidelines[3)]では小児患者において有病期間に接触感染予防策を行う事が推奨されている。日本造血・免疫細胞療法学会の造血細胞移植ガイドライン[1)]でも接触予防策が推奨されている。
- 診断においては、他の CARV 感染も同時に評価するため、

鼻腔ぬぐい液や気管支洗浄液を用いた、FilmArray® システムによる核酸増幅法（PCR）検査が推奨される[4]。本検査は保険診療で実施可能である。また下気道感染への進展の有無を評価する際には胸部 CT の撮像が推奨される。
- 治療法としてリバビリン（レベトール®）投与の有効性を示唆する報告もあるが[5-6]、その効果は明確には確立されていない。また PIV 感染症に対するリバビリン投与は保険適応外である。

<当科の方針>
- その他の疾患除外目的に積極的に気管支鏡での検体採取を行う。
- 気管支洗浄液のウイルス PCR 検査で PIV が陽性であり、下気道感染症状があれば免疫グロブリン投与を行う。保険適応外であるが経口リバビリンを投与した経験がある。
- リバビリンを投与する場合は ECIL-4 ガイドライン[2] に準拠する。（投与方法は RS ウイルスの項に記載。）

<文献>
1) 日本造血・免疫細胞療法学会　造血細胞移植ガイドライン（インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症　第 3 版）
2) Hirsch HH, et al. Clin Infect Dis. 2013;56: 258-266.
3) Siegel JD, et al. Am J Infect Control. 2007;35: S65-164.
4) von Lilienfeld-Toal, et al. European Journal of Cancer. 2016;67: 200-212.
5) Casey J, et al. Bone Marrow Transplantation. 2013;48: 1558-1561.
6) Gueller S, Transpl Infect Dis. 2013;15: 435-440.

● RS ウイルス肺炎

- 2023 年に発表された ASTCT ガイドライン 1) に知見がまとめられている。
- RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus; RSV）はパラミクソウイルスに属しており、CARV の一つである。A と B の 2 つの主要な抗原サブタイプがある。北半球では一般的に 10 月～翌 5 月にかけて発生し、11 月～翌 2 月の寒

い時期にピークを迎える。主に RSV を含む分泌物に接触した後、鼻咽頭または眼球結膜から感染する。一般的な潜伏期間の中央値は 4.4 日である [2]。

【リスク因子】

- 移植後に生じる CARV 感染症のうち 5-30%[1] を占め、上気道感染後最大 30% の患者で下気道感染へ進展する。
- 患者リスク評価として、進展リスクの評価ツールである MD Anderson Cancer Center RSV-weighted ISI[3] や、患者が重症免疫不全かどうかを判定する University Hospital Basel RSV-weighted immunodeficiency grading[4] がある [1]。

≪ MD Anderson Cancer Center RSV-weighted ISI ≫
⇒ 0-2 : Low, 3-6 : Moderate, 7-12 : High

Criteria	Assigned weights
好中球数 <500 μ L	3
リンパ球数 <200/ μ L	3
年齢 40 歳以上	2
骨髄破壊的前処置	1
GVHD（急性 or 慢性）	1
コルチコステロイド（30 日以内）	1
30 日以内の同種移植 or 未生着	1

≪ University Hospital Basel RSV-weighted immunodeficiency grading ≫⇒ 0 :Moderate, 1 : Severe, 2-7 : Very severe

急性 GVHD (grade2 以上)
RSV 感染診断から前 6 ヵ月内の同種移植
好中球減少 ≦ 2.0 × 109 cells/L
リンパ球減少 ≦ 0.1 × 109 cells/L
RSV 感染診断から前 3 ヵ月内の T 細胞枯渇
生着前
低ガンマグロブリン血症 免疫グロブリン値　<6.5 g/L
RSV 感染診断から前 3 ヵ月内の B 細胞枯渇

- その他、喫煙歴、放射線全身照射 >1200 cGy、ミスマッ

チ / 非血縁ドナーの使用、複数回移植、血清グルコースレベル >200 mg/dL などもリスク因子として報告されている。下気道感染への進行の阻害因子としては、リンパ球数 > 1.0 × 10^9 cells/ L [5] および RIST[6] が挙げられている。また末梢血幹細胞移植や RSV 感染診断時の酸素不要は、良好な転帰と関連するとされている [7]。

【臨床所見および診断】

- RSV 感染症の症状として、鼻閉感、鼻漏、痰を伴わない咳嗽、副鼻腔炎、結膜炎、頭痛、時に発熱も認めうる。下気道感染では胸部 CT で、限局〜全体での肺間質性またはすりガラス影、気管支壁肥厚、tree-in-bud pattern を呈することがある。
- 診断においては FilmArray® システムによる核酸増幅法（PCR）検査が推奨される。検体はエアロゾル発生リスクの低い鼻腔スワブでの採取が簡便であるが、下気道の RSV を正確に診断するためには気管支肺胞洗浄サンプリングが望ましい。また移植後患者は RSV を長期間にわたって排出する可能性がある。

【予防および治療】

- 流行時期には患者や家族の呼吸器症状をスクリーニングする必要があり、全ての面会者のマスク使用が望ましい。感染が疑われる患者は飛沫感染に対する予防策を行い、検査結果が判明するまでは陰圧個室での隔離を検討する [1]。無症候性の成人移植患者では移植前の感染スクリーニングは不要であるが、有症状の患者は可能ならば前処置開始前に RSV を含む呼吸器ウイルスの検索を行う方がよい [8]。RSV 感染を診断した場合には 2 週間以上の前処置延期（または臨床的改善のいずれか長い方）が推奨される [9]。
- RSV 治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から唯一承認されているのは、小児で使用可能な抗ウイルスプリンヌクレ

オシドアナログであるリバビリンのエアロゾル製剤である。本薬剤は、早期に治療開始することで下気道感染への進展を抑制する可能性があり、システマティックレビューでは RSV 下気道感染および RSV 関連死亡がそれぞれ 45% から 16% に、70% から 35% に低下した[10]。ただ有害事象など使用に伴う障壁が多く、現状実臨床ではあまり使用されてはいない。

- 静注リバビリンも有効性と安全性のデータが乏しいことから、あまり使用されていない。
- 経口リバビリンは前向きデータが不足しているが、HCT レシピエントの RSV 上気道感染で、エアロゾル化リバビリンと同等の死亡率と下気道感染への進行率を示した[11,12]。ASTCT ガイドライン[1]での投与方法は、15-20 mg/kg/day を 3 分割から開始し、効果と耐容性を確認しながら最大 30 mg/kg 連日へ増量する、もしくはクレアチニン値を確認しながら 600-800 mg の固定用量で 1 日 2 回または 600 mg を 1 日 3 回最大 1,800 mg/day で使用するとしている。最適な治療期間は不明であるが、上気道感染の場合は少なくとも 5 日間、下気道感染の場合は 10 日間もしくは症状改善が得られるまでを推奨している。なお経口リバビリンの有害事象は貧血や悪心である。日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインにも記載されている ECIL-4 ガイドライン[13]でのリバビリンの投与法を本項末尾に記載している。いずれにせよ、本邦で保険適応を得た RSV 治療薬は、現時点ではない。
- 免疫グロブリン投与も支持療法として実施を検討する。病院内で RSV がアウトブレイクした際に、鼻腔における RSV 抗原陰性の成人 HCT レシピエントにパリビズマブ(シナジス®)を予防的に投与して感染を抑制したとの報告もあるが[14]、本邦では成人への保険適応はない。

<当科の方針>

- その他の疾患除外目的に積極的に気管支鏡での検体採取を行う。
- 気管支洗浄液で RSV の PCR 検査が陽性となり RSV 下気道感染症と診断される場合には保険適応範囲内での免疫グロブリン投与を検討する。
- 保険適応外であるが、経口リバビリンを ECIL-4 ガイドライン [13] に準拠して投与した経験がある。

（参考）パラインフルエンザ・RS ウイルス感染症に対する
リバビリン投与方法 [13]

経口リバビリン製剤 10mg/kg、8 時間毎が最大投与量
投与 1 日目：ローディングのため初回は 600mg 投与、その後 200mg を 8 時間毎に投与
投与 2 日目：400mg を 8 時間毎に投与
投与 3 日目：最大投与量の 10mg/kg、8 時間毎まで増量
＊副作用出現時はリバビリン中止、または減量する
＊クレアチニンクリアランス (CCr) に基づき投与量を調節する
CCr：30-50mL/min：最大 200mg、8 時間毎
CCr：10-30mL/min：推奨なし＊

＊10-30mL/min では、リバビリンの添付文書などを参考に 200mg を 24 時間毎で副作用を慎重にモニタリングしながら投与することが検討される。

<文献>

1) El Chaer F, et al. Transplantation and Cellular Therapy. 2023;23: 730-738.
2) 日本造血・免疫細胞療法学会　造血細胞移植ガイドライン（インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症　第 3 版）
3) Shah DP, et al. Blood. 2014;123: 3263-3268.
4) Wang L, et al. Transpl Infect Dis. 2017;19.
5) Kim YJ, et al. The Journal of Infectious Disease. 2014;209: 1195-1204.
6) Chakrabarti S, et al. Br J Haematol. 2002;119: 1125-1132.
7) Seo S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19: 5895-5896.
8) Campbell AP, et al. Clin Infect Dis. 2015;61:192-202.
9) Peck AJ, et al. Clin Infect Dis. 2004;39:673-680.
10) Shah JN, et al. Blood. 2011;117: 2755-2763.
11) Foolad F, et al. Clin Infect Dis. 2019;68: 1641-1649.
12) Khawaja F, et al. Haematologica. 2019;104: 1322-1331.

13) Hirsch HH, et al. Clin Infect Dis. 2013;56: 258-266.
14) Kassis C, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16: 1265-1271.

h. インフルエンザ

- 一般的なインフルエンザの診断方法や治療方法は、国立感染症研究所感染症疫学センターからの最新情報や日本臨床内科医会インフルエンザ研究班から毎年更新されるインフルエンザ診療マニュアル、院内の感染制御マニュアルなどを参照し、感染症内科と連携して診療に当たる。
- 日本造血細胞移植学会（現、日本造血・免疫細胞療法学会）のガイドライン：インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症[1]および The 4th European Conference of Infections in Leukemia (ECIL - 4) のガイドライン[2]の内容を踏まえて、本項では通常のインフルエンザとの違いと当院での対応に焦点を当てる。

【感染様式】

- 健常人同様に発熱を主体とした上気道炎症状が主な症状であるが、発熱症状を欠いた症例が約 20%、消化器症状を伴っていた症例が約 12%に認めたとの報告がある。[3]
- 同種造血幹細胞移植患者においては血球貪食症候群[4]や横紋筋融解症[5]を誘発した報告がある。
- インフルエンザが肺炎へと進展すると CT ではびまん性網状影の間質性肺炎像を取ることが多いが、浸潤影、斑状・線状陰影など多彩な陰影を呈し得る。[1]
- 健常人での季節性インフルエンザの潜伏期間は 1-5 日とされ、症状の発現 1 日程度前から、発症後 3-7 日間ウイルスを排出する可能性があるが、小児や免疫力の低下した患者ではウイルス排出期間がさらに遷延すると考えられる。同種造血幹細胞移植後のインフルエンザ感染症で、PCR では 48 日間ウイルス検出が持続したという報告もある。[6,7]

【診断】

- 健常人と同様の検査が行われる。最も高い感度・特異度を有する検査は RT-PCR 法であるが、日常臨床ではインフルエンザ迅速抗原検査が広く用いられる。RT-PCR との診断一致率は 90% 以上とされ、臨床的には陽性ならばインフルエンザと診断される。迅速抗原検査は発症早期のウイルス量が少ない時期には陰性となる事が知られており、発症から半日から 1 日後に陽性化する。
- インフルエンザ患者との接触がある場合や症状から、インフルエンザと臨床的に判断する場面も考えられる。[1)]

【治療】

- 前述のようにインフルエンザ迅速抗原検査は診断に有用だが、流行期では、検査が陰性でも患者背景や臨床所見からインフルエンザが否定できない場合は速やかな治療介入および感染対策を検討する。
- ノイラミニダーゼ阻害薬が第一選択として推奨されている。オセルタミビル（タミフル®）、ザナミビル（リレンザ®）、ラニナビル（イナビル®）、ペラミビル（ラピアクタ®）があるが、オセルタミビルは同種造血幹細胞移植患者への使用報告が多く、国内・欧州のガイドラインで推奨されている。[1,2)]
- オセルタミビル（タミフル®）の一般的な投与期間は 5 日間での治療では造血幹細胞移植患者に再燃の報告があり、欧州のガイドラインでは少なくとも 10 日間の長期投与が推奨されている。[2)]
- 経口摂取が困難な場合や消化管からの吸収が期待できない場合はペラミビル（ラピアクタ®）の使用を考慮する。その際、添付文書での重症例用量に当たる 1 日 1 回 600mg を投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、3 日間以上反復投与した経験は限られているため副作用の発現などに十分留意する。

- アマンタジン（シンメトレル®）やリマンタジン（国内未承認）は耐性遺伝子が確認されており、推奨されない。[8)]
- 2018 年 2 月に RNA 合成阻害薬であるバロキサビル（ゾフルーザ®）が発売承認され、使用可能となっているが、使用経験が少なく、特に同種造血幹細胞移植患者を含む免疫不全患者への使用経験はほとんどないために第一選択としては推奨しない。ただし、抗ウイルス薬への感受性などについては経時的に変化する可能性があるために流行期の最新情報を適宜参照する。
- ノイラミニダーゼ阻害薬投与にも関わらず、臨床症状の改善が無い場合はインフルエンザ迅速抗原検査の再検（欧州のガイドラインでは 5-7 日毎を推奨）を検討する。
- 当施設で血液疾患患者の経験では、インフルエンザ迅速抗原検査が一度陰性化したが再度陽性化した症例を経験している。
- 当施設ではオセルタミビル（タミフル®）、ペラミビル（ラピアクタ®）を投与したが改善が得られなかったノイラミニダーゼ阻害薬耐性インフルエンザの症例において、バロキサビル（ゾフルーザ®）でコントロールできた経験がある。[9)] 他国でも、同種移植後の、オセルタミビル抵抗性の変異型インフルエンザ A 型ウイルス感染症に対し、バロキサビルが有効であった症例が報告されている。[10)]
- 本来抗インフルエンザ薬は、自然治癒が期待できる健常人に対しては発症 48 時間後に投与した場合の意義は明らかでは無いが、造血細胞移植ガイドラインでは重症例や免疫不全者ではウイルスの増殖を抑制するために発症 48 時間以降でもその使用を積極的に考慮すべきと述べられている。[1)]

【予防投与】

- 移植後患者が、感染した面会者や担当医療スタッフと接触した場合には曝露後予防を行う。移植後患者の宿泊施設におけるインフルエンザの集団発生下で、インフルエンザ未感染

の移植後患者がオセルタミビルを予防内服することでインフルエンザ発症を抑制した経験に基づき、移植後において予防投与が安全かつ有効であることが示唆されている。[1)]

<当科の方針>

- インフルエンザの診断に至った場合、あるいは臨床上強く疑われる場合には、いずれかのノイラミニダーゼ阻害薬単剤での治療を開始する。重症化のリスクの高い症例や人工呼吸器管理を要するような重症例の場合ではベラパミル（ラピアクタ®）を用いることが多い。
- インフルエンザウイルスの検出が持続し症状の増悪を伴う場合や、治療開始 10 日後以降にもウイルス検出と症状が残存する場合には、バロキサビル（ゾフルーザ®）への切り替えを考慮する。
- インフルエンザウイルス感染症患者 (同居家族や医療スタッフ等) との濃厚接触歴が確認された場合には、本邦で保険収載されている用法･用量に従い､オセルタミビル（タミフル®）の予防内服 (1 回 75mg を 1 日 1 回､7-10 日間経口投与) を積極的に検討する。また健常人で予防投与の適応を有するザナミビル（リレンザ®）、ラニナビル（イナビル®）も代替薬としては検討可能と考える。

<文献>

1) 森慎一郎 , 他 . 平成 30 学会年度日本造血幹細胞移植ガイドライン委員会 編 . 造血幹細胞移植学会 . インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症　第 3 版（2018 年 8 月改訂）.
2) Engelhard D, Mohty B, et al. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2013;15:219-232.
3) Ljungman P, et al. Haematologica. 2011;96:1231-1235.
4) Beutel G, et al. Critical care (London, England). 2011;15:R80.
5) Nozoe M, et al. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2003;42:1127-1130.
6) Khanna N., et al. Transpl Infect Dis. 2009 ;11:100-5.
7) Lehners N, et al. PLoS One. 2016;11:e0148258.
8) Bautista E, et al. N Engl J Med. 2010; 362:1708-19..
9) Harada N, et al. BMC Infectious Diseases 2020;20,478.
10) Salvatore M, et al. Transpl Infect Dis. 2020;22:e13336

i. COVID-19

- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) による、新型コロナ感染症（coronavirus disease 2019、COVID-19） は、2020 年 3 月 に pandemic を引き起こした。基本的な感染対策は EBMT の COVID19 ガイドライン[1] や厚生労働省の診療ガイドライン、[2] 様々な expert opinion を参照し、感染症内科と連携し診療にあたる。
- 造血幹細胞移植後に感染した場合のマネジメントに特化した指針は、2024 年 8 月時点において公開されたものはないが、海外のガイドラインなどの内容も踏まえ、インフルエンザの項と同様に、通常の COVID-19 との違いと当科での対応について記述する。

【感染様式・予後】

- 潜伏期は 1 ～ 14 日間とされ、曝露から 5 日程度で発症することが多い。[2]
- 重症の免疫不全者が COVID-19 を発症すると自己免疫でウイルスを排除できないため SARS-CoV-2 の感染が長期間持続することがある。同種移植後に 4 ヶ月以上の持続感染を認めた症例も複数報告されており、[3),4)] 感染予防策を実施する期間については、感染管理部門と相談し、必要に応じて PCR 検査または抗原定量検査を実施し、その結果を踏まえて判断することも検討する。[2]
- 移植後患者が COVID-19 を発症した後の予後については、感染後 6 週間の死亡率は 24% にも上ったとの報告もある。[1]

【診断】

- 核酸検出検査（リアルタイム PCR、LAMP 法等）、抗原検査などで病原体の検出を行う。臨床上強く疑う場合は双方の検査ともに偽陰性の可能性を考慮し、繰り返し検査を行うことが望ましい。

- SARS-CoV-2 が陽性となった場合は、胸部画像検査（可能であれば CT）を行い、酸素化の評価も行う。[1)] 典型的な胸部画像所見は、病初期は多発するすりガラス影を呈し、以降は浸潤影を呈するとされ、器質化肺炎や慢性好酸球性肺炎との鑑別を要する。同種移植後においては慢性 GVHD としての器質化肺炎との鑑別に難渋する場合もある。[5)]

【治療・対応】

- 空気感染を防ぐため、HEPA filter などを使用した陽圧室では治療すべきでない。
- 治療に関して、移植患者にフォーカスして推奨される治療は現時点では存在しない。2024 年時点で流通している抗ウイルス薬としては、レムデシビル（ベクルリー®）、モルヌピラビル（ラゲブリオ®）、ニルマトレビル / リトナビル（パキロピッド®）、エンシトレルビル（ゾコーバ®）が存在する。[2)]
- EBMT のガイドラインでは、中等症から重症 COVID-19 を発症した移植患者にはレムデシビル（ベクルリー®）の 5 日間投与が奏効しうるとの記載がある。[1),6)]
- ステロイドやトシリズマブ等による抗炎症薬に関しては、非移植患者には奏効しうるが、移植患者に関しては不明である。
- 原則、感染症内科と相談して治療を検討する。
- 移植前に COVID-19 と診断された場合、重症化のリスクを考慮し、移植を延期するのが基本である。COVID-19 の重症度と疾患のリスクとの兼ね合いで検討する。またドナーも含めた COVID-19 の感染状況が配慮され、2020 年 4 月以降、骨髄バンクドナーからの移植であっても、造血幹細胞凍結申請を行うことで、採取した幹細胞が移植施設に到着したことを確認後に前処置を開始することが可能となっている。[6)]
- COVID-19 から改善した場合は呼吸機能検査を実施することを推奨されている。[1)]

【予防接種】

- 造血細胞移植ガイドライン―予防接種（第 4 版）では、移植後 3 ヶ月以降（感染症がよくコントロールされた社会環境下では 6 ～ 12 ヶ月待つことが望ましい）に mRNA ワクチンを接種することが推奨されている。[7)]
- また、厚労省より無償で配分されていたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）製剤／シルガビマブ（遺伝子組換え）製剤（エパシェルド®）を患者の同意が得られた場合に投与した時期もあったが、配分の終了や耐性株の流行のために、2024 年 8 月時点ではほとんど使用していない。

＜当科の方針＞

- 治療に際しては「新型コロナウイルス感染症診療の手引き」や最新の院内の感染防止対策マニュアルを参照し、感染症内科にも相談のうえ方針を決定する。移植後患者に対しては、軽症例でも当科では原則抗ウイルス薬の投与を行うこととしている。
- 医療従事者も含めた感染対策は院内の感染防止対策マニュアルなどを参照し、感染予防に配慮する。

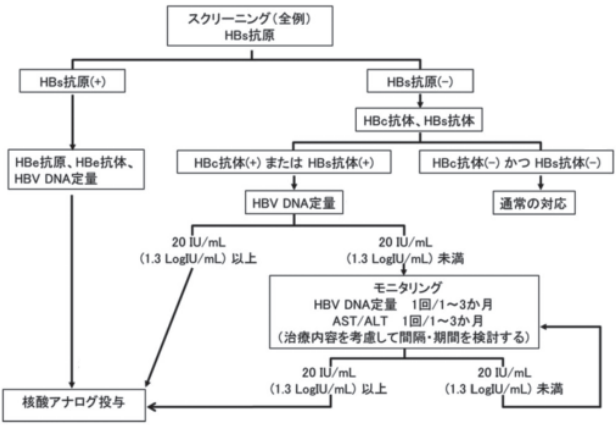
＜文献＞

1) The European Society for Blood and Marrow Transplantation. Coronavirus disease COVID-19: EBMT recommendations version 13 2020.
2) 厚生労働省 . 新型コロナウイルス感染症診療の手引き（第 10.1 版）2024 年 4 月改訂 .
3) 宮崎幸大 , 他 . 日本造血・免疫細胞療法学会誌 . 2023;12:129-132.
4) Han A, et al. Curr Probl Canser Case Rep. 2021;100057.
5) 森尾瞭介 , 他 . 日呼吸誌 . 2022;11:296-300.
6) 熱田雄也 , 他 . 臨床血液 . 2021;62:106-114.
7) 日本造血・免疫細胞療法学会 . 造血細胞移植ガイドライン 予防接種（第 4 版）2023 年 12 月改訂 .

j. B 型肝炎ウイルス / C 型肝炎ウイルス

● B 型肝炎ウイルス (HBV)

- 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にある、以下のスキームに基づき検査・治療を行う。



- HBs 抗原陽性患者における移植後 HBV 再活性化は 50% 以上と高率である。
- HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性患者は移植前できるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始すること、移植後も治療を継続することが推奨される。
- HBV 既往感染者（HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性）の再活性化も 10-48% と報告されている。
- HBV-DNA1 回 / 月のモニタリングは、免疫抑制剤投与終了 12 か月後までは継続することを推奨する。免疫再構築の影響により、移植後複数年経過してから遅発発症の HBV 再活性化例があるため、移植後長期間のモニタリングが必要である (少なくとも外来受診毎に HBV-DNA を測定することが望ましい)。
- 核酸アナログ製剤の選択は、耐性化率の観点からエンテカビル (entecavir (ETV): バラクルード®)0.5 mg/day、あるいはテノホビル (tenofovir disoproxil fumarate (TDF): テノゼット® 300 mg/day、または tenofovir alafenamide (TAF): ベムリディ® 25 mg/day) が推奨さ

れる。免疫抑制薬や腎臓への負担のある薬剤投与中においては、ETV あるいは TAF（クレアチニンクリアランス＞15 で使用可能）の使用が望ましい。
- 核酸アナログ製剤の投与が必要な場合、免疫抑制剤内服終了後も少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。
- 核酸アナログ製剤投与例について、投与終了後も HBV-DNA のモニタリングを行い、再活性化症例を見逃さないよう留意する。経過観察中に HBV-DNA 量が 20 IU/mL (1.3 logIU/mL) になった時点で直ちに治療を再開する。

＜当科の方針＞
- 学会ガイドラインに従ったモニタリング、予防、治療を行う。
- HBV-DNA 陽性例は、肝胆膵内科にコンサルトする。

● C 型肝炎ウイルス (HCV)
- 免疫抑制下の患者においては、HCV 抗体の感度は低いため HCV-RNA で評価を行う。[2)]
- HCV キャリア（抗体陽性・RNA 陽性）は、可能であれば移植前に肝生検を施行し、肝硬変の程度を評価する。[3,4)]（移植後肝合併症のリスク評価のため。場合によっては RIST を積極的に考慮する。）
- HCV 既感染患者（抗体陽性・RNA 陰性）がリツキシマブ投与後に HCV の再活性化を認めた報告があり[5)]、移植時にも注意が必要である。なお、HCV-RNA の再活性化は、ベースラインから比較して 1 Log IU/mL 以上の増加とすることが一般的である。
- HCV-RNA の定期モニタリングに関するエビデンスはない。
- HCV 感染者の移植群は HCV 感染非移植群に比べて、肝硬変のリスクが高く、かつ肝硬変の発症時期が比較的早い。[6)]
- 移植後 outcome に対する HCV の影響に関して、controversial とする報告もある一方で、非血縁者間移植では肝不全死亡のリスクが高く CBT では細菌感染及び生着不

全のリスクが高い、HCV 抗体陽性レシピエントでは matched control 群と比較して OS や NRM が有意に低い等、予後に悪影響を与えるとする報告が複数存在する。[4,7,8]

- HCV と VOD/SOS の直接的な関連は controversial であるが、否定的な見解が多い。[6]
- 免疫抑制剤減量、または細胞性免疫能回復時、移植後晩期に肝炎を引き起こすことがあるため、免疫抑制剤の減量は注意深く行う（HBV 既感染患者・キャリアにおいても同様である）。[3]
- ウイルス肝炎の急性増悪（ALT ≧ 500U/L と共にウイルス量の増加）が見られた場合は、免疫抑制療法の追加（ステロイド製剤等）が推奨される。[3]
- 移植時の interferon(IFN) と抗ウイルス薬療法に関する報告はわずかである。中等度から進行期の肝硬変患者においてはこれらの薬物治療を考慮する余地があるが、薬剤に伴う合併症（血液毒性など）により継続困難であることが多い。一方、IFN フリーの direct acting antivirals (DAAs) については、移植前処置薬や免疫抑制薬との併用の安全性が高く、（まだエビデンスは確立されていないものの、）同種移植前後の抗 HCV 治療の選択肢となることが期待される。[2]

＜当科の方針＞

- 学会ガイドラインに従ったフォローアップを行う。
- HCV 既感染者またはキャリアであることに対して、特別な予防や治療は推奨しないが、肝障害出現時の鑑別診断としては十分考慮する。
- HCV 慢性肝炎や肝硬変を併存している場合も含め、患者毎に原疾患との兼ね合いを評価しながら、肝胆膵内科と協議し、診療方針を決定する。

文献>

1）日本肝臓学会 肝炎ガイドライン作成委員会 編，B 型肝炎治療ガイドライン 第 4 版 (2022 年 6 月改訂)

2）日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン第 4 版　ウイルス感染症の予防と治療 肝炎

(2018 年 10 月改訂)
3) Locasciulli A, et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009; 1: e2009016.
4) Socié G, et al. Haematologica 2009; 94: 170-172.
5) Ennishi D, et al. Blood 2010; 116: 5119-5125.
6) Peffault de Latour R, et al. J Hepatol. 2008; 48: 1008-1017.
7) Nakasone H, et al. Am J Hematol 2013;88:477-84.
8) Ramos CA, et al. Haematologica 2009; 94: 249-257.

⑧　その他

a. 神経合併症

- 同種造血幹細胞移植後の神経合併症は 3 ～ 56% に生じると報告される[1,2]。
- 神経合併症は中枢神経合併症と末梢神経 / 筋合併症に分けられ、特に中枢神経合併症の発症は全生存率低下の独立したリスク因子である[1]。したがって，適切な診断，介入が必要である。

【神経合併症と好発時期】[1,2]

	前処置～輸注	輸注～生着期	生着～	晩期
感染性		細菌性脳炎・髄膜炎 真菌性脳炎・髄膜炎 HHV-6 脳炎・脊髄炎	ウイルス性脳炎・髄膜炎 中枢性トキソプラズマ症	
脳血管性		脳出血，脳梗塞，硬膜下血腫，硬膜外血種 TA-TMA		晩期脳血管障害（脳出血，脳梗塞）
代謝性	一般的な二次性代謝性脳症：敗血症性脳症，肝性脳症，尿毒症性脳症 電解質異常 (Na, Ca, Mg), 低血糖，高血糖緊急症，低酸素脳症 etc.	SOS による肝性脳症	肝臓 GVHD による肝性脳症	粘液水腫性昏睡
薬物関連	Bu 大量 Ara-C Flu MTX Etoposide Thiotepa etc.	CNI induced encephalopathy 可逆性白質脳 (PRES/RPLS) CNI 誘発疼痛症候群 (CIPS) ステロイド神経毒性白質脳症 Opioid 関連，睡眠薬関連の過鎮静 抗生剤関連脳症 (CFPM, MNZ etc.)		
免疫反応関連		CRS ※1 HPS Pre-engraftment immune reaction (PIR) 生着症候群 (ES)	非ヘルペス性辺縁系脳炎（急性 GVHD）	慢性 GVHD 多発筋炎 重症筋無力症 脱髄疾患※2
悪性疾患関連		中枢の PTLD 血液腫瘍中枢再発		

※ 1　Haplo-immune syndrome を含む。
※ 2　ギランバレー，慢性炎症性脱髄性多発神経炎、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM), 視神経脊髄炎、横断性脊髄炎など

【主なリスク因子】

患者因子	ドナーソース	移植法	移植後因子
移植時年齢[3-5]	代替ドナー※ (特に CBT[6,7])	TBI[5] CNI による GVHD 予防[8] (特に FK506 > CsA[5])	急性 GVHD[3,5] 慢性 GVHD[3]

※ HLA 一致血縁ドナーに比して代替ドナー (HLA 一致非血縁 or ハプロ or 臍帯血) がリスク因子[3,9]。

【各論】

● 薬剤性

- 薬剤により発症時期、症状、検査所見に特徴的がある。
  - ✓ Bu: 痙攣（特に抗痙攣薬の予防を行っていない場合），精神症状[10,11]
  - ✓ Flu: 稀に遅発性進行性脳症（痙攣，皮質盲，麻痺，昏睡），投与後 3 ～ 4 週後で発症[12,13].
  - ✓ 大量 Ara-C: 急性小脳失調
  - ✓ Thiotepa: 稀に白質脳症
  - ✓ Etoposide: 大量投与で意識障害，痙攣，皮質盲，視神経炎
  - ✓ CNI：頭痛，視野障害，痙攣．血圧高値を伴い PRES/RPLS* として発症することが多い．移植後 1 ヶ月以内の早期に出現しやすく、リスク因子として、移植前強力化学療法、TBI、高血圧、ステロイドパルス療法、水分過剰負荷、低 Mg 血症、低 Na 血症、低コレステロール血症が報告される。当科の検討では、MDS、HLA 不一致非血縁移植、grade II-IV の急性 GVHD がリスク因子として同定された[14]。CNI による合併症予防のため、前処置開始日より血圧、電解質（特に Mg）、体重のコントロールを適切に行い、特に FK506 では急激な血中濃度上昇を避けることが重要である。

    ＊ PRES/RPLS

    ✧典型的には精神状態の変化，意識障害，痙攣，頭痛，視野障害で発症し、MRI にて可逆性の T2 高信号，DWI

等信号，ADC 上昇の病変が特徴である．

✧病変部として後頭葉 98%，前頭葉 68%，側頭葉 40%，小脳 30%，脳幹 18% といずれの部位にも病変を形成しうる．非対称的な画像所見を呈することもある[15]．

✧当科では基底核に MRI にて腫瘤形成を伴った PRES の経験を報告している[16]．

●感染性[2]

✓ 細菌：肺炎球菌、bacterial translocation した腸内細菌群、50 歳以上ではリステリア、カテーテル挿入中ではグラム陽性球菌、結核既往があれば結核性髄膜炎、補体阻害薬使用時は髄膜炎菌なども考慮する．ノカルジア脳膿瘍もある．

✓ 真菌:アスペルギルスによる脳膿瘍，カンジダやクリプトコッカスによる髄膜炎が鑑別となる．特にアスペルギルスは頻度が高く，移植後のどの時点でも生じる．ムーコルも中枢病変を形成する．

✓ ウイルス：ヘルペス族による脳炎・髄膜炎が中心で特に HHV-6 †が最も頻度が高い．

✧CIBMTR からの報告では，ウイルス性髄膜炎 165 名の患者の解析では，HHV-6 74%，EBV 11%，CMV 5%，VZV 3%，HSV 2%，ADV 2% であった 17)．

† HHV-6 脳炎・脊髄炎[18,19]

✧重要なリスク因子として CBT（特に RIST、2 度目の移植）、PIR，ES，急性 GVHD がある．これらに対するステロイドの使用はさらにリスクを高める可能性がある．

✧特徴的な症状として意識障害，見当識障害，記憶障害(トイレや自分の病室がわからなくなる，内服内容を忘れる，会話がかみ合わない，常同行動などに注意），痙攣，感覚障害（足のむずむず感，異常な掻痒感，手足の激痛など），自律神経障害（発汗過多，低ナトリウム血症

(SIADH) など）がある . 当科では早期発見の兆候として頻脈（自律神経障害）を報告している。

✧HHV-6 脳炎・脊髄炎の発症は生命予後も不良だが、生存例でも過半数で後遺症が残存する。

✧そのため、疑った場合はできるだけ早期に FCN 投与を開始し、髄液検査で HHV-6 PCR を提出する。リスク因子を有する場合は非典型的な症状でも疑った段階で FCN を開始し、検査を行う。なお画像所見は、発症後 1 週間程度は正常であることが多い。

✓ Toxoplasma gondii : 基本的には潜伏感染している患者における再活性化により脳膿瘍を生じる . 89% が移植後 180 日までに発症し , 死亡率は無治療で 100%, 生前診断例でも 45.5% と予後は極めて不良という報告がある .

✧移植前に Toxoplasma IgG を確認し、既感染患者では再活性化予防が重要である。ST 合剤 / アトバコンの予防投与（PCP 予防量で十分とされる) を行い、以下に注意する : ネコ科動物との接触は原則避け , 飼い猫との完全な接触回避が困難な場合には屋内飼育と餌の管理を徹底する . 糞口感染の予防のために農作業やガーデニングは避け , 生野菜は避けるか流水でしっかり洗浄する . 生肉は避け , 十分に加熱する .

✧診断には、血清と髄液の特異的 IgM、IgG を測定し、2 週間後以降で両方の IgM、IgG を再検する。（欧州では血中 PCR 検査による先制治療の有用性も報告されるが、本邦の保険診療では実施困難）また、頭部造影 MRI 検査でリング状造影効果を認める多発結節影（内部に出血を伴うことあり）が特徴的にみられる。

●同種免疫関連

- 診断が難しく他の原因を除外することで診断することが多い。
  - ✓ CRS: 重篤な haplo-immune syndrome に関連した脳症が報告されている[20]。 ES 発症時に一過性脳症がみられることもある[21]。
  - ✓ 非ヘルペス性辺縁系脳炎：HHV-6 などのヘルペス族陰性の辺縁系脳炎が報告され、ステロイドが奏効することから、同種免疫の関与が疑われている。当科の検討では、リスク因子として、高齢、HLA 不一致非血縁移植、CNI+MMF による GVHD 予防、grade II-IV の急性 GVHD が同定された[14]。
  - ✓ 慢性 GVHD: 筋炎 , 重症筋無力症 , 血管炎 , 末梢性脱髄疾患 (ギランバレー , 慢性炎症性脱髄性多発神経炎), 中枢性脱髄疾患 (ADEM、横断性脊髄炎) 等の表現型がある[22]。

【神経症状と想起すべき病態】

- 頭痛（血圧上昇、嘔気・嘔吐を伴うこと多い）、痙攣、意識障害（傾眠、嗜眠、昏迷、昏睡など）、視覚異常（後頭葉の機能障害を反映、瞳孔反射正常）→ PRES/RPLS
- 健忘症状、人格変化、頻脈など自律神経症状→ウイルス性・非ウイルス性辺縁系脳炎
- 腰痛、四肢筋力低下、膀胱直腸障害→ 急性横断性脊髄炎
- 慢性 GVHD に伴い、意識障害を発症→ ADEM
  慢性 GVHD に伴い、眼瞼下垂、複視、日内変動のある四肢筋力低下症状→ 重症筋無力症

<当科の方針>

● <u>痙攣時の緊急対応</u>

➢ 痙攣は気道閉塞のリスクであり、速やかに気道確保および止痙を行う。例：ジアゼパム（ホリゾン®）10mg 静注 or 筋注（血小板数に注意）、ロラゼパム（ロラピタ®）4mg 静注

- 止痙後も再度痙攣するリスクが高い場合は、挿管管理下で治療を行うこともある。

● 考慮すべき検査

- 神経診察：専門家による高位診断は病変部推定・画像撮像部位の決定に重要である .
- 画像検査：頭部 CT、頭部 MRI･MRA (可能な限り造影し、ADC map も依頼。辺縁系脳炎が疑われる場合は coronal FLAIR 像も依頼)
- 髄液検査（すぐに検査を提出できない場合は髄液を遠心後に凍結保存しておく）
  - ✧感染症関連：一般生化学、細菌真菌塗抹培養、結核菌塗抹培養 PCR、細胞診、多項目 PCR パネル (FilmArray 髄膜炎･脳炎パネル:細菌 [大腸菌、インフルエンザ桿菌、リステリア、髄膜炎菌、B 群溶連菌、肺炎球菌]、ウイルス [CMV、HHV-6、Human Parechovirus、VZV、Enterovirus、HSV-1、HSV-2]、クリプトコッカス)、EBV-PCR、ガラクトマンナン・クリプトコッカス抗原（真菌性を考える場合）。（ADV・JCV など上記以外のウイルス PCR 検査は研究等で行う。）生化学、培養、PCR、抗原検査はできれば血中も同時提出し比較する（コンタミか否か）。
  - ✧同種免疫関連：flow cytometry（腫瘍再発除外にも有用）、オリゴクローナルバンド、IgG インデックス、ミエリン塩基性蛋白など。視神経症を疑う場合、血清アクアポリン 4 抗体
- 余裕があれば、脳波、脊髄 MRI、脳血流シンチなども考慮する。

  注意：画像検査は症状出現時に所見が得られない場合も多いので、画像所見が正常であっても、症状からの臨床診断に基づいて速やかに治療を開始し、数週間後に画像の再検を行う (特に PRES と辺縁系脳炎)。画像所見が遅れて出

現するため検査所見は正常でも治療的診断により臨床診断されることもある。

- 病態別のアプローチ

➢ PRES/RPLS

✧血圧高値の場合は降圧する。急な降圧は脳虚血を招く可能性があり高血圧緊急症に準じて緩徐に、最初の 2-3 時間で 25% 程度の降圧を目標とする。PRES の病態に血管攣縮の関与も示唆されており、当科では Ca 阻害薬による降圧を行っている（ニカルジピン静注やアムロジピン内服）。ただし CNI とニカルジピンは併用注意となっているので、添付文書を参照し慎重に投与を行う。

✧Mg 低値があれば補正を行う。

✧CNI の減量 / 中止、FK506 → CsA（FK506:CsA=1:100 で計算）や CNI →ステロイドへ switch を考慮する（TA-TMA を疑う所見がある場合は特に）。CNI の調整は神経症状改善を得られるが重篤な GVHD を誘起し死亡につながり得るため慎重に判断する .

➢ HHV-6 脳炎・脊髄炎

✧「RIST の CBT で PIR/ES/ 急性 GVHD を生じステロイド投与中」という病歴では特に注意する。

✧前述のリスク因子を有する場合は、HHV-6 脳炎・脊髄炎を疑った時点で速やかに FCN（ホスカビル® 180mg/kg/day、腎機能に合わせて調節）投与を開始する。経験的な FCN 開始後に、髄液検査・血液検査や画像検査を行う。腎障害があり FCN が使用できない場合は GCV を使用する。

✧FCN 治療によって HHV-6 が消失しても神経症状が残存・悪化することがあり、その場合、後述の非ヘルペス性辺縁系脳炎を考慮してステロイドの投与を検討する。

✧生命予後・神経予後が不良のため、移植前および発症

時に急変時対応も含めた十分な informed consent が重要である .

- 非ヘルペス性辺縁系脳炎
  - ✧ 同種免疫反応が原因と考えられる場合は、ステロイドパルス（mPSL 1g×3 日間）を積極的に行う。
  - ✧ 髄液中に HHV-6 が微量に検出される場合や、抗ウイルス薬で HHV-6 が陰性化した場合などは、ステロイドと FCN または GCV の併用療法を考慮することがある。
- 横断性脊髄炎
  mPSL 1g×3 日間に加えて免疫グロブリン大量療法（保険適応外）を考慮する [23]。
- ADEM
  当科では慢性 GVHD に伴った ADEM を経験しておりステロイド抵抗性であったが、リツキシマブが有効であった [24]。
- Toxoplasma gondii 感染症
  標準治療薬は、pyrimethamine + leucovorin + sulfadiazine / clindamycin とされるが、pyrimethamine と sulfadiazine は国内で入手困難であり、代替薬として、ST 合剤と clindamycin 点滴を併用する。

<文献>

1) Chaudhary RK, et al. Future Oncol. 2017;13:2297-2312.
2) Maffini E, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:388-397.
3) Balaguer-Rosello A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:1818-1824.
4) Mannina D, et al. Eur J Haematol. 2020;105:722-730.
5) Sala E, et al. Transplant Cell Ther. 2024;30:586.e1-586.e11.
6) Kishi Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:561-8.
7) Kageyama K, et al. Blood. 2014;124:2468-2468.
8) Balaguer-Roselló A, et al. Transplant Cell Ther. 2023;29:610.e1-610.e12.
9) Sakellari I, et al. J Neurol. 2019;266:1960-1972.
10) 中前 博久 , 他 . 臨床血液 . 2002;43:573-577.
11) 井本 直人 , 他 . 臨床血液 . 2023;64:1415-1420.
12) Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 1994;12:2216-28.
13) Beitinjaneh A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:300-8.
14) Tanizawa N, et al. Transplant Cell Ther. 2021;27:437.e1-437.e9.
15) Bartynski WS, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:1320-7.

16) 康 秀男 , 他 . 臨床血液 . 2006;47:1539-1543.
17) Abidi MZ, et al. Bone Marrow Transplant. 2019;54:1354-1360.
18) 緒方 正男 . 日本造血細胞移植学会雑誌 . 2020;9:77-82.
19) 緒方 正男 . 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌 . 2023;12:35-42.
20) Imus PH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:2431-2437.
21) Maqbool S, et al. Med Oncol. 2022;40:36.
22) Grauer O, et al. Brain. 2010;133:2852-65.
23) 間部 賢寛 , 他 . 癌と化学療法 . 2013;40:529-532.
24) 幕内 陽介 , 他 . 臨床血液 . 2018;59:2588-2593.

b. 血球貪食症候群 (HPS, hemophagocytic syndrome)

【臨床的特徴】

- ウイルス感染、リンパ腫、自己免疫疾患、薬剤等の様々な原因疾患によりT細胞の活性化や高サイトカイン血症が引き起こされ、マクロファージによる血球貪食と臓器不全をきたす病態である [1)]。
- 同種移植後の HPS が報告されている [2)-6)]。RIC を用いた臍帯血移植やハプロ移植において多く報告されており、生着不全につながる可能性があるとされ [3)]、予後不良である [3, 5, 6)]。

【診断】

- HPS の診断基準としては、一般に HLH-2004 診断基準 [7)] が広く用いられている。この診断基準は小児（一次性）HLH の診断を意識して作成されており、成人（二次性）HLH 診断のためではないことに注意が必要である。この点を補うために HLH-2009 診断基準 [8)] が提唱されたが、現時点では一般的ではない。
- 成人（二次性）HLH 診断のために様々な診断基準が提唱されている。同種移植後 HPS に関しては Takagi らによる診断基準 [3)] も提唱されている。

● HLH-2004 診断基準 [7)]

✓ 下記の 8 項目中 5 項目を満たすことで診断される。

① 持続する発熱※

② 血球減少 (Neu<1000/μl、Hb<9g/dl、PLT<10万/μl)
③ 脾腫 *
④ 高TG血症 (≧265mg/dl) or 低FIG血症 (≦150mg/dl)
⑤ 組織での貪食像の証明（骨髄、脾臓、リンパ節等）
⑥ 高フェリチン血症 (≧500ng/ml)
⑦ sIL-2R≧2400IU/l
⑧ NK活性の低下
※ 以前の基準において、発熱は38.5℃以上の発熱が7日以上、脾腫に関しては肋骨縁より3cm以上と規定されていた[9)]

● Takagiらによる同種移植後HPS診断基準[3)]

✓ Major criteria 2つ、あるいはMajor criteria 1つとMinor criteria全てを満たす場合、同種移植後HPSと診断する。

< Major criteria >

• 生着不全、あるいは生着遅延、あるいは二次性生着不全を認める。
• 骨髄検査にて血球貪食症候群の像を認める。

< Minor criteria >

• 高度発熱
• 肝脾腫
• フェリチン上昇
• LDH上昇

<当科の方針>

➢ フェリチンのスクリーニング（1回/週）

• 輸血不応性の貧血・血小板減少、持続する高熱、肝機能障害または肝脾腫、DIC徴候、高TG血症、高CK血症、高LDH血症などを認めた場合はルーチン検査とは別にフェリチン値を確認する。

- 同種移植患者では小児患者における HLH のカットオフラインであるフェリチン 10,000ng/ml[10] を超えることは稀でない。当科での移植後 HPS の検討から、特に 30,000ng/ml[5] を超えた場合に HPS 鑑別のため骨髄検査（可能なら骨髄のキメリズム検査も）を考慮する。

➢ 腹部エコーや腹部 CT などで肝脾腫を確認する。

➢ HPS 疑い例には、血液検査として血算、TG、FIG、フェリチン、sIL-2R を測定する。診断確定時には、治療までに血清・血漿保存も考慮する。その際、保険適応外であるが、以前は外注検査として NK 活性と NK 細胞数の測定（BML に外注する。NK 活性は常温保存、NK 細胞数（CD16×CD56) は冷蔵保存）や貪食が生じている臓器 (骨髄等) や末梢血のウイルス PCR（ADV, CMV, HSV, VZV, HHV-6, EBV, パルボウイルス B19) およびウイルス培養（BML に外注する。特にパルボウイルス B19 は無菌スピッツを使用する）などの検査を提出していた。

➢ 診断は，生着後に関しては前述の HLH2004 診断基準を使用することが多い。しかし，生着前に関しては、前処置の影響などで血球が少ないために、上記診断基準項目のうち、②や⑧の項目の判定が困難なため、できる限りの他の項目を評価した上で、血球回復が遅れている、急速に進行する肝障害や高フェリチン血症などの臨床兆候を説明できるその他の鑑別疾患を除外する、など、臨床的総合判断により生着前 HPS を診断することになる。当科では便宜的に①、③、④、⑤、⑥の 5 項目のうち⑤を含む 4 項目以上を満たすものを生着前 HPS としている。

【治療】

- 治療が必要と考えられた場合は、ステロイド、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤（CsA 等)、エトポシド、グロブリン、ATG などの投与を考慮する[2-7]。

<当科の方針>

- 治療を行う場合は、パルス療法を含むステロイドによる治療を行うことが多い。エトポシドの投与を行うときは 50mg/m2 単回投与などを行っている[2,11]。
- 治療直後および治療終了後に効果判定として HPS 診断項目の再評価を行う（血清・血漿保存も考慮）。

<文献>
1) Lehmberg K, et al. Br J Haematol. 2013; 160:275-287.
2) Koyama M et al. Int J Hematol. 2007; 86: 466-467.
3) Takagi S, et al. Br J Haematol. 2009; 147:543-53.
4) Koh H, et al. Acta Haematol. 2012; 127:182-5.
5) Nanno S, et al. Leuk Lymphoma. 2017; 58: 1664-1672.
6) Jaiswal, S.R., et al. Int J Hematol. 2016; 103: 234-242.
7) Henter JI, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 124-131.
8) Alexandra H. Filipovich. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2009) 2009 (1): 127–131.
9) Henter JI, et al. Semin Oncol. 1991; 18: 29-33.
10) Allen CE, et al. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50: 1227-1235.
11) Junji Tokushige et al. Rinsho Ketsueki. 2012; 53: 535-9.

c. 非感染性肺合併症

- 同種移植後の肺合併症は 30 ～ 60%に発症する[1),2)]。
- 生着症候群に関する肺合併症については、生着症候群の項目を参照。

● 特発性肺炎症候群 (IPS, Idiopathic Pneumonia Syndrome)

- 1993 年 の NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) Workshop において提唱された「活動性の下気道感染と心臓が原因でない広範囲に起こった肺胞障害」を示す概念[3)]。研究者により様々な病態が含まれるために、アメリカ胸部疾患学会が IPS に関する official research statement をだしている。これによると広義の IPS には①狭義の IPS、②生着症候群に伴う肺合併症、③びまん性肺胞出血、④器質化肺炎、⑤閉塞性細気管支

炎が含まれる[4)]。

- 発症率は 2 ～ 10%で、発症中央値は 14-42 日程度。移植後早期に起こることが多い。
- 骨髄破壊的前処置、12Gy 以上の TBI、GVHD、40 歳以上、AML または MDS はリスク因子[4) - 6)]。
- 発熱、咳、呼吸困難等の肺炎症状を呈し、画像検査で浸潤影を認める。
- ステロイドによる治療が行われるが致死率は 50 ～ 75%[6)]。ステロイド±エタネルセプトの Phase Ⅲ 試験ではサンプルサイズやコンプライアンスの重度不良のため有効性は示されなかったが[6)]、移植後 100 日以降に発症する late-onset IPS においてエタネルセプトの有効性が報告されている[8)]。

【定義】[4)]

①広範囲な肺胞傷害の証明

a.胸部X線やCTで広範囲な浸潤影あり

b.肺炎症状と身体所見(咳，呼吸困難，頻脈，ラ音)

c.呼吸生理学的な異常

1.A-aDO2の開大

2.新たに出現した，あるいは増大した拘束性障害

②活動性下気道感染症の否定

a.BALによる抗酸菌，ノカルジア，レジオネラを含んだ細菌感染症の否定

b.BALによる非細菌性の病原体の否定

1.ウイルス，真菌

2.シェルバイアル法によるCMV，RSV

3.細胞診によるCMV封入体，真菌，カリニ肺炎

4.直接蛍光抗体法によるCMV，RSV，HSV，VZV，インフルエンザ，パラインフルエンザウイルス，アデノウイルス等

c.他の起炎菌同定のための検査

1.PCR法によるβ-メタニューモウイルス，ライノウイルス，コロナウイルス，HHV-6ウイルス

2.PCR法によるクラミジア，マイコプラズマ，アスペルギルス

3.ELISA法による血清ガラクトマンナン測定

d.患者の状態が可能であれば，経気管支的気管支肺生検

③肺障害の原因として心不全，腎不全，医原性の過剰輸液による水分貯留がないこと

Panoskeltsis-Mortari et al.Am J Respir Crit Care Med.1262-1279,2011

<気管支鏡検査の適応>

✧呼吸器内科医と相談して行う（術者により基準が異なるので十分相談が必要）。特に血液疾患においては血小板減少による出血（10% 前後）が問題になる。

✧気管支洗浄検査 (BAL) は感染症除外のために必要で、英国胸部学会のガイドラインによる recommendation (Grade D) や各種臨床試験の適格基準からは血小板数 2 万 /ul 以上で可能とされている[9),10)]。

✧経気管支肺生検 (TBLB) や CT ガイド下生検に関してはガイドライン等で定まったものはないが，多くの臨床試験では 5 万 /ul 以上が基準となっている[11)～15)]。

✧移植後早期に関しては TBLB による診断の重要性は低く，合併症の risk が高くなるという報告があるため，気管支洗浄検査 (BAL) のみでもよい[12),16)]。

＜当科の方針＞

- 気管支鏡検査の適応に関しては感染症内科あるいは呼吸器内科と相談して行う。TBLB を行う場合には、呼吸器内科と相談したうえで依頼する。実施する際は、下記の検査を可能な限り行う。
  - ➢ 培養検査（細菌、真菌、抗酸菌等）
  - ➢ 細胞診（封入体、真菌、カリニ肺炎、ヘモジデリン貪食マクロファージの有無）、擦過細胞診（ブラシ）、気管支肺生検
  - ➢ ELISA によるガラクトマンナン抗原（BAL 液）
  - ➢ PTLD の肺病変を疑う時等：EBV の PCR（BAL 液）
  - ➢ BioFire 肺炎パネル®（BAL 液などの下気道検体で提出。miniQ- 肺炎 -V3® の項目もカバーしている）※感染症内科と要相談
  - ➢ 外注検査（保険適応外の検査は上級医に相談の上、提出を検討する。）
    - ✓ ウイルス / 真菌の核酸定量検査：P. イベロチ、CMV（WBC 少ない場合など）
    - ✓ ADV，RSV，parainfluenzae V type Ⅲ の核酸定量検査（miniQ- 肺炎 -V3®）(BAL 液が望ましいが、咽頭ぬぐい液、喀痰も可)

✓ ウイルス培養
✓ 可能であれば肺胞洗浄液の残検体を凍結保存しておき、後日にアスペルギルス、カンジダ、CMV, HSV, VZV, HHV-6 などの各種 PCR 提出も検討する。

●びまん性肺胞出血 [17)]

- 典型的には移植後 2 週間以内に発症することが多い。頻度は 5 ～ 12%
- 咳、息切れなどの症状が急激に進行する。発熱はある場合とない場合がある。血痰を伴うことは稀である（20% 程度）。
- 診断には気管支鏡検査が必要である。連続した気管洗浄で徐々に血色が改善することや、BAL で hemosiderin laden macrophage が 20%以上などの特徴があげられる。
- 画像検査で小葉間隔壁の肥厚を伴う、びまん性あるいは斑状のすりガラス影あるいは浸潤影となる。（心原性や非心原性の）肺水腫が画像上の鑑別となる。
- 治療としては高用量のステロイド投与が一般的であるが、致死率は 60 ～ 100%。ほとんどが人工呼吸器管理となる。
- 発症リスクとして、骨髄破壊的な TBI、臍帯血ソース、生着遅延、生着不全、血小板回復遅延があげられる [16),19)]。
- 活性化Ⅶ因子製剤、アミノカプロン酸、シクロフォスファミド、エタネルセプト等による治療が試みられている [20)-22)]。
- 同種移植後の感染関連の肺胞出血の際にも、感染症治療を併用しながらステロイドの投与を行うことがある。後方視的研究であるが、高用量ステロイドと抗感染症薬の併用治療による、びまん性肺胞出血と感染関連肺胞出血の予後に有意差はなかった [23)]。

●器質化肺炎（BOOP/COP[24)-26)]）

- 病態は肺胞上皮の障害に伴う免疫細胞浸潤に起因する肺胞内の肉芽形成 [27)]。
- 発症の中央値は約 3 か月。移植後の 1 ～ 10%に発症。急

性 GVHD、慢性 GVHD の両者が関与。

- 移植後晩期（90 日以降）におこる BOOP/COP や BO/BOS は、好発時期から LONIPC (Late-onset non-infectious pulmonary complication) とよばれることがある。
- 発熱、呼吸困難、咳嗽等の症状がでる。呼吸機能検査では拘束性障害を示すが、正常な場合もある。また移植後患者における研究では FEV1、全肺活量、DLCO の低下を認めたとの報告もある[28]。画像検査では胸膜直下を中心に両側に斑状浸潤影、結節影を認め、しばしば移動性である。reversed halo sign を 20% 程度に認める。慢性好酸球性肺炎が画像上の鑑別となる。
- 確定診断に病理診断が必要で、ポリープ型の肺胞腔内線維化の存在を証明する（TBLB では検体が小さいので、可能であれば VATS による生検検体が望ましい）。補助診断として気管支肺胞洗浄液中の CD4/8 比低下を伴うリンパ球の増多が使われる。
- リスク因子として、HLA disparity、female to male の移植、ドナーソースが PBSCT の移植や前処置として TBI の使用があげられる。
- 死亡率は 20 ～ 30%程度で、ステロイドに対する反応は良好である。エリスロマイシンは一部の症例に有効である。

＜当科の方針＞

- ステロイド抵抗性の移植後肺合併症（IPS、DAH、COP 等）に対して、過去の症例報告での経験や保険適応を踏まえ、シクロフォスファミドの投与を行う場合がある。その場合、シクロフォスファミドの最大投与量は 1 コース 3 週間あたり 1000mg /body × 2 日間[22] としているが、最近は 500mg /body を 1 週間あたり 1-2 回投与して、1 週おきに最大投与量まで増量するか検討していることが多い。
- シクロフォスファミドでも治療効果がない場合は、以前はエタ

ネルセプトを使用していた（保険適応外）。エタネルセプトをやむを得ず使用する場合は、既報告[56]に準じて投与を行うともに、血漿保存を行いTNF-αやTNFRI等を測定できるようにする。

●閉塞性細気管支炎（BO）・閉塞性細気管支炎症候群（BOS）[29]

- 移植後2.5か月～10年で発症する（特に好発する時期は7～15か月）。発症頻度は3～6%。
- 咳、息切れ、呼吸困難の症状があるが、通常熱はない。画像検査では吸気・呼気両方のCTを撮像することが推奨される。典型的にはモザイクパターンをとり、呼気相でのair trappingを示す。 気管支喘息等の閉塞性疾患や肺血栓塞栓症が画像上の鑑別となる。
- BOの診断には、細気管支上皮の変性や細気管支腔の炎症性狭窄・閉塞、周囲の炎症や線維化といった病理学的な所見が必要である[30]。しかしながら、これらの病理学的な所見が得られることは少ないため、呼吸機能検査等でも診断できるようにBOSという診断基準が作られた[31]。現在、同種移植後のBO/BOSに関しては2014年版NIH基準[32]が用いられている。詳細に関しては慢性GVHDの診断部位を確認。
- BO/BOSは一般的には慢性GVHDの肺病変として考えられており、治療には免疫抑制療法（ステロイド, カルシニューリン等）が行われる。ステロイド等の投与法などに関しては慢性GVHDの治療法を参照。しかしながら、治療抵抗性であり、致死率は14～100%である[33]。
- 免疫療法以外では、モンテカルストの単剤や吸入ステロイド、アジスロマイシンとのcombination 治療（FAM療法）が一部の症例に有効である[34),35]。ステロイドの全身投与に加えて併用することが多い。
- 慢性GVHDに対する2次治療としてイブルチニブ（イムブルビカ®）[36]やルキソリチニブ（ジャカビ®）[37]、ECP[38),39]、ベルモスジル（レズロック®）[40]など新規薬剤の効

果がBO, BOSに対しても期待される。保険適応外であるが、イマチニブ（奏効率 33%）[41] やリツキシマブ（奏効率 9.1-37.5%）[42),43]、MSCの有効性 [44] が報告されている。

- 上記の治療に反応しない難治性BOSの場合、肺移植が非常に重要な選択肢である。同種移植後のBOSに対して肺移植を行った症例における国内外からの長期生存例の報告がなされている [45)-47]。なお、本邦においては実施可能施設に関しては、公益財団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ (http://www.jotnw.or.jp) を参照。
- 当科においては当院呼吸器内科に相談の上、肺移植施行施設への相談を行っている。

●その他

ARDS、AIP、放射線肺臓炎、薬剤性肺臓炎、PTLD、好酸球性肺炎、肺胞蛋白症、肺高血圧症、肺静脈閉塞症、肺血栓塞栓症、TRALI、PCT (pulmonary cytolytic thrombi) 等

＜文献＞
1) Cordonnier C et al. Cancer. 1986; 58: 1047-54.
2) Jules-Elyses K et al. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 485-91.
3) Clark JG et al. Am Rev Respir Dis. 1993;147: 1601-6.
4) Panoskeltsis-Mortari A et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 1262-79.
5) Fukuda et al. Blood. 2003; 102:8:2777-2785.
6) Davis S et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2020;26: 413-420
7) Yanik GA et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 858-64.
8) Jonathan T et al. Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 1955–1960
9) Weiss SM et al. Chest. 1993; 104: 1025-8.
10) Du Rand IA et al. Thorax. 2013; 68: i1-i44.
11) White P et al. Bone Marrow Transpalant. 1997; 20: 681-7.
12) Pekirt T et al. Mayo Clin Proc. 2005; 1414-20.
13) Zavala DC et al. Chest. 1976; 70: 584-8.
14) Wahidi MM et al. Respiration. 2005; 72: 285-95.
15) Lass-Fröl C et al. Clin Infec Dis. 2007; 45: e101-104.
16) Boersma WG et al. Respir Med. 2007; 101: 317-25.
17) Robbins RA et al. Am J Med. 1989; 87: 511-8.
18) Keklik F et al. Haematologica. 2018; [Epub ahead of print]
19) Jin Wu et al. BMT 2021 Apr 12:1-11
20) Hicks K et al. Bone Marrow Transpalant. 2002; 30: 975-8.
21) Wanko SO et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2006; 12: 949-53.

22) Koh H et al. Acta Hematol. 2010; 124: 171-5.
23) Majbail NS et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 1038-46.
24) B Afesa et al. Bone Marrow Transpalant. 2001; 28: 425-34.
25) Yoshihara S et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2007; 13: 749-759.
26) Nakasone H et al. Bone Marrow Transpalant. 2013; 48: 1317-23.
27) Cordier J-F. Eur Respir J 2006; 28: 422–446.
28) Freudenberger TD et al. Blood 2003; 102: 3822–3828.
29) Samran H et al. Eur Respir Rev 2020; 29: 190119
30) Williams KM et al. JAMA. 2009; 302: 306-14.
31) Estenne M et al. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 297-310.
32) Jagasia MH et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2015; 21: 389-401
33) Hakim Aet al. Bone Marrow Transpalant: 2018; [Epub ahead of print]
34) Norman BC et al. Bone Marrow Transpalant. 2011; 46: 1369-73.
35) Williams KM et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 710-6.
36) Miklos D et al. Blood. 2017; 130:2243-2250.
37) Zeiser R et al. N Engl J Med. 2021; 385: 228-238.
38) Del FC et al. Bone marrow Transplant. 2016; 51: 728-32
39) Lucid CE et al. Bone Marrow Transpalant. 2011; 46: 426-9.
40) Inamoto Y et al. Am J Hematol. In press
41) Baird K et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2015; 21: 1083-90.
42) Zaja F et al, Bone Marrow Transpalant: 2007; 40:273-7.
43) Kim SJ et al, Haematologica: 2010; 95: 1935-42.
44) Shan Chen et al. EBioMedicine 49 (2019) 213–222
45) Holm AM et al. Bone Marrow transplant. 2013; 48: 703-7.
46) Vogl UM et al. Transplantation. 2013; 95: 623-8.
47) Yamane M et al. Transplantation 2008; 86: 1767-70.

d. 心合併症

- 同種移植後心臓合併症は、移植後早期合併症と晩期心血管障害に大きく分けられる。最近の報告では早期合併症は全体の 8.4% で生じ、予後不良とされる [1)]。
- 高齢者への同種移植件数が増えており、心血管イベントに対するリスク評価および対応は重要となってきている。

【移植前評価】

✓ 胸部レントゲン：心拡大の有無、胸水の有無、うっ血の程度など。

✓ 心電図：不整脈の有無、QTc など。

✓ 心エコー

- 収縮能のマーカー：EF（正常は 55%以上。50%未満は

RIST かつ PTCY は避ける。)、Systolic time interval (<0.45 を当科の基準としている。)
- 拡張能のマーカー:E/A (normal pattern → relaxation abnormality → pseudonormalized → restrictive)
- E/e' (8 未満正常、15 を超えると左室拡張末期圧上昇を示唆)

✓ 血液検査:BNP、NTproBNP (腎障害や貧血の影響を受ける)

【リスク因子】

- 移植前評価にて検査異常がみられる場合や、上記リスク因子を有する場合、前処置内容(胸部放射線照射など)といったリスクの高い症例に関してはあらかじめ循環器内科へのコンサルトや前処置内容の検討などを要する。

✓ 患者因子
- 高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙、慢性腎臓病など一般的な心血管リスクは重要 [2)]。
- 移植時年齢, 女性、心血管疾患の既往 [2)]。

✓ アントラサイクリン積算量
- DXR 換算量が重要である。DXR を 1.0 とすると係数は DNR 0.5、IDR 1.6、MIT 3.4、ACR 0.1。
- DXR 換算で積算量 550mg/m^2 を超えるとアントラサイクリン関連心筋症のリスクとなる [3)]。同種移植後心合併症では積算量 250mg/m^2 以上で心不全リスクが上昇する可能性がある [2)]。

✓ 大量シクロホスファミド (CY) [4) 5)]
- CY の心毒性は大量投与時に急性心筋症を生じ、用量依存性であるが、アントラサイクリン系薬剤と異なり蓄積毒性はないと考えられている [6)]。
- 前処置としての大量 CY, GVHD 予防としての PTCY で分けて報告されていることが多い。
  ✧ 前処置として大量 CY の投与を受けた 811 名を対象と

した研究[7]において 12 名 (1.5%) が急性心筋症を発症し、初回投与から中央値 4 日 (2 日 -8 日) で発症した . 200mg/kg/total で 8.5%, 120mg/kg/total で 1.2% に発生し 100mg/kg/total では発生例はなかった . 11 例が死亡した。

✧ PTCY 100mg/kg/total を受けた 272 名と non PTCY 313 名を比較した研究[8]では PTCY を受けた患者群で心毒性の発生がわずかに高かった (7.% vs 5.8%)。リスク因子として 55 歳以上 , 高血圧、不整脈、糖尿病、HCT-CI で心臓が加点される , が同定された。

- 短期間での 4.5g/m^2 または 1 日で 1.55 g/m^2 以上でリスクが上昇し、可逆性の低電位や左室心筋重量増加を来たし収縮障害よりも拡張障害をきたす可能性がある。拡張能は投与 1 ～ 2 週間後に最も低下する。
- 当科では、EF50% 未満の症例は原則用いない。また、経験から STI 0.45 以上への投与も原則避けている。心機能低下のリスクが懸念される症例では、PTCY は day3,5 で投与を予定し、day4 に心機能評価を行って day5 の投与実施可否や投与量を検討する場合がある。

✓ 大量メルファラン

- 発作性心房細動の報告がある。単独使用での心筋障害の報告は少ないが、フルダラビンとの併用で重症心不全の報告がある[6]。
- 当科では、EF50% 未満の症例では MEL の投与は原則避け、Bu ベースの前処置を考慮している。

【移植早期の心機能障害の主な原因とマネジメント】

✓ 輸液過剰によるうっ血性心不全

- AraC や CY などによる抗利尿作用、washout のための大量補液、中心静脈栄養、各種抗菌薬により volume over になりやすい。
- また SOS/VOD の発症など体液貯留傾向となりやすい。

日々の体重変化を観察し、適宜利尿薬で体重コントロールを行う。
- K, Na, Ca, Mg, P など電解質バランスにも注意する。

✓ 前処置毒性
- 大量 CY：投与中は心電図モニタリングを行う。R wave の low voltage などの所見がみられる[5]。利尿薬などで volume コントロールを厳格に行う（ただし出血性膀胱炎のリスクもあるため尿量の確保も必要となる）。
- 大量シタラビン：シタラビン症候群としての心外膜炎に注意が必要である[9]。胸痛や呼吸苦などあれば鑑別に挙げ、心電図、心エコーなど精査を行う。治療としてはステロイド投与などを考慮する。

✓ 生着症候群、高サイトカイン血症、敗血症などは高炎症状態，血管透過性亢進からうっ血性心不全を生じる。

✓ 急性 GVHD[10]
- 成人においてはほとんど報告がない。

✓ 急性冠症候群
- カルシニューリン阻害剤に伴う coronary spasm[11] [12]
- TMA など血管内皮障害に伴う虚血性心筋障害[13]

✓ PTCY による心臓合併症
- 全体の 7.4% に心臓合併症が発生し、不整脈が 45%，心不全が 28%，心筋虚血が 14%，心嚢液貯留が 14% に発生した[8]。
- 3-9% に心外膜炎が発症したという報告がある[14] [15]。

【合併症の表現型】

✓ 移植後 100 日以内の急性期心合併症
- 最近の報告では，全体の 8.4% で早期心臓合併症を生じ、心不全 (37.1%)、心嚢液貯留 (31.4%)、不整脈 (22.8%) が多かった[1]。
- 不整脈：心房細動、心房粗動、上室性期外収縮など
- 致命的なものとして心タンポナーデ、心室性不整脈の報告

もある[16]。

✓ 移植後晩期合併症：

- 同種造血幹細胞移植後の患者においては前処置の影響やGVHDにより加速的に動脈硬化が進行する可能性が示唆されており，虚血性心疾患の発症に注意が必要である[17]。
- TBI晩期障害：当科から高用量TBIと左室駆出率低下の関連を報告している[18]。臨床的アウトカムとの関連は結論が出ていない[2]。
- 慢性GVHD：小児より、心外膜炎や心筋症の報告がある[19]。

<文献>

1) Pérez-Valencia AI, et al. Blood Adv. 2023;7:2018-2031.
2) Hayek SS, et al. Circulation. 2024;149:e1113-e1127.
3) Shan K, et al. Ann Intern Med. 1996;125:47-58.
4) Nakamae H, et al. Lancet. 2000;355:805-6.
5) Braverman AC, et al. J Clin Oncol. 1991;9:1215-23.
6) Morandi P, et al. Bone Marrow Transplant. 2005;35:323-34.
7) Ishida S, et al. Ann Hematol. 2016;95:1145-50.
8) Yeh J, et al. Blood Adv. 2021;5:5599-5607.
9) Hermans C, et al. Ann Hematol. 1997;75:55-7.
10) Rackley C, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:773-80.
11) Braun-Dullaeus RC, et al. J Heart Lung Transplant. 1999;18:328-35.
12) Samer A, et al. Cureus. 2022;14:e25748.
13) Paviglianiti A, et al. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30:369-71.
14) Luznik L, et al. Blood. 2010;115:3224-30.
15) Raiola AM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:117-22.
16) Murdych T, et al. Bone Marrow Transplant. 2001;28:283-7.
17) Scott JM, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98:222-34.
18) Nishimoto M, et al. Bone Marrow Transplant. 2013;48:581-6.
19) Shrikhande B, et al. Curr Probl Cardiol. 2023;48:101807.

13. ウイルス検査測定の目安

【各検査法の特性】

	分離培養（&同定）	抗原検査	抗体検査	遺伝子検査
長所	• Gold standard の検査 • 陽性は活動性感染 • ウイルス種同定可	• 短時間で検査可能	• 短時間で検査可能 • 過去の感染がわかる	• 感度が高い
短所	• 十分なウイルス量が必要（感度が劣る） • 結果判明までかなり時間を要する	• 一定のウイルス量が必要（感度は遺伝子に劣る）	• 現在の感染を判断できない • 移植患者での有用性は限定的（液性免疫低下）	• 不活化したウイルスも検出（非活動性感染や潜伏感染も検出） • 保険適応外検査が多い

- ウイルス感染に伴う合併症を十分に検討する必要がある。抗体検査の有用性は限定的である。ウイルス培養や生検（病理組織・免疫染色検査）は確定診断に有用で、可能な限り提出が望ましいが、検査所要時間や侵襲の点で困難な点がある。血液（や尿、髄液や気管支洗浄液）などからの核酸測定を行うことが多いが、検査の特性や結果の解釈を理解した上で検査を提出することが必要。
- 白血球に潜伏感染するウイルスでは、検体が血漿か全血かで測定値や解釈が異なるため注意する。

＜当科の方針＞

✓ ウイルス感染症に典型的な症状（出血性膀胱炎・腎炎・播種性ヘルペス感染など）
→診断確定・治療効果の判定に必要であり、積極的に検査提出

✓ コロナウイルスを含むウイルス感染症／肺炎を疑う場合やウイルス性髄膜炎の可能性がある場合
→ Filmarray® 呼吸器パネル（鼻咽頭拭い液）・肺炎パネル（BAL 検体）、Filmarray® 髄膜炎・脳炎パネル（髄液検体）を積極的に提出。（Filmarray® 検査：multiplex PCR 法、迅速に多項目核酸検査可能）

✓ 状態が比較的安定しており、他の原因 (GVHD、細菌感染、

薬剤など) が強く疑われる場合
→それらの原因の治療で改善しない場合に検査提出。

✓ 状態が悪く予後不良と予想され、ウイルス感染症が否定できない
→移植背景・時期・症状などからウイルスの候補を絞る。血液以外の局所からも積極的に採取。

【移植後の時期別の頻度の高いウイルスの目安】[1)-4)]

移植後の時期	生着前（< day30）	早期（30-100days）	後期（> 100days）	全期間（Any phase）
免疫病態	好中球減少	細胞性免疫低下	細胞性・液性免疫低下	
ウイルス	HSV	CMV, EBV, ADV, VZV, BK, HHV6	CMV, EBV, ADV, VZV	HBV, HCV, RVs※1, 胃腸炎の原因ウイルス※2

※1：RVs: Respiratory viruses.（RS virus, influenza, parainfluenza, human metapneumovirus, rhinovirus、ADV, coronavirus など）
※2：一般的な腸炎の原因となるウイルス（enterovirus（coxsackievirus, echovirus など）, norovirus, rotavirus, ADV, coronavirus など）

【症状（検査値、疾患）と考慮すべきウイルス検査の目安】[1)-14)]

- C7HRP または CMV DNA PCR 陽性（CMV infection）で症状から CMV 感染症（CMV disease）が疑われる場合は可能な限り感染部位（組織）での診断確定を推奨。

✓ シクロスポリン・タクロリムスなどによる脳症が疑われる場合
→髄液が採取できた場合は、HHV-6 も検索する。HHV-6 は特に検体の種類（血漿・全血）に注意（血漿推奨）。

✓ aGVHD が改善傾向の後に消化管症状が再燃した場合
→ウイルスの鑑別が重要であり、積極的に内視鏡・ウイルス検索を行う。

✓ covid-19 は Long covid-19 syndrome（長期に症状や合併症が持続する病態）が知られているが、同種移植後の患者では臨床症状が消失しても 5.6%は PCR 陽性のままの長期排泄患者であると報告がある。

【ウイルス検査の目安一覧】

症状・疾患	発症時期※1	ウイルス
局所症状のない発熱、不明熱	生着前	HSV, RVs※2 など
	早期～後期	CMV, EBV, HHV-6, RVs※2 など種々ウイルス
骨髄抑制	全期間	CMV, HHV6, EBV
	後期	Parvo B19
HPS/HLH	早期※3・後期	EBV, CMV, HSV, VZV, influenza など種々ウイルスが誘因
口内炎・食道炎	生着前・早期	HSV, CMV
胃炎	早期・後期	CMV, EBV, ADV
腸炎（下痢）	早期・後期	CMV
	後期	ADV, EBV
	全期間	胃腸炎の原因ウイルス※4
副鼻腔炎	全期間	RVs※2
肺炎（限局性※5）	全期間	（特に早期は）細菌・真菌性が多い
	後期	VZV, EBV（PTLD）
肺炎（びまん性※5）	生着前・早期	（HSV）
	早期・後期	CMV, ADV, VZV,（HHV-6, EBV（PTLD））
	全期間	RVs※2
肝炎※6	早期・後期	hepatitis virus（HBV, HCV, HEV）, CMV, EBV, HHV-6, ADV, HSV, VZV.（劇症肝炎：HSV, VZV, hepatitis virus, ADV など）
出血性膀胱炎・腎炎	早期	BKV, ADV, CMV,
	後期	BKV, (ADV, CMV)
脳炎・髄膜炎	早期	HHV6, HSV,（EBV, CMV, ADV）
	後期	（HHV6, HSV）, EBV, CMV, ADV, VZV, JCV
眼科合併症（角膜炎・結膜炎・網膜炎）	早期・後期	HSV, CMV, VZV
SIADH	早期・後期	HHV-6, VZV
ギランバレー・CIDP※7	早期・後期	CMV, EBV, HSV, VZV, influenza など種々ウイルスが誘因
皮疹	生着前・早期	HSV, HHV6
	早期・後期	VZV

※1：早期は生着後～移植後 3 か月程度まで、後期は移植後 3 か月以降を指す。
※2：RVs: Respiratory viruses.（RS virus, influenza, parainfluenza, human metapneumovirus, rhinovirus, ADV, coronavirus など）
※3：移植早期ではドナー細胞への同種免疫反応である可能性が高いとされる。
※4：一般的な腸炎の原因となるウイルス（enterovirus（coxsackie virus, echovirus など）, norovirus, rotavirus, ADV、coronavirus など）
※5：びまん性陰影：alveolar, interstitial, mixed alveolar interstitial, or diffuse micronodular. 限局性陰影：lobar consolidation, lobar consolidation; macronodules（＞1 cm）; cavities; or wedge-shaped infiltrates.[3)]
※6：胆汁うっ滞性肝炎の場合は、GVHD、SOS、TMA, ステロイド脂肪肝や薬剤性肝障害などと鑑別が困難な例が多い。
※7：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

<文献>
1) 中前博久 . 血液診療 . 2009;4:1-6.
2) J.R. Wingard. Transpl Infect Dis. 1999;1:3-20.
3) J.R Wingard, et al. Hematol Oncol Clin N Am. 2011; 25 101-16.
4) C.U Louis et al. Viral infections. Edited by Jennifer Treleaven A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice. Elsevier. 2008:423-35.
5) R.D. Sandler, et al. Bone Marrow Transplant. 2020;55(2):307-16.
6) C.P Fox, et al. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):280-6
7) 造血細胞移植学会ガイドライン EB ウイルス関連リンパ増殖症 2018. 日本造血細胞移植学会
8) 造血細胞移植学会ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6. 2022. 日本造血・免疫細胞療法学会
9) 造血細胞移植学会ガイドライン　移植後長期フォローアップ　2017. 日本造血細胞移植学会
10) van der Eijk AA, et al. Curr Opin Infect Dis. 2014. 27:309-15.
11) Schmidt-Hieber M, et al. Haematologica 2011; 96:142-9.
12) E Maffini, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:388-97.
13) J Wei, et al. J Int Med Res. 2010;38:705-10.
14) Ljungman P, et al. Leukemia (2021) 35:2885–94.

14. 移植時の疼痛・嘔気管理

● 疼痛管理

- 前処置の RRT としての粘膜障害により、高度の粘膜炎を口腔咽頭・肛門等に来たすことがある。前処置開始後数日で出現、生着に伴って軽快するが、疼痛によって、QOL の低下、内服アドヒアランスの低下、十分な口腔ケアがしづらくなることによる粘膜障害部を侵入門戸とした全身感染症のリスク増加等の、様々な不利益が生じる。
- 疼痛に対してはリドカインなどの局所麻酔薬を含む含嗽等の局所ケア以外に、医療用麻薬を使用し、疼痛緩和を図っている。WHO 方式がん疼痛治療法 [1] では経口投与が基本（by mouth）とされるが、移植症例では口腔・咽頭粘膜炎から内服困難であることが多く、中心静脈ルートが確保されていることが一般的であること等の理由から、持続静注による投与を行っている。製剤としては嘔気・嘔吐、便秘等の副作用のより軽微な、フェンタニル ® を主に使用している（代謝に CYP3A4 が関連しており FK506、CsA や抗真菌剤等移植時の併用薬との相互作用を考慮する必要あり）。

＜当科の方針＞

- フェンタニル ® を生食で希釈、0.4㎎ /24mL の組成で 0.3-1ml/hr (1 日 量 0.12-0.4mg) あ る い は 0.8 ㎎ /48ml の組成で 1.2-3ml/hr (1 日量 0.5-1.2mg) の投与を行う。
- 疼痛時にはレスキューとして 1 時間量を早送りする（自己調節鎮痛法（PCA）ポンプを使用しても良い）。
- 食前・薬剤内服前、口腔ケア前、排便前等、疼痛悪化が予想される前に積極的に早送りを行う。
- 疼痛の程度、早送りの回数等を観察し必要に応じ投与量を漸増する。
- 疼痛が高度の場合投与量が 1mg/ 日以上となることもある。（フェンタニル 0.1 mg は経口モルヒネ 10mg に相当）

- 一般に終末期がん患者に比し全身状態が保たれていることから呼吸抑制を来す可能性は低いが呼吸回数が 10 回 / 分未満となるようなら減量を考慮する。
- 医療用麻薬開始時、増量時には主要な副作用として嘔気・嘔吐がしばしばみられる。緩和ケア研修会においては医療用麻薬開始時からの制吐剤の併用を推奨している[2)]。移植症例では内服薬が多いこと、WHO 方式がん疼痛治療法では必ずしも開始時からの併用を勧めていないことから個別に適応を検討する(最初の投与で嘔気が発生したら併用し始める)。なお、患者の性格・理解度によっては医療用麻薬使用後に嘔気・嘔吐が出現した場合以後の使用を強く拒否、結果的に患者自身の不利益となることが時にあることにも留意が必要である。
- 具体的には患者自身に以下のどちらかを選択してもらっている。

①内服薬が多いので嘔気が出た時点で制吐剤を追加
②できるだけ嘔気が出ることのないように内服薬が増えても麻薬開始時より制吐剤を定期使用

- 緩和ケア研修会では開始時からの併用薬として以下の内服薬が例としてあげられている
  - ✓ ノバミン®　15mg　分 3
  - ✓ セレネース®　0.75 ～ 1mg　分 1
  - ✓ プリンペラン®　15 ～ 30mg　分 3
- 症状出現後に併用を開始する場合には、想定される主な機序から制吐剤を選択・投与する[3)]。
  - ✓ 持続する嘔気・嘔吐→ドパミン受容体拮抗薬;ノバミン®
  - ✓ 食後の嘔気・嘔吐→消化管運動亢進薬;プリンペラン®、ナウゼリン®
  - ✓ 動作時の嘔気・嘔吐→抗ヒスタミン薬;トラベルミン®、アタラックス P®、ドラマミン®
- 内服困難であれば経静脈投与が可能なプリンペラン®、セレネース®　等を使用する。
- プリンペラン、ノバミン、ナウゼリン、セレネースはいずれも錐体外路系副作用のリスクを有するため併用は避ける。

- 生着時期には、粘膜炎に伴う疼痛は改善に転じ、医療用麻薬は相対的に過量となることから、減量が必要となってくる。（日中の）眠気は過量の徴候となるが、嘔気については、同時期が鑑別疾患であるGVHDやウイルス性胃炎等の好発時期であるため、過量の徴候と断定しづらい。急速な減量・中止は退薬症状を来すことがあるため数日ごとの減量を行い、特に中止の際には、0.05-0.1mg/日まで減じてからの中止が望ましい。

<文献>

1）がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—第2版　世界保健機関　金原出版　1996年

2）緩和ケア研修会参加者ハンドブック第34版　緩和ケア研修WPG　日本緩和医療学会　2017年

3）がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版　日本緩和医療学会　金原出版　2014年

●　嘔気・嘔吐

前処置のRRT以外にも薬剤、GVHD、感染症等様々な原因で嘔気・嘔吐が出現することがある。嘔気・嘔吐の原因となる病態の治療が可能であれば行い（消化性潰瘍による嘔気・嘔吐がH2 blocker、PPI投与により軽快することも経験する）、並行して制吐剤を使用する。制吐剤の治療効果の評価時期に関して、明らかなコンセンサスやエビデンスはない[1)]が概ね数日で効果判定をすることが多い。

<当科の方針>

【前処置時】

- TBI時には5HT3受容体拮抗薬の予防投与を行うが、保険承認されているのはカイトリル®のみである。多数の後発品も使用可能である。
- グラニセトロン点滴バッグ1mg+ソルコーテフ100mg
- 抗がん剤に対してはイメンド®、プロイメンド®、アロカリス®といったNK1受容体拮抗薬とカイトリル®、アロキシ®、ナゼア®などの5HT3受容体拮抗薬を用法用量に従って併用する（いずれも比較的高額な薬剤である）。

- なお、以前は抗がん剤による遅発性嘔吐に対して、前処置終了翌日より 5HT3 受容体拮抗薬の内服を行っていたが、現在は行っていない。
- 予期性悪心・嘔吐とは化学療法を受けた後に悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに、実際の化学療法が始まる前から、化学療法のことを考えたり病院に来たりしただけで悪心・嘔吐を来すものである。これまでの経過から疑われる場合にはベンゾジアゼピン系抗不安薬の予防投与を行う[1)]。
  - ✓ワイパックス®0.5 ～ 1mg（1 回量）経口、前処置開始前夜から開始、1 日 3mg まで必要に応じ増量可
  - ✓コンスタン®0.4mg（1 回量）経口、前処置開始前夜から開始、1 日 2.4mg まで必要に応じ増量可
  - ✓ソラナックス®0.4mg（1 回量）経口、前処置開始前夜から開始、1 日 2.4mg まで必要に応じ増量可

【移植後】

- 嘔気嘔吐の想定される病態に応じた制吐剤を投与する[2)]。

➢ 第一選択薬

- ✓薬物、代謝異常（電解質異常）といった化学的な原因→セレネース®
- ✓食後の嘔気・嘔吐など消化管運動の低下→プリンペラン®、ナウゼリン®
- ✓体動で増悪する嘔気・嘔吐→トラベルミン®、アタラックスP®、ドラマミン®

- プリンペラン®の前投与でも、免疫抑制剤等の点滴で嘔気・嘔吐を来たす場合、アタラックスPを前投与し、眠っている間に免疫抑制剤の点滴をすることで対処可能となることも時に経験する。

➢ 第二選択薬

- 上記第一選択薬の最大投与量でも症状緩和が得られない場合には第二選択薬を開始する。
- 投与していない別の作用機序をもつ制吐薬を追加併用するか、非定型抗精神病薬（下記）に変更する。

✓ジプレキサ®2.5 ～ 5mg（1 回量）経口。2.5mg / 回で開始し、必要時 1 日 10mgまで増量を検討。
- CYP1A2 で代謝される(CPFX の併用で血中濃度上昇)。
- 錠剤、細粒もあるがザイディス錠が服用しやすい
- DM（既往含む）の患者やアドレナリン投与中の患者では禁忌である。
- 日中にも眠気が残りやすい。添付文書の用量は 5mg を 1 日 1 回となっているが、2.5mg で効果を認めることも経験するため、2.5mg（1 回量）で投与を開始する。
- 添付文書では 1 日 10mg まで増量可であるが、5mgで無効であれば増量の効果は期待しにくい。
- 2018 年に抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状の適応を取得している。

✓リスパダール®1mg（1 回量）経口、0.5mg / 回で開始し、必要時 1 日 1mg まで増量を検討。
- CYP2D6 で代謝、一部 3A4 の関与も示唆（パロキセチン・アゾールの併用で血中濃度上昇）
- OD 錠もしくは液剤が服用しやすい
- アドレナリン投与中の患者では禁忌である
- 添付文書では病名によっては 1 日 3mg まで増量可であるが、1mgで無効であれば、増量の効果は期待しにくい。
- 成人における保険適応は統合失調症なので注意が必要。緩和ケア領域では使用頻度は多いが適応外使用であり十分な説明と同意が必要である。

- プリンペラン®、ノバミン®、ナウゼリン®、セレネース®に加え、リスパダール®、ジプレキサ®もすべて錐体外路系副作用のリスクを有する。単剤での効果が不十分な時は、定期薬 / 屯用薬という組み合わせで上記薬剤を併用することは避け、上記薬剤と抗ヒスタミン薬の組み合わせの選択を推奨する。

<文献>
1) 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月【第 2 版】 日本癌治療学会　金原出版　2015 年
2) がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017 年版　日本緩和医療学会　金原出版　2017 年

15. 移植後の予防接種

【背景】

- 同種移植患者は、移植後 2 年を過ぎても依然免疫不全状態にあり、種々の感染症に罹患する頻度が高い。また、移植前に感染症への罹患や予防接種で得られた抗体価は移植後低下する。このため移植後の予防接種は有用であり、ガイドラインに沿った積極的な施行が推奨されている [1)]。

【ガイドライン】

- ・自家および同種造血幹細胞移植後の感染予防に関しては、欧米合同ガイドライン（以下合同ガイドライン）[2)3)] が作成されているが、ここでは日本造血・免疫細胞療法学会のガイドライン [1)] を参考に記載する。

<開始基準>

✓ 不活化ワクチン：移植後 3 ヶ月（種別により 6 ないし 12 ヶ月）を経過して慢性 GVHD の増悪がない

✓ 生ワクチン：移植後 24 ヶ月を経過し、慢性 GVHD を認めず、免疫抑制剤の投与がなく、輸血や通常量のγグロブリン製剤の投与後 3 ヶ月、大量のγグロブリン製剤あるいは抗 B 細胞抗体薬（抗 CD20 抗体リツキシマブなど）の投与後 6 ヶ月を経過していること

	種類	ワクチン	接種回数	接種条件	接種時期目安（移植後）
接種が望ましい	不活化	インフルエンザ HA*1	～13 歳：2 回	慢性 GVHD 増悪（-）	3 ヶ月（種別により 6 - 12 ヶ月以降）
			13 歳以上：1 回		
		DPT-IPV（ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ）	3 回		
		肺炎球菌	PPSV23：2 歳以上のみ 1 回		
			PCV13：3 回		
		インフルエンザ菌 b 型	3 回		
接種が望ましい	弱毒化生*3	MR2 種混合（麻疹・風疹）	1 歳以上：2 回	慢性 GVHD（-）かつ免疫抑制剤（-）	24 ヶ月以降
		流行性耳下腺炎			
		水痘			
必要に応じて*4	不活化	B 型肝炎（不活化）*5	3 回	慢性 GVHD 増悪（-）	12 ヶ月以降

*1：13 歳以上では年 1 回接種（ただし移植後最初の冬や移植後 6 ヶ月未満、リンパ球減少などのワクチン効果が期待しづらい状況下では 2 回接種が望ましい）。13 未満は年 2 回接種を推奨。

*2：肺炎球菌血清型疫学に対応して PCV13 + PPSV23 の接種（PCV13 の 3 回接種後に 6 ヶ月あけて PPSV23 を 1 回など）も考慮する。2023 年 4 月より成人では PCV13 の代わりに PCV15 も使用可能である。（※ PPSV23:23 価肺炎球菌多糖体ワクチン、PCV13（PCV15）：13 価（15 価）肺炎球菌結合型ワクチン）

*3：移植後 24 ヶ月未満、活動性 GVHD、免疫抑制剤投与中患者では原則禁忌である。
輸血・通常量γグロブリン投与後 3 ヶ月、大量γグロブリン・抗 CD20 抗体投与後 6 ヶ月以内は、接種効果が十分に出ない可能性がある。

*4：合同ガイドラインでは、髄膜炎菌ワクチンが推奨されているが、わが国では発症頻度が低いため、個々の症例での検討が必要となる。また、流行地へ行く場合は日本脳炎、A 型肝炎、狂犬病ワクチン等の接種も考慮する。一方、BCG は接種しないこと。また、ロタウイルスワクチンは推奨されない。

*5：本邦では 2016 年秋より定期接種化されており、HBs 抗原陽性キャリアの家族、婚約者をもつ患者だけでなく、移植患者全般で推奨される。

【臨床おける実際】

- 移植後長期生存患者において、疾患状態、GVHD 評価とともに、予防接種の必要性を認識しておくことが重要で、患者教育も必要となる。適切な時期に予防接種スケジュールを作成するようにしたい（日本造血･免疫細胞療法学会ホームページより「ワクチン接種スケジュール Excel テンプレート」がダウンロード可能である）。
- 症例ごとの接種前チェックは必須。日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインに「予防接種予診票」が掲載されており、有用である。
- 接種順序は、不活化ワクチン→弱毒化生ワクチンが通常で、冬季のインフルエンザ流行時期にはその接種を適宜優先する必要がある。
- 2018 年 3 月より組み換えサブユニットワクチン（不活化ワクチン）のシングリックス ® が 50 歳以上の一般成人に使用可能となっており、2023 年 6 月には 18 歳以上の免疫不全者に適応拡大された。同種移植後患者での評価は定まっていないが、一部、安全性に関する報告がなされている [4)]。接種時期に関しては意見が分かれているが、18 歳以上の患者では接種を検討しても良いと考えられる。FHCRC の LTFU ガイドライン [5)] では 18 歳以上で、移植後 1 年以上かつ免疫抑制剤中止後 8 か月以上、GVHD の flare up がない患者で血清抗体陽性の場合に推奨されている（VZV 予防薬投与中の場合は初回接種後 1 か月までは継続、患者にリスクベネフィットを説明する）。
- 造血幹細胞移植後に SARS-CoV-2 に感染すれば、COVID-19 は重篤化し致命的となる可能性がある。接種のメリットは有害事象によるデメリットに勝ると考えられ、推奨される [1,6,7)]。
- 本邦で接種可能なワクチンは mRNA ワクチン（コミナティ筋注 ®（BNT162b2; Pfizer and BioNTech、ファイザー社）、スパイクバックス筋注 ®（mRNA-1273; モデルナ /

武田社)) および組換えタンパクワクチン (ノババックス筋注®(ヌバキソビッド、武田社)) があるが、同種移植後の患者では使用報告の多い mRNA ワクチンが推奨される。接種は移植後 3 ヶ月より可能となるが、周辺地域の感染率が低ければ、6 ～ 12 ヶ月待つことが望ましい[1)]。

<文献>
1) 日本造血・免疫細胞療法学会 造血細胞移植ガイドライン 予防接種（第 4 版）2023 年 12 月
2) Tomblyn M, et al. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 453-5.
3) Ljungman P, et al. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 521-6.
4) Baumrin E, et al. Blood Adv. 2021; 5: 1585-93.
5) Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance. Long-Term Follow-Up After Hematopoietic Stem Cell Transplant General Guidelines for Referring Physicians. Version December 20, 2023.
6) ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions Version 5.0; last updated March 22, 2022.
7) EBMT COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022.

16. 晩期合併症スクリーニング

- 移植後長期にわたり晩期合併症の管理が必要であり、国際的ガイドライン[1)]に基づきスクリーニングと予防が推奨されている（本項末の表参照）。
- 日本では日本造血・免疫細胞療法学会のガイドライン[2)]を参考にする。以下に成人患者における主な晩期合併症と対策（主に予防とスクリーニング）について記す。

【皮膚】

- GVHD については慢性 GVHD の項参照
- 慢性 GVHD、二次がん、薬疹、原疾患の皮膚再発などが起こりうる。
- 二次性皮膚がん：白人コホートでは移植後 25 年で基底細胞がん 8.4%、扁平上皮がん 5.5%。皮膚悪性黒色腫も多い。日本人では一般人口と比較して皮膚がん発症リスクは 7 倍に増加する（19 人 /10 万人年）。

<u>対策</u>

- 皮膚がんリスクについての教育：日光暴露避ける、皮膚保護（長袖着用、SPF20 以上の日焼け止め）、定期的な皮膚自己チェック。
- 新たな皮膚病変認めた場合は皮膚がんの他、感染症、薬剤アレルギー（VRCZ による光線過敏症、ST 合剤による皮疹など）の鑑別、皮膚科コンサルテーション。
- 乾燥には保湿剤、GVHD にはステロイド外用・タクロリムス外用・光化学療法・全身免疫抑制剤など。
- 完成した硬化性病変には深部組織マッサージや理学療法、ストレッチ運動。
- スキンケア指導: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」

【眼】

- 乾燥性角結膜炎、白内障、虚血性微小血管性網膜炎、出血、視神経乳頭浮腫、感染性網膜炎（CMV、HHV、トキソプラズマ、真菌など）、白血病 / リンパ腫の浸潤などが起こりうる。

①眼 GVHD（乾燥性角結膜炎）⇒慢性 GVHD の項参照

②白内障

- リスク因子：TBI、高齢者、ステロイド治療、同種移植
- 発症率：TBI はフル移植の場合 10 年で 40 ～ 70%。TBI なしでも移植後 10 年で 5 ～ 20%。長期ステロイドは TBI なしで 10 年で約 30% の発症。

対策

- 眼 GVHD は慢性 GVHD の項参照。
- 少なくとも移植後 6 か月、1 年、以降年 1 回、眼症状の有無を確認。症状あれば眼科コンサルト、症状がなくても移植後 1 年目には眼科専門医による診察を行う。

【口腔】

- 慢性 GVHD が多いが、放射線照射、薬剤（抗うつ薬、抗ヒスタミン薬）などによる口腔乾燥を訴えることがある。また、味覚障害や唾液分泌低下に伴い齲歯や口腔内感染症をきたしやくすなる。
- 口腔の扁平上皮癌にも注意。
- リスク因子:口腔の慢性 GVHD、頭部･頸部への放射線照射、ファンコニ貧血、移植時高齢 etc

対策

- 口腔 GVHD は慢性 GVHD の項参照。
- 移植後 6 ヵ月、1 年、以降年 1 回の臨床的な口腔観察、および 1 年、以降年 1 回の歯科医 / 口腔外科医による評価（慢性 GVHD、TBI などではさらに頻回に）。
- 日常的な口腔内の衛星保持についての指導。
- 被疑薬中止、人工唾液・含嗽液の使用、無糖キャンディーやガムによる唾液分泌刺激などを検討。

【呼吸器】

- 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（BO）、特発性器質化肺炎（COP）がある（各疾患については慢性 GVHD、非感染性肺合併症の項参照）。
- リスク因子：BO → GVHD・血液型不一致・BU によるフル移植・性別不一致・女性患者・PBSCT、COP → GVHD・HLA 不一致・女性ドナーから男性患者への移植・PBSCT

対策

- 治療等については各項参照。
- 問診、診察、呼吸機能検査による評価を、移植後 1 年までは 3 か月ごと、それ以降は 1 年ごとに実施。
- 呼吸器症状を認めた場合や、移植前と比較して% 1 秒量が 10% 以上低下する場合は、BO の発症を考慮し、呼吸機能検査や画像検査をさらに頻回にフォロー。吸入ステロイドによる早期介入についても検討。
- 慢性 GVHD あれば、症状がなくても 3 ヶ月に 1 回は呼吸機能検査を実施。
- 禁煙指導、受動喫煙リスクのある患者には環境改善を指導。

【消化管】

- GVHD については急性・慢性 GVHD の項も参照。
- 同種移植後長期生存者特有の消化管障害は少なく、主な原因は GVHD。その他に感染症、薬剤など。
- 胸やけ：多くは胃食道逆流症（GERD）による。慢性 GVHD による唾液腺障害や、食道 GVHD による運動障害は GERD の増悪因子。その他、免疫抑制剤使用中の感染症や薬剤による食道炎に注意。
- 嚥下障害：慢性 GVHD が重要。頻度は低いが食道がんも重要（慢性 GVHD が強力なリスク因子）。
- 食欲不振、嘔気・嘔吐、腹部膨満感（上部消化管症状）：急性 GVHD に特徴的な症状。食道病変を除いて上部消化管 GVHD は長期化した急性 GVHD とみなされる。慢性

GVHD を伴う場合は overlap syndrome と分類。他、HSV、CMV、VZV などのヘルペス属ウイルスや ITCZ、VRCZ、CNI、ST 合剤、オピオイド、MMF などが原因となりえる。

- 体重減少：慢性 GVHD の重症度評価の指標。低栄養の合併みられることもある。

対策

- 確立されたスクリーニングはない。GVHD 関連のこと多いので、症状認めた場合は、内視鏡検査を施行し、可能なら生検して診断。
- 全身型慢性 GVHD（特に口腔）既往患者では、生涯にわたって食道がんのスクリーニングを推奨。
- 体重減少がある場合は低栄養の合併ないか注意。

【肝臓】

- 移植後晩期肝障害の原因は様々。GVHD、ウイルス、薬剤、鉄過剰症などが主な原因。

①慢性 GVHD ⇒慢性 GVHD の項参照

②急性および慢性ウイルス肝炎⇒感染症の項参照

✓ VZV、HSV、CMV、HBV、HCV の再活性化などが原因。HSV or VZV は劇症型の肝不全きたすことあり。

✓ HCV の慢性持続感染は移植後 10 年以降に肝硬変への進行みとめるようになり、非移植患者に比べ進行が速い（肝硬変発症までの中央値：非移植患者 40 年、移植患者 18 年）。

③薬剤性肝障害

✓ 降圧薬、高脂血症治療薬、血糖降下薬、NSAIDs、抗うつ薬、抗菌薬などの移植合併症に対する薬剤

④鉄過剰症

✓ 重篤な肝疾患の単独の原因となることはほとんどない。

- 慢性 GVHD と類似した所見を呈することが多く、感染症の増加とも関連。

対策

- 移植後 1 年までは 3 ～ 6 ヵ月毎、その後は年 1 回以上肝機能検査（T-Bil、ALT、ALP、γ GTP）の評価。
- HBV 陽性者（キャリアおよび既往感染）or HCV 陽性者では、定量 PCR 法によるウイルス量モニタリングを行い、治療必要時は肝臓専門医にコンサルト。HBV ワクチンの接種を積極的に考慮。
- 移植前後に赤血球輸血を受けた患者では 1 年後に血清フェリチン測定。フェリチン高値、肝障害、継続的な赤血球輸血、HCV 感染症例等では引き続きモニタリング。

【感染症】

- 感染症、予防接種の項参照。
- 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。
- リスク因子：慢性 GVHD、ステロイド、高齢、HLA 不一致
- 予防接種で予防可能な感染症は日本造血・免疫細胞療法学会のガイドライン [3] を参考に接種を検討。

【心血管】

- 移植後数年～数十年であらゆる種類の心障害がおこりうる。死亡リスクは一般人口に比べ 1.4 ～ 2.3 倍高い。
- ・リスク因子：高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙、運動不足などの通常因子の保有率が移植患者は高い。他、移植前要因としてアントラサイクリン系抗がん剤投与量（特に 250mg/m^2 以上）・胸部照射歴（特に 35Gy 以上）・移植前の心機能・移植前治療強度が、移植後要因として内分泌障害・成長ホルモン障害・甲状腺機能低下・性腺機能障害・Mg 不足・GVHD による血管内皮障害・長期間の免疫抑制療法など。非悪性疾患では輸血歴や鉄過剰症が重要。

対策

- 移植後 1 年、以降年 1 回の定期的評価。

- 生活指導（規則的な運動・健康的な体重維持・禁煙・食事指導）。
- 生活習慣病のスクリーニングと治療
- 心機能の評価：心音、血圧、心エコー、心電図、BNP or NTproBNP

※※　アントラサイクリン系投与量多い場合や胸部照射歴・アミロイドーシス・心血管疾患既往ある場合は、より頻回に行う。

【腎・泌尿器疾患（慢性腎臓病）】

- 慢性腎臓病（CKD）とは腎障害または糸球体濾過量（GFR）60mL/ 分 /1.73m^2 未満が 3 か月以上持続するもの。重症度は原因（C）、GFR（区分:G1-5）、Alb/Cre 比（区分:A1-3）による CGA 分類[4] で評価。
- 発症率 20% 程度、移植後 6 ヵ月～ 1 年に好発。経過は緩やかだが透析導入率 5%、末期腎不全患者の死亡率 90%。心血管疾患のリスク因子でもあり、進行すると腎性貧血や骨塩代謝障害も合併。
- **ネフローゼ症候群**：慢性 GVHD 合併時や免疫抑制剤中止直後に発症することがある（腎臓の GVHD という概念は確立していない）。高度蛋白尿の持続（3.5g/ 日以上 or 随時尿で 3.5g/gCr 以上）と低 Alb 血症（3.0g/dL 以下 or 総蛋白 6.0g/dL 以下）が必須。同種移植後は膜性腎症が多い（移植後ネフローゼ症候群の約 60%）、ついで微小変化群（20%）。
- リスク因子：原疾患（多発性骨髄腫など）、移植前治療（白金製剤、CY）、放射線照射歴、急性腎障害既往、TMA、CNI 長期使用、ネフローゼ症候群、ウイルス（ポリオーマ・ADV、BKV）、高齢、高血圧

<u>対策</u>

- 移植後半年後および 1 年後に、BUN、Cre、尿蛋白（or アルブミン尿）測定。異常あればフォロー。
- 急激な腎機能悪化を認めた場合は、NSAIDs や造影剤、腎

毒性を有する抗菌薬などの投与を極力減らす。CNI は血中濃度モニタリングにより投与量を調節。
- 腎機能が悪化する場合、GVHD の合併により CNI の減量・中止が困難な場合は他剤への変更を考慮
- 高血圧と CKD は相互にリスク因子となるため、来院ごとに血圧測定し、積極的な高血圧の予防・管理を行う。腎保護の観点からは、RAA 系阻害薬を考慮（開始後は GFR、K 値をモニターする。）。
- CKD ステージ G3 区分以降（体表面積あたりの GFR が 60mL/ 分未満）は腎臓専門医に紹介。

【神経・認知障害・易疲労】

● 神経・認知障害

- 主な原因は感染症、薬物関連毒性、脳血管障害、代謝性脳症。一部に慢性 GVHD。
- リスク因子：同種移植、CNI 長期服用、TBI や頭蓋照射、髄腔内化学療法、慢性 GVHD。
- **中枢神経障害**：中枢神経感染症（アスペルギルス・トキソプラズマ・VZV など）は免疫抑制剤と関連、CNI は中枢・末梢いずれも起こりうる。白質脳症は頭蓋照射や髄腔内化学療法が、脳腫瘍は頭蓋照射や TBI がリスク。
- **末梢神経障害**：帯状疱疹後神経痛、移植前抗癌剤、GVHD 関連では慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、ギランバレー症候群、重症筋無力症などが起こりうる。

対策
- 移植後 1 年目、その後は年 1 回以上の神経学的機能障害の症状や所見について評価。リスクのある患者では早期かつ頻回に行う。
- 認知障害スクリーニングには Mini-Mental Status Examination（MMSE）[5] や長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）[6] などによる評価が望ましい。
- 症状や所見あれば精査（MRI、神経伝導検査、筋電図、神

経精神医学的検査など)、専門医コンサルト。

● 易疲労

- **身体的問題**:低栄養、貧血、心・肺・肝・腎・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)
- 鑑別として、薬剤、アルコール摂取、違法薬物、サプリメント使用有無等も確認。
- **心理的問題**:再発への不安、日常生活制限のストレス、性的不満、社会経済的問題、家族友人関係など。

対策

- 移植 6 ヵ月後、1 年、以降年 1 回、疲労感や倦怠感についての問診と評価。
- 疲労感や倦怠感はスケールによる数値化が望ましい。がん患者を対象とした評価法としては、日本語版 Brief Fatigue Inventory(簡易倦怠感尺度)[7) 8)]、Fatigue Quetionnaire(Chalder 疲労尺度)[9)]、Cancer Fatigue Scale(日本で開発)[10)] などがある。
- 身体所見だけでなく、併用薬剤や心理社会的問題など多面的に検討し、必要に応じて専門医コンサルト。

【骨・筋肉】

● 骨量低下と骨粗鬆症

- WHO の基準:骨量減少→ -1 > T-score > -2.5、骨粗鬆症→ T-score ≦ -2.5
- 日本の基準[11)]:

  骨量減少→骨密度が YAM の -1.0SD ~ 2.5SD(WHO と同じ)、骨粗鬆症→①骨密度が YAM の 70% 以下 or -2.5SD 以下か②脆弱骨折がある場合(椎体・大腿骨近位部骨折は骨密度に関係なく、その他の部位では骨密度が YAM の 80% 未満のとき)

  ※これらの基準は続発性骨粗鬆症は対象外。

- 発症率：骨粗鬆症 25%、骨量低下 50%
- 骨量低下は移植後 6 ～ 12 ヵ月以内に生じ、骨密度の回復は腰椎から始まり、大腿骨頸部では遅く数年かかる。
- リスク因子：長期ステロイド、CNI、性腺機能不全、前処置の化学療法 / 放射線照射、Ca 吸収不良、腎不全 etc

対策

- 全例 1 年で骨密度（DXA 法）。ステロイドや CNI 長期投与例などでは 3 ヵ月での検査も考慮。
- 骨量低下例では性腺機能や甲状腺機能も確認。
- 予防：カルシウム（1200mg/ 日以上）とビタミン D 摂取（1000IU/ 日 or 血中 25-hydroxy vitamin D ＜ 30ng/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、若年女性で卵巣機能不全例は禁忌でなければホルモン補充療法を検討。
- 骨粗鬆症の診断時はビスホスホネート（BP）製剤投与を考慮。
- ステロイド 3 ヵ月以上使用中 or 使用予定の場合は日本のステロイド性骨粗鬆症のガイドライン [12] を参考に経口 BP 製剤投与。
- BP 製剤の顎骨壊死に注意→口腔衛生、定期歯科受診含めた口腔ケアが重要。抜歯の際は休薬を検討（BP 製剤長期投与例やステロイド投与例など）。

● 虚血性骨壊死（Avascular necrosis:AVN）

- 発症率：4 ～ 19%、5 年の累積発症率は 3 ～ 10%、診断までの中央値約 2 年、10 年以降の発症もあり
- 大腿骨頭に多いが、膝や肩関節にも生じる。
- リスク因子：GVHD および治療薬のステロイド（特にデキサメサゾン）・CNI、ALL、高齢、女性、TBI（実際には若年男性でも見られるので注意）など。

対策

- スクリーニング法はなく、予防は困難。
- MRI は早期の診断に有用（T1 強調像で骨頭内バンド像が特

徴)。
- リスク因子を持つ患者が関節症状を呈した場合は AVN を疑い、MRI 撮影および整形外科コンサルト。

● 筋・結合組織

- 主なもの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。
- ステロイド性ミオパチーは下肢近位筋に多い。筋炎および多発筋炎はまれ。慢性 GVHD 関連ミオパチーは移植後 2 ～ 5 年で発症すること多く、近位筋の筋力低下や筋痛きたし、下肢が侵されること多い（発症率 5 年で 0.54%)。
- 筋膜炎や強皮症様硬化性病変は慢性 GVHD の診断徴候。

対策

- 移植後 6 ヵ月、1 年、その後は年 1 回年齢に応じた適度な運動カウンセリング。
- ステロイド投与中患者には、移植後 6 ヵ月、1 年、その後も 1 年ごとに徒手筋力テストによる筋力評価。
  座位から立位への動作の観察は筋力低下の早期発見に有用。
- 慢性 GVHD 患者では関節可動域評価。また患者に自己評価の指導。硬化性病変が生じた場合は、早期に理学療法導入を検討。

【内分泌・代謝障害】

● 甲状腺機能異常

- 甲状腺機能低下症 (発症率 7 ～ 19%)、潜在性甲状腺機能低下 (1 年で 7 ～ 15%)、甲状腺機能亢進症、自己免疫性甲状腺疾患。甲状腺機能低下症診断までの中央値 4 年。
- リスク因子：TBI、BU と Cy によるフル移植、移植時 10 歳以下、甲状腺への鉄沈着

対策

- 全身倦怠感、体重増加、便秘、皮膚乾燥、月経異常などの甲状腺機能低下症状の問診。

• 移植後 1 年、以降毎年 TSH と freeT4 評価。

● 脂質代謝異常

• 同種移植後の発症率 9 ～ 61%。
• リスク因子：ステロイド、CNI

対策

• 最低 3 ～ 6 ヵ月毎に LDL-cho、HDLcho、TG 評価。

● 糖尿病・耐糖能異常

• 同種移植後の有病率 3 ～ 41%。特に移植 1 ～ 2 年に多い。
• リスク因子：ステロイド、タクロリムス、膵臓への照射、鉄過剰。

対策

• 最低 3 ～ 6 ヵ月毎に空腹時血糖値、リスクに応じ HbA1C。
• 必要に応じてグリコアルブミン、空腹時インスリン値、インスリン抵抗性、食後血糖の評価。
• 糖尿病と診断されたら専門医紹介、合併症（網膜症・腎症・神経障害）モニタリング、高血圧・心血管障害・脳血管障害に留意。

● 高血圧

• 同種移植後の有病率 21 ～ 56%、移植後 1 年で 70% 前後と高率、2 年時に 30% に減少。
• リスク因子：ステロイド、CNI、運動不足

対策

• 外来のたびに血圧モニタリング。
• BP140/90mmHg 以上は治療適応。

【性腺・不妊】

● 性器障害

- 慢性 GVHD による症状が主。重度の性器 GVHD は女性の 12% に発現。
- 早発閉経による低エストロゲン症では薄く蒼白な外陰粘膜を呈することある。
- 性器 GVHD を発症した患者では HPV 感染による子宮頸がんの発症が多い。
- 男性では GVHD による包茎などみられることある。

対策

- 移植後 6 ヵ月と 1 年、その後は年に 1 回、性機能に関する質問。
- 女性では慢性 GVHD 患者は定期的な婦人科受診、自己検診や衛生処置などの指導。

● 性腺機能低下症

- 何らかの性腺機能不全は男性で 92%、女性で 99%。
- リスク因子：女性→ BU・フル移植の TBI・年齢（25 歳以上）・慢性 GVHD、男性→高用量の放射線・化学療法 etc

対策

- 女性：性腺機能評価（FSH、E2 測定）を年 1 回、その後は前回異常があった場合 or 更年期症状を有する場合。無月経の場合は甲状腺機能も確認。性腺機能低下あればホルモン補充療法を考慮し婦人科に紹介。
- 男性：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は、テストステロン値測定。低値であれば専門医に紹介しテストステロン補充療法を検討。

● 不妊

- 性腺機能回復後の自然妊娠（男性ではパートナー）の推定確率は 15% 未満。
- 先天異常の発生率は正常集団より高くなく、流産率も高くない。TBI を受けた女性では、早産および低体重児 or 超低体

重児の発生率が高い。

対策

- 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。この他、TBI 時の卵巣遮蔽、治療中の GnRH アナログ（酢酸リュープロレリンなど）投与なども検討されうる。
- 挙児希望のある場合は専門家に紹介。
- 移植後 2 年間は原病再発の危険が高い時期であるため、自然妊娠や不妊治療を避ける。不妊症であっても、性感染症を予防するため避妊器具を推奨。

【二次がん】

- PTLD に関しては感染症の項も参照。
- PTLD（移植後 1 年以内、2 ～ 3 ヵ月にピーク）、治療関連（t-）MDS/AML（2 ～ 3 年の間にピーク）、固形腫瘍（1 年頃～発症しはじめ時間経過とともに発症リスクがあがり続ける）がある。
- **固形腫瘍**：発現リスクは一般集団と比較して 2 ～ 3 倍高い。発症頻度は 10 年で 1%、20 年で 3%。
- 日本人患者では特に口腔内がん、食道がん、大腸がん、脳 / 中枢神経のがんのリスクが一般人口に比べて高い。
- 件数では口腔内がん、食道がん、大腸がん、肺がん、胃がん、皮膚がんの順。
- **t-MDS/AML**：自家移植後の発症率は 7 年で 4%、発症中央値 2.5 年（3 ヵ月～ 7 年）。
- **PTLD**：HCT後10 年で発生率 1%。一般的には早期（6 ヵ月以内）だが、より晩期発生の報告もあり。
- 頭蓋内血管腫、甲状腺腫、外骨腫などの良性腫瘍は比較的頻度が高い。
- 放射線関連の海綿状血管腫（長期生存の 4 割との報告あり多くは無症状）は 10 年目以降に増加・増大すること多い。
- リスク因子：固形腫瘍→放射線療法（肉腫・乳がん・甲状腺がん）・免疫抑制剤投与量と期間・慢性 GVHD（口腔・食道・

皮膚などの扁平上皮がん)、自家移植後 tMDS/AML →アルキル化剤・長期の化学療法・高線量の移植前照射、PTLD →HLA 不一致移植・T 細胞除去・ATG 使用や GVHD など免疫不全状態が遷延する場合。

対策

- 年に 1 度は二次がんのリスクについて情報提供、がん検診を受けるよう指導、禁煙・間接喫煙避けるよう指導、皮膚・睾丸などの自己チェックの指導。
- 口腔:口腔の扁平上皮細胞がんリスク高い患者では、6 ヵ月ごとの臨床的口腔評価。
- 食道:リスク高い患者では症状に留意し、上部消化管内視鏡などのスクリーニングを推奨。
- 皮膚:紫外線を避け、SPF20 以上の日焼け止めや肌を衣服で被うことをすすめる(慢性 GVHD 活性化の予防にも)。
- 乳がん:40 歳未満で TBI を受けた女性患者は 25 歳もしくは移植の 8 年後のいずれか遅い時点から、また 40 歳以降の女性患者は随時、マンモグラフィー検査を受けるよう指導。
- 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、症状出現に留意するよう指導し、定期診察時の診察、採血データを確認。

<文献>
1) Majhail, N.S., et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2012; 18:348-71.
2) 日本造血細胞移植学会 . 造血細胞移植学会ガイドライン 第 4 巻 . 2017 年 3 月
3) 日本造血・免疫細胞療法学会 造血細胞移植ガイドライン 予防接種(第 4 版)2023 年 12 月 4)
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 2023.
5) Folstein MF, et al. J Psychiatr Res, 1975; 12:189-98.
6) 加藤伸司 , 他. 老年精神医学雑誌 . 1991;2:1339-47.
7) Mendoza TR, et al. Cancer, 1999;85:1186-96.
8) Okuyama T, et al. J Pain Symptom Manage, 2003;25:106-17.
9) Chalder T, et al. J Psychosom Res. 1993;37:147-53.
10) Okuyama T, et al. J Pain Symptom Manage, 2000;19:5-14.
11) 宗圓 聰 , 他. Osteoporosis Jpn. 2013;21:9-21.
12) Suzuki Y, et al. J Bone Miner Metab. 2014; 32:337-50.

17. ドナーリンパ球輸注（Donor Lymphocyte Infusion:DLI）

- HSCT 後再発の CML に対し、DLI にて長期寛解が得られたことが報告され、その後他の疾患でも一定の有効性を認めた[1)]。しかし CML-CP 以外の疾患では有効性がそれほど高くない事、重症 GVHD 発症のリスクがある事から、実臨床で施行されるケースは多くはない。
- ①移植後から再発までの期間、② DLI 施行時の血液学的 CR、が成績に有意な影響を与えることが多変量解析で示され、移植後 1 年以降に、血液学的 CR かつ MRD のみ陽性の症例が、最も良い DLI 適応と考えられる。[2,3)]
- 再発のレベル、再発までの時間、ドナーの種類、移植前の化学療法感受性、次回移植ドナーの有無など、複数の因子を考慮し、症例毎に DLI のリスク対効果を評価する必要がある。

【有効率】

- 血液学的再発時の 2 年 OS は、CML-CP(75% 以上) > FL > MDS, DLBCL > CML-AP/BC, AML, ALL(5-20%)。血液学的再発に対しては、寛解導入療法投与後に DLI が施行されている。

【有効性に影響を及ぼす因子】

✓ 原病の病期（血液学的再発 or MRD 陽性）
✓ 再発までの期間（移植後半年以内 or 1 年以内 or 1 年以降）
✓ ドナーの種類（血縁 or 非血縁、HLA 一致 or 不一致 or ハプロ）
✓ 輸注細胞数

【副作用】[4,5)]

✓ GVHD：最も重要な副作用であり、急性および慢性

GVHD をそれぞれ 30% 及び 40% 程度引き起こす。
✓ 骨髄不全：ドナー造血が少ない患者で報告されている。

【輸注細胞数】[6)]

- 初回輸注細胞数（CD3 陽性 T 細胞数 /kg）
  血縁 HLA 一致　：$1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$
  非血縁 HLA 一致　：$1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$
  血縁 HLA 不一致　：$1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$
  非血縁 HLA 不一致：$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$
  ハプロドナー　：$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ [7), 8)]
- 初回輸注量 CD3：1×10^8 cells/kg より多くの T 細胞輸注は、治療関連死のリスクが有意に高くなるため避ける方が望ましい。[1), 6)]
- CML では輸注細胞数の増加と GVL 効果の相関が確認されたが、CML 以外の疾患で輸注細胞数と寛解率の明らかな関連は報告されていない。
- ハプロ移植後の DLI の輸注量は EBMT の Acute Leukemia Working Party のアルゴリズムにより推奨量が示されている。[8)]
- 骨髄バンクドナーは基本的に 1 回のみ採取が可能なため、複数回の輸注を計画している場合は凍結保存が必要である。

＜当科の方針＞

- DLI は症例毎にその適応が大きく異なる。よって主治医単独ではなく全体カンファレンスによって検討を行う。また血液学的再発に対しては、基本的に次コースの幹細胞移植を検討する。
- 再移植ドナーがいる場合、DLI 後に重度の急性・慢性 GVHD が発生し、再移植ができなくなる恐れがある点を必ず説明しておく。
- DLI 関連合併症の発症リスクを下げる目的で、輸注細胞数は少量の初期投与量から開始し、段階的な増量を行う。

①まず MRD 陽性かつ血液学的 CR であれば、短期間での積極的な免疫抑制剤の減量を行う。
（→ MRD 陰性化すれば DLI 延期）
②基本的に外来で、抗ヒスタミン剤投与した後、モニター下にて DLI 施行。
③最低 2 週間～ 1 ヶ月の間隔の後、GVHD 所見を認めなければ、細胞数を増量して次コースを施行。

- 輸注細胞数が少ない場合は、血型がドナー型に変化している事を確認した後、ドナーからヘパリン加シリンジにて採血し、患者の末梢から全血輸注を行う。
- WT1mRNA やキメラ遺伝子陽性化後、免疫抑制剤の急速減量と同時に DLI のインフォームドコンセントおよび DLI 準備を開始する。
- しかし、「結果的に血液学的再発となり DLI 施行に至らない」「GVHD 出現により DLI 不適応」「MRD が再度陰性化し輸注すべきか判断に困る」といったケースが大部分を占め、実際に DLI が施行される症例は、当科では年間 2-5 例である。

＜文献＞
1) Nikiforow S, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 2014: 570-575
2) Takami A, et al. BBMT. 2014; 20: 1785-1790
3) Schmid C, et al. JCO. 2007; 25: 4938-4945
4) JJ Scarisbrick et al. BMT 2015; 50: 62-67
5) Felix K et al. Blood. 1997; 89: 3113-3117
6) Bar M, et al. BBMT. 2013; 19: 949-957
7) Ghiso A, et al. BMT. 2015; 50: 56-61
8) Bhagirathbhai et al. heamatologica 2020; 105:47-58

（付表 1）

【ECOG Performance Status（PS）】[1)]

Grade	定　　義
0	全く問題なく活動できる 発病前と同じ日常生活が制限なく行える
1	肉体的に激しい活動は制限されるが歩行可能で軽作業や座っての作業は行うことができる 例：軽い家事，事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない 日中の 50% 以上はベッド外で過ごす
3	限られた自分の身の回りのことしかできない 日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす
4	全く動けない　自分の身の回りのことは全くできない 完全にベッドか椅子で過ごす

【Karnofsky Performance Status（KPS）】[1)]

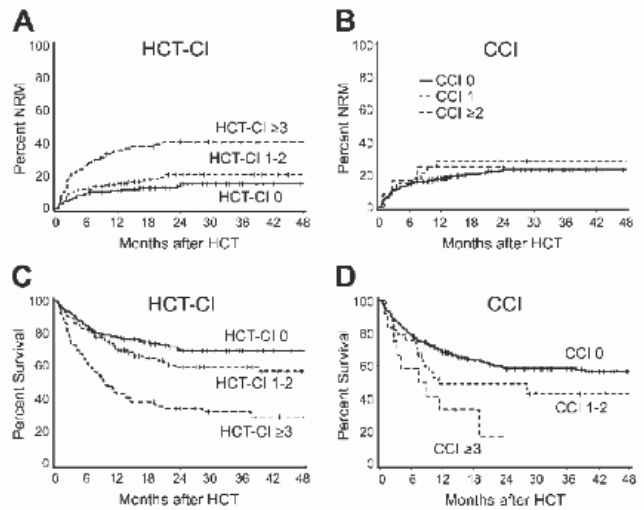
Score	定　　義
100	正常，自他覚症状がない
90	通常の活動ができる　軽度の自他覚症状がある
80	通常の活動に努力が要る　中等度の自他覚症状がある
70	自分の身の回りのことはできる 通常の活動や活動的な作業はできない
60	時に介助が必要だが自分でやりたいことの大部分はできる
50	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要
40	活動にかなりの障害があり特別なケアや介助が必要
30	高度に活動が障害され入院が必要　死が迫った状態ではない
20	非常に重篤で入院が必要　死が迫った状態ではない
10	死が迫っており死に至る経過が急速に進行している

<文献>
1）NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999. ～日本語訳 JCOG 版 - 第 2 版

（付表 2）

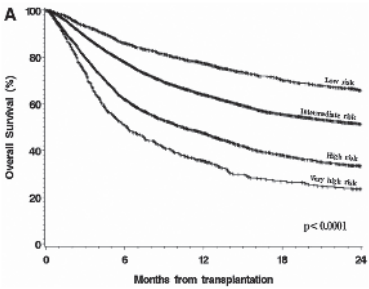
【HCT-CI （Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index）】[1)]

合併症	HCT-CI における定義	HCT-CI スコア	CCI スコア
不整脈	心房細動，心房粗動，洞不全症候群，心室性不整脈	1	0
心機能障害	冠動脈疾患，うっ血性心不全，心筋梗塞，EF ≦ 50%	1	1
炎症性腸疾患	クローン病，潰瘍性大腸炎	1	0
糖尿病	食事療法のみでなく，インスリンまたは経口糖尿病薬が必要な状態	1	1
脳血管障害	一過性脳虚血発作，脳血管障害	1	1
精神疾患	精神科的診察や治療が必要なうつ病や不安障害	1	含まれず
肝疾患（軽症）	慢性肝炎，ビリルビン> 1-1.5 ×上限値，AST/ALT > 1-2.5 ×上限値	1	1
肥満	BMI > 35	1	含まれず
感染症	day 0 後も抗菌薬治療の継続が必要な状態	1	含まれず
膠原病	SLE，関節リウマチ，多発性筋炎，MCTD，リウマチ性多発筋痛症	2	1
消化性潰瘍	治療が必要な状態	2	1
腎疾患（中等症 / 重症）	血清クレアチニン> 2mg/dl，血液透析中，腎移植の既往	2	2
肺疾患（中等症）	DLCO and/or %1 秒量 66-80%，労作時に軽度呼吸困難感あり．	2	1
固形腫瘍の既往	治療の既往あり．（非メラノーマ性皮膚癌を除く）	3	2
心臓弁膜疾患	僧帽弁逸脱を除く．	3	0
肺疾患（重症）	DLCO and/or %1 秒量 ≦ 65%，安静時に呼吸困難感あり，酸素投与が必要な状態	3	1
肝疾患（中等症 / 重症）	肝硬変，ビリルビン> 1.5 ×上限値，AST/ALT > 2.5 ×上限値	3	3


A
HCT-CI
Percent NRM
HCT-CI ≥3
HCT-CI 1-2
HCT-CI 0
Months after HCT
B
CCI
Percent NRM
CCI 0
CCI 1
CCI ≥2
Months after HCT
C
HCT-CI
Percent Survival
HCT-CI 0
HCT-CI 1-2
HCT-CI ≥3
Months after HCT
D
CCI
Percent Survival
CCI 0
CCI 1-2
CCI ≥3
Months after HCT

【Refined disease risk index（rDRI)】[2)]

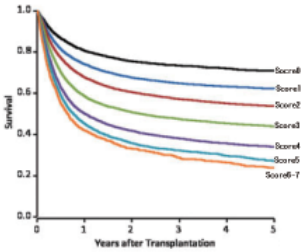
Disease, stage	Disease risk
Hodgkin lymphoma CR CLL CRMantle cell lymphoma CRIndolent NHL CR AML favorable cytogenetics* CR Indolent NHL PR CLL PR CML chronic phase 1/2	Low
CML advanced phase Mantle cell lymphoma PR Myeloproliferative neoplasm, Any AML intermediate cytogenetics # CR ALL CR1 T-cell NHL CR Multiple myeloma CR/VGPR/PR Aggressive NHL CR Low-risk* MDS adverse cytogenetics**, Early † T-cell NHL PR Low-risk* MDS intermediate cytogenetics**, Early † HL PR Low-risk* MDS intermediate cytogenetics**, Advanced † Indolent NHL, Advanced † CLL, Advanced High-risk* MDS intermediate cytogenetics**, Early Aggressive NHL PR	Intermediate
T-cell NHL, Advanced † AML favorable cytogenetics # , Advanced † HL, Advanced † High-risk* MDS intermediate cytogenetics**, Advanced † High-risk* MDS adverse cytogenetics**, Early ALL CR2 AML adverse cytogenetics # , CR Mantle cell lymphoma, Advanced † High-risk* MDS adverse cytogenetics**, Advanced † BL CR Multiple myeloma, Advanced † ALL CR3 Low-risk* MDS adverse cytogenetics**, Advanced † AML intermediate cytogenetics # , Advanced	High
CML blast phase ALL, Advanced † Aggressive NHL, Advanced † AML adverse cytogenetics # , Advanced † BL PR, Advanced †	Very high
† Advanced stage: NHL, HL, CLL では induction failure, active relapse, SD, PD # AML 染色体分類 : favorable（t (8;21), inv（16), t (15;17)), intermediate（favorable と adverse 以外) adverse（complex（4 つ以上の異常)) *MDS リスク分類 : low risk（≤5% blasts）, high risk（>5% blasts） **MDS 染色体分類 : intermediate（adverse 以外), adverse（7 番染色体異常 , complex（4 つ以上の異常))	

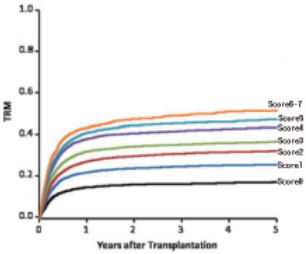


【EBMT risk score】[3)]

危険因子		点数
患者年齢	＜20	0
	20≦, ≦40	1
	＞40	2
病期※1	早期	0
	中期	1
	晩期	2
診断から移植までの期間（月）※2	＜12	0
	＞12	1
ドナー種類※3	HLA 適合同胞ドナー	0
	非血縁ドナー，その他	1
ドナーおよび患者の性別※3	下記以外	0
	ドナー：女性，患者：男性	1

※1　早期：AL（CR1），MDS（無治療または CR1），CML（1stCP），
ML・MM（無治療または CR1）
中期：AL（CR2），MDS（CR2 または PR），
CML（1stCP と BC 以外），
ML・MM（CR2 または PR または SD）
晩期：AL（上記以外），MDS（上記以外），CML（BC），
ML・MM（上記以外）
再生不良性貧血では 0 点とする。
※2　第 1 寛解期では 0 点とする。
※3　自家移植では 0 点とする。



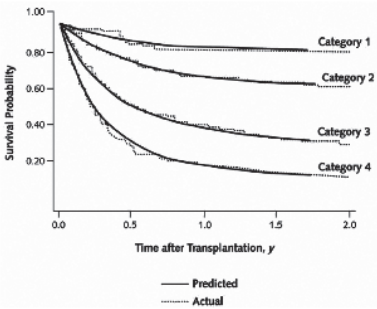


【PAM score (Pretransplantation Assesment of Mortality score) 】[4)]

		score
年齢	＜50 歳	1
	50-60 歳	3
	＞60 歳	5
ドナー	血縁マッチ	1
	非血縁	3
	血縁ミスマッチ	4
疾患リスク※	低	1
	中間	8
	高	12
前処置	骨髄非破壊的	1
	TBI なし	4
	TBI ≦ 12Gy	8
	TBI ＞ 12Gy	9
血清 Cre	≦ 1.2mg/dL	1
	＞ 1.2mg/dL	8
血清 ALT	≦49U/L	1
	＞49U/L	2
FEV1%	＞80%	1
	70-80%	3
	＜70%	6
DLCO	≧70%	1
	＜70%	4

		推定死亡率
9-16 点	category1	＜25%
17-23 点	category2	25-50%
24-30 点	category3	50-75%
31-44 点	category4	＞75%

※低リスク：CML (CP)，RA，AA，Blackfan-Diamond syndrome
中間リスク：CML (AP，CP after BP)，AL・ML (Remission)，RA with excess blasts，CLL，PNH
高リスク：CML (BP)，juvenile CML，AL・ML (Relapse)，RA with excess blasts in transformation，MM，非血液疾患



＜文献＞
1）Sorror ML,et al. Blood.2005 ;106:2912-9.
2）Armand P, et al. Blood 2014;123:3664-3671.
3）Gratwohl A,et al. Cancer.2009;115:4715-26.
4）Parimon T, et al.Ann Intern Med.2006;144:407-14.

（付表 3）

【赤血球・血小板製剤の予測上昇量早見表】

○投与早見表

赤血球濃厚液（RCC-LR）投与時の予測上昇 Hb 値

RCC-LR-1	体重（kg）														
投与本数	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90	100
1	7.6	3.8	2.5	1.9	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
2		7.6	5.0	3.8	3.0	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.8
3			7.6	5.7	4.5	3.8	3.2	2.8	2.5	2.3	1.9	1.6	1.4	1.3	1.1
4				7.6	6.1	5.0	4.3	3.8	3.4	3.0	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5
6					9.1	7.6	6.5	5.7	5.0	4.5	3.8	3.2	2.8	2.5	2.3
8							8.7	7.6	6.7	6.1	5.0	4.3	3.8	3.4	3.0
10								9.5	8.4	7.6	6.3	5.4	4.7	4.2	3.8

※ RCC-LR-1 の Hb 量= 26.5g/1 本（日本赤十字社社内資料）で計算　　（g/dL）

$$\text{予測上昇 Hb 値（g/dL）} = \frac{\text{投与 Hb 量（g）}}{\text{循環血液量（dL）}}$$

循環血液量：70mL/kg［⇒循環血液量（dL）=体重（kg）×70mL/kg/100］

○投与早見表

血小板濃厚液（PC-LR）投与時の予測血小板増加数値

PC 投与	体重（kg）														
単位数	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90	100
1	3.8	1.9	1.3	1.0	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
2	7.6	3.8	2.5	1.9	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
5	19.0	9.5	6.3	4.8	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	1.0
10		19.0	12.7	9.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9
15			19.0	14.3	11.4	9.5	8.2	7.1	6.3	5.7	4.8	4.1	3.6	3.2	2.9
20				19.0	15.2	12.7	10.9	9.5	8.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8

※血小板濃厚液 1 単位：含有血小板数 0.2×10^{11} 個以上　　（万/μL）

$$\text{血小板輸血直後の予測血小板増加数値（/μL）} = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量（mL）} \times 103} \times \frac{2}{3}$$

循環血液量：70mL/kg［⇒循環血液量（mL）=体重（kg）×70mL/kg］

（付表 4）

【ホスカビルの投与量（CMV 感染症）】

○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

〈初期療法〉

クレアチニンクリアランス（mL/ 分 /kg）	通常投与量　180mg/kg/ 日	
	点滴時間 1 時間以上	点滴時間 2 時間以上
	1 日 3 回（8 時間毎）1 回投与量（mg/kg）	1 日 3 回（8 時間毎）1 回投与量（mg/kg）
＞1.4	60	90
1.4≧　＞1	45	70
1≧　＞0.8	35	50
	1 日 2 回（12 時間毎）1 回投与量（mg/kg）	1 日 1 回（24 時間毎）1 回投与量（mg/kg）
0.8≧　＞0.6	40	80
0.6≧　＞0.5	30	60
0.5≧　≧0.4	25	50
0.4＞	投与しないこと	

〈維持療法〉

クレアチニンクリアランス（mL/ 分 /kg）	通常投与量 90mg/kg/ 日	通常投与量 120mg/kg/ 日
	点滴時間 2 時間以上	
	1 日 1 回（24 時間毎）1 回投与量（mg/kg）	
＞1.4	90	120
1.4≧　＞1	70	90
1≧　＞0.8	50	65
	2 日に 1 回（48 時間毎）1 回投与量（mg/kg）	
0.8≧　＞0.6	80	105
0.6≧　＞0.5	60	80
0.5≧　≧0.4	50	65
0.4＞	投与しないこと	

【ホスカビルの投与量（CMV 感染）】

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

〈初期療法〉

クレアチニンクリアランス（mL/ 分 /kg）	通常投与量　120mg/kg/ 日
	点滴時間 1 時間以上
	1 日 2 回（12 時間毎）　1 回投与量（mg/kg）
＞1.4	60
1.4≧　＞1	45
1≧　＞0.8	35
0.8≧　＞0.6	25
0.6≧　＞0.5	20
0.5≧　≧0.4	15
0.4＞	投与しないこと

〈維持療法〉

クレアチニンクリアランス（mL/ 分 /kg）	通常投与量 90mg/kg/ 日	通常投与量 120mg/kg/ 日
	点滴時間 2 時間以上	
	1 日 1 回（24 時間毎）　1 回投与量（mg/kg）	
＞1.4	90	120
1.4≧　＞1	70	90
1≧　＞0.8	50	65
	2 日に 1 回（48 時間毎）　1 回投与量（mg/kg）	
0.8≧　＞0.6	80	105
0.6≧　＞0.5	60	80
0.5≧　≧0.4	50	65
0.4＞	投与しないこと	

（付表５）

【Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）　Version5.0】

● 血液毒性

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
貧血	Hb＜LLN-10.0g/dl	Hb＜10.0-8.0g/dl	Hb＜8.0g/dl	生命を脅かす ；緊急処置を要する
白血球減少	＜LLN-3000/mm^3	＜3000-2000/mm^3	＜2000-1000/mm^3	＜1000/mm^3
好中球減少	＜LLN-1500/mm^3	＜1500-1000/mm^3	＜1000-500/mm^3	＜500/mm^3
リンパ球減少	＜LLN-800/mm^3	＜800-500/mm^3	＜500-200/mm^3	＜200/mm^3
CD4リンパ球減少	＜LLN-500/mm^3	＜500-200/mm^3	＜200-50/mm^3	＜50/mm^3
血小板減少	＜LLN-75000/mm^3	＜75000-50000/mm^3	＜50000-25000/mm^3	＜25000/mm^3
APTT 延長	＞ULN-1.5×ULN	＞1.5-2.5×ULN	＞2.5×ULN；出血がある	－
Fib 減少	＜1.0-0.75×LLN またはベースラインから＜25%の減少	＜0.75-0.5×LLN またはベースラインから25-50%の減少	＜0.5-0.25×LLN またはベースラインから50-75%の減少	＜0.25×LLN またはベースラインから75%以上の減少または絶対値が＜50mg/dl

● 全身障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
発熱	38.0-39.0 度	39.0-40.0 度	＞40.0 度が≦ 24時間持続	＞40.0 度が＞24 時間持続
発熱性好中球減少症	–	–	好中球＜ 1000/mm^3 かつ 1 回でも 38.3 度を超える．または 1 時間を超えて持続する 38 度以上の発熱	生命を脅かす；緊急処置を要する
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労；身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労；身の回りの日常生活動作の制限	–
倦怠感	だるさ，または元気がない	だるさ，または元気がない；身の回り以外の日常生活動作の制限	–	–
四肢浮腫	四肢間の差が最も大きく見える部分で，体積または周長の差が 5-10%；腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる	四肢間の差が最も大きく見える部分で，体積または周長の差が 10-30%；腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる；皮膚の皺の消失；解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる；身の回り以外の日常生活動作の制限	体積の差が＞ 30%；リンパ漏；解剖学的な輪郭の異常が著明である；身の回りの日常生活動作の制限	–

注入に伴う反応	軽度で一過性の反応 ；点滴の中断を要さない ；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要. ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬，NSAIDs，麻薬性薬剤，静脈内輸液）には速やかに反応する ；≦24 時間の予防的投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療および / または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない） ；一度改善しても再発する ；続発症により入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
アレルギー反応	全身的治療を要さない	内服治療を要する	気管支痙攣 ；続発症により入院を要する ；静脈内投与による治療を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
アナフィラキシー	–	–	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣 ；非経口的治療を要する ；アレルギーによる浮腫 / 血管性浮腫；血圧低下	生命を脅かす ；緊急処置を要する
血清病	症状がない ；臨床所見または検査所見のみ ；治療を要さない	中等度の関節痛 ；発熱，皮疹，蕁麻疹 ；抗ヒスタミン薬を要する	高度の関節痛または関節炎 ；広範な皮疹 ；ステロイドや静脈内輸液を要する	生命を脅かす ；陽圧呼吸または人工呼吸を要する
サイトカイン放出症候群	全身状態の有無は問わない発熱	輸液に反応する低血圧 または <40% の酸素投与に反応する低酸素症	昇圧剤単剤で管理できる低血圧 または ≧ 40% の酸素投与を要する低酸素症	生命を脅かす；緊急処置を要する

● 心臓障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
胸痛 （心臓性）	軽度の疼痛	中等度の疼痛 ；労作時の疼痛 ；身の回り以外の日常生活動作の制限；循環動態は安定	安静時の疼痛 ；身の回りの日常生活動作の制限 ；心臓カテーテル検査を要する ；心臓性胸痛の新規発症 ；不安定狭心症	
心不全	症状はないが検査値（例：BNP）や画像検査にて心臓の異常がある	中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状がある重症 ；入院を要する ；症状の新規症状	生命を脅かす ；緊急処置を要する（例；持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）
駆出率減少	–	安静時 EF が 50-40% ；ベースラインから 10-20% 低下	安静時 EF が 40-20% ；ベースラインから> 20% 低下	EF ＜ 20%
QTc 延長	QTc450-480ms	QTc481-500ms	QTc ≧ 501ms ；ベースラインから> 60 ms の変化	TdP、重篤な不整脈の徴候 / 症状のいずれかを認める

● 口腔粘膜障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口腔粘膜炎	症状がない．または軽度の症状がある ；治療を要さない	中等度の疼痛 ；経口摂取に支障がない ；食事の変更を要する	高度の疼痛 ；経口摂取に支障がある	生命を脅かす ；緊急処置を要する
齲歯	歯根部に及ばない齲歯	歯根部に及ぶ齲歯	歯髄炎または歯根尖周囲の膿瘍や歯の欠失に至る齲歯	–
口内乾燥	症状はあるが，顕著な摂食習慣の変化が無い（例：口内乾燥や唾液の濃縮） ；刺激のない状態での唾液分泌量が＞ 0.2ml/min	中等度の症状がある ；経口摂取の影響がある（例：多量の水，潤滑剤，ピューレ状 / 軟らかく水分の多い食物に限られる） ；刺激のない状態での唾液分泌量が 0.1-0.2ml/min	十分な経口摂取が不可能 ；経管栄養または TPN を要する ；刺激のない状態での唾液分泌量が＜ 0.1ml/min	–
歯肉痛	軽度の疼痛	経口摂取に支障がある中等度の疼痛	高度の疼痛；経口での栄養摂取ができない	–

● 胃腸障害

	Grade 1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少，脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分 ；経管栄養 /TPN/ 入院を要する	–
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する ；内科的治療を要する	経管栄養，TPN または入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
嚥下障害	症状があるが，通常食の摂取が可能	症状があり，摂食 / 嚥下に影響がある	摂食 / 嚥下に重大な影響 ；経管栄養 /TPN/ 入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
便秘	不定期または間欠的な症状 ；便軟化剤 / 緩下剤 / 食事の工夫 / 浣腸を不定期に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症状 ；身の回り以外の日常生活動作の制限	摘便を要する頑固な便秘 ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす ；緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて＜4回 / 日の排便回数増加 ；ベースラインと比べて人工肛門から排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて 4-6 回 / 日の排便回数増加 ；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加 ；身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7 回以上 / 日の排便回数増加 ；入院を要する ；ベースラインと比べて人工肛門から排泄量の高度増加 ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす ；緊急処置を要する
痔核	症状がない ；臨床所見または検査所見のみ ；治療を要さない	症状がある ；痔バンドの使用または内科的治療を要する	高度の症状がある ；侵襲的な治療を要する	–

● 肝胆道系障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST 増加	ベースラインが基準範囲内の場合：ULN-3.0×ULN ベースラインが異常値の場合：1.5-3.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：3.0-5.0×ULN ベースラインが異常値の場合：3.0-5.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：5.0-20.0×ULN ベースラインが異常値の場合：5.0-20.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：20.0×ULN- ベースラインが異常値の場合：20.0×ベースライン値 -
ALT 増加				
ALP 増加	ベースラインが基準範囲内の場合：ULN-2.5×ULN ベースラインが異常値の場合：2.0-2.5×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：2.5-5.0×ULN ベースラインが異常値の場合：2.5-5.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：2.5-5.0×ULN ベースラインが異常値の場合：2.5-5.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：20.0×ULN- ベースラインが異常値の場合：20.0×ベースライン値 -
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合：ULN-1.5×ULN ベースラインが異常値の場合：1.0-1.5×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：1.5-3.0×ULN ベースラインが異常値の場合：1.5-3.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：3.0-10.0×ULN ベースラインが異常値の場合：3.0-10.0×ベースライン値	ベースラインが基準範囲内の場合：10.0×ULN- ベースラインが異常値の場合：10.0×ベースライン値 -
血中アミラーゼ増加	＞ULN-1.5×ULN	＞1.5-2.0×ULN ；2.0-5.0×ULN で症状がない	＞2.0-5.0×ULN で微候や症状がある； ＞5.0×ULN で症状がない	＞5.0×ULN で微候や症状がある

● 代謝および栄養障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
体重増加	ベースラインより ＜5-10% 増加	ベースラインより ＜ 10-20% 増加	ベースラインより 20% 増加	–
体重減少	ベースラインより ＜5-10% 減少 ；治療を要さない	ベースラインより ＜ 10-20% 減少 ；栄養補給を要する	ベースラインより 20% 減少 ；経管栄養または TPN を要する	–
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化 ；経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う（例：カロリーや水分の経口摂取が不十分） ；静脈内輸液 / 経管栄養 / TPN を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
脱水	経口水分補給の増加 ；粘膜の乾燥 ；皮膚ツルゴールの低下	静脈内輸液を要する	入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
味覚不全	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化（例：経口サプリメント） ；不快な味；味の消失	–	–
高 Na 血症	＞ULN-150mmol/l (mEq/l)	＞ 150-155mmol/l	＞ 155-160mmol/l ；入院を要する	＞ 160.0mmol/l ；生命を脅かす
低 Na 血症	＜LLN-130mmol/l (mEq/l)	125-129mmol/l で症状がない	125-129mmol/l で症状がある ；120-124mmol/l で 症状の有無は問わない	＜ 120mmol/l ；生命を脅かす
高 K 血症	＞ULN-5.5mmol/l (mEq/l)	＞ 5.5-6.0mmol/l ；治療を要する	＞ 6.0-7.0mmol/l ；入院を要する	＞ 7.0mmol/l ；生命を脅かす

低 K 血症	＜LLN-3.0mmol/l (mEq/l)	＜LLN-3.0mmol/l ；症状がある ；治療を要する	＜3.0-2.5mmol/l ；入院を要する	＜2.5mmol/l ；生命を脅かす
高 Ca 血症	補正血清 Ca ＞ULN-11.5mg/dl	補正血清 Ca ＞11.5-12.5mg/dl ；症状がある	補正血清 Ca ＞12.5-13.5mg/dl ；入院を要する	補正血清 Ca ＞13.5mg/dl ；生命を脅かす
低 Ca 血症	補正血清 Ca ＜LLN-8.0mg/dl	補正血清 Ca ＜8.0-7.0mg/dl	補正血清 Ca ＜7.0-6.0mg/dl ；入院を要する	補正血清 Ca＜6.0mg/dl ；生命を脅かす
高 Mg 血症	＞ULN-3.0mg/dl	－	＞3.0-8.0mg/dl	＞8.0mg/dl ；生命を脅かす
低 Mg 血症	＜LLN-1.2mg/dl	＜1.2-0.9mg/dl	＜0.9-0.7mg/dl	＜0.7mg/dl ；生命を脅かす
低 P 血症	検査値異常のみで治療を要さない	経口補充療法を要する	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない ；入院または入院期間の延長を要する	生命を脅かす
高尿酸血症	＞ULN であり生理機能に影響がない	－	＞ULN であり生理機能に影響がある	生命を脅かす
高血糖	血糖値がベースラインを超える， 内科的治療を要さない	FBS＞160-250mg/dl 糖尿病に対する日常管理の変更を要する ；経口血糖降下薬を要する ；糖尿病の精密検査を要する	インスリン療法を要する ；入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
低血糖	＜LLN-55mg/dl	＜55-40mg/dl	＜40-30mg/dl	＜30mg/dl ；生命を脅かす；発作
低 Alb 血症	＜LLN-3g/dl	＜3-2g/dl	＜2g/dl	生命を脅かす ；緊急処置を要する

● 腎および尿路障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
急性腎障害			入院を要する	生命を脅かす ；人工透析を要する
クレアチニン増加	＞ULN ー 1.5×ULN	＞ 1.5-3.0×ULN	＞ 3.0-6.0×ULN	＞ 6.0×ULN
血尿	症状がない ；臨床所見または検査所見のみ ；治療を要さない	症状がある ；尿路カテーテル留置 / 膀胱洗浄を要する ；身の回り以外の日常生活動作の制限	肉眼的血尿 ；輸血 / 薬剤の静脈内投与 / 入院を要する ；侵襲的治療による処置 / 外科的処置を要する ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす ；緊急の侵襲的治療を要する
蛋白尿	蛋白尿 1 ＋ ；尿蛋白＜ 1.0g/24h	蛋白尿 2 ＋ -3 ＋ ；尿蛋白 1.0-3.5g/24h	尿蛋白≧ 3.5g/24h	ー

● 皮膚障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
注射部位反応	症状（例:熱感，紅斑，掻痒）を伴う / 伴わない圧痛	疼痛；脂肪変性；浮腫；静脈炎	潰瘍または壊死 ；高度の組織損傷 ；外科的処置を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
注射部位血管外漏出	疼痛を伴わない浮腫	症状を伴う紅斑（例：浮腫，疼痛，硬結，静脈炎）	潰瘍または壊死 ；高度の組織損傷 ；外科的処置を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
放射線性皮膚炎	わずかな紅斑や乾性落屑	中等度から高度の紅斑 ；まだらな湿性落屑，ただしほとんどが皺や襞に限局している ；中等度の浮腫	皺や襞以外の部位の湿性落屑 ；軽度の外傷や摩擦により出血する	生命を脅かす ；皮膚全層の壊死や潰瘍 ；病変部より自然に出血する ；皮膚移植を要する
脱毛症	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな 50% 未満の脱毛 ；脱毛を隠すためにかつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪型が必要になる	他人にも容易に明らかな＞50% 以上の脱毛 ；患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要 ；社会心理学的影響を伴う	–	–

✓ Grade は有害事象（AE）の重症度を意味する.
✓ Grade 1 軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
✓ Grade2 中等症；最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
✓ Grade3 重症または医学的に重大であるがただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能 / 動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
✓ Grade4 生命を脅かす；緊急処置を要する
✓ Grade5 AE による死亡
✓ 説明文中のセミコロン（；）は「または」を意味する。
✓ 本規準において何らかの治療的介入を要するかどうかで Grade が定義されている有害事象は、実際に何が行われたかではなく、何がなされるべきかの医学的判断に基づいて grading する。
✓ LLN：（施設）基準範囲下限、ULN：（施設）基準範囲上限、ANC：好中球数（成熟好中球数）

（付表 6）

【がん患者妊孕性温存についての情報】

- 造血幹細胞移植を受ける患者さんは移植後妊孕性低下の可能性が高く、治療開始早期より妊孕性温存を検討していく必要がある。また、病状などにより希望していても保存できないケースもあるため心身ともに慎重にサポートが必要である。
- また費用も高額となるが 2021 年 4 月より小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業により各都道府県で助成が実施されている。患者の居住地区の支援を確認した情報提供が必要。

必要な情報	情報が掲載されているホームページ	
妊孕性温存について	日本がん・生殖医療学会＞妊孕性温存＞妊孕性 / 妊孕性温存について http://www.j-sfp.org/fertility/fertility.html	
患者さん用パンフレット「これからがん治療を開始するにあたって」	厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業　小児・若年がん長期生存者に対する妊よう性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究 http://www.j-sfp.org/ped/	
妊孕性温存施設の検索	＊日本産婦人科学会＞一般の皆様へ＞専門医をさがす http://www.jsog.members-web.com/hp/specialized	
	＊日本がん・生殖医療学会＞地域連携の紹介＞地域ネットワーク http://j-sfp.org/cooperation/network	
	＊日本がん・生殖医療学会＞リンク集＞総合的な思春期・若年成人（AYA）世代のがん対策の在り方に関する研究＞地域医療連携について http://www.j-sfp.org/aya/tiikirenkei/tiikirenkei.html	

小　児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業	ホーム ＞ 政策について ＞ 審議会・研究会等 ＞ 健康局が実施する検討会等 ＞ 小児・AYA 世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に関する検討会>資料（3 月 3 日 / 資料 3） https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000747587.pdf ＊大阪府はカウンセリングに関しても助成あり ホーム ＞ 健康・医療 ＞ 医療・医療費 ＞ がん患者妊よう性温存治療費助成事業 https://www.pref.osaka.lg.jp/kenkozukuri/ninyosei/index.html	

（付表 7）

【移植などに関係する基金の紹介】

➢ 医療ソーシャルワーカーと相談し利用可能な患者へ案内、申請を行う。

≪移植・治療を受ける患者対象の基金≫

基金名称	対象	支給内容	備考（＊連絡先）
全国骨髄バンク推進連絡協議会　ホームページ>患者さんへ			
佐藤きち子記念「造血細胞移植患者支援基金」	造血幹細胞移植を望みながら経済的事由により実施困難な患者・家族	骨髄バンク患者負担金・移植に伴う交通費・入院の必要物品の一部等	＊移植日決定後、移植前 3 カ月から（事前申請）・移植日から 3 カ月以内（事後申請）に届くよう申請書類を提出すること。 ☆「世帯総収入」とは給料収入（社会保険料など各種控除前の金額です。アルバイト代も含まれます）営業所得、青色申告特別控除、各種年金、各種児童手当、傷病手当、失業手当、株式譲渡所得などすべての世帯収入の合計額です。
	前年の世帯の総収入額☆が、当基金の定める額を超えていない方	限度額 30 万円 （助成対象期間は移植を挟んだ 3 か月間）	
志村大輔基金（分子標的薬治療）	分子標的薬服用中 70 歳未満の方	医療費の一部	＊支払から 6 ヶ月以内に申請必要。 ＊健康保険組合などから付加給付がある場合は申請受領不可。 ＊高額療養費の区分ごとに助成金額が異なるため詳細はホームページで確認が必要。 ＊ 1 患者につき、年度内 4 回まで申請可。
	前年の世帯の総収入が、当基金の定める額を超えていない方	高額療養費を負担した月が対象 給付上限額：年度内合計 30 万円	

志村大輔基金（精子保存）	今後造血幹細胞移植や抗がん剤治療開始予定で精子保存を希望される45歳以下の男性患者	精子保存のための採取・保存費用、採取にかかる交通費の一部	*支払日から6か月以内に申請必要 *自治体の「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」の助成の対象とならなかった費用または上限を超えた額が対象 *保存費用（最長5年分）支払いごとに申請必要。精巣内精子採取術など手術を伴うものは対象外
	世帯の総収入が上限限度額を超えない方	給付上限額：総額20万円	
こうのとりマリーン基金（未授精卵子保存）	今後造血幹細胞移植や抗がん剤治療開始予定で卵子採取時35歳以下の未婚の方	未受精卵子凍結保存にかかる採取・保存費用の一部	*未受精卵子の採取保存、生殖補助医療費用支援の場合は支払いから6カ月以内。更新保存料支援は支払いから3カ月以内。（基金運営委員会必着） *自治体の「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」の助成を超えた額が対象 *保存料は採取時に支払う分を含め3年まで
	当基金で支援を受け妊孕性温存し、生殖補助医療の初診日が43歳未満の方	生殖補助医療にかかる費用の一部	
	世帯の総収入が上限限度額を超えない方	給付上限額：総額20万円	
HLA研究所＞淳彦基金			
（HLA検査）	HLA研究所にてHLA検査を施行	全額免除（生活保護・母子家庭のみ） そのほかに短期貸付・長期貸付もある	＊HLA研究所ホームページ内「淳彦基金を育てる会」http://www.hla.or.jp/med/atsuhiko/） HLA研究所＞医療従事者の方へ＞淳彦基金 ＊検査実施前～実施直後（請求書送付前まで）に申込まないと適応されないため注意
	生活保護家庭・母子家庭		

制作：　大阪公立大学医学部附属病院
血液内科・造血細胞移植科
発刊：　2024 年 10 月 1 日

監修：　日野　雅之　　中前　博久
編集：　幕内　陽介
中前　美佳　　岡村　浩史
中尾　吉孝　　中嶋　康博
西本　光孝　　井戸健太郎
久野　雅智　　酒徳　一希
中舎　洋輔　　梅本由香里
執筆：　井戸健太郎　　梅本由香里
岡村　浩史　　川添　麻衣
久野　雅智　　小山　翼
酒徳　一希　　佐藤　朱律
田中　静大　　田中　里苗
棚田　悠介　　堤　美菜子
中尾　吉孝　　仲子聡一郎
中嶋　康博　　中前　博久
中前　美佳　　中舎　洋輔
西本　光孝　　日野　雅之
堀内　美令　　幕内　陽介
森口　慎　　八重　秀克
八木　尚子

本書においては一部、学術的に公開されているエビデンス等に基づくものとして、薬事未承認あるいは保険適応外の、医薬品等の使用について言及する部分がありますが、保険診療の一部としてこれらを行うことを推奨するものではありません。
各医薬品等の使用にあたっては、添付文書もご参照ください。

大阪公立大学医学部附属病院　造血幹細胞移植推進拠点病院ホームページ

＊ポケットマニュアルをはじめかかりつけ医マニュアル、ドナー説明資料、妊孕性温存や就労支援の資料など紹介しています。
（希望者は事務局に必要部数と送付先を連絡いただければ発送いたします。）

＊セミナー、研修情報、移植施設 MAP、かかりつけ医 MAP なども掲載しています。

非売品（教材）