



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
大阪市立大学医学部附属病院
血液内科・造血細胞移植科



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
大阪市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：本マニュアルでは、骨髄破壊的移植はフル移植、ミニ移植は 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して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
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
JSHCT	Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation
JSTCT	Japan 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	Medical Research Council
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	nonrelapse mortality
(O)	
OP	organizing pneumonia
OS	overall survival
(P)	
PAI- I	plasminogen activator inhibitor type 1
PB	peripheral blood
PCR	polymerase chain reaction
PES/PIR	pre-engraftment syndrome/pre-engraftment immune reaction
PET	positron emission tomography
PG	progression

PPI	proton pump inhibitor
PR	partial response/partial remission
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[®]
シクロホスファミド (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[®]
塩酸ドキシソルビシン (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entanil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מיד (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, liposomal 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[®]
メロベネム (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) / メソトレキサート[®]
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) / ベナンボックス[®]
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	28
4. 骨髄採取、末梢血幹細胞採取	38
5. 移植前準備	44
① 移植前検査	44
② 移植前患者評価	48
③ 投薬指示・処置等	48
6. 当科での移植時幹細胞輸注管理	50
① 骨髄移植	51
② 末梢血幹細胞移植	51
③ 臍帯血移植	52
7. 移植前後輸血対策	53
8. 当科での移植前処置	57
① フル移植	57
a)CY / TBI (骨髄移植・末梢血幹細胞移植)	57
b)ivBu12.8 / CY (骨髄移植・末梢血幹細胞移植)	60
c)Ara-C / CY / TBI (臍帯血移植 - 骨髄破壊的移植)	61
d)Flu / ivBu8 (化学療法歴のある HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁)	62
e)Flu / ivBu12.8 (骨髄移植・末梢血幹細胞移植)	63
f)Flu / TBI 8Gy (骨髄移植、末梢血幹細胞移植)	64
g)Flu / ivBu9.6 / Mel (臍帯血移植)	64
h)Flu / TBI 12Gy (PTCY-haplo PB)	65
i)Flu / TBI 9.9Gy (PTCY-haplo BM)	66

② RIST	67
a)Flu / Mel140 (HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁)	67
b)Flu / Mel / TBI 4Gy (臍帯血移植-RIST)	68
c)Flu / CY / TBI / ±ATG	68
(臍帯血移植-RIST ミネソタ式変法)	
d)Flu / Bu / CY / TBI 2Gy	69
(PTCY-haplo PB-RIST)	
e)Flu / Bu / TBI 4Gy (PTCY-haplo PB-RIST)	70
f)Flu / AraC / Mel (PTCY-haplo PB-RIST).....	72
g)CY / ATG / TBI2Gy	73
h)CY / TLI	74
i)Flu / CY / ATG / ±TBI2Gy.....	74
9. 当科での内服薬	75
10. 当科での GVHD 予防	78
a)CsA+short term MTX (CsA 点滴)	78
b)FK506+short term MTX(FK506 点滴)	79
(血縁 HLA1 座不一致、非血縁 HLA 不一致など)	
c)PTCY を用いた HLA 半合致 (ハプロ)	80
移植の GVHD 予防: PTCY+FK506+MMF (FK506 点滴)	
d)RIST-CBT の GVHD 予防: FK506+MMF (FK506 点滴)	80
11. 当科での移植後検査.....	83
(キメリズム解析・MRD 評価など)	
12. 移植後合併症	88
① 治療関連毒性	88
② 生着不全	88
③ 生着症候群	91
④ 移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD)	96
a) 急性 GVHD	96
b) 慢性 GVHD	103



⑤	TMA	114
⑥	VOD/SOS	116
⑦	感染症	124
	a) 細菌感染症	124
	b) 真菌感染症	129
	c) サイトメガロウイルス抗原血症・感染症	134
	d) ウイルス性出血性膀胱炎	146
	e) 移植後リンパ増殖性疾患	148
	f) HSV/VZV	151
	g) パラインフルエンザ肺炎、RS ウイルス肺炎	153
	h) インフルエンザ	157
	i) B型、C型肝炎ウイルスの移植後管理	162
⑧	その他	166
	a) 神経合併症	166
	b) 血球貪食症候群	170
	c) 非感染性肺合併症	174
	d) 心合併症	181
13.	ウイルス検査測定の日安	185
14.	移植時の疼痛・嘔気管理	188
15.	移植後の予防接種	194
16.	晩期合併症スクリーニング	197
17.	DLI (donor lymphocyte infusion)	212
18.	付表	215

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。迅速さでは血縁者間移植 (HLA 一致やハプロ) と CBT にメリットがあり、迅速さを理由に選択する場合がある。
- 移植後シクロフォスファミド (PTCy) を用いたハプロ移植は世界的に症例数が増加しており、中等度～重症の慢性 GVHD が低いことが明らかになってきた。全体の移植成績 (OS、NRM、再発) も HLA 一致移植と同様とメタ解析で示され、代替ソースとして適当であると認識されてきている¹⁾。
- 本邦ではシクロフォスファミドは、添付文書の効能・効果に移植後 GVHD 予防の記載がない (2021/6/26 現在)。



1. 移植適応について

- 当科のハプロ移植は、標準ドナーがいらないか、適した時期に得られない場合に考慮され、臨床試験等で行っている。幹細胞源は基本的にPBSCを用いている。GVL 効果への期待から、CBT よりハプロ移植を優先する考え方もあるが確立していない。当科では、標準ドナーが利用不可で、CBT とハプロ移植の両方が候補になる場合は、臨床試験に登録可能かどうかや、前処置（フル移植か強度減弱型前処置（RIST）か）、生着率、GVHD リスクなどを総合的に考えてどちらを行うか判断している。
- 移植適応表には示していないが、代替ドナーとしてHLA1（～2）座不一致血縁または非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：SpO₂ 90% 未満、%VC30% 未満、FEV1% 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。



1. 移植適応について

※移植予後予測モデルには rDRI²⁾、PAM³⁾、AL-EBMT⁴⁾ のほか、特に合併症死亡予測に適した HCT-CI⁵⁾ 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ソースでの移植や、日本人などの特定の cohorts でも同様に適用できるかは確立されていない⁶⁾。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⁷⁾ 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⁸⁾。現在のリスク因子も、新規治療の発展や次世代シーケ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 (ELN2017⁹⁾ など) (表 2) 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⁸⁾。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¹⁰⁾。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)¹¹⁾
 ☆芽球の PO 陽性 >50% (+2)、年齢 50 歳以下 (+2)、白血球数 2 万 / μ L 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)

● 高齢者について

- ▶ 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



1. 移植適応について

植適応は症例毎に検討している。

- ▶ NCCN guideline (Version 3. 2021) では、60 歳以上の AML は、intensive chemotherapy の適応がない（かつ治療反応不良）場合以外は、同種移植が選択肢に入っている。
- ▶ 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¹²⁾。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。

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 陰性の場合に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）の場合に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。

表1. AML (APL 除く) (成人) の移植適応

病期	リスク分類	HLA 一致 同胞	HLA 一致 非血縁	臍帯血	血縁ハプロ ^{注3}
CR 1	予後良好群	GNR/ Δ 注1	GNR/ Δ 注1	GNR	×
	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 (Δ , ×, □) は当科による追加。
 S: 標準治療 CO; Δ : 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

- 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 (一方 HLA7/8 一致非血縁 BMT では生存が劣っていた)¹⁴⁾。
- 注3) ハプロ移植は、当科では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ときに考慮され、臨床研究等で行っている。リスク評価は他のドナーソースと同様に総合的に判断しているが、臨床試験の場合は、個別の適格基準に従う。ハプロ移植はまだ開発中の治療であるが、HLA 一致非血縁移植と同等の成績とする報告もある¹⁵⁾。また、AML CR1 に対するハプロ移植と HLA 一致血縁移植の比較について、Propensity score を用いた後方視的研究では、高リスク群では OS がほぼ同等だが、中間リスク群ではハプロ移植が劣る可能性が報告されている¹⁶⁾。



1. 移植適応について

表2. AML (APL 除く) の染色体・遺伝子リスク分類: ELN 2017⁹⁾
(NCCN guideline (Version 3.2021) にも ELN2017 の分類が掲載されている)

リスク分類	ELN2017
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ^{注7}
	inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} ^{注1}
	Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} ^{注1}
	Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^{注2}
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse/Poor	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i>
	-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Complex karyotype, ^{注3} monosomal karyotype ^{注4}
	Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} ^{注1}
	Mutated <i>RUNX1</i> ^{注5}
Mutated <i>ASXL1</i> ^{注5}	
Mutated <i>TP53</i> ^{注6}	

注1) FLT3-ITD の allelic ratio <0.5 が low, allelic ratio ≥0.5 が high とされる (本邦の一般臨床では測定できない)

注2) 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3) WHO の定義した recurring translocations や inversions (例: t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with BCR-ABL1) のない例で、3 つ以上の関連のない染色体異常。

注4) 少なくとも 1 つの additional monosomy や structural chromosome abnormality (core-binding factor AML を除く) に関連する 1 single monosomy (loss of X or Y を除く) と定義される。

注5) 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6) TP53 変異は complex や monosomal karyotype の AML と有意に関連する。

注7) ELN2017 や NCCN guideline は、CBF (特に t(8;21)) での KIT 変異は予後不良と関連するとしているが、リスクカテゴリーは変更していない。

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¹⁷⁾。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^{18, 19)}、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

- IPSS²⁰⁾、IPSS-R²¹⁾、WPSS²²⁾ 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²³⁾。
 - ◇ 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²³⁾。
- 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²⁴⁾、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



1. 移植適応について

考慮することがある^{17, 25)}。

● 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²⁶⁾、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²⁷⁾)。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¹⁷⁾。
- ▶ 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)²⁸⁾。
- ▶ 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²⁹⁾。
- ▶ 移植前の残存芽球が 5% 未満の方が予後良好という報告³⁰⁾ や、移植前の MRD 陰性が予後良好という報告³¹⁾ 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、骨髓中の芽球が 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¹⁷⁾、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。実際には骨髓中の芽球比率以外に、疾患状態(骨髓細胞密度や線維化、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³²⁾。65 歳以下、移植前骨髓芽球 <5% の AML218 名と MDS54 名に対するフル移植と RIST の RCT (BMT-CTN) では、RIST で再発率が高く、フル移植の方が無再発生存は良好で、OS も良好な可能性が示された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	ハプロ 移植 注 ³
“Lower” risk	CO 注 ¹	CO 注 ¹	Dev	×/□注 ¹
“Higher” risk	S	S	CO/S 注 ²	□
Therapy-related MDS	S	S	CO 注 ²	□

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

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) 概して CBT は標準ドナーからの移植成績より不良である報告が多い^{33, 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⁾。当科でも医科研究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。

注 3) 当科のハプロ移植は、標準ドナーがない、または適したタイミングで得られない場合に考慮され、臨床試験等で行っている。リスク評価は他のドナーソースと同様に判断しているが、臨床試験の場合は、個別の適格基準に従う。



1. 移植適応について

表 4. リスク分類例 IPSS-R²¹⁾

配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
骨髓芽球割合 (%)	≤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 などでは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。



1. 移植適応について

● 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. 2021) 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 1.2021) 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}	ハプロ移植 ^{注3}
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	GNR/CO	GNR/CO	×
	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					

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¹⁴⁾。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) 当科のハプロ移植は、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に考慮され、臨床試験等で行っている。リスク評価は他のドナーソースと同様に判断しているが、臨床試験の場合は、個別の適格基準に従う。



表 6. B-ALL の染色体・遺伝子リスク分類
(NCCN guideline version 1.2021)

リスク分類	染色体
Good risk	<ul style="list-style-type: none"> 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
Poor risk	<ul style="list-style-type: none"> Hypodiploidy (<44 chromosomes) KMT2A rearranged (t[4; 11] or others) t(v; 11q23)/Igh t(9; 22)(q34; q11.2): BCR-ABL1 (defined as high risk in the pre-TKI era) Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities) BCR-ABL1-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) Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) t(17;19): TCF3-HLF fusion Alterations of IKZF1

< 文献 >

- 1) Gu Z, et al. Oncotarget. 2017; 8: 63574-86.
- 2) Armand P, et al. Blood. 2014; 123: 3664-71.
- 3) Parimon T, et al. Ann Intern Med. 2006; 144: 407-14.
- 4) Shouval R, et al. Bone Marrow Transplant. 2014; 49:332-7.
- 5) Sorrow ML, et al. Blood. 2005; 106: 2912-19.
- 6) Nakaya A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 1553-9.
- 7) Potdar R, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 1839-46.
- 8) Buckley SA, et al. Haematologica. 2017; 102: 865-73.
- 9) Döhner H, et al. Blood. 2017; 129: 424-47.
- 10) Araki D, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 329-36.
- 11) Jinnai I, et al. Int J Hematol. 2010; 92: 490-502.
- 12) Aoki J, et al. Am J Hematol. 2016; 91: 302-7.
- 13) Takahashi S, et al. Blood. 2004; 104: 3813-20.
- 14) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 330-8.
- 15) Ciurea SO, et al. Blood. 2015; 126: 1033-40.
- 16) Salvatore D, et al. Haematologica. 2018; 103: 1317-28.
- 17) de Witte T, et al. Blood. 2017; 129(13): 1753-62.
- 18) Lim Z, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 405-11.

- 19)Sorrer ML, et al. JAMA. 2011; 306:1874-83.
- 20)Greenberg P, et al. Blood. 1997; 89: 2079-88.
- 21)Greenberg P, et al. Blood. 2012; 120: 2454-65.
- 22)Malcovati L, et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 3503-10.
- 23)Pfeilstöcker M, et al. Blood. 2016; 128: 902-10.
- 24)McNerney ME, et al. Nat Rev Cancer. 2017; 17: 513-27.
- 25)Kröger N, et al. Haematologica. 2011; 96: 291-7.
- 26)Cutler CS, et al. Blood. 2004; 104: 579-85.
- 27)Koreth J, et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 2662-70.
- 28)Della Porta MG, et al. Leukemia. 2017; 31: 2449-57.
- 29)Shaffer BC, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 1864-71.
- 30)Warlick ED, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 30-8.
- 31)Festuccia M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1227-33.
- 32)Aoki K, et al. Br J Haematol. 2015; 168: 463-6.
- 33)日本造血細胞移植データセンター 2017年度日本における造血幹細胞移植の実績.
- 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: 164-71.
- 42)Hayakawa F, et al. Blood Cancer J. 2014; 4: e252.



2. ドナー選択

2. ドナー選択

<HLA タイピング、ドナー選択前準備>

- 移植候補患者が発生した場合、できるだけ早い時期（できれば初回寛解導入療法終了後まで）に本人のHLA 検査を行う。
- 血縁者についても、患者に移植意思がある場合は早めに検査する。
- 本人 HLA の結果が出たら、血縁、非血縁 BM / PB、CB について検索を行いドナーの選択肢を事前に確認しておく。
- CB 以外では BM か PB の選択があるが、ドナーが確定すれば以下に示す特徴を考慮し決定すればよい。
- 実際の HLA 検査の詳細やドナーコーディネートの方法は次項の「ドナー準備・コーディネート」を参照。

<各幹細胞ソースの特徴>

①骨髄：

- 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も含まれるなど、多様な細胞が存在
- 非血縁 BMT では C 座も含めアليل一致が重要¹⁾⁻³⁾
- 再生不良性貧血など同種免疫による抗腫瘍効果を必要としない疾患では PB より GVHD 発症頻度の低い BM が優先される。

(メリット)

- ◇ 最も歴史のあるソースでありエビデンスも多い。

(デメリット)

- ◇ 骨髄採取に伴うドナーの負担がある。
- ◇ 非血縁ではコーディネートに時間を要する。

②末梢血幹細胞：

- BM と比較して CD34 陽性細胞、T リンパ球が多い⁴⁾。

(メリット)

- ◇ 造血回復が早い⁵⁾。
- ◇ 比較的弱い前処置でも生着するため、高齢者や合併症を持つ患者の移植に有利⁶⁾。

◇血縁では迅速に行える。非血縁では BM よりやや早い。
(デメリット)

◇慢性 GVHD が増える⁵⁾。

◇ドナーへの G-CSF 投与やアフエレーシスに伴う合併症のリスクがある。

③臍帯血：

- 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。
- CB に含まれる T 細胞はほとんどがナイーブ型⁷⁾。サイトカイン産生能や細胞障害活性が異なり、同種刺激に対して反応性が低い⁸⁾。
- 数的・質的な T 細胞の不足により、移植後初期のウイルス感染は多くなるものの、移植後 12 か月には他の移植と同等の回復が見られるだけでなく⁹⁾、抗原特異的 T リンパ球は初期から回復する¹⁰⁾。

(メリット)

◇あらかじめ細胞が凍結されているためコーディネート期間が短く、迅速な移植が可能。

◇HLA が 1 ～ 2 抗原異なっても重症 GVHD 発症頻度が低い¹¹⁾¹²⁾。

(デメリット)

◇造血回復が遅い¹¹⁾¹²⁾。

◇成人では体重に比して得られる細胞数が少なく、他ソースに比べ生着不全が多い¹¹⁾¹²⁾。

◇ドナー健康状態にかかわる情報（生後 6 ヶ月健診で異常がなければ移植に用いられ、原則的にそれ以降の情報は無い）が少ない。

◇DLI ができない。



2. ドナー選択

移植ソースによる特徴

	骨髄	末梢血幹細胞	臍帯血
ドナー負担	全身麻酔、自己血貯留、穿刺による合併症	G-CSF 投与、アフレーシスに伴う合併症	無
コーディネート期間	非血縁 130～140日、 血縁は数週間	非血縁 120日、 血縁は数週間	1か月未満
移植時必要細胞数 (レシピエント体重 1kg あたり)	有核細胞数で $2 \sim 3 \times 10^8$ 程度	CD34 陽性細胞数で 2×10^6 程度 ^{※1)}	有核細胞数で 2×10^7 以上 ^{※2)}
分離凍結保存	非血縁は原則無、 血縁は状況により有	非血縁は原則無、 血縁は一般的に有	有 (バンクにて設備および品質が管理されている)
HLA 適合度の必要性 (HLA-A, B, DR)	原則一致 (1 アリル、1 抗原不一致までは許容)	原則一致 (血縁では 1 抗原不一致まで、2 抗原以上不一致は原則臨床試験として行う)	2 抗原不一致まで許容
GVHD 発症頻度	中間	高い (特に慢性 GVHD)	低い
血球回復 (好中球 $>500/\mu\text{l}$)	2～3週間	2週間程度、骨髄より若干早い	3～4週間
生着不全	数%	ほとんどなし	10～20%
追加免疫療法 (DLI)	可能	可能	不可
その他の特徴	最も歴史が古い	非血縁は採取施設がまだ少なく制限も多い	患者体重により一部細胞数に制限あり、ドナーの先天性疾患を完全には否定できない

(文献 13) より引用改変

※1) 当科ではハプロ移植では 4.0×10^6 以上を目標にしている。

※2) 当科では RIST では 2.5×10^7 以上を目標にしている。

<ドナー選択の順位>

*優先順位については、新たなエビデンスの確立によって変化しており、各施設の方針によっても異なるため、以下の内容についてはあくまで一つの参考とし、最終的には施設毎、患者毎に判断する。

同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位の一例

最優先ドナー	HLA 一致血縁者
第二優先ドナー	HLA アリル一致非血縁者
第三優先ドナー	HLA1 抗原不一致血縁者
	HLA1 アリル不一致非血縁者
	HLA1 抗原不一致非血縁者 (他のアリルは全て一致)
第四優先ドナー	非血縁者臍帯血
	HLA2 抗原以上不一致血縁者

※非血縁者臍帯血や HLA2 抗原以上不一致血縁移植の経験の多い施設ではこれらを第三優先としてよい。

(著書 14) より引用一部改変)

<当科の方針>

- ①第一選択は HLA 一致血縁者
 - ②次に、疾患状態が待てるなら HLA 一致非血縁 (8/8 アリル一致)、待てなければ血縁 HLA1 抗原不一致または CB (HLA 4/6 抗原以上一致) またはハプロドナー (※ハプロ移植は原則、臨床試験として行う)
 - ③第三選択として HLA1 アリル不一致非血縁者
- ※CB を含め HLA 不一致の場合は、抗 HLA 抗体の結果も参考にする

※補足) 臍帯血ユニットの選び方

- 同じような有核細胞数の CB があった場合は、CD34 陽性細胞数 ($0.5 \times 10^5/\text{kg}$ 以上を目標) や CFU-GM 数が多いものを選ぶ。
- 抗 HLA 抗体陽性時は、DSA のない CB を選択。



2. ドナー選択

- 基礎疾患が良性の場合はできるだけ HLA の一致した CB を選ぶ。

< 文献 >

- 1) Morishima Y, et al. Blood. 2002; 99: 4200-6.
- 2) Flomenberg N, et al. Blood. 2004; 104: 1923-30.
- 3) Lee SJ, et al. Blood. 2007; 110: 4576-83.
- 4) Collins NH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 253-62.
- 5) Stem Cell Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 5074-87.
- 6) Estey E, et al. Blood. 2007; 109: 1395-400.
- 7) D'Arena G, et al. Haematologica. 1998; 83: 197-203.
- 8) Chalmers IM, et al. Blood. 1998; 92: 11-8.
- 9) Kanda J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1664-76.
- 10) Moretta A, et al. Exp Hematol. 2001; 29: 371-9.
- 11) Laughlin MJ, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2265-75.
- 12) Rocha V, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2276-85.
- 13) 宮村耕一. 臨床血液. 2013; 54: 145-55.
- 14) 日本造血細胞移植学会. 「造血細胞移植ガイドライン」HLA 不適合血縁者間移植 (第2版): 2018年9月.

ドナー選択のエビデンス

< BMT か PBSCT か >

● 血縁 PBSCT vs 血縁 BMT

海外でのメタアナリシスの結果、血縁 PBSCT は血縁 BMT と比較して、生着が早く、再発↓、Ⅲ度以上の急性 GVHD および慢性 GVHD ↑、進行期においては生存率 ↑¹⁾

● 非血縁 PBSCT vs 非血縁 BMT

海外の前向き多施設共同第Ⅲ相ランダム化比較試験 (BMT CTN Protocol 0201) の結果では2年 OS は PBSCT 51% と BMT 46% で両群に有意差を認めず。生着不全は BMT で ↑、広範囲慢性 GVHD は PBSCT 群で ↑²⁾

< 血縁 HLA 1 抗原不一致移植 >

● vs 血縁 HLA 一致移植:

◇日本の1991～2000年の移植の解析で Grade Ⅲ以上の急性 GVHD の発症頻度は血縁 HLA 一致に比べ血縁 HLA 1 抗原不一致移植で有意に増加

◇うち、ハイリスク白血病（標準リスク以外）では 1 抗原不一致は再発率↓により GVHD による TRM↑が相殺され、OS は同等。標準リスク白血病（急性白血病 CR1/CR2、CML CP1/CP2、白血化してない MDS）では TRM↑、再発率→により OS↓。アリルレベルでも同様の結果³⁾

◇GVH 方向の 1 アリル不一致（6/6 抗原一致）と 1 抗原不一致の違いについて、藤らは GVHD 発症や OS 等のアウトカムは同等と報告⁴⁾

●vs 8/8 アリル一致非血縁 BMT :

◇諫田らは 8/8 アリル一致非血縁 BMT と血縁 HLA(GVH 方向) 1 抗原不一致の比較で、非血縁 BMT が優れていたと報告（1 抗原不一致で重症急性 GVHD↑、NRM↑）

◇特に血縁 HLA1 抗原不一致移植において、標準リスク白血病では B 抗原不一致があると NRM↑再発率→で OS ↓。これは、HLA-B 座と C 座の強い連鎖不均衡のため、HLA-C 座不一致の頻度が HLA-B 抗原不一致群で高かったからではないかと推測されている⁵⁾。

◇また、別解析で ATG の使用により血縁 HLA1 抗原不一致移植の生存が改善する可能性が示されており⁶⁾、日本造血・免疫細胞療法学会主導の前向き試験が行われているため結果が待たれる。

●vs 臍帯血移植 :

◇諫田らは血縁 HLA1 抗原不一致移植が CBT より好中球生着が早い、急性・慢性 GVHD が多く、結果 OS に差はなかったと報告。ただし、1 抗原不一致のうち、特に HLA-B 抗原不一致群では NRM↑かつ OS↓で CBT より成績が悪かったとしている⁶⁾。

<HLA 不一致非血縁 BMT>

- 抗原レベルの不一致とアリルレベルの不一致の違いが移植成績に及ぼす影響は海外および日本国内の予備的解析でも両者の間に大きな差はないと報告されている⁷⁾⁸⁾。



2. ドナー選択

- 1 アリル不一致について、以前は C と DRB1 アリル不一致は生存率に影響を与えないとされていたが、神田らは 1993-2009 年を 2 期間に分けて解析した場合、2000-2009 年では、C、DRB1 の 1 アリル不一致も A や B の不一致と同様に 8/8 アリル一致と比べ予後は低下していたと報告⁹⁾
- 重症急性 GVHD が発症しやすい HLA の組み合わせが解析され¹⁰⁾、骨髄バンクの HP に公開されている。(上記は 1993-2006 年の JMDP のデータ解析であり、C 座について当時はルーチンで測定されていなかったため抗原不一致が含まれている。)
- 上記に関しては、GVHD 予防法等の改善から移植時期による再解析が行われた結果、高リスクミスマッチの意義が確認されたのは 1993-2001 年の移植のみであり、2002 年以降(～2011 年)の移植では高リスク・低リスクミスマッチとも重症 GVHD や生存に対する影響は同等との報告がされている¹¹⁾。ただし、本結果から特定の組み合わせが安全か危険か断定することはできず、森島らの報告では C 座を含めアリルタイピングを後方視的に行った 1993-2010 年の JMDP の解析で、患者 HLA-C14:02 のミスマッチは重症急性 GVHD、TRM が高かったとしている¹²⁾。

重症 GVHD と生存に関与する不適合 HLA 型の組み合わせ(JMDP 解析 2007 年 2 月)

Mismatch Combination**	N	HR(95% CI) for aGVHD	P	HR(95% CI) for OS	P
A*0206-A*0201	131	1.78(1.32-2.41)	<0.001	1.41(1.13-1.75)	0.002
A*0206-A*0207	27	3.45(2.09-5.70)	<0.001	1.83(1.16-2.90)	0.009
A*2602-A*2601	21	3.35(1.89-5.91)	<0.001	1.58(0.89-2.79)	0.115
A*2603-A*2601	35	2.17(1.29-3.64)	0.003	1.27(0.83-1.94)	0.266
B*1501-B*1507	19	3.34(1.85-5.99)	<0.001	1.82(1.07-3.12)	0.027
C*0303-C*1502	25	3.22(1.75-5.89)	<0.001	1.50(0.91-2.47)	0.111
C*0304-C*0801	69	2.34(1.55-3.52)	<0.001	1.26(0.19-1.74)	0.158
C*0401-C*0303	42	2.81(1.72-4.60)	<0.001	1.95(1.36-2.79)	<0.001
C*0801-C*0303	80	2.32(1.58-3.40)	<0.001	1.52(1.13-2.03)	0.004
C*1402-C*0304	23	3.66(2.00-6.68)	<0.001	0.77(0.38-1.56)	0.482
C*1502-C*0304	27	3.77(2.20-6.47)	<0.001	1.49(0.90-2.45)	0.115
C*1502-C*1402	50	4.97(3.41-7.25)	<0.001	1.82(1.28-2.59)	0.001
DRB1*0405-DRB1*0403	53	2.13(1.28-3.53)	0.003	1.19(0.79-1.77)	0.39
DRB1*1403-DRB1*1401	23	3.19(1.77-5.73)	<0.001	1.45(0.86-2.46)	0.16

**ドナーHLA型一患者HLA型

(骨髄バンク HP (http://www.jmdp.or.jp/medical/familydoctor/hla_reference.html) 「HLA に関する資料集」より引用 ●: 生存への影響も有意なもの)

<臍帯血>

● vs 8/8, 7/8 アリル一致非血縁 BMT :

◇日本の 2000-2005 年の解析における CBT と 8/8 アリル一致非血縁 BMT の比較で、AML では TRM↑のため CBT の OS↓。ALL では OS 有意差なしとの報告(ただし CR1 に限定すると有意差ないものの HR は 1.60 と高い) ¹³⁾

◇一方、2000-2010 年の解析では、8/8 および 7/8 アリル一致非血縁 BMT との比較で、重症急性 GVHD 発症率と NRM は CBT と 8/8 一致は同等、7/8 一致は高かった。また、広範囲慢性 GVHD は CBT では 8/8 と 7/8 一致に比べて低かった。OS は AML では CBT と 8/8 一致は同等、7/8 一致は劣っていた。ALL では 3 群間で有意差なし ¹⁴⁾。

◇上記は診断後長期経過した CBT も含まれていたが、JALSGと TRUMPのデータを用いた臨床決断分析では、CR1 から 3-9 ヶ月のコーディネート期間を待たとしても迅速な CBT より 8/8 or 7/8 アリル一致非血縁 BMT を選択するほうが好ましいと報告されている ¹⁵⁾。

※HLA の一致度の影響について

➤日本では HLA-A,B 抗原レベル、-DRB1 アリルレベルの解析において、HLA 一致群と 1 座不一致・2 座不一致群を比較した場合、小児では HLA 不一致の増加により死亡リスク↑だが、成人では有意でなかったとの結果 ¹⁶⁾

➤アリル一致度については、海外では特に小児ではアウトカムに影響するとの報告あるが、移植細胞数の少ない成人での意義については明確でない。日本では寺倉らが、非血縁 BMT と比較し CBT のアリル一致数 (6 アリル) は NRM に有意な影響を与えなかったと報告している ¹⁴⁾。

➤HLA-C 座に関しては、海外では C 座不一致は NRM が増加するとの報告がされている ¹⁷⁾。



2. ドナー選択

- ◇細胞数不足を補う一手段として複数臍帯血移植が開発され、欧米では多くの施設で行われているが、日本では一般化されていない。
- ◇抗 HLA 抗体について、高梨らは抗 HLA 抗体陽性例での生着率が低下すること、移植細胞数が多ければその影響は低下することを報告している。特に、患者が DSA を有する場合は生着率↓¹⁸⁾
- ◇血液型不一致に関しては ABO 型の違いは生存率等のアウトカムや輸血必要性との関連はないとの報告あるが¹⁹⁾、性別の不一致に関しては報告がない。

<血縁 HLA2 抗原以上不一致移植>

- 血縁 HLA2 抗原以上不一致移植（ハプロ移植）では、重篤な GVHD を防ぐ目的で海外ではモノクローナル抗体を利用した T 細胞除去や CD34 positive selection による ex-vivo purging、ATG による T 細胞除去や移植後 CY 投与 (PTCy) による in-vivo purging²⁰⁾ が行われている。
- 一方、日本では CD34 positive selection による不一致移植の成績は不良であったため、主に体外での T 細胞除去を行わない HLA 不一致移植として、NIMA（非遺伝母 HLA 抗原）相補血縁者間移植²¹⁾、強力な GVHD 予防法を用いた兵庫医大グループによるハプロ移植²²⁻²³⁾、抗 CD52 モノクローナル抗体（Campath-1）を用いた移植²⁴⁾、などが行われている。
- また、PTCy を用いたハプロ移植については、本邦でも前向き臨床試験（JSCT Haplo13）²⁵⁾ にてその安全性が確認され、MAC と RIC ではいずれも有用であることが示されている（JSCT Haplo14）²⁶⁾。
- 各施設の報告から、HLA2 抗原以上不一致血縁者間移植の安全性は HLA 一致移植にかなり近づいていると考えられ、再発や予後についても後方視的ではあるが HLA 一致移植と遜色ない結果が示されてきている。

- なお、ハプロ移植においても抗 HLA 抗体、特に DSA の存在が生着率を低下させることが判明してお MFI の cutoff 値は 5,000 との報告もあるが²⁷⁾、今後も検討が必要である。

< 文献 >

- 1) Stem Cell Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 5074-87.
- 2) Anasetti C, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 1487-96.
- 3) Kanda Y, et al. Blood. 2003; 102: 1541-7.
- 4) Fuji S, et al. Am J Hematol. 2015; 90: 618-23.
- 5) Kanda J, et al. Blood. 2012; 119: 2409-16.
- 6) Kanda J, et al. Leukemia. 2013; 27: 286-94.
- 7) Daniel F, et al. Blood. 2013; 120: 3220-9.
- 8) Kato S, et al. Bone Marrow Transplant. 2014; 49: S208(abstr PH-P224).
- 9) Kanda Y, et al. Br J Haematol. 2013; 161: 566-77.
- 10) Kawase T, et al. Blood. 2007; 110: 2235-41.
- 11) Kanda Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 526-35.
- 12) Morishima S, et al. Haematologica. 2016; 101: 491-8.
- 13) Atsuta Y, et al. Blood. 2009; 113: 1631-8.
- 14) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 330-8.
- 15) Yanada M, et al. Eur J Haematol. 2016; 97: 278-87.
- 16) Atsuta Y, et al. Haematologica. 2013; 98: 814-22.
- 17) Eapen M, et al. Lancet Oncol 2011; 12: 1214-21.
- 18) Takanashi M, et al. Blood. 2010; 116: 2839-46.
- 19) Kudek MR, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 2019-24.
- 20) Bolanos-Meade J, et al. Blood. 2012; 120: 4285-91.
- 21) Ichinohe T, et al. Blood. 2004; 104: 3821-8.
- 22) Ogawa H, et al. Exp Hematol. 2008; 36: 1-8.
- 23) Ogawa H, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 1073-84.
- 24) Kanda Y, et al. Transplantation. 2005; 79: 1351-7.
- 25) Sugita J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1646-52.
- 26) Sugita J, et al. Bone Marrow Transplant. 2018.[Epub ahead of print]
- 27) Yoshihara S, et al. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 508-15.



3. ドナー準備・コーディネート

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、移植適応となる可能性があるとは判断した時点で 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への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

自費となる為、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、日本骨髄バンクの HP>患者主治医の方へ>HLA ガイドブック 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をできるように関係性を見ながら、患者と家族が話し合えるよう配慮する。

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。
- 妊孕性温存への希望の確認：温存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をかけることを理解いただく）

* 妊孕性温存に関しては付表7参照

- 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）と面談する。
付表6参照
- 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、支援検討。
現在の状況を把握し、必要時学校や職場へ情報提供し、患者が安心して準備に向かえるよう調整。
- 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。

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も影響する可能性があり、患者の病状が把握できることで病状の悪化をドナーの責任と感じる可能性もあるため心情に配慮した継続的な支援を必要とする。



3. ドナー準備・コーディネート

【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
<p>[患者] ドナー候補の 検索・HLA 検査前の 確認事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> 患者に血縁ドナー候補となりうる方がいるかどうか確認（同胞は 1 / 4 で一致する可能性あり） 健康状態を確認の上、除外基準に当てはまら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、ドナーヘプレッシャーをかけないよう 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。 ドナー検索費用は自費となるため負担者を明確にしておく 	<ul style="list-style-type: none"> HCTC がいない施設においても同様の配慮が求められる。 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）
<p>[ドナー候補者] 提供意思確認・ HLA 検査</p>	<ul style="list-style-type: none"> HLA 検査施行前に、ドナーとなった場合の採取方法・リスク・スケジュール等について説明したうえ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>「移植施設一覧」にて HLA 検査施設検索可能。HLA 検査対応可能か、費用、依頼方法については各施設へ問い合わせる。 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、ドナーと家族の提供意思を確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 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」⁵⁾ 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場合があるので注意して確認。請求方法についても移植施設請求可能な場合もあるため確認 ドナーより患者に結果を伝える了承を得てから、患者にドナーの結果と今後の調整方針について伝える。

提供意思確認	<ul style="list-style-type: none"> • 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のかも確認する。 • 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のうえ検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> * 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。本人およ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⁵⁾
術前健診	<ul style="list-style-type: none"> • 採血・尿検査・心電図・胸部XP・（呼吸機能（BM））・脾腫の有無確認（PB） * 骨髄バンク 採取マニュアル⁶⁾ 参考に検査項目は各施設判断となる。 <p>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）</p>	<p>《参考とする基準》</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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⁾ • 日本赤十字社血液センター：血小板アフェレーシス基準⁴⁾
<p>適格性判定</p> <p>採取の準備</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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要） 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・印を要す） • ドナー手帳の説明、緊急時の連絡など確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> * 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。



3. ドナー準備・コーディネート

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⁷⁾）

* 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・延期時も理由等も含む）

- 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はある。

（注）骨髄バンクドナーで移植する場合、登録から提供まで平均で 3-4 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相談必要。
- ドナー選定後は希望により居住地方・性別・年代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減免制度もあり。
- 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掛かり、移植施設を介して患者へ請求される。
- 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 骨髄バンクホームページのHLA 適合サービス (造血幹細胞適合検索サービス) で検索 	<ul style="list-style-type: none"> • 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
	<ul style="list-style-type: none"> • 登録条件: 血縁に提供可能なHLA 一致健常ドナーがないことの確認、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) • 造血幹細胞移植支援システムから専用画面へ入力(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 登録医師から JMDP を介した移植を希望する患者さんの情報(※)を植医師に伝える。 ※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登録【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。 	<ul style="list-style-type: none"> * 日本造血・細胞療学会移植施設認定基準により 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」を郵送してください。日本造血・免疫細胞療学会>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 * ドナー申込み後の各種変更について • ドナー申込み後に医師用画面から行った患者情報変更は、JMDP のシステムには反映されないため、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。



3. ドナー準備・コーディネート

<p>患者登録</p> <p>* 保留期間は 60日 (原則1回)</p>	<p>④ 登録医師 (HCTC) は、移植医師から送られた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 に送ります (郵送)。 ※移植医師が専用画面で患者登録の入力を完了していても、同意書が JMDP に到着しない限り、本登録には至りません (コーディネートは始まりません)。</p> <p>⑤ JMDP が同意書を受理〔本登録〕後、「患者 HLA 確認検査の予約票」を登録医師に FAX される。 ※患者 HLA 確認検査の過程で何等かの確認の必要が生じた場合は、検査会社 (SRL) から直接、移植歴や白血球数等をお尋ねする場合があります。</p> <p>⑥ 移植医師 / HCTC は、JMDP 本登録後、医療機関支援機能で登録した患者情報の参照が可能となります。 さらに、登録後最初のドナー適合検索がかかると、これまで FAX で送付していた該当患者の適合検査結果を画面上で確認できるようになります。 →「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。</p>	
<p>患者確認検査</p> <p>バンクドナー 検索</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 登録後「患者確認検査実施予約」用紙が送付される • SRL へ事前に TEL をして検査日 (WBC 1000 以上目安) を FAX 予約 • 候補がリスト 60 名上げられて送付されてくる。そのリストの中から初回のみ最大 10 名選択可能。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てくる。 	<p>注) リストは最大 6 枚だが前半 3 枚がフルマッチ、後半 3 枚がミスマッチとなっているためフルマッチ候補が 30 名以上いる場合は検索条件を変更したドナーの抽出をバンクに相談することも可能。</p>

<p>バンクドナー 選定</p> <p>* 確認検査 報告より 40 日以内 に返信要</p>	<ul style="list-style-type: none"> * ドナー検索結果が移植医師に FAX されたら、移植医師 / HCTC は医療機関支援機能からコーディネートを希望するドナー候補者を初回申込に限り画面上で申込み。 * 2 回目以降は現行どおり FAX で申込み • ドナー確認検査の結果が適格の場合検査実施後 7-10 日ほどで結果報告・選定用紙送付あり • 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・移植時期を決定 • 移植希望時期は 2 週記載し提出 (確実に施設・患者が対応できる週を提示。週内で不可日があれば余白に記載) 	<ul style="list-style-type: none"> * 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。 * 採取に関する適格性はバンク基準により担保されているが、HLA ミスマッチについては施設基準により判断されるためバンクのダブルチェックは入らないため注意する。
<p>バンクドナー 選定から 移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 最終同意後→施設決定 / 術前健診 • 採取施設決定後患者の体重など必要事項を記載し幹細胞受け渡しについて採取施設に確認 • 「採取当日の末梢血検体の依頼書」は採取施設へ FAX 送信にて依頼する (キメリズム用等) • 前処置開始日までに骨髓バンク検体保存について患者へ説明、同意取得し検体を郵送 (倫理委員会に研究通している施設のみ) • 患者へドナーへの手紙について説明 (注意事項は骨髓バンクホームページ参照) • 移植完了報告書 FAX 	<ul style="list-style-type: none"> * ドナーにも EBV 抗体価検査等追加検査があれば術前健診前に依頼 * 搬送担当者は骨髓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こと。 * 末梢血の場合は受け渡しを各日とも行うか、2 日目にまとめて受け取るかを検討しておき移植施設へ連絡 * 搬送を日通へ依頼する場合は 14 営業日前までに依頼書 FAX 必要。 * 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。



3. ドナー準備・コーディネート

【さい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	<ul style="list-style-type: none"> ・造血幹細胞移植支援システムより申し込み ・選択する臍帯血が決まれば臍帯血の横にある申込をクリックしフォームへ必要事項を入力 (この内容で適応判定される) 	
臍帯血申込後の手続き	<ul style="list-style-type: none"> ・申込後臍帯血適応判定委員会の審査承認後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 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> * 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) * 抗 HLA 抗体測定し、DSA でないことを確認
臍帯血搬送	<ul style="list-style-type: none"> ・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→受領証 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。 	<ul style="list-style-type: none"> * 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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.jshct.com/uploads/files/guideline/O8m_pbsc_harvest.pdf
- 2) ドナー適格性判定基準 (骨髄バンク)
http://www.jmdp.or.jp/documents/file/O4_medical/f-upO2.pdf
- 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.jshct.com/uploads/files/facility/tekikaku-kijun150801.pdf>
- 4) 血小板アフェレーシス基準 (日本赤十字社血液センター)
<http://www.jrc.or.jp/donation/terms/index.html>
- 5) 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)
http://www.jspho.jp/disease_committee/hematopoietic_cell_transplantation.html
- 6) 骨髄・末梢血幹細胞採取マニュアル (日本骨髄バンク)
<http://www.jmdp.or.jp/medical/work/manual.html>
- 7) 患者コーディネーターの進め方 (日本骨髄バンク)
<http://www.jmdp.or.jp/medical/familydoctor/cordinate.html>
- 8) 臍帯血を利用する (造血細胞移植情報サービス)
<http://www.bmdc.jrc.or.jp/medicpersonnel/for-hospital.html#main>
- 9) 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.
- 10) よくわかる造血幹細胞移植コーディネーター 医薬ジャーナル社 2010.
- 11) 造血幹細胞移植クリニカルコーディネーター入門 先端医療研究支援機構 2009.



4. 骨髄採取・末梢血幹細胞採取

4. 骨髄採取・末梢血幹細胞採取

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、採取予定量、最大採取量

非血縁(骨髄バンク)の場合:(血縁の場合は無理のない範囲で)

- ・標準採取量(15mL x 患者体重)から骨髄採取計画量(標準採取量とドナー上限量の少ない方)を決定

<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

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(女性のみ)

・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(男性、女性とも)

・Hb 13.5g/dL未満は、ドナー体重1kgあたり、15mL/kg以下

・Hb 13.5g/dL以上は、ドナー体重1kgあたり、20mL/kg以下

b) 自己血

- ・自己血準備量=骨髄採取計画量-(100~400mL)
- ・貯血量は400mL/回以下、1週1回以内(採取7日前までに完了)

脚注:

バック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)

- ・自己血は必ず輸血部が管理
- ・鉄剤の経口投与(フェロミア2Tなど)

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：

穿刺針の長さや腸骨の厚みを十分考慮し、穿刺の深さを調整





4. 骨髄採取・末梢血幹細胞採取

- 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、時々攪拌するなど工夫

- 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、 $500 \mu\text{m}$ と $200 \mu\text{m}$ 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（詳細に関しては院内の手順書を確認）

採取日が決定すれば ME センターへ連絡する

<当科の方針>

大阪市大の場合は HCTC がしてくれている

a) G-CSF 投与

- グラン $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ またはノイトロジン $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回または 2 分割で連日皮下注射

(注)

白血球数 $>50,000/\mu\text{L}$ で 50% 減量、 $>75,000/\mu\text{L}$ で休薬

血小板数 $<100,000/\mu\text{L}$ で 50% 減量、 $<50,000/\mu\text{L}$ で休薬

- 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てアフエレーシスを実施（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、血縁ドナーは 4 日目から、非血縁ドナーは 5 日目から採取

- 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



4. 骨髓採取・末梢血幹細胞採取

- 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）
- 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）

プログラムフリーザーを用いて緩徐に凍結し、液体窒素に保存すると長期保存可能

脚注：

非血縁の場合は骨髓同様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

③ 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：

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：

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⁾」「アフエ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.shtm
- 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/O3.html>
- 6) 日本骨髄バンク ドナーコーディネーター部からのお知らせ :
<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.jshct.com/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) アフエレーシスのトラブルシューティング動画
<https://isyokukyoten-ocu.jp/documents-3/>



5. 移植前準備

5. 移植前準備

① 移植前検査

【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 β 2 ミクログロブリン
- BNP, NT-proBNP
- 抗核抗体
- 甲状腺機能 (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（いずれかが陽性的場合は HBVDNA も測定）
- HCV 抗体（陽性的場合は 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 IFN γ (ELISPOT 法(T-SPOT[®])が基本。QFT-plus(第四世代 QTF[®])でも臨床的に問題ない)

●留意するポイント

- 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。
上記の検査を含め、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²⁾。
- 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



5. 移植前準備

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、臨床的症狀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。

【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

【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

【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。
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。

【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)。

(移植前の髄液検査 参考基準)

髄液検査のみ：

AML(remission or relapse), CML BC Myeloid, CMML, MDS RAEB, Chronic Idiopathic MF, MM (anaplastic), NHL aggressive

髄液検査+予防的抗癌剤髄注：

APL, ALL(remission or relapse), CML BC Lymphoid, NHL very aggressive(Burkitt' s, Lymphoblastic etc.), NHL aggressive with marrow,blood,parasinus,intraocular,spinal or testicular involvement

髄液検査不要：

AA, CLL, CML CP/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。

【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検体がそろった時点で検査を提出 (BML へ外注)

(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)

【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



5. 移植前準備

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（疼痛管理の項参照）：主治医や医療チームが必要と考えた場合のみ受診

② 移植前患者評価

【全身状態の評価】（付表 1）

- PS, KPS

【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 Assessment of Mortality score）などもある。

③ 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。
- 化学療法指示書の作成
- 免疫抑制剤の指示
- G-CSF 製剤の指示
（G-CSF：プロトコ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: 1870-82.
- 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: 717-25.



6. 当科での移植時幹細胞輸注管理

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
- 移植中は SpO₂ 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。
- 移植片輸注前には必ず 2 人以上の Dr で移植輸注検体と患者の確認を行なう。
- 血型一致非血縁骨髄移植の際はドナー検体の血型確認を行なった後、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）。

<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。

移植日に Spectra/Optia にて赤血球除去、血漿除去を行う（ME センターに連絡が必要）。

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

- ABO ミスマッチあるいは凍結保存ありの場合：2V
- ABO マッチ（凍結保存なし）の場合：なし

● 末梢血幹細胞移植（凍結保存あり）の場合：2V

● 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）

d) 凍結保存された末梢血幹細胞移植または臍帯血移植の場合輸血部に（前日までに）連絡し、当日は解凍を依頼（投与 30 分前ぐらい）

e) 冷凍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。

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 ミスマッチの場合のみ）

- 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、SpO₂ 測定を行う）

- 凍結保存なしの ABO マッチ（赤血球・血漿 非除去）

- 基本的に 200ml/hr（10ml/kg/hr 以下）で輸注する。
心機能低下例ではさらに時間をかけてゆっくりと

- 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）

- 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 分以上で点滴

- 点滴後、生食 100ml でルート内の骨髄を洗い流す。

- 骨髄液中に大量のヘパリンが含まれている場合は、血漿除去が必要

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を行い、2-3 パックずつ解凍を依頼・解凍した末梢血幹細胞パックを Y 字型の点滴チューブに接続

3) 末梢血幹細胞移植（移植中は頻回に血圧、SpO₂ 測定を行う）

- 200ml/hr 以下で点滴



6. 当科での移植時幹細胞輸注管理

- 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) 移植前投与

- 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を行い、解凍を依頼
- 臍帯血キャニスターから臍帯血パックを取り出す。
- 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。

(その上で以下の処理を行う)

- 臍帯血パックに亀裂等がないか目視で確認
- 解凍した臍帯血パックから 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。

(注)

亀裂があれば、外来主治医・スタッフ Dr に相談する。

3) 臍帯血輸注 (輸注中は頻回に血圧、SpO₂ 測定を行う)

- 注射器①の臍帯血を CVC 単独ルートより約 2 分かけて静注
- 引き続き、空になった注射器①で生食 20ml を吸い、それを再び静注する。
- 注射器②を静注する。
- CVC をへパロック。CV のプラネクターを外してネグミン消毒してから輸注する。
- 終了後は新しいプラネクターを装着する。

7. 移植前後輸血対策

7. 移植前後輸血対策

【血液検査】

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。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 感染を回避するように努める。

FFP については問わない。

- 感染症確認：HBs 抗原・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	AB
A	O	minor 不適合	O	A
A	AB	major 不適合	A	AB



7. 移植前後輸血対策

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

※ 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 8g/dL、血小板数 2 万 / μ L 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 / μ L 以上の維持を目標とする²⁾。

- 血小板輸血において、活動性出血のリスクが高い ATG 投与後 1 週間くらいの間は血小板数を 3-5 万 / μ L 程度に維持することが当科では推奨されている。
- 製剤の選択として、赤血球輸血においては放射線照射・白血球除去後の製剤を用い、血液型不適合輸血の場合は洗浄製剤を用いることが基本である。
 - 血小板輸血においては、放射線照射・白血球除去後の製剤を用い、血小板輸血での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。
 - 使用する製剂量としては、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。
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°C 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 100mg/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。



7. 移植前後輸血対策

- 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⁾。

$$CCI(\mu L) = (\text{輸血後血小板数} - \text{輸血前血小板数}) \times \text{体表面積} \div \text{輸血血小板数総数}^*(/10^{11})$$

◇CCIの24時間値 $<4500/\mu L$ なら血小板輸血不応

◇CCIの1時間値 $<7500/\mu L$ なら免疫性血小板輸血不応

◇CCIの1時間値 $\geq 7500/\mu L$ かつCCIの24時間値 $<4500/\mu L$ なら、非免疫性血小板輸血不応

※ 本邦の血小板濃厚液には、1単位あたり 0.2×10^{11} 個以上の血小板が含有されている²⁾。

< 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」(令和2年3月一部改正)

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

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

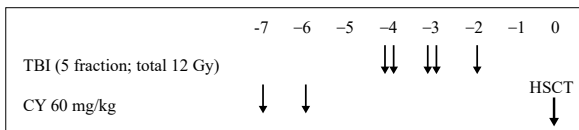
標準体重 = (身長 (cm) - 100) × 0.9

補正標準体重 = $\frac{\text{標準体重} + (\text{実体重} - \text{標準体重})}{3}$

* TBI 最終日の同日移植片輸注は可（その際は TBI 終了後に輸注を開始する）

① フル移植

a) CY / TBI (骨髄移植、末梢血幹細胞移植)



- TBI の、1 回ごとの照射 30 分前に、グラニセトロンおよびヒドロコトロン（ソルコーテフ）100mg 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）40mg などの投与も考慮する。
- CY 60mg/kg + 生理食塩水 500ml を 3hr で点滴 (day-7, -6)。
 - CY 投与中は心電図モニター。
 - 出血性膀胱炎予防としてメスナ（ウロミテキサン）18mg/kg + 5%Tz 100ml を、CY 投与直前、CY 投与開始時の 3, 6, 9 時間後の計 8 回投与する。また、尿潜血陽性の場合、アドナ追加を考慮。
 - その他、補液など



8. 当科での移植前処置

- ①Day-7 (10 時から)～day-5 (10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7% メイロン (20ml) 4A を持続点滴、
 - ②day-5 (10 時から)～day-4 (10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、
 - ③day-7 (10 時から)～day -4 (10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量 (8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8hrs 未滿なら) ラシックス 1Aiv) を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)
 - ④day-7 (10 時から)～day -4 (10 時まで) は8時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未滿ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。
- *CY / TBI の順序は以下のように逆転も可能。この場合、上記①の補液は day-3 ~ -1 に、②の補液は day-1 ~ day0 に、③・④は day-3 ~ day0 に変更。

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
CY 60 mg/kg					↓	↓		
TBI (5 fraction; total 12 Gy)	↓	↓↓	↓↓					HSCT ↓

※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意するため、

- CY 投与中は連日採血
- CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック (尿は随時尿で可)

● エンドキサンによる SIADH の対応

- エンドキサン投与開始日から投与終了数日後まで連日、血清 Na をチェック。
- 血清 Na の低下があれば、血漿・尿浸透圧の測定。BUN・UA の低下の有無を確認。尿中 Na もチェック。
- 下痢や嘔吐などによる低 Na 血症と鑑別しにくいこともあるので注意。

血清の Na の低下があれば、以下の対応を検討

- 1、持続点滴を行っている場合には、それらを生食に変更
- 2、ハイドロコートン 50mg の投与

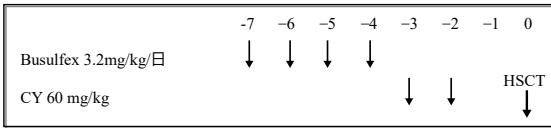
● SIADH による意識障害・痙攣の発症時

- 低 Na 血症が明確に判明するまでは生食を全開で点滴
- 低 Na 血症が明らかになれば、
 - 1、3%NaCl (生食 400ml に、塩化 Na 補正液 (2.5mEq/mL) 3.5 アンプルを追加) を点滴
0.5 ~ 1.0ml/分 で開始。2 ~ 3 時間おきに血清 Na を測定
3%NaCl の投与量の目安：補正速度 (mEq/L/hr) × 体重 (kg) = 投与量 (mL/hr)
 - 2、ハイドロコートン 50mg の投与
 - 3、ラシックス 20mg の投与
- 血清 Na の補正速度は 0.5 ~ 2mEq/l/hr 以下 (4 倍の格差あり) を目標とする。
- 最初の 24 時間では 8 ~ 12mEq/l 以内の補正とする。
補正に必要なナトリウム量は、上昇させたい値 × 体内総水分量 (体重の 50 ~ 60%)
例) 5mEq/l × 30l = 150mEq
- 補正速度の上限は、本によって様々な記載がある。痙攣や意識障害がおさまれば、その後はもっとも緩徐な補正の方法を選択することが安全と思われる。
(血液ガスで血清 Na が測定されないのので、採血結果が判明するまでに 1 時間程度待つ必要がある)



8. 当科での移植前処置

b) ivBu 12.8/CY(骨髄移植、末梢血幹細胞移植) 骨髄破壊的



- Busulfex は 1 日 1 回 (3.2 mg/kg) 単独ルートにて投与する。
- Busulfex は調剤後、8 時間以内に投与を終了する必要がある。点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。
- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。Day -9~Day -3 の 7 日間、デパケン R (200 mg) 2 錠分 2 朝夕食後 を投与する。
デパケン はカルバペネム製剤とは併用禁忌である。カルバペネム使用時は、フェニトインを使用する。
- CY 60mg/kg+生理食塩水 500ml を 3hr で点滴 (day-3、-2)。
CY 投与中は心電図モニター。

* 出血性膀胱炎予防としてメスナ (ウロミテキサン) 18mg/kg+5%Tz 100ml を、CY 投与直前、CY 投与開始時の 3、6、9 時間後の計 8 回投与する

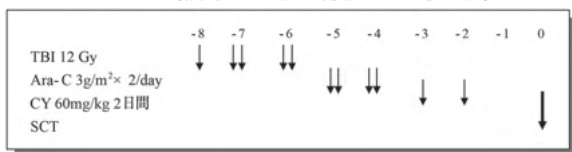
- ① day-3(10 時から)~day-1(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン (20ml)4A を持続点滴、
- ② day-1(10 時から)~day0(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、
- ③ day-3(10 時から)~day 0(10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量 (8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8 時間未滿ならラシックス 1A iv) を確保する。
(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)

④day-3(10時から)～day 0(10時まで)は8時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。

※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意するため、CY 投与中は連日採血

※CY 投与 2 日目 (day-2) に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック (尿は随時尿で可)

c) Ara-C/CY/TBI (臍帯血移植 - 骨髄破壊的移植)



- TBI の各照射 30 分前に、グラニセトロンおよびハイドロコトロン (ソルコーテフ) 100mg 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) 40mg などの投与も考慮する。
- TBI 12Gy (5 fraction) を原則 day-8、-7、-6 に施行。ただし日程調整が難しい場合は適宜変更可能。
- Ara-C 3.0g/m²+5%Tz 200ml (500ml から 300ml 抜く) を 3 時間で点滴。これを day-5、-4 に 1 日 2 回 (10 時と 22 時) 行う。
大量 Ara-C 投与前にソルコーテフ 100mg を投与 (day-5、-4 の 10 時と 22 時)。
Ara-C 投与中はステロイド点眼薬で結膜炎予防を行う。
- CY 60mg/kg+生理食塩水 500ml を 3 時間で点滴。これを day-3、-2 に 1 日 1 回行う。
 - CY 投与時は心電図モニター。
 - 出血性膀胱炎予防としてメスナ 18mg/kg+5%Tz 100ml を、Cyclophosphamide 投与直前、CY 投与開始時の 3、6、9 時間後の計 8 回投与を行う。



8. 当科での移植前処置

▶ その他（補液など）

① day-5 (10 時から) ~ day-3 (10 時まで) にソルデム 3A 2000ml を持続点滴、

② day-3 (10 時から) ~ day-1 (10 時まで) にソルデム 3A 1000ml + ソルデム 1 1000ml + 7% メイロン (20ml) 4A を持続点滴、

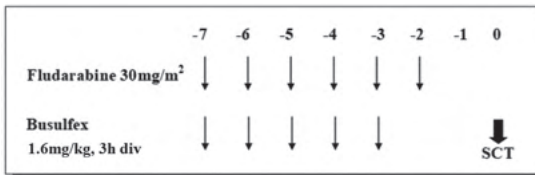
③ day-1 (10 時から) ~ day 0 (10 時まで) にソルデム 3A 1000ml + ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、 day-5 (10 時から) ~ day 0 (10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量 (8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8 時間未満ならラシックス 1A iv) を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)

day-3 (10 時から) ~ day 0 (10 時まで) は 8 時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。

※ CY に対する SIADH → 低 Na 血症に注意するため、

- CY 投与中は連日採血
- CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック (尿は随時尿で可)

d) Flu/ivBu 8 (化学療法歴のある HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁)



- Flu はソルデム 1 200 ml に溶かして 1 hr で div。
 - Busulfex 1 日 1 回 (1.6 mg/kg) 単独ルートにて投与する。
- (注) Busulfex は調剤後、8 時間以内に投与を終了する必要がある
点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。

- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。
Day -9~Day -2 の 8 日間、デパケン R (200 mg) 2 錠
分 2 朝夕食後 を投与する。
(注)デパケン[®]はカルバペネムと併用禁忌である。カルバペネム
使用時は、フェニトインを使用
- 非血縁ドナーで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 TBI2 ~ 4Gy 照射追加を検討する。

e) Flu/ivBu12.8 (骨髄移植、末梢血幹細胞移植) 骨髄破壊的

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfex 3.2mg/kg/日		↓	↓	↓	↓			
Flu 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
								HSCT ↓

- Busulfex は 1 日 1 回 (3.2 mg/kg) 単独ルートにて投与
する。
(注)Busulfex は調剤後、8 時間以内に投与を終了する必要あり。
- 点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。
- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。
Day -8~Day -2 の 7 日間デパケン R (200 mg) 2 錠
分 2 朝夕食後 を投与する。
(注)デパケン[®]はカルバペネムと併用禁忌である。カルバペネム
使用時は、フェニトインを使用。
- Flu30mg/m²+生食 100ml を 1hr で点滴 (day-7 ~ -2)。

< 文献 >

Chae YS, et al. Bone Marrow Transplant. 2007; 40: 541-7.



8. 当科での移植前処置

f) Flu/TBI 8Gy (骨髄移植、末梢血幹細胞移植) 骨髄破壊的

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓				
TBI (4 fraction; total 8 Gy)					↓	↓↓	↓	HST ↓

- TBI の、1 回ごとの照射 30 分前に、グラニセトロンおよびヒドロコトロン (ソルコーテフ) 100mg 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) 40mg などの投与も考慮する。
- TBI 8Gy (4 fraction) の日程は適宜変更可能。
- Flu 30mg/m² + 生食 100ml を 1hr で点滴 (day-7 ~ -4)。

< 文献 >

Stelljes M, et al. Blood. 2005; 106: 3314-21.

g) Flu/ivBu9.6/Mel (臍帯血移植) 骨髄破壊的

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine 25 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Busulfex 3.2 mg/kg	↓	↓	↓					
Melphalan 40 mg/m ²					↓	↓		↓ CBT

- Busulfex は 1 日 1 回 (3.2 mg/kg) 単独ルートにて投与する。

(注) Busulfex は調剤後、8 時間以内に投与を終了する必要。

- 点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。
- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。
Day -9 ~ Day -4 の 6 日間デパケン R (200 mg) 2 錠 分 2 朝夕食後 を投与する。

(注)デパケン[®]はカルババペネムと併用禁忌である。カルババペネム使用時は、フェニトインを使用。

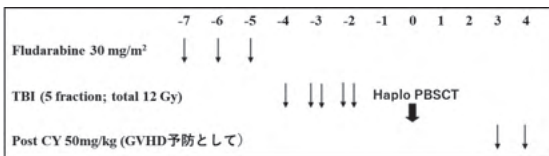
- Flu25mg/m²+生食 100ml を 1hr で点滴 (day-7~-2)。
- Mel40mg/m²+生食 100ml を 30min で点滴 (day-3~-2)。溶解後は 1.5h 以内に投与を終了する。
- Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。

<文献>

Yamamoto H, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 607-9.

Yamamoto H, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1844-50.

h) Flu/TBI 12Gy (PTCY-haplo PB) 骨髄破壊的



- Fluは生食 100 ml に溶かして 1hr で div
- TBI の 1 回ごとの照射 30 分前に、グラニセトロンおよび
 ハイドロコトロン (ソルコーテフ) 100mg 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) 40mg などの投与も考慮する。
- Post CY は Day3,4 に 50mg/kg+生食 500ml を 3 時
 間で点滴する。
 - CY 投与時は心電図モニター。
 - 出血性膀胱炎予防としてメスナ (ウロミテキサン) 15mg/kg+5%Tz100ml を day3、day4 に 各々、
 Cy 投与直前、Cy 投与開始時の 3,6,9 時間後の 4 回
 /day 投与する。尿潜血陽性的の場合、アドナ追加を考慮
 する。
 - その他 (補液など)



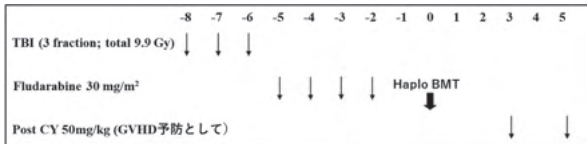
8. 当科での移植前処置

- day3(10 時から)～day5(10 時まで) にソルデム 3 A1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン (20ml)4A を持続点滴、
 - day5(10 時から)～day7(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、day3 (10 時から)～day5(10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量 (8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8 時間未満ならラシックス 1A iv) を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)
 - day3(10 時から)～day5(10 時まで) は 8 時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。
- ※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意するため、CY 投与中は連日採血、CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック (尿は随時尿で可)

<文献>

Solomon SR, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1299-307.

i) Flu/TBI 9.9Gy (PTCY-haplo BM) 骨髄破壊的



- Flu は生食 100 ml に溶かして 1hr で div
- TBI の 1 回ごとの照射 30 分前に、グラニセトロンおよびハイドロコトロン (ソルコーテフ)100mg 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)40mg などの投与も考慮する。
- Post CY は Day3,5 に 50mg/kg+生食 500ml を 3 時間で点滴する。
 - CY 投与時は心電図モニター。

▶ 出血性膀胱炎予防としてメスナ（ウロミテキサン）
15mg/kg+5%Tz100ml を day3,5 に各々、CY 投与直前、CY 投与開始時の 3,6,9 時間後の 4 回 /day 投与する。尿潜血陽性の場合、アドナ追加を考慮する。

▶ その他（補液など）

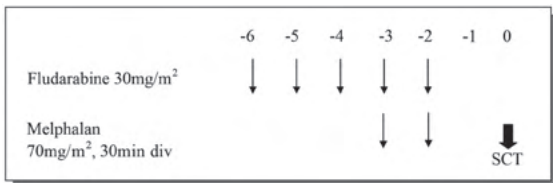
- day3(10 時から)～day6(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン(20ml)4A を持続点滴、
 - day6(10 時から)～day7(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、day3(10 時から)～day6(10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量（8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8 時間未満ならシックス 1A iv）を確保する。（補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する）
 - day3(10 時から)～day6(10 時まで) は 8 時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。
- ※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意するため、CY 投与中は連日採血、CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック（尿は随時尿で可）

<文献>

Bacigalupo A, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50 Suppl 2: S37-9.

② RIST

a) Flu/Mel140（HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁）

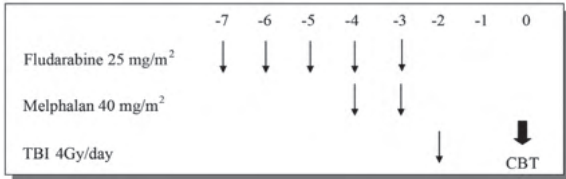




8. 当科での移植前処置

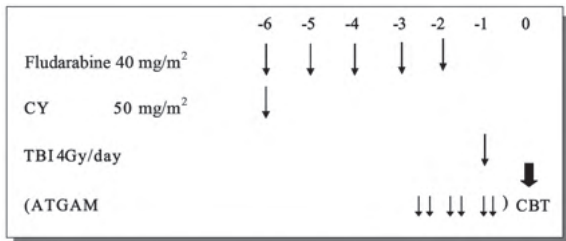
- Flu は生食 100 ml に溶かして 30 分で div。
- Mel+生食 100ml を 30 分で点滴 (day-3~-2)。溶解後は 1.5h 以内に投与を終了する。Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。

b) Flu/Mel/TBI 4Gy (臍帯血移植 -RIST)



- Flu は生食 100 ml に溶かして 30 分で div
- TBI 4Gy は day-2 または -1 に施行する。(当院では 2Gy×2Fr/day)
- TBI の照射 30 分前に、グラニセトロンおよびヒドロコトロン (ソルコーテフ) 100mg 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) 40mg などの投与も考慮する。
- Mel+生食 100ml を 30 分で点滴 (day-4 ~ -3)。溶解後は 1.5h 以内に投与を終了する。Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。

c) Flu/CY/TBI/± ATG (臍帯血移植 -RIST, ミネソタ式)



- 自家移植の既往がなく、3ヶ月以内に2サイクル以上のケモ歴のない患者には ATGAM の投与を原法では行っている。

< 文献 >

Brunstein CG, et al. Blood 2007; 110: 3064-70.

d) Flu/Bu/CY/TBI 2Gy (PTCY-haplo PB-RIST)

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Fludarabine 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓						
CY 14.5 mg/kg	↓	↓									
Busulfex 3.2 mg/kg				↓	↓						
TBI (2 Gy)							↓				
Post CY 50mg/kg (GVHD予防として)										↓	↓
							Haplo PBSCT				

- Flu はソルデム 1 200 ml に溶かして 1hr で div
- Busulfex は 1 日 1 回 (3.2 mg/kg) 単独ルートにて投与する。
(注) Busulfex は調剤後、8 時間以内に投与を終了する必要がある。
- 点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。
- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。
Day -5~Day -1 の 5 日間デパケン R (200 mg) 2 錠 分 2 朝夕食後 を投与する。
(注) デパケン はカルバペネムと併用禁忌である。カルバペネム使用時は、フェニトインを使用。
- CY 14.5mg/kg は Day-6, -5 に生食 500ml に溶かして 3 時間で点滴する。
- Post CY は Day3,4 に 50mg/kg+生食 500ml を 3 時間で点滴する。
 - Post CY 投与時は心電図モニター。
 - Post CY 投与時は出血性膀胱炎予防としてメスナ (ウロミテキサン) 15mg/kg+5%Tz100ml を day3, day4 に各々、Cy 投与直前、Cy 投与開始時の 3,6,9 時間後の 4 回 /day 投与する。尿潜血陽性の場合、アドナ追加を考慮する。



8. 当科での移植前処置

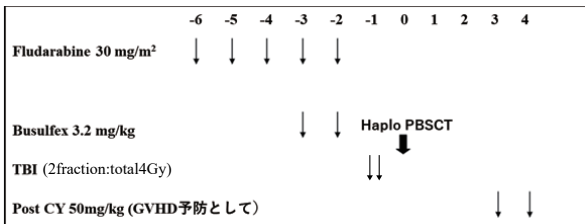
▶ その他（補液など）

- day3(10時から)～day5(10時まで)にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン(20ml)4Aを持続点滴、
 - day5(10時から)～day7(10時まで)にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000mlを持続点滴し、day3(10時から)～day5(10時まで)までは1日2000ml以上の尿量(8時間毎に尿量チェックし、700ml/8時間未満ならシックス 1A iv)を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)
 - day3(10時から)～day5(10時まで)は8時間毎に尿pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿pHが7.0未満ならメイロン 2A ivにてアシドーシスを補正する。
- ※CYに対するSIADH→低Na血症に注意するため、CY投与中は連日採血、CY投与2日目に血清Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中Naチェック(尿は随時尿で可)

<文献>

Sugita J. et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1646-52.

e) Flu/Bu/TBI 4Gy (PTCY-haplo PB-RIST)



- Fluはソルデム 1 200 mlに溶かして1hrでdiv
- TBI 4Gyはday-1に施行する。(2Gy×2Fr/day)
- Busulfexは1日1回(3.2 mg/kg)単独ルートにて投与する。
(注)Busulfexは調剤後、8時間以内に投与を終了する必要がある。

- 点滴前後に、生理食塩水でルートをフラッシュする。
 - Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。
Day -6~Day -2 の 5 日間デパケン R (200 mg) 2 錠
分 2 朝夕食後 を投与する。
- (注)デパケン はカルバペネムと併用禁忌である。カルバペネム使用時は、フェニトインを使用。
- Post CY は Day3,4 に 50mg/kg+生食 500ml を 3 時間で点滴する。
 - Post CY 投与時は心電図モニター。
 - Post CY 投与時は出血性膀胱炎予防としてメスナ (ウロミテキサン) 15mg/kg+5%Tz100ml を day3、day4 に各々、Cy 投与直前、Cy 投与開始時の 3,6,9 時間後の 4 回/day 投与する。尿潜血陽性的の場合、アドナ追加を考慮する。
 - その他 (補液など)
 - day3(10 時から)~day5(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン (20ml)4A を持続点滴、
 - day5(10 時から)~day7(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、day3 (10 時から)~day5(10 時まで) までは 1 日 2000ml 以上の尿量 (8 時間毎に尿量チェックし、700ml/8 時間未満ならラシックス 1A iv) を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)
 - day3(10 時から)~day5(10 時まで) は 8 時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿 pH が 7.0 未満ならメイロン 2A iv にてアシドーシスを補正する。
- ※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意するため、CY 投与中は連日採血、CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック (尿は随時尿で可)

< 文献 >

Sugita J. et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 54: 432-41.



f) Flu/AraC/Mel (PTCY-haplo PB-RIST) 変法

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Fludarabine 15 mg/m ²	↓↓	↓↓											
AraC 2 g/m ²	↓↓	↓↓											
Fludarabine 30 mg/m ²				↓	↓	↓	↓						
Melphalan 100 mg/m ²							↓		↓				
Post CY (GVHD 予防として)												↓	↓
									Haplo PB SCT				

- Fluは生食 100mlに溶かして 1hrで点滴静注を行う。なお、day-8 および day-7 の Flu は 1 日 2 回の AraC 投与 4 時間前に行うものとする。
- AraC は 5%Tz300ml に溶解し、3 時間で点滴を 1 日 2 回行う。大量 AraC 投与前にソルコーテフ 100mg を投与。
- AraC 投与中はステロイド点眼薬で結膜炎予防を行う。
- Mel は投与直前に作成し、1 バイアルごとに専用溶解液 10mL を加え激しく振盪して完全に溶解し、100mL 以上の生食を用いて 30 分で点滴する。溶解後は 1.5 時間以内に投与を終了する。
- Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。
- Post CY は Day3,4 に 50mg/kg+生食 500ml を 3 時間で点滴する。
 - Post CY 投与時は心電図モニター。
 - 出血性膀胱炎予防としてメスナ（ウロミテキサン）15mg/kg+5%Tz100ml を day3,4 に各々、CY 投与直前、CY 投与開始時の 3,6,9 時間後の 4 回 /day 投与する。尿潜血陽性の場合、アドナ追加を考慮する。
 - その他（補液など）
- day3(10 時から)～day5(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml+7%メイロン(20ml)4A を持続点滴、
- day5(10 時から)～day7(10 時まで) にソルデム 3A 1000ml+ソルデム 1 1000ml を持続点滴し、day3

(10時から)～day5(10時まで)までは1日2000ml以上の尿量(8時間毎に尿量チェックし、700ml/8時間未満ならシックス1A iv)を確保する。(補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する)

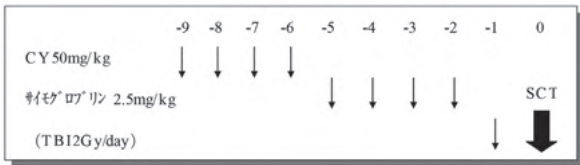
- day3(10時から)～day5(10時まで)は8時間毎に尿pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。尿pHが7.0未満ならメイロン2A ivにてアシドーシスを補正する。

※CYに対するSIADH→低Na血症に注意するため、CY投与中は連日採血、CY投与2日目に血清Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中Naチェック(尿は随時尿で可)

<文献>

Nakamae H, et al. Exp Hematol. 2015; 43: 921-29.

g) CY/ATG/TBI 2Gy ※詳細、上級医との相談要



- ATGは発熱・皮疹などの多彩な副作用がみられるため事前に添付文章等で確認しておくこと。
- ATG投与の際はフィルター付き輸液セットを使う。
- 初回投与の際はATG2.5mg+生食100mlを1時間かけて点滴
- ATG投与日は投与前にソルメドロール2mg/kg+生食100mlを分1点滴
- TBIは基本day-1、調整難しい場合は適時変更可。移植ソースが血縁者の場合TBIは不要



8. 当科での移植前処置

※CY に対する SIADH→低 Na 血症に注意する。

- CY 投与中は連日採血
- CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック（尿は随時尿で可）

h) CY/TLI ※適用するに当たっては、上級医との相談要

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TLI 2.5Gy	↓	↓↓						
CY 50mg/kg			↓	↓	↓	↓		
SCT								↓

< 文献 >

Inamoto Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 43-9.

Ramsay NK, et al. Blood. 1983; 62: 622-6.

Ramsay NK, et al. Blood. 1980; 55: 344-6.

i) Flu/CY/ATG/±TBI 2Gy ※適用するに当たっては、上級医との相談要

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Flu 30mg/m ²	↓	↓	↓	↓			
CY 300mg/m ²	↓	↓	↓	↓			
サイタガロリン 3.75mg/kg	↓	↓	↓	↓			
SCT							↓ (血縁用)

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Flu 30mg/m ²	↓	↓	↓	↓			
CY 300mg/m ²	↓	↓	↓	↓			
サイタガロリン 3.75mg/kg			↓	↓			
TBI 2Gy						↓	
SCT							↓ (非血縁用)

< 文献 >

Bacigalupo A, et al. Haematologica. 2010; 95: 976-82.

Maury S, et al. Haematologica. 2009; 94: 1312-5.

- CY 大量投与時や ATG 投与時は心電図モニターを装着する。
- Melphalan 使用時はクライオセラピーを施行する。

9. 当科での内服薬

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
酪酸菌製剤細粒	3g	分 3	毎食後
アシクロビル（200mg）	3 錠	分 3	毎食後
ウルソデオキシコール酸（100mg）	6 錠	分 3	毎食後
ST 合剤（day-2 までで一時的中止）	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日までで中止。
- アシクロビル 3T/day は生着まで。内服不応時は 250mg/day を一日一回点滴に変更する。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¹⁾。
※HSV 抗体陰性かつ VZV 抗体陰性の場合、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 日まで。T-Bil の上昇を認めるときは正常化まで 600mg/day で続行。
- 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。
- 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。移植後妊孕性を期待する場合は、リュープロレリン皮下注射、移植後妊孕性期待しない場合はノルゲストレル・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。



9. 当科での内服薬

【幹細胞輸注後より開始】

レテルモビル（プレバイミス）

<医薬品情報>

- 適応病名：同種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
- 投与開始：移植日から移植後 28 日目までを目安として開始
- 投与量：通常 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 と併用する際は 240mg）を 1 日 1 回約 60 分かけて点滴静注。
- 投与期間：患者の CMV 感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 100 日までを目安に投与

<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 高リスク群とする。

- ▶ 血縁 HLA 1 座不一致、非血縁 HLA 一致・1 座不一致、臍帯血、ハプロ移植
- ▶ 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
- 高リスク群に該当する症例は、day0（～ 5）を目安にレテルモビルの導入を検討する。
- 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）。
- day 100 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として、ST 合剤 2T 分 2（月・水・金）を投与し、外来まで継続。
- Compliance を良好に保つため ST 合剤 1T/day 連日内服も可。

- ST 合剤内服不応時はペンタミジン 300mg + 蒸留水 10ml をネブライザーで 4 週に 1 度のペースで施行する。
- FCN 投与中などペンタミジン吸入が難しい場合は、アトバロン 1500mg の内服で代替する。
- 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) Y Asano-Mori, et al. Am J Hematol. 2008; 83: 472-6.



10. 当科での GVHD 予防

10. 当科での GVHD 予防

*当科での GVHD 予防はカルシニューリン阻害薬 (CNI: CsA または FK506) と sMTX または MMF 併用を基本とし、ハプロ移植では PTCY の追加、HLA1 (~2) 座不一致血縁または非血縁移植では ATG の追加が検討される。HLA 一致非血縁 PBSCT でも ATG を追加することがある。

- ①原則として HLA 一致血縁者間移植は CsA + sMTX、HLA 一致非血縁移植は FK506 + sMTX。
- ②HLA1 (~2) 座不一致血縁または非血縁移植、HLA 一致非血縁 PBSCT での GVHD 予防は適宜相談要 (HLA1 座不一致非血縁移植では ATG 1.25mg/kg/日を day-3 ~ -2 に追加していることが多い¹⁾)。
- ③臍帯血フル移植は、東京大学医科学研究所附属病院の方法に準じている (CsA は 10 時間持続点滴、MTX は day + 1 (15mg/m²)、day + 3・6 (10mg/m²)、ロイコボリンレスキューあり)。RIST-CBT では FK506 + MMF が多い。
- ④当科のハプロ移植は、特定臨床試験等で行っている (本邦では、シクロフォスファミドは添付文書の効能・効果に移植後 GVHD 予防の記載がない (2021/6/26 日現在))。

*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。

a) CsA + short term MTX (CsA 点滴)

臍帯血フル移植以外:

CsA: 3mg/kg/day (1 回あたり 1.5mg/kg) を生食 100 ml または 5% Tz 100 ml に溶かして投与。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。
MTX は Day + 1 (10mg/m²)、Day + 3 (7 mg/mV) Day + 6 (7mg/m²) を生食 100ml または 5% Tz 100 ml に溶かして 1hr で投与する。
ロイコボリンレスキュー無。

臍帯血フル移植時：

CsA: 3mg/kg/day を 1 日 1 回 10 時間かけて投与し、Trough 値は 100 -250ng/ml とする。Day-1 より開始。また、MTX は Day + 1 (15 mg/m²), Day + 3 (10mg/m²), Day+ 6 (10mg/m²) を生食 100ml または 5% Tz 100ml に溶かして 1 hr で投与する。ロイコポリンレスキュー有。

注) 原則生着までは CsA は点滴投与する。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。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 倍量を経口、2 分割投与。10 時、22 時に内服。Trough 値は 200 -300ng/ml とする。

b) FK506 + short term MTX (FK506 点滴)

(HLA 一致非血縁移植、HLA1 座不一致血縁間移植など)

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day-1 朝 10 時から開始。目標血中濃度は 10 -15ng/ml とする。

MTX は Day + 1 (10 mg/m²), Day + 3 (7mg/m²), Day + 6 (7mg/m²) を生食 100 ml または 5 % Tz 100ml に溶かして 1 hr で投与する。ロイコポリンレスキュー無。

注) 原則 Day28 までは FK506 は点滴投与する。Day28 の時点で内服が可能かつ GVHD を認めない場合、内服に変更する。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。

(FK506 内服)

FK506 点滴量の 3 ~ 4 倍量を経口、2 分割投与。10 時、22 時に内服。Trough 値は 10-15ng/ml とする。



10. 当科での GVHD 予防

c) PTCY を用いたハプロ移植の GVHD 予防:

PTCY + FK506 + MMF (FK506 点滴)

* PTCY の投与法は移植前処置の項を参照

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day5 朝 10 時から開始。目標血中濃度は 10-15ng/ml とする。

MMF は day5 の朝より、調整体重 50kg 以上では 3g/日 (1000mg × 3 回/day、8 時間毎)、調整体重 50kg 以下では 2.25g/日 (750 mg × 3 回/day、8 時間毎) で投与開始する。

(FK506 内服)

FK506 点滴量の 4 倍量を経口、2 分割投与。10 時、22 時に内服。Trough 値は 10-15 ng/ml とする。

- FK506 は GVHD 発症がなければ day60-100 で減量を開始し、day180 までに減量中止を原則とする。
- MMF は GVHD 発症がなければ day40 にて中止する。GVHD がある場合は GVHD の治療に用いるステロイド量が 0.5mg/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おおむね週 1cap、3 週間で 3cap を目安に減量していく。

d) RIST-CBT の GVHD 予防: FK506 + MMF (FK506 点滴)

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day-1 朝 10 時から開始。目標血中濃度は 10-15ng/ml とする。

MMF は day-1 の朝より、約 15mg/kg/回 × 2 回/day、12 時間毎で投与開始する。

(FK506 内服)

FK506 点滴量の 3 ~ 4 倍量を経口、2 分割投与。10 時、22 時に内服。Trough は 10-15ng/ml とする。

- MMF は GVHD 発症がなければ好中球生着確認後に中止する。GVHD がある場合は GVHD の治療に用いるステロイド量が 0.5mg/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おおむね週 1cap、3 週間で 3cap を目安に減量していく。

< 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。トラフ値が安定するのに 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。
- ③ 腎毒性・神経毒性について、以下の grade3-4 が出現した場合・血清クレアチニン値が急上昇する場合は、CsA・FK506 の投与を 1-2 回中止する。その後、予定量の 25-50% 量で再開する。また、輸液量を増量し、他の毒性のある薬剤を中止する。
- ④ 血清クレアチニン値が徐々に上昇する場合は、以下の基準に従う。原則的に 1 回の減量は 25-50% 以下になるようにする。2-3 日後に評価し、減量を続けるかどうかを決定する。

腎毒性 (血清クレアチニン値)	ベースラインの 1.5 ~ 2 倍もしくは 1.2mg/dl 以上	Grade I
	ベースラインの 2 ~ 3 倍もしくは 2.0mg/dl 以上	Grade II
	ベースラインの 3 倍以上	Grade III

神経毒性	見当識障害・抑うつ・錯乱・不眠・ 振戦・感覚障害	Grade I - II
	視覚障害・不全麻痺・失語	Grade III
	痙攣・昏睡	Grade IV



10. 当科での GVHD 予防

毒性の Grade	減量量
Grade I	0-25%
Grade II	25-50%
Grade III - IV	75-100% (中止)

詳細については、「EEBM 造血幹細胞移植診療マニュアル」も参照

< 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	Day21 以降で Neu < 100/ μ l	減量を考慮
	Day28 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 \rightarrow FK506 など)、④ MMF を中止しステロイドや ATG などの投与を考慮

\rightarrow 消化管毒性が改善した場合、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、骨髓検査、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。

Day21 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/ μ l) が生着後または Day21 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。

\rightarrow 好中球減少が改善した場合、約 20% 減量し再開を考慮する。

<文献>

1) Kim HJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 704-17.

11. 当科での移植後検査

11. 当科での移植後検査

【キメリズム検査 (STR 法)】¹⁾

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。
- 定期的に骨髓穿刺を施行する場合は、骨髓液の全血キメリズ
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
(各検査会社によって感度の違いがあるので注意する)
 - ◇ ドナー型 10%未満を移植片の拒絶とする。
 - ◇ ドナー型 10%~ 90%を混合キメリズムとする。
 - ◇ 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。
 - ◇ 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
 - ◇ 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。
 - ◇ 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。
 - ◇ 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。
 - ◇ 骨髓系細胞でキメリズム検査を行う場合は、CD33 をソー



11. 当科での移植後検査

トに用いる。

◇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。

【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、ATL/L(急性型)など)>

	Day30	Day60	Day90	Day18	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	Day18	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	Day18	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	Day18	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 $10^{-4} \sim 10^{-5}$ 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 $10^{-3} \sim 10^{-4}$)。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,



11. 当科での移植後検査

【胸部レントゲン】

退院まで、原則として1週間ごとに施行

【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

【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。

【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%以上低下する場合には、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⁾

【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（陽性的場合、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-Cho 値・LDL-Cho 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。

【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) : 348-71, 2012.
- 4) Brennan BM, et al. Br J Haematol 118: 58-66, 2002.



12. 移植後合併症

12. 移植後合併症

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

「14. 当科の移植前処置および疼痛・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/ μ L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）。厳密にはキメリズム検査でドナー型造血であることの確認を要する（特に、day 30評価としての、STR法による末梢血T細胞キメリズム）。

生着不全とは、この生着の失敗であり、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。一次性生着不全の基準として、TRUMPではday 28までに3ポイント連続して好中球500/ μ L以上を確認できなかった場合と設定されている。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¹⁾、CBでのフル移植では22日であると報告されている²⁾。なお、当科のPTCyハプロ移植（2015年報告）は、生着率95%、生着期間中央値14日（range, 10-23）であった³⁾。

さらに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ドナー候補や 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⁴⁾
- ◇化学療法歴の浅い MDS や MPN⁴⁾
- ◇non-CR⁵⁾
- ◇脾腫⁶⁾
- ◇NMA > RIST > フル移植⁷⁾
- ◇HLA disparity⁷⁾：HVG 方向の不一致は特にリスク
- ◇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⁸⁾
- ◇臍帯血移植⁷⁾
- ◇抗 HLA 抗体 (DSA)：当科では MFI > 5000 は不適格⁹⁾
- ◇T 細胞除去移植¹⁰⁾
- ◇薬剤：バクタ、ファモチジン、ガンシクロビル、MMF¹¹⁾ など
- ◇ウイルス感染症：CMV、HHV6、EBV、パルボなど
- ◇移植細胞数が少ない：BM/PB では一般的に CD34 陽性細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上あることが望ましい。CB では、一般的に TNC $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上が必要だが、当科では、CBT-RIST では TNC $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上のユニットを選定してきた。米国では CD34 陽性細胞が $2.5 \times 10^5/\text{kg}$ 以上のユニットを選択することが一般的である¹²⁾。このように、CBT 生着率は移植片 CD34 陽性細胞数と相関があるという報告もあり選定時には慎重な検討を要する¹³⁾。本邦からは、CD34 陽性細胞が $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 以上あれば生存率への影響は変わらず¹⁴⁾、また、CD34 陽性細胞が $4.0 \times 10^6/\text{total}$ のユニットであれば、Day60 までに生着が期待できるとする報告もある¹⁵⁾。

【検査計画】

- ◇骨髓穿刺・生検：骨髓球系幼若細胞の有無、HPS の鑑別、線維化の有無



12. 移植後合併症

- ◇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、骨髓全血のキメリズム検査や骨髓の異性間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¹⁶⁾、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¹⁷⁾。

<文献>

- 1) Nagafuji K, et al. Int J Hematol 2010; 91: 855-64.
- 2) Takahashi S, et al. Blood 2007; 109: 1322-30.
- 3) Nakamae H, et al. Exp Hematol 2015; 43: 921-9.
- 4) 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: 944-56.
- 5) Cluzeau T, et al. Bone Marrow Transplant 2016; 51: 687-91.
- 6) Akpek G, et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 825-31.
- 7) Mattsson J, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 165-70.
- 8) Olsson R, et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 537-43.
- 9) Yoshihara S, et al. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 508-15.
- 10) Marmont AM, et al. Blood 1991; 78: 2120-30.
- 11) Nakamae H, et al. Haematologica 2011; 96: 1838-45.
- 12) Barker JN, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 882-96.
- 13) Konuma T, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 1142-50.
- 14) Nakasone H, et al. Br J Haematol. 2019; 185: 166-9.
- 15) Yabe H, et al. Br J Haematol. 2020; 189: e56-e60.
- 16) Baron F, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 272-9.
- 17) Fuji S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1407-14.

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



12. 移植後合併症

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。

<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>

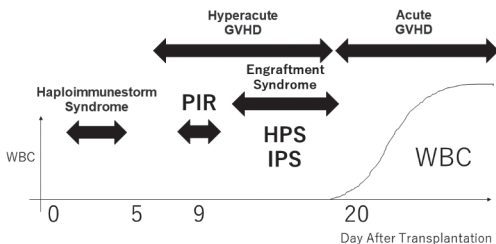
- ES の発症はその後の aGVHD の発症の有意なリスクとなるという報告もある⁵⁾ が、OS や治療関連死亡には影響しないとされる。

<トピックス：生着前後の免疫学的合併症>⁶⁾

臍帯血移植後の PES/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⁷⁾。



12. 移植後合併症



(豊島崇徳 . 臨床血液 . 2008; 49: 592-597. を参考に改定⁶⁾)

[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⁹⁾。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⁸⁾、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¹⁰⁾(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⁸⁾。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細胞キメラ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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。
- 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: 393-97.
- 3) Spitzer TR. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 893-8.
- 4) Karlin L, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 245-50.
- 5) Kittika Poonsombudlert, Et al. Hawaii J Health soc Welf. 2020; 79: 194-201.
- 6) 豊島崇徳 . 臨床血液 . 2008; 49: 592-7.
- 7) Nishimoto M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25 (10) : 2061-9.
- 8) Young-Ho Lee, et al. Blood Res. 2016; 51: 152-4.
- 9) Kishi Y, et al. Transplantation. 2005; 80: 34-40.
- 10) Uchida N, et al. Transplantation. 2011; 92: 366-71.
- 11) Hisashi Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1844-50.



12. 移植後合併症

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

a) 急性 GVHD

- 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皮膚 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。

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したり、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 > 1500ml/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

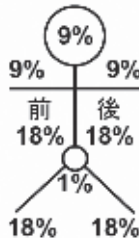
grade	皮膚		肝臓		消化管
I	1-2		0		0
II 注3)	3	or 注1)	1	or	1
III	- 注2)		2-3	or	2-4
IV	4		4		- 注2)

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 II a と II b とに細分類し、grade II a を “mild GVHD”，grade II b-IV を “more than mild” GVHD とし、異なる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 II a 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。

9 の法則





12. 移植後合併症

<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 2mg/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 mPSL 0.5mg/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、現在標準治療は確立されていないが、当科では主に以下の治療を行っている。（3 日目以降の PG、5 日目での NC、14 日目での non CR）^{1), 2)}
 - 間葉系幹細胞（テムセル[®] HS 注）³⁾（詳細は後述）
 - サイモグロブリン 1mg/kg/回、1-2 週ごとに治療反応を見て継続、増量を判断する⁴⁾（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）。

その他、過去に当科で使用したことのある治療

- セルセプト (MMF)
- 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^{5), 6)}

- 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 change (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) Van Lint MT, et al. Blood. 1998; 92: 2288-93.
- 2) Van Lint MT, et al. Blood. 2006; 107: 4177-81.
- 3) Muroi K, et al. Int J Hematol. 2016; 103: 243-50.
- 4) Nishimoto M, et al. Exp Hematol. 2015; 43: 177-9
- 5) Martin PJ, et al. Blood. 1990; 76: 1464-72.
- 6) Przepiorka D, et al. Blood. 2000; 95: 83-9.



12. 移植後合併症

● 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

ステロイド抵抗性急性 GVHD に対し、本邦で保険適応を有している薬剤は、2021 年 6 月時点で、サイモグロブリン製剤（ATG）とテムセル[®] HS 注製剤（MSC）のみである。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や、血球減少、腎障害等の有害事象リスクを伴う一方で、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; I² = 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 1kg 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 18mL で希釈して、4mL/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 6mL/分をこえないこと。また、体重が 50kg 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：

◇ 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。

◇ 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。

◇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。）



12. 移植後合併症

- 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: 243-50.
- 4) Shahrukh Hashmi, et al. Lancet Haematol. 2016; 3: e45-52.

b) 慢性 GVHD

<急性 GVHD との鑑別¹⁾>

- GVHD は以下のように分類される。慢性 GVHD の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、重複型 (overlap) として慢性 GVHD として扱う。
- 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。

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

<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、さらに以下の 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



12. 移植後合併症

◇ De novo type :

急性 GVHD の発症なしに発症した場合

- 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2014年に改訂された NIH criteria⁴⁾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¹⁾は2014年版に沿った記載に改訂された）。

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、進行性いらい瘦など）

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

< 2014年版 NIH criteria の特徴的所見と診断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)

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、翼状片、 対称性爪喪失		
頭皮、 体毛		脱毛 (癩痕性、非癩痕 性)、体毛消失、落屑	頭髮減少 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、癩痕性結 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) 膣癩痕形成、 陰核・陰唇癒着 (男性) 包茎、尿道・尿 管癩痕化または狭窄	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 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	

* 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)

文献 4) より引用改変



12. 移植後合併症

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		真皮乳頭層内ヘメラノファージの 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 癒痕化、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

< 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)

- 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。
- 口腔：扁平苔癬様変化の有無が組み込まれた。
- 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。
- 消化管：下痢の重症度が追加された。
- 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。
- 肺：DLCO は項目から外れ、% FEV1 のみによる評価となった。
- 関節：写真による P-ROM スコアが導入された。
- 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。
- 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。
- 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。



12. 移植後合併症

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 <input type="checkbox"/> 斑点状丘疹・紅斑 <input type="checkbox"/> 扁平苔癬様変化 <input type="checkbox"/> 硬化性変化 <input type="checkbox"/> 鱗屑を付す丘疹性病変 or 魚鱗癬様変化 <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 深在性硬化病変 <input type="checkbox"/> つまみあげられない <input type="checkbox"/> 可動性の障害 <input type="checkbox"/> 潰瘍
他の皮膚 GVHD 所見 (BSA では計算しない) <input type="checkbox"/> 色素沈着 <input type="checkbox"/> 色素脱失 <input type="checkbox"/> 多形皮膚萎縮症 <input type="checkbox"/> 強い掻痒 or 全身の掻痒 <input type="checkbox"/> 毛髪異常 <input type="checkbox"/> 爪の異常				
<input type="checkbox"/> 口腔 扁平苔癬様変化の有無 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 食道のウェブ・近位の狭窄、食道輪 <input type="checkbox"/> 嚥下困難 <input type="checkbox"/> 食欲不振 <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 5%以上の体重減少 <input type="checkbox"/> 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	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*** ≤80%	% FEV1 60-79%	% FEV1 40-59%	% 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、ボタンかけ、着衣など不能)
性器 <input type="checkbox"/> 扁平苔癬様変化 <input type="checkbox"/> 紅斑 <input type="checkbox"/> 扁平硬化性変化 <input type="checkbox"/> 亀裂 <input type="checkbox"/> 腔癬痕化(女性) <input type="checkbox"/> 潰瘍 <input type="checkbox"/> 陰核、陰唇の癒合(女性) <input type="checkbox"/> 包茎(男性) <input type="checkbox"/> 陰唇の再吸収(女性) <input type="checkbox"/> 尿道口の癬痕、狭窄 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 腹水(漿膜炎) <input type="checkbox"/> 重症筋無力症 <input type="checkbox"/> 心嚢液 <input type="checkbox"/> 末梢神経障害 <input type="checkbox"/> 好酸球増多>500/ul <input type="checkbox"/> 胸水 <input type="checkbox"/> 多発性筋炎 血小板減少<100,000/ul <input type="checkbox"/> ネフローゼ <input type="checkbox"/> 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。

*** %FEV1; % predicted.

**** 治療効果判定では以下の Photographic Range of Motion (P-ROM) を用いて評価を行う必要あり。

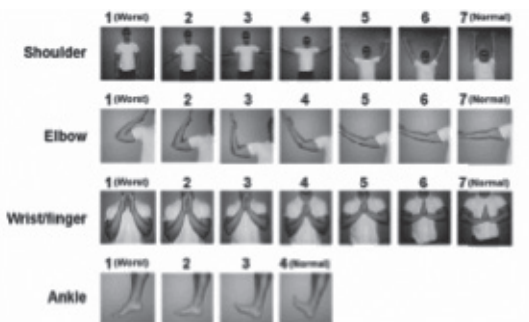
文献 4) より改変引用

参考 Karnofsky Performance Scale (KPS)

100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状があるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状があるが、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さまっていない
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



12. 移植後合併症



<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
 - 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。
- 二次治療の適応
- 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
- 二次治療
- CNI、セルセプト(MMF)、シロリムス、ECP(extracorporeal photopheresis)、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 などの報告があるが、多くは保険適用外。最近では低用量 IL-2、JAK 阻害剤や BTK 阻害剤が期待されている。標準治療は未確立。



12. 移植後合併症

<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 6) 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 6) より改変引用

<全奏功評価 (文献 6) より改変引用)>

- 検討される器官又は部位は、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 つ
- 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) 日本造血細胞移植学会: 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 第 4 版 2018 年 4 月発行.
- 2) Shulman HM, et al. Am J Med. 1980; 69: 204-17.
- 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) Lee SJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-99.



12. 移植後合併症

⑤ TMA

- 免疫抑制剤・抗がん剤・放射線・ウイルス感染などによって血管内皮細胞損傷が発生し、血栓性の微小血管障害に至ることが原因と考えられているが、病態生理は完全には解明されていない。
- 10-25% に発症すると報告されており¹⁾、移植 100 日までに発症することが多く、一旦発症すると多臓器不全に進行しうる重要な合併症である³⁾
- 破碎赤血球出現、ハプトグロビン低値、LDH 高値、inD-Bil 高値、Ret 高値、貧血進行、血小板減少進行、緩やかな腎機能障害が主な検査所見
- ①皮疹 ②肝障害 ③消化管障害（下痢、腹痛） ④神経症状を認め、上記検査所見を伴った場合は、できる限り生検施行（皮膚生検、GIF や CF にて消化管生検、肝生検）
- 補体が TMA 病態の原因となっている可能性があり得る（エクリズマブの使用は認められていない^{1), 2)}

I. EBMT の移植後 TMA の診断基準（以下の全てを満たす）³⁾

- (i) 末梢血中の破碎赤血球 > 4%
- (ii) 新たに発生した、持続的あるいは進行性の血小板減少
血小板 < 5 万 /ul もしくは 50%以上の減少
- (iii) 突発性の LDH 上昇の持続
- (iv) ヘモグロビンの低下 もしくは RCC 輸血必要性の増加
- (v) ハプトグロビンの低下

II. BMT CTN の移植後 TMA の診断基準

（以下の全てを満たす）⁴⁾

- (i) 赤血球断片化と 2 個以上の破碎赤血球（末梢血・強拡大）
- (ii) LDH の上昇
- (iii) 他の原因を伴わない腎機能障害または神経学的異常
（前処置前の Cre の 2 倍以上又は CCr の 50%以上の低下）
- (iv) 直接・間接クームス試験陰性

<重症度分類>

Grade1： 破碎赤血球を認めるが、その他の臨床所見はなし
(移植後 TMA の前段階)

Grade2： 破碎赤血球を認め、血清 Cre が正常上限の 3 倍以内

Grade3： 破碎赤血球を認め、血清 Cre が正常上限の 3 倍を超える

Grade4： 破碎赤血球を認め、透析を要する腎機能障害または脳症を認める

<発症リスク因子> ^{5), 6)}

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

<当科の方針>

- GVHD に注意しながらできるだけ免疫抑制剤を減量 ⁵⁾
- 上記で改善が認められない場合のみ免疫抑制剤の変更 (FK506 から CyA への変更、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 (出血がある場合は別)
- 難治性・重症例に限り血漿交換も考慮

<文献>

- 1) Laskin BL, et al. Blood. 2011; 118: 1452-62.
- 2) Bohl SR, et al. BBMT. 2017; 23: 2172-7.
- 3) Ruutu T, et al. Haematologica. 2007; 92: 95-100.
- 4) Ho VT, et al. Biol Blood Marrow Transplantation. 2005; 11: 571-5.
- 5) Matsui H, et al. Blood Adv. 2020; 13: 3169-79.
- 6) Uderzo C, et al. Transplantation. 2006; 82: 638-44.



12. 移植後合併症

⑥ VOD/SOS

< SOS の定義 >

SOS (sinusoidal obstructive syndrome: 肝類洞閉塞症候群) とは古典的には造血幹細胞移植後 3 週間以内に生じる重篤な合併症の一つであり、以前は VOD (veno-occlusive disease: 中心静脈閉塞症) と呼ばれていた。

< SOS の病態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の毒性代謝産物、または、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 といった内皮障害マーカー、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

< SOS の診断^{1), 5)-13)} >

SOS の臨床診断基準 (いずれもこれらの症状を来たす他の原因がないこと)
Seattle Criteria⁵⁾
移植後 30 日以内に下記の 3 項目のうち少なくとも 2 項目を満たす
1) 黄疸
2) 右上腹部に痛みを伴う肝腫大
3) 腹水 and/or 原因不明の体重増加
Modified Seattle Criteria (McDonald らの基準)⁶⁾
移植後 20 日以内に下記の 3 項目のうち少なくとも 2 項目を満たす
1) T-bil > 2mg/dl
2) 肝腫大または肝由来の右季肋部痛
3) ベースラインから 2% を超える水分貯留による体重増加

Baltimore Criteria ⁷⁾
移植後 21 日以内に出現する黄疸 (T-Bil \geq 2mg/dl に加え、下記の臨床症状のうち少なくとも 2 項目を満たす)
1) (有痛性) 肝腫大
2) 5% 以上の体重増加
3) 腹水

- 近年減少傾向にあり、同種移植後の SOS 発症頻度は 2-15% と報告されている。¹⁾
- SOS 発症日の中央値は、移植後 day + 8 ~ + 9。⁸⁾
- 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)}
- Seattle Criteria 2 項目での SOS 陽性的中率は 42% と高くない。⁹⁾
- Seattle Criteria 3 項目全てを満たす場合、SOS 陽性的中率は 91% と報告されている。⁹⁾
- Baltimore Criteria の特異度は 92% である一方で、感度は 56% である。⁹⁾
- 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)
- 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), 8)}
- 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。⁹⁾
- 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が、controversial でありコンセンサスは得られていない。^{1), 10)-12)}
- SOS の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



12. 移植後合併症

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), 13)}

- 成人の典型的な SOS では高 Bil 血症がほぼ必発であることが報告されており、近年成人 SOS 診断には Baltimore Criteria が好まれる傾向がある。^{14), 15)}
- 2016 年 EBMT より成人移植患者を対象に新 SOS 診断基準が示された。^{14), 16)}

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

* Late-onset SOS 診断項目③においては、カテーテル検査で HVPG 高値 and/or 腹部エコー検査で肝腫大、腹水、門脈血流速度減少または逆流所見、といった SOS に合致する所見が必要とされるが、その定義は定かではなく臨床医の総合判断によるところも未だ大きい。

<当科の方針>

- 適宜腹部エコー、CT を施行し、肝腫大、門脈圧亢進所見、腹水、IVC を評価する。
- Elastography (Fibro Scan[®]) や非侵襲的門脈圧測定検査

(経直腸門脈シンチグラフィーなど)¹⁷⁾も参考所見とする。

- 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、 $\text{Plt} > 30000/\mu\text{l}$ 、 $\text{PT-INR} < 2.5$ 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診断基準を満たす場合にはSOS併存を念頭においた治療を行う。

<移植後肝障害の時期による鑑別診断¹⁸⁾>

- 移植後～3週間以内
SOS、薬剤性（免疫抑制剤、抗真菌薬など）、敗血症、カンジダ血症、虚血性肝障害、生着症候群
- 3週間～3ヶ月
SOS、薬剤性、急性GVHD、ウイルス性肝炎、細菌・真菌膿瘍、胆嚢炎、過栄養、リンパ増殖性疾患
- 3ヶ月以降
慢性GVHD、鉄過剰、ウイルス性肝炎、薬剤性、肝硬変(SOS、ウイルス性肝炎、ヘモジデロシスによる)、原疾患再発、二次発癌、リンパ増殖性疾患、結節性再生性過形成、胆嚢疾患



12. 移植後合併症

< SOS の Risk Factor ¹⁾ >

患者関連リスク ^{a)} (低リスク<高リスク)	
年齢	若年 < 高齢
性別	男性 < 女性
KPS	100-90 < 90 未満
基礎疾患	非悪性疾患 < 悪性疾患 < いくつかの特定の疾患 ^{b)}
疾患状態	寛解 < 非寛解
移植前 AST/Bil	正常 < 高値
肝放射線照射歴	なし < あり
肝線維化	正常 < 線維化 < 肝硬変 or 肝浸潤
鉄過剰	なし < あり
抗 CMV 抗体	陰性 < 陽性
GO/IO 投与歴	なし < あり
併用薬	プロゲステロン、アゾール系薬剤
遺伝的素因	GSTM1 null genotype, MTHFR 677CC/1298CC haplotype etc.
移植関連リスク (低リスク<高リスク)	
移植の種類	同系・自家 < 同種
ドナー	HLA 一致同胞 < HLA 一致非血縁 < マイナー抗原ミスマッチ < メジャー抗原ミスマッチ
T 細胞除去	除去 < 非除去
前処置強度	NMA < RIC < MAC
ブルスルファン	IV < oral targeted < oral CY-Bu < Bu-CY
TBI	分割照射 < 一回照射
	12Gy 未満 < 12Gy 以上
	低線量率 < 高線量率
	CY-TBI の時間間隔 36 時間以上 < 12 時間以内
フルダラビン	なし < あり
GVHD 予防法	カルシニューリン阻害薬 (FK506 < CsA) < カルシニューリン阻害薬+シロリムス
移植回数	初回 < 複数回

太字は明らかなリスクファクター。

a) 複数のリスクファクターは相加的な影響がある。

b) 大理石骨病、副腎白質ジストロフィー、サラセミア、HLH、神経芽細胞腫は SOS の高い発症率と関連している。

- 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)}
- 移植前の Inotuzumab ozogamicin (IO) 投与は可能な限り (CR を得られていれば) 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>など</p>
薬物による予防 (前処置開始から day + 21 ~+ 30 まで使用)
<ul style="list-style-type: none"> • ウルソデオキシコール酸 : 600-900mg/day 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。 • ディフィプロタイド : 25mg/kg/day 小児におけるランダム化試験にて SOS, GVHD の明らかな減少を示したが成人への効果は未確定。

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。

< 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 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)



12. 移植後合併症

< SOS の重症度分類 >

近年は EBMT の SOS 重症度分類^{14), 16)} が最もよく用いられており、当科もそれに準じて重症度分類を行う。

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

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。MOFがあれば very severe とする。

< SOS の治療¹⁾ >

第一選択治療	
支持療法	<ul style="list-style-type: none"> 塩分・水分制限士利尿剤 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

- 診断からより早期の治療介入により Defibrotide の有効率が向上する報告がなされている。²²⁾

<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 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。(保険適応原則 5g/day × 3 日間まで)
- 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¹⁵⁾
 - ①多臓器不全(または上記重症 SOS)を伴う患者にはできるだけ早期の Defibrotide 投与開始
 - ②中等症 SOS の患者には、適切な対症療法を行いながら 2 日間経過観察後も症状改善が認められない場合に Defibrotide 投与開始。
 - ③HVPG \geq 10mmHg であれば、重症度に関わらず Defibrotide 投与開始。
 - ④上記以外の患者の場合は、急速な進行がなければ経過観察可。(適切な対症療法は施行する。)

(注)

検査施行のために治療介入を遅らせてはならない。
一方で SOS 診断から早期の Defibrotide 投与の有効性を示唆する報告もあり。
臨床的に強く疑う場合には上記基準に固執せず、積極的に投与を検討する。

<文献>

- 1) Carreras E, et al. The EBMT Handbook Haemopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2019; 373-9.
- 2) Ho VT, et al. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 229-37.
- 3) Coppell JA, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 157-68.
- 4) Richardson PG, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: S88-S90.
- 5) McDonald GB, et al. Hepatology. 1984; 4: 116-22.
- 6) McDonald GB, et al. Ann Intern Med. 1993; 118: 225-67.
- 7) Jones RJ, et al. Transplantation. 1987; 44: 778-83.



12. 移植後合併症

- 8) Carreras E, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 1713-20.
- 9) Carreras E, et al. Ann Hematol. 1993; 66: 77-80.
- 10) Lee JH, et al. Br J Haematol. 2002; 118: 1087-94.
- 11) Pihusch M, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 631-7.
- 12) Pihusch M, et al. Transplantation 2005; 80: 1376-82.
- 13) Lassau N, et al. Radiology 1997; 204: 545-52.
- 14) 造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA 2017年9月.
- 15) Carreras E Br J Haematol. 2015; 168: 481-91.
- 16) Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 906-12.
- 17) Okamura H, et al. Bone Marrow Transplant. 2020; 55: 470-2.
- 18) Tuncer HH, et al. World J Gastroenterol. 2012; 18: 1851-60.
- 19) Wadleigh M Blood. 2003; 102: 1578-82.
- 20) UpToDate Gemtuzumab ozogamicin & Inotuzumab ozogamicin: Drug information.
- 21) S. Corbacioglu, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45 Suppl 2: S1.
- 22) S. Corbacioglu, et al. Bone Marrow Transplantation 2004; 33: 189-95.

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3つの時期に分かれる。早期（0日ー生着）、中期（生着ー100日）、後期（100日ー）である。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。

NCCN guidelines (Version 2.2020) では、同種移植およびGVHDに対する高用量ステロイド (> 20mg/日) は悪性腫瘍関連の感染症高リスク群であると位置づけられている。

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)}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³⁾。)

- 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⁴⁾、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⁵⁾。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⁶⁾。
- * 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>

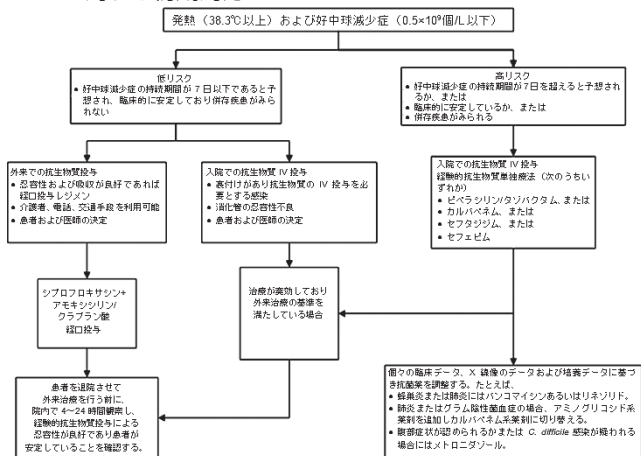
- FNは、「好中球数500/ μ L未満、あるいは48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態で、口腔内体温が38.3℃以上、または38.0℃以上が1時間以上続く発熱」と定義されている。本邦では、「腋窩体温37.5℃以上」が発熱の基準として用いられることが多い⁷⁾。
- 中心静脈カテーテル(CVC)が留置してある場合には、CVC内腔および末梢血から同時に血液培養を実施することが推奨される。末梢からの採血が困難な場合にはCVCの2つのルーメンから採取を行っても良い。CVC先端と末梢から同じ微生物が検出された場合、カテーテル感染と診断する。CVCから採取した血液培養が陽性を示すまでの時間が、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⁸⁾。
- 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。



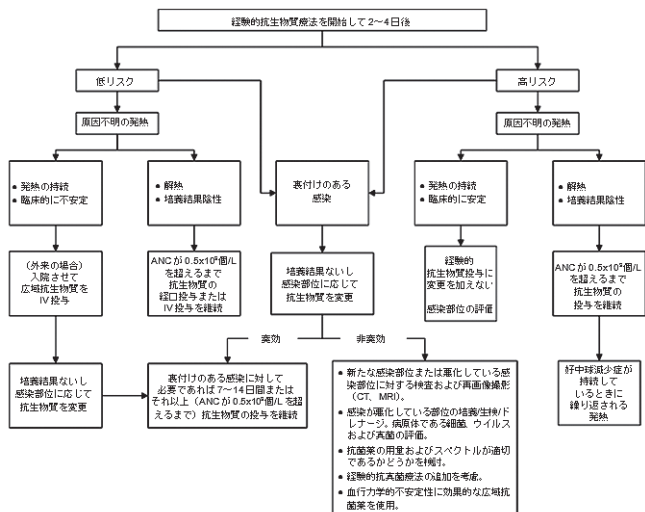
12. 移植後合併症

<治療>

FN に対する初期対応



経験的治療開始 2-4 日後の再評価



- 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βラクタム剤の単剤による治療を開始する。
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。
- CRBSI、皮膚・軟部組織感染、肺炎、キノロン予防下の重症粘膜炎、血行動態が不安定な場合には、治療初期から VCM や TEIC を併用する。
- 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。
- VCM や TEIC などのグラム陽性菌をカバーする薬剤が初期治療に用いられた場合、グラム陽性菌の証拠がなければ、2 日後には中止した方がよい。
- 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⁹⁾。
- 起原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、



12. 移植後合併症

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¹⁰⁾：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 ($> 500/\mu\text{L}$) 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¹¹⁾、血液培養による監視培養を行うことがある（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

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

<文献>

- 1) Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.
- 2) Taplitz R, et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 3043-54.
- 3) Heidenreich D, et al. Ann Hematol. 2016; 95: 287-93.
- 4) Smith T, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 3199-212.
- 5) Engelhard D, et al. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 467-70.
- 6) Reddy N, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 2296-7.
- 7) Masaoka T. Int J Hematol. 1998; 68: S5-6.
- 8) Mermel L, et al. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1-45.
- 9) Tada K, et al. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 74-9.
- 10) Schiffer C, et al. J Clin Oncol. 2012; 31: 1357-70.
- 11) Chizuka A, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 577-82.

b) 真菌感染症

IDSА 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⁾、造血細胞移植学会ガイドライン—真菌感染症の予防と治療 (第2版、2021年発刊予定)⁷⁾などに準ずる。



12. 移植後合併症

<当科の方針>

● 診断

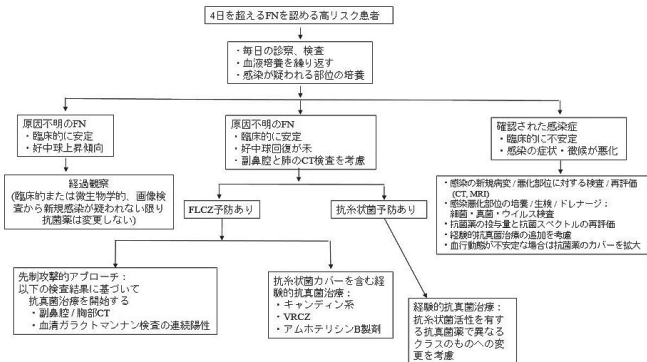
- β-D グルカンやアスペルギルス抗原などの真菌感染マーカー陽性の場合、再検と胸部 X 線など画像検査を考慮する。

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原則として CT 検査（胸部は必ず HRCT、副鼻腔・肝・脾）、腹部エコー検査を施行する。また、原因菌同定のため、気管支鏡検査を考慮する。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⁾。

● 治療

経験的抗菌薬治療 4 日後に FN が持続している高リスク患者に対する対応



(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 FN が持続しており、原因が同定されない場合は、経験的抗真菌治療を考慮すべきである。L-AMB 2.5mg/kg、MCFG 150-300mg/

body または CPFPG 初日 70mg (生食 250ml)、翌日以降 50mg (生食 100ml) を考慮する。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⁾。

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, ITCZ, CPFPG のみである。

- 肺結節影など糸状菌感染を疑う場合は、糸状菌活性を有する抗真菌剤の投与 (VRCZ, L-AMB, ITCZ) を行う。侵襲性アスペルギルス症の場合、少なくとも 6-12 週の治療が必要であり、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⁾。
- 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カンディン系抗真菌薬を使用する場合は、CPFPG の使用を考慮する⁹⁾⁻¹²⁾。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), 13), 14)}。
- カンジダ血症の場合、MCFG, CPFPG, 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⁾。
- 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⁾。
- 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



12. 移植後合併症

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）。

▶ 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¹⁵⁾。

▶ 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

- ニューモシスティス肺炎：喀痰細胞診（グロコット染色）、気管支鏡検査を考慮する。ST 合剤による治療を開始する（骨髄抑制に注意）。低酸素血症合併時はステロイドの併用を考慮する。

<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: 1367-76.
- 5) Tissot F, et al. Haematologica. 2017; 102: 433-44.
- 6) Maertens JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018; 73: 3221-30.
- 7) https://www.jshct.com/modules/guideline/index.php?content_id=1
- 8) Cornely OA, et al. Lancet Infect Dis. 2019; 19: e405-e421.
- 9) Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71.
- 10) Viscoli C, et al. J Antimicrob Chemother. 2009; 64: 1274-81.
- 11) Herbrecht R, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 1227-33.
- 12) Maertens J, et al. BMC Infect Dis. 2010; 10: 182.
- 13) Denning DW, et al. J Infect. 2006; 53: 337-49.
- 14) Yamazaki S, et al. Leuk Lymphoma. 2014; 55: 2572-6.
- 15) 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、トロンピンなど)
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 / クラバン酸
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-pop⁴⁾
IgG myeloma⁵⁾
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)

<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.



12. 移植後合併症

c) サイトメガロウイルス感染・感染症¹⁾

<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。

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. 細胞・組織病理学的に CMV 感染細胞の証明
-

- 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。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。2021 年 6 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。



12. 移植後合併症

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
- 中等度リスク群
 - ✓ 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
 - ✓ HLA 不一致血縁者間移植
 - ✓ CD34 陽性細胞移植
 - ✓ T 細胞除去移植
 - ✓ 抗胸腺細胞抗体投与例
 - ✓ GVHD 合併例
 - ✓ 全身ステロイド投与例
 - ✓ 移植前に CMV 抗原陽性化例

<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、

- ✓ 血縁 HLA 1 座不一致、非血縁 HLA 一致、非血縁 HLA 1 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

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。

<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⁾

また、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)}

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。

<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、day0～5 頃を目安にレテルモビル製剤の導入を検討する。
- 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、 $\geq 2/50000$ WBC の陽性細胞（PCR 法では \geq 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,



12. 移植後合併症

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）。

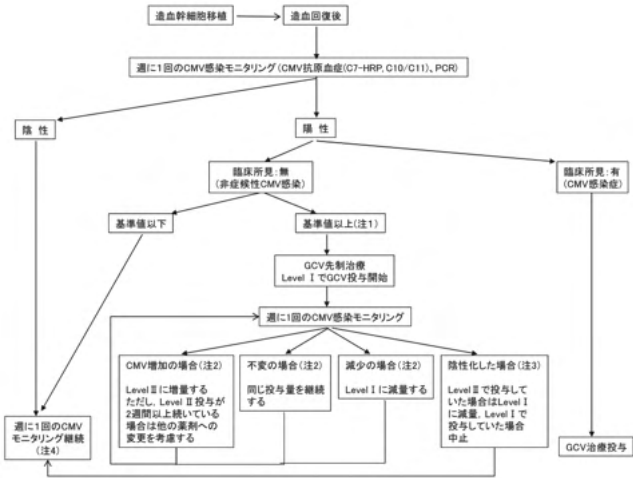
※上記を基本方針とするが、レテルモビル予防の適応、先制治療開始の C7-HRP 閾値については治療経過等を鑑みて総合的に判断する。

- 注射薬では、添加剤ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの蓄積により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。

<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。
- 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 $< 500/\text{mm}^3$ 、血小板 $25,000/\text{mm}^3$ 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。

CMV 感染対策のフローチャート⁹⁾



注 1：陽性の基準

C7-HRP 法の場合：低・中リスク群；10/50,000WBC 以上の陽性細胞

高リスク群；2/50,000WBC 以上の陽性細胞

注 2：CMV 陽性細胞数の増加あるいは減少とは、前値を基準として 50% を越える増加あるいは減少と定義する。ただし、CMV 陽性細胞数の変動が C7-HRP 法で 3 個未満の場合は不変と見なす。

注 3：CMV 陰性化とは、CMV 抗原陽性細胞の消失を指す。CMV 抗原血症検査では、2 回陰性を確認して投与を終了される場合が多い¹⁰⁾

注 4：Day 100 以上経過、GCV 投与終了後 2 週間以上経過、慢性 GVHD の合併無し、0.5mg/kg 以上の (m) PSL の投与無し、アテムツズマブの投与無しの非血縁者間移植あるいは HLA 不一致移植の全てを満たす場合、モニタリングを終了する。ただし、後期 CMV 感染 (症) が増加傾向にあり、高リスク群では、day 100 以降もモニタリングを継続する。詳細は造血細胞移植ガイドライン参照



12. 移植後合併症

• GCV 投与量

Level I dose :GCV 5mg/kg を 1 日 1 回投与あるいは 6 mg/kg/day を週 5 回投与

Level II dose: GCV 5mg/kg を 1 日 2 回投与

※薬物動態の検討では、経口 valGCV 900mg/日（維持投与量）が静注 GCV 5mg/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⁾

※本邦ガイドライン¹⁾には PCR 法による陽性基準も示されているが、これは IE-PCR 法で示された研究結果²³⁾ が元となっており、国際単位での表記はされていない。混乱を避けるため省略した。

<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、 $\geq 2/50000$ WBC 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、 $\geq 10/50000$ WBC 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 (5mg/kg \times 1 回 /day)、valGCV, FCN であれば維持投与量 (valGCV : 900mg \times 1 回 /day、FCN : 90-120mg/kg \times 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 : 5mg/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。
 - 各種薬剤の添付文書や、付表 5 を参照に、腎障害時は腎機能に合わせて減量を行う。
 - ホスカルネット製剤を投与する際には、250-500mL/ 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



12. 移植後合併症

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⁾。

【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（5mg/kg × 2/day）またはvalGCV（900mg × 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 (5mg/kg × 2/day) または valGCV (900mg × 2/day) 投与を迅速に行う。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 (5mg/kg × 2/day) または valGCV (900mg × 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 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に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。



12. 移植後合併症

- 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(5mg/kg × 2/day)またはvalGCV(900mg × 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。

<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 < 500mg/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、
 - ①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。
 - ②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。

上記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。)

※FCN使用上の注意として

添付文書に「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」の記載が有り、レセプトへの症状詳記添付がないと査定される可能性が高い。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 細胞療法等の開発が進められている^{25), 26)}。

＜文献＞

- 1) 日本造血細胞移植学会 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 4 版) 2018 年 8 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: 978-84.
- 25) Bollard CM, et al. Blood. 2016; 127: 3331-40.
- 26) Frangeed P, et al. Med Mal Infect. 2018; 48: 495-502.



12. 移植後合併症

d) ウイルス性出血性膀胱炎

< 一般事項 >

- 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 投与²⁾、HLA 不一致移植³⁾、治療不応性 GVHD で発症リスク増加⁴⁾。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、側腹部痛、背部痛、CVA tenderness も現れる。

< 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。

< 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・肺泡出血、肝炎、脳炎等を呈する可能性があるため、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⁶⁾。

< 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。
- 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、3way のフォーリーカテーテルを挿入した持続膀胱洗浄（2L-4L/day）、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⁷⁾。
- 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⁸⁾も検討する。海外ではシドフォビル投与も行われている⁹⁾。ADV との混合感染の場合は ADV の治療に準ずる。



12. 移植後合併症

- 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¹⁰⁾。
- 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。

<当科の方針>

- 輸液、利尿剤を使用し 1 日 2 L 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¹¹⁾、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) Dalianis T, Ljungman P. Anticancer Res. 2011; 31: 939-44.
- 4) Mori Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 458-65.
- 5) Hingorani S. Stem Cell Transplantation. Oxford, UK, Wiley-Blackwell. 2009, pp 1473-86.
- 6) Matthes-Martin S, et al. Transpl Infect Dis. 2012; 14: 555-63.
- 7) Bordigori P, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 1290-7.
- 8) Miller AN, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 1176-81.
- 9) Cesaro S, et al. Clin Infect Dis. 2009; 49: 233-40.
- 10) Kawashima N, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 319-25.
- 11) GD Myers, et al. Bone Marrow Transplant. 2007; 39: 677-86.

e) 移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)

- PTLD は同種移植後の 1 (-20) %程度に発症する^{1), 3)} 致死的となりうる二次がんの一種で、移植後 60-90 日をピークに、73%は半年以内に発症する¹⁾。
- 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 B 細胞性リンパ増殖性疾患である。

- 早期病変である Nondestructive PTLD、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 陰性や T 細胞性の PTLD も存在する)。
- 治療抵抗性で予後不良なこともあるが、rituximab 投与により治療成績が改善されつつある^{4), 5)}。

<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



12. 移植後合併症

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^{1)-3), 6)}。

<治療>

- 免疫抑制剤の減量、rituximab、ドナーリンパ球輸注（DLI）、化学療法（R-CHOP など）、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。
- まず可能であれば免疫抑制剤の漸減・終了を行うが、単独では不十分なことが多く GVHD リスクも伴う。
- NCCN guidelines (Version 4.2021 B-cell lymphomas) では、初期治療は免疫抑制剤減量に加えて、rituximab 単剤または化学療法併用となっている。rituximab を週 1 回×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 回追加投与する方法もある⁴⁾。
- 治療抵抗性 PTLD には細胞療法が推奨されている⁶⁾ 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

全血 EBV-PCR > 10,000copies/ml を目安に rituximab 先制治療が検討される⁶⁾ が、先制治療としての rituximab 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。それ以外の患者においては PTLD を疑う場合に測定している。
- 当科では全血 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 375mg/m² を週 1 回（計 1-4 回）投与する。組織型によ

ては R-CHOP を行うこともある。

<文献>

- 1) Curtis RE, et al. Blood. 1999; 94: 2208-16.
- 2) Dierickx D, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 549-62.
- 3) Fujimoto A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 1441-9.
- 4) Trappe RU, et al. J Clin Oncol. 2017; 35: 536-43.
- 5) Pagliuca S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 2490-590.
- 6) Styczynski J, et al. Haematologica. 2016; 101: 803-11.

f) HSV/VZV

【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見分けることができるが、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（プライムチェック®HSV）。脳炎に関しては、髄液 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）が使用される。重症例ではアシクロビル高容量点滴が用いられる。また、ACV 耐性例ではホスカルネットが有効とされている。

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がおこったのに対して、予防群では < 5% 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/m² or 5mg/kg（ともに 12 時間毎）が推奨されている³⁾。



12. 移植後合併症

<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 × 3T/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) : 15-6.

[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すら判断するが、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（デルマチェック® 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ACV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 (200-800mg) 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/ μ L 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】

<概論>

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 viruses; CRVs) に属するウイルスであり、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。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。

HSCT 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。

移植患者における感染対策の指針はないが、CDC Isolation/Precautions guidelines³⁾ 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。移植患者においても、標準予防策に加え接触予防策を行う事が妥当と考えられる。



12. 移植後合併症

気管支洗浄液を用いた PCR 検査や FilmArray[®] システムを用いた PCR 検査を保険診療として実施することが考慮される。鼻咽頭の核酸増幅法検査（PCR）が診断に有用である^{4), 5)}。

現時点で確立された治療薬は存在しない。リバビリン投与の有効性を示唆する報告もあり^{6) -9)}、リバビリンでの治療は検討に値するが、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 ウイルスの治療時と同様、別途下記記載)

<文献>

- 1) 日本造血細胞移植学会：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: 258-66.
- 3) Siegel JD, et al. Am J Infect Control. 2007; 35: S65-164.
- 4) van Kraaij MG, et al. Clin Infect Dis. 2005.
- 5) van Elden LJ, et al. Clin Infect Dis. 2002; 34: 177-83.
- 6) Chakrabarti S, et al. Clin Infect Dis. 2000; 31: 1516-8.
- 7) Shima T, et al. Int J Hematol. 2008; 88: 336-40.
- 8) Stankova J, et al. Pediatr Transplant. 2007; 11: 209-13.
- 9) Sparrelid E, et al. Bone Marrow Transplant. 1997; 19: 905-8.

[RS ウイルス]

<概論>

RSV 感染症には A と B の 2 つのサブタイプがあり、冬から春にかけて流行する。一般的な潜伏期間の中央値は 4.4 日であり、成人 allo-HSCT 患者においては 4 ~ 11.6%^{1)・3)} に発生する報告がある。RSV 上気道感染を有する allo-HSCT 患者での下気道感染への進展率は約 24%とされ(進展中央値: 7 日 [2-38 日])、allo-HSCT 患者における RSV 下気道感染症の致死率は、非移植血液疾患患者や auto-HSCT と同等で* 約 25%と報告されている^{4)・5)}。(* 上気道感染時にリバビリンを使用せず下気道感染に進展した 90 日死亡率は 63%、下気道感染診断時にリバビリンを使用した 90 日死亡率は 50% など、リバビリンを投与するタイミングにより結果は様々)

移植前の RSV を含む呼吸器ウイルス検出は移植後死亡リスクとなるため⁷⁾、そのような場合、移植延期も検討することを推奨される。RSV 感染患者で移植延期が困難な場合には、リバビリン投与が検討される⁸⁾。

下気道感染症進展へのリスク因子⁹⁾

- ◇リンパ球数 $< 0.2 \times 10^9/L$
- ◇高齢
- ◇HLA ミスマッチ / 非血縁ドナー
- ◇同種 HSCT 後 < 1 カ月
- ◇好中球数 $< 500/\mu L$
- ◇リバビリン吸入+IVIg 無治療

死亡リスク因子⁹⁾

- ◇生着前
- ◇リンパ球数 $< 0.2 \times 10^9/L$
- ◇同種 HSCT 後 < 1 カ月
- ◇重症免疫不全
- ◇年齢 > 65 歳



12. 移植後合併症

RSV 感染に対する本邦で可能な治療としては免疫グロブリン療法のみであるが、死亡率低下の有用性は示されていない¹⁰⁾。ECIL-4 のガイドライン⁹⁾では、白血病などのハイリスク患者における RSV 感染症に対するリバビリン投与はエビデンスが低いながらも、リバビリン投与が下気道感染症への進行を抑制する効果があり、下気道感染症に至った例においても、その生命予後を改善する傾向があるとされている。また RSV 高リスク群にリバビリン吸入を導入することで、下気道症状への進展および死亡を予防する NNT がいずれも 2 であったという報告もあり¹¹⁾、リバビリンが有用である可能性を示している。本邦ではリバビリン吸入が使用できないが、経口リバビリンの有用性も近年報告されており、特に上気道感染症の段階で早期発見し、早期治療が実現すれば予後良好であったという報告もある¹²⁾。また経口リバビリンと免疫グロブリン療法の併用が RSV 下気道感染症に有効であった報告もある¹³⁾。

<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。
- BAL 検体で RSV PCR 陽性で RSV 下気道感染症が疑われる場合には保険適応内での免疫グロブリン投与を検討する。
- 経口リバビリンを ECIL-4 ガイドラインに準拠し投与した経験がある⁹⁾。

(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⁹⁾

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
*クレアチンクリアランスに基づき投与量を調節する
30-50mL/min：最大 200mg、8 時間毎
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) Avetisyan G, et al. Transplantation. 2009; 88: 1222-6.
- 2) Martino R, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11: 781-96.
- 3) McCarthy AJ, et al. Bone Marrow Transplant. 1999; 24: 1315-22.
- 4) Vakili E, et al. Transpl Infect Dis. 2018; 20: e12994.
- 5) Kim YJ, et al. J Infect Dis. 2014; 209: 1195-204.
- 6) Lessler J, et al. Lancet Infect Dis. 2009; 9: 291-300.
- 7) Campbell AP, et al. Clin Infect Dis. 2015; 61: 192-202.
- 8) Waghmare A, et al. Blood. 2016; 127: 2682-92.
- 9) Hirsch HH, et al. Clin Infect Dis. 2013; 56: 258-66.
- 10) Seo S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 589-96.
- 11) Shah DP, et al. Blood. 2014; 123: 3263-8.
- 12) Pinana JL, et al. Transpl Infect Dis. 2017; 19.
- 13) Balassa K, et al. J Infect. 2019; 78: 461-7.

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。

国内造血幹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¹⁾ および The 4th European



12. 移植後合併症

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で発症するが、造血幹細胞移植患者の場合は約 20% には発熱症状を欠き、また 12% には消化器症状を伴っていたとの報告もあり、通常より非典型的な経過の可能性にも注意が必要である。³⁾

一般にインフルエンザ A 型は B 型より最高体温が高値となるとされるが、健常人同様、臨床的に両者に対して異なる対応が必要な場面は想定しがたい。

重篤化すると肺炎、筋炎、低頻度ではあるがギランバレー症候群への進展の可能性があるが、また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⁾への進展の報告が有り、注意を要する。

造血幹細胞移植後患者では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 1 週間以上ウイルスを排出する例がある。同種造血幹細胞移植後インフルエンザ患者に対するオセルタミビル（ウイルス消失まで継続）でのウイルス検出持続期間は、中央値 12 日間（7-28 日間）と報告されている。⁶⁾ 同種造血幹細胞移植後のインフルエンザ感染症で、48 日間ウイルス排泄が持続したという報告もある。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 ではあるが、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。

咽頭ぬぐいでの感度は鼻腔ぬぐいでの検査より感度が劣るとされ、鼻腔からの検査が推奨される。

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 日後に陽性化するとされるが、発症から 6 時間以内であっても迅速抗原検査で陽性化する例も多い。

迅速抗原検査陰性であったとしてもインフルエンザを否定し得ないが、発症早期における検査の有用性を否定するものではない。

またインフルエンザ患者との接触がある場合や症状から臨床的にインフルエンザと判断され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、流行期において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[®]) の中でもオセルタミビル (タミフル[®]) は同種造血幹細胞移植患者への使用報告多く、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確実な投与を求められる場合、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



12. 移植後合併症

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ことから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[®]）またはリマンタジン（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⁾

また 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。また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。また当施設で血液疾患患者においてはインフルエンザ迅速抗原検査が一度陰性化しても再度陽性化する症例を経験しており、結果の解釈にも注意を要する。

当院においてもオセルタミビル（タミフル[®]）、ペラミビル（ラピアクタ[®]）と投与するも改善無く、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性インフルエンザの症例経験あり、バロキサビル（ゾフルーザ[®]）でコントロールを図った症例あり、状況に応じてバロキサビル（ゾフルーザ[®]）への切り替えは検討される。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、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である。

<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。

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: 219-32.
- 3) Ljungman P, et al. Haematologica. 2011; 96: 1231-5.
- 4) Beutel G, et al. Critical care (London, England). 2011; 15: R80.
- 5) Nozoe M, et al. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2003; 42: 1127-30.
- 6) Khanna N, et al. Transpl Infect Dis. 2009 ; 11: 100-5.
- 7) Lehnert 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.

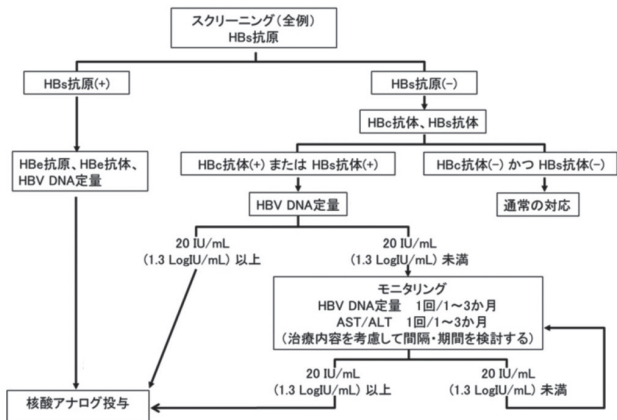


12. 移植後合併症

i) B 型、C 型肝炎ウイルスの移植後管理¹⁾⁻⁷⁾

【HBV 既感染患者・キャリアの移植時、移植後管理】^{1), 2)}

- 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-DNA 1 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[®]) 0.5mg/day、あるいはテノホビル (tenofovir disoproxil fumarate (TDF) : テノゼット[®]) 300mg/day、または tenofovir alafenamide (TAF) : ベムリディ[®]) 25mg/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 \geq 15mL/分で使用可能) 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 (1.3LogIU/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。

【HCV 既感染患者・キャリアの移植時、移植後管理】²⁾⁻⁷⁾

- 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 1Log 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。



12. 移植後合併症

- 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ipient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 \geq 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3.4版 (2021年5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: 170-2.
- 5) Ennishi D, et al. *Blood* 2010; 116: 5119-25.
- 6) Peffault de Latour R, et al. *J Hepatol.* 2008; 48: 1008-17.
- 7) Nakasone H, et al. *Am J Hematol* 2013; 88: 477-84.
- 8) Ramos CA, et al. *Haematologica* 2009; 94: 249-57.



12. 移植後合併症

⑧ その他

a) 神経合併症

造血細胞移植後の神経合併症

前処置期	汎血球減少期	GVHD 発症期・生着以降
感染性	細菌性髄膜炎 ウイルス性 (HHV-6 etc.)	真菌性膿瘍 髄膜炎 敗血症性塞栓 真菌性動脈瘤 ウイルス性 (HHV-6 etc.)
脳血管性	頭蓋内出血 Thrombotic angiopathy (カルシニューリン阻害剤 による血管内皮障害・感 染症による血管内皮障害)	虚血性脳梗塞
代謝性	グラム陰性菌敗血症 鎮静薬・睡眠薬 SOS による肝性脳症	間質性肺炎による低酸素 脳症 GVHD による肝性脳症 尿毒症性脳症
薬物関連	脳症 (BCNU, busulfan, ifosfamide) 神経障害 (etoposide, cisplatin, paclitaxel)	カルシニューリン阻害薬 神経毒性 (PRES, RPLS)* ステロイド神経毒性 白質脳症
免疫反応 関連 ³⁾		サリドマイド脳症 オピオイド、ベンゾジアゼ ピン関連
悪性疾患 関連		非ヘルペス性辺縁系脳炎 多発筋炎 重症筋無力症 脱髄性多発神経炎 横断性脊髄炎 cGVHD の中枢神経病変
		PTLD 血液腫瘍再発

* 可逆性後頭葉白質脳症 (必ずしも可逆性とは限らない) : PRES, Posterior reversible encephalopathy syndrome; RPLS, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (PRES, RPLS は同義で用いられている)

(文献 1. Table 107.1、文献 2 より引用改変)

<注意すべき神経症状>

➤ 頭痛 (血圧上昇、嘔気・嘔吐を伴うことが多い)、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 を除外する

注) 片麻痺、失調、不随意運動などで発症する atypical PRES (基底核、小脳、脳幹病変 etc.) も報告されている⁴⁾

- ▶ 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を除外する (辺縁系は記憶と情動の中枢であり、下表、文献 5 参照)
- ▶ 腰痛、四肢筋力低下、膀胱直腸障害
 - 急性横断性脊髄炎を除外する⁶⁾
- ▶ 慢性 GVHD に伴い、意識障害を発症
 - 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) を除外する⁷⁾
- ▶ 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
 - 重症筋無力症を除外する²⁾

辺縁系の部位別の機能と症候

扁桃体	体温、血圧、呼吸、瞳孔の変化、腸管運動、性欲亢進、食欲不振、過食、流涎、恐怖、鈍感、眠気、精神盲、下顎の運動、Klüver-Bucy 症候群 *
海馬	短期記憶、無感動、痙攣、情動反応に関する視床下核の制御
前帯状回	血圧、脈拍、呼吸、腸管運動、膀胱機能、流涎、恐怖、性行動異常、Korsakoff 様状態、無言無動、無感動、一過性の運動性失語
島回	内臓感覚、内臓運動、嘔気、血圧、呼吸停止、疼痛感覚、感情的認識、流涎、戦慄、注意

* Klüver-Bucy 症候群 (ヘルペス脳炎や外傷性脳障害後に起こり得る)
 : 口運び傾向、性行動亢進、視覚性失認、恐怖心と怒り反応の消失、
 記憶障害、注意力散漫、痙攣、認知症

(文献 8. 表 1 より引用改変)



12. 移植後合併症

<当科の方針>

考慮すべき検査と治療

- 頭部 CT、頭部 MRI・MRA (可能な限り造影を施行する)、ADC map、髄液検査 (一般・細菌真菌塗抹培養、結核菌塗抹培養 PCR、細胞診、ウイルス PCR)
 - 辺縁系脳炎が疑われる場合は coronal FLAIR 像も追加
 - 余裕があれば、脳波、脊髄 MRI、脳血流シンチなども考慮
 - 可能であれば髄液を保存する (遠心後に上清を凍結)
- RRES が疑われる場合 (両側対称性の画像所見、ADC 値の上昇 etc) は、CsA や FK506 の中止・変更、血圧・痙攣コントロール、Mg の補正、抗浮腫薬の使用を考慮。痙攣発作が生じた症例ではレベチラセタムの予防投与を考慮⁸⁾。

注) 血圧コントロールは、病態に血管攣縮の関与も示唆されており、Ca-blocker を使用する (ニトロプルシド、ニカルジピン、ジルチアゼムなど)。また急激な降圧は脳虚血を招く可能性あり、最初の 2 ~ 3 時間で 25% 程度の降圧を目標とする。CsA/FK とニカルジピンは併用注意となっているので、ニカルジピン使用時は添付文書を参照し慎重に投与を行う。
- カルシニューリン阻害薬による神経毒性は移植後 1 ヶ月以内の早期に出現することが多い。文献 review では、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記載されており、前処置開始日より、血圧コントロール (コニール、アダラート L の屯用処方など)、輸液・体重コントロール、Mg 補正、脂肪乳剤の使用などを考慮する¹⁰⁾。当科の検討では、骨髓異形成症候群 (MDS)、HLA 不一致の非血縁ドナー、grade II - IV の急性 GVHD がリスク因子として同定された¹¹⁾。
- 画像や脳波所見から辺縁系脳炎が疑われる場合は、ウイルス性 (ヘルペス属) と非ウイルス性 (傍腫瘍性、免疫反応性) の鑑別が重要。同種免疫反応による辺縁系脳炎を示唆する報告があり^{11)、12)}、当科の検討では、リスク因子として、高齢、

HLA 不一致の非血縁ドナー、カルシニューリン阻害薬とミコフェノール酸モフェチルによる GVHD 予防、grade II - IV の急性 GVHD が同定された¹¹⁾。また、移植後は髄液中に HHV-6 が微量に検出される辺縁系脳炎が知られており^{11), 12)}、HHV-6 脳炎と HHV-6 再活性化の鑑別が困難であるため、mPSL 1g × 3 日間と FCN または GCV の併用療法を考慮する¹¹⁾。

- 画像所見より横断性脊髄炎が疑われる場合は、mPSL 1g × 3 日間 × 3 コース（1 週間おき）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⁶⁾。
- 当科では、慢性 GVHD に起因する急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis: ADEM）を経験しており、ステロイド抵抗性であったが、リツキサソ治療が有効であった⁷⁾。
- 画像検査は症状出現時に所見が得られない場合があるので、神経症状などから臨床診断に基づいて速やかに治療を開始し、画像の再検を行う（特に、PRES と辺縁系脳炎）。また、神経症状のみで、画像所見が正常な CsA/FK 脳症、辺縁系脳炎も少なくなく、治療的診断により臨床診断されることも多い。
- 髄液中ウイルス PCR（CMV, HSV, VZV, EBV, HHV-6）、髄液ウイルス培養を考慮（可能であれば、血液でもウイルス PCR 検査を施行し、髄液中の定量値と比較検討）。
- 真菌性：*Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Mucor* spp.
細胞診と血清・髄液の抗原検査（ガラクトマンナン、クリプトコッカス抗原）を考慮。
- *Toxoplasma gondii*：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）は比較的特徴的な所見。また、血清と髄液の特異的 IgM、IgG 抗体を測定し、2 週間後以降で血清と髄液両方の特異的 IgM、IgG 抗体再検を考慮する¹³⁾。PCR 検査も有用であ



12. 移植後合併症

るが、保険診療では実施できず、研究として外部に依頼する必要がある。標準治療薬は、pyrimethamine + leucovorin + sulfadiazine/clindamycinとされるが¹⁴⁾、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^{13), 14)}。

- 意識障害に加えて、transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) を疑う検査所見がある場合 (TMA の項を参照)、CsA/FK の減量・中止を行い、免疫抑制が必要な場合はステロイド、MMF、ATG などの追加を考慮する。また、血漿交換を含む速やかな治療介入を考慮する (TA-TMA の予後は不良のため)^{15), 16)}。

<文献>

- 1) Openshaw H. Chapter 107. Neurologic Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum FR, et al., editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 4th ed. Wiley-Blackwell; 2009. pp. 1653-63.
- 2) Maffini E, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23 (3) : 388-97.
- 3) Grauer O, et al. Brain. 2010; 133: 2852-65.
- 4) Koh H, et al. Rinsho Ketsueki. 2006; 47: 1539-43.
- 5) Nishimoto M, et al. Intern Med. 2012; 51: 1265-7.
- 6) Manabe M, et al. Gan To Kagaku Ryoho. 2013; 40: 529-32.
- 7) Makuuchi Y, et al. Rinsho Ketsueki. 2018; 59: 2588-93.
- 8) 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科. 2003; 59: 1-4.
- 9) Schmidt V, et al. Acta Haematologica. 2016; 135: 1-10.
- 10) 首藤英樹. 日集中医誌: 2011, 18: 185-187.
- 11) Tanizawa N, et al. Transplant Cell Ther. 2021; 27: 437. e1-437. e9.
- 12) Seeley WW, et al. Neurology. 2007; 69: 156-65.
- 13) Inaba A, et al. Rinsho Ketsueki. 2014; 55 (4).
- 14) Montoya JG, et al. Lancet. 2004; 363: 1965-76.
- 15) Khosla J, et al. Bone Marrow Transplant. 2018; 53: 129-37.
- 16) Laskin BL, et al. Blood. 2011; 118: 1452-62.

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、マクロファージや T 細胞の活性化や高サイトカイン血症が引き起こされ、血球貪食や臓器不全をきたす

病態である¹⁾。近年、同種移植後のHPSも報告されている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考え³⁾、予後も不良である^{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、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⁾

- ① 持続する発熱 *
- ② 血球減少
($\text{Neu} < 1000/\mu\text{l}$, $\text{Hb} < 9\text{g/dl}$, $\text{PLT} < 10\text{万}/\mu\text{l}$)
- ③ 脾腫 *
- ④ 高TG血症
($\geq 265\text{mg/dl}$) or 低FIG血症 ($\leq 150\text{mg/dl}$)
- 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 ($\geq 500\text{ng/ml}$)
- ⑦ $\text{sIL-2R} \geq 2400\text{IU/l}$
- ⑧ NK活性の低下

上記の8項目中5項目を満たすことで診断される。

* 以前の基準において、発熱は 38.5°C 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⁾



12. 移植後合併症

▶ Takagiらによる同種移植後 HPS 診断基準³⁾

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

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。

<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 check を行う。
- 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 $10,000\text{ng/ml}^{10)}$ 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 $30,000\text{ng/ml}^{5)}$ 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）や貪食のおこっている臓器（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/body の単回投与などを行っている。
- また、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・血漿保存も考慮する)。

<文献>

- 1) Lehmsberg K, et al. Br J Haematol. 2013; 160: 275-87.
- 2) Koyama M, et al. Int J Hematol. 2007; 86: 466-7.
- 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: 1664-72.
- 6) Jaiswal, S.R., et al. Int J Hematol. 2016; 103: 234-42.



12. 移植後合併症

- 7) Henter JI, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-31.
- 8) Alexandra H. Filipovich. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2009) 2009 (1) : 127-31.
- 9) Henter JI, et al. *Semin Oncol*. 1991; 18: 29-33.
- 10) Allen CE, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 1227-35.

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^{1), 2)}

【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⁷⁾、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⁾>

IPS (Idiopathic Pneumonia Syndrome)の定義

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

- aBAL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
- bBAL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, カリシ肺炎
 - 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法によるヒ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肺傷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

Panoskeletis-Mortari et al. Am J Respir Crit Care Med. 1262-1273, 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)}。



12. 移植後合併症

<当科での検査>

- 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、P. jirovecii、ヘモジデリン貪食マクロファージの有無）、擦過細胞診

◇気管支肺生検

◇ELISA によるガラクトマンナン（BAL 液）

◇PTLD の肺病変を疑う時等：EBV の PCR（BAL 液）

◇外注検査

✓ ウイルス / 真菌の核酸定量検査：P. jirovecii、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。

なお、外注の PCR やウイルス培養検査は保険適応外であり上級医に相談の上、提出を検討する。

【生着症候群に関する肺合併症】

生着症候群の項目を参照。

【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^{18), 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 FEV1、全肺活量、DLCO の低下を認める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



12. 移植後合併症

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反応する。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>

当科においてステロイド抵抗性の移植後肺合併症 (IPS、DAH、OP 等) に対して、過去の症例報告での経験や保険適応の面などからシクロフォスファミドの投与を行っている。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、最近では 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。エタネルセプトをやむを得ず使用する場合は、既報告⁷⁾ に準じて投与を行うとともに、血漿保存を行い TNF- α や TNFR1 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方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、吸入ステロイド、アジスロマイシン、モンテカルストの単剤や combination 治療（FAM 療法）が一部の症例に有効である^{34), 35)}。一般臨床として、ステロイドの全身投与に加えて吸入ステロイド、クラリスマイシンの長期投与、モンテカルストを BO 合併患者に併用することも考慮する。
- サルベージ治療として本邦で慢性 GVHD として保険適応のある薬剤はない。ただし、基礎疾患に対して保険診療として使用できる薬剤に関しては慢性 GVHD 治療のサルベージ治療としての使用の余地がある（CML や PhALL に対してのイマチニブ等）。保険適応外であるが、イマチニブ（奏効率 33%）³⁶⁾ や ECP（奏効率 67-76%）^{37), 38)} が一部の症例に有効とされており、それ以外ではリツキシマブ（奏効率 9.1-37.5%）^{39), 40)} や MSC の有効性⁴¹⁾ が報告されている。その他の慢性 GVHD に用いられる 2 次治療薬において肺病変に対する効果に関してはよくわかっていない薬剤が多い。ステロイド抵抗性慢性 GVHD に対するルキソリチニブは肺を含めた多臓器に効果がある⁴²⁾ ことが知られており、BOS に対する臨床試験が進行している。
- 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



12. 移植後合併症

されている⁴³⁾⁻⁴⁵⁾。なお、本邦においては実施可能施設に関しては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、肺血栓栓症、TRALI、PCT (pulmonary cytolytic thrombi) 等

<文献>

- 1) Cordonnier C, et al. *Cancer*. 1986; 58: 1047-54.
- 2) Jules-Elysee 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) Panoskaltzis-Mortari A, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1262-79.
- 5) Fukuda T, et al. *Blood*. 2003; 102: 8: 2777-85.
- 6) Wenger DS, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 413-20.
- 7) Yanik GA, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20: 858-64.
- 8) Thompson J, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 1955-60.
- 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 Transplant*. 1997; 20: 681-7.
- 12) Peikert 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-Flörl C, et al. *Clin Infec Dis*. 2007; 45: e101-4.
- 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; 103: 2109-15.
- 19) Wu J et al. *Bone Marrow Transplant*. 2021, in press. [PMID:33 846561]
- 20) Hicks K, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30: 975-8.
- 21) Wanko SO, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 949-53.
- 22) Koh H, et al. *Acta Hematol*. 2010; 124: 171-5.
- 23) Majhail NS, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12: 1038-46.
- 24) Afessa B, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28: 425-34.
- 25) Yoshihara S, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 749-59.
- 26) Nakasone H, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 1317-23.
- 27) Cordier JF. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
- 28) Freudemberger TD, et al. *Blood* 2003; 102: 3822-8.

- 29) Haider S, 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 Transplant. 2015; 21: 389-401.e1.
 33) Hakim A, et al. Bone Marrow Transplant. 2019; 54: 383-92.
 34) Norman BC, et al. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 1369-73.
 35) Williams KM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 710-6.
 36) Baird K, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1083-90.
 37) Lucid CE, et al. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 426-9.
 38) Del Faute C, et al. Bone marrow Transplant. 2016; 51: 728-31.
 39) Zaja F, et al. Bone Marrow Transplant: 2007; 40: 273-7.
 40) Kim SJ, et al. Haematologica: 2010; 95: 1935-42.
 41) Chen S, et al. EBioMedicine. 2019; 49: 213-22.
 42) Zeiser R, et al. Leukemia. 2015; 29: 2062-8.
 43) Holm AM, et al. Bone Marrow transplant. 2013; 48: 703-7.
 44) Vogl UM, et al. Transplantation. 2013; 95: 623-8.
 45) Yamane M, et al. Transplantation 2008; 86: 1767-70.

d) 心合併症

【移植前評価】

●心電図

●心エコー

収縮能のマーカー：EF（正常は55%以上、50%未満はRIST）、Systolic time interval（<0.45を当科基準）

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¹⁾）

●血液検査：BNP、NTproBNP（腎障害や貧血の影響を受ける）

【リスク因子】

●アントラサイクリン積算量

DXR換算で積算量 $550\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると心不全のリスク上昇し、収縮能低下をきたす²⁾。

DXRを1.0とするとそれぞれ係数はDNR0.5, IDR1.6, MIT3.4, ACRO.1³⁾



12. 移植後合併症

- 大量シクロホスファミド (CY)^{4), 5)}

CY の心毒性は用量依存性

短期間での $4.5\text{g}/\text{m}^2$ または 1 日で $1.55\text{g}/\text{m}^2$ 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きたし、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 1 ~ 2 週間後に最も低下する。

当科としては、EF50% 未満の症例は原則用いない。

- 大量メルファラン

発作性心房細動の報告がある⁶⁾。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⁷⁾。

➤ 移植前評価にて検査異常がみられる場合や、上記リスク因子に加え高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、前処置内容（胸部放射線照射など）、心血管イベント既往など⁸⁾ 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。

【移植早期の心機能障害の主な原因と合併症】

- 輸液過剰

AraC や CY などによる抗利尿作用、中心静脈栄養、各種抗菌薬により volume over になりやすい。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⁹⁾。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）。心嚢液貯留は 10 日以内にみられる。

◇ シタラビン：心外膜炎に注意が必要である¹⁰⁾。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^{11), 12)}
- 敗血症^{13), 14)}
- 急性 GVHD¹⁵⁾
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 spasm¹⁶⁾
◇TMA など血管内皮障害に伴う虚血性心筋障害¹⁷⁾
- PTCY
PTCY を用いた移植では、3-9% に心外膜炎が発症したという報告がある^{18,19)}。

※移植後 100 日以内の急性期心合併症

- ◇不整脈 (9-27%)²⁰⁾ : 心房細動、心房粗動、上室性期外収縮など
- ◇うっ血性心不全²¹⁾
- ◇心タンポナーデ²¹⁾
- ◇心室性不整脈²¹⁾

【移植晩期の心機能障害の原因と合併症】

- TBI 晩期障害²²⁾
心嚢液貯留や心外膜炎の報告はある。
- 慢性 GVHD
心嚢液貯留や心外膜炎を発症することがある²³⁾。
小児では比較的報告がある²⁴⁾。
- うっ血性心不全⁸⁾
移植後 1 年以上経過し発症する場合もあり、アントラサイクリン系曝露が誘因となる。



<文献>

- 1) Nagueh SF, et al. Eur J Echocardiogr. 2009; 10: 165-93.
- 2) Shan K, et al. Ann Intern Med. 1996; 125: 47-58.
- 3) Nakamae H, et al. Lancet. 2000; 355: 805-6.
- 4) Braverman AC, et al. J Clin Oncol. 1991; 9: 1215-23.
- 5) Goldberg MA, et al. Blood. 1986; 68: 1114-8.
- 6) Olivieri A, et al. Bone Marrow Transplant. 1998; 21: 1049-53.
- 7) Ritchie DS, et al. Bone Marrow Transplantation. 2001; 28: 101-3.
- 8) Armenian SH, et al. Cancer. 2014; 120: 469-79.
- 9) Braverman AC, et al. J Clin Oncol. 1991; 9: 1215-23.
- 10) Hermans C, et al. Ann Hematol. 1997; 75: 55-7.
- 11) Odeh M, Int J Cardiol. 1993; 42: 231-8.
- 12) Vaitkus PT, et al. Am Heart J. 1990; 119: 978-80.
- 13) Etchecopar-Chevreuil C, et al. Intensive Care Med. 2008; 34: 250-6.
- 14) Vieillard-Baron A, et al. Crit Care Med. 2008; 36: 1701-6.
- 15) Rackley C, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11: 773-80.
- 16) Braun-Dullaeus RC, et al. J Heart Lung Transplant. 1999; 18: 328-35.
- 17) Patschan D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 1549-54.
- 18) Luznik L, et al. Blood. 2010; 115: 3224-30.
- 19) Raiola AM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 117-22.
- 20) Tonorezos ES, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 1212-6.
- 21) Murdych T, et al. Bone Marrow Transplant. 2001; 28: 283-7.
- 22) Nishimoto M, et al. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 581-6.
- 23) Seber A, et al. Bone Marrow Transplant. 1996; 17: 207-11.
- 24) Rhodes M, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 139-44.

13. ウイルス検査測定の日安

13. ウイルス検査測定の日安（症状とウイルス感染症の関連）

各検査法の特徴

	分離培養（&同定）	抗原検査	抗体検査	遺伝子検査
長所	<ul style="list-style-type: none">• Gold standard の検査• 陽性は活動性感染を示す。	<ul style="list-style-type: none">• 短時間で検査可能	<ul style="list-style-type: none">• 短時間で検査可能• 過去の感染がわかる	<ul style="list-style-type: none">• 感度が高い
短所	<ul style="list-style-type: none">• かなりのウイルス量が必要（感度が劣る）。• 結果判明までかなり時間を要する。	<ul style="list-style-type: none">• 一定のウイルス量が必要（感度は遺伝子に劣る）	<ul style="list-style-type: none">• 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（液性免疫の低下）	<ul style="list-style-type: none">• 不活化したウイルスも検出• 高額（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）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、検査検体が血漿か全血かで解釈が異なるため注意。

<当科の方針>

- ウイルス血症に典型的な症状（出血性膀胱炎・腎炎・播種性ヘルペス感染など）
→診断確定・治療効果判定に必要であり、積極的に検査提出。
- 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場合
→移植背景・時期・症状などからウイルスの候補を絞る。血液のみでなく局所（髄液・BAL など）からも積極的に採取。



13. ウイルス検査測定の日安

移植後の時期とウイルスの日安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 (Coxsackie virus, 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日安¹⁾⁻¹³⁾

- C7HRPまたは血漿CMV核酸定量が高値(CMV infection)で症状からCMV感染症(CMV disease)が疑われる場合
→可能であれば組織学的な診断確定を行う。
- 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。
- aGVHDの症状改善の後に消化管症状が再燃してきた場合
→ウイルス感染の鑑別が重要。積極的に内視鏡検査を行う。
- RVsによる重症呼吸器感染を疑った場合は、FilmArray[®]などの多項目遺伝子検査による原因検索を検討する。

<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. Treleaven J, et al. ed. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice. Elsevier. 2009; 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. 2018. 日本造血細胞移植学会.
- 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.

ウイルス検査の目安一覧

症状・疾患	発症時期	ウイルス
局所症状のない発熱、不明熱	生着前	HSV, RVs ^{*1} など
	早期～後期	CMV, EBV, HHV-6, RVs ^{*1} など種々ウイルス
骨髄抑制 ^{*2}	生着前～早期	CMV, HHV6, EBV
	後期	HPVB19
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	生着前・早期	HSV, (CMV)
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 ^{*1}
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 ^{*1}
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・後期	BKV, ADV, CMV, (JCV)
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, hepatitis virus 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：RVs: Respiratory viruses. (RS virus, influenza, parainfluenza, human metapneumovirus, rhinovirus, ADV, coronavirus など)

※2：確定診断には骨髄液で検査を考慮（骨髄培養など）。

※3：移植早期ではウイルスが誘因というより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



14. 移植時の疼痛・嘔気管理

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・肛門等に來たすことがある。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。また製剤としては嘔気・嘔吐、便秘等の副作用のより軽微な、フェンタニル[®]を使用している。(オキファスト[®]は代謝に 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、0.4mg/24mL あるいは 0.8mg/48ml とし、0.5-1mL/hr で投与開始。
- 疼痛時にはレスキューとして 1 時間量 (1mL) を早送りする (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 0.1mg 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が

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

- 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をないように内服薬が増えても麻薬開始時より制吐剤定期使用
のどちらかを選択してもらうとよい。

- 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[®]



14. 移植時の疼痛・嘔気管理

- 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[®]、ゾフラン[®]の二種類のみである。多数の後発品も使用可能である。
* グラニセトン点滴バッグ 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[®]といったNK1受容体拮抗薬とカイトリル[®]、ゾフラン[®]、アロキシ[®]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ゾフラン[®]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。



14. 移植時の疼痛・嘔気管理

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。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。

- 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5mg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。
- 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。

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

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⁴⁾ を参考に記載する。

<開始基準>

- 不活化ワクチン: 移植後 6 ないし 12 か月を経過して慢性 GVHD の増悪がない
- 生ワクチン: 移植後 24 か月を経過し、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 か月、大量のγグロブリン製剤あるいは抗 CD20 抗体の投与後 6 か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 13歳以上：1回	慢性 GVHD 増悪 (-)	6-12ヶ月 以降
		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*2	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は2回接種が望ましい）。13未満は年2回接種を推奨。合同ガイドラインでは4-6ヶ月以降での接種を推奨している。

*2：肺炎球菌血清型疫学に対応してPCV3 + PPSV23の接種（PCV3回後に6ヶ月あけてPPSV23を1回など）も考慮する。（※PPSV23：23価肺炎球菌多糖体ワクチン、PCV13：13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扱いである。水痘に関しては、合同ガイドラインでは任意扱いとなり推奨度がやや低い。

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・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。



15. 移植後の予防接種

<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。
- 組み換え帯状疱疹ワクチン（不活化ワクチン）の Shingrix が 50 歳以上の一般成人に使用可能となっているが、同種移植後患者での評価は定まっていない。一部、安全性に関する報告はされており⁵⁾、50 歳以上の患者では検討してもよいと考えられる。FHCRC の LTFU ガイドライン⁶⁾では 50 歳以上で、移植後 2 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）。

<文献>

- 1) Majhail N.S., et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 183: 348-71.
- 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) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植学会ガイドライン 予防接種（第3版）2018年4月.
- 5) Baumrin E, et al. Blood Adv. 2021; 5: 1585-93.
- 6) Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance. Long-Term Follow-Up After Hematopoietic Stem Cell Transplant General Guidelines for Referring Physicians. Version June 21, 2021.

16. 晩期合併症スクリーニング

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 etc が起こりうる。
- 二次性皮膚がん：白人では移植後 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
- 対策
 - 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の指導
 - 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(VCZ による光線過敏症、ST 合剤による皮疹 etc) 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」



16. 晩期合併症スクリーニング

【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 etc 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 etc
- 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%
- 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

【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 etc）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 ヶ月、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
- 原因となる薬剤中止の検討。人口唾液・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

【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 etc
- 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
 - 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
 - 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 がリスク)
- 食欲不振、嘔気・嘔吐、腹部膨満感 (上部消化管症状)：急



16. 晩期合併症スクリーニング

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 などのヘルペスウイルスや ITCZ、VCZ、CNI、ST 合剤、オピオイド、MMF などが原因となることあり

- 下痢と腹痛（中下部消化管症状）：長期生存患者では頻度は低い。GVHD、感染症、MMF などが原因となりうる
- 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、症状みとめた場合は、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 カ月ごと、その後は状況に応じて年 1 回以上肝機能検査 (T-Bil、ALT、ALP、 γ GTP etc)
- 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
- 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 etc
- 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、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/m² 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



16. 晩期合併症スクリーニング

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（日々の運動・適切な体重維持・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・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】

①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） $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 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 ヶ月～1 年に好発。経過は緩やかだが同種移植での透析導入率 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（ $3.5\text{g}/\text{日}$ 以上 or 随時尿で $3.5\text{g}/\text{gCr}$ 以上）と低 Alb 血症（ $3.0\text{g}/\text{dL}$ 以下 or 総蛋白 $6.0\text{g}/\text{dL}$ 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 etc

● 対策

- 少なくとも半年後および 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
- 急激な腎機能の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、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を考慮（開始後は GFR、K モニター）
- 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】

① 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 etc
- **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 etc が起こりうる
- 対策
- 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
- 認知障害スクリーニングには Mini-Mental Status



16. 晩期合併症スクリーニング

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 etc)、専門医コンサルト

②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) etc
- 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 etc

●対策

- 移植 6 ヶ月後、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 Questionnaire (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】

①骨量低下と骨粗鬆症

- WHO の基準: 骨量減少 → $-1 > T\text{-score} > -2.5$ 、骨粗鬆症 → $T\text{-score} \leq -2.5$
- 日本の基準¹¹⁾:
骨量減少 → 骨密度が YAM の $-1.0SD \sim 2.5SD$ (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 ヶ月以内に生じ、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 ヶ月での検査も考慮
- 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 ヶ月以上使用中 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)

②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) etc



16. 晩期合併症スクリーニング

- 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

③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 ヶ月、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 ヶ月、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】

①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 etc
- 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、造血器腫瘍、甲状腺への鉄沈着 etc

● 対策

- 移植後 1 年、以降毎年 TSH と freeT4 評価

② 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 etc
- 対策
- 最低 3 ~ 6 ヶ月毎に LDL-cho、HDLcho、TG 評価

③ 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、脾臓への照射、鉄過剰 etc
- 対策
- 最低 3 ~ 6 ヶ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 (GA)、空腹時インスリン値 (IRI)、食後血糖
- 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

④ 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 etc
- 対策
- 外来のたびに血圧モニタリング
- BP 140/90mmHg 以上は治療適応



16. 晩期合併症スクリーニング

【性腺・不妊】

①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 ヶ月と 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

②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・高齢（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

③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 ヶ月にピーク)、**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**: 同種移植では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 ヶ月 ~ 7 年)
- **PTLD**: HCT 後 10 年で発生率 1%。一般的には早期 (6 ヶ月以内) 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。



16. 晩期合併症スクリーニング

- 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 ヶ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**：TBI を受けた女性は（40 歳未満では）25 歳もしくは移植の 8 年後のいずれか遅い時点から、遅くとも 40 歳からはマンモグラフィー検査を受けるよう指導
 - 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 5 月.
- 3) 日本造血細胞移植学会 . 造血細胞移植学会ガイドライン 予防接種 (第 3 版) 2018 年 4 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 2013.
- 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) 宗園 聰, 他. Osteoporosis Jpn. 2013; 21: 9-21.
- 12) Suzuki Y, et al. J Bone Miner Metab. 2014; 32: 337-50.

推奨スクリーニングと予防	6ヶ月	1年	1年以降毎年
免疫			
被包性細菌予防(髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌など)	cGV/IS	cGV/IS	cGV/IS
ニューモシスチス肺炎予防	全	cGV/IS	cGV/IS
サイトメガロウイルス検査	cGV/IS	cGV/IS	cGV/IS
ワクチン接種	全	全	全
眼			
臨床症状の評価	全	全	全
眼底検査(眼科受診)	+	全	+
口腔			
臨床症状・所見の評価	全	全	全
歯科受診	+	全	全
呼吸器			
臨床症状の評価	全	全	全
禁煙指導	全	全	全
呼吸機能検査	+	+	+
画像検査(胸部Xp)	+	+	+
心血管系			
心血管系リスク因子の評価	+	全	全
肝			
肝機能検査	全	全	+
血清フェリチン検査		全	+
腎			
血圧測定	全	全	全
尿蛋白検査	全	全	全
BUN/Cr 検査	全	全	全
筋・結合組織系			
筋力評価(座位⇒立位、関節可動域など)	cGV/IS	cGV/IS	cGV/IS
身体活動度に関するカウンセリング	全	全	全
骨格系			
骨密度検査		全	+
神経系			
臨床症状の評価	+	全	全
認知発達評価(小児)※成人でも変化に注意		全	全
内分泌			
甲状腺機能検査		全	全
成長速度(小児)		全	全
性腺機能評価(思春期前)	全	全	全
性腺機能評価(思春期後女性)		全	+
性腺機能評価(思春期後男性)		+	+
皮膚・粘膜			
皮膚の自己チェックと紫外線対策指導	全	全	全
婦人科検査(女性、特にcGVHD患者)	+	全	全
二次がん			
二次がんリスクについての説明・指導		全	全
二次がんスクリーニング		全	全
心理社会的事項			
心理社会的/QOL臨床評価	全	全	全
性機能評価(問診)	全	全	全

すべての移植患者に推奨
慢性 GVHD 罹患患者、もしくは免疫抑制剤投与中の患者に推奨
以前に異常値が出ていた場合、もしくは新たな症状や所見がある場合

全
cGV/IS
+

<文献> Majhail, N.S., et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2012; 18:348-71. (一部改変)



17. DLI (donor lymphocyte infusion)

17. DLI (donor lymphocyte infusion)

- 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。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⁾
- 多変量解析で① DLI 施行時の血液学的 CR、移植後から再発までの期間が有意に影響する。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。

<DLI の有効率 (血液学的再発時の 2 年 OS) >

- 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。

< DLI の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、マッチ or ミスマッチ)
- 輸注細胞数

< DLI の副作用 >^{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) の目安は次の通り。
血縁マッチ : $1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$
非血縁マッチ : $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$
血縁ミスマッチ : $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$
非血縁ミスマッチ : $1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$
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。
- Haplo 移植後の DLI の輸注量は EBMT の Acute Leukemia Working Party のアルゴリズムで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 回のみ採取が可能のため、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。
- 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。



17. DLI (donor lymphocyte infusion)

- 当科では以下のように運用している
- 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する。

※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。

※ WT1 mRNA 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、(a)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 不適合、(c) MRD が再度陰性化し輸注すべきか判断に困るケース、が大部分を占める。

実際に DLI 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: 570-5.
- 2) Takami A, et al. BBMT. 2014; 20: 1785-90.
- 3) Schmid C, et al. JCO. 2007; 25: 4938-45.
- 4) JJ Scarisbrick, et al. BMT 2015; 50: 62-7.
- 5) Felix K, et al. Blood. 1997; 89: 3113-7.
- 6) Bar M, et al. BBMT. 2013; 19: 949-57.
- 7) Ghiso A, et al. BMT. 2015; 50: 56-61.
- 8) Bhagirathbhai, et al. hematologica 2020; 105: 47-58.

18. 付表

(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

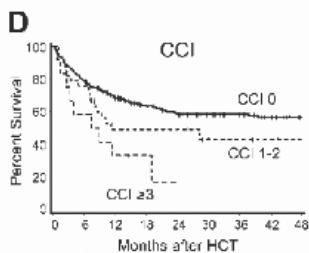
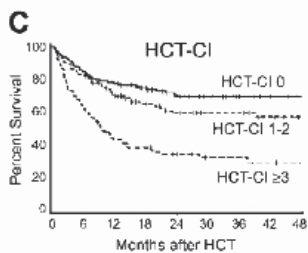
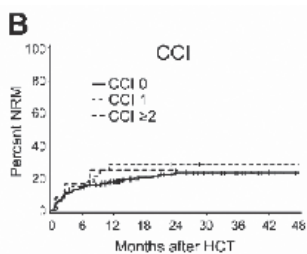
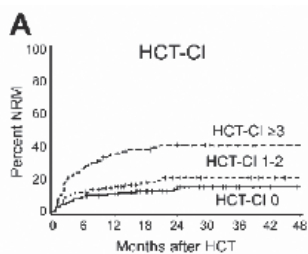


18. 附表

(附表 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	
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



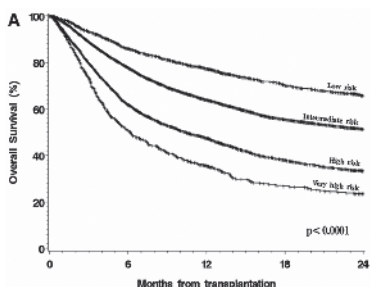


18. 附表

● Refined disease risk index (rDRI) ²⁾

Disease, stage	Disease risk
Hodgkin lymphoma CR CLL CR Mantle cell lymphoma CR Indolent 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 score³⁾

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

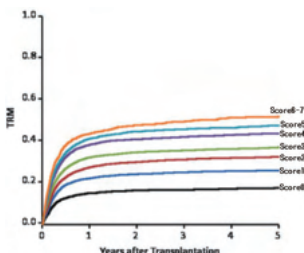
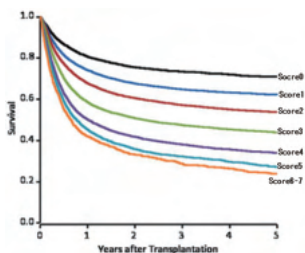
※ 1 早期: AL (CR1), MDS (無治療または CR1), CML (1stCP), ML・MM (無治療または CR1)
 中期: AL (CR2), MDS (CR2 または PR), CML (1stCP と BC 以外), ML・MM (CR2 または PR または SD)
 晩期: AL (上記以外), MDS (上記以外), CML (BC), ML・MM (上記以外)
 再生不良性貧血では 0 点とする。

※ 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。



18. 附表



● PAM score (Pretransplantation Assessment of Mortality score)⁴⁾

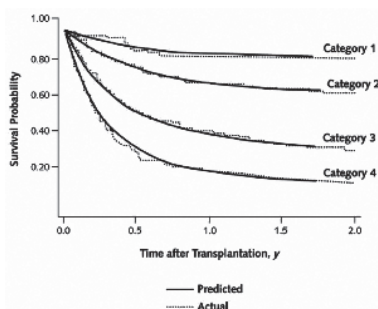
		score
年齢	< 50 歳	1
	50-60 歳	3
	> 60 歳	5
ドナー	血縁マッチ	1
	非血縁	3
	血縁ミスマッチ	4
疾患リスク*	低	1
	中間	8
	高	12
前処置	骨髄非破壊的	1
	TBI なし	4
	TBI ≤ 12Gy	8
	TBI > 12Gy	9
血清 Cre	≤ 1.2mg/dL	1
	> 1.2mg/dL	8
血清 ALT	≤ 49U/L	1
	> 49U/L	2
FEV1%	> 80%	1
	70-80%	3
	< 70%	6
DLCO	≥ 70%	1
	< 70%	4

		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.



18. 附表

(附表 3)

○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/ μ L)

$$\text{血小板輸血直後の予測血小板増加数値 (/}\mu\text{L)} = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量 (mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

循環血液量: 70mL/kg [⇒循環血液量 (mL) = 体重 (kg) × 70mL/kg]

(付表 4) 腎障害時のホスカビル使用法

○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	



18. 附表

○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) Version 5.0

血液毒性

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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



18. 付表

全身障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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



18. 附表

心臓障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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
齦歯	歯根部に及ばない齦歯	歯根部に及び齦歯	歯髄炎または歯根尖周囲の膿瘍や歯の欠失に至る齦歯	—
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、ピューレシ状 / 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 < 0.1 ml/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	—



18. 付表

胃腸障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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 ：身の回りの日常生活動作の制限	排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増加 ：身の回り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

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AST 増加	ベースラインが基準範囲内の場合：ULN-3.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：3.0-5.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：5.0-20.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：20.0×ULN-
ALT 増加	ベースラインが異常値の場合：1.5-3.0×ベースライン値	ベースラインが異常値の場合：3.0-5.0×ベースライン値	ベースラインが異常値の場合：5.0-20.0×ベースライン値	ベースラインが異常値の場合：20.0×ベースライン値-
ALP 増加	ベースラインが基準範囲内の場合：ULN-2.5×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：2.5-5.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：2.5-5.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：20.0×ULN-
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	ベースラインが基準範囲内の場合：1.5-3.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：3.0-10.0×ULN	ベースラインが基準範囲内の場合：10.0×ULN-
血中アミラーゼ増加	> ULN-1.5×ULN	> 1.5-2.0×ULN : 2.0-5.0×ULN 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



18. 付表

代謝および栄養障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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 : 皮膚ツルツルの低下	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



18. 附表

腎および尿路障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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	$> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$	$> 1.5-3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0-6.0 \times \text{ULN}$	$> 6.0 \times \text{ULN}$
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 $< 1.0\text{g}/24\text{h}$	蛋白尿 2 + -3 + ；尿蛋白 $1.0-3.5\text{g}/24\text{h}$	尿蛋白 $\geq 3.5\text{g}/24\text{h}$	-

皮膚障害

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
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。ただしほとんどこが皰や痂に限局している ; 中等度の浮腫	皰や痂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で 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で 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; 症状が軽い, 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

Grade 2 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

Grade 3 重症または医学的に重大であるかまたは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

Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する

Grade 5 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)

【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）
佐藤さち子記念 「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 世帯の総収入額が、当基金 の定める額を超えていない 方。	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 限度額：原則 30 万円 (助成対象期間は移植を挟んだ 3 か月間)	* 全国骨髄バンク推進連絡協議会 B) 上記ホームページ>患者さんへ * 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。
志村大輔基金 (分子標的療法薬)	• 分子標的薬服用中 70 歳未 満の方 世帯の総収入が、当基金の 定める額を超えていない 方。	医療費の一部 給付上限額： 低所得者 12 万円/年 一般所得者 30 万円/年	*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。 • 1 患者につき、年度内 3 回まで申請可。 (長期処方の方の該当者であることを問わない) * 全国骨髄バンク推進連絡協議会 上記ホームページ>患者さんへ
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 世帯の総収入が上限限度額 を超えない方	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 給付上限額： 20 万円	* 全国骨髄バンク推進連絡協議会 上記ホームページ>患者さんへ * 自治体で「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」が開始された。 2021 年 4 月以降に採取保存された方は自治体 へ申請し、自治体の助成の対象とならなかつた費用が 基金の対象となる。

<p>このとり マリーン基金 (未授精卵子保存)</p>	<p>今後造血幹細胞移植や抗がん剤治療開始予定で未授精卵子保存を希望される35歳以下の患者</p>	<p>未授精卵子凍結保存にかかる採取・保存費用、採取のための交通費の一部</p>	<p>* 全国骨髄バンク推進連絡協議会 上記ホームページ>患者さんへ</p> <p>* 事前申請…発病後、血液内科医と婦人科医による診察の結果、未受精卵子の採取保存の実施が確定したとき。</p> <p>* 事後申請…未受精卵子の採取保存を実施してから3カ月以内。保管料を支払ってから3カ月以内。(基金運営委員会必着)</p>
<p>敦彦基金 (HLA 検査)</p>	<p>HLA 研究所にて HLA 検査を施行</p>	<p>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</p>	<p>* HLA 研究所ホームページ内 「敦彦基金を育てる会」 http://www.hla.or.jp/atsuhiko/index.html¹⁰⁾ HLA 研究所>医療従事者の方へ>敦彦基金</p> <p>* 検査実施前～実施直後 (請求書送付前まで) に申し込まないと適応できなくなるので注意</p>
<p>所得上限限度額を超えないもの</p>		<p>給付上限額：10万円</p>	

* ほかに「夏目雅子ひまわり基金 (かつらの貸し出し)」などもある



18. 付表

(付表 7) 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情報提供が必要である。

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「これからがんの治療を開始される患者さんのためのパンフレット」	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孕性温存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.or.jp/modules/senmoni/ *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 > がん患者妊孕性温存治療費助成事業 https://www.pref.osaka.lg.jp/kenkozukuri/ninyosei/index.html

制作： 大阪市立大学医学部附属病院
血液内科・造血細胞移植科

発刊： 2021年9月1日

監修： 日野 雅之 中前 博久

編集： 幕内 陽介

中尾 吉孝 康 秀男

中嶋 康博 西本 光孝

中前 美佳 廣瀬 朝生

岡村 浩史 高桑 輝人

久野 雅智 原田 尚憲

執筆： 岡村 浩史 岡山 裕介

久野 雅智 康 秀男

酒徳 一希 曾我部信広

高樹 郁真 高桑 輝人

田添久実代 堤 美菜子

中尾 吉孝 仲子聡一郎

長崎 讓慈 中嶋 康博

中前 博久 中前 美佳

西本 光孝 林 哲哉

原田 尚憲 日野 雅之

廣瀬 朝生 幕内 陽介

向井 大貴 森脇 理恵

梅本由香里 小川 真紀

本書においては一部、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（評価療養等特別な場合を除く）。各医薬品等の使用にあたっては、添付文書をご参照ください。

非売品（教材）

