



同種造血幹細胞移植患者の長期フォローアップ

日常診療を担当していただく
かかりつけ医のための
ハンドブック



大阪市立大学医学部附属病院
造血幹細胞移植推進拠点病院

かかりつけ医の先生へ

移植後の体調に関してお困りの場合には、患者さんが移植された施設か
下記の造血幹細胞移植地域連携支援センターへご相談ください。



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

造血幹細胞移植地域連携支援センター

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/rcsc/>

〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

受付時間	月～金 9：30～16：30（祝日・年末年始除く）
TEL	06-6645-5902
Mail	isyokushien@med.osaka-cu.ac.jp

目次

第1章 概要

1	はじめに	2
2	同種造血幹細胞移植の流れと合併症の発症時期	3
3	移植後晩期合併症について	4
4	かかりつけ医の先生（主に内科）にお願いしたいこと	6
5	眼科・歯科の先生へのお願い	10

第2章 晩期合併症についての詳細

6	晩期合併症のスクリーニング検査	11
7	皮膚	15
8	眼	17
9	口腔	18
10	呼吸器	19
11	消化管	20
12	肝臓	20
13	感染症	21
14	心血管	23
15	腎・泌尿器	23
16	神経・認知障害、易疲労	24
17	骨・筋肉	25
18	内分泌・代謝	26
19	性腺・不妊	26
20	二次がん	27

造血幹細胞移植は血液疾患に治癒をもたらす治療法です。近年、移植技術の進歩により早期の治療関連死亡が減少し、長期生存者数が増加することで晩期合併症管理や社会復帰への対応が重要な課題となっております。

移植患者さんの晩期合併症は、慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）、二次がん、感染症、肺合併症、内分泌障害、心疾患、慢性腎疾患、骨合併症、生活習慣病など多岐にわたります。重症の GVHD や移植特有の合併症については移植施設が責任を持って診療にあたります。一方、生活習慣病や日常診療、スクリーニング検査などはかかりつけ医での診療が可能です。患者さんの社会復帰を支えるうえでも、移植医とかかりつけ医の地域連携の重要性が増しています（図 1）。移植後数年経ち、移植特有の合併症もなく、免疫抑制剤やステロイドを服用していない患者さんは、通常の患者さんと同じように診療していただいて問題はありません。しかし、時には、移植に関連して特殊な病態がみられたり、免疫抑制剤等を服用中のこともあります。

本資料は、「日本造血細胞移植学会ガイドライン」を基に、かかりつけ医の先生方に、安心して移植後患者さんの診療をしていただけるように作成致しました。もし、気になること等ありましたら、いつでも移植を行った施設にご紹介いただくか、[造血幹細胞移植地域連携支援センター](http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/rcsc/) (<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/rcsc/>) にご相談いただければ幸いです。

なお、小児患者さんには十分対応できておりません。今後充実させていく予定です。

患者さんの社会復帰を支えるための地域連携

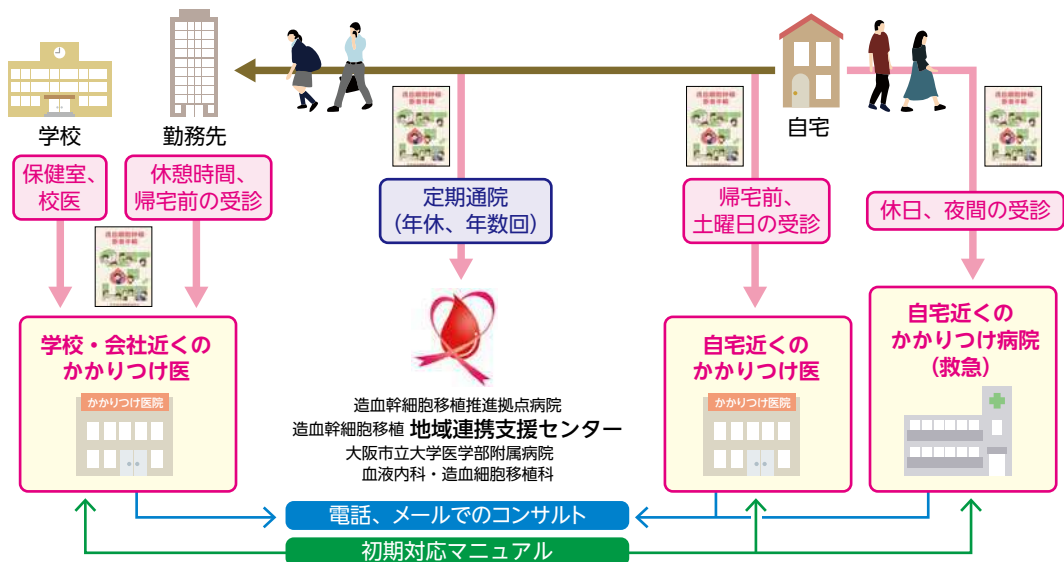


図 1. 地域連携のイメージ (例：大阪市立大学)

感染症の初期治療などを複数のかかりつけ医（自宅および学校・会社周辺）、かかりつけ病院と連携し、できるだけ病欠をさせない体制づくり

まずはじめに、同種造血幹細胞移植の流れを簡単に示します（図2）。移植は入院で行いますが、急性GVHDなど急性期の移植合併症が安定したら、外来通院となります。退院後も晩期合併症がみられるため、定期的な通院が必要となります。

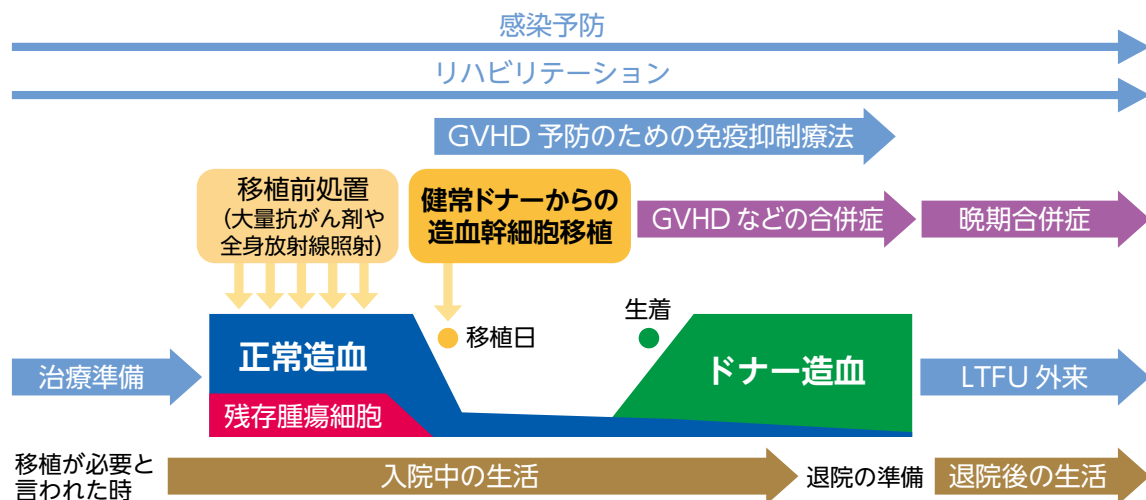


図2. 同種造血幹細胞移植の流れ

(引用) 日本造血細胞移植学会 HP より一部改変

次に主な移植副作用や合併症の出現時期について示します（図3）。慢性GVHDやそれ以外の晩期障害（晩期合併症）は移植後期以降に生じ、その後、生涯にわたって影響を及ぼす可能性があります。

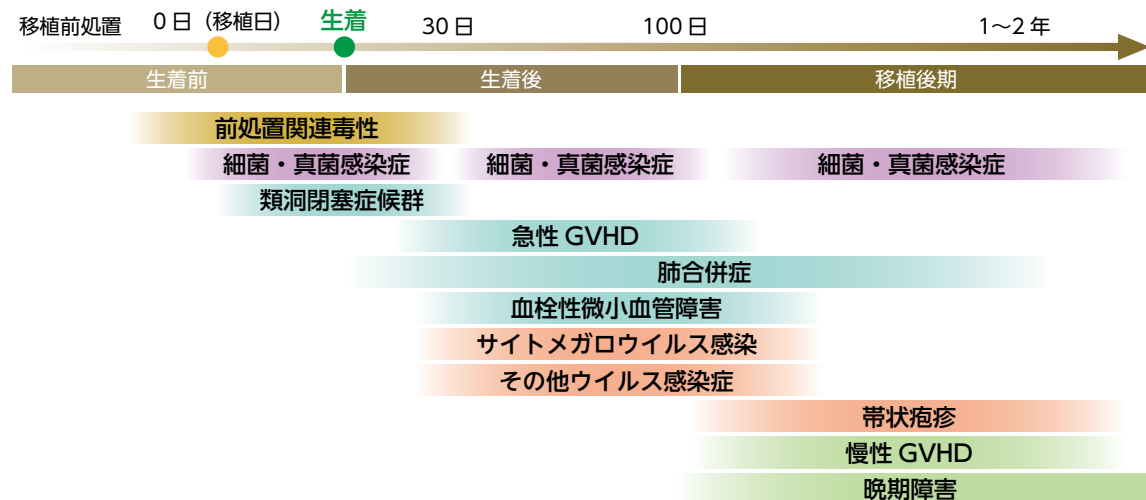


図3. 移植合併症の出現時期

(引用) 国立がん研究センター「がん情報サービス」HP より一部改変

①移植後晩期死亡の原因

図4は移植2年以上生存された方の死亡原因を示しています。原疾患再発以外に、様々な合併症で死亡されており、晩期合併症の管理が重要であることがわかります。

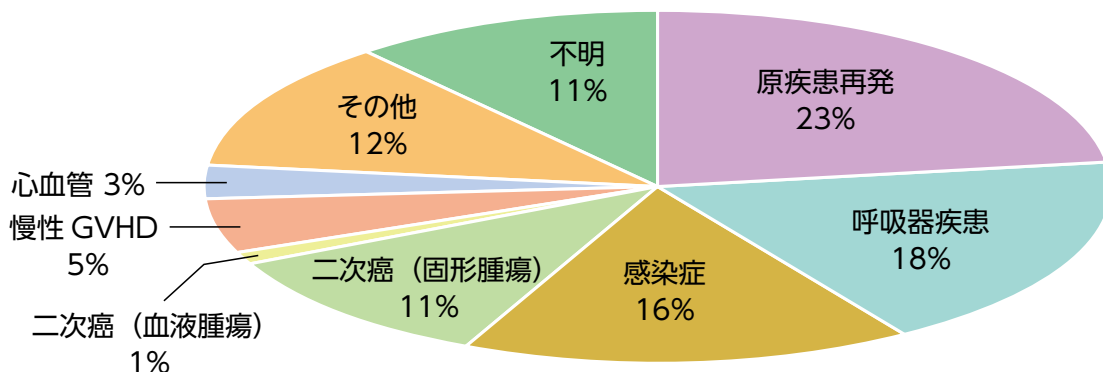


図4. 移植後晩期死亡の原因（日本人の TRUMP データでの解析）

（引用）

Atsuta Y, et al. Late mortality and causes of death among long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 1702-1709

稲本賢弘：移植後長期フォローアップと慢性GVHD 日本造血細胞移植学会雑誌 2017; 6, 84-97

②移植後晩期合併症の種類

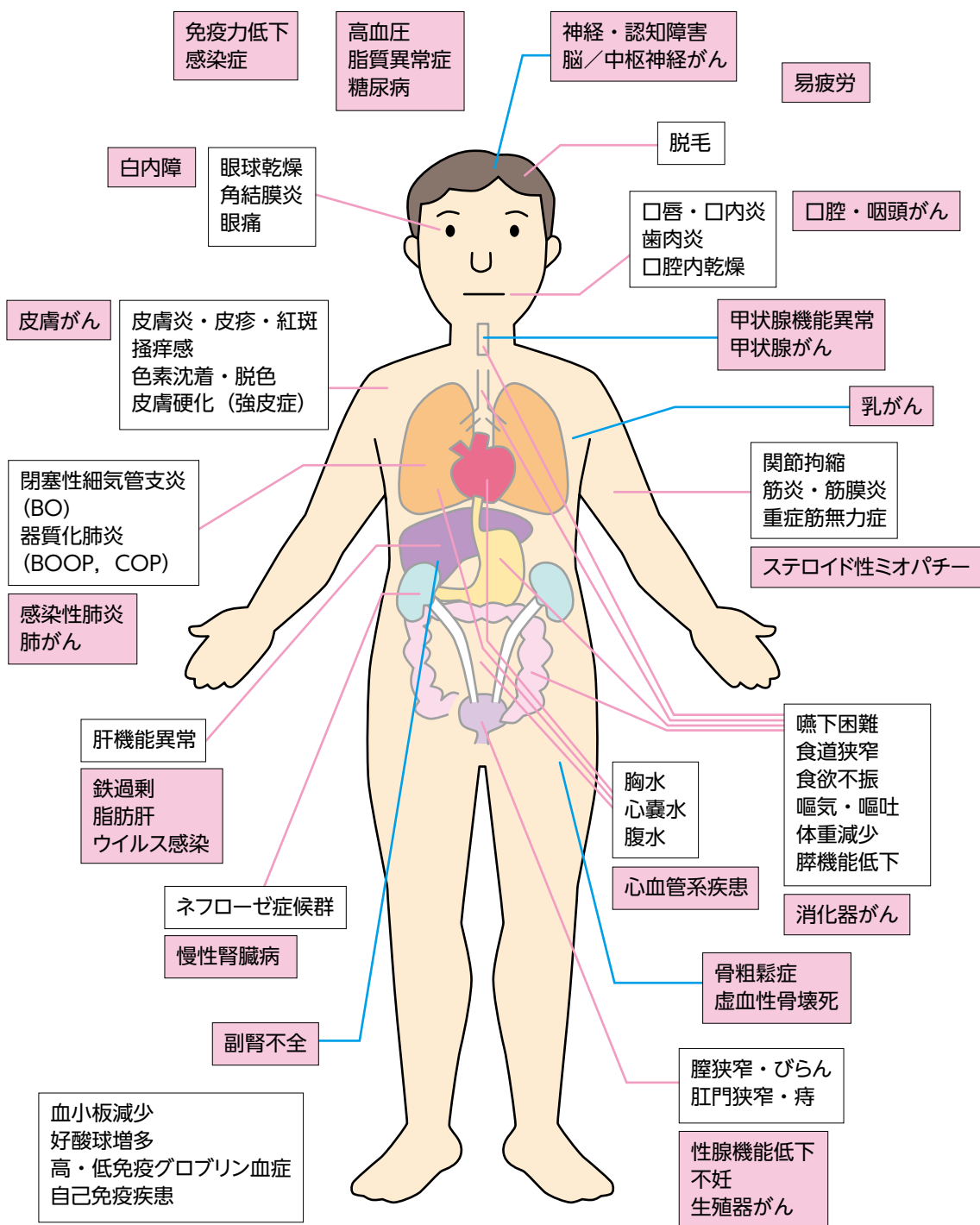
移植患者さんの晩期合併症は、慢性移植片対宿主病（GVHD）、原疾患の再発、二次がん、感染症、肺合併症、内分泌障害（性腺機能低下症、閉経、不妊、成長障害、甲状腺機能異常）、心疾患、慢性腎疾患、鉄過剰症、骨合併症（骨粗鬆症、骨頭壊死）、生活習慣病（脂質代謝異常症、糖尿病）、眼合併症（ドライアイ、白内障）、社会心理的障害など多岐にわたります（図5）。

補足

GVHD（移植片対宿主病）とは

同種移植後にドナー由来のリンパ球が患者さんの正常細胞を異物として認識して攻撃するためにおこる合併症。**急性GVHD**は主に移植後6～30日頃に生じ、皮膚、肝臓、消化管が障害される。

慢性GVHDの多くは、移植後3ヵ月頃から2年までに発症し（2年以降にみられることもあり）、眼や口、皮膚、肺など多臓器に症状が出現し、QOL低下の原因となる。



- ※ は慢性 GVHD の症状
- ※ は慢性 GVHD 以外の晩期合併症

図 5. 慢性 GVHD の症状とそれ以外の晩期合併症

既に、お示したように移植後には多くの合併症がありますが、特にかかりつけ医の先生にお願いしたいことを以下にまとめました。

なお、参考として、日本造血細胞移植学会のガイドラインをもとに、晚期合併症のスクリーニングと予防のまとめ、および各項目（臓器別）の詳細について、「**6 晚期合併症のスクリーニング検査**」以降に記載させていただきましたのでご参照ください。

① 晚期合併症のスクリーニング検査

既に、記述しましたように移植後には多くの晚期合併症がおこります。このため、これらを管理することが必要で、海外のガイドラインを参照に日本においても、晚期合併症のスクリーニングと予防に関するガイドラインが作成されています。詳細について、後の項を参照ください。ここでは、その中でも特にかかりつけ医の先生にお願いしたい内容を記載しました。

年1回は、行っていただきたい検査	その他、可能であれば行っていただきたい検査
<ul style="list-style-type: none"> ・生活習慣病のチェック（糖尿病、高脂血症） ・内分泌機能（甲状腺機能） ・呼吸機能検査 ・骨塩定量 ・心電図、胸部XP 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部エコー（年1回程度） ・心エコー（年1回程度） ・がん検診（年1回）

結果を移植施設の定期受診の際に持参いただくよう、患者さんにお渡しください。もしくは、郵送でお送りください。

② 予防接種

過去にウイルスや細菌に感染または予防接種を受けてできた患者さん自身の抗体は、移植後、年月とともに低下していきます。このため、移植後の患者さんは、ワクチンで予防できる感染症の発症を防いだり、症状を軽くするため、改めてワクチンを受けなおすことが推奨されています。

かかりつけ医の先生方には移植施設で接種可能と判断された場合、下記のワクチンの接種を可能な範囲でお願いいたします（再接種は、原則、自費診療になりますが、条件を満たせば自治体からの助成を受けることができます）。

具体的な接種スケジュールや注意点については、「**13 感染症の（予防接種）**」の項をご覧ください。

また、患者さんが持参される「造血細胞移植患者手帳」にも記載されていますので、接種された場合にはこちらに接種の記録をお願いいたします。

■ 不活化ワクチン

移植後 6 ～ 12 ヶ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能

接種が望ましいもの	インフルエンザ HA DPT-IPV（D：ジフテリア、P：百日咳、T：破傷風、IPV：ポリオ） インフルエンザ菌 b 型（Hib） 肺炎球菌（PCV13、PPSV23）
必要に応じて 接種を検討するもの	B 型肝炎ウイルス（家族にキャリアがいる場合） A 型肝炎ウイルス、狂犬病ウイルス、日本脳炎ウイルス（流行地へ行く場合）

■ 生ワクチン

移植後 24 ヶ月が経過して慢性 GVHD がなく、かつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合に接種可能

接種が望ましいもの	MR ワクチン（M：麻疹、R：風疹） 流行性耳下腺炎 水痘
-----------	-------------------------------------

③ 日常診療で行っていただきたいことと留意点

1 生活習慣病のコントロール

移植後には、心血管系疾患合併の頻度が上昇します。また、生活習慣病はそのリスクを高めますが、移植後には高血圧や脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病の頻度も上昇します。このため、かかりつけ医の先生方には、一般の方と同じように、これらの治療と管理をお願いいたします。

2 その他の晩期合併症の治療

骨粗鬆症、甲状腺機能低下症など、一般内科で診療される疾患については、可能な範囲で治療をお願いいたします。移植後では、治療効果が十分得られにくいこともあるため、その場合は移植施設や専門家にご紹介ください。

3 感染症について

詳細は「**13 感染症**」の項をご覧ください。移植後、2 年以上経過された方では、免疫力も回復し（IgG 値や CD4 陽性リンパ球数などを目安にしています）、GVHD がなければ免疫抑制剤やステロイドは中止されている可能性があります。一方、数年以上経過してもこれらを内服されている方もいます。このため、患者さんの免疫力に応じた感染症対応が必要になります。おおまかに、以下のように対応をお願いします。判断が難しければ移植施設にご連絡ください。

白血球が低下（好中球 <math>< 500/\mu\text{L}</math>）している方（ 高リスク ）	発熱時や感染症発症時は、移植施設の指示に従いご紹介ください。
ステロイドや免疫抑制剤内服中の方（ 高リスク ）	上気道炎以外の感染症を疑う場合は、移植施設へご紹介ください。上気道炎に対しては、改善ない場合は早めに抗生剤投与をご検討ください。
免疫力が回復し、ステロイドや免疫抑制剤内服を終了されている方	移植後2年以上経過している方（ 低リスク ）は一般の方と同じように治療をお願いいたします。2年未満の方（ 中間リスク ）は、一般の方より注意して観察をし、早めの抗生剤投与を検討いただいたうえで、治療抵抗性や重症の場合は、移植施設にご紹介ください。

※**帯状疱疹**を疑う場合は水疱が出る前でもアシクロビルまたはバラシクロビルの投与を開始してください。

4 その他、紹介が必要な症状や疾患

以下のような症状がある場合は移植施設や専門家にご紹介ください。

皮疹や皮膚硬化	詳細は「 7 皮膚 」の項もご覧ください。移植後数年後までは慢性GVHD（急性GVHDの再燃の場合もあり）の症状として新たに出現する可能性があります。明らかな原因なく症状が持続したり悪化する場合は移植施設にご紹介ください。
原因不明の呼吸器症状や呼吸機能検査の悪化	詳細は「 10 呼吸器 」の項もご覧ください。移植後5年後頃までは、慢性GVHD（閉塞性細気管支炎：BO）や移植後の肺合併症の可能性ががあります。移植施設にご紹介ください。
原因不明の腎機能障害や肝機能障害	詳細は「 12 肝臓 」「 15 腎・泌尿器 」の項もご覧ください。移植後には慢性GVHDによるネフローゼ症候群や肝機能障害がみられることがあります（それ以外、ウイルス感染や脂肪肝の場合もあります）。進行する場合や原因不明の場合は移植施設にご紹介ください。
その他、原因不明の症状	原因不明の口内炎、下痢、体重減少、筋炎や筋力低下など、慢性GVHDによる場合もあるため、移植施設にご紹介ください。
股関節などの骨や関節の痛み	詳細は「 17 骨・筋肉 」の項もご覧ください。虚血性骨壊死（大腿部骨頭に多い）が疑われるので整形外科または移植施設にご紹介ください。
視力低下や眼乾燥	詳細は「 8 眼 」の項もご覧ください。慢性GVHDの他、移植後には放射線治療やステロイドによる白内障がみられる場合があります。これらの症状が新たに出現した場合は眼科または移植施設にご紹介ください。
性器障害、性腺機能低下、不妊	詳細は「 19 性腺・不妊 」の項もご覧ください。移植後は女性では性交痛や膣の乾燥などの性器障害、性腺機能低下による更年期症状や不妊が、男性では勃起障害、性欲低下などがみられます。症状出現時は婦人科や泌尿器科または移植施設にご紹介ください。
二次がんによる症状	詳細は「 20 二次がん 」の項もご覧ください。移植後の患者さんは二次がんのリスクがあり、がん検診を推奨されていますが、特に口腔・咽頭、食道がんは本邦で多いことが報告されており、疑われる場合は各専門家または移植施設にご紹介ください。

5 移植患者さんの内服薬について

移植後の患者さんは退院後も免疫抑制剤やステロイド、感染症予防薬、合併症に対する予防や治療薬など多くの薬を内服されています。よく飲まれている薬について示します。診療の際にご参照ください。

a) ステロイド	GVHD の治療等で内服されています。
b) 免疫抑制剤	シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) など。 早い方では半年、長い方だと数年以上内服されていることがあります。
c) 感染症予防薬	詳細は「 13 感染症 」の項をご覧ください。 (1) 真菌感染予防： フルコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール など (2) ニューモシスチス肺炎 (PCP) 予防： ST 合剤、アトバコン、ペンタミジン吸入 など (3) VZV、HSV 予防： アシクロビル (4) CMV 予防：移植後 100 日まで レテルモビル (プレバイミス®)
d) 合併症治療薬	骨粗鬆症に対する BP 製剤 (特にステロイド内服中) PPI などの 胃薬 (特にステロイド内服中)

6 血液型について

同種造血幹細胞移植後の患者さんには一般的には移植されたドナーさんの血液型に変わっています。ですが、移植後には表裏試験が不一致となる可能性があります。**輸血が必要な際には必ず、血液型の確認を行い、判定に窮する場合には、移植施設にご連絡ください。**

なお、血液型については、患者さんが持参される造血細胞移植患者手帳にも記載されています。

④造血細胞移植患者手帳の活用について

同種造血細胞移植を受けられた患者さんには、退院後に日本造血細胞移植学会が作成した「造血細胞移植患者手帳」をお渡ししています。本手帳には、**患者さんの移植の記録や、健康診断・生活習慣病の記録、最近の状況、ワクチン接種のスケジュールや記録**などが記載されており、移植施設とかかりつけ医を含めた移植施設以外の医療機関と、患者さんの健康状態を共有するために作成されました。

患者さんには、移植施設受診時には毎回、持参していただくよう説明しております。かかりつけ医の先生には、診療時の患者さんの状態の把握の他、予防接種の記録など、**本手帳を介して情報共有をお願いいたします。**



同種造血幹細胞移植後の患者さんでは、移植後3ヵ月以降に慢性GVHDによる**眼乾燥**や放射線治療やステロイドによる**白内障**などがみられます。

また、慢性GVHDによる**口腔内乾燥**や免疫力低下による**口腔カンジダ**や**ヘルペス感染**、**口腔の二次がん**などがみられる場合もあります。

これらに対し、海外や日本のガイドラインでは定期的な眼科・歯科受診が推奨されています。

このため、眼科・歯科の先生には以下のことをお願いいたします。

なお、内服薬等については、P9の「**5** 移植患者さんの内服薬について」もご参照ください。

眼科の先生へ **8** 眼の項もご参照ください

- 移植1年目に症状がない場合でも、**眼底検査を含めた眼科的検査**をお願いします。また、眼乾燥が疑われる場合は可能であれば**シルマー試験**をお願いいたします。
- その他、新たな症状出現時や1年目で異常があった場合は1年目以降も毎年検査をお願いします。
- これらの検査で異常をみとめた場合は、移植施設にご連絡ください。もしくは、患者さんに移植施設に伝えるようご説明ください。また、難治性の場合や症状が重い場合には、移植施設にご連絡ください。

歯科の先生へ **9** 口腔の項もご参照ください

- 移植1年目、およびそれ以降も毎年、さらに新たな症状をみとめる場合は、**齲蝕**や**口腔内の異常**を観察していただき、**衛生指導**や**治療**をお願いいたします。
- **がん**が疑われる場合などは、**口腔外科**または**移植施設**にご紹介ください。
- 慢性GVHDは**頬粘膜**に**白いレース様の扁平苔癬様変化**をみとめる場合があります。新たにみとめた場合は、移植施設にご連絡ください。もしくは、患者さんに移植施設に伝えるようご説明ください。

晩期合併症の管理のため移植施設では移植後長期フォローアップ（LTFU）外来で、定期的に表1、2のようなスクリーニング検査を行っておりますが、施設によってはすべての検査を行ってはいません。また、患者さんの都合により頻回の受診ができない場合もあります。そのような場合、可能な範囲でかかりつけ医で実施していただき、情報共有できればと思います。気になる結果が出ましたら、移植施設にご紹介いただければ幸いです。

表1. 推奨される移植後晩期合併症のスクリーニング検査と予防

系統	項目	移植後6ヵ月	移植後1年	移植後1年以降毎年
免疫	有荚膜性細菌予防	2	2	2
	ニューモシスチス肺炎予防	1	2	2
	サイトメガロウイルス検査	2	2	2
	ワクチン接種	1	1	1
眼	臨床症状の評価	1	1	1
	眼底検査	+	1	+
口腔	臨床症状・所見の評価	1	1	1
	歯科受診	+	1	1
呼吸器	臨床症状の評価	1	1	1
	禁煙指導	1	1	1
	呼吸機能検査	+	+	+
	胸部X線撮影	+	+	+
心血管系	リスク因子の評価	+	1	1
肝臓	肝機能検査	1	1	+
	血清フェリチン検査		1	+
腎臓	血圧測定	1	1	1
	尿蛋白検査	1	1	1
	尿素窒素・クレアチニン検査	1	1	1
筋・結合組織系	筋力評価	2	2	2
	身体活動に関するカウンセリング	1	1	1
骨格系	骨密度検査		1	+
神経系	臨床症状の評価		1	1
	認知発達の評価	+	1	1
内分泌系	甲状腺機能検査		1	1
	成長速度（小児）		1	1
	性腺機能評価（思春期前）	1	1	1
	性腺機能評価（思春期後女性）		1	+
	性腺機能評価（思春期後男性）		+	+
皮膚・粘膜	皮膚セルフチェックと紫外線暴露予防	1	1	1
	婦人科的診察（女性）	+	1	1
2次がん	2次がんリスクについての指導		1	1
	2次がんスクリーニング		1	1

系統	項目	移植後6ヵ月	移植後1年	移植後1年以降毎年
社会心理学的	心理社会的 / QOL 評価	1	1	1
	性機能評価	1	1	1

1：すべての患者に推奨される

2：慢性 GVHD を有する、もしくは免疫抑制剤を投与されている場合に推奨される

＋：前回の検査で異常を認める、あるいは新たな症状を有する場合に推奨される

(引用)

Atsuta Y, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 348-371

稲本賢弘：移植後長期フォローアップと慢性 GVHD 日本造血細胞移植学会雑誌 2017; 6, 84-97

表 2. 移植後に推奨されるスクリーニング項目のまとめ

臓器と晩期合併症	推奨
1. 皮膚	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期的な自己チェック。 ● 日光曝露を避けるように指導。 ● 日光に当たる場合は長袖の服を着る、SPF20 以上の日焼け止めを塗るなど十分な皮膚保護を行う。 ● 皮膚病変を認めた場合は早期に皮膚科へコンサルテーションを行う。 ● スキンケアの基本：「清潔にする」「保湿する」「物理的・化学的的刺激を避け、皮膚を保護する」
2. 眼	<ul style="list-style-type: none"> ● 外来にて移植後 6 ヶ月、1 年、以降年 1 回、眼に関する臨床症状の有無を確認する。 ● 症状がない場合にも移植後 1 年目には眼科専門医の診察を行う。 ● 眼症状を認める患者は速やかに眼科コンサルテーションを行うべきである。
3. 口腔	<ul style="list-style-type: none"> ● 全患者に対して、口腔歯科衛生状態の保持についての指導が重要である。喫煙や清涼飲料水の日常的摂取などの高リスク習慣の有無の確認と生活指導を行う。 ● 臨床的な口腔評価を 6 ヶ月、1 年、以降年 1 回実施すべきである。 ● 口腔合併症のリスクの高い患者（慢性 GVHD、TBI 後など）では、さらに頻回の評価が必要である。 ● 口腔 GVHD またはファンコニ貧血の二次がん高リスク患者は、より頻繁な専門医による診察を検討する。 ● 小児では歯の発達に対する適切な歯科評価および X 線診断評価を行う。
4. 呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ● 移植後 1 年目は 3 ヶ月ごと、その後も 1 年ごとに定期的な評価（問診、診察、呼吸機能検査）が必要。 ● 呼吸器症状を認めた場合や、移植前の呼吸機能検査と比較して % FEV₁ が 10% 以上低下する場合には、BO の発症を考慮して、呼吸機能検査や画像検査をさらに頻回にフォローアップする。 ● 慢性 GVHD を有する患者では症状がなくても 3 ヶ月に 1 回は呼吸機能検査を行う (DLCO は含めなくてもよい)。 ● 喫煙をする患者、受動喫煙のリスクがある患者については、禁煙や環境の改善について指導する。
5. 消化管	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身型慢性 GVHD の既往のある患者においては、生涯にわたって食道がんのスクリーニングを行うことが推奨される。 ● 体重減少を認める患者においては低栄養の合併がないか注意する。
6. 肝臓	<ul style="list-style-type: none"> ● 移植後 1 年間は 3～6 ヶ月後ごとに肝機能検査 (T-Bil、ALT、ALP、γ-GTP など) を行い、2 年目以降は患者の状況に応じて年 1 回以上行う。 ● HBV 陽性 (キャリアおよび既往感染) あるいは HCV 陽性患者においては、感度のよい定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングを行う。 ● 移植前後に赤血球輸血を受けた患者は、移植 1 年後に血清フェリチン値を測定する。

臓器と晩期合併症	推奨
7. 感染症	<ul style="list-style-type: none"> ●肺炎球菌、CMV、VZV、ニューモシスチス肺炎、呼吸器ウイルス感染症に注意が必要である。 ●慢性 GVHD の合併、ステロイド投与、高齢、HLA 不一致などのリスク因子を有する場合は特に注意が必要である。 ●発熱時や感染症を疑った時には、全身の診察、胸部レントゲンおよび培養検査を実施し、必要であれば CT 検査を行う。 ●予防接種については、日本造血細胞移植学会予防接種ガイドラインの推奨に準じて行う。 ●不活化ワクチンは、移植後 6 ～ 12 ヶ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能とされている。 ●弱毒生ワクチンは移植後 24 ヶ月が経過して慢性 GVHD がなく、かつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合に接種を開始できる。
8. 心血管	<ul style="list-style-type: none"> ●移植後 1 年時、以降年 1 回の定期的な評価が必要である。 ●胸部照射歴、アミロイドーシス、心血管疾患の既往のある患者ではより頻回の検査が必要である。 ●生活指導（規則的な運動、健康的な体重維持、禁煙、食事指導）が移植患者全員に必要。 ●肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症などの心血管リスクを適切に治療する。
9. 腎・泌尿器	<ul style="list-style-type: none"> ●外来ごとに血圧を測定し、高血圧の予防・治療を行う。 ●移植後は少なくとも半年後および 1 年後に、尿素窒素、クレアチニンおよび尿タンパクを測定する。 ●CKD ステージ G3 区分以降では、腎臓専門医にコンサルテーションする。
10. 神経・認知障害・易疲労	<ul style="list-style-type: none"> ●全ての症例で、移植後 1 年目と以降少なくとも年 1 回、神経学的機能障害の症状や所見について評価する。 ●小児患者では認知機能の発達について毎年評価する。 ●成人でも、認知機能の変化は潜行性で検知しにくいいため、注意を要する。 ●疲労や倦怠感について、移植後 6 ヶ月、1 年、以降年 1 回、問診と評価を行う。
11. 骨・筋肉	<ul style="list-style-type: none"> ●同種移植後は少なくとも移植後 1 年で DXA 法による骨密度測定を行う。 ●すべての移植後患者に対して、移植後 6 ヶ月、1 年、その後も 1 年ごとに年齢に応じた適度な運動のカウンセリングを行う。 ●Ca やビタミン D の補充、定期的な荷重運動、喫煙と過量飲酒の回避、小児においてはカフェイン含有飲料や炭酸飲料の回避を指導する。 ●ステロイド投与中の患者に対して、移植後 6 ヶ月、1 年、その後 1 年ごとに徒手筋力テストなどで定期的な筋力の評価を行う。 ●慢性 GVHD 患者では、硬化性変化の有無を確認するため、関節可動域の評価を行う。また、患者には可動域の自己評価を行うよう指導する。硬化性変化が生じた場合は、早期に理学療法の導入を検討する。
12. 内分泌・代謝	<ul style="list-style-type: none"> ●甲状腺機能は、移植後 1 年時、以降年 1 回の定期的な評価が必要である。 ●脂質代謝異常のモニタリングとしては最低限 3 ～ 6 ヶ月毎の総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値の評価を行う。 ●糖尿病・耐糖能異常のモニタリングとしては最低限 3 ～ 6 ヶ月ごとの空腹時血糖値や HbA1c の評価が必要である。 ●血圧測定は外来受診のたびに行う。 ●小児期には 3 ～ 6 ヶ月ごとに身長・体重測定、肥満度または BMI 出を行い、二次性徴を Tanner 分類で評価する。 ●二次性徴発来までは 1 年に 1 回、発来後は骨成熟完了まで 1 年に 1 ～ 2 回、骨年齢を評価する。 ●IGF-1、TSH、free T4 を 1 年に 2 回程度検査する。 ●身長が同性、同年齢の - 2 SD 以下、または年間の成長速度が 2 年以上にわたって - 1.5 SD 以下の場合は、小児内分泌を専門とする医師に紹介する。

臓器と晩期合併症	推奨
13. 性腺・不妊	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ●同種移植後の女性患者は性器 GVHD の症状や所見が無いスクリーニングを受けるべきである。特に慢性 GVHD と診断された女性は、定期的に婦人科検査を行う。 ●成人患者においては、性機能に関する問診を、移植後 6 ヶ月と 1 年、その後も 1 年ごとに行う。 ●不妊状況であることが多いが、性感染症を防ぐ目的でも移植後 2 年間は避妊が必要であることを指導する。それ以降も性感染症を防ぐ目的でも避妊に関する指導を行うべきである。 <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ●6 ヶ月～1 年ごとに、二次性徴を Tanner Stage 分類で評価し、LH、FSH、テストステロン（男児 10 歳～）、エストラジオール（女児 8 歳～）を測定する。男児では精巣容量も評価する。 ●二次性徴発来以降は、3～6 ヶ月ごとの観察を行う。女児で全脳照射など、視床下部下垂体への照射を行った場合は、思春期早発症のリスクが高いため、3 ヶ月ごとに観察する。 ●思春期前に移植を施行した小児については、定期的に性成熟の評価を行い、思春期早発または思春期遅発の場合は小児内分泌を専門とする医師に紹介する。
14. 二次がん	<ul style="list-style-type: none"> ●全ての患者に対して、年に 1 度は二次がんのリスクについての情報提供とともに、がん検診（最低限国あるいは地域でがん検診項目として定められているもの）を受けるよう指導を行う。患者には禁煙指導を実施し、間接喫煙を避けるように指導をする。 ●口腔：口腔の扁平上皮細胞癌のリスクの高い患者においては、6 ヶ月ごとの臨床的口腔評価を推奨する。 ●食道：食道がんのリスクの高い患者においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨される。 ●皮膚：患者には、日常生活上の注意点として、紫外線をさけ、外出時には SPF20 以上の日焼け止めクリームの使用もしくは肌を衣服で被うことを勧める。これは皮膚がんの予防と同時に、慢性 GVHD 活性化の予防目的である。 ●乳がん：全身放射線照射（TBI）を受けた女性の場合は、（40 歳未満の場合は）25 歳もしくは移植の 8 年後のいずれか遅い時点から、遅くとも 40 歳からはマンモグラフィ検査を受けるよう指導する。 ●固形がんのほか、特に移植後 5～10 年以内には二次性白血病や PTLD を発症するリスクもあるため、貧血症状、出血傾向、リンパ節腫脹などの自覚症状の出現に留意するよう指導するほか、定期診察における診察、採血データなどの確認が重要である。
15. QOL と サバイバーシップ支援	<ul style="list-style-type: none"> ●移植後の QOL 低下の問題や影響因子にはさまざまなものがあるので、多角的に情報を得る。 ●身体・心理・社会的側面の総合的な評価とアセスメントが必要である。 ●定期的評価（半年後、1 年後、以降 1 年ごと）に基づき、速やかに適切な介入を判断する。

(引用) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (黒澤採子、稲本賢弘、福田隆浩) 造血細胞移植学会ガイドライン 第 4 巻

慢性 GVHD を有する患者さんの 70%程度に皮膚病変がありますが、**二次がん、薬疹、原疾患の皮膚再発**などの鑑別が必要な場合もありますので、新たな病変や悪化がみられた場合は移植施設もしくは皮膚科にご紹介ください。感染予防で服用している**ポリコナゾール**による**光線過敏症、ST 合剤による皮疹**なども見られることがあります。

皮膚がんの予防のため**日光曝露を避ける**こと、十分な皮膚保護（外出時は長袖の服を着る、SPF20 以上の日焼け止めを塗るなど）を行うことが推奨されています。これは皮膚がんの予防と同時に、慢性 GVHD 活性化の予防目的でもあります。

慢性 GVHD 患者でよく見られる皮膚所見（図 6 参照）

※各**臨床徴候の基準**は下記の **補足** 参照

診断的徴候	扁平苔癬様変化、多形皮膚萎縮症、硬化性変化
特有徴候	丘疹鱗屑性病変
他徴候	魚鱗癬様病変、毛孔性角化症
共通徴候	斑状丘疹、紅斑

他に脱毛、頭髮の非薄化、爪形成異常、発汗障害、皮膚色素沈着異常もあります。硬化性病変が進行すると皮膚潰瘍を起こすこともあります。

■ 治療

スキンケアの基本は、「清潔にする」「保湿する」「物理的・化学的刺激を避け、皮膚を保護する」です。

皮膚の乾燥や掻痒に対して、保湿剤（ヒルドイド[®]や親水軟膏など）が有効です。ローションより軟膏やクリームの方が有効です。

皮膚慢性 GVHD に対する外用ステロイドは既に処方されていることが多いと思いますが、頸より下の部位は中間強度のステロイド外用で開始（皮疹の凸部まで埋もれるくらい十

補足

慢性 GVHD の臨床徴候（2014 年版 NIH 基準）

- ①**診断的徴候**：その所見単独で慢性 GVHD と診断できる徴候
- ②**特有徴候**：慢性 GVHD に比較的特徴的だが、単独では診断に不十分で他の検査所見や臓器病変の存在を必要とする徴候
- ③**他徴候**：慢性 GVHD の診断がついていれば慢性 GVHD の可能性がある徴候
- ④**共通徴候**：慢性 GVHD と急性 GVHD のいずれでも見られる徴候

(引用)

稲本賢弘, 移植後長期フォローアップと慢性 GVHD. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2017; 6: 84-97.
Jagasia MH, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 389-401.

診断的徴候 diagnostic



図 6. 慢性 GVHD によく見られる皮膚症状

(引用) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (稲本賢弘、森 文子、前田美穂) 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻

分に塗布) し、効果が不十分の場合には強度を上げていきます。顔面、陰部、腋に対しては弱いステロイド外用 (ロコイド®など) を用います。眼周囲にはステロイド外用は避けます。**皮疹が広範囲に及ぶ場合**や他の臓器にも活動性の GVHD を認める場合には全身免疫抑制治療の強化が必要になりますので、**移植施設にご紹介ください**。皮膚硬化性病変に対しては、免疫抑制剤の全身投与が必要な場合がありますので、**悪化している場合は移植医にご紹介ください**。完成した硬化病変には組織マッサージや理学療法 (毎日ストレッチ運動) を行います。

表 3. ステロイド外用剤

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

(引用) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (稲本賢弘、森 文子、前田美穂) 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻
Carpenter PA, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1167-1187

眼 GVHD (乾燥性角結膜炎：ドライアイ)、全身放射線照射 (TBI) による白内障、その他、頻度はまれですが、虚血性微小血管性網膜症、出血、視神経乳頭浮腫、感染性網膜炎 (サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス、トキソプラズマ、真菌)、白血病/リンパ腫の浸潤などがあります。新たに眼症状が出現した場合は速やかに眼科紹介をお願いします。症状がない場合でも定期的な眼科受診が勧められますが、多くの場合、受診されていない現状です。

点眼薬は防腐剤の入っていないもの (ミニボトル) を使用します。

■ 治療

表 4. 眼 GVHD の治療法とエビデンスおよび推奨度

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

(引用)

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (稲本賢弘、井上雅美) 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻
Carpenter PA, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1167-1187

慢性 GVHD、抗がん剤や放射線治療による障害、感染症、二次がんなどが見られます。

症状は、口内疼痛、乾燥、嚥下痛、嚥下障害および過敏反応が多く、経口摂取が制限されることがあります。扁平苔癬、過角化斑および口周囲筋膜炎あるいは皮膚硬化症による開口制限の存在は口腔 GVHD の診断徴候で、粘膜の紅斑、萎縮、口腔乾燥、粘液嚢胞（唾液腺の炎症および閉塞による）、偽膜、潰瘍を認めることもあります（図 7）。悪化した場合は、移植施設にご紹介ください。

唾液の分泌が減少することから、齲蝕、口腔感染症（単純ヘルペス、口腔カンジダ）、機械的損傷、上皮損傷、歯の再石灰化障害をきたしやすくなります。定期的歯科受診、日常の口腔ケア（口腔内の衛生保持、口腔内保湿）が重要ですが、不十分なケースもあります。

診断的徴候 diagnostic



開口障害 (trismus)



扁平苔癬様変化 (lichenoid change)



特有徴候 distinctive



潰瘍 ulcer (周囲に紅斑)



粘液嚢胞 mucocele (軟口蓋)

図 7. 慢性 GVHD によく見られる口腔症状

(引用) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (熱田由子、井上雅美) 造血細胞移植学会ガイドライン 第 4 巻

治療

GVHD 患者さんは、局所ステロイド、全身治療、口腔乾燥症状に対する支持療法（人工唾液、含嗽、無糖キャンディーやガム）を行います。なお、口腔乾燥症状は併用薬の副作用の場合もあります。

移植後の免疫不全に伴うさまざまな感染症に加えて、非感染性の呼吸器合併症（閉塞性細気管支炎、特発性器質化肺炎）のスクリーニング、早期介入を行うことは、予後・QOLの改善に極めて重要です。上気道炎以外の呼吸器症状が出現した場合には移植施設にご紹介ください。また、禁煙指導も重要です。

(1) 閉塞性細気管支炎 (BO)

肺に発症するGVHDで進行すると労作時息切れや空咳、喘鳴などがみられますが、発症早期には症状を伴わないこともあります。移植後1年目は3ヵ月ごと、2年目以降は1年ごとの呼吸機能検査が推奨されています。慢性GVHDを有する患者さんは3ヵ月ごとに検査を行います。呼吸器症状が出現した場合には、鑑別診断のために呼吸機能検査、吸気呼気高解析度肺CT、感染症の検索が必要になります。

■ BOの診断基準

- 1秒率（1秒量／肺活量）＜70%
- %1秒量（%FEV：1秒量／予測1秒量）＜75%もしくは%1秒量の10%を超える低下（2年以内で）
- 感染症が否定されている
- 肺以外の少なくとも一臓器に慢性GVHDを認める
- 高解析度肺CTにてエアトラッピング像、末梢気道の壁肥厚、気管支拡張像を認める
- 残気量の増加（予測残気量の120%を超える）

■ 治療

肺機能検査により閉塞性障害を認めた場合には、吸入ステロイドと、マクロライド系の抗生物質、ロイコトリエン受容体拮抗薬が進行を防ぐ可能性があります。BOと診断された場合には、カルシニューリン阻害薬、ステロイド全身投与による治療を開始します。悪化した場合は、在宅酸素治療や肺移植が必要になります。

(2) 特発性器質化肺炎 (COP)

免疫反応や炎症などのさまざまな要因により細気管支、肺胞が傷害されることで起こります。空咳、微熱、息切れなどさまざまな症状を呈し、胸部レントゲンやCTでは斑状すりガラス陰影や結節影を認め、呼吸機能検査では拘束性障害を呈します。感染症の除外診断が重要となります。

■ 治療

副腎皮質ステロイドで60～80%の症例が回復しますが、減量にともない再燃することもあります。

食道病変として慢性 GVHD、感染症、薬剤、二次がんがあり、胸やけの多くは胃食道逆流症（GERD）によるもので、免疫抑制療法投与中は真菌およびウイルス感染症もありますが、多くの場合は予防内服をしております。嚥下障害がある場合は GVHD 以外に頻度は少ないものの食道がんも鑑別が必要になります。

食欲不振、嘔気・嘔吐、腹部膨満感などの上部消化管症状、下痢、腹痛などの中下部消化管病変は急性 GVHD (overlap)、薬剤、感染症が原因で見られることがあります。

免疫抑制状態では、ごくまれに内臓播種性 VZV 感染症もみられます。

症状が続く場合は、内視鏡検査などによる精査が必要になりますので、ご紹介ください。

肝障害の原因は慢性 GVHD、ウイルス感染（VZV、HSV、CMV、肝炎ウイルスの再活性化）、薬剤、鉄過剰症に加えて脂肪肝などの生活習慣病によるものなど多岐にわたります。

慢性 GVHD の場合は、①黄疸を伴わない AST、ALT、 γ -GTP の上昇で、他の慢性 GVHD を有する、②緩徐に進行する胆汁うっ滞性黄疸で、ALP や γ -GTP の上昇を伴う、③急性肝炎様の肝細胞障害で、突然 ALT が 500 IU/L 以上に達するなどのパターンがあります。免疫抑制療法の漸減中やドナーリンパ球輸注（DLI）後に認めます。

慢性 HCV 感染患者さんでは移植後 10 年以降に肝硬変の進行がみとめられ、肝硬変発症までの期間は非移植患者さんに比べ短いことが報告されています（18 年 vs 40 年）。

原因不明の肝障害が持続する場合は、移植施設にご紹介ください。

移植後には、免疫の回復具合により、個々の患者さんのそれぞれの時期に異なった感染症のリスクがあり、長期にわたってリスクが続くこともあります（図 8）。

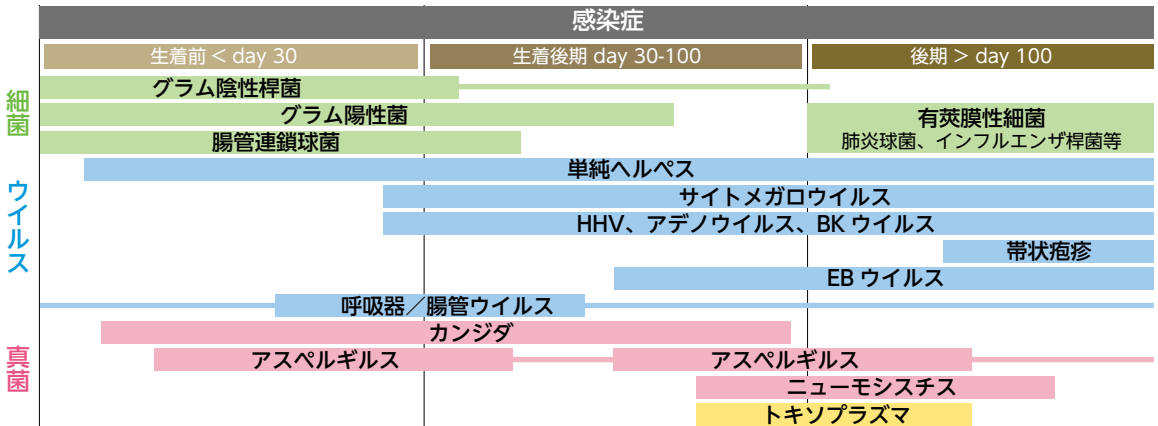


図 8. 移植後の感染症

(引用)

Tomblyn M, et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-1238

移植後長期フォローでは、肺炎球菌、CMV、VZV、ニューモシスチス肺炎、呼吸器ウイルス感染症に注意が必要です。慢性 GVHD の合併、ステロイド投与、高齢、HLA 不一致などのリスク因子を有する場合は特に注意が必要です。発熱時、上気道炎以外の感染症を疑った時には血液検査、胸部レントゲンを実施、インフルエンザの季節には抗原検査（場合によってはコロナウイルス）、必要であれば、培養、CT 検査を行います。感染リスクが高い場合は、感染症以外の要因が明らかでない場合、抗生剤による経験的治療を開始します。真菌、ウイルス感染の場合は必要な薬剤で加療を行います。帯状疱疹を疑う場合は水疱が出る前でもアシクロビルまたはバラシクロビルの投与を開始してください。好中球減少時の発熱、ステロイドや免疫抑制剤内服中で上気道炎以外の感染症を疑う場合は、移植施設にご紹介ください。

■ 予防投与

免疫抑制剤やステロイド投与中には真菌、ウイルスに対する感染予防薬が投与されています。万が一、服用していない場合は服薬の指導をお願いします。

(1) 真菌感染予防	フルコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾールなど
(2) ニューモシスチス肺炎 (PCP) 予防	ST 合剤、アトバコン、ペンタミジン吸入など
(3) VZV、HSV 予防	アシクロビル
(4) CMV 予防	移植後 100 日までレテルモビル (プレバイミス®)

■ 予防接種

日本造血細胞移植学会予防接種ガイドラインの推奨に準じて予防接種を行います (表 5)。
不活化ワクチンは移植後 6～12 ヶ月を経過して慢性 GVHD の増悪がなければ接種可能です。

弱毒生ワクチン (麻疹、風しん、水痘、ムンプス) は移植後 24 ヶ月が経過して慢性 GVHD がなく、かつ免疫抑制剤の投与を行っていない場合で、輸血や通常量のガンマグロブリン製剤の投与後 3 ヶ月、大量のガンマグロブリン製剤あるいは抗 CD20 抗体の投与後 6 ヶ月を経過している場合に接種可能です。

この他、不活化ワクチンは必要に応じて HBV (家族にキャリアがいる場合)、HAV・狂犬病・日本脳炎 (流行地へ行く場合) などが推奨されています。不活化帯状疱疹ワクチンについては、移植後患者さんではまだ一般的ではないため、患者さんが希望される場合は移植施設にご相談ください。

なお、**予防接種の費用**については、定期接種のワクチンであっても再接種する際は任意接種の扱いになるため、患者さんの自己負担にて行っていただくことになります。ただし、自治体によっては、一定の条件の下で、再接種の費用を助成する取組みをしています。助成を受けるには患者さん本人の申請が必要ですので、希望される患者さんには、お住いの自治体まで確認するよう、ご案内ください。

表 5. 造血細胞移植後のワクチン接種の時期

病原体	商品名	備考	移植 ≥ 12 ヶ月後					移植 ≥ 24 ヶ月後			
			初回	1ヵ月後	2ヵ月後	4ヵ月後	10ヵ月後	初回	1ヵ月後		
不活化ワクチン	ジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオ (DPT-IPV)	テトラビック® クアトロバック® スクエアキッズ®	0.5 ml を 3 回	●		●	●				
	インフルエンザ菌 b 型 (Hib)	アクトヒブ®	0.5ml を 3 回	●		●	●				
	肺炎球菌	プレバナー 13®	0.5ml を 3 回	●		●	●				
		ニューモバックス®	0.5ml を 1 回					●			
インフルエンザウイルス	各社から	13 歳未満または最初の冬前	●	●							
		13 歳以上かつ 2 回目以降	●								
生ワクチン	麻疹、風しん	ミールビック® 乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン® はしか風しん混合生ワクチン®	1 歳以上： 0.5 ml を 2 回						●	●	
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワクチン®	1 歳以上： 0.5 ml を 2 回						●	●	
	流行性耳下腺炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン® おたふくかぜ生ワクチン®	1 歳以上： 0.5 ml を 2 回						●	●	

(引用) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 造血細胞移植学会ガイドライン 予防接種 (第 3 版)

頻度は低いですが、**心筋症、弁膜異常、伝導障害、無症候性心機能障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患、不整脈**などあらゆる種類の心障害が起こりえます。移植患者さんの心血管関連イベントの発症率は一般人口と比較して1.7～3.5倍高いことが報告されています（表6）。移植前の治療で使用するアントラサイクリン系抗がん剤や胸部照射歴などが主要因とされていますが、**生活習慣病を合併している場合はリスクが上がります**。予防として生活指導（規則的な運動、健康的な体重維持、禁煙、食事指導）と年1回の定期的な評価が推奨されますが、現状は不十分です。**疑わしい場合は、循環器内科または移植施設にご紹介ください**。

表6. 移植後心血管合併症の発症率と発症リスク

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

(引用)

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会（稲本賢弘、井上雅美） 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻
Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al: Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Ann Intern Med 155: 21-32, 2011.

抗がん剤、全身放射線治療、免疫抑制薬、血栓性微小血管症（TMA）の合併などにより**慢性腎臓病（CKD）**を呈している場合があります。管理は一般的なCKDと同じで血圧の管理が重要となり、CKDステージG3区分以降（対表面積あたりのGFRが60mL/分未満）では、腎臓専門家への紹介が推奨されます。**慢性GVHDとしてネフローゼ症候群**を発症することもあります（移植後1～2年に好発）。アデノウイルスやBKウイルスは特殊な感染症として**出血性膀胱炎**をおこします。**疑わしい場合は、移植施設にご紹介ください**。

神経・認知障害

造血幹細胞移植後の神経障害は中枢神経系および末梢神経系のいずれにも生じ、**感染症**（アスペルギルス、トキソプラズマ、ヘルペスウイルス）、**薬物関連毒性**（免疫抑制剤、治療関連白質脳症）、**脳血管障害**（特に、生活習慣病を併発している患者さんはハイリスクです）、**代謝性脳症**、一部に**慢性 GVHD** が原因となります。

疑わしい場合は、MRI 検査の施行や神経内科、脳外科、移植施設にご紹介ください。

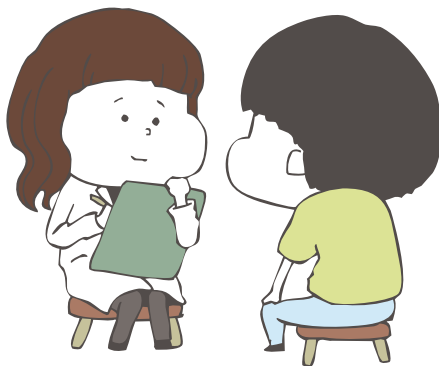
易疲労

移植後は疲労感を訴える患者さんも多くいます。

身体的問題として、低栄養、貧血、心機能異常、肺機能低下、肝機能障害、腎機能障害、胃腸障害（消化吸収障害）、神経障害、筋力低下、感染症、内分泌異常（甲状腺機能低下、性腺機能低下、副腎不全）など、また、投与中の薬剤の副作用や相互作用、アルコール摂取、違法薬物、サプリメント使用など、様々な要因があります。

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

必要な場合は、移植施設、患者さんが了承した場合は心療内科、精神科にご紹介ください。



骨粗鬆症

移植後には骨量低下や骨粗鬆症が多くみられます（発症率：骨粗鬆症 25%、骨量低下 50%）。原因として、**長期に及ぶステロイド投与**以外にも、化学療法、全身放射線照射、カルシニューリン阻害剤、性腺機能不全、消化管における Ca の吸収不良、腎不全などで骨量が低下するため、**DXA 法による骨密度測定**、定期的な荷重運動、喫煙と過量飲酒の回避の指導、必要があればカルシウムやビタミン D の補充を行います。

ステロイドを 3 ヶ月以上使用する患者さんで脆弱性骨折を有する例、骨密度が% YAM 80%未満の例、プレドニゾロン換算で 1 日 5mg 以上の投与を行っている例では**経口 BP 製剤の投与**を行います。経口 BP 製剤を投与する場合には**BRONJ（ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死）の発生に注意**が必要で、口腔衛生を良好に保つよう指導し、定期的な歯科検診を含む口腔ケアが重要です。

虚血性骨壊死

骨の虚血性壊死は同種移植患者さんの 4～19% に発症し、移植後 2 年頃に多くみられますが、10 年以上経ってからの発症もあります。ステロイドや免疫抑制剤による GVHD 治療、急性リンパ性白血病、高齢、女性、TBI などがリスクとなります。**大腿骨頭に発症することが多く**、強い疼痛と骨破壊を生じ、QOL を著しく障害するため、多くの患者さんで**人工骨頭置換が必要**となります。10～20 代の若い方でもみられるので注意が必要です。歩行時の疼痛などが新たに出現した場合は、**整形外科もしくは移植施設をご紹介ください**。

筋・結合組織

ステロイド性ミオパチー、**筋炎および多発筋炎**（慢性 GVHD の特有徴候）、**筋膜炎および強皮症様硬化性病変**（診断徴候）が生じることがあります。慢性 GVHD 関連ミオパチーは移植後 2～5 年頃に発症することが多く、ステロイド性ミオパチーと同様に近位筋の筋力低下や筋痛をきたし、下肢が侵されることが多いです。

筋力低下、筋痛、関節痛など新たに出現した場合は、移植施設をご紹介ください。

移植後には、**甲状腺機能異常、性腺機能異常、骨代謝異常、脂質代謝異常、糖尿病、高血圧、副腎不全**などのさまざまな内分泌・代謝障害が生じる可能性があります。血圧測定は外来受診ごと、甲状腺機能は、移植後年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は最低限3～6ヵ月ごとの総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値の評価、糖尿病・耐糖能異常のモニタリングとしては最低限3～6ヵ月ごとの空腹時血糖値やHbA1cの評価が推奨されています。**かかりつけ医の先生には一般の方と同様にこれらの管理と治療をお願いいたします。必要な場合は各専門家や移植施設にご紹介ください。**

性器障害

性器のGVHDは女性の約12%に発現すると言われており、定期的に婦人科受診や検査が推奨されていますが、LTFU外来での評価、指導を含め、まだまだ不十分です。

陰の乾燥、性交痛または性交後出血などの症状がありましたら、**婦人科もしくは移植施設**をご紹介ください。性器のGVHDを併発した患者さんでは、HPV（ヒトパピローマウイルス）感染による**子宮頸がん**の発症が多いことも報告されています。

性腺機能低下症

移植後に何らかの性腺機能不全を認める確率は、男性で92%、女性で99%と報告されています。女性では移植前処置の抗がん剤やTBIによる**高ゴナドトロピン性性腺機能低下症**のリスクが高く、男性では移植後のテストステロン値は正常であることがほとんどですが、高用量の放射線または化学療法暴露を受けた方では**生殖細胞損傷（不妊）**がほぼ普遍的にみられます。

思春期後の女性では移植後1年時に性腺機能を評価し、その後は前回評価時に異常値があった場合、もしくは更年期症状を有する症例に推奨されています。**成人女性はホルモン補充療法も検討し、婦人科にコンサルテーション**します。

男性の場合も**勃起障害や性欲減退、倦怠感**などの症状が認められる場合は、FSH、LHおよびテストステロンを評価し、テストステロン補充療法を必要とする可能性がある男性患者さんは、専門医に紹介します。

挙児希望のある患者さんは専門家に紹介します。

移植後2年間は性感染症を防ぐ目的でも避妊が必要です。

造血幹細胞移植後の二次性悪性腫瘍には移植後1年以内（2～3ヵ月）に発症のピークがある**移植後リンパ増殖性疾患**（PTLD、多くはEBウイルス再活性化と関連）、2～3年の間に発症のピークがある**二次性（治療関連）白血病**（t-MDS/AML）、および移植後1年頃から発症しはじめ時間の経過とともに発症のリスクが上がり続けるとされている**固形腫瘍**があります（図9）。移植患者さんには人間ドック受診を勧めています。

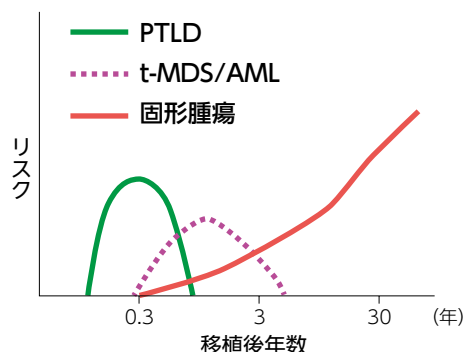


図9. 二次がん種類と好発時期

（引用）

Curtis RE, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med 1997; 336: 897-904

Deeg HJ, et al: Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. Blood 1998; 91: 1833-1844

Baker KS, et al: New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2003; 21: 1352-1358

Bhatia S, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. J Clin Oncol 2001; 19: 464-471

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会（熱田由子、石田也寸志） 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻

固形腫瘍の発症頻度は、10年で約1%、20年で約3%と報告されており、日本人患者さんを対象とした解析結果では、特に口腔内がん、食道がん、皮膚がん、大腸がんおよび脳/中枢神経のがんのリスクが一般人口に比べて高いことが報告されています（表7）。

表7. 日本人例における移植後二次性固形腫瘍の一般人口に対するリスクと実際に観察された件数の上位6臓器

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

※一般人口に比べ有意なリスクの増加を認めている

SIR：標準頻度比、N：解析対象17,545例中に観察された件数

（引用）

Atsuta Y, et al: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. Ann Oncol 2014; 25: 435-441

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会（熱田由子、石田也寸志） 造血細胞移植学会ガイドライン 第4巻

全ての移植患者さんに対して、年に1度は**二次がんのリスク**についての**情報提供**とともに、**がん検診**（最低限、国あるいは地域でがん検診項目として定められているもの）を受けよう指導を行うことが重要です（表8）。個々の患者さんには定期的な人間ドックの受診を勧めております。また、**禁煙指導**、皮膚、睪丸などの部位に関しては**自己チェックの指導**も重要です。

●口腔

口腔の扁平上皮細胞がんのリスクの高い患者さん（口腔の慢性GVHDなど）においては、6ヵ月ごとの臨床的口腔評価を推奨されています。

●食道

食道がんのリスクの高い患者さん（慢性GVHD、特に進展型の慢性GVHDなど）においては、臨床症状に留意するとともに、上部消化管内視鏡などのスクリーニングが推奨されています。

●皮膚

日常生活上の注意点として、紫外線をさけ、外出時にはSPF20以上の日焼け止めクリームの使用もしくは肌を衣服で被うことが推奨されています。

●乳がん

全身放射線照射（TBI）を受けた女性の場合は、（40歳未満の場合は）25歳もしくは移植の8年後のいずれか遅い時点から、遅くとも40歳からはマンモグラフィー検査を受けることが推奨されています。

●固形腫瘍のほか、特に移植後5～10年以内には**二次性白血病**や**移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）**を発症するリスクもあるため、貧血症状、出血傾向、リンパ節腫脹等の自覚症状の出現に留意し、定期診察における診察、採血データ等の確認が推奨されています。

※小児のガイドラインでは小児期に放射線治療を受けた患者さんでは年1回の甲状腺エコーも推奨されています。

表8. 「がん予防重点健康教育およびがん検診実施のための指針（平成28年一部改正）」で定められたがん検診の内容

種類	対象者	受診間隔	検査項目
胃がん検診	50歳以上※1	2年に1回※2	問診に加え、胃部X線検査または胃内視鏡検査のいずれか
子宮頸がん検診	20歳以上	2年に1回	問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診
肺がん検診	40歳以上	年1回	質問（医師が自ら対面により行う場合は問診）、胸部X線検査および喀痰細胞診（ただし喀痰細胞診は、原則50歳以上で喫煙指数が600以上の人のみ。過去の喫煙者も含む）
乳がん検診	40歳以上	2年に1回	問診および乳房X線検査（マンモグラフィ）
大腸がん検診	40歳以上	年1回	問診および便潜血検査

※1: 当分の間、胃部X線検査に関しては40歳以上に実施も可

※2: 当分の間、胃部X線検査に関しては年1回の実施も可

(引用) 国立がん研究センター がん情報サービス <http://ganjoho.jp>

監修

日野 雅之

編集

中前 博久

廣瀬 朝生

幕内 陽介

梅本 由香里

執筆

日野 雅之

廣瀬 朝生

幕内 陽介

久野 雅智

2021年3月15日 第1版



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
造血幹細胞移植地域連携支援センター

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/rcsc/>

