2019.3.20 第3版

同種造血幹細胞移植
ポケットマニュアル

造血幹細胞移植推進拠点病院
大阪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、HLA ハプロタイプ一致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)

HCTC	hematopoietic cell transplant coordinator
HCT-CI	hematopoietic cell transplant-comorbidity index
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
(K)	
KIR	killer immunoglobulin-like receptors
KPS	Karnofsky performance status
(M)	
MAC	myeloablative conditioning
MDS	myelodysplastic syndrome
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
PET	positron emission tomography
PG	progression
PPI	proton pump inhibitor
PR	partial response/partial remission
PS	performance status
PTCY	posttransplant cyclophosphamie
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
(R)	
RCT	randomized controlled trial

RIC	reduced intensity conditioning
RIST	reduced-intensity stem cell transplantation
RRT	regimen-related-toxicity
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®
塩酸ドキソルビシン（DXR, doxorubicin）/ アドリアシン®

(E)

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

(F)

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

(G)

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

(H)

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

(I)

イダルビシン塩酸塩（IDR, idarubicin hydrochloride）/ イダマイシン®

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

(L)

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

(M)

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

(N)

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

(O)

オランザピン（olanzapine）/ ジプレキサ®

オンダンセトロン塩酸塩水和物（ondansetron hydrochloride hydrate）/ ゾフラン®
(P)
パロノセトロン塩酸塩(palonosetron hydrochloride)/アロキシ®
ペンタミジンイセチオン酸塩（pentamidine isetionate）/ ベナンバックス®
ペントスタチン（pentostatin）/ コホリン®
フェニトイン（PHT, phenytoin）/ アレビアチン®
プレドニゾロン（PSL, prednisolone）/ プレドニン®
プロクロルペラジンマレイン酸塩（prochlorperazine maleate）/ ノバミン®
(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 …… 1
2．ドナー選択 …… 17
3．ドナー準備・コーディネート …… 27
4．骨髄採取、末梢血幹細胞採取 …… 35
5．移植前準備 …… 41
　① 当科の移植前検査 …… 41
　② 移植前患者評価 …… 44
　③ 投薬指示・処置等 …… 44

6．当科の移植時幹細胞輸注管理 …… 45
　① 骨髄移植 …… 46
　② 末梢血幹細胞移植 …… 46
　③ 臍帯血移植 …… 46

7．移植前後輸血対策 …… 48

8．当科での移植前処置 …… 52
　① フル移植 …… 52
　　a. CY / TBI（骨髄移植・末梢血幹細胞移植）…… 52
　　（CY による SIADH の対応）…… 53
　　b. ivBu12.8 / CY（骨髄移植・末梢血幹細胞移植）… 55
　　c. Ara-C / CY / TBI（臍帯血移植 - 骨髄破壊的移植）… 56
　　d. Flu / ivBu8
　　（化学療法歴のある HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁）…… 57
　　e. Flu / ivBu12.8（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）… 58
　　f. Flu / TBI 8Gy（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）…… 59
　　g. Flu / ivBu9.6 / Mel（臍帯血移植）…… 59
　　h. Flu / TBI 12Gy（PTCY-haplo PB）…… 60
　　i. Flu / TBI 9.9Gy（PTCY-haplo BM）…… 61

② RIST …… 62
a. Flu / Mel140（HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁）… 62
b. Flu / Mel / TBI（臍帯血移植 -RIST）…… 63
c. Flu / CY / TBI / ±ATG
（臍帯血移植 -RIST ミネソタ式変法）…… 63
d. Flu / BU / CY / TBI 2Gy
（PTCY-haplo PB-RIST）…… 64
e. Flu / AraC / Mel（PTCY-haplo PB-RIST）…… 65
f. CY / ATG / TBI2Gy …… 67
g. CY / TLI …… 67
h. Flu / CY / ATG / ± TBI2Gy …… 68

9．内服薬 …… 71

10. GVHD 予防 …… 73
a. CsA + short term MTX（CsA 点滴）…… 73
b. FK506 + short term MTX（FK506 点滴）…… 74
（血縁 HLA1 座不一致、非血縁 HLA 不一致など）…… 74
c. PTCY を用いた HLA 半合致（ハプロ）移植の GVHD 予防：
PTCY+FK506+MMF（FK506 点滴）…… 74
d. RIST-CBT の GVHD 予防：
FK506+MMF（FK506 点滴）…… 75

11. 当科の移植後検査 …… 77
（キメリズム解析・MRD 評価など）

12. 移植合併症 …… 82
① RRT …… 82
② 生着不全 …… 82
③ 生着症候群 …… 84
④ 移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）…… 87
a. 急性 GVHD …… 87
b. 慢性 GVHD …… 94

⑤ TMA …… 105
⑥ VOD/SOS …… 107
⑦ 感染症 …… 115
a. 細菌感染症 …… 115
b. 真菌感染症 …… 124
c. サイトメガロウイルス抗原血症・感染症 …… 127
d. ウイルス出血性膀胱炎 …… 138
e. PTLD …… 141
f. HSV/VZV …… 142
g. パラインフルエンザ肺炎、RS ウイルス肺炎 …… 144
h. インフルエンザ …… 148
i. B型、C型肝炎ウイルスの移植後管理 …… 152
⑧ その他 …… 155
a. 神経合併症 …… 155
b. 血球貪食症候群 …… 159
c. 非感染性肺合併症 …… 161
d. 心合併症 …… 168

13. ウイルス検査測定の目安 …… 171

14. 移植時の疼痛・嘔気管理 …… 173

15. 移植後の予防接種 …… 179

16. 晩期合併症スクリーニング …… 181

17. DLI（donor lymphocyte infusion） …… 183

18. 付表 …… 187

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。
- 非寛解期や高齢者の場合、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。
- 高齢者の移植は増加傾向が著しい。65 ～ 70 才前後まで移植が考慮されている。同種移植に明確な年齢上限は無く、年齢よりも medically fit かどうか（frailty か、合併症の有無、PSO/1 以上か以下かなど）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）、血縁者間ハプロ、HLA 不一致非血縁移植）がある。迅速さでは血縁者間移植（HLA 一致や血縁ハプロ）と臍帯血にメリットがあり、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)]。
- 本邦では移植後の免疫抑制剤としてのシクロフォスファミドが保険適用外である。
- 移植適応表には示していないが、代替ドナーには臍帯血とハプロ血縁者のほかにも HLA1（～ 2）座不一致血縁または非血縁ドナーがあり、状況によって選択される。
- 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

- 標準的幹細胞ドナー（HLA 一致（血縁か非血縁）の骨髄か末梢血）がいるか。
- HLA 不一致の代替ドナー（臍帯血、血縁者ハプロ、非血縁 HLA 不一致）を考慮する病状か。
- 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）。

（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。臓器機能正常なら骨髄破壊的前処置での移植（フル移植）が可能。以下の条件ⅰ～ⅴなら RIST 移植（前処置強度軽減移植）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、FEV1.0% 40% 未満

ⅳ．腎機能：Cre 2 mg/dl 以上や CCR<30ml/min など

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

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

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

※移植予後リスク評価である DRI[2]、 PAM[3]、AL-EBMT[4] の

ほか、特に合併症死亡予測に適した HCT-CI[5] 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コホートでも同様に適用できるかは確立されていない[6]。また、移植適応の決定に臨床で使用することを考えると、これらのスコア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]。

c）その他

- 本人の意思、思想、哲学、移植医療の理解度、治療に協力的かどうかなど。
- 社会的に可能か→金銭面、家族の支援状況など。困難な時はサポート検討

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、染色体や遺伝子が重要視されるようになり、最近では MRD（微小残存病変）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-PCR）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クエンサーによる遺伝子解析が進むにつれ更に変わっていく可能性が高い。

急性骨髄性白血病（成人）：AML

●リスク分類（APL 以外の AML）

➢染色体核型と遺伝子によるリスク分類(ELN[9], NCCN[10] など）（表 2）は強い予後因子であり、現在はこれによるリスク分類を基本としている。

➢移植前の MRD 陽性は、生存率や無病生存率において不良である[8]。

➢（古典的な）臨床的因子（Clinical variables）：下記は過去に報告された予後不良因子の例[11]

✧年齢（60 歳以上）、PS（3 以上）、Secondary AML、寛解導入回数 2 回以上、白血球 >2 万 /ul、FAB 分類 M0/M6/M7、P0 陽性率 50%以下など。
- 特定の治療プロトコールで導かれたリスクも多く、治療レジメンが違うと基本的に適用できないが、普遍性があるリスク項目もあり参考になる。

✧臨床的因子は以前ほど重要視されていない。染色体や遺伝子、MRD の方が重要となった。

●APL
➢APL は予後良好のため、他の AML とは別の適応（CR1 では移植は行われない）。CR2 で MRD 陰性の場合は自家移植が適応である。
➢CR2 で MRD 陽性の場合、（2 週間後（～4 週間以内）に再検にて確認し、再び陽性の場合はで同種移植の適応 [10, 12]。非寛解例は自家移植が非適応のため、同種移植を考慮してよい。

●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。予後不良染色体がなく MRD 陰性の場合は適応としても良いとされ、JSHCT でも CR1 には臨床試験として施行の位置づけである [12]。

●高齢者について
➢NCCN のガイドラインでは、60 歳以上の AML で intensive chemotherpy の対象なら、高リスク（予後不良染色体／遺伝子、先行血液疾患（MDS/CMML からの AML）、治療関連 AML）の場合は同種移植が選択肢に入る。移植をする場合は CR1 での RIST 移植が推奨される [10]。CR2 においても同種移植適応あり。
➢高齢者の自家移植のメリットは明らかでない。
➢2016 年本邦の 757 名の後方視的研究では、50 歳以上の AML に対する RIST 移植は、多変量解析の結果、年齢（が上昇しても）は OS や NRM に影響しなかった [13]。しかし後方視的な検討のため、状態の良い高齢者に施行されている偏りがあると考えられる。

➢表 1 は基本的には 55 歳以下の適応表である。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が、高齢者が若年と同様に移植可能なわけではないため症例毎に検討する。

表 1．成人の AML 移植適応（APL 除く）

病期	予後分類	HLA 一致同胞	HLA 一致非血縁	臍帯血	血縁ハプロ※1
CR 1	低リスク※2	GNR (△※2)	GNR (△※2)	GNR	×
	標準	S	S	CO※3	×/(□)※4
	高リスク	S	S	S	□
CR 2		S	S	S	□
再発増悪 / 寛解導入失敗		CO	CO	CO	□※5

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 JSHCT（2019）[12] による適応。記号表記（△, ×, □は当科による追加）
S：標準治療　CO; △：移植考慮して良い
Dev; □：臨床研究としてが望ましい　GNR; ×：一般的には勧められない

※1　当科のハプロは基本的に PBSCT（末梢血幹細胞移植）のみである。ハプロ移植はまだ開発中の治療であるが、HLA 一致血縁・非血縁移植と同等の成績（生存率（OS））との報告もある [14]。

※2　リスク分類に注意。染色体低リスクであっても、Clinical variables（寛解導入療法複数回など）で標準リスクになる場合や、MRD 残存で移植対象となる可能性がある。AMLtransformed from MDS や治療関連 AML は移植対象とされる。また、MRD 陽性はかなり強い再発リスク因子である。特に MRD が増悪する場合は血液学的再発すると予想される。移植前の MRD 陽性（血液学的 CR）群と血液学的非寛解群で、移植後ほぼ同様の生存であったという報告がある [15]。

※3　（※2と同様、染色体・遺伝子以外のリスク分類に注意（MRD 残存など）。）JSHCT ガイドライン 2014 年では GNR とされていたが、2019 年第3版で CO に変更された。当科では、臍帯血の医科研方式のフル移植成績が良好なため、以前から適応としてきた [16]。最近、AML CR1+CR2 を対象としたフル移植の後方視的解析で、臍帯血移植が 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 非血縁は生存が劣っていた）[17]。

※4　ハプロ移植は、標準ドナーが得られない、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として行われている。染色体標準リ

スクでも染色体以外の因子でリスクが高いと判断してハプロ移植適応を考慮する場合がある（※2、3と同様）。Propensitiy score を用いた後方視的研究では、AML CR1 染色体高リスクでは HLA 一致血縁とハプロの OS はほぼ同等であったが、中間リスクではハプロが劣っていた[18]。

※5　GVL 効果への期待から、臍帯血よりもハプロ移植を優先する考え方もあるが確立していない。当科でも標準ソースが利用不可の場合は、臨床研究に登録可能かどうかや、生着率や GVHD リスクなどを総合的に考え、臍帯血とハプロ両方を検討し判断する。

表2．染色体・遺伝子リスク分類例：ELN 2017 [9] と NCCN 2018[10]　（一部順序改変）

リスク	ELN2017	NCCN 2018
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	Core binding factor: inv(16) or t(16;16) or t(8;21) 注5
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	
		t(15;17) 注5
	Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD^{low} 注1	Normal cytogenetics:
		NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or presense of FLT3-ITD^{low}
	Biallelic mutated CEBPA	or isolated biallelic (double) CEBPA mutation
Intermediate	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse	Normal cytogenetics
	t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A	t(9;11)
		Other non-defined (cytogenetics)
	注6	CBF with KIT mutation 注6
	Mutated NPM1 and FLT3-ITD^{high} 注1	Mutated NPM1 and FLT3-ITD^{high} 注1
	Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD^{low} (without adverse-risk genetic lesions)	Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD^{low} (without poor-risk genetic lesions)
Adverse, Poor	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214	t(6;9)
	t(v;11q23.3); KMT2A rearranged	11q23 -non t(9;11)
	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	t(9;22)
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)	inv(3), t(3;3)
	-5 or del(5q)	-5, 5q-
	-7	-7, 7q-
	-17/abn(17p)	
	Complex karyotype 注2	Complex (≥ 3 clonal chromosomal abnormalities)
	monosomal karyotype 注3	Monosomal karyotype
	Wild-type NPM1 and FLT3-ITD^{high} 注1	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation
		Wild-type NPM1 and FLT3-ITD^{high} 注1
	Mutated RUNX1 注4	Mutated RUNX1 注4
	Mutated ASXL1 注4	Mutated ASXL1 注4
	Mutated TP53	TP53 mutation

注1）FLT3-ITD Low: low allelic ratio (<0.5); high: high allelic ratio (>=0.5);
注2）Three or more unrelated chromosome abnormalities in the absence of 1 of the WHO-designated recurring translocations or inversions, that is, 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.
注3）Defined by the presence of 1 single monosomy (excluding loss of X or Y) in association with at least 1 additional monosomy or structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).
注4）These markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.
注5）Other cytogenetic abnormalities in addition to these findings do not alter better risk status.
注6）ELN2017[9]では、CBFでのKIT変異は予後不良と関連するとはしているが、リスクカテゴリは変更していない。

骨髄異形成症候群（成人）：MDS

- 高齢者が多いが高齢者の移植適応のエビデンスとなる前向き研究は乏しい。臨床的には移植に適した体力の有無などfrailityや併存症、移植に耐えられるかの検討が先になることが多い[19]。 年齢は70（～75）歳程度までと思われるが上限は明らかではない（当科での移植適応は70歳未満）。後方視的検討では高齢でも移植可能であり、移植成績に年代間の差がないことが示されているが、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思われる[20, 21]。
- MDSはフル移植でなくRISTになる確率が高い。一般的に高齢者ではフル移植は移植関連死亡が多く、一方RISTでは再発率が高いため、OSはほぼ同等とされる。最近、18～65歳のAML（218名）とMDS（54名）の、移植前骨髄芽球< 5%の症例に対するフル移植とRISTのRCT研究（BMT-CTN）の結果、RISTの方が移植関連死亡は低いが再発率が高く、フル移植がRFS良好であり、OSも良い可能性(p=0.07)が示された。(RISTの再発率高く研究中止)。若年者など身体的に可能な症例にはフル移植の選択が好ましいこと示唆している[22]。

●MDS リスク
➢年令、KPS、Frality, 合併症、骨髄中の芽球割合、染色体リスク、cytopenia の重症度、骨髄 fibrosis、積算輸血量、Flowcytometry、遺伝子変異、治療失敗[19]。

●MDS リスク分類
➢IPSS[23]、IPSS-R[24], WPSS[25], refined WPSS[26] など。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。IPSS-R が比較的多く用いられている（IPSS も依然使用されている）。
➢各種リスク分類の低・高リスクを、Lower risk と Higher risk の二つにまとめる概念がある[27-29]。
✧低リスク（Lower risk）に含まれるもの
●IPSS: Low/Int-1 , IPSS-R: Very Low/Low/Int（の一部）, WPSS: Very Low/Low /Int
✧高リスク（Higher risk）に含まれるもの
●IPSS: Int-2/High, IPSS-R: Int（の一部）/High/Very High, WPSS: High/Very High
➢（※ IPSS-R Int の Lower か higher かの振り分けは、IPSS-R スコア 3.5 以下をカットオフとするのが良いかもしれないと記載（NCCN2018）[28]。）
●最近は IPSS-R Int も高リスク（早期移植）と考えてよい流れがある（後述）。
➢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、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る[30]。（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、症例毎に検討する。low から Int-1 への進行、輸血頻度の増加、血球減少、（層別リスクに記載がない）染色体などに基づいて早期の移植も考慮されて良いとされる[19]）。60-70 歳の RIST での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 症例は早期の移植が推奨されなかった[31]。

- ➢IPSS-Rのマルコフモデルによる解析では、Intermediate, High, Very high で、早期の移植で生存メリットが得られるとされ、また移植前の HMA が生存メリットをもたらす可能性があると報告された（※ intermeidate も早期適応）[32]。
- ➢IPSS, IPSS-R, WPSS, WPSS-R は、予後に影響を与えると思われる遺伝子変異が考慮されていない。
- ➢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, int, high, very high に分類[33]。

●移植前の MRD 陰性化は、良い成績につながる（特に RIST において[34]）。

●骨髄線維化は移植成績が悪く、重度の線維化になる前に移植考慮してよいとされる[19, 35]。

●IPSS-R 高リスクで、骨髄中の芽球が 10% を超える場合、移植前化学療法（例：CA 療法、AraC + DNR 療法、AZA 療法等）を行ってから移植をすることが国際専門者会議で推奨されている[19]。

表3．リスク分類例　IPSS-R[24]

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

※【核型】Very good: − Y, del(11q). good: 正常 , del(5q), del(12p), del(20q) double including del(5q)

Intermediate: del(7q), + 8, + 19, i(17q), any other single or double independent clones.
Poor: − 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including − 7/del(7q), 複雑核型（3個）.
Very poor：複雑核型（3個より多い）.

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

表4．MDS 移植適応表

病期	予後分類	HLA 一致 同胞	HLA 一致 非血縁	臍帯血 ※3	血縁 ハプロ ※4
“Lower” risk（低リスク）※1		CO※1	CO※1	Dev ※1	×／□ ※1
“Higher” risk（高リスク群）		S	S	CO	□
therapy-related MDS※2		S	S	CO	□

英字表記（S, CO, Dev, GNR）は JSHCT（2018）[27] による適応。
記号表記（×, □は当科による追加）
S; ○：標準治療　CO; △：移植考慮しても良い Dev; □：臨床研究としてが望ましい GNR; ×：一般的には勧められない

※1　Lower risk（IPSS low/int, IPSS-R very low/low/ 一部の int）の移植適応は限定的である。血球減少高度で輸血依存性が高度、または感染・出血ハイリスク、他の保存的治療法が無効な例が対象。
※2　therapy-related MDSは予後不良であり、移植適応とするのが一般的。（複雑核型変異や TP53 変異が多いことが予後不良の理由であるため、de novo MDS と同様に考えるべきとの意見もある[36]。）
※3　代替ソースでの移植適応は定まっていないが CBT は標準ドナーがいない例に多く施行されている。本邦の JDCHCT2017 年の報告（比較研究ではない）では 16 歳以上 MDS のの成績は，5 年生存率は CBT38.6%、血縁者間 BMT56.3%、血縁者間 PBSCT44.1%、非血縁者間 BMT48.5% であった[37]。非血縁 BMT と CBT を比較した本邦の後方視的研究では、5 年 OS が CBT のほうが低く（32% vs. 46%, P<0.0001）、TRM に差は無かったが再発が CBT に多かった[38]。海外 CIBMTR の単数・複数 CBT の後方視的検討では、3年の再発率が 32%、治療関連死亡率（TRM）が 40%、無病生存（DFS）28%、OS 31% で

死因の多くは原疾患（45%）であった[39]。概して CBT は標準移植成績より不良である報告が多いが、骨髄破壊的前処置による CBT は期待できる可能性がある。AraC/CY/12GyTBI/G-CSF で前処置を用いた MDS と secondary AML に対する CBT 後方視的成績の報告では、５年無イベント生存（EFS）が 70% であり、TRM14%、再発が 16% であった[40]。（当科の経験上もフル CBT 成績は良好である。）

※4　当科の臨床研究でも基本的に予後不良群、高リスクを適応としているが、臨床研究の適格条件を個別に設定しているためこの表と異なる部分がある。

急性リンパ性白血病：ALL（成人）

- NCCN guideline（2017）では Ph 染色体の有無と AYA 世代（WHO 定義で 15-39 才）かどうかで治療選択を考えている[41]。
- Ph 陽性（AYA and adult）
  - ➢TKI で予後は改善されたが、CR1 で同種移植という基本戦略は変わっていない。
  - ➢しかし以下についてはコンセンサスが確立しているとはいえず、常に最新の情報を参照すること。

    ①MRD 陰性例に同種移植は必要か（TKI 併用化学療法の治療成績の進歩に伴い適応が変化）
    - 小児では Ph ALL は MRD 陽性の場合は移植が標準治療だが、MRD 陰性の場合はコンセンサスが確立していない（移植が clinical option）[42]。NCCN ガイドラインでも 21 歳以下で移植よりも TKI 併用化学療法が勝るかもしれないとされている[41]。また、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）存在する可能性がある[43, 44]。

    ②移植後 TKI 維持治療の位置づけ
    - 移植後 TKI 治療は再発リスクを下げ、予後を改善させる可能性がある[45]。移植前 MRD 有無と合わせて治療戦略を考える必要があるかもしれない。

    ③移植前 MRD を達成するべきか
    - 移植前 MRD 陰性は、MRD 陽性より予後が良いが、「移植前 MRD 達成をどこまで目指すか」については確立されていない。（方法としては化学療法追加、ブリナ

ツモマブなどの新規治療、もしくは違う TKI に変更など。）

●Ph 陰性（AYA）

➢AYA 世代のなかでも若年、思春期 ALL は小児 ALL に準じた化学療法の成績が良好で、移植の優位性は下がり、移植を行わない方向にエビデンスができつつある。本邦からも 15-24 歳に対する JALSG ALL 202-U の結果で、CR rate 94%, 5 年 RFS 67%, 5 年 OS 73% と良好な成績が報告された（但し毒性の面で完遂率が 41% であり、完遂できない群は移植検討の余地がある）[46]。若年者（15-24 歳）での CR1 での移植が回避されるようになっている。但し MRD が残存する場合は移植適応。MRD 陰性でも予後不良リスク因子が認められる場合は移植を検討しても良い[41]。（後述の「ALL の主な予後不良リスク因子」および、「表 6 下部※ 1 の CR1 の移植適応」も参照）

●Ph 陰性（Adult and AYA）

➢MRD 残存あれば移植が推奨される。

➢MRD 陰性でも、予後不良リスク因子の存在があれば移植考慮[41]。（後述「表 6 下部※ 1 の CR1 の移植適応」も参照）

【ALL の主な予後不良リスク因子[47]】

古典的には臨床検査値（白血球数など）や臨床経過、表面抗原、染色体、そして最近は遺伝子がある。遺伝子解析が進むにつれ、また新規治療の評価によって、リスクは変化していく可能性が高い。MRD は強い予後因子で（初診時でなく）治療後に評価できることがメリット。

✧年齢（35 歳以上）、初診時白血球数（30,000/ul 以上（B 細胞性）・100,000/uL 以上（T 細胞性）、CR 到達までの期間（＞ 4 週間）または複数回寛解導入、CNS 病変ありなど

✧表面形質（T 細胞性で CD13 陽性 /CD1a 陰性）、Ph-like ALL, ETP-ALL

✧染色体異常（ t(4;11)(q21;q23)、複雑核型、Low hypodiploidy/near triploidy (Ho-Tr)）等（表 5）

✧遺伝子（IKZF1 deletion/mutation など）
✧移植前の MRD 残存や、MRD good responder でないこと（化学療法レジメン途中の判定で MRD の減少率が悪いなど）。

【本邦のリスク因子】

✧JALSG ALL 93 リスク [48]
- 低リスク：年齢＜ 30 かつ白血球＜ 3万 /ul。
- 中間リスク：年齢≧ 30 歳または白血球≧ 3万 /ul。
- 高リスク：Ph 陽性 or 年齢≧ 30 歳かつ白血球数≧ 3万 /ul

✧JALSG ALL 97 リスク [49]
- 35 歳以上、PS 2以上、白血球数 3万以上、染色体（その他の異常）を 1 点。染色体 high/very high 異常を 2点として、スコア 0-1 vs. 2以上で予後の層別化。（染色体は MRC UKALLXII/ECOG E2993 の分類を使用している [50]）

表5　B-ALL の染色体リスク（NCCN guidelines 2017 ver 5 ALL[41]）

リスクグループ	染色体
Good risk	· Hyperdiploidy (51-65 chromozomes; 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	· Hypodiploidy (<44 chromosomes) · t(v; 11q23): t(4; 11) and other KMT2A rearranged t(--; 11q23) · t(9; 22)(q34; q11.2): BCR-ABL1 (defined as high risk in the pre-TKI era) · complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities) · Ph-like ALL · intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21)

表6．Ph 陰性 ALL 移植適応表（成人）[51)]

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
CR 1 ※1	標準リスク	S/CO	S/CO	CO	×
	高リスク	S/CO	S/CO	CO	□
CR ≧ 2		S	S	S	□
再発増悪 / 寛解導入不応		CO	CO	Dev	□

図表は（55 歳以下などの ）フル移植の対象となる年齢が対象
英字表記（S, CO, Dev, GNR）は JSHCT(2014) による適応。
記号表記（×, □は当科による追加）
S; ○：標準治療　CO; △：移植考慮しても良い Dev; □：臨床研究としてが望ましい GNR; ×：一般的には勧められない

※1　CR1 の移植適応

- リスク層別化に関しては、CR1 の高リスクでは化学療法のみの成績が不良のため移植が一般的だが、標準リスクの移植メリットは明確ではない部分がある。
- 本邦の決断分析の結果からは、CR1 は移植のメリットがあるとされる（フル移植、HLA 一致、対象 54 歳まで、血縁 [52)]・非血縁 [53)]）。
- 若年者は化学療法成績向上のため、CR1 では移植をしないエビデンスができつつあり、若年者以外でも小児プロトコールの導入により成績が向上し、CR1 での移植のメリットは明らかでなくなってきている。
- JALSG ALL202-O（ 対 象 25-64 歳 ） で は、MTX 大 量 群 が 5 年 DFS58% で MTX 中等量群の 32% より有意に良い成績を示した（ただしこの研究では同種移植は施設判断にて許容されている）[54)]。
- CR1 患者 522 名（2015 年の報告、GRAALL プロトコール（小児プロトコール）、15-55 歳、ひとつ以上リスク因子あり）の検討で、移植あり群となし群に成績の差が認められず [55)]。
- 小児プロトコールでも MRD 残存（や MRD 反応不良）は移植適応と考えられている [42)]。
- GRALLプロトコールのsubgroup解析で寛解導入後にMRD が 10-3 以上を認めた群と、BCP-ALL の IKZF1 deletion では同種移植のメリットがあった [55)]。

＜文献＞
1) Gu Z, et al. Oncotarget. 2017; 8(38): 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) Sorror 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 May;102(5):865-73.
9) Döhner H et al. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-47.

10) NCCN Guidelines ver.1. 2018. Acute Myeloid Leukemia 2018
11) Miyawaki S. Int J Hematol. 2017 Sep;106(3):310-25
12) 日本造血細胞移植学会．造血細胞移植学会ガイドライン 急性骨髄性白血病第３版（成人）2019.
13) Aoki J et al. Am J Hematol. 2016 Mar;91(3):302-7
14) Ciurea SO, et al. Blood. 2015; 126: 1033-40
15) Araki D et al. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):329-36
16) Takahashi S et al. Blood. 2004;104:3813-3820
17) Terakura S et al.　Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Feb;22(2):330-8.
18) Salvatore D, et al. Haematologica. 2018 Aug;103(8):1317-28.
19) de Witte T, et al. Blood. 2017; 129(13): 1753-62
20) Sorror ML, et al. JAMA. 2011;306:1874-83.
21) Itonaga H, et al. Leukemia Res. 2017;55:S26.
22) Scott BL, et al. J Clin Oncol. 2017;35(11):1154-61
23) Greenberg P et al. Blood 1997 ; 89 : 2079-88
24) Greenberg P et al, Blood. 2012;120(12):2454-65
25) Malcovati L, et al. J Clin Oncol. , 2007; 25 : 3503-10.
26) Malcovati L, et al. Haematologica. 2011;96:1433-40.
27) 森下剛久．造血細胞移植学会ガイドライン　第３巻【5】骨髄異形成症候群（成人）第２版 2014.
28) NCCN Guidelines version1. 2019 Myelodysplastic Syndrome
29) Pfeilstöcker M, et al. Blood. 2016 Aug 18;128(7):902-10.
30) Cutler CS et al. BLOOD. 2004; 104: 579-85
31) Koreth J, et al. JCO 2013, 31: 2662-70
32) Della Porta MG, et al. Leukemia. 2017 Nov;31(11):2449-57.
33) Shaffer BC, et al. J Clin Oncol. 2016;34:1864-71.
34) Festuccia M et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016: 22;1227-33
35) Kröger N, et al. Haematologica. 2011;96(2):291-7.
36) Armand P, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(6):655-64.
37) 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
38) Ishiyama K, et al. Haematologica. 2013;98:253-4 (abstract S600)
39) Gerds AT et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(6):971-9
40) Sato A, et al. Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 257–61
41) NCCN Guidelines version5. 2017 Acute lymphoblastic leukemia
42) 日本造血細胞移植学会．造血細胞移植学会ガイドライン 小児急性リンパ性白血病　第３版 2018.
43) Giebel S, et al. Eur J cancer 2014 50(2): 411-7
44) Chalandon Y, et al. Blood. 2015;125(24):3711-9
45) Gowda L, et al. Blood. 2017; 130(Suppl.1):1992
46) Hayakawa F, et al. Blood Cancer J. 2014;4:e252.
47) Wolach O, et al. Br J Haematol. 2017 Dec;179(5):705-23
48) Takeuchi J, et al. Leukemia (2002) 16, 1259–66
49) Jinnai I, et al. Int J Hematol (2010) 92:490–502
50) Pullarkat V, et al. Blood. 2008;111:2563-72
51) 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３巻【3】急性リンパ性白血病（成人）第２版 2014.
52) Kako S et al.　Leukemia. 2011 Feb;25(2):259-65
53) Kako S et al. Bone Marrow Transplant. 2013 Aug;48(8):1077-83
54) Sakura T, et al. Leukemia (2018) 32, 626–32
55) Dhedin N, et al. Blood. 2015;125(16):2486-96

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 座も含めアリル一致が重要[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 投与やアフェ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 抗原異なっていても重症 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ない）が少ない。
✧DLI ができない。

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、アフェ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 ～ 3 × 10^8 程度	CD34 陽性細胞数で 2 × 10^6 程度	有核細胞数で 2 × 10^7 以上※1）
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/μl）	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 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 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

●CB ユニットの選択時には移植細胞数、HLA 一致度、抗 HLA 抗体などをチェックする。

●まず、2 × 10^7/kg 以上の CB があるかどうかチェック（RIST では、2.5 × 10^7 以上を目標）。HLA-A, B, DR で

4/6 抗原以上一致した CB のなかで、より細胞数が多いユニットを選択。HLA 一致度よりも移植細胞数を重視

- 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 × 10^5 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。
- 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 PBSCT51% と BMT46% 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 で↑ [2)]

＜血縁 HLA1 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 HLA1 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)]、日本造血細胞移植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 HLA 1 抗原不一致移植が CBT より好中球生着が早いが、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)]。
- 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座については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型ー患者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

＜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 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ったとしても迅速な 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]。

✧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 HLA 2抗原以上不一致移植＞

●血縁 HLA 2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 purging[20] 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 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（保険適応外）[24]、などが行われている。

- また、PTCy を　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り MIF 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 Tranplant. 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

① 患者の移植準備：移植適応となる可能性があると判断した時点で HCTC へ介入依頼する。

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。(検査精度については造血幹細胞移植情報サービス　HLA について　http://www.bmdc.jrc.or.jp/medicalpersonnel/hla.html　参照)

（注）同種造血幹細胞移植歴がある場合は頬粘膜のスワブで検査

b）血縁ドナー候補の検索

患者に血縁ドナー候補とな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。

（ドナー条件については「血縁ドナー団体傷害保険適格基準参照(日本造血細胞移植学会ホームページに記載あり)」）

患者・家族へドナーの提供方法やリスクを説明し、ドナーの採取にはリスクがあることを理解いただく。また、ドナーにかかる費用は HLA 費用や移植にいたらない場合は自費となるため、事前に支払者や支払方法などを確認しておく。

＊HCTC 在籍施設においては、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、HCTC がドナー候補へ倫理的配慮を行えるよう調整を行う。

c）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。

Ns や HCTC、心理士などと情報を共有し合い、状況に応じてカンファレンスを持ちながら患者の意思決定をチームとして支えていく。

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

形成をできるよう関係性を見ながら関わる。

d）移植準備支援

- 感染巣のチェック：口腔、肛門、副鼻腔等感染巣となりう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：方法・費用などを伝え、検討いただく。
  希望者には保存施設を紹介受診いただく。（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、治療の間隔があ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）
- 経済面への支援：移植に向けて必要な手続きを確認（高額療養費申請、傷病手当金等）参照：付表 7
  また、経済的に不安がある場合は使える資源を医療ソーシャルワーカー（MSW）と相談の上検討。
- 就学・就労支援：がん拠点病院におけるがん相談支援センターなどを利用し、支援を検討。
  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：移植は患者のみで立ち向かえる問題ではないため、移植後の ADL 低下時のサポートも含めて家族にも覚悟をもってもらうとともに家族間で移植に向けて合意の形成を目指す。

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、患者の病状が見えることでの不安もあり継続的な支援を必要とする。

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

	手　順	備　考
ドナー候補の HLA 検査	• 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、検査を実施する。 • ドナーが遠方の場合はドナーへ説明後、居住地近辺の施設で HLA 検査依頼。もしくは事前に資料送付し採取方法・リスク等説明の上で 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」にて検索可能 • 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。	• ドナーの診察はドナーの人権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「小児ドナー用パンフレット」[5] を用いて説明する。 • ドナーより患者に結果を伝える了承を得てから主治医より患者に伝える。
提供意思確認	• 患者不在の状況でドナー本人に意思を確認 • ドナー家族へも話がされているか、合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考慮する。	＊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。[5]
術前健診	• 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。	≪参考とする基準≫ • 日本造血細胞移植学会：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]
適格性判定	右記の判定基準を参考に患者主治医以外の複数の医師やカンファレンスなどで判定。 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３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）	• 日本骨髄バンク：ドナー適格性判定基準[2] • 日本造血細胞移植学会：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]

採取の準備	• 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担当者と連絡調整 • 血縁ドナー登録（全ての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 • ドナー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を要す） • ドナー手帳の説明、緊急時の連絡など確認する。	＊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。

b）骨髄バンクドナー（骨髄バンク「患者コーディネートの進め方」参考 [7])

- 患者・ドナーは双方の個人情報を知らされない。（選定後は希望により地域・性別・年代は可能）
  コーディネートの中止時も理由は互いに知らされない。
  ドナーの健康上の問題が最優先される。

（注）骨髄バンクドナーで移植する場合、登録から移植まで平均で4- 5か月ほどかかる

- 骨髄バンクの費用は保険外で直接患者へ請求される。（平均 20 万円前後の負担）

（注）その他、採取施設のドナー室料差額料金と運搬費用が掛かり移植施設より請求される。

（*）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）医事課へ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喚起する。

【骨髄バンク登録から移植までの流れ】
（＊確認以外の業務は太字参照）

	手　順	備　考
患者登録 ＊保留期間は60日 （原則1回）	**・骨髄バンクホームページのHLA 適合サービス（造血幹細胞適合検索サービス）で検索**	・海外ドナーの概数を調べる時は骨髄バンク移植調整部国際担当 TEL:03-5280-4771 へ依頼 (*) 迅速コース（ドナーの進行可否が通常1ヶ月→2週間となる）は途中からでも変更可能。しかし、すでに選択されているドナーには適応されない。
	・血縁に提供可能なHLA 一致健常ドナーがいないことの確認が登録条件	
	・日本骨髄バンクのホームページより申請書一式をダウンロードし、患者・家族へ説明・同意得る。 医師の方へ＞申請書一式＞登録申請書	
患者確認検査	・登録後「患者確認検査実施予約」用紙が届く **・SRL へ事前に TEL をして検査日(WBC1000 以上目安）を FAX 予約**	＊但し移植歴のある患者は頬粘膜スワブで提出（予約方法は左記と同様だが、費用は 5000 円追加となる）
バンクドナー選定	**・マニュアル検索の場合は候補が 60 名まで上げられて送られてくる。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。	＊HLA・体重・血型等以外にも地域的に選定後時間のかかる地域（バンクに確認）も考慮すると選定後の進行が早くなる可能性あり
バンクドナー選定 ＊確認検査報告より 40 日以内に返信要	・ドナー確認検査の結果が適格の場合検査実施後 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** ・最短の選定可能時期を骨髄バンクに確認し**移植希望時期は2週記載し提出**	＊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。 ＊採取に関しての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。

バンクドナー選定から移植	• 最終同意後→施設決定・術前健診 **• 採取施設決定後患者の体重など必要事項を記載し骨髄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髄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**	＊ドナーにも EBV や特殊赤血球抗原 等追加検査必要時依頼 ＊搬送担当者は骨髄バンク搬送マニュアルに目を通し受け渡し方法を確認しておくこと。

c）さい帯血バンク

臍帯血検索：日本骨髄バンクの「造血幹細胞適合検索サービス」により検索

＊一人の患者に確保できるさい帯血は 1 個のみ。バックアップ用のさい帯血確保は不可。

＊臍帯血費用：保険請求となる。運搬費用は自費だが療養費払いの対象。（移植中止時は要相談）

【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	**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）	• 申込には施設独自の ID とパスワードが必要 ＊6か月ごと更新要
臍帯血申込後の手続き	• 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 ＊手続方法・書式はバンクにより異なる **患者に同封の同意書を説明、同意を得る** • 臍帯血申込後臍帯血解凍後検査等開始 • **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**	＊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	• **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。	＊緊急の場合はバンクと密に連絡をとり調整 ＊運送業者利用の場合が多いがバンクの提示する運搬方法より選択 ＊臍帯血受領後中止となった場合は返却できず、費用発生（検査費用＋搬送費用）する。
臍帯血輸注	• **37℃の恒温槽で解凍し輸注→臍帯血移植実施報告書 FAX**	（詳細は別項：移植の手順　参照）

＜文献＞
1）同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会）
https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/08m_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/04_medical/f-up02.pdf
3）造血幹細胞移植ドナー傷害保険加入適格基準（日本造血細胞移植学会）
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）患者コーディネートの進め方（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/medicalpersonnel/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ト　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ト入門　先端医療研究支援機構　2009

4．骨髄採取・末梢血幹細胞採取

＜造血幹細胞採取＞

骨髄バンク[1]、日本造血細胞移植学会[2] ホームページにマニュアル、ガイドライン公開

① 骨髄採取

ａ）採取予定量

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）から採取予定量を決定（血液型不一致の場合 1.2 倍）
- 採取上限量は骨髄採取上限量または自己血 +400ml のどちらか少ない方

術前健診時のドナー Hb 値より算出した骨髄採取上限量（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＝骨髄採取予定量 －（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）

（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
- 2時間以内であれば尿道カテーテルは不要

（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）

（注）

患者に投与される総量が多い場合は、移植後、APTT が延長

- 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

（*）穿刺針の長さと腸骨の厚みを十分考慮し、穿刺の深さを調整

●１回の吸引は５～10mL、１カ所から 50ml～100ml 採取
（注）
採取困難なドナーの場合、長時間吸引を続けるとシリンジ内で骨髄液が凝固するため、時々撹拌するなど工夫
●同じ皮膚の針穴より、少し皮膚をずらすようにして新しい骨の部分を穿刺
（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
（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 μm と 200 μm 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。
（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（移植コーディネーターがしてくれている）。

a）G-CSF 投与

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

（注）

白血球数＞50,000/μL で 50% 減量、＞75,000/μL で休薬

血小板数＜100,000/μL で 50% 減量、＜50,000/μL で休薬

●疼痛に対して、NSAIDs を処方

(*) 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ェレーシスを実施（当院では原則として血縁ドナーは４日目から、非血縁ドナーは５日目から採取）

(*) 7日以後、CD34 陽性細胞は減少

●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

(*) 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（16～18G 針）を確保

●両側肘静脈を用いるが、無理な場合は大腿静脈などにブラッドアクセスを確保

●処理血液量＝ 200 ～ 250 mL/kg（血縁・非血縁とも 200mL/kg で開始。非血縁は最大でも 250 mL/kg。血縁では 300ml/kg まで可能）

●血流速度＝ 50 ～ 60 mL/ 分

●ACD-A 液による低カルシウム血症を予防するためカルシウム製剤の点滴を実施

●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 2.0 x 10^6 個（1.0 ～ 2.0 x 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
- 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。

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）
  ①25%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

(注)
非血縁の場合は骨髄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

(*) 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

●骨髄採取による死亡例 5 例

●末梢血幹細胞採取による死亡例 12 例

(*) 骨髄バンク[5]、造血細胞移植学会[6] ホームページ参照

＜文献＞
1) 骨髄採取マニュアル(第4版)、末梢血幹細胞採取マニュアル(ホームページ版)(骨髄バンクホームページ):
http://www.jmdp.or.jp/medical/work/manual.html
2) 同種末梢血幹細胞採取のガイドライン（日本造血細胞移植学会ホームページ）:
http://www.jshct.com/guideline/allo_pbsct_guide.shtml
3) Watts MJ, et al. Bone Marrow Transplant 1998;21:365-8
4) CP-1 添付文書 :
https://ssl.kyokutoseiyaku.co.jp/products/related.php?data_id=528
5) 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（骨髄バンクホームページ）:
http://www.jmdp.or.jp/donation/donorflowup/03.html
6) ドナー有害事象報告（日本造血細胞移植学会ホームページ）:
https://www.jshct.com/modules/facility/index.php?content_id=15

5．移植前準備

①　当科の移植前検査

【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（輸血抗体確認のための）
- 抗 HLA 抗体（DSA 確認分）
  （*）原則としてミスマッチ移植（ハプロ移植、臍帯血移植、バンクミスマッチ、血縁ミスマッチなど）で当院でのスクリーニング陽性例は HLA 研究所に提出

＜一般血液生化学＞

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

＜感染症＞

- HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体 (いずれかが陽性の場合

は HBVDNA も測定）
- HCV 抗体 (陽性の場合は HCVRNA も測定）
- 梅毒 TPHA，梅毒 STS
- HIV 抗体
- HTLV-1 抗体
- EB-VCA IgG，EB-EBNA IgG
- 単純ヘルペスウイルス IgG，水痘・帯状疱疹ウイルス IgG，麻疹ウイルス IgG，風疹ウイルス IgG，ムンプスウイルス IgG，サイトメガロウイルス IgG，トキソプラズマ IgG
- β -D グルカン

※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)]

【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 CT

【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。

（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：

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

髄液検査不要：

AA，CLL，CML CP，CML AP，Hodgkin's disease，MDS(RA・RCUD)，MM(non-anaplastic)，NHL indolent

※末梢血に腫瘍細胞が存在している場合は主治医の判断で髄液検査を避けて、頭部造影 MRI でのスクリーニング検査代用も可。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】
- 放射線科：放射線治療の依頼（TBI，TLI）
- 歯科：齲歯の治療，口腔ケア
- 婦人科：卵子精子保存
  初発時より連携をとって行っておく
- 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とする。
- 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 Assesment 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;21:1870-1882.

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、血清除去を行う（ME センターに連絡が必要）。

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：２V
- ABO マッチ：なし

●末梢血幹細胞移植（凍結保存の場合）　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中検に依頼連絡

＜骨髄移植＞

1）移植前投薬
- ハプトグロビン2Ｖ投与（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、SpO_2 測定を行う）
- ABO マッチ（赤血球・血清　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（赤血球・血清　除去）
- Spectra/Optia にて赤血球･血清除去（ME センターに連絡）
- 赤血球・血清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。

＜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、SpO_2 測定を行う）
- 200ml/hr 以下で点滴
- 点滴後､生食 100ml でルート内の幹細胞を洗い流す。（バッグ内まで洗浄する必要はない）

＜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、SpO_2 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 をヘパロック。
  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

【輸血前の準備】

a）必須検査項目（原則として移植準備段階で行う）

- ABO 式血液型検査：レシピエント・ドナー共に行い血液型を確定する。
- 不規則抗体スクリーニング：不規則抗体により溶血が遷延する。頻回輸血や妊娠、末梢血幹細胞移植で出現しうる。
- 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)]。
- 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、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

b）製剤の選択

移植時における赤血球・血小板製剤の血液型選択は以下の表通りである。

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

B	A	major/minor 不適合	O	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：Rho（D）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 Rho（D）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 Rho（D）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 /μL 維持とすることが多い。
  - ➢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 /μL 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。
- 使用する製剤量としては、赤血球輸血は２単位、血小板輸血は 10-15 単位を目処に用いる。
  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。

※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。
- 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[3)]。
  CCI（/μL）＝（輸血後血小板数－輸血前血小板数）×体表面積÷輸血血小板数総数（/10^{11}）
  CCIの 24 時間値＜7500/μL なら血小板輸血不応性
  CCIの 1 時間値＜4500/μLなら免疫性の血小板輸血不応性
  CCIの 1 時間値≧4500/μLかつCCIの24時間値＜7500/μL なら、非免疫性の血小板輸血不応性

＜文献＞
1）Takahashi M, et al. Blood. 2013; 116: 2839-46.
2）厚生労働省医薬品・生活衛生局「血液製剤の使用指針」（平成 30 年 9 月一部改正）
3）Davis K B, et al. Transfusion. 1999; 39: 586-92.

8．当科の移植前処置

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

＊補正標準体重の求め方

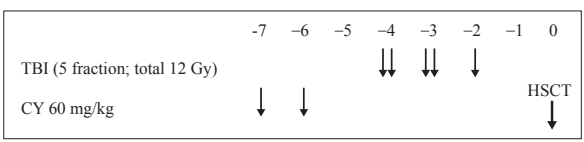
標準体重＝（身長（cm）-100）× 0.9

補正標準体重＝標準体重＋（実体重 - 標準体重）/3

＊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）



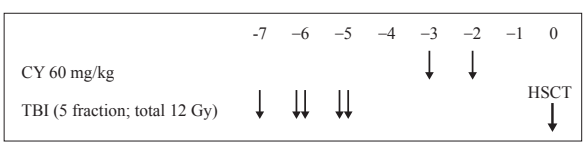
○TBI の、１回ごとの照射 30 分前に、カイトリルおよびハイドロコートン（ソルコーテフ）100mg を投与。嘔気や頭痛が強い場合には、メチルプレドニゾロン（ソルメドロール）40mg などの投与も考慮する。

○CY 60mg/kg ＋生理食塩水 500ml を 3hr で点滴 (day-7、-6)。

- 出血性膀胱炎予防としてメスナ（ウロミテキサン）18mg/kg ＋生食 50ml 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

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 ＋メイロン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 未満なら）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 未満ならメイロン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。



※ 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。

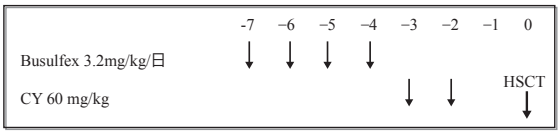
血清の Na の低下があれば、以下の対応を検討
1、持続点滴を行っている場合には、それらを生食に変更
2、ハイドロコートン 50mg の投与

●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、コンクライト Na3.5 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 ＝ 150 m Eq

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、その後は一番ゆっくりな補正の方法をとるのが安全だと思われる。
（血液ガスで血清 Na が測定されないので、採血結果が判明するまでに1時間程度待つ必要がある）

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、６時間以内に投与を終了する必要がある。
点滴前後に、それぞれ 10ml の生理食塩水でルートをフラッシュした後に投与する。

【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）。

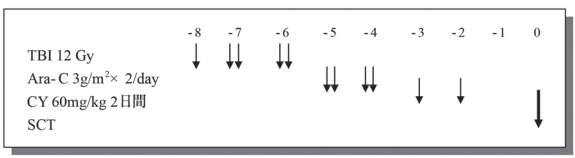
＊出血性膀胱炎予防としてメスナ（ウロミテキサン）18mg/kg ＋生食 50ml を、CY 投与直前 ,CY 投与開始時の３，６，９時間後の計８回投与する

①day-3（10 時から）～ day-1（10 時まで）にソルデム３A 1000ml ＋ソルデム１ 1000ml ＋メイロン４Aを持続点滴、
②day-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、
③day-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）
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、１回ごとの照射 30 分前に、プレドニゾロン（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（５fraction）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/m^2 + 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。

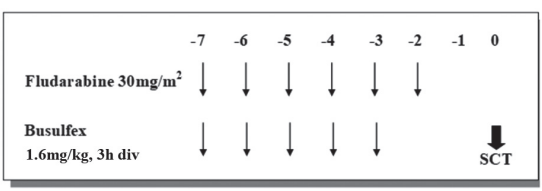
＊出血性膀胱炎予防としてメスナ 18mg/kg ＋生食 50ml を、Cyclophosphamide 投与直前、CY 投与開始時の３，６，９時間後の計８回投与を行う。

＊その他（補液など）
①day-5（10 時から）～ day-3（10 時まで）にソルデム

３A 2000ml を持続点滴、
②day-3（10 時から）～ day-1（10 時まで）にソルデム３A 1000ml ＋ソルデム１ 1000ml ＋メイロン４Aを持続点滴、
③day-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、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 1hr で div。
- Busulfex １日１回（1.6mg/kg）単独ルートにて投与する。

（注）
Busulfex は調剤後、６時間以内に投与を終了する必要がある

- Busulfex による痙攣予防のためにデパケン R を内服。Day

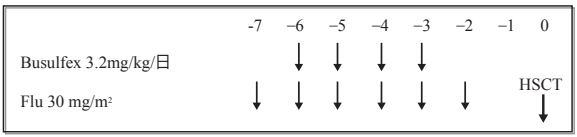
-9 ～ Day -2 の8日間、デパケンR（200mg）2錠　分2　朝夕食後　を投与する。

（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．ivBu12.8/Flu（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）骨髄破壊的



- Busulfexは１日１回（3.2mg/kg）単独ルートにて投与する。

（注）

Busulfexは調剤後、6時間以内に投与を終了する必要がある

- 点滴前後に、それぞれ 10ml の生理食塩水でルートをフラッシュした後に投与する。
- 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（200mg）２錠　分２　朝夕食後　を投与する。

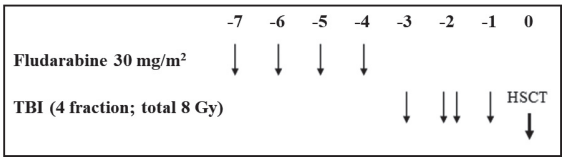
（注）

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/m^2＋ソルデム200mlを1hrで点滴（day-7~-2）。

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

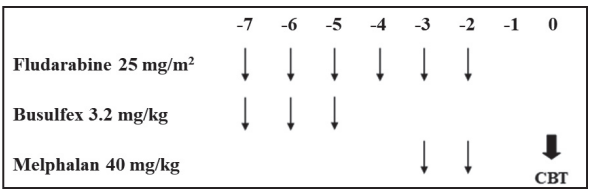
f．Flu / TBI 8Gy（骨髄移植、末梢血幹細胞移植）骨髄破壊的



- TBIの、１回ごとの照射 30 分前に、プレドニゾロン（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（4fraction）の日程は適宜変更可能。
- Flu30mg/m^2 ＋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



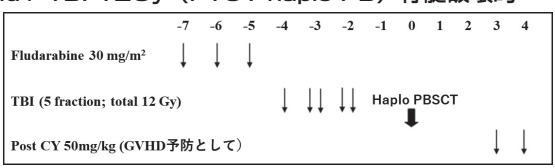
- Busulfexは１日１回（3.2mg/kg）単独ルートにて投与する。
（注）
Busulfexは調剤後、６時間以内に投与を終了する必要がある
- 点滴前後に、それぞれ 10ml の生理食塩水でルートをフラッシュした後に投与する。
- Busulfex による痙攣予防のためにデパケンＲを内服。Day -9 ～ Day -4 の６日間デパケンＲ（200mg）２錠　分２朝夕食後を投与する。

（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。

- Flu25mg/m^2 ＋生食 100ml を 1hr で点滴（day-7~-2）。
- Mel40mg/m^2＋生食100mlを30min で点滴(day-3~-2)。
- 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: 1844-1850.

h．Flu / TBI 12Gy（PTCY-haplo PB）骨髄破壊的



- Flu はソルデム１　200 ml に溶かして 1hr で div
- TBI の１回ごとの照射 30 分前に、カイトリルおよびハイドロコートン（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。

＊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。

＊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＋メイロン４Ａを持続点滴、
- day5（10 時から）～ day7（10 時まで）にソルデム３Ａ

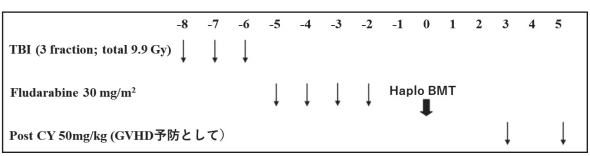
1000ml ＋ソルデム１ 1000ml を持続点滴し、day3（10 時から）～ day5（10 時まで）までは１日 2000ml 以上の尿量（８時間毎に尿量チェックし、700ml/ ８時間未満ならラシックス１A iv）を確保する。（補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する）

- 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 はソルデム１ 200 ml に溶かして 1hr で div
- TBI の１回ごとの照射 30 分前に、カイトリルおよびハイドロコートン（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。

＊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。

＊その他（補液など）

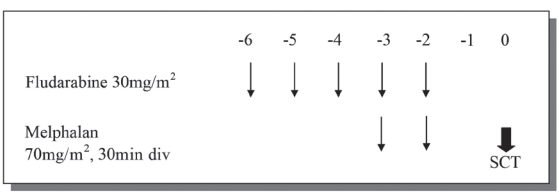
- day3（10 時から）～ day5（10 時まで）にソルデム３A 1000ml＋ソルデム１ 1000ml＋メイロン４Aを持続点滴、
- day5（10 時から）～ day7（10 時まで）にソルデム 3A 1000ml ＋ソルデム１ 1000ml を持続点滴し、day3（10 時から）～ day5（10 時まで）までは１日 2000ml 以上の尿量（８時間毎に尿量チェックし、700ml/ ８時間未満ならラシックス１A iv）を確保する。（補液量は上記を参考に患者の状態に応じて適宜調節する）
- day3（10 時から）～ day5（10 時まで）は８時間毎に尿 pH、尿潜血と尿量のチェックを行う。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＞
Bacigalupo A, et al. Bone Marrow Transplant. 2015; 50 Suppl 2: S37-9.

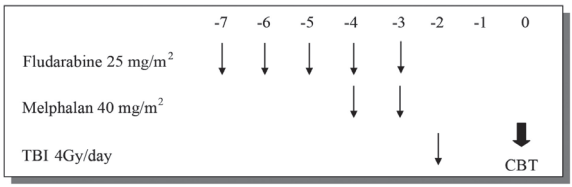
② RIST

a．Flu / Mel 140（HLA 一致血縁・HLA 一致非血縁）



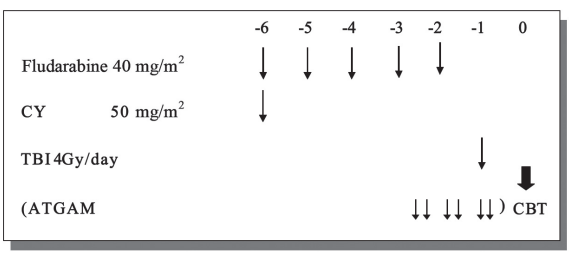
- Flu はソルデム１　200 ml に溶かして 1hr で div。
- Mel 投与時はクライオセラピーを実施する。

b．Flu / Mel / TBI 4Gy（臍帯血移植 -RIST）



- Flu はソルデム１　200 ml に溶かして 1hr 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、カイトリル、プレドニゾロン（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 投与時はクライオセラピーを実施する。

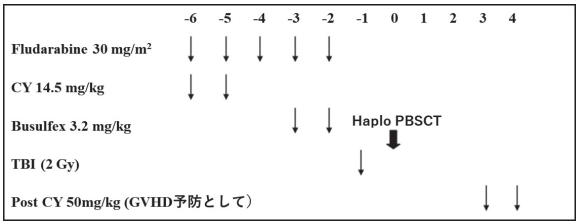
c．Flu / CY/ TBI/ ± ATG（臍帯血移植 -RIST, ミネソタ式）



- 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 ATGGAM 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）



- Flu はソルデム１　200 ml に溶かして 1hr で div
- Busulfexは１日１回(3.2mg/kg)単独ルートにて投与する。

（注）

Busulfexは調剤後、６時間以内に投与を終了する必要がある

- 点滴前後に、それぞれ 10ml の生理食塩水でルートをフラッシュした後に投与する。
- 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(200mg) 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。

＊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。

＊その他（補液など）

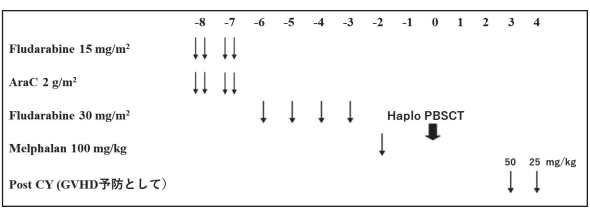
- day3（10 時から）～ day5（10 時まで）にソルデム３Ａ 1000ml＋ソルデム１ 1000ml＋メイロン４Ａを持続点滴、
- day5（10 時から）～ day7（10 時まで）にソルデム３Ａ 1000ml ＋ソルデム１ 1000ml を持続点滴し、day3（10 時から）～ day5（10 時まで）までは１日 2000ml 以上

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. 2015; 21: 1646-52.

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



- Flu はソルデム1 200ml 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。溶解後は少なくとも調製から 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 に 50mg/kg ＋生食 500ml、day4 に 25mg/kg ＋生食 500ml を３時間で点滴する。

＊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 に、7.5mg/kg ＋５%Tz100ml を 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。

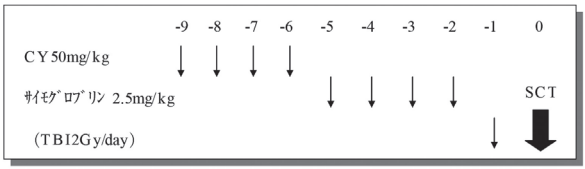
＊その他（補液など）

- day3（10 時から）～ day5（10 時まで）にソルデム３A 1000ml＋ソルデム１ 1000ml＋メイロン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＞
Nakamae H, et al. Exp Hematol. 2015; 43: 921-929.

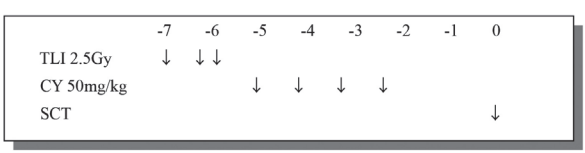
f．CY / ATG / TBI 2Gy　※詳細、上級医との相談要



- 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 2 mg/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

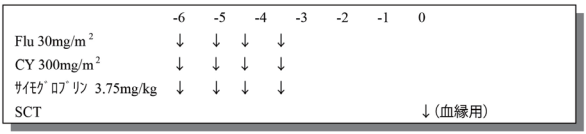
※CY に対する SIADH →低 Na 血症に注意するため、
- CY 投与中は連日採血
- CY 投与 2 日目に血清 Na、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中 Na チェック（尿は随時尿で可）

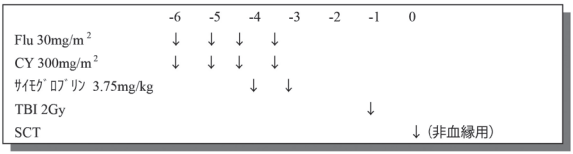
g．CY / TLI　※適用するに当たっては、上級医との相談要



＜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.

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





＜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

（各施設のプロトコール記載欄）

（各施設のプロトコール記載欄）

9．当科での内服薬

【前処置開始日より開始】

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	3 g	分3	毎食後
アシクロビル（200 mg）	3錠	分3	毎食後
ウルソデオキシコール酸（100 mg）	6錠	分3	毎食後
ＳＴ合剤	1錠	分1	朝食後

ＳＴ合剤は day-2 まで内服し、中止する（ＳＴ合剤は入院後前処置開始前の可能な限り早期から内服を開始する。内服困難時はペンタミジン吸入への変更を考慮する）

- フルコナゾールは day100 まで内服を基本とする。
- アシクロビル３Ｔ /day は生着まで。内服不応時は ACV 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。

参考：Am J Hematol. 2008 Jun;83(6):472-6.

- レボフロキサシンは生着日までで中止。
- ウルソデオキシコール酸は移植後 60 日まで続行。T-Bil の上昇を認めるときは正常化するまで 600 mg/day で続行。
- ST 合剤は血球減少の副作用があるため、day-1 から生着確認までは投与しないこと。
- プロトコールやプロトコールに準じる患者はプロトコールを優先すること。
- 急性・慢性 GVHD に対するステロイド全身投与開始時にはアシクロビル 200mg １Ｔ、イトラコナゾール OS200mg あるいはボリコナゾール 400mg で予防投与する。
- ノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠１Ｔ、朝食後（女性の場合）血小板生着まで続行（リュープロレリンで偽閉経療法を行ってもよい）
- グラニセトロン塩酸塩ゼリー　2mg　朝食後　前処置終了翌日から５日間

【白血球生着後より投与開始】

- ＳＴ合剤　２錠　分２　朝夕食後　（月・水・金のみ）
  （ＳＴ合剤は外来まで続行する）
  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 10 ml をネブライザーで４週に１度のペースで施行する。
- ペンタミジン吸入が難しい場合はアトバコンを使用する。

10. 当科での GVHD 予防

＊原則として血縁フルマッチは CsA+sMTX、非血縁フルマッチは FK506+sMTX
＊プロトコールで規定されている場合は、それに従う
＊バンク HLA 一致 PB、バンク HLA 不一致、血縁血清一座不一致症例での GVHD 予防（ATG 追加の可否など）に関しては適宜相談要（バンク HLA 不一致症例では ATG 2.5mg/kg を追加していることが多い（Kim HJ et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 704-17.）。
＊臍帯血フル移植時の GVHP 予防に関しては、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/m^2）、day+3・6（10mg/m^2）、ロイコボリンレスキューあり）

a．CsA + short term MTX（CsA 点滴）

臍帯血フル移植以外：

CsA; 3 mg/kg/day（1 回あたり 1.5 mg/kg）を生食 100 ml または 5% Tz 100 ml に溶かして投与。10 時、22 時に 3 時間かけて投与する。Trough 値は 200～300 ng/ml にあわせる。Day -1 より開始。MTX は Day +1（10mg/m^2）, Day +3（7 mg/m^2）, Day +6（7 mg/m^2）を生食 100 ml または 5% Tz 100 ml に溶かして 1 hr 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; 3 mg/kg/day を 1 日 1 回 10 時間かけて投与し、Trough 値は 100-250 ng/ml に合わせる。Day -1 より開始。また、MTX は Day +1（15 mg/m^2）, Day +3（10 mg/m^2）, Day +6（10 mg/m^2）を生食 100 ml または 5% Tz 100 ml に溶かして 1 hr で投与する。ロイコボリンレスキュー有

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。Trough 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 にあわせる。

b．FK506 + short term MTX（FK506 点滴）

（血縁 HLA1 座不一致、非血縁 HLA 一致など）

FK506 0.03mg/kg の持続点滴を day-1 から開始。点滴の目標血中濃度は 10-15ng/ml とする。
MTX は Day +1（10 mg/m^2）, Day +3（7 mg/m^2）, Day +6（7 mg/m^2）を生食 100 ml または5% Tz 100 ml に溶かして1hr で投与する。ロイコボリンレスキュー無。

注）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。
Trough 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。

（FK506 内服）

点滴量の3倍量で内服に切りかえる。内服後の目標血中濃度は 10-15 ng/ml とする。

c．PTCY を用いた HLA 半合致（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 朝から開始。点滴の目標血中濃度は 10-15ng/ml とする。
MMF は day5 の朝より、調整体重 50kg 以上では 3g/ 日（1000 mg ×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）

点滴量の4倍量で内服に切りかえる。内服後の目標血中濃度は 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 から開始。点滴の目標血中濃度は 10-15ng/ml とする。
MMF は day-1 より、約 15mg/kg/ 回×２回 /day，12 時間毎で投与開始する。

（FK506 内服）

点滴量の３倍量で内服に切りかえる。内服後の目標血中濃度は 10-15 ng/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トラフ値の目標値を明確に設定する。2，3日に１回はトラフ値を測定する。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。
点滴ルートから濃度測定用の採血をする場合は、シクロスポリン・タクロリムスの投与に使用していないルートから行う。

②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、シクロスポリン・タクロリムスの投与を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。

③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・振震・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

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

11．当科での移植後検査

【キメリズム検査（STR 法）】

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。）
- 骨髄液の全血キメリズム（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）

⑴ドナー型 10%未満を移植片の拒絶とする。
⑵ドナー型 10%～ 90%を混合キメリズムとする。
⑶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。
⑷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

⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷骨髄系細胞でキメリズム検査を行う場合は、CD33 をソートに用いる。
⑸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	Day180	Day360	以後1年毎
骨髄穿刺	○	○	○	○	○	○
表面抗原マーカー	○	○	○	○	○	○
MRD（PCR、FISH、Gバンドなど）	○	○	○	○	○	○
骨髄生検	−	−	−	−	−	−
染色体Gバンド*	−	−	−	−	−	−

＜リンパ腫（骨髄浸潤歴あり）＞

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

＜リンパ腫（骨髄浸潤歴なし）＞

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

＜再生不良性貧血＞

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

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

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

＜参考：当科でのマルチカラーフローサイトメトリーによる MRD 評価＞
近年急性白血病寛解患者における MRD の出現や残存は再発リスクとなるとの報告が多くなされてきている。MRD 検出において PCR 法での検出感度は一般に $10^{-4\sim5}$ 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 $10^{-3\sim4)}$。
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,

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

【血液検査】
- 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）、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（同一日に検査を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３ヶ月以内は毎週、移植後 1 年以内に関しては毎月測定。それ以外の患者においても 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）（各プロトコールにも日の指定があり注意すること
●Day360 の甲状腺機能、性腺ホルモンの測定

【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を追加する

※移植後長期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。
（参照ガイドライン：BBMT18:348-371,2012）

12. 移植後合併症

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

当科の移植前処置および疼痛・嘔気管理の項を参照
（＊）重症度に関しては CTCAE ver.4.0 に準ずる付表5】

② 生着不全 Graft failure

生着とは、移植片による造血回復を指し、基準として好中球数が3ポイント以上の連続した検査日において 500/μL 以上となった場合、その第一測定日を好中球生着日とすることが多い（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/μL 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、当科のハプロ移植（2015 年報告）では、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で、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、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 MPN[4)]
□non-CR[5)]
□脾腫 [6)]
□NMA>RIST> フル移植 [7)]
□HLA disparity[7)]：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、MMF[11)] 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 2.0 × 10^6/kg 以上が望ましい。CB では一般的に TNC 2.0 × 10^7/kg 以上が必要だが、当科 CBT-RIST では TNC 2.5 × 10^7/kg 以上で選定してきた。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 [12)]。

【検査計画】
□骨髄穿刺・生検：骨髄球系幼若細胞の有無、HPS の鑑別
□キメリズム検査：末梢血 T 細胞 STR 法、要すれば骨髄異性間 FISH
□ウイルス検査：CMV-geniQ、HHV6-geniQ、EBV（全血）、骨髄パルボなどを検討（保険適応に注意）
□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[13]、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[14]。

【References】
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: 944-956.
5) Cluzeau T, et al. Bone Marrow Transplant 2016; 51: 687-91.
6) Akpek G, et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 825-831.
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) Konuma T, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 1142-50.
13) Baron F, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 272-9.
14) Fuji S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1407-14.

③ 生着症候群：Engraftment syndrome

●生着症候群とは：移植後約１週間前後（数日～３週間）に、非感染性の発熱、皮疹、血管漏出などの症状をきたす症候群である。皮疹は斑状丘疹または淡い紅斑の形態をとることが多く、臨床的・病理学的に GVHD との鑑別は困難である。平均して 10日～２週間前後持続することが多い。Maiolino の診断基準や、Spitzer の診断基準などが存在する。

【Maiolino の診断基準】[1)]

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 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】[2)]

大基準
1）非感染性の 38.3℃以上の発熱
2）体表面積 25% 以上の非薬剤性皮疹
3）低酸素血症を伴う非心原性肺水腫

小基準
1）肝障害（総ビリルビンが 2 mg/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）2.5%以上の体重増加
4）原因不明の一過性脳症

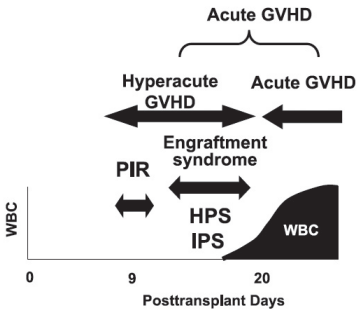
※生着から 96 時間以内に発症し、急性 GVHD を除外した上で、大基準 3 つ、あるいは大基準 2 つと 1 つ以上の小基準をみたすもの

＜診断＞
- GVHD や他の疾患との鑑別目的に皮膚生検を行う。
- 腹部超音波検査で IVC、腹水、肝腫大の有無をみる。
- 血液培養、β-D グルカンおよび各種真菌抗原、胸部レントゲン等、感染症の可能性を考慮し、原因精査を行う。

＜当科での治療＞
- 軽症の場合は G-SCF の中止[3)] のみで軽快しうるが、低酸素血症や肺浸潤影の出現等がみられた際にはステロイド投与の適応となる。メチルプレドニゾロン 0.5-1mg/kg/day を 3 日間投与し、1 週間以上かけて漸減する方法により、90% 以上の症例で著効する。治療反応が良ければ -50%/3days での減量→ OFF も可能である。
- 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、Alb3.0 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。

＜移植後早期の免疫学的合併症＞[4)]
臍帯血移植後のpre-engraftment immune reaction(PIR)、生着症候群 (ES:engraftment syndrome)、超急性期移植片対宿主病 (hyperacute GVHD)、HPS、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る。



<PIR(pre-engraftment immune reaction)>[5)]
生着前に出現する発熱、皮疹、体重増加を特徴とする。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、急速な腎機能障害の進行を認め、重症 GVHD や生着不全に進展する。カルシニューリン阻害剤単独と比し、MTX や MMF を併用すると発症頻度が低下する。PIR の時期に一致してドナー由来のメモリーＴ細胞の増加とＴ細胞キメリズムのスイッチが起こっていることが示され、これらの免疫反応が原因になると考えられている。

文献
1) Maiolino A, et al. Bone Marrow Transplant. 2003; 31: 393-397.
2) Spitzer TR. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 893-898.
3) Karlin L et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 245-250.
4) 豊島崇徳 . 臨床血液 . 2008; 49: 592-597.
5) Kishi Y et al. Transplantation. 2005; 80: 34-40.

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

a．急性 GVHD

（基本的に生着後）

（生着前から出現する場合もあるので要注意：hyperacute GVHD）

①皮疹　②肝障害（T-bil）　③消化管障害（下痢量、嘔気・嘔吐）→原則として生検施行（皮膚生検、GIF や CF にて消化管生検、肝生検）

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 >500 ml/day or 持続する嘔気[注4)]
2	皮疹 25-50%	T-Bil 3.0-5.9 mg/dL	下痢 >1000 ml/day
3	皮疹 >50%	T-Bil 6.0-14.9 mg/dL	下痢 >1500 ml/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stage４は３日間の平均下痢量>1500 ml/day かつ、腹痛または出血を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

Clinical Grade of GVHD

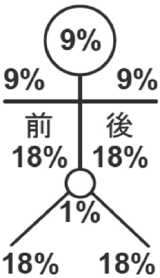
grade	皮膚		肝臓		消化管
I	1-2		0		0
II 注3)	3	or 注1)	1	or	1
III	- 注2)		2-3	or	2-4
IV	4		4		- 注2)

注1）“or” は各臓器障害の stage のうち、1つでも満たしていればその grade とするという意味である。

注2）“-“ は皮膚の場合、stage が0、1、2、3の範囲でいずれであってもよいという意味である。例えば肝障害が stage 2、3ならば自動的に grade III となる。つまり皮膚障害の程度は grade III を規定しない。同様に消化管の場合には、障害の程度がいずれであっても grade IV には関与せず、たとえ stage 4でも皮膚または肝に病変がない限り grade IV とは判定されない。

注3）シアトルでは、II 度を IIa と IIb とに細分類し、grade IIa を ”mild GVHD”、grade IIb-IV を ”more than mild” GVHD とし、異なった治療アルゴリズムを設定している（FHCRC; GVHD: Allogeneic Acute GVHD Primary Therapy. Apr 10, 2007）。Grade IIa は、食思不振、嘔気、嘔吐、1L 以下の下痢（小児では 555ml/m^2 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



＜当科の治療＞

●grade Ⅱ以上になれば造血幹細胞移植学会のガイドラインに基づき速やかに治療開始(原則として mPSL1～2mg/kg 点滴で開始。)

●Grade Ⅰでも治療開始を考慮する場合
A）GVHD 予防が十分になされていない症例
B）HLA 不一致移植や非血縁者間移植など、急性 GVHD が重症化しやすいと考えられる症例
C）GVHD に関連する諸症状が急速（24 時間以内）に悪化する症例

●Grade Ⅱでも経過観察または mPSL0.5mg/kg での治療開始を考慮する場合
A）皮膚、上部消化管に限局し、安定した臨床所見を呈する症例*
B）他の疾患の合併が考えられる場合

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

➢CR となれば6～14 日目より減量開始(-10% /5～7日毎

に減量)

➢ステロイド不応性急性 GVHD の場合、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)](詳細は下記記載)
- サイモグロブリン 1 mg/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鬆症の評価をしていく。抗糸状菌予防(ITCZ、VCZ、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;92:2288-2293.
2) Van Lint MT, et al. Blood. 2006;107:4177-4181.
3) Muroi K, et al. Int J Hematol. 2016 ;103:243-50.
4) Nishimoto M, et al. Exp Hematol. 2015;43:177-179
5) Martin PJ, et al. Blood. 1990;76:1464-1472.
6) Przepiorka D, et al. Blood. 2000;95:83-89.

●間葉系幹細胞製剤（テムセル®HS 注）[1) 2)]

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、2019 年 1 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; I^2=41%）[4)] 等）。

＜効能、効果または性能に関する使用上の注意＞

ステロイド製剤によっても十分な治療効果がえられない場合に使用すること。

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

原理・メカニズム：

①CD4 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
②CD4 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
③IL-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。
- 細胞が沈殿して輸注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。（不要となった場合には、その時点で返納を依頼する。）

- MSC を投与する当日に、患者体重をもとに必要投与量を計算し、調整する。
- ステロイド抵抗性急性 GVHD 症例では、高用量のステロイド製剤を全身投与されているケースがほとんどであるため、当科では、前投薬は抗ヒスタミン薬（d- クロルフェニラミンマレイン酸塩製剤等）のみ、前投薬として投与している場合が多い（ただし、国内臨床試験においては、全例で、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム製剤またはリン酸ヒドロコルチゾンナトリウム製剤が前投薬として投与されている）。
- 投与開始時より、心電図・SpO_2 モニターを装着する。投与開始後５分程度は、医師または看護師がベッドサイドで患者を観察し、アナフィラキシー等の有害事象の発生に備える。
- 週に２回、計８回を初期治療として投与する。速やかな治療反応性をえられた場合でも、用法用量に従い、原則計８回投与を行う。
- 追加投与が望ましい経過の場合には、その時点で MSC の追加発注を行い、９回目以降は週１回ずつ４回、総計 12 回の投与を行う。
- 治療開始より 28 日目以降に CR に至る症例もあると報告されており（28日 OR 率：60%、28日 CR 率：24%、28日 PR 率：36%、24週 CR率：48%[3]）、他の急性 GVHD 治療選択肢に比べ奏功までに期間を要する可能性がある。そのため、明らかに MSC に不応性、または継続困難と判断される場合を除き、原則計８～12 回の投与を継続する。

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

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。

表1．GVHDの分類

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 100 日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 100 日を超えて再燃する場合
遅発型（late-onset）：100 日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
- 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 criteria[4] が使用されてるようになってきている（なお日本のガイドライン[1] は 2005 年版に沿った記載である）。

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

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

文献 2) より引用改変

＜ 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）

* 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
①FEV1%（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（FEV1/ 予測 FEV1）<75% で2年未満に 10% 以上減少があること
③気道感染症が否定されること
④高解像度 CT にて air trapping または small airway の肥厚を認める、または機能的残気量が 120%以上
（既に他器官に診断的兆候がある場合は① - ③で BOS と診断できる）

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

文献 [4] より引用改変

慢性 GVHD の臓器別病理学的所見（NIH2014 版より改変引用）

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

文献[5]より引用改変

＜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。
- PSは考慮せず、その他の項目のスコアでNIH総合重症度を求める

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）

- 皮膚の2種類のスコアでは高い方を用いる
- 肺は臨床スコアではなく、FEV1を用いる
- ある臓器の異常が明らかにGVHD以外の原因である場合は含めない
- ある臓器の異常がGVHDを含む複合的な原因の場合は重症度を下げずにそのまま含める

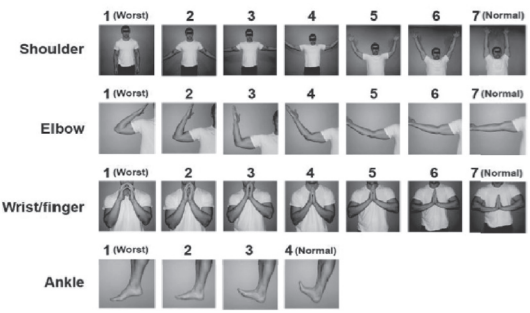
慢性 GVHD の臓器別スコア（NIH2014 版より改変引用）

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
PS	無症状（ECOG PS 0, KPS* 100）	軽度の症状あり、肉体労働は制限を受けるが，歩行、軽労働や座業はできる（ECOG PS 1, KPS 80-90）	歩行や身の回りのことはできるが時に少し介助がいることもある。日中の 50%以上は起居している（ECOG PS 2, KPS 60-70）	身の回りのある程度のことはできるがしばしば介助が必要であり日中の 50% 以上は就床している（ECOG PS 3-4, KPS<60）
皮膚 % BSA スコア 皮膚特徴スコア（活動性のないものは BSA に含めない）	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	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される	高度障害、経口摂取が高度に障害される
眼	無症状	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。
消化管	無症状	顕著な体重減少を伴わない症状（<5%）	軽度から中等度の体重減少（5-15%）を伴う症状、又は日常生活に著しい障害とはならない中等度の下痢。	著名な体重減少（>15%）を伴う症状、必要なカロリーの多くを栄養補助で補う必要ある、又は食道拡張、又は日常生活に著しい障害となる下痢
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、3mg/dL 以下 または ALT5 倍以上	T-bil 3mg/dL を超える
肺 ** 症状スコア 肺スコア	無症状 % FEV1***>80%	軽度の症状（一階分の階段を上った後に息切れ） % FEV1 60-79%	中等度症状（平らな場所を歩いた後に息切れ） % FEV1 40-59%	重度症状（安静時に息切れ、酸素投与が必要） % FEV1<39%
筋膜、関節 ****	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）
性器	無症状	軽度の徴候（女性の場合検査時の不快の有無は問わず）	中等度の徴候（検査時に不快感を伴う症状を呈する場合がある）	重度の徴候（症状の有無は問わない）

*KPS は以下の表に示す通り
** 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 Phtographic Range of Motion (P-ROM) を用いて評価を行う必要あり。
文献 4）より改変引用

参考．Karnofsky Performance Scale

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



＜治療[1)]＞

- NIH 総合重症度および高リスク徴候に基づいて初期治療を行う。
- 軽症：局所治療で開始
- 中等症または重症：全身治療で開始

ただし、軽症でも筋膜障害などの機能障害や肝障害を呈する場合、あるいは高リスク因子（慢性 GVHD 発症時に血小板 10 万以下、急性 GVHD から慢性 GVHD に直接移行した場合、血清 T-Bil ＞ 2mg/dL、PSL0.5mg/kg 以上投与中の発症など）を有する場合は全身治療を考慮する。

●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 CI 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 1㎎/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。

＜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. 2014 年 5 月発行 .
2) Shulman HM, et al. Am J Med. 1980; 69: 204-217
3) Filipovich AH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 ;11: 945-56
4) Jagasia MH, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 389-401
5) Shulman HM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 589-603
6) Lee SJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 984-999

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。10-25% に発症すると報告されているが、臨床的に重症となるケースは少ない
- 破砕赤血球出現、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）　末梢血中の破砕赤血球＞ 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 個以上の破砕赤血球 (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
(前処置前の Cre の 2 倍以上又は CCr の 50% 以上の低下) かつ / 又は神経学的異常)
(iv) 直接・間接クームス試験陰性

＜重症度分類＞
Grade1：破砕赤血球を認めるが、その他の臨床所見はなし (移植後 TMA の前段階)
Grade2：破砕赤血球を認め、血清 Cre が正常上限の 3 倍以内
Grade3：破砕赤血球を認め、血清 Cre が正常上限の 3 倍を超える
Grade4：破砕赤血球を認め、透析を要する腎機能障害または脳症を認める

＜当科での対応＞
- GVHD に注意しながらできるだけ免疫抑制剤を減量
- 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 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: 1452-1462
2) Bohl SR, et al. BBMT. 2017; 23: 2172-2177
3) Ruutu T, et al. Haematologica. 2007; 92: 95-100
4) Ho VT, et al. Biol Blood Marrow Transplantation. 2005; 11: 571-575

⑥ VOD/SOS

＜移植後肝障害の時期による鑑別診断[1)]＞

●移植後～３週間以内

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、SOS

●３週間～３ヶ月

薬剤性、急性 GVHD、SOS、肝炎（ウイルス、細菌、真菌）、真菌膿瘍、胆嚢炎、過栄養、PTLD

●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、ヘモジデローシスによる）、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

＜ SOS の Risk Factor[2)] ＞

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。[18),19)]
- 免移植前の 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。[19)]

＜ SOS の病態[2)-5)] ＞

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 予防の選択肢[2) 3) 6)] ＞

Risk Factor の回避
• 急性肝炎がある場合は、可能な限り移植を遅らせる。 • 鉄過剰の治療（鉄キレート療法） • Bu 量の調節、または IV BU の使用 • Bu よりも CY を先行して使用する • GVHD 予防として、可能であればカルシニューリン阻害薬を使用しない。（または CsA の代わりに FK506 使用する。） • TBI の分割照射 • 肝障害（プロゲステロンなど）を来たす薬剤の回避 • ハイリスク患者においては、RIC を考慮する。 など
薬物による予防（前処置開始から day+21 ～ +30 まで使用）
• ウルソデオキコール酸：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。 • ディフィブロタイド：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。

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）

＜ SOS の診断[2),8)-15)] ＞

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 Criteria[7)]
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）[8)]
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[9)]
移植後 21 日以内に出現する黄疸（T-Bil ≧ 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
1） 5% 以上の体重増加
2） 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。[2)]
- SOS 発症日の中央値は、移植後 day+8 ～ +9。[10)]
- 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。[8),9)]
- Seattle Criteria 2項目での SOS 陽性的中率は 42% と高くない。[11)]
- 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。[11)]
- Baltimore Criteria の特異度は 92% である一方で、感度は 56% である。[11)]
- 門脈圧亢進は SOS に特徴的との報告がある。[2)]（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。[2,10)]

- 有痛性肝腫大、腹水、血小板輸血不応性は、SOS に特徴的な所見とされている。[11)]
- 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。[2),12),-14)]
- 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。[2),15)]
- 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。[16,17)]
- 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。[16,21)]

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≧ 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。

＜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。
- 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）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。
- 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。

＜ SOS の重症度分類[2) 3) 4) 10)] ＞

	重症度分類	頻度
治療を要することなく、臨床所見が完全に軽快する。	軽症（mild）	8-23%
治療を必要とするが、臨床所見が完全に軽快する。	中等症（moderate）	48-64%
Day100 までに臨床所見が軽快しないか、死亡症例。	重症（sever）	23-28%

- 重症 SOS の死亡率は 80-90% 以上である。[4)]
- ただし、この重症度分類は retrospective になされるもののため、治療介入のタイミングを判断するための使用には不向きである。
- Baltimore Criteria を満たす症例は、水分・塩分制限や利尿剤といった支持療法以外の積極的な治療介入を検討する必要がある。[10)]
- MOF 発症または HVPG ≧ 10mmHg は重症化リスクが高く予後は悪い。[4) ,10)]

- 適切な治療介入のタイミングを考慮するため、検査・身体所見、症状の悪化速度から SOS の重症度を分類する方法が提案されている。(EBMT による SOS 重症度分類はここには記載しない。より簡素化された Carreras、Chao らにより提案された重症度分類を記載する。)[17)]

	SOS 重症度		
	軽症 *	中等症 *	重症 *
T-Bil (mg/dl)	2.0-3.0	3.1-5.0	>5.1
肝機能 (AST、ALT)	<正常上限の3倍	正常上限の 3-5 倍	>正常上限の5倍
体重増加	2%	2.1-5%	>5%
腎機能 (Cre)	正常	<正常上限の2倍	≧正常上限の2倍 (または Ccr ≦ 50%)
悪化速度 **	ゆっくり(6, 7日)	中間(4, 5日)	速い(2, 3日)

* 2つ以上の項目を満たすもの
**SOS を疑う最初の症状出現日から、SOS 診断基準を満たした日までの日数

< SOS の治療[2)] >

第一選択治療	
支持療法	• 塩分・水分制限±利尿剤 • アルブミン、血漿製剤、輸血(Ht>30%)による血管内ボリュームと腎血流の維持
特異的治療	• Defibrotide:6.25mg/kg 2 時間で静注、6 時間毎 14 日間投与。 重症 SOS においても 50-55% の CR 率の報告。 • AT- Ⅲ、プロスタグランジン、ステロイド、グルタミン / ビタミン E、N- アセチルシステイン、リコンビナント・トロンボモジュリンによる治療報告もあるが、いずれも少数例である。
その他	
支持療法	• 鎮痛 • 腹水 / 胸水コントロール • 血液透析 • 人工呼吸管理
特異的治療	• TIPS 一時的に門脈圧と腹水の改善を認めるが長期予後改善には至らない。 • チャコールフィルターによる Bil 及び毒素吸着 • 腹水静脈シャント • 肝移植

- Defibrotide は最も有望視されており報告も多く、保険承認が待たれる。
- 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。[20)]

＜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）
- 特異的治療介入を行う。（どの薬剤を選択するかは、主治医判断）
- 可能な範囲で免疫抑制剤は減量を考慮する。
- Defibrotide 投与開始時期の指標 [17)]
  - 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。
  - ③ HVPG ≧ 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。

＜文献＞
1) Tuncer HH, et al. World J Gastroenterol. 2012; 18: 1851-1860.
2) Carreras E, et al. The EBMT Handbook Haemopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2019; 373-9.
3) Ho VT, et al. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 229-237.
4) Coppell JA, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 157-168.
5) Richardson PG, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: S88-S90.
6) S. Corbacioglu, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45 Suppl 2: S1
7) McDonald GB, et al. Hepatology. 1984; 4: 116-122.
8) McDonald GB, et al. Ann Intern Med. 1993; 118: 225-267.
9) Jones RJ , et al. Transplantation. 1987; 44: 778-783.

10) Carreras E, et al. Biol Blood Marrow Transplantat. 2011; 17: 1713-1720.
11) Carreras E, et al. Ann Hematol. 1993; 66: 77-80.
12) Lee JH, et al. Br J Haematol. 2002; 118: 1087-1094.
13) Pihusch M, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 631-637.
14) Pihusch M, et al. Transplantation 2005; 80: 1376-1382.
15) Lassau N, et al. Radiology 1997; 204: 545-552.
16) 造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA 2017年9月
17) Carreras E Br J Haematol. 2015; 168: 481-491.
18) Wadleigh M Blood. 2003;102:1578-1582.
19) UpToDate Gemtuzumab ozogamicin & Inotuzumab ozogamicin: Drug information
20) Corbacioglu S, et al. Bone Marrow Transplantation 2004;33:189-95
21) Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906-12.

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－生着）、中期（生着－100日）、後期（100日－）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。

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)]を中心に要点を述べる。

＜診断＞

- 発熱性好中球減少症（FN, febrile neutropenia）は、「好中球数500/μL未満、あるいは48時間以内に500/μL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[2,3)]。
- 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。CVCから採取した血液培養が陽性を示すま

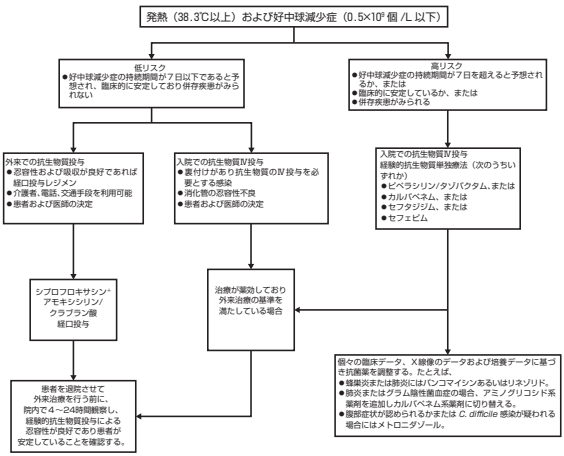
での時間が、末梢から採取した血液培養より 120 分以上早ければカテーテル関連血流感染（CRBSI）が示唆[4]され、積極的に CVC 抜去を考慮する。

- 呼吸器症状を認める場合、胸部 X 線写真、可能であれば胸部 CT 撮影を行う。また、明らかな感染源を認めない患者においても、FN が 2-4 日以上継続する際には副鼻腔および胸部 CT 撮影にて原因を精査する[5]。
- 経験的抗菌薬投与によって解熱した後に、再度発熱が認められた場合は、新たな感染エピソードとして、耐性細菌や特に真菌感染などに注意して、血液培養や胸部 CT 検査等によって再評価する必要がある。

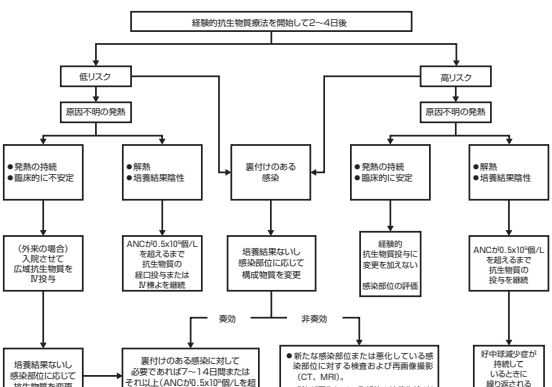
＜予防＞

- フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与によって発熱および感染症が有意に減少し、生存率を改善する可能性が報告されている[6]。
- 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いる[7]。
- 高度の低ガンマグロブリン血症では血清 IgG 値を 500mg/dL 程度を維持するよう IVIG の投与を考慮しても良い[8]。

＜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



●化学療法後に7日を超える好中球絶対数≤ 100/μL を認めることが予想される場合、または血圧低下、肺炎、新規の腹痛、神経学的変化など有意な症状を認める場合は高リスク患者であり、CFPM、カルバペネム系(MEPM または IPM/CS)、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。

●血圧低下、肺炎、耐性菌感染が疑われる場合は、上記の初期治療にアミノグリコシド系やフルオロキノロン系抗菌薬、VCM/TEIC の追加を考慮しても良い。

●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)、特に病状が不安定または血液培養が陽性の場合は初期治療の modification を考慮しても良い。耐性菌には MRSA、VRE、ESBL 産生グラム陰性桿菌、carbapenemase 産生菌（Klebsiella pneumoniae carbapenemase を含む）が含まれる。

●CRBSI、皮膚・軟部組織感染、肺炎、血行動態が不安定な場合は、VCM /TEIC（または LZD、肺炎以外では DAP も）使用を考慮されるべきである。

注）LZD は投与期間が 14 日を超えた場合、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する。

●持続する発熱は病状が安定する限りにおいては、最初の抗菌薬治療の変更が必要となることはめったにない。感染が同定されれば、それに従い抗菌薬を調整すべきである。

●VCM/TEIC または他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良い。

●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べきである。

●起因菌が同定された場合､各々に対して治療期間は異なるが、

多くの場合、少なくとも 10-14 日間は抗菌薬治療が必要である。

- S. aureus、P. aeruginosa、真菌またはマイコバクテリアによって引き起こされた CRBSI は、少なくとも 14 日間抗菌薬の全身投与を実施するほか、カテーテルの抜去が推奨される。また、血液培養からの分離菌に対して感受性を有する抗菌薬の投与にもかかわらず、発熱・血圧低下等の全身症状が 72 時間以上持続し、カテーテル以外に明らかな感染源が見出せない場合もカテーテルの抜去を推奨する。
- 原因不明の発熱が認められる患者では好中球回復（＞ 500/μL）まで広域抗菌薬投与を継続する。ただし、好中球減少期間中であっても、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。
- 広域抗菌薬を開始後 4-7 日経過しても発熱が持続しており、原因が特定されていない場合は経験的抗真菌薬の使用を検討する。
- ステロイド投与時は血液培養による監視培養を考慮する [10]（カテーテル血２セット、週１回等）。

＜参考資料＞
好中球減少患者に多い病原菌

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

＜当科の方針＞
原則、IDSA ガイドラインに従う。

＜文献＞
1) Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.
2) Tamura K, et al. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (S1):S15-24.
3) Masaoka T. Int J Hematol. 1998 ; 68 : S5-6
4) Raad I, et al. Ann Intern Med. 2004 ; 140 : 18-25
5) Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2005 ; 41 : 1242-1250
6) Gafter-Gvili A, et al. Ann Intern Med. 2005 ; 142 : 979-995.
7) Kuderer NM, et al. J Clin Oncol 2007; 25:3158-67.
8) 日本造血細胞移植学会 . 造血細胞移植ガイドライン―造血細胞移植後の感染管理（第４版）. 2017年9月 .
9) Chizuka A, et al. Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 577-82.

顆粒球輸血

＜背景＞

高度の好中球減少症に伴う細菌感染症や真菌感染症は、しばしば患者の生命を脅かし、G-CSF の投与によっても改善しない症例が存在する。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、現時点では保険適応とされていない。海外のメタ解析において、難治性感染症を合併した好中球減少患者に一定量（目安として顆粒球数 1×10^{10}）以上の顆粒球輸血を行うことで死亡率を有意に減少させることが明らかにされているが、2000 年以降においては顆粒球輸注の有益性が薄れつつある可能性も示唆されている [1),6)]。また多くの研究において、細菌感染症に比べて真菌感染症に対する顆粒球輸注の有効性は低いことが報告されている。[7)] 上記を踏まえ、ドナーおよび受血患者双方の安全性を確保し、患者の生命予後を改善するという観点から、顆粒球輸血の在り方を考慮する必要がある。

＜顆粒球輸血の適応（原則として下記２項を満たす）[2)] ＞

- 造血幹細胞移植患者または癌化学療法による高度の好中球減少症患者など、原則として血球回復可能と考えられる好中球減少症
- 難治性感染症に罹患し、G-CSF を投与しても好中球減少症

が改善しない

＜ドナーの適格性、条件[2)]＞
- 対象年齢：19-54 歳
- 当該患者の血縁者もしくは親類縁者で同意が得られている
- 患者と同型の ABO, Rh 血液型（血漿除去が可能であれば ABO 副適合型は許容）
- 以下の除外基準を 1 つも満たさない
  ①G-CSF に対するアレルギーを有する人
  ②妊娠中あるいは妊娠している可能性がある人および授乳中の人
  ③血栓症の既往あるいはリスク：基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する人
  ④脾腫を認める人
  ⑤間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
  ⑥癌の既往を有する人
  ⑦治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する人
  ⑧炎症性疾患および自己免疫疾患を有する人
- 同一ドナーから連日採取する場合は 2 回に止めることが望ましい。
- 今後同種移植を予定している場合、同種移植ドナー候補はドナーとして避けることが望ましい。
  （顆粒球輸血後の抗好中球抗体の出現により、生着不全を来たした症例報告があるため[3)]。）

＜当科での採取の手順＞

●準備
- サリンヘス 500ml(1 回につき 500ml)
  （HES を赤血球沈降促進剤として使用することで、顆粒球採取効率が上がる。20-40 万の高分子量 HES の方が採取効率の面で望ましいが、国内では低分子量の製剤のみであるため分子量 7 万の HES であるサリンヘスを使用する[2)]。）
- クエン酸ナトリウム (商品名：輸血用チトラミン「フソー」

10% 5ml/A)、採取 1 回につき 140ml（28A）
（ACD-A 液のみでの顆粒球採取は過去の経験上不可能である。また、ヘスパンダーは Ca を含むためクエン酸との混合は禁忌である。）
• 1000ml のアリメバック

●採取前日まで [2)]
ドナーへの問診および下記の血液検査、胸部レントゲン、心電図、呼吸機能検査
ABO 血液型 ,Rh（D）血液型 , 不規則抗体スクリーニング
HBs 抗原 ,HBc 抗体 ,HCV 抗体 ,HIV-1,2 抗体 ,HTLV-I 抗体
梅毒血清反応 , 全血球計算値 (白血球分画を含む), 肝機能（ALT）

●採取 12 ± 2 時間前 [2,4)]
G-CSF（ノイトロジン 10μg/kg またはグラン 400μg/m^2）を皮下注射（保険適応外）、デキサメタゾン 8mg 内服
• 1 回の採取につき 1 回の投与を原則とする。
• 同一ドナーから顆粒球を連日採取する場合には 2 日までに止めること原則とし、G-CSF、デキサメタゾンの投与も 2 日までとすることが望ましい。
• 連日 G-CSF を投与するドナーに対しては連日採血を行い、G-CSF 投与前 WBC>50,000/μl で G-CSF 投与量を半量に減量、WBC>75,000/μl で G-CSF 投与中止する。

●採取当日
• サリンヘス 500ml と輸血用チトラミン「フソー」140ml（28A）をアリメバックに入れる。（サリンヘス 500ml から 40ml を廃棄してから輸血用チトラミン「フソー」140ml を混注しても良い。）
• 採取開始（予定血液処理量 7 ～ 10 L[4)]）
• 採取予定量半分、及び全量採取後のところで、採取液の好中

球数を測定する。
- 目標有核細胞数:5-10 × 10^{10} 個、最低 1 × 10^{10} 個として、適宜血液処理量を調整する。
- 起こりうる副作用：ショック、アナフィラキシー、掻痒感、悪心嘔吐、悪寒、発熱、頭痛、出血傾向等。異常があれば速やかに中止する。
- 採取開始時よりカルチコール 2-4A ＋生食 100ml を 1-2 時間程度で点滴静注
- 採取終了時にドナーの採血を行い、異常な血小板減少がないことを確認する。

●輸注
- 採取した顆粒球液に対して放射線照射 20Gy × 1 回(GVHD 予防のため。ガイドライン案では 15-50Gy/ 回と記載されている [2])
- 前処置として患者にソルコーテフ 100mg 点滴静注、ポララミン錠 2mg 内服投与
- 放射線照射後３時間以内に輸注開始し、200mlあたり1-2時間かけて輸注する。白血球除去フィルターは使用しないこと。
  ※L-AMB を使用している場合、顆粒球輸血の前後最低４時間は間隔を空けること。
- 顆粒球輸血終了１時間後、及び翌朝に患者採血を行い、好中球数の確認を行う。(中央値 8.2 × 10^{10} 個の顆粒球輸血で、輸注終了１時間後の平均好中球増加数は 2,600/μl であるが、当科ではそこまで好中球数が上昇した経験はない [5]。)
- 顆粒球輸血に伴う副作用としては、悪寒(37%)、発熱(32%)、低酸素血症（7%）との報告 [5]

●ドナーの安全モニター [2,4]
- 健常人に対して G-CSF 投与を行っているため、ドナーの安全確保を目的として、短期および中長期（G-CSF 投与後 1,2,3,4,5 年）のフォローアップ調査を実施する。
- デキサメタゾン投与ドナーでは、白内障の発症が高頻度で

あったという報告があるため注意が必要。

＜文献＞
1) Stanworth SJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005: 20: CD005339.
2) 大阪 顯通 , 他 . 日本輸血学会雑誌 . 2004; 50: 739-745.
3) Stroncek DF, et al. Transfusion. 1993; 33:158-63.
4) 小原 明 , 日本輸血学会雑誌 . 2004; 50: 27-32.
5) Price TH, et al. Blood 2000; 95: 3302-3309.
6) Estcourt LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016: 4: CD005339.
7) Valentini CG et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 ;23 :2034-2041.

b．真菌感染症

IDSA ガイドライン[1-3]、EORTC/MSG 2008 基準[4]、ECIL6 ガイドライン[5]、造血細胞移植学会ガイドライン―移植後早期の感染管理（第3版）[6] などに準ずる。

＜当科の方針＞

●診断

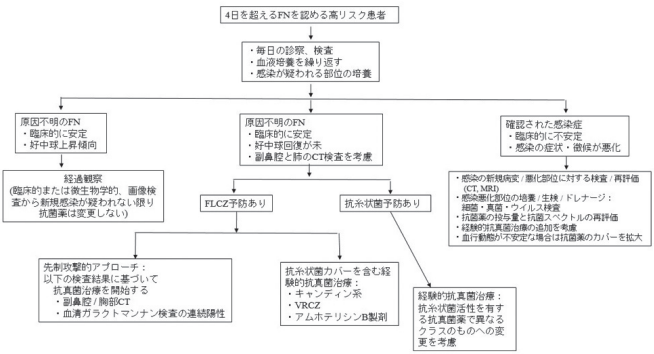
- β -D グルカンやアスペルギルス抗原などの真菌感染マーカー陽性の場合は、再検と胸部 X 線など画像検査を考慮する。

注）真菌感染症の診断マーカー上昇のみでは原則として抗真菌剤の投与は行わない。

- 深在性真菌症を疑う時は原則として 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。

●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るべきである。アムビゾーム2.5mg/kg、ファンガード150-300mg/body またはカンサイダス初日 70mg（生食 250ml）、翌日以降 50mg（生食 100ml）を考慮する。

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、アムビゾームとカンサイダスのみである。

- 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（ブイフェンド、アムビゾーム、イトリゾール）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アムビゾームに不耐などのため使用できずキャンディン系抗真菌薬を使用する場合は、カンサイダスの使用を考慮する [7-10)]。代替薬として、ファンガードの使用を考慮する場合、

投与量は 150-300mg / body で検討する [2,11,12]。

- カンジダ血症の場合、ファンガード、カンサイダス、アムビゾームの使用を考慮する [3,5]。また、好中球減少患者では、消化管などの中心静脈カテーテル以外の感染源のことが多いが、カテーテルの抜去も考慮する [3]。治療期間に関しては、好中球減少及び症状が回復し、血液培養でカンジダが消失後、少なくとも２週間は治療を継続する [3]。
- アゾール系の抗真菌薬（ジフルカン・プロジフ・ブイフェンド・イトリゾール）は、免疫抑制剤や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。添付文書にしたがって、薬剤の投与量の変更を考慮する。
  - ブイフェンド、イトリゾール投与開始時は免疫抑制剤（CsA、FK506）の濃度が上昇することがあり注意が必要（CsA、FK506 は原則 20-25% 減量する）。
  - 逆にブイフェンド、イトリゾールの投与中止時には免疫抑制剤（CsA、FK506）の濃度が低下することがあり注意が必要（CsA、FK506 は原則 20-25% 増量する）。
  - ブイフェンド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 [13]。
- 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) De Pauw B, et al. Clin Infect Dis. 2008; 46:1813-21.
5) Tissot F, et al. Haematologica. 2017; 102: 433-444.
6) 造血細胞移植学会ガイドライン 第１巻．日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会（編集）．医薬ジャーナル社；2014.
7) Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71.
8) Viscoli C, et al. J Antimicrob Chemother. 2009; 64: 1274-81.
9) Herbrecht R, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 1227-33.
10) Maertens J, et al. BMC Infect Dis. 2010; 10: 182.
11) Denning DW, et al. J Infect. 2006; 53: 337-49.
12) Yamazaki S, et al. Leuk Lymphoma. 2014; 55: 2572-6.
13) 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 グルカン偽陽性因子
抗悪性腫瘍薬（レンチナン・シゾフィラン）
セルロース系透析膜による血液透析患者
グロブリン製剤、アルブミン製剤
高グロブリン血症
溶血検体、測定時の汚染
プロテアーゼ（第 Xa 因子、トリプシン、トロンビンなど）
植物性の漢方薬
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偽陽性因子
ピペラシリン / タゾバクタム、アモキシシリン / クラブラン酸
リウマチ因子
免疫グロブリン
ビフィドバクテリウム属の腸管内定着
Cryptococcus neoformans galactoxylomannan
大豆タンパクを含む経管栄養、Ice-pop[1]
IgG myeloma[2]
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）Guigue N, et al. N Engl J Med. 2013; 369: 97-8.
2）Mori Y, et al. Am J Hematol. 2010; 85: 449-51.

c．サイトメガロウイルス抗原血症・感染症[1]

＜診断＞

臨床症状の有無で、CMV 感染（CMV infection）と CMV 感染症（CMV disease）に分類

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、有用性は低く保険適用外

CMV 抗原血症：HRP-C7 法が一般的。感度及び特異度が高

く（>85%）、定量性もあり病勢や治療経過と相関
血液だけでなく、気管支肺胞洗浄液も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、CMV 抗原血症と同等もしくはそれ以上の有用性があるとされるが、保険適用外

＜ 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。
また、本邦ガイドライン[1)]では、下記の通り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 HLA1 座不一致、非血縁 HLA 一致、非血縁 HLA1 座不一致、臍帯血移植、ハプロ移植
●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
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。

【レテルモビル（プレバイミス®)】

- 剤形：錠剤 240 mg/ 錠、点滴静注 240 mg/ バイアル
- 保険適応：同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
- 治療開始時期：同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後 28 日目までを目安として開始
- 投与量（経口薬）：通常、成人には 480 mg を 1 日 1 回経口投与
  シクロスポリンと併用投与する場合には 240 mg を 1 日 1 回経口投与
- 投与量（注射薬）：通常、成人には 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注
  シクロスポリンと併用投与する場合には 240 mg を 1 日 1 回約 60 分かけて点滴静注
- 投与期間：投与期間は、患者の CMV 感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 100 日目までを目安に投与する。CMV 再活性化またはサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本薬の投与を中止し、ガンシクロビルやホスカルネットなどによる治療等、適切な対応を行う。

- 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。

＜当科の方針＞

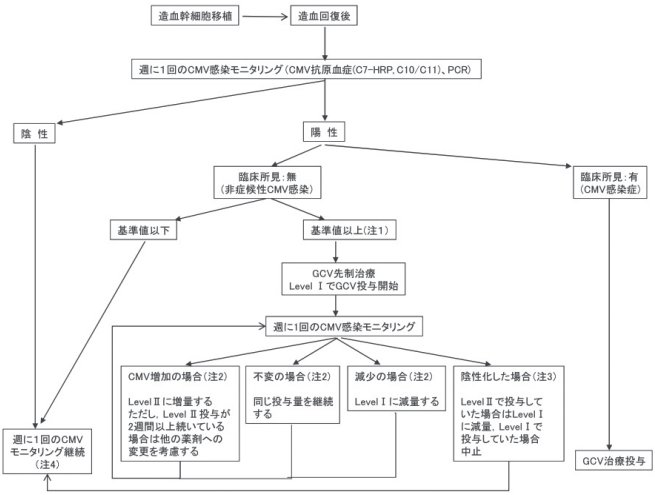
- ＜ CMV 感染リスク分類＞に記載している当科のリスク分類で高リスク群に該当する症例に対しては、day0 ～ 5 頃を目安にレテルモビル製剤の導入を検討する。
- 移植後造血回復後、C7-HRP 法による週 1 回のモニタリングを行い、≧ 2/50000WBC の陽性細胞を認めた場合には、速やかにレテルモビル製剤の投与を中止し、後述の通り、ガンシクロビル・バルガンシクロビル・ホスカルネットいずれかの製剤による先制治療を行う。

※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 C7HRP 閾値については治療経過等を鑑みて総合的に判断する。

＜先制治療（preemptive therapy）＞

- CMV 抗原血症モニタリングで陽性となった場合、CMV 感染もしくは CMV 感染症かを迅速に鑑別する必要がある。
- 先制治療の開始基準については、各施設で異なっており一致していない。
- 初期治療は、内服可能であればバルガンシクロビル（バリキサ®）、内服不可であればガンシクロビル（デノシン®）、血球減少時はホスカルネット（ホスカビル®）を用いる。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
PCR 法の場合：300 コピー /mL（血漿）

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、また PCR 法でウイルスコピー数の変動が 500 コピー /mL 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、PCR 法で 300 コピー /mL 未満を指す。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、0.5 mg/kg 以上の（m）PSL の

投与無し、アレ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

- GCV 投与量
  Level I dose :GCV 5 mg/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 5 mg/kg を 1 日 2 回投与

※薬物動態の検討では、経口バルガンシクロビル 900 mg/日（維持投与量）が静注ガンシクロビル 5 mg/kg に相当する。[11)]

※上記 CMV 感染モニタリングによるフローチャートについて、先制治療の開始基準、投与量は標準化されておらず、各種エビデンスを参考に、それぞれの症例のリスクに応じた判断が必要である。[1)]

＜当科の方針＞
- 移植後造血回復後、C7-HRP 法による週 1 回のモニタリングを行っている。
- ＜ CMV 感染リスク分類＞に記載している当科のリスク分類で高リスク群に該当する症例に対しては、≧2/50000WBC の陽性細胞で先制治療を積極的に考慮する。
  高リスク群に該当しない症例については、≧10/50000WBC の陽性細胞を目安に、先制治療を検討する。（治療経過に応じて、主治医の判断で、より早期に治療を導入する場合もある。）
  先制治療について、ガンシクロビルであれば Level I dose（5 mg/kg × 1 回/day）、バルガンシクロビル・ホスカルネッ

トであれば維持投与量（バルガンシクロビル：900 mg × 1回/day、ホスカルネット：90 -120 mg /kg × 1回/day）で治療を開始する場合が多い。

- 骨髄抑制のためガンシクロビル・バラガンシクロビルの投与が困難な場合に、ホスカルネットの投与を考慮する。
- 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（ガンシクロビル：5 mg/kg ×2回/day））や感染症治療初期投与量（バルガンシクロビル：900mg ×2回/day、ホスカルネット：60 -90mg ×2回/day）への増量を行う。また、2週間以上のガンシクロビル・バラガンシクロビル投与下で不応性と判断される場合には、ホスカルネット製剤への変更を考慮する。（ガンシクロビル投与開始後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、250-500 mL/回程度の生理食塩水前投薬を行ったり、血清カリウム・マグネシウム・カルシウム値の定期的な測定・早期補充を行ったりすることにより、有害事象（腎障害・低カリウム血症・低マグネシウム血症・低カルシウム血症）の発現や、重症化の予防に努める。

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

＜ CMV 感染症の治療＞

- CMV 感染症と診断されれば、ただちにガンシクロビル、ま

たはホスカルネットの投与を開始する。
- 通常、2～4週間の初期治療に引き続いて、数週間の維持療法が行われるが、症例ごとのリスクや、合併症、初期治療への反応性によって判断が必要なため、画一的な標準的治療法は確立していない[14]。
- 臨床症状の消失と、CMV モニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV 抗原血症検査では、連続2回陰性を確認して終了する場合が多い[15),16)]。
- 初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期投与量の継続を考慮する。また、維持療法中に再燃がみられた場合には、初期療法の用法・用量にもどす。効果不十分な症例では、ガンシクロビルとホスカルネットの併用、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]
- C7HRP チェック（CMV 腸炎の約 50% で C7HRP 陰性なので陰性の場合は判断に注意
- ガンシクロビル（5 mg/kg × 2/day）またはバルガンシクロビル（900 mg × 2/day）を開始
  2-3週間の初期治療に引き続き、数週間の維持療法も行う[19]。難反応性ではホスカルネットを考慮する。
- 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、ガンシクロビル（5mg/kg × 2/day）またはバルガンシクロビル（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（200〜500mg/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
- 治療はガンシクロビル（5mg/kg × 2/day）またはバルガンシクロビル（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。難反応性ではホスカルネットを考慮する。

● CMV 網膜炎

- CMV 網膜炎移植後数か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。
- 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]。
- 治療はガンシクロビル（5mg/kg × 2/day）またはバルガンシクロビル（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。難反応性ではホスカルネットを考慮する。

＜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。）

ホスカビル使用上の注意として

「他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に」の記載有り

他剤先行投与なく使用する際には

「GCV、valGCV 等では血球減少のリスクが高くやむを得ず FCV を使用した」等の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

＜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.

d．ウィ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。重症化すると側腹部痛、背部痛、CVA tenderness も現れる。

【重症度】

Grade1：顕微鏡的血尿、Grade2：肉眼的血尿、Grade3：

血塊を伴う、Grade4：血塊による閉塞症状を伴う[5]。

【検査】

- 移植前処置開始より血尿の早期発見のため、尿定性検査、尿沈渣は週1回以上必須
- 血尿出現時、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。

＜当科の指針＞

- Decoy細胞もしくは核内封入体のいずれかが陽性であれば、出血性膀胱炎ウィルスPCR定性検査（BML：miniQ 出血性膀胱炎セット、保険適応外）を提出。
- 尿ウィルス定性が陽性であれば、血液中ADV定量検査（BML：geniQ-ADV or ADV-LQ）を行い、全身性（播種性）かどうかも診断する。

【診断】

- 血尿や膀胱刺激症状があり、尿中にウィルスPCR、ウィルス抗原いずれかが検出されれば、臨床的にウィルス性出血性膀胱炎と診断する[6]。

【治療】

一般的にADV性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。

保存的治療

- 輸液、利尿剤を使用し1日2000 ml以上の利尿を維持する。
- 血小板は3万以上維持するよう適宜輸血する。
- 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、フォーリー製3wayカテーテルを挿入し持続膀胱洗浄2L-4L/dayを行うべきか、膀胱内視鏡や高圧酸素療法

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。海外ではシドフォビル投与も行われている[7]。シドフォビル投与が可能な場合は、腎障害を考慮し、3-5 mg/kg を週１回から開始する。２回投与後は隔週で症状が改善するまで投与。前投薬にプロベネシド（シドフォビル投与３時間前に 2g、投与後２時間と８時間後に 1g）が必要である[10]。
- 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。
- 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。

＜当科の方針＞

疼痛管理

- 膀胱刺激症状の疼痛管理に難渋することが多い。
- 持続膀胱洗浄を開始するとともに、症状が強い場合はオピオイド投与（当科ではフェンタニル 0.4-1.0 mg/day 持続投与）が必要となる。
- 軽症の場合、猪苓湯により症状が改善することがある[11]。

＜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 1473-1486.
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) Nagafuji K, et al. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 909-14.
11) Kawashima N, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 319-25.

e．PTLD:post-transplant lymphoproliferative disorders[1-3)]

- PTLD は同種造血幹細胞移植の 1% 程度に発症する致死的となりうるリンパ増殖性疾患で、その 82% は 1 年以内、とりわけ半年以内に発症する
- 大部分の患者では EBV の活性化がその病因であり、良性の多クローン性 B 細胞増殖から悪性 B 細胞リンパ腫まで様々なケースをとる（一部 EBV 陰性の症例や T 細胞性のものも存在する）
- そのタイプにより予後は変わるが、既報告では 25 ～ 35% 程度と治療抵抗性を示すことが多い
- rituximab 投与により治療成績が改善されつつある

＜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、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全血中の EBV-DNA 量を定量 PCR でモニタリング（日本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 ヶ月以内は毎週、移植後 1 年以内に関しては毎月測定。それ以外の患者においても PTLD を疑う場合に測定）し、適宜画像検索を行う

＜リスク因子＞
- 発症頻度は免疫抑制の程度に依存し、EBV 陰性患者が EBV 陽性ドナーより移植した場合ではそのリスクが高くなる
- リスク因子として、慢性 GVHD、HLA 不一致移植、T 細胞除去、ATG の使用等がある

＜当科での治療＞
①まず可能であれば免疫抑制剤の漸減・終了
②rituximab 375 mg/m^2 を週 1 回（計 1 ～ 8 回、回数は保険適応に従い最大 8 回）
EBV の再活性化に対する pre-emptive therapy 開始参考基準
- 全血 EBV-PCR ＞ 1,000 copies/ml
- PTLD として臨床的に疑われた場合

その他、化学療法（CHOP-R など）、放射線療法またその併用
さらに難治性の PTLD には EBV 特異的 T 細胞輸注などの報告有り

＜文献＞
1) Heslop HE. Blood 2009; 114: 4002-8
2) Lidia Gil, et al. Wapolczesna Onkol 2012; 16: 338-340
3) Trappe RU, et al. JCO 2017; 35: 536-543

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しられている。移植後発症する場合の好発時期は、35 日以内（10-17 日頃）といわれている。典型的な皮膚粘膜病変を呈する場合は見た目で判断することが多いが、皮膚粘膜病変が非典型的な場合は、蛍光抗体法による抗原検出がなされる。また、脳炎に関しては、PCR で臨床診断することが多い。治療にはアシクロビル（ACV）が使用される。重症例ではアシクロビル点滴が用いられる。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×３回、点滴では250mg/m^2 or 5mg/kg ×２回が推奨されている[3)]。

＜当科での予防内服＞
前処置開始日（前処置が７日以上続く場合は移植７日前）より ACV 200mg ×３回（臍帯血フル移植の場合は 200mg ×５回）を施行後 35 日目まで内服する。その後の ACV 予防内服は VZV 感染予防対策に従う。

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

●VZV 感染症
日本人の成人の 90 ～ 95% が既感染といわれている。移植後の帯状疱疹の再活性化は 30% 以上に認められる。典型的には皮膚病変として発症するが、移植後は内臓播種性病変（肺炎、肝炎、脳脊髄炎等）を伴うことがある。移植後発症する場合の好発時期は、2～10ヶ月（特に 3-6 ヶ月）頃といわれている。典型的な皮膚病変を呈する場合は見た目で判断するが、皮膚病変が非典型的な場合は、蛍光抗体法による抗原検出が必要である。皮膚病変を伴わない急性腹症として発症する場合は、PCR で臨床診断することが多い。治療にはアシクロビルが使用され、重症例ではアシクロビル点滴が用いられる。また播種性 VZV を発症した場合には、空気感染予防が必要であり陰圧個室等の隔離対策も必要となる。

ACV の予防内服をすることにより VZV 感染症は内服中ほぼ完全に抑制されるものの ACV 予防内服中止後に VZV 感染症がおこることはよく知られている。ごく短期の治療では累積発症率が減らせないものの、移植後１年あるいは免疫抑制剤中止まで ACV 内服（200 − 800㎎）することにより累積発症率が有意に抑制できた（２年で 4.5-20%）という報告がある[1),2)]。予防内服中止の最適な投与時期に関しては免疫抑制剤中止後６か月、CD4 陽性リンパ球数 200/μL という報告[3)] もあるが、エビデンスは確立していない。

＜当科での予防内服＞
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 guidelines[3)] では、小児患者において有病期間

に接触感染予防策を行う事が推奨されている。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。
気管支洗浄液や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, H.H, et al. Clin Infect Dis, 2013. 56(2): p. 258-66.
3) Siegel, J.D., et al. Am J Infect Control, 2007. 35(10 Suppl 2) : p. S65-164.
4) van Kraaij, et al. Clin Infect Dis, 2005.
5) van Elden, et al. Clin Infect Dis, 2002. 34(2): p.177-83.
6) Chakrabarti, S., et al. Clin Infect Dis, 2000. 31(6): p.1516-8.
7) Shima, T., et al. Int J Hematol, 2008. 88(3): p. 336-40.
8) Stankova, J., et al. Pediatr Transplant, 2007. 11(2): p. 209-13.
9) Sparrelid, E., et al. Bone Marrow Transplant, 1997. 19(9): p. 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[6)]、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 × 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/μL
- 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 × 10^9/L
- 同種 HSCT 後＜ 1 カ月
- 重症免疫不全
- 年齢＞ 65 歳

RS ウイルス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 RS ウイルス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]。

＜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範囲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]
  （投与方法は別途下記記載）

＜文献＞
1) Avetisyan G, et al. Transplantation. 2009 Nov 27;88:1222-6.
2) Martino R, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Oct;11:781-96.
3) McCarthy AJ, et al. Bone Marrow Transplant. 1999 Dec;24:1315-22.
4) Vakil E, et al. Transpl Infect Dis. 2018 Dec;20:e12994.
5) Kim YJ, et al. J Infect Dis. 2014 Apr 15;209:1195-204.
6) Lessler J, et al. Lancet Infect Dis. 2009 May;9:291-300.
7) Campbell AP, et al. Clin Infect Dis. 2015 Jul 15;61:192-202.
8) Waghmare A, et al. Blood. 2016 Jun 2;127:2682-92.
9) Hirsch HH, et al. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56:258-66.
10) Seo S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Apr;19:589-96.
11) Shah DP, et al. Blood. 2014 May 22;123:3263-8.
12) Pinana JL, et al. Transpl Infect Dis. 2017 Aug;19(4).

＜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＞

経口リバビリン製剤 10mg/kg、8時間毎が最大投与量
投与1日目：ローディングのため初回は 600mg 投与、その後 200mg を8時間毎に投与
投与2日目：400mg を8時間毎に投与
投与3日目：最大投与量の 10mg/kg、8時間毎まで増量
＊副作用出現時はリバビリン中止、または減量する
＊クレアチニンクリアランス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。

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 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り、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、ザナミビル治療（ウイルス消失まで継続）でのウイルス検出持続期間は、それぞれ平均12日間（7-28日間）と15日間（4-37日間）と報告されている。[6,7]

●診断
健常人と同様の検査が行われる。最も高い感度・特異度を有する検査はRT-PCR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。[8]

●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。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。
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。

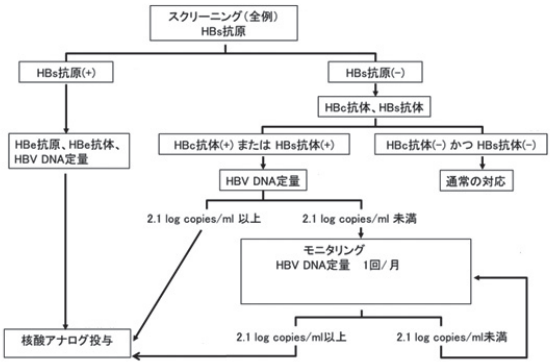
インフルエンザウイルスの検出が持続し症状の増悪を伴う場合や、治療開始 10 日後以降にもウイルス検出と症状が残存する場合には、バロキサビル（ゾフルーザ）への切り替えを考慮する。

＜文献＞
1) 森慎一郎 , 他 . 平成 30 学会年度日本造血幹細胞移植ガイドライン委員会 編 . 造血幹細胞移植学会 . インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症　第3版（2018 年8月改訂）.
2) Engelhard D, Mohty B, et al. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2013;15:219-232.
3) Ljungman P, et al. Haematologica. 2011;96:1231-1235.
4) Beutel G, et al. Critical care (London, England). 2011;15:R80.
5) Nozoe M, et al. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2003;42:1127-1130.
6) No authors listed. Releve epidemiologique hebdomadaire. 2009;84:197-202.
7) Lehners N, et al. PLoS One. 2016;11:e0148258.
8) 池松英之 , 他 . 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編 . インフルエンザ診療マニュアル 2018-2019 年シーズン版（第 13 版）.

ⅰ．B型、C型肝炎ウイルスの移植後管理 [1)-6)]

＜ 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



- 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 3-6 ヵ月間抗ウイルス治療法を行うこと、移植後も抗ウイルス薬予防投与を行うことが推奨される。
- HBV 既往感染者（HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性）の再活性化も 14-20% の頻度でみられる。
- HBV-DNA 1 回 / 月のモニタリングは、免疫抑制剤投与終了 12 ヶ月後までは継続することを推奨する。慢性 GVHD など免疫再構築が遅延する例では、移植後 2,3 年経過してから遅発発症の HBV 再活性化例があるため、注意が必要である。
- 抗ウイルス薬投与は予防、治療共にエンテカビル（バラクルード）0.5mg/day が第一選択。
- 抗ウイルス薬投与が必要な場合、免疫抑制剤内服終了後も少なくとも 12 カ月は抗ウイルス薬投与を継続すること。
- この抗ウイルス薬投与継続期間中に ALT 正常化（他の原因

による異常値は除く)、かつ HBV-DNA 陰性持続している場合は、抗ウイルス薬投与終了を検討しても良い。
- 抗ウイルス薬投与終了後も少なくとも 12 カ月は、HBV-DNA のモニタリングを行う。

＜当科の方針＞
ガイドラインに従ったモニタリング、予防、治療を行う。

＜ HCV キャリア（HCV 抗体陽性患者）の移植後管理[3)-6)] ＞
- 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。
- HCV-RNA 陽性患者は、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。(移植後肝合併症のリスク評価のため。場合によっては RIC を積極的に考慮する。)
- HCV に関連した移植後早期の肝障害は通常軽度である。
- 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。
- HCV と SOS の直接的な関連は controversial であるが、否定的な見解が多い。
- HCV 感染者の移植群は HCV 感染非移植群に比べて、肝硬変への進行例が多い。
- 移植後 outcome に対する HCV の影響に関しては controversial である。
- ウイルス肝炎の急性増悪（ALT ≧ 500U/L と共にウイルス量の増加）が見られた場合は、免疫抑制剤の再投与が勧められる。
- 移植時の 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。
- cGVHD がなく免疫抑制剤投与も終了している肝線維化進行例は、HCV の治療を考慮する。

＜当科の方針＞

HCV 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。

HCV 慢性肝炎や肝硬変を併存している場合は、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、治療方針を決定する。

＜文献＞
1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員 , B 型肝炎ガイドライン 2013 年 第 1.2 版
2) 日本造血細胞移植学会 , 造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 2012 年 第 2 版
3) Peffault de Latour R, et al. J Hepatol. 2008; 48: 1008-1017.
4) Locasciulli A, et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009; 1: e2009016.
5) Socié G, et al. Haematologica 2009; 94: 170-172.
6) Ramos CA, et al. Haematologica 2009; 94(2): 249-257.

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
感染性		細菌性髄膜炎 ウイルス性（HHV-6 etc.）	真菌性膿瘍 髄膜脳炎 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	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
治療関連	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	サリドマイド脳症
免疫反応関連[2)]			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

* 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 syndorome; RPLS, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome（PRES, RPLS は同義で用いられている）

（文献 1. Table 107.1 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 [3)]

➢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４参照)

➢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 [5)]

➢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 [6)]

➢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

＜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）

➢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）

●PRES 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

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。

●CsA 神経毒性を来し得る因子として、移植前強力化学療法、TBI、高血圧、mPSL、水分過剰負荷、低 Mg 血症、低コレステロール血症が報告されており、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。

●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はあるが、確立していない[8,9]。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、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[9]。

●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[5]。

●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、リツキサン治療が有効であった[6]。

●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, HHV-6）、髄液ウイルス培養（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）を考慮。
- 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[10]。標準治療薬は、pyrimethamine + leucovorin + sulfadiazine / clindamycinとされるが[11]、pyrimethamine と sulfadiazine は国内で入手困難であり、熱帯病治療研究班[12]より入手するか、個人輸入が必要。代替薬として、ST 合剤と clindamycin 点滴を併用する[10,11]。
- 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、アザチオプリン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）[13,14]。

＜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. 1653–1663
2) Grauer O, et al. Brain. 2010; 133: 2852-65.
3) Koh H, et al. Rinsho Ketsueki. 2006; 47: 1539-43.
4) Nishimoto M, et al. Intern Med. 2012; 51: 1265-7.
5) Manabe M, et al. Gan To Kagaku Ryoho. 2013; 40: 529-32.

6) Makuuchi Y, et al. Rituximab が有効であった HLA 半合致移植後の脊髄長大病変を伴う再発性急性散在性脳脊髄炎 . Rinsho Ketsueki, in press.
7) 湯浅龍彦 . 辺縁系脳炎の新しい枠組み . 神経内科 . 2003; 59: 1-4.
8) Kishi Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2004; 10: 561-8.
9) Seeley WW, et al. Neurology. 2007; 69: 156-65.
10) Inaba A, et al. Rinsho Ketsueki. 2014; 55(4)
11) Montoya JG, et al. Lancet. 2004; 363: 1965-76.
12) https://www.nettai.org/
13) Batts ED, et al. Bone Marrow Transplant. 2007; 40: 709-19.
14) Kennedy GA, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 699-704.

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

●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 も報告されており[2)-5)]、生着不全につながる可能性が報告されている[3)]。

●HPS の診断基準としては、一般に HLH-2004 診断基準[6)]が用いられている。

①持続する発熱 *
②血球減少（Neu<1000/μl、Hb<9g/dl、PLT<10 万 /μl）
③脾腫 *
④高 TG 血症（≧265mg/dl）or 低 FIG 血症（≦150mg/dl）
⑤組織での貪食像の証明（骨髄、脾臓、リンパ節等）
⑥高フェリチン血症 (≧ 500ng/ml)
⑦sIL-2R ≧ 2400IU/l
⑧NK 活性の低下

* 以前の基準において、発熱は 38.5℃以上の発熱が７日以上、脾腫に関しては肋骨縁より３cm 以上と規定されていた[7)]
上記の８項目中５項目を満たすことで診断される。
* 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[2-6)]。

＜当科での方針＞

●フェリチン１回 / 週スクリーニング

→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 10,000ng/ml[8] を超えることは稀でない。当科での移植後 HPS の検討から、特に 30,000ng/ml[5] を超えた場合に HPS 鑑別のため骨髄検査（可能なら骨髄のキメリズム検査も）を考慮する。
- 腹部エコーや腹部 CT などで肝脾腫を確認する。
- HPS 疑い例には、血液検査として血算、TG、FIG、フェリチン、sIL-2R を測定する。診断確定時には、治療までに血清・血漿保存も考慮する。その際、保険適応外であるが、以前は外注検査として NK 活性と NK 細胞数の測定（BML に外注する。NK 活性は常温保存、NK 細胞数（CD16 × CD56）は冷蔵保存）や貪食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。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) Lehmberg K, et al. Br J Haematol. 2013; 160:275-287.
2) Koyama M et al. Int J Hematol. 2007; 86: 466-467.
3) Takagi S, et al. Br J Haematol. 2009; 147:543-53.
4) Koh H, et al. Acta Haematol. 2012; 127:182-5.
5) Nanno S, et al. Leuk Lymphoma. 2017; 58: 1664-1672.
6) Henter JI, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 124-131.
7) Henter JI, et al. Semin Oncol. 1991; 18: 29-33.
8) Allen CE, et al. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50: 1227-1235.

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)]

（1）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。

●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%。etanercept が有効という報告があり [5)]、ステロイド±エタネルセプトの Phase Ⅲ試験も組まれたが有効性に関しては試験デザインの問題などもあり証明できなかった [6)]。

＜定義[4]＞

IPS (Idiopathic Pnumonia 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
a.BALによる抗酸菌，ノカルジア，レジオネラを含んだ細菌感染症の否定
b.BALによる非細菌性の病原体の否定
　1.ウイルス，真菌
　2.シェルバイアル法によるCMV，RSV
　3.細胞診によるCMV封入体，真菌，カリニ肺炎
　4.直接蛍光抗体法によるCMV，RSV，HSV，VZV，インフルエンザ，パラインフルエンザウイルス，アデノウイルス等
c.他の起炎菌同定のための検査
　1.PCR法によるヒトメタニューモウイルス，ライノウイルス，コロナウイルス，HHV-6ウイルス
　2.PCR法によるクラミジア，マイコプラズマ，アスペルギルス
　3.ELISA法による血清ガラクトマンナン測定
d.患者の状態が可能であれば，経気管支的気管支肺生検
③肺障害の原因として心不全，腎不全，医原性の過剰輸液による水分貯留がないこと

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

気管支鏡検査
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[7),8)]。
✧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[9) ～ 13)]
✧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[10) ,14)]。

＜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。特に TBLB を行う場合には、呼吸器内科のカンファレン

スに出席したうえで行う)。
施行した場合、下記の検査を可能な限り行う。
○院内検査
➢培養検査(細菌,真菌,抗酸菌等)
➢細胞診(封入体,真菌,カリニ肺炎,、ヘモジデリン貪食マクロファージの有無),擦過細胞診(ブラシ),気管支肺生検
➢ELISA によるガラクトマンナン(BAL 液)
➢PTLD の肺病変を疑う時等 EBV の PCR(BAL 液)
●外注検査
➢LQ ウイルス / 真菌検査→ P. イベロチ、CMV(WBC 少なく C7HRP が測定できない場合のみ)
➢miniQ ウイルス検査(ADV,RSV,parainfluenzae V type Ⅲ)の PCR(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。

(2)生着症候群に関する肺合併症については,生着症候群の項目を参照

(3)びまん性肺胞出血 [15)]
●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)。
●定義は BAL 上の hemosiderin laden macrophage が20%以上でびまん性の肺陰影を伴う。
●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。
- リスクとして、骨髄破壊的な TBI、臍帯血ソース、生着遅延や生着不全があげられる [16]。
- 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 [5),17)-19)]。
- 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、高容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 [20]

（4）器質化肺炎（BOOP/COP）[21)-23)]
- 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。画像検査は，胸膜直下を中心に両側に斑状浸潤影、結節影を認め、しばしば移動性である。reversed halo sign を 20% 程度に認める。慢性好酸球性肺炎が画像上の鑑別となる。
- 確定診断に病理診断が必要で、ポリープ型の肺胞腔内線維化の存在を証明する（TBLB では検体が小さいので、可能であれば VATS による生検検体が望ましい）。補助診断として気管支肺胞洗浄液中の CD4/8 比低下を伴うリンパ球の増多が使われる。
- リスク因子として、HLA disparity、female to male の移植、ドナーソースが PBSCT の移植や前処置として TBI の使用等があげられる。

●死亡率は 20 ～ 30%程度である。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 1000㎎ /body ×２日間 [19] としているが、最近は 500㎎ /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 [5)-6)] に準じて投与を行うともに、血漿保存を行い TNF- α や TNFRI 等を測定できるようにする）。

（５）閉塞性細気管支炎（BO）・閉塞性細気管支炎症候群（BOS）

●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 [24]。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 [25]。現在、同種移植後の BO/BOS に関しては 2014 年版 NIH 基準 [26] が用いられている。詳細に関しては慢性 GVHD の診断部位を確認。
●BO/BOS は一般的には慢性 GVHD の肺病変として考えられており、治療には免疫抑制療法（ステロイド，カルシニュー

リン等）が行われる。ステロイド等の投与法などに関しては慢性 GVHD の治療法を参照。しかしながら、治療抵抗性であり、致死率は 14 ～ 100% である [27]。

- 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 [28) -29)]。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%）[30)] や ECP（奏効率 67-76%）[31) -32)] 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%）[33) -34)] の成績が報告されている。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。最近、海外でステロイド抵抗性慢性 GVHD に対して使用されるようになった薬剤のうちルキソリチニブは肺を含めた多臓器に効果がある [35)] ことが知られており、BOS に対する臨床試験も計画されている。
- 上記の治療に反応しない難治性 BOS の場合、肺移植が非常に重要な選択肢である。同種移植後の BOS に対して肺移植を行った症例における国内外からの長期生存例の報告がなされている [36) -38)]。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。

（6）その他

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

＜文献＞
1) Cordonnier C et al. Cancer. 1986; 58: 1047-54.
2) Jules-Elyses K et al. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 485-91.
3) Clark JG et al. Am Rev Respir Dis. 1993;147: 1601-6.
4) Panoskeltsis-Mortari A et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 1262-79.
5) Yanik GA et al. Blood. 2008; 112: 3073-81.
6) Yanik GA et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 858-64.
7) Weiss SM et al. Chest. 1993; 104: 1025-8.
8) Du Rand IA et al. Thorax. 2013; 68: i1-i44.
9) White P et al. Bone Marrow Transpalant. 1997; 20: 681-7.
10) Pekirt T et al. Mayo Clin Proc. 2005; 1414-20.
11) Zavala DC et al. Chest. 1976; 70: 584-8.
12) Wahidi MM et al. Respiration. 2005; 72: 285-95.
13) Lass-Fröl C et al. Clin Infec Dis. 2007; 45: e101-104.
14) Boersma WG et al. Respir Med. 2007; 101: 317-25.
15) Robbins RA et al. Am J Med. 1989; 87: 511-8.
16) Keklik F et al. Haematologica. 2018; [Epub ahead of print]
17) Hicks K et al. Bone Marrow Transpalant. 2002; 30: 975-8.
18) Wanko SO et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2006; 12: 949-53.
19) Koh H et al. Acta Hematol. 2010; 124: 171-5.
20) Majbail NS et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 1038-46.
21) B Afesa et al. Bone Marrow Transpalant. 2001; 28: 425-34.
22) Yoshihara S et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2007; 13: 749-759.
23) Nakasone H et al. Bone Marrow Transpalant. 2013; 48: 1317-23.
24) Williams KM et al. JAMA. 2009; 302: 306-14.
25) Estenne M et al. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 297-310.
26) Jagasia MH et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2015; 21: 389-401
27) Hakim Aet al. Bone Marrow Transpalant: 2018; [Epub ahead of print]
28) Norman BC et al. Bone Marrow Transpalant. 2011; 46: 1369-73.
29) Williams KM et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 710-6.
30) Baird K et al. Biol Blood Marrow Transpalant. 2015; 21: 1083-90.
31) Lucid CE et al. Bone Marrow Transpalant. 2011; 46: 426-9.
32) Del FC et al. Bone marrow Transplant. 2016; 51: 728-32.
33) Zaja F et al, Bone Marrow Transpalant: 2007; 40:273-7.
34) Kim SJ et al, Haematologica: 2010; 95: 1935-42.
35) Zeister R et al, Leukemia: 2015; 29: 2062-8.
36) Holm AM et al. Bone Marrow transplant. 2013; 48: 703-7.
37) Vogl UM et al. Transplantation. 2013; 95: 623-8.
38) 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

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)]）

●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 550mg/m2 を超えると心不全のリスク上昇[2)]

DXR を 1.0 とするとそれぞれ係数は DNR0.5, IDR1.6, MIT3.4, ACR0.1[3)]

●大量エンドキサン[4),5)]

CY の心毒性は用量依存性

短期間での 4.5g/m^2 または 1 日で 1.55 g/m^2 以上でリスク上昇

拡張能は 1 ～ 2 週間後に最も低下

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)]。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)]。

➢異常がみられる場合や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メニューの検討などを要する。

＜急性期における心機能障害の主な原因＞

●輸液過剰
AraC や CY などによる抗利尿作用、TPN、各種抗生剤により volume overになりやすい。適宜利尿薬で体重コントロール。
K, Na, Ca, Mg, P など電解質バランスにも注意。

●前処置毒性
エンドキサン大量：投与中は心電図モニタリング。R wave の low voltage などの所見がみられる[8]。利尿剤などで volume コントロールを厳格に（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）。心嚢液貯留は 10 日以内にみられる。
キロサイド：心外膜炎に注意が必要である[9]。胸痛や呼吸苦などあれば鑑別に。心電図、心エコーにて精査。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[10),11)]

●敗血症[12),13)]

●急性 GVHD[14)]
成人においてはほとんど報告がない

●急性冠症候群
カルシニューリン阻害剤に伴う coronary spasm[15)]
TMA など血管内皮障害に伴う虚血性心筋障害[16)]

●PT-CY
PT-CY 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[17,18)]。

＜慢性期における心機能障害の原因＞

●TBI 晩期障害
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[19)]。
小児では比較的報告がある[20)]。

＜急性期合併症（100 日以内）＞

- 不整脈（9-27%）[21]：心房細動、心房粗動、上室性期外収縮など
- うっ血性心不全 <2%22)
- 心タンポナーデ <1%
- 心室性不整脈 <1%

＜文献＞
1) Nagueh SF, et al. Eur J Echocardiogr 2009;10:165-193.
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) Braverman AC, et al. J Clin Oncol 1991; 9: 1215-23.
9) Hermans C, et al. Ann Hematol 1997; 75: 55-57.
10) Odeh M, Int J Cardiol.1993 31;42:231-8.
11) Vaitkus PT, et al. Am Heart J. 1990;119:978-80.
12) Etchecopar-Chevreuil C, et al. Intensive Care Med 2008; 34: 250-6.
13) Vieillard-Baron, et al. Crit Care Med 2008; 36: 1701-6.
14) Rackley C, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:773-80.
15) Braun-Dullaeus RC, et al. J Heart Lung Transplant. 1999 ;18:328-35.
16) Patschan D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006 ;21:1549-54.
17) Luznik L, et al. Blood. 2010;115:3224-30.
18) Raiola AM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:117-22.
19) Seber A, et al. Bone Marrow Transplant. 1996 ;17:207-11.
20) Rhodes M, et al. Bone Marrow Transplant. 2005 ;36:139-44.
21) Tonorezos ES, et al. Bone Marrow Transplant. 2015 ;50:1212-6.
22) Armenian SH, et al. Cancer. 2014 ;120:469-79.

13. ウイルス検査提出目安

移植患者では他の患者と異なり、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。生検組織でのウイルス培養や抗体検査が理想的だが、現実的には困難であり、血中などからの核酸測定を行うことが多い。検査費用は高額である。結果の解釈を理解した上で、検査を行うことが必要。可能な範囲でウイルス培養も提出。

- 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・治療効果の判定に必要であり、積極的に測定

- 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測定

- 状態が悪く予後不良と予想され、ウイルス感染症が否定できない

→移植背景・時期・症状などからウイルスの候補を絞る。血液のみでなく局所（髄液・BAL など）からも積極的に採取

症状・疾患	発症時期	考えられるウイルス
口内炎	移植前	HSV
出血性膀胱炎	早期～後期	ADV,BKV,CMV,JCV
発熱（FUO）	早期～後期	CMV
腸炎 (下痢)	早期	CMV,ADV, コクサッキー , ロタ
上部消化管障害	早期～後期	CMV,HSV,ADV
骨髄抑制	早期	CMV,HHV6,HPVB19,EBV （骨髄液で検索）
脂肪肝（致死的）	早期～後期	CMV,ADV,EBV,HSV,VZV HBV,HCV
間質性肺炎	早期	CMV,RVs [注1], ADV,HHV6,HSV,VZV
肺炎（区域性）	早期～後期	レジオネラ、ノカルジア
黄疸	早期～後期	CMV,EBV,VZV,HBV,HCV
副鼻腔炎	早期～後期	RVs, [注1],
脳炎・髄膜炎	早期～後期	HHV6,HSV,VZV,CMV
網膜炎・視神経炎	早期～後期	CMV
HPS	早期	CMV,ADV,
SIADH	後期	CMV,VZV
多発性神経根炎	早期～後期	CMV
ギラン・バレー	早期～後期	CMV,HSV,EBV, トキソプラズマ
皮疹	早期～後期	HSV,VZV,HHV6
食欲低下	早期～後期	CMV,HSV

＊C7HRP が高値で症状から CMV 感染症が疑われる場合
→検査で cell free の DNA 増加を証明 or 組織で封入体を証明する必要あり
＊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、HHV6 も検索する
＊aGVHD が改善傾向の後に消化管症状が再燃したきた場合
→ウイルスの鑑別が重要であり、積極的に内視鏡・ウイルス検索を行う。

注 1．RVs: Respiratory viruses

14. 疼痛・嘔気管理

【疼痛管理】

前処置の口腔（咽頭）粘膜障害により高度の口内（咽頭）痛を来たすことがある。前処置開始後数日で出現、生着に伴って軽快するが QOL の低下、内服アドヒアランスの低下、疼痛のため十分な口腔ケアがしづらくなり粘膜障害部を侵入門戸とした全身感染症のリスクを増加させる等様々な不利益を生じる。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当科では（厳密にはがん性疼痛ではないが）積極的に医療用麻薬を使用、疼痛緩和をはかっている。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、移植症例ではただでさえ内服薬が多く、口内（咽頭）痛で内服困難もあること、（一般に）中心静脈ルートが確保されていること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）

当科での具体的な使用法

- フェンタニル ®0.2 ～ 0.3mg を生食で希釈、計 24mL とし、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、口腔ケア前等疼痛悪化が予想される前に積極的に早送りを行う
- 疼痛の程度、早送りの回数等を観察し必要に応じ投与量を漸増する
- 疼痛が高度の場合投与量が 1mg/ 日以上となることもある。（フェンタニル 0.1 mg は経口モルヒネ 10mg に相当）
- 一般に終末期がん患者に比し全身状態が保たれていることから呼吸抑制を来す可能性は低いが呼吸回数が 10 回 / 分未満

となるようなら減量を考慮する。

医療用麻薬開始時、増量時には主要な副作用として嘔気・嘔吐がしばしばみられる。緩和ケア研修会においては医療用麻薬開始時からの制吐剤の併用を推奨している 2)。移植症例では内服薬が多いこと、WHO 方式がん疼痛治療法では必ずしも開始時からの併用を勧めていない（最初の投与で嘔気が発生したら併用し始める）ことから個別に適応を検討する。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の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®

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、或いはそれに先んじて粘膜障害（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に GVHD やウイルス性胃炎等の好発時期で他の要因の可能性も考慮されることから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 0.1 もしくは 0.05 mg/ 日からの中止が望ましい。

なお粘膜障害として肛門痛を併発することも時にみられる。同様に積極的に医療用麻薬使用による疼痛管理、排便前の早送りを行う。

＜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 以外にも医療用麻薬を含めた種々の薬剤によるもの、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。ガイドライン[1]上はステロイドが制吐剤としてあげられているが当科では移植症例に対し制吐剤としてステロイド使用はしていない。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。

●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。
- 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）
- 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、および当日朝
1日2mg まで必要に応じ増量可
保険適応は「心身症における身体症状ならびに不安･緊張･抑うつ」

コンスタン®、ソラナックス®0.2 ～ 0.4mg（1 回量）、経口、1日2～3回
前処置開始前夜から開始。必要に応じ徐々に 1.6mg/ 日まで増量可。
保険適応は「心身症における身体症候ならびに不安･緊張･抑うつ・睡眠障害」

●移植後

一般に嘔気・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®

＜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。

リスパダール®0.5 ～ 1mg　眠前
CYP2D6 で代謝、一部 3A4 の関与も示唆
OD 錠もしくは液剤が服用しやすい
保険適応は統合失調症（せん妄の公知申請有り）

ジプレキサ®2.5 ～ 5mg　眠前
CYP1A2 で代謝、2D も関与
錠剤、細粒もあるがザイディス錠が服用しやすい
DM では禁忌である
日中にも眠気が残りやすい
保険適応は統合失調症、双極性障害だが公知申請により 2017 年 12 月「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に対する効能・効果が追加された。用法用量として「5mg を 1 日 1 回」と記載されているが副作用としての眠気が強く出ることが多く、2.5mg で効果を認めることも経験する。

上記のような薬剤を使用しても十分嘔気・嘔吐の症状を緩和できない場合もある。純粋な制吐作用とは言えないが眠気を厭わない患者の場合アタラックスP等で一時的にせよ眠ることで苦痛の緩和につながることもある。プリンペランの前投与でも免疫抑制剤の点滴で嘔気・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。

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。定期薬 / 屯用薬という組み合わせで上記薬剤を併用することは避け、上記薬剤と抗ヒスタミン薬の組み合わせの選択を推奨する。

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

15. 移植後の予防接種

＜背景＞

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

＜ガイドライン＞

自家および同種造血幹細胞移植後の感染予防に関しては、欧米合同ガイドライン（以下合同ガイドライン）[2) 3)]が作成されているが、ここでは日本造血細胞移植学会ガイドライン[4)]を参考に記載する。

	ワクチン	接種回数	接種条件	接種時期目安（移植後）
不活化	インフルエンザ HA *1	～13 歳：2 回	慢性 GVHD 増悪 (-)	6-12 ヶ月以降
		13 歳以上：1 回		
	DPT-IPV（ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ）	3 回		
弱毒化生*2	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			
その他*5	肺炎球菌*3	PPSV23：2 歳以上のみ 1 回	慢性 GVHD 増悪 (-)	6-12 ヶ月以降
		PCV13：3 回		
	インフルエンザ菌 b 型	3 回		
	B 型肝炎*4	3 回		

*1：13 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：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。

*3：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）

*4：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。

*5：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。

＜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（日本造血細胞移植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。日本造血細胞移植学会ガイドラインに「予防接種予診表」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。

＜文献＞
1) Majhail, N.S., et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2012.18(3):348-71.
2) Tomblyn, M., et al., Bone Marrow Transplant, 2009. 44(8): 453-5.
3) Ljungman, P., et al., Bone Marrow Transplant, 2009. 44(8): 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

16. 晩期合併症スクリーニング

推奨スクリーニング		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）	＋α	全	＋α
口腔	臨床症状・所見の評価	全	全	全
	歯科受診	＋α	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	＋α	＋α	＋α
	画像検査（胸部 Xp）	＋α	＋α	＋α
心血管	心血管系リスク因子の評価	＋α	全	全
肝	肝機能検査	全	全	＋α
	血清フェリチン検査		全	＋α
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	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	骨密度検査		全	＋α
神経	臨床症状の評価	＋α	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
	性線機能評価（思春期前）	全	全	全
	性線機能評価（思春期後女性）		全	＋α
	性線機能評価（思春期後男性）		＋α	＋α
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）	＋α	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	心理社会的 /QOL 臨床評価	全	全	全
	性機能評価（問診）	全	全	全

全	すべての移植患者に推奨
cGV/IS	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
＋α	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

（文献1）より引用改変

移植後は長期に渡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)]に基づき上記のスクリーニングと予防が推奨されている。また、日本では造血細胞移植学会のガイドライン[2)]が参考になる。

＜文献＞
1）Majhail NS, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:348-371.
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月発行.

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ない。[1)]
- 多変量解析で①DLI 施行時の血液学的 CR、②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＞
①原病の病期（血液学的再発 or MRD 陽性）
②再発までの期間（移植後半年以内 or 1 年以内 or 1 年以降）
③ドナーの種類（血縁 or 非血縁、マッチ or ミスマッチ or ハプロ）
④輸注細胞数

＜輸注細胞数＞[4)]
初回輸注細胞数（CD3 陽性 T 細胞数 /kg）
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　　：$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ [5)]

- 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。[1,4)]
  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。
  同時に、輸注細胞数と GVHD 発症率にも明らかな相関は認められていない。

- HLA マッチ donor からの DLI で急性 GVHD 発症率は 30-50%。
- 骨髄バンクドナーは基本的に 1 回のみ採取が可能なため、複数回の輸注を計画している場合は凍結保存が必要。

＜当科の方針＞

- DLI は症例毎にその適応が大きく異なる。よって主治医単独ではなく全体カンファレンスによって検討を行う。また血液学的再発に対しては基本的に、次コースの幹細胞移植を検討する。
- 再移植ドナーがいる場合、DLI 後に重度の急性・慢性 GVHD が発生し、再移植ができなくなる恐れがある点を必ず説明しておく。
- DLI 関連合併症の発症リスクを下げる目的で、輸注細胞数は少量の初期投与量から開始し、段階的な増量を行う。

①まず MRD 陽性かつ血液学的 CR であれば、短期間での積極的な免疫抑制剤の減量を行う。
（→ MRD 陰性化すれば DLI 延期）
②基本的に外来で、抗ヒスタミン剤投与した後、モニター下にて DLI 施行。
③最低２週間～１ヶ月の間隔の後、GVHD 所見を認めなけれ

ば、細胞数を増量して次コースを施行する。
※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。

※WT1mRNA やキメラ遺伝子陽性化後、免疫抑制剤の急速減量と同時に DLI のインフォームドコンセントおよび DLI 準備を開始する。

しかし (a) 結果的に血液学的再発となり DLI 施行に至らない、(b)GVHD 出現により DLI 不適応、(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 1-2 例である。

<文献>

1) Nikiforow S, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 2014: 570-575
2) Takami A, et al. BBMT. 2014; 20: 1785-1790
3) Schmid C, et al. JCO. 2007; 25: 4938-4945
4) Bar M, et al. BBMT. 2013; 19: 949-957
5) Ghiso A, et al. BMT. 2015; 50: 56-61

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)]

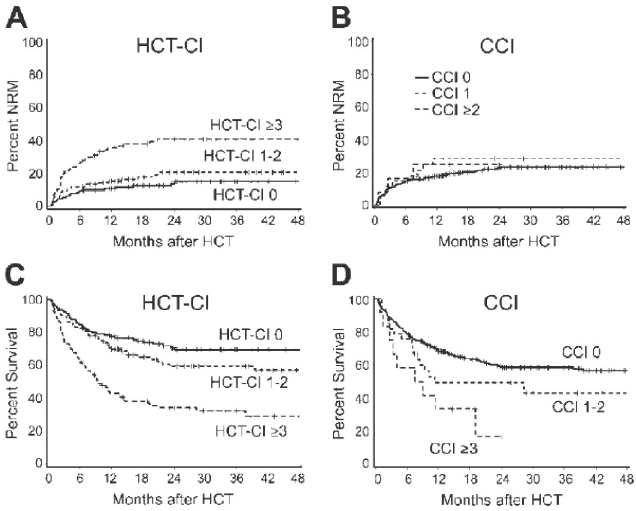
Score	定　　義
100	正常，自他覚症状がない
90	通常の活動ができる　軽度の自他覚症状がある
80	通常の活動に努力が要る　中等度の自他覚症状がある
70	自分の身の回りのことはできる　通常の活動や活動的な作業はできない
60	時に介助が必要だが自分でやりたいことの大部分はできる
50	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要
40	活動にかなりの障害があり特別なケアや介助が必要
30	高度に活動が障害され入院が必要　死が迫った状態ではない
20	非常に重篤で入院が必要　死が迫った状態ではない
10	死が迫っており死に至る経過が急速に進行している

＜文献＞
1）NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999. ~ 日本語訳 JCOG 版 - 第2版

（付表 2）

HCT-CI（Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index）[1)]

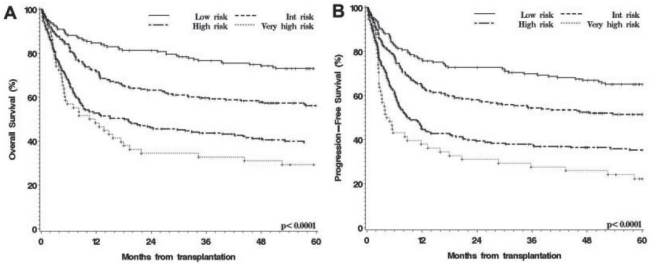
合併症	HCT-CI における定義	HCT-CI スコア	CCI スコア
不整脈	心房細動，心房粗動，洞不全症候群，心室性不整脈	1	0
心機能障害	冠動脈疾患，うっ血性心不全，心筋梗塞，EF ≦ 50%	1	1
炎症性腸疾患	クローン病，潰瘍性大腸炎	1	0
糖尿病	食事療法のみでなく，インスリンまたは経口糖尿病薬が必要な状態	1	1
脳血管障害	一過性脳虚血発作，脳血管障害	1	1
精神疾患	精神科的診察や治療が必要なうつ病や不安障害	1	含まれず
肝疾患（軽症）	慢性肝炎，ビリルビン＞1-1.5 ×上限値，AST/ALT>1-2.5 ×上限値	1	1
肥満	BMI>35	1	含まれず
感染症	day0 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 FEV1% 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 FEV1% ≦ 65%，安静時に呼吸困難感あり，酸素投与が必要な状態	3	1
肝疾患（中等症 / 重症）	肝硬変，ビリルビン＞1.5 ×上限値，AST/ALT>2.5 ×上限値	3	3


A
HCT-CI
Percent NRM
HCT-CI ≥3
HCT-CI 1-2
HCT-CI 0
Months after HCT
B
CCI
Percent NRM
CCI 0
CCI 1
CCI ≥2
Months after HCT
C
HCT-CI
Percent Survival
HCT-CI 0
HCT-CI 1-2
HCT-CI ≥3
Months after HCT
D
CCI
Percent Survival
CCI 0
CCI 1-2
CCI ≥3
Months after HCT

Disease risk index[2)]

Disease	Disease risk
AML 予後良好染色体 CLL CML 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	low
ALL AML 予後中間染色体 MDS 予後中間染色体 MPN 多発性骨髄腫 ホジキンリンパ腫 DLBCL（transform 例を含む） 非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 T 細胞性リンパ腫（節性）	Intermediate
AML 予後不良染色体 MDS 予後不良染色体 T 細胞性リンパ腫（節外性）	High
Stage	Stage risk
Any CR 1st PR 未治療 CML 慢性期 2nd 以上の PR（RIC の場合）	Low
2nd 以上の PR（MAC の場合） 寛解導入失敗 活動性再発 CML 移行期または急性期	High

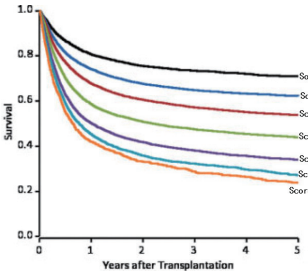
Overall assignment		
Disease risk	Stage risk	DRI
Low	Low	Low
Low	High	Intermedeiate
Intermediate	Low	
Intermediate	High	High
High	Low	
High	High	Very high

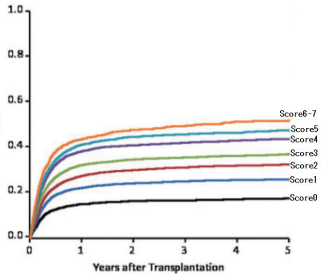


EBMT risk score[3)]

危険因子		点数
患者年齢	<20	0
	20 ≦，≦ 40	1
	>40	2
病期※1	早期	0
	中期	1
	晩期	2
診断から移植までの期間（月）※2	<12	0
	>12	1
ドナー種類※3	HLA 適合同胞ドナー	0
	非血縁ドナー，その他	1
ドナーおよび患者の性別※3	下記以外	0
	ドナー：女性，患者：男性	1

※1，早期：AL（CR1），MDS（無治療または CR1），CML（1stCP），ML・MM（無治療または CR1）
中期：AL（CR2），MDS（CR2 または PR），CML（1stCP と BC 以外），ML・MM（CR2 または PR または SD）
晩期：AL（上記以外），MDS（上記以外），CML（BC），ML·MM（上記以外）
再生不良性貧血では0点とする。
※2，第1寛解期では0点とする。
※3，自家移植では0点とする。



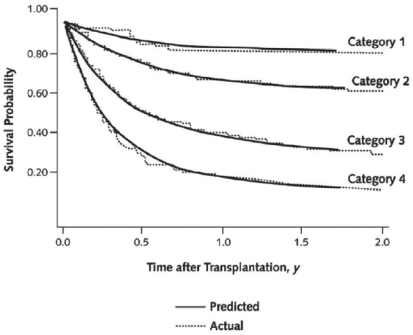


PAM score（Pretransplantation Assesment of Mortality score）[4)]

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

		推定死亡率
9-16 点	category1	<25%
17-23 点	category2	25-50%
24-30 点	category3	50-75%
31-44 点	category4	>75%

※低リスク：CML(CP), RA, AA, Blackfan-Diamond syndrome
中間リスク：CML(AP，CP after BP)，AL・ML(Remission)，RA with excess blasts，CLL，PNH
高リスク：CML(BP), juvenile CML, AL・ML(Relapse), RA with excess blasts in transformation，MM，非血液疾患



＜文献＞
1) Sorror ML,et al. Blood.2005 ;106:2912-9.
2) Armand P, et al. Blood 2012;120:905-13.
3) Gratwohl A,et al. Cancer.2009;115:4715-26.
4) Parimon T, et al.Ann Intern Med.2006;144:407-14.

（付表3）

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）

$$予測上昇Hb値(g/dL)=\frac{投与Hb量(g)}{循環血液量(dL)}$$

循環血液量：70mL/kg[⇒循環血液量(dL)=体重(kg)×70mL/kg/100]

投与早見表

血小板濃厚液（PC-LR）投与時の予測血小板増加数値

PC 投与	体重（kg）														
単位数	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90	100
1	3.8	1.9	1.3	1.0	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
2	7.6	3.8	2.5	1.9	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
5	19.0	9.5	6.3	4.8	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	1.0
10		19.0	12.7	9.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9
15			19.0	14.3	11.4	9.5	8.2	7.1	6.3	5.7	4.8	4.1	3.6	3.2	2.9
20				19.0	15.2	12.7	10.9	9.5	8.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8

※血小板濃厚液1単位：含有血小板数0.2×10^{11}個以上　（万/μL）

$$血小板輸血直後の予測血小板増加数値(/\mu L)=\frac{輸血血小板総数}{循環血液量(mL)\times10^{3}}\times\frac{2}{3}$$

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 2 回（12 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	

○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 4.0

血液毒性

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
貧血	Hb<LLN-10.0g/dl	Hb<10.0-8.0g/dl	Hb<8.0g/dl	生命を脅かす；緊急処置を要する
白血球減少	<LLN-3000/mm^3	<3000-2000/mm^3	<2000-1000/mm^3	<1000/mm^3
好中球減少	<LLN-1500/mm^3	<1500-1000/mm^3	<1000-500/mm^3	<500/mm^3
リンパ球減少	<LLN-800/mm^3	<800-500/mm^3	<500-200/mm^3	<200/mm^3
CD4 リンパ球減少	<LLN-500/mm^3	<500-200/mm^3	<200-50/mm^3	<50/mm^3
血小板減少	<LLN-75000/mm^3	<75000-50000/mm^3	<50000-25000/mm^3	<25000/mm^3
APTT 延長	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-2.5 × ULN	>2.5 × ULN；出血がある	−
Fib 減少	<1.0-0.75 × LLN またはベースラインから<25% の減少	<0.75-0.5 × LLN またはベースラインから 25-50% の減少	<0.5-0.25 × LLN またはベースラインから 50-75% の減少	<0.25 × LLN またはベースラインから 75% 以上の減少または絶対値が <50mg/dl

全身障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
発熱	38.0-39.0 度	39.0-40.0 度	>40.0 度が ≦ 24 時間持続	>40.0 度が >24 時間持続
発熱性好中球減少症	–	–	好中球 <1000/mm^3 かつ 1 回でも 38.3 度を超える. または 1 時間を超えて持続する 38 度以上の発熱	生命を脅かす ; 緊急処置を要する
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労 ; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労 ; 身の回りの日常生活動作の制限	–
倦怠感	だるさ，または元気がない	だるさ，または元気がない ; 身の回り以外の日常生活動作の制限	–	–
四肢浮腫	四肢間の差が最も大きく見える部分で，体積または周長の差が 5-10% ; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる	四肢間の差が最も大きく見える部分で，体積または周長の差が 10-30% ; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる ; 皮膚の皺の消失 ; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	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，NSAID，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	一過性の潮紅または皮疹 ；<38 度の薬剤熱 ；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，NSAID，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（腎障害，肺浸潤）により入院を要する	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

心臓障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
急性冠症候群	–	症状があり進行性の狭心症 ；心筋酵素は正常 ；循環動態は安定	症状がある不安定狭心症または急性心筋梗塞で心筋酵素の異常があるが，循環動態は安定	症状がある不安定狭心症または急性心筋梗塞で心筋酵素の異常があり，循環動態は不安定
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	軽度から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り重症；治療を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
EF 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	少なくとも 2 回の心電図で QTc501ms	QTc501ms またはベースラインから >60ms の変化があり TdP、多型性心室頻拍、重篤な不整脈の徴候 / 症状のいずれかを認める

口腔粘膜障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口腔粘膜炎	症状がない．または軽度の症状がある ；治療を要さない	中等度の疼痛 ；経口摂取に支障がない ；食事の変更を要する	高度の疼痛 ；経口摂取に支障がある	生命を脅かす ；緊急処置を要する
齲歯	歯根部に及ばない齲歯	歯根部に及ぶ齲歯	歯髄炎または歯根尖周囲の膿瘍や歯の欠失に至る齲歯	–
口腔乾燥	症状はあるが，顕著な摂食習慣の変化が無い（例：口内乾燥や唾液の濃縮） ；刺激のない状態での唾液分泌量が >0.2ml/min	中等度の症状がある ；経口摂取の影響がある（例：多量の水，潤滑剤，ピューレ状／軟らかく水分の多い食物に限られる） ；刺激のない状態での唾液分泌量が 0.1-0.2ml/min	十分な経口摂取が不可能 ；経管栄養または TPN を要する ；刺激のない状態での唾液分泌量が <0.1ml/min	–
歯肉痛	軽度の疼痛	経口摂取の障害となる中等度の疼痛	高度の疼痛；経口での栄養摂取ができない	–

胃腸障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少，脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分 ；経管栄養 /TPN/ 入院を要する	−
嘔吐	24 時間に 1-2 エピソードの嘔吐（5 分以上間隔が空いたものをそれぞれ 1 エピソードとする）	24 時間に 3-5 エピソードの嘔吐（5 分以上間隔が空いたものをそれぞれ 1 エピソードとする）	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐（5 分以上間隔が空いたものをそれぞれ 1 エピソードとする） ；TPN または入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
嚥下障害	症状があるが，通常食の摂取が可能	症状があり，摂食 / 嚥下に影響がある	摂食 / 嚥下に重大な影響 ；経管栄養 /TPN/ 入院を要する	生命を脅かす ；緊急処置を要する
便秘	不定期または間欠的な症状 ；便軟化剤 / 緩下剤 / 食事の工夫 / 浣腸を不定期に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症状 ；身の回り以外の日常生活動作の制限	摘便を要する頑固な便秘 ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす ；緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて <4 回 / 日の排便回数増加	ベースラインと比べて 4-6 回 / 日の排便回数増加	ベースラインと比べて 7 回以上 / 日の排便回数増加 ；便失禁；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 ；IVR による処置 / 内視鏡的処置 / 待機的外科的処置を要する	

肝胆道系障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST 増加	>ULN ー 3.0 × ULN	>3.0-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20.0 × ULN
ALT 増加	>ULN ー 3.0 × ULN	>3.0-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20.0 × ULN
ALP 増加	>ULN ー 2.5 × ULN	>2.5-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20.0 × ULN
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-3.0 × ULN	>3.0-10.0 × ULN	>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	>5.0 × ULN

代謝および栄養障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
体重増加	ベースラインより <5-10% 増加	ベースラインより <10-20% 増加	ベースラインより 20% 増加	–
体重減少	ベースラインより <5-10% 減少 ; 治療を要さない	ベースラインより <10-20% 減少 ; 栄養補給を要する	ベースラインより 20% 減少 ; 経管栄養または TPN を要する	–
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化 ; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う (例 : カロリーや水分の経口摂取が不十分) ; 静脈内輸液 / 経管栄養 / TPN を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する
脱水	経口水分補給の増加 ; 粘膜の乾燥 ; 皮膚ツルゴールの低下	<24 時間の静脈内輸液を要する	24 時間の静脈内輸液または入院を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する
味覚異常	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	>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	–	<130-120mmol/l	<120mmol/l ; 生命を脅かす
高 K 血症	>ULN-5.5mmol/l	>5.5-6.0mmol/l	>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	<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	<LLN-2.5mg/dl	<2.5-2.0mg/dl	<2.0-1.0mg/dl	<1.0mg/dl ；生命を脅かす
高尿酸血症	>ULN-10mg/dl であり生理機能に影響がない	–	>ULN-10mg/dl であり生理機能に影響がある	>10mg/dl ；生命を脅かす
高血糖	FBS>ULN-160mg/dl	FBS>160-250mg/dl	250-500mg/dl ；入院を要する	>500mg/dl ；生命を脅かす
低血糖	<LLN-55mg/dl	<55-40mg/dl	<40-30mg/dl	<30mg/dl ；生命を脅かす；発作
低 Alb 血症	<LLN-3g/dl	<3-2g/dl	<2g/dl	生命を脅かす ；緊急処置を要する

腎および尿路障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
急性腎不全	Cre が >0.3mg/dl 増加 ; ベースラインの 1.5-2 倍に増加	Cre がベースラインの >2-3 倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも >3 倍または >4.0mg/dl 増加 ; 入院を要する	生命を脅かす ; 人工透析を要する
クレアチニン増加	>ULN ー 1.5 × ULN	>1.5-3.0 × ULN	>3.0-6.0 × ULN	>6.0 × ULN
血尿	症状がない ; 臨床所見または検査所見のみ ; 治療を要さない	症状がある ; 尿路カテーテル留置 / 膀胱洗浄を要する ; 身の回り以外の日常生活動作の制限	肉眼的血尿 ; 輸血 / 薬剤の静脈内投与 / 入院を要する ; 待機的な内視鏡的処置 /IVR 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 IVR による処置または外科的処置を要する
蛋白尿	蛋白尿 1+ ; 尿蛋白 <1.0g/24h	蛋白尿 2+ ; 尿蛋白 1.0-3.45g/24h	尿蛋白≧ 3.5g/24h	ー

皮膚障害

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
注射部位反応	症状を伴う / 伴わない圧痛 (例：熱感．紅斑．掻痒)	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	−	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
放射性皮膚炎	わずかな紅斑や乾性落屑	中等度から高度の紅斑 ；まだらな湿性落屑．ただしほとんどが皺や襞に限局している ；中等度の浮腫	皺や襞以外の部位の湿性落屑 ；軽度の外傷や摩擦により出血する	生命を脅かす ；皮膚全層の壊死や潰瘍 ；病変部より自然に出血する ；皮膚移植を要する
脱毛症	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな 50% 未満の脱毛 ；脱毛を隠すためにかつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪型が必要になる	他人にも容易に明らかな >50% 以上の脱毛 ；患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要 ；社会心理学的影響を伴う	−	−

Grade は有害事象 (AE) の重症度を意味する．
Grade1　軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade2　中等症；最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3　重症または医学的に重大であるがただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する
　　；活動不能 / 動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade4　生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade5　AE による死亡
説明文中のセミコロン (;) は「または」を意味する

（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）
佐藤きち子基金	造血幹細胞移植を望みながら経済的事由により実施困難な患者・家族	骨髄バンク患者負担金・移植に伴う交通費・滞在費・家族の生活費の一部等	＊全国骨髄バンク推進連絡協議会 [8] http://www.marrow.or.jp/
	サラリーマン家庭総支給額：４００万円以内、自営業家庭３００万円以内、生活保護家庭	限度額 原則５０万円	
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	医療費の一部	所得上限は家族構成等も加味されるためホームページ参照 生活保護世帯及び公的・民間の医療費助成を受けている方は対象外。 ＊全国骨髄バンク推進連絡協議会 http://www.marrow.or.jp/
	所得上限限度額を超えないもの	給付上限額：低所得者　１２万円／年 一般所得者　３０万円／年	
志村大輔基金（精子保存）	今後造血幹細胞移植や抗がん剤治療開始予定で精子保存を希望される４５歳以下の男性患者	精子保存のための採取・保存費用、採取にかかる交通費の一部	＊全国骨髄バンク推進連絡協議会 http://www.marrow.or.jp/
	所得上限限度額を超えないもの	給付上限額：２０万円	

こうのとり マリーン基金 （未授精卵子保存）	今後造血幹細胞移植や抗がん剤治療開始予定で未授精卵子保存を希望される生殖可能年齢の女性患者	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	＊全国骨髄バンク推進連絡協議会 http://www.marrow.or.jp/
	過去に血液疾患で治療後、保存していた未授精保存卵子を使用して妊娠に臨むかた	採取した未授精卵子を使用して着床させるまでにかかる費用とその通院費用の一部	
	所得上限限度額を超えないもの	給付上限額：３０万円	
つばさ支援基金 （医療費補助）	CML・MDS・GIST・MM と診断を受けて１年以上経つ７０歳未満の患者	ひと月の医療費自己負担額が４４０００円以上となった場合に２万円	＊つばさ支援基金（日本臨床研究支援ユニット　臨床研究コールセンター） http://kikin.tsubasa-npo.org[9]
	諸控除後の所得が、世帯合計１７８万円（子１人：２４０万円未満・子２人：３８０万円未満）		
敦彦基金 （HLA 検査）	HLA 研究所にて HLA 検査を施行	全額免除	対象とならない場合も、HLA 研究所でのHLA検査に対し貸付はあり。 ＊ 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.html[10]
	生活保護家庭・母子家庭		

＊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

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：　2019年3月20日

監修：　日野　雅之、中前　博久
編集：　岡村　浩史
　　南野　　智
　　康　　秀男
　　中嶋　康博
　　中根　孝彦
　　中前　美佳
　　西本　光孝
　　廣瀬　朝生
執筆：　井戸健太郎
　　岡村　浩史
　　岡山　裕介
　　久野　雅智
　　康　　史朗
　　康　　秀男
　　酒徳　一希
　　高桑　輝人
　　田垣内優美
　　谷澤　　直
　　中尾　吉孝
　　中嶋　康博
　　中根　孝彦
　　中前　博久
　　中前　美佳
　　南野　　智
　　原田　尚憲
　　林　　哲哉
　　林　　良樹
　　日野　雅之
　　廣瀬　朝生
　　幕内　陽介
　　森口　　慎
　　吉村　卓朗
　　梅本由香里

非売品（教材）