

合併症とその治療

急性 GVHD

はじめに

GVHD とは graft-versus-host disease の各頭文字をつなげた言葉で、日本語では移植片対宿主病と言います。移植されたドナーの細胞（移植片）が患者の細胞（宿主）を攻撃する免疫反応によって引き起こされる同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）の合併症です。移植が成功するか否かの鍵を握る重要な要素の一つであり、よく理解しておく必要があります。但し、全ての同種移植患者で急性GVHDが発症する訳ではありませんし、またドナーが一卵性双生児の場合や自家移植では発症しません。

急性GVHDと慢性GVHDの違い

かつては移植後100日以前に発症するGVHDを急性GVHD、100日以降に発症するGVHDを慢性GVHDと呼んでいました。しかしそれぞれの病気の解明が進むにつれ、これらは単に発症時期がずれているだけではなく、その発症メカニズムが異なることが分かってきました。そのため現在では、発症日が移植後100日より前か後かで病名を分けることは好ましくないと考えられています。すなわち100日以降に急性GVHDと診断されることもあれ

ば、100日以前に慢性GVHDと診断されることもあります。

慢性GVHDについては次の章で説明しますので、ここでは急性GVHDに限って話を進めます。

発症メカニズム

ドナーから提供された移植細胞（骨髄、末梢血幹細胞、さい帯血）には白血球が含まれていて、さらにその白血球の中にはTリンパ球といわれる細胞が含まれています。また、移植細胞が生着した後は、患者の骨髄から新しくドナーのTリンパ球が作られてきます。これらのTリンパ球が急性GVHDの主役です。

本来Tリンパ球はウイルスなどの病原体を排除する役目を担っています。より具体的に説明すると、感染した細胞の表面にあるHLAの上にはウイルス（の一部）が載せられており、Tリンパ球はそれを異物と認識し、その感染細胞を攻撃します。ところで、細胞の中に含まれるさまざまな遺伝子には細かな個人差があります。その個人差の部分（ドナーと患者でわずかに異なる遺伝子の部分）が患者の細胞表面のHLA上に載っていると、ドナー由来のTリンパ球はそれを異物と認識してしまい攻撃します。このことは、同種移植の多くはHLAの一致し

表1 急性GVHDの臓器別重症度（ステージ）

ステージ	皮膚	肝	腸
	皮疹（%）*	総ビリルビン（mg/dL）	下痢
1	< 25	2.0～3.0	成人 500～1000 mL 小児 280～555 mL/m ² または持続する嘔気**
2	25～50	3.1～6.0	成人 1,001～1,500 mL 小児 556～833 mL/m ²
3	> 50	6.1～15.0	成人 > 1,500 mL 小児 > 833 mL/m ²
4	全身性紅皮症、水疱形成	> 15.0	成人 > 1,500 mL 小児 > 833 mL/m ² かつ腹痛または出血を伴う

* 体表面積全体に占める皮疹の割合
** 胃または十二指腸の組織学的証明が必要

たドナーから行いますが、それでもGVHDは発症する可能性があるということを意味します。

一方、やむを得ず一部のHLAが不一致のドナーから移植を行うこともあります。HLAはタイプ（型）が異なると構造（形）が異なります。HLAの構造（形）が異なると、Tリンパ球は上で説明したわずかな遺伝子の違いよりもさらに強力にその細胞を攻撃します。その結果、より重症のGVHDが発症します。HLAがなるべく多く一致しているドナーを選ぶ理由はここにあります。

発症時期

最も発症しやすい時期は、移植後にドナー白血球が増えてくる頃、すなわち移植後数週～1カ月ごろということになります。ドナー白血球の回復が遅いさい帯血移植では、急性GVHD発

症時期もやや遅くなる傾向があります。先に述べたとおり移植後100日以降に急性GVHDと診断されることもあります。

症状と診断

全身の症状と特定の臓器に限った症状とがあります。

まず全身の症状として、発熱、むくみ、胸水、腹水、体重増加などがあります。しかし、これらの症状は全ての患者で明確に認める訳ではありません。また、感染症が原因で発熱することもあるれば、点滴量と尿量のバランスの変化からむくみや体重増加を来すこともありますので、これらの症状から急性GVHDの診断を行うことは容易ではありません。

むしろ特定の臓器に限って見た方が、急性GVHDに特徴的な症状を捉えやすく診断に役立ちます。皮膚、

表2 急性GVHDの全身重症度（グレード）

グレード	皮膚のステージ		肝のステージ		腸のステージ
I	1～2		0		0
II	3	または*	1	または	1
III			2～3	または	2～4
IV	4	または	4		

* 「または」とは、一つでも該当する臓器ステージがあればそのグレードにするという意味

肝、腸の三つが重要です。皮膚の急性GVHDの典型的な症状は、赤いポツポツとした皮疹が、丁度ドナー白血球が回復してくるころに合わせて手のひらや前腕・上腕、足や大腿・下腿、胸や背中、顔面などに出現し（発赤疹といえます）、日に日に範囲が広がっていきます。かゆみを伴うこともあります。隣どうしのポツポツはやがてつながり（融合し）、大きな発赤になったり（紅皮症）、水ぶくれを作ったり（水疱）、皮膚がはがれたり（表皮剥離）する場合があります。肝の急性GVHDは最初に採血結果で捉えられることが多く、進行すれば黄疸となって症状が現れます。腸の急性GVHDは採血結果ではなく、下痢の出現により気付くこととなります。下痢は1日に1L以上になることもあり、また腹痛や血便を伴うこともあります。

皮疹、黄疸、下痢はウイルス感染症や薬の副作用などGVHD以外の病気によっても生じます。そのため診断を正確に行うために、皮膚、肝、腸の生検を行ったり、超音波検査、CT検査、胃カメラや大腸カメラなどを行ったりすることもあります。医師は各臓器の重症度（ステージといえます）

（表1）とそのステージから判定する全身的な重症度（グレードといいます）（表2）にもとづいて、急性GVHDに対する治療を開始するか否か、あるいはどのような治療法を選択するかを判断を行います。

予 防

HLAが全て一致しているドナーからの移植であっても、もし免疫抑制剤による予防を一切行わなければ、ほぼ確実に急性GVHDは発症します（除く、一卵性双生児と自家移植）。そこで全ての同種移植では、急性GVHDが発症する前から（実際にはドナー細胞を患者に移植する前から）患者に免疫抑制剤を投与します。この予防的な免疫抑制剤投与は急性GVHD対策と慢性GVHD対策の両方を兼ねています。つまり急性GVHDの好発時期（ほとんどが移植後100日以内に発症）が過ぎたら、今度は別の免疫抑制剤で慢性GVHDを予防するということではなく、免疫抑制剤は継続して投与されます。

現在GVHD予防に用いられている主な免疫抑制剤を表にまとめました（表3）。多くの移植ではカルシニュー

表3 GVHD予防に用いられる主な免疫抑制剤

分類	薬剤一般名（略称）	薬剤商品名
カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン (CyA または CsA) タクロリムス (Tac)	ネオオラル、サンディミュン プログラフ、グラセプター
代謝拮抗薬	メトトレキサート (MTX)	メソトレキセート
核酸合成阻害薬	ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	セルセプト
免疫グロブリン製剤	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG)	サイモグロブリン
アルキル化薬	シクロホスファミド (Cy)	エンドキサン

リン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムスのいずれか）ともう1種類（メトトレキサートまたはミコフェノール酸モフェチルのいずれか）を組み合わせます。また、これらとは異なる免疫抑制作用を持つ抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを追加することもあります。抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンは強力なGVHD予防効果を発揮しますが、同時に強い免疫抑制作用により重症の感染症を招くこともあり、適応は慎重に判断されます。最近、移植後に免疫反応が出始めてからシクロホスファミド（抗がん剤ですが免疫抑制作用を併せ持ちます）を投与する新しいGVHD予防法が開発されました。HLA不一致ドナーからの移植においてもすぐれたGVHD予防効果が得られるとして注目されています。

このようにGVHD予防にはさまざまな免疫抑制剤が用いられますが、ドナーと患者のHLA適合度、移植細胞の種類（骨髄、末梢血幹細胞、さい帯血）、患者の年齢、前治療法（前処置法）などを考慮して、免疫抑制剤の種

類や量を調整します。したがって、自分に投与される免疫抑制剤が隣の移植患者と異なるのは珍しいことではありません。

臓器移植と異なり、造血幹細胞移植では移植したドナー血液細胞が徐々に患者の体に馴染んでいくため、多くの患者ではやがて免疫抑制剤は中止可能になります。治療を要するGVHDが発症しなければ、あるいは発症しても治療に反応して消退すれば、半年～1年後ぐらいに免疫抑制剤を中止します。ただし免疫抑制剤は必要に応じて延長や増量することもあります。免疫抑制剤の服用については必ず医師の指示に従って下さい。

免疫抑制剤の副作用

カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）は、採血により血液中の薬剤濃度（血中濃度）を測定しながら投与量を厳密に調節する必要があります。移植直後の時期は吐き気があったり下痢になったりして、内服薬だと血中濃度が不安定になるため

点滴で投与します。白血球が回復し、経口摂取も安定し、治療を要する急性GVHDの発症もなければ、内服へ変更します。内服への変更後は、患者自身がきちんと内服管理を行う必要があります。

まず、毎日定められた時間に内服するよう心がけて下さい。内服を忘れたり勝手に中断したりすると血中濃度が低下し、それまでGVHDが上手く抑えられていても突然GVHDが発症することがあります。また、食べ物や併用する薬剤によってもカルシニューリン阻害薬の血中濃度は変化します。例えばグレープフルーツを食べるとカルシニューリン阻害薬の血中濃度が上昇し、副作用が強く出る可能性があります。決して自己判断で別の薬の内服を始めたり、健康食品を食べ始めたりしないで下さい。知らない間に血中濃度が大きく変化する可能性があります。

ところで、「あなたの免疫力がアップします」とうたっている健康食品の広告をみて、再発防止に役立つかもと期待してそれを食べ始めると、何が起きると思いますか？ もしも広告通りに免疫力を高める作用がその食品にあるならば、あなたはすぐにひどいGVHDに苦しむことになるでしょう。なぜなら、「発症メカニズム」の欄で説明したとおり、GVHDは免疫反応によって生じる病気なのですから。

カルシニューリン阻害薬に共通する副作用のうち、頻度が高いのは腎障害です。これを防ぐため、脱水にならないよう注意して下さい（脱水になると腎障害が生じやすくなります）。そのほか、手のふるえ、手足の異常感覚（痛みを感じる）、頭痛、多毛、高血

圧、高血糖（糖尿病）、高脂血症、肝機能障害などが起きることもあります。まれに脳症を起こすこともあります。

メトトレキサートは短時間（数分～数十分程度）で点滴投与されます。代表的な副作用として口内炎があります。また一部の患者では肝機能障害が起きることもあります。

ミコフェノール酸モフェチルは内服薬です。内服に伴って吐き気や下痢を生じることがあり、そのため吸収が不安定になることがあります。肝機能障害が生じることもあります。

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンは6時間以上かけてゆっくりと点滴投与されます。発熱、悪寒などの他、呼吸困難、血圧低下、頻脈等のショック症状を招くこともあり、全身状態の厳重な観察と共に投与されます。

シクロホスファミドは数時間かけて点滴投与されます。不整脈などの心障害、電解質異常、吐き気などが生じることがあります。

そして、全ての免疫抑制剤に共通する副作用として易感染症（感染症にかかりやすくなること）があります。ただしこれは効果と表裏一体であり、やむを得ません。そのため免疫抑制剤投与中は感染予防のための薬剤も投与します。

発症頻度

これまで述べてきたように、同種移植では必ずGVHD予防を行います（免疫抑制剤を予防投与します）。それでも全ての患者の急性GVHD発症を予防できる訳ではありません。日本人における一般に治療の対象となるグレ

表4 急性GVHD治療に用いる主な免疫抑制剤

分類	薬剤一般名	薬剤商品名
副腎皮質ステロイド薬	プレドニゾン、メチルプレドニゾン	プレドニン、ソルメドロール
カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン（の増量） タクロリムス（の増量）	ネオオラル、サンディミュン プログラフ、グラセプター
免疫グロブリン製剤	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）	サイモグロブリン
ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト骨髓由来間葉系幹細胞（MSC）	テムセル
核酸合成阻害薬	ミコフェノール酸モフェチル（MMF）	セルセプト
代謝拮抗薬	メトトレキサート（MTX）	メソトレキセート

ードII以上（表2）の急性GVHD発症頻度は、HLA一致同胞間骨髓移植で約2～3割、HLA一致同胞間末梢血幹細胞移植で約3～4割、HLA一致非血縁者間骨髓移植で4割程度、さい帯血移植で約4～5割と、移植細胞の種類によって異なります。さい帯血移植における急性GVHD発症頻度が比較的高くなっていますが、副腎皮質ステロイド薬による治療反応が良好でコントロールしやすいという特徴があります。そのほか、患者の年齢、病気の種類、前治療法（前処置法）、GVHD予防法などによっても発症頻度は変わってきます。

治療

全ての急性GVHDが治療対象となる訳ではありません。一般にグレードI（表2）であればそのまま経過をみま

す。どの全身状態、さらには元々の病気の再発危険度やドナーとのHLA一致度など、さまざまな因子をもとに治療開始の判断をします。そのためグレードIIでも例えば外用薬の塗布のみで経過をみることもあります。

急性GVHD治療に用いられる主な免疫抑制剤を表にまとめました（表4）。急性GVHDに対する最も標準的な治療法は副腎皮質ステロイド薬の点滴投与です。副腎皮質ステロイド薬の副作用として、易感染症（感染症にかかりやすい）、高血糖（糖尿病）、高血圧、胃炎・胃潰瘍、不眠、肥満、骨粗鬆症などがあります。これらの副作用管理を行うため、副腎皮質ステロイド薬による治療が開始されると入院期間は1～数か月程度長くなります。GVHD症状が軽快すればステロイド薬の減量を開始し、内服に切り替え、大きな副作用がなければ退院可能となります。あとは外来通院をしながら更にステロイド薬の減量を進めていきま

す。

副腎皮質ステロイド薬の効果が不十分な場合は、他の免疫抑制剤による治療を行います。どの薬剤が優れているかについてはまだ十分定まっていません。その時の全身状態（各臓器の状態）や投与中の他の薬剤との相互作用などを勘案して、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン、ヒト骨髓由来間葉系幹細胞などを投与することになります。また、日本国内で未承認のため表には記載していませんが、新しいGVHD治療薬の開発も進められています。

おわりに

ここまで読まれてきて、できれば急

性GVHDの発症を完全に予防したいと思われたかも知れません。しかし実はGVHDには良い面もあります。GVHDを引き起こす免疫反応は、移植後も患者体内に残っている（かもしれない）腫瘍細胞を攻撃してくれるため再発予防に働くのです。この効果のことを移植片対白血病効果（graft-versus-leukemia effect、GVL効果）と呼んでいます。軽症の急性GVHDが発症すると、移植後再発の危険度が低くなり、生存率が高まるという研究結果も報告されています。（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授 村田誠）

関連ミニ辞典

HLA（ヒト白血球抗原） 赤血球を除く全身のほとんどの細胞上に存在するタンパク質です。HLAには多数の種類と組み合わせがあり、造血幹細胞移植前にこの組み合わせの型を調べることをHLAタイピングといいます。患者さんとドナーさんのHLA一致度は移植後免疫反応の程度と大きく関係するため、HLAができるだけ一致したドナー選択が重要とされています。

リンパ球 白血球の一種で免疫応答に関与します。胸腺を經由して分化し、体内を循環してリンパ節や脾臓に配備され、抗原認識や免疫応答の成立と制御の働きにより細胞性免疫を担うTリンパ球と、抗体産生による感染防御である液

性免疫機構の主役のBリンパ球があります。

白血球（WBC） 骨髓で産生され、各成熟段階を経て顆粒球（好中球・好酸球・好塩基球）、単球、リンパ球に成熟する細胞の総称です。体内に侵入した異物への防御機能を持ちます。

抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG） ヒト胸腺細胞を抗原として免疫されたウマ（リンフォグロブリン[®]）、またはウサギ（サイモグロブリン[®]）から採取したグロブリン（抗体）製剤であり、強い免疫抑制効果を有します。再生不良性貧血の免疫抑制療法や造血細胞移植後のGVHD予防・治療に用いますが、ウサギATGのみ日本で使用可能です。

慢性 GVHD

はじめに

前の項で説明しましたが、GVHDとはgraft-versus-host diseaseの各頭文字をつなげた言葉で、日本語では移植片対宿主病と言います。移植されたドナーの細胞（移植片）が患者の細胞（宿主）を攻撃する免疫反応によって引き起こされる同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）の合併症です。慢性GVHDを合併すると日々の生活の質（quality of life, QOL）が低下します。また、その予防や治療には患者の協力も欠かせませんので、よく理解しておいて下さい。但し急性GVHD同様、すべての同種移植患者で慢性GVHDが発症する訳ではありませんし、またドナーが一卵性双生児の場合や自家移植では発症しません。

発症メカニズム

慢性GVHDの発症メカニズムは複雑でまだ完全に解明されていませんが、現時点ではおおそ以下のように考えられています。生着すると患者の骨髄でドナー由来の白血球が作られるようになります。その白血球の中にはTリンパ球やBリンパ球といった、本来は病原体を排除する役割を担う細胞が含まれています。そのドナー由来Tリンパ球が患者細胞を異物と認識し攻撃してすることが、原因の一つだと考えられています（詳しくは急性GVHDの章をお読み下さい）。また、異物を排除する働きを持つT

リンパ球の中には、過剰な反応を制御するための特殊なTリンパ球（制御性Tリンパ球）が含まれています。その制御性Tリンパ球の移植後の回復が不十分な場合に慢性GVHDが発症するとも考えられています。そして、病原体に対する抗体（免疫グロブリン）の産生に関与するBリンパ球が異常に活性化してしまい、その結果患者細胞を攻撃する抗体を産生し慢性GVHDを引き起こすとも考えられています。

このように慢性GVHDの発症メカニズムは複雑で、そのため患者によって症状も異なり、統一された治療法を開発しにくいとも言われています。

発症時期

多くは移植後100日～1年くらいの間に発症しますが、移植後数カ月（100日以内）に慢性GVHDと診断されることもあります。

症状と診断

慢性GVHDの症状は多彩で、自己免疫疾患（膠原病）のような症状がさまざまな臓器、部位で出現します。また慢性GVHDそのものや慢性GVHDの治療のために投与する免疫抑制剤により抵抗力が低下します。

それぞれの臓器における慢性GVHDの症状は下に述べますが、症状の確認のみで診断が可能になることもあれば、他の病気との区別（鑑別）のため皮膚、口腔粘膜、肝、肺などから生検を行い組織診断が必要になるこ

表1 GVHD予防に用いる主な免疫抑制剤*

分類	薬剤一般名（略称）	薬剤商品名
カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン (CyA または CsA) タクロリムス (Tac)	ネオオラル、サンディミュン プログラフ、グラセプター
代謝拮抗薬	メトトレキサート (MTX)	メソトレキセート
核酸合成阻害薬	ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	セルセプト
免疫グロブリン製剤	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG)	サイモグロブリン
アルキル化薬	シクロホスファミド (Cy)	エンドキサン

*「急性GVHD」の表3を再掲

ともあります。

1) 皮膚

かさつく、痒くなる、赤くなる（紅斑）、黒ずむ（色素沈着）、白くなる（色素脱失）、汗が出にくくなる、皮膚表面が薄く弱くなる、萎縮する、硬くなってつまめない（硬化）、革のように厚くなる、ぶつぶつができる（斑状丘疹）など、多彩な症状を呈します。

2) 爪

縦に線が入る、割れる、弱くなる、萎縮する、変形する、はがれるなど。

3) 眼

乾燥（ドライアイ）、異物感、痛み、充血（乾燥性角結膜炎）、まぶしさ（羞明）、まぶたのむくみ（眼瞼浮腫）や発赤など。

4) 口腔

乾燥、口内炎、歯肉炎、痛み、乾燥に伴う虫歯、口腔粘膜の萎縮、口腔粘膜が白色レース状に変化する（扁平苔癬様変化）、口唇・歯肉が白色に変化する（板状角化症）など。

5) 消化管

食道の通りが悪くなり、つかえ感が

出る、飲み込みにくくなる、食欲不振、体重減少など。

6) 肝臓

自覚症状よりも、肝機能検査の異常値で発見されることが多い。

7) 肺

息苦しさ、息の吐き出しにくさ、息切れなど。肺機能検査やCTなどで発見されることも多い。

8) 生殖器

粘膜の乾燥、弾力低下、癒着、亀裂、陰部皮膚のびらん、潰瘍など。

9) 筋・関節

筋肉の痛み、つっぱり、関節が曲がらないなど。

10) 頭髮・体毛

毛が抜ける、白髪になるなど。

11) 血液・免疫

血小板減少、リンパ球減少、好酸球増加、自己抗体陽性化など。

12) その他

胸や腹の中に水がたまる（胸水貯留、腹水貯留）、心臓の周りに水がたまる（心嚢水）、腎機能の低下（ネフローゼ症候群）、筋力の低下、末梢神

経障害など。

予 防

急性GVHDの章で述べましたが、全ての同種移植では移植前から患者に免疫抑制剤を投与します。急性GVHDの発症時期が過ぎたら、今度は別の免疫抑制剤の投与を開始して慢性GVHDを予防するという事はしません。免疫抑制剤は継続して投与されます。

現在GVHD予防に用いられている主な免疫抑制剤を表にまとめました(表1)。多くの移植ではカルシニューリン阻害薬(シクロスポリンまたはタクロリムスのいずれか)ともう1種類(メトトレキサートまたはミコフェノール酸モフェチルのいずれか)を組み合わせます。また、これらとは異なる免疫抑制作用を持つ抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを追加することもあります。この抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンは、とくに慢性GVHDの予防に有効だとされていますが、一方で移植後の感染症の発症率が高まることから、どのような移植患者に投与すべきか、あるいはどれくらいの投与量が適切か等についての検討が進められています。最近、移植後に免疫反応が開始してからシクロホスファミドを投与する新しいGVHD予防法が開発されました。

このようにGVHD予防にはさまざまな免疫抑制剤が用いられますが、ドナーと患者のHLA適合度、ドナー細胞の種類(骨髄、末梢血幹細胞、さい帯血)、患者の年齢、前治療法(前処置法)などを考慮して、免疫抑制剤の種類や量を調整します。したがって、

自分に投与される免疫抑制剤が隣の移植患者と異なるのは珍しいことではありません。

臓器移植と異なり、造血幹細胞移植では移植したドナー血液細胞が徐々に患者の体に馴染んでいくため、多くの患者では半年～1年後ぐらいに免疫抑制剤を中止することができます。ただし必要に応じて延長や増量することもあります。免疫抑制剤の服用については必ず医師の指示に従ってください。

以下に、患者自身ができる各臓器別慢性GVHDの予防法を述べます。

1) 皮膚

日光により慢性GVHDが誘発されることがあります。日焼けを避けるため、日焼け止めのクリームを用いたり、夏でも長袖を着たりして日焼けから皮膚を防護することが大切です。

2) 口腔

口腔粘膜を常に清潔に保つように気を付けます。このことは感染や虫歯予防にも役立ちます。

3) 眼

サングラスやゴーグルなど物理的な乾燥予防が有効なこともあります。

4) 肺

有効な予防法はありませんが、早期発見がとても大切ですので、息苦しさを感じたならば早めに医師に相談して下さい。また定期的に肺機能検査を行うことも早期発見に役立ちます。

発症頻度

日本人における慢性GVHDの発症頻度は、HLA一致血縁者間骨髄移植で約3～4割、HLA一致血縁者間末梢血幹細胞移植で約5～6割、HLA一致非血縁者間骨髄移植で約4～5割、さ

い帯血移植で約2～3割と言われており、移植細胞の種類によって異なります。末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの発症頻度が比較的高くなっています。そのほか、患者の年齢、患者とドナーの性別の組み合わせ、病気の種類、GVHD予防法、急性GVHDを発症したか否かなどによっても慢性GVHDの発症頻度は変わってきます。

治 療

軽症の場合は局所療法を行います。特に皮膚、口腔、眼に対しては局所療法が行われることが多く、それらを下に紹介します。なお、軽症、中等症、重症の分類は、臓器毎の障害の程度をスコア化し(点数を付け)、その組み合わせによって判断していますが、複雑かつ専門的になりますのでここではスコアについては述べません。

1) 皮膚

- ・副腎皮質ステロイド外用薬(さまざまな種類があります)やタクロリムス外用薬(プロトピック)を塗布します
- ・保湿作用のあるクリーム、ローション、軟膏などを塗布します
- ・びらんや潰瘍を認める場合は、抗生物質の外用や内服を行います
- ・硬くなった場合は、伸展運動やマッサージを行います
- ・体外循環光(extracorporeal photopheresis, ECP)療法が有効なことがあります、日本でも開発が進められています

2) 口腔

- ・口内炎に対する副腎皮質ステロイド外用薬(デキササルチン軟膏)を塗布します

- ・広汎な口腔内病変に対してはステロイド含嗽水やシクロスポリンもしくはタクロリムスの含嗽水が有効なこともあります
- ・人工唾液(サリベートやサリグレンなど)のほか、ガムによる唾液分泌刺激が有効なこともあります
- ・ミントなどの刺激物を避けることも大事です
- ・口周囲の硬化に対してはリハビリテーションが有効なことがあります
- ・舌がんなどの二次癌の出現にも注意する必要があります

3) 眼

- ・人工涙液(マイティア点眼、頻繁に点眼する場合は保存剤を含まないソフトサンティア点眼)を点眼します
- ・角結膜の障害に対してはヒアレイン点眼を人工涙液と併用することもあります
- ・ステロイド点眼が有効なこともありますが、一般に短期間の使用にとどめます
- ・眼軟膏(タリビット眼軟膏など)を寝る前に塗布しておくで症状改善に役立つことがあります
- ・シクロスポリン点眼(パピロックミニ点眼)が有効なこともあります
- ・重症例では涙点閉鎖術(プラグを入れて涙点を閉鎖し、涙が鼻涙管を通じて鼻腔内に落ちていくのをせき止める)を行うこともあります

中等症・重症の場合は、局所ではなく全身治療を行います。カルシニューリン阻害薬減量中に発症した慢性GVHDに対しては、カルシニューリン阻害薬の増量が試みられることがあります。カルシニューリン阻害薬を同

表2 慢性GVHDに対するプレドニンの隔日減量法

1. プレドニン1mg/kgを最低2週間内服投与する
2. 症状の改善を認めたら隔日の内服分について減量を開始する
3. 約6週間かけて1mg/kgの隔日投与（平均0.5mg/kg）まで減量する
4. 副作用を勘案しながら症状が軽快していく投与量を維持する
5. 全ての可逆性の症状が消失したのを確認し再び減量を開始する
6. 10mgまで減量したらプレドニンの離脱症状（減量することにより逆に出てくる症状）に注意する
7. 減量中に症状の悪化を認めた場合は2段階前に戻すか50%の増量を行う

量で投与している間に発症した場合や、カルシニューリン阻害薬減量中であっても症状が急速に進行する場合は、副腎皮質ステロイド薬の内服を開始します。

また、他の免疫抑制剤の併用や局所療法を併用することでステロイド薬の減量を早く進めることができ、結果的にステロイド長期投与による合併症を減らすことができます。

副腎皮質ステロイド薬（プレドニン）は体重1kgあたり1mg（例えば体重60kgであれば60mg）で開始することが多いのですが、この量では副作用出現の可能性が高く、通常入院にて投与を開始します。ステロイド薬の副作用として、易感染（感染症にかかりやすい）、高血糖（糖尿病）、高血圧、胃炎・胃潰瘍、不眠、骨粗鬆症、肥満などがあります。これらの副作用を抑えるための薬剤を併用することもあります。

その後のステロイド薬（プレドニン）の減量法を表に示します（表2）。米国では、約80%の移植医がこの隔日減量法を実施していますが、他の減量法との比較試験は行われておらず、これが最適の減量法であると証明された訳ではありません。GVHD症状が軽快

してある程度までステロイド薬を減量でき、大きな副作用が出ていないことも確認できれば退院可能となります。もしステロイド薬の効果が不十分な場合は、他の種々の免疫抑制剤による治療を行います。

その他、肝臓の慢性GVHDに対して利胆剤（ウルソ）を投与したり、胃腸症状に対して消化酵素剤、胃潰瘍の薬、整腸剤などを投与したりすることもあります。肺の慢性GVHDに対しては、気管支拡張剤、吸入ステロイド薬、抗生物質（エリスロシン）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（シングレア）などが使用されますが、治療法は確立されておらず、進行性すると在宅酸素療法が必要になることもあります。そのほか、新しい治療薬の開発も進められています。

感染症対策

慢性GVHDを発症するとリンパ球や抗体（免疫グロブリン）が減ったり、さらに免疫抑制剤の投与も加わったりして抵抗力が低下します。そのため感染症対策は非常に重要です。

うがい、手洗い、マスクの着用を心がけましょう。带状疱疹や単純ヘルペスに対する予防としてアシクロビル

（ゾピラックスなど）が処方されたり、免疫グロブリン低下に対するグロブリン製剤の点滴が行われたりします。また、抗生物質の予防内服、インフルエンザや肺炎球菌に対するワクチン接種などが行われることもあります。医師の指示に従って下さい。

おわりに

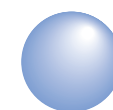
慢性GVHDの治療は日や週単位ではなく、月や年単位で続きます。免疫抑制剤による治療を開始してから5年以内に治療を終了できる患者はおおよそ5割、5年に限定せず最終的に治療終了できるのはおおよそ8～9割だと言われています。慢性GVHD自体で命を落とすことはまれですが、その治療は

長期におよび、日々のQOL低下を招くことが多いのが特徴です。つまり症状と上手く付き合いながら、学業や仕事、家事への復帰を検討する必要があります。

一方で、慢性GVHDには患者体内に残っている（かもしれない）腫瘍細胞を攻撃し再発を抑える移植片対白血病効果（graft-versus-leukemia effect、GVL効果）があります。軽症（限局した皮膚病変など）の慢性GVHDを発症した患者は、慢性GVHDを発症しなかった患者よりも、再発率が低く、生存率が高いという研究結果も報告されています。

（名古屋大学大学院医学系研究科

血液・腫瘍内科学 准教授 村田誠）



関連ミニ辞典

シクロスポリン（CsA） GVHDの予防や再生不良性貧血の免疫抑制療法で用いられます。内服剤はネオール®、静脈点滴はサンデミュン®という商品名です。

タクロリムス（TAC） GVHDの予防に用いられる免疫抑制剤であ

り、プログラフ®という商品名です。

ミコフェノール酸モフェチル（MMF） GVHDの予防や治療に用いられる免疫抑制剤であり、セルセプト®という商品名です。

妊孕性の温存

はじめに

白血病やリンパ腫などの血液腫瘍に対する抗がん剤治療や放射線治療は性腺（男性の精巣、女性の卵巣）に悪影響をおよぼし、妊孕性（にんようせい、女性の場合は妊娠する力、男性の場合はパートナーを妊娠に導く力）が低下し、不妊（自分の子供が出来ない）という状態を生じる可能性があります。

これは若い患者さんにとって大きな問題です。使用する抗がん剤の種類によって性腺の障害の程度は大きく異なりますので、治療を開始する前にその影響について推測しておくことが必要です。特に造血幹細胞移植の前処置は大量の抗がん剤や全身放射線照射を用いて実施されるため、高頻度に不可逆的な（回復しない）性腺機能障害を生じてしまいます。移植後の性腺機能に大きな影響を与えるのは、特に移植前

表1 男性患者さんの精巣機能障害を生じやすい抗がん剤

危険性	抗がん剤
高リスク (遷延性無精子症になるもの)	●移植前処置の全身放射線照射 (TBI) ●睾丸への放射線照射 (成人では2.5Gy以上、男児では6 Gy以上) ●7.5g/m2以上のシクロホスファミド水和物 (CY)、140mg/m2以上のメルファラン、500 mg/m2以上のシスプラチン ●プロカルバジン塩酸塩を含む化学療法 ●40Gy以上の頭蓋への放射線照射
中間リスク (通常量では遷延性無精子症はあまり認められないもの)	●精巣腫瘍に対するBEP療法×2～4クール(ブレオマイシン硫酸塩、エトポシド、シスプラチン) ●400mg/m2未満のシスプラチン ●2g/m2未満のカルボプラチン ●1～6Gyの睾丸への放射線照射
低リスク (精子数の減少は一時的なものに過ぎないもの)	●ホジキンリンパ腫に対するABVD療法 (ドキソルビシン塩酸塩/ブレオマイシン硫酸塩/ビンブラスチン硫酸塩/ダカルバジン) ●非ホジキンリンパ腫に対するCHOP療法 (CY/ドキソルビシン塩酸塩/ビンクリスチン硫酸塩/プレドニゾロン) ●0.2～0.7Gyの睾丸への放射線照射 (腹部・骨盤照射の散乱線として)
非常に低リスク またはリスクなし	●0.2Gy未満の睾丸への放射線照射 ●インターフェロンアルファ
精子の産生への影響が不明なもの	●イリノテカン塩酸塩水和物 ●モノクローナル抗体 (セツキシマブ、ペバシズマブ) ●チロシンキナーゼ阻害剤 (イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩)

通常の化学療法で恒久的な無精子症になることは少ないですが、精巣機能は小線量の放射線照射によっても影響を受けます。(J Clin Oncol 2010; 28(32): 4831-41から改変して引用)

処置で用いる全身放射線照射 (TBI) と大量ブスルファン (BU) であり、シクロホスファミド (CY) の影響は比較的弱いと考えられています。

実際、再生不良性貧血に対するCY単独の前処置を用いた移植後には男女

ともに半数以上に性腺機能の回復が期待できます。一方、白血病などに対してCY-TBIあるいはBU-CYの前処置を行った場合、性腺機能はほとんどの患者において失われてしまいます。しかし、移植時の年齢が重要な因子であ

表2 女性患者さんが無月経を生じやすい抗がん剤

危険性	治療
高リスク (80%以上が無月経となる)	●全腹部あるいは骨盤への放射線照射 (成人では6Gy以上、思春期後女児では10Gy以上、思春期前女児では15Gy以上) ●造血幹細胞移植の前処置での全身放射線照射法 (TBI) と大量CYの併用、あるいは大量ブスルファンと大量CYの併用 ●40歳以上の女性を対象としたCMF、CEF、CAF療法×6クール (CY/メトトレキサート/フルオロウラシル/ドキソルビシン塩酸塩/エピルビシン塩酸塩併用の乳がん補助療法) ●40歳以上の女性を対象とした5g/m2以上のCY ●20歳未満の女性を対象とした7.5g/m2以上のCY ●プロカルバジン塩酸塩を含む化学療法 ●40Gy以上の頭蓋への放射線照射
中程度リスク (30～70%)	●30～39歳の女性を対象としたCMF、CEF、CAF療法×6クール (CY/メトトレキサート/フルオロウラシル/ドキソルビシン塩酸塩/エピルビシン塩酸塩併用の乳がん補助療法) ●40歳以上の女性を対象としたAC療法 (ドキソルビシン塩酸塩/CYでの乳がん補助療法) ●全腹部あるいは骨盤への放射線照射 (思春期後女児では5～10Gy、思春期前女児では10～15Gy)
低リスク (20%未満)	●30～39歳の女性を対象としたAC療法 ●ホジキンリンパ腫に対するABVD療法 ●30歳未満の女性を対象としたCMF、CEF、CAF療法×6クール ●非ホジキンリンパ腫に対するCHOP療法 ●ホジキンリンパ腫に対するABVD ●急性骨髄性白血病に対するアントラサイクリン系薬剤/シタラビン療法 ●急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法
非常に低リスク またはリスクなし	●ビンクリスチン硫酸塩 ●メトトレキサート ●フルオロウラシル
リスク不明 (例)	●バクリタキセル ●ドセタキセル水和物 ●オキサリプラチン ●イリノテカン塩酸塩水和物 ●モノクローナル抗体 (トラスツズマブ、セツキシマブ、ペバシズマブ) ●チロシンキナーゼ阻害剤 (イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩)

通常の化学療法後では卵巣機能は時間とともに回復することが多いですが、年齢によって回復率は異なります。(J Clin Oncol 2010; 28(32): 4831-41から改変して引用)

表3 移植前処置別の性腺機能回復率

性別	移植種類	前処置	症例数	性腺機能回復
男性	同種	CY	109	61%
男性	同種	CY＋TBI	463	17.5%
男性	同種	BU＋CY	146	17%
男性	自家	BEAM	13	0%
男性	自家	BEAM	10	0%
女性	同種	CY	43	74% (26歳未満は100%)
女性	同種	CY＋TBI	74	13.5%
女性	同種	CY＋TBI	532	10%
女性	同種	BU＋CY	73	1%
女性	自家	BEAM	10	60%

再生不良性貧血に対するシクロホスファミド（CY）単独の前処置の場合は高頻度に性腺機能は回復します。BEAMはリンパ腫に対する自家移植で用いられる前処置法。

(Blood 2003; 101(9): 3373-85から改変して引用)

り、CY-TBIによる前処置後でも若年者では一部の患者さんで性腺機能の回復が認められています。一方、BU-CYを用いて移植を行った女性患者さんの場合は、若年者でもほとんど卵巣機能の回復は認められていません。すなわち、BUの卵巣への悪影響はTBIよりも強いと考えられ、性腺機能の温存を目的としてフルダラビン（FLU）-BUのミニ移植前処置を選択することは不適切です。一方、FLU-メルファランのミニ移植では卵巣機能が回復する確率が高いとされています。

その他、移植後の慢性GVHDの発症も性腺機能に影響を与えと考えられています。同種移植の2～20年（中央値9年）後に精子が検出できたのは、慢性GVHDを有する11名の患者さんのうち2名のみであったのに対して、慢性GVHDを合併していない28名中16名と有意に多かったということが報告されました。また、同種移植の1～2年後の卵巣、子宮のサイズは

慢性GVHDを合併している患者さんで有意に小さかったということも示されています。

通常の（移植以外の）抗がん剤治療も性腺に影響を与えますが、女性患者さんの卵巣機能は多くの場合時間とともに回復します。精巣はより強い影響を受けますが、精巣機能についても恒久的な無精子症になることは多くはありません。放射線照射の影響も卵巣より精子のほうが強く出やすく、精巣機能は小線量の放射線照射によっても影響を受けます。表1、2に米国臨床腫瘍学会のガイドラインに記載されている、化学療法、放射線療法のレジメン別の性腺機能障害のリスクを示します。また、表3は移植前処置別の性腺機能回復率の一覧です。

妊孕性を温存するための対策

妊孕性を温存するための対策としては、男性患者さんでは精子を採取して凍結保存しておくことが可能です。し

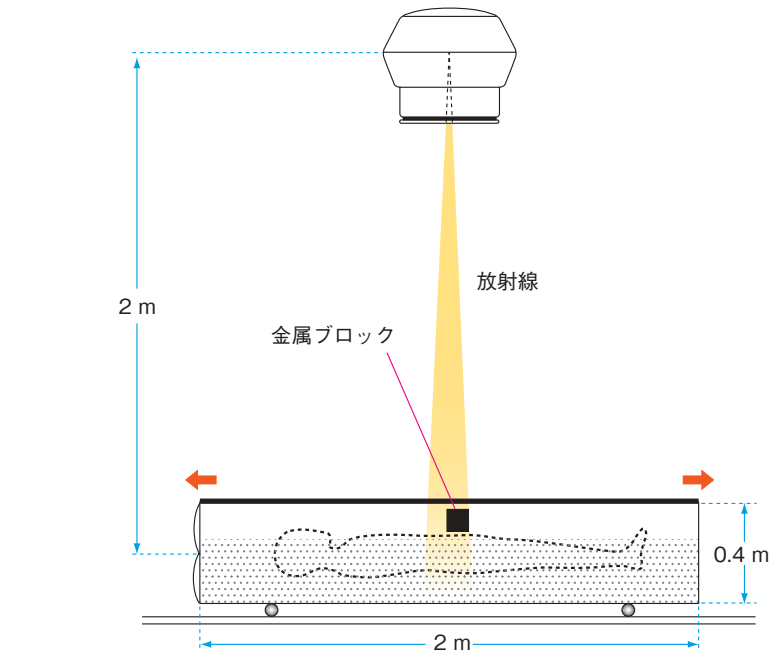


図1 東京大学医学部附属病院における卵巣遮蔽方法

可動式のベッドを用いてTBIを行っています。
(Bone Marrow Transplant 2006; 37(6): 583-7.から改変して引用)

かし、化学療法後は質のよい精子を数多く得ることが困難な場合が多いのが問題です。精子は容易に採取できるので、可能な限り初回の化学療法を開始するよりも前に精子の採取を試みるのが重要です。

もし緊急に化学療法の開始が必要な場合でも、精子の採取さえできれば家族が不妊クリニックに届けて凍結保存することもできます。既に化学療法によって無精子症の状態になっている場合でも、手術で精巣内から精子を直接回収するTESEという方法によって精子を保存できることがあります。

女性患者さんにも既に配偶者がいる場合には卵子を採取して、パートナーの

精子と受精させて受精卵として凍結保存することが可能です。また、配偶者がいない場合でも、未受精の状態でも凍結保存する技術の改善によって未受精卵の凍結保存も行われるようになっていきます。

しかし、卵子を採取するためには排卵周期にあわせる必要があるため、（最近では、周期に関係なく採卵を試みるランダム法も使われている）化学療法を開始する前に卵を採取することは、緊急に化学療法を開始しなければならない急性白血病では困難です。また、良好な卵子を得るためには一定期間の化学療法の休薬が必要であり、化学療法を繰り返さなければなら

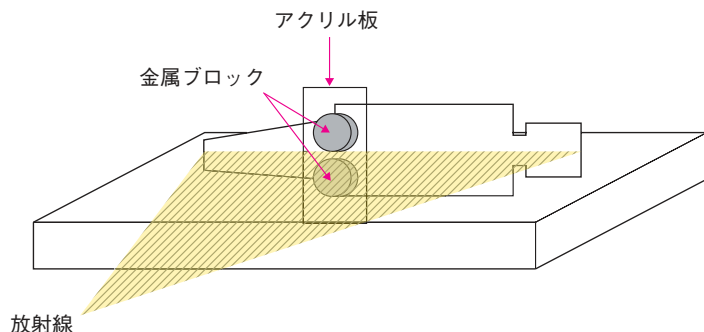


図2 一般的な照射方法によるTBIでの卵巣遮蔽

ベッド上のスリットの入ったウレタンマットで患者を側臥位に固定し、金属片を貼り付けたアクリル板を用いることで卵巣遮蔽を行っています。

(Bone Marrow Transplant 2009; 43(3): 261-2. から改変して引用)

表4 卵巣遮蔽を行った16症例(2施設合計)の転帰

	卵巣機能回復	卵巣機能未回復
無病生存	10	1
再発	0	4
非再発死亡	1	0

16症例中10症例が無病生存かつ卵巣機能回復という理想的な状態になっています。

い造血器腫瘍の治療の経過中に卵子を採取することは容易ではありません。

化学療法による好中球減少や血小板減少中は、採卵の際に感染や出血などの合併症も問題となります。化学療法開始前から不妊治療の専門医と情報を共有することによって、採卵のタイミングや性ホルモン剤の使用方法などについて相談していくことが勧められます。急性白血病の第一寛解期の患者さんで、第一寛解期には造血幹細胞移植を行わずに様子を見て、もし再発してしまったら移植を計画しているよう

な場合には、第一寛解期で安定している間に（再発に備えて）採卵を試みるのがよいかもしれません。卵巣組織そのものの凍結保存も研究的に行われていますが、白血病患者さんにおいては取り出した卵巣組織の中に白血病細胞が混入するリスクがあり、まだ安全性は確認されていません。

造血幹細胞移植を行う患者さんではTBIを実施する時に卵巣を金属ブロックで遮蔽することによって移植後早期に卵巣機能が高頻度に回復することが示されています。東京大学医学部附属病院からの報告では8例中6例に卵巣機能の回復が認められ、このうち2例が結婚し、いずれも健児の出産に至っています。ただし、同施設のTBIは可動式のベッドを用いているため(図1)、通常の施設では同じ方法で卵巣遮蔽を行うことができません。

一方、自治医科大学附属さいたま医療センターは図2に示すような通常の照射方法でのTBIにおいて、スリッ

トの入ったウレタンマットで患者さんを側臥位に固定し、金属片を貼り付けたアクリル板を用いることで卵巣遮蔽を行っています。この方法でも8名中の5名に卵巣機能の回復が観察されています（再発2名、無再発で卵巣機能未回復1名）。

両施設の合計16症例をあわせると、原疾患が再発した4症例を除く12症例のうち11症例に卵巣機能の回復が認められており、卵巣遮蔽によってほとんどの患者に卵巣機能の回復が期待できることが明らかとなっています(表4)。

しかし、卵巣およびその周囲の組織への放射線照射線量の低下（通常12Gyのところ遮蔽によって3～4Gyに低下する）によって白血病の再発が増えないかどうかが懸念されます。シアトルで行なわれている2Gyの全身放射線照射を用いたミニ移植では、寛解期の急性骨髄性白血病に対する移植では、BUとCYを用いた移植を比較して再発率の増加は認められていないため、寛解状態の患者さんに限定して実施すれば再発の危険性が大きく高まるということは考えにくいのかもしれません。

実際の実施例においても現時点では原疾患の再発は16症例中4例（乳房単独再発の1例を含む）と、明らかな増加は認められていませんが、正確なデータを得るためには、より多くの患者さんの長期間の観察が必要です。現状においては、卵巣遮蔽を適用するのは寛解状態（あるいは慢性骨髄性白血病の慢性期や芽球の増加のない骨髓異形成症候群）の患者に限定することが重要だと考えられます。

第三者の配偶子の提供

その他の方法として第三者の配偶子、すなわち、提供精子や提供卵を用いる方法も考えられます。厚生科学審議会生殖補助医療部会の「精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療制度の整備に関する報告書」では、精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療を受けることができる者共通の条件として、「子を欲しながら不妊症のために子を持つことができない法律上の夫婦に限ることとし、自己の精子・卵子を得ることができる場合には精子・卵子の提供を受けることはできない。加齢により妊娠できない夫婦は対象とならない」としています。

がん治療後の性腺機能不全は「自己の精子・卵子を得ることができない状態」と考えられます。提供精子による非配偶者間人工授精は国内でも50年以上前から行われています。一方、提供卵による体外受精・胚移植は日本国内ではほとんど行われてきませんでした。そのため、卵の提供を受けるために国外に渡航する患者さんもおられました。

この厚生科学審議会生殖補助医療部会の報告書では、卵提供にかかわる金銭等の対価の供与を禁止すると同時に、姉妹等の卵子・胚の提供を認めない（匿名ドナーに限る）としていたもので、現実的には提供卵による不妊治療はほぼ不可能でした。実際、JISART（日本生殖補助医療標準化機関）の調査では国内で少なくとも73件の提供卵による出産がありますが、ドナーはほとんどが姉妹でした。そこで、2012年にOD-NET（卵子提供登録支援団

表5 自治医科大学附属さいたま医療センターにおける挙児を希望する造血器腫瘍患者に対する対策

男性患者さん	1. 化学療法開始前に精子を採取、凍結保存。 2. 急性白血病などで治療を急ぐ場合には家族が不妊クリニックに精子を持ち込んで凍結保存を依頼する。
女性患者さん	1. 化学療法開始前の採卵は多くの場合は困難だが、この時点から不妊クリニックと連携をとり、可能であれば化学療法の合間に採卵を試みる。 2. 第一寛解期の急性白血病患者は再発に備えて寛解中の採卵を提案する。 3. 移植時に寛解状態であれば卵巣遮蔽を検討する。

体)が発足し、国内の匿名ドナーの登録を開始しています。ただし、法整備などを含めて、体制が十分に整っているとはいえない状況です。

なお、実際に移植後に女性患者さんあるいは男性患者さんの配偶者が妊娠した場合の出生について、米国でアンケート調査が行われました。その結果では生児出生の確率は一般の出産と同程度であったということです。また、ヨーロッパで行われたアンケート調査でも85%が生児出産に至っていますが、通常の出産と比較して帝王切開、早期産、低体重児の頻度が高く、母子ともに高リスク出産として扱うべきだとされています。先天性異常や発育遅延の頻度はいずれの調査でも増加していませんでした。

ホルモン補充療法

移植後の卵巣機能低下が持続している女性患者さんに対しては更年期障害や骨粗鬆症などの予防のために、ホルモン補充療法を行う場合がありますので、婦人科専門医に受診することをお勧めします。また、未受精卵あるいは

受精卵を保存して将来的に挙児を希望する女性患者さんも、子宮内膜を良い状態に維持するためにホルモン補充療法が勧められています。ただし、30歳未満で移植をした女性患者さんに対してホルモン補充療法を行っている場合は、時折ホルモン補充を中止して、ご自身の卵巣機能の回復がないかどうかを確認するとよいでしょう。

最後に

自治医科大学附属さいたま医療センターで行っている妊孕性温存対策を表5にまとめました。白血病を発症した時点から、なるべく早期から対策を考えていくことが重要です。しかし、これらの方法によって不妊の問題をどの程度まで改善できるかについては明らかになっていない部分も多く、また、これらの妊孕性温存対策を優先するがために本来の造血器腫瘍の治療に悪影響が出ないように注意が必要です。(自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター血液科

教授 神田善伸)



晩期障害

はじめに

全国における移植件数は年々増加しており、近年では小児、成人を含めた患者さんに対して年間5000件を超える造血幹細胞移植が実施されています。そして病態や年齢に応じた移植前処置や合併症の予防方法により患者さんの生存率は向上しており、移植後に長期間生存ができるようになりました。

しかしながら移植治療は、治療が終わり元気に生活できるようになってからも「からだ」と「こころ」そして「生活」に対する影響を及ぼすことがわかっており、これを晩期障害 (late complication) と呼んでいます。晩期障害は、治療終了後の患者さんの生活の質 (quality of life: QOL) の向上に直結する問題であり、長期間にわたる患者さんへのフォローアップと支援が必要です。

全国の移植実施施設において移植後患者さんを対象とした専門外来 (long term follow up: LTFU 外来) の開設が拡大しており、晩期障害と向き合うことで患者さんのQOL向上への取り組みがなされています。この章では、さまざまな晩期障害について項目ごとに述べていきます。

I 臓器障害

1. 眼科系合併症

頻度が高いものとして慢性移植片対宿主病 (graft - versus - host

disease、GVHD)に関連した目の乾燥症状があります。白内障は、全身放射線照射を含む移植前処置やステロイドの長期使用がリスクとなるといわれており、ステロイドの長期投与では約45%の患者さんに発症するといわれています。ドライアイの症状に対しては、病院から処方された点眼薬 (人工涙液) を使用します。これらの目の症状がなくても、移植後1年ごとの眼科での診察が推奨されています。

2. 口腔内合併症

口腔粘膜障害は化学療法を受けた患者さんのほとんどで認められる合併症です。治療後早期だけではなく、唾液腺機能低下が長期的に持続することがあり、摂食障害や味覚異常の原因となります。また、慢性GVHDの症状や一般的によく使用される抗ヒスタミン薬や利尿剤、抗うつ薬などでも起こります。これらの原因薬剤があれば使用を中止します。

一般的には飴やガムで唾液分泌を促したり、水分を少しずつとるようにしたり、病院から処方された人口唾液を使用するなどで症状が緩和できます。唾液の分泌低下によりう歯 (虫歯) のリスクが高くなるため、定期的な歯科受診が必要です。

3. 心血管系合併症

他の晩期合併症と比べると、移植後の心血管系合併症は急性期に起こることが多く、アントラサイクリン系薬剤

(ダウノマイシン、アドリアマイシンなど)が原因の心筋症、心不全、不整脈があり、心毒性による晩期死亡は2～3%とされています。また、化学療法、放射線治療、GVHDなどにより動脈硬化のリスクが高いとされているため、高脂血症、肥満、糖尿病に注意し禁煙を継続するといった健康的なライフスタイルを心がけることが必要です。1年に1回は心電図検査などで評価を受けましょう。

4. 呼吸器系合併症

ブレオマイシン、ブスルファン、メソトレキセートの薬剤や胸部を含んだ領域への放射線照射を受けた方では治療による直接的な肺毒性があり呼吸機能が低下しやすいため、定期的な肺機能評価を受ける必要があります。また、肺のGVHD、感染症が原因となることもあります。喫煙されていた方は移植後も継続した禁煙が必要です。

5. 肝合併症

慢性GVHD、肝炎ウイルス、治療で受けた薬剤に関連して肝機能低下を認めます。また、移植前後に頻回に赤血球輸血を受けた場合には、鉄が肝臓などの身体の臓器に沈着し鉄過剰症と呼ばれる病態となります。移植後血清フェリチン値が高値の場合には、鉄キレート剤の内服を行うことで肝機能が改善することがあります。

6. 腎臓、尿路系合併症

抗がん剤（シスプラチン、メソトレキセートなど）、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス）、抗菌薬

(アシクロビル、アンホテリシンB、バンコマイシンなど)の長期投与を受けた患者さんでは、腎機能低下を認めることがあります。また、動脈硬化による腎機能低下も認めることがあり、適正な血圧コントロールや定期的な腎機能評価が必要です。

7. 骨格および筋肉、皮膚合併症

ステロイド治療を長期間受けた方、長期間の入院治療により筋力低下を認めている方などは、全身の筋肉の萎縮や関節の拘縮、筋肉の痛み、骨粗鬆症を認めることがあります。散歩やストレッチなど適度な運動を継続することや骨粗鬆症の治療薬（ビスホスホネート製剤）で進行を防ぎ、気になる症状がある場合には医療スタッフへ相談しましょう。また、移植後は紫外線を過剰に浴びることで皮膚がんになるリスクが高くなります。外出時には適切に日焼け止めを使用しましょう。

8. 神経系合併症

大量メソトレキセート、頭部への放射線照射を受けた方は白質脳症のリスクが高いとされています。認知機能の低下、知能指数の低下などを認めるため、疑わしい場合にはMRI検査をします。また、ビンクリスチン、シスプラチンといった末梢神経障害を引き起こす薬剤を受けた方は、手足のしびれや麻痺といった症状が長期的に残ることがあります。

9. 内分泌系

小児における成長ホルモンの低下は成長障害をもたらす大きな問題となります。また、成人においても甲状腺

ホルモンの低下や性腺ホルモンの低下を高率に認めます。性腺ホルモンの低下は移植後はほぼ必発といわれており、女性では早期閉経、男性では性欲減退などの症状を認めます。また男女ともに移植後は不妊症のリスクがあり、精神的な負担を伴うことがあります。医療スタッフに相談し適切な対応を受けましょう。

II 二次がん

抗がん剤や放射線照射の治療後1年以上経過した後に身体他の部位へのがんを発症することを二次がんといいます。移植後に大きな問題となる晩期合併症です。治療を受けていない方と比べると2～3倍発症率が高いといわれており、10年以上経過した後でも注意が必要です。リスク因子としては、放射線療法とアルキル化薬、プラチナ製剤、トポイソメラーゼⅡ阻害薬などの抗がん剤の治療歴があげられています。

慢性GVHDは口腔がん、食道がん、皮膚がんなどの扁平上皮癌と関連が高く、放射線照射は乳がん、甲状腺がんなどと関連が高いです。また、治療後1年経過したところから、白血病や骨髄異形成症候群などの二次性の血液腫瘍の発症のリスクも高くなるとされています。喫煙は二次がんのリスクも増加させることがわかっていますので、治療を終えた後も禁煙を継続しましょう。移植後は皮膚、口腔などのセルフチェックを行うとともに、年に1回のがん検診を受けることが推奨されています。

III 感染症

移植後早期には免疫抑制剤の影響で免疫は低下しています。移植前の元気な免疫状態に戻ることを免疫再構築といいますが、一般に移植後12～18か月かかります。しかしながら、慢性GVHDに対して免疫抑制剤を使用している場合には、これよりも遅くなるといわれています。移植後晩期の感染症としては、肺や副鼻腔のアスペルギルス感染、サイトメガロウイルスの再活性化、帯状疱疹、肺炎などが挙げられます。ニューモシスチス・イロベチー肺炎の予防や免疫グロブリンの補充もガイドラインに従って行われます。

移植後の感染予防としては、ワクチン接種も大切です。日本造血細胞移植学会では造血細胞移植患者手帳を配布しており、不活化ワクチン、弱毒生ワクチンの施行の時期について記されていますので医療スタッフと相談しながらワクチン計画をたてましょう。

IV 心理、生活面

移植後は抑うつ状態になる患者さんがしばしばおられます。症状や合併症、生活環境の変化から、患者さんやご家族は不安やストレスを感じることがあります。内服薬の管理、口腔内粘膜障害や免疫抑制剤内服中の食事の工夫、長期にわたる入院生活による筋力低下、外見の変化など、疲れや焦りを感じることもあります。また、職場復帰の目途がたたない、家事が思うようにできない、などの社会復帰の問題もあります。

こういった問題から患者さんやご家

族のコミュニケーションが不足しやすくなります。医療スタッフに感情を打ち明け、悩みを相談することで解消できることがあります。抱え込まずに相談しましょう。

おわりに

移植後の晩期合併症はQOLに直結する問題となりますが、向き合っていくことで改善が期待できる晩期障害もあります。また、乳がんや胃がん・大腸がんなどの早期診断に基づく治療が有効な二次がんもあります。晩期障害のマネジメントは長期にわたるため、小児期にがん治療を受けた場合に

は小児科医と内科医の連携が必要になります。日本造血細胞移植学会から配布されている造血細胞移植手帳に、ご自身が受けられた治療内容や入院歴、最近の状態などを医療スタッフに記載してもらい、お薬手帳と一緒に保管し、旅行先や転居後など医療機関受診時に持参いただくと医療連携がスムーズとなります。そして移植後長期間経過した後でも、定期的なフォローアップを受けられるようにすること、治療が必要な障害を早期に発見してもらうことが大切です。

(秋田大学医学部附属病院血液内科
助教 奈良美保)

関連ミ二辞典

心毒性 抗がん剤で起こる心臓毒性のことで、心不全や不整脈などが起こります。アントラサイクリン系抗がん剤やシクロフォスファミドが代表的です。

白質脳症 脳には神経細胞が多数存在し、神経細胞から伸びる線維を白質（大脳白質）と呼びます。造血幹細胞移植後には、感染症、カルシニューリン阻害薬の副作用、照射線照射、髄腔内抗がん剤注射などさまざまな要因で白質に炎症が起きる白質脳症が起こり、認知機能障害や運動障害をきたすことがあります。

メソトレキサート 代謝拮抗薬という抗がん剤です。リンパ系腫瘍に用いられ、大量投与で血液脳関門を通過でき、中枢神経系の病変に

効果を発揮します。また、関節リウマチの治療にも用いられます。時に、EBウイルス関連のリンパ腫が生じることがあります。

アスペルギルス感染症 糸状菌という真菌（カビ）による感染症の一種です。環境中の埃に含まれるその胞子を易感染宿主が吸入すると、侵襲性肺アスペルギルス症という重症肺炎を発症します。

ニューモシスチス肺炎 同種造血幹細胞移植やHIV感染症による高度な細胞性免疫不全を背景にニューモシスチス・イロペチイという真菌が起こす肺炎で、発熱、呼吸不全をきたします。ST合剤で治療しますが、発症の高リスク例には予防内服が有効です。