

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いいます。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。同種移植が成功するか否かの鍵を握る重要な要素の1つですので、よく理解しておく必要があります。ただし、すべての同種移植患者で急性GVHDが発症するわけではありませんし、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と称していました。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、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。ですので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については次の項で説明しますので、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、患者の骨髄でドナーのTリンパ球が新しく作られます。これらドナー由来の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割を担っています。具体的には、ウイルスが感染した細胞の表面上にはHLAが発現していて、さらにその上にはウイルスの一部が、ペプチドと呼ばれるアミノ酸が結合した形でのせられています。Tリンパ球はこのHLAとペプチドの複合体を異物と認識して、その感染細胞を攻撃し、感染を制御します。これが本来のTリンパ球の役割です。

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（ドナーと患者で異なる遺伝子配列の部分）に由来

表1 急性GVHDの臓器別重症度（MAGICによるステージ）

ステージ	皮膚	肝	上部消化管	下部消化管
	皮疹	総ビリルビン (mg/dL)		下痢
1	斑状丘疹状皮疹 (体表面積の25%未満)	2.0～3.0	持続する吐き気、嘔吐、食思不振	成人 500～999 mL/日 または3～4回/日 小児 10～19.9 mL/kg/日 または4～6回/日
2	斑状丘疹状皮疹 (体表面積の25～50%)	3.1～6.0		成人 1,000～1,500 mL/日 または5～7回/日 小児 20～30 mL/kg/日 または7～10回/日
3	斑状丘疹状皮疹 (体表面積の50%超)	6.1～15.0		成人 >1,500 mL/日 または>7回/日 小児 >30 mL/kg/日 または>10回/日
4	水疱形成と落屑（体表面積の5%超）を伴う全身性紅斑症（体表面積の50%超）	>15.0		高度の腹痛（+/- 腸閉塞） または肉眼的血便（量によらない）

するペプチドが、患者の正常な細胞の表面上に発現しているHLAにのってると、ドナー由来のTリンパ球はそれを異物と認識して攻撃します。同種移植の多くはHLAの一致したドナーから行いますが、それでもGVHDが発症するのはこういった理由によります。

一方、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。そしてHLAの構造が異なると、Tリンパ球はその違いを認識して攻撃します。このHLAの構造の違いを認識して攻撃する力は、上で説明したHLA上のわずかな遺伝子の違いによるペプチドを認識して攻撃する力よりも、格段に強いものになります。そのため、HLA一致ドナーから

の移植よりもHLA不一致ドナーからの移植の方が、重症のGVHDが発症しやすくなります。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の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

急性GVHDに特徴的な症状として

表2 急性GVHDの全身重症度（MAGICによるグレード）

グレード	皮膚の ステージ		肝の ステージ		上部消化管の ステージ		下部消化管の ステージ
I	1～2		0		0		0
II	3	または*	1	または	1	または	1
III	—		2～3		—	または	2～3
IV	4	または	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

皮疹、黄疸、下痢があります。まず、皮膚の急性GVHDについて。典型的な経過は、ドナー白血球が回復してくる時期に合わせて、赤いポツポツとした皮疹が手のひらや前腕・上腕、足や大腿・下腿、胸や背中、顔面などに出現してきます（発赤疹といいます）。そして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）する場合もあります。肝の急性GVHDは最初に血液検査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になります。下痢は1日に1L以上になることもあります、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。正確に診断するために、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。医師は各臓器別の重症度（ステージといいます）（表1）と

そのステージから判定する全体的な重症度（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します。

その他に、発熱、むくみ、胸水、腹水、体重増加などを呈することもあります。しかし、これらの症状は全ての患者で明確に認めるわけではありません。また、感染症が原因で発熱することもある、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ることもありますので、これらの症状から急性GVHDの診断をすることは容易ではありません。

予防

HLAが全て一致しているドナーから移植を行っても、もし免疫抑制剤による予防を一切しなければ、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。

表3 GVHDの予防に用いられる主な免疫抑制剤

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

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）が過ぎても、慢性GVHDの予防を目的として免疫抑制剤はそのまま投与が継続されます。

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。何らかの理由でこれらの薬剤を投与できないとき、副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン）を用いることもあります。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（ATG）を追加することもあります。ATG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。近年、移植後に免疫反応が出始めるタイミングで（移植後

3、4日目に）シクロホスファミド（抗がん剤ですが免疫抑制作用も持っています）を投与する新しいGVHD予防法が開発されました。すぐれたGVHD予防効果が得られることから、主にHLA不適合ドナーからの移植で用いられています。最近ではこのGVHD予防法をHLA一致ドナーからの移植にも応用する試みがなされています。

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、前処置法（前治療法）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なじんでいくため、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が効いて症状がなくなれば、移植から半年～1年後ぐらいで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増量することもあります。免疫抑制剤の増減については自分で判断せず、必ず医師の指示に従ってください。

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、内服が不安定になります。そのためほとんどの場合、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、その時点で内服へ変更します。

内服へ変更した後は、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ください。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がうま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ください。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ください（脱水になると腎障害が生じやすくなります）。その他、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障害や腎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、全身状態の嚴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

表4 急性GVHDの治療に用いる主な免疫抑制剤

薬剤一般名	薬剤商品名	分類
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	副腎皮質ステロイド
シクロスポリン（の増量）	ネオール、サンディミュン、シクロスポリン	カルシニューリン阻害薬
タクロリムス（の増量）	プログラフ、グラセプター、タクロリムス	カルシニューリン阻害薬
ルキシソリチニブ	ジャカビ	JAK 阻害薬
ヒト骨髓由来間葉系幹細胞（MSC）	テムセル	ヒト体性幹細胞加工製品
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）	サイモグロブリン	免疫グロブリン製剤
ミコフェノール酸モフェチル（MMF）	セルセプト、ミコフェノール酸モフェチル	核酸合成阻害薬

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発症を予防できるわけではありません。日本人におけるグレードII以上の（一般に治療を要する）急性GVHD発症頻度は、HLAが一致した同胞（兄弟姉妹）間での骨髓移植で約2～3割、HLAが一致の同胞間での末梢血幹細胞移植で約3～4割、HLAが一致の非血縁

者間での骨髓移植で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剤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。その他、患者の年齢、病気の種類、前処置法（前治療法）、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が治療対象ではありません。一般にグレードIであればそのまま経過をみますし、グレードII以上になると治療を開始します。ただし皮疹の拡大する速度、肝や腸のGVHDの有無、発熱などの全身状態、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に対する一次治療法（最初に選択される治療法）は副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾンやメチルプレドニゾン）の点滴投与です。その有効率は約64%と報告されています。ステロイドの副作用として、易感染症、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による治療が開始されると入院期間は1カ月程度あるいはそれ以上長くなります。GVHD症状が軽快すればステロイドの減量を開始し、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の減量を進めていきます。

副腎皮質ステロイド剤の効果が不十分な場合は、他の免疫抑制剤による二次治療を行います。現在日本ではルキシソリチニブ、間葉系幹細胞（MSC）、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）が薬事承認されており、日常診療として投与可能です。その中で前向き比較試験により有用性が証明されているのはルキシソリチニブです。ステロイド一次治療抵抗性の急性GVHDに対する有効率は約62%と報告されています。MSCの有効率も約61%とルキシソリチニブに近い有効率が報告されていますが、前向き比較試験による有用性の証明はなされていません。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、ルキシソリチニブ、MSC、ATG、MMFの中から二次治療薬が選択されます。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、その他の免疫抑制剤が用いられることもあります。

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しれません。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であれば、GVHDによるデメリットよりもGVL効果によるメリットの方が上回り、その結果生存率が高まるという研究結果も報告されています。

用語解説

ペプチド ペプチドはおよそ50個以下のアミノ酸がつながってできています。通常HLAの上には10～20個程度のアミノ酸でできたペプチドがのっています。

前向き比較試験 患者さんを実験群（例えば新薬を投与する群）と対照群（従来からある薬を投与する群）にランダムに割り振って、効果を比較する研究のことです。

（滋賀医科大学 内科学講座 血液内科 教授 村田 誠）

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いいます。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ください。ただし、急性GVHD同様すべての同種移植患者で慢性GVHDが発症するわけではありません。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すが、最近徐々に整理されてきており、以下の3段階で発症すると考えられています。まず、移植前処置や感染症などにより体内で炎症が生じ、組織の傷害が引き起こされます。次に、その持続する炎症により免疫のバランスが崩れ、自分自身の細胞を攻撃してしまう免疫反応が生じます。そして、傷害された組織が修復する過程で組織が線維化します。

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の治療目的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病理組織診断が必要になることもあります。

1) 皮膚

かさつく、かゆくなる、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、多彩な皮膚症状を呈します。

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^{しやうめい}）、まぶたのむくみ（眼瞼浮腫^{がんけんふしゅ}）や発赤など。

表1 GVHD予防に用いられる主な免疫抑制剤

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

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^{へんぺいたいせん}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、嘔吐、下痢、体重減少など。

6) 肝臓

黄疸^{おうだん}を呈することもあるが、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

息切れ、息苦しさ、息の吐き出しにくさなど。肺機能検査やCTなどで異常が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) 頭髪・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^{しんのうすい}）、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の項で述べましたが、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を用いて慢性GVHDを予防するということはしません。通常、同じ免疫抑制剤をそのまま継続して投与します。

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

- ・広汎な口腔内病変に対してはステロイド含嗽（うがい）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
- ### 3) 眼
- ・人工涙液（マイティア点眼、頻繁に点眼する場合は防腐剤を含まないソフトサンティア点眼）を点眼します
 - ・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
 - ・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
 - ・シクロスポリン点眼（パピロックミニ点眼）や自己血清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に落ちていくのをせき止めたり、涙点を焼灼（電気や薬品で焼いて治療）したりする）を行うこともあります

全身治療

中等症・重症の場合は、局所ではなく全身治療を行います。慢性GVHDに対する全身治療として用いられる薬剤を表にまとめました（表2）。カル

頻度は、HLAが一致した血縁者間の骨髄移植で約3～4割、HLAが一致した血縁者間の末梢血幹細胞移植で約5～6割、HLAが一致した非血縁者間の骨髄移植で約4～5割、さい帯血移植で約2～3割といわれており、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。その他、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の発症頻度は異なります。

局所治療

軽症の場合は局所治療を行います。特に皮膚、口腔、眼に対しては局所治療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、臓器ごと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（ストレッチ体操）やマッサージを行います

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）の塗布

中止します。ただし免疫抑制剤は必要に応じて増量することもあります。免疫抑制剤の増減については自分で判断せず、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ので、日焼けを避けるために日焼け止め（SPF20以上）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。また、日頃より自分自身で何か新しい皮疹ができていないか観察していくことも、皮膚慢性GVHDや皮膚がんの早期発見に役立ちます。

2) 口腔

口腔粘膜を常に清潔に保ち、また保湿を保つように気を付けます。これらは感染や虫歯予防に役立ちます。そして定期的に歯科受診をしてください。口腔慢性GVHDだけでなく口腔がんの早期発見にも役立ちます。

3) 眼

外出時にサングラスやゴーグル（オートバイ用やマラソン用など）を着用する、部屋の中の湿度を高くする、水分をしっかりとるなど、環境因子を工夫します。

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。息苦しさを感じたならば早めに医師に相談してください。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

合わせます。何らかの理由でこれらの薬剤を投与できないとき、副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン）を用いることもあります。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免疫抑制効果を発揮し、慢性GVHDに対して予防効果を発揮することが証明されています。ただし、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。近年、移植後に免疫反応が始まるタイミングで（移植後3、4日目に）シクロホスファミド（抗がん剤ですが免疫抑制作用も持っています）を投与する新しいGVHD予防法が開発されました。慢性GVHDについてもすぐれた予防効果が得られることが明らかになっています。主にはHLA不適合ドナーからの移植で用いられていますが、最近ではHLA一致ドナーからの移植にも応用する試みがなされています。

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なじんでいくため、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が効いて症状がなくなれば、移植から半年～1年後ぐらいで免疫抑制剤を

表2 慢性GVHDの全身治療に用いる主な免疫抑制剤

薬剤一般名	薬剤商品名	分類
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	副腎皮質ステロイド剤
シクロスポリン（の増量）	ネオール、サンディミュン、シクロスポリン	カルシニューリン阻害薬
タクロリムス（の増量）	プログラフ、グラセプター、タクロリムス	カルシニューリン阻害薬
ルキソリチニブ	ジャカビ	JAK阻害薬
イブルチニブ	イムブルピカ	BTK阻害薬
ベルモスジル	レズロック	ROCK2阻害薬
ミコフェノール酸モフェチル（MMF）	セルセプト、ミコフェノール酸モフェチル	核酸合成阻害薬
体外循環フォトフェレーシス（ECP）治療	CellEx ECPシステム	医療機器であり薬剤ではありません

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量で投与している間に発症した場合は、副腎皮質ステロイド剤の内服を開始します。また、他の免疫抑制剤の併用や局所治療を併用することでステロイド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剤（プレドニン）は体重1 kgあたり1 mg（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、多くの場合は入院を要します。ステロイドの副作用として、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（プレドニン）の減量法を表に示します（表3）。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わけではありません。伝えたいことは「一旦投与を開始したステロイド剤は、日にちをかけてゆっくりと減量していく」ということです。そしてGVHD症状が軽快し、ある程度までステロイド薬を減量することができ、大きな副作用が出ていなければ、退院可能となります。

ステロイド治療の効果が不十分な場合は、他の免疫抑制剤による二次治療を行います。現在日本ではルキソリチニブ、イブルチニブ、ベルモスジル、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の4薬剤、そして体外循環フォトフェレーシス（ECP）治療が保険診療として実施可能です。これらの中で前向き比較試験により有用性が証明されているのはルキソリチニブ、イブルチニブ、

表3 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（0.5mg/kgで開始することもある）
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6～8週かけて1mg/kgの隔日投与まで減量する
4. 副作用を勘案しつつ、症状の軽快を認める間はその投与量を維持する
5. 全ての可逆性の症状が消失したのを確認し（改善が止まったら）、ゆっくりと（月に10～20%ずつ）減量を進める
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

ベルモスジルの3つです。ただし、これらの3つの薬剤間で有効率を比較した試験はまだ行われていません。ECP治療は患者さんの血液の一部を採取して分離し、体外で光化学療法を行ってから体内に戻す治療法です。ECP治療は免疫力の低下を引き起こしにくいとされており、この点が他の慢性GVHD治療薬（いずれも免疫抑制剤）と異なります。ただし、ECP治療を実施できる施設は国内で限られています。また、日本国内未承認のため表には記載していませんが、その他の薬剤が試みられることもあります。

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。帯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割だといわれています。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。

（滋賀医科大学 内科学講座 血液内科 教授 村田 誠）

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、特に移植前処置で用いる全身放射線照射（TBI）

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/m ² 以上のシクロホスファミド水和物（CY）、140mg/m ² 以上のメルファラン、500 mg/m ² 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/m ² 未満のシスプラチン ●2g/m ² 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薬（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）

と大量に投与されるブスルファン（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単独あるいはフルダラビン（FLU）

とCYを併用した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が、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

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	治療法
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/ドキソルビン塩酸塩/エピルビ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/m ² 以上のCY ●20歳未満の女性を対象とした7.5g/m ² 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/ドキソルビン塩酸塩/エピルビ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 ●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薬（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)

す。しかし、移植時の年齢が重要な因子であり、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FLU-BUのミニ移植前処置（RIC）を選択することは不適切です。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は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。しかし、化学療法後は質のよい精子を数

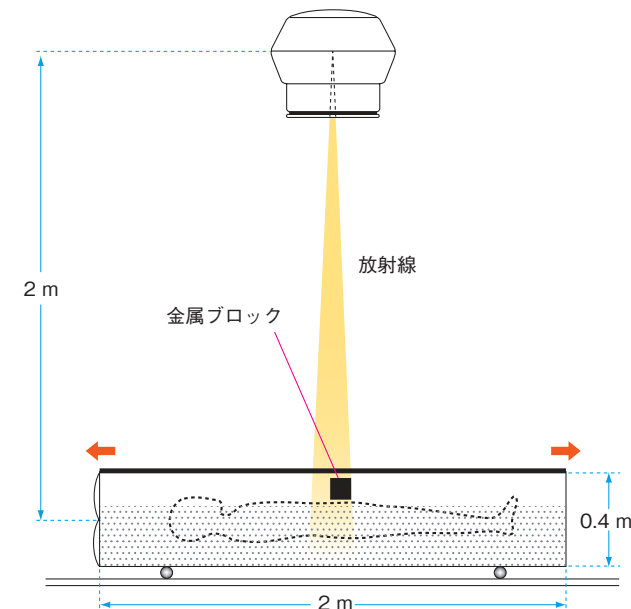


図1 東京大学医学部附属病院における卵巣遮蔽方法

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)

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ことが重要です。

もし緊急に化学療法の開始が必要な状況であれば、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。

女性患者さんも既に配偶者がいる場合には卵を採取して、パートナーの精子と受精させて受精卵（あるいは培養後の胚盤胞）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きました。

しかし、卵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ということは、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ない造血器腫瘍の治療の経過中に卵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。

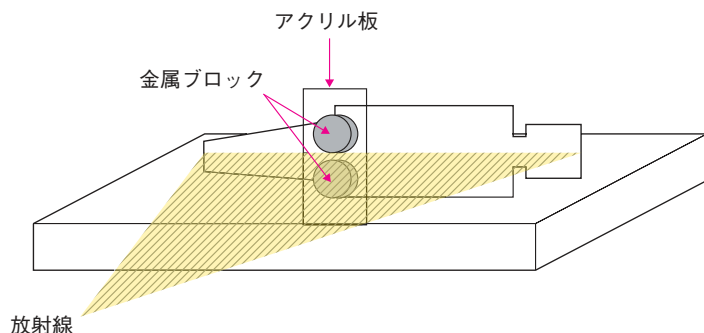


図2 一般的な照射方法によるTBIでの卵巣遮蔽

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。

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、白血病の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、実際に体内に戻す際には入念な検査が必要になります。

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（しゃへい）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、自治医科大学附属病院および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のところが遮蔽によって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髄異形成症候群）の患者に限定することが重要だと考えられます。

16～42歳で造血幹細胞移植を受けた女性患者さんの妊孕性温存についての関東造血幹細胞移植共同研究グループの研究結果が、2024年12月の米国血液学会で発表されました。移植前処置を弱めた同種造血幹細胞移植後や自

家移植後の患者さんではそれぞれ2.8%、6.7%の患者さんが妊娠していましたが、通常の前処置を行った同種造血幹細胞移植では妊娠した患者さんは10名、1.1%に過ぎませんでした。このうち5名は卵巣遮蔽後の自然妊娠、3名は凍結卵による妊娠、2名はこの後で紹介する提供卵を用いた妊娠でした。

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いました。

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

表5 自治医科大学附属病院および附属さいたま医療センターにおける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。

い（匿名ドナーに限る）としていたの
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
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、婦人科専門医を受診することをお
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

自治医科大学附属病院および附属さい
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5,500件を超え
る造血幹細胞移植が実施されていま
す。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「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は移植後患者
さんを対象とした専門外来（long
term follow up : LTFU外来）があ
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、羞
明、異物感などがあります。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（防腐剤の入っていない人工涙
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
えます。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

合併症と
その治療

妊孕性の温存

合併症と
その治療

晩期障害

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まるとされているため、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回は心電図検査や脈波、心臓超音波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、プスルファン、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、感染症が肺機能低下の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ることがあります。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、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）を認めることがあります。また、高血圧とCKDは相互にリスク因子となるため、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など）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SPF20以上の日焼け止めを使用し、適切に長袖の服を着るなど予防をしましょう。

8. 神経系合併症

大量のメソトレキセート、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、ピンクリスチン、シスプラチンといった末梢神経障害を引き起こす薬剤により、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挙げられています。

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、長期にわたり年に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カ月かかります。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、サイトメガロウィルスの再活性化、带状疱疹、肺炎などが挙げられます。ニューモシスチス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・免疫細胞療法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接種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。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、患者さんだけでなくご家族も疲れや焦り、不安やストレスを共に背負わせていると感じることが原因の1つです。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・免疫細胞療法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。

用語解説

羞明 しゅうめい まぶしく感じる症状です。まぶしくて目が開けていられない、光をみると光の輪がみえる、なども含まれます。原因は目の乾燥（ドライアイ）、白内障などがあります。

脈波 両手足の血圧を測定し、血管の硬さやつまりなど血管の状態を調べる検査です。

(秋田大学医学部附属病院 輸血細胞
治療・再生医療センター
副センター長 奈良美保)

