

【資料】

同種造血幹細胞移植に伴う呼吸機能の低下に関連する要因についての 文献検討

Literature Review on Factors Related to Respiratory Function Deterioration Associated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

今井 理香

Rika Imai

キーワード：造血幹細胞移植，呼吸機能，低下要因

Key Words : hematopoietic stem cell transplantation, respiratory function, decrease factor

I. はじめに

同種造血幹細胞移植（以下、移植とする）は、白血病や悪性リンパ腫などの腫瘍性疾患を含む難治性血液疾患の根治を目指す治療法である。現在では、移植される造血細胞が、骨髄だけでなく、臍帯血、末梢血幹細胞にまで広がったことや、骨髄非破壊的移植の開発によって、50～55歳以上の患者や臓器障害をもつ患者にも移植が可能となったことで、移植件数は年々増加し、2020年の移植件数は3,902件と報告されている（日本造血細胞移植データセンター、2022）。さらに、近年の移植後の支持療法の進歩により、移植後の非再発死亡は減少し、移植はより安全に実施されるようになってきている。移植後長期生存が可能になる患者が増加していることで、移植は、「成功すればそれでよい」というだけでなく、その後の身体面や心理面、社会的側面を含めた療養生活の質（Quality of life）を支援していくことが重要となっている。

しかし一方では、移植自体は、腫瘍細胞の根絶（抗腫瘍効果）と、免疫機能を抑制し移植片の拒絶を回避する（免疫抑制効果）ために、移植前処置と呼

ばれる大量化学療法、全身放射線照射（total body irradiation；以下TBI）を必要とする非常に身体侵襲の強い治療法である。移植後の患者は、ドナーの造血細胞が生着し、造血機能を回復するまでの間は、易感染状態におかれるため、無菌室といわれる空気が清浄に維持できる構造をもった病室に隔離される。無菌室入室中の患者は、移植前処置の副作用である嘔気、下痢、口内炎などの症状の他に、免疫抑制に伴う感染症、移植された造血細胞が生着する頃には急性の移植片対宿主病（graft-versus-host disease；以下GVHD）などの症状が認められる。これらの症状は強い倦怠感や苦痛を伴うため、患者は、ほぼベッド上での生活となり臥床状態が長期化してしまうことになる。安静の程度によっても異なるが、筋力は安静臥床により1週間で10～50%、3～5週間で50%程度低下する（美津島、2014）といわれている。数週間にわたる無菌室滞在中の不活動状態は、患者の身体機能に影響を与え、全身の筋力低下をまねく。移植後早期においては、特に下肢筋力の低下が報告されている（八並他、2005；外崎、2004；亀田、2011）が、同時に呼吸筋力の低下

につながる (Bom et al., 2012) ことも報告されている。呼吸筋の筋力低下は、胸郭の可動域の制限を生じ、肺活量や最大換気量の低下や、咳嗽力の減少、喀痰の自己核出困難を引き起こす (美津島, 2014) ことになり、呼吸機能の低下のリスク要因といえる。移植に伴う呼吸機能に関しては、移植前処置であるTBIによって肺実質が障害され拡散障害がおこる (菅他, 2003) こと、造血機能が低下している時期の重度の貧血も呼吸機能に影響していると考えられる。

移植を受けた患者の呼吸機能は、移植後早期から低下し始めることが指摘され、回復には数年が必要 (八田他, 2000; 藤巻他, 1999) といわれている。長期にわたる呼吸機能の低下は、活動時の易疲労感に伴う活動耐性の低下を引き起こすだけでなく、無気肺や肺炎などの合併症のリスクにつながり (Bom et al., 2012)、移植後患者の身体回復の遅れの要因となる。そして、このような移植後の身体回復の遅れは心理的苦痛を強め、精神面でのQOLを低下させている (Rosenberg et al., 2015) という報告もある。こうしたことから、呼吸機能の低下を最小限にとどめ、回復のための支援を行うことは、移植後患者の療養生活の質の低下を防ぐために必要な支援であると考えられる。そこで、移植に伴う呼吸機能の変化と、呼吸機能低下に関連する要因を先行研究から明らかにすることを目的に文献検討を行った。

II. 方法

1. 用語の定義

呼吸機能：呼吸は本来外呼吸と内呼吸の両方を意味するが、本研究では外呼吸のことを指す。そのため、呼吸機能は、生体が肺を中心として、外界から血液中に酸素を取り込み、血液中の二酸化炭素を外界に排出する能力とし、換気、拡散 (ガス交換)、循環から成り立つものとする。そして、その機能は、呼吸の際の呼気量と吸気量を測定し呼吸の能力を調べ、換気の機能を測定する呼吸機能検査と、CO含有空気を吸気し、ヘモグロビンの吸着程度を測定し、肺胞レベルのガス交換の能力を測定する肺拡散能力検査によって評価される。

呼吸機能の低下：本研究においては、呼吸機能検査、肺拡散能力検査の基準値との比較ではなく、同種造血幹細胞移植前後における呼吸機能の比較において、移植前より移植後の呼吸機能検査、肺拡散能力検査の結果が低下していた場合を呼吸機能が低下したこととする。

2. 文献検索方法

造血幹細胞移植は、1970年代に入って骨髄移植の本格的な臨床応用が開始されている。移植に伴う呼吸機能の変化に関しては、当初から検討されているが、移植医療の発展の経過を考慮し、本研究では1990年以降の文献を検討の対象とし、文献の検索は以下の方法で行った。

国内文献については医学中央雑誌WEB版を用い対象文献は原著論文のみとし、検索期間は1990年～2021年とした。造血幹細胞移植は、その治療法が開発された当初、移植細胞は骨髄由来のみであったことから、「骨髄移植」と呼ばれていた。そうした背景からキーワードには「造血幹細胞移植」だけではなく「骨髄移植」を加え、両方から検索をかけることにした。そして、移植前後の呼吸機能の変化についての文献検討を行うため、それぞれのキーワードに「呼吸機能」を付け検索を行った。それぞれ、30文献、31文献が該当し、重複した5文献を除いたところ合計58文献となった。そのなかから、小児を対象とした文献、および自家移植に関する文献を除外し、移植前後の呼吸機能について検討された8文献を検討対象とした。

海外文献については、Pub Medを用いた。キーワードは国内文献選定時と同じ理由で、「hematopoietic stem cell transplantation」「respiratory function」、または「bone marrow transplantation」「respiratory function」とし、さらに、成人患者のみを対象とするため、この時点で「adult」をキーワードに加えた。検索期間は1990年～2021年とした。「hematopoietic stem cell transplantation」「respiratory function」「adult」では121件が該当した。「bone marrow transplantation」「respiratory function」「adult」では120文献が該当した。文献タイトル、要約を検討し、残っていた小児対象の文献、および自家移植に関する

る文献を除外し、移植前後の呼吸機能について検討された23文献を検討対象とした。最終的に国内文献と合わせて31文献を選定した。

3. 分析方法

選定した31文献について、造血幹細胞移植における呼吸機能の変化に関する研究の概要について検討するために、発表年順に研究方法について整理した。さらに、研究結果から移植前後の呼吸機能の変化についてその内容を整理し、研究方法とともに文献リストを作成した。そして、移植前後の呼吸機能の変化の内容のなかで、呼吸機能の低下をもたらす要因について検討されている文献を再度選定し、その要因を換気能 (FVC, FEV1.0) と拡散能 (DLCO) のそれぞれについて整理した。

Ⅲ. 結果

1. 研究の概要

選定した31文献の概要を表1-1および表1-2に示した。

1990年代の文献 (No.1～6) では、移植前後の呼吸機能の変化が主に検討されており、慢性GVHDとの関連が検討され始めていた。2000年代の文献 (No.7～17) では、移植前後の呼吸機能の変化のみではなく、機能の変化に関連する要因について検討した文献が多くなっている。また、移植後の経過を長く追跡したもの1,000名以上の患者を対象に検討された文献も認められ始めた。2010年代以降の文献 (No.18～31) では、2000年代よりもさらに研究対象者の数も増加し、その追跡期間が5年以上の文献も多く、呼吸機能の変化に対する分析の視点も詳細になっていた。

以下、移植前後の呼吸機能の変化の内容と、移植後の呼吸機能低下に関する要因について検討する。

2. 同種造血幹細胞移植前後の呼吸機能の変化の内容

移植前後の呼吸機能の変化は、7文献を除いた24文献において、換気の機能を測定する呼吸機能検査と、肺胞レベルのガス交換の能力を測定する肺拡散能力検査によって評価されていた。7文献 (No. 15, 16, 22, 23, 28, 30, 31) は呼吸機能検査のみから呼吸機能の評価していた。換気機能は、%

肺活量 (% VC), 努力性肺活量 (FVC), 全肺気量 (TLC), 1秒量 (FEV1.0), 1秒率 (FEV1.0 %) として示されていた。肺拡散能は、一酸化炭素拡散能 (DLCO), %一酸化炭素拡散能 (% DLCO), 肺拡散能/肺胞換気量 (DL/VA) として示されていた。また、呼吸機能検査に加えて、トレッドミル検査 (No.2, 30) や、6分間テスト (No.29, 31) を実施している文献が認められていた。呼吸機能の評価するタイミングに関しては、31文献中、26文献が移植前を含め、移植後の呼吸機能の変化について検討していた。それに対して、5文献 (No.10, 18, 25, 29, 31) は、移植後の呼吸機能の変化について検討したものであった。

移植後の呼吸機能の変化の内容について、換気機能と肺拡散能の視点から検討を行う。

1) 換気機能

換気機能は移植後の経過中もほぼ正常で維持されていたと報告していたものは4文献 (No.1, 2, 6, 18) で、なかには3年経過しても有意な低下が認められなかった (No. 6) とされたものもあった。この5文献以外では、程度には差があるが、ほぼ全ての文献において換気機能の低下が指摘されていた。% VCやFVC, TLCが持続的かつ有意に低下する (No. 3, 5, 7, 8, 9, 17, 23, 24, 30, 31) とされた報告や、FEV, FEV% 1.0が有意に低下した (No. 17, 23, 28, 30, 31) とされる報告がみられた。一方では、一時的に低下はするものの、時間経過とともに回復するという報告 (No. 4, 11) も認められたが、その回復は9カ月以降 (No.4), あるいは5年後 (No.11) に確認されるとあり、それぞれの文献における対象の選択や移植の種類などに影響されていると予測されるが、差のある結果が示されていた。また、呼吸機能の評価として、換気障害 (拘束性あるいは閉塞性) と評価された報告 (No.14, 15) があった。これらは、移植後の呼吸機能低下により換気性障害と診断されたもの (No. 14) と移植前から呼吸機能が低く換気性障害と診断されていたもの (No. 15) であった。No. 15文献のように移植前から呼吸機能の悪化が指摘されていたものは他の報告にもあり (No. 12, 19, 21, 27), これらは移植後の非再

表1-1 造血幹細胞移植に伴う呼吸機能の変化に関する研究

No.	著者	発表年	研究方法の概要	移植前後の呼吸機能の変化の内容
1	Hatta Y, Baba M, Chin, Aizawa S, et al.	1990	全身照射後に骨髄移植を受けた10名の患者に移植後の肺機能の変化について評価	照射量, 照射の時期とは関係なく%VC, FEV1.0は正常に維持されていたが, DLCOは照射後100日以内に全例で低下傾向を示した。DLCOの低下は間質性肺炎を起こした例では低下度が大きかった。
2	佐々木歳, 和泉徹, 八田善弘, 他	1992	骨髄移植後10名の患者に対し, 肺機能検査, トレッドミル検査を実施, 移植後肺機能と運動耐容能の変化を検討	移植後の肺機能では, %VCとFEV1.0は経過中ほぼ正常にとどまったのに対して, %DLCOとPaO2は移植後長期経過しても異常値をとる症例を認めた。運動耐容能の低下にはガス交換と心機能の低下が影響していた。
3	Gore EM, Lawton CA, Ash RC, et al.	1996	骨髄移植を受けた患者111名に対して, 移植前後の肺機能検査を評価	FEV1.0, FVC, TLCは移植後6か月および1年で移植前より低値 ($p < 0.05$) でその後回復した。DLCOは移植後のすべての間隔で有意に低かった。
4	八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他	1998	同種あるいは自家骨髄移植を受けた患者21名に, 移植前後の肺機能検査を実施し肺機能障害発現について経時的に評価	ほぼ全症例で%VCと%DLCOの低下が認められた。これらの低下は移植後9か月ごろまで進行性であるが, それを最低値として徐々に回復していた。
5	八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他	1998	造血細胞移植後の長期生存患者31名を対移植前, 移植後100日以降最長4年まで肺機能検査を実施	移植前の%VC, %FEV1.0, DL/VAは正常であり, 移植後は%VC, DL/VAの低下, FEV1.0%の上昇を認めた。造血細胞移植後も長期にわたって無症候性の肺機能障害, 特に拘束性換気障害と拡散障害が認められた。
6	藤巻克通, 丸太彦郎, 田辺寿一, 他	1999	造血幹細胞移植後3年までの期間, 定期的に呼吸機能検査を実施した51名の患者の呼吸機能に影響する因子について検討	%VC, %FEV1.0については, 移植後3年経過しても有意な変化は認めなかった。%DLCOは移植後100日でも有意に低下が認められた。移植後%DLCO70%未満に低下した群では有意に慢性GVHDの発症率が高かった。
7	八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他	2000	CMLの患者13名とALの患者7名に対して骨髄移植前後に肺機能検査を行い比較検討	CML群において, BU投与群とINF投与群で%VCは有意に低下していた。DL/VAは, BU投与・非投与群, IFN投与・非投与群の全てで有意に低下していたが, IFN投与群で顕著であった。
8	Chiou TJ, Tung SI, Wang WS, et al.	2002	慢性骨髄性白血患者42名に対して, HLA適合骨髄移植の前後の肺機能検査を実施	移植前の呼吸機能は, 短期生存群におけるDLCOの軽度の低下を除いて正常であった。移植後の呼吸機能は, FVC, DL/VAの持続的かつ有意な低下がみられた。
9	菅美樹, 名和田一郎, 新島由紀, 他	2003	同種造血幹細胞移植を施行し肺機能検査を行った30例に対し, 移植前後に肺機能検査を行い評価	女性群の%VCは移植前後で有意な相関が認められ移植後に低下傾向を示したが男性では有意差を認めなかった。全症例において, 移植前FEV1.0%と移植後%V25に有意な相関が認められた。
10	Marras TK, Chan CK, Lipton JH, et al.	2004	骨髄移植後6か月生存していた患者593名に対して5年間のレトロスペクティブコホートで肺機能検査を調査	FEV1.0/FVC, TLC, DLCOの低下は, それぞれ4, 7, 14%であった。FEV1.0による死亡率は有意に高かった。慢性GVHDはFEV1.0の低下と関連していた。非血縁, HLA不一致ドナーからの移植はFVCの低下と関連していた。
11	Lund MB, Brinch L, Kongerud J, et al.	2004	悪性血液疾患を有する患者43名に対して, 移植前, 移植後1年から5年の期間に肺機能検査を実施	TLCおよびDLCOの一時的な低下があったが, 5年後には閉塞性細気管支炎を発症した4名をのぞいて, すべての変数においてベースラインに回復した。
12	Chine JW, Maris MB, Sandmaier BM, et al.	2005	骨髄非破壊的移植を受けた216名, 骨髄破壊的移植を受けた427名に対して, 移植前後の肺機能を調査	骨髄非破壊的移植後は, 移植前後を通して肺機能が低かったが, 移植後FEV1.0が20%以上の低下を認めるリスクは骨髄破壊的移植後患者の方が高かった。また, 移植前FEV1.0が低いほど死亡率が高かった。
13	Parimon T, Madtes DK, Au DH, et al.	2005	幹細胞移植を受けた2,852名の患者に対して, 移植前後の肺機能をレトロスペクティブに解析	移植前の80%以上の患者が正常なFVCを有していた。移植後は, 全ての肺機能パラメーターの漸進的な低下が早期呼吸不全の発症と死亡率の段階的な増加と関連していた。
14	Savan BN, Montero A, Srinivasan R, et al.	2006	造血幹細胞移植後5年間生存していた患者69名に対し, 移植前, 移植後3ヶ月から定期的に肺機能検査を実施	骨髄破壊的移植, 骨髄非破壊的移植のいずれも移植後後期の呼吸機能の低下を認めた。25名が拘束性換気障害であり, 6名が閉塞性換気障害であり, 12名の患者が症候性であった。
15	Mancuzo EV, da Silva WE, de Rezende NA	2007	骨髄移植を受けた120名の患者に対して, 移植前後の肺機能検査の所見をレトロスペクティブに評価	移植前の呼吸機能は, 16名に拘束性換気障害, 閉塞性換気障害がみられた。移植後は, 29名において, 呼吸機能の低下が認められ, 拘束性換気障害が12名であり最も多かった。移植後の肺機能の変化と死亡率には関係は認められなかった。
16	Soule BP, Simone NI, Savani NB, et al.	2007	末梢血幹細胞移植を受けた181名の患者の移植前後の肺機能を, TBIにおける肺遮蔽の有無で比較評価	TBIにおいて肺遮蔽群と非遮蔽群では, 肺機能測定に少しの有意差があったが2年後には差はなくなっていた。肺遮蔽は, 肺関連の死亡率を減少させ呼吸機能もわずかに改善するが, 臨床的にはほとんど有意ではない。
17	Barisione G, Bacigakupo A, Crimi E, et al.	2008	造血幹細胞移植を受けた患者23名に, 移植前後に肺機能検査とメタコリン(Mch)テストを実施, 気道反応性を評価	FVC, EFV1.0, DLCOは移植前後で低下した。移植後にMchに対するFEV1.0反応の有意な変化は観察されなかったが, FVCは移植後に有意に低下した。

表1-2 造血幹細胞移植に伴う呼吸機能の変化に関する研究

No.	著者	発表年	研究方法の概要	移植前後の呼吸機の変化の内容
18	Walter EC, Msuricio Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, et al.	2010	同種造血幹細胞移植後の2,158名の患者に定期的肺機能検査を実施, 非再発死亡率と慢性GVHDを過渡的に評価	殆どの患者は正常な肺機能を維持していた。移植後80日目の肺機能障害は, 非再発死亡率と関連していた。また, 移植後の低FEV1.0は, 1年以内の慢性GVHDの発症と関連していた。
19	Ramirez-Samiento A, Orozco-Levi M, Walter EC, et al.	2010	同種造血幹細胞移植後の患者2,545名に患者に対し, 15年間の肺機能検査の結果をレトロスペクティブに分析	移植前の拘束性肺疾患は, 早期呼吸不全または非再発死亡率に有意に関連しており, これらの転帰には呼吸筋力低下が関連している可能性が示唆され, 拘束性換気障害は転帰不良の危険因子である可能性がある。
20	Tran BT, Halperin A, Chien JW	2011	同種造血幹細胞移植を受けた成人患者845名に, 移植前後の肺機能と喫煙歴の過渡的観察コホート研究を実施	喫煙は呼吸不全のリスクの増加 (FVC, TLC低下) と関連しており, 移植前呼吸機能の低下によっても影響を受けていた。非再発死亡率との間に関連は認められなかった。
21	Mancuzo EV, Rezende NA	2011	造血幹細胞移植を受けた54名の患者に移植前, 移植後定期的に肺機能検査を実施, 死亡率との関連を評価	54名の患者の42.6%の患者が2年間の追跡期間の終了までに死亡した。移植後の死亡率に有意に関連する変数は移植前の呼吸機能の低下, および非血縁ドナーであった。
22	Kakahana K, Ohashi K, Hirashima Y, et al.	2012	造血幹細胞移植を初めて受けた297名の患者に, 移植前の肺機能障害患者の臨床的転帰をレトロスペクティブに分析	23名の患者が肺機能障害を有していた。23名のうち9名が閉塞性細気管支炎を発症した。肺機能障害を有する患者および有さない患者における無再発生存期間の推定値, 非再発死亡率について2群間での有意差はなかった。
23	Enocson A, Hubbard R, McKeever T, et al.	2013	同種造血幹細胞移植を受けた患者68名に, 移植後6ヶ月の期間の肺機能, 肺炎症についてプロスペクティブに評価	移植前に比較して, FEV1.0, FVCは6週間, 3か月, 6か月で低下した。移植を受けた患者において, 肺炎症のバイオマーカーは最初の6か月で増加するが, 肺機能は低下する。
24	Piesiak P, Gorczynska E, Brzecka A, et al.	2013	造血幹細胞移植を受けた23名の患者の移植前と移植後6~12ヶ月後の肺機能を評価	移植後, FVC, DLCO, TLCに有意に低下がみられたが, 最も著大な低下はDLCOであった。換気不全に伴う拡散能力低下, および拘束性換気障害は, 同種移植後の大多数の患者に発症していた。
25	Jain NA, Pophali PA, Klotz JK, et al.	2013	造血幹細胞移植後3年以上生存した患者138名に対し, 移植後3年, 5年, 10年, 15年後の肺機能検査を実施	FVCは統計的に有意に低下したが臨床的には有意ではなかった。統計的に有意な低下を示したのはDLCOで5年で最低値に達し, その後回復をみせた。
26	Nakamae M, Ymashita M, Koh H, et al.	2016	同種造血幹細胞を受けた患者206名の転帰に影響を及ぼす微小気道疾患マーカーを含む移植前肺機能の評価	微小気道疾患パラメーターは生存の最も強い予測因子であった。TLCは死亡率の有意な指標であることが判明した。低TLCは呼吸筋力低下と関連し, 生理学的状態の一般的な重症度を反映していた。
27	Scheidl S, Zinke-Cerwenka W, Flik H, et al.	2019	骨髄破壊的移植患者130名, 骨髄非破壊的移植患者179名に, 遅発性非感染性肺合併症の発生率, 危険因子を評価	移植後100日目の死亡率は, 移植前のTLCの低下と有意に関連していた。移植前小気道疾患, 喫煙歴と有意に関連していた。喫煙歴, 移植前拘束性障害, 小気道疾患の既往は, 移植後の死亡の重要な危険因子であった。
28	柳沼莉絵, 倉田貴規, 宮島悦子, 他	2019	造血幹細胞移植後, 1年以上生存の患者159名に対し, 肺機能検査を行い移植前後の%FEV1.0の変化と低下要因を評価	%FEV1.0の1年肺機能低下率発生率は18%, 3年では28%であり, 痰変量解析では, 性別, BMI, 適応疾患, 骨髄破壊的移植の有無, 全身放射線照射において肺機能低下との関連がみられた。
29	Myrdal OH, Diep PP, Ruud E, et al.	2021	造血幹細胞移植後6年以上経過した長期生存患者90名に対し肺機能, 心肺運動機能についてコホート研究	慢性GVHDは被験者の31%にみられ, そのうち40%が閉塞性細気管支炎症候群を有していた。DLCOの低下は44%, 収縮期寝室機能障害は31%で見出された。
30	Silva TC, Silva PO, Morais DS, et al.	2021	造血幹細胞移植を受けた34人の成人患者に対し, 入院中に肺機能検査, 6MWT等を実施し, 2年後に追跡調査を行った	移植後の急性期の評価では, 肺機能 (FVC, FEV1.0), 運動能力, 末梢および呼吸筋力の有意な低下が示された。最大吸気圧 (強制呼吸量=FVC) の低下が死亡率の予測因子となった。
31	Penna GB, da Silva TC, Aparecida Paz A, et al.	2021	造血幹細胞移植1~3年後の患者103名に退院後の肺機能検査, 6MWT, FACT-BMTスコア, 身体活動レベルを評価した	移植後生存者は, 機能的な能力, 肺機能, およびQOLに長期的な変化を有し, 活動レベルの高い患者は, 肺機能および機能的な能力において高評価であった。

発死亡に有意に関連し, 移植後死亡の危険因子であるとされていた。死亡率の予測因子としては, 文献No.30において, 移植後の急性期にFVC, FEV1.0が低下し, 特にFVCの低下が予測因子として指摘されていた。また, 移植前処置との関係における変化の内容については, 文献No.16において, TBI時の肺遮蔽の有無の2群比較で, FVCとFEV1.0に弱い有意差があったが, 2年後には消失し換気機能の

回復がみられていたとされている。移植前化学療法に関しては, 文献No.7において, ブスルファン投与群, インターフェロン投与群で%VCが有意に低下したとしていた。文献No.12では, 骨髄非破壊的移植と骨髄破壊的移植との比較において, 換気機能はどちらも同様に低下するが骨髄破壊的移植の方がリスクは高いことが報告されていた。

2) 肺拡散能

肺拡散能は、24文献で評価されていた。移植後に肺拡散能が低下したと評価していたものは15文献 (No.1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 19, 24, 25, 29) であったが、その程度は文献によって異なっている。DLCOの低下が移植後早期 (100日) から認められたとするものは2文献 (No. 1, 6) であり、一方で移植後徐々に低下し、5年目に最低値に達した (No.24)、6年以上経過した長期生存者のDLCOの低下があった (No.29) などという報告もあった。DLCOの低下が長期間にわたることは、他の文献でも、移植後長期経過しても異常値をとる症例がある (No.2)、持続的かつ有意な低下がみられた (No.8) と報告されている。DLCOの低下に関して、換気機能と比較した文献は8文献を認め、FVCやFEV1.0が正常であってもDLCOの低下があり、より持続的で低下の程度が大きいと報告されている (No.1, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 29)。逆に、文献No.11は、低下は一時的であり5年後にはベースラインにもどったとしている。また、移植前処置との関係においては、文献No.1において、全身照射後100日以内に全例で低下傾向を示し、間質性肺炎を発症した症例で低下度が大きかったとしている。また、移植前化学療法に関して、文献No.7が、ブスルファン、インターフェロンの投与の有無に関わらず、全ての

群においてDL/VAが有意に低下したが、インターフェロン投与群に顕著な低下があったとしている。

3. 移植後の呼吸機能の低下に関連する要因

造血幹細胞移植後に低下した呼吸機能と関連する要因について表2に示した。

15文献において、同種造血幹細胞移植後の呼吸機能の低下に関する要因について検討されていた。

文献No.1では、DLCOの低下に関連する要因として、慢性GVHD、間質性肺炎、放射線照射が挙げられているが、慢性GVHDが最も強い要因であるとしていた。

文献No.3では、111人の患者のうち、103人がTBI (14Gy) を受けており、DLCOは全過程を通して低下し、FEV1.0, FVCはGVHD (急性・慢性) のない患者では有意な低下をみせず、移植後肺感染のある患者では回復が遅れたことから、放射線照射, GVHD, 移植後肺感染が要因であるとされた。

文献No.4では、% VC, DLCOがTBIにおいてより放射線量の高い群で機能の低下が早期であり程度も強かったこと、さらにGVHDが発症例でよりその傾向が強かったことから、これらが低下の要因であるとしていた。

文献No.5では、% VCとDL/DAが、TBIでの高線量かつ慢性GVHD発症群で、移植後有意に低下していたことから、これらが肺機能の悪化因子であ

表2 同種造血幹細胞移植後の呼吸機能の低下に関連する要因

低下した呼吸機能	呼吸機能の低下に関連する要因	文献番号
FVC (VC, %VC)	GVHD, (急性・慢性), 放射線照射, ブスルファン, インターフェロン, 性別, 喫煙, 閉塞性細気管支炎, 女性, 非血縁ドナー, HLA不一致ドナー, 30歳以上の患者, 末梢血幹細胞移植, 移植後肺感染	4, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15
FEV1.0 (FEV1.0%)	性別, 体格指数, 同種移植の適応疾患, 骨髄破壊的移植, 全身放射線照射, GVHD, 移植後肺感染	3, 28
DLCO (DL/DA)	GVHD, (急性・慢性), 間質性肺炎, 放射線照射, 性別, 喫煙, 閉塞性細気管支炎, ブスルファン, シクロホスファミド, 急性白血病, 移植前のDLCO低値, 移植後肺感染	1, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 14, 25

※数字は表1-1, 1-2の文献番号を示す

ると結論していた。

文献No.6では、慢性GVHD発症群と発症しなかった群を比較し、GVHD発症群において有意に移植後100日での% DLCOの低下が認められたことから、慢性GVHDが低下因子と示唆されていた。

文献No.7では、慢性骨髄性白血病 (CML) 群と急性白血病 (ALL) 群の移植後呼吸機能を比較し、CML群において% VCとDL/DA有意に低下したことから、CMLの移植前処置に使用されるブスルファン (BU) とインターフェロン (INF) が呼吸機能低下因子であると示唆されていた。

文献No.8では、移植前には正常であった呼吸機能が、移植後FVC、DLCOにおいて有意な低下を認めたことから、危険因子について重回帰分析を行い、性別、喫煙、閉塞性細気管支炎 (BO)、GVHD (急性・慢性) が移植後肺機能の変化に重大な影響を与えることが判明したとしている。

文献No.9では、移植後、女性群の% VCが有意に低下したこと、前処置において化学療法 (BU・シクロホスファミド; CY) とTBIの併用群で% DLCOの低下率が高かったことから、これらの因子がそれぞれの低下要因であることが示唆されていた。

文献No.10では、非血縁ドナーとHLA不一致ドナーからの骨髄移植において、% VC低下と関連していたことから、危険因子であるとされていた。

文献No.11では、移植後1年目のDLCOの低下にALおよび喫煙、移植前処置でのBUとCY投与が関連していたことから、これらがDLCOの低下要因と示唆されていた。

文献No.14では、慢性GVHDを発症した移植後患者がDLCOおよびTLCの顕著な進行性低下を示し、FEV1.0の低下は認めなかったことから、慢性GVHDがこれらの機能低下の要因であるとされていた。

文献No.15では、移植前後の呼吸機能の比較において、DLCOおよびTLCに変化を示す可能性をもつのは、急性GVHD、30歳以上の患者、女性患者、および末梢血幹細胞移植であった。

文献No.25では、移植後5年後のDLCOの低下の

危険因子として、分析の結果、移植後3年での慢性GVHDと移植前からのDLCOの低下が見い出された。

文献No.28では、移植後1年以上フォローした患者を対象に、% FEV1.0の低下を分析し、性別、体格指数 (BMI)、同種移植の適応疾患、骨髄破壊的線処置、全身放射線療法の因子が有意に関連したとしている。

IV. 考察

1. 研究の概要

本研究で選定した文献を概観すると、移植医療の発展に沿って研究の内容が変化してきたことが理解できる。1990年代の研究の内容は移植前後の呼吸機能の変化に焦点が当てられ、対象者の追跡時期も移植後早期が中心であった。その後の移植造血幹細胞の拡がりや、骨髄非破壊的移植の開発による移植適応の拡大、移植後支持療法の進歩等により移植後患者の長期生存が可能になるにつれ、移植前後の呼吸機能の変化の要因のみでなく、長期にわたる呼吸機能の変化の経過について検討する文献の増加が認められている。これらのことは、移植医療の発展に伴い、移植後患者の療養生活に対して長期的な視点にたった研究が増加していることを意味していると考えられた。

造血幹細胞移植前後の呼吸機能の変化について検討することは、移植後患者の療養生活の質の向上のための支援に資することにつながるのではないかと考えられた。

2. 同種造血幹細胞移植前後の呼吸機能の変化の内容

移植前後の呼吸機能の変化を検討するために、呼吸機能検査以外に心肺機能を評価している文献が4文献あった。そのうち3文献は2020年代のものであったことから、移植後患者の身体回復を総合的に捉えようとしていることが理解できる。呼吸機能のみでなく、運動耐容能の構成要素として呼吸機能を捉えることで総合的な身体回復への支援につながると考えられる。

1) 換気機能

造血幹細胞移植後の換気機能は、有意な低下が認

められなかった文献も認められたが、殆どの文献で低下が認められていた。換気機能の低下の時期としては、移植後6週間後の時期から認められ、6カ月から1年後の時期にかけて持続的に低下を示しているという報告もあった(文献No.3, 5, 23)。移植は、大量化学療法と全身放射線照射という前処置を必要とする治療法である。この間の患者は、これらの治療の副作用により、強い倦怠感のためこの時期からすでに臥床して過ごすことになる。呼吸運動は、肺の外側にある横隔膜および骨性胸郭に附属する内外肋間筋、腹筋群などの収縮と弛緩によりポンプ運動を行うことで成り立つ(解良, 2001)。しかし、臥床時は腹部臓器が横隔膜を押し上げるとともに、下側肺領域がうっ血し、肺胞圧迫、分泌物貯留傾向となり、下側肺障害を引き起こすとされる(石川他, 2016)。さらに、臥床状態が続くと、呼吸筋の筋力低下や胸郭の可動域制限が生じ、肺活量の減少、咳嗽力の低下が引き起こされる(石川他, 2016)。移植後の6週間前後の急性期に換気機能の低下が指摘されているのは、移植前処置から続く強い身体的苦痛による臥床状態が横隔膜や胸郭の運動に影響をしていたといえるのではないかと考えた。さらに、換気機能の低下が移植後1年の時期まで持続して認められるのは、呼吸に関連する筋力の回復にそれだけの期間を必要としているということが考えられた。文献No.14において、移植後後期に拘束性換気障害や閉塞性換気障害が認められたのは、こうした経緯があったことも推測される。また、換気機能の低下が、非再発死亡に関連するとされるのは、咳嗽力の低下による喀痰喀出力の低下によって肺炎が合併しやすくなることが予測されるためだと考える。移植後の患者は、移植された造血細胞が生着して骨髓機能が回復するまでの期間や、GVHD予防のために免疫抑制剤を内服する時期があり、免疫力が長期にわたり低下しているため、重症化しやすくなることが推察できる。一方で、TBIにおける肺遮蔽の有無による2群比較がVCとFEV1.0に弱い有意差のみで2年後には回復したことから、これらの換気機能は、放射線による障害よりも、呼吸運動が制限されることによっておこる障害の方がより回復困難であ

ることが考えられた。

2) 肺拡散能

肺拡散能は、肺胞でのガス交換の能力であり、肺から体内への酸素の取り込みやすさのことをいう。今回の文献を検討することで、肺拡散能は、換気機能に比較して、早期(移植後100日前後)に低下していることがわかった。造血幹細胞移植は、腫瘍細胞の根絶を目指し、強力な移植前処置を行う。放射線の全身照射もその一つである。放射線照射の有害事象には急性期障害といわれる悪心・嘔吐などと、亜急性期の有害事象としての肺障害がある。肺障害は、放射線照射による肺実質が障害を生じ、肺の間質の肥厚または線維化などにより、肺胞から胸腔への拡散障害が生じるとされ(菅他, 2003)、拡散能が低下する。この低下は照射後3~5カ月後に最も低下するとされていることから、文献No.1,6の結果を支持している。文献No.16においては、肺遮蔽の有無による呼吸機能の比較は換気機能に有意差があったが、肺拡散能には有意な差がなかったことから、放射線照射からの防御の難しさが感じられた。DLCOは早期に低下するが、5年で最低値に至ったという報告(文献No.25)もあり、回復には長い経過が必要とされる。そのことは、移植後患者の身体機能回復の遅延に影響していると考えられた。

3. 移植後の呼吸機能の低下に関連する要因

検討を行った15文献において、9文献(文献No.1, 3, 4, 5, 6, 8, 14, 15, 25)がGVHDを呼吸機能低下に関連する要因としており、GVHDは移植後の呼吸機能低下に大きな影響を与える要因であるといえる。急性GVHDは移植後早期に、皮膚、肝臓、消化管を標的に組織障害などを生じる合併症である。呼吸器に発症はしないが、身体的症状は強く、患者は倦怠感や痛みのため臥床で過ごすことになる。前述の同種造血幹細胞移植前後の呼吸機能の変化の内容のなかで、換気機能の低下の要因として倦怠感に伴う長時間臥床を述べているが、急性GVHDはその要因となり得ると考える。また、皮膚GVHDが生じた場合、胸壁が硬化するため拘束性換気障害が引き起こされる場合がある(山下他, 2007)とされ、FVCの低下要因となり得ると考える。また、

慢性GVHDは、自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、眼、口腔、肺などをはじめとする様々な部位が標的となる合併症であり、急性炎症、慢性炎症・免疫調整不全を経て最終的には組織の線維化を来して後遺症を残すとされている(稲本, 2018)。肺の線維化が進むと拘束性換気障害、拡散能の低下を引き起こすことから、慢性GVHDは急性GVHDと同様に呼吸機能の低下に関連する重要な要因であるといえる。

また、呼吸筋は運動筋同様に加齢による影響を受けるとされることから、年齢は換気機能低下の要因となり得るといえる。性別については、女性にFVC低下のリスク要因となり得るのは前述の呼吸筋力との関連があると考えられる。喫煙はもともと閉塞性換気障害のリスクが高く、閉塞性細気管支炎との関連が認められるという報告もある(文献No.28)ことから低下要因として検討すべきであるといえる。移植前処置が呼吸機能の変化に関連している文献は少なかったが、骨髄非破壊的移植が開発され、高齢者の移植が増加していること、年齢が呼吸機能に関連があることなどを考えると、FEV1.0の低下要因としてではなく、他の呼吸機能にも影響していないか検討すべきであるといえる。移植前処置として、BU, INF, CY等の移植前化学療法は薬剤毒性のため呼吸機能に影響があると言われることから、移植適応疾患との関連も含め検討すべきであると考ええる。

今後の課題として、今回の文献検討から得られた呼吸機能低下関連要因以外に、無菌室滞在日数が呼吸機能に与える影響について検討すべきであると考ええる。無菌室入室中は活動に制限が加えられるため、下肢筋力の低下が起こるといえる。下肢筋力と呼吸筋力は相関しているとされること、活動性が低下することで、呼吸筋も萎縮する可能性もあり、そのことと無菌室在室期間との関連を検討することは意義のあることであると考えられた。

VI. 結論

造血幹細胞移植に伴う呼吸機能の変化と呼吸機能低下に関連する要因について先行研究から検討を

行った。呼吸機能の変化については、換気機能と肺拡散能からの視点で検討した。換気機能の低下は、移植に伴う前処置による身体的苦痛のために活動性が低下することで起こる呼吸筋力の低下が影響していると考えられた。肺拡散能の低下には、移植前処置の全身放射線照射による影響が強く、早期に機能低下が起こるが、回復にも時間がかかり、移植後の身体機能回復に影響していることが考えられた。呼吸機能の低下に関連する要因としてはGVHDが最も影響の大きい要因として挙げられた。全身放射線照射、性別、喫煙、ブスルファンの使用なども呼吸機能低下に影響する要因であった。

移植後の呼吸機能の低下を予防し、早期の回復を図ることは、身体回復の支援につながり、移植後の療養生活の質を向上するために必要な援助となり得ると考えられた。

利益相反

本研究における利益相反は存在しない。

文献

- Barisione G, Bacigakupo A, Crimi E, et al. (2008): Changes in lung Volumes and airway responsiveness following hematopoietic stem cell transplantation, *Eur Respir J*, 32 (6), 1576-1582.
- Bom EA, de Souza CV, da Silvia Thiesen RA, et al. (2012): Evaluation of respiratory conditions in early phase of hematopoietic stem cell transplantation, *Rev Bras Hematol Hemoter*, 34 (3), 188-192.
- Chine JB, Maris MB, Sandmaier BM, et al. (2005): Comparison of lung function after myeloablative and 2Gy of total body irradiation-based regimens for hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 11 (4), 288-296.
- Chiou TJ, Tung SI, Wang WS, et al. (2002): Pulmonary function changes in long-term survivors of chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: a Taiwan experience, *Cancer Invest*, 20 (7-8), 880-888.
- Ditz D, Rabanus R, Schulz C, et al. (2016): The lung function score and its components as predictors of overall survival and chronic graft-host disease after allogeneic stem cell

- transplantation, *Croat Med J*, 57 (1), 16-28.
- Enocson A, Hubbard R, Mckeever T, et al. (2013): The acute impact of a hematopoietic allograft on lung function and inflammation: a prospective observational study, *BMC Pulmonary medicine*, 13(2), 1-6.
- 藤巻克通, 丸太壱郎, 田辺寿一, 他 (1999): 同種造血幹細胞移植後の呼吸機能の検討, *臨床血液*, 40(12), 1245-1251.
- Gore EM, Lawton CA, Ash RC, et al. (1996): Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36 (1), 67-75.
- Hatta Y, Baba M, Aizawa S, et al. (1990): Change of Pulmonary Function in Patients Treated with Bone Marrow Transplantation after Total Body Irradiation, *ASTA HEMATOL JPN*, 53 (6), 923-930.
- 八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他 (1998a): 骨髄移植後早期の肺機能の推移, *臨床血液*, 39(9), 645-651.
- 八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他 (1998b): 造血細胞移植後の長期生存例における肺機能の推移, *移植*, 33(6), 454-466.
- 八田善弘, 伊藤武善, 馬場真澄, 他 (2000): 白血病における同種骨髄移植後の肺機能の検討 移植前の治療歴との関係について, *臨床血液*, 41(1), 1-7.
- 稲本賢弘 (2018): 慢性GVHDについての最新知見, *臨床血液*, 59(10), 2300-2306.
- 石川愛子, 辻 哲也 (2016): 造血幹細胞移植とリハビリテーション, *日本造血細胞移植学会誌*, (5) 4, 107-117.
- Jain NA, Pophali PA, Klotz JK, et al. (2012): Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors, *Biol Blood Marrow Transplant*, 20 (2), 209-213.
- Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, et al. (2012): Clinical impact of pre-transplantation pulmonary impairment on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Pathol Oncol Res*, 18 (1), 11-16.
- 菅 美樹, 名和由一郎, 新島由紀, 他 (2003): 造血幹細胞移植後の肺機能に関する検討: 愛媛県立病院学会誌, 38 (1), 25-30.
- 亀田真美 (2011): 造血幹細胞移植患者の無菌室入室に伴う活動の実態と活動促進のための看護プログラム開発と有効性の検討, *お茶の水医学雑誌*, 59(2, 3), 99-119.
- 藤良武士 (2001): 呼吸筋力の特性, *理学療法科学*, 16(4), 231-238.
- Lund MB, Brinch L, Kongerud J (2004): Lung function 5 yrs after allogeneic bone marrow transplantation conditioned with busulphan and cyclophosphamide, *Eur Respir J*. 23 (6), 901-905.
- Mancuzo EV, da Silva WE, de Rezende NA (2007): Pre-operative and post-operative spirometry in bone marrow transplant patients, *J Bras Pneumol*, 33 (1), 36-42.
- Mancuzo EV, Rezende NA (2011): Hematopoietic stem cell transplantation: pulmonary function tests and post-transplant mortality, *J Bras Pneumol*, 37 (5), 598-606
- Marras TK, Chan CK, Lipton JH, et al. (2004): Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation, *Biol Bone Marrow Transplant*, 33 (5), 509-517.
- 美津島隆 (2014): 廃用症候群の病態とリハビリテーション, *国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌*, 38(1), 23-30.
- Myrdal OH, Diep PP, Ruud E, et al. (2021): Determinants of cardiorespiratory fitness in very long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a national cohort study, *Support Care Cancer*, 29 (4), 1959-1967.
- Nakamae M, Ymashita, Koh H, et al. (2016): Lung function score including a parameter of small airway disease as highly predictive indicator of survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Transplant International*, 20 (6), 707-714.
- 日本造血細胞移植データセンター (2022): 日本における造血細胞移植, 2021年度全国調査報告書, <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2021/> (2022年10月1日閲覧)
- Parimon T, Madtes DK, Au DH, et al (2005): Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation, *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (3), 384-390.
- Penna GB, da Silva TC, Aparecida Paz A, et al. (2021): Functional capacity, pulmonary function, and quality of life in hematopoietic stem cell transplantation survivors, *Support Care Cancer*, 29 (7), 40015-4021.
- Piesiak P, Gorczynska E, Brzecka A, et al. (2013): Pulmonary function impairment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 755, 143-148.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Walter EC, et al. (2010): Influence of pretransplantation restrictive lung dis-

- ease on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes, *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (2), 199-206.
- Rosenberg AR, Syrjala KL, Martin PJ, et al. (2015) : Resilience, health, and quality of life among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation, *Cancer*, 121 (23) : 4250-4257.
- 佐々木巖, 和泉 徹, 八田善弘, 他 (1992) : 骨髄移植患者の肺機能と運動耐容能の検討, *日本胸部疾患学会誌*, 30 (12), 2082-2088.
- Savani BN, Montero A, Srinivasan R, et al. (2006): Chronic GVHD and pretransplant Abnormalities in Pulmonary Function are Main Determinants Predicting Worsening in Long Term Survivors after Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 12 (12), 1261-1269.
- Scheidt S, Zinke-Cerwenka W, Flick H, et al. (2019): Whole-Body Lung Function Test-Derived Outcome Predictors in Allogeneic Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25 (1): 129-136.
- Silva TC, Silva PO, Morais DS (2021): Functional capacity, lung function, and muscle strength in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective cohort study, *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 14 (2), 126-133.
- 外崎明子 (2004) : 造血幹細胞移植を受ける患者の下肢筋力と主観的健康観－無菌室在室による影響－第1報, *聖路加看護大学紀要*, 30, 10-17.
- Soule BP, Simone NI, Savani NB (2007): Pulmonary function following total body irradiation (with or without lung shielding) and allogeneic peripheral blood stem cell transplant, *Bone Marrow Transplantation*, 40 (6), 573-578.
- Tran BT, Halperin A, Chien JB (2011): Cigarette smoking and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (7), 1004-1011. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12 (12), 1261-1269.
- 魚嶋伸彦 (2016) : 同種造血幹細胞移植の進歩と課題, *京都第二赤十字病院医学雑誌*, 37, 7-16.
- 柳沼莉絵, 倉田貴規, 宮島悦子, 他 (2019) : 同種造血幹細胞移植後に肺機能低下をきたすリスク, *医学検査*, 68(2), 231-237.
- 山下卓也, 坂巻 壽 (2007) : DATAで読み解く内科疾患移植後GVHD, *総合臨床*, 56, 1445-1462.
- 八並光信, 上迫道代, 小宮山一樹, 他 (2005) : 造血幹細胞移植患者の廃用症候群に対する理学療法効果について, *理学療法科学*, 20(2), 133-138.
- Walter EC, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A (2010): Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant, *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (1), 53-61.