

博士学位論文

同種造血幹細胞移植患者に対する
NST 新プロトコルの検証
－早期介入が移植後の栄養状態と
QOL に及ぼす効果－

名古屋学芸大学大学院
栄養科学研究科

位田 文香

目次

目次	I
要旨	1
英文要旨	6
第 1 章 序論	13
1.1 研究の背景	13
1.1.1 造血幹細胞移植の変遷	13
1.1.2 浜松医科大学医学部附属病院におけるチーム医療のかかわり	14
1.1.3 過去の造血幹細胞移植における NST 介入状況の検証	15
1.1.4 同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理（新プロトコル）	17
1.2 研究の目的	17
1.3 倫理的配慮	18
1.4 本論文の構成	18
参考文献	19
第 2 章 新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態	20
2.1 目的	20
2.2 方法	22
2.2.1 新プロトコルと旧プロトコルにおける栄養管理の比較	22
2.2.2 統計解析	22
2.3 結果	23
2.3.1 患者背景	23

2.3.2	NST 介入開始時期	23
2.3.3	栄養素摂取量の推移	24
2.3.4	身体計測値および栄養指標の推移	24
2.3.5	移植前の栄養状態（旧プロトコルとの比較）	24
2.3.6	退院時の栄養状態（旧プロトコルとの比較）	25
2.4	考察	25
2.5	結論	29
2.6	利益相反	29
	参考文献	30
	表・図	33
第3章	同種造血幹細胞移植患者の EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の 評価	38
3.1	目的	38
3.2	方法	39
3.2.1	対象患者	39
3.2.2	QOL の調査	39
3.2.3	統計解析	40
3.3	結果	40
3.3.1	患者背景	40
3.3.2	移植前、移植後 30 日、移植後 60 日における QOL スコアの 比較	41
3.3.3	臍帯血移植と他移植における QOL スコアの比較	41
3.3.4	GVHD 発症の有無における QOL スコアの比較	42
3.3.5	先行研究と本研究における QOL スコアの比較	42
3.4	考察	42

3.5	結論	47
3.6	利益相反	47
	参考文献	48
	表・図	52
第4章	新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態とQOL	59
4.1	目的	59
4.2	方法	60
4.2.1	対象患者	60
4.2.2	同種造血幹細胞移植患者の栄養管理	60
4.2.3	栄養評価指標	61
4.2.4	QOLスコア	62
4.2.5	統計解析	62
4.3	結果	63
4.3.1	患者背景	63
4.3.2	栄養指標とQOLスコアの比較	63
4.3.3	移植前のトランスサイレチン値と移植後60日のQOLスコアとの関連性	65
4.4	考察	65
4.5	結論	70
4.6	利益相反	70
	参考文献	71
	表・図	76
第5章	結論	80
	本研究のまとめ	80

今後の課題	82
謝辞	83

博士学位論文

同種造血幹細胞移植患者に対する NST 新プロトコルの検証

－ 早期介入が移植後の栄養状態と QOL に及ぼす効果 －

要旨

日本における造血幹細胞移植は、近年では年間 5,000 件を超える。1997 年以降、非血縁者間の移植の普及により同種造血幹細胞移植を受ける患者の総数は増加している。特に、臍帯血移植の普及に伴って骨髄移植の割合は減少傾向にあり、浜松医科大学医学部附属病院（以下、当院）においても、近年は、半数以上が臍帯血移植である。

同種造血幹細胞移植による合併症や感染症などによって、食事を含めた生活上の注意点が増加する。移植前と同様の生活に戻るまでには年月を要するため、精神的なケアも必要である。移植患者の栄養状態や栄養摂取量とともに QOL の状態を把握することは、栄養サポートチーム（NST）の栄養管理において極めて重要である。従来の栄養管理（旧プロトコル）の実態を調査した先行研究では、NST 介入後に栄養状態を示す多くの身体計測値や血液検査値が悪化していた。しかしその一方で、栄養摂取量が維持あるいは増加すれば、栄養状態や体重が維持できる可能性が示唆された。よって、同種造血幹細胞移植が決定した時点から早期にサポートを開始することが望ましいと考え、この点を考慮した新プロトコルを作成し、移植決定時点から、早期に栄養評価と栄養投与を行い、さらに移植後および退院後のフォローアップを強化し

た。

そこで今回、同種造血幹細胞移植患者に対して、新プロトコルに基づく NST による早期介入かつ定期的なサポートが、移植後の栄養状態と QOL に及ぼす効果を明らかにするために、以下の 3 つの研究を実施した。

研究 1

新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態

【目的】当院における同種造血幹細胞移植患者に対する NST の活動は、移植決定時より介入し外来フォローまで行っている（新プロトコル）。この早期から関わる栄養管理の効果を評価するために、従来の栄養管理（旧プロトコル）と比較検討を行った。

【方法】当院で 2012 年 1 月から 2017 年 6 月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人 68 名のうち旧プロトコルにより NST が介入した 47 名と、2018 年 8 月から 2021 年 1 月までに同種造血幹細胞移植を施行し、新プロトコルにより NST が介入した成人 21 名のうち退院した 17 名を対象とした。調査項目は、NST 介入開始時期、栄養摂取量、Body mass index (BMI)、身体計測値、血液検査値とした。NST 介入時期および栄養摂取量や栄養状態について比較した。

【結果】新プロトコルにおける移植前の血清総たんぱく値および血清アルブミン値は、旧プロトコルに比べて有意に高かった。また退院時のエネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、新プロトコルにおいて有意に多く、移植前の摂取量を維持できていた。

【結論】移植決定時からの NST 早期介入によって、移植前から退院時まで適切な栄養素摂取量を維持できた。

研究 2

当院における同種造血幹細胞移植患者の QOL の評価

【目的】当院の同種造血幹細胞移植予定患者には、全例 NST が介入している。同種造血幹細胞移植を実施した患者は、重篤な有害事象や合併症を生じるケースが多いため、治療前と同じような生活ができなくなることが予想される。そこで、同種造血幹細胞移植前後における QOL の推移を観察し、今後の NST 介入のあり方を検討した。

【方法】当院で 2018 年 8 月から 2021 年 7 月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人 21 名を対象とした。QOL 調査票は、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の QLQ-C30 (version 3.0) を用いた。QOL のスコア化は、EORTC の scoring manual に従った。移植前、移植後 30 日および移植後 60 日での比較に加えて、同種造血幹細胞移植の種類や graft-versus-host disease (GVHD) 発症の有無、先行研究との比較についても検討した。

【結果】健康度のスコアは、移植前に比べて移植後 30 日および移植後 60 日に有意に低下したが、移植後 30 日に比べて移植後 60 日は有意に改善していた。機能スケールおよび症状スケールでは、移植後の QOL は全体的に低下していた。一方、移植方法や GVHD の発症による明らかな差は無かった。造血幹細胞移植患者の先行

研究との比較では移植前後の QOL が概ね良好だったが、他の癌種との比較では移植後の QOL は低下した。

【結論】同種造血幹細胞移植患者の QOL スコアは移植後に多くの項目で低下し、他の癌種と比較してもより低下していたことから、NST の長期的なサポートが必要である。

研究 3

新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態と QOL

【目的】同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理の重要性は明らかになってきている。当院の NST は同種造血幹細胞移植決定時から早期に介入し、定期的な QOL 評価を取り入れている。栄養管理の重要性に関する報告は存在するが、同種造血幹細胞移植患者の栄養摂取と QOL の両面から評価した研究は十分ではなく、詳細に検討する必要がある。そこで、当院の同種造血幹細胞移植患者の栄養状態と QOL の推移を観察した。

【方法】当院で 2018 年 8 月から 2021 年 10 月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人 26 名を対象とした。栄養指標は、栄養摂取量、身体計測値、BMI、握力、体組成分析装置測定値（InBody S10）、血液検査値とした。QOL 調査票は、EORTC QLQ-C30 (version 3.0) を用いた。QOL のスコア化は、EORTC の scoring manual に従った。移植前、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時の比較に加えて、移植前の栄養状態と QOL との関連についても検討した。

【結果】移植後の在院日数の中央値は 97 日（78-123 日）だった。

エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、移植前、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時のすべてにおいて、中央値はエネルギー 31 kcal/kg/day 以上、たんぱく質 1.0 g/kg/day 以上を維持できていた。移植前の栄養状態と移植後の QOL との関連を検討するために、移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコアの関連を解析した。その結果、QOL スコアの「健康度」および「運動機能」、「学習・記憶」、「情緒」は有意な正の相関、「倦怠感」、「痛み」は有意な負の相関がみられ、移植前のトランスサイレチン高値は移植後 QOL の改善につながることが示唆された。

【結論】同種造血幹細胞移植患者に対する移植前からの早期栄養管理により栄養摂取量が維持でき、移植前のトランスサイレチン値が高いほど移植後 60 日の QOL スコアが高くなる関係がみられた。

全体のまとめ

同種造血幹細胞移植患者において、移植が決定した時点からの NST による早期介入と定期的なサポートは、栄養素（エネルギーおよびたんぱく質）摂取量と栄養状態を維持し、これらは移植後 60 日の QOL を改善させる可能性があることから、新プロトコルによる栄養管理を継続して実施すべきであると考えられた。また、栄養管理のみならず QOL のモニタリングも患者ケアの一助となり得るため、NST と担当診療科の医療チームが連携してサポートできる体制づくりも必要であると考えられた。

Doctoral dissertation

Validation of a new nutrition support team protocol for allogeneic
hematopoietic stem cell transplant patients

— Effects of early intervention on nutritional status and quality of
life after transplantation—

Summary

The total number of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant has been increasing since 1997 due to the widespread use of transplantation between unrelated individuals, and in Japan exceeded 5,000 per year in 2012. The proportion of bone marrow transplants has been decreasing as cord blood transplantation has become more widespread, with cord blood transplants comprising more than half of transplants performed at Hamamatsu University Hospital (our hospital) in recent years.

Complications and infections from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increase the need for dietary and other lifestyle precautions. Emotional care is also necessary as it takes years to return to the same lifestyle as before transplantation. In nutrition management performed by the nutrition support team (NST), it is extremely important to understand the state of transplant recipients' quality of life (QOL) as well as their nutritional status and intake. Previous studies that have investigated the actual status of conventional nutrition management (old protocols) found that many

physical measurements and blood tests indicative of nutritional status deteriorated after NST intervention. However, it has been suggested that nutritional status and weight could be maintained if nutritional intake was maintained or increased. Therefore, we believe that it is desirable to provide early nutritional support from the time of the decision for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Accordingly, we have developed a new protocol in which nutritional evaluation and administration are initiated at the time of the transplant decision and are further enhanced during post-transplant and post-discharge follow-up.

Therefore, the following three studies were conducted to determine the effects of early intervention and regular NST support on post-transplant nutritional status and QOL in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplant.

<Study 1>

Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients managed using the new protocol

Purpose: At our hospital, allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) patients receive early nutrition support team (NST) intervention at the time of the transplant decision and continuing support during outpatient follow-up (new protocol). The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the new protocol in comparison with conventional nutritional management

(old protocol).

Methods: The study included 47 of 68 adults who underwent allo-HSCT with the old NST protocol at our hospital between January 2012 and June 2017, and 17 of 21 adults who underwent allo-HSCT with the new protocol at our hospital between August 2018 and January 2021. The analyzed indices included time of NST intervention initiation, nutritional intake, body mass index (BMI), anthropometric measurements, and blood laboratory values. Nutritional intake and nutritional status were compared between the two protocols.

Results: Pre-transplant serum total protein and serum albumin levels were significantly higher in patients under the new protocol than in patients under the old protocol. Energy and protein intakes at discharge were also significantly higher in patients under the new protocol and pre-transplant intakes were maintained.

Conclusion: Early NST intervention from the time of the transplant decision enabled patients to maintain adequate nutritional intake from pre-transplant to discharge.

<Study 2>

Evaluation of quality of life in our allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients

Purpose: All patients scheduled for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) at our hospital receive consultation with the nutrition support team (NST). These patients may not be able

to live the same life as previously because transplantation commonly causes severe adverse events and complications. In this study, we evaluated change in quality of life (QOL) between before and after allo-HSCT and examined the future content of NST consultation.

Methods: The subjects were 21 adults who underwent allo-HSCT at Hamamatsu University Hospital between August 2018 and July 2021. QOL was evaluated using the QLQ-C30 (version 3.0) questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). QOL score was calculated according to the EORTC scoring manual. We compared QOL scores at pre-transplantation, 30 days post-transplantation, and 60 days post-transplantation, and examined the influence of the type of allo-HSCT and the occurrence of graft-versus-host disease (GVHD). The data were compared with those of previous studies.

Results: Global health was significantly reduced at 30 and 60 days post-transplantation compared with pre-transplantation, but significantly better at 60 than 30 days post-transplantation. On functional and symptom scales, QOL was generally reduced post-transplantation. There was no obvious difference in QOL in terms of transplantation method or GVHD. Compared with previous studies of HSCT patients, the present QOL scores were generally good between before and after transplantation but showed a greater decrease after transplantation in comparison with other cancer types.

Conclusion: In allo-HSCT patients, QOL score decreased in many aspects after transplantation, and was lower after transplantation

than in patients with other cancer types. This finding indicates the necessity of long-term NST consultation.

<Study 3>

Nutritional status and quality of life of allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients using the new protocol

Purpose: Increasing attention is being paid to the importance of nutritional management in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) patients. Our nutrition support team (NST) provides early intervention from the time of the allogeneic HSCT decision, and undertakes regular quality of life (QOL) assessments. However, few studies have conducted detailed evaluations of both nutritional intake and QOL in allo-HSCT patients. Therefore, the aim of this study was to investigate nutritional status and quality of life in our allo-HSCT patients.

Methods: The subjects were 26 adults who underwent allo-HSCT at Hamamatsu University Hospital between August 2018 and October 2021. Early nutritional intervention was provided from the time of the decision to perform allo-HSCT to the time of discharge, and incorporated regular QOL assessments. The analyzed indices were nutritional intake, anthropometric measurements, body mass index, grip strength, body composition analyzer (InBody S10) measurements, and blood laboratory values including transthyretin levels. QOL was assessed using the QLQ-C30 questionnaire of the European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (version 3.0) and calculated according to the EORTC scoring manual. The indices were compared at pre-transplantation, 30 days post-transplantation, 60 days post-transplantation, and at discharge. The association between pre-transplantation nutritional status and QOL was examined.

Results: Median hospital stay after transplantation was 97 days (range, 78–123 days). Energy intake was maintained at 31 kcal/kg/day through 30 days post-transplantation, 60 days post-transplantation, and discharge; and protein intake was maintained at 1.0 g/kg/day throughout all time periods. To examine the association between pre-transplant nutritional status and post-transplant QOL, we analyzed the association between pre-transplant transthyretin levels and QOL scores at 60 days post-transplant. There was a significant positive correlation between the pre-transplantation transthyretin level and the 60-day post-transplantation QOL score for each of “global health”, “physical functioning”, “cognitive functioning”, and “emotional functioning”; and there were significant negative correlations with “fatigue” and “pain” that indicated improvement.

Conclusion: Early nutritional management of allo-HSCT patients prior to transplantation enabled maintenance of nutritional intake, and higher pre-transplant transthyretin levels were associated with higher QOL scores at 60 days post-transplantation.

Overall Summary

In allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients, early intervention and regular support from a nutrition support team (NST) from the time of the decision to transplant can help maintain nutrient (energy and protein) intake and nutritional status. This support may improve quality of life (QOL) at 60 days post-transplantation, which suggests that nutritional management with the new protocol should be continued. In addition to nutritional management, monitoring of QOL appears to be an important component of patient care. These findings suggest that such patients might be optimally supported by a collaborative system that includes the NST as well as the medical team of the department in charge of the patient.

第 1 章 序論

1.1 研究の背景

1.1.1 造血幹細胞移植の変遷

日本造血細胞移植データセンターの全国調査によれば、わが国で最初の造血幹細胞移植が行われたのは 1974 年であるが、1990 年代に入ってから劇的にその件数が増え、近年では年間 5,000 件を超える造血幹細胞移植が実施されるようになった。この治療法は、今日では、主に血液のがんである白血病やリンパ腫、あるいは再生不良性貧血などの根治療法としての役割を担っている。特に同種造血幹細胞移植では、2000 年以降、移植前の抗がん剤や放射線治療の強度を弱めた骨髄非破壊的前治療が開発され、それまでは原則 50 歳までとされてきた年齢の上限が延長し、最近の 5 年間では、同種造血幹細胞移植の約 5 割が 50 歳以上の患者に対して行われている。1993 年に非血縁者間骨髄移植の登録が開始され、また 1997 年に第一例目の臍帯血移植が行われるようになるなど、非血縁者間の移植の普及により同種造血幹細胞移植を受ける患者の総数は増加している。近年では、自家造血幹細胞移植と同種造血幹細胞移植を合わせた年間の移植登録総件数は約 5,500 件に及ぶ。特に、臍帯血移植の普及に伴い、同種骨髄移植の割合は減少傾向にあり、近年では、同種造血幹細胞移植の 30%以上が臍帯血による移植である。非血縁者間の移植に限った場合においても、臍帯血移植は増加傾向にあり、近年では非血縁者間移植の半数を超える。また、非血縁者間末梢血幹細胞移植が 2010 年から導入され、徐々に件数を伸ばしている。浜松医科大学医学部附属病院（以

下、当院)においても、臍帯血移植が半数以上を占め、骨髄移植の割合は減少傾向にある。

また、血縁者からの骨髄移植の移植後5年の生存率は58.5%、移植後10年は54.6%、非血縁者からの骨髄移植の移植後5年生存率は51.3%、移植後10年生存率は46.4%である。2010年導入の非血縁者間末梢血幹細胞移植を除く同種造血幹細胞移植のいずれにおいても移植後5年以降の生存率の低下は緩やかである¹⁾。

1.1.2 浜松医科大学医学部附属病院におけるチーム医療のかかわり

チーム医療とは、医療に従事する多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提に、目的と情報を共有し、業務を分担しつつも互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供することである²⁾。各医療スタッフの知識・技術の高度化への取り組みや、ガイドラインおよびプロトコル等を活用した治療の標準化の浸透などが、チーム医療を進める上での基盤となり、様々な医療現場でチーム医療が実践されている。管理栄養士については、患者の栄養状態を改善・維持し、治療効果およびQOLの向上等を推進する観点から、傷病者に対する栄養管理・栄養指導の専門家として医療現場において果たし得る役割が大きくなっている²⁾。

当院では、栄養サポートチーム(NST)の他にも、医療安全対策チーム、感染対策チーム、褥瘡対策チーム、緩和ケアチーム、呼吸ケアサポートチーム、摂食嚥下サポートチーム、周術期管理チームおよび肥満減量外科チームなどが存在している。

当院の NST は、「食事は治療の一環」をスローガンとして、2011 年 8 月から NST 加算の算定を開始した。現在では、医師、歯科医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師、言語聴覚士、歯科衛生士等がチームとなって、主治医とともに患者の栄養管理を行っている。NST の役割として、①栄養アセスメントを行い、栄養状態を評価する、②患者にふさわしい栄養管理を提言する、③栄養管理に伴う合併症の予防・治療法を提言する、④栄養管理上の疑問に答える、⑤患者と主治医のコミュニケーションをサポートする、⑥社会復帰を助け、QOL を向上させることなどを掲げている。このように、栄養状態の評価や判定、最適な栄養管理の提案を行いながら経過を確認し、栄養状態の維持や改善に努めている。また、他チームとの連携にも力を入れている。そのほか、定期的に勉強会や研修会を開催し、院内外の医療従事者のスキルアップを図っていることも特徴である³⁾。

1.1.3 過去の造血幹細胞移植における NST 介入状況の検証

当院の同種造血幹細胞移植予定患者は、全例 NST が介入していたが、介入開始時期については、移植前処置 1 週間前、移植前日や移植翌日など統一されていなかった。これまでの NST 介入症例の栄養状態の実態を解析し、今後の NST 介入のあり方を検討するために、過去 6 年間（以下、旧プロトコル）の実態調査を行った。当院で 2012 年 1 月から 2017 年 6 月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人 68 名のうち、NST が介入した 47 名を対象として、NST 介入前後で比較した。主治医より NST 介入依頼があった時点から NST 介入を開始し、経口摂取のみで必要エネルギー量の 5 割

以上を 2 週間連続で摂取可能となった時点で介入終了とした。NST の活動として、1 週間に 1 回のカンファレンスと回診を実施し、栄養状態および摂取栄養量をモニタリングした。また、随時、食事内容の工夫や栄養補助食品の内容変更および追加の検討、輸液メニューの変更等を提案した。その結果、BMI、エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) および上腕筋周囲長 (AMC) は NST 介入後に有意に低下していた。また、それぞれの変化量の関連では、エネルギー摂取量の減少とアルブミン値の低下および BMI の低下、また、たんぱく質摂取量の減少とアルブミン値の低下に有意な相関が認められた。このように、NST 介入後に栄養状態を示す多くの身体計測値や血液検査値が悪化していた。しかしながら、栄養摂取量が維持あるいは増加すれば、栄養状態や体重が維持できる可能性が示唆された。このことから、同種造血幹細胞移植が決定した時点から早期にサポートすることが望ましいと考えられた⁴⁾。

NST は、同種造血幹細胞移植患者に対しては、栄養状態を維持または改善させることに重きを置き、静脈栄養を実施している患者に対しては、経口摂取への移行を目的として活動してきた。入院期間中および退院後も必要栄養量が維持できることは無論重要だが、同種造血幹細胞移植による合併症や感染症などによって、十分な栄養摂取が困難となることも少なくない上に生活上の注意点が増加するため、移植前と同様の生活に戻るまでには年月を必要とする。様々な症状を抱えながら療養する患者にとって、身体的、精神的、社会的側面からの評価が望まれる。病気の治療のみならず、移植患者の栄養状態や栄養摂取量とともに QOL を把握

することは、NST の栄養管理においても極めて重要である。

1.1.4 同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理（新プロトコル）

従来の旧プロトコルでは、栄養状態の維持が困難であることから早期の栄養介入が必要であると考えられた。そこで、新プロトコルでは、同種造血幹細胞移植前最終インフォームドコンセント（IC）後、移植実施が本決定した時点から NST 介入を開始して退院時に介入終了とし、退院後は外来でフォローした。また、移植 1 週間前から実施する移植前処置の前（以下、移植前）と退院時には、身体計測値（上腕周囲長（AC）、TSF、AMC）に加え握力測定値、体組成分析装置（InBodyS10）測定値も含めた詳細な栄養評価を実施した。また、退院時に栄養食事指導を実施した。つまり、新プロトコルは、旧プロトコルに比べ、早期から栄養評価と栄養投与を行った。入院期間中は、旧プロトコルと同様に経口摂取を原則として退院時まで継続させた。なお、食事だけでは不足する場合、栄養補助食品を加えた。さらに、新プロトコルは退院後のフォローアップを強化したものである。

1.2 研究の目的

同種造血幹細胞移植患者において、移植決定時点から NST による早期介入かつ定期的なサポートが、移植後の栄養状態と QOL に及ぼす効果について明らかにする。

1.3 倫理的配慮

本研究の実施について、浜松医科大学倫理委員会の承認を得た（研究番号 18-077）。患者には、本研究の目的や方法などについて十分に説明を行い、承諾を得て研究を実施した。

1.4 本論文の構成

本論文は全 5 章からなる。その構成は以下のとおりである。本章では、本研究の背景を明らかにし、目的を述べた。第 2 章では、新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態を検討した。第 3 章では、同種造血幹細胞移植患者の QOL を EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (バージョン 3.0) を用いて QOL の評価をした。さらに、移植の種類や GVHD 発症の有無、先行研究と比較して新プロトコルの成果を検証した。第 4 章では、新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態と QOL の関連について評価した。第 5 章では、本研究の結論と今後の課題を述べた。

なお、当院の同種造血幹細胞移植の年間症例が 10 症例程度であることを踏まえて、症例数がある程度蓄積された段階で、それぞれ検討しており（第 2 章：17 症例、第 3 章：21 症例、第 4 章：26 症例）、各章で症例数が異なることを申し添えておく。

本博士論文では、同種造血幹細胞移植患者に対する早期栄養介入による効果について、栄養状態及び QOL の両面から評価した。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター．2021年度全国調査報告書別冊．
(<http://www.jdchct.or.jp/data/report/2021/>, 2022年10月閲覧)
- 2) 厚生労働省．チーム医療の推進について．
(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/d1/s0319-9a.pdf>, 2022年10月閲覧)
- 3) 浜松医科大学医学部附属病院ホームページ．栄養部．
(<https://www.hama-med.ac.jp/hos/cent-clin-fac/clin-nutrition-unit/team.html>, 2022年10月閲覧)
- 4) 深谷文香，塚原丘美，立花詠子，他：当院における同種造血幹細胞移植症例の栄養状態と栄養サポートチーム介入状況の検討—6年間調査—．名古屋栄養科学雑誌．2018；4：17-24．

第2章 新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態

2.1 目的

造血幹細胞移植は、原疾患、化学療法や移植後合併症などにより低栄養に陥りやすく、低栄養の患者では、死亡率が高いことが報告されている¹⁻³⁾。移植前の栄養状態は移植後の合併症や転帰に影響するため、移植前の栄養介入は非常に重要である⁴⁾。ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) ガイドライン⁵⁾では、造血幹細胞移植を受けるすべての患者は低栄養リスクがあるとされ、栄養ケアプランを作成して栄養評価を必要とする患者を特定するために、栄養スクリーニングを受けることが推奨されている。大量化学療法や高度催吐性リスクを有する全身放射線照射を組み合わせた移植前処置では、通常の化学療法よりも強い有害事象が出現し、一時的に白血球が著しく減少することにより、感染症が起こりやすい状態となる。また、中長期的に絶食になった場合には腸粘膜の萎縮により、同様に感染症バクテリアルトランスロケーションのリスクが高まる。このような状況下において、栄養素消費量が増大することにより栄養素必要量も増大するため、相対的に供給量が不足すると栄養状態の悪化を招く。このように、移植前後で低栄養のリスクが増大するため、移植患者の栄養状態は極めて重要な予後因子である⁶⁾。しかしながら、造血幹細胞移植における栄養管理の重要性についての報告はあるものの、造血幹細胞移植に特異的な栄養評価指標や栄養介入に関する報告は少ない。

移植前処置までは必要栄養量を充足していることが多く、経口摂取は維持されていることが多い。しかしながら、大量化学療法によって、悪心・嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎などの粘膜障害が発生することがある。また、全身放射線照射の合併症として急性期には、悪心・嘔吐、頭痛、遅発的に唾液腺炎による唾液腺周囲の痛みや粘膜障害などが生じ、晩期には唾液量減少、味覚障害などが発生することがある。このように、移植前処置は摂食機能に影響を及ぼし、移植前処置後から経口摂取量が低下する患者が多い。経口摂取量が著明に低下すると、しばしば中心静脈栄養が施行される。中心静脈栄養は、同種造血幹細胞移植において体重減少を予防し、長期生存を促すと報告されている⁷⁾。移植後合併症や感染症などの症状が改善した後、病院食および持ち込み食での経口摂取量が徐々に増加すると、中心静脈栄養の投与量を漸減し、糖・電解質・アミノ酸液などへ移行する。しかしながら、味覚異常（味覚減退、風味障害）が中長期的に遷延し、経口摂取量の増加に難渋した症例も経験した。これまでの栄養管理プロトコルにおける我々の報告では、経口摂取のみでは、必要栄養量を概ね充足していた移植前処置開始前までと同等の栄養摂取量は摂取できておらず、当院のNSTによる介入では、体重およびAC、TSFの減少を認めることが多かった⁸⁾。週1回のモニタリングをしていたもののきめ細やかな調整はできておらず、経口摂取量が必要栄養量程度に到達する前に静脈栄養が漸減されており、十分に栄養量が確保できていなかった可能性がある。また、これまでNSTによる栄養介入開始時期については統一されておらず、移植前の栄養管理について必要十分な介入ができていなかった。これを改善

するために、移植決定時に介入を開始し、必要栄養量を確保できるように、週1回のモニタリングで詳細に調整を実施する新しいプロトコルでNST介入を開始した。そこで、NSTによる栄養介入開始時期が統一されていなかった過去6年間実施していた旧プロトコルと、現行の新プロトコルを比較し、その効果を検討した。

2.2 方法

2.2.1 新プロトコルと旧プロトコルにおける栄養管理の比較

当院で2012年1月から2017年6月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人68名のうち旧プロトコルによりNSTが介入した47名と、2018年8月から2021年1月までに同種造血幹細胞移植を施行し、新プロトコル(図1)によりNSTが介入した成人21名のうち退院した17名を対象とした。調査項目は、NST介入開始時期、栄養摂取量、BMI、身体計測値、血液検査値(総たんぱく、アルブミン、トランスサイレチン、中性脂肪、総コレステロール、C反応性蛋白、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、総リンパ球数)とした。

2.2.2 統計解析

旧プロトコルと新プロトコルにおける患者背景のうち、性別、原疾患、移植前処置、移植の種類、急性GVHD発症数の比較にはFisherの正確検定、年齢および移植後在院日数の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。また、旧プロトコルおよび新プロトコルにおける移植前と退院時の各データの比較にはWilcoxon符号

付順位和検定、移植前および退院時のデータの新旧比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。有意水準は 5%未満とし、統計ソフトは R ver.4.0.3 を使用した。

2.3 結果

2.3.1 患者背景

旧プロトコルと新プロトコルの患者背景を表 1 に示した。年齢、性別、原疾患、移植前処置の種類における差はなかった。移植の種類は、旧プロトコルでは非血縁者間骨髄移植 18 例 (38.3%) と臍帯血移植 22 例 (46.8%) がそれぞれ約 4 割だったのに対し、新プロトコルでは臍帯血移植 11 例 (64.7%) が約 7 割を占めており、有意に多かった ($P=0.010$)。旧プロトコルおよび新プロトコルにおける非血縁者間骨髄移植の全例で、HLA は完全一致だった。急性 GVHD 発症の頻度は、無発症や不明を含め全体で差はなかった。また、移植後の在院日数においても、旧プロトコル中央値 101 日 (84-120 日) および新プロトコル中央値 110 日 (78-123 日) と差はなかった。

2.3.2 NST 介入開始時期

旧プロトコルにおける NST 介入開始日は、15 日以上前 4 例 (8%)、8 日～14 日前 15 例 (32%)、2 日～7 日前 13 例 (28%)、移植前日 6 例 (13%)、当日 2 例 (4%)、翌日以降 7 例 (15%) であった。移植 7 日前～前日までに介入を開始した症例が全体の約 4 割を占めていた。最大で、移植 39 日前や移植 48 日後に介入した症例もあった。

新プロトコルにおける NST 介入開始日は、全症例において、同種造血幹細胞移植前最終 IC 後の移植 14 日前（13-20 日前）から NST が介入していた（図 2）。

2.3.3 栄養素摂取量の推移

旧プロトコルの栄養素摂取量の推移では、エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は移植前に比べて退院時は減少する傾向にあった。これに対し、新プロトコルではいずれも退院時に移植前のレベルを維持できており、移植前および退院時において、エネルギー 30 kcal/kg/day 以上、たんぱく質 1.0 g/kg/day 以上を確保できていた（表 2）。

2.3.4 身体計測値および栄養指標の推移

身体計測値の推移は、プロトコルによる明らかな差はなく、いずれの場合も %AMC、%TSF および BMI は移植前と比較して退院時に有意に減少した。旧プロトコルの血清総たんぱく値および血清アルブミン値は移植前に比べて退院時に有意に低下した。新プロトコルにおいても同様に有意に低下した。トランスサイレチン値は旧プロトコルでは退院時に基準値を下回っていたが、新プロトコルでは退院時にも基準値範囲内であった。一方、白血球数はどちらのプロトコルでも有意に増加し、血小板数はいずれも有意に減少していた（表 3）。

2.3.5 移植前の栄養状態（旧プロトコルとの比較）

移植前のエネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、いずれ

も有意でないものの旧プロトコルと比べて新プロトコルの方が多かった（表 2）。

移植前の血清総たんぱく値は、旧プロトコルおよび新プロトコルでそれぞれ、6.1g/dl（5.8-6.6g/dl）および 6.7g/dl（6.5-7.1g/dl）と、新プロトコルのほうが有意に高かった（ $P=0.002$ ）。血清アルブミン値も、それぞれ 3.8g/dl（3.5-4.2g/dl）および 4.2g/dl（4.1-4.5g/dl）と、新プロトコルのほうが有意に高かった（ $P=0.002$ ）。また、総リンパ球数も新プロトコルのほうが有意に多かった（表 3）。

2.3.6 退院時の栄養状態（旧プロトコルとの比較）

退院時のエネルギー摂取量は、旧プロトコルおよび新プロトコルでそれぞれ、24kcal/kg/day（15-31kcal/kg/day）および 31kcal/kg/day（24-42kcal/kg/day）と、新プロトコルが有意に多かった（ $P=0.024$ ）。また、たんぱく質摂取量においても、それぞれ 0.8g/kg/day（0.5-1.1g/kg/day）および 1.1g/kg/day（0.7-1.5g/kg/day）と、新プロトコルが有意に多かった（ $P=0.043$ ）（表 2）。

退院時の血清総たんぱく値、血清アルブミン値およびトランスサイレチン値はいずれも有意ではないものの新プロトコルの方が高く維持されていた（表 3）。

2.4 考察

新プロトコルは旧プロトコルに比べて、エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、移植前で有意でないものの多く、退院時には有意に多かった。また、血清総たんぱく値およびアルブミン

値は、移植前で新プロトコルのほうが有意に高く、退院時で有意ではないものの新プロトコルでは高く維持されていた。トランスサイレチン値は有意ではないものの高く維持されていた。

今回、新プロトコルを実施した患者でグレードⅡ～Ⅳの急性GVHDの発症率が高かった。対象者に実施した移植の種類は新プロトコルと旧プロトコルの間に有意差を認め、新プロトコルで同種末梢血幹細胞移植を実施した患者が多く、急性GVHDの重症度が高くなった可能性がある。しかしながら、急性GVHDの発症頻度は新プロトコルと旧プロトコルで有意差は認められなかったことから、必ずしも今回の結果に影響しているわけではないと考える。移植前の栄養状態が移植の治療成績に関係する可能性があり、移植前のより早期に栄養管理を始める必要があると考えられている⁹⁾。日本の静脈経腸栄養ガイドライン¹⁰⁾によると、造血幹細胞移植における栄養管理について、造血幹細胞移植を受けるすべての患者は栄養学的なリスクを有しているため、栄養管理は絶対に必要であり、治療開始前に栄養障害がなくても早期に栄養療法を開始することが推奨されている。また、がん患者の栄養におけるESPENガイドライン¹¹⁾においても、移植前処置の大量化学療法中および造血幹細胞移植後は、身体活動を維持し、十分な栄養摂取を確保することが推奨されており、移植前の栄養管理は極めて重要である。さらに、移植前の低栄養状態が移植幹細胞の生着までの時間と関連することが報告されている¹²⁾。本研究の新プロトコルでは、栄養素摂取量を維持した状態で退院できた。これは、移植決定時点から早期に介入し、入院中もきめ細かくフォローすることにより、患者自身の栄養摂取に対する意識が高まっ

ていたと考えられた。さらに、患者に現状の経口摂取量を伝えて、食事摂取の励行および栄養補助食品を使用する必要性を説明したことも、経口摂取量を維持できた要因のひとつであると推察できる。このように、NSTが早期から長期に関わることで経口摂取の必要性に対する患者の意識の向上が期待される。

治療後に低栄養状態に陥ると、その後この状態が遷延しやすく、50%以上の患者が移植1年後も治療前の体重に戻らなかったことが報告されており¹³⁾、移植前は栄養状態良好であっても移植後に栄養不良に陥るリスクが高い。適切な栄養スクリーニング・アセスメントを行うことによって、低栄養へのリスクを最小限にし、早期から栄養管理を行うことが重要である。造血幹細胞移植患者に対しての栄養療法は、単に栄養を充足するだけでなく、移植前処置から合併症予防まで、欠かせない一つの支持療法¹⁴⁾として施行する必要があると考えられている。

造血幹細胞移植後の患者のエネルギー必要量は増加し¹⁵⁾、たんぱく質必要量はステロイドの影響も加味して増加すると考えられている。移植後の晩期合併症の中に、脂質代謝異常症と糖尿病がある。造血幹細胞移植患者は高い確率で晩期合併症を発症し、特に同種造血幹細胞移植後で晩期合併症の頻度が高いと報告されている¹⁶⁾。このことから、長期にわたり定期的に血液検査を行い、適切な治療とともに栄養食事指導を実施することが重要である。新プロトコルでは、入院中だけでなく退院後の長期に亘るフォローによって、晩期合併症の早期発見が期待できる。また、退院時の血清総たんぱく値および血清アルブミン値は、造血幹細胞移植後の生存期間と正の相関を示したと報告されている¹⁷⁾。本研

究の新プロトコルのように、退院時の栄養状態を良好に維持することで、その後の生存期間の延長にも寄与できる可能性が示唆された。今後、退院後の長期の経過観察と栄養ケアを継続していく必要がある。

本研究では、まず移植前と退院時の評価にとどまっているが、新プロトコルの評価には、退院後の長期予後も評価した総合的な分析が必要である。また、本研究で比較した旧プロトコルと新プロトコルは患者数に差がある。新プロトコルでさらに 30 症例程度積み重ね、旧プロトコルと症例数を揃えることで、今回の解析結果と異なる結果が得られる可能性もある。しかしながら、当院の年間同種移植症例数は 10 症例程度であり、新プロトコルの患者数を旧プロトコルの患者数まで増やすためには数年必要であると予想される。その場合、旧プロトコルから 10 年程度経過することになり、移植療法の進歩による移植成績の向上¹⁸⁾など他の影響を受けることが考えられるため、現時点でまず評価を行った。今後、患者数が増した段階でも同様の検討を行う必要がある。さらに、旧プロトコルの対象は医師より NST 介入依頼があった患者のみであり、これも移植後の状態に影響した可能性もある。これらの評価を正確に行うためにも、今後の新プロトコルの効果検証を継続する必要がある。

本研究の新プロトコルにおける NST 介入によって、必要な栄養素摂取量を維持した状態で同種造血幹細胞移植を実施することができた。このことは、同種造血幹細胞移植成績を向上させ、合併症を防ぐことにつながる可能性が高い。当院の新プロトコルのような早期介入と長期フォローアップを 1 つの栄養管理モデルと

して確立できるように検証を続ける必要がある。このモデルが他施設でも実施され、わが国の同種造血幹細胞移植成績が向上することが期待される。

2.5 結論

同種造血幹細胞移植決定時からの NST 早期介入によって、移植前から退院時まで適切なエネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量を維持できた。

2.6 利益相反

本研究において利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Lenssen P, Bruemmer B, Aker SN, et al. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2001; 25:219-28.
- 2) Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999; 5: 299-305.
- 3) Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:1113-6.
- 4) Fuji S, Einsele H, Savani BN, et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:1707-13.
- 5) August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:472-500.
- 6) 金 成元：造血幹細胞移植患者における栄養管理．日本造血細胞移植学会雑誌． 2014； 3： 105-13．
- 7) Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43:833-38.

- 8) 深谷文香, 塚原丘美, 立花詠子, 他: 当院における同種造血幹細胞移植症例の栄養状態と栄養サポートチーム介入状況の検討—6年間調査—. 名古屋栄養科学雑誌. 2018; 4: 17-24.
- 9) 花本 仁: 造血幹細胞移植時の栄養管理. 臨床栄養 (29). 東京: 医歯薬出版, 2016: 507-12.
- 10) 日本静脈経腸栄養学会 (現: 日本臨床栄養代謝学会) 編: 移植患者. 静脈経腸栄養ガイドライン. 第3版. 東京: 照林社, 2013: 362-63.
- 11) Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36: 11-48.
- 12) Hadjibabaie M, Iravani M, Taghizadeh M, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 469-73.
- 13) Iester JA, Fibbe WE, Zwiderman AH, et al. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. Bone Marrow Transplant. 2002; 29:417-24.
- 14) Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. Am J Clin Nutr. 2002; 75:183-90.
- 15) 神田善伸: 造血幹細胞移植診療実践マニュアル. 東京: 南江堂, 2015: 108-9,176.
- 16) 稲本賢弘: 移植後長期フォローアップと慢性 GVHD. 日本造血細胞移植学会誌. 2017; 6: 84-97.
- 17) Ferreira EE, Guerra DC, Baluz K, et al. Nutritional status of

patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014; 36:414-9.

18) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター. 2019年度日本における造血幹細胞移植の実績.

(<http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2019/>, 2022年10月閲覧)

表・図

表 1 患者背景

	旧プロトコル (n=47)		新プロトコル (n=17)		P
年齢 (歳) 中央値 (IQR)	50 (42-59)		46 (34-50)		0.053
男性 (人)	28	59.6%	8	47.1%	0.406
原疾患 (人)					
急性骨髄性白血病	23	48.9%	5	29.4%	0.287
急性リンパ性白血病	8	17.0%	4	23.5%	
骨髄異形成症候群	5	10.6%	2	11.8%	
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	3	6.4%	0	0.0%	
慢性骨髄性白血病	2	4.3%	4	23.5%	
再生不良性貧血	1	2.1%	0	0.0%	
骨髄肉腫	1	2.1%	0	0.0%	
慢性骨髄単球性白血病	1	2.1%	0	0.0%	
濾胞性リンパ腫	1	2.1%	0	0.0%	
末梢性T細胞性リンパ腫	1	2.1%	0	0.0%	
Hodgkinリンパ腫	0	0.0%	2	11.8%	
非Hodgkinリンパ腫	1	2.1%	0	0.0%	
前処置 (人)					
骨髄破壊的	36	76.6%	13	76.5%	0.992
強度減弱	11	23.4%	4	23.5%	
移植種類 (人)					
血縁者間骨髄移植	7	14.9%	2	11.8%	0.010
非血縁者間骨髄移植	18	38.3%	1	5.9%	
血縁者間末梢血幹細胞移植	0	0.0%	2	11.8%	
非血縁者間末梢血幹細胞移植	0	0.0%	1	5.9%	
臍帯血移植	22	46.8%	11	64.7%	
急性GVHD発症数 (人) (%)					
グレード I	5	10.6%	3	17.6%	0.153
グレード II	15	31.9%	3	17.6%	
グレード III	3	6.4%	3	17.6%	
グレード IV	1	2.1%	2	11.8%	
無発症	17	36.2%	6	35.3%	
不明	6	12.8%	0	0.0%	
移植後在院日数 (日) 中央値 (IQR)	101 (84-120)		110 (78-123)		0.726

Fisherの正確検定 Mann-whitney U検定 データは中央値 (IQR:四分位範囲) またはn、%
GVHD : graft versus host disease (移植片対宿主病)

表 2 栄養素摂取量の推移

	旧プロトコル (n=47)			新プロトコル (n=17)				
	移植前	退院時	p ¹⁾	移植前	退院時	p ²⁾	p ³⁾	p ⁴⁾
エネルギー (kcal/kg体重/day)	27 (20-34)	24 (15-31)	0.182	31 (25-37)	31 (24-42)	0.927	0.200	0.024
たんぱく質 (g/kg体重/day)	0.9 (0.6-1.2)	0.8 (0.5-1.1)	0.334	1.1 (0.9-1.3)	1.1 (0.7-1.5)	1.000	0.200	0.043

データは中央値 (四分位範囲)

- 1) 旧プロトコルにおける移植前と退院時との比較, Wilcoxon符号付順位和検定
- 2) 新プロトコルにおける移植前と退院時との比較, Wilcoxon符号付順位和検定
- 3) 旧プロトコルと新プロトコルにおける移植前の比較, Mann-whitney U検定
- 4) 旧プロトコルと新プロトコルにおける退院時の比較, Mann-whitney U検定

表 3 身体計測値および栄養指標の推移

	旧プロトコル (n=47)			新プロトコル (n=17)				
	移植前	退院時	p ¹⁾	移植前	退院時	p ²⁾	p ³⁾	p ⁴⁾
	旧, 移植前vs退院時			新, 移植前vs退院時		移植前, 旧vs新	退院時, 旧vs新	
身体計測値								
TSF (mm)	13.2 (10.0-18.2)	11.5 (8.5-15.0)	0.007	15.0 (10.0-17.0)	10.0 (7.0-15.0)	0.001	0.933	0.473
%TSF	108.0 (73.8-129.7)	89.5 (69.7-116.3)	0.005	117.0 (83.0-146.0)	81.0 (62.0-120.0)	0.001	0.600	0.555
AMC (cm)	21.6 (19.8-23.7)	20.8 (18.9-22.3)	<0.001	21.4 (19.4-24.3)	20.9 (19.0-22.5)	0.012	0.990	0.737
%AMC	96.6 (90.5-101.7)	89.7 (85.9-96.0)	<0.001	96.0 (94.0-103.0)	94.0 (87.0-99.0)	0.013	0.578	0.318
BMI (kg/m ²)	21.2 (19.1-24.3)	19.6 (17.6-21.2)	<0.001	21.0 (18.1-22.3)	19.2 (17.2-21.2)	<0.001	0.413	0.643
血液検査値								
総たんぱく (g/dl)	6.1 (5.8-6.6)	5.6 (5.1-6.3)	0.002	6.7 (6.5-7.1)	6.0 (5.5-6.3)	<0.001	0.002	0.164
アルブミン (g/dl)	3.8 (3.5-4.2)	3.5 (3.1-4.1)	0.004	4.2 (4.1-4.5)	3.8 (3.7-4.2)	0.001	0.002	0.098
トランスサイレチン (mg/dl)	28.0 (23.1-32.0)	21.8 (16.3-24.3)	0.578	24.0 (23.0-31.0)	28.0 (22.0-33.0)	0.459	0.592	0.101
中性脂肪 (mg/dl)	177 (124-244)	193 (128-230)	0.423	144 (109-231)	229 (169-326)	0.004	0.534	0.091
総コレステロール (mg/dl)	185 (144-216)	183 (156-203)	0.505	198 (160-219)	185 (171-222)	0.756	0.820	0.669
C反応性蛋白 (mg/dl)	0.20 (0.10-0.50)	0.20 (0.10-0.50)	0.683	0.16 (0.03-0.27)	0.09 (0.04-0.33)	0.548	0.285	0.108
白血球数 (/μl)	2680 (1280-4320)	4020 (2505-5525)	0.023	2510 (1910-3490)	5610 (3920-8230)	0.004	0.998	0.054
ヘモグロビン (g/dl)	10.2 (9.1-11.4)	10.1 (8.8-10.9)	0.257	10.5 (9.2-11.1)	9.7 (8.9-10.6)	0.211	0.860	0.865
血小板 (10 ⁴ /μl)	10.6 (6.3-16.0)	7.4 (3.9-13.1)	0.024	20.0 (13.0-29.0)	12.0 (8.0-16.0)	0.034	0.007	0.029
総リンパ球数 (/μl)	493 (86-989)	790 (400-1371)	0.034	720 (627-1071)	1010 (678-1299)	0.431	0.039	0.435

データは中央値 (四分位範囲)

- 1) 旧プロトコルにおける移植前と退院時との比較, Wilcoxon符号付順位和検定
- 2) 新プロトコルにおける移植前と退院時との比較, Wilcoxon符号付順位和検定
- 3) 旧プロトコルと新プロトコルにおける移植前の比較, Mann-whitney U検定
- 4) 旧プロトコルと新プロトコルにおける退院時の比較, Mann-whitney U検定

TSF : triceps skinfold (上腕三頭筋皮下脂肪厚)

AMC : arm muscle circumference (上腕筋周囲長)

BMI : body mass index (体格指数)

%はJARD2001の各性別および年齢階級別の中央値と比較した値

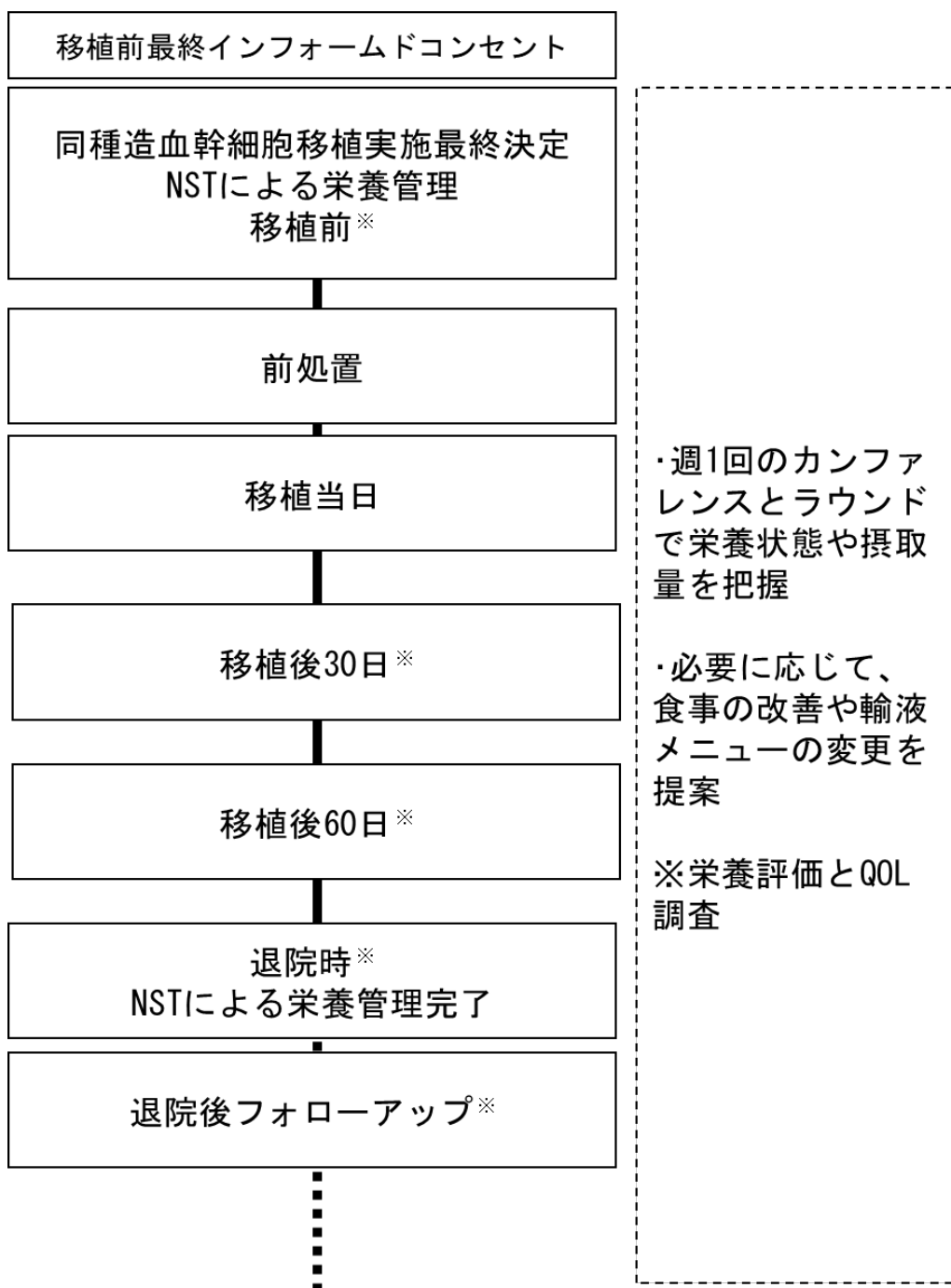


図 1 同種造血幹細胞移植患者に対する新しい NST 栄養管理プロトコル

旧プロトコルは、栄養管理の目的と介入内容は新プロトコルと同様であるが、医師の依頼があった時点から介入を開始する。退院後のフォローアップは計画していない。

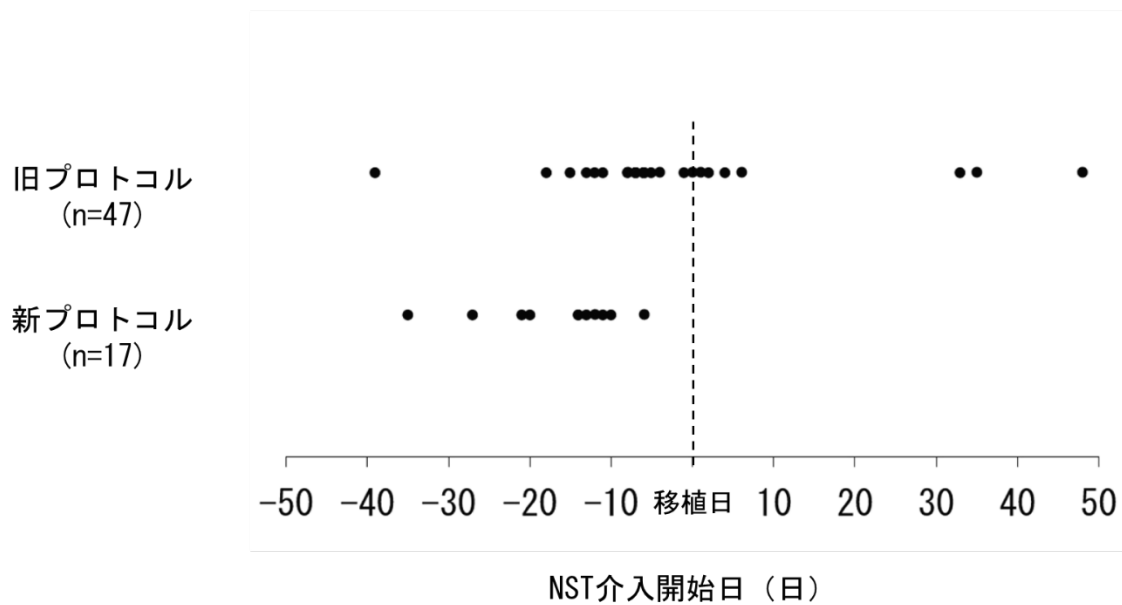


図 2 旧・新プロトコルの NST 介入開始時期

NST 開始日：旧プロトコルでは NST 介入依頼日、新プロトコルでは移植実施が本決定時

第 3 章 同種造血幹細胞移植患者の EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価

3.1 目的

近年、同種造血幹細胞移植後の長期生存者が増加し、長期的な合併症や QOL も問題とされるようになった。移植後の QOL についての詳細な解析が行われるようになり、QOL で補正した生存率 (quality-adjusted life years : QALY) などが解析に用いられている¹⁾。そして、健康関連 QOL (health-related quality of life: HRQOL) という概念が、大きな関心を集めており、がん治療後の評価において、生存期間に次ぐ第二のエンドポイントと考えられている²⁾。同種造血幹細胞移植患者と健常者との比較において、移植後に日常生活動作時の呼吸困難、運動能力、身体活動レベル、QOL が著しく低下していたと報告されている³⁾。また、縦断的な検討では、同種造血幹細胞移植後に QOL が一時的に低下することが報告されているが⁴⁾、その後はほとんどが移植前のレベルまで改善したと報告されている⁵⁾。

栄養摂取量の低下および体重減少が、患者の QOL に及ぼす影響は、化学療法や手術、がんのステージなどよりもはるかに大きく、栄養摂取量と体重の維持が QOL にとって重要である⁶⁾。我々の研究では、造血幹細胞移植において NST による移植決定時からの早期栄養介入により、移植前から退院時まで栄養摂取量を維持できていた。しかし、同種造血幹細胞移植による身体症状や治療の有害事象、合併症などによって、患者は治療前と同じような生活ができなくなる可能性がある。移植患者の栄養状態とともに QOL を

把握することは、NSTによる栄養管理においても極めて重要である。しかしながら、同種造血幹細胞移植患者のQOLを評価するための基礎資料は極めて少なく、移植後の患者のQOLの変化を詳細に検討する必要がある。そこで、研究3に繋げるために当院の同種造血幹細胞移植患者のQOLの推移を解析し、今後のNST介入のあり方を検討した。

3.2 方法

3.2.1 対象患者

当院において、2018年8月から2021年7月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人26名のうち、移植後60日以内に死亡退院、あるいは移植後60日前後1週間以内に退院した症例を除いた21名を対象とした。

3.2.2 QOLの調査

QOL質問票は、がん患者用の日本語版QOL尺度として代表的なEORTC QLQ-C30（バージョン3.0）⁷⁾を用いた。健康度と5つの機能スケール（運動機能、趣味や仕事などの遂行、学習・記憶、情緒、家庭や社会における役割）と9つの症状スケール（嘔気・嘔吐、倦怠感、息切れ、痛み、不眠、食欲不振、便秘、下痢、経済的負担）についての合計30問を自記式で回答させた。QOLのスコア化は、EORTCのscoring manual⁸⁾に従った。健康度と機能スケールは、標準化スコアが高いほど良好な状態を示し、症状スケールは、標準化スコアが低いほど良好な状態を示す。本研究では、信頼性と妥当性が示されている⁹⁾日本語版（図1）を用いた。

EORTC QLQ-C30 を使用するにあたり、事前に EORTC および日本語版開発者である下妻晃二郎氏の許可を得た。

3.2.3 統計解析

QOL スコアについて以下の評価を行った。移植前、移植後 30 日および移植後 60 日の QOL スコアについて、Friedman 検定 (Post-hoc 検定: Bonferroni 法) を用いて比較した。また、同種造血幹細胞移植の種類による影響を評価するために、近年全国的に著しく増加している臍帯血移植とそれ以外の移植 (血縁者間骨髄移植、血縁者間末梢血幹細胞移植、非血縁者間末梢血幹細胞移植) の 2 群で比較し、さらに graft-versus-host disease (GVHD) 発症の有無についても Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。有意水準は 5%未満とした。統計ソフトは、EZR¹⁰⁾ バージョン 1.5 を用いた。さらに、EORTC QLQ-C30 を用いて QOL の評価を行っている先行研究^{2,11-13)} と比較した。

3.3 結果

3.3.1 患者背景

年齢は、中央値 46 歳 (32-50 歳) であった。性別は男性 10 名、女性 11 名であった。原疾患は、急性骨髄性白血病 (9 例)、慢性骨髄性白血病 (3 例)、骨髄異形成症候群 (2 例)、B リンパ芽球性白血病 (2 例)、T リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (1 例)、T 細胞性急性リンパ性白血病 (1 例)、成人 T 細胞白血病 (1 例)、Hodgkin リンパ腫 (2 例) であった。移植の前処置は、骨髄破壊的 (16 例)、強度減弱 (5 例) であった。同種造血幹細胞移植の種類は、血縁

者間骨髄移植（3例）、血縁者間末梢血幹細胞移植（2例）、非血縁者間末梢血幹細胞移植（2例）、臍帯血移植（14例）であった。GVHD発症数は、グレードⅠ～Ⅳ（11例）、無発症（10例）であった。また、移植後の在院日数の中央値は97日（78-123日）であった（表1）。

3.3.2 移植前、移植後30日、移植後60日におけるQOLスコアの比較

健康度のスコアは、移植前に比較して移植後30日および移植後60日に有意に低値であったが、移植後30日から移植後60日にかけて有意に改善していた。機能スケールでは、「運動機能」のスコアは移植前に比較して移植後30日および移植後60日に有意に低値であり、「趣味や仕事などの遂行」、「学習・記憶」のスコアはそれぞれ移植前に比較して移植後30日に有意に低値だった。症状スケールでは、「嘔気・嘔吐」、「倦怠感」、「息切れ」、「痛み」、「食欲不振」、「下痢」のスコアは、移植前に比べて移植後30日および移植後60日に有意に高値であり、QOLは悪化していた。「不眠」のスコアは30日後に悪化していたが、60日後に改善がみられた（表2）。

3.3.3 臍帯血移植と他移植におけるQOLスコアの比較

臍帯血移植と他の移植との比較において、機能スケールである「運動機能」のスコアが移植後60日に臍帯血移植群で有意に低値であった。症状スケールのうち、「食欲不振」のスコアが移植後30日に臍帯血移植群で有意に高値だったが、移植後60日では有

意差を認めなかった。「健康度」、機能スケールおよび症状スケールで全体的に大きな差はなかった（表 3）。

3.3.4 GVHD 発症の有無における QOL スコアの比較

症状スケールのうち「息切れ」のスコアが移植後 60 日に GVHD 発症なし群で有意に高値だったが、「健康度」、機能スケールおよび症状スケールで全体的に明らかな差はなかった（表 4）。

3.3.5 先行研究と本研究における QOL スコアの比較

EORTC QLQ-C30 を用いて QOL の評価を行っている海外の造血幹細胞移植を対象とした研究と比較し、「健康度」、機能スケール、症状スケールの QOL スコアは、移植前は本研究の方が概ね良好で、移植後 30 日および移植後 60 日はほぼ同等だった（表 5-a）。一方、日本人の他の癌種を対象とした研究と比較では、移植前（治療前）の「健康度」、機能スケール、症状スケールにおいてほぼすべての項目で、本研究の同種造血幹細胞移植患者の QOL スコアが良好だったにもかかわらず、移植後 30 日および移植後 60 日（治療中、治療後）では、他の癌種よりも本研究の同種造血幹細胞移植患者の方が不良であった（表 5-b）。

3.4 考察

本研究は、同種造血幹細胞移植患者の移植前と移植後の QOL の推移を解析し、さらに先行研究の QOL スコアとの比較を行った。その結果、健康度は、移植前に比べて移植後 30 日および移植後 60 日に有意に低下し、移植後 60 日に有意に改善していたものの、

機能スケールおよび症状スケールでは、移植後全体的に QOL が低下していた。また、機能スケールでは、5 つの指標のうち「趣味や仕事などの遂行」に次いで、「運動機能」のスコアが移植後 30 日に最も低下していた。さらに、症状スケールでは、「便秘」と「経済的負担」を除く 7 つの指標で、移植後 30 日に低下し、移植後 60 日で移植前のレベルに改善することはなかった。

同種造血幹細胞移植は、移植の約 1 週間前から大量化学療法や全身放射線照射を組み合わせた前処置を行う。そのため、通常の化学療法よりも強い副作用（口腔粘膜炎、下痢など）が生じる。移植治療中は、感染症の予防のために退院時までクリーンルームに入室する必要があり、活動量が大きく低下することが予想される。しかしながら、治療後の時間的経過に焦点を当てた研究は少なく、また、心理面よりも身体面について述べられていることが多い¹⁴⁾。不安感は移植前と比較して治療期間中には変動がみられるが、一般的に減少する傾向にある。一方、抑うつ症状は、移植前のレベルに関わらず、移植後に時間とともに徐々に強くなると報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。入院期間が長くなり、QOL が低下し、症状の負担が増すと抑うつ症状が強くなり、治療アドヒアランスや死亡率を悪化させると考えられており、抑うつ症状は移植後の QOL に大きく影響する^{17,18)}とも報告されている。また、一般的には QOL は造血幹細胞移植の直後には低下し、退院時には上昇し、その後はさらに改善する。1 年後には、移植前の HRQOL のレベルに復し、さらに向上する可能性がある²⁾と報告されている。したがって、QOL は長期的な問題であり、退院後においても変動を注意深く観察する必要があると考えられた。本研究の QOL スコアは先

行研究と比べると高かったが、これは本院の NST が移植決定時の早期から介入していることの効果である可能性が示唆された。

本研究の臍帯血移植とそれ以外の移植方法（血縁者間骨髄移植、血縁者間末梢血幹細胞移植、非血縁者間末梢血幹細胞移植）での検討では、機能スケールである「運動機能」のスコアが移植後 60 日に臍帯血移植群で有意に低値であった。症状スケールでは、臍帯血移植群で移植後 30 日の「食欲不振」のスコアが有意に高かった。「健康度」、機能スケールおよび症状スケールで全体的に大きな差はなかった。臍帯血移植は、生着までの期間が 3～4 週間と長く、生着不全のリスクが高いことがデメリットである一方で、ドナーへの負担がない上に、HLA 型の適合範囲が広い、凍結保存された細胞のため提供申請から臍帯血の入手までの期間が短く、慢性 GVHD が起こりにくいというメリットがある。ゆえに、移植方法によって QOL スコアの違いがあると考えられたが、症例数が少なく、本研究では差を認めなかった。臍帯血移植が近年全国的に増加しているにもかかわらず、移植種類における QOL の詳細な報告がないため、今後も検討が必要である。

また、GVHD 発症の有無でも、明らかな差は無かった。一般的に、GVHD は移植後約 6～30 日頃におこる急性 GVHD と移植後 3 か月以降に発症する慢性 GVHD に分けられる。また、移植後 30 日頃からは、サイトメガロウイルス感染症などが起こりやすい。急性 GVHD は移植後早期に起こり、通常は皮膚症状が先行し、ついで消化器症状や肝障害が起きる。また末梢血幹細胞を用いた場合には輸注されるリンパ球数が多くなるため発症頻度が高く、逆に臍帯血を用いた場合には低くなる。よって、移植方法や GVHD の

発症によって QOL の違いが予想されるが、今回、21 症例と症例数が少ないため、差がみられなかった可能性もあるため、さらに症例数を重ねて検討していく必要があると考えられた。

海外の先行研究と比較し、移植前および入院中の「健康度」、機能スケール、症状スケールで QOL スコアは概ね良好だった。他国の結果と比較した研究^{19,20)}も報告されているが、Fayers²¹⁾は、国ごとに異文化の違いがあると述べていることから、データの比較には注意が必要である。EORTC は、主ながん部位に応じて QLQ-C30 の各スケールの基準値が設けられている²²⁾。しかし、大量化学療法および造血幹細胞移植を受けた患者に対する基準値はまだ報告されていないため、今後とも検証が必要である。

日本人の他の癌種を対象とした研究との QOL スコア比較では、移植前処置による侵襲が大きく、他の癌種に対する化学療法・放射線療法と移植療法とでは治療法が大きく異なるため、単純には比較できないが、移植前（治療前）の「健康度」、機能スケールおよび症状スケールがほぼすべての項目で、本研究の同種造血幹細胞移植患者の QOL スコアの方が良好だったにもかかわらず、移植後 30 日および移植後 60 日（治療中や治療後）では、本研究の同種造血幹細胞移植患者の方が他の癌種よりも低下していた。

同種造血幹細胞移植は、その他の癌治療と比較して QOL を低下させる多くの要因が存在する。当院では、同種造血幹細胞移植には 5 つの山（①前処置による臓器障害、②白血球減少時の感染症、③GVHD、④原病の再発、⑤晩期合併症）があると患者に説明している。それをすべて乗り越えることは極めて困難であり、このことが QOL スコアを低下させていると考えられた。

しかし、QOL スコアを単に統計的有意性によって解釈することは、誤解を招く可能性があると認識されており、臨床的な関連性がない場合でも、スコアのわずかな差が統計的に有意であることがある²⁾。Osoba ら²³⁾は、約 10～15 スコアの差を臨床的に有意であるとみなすべきであるとしている。本研究で有意な差があった結果については、その差が一部を除いて 20 スコア以上だったことから、臨床的に有意な差であったと考えられた。

移植後の合併症が軽度で、感染症の症状がなく、免疫抑制剤の投与量が安定している場合に退院となる。しかし、免疫力が健康な人と同じレベルまで回復するには約 1～2 年かかると考えられているため、自宅での継続的な感染予防が必要である。慢性 GVHD の症状は、急性 GVHD とは異なる点が多く、皮疹、肝障害、角膜炎、口腔粘膜炎、気管支炎など、様々な自己免疫疾患様の症状が現れる。特に、急性 GVHD を経験した患者や末梢血幹細胞移植を受けた患者では、発症のリスクが高いことが知られている。慢性 GVHD などの長期的な副作用に悩まされ、移植前の HRQOL レベルに達しない患者が依然として存在すると報告されている²⁴⁾。本研究は、症例数が少なく移植後 60 日までの調査にとどまっているが、移植後長期的な観察が重要であり、今後も検討が必要である。現在、移植後長期フォローアップ (LTFU) 外来においても調査を継続している。

本研究では、入院中の QOL について検討した。移植前の QOL は良好だったが、移植後 30 日および移植後 60 日は他の癌種と比べると QOL が低下していた。よって、移植後のフォローが特に重要であると考えられ、QOL スコアをモニタリングし、そのケアを

NST の介入内容に取り入れる必要がある。

3.5 結論

同種造血幹細胞移植患者の QOL は、移植後長期にわたり多くの項目で低下し、さらに、他の癌種と比較しても低いことから、NST を含めた長期的なサポートが必要である。

3.6 利益相反

本研究において利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 神田善伸：造血幹細胞移植診療実践マニュアル．東京：南江堂，
2015：108-9,176.
- 2) Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after hematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47:473–82.
- 3) Boşnak Güçlü M, Barğı G, Sucak GT. Impairments in dyspnea, exercise capacity, physical activity and quality of life of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors compared with healthy individuals: a cross sectional study. Physiother Theory Pract. 2019; 8:1-12.
- 4) McQuellon RP, Russell GB, Rambo TD, et al. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. Bone Marrow Transplant. 1998; 21:477-86.
- 5) Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009; 114:7-19.
- 6) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. Support Care Cancer. 2004; 12:246-52.
- 7) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials

- in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85:365-76.
- 8) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd ed. EORTC Quality of Life Group, Brussels, 2001.
 - 9) Shimozuma K, Katsumata N, Ohashi Y, et al. Impact of surgical adjuvant chemotherapy on quality of life (QOL) of patients with breast cancer (BC) for the second year of treatment-A phase III randomized trial comparing UFT (Uracil/Tegafur) with CMF in highrisk node-negative patients (NSAS-BC 01). ASCO Proc. 2001; 20:401a.
 - 10) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:452-8.
 - 11) Kawaguchi T, Iwase S, Koinuma M, et al. Determinants Affecting Quality of Life: Implications for Pharmacist Counseling for Patients with Breast Cancer in Japan. Biol Pharm Bull. 2012; 35:59-64.
 - 12) 西山理, 谷口博之, 近藤康博, 他: 化学療法を施行したIV期非小細胞肺癌における Quality of Life. 日本呼吸器学会誌. 2006; 44: 368-73.
 - 13) 角田明良, 松井伸朗, 渡辺誠, 他: 大腸癌患者術後早期における QOL の予測. 日本外科系連合誌. 2009; 34: 9-16.
 - 14) El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2015; 121:951-

59.

- 15) Artherholt SB, Hong F, Berry DL, et al. Risk factors for depression in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:946-50.
- 16) Broers S, Kaptein AA, Le Cessie S, et al. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res.* 2000; 48:11-21.
- 17) Seo HJ, Baek YG, Cho BS, et al. Anxiety and Depression of the Patients with Hematological Malignancies during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Psychiatry Investig.* 2019; 16:751-58.
- 18) Prieto JM, Atala J, Blanch J, et al. Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2005; 23:6063-71.
- 19) Bieri S, Roosnek E, Helg C, et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42:819-27.
- 20) Hendriks MGJ, Schouten HC. Quality of life after stem cell transplantation: a patient, partner and physician perspective. *Eur J Int Med.* 2002; 13:52-6.
- 21) Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer.* 2001; 37:1331-34.
- 22) Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30

Reference Values,

https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf; [Accessed: October 15th, 2022]

- 23) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998; 16:139-44.
- 24) Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2004; 104:1898-1906.

表・図

表 1 患者背景

	全体 (n=21)
年齢 (歳) 中央値 (IQR)	46 (32-50)
男性 (人)	10
原疾患 (人)	
急性骨髄性白血病	9
慢性骨髄性白血病	3
骨髄異形成症候群	2
Bリンパ芽球性白血病	2
Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫	1
T細胞性急性リンパ性白血病	1
成人T細胞白血病	1
Hodgkinリンパ腫	2
前処置 (人)	
骨髄破壊的	16
強度減弱	5
移植種類 (人)	
血縁者間骨髄移植	3
血縁者間末梢血幹細胞移植	2
非血縁者間末梢血幹細胞移植	2
臍帯血移植	14
GVHD発症数 (人)	
グレード I	3
グレード II	3
グレード III	3
グレード IV	2
無発症	10
移植後在院日数 (日) 中央値 (IQR)	97 (78-123)
データは中央値 (IQR:四分位範囲) またはn	

表 2 移植前、移植後 30 日、移植後 60 日の QOL スコア

QLQ-C30	移植前	移植後30日	移植後60日	全体 (n=21) P
健康度	67 (50-75)	33 (25-50)	50 (33-58)	<0.001 ^{abc}
機能スケール				
運動機能	87 (87-100)	67 (40-80)	67 (53-80)	<0.001 ^{ab}
趣味や仕事などの遂行	100 (67-100)	50 (33-83)	67 (33-100)	0.003 ^a
学習・記憶	100 (83-100)	83 (67-100)	83 (67-100)	0.004 ^a
情緒	83 (67-100)	75 (67-92)	75 (67-92)	0.083
家庭や社会における役割	67 (33-83)	67 (50-83)	67 (33-100)	0.864
症状スケール				
嘔気・嘔吐	0 (0-0)	33 (33-67)	33 (17-50)	<0.001 ^{ab}
倦怠感	33 (11-44)	67 (44-89)	44 (33-67)	<0.001 ^{ab}
息切れ	0 (0-33)	33 (33-67)	33 (0-33)	<0.001 ^{ab}
痛み	0 (0-17)	50 (17-50)	33 (0-50)	<0.001 ^{ab}
不眠	0 (0-33)	67 (33-100)	33 (33-67)	<0.001 ^{ac}
食欲不振	0 (0-33)	67 (33-100)	67 (33-100)	<0.001 ^{ab}
便秘	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.468
下痢	0 (0-0)	33 (33-67)	33 (33-33)	<0.001 ^{ab}
経済的負担	33 (0-67)	33 (0-33)	33 (0-67)	0.232

Friedman検定 (Post-hoc検定: Bonferroni法) データは中央値 (四分位範囲)

移植前vs移植後30日: a、移植前vs移植後60日: b、移植後30日vs移植後60日: c

機能スケール: 標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール: 標準化スコアが低いほど良好を示す

表 3 臍帯血移植と他移植における QOL スコアの比較

QLQ-C30	移植前			移植後30日			移植後60日		
	CBT (n=14)	CBT以外 (n=7)	P	CBT (n=14)	CBT以外 (n=7)	P	CBT (n=14)	CBT以外 (n=7)	P
健康度	67 (50-96)	67 (63-71)	1.000	33 (27-42)	50 (38-50)	0.220	46 (32-56)	50 (38-71)	0.598
機能スケール									
運動機能	87 (82-98)	87 (87-97)	0.091	57 (40-72)	80 (64-90)	0.091	64 (49-72)	87 (74-87)	0.042
趣味や仕事などの遂行	83 (54-100)	100 (84-100)	0.210	42 (8-67)	83 (59-83)	0.104	67 (33-100)	67 (50-100)	1.000
学習・記憶	100 (71-100)	100 (92-100)	0.532	75 (67-83)	83 (67-100)	0.488	83 (67-100)	67 (59-100)	0.554
情緒	83 (67-98)	92 (79-100)	0.320	75 (67-90)	75 (59-96)	0.678	79 (67-92)	75 (71-96)	0.649
家庭や社会における役割	59 (83-83)	83 (67-83)	0.147	67 (35-83)	67 (67-92)	0.193	67 (33-79)	83 (50-100)	0.401
症状スケール									
嘔気・嘔吐	0 (0-0)	0 (0-0)	0.663	59 (33-67)	33 (17-58)	0.247	33 (21-63)	17 (9-33)	0.183
倦怠感	33 (14-44)	22 (11-28)	0.139	73 (44-89)	50 (39-73)	0.366	39 (33-67)	56 (39-67)	0.648
息切れ	0 (0-33)	0 (0-0)	0.218	33 (8-67)	33 (33-56)	0.753	33 (33-59)	33 (0-33)	0.141
痛み	0 (0-13)	0 (0-9)	0.925	50 (33-50)	33 (17-50)	0.424	33 (0-33)	33 (0-75)	0.641
不眠	0 (0-33)	0 (0-33)	0.833	67 (42-92)	67 (33-84)	0.813	33 (8-67)	33 (33-67)	0.557
食欲不振	0 (0-25)	0 (0-33)	0.560	100 (67-100)	33 (33-67)	0.034	67 (42-100)	33 (17-67)	0.119
便秘	0 (0-0)	0 (0-17)	0.047	0 (0-0)	0 (0-0)	0.785	0 (0-0)	0 (0-0)	0.742
下痢	0 (0-25)	0 (0-0)	0.141	33 (33-67)	33 (0-50)	0.163	33 (33-67)	33 (0-50)	0.739
経済的負担	33 (8-92)	33 (17-33)	0.606	33 (0-33)	0 (0-50)	0.634	33 (33-67)	0 (0-33)	0.108

Mann-Whitney U検定 データは中央値 (四分位範囲)

機能スケール: 標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール: 標準化スコアが低いほど良好を示す

CBT: 臍帯血移植

表 4 GVHD 発症の有無における QOL スコアの比較

QLQ-C30	移植前			移植後30日			移植後60日		
	GVHDあり (n=11)	GVHDなし (n=10)	P	GVHDあり (n=11)	GVHDなし (n=10)	P	GVHDあり (n=11)	GVHDなし (n=10)	P
健康度	67 (50-71)	71 (54-96)	0.283	50 (29-50)	33 (27-42)	0.385	50 (42-54)	50 (33-65)	0.887
機能スケール									
運動機能	87 (87-98)	87 (84-97)	0.971	73 (67-84)	44 (35-65)	0.076	67 (50-77)	74 (62-85)	0.619
趣味や仕事などの遂行	100 (59-100)	92 (71-100)	0.819	50 (17-83)	59 (37-67)	0.972	67 (33-100)	67 (42-83)	0.718
学習・記憶	100 (87-100)	100 (83-100)	0.801	83 (67-100)	67 (67-100)	0.445	83 (67-100)	83 (67-100)	1.000
情緒	83 (75-100)	83 (67-98)	0.773	75 (63-96)	67 (67-81)	0.413	83 (71-96)	75 (67-90)	0.452
家庭や社会における役割	67 (0-83)	75 (67-83)	0.182	67 (55-83)	67 (54-83)	0.942	67 (17-92)	67 (37-92)	0.857
症状スケール									
嘔気・嘔吐	0.0 (0.0-9)	0 (0-0)	0.382	33 (33-50)	67 (37-79)	0.190	17 (9-50)	33 (33-59)	0.151
倦怠感	22 (11-44)	33 (14-33)	0.775	44 (33-78)	78 (54-97)	0.094	33 (33-62)	56 (36-67)	0.250
息切れ	0 (0-33)	0 (0-0)	0.245	33 (17-50)	39 (33-67)	0.457	33 (0-33)	33 (33-67)	0.016
痛み	0 (0-17)	0 (0-0)	0.507	33 (17-50)	50 (37-63)	0.122	33 (0-42)	33 (4-46)	0.826
不眠	0 (0-16)	33 (0-33)	0.359	67 (33-67)	67 (42-100)	0.393	33 (17-50)	50 (33-67)	0.284
食欲不振	0 (0-33)	0 (0-0)	0.290	67 (33-84)	100 (67-100)	0.188	67 (33-67)	67 (33-100)	0.686
便秘	0 (0-0)	0 (0-0)	1.000	0 (0-0)	0 (0-25)	0.217	0 (0-16)	0 (0-0)	0.352
下痢	0 (0-25)	0 (0-0)	1.000	33 (33-67)	33 (33-59)	0.598	33 (17-33)	33 (33-59)	0.409
経済的負担	33 (0-100)	33 (33-33)	0.627	33 (0-67)	33 (0-33)	0.736	33 (0-67)	33 (8-33)	0.824

Mann-Whitney U検定 データは中央値 (四分位範囲)

機能スケール: 標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール: 標準化スコアが低いほど良好を示す

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

表 5 先行研究と本研究における QOL スコアの比較

a) HSCTを対象とした研究と比較

QLQ-C30	全体 (n=21)		全体 (n=21)		全体 (n=21)	
	本研究 移植前	造血幹細胞移植 ²⁾ 移植前	本研究 移植後30日	本研究 移植後60日	造血幹細胞移植 ²⁾ 入院中	
健康度	67 (22)	63 (20)	36 (15)	49 (19)	38 (18)	
機能スケール						
運動機能	89 (10)	80 (17)	60 (25)	65 (24)	54 (29)	
趣味や仕事などの遂行	76 (34)	62 (30)	53 (34)	63 (35)	34 (37)	
学習・記憶	91 (15)	81 (21)	76 (20)	80 (21)	68 (28)	
情緒	83 (16)	68 (23)	74 (21)	80 (15)	66 (27)	
家庭や社会における役割	60 (35)	63 (29)	64 (31)	61 (35)	52 (32)	
症状スケール						
嘔気・嘔吐	6 (16)	13 (23)	50 (30)	37 (30)	63 (32)	
倦怠感	28 (20)	38 (25)	63 (27)	49 (24)	70 (30)	
息切れ	11 (16)	24 (30)	37 (26)	32 (27)	24 (35)	
痛み	9 (15)	18 (24)	43 (28)	32 (33)	47 (38)	
不眠	19 (27)	28 (31)	64 (30)	41 (32)	50 (38)	
食欲不振	16 (27)	18 (28)	71 (29)	60 (33)	76 (34)	
便秘	3 (10)	8 (16)	11 (27)	6 (13)	19 (30)	
下痢	8 (18)	15 (26)	46 (31)	36 (26)	49 (39)	
経済的負担	41 (38)	28 (33)	32 (36)	36 (35)	35 (39)	

データは平均値 (標準偏差)

機能スケール：標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール：標準化スコアが低いほど良好を示す

網掛け部分は本研究の方が、良好なスコアを示す

b) 他癌種を対象とした研究と比較

QLQ-C30	全体 (n=21)	n=43	n=80	全体 (n=21)	全体 (n=21)	n=93	n=80
	本研究 移植前	肺癌 ¹²⁾ 化学療法前	大腸癌 ¹³⁾ 術前	本研究 移植後30日	本研究 移植後60日	乳癌 ¹¹⁾ 術後化学療法中	大腸癌 ¹³⁾ 術後1か月
健康度	67 (22)	57.2 (18.8)	60.4 (2.8)	36 (15)	49 (19)	68.1 (21.6)	62.5 (2.3)
機能スケール							
運動機能	89 (10)	87.0 (9.4)	90.0 (1.6)	60 (25)	65 (24)	87.0 (12.8)	81.3 (1.6)
趣味や仕事などの遂行	76 (34)	88.3 (13.2)	84.2 (3.0)	53 (34)	63 (35)	82.3 (19.6)	70.7 (2.5)
学習・記憶	91 (15)	80.1 (19.1)	85.4 (1.8)	76 (20)	80 (21)	86.8 (14.7)	82.2 (2.0)
情緒	83 (16)	75.0 (24.1)	78.2 (2.0)	74 (21)	80 (15)	77.3 (15.4)	82.4 (1.7)
家庭や社会における役割	60 (35)	72.0 (30.1)	78.8 (2.0)	64 (31)	61 (35)	84.6 (20.4)	81.5 (2.3)
症状スケール							
嘔気・嘔吐	6 (16)	6.9 (13.9)	1.8 (0.8)	50 (30)	37 (30)	2.7 (8.3)	0.9 (0.7)
倦怠感	28 (20)	31.9 (23.1)	23.3 (2.5)	63 (27)	49 (24)	28.9 (22.7)	32.0 (1.6)
息切れ	11 (16)	20.3 (25.7)	9.6 (1.9)	37 (26)	32 (27)	10.7 (21.0)	11.0 (2.0)
痛み	9 (15)	19.5 (22.0)	10.8 (2.6)	43 (28)	32 (33)	26.7 (22.7)	20.7 (2.1)
不眠	19 (27)	29.9 (27.4)	15.8 (2.5)	64 (30)	41 (32)	19.6 (26.2)	18.9 (2.4)
食欲不振	16 (27)	19.5 (26.9)	14.4 (2.7)	71 (29)	60 (33)	7.2 (19.7)	15.8 (2.4)
便秘	3 (10)	21.1 (26.2)	17.1 (3.3)	11 (27)	6 (13)	21.5 (27.2)	19.4 (3.1)
下痢	8 (18)	9.4 (17.0)	19.8 (3.0)	46 (31)	36 (26)	5.7 (12.6)	16.2 (2.4)
経済的負担	41 (38)	17.1 (26.0)	20.3 (3.0)	32 (36)	36 (35)	19.0 (23.4)	17.1 (2.8)

データは平均値 (標準偏差) ただし、大腸癌のデータは平均値 (標準誤差)

機能スケール：標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール：標準化スコアが低いほど良好を示す

網掛け部分は本研究の方が、良好なスコアを示す (濃：2他癌種、淡：1他癌種)

1. 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか
2. 長い距離を歩くことに支障がありますか
3. 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか
4. 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか
5. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、トイレを使うことに人の手を借りる必要がありますか
6. 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか
7. 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか
8. 息切れがありましたか
9. 痛みがありましたか
10. 休息をとる必要がありましたか
11. 睡眠に支障がありましたか
12. 体力が弱くなったと感じましたか
13. 食欲がないと感じましたか
14. 吐き気がありましたか
15. 吐きましたか
16. 便秘がありましたか
17. 下痢がありましたか
18. 疲れていましたか
19. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか
20. ものごとに集中しにくいことがありましたか（たとえば新聞を読むときや、テレビを見るとき）
21. 緊張した気分でしたか
22. 心配がありましたか
23. 怒りっぽい気分でしたか
24. 落ち込んだ気分でしたか
25. もの覚えが悪くなったと思いましたか
26. 身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか
27. 身体の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか
28. 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか
29. この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか
30. この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか

図 1 EORTC QLQ-C30 (version3) 日本語版

質問 1～28 は 4 段階（まったくない、少しある、多い、とても多い）、質問 29・30 は 7 段階（とても悪い～とてもよい）の選択肢から選択する回答形式

質問 6～30 はこの 1 週間についての質問

第4章 新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態と QOL

4.1 目的

日本における造血幹細胞移植の実施件数は、1990年以降、飛躍的に増加し、現在では年間5,000件以上の造血幹細胞移植が実施されている。造血幹細胞移植後の合併症や経過に関するデータの収集と解析は、世界中の造血幹細胞移植の成果を向上させるために重要な役割を担っている¹⁾。

同種造血幹細胞移植では、移植前に大量化学療法と全身放射線照射による前処置を行うため、口腔粘膜炎や下痢、悪心・嘔吐、味覚異常などが発生し、しばしば食欲不振を訴える患者が多い。また、移植後にGVHDや様々な合併症が起こることがある。これらは、経口摂取量が低下する要因であり、ひいては、栄養状態やQOLの悪化を招く恐れがある。

造血器腫瘍患者は、他疾患の患者と比較して、治療前後のQOLやHRQOLが低いことが報告されている。そのため、治療開始時にQOLを評価しておくことが重要である²⁾。また、同種造血幹細胞移植は、QOLおよび身体的・心理的健康に短期的・長期的に影響を及ぼす。多くの患者が造血幹細胞移植後に大きな精神的苦痛を経験し、その治療によるストレスがQOLや全身機能に悪影響を及ぼしている³⁻⁷⁾。当院では、移植前から退院までクリーンルームに入室することが基本指針であり、閉鎖的な環境での治療を強いている。そのため、一般病室に入院している患者と比較すると、身体活動量の低下が予想される。

身体的な有害症状は、HRQOLの身体的領域の一般的な指標である⁸⁾。造血幹細胞移植は、HRQOLの心理的領域の低下⁹⁾、苦痛、不安、うつ病の増加¹⁰⁻¹⁴⁾、健康転帰と生存率の低下と関連していることが報告されている^{15,16)}。造血幹細胞移植後の患者の身体機能は、しばしば研究の評価項目となる。慢性GVHDなどの長期的な副作用に悩まされ、移植後2年の時点で移植前のHRQOLのレベルに達していない患者も一定割合存在する¹⁷⁾。また、完全な回復には3年から5年かかるという報告もある¹⁸⁾。これまで、我々はNSTが介入しても移植後の栄養状態は悪化するため、早期からの栄養管理が必要であることを報告した¹⁹⁾。この結果をもとに、新しいNSTプロトコルとして早期（移植前）からの積極的な栄養介入を実施した。NSTによる早期介入により、この患者らは、他の報告に比べて良好なQOLが保たれることを報告した²⁰⁾。しかし、入院中の栄養ケアとQOLの関係に着目した研究はほとんどない。そこで、本研究では、当院における同種造血幹細胞移植患者の栄養投与量とQOLの経時的推移を解析した。

4.2 方法

4.2.1 対象患者

当院において、2018年8月から2021年10月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人30名のうち、観察期間中に死亡した4名を除いた26名を対象とした。

4.2.2 同種造血幹細胞移植患者の栄養管理

当院は、第2章図1のプロトコルで同種造血幹細胞患者の栄

養管理を実施している。(移植前の最終インフォームドコンセント後、移植決定と同時に NST 介入を開始し、1 週間に 1 回のカンファレンスと回診を実施し、栄養状態や栄養摂取量をモニタリングした。また、随時、食事内容の工夫や栄養補助食品の内容の変更および追加の検討、静脈栄養のメニューの変更などを提案した。退院時に介入を終了し、その後は外来にてフォローアップを行った。) 移植前 (前処置前)、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時に詳細な栄養評価を実施した。原則として、入院時から退院時まで経口摂取を継続させた。食事だけでは不十分な場合は、栄養補助食品を追加した。本研究で対象にした患者は、すべて退院時に経口摂取のみであった。

4.2.3 栄養評価指標

調査項目は、栄養摂取量、身体計測値 (上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF)、上腕筋周囲長 (AMC))、BMI、握力、体組成分析装置 (InBody S10) による測定値 (骨格筋量指数 (SMI)、細胞外水分量 / 体水分量 (ECW/TBW)、位相角 (PA))、血液検査値 (総たんぱく、アルブミン、トランスサイレチン、コリンエステラーゼ、中性脂肪、総コレステロール、亜鉛、C 反応蛋白、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、総リンパ球数) とした。本研究は、30 日ごとに評価しているため、血中半減期が短い Rapid Turnover protein で栄養状態を評価すべきと考え、半減期が 1.9 日のトランスサイレチンを用いて、栄養状態と QOL との関連を評価した。

4.2.4 QOL スコア

QOL 質問票は、EORTC QLQ-C30(バージョン 3.0)²¹⁾を用いた。本研究では、信頼性と妥当性が示されている日本語版²²⁾を使用した。この質問票の使用は、事前に EORTC および日本語版の開発者である下妻晃二郎氏の許可を得た。

健康度、5つの機能スケール(運動機能(physical functioning)、趣味や仕事などの遂行(role functioning)、学習・記憶(cognitive functioning)、情緒(emotional functioning)、家庭や社会における役割(social functioning))と9つの症状スケール(嘔気・嘔吐(nausea and vomiting)、倦怠感(fatigue)、息切れ(dyspnea)、痛み(pain)、不眠(insomnia)、食欲不振(appetite loss)、便秘(constipation)、下痢(diarrhea)、経済的負担(financial difficulties))についての合計30問を自記式で回答させた。QOLのスコア化は、EORTCの scoring manual²³⁾に従った。健康度と機能スケールは、標準化スコアが高いほど良好な状態を示し、一方、症状スケールは、標準化スコアが低いほど良好な状態を示す。

4.2.5 統計解析

栄養指標と QOL スコアについて以下の評価を行った。移植前、移植後30日、移植後60日について、Friedman検定(post hoc検定: Bonferroni法)を用いて比較した。移植前のトランスサイレチン値と移植後60日のQOLスコアとの関連には、スピアマンの順位相関係数を用い、有意水準5%未満とした。統計ソフトはEZR²⁴⁾バージョン1.54を使用した。

4.3 結果

4.3.1 患者背景

対象者は、男性 10 名 (38.0%)、女性 16 名 (62.0%)、年齢は、中央値 46 歳 (33-50 歳) だった。疾患は、急性骨髄性白血病 (35.0%)、慢性骨髄性白血病 (15.0%)、T 細胞性急性リンパ性白血病 (11.0%)、骨髄異形成症候群 (11.0%)、急性リンパ性白血病 (8.0%)、B リンパ芽球性白血病 (8.0%)、ホジキンリンパ腫 (8.0%)、成人 T 細胞白血病 (4.0%) であった。同種造血幹細胞移植の種類は、臍帯血移植 (70.0%)、骨髄移植 (15.0%)、末梢血幹細胞移植 (15.0%) であった。前処置の種類は、骨髄破壊的前処置 (92.0%)、強度減弱前処置 (8.0%) であった。全身照射は、標準用量 (12Gy) (70.0%)、非標準用量 (30.0%) であった。グレード II-IV の急性 GVHD は全患者の 38.0% にみられた。移植後の合併症はなかったが、移植後の感染症は 27.0% に認められた。HLA 不一致は 73.0%、ドナーは 89.0% が非血縁者間、11.0% が血縁者間であった。移植後在院日数の中央値は 97 日 (78-123 日) であった (表 1)。

4.3.2 栄養指標と QOL スコアの比較

栄養素摂取量の推移では、エネルギー摂取量は、移植前、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時まで 31 kcal/kg/day を維持していた。また、たんぱく質摂取量は全期間を通じて 1.0 g/kg/day を維持していた。エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量に移植前、移植後 30 日、移植後 60 日による差はなかった。

身体計測値の推移は、%TSF は、移植後 60 日および退院時に有意に減少し (P=0.002)、%AMC は、退院時に有意に減少した

($P=0.007$)。BMI は、移植後 30 日と移植後 60 日の間および退院時に有意に減少した ($P<0.001$)。握力は、男女ともに移植前と移植後 60 日の間および退院時に低下した (男性： $P=0.001$ 、女性： $P=0.012$)。

SMI は、男女ともに移植後 30 日と退院時の間で有意に低下し (男性： $P=0.001$ 、女性： $P=0.007$)、ECW/TBW および PA は、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時に有意に上昇した ($P<0.001$)。

血清総たんぱく値と血清アルブミン値は移植前と比較して移植後 30 日と退院時に有意に低下したが ($P<0.001$)、退院時には回復する傾向があった。トランスサイレチン値は基準範囲内を維持した。総コレステロール値は移植後 30 日と比較して退院時に有意に増加した ($P=0.006$)。亜鉛は移植後 30 日と移植後 60 日で有意に増加した ($P=0.003$)。白血球数は移植前と比較して移植後 60 日と退院時に有意に増加した ($P<0.001$)。ヘモグロビン値、血小板値、総リンパ球数は、いずれも移植後 30 日と退院時の間で有意に上昇した ($P<0.001$) (表 2)。

QOL スコアでは、「健康度」は移植前と比較して移植後 30 日で有意に低下したが、移植後 30 日から移植後 60 日、移植後 30 日から退院時にかけて有意に改善した ($P<0.001$)。機能スケールでは、「運動機能」のスコアは移植前と比較して移植後 30 日および移植後 60 日に有意に低下したが、移植後 30 日から退院時にかけて有意に改善した ($P<0.001$)。「趣味や仕事などの遂行」のスコアは、移植後 30 日に有意に低下した ($P=0.004$)。症状スケールでは、「嘔気・嘔吐」、「倦怠感」、「食欲不振」、「下痢」のスコアが移植前と比較して移植後 30 日と移植後 60 日で有意に悪化し

たが、移植後 30 日と 移植後 60 日から退院までに有意に改善した ($P<0.001$)。「痛み」と「不眠」のスコアは、移植前と比較して移植後 30 日で有意に悪化した。移植後 30 日から退院時にかけて有意に改善した ($P<0.001$) (表 3)。

4.3.3 移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコアとの関連性

移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコアの各項目の間には、「健康度」($r=0.459$ 、 $P=0.027$) および機能スケール(「運動機能」($r=0.512$ 、 $P=0.012$)、「学習・記憶」($r=0.448$ 、 $P=0.032$)、「情緒」($r=0.551$ 、 $P=0.006$))は有意な正の相関、症状スケール(「倦怠感」($r=-0.511$ 、 $P=0.012$)、「痛み」($r=-0.544$ 、 $P=0.007$))は有意な負の相関を示し、移植前のトランスサイレチン値が高い患者は、移植後の QOL が改善していた (図 1)。

4.4 考察

本研究では、同種造血幹細胞移植患者の移植前後の栄養指標および QOL の推移を観察した。その結果、移植前、移植後 30 日、移植後 60 日、退院時までエネルギー摂取量は 31 kcal/kg/day、たんぱく質摂取量は 1.0 g/kg/day で概ね維持されていた。また、移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコアには、「健康度」、機能スケール(「運動機能」、「学習・記憶」、「情緒」)、症状スケール(「倦怠感」、「痛み」)について関連がみられた。

日本の静脈経腸栄養ガイドライン²⁵⁾によると、造血幹細胞移植における栄養管理について、造血幹細胞移植を受けるすべての

患者は栄養学的なリスクを有しているため、栄養管理は絶対に必要であり、治療開始前に栄養障害がなくても早期に栄養療法を開始することが推奨されている。ASPENのガイドライン²⁶⁾にも、造血幹細胞移植を受けるすべての患者は栄養上のリスクがあると考えられると記載されており、栄養ケアプランを作成し、栄養評価を必要とする患者を特定するために栄養スクリーニングを受けることが推奨されている。さらに、がん患者の栄養に関するESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)のガイドライン²⁷⁾では、移植前の大量化学療法中および造血幹細胞移植後の身体活動の維持と十分な栄養摂取の確保を推奨している。したがって、移植前における栄養管理は重要である。同種造血幹細胞移植では、一般的に使用されるよりも高用量で強力な化学療法と全身放射線照射を組み合わせた前処置を行う。口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢などの発症により、十分な経口摂取が維持できないため、移植後の栄養不良のリスクが高い²⁸⁾。栄養と同種造血幹細胞移植後の合併症への影響に関する報告は少なく、主に移植直後の栄養に焦点が当てられている²⁹⁾。これに対し、我々のNSTでは移植前の栄養状態を改善するために早期の栄養介入を行い、移植前の栄養状態を良くすることに努めた。そして、移植前から栄養状態を良好に維持したまま同種造血幹細胞移植を施行することができたと考えられた。また、エネルギー摂取量やたんぱく質摂取量は、移植後そして退院時のすべてにおいて維持できており、血清総たんぱく値や血清アルブミン値、トランスサイレチン値は移植後に低下したものの、退院時には回復していたことから、退院時まで継続した栄養介入の効果である可能性が

示唆された。NST で可能な限り望ましい栄養量を投与しているため、移植前後において差はあまりなかった。適切に管理していた証であり、もし不適切な栄養管理が実施されていた場合は、回復が見込めないであろう。

本研究では、栄養状態とともに QOL を評価した。HRQOL は患者の経験および視点から身体的、心理的、社会的、感情的機能を評価し、臨床的介入が有益な患者を特定することができる。栄養状態と HRQOL の結果との関連は、他のがん種でも示されており、栄養不良の患者は栄養状態の良い患者よりも QOL が低いと報告している³⁰⁾。当院の患者の QOL スコアは、先行研究で報告された他のがんの治療中の患者のスコアよりも良好に推移していた²⁰⁾。QOL はがん患者の健康状態を反映する重要な指標であり、栄養的要因によって大きく影響される³¹⁾。しかし、造血幹細胞移植における栄養状態と QOL の関連については報告がない。特に、同種造血幹細胞移植後の QOL は、急性・慢性 GVHD、感染症、合併症に影響される可能性がある。本研究では、急性 GVHD や感染症の有無による移植後 QOL スコアの偏りは見られなかったが、今後は症例数を増やして検討が必要である。また、合併症や慢性 GVHD においても、本来であれば影響を受ける因子であり、これらの因子との関連を見る必要があると考えられる。

データは示していないが、移植後 30 日の QOL は移植前より低いが退院時には回復しており、移植前のトランスサイレチン値と移植後 30 日、退院時の QOL は、ほとんどの患者状態に差がなかったことから、分布にばらつきがある移植後 60 日の QOL で検討した。移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコ

ア「健康度」および機能スケール（「運動機能」、「学習・記憶」、「情緒」）は有意な正の相関、症状スケール（「倦怠感」、「痛み」）は有意な負の相関を示したことから、移植中の栄養管理はもとより移植前の早期の栄養管理が重要であり、移植後の QOL の回復に関連があることが考えられた。低栄養が続くと、筋肉の減少が進行し、筋力低下が起これ、その結果、体力および身体機能が低下し、活動の低下、食欲不振へつながり、低栄養の状態がさらに続くことが予想される。栄養状態と身体機能は連動しており、日常生活動作のレベルも QOL を評価する際の要素になる。身体健康には、必要な栄養素を摂取し、適切な栄養状態を維持することが必要である。したがって、栄養状態が良好であることは QOL にとって重要であると考えられる。本研究では、「健康度」、「運動機能」、「倦怠感」のそれぞれについて、栄養状態との関連性を見出した。治療中は疼痛、抑うつ、疲労、不安が共存する傾向があり、HRQOL との関連も報告されている³²⁾ことから、栄養状態は身体健康のみならず、メンタルヘルスの「痛み」「情緒」の面でも重要な基盤であることがわかる。また、栄養摂取量と記憶機能との関連も報告されており³³⁾、栄養状態が「学習・記憶」に関連している可能性が示唆された。

QOL スコアの統計的有意差が臨床的に有意であるかどうかは議論されるところである。また、より詳細な報告では、患者平均スコアの変化により臨床的意義を分類し、5-10 点の変化は「低レベル」、10-20 点の変化は「中レベル」、20 点以上の変化は「高レベル」とし、重症度の違いによる解釈を可能にした³⁴⁾。この考え方を今回の結果に当てはめると、すべての項目で 10 点以

上、さらに 20 点以上のスコア変化があった項目もあったため、臨床的に有意であったことになる。

本研究の限界は、症例数が少ないことである。今後の研究では、より多くの症例で移植後の長期的な観察が必要であり、本研究で得られた結果とは異なる結果が得られる可能性がある。本研究は、入院中に限定した内容で述べており、現在調査中の退院後の外来長期フォロー患者の結果を踏まえて、早期介入と長期フォローアップを組み合わせた栄養管理法が QOL 向上に有用かどうかを検討すべきである。

当院で実施している栄養管理プロトコルのように、同種造血幹細胞移植患者に対する早期栄養管理の検証を継続することが必要である。延いては、患者ケアの質の向上につながることを期待される。

今回の結果は、移植前の早期栄養管理の重要性を示すものであり、この介入を受けた患者では移植後の QOL スコアの回復が良好となる傾向が示された。したがって、移植前の栄養状態や QOL スコアのモニタリングなどの早期介入を行うとともに、退院後も長期にわたって定期的に両側からの評価を行うことが必要である。

本研究では、同種造血幹細胞移植患者を対象に、移植前後の栄養指標と QOL の関連を検討した。移植前、移植後 30 日、移植後 60 日、退院までエネルギーとたんぱく質の摂取量を維持し、いずれも十分な栄養摂取量であった。その結果、同種移植前に栄養状態を良好に保つことで、移植後の QOL を向上させる可能性があることが示された。同種造血幹細胞移植を受ける患者の QOL に対する早期の栄養管理の有効性を実証するためには、栄養介入の有無

による患者の QOL の比較研究が必要である。

4.5 結論

同種造血幹細胞移植患者に対する移植前からの早期栄養管理により栄養素摂取量が維持でき、移植前のトランスサイレチン値と移植後 60 日の QOL スコアとの間に関連がみられた。

4.6 利益相反

本研究において利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター. 2021年度全国調査報告書別冊.
(<http://www.jdchct.or.jp/data/report/2021/>, 2022年10月閲覧)
- 2) Allart-Vorelli P, Porro B, Baguet F, et al. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e305.
- 3) Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009; 114:7-19.
- 4) Braamse AMJ, Gerrits MMJG, van Meijel B, et al. Predictors of health-related quality of life in patients treated with auto- and allo-SCT for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:757-69.
- 5) Lee SJ, Joffe S, Kim HT, Socie G, Gilman AL, Wingard JR, et al. Physicians' attitudes about quality-of-life issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 104:2194-200.
- 6) Kiss TL, Abdoell M, Jamal N, et al. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2334-43.
- 7) Mosher CE, Redd WH, Rini CM, et al. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology.* 2009; 18:113-27.
- 8) Kroemeke A, Sobczyk-Kruszelnicka M, Kwissa-Gajewska Z.

Everyday life following hematopoietic stem cell transplantation: decline in physical symptoms within the first month and change-related predictors. *Qual Life Res.* 2018; 27:125-35.

- 9) Kenzik K, Huang IC, Rizzo JD, et al. Relationships among symptoms, psychosocial factors, and health-related quality of life in hematopoietic stem cell transplant survivors. *Support Care Cancer.* 2015; 23:797-807.
- 10) Nelson AM, Coe CL, Juckett MB, et al. Sleep quality following hematopoietic stem cell transplantation: longitudinal trajectories and biobehavioral correlates. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49:1405-11.
- 11) Schulz-Kindermann F, Hennings U, Ramm G, et al. The role of biomedical and psychosocial factors for the prediction of pain and distress in patients undergoing high-dose therapy and BMT/PBSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29:341-51.
- 12) Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Support Care Cancer.* 2008; 16:1243-54.
- 13) Wingard JR, Huang IC, Sobocinski KA, et al. Factors associated with self-reported physical and mental health after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:1682-92.
- 14) Kelly DL, Lyon DE, Ameringer SA, et al. Symptoms, cytokines, and quality of life in patients diagnosed with chronic graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation. *Oncology Nursing Forum*; Pittsburgh. 2015; 42:265-75.
- 15) Pillay B, Lee SJ, Katona L, et al. Psychosocial factors predicting survival after allogeneic stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 2014; 22:2547-55.
- 16) Hamilton BK, Law AD, Rybicki L, et al. Prognostic significance of pre-transplant quality of life in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50:1235-40.
- 17) Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after hematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47:473-82.
- 18) Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA*. 2004; 291:2335-43.
- 19) 深谷文香，塚原丘美，立花詠子，他：当院における同種造血幹細胞移植症例の栄養状態と栄養サポートチーム介入状況の検討—6年間調査—. *名古屋栄養科学雑誌*. 2018; 4: 17-24.
- 20) 位田文香，塚原丘美，立花詠子ほか：当院における同種造血幹細胞移植患者の EORTC QLQ-C30 を用いた Quality of life の評価. *名古屋栄養科学雑誌*. 2021; 7: 39-52
- 21) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a

- quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:365-76.
- 22) Shimozuma K, Katsumata N, Ohashi Y, et al. Impact of surgical adjuvant chemotherapy on quality of life (QOL) of patients with breast cancer (BC) for the second year of treatment-A phase III randomized trial comparing UFT (Uracil/Tegafur) with CMF in highrisk node-negative patients (NSAS-BC 01). *ASCO Proc.* 2001; 20:401a.
- 23) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*, 3rd ed. EORTC Quality of Life Group, Brussels, 2001.
- 24) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZ” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:452-8.
- 25) 日本静脈経腸栄養学会（現：日本臨床栄養代謝学会）編：移植患者．静脈経腸栄養ガイドライン．第3版．東京：照林社，2013：362-63．
- 26) August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:472-500.
- 27) Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36: 11-48.
- 28) Walrath M, Bacon C, Foley S, et al. Gastrointestinal side effects

- and adequacy of enteral intake in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30:305-10.
- 29) Farhadfar N, Kelly DL, Mead L, et al. Dietary intake and diet quality of hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26:1154-59.
- 30) Mulasi U, Vock DM, Jager-Wittenaar H, et al. Nutrition status and health-related quality of life among outpatients with advanced head and neck cancer. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35:1129-37.
- 31) Nguyen LT, Dang AK, Duong PT, et al. Nutrition intervention is beneficial to the quality of life of patients with gastrointestinal cancer undergoing chemotherapy in Vietnam. *Cancer Med.* 2021; 10:1668-80.
- 32) Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E, et al. Parallel and serial mediation analysis between pain, anxiety, depression, fatigue and nausea, vomiting and retching within a randomised controlled trial in patients with breast and prostate cancer. *BMJ Open.* 2019; 9:e026809. doi:10.1136/bmjopen-2018-026809.
- 33) Monti JM, Baym CL, Cohen NJ. Identifying and characterizing the effects of nutrition on hippocampal memory. *Adv Nutr.* 2014; 5: 337S-43S.
- 34) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998; 16:139-44.

表・図

表 1 患者背景

	全体 (n=26)	
		%
年齢 (歳) 中央値 (IQR)	46 (33-50)	
男性 (人)	10	38.0%
原疾患 (人)		
急性骨髄性白血病	9	35.0%
慢性骨髄性白血病	4	15.0%
T細胞性急性リンパ性白血病	3	11.0%
骨髄異形成症候群	3	11.0%
急性リンパ性白血病	2	8.0%
Bリンパ芽球性白血病	2	8.0%
Hodgkinリンパ腫	2	8.0%
成人T細胞白血病	1	4.0%
前処置 (人)		
骨髄破壊的 強度減弱	24	92.0%
強度減弱	2	8.0%
全身照射 (人)		
非標準量	8	30.0%
標準量	18	70.0%
移植種類 (人)		
臍帯血移植	18	70.0%
骨髄移植	4	15.0%
末梢血幹細胞移植	4	15.0%
急性GVHD発症数 (人)		
発症なし	12	47.0%
グレード I	4	15.0%
グレード II-IV	10	38.0%
慢性GVHD発症数 (人)		
発症なし	25	96.0%
発症あり	1	4.0%
移植後感染症 (人)		
発症なし	19	73.0%
発症あり	7	27.0%
※内訳 (%は発症ありの人数に対する割合)		
サイトメガロウイルス	2	29.0%
ヒトヘルペスウイルス6	2	29.0%
肺真菌症	2	29.0%
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	13.0%
移植後合併症 (人)		
発症なし	26	100.0%
発症あり	0	0.0%
HLA (人)		
完全一致	7	27.0%
不一致	19	73.0%
ドナー (人)		
非血縁者間	23	89.0%
血縁者間	3	11.0%
移植後在院日数 (日) 中央値 (IQR)	97 (78-123)	

データは中央値 (IQR:四分位範囲) またはn、%
GVHD : graft versus host disease (移植片対宿主病)
HLA : human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)

表 2 栄養素摂取量、身体計測値、体組成分析装置測定値および栄養指標の推移

	移植前	移植後30日	移植後60日	退院時	P<0.05 ¹⁾
栄養素摂取量					
エネルギー(kcal/kg体重/day)	31 (27-39)	31 (28-36)	31 (23-36)	32 (25-41)	
たんぱく質(g/kg体重/day)	1.1 (0.9-1.3)	1.1 (0.9-1.3)	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (0.7-1.4)	
身体計測値					
TSF (mm)	15.0 (12.0-16.0)	13.0 (10.0-15.8)	13.5 (10.0-15.0)	10.0 (8.3-14.5)	d
%TSF	109.1 (81.7-137.4)	100.0 (80.3-113.9)	99.3 (77.3-110.1)	81.3 (61.8-109.2)	bd
AMC (cm)	21.7 (19.9-23.8)	21.9 (19.8-23.8)	21.2 (19.0-22.9)	20.9 (19.0-22.5)	de
%AMC	96.3 (94.4-108.2)	99.5 (92.4-106.1)	94.5 (89.7-103.9)	95.1 (87.4-100.9)	de
BMI (kg/m ²)	20.5 (18.1-22.3)	20.5 (18.3-23.1)	20.4 (18.0-21.9)	19.5 (17.2-21.0)	cdef
握力(kg)	34.6 (33.6-38.6)	33.2 (27.2-36.9)	31.5 (26.6-34.3)	28.8 (23.4-30.7)	bd
男性					
女性	22.9 (18.5-24.2)	18.9 (16.9-21.8)	18.7 (17.0-21.8)	18.3 (16.5-20.3)	bd
体組成分析装置測定値					
SMI (kg/m ²)					
男性	7.3 (7.1-7.7)	7.4 (7.0-7.9)	6.9 (6.6-7.2)	6.6 (6.3-6.9)	e
女性	5.6 (5.3-5.9)	5.7 (5.1-5.8)	5.4 (5.2-6.1)	5.1 (4.4-5.6)	ef
ECW/TBW	0.394 (0.387-0.402)	0.401 (0.395-0.407)	0.401 (0.387-0.402)	0.401 (0.398-0.408)	abd
PA (°)	4.9 (4.4-5.3)	4.2 (3.7-4.6)	4.3 (3.7-4.6)	4.0 (3.6-4.3)	abd
血液検査値					
総たんぱく(g/dl)	6.6 (6.3-6.9)	5.8 (5.5-6.8)	5.9 (5.5-6.2)	6.1 (5.5-6.3)	abd
アルブミン(g/dl)	4.2 (4.0-4.5)	3.6 (3.4-3.9)	3.6 (3.5-4.0)	3.9 (3.7-4.2)	abd
トランスサイレチン(mg/dl)	25.0 (22.1-30.9)	23.1 (18.6-29.0)	23.8 (20.0-26.7)	27.4 (21.6-33.4)	
コリンエステラーゼ(U/l)	302 (267-328)	285 (244-303)	240 (196-267)	225 (175-266)	abd
中性脂肪(mg/dl)	168 (111-231)	146 (106-196)	169 (152-249)	202 (156-300)	cde
総コレステロール(mg/dl)	191 (159-219)	147 (135-168)	155 (142-178)	179 (164-213)	e
亜鉛(μg/dl)	74 (67-83)	89 (81-98)	84 (75-90)	81 (70-88)	ab
C反応性蛋白(mg/dl)	0.17 (0.04-0.28)	0.20 (0.07-0.44)	0.19 (0.08-0.32)	0.08 (0.04-0.34)	
白血球数(/μL)	2720 (2243-3783)	3330 (2435-4883)	6000 (4595-10170)	5830 (4060-8390)	bd
ヘモグロビン(g/dl)	10.5 (9.1-11.3)	8.7 (8.2-9.5)	10.0 (9.1-10.7)	10.1 (9.2-10.8)	ace
血小板(10 ⁴ /μl)	19.6 (9.0-24.9)	4.4 (2.4-8.1)	10.6 (6.1-14.5)	13.2 (6.9-15.9)	ae
総リンパ球数(/μL)	710 (539-1035)	458 (334-574)	869 (601-1299)	1015 (743-1394)	ce

Friedman検定 (post hoc検定: Bonferroni法) データは中央値 (四分位範囲) n=26

1) P<0.05の項目を示す

a: 移植前vs移植後30日、b: 移植前vs移植後60日、c: 移植後30日vs移植後60日、d: 移植前vs退院時、e: 移植後30日vs退院時、f: 移植後60日vs退院時

TSF: triceps skinfold (上腕三頭筋皮下脂肪厚)

AMC: arm muscle circumference (上腕筋周囲長)

BMI: body mass index (体格指数)

SMI: skeletal muscle mass index (骨格筋量指数)

ECW/TBW: extracellular water/total body water (細胞外水分量/体水分量)

PA: phase angle (位相角)

%はJARD2001の各性別および年齢階級別の中央値と比較した値

表 3 QOL スコアの推移

QLQ-C30	移植前	移植後30日	移植後60日	退院時	P<0.05 ¹⁾
健康度	71 (50-83)	38 (27-50)	50 (38-58)	67 (50-67)	ace
機能スケール					
運動機能	87 (80-92)	67 (42-78)	67 (53-84)	80 (69-87)	abe
趣味や仕事などの遂行	83 (67-100)	59 (33-79)	67 (33-100)	83 (67-100)	a
学習・記憶	100 (83-100)	75 (67-83)	67 (67-100)	83 (71-100)	
情緒	83 (67-92)	75 (60-90)	75 (67-92)	83 (75-92)	e
家庭や社会における役割	67 (37-83)	67 (33-83)	67 (33-92)	67 (37-96)	
症状スケール					
嘔気・嘔吐	0 (0-0)	50 (33-67)	33 (25-67)	0 (0-33)	abef
倦怠感	33 (14-41)	56 (36-86)	44 (33-67)	33 (22-53)	abef
息切れ	0 (0-33)	33 (0-61)	33 (17-33)	33 (0-33)	
痛み	0 (0-29)	33 (17-50)	33 (0-50)	0 (0-17)	abe
不眠	17 (0-33)	67 (33-92)	33 (33-67)	33 (0-33)	ae
食欲不振	0 (0-33)	84 (42-100)	67 (33-100)	33 (0-67)	abef
便秘	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
下痢	0 (0-33)	33 (33-67)	33 (17-50)	0 (0-33)	abef
経済的負担	33 (0-67)	33 (0-67)	33 (0-67)	33 (0-59)	

Friedman検定 (post hoc検定 : Bonferroni法) データは中央値 (四分位範囲) n=26

1) P<0.05の項目を示す

a : 移植前vs移植後30日、b : 移植前vs移植後60日、c : 移植後30日vs移植後60日

d : 移植前vs退院時、e : 移植後30日vs退院時、f : 移植後60日vs退院時

機能スケール : 標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール : 標準化スコアが低いほど良好を示す

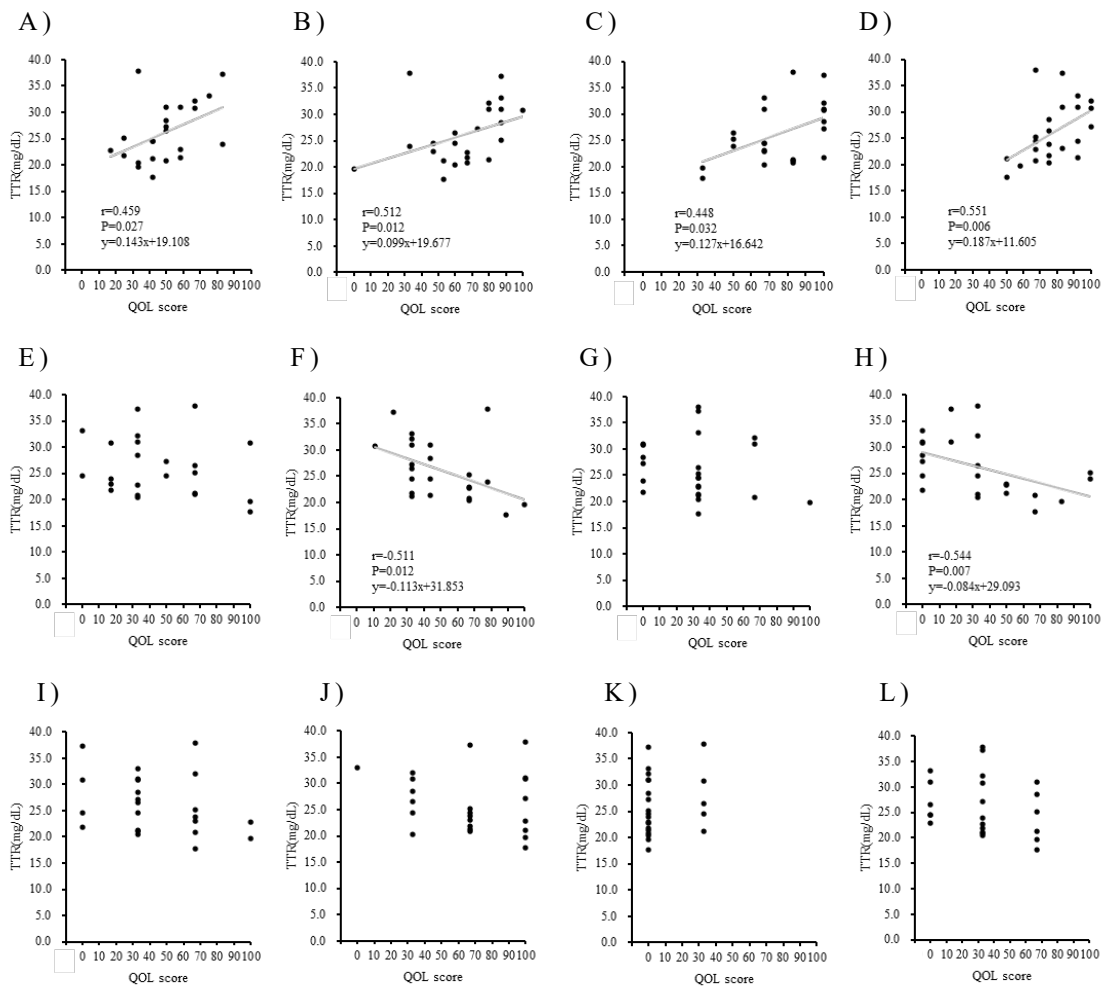


図1 移植前のトランスサイレチン値と移植後後60日のQOLスコアとの関連性

機能スケール：A) 健康度、B) 運動機能、C) 学習・記憶、D) 情緒

症状スケール：E) 嘔気・嘔吐、F) 倦怠感、G) 息切れ、H) 痛み、

I) 不眠、J) 食欲不振、K) 便秘、L) 下痢

健康度：標準化スコアが高いほど良好を示す

機能スケール：標準化スコアが高いほど良好を示す

症状スケール：標準化スコアが低いほど良好を示す

TTR：トランスサイレチン

第 5 章 結論

本研究のまとめ

本研究は、同種造血幹細胞移植患者において、移植決定時点から NST による早期介入かつ定期的なサポートが、移植後の栄養状態と QOL に及ぼす効果について明らかにすることを目的として、さらに今後の同種造血幹細胞移植治療の支持療法としての NST のかわり方や新プロトコルによる栄養管理を検討するために実施した。

栄養状態と NST の栄養管理プロトコルの検討では、新プロトコルは旧プロトコルに比べて、トランスサイレチン値は有意ではないものの高く維持されていた。また、新プロトコルでは、栄養摂取量（エネルギー・たんぱく質）を維持した状態で退院できていた。移植決定時点から早期に NST が介入し、現状の経口摂取量と必要な栄養量を患者にもわかりやすく伝えていたことが、患者の栄養摂取に対する意識が高まり、食事と併用して積極的に栄養補助食品を摂取できるようになり、これが経口摂取量を維持できた要因のひとつであると考えられた。

EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価では、健康度は、移植前に比べて移植後 30 日および移植後 60 日に有意に低下したが、移植後 30 日に比べて移植後 60 日は有意に改善していた。機能スケールおよび症状スケールでは、移植後の QOL スコアは全体的に低下していた。また、造血幹細胞移植患者の先行研究との比較では移植前後において QOL スコアが概ね良好だったが、他の癌種との

比較では移植後に低下していた。よって、移植後のフォローが特に重要であると考えられ、QOLスコアもモニタリングし、そのケアをNSTの介入内容に取り入れる必要がある。そのQOLスコア等をもとに患者ごとのニーズに合わせて介入しなければならない。

新プロトコルの栄養状態とQOLの検討では、移植前のトランスサイレチン値と移植後60日のQOLスコア「健康度」および「運動機能」、「学習・記憶」、「情緒」は有意な正の相関、「倦怠感」、「痛み」は有意な負の相関がみられ、改善を示す関連がみられた。早期にNSTが介入することで移植後60日のQOLを改善させる可能性が示唆された。移植前の十分な栄養摂取と栄養状態を良好に維持しておくことは、退院時のQOL改善に寄与できる可能性を示唆される。

以上より、同種造血幹細胞移植患者において、移植が決定した時点からのNSTによる早期介入と定期的なサポートは、栄養（エネルギー・たんぱく質）摂取量と栄養状態を維持し、これらは移植後60日のQOLを改善させる可能性があることから、新プロトコルによる栄養管理を継続して実施することが重要であると考えられた。また、栄養管理のみならずQOLのモニタリングも患者ケアの重要なファクターとなり得るため、NSTと担当診療科の医療チームが連携してサポートできる体制づくりも必要であると考えられた。

今後の課題

同種造血幹細胞移植の5つの山（①前処置による臓器障害、②白血球減少時の感染症、③GVHD、④原病の再発、⑤晩期合併症）は、どの山も患者は命がけで挑み、超克する覚悟が必要である。移植治療を行うことで助かる命がある一方で、合併症や感染症などで命を落とす可能性もあり、まさに、「ハイリスク・ハイリターン」の治療である。

移植前処置から移植日、生着前後にかけて出現する、1つ目の「前処置による臓器障害」、2つ目の「白血球減少時の感染症」、3つ目の「GVHD」が、非常に過酷な山のため、登山中に困憊しないように適切な栄養管理と栄養補給が重要である。本研究では、移植決定時からの早期介入と入院中の定期的な支援によって、適切な栄養摂取量と栄養状態を維持し、さらに移植後のQOLを改善させる可能性があることを明らかにした。そして、4つ目の「原病の再発」、5つ目の「晩期合併症」は、移植後長期にわたってさらに継続的な支援が必要な山である。しかし、移植後フォローアップ外来患者の観察において、現時点で完遂できた症例数が少なく、検討するまでに至っていない。退院後も、栄養指標や食事摂取量、QOLスコアなどの推移を引き続き観察し、新プロトコルの有用性をさらに明らかにするため、今後検証を続けていく。実践と研究の融合型ライフワークとして精進していきたい。造血幹細胞移植患者には栄養管理が重要であることが注目されるように、移植治療において栄養状態の維持が大切であることを発信できる存在でありたい。

謝辞

同研究科教授塚原丘美先生には指導教員として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始ご指導を戴きました。ここに深謝の意を表します。同研究科教授北川元二先生、並びに、同研究科教授下方浩史先生には主査、副査としてご助言を戴くとともに本論文の細部にわたりご指導を戴きました。ここに深謝の意を表します。浜松医科大学医学部附属病院栄養部部長病院教授加藤明彦先生には研究遂行にあたって終始ご指導を戴きました。ここに感謝の意を表します。同病院輸血・細胞治療部准教授小野孝明先生、血液内科診療科長病院講師永田泰之先生、造血細胞移植コーディネーター三井梢氏、影山優子氏、理学療法士花島渉氏には、造血細胞移植チームの一員として研究遂行にあたり日頃より有益なご討論ご助言を戴きました。ここに感謝の意を表します。同病院栄養部管理栄養士各位には研究遂行にあたり、栄養食事指導などご協力を戴きました。ここに感謝の意を表します。