自家造血幹細胞移植後の晩期合併症と長期フォローアップ外来に関する単施設の横断的調査

塚越真由美¹, 黒澤彩子², 棟方 理³, 蒔田真一³, 福原 傑³, 鈴木達也³, 丸山 大³, 小林幸夫³, 森 文子¹, 岡村有夏¹, 池田昌子¹, 松浦朋子¹, 稲本賢弘², 金 成元², 伊豆津宏二³, 飛内賢正³, 福田隆浩²

¹国立がん研究センター中央病院看護部

²国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

³国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（自家移植）後の合併症、および移植後長期フォローアップ（long-term follow up, LTFU）外来に対する患者ニーズを明らかにするため、郵送法による自記式質問紙を用いた単施設の横断的調査を行った。1993年から2014年に造血器腫瘍に対して当院で自家移植を行った231人のうち、無増悪生存で当院への外来通院継続中の71人を対象とし、43人（61%）から回答を得た。28人（回答者の65%）が53件の自家移植後合併症を報告、感染症が23件と最も多く、带状疱疹が感染症の57%を占めた（13件）。回答者の8割が自家移植後の体調について何らかの不具合を経験したと回答し、回答者の9割が自家移植後もLTFU外来の必要性があると回答した。単施設少数例の検討ではあるが、自家移植後患者を対象としたLTFUの体制を検討するうえで一助となる情報が得られたと考える。（日本造血細胞移植学会誌 7(4): 132-137, 2018.）

緒言

移植後長期フォローアップ（long-term follow up, LTFU）外来は、造血幹細胞移植を受けた患者に対して、退院後から晩期までに起こり得る身体的・精神的・社会的問題のスクリーニングと介入を目的としており、慢性移植片対宿主病や免疫抑制剤投与による易感染性などの問題が明らかである同種移植患者における有用性は明確といえる。本邦においては2012年に“造血幹細胞移植後患者指導管理料”が新設され、全国的に造血幹細胞移植後LTFUの設立が推奨されている。現在、指導の対象として同種・自家の区別については明記されていないが、日本造血細胞移植学会が主催している看護師研修が同種造血幹細胞移植（同種移植）を対象とした内容であるため、同種移植例が主な対象と解釈されていることが多い。

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（自家移植）後については非悪性晩期合併症¹、二次がんの発症²⁻⁶が報告されているものの、それぞれの頻度、発症時期などの詳細な情報は乏しい。また、同種移植後の晩期合併症スクリーニ

ングに関する国際ガイドラインは存在するが⁷、自家移植後患者に対するLTFUガイドラインは明記されたものが存在しない。加えて、自家移植後の合併症や社会生活に関する情報も乏しく、自家移植後患者に対するLTFUの必要性や評価時期・項目などは不明確である。

当院においては、同種移植施行例全例を定期的なLTFU対象としているが、自家移植後は、身体面のほか社会的心理的側面から主治医が必要と判断した場合、もしくは患者本人からの希望があった場合のみを診療の対象としている。しかし、今まで患者側からのLTFU外来に対するニーズ調査を行う機会はなく、診療対象とすべき症例は明確にはなっていない。

自家移植後の生活状況や合併症に関する実態、および看護師によるLTFU外来に対する患者のニーズを明らかにすることを目的として、自家移植後患者を対象とした単施設のアンケート調査を行ったので報告する。

Submitted December 24, 2017; Accepted April 25, 2018; Published online, October 15, 2018. (Handling Editor: Makoto Onizuka, Department of Hematology and Oncology, Tokai University school of Medicine)

Key words: Autologous peripheral blood stem cell transplantation, long-term follow-up, late effect

Correspondence: Saiko Kurosawa, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan. E-mail: skurosaw@ncc.go.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-17-024 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. 回答者の症例背景

回答者 N=43	
移植後経過年数 中央値 (範囲)	4.0 (1.1-18.7)
移植時年齢 中央値 (範囲)	52 (29-65)
調査時年齢 中央値 (範囲)	59 (32-73)
性別	
男性	22 (51%)
女性	21 (49%)
疾患	
非ホジキンリンパ腫	37 (86%)
びまん性大細胞型リンパ腫	31 (72%)
濾胞性リンパ腫	2 (5%)
マントル細胞リンパ腫	2 (5%)
T細胞性リンパ腫	2 (5%)
ホジキンリンパ腫	4 (9%)
多発性骨髄腫	2 (5%)

対象と方法

1993年から2014年に造血器腫瘍に対して当院で自家移植を行い、退院後に原病の増悪なく継続通院中の成人患者を対象とし、郵送による自記式質問紙調査を行った。対象者へ調査票と説明同意文書を郵送し、対象者からサイン済み同意文書とともに回答済の質問票が事務局あてに返信された場合に、正式な同意、研究参加と判断した。本調査は、「疫学研究に関する倫理指針」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、当センターの倫理審査を受け、承認を得た上で実施した。

アンケートは12の質問からなり、選択式回答を主としたが、退院後の問題や合併症、LTFU外来に関する意見を問う質問などについては、一部自由記載とした。婚姻や妊娠出産を問う質問については、対象者の精神的負担を鑑み、空欄での返送も可能であることを記した。

移植日、移植時年齢、疾患などの基本情報は、匿名化連結番号を用いて移植レジストリデータより照合・抽出した。

結果

本調査は2015年1月発送、2か月後を回答期限として行われた。

対象期間中の自家移植症例は231人であり、無増悪生存症例114人のうち、当院の外来に継続通院中の71人を対象とした。質問紙の返信は43人(61%)より得られた。

回答者の背景は、移植後経過年数中央値4年(1.1-18.7年)、男性が22人(51%)、疾患は非ホジキンリンパ腫が37

◆ 移植後の生活について困ったことがあった

はい 63%

いいえ 37%

◆ 移植後の体調について困ったことがあった

はい 81%

いいえ 19%

◆ もっと情報が欲しいと思ったことがあった

はい 63%

いいえ 37%

Figure 1. 退院後の生活や体調について、移植後の生活や体調、情報提供に関する質問への回答結果を示す。

人(86%)と多くを占めた(Table 1)。回答者と比較して非回答者28人は、移植後経過年数、性別、疾患には有意な偏りを認めなかったが、移植時・調査時ともに有意に若年であった(年齢中央値、移植時:回答者52歳 vs 非回答者42歳、調査時:59歳 vs 50歳)。対象症例71人中、自家移植後のLTFU受診歴がある症例が6人含まれていたが、本調査は匿名化調査であり、回答者におけるLTFU受診歴は不明であった。

退院後の体調や生活についての質問に対し、“移植後の生活について困ったことがあった”27人(63%)、“移植後の体調について困ったことがあった”35人(81%)、“移植後の生活や体調についてもっと情報がほしいと感じた”27人(63%)と回答があった(Figure 1)。移植後の身体的合併症については、43人中28人(65%)より53件の回答があった(Figure 2)。回答のあった合併症53件のうち、感染症が23件(43%)と最も多く、帯状疱疹、呼吸器感染症、蜂窩織炎、胃腸炎や中耳炎などが報告された。そのうち帯状疱疹が13件と感染症の57%を占め、発症時期は移植後30日から1,404日にわたり、中央値は421日であった。その他、関節炎などの骨・関節に関する合併症、腎機能低下などが挙げられた。合併症全体の発症時期の中央値は移植後300日(0-3,236日)であった。移植後の身体的な自覚症状は30人(70%)より67件が回答された(Figure 3)。末梢神経障害や体力低下・倦怠感などの全身症状がそれぞれ14件(21%)と多く、味覚障害・食欲不振が13件(19%)であった。発症時期の中央値は60日(0-2,414日)であった。生活面・精神面・社会面の訴えは11人(26%)より18件の回答があった(Figure 4)。感染予防に関する問題、不安、復職に関する問題、家族の問題が挙げられ、いずれも1年以内に問題が起こっていた(発症時期中央値84日、0-265日)。

移植時・調査時の婚姻、妊娠出産に関する質問への回答は43人中42人より得られた。移植時の婚姻状況は既婚が

Figure 2. 移植後の身体的合併症. アンケートに回答があった自家移植後の身体的合併症を示す。28人より53の合併症が報告された。発症時期は移植後0-3,236日にわたり、中央値は移植後300日であった。帯状疱疹が13件(25%)と最も多く、発症時期中央値は移植後421日(30-1,404日)であった。

Figure 4. 自家移植後の生活面・精神面・社会面の訴え. アンケートに回答があった自家移植後の生活面・精神面・社会面の訴えを示す。11人より18の訴えが報告された。

33人、未婚が5人、離別が4人であった。回答時婚姻状況は既婚が31人、未婚が6人、離別が5人であった。移植時の既婚者のうち、3人が移植後に離別したと回答した(いずれも移植時年齢50代、男性2人、女性1人)。本人あるいはパートナーが妊娠したと回答したのは1人(移植時年齢29歳、女性)で、1回の自然妊娠・稽留流産を経て、人工授精による妊娠に至っていた(調査時、妊娠中)。

移植時・調査時の就労状況に関する質問への回答は43人中42人より得られた。移植前の就労状況は、正規雇用31人、パート・アルバイト2人、専業主婦・主夫8人、自営業1人であった。回答時の状況は、就労ありが22人、パート・アルバイト3人、専業主婦・主夫12人、無職5人であった。調査時専業主婦12人(すべて女性)中の3人と無職4人は、移植前に正規雇用されていた。移植前に正規雇用されていた31人中、調査時における一部・フルタイムを含めた復職率は74%であった。移植後に退職が6人(調査時年齢35から57歳)、転職や部署の変更があったのは7人であった(調査時年齢42から69歳)。一部復職・復学時期の回答は23人からあり、移植直後から18か月で復帰し、

Figure 3. 身体的な自覚症状. アンケートに回答があった自家移植後の身体的自覚症状を示す。30人より67の症状が報告された。末梢神経障害、体力低下、味覚障害・食欲不振などが多く挙げられた。

Figure 5. 自家移植後のLTFU外来の必要性和その役割. アンケートに回答があった自家移植後のLTFU外来に対する必要性和LTFU外来に求める役割を示す(*情報提供のうち特定の内容が示されたもの)。

中央値は3か月であった。職業が自営業であった回答者1名のみが、移植直後から復職したと答えた。フルタイムの復帰・復学時期については17人から回答あり、移植直後から12か月で復帰し、中央値は5か月であった。8人が一部復帰とフルタイム復帰について異なる時間を答えており、その差は半月から9か月、中央値3か月であった。

自家移植後の看護師によるLTFU外来受診について、“退院後にLTFU外来があったら受診を希望した”32人(74%)、“現在または今後LTFU外来受診を希望する”18人(42%)と回答があった。“受診を希望”する理由としては“不安だから”が最も多かった。自家移植後のLTFU外来の必要性については、“全員が受診する必要がある”6人(14%)、“希望者だけでよいが自家移植後もLTFU外来が必要”33人(77%)、“必要ない”2人(5%)、無回答2人であった(Figure 5)。LTFU外来に求める役割としては「情報提供」が最も多く、「移植後の一般的な経過」や「晚期合併症・QOL」「検査結果・今後の治療方針」などの特定の情報提供の希望を合わせると51件が挙げられた。情報提供のほかに、「精神的不安の解消」「生活指導」「医師以外によるフォローに

有用性を感じる」という事項が自家移植後のLTFU外来看護師の役割として挙げられた。LTFU外来は必要ない、または希望者のみでよいと答えた回答者の理由としては、「遠い」「体力的にきつい」「コストが問題」「時間がとれない」「主治医や産業医の診療を受けている」「いつまでも病人扱いされたくない」といった意見があった。LTFU外来が必要と思う時期に関しては37人から回答があり、自家移植後「6か月」「3か月」「退院後すぐ」の順で多く回答があったが、患者ごとに希望時期は異なっており、希望時の受診を要望する意見も認められた。

考察

調査結果より、自家移植後の回答者の多くが、退院後の体調や生活に関する困りごと、情報の不足を挙げていた。退院後の生活については、退院前に看護師からパンフレットを用いて、感染予防を含む日常生活における注意事項や合併症について説明しているが、情報提供の方法について検討が必要であることが示唆された。

報告された合併症のうち感染症が最も多く、複数の感染に罹患した症例もあった。自家移植後であっても、移植後1年以内は感染症に注意するように指導しているが、今回の調査結果ではそれを上回る時期における発症例を認めたため、指導内容への追加を検討していきたい。回答者の7割に移植後の身体的な自覚症状があり、末梢神経障害や体力低下・倦怠感などの全身症状、味覚障害・食欲不振などがそれぞれ回答者の3割に出現していた。少数ではあるが、合併症や身体的な自覚症状の種類や頻度を把握できたことは有益であり、具体的な情報提供につながると考える。

生活面・精神面・社会面に関しては、感染予防に関する問題、不安、復職に関する問題、家族の問題などが挙げられ、いずれも1年以内に問題が起こっていた。自家移植という初めての体験に、先の見通しがわからないことによる不安があると考えられ、移植後1年以内の外来における介入が望ましいことが示唆された。

移植時の既婚者のうち、3人が移植後に離別したと回答した。また、1人が妊娠に至っていた。これらについては、対象が少数であるため、他のがん種との比較はできないが、今後さらに留意し、情報を蓄積すべき事項であると考えられる。

移植前に正規雇用されていた回答者のうち、移植後に42%が退職または転職や部署の異動をしていた。高橋らによる本邦におけるがん患者の調査結果⁸から得られた21.3%と比較すると高い割合であった。高橋らの調査では対象の95%が固形腫瘍患者であり、造血器疾患治療後の現状は同調査結果には反映されていないことが予測された。

移植後の時期は様々であるものの、移植前に正規雇用されていた回答者中における自家移植後の復職率は74%であった。海外単施設調査より自家・同種移植後1年時点の復職率は62%と報告されており⁹、本調査回答者の移植後年数が最短1年であることを考えると、大きな差異はないものと考えられた。高橋らの調査⁸では、治療開始から復帰までの間にがん患者が求める情報も明らかにされ、同じ治療体験を持つ患者の状況や治療と仕事のバランスを取るためのアイデア、副作用への対処、職場での配慮を求める方法、自分の病気を職場でどう説明したらいいかなどの情報提供をすることは、自家移植後もLTFU外来において看護師ができる支援であると考えられる。

LTFU外来に対する患者ニーズについては、74%が退院後にLTFU外来があったら受診を希望し、91%が自家移植後もLTFU外来が必要と回答していた。期待される役割として情報提供や不安の緩和が挙げられており、主治医による外来診療に加えて、看護師による介入の有用性が示唆された。一方で、コストと時間がかかることへの懸念や、病人として扱われたくないという思いもあるため、全例を対象とした受診の機会を設ける場合には最小限の回数にとどめることが望ましいと考える。介入時期の希望にはばらつきがあり、この回答から根拠となる結果は得られなかった。しかし、上記に考察したそれぞれの結果をふまえると、退院後1年以内に、LTFU受診の機会を一度設けることに加えて、患者・家族の希望時の受診が可能であることを患者自身や外来担当医により広く周知することが有用である可能性が示唆された。

本調査は単施設の少数例を対象としたものであり、移植後経過期間をはじめとした背景にも大きなばらつきがあった。また、非回答者が回答者と比較して若年であったことが、回答結果の偏りに影響した可能性は否定できず、同じくLTFU外来の必要性などの回答結果に影響し得る回答者のLTFU受診経験については調査項目に含まれていなかったことから、今回の匿名化調査では不明であった。よって本調査の結果のみによって、自家移植後のLTFUにおけるスクリーニング項目や受診時期を確定することは困難と考えられる。スクリーニングと介入の対象となる自家移植後患者の身体的晩期合併症、心理社会的問題の種類、頻度、発症時期などについて、より正確に把握するためには、より多施設による横断的調査や前方視的観察研究を実施することが必要である。

しかし、回答者の8割以上が自家移植後に身体面をはじめとした不具合を経験していたこと、9割以上が自家移植後もLTFU外来が必要であると答えたことを踏まえ、施設のリソースや方針ごとに、自家移植患者を対象としたLTFU外来におけるスクリーニングと介入の体制を検討す

ることは有用であると考えられた。

謝辞

本研究は、国立がん研究センター研究開発費福田班「同種造血幹細胞移植治療確立のための基盤研究」(29-A-14, 研究代表者 福田隆浩(国立がん研究センター中央病院))の一研究として施行された。

本研究にあたり、調査に快くご協力くださいました対象者の皆様に心より御礼申し上げます。

著者役割

研究計画, データ集積, データの解析, 論文執筆は塚越真由美と黒澤彩子が行った。

研究計画への助言, 解析結果, 論文内容に関する解釈と助言, また患者診療を棟方 理, 蒔田真一, 福原 傑, 鈴木達也, 丸山 大, 小林幸夫, 森 文子, 岡村有夏, 池田昌子, 松浦朋子, 稲本賢弘, 金 成元, 伊豆津宏二, 飛内賢正, 福田隆浩が行った。

利益相反の開示

本研究において開示する利益相反はない。

文献

1. Khera N, Storer B, Flowers ME, et al. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; **30**: 71–77.
2. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, et al. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 2208–2214.
3. Forrest DL, Hogge DE, Nevill TJ, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 7994–8002.
4. Seshadri T, Pintilie M, Kuruvilla J, et al. Incidence and risk factors for second cancers after autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009; **50**: 380–386.
5. Danner-Koptik KE, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2013; **48**: 363–368.
6. Martin A, Schneiderman J, Helenowski IB, et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; **61**: 1350–1356.
7. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 337–341.
8. Takahashi M, Tsuchiya M, Horio Y, et al. Job resignation after cancer diagnosis among working survivors in Japan: timing, reasons and change of information needs over time. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018; **48**: 43–51.
9. Morrison EJ, Ehlers SL, Bronars CA, et al. Employment Status as an Indicator of Recovery and Function One Year after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016; **22**: 1690–1695.

Cross-Sectional Patient Survey on the Need for a Long-Term Follow-up Program after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation

Mayumi Tsukagoshi¹, Saiko Kurosawa², Wataru Munakata³, Shinichi Makita³, Suguru Fukuhara³, Tatsuya Suzuki³, Dai Maruyama³, Yukio Kobayashi³, Ayako Mori¹, Yuka Okamura¹, Masako Ikeda¹, Tomoko Matsuura¹, Yoshihiro Inamoto², Sung-Won Kim², Koji Izutsu³, Kensei Tobinai³, Takahiro Fukuda²

¹Nursing Division, National Cancer Center Hospital

²Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital

³Department of Hematology, National Cancer Center Hospital

Abstract

While the importance of long-term follow-up (LTFU) programs after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) has been recognized, their role after autologous HCT is less apparent. To evaluate patients' need for a LTFU program after autologous HCT and the incidence of late effects, we conducted a single-center cross-sectional questionnaire survey. We included adult patients who received autologous HCT for hematological malignancies at our hospital from January 1993 through February 2014, who remained free of disease progression, and who made regular visits to our clinic. Among 231 patients who received autologous HCT, 114 were alive and free of relapse. Questionnaires were mailed to 71 patients who had visited our clinic, and 43 (61%) responded. Twenty-eight patients (65%) reported 53 disorders that were diagnosed after discharge. The most frequent of these was infection (n=23), with varicella zoster virus accounting for 13 cases. More than 80% of the participants reported experiencing conditions other than the primary disease after discharge, and 91% suggested the need for a LTFU program after autologous HCT. Although we acknowledge the risk of selection bias and under- or overestimation due to the small cohort size, these results may provide a foundation for constructing a LTFU program after autologous HCT. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 7 (4): 132-137, 2018.)