小児期の造血幹細胞移植後 Quality of Life (QOL)

石田也寸志

愛媛県立中央病院小児医療センター

第41回日本造血細胞移植学会総会の会長シンポジウムのテーマであった「移植後の子どもを支える」のなかで、造血幹細胞移植後小児のQOLについて解説した。まず移植にとってQOLがどのように位置づけられるかについて述べ、既報の小児移植例に関するQOL観察研究論文の検索を行い、対象症例数が40例以上だったものを一覧表にまとめた。観察研究の内容を、Ⅰ. 対照群を持つ横断研究（移植以外の治療法または健常者対照群との比較をしたもの）、Ⅱ. 対照群を持たない横断研究（移植患者のQOLのみを比較検討したもの）、Ⅲ. 縦断研究（移植患者の経時的なQOL変化を検討したもの）、Ⅳ. 患児以外の評価（きょうだい・親など）に分けて示し、それぞれの研究結果の要点を示した。本邦で施行された移植後長期生存小児患者におけるQOL調査研究に関して、これまでの研究結果を要約し、最後に今後の移植後QOL研究の将来についてまとめた。（日本造血細胞移植学会誌 8(4): 107-121, 2019.）

緒言

本邦で1970年代に始まった造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)は、血液悪性疾患をはじめ各種疾患の根治療法として広く施行されるようになり、近年では年間約5,500件が行われている¹。このうち、約50%～60%が移植後2年以上生存する長期生存者と概算すると、長期生存者は年々3,000例以上増え続けている。HSCT後長期生存例の増加を背景に、HSCT後患者のquality of life (QOL)やQOLに影響を与える晩期合併症の重要性が認識されてきている^{2,4}。

今回は第41回日本造血細胞移植学会総会会長シンポジウムで、「移植後の子どもを支える」がテーマとして取り上げられたのを機会に、1. 移植にとってのQOL、2. これまでのQOL研究のレビュー、3. 本邦の造血細胞移植後長期生存小児患者におけるQOL調査研究結果、4. 将来のQOL研究の方向性についてまとめた。

1. 移植にとってのQOL

Figure 1に示したように移植患者のQOLは、年齢・性別・家庭・経済・教育環境などの患者特性と診断名・原発部位・病期・移植前治療などの疾患特性、前処置・移植の

種類・免疫抑制剤・移植前後の合併症などの移植要因によって影響を受ける^{5,6}。一般にQOLは多次元であり、身体・心理・社会・役割・家族など複数のドメインで構成される⁶。移植を受けた患者の身体的ドメインを大きく規定するものとして晩期合併症の有無があるが、移植例ではその有病率が高く、本邦の研究では78%（欧米データ⁷では79%）が何らかの身体的な晩期合併症を有し、非移植例の48%（欧米データ⁷では54%）に比べ有意に高率で、2つ以上の晩期合併症を有する割合も50%（欧米データ⁷では59%）であった⁸。特に同種移植では、慢性GVHDがこの身体的晩期合併症に深く関わっており、身体的QOLを左右する最大の要因である（Figure 2）^{9,10}。

移植医がQOLをどのように考えているかに関しては、少し古いデータではあるがLeeらの報告がある¹¹。29か国80人の医師にアンケート調査をしており、「しばしばQOLのことを考えて移植適応の判断をする」と答えたのは28%にすぎず、65%は「移植適応の判断にQOLの配慮は時にしか行わない」と答えている。一方移植前にQOLのことをしばしば質問する患者は38%にすぎないが、移植後のQOLについては91%の医師が患者とあらかじめ相談すると答えている。

73%の医師は「患者は治療の可能性があればQOLが悪くても我慢すると思う」と答えている一方、66%は「QOL

Submitted May 7, 2019; Accepted May 16, 2019; Published online, October 15, 2019. (Handling Editor: Yoshinobu Maeda, Okayama University)

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, quality of life (QOL), childhood, long-term survivor

Correspondence: Yasushi Ishida, Pediatric Medical Center, Ehime Prefectural Central Hospital, 83 Kasuga-machi, Matsuyama-city, Ehime, 790-0024, Japan. E-mail: yaishida2009@yahoo.co.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-19-004 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. QOL of the Children with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Figure 2. Clinical manifestations of chronic GvHD and how they affect patients' daily physical function and quality of life. The clinical manifestations of cGvHD resemble those observed in an autoimmune disease affecting a single organ or many organs. cGVHD has a negative impact on many physical functions.

modified Fig. 2 of the articles by Fiuza-Luces C. et al.⁹

に関する研究報告によく目を通して」, 55%は「QOLに関する研究結果を見て自分の治療方針を変えることがある」と答えており, 「患者とQOLのことを議論する余裕はない」と答えたのは13%にすぎず, 57%は「QOLの結果がもう少し理解しやすいものであれば利用すると思う」と答えている。この発表から15年経っていることを考慮すると, 最近では移植医がQOLをより重視する方向に変化していると推測される。

2. 既報の小児移植関連 QOL 観察研究のまとめ

これまでに小児 HSCT 例に関する QOL をまとめた論文のレビューは散見される¹²⁻¹⁶が, 今回は観察研究論文のみの検索を行い, 対象症例数が40例以上だったものを Table

1 と Table 2 にまとめた¹⁷⁻⁵⁵。

Table 1 には, 発表年別別に主に症例数, 移植タイプ, 移植時/評価時の年齢, 研究デザイン, 評価時期, 評価項目をまとめた。38 報の報告が見られ, 移植症例数は42~256例(親は41~363例)で, 移植タイプはほとんどが同種/自家, 悪性/非悪性の混合であったが, 一部同種移植のみ, 悪性疾患のみのものも見られた。移植時年齢は平均で7~12歳が多く, QOL 調査という性格のためか乳幼児の検討はほとんど見られなかった。研究デザインとしては横断研究が17, 縦断研究が12, 移植本人以外の検討9であった。評価尺度としては, 全般的 QOL に関しては Child Health Rating Inventories (CHRI), Pediatric QOL Inventory (PedsQL), Short Form Health Survey (SF-36) などが多く, 一部医学的・社会的背景を独自に調査した項目を追加しているものも見

Table 1. The previously published observational QOL studies on childhood HSCT (Only studies with more than 40 cases)

著者 (年)	症例数	移植タイプ 対象疾患	移植時平均年齢 評価時平均年齢	研究 デザイン	評価時期	評価項目： 使用した評価尺度*
① Schmidt et al.(1993) ¹⁷	n=50 小児	同種 悪性/非悪性	移植時 11 歳 (1~17 歳) 移植後年数：6 年 (1~11 年)	縦断的	移植後 1~2 年, 2~5 年, >5 年	QOL: 電話インタビュー (活動変化, 婚姻, 身体, Well-being, Karnofsky score)
② Prieto et al.(1996) ¹⁸	n=117 小児-成人	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：28 歳 (4~50 歳) T1 年齢：33 歳 (15~54 歳)	後方視的	移植後中央値 55 か月 (6~156)	心理症状, 社会適応, QOL: 現在の健康状況, Nottingham Health Profile, 28-item version of General Health Status, Karnofsky score
③ Badell et al.(1998) ¹⁹	n=98 患者 n=58 健康	同種 (73%) 悪性 (83%)	評価時：>17 歳	後方視的	移植後 3 年	QOL: A modified version of QOL questionnaire
④ Matthes-Martin et al.(1999) ²⁰	n=73 小児	同種 悪性/非悪性	移植時：7.9 歳 (0.4~16.9) 評価時：13.2 歳 (2.9~27.5)	後方視的	移植後：4.6 年 (1~13)	QOL: 12-item questionnaire on QoL
⑤ Chiodi et al.(2000) ²¹	n=244 小児-成人	同種 悪性/非悪性	移植時：28 歳 (3~50 歳) 評価時：>13 歳	後方視的	移植後中央値： 61 か月	QOL: PAIS
⑥ Phipps et al.(2002) ²²	n=153 小児と両親	同種/自家 悪性/非悪性	評価時：8.9 歳 (1~20 歳)	縦断的	移植時, 移植後 6 週間毎週, 半年間毎月	QOL: BASES
⑦ Kupst et al.(2002) ²³	n=153 小児	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：9.6 歳 (SD=5.3 歳)	縦断的	移植前, 移植後 1 年, 2 年	QOL: CBCL, WRAT, 知能: WPPSI-R, WISC-R, WISC-III
⑧ Manne et al.(2004) ²⁴	n=111 母親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.2 歳 (1~18 歳) 母年齢：37.6 歳 (19~56 歳)	縦断的	移植時 移植後 18 か月	QOL: SCID, Impact of Events Scale (IES), BAI, BDI, Inventory of Socially Supportive Behaviors, SF-36
⑨ Forinder et al.(2005) ²⁵	n=52 小児	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：7 歳 (1~16 歳) 評価時：15 歳 (9~22 歳)	横断的	移植後 3~19 年 (中央値=8 年)	QOL: SCHQ-PF50, SCHQ-CF87, inventory checklist, Late effects score, Karnofsky scale
⑩ Parsons et al.(2005) ²⁶	n=122 小児と両親	同種/自家 血液悪性	移植時：8 歳 (1~17 歳) 評価時：11 歳 (5~18 歳)	横断的	移植後 519 日 (17~3,079 日)	QOL: CHRIs, 20-item generic health-related quality of life, instrument and the 10-item disease-specific, DSII-HSCT
⑪ Forinder et al.(2006) ²⁷	n=42 小児と両親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：7 歳 (1~16 歳) 評価時：9~18 歳 (18 歳を超える場合を除外)	横断的	移植後 3~20 年 (中央値=8 年)	QOL: SCHQ-PF50, SCHQ-CF87, inventory checklist, Late effects score, Karnofsky scale
⑫ Felder-Puig et al.(2006) ²⁸	n=68 と両親	同種 悪性/非悪性	最初評価時：10.4 歳 (SD=3.6, 4~18 歳)	前方視的 (縦断的)	移植前-35 日, -7 日 移植後 10 日, 28 日, 180 日, 360 日	QOL, 疼痛知覚: PedSQL, HUI2, HUI3
⑬ Parsons et al.(2006) ²⁹	n=160 小児と両親	同種/自家 血液悪性	移植時：12 歳 (5~20 歳)	縦断的	移植前, 後 3, 6, 12 か月後	QOL: CHRIs, DSII-HSCT, SF-36, 医学的評価

(つづき)

著者 (年)	症例数	移植タイプ 対象疾患	移植時平均年齢 評価時平均年齢	研究 デザイン	評価時期	評価項目： 使用した評価尺度*
⑭ Lof et al.(2007) ³⁰	n=51 小児 n=41 両親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：7 歳 (1~16 歳) 評価時：16 歳 (9~22 歳)	横断的	移植後3~19年 (平均値=8年)	QOL: SCHQ-PF50, SCHQ-CF87, inventory checklist, Late effects score, Karnofsky scale
⑮ Michel et al. (2007) ³¹	n=142 小児 (n=288 非移植)	同種/自家 急性白血病人	診断時：6.3 歳 (SD: 4.0 歳) 評価時：18.2 歳 (SD: 6.1 歳)	横断的	移植後 11.9 年 (SD: 5.6 年)	QOL: VSP-A questionnaires, SF-36, 医学的評価
⑯ Barrera & Atenafu (2008) ³²	n=46 患者 n=33 同胞と親	同種/自家	患者評価：10.1 歳 (3~16 歳) 同胞評価：11.0 歳 (3~20 歳)	後方視的	移植後 2 年	認知機能, 社会適応, QOL: 小児と同胞: WISC-III, WRAT, CBCL, CHQ-PF50 両親: FACES-III, BDI
⑰ Barrera et al. (2009) ³³	n=99 母	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.27 歳 (SD=4.38) 診断-移植：19.5 か月 (SD=23.7)	縦断的	移植前, 1 年, 2 年	QOL: CHQ-PF50, POQOL, FACES-III, BDI
⑱ Lof et al.(2009) ³⁴	n=73 小児 n=41 両親	同種 悪性/非悪性	移植時：10 歳 (1~16 歳) 評価時：26 歳 (19~42 歳)	横断的	移植後5~28年 (中央値=17年)	QOL: SWED-QUAL, SOC, HAD inventory checklist, CTCAE
⑲ Jobe-Shields et al. (2009) ³⁵	n=146 親 (82% 母)	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：13.2 歳 (SD=3.7) 評価時：28.7 歳 (18.8~45.9 歳)	横断的	移植後	QOL: PTSDI, CES-D, FES
⑳ Feichtl et al. (2010) ³⁶	n=68 小児と両親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：11.9 歳 (5~18.7 歳)	縦断的	移植前, 3 か月, 6 か月, 1 年, 2 年	QOL: PedsQL 4.0
㉑ Sanders et al. (2010) ³⁷	n=214 小児 (18 歳未満)	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：11.9 歳 (1.8~17.9 歳) 評価時：28.7 歳 (18.8~45.9 歳)	横断的	移植後5年以上	QOL: SF-36, SCL-90-R, FRI, SSQSR, NBRS, MMQ
㉒ Ishida et al. (2011) ³⁸	n=46 移植例 n=138 非移植例	同種/自家 悪性	移植群：10.1 歳 (SD=4.4) 非移植群：7.7 歳 (SD=4.8) 評価時：23.1 歳 (SD=4.9)	横断的	診断後5年以上	社会適応, QOL: SF-36, 4 general health-related items
㉓ Brice et al. (2011) ³⁹	n=95 移植例	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：11.3 歳 (SD=5.4) 評価時親：38.9 歳 (SD=6.9)	縦断的	移植前, 移植後 100 日, 180 日, 365 日	QOL: PedsQL 4.0
㉔ Barrera et al. (2012) ⁴⁰	n=49 母 n=35 父	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.5 歳 (SD=4.1) 移植時母：38.4 歳 (SD=6.0) 移植時父：41.5 歳 (SD=6.8)	縦断的	移植前, 移植後 1 年, 2 年	QOL: SF-36, CBCL, CHQ-PF50
㉕ Barrera et al. (2012) ⁴¹	n=69 母 n=42 父					
㉖ Berbis et al. (2013) ⁴²	n=256 移植例 n=687 非移植例 (化学療法)	同種/自家 急性白血病人	移植群：7.1 歳 (SD=4.7) 非移植群：6.1 歳 (SD=4.0) 評価時：19.6 歳 (SD=7.1)	横断的	移植後 11.9 年 (SD=6.4 年)	QOL: VSP-A questionnaires, SF-36, 医学的評価
㉗ Jeong et al. (2013) ⁴³	n=53 小児と家族	同種/自家 悪性/非悪性	移植群：10.9 (SD=4.1) 移植後年数：3.2 (0.3~8.7)	横断的	移植後 100 日以上	QOL: CBCL, CHQ-PF50
㉘ Rodday et al. (2013) ⁴⁴	n=312 両親 n=117 本人	同種/自家 急性白血病人	代理群：10.9 歳 (SD=4.2) 両親：39.8 歳 (SD=7.1) 本人群：15.6 歳 (SD=1.8)	縦断的	診断後 11.0/12.0 か月 (5.0~40 か月)	QOL: CHRIs, Grobal HRQL items, 医学的評価
㉙ Terrin et al. (2013) ⁴⁵	n=165 親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.7 歳 (SD=5.6) 評価時親：38.9 歳 (SD=6.9)	縦断的	移植前, 移植後 45 日, 3 月, 6 月, 12 月	QOL: CHRIs, Clinical complications

(つづき)

著者 (年)	症例数	移植タイプ 対象疾患	移植時平均年齢 評価時平均年齢	研究 デザイン	評価時期	評価項目： 使用した評価尺度*
③⑩ Rodday et al. (2013) ⁴⁶	n=165 親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.7 歳 (SD=5.6) 評価時親：38.9 歳 (SD=6.9)	縦断的	移植時 移植後 12 か月	QOL: SCID, CHRIs, PREMO screener
③⑪ Bernard et al. (2014) ⁴⁷	n=240 移植例	同種/自家 急性白血病	移植時：8.7 歳 (0.5~20) 評価時：19.5 歳 (2.1~39.7)	横断的	移植後 10.9 年 (0.9~25.6 年)	QOL: SF-36, 医学的評価
③⑫ Schultz et al. (2014) ⁴⁸	n=80 移植例 n=100 非移植例	同種/自家 AML	自家移植群：3 歳 (0~16) 同種移植群：8 歳 (0~20) 非移植群：4 歳 (0~19) 評価時：20 歳 (8~39)	横断的	診断後 5 年以上 13.5 年 (6~22)	社会適応, QOL: SF-36, 医学的評価
③⑬ Terrin et al. (2015) ⁴⁹	n=274 親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：8.7 歳 (SD=5.6) 評価時親：38.0 歳 (SD=7.9)	縦断的	移植前, 移植後 45 日, 3 月, 6 月, 9 月, 12 月	QOL: CHRIs, Clinical complications
③⑭ Liu et al. (2016) ⁵⁰	n=43	同種のみ 悪性/非悪性	移植時：7.9 歳 (SD=4.4) 評価時：12.1 歳 (SD=4.1) 健常者 12.1：歳 (SD=4.1)	横断的	移植後 3.7 年 (SD=2.2 年) (1~11.1 年)	QOL: PedsQL 4.0, CES-D Global Assessment of cGVHD
③⑮ Loiselle et al. (2016) ⁵¹	n=90 両親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時：6.4 歳 (SD=4.9) 評価時親：35.1 歳 (SD=8.0)	縦断的	移植前, 移植後 1 月, 3 月, 6 月, 9 月	QOL: PedsQL 4.0, PAT-2.0
③⑯ Switzer et al. (2016) ⁵²	n=105 移植 ドナーと親	同種のみ	ドナー年齢：11.1 歳 (SD=3.4) 親の年齢：40.8 歳 (SD=7.4)	縦断的	移植前, 移植後 4 週, 1 年	QOL: PedsQL 4.0, 社会的背景
③⑰ Schulte et al. (2016) ⁵³	n=51 患者, 同胞, 両親	同種のみ 悪性	移植時患者：13.3 歳 (SD=2.9) 同胞：13.3 歳 (SD=2.9)	横断的	移植後 2 年以上	QOL: PedsQL 4.0, 社会的背景
③⑱ Ullrich et al. (2016) ⁵⁴	n=363 親	同種/自家 悪性/非悪性	移植時患者：9.6 歳 (SD=5.1) 親の年齢：38.7 歳 (SD=7.5)	横断的	移植後の時期は 不明	QOL: CHRIs, Parent Outlook Scale

*VABS, Vineland Adaptive Behavior Scale; CBCL, Child Behavior Check List; WRAT, Wide Range Achievement; POQOLS, Pediatric Oncology QOL Scale; BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State and Trait Anxiety Inventory; FACES-III, Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale-III; PAIS, Psychosocial Adjustment to Illness Scale; PMI, Personal Meaning Index; LAP-R, Life Attitude Profile-Revised; BSI-18, Brief Symptom Inventory-18; PTSD Checklist; SF-36, Short Form Health Survey; BASES, The Behavioral Affective and Somatic Experience Scales; SCID, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; IES, Impact of Events Scale; BAI, Beck Anxiety Inventory; FACT-HSCT, Functional Assessment of Cancer Therapy-HSCT; PedsQL, Pediatric QOL Inventory; HUI2, HUI3, Health utilities Index 2, Index 3; SCHQ-PF50, SCHQ-CF87, Swedish Child Health Questionnaire; CHRIs, Child Health Rating Inventories; DSII-HSCT, Disease Impairment Inventories-HSCT; PedsQL-C, Pediatric QOL Inventory Cancer Module; WISC-III, Wechsler Intelligence Scale for Children-III; WRAT, Wide Range Achievement Test; CHQ-PF50, Child Health Questionnaire; FACES-III, Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale-III; BDI, Beck Depression Inventory; module, DSII-HSCT, the Disease Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation; VSP-A questionnaires, Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent et de l'enfant; PTSDI, Post Traumatic Stress Disorder Index; WASI, short form or Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; TOVA, Test of Variables of Attention or Conners Continuous Performance Test-II; VMI, Beery-Buktenica Developmental Test of Visual Motor Integration; CVLT-C or CVLT-II, California Verbal Learning Test-Children's Version or Second Edition; WIAT-II, Wechsler Individual Achievement Test-II Abbreviated; BASC, Behavior Assessment Scale for Children-Parent; SCL-90-R, depression and anxiety subscales of the Symptoms Checklist 90-R; FRI, Family Relations Index; SSQSR, Social Support Questionnaire Short Form; NBRS, Neurobehavioral Rating Scale; MMQ, Modified Memory Questionnaire; SEIQoL, Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; FES, Family Environment Scale.

られた。

Table 2 には、研究実施施設 (国)、対象疾患と比較対照群、主要な結果と QOL 不良のリスク因子に関してまとめた。今回は HSCT 関連の QOL 観察研究を大きく 4 つに分類し、Ⅰ. 対照群を持つ横断研究 (移植以外の治療法または健常者対照群との比較をしたもの)、Ⅱ. 対照群を持たない横断研究 (移植患者の QOL のみを比較検討したもの)、Ⅲ. 縦断研究 (移植患者の経時的な QOL 変化を検討したもの)、Ⅳ. 患児以外の評価 (きょうだい・親など) に分け

て示した。それぞれの研究結果の要点を示す。

Ⅰ. 対照群を持つ横断研究

健常者や一般集団と比較したほとんどの研究で、移植群では身体的 QOL 結果が不良であるが、心理的 QOL は同等またはそれ以上と報告されている。QOL 不良のリスク因子としては、晩期合併症 (慢性 GVHD を含む) が最も多く、女性、介護者など家族要因が複数認められた。

Table 2. Main results of the published observational QOL studies on childhood HSCT

著者 (年)	施設 (国)	対象疾患	比較対照群	主要な結果	QOL 不良の リスク因子
I. 横断研究 (移植後の QOL を他の集団の QOL と比較したもの)					
② Prieto et al. (1996) ¹⁸	単施設 (スペイン)	不明	一般集団	93% は Karnofsky スコアが 80% 以上, 同種と自家に差はない, 移植後 3 年で改善した。	全身症状スコア, 低い教育, 年長児, 移植後早期, 女性,
③ Badell et al. (1998) ¹⁹	単施設 (スペイン)	悪性腫瘍 (n=82) 内 白血病 (n=71)	健常児 (n=58)	移植例は HRQL が良好だが, 勉強や仕事で問題がある, 同種と自家に差はない, 身体的な外見に関する問題が多い。	
⑦ Forinder et al. (2005) ²³	単施設 (スウェーデン)	白血病/MDS (n=32) 非悪性 (n=20)	一般集団	QOL 全体では健常児と変わりなし。体の痛み, 全体的健康感, 自己評価が低い。症状と晩期合併症が QOL 低下と関係あり。	自覚症状—晩期合併症 (慢性 GVHD 含む)
⑪ Forinder et al. (2006) ²⁷	単施設 (スウェーデン)	白血病/MDS (n=25) 非悪性 (n=17)	一般集団	親の評価で SCHQ-PF50 で判定した心理・身体 QOL は有意に不良。SCHQ-CF87 による小児本人評価より不良である。	晩期合併症
⑮ Michel et al. (2007) ³¹	多施設 (フランス)	急性白血病: ALL (n=98) AML (n=44)	化学療法群 (n=288)	身体的合併症は有意に多いが, HRQL の低下は限定的, HRQL 全体では違いはない, 身体的 HRQL は不良だが, 心理的には同様である。	
⑮ Barrera & Atenafu (2008) ³²	単施設 (カナダ)	ALL (n=8), 他の白血病 (n=12), 神経芽腫 (n=14), HL (n=4), 血液疾患 (n=8)	同胞 (n=33)	IQ には差がないが, スペリングと内向化は有意に同胞が優れており, 知覚統合は移植患者が優れていた。	家族要因, 臨床因子—頭蓋照射, 神経芽腫, ホジキンリンパ腫
⑮ Lof et al. (2009) ³⁴	単施設 (スウェーデン)	悪性 (n=35), 非悪性 (n=18)	年齢一致健常者 (n=357)	感情面・睡眠・家族生活を除いたほとんどのドメインで健常者よりも QOL は不良である。	
⑮ Sanders et al. (2010) ³⁷	単施設 (米国 FHCC)	ALL (n=69), AML (n=68), CML (n=24), 非悪性 (n=53)	同胞や友人 (n=186)	身体 QOL (PCS, PF, RP, BP, GH), 認知能は移植例で不良, 特に AML で身体機能不良, 男性が良好, 移植時 18 歳以上で不良, 心理的 QOL は再発後移植や女性で不良, 認知機能は再発後や頭蓋照射例で不良である。	AML, 女性, 移植時 18 歳以上, 第 2 寛解期以降の移植, 頭蓋照射
⑮ Ishida et al. (2011) ³⁸	多施設 (日本)	血液腫瘍 (n=128) と 固形腫瘍 (n=57) 内 移植例 (n=46)	同胞 (n=72)	身体 QOL (PCS, PF, GH) は移植例で不良, PF 不良は晩期合併症と再発例, GH 不良は晩期合併症と関連していた。	移植, 放射線治療, 晩期合併症
⑮ Schultz et al. (2014) ⁴⁸	多施設 (米国 COG)	AML (n=180) 自家 (n=26) 同種 (n=54)	化学療法 (n=100)	移植群では, 化学療法群に比較して身体サマリースコアが有意に不良。晩期合併症が身体サマリー不良と関連するが, 心理サマリーとは関連しない。	女性, 白人 晩期合併症
⑮ Liu et al. (2016) ⁵⁰	単施設 (台湾)	悪性 (n=20) サラセミア (n=15), 再不貧 (n=6), SCID (n=1), 骨形成不全 (n=1)	年齢一致の健常者 (n=43)	身体ドメインを除き, 健常者の QOL と差がみられない。慢性 GVHD, 就学遅延, 通学状況が QOL 不良と関係していた。介護者が母, 移植後の年数は QOL 良好に関連していた。	慢性 GVHD 就学遅延, 通学状況
⑮ Schulte et al. (2016) ⁵³	単施設 (米国)	血液腫瘍 (n=22) 脳腫瘍 (n=11) 固形腫瘍 (n=18)	健常児	親の代理評価と患者の QOL は比較的よい相関 (親の感情機能と患児の社会機能は相関不良) であったが, 親の代理評価と同胞の QOL 相関は低い傾向である。	

(つづき)

著者 (年)	施設 (国)	対象疾患	比較対照群	主要な結果	QOL 不良の リスク因子
II. 横断研究 (移植患者の QOL のみを検討したもの)					
④ Matthes-Martin et al. (1999) ²⁰	単施設 (オーストリア)	ALL (n=27), AML (n=10), CML (n=5), SCID/代謝 (n=9), AA (n=16), 腫瘍 (n=6)	なし	慢性 GVHD を 27% に認め (85% では extensive), 30% では成長・二次性徴障害を認めた。1 例を除き Karnofsky スコアは 80% 以上, 75% は身体的・心理的 QOL は問題なし。	慢性 GVHD
⑤ Chiodi et al. (2000) ²¹	単施設 (イタリア)	血液腫瘍 (n=200) 非悪性 (n=44)	なし	同種移植 3 分の 1 は QOL 不良, QOL に男女差がある, QOL は移植後の年数で改善した。	25 歳以上, 晩期合併症, 慢性 GVHD, 移植早期, 女性
⑩ Parsons et al. (2005) ²⁶	単施設 (米国ボストン)	血液腫瘍 (77%) 同種 (n=64) 自家 (n=58)	なし	CHRIs と DSII-HSCT が移植後の QOL 尺度として使用可能である。	
⑭ Lof et al. (2007) ³⁰	単施設 (スウェーデン)	白血病/MDS (n=31) 非悪性 (n=20)	なし (本人と親)	親評価によると白血病では心理・身体 HRQL が不良, 非血縁者間移植の方が HRQL は不良, 多変量解析では, 晩期合併症が HRQL 不良と関連した。	晩期合併症 非血縁者間移植
⑳ Bernard et al. (2014) ⁴⁷	多施設 (フランス)	ALL (n=172) AML (n=68)	BUvsTBI (仏国民標準値)	国民標準値より移植群は種々のサブスケールで低かったが, BU 群と TBI 群には QOL スコアにおいてサブスケールでも差はなかった。	
III. 縦断研究 (経時的な QOL 変化を検討したもの)					
① Schmidt et al. (1993) ¹⁷	不明	悪性/非悪性	成人移植例	小児例は成人よりも Karnofsky スコアを含めて HRQL は良好である。	移植後の年数が長い例で HRQL 不良
⑥ Phipps et al. (2002) ^{22,23}	単施設 (米国 St. Jude)	白血病 (n=104) 固形腫瘍 (n=33) 非悪性 (n=26)	なし (経時的変化)	移植直後に HRQL 悪化, 4 週で元に戻るが, 4~6 か月は低い。6 歳未満はストレスが少ない, 社会経済的状況が HRQL を低くする, 自家移植は同種より良好である。	移植タイプ (同種<自家) 6 歳未満>6 歳以上 不良な社会経済的状況
⑦ Kupst et al. (2002) ²³	単施設 (米国 Wisconsin)	ALL (n=62), AML/MDS (n=29), CML (n=13), SCID (n=6), AA (n=22), 腫瘍 (n=16)	なし (経時的変化)	移植中 IQ の低下は認められない。若年者を除き, IQ は安定していた。行動的・社会的な問題の有病率も低かった。	移植前の認知機能障害
⑫ Felder-Puig et al. (2006) ²⁸	多施設 (オーストリア)	白血病 (n=54) MDS (n=7) AA (n=6) Fanconi (n=1)	なし (経時的変化)	移植前から移植後 10 日まで HRQL は悪化, 移植後 1 年まで改善続く, 個人差が大きい 1 年後の HRQL 不良は右記のリスク因子と関連した。	感情的機能, 不安, 疼痛, 嘔気, コミュニケーション能力
⑬ Parsons et al. (2006) ²⁹	単施設 (米国ボストン)	血液悪性 (n=136, 85%) 同種 (n=118) 自家 (n=42)	なし (経時的変化)	QOL は移植後 3 か月で最低となり, 3~6 か月で改善し始め, 6~12 か月まで改善が続く。非血縁では低下が著しい, 1 年後には移植法で差はない。	非血縁者間移植
⑰ Barrera et al. (2009) ³³	多施設 (カナダ)	ALL (n=24), 他の白血病 (n=22), 神経芽腫 (n=23), 固形腫瘍 (n=17), 血液 (n=13)	なし (経時的変化)	身体的・精神的 QOL は移植後 1~2 年後には改善する。ALL は固形腫瘍より QOL が不良。母の抑うつは QOL に悪影響を与える。	年長児の若い母親 母の低学歴
㉑ Feichtl et al. (2010) ³⁶	単施設 (米国コロンビア)	悪性 (n=42), 非悪性 (n=24)	なし (経時的変化)	QOL は移植後 3 か月で悪化し, 6 か月で改善し始め, 1 年後にはベースラインに戻る。	移植後の時間

(つづき)

著者 (年)	施設 (国)	対象疾患	比較対照群	主要な結果	QOL 不良の リスク因子
②③ Brice et al. (2011) ³⁹	単施設 (米国)	ALL, AML, AA, 鎌 状赤血球症, HLH: 人 数内訳不明	なし (経時的変化)	QOL は移植後 1 年以内にはベース ラインに戻る。移植時の年長, 女性, 人種により QOL は影響を受ける。	移植時の年齢 (年長 児) 女性, 人種差 (アジ ア<白人<アフリカ ンアメリカン)
②⑥ Berbis et al. (2013) ⁴²	多施設 (フランス)	ALL (n=177) AML (n=79)	化学療法群 ALL (n=807) AML (n=136)	移植例では晩期合併症のリスクは 5.0 倍 (95%CI, 3.0~8.6) であっ た。8~17 歳では QOL は化学療法 群と同等であり, 18 歳以上の身体 QOL (PCS, BP, PF, GH) は移植 例で有意に不良であった。	慢性 GVHD
②⑦ Jeong et al. (2013) ⁴³	単施設 (韓国)	ALL (n=13), AML (n=12), 神経芽腫 (n =10), AA (n=4), その他 (n=14)	台湾健常児 (n=154)	身体, 社会的役割, 全般的健康感, 自尊心, 家族関係, 心理的なドメ インで健常対照群よりも有意に QOL は不良であった。移植後の時間は身 体・心理の両面に, 社会力や行動上 の問題は心理面のみに影響が見られ た。	移植後の時間 社会力 行動上の問題
②⑧ Rodday et al. (2013) ⁴⁴	多施設 (米国 CHESS)	親: 悪性 (n=236), 非悪性 (n=76) 青年: 悪性 (n=96), 非悪性 (n=21)	なし (経時的変化)	小児の代理評価では, 早期合併症が 移植後 90 日までの QOL 悪化の程 度, 晩期合併症は 90 日以降の QOL 回復に影響がある。思春期の患者で は親の代理評価との相関があるが, 一貫して本人評価の方が高い。	
③⑤ Loiselle et al. (2016) ⁵¹	単施設 (米国)	悪性 (n=31) 血液 (n=19) 免疫 (n=40)	なし (経時的変化)	移植後 3 か月で身体面・心理面・合 計の QOL が改善した。介護者スト レス, 社会支援, 患児の心理社会的 問題が QOL の改善に影響する。	介護者ストレス, 社 会支援, 患児の心理 社会的問題
Ⅳ. 本人以外 (親, きょうだい)					
⑨ Manne et al. (2004) ²⁴	多施設 (米国)	悪性 (n=90) 非悪性 (n=20)	なし (経時的変化)	約 20% の母親は臨床的なストレス 反応を示す。PTSS を含むと 3 分の 1 はその状態が続く。精神的な問題 を 1 つでも有する母の QOL は不 良である。	年齢が若い, 移植時 の不安や抑うつ症状
①⑨ Jobe-Shields et al. (2009) ³⁵	多施設 (米国)	ALL (n=40), AML (n=36), 他の白血病 (n=19), リンパ腫 (n =15), 固形腫瘍 (n =11), 非悪性疾患	なし	19% の母親が重篤な PTSD を示す。 抑うつ傾向指数の平均値は 19.4 で 抑うつスクリーニングのカットオフ 値 (16) より高い。児と母親の抑う つ傾向は関連する。母親の抑うつと 家族の団結, 母親の抑うつと家族の 表現性は児のストレスに相互作用を 示す。	児の年齢 母親の抑うつ症状 家族団結 家族の表現性
②④ Barrera et al. (2012) ⁴⁰	単施設 (カナダ)	ALL (n=17), 他の白 血病 (n=15), 神経 芽腫 (n=16), 固形 腫瘍 (n=12), 血液 疾患 (n=9)	なし (経時的変化)	身体的 QOL は父と母で全体を通じ て変わらない。移植後 2 年で心理的 QOL は両親共に改善する。抑うつ/ 不安は移植後 2 年まで継続する。	子どもの行動問題 両親の年齢, 疾患と 治療の重症度
②⑤ Barrera et al. (2012) ⁴¹	単施設 (カナダ)		なし (経時的変化)	移植前の抑うつ/不安スコアは, 両 親共に, 母の年齢 (若い), 児の行動 問題, 放射線, 神経芽腫などが母の 2 年後のストレスに関係し, 父の年 齢 (高齢), 診断名は父のストレスに 関係していた。	疾患と治療の重症 度, 子どもの健康不 良 移植前の抑うつ/不 安スコア

(つづき)

著者 (年)	施設 (国)	対象疾患	比較対照群	主要な結果	QOL 不良の リスク因子
②⑨ Terrin et al. (2013) ⁴⁵	多施設 (米国)	悪性 (n=141) 非悪性 (n=24)	なし (経時的変化)	移植後早期は、2度以上の急性GVHD、早期臓器障害、全身感染症が心理面のQOLに影響。移植後半年以降では、全身感染症がQOLに大きな悪影響を与えたが、慢性GVHDは関連しなかった。	2度以上の急性GVHD 早期臓器障害 全身感染症
③⑩ Rodday et al. (2013) ⁴	多施設 (米国)	悪性 (n=141) 非悪性 (n=24)	なし (経時的変化)	ROC解析でPREMOスクリーニングの曲線下面積は0.75、予測モデルでは0.81であった。	児の年齢、女児、非血縁移植、精神約服用歴
③③ Terrin et al. (2015) ⁴⁹	多施設 (米国)	悪性 (n=183) 非悪性 (n=91)	なし (経時的変化)	心理、身体、役割、全体のドメインにおける1.5 SDの違いに関するハザード比はそれぞれ0.61, 0.70, 0.54, 0.57であった。いずれのドメインも移植後45日で最低となり、約1年で元に戻る。	移植後の時間
③⑥ Switzer et al. (2016) ⁵²	多施設 (米国)	小児がん：詳細不明	健常児 (n>9,500)	いつの時点でも、約20%のドナーがQOL不良で、ドナー本人のQOL評価が親の代理評価より有意に不良で、特に移植前と4週後では健常児よりも有意に不良であった。幼若ドナーがQOL不良の高リスクである。	幼若ドナー(5-7歳) 親の結婚状態(未婚/離婚)
③⑧ Ullrich et al. (2016) ⁵⁴	多施設 (米国)	非悪性 (n=100) 血液腫瘍 (n=206) 固形腫瘍 (n=57)	健常標準値	親の感情機能は有意に不良。移植の困難さ半数以上が感じていたが、健康状態が悪化や死亡の危険を感じる親は相対的に少なかった。	固形腫瘍、非血縁移植、親の感情機能が不良

II. 対照群を持たない横断研究

慢性GVHDや晚期合併症がQOL不良のリスク因子で、非血縁者間移植や成人移植例の方がQOL不良とする報告も見られた。ブスルファンとTBI前処置にはQOLの差は特に見られなかったとされる³²。

III. 縦断研究

Figure 3に示したように、一般にQOLは移植後1~3か月で最低となり、3~6か月で改善し始め、6~12か月まで改善が続き、約1年後には移植前まで回復するという傾向があるとするものが多い⁴⁵。移植後早期の合併症は移植直後のQOLに、慢性GVHDは移植後半年以降のQOLに大きな影響を与えている。一部移植時年齢、人種や性別がQOLに影響するとする報告も見られた。

IV. 患児以外の評価⁵⁶

経時的にはほぼ患児と同様のQOL変化を示し、移植後早期合併症が初期のQOL、慢性GVHD移植後半年以降のQOLに影響するのは本人と同様である。移植ドナーの研究では、Figure 4に引用したように予想された以上に移植後同胞ドナーのQOLは不良の症例が多く見られ、特に年少児ドナーの場合に顕著であることが示された⁵³。

なお今回レビューした観察研究以外に、最近では移植中に何らかの介入を行い、移植中・後のQOLの改善を検討した研究がある。移植中にリハビリの介入をしてQOLの変化を見た小児研究⁵⁷や成人移植患者の運動の介入に関しては既にレビュー⁵⁸が出版されている。今後の方向性として、移植後のQOLを改善させる移植前・中の何らかの介入研究の増加が期待される。

3. 本邦のQOL調査研究結果の概略

本邦で移植を受けた長期生存小児患者のQOLを明らかにする目的で横断的調査を実施した。研究対象は1995~2009年に20歳未満で自家/同種造血幹細胞移植を受け、2年以上無治療で生存している患者に対して、標準化されたQOL尺度(SF-36, FACT-BMT, PedsQL)を用いた⁵⁹。

研究参加群(解析対象)442例と研究不参加群(非解析対象)1,186例の背景因子を比較したところ、解析対象群で同種骨髄/臍帯血例がやや多く自家末梢血例が少ない傾向があり、解析対象群では最近の移植例が多く、骨髄非破壊的前処置とGVHD予防としてタクロリムスが多い傾向が見られた。しかし解析対象群と非解析対象群において、性別や移植時年齢分布はほぼ同等で、移植対象原疾患の内訳

Figure 3. Global HR (health-related)-QOL means scores for "All Children" and "Adolescent Only" based on pattern mixture models. Early complications refers to at least one of the following within the first 3 months: aGVHD of grade 2 or higher, intermediate or poor toxicity, or localized or systemic infection. Late cGVHD refers to limited or extensive cGVHD between 6 and 12 months.⁴⁵ (Abbreviations: QL, quality of life; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; Adol, adolescent.)

にも差は認められず、生着不全や急性・慢性 GVHD に関しても頻度・程度共に両群で有意差を認めなかったことから、本研究参加群の解析によって本邦の小児 HSCT 長期生存例の QOL を知ることが可能であると判断した⁵⁹。

本研究において、これまでに得られた結果を簡単に要約する。

① 全体のまとめ

解析対象群と非解析対象群において、背景因子に差はなく、生着不全や急性・慢性 GVHD に関しても両群で有意差を認めなかった。全体 QOL 比較では、16 歳未満でも 16 歳以上でも、原疾患別、移植の種類での QOL の差はなかった。移植例の長期的 QOL は比較的良好であるが、約 5～10% に QOL が非常に不良の症例が存在した。自己評価と保護者評価の相関係数は、全体に 0.73 と高めで、身体的機能 0.71 と高く、感情の機能は 0.40 と低めであった。

Figure 4. Percent below PedsQL cut-off by age group (in years). Predonation, 37% of the youngest age group of donors was below the cut-off vs 18% and 12% of the 8- to 12- and 13- to 18-year-old age groups, respectively. Four weeks postdonation, from youngest to oldest, 39%, 12%, and 12% were below the cut-off, and at 1 year postdonation, from youngest to oldest, 82%, 10%, and 5% were below the cut-off.⁵⁷

② 同種移植のみの検討

年長児、移植後の年数が短い症例、慢性 GVHD の存在が移植後の QOL を悪化させる要因である。15 歳以下では、移植後年数が経つにつれて、心理・倦怠感などの QOL は改善傾向が見られた。年長児での移植例で、慢性 GVHD を有する症例では移植後早期に QOL を配慮したフォローが必要で、年数が経つにつれ QOL が悪化する傾向があった。

③ 医師評価項目の検討

visual analogue scale (VAS) による評価については、本人・家族評価が医師評価より低めで、特に 16 歳以上で医師評価と本人評価の差が大きかった。15 歳以下では、本人評価と家族評価の相関は高く、本人評価と医師評価の相関は低い傾向があった。

慢性 GVHD (臓器別) と VAS との関連については、臓器別では口腔 GVHD の頻度が高く、重症度は皮膚・関節 GVHD で重い傾向があった。

皮膚・消化管・関節 GVHD が患者・家族評価 VAS 得点に関連していた。

④ 調査時 16 歳以上の検討

小児期移植例の QOL は、全般的に Adolescents and Young Adults (AYA) 期移植例と同等であったが、SF-36 の全体的健康感と FACT-BMT のがん一般に有意差を認めた。FACT-BMT への関連要因として、1) 小児期移植例、AYA 期移植例とも前処置種類は影響を認めず、慢性 GVHD によって QOL は悪化していた。2) 小児期移植例の急性 GVHD の grade が高いと QOL が有意に低下することが示された。小

Figure 5. Health related-QOL Evaluation as outcome

児期移植後長期生存例における QOL 予測因子として、Karnofsky スコアと NCI 慢性 GVHD 重症度が簡便であると考えられた。

4. 今後の移植後 QOL 研究の方向性

QOL 評価は、治療法のこれまでの主要評価項目である治療効果（全生存率/EFS）、安全性（有害事象発生率）、費用効果分析と並んで患者立脚型のアウトカム評価として重要性が高まっており、患者の主観的な健康状態を種々の尺度により評価することで治療法の適応や選択に寄与すると考えられる（Figure 5）⁶⁰。Shaw ら⁶¹は、移植前の QOL は長期生存割合に関連があるというデータを報告しており、小児で PedsQL スコアで二分割したところ、代理評価でも本人評価でも移植前の QOL 良好群は長期生存割合が高い傾向が示され、成人では FACT-BMT と SF-36 の四分割でも全く同様の関連性が証明されており、移植前の QOL は生命予後に関連する可能性が示唆された。

日本造血細胞移植ガイドライン「第4巻」の QOL と支援の推奨スクリーニングには、「移植後の QOL 低下の問題や影響因子には様々なものがあるので多角的に情報を得る必要がある。その評価には、身体・心理・社会的側面の総合的な評価とアセスメントが必要である。定期的評価（半年後、1年後、以降1年毎）に基づき、速やかに適切な介入の必要性を判断する」と記載されている。

移植後長期の QOL の改善のため、今後の課題として次のようなものが考えられる。

① 長期フォローアップ体制の充実

身体的合併症の予防・早期発見や心理的サポートの継続を目的とした退院後の長期フォローアップ体制の整備が重要である。移植経験者のみではなく、その家族・支援者などが直面する治療後の医学的、社会的問題に対する相談窓口に関する情報提供をする。

② 成人移行

移植後成人になっていくことを考えると、患者自身のセルフケア確立の支援、成人診療科についての情報提供など成人医療移行を支援する必要がある。

③ 心理的サポート

LTFU 外来では、受診時にスクリーニング的なアセスメントを行い、必要な場合に多職種によるコンサルテーションが可能なシステムが重要である。

④ 教育・就労の支援

移植後もスムーズな復学を実現し、新規の就労および就労継続支援につなげる。

⑤ 社会資源の活用

小児慢性特定疾病制度などの利用可能な社会資源を活用できるように情報提供していく必要がある。

謝辞

本研究は AMED 熱田班「造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究へ活用に関する研究」の研究費によって遂行された。

著者役割

石田也寸志がデータや文献収集・論文執筆を行った。

利益相反の開示

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

移植後小児の QOL 研究の参加施設

聖路加国際病院, 近畿大学医学部附属病院, 愛媛県立中央病院, 静岡県立こども病院, 長野県立こども病院, 東海大学医学部附属病院, 京都大学医学部附属病院, 三重大学医学部附属病院, 松下記念病院, 浜松医療センター, 千葉県こども病院, 宮城県立こども病院, 茨城県立こども病院, 大阪府立母子センター, 神戸大学医学部附属病院, 東北大学病院, 東京医科歯科大学, 大阪大学医学部附属病院, 九州がんセンター, 四国こどもとおとなの医療センター, 岐阜市民病院, 岐阜大学医学部附属病院, 東京都立小児総合医療センター, 大阪市立大学附属病院, 札幌北楡病院, 広島大学病院, 九州大学病院, 名古屋第一赤十字病院 (IRB 承認)

文献

1. 日本造血細胞移植データセンター. 日本における造血幹細胞移植の実績 2017. 日本造血細胞移植学会. 2018.
2. 石田也寸志. 小児造血幹細胞移植後の晩期合併症と QOL. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2016; **5**: 51-63.
3. Taylor RM, Wray J, Gibson F. Measuring quality of life in children and young people after transplantation: methodological considerations. *Pediatr Transplant*. 2010; **14**: 445-458.
4. Parsons SK, Phipps S, Sung L, et al. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: health-related quality of life, functional, and neurocognitive outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; **18**: 162-171.
5. 石田也寸志. 造血幹細胞移植後の晩期合併症と QOL. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016; **53**: 231-238.
6. Tanzi EM. Health-related quality of life of hematopoietic stem cell transplant childhood survivors: state of the science. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011; **28**: 191-202.
7. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood*. 2011; **118**: 1413-1420.
8. Ishida Y, Honda M, Ozono S, et al. Late effects and quality of life of childhood Cancer survivors: Part 1. Impact of stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010; **91**: 865-876.
9. Fiuza-Luces C, Simpson RJ, Ramirez M, et al. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016; **51**: 13-26.
10. 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雑誌. 2017; **6**: 84-97.
11. Lee SJ, Joffe S, Kim HT, et al. Physicians' attitudes about quality-of-life issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; **104**: 2194-2200.
12. Tsimicalis A, Stinson J, Stevens B. Quality of life of children following bone Marrow transplantation: critical review of the research literature. *Eur J Oncol Nurs*. 2005; **9**: 218-238.
13. Clarke SA, Eiser C, Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2008; **42**: 73-82.
14. Packman W, Weber S, Wallace J, et al. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2010; **45**: 1134-1146.
15. Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, et al. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2009; **13**: 955-970.
16. Reinfjell T, Tremolada M, Zeltzer LK. A Review of Demographic, Medical, And Treatment Variables Associated with Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Survivors of Hematopoietic Stem Cell (HSCT) and Bone Marrow Transplantation (BMT) during Childhood. *Front Psychol*. 2017; **8**: 253.
17. Schmidt GM, Niland JC, Forman SJ, et al. Extended follow-up in 212 long-term allogeneic bone marrow transplant survivors. Issues of quality of life. *Transplantation*. 1993; **55**: 551-557.
18. Prieto JM, Saez R, Carreras E, et al. Physical and psychosocial functioning of 117 survivors of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996; **17**: 1133-1142.
19. Badell I, Igual L, Gomez P, et al. Quality of life in young adults having received a BMT during childhood: a GETMON study. *Grupo Espanol de Trasplante de Medula Osea en el Nino*. *Bone Marrow Transplant*. 1998; **21** Suppl 2: S68-71.
20. Matthes-Martin S, Lamche M, Ladenstein R, et al. Organ toxicity and quality of life after allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients: a single centre retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1999; **23**: 1049-1053.
21. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000; **110**: 614-619.
22. Phipps S, Dunavant M, Garvie PA, et al. Acute health-related quality of life in Children undergoing stem cell transplant: I. Descriptive outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **29**: 425-434.
23. Phipps S, Dunavant M, Lensing S, et al. Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **29**: 435-442.
24. Kupst MJ, Penati B, Debban B, et al. Cognitive and psychosocial functioning Of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Trans-*

- plant. 2002; **30**: 609–617.
25. Manne S, DuHamel K, Ostroff J, et al. Anxiety, depressive, and posttraumatic stress disorders among mothers of pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics*. 2004; **113**: 1700–1708.
 26. Forinder U, Lof C, Winiarski J. Quality of life and health in children following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2005; **36**: 171–176.
 27. Parsons SK, Shih MC, Mayer DK, et al. Preliminary psychometric evaluation of the Child Health Ratings Inventory (CHRI) and Disease-Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (DSII-HSCT) in parents and children. *Qual Life Res*. 2005; **14**: 1613–1625.
 28. Forinder U, Lof C, Winiarski J. Quality of life following allogeneic stem cell transplantation, comparing parents' and children's perspective. *Pediatr Transplant*. 2006; **10**: 491–496.
 29. Felder-Puig R, di Gallo A, Waldenmair M, et al. Health-related quality of life Of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant*. 2006; **38**: 119–126.
 30. Parsons SK, Shih MC, Duhamel KN, et al. Maternal perspectives on children's health-related quality of life during the first year after pediatric hematopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Psychol*. 2006; **31**: 1100–1115.
 31. Lof CM, Forinder U, Winiarski J: Risk factors for lower health-related QoL After allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2007; **11**: 145–151.
 32. Michel G, Bordigoni P, Simeoni MC, et al. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; **40**: 897–904.
 33. Barrera M, Atenafu E: Cognitive, educational, psychosocial adjustment and quality of life of children who survive hematopoietic SCT and their siblings. *Bone Marrow Transplant*. 2008; **42**: 15–21.
 34. Barrera M, Atenafu E, Hancock K. Longitudinal health-related quality of life outcomes and related factors after pediatric SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009; **44**: 249–256.
 35. Lof CM, Winiarski J, Giesecke A, et al. Health-related quality of life in adult Survivors after paediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009; **43**: 461–468.
 36. Jobe-Shields L, Alderfer MA, Barrera M, et al. Parental depression and Family environment predict distress in children before stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr*. 2009; **30**: 140–146.
 37. Feichtl RE, Rosenfeld B, Tallamy B, et al. Concordance of quality of life Assessments following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2010; **19**: 710–717.
 38. Sanders JE, Hoffmeister PA, Storer BE, et al. The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2010; **45**: 746–754.
 39. Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, et al. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). *Int J Hematol*. 2011; **93**: 633–644.
 40. Brice L, Weiss R, Wei Y, et al. Health-related quality of life (HRQoL) : the impact of medical and demographic variables upon pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; **57**: 1179–1185.
 41. Barrera M, Atenafu E, Doyle J, et al. Differences in mothers' and fathers' health-related quality of life after pediatric SCT: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 855–859.
 42. Barrera M, Atenafu E, Doyle J, et al. Differences in mothers' and fathers' Psychological distress after pediatric SCT: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 934–939.
 43. Berbis J, Michel G, Chastagner P, et al. A French cohort of childhood Leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; **19**: 1065–1072.
 44. Jeong MS, Choi JY, Chung HI, et al. Psychosocial adjustment and quality of life of children after hematopoietic stem cell transplantation in South Korea. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2013; **30**: 218–226.
 45. Rodday AM, Terrin N, Parsons SK, et al. Measuring global health-related quality of life in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; **11**: 26–34.
 46. Terrin N, Rodday AM, Tighiouart H, et al. Parental emotional functioning declines with occurrence of clinical complications in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 2013; **21**: 687–695.
 47. Rodday AM, Terrin N, Chang G, et al. Performance of the parent emotional Functioning (PREMO) screener in parents of children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Qual Life Res*. 2013; **22**: 1427–1433.
 48. Bernard F, Auquier P, Herrmann I, et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 709–716.
 49. Schultz KA, Chen L, Chen Z, et al. Health conditions and quality of life in survivors of childhood acute myeloid leukemia comparing post remission chemotherapy to BMT: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; **61**: 729–736.
 50. Terrin N, Rodday AM, Parsons SK. Joint models for predicting transplant-Related mortality from quality of life data. *Qual Life Res*. 2015; **24**: 31–39.
 51. Liu YM, Jaing TH, Chen YC, et al. Quality of Life After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Survivors: Comparison With Healthy Controls and Risk Factors. *Cancer Nurs*. 2016; **39**: 502–509.
 52. Loiselle KA, Rausch JR, Bidwell S, et al. Predictors of health-related quality of life over time among pediatric hematopoietic

- stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; **63**: 1834-1839.
53. Switzer GE, Bruce J, Kiefer DM, et al. Health-Related Quality of Life among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Donors. *J Pediatr*. 2016; **178**: 164-170.
54. Schulte F, Wurz A, Reynolds K, et al. Quality of Life in Survivors of Pediatric Cancer and Their Siblings: The Consensus Between Parent-Proxy and Self-Reports. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; **63**: 677-683.
55. Ullrich CK, Rodday AM, Bingen K, et al. Parent Outlook: How Parents View the Road Ahead as They Embark on Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Their Child. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; **22**: 104-111.
56. 山花令子. 造血細胞移植患者とそれを支える人たちの QOL : 看護の視点から. *日本造血細胞移植学会雑誌*. 2015; **4**: 66-73.
57. Rossi F, Coppo M, Zucchetti G, et al. Rehabilitative intervention during and After pediatric hematopoietic stem cell transplantation: An analysis of the existing literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; **63**: 1895-904.
58. Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013; **39**: 682-690.
59. 石田也寸志, 佐藤伊織, 井上雅美, ほか. 本邦の自家/同種造血幹細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する横断研究. *日本造血細胞移植学会雑誌*. 2018; **7**: 107-112.
60. Spiker B. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials* (ed Second Edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
61. Shaw BE, Brazauskas R, Millard HR, et al. Centralized patient-reported outcome data collection in transplantation is feasible and clinically meaningful. *Cancer*. 2017; **123**: 4687-4700.

Quality of life after hematopoietic stem cell transplantation in childhood

Yasushi Ishida

Pediatric Medical Center, Ehime Prefectural Central Hospital

Abstract

The long-term quality of life (QOL) of children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been reviewed at the presidential symposium “Supporting children after HSCT” in the 41st Annual Meeting of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. First, I talked about the methods to manage QOL issues in HSCT cases. Second, I summarized previously published observational studies on QOL after HSCT that included more than 40 subjects. I have divided the studies into 4 categories and summarized their results : I . cross-sectional studies with a comparison group ; II . cross-sectional studies without a comparison group ; III . longitudinal studies that evaluated the change in QOL; and IV . studies on subjects such as parents and siblings of children with HSCT. Third, I explained the main results of the Japanese cross-sectional QOL study recently conducted among children with long-term survival after HSCT. Finally, I proposed some future studies on QOL of children after HSCT. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 8(4): 107-121, 2019.)