

**同種造血幹細胞移植前後のリハビリテーションによる、
予後改善効果の解析**
～移植後早期に高い運動耐性を示すことは、
その後の社会復帰の可能性を高める予測マーカーとなる～

京 都 大 学
医学部附属病院 新 井 康 之
(共同研究者) 同 濱 田 涼 太

**Analysis of Prognostic Impacts of The Rehabilitation
Pre- and Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Higher Tolerability Can Predict Social Reintegration**

by

Yasuyuki Arai
*Department of Clinical Laboratory medicine,
Center for Research and Application of Cellular Therapy,
Department of Hematology and Oncology, Kyoto University Hospital*
Ryota Hamada
Department of Rehabilitation, Kyoto University Hospital

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (bone marrow transplantation) is a curative treatment for refractory hematopoietic tumors such as leukemia and lymphoma. Various complications are known in transplantation because many drugs are used over a long period of time and the immune system remains weakened. These acute and chronic complications tend to reduce quality of life because they force behavioral restrictions.

The importance of rehabilitation based on exercise therapy has been suggested in order to reduce complications after transplantation and improve the quality of life.

However, the impact of aggressive rehabilitation on post-transplant vital prognosis and quality of life remains unproven.

In this research project, detailed data on prognosis, complications, and quality of life are combined with a database on rehabilitation. Once proven effective, the goal is to popularize rehabilitation in transplant treatment and incorporate it into standard care. This retrospective cohort study aims to illustrate the precise epidemiology of social reintegration later after allo-HSCT and determine its predictive indicators. We enrolled 56 patients, and social reintegration was attained in 40 patients (71%) at 2 years post-HSCT. Reintegration failure markedly correlated with inferior performance status and concurrent chronic graft-versus-host disease. In non-reintegrated patients, the physical function at discharge measured by the 6-min walking distance (6MWD) was markedly decreased. In the multivariate risk analyses, sex (female; odds ratio (OR) 0.07; 95% confidence interval (CI) : 0.01–0.54; $p=0.01$), HCT-CI (≥ 2 ; OR 0.10; 95%CI: 0.01–0.84; $p=0.03$), and change in 6MWD (per 5% increase; OR 1.47; 95%CI: 1.01–2.13; $p=0.04$) were significant predictors of later social reintegration. This study suggests that a multidisciplinary strategy including rehabilitation is essential, especially for patients with poor predictive markers at an early phase, and suitable rehabilitation programs to prevent a decline in exercise tolerance should be considered to improve social reintegration and overall QOL in patients after allo-HSCT.

要 旨

同種造血幹細胞移植（骨髄移植）は、白血病やリンパ腫などの難治性造血器腫瘍に対して、根治的治療の一つである。移植に際しては長期間に渡って多くの薬剤が用いられ、また免疫力が低下した状態も継続することから、様々な合併症が知られる。これらの急性・慢性の合併症により、行動の制限を余儀なくされることから、生活の質が低下する傾向にある。

移植後の合併症を軽減し、生活の質を向上させるべく、運動療法を主体としたリハビリテーションの重要性が示唆されてきた。しかし、積極的なリハビリテーションが、移植後生命予後や生活の質に及ぼす影響は、いまだ証明されていない。

本研究課題では、予後や合併症の有無、生活の

質に関する詳細なデータに、リハビリテーションに関するデータベースを融合させて検討する。有効性が証明されれば、移植治療におけるリハビリテーションの普及と標準治療への組み込みを目指すことが目標である。

今回のコホート研究では、造血幹細胞移植後の社会復帰の正確な疫学を明らかにし、その予測指標を明らかにすることを目的とした。京都大学病院で移植治療を受けた56人の患者を登録し、造血幹細胞移植後2年目には40人（71%）で社会復帰が達成された。社会復帰の失敗は、パフォーマンスステータスの低下および慢性移植片対宿主病の併発と顕著な相関があり、これらの患者では、6分歩行距離（6MWD）で測定した退院時の身体機能が著しく低下していた。多変量リスク解析では、性（女性、オッズ比（OR）0.07、95%信頼区

間 (CI) : 0.01-0.54, $p=0.01$), HCT-CI (≥ 2 , OR 0.10, 95% CI : 0.01-0.84, $p=0.03$), 6MWD の変化 (5%増加あたり, OR 1.47, 95% CI : 1.01-2.13, $p=0.04$) が, 後の社会復帰の有意な予測因子であった。本研究は, 特に早期に予測マーカーが不良な患者に対しては, リハビリテーションを含む集学的戦略が不可欠であることを示唆しており, 移植後の患者の社会復帰と全体的なQOLを改善するためには, 運動耐性の低下を防ぐための適切なリハビリテーションプログラムを検討すべきであると結論づけた。

諸言

同種造血幹細胞移植は, 血液悪性腫瘍の根治的治療法である。近年, 造血幹細胞移植後の5年生存率は, 前処置改善や移植後の合併症に対する支持療法の発展により, 顕著に増加している¹⁾。造血幹細胞移植後の長期生存者の割合が増加していることから, QOL (Quality of Life : 生活の質) も生存率と同様に重要であると考えられる。特に, 造血幹細胞移植後の社会復帰 (学校や職場への復帰) は, 社会的に活動的な若年患者のQOLを向上させるための主要な要因の一つであると考えられる²⁻⁵⁾。

しかし, 造血幹細胞移植後の社会復帰は容易ではない。報告によると, 患者が仕事に復帰するには中央値で2年が必要とされており⁶⁾, この集団では失業率が高いままである。社会復帰に関する正確なデータが限られているため, 社会復帰のタイミングで患者にどのようなパラメータが関与しているのかも不明である。また, 社会復帰と造血幹細胞移植前および造血幹細胞移植後早期の患者の要因に焦点を当てた相関分析は, 小児科研究で1件のみ行われているのみで⁷⁾, 成人の社会復帰を扱った研究は発表されておらず, 造血幹細胞移植後の初期段階での患者の将来的な社会復帰の確率を予測する方法はない。したがって, このよう

なデータや解析は, 医師, 看護師, 理学療法士などの専門医療者からなる集学的ケアチームによる長期生存者への効果的なフォローアップシステムを構築する上で重要である⁸⁾。

以前の研究では, 失業とその後の社会復帰が, 移植後1年での同時の身体機能低下と関係することを示した⁹⁾。加えて, 著者らの研究を含むいくつかの研究は, 筋肉強度と運動耐性を含む身体機能が, 急性移植片対宿主病 (aGVHD) のような移植後合併症のため, 移植後初期にしばしば低下することを報告しており¹⁰⁻¹⁴⁾, 加えて, 低下した身体機能の回復には1年もかかることを報告している⁶⁾。全体として, 上記の研究は, 移植後初期の身体機能 (筋力・運動耐容能) が, 身体機能のその後の長期低下とその後の社会復帰の低さを予測するリスク因子の一つであることを示唆している。

このため, 本研究は, (i) 同種移植後2年の社会復帰の正確な疫学およびタイミングでの関連した患者の因子を明らかにし, (ii) 長期生存者の社会復帰と移植後初期の身体機能および他の移植関連因子との相関を検討することを目的とした。この研究は, 移植後の長い臨床経過中により多くの患者を社会復帰と優れたQOLに導くリハビリテーションを含む, より効果的で患者指向の集学的戦略を計画するのに有益であると考ええる。

1. 研究方法

1. 1 適格基準

京都大学病院で2011年4月から2018年4月までに同種移植を受けた成人患者のデータをデータベース¹⁵⁻¹⁷⁾から得た。これらの患者は, 早期死亡または再発 (同種移植後2年以内) が記録された場合, あるいは移植前に失業していた (すなわち, フルタイムまたはパートタイムの仕事がなかった) 場合は除外された。本研究は, 世界医師会によるヘルシンキ宣言およびヒトを含む医学研

究のための倫理ガイドラインに準拠し、京都大学の施設内倫理委員会（認可番号:R 0715）により承認された。研究への関与について全参加者からインフォームドコンセントを得た。

1. 2 データ収集と変数の定義

データベースからデータを得て、以下の変数を含めた。性別、年齢、BMI、パフォーマンスステータス (ECOG PS)、移植後合併症リスクインデックス (HCT-CI)、診断、幹細胞源、疾患状態、前処置、急性移植片対宿主病 (aGVHD)、好中球生着までの時間、移植後の入院期間、および退院時の評価結果 (BMI、ヘモグロビン、血清総タンパク質、血清アルブミン、およびCRP)。本研究では、「社会復帰」を有給の仕事または学校への復帰と定義し、移植後2年で評価した。勤務形態は勤務時間によって定義され、フルタイム勤務は週40時間以上、パートタイム勤務は週40時間未満と定義されている。さらに、長期追跡期間中に外来専門看護師によって社会復帰の状況が確認された。

1. 3 リハビリテーションおよび身体機能評価のためのプロトコル

全登録患者はリハビリテーションプロトコルに参加し、移植前（前処置レジメンを開始する前）から退院までの入院期間中にリハビリテーション介入を受けていた¹¹⁾。生着前の患者に対しては、リハビリテーションプログラムはクリーンルームで実施され、そこでは介入は主に個人活動と身体機能の維持に焦点を当てている。運動療法は毎日20~40分実施し、ストレッチ、筋力トレーニング、歩行、自転車エルゴメーターを用いた。改訂Borg尺度に従い、運動負荷を「やや強い」に設定した。特に病棟では無菌管理期間（好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満）もリハビリを継続し、寝たきり状態でも拘縮や筋力低下を防ぐための関節可動域訓練 (ROMの練習) や筋力トレーニングを行っている¹¹⁾。

生着後患者では、リハビリテーションプログラムはリハビリテーションセンターで実施され、そこでの介入は、自宅への退院のための身体機能の改善と日常生活動作 (ADL) 運動の再獲得に主に焦点を当てている。クリーンルームでの訓練に加えて、ADL訓練 (階段昇降や床移動の練習) も実施している。介入時間は1時間までとし、運動負荷は「やや強い」またはより高いレベルに設定される。

リハビリテーション介入に加えて、身体機能は、筋肉強度に対する膝伸筋力 (KES) と、運動耐容性に対する6分間歩行距離 (6MWD) の標準化試験を用いて評価した^{11, 18)}。本研究では、KESをIsoForce GT-330を用いて3秒間等尺性収縮中に測定した。正確には、患者は股関節と膝関節の角度を 90° に保って椅子に座り、膝関節を伸ばすように指示された。その後、外果の5 cm上にセンサーを設置して力を測定した。2つの試験から得られたより高いスコアを分析に用いた。トルクはレバーアーム長に強度を乗じて計算し、体重に対する比 (Nm/kg) として表した¹⁸⁾。6MWD試験はAmerican Thoracic Societyにより推奨されたプロトコルに従って実施され、患者は廊下上の直線30 mコースに沿って6分間最大努力で前後に歩くことを要求され、歩行距離が記録された¹⁹⁾。健康対照者で報告されている6MWDは、性別、年齢、身長、体重に応じて494から631 mの範囲であり、身体機能検査 (すなわちKESと6 MWD) は、移植前 (前処置レジメンの前に) と退院直前 (退院1週間前) に評価した²⁰⁻²¹⁾。

1. 4 統計解析

SPSSソフトウェアを用いて統計解析を行った。両側 $p < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。Mann-Whitney U検定とunpaired t検定を用いて、社会

復帰群と未復帰群の間で身体機能を含む患者の特徴を比較した。また、退院時の身体機能変化量を移植前と比較して評価した。さらに、Wilcoxon符号付き順位検定および対応するt検定を用いて、各群内の身体機能の経時的変化を比較した。

加えて、単変量単純ロジスティック回帰試験を用いて未調整オッズ比 (OR), 95%信頼区間 (CI), およびp値を計算し、移植前後の特性と社会復帰率との相関を決定した。さらに、従属変数による多変量ロジスティック回帰分析を、単変量解析においてp<0.2の変数を用いて実施した。

2. 研究結果

2. 1 患者の特徴

研究期間中に、83人の患者が移植を受けた。

このうち、早期死亡または再発 (16例) および移植前の非労働状態 (11例) のため27人の患者を除外し、分析のため56人の患者を組み入れた (図1)。患者背景を表1に示す。全体として、研究コホートの75%は男性患者 (移植で失業している患者が除外されたため) からなり、移植時の年齢中央値は43.5歳であった。加えて、ECOG PSは比較的良好であった (PS 0-1 (96%))。HCT-CIはコホー

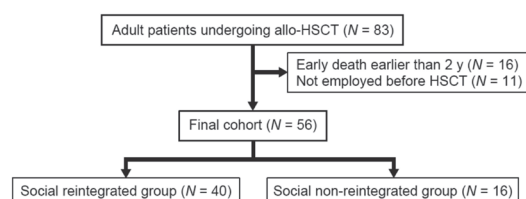


図1 スタディのフロー図
研究コホートのフロー図を示した。
包含および除外基準は、方法で示されたもの。

表1 Patient background, treatment and physical function during hospitalization

Variables	Total N = 56 (%)	Social reintegration		P	
		Y (N = 40)	N (N = 16)		
Pre-HSCT characteristics					
Sex	Male/Female	42 (75%) /14 (25%)	33 (83%) /7 (17%)	9 (56%) /7 (44%)	0.04*
Age, y	median (range)	43.5 (17-60)	43.0 (17-60)	47.5 (31-60)	0.43
BMI, kg/m ²	mean (range)	22.0 (16.0-33.2)	21.9 (16.0-33.2)	22.2 (16.1-31.1)	0.68
PS	0-1/2-4	54 (96%) /2 (4%)	38 (95%) /2 (5%)	16 (100%) /0 (0%)	0.67
HCT-CI	0-1/2-	45 (80%) /11 (20%)	35 (88%) /5 (12%)	10 (63%) /6 (37%)	0.04*
Diagnosis	AML	19 (34%)	15 (38%)	4 (25%)	0.81
	MDS	9 (16%)	6 (15%)	3 (19%)	
	ALL	17 (30%)	12 (30%)	5 (31%)	
	ML	11 (20%)	7 (17%)	4 (25%)	
Stem cell source	Rel-BM	6 (10%)	4 (10%)	2 (12%)	0.55
	Rel-PB	21 (38%)	13 (32%)	8 (50%)	
	UR-BM	7 (13%)	6 (15%)	1 (6%)	
	CB	22 (39%)	17 (43%)	5 (32%)	
Disease status	CR/nCR	42 (75%) /14 (25%)	31 (78%) /9 (22%)	11 (69%) /5 (31%)	0.49
Conditioning	MAC/RIC	39 (70%) /17 (30%)	27 (68%) /13 (32%)	12 (75%) /4 (25%)	0.58
Post-HSCT characteristics					
aGVHD	all/Gr2-4	30 (54%) /22 (40%)	23 (58%) /16 (40%)	7 (43%) /6 (38%)	0.86
Neut engraft, d	median (range)	21.0 (11-140)	19.5 (11-57)	25.0 (19-140)	0.62
Variables at discharge					
Hospitalized period, d	median (range)	69.0 (32-149)	64.0 (32-149)	72.0 (33-126)	0.34
BMI, kg/m ²	mean (range)	20.1 (15.4-30.7)	20.1 (16.0-30.7)	19.9 (15.4-26.5)	0.55
PS	0-1/2-4	52 (93%) /4 (7%)	39 (98%) /1 (2%)	13 (81%) /3 (19%)	0.06
Hgb, g/dL	mean (range)	9.4 (6.8-14.7)	9.6 (6.8-14.7)	8.8 (7.0-11.6)	0.1
TP, g/dL	mean (range)	5.8 (4.3-7.2)	6.5 (4.3-7.2)	6.6 (4.5-6.6)	0.56
Alb, g/dL	mean (range)	3.6 (2.6-4.8)	3.7 (2.6-4.8)	3.5 (3.1-3.9)	0.4
CRP, mg/dl	mean (range)	0.5 (0.0-4.3)	0.3 (0.0-4.3)	0.1 (0.0-0.3)	0.86

Abbreviations: Y; yes, N; no, HSCT; hematopoietic stem cell transplantation, BMI; body mass index, PS; performance status, HCT-CI; hematopoietic cell transplantation comorbidity index, AML; acute myeloid leukemia, MDS; myelodysplastic syndrome, ALL; acute lymphoblastic leukemia, ML; malignant lymphoma, Rel; related, UR; unrelated, BM; bone marrow, PB; peripheral blood, CB; cord blood, CR; complete remission, nCR; nonCR, MAC; myeloablative conditioning, RIC; reduced intensity conditioning, aGVHD; acute graft-versus-host disease, Gr; grade, Neut; neutrophil, Hgb; hemoglobin, TP; serum total protein, Alb; serum albumin, and CRP; C-reactive protein.

トの80%で0-1であり, 高スコア(4例, HCT-CI 3)の患者は不整脈または糖尿病を伴う呼吸機能障害, または炎症性大腸炎を伴うリウマチ性疾患を合併していた. 疾患状態に関しては, コホートの75%が完全寛解状態(移植後2年以内に再燃または早期死亡した患者が除外されたため)で移植された.

2. 2 移植後の社会復帰

移植後2年時点で社会復帰している患者は40人(71%)であり, 移植後1年時点での23人(41%)から増加した. 社会復帰群では35人がフルタイムの仕事または学校に復帰し, 5人がパートタイムの仕事に就いた(図2). 社会復帰に関しては, 両群において, 患者分布は年齢, BMI, 病型または状態, 幹細胞源, および他の移植後の変数においてほぼ同様であったが, 性別およびHCT-CIは歪んだ分布を示した(表1).

2. 3 身体機能評価

身体機能は, 移植前と退院時の二つの時点でKES(筋力の指標として)と6MWD(運動耐容能

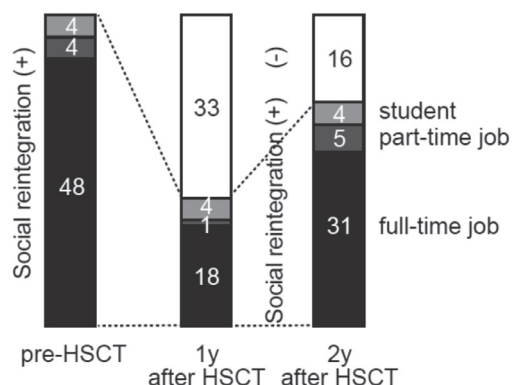


図2 HSCT前後の社会統合の状況
HSCT前およびHSCT後1年および2年の社会的状態を示す.
各区分の患者数を示す.

の指標として)により評価した. KESは移植の前後で同等であった(平均値±標準偏差;前:2.34 ± 0.82 Nm/kg 対 後:2.15 ± 0.77 Nm/kg, p=0.08); この傾向は, 将来の社会復帰の各群で同様であった(図3 A, 第1列と第3列の比較, および第2列と第4列の比較). さらに, 各時点で両群間に有意差は認められなかった(図3 A, 第1列と第2列の比較, および第3列と第4列の比較). また, ΔKES(移植前後の差)では, 両群間に有意差は認められなかった(社会復帰グループと非復帰グ

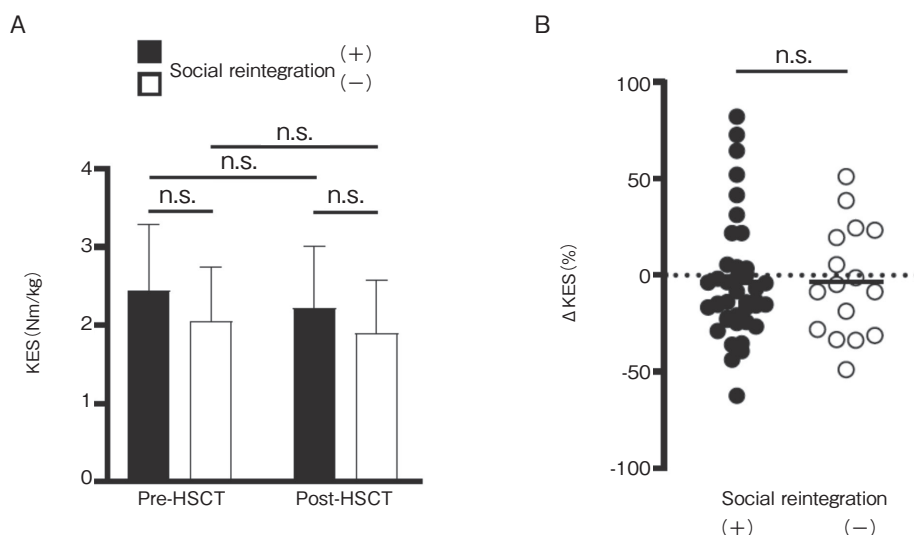


図3 膝伸筋力(KES)の変化と社会復帰との相関
(A) HSCT実施前後の各時点における社会復帰状況に基づき, KESの測定値(平均値±標準偏差)を示し,
(B) KESの変化量(ΔKES)を個別にプロットした. なし.

ループ; 平均値 - 3.7% 対 - 3.3%, $p=0.96$, 図3 B).

6 MWDはより有意で特異的な変化を示した。全体として, 6 MWDは移植後に有意な低下を示した (522.0 ± 76.4 m 対 486.9 ± 93.3 m, $p=0.01$)。この傾向は, 将来の社会復帰群 (前: 526.6 ± 76.9 m, 後: 506.0 ± 74.4 m, $p=0.13$, 図4 A, 第1列と第3列の比較) では観察されなかった。しかしながら, 非復帰群では, これら二つの時点の間の差は明らかであり, 統計学的に有意であった (前: 510.5 ± 76.4 m, 後: 439.2 ± 118.0 m, $p<0.01$, 図4 A, 第2列と第4列の比較)。非社会復帰群における $\Delta 6$ MWDの減少は明らかであった (平均値, 復帰群 -3.0% vs 非復帰群 -14.2%, $p=0.01$, 図4 B)。また, $\Delta 6$ MWDは高いHCT-CIスコアと有意に

関連していた ($HCT-CI \geq 2$, $p<0.01$)。

2. 4 移植および社会復帰後2年間の患者の臨床状態

次に, 患者の社会復帰に直接関係する因子を決定するために, 移植後2年での患者の臨床状態を検討した。BMI, PS, 慢性GVHD, ヘモグロビン, 総蛋白質, 血清アルブミン, CRPを含む様々な因子の中で, PSとcGVHDが低い患者の割合は非復帰群で有意に偏り ($p<0.01$; 表2), これら二つの因子が社会復帰に直接影響することを示唆した。

2. 5 今後の社会復帰に関わる要因

移植後後期の社会復帰を予測する因子を同定

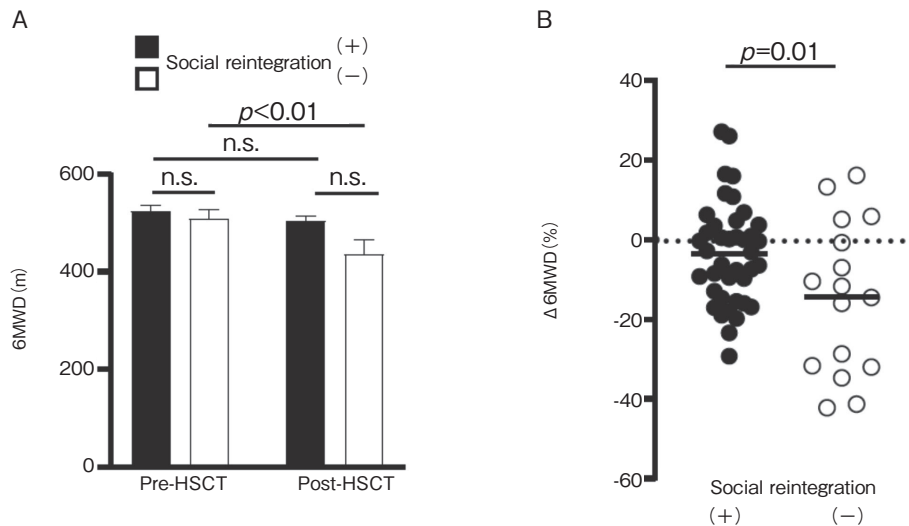


図4 6分間歩行距離 (6 MWD) の変化と社会復帰との相関
(A) 6 MWDの実測値 (平均値±標準偏差) は, HSCT前後の各時点における社会復帰状況に基づき,
(B) 6 MWDの変化量 ($\Delta 6$ MWD) をプロット。

表2 Patient status at 2 years after allo-HSCT

Variables	Total N = 56 (%)	Social reintegration		P	
		Y (N = 40)	N (N = 16)		
BMI, kg/m ²	mean (range)	21.7 (16.7-31.6)	21.6 (16.7-31.6)	21.6 (18.1-26.8)	0.97
PS	0-1/2-4	48 (86%) / 8 (14%)	40 (100%) / 0 (0%)	8 (50%) / 8 (50%)	< 0.01*
cGVHD	Y	28 (50%)	16 (40%)	12 (75%)	< 0.01*
Hgb, g/dL	mean (range)	12.7 (6.9-17.5)	12.7 (10.4-17.5)	11.5 (6.9-15.4)	0.09
TP, g/dL	mean (range)	6.6 (5.3-7.6)	6.6 (5.6-7.6)	6.4 (5.3-7.5)	0.34
Alb, g/dL	mean (range)	4.1 (3.1-5.1)	4.1 (3.6-5.1)	3.9 (3.1-4.6)	0.12
CRP, mg/dl	mean (range)	0.3 (0.0-0.6)	0.3 (0.0-0.6)	0.1 (0.0-0.3)	0.15

Abbreviations: cGVHD; chronic GVHD. Others are shown in 表1. *indicates statistically significant.

表3 Uni- and multi-variate analyses of patients' factors affecting social reintegration

Variables	Univariate		Multivariate		
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	
Pre- and post-HSCT characteristics					
Sex	Female	0.27 (0.76-0.98)	0.04*	0.07 (0.01-0.54)	0.01*
Age	40 y or over	0.61 (0.18-2.10)	0.43		
BMI	< mean	0.75 (0.19-2.95)	0.68		
PS	2-4	0.11 (0.01-1.16)	0.67		
HCT-CI	2-	0.23 (0.60-0.94)	0.04*	0.10 (0.01-0.84)	0.03*
Diagnosis	AML	1.00 (reference)			
	MDS	0.76 (0.16-3.51)	0.73		
	ALL	0.94 (0.26-3.30)	0.92		
	ML	0.63 (0.15-2.56)	0.52		
Stem cell source	Rel-BM	1.00 (reference)			
	Rel-PB	2.64 (0.29-23.9)	0.38		
	UR-BM	0.48 (0.14-1.57)	0.22		
	CBT	1.62 (0.47-5.55)	0.43		
Disease status	nCR	0.63 (0.17-2.32)	0.49		
Conditioning	MAC	0.69 (0.18-2.56)	0.58		
aGVHD	Gr2-4	1.11 (0.33-3.66)	0.86		
Variables at discharge					
Hospitalized period	> median	0.65 (0.26-1.60)	0.34		
BMI	< mean	1.42 (0.44-4.56)	0.55		
PS	2-4	0.42 (0.16-1.06)	0.06	0.65 (0.02-19.3)	0.80
Hgb	< mean	0.37 (0.10-1.28)	0.10	0.27 (0.04-1.83)	0.18
TP	< mean	0.56 (0.16-1.91)	0.35		
Alb	< mean	0.40 (0.12-1.36)	0.14	0.57 (0.11-3.03)	0.51
CRP	< mean	0.86 (0.26-2.76)	0.79		
Evaluation for physical function at discharge					
KES (per 0.5Nm/kg change)		1.33 (0.87-2.01)	0.17		
ΔKES (per 5% change)		1.00 (0.90-1.09)	0.96	0.94 (0.80-1.10)	0.46
6MWD (per 5m change)		1.04 (1.00-1.08)	0.02*		
Δ6MWD (per 5% change)		1.28 (1.03-1.58)	0.02*	1.47 (1.01-2.15)	0.04*

Abbreviations: OR; odds ratio, CI; confidence interval. KES; knee extensor strength, and 6MWD; 6-minute walking distance. Δ indicates difference between pre- and post-HSCT. Others are shown in 表1.

するため、移植前と移植後早期の患者特性を用いたロジスティック回帰モデルの確立を試みた(表3)。単変量解析で抽出された変数を用いた多変量解析により、性別(女性;OR 0.07;95%信頼区間:0.01-0.54;p=0.01)、HCT-CI高値(OR 0.10;95%信頼区間:0.01-0.84;p=0.03)、Δ6MWD(5%増加当たり;OR 1.47;95%信頼区間:1.01-2.15;p=0.04)が社会復帰率を予測する有意な危険因子として同定された(表3)。特に、6MWDの増加は社会復帰のより高い頻度と有意に相関した。ΔKESを含む他の因子は統計的に有意ではなく、社会復帰との相関は明らかではなかった。移植前の雇用形態(フルタイム対パートタイム)は、移植後の社会復帰の可能性に有意な影響を及ぼさなかった。

年齢(45歳以下 vs 45歳以上)に関するサブグループ分析で、著者らの主な結果(社会復帰の危険因子としての高いHCT-CIと6MWDの大きな低下)が各年齢群で再現可能であることを示した。

3. 考察

移植後の患者(移植前から退院までの入院期間中のリハビリテーション介入下で)における社会復帰を検討したこの単一施設レトロスペクティブコホート研究では、以下のふたつの主要な知見が明らかにされた:(i)社会復帰は長期生存患者の71%で達成され、PS不良(2以上)とcGVHDの同時発症は社会復帰不良に有意な影響を及ぼした

; (ii) 移植後早期の6 MWDの変化(退院時), ならびに患者の性別およびHCT-CIをもちいることで, 移植後2年での社会復帰状態の確率を予測することができた。

第一に, 本研究は外来での対面調査を通して移植後2年での社会復帰の正確な状態を示した。他の研究では, 移植後5年での社会復帰として81%~89%が報告されており, これは我々のデータと一致する(71%(2年後))^{22, 23)}。今回の研究では, 移植後5年ではなく2年後の復帰状態に焦点を当てたが, その主な理由は, これが感染およびcGVHDのリスクが飽和する最も早い時期であること, および以前の研究で1~2年が患者が仕事に復帰するのに必要な時間の中央値であることが示されていることである^{6, 24, 25)}。

移植後2年経過しても, コホートの29%が社会復帰できなかった。以前の研究では, 移植によるPSの悪化は, 職場復帰の失敗と相関していた²⁶⁾。この研究では, 2年後のPS不良とcGVHDの併発は, 社会復帰率低下と顕著に相関していた。特に, cGVHDは, 眼, 口, 皮膚, 爪, 毛髪, 消化管, 肺, 肝臓, 筋肉および関節, ならびに性器を含む様々な症状を包含し, これは, 追加的な免疫抑制療法と相まって, 患者のPSを悪化させ, 頻回の来院または入院を必要とする可能性がある²⁴⁾。これらの状況は患者の再就職や学校への復帰を妨げる可能性がある²⁷⁾。

次に, 後の社会復帰を予測する変数(移植前または移植後早期の時点)を同定するために分析を行った。多変量分析では, 女性, より高いHCT-CIおよび退院時の6 MWDの変化が有意な因子であることを示した。性別については, これまでの研究を裏付ける結果となっているが^{22, 23)}。日本における男女賃金格差は, OECD(経済協力開発機構)地域では三番目に大きいと報告されており²⁸⁾。女性移植患者の職場復帰への期待が低い可能性があることから, 対象患者の性別の偏りや移

植後の女性の社会復帰率の低さが説明できる。一方, これはHCT-CIと社会復帰の相関を報告する最初の研究である。高HCT-CIスコアの患者は, 単独もしくは複数の臓器の機能障害を合併しているか, または移植以前の化学/放射線療法のために臓器障害を合併している²⁹⁾。

女性およびHCT-CI高値の他に, 6 MWDの低下と社会復帰頻度との相関は, まだ解明されていない新しい知見である。6 MWD検査は運動耐容能の標準化された評価であり, 移植患者にしばしば用いられる。いくつかの研究は, 移植後早期の距離の減少を報告しているが³⁰⁾。社会復帰のある患者とない患者の間の比較は, この研究では初めて行われた。さらに, 退院時の6 MWDの高値は社会復帰群で証明されたが, 彼らの入院期間がより短かった(すなわち, この群における移植後早期時点での6 MWDの測定がバイアスとして作用していた)ことから, 将来の社会復帰群における6 MWDの早期回復または改善が支持された。一方, 瞬間的な筋肉強度を示すKES試験は, 両群間で有意差を示さなかった¹⁸⁾。

これらの所見は, 各種の身体機能の中で, 瞬間的な筋力(KES)の低下ではなく, 移植後の初期の時点での不十分な運動耐性(6 MWD)が, その後の社会復帰を阻害することを示す。移植後に社会復帰を果たすために, 患者は十分な運動耐容能を達成する必要があると推測される。例えば, これは長距離通勤や連続長時間労働を含む社会復帰において, 移植後2年での耐容能が移植後早期(退院時)の耐容能と密接に関連することを示す。したがって, 移植後の早期時点で運動耐容能が低い患者への集学的アプローチは, 将来の社会復帰に重要であり, 特に運動耐容能を維持または回復するためのリハビリテーション介入は, 将来の社会復帰確率を増加させる可能性がある³¹⁾。他領域では, 短期高強度間隔ベースのプロトコルを用いて総運動負荷を増加させるためのリハビリテ

ションプログラムは、心肺適応能を改善し、運動耐容能を改善するのに有用であると報告されている³²⁾。

本研究は移植後の社会復帰の疫学とその予測因子を明らかにした。ただし、いくつかの制限がある。最初に、今回は、移植2年後の社会復帰を検討したもののその時点での身体機能（6 MWD含む）とQOLを評価しなかった。このため、移植後の長期間でのこれらパラメーターの変化が、社会復帰に与える身体機能の影響を決定するため、将来の研究で分析する必要がある。第二に、本研究は限られた期間内に単一施設で実施され、移植が実施された各地域および国、ならびに年代、患者の性別および年齢に基づく社会的支援サービスおよび社会復帰に対する考えに関して存在する大きな違いは考慮されなかった。患者数と観察期間も限られている。従って、本研究の知見は、日本以外の国を含む将来の多施設前向き試験で検証されるべきである。

4. 結 語

結論として、本研究は移植後2年で患者の71%で社会復帰が達成され、PS不良と同時cGVHDは社会復帰のより低い可能性と相関した。加えて、女性、より高いHCT-CI、および移植後早期の運動耐性の低下（6 MWD）は、長期生存者におけるより低い社会復帰の予測因子であった。これらはすべて、その後の社会復帰と支持療法の必要性を示す重要な指標である。このように、本研究は、リハビリテーションを含む集学的戦略が、特に初期段階で不良な予測マーカーを有する患者に対し必須であり、運動耐性の低下を防止するための適切なリハビリテーションプログラムが、移植後の患者における社会復帰と全体的なQOLを改善するために考慮されるべきであることを示唆する。

謝 辞

本研究では公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団からの助成を受けた。深く感謝する。

文 献

- 1) Arai Y., Takeda J., Aoki K., Kondo T., Takahashi S., Onishi Y. et al., Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy., *Blood*, 126: 415-422 (2015)
- 2) Hamilton J.G., Wu L.M., Austin J.E., Valdimarsdottir H., Basmajian K., Vu A. et al., Economic survivorship stress is associated with poor health-related quality of life among distressed survivors of hematopoietic stem cell transplantation., *Psychooncology*, 22: 911-921 (2013)
- 3) Sun C.L., Francisco L., Baker K.S., Weisdorf D.J., Forman S.J., Bhatia S., Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS)., *Blood*, 118: 4723-4731 (2011)
- 4) Pidala J., Anasetti C., Jim H., Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention., *Br. J. Haematol.*, 148: 373-385 (2010)
- 5) Kurosawa S., Yamaguchi T., Oshima K., Yanagisawa A., Fukuda T., Kanamori H. et al., Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey., *Bone Marrow Transplant*, 54: 611-615 (2019)
- 6) Syrjala K.L., Langer S.L., Abrams J.R., Storer B., Sanders J.E., Flowers M.E. et al., Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma., *Jama*, 291: 2335-2343 (2004)
- 7) Bhatt N.S., Brazauskas R., Tecca H.R., Carreras J., Burns L.J., Phelan R. et al., Post-transplantation employment status of adult survivors of childhood allogeneic hematopoietic cell transplant: A report from the Center for International Blood and Marrow

- Transplant Research (CIBMTR)., *Cancer*, **125**: 144-152 (2019)
- 8) Hashmi S.K., Lee S.J., Savani B.N., Burns L., Wingard J.R., Perales M.A. et al., ASBMT Practice Guidelines Committee Survey on Long-Term Follow-Up Clinics for Hematopoietic Cell Transplant Survivors., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **24**: 1119-1124 (2018)
 - 9) Morrison E.J., Ehlers S.L., Bronars C.A., Patten C.A., Brockman T.A., Cerhan J.R. et al., Employment Status as an Indicator of Recovery and Function One Year after Hematopoietic Stem Cell Transplantation., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **22**: 1690-1695 (2016)
 - 10) Kovalszki A., Schumaker G.L., Klein A., Terrin N., White A.C., Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation., *Bone Marrow Transplant*, **41**: 965-969 (2008)
 - 11) Hamada R., Kondo T., Muraio M., Miyasaka J., Yoshida M., Nankaku M. et al., Effect of the severity of acute graft-versus-host disease on physical function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation., *Support Care Cancer*, (2019)
 - 12) Lee H.J., Oran B., Saliba R.M., Couriel D.M., Shin K., Massey P. et al., Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy., *Bone Marrow Transplant*, **38**: 299-303 (2006)
 - 13) Mello M., Tanaka C., Dulley F.L., Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation., *Bone Marrow Transplant*, **32**: 723-728 (2003)
 - 14) Rovelli A., Pezzini C., Silvestri D., Tana F., Galli M.A., Uderzo C., Cardiac and respiratory function after bone marrow transplantation in children with leukaemia., *Bone Marrow Transplant*, **16**: 571-576 (1995)
 - 15) Arai Y., Yamashita K., Mizugishi K., Kondo T., Kitano T., Hishizawa M. et al., Risk factors for hypogammaglobulinemia after allo-SCT., *Bone Marrow Transplant*, **49**: 859-861 (2014)
 - 16) Jo T., Arai Y., Kondo T., Kitano T., Hishizawa M., Yamashita K. et al., Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **23**: 2159-2165 (2017)
 - 17) Nishi K., Kanda J., Hishizawa M., Kitano T., Kondo T., Yamashita K. et al., Impact of the Use and Type of Antibiotics on Acute Graft-versus-Host Disease., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **24**: 2178-2183 (2018)
 - 18) Nankaku M., Tsuboyama T., Kakinoki R., Akiyama H., Nakamura T., Prediction of ambulation ability following total hip arthroplasty., *J. Orthop. Sci.*, **16**: 359-363 (2011)
 - 19) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **166**: 111-117 (2002)
 - 20) Enright P.L., Sherrill D.L., Reference equations for the six-minute walk in healthy adults., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **158**: 1384-1387 (1998)
 - 21) Troosters T., Gosselink R., Decramer M., Six minute walking distance in healthy elderly subjects., *Eur. Respir. J.*, **14**: 270-274 (1999)
 - 22) Bhatia S., Francisco L., Carter A., Sun C.L., Baker K.S., Gurney J.G. et al., Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*, **110**: 3784-3792 (2007)
 - 23) Duell T., van Lint M.T., Ljungman P., Tichelli A., Socié G., Apperley J.F. et al., Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation., *Ann. Intern. Med.*, **126**: 184-192 (1997)
 - 24) Rizzo J.D., Wingard J.R., Tichelli A., Lee S.J., Van Lint M.T., Burns L.J. et al., Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **12**: 138-151 (2006)
 - 25) Kurosawa S., Kim S.-W., Fuji S., Yamashita T., Tanosaki R., Fukuda T. et al., Long-term follow-up system after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center feasibility study.,

- Journal of Hematopoietic Cell Transplantation*, **3**: 49-58 (2014)
- 26) Mosher C.E., Redd W.H., Rini C.M., Burkhalter J.E., DuHamel K.N., Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*, **18**: 113-127 (2009)
- 27) Lee S.J., Onstad L., Chow E.J., Shaw B.E., Jim H.S.L., Syrjala K.L. et al., Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease., *Haematologica*, **103**: 1535-1541 (2018)
- 28) Employment IMPROVING THE LABOUR MARKET OUTCOMES OF WOMEN. In: Japan Policy Brief: OECD (Organization for Economic Co-operation and Development), (2017)
- 29) Farina L., Bruno B., Patriarca F., Spina F., Sorasio R., Morelli M. et al., The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation., *Leukemia*, **23**: 1131-1138 (2009)
- 30) Takekiyo T., Dozono K., Nara S., Murayama Y., Minamihama N., Nakano N. et al., Gender differences in physical function and muscle mass change in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation., *Bone Marrow Transplant*, **52**: 1460-1462 (2017)
- 31) Mohammed J., Smith S.R., Burns L., Basak G., Aljurf M., Savani B.N. et al., Role of Physical Therapy before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: White Paper Report., *Biol. Blood Marrow Transplant*, **25**: e191-e198 (2019)
- 32) Wood W.A., Phillips B., Smith-Ryan A.E., Wilson D., Deal A.M., Bailey C. et al., Personalized home-based interval exercise training may improve cardiorespiratory fitness in cancer patients preparing to undergo hematopoietic cell transplantation., *Bone Marrow Transplant*, **51**: 967-972 (2016)