

学位論文の要約

論文題名：造血幹細胞移植患者の生活行為の経時的変化と精神機能との関係性

氏名：浅井 康紀 学籍番号：9718101

要約

【緒言】

近年、血液がんおよびリンパ系がんの効果的な治療法として造血幹細胞移植が盛んに行われるようになった。造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : 以下, HSCT) とは、疾患の根治を目的に大量の抗がん剤や全身放射線照射による前処置療法を行った後に、健常成人あるいは予め保存しておいた患者自身の正常な造血幹細胞を移植して造血機能の再建をはかる治療法である¹⁾。HSCT は侵襲の大きな治療であり、治療関連死の割合も高いが、血液がんおよびリンパ系がんの効果的な治療法である²⁾。現在、世界で年間5~6万人が造血幹細胞移植を受けており、近年の医療の進歩により移植成績は向上し、適応となる患者層も広がった^{3,4)}。

HSCT は誰から採取した造血幹細胞を移植するかにより、2種類に分類することができる。自家造血幹細胞移植 (以下, 自家移植) は、あらかじめ採取・凍結保存しておいた患者自身の造血幹細胞を、大量化学療法施行後に輸注する。自家移植においては、大量化学療法を行うことが目的である。大量化学療法によって、骨髄における造血機能は高度に障害されるが、自家移植により造血機能が救援され、2週間前後で血球回復が認

められることが多い。一方、同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）は、大量化学療法や全身放射線照射による移植前処置後にドナーからの造血幹細胞を移植する。前処置により高度に抑制された造血機能を救援するだけでなく、ドナー細胞による患者由来の腫瘍細胞に対する免疫反応（抗腫瘍効果）が生じ、根治が期待できる治療である⁵⁾。

造血幹細胞移植患者（以下、移植患者）は経過中、大量化学療法による薬物有害反応、防護環境による生活・行動範囲の制限、移植後合併症に伴う身体症状や栄養状態不良に起因して身体活動量が減少しやすい。このように身体の不活動状態が続くと廃用症候群を引き起こし、四肢・体幹の筋力低下や全身持久力の低下を招く。その結果、日常生活活動(Activities of daily living: 以下, ADL)や手段的日常生活動作(Instrumental activities of daily living: 以下, IADL), Performance Status (以下, PS) の低下が引き起こされる⁶⁾。

また、移植患者は、これらの身体的問題に加え、長期間の隔離・安静により不安や抑うつなど精神心理的問題も生じやすく、Quality of life (以下, QOL) 低下のリスクが高いことが報告されている⁷⁾。さらに、移植患者のリハビリテーションに関する先行研究では、移植後にはがん関連倦怠感が強く関わっていると述べられている⁸⁾。

他臓器のがんにおいては、疾患特性ならびに治療による合併症と ADL, IADL, QOL 等の関連性、具体的な生活行為の障害についても明らかになっている⁹⁻¹⁷⁾。これらの生活行為の障害は、ADL, IADL のみならず、社会参加の制限に繋がることは明らかであ

る¹⁸⁾。しかし、移植患者の生活行為の経時的変化や具体的な生活行為の障害、精神機能との関係性を明らかにした報告はほとんどない。そこで本研究は、第一に自家移植、同種移植患者の移植前から退院後における生活行為と精神機能の経時的変化を明らかにすること、第二に退院後の生活行為と精神機能との関係性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

移植前処置開始時(以下、移植前)、退院後4週、12週、24週時点の生活行為と精神機能を前向きに調査した。2019年9月から2020年9月までに神戸市立医療センター中央市民病院血液内科に入院し、造血幹細胞移植を受けた18歳以上の者を対象とした。除外基準は、PS評価で3以上の者¹⁹⁾、各種評価が実施困難な者、追跡調査が行えなくなった者である。対象者には書面、口頭にて十分な説明をし、文書同意を得た。対象者は、入院時に理学療法と作業療法が処方され、井上ら¹⁾のプロトコールに沿ってリハビリテーションが実施されている。プログラム内容は、ストレッチ、筋力トレーニング、エルゴメーターやトレッドミルを用いた有酸素運動、必要に応じたADL動作練習、自主トレーニングや日常生活指導等(IADLも含む)の患者教育を組み合わせた包括的リハビリテーションにて構成される。対象者の体調に合わせて、基本的に平日は1~2回/日の頻度でリハビリテーションが実施された。なお、外来でのリハビリテーションは実施されていない。

基本情報は、移植前時点での年齢、性別、診断名（白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫）、身長、体重、BMI、在院日数、家族構成、仕事の有無を診療録より収集した。評価項目は各時期に生活行為（FIM, FAI）と精神機能（HADS, CFS）を調査した。

統計学的手法では、FIM と FAI, HADS, CFS の経時的変化を検討するため Friedman 検定を用いた。多重比較検定は Wilcoxon 符号順位検定(Bonferroni 補正)を用いた。なお、Bonferroni 法により調整化された有意水準を 0.83%とし、各比較ペアの有意性検定を行った。次に、移植前から退院後 24 週における各時期の FAI と精神機能の関係性を検討するため、Spearman の順位相関係数を用いた。また、退院後の各時期と移植前の FAI と精神機能の変化量の関係性を検討するため、Spearman の順位相関係数を用いた。統計解析は、IBM SPSS Statistics を使用し、統計学的有意水準は 5%とした。

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院の臨床研究倫理審査委員会(研 19073)ならびに神戸学院大学の人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会(HEB19-17)の承認を得ている。

【結果】

本研究への参加同意は 50 名から得られ、最終的な分析対象者は 32 名（同種移植 19 名・自家移植 13 名）であった。同種移植の年齢は、59.0(43.5-61.5)歳、性別は男性 12 名、女性 7 名、診断名は白血病 15 名、多発性骨髄腫 1 名、悪性リンパ腫 3 名、身長は 162.5 ± 7.1 cm、体重は 57.6 ± 12.2 kg、BMI は 21.1(19.5-23.8)、在院日数は 86.1 ± 48.9

日、家族構成は独居 2 名、配偶者と同居 14 名、親と同居 3 名、仕事の有無はあり 12 名であった。

自家移植の年齢は、63.0(59.0-65.0)歳、性別は男性 11 名、女性 2 名、診断名は白血病 0 名、多発性骨髄腫 5 名、悪性リンパ腫 8 名、身長は 165.2±6.6cm、体重は 64.0±9.7kg、BMI は 23.0(21.9-24.9)、在院日数は 31.6±9.7 日、家族構成は独居 1 名、配偶者と同居 12 名、親と同居 0 名、仕事の有無はあり 11 名であった。

経時的变化において同種移植の FIM は、退院後 4 週以降は中央値が満点の 126 点で推移していた。FAI は、退院後 4 週で移植前より低値を認め、24 週と比較して有意に低値を認めた ($p=0.0010$)。HADS 不安感は、退院後 4 週以降は移植前より低値で推移し、移植前と比較して退院後 12 週で有意に低値を認めた ($p=0.0010$)。HADS 抑うつ感は、退院後 4 週以降は移植前より低値で推移していた。CFS は、退院後 12 週以降は移植前より低値で推移していた。

自家移植の FIM は、退院後 4 週以降は中央値が満点の 126 点で推移し、移植前と比較して退院後 12 週 ($p=0.0060$) と 24 週 ($p=0.0020$) で有意に高値を認めた。FAI は、退院後 4 週と 24 週で移植前より低値を認めた。HADS 不安感は、退院後 4 週以降は移植前より低値を認めた。HADS 抑うつ感は、退院後 4 週、12 週で移植前より低値を認めた。CFS は、退院後 12 週のみ移植前より低値を認めた。

各時期の FAI と精神機能の関係性において、同種移植はどの時期においても有意な

相関関係は認められなかった。自家移植は、移植前の FAI と HADS 抑うつ感において有意な負の相関が認められた。次に退院後の各時期と移植前の FAI と精神機能の変化量の関係性において同種移植は、退院後 4 週から移植前の HADS 抑うつ感と CFS、退院後 12 週から移植前の HADS 抑うつ感と CFS、退院後 24 週から移植前の CFS でそれぞれ有意な負の相関が認められた。自家移植は、退院後全ての時期と移植前の変化量において相関関係は認められなかった。

【考察】

退院後の FIM は、同種・自家移植患者ともに中央値が最高点の 126 点で推移しており、ADL は回復し、維持されていることが示された。しかし、花田らによると、移植患者は巧緻動作・起居動作の困難感や連続動作における易疲労性の訴えが多かった²⁰⁾と述べており、今後は FIM では捉えられない日常生活を制限する具体的な活動の把握や心身機能面を関連させた検討を行う必要があると考えられる。一方、FAI は同種・自家移植患者ともに退院後 4 週で移植前より低値を認めた。退院後しばらくは感染予防の観点から食事制限や活動範囲の制限が設けられる²¹⁾ため、この時期に家事動作や外出を伴う動作を含む項目が低値を示していたと推察される。そのため、入院中の作業療法では IADL に着目し、病前生活や家庭内役割、自宅環境等の情報収集を行い、移植後の患者の心身機能に応じて作業療法目標に病前生活状況等を取り入れたプログラム内容を検討していく必要があることが示唆された。また、自家移植患者の退院後 24 週の

FAI は再度移植前より低値を認めた。そのため、本研究では、先行研究で推奨されている自家移植患者に対する移植後長期フォローアップ (long-term follow up: 以下, LTFU) 外来を退院後 1 年以内に設ける²²⁾ことを支持することに加え、社会生活機能が低下する退院後 24 週前に、予防的に LTFU 外来の機会を設けることを検討する必要性が新たに示唆された。また、退院後 24 週における下位項目において、移植前より低値を認めている項目が家事動作に関連する項目であるため、作業療法士は、家庭内役割等を把握した上で、阻害要因等の詳細な聞き取りを行い、道具の工夫、代償方法や環境調整の提案等で社会生活機能が低下した退院後 24 週後も関与できる可能性が考えられる。

次に、精神機能において同種移植患者は、HADS、CFS とともに移植前に高値を認め、退院後は低値を認めており、先行研究^{23,24)}と同様の結果となった。一方、自家移植患者は、HADS は 24 週で移植前と同等まで上昇を認め、CFS は退院後 24 週では再び上昇し、移植前より高値を認めていた。退院後も移植後合併症や再発リスク、感染予防に関する問題や復職、家族の問題など、先行研究ではいずれも 1 年以内に問題が起こっていた^{21,22)}。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 年以内の外来での介入が望ましいと推奨²²⁾されており、FAI と同様に、退院後 24 週時点での LTFU 外来の機会を設けることを検討する必要性が示唆された。

最後に、FAI と精神機能の関係性において、自家移植患者は移植前の FAI と HADS

抑うつ感において有意な負の相関が認められた。近年、移植前からの体力低下が指摘されるようになり、移植前に一定期間介入を行うことにより、移植後に身体機能向上を認めたとする報告も増えてきている²⁵⁻²⁸⁾。これらの報告は対象が同種移植患者であるが、自家移植患者においても移植前におけるリハビリテーションが重要になると考えられ、運動療法に加えて作業療法を実施することで生活行為を高めることができれば、精神機能の改善に寄与できる可能性があると考えられる。また、退院後の各時期と移植前の変化量の関係において、同種移植患者は FAI と HADS 抑うつ感、CFS において有意な負の相関が認められた。先行研究では、CRF は痛み、うつ病、悪心などの他のがんに関連した症状よりも QOL へ大きな負の影響を及ぼすとされ²⁹⁾身体機能低下とともに、気分、作業効率、認知機能、社会的交流、学校の課題、および地域（コミュニティ）活動といった幅広い領域に負の影響を与える^{8,30-32)}と報告されており、本研究も同様の結果となった。そのため、同種移植患者に対しては退院後の生活行為、特に応用的な活動や社会生活における活動を高めることで抑うつ感や倦怠感の軽減に繋がる可能性が示唆された。一方で、自家移植患者は退院後の各時期と移植前の変化量の関係では、有意な相関関係は認められなかった。自家移植においても、同種移植と同様に FAI は精神機能にも関係すると仮説を立てたが、本研究では成立しなかった。その要因として退院後のフォローアップの違いが考えられる。同種移植では退院後、LTFU 外来を実施しているが、自家移植では行っていない。外来通院継続中の自家移植後患者を対象としたアンケ

ート調査²²⁾では、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3割に出現しており、自家移植患者に対しても、定期的なフォローアップの必要性が述べられている。本研究においても生活行為だけでなく、精神機能面の関係性の観点において、自家移植患者に対し、退院後のフォローアップの必要性がある可能性が示唆された。そのため、退院後のフォローアップに関しては、同種移植患者と同様に自家移植患者においてもLTFU外来の機会を検討し、各種ガイドライン^{21,33)}に基づきながら作業療法士の参画も今後検討する必要性があることが示唆された。

【結語】

退院後のADLは同種・自家移植患者ともに回復し、維持されていたが、IADLは退院後4週で低下していた。そのため入院中の作業療法では、IADLに着目し、プログラム内容を検討していく必要があることが示唆された。また、自家移植患者は退院後24週前後でフォローアップの機会を設ける必要性が示唆された。そして同種移植患者は、退院後のIADLや社会生活機能を高めることで抑うつ感や倦怠感の軽減に繋がる可能性が示唆された。

【引用文献】

1) 井上順一郎, 酒井良忠, 西口只之, 他. 血液がん治療(造血幹細胞移植療法)にお

- けるリハビリテーション. MB Med Reha. 2014; 173(8): 7-12.
- 2) Van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, et al. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Phys Ther. 2013; 93(4): 514-528.
 - 3) Ellis MJ, Patel UD. Hematopoietic stem cell transplantation. N Engl J Med. 2006; 355(10) : 1070.
 - 4) Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2011; 29(16) : 2230-2239.
 - 5) 賀古真一. 新時代の造血幹細胞移植術－造血幹細胞移植の実際－. Medical practice. 2017; 34(10) : 1717-1720.
 - 6) 石川愛子, 辻哲也. 造血幹細胞移植とリハビリテーション. 日本造血細胞移植学会誌. 2016; 5(4): 107-117.
 - 7) 日本リハビリテーション医学会, がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会. がんのリハビリテーションガイドライン: 金原出版. 東京. 2013. 106-133.
 - 8) Steinberg A, Asher A, Bailey C, et al. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. Support Care Cancer. 2015; 23(8): 2447-2460.

- 9) 田村綾子, 森本忠興. 乳房温存術および胸筋温存乳房切除術患者に対する新しい術後機能回復訓練実施プログラムの評価. 乳癌の臨床. 2002; 17 (6): 594-595.
- 10) 小森まりこ, 坂本裕美, 結城ひとみ. 乳癌術後のリハビリテーション指導の評価～退院後の患者の日常生活の実態調査と患肢可動域測定より～. 共済医報. 2002; 51 (Suppl) : 147.
- 11) Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, et al. Late Morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life : Systematic review. European Journal of Surgical Oncology. 2003; 29 (3): 229-238.
- 12) 浦田秀子, 宮下弘子, 岩木宏子, 他. 乳房切断術患者の術後遠隔期における QOL に関する研究. 長崎大学医療技術短期大学部紀要. 2000; (13): 5-12.
- 13) 福井信佳, 長久 勤, 中川正巳, 他. 当院における乳癌患者の治療効果～QOL を中心に～. 作業療法. 2003; 22 (特別号) : 153.
- 14) Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, et al. Quality of life and head and neck cancer : a 5 year prospective study. Laryngoscope. 2005; 115 (12): 2183-2192.
- 15) Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II : Longitudinal data. Laryngoscope. 2001; 111 (8): 1440-1452.
- 16) De Graeff A, De Leeuw JR, Ros WJ, et al. Long-term quality of life of patients with

head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000; 110 (1): 98-106.

17) Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer

survivors : a comparison with general population norms. *Br J Cancer*. 2001; 84 (2): 149-156.

18) 福井恵, 吉田陽亮, 日垣一男. 抑うつ状態にある心血管疾患患者に生活行為向上マ
ネジメントを用いた介入の効果. *心臓リハビリテーション*. 2019; 25(2): 214-220.

19) 小林国彦, 武田文和. EORTC QLQ-30 日本語版, QOL 調査と評価の手引き (漆崎
一郎監修) : 癌と化学療法社. 東京. 1995. 11-15.

20) 花田恵介, 竹林 崇, 森下慎一郎, 他. 造血幹細胞移植患者の ADL 評価に関する
一考察. *日本作業療法学会抄録集 2010 (CD-ROM)*. 2010: 26.

21) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (編). *造血細胞移植学会ガイドライン*
第 4 巻 : 医療ジャーナル社. 東京. 2017. 124-126.

22) 塚越真由美, 黒澤彩子, 棟方 理, 他. 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. *日本造血細胞移植学会誌*. 2018;
7(4): 132-137.

23) 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: 477-486.
- 24) Bevans MF, Marden S, Leidy NK, et al. Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38: 101-109.
- 25) Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, et al. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(9) : 725-737.
- 26) Baumann FT, Kraut L, Schule K, et al. A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(2): 355 – 362.
- 27) Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117(9): 2604-2613.
- 28) Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E, et al. Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : benefits of a moderate exercise intervention. *European J of Hematology.* 2011; 87(2): 148-156.

- 29) Horman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007; 12(Suppl): 4-10.
- 30) Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012; 118(8 Suppl): 2261-2269.
- 31) Bower JE. Management of cancer-related fatigue. *Clin Adv Hematol Oncol H&O*. 2006; 4(11): 828-829.
- 32) Horneber M, Fischer I, Diemo F, et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt Int*. 2012; 109(9): 161-171.
- 33) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植後の感染管理 (第4版). (2022.3.10)
https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_01_kansenkanri_ver04.pdf.