

症例報告



骨髓異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植の合併症により 身体活動量低下を認めた一症例 ～入院中の身体活動量と移植前後の運動機能の変化～ *

真田将太・森坂文子・神谷昌孝・森嶋直人・石川知志

【要 旨】

【目的】同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）では、移植関連合併症や感染症予防のための無菌室内生活などで廃用症候群出現の危険がある。今回、重篤な移植関連合併症を生じた症例の理学療法を経験したため、入院中の身体活動量と移植前後の運動機能の変化を報告する。【対象および方法】症例は骨髓異形成症候群に対し同種移植を行った40歳代男性である。同種移植日をday 0とし、day -15に入院・理学療法開始、day -9に前処置療法開始、day 26に生着確認、day 32に移植関連合併症を発症した。day 44に歩行練習を再開、day 85に自宅退院となった。身体活動量として日歩数を測定し、day -27とday 83に筋力測定、6分間歩行試験を行った。【結果】平均日歩数は、前処置から生着まで2027歩、生着後から歩行練習再開まで326歩、歩行練習再開後は3923歩であった。同種移植前後で、握力は42.0%、下肢筋力は33.9%低下し、6分間歩行試験は425 mから420 mと有意な短縮は認めなかった。【結論】身体活動量は合併症出現後に低下したが、退院時には回復した。移植後に筋力低下が残存し今後の課題である一方、運動耐容能に着目し、身体活動量を増加させることも重要な視点と考えられた。

キーワード：同種造血幹細胞移植，移植関連合併症，身体活動量

はじめに

造血幹細胞移植は白血病や悪性リンパ腫などの血液腫瘍疾患や、骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndromes；以下、MDS）、再生不良性貧血などの正常な造血機能が低下する疾患の治療法の一つである¹⁾。造血幹細胞移植では、腫瘍細胞の破壊や、ドナー細胞を受け入れるためにレシピエント自身の免疫機能を低下させる目的で、大量抗がん剤投与や全身放射線照射といった前処置療法（以下、

前処置）が行われる。ドナー細胞が生着し、免疫機能が改善するまでの期間は、感染症合併の危険が高いため無菌室内での生活が余儀なくされる。また前処置による臓器障害や、移植後の移植片対宿主病（graft-versus-host disease；以下、GVHD）をはじめとした移植関連合併症の発症の危険がある。これらの造血幹細胞移植に関連した有害事象により活動量が低下し、重篤な廃用症候群を生じる場合がある。がんのリハビリテーションガイドラインにおいて、造血幹細胞移植患者に対してエルゴメーターやトレッドミルを用いた有酸素運動、ストレッチングや筋力トレーニング、また、それらを組み合わせた運動療法を実施することは、運動耐容能や筋力などの身体機能の改善がみられるため、行うように強く勧められる（グレードA）²⁾とされている。このような背景から本邦においても造血幹細胞移植治療中にリハビリテーション介入が行われた報告があるが、いずれも移

* Low physical activity associated with complications in a patient after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndromes

豊橋市民病院 リハビリテーションセンター
(〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町八間西50番地)
Shota Sanada, PT, Ayako Morisaka, PT, Masataka Kamiya, PT, Naohito Morishima, PT, Tomoji Ishikawa, MD:
Rehabilitation center, Toyohashi Municipal Hospital

E-mail: sanada-shota@toyohashi-mh.jp

植前よりも移植後の方が運動耐容能や筋力は低下している³⁻⁷⁾。一方で、重篤な廃用症候群の要因である身体活動量の推移とそれにより生じる造血幹細胞移植治療前後の運動機能の変化についての報告は少なく^{4) 6) 7)}、両者を関連付けて検討した報告は渉猟しえなかった。移植関連合併症は前処置の有害事象から感染症、GVHDに至るまで様々に出現する可能性があり、その重症度も患者毎に大きく異なる。特に重篤な合併症を発症した患者の理学療法 (physical therapy; 以下, PT) 介入には難渋することが多く、身体活動量や運動機能の維持に苦慮する症例を経験するがその報告もない。今回、同種造血幹細胞移植 (以下, 同種移植) が行われ、重篤な移植関連合併症により身体活動量低下を認めた一症例の入院中の身体活動量の推移と移植前後の運動機能の変化を調査したため、身体活動量と身体機能の変化に影響した要因に対する考察を加え、治療経過を報告する。

倫理的配慮

本人に本報告の目的について説明し、口頭にて同意を得た。また個人情報特定されないように十分配慮した。

対象および方法

1. 対象

症例は治療関連 MDS と診断された 40 歳代の男性である。悪性リンパ腫の既往があり、今回治療関連 MDS と診断される 4 年前に化学療法で寛解を得ている。入院時の身長は 156.9 cm、体重は 66.1 kg、BMI は 27.1 kg/m² であった。入院前の日常生活動作 (activities of daily living : ADL) は自立して

おり、職場まで 1 時間以上の電車通勤を行っていたが、健常人と同程度の歩行速度では息切れを認めていた。

2. 治療経過

同種移植の 1 ヶ月前に 1 コースの化学療法 (アザシチジン投与) が行われた後に、非血縁者間臍帯血を用いた同種移植が施行された。同種移植日を day 0 として、day -27 に PT 初期評価を実施、day -15 に入院・PT 開始、day -9 に前処置 (レジメン名 : CA+CY+TBI, CA (シタラビン) ; 3300 mg, CY (シクロフォスファミド) ; 3900 mg, TBI (全身放射線) ; 12Gy) 開始、day 0 に同種移植を行い、day 26 に生着が確認され無菌室を出室可能となった。day 32 に腎不全、心不全となり、起居動作などの軽度の労作で呼吸苦・息切れを認め、排泄・食事などを除きほぼ終日臥床傾向となった。同期間の生化学データは、最大値で血中尿素窒素 : 57 mg/dL, クレアチニン : 1.65 mg/dL, C 反応性蛋白 (C-reactive protein ; 以下, CRP) : 16.48 mg/dL, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide ; 以下, BNP) : 537 mg/dL であった。また胸部 CT にて両側全肺野にわたるすりガラス影を認め、day 35 に気管支鏡検査でびまん性肺泡出血と診断された。これらの原因として移植後血栓性微小血管障害症 (transplantation associated thrombotic microangiopathy ; 以下, TA-TMA) が疑われたため同日よりステロイドパルス療法が 4 日間行われ、以後メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : 以下, mPSL) 60 mg/day からステロイド投与量が漸減された (day 50 : mPSL 50mg/day → day 57 : mPSL 40mg/day → day 64 : プ

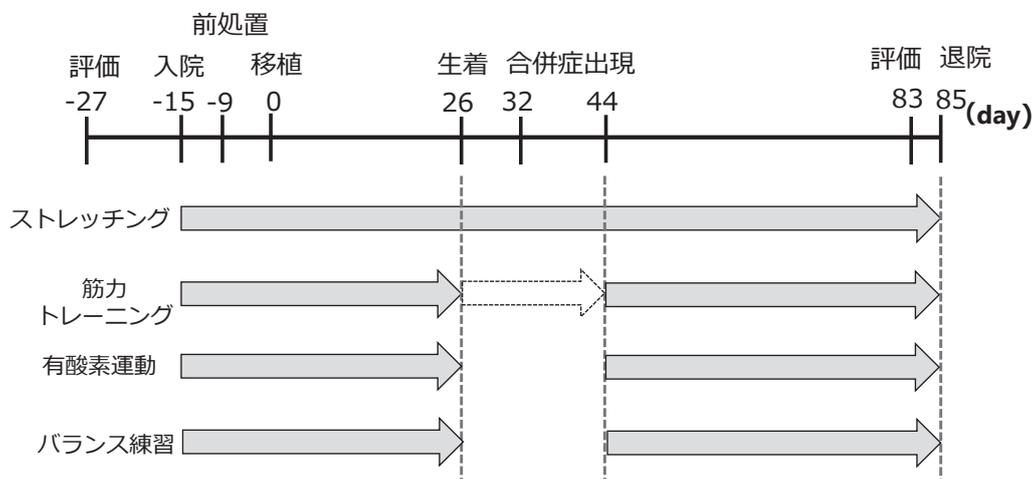


図 1. 経過と理学療法介入

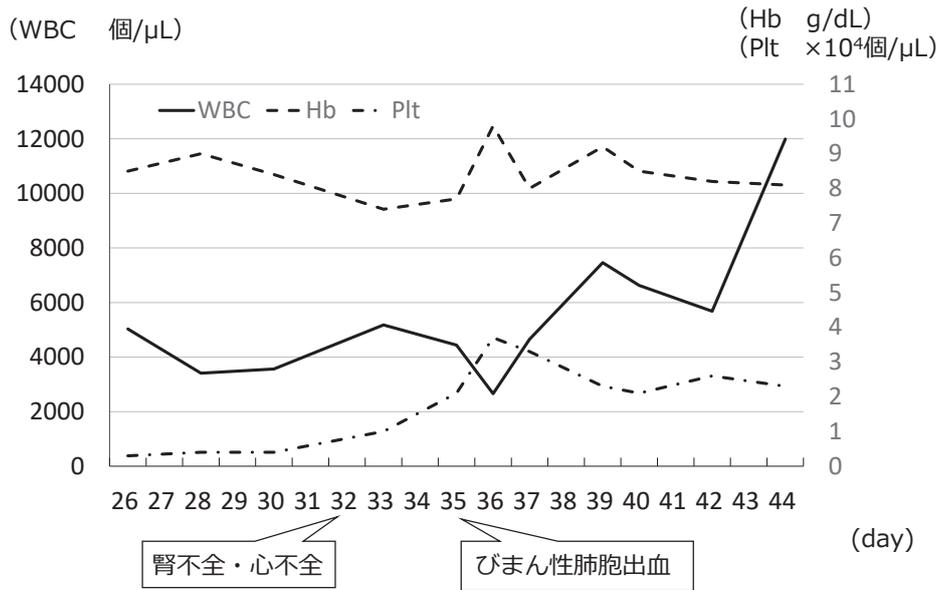


図 2-1. 合併症期間の経過

WBC ; white blood cell (白血球), Hb ; hemoglobin (ヘモグロビン), Plt ; platelet (血小板)

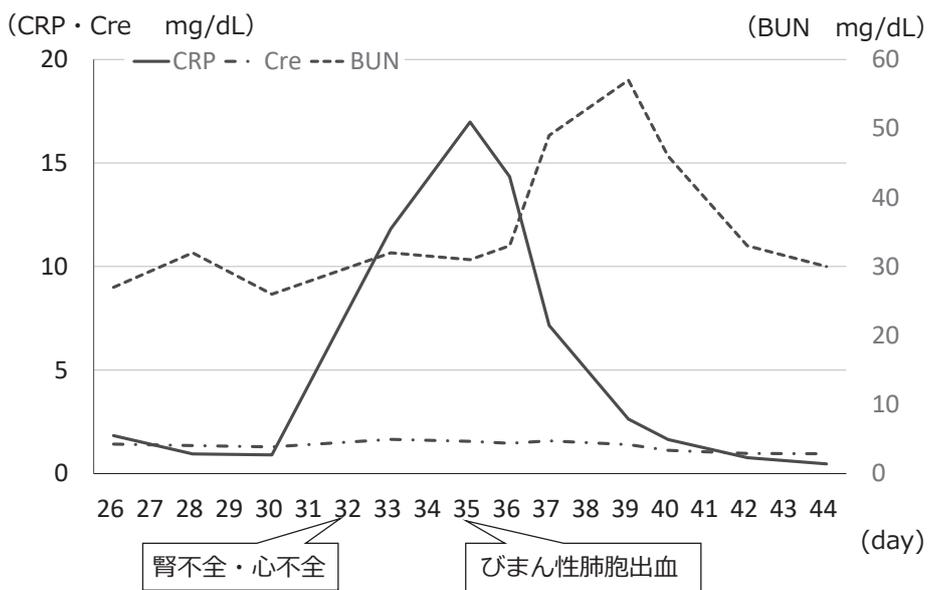


図 2-2. 合併症期間の経過

CRP ; C-reactive protein (C 反応性蛋白), Cre ; creatinine (クレアチニン), BUN ; blood urea nitrogen (尿素窒素)

レドニゾロン 45 mg/day → day71 : プレドニゾロン 40 mg/day → day 78 : プレドニゾロン 35 mg/day → day85 : プレドニゾロン 30 mg/day). 腎機能の改善傾向, CRP の peak out, ヘモグロビン (hemoglobin ; 以下, Hb) が維持され, ヘッドアップや端座位へと段階的に離床を進めても血圧や脈拍変動, 不整脈がみられず, 経皮的動脈血酸素飽和度 (saturation percentage of oxygen in the artery

blood ; 以下, SpO₂) < 90% となる低下がないことを確認し, day 44 に短距離から歩行練習を再開し, day 83 に PT 最終評価を実施, day 85 に自宅退院となった (図 1, 2).

3. 評価

身体活動量の評価は, 生活習慣記録機 Lifecorder GS (スズケン社) を用いて歩数を測定した.

Lifecorder GSは加速度センサーを搭載した活動量計で、日常の身体活動量を200日まで記録でき、正確に日歩数を測定できる機器として広く使われている⁸⁾。測定期間は前処置日であるday -9から、PT最終評価を行ったday 83までとし、身体活動量の変化に影響を与えたイベント毎に3期間に分けて日歩数の平均値を算出した。期間は、有害事象が出現し始めて日中臥床傾向となり始めた時期と、歩行練習が再開できて身体活動量が増加し始めた時期で区切り、①前処置・移植期間（前処置day -9～生着day 26）、②合併症期間（生着day 27～歩行練習再開day 44）、③歩行再開期間（歩行練習再開day 45～最終評価day 83）とした。

筋力評価として、握力測定、肩関節筋力測定、下肢筋力測定を行った。運動耐容能の評価として6分間歩行試験を行った。肩関節は、屈曲、外転、外旋筋力を徒手筋力検査（manual muscle testing；以下、MMT）を用いて測定した。握力はTKK5401（竹井機器工業）を用いて、左右2回ずつ測定し、大きい方の値を採用した。下肢筋力はStrengthErgo. 240（三菱電機エンジニアリング）を用いて複合的な最大下肢伸展トルクを測定した。測定には、筋力測定モード（アイソカインネティック、ペダル回転速度50 rpm、測定回数5回転）を使用した。6分間歩行試験は、American Thoracic Societyのガイドライン⁹⁾に則り、30mの直線歩行路を最大努力で歩行した距離を測定した。

4. PT介入

PT初期評価は同種移植前の検査入院時に実施した。その際には自宅での自主練習指導を行ったが、移植時の入院までの期間中に外来PTは行っていない。

PT介入はday -15から開始し、週5日（20～40分/日）実施した。実施内容は、四肢・体幹のストレッチング、歩行を中心とした有酸素運動、筋力トレーニング、静的・動的バランス練習等であり、患者の体調・血液検査データの確認を行いながら実施した（図1）。Hbが7～10 g/dLの場合は運動前後の脈拍数や動悸、息切れに留意し、7 g/dL以下の時には積極的な運動療法は控えた。また血小板数（platelet；以下、Plt）が50,000個/ μ L以下の時には有酸素運動を中心とし、日常生活動作以上の高強度の運動や徒手・重錘等を用いた抵抗運動は行わないようにするとともに、運動後および翌日には疼痛や紫斑の出現の有無を確認した¹⁰⁾。特に②合併症期間には、心不全や肺胞出

血を合併していたため、主治医と協議しながら、ストレッチングや軽負荷の自動介助運動を中心に行い、離床に際しても血圧、心拍数、SpO₂の変化や運動誘発性の不整脈出現がないことを確認しながら実施した。またPT介入当初には、入院中の身体活動量維持の重要性について説明し、PT実施時以外の時間の無菌室内での歩行・足踏みや四肢の運動を積極的に行うよう指導を行った。なお無菌室内での運動療法の安全性に関しては先行研究に従い¹¹⁾、特に白血球数の減少時には感染症対策を十分に行った上で実施した。

結果

平均日歩数（平均値±標準偏差）は、①前処置・移植期間は2026±896歩、②合併症期間は326±454歩、③3923±2959歩であった。①前処置・移植期間は活動の制限となるような目立った有害事象はなく、無菌室内生活でありながら1日で3000歩を超える日が数日あった。②合併症期間は食事・排泄以外はほぼ終日臥床状態であった。③歩行再開期間には徐々に日歩数の増加を認め、退院直前には1日10385歩に達していた（図3）。

筋力低下の程度には左右差が認められず、入院前後で握力が42.0%、下肢筋力は33.9%低下し、肩関節屈曲・外転・外旋筋力がMMT5から3へと低下した。また視診として両肩甲帯周囲筋の著明な筋萎縮を認めた。6分間歩行試験は移植前が425m、移植後で420mであった（表1）。

考察

井上ら⁴⁾は、造血幹細胞移植患者の入院中の治療イベント毎に平均日歩数を算出しその変化を観察しており、前処置から生着までの期間に合併症による平均日歩数の最少期間があったことを報告している。本報告では身体活動量に影響を与えると考えられるイベント（合併症の出現、歩行再開）毎に平均日歩数を算出したが、平均日歩数の最少期間は生着後であった。ただし、井上らの報告の平均日歩数を合併症の出現期間という視点で分けると、前処置前の無菌室内で2399歩、合併症期間に561歩、無菌室出室後に4309歩となり我々の症例との間に大きな乖離は認められなかった。したがって、身体活動量は合併症の出現により減少すると考えられた。

健常男性において6週間のベッドレストで下肢筋力が25～30%低下したと報告されており¹²⁾、身体活動量の低下が筋力低下をもたらすことは広

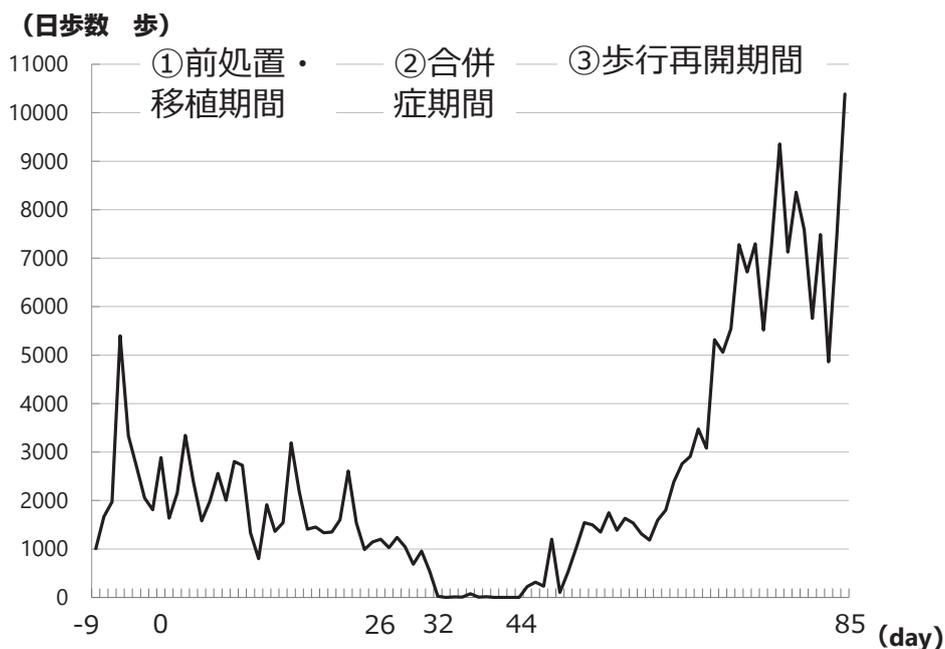


図 3. 入院中の日歩数推移

表 1. 移植前後における運動機能の変化

	移植前	移植後	(低下率)
体重 (kg)	66.1	60.8	80 %
握力 (kgf)	35.8	20.8	42.0 %
肩関節屈曲	5	3	
外転	5	3	
外旋	5	3	
下肢筋力 (Nm)	129.9	79.0	
体重比 (Nm/kg)	1.97	1.30	33.9 %
6 分間歩行試験 (m)	425	420	

く知られている。我々の症例では、終日ほぼ臥床となったのは day 33～day 43 までの 11 日間のみで、その間も排泄などで起き上がっており、完全な臥床状態ではなかったにも関わらず、筋力低下はより高度なものであった。造血幹細胞移植中の身体活動量と移植前後の筋力の関係を示した報告は少ないが、八並ら³⁾は PT 介入を行った造血幹細胞移植症例で、移植前と比較して移植後に下肢筋力が平均 27.6% 低下したことを報告している。また森下ら¹¹⁾は平均日歩数が移植前に 3000.1 歩であったものが移植後に 3041.3 歩と維持できていたにも関わらず、膝伸展筋力が 27.9 kgf から 20.3 kgf (-27.2%) に低下したと報告している。全くのベッドレストでなかったにも関わらず同種移植患者と健常成人のベッドレストによる下肢筋力低下

が同程度であることから、同種移植患者の方が健常者よりも廃用性の筋力低下を引き起こしやすいことが示唆される。また、我々の症例が高度な筋力低下を呈した理由として、移植関連合併症に対してステロイド治療を行ったことが一因となった可能性がある。上阪¹³⁾はステロイド投与期間が 1 カ月以上に及び、プレドニゾロンを 40 mg/day 以上服用した症例の 50% に筋力低下を認めたと報告している。また Morishita ら¹⁴⁾は、同種移植患者においてステロイド投与量と握力・下肢筋力の変化率に負の相関があったと報告しているが、下肢筋力低下はステロイド投与量だけでなく、PT 介入の頻度の低下も関与しているとも述べている。我々の症例においても、TA-TMA の発症によりステロイド治療が行われた。高容量ステロイドの投

与が開始された時期は腎機能や心機能の障害により、積極的なPT介入は困難であった。またこの期間は身体活動量が低下した時期と一致していた。すなわち、高容量ステロイド投与を必要とするような合併症が出現すると積極的な運動療法が困難となるため、ステロイド投与に関連した筋力低下と廃用性の筋力低下が混在していると推察される。ステロイド投与に関連した筋力低下に対してはステロイドの減量以外に有効な治療法が確立されていない¹⁵⁾とされることから、PT介入においては、ステロイド投与を必要とするような合併症の出現時期に如何に廃用性の筋力低下を予防できるかが重要となり、同時期での介入頻度や運動負荷量について調査・プログラム検討を行う必要があると考えられた。

6分間歩行試験は呼吸・循環器疾患の領域で運動耐容能を評価する簡便なツールとして用いられている。我々の症例は著明に筋力が低下したが、6分間歩行試験では425 mから420 m (-5 m) への変化であった。慢性閉塞性肺疾患患者の6分間歩行試験における臨床的に有意な最小スコアの変化は30 mであるとの報告¹⁶⁾があり、疾患は異なるが、5 mの変化は臨床的に有意な変化ではないと考えられる。また造血幹細胞移植前後の6分間歩行試験でTakekiyoら⁵⁾は平均482.0 mから452.2 m (-29.8 m)、森下ら¹¹⁾は平均468.5 mから406.8 m (-61.7 m)に変化したことを報告しており、先行研究と比較しても我々の症例における変化量は小さい。日本の健常者における6分間歩行試験は、65～69歳の平均値が618.75 mと報告されており¹⁷⁾、我々の症例の運動耐容能が同種移植前から低下していたことが考えられるが、入院中は運動耐容能の維持が図られたと考える。下肢筋力と6分間歩行試験の歩行距離には相関があると報告¹⁸⁾されているが、我々の症例において下肢筋力の著明な低下に対し、6分間歩行試験の歩行距離短縮がみられなかった要因として、入院中の運動負荷強度が関与していると考えられる。我々の症例の入院期間中、特に前処置後にPlt低下を認めた期間や合併症出現期間においては一般に筋力増強効果のある中等度～高強度の筋力トレーニングは実施困難であった。一方で歩行といった低強度の運動はPlt低下期間も継続して行い、合併症出現期間においても可能な限り早期より離床、歩行再開を図るよう介入を行った。6分間歩行試験では歩行という低強度の運動であることと、最大酸素摂取量など下肢筋力以外の因子の影響も受けるため、下肢筋力の低下と6分間歩行試験との間に乖

離を認めたと考える。また井上ら⁴⁾は同種移植患者において、合併症出現期間に活動量の減少を認めたが、無菌室内での身体活動量の維持が無菌室出室後の身体活動量の回復に好影響を与えたと報告している。我々の症例においても、合併症出現前の介入や全身状態の改善に合わせた介入を適宜実施したことで6分間歩行試験の歩行距離短縮を防ぎ、退院時の身体活動量改善に好影響を与えた可能性があると考えられる。同種移植患者において、移植期間中の筋力維持を図ることが今後の課題であるとともに、運動耐容能に着目し、入院中の身体活動量を増加させることもPT介入における重要な視点であると考えられた。

まとめ

造血幹細胞移植は治療の性質上、無菌室の限られた空間での生活や移植関連の有害事象、その治療などの影響で程度は異なるが、廃用症候群が出現する。我々の症例においても著明な筋力低下が残存したが運動耐容能の維持を図ることはできた。今後は症例のデータ蓄積を進めていき、身体活動量と筋力や運動耐容能などの関係を調査し、造血幹細胞移植患者に対する廃用予防プログラム検討の一助としたい。

【文 献】

- 1) 日本造血細胞移植データセンター・日本造血幹細胞移植学会：本邦における造血幹細胞移植 2016年度全国調査より。移植。2017; 52 (2・3): 184-191.
- 2) 公益社団法人 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。金原出版、東京、2013, pp. 106-108.
- 3) 八並光信, 上迫道代・他：造血幹細胞移植患者の廃用症候群に対する理学療法効果について。理学療法科学。2005; 20 (2): 133-138.
- 4) 井上順一郎, 鶴岡真理子・他：造血幹細胞移植患者の身体活動量に対する理学療法介入。理学療法科学。2006; 33 (8): 445-448.
- 5) Takekiyo T, Dozono K, et al.: Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2015; 23 (4): 985-992.
- 6) 井上順一郎, 鶴岡真理子・他：同種造血幹細胞移植患者の身体活動量に対する運動療法プログラム導入効果の検討。理学療法ジャーナル。2009; 43 (4): 323-328.

- 7) Morishita S, Kaida K, et al.: Relationship of physical activity with physical function and health-related quality of life in patients having undergone allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Eur J Cancer Care*. 2017; 26 (4) : e12669.
- 8) Schneider PL, Crouter SE, et al.: Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35: 1779-1784.
- 9) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories: ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-117.
- 10) 辻哲也, 木村彰男：悪性腫瘍(がん)のリハビリテーションーオーバービューー。総合リハビリテーション。2003; 31 (8) : 753-760.
- 11) 森下慎一郎, 瀬戸川啓・他：造血幹細胞移植患者に対する無菌室・準無菌室での運動療法の効果および安全性の検討。理学療法学。2011; 38 (2) : 122-123.
- 12) Berg HE, Larsson L, et al.: Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. *J Appl Physiol*. 1997; 82 (1) : 182-188.
- 13) 上阪等：ステロイドミオパチーの発生機序, 診断と治療。BRAIN and NERVE. 2013; 65(11): 1375-1380.
- 14) Morishita S, Kaida K, et al.: Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21 (8) : 2161-2169.
- 15) 市川陽一：ステロイドミオパチー。医学のあゆみ。1995; 173 (1) : 86-88.
- 16) 西村浩一：6分間平地歩行テストー呼吸器診療におけるサイエンスとしての道のりー。THE LUNG perspectives. 2013; 21 (2) : 138-142.
- 17) 文部科学省ホームページ H20年度体力・運動能力調査。http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/21/10/attach/1285568.html (2017年7月9日引用)
- 18) Watanabe F, Taniguchi H, et al.: Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2013; 107: 622-628.