

博士学位論文

栄養パスを用いた造血幹細胞移植における  
栄養療法の意義に関する探索的研究

**Exploratory research on the significance of nutritional therapy  
in hematopoietic stem cell transplantation using nutritional pathway**

2018年 7月

静岡県立大学大学院  
薬食生命科学総合学府  
食品栄養科学専攻  
臨床栄養管理学研究室

青山 高

## 目次

略語一覧	1
序論	3
第1章 同種造血幹細胞移植の栄養リスク: 栄養パスの論理的根拠	11
第1節 諸言	12
第2節 方法	13
1) 対象者	13
2) 調査項目	13
3) 統計処理	14
第3節 結果	15
第4節 考察	17
第5節 要約	19
第2章 悪性リンパ腫治療に用いる自家末梢血幹細胞移植前処置 ICE 療法と MCEC 療法の栄養関連有害事象と臨床効果の比較	25
第1節 諸言	26
第2節 方法	28
1) 対象者	28
2) 調査項目	28
3) 統計処理	29
第3節 結果	30
第4節 考察	32
第5節 要約	35
第3章 栄養パスを用いた臍帯血移植における体重減少に影響する関連因子: パイロットスタディ	41
第1節 諸言	42

第2節 方法	44
1) 対象者	44
2) 調査項目	44
3) 統計処理	46
第3節 結果	47
第4節 考察	49
第5節 要約	52
引用文献	59
総括	73
謝辞	74
論文目録	75

## 【略語一覧表】

aGVHD	acute graft versus host disease
Alb	albumin
ALL	acute lymphoid leukemia
Allo-BMT	allogeneic bone marrow transplantation
allo-SCT	allogeneic stem cell transplantation
allo-PBSCT	allogeneic peripheral blood stem cell transplantation
AML	acute myelogenous leukemia
auto-PBSCT	autologous peripheral blood stem cell transplantation
BEE	basal energy expenditure
BIA	bioelectrical impedance analysis
BMI	body mass index
BMR	basal metabolic rate
BMT	bone marrow transplantation
Bu	busulfan
CAWL	cancer-associated weight loss
CBT	cord blood stem cell transplantation
CDC	centers for disease control and prevention
CML	chronic myelogenous leukemia
CRP	c-reactive protein
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CY	cyclophosphamide
EN	enteral nutrition
ESPEN	european society for clinical nutrition and metabolism
Flu	fludarabine
GVL	graft-versus-leukemia
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
HLA	human leukocyte antigen

IBW	Ideal body weight
LBW	loss of body weight
LFM	loss fat mass
LSMM	loss skeletal muscle mass
MAC	myeloablative conditioning
MDS	myelodysplastic syndromes
Mel	melphalan
ML	malignant lymphoma
NCP	nutrition care process
Pa	phase angle
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation
PES	nutrition diagnosis label, problem, etiology, sign/symptoms
PN	parenteral nutrition
PS	performance status
QOL	quality of life
REE	resting energy expenditure
RIC	reduced-intensity conditioning
TBI	total body irradiation
TEE	total energy expenditure
TPN	total parenteral nutrition
UR-BMT	unrelated donor bone marrow transplantation unrelated donors
WHO	world health organization

## 【序 論】

現在、日本のがん死亡率は 60 才前後より増加し高齢になるほど高くなっている<sup>1</sup>。部位別のがん罹患率（人口 10 万対）に占める造血器腫瘍である悪性リンパ腫（malignant lymphoma: ML）、白血病、多発性骨髄腫は、男性 22.3%、11.2%、5.9%、女性 18.3%、7.7%、4.7%である<sup>1</sup>。5 年相対生存率は、男女ともに悪性リンパ腫 約 60%、白血病 約 40%、多発性骨髄腫 約 35%であり、他臓器のがんに比して高くない<sup>1</sup>。一方、造血器腫瘍の治療に用いられる造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）療法の歴史は浅く、Thomas ED が 1957 年に世界で初めて白血病患者に対する骨髄移植（bone marrow transplantation: BMT）に取り組み、1970 年後半には HSCT 療法前処置である骨髄破滅的移植：フル移植（myeloablative conditioning: MAC）療法を確立した<sup>2-4</sup>。これに対して 1990 年代には骨髄抑制よりも免疫抑制に着目する治療法が報告され、移植片対白血病（graft-versus-leukemia: GVL）効果を期待した骨髄非破滅的移植：ミニ移植（reduced-intensity conditioning: RIC）療法が普及した<sup>5,6</sup>。HSCT 療法のうち、同種造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation: Allo-SCT）療法では患者とドナーのヒト白血球抗原（human leukocyte antigen: HLA）に合わせる必要があることが報告され<sup>7,8</sup>、さらに、移植する造血幹細胞は骨髄のみでなく末梢血、臍帯血にも存在していることが明らかとなった<sup>9-11</sup>。その後、それぞれに同種骨髄移植（allogeneic bone marrow transplantation: Allo-BMT）療法、同種末梢血造血幹細胞移植（allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Allo-PBSCT）療法、臍帯血移植（cord blood transplantation: CBT）療法として治療法が確立された<sup>12,13</sup>（Figure 1）。

近年、がん医療において経口栄養介入の強化を図ることで、有意に体重減少を抑止し、がん患者の生活の質（quality of life: QOL）が担保できるという報告が示されている<sup>14,15</sup>。世界的に HSCT 領域には栄養リスクが内在し、早期栄養介入の必要性が求められている<sup>16,17</sup>。HSCT 療法経過中は、各期に栄養に関連する有害事象が起り、特に治療（移植前処置）開始から血球減少期にかけて消化器症状や急性移植片対宿主病（acute graft versus host disease: aGVHD；臓器別ステ

ーじおよびグレード: Table 1,2) により経口摂取が困難となるため、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) を要することが多い<sup>13,18,19</sup>。TPN は長期化すると、高血糖が高頻度に認められ、それに伴う感染症発症との関連が示唆されている<sup>20,21</sup>。また、TPN からの過剰な水分投与が生着症候群に悪影響を及ぼす報告もされている<sup>22</sup>。したがって、TPN から経口摂取への速やかな移行が望ましく、経過に応じた栄養学的介入が必要であり、これまでに、HSCT 療法における至適エネルギーや経腸栄養 (enteral nutrition: EN) の有効性に関する報告がされている<sup>23,24</sup>。しかしながら、栄養リスクを有する HSCT 療法を受ける患者において、より効率的な栄養管理法の構築は世界的に整備されていない。

2002 年に私は HSCT 療法の患者負担に着目し、多職種協働による「HSCT 栄養パス」の構築および運用を実施してきた<sup>25-27</sup> (Figure2)。HSCT 栄養パスでは前処置前から経静脈栄養 (parenteral nutrition: PN) 終了までの間、栄養士が毎日、患者のベットサイドまで出向き、嗜好と有害事象を聞き取った上で、主治医に食事調整の指示確認と経口摂取栄養量を報告し、リアルタイムにて食事の変更を行い適用している。2013 年に本研究の前段階として、私は HSCT 療法を施行した 25 例の自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation: auto-PBSCT) 療法を適用した患者を対象に HSCT 栄養パスの有効性を検討した<sup>28</sup>。その結果、介入期間 1 か月 (体重減少率 loss body weight: %LBW  $\geq 5$ ) から 3 か月 (%LBW  $\geq 7.5$ )<sup>29</sup> の患者は 25 例中 3 例 (12%) に認められ、供給栄養量は体重減少量および生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis : BIA) を用いた体組成の増減との間に正の相関が示された。さらに、経時的な有害事象共通用語規準 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE) と全身状態の医学的指標 (ECOG の performance status : PS) を用いたグレード評価に正の関連性が見られたことから、auto-PBSCT 療法における早期栄養介入の必要性が示唆された。しかしながら、免疫学的機序に基づく様々な移植関連合併症が起り得る Allo-SCT 治療法において、本「栄養パス」の有効性についての検証は残ったままとなっていた。このような研究経緯より、HSCT 栄養パスに CTCAE を経口摂取の観点より評価した栄養関連有害事象 (重症度ス

コア) を導入した上 (Table 3) で、第 1 章では、HSCT 療法において移植ソースの優先選択肢<sup>30,31</sup>である Allo-SCT 症例 (Allo-PBSCT 療法、非血縁者間骨髄移植療法: unrelated donors-bone marrow transplantation, UR-BMT) を対象として、前処置から PN 終了までの介入期間 3 か月 ( $\%LBW \geq 7.5$ ) をカットオフに、栄養関連有害事象 (重症度スコア) を抽出して患者負担に鑑みた HSCT 栄養パスの有効性を検討した。第 2 章では、経年で罹患率が増加している悪性リンパ腫患者を対象として、欧米で開発された従来の auto-PBSCT 療法における移植前処置 ICE 療法と、2002 年に日本で開発され普及している MCEC 療法において HSCT 栄養パスを用いて両群の有害事象と臨床効果を検討した。第 3 章では、allo-PBSCT 療法と UR-BMT 療法に対し生着は遅いが安全性が担保され、ドナー検索に時間を要さない CBT 療法を施行する患者における  $\%LBW$  に影響している関連因子を探索し、HSCT 栄養パスの有効性について評価した。

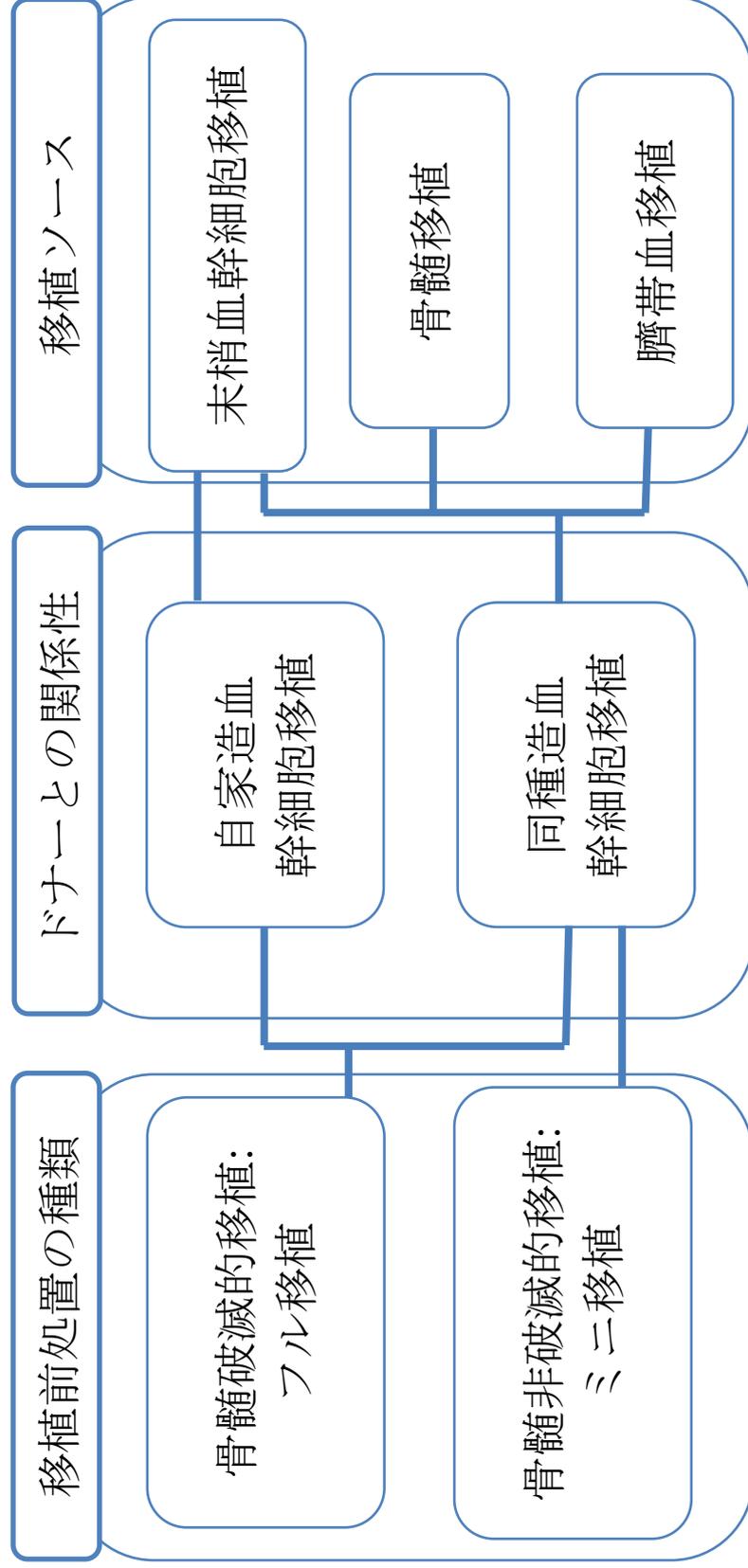


Figure 1. 造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) の種類

抜粋: 国立がん研究センターがん情報サービス

Table 1. 臓器障害のステージ

ステージ <sup>a)</sup>	皮膚	肝臓	消化管
	皮疹 (%) <sup>b)</sup>	総ビリルビン (mg/dl)	下痢 <sup>c)</sup> (ml)
1	< 25	2.0-3.0	成人500-1,000 または持続する嘔気 <sup>d)</sup>
2	25-50	3.1-6.0	成人 1,001-1,500
3	> 50	6.1-15.0	成人>1,500
4	全身性紅皮症 水泡形成	> 15.0	高度の腹痛 (+/- 腸閉塞) <sup>e)</sup>

- a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合はステージを1つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性GVHDの関与が低いと考えられる場合は主治医の判断にてステージ2-3落としても良い。
- b) 火傷におけるrule of ninesを適応する。
- c) 3日間の下痢量を把握する。
- d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。
- e) 消化管GVHDのステージ4は、3日間平均下痢量成人>1,500mlでかつ腹痛または出血を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

Table 2. 急性GVHDのグレード

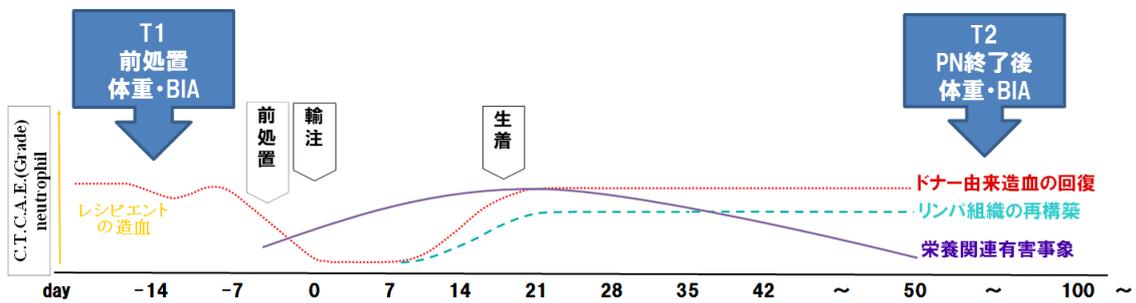
グレード	皮膚ステージ		肝臓ステージ		腸ステージ
I	1-2		0		0
II	3	or	1	or	1
III	-		2-3	or	2-4
IV	4	or	4		-

注1, 全身状態 (performance status: PS) が極端に悪い場合(PS4、またはKarnofsky performance score < 30%)、臓器障害がステージ4に達しなくともグレードIVとする。GVHD以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合、判定は容易でないが、急性GVHD関連病変によるPSを対象とする。

注2, or は、各臓器障害のステージのうち、一つでも満たしていればそのグレードとするという意味である。

注3, -は障害の程度に関わらずグレードには関与しない。

日本造血細胞移植学会ガイドライン:GVHD 第4版 (2017年)



栄養士が毎日訪室し、症状(有害事象)と嗜好に合わせて栄養カウンセリング(食事調整)をする。  
 栄養士は経静脈栄養、経口摂取(熱量、蛋白量)栄養と患者の主訴に合わせた食事展開を医師・看護師へ報告・指示確認する。

個人対応食: 30種類以上のコメントよりカスタマイズ可能

ライトI: 3品(果物2種・アイスクューブ等、患者選択有り) 300kcal/day

ライトII: 3品(お茶漬け・フルーツポンチ等、患者選択有り) 500kcal/day

ハーフ: 5品(普通食の半量・患者選択、ランチメニュー有り) 800kcal/day

免疫低下普通食(患者選択有り) 1200kcal/day~



BMI	体重/身長 (m) <sup>2</sup>
%LBW	[現体重 - 標準体重] / 標準体重
高度な%LBW	1週間2%・1カ月5%・3ヵ月7.5%・6ヶ月10%
IBW	身長 (m) × 身長 (m) × 22
供給栄養量	経口摂取エネルギー・蛋白質 + PN投与エネルギー・蛋白質 / IBW / 日
喫食率	[摂取食事量 / 提供食事量] × 100: 料理別評価
BIA (Inbody S20®)	6つのインピーダンス降順 (1kHz - 1000kHz)
	ECF/TBF: <0.38
	ECW/TBW: <0.43
生着日	白血球 × (Segmene + Stab) / 100: 3日連続観測した最終経過日

体格指数 (body mass index: BMI), 体重減少率 (%loss body weight: %LBW), 標準体重 (ideal body weight: IBW), 経静脈栄養 (parenteral nutrition: PN), 生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA), 細胞外液量 (extracellular fluid: ECF), 総体液量 (total body fluid: TBF), 細胞外水分量 (extracellular water: ECW), 体水分量 (total body water: TBW), 分葉核好中球 (Segmene), 桿状核好中球 (Stab)

Figure 2. HSCT 栄養パス

Table 3. HSCT栄養パスに用いたCTCAEにおける栄養関連有害事象(重症度スコア:赤字)

		グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
嘔吐	Version 3.0	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐<24時間の静脈内輸液を要する	24時間≥6エピソードの嘔吐;≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
	Version 4.0	24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に≥6エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする);TPNまたは入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
悪心	Version 3.0	摂食習慣に影響の無い食欲低下	顕著な体重減少・脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少<24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分;≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす
	Version 4.0	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少・脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分;経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
食思低下	Version 3.0	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化;経口栄養剤の補充を要する	顕著な体重減少や栄養失調を伴う;静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
	Version 4.0	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化;経口栄養剤の補充を要する	顕著な体重減少や栄養失調を伴う;静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
口腔粘膜障害	Version 3.0	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない	生命を脅かす
	Version 4.0	症状がない、または軽度の症状がある;治療を要さない	中等度の疼痛;経口摂取に支障がない;食事の変更を要する	高度の疼痛;経口摂取に支障がある	生命を脅かす;緊急処置を要する
味覚障害	Version 3.0	味覚変化はあるが食事に影響なし	味覚変化が食事に影響する;嫌な味がする;味覚の喪失	-	-
	Version 4.0	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化;不快な味;味の消失	-	-

有害事象共通用語規準 CTCAE 2009; Ver4.0 改訂

## 第 1 章

同種造血幹細胞移植の栄養リスク:

栄養パスの論理的根拠

## 第1節 諸言

静岡がんセンター血液・幹細胞移植科チームでは、患者の症状および嗜好に対応できる栄養ケアマネジメントが体系的に組み込まれた独自の栄養パスを用いて栄養管理を実施している<sup>26-28</sup>。造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 療法を受けている患者において、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) および経腸栄養 (enteral nutrition : EN) は効果的な栄養療法である<sup>32-37</sup>。必要な栄養素を経静脈栄養 (parenteral nutrition: PN) で補いつつ、経口摂取が可能になった時点で、早期に EN に切り替えることが必要であると報告されている<sup>38</sup>。しかし、HSCT 療法は、大量の抗がん剤と全身照射 (total body irradiation: TBI) による粘膜障害、食思低下、倦怠感、消化管運動不良や栄養状態の低下などが重複して出現し、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させる<sup>39,40</sup>。さらに、消化管症状の増悪および味覚障害などを併発することよりの摂食障害を有する。したがって、HSCT 療法を施行した患者は栄養リスクを有し、治療開始後早期に栄養療法を開始する必要がある<sup>16,17</sup>。これまで、HSCT 療法を施行した患者に対する栄養療法の有用性を示す報告は存在するが、栄養パスを用いた同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation: Allo-SCT) 療法を栄養学的評価により検証した報告<sup>41,42</sup>、または栄養介入のアウトカムを示した栄養療法の報告<sup>43</sup>は少ない。今回我々は、Allo-SCT 療法を施行した患者における栄養リスクは、栄養関連有害事象の影響を受ける可能性があるかを検討するとともに、本センター血液・幹細胞移植科チームにて構築した HSCT 栄養パスの有用性について評価した。

## 第2節 方法

### 1) 対象者

対象は静岡がんセンター血液・幹細胞移植科において、造血器腫瘍と診断され2007年から2012年までにAllo-SCT(移植日: day0)療法を受けday100までにPNが終了となった51例とした。本研究は静岡がんセンター倫理委員会において承認を受けた後ろ向き探索研究であり(IRB承認番号:28-J21)、患者には当センター倫理委員会の院内掲示を用いて同意を得た。

### 2) 調査項目

栄養パスを適用した前処置開始日前1~2日目(T1)からPN終了後1~2日目(T2)までに以下の評価項目を調査した(Figure 2)。栄養パスでは、管理栄養士は毎日病室へ訪室し、患者の症状や嗜好に合わせて食事調整(グルタミンやアルギニンなどの免疫栄養は用いず、造血幹細胞移植学会: 移植後早期の感染管理第2版に準拠した食品構成)し医師へ報告した。T1における体格指数(body mass index: BMI)、T1からT2までの体重減少(loss body weight: LBW)、およびBlackburnらが定義している高度な体重減少率(3ヶ月間の%LBW $\geq$ 7.5)<sup>29</sup>を示した症例数を調査した。T1とT2の体重および生体電気インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)による骨格筋量、体脂肪量、および位相角(phase angle: Pa)を計測し<sup>44</sup>、それぞれの変化量を比較した。BIAの計測に際しては、朝食後2時間経過した10時より12時までに計測した。BIA計測では8カ所の部位別(上肢親指、中指、下肢踵両側)において、体内水分量による電気抵抗の違いを6つの異なる周波数インピーダンス値(1kHz、5kHz、50kHz、250kHz、500kHz、1000kHz)において評価した<sup>45</sup>。身体構成における細胞内液と細胞外液の比率が2:1、細胞内水分と細胞外水分の比率が62:38であることに基づき標準値上限を細胞外液量/総体液量: 0.35、細胞外水分量/体水分量: 0.40とした。なお、Allo-SCT療法では、体内水分量がPN以外の水分負荷の影響を受けるため細胞外液量/総体液量: 0.38、細胞外水分量/体水分量: 0.43までの値をやや浮腫として許容範囲とした。これら体液および体水分量の規定値を超えた場合は翌日に再計測した。標準体重(ideal body weight: IBW)あたりの1日供給栄養

量（熱量、蛋白量）を算出し、供給栄養量と体重減少および体組成（骨格筋量、体脂肪量）との関係を検討した。評価期間中における患者の全身状態（performance status: PS）のグレード（0～3）を調査し、移植前処置前後の PS のグレードを比較した<sup>46</sup>。Blackburn らが定義している高度な体重減少率（3 ヶ月間の%LBW $\geq$ 7.5）をカットオフとして%LBW $\geq$ 7.5 と%LBW<7.5 の 2 群に分け、両群間の臨床指標を比較した（移植前処置前の BMI、%LBW、供給熱量；PN と経口摂取、EN の各供給熱量および供給蛋白質量、急性移植片対宿主病（acute graft versus host disease: aGVHD）の発生率および重症度; Table 1,2）。Allo-SCT 療法を施行した患者の重複する症状を調べるために、有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events: CTCAE）v3.0-4.0（2009 改定版）のグレードを調査し<sup>47</sup>、両群間にて比較した。栄養パスでは、CTCAE のうち実際の経口摂取量が減少を示している有害事象（嘔吐、吐き気、食欲不振、粘膜炎／口内炎および味覚変化）を栄養関連有害事象（重症度スコア）として、カットオフを設定している（Table 3）。経時的な症状の軽減を調べるために、栄養関連有害事象（重症度スコア）のカットオフ値を、グレード 1 (G1) 以上の嘔吐、G2 以上の悪心、G2 以上の食欲不振、G2 以上の粘膜炎／口内炎、G2 以上の味覚変化とし、その重症度スコアの合計をその日毎の症例数で割って累積グラフとし、経口摂取熱量と組み合わせて、時系列グラフとして評価した。

### 3) 統計処理

評価項目は全て中央値（最小値－最大値）にて表し、正規性を評価した。体重と体組成の変化量および供給栄養量の変化量との関連はピアソンの相関係数にて解析し、%LBW のカットオフによる各指標の両群の比較は Mann-Whitney test または Chi-square test を用いた。経時的な栄養関連有害事象（重症度スコア）と経口摂取熱量との関連はスピアマン順位相関を用いて解析した。統計解析は、Windows GraphPad Prism ver6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA) を用い、有意性を P < 0.05 に設定した。

### 第3節 結果

対象患者は51例(男性35、女性16)とし、年齢の中央値は51才(17-68)であった。対象疾患は、急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia: AML)14例、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes: MDS)12例、悪性リンパ腫(malignant lymphoma: ML)8例、急性リンパ性白血病(acute lymphoid leukemia: ALL)7例、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia: CML)5例、その他の悪性腫瘍5例であった。Allo-SCT療法前処置の概要は、busulfan-cyclophosphamide: Bu/CY 12例、cyclophosphamide-TBI: CY/TBI 7例、fludarabine-melphalan: Ful/Mel 18例、fludarabine-busulfan: Flu/Bu 14例であった。移植ソースは非血縁者間骨髄移植(unrelated donor bone marrow transplantation: UR-BMT)42例、同種末梢血幹細胞移植(allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: allo-PBSCT)9例であった。

移植前処置前のBMIは $22.1 \text{ kg/m}^2$  (16.5-31.5)であった。T1に比してT2の体重、骨格筋量、体脂肪量およびPaは有意に減少していた(Table 4)。体重の変化量と骨格筋量の変化量( $r=0.89$ ;  $P<0.0001$ )との間に強い有意な相関が観察された(Figure 3A)。また、体重の変化量と体脂肪量の変化量( $r=0.427$ ;  $P=0.002$ )の間には弱い相関が観察された(Figure 3B)。さらに、T1からT2の体重減少率と、供給熱量( $r=0.517$ ;  $P=0.0001$ ) (Figure 3C) および供給蛋白質量( $r=0.47$ ;  $P=0.0006$ )は弱い相関を示した(Figure 3D)。T1からT2の供給熱量の充足率は、PNから53%、経口摂取から47%、ENから0%であった(Table 4)。評価期間中のPSは、移植前処置前よりも治療後に有意に低下していた(Table 5)。Table 6にて、%LBW $\geq 7.5$ 群と%LBW $<7.5$ 群の差異を示す。%LBW $\geq 7.5$ 群の供給熱量および供給蛋白質量は、%LBW $<7.5$ 群に比して低値を示した。生着に要した経過日は、群間で同等であった。aGVHDは%LBW $<7.5$ 群に比して%LBW $\geq 7.5$ 群で多く発生しており、より重篤であった。栄養関連有害事象(重症度スコア)および経口摂取熱量を時系列で評価した。%LBW $\geq 7.5$ 群の栄養関連有害事象(重症度スコア)は、%LBW $<7.5$ 群に比して長期間において高い値を示し、同様に経口摂取熱量は、一貫して低値を示した(Figure 4)。経口摂取熱量は、両群の栄養関連有害事

象（重症度スコア）と、それぞれ負の相関を示した（%LBW $\geq$ 7.5 群:  $r=-0.79$ ;  
P<0.00001, %LBW<7.5 群:  $r=-0.80$ ; P<0.00001, Figure 4）。

#### 第4節 考察

本研究では、Allo-SCT 療法を受けた患者において、HSCT 栄養パスの有用性について評価した。その結果、体重と骨格筋の変化に強い相関が見られたが、供給栄養量との間には弱い相関を示した。相関の弱さの理由は、がん治療の過程における各患者の栄養代謝に関連する有害事象、すなわち治療関連毒性の影響を受けていたと考えられる。Allo-SCT 療法中の患者の身体的状態を評価するために PS 評価を実施した。既報告では HSCT 療法を施行した患者の必要供給熱量は基準値から下方修正されるべきであるとされている<sup>48</sup>。全症例で経過中の PS は低下し、栄養関連有害事象（重症度スコア）は増悪していた（Table 6, Figure 4）。これまで、我々の調査において、長期的な PS の減少は、1 日総熱量消費量（total energy expenditure : TEE）の減少と関連がある可能性を報告した<sup>49</sup>。さらに、経口摂取熱量の減少に伴う食事誘発性熱産生が低下した可能性がある<sup>50</sup>。したがって、治療中に供給栄養量と体重減少をモニタリングし、栄養素の最適量を定義する必要がある。

両群の経口摂取熱量と栄養関連有害事象（重症度スコア）との間に負の相関が見られたことから（Figure 4）、栄養療法の栄養関連有害事象（重症度スコア）の低減に対して、経口摂取の重要性が示唆された。HSCT 療法における PN の併用は症例によって経口摂取量の差を生じる<sup>51,52</sup>。本研究は、栄養関連有害事象（重症度スコア）を最小限に抑えるために経口摂取を改善できない場合に対して PN 供給を検討する必要性を示唆している。日本静脈経腸栄養学会のガイドラインでは、HSCT 療法の副作用として胃腸粘膜損傷が発生したときに PN を実施すべきであると述べている<sup>53</sup>。しかし、PN によって誘発された余剰な水分は、組織浮腫、すなわち肺水腫などの重篤な生着症候群の発症を促進し得る<sup>22,54</sup>。HSCT 療法における EN の有用性は認められているが、その使用に関するコンセンサスは今日まで得られていない<sup>36,37,55</sup>。

本研究より HSCT 栄養パスを用いた Allo-SCT 療法では、活動は低下し必要な経口摂取栄養量の継続が困難であることが明らかとなった（Table 4, 5, Figure 4）。集中治療患者の研究で用いられた方法の 1 つに、グルタミンの投与（至適投与

量は不明)がある<sup>56,57</sup>。この方法は、感染率が低く、生存率が良好であったと報告され、HSCT療法の分野においても有用な治療法としても推奨されている。その理由として、経口摂取の減少により患者が絶食状態になることが指摘されている<sup>58-60</sup>。絶食になると腸管萎縮にともなうバクテリアトランスロケーションが惹起され免疫能が低下する<sup>61</sup>。グルタミンは腸管でのエネルギー源になることや腸細胞の増殖や分化に寄与することが報告されている<sup>62</sup>。したがって、患者が飲水できる場合、経口栄養補助食品としてのグルタミンの投与が考慮されるべきであると推奨されている<sup>62</sup>。しかし、本研究において我々はグルタミンを使用しておらず、その有効性は、さらなる研究が必要である。

HSCT療法において、aGVHDが生着後の栄養状態の低下を誘発するため、早期栄養介入が必要である<sup>63</sup>。本研究において、両群における栄養関連有害事象は、治療期間中に持続したが、継続的な栄養介入により栄養関連有害事象（重症度スコア）の発現が減少するにつれて、経口摂取熱量が増加していたことから、これらの有害事象に合わせて調整されていたことが明らかとなった (Figure 4)。この発見は、栄養関連有害事象（重症度スコア）に合わせて栄養パスを用いた介入評価の必要性を示した。我々の結果は、aGVHDの発生率および重症度の両方が、%LBW $\geq$ 7.5の群で有意に高かったことを示した (Table 6)。この所見は、栄養状態がHSCT療法後の臨床転帰に影響を与える可能性があると考えられた。

本研究の限界点は、%LBWに対する多変量解析および栄養関連有害事象（重症度スコア）といった各臨床状態との関係を明らかにすることができていない点である。さらに、我々は、体重減少に影響を及ぼすホルモン動態を明らかにすることができなかつた点である。

## 第5節 要約

造血幹細胞移植 (HSCT) 療法において栄養リスクを生じるため、治療前から早期に栄養療法を始める必要がある。同種造血幹細胞移植 (Allo-SCT) 療法を施行した患者の栄養リスクを評価した。

静岡がんセンターにて Allo-SCT 療法を施行した 51 症例において、移植前処置前から PN 終了までの臨床指標を調査した。治療期間中に示した体重減少率において、 $\%LBW \geq 7.5$  および  $\%LBW < 7.5$  の 2 群に分け、臨床指標および栄養関連有害事象 (重症度スコア) を比較した。

その結果、体重減少と骨格筋量の変化量との間に相関が認められた ( $r=0.89$ ;  $P<0.0001$ )。また、体重減少量と供給熱量との間に関係性が見られた ( $r=0.517$ ;  $P=0.0001$ )。  $\%LBW \geq 7.5$  群に比して  $\%LBW < 7.5$  群の供給栄養量 (熱量、蛋白質量) は増え、経口摂取は早期に開始されていた。また、急性移植片対宿主病 (aGVHD) の出現も  $\%LBW < 7.5$  群が少なかった。両群の経時的な経口摂取熱量と栄養関連有害事象 (重症度スコア) は負の相関関係を示した。

結論として Allo-SCT 療法を施行した患者において、体重の減少と骨格筋量の減少との間の強い相関関係、体重減少量と供給栄養量に弱い相関関係が示された。栄養関連有害事象 (重症度スコア) を考慮した栄養パスを用いた早期栄養介入は  $\%LBW$  を考慮する上で必要であると考えられた。

Table 4: Nutritional assessment

		P value*
n (female/male)	51 (16/35)	
Preoperative BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 (16.5-31.5)	
Assessment period (days)	54 (29-98)	
%LBW (%)	-4.5 (4.9- -18.8)	
Significant %LBW cases (n)	13/51	
Preoperative body weight (kg)	62.6 (40.3-92.3)	
Weight variations during assessment period (kg)	-2.5 (2.5- -14.1)	< 0.0001
Preoperative skeletal muscle mass (kg)	25.3 (13.5-34.5)	
Skeletal muscle mass variations during the assessment period (kg)	-1.2 (1.8- -7.4)	< 0.0001
Preoperative body fat mass (kg)	16.2 (3.7-33.9)	
Body fat mass variations during the assessment period (kg)	-0.7 (-1.5- -3.0)	0.0004
Phase angle variations during the assessment period (°)	-0.66 (0.7- -3.65)	< 0.0001
Pretreatment BIA : ECF/TBF, ECW/TBW	0.35 (0.31-0.37), 0.39 (0.36-0.42)	
Post-PN off BIA: ECF/TBF, ECW/TBW	0.35 (0.33-0.37), 0.40 (0.37-0.42)	
Total calorie supply (kcal/IBW/day)	23 (17-34)	
PN calorie supply sufficiency rate (%) <sup>a</sup>	53 (0-82)	
Orally ingested calorie supply sufficiency rate (%) <sup>b</sup>	47 (18-100)	
EN calorie supply sufficiency rate (%) <sup>c</sup>	0 (0)	
Total protein supply (g/IBW/day)	0.7 (0.5-1.4)	

BMI body mass index, LBW loss of body weight, BIA bioelectrical impedance analysis, ECF extracellular fluid, TBF total body fluid, ECW extracellular water, TBW total body water, IBW ideal body weight, PN parenteral nutrition, EN enteral nutrition

The calorie supply sufficiency rate was calculated by the following equation: [(PN calorie<sup>a</sup>, orally ingested calorie<sup>b</sup>, or EN calorie<sup>c</sup>)/total calorie supply] × 100  
(Median: min-max)

\*The P value before versus after assessment period (Wilcoxon signed-rank test)

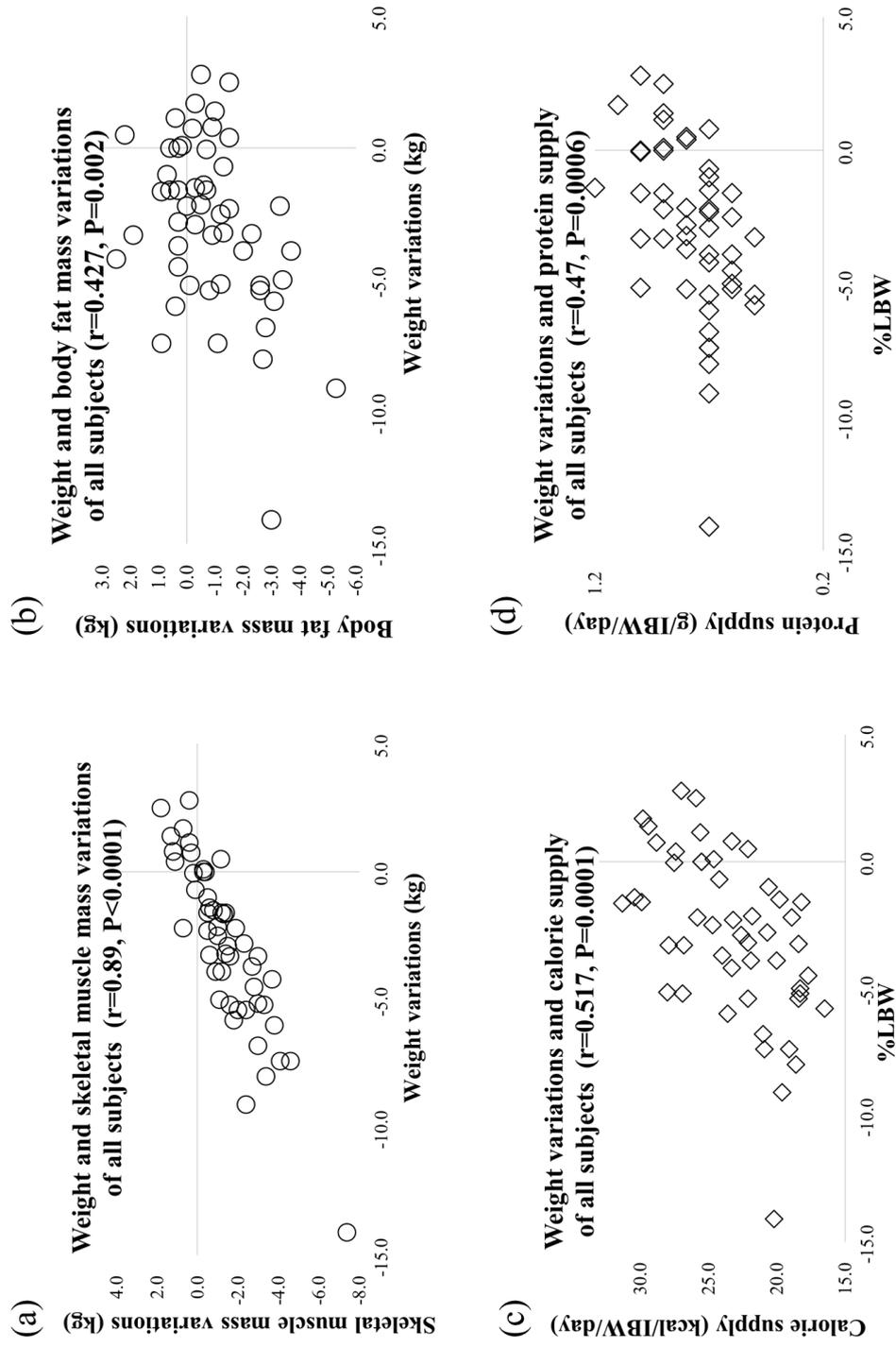


Figure 3. Relationship between and changes in weight and body composition (skeletal muscle (a) and body fat mass (b)). Relationship between changes in weight by calculation of a day's nutrient supply (calorie supply (c) and protein supply (d)) per IBW. IBW ideal body weight, LBW loss of body weight

Table 5. Number of participants by PS assessment results<sup>†</sup>

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Preoperative PS	51	0	0	0	0
Max PS grade during assessment period	0	0	18	31	2

PS, Performance Status.

<sup>†</sup>The PS distribution during the assessment period was significantly greater after therapy than before therapy.

Table 6. Comparisons between the %LBW  $\geq$  7.5% group and the %LBW  $<$  7.5% group

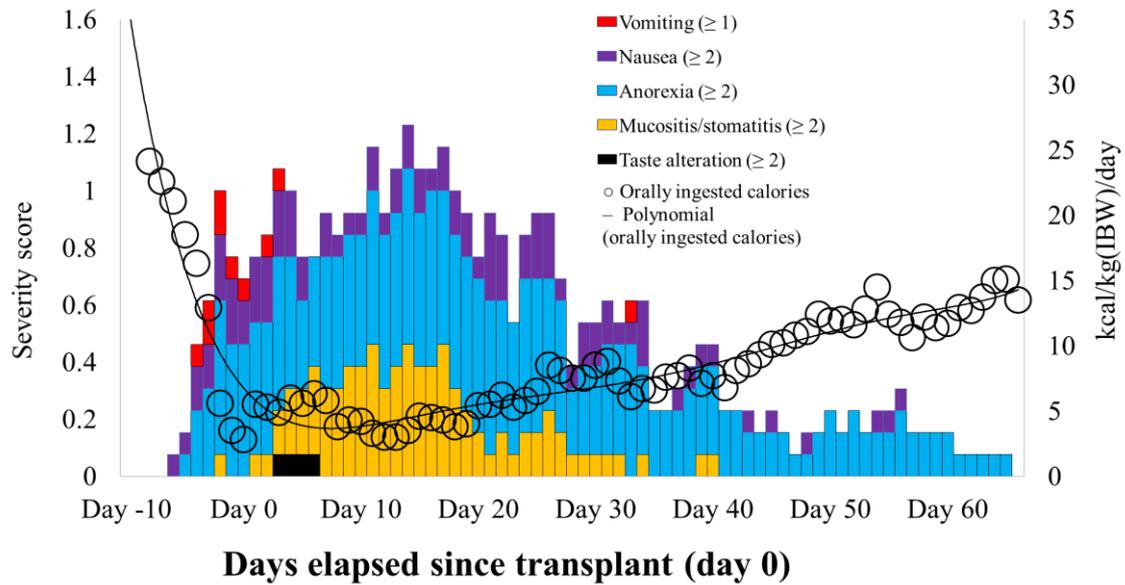
	%LBW $\geq$ 7.5 Group (n = 13)	%LBW $<$ 7.5 Group (n = 38)	P value*
Age	51 (17-66)	52 (17-68)	0.34
Preoperative BMI	23.3 (18.7-28.3)	21.9 (16.9-31.5)	0.27
Disease			
AML	5	9	0.524
MDS	3	9	
CML	1	4	
ALL	2	5	
ML	0	8	
Other	2	3	
Pretreatment regimen			
Bu/CY	3	9	0.976
CY/TBI	2	5	
Fu/Mel	5	13	
Fu/Bu	3	11	
Donor relation			
Related	10	26	0.561
Unrelated	3	12	
Assessment period (days)	61 (29-98)	55 (29-91)	0.37
%IBW (%)	106 (90-129)	100 (77-143)	0.28
%LBW (%)	-9.0 (-8.1-18.8)	-3.1 (-4.9-6.8)	<0.0001
Total calorie supply (kcal/IBW/day)	20 (18-28)	24 (17-34)	0.01
PN calorie supply (kcal/IBW/day)	13 (0-20)	11 (0-21)	0.59
Orally ingested calorie supply (kcal/IBW/day)	8 (4-22)	12 (4-28)	0.01
Total protein supply (g/IBW/day)	0.7 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-1.4)	0.02
PN protein supply (g/IBW/day)	0.4 (0-0.7)	0.4 (0-0.7)	0.73
Orally ingested protein supply (g/IBW/day)	0.3 (0.1-0.7)	0.4 (0.2-1.1)	0.009
Start day of oral intake (days)	21 (0-53)	13 (0-53)	0.04
Engraftment day (days)	18 (12-27)	16 (9-27)	0.17
Acute GVHD incidence (%)	79.9 (10/13)	42.1 (16/38)	0.03
Acute GVHD-skin max stage	1.3 (0-3)	0.7 (0-3)	0.0428
Acute GVHD-liver max stage	0.0 (0-1)	0.0 (0)	0.5893
Acute GVHD-intestine max stage	0.7 (0-3)	0.1 (0-1)	0.0138
Acute GVHD-grade	1.3 (0-3)	0.5 (0-1)	0.0095

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; BMI, body mass index; Bu, busulfan; CML, chronic myeloid leukemia; CY, cyclophosphamide; Fu, fludarabine; GVHD, graft-versus-host disease; IBW, ideal body weight; LBW, loss of body weight; MDS, myelodysplastic syndrome; Mel, melphalan; ML, malignant lymphoma; PN, parenteral nutrition; TBI, total body irradiation.

(Median: min-max)

\*The P value was estimated by the Mann-Whitney test or the chi-square test.

**Severity score (nutrition-related adverse events) and orally ingested calories in the %LBW  $\geq 7.5$  group (n=13)**



**Severity score (nutrition-related adverse events) and orally ingested calories in the %LBW  $< 7.5$  group (n=38)**

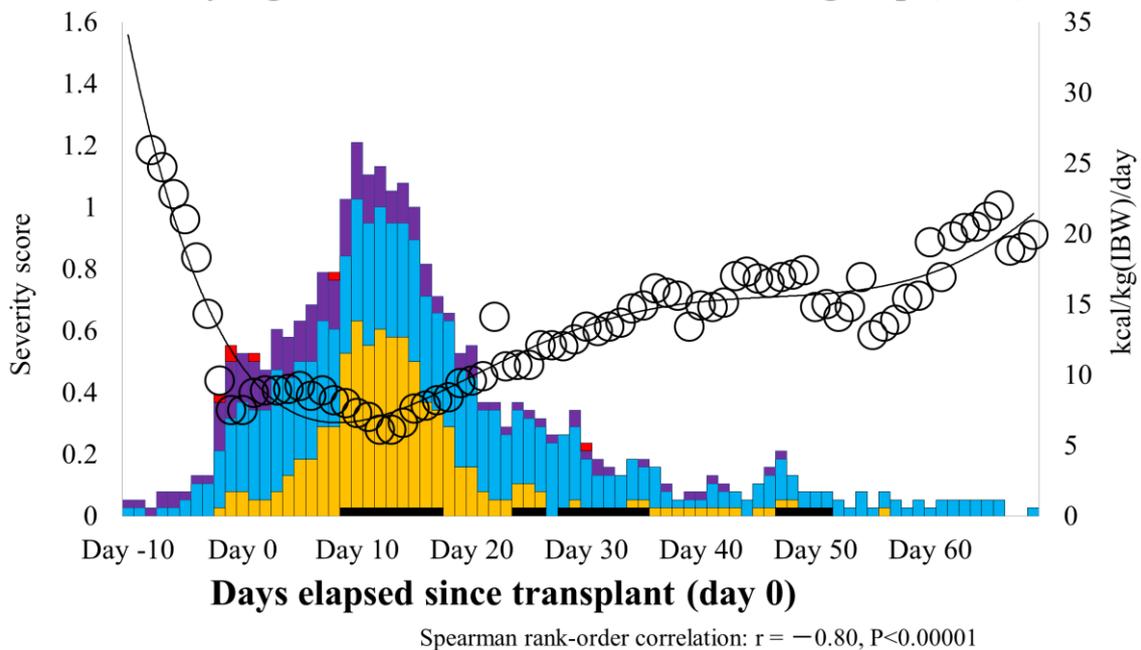


Figure 4. Chronological assessment of orally ingested calories for elapsed nutrition-related adverse events (severity score)

## 第 2 章

悪性リンパ腫治療に用いる自家末梢血幹細胞  
移植前処置 ICE 療法と MCEC 療法の  
栄養関連有害事象と臨床効果の比較

## 第1節 諸言

自家末梢血造血幹細胞移植 (Autologous peripheral blood stem cell transplantation: Auto-PBSCT) 療法は、化学療法に感受性のある悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) 治療における難治症例や再発症例に有用な救済療法である<sup>64-67</sup>。欧米では ML の罹患率は高く<sup>68,69</sup>、日本における造血器腫瘍に占める ML の割合は白血病を抜いて第一位となり、40 才以降の発症率は増え、その罹患率は増加し続けている<sup>69,70</sup>。Auto-PBSCT 療法は大量の抗がん剤を投与するため、重度の栄養関連有害事象により食事摂取が大きく妨げられることが知られている<sup>71</sup>。最近ではクライオセラピーによる口内炎の発症予防や、グルタミンによる粘膜炎症抑制の有効性が報告されており、これらの栄養関連有害事象は簡便に予防できる可能性がある<sup>72-74</sup>。また造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation HSCT) 療法におけるケラチノサイト成長因子であるパリフェルミンの有効性も確認されつつある<sup>75</sup>。経口摂取が困難となる HSCT 療法は、栄養リスク (体重減少) を有し、治療開始後早期に栄養療法を開始する必要がある<sup>14,16</sup>。近年、がん医療において経口栄養介入の強化を図り、有意に体重減少を抑止しがん患者の生活の質 (quality of life: QOL) を維持することが可能となる栄養学的アプローチが求められている<sup>17,76</sup>。これまで、栄養パスを用いた HSCT 療法における栄養評価を調査した報告、または栄養介入のアウトカムに関する栄養療法の議論は十分にされていない<sup>40-42,77,78</sup>。静岡がんセンター HSCT チームでは栄養関連有害事象および嗜好に合わせ対応できる独自の HSCT 栄養パス (Figure 2) を利用して栄養管理を実施している<sup>26-28</sup>。我々は、以前 Auto-PBSCT 療法の薬剤関連有害事象、中でも栄養に関連した消化管栄養関連有害事象が患者に与える影響を報告したが、治療ごとの層別化について評価していないため、大きな課題であった<sup>79</sup>。

現在、ML 治療に用いられる Auto-PBSCT 療法前処置 ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide) 療法に変わり、新たな MCEC (MCNU: ranimustine, carboplatin, etoposide, cyclophosphamide) 療法が普及している<sup>75,76</sup>。本稿では Auto-PBSCT 療法の前処置 ICE 療法と MCEC 療法における栄養関連有害事象と

臨床効果を比較し、栄養パスの実際に関して後方視的に検討した。

## 第2節 方法

### 1) 対象者

静岡がんセンター血液幹細胞移植科において、2007年から2012年までにAuto-PBSCT療法(移植日: day 0)を受けday100までに経静脈栄養(parenteral nutrition: PN)が終了となったICE療法とMCEC療法を受けた患者をICE群およびMCEC群の2群とした。患者選択の基準は、初回Auto-PBSCT療法を施行した、前処置前のEastern Cooperative Oncology群(ECOG): performance status(PS)が0-1の、ML疾患を有する症例である<sup>46</sup>。本研究は静岡がんセンター倫理委員会において承認を受けた後ろ向き探索研究であり(IRB承認番号:27-J99)、患者には当センター倫理委員会の院内掲示を用いて同意を得た。

治療方法について、Auto-PBSCT療法前処置レジメンの概要は、ICEレジメン(ifosphamide 3 g/m<sup>2</sup>: day-5からday-2までの間、carboplatine 400 mg/m<sup>2</sup>: day-5からday-3までの間、etoposide 200 mg/m<sup>2</sup>: day-5からday-2に投与)、MCECレジメン(ranimustine 200 mg/m<sup>2</sup>: day-8とday-3、carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup>: day-7からday-4までの間、etoposide 500 mg/m<sup>2</sup>: day-6からday-4までの間、cyclophosphamide 50 mg/kg: day-3とday-2に投与)を用いた<sup>80,81</sup>。

### 2) 調査項目

栄養パスを適用した前処置開始日前日(T1)からPN終了の翌日(T2)までに以下の評価項目を調査した(Figure 2)。栄養パスでは、管理栄養士は毎日病室へ訪室し、患者の症状や嗜好に合わせて食事調整(グルタミンやアルギニンなどの免疫栄養は用いず、造血幹細胞移植学会: 移植後早期の感染管理 第2版に準拠した食品構成)し医師へ報告した。T1における体格指数(body mass index: BMI)および標準体重率(%ideal body weight: %IBW)、T1からT2までの評価、IBWに対する1日あたりの供給栄養量(熱量、蛋白質量)と体重減少量として関係性を調査した。両群の体重減少量および体重減少率(%loss of body weight: %LBW)、高度な%LBW $\geq$ 5(1ヵ月)を示した症例数、供給栄養量、PN供給熱量および経口摂取熱量を算出した<sup>26</sup>。期間中の供給熱量に対するハリス・ベネディクト式で求めたIBWあたりの基礎代謝熱量(basal energy expenditure: BEE)の充足率を求

め、%LBW との関係进行调查した<sup>82,83</sup>。Day 0 を起点日として経口摂取を開始した経過日、生着日（好中球  $> 500/\text{cm}^3$ ）进行调查した。栄養パスでは、CTCAE のうち実際の経口摂取量が減少を示している有害事象（嘔吐、吐き気、食欲不振、粘膜炎／口内炎および味覚変化）を栄養関連有害事象（重症度スコア）として、カットオフを設定している（Table 3）。経時的な症状の軽減を調べるために、栄養関連有害事象（重症度スコア）のカットオフ値を、グレード 1 (G1) 以上の嘔吐、G2 以上の悪心、G2 以上の食欲不振、G2 以上の粘膜炎/口内炎、G2 以上の味覚変化とし、その重症度スコアの合計をその日毎の症例数で割って累積グラフとし、経口摂取熱量と組み合わせて、時系列グラフとして評価した<sup>47</sup>。両群の在院日数を比較し、PN 施行期間である介入期間との関係性を評価した。供給熱量に占める PN 熱量の充足率と、経口摂取熱量の関係性を評価した。さらに 5 年生存症例数および 5 年生存率を比較した。

### 3) 統計処理

評価項目は全て中央値（最小値－最大値）にて表し、正規性を評価した。評価期間中の比較は Wilcoxon signed-rank test を用いて解析した。経時的な栄養関連有害事象（重症度スコア）と経口摂取熱量の関係性は Spearman rank-order correlation を用いた。生存率は Kaplan-Meier 生存曲線を用いた。統計解析は、JMP version 12.0 for Windows (SAS Institute, USA) を用い、有意性を  $P < 0.05$  に設定した。

### 第3節 結果

Auto-PBSCT を施行した患者は 28 例であり、BMI は  $21.4\text{kg/m}^2$  (15.8-30.6)、%IBW は 98% (72-139) であった。栄養パス介入期間中の体重変化量は  $-2.3\text{kg}$  ( $-12.2$ - $1.0$ ) であった。ICE 療法と MCEC 療法の患者背景および T1 と T2 における栄養評価の結果を Table 7 に示す。ICE 療法は 14 症例 (男性 9、女性 5) に対して MCEC 療法は 14 症例 (男性 12、女性 2) であった。年齢は ICE 療法が 44 才 (22-59) であったのに対して MCEC 療法は 53 才 (17-63) であった。両群の T1 ポイントにおける前処置 BMI と %IBW には有意差は見られなかった。T1 から T2 までに PN を要した期間は ICE 療法が 23 日間 (22-44) であったのに対して MCEC 療法 29 日間 (24-60) であり、その期間中に高度な %LBW  $\geq 5$  (1 ヶ月) を示したのは ICE 療法 2 症例に対して MCEC 療法 5 症例であった。評価期間中の供給熱量および供給蛋白質量は ICE 療法が  $26\text{kcal/IBW/day}$  (18-37)、 $1.1\text{g/IBW/day}$  (0.8-1.5) であり、MCEC 療法は  $24\text{kcal/IBW/day}$  (16-32)、 $1.1\text{g/IBW/day}$  (0.7-1.4) であった。PN 供給熱量において ICE 療法は  $19\text{kcal/IBW/day}$  (6-29)、MCEC 療法が  $17\text{kcal/IBW/day}$  (10-28) であった。経口摂取熱量において ICE 療法が  $18\text{kcal/IBW/day}$  (5-27) であったのに対して、MCEC 療法  $8\text{kcal/IBW/day}$  (3-13) であり有意に低値を示した ( $P=0.0017$ )。体重変化量と両群の供給熱量および供給蛋白質量は関係していた (Figure 5)。BEE 充足率は ICE 療法が 112% (79-145) であったのに対して MCEC 療法は 109% (66-137) であり、それぞれの BEE 充足率は %LBW と相関していた ( $r=0.54$  ;  $P=0.05$ ,  $r=0.65$  ;  $P=0.01$ : Figure 6)。経口摂取開始日は MCEC 療法の day7 (0-17) に比して ICE 療法は day0 (0-15) であり有意に経口摂取の改善が認められた ( $P=0.0313$ )。生着日は、MCEC 療法は day 9 (7-11) に比して ICE 療法 day12 (9-19) であり有意に日数を要していた ( $P=0.0001$ )。在院日数は MCEC 療法が 36 日間 (26-66) であったのに対して、ICE 療法は 27 日間 (23-48) であり有意に在院日数は短縮していた ( $P=0.0001$ )。経時的な栄養関連有害事象 (重症度スコア) と経口摂取熱量の関係性を調査した。ICE 療法の栄養関連有害事象 (重症度スコア) は移植日にピークに達し、以降軽減し経口摂取熱量は改善していた (Figure 7A)。MCEC 療法の栄

養関連有害事象（重症度スコア）は移植日にピークを示したが、ICE 療法に比して粘膜障害が遷延し、経口摂取熱量も改善しなかった (Figure 7B)。両群の経時的な栄養関連有害事象（重症度スコア）と経口摂取熱量は有意に負の相関関係が見られた ( $r=-0.87$ ;  $P=0.0001$ ,  $r=-0.92$ ;  $P<0.002$ )。

PN 熱量充足率は、ICE 療法は 73% (29-95) であり、MCEC 療法は 73% (54-90)、経口摂取熱量と負の相関を示していた ( $r=-0.73$ ;  $P=0.003$ ,  $r=-0.76$ ;  $P=0.002$ )。在院日数と PN 施行期間の日数は正の相関を示した ( $r=0.93$ ;  $P<0.0001$ ,  $r=0.95$ ;  $P<0.0001$ )。5 年生存症例数の ICE 療法は 13 症例に対して MCEC 療法は 10 症例であり ( $P=0.4486$ , Table 7)、両群の生存率に差は認められなかった ( $P=0.1355$ , Figure 8)。

#### 第4節 考察

Auto-PBSCT 時は、免疫学的機序に基づく様々な移植関連合併症が起こらないため、出現する栄養関連有害事象は全て前処置の化学療法に関連した副作用である。今回の検討から、ICE 療法と MCEC 療法の前処置前の患者背景に差は見られず、期間内の栄養評価では経口摂取熱量に有意差が認められたが、供給栄養量と体重減少には差は見られなかった。したがって、栄養パス適応期間中における両群の栄養出納は同等であったと考えられた。また、全症例の体重減少量と供給熱量および供給蛋白質量に相関関係が見られ、BEE 充足率と%LBW において相関が認められたことから、栄養介入の必要性が示唆された (Figure 5, 6)。以前、我々は Auto-PBSCT における栄養介入の有用性を報告し、今回と同等の投与熱量 (BEE 充足率 1.1) において体重減少率 5%未満に抑止できた症例数を 25 例中 22 例認めており、一貫した結果が見られていた<sup>25</sup>。既報告では HSCT 療法を施行した患者の必要供給熱量は基準値から下方修正されるべきであるとされている<sup>48</sup>。栄養学では熱量を十分に摂取することによる蛋白質節約効果がよく知られている<sup>84</sup>。摂取熱量が増すと窒素出納は改善されるが、一方では熱量不足は蛋白質利用効率を低下させる<sup>85</sup>。また、摂取熱量と窒素出納の間に有意な正相関を認めた報告もされている<sup>86</sup>。このような一般的な観点からも供給栄養量は考慮すべきである。

経口摂取開始日において MCEC 療法は ICE 療法に比して有意に遅く、経過中の経口摂取熱量は少なかった。結果として PN を施行した期間において MCEC 療法が ICE 療法に比して長期に及んでいた。一方、MCEC 療法は ICE 療法に比して早期に生着していた。MCEC 療法は ICE 療法に比して生着に伴う白血球増加により有害事象の改善が期待されたが、実際には有害事象が強く、より多くの在院日数を要していたことから、患者の身体的、精神的、経済的な負担に差が生じる可能性があると考えられた。両群の生着の違いにより患者負担の差が生じる可能性が考えられたが、両群の栄養出納と 5 年生存 (症例数・率) は同等であった (Table 7, Figure 8)。しかしながら、今回の栄養評価に基づく有害事象を検討した結果は前処置を選択する際の重要な判断材料になると考えられた。

MCEC 療法に用いられる cyclophosphamide と ICE 療法に用いられる ifosphamide は高度催吐作用を伴うアルキル化剤であり、cyclophosphamide を含めた 4 つの抗がん剤を組み合わせる MCEC 療法の方がより毒性が強い可能性が考えられ<sup>87</sup>、ICE 療法、MCEC 療法いずれの治療レジメンがより消化器毒性が強くみられるかの検討は栄養学的に有用であった。両群とも多くの薬剤の影響により栄養関連有害事象（重症度スコア）の変わりはないと仮説を立てていたが、MCEC 療法は ICE 療法に比して経時的栄養関連有害事象（重症度スコア）と経口摂取熱量に差が見られた (Figure 7)。生着が ICE 療法より早く見られる MCEC 療法では経口摂取を障害する口腔粘膜障害がより早期に改善される可能性が考えられたが、ICE 療法に比して MCEC 療法における口腔粘膜障害は長期にわたり観察されていた。口腔粘膜炎の要因として、化学療法の種類、投与量、投与期間が挙げられる。ICE 療法および MCEC 療法において、口腔粘膜炎の要因となる薬剤は、cyclophosphamide、ifosphamide、carboplatin および etoposide である。中でも、carboplatin と etoposide は、両療法で投与され、carboplatin の総投与量は、両療法ともに同じであった。一方、etoposide の総投与は、ICE 療法の 800mg/m<sup>2</sup> に比して、MCEC 療法では 1500mg/m<sup>2</sup> である。そのため、既報にある MCEC 療法では ICE 療法に比して etoposide の総投与量が多いため<sup>88-90</sup>、口腔粘膜炎のリスクが上昇し、長期にわたって口腔粘膜障害が観察されたと考えられる。本邦では欧米に習って多くの抗がん剤治療が外来に移行し、外来通院化学療法の安全性が確立されているのに対して<sup>91</sup>、Auto-PBSCT の外来治療の可能性については十分に検討されていない。近年、Auto-PBSCT において、在宅治療、または入院での治療どちらにおいても致死的感染症の発症割合に差がないという報告がされ、さらには在宅治療が好中球減少性発熱の頻度や、有熱期間が減少するという報告もされている<sup>92</sup>。今後の移植医療の拡大に伴い、一部の移植療法は外来通院で行う可能性を検討すべき議論までされている<sup>93</sup>。しかしながら、今回の検討では ICE 療法と MCEC 療法それぞれの栄養パスを適用した PN 施行期間を示す介入期間と在院日数は強く相関し、PN 熱量の充足率は、経口摂取熱量と負の相関関係を示していた。栄養療法において、MCEC 療法は ICE 療法に比してより

多くの医療資源を必要としており、前処置の選択において今後の医療経済学的評価が新たな情報をもたらす可能性が考えられた。今回用いた栄養パスは、医療経済学的評価および治療関連 QOL 評価を含めた臨床的効果（アウトカム）を加味し、より有用性を高めることができると考えられた。

本研究の限界として、少数症例の検討であった点、ランダム試験でなかった点、栄養学的視点からは BIA による体組成構成が明らかになっていない点が挙げられる。さらに栄養に関連していない有害事象を評価していないことや、栄養関連有害事象 に対する栄養療法以外の支持療法の違いを検討していないことから、さらに多面的な評価が求められる。

## 第5節 要約

自家末梢血造血幹細胞移植 (Auto-PBSCT) 前処置 ICE 療法と MCEC 療法の栄養関連有害事象と臨床効果を比較検討した。対象は 2007 年から 2012 年までに Auto-PBSCT を受けた症例とした。

方法は ICE 療法 (ICE 群: 14 例) および MCEC 療法 (MCEC 群: 14 例) において以下の評価項目を調査した。両群の栄養出納、生着日、在院日数を調査した。両群の経時的な栄養関連有害事象と経口摂取熱量を比較した。両群の在院日数と経静脈栄養 (PN) 期間の関連を調査した。また供給熱量に占める PN の熱量比率と経口摂取熱量との関連および両群の 5 年生存率を比較した。

その結果、ICE 群は MCEC 群に比して経口摂取熱量、在院日数が有意に改善していた。ICE 群は MCEC 群に比して生着日は遅延していたが、栄養関連有害事象の軽減の改善が見られた。両群で PN 期間と在院日数、総供給熱量に占める PN 熱量充足率と経口摂取熱量は相関していた。両群の 5 年生存率に差は見られなかった。

結論として ICE 療法は MCEC 療法に比して長期生存に差は見られなかったが、栄養関連有害事象を軽減でき、在院日数を短縮するなど医療資源の節減につながる可能性が認められた。

**Table 7. Comparison of ICE and MCEC groups before and after treatment**

	ICE group (n = 14)	MCEC group (n = 14)	P value*
Study period	2003/09–2005/12	2006/01–2010/12	
Sample size (male/female)	14 (9/5)	14 (12/2)	0.1904 <sup>†</sup>
Age, years (range)	44 (22-59)	53 (17-63)	0.11
Disease	Hodgkin's lymphoma 4 Non-Hodgkin's lymphoma 9 Primitive neuroectodermal tumor 1	Non-Hodgkin's lymphoma 14	0.0477 <sup>†</sup>
Preoperative Ann Arbor stage	I 3 II 0 III 6 IV 4	I 2 II 1 III 1 IV 10	0.0625 <sup>†</sup>
Preoperative BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 (15.8-30.6)	22.1 (20.0-25.7)	0.8676
Preoperative %IBW (%)	97 (72-139)	101 (91-117)	0.9396
Assessment period (days)	23 (22-44)	29 (24-60)	0.1573
Weight change during assessment period (kg)	-1.7 (- 6.7-B141.0)	-2.8 (- 12.2-0.8)	0.21
%LBW (%)	-2.3 (-6.8-1.7)	-3.9 (- 18.0-1.3)	0.1991
Significant %LBW (> 5) cases	2	5	0.1904 <sup>†</sup>
Total calorie supply (kcal/IBW/day)	26 (18-37)	24 (16-32)	0.4263
Total protein supply (g/IBW/day)	1.1 (0.8–1.5)	1.1 (0.7-1.4)	0.169
PN calorie supply (kcal/IBW/day)	19 (6-29)	17 (10-28)	0.89
Orally ingested calorie supply (kcal/IBW/day)	18 (5-27)	8 (3-13)	0.0017
PN calorie supply sufficiency rate (%) <sup>a</sup>	73 (29-95)	73 (54-90)	0.3575
BEE sufficiency rate (%) <sup>b</sup>	112 (79-145)	109 (66-137)	0.5016
Starting day of oral intake (days)	0 (0-15)	7 (0-17)	0.0313
Engraftment day	12 (9-19)	9 (7-11)	0.0001
Hospital days	27 (23-48)	36 (26-66)	0.0001
5-year survivor, n	13	10	0.4486 <sup>†</sup>
Non-Hodgkin's lymphoma survivor, n	8	10	0.4302 <sup>†</sup>

BMI, body mass index; IBW, ideal body weight; LBW, loss of body weight; BEE, basal energy expenditure; PN, parenteral nutrition;

The calorie supply sufficiency rate was calculated by the following equation: [PN calorie<sup>d</sup>/total calorie supply] × 100;

BEE sufficiency rate<sup>b</sup>, [total calorie intake/BEE] × 100; start day of oral intake day, the day oral intake began in patients who continued oral intake until T2; engraftment day, neutrophils > 500/cm<sup>3</sup>

(Median: min-max)

\*P value comparing before and after the assessment period (Wilcoxon signed-rank test) †P value (Chi-square test)

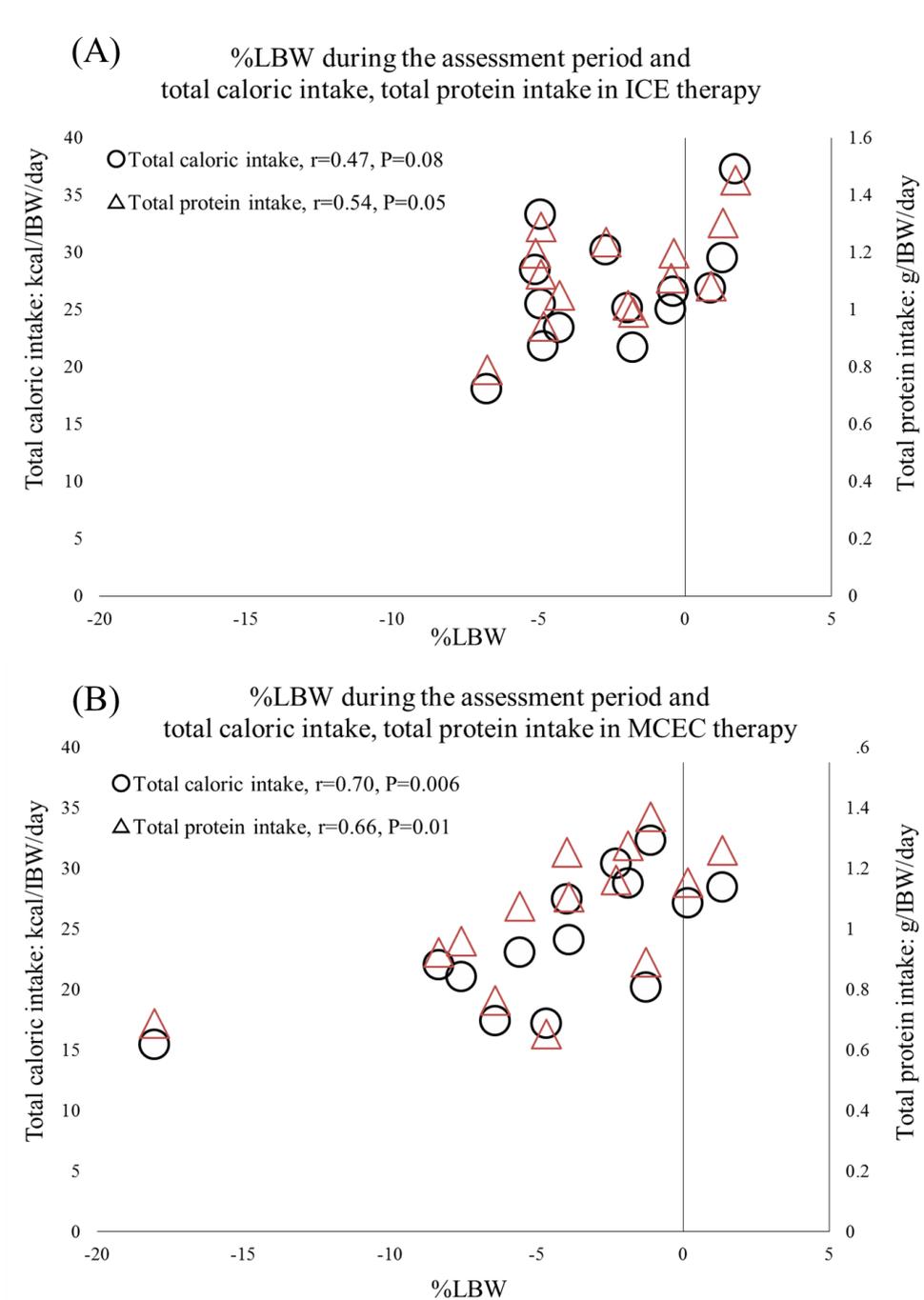


Figure 5. Association of %LBW with total caloric and protein intake in the (A) ICE group and (B) MCEC group. ○ – total caloric intake; △ – total protein intake. IBW – ideal body weight; %LBW – loss body weight; ICE – ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimen; MCEC – ranimustine, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide regimen.

### BEE caloric percentage vs %LBW in ICE therapy and MCEC therapy

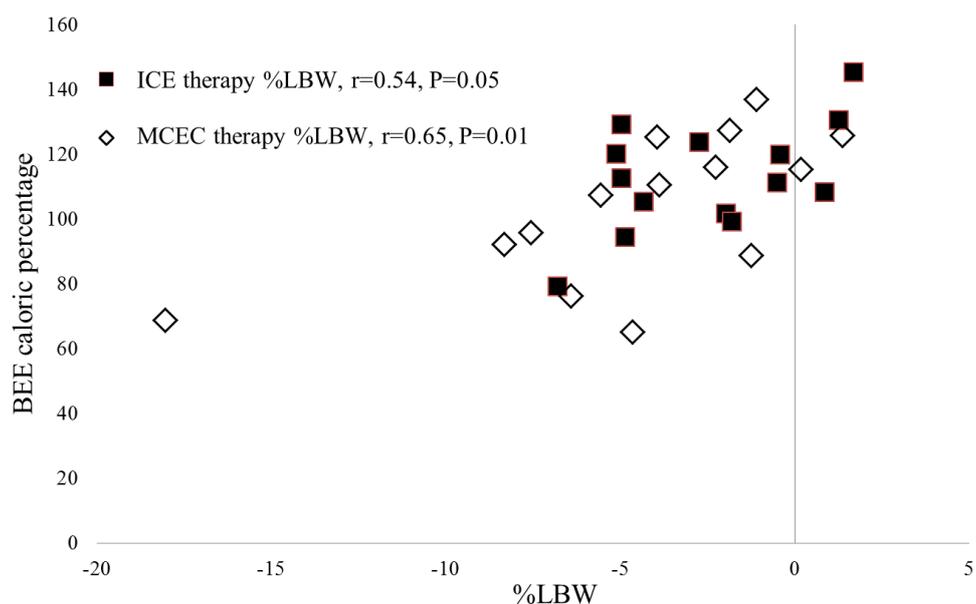


Figure 6. Association between BEE caloric percentage and %LBW in the ICE and MCEC groups. BEE – basal energy expenditure; %LBW – percent of loss of body weight; ICE – ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimen; MCEC – ranimustine, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide regimen

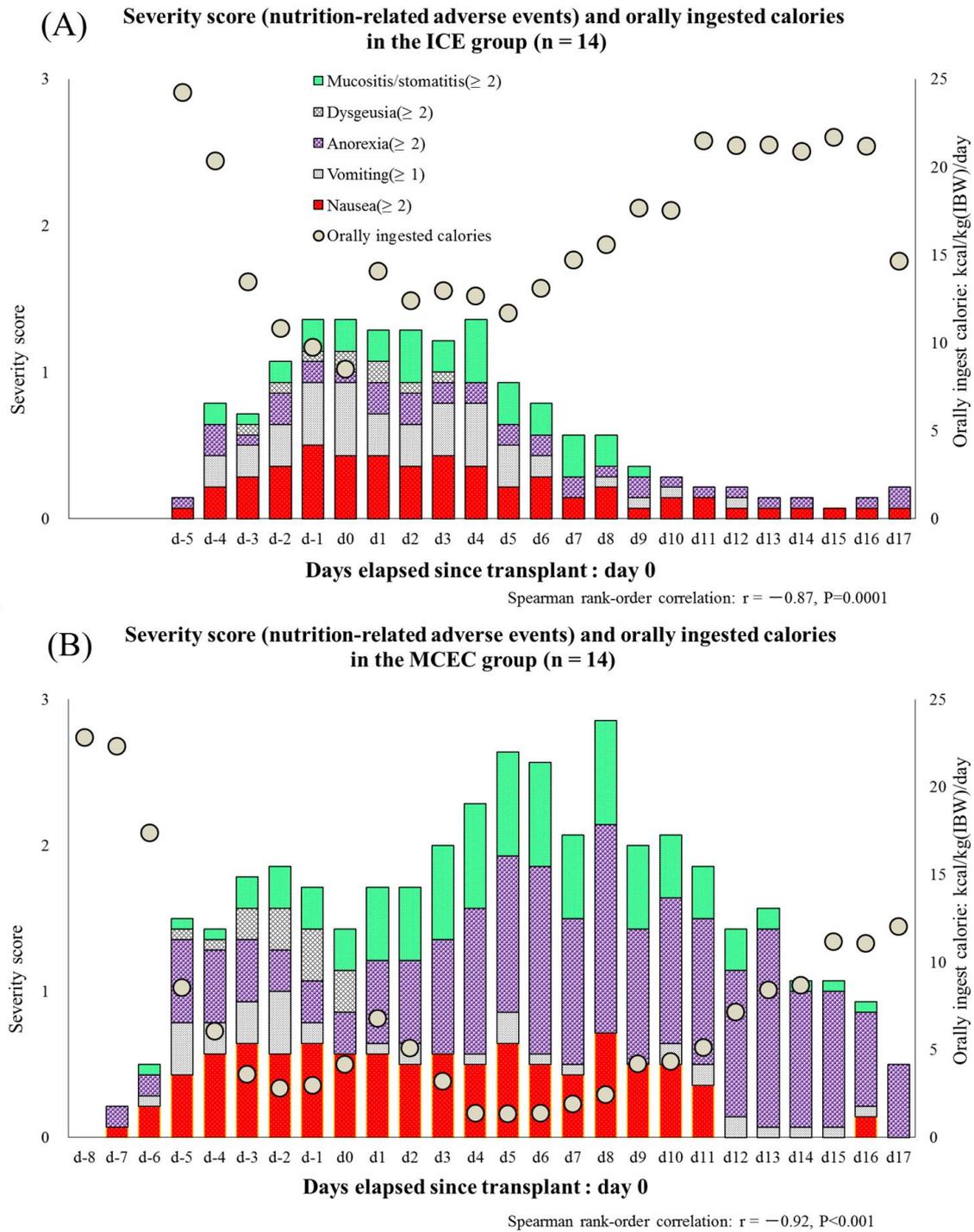


Figure 7. Association of nutrition-related adverse events with severity score and oral caloric intake in the (A) ICE and (B) MCEC groups. IBW – ideal body weight; ICE – ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimen; MCEC – ranimustine, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide regimen.

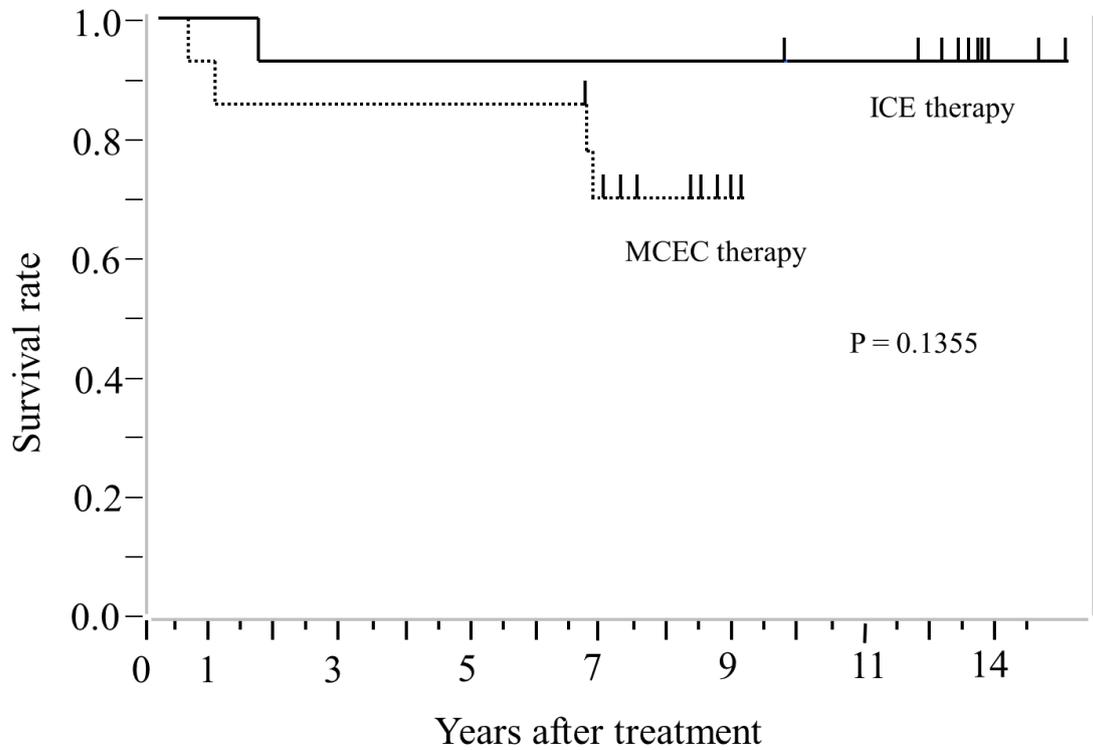


Figure 8. Survival curves for the ICE and MCEC groups. Solid line: ICE therapy; dotted line: MCEC therapy. ICE– ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimen;MCEC – ranimustine, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide regimen.

## 第3章

造血幹細胞移植栄養パスを用いた臍帯血移植に  
おけるアウトカムに関する探索調査

## 第1節 諸言

近年、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 療法の移植方法において、ドナー検索に時間を要する骨髄移植 (bone marrow transplantation: BMT) 療法および同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation: Allo-SCT) 療法に対し、緊急時の迅速な治療が可能な臍帯血移植 (cord blood transplantation: CBT) が普及している<sup>78,94</sup>。CBTは、幹細胞数が少なく生着 (好中球 $>500/\text{cm}^3$ ) に時間を要し感染症などのリスクを伴うことがあるが、日本での生着率は85%と安全性が担保されている<sup>95,96</sup>。CBTは幹細胞が少ないため、世界では複数の臍帯血ユニットを輸注することで幹細胞を補い、早く生着させる研究が進んでいる<sup>97</sup>。日本では1977年よりCBTが普及し、現在までに、累計10,000症例を超え世界一の経験を有する<sup>98</sup>。

HSCTは、前処置により様々な有害事象が出現し、さらに、消化器症状の増悪を示す移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) が加わり、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させる<sup>40,95,99,100</sup>。このため、HSCTでは中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) が用いられるが、経口摂取が可能であれば経腸栄養 (enteral nutrition: EN) および米国政府機関疾病予防管理センター (centers for disease control and prevention: CDC) ガイドラインに準ずる安全な経口摂取に切り替える必要がある<sup>23,37,38,101,102</sup>。がん医療では、患者カウンセリングにより経口栄養介入の強化を図り、有意に体重減少率 (loss body weight: %LBW $\geq 5\%$ ) を抑止し、がん患者のQOLを維持する栄養学的なアプローチが求められている<sup>14,76,103</sup>。現在までに日本での栄養介入方法は、栄養パスや栄養ケアプロセス (nutrition care process: NCP) に用いる栄養診断 (problem of nutrition diagnosis label, etiology, sign/symptoms: PES) が提唱されているが、その実証報告はない<sup>104,105</sup>。栄養パスは、疾患別に適用され、栄養関連のアウトカム (成果) を達成するための重要なツールであり、栄養ガイドラインや栄養学的根拠に基づき、栄養ケアマネジメントが体系的に組み込まれている必要がある<sup>104</sup>。また、NCPにおけるPESでは臨床症状の根拠に関連付けた適切な栄養診断が求められている<sup>105</sup>。これに対して、当センターHSCTチームでは、2002年開院より全てのHSCT患者

に同意を得て、嗜好と臨床症状に応じ栄養出納 (in: 供給栄養と out: 体組成) をモニタリングする HSCT 栄養パスを適用しているがその効果の検証はされていない<sup>26-28,106</sup>。これまで、CBT の必要性を示した報告はある<sup>78,94,107</sup>が、栄養パスを用いた CBT における治療評価を検討した報告、または栄養介入のアウトカムに関する議論は十分にされていない<sup>41-43</sup>。本研究は、HSCT 栄養パスを用いた CBT の%LBW に影響を及ぼしている関連因子を明らかにし、対応する当センターHSCT 栄養パスの実態調査からアウトカムに関する仮説設定を後方視的に探索することを目的とした。

## 第2節 方法

### 1) 対象者

対象は静岡がんセンター血液・幹細胞移植科において、造血器腫瘍と診断され、2008年から2012年までCBT(移植日: day0)療法を受けday100までにPNが終了となった症例とした。本研究は静岡がんセンター倫理委員会において承認を受けた後ろ向き探索研究であり(IRB承認番号:25-J95)、患者には当センター倫理委員会の院内掲示を用いて同意を得た。

### 2) 調査項目

栄養パスの概要をFigure 2に示す。栄養パスにおいて、移植前処置開始日の1~2日前(T1)からPN終了1~2日後(T2)までの以下の項目を評価した<sup>106</sup>。栄養パスでは、管理栄養士は毎日病室へ訪室し、患者の症状や嗜好に合わせて食事調整(グルタミンやアルギニンなどの免疫栄養は用いず、造血幹細胞移植学会:移植後早期の感染管理 第2版に準拠した食品構成)し医師へ報告した。移植前処置開始前の体格指数(body mass index: BMI)、T1およびT2までの体重減少量(loss body weight: LBW)、およびBlackburnらが定義している高度な体重減少率(3ヶ月間の%LBW $\geq$ 7.5)を示した症例数を調査した<sup>26</sup>。T1とT2の体重および生体電気インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)による骨格筋量、体脂肪量、および位相角(phase angle: Pa)を計測し、それぞれの変化量を比較した<sup>44</sup>。BIAの計測に際しては、朝食後2時間経過した10時より12時までに計測した。BIA計測では8カ所の部位別(上肢親指、中指、下肢踵両側)において、体内水分量による電気抵抗の違いを6つの異なる周波数インピーダンス値(1kHz、5kHz、50kHz、250kHz、500kHz、1000kHz)において評価した。身体構成における細胞内液と細胞外液の比率が2:1、細胞内水分と細胞外水分の比率が62:38であるということに基づき標準値上限を細胞外液量/総体液量:0.35、細胞外水分量/体水分量:0.40とした。なお、Allo-SCT療法では、体内水分量がPN以外の水分負荷の影響を受けるため細胞外液量/総体液量:0.38、細胞外水分量/体水分量:0.43までの値をやや浮腫として許容とした。これら体液および体水分量の規定値を超えた場合は翌日に再計測した<sup>45</sup>。以下の項

目を調査し、%LBW との関連性を探索した。①体組成：骨格筋量減少率 (loss skeletal muscle mass: %LSMM)、体脂肪量減少率 (loss fat mass: %LFM)。②供給栄養量：標準体重 (ideal body weight: IBW) あたりの経口摂取と PN を合算した 1 日あたりの供給栄養量 (熱量、蛋白質量)<sup>108</sup>。③IBW あたりのハリス・ベネディクト式で求めた基礎代謝熱量 (basal energy expenditure: BEE) に占める 1 日あたりの総供給熱量 (BEE 充足率) を調査した<sup>82</sup>。④経過中に出現した aGVHD のグレード (Table 1, 2) との関連性を調査した<sup>100</sup>。また、aGVHD のグレードと経口摂取熱量との関連性を調査した。⑤前処置前の血清アルブミン (albumin: Alb) および C 反応性蛋白 (c-reactive protein: CRP) の期間中に示した最低値、最高値を調査した。

HSCT では、経過中、生着日をピークに経口摂取が困難となり、血球回復後から緩徐に軽減する有害事象と患者の主訴に適合した食事内容の提供が求められる<sup>26-28,106</sup>。このため、CBT に対応する HSCT 栄養パスの実際を評価するために、1 日あたりの喫食率 (経口摂取した量/提供された量の 100 分率) と経口摂取熱量 (kcal/IBW: kg/day) および供給熱量に占める PN の熱量充足率を調査し、関連性を探索した。さらに、経時的な症状の軽減を調べるために、喫食率の合計を被験者の数で割って累積グラフとし、経口摂取熱量と組み合わせて、時系列グラフとして評価した。CBT 療法を施行した患者の重複する症状を調べるために、有害事象共通用語規準 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE) v3.0-4.0 (2009 改定版) のグレードを調査した<sup>47</sup>。栄養パスでは、CTCAEのうち実際の経口摂取量が減少を示している有害事象 (嘔吐、吐き気、食欲不振、粘膜炎/口内炎および味覚変化) を栄養関連有害事象 (重症度スコア) として、カットオフを設定した (Table 3)。経時的な症状の軽減を調べるために、栄養関連有害事象 (重症度スコア) のカットオフ値を、グレード 1 (G1) 以上の嘔吐、G2 以上の悪心、G2 以上の食欲不振、G2 以上の粘膜炎/口内炎、G2 以上の味覚変化とし、その重症度スコアの合計をその日ごとの症例数で割って累積グラフとし、経口摂取熱量と組み合わせて、時系列グラフとして評価した。

### 3) 統計処理

評価項目は全て中央値（最小値－最大値）にて表し、正規性を評価した。体重と体組成の変化量および供給栄養量の変化量との関連はピアソンの相関係数にて解析し、T1 から T2 の比較は Mann-Whitney test または Chi-square test を用いた。経時的な栄養関連有害事象（重症度スコア）と経口摂取熱量との関連はスピアマン順位相関を用いて解析した。統計解析は、JMP version 12.0 for Windows (SAS Institute, USA) を用い、有意性を  $P < 0.05$  に設定した。

### 第3節 結果

期間中に CBT を実施したのは 30 症例であり、全ての患者から HSCT 栄養パスの適用の同意が得られた。本稿の対象となった症例は 15 例（男性 8、女性 7）であった。対象外となった 15 症例は移植関連死亡 11 症例、PN が day100 を超過した 4 症例であった。対象症例の年齢は 55 歳 (18-68)、BMI は 21.1 kg/m<sup>2</sup> (17.8-23.8) であった。対象疾患は、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) 6 例、急性リンパ性白血病 (acute lymphoid leukemia: ALL) 4 例、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) 3 例、悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) 2 例であった。CBT 療法前処置の概要は、fludarabine/melphalan/全身照射 (total body irradiation: TBI) 8 例、busulfan/cyclophosphamide/TBI 5 例、fludarabine/busulfan: Flu/Bu 2 例を用いた。前処置前の患者背景および前処置前から PN 終了までの栄養評価の結果を Table 8, 9 に示す。評価期間 69 日間 (48-104) における、体重変化は -3.8kg (-9.2-3.3)、骨格筋量変化は -2.5kg (-5.1-4.1)、体脂肪量変化は -0.4kg (-4.4-3.9) であり、体重と骨格筋は有意に減少していた (Table 9)。%LBW  $\geq$  7.5 を示した症例は 15 例中 7 例であった。%LSMM は -10.7% (-26.9-37.9)、%LFM は -3.0% (-28.3-60.0) であり、%LBW と %LSMM は相関していた ( $r=0.89$ ;  $P<0.001$ ; Figure 9A)。IBW (kg) の 1 日あたりの供給熱量は 23kcal (17-36) [PN 供給熱量 14kcal (5-32)、経口供給熱量 11kcal (4-18)]、供給蛋白質量は 0.8g (0.6-1.2) [PN 供給蛋白質量 0.5g (0.4-1.0)、経口供給蛋白質量 0.2g (0.2-0.6)] であった (Table 8)。%LBW と供給熱量および経口供給熱量 ( $r=0.69$ ;  $P<0.001$ ,  $r=0.53$ ;  $P=0.04$ ) と供給蛋白質量および経口供給蛋白質量 ( $r=0.69$ ;  $P=0.02$ ,  $r=0.60$ ;  $P=0.01$ ) に相関が認められた (Figure 9B, C)。BEE (IBW) に占める供給熱量は 22kcal/kg:IBW/day (22-26)、BEE 充足率は 1.0 (0.7-1.7) であり (Table 8)、%LBW と相関していた ( $r=0.5$ ;  $P=0.04$ ,  $r=0.7$ ;  $P=0.003$ )。aGVHD は皮膚と消化管に認められ、消化管 aGVHD のグレード (Table 1, 2) と %LBW および経口摂取熱量に相関が認められた ( $r=0.6$ ;  $P=0.01$ ,  $r=0.6$ ;  $P=0.03$ , Table 9)。前処置前の Alb と CRP に対して期間中に示した Alb 最低値と CRP 最高値の変化量は Alb -0.8g/dl (-1.5-0;  $P<0.001$ )、CRP 6.3mg/dl (0.2-17.9;  $P<0.001$ ) であり、両変化量に

相関は認められなかった ( $r=0.34$ ;  $P=0.22$ , Figure 10)。%LBW と Alb および CRP 変化量に相関性は認められなかった ( $r=0.3$ ;  $P=0.32$ ,  $r=0.2$ ;  $P=0.6$ )。前処置前の Alb と CRP に対して期間中に示した Alb 最低値経過日は Day16 (11-22)、CRP 最高値経過日は Day14 (5-22) であり、示した以経過日以降はそれぞれ改善していた。介入期間中の喫食率 (51.8%; 27.8-88.3) と 1 日あたりの経口摂取熱量 (11kcal/kg:IBW/day; 4-18) は正相関し、PN の熱量充足率 (59.5%; 27.1-88.3) とは負相関していた ( $r=0.7$ ;  $P=0.008$ ,  $r=-0.8$ ;  $P=0.001$ : Figure 9D)。経時的な喫食率と経口摂取熱量 (kcal/kg:IBW/day) および重症度スコアは相関していた ( $r=0.7$ ;  $P<0.001$ ,  $r=-0.6$ ;  $P<0.001$ : Figure 11A, B)。

#### 第4節 考察

今回、HSCT 栄養パスを用いて CBT を実施した 15 症例における%LBW の関連因子を pilot study として調査した。示された結果より、%LBW に影響している関連因子として、%LSMM、供給栄養（熱量、蛋白質）および経口摂取（熱量、蛋白質）が考えられた。一方、CBT は非血縁者間移植（unrelated donors bone marrow transplantation unrelated donors: UR-BMT）に比して、相対的に aGVHD が少ない報告がされているが、本稿では 15 例中 13 例に aGVHD が認められ、9 例に消化管 aGVHD が見られた (Table 9)<sup>109</sup>。また、消化管 aGVHD と %LBW および経口摂取供給熱量に相関が認められた。消化管 aGVHD の症状は下痢（グレード 1 > 500-1,000ml）であり、消化不良と栄養吸収能低下と経口摂取熱量確保を期待できない可能性が示唆された<sup>100</sup>。しかしながら、消化管 aGVHD による吸収能低下と相対的に少ない経口摂取熱量を補うための PN による過剰な水分負荷は、生着症候群を憎悪するため安易に増加できない<sup>22</sup>。CBT における消化管 aGVHD は、%LBW に影響している関連因子であると考えられた。経過中の CRP と Alb 変化は生着症候群の影響により有意に変化したが、以降改善し、%LBW とは関連しない因子であった<sup>22</sup>。

HSCT 栄養パスを用いた CBT 患者の栄養量および症状を調査した。喫食率は経口摂取熱量と PN 熱量の充足率に関係していた (Figure 9D)。さらに、経時的な喫食率と経口摂取熱量および重症度スコアに正の相関性が示された (Figure 11A, B)。この結果から、HSCT 栄養パスで用いた喫食率から得られる経口摂取熱量と PN 熱量が有機的に連携することにより、アウトカムにつながる可能性があると考えられた。HSCT を受ける患者の前処置前の食事は普通食（固形食）である。Figure 11 に示す重複する重症度スコアを経過した後、食欲が回復してきた患者の経口開始時の主訴（ニーズ）に対して、悪心と食欲不振に配慮して、上部消化管に拡散しないゼリーや、口腔期があるシャーベットやアイスクューブであり、薄味が好まれる。重症度スコアの軽減とともに喫食率と嗜好を勘案し、患者の合意を得て普通食（固形食）へ順次、食事調整しカロリーを確保していくのが HSCT 栄養パスの特徴である<sup>106</sup>。がん患者への栄養介入は QOL の

維持につながる報告が示されている<sup>40,63</sup>。本研究は resting energy expenditure (REE) の検討をしていないが、HSCT 領域では、 $BEE \times \geq 1.0$  または  $BEE \times 1.5$  のエネルギー投与に必要性を示す報告がある<sup>19,24</sup>。また、HSCT (好中球 $>500/cm^3$ ) を受けた患者の必要熱量は基礎値より下方修正すべきという報告がされている<sup>48</sup>。一方、HSCT 領域の栄養投与法に EN が推奨されている<sup>53,110</sup> が、当センター HSCT 栄養パスでは EN は使用していない。使用していない理由は、EN は浸透圧が高いため下痢を誘発する可能性があり消化管症状が aGVHD の診断との弊害になりかねない点<sup>100,111</sup>、EN を使用した経管栄養は生着症候群の咽頭浮腫によって呼吸困難に陥る可能性があり、反回神経に関係する経管栄養は悪心・嘔吐を誘発する可能性がある点<sup>22</sup>、周術期領域でも示唆されている唾液の誤嚥リスクがある点である<sup>112</sup>。また、EN を導入した後の離脱に本検討と同様に普通食へ移行する期間が必要となり、入院期間が長期に及ぶ可能性があると考えられるがその議論はされていない<sup>23,37,101</sup>。単一製剤になる EN に比して HSCT 栄養パスは、管理栄養士が様々なデバイスを用いて患者の嗜好と重症度スコアに対応できている上に、喫食率向上により経口摂取熱量の改善が認められ、QOL の維持を担保できる可能性が示唆された<sup>37,106</sup>。これらの点と栄養パス (アウトカムを有する栄養管理マネジメント) および NCP における PES (臨床症状の根拠に関連付けた適切な栄養診断) を今回の検討に鑑みた。結果、高度な%LBW $<7.5\%$  (3ヶ月) を逸脱した症例は 15 例中 7 例あり、%LBW (signs and symptoms) に影響する関連因子は栄養出納と消化管 aGVHD (etiology) であった。このため、HSCT 栄養パスを用いた CBT では消化管 aGVHD を考慮し、治療開始後早期から栄養出納 (in: 供給栄養、out: 体組成) を本検討と既報にある BEE 充足率 $>1.0$  に鑑みてモニタリングし、高度な%LBW $<7.5\%$ : 3 か月を抑止する強化した栄養介入 (problem related nutrition) を開始する必要があると考えられた<sup>19,24,26,53,63,76,105,110</sup>。本研究の限界は自験の前向き臨床研究により後方視的な少数症例数の検討となった点である。また、前処置レジメンの層別化し一定の評価期間で調査していない点である。

結論として、CBT には栄養に関連した栄養リスク (%LBW) と栄養関連有害事

象（重症度スコア）があり、早期栄養介入の必要がある。このため、今後我々は、HSCT 栄養パスを用いてCBTにおいて%LBWを抑止していくアウトカム（成果）を仮説として検討する必要がある。

## 第5節 要約

造血幹細胞移植 (HSCT) 栄養パスを用いた臍帯血移植 (CBT) における体重減少率 (%LBW) に影響する関連因子を明らかにし、HSCT 栄養パスの実態調査からアウトカムに関する仮説を後方視的に探索した。対象は静岡がんセンター血液幹細胞移植科において、2008 年から 2012 年までに HSCT 栄養パスを適用し CBT を受けた 15 症例を対象とし、%LBW と体組成、供給栄養量、急性移植片対宿主病 (aGVHD) の関連を調査した。経時的な喫食率と栄養関連有害事象 (重症度スコア) および経口摂取熱量の関連を調査した。観察経過では体重、骨格筋は有意に減少していた。%LBW と骨格筋量減少率、総供給熱量、経口摂取熱量・蛋白質、消化管 aGVHD に相関が見られた。経時的な喫食率と栄養関連有害事象 (重症度スコア) および経口摂取熱量は相関していた。HSCT 栄養パスを用いた CBT における %LBW に影響する関連因子は骨格筋量減少率、総供給熱量、経口摂取熱量、蛋白質、消化管 aGVHD が考えられた。HSCT 栄養パスを用いた CBT では栄養関連有害事象 (重症度スコア) に応じた栄養介入により %LBW 抑止を施行した患者で検討する必要がある。

Table 8. Patient background and nutritional assessment parameters measured in the HSCT nutritional pathway

Study period	2007/04-2012/12
Sample size, <i>n</i> (female/male)	15 (7/8)
Age, years (range)	55 (18-68)
Preoperative BMI, kg/m <sup>2</sup> (min-max)	21.1 (17.8-23.8)
Preoperative %IBW (min-max)	97.9 (80.7-111.2)
Assessment period, days (min-max)	69 (48-104)
%LBW (min-max)	-7.0 (-16.7-7.4)
Significant %LBW cases: %LBW $\geq$ 7.5, <i>n</i>	7/15
Total caloric intake (min-max): a	23 kcal/IBW/day (17-36)
PN caloric intake (min-max): b	14 kcal/IBW/day (5-32)
Orally ingested caloric intake (min-max): c	11 kcal/IBW/day (4-18)
Total protein intake (min-max)	0.8 g/IBW/day (0.6-1.2)
PN protein intake (min-max)	0.5 g/IBW/day (0.4-1.0)
Orally ingested protein intake (min-max)	0.2 g/IBW/day (0.2-0.6)
BEE / IBW (min-max): d	22 kcal/IBW/day (21-26)
BEE caloric percentage (min-max): d/a	1.0 (0.7-1.7)
Engraftment day (min-max)	Day 23 (13-35)

BMI, body mass index; LBW, loss of body weight; IBW, ideal body weight; BEE, basal energy expenditure; PN, parenteral nutrition; BIA, bioelectrical impedance analysis; ECF, extracellular fluid; TBF, total body fluid; ECW, extracellular water; TBW, total body water.  
 Median (min-max)

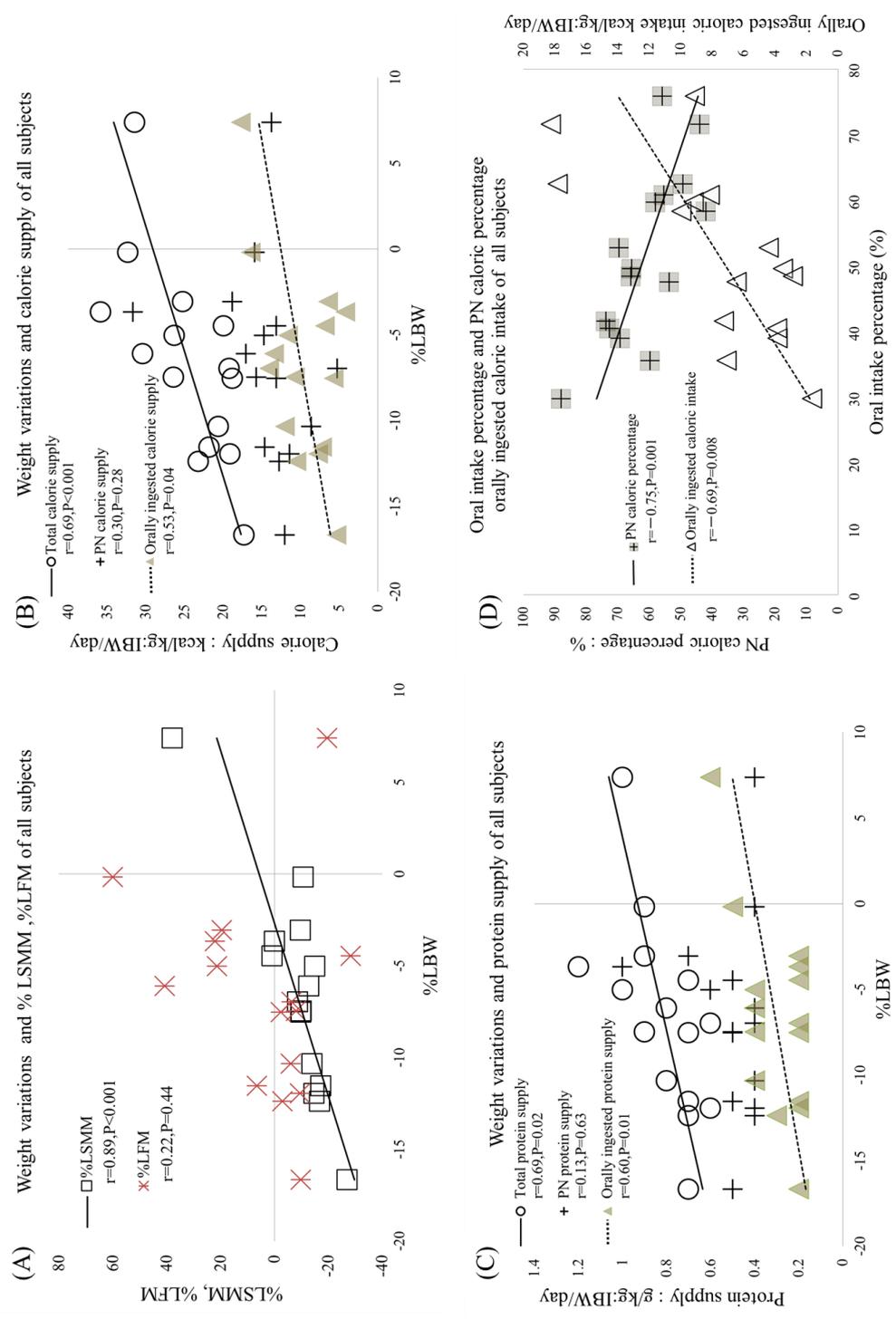


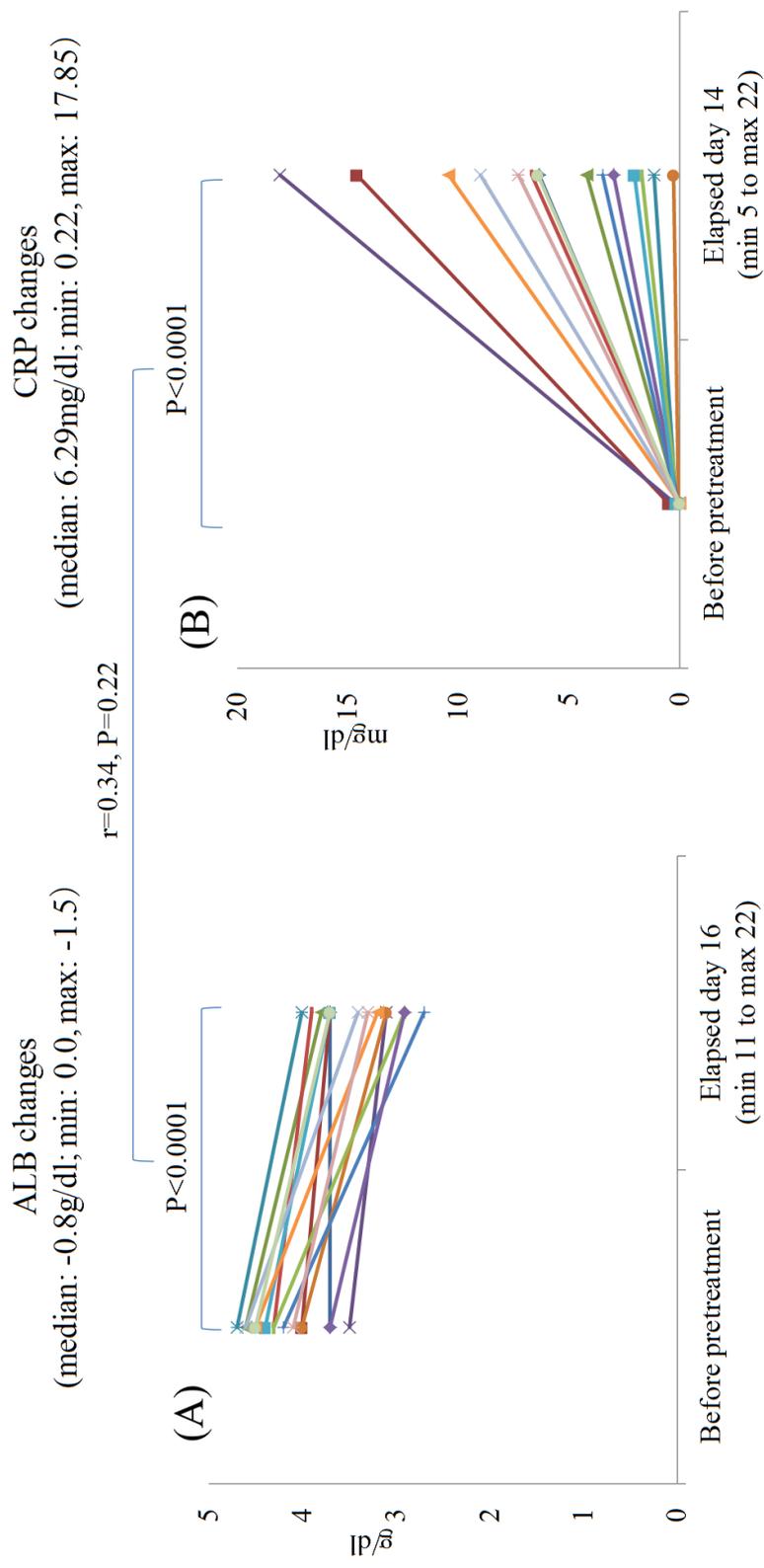
Figure 9 (A-D). Correlations of %LBW with (A) %LSMM, (B) Calorie intake (total, PN, and orally ingested), (C) Protein intake (total, PN, and orally ingested) and (D) Correlation of oral intake percentage with daily orally ingested calories (IBW/day) and PN calorie percentage. IBW: Ideal body weight, %LBW: Percent loss of body weight, %LSMM: Percent loss of skeletal muscle mass and PN: Parenteral nutrition

Table 9. Before pretreatment versus after stopping PN assessment period

	Before pretreatment	After stopping PN	Variations during the assessment period	P value*
Body weight (min-max)	56.2 kg (39.8-65.8)	53.5 kg (37.8-59)	-3.8 kg (-9.2-3.3)	0.0009
Skeletal muscle mass (min-max)	22.2 kg (10.8-28.8)	20 kg (13.8-25.1)	-2.5 kg (-5.1-4.1)	0.0082
Body fat mass (min-max)	13.1 kg (6.5-25.2)	12.7 kg (8.6-22.8)	-0.4 kg (-4.4-3.9)	0.79
BIA:				
ECF/TBF,	0.34 (0.33-0.37),	0.35 (0.26-0.38),	0.01 (- 0.07-0.02),	0.41,
ECW/TBW (min-max)	0.39 (0.38-0.41)	0.40 (0.31-0.43)	0.01 (- 0.07-0.02)	0.48
Phase angle (min-max)	4.98° (3.28-6.61)	4.5° (2.65-6.14)	-0.62° (-2.33-2.81)	0.1165

Median (min-max)

\* P value: Wilcoxon signed-rank test



P value; Before pretreatment versus elapsed day assessment period (Wilcoxon signed-rank test)

Figure 10 (A,B). Relationship between and changes in Alb level and CRP level. Alb: Albumin, CRP: C-reactive protein, (A) ALB changes (median: -0.8 g dLG1, 0.0 minimum, 0-1.5maximum) and (B) CRP changes (median: -6.29 mg dLG1, 0.22 minimum, 17.85 maximum: -1.5)

Table 10. GVHD grading, %LBW and orally ingested calories in the 15 CBT patients who were following the HSCT nutritional pathway in this study

aGVHD-skin	aGVHD-liver	aGVHD-intestine	aGVHD-Grade	%LBW	Orally ingested calories kcal/IBW/day
3	0	1	2	-9.2	4
3	0	1	2	-7.7	6
1	0	1	2	-7.8	7
2	0	1	2	-7.4	4
3	0	1	2	-6.8	10
1	0	1	2	-4.5	4
0	0	0	0	-4.2	9
1	0	1	2	-3.8	4
1	0	0	1	-3.7	8
2	0	0	1	-2	9
2	0	1	2	-2.5	3
2	0	1	2	-1.6	2
0	0	0	0	-1.4	7
1	0	0	1	-0.1	18
1	0	0	1	3.3	18

GVHD: Graft-versus-host disease, HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation, CBT: Cord blood transplantation, LBW: Loss of body weight

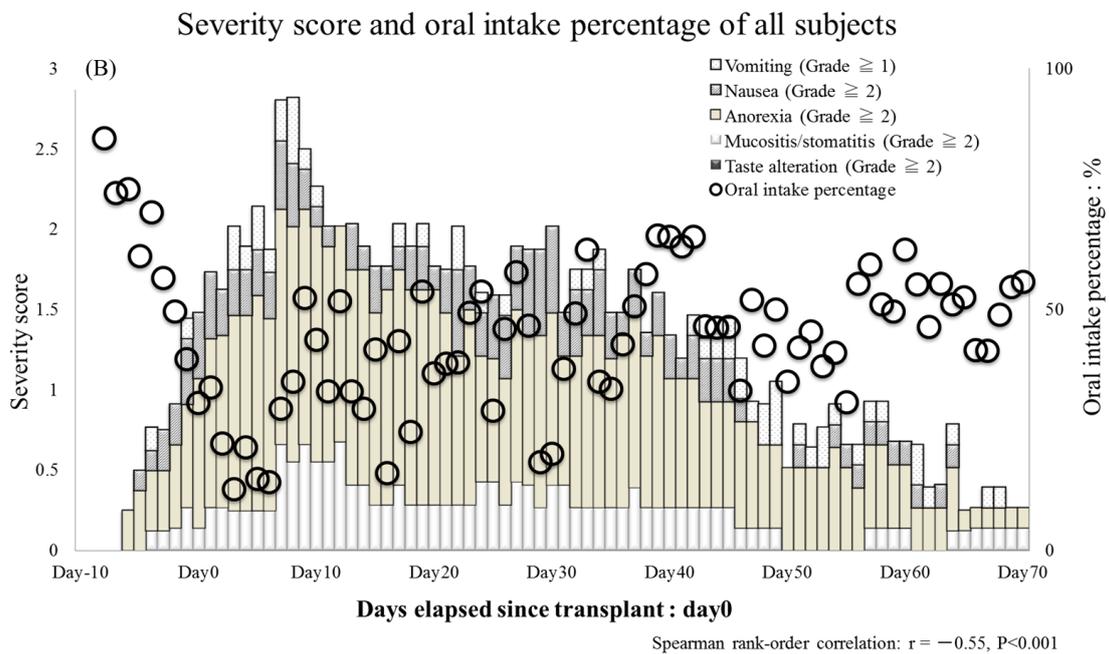
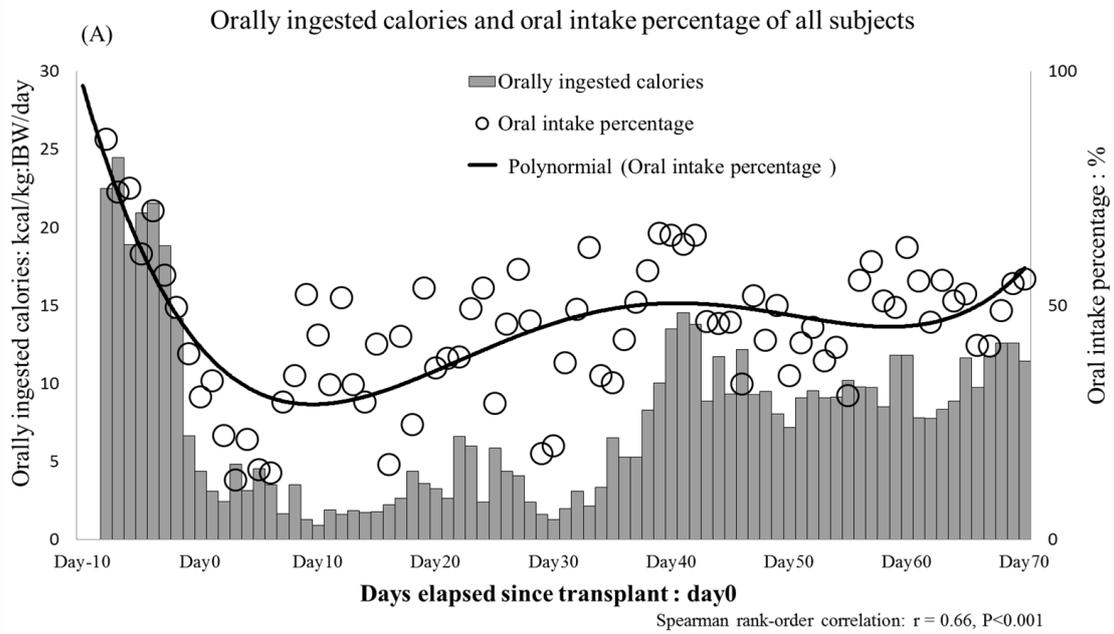


Figure 11 (A,B). Correlations of continuous oral intake percentage over the observation period with (A) Orally ingested calories (IBW/day) and (B) Severity score. IBW: Ideal body weight

【引用文献】

1. 最新がん統計.国立がん研究センターがん情報サービス,がん登録・統計  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) [Accessed 08 Dec 2017]
2. THOMAS ED, LOCHTE HL Jr, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* **257**: 491-496 (1957)
3. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med.* **292**: 832-843 (1975)
4. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer JW, Shulman H, Storb R, Weiden PL. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* **301**: 597-599 (1979)
5. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med.* **357**: 1472-1475 (2007)
6. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* **91**: 756-763 (1998)
7. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med.* **337**: 373-381 (1997)
8. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, Kodera Y. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan

- Marrow Donor Program. *Blood*. **100**: 799-803 (2002)
9. Dreger P, Glass B, Uharek L, Zeis M, Schmitz N. Allogenic transplantation of mobilized peripheral blood progenitor cells: towards tailored cell therapy. *Int J Hematol*. **66**: 1-11 (1997)
  10. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Army M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. **86**:3828-3832(1989)
  11. Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Introduction of JSHCT. <https://www.jshct.com/english/> [Accessed 1 May 2017].
  12. 造血幹細胞移植とは.国立がん研究センターがん情報サービス,がん登録・統計 [https://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/treatment/HSCT/hsct01.html](https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/HSCT/hsct01.html) [Accessed 16 Apr 2018]
  13. 造血細胞移植ガイドライン.日本造血細胞移植学会.  
[https://www.jshct.com/guideline/guidelines\\_list.shtml](https://www.jshct.com/guideline/guidelines_list.shtml) [Accessed 16 Apr 2018]
  14. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. **12**: 489-495 (2011)
  15. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. **104**: 371-385 (2012)
  16. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. **15**: 461-468 (1995)
  17. Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru JA, Johnston LL, Wong RM, Stockerl-Goldstein KE. Impact of admission body weight

- and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* **5**: 299-305 (1995)
18. Mousavi M, Hayatshahi A, Sarayani A, Hadjibabaie M, Javadi M, Torkamandi H, Gholami K, Ghavamzadeh A. Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* **21**: 3441-3448 (2013)
19. Weisdorf S., C. Hofland, H.L. Sharp, K. Teasley, K. Schissel, McGlave PB, Ramsay N, Kersey J. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **3**: 95-100 (1984)
20. Sheean PM, Freels SA, Helton WS, Braunschweig CA. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* **12**: 656-664 (2006)
21. Sheean PM, Braunschweig C, Rich E. The incidence of hyperglycemia in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving total parenteral nutrition: A pilot study. *J Am Diet Assoc.* **104**: 1352-1360 (2004)
22. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* **50**: 469-475 (2015)
23. Hagiwara S, Mori T, Tuchiya H, Sato S, Higa M, Watahiki M, Hoshina M, Mochizuki T, Chiba T, Miwa A, Kawachi S. Multidisciplinary nutritional support for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a cost-benefit analysis. *Nutrition.* **27**: 1112-1117 (2011)
24. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Kamiya S, Kuwahara S, Takaue Y. Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* **84**: 63-64 (2009)
25. 吉田尚志, 片岡智美, 青山 高, 本川 聡, 望月敬浩, 永田菜美子, 篠 道弘, 今滝 修, 阿部義明, 萩原将太郎, 川上公宏. 末梢血幹細胞移植患者に対する薬

- 剤師と栄養士の連携による栄養介入. *全国自治体病院協議会雑誌*. **45**: 141-145 (2006)
26. 青山 高, 山下亜依子, 今滝 修, 井上尚美, 阿部義明, 萩原將太郎, 川上公宏. 血液・幹細胞移植科における同種末梢血幹細胞移植を対象とした栄養療法パス. *静脈経腸栄養*. **21**: 35-39 (2007)
27. 青山 高, 今滝 修, 井上尚美, 勝又美菜, 勝田知子, 片岡智美, 吉田尚史, 望月敬浩, 本川聡, 玉井洋太郎, 萩原將太郎, 川上公宏. 血液・幹細胞移植科における自家末梢血幹細胞移植を対象とした栄養療法パス. *がんと化学療法*. **34**: 1249-1253 (2007)
28. 青山 高, 加藤陽子, 赤川順子, 遠藤有里, 岡村郁恵, 小倉和外, 池田宇次. 自家造血幹細胞移植化学療法における栄養療法の有用性. *静脈経腸栄養*. **28**: 67-73 (2013)
29. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JPEN*. **36**: 275-283 (2012)
30. Schetelig J, Bornhäuser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, Stelljes M, Hegenbart U, Schäfer-Eckart K, Füssel M, Wiedemann B, Thiede C, Kienast J, Baurmann H, Ganser A, Kolb HJ, Ehninger G. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*. **26**: 5183-5191 (2008)
31. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human

- leukocyte antigen-allelicmatched unrelated donors (10/10) in patients with standardrisk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol.* **24**: 5695-5702 (2006)
32. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, Schissel K, McGlave PB, Ramsay NK, Kersey JH. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation.* **43**:833-838 (1987)
33. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Re.,* **47**: 3309-3316 (1987)
34. Hwang TL, Chiang CL, Wang PN. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition.* **17**: 773-775 (2001)
35. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, Bay JO, Bouteloup C. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr.* **33**: 533-538 (2014)
36. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, Cortot A, Yakoub-Agha I. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation.* **94**: 287-294 (2012)
37. Andersen S, Brown T, Kennedy G, Banks M. Implementation of an evidenced based nutrition support pathway for haematopoietic progenitor cell transplant patients. *Clin Nutr.* **34**: 536-540 (2015)
38. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract.* **20**: 423-439 (2005)
39. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW, Kemmler G, Sperner-Unterweger B. EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the

- measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur J Haematol.* **65**: 97-103 (2000)
40. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer.* **12**: 246-252 (2004)
41. Dickson TC. Clinical pathway nutrition management for outpatient bone marrow transplantation. *J Am Diet Assoc.* **97**: 61-63 (1997)
42. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Support Care Cancer.* **18**: 57-65 (2010)
43. Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition.* **24**: 769-775 (2008)
44. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass index. *Nutrition.* **25**: 25-32 (2009)
45. John JC. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr.* **54**: 963-969 (1991)
46. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* **5**: 649-655 (1982)
47. Saijo N, Fukuda H, Shimoyama M. Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (C.T.C.A.E.), and instructions and guideline. *Int J Clin Oncol.* **3**: 1-82 (2004)
48. Seattle Cancer Care Alliance. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Nutrition Care Criteria. 2nd ed. Seattle, WA: Seattle Cancer Care Alliance; 2002
49. Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, Tanaka S, Yamamoto S, Shirota T, Uchida K, Murata M. Physical activity level in

- healthy free-living Japanese estimated by doubly-labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr.* **62**: 885-891 (2008)
50. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reprod Nutr Dev.* **36**: 391-397 (1996)
51. Skop A, Kolarzyk E, Skotnicki AB. Importance of parenteral nutrition in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation procedures in the autologous system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* **29**: 241-247 (2005)
52. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo. *Bone Marrow Transplant.* **36**: 281-288 (2005)
53. Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines. *J JSPEN.* **3**: 363-364 (2013)
54. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant.* **18**: 177-184 (1996)
55. McDiarmid S. Nutritional support of the patient receiving high-dose therapy with hematopoietic stem cell support. *Can Oncol Nurs J.* **12**: 102-115 (2002)
56. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **44**: 413-425 (2009)
57. Song EK, Yim JM, Yim JY , Song MY, Rho HW, Yim SK, Han YH, Jeon SY, Kim HS, Yhim HY, Lee NR, Kwak JY, Sohn MH, Park HS, Jang KY, Yim CY. Glutamine protects mice from acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Biochem Biophys Res Commun.* **435**: 94-99 (2013)
58. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* **24**: 190-197 (2008)
59. Brown SA, Goringe A, Fegan C , Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, Burnett AK, Poynton CH. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow trans-plantation. *Bone Marrow Transplant.* **22**: 281-284 (1998)

60. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, Blume KG, Stockerl-Goldstein KE. Effect of glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* **24**: 61-66 (2000)
61. Barber AE, Jones WG 2nd, Minei JP, Fahey TJ 3rd, Moldawer LL, Rayburn JL, Fischer E, Keogh CV, Shires GT, Lowry SF, Harry M. Vars award. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* **14**: 335-343 (1990)
62. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, van Staveren WA, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* **29**: 417-424 (2002)
63. Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* **26**: 289-301 (2007)
64. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* **333**: 1540-1545 (1995)
65. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* **16**: 859-863 (1998)
66. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, Delwail V, Rachieru P, Brion A, Berthou C, Bay JO, Delepine R, Desablens B, Camilleri-Broët S, Linassier C, Lamy T. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant.* **38**: 417-420 (2006)
67. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttentberger R, Ostertag C, Derigs G, Frickhofen N, Feuerhake F, Volk B, Finke J. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell

- transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* **24**: 3865-3870 (2006)
68. Paskett ED, Harrop JP, Wells KJ. Patient navigation: an update on the state of the science. *CA Cancer J Clin.* **61**: 237-249 (2011)
69. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer in Japan. [Internet] [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html) [Accessed 4 Dec 2017]
70. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007: A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol.* **43**: 328-336 (2013)
71. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* **110**: 292-299 (2000)
72. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **37**: 1031-1035 (2006)
73. Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Kudo M, Yashima T, Kondo S, Ikeda Y, Okamoto S. Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* **14**: 392-395 (2006)
74. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sorà F, Pittiruti M, Rutella S, Cicconi S, Fiorini A, D'Onofrio G, Leone G, Sica S. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica.* **88**: 192-200 (2003)
75. Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH, Gastaldi G, Manuelli M, Gherlone E.

- Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. **57**: 820-827 (2015)
76. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. **104**: 371-385 (2012)
77. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. **339**: 1565-1577 (1998)
78. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, Yamada T, Uchimaruk K, Tojo A, Shirafuji N, Kodo H, Tani K, Takahashi T, Yamaguchi T, Asano S. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Blood*. **104**: 3813-3820 (2004)
79. Imataki O, Aoyama T, Tamai Y, Kimihiro K. Comparison of regimen-related toxicity between high-dose melphalan and ICE as a preparatory regimen for autologous stem cell transplantation. *Gan To Kagaku Ryoho*. **34**: 1633-1636 (2007)
80. Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, Takase K, Henzan H, Kato K, Takenaka K, Fukuda T, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K, Harada M, Eto T; Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant*. **45**: 311-316 (2010)
81. Wilson WH, Jain V, Bryant G, Cowan KH, Carter C, Cottler-Fox M, Goldspiel B, Steinberg SM, Longo DL, Wittes RE. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J Clin Oncol*. **10**: 1712-1722 (1992)
82. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl*

- Acad Sci USA*. **4**: 370-373 (1918)
83. Laura Elliott, Laura L. Molseed, Paula Davis McCallum. The Clinical Guide to Oncology Nutrition Second Edition (2006) (In American Dietetic Association).
84. Munro HN. Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism. *PhysiolRev*. **31**: 449-488 (1951)
85. Kishi K, Inoue G, Yoshimura Y, Yamamoto S, Yamamoto T. Quantitative interrelationship between effects of nitrogen and energy calory intakes on egg protein utilization in young men. *Tokushima J Exp Med*. **30**: 17-24 (1983)
86. Pellett PL, Young VR. The effects of different levels of energy intake on protein metabolism and of different levels of protein intake on energy metabolism: a statistical evaluation from the published literature. In: Protein-energy interactions. United Nations University. (1992) Tokyo
87. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis-ver.2, (2013).
88. Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer*. **12**: 526-530 (2004)
89. Vokurka S, Bystrická E, Koza V. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer*. **13**: 1554-1558 (2005)
90. Kadowaki S, Yamaguchi K. Chemotherapy-induced stomatitis and diarrhea. *Gan To Kagaku Ryoho*. **38**: 1761-1766 (2011)
91. Motoyama K. Patient-included multi-disciplinary team approach in the outpatient chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. **33**: 1557-1562 (2006)
92. Leger C, Sabloff M, McDiarmid S, Bence-Bruckler I, Atkins H, Bredeson C, Zhang H, Huebsch L. Outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed follicular lymphoma. *Ann Hematol*. **85**: 723-729 (2006)
93. Fernandez-Aviles F, Carreras E, Urbano-Ispizua A, Rovira M, Martínez C, Gaya A,

- Granel M, Ramiro L, Gallego C, Hernando A, Segura S, García L, González M, Valverde M, Montserrat E. Case-control comparison of at-home to total hospital care for autologous stem-cell transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* **24**: 4855-4861 (2006)
94. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N, Ruutu T, de Lima M, Finke J, Frassoni F, Gluckman E; Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med.* **351**: 2276-2285 (2004)
95. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, Stevens C, Barker JN, Gale RP, Lazarus HM, Marks DI, van Rood JJ, Scaradavou A, Horowitz MM. Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *N Engl J Med,* **351**: 2265-2275 (2004)
96. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies: a multicenter phase II study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant.* **19**: 812-819 (2013)
97. Wagner JE. Should double cord blood transplants be the preferred choice when a sibling donor is unavailable? *Best Pract Res Clin Haematol.* **22**: 551-555 (2009)
98. Japanese Cord Blood Bank Network: The number of the results of cord blood stem cell transplantation. <http://www.bmdc.jrc.or.jp/generalpublic/statistics.html#an2> [Accessed 4 Dec 2017]
99. Stone R, Potting CM, Clare S, Uhlenhopp M, Davies M, Mank A, Quinn B; Research Subgroup of European Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group (EBMT-NG). Management of oral mucositis at European transplantation centres. *Eur J Oncol Nurs.* **11**: 3-9(2007)
100. Act for Appropriate Provision of Hematopoietic Stem Cells to be Used in

- Transplantations. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.  
<http://www.jshct.com/english/> [Accessed 4 Dec 2017]
101. Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN Guideline ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients (2016) <http://www.elsevier.com/locate/clnu> [Accessed 4 Dec 2017]
102. Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation.  
<https://www.jshct.com/english/> [Accessed 4 Dec 2017]
103. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. **44**: 1124-1132 (2008)
104. Muto M. Nutrition-path (Nutrition related critical path). *Japan Society for Health Care Management*. **4**: 476-480 (2004)
105. Nutrition Care Process. Academy of Nutrition and Dietetics.  
<http://www.eatright.org/HealthProfessionals/content.aspx?id=7077/> [Accessed 4 Dec 2017]
106. Aoyama T, Imataki O, Yoshitsugu K, Fukaya M, Okamura I, Enami T, Tatara R, Ikeda T. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: Rationale for a tailored nutritional pathway. *Ann Hematol*. **96**: 617-625 (2017)
107. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. **339**: 1565-1577 (1998)
108. Singhal S, Gordon LI, Tallman MS, Winter JN, Evens AM, Frankfurt O, Williams SF, Grinblatt D, Kaminer L, Meagher R, Mehta J. Ideal rather than actual body weight should be used to calculate cell dose in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. **37**: 553-557 (2006)

109. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, Yamada T, Uchimaru K, Tojo A, Shirafuji N, Kodo H, Tani K, Takahashi T, Yamaguchi T, Asano S. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*. **104**: 3813-3820(2004)
110. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). *Clin Nutr*. **25**: 245-259 (2006)
111. Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. **27**: 152-159 (2011)
112. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. **22** (2015)

## 【総括】

本研究では、HSCT 栄養パスを用いて HSCT における栄養リスク (%LBW) と関連因子を明らかにし、患者負担に鑑みた早期栄養療法のアウトカム (%LBW) と臨床効果を考察した。その結果、HSCT には栄養リスク (体重減少) が認められ、体重減少には種々の栄養関連因子が相関しており、栄養介入によって改善できることが示唆された。また、同一の栄養パスを用いて悪性リンパ腫の患者に対して、従来の移植前処置治療と新たに開発された移植前処置治療を比較し、その臨床効果を明らかにし、臨床指標としての栄養パスの有用性を示した。HSCT の目的は治癒と長期生存である。HSCT における栄養管理は、TPN と経口摂取で組み立てられている。HSCT 経過中は、各期に栄養に関連する有害事象が起り、特に治療 (移植前処置) 開始から血球減少期にかけては消化器症状や粘膜障害によって経口摂取困難となるため、TPN を要することが多い。TPN は長期化すると、高頻度に高血糖が認められ、それに伴う感染症発症との関連が示唆されているため、TPN から経口摂取への速やかな移行が高血糖を防ぐのに望ましく、経過に応じた栄養学的介入が必要である。また、TPN からの水分過剰が生着症候群に悪影響を及ぼす報告もあり、経口摂取の重要性が示唆されている。

提唱されている栄養介入方法 (栄養パス、栄養ケアプロセス Nutrition Care Process: NCP; 問題 P : Problem, 原因 E : Etiology, 徴候/症状 S : Signs/Symptoms: PES) に照らして、HSCT 栄養パスの臨床的有用性と再現性を実証していくことは、HSCT 領域のみならず、効果を求められている栄養介入 (栄養指導) に意義がある。このような系統付けられた議論は将来、標準的な栄養介入のプラットフォームを形成し、根拠ある栄養介入の効率化・迅速化に寄与できることが考えられた。

## 【謝辞】

本稿に関して、研究開始当初より15年にわたり辛抱強く、親身になって厳しくご指導いただきました香川大学医学部 講師 今滝 修 先生に厚く御礼申し上げます。

静岡がんセンター血液・幹細胞移植科 部長 池田宇次 先生におかれましては、日常臨床のある中、惜しみなく研究にご協力いただきましたことに心より深謝申し上げます。

静岡がんセンター臨床研究支援センター室長 盛 啓太 先生には、臨床研究に関する統計学指導において様々なご協力ご指導を賜り深謝申し上げます。

臨床研究に関するデータ集積に関して、静岡がんセンター管理栄養士 勝亦奈緒美 先生、塩崎 瞳 先生、森 麻理子 先生に、多忙な栄養士の日常業務のある中、研究要旨にご理解いただいた上で、ご尽力賜りましたこと感謝申し上げます。

静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府 教授 新井英一 先生におかれましては、学位論文のご指導に留まらず、栄養士資質向上のための発展的議論まで多岐にわたり懇切丁寧なご指導を根気強く賜りましたこと深謝申し上げます。

本稿の学位取得に際し、審査していただきました静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府 教授 合田敏尚 先生、市川陽子 先生ならびに同大学大学院看護学研究科 教授 金澤寛明 先生に深謝申し上げます。

## 【論文目録】

### 主論文

- 1) Takashi Aoyama, Osamu Imataki, Keita Mori, Kanako Yoshitsugu, Masafumi Fukaya, Ikue Okamura, Terukazu Enami, Raine Tatara, Takashi Ikeda. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: Rationale for a tailored nutritional pathway. *Annals of Hematology*. 96: 617-625 (2017)
- 2) Takashi Aoyama, Hidekazu Arai, Osamu Imataki, Takashi Ikeda. Factors Influencing Loss of Body Weight in Cord Blood Transplantation with Nutritional Support for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Asian Journal of Clinical Nutrition*. 9: 137-146 (2017)
- 3) Takashi Aoyama, Osamu Imataki, Hidekazu Arai, Tetsuo Kume, Hitomi Shiozaki, Naomi Katsumata, Mariko Mori, Keiko Ishide, Takashi Ikeda. Comparison of nutrition-related adverse events and clinical outcomes between ICE and MCEC therapies as pretreatment for autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma. *Med Sci Monit Basic Res*. 24: 31-39 (2018)

### 副論文

- 1) 吉田尚史、片岡智美、青山 高、本川 聡、望月敬浩、永田菜美子、篠 道弘、今滝 修、阿部義明、萩原將太郎、川上公宏. 末梢血幹細胞移植患者に対する薬剤師と栄養士の連携による栄養介入. *全国自治体病院協議会雑誌*. **45**: 141-145 (2006)
- 2) 青山 高、山下亜依子、今滝 修、井上尚美、阿部義明、萩原將太郎、川上公宏. 血液・幹細胞移植科における同種末梢血幹細胞移植を対象とした栄養療法パス. *静脈経腸栄養*. **21**: 35-39 (2007)
- 3) 青山 高、今滝 修、井上尚美、勝又美菜、勝田知子、片岡智美、吉田尚史、望月敬浩、本川聡、玉井洋太郎、萩原將太郎、川上公宏. 血液・幹細胞移植科における自家末梢血幹細胞移植を対象とした栄養療法パス. *がんと化学療法*. **34**: 1249-1253 (2007)

- 4) 今滝 修、青山 高、玉井洋太郎、川上公宏. 自家幹細胞移植前処置レジメン MEL200 と ICE の毒性比較. *がんと化学療法*. **34**: 1633-1666 (2007)
- 5) 青山 高、加藤陽子、赤川順子、遠藤有里、岡村郁恵、小倉和外、池田宇次. 自家造血幹細胞移植化学療法における栄養療法の有用性. *静脈経腸栄養*. **28**: 67-73 (2013)
- 6) 青山 高、今滝 修、盛 啓太、工藤 累、糸 哲雄、清水里佳、石出恵子、森麻理子、深谷真史、池田宇次. 栄養パスを用いた臍帯血移植におけるアウトカムに影響する関連因子の探索~生着不全を呈した一例報告~. *がん看護*. **21**: 477-482 (2016)