

主論文の要旨

**Impact of hospital length of stay on the risk of
readmission and overall survival after allogeneic stem
cell transplantation**

同種造血幹細胞移植時入院日数が初回退院後の
再入院のリスク及び長期予後に与える影響の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 血液・腫瘍内科学分野

(指導：清井 仁 教授)

瀬戸 愛花

【背景】

現在世界における同種造血幹細胞移植数は 40 万件を超え、同種造血幹細胞移植件数は年間 25,000 例を超えている。造血幹細胞移植技術の向上に加え、治療に関連する抗菌薬や免疫抑制剤などの新規薬剤の導入なども増え、長期生存の成績は年々向上している。一方で生存成績だけではなく、同種造血幹細胞移植後の患者に関しては移植後の患者の QOL や移植全体のコストに関しても重要視されるようになり、様々な報告がなされるようになった。

同種造血幹細胞後患者は前処置の影響や移植後の早期あるいは晩期合併症のため、移植時入院日数の延長や、頻回の再入院がしばしばみられる。同種移植後長期生存患者の中には再入院を繰り返している患者も含まれている。移植前後の長期入院や再入院の頻度の多さは、体力の低下や合併症の増加を促し、社会復帰への遅延につながる。さらに再入院を含む入院日数の増加は同種移植後の入院費用ならびに医療費全体の増額にも影響し、経済的にも患者の負担となる。

近年海外では同種造血幹細胞移植入院後の退院後 30 日以内や移植後 100 日以内の再入院が長期予後の成績を低下させるなどの報告がなされているが、その影響については異なっている。

そこで初回同種造血幹細胞移植での移植時入院日数がその後の経過および長期予後に与える影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】

単一施設にて 2001 年から 2010 年に初回同種造血幹細胞移植を施行し、一度は非再発生存退院した患者を対象とし、同一移植入院期間内に 2 回以上の自家移植あるいは同種移植を施行した症例と初回同種造血幹細胞移植後 2 年以内に再移植を施行した症例を除外した。最終的に 230 症例が対象となった。さらに移植後初回退院までの日数が 100 日以下の症例（短期群）と 100 日を超えた症例（長期群）に分けて、再入院のリスク及び長期生存に関して比較検討した。研究実施施設における初回退院時の確認事項は、生着して免疫抑制剤の内服が可能であること、通院可能な PS であること、コントロール不良な GVHD を認めないこと、活動性の感染症を認めないこととした。再発の定義は、血液学的再発あるいは分子細胞学的再発で治療介入を行った時点を再発とした。

【結果】

初回非再発生存退院した 230 症例のうち、短期群は 156 例、長期群は 74 例であった (Table1)。両群共に年齢の中央値は 41 歳であった。短期群では 2001 年から 2005 年に施行された症例が 64 例 (41%) で、2006 年から 2010 年に施行された症例が 92 例 (59%) であり、長期群では各々 46 例 (62%) と 28 例 (38%) であった ($p=0.003$)。また移植幹細胞源は短期群で血縁者間末梢血幹細胞は 37 例 (24%)、血縁者間骨髄は 33 例 (21%)、非血縁者間骨髄は 73 例 (47%)、非血縁者間臍帯血は 13 例 (8%)

であり、長期群では各々5例（6%）、16例（22%）、42例（57%）、11例（15%）であった（ $p = 0.012$ ）。HLA一致症例は短期群で118例（76%）、長期群で42例（57%）であった（ $p = 0.004$ ）。

初回再入院の原因の内訳に関しては Table2 に示すように、最も多いのは感染症で65症例（45%）であり、次いで急性・慢性 GVHD が22例（15%）、再発が19例（13%）であった。Fig.1 に示すとおり、移植後2年以内の非再発移植関連合併症による再入院率は短期群で49.7%、長期群で66.6%であり有意に長期群で高かった（ $p = 0.02$ ）。

移植後初回退院後2年以内に感染症で一度でも再入院した症例を検討したところ、再入院率は短期群で27.1%、長期群で41.3%であり、有意に長期群で高かった（ $p = 0.04$ ）（Fig.2）。再入院の原因となった感染症の内訳としてVZV感染が31例と最も多く、他にCMV感染が9例であり、細菌性肺炎が9例、出血性膀胱炎が5例、HSV感染が3例、肺アスペルギルス症が2例であった。

多変量解析を用いた補正比較において、初回移植入院が100日を超える場合には、独立した非再発移植関連合併症による再入院のリスク因子であり（相対リスク [RR] = 1.53, 95%CI, 1.08 – 2.18, $p = 0.018$ ）（Table3）、感染症による再入院のリスク因子でもあった（RR = 1.64, 95%CI, 1.03 – 2.61, $p = 0.038$ ）（Table4）。

移植後2年全生存率は短期群で78.2%、長期群では84.8%であり（ $p = 0.88$ ）（Fig.3）、移植後2年非再発死亡率は短期群で7.8%、長期群では8.2%であった（ $p = 0.962$ ）（Fig.4）。

また移植後合併症と移植入院日数延長の関連性についてロジスティック回帰分析を用いたところ、女性、HLA不適合移植、血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、CsAによるGVHD予防、2001年から2005年までの移植、移植後CMV感染症、移植後真菌感染症、移植後後期非感染性肺合併症、grade II-IVの急性GVHDの発症が移植時入院日数を延長させるリスク因子であることが示された（Table5）。

【考察】

今回我々の研究では、同種造血幹細胞移植施行後の入院日数の延長は移植後2年以内の非再発移植関連合併症による再入院、特に感染症による再入院のリスクの増加に影響することが明らかとなった。移植時入院日数は再入院のリスクが高い患者を判別して、医療スタッフが初回退院時の患者教育を行うための単純かつ簡易な指標になりうる。今回の研究では感染症による再入院の原因としては、特に帯状疱疹や水痘、CMV感染症などのウイルス感染を多く認め、ついで細菌感染が多かった。帯状疱疹は早期に診断し治療を開始することで皮疹の拡大や神経障害などの後遺症を軽減することが可能であり、CMV抗原血症は定期的なモニタリングを行うことで重篤な感染を防ぐことが可能である。そのため、特に初回移植入院日数が100日を超える患者には、退院時に感染症に留意した指導を行うことが重要である。

また我々の研究では同種造血幹細胞移植施行時の入院日数の延長は高い再入院率に関連していたが、生存率や非再発死亡率には影響を認めなかった。今回の研究施設で

は、生存している同種造血幹細胞移植後患者の 87%がこの施設でフォローされている。今回の研究の対象者の多くが初回退院後、隔週や毎月受診することが可能であった。密接な移植後のフォローアップが感染症を含む合併症の早期診断や治療につながり、移植時入院日数が延長しても、生存率や非再発死亡率に影響しなかったと考えられる。

【結論】

同種造血幹細胞移植時入院日数の延長は長期生存には影響しないが、非再発移植関連合併症、特に感染症による再入院の増加に影響する。同種造血幹細胞移植後の入院日数が延長した患者には特に感染症に留意したフォローアップが必要である。