

新型コロナウイルス感染症蔓延下における血液疾患診療について
—留意事項—

第1版 2021年3月15日
第1.1版 2021年3月16日

2020年1月に我が国で最初の SARS-CoV-2 感染者が同定されてから、1年2ヶ月経過しました。この間4月、8月にピークを迎えたあと、12月に顕在化した第三波は未だ十分な鎮静化には至っていません。この間、血液疾患をもつ患者が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を併発した場合の重症化、遷延化、死亡のリスクなども少しずつ明らかになってきました。また、血液疾患をもつ患者はしばしば発熱を契機に入院することから、入院時に COVID-19 擬似病態とされる患者の相当割合を占めています。その他多様な観点で、血液疾患診療が COVID-19 診療体制に少なからざる影響を与えています。一方、ワクチン接種が始まっており、今後多数の国民が接種を受けることになります。

日本血液学会（JSH）は現時点における血液疾患診療についての留意事項をまとめ、ホームページ上で公開することにしました。American Society of Hematology（ASH）や European Hematology Association（EHA）は、サイト内にそれぞれ COVID-19 Resources¹⁾あるいは COVID-19 & Hematology Information Center²⁾を設け、頻繁にアップデートを重ねています。JSH はホームページ上でこれらへリンクを張ってきました。これらは日常診療において重要な情報ソースになっています。一方、欧米に比べれば、我が国の COVID-19 流行は小規模にとどまっており、発症者数、死亡者数、医療体制など多くの点で相違もあることから、欧米のガイダンスをそのまま日本の日常臨床に当てはめることはできないと考えられます。今回の留意事項は、こうしたことも踏まえて記載しています。

なお、「臨床血液」誌は2月号に COVID-19 の特集企画を掲載しています。本留意事項の記載は、この特集企画の論文も参考にさせていただきながら、JSH 内に設けられた COVID-19 ワーキング・グループが提案し、JSH 診療委員会および造血器腫瘍ガイドライン委員会の査読を経たものです。骨髄腫に関する記述は日本骨髄腫学会からのご意見も反映してあります。さらに、造血幹細胞移植や免疫細胞療法に関する記述、およびワクチン

接種に関する記述は、日本造血細胞移植学会と共同で執筆したものです。引用している URL は、3月15日時点でアクセスしたものです。

1) <https://www.hematology.org/covid-19>

2) <https://ehaweb.org/covid-19/>

1. 専門外来における留意事項

COVID-19 が蔓延している現在、発熱や呼吸器症状のある患者はもちろん、すべての患者が感染している可能性をふまえて、外来診療にあたる必要がある。

外来ブースや待合スペースは、可能な限り換気を行い、ドアノブや椅子、体温計は定期的に消毒を行う。濃厚接触者にならないために、患者および付添いには、不織布マスクを着用してもらい、医療者との間隔を1m以上保つよう心がける。患者がマスクを着用できない場合は、医療者はアイシールド等により眼も防護する¹⁾。

身体診察にあたっては、できるだけ患者との接触時間を短くするように努める。とくに咽頭部の診察は最小限にとどめ、診察の際には、飛沫感染を防ぐ十分な対策を行う。

血液疾患患者の多くは、新型コロナウイルスに感染すると重篤化しやすいことが知られており²⁾³⁾、流行下においては、いわゆる不急の外来受診、入院、検査、治療などはできるだけ中止もしくは延期を検討すべきである。フォローアップのみで安定している患者に対しては電話再診などの遠隔診療も活用する。一方、外来化学療法施行中など、積極的な介入が必要な患者に対しては、外来受診予定はできるだけ変更せずに継続する。

流行下での血液診療に関して、曝露リスク軽減のために以下の対応が考えられる。

- 自他覚症状がなく watchful waiting が選択肢となるような、低悪性度悪性リンパ腫やCRAB 症候を有さない多発性骨髄腫などでは、できるだけ治療介入を延期する。
- 外来化学療法を必要とする場合は、可能な限り経口レジメンを用い、来院頻度を減らす。
- G-CSF として、持続型であるベグフィルグラスチム製剤の使用を検討する。
- 今のところ結論は出ていないものの、リツキシマブ投与後は COVID-19 発症時の死亡リスクが高まる可能性を示唆する報告もある⁴⁾⁵⁾。さらに、抗 CD20 抗体はワクチン接種後の抗体産生を阻害する可能性があることをふまえ、とくに維持療法を行う際は、中断することも含めて検討する。
- 通院中に発熱や咳などの症状が見られた場合、できるだけ新型コロナウイルススクリーニング検査（PCR もしくは抗原検査）を行う。

具体的な対策に関しては、疾患ごとの章で述べる。

1) 日本環境感染学会. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第3版, 2020.5.7. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide3.pdf

- 2) He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34:1637-45.
- 3) Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1309-16.
- 4) 内田智之, 高木祐希, 水野晃宏, ほか. 院内感染として発症した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の後方視的解析 —血液疾患と他の疾患との比較—. *臨血*. 2020;61:857-64.
- 5) Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol*. 2020;190:185-8.

2. 入院時～入院後

■ COVID-19 擬似症例への対応

造血器疾患患者が発熱や呼吸器症状を契機に受診・入院することは多いのは COVID-19 蔓延以前と同様である。そのため、COVID-19 擬似症例の多くを造血器疾患患者が占める施設もあり、それらの症例を適切に管理することは重要である。COVID-19 pandemic 下において入院時に発熱、気道症状、肺炎像などを呈する場合、COVID-19 擬似症例として SARS-CoV-2 PCR 検査が行うのが一般的である。検査が陽性の場合には COVID-19 罹患者として隔離環境で治療が行われる。検査が陰性の COVID-19 擬似症例は、一定期間の個室隔離を行い再検査する。実際に複数回の検査を行い、それまで陰性だったものが最終的に陽性化した症例を複数の施設が経験している。また、個室隔離を解除する場合にも、症状や画像所見の改善と共に再検査で陰性を確認する。

■ 入院時及び入院後の対応

COVID-19 擬似症例に該当しない患者や医療従事者の中に無症候性感染者が存在するリスクを認識しておく必要がある。それを想定して入院時や入院後定期的に全例に PCR 検査を実施している施設もある。全ての入院患者に対して発熱、気道症状などの評価を毎日行う。これらの症状を有する患者で原因が特定できない場合には積極的に検査を行い、適切に予防措置を講じる¹⁾。また、重症免疫不全者が集中する病棟に新規の患者を移動する場合も慎重な判断が必要である。無菌治療室入室までに一般病棟で2週間の健康観察期間を設けている施設や、入室直前に PCR 検査を行っている施設もある。院内クラスターの

発生を防ぐため、十分な健康観察と徹底した検査で感染者をできるだけ早期に発見するように努める必要がある。

■ COVID-19 罹患及び既往症例への対応

造血器疾患患者が COVID-19 を発症した場合、重症化のリスクは高い。原則として原疾患の治療を中断し、COVID-19 に対する治療を優先する。好中球減少状態や液性免疫不全状態、非寛解状態がリスクとなるほか、ステロイドやリツキシマブを含む化学療法を受けた患者の死亡率が高いことも報告されている¹⁾。造血器疾患患者においては、疾患とそれに対する治療の影響により免疫不全状態が長期間にわたり遷延する。そのためいったん PCR 検査が陰性化した場合でも、化学療法や移植治療・免疫細胞療法などを契機に再陽性化する場合がある。また持続的にウイルスが検出され、その経過中に臨床的に増悪を繰り返す場合がある²⁾³⁾。イギリスからの報告では、COVID-19 に罹患した造血器腫瘍患者 22 例における呼吸器検体からのウイルス検出期間の中央値は 29 日とされている⁴⁾。こうした背景もあるので、COVID-19 既往患者に対して化学療法や移植治療を行う場合には他の疾患患者よりも慎重な対応が必要である。

■ 来訪者への対応

来訪者への対応については、日本医学会連合からの expert opinion をご参照頂きたい⁵⁾。来訪者からの病原体の持ち込みのリスクについては、地域の流行状況や施設内の患者発生状況に応じて適切に考慮する必要がある。Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、来訪者に接触面の制限や施設内での移動範囲の制限について指示することを推奨している⁶⁾。一方で、患者の心理的な支えのために必要な患者家族の面会や、終末期患者への家族の来訪などについて、十分に配慮することも重要である。

1) 内田智之, 高木祐希, 水野晃宏, 他. 院内感染として発症した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の後方視的解析 —血液疾患と他の疾患との比較—. 臨血. 2020;61:857-64.

2) Helleberg M, Utoft Niemann C, Sommerlund Moestrup K, et al. Persistent COVID-19 in an immunocompromised patient temporarily responsive to two courses of remdesivir therapy. J Infect Dis. 2020;222:1103-7

3) Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. N Engl J Med. 2020;383:2291-3

- 4) Shah V, Ko TK, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. Br J Haematol. 2021;190:e279-82
- 5) 日本医学会連合. COVID-19 expert opinion 第2版 (2021年1月4日版) .
<https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/01/20210104093651.pdf>
- 6) Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the COVID-19 pandemic (updated Dec. 14, 2020 by CDC).
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>

3. 疾患別対応

ASH や EHA の COVID-19 情報サイト¹⁾²⁾では、疾患別にマネジメントについて提言を掲載している。特に、COVID-19 pandemic 下において、治療選択やプラクティスを変更すべきか、という疑問に答える形式で記述している。「臨床血液」2月号の COVID-19 企画の中で、聖路加国際病院の森慎一郎先生がこうした情報をすぐに参照できるように整理して、論文としてまとめている¹⁾。この中では、筆者個人の意見は盛り込んでいないこと、国内学会等の見解を反映したものでないことが明記されている。

米国では感染者が3,000万人に迫り、死者が50万人を超えている。いずれも実数では我が国とは2桁の相違がある。一方、人口あたりの病床数は我が国の1/4未満しかなく、我が国では当然入院治療が行われるような病状や診療内容でも、そもそも米国では外来で行われてきたという実態がある。欧州については一律には言えないが、感染者や病床数などの指標は概して我が国と米国の中間的な数値を示している。

こうしたことから疾患のマネジメントについてここでは敢えて、ASH や EHA の見解をそのまま受け入れることが難しい、あるいはその必要がないのではないかと、思われることも指摘し、場合によっては日本型のバリエーションを提案している。

- 1) 森 慎一郎. COVID-19 流行時における血液疾患の診断と治療の変化—ASH, EHA の動向を踏まえて—. 臨血. 2021;62:101-5

(1) 急速進行型 (Aggressive) リンパ腫

急速進行型リンパ腫に対する標準治療はリツキシマブを含む多剤併用療法であり、治療後は細胞性および液性免疫不全を呈する。いったん COVID-19 に罹患した場合、重症化や死亡のリスクが高くなる。しかし、急速進行型リンパ腫は無治療では致命的になるため、十分な治療が必要となる。すでに化学療法が開始されている場合、COVID-19 への罹患が

なければ予定通りの治療継続が望ましい¹⁾²⁾。限局期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する標準療法の一つは短期 R-CHOP 療法+放射線療法である。放射線療法は頻回の通院を必要とするため、限局期であっても放射線療法を避け、R-CHOP 療法単独での治療を行うという選択肢は、平時以上に考慮され得る³⁾。好中球減少も発熱性好中球減少症や COVID-19 罹患時の重症化のリスクを高めると考えられ、抗癌剤治療後に好中球減少症が予想される場合は平時通り G-CSF の投与を行う。自家末梢血幹細胞移植の施行は特に制限する必要はない。Chimeric antigen receptor (CAR) -T 細胞療法の実施には、細胞調整資材の調達や米国への細胞搬送など、円滑な物流が維持されている必要がある。COVID-19 pandemic 下において想定される国内外の物流障害の影響やリスクを確認の上でその適応を判断したり、CAR-T 実施施設における集中治療室などのリソースの運用状況を考慮したりすることが一層重要である。このため、紹介元施設と CAR-T 実施施設との綿密な情報交換が、平時以上に必要である。

- Aggressive リンパ腫に対しては、すみやかに多剤併用化学療法を施行する。
- 治療中に方針を変更する必要はない。
- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の標準治療が R-CHOP 療法であることは平時と同様である。
- 限局期 DLBCL に放射線治療を併用しない治療法を選択することは、通院頻度を減らすという目的にも合致する。
- G-CSF 使用を控える必要はない。
- 自家移植の施行に関しては、特に制限する必要はない。
- CAR-T 細胞療法の実施に関しては、物流状況や集中治療に関するリソースなどを確認した上で適応を判断する必要がある。平時以上に紹介元施設-CAR-T 実施施設間の情報交換が重要である。

1) de la Cruz-Benito B, Lázaro-Del Campo P, Ramírez-López A, et al. Managing the front-line treatment for diffuse large B cell lymphoma and high-grade B cell lymphoma during the COVID-19 outbreak. Br J Haematol. 2020;191:386-9

2) Advani, R; Bartlett N, LaCasce A, et al. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: Frequently Asked Questions (Version 5.0; last updated February 5, 2021)
<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aggressive-lymphoma>

3) Yahakom J, Dabaja BS, Ricardi U, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of haematological malignancies during COVID-19 pandemic. *Blood*. 2020;135:1829-32

(2) 緩徐進行型 (indolent) リンパ腫

緩徐進行型 (indolent) リンパ腫は、積極的な治療介入を行わなくても、長期の生存が得られることも多く、安全性に重点を置いたアプローチが望まれる。無症状・低腫瘍量の初発の濾胞性リンパ腫 (FL) では、watchful waiting あるいはリツキシマブ単剤が選択肢に含まれている。FL 以外の緩徐進行型リンパ腫も、概ね同様の治療が選択される。ASH は、現状では病状が許せば watchful waiting を選択することを推奨している¹⁾。抗 CD20 抗体療法が COVID-19 に与える影響の全貌は不明だが、リツキシマブが SARS-CoV-2 に感染後の抗体産生を抑制し、COVID-19 を遷延化・重症化するリスクが報告されていることから²⁾³⁾、我が国の状況においても、地域の感染状況を鑑みながら判断するべきであるが、病状の許す範囲で watchful waiting の選択が推奨されることは同様と考えられる。

一方 ASH は、i)GELF 基準で高腫瘍量の場合でも無症状の患者では治療延期を考慮、ii) 治療を行う場合は R+ベンダムスチン (RB) よりも R+CVP または R+CHOP が推奨、iii)R 維持療法は実施しないまたは延期を考慮、と記載している¹⁾。しかしながら我が国の流行状況・医療状況においては、少なくとも i)や ii)をそのまま推奨する必要ではなく、ガイドラインに従った方針の変更は必要ないと考えられる。iii)については、上述した報告²⁾³⁾の他、低ガンマグロブリン血症を伴う CLL 患者から感染性をもつ SARS-CoV-2 の持続的排出が報告されていることや⁴⁾ COVID-19 ワクチン接種後の抗体産生不良が危惧されることもあり、抗 CD20 抗体維持療法を中断あるいは中止することのベネフィットが、リスクを上回る可能性はあるものと考えられる。

この他、再発マンツル細胞リンパ腫 (MCL) や慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) に対してはフルダラビンやベンダムスチンよりも BTK 阻害剤であるイブルチニブの推奨度が、それぞれ上位にくることが示唆されており¹⁾、この点は我が国でも同様であると考えられる。

原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫 (WM/LPL) については、NCCN ガイドラインではイブルチニブ+/-リツキシマブが、唯一の Category 1 evidence のある第一選択レジメンに挙げられている⁴⁾一方、我が国において WM/LPL にはイブルチニブの適応がない。しかしながら、同じ BTK 阻害薬であるチラブルチニブが WM/LPL に対する適応症に対し初回治療を含めて適応となっている。新薬であり現行の JSH 造血器

腫瘍診療ガイドラインにも記載がなく、慎重投与が必要ではあるものの、COVID-19 蔓延下にあっては有力な治療の選択肢と考えられる。

- Indolent リンパ腫に対しては、安全性に重点を置いたアプローチが望まれる。
- 我が国の流行状況下では、ガイドライン記載の治療方針から変更する必要はない。
- 抗 CD20 抗体による維持療法に関しては、COVID-19 抗体産生不良のリスクがベネフィットを上回る可能性があるため、中断や中止も含めて検討する。
- マントル細胞リンパ腫や慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) に対しては BTK 阻害剤イブルチニブがフルダラビンやベンダムスチンよりも推奨される。
- WM/LPL に対しては新規 BTK 阻害剤チラブルチニブがフルダラビンやベンダムスチンよりも推奨され得る。

- 1) Tepas PR, Hafezi W, Lutz M, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. Br J Haematol. 2020; 190:185-8
- 2) Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, et al. Persistent COVID-19 Pneumonia and Failure to Develop Anti-SARS-CoV-2 Antibodies During Rituximab Maintenance Therapy for Follicular Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20:774-6
- 3) Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell. 2020;183:1901-12
- 4) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf

(3) Hodgkin リンパ腫

ホジキンリンパ腫患者も COVID-19 を発症すると他の血液疾患患者と同様に重症化率・致死率が高いことが知られているが¹⁾、化学療法により多くの場合治癒が見込めることから、できるだけ標準治療を行うべきである。

限局期の古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) では、ABVD 2 コース+IFRT (予後良好群) または ABVD 4 コース+IFRT (予後不良群) が標準治療である (日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版)¹⁾。NCCN ガイドラインでは、中間 PET により治療方針を細分化している²⁾。ASH の COVID-19 Resources³⁾では頻回通院を避ける目的で RT を含まない化学療法単独治療、すなわち、i) 予後良好群で ABVD 4 コース、ii) 予後不良群で ABVD 6 コース、を考慮するとしている。我が国でも一般に通院頻度を減らす方策は必

要である。しかし、cHLの頻度が欧米に比べ顕著に低いことを考慮すると、外来放射線治療が施設で許容されるのであれば、原則としてはガイドラインに従って治療選択を行ってよいと考えられる。またASHは、肺障害のリスクを考慮して中間PET陰性確認後はブレオマイシンを省略することが考慮される⁴⁾としている。このことは我が国でも感染状況によってだが、もしinterim PETが（保険査定の可能性があるが）行われた場合には同様の考え方を適応可能であろう。

進行期のcHLに対しては、初回治療でガイドラインに準じABVDを行う。ブレオマイシンを用いずにブレンツキシマブ・ベドチンを用いるA-AVDが我が国でも承認されている。

●ホジキンリンパ腫に対しては、ガイドライン記載の標準治療方針から変更する必要はない。

●現局期cHLでは、中間PETが（保険査定の可能性があるが）行われた場合には、陰性確認後にブレオマイシンを省略することを考慮してもよい。

1) Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood Adv. 2020;4:5966-75

2) 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版.
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_10.html#cq1

3) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

4) Advani R, Bartlett NB, LaCasce A, et al. COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions (Version 5.0; last updated February 5, 2021)
<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>

5) Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374:2419-29

(4) 急性白血病

急性白血病の治療は一般に高強度の抗がん剤投与による深い骨髄抑制を伴うため、治療中にCOVID-19に罹患した場合、重症化や死亡のリスクが高い。しかし、無治療では致命的となり、低強度の治療では寛解率は低く、長期生存も望めないため、COVID-19流行下であってもできるだけ標準治療を行うことが望ましい。

高齢者の急性骨髄性白血病（AML）の寛解導入療法に関して、米国ではベネトクラクスとアザシチジンを併用した寛解導入療法が、シタラビンベースの治療に比べて、有効性が高く、骨髄抑制が少ないことより推奨されている¹⁾²⁾。我が国では2021年2月に中医協の薬事審査委員会を通過したため、近々保険適用になると予想される。有用な治療法の一つになると考えられる。

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病（ALL）に対しては、第2世代チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）をベースとした寛解導入療法が標準であり、JSHでは若年者（65歳未満）では化学療法との併用が、高齢者ではステロイドとの併用療法が推奨されている³⁾。ASH Resourcesにはpandemic期においては、TKIとステロイドの併用療法の安全性が高いと記載されている⁴⁾。

寛解後療法についてASHは、一般的な高用量シタラビンのサイクル数や投与量を減じる選択肢も挙げている。またinternational expert panelからも、標準的な強度の化学療法から、脱メチル化薬などを用いたsuboptimalな後療法を適応することも考慮すべき、と提言されている⁵⁾。しかし、骨髄抑制から血球が回復するまで原則入院管理を実施する我が国においては、あえてdose intensityを減じるメリットはないであろう。

再発難治性ALLについて、ASHやMDアンダーソンがんセンターからのガイドでは、よりブリナツモマブ、イノツツマブオゾガマイシン、ネララビンなどの新規治療薬の使用が推奨されている¹⁾²⁾⁴⁾。いずれも我が国で保険適用のある薬剤であり、骨髄抑制が少ないことからその使用は推奨されると考えられる。

急性白血病治療中の支持療法として感染対策などは十分に行う必要がある。好中球減少が長期にわたると予想される場合は、経口抗菌薬・経口抗真菌薬の予防投与を行う¹⁾²⁾⁵⁾。これら感染予防策は感染による発熱の可能性を減じることでCOVID-19擬似症の発生を防ぐ効果もある。

- 急性白血病に対しては、JSH造血器腫瘍診療ガイドラインの標準治療を原則とする。
- Ph陽性ALLに対しては、若年者でもTKI+ステロイドの治療も考慮し得る。
- 再発難治性ALLについては、より骨髄抑制の少ないブリナツモマブ、イノツツマブオゾガマイシン、ネララビンなどの使用は推奨される。
- 好中球減少が長期にわたると予想される場合、予防的抗菌薬や抗真菌薬は積極的に投与する。

1) Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. Acta Haematol. 2020;11:1-13

2) Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol.* 2020;7:e601–12

3) 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版.

http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_3.html#cq2

4) Stock W, Patel AA, O'Dwyer K, et al. COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated January 22, 2021).

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>

5) Tallman M, Rollig C, Zappasodi P, et al. COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia: Frequently Asked Questions (Version 1.5; last updated January 22, 2021).

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>

(5) 慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍

■慢性骨髄性白血病 (CML)

TKI 治療中の CML 慢性期患者の COVID-19 発症リスクや重症化リスクは一般集団とほぼ同等とされている¹⁾。TKI には抗 SARS-CoV2 活性があり、イマチニブは治療薬としての治験も進行中であるが、常用量での抗ウイルス活性は否定的である²⁾。

CML 慢性期では TKI が第一選択であり、病状が安定している場合には定期通院回数を減らすために長期処方を検討する。TKI の変更や中止は、通院頻度が増える可能性があるため慎重に行う。TKI (特にダサチニブ) により胸水貯留が見られる場合、COVID-19 発症時は中止を検討する。

■骨髄増殖性腫瘍 (MPN)

MPN は、COVID-19 発症時の重症化リスクが高いと報告されており、その理由として血栓症合併率の増加が考えられている³⁾。そのため、治療目標 (ヘマトクリット < 45%, 白血球数 < 10000 / μ L, 血小板数 < 40 万 / μ L⁴⁾) を平時以上に意識して治療にあたるべきだが、通院頻度を最小限にする工夫も同時に求められる。適応のある全ての真性多血症および本態性血小板増多症患者に抗血小板薬を使用する。真性多血症に対しては、血液粘稠度を下げるとともに、脱水にならないよう十分に水分摂取するよう、患者を指導する。ヒドロキシウレア、インターフェロンアルファ、アナグレリド、JAK2 阻害薬は、いずれも COVID-19 の発症リスク上昇や重症化をもたらすとは考えられておらず、これらの薬剤を変更する必要はない⁵⁾。ルキソリチニブ中止群の死亡率は継続群に比較して有意に高いことが示されており、COVID-19 発症時に中止する場合は慎重に行う⁶⁾。

- CML 慢性期の第一選択薬は TKI である。
- TKI の変更や中止は、慎重に行う。
- TKI（特にダサチニブ）により胸水貯留が見られる場合、COVID-19 発症時は中止を検討する。
- MPN では、COVID-19 発症時の血栓症発症リスクを減ずるため、治療目標を平時以上に意識しつつ、通院頻度低減にも配慮する。
- 疾患コントロールのための、ヒドロキシウレア、インターフェロンアルファ、アナグレリド、JAK2 阻害薬は、変更する必要はない。

- 1) Başcı S, Ata N, Altuntaş F, et al. Outcome of COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:1676-1682.
- 2) Zhao H, Mendenhall M, Deininger MW. Imatinib is not a potent anti-SARS-CoV-2 drug. *Leukemia.* 2020;34:3085-7
- 3) Barbui T, Stefano VD, Alvarez-Larran A, et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer Journal.* 2021;11:21
- 4) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-70
- 5) Mesa R, Alvarez-Larran A, Harrison C, et al. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions (Version 6.0; last updated January 25, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>
- 6) Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* 2021;35:485-93

（6）骨髄異形成症候群（MDS）

MDS 患者の COVID-19 の重症化に関するデータは乏しいが、他の血液疾患と同様に死亡率が高いとの報告もみられる¹⁾。ASH から、低リスク MDS 患者の管理については、輸血のための通院を最小限度とすべきことや、適応がある場合に赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent; ESA）を積極的に使用すべきであることが提言されている²⁾。一方、輸血通院頻度を減らすことによるヘモグロビンレベルの低下や一回輸血量増

加による循環系への負荷などについて、十分留意すべきである。高リスク MDS のアザシチジンによる治療方針（治療開始および継続のいずれも）は、COVID-19 流行期であることを理由に変更する必要はないとされており²⁾、我が国でも感染リスク対策を講じた上で標準治療を行うことが望ましい。

- MDS に対しては、ガイドライン記載の標準治療方針から変更する必要はない。
- 輸血のための通院頻度を減らすため、保険適用がある場合の ESA の使用は推奨される。

- 1) Mossut S, Attardi E, Alesiani F, et al. SARS-CoV-2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From Early Italian Experience. *Hemasphere*. 2020;23;4:e483
- 2) Sekeres MA, Steensma DP, DeZern A, et al. COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes: Frequently Asked Questions (Version 4.1; last updated January 22, 2021).
<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myelodysplastic-syndromes>

（7）多発性骨髄腫（MM）

MM では、正常の免疫グロブリン減少による液性免疫の低下のみならず、細胞性免疫機能も低下しているため、COVID-19 を発症すると重症化リスクが高い。しかし、CRAB 症候を有する MM 患者は、治療介入により生活の質が改善し、生存期間も延長するため、COVID-19 流行下であってもできるだけ標準治療を行うことが望ましい。維持療法に関しても、再発までの期間を短縮させることのないよう継続することが望ましいが、デキサメタゾン併用の是非や用量については必ずしも評価が定まっていない。他の疾患と同様に、通院頻度を減らすための工夫や、感染予防のための支持療法は重要となる。国際骨髄腫学会（IMS）からの報告では、COVID-19 を発症し入院した形質細胞腫瘍患者 650 例のコホート解析での死亡率は 33%であった。多変量解析により、年齢、ハイリスク染色体、腎障害、が死亡率を高める予後因子として抽出されたが、移植施行の有無は予後因子とならず、また COVID-19 の予後と有意に関連する治療は抗 CD38 抗体を含め特定されなかったと報告されている¹⁾。このほか、IMS²⁾や ASH³⁾、英国骨髄腫フォーラム⁴⁾、ドイツ Onkopedia⁵⁾などの推奨を参考に、我が国では以下の対応が検討される。

- JSH 造血器腫瘍診療ガイドライン記載の標準治療を原則とする。
- 通院回数を減らす目的で、ボルテゾミブは週 2 回ではなく週 1 回投与を、静注ビスフォスフォネート製剤は毎月ではなく 3 か月毎の投与とすることを検討する。デノスマブは休薬によるリバウンドを起こさないよう投与間隔を 3 ヶ月以上開けないようにする。

- 維持療法は継続することが推奨される。レナリドミド、ポマリドミド、イキサゾミブなどを用いた経口レジメンが望ましい。
- 好中球減少例に対しては、積極的に G-CSF 製剤を投与する。
- 低 γ グロブリン血症に対しては、適切なグロブリン補充療法を行う。ただし、ワクチン接種前は投与を控える。
- ニューモシスチス肺炎予防目的のペンタミジンネブライザーは、エアロゾル発生リスクのため推奨されない。
- 自家移植に関しては、とくに制限する必要はない。

1) Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020;136:3033-40

2) International Myeloma Society. International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. <https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf>

3) Rajkumar S, Cavo M, Mikhail J, et al. COVID-19 and Multiple myeloma: frequently asked questions (Version 2.1; last reviewed January 22, 2021). <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma>

4) Updated UK Myeloma Forum guidance to support medical decision-making in the management of myeloma patients during the COVID-19 (Coronavirus) outbreak (19 May 2020)

5) von Lilienfeld-Toal M, Greinix H, Hirsch H, et al. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. *Onkopedia*. Version vom 19. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html?chapter=6.2.48#ID0EASBG>

(8) 再生不良性貧血 (AA) /発作性夜間血色素尿症 (PNH)

AA 患者の COVID-19 重症化に関するデータは乏しいが、好中球減少を呈することや免疫抑制剤による治療を受けている場合もあることから、潜在的に COVID-19 重症化のリスクを有すると考えられる。ASH や European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) からは、軽症に対する免疫抑制療法、中等症に対する同種移植

は可能な限り実施の時期を遅らせることが推奨される一方、最重症例に対しては、速やかに同種移植を検討しても良いと記載されている^{1),2)}。我が国においても平時のガイドライン³⁾と同様の方針でよいと考えられるが、免疫抑制療法施行中は、ワクチン接種の効果が低くなることが予想される¹⁾。特に軽症例の免疫抑制療法導入には強いエビデンスがないことも考慮し、症例ごとにリスク・ベネフィットを検討すべきである。エルトロンボパグの使用は推奨される。ロミプロスチム皮下注射は、頻回の外来通院が必要となる一方で、血球回復の有効性も高く、その適応は症例ごとに検討する。

PNH に対する抗補体療法については、溶血発作が起きた場合の影響が大きいため、治療を中断すべきではない。投与頻度を減らす目的で、エクリズマブから8週に1回投与のラブリズマブへの変更は推奨される。

- AA に関しては本邦ガイドの方針に則ることを原則とするが、軽症例への免疫抑制療法導入は症例ごとに検討する。
- 免疫抑制療法中は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の効果が低いことが予想される。
- 外来通院頻度を減らす目的で、エルトロンボパグの使用は推奨される。
- PNH 治療において、エクリズマブからラブリズマブへの変更は推奨される。

1) Young N, Brodsky R, Dunbar C. COVID-19 and Aplastic Anemia: Frequently Asked Questions (Version 2.0; last updated November 30, 2020).

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aplastic-anemia>

2) Risitano A, Dufour C, de Latour RP. COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH. Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

[https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf)

[03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf)

3) 特発性造血障害に関する調査研究班 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版. 特発性造血障害に関する調査研究班.

<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/02.pdf>

(9) 免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）

SARS-CoV-2 感染は急性の ITP をきたすことがあり¹⁾、治療開始時には感染スクリーニング検査を行うことが望ましい。

永寿総合病院の COVID-19 院内感染では、標準ステロイド療法（プレドニゾロン 0.5～1.0mg/kg）施行中の ITP 患者 2 名が死亡したと報告されているが²⁾、ITP が COVID-19 重症化のリスク因子となるかに関しては、まとまった報告がなく不明である。

治療コントロール良好な慢性 ITP に対して治療方針を変更することは、来院頻度を増やすことになり望ましくない。一方、新規に治療方針を変更する必要がある場合、トロンボポエチン受容体作動薬は血栓傾向のリスクが指摘されてはいるものの、免疫を抑制することなく血小板数を増加させるため、合理的な治療と考えられる。脾臓摘出が COVID-19 重症化のリスクとなることを示唆する報告は今のところない³⁾。リツキシマブ投与は SARS-CoV-2 感染時の抗体生成を阻害し、ワクチン接種の効果を減ずると考えられるため、可能な限り使用を避けることが望ましい。

COVID-19 発症時は、血栓症のリスクが高く、明らかな出血がみられるか著明な血小板低値（2 万/ μ L 未満）がない限りは標準的な抗凝固療法が推奨される。

このほか、ASH の推奨³⁾などを参考に、我が国では以下の対応が検討される。

- 治療開始時には SARS-CoV-2 感染のスクリーニングを行うことが望ましい。
- 安定している慢性 ITP においては現行の治療を変更する必要はない。
- ステロイドの大量長期投与は避けることが望ましい。トロンボポエチン受容体作動薬は合理的な治療である。
- リツキシマブ投与は可能な限り使用を避けることが望ましい。
- ITP 合併 COVID-19 患者に対して、明らかな出血や著明な血小板減少がない限りは標準的な抗血栓療法を行う。

1) Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;190:e61-4

2) 内田 智之, 高木 祐希, 水野 晃宏, ほか。院内感染として発症した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の後方視的解析 —血液疾患と他の疾患との比較—。臨血。2020;61:857-64

3) Bussel J, Cines D, Cooper N, et al. COVID-19 and ITP: Frequently Asked Questions (Version 6.0; last updated January 22, 2021)

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>

4. 造血幹細胞移植および免疫細胞療法

他の血液疾患同様に免疫不全状態となる造血幹細胞移植および CAR-T など免疫細胞療法を施行した患者も罹患率が高く、重症化のリスクが高いと考えるべきである。ただ、造血幹細胞移植患者が COVID-19 を発症した際の転帰についての十分な検討結果は未だ報告されていない。

スペインから報告では COVID-19 の死亡率は 56 例の同種移植患者、29 例の自家移植患者で、それぞれ 20%、24%であった¹⁾。また Memorial Sloan Kettering Cancer Center から同種移植、自家移植、CAR-T 療法後に COVID-19 の重症化は 22%にみられ、30 日生存率は 78%、73%、60%と報告されている。ただ、この中で、活動性のある原疾患、他の合併症（高血圧、糖尿病、慢性腎臓病）が多いことが危険因子として挙げられている²⁾。

同種造血幹細胞移植後や CAR-T 療法後に感染性を有する SARS-CoV-2 が 20~60 日間持続したことを示す報告もあり、これらの細胞療法後の患者が発症した場合にはより長期の感染者・曝露源としての対応が必要である可能性がある³⁾。

造血幹細胞移植・免疫細胞療法に関連した COVID-19 では EBMT は繰り返しアップデートしている⁴⁾。2月17日時点で 15th version となっている。まず、移植前処置または CAR-T 輸注前リンパ球除去療法の開始前に SARS-CoV-2 PCR スクリーニングを施行し、陰性であることを確認する⁵⁾。陽性の場合、少なくとも 14 日間は延期し、症状の消失と PCR 陰性 2 回連続を確認してから移植・CAR-T 療法を開始することが推奨される。

造血幹細胞移植では患者（外来・入院）、患者家族・面会者、医療スタッフに加え、同種移植のドナーへの配慮・対策も必要となる点が重要である。ドナーは健常人であり、日常生活の制限を設けることが難しいこともあるが、マスク着用や手指衛生に加えて、採取は可能な限り外出を極力控えるように協力を依頼する。Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation（WBMT）および Center for International BMT registry（CIBMTR）からの提言では、予定されたドナーが SARS-CoV-2 に感染した場合、回復後 28 日間は造血幹細胞採取を待つことが推奨されている。また、ドナーが濃厚接触者となった場合、接触から 28 日間以上採取を待つことも推奨されている⁶⁾。

それでもドナーが採取直前に COVID-19 に罹患する可能性があることから、前処置開始前の造血幹細胞の凍結保存という選択肢がある。その場合、末梢血幹細胞を選択することが推奨される⁶⁾。しかし、再生不良性貧血に対する同種移植においてドナー移植片を凍結・解凍して移植した場合には、凍結なしで移植した場合と比較して生着不全が増加すると報告されており、注意が必要である⁷⁾。実際、我が国において患者、ドナーが COVID-19 に罹患したことで、移植が延期や中止となった事例がある。現在、骨髓バンクドナーから提供される造血幹細胞に関しても特別措置として事前申請し、実施可能となっている⁸⁾。この対応により 2021 年 2 月末時点で 203 件の凍結保存が申請され 174 件で移植が完

了している。またドナーの COVID-19 罹患により移植が中止となった場合に備えて臍帯血をバックアップとして確保することも特別措置としておこなわれている⁶⁾。ただしこれはあくまでシステム上のバックアップであり、施設に搬入するのは臍帯血移植に変更が決定してからとなる。

この他、詳細に関しては熱田らの総説論文を参照いただきたい⁹⁾。

- 1) Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant* 2020. doi: 10.1111/ajt.16369. Online ahead of print
- 2) Shah GL, DeWolf S, Lee YS, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130:6656-67
- 3) Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2586-8
- 4) <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.%2015.02%202021-02-18.pdf>
- 5) Waghmare A, Abidi MZ, Boeckh M, et al. Guidelines for COVID-19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:1983-94
- 6) https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/notice_f/2020_11_19.pdf ; https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/notice_f/2020_08_13.pdf
- 7) Algwaiz G, Aljurf M, Koh M, et al. Real-World Issues and Potential Solutions in Hematopoietic Cell Transplantation during the COVID-19 Pandemic: Perspectives from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Health Services and International Studies Committee. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:2181-9
- 7) Eapen M, Zhang M-J, Tang X-Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation with Cryopreserved Grafts for Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:e161-6
- 8) https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/notice_f/2020_08_13.pdf
- 9) 熱田雄也, 土岐典子. COVID-19 流行時における造血幹細胞治療—EBMT の動向を踏まえて—. *臨血*. 2021;62:106-14

5. 小児血液疾患

「臨床血液」2月号の特集企画に「COVID-19 禍における小児血液・腫瘍性疾患のマネジメント」が掲載されているので、参考にされたい¹⁾。

- 1) 家原 知子, 長谷川 大輔. COVID-19 流行時における小児血液・腫瘍性疾患のマネジメント. 2021;62:125-9
- 2) Iehara T, Manabe A, Hosoi H. Statement on the prevention and treatment of COVID-19 in patients with pediatric cancer in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28440

6. 血栓症

COVID-19 は肺炎の他多臓器が標的になるとされているが、その原因の少なくとも一部は血管のダメージ（炎症）や血栓症が関与するとされている。これについては日本血栓止血学会が COVID-19 関連の様々なメッセージを発信しているので参照されたい¹⁾。

- 1) <http://www.jsth.org/>

7. 永寿総合病院血液内科病棟での COVID-19 院内感染事例の経験から¹⁾²⁾

2020年3月下旬から4月にかけて永寿総合病院において大規模な院内感染が発生した、多くの血液疾患患者が SARS-CoV-2 に感染し死亡した。経緯は「臨床血液」2月特集号に詳しいが、概略を記載する。入院患者 109 名を含む計 214 名が感染した際、感染者が大量発生した 3 病棟のうち 2 病棟がそれぞれ血液内科専門病棟および血液内科を含む内科系混合病棟であった。48 名の血液疾患患者が感染し 24 名が COVID-19 もしくは原疾患増悪により死亡した。血液疾患合併 COVID-19 患者は非血液疾患患者と比べて死亡率が高く、酸素投与開始から人工呼吸器装着もしくは死亡までの呼吸不全進行が有意に早かった。原疾患および治療による免疫不全が影響していると考えられるが、当時はまだ COVID-19 における血栓傾向について認識が不十分であり、D-dimer のモニタリングや標準的抗血栓療法が行われていなかったことも、多数の血液疾患患者の死亡に関連していた可能性がある。

- 1) 内田智之, 高木祐希, 水野晃宏, ほか, 院内感染として発症した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の後方視的解析 —血液疾患と他の疾患との比較—. *臨床血液*, 2020;61:857-864.

2) 萩原 政夫, 大原 慎, 内田 智之, 井上 盛浩. 本邦の血液疾患における COVID-19 のマネジメント. 臨血. 2021;62:115-24

8. ワクチン接種

3月15日時点では、ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社のワクチンの他、中国の2社（シノバック・バイオテック、カンシノ・バイオロジクス）およびロシア政府が開発したワクチンが、それぞれ世界各国で接種されている。これらのワクチン製剤は、mRNA（ファイザー社、モデルナ社）、ウイルスベクター（アストラゼネカ社、ロシア）、不活化ウイルス（中国）が用いられている。ファイザー社、モデルナ社、ロシア製ワクチンは、それぞれの治験で90%を超える有効性¹⁾²⁾³⁾が、アストラゼネカ社製ワクチンは70%台の有効性⁴⁾が示されている。中国製ワクチンについてはデータが明確でない。いずれの治験でも特に高い頻度の副反応は報告されていない。ワクチンに関する詳細は日本感染症学会からの提言⁵⁾を参照いただきたい。

我が国ではファイザー社製のワクチンが2月14日に承認され、17日から接種が開始されている。全世界的ですでに累計で3億回以上（報道によれば少なくとも2億人以上に1回以上）接種されている⁶⁾。人口あたりの接種者数をもっとも多いイスラエルでは主にファイザー社のワクチンが接種されており、リアルワールドでの効果が治験に匹敵することが示唆されている。mRNA ワクチンはがんワクチンとして試みられたことがあるが⁷⁾、今回の mRNA ワクチン製造には新規技術（修飾 mRNA）⁸⁾が用いられており、高い有効性の基盤になっていると考えられる。副反応は局所痛、発熱、倦怠感、頭痛、関節痛などが20%～60%の頻度で、2回目の方が高い頻度で生じると報告されているが、その多くで程度は軽く、長くとも数日で軽快している。投与後のアナフィラキシーも報告されており、インフルエンザワクチンよりは高いものの、10万人に1人程度とされている。

免疫不全状態（原発性/獲得性免疫不全症、脾摘後、B細胞あるいはT細胞を標的とする治療後、化学療法後、大量ステロイド治療後、造血幹細胞移植・免疫細胞療法後、GVHD、リンパ球減少症、好中球減少症）にある患者ではワクチン接種による免疫獲得能が低かったり、獲得されなかったりする可能性がある⁹⁾のは、これまでのワクチンと同様である。SARS-CoV-2 ワクチン治験の被験者に免疫不全患者は少数しか含まれておらず、こうした患者でのエビデンスはほとんどない。しかし、ASH/American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)⁹⁾¹⁰⁾、EHA¹¹⁾、EBMT¹²⁾のいずれも、血液疾患患者への接種は積極的に行うべきであるとしている。

問題になるのは接種時期であろう。ASH/米国造血細胞移植学会では免疫抑制療法、脾摘、移植が予定されている場合、少なくとも治療の2-4週間前に接種すべきとしている

9)。ただし、治療前に接種されたワクチンの効果が治療後に消失する可能性も高く、治療後の再接種の必要性を検討する必要がある¹¹⁾。1人の患者が繰り返し接種可能かどうかはワクチンの供給状況等により大きな影響を受ける。またこういった治療中あるいは後であれば、治療から6ヶ月後以降が目安として示されている⁸⁾。しかし、ワクチン接種を遅らせることは免疫獲得が遅れることになる。我が国の優先接種者には基礎疾患として、鉄欠乏性貧血を除く血液疾患、治療中の悪性腫瘍を含む免疫機能が低下する疾患、ステロイドなど、免疫の機能を低下させる治療を受けていることが含まれており、大部分の血液疾患が対象となる⁵⁾。疾患後との推奨される接種時期については規定されていない。

日本造血細胞移植学会はガイドラインの中で一般的なワクチンについて、不活化ワクチンは慢性GVHDがない場合、移植後6~12ヶ月での接種を推奨している¹³⁾。一方、SARS-CoV-2ワクチンについては、ASH/ASTCTでは移植やCAR-T療法後3ヶ月以降に可能⁹⁾としている。EBMTでは、感染流行期であれば移植3ヶ月前までに接種、感染安定期であれば移植3ヶ月後から接種を推奨している。ただし、grade III-IV GVHD発症、リツキシマブ投与後6ヶ月以内、CAR-T療法施行後6ヶ月以内で遷延するB細胞減少を示す患者では、ワクチンを接種しても免疫が獲得されない可能性があり、接種時期を慎重に考慮すべき¹²⁾、としている。移植後3ヶ月ではワクチン接種後の抗体産生能が不十分である可能性があることを考慮しつつ、地域・社会におけるCOVID-19の蔓延度合い、ワクチン供給と実際に接種が可能な時期との兼ね合いを踏まえ、接種時期を慎重に判断すべきであろう。

なお、今回のワクチン接種は筋肉内に投与される。血友病患者に筋肉内注射をした場合には筋肉内出血をきたすリスクがある。具体的な対策については、日本血栓止血学会と日本血液学会の合同のアナウンスメントが発表される予定である。

- 1) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
- 2) Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403-16.
- 3) Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671-81.

- 4) Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021;397:99-111.
- 5) https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2102_covid_vaccine_2.pdf
- 6) <https://vdata.nikkei.com/newsgraphics/coronavirus-vaccine-status/>
- 7) Weide B, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. J Immunother. 2008;31:180-8.
- 8) Karikó K, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. Immunity. 2005;23:165-75.
- 9) <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
- 10) <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
- 11) <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
- 12) <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
- 13) https://www.jshct.com/modules/region/index.php?content_id=6

日本血液学会 COVID-19 ワーキング・グループ

千葉滋*, 谷口修一, 藤田浩之, 森毅彦, 井上盛浩, 高木伸介, 名島悠峰, 南谷泰仁
(*委員長)