

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

SLEなど難治性自己免疫疾患に対する  
自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び  
有効性の検討に関する研究  
(H15-難治-02)

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷 口 修 一

平成 16 (2004) 年 3 月

## 目 次

### I 総括研究報告

SLE など難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究	1
谷口 修一	

### II 分担研究報告

1 臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討	4
谷口 修一	
2 自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーテス (SLE) の治療に関する研究	9
原田 実根	
3 膠原病重症病態の分析	12
三森 明夫	
4 難治性膠原病における自家、同種造血幹細胞移植の適応に関する研究	14
當間 重人	
5 Campath-1H の薬物動態の解析	16
神田 善伸	
6 難治性自己免疫疾患における骨髄非破壊的移植の安全性の検証	18
高上 洋一	
7 自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植後における感染症の解析	21
上 昌広	
8 炎症性腸疾患における自家幹細胞移植療法の適応に関する研究	23
澤田 俊夫	
9 クロウン病に対する骨髄移植治療の適応例の選択に関する研究	24
高添 正和	
10 移植後の腎機能の解析	26
原 茂子	
11 移植後の心機能の解析	29
百村 伸一	
12 再生不良性貧血に対するアレムノスマフを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討	31
大橋 靖雄	
13 膠原病に対する造血幹細胞移植の作用機序、及び移植後の免疫回復の解析	34
平冢 勇司	

III 研究成果の刊行に関する一覧表	37
--------------------	----

IV 研究成果の刊行物 別刷	40
----------------	----

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 総括研究報告書

### 【SLEなど難治性自己免疫疾患に対する 自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究】

主任研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

#### 研究要旨

- a) 自己移植 難治性自己免疫疾患に対する CD34 陽性細胞純化自己末梢幹細胞移植術の有効性と安全性を単一施設における臨床第 I / II 相試験にて検証した。平成 16 年度より、多施設共同の臨床第 I / II 相試験を施行予定であり、臨床試験計画書および同意説明文書の作成を行った。
- b) 同種移植 より安全性の高い同種移植法の開発を目的として、移植片拒絶および移植片宿病予防(GVHD)に有効とされる Campath-1H (アレムノスマフ)の移植前治療への導入を計画した。ハプロ移植における GVHD 予防の有効性を単一施設における臨床第 I / II 相試験にて検証した。その上で、Campath-1H の承認申請を目的とした医師主導型臨床試験を計画し、平成 15 年度は臨床試験計画書、同意説明文書の作成を行った。また医薬品副作用被害救済 研究振興調査機構との治療相談を行った。平成 16 年度より、多施設共同の臨床第 I / II 相試験を、医師主導で施行予定である。
- c) 骨髄非破壊的造血幹細胞移植 臓器障害を有する高齢の血液疾患患者に骨髄非破壊的造血幹細胞移植術を行い、有効性と安全性を検証した。また合併症に対する有効な治療開発も検討した。骨髄非破壊的造血幹細胞移植術の細胞源として、臍帯血の有効性と安全性を検証した。
- d) データマネージメント 医師主導臨床試験におけるデータ管理は厳正に行い、我が国の移植領域における臨床試験体制の基盤を確立する。データマネージメント業務は、日本臨床研究支援ユニット 血液データセンター(J-CRSU データセンター)で行い、改正 GCP を遵守した高い質管理を行う。また臨床試験参加施設においても医師主導型臨床試験に合わせた手順書等の準備も開始した。
- e) 免疫能の回復検討 造血幹細胞移植患者における、移植後キメリス解析の精度管理システムを構築し、正確なキメラの比率の測定法を確立した。

#### A 研究目的

SLE などの難治性自己免疫疾患に対しては、近年、モノクローナル抗体など新規薬剤を用いた治療法が試みられているものの、その安全性・有効性は未確立であり、多くの患者が有効な治療法がないままに取り残され、新規治療法の開発は緊急の課題となっている。一方、造血器悪性腫瘍を中心とした細胞療法分野の発展は目覚しく、種々の治療法が開発されている。中でも Campath-1H、フルタラヒンなどの免疫抑制効果が強いにもかかわらず臓器毒性の少ない抗癌剤を主要薬剤として用いたミニ移植、あるいは造血幹細胞の純化機器である CliniMACS などを用いた体外での細胞処理の安全性は既に確立しつつある。他の治療法が期待できない難治性自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞

移植の有効性は既にヨーロッパを中心に報告されており、新規免疫抑制剤、ミニ移植、新規細胞分離法などの新規治療法を多角的に造血幹細胞移植の領域に取り入れることによりその有効性と安全性を高めることは、国民福祉の観点からも極めて重要と考えられる。

自己移植については、本邦においても、九州大学 北海道大学 秋田大学を中心として、難治性自己免疫疾患に対する CD34 陽性細胞純化造血幹細胞移植が施行され、その有効性と安全性が評価されている。但し、移植前処置の毒性や移植後の感染症などの問題は依然として生命危機的毒性として残されており、この治療法をより広く行うためには、より安全な移植法を開発する必要がある。

また根治を期待する場合、自己移植よりも同種移植

による免疫系の再構築が有効とされるか、その移植関連死亡率は低くなく、未だ広く行われるに到っていない。本研究においては、同種移植後の重篤な合併症とされる移植片拒絶や GVHD 予防においてその高い有効性が報告されている Campath1-H の導入を計画している。

以上、本研究班においては、SLE や再生不良性貧血などの難治性自己免疫疾患に対して、自己及び同種移植の安全性を高める目的にて新たな二つの臨床試験を計画している。

## B 研究方法

自己移植では、移植の対象疾患の選定をまず行う。ヨーロッパおよび本邦における経験から自己移植の有効性が期待され、他に代替治療が存在しない疾患及び病態を決定し、対象疾患とする。このためには広く自己免疫疾患の専門医と討議する必要がある。次に、これらの疾患に対してより安全な幹細胞純化自己末梢幹細胞移植術の開発を行う。現在では主に Cyclophosphamide (CY) を中心とする移植前処置が中心であるか、その臓器毒性は決して無視できない。Campath1-H やフルタラヒン等の、より安全に免疫系の再構築が可能となるような薬剤の導入を考える。幹細胞純化方法は、CD34 純化による方法以外に、生着がより迅速とされる CD133 純化による方法を検討する。

同種移植では、自己免疫学的機序がその原因とされる重症再生不良性貧血患者で、通常標準療法とされる免疫抑制療法が無効であった症例を対象とし、HLA 一致の血縁 非血縁ドナーから同種骨髄移植を行う。将来的に自己免疫疾患に対して広く同種移植が安全に行われる事を目的として、移植片拒絶、GVHD 予防に高い評価を得ている Campath1-H を前処置薬として併用する。また医師主導型の臨床試験として行うことにより、造血幹細胞移植領域における適応承認申請を行う。

## 倫理上の問題点に対する配慮

対象患者については、いずれも患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を複製して本人に渡したうえで文書による同

意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名かなされた後に、この文書の1部を本人に提供することで倫理性も確保する。本研究は、各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

## C 研究結果

自己免疫疾患のうち、既存治療が無効であることや早い段階から予測できる致命的病態で自己移植が有効であることが示唆される疾患、病態として、皮膚筋炎+びまん性肺胞障害が挙げられた。

自己移植については、九州大学及び北海道大学では難治性自己免疫疾患に対し積極的に純化自己造血幹細胞移植が施行され、上記疾患、病態に対する安全性と有効性が確認された。平成15年度は、これらの臨床試験の結果を基礎に臨床試験の計画を行った。今後同意説明文書の作成、血例報告書の作成、データヘース構築を行う。平成16年度中に臨床試験を開始予定である。

同種移植については、平成15年度は臨床試験計画書、同意説明文書の作成を行った。より同種移植の安全性を高める目的にて特に自己免疫的な機序がその原因とされる再生不良性貧血に対する同種移植を行い、その安全性をより高める目的にて Campath1-H を使用する臨床試験を計画した。また最終的には適応承認申請を目的とした医師主導型の臨床試験とした。この場合、改正 GCP (good clinical practice) に則った質の高いデータ管理を行う必要があるため、データ管理を依頼する日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) と度重なる打ち合わせを行い、試験の手順に関する各試験参加施設での体制作りを行った。また、平成16年2月26日には、医師主導臨床試験の失行に関して、医薬品副作用被害救済 研究振興調査機構との試験相談も行った。

## D 考察

本研究班における自己移植及び同種移植の臨床試験はいずれもこれらの治療法により高い安全性の確保を目指すものである。現在ではこの治療法の治療関連毒性が強いために、他に有効な治療法が存在しない生命危機的な状況にある症例だけがその対象となってきた。本臨床試験により、この治療法の安全性が担保されれば、生命危機的ではなくとも QOL が維持できな

い症例に対しても広く施行可能となり、QOL 改善に繋がる可能性がある。

また、本臨床試験は造血幹細胞移植領域だけでなく、広く自己免疫疾患領域の専門医と連絡を取りあい臨床試験の計画する必要がある。また実際の移植施行時も、肺、心臓、腎などの重要臓器障害を持つ症例が多く存在することか予想されるため、多くの専門領域の医師によるチーム医療が要求される。加えて、改正 GCP (good clinical practice) に則って医師主導治験として行う必要があるため、より信頼性の高いデータが要求される。よってデータマネージメントにおける J-CRSU との共同作業は必須であり、本邦における医師主導型の臨床治験の先駆けとなるため、各施設の治験システムの構築にも大きく寄与することとなる。

#### E 結論

幹細胞純化自己造血幹細胞移植術ならびに Campath-1H を用いる同種造血幹細胞移植の安全性と有効性を検証するための、臨床試験を実施する。医師主導型臨床治験のモデルケースとなると共に、自己免疫疾患のより安全で有効な造血幹細胞移植療法を提供することにより、国民医療福祉への還元を目指す。

#### F 健康危険情報

該当なし

#### G 研究発表

分担研究者発表参照

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

### 『臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討』

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨 難治性血液疾患に対する同種造血幹細胞移植は根治的治療の進歩は著しい。移植前処置に関しては、骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を軽減した Reduced intensity stem-cell transplantation (RIST) が開発され、移植対象年齢を上昇させた。事実、血液悪性疾患は高齢者に多く、これらの処置で恩恵をうける症例も増えてきた。

トナーに関しては、HLA一致血縁者トナーは2/3の症例で見つからず、骨髄バンクを介した移植は、登録から移植までに3~6ヶ月かかり、移植が施行できない症例も実在する。しかし、血縁者間、非血縁者間造血幹細胞移植は多くの経験がたまっていることは最大の利点である。一方、臍帯血移植の問題は、生着不全が多いということと再発時や混合キメラ時に DLI が施行できない点にある。また、成人に対する臍帯血移植の経験が少なくも課題である。利点はトナーに危険を及ぼすことかないこと、HLAの一致度を落としても良いこと、登録から移植までに時間がかからない点である。

近年、トナーに危険を及ぼすことなく速やかに入手できる臍帯血と移植前処置の軽減による副作用軽減という2つの利点を持ち合わせた臍帯血ミニ移植が行われるようになってきた。虎の門病院血液科では2002年1月から臍帯血ミニ移植を始め、90例以上の経験を積み重ねてきた。このうち臓器障害を有する60歳以上の患者の臍帯血ミニ移植は19例あり、顆粒球生着に関しては速やかにスムーズであるか、血小板生着は遅い傾向があること、急性GVHDは21%の症例に認められるが、慢性GVHDは5%と比べて少ないこと、1年生存率は59%と高いことか後方視学的な検討で判明したか、観察期間が短い今後の検討を要する。

#### A 研究目的

同種造血幹細胞移植術は、難治性血液疾患に対する根治的治療であるか、これまで骨髄破壊的移植術（フル移植）が主に若年者に対し施行されてきた。近年骨髄非破壊的移植術（ミニ移植）が、臓器障害を有する高齢者にも安全に施行可能なことが示されつつある。一方、造血幹細胞移植には細胞源として、骨髄細胞、末梢血幹細胞、臍帯血があるか、臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植術の有効性と安全性は十分に研究されていないかった。

虎の門病院血液科では2002年1月から臍帯血ミニ移植を始め、90例以上の経験を積み重ねてきた。このうち60歳以上の臍帯血ミニ移植は19症例であった。これらの症例に対して、生着、急性、慢性移植片植付病(GVHD)、生存率に関して後方視的に検討した。

#### B 研究方法

症例数は19例。年齢中央値は64才(60-70)。疾患は

急性リンパ性白血病2例、成人T細胞性白血病3例、非ホジキンリンパ腫1例、再生不良性貧血2例、急性骨髄性白血病10例、慢性骨髄性白血病1例。15例が予後不良のハイリスク症例であった。診断から移植までの期間は平均352日。移植後観察期間が平均89日(14-343)。H1Aは4~5座一致の臍帯血を患者体重あたり細胞数の最も多いものを優先し、幹細胞源とした。

前処置はフルタラビン(25 mg/m<sup>2</sup> 5日間)+メルファラン(40 mg/m<sup>2</sup> 2日間)+全身放射線照射4 Gyか17例、フルタラビン(30 mg/m<sup>2</sup> 6日間)+フスルファン(4 mg/kg 2日間)+全身放射線照射4 Gyか2例であった。GVHD予防はサイクロスポリン 3mg/kg 単独とし、移植1日目からG-CSFを併用した。

#### 倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第I/II相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有

効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

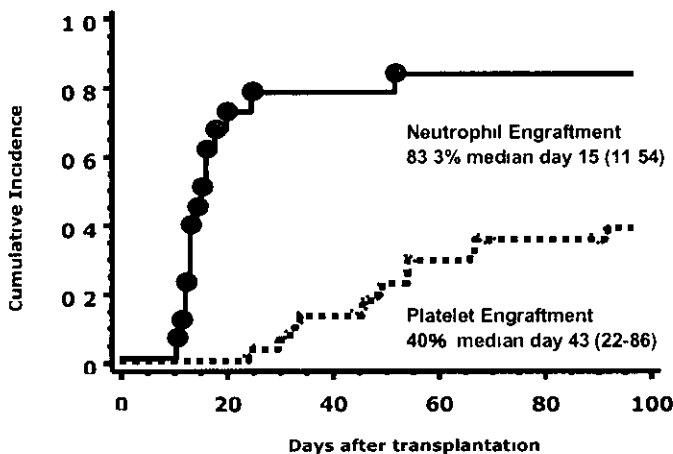
### C 研究結果

顆粒球、血小板生着に関しては、図1に示すように、顆粒球  $500/\mu\text{L}$  以上の到達率は 83.3%で、中央値は 15 日(11-54)、血小板無輸血で  $20,000/\mu\text{L}$  以上の到達率は 40%で、中央値は 43 日(22-86)であった。GVHD に関しては、図2に示すように、急性GVHD grade II-IV で 21.1%、慢性GVHD はきわめて少なく 5.3%であった。

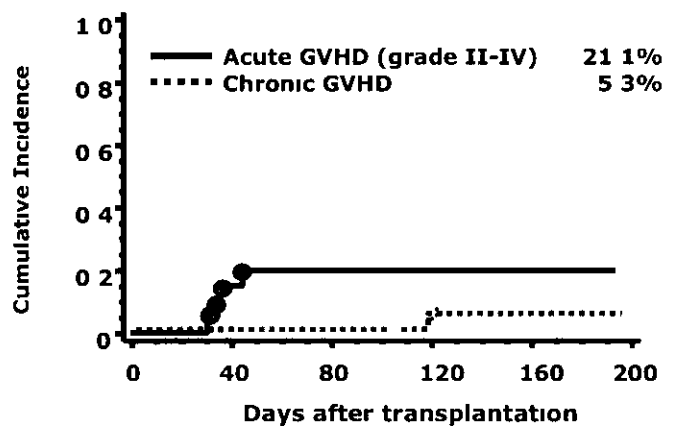
1年生存率で 58%であるが、観察期間がきわめて短い  
ため参考程度にとめておきたい。NRM は 8 例(42%)  
で、内訳は原因不明の肺炎、脳症、GVHD 各 2 例、く  
も膜下出血、多臓器不全が各 1 例ずつ認められた。再  
発は 2 例であった。

臍帯血以外の幹細胞ソースとしたミニ移植と比較  
して、顆粒球の生着は遜色ないものの、血小板の生着  
が遅く、血小板輸血の頻度が増す傾向を認めた。急性  
GVHD は同等であったが、慢性GVHD は明らかに少な  
く、生存率、再発率ともに差は認められなかった。

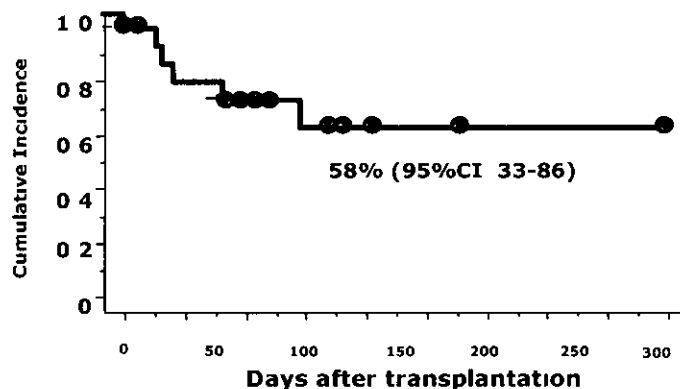
**Fig 1 Neutrophil Engraftment ( $>500/\mu\text{L}$ ) and Platelets Engraftment ( $>20,000/\mu\text{L}$ )**



**Fig 2 GVHD**



**Fig 3 Overall Survival**



### D 考察

血縁者間同種造血幹細胞移植においては、トナーも  
当然高齢化するため、末梢血幹細胞採取に対する安全  
性や CD34 陽性細胞採取効率か不明確である点か問題  
となりうる。一方、非血縁者間骨髄移植では、寛解を

維持することか難しいと考えられる高齢者の血液疾患  
症例において、移植までに時間かかることか問題と  
なる可能性か高い。さらに血縁者間、非血縁者間移植  
においては、慢性GVHD か若年者に比べ高齢者では多  
くなり、QOL を極度に落とす場合か多い。しかし、臍

帯血ミニ移植は、確立されつつある移植で、今後更なる検討が必要であるか、顆粒球生着は速くスムーズであることは確認できたと思われる。しかし、血小板生着は遅く、より多くの血小板輸血を必要とする。急性GVHDの発症頻度は少なくないものの、慢性GVHDは少ない結果となった。慢性GVHDが少ないことか、利点としてQOLを損ねない反面、GVI効果を損ねることになることか考えられ、再発率増加の危険がある。これらの問題を解決するため、今後症例の蓄積とより長期の観察が必要であると思われる。

## E 結論

臓器障害を有する患者に対し、臍帯血ミニ移植の有効性と安全性が示唆された。今後のさらなる検討が必要である。

## F 健康危険情報

該当なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

- 1 Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Hamaki T, Kim SW, Ueyama J, Mori S, Morinaga S, Muto Y, Masuo S, Kanemaru M, Hlavashi T, Iakaue Y, and Taniguchi S Successful engraftment following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation (RI-UCBT) for adult patients with advance hematological diseases Clin Can Res 2004 in press
- 2 Kusumi F, Kami M, Yuji K, Hamaki I, Murashige N, Horii A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, Taniguchi S, Iakaue Y Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor Bone Marrow Transplant 2004 in press
- 3 Horii A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, Sakiyama M, Hamaki I, Onishi Y, Usubuchi N, Kishi Y, Murashige N, Iajima K, Miyakoshi S, Heike Y, Masuo S, Taniguchi S, Iakaue Y Development of

early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation Biol Blood Marrow Transplant 10 65-72, 2003

- 4 Yamamoto R, Kusumi F, Kami M, Yuji K, Hamaki I, Saito A, Murashige N, Horii A, Kim SW, Makimoto A, Ueyama J, Tanosaki R, Miyakoshi S, Mori S, Morinaga S, Heike Y, Taniguchi S, Masuo S, Takaue Y, Muto Y Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) Bone Marrow Transplant 32 1089-95, 2003
- 5 Kami M, Hamaki I, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R, Iakaue Y, Taniguchi S, Hirai H, Ozawa K, Kasai M Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma Br J Haematol 120 304-9, 2003
- 6 Kusumi E, Miyakoshi S, Murashige N, Katayama Y, Kim SW, Yuji K, Taniguchi S Successful reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) with mismatched cord blood in a 70-year-old patient with severe aplastic anemia (SAA) Bone Marrow Transplant 32 1111-2, 2003
- 7 久住英二、谷口修一 リンパ増殖性疾患に対するミニ移植 日本臨床 61 1579-84、2003
- 8 Tanimoto T, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Taniguchi S High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma Bone Marrow Transplant 32 131-7, 2003
- 9 Hamaki I, Kami M, Igarashi M, Kusumi T, Arase Y, Ishibashi T, Taniguchi S Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell lymphoma in a patient with advanced hepatic impairment Leuk Lymphoma 44 703-8, 2003
- 10 Kami M, Hamaki I, Murashige N, Kishi Y, Kusumi F, Yuji K, Taniguchi S Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection



Hematol J 4 159-62, 2003

- 11 Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Iakaye T, Harada M, Mineishi S Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three -loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies Bone Marrow Transplant 33 279-289, 2004
- 2 学会発表
  - 1 Taniguchi S, Ohno Y, Mineishi S, Kamimura T, Yamasaki S, Gondo H, Takaue Y, Harada M Haploidentical CD34 positive cell transplantation in patients with hematological malignancies The 2003 Tandem BMT Meetings, Keystone CO, USA, Jan 30-Feb 3, 2003
  - 2 Katayama Y, Kami M, Kusumi E, Katoh D, Yuji K, Miyakoshi M, Uchida N, Kamitani Y, Ohnishi Y, Murashige N, Kim S, Mori S, Taniguchi S, Iakaue Y The Central Nerve System (CNS) Complications in the Early Course of Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation (RIST) ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9, 2003 (abstr #2628)
  - 3 Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Kusumi E, Ueyama J, Mornaga S, Muto Y, Taniguchi S Comparison of Outcomes of Unrelated Bone Marrow and Umbilical Cord Blood Transplants with Reduced-Intensity Conditioning in Adults with Hematological Diseases Results of a Matched-Pair Analysis ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr # 1746)
  - 4 Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, Murashige N, Kusumi E, Hamaki T, Kim S, Heike Y, Ueyama J, Mori S, Mornaga S, Muto Y, Iakaue Y, Taniguchi S Rapid Engraftment and Achievement of Complete Donor Chimerism in Adult Patients with Hematological Disease Following Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation Using a Reduced-Intensity Conditioning (RI-UCBT) ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9, 2003 (abstr #1749)
  - 5 Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Kojima R, Yuji K, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Kim S, Miyakoshi S, Ianosaki R, Muto Y, Mori S, Taniguchi S, Takaue Y Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation (BMT) Is Feasible with a Reduced-Intensity Regimen (RIST) in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML) ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (#5640)
  - 6 Kusumi E, Ito T, Tanimoto, Kami M, Hamaki T, Kim S, Mori S, Itoh T, Hamaki T, Taniguchi S, Yoichi Takaue Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) with a Reduced-Intensity Regimen (RIST) for Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) A Retrospective Survey of 112 Adults Patients in Japan ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr#2696)
  - 7 Kojima R, Kami M, Tanaka Y, Kusumi E, Kanda Y, Mori S, Yoshioka S, Iajima K, Fujisawa S, Kanamori H, Morishima S, Sao H, Kasai M, Kasai M, Taniguchi S, Sakamaki H, Hirai H, Harada M, Iakaue Y Comparison of the Outcomes Following Conventional Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) vs Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation (RIST) in Older Patients with Hematologic Malignancies ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr #2707)
  - 8 Kobayashi K, Kami M, Mori S, Kusumi E, Yuji K, Kishi Y, Miyakoshi S, Hamaki T, Murashige N, Kim S-W, Heike Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y Outcome after Relapse Following Reduced-Intensity Stem-Cell Transplantation (RIST) from a Matched Related Donor for Hematologic Malignancy ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr #5569)
  - 9 Hamaki T, Nishida T, Iajima K, Kami M, Kusumi E, Mori S, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Ueyama S, Takaue Y, Taniguchi S, Muto Y Comparison of Distinct Cytomegalovirus (CMV) Antigenemia Assays between Distinct Laboratories Reliability and Stability

なし

- ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr #5542)
- 10 Kojima R, Kami M, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Miyakoshi S, Iateishi U, Kusumoto M, Mori S, Kato K, Mori I, Okamoto S, Ianiguchi S, Takaue Y  
Evaluation of Late Occurring Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) by High-Resolution Computed Tomography (HR-CT) ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (abstr #3629)
- 11 Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Kusumi E, Kami M, Ueyama J, Mornaga S, Muto Y, Taniguchi S  
Infectious Complications in Patients Undergoing Reduced Intensity Stem Cell Transplantation (RIST) from Unrelated Umbilical Cord Blood (RI-UCB) ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (Abstr #5537)
- 12 Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Kusumi E, Ueyama J, Mornaga S, Muto Y, Ianiguchi S  
Reduced Intensity Stem Cell Transplantation (RIST) from Unrelated Umbilical Cord Blood (RI-UCB) for the Treatment of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL) A Feasibility Study with Six Patients ASH annual meeting, San Diego, USA, December 6-9 2003 (anstr# 5649)
- 13 Kusumi E, Miyakoshi S, Yuji K, Ueyama J, Mornaga S, Kami M, Hamaki I, Tanosaki R, Mineishi S, Taniguchi S, Muto Y  
Feasibility of reduced-intensity stem cell transplantation for patients older than 60 years with advanced hematological malignancies American Society of Clinical Oncology, 2003 annual meeting, Chicago, USA Citation Proc Am Soc Clin Oncol 22 page 833, 2003 (abstr# 3348)

#### H 知的財産権の出願 登録状況

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

『自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーテス (SLE) の治療に関する研究』

分担研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院 臓器機能医学部門内科学講座 病態修復内科学分野 教授

研究要旨 難治性の自己免疫疾患に対する新しい治療として自己末梢血幹細胞移植 (auto-PBSC1) の安全性と有効性を検討することを目的とした。対象疾患は全身性硬化症 (SSc)、全身性エリテマトーテス、筋症状の乏しい皮膚筋炎 (ADM)、その他従来の治療に抵抗性の自己免疫疾患とした。治療法について、シクロフォスファミド (CY) 2g/m<sup>2</sup> と G-CSF を用いて末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は自己反応性のリンパ球を除去する目的で CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した。移植前治療として CY 200mg/kg を用いた。

SSc5 例、ADM1 例、ウェケナー肉芽腫症 1 例に対し auto-PBSC1 を施行した。SSc5 例の平均年齢は 54.8 歳で男性が 2 例、女性が 3 例で、全員が間質性肺炎を合併していた。移植後全例で、スキンスコアが 25% 以上の改善を示した。間質性肺炎について、5 例中 3 例で動脈血酸素分圧の上昇を認めた。合併症としては 2 例でサイトメガロウイルス抗原血症、1 例でアテノウイルス膀胱炎を認めた。ADM 症例は 54 歳女性で、治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎の合併があり、auto-PBSC1 を施行、間質性肺炎の改善を認めた。合併症としてリステリア敗血症、サイトメガロウイルス抗原血症を認めた。ウェケナー肉芽腫症の症例は 21 歳男性で原疾患に合う眼球突出が難治性のため、auto-PBSC1 を施行し、眼球突出の改善を認めた。以上、7 例において移植関連死を認めなかった。難治性自己免疫疾患に対する auto-PBSC1 は施行可能で、今後期待できる治療法と考えられた。

### A 研究目的

難治性の自己免疫疾患に対する新しい治療として造血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する。

### B 研究方法

安全性の立場から、まず auto-PBSC1 を試みることにした。プロトコール作成を行い、対象疾患は全身性硬化症 (SSc)、全身性エリテマトーテス (SLE)、筋症状の乏しい皮膚筋炎 (ADM)、その他従来の治療に抵抗性の自己免疫疾患とした。疾患ごとに適格基準を設け、また除外基準を設けた。治療法について、CY 2g/m<sup>2</sup> と G-CSF を用いて末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は自己反応性のリンパ球を除去する目的で CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した。移植前治療として CY 200mg/kg を用いた。移植当日に  $2 \times 10^6$ /kg 以上の CD34 陽性細胞を輸注した。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は学内の倫理委員会にて承認を受けている。

本研究は臨床第 I/II 相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

### C 研究結果

以上のプロトコールに沿って、SSc5 例、ADM1 例、ウェケナー肉芽腫症 1 例に対し auto-PBSC1 を施行した。SSc5 例の平均年齢は 54.8 歳で男性が 2 例、女性が 3 例であった。全員が間質性肺炎を合併していた。輸注した CD34 陽性細胞は  $2.1 \sim 8.4 \times 10^6$ /kg であった。好中球が  $500/\mu\text{l}$  以上になったのは移植後第 9 日から第 13 日で、血小板が  $5 \text{万}/\mu\text{l}$  以上になったのは移植後第 9 日から第 20 日であった。原疾患に対する効果では、スキンスコアが全例で 25% 以上の改善を示した。指尖潰瘍を合併していた 1 例では潰瘍の改善傾向と手指皮膚温のサーモクラフィー上の上昇を認めた。間質性肺

炎について、5例中3例で動脈血酸素分圧の上昇を認めた。抗 Sci-70 抗体が陽性の4例のうち、3例で抗体価の低下を認めたが陰転化例はなかった。合併症としては2例でサイトメガロウイルス抗原血症、1例でアテノウイルス膀胱炎を認めたが、いずれも抗ウイルス薬にて改善した。

ADM 症例は54歳女性で、急速進行性の間質性肺炎の合併があり、auto-PBSCT を実施した。移植後、間質性肺炎の改善に伴い動脈血酸素分圧が66から93mmHgへ上昇、間質性肺炎のマーカーである KI-67 は3769から940U/mlへと改善した。合併症としてはリステリア敗血症、サイトメガロウイルス抗原血症を認めた。ウェケナー肉芽腫症の症例は21歳男性で原病に伴う眼球突出が難治性のため、auto-PBSCT 施行。移植後眼球突出の改善を認めた。

以上7例全例で CliniMACS による CD34 陽性細胞の純化を行ったが、純度は95%、回収率は76%と良好であった。

7例において移植関連死を認めなかった。

#### D 考察

難治性の自己免疫疾患に対する auto-PBSCT の安全性および有効性が確認されつつある。今後症例を重ね、安全性と有効性につき検討を続ける必要性がある。安全性が確認されれば、適応基準を再検討し、相対的に軽症の難治例も適応になる可能性がある。また、治療法については、末梢血幹細胞採取の方法、CD34 陽性細胞純化の必要性、抗胸腺グロブリン使用の必要性、移植前治療の方法等について最適化をはかっていく必要性がある。

本療法は移植前治療により自己反応性のリンパ球を根絶するとともに、輸注する細胞からリンパ球を除去することにより、移植後免疫系が再構築されることゝ重要と考えられてきたが、最近では本療法が自己免疫疾患における免疫系のインバランスを是正することゝ重要という考えも強調されている。

本治療法は難治性自己免疫疾患患者にとって待望の治療であり、治療法および成績を情報提供することゝ、より多くの施設に普及していく事が期待される。

#### E 結論

難治性自己免疫疾患に対する auto-PBSCT は安全で有効な治療と考えられる。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1 Yamasaki S, Iino I, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, Otsuka T, Harada M Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castlemans disease Br J Haematol 120 471-477, 2003
- 2 Ishikawa I, Mizunoe Y, Kawabata S, Takada A, Harada M, Wai SN, Yshida S The iron-binding protein Dps confers hydrogen peroxide stress resistance to Campylobacter jejuni J Bacteriol 185 1010-1017, 2003
- 3 Yamamoto K, Ishiai M, Matsushita N, Arakawa H, Amerdin JF, Buerstedde JM, Tanimoto M, Harada M, Thompson IH, Takata M Fanconi anemia FANCG protein in mitigating radiation- and enzyme-induced DNA double-strand breaks by homologous recombination in vertebrate cells Molecular and Cellular Biology 23, 5421-5430, 2003
- 4 Yamasaki M, Henzan H, Ohno Y, Yamanaka T, Iino T, Ito Y, Kuroiwa M, Maeda M, Kawano N, Kinukawa N, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Inaga S, Hayashi S, Taniguchi S, Shibuya I, Gondo H, Otsuka T, Harada M for Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group Influence of transplanted dose of CD56+ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors Bone Marrow Transplant 32, 505-510, 2003
- 5 Karube K, Ohshima K, Isuchiya T, Yamaguchi I, Suefuji H, Suzumiya J, Harada M, Kikuchi M Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology Further clarification and classification Am J Surg Pathol 27

1-9, 2003

- 6 Kato K, Kamesaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Aoki K, Ishikawa F, Takase K, Ariyama H, Matsuda T, Miyamoto I, Nagafuji K, Gondo H, Nakayama K, Harada M Intracellular signal transduction of interferon on the suppression of haematopoietic progenitor cell growth Br J Haematol 123 528-535, 2003
- 7 Karube K, Oshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Suefujii H, Suzuyama J, Harada M, Kikuchi M Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology Further clarification and classification Am J Surg Pathol 27 1366-1374, 2003
- 8 Aoki K, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T, Kamezaki K, Muromoto R, Numata A, Iamiya S, Haro T, Ishikawa F, Takase K, Yamamoto I, Yumioka I, Miyamoto I, Nagafuji K, Gondo H, Nagafuchi S, Nakayama KI, Harada M Limitin, an interferon-like cytokine, transduces inhibitory signals on B-cell growth through activation of Tyk2, but not Stat1, followed by induction and nuclear translocation of Daxx Exp Hematol 31 1317-1322, 2003

## 2 学会発表

- 1 原田実根 治るがん、治せるがんー内科医の立場から、第92回日本病理学会総会(市民フォーラム)、2003年4月25日
- 2 原田実根 教育講演「末梢血幹細胞移植の動員 採取カイトライン」、第51回日本輸血学会総会、2003年5月29日、北九州市
- 3 原田実根 Allo-BMT vs Allo-PBSC1 について、幹細胞移植フォーラム、2003年7月31日、東京都
- 4 原田実根 自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植、第23回日本アフェレンス学会学術大会イフニングセミナー、2003年10月3日、東京都
- 5 原田実根 アジア輸血シンポジウム「日本と韓国における造血幹細胞バンク及び移植の現状と将来」、第51回日本輸血学会総会、2003年5月29日、北九州市
- 6 Harada M, Imajo K, Shinagawa K, Gondo H, Kawano F, Ogawa M, Takaku F, Randomized Phase Study of

Maintenance Chemotherapy versus High-Dose Chemotherapy with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as Postremission Therapy of AML 32nd Annual Scientific Meeting of the International Society for Experimental Hematology, Paris, France, July 5-8, 2003

- 7 Otsuka T, Ino I, Maeda M, Henzan H, Yamasaki S, Gondo H, Harada M CD25 positive T cells suppress mixed lymphocyte reaction in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation 32nd Annual Scientific Meeting of the International Society for Experimental Hematology, Paris, France, July 5-8, 2003

## H 知的財産権の出願 登録状況

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

### 『膠原病重症病態の分析』

分担研究者 三森 明夫 国立国際医療センター膠原病科医長

研究要旨 膠原病病態のうち、既存治療では救命ないし改善が困難である病態を明らかにする目的で、国立国際医療センター膠原病科、2003年度の入院症例において、病態を分析した。既存治療が無効であることや早い段階から予測できる致命的病態として、皮膚筋炎+ひまん性肺胞障害は、幹細胞移植の適応となることか示唆された。

#### A 研究目的

膠原病病態のうち、既存治療では救命ないし改善が困難である病態を明らかにすること。

#### B 研究方法

国立国際医療センター膠原病科、2003年度の入院症例において、病態を分析した。

#### C 研究結果

1年間の入院症例の病名と症例数は、SLF57、多発性筋炎10、皮膚筋炎10、強皮8、混合結合組織病7、関節リウマチ58、悪性関節リウマチ7、成人Still病5、リウマチ性多発筋痛症8、再発性多発性軟骨炎1、古典的+顕微鏡的多発動脈炎14、アレルキー性肉芽腫性血管炎3、高安動脈炎5、側頭動脈炎1、Behcet病10、感染症（不明熱として紹介入院）5、クリオクロフリン血症2。

上記計210例のうち、死亡は5例、( )内は死因、皮膚筋炎1（間質性肺炎、薬剤不応型のひまん性肺胞障害）、顕微鏡的多発性動脈炎2（脳出血後の全身状態不良下に発生した腸管感染症、および急速進行性糸球体腎炎による腎不全下に合併したサイトメカロ肺炎）、関節リウマチ1（アミロイド腎不全下に発生したMRSA敗血症の治療中に合併した小腸粘膜カンタ症）、I型クリオクロフリン血症1（治療不応の広範囲皮膚表面粗血壊死に合併した敗血症）。

皮膚筋炎+ひまん性肺胞障害（DAD）症例では、臨床病型と肺胞障害マーカーにより、ほとんど呼吸器症

状を目覚めない段階から、治療抵抗性が予測され、実際に早期開始にもかかわらずステロイド+ノクロスポリンが無効だった。

#### D 考察

当科には、治療困難あるいは治療中の結核併発などを理由に紹介入院する例が少なくないので、重症例が集まる施設といえる。死亡例において、血管炎では、初期治療が早期になされたにもかかわらず脳血管障害または腎不全か進行した高齢者であった。関節リウマチでは長期の全身状態不良者における感染症であった。これら以外の2例、皮膚筋炎+薬剤不応型DAD、および広範囲皮膚壊死を呈したI型クリオクロフリン血症は、既存治療で救命困難であることか予め予測された。

#### E 結論

既存治療が無効であることや早い段階から予測できる致命的病態として、皮膚筋炎+ひまん性肺胞障害は、幹細胞移植治療の有力な候補のひとつと考えられる。

#### F 健康危険情報

とくになし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

Iakeshi M, Mimori A, et al Reduction of factor XII in antiphospholipid antibody positive patients with

thrombotic events in rheumatology clinic Clin  
Rheumatol 22 40-44, 2003

2 学会発表

竹石美智雄、三森明夫ほか 血栓症を有する第 12  
因子低下者の免疫学的検討 リウマチ 43 300, 2003

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

### 『難治性膠原病における自家、同種造血幹細胞移植の適応に関する研究』

分担研究者 當間重人 国立相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨 難治性膠原病に対する造血幹細胞移植療法については、その有効性を報告するものがある一方、無効例、再発例や有害事象発生の報告もあり、その適応に関して一定の指針は示されていないのが現状である。本研究では、難治性膠原病の定義及び造血幹細胞移植の適応について臨床現場における専門医師の意見を広く収集し、難治性膠原病における自家、同種造血幹細胞移植療法に関する指針づくりに有用な情報を提供することを目的としている。国立病院 療養所では政策医療のひとつとして、免疫異常ネットワークが構成されており、国立相模原病院はその拠点施設となっている。本研究においては、この免疫異常ネットワークを用いた意見 情報の収集を行うこととしている。平成 15 年度は意見 情報の収集方法とその内容について検討した。平成 16 年度以降は具体的に意見 情報の収集を開始する。

#### A 研究目的

いわゆる膠原病に対する治療はステロイド薬や免疫抑制薬を中心とした薬物療法により、疾患活動性の抑制や生命予後の改善をもたらすことかてきるようになった。しかしながら治療抵抗症例も少なくないこと、治療とよへる症例はまれであること、これら薬物療法による副作用の問題があることなど、膠原病治療における問題点は多々残っている。他方、造血幹細胞移植による膠原病治療症例の報告は、難治性膠原病治療において極めて有力な治療となりうることを示すものである。しかしながら、無効例、再発例あるいは死亡を含めた有害事象の発生も報告されており、その適応に関してはその是非も含めて慎重に検討されるべきである。本研究では、「難治性膠原病に対する造血幹細胞移植療法」の位置づけについて臨床専門医から意見や関連情報を広く収集することにより、コンセンサスや指針づくりに有用な情報をまとめることを目的としている。

#### B 研究方法

研究計画を大きく以下の 2 つに分けた。

- 1) 難治性膠原病の定義に関するアンケート調査
- 2) 難治性膠原病における造血幹細胞移植の適応に関するアンケート調査

#### 3) 難治性膠原病における造血幹細胞移植療法に関する EBM に関する研究

これらのアンケート調査はいずれも国立病院 療養所免疫異常ネットワーク構成施設医師を対象に行う予定である。このネットワークは現在 20 あまりの国立病院 療養所で構成されており、直接膠原病診療に携わっている診療科医師が参加している。

1) 難治性膠原病の定義に関するアンケート調査に関しては、各種膠原病(具体的には、悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性動脈周囲炎、混合性結合組織病、ヘーチェノト病、ウェケナー肉芽腫症、再発性多発軟骨炎、乾癬性関節炎、掌蹠膿疱性付関節炎、SAPHO 症候群等)が対象となる。この中には発症頻度が極めて低い疾患も含まれており、多施設からの情報収集が必須である。平成 15 年度は、「難治」の定義に関するアンケート帳票の原案について検討し、平成 16 年度に帳票に関する意見を取りまとめた上で、アンケートを実施する予定である。

2) 難治性膠原病における造血幹細胞移植の適応に関するアンケート調査は 1) で定義された症例において、



造血幹細胞移植の適応について意見を収集するものがある。これはいわゆる臨床試験における組入れ基準及び除外基準に相当するものであるか、本研究では各医師の知識や経験に基づき意見収集に止まる。

3) 難治性膠原病における造血幹細胞移植療法に関する EBM に関する研究は、造血幹細胞移植が実施されることを想定し、その指針作成に必須な論文集を作成しておく。EBM に照らし合わせてこれまでの報告論文を検証しておく必要があるからである。

これら 1) 2) 3) の方法により、難治性膠原病における造血幹細胞移植療法に関する指針づくりに寄与できる情報を作成することになる。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、多施設から情報(アンケート調査による)を収集するか、各施設医師の知識や経験に基づき意見や情報を収集するものであり、経験症例が特定できる情報を収集するものではない。よって平成 14 年 6 月に示された厚生労働省、文部科学省による「疫学研究における倫理指針」等倫理指針には該当しないものと考えられる。倫理面に問題はない。

## C 結果

平成 15 年度は初年度であり、アンケート用帳票の原案づくり、論文収集解析法の検討等の準備期間であった。各研究に関する具体的項目 方針を以下に示す。

### 1) 難治性膠原病の定義に関するアンケート調査

難治性の定義としては、治療抵抗性あるいは副作用等のため十分な既存治療が行えない症例とした。

治療抵抗性の定義に関するアンケート原案作成。

各種膠原病における重症度(疾患活動性)に関するアンケート原案作成。

各種膠原病における難治性の程度に関するアンケート原案作成。

### 2) 難治性膠原病における造血幹細胞移植の適応に関するアンケート調査

各施設における造血幹細胞移植療法の実施状況に関するアンケート原案作成。

1) の定義に基づいた各種膠原病における各種膠原病における造血幹細胞移植の適応に関するアンケート原案作成。

造血幹細胞移植療法が禁忌と考えられる病態あるいは病状についてのアンケート原案作成。

### 3) 難治性膠原病における造血幹細胞移植療法に関する EBM に関する研究

1990 年以降の膠原病領域における造血幹細胞/骨髄移植療法関係の発表論文を検索し、エビデンスのレベルに基づいて整理を行うこととした。具体的なジャーナルについては特定しない。

各膠原病ことのエビデンスレベルに基づいたアブストラクト テーブルとアブストラクト フォームの作成。

## D 考察および E 結語

平成 15 年度は本研究を遂行するに際して必要なアンケート用帳票の原案づくり、あるいは EBM 集作成のための論文抽出法に関して検討を行った。平成 16 年度以降はアンケート用帳票(原案)の見直し 調整の後、関係施設医師を対象としたアンケート実施、及び EBM 集作成のための論文検証を開始する。これらの作業が難治性 治療抵抗性 重症膠原病患者における造血幹細胞移植療法の妥当性 可能性を検討する際の基礎資料になることを期待しているからである。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

1 論文発表 なし

2 学会発表 なし

## H 知的財産権の出願 登録状況(予定を含む)

1 特許取得 なし

2 実用新案登録 なし

3 その他 なし

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

### 『Campath-1H の薬物動態の解析』

分担研究者 神山 善伸 東京大学医学部附属病院 無菌治療部助手

研究要旨 自己免疫疾患に対し同種造血幹細胞移植を行うにあたり、最大の合併症は移植片対宿主病である。Campath-1H (アレムノスマフ)はリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する薬剤としても注目されている。Campath-1H を用いることによって同種造血幹細胞移植の安全性が高めることを目標に医師主導臨床試験を遂行予定である。

#### A 研究目的

同種造血幹細胞移植の最大の合併症は移植片対宿主病(GVHD)である。白血病などに対する治療の際にはこの GVHD の反応によって腫瘍細胞も攻撃し、再発を減少させるという利益も得られるか、再生不良性貧血などの自己免疫性・非腫瘍性疾患に対する移植においては、GVHD の発症を予防することか治療成績の改善につながる。そこで、我々はアレムノスマフ(Campath-1H)に注目した。アレムノスマフはリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前に投与されたアレムノスマフはまずホストのリンパ球を抑制し、さらに移植後も有効血中濃度が維持されるため、トナーのリンパ球も抑制し、GVHD を予防する。本研究の目的はアレムノスマフを用いることによって再生不良性貧血に対する移植を安全に行うことか可能かどうかを検討することである。

#### B 研究方法

輸血依存性中等症または重症再生不良性貧血患者で、免疫抑制療法が無効であった症例を対象とし、HLA 一致の血縁・非血縁トナーから同種骨髄移植を行う。前処置にアレムノスマフを併用することによって同種造血幹細胞移植を安全に行うことか可能であることを検討する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムノスマフの血清中濃度、ならびにリン酸フ

ルタラヒンの活性代謝物、シクロフォスファミトの血漿中未変化体濃度について検討する。主要評価項目は移植後 60 日以内に生着し、かつ grade II 以上の GVHD が発症していない症例の比率とする。

#### C 研究結果

平成 15 年度は臨床試験計画書、同意説明文書の作成を行った。また、平成 16 年 2 月 26 日には、医師主導臨床試験の実行に関して、医薬品副作用被害救済研究振興調査機構との治験相談を行った。今後、症例報告書の作成、データヘースの構築(日本臨床試験支援ユニットに委託)、医薬品機構への医師主導治験実施の相談、各施設の審査機関での試験の承認、治験の届け出を行う。平成 16 年度に治験を開始し、平成 18 年度に治験を終了する。治験は多施設共同で行われ、主任研究者および分担研究者の施設が参加する。臨床治験の定期モニタリング、データ管理は日本臨床試験支援ユニットに委託する。平成 18 年度に施設訪問監査を行い、データの品質保証を行う。

#### D 考察

本臨床試験は改訂 GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。

## E 結論

本試験の結果として、アレムノスマブを用いることによって同種造血幹細胞移植の安全性が高まることか示されれば、他の自己免疫疾患に対しても同種造血幹細胞移植療法を適応することが可能となる。

## F 健康危険情報

なし。

## G 研究発表

### 1 論文発表

神田善伸 Alemtuzumab (CAMPATH-1H) とミスマノチ移植 血液 腫瘍科 47 486-491, 2003

### 2 学会発表

神田善伸、浅野有紀、伊豆津宏二、神田橋宏治、中川正宏、柳元麻実子、小川誠司、中下石明、辻野志穂、平井久丸 Campath-1H を用いた HLA 二座以上不一致血縁者間同種造血幹細胞移植 日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ 横浜 2003 年 12 月

## H 知的財産権の出願 登録状況

なし。

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

## 分担研究報告書

### 『難治性自己免疫疾患における骨髓非破壊的移植の安全性の検証』

高上 洋一 国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室 医長

研究要旨 従来は同種造血幹細胞移植の対象となりえなかった患者に対する根治療法として、リン酸フルタラヒンとフスルファンを併用した骨髓非破壊的前処置療法を用いた末梢血幹細胞ミニ移植を開発した。その安全性と有効性を評価するために、国立がんセンター中央病院で難治性自己免疫疾患患者を含む各種疾患に対するミニ移植の第Ⅰ相臨床試験を行い、得られた知見を、本班研究で企画する多施設共同臨床試験に反映させる。我が国の移植領域における臨床試験体制の基盤を確立するために、データ管理は厳正に行う。同時に、ミニ移植に伴う合併症に対する有効な治療開発も試みる。

#### A 研究目的

難治性自己免疫疾患に対する同種造血幹細胞移植が目ざされるか、治療関連合併症が多く発生する危険な治療であることか最大の難点となる。これに対して、移植前処置の抗がん剤を減量し、免疫抑制力の強い薬剤を組み合わせることによって、副作用を抑えつつトナー造血幹細胞リンパ球の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫効果に期待するという考えに基づいて開発された移植法がミニ移植である。これまでの高齢者白血病を対象とした臨床試験においては、ミニ移植を行うことで治療の安全性を保ちつつ、難治性白血病の根治をもたらす可能性が強く示唆されている。これに基づき本班研究では、難治性自己免疫疾患の患者治療におけるミニ移植の安全性と有効性を、厳正な多施設共同臨床試験を行って検証する。このためには、本研究試験の企画と運用に役立つことのできる、質の高い具体的なエビデンスを収集する必要があり、本分担研究を行うものである。当院における第Ⅰ相臨床試験を継続し、ミニ移植臨床試験の問題点などを本研究に提議する。現在までの研究結果から、ミニ移植にも多くの治療関連合併症が発生することか明らかとなってきた。これを克服するために、重症感染症や移植片宿主病(graft-versus-host disease GVHD)に対する有効な治療開発も試みる。

#### B 研究方法

新たなプリン誘導体であるクラトリビンあるいはフルタラヒンとフスルファンを併用するミニ移植を開発し、国立がんセンター中央病院において倫理審査委員会の承認を得た後に第Ⅰ相臨床試験を行った。対象となったのは、造血器腫瘍や再生不良性貧血患者のうち、他の治療では治癒や長期生存を期待できないような疾患や病状であるにもかかわらず、年齢制限(55歳)や各種の臓器機能障害があるために通常の血縁/非血縁者間同種造血幹細胞移植を行うことができない患者である。再生不良性貧血や難治性自己免疫疾患に造血器腫瘍を合併した患者に対してもミニ移植を施行した。トナーは HI A 一致あるいは一重不一致の血縁トナーとし、G-CSF 5  $\mu$ g/kg を1日2回連日皮下注射し、4日目から CD34 陽性細胞として  $3 \times 10^6$  個/kg の採取を目標にしてアフエレーンスを行って末梢血幹細胞を採取し、移植支持療法は通常とおりに行った。移植後の造血回復過程を解析するとともに、治療の安全性を高めるために免疫機能の評価や各種の合併症の発生についても検討した。同時に、臨床試験に関する院内教育も実施し、データセンターの整備も行った。

#### <倫理面への配慮>

対象患者については、いずれも患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署