

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の
確立ならびにドナーおよびレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班 H17年度第1回班会議

リン酸フルダラビンとメルファランを前治療として用いた
非血縁者間骨髄移植の至適投与量の検討
Dose Finding Study

名古屋大学大学院
寺倉 精太郎

Department of Hematology

RISTにおいて生着に影響を及ぼす因子

- 疾患;MDS/CML (Chemo naiveであること?)
- 既往の大量化学療法歴
- BM vs G-mobilized PBSC
- 前治療の強度
- ATGの使用
- HLA disparity

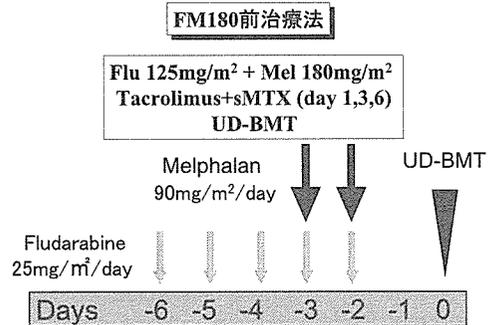
Maris MB, et al. Blood 2003;102:2021-2030.
Bornhäuser M, et al. Clin Cancer Res 2001;7:2254-2262.
Baron F, et al. Blood 2004;104:2254-2262.
Kusumi E, et al. B.M.Transplant 2004;33:697-702

移植後のドナー型造血生着率を増すには

- ・ 移植細胞数を増やす or PBSCを使う
 - ・ 日本では今のところ非血縁ドナーからのPBSCはできない。
 - ・ PBSCでは不必要な免疫反応が増加して生存に悪影響を及ぼすかもしれない。Eapen M et al. JCO 2004 22:4872-80
- ・ ATG or Campath 1H を前治療に組み合わせて使用する。
 - ・ ATG or Campath は生着を促進するかもしれないが同時に再発も増やすだろう。
 - ・ 投与のタイミングによっては生着不全を増やす可能性もある。
Kusumi E et al. BMT 2004 33, 697-702など
- ・ 前治療の強度を増す

Department of Hematology

FM180前治療を受けた18 UD-BMT 症例の解析



No	UPN	Age, y	Sex	Dx	Disease States Before Transplantation		HLA Disparity	Prior chemo	Engraftment	Transplantation outcomes		
					nCR	DRsero1mm				Disease states	Survival, d	Cause of death
1	447	48	M	CMMoL	nCR	DRsero1mm	Y	Y	CR	791	Infection (viral)	
2	461	59	M	MDS overt	nCR	DRB1 1mm	Naïve	Y	CR	691+		
3	481	36	F	RAEB	CR1	match	Y	Y	CR	555+		
4	482	33	F	ALL	nCR	DRsero1mm	Y	Y	CR	186	VOD	
5	505	56	F	Ph ALL	nCR	match	Y	Y	CR	331+		
6	515	47	F	MDS overt	nCR	DRB1 1mm	Naïve	Y	CR	123	TMA	
7	516	55	M	AML M4Eo	CR1	match	Y	Y	CR	262+		
8	520	35	M	AML M2	CR2	match	Y	Y	CR	251+		
9	522	38	M	AML M4Eo	CR2	DRB1 1mm	Y	Y	Relapse	214+		
10	530	55	M	MDS overt	nCR	match	Y	Y	CR	178+		
11	532	57	F	Ph ALL	CR1	match	Y	Y	CR	164+		
12	533	61	M	MDS overt	nCR	DRsero 1mm	Naïve	Y	CR	164+		
13	537	35	M	AML M2	CR2	match	Y	Y	CR	129+		
14	540	38	M	AML M4	nCR	match	Y	Y	CR	108+		
15	548	33	M	DLBCL	nCR	A geno 1mm	Y	Y	CR	51+		
16	25	42	M	MDS overt	nCR	DRB1 1mm	Y	Y	CR	332+		
17	28	62	M	ATL	nCR	match	Y	N.A.	-	19	RRT (renal failure)	
18	35	57	M	Follicular L	CR2	match	Y	Y	CR	67+		

パイロット症例のまとめ

- FM180 前治療法により以前に化学療法歴のない症例、DR血清学的不一致移植症例を含む評価可能全例に持続的生着を確認できた。
- Day100 TRM ; 1/16 (6.3%), total TRM ; 4/16 (25%)
- Relapse ; 1/16 (6.3%), DFS ; 11/16 (68.8%)

本研究の目的

- 40歳以上65歳未満の非血縁者間同種造血幹細胞移植が適応と考えられる患者に対して、リン酸フルダラビンとメルファランを用いた移植前治療後に、UD-BMTを行う。
- どれだけのメルファランの投与量で移植後Day28の生着(ドナー型完全キメラ)を得ることが出来るか、その投与量の範囲を決定する。

Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

対象症例

- AML, ALL, CML, MDS, NHL, HL, などの血液悪性疾患に罹患し、UD-BMT以外に長期生存が見込まれない患者。ただし急性骨髄性・リンパ性白血病の初回寛解導入不応例は除外する。
- 移植に至る前に3コース以上の強力化学療法歴のある患者
- 40歳以上65歳未満で以下に示す条件のうち一つ以上に当てはまるもの
(a) PS \geq 2 あるいはKS \leq 70
(b) 移植前1ヶ月以内の時点で計算したCCIが1以上
- HLA遺伝子型A/B/DRB1 6座完全一致またはHLA-A/B遺伝子型一致DRB1遺伝子型1座不一致の非血縁ドナーを有する。
- 初回造血幹細胞移植である。すなわち過去に自家移植・同種移植を行っていないこと。
- 説明・同意文書による同意が得られている。

Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

Endpoint

- **Primary Endpoint**
Day28でのドナー型造血の完全キメラ達成に十分なメルファラン投与量
- **Secondary Endpoint**
 - 1)造血回復までの期間
 - 2)治療関連毒性
 - 3)急性GVHDの発症頻度・重症度
 - 4)慢性GVHDの発症頻度・重症度
 - 5)移植後無病生存期間
 - 6)移植後全生存期間

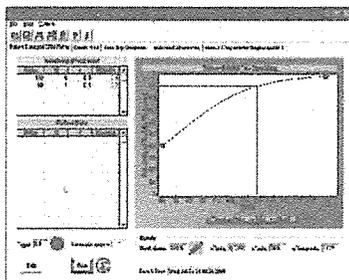
Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

Modified Continual Reassessment Method

- CRMは従来の3-3-6形式のphase I試験に比べ、より論理的なデザインとして
 - (1) 前処置の量が目的に設定している至適量に対しover treatedの患者数を最小にする
 - (2) 前処置の量がunder treatedの患者数を最小にする
 - (3) スタディー自体に必要な患者数を最小にすることを目的としてO'Quigleyより提案された方法である。今回はGoodmanら29が提案したModified CRMを用いた。この方法には以下の特徴がある。
 - (1) 一人ずつでなく数人のグループごとに評価を行う
 - (2) Initiating data (pseudo-data)を用いる:動物実験、パイロット試験、臨床情報等を初期設定に利用する。
 - (3) それぞれのデータに対して重みをかけることが可能

Goodman SN et al. Stat Med 1995;14:1149-61
Piantadosi S et al. Cancer Chemother Pharmacol 1998;41:429-36

Modified CRM



Goodman SN et al. Stat Med 1995;14:1149-61
Piantadosi S et al. Cancer Chemother Pharmacol 1998;41:429-36

研究組織

- 班長 小寺良尚
- 研究代表者 森下剛久
- 研究事務局 寺倉精太郎
- プロトコル委員会
寺倉精太郎(名古屋大学)、河野彰夫(愛知県厚生連昭和病院)、
福本賢弘(名古屋第一赤十字病院)、澤正史(愛知県厚生連安城更生病院)
- 参加予定施設
名古屋第一赤十字病院、名古屋大学病院、
愛知県厚生連昭和病院、厚生連安城更生病院
- キメリズム解析 大橋春彦(国立名古屋医療センター)
- データセンター C-SHOT(NPO血液疾患臨床研究サポートセンター)

Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

皮膚硬化を有する治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対するRituximabの効果

京都府立医科大学血液内科
島崎千尋

背景

免疫抑制剤に抵抗性の慢性移植片対宿主病(cGVHD)は予後不良であり、また著しく患者のQOLを低下させる。ステロイド抵抗性cGVHDに対して数多くの薬剤が試みられ、ある程度の有効性が報告されているが、大規模な臨床試験で有効性が確認されたものはなく、第一選択として推奨されるものはない。

近年、Rituximabが各種の自己免疫性疾患やステロイド抵抗性cGVHDに有効であることが報告されている。

対象と方法

対象

寛解期で組織学的に皮膚硬化を有する治療抵抗性cGVHDの3症例。

方法

Rituximab 375mg/m²を週1回、計4回投与 (投与中の免疫抑制剤は投与量を変更しない)。

評価項目

皮膚硬化の改善を臨床的 (m-Rodnan TSS) および組織学的に評価した。また末梢血リンパ球、免疫グロブリンの推移を観察し、合併症の評価を行った。

Modified Rodnan Total Skin Thickness Score

スコア 1
大きく膨らんで柔らかい感じがするが、皮膚が厚くなる傾向は認められない

スコア 2
大きく膨らみ、硬い感じがする

スコア 3
大きく膨らみ、硬い感じがする

手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
手肘	0	1	2	3	手肘	0	1	2	3
指背	0	1	2	3	指背	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

腕 0 1 2 3
前脛部 0 1 2 3
股関節 0 1 2 3

大腿 0 1 2 3
下腿 0 1 2 3
足背 0 1 2 3

合計 (m-Rodnan TSS) _____ 最大値 _____

全部で17箇所
最大で51となる

対象症例一覧

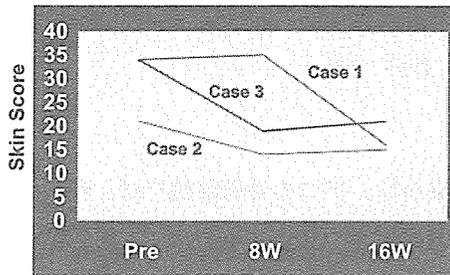
Case	1	2	3
Age/Sex	42M	35F	33F
Diagnosis	NHL	ALL	NHL
SCT (time)	MUR(9/02)	MUR(6/96)	MR(7/00)
GVHD Px	sMTX+CsA	sMTX+CsA	sMTX+CsA
cGVHD	ext/progres	ext/progres	ext/progres
Site	skin, eye, oral skin, liver, lung		skin, oral
Skin core*	34	21	34
Tx	FK0.4, PSL25	PSL 5	PSL10

* Modified Rodnan total skin thickness score

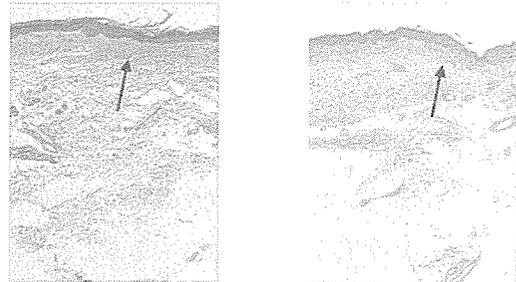
結果

Case	1	2	3
Skin score*	34 → 16	21 → 14	34 → 19
Skin Bx	improved	improved	improved
Others	no changes	no changes	no changes
Lym (μl)	492 → 96	4368 → 960	1727 → 935
B cell (μl)	10 → n.d	728 → 2	203 → 2
γ-gI (g/dl)	0.14 → 0.12	0.94 → 0.62	1.24 → 1.00
Complication	pneumonia sepsis	fever hypoxemia	interstitial pneumonia
Outcome	died (d140) (septic shock)	well	well

Change in m-Rodnan TSS



Case 1 Pre-Tx Post-Tx



真皮上層の線維化がやや軽快。

まとめ

- 1) 全例で投与開始後2-3カ月で臨床的に皮膚硬化の改善がみられた (skin scoreの改善)。皮膚生検においても2例 (Case1,3)で組織学的改善を認めた。(1例は評価中)
- 2) 皮膚以外の合併症に対しては、有効性は確認できなかった。
- 3) 原疾患の再燃はみられなかった。
- 4) 全例で感染症、発熱を認めた。免疫不全の強い患者への投与は慎重を要する。

cGVHDに対するRituximabの効果

	n	Age	Eligible Criteria	Protocol	Response		Side effect
					skin	others	
Ratanatharathorn V (Michigan Univ.) 2003 BBMT	8	43.5	not mentioned (extensive cGVHD with scleroderma)	375mg/m ² ×4	4/8	Sicca, CAD, MGNの改善例あり	not mentioned
Marijke R (Utrecht Univ.) 2004 Blood	6	36.5	not mentioned (extensive cGVHD not responding to 3 lines of therapy)	375mg/m ² ×4 (+375mg/m ² ×4 if incomplete response)	5/6	liver enzyme 2/5で改善 Autoantibody 2/3で改善	Infectious complications (-)
Cutler C (DFCI) 2004 ASH	16	42.5	extensive cGVHD Steroid >0.5mg/kg/d×1M	375mg/m ² ×4 (+375mg/m ² ×4 if ≤PR)	10/16	oral and ocular NR	Infectious complications Gastroenteritis 3 Conjunctivitis 1 Hepatitis B 1
Bacigalupo A (Genova) 2005 EBMT	12	47	cGVHD not responding to 2 lines of therapy	375mg/m ² ×4	9/12	gut 3→2 sicca 5→4	not mentioned

今後の課題

- 1) 対象症例の設定
cGVHDを層別化する優れたgrading systemが必要
- 2) 統一された効果判定基準の設定
有効率、効果持続期間
- 3) 原疾患への影響?
- 4) 感染症合併の危険性(免疫不全の助長)
- 5) 他の治療法との比較、併用についての検討

共同研究者

京都府立医科大学血液内科 岡本雅司
 京都府立医科大学皮膚科 竹中秀也、加藤則人、岸本三郎
 京都府立医科大学臨床検査部 稲葉 亨

新しい骨髄移植方法（“灌流法”＋“骨髄内骨髄移植”） のヒト実施症例から学んだこと

関西医科大学 第一病理
同 移植センター
同 再生医学難病治療センター
同 癌治療センター
池原 進

小動物（マウス，ラット，ウサギ等）を用いたこれまでの実験結果から、アロの骨髄移植では、骨髄内骨髄移植が有効性の上からも最善の方法であることが判明した。ヒトの応用に向けて、5年間に亘るカニクイザルを用いた実験を開始し、100匹以上のサルで、安全性と有効性を確認し、昨年12月9日に、広州（中国）の南方医科大学附属南方病院の小児科のChunfu Li教授らのグループと共同で、通常のBMTでは治療できないβ-thalassemia majorの女兒（6才）に対して父親（37才）の骨髄細胞を灌流法で採取し、IBM-BMTを施行したので、その結果についての詳細を報告し、問題点と今後の展望について討論したい。

【1】得られた貴重な情報

“灌流法”のみならず“骨髄内骨髄移植”が安全で、有効であることがヒトで実証された。

1) “灌流法”に関しては

- ①腸骨からでも、末梢血（T細胞）の混入なしに骨髄細胞が採取可能（T細胞<6%）である。
- ②短時間（1時間以内）で採取が可能である。
- ③ドナーに対して負担が少ない（翌日，歩行可能）。
- ④造血幹細胞のみならず、間葉系幹細胞も採取が可能である。

2) “骨髄内骨髄移植”に関しては

- ①両側脛骨内へ骨髄細胞（ $0.9 \times 10^8/\text{kg}$ ）を移植したが、移植後12日目のレシピントの腸骨から採取した骨髄細胞は、FISH法で83%が既にドナー側へ置換していた。
- ②生着を促進するため、ドナーリンパ球輸注(DLI)を2回実施したが、臨床的にも、また皮膚の生検でも重度のGvHDの所見は認められなかった。

【2】反省点

1) Conditioning regimensの検討

- ①5Gyを移植前日と2日前に照射(5Gy x 2)しているが、0.07Gy/minと低いdose rateが使用されたため、one shotに換算すると6Gy以下という低線量の照射に相当する。
- ②ATG（抗胸線細胞抗体）を移植早期に、または前処置として使用すべきであった。

2) 2回目のDLIを早期にすべきであった。

【3】今後の方針

“灌流法”と“骨髄内骨髄移植”を国内で開始するにあたって、どのような症例を選択し、どのように実施するかについて討議したい。

造血幹細胞移植に関する海外情報

慶應義塾大学医学部血液内科
岡本真一郎

Information regarding the access to hematopoietic stem cell products

- Global trends/standards/accreditation
- Regulatory issues
- Information systems such as EMEDIS
- WMDA activities
- Continuous collaboration among Asian registries

Surveys for G-CSF Stimulated Stem Cells (2004)

- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells
YES: 49/54 (NO: Canada, Ireland, Italy, Japan, San Marino)
- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells for second donation
YES: 2/5 (NO: Japan, San Marino)
- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells for compassionate need only
YES: 3/5 (NO: Italy, Japan, San Marino)

World Health Organization

Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation
issues of global concern (Spain 2003)

Global consultation on regulatory requirements for human cells and tissues for transplantation (CTTx) (Canada 2004)

Other regulatory bodies

FDA Council of Europe, TGA, Canadian Standard Association Z900

World Marrow Donor Association (WMDA)

— Current Activities —

1. Accreditation of donor registries
 - France, U.S., Wales, and Czech Registries have already accomplished the accreditation
 - JMDP is planning to submit the documents by March 2006
2. Donor as a research subject
3. International working group on donor safety and donor follow-up
4. SEARs/CIBMTR Donor follow up Projects
5. Collaboration with (or oversight) the POSEIDON proposal

POSEIDON Proposal

Procedures for Organisation of Secure European Integrated DONation Chain in Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Technical, Organizational and Quality Improvement; Legal, Ethical and Social Issues

M A D O

Optimisation of typing policies for
European MArrow DONor Registries:

socio-economic evaluation of molecular
techniques & recruitment strategies

Co-ordinator: Anne Cambon-Thomsen, Toulouse

WWW.euromado.org

Specific Objectives of POSEIDON Focusing on EU Dimension in the Global Context

- 1 To identify strong/weak points in terms of European integration and subsidiary in HSC donation system, regarding best use of resources, and safety
- 2 To promote implementation of the directive 2004/23/EC about standards of quality and safety for the therapeutic use of human tissues and cells in the domain of HSC
- 3 To identify the obstacles of legal, ethical, social technical, organizational and economical nature that play against a better EU coverage, sharing and integration of this activity, for safety and efficiency

Specific Objectives of POSEIDON Focusing on EU Dimension in the Global Context

- 4 To identify key points to strengthen the position of EU across the international picture in this activity
- 5 To produce integrated guidelines for professionals and other actors involved in campaigning and processing the steps of the donation chain
- 6 To increase immunogenetic diversity in donor Registries according to European diversity, especially in exploring possible implementation of scenarios produced in the MADO project
- 7 To improve networking and quality issues of immunogenetics laboratories across Europe

Main Objectives

M A D O

Optimization of Haematopoietic stem cell
donor Registries in Europe

BY

Increasing adequacy between
potential volunteer donor file and
the needs of patient

Increasing the proportion of donors
bearing rare HLA combinations

What was MADO and what is to be expected Following MADO?

- A multidisciplinary research project
- MADO was not a coordinated action involving all Registries in Europe
- It tests some new ideas about possible Registry strategies for typing and recruitment but does not make operational choice and does not implement them
- End results are scenarios and models that need be provided to Registries and relevant health policy makers

平成 17 年度小寺班

成人血縁ドナーの権利擁護とQOL向上の研究
非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究

骨髄移植推進財団 ドナー安全委員会
都立駒込病院 秋山秀樹

昨年度加藤班において検討された血縁者間造血幹細胞移植ドナーのQOL向上に関する研究結果を踏まえ、非血縁骨髄移植ドナーも含めたより長期の有害事象の調査を提案する。

血縁者間末梢血幹細胞採取ドナーに関してはすでに採取後 5 年間の経過観察が施行されており、重篤な有害事象の報告もなされている。一方、血縁者間骨髄移植ドナーの場合には、昨年度に加藤班において採取後 30 日目までを中心に検討されたが、本年、血縁者間骨髄移植ドナーの経過観察のための登録が開始された。これらの登録データより、今後、長期にわたるドナーの健康に関するデータの蓄積が期待されるが、同時にこれまでのドナーへの調査からも、ある程度の情報は得られるものと考ええる。

骨髄採取後の長期にわたる有害事象の調査は、すでに骨髄を採取されたドナーの健康状態の把握のみでなく、今後の採取方法の改善やドナー候補者に対する説明のためにも必要と考える。

今後採取される非血縁者ドナーの長期フォロー計画もドナー安全委員会として別途検討する予定である。

方法

骨髄移植推進財団を通じて骨髄を採取された非血縁ドナーに対するアンケート調査。

手順

アンケートの施行、内容について安全委員会にて検討
理事会の承認を得た後に施行。

予算

主に郵便料金

問題点

骨髄移植推進財団としての活動とすべきか?

成人血縁ドナーの権利擁護と
QOL向上の研究
非血縁者間骨髄移植ドナーとの
比較検討に関する研究

骨髄移植推進財団 ドナー安全委員会
都立駒込病院 秋山秀樹

- ・非血縁骨髄移植ドナーも含めたより長期の有害事象の調査を提案する。

- ・血縁者間末梢血幹細胞採取ドナー
採取後5年間の経過観察
- ・血縁者間骨髄移植ドナー
経過観察のための登録が開始
- ・非血縁者間骨髄移植ドナー
採取後一年目の電話調査

- ・これまでのドナーへの調査からも、ある程度の情報は得られるものとする。
- ・骨髄採取後の長期にわたる有害事象の調査は、すでに骨髄を採取されたドナーの健康状態の把握のみでなく、今後の採取方法の改善やドナー候補者に対する説明のためにも必要とする。

- ・方法
- ・骨髄移植推進財団を通じて骨髄を採取された非血縁ドナーに対するアンケート調査。
- ・手順
- ・アンケートの施行、内容について安全委員会にて検討
- ・理事会の承認を得た後に施行。

駒込病院における血縁ドナーへの
独自アンケート結果

東京都立駒込病院 血液内科
秋山 秀樹

対象と方法

- 1989年から2002年12月までに当院で骨髄を採取された血縁者ドナー
 - 記名式の健康調査
 - 郵送
- 対象 189例
 - 住所変更による未配布 62
 - 返答 83/127 (65%)

調査内容

- 腰痛の有無
- 現在の通院の有無とその理由

腰痛

有 9 (採取との関係は不明)
無 74

疾病の有無

有 18 (ドナーとなる以前から)

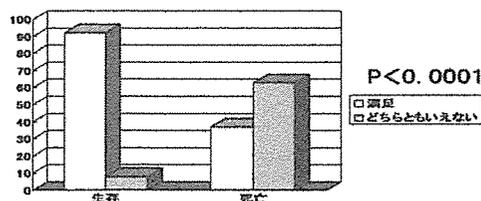
高血圧	6*(3)	腎結石	1
心臓弁膜症	2 (1)	乳腺症	1
不整脈	1*	皮膚病	1
甲状腺腫	2 (1)	パニック障害	1
喘息	1 (1)	メニエール病	1
花粉症	1	聴神経腫瘍	1
高コレステロール血症	1		

無 66

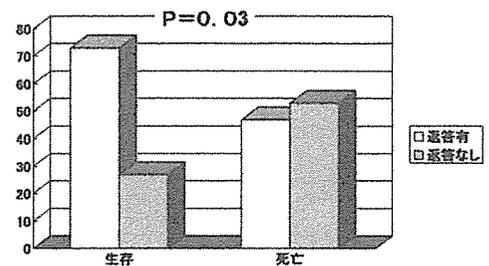
- 問題点
- 骨髄移植推進財団としての活動とすべきか?

満足度

満足 63
やめれば良かった/どちらともいえない 20



レシピエントの生死による返答の有無に対する影響



麻酔医学からの安全性に関する検討

骨髄移植ドナーの麻酔方法

-血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査より-

特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 麻酔科 中尾 康夫・沼澤 理絵

骨髄採取時の麻酔方法は、欧米においては、局所麻酔・伝達麻酔・全身麻酔等さまざまな方法が採用されている。本邦では、血縁者間骨髄移植の骨髄採取に際し発生した死亡事故の結果として、安全のため気道確保を行った全身麻酔下に骨髄採取を行うようになった。今回、加藤俊一他による「血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査」(以下 H17 と略す) で最近の血縁者間骨髄移植時骨髄採取時の麻酔方法をアンケート調査したのでその内容と、平成 8 年に骨髄バンク認定施設麻酔科に対し行ったアンケート調査結果(以下 H8 と略す) を比較し報告する。

対象施設・対象ドナー：H8 調査、認定施設 96 施設麻酔科中 61 麻酔科から回答あり、バンクドナーおよび血縁者ドナー両者を対象に調査。H17 調査、286 診療科にアンケート依頼 152 認定施設 39 非認定施設より回答、血縁者ドナーを対象に調査。

担当麻酔科医：H8 では 40.6%の施設で研修医が採取麻酔を担当していた。H17 では麻酔科認定医以上が麻酔導入から覚醒まで担当する割合は、認定施設、非認定施設でそれぞれ、73.7%、79.5%と大幅に改善し、血縁者といえどもドナーの安全に配慮している様子がうかがわれる。

麻酔方法：H8 では全身麻酔に神経ブロック併用していた施設は 17 施設 32%に認められたが、採取麻酔症例数の 95%は全身麻酔で、残りの約 5%は硬膜外麻酔・腰椎麻酔で採取されていた。H17 では、静脈麻酔・吸入麻酔による全身麻酔を採用している施設が 191 施設でその内で神経ブロックを併用している施設は 15 施設 7.8%に減少している。1 施設のみ全身麻酔以外の方法で採取している。気道確保について、H17 では 97%の施設で気道確保が施行されており採取麻酔の安全性向上に寄与している。

日本麻酔科学会から公表された「骨髄バンクドナーに対する麻酔管理についての指針(H13/10/16)」が麻酔科医に認知され、血縁者ドナーの麻酔においてもドナーの安全管理の重要性が各施設麻酔科に認知されてきた結果と考えられた。

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
 「骨髓、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の
 確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とOOL向上に関する研究」班
 小寺良尚班長
 平成17年度 第1回班会議(平成17年7月2日)

造血幹細胞移植前の卵巣機能保護を目的 としてリュープロレリンの投与

自治医科大学血液科、無菌治療部

森政樹、室井一男、山本千鶴、永嶋貴博、三好拓児、
 松山智洋、高德正昭、永井正、小澤敬也

GnRH療法による卵巣機能の保護

	GnRH/化学療法	化学療法単独	p
患者(総数)	40	42	NS
評価可能患者	28	40	NS
ホジキン病	18/28 (64%)	26/40 (65%)	NS
非ホジキンリンパ腫	10/28 (36%)	14/40 (35%)	NS
年齢	15~24	14~40	NS
放射線療法	26/38 (68%)	26/42 (62%)	NS
放射線療法線の線量(cGy)	2,320 ± 1,521	1,882 ± 1,993	NS
妊娠	11	6	NS
周期的卵巣機能の維持	27/28 (96%)	14/40 (35%)	< 0.1
早期卵巣機能不全	1/28 (4%)	26/40 (65%)	< 0.1

Blumenfeld Z, et al. J Soc Gynecol Investig. 1999;6(5):299

Oocyte collection

Case	Age (years)	Disease	Chemotherapy numbers	Duration between chemotherapy and collection (months)	Pre-medication [†]	Collected oocyte numbers
7	27	HD	6	12	+	1
8	35	MDS	0	0	+	4
9	23	NHL	8	0.3	-	0
10	22	AML	13	2	+	5
11	29	FA	0	0	+	2
12	17	ALL	6	2	+	0
13	18	AML	0	0	-	0
14	26	AML	12	0 [#]	-	0
15	24	AML	15	2	+	4

[#], on therapy with all-trans retinoic acid, [†], ovulation stimulant.

Nagashima T et al. Med Sci Monit 2005;11(3):CR91

リュープロレリン投与後の卵巣機能

対象 AML 4例、ALL 1例
 Myeloid/NK precursor AL 1例
 年齢 21.7歳(16)
 投与回数 7.7回(6)
 HSCT施行例 3/6
 採卵成功 1例 採卵不成功 1例
 原病による死亡 1例
 HSCT非施行例 3/6
 月経回復 2例(1例で排卵確認)
 原病による死亡 1例

結果

- 化学療法後、リュープロレリンを投与することによって卵巣機能が保持される可能性が示唆された。
- 造血幹細胞移植前の卵巣機能を保持することによって、採卵できる可能性が高まると思われる。
- リュープロレリンの卵巣機能保護能と安全性を確認するため、婦人科との共同研究を予定している。

BU/AraC/CY前処置による自家移植後の卵巣機能不全に対して行った5年間のカウフマン療法後に、健常女兒を産出したAML(M2)女性例

中通総合病院小児科 渡辺 新, 安岡健二, 赤羽仁三
秋田大学医学部小児科 矢野道広, 深谷博志, 高田五郎

症例: 8歳, 女児

主訴: 発熱, 腹痛, 食思不振, 下肢痛

家族歴: 肝硬変(父方祖父), 胃癌(父方祖母), 貧血(母)
既往歴: 特記すべきことなし(生理未発来)

現病歴: 1989年2月16日より発熱, 腹痛, 食思不振あり, 2月18日下肢痛加わり翌日, 近医受診しプレドニン15mg処方されるも症状改善せず, 採血で白血球異常高値を指摘され2月20日秋田大学医学部小児科に紹介入院となった。

入院時現症: 起立不能, 体温40.0°C, 意識清明, 全身に疼痛あり, 神経学的異常なし, 全身皮膚紅斑あり, リンパ節腫大なし, 肝臓を右季肋下に4cm触知した。

初発時検査成績(1)

Peripheral blood

Pletelet 7.5x10⁴/μl
RBC 339x10⁴/μl
Hb 10.6 g/dl
Ret 6 %
WBC 12.8x10⁴/μl
neutro 0 %
eoino 0 %
baso 0 %
mono 0 %
lymph 1 %
blast 99 %

Blood chemistry

T.P. 6.3 g/dl
GOT 69 U/l
GPT 18 U/l
LDH 2340 U/l
ALP 224 U/l
γGTP 14 U/l
T.Bil 0.4 mg/dl
BUN 7 mg/dl
Creat. 0.6 mg/dl
UA 4.1 mg/dl
Ferritin 1600 ng/ml
Lysozyme 3.4 μg/ml

Serology

CRP 19.2 mg/dl
IgG 552 mg/dl
IgA 110 mg/dl
IgM 94 mg/dl

Coagulation

APTT 48.9 sec
PT 13.8 sec(38.5%)
FDP >100 μg/ml
Fibrinogen 407.5 mg/dl

初発時検査成績(2)

Bone marrow

hyperplastic bone marrow
NCC 58.6x10⁴/μl
Mgk 46.9 /μl
blast 80.6 %
promyelo 10.8 %
erythloid 2.8 %
lymphoid 1.0 %

Surface markers

(愛知医科大学小児科)

CD5 0.0 %
CD7 0.0 %
CD10 0.0 %
CD11b 31.2 %
CD13 96.7 %
CD14 0.0 %
CD19 0.0 %
CD22 0.0 %
CD33 97.1 %
KORP-77 1.0 %
GP II b/IIIa 0.0 %
Smlg 14.8 %
HLA-DR 86.5 %

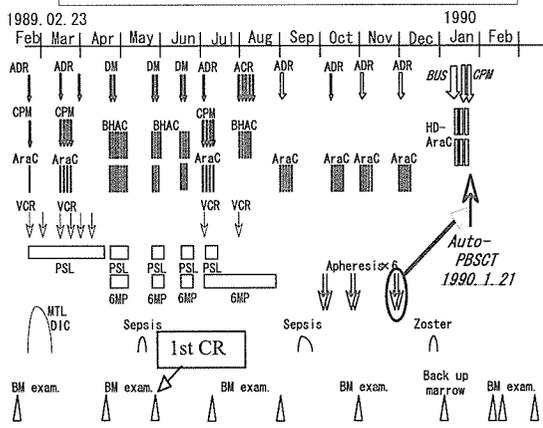
Chromosome analysis (G-band)

BM cells 46, XX (20/20)

Character of blasts

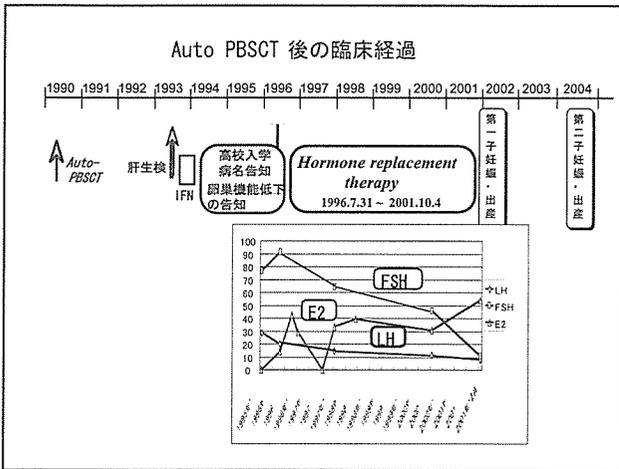
POX (+)
α-NB-Esterase (-)
α-NA-Esterase (+)
FAB:M2(分化傾向少ない)

初発から auto-PBSCT までの治療経過



Auto PBSCT の計画および結果

- ・ 病名/年齢/病期 AML(M2)/初発時9歳女児/第一完全寛解
- ・ 移植前処置 BUS(16mg/kg) + AraC(18g/m²) + CPM(120mg/kg)*
*CPMは前処置までに395mg/m²投与されている。
- ・ 移植細胞種類/量 末梢血/CFU-GM 26.8 × 10⁴/kg*
*PBSCは6回の回収を行ない, 最終の2回分だけ移植に使用。
- ・ 移植後G-CSF使用 Filgrastim : 400U/m² (day1~day10)
- ・ 移植後短期合併症 特記すべきことなし
- ・ 移植後生着 あり/血小板回復遅延あり (PAIgG高値)
- ・ 移植後血液回復 WBC>1000 :day10, Neutro>500 :day9,
Pit>2万 :day47, PIt>5万 :day110,
Reticulo>10% :day15



Auto-PBSCT 後の臨床経過

- 1990.01.21(9才3ヵ月): Auto-PBSCT, therapy off
- 1995.12.27(15才2ヵ月): 生理発来せず

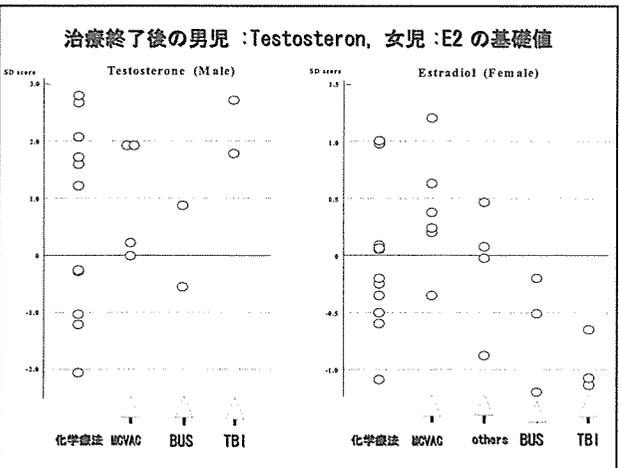
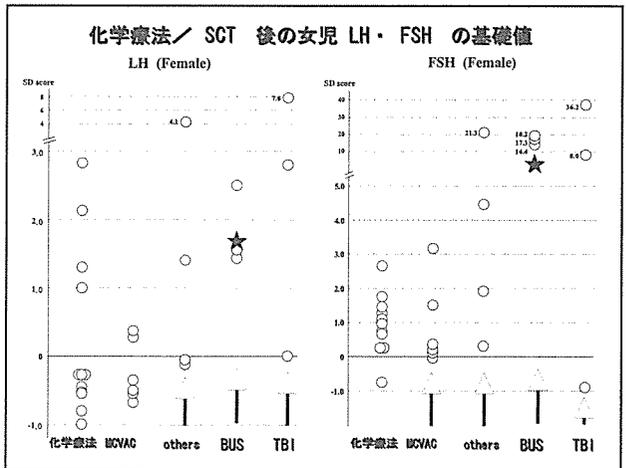
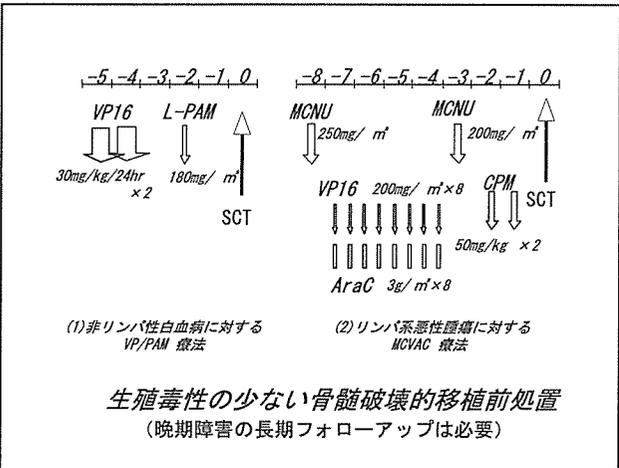
LH 29.4 IU/ml, FSH 76.6 IU/ml, E2 < 10 pg/ml, IGF-1 440 ng/ml

- 1996.06.07(15才7ヵ月): 高校入学後に病名告知・経過説明、生理発来せず

LH 19.9 IU/ml, FSH 91.6 IU/ml, E2 14.0 pg/ml
--
- 1997.07.31(15才9ヵ月): 生理発来せず 卵巣機能低下・不妊について告知、カウフマン療法開始する。

LH 21.8 IU/ml, FSH 75.8 IU/ml, E2 10.6 pg/ml
--

*Estrogen(@Premarin) 20days + Progesteron(@Hysron) 10days 以後、定期生理出血始まり、二次性徴も順順に発現した。
- 2001.10.07(20才11ヵ月): 結婚を前提にカウフマン療法中止希望し中止。
- 2001.11月(21才0ヵ月): カウフマン療法中止しているも生理出血2週間あり。
- 2001.12.26(21才2ヵ月): 妊娠第4週と判明、妊娠継続を決定する。
- 2002.08.09(21才9ヵ月): 結婚(入籍)後、健康な女児を自然分娩で出産した。
- 2003.10月(22才11ヵ月): 第一子出産後生理発来せず、第2子希望し、カウフマン療法を2コース施行した後、妊娠した。
- 2004.11.01(23才11ヵ月): 健康な男児(第二子)を自然分娩で出産した。



結語

- BU/AraC/CY 前処置による自家移植後の卵巣機能不全に対して行なった5年間のカウフマン療法後に健康な女児および男児を出産したAML(M2)女性例を報告した。
- カウフマン療法により、残存卵巣機能が徐々に回復したと考えられ、その理由として、1) 定期的生理出血により体内リズムが形成された、2) LH/FSH等のゴナドトロピン過剰状態が改善されることにより過剰な卵巣刺激が軽減された、等が挙げられ、思春期におけるカウフマン療法の積極的導入が検討されるべきであると考えられた。

小児血縁ドナーの権利擁護に向けて ：インフォームドアセントの絵本作成

中通総合病院小児科 渡辺新

健全小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針(抜粋)

日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会：2002年4月20日

1. 目的
15才以下の健全小児からの造血幹細胞採取の安全性を確保し、かつ小児ドナーの権利を擁護する目的で本指針を作製した。
2. 小児同胞をドナーとする場合の倫理的問題
(1)造血幹細胞提供に関してドナーには身体的ならびに精神的負担を与える。
(2)ドナーの自己決定権が保証されないことがある。
(3)両親の関心が患者に傾きやすいため、同胞ドナーの代理人として不十分である可能性がある。
3. 同胞ドナーの権利擁護のための配慮
(1)説明は患者および同胞のHLA 検査を行う前に行い、以下の諸点を含むものとする。
両親の注意が患者に傾きやすいため同胞には潜在的に不安、孤独感、鬱状態、問題行動などが存在する。一方、両親の注意が同胞にも充分払われた場合には共感やいたわりの感情が養われるとの報告がある。

健全小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針(続き)

5. 小児ドナーへの年齢に応じた説明と同意
従来小児ドナーへの説明は各医療チームの裁量に任されていたが、今後は全ての医療チームが小児ドナーの年齢と発達段階に応じて分かりやすい説明をイラストやビデオを活用して行う必要がある。両親からの説明のみでは不十分であり、医療チームとして小児ドナーに説明を行わなければならない。看護師は、主治医により十分な説明がなされたことを確認し、同意書または診療録に記載する。医療チームは小児ドナーの理解や同意のプロセスに問題があると判断した場合には、小児の権利擁護者等の第三者*が確認をすることが望ましい。

*小児ドナーの権利擁護のために説明に立ち会う第三者は、必ずしも小児心理の専門家や弁護士である必要はなく、保母さんや、ケースワーカーなど、客観的にドナーが年齢に応じて納得したかどうかを判断できる職員であれば、よいと考えられる。

健全小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針(続き)

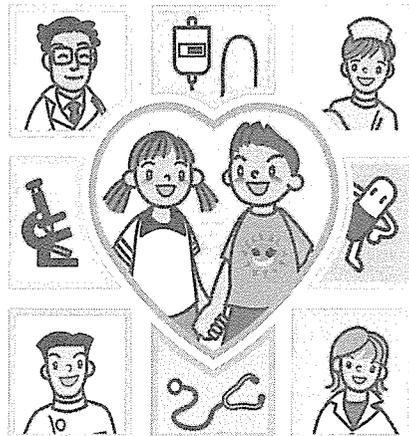
6. 幹細胞源選択に関わる特別な配慮
現状では10歳以上の同胞においてのみ骨髄、末梢血のいずれも選択できることとする(日本造血細胞移植学会および日本輸血学会ガイドライン)。
①1歳未満の乳児や、重度の心身障害のある同胞については、幹細胞源のいかに関わらず原則として同種造血幹細胞移植のドナーとはしない。
②同種輸血を前提とした幹細胞採取は行ってはならない。
③血液製剤や中心静脈ラインを用いることはしない。動脈ラインについては可能な限り使用を避ける。
7. 小児が親への造血幹細胞移植ドナーとなる場合
15歳以下の子どもから親への造血幹細胞移植を計画する際には、医療チームはHLA検査前に施設内の倫理委員会に申請をして承認を得なければならない。

君の病気について知ろう

小児白血病

●●● しょうにはっけつびょう ●●●

中通総合病院小児科 診療部長
渡辺新 著

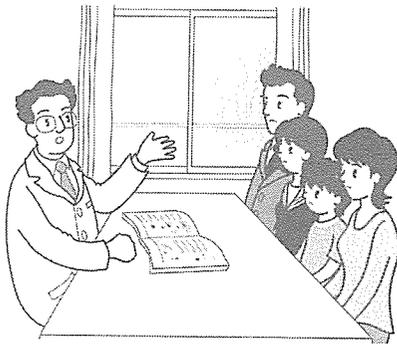


推薦 日本小児血液学会 造血細胞移植委員会

本書は造血細胞移植のことを家族全員でご理解いただくための絵本です。

「ドナーになる意志を確かめていますか？」

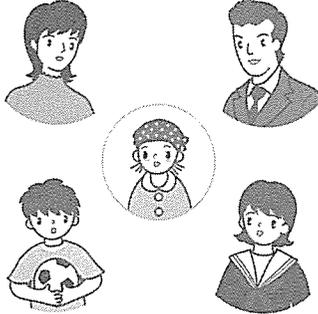
きみの きょうだいの 病氣と治療のこと
きいてほしいんだ



きみの きょうだいの病氣は かぜとちがって
自分の ちからだけでは なおせない。
みんなの ちからが必要なんだ。
これから おはなす
きみの きょうだいの病氣と治療のこと
それから きみに かんがえて もらいたいことを
よく きいてほしいんだ。

血液の検査を 家族みんなで
うけてほしいんだ

家族でも血液検査を あげられる ひとと あげられない ひとがいる



話を ぜんぶ きいて 血液検査を きみの
きょうだいに あげてもいいなと なっとく
できたら まず「血液検査：けつえきけんさ」
をうけよう。

きっと きみは こんなことを
心配してるんじゃないかい？

活動制限って どうやってとるんだろう？

おへそを したに うつぶせになる。それから 腰の骨に 針を
さして 骨髄を すいあげる。
麻酔が かかっているから ぜんぜん痛くないよ。

きみが10歳を すぎていれば「末梢血：
まっしょうけつ」を とる方法も えらべる。
末梢血は うでの血管を流れる血液のこと。
末梢血から 造血細胞をとるときは ぐすりを
つかうんだ。



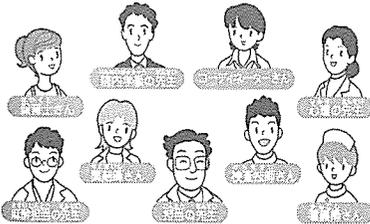
骨髄採取が はじまった

入院中、家族には会えるのかな？

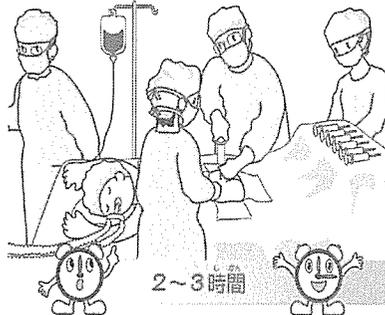
もちろん 毎日 会えるよ！



入院中、ひとりで いろいろなことを できるかなあ？



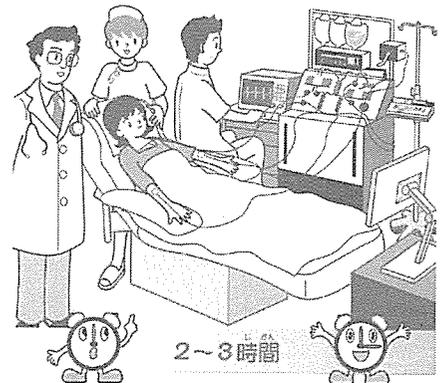
だいじょうぶ！ きみの入院中の生活を てつどうひとは
こんなに たくさんいるんだよ！



2~3時間

手術のあいだ きみは おへそを したにして うつぶせになる。
先生は きみの腰に 針を刺して すこしずつ 骨髄を すいあげて とっていく。
麻酔がきいているから ぜんぜん 痛くないんだ。
このとき 自己血貯留しておいた きみの赤血球を 点滴から 入れる。
血にあつめた 骨髄は すぐに 細胞室に送られて きみの きょうだいに
プレゼント。
きみが 手術室にいるのは 2~3時間。目がさめたら 口から鼻をぬいて
もとの病室に 戻るんだ。

『フェレーシス』って
なあに？



2~3時間

G-CSFで 増やした 造血細胞を うでから あつめることを「フェレーシス」
っていうんだ。
血小板を あつめるのと おなじ機械を つかって あつめるんだよ。
点滴を 2本いれてから 2~3時間 かかるけど 痛いのはいくらも 点滅を 入れる
ときだけだよ。

造血細胞移植(成人)血縁ドナー向け冊子

2005年3月31日 発起人会

2005年5月27日 第1回制作編集会議

出席者(敬称略):

- 一戸辰夫(京都大学医学部血液腫瘍内科)
- 橋本明子(NPO血液情報広場・つばさ代表)
- 村松裕子(京都大学医学部血液腫瘍内科)
- 森慎一郎(国立がんセンター中央病院血液腫瘍内科)
- 渡辺新(中通総合病院小児科)
- キリンビール医薬カンパニーより7名
- ライフサイエンス出版編集部より2名

(再掲)

2. 平成 17 年度第二回研究班会議

2006 年 1 月 27 日 (金) 午後 1 時～午後 5 時 30 分 会場 東京大学医科学研究所会議室
28 日 (土) 午前 10 時～12 時 30 分 同 講堂

主任研究者挨拶並びに報告

小寺 良尚 名古屋第一赤十字病院 血液内科、骨髄移植センター

【分担研究報告 (一日目・27 日)】

造血幹細胞移植と組織適合性抗原

1. 非縁者間骨髄移植の GVL 効果：病型別 HLA, KIR との関連 201
森島 泰雄 組織適合性部会
2. NK 細胞受容体 KIR 遺伝子型と非血縁者間骨髄移植成績 203
屋部 登志雄、柏瀬貢一、平安恒幸 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課
森島 泰雄 愛知県がんセンター中央病院
3. Clinical Significance of HLA Matching in Patients Transplanted Non-T Cell Depleted Marrow from Unrelated Donor 205
笹月 健彦 Japan Marrow Donor Program(JMDP)
4. マイクロサテライトマーカーを用いた造血幹細胞移植関連遺伝子の探求 207
鬼塚 真仁、猪子 英俊 東海大学基礎医学系分子生命科学
5. IL-10/IL-10 receptor β 多型性と急性 GVHD 209
佐治 博夫 特定非営利活動法人 HLA 研究所
6. 造血幹細胞移植/白血病と HLA 遺伝子欠損 211
丸屋 悦子 特定非営利活動法人 HLA 研究所
7. 大規模 SNP タイピングによる非血縁者間移植合併症の遺伝的背景の探索 212
小川 誠司 東京大学大学院医学研究科 造血再生医療講座

細胞治療とその適正運用 (前半・1 日目)

8. 代謝酵素 GSTM1 の有無が非血縁者間骨髄移植後の経過に与える影響 214
村田 誠、寺倉 精太郎 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
9. GVHD および GVL における host $\gamma \delta$ T 細胞の役割の検討 216
前田 嘉信、谷本 光音 岡山大学医歯学総合研究科 血液・腫瘍内科
10. 造血幹細胞移植前後の微生物モニタリングと活性化 CD4-DLI 218
森尾 友宏、東京医科歯科大学医学部附属病院 発達病態小児科学分野、細胞治療センター
清水 則夫 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス治療学
11. 新規マイナー抗原の同定と臨床試験に向けての前臨床試験 221
赤塚 美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
12. 同種末梢血造血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への応用に関する研究
(Allo-BMT vs Allo-PBSCT 第 III 相試験の現状) 223
長藤 宏司、原田 実根 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
13. 小児における T 細胞非除去母子間移植および NIMA 不一致同胞間移植の検討 (アンケート調査より) 225
吉原 隆夫 松下記念病院 小児科
14. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 —臨床第 I/II 相試験— 227
池亀 和博 大阪大学 血液腫瘍内科
小川 啓恭 兵庫医科大学 血液内科
15. 移植データ一元化 —移植成績登録システムの開発— 229
山本 一仁 日本造血細胞移植学会 データ管理委員会 WG

16. アデノウイルス type11 に対するテトラマー作製	231
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院 血液内科
17. 造血幹細胞移植に関する海外情報	233
岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科

【分担研究報告 (二日目・28日)】

厚生労働省挨拶

高岡 志帆

厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室

細胞治療とその適正運用 (後半・2日目)

18. 同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討——日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の前期総括報告及び EBMT との共同作業総括報告——	236
小寺 良尚	名古屋第一赤十字病院 血液内科、骨髄移植センター 日本造血細胞移植学会ドナー委員会
19. HLA 不適合造血細胞移植の適応と需要についての調査	238
一戸 辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
20. 末梢血幹細胞移植を行った強皮症 3 例	239
加藤 浩二、深谷 修作、吉田 俊治	藤田保健衛生大学 リウマチ・感染症内科
丸山 文夫、江崎 幸治	藤田保健衛生大学 血液内科・化学療法科
21. 間葉系幹細胞による GVHD 制御の分子機構に関する検討	241
佐藤 一也、尾崎 勝俊、翁 家国、室井 一男、小澤 敬也	自治医科大学 血液科
22. “灌流法+骨髄内骨髄移植”の臨床応用を目指して	243
池原 進	関西医科大学 第一病理学教室

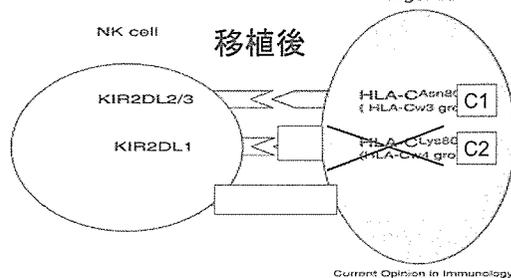
QOL

23. 血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーアンケート調査結果	報告文書なし
加藤 俊一	東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学
24. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究 ——院内保育士、チャイルドライフスペシャリストの関わりについて——	245
土田 昌宏	茨城県立こども病院 小児科
25. 骨髄採取後の CPK 高値の検討	248
中尾 康夫	札幌北楡病院 麻酔科
26. 同胞間骨髄ドナーと末梢血ドナーにおける QOL の比較	250
岸 賢治、渡辺 茂樹、秋山 秀樹、関東造血幹細胞移植協同研究グループ	
27. 治療成績の効率的な公開方法の検討：患者への情報提供と治療成績底上げのために	252
平岡 諱	大阪府立成人病センター 血液・化学療法科
28. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究—アンケート結果を参考に— ..	254
鎌田 薫	早稲田大学大学院 法務研究科

1. 非血縁者間骨髄移植のGVL効果
病型別HLA, KIRとの関連

森島泰雄
組織適合性部会

HLA-C不適合
患者がC1/C1の場合, C2のエピトプがないためドナーの
KIR2DL1 陽性NK細胞が活性化される?
ドナー (HLA-Cw3/Cw4) 患者 (HLA-Cw3/Cw3)



KIR2DL ligand matching in JMDP pairs

	Donor	Recipient
Match	2130 pairs ₁₈₆ (87.9%)	C1 ^{HLA-C epitope}
	1933	C1 ^{HLA-C epitope}
	11	C2
Mismatch		
GVH	143 pairs (5.9%)	NK C1 ^{HLA-C epitope} → C1 ^{HLA-C epitope}
HVG	147 pairs (6.1%)	C1 ^{HLA-C epitope} ← NK C1 ^{HLA-C epitope}
Both vectors	3 pairs (0.1%)	C1 ^{HLA-C epitope} ↔ C1 ^{HLA-C epitope}

KIR2DL ligand matching and acute GVHD
<Multivariate analysis by Cox regression models>

	A-GVHD (grade 2-4)		A-GVHD (grade 3-4)	
	HR	p	HR	p
KIR ligand mismatch				
GVH vector	1.42	0.005	1.79	<0.001
HVG vector	0.98	0.879	1.24	0.229
Significant HLA allele mismatch				
HLA-A	1.26	0.004	1.38	0.004
HLA-B	1.39	0.004	1.44	0.012
HLA-C	1.32	<0.001	1.51	<0.001
HLA-DPB1	1.38	<0.001	1.24	0.038
Significant clinical factor				
Pt. age			Donor age	
Stage of leukemia			Disease	
GVHD prophylaxis			Stage of leukemia	
			GVHD prophylaxis	

KIR2DL ligand matching and leukemia relapse
<Multivariate analysis by Cox regression models>

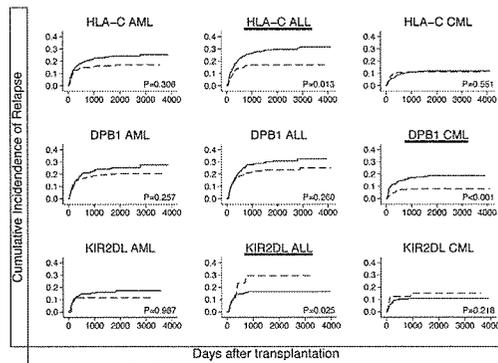
	HR	(95%CI)	p
KIR ligand mismatch			
GVH vector	1.66	(1.01-2.71)	0.045
HVG vector	0.72	(0.38-1.31)	0.278
Significant HLA allele mismatch			
HLA-C	0.72	(0.53-0.96)	0.027
HLA-DPB1	0.69	(0.56-0.86)	0.001
Significant clinical factor			
Disease			
Stage of Transplant			

KIR2DL ligand matching and leukemia relapse
<Multivariate analysis by Cox regression models>

	AML(n=536)		CML(n=627)		ALL(n=657)	
	HR	p	HR	p	HR	p
KIR mismatch						
GVH vector	0.98	0.979	1.99	0.165	2.31	0.025
HVG vector	0.53	0.307	0.53	0.334	1.08	0.852
Significant HLA allele mismatch						
HLA-A		ns	1.97	0.017		ns
HLA-B		ns		ns		ns
HLA-C		ns		ns	0.52	0.007
HLA-DPB1		ns	0.39	<0.001		ns
Significant clinical factor						
Pt. age			Pt. age		Stage*	
Stage*			Stage*			

* 1st CR or 1st CP versus more advanced stage at transplantation

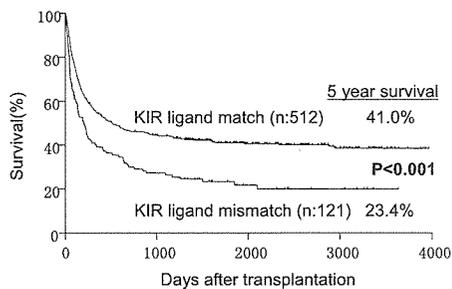
白血病病型別再発率とHLA-C, -DPB1, KIR2DL適合度



KIR2DL ligand matching and survival in leukemia patients (n=1868)
 <Multivariate analysis by a Cox regression model>

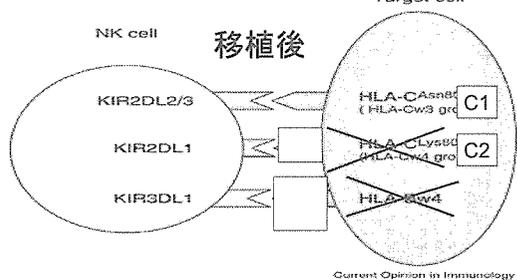
	HR	p
KIR mismatch		
GVH vector	1.66	(1.29-2.13)
HVG vector	1.04	(0.79-1.36)
Significant HLA allele mismatch		
HLA-A	1.37	(1.17-1.58)
HLA-B	1.37	(1.11-1.68)
HLA-C	1.18	(1.01-1.39)
HLA-DQB1	1.27	(1.04-1.55)
Significant clinical factor		
Pt. age		Donor age
Leukemia risk		Leukemia risk
GVHD prophylaxis		GVHD prophylaxis

KIR2DL ligand matching and survival in HLA-C mismatch leukemia patients.
 <GVH vector>



Patient missing KIR ligand model

- 患者がHLA-C適合でもC1/C1の場合、KIR2DL1陽性細胞が活性化？
 - 患者がBw6/Bw6の場合、KIR3DL1陽性細胞が活性化？
- ドナー (HLA-Cw3/Cw3) 患者 (HLA-Cw3/Cw3)



Patient missing KIR2DL1 or KIR3DL1ligand
 <Multivariate analysis by Cox regression models>

Lack of patient KIR ligand	A-GVHD		Relapse		Mortality	
	HR***	p	HR***	p	HR***	p
HLA-C related epitope (C2)*	1.91	0.031	1.18	0.457	1.33	0.060
HLA-Bw4**	1.11	0.331	1.06	0.662	1.16	0.040

* HLA-C match (GVH and/or HVG vector) pairs ** all pairs.

*** Adjusted for age, sex, donor age, sex-mismatch, disease, GVHD prophylaxis, TBI conditioning, and HLA matching.

まとめ

	Acute GVHD	Leukemia relapse	Survival
KIR ligand mismatch in GVH vector	↑	↑ ALL	↓
Patient missing KIR ligand	↑→	→	↓
HLA-C mismatch	↑	↓ ALL	↓
HLA-DPB1 mismatch	↑ G2	↓ CML	→