

200500529A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした  
骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置を用いた  
同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究  
(臨床研究実施チームの整備)

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 谷口 修一

平成 18 (2006) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置 を用いた同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究・・・・・・・・・・	1
--	---

谷口 修一

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

「若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究」

（臨床研究実施チームの整備）

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

**研究要旨** ミニ移植は、同種移植の高い非再発率が同種免疫反応による抗腫瘍効果が主体であるという考え方に基づいて、移植前治療は移植を成立させるだけの免疫抑制治療にとどめるものである。ミニ移植の最大の特徴である移植後早期の QOL が維持される点、またそれに伴い移植後の平均の生存期間がミニ移植の方が長くなる点に着目し、QOL-adjusted life year (QALY) を主要評価項目として比較試験を準備している。しかし同種移植領域における適切な QOL 評価法がいまだ存在せず、当研究班において移植前後の毒性から、特に移植後中後期の QOL に大きく寄与すると思われる移植片宿主病 (GVHD) まで視野に入れた QOL 評価法を確立する臨床試験を実施した。

**A. 研究概要**

**QOL 評価：** 被験者に対し、QOL 評価尺度として既に利用可能な自記式調査票 (SF-36, EQ-5D, FACT-BMT) の日本語版を用いた QOL 調査、Time-trade off 法を用いたインタビューによる QOL 調査を行う。被験者への QOL 調査の回答に要した時間、QOL 調査負担感、回答の欠損理由などに関する調査も行う。またこの調査は担当医師・看護師などの医療者とは異なる立場のインタビュアーにより行われる。これと平行して、被験者の医学的・臨床的情報を収集する為、医師・医療従事者への調査票による情報収集を行う。目標症例はフル移植 10 例、ミニ移植 10 例とし、QOL 評価法の妥当性を検討する。

**B. 研究実績**

平成 17 年度に同種移植領域における QOL の評価方法を確立する。具体的には、都立駒込病院、虎の門病院、国立がんセンター

中央病院、東大病院においてフル移植、ミニ移植を受ける症例、各々 10 例を対象として、移植後 1 年間までの QOL 評価を行う。QOL 評価は、FACT-BMT、SF-36、EQ-5D、Time trade-off 法の 4 種類の異なった評価法を導入し、より多方面からの評価を行う。また実際の評価方法も客観性をより高める目的にて、治療を担当する医師、看護師以外の専門のインタビュアーが担当する。既に研究計画書は完成し、平成 17 年度に国立がんセンター、東大病院、都立駒込病院、虎の門病院で本研究計画書を倫理委員会に提出した。倫理委員会を通過した虎の門病院において既に 4 例が登録され、実際にインタビューが行われた。ただし、平成 17 年度で研究班が終了したため、これ以上の登録はなかった。問題点として、移植前処置開始後から移植後血球回復の時期までは抗がん剤や放射線照射による嘔気、嘔吐、著明な倦怠感、下痢などの毒性、白血球減少に

伴う感染症、GVHD による下痢、皮疹、肝障害などが高頻度に出現する時期でもあり、この次期でのインタビューによるヒアリングは全例での実施は困難であった。

(倫理面への配慮) 患者本人に説明同意文書の内容を極力わかりやすい言葉で説明し、説明同意文書 2 部を作成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がなされた後に、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。ドナーに関しては、日本造血細胞移植学会の規定に沿って同意を得る。ドナーの安全性の調査は同学会のフォローアップ調査に登録することによって行う。このプロトコールは、参加施設の倫理審査委員会における審査を受けて承認される必要がある。

### C. 考察

最終的には QALY を主要評価項目とするフル移植とミニ移植の比較検討を 50 歳以下の症例で行うことを目的としているが、現段階では同種造血幹細胞移植において QOL 評価方法は確立していない。同種移植領域においては、移植前後は放射線や抗がん剤投与などの移植前処置に伴う毒性、移植後 30 日目までは生着前の白血球減少期における感染症や出血傾向、生着前後(移植後 14-30 日)は下痢、黄疸、皮疹を 3 主徴とする急性 GVHD、移植後 30 日以降は高度の免疫不全に伴うウイルス感染症や移植後 100 日以降は慢性 GVHD の出現(Sicca syndrome、閉塞性肺病変、肝障害、硬化性皮膚障害、口腔内扁平苔癬様変化など)、そして移植後数年の経過では成長障害、内分泌障害など同種移植独特の多くの合併症がある。対象疾患が白血病や悪性リンパ腫という悪性疾患であるとは言え、化学療法での治癒も期

待できる時代であり、単に生存、非生存で評価するのではなく、QOL を考慮した上での生存を評価することは極めて重要である。第一段階として同種移植領域における QOL 評価方法を確立することは極めて重要である。

### D. 健康危険情報

なし

### E. その他実施した臨床研究・治験の概要および実績

本研究班にて行う QOL 評価法の他にも、国立名古屋病院斎藤英彦班との共同研究での臍帯血ミニ移植における FK506 単剤による GVHD 予防法の第 I 相臨床試験、国立がんセンター中央病院高上洋一班との共同でクラドリピンを用いたミニ移植法の確立をめざす第 I / II 相臨床試験(RIST シリーズ RIST0301-0304)、また国内未承認薬である Alemtuzumab の同種移植領域での適応申請を目指した医師主導型臨床治験(統括治験責任医師:谷口修一)など同種移植領域における質の高い臨床試験を行い、エビデンスレベルの高い臨床研究とする。その他、同種移植領域に完全自動化細胞分離システム(CliniMACS)を導入する名古屋第一日赤病院小寺班長のもとで HLA 不適合ドナーからの CD34 陽性細胞選択的移植術の開発治験も平成 17 年 3 月末日をもって終了した(主任研究者:谷口修一)。特に同種移植領域では、民族間による成績の違いが明らかとなっており、日本人の成績は日本人、あるいはアジア人での臨床試験で明らかにしていく必要がある。このような臨床研究実施体制を国内広く広げることにより、次のステップとして質の高い多施設共同臨床第 III 相試験を目指していく。

