

16

「NK細胞受容体、サイトカイン遺伝子多型と非血縁者間造血幹細胞移植成績」  
平成18年度解析計画

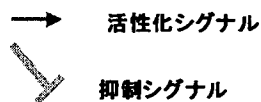
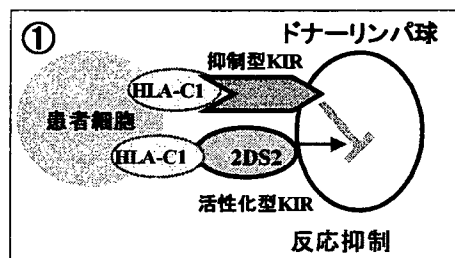
東京都赤十字血液センター  
愛知県がんセンター

柏瀬貢一、平安恒幸、屋部登志雄  
松尾恵太郎、森島泰雄

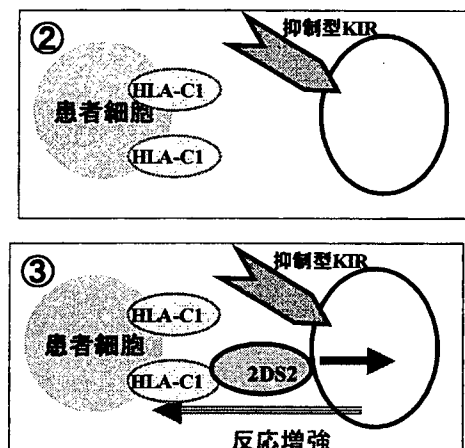
1、KIR遺伝子型適合性

KIR遺伝子は遺伝子座の数やアレルの種類が個人で異なるという特殊な多型性を示す。これまでに移植ペアの16種類のKIR遺伝子の有無をPCR-SSP法で解析し、KIRリガンド不適合の組み合わせの時に、ドナーが活性化型KIR2DS2遺伝子陽性で患者がそのリガンドであるHLA-C1のC1ホモ型の場合に急性重症GVHD発症率が高いことを報告してきた。今年度はさらに解析検体数を増やすとともに、多変量解析を含む統計解析を行うことでより詳細な検討を行う。

KIRリガンド適合時



KIRリガンド不適合時



2、サイトカイン遺伝子多型

国内血縁者HLA一致移植において患者IL-10遺伝子型と急性GVHD発症との関連が報告されている（佐治ら、平成17年度研究会）。本研究では非血縁者間骨髄移植を対象として、IL-10プロモーター領域3箇所のSNPsタイピングを昨年度約2600ペアについて行った。今年度さらに3600ペアの解析を予定しており、合計約6200ペアの遺伝子型について移植成績との関連を統計解析する。

3、LILR遺伝子型適合性

LILRはNK, DC, 顆粒球細胞などで発現する活性化型ならびに抑制型の11種類からなるHLAクラスI抗原認識ペア型受容体ファミリーである。LILRの相同分子であるマウスPIR抑制型受容体のノックアウトで急性GVHDの重症化が報告された。LILR分子の移植への関与を解明するためにLILR遺伝子群の多型性を調べており今年度も解析を継続する。

## 造血幹細胞移植における液性抗体とサイトカイン遺伝子多型について

丸屋悦子、海田勝仁<sup>1)</sup>、玉木茂久<sup>2)</sup>、島崎千尋<sup>3)</sup>、木村秀夫<sup>4)</sup>、上田恭典<sup>5)</sup>、前田猛<sup>5)</sup>、佐藤貴之<sup>5)</sup>、松山文男<sup>5)</sup>、水谷知里<sup>5)</sup>、大西達人<sup>5)</sup>、斉藤誠司<sup>5)</sup>、佐藤亜紀<sup>5)</sup>、島津裕<sup>5)</sup>、藤原弥生<sup>5)</sup>、田中千賀<sup>6)</sup>、角熊俊也<sup>7)</sup>、岡宏次<sup>8)</sup>、魚嶋伸彦<sup>9)</sup>、柳町昌克<sup>10)</sup>、池亀和博<sup>1)</sup>、小川啓恭<sup>1)</sup>、渡辺新<sup>14)</sup>、川上学<sup>15)</sup>、長谷井仁美<sup>15)</sup>、落合直哉<sup>11)</sup>、松尾恵太郎<sup>12)</sup>、一戸辰夫<sup>13)</sup>、赤座達也、佐治博夫

特定非営利活動法人 HLA 研究所、<sup>1)</sup> 兵庫医科大学付属病院血液腫瘍内科、<sup>2)</sup> 山田赤十字病院血液内科  
<sup>3)</sup> 京都府立医科大学付属病院血液内科、<sup>4)</sup> 北福島医療センター血液内科、<sup>5)</sup> 倉敷中央病院血液内科、  
<sup>6)</sup> 大阪市立総合医療センター小児内科、<sup>7)</sup> 神戸中央市民病院内科、<sup>8)</sup> 鈴鹿回生病院内科、  
<sup>9)</sup> 松下記念病院血液内科、<sup>10)</sup> 横浜市立大学付属病院小児科、<sup>11)</sup> Terasaki Foundation Laboratory、  
<sup>12)</sup> 愛知県ガンセンター、<sup>13)</sup> 京都大学医学部付属病院血液腫瘍内科、  
<sup>14)</sup> 中通総合病院小児科、<sup>15)</sup> 大阪大学医学部付属病院血液腫瘍内科

### 【はじめに】

移植前あるいは移植後の同種造血幹細胞移植レシピエントに検出される液性抗体 (HLA 抗体・MIC 抗体など) の存在と移植片拒絶・慢性 GVHD 発症の相関を検討し、移植後の GVH 反応を指標とし、移植ペアの炎症反応に関わるサイトカイン遺伝子多型を明らかにすべく、多施設共同研究を 2004 年度より開始した。約 2 年経過後の結果について報告する。

### 【対象・方法】

HLA 一致血縁間移植 (15 例)、血縁間 HLA ミスマッチ移植 (35 例) のペアを対象とし、ドナー、移植前レシピエント+day3Q +day9Q +day 18Q +day 27Q +day36Q で採血を行い、HLA 抗体の経時的な抗体検出を Luminex 法で行なった。移植片の生着状況・急性または慢性 GVHD の有無・その治療内容など臨床情報の収集を行なった。

炎症反応に関係するサイトカインとして IL-10 プロモーター領域の多型性 (-1082 -819 -592) を移植ペア (50 組) について Luminex 法を用い検査した。

### 【結果】

1. 生着：HLA 一致血縁間移植 (15 例) および血縁間 HLA ミスマッチ移植 (35 例) において、それぞれ 1 例の生着不全が見られた。
2. HLA 抗体産生：HLA 一致血縁間移植 (15 例) の場合；移植前レシピエント血清中の HLA 抗体は陰性で移植後抗体が検出された 4 例 (HLA class I 抗体 3 例、HLA-class II 抗体 1 例) があつた。そのうち抗体の検出時に生着不全が確認された 2 例 (50%)、残りは c-GVHD (limited) を発症した。
3. HLA 抗体産生：血縁間 HLA ミスマッチ移植 (35 例) の場合；(A) 移植前レシピエント血清に HLA 抗体が検出された 4 例では移植後も抗体が検出され、3 例は死亡、1 例は生存中である。(B) 移植後 HLA 抗体が検出された 3 例で一過性に抗体が見られた 2 例は cGVHD 陰性で無病生存中で、継続した抗体が見られた 1 例は extensive な c-GVHD がみられ、on disease で生存中である。
4. 炎症反応と関係するサイトカイン遺伝子多型 (IL-10)：50 組中に IL-10 low producer type が検出されず、

検定できなかった。

HLA 抗体産生と移植成績

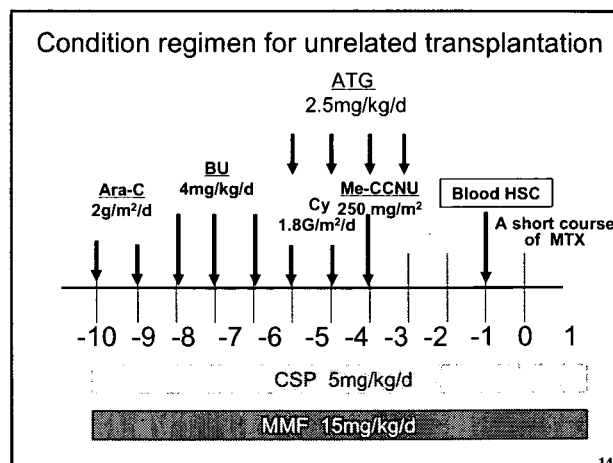
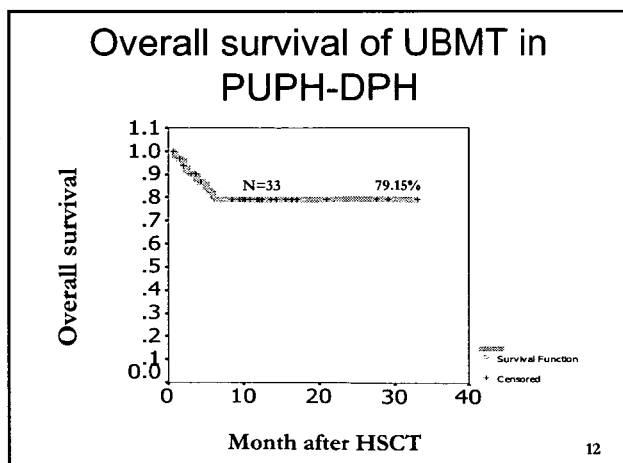
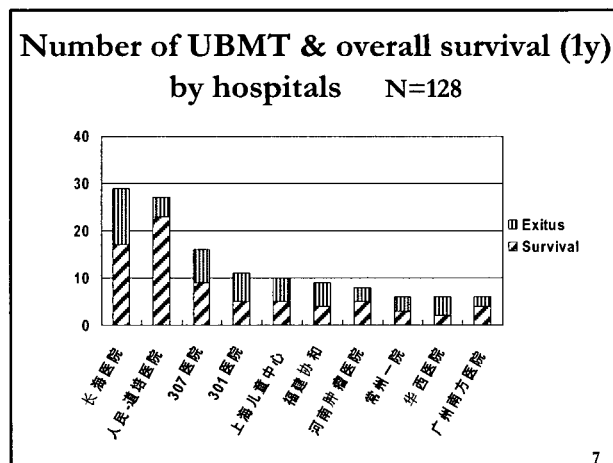
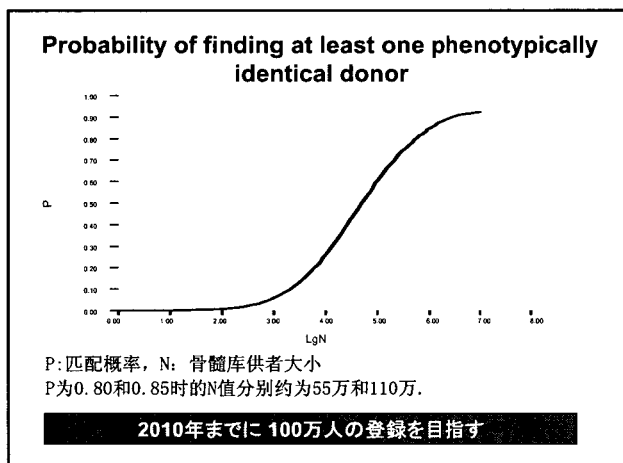
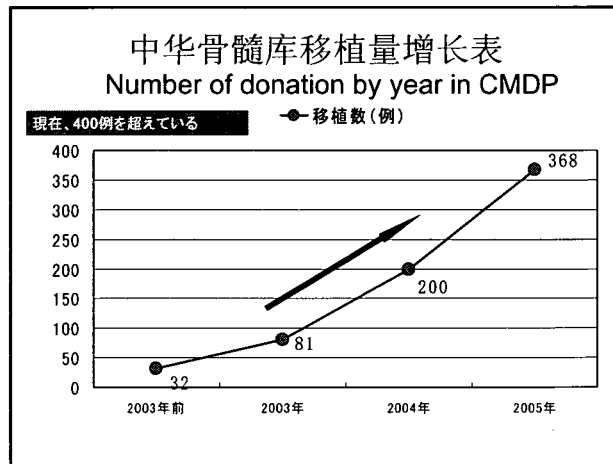
HLA 一致血縁間移植 (n=15)												
	pre	day+30	day+90	day+180	day+270	day+360	n	C-GVHD	生着	転記	%Ab	
case 1	neg	pos (I)	pos (I)	pos (I)	neg	neg	1	none	day +180 生着不全、 day+270 生 着	alive	27%	
	neg	pos(II)	pos (II)	neg	neg	not yet	1	limited	有	alive		
	neg	neg	pos (I)	neg	neg	not yet	1	limited	有	alive		
	neg	neg	pos (I)	not yet			1	none	day+90 生着不全	alive		
I: HLA class I antibody, II: HLA-class II antibody												
HLA ミスマッチ血縁間移植 (n=35)												
	pre	day+30	day+90	day+180	day+270	day+360	n	C-GVHD	生着	転記	%Ab	
case 1	neg	pos (I)	neg				1	none	有	alive	8%	
	neg	neg	pos (I)	neg (donor change)			1	none	有	alive		
	neg	neg	neg	neg	pos (I)	pos (I)	1	Extensive	有	alive on disease		
case 2	pos (I, II)	pos (I, II)	not yet				1	not yet	有	alive	8%	
	pos (I)	pos (I)	-				1	?	有	dead		
	pos (I, II)	pos (I, II)	pos (I, II)	pos (I, II)	pos (I, II)	-	1	?	有	dead		
I: HLA class I antibody, II: HLA-class II antibody												

【考察】

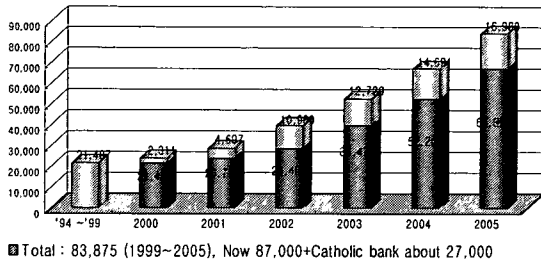
HLA 一致・ミスマッチ血縁間移植における液性抗体 (HLA 抗体) の移植成績との関わり、特に c-GVHD や生着について解析を試みたが、症例数が少なく十分な解析ができなかった。しかしながら液性抗体が移植成績になんらかの影響を及ぼす傾向がみられた。今後、検討に必要な症例数を確保できるまで研究期間を延長し、研究目的を達成したい。

CMDP(中国骨髓バンク)と  
KMDP(韓国骨髓バンク)の近況

特定非営利活動法人 HLA研究所  
佐治博夫

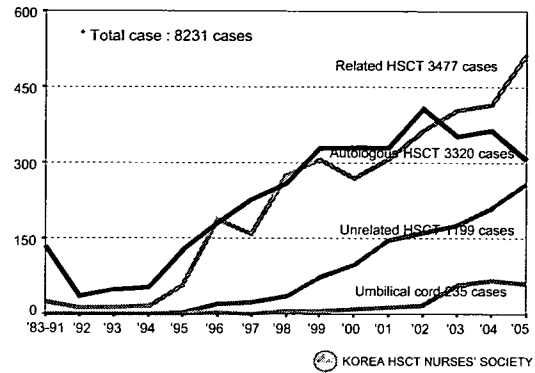


### Volunteer Donors Registered at KMDP ( HLA A, B : Serology, DRB1 : Allele )

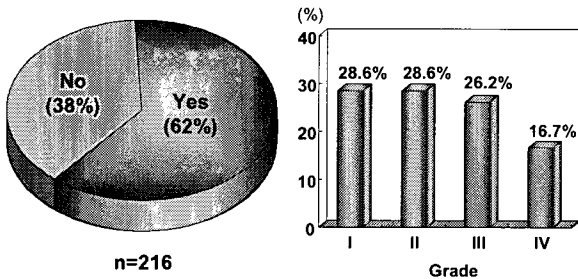


### Current status of HSCT in KOREA

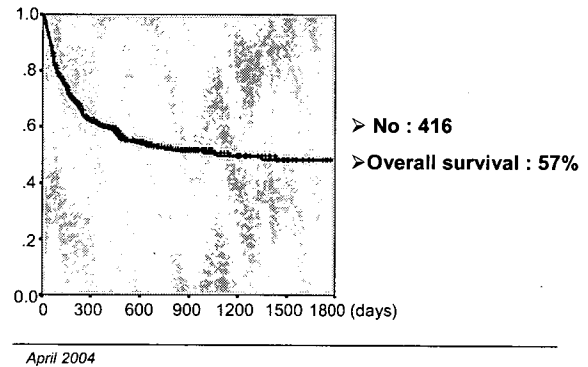
1983.3.1. ~ 2005. 12. 31.



### aGVHD after UMBT



### Survival after UMBT



### Survival by Diseases

Disease	Overall Survival (%)
AML, CR1	67.6
ALL, CR1	57.4
CML, CP	65.8
SAA	62.0
MDS	53.6

### 結語

- 東アジアの骨髄バンクは急成長している
- CMDPの国際コラボレーションが始まった  
- NMDPIはCMDPに注目している
- 移植成績は欧米を凌駕し、日本と比肩する  
- アジア人の遺伝的背景は欧米人と異なる
- 日本のSCTは欧米参照(注視)より、東アジアとのコラボレーションを図るべきである  
- 中国のHaploidentical移植に注目せよ
- JMDPとCMDPの協調体制が急がれる  
- JMDPで検索困難なHLAがCMDPで得られる

## 同種骨髄移植後に発症した甲状腺癌

森本克<sup>1)</sup>小池隆志<sup>1)</sup>矢部普正<sup>2)</sup>矢部みはる<sup>2)</sup>清水崇史<sup>4)</sup>徳田 裕<sup>3)</sup>渡辺新<sup>5)</sup>加藤俊一<sup>2)</sup>  
 東海大学付属病院 小児科1) 細胞移植科2) 乳腺内分泌外科3)  
 筑波大学 小児科4)  
 中通総合病院 小児科5)

同種骨髄移植後の二次がんの中で甲状腺癌は約 10%を占め、特に小児期に全身放射線照射を含む前処置を受けた症例での発生頻度が高いとされている。我々の施設で同種骨髄移植をおこなった長期生存例の中で、4例に甲状腺癌を発症したので報告する。

【対象】 小児期に同種幹細胞移植を実施し長期生存中の症例 147 例(男児 80、女児 67)で、骨髄移植時年齢:9.8 歳(0.3~30.5)、移植後観察期間:11.1 年間(5.8~21.5)、移植時年齢は 9 歳以下が 75 例で 10 歳以上が 72 例であった。

【方法】 定期検診時(年1回)に甲状腺超音波検査をおこなう

【結果】 定期検診 147 例中、47 例に施行し、甲状腺腫を 21 例(45%)、甲状腺癌を 4 例(8.5%)診断した。

<症例>

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
原疾患	Gaucher 病	D-B syn	AML	乳児 ALL
BMT 時年齢	2y7m	8y1m	12y4m	1y5m
前処置	TAI 8Gy +CY+ATG	TAI 8Gy +CY+ATG	TBI 12Gy +VP+LPAM	TBI 12Gy +VP+CY
甲状腺癌 診断時年齢	15 才	17 才	21 才	10 才
BMT からの 経過月数	160 mo	117 mo	108 mo	117 mo
病理診断	Papillary carcinoma	Papillary carcinoma	Papillary carcinoma	Papillary carcinoma

【まとめ】

1. 全例で、前処置に放射線照射を含んでおり、線量の少ない TAI 症例にも発症した。
2. 甲状腺癌の診断は、BMT 後 9 年目以降であった。
3. 臨床兆候が発現する前に、超音波検査にて診断し得た。
4. 病理診断は、全例が Papillary carcinoma だった。

【結語】

- ・小児期 BMT 施行後に甲状腺癌を発症した4例を報告した。
- ・4 例とも BMT 施行から長期間経過しており、長期フォローアップの重要性を再認識した。
- ・超音波検査は甲状腺癌の早期診断に有用であり、定期的に行うべきと思われる。
- ・小児期のTAIについては甲状腺の遮蔽を考慮すべきと思われる。

## 血縁者間HLA半合致ミニ移植

### 臨床第 I/II 相試験

兵庫医科大学 内科学講座 血液内科  
 池亀和博、吉原 哲、小川啓恭

## 進捗状況

- ・ 倫理委員会通過施設
  - 富山県立中央病院(2005年9月)
  - 大阪大学医学部附属病院(2005年9月)
  - 兵庫医科大学病院(2005年10月)
- ・ 倫理委員会審議中
  - 京都府立医科大学
- ・ 登録症例
  - 5例(富山2例、兵庫3例)

## 登録症例

登録#	施設	病名	年齢
001	兵庫	MDS 1 <sup>st</sup> relapse	45
002	富山	MDS 1 <sup>st</sup> relapse	57
003	富山	AML 1 <sup>st</sup> relapse	54
004	兵庫	AML 3 <sup>rd</sup> rel (post CBSCT)	32
005	兵庫	AML 1 <sup>st</sup> rel (post CBSCT)	33

## プロトコル一部改訂案

1. ドナー年齢
 

10歳以上18歳未満、55歳以上66歳未満のドナー候補者については、学会のガイドラインに即し、各施設の責任でより慎重に適格性を判定した上でドナーとすることは可能とする
2. CNS症例の扱いの明確化
 

原疾患による中枢神経病変で、治療によりほぼコントロールされているものは可とする

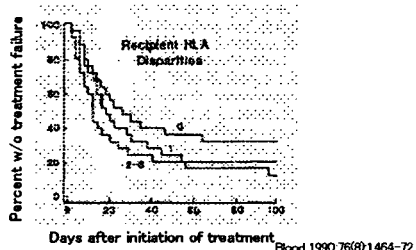
## 今後の計画

- ・ 第 I 相試験(10例)終了後、効果安全性評価委員による評価を受ける
- ・ 第 II 相を行うに当たっては、造血細胞移植学会の臨床研究委員会の承認を得る

## HLA不適合移植後の難治性GVHD に対する少量ATG療法(案)

## 背景1

- HLA不適合移植後のGVHDは、頻度が高いだけでなく、治療抵抗性である



## 背景2

- HLA不適合移植後においては、GVHD予防および治療に高用量のステロイドを必要とすることが多いが、TMAなどの合併症により、十分に使用できない症例が存在する

## 急性GVHDのATGによる治療 (今までの知見)

- ATGは、ステロイド抵抗性GVHDに対して広く使用されているが、長期予後は不良であることが、報告されている
  - 免疫不全による感染症が最大の問題
- 投与方法を変えることで、予後を改善できる可能性がある？(上記studyでの投与方法は、ATGAM 40mg/kg/day × 4 days、ATGAM 10-15mg/kg/day 隔日 × 7回など比較的高用量)

## 少量ATG療法(案) 対象症例

- HLA不適合(GVH方向血清1抗原以上不適合)移植後の症例で、以下の1から3のいずれかを満たすもの
  - 1. ステロイド抵抗性急性GVHD: mPSL(換算)で1mg/kg以上の治療により3日間の治療で進行 or 5日間の治療で不変 or 7日間の治療で軽快せず
  - 2. 急性GVHDの明らかな症状があり、TMAなどの合併症によりステロイド増量が不可能な症例
  - 3. 急性GVHDはステロイドによってほぼCRとなっているが、ステロイド減量により再燃するため、減量できない症例
- 活動性の感染症を有する症例は除外する

## 治療プロトコル

- ゼットプリン注 2mg/kg、週1回投与
- 効果が不十分であれば、1回の投与量を4mg/kgまで増量可
- 他の免疫抑制剤は、可能であれば減量
- ゼットプリン注については、日本臓器製薬より無償供与の予定

## 評価項目

- 安全性については、重篤な感染症の頻度により評価する
- 有効性については、顕性のGVHDがある症例は、Martinらの効果判定基準に従って評価し、顕性のGVHDがない症例については、"steroid sparing effect"により評価する



厚生労働科学研究トゲム、再生医療等研究事業  
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用、登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班

## JSHCT と EBMT の Transplant activity の比較検討

島根県立中央病院血液腫瘍科  
吾郷浩厚

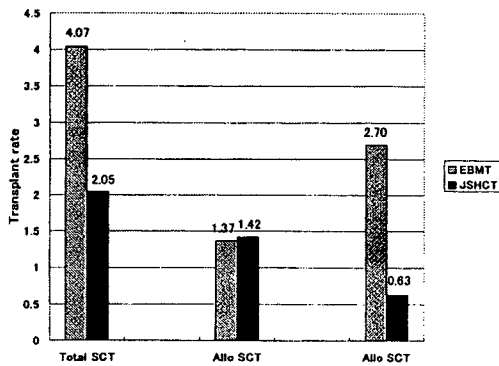
### < 目的 >

EBMTではannual SCT activity surveyとして所属各国の人口10万人当りの移植症例数をTransplant rateとして解析を行い発表を行っている。

今回これにならい2003年のJSHCTにおける造血幹細胞移植Activityを算定しEBMTと比較した。

移植症例数は「平成16年度日本造血細胞移植学会全国調査報告書」、「A report of the EBMT activity survey 2003」(Bone Marrow Transplantation 2005,36,575-590)に拠った。

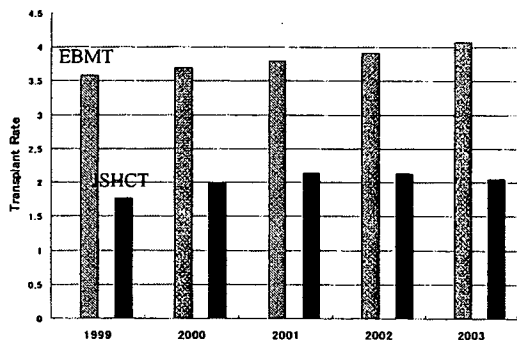
SCT activity of EBMT and JSHCT at 2003



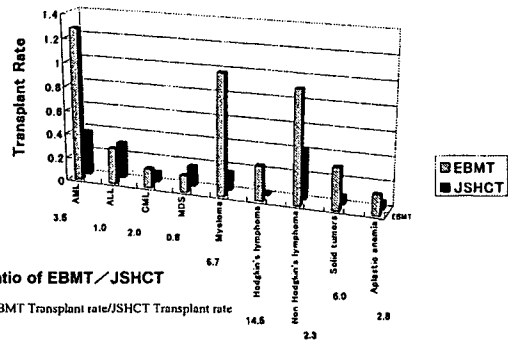
SCT activity of EBMT and JSHCT at 2003

	EBMT		JSHCT	
AutoSCT /10,0000	13973		908	
	2.7		0.63	P<0.05
AlloSCT /10,0000	7091		1810	
	1.37		1.42	
RBM	1432	31%	302	38%
RPB	3152	69%	488	62%
UBM	1047	42%	881	100%
UPB	1460	58%	0	0%
UCB	189		339	
/10,0000	0.03		0.27	
Total SCT /10,0000	21028		2816	
	4.07		2.05	P<0.05
Team no.	588	34.2/team	388	6.5/team

Changes on Transplant Rate



Transplant Rate by Disease



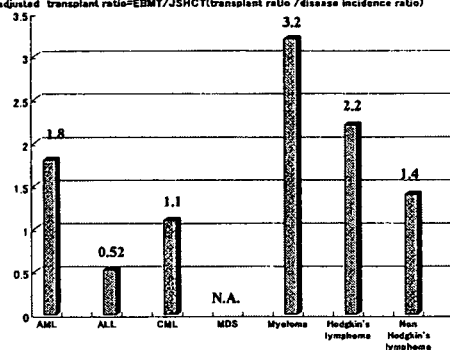
### Disease Incidence by GLOBOCAN Database at 2002

Patients numbers/100,000 inhabitants

	EBMT	JSHCT	EBMT/JSHCT Incident Ratio
Leukemia	12.8	6.4	2
Non-Hodgkin Lymphoma	14.8	8.9	1.7
Hodgkin Lymphoma	0.3	2.3	7.7
Multiple Myeloma	6.2	2.9	2.1

### EBMT/JSHCT Adjusted transplant ratio

adjusted transplant ratio=EBMT/JSHCT(transplant ratio /disease incidence ratio)



### 考案

- EBMTとJSHCTの2003年Transplant rateの比較ではJSHCTは約半分のactivityである。
- AlloSCTでは全く同等のactivityであった。一方AutoSCTではJSHCTは約1/4のactivityしか有していない。この傾向は1999年より継続して見られる。Transplant rateはEBMTでは着実な増加傾向だがJSHCTではやや頭打ちである。
- 疾患別のTransplant rateをみるとJSHCTはALL,MDSにてEBMTと同等以上であったが、その他の疾患では全て下回り特にAML,Myeloma, Lymphoma, Solid Tumorでは大きく下回っている。
- 対象疾患の罹患率は今回検索した範囲ではHodgkin lymphoma以外の lymphoid malignancyおよびleukemiaではEBMTはJSHCTの約2倍の罹患率であった。
- 疾患の罹患率で補正したAdjusted Transplant ratioでもJSHCTはAML, Myeloma, LymphomaにてEBMTを大きく下回った。

- すなわちJSHCTにてTransplant rateの低い原因はAutoSCTのactivityが低きに起因しており、これはMyeloma, Lymphoma等の Lymphoproliferative dis.における移植率が低いことに原因していると考えられる。
- JSHCTはEBMTに比しまだ発展途上にあると言えるのではないかと。換言すればJSHCTは今後の多大な発展の余地を持っていると言える。我々は先端的な移植の臨床研究を進めると共に、Evidenceの確立した領域における着実な移植のpracticeが必要であろう。

平成 18 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

非血縁骨髄移植ドナーにおける有害事象の調査を提案する。

血縁者間骨髄、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。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、同時に非血縁者ドナーの健康調査も行われるべきと考える。

昨年度は骨髄採取後の長期にわたる有害事象の調査を提案したが実現できなかった経過がある。

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、血縁者間ドナーに対すると同様のドナー調査。

手順

安全委員会にて検討

理事会の承認を得た後に施行。

予算

調査費用

問題点

骨髄移植推進財団としての活動とすべきか?

## 札幌北榆病院 年別骨髄採取件数

年	血縁・自己	非血縁	合計
1986	6		6
1987	10		10
1988	13		13
1989	22		22
1990	19		19
1991	23		23
1992	20		20
1993	17	3	20
1994	9	9	18
1995	12	10	22
1996	7	9	16
1997	10	11	21
1998	11	12	23
1999	10	8	18
2000	5	17	22
2001	7	18	25
2002	0	17	17
2003	3	14	17
2004	4	19	23
2005	4	14	18
2006	2	9	11
合計	214	170	384

## 骨髄採取麻酔の現況

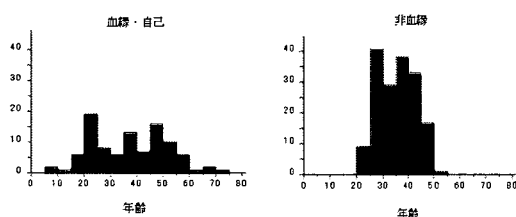
### 札幌北榆病院

麻酔科 中尾 康夫、 沼澤 理絵  
 内科 笠井 正晴、 小林 直樹

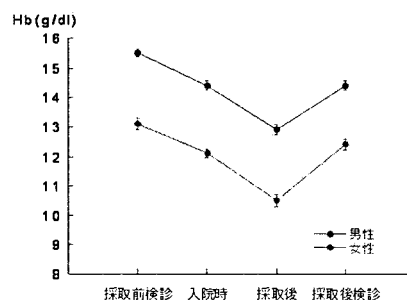
- 札幌北榆病院での骨髄採取麻酔時の現況を調べし採取時の問題点を検討した。
- 対象及び方法  
 札幌北榆病院麻酔科が開設された平成5年から現在までの骨髄採取症例を検討した

	血縁・自己	非血縁
人数	96	170
ドナー年齢(才)	36.7±14.2	34.9±7.2
麻酔時間(分)	102±34	108±24
採取時間(分)	58±32	66±25

骨髄採取ドナーの年齢分布



採取時Hbの変化



## 問題点

- 血縁・非血縁で採取時間・採取量に差は認められなかった。
- 非血縁に比べ血縁ではドナー年齢層が広い。
- 非血縁ドナー高齢者では軽い合併症の既往が認められた。
- 血縁では、採取前から貧血の認められているドナーがいた。(若年女性)
- 血縁でも非血縁でも採取直後にHb 9g/dlの貧血の認められたドナーがいた。

## まとめ

- 非血縁骨髄採取では、骨髄バンクのドナー適格性基準・骨髄採取マニュアルに則った採取が行われている。
- 血縁・自己骨髄採取では非血縁採取に比べ、適格性及び採取基準が施設に依存するため、安全に対する十分な配慮が必要と考えられた。

平成18年度第一回小寺班・加藤班合同班  
会議(H.18.6.2/3)

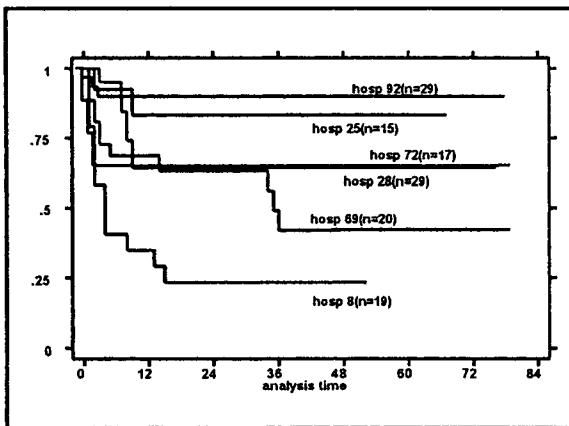
医療の質の計測: early stage leukemiaのTRM  
at day 100は指標となり得るか

- 1: きっかけとなったU-BMT CML CP1の解析
- 2: U-BMT更なる解析
- 3: TRM at day 100: 移植開始初期とそれ以降

大阪府立成人病センター血液・化学療法科 平岡 勲

1: きっかけとなったU-BMT CML CP1の解析

- 骨髄バンク10周年(平成12年10月6日付、CML解析の依頼)
- 1991年12月-2000年1月に登録
- 慢性骨髄性白血病(CML) n=654
- 移植時第一慢性期; n=455(88病院で実施)
- 最多n=29 ~ n=15(トップの6病院)の解析へ。

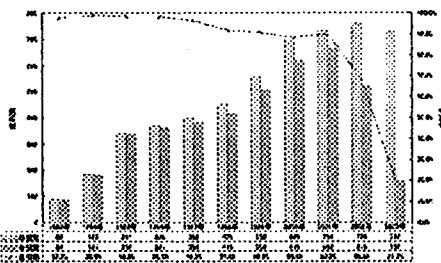


TRM, relapse and alive(%)

Hosp	n	TRM day100(%)	TRM(%)	relapse	alive(%)
25	15	0	1(6.7)	0	14(93.3)
92	29	1(3.5)	3(10.3)	0	26(89.7)
69	20	1(5.0)	10(50.0)	0	10(50.0)
72	17	3(17.8)	4(23.5)	1	12(70.6)
28	29	6(20.1)	9(31.0)	0	20(69.0)
8	19	8(42.1)	13(68.4)	1	5(31.6)

Hosp 69を除き、TRMday100とaliveは逆相関

2: U-BMT更なる解析(2004.6.5.)



1993~2001年に移植のAL(1CR)+CML(1CP).  
方法: 100日生存率と1年生存率につき、対象者全体と施設ごとの有意差検定(Z検定)。

各施設100日生存率(1993-2001年移植例n=1203)

施設番号	100日生存率(%)
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
11	100
12	100
13	100
14	100
15	100
16	100
17	100
18	100
19	100
20	100
21	100
22	100
23	100
24	100
25	100
26	100
27	100
28	100
29	100
30	100
31	100
32	100
33	100
34	100
35	100
36	100
37	100
38	100
39	100
40	100
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	100
47	100
48	100
49	100
50	100
51	100
52	100
53	100
54	100
55	100
56	100
57	100
58	100
59	100
60	100
61	100
62	100
63	100
64	100
65	100
66	100
67	100
68	100
69	100
70	100
71	100
72	100
73	100
74	100
75	100
76	100
77	100
78	100
79	100
80	100
81	100
82	100
83	100
84	100
85	100
86	100
87	100
88	100
89	100
90	100
91	100
92	100
93	100
94	100
95	100
96	100
97	100
98	100
99	100
100	100
101	100
102	100
103	100
104	100
105	100
106	100
107	100
108	100
109	100
110	100
111	100
112	100
113	100
114	100
115	100
116	100
117	100
118	100
119	100
120	100
121	100
122	100
123	100
124	100
125	100
126	100
127	100
128	100
129	100
130	100
131	100
132	100
133	100
134	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139	100
140	100
141	100
142	100
143	100
144	100
145	100
146	100
147	100
148	100
149	100
150	100
151	100
152	100
153	100
154	100
155	100
156	100
157	100
158	100
159	100
160	100
161	100
162	100
163	100
164	100
165	100
166	100
167	100
168	100
169	100
170	100
171	100
172	100
173	100
174	100
175	100
176	100
177	100
178	100
179	100
180	100
181	100
182	100
183	100
184	100
185	100
186	100
187	100
188	100
189	100
190	100
191	100
192	100
193	100
194	100
195	100
196	100
197	100
198	100
199	100
200	100

10例以上の施設(n=40)では、Nos. 35, 87, 134, 85, 108, 66が有意に低い。

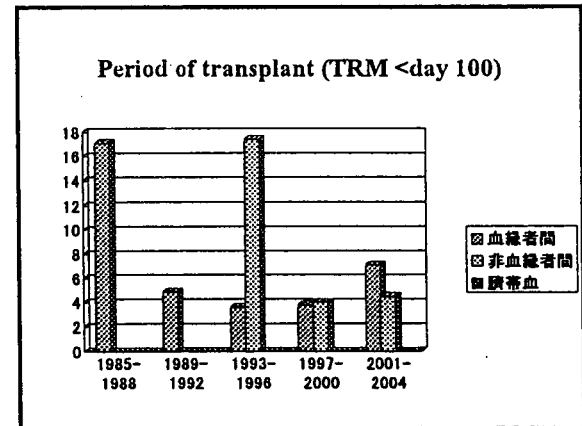
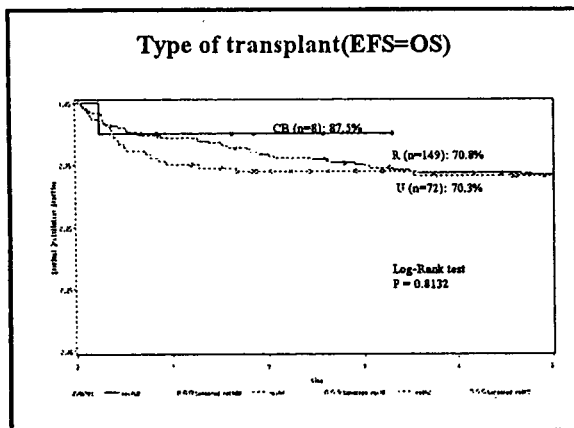
**100日生存率の低い6施設とそれ以外の34施設の1年生存率の比較**

	総数	100日生存(率)	1年生存(率)	100日生存者の1年目生存率
6施設	129	87(67.4)	71(55.0)	71/87=81.6
それ以外の34施設	711	641(90.2)	520(73.1)	520/641=81.1
		P<0.001	P<0.001	P=0.913
その差		90.2-67.4=22.8	73.1-55.0=18.1	

1年生存率の差は100日生存率でほぼ決まり。100日生存者の予後は同じ。

**3; TRM at day 100: 開始初期とそれ以降**

	Total n=229	血縁者間 n=149	非血縁者間 n=72	臍帯血 n=8
CML CP1	103	65	37	1
AML CR1	65	51	14	0
CR2	11	2	8	1
ALL CR1	47	29	12	6
CR2	3	2	1	0
年齢 (median)	8-55(30)	8-51(29)	18-55(31)	24-46(38.5)
性(F/M)	99/130	70/79	26/46	3/5
移植開始		1976.11-	1992.2-	2002.9-



**Period of transplant(TRM, Relapse)**

	全例 N=229	Early (R:1989-U:1997) N=65	Late (R:1989-U:1998-CBT) N=164	Early-Late=
TRM<D100	18(7.9)	11(16.9)	7(4.3)	16.9-4.3=12.6
TRM	48(21.0)	19(29.2)	29(17.7)	29.2-17.7=11.5
Relapse	22(9.6)	7(10.8)	15(9.1%)	10.8-9.1=1.7
Death	70(30.6)	26(40.0)	44(26.8)	40.0-26.8=13.2

死亡率の差はほぼTRM<D100の差

**まとめ**

- U-BMT CML CP1  
1991年12月-2000年1月に登録。15例以上の6施設 Hosp 69を除き、TRMday100と生存率は逆相関
- U-BMT AL(1CR) + CML(1CP)  
1993~2001年に移植した症例。10例以上の施設。1年生存率の差はほぼ100日生存率の差
- 単一施設、early stage(CR1,2&CP1)(R+U)全 229例  
移植開始初期とそれ以降の比較  
死亡率の差はほぼTRM<D100の差

early stage leukemiaのTRM at day 100(再発ほぼ0)は移植の質の一つの指標となり得るだろう。換言すると、100 days survivorの予後はどの施設、どの時期でも同じだろう。

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療研究事業「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並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 2006年6月2日

平成18年度第一回研究会議分担研究報告要約  
小児ドナーの権利擁護—ガイドライン発表後3年目の実態調査(中間報告)

茨城県立こども病院小児科 土田昌宏  
小児血液学会造血細胞移植委員会(加藤俊一委員長)

### 本研究のこれまでの経緯

・ 健康小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針(日本小児血液学会造血細胞移植委員会)2002年4月20日

- 同胞ドナーへの説明はHLA検査を行う前に行うべきである。
- 両親の注意が患者に傾きやすいために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ことが指摘されている。
- 一方、両親の注意が同胞にも十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。
- 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。

・ (小児の心理専門家とは、小児専門のソーシャルワーカー、小児心理士、児童精神科医師、小児の権利擁護を専門とする弁護士等である。追加: Child Life Specialist 教師、保育士なども該当すると考えられる。)

### 小児血液学会所属移植施設へのアンケートのまとめ (2004年9月)

医師を対象:有効回答:91/138=66%

- 6歳未満、6-10歳、10歳以上、いずれも医師、医師と看護師でドナーへの説明を行っている施設が大半で、それ以外の職種を同席しているのは少数施設にとどまった。
- 小児ドナーの権利擁護のスタッフの確保は難しい現状が把握されたが、児童精神科医師、臨床心理士、ケースワーカー、移植コーディネーターが移植チームに加わることができる施設がかなり(12-14)見受けられた。
- 年齢が下がるとして小児ドナーへの説明は医師単独で行っている傾向が把握された。
- 倫理指針のうちHLA検査前の説明・同意が困難とする現場の意見が多く見受けられた。
- 倫理指針が理念型に留まっている現状がある。

### 今回調査の目的と方法

1. 症例の多いと思われる39施設移植チームの看護師を対象として再度アンケートをおこなった。
2. 小児血液学会の倫理指針が、一年半の間に移植現場にどのように受け入れられているかを明らかにすると同時に更に浸透をはかる。
2. 調査項目を要点に絞って行う。
3. 本指針の問題点について再検討するための資料とする。

1. 同胞ドナーへの対応に、医師と看護師、その他のスタッフが移植チームとして取り組んでいますか?(○をつけて下さい)
  - ・ 医師が対応している。 6
  - ・ 医師と看護師がチームで同胞ドナーに対応している。 8
  - ・ 医師看護師以外の職種が直接参加している。職(CLS 2, CC 2)
2. 小児同胞ドナーの主治医は?
  - ・ 患者主治医と同じ。 14
  - ・ 患者主治医と別。 2
  - ・ ケースバイケース。 1
3. 理解可能な年齢の小児同胞ドナー候補者には、提供に関して本人への説明と同意は?
  - ・ 手順を定めて、健康診断やHLA検査のための採血は、医師から十分な説明と同意の後に行っている。 6
  - ・ 手順をきめておらず、同意の意思があることが両親から確認できれば、簡単な説明のみで採血を先行している。 9
  - ・ 厳密に手順はきめておらず、ケースにより採血時期は様々。 2
4. 理解可能な年齢の小児同胞ドナー候補者に説明する際には、
  - ・ 医師が説明する際、看護師の同席あり。 5
  - ・ 看護師以外に、その他の職種が同席。(職種 CC1, CLS1)
  - ・ 医師のみ。 11

5. 年長ドナーへの説明時、説明後に、ドナーの不安や理解の程度を観察、評価していますか?
  - ・ (全例・問題ありそうなケースは)医師または看護師が、本人と話し合う。 9
  - ・ (全例・必要に応じて)臨床心理士や精神科医などの専門家が同席したり、後で面談したりする機会を設けている。 2
  - ・ 全例の同胞ドナーに問題があるかどうかを家族から聞き取りしている。 8
  - ・ 家族からの訴えがあれば(医師 7、心理士 2)が対応している。 7
6. 年長同胞ドナーの提供における問題症例
  - ・ 拒否して採血出来なかった例がありますか? (Y 2)
  - ・ ドナー候補となった後に提供を両意しなかった例がありますか? (Y 2)
  - ・ 提供に同意したのちも、不安が持続し、心理的サポートが必要となった例がありますか? (Y 3)

7. 会話可能な幼少同胞ドナーにたいしての説明や納得の確認は？

- ・病児同胞の健康回復のための協力の必要性について、家族から説明している。 12
- ・(医師5・看護師3)が説明している。 8
- ・イラストなどを用いて、年齢に応じた採取方法について、説明している。 3
- ・入院について、病棟を案内して説明している。 3

8. 会話可能な幼少同胞ドナーに対しての援助と納得度の評価

- ・入院時、入院中の不安に対し、(CLS1,看護師3,保育士3)が配慮した対応を行っている。 13
- ・家族に任せている。 1
- ・評価を行っている。 3 (心理士2)
- ・後日家族から聞き取りしている。 4
- ・評価はしていない。 1

第2回調査の中間解析

- ・第1回は医師宛の匿名調査としたが、今回は「看護師」あての「実名調査」とした。
- ・対象施設を39にしぼり、設問を主要8項目に限定した。期限内の回答は17施設(44%)であった。
- ・1年半前と調査対象施設は必ずしも一致していないので正確な変化をとらえていない可能性がある。

17施設回答結果まとめ

- ・理解力のあるドナーに対し医師、看護師以外の職種に係わる施設は4施設に留まった。
- ・ドナーの主治医が患者と別は2施設のみ。
- ・HLAなどの採血を説明と同意後に行う施設は6施設で、大部分は手順を決めていない。
- ・ドナーへの説明も医師のみ11施設が最も多かった。
- ・説明後のドナーの心理的評価や援助は問題があるとき医師、看護師が対応するが13施設と大半であった。
- ・5施設が同胞ドナーの心理的問題を経験していた。
- ・会話可能な幼若児へイラストなどを用いて説明している施設は3施設に留まった。
- ・幼若児の納得度評価はCLS1,看護師3,保育士1,児童精神科医1が行っていた。

評価

- ・ガイドラインの浸透は1年半前とほぼ同じレベルに留まっていると考えられる。
- ・その理由として、考えられることは
  - 移植に係わる医師看護師以外の職種が少ない。
  - 提案された理念が十分に移植チームに理解されていない。
  - 手続きが煩雑で、手間がかかり、迅速性にかける。
  - 非血縁ドナーは自発的提供意思がなければ提供できないが、
    - ・同胞ドナーは「しつこく同意」、「家族間の圧力の結果」、などの状況でも提供できる。
    - ・提供できない正当な理由が必要。
  - などの考えが根拠にある可能性。
- ・今回の調査をきっかけに、基本理念について、各施設で議論を深める必要を感じた。



(再掲)

平成18年度 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  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班  
第二回会議

2007年1月27日(土)午後3時30分～午後6時 会場:東京医科歯科大学湯島キャンパス 1号棟9階特別講堂  
28日(日)午前9時半～13時30分 同

プログラム

主任研究者挨拶並びに報告 ..... 181  
小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター

分担研究報告 (一日目・27日)

細胞治療とその適正運用 (前半・1日目)

1. 血縁造血幹細胞ドナーの安全性 ..... 183  
小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
2. 血縁造血幹細胞ドナー保険の適格性基準と運用状況 ..... 188  
鈴木律朗<sup>①</sup>、熱田由子<sup>①</sup>、吉見礼美<sup>①</sup>、小寺良尚<sup>②</sup>  
①名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理学講座  
②名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
3. 国内初のヒト灌流法 (Phase I Study) を実施して ..... 191  
池原 進 関西医科大学 第一病理学教室
4. WMDA Clinical WG の報告 ..... 193  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 血液内科
5. 同種造血幹細胞移植後の長期生存例のQOL ..... 194  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 血液内科

造血幹細胞移植と組織適合性抗原 (前半・1日目)

6. 非血縁者間骨髄移植における不適合HLA型の組み合わせの意義 ..... 196  
川瀬孝和<sup>①</sup>、柏瀬貢一<sup>②</sup>、松尾恵太郎<sup>①</sup>、森島泰雄<sup>①</sup>  
①愛知県がんセンター中央病院 ②東京都赤十字血液センター製剤部、検査部
7. 全ゲノム関連解析による移植合併症の遺伝的背景の探索 ..... 197  
南谷泰仁、小川誠司 東京大学大学院医学研究科 造血再生医療講座
8. NK細胞受容体KIR遺伝子型と非血縁者間骨髄移植成績 ..... 199  
屋部登志雄<sup>①</sup>、柏瀬貢一<sup>①</sup>、平安恒幸<sup>①</sup>、松尾恵太郎<sup>②</sup>、森島泰雄<sup>②</sup>  
①東京都赤十字血液センター 製剤部/検査部  
②愛知県がんセンター中央病院 疫学予防部/血液・細胞療法部
9. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究 ..... 201  
山本 健<sup>①</sup>、笹月健彦<sup>②</sup> ①九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 ②国立国際医療センター
10. 造血幹細胞移植関連遺伝子の探求 ..... 202  
鬼塚真仁、猪子英俊 東海大学医学部 分子生命医学

QOL (前半・1日目)

11. 小児同胞ドナーの骨髄提供における臨床心理士の役割 ..... 204  
稲沼邦夫、土田昌宏 茨城県立こども病院 臨床心理科/小児科

細胞治療とその適正運用 (後半・2日目)

12. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する治性化 CD4-DLI ..... 206  
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
13. マイナー抗原を標的とした免疫療法の臨床試験の今後 ..... 208  
赤塚美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
14. 同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の後方視的分析-JSHCT データを利用して ..... 209  
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  
10:10-11:10 (座長:原田実根)
15. 非遺伝母 HLA 抗原(NIMA)相補的移植後の遅発性合併症に関する調査 ..... 211  
一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
16. 母児間移植を行った抗 HLA 抗体陽性慢性骨髄単球性白血病-Flow PRA 法による抗 HLA 抗体の推移 ..... 216  
谷口享子、稲葉 亨、島崎千尋 京都府立医科大学 血液・腫瘍内科
17. FK506 を用いた非血縁者間骨髄移植における HLA 座アリル不一致の意義~単一施設における検討 ..... 218  
諫田淳也、一戸辰夫、石川隆之、内山 卓 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
18. 骨髄由来間葉系幹細胞により誘導される Bone Marrow Organ System の機能解析 ..... 220  
三浦康生<sup>①</sup>、一戸辰夫<sup>②</sup> ①大阪赤十字病院 血液内科  
②京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学  
11:10-11:35 (座長:村田 誠)
19. MTHFR 遺伝子の多型が同種造血幹細胞移植の予後に与える影響 ..... 221  
杉本恭子、村田 誠 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
20. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植臨床試験 (第 I 相試験) ..... 223  
池亀和博、小川啓恭 兵庫医科大学 血液内科
21. 血縁者間 HLA 不適合移植後の難治性 GVHD に対する少量 ATG 療法 ..... 224  
池亀和博、小川啓恭 兵庫医科大学 血液内科

QOL (後半・2日目)

22. 非血縁者間骨髄移植成績における血液型不適合の影響 ..... 225  
木村文彦<sup>①</sup>、元吉和夫<sup>①</sup>、廣川 誠<sup>②</sup>、秋山秀樹<sup>③</sup>  
①防衛医科大学 ②秋田大学医学部附属病院 第三内科  
③東京都立駒込病院 血液内科
23. 小児造血幹細胞移植ドナーへの説明のための資料作成の試み ..... 227  
掛江直子<sup>①</sup>、坂本なほ子<sup>②</sup>、加藤俊一<sup>③</sup>、渡辺 新<sup>④</sup>  
①国立成育医療センター ②順天堂大学医学部 公衆衛生学  
③東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学 ④中通病総合院 小児科
24. 同種末梢血幹細胞ドナーが要するアフエレーシス回数の予測 ..... 229  
難波寛子、谷本光音 岡山大学医歯学総合研究科 病態制御学
25. 骨髄採取量採取細胞数と採取時間麻酔時間に関して ..... 230  
中尾康夫 札幌北楡病院 麻酔科

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並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

主任研究者

小寺良尚

テーマ  
(分担研究課題)

1. 造血細胞移植療法総体の効率的かつ適正な運用とドナーの安全確保に関する研究
2. 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの登録システムの一元化とその運用方法に関する研究
3. 造血幹細胞移植に関わる海外情報の収集とその運用に関する研究
4. 同種末梢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
5. HLA不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究

6. 活性化CD-4によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
7. マイナー抗原特異的T細胞によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究

8. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究
9. HLA-DNAタイピングの意義に関する研究
10. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究
11. 造血幹細胞移植におけるNK細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型の影響に関する研究

12. SNP解析を用いた移植後合併症関連遺伝子の同定とその臨床応用に関する研究
13. 造血幹細胞骨髄内直接移植法の臨床試験体制の確立と実施に関する研究
14. 同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える影響に関する研究

15. 小児移植患者のQOL評価法の確立と向上の研究
16. 成人血縁ドナーの権利擁護とQOL向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究
17. 小児血縁ドナーの権利擁護とQOL向上の研究
18. 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
19. 成人移植患者のQOL向上の研究
20. 麻酔医学からの安全性に関する検討

## 方 法

### 日本造血細胞移植学会との共同研究として

1. 患者データ集計事業(血縁骨髄・末梢血、非血縁骨髄、非血縁臍帯血、自家骨髄・末梢血、血縁・非血縁DLI)の一元化と捕捉率の向上
2. 血縁造血幹細胞ドナー登録事業の推進(ドナー安全管理料の薬価収載と連動)
3. 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の総括・長期フォローの継続
4. ドナー・患者QOL調査の継続

### 骨髄移植推進財団との共同研究として

1. 検体保存事業の再開・継続
2. 非血縁ドナー長期フォローアップ作業の新設
3. ドナー・患者QOL調査の継続

### 第 I・II 相試験の実施

1. 活性化CD4-DLI — 移植後重症感染症
2. マイナー抗原特異的T細胞 — 移植後再発
3. 母児間免疫寛容HLA2座以上不適合移植
4. HLA 1ハプロ不適合移植
5. 骨髄内移植
6. その他

### 期待される成果(国策への反映)

1. 造血幹細胞移植需要の充足
2. ドナー安全保障システムの構築
3. 同種免疫反応を利用した難病治療法の提案