

③ 独立データモニタリング委員会による評価・勧告

評価を依頼された独立データモニタリング委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書(二次報告)」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、主任研究者に詳細調査の依頼を行う。主任研究者は、当該施設の試験責任/分担医師、データセンターおよび関連部門に詳細な情報の提供を指示する。

独立データモニタリング委員会は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、主任研究者(研究事務局)に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告を、「重篤な有害事象に関する勧告書」を用いて行う。本勧告書には、「重篤な有害事象に関する報告書(一次報告)」、「重篤な有害事象に関する報告書(二次報告)」および「詳細調査報告書」の写しを添付する。勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・再開、プロトコルの変更、試験薬/試験製品のロット検査、当該症例の盲検解除、全参加施設への有害事象情報の提供、研究機関の倫理審査委員会による審査などが考えられる。

④ 対策の決定

主任研究者(研究事務局)は、独立データモニタリング委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。主任研究者は、決定事項を当該施設の試験責任医師、独立データモニタリング委員会、データセンター、主任研究者の所属する医療機関の長、倫理審査委員会(所属する機関および臨床試験支援機関)に連絡する。対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師に対策の内容とその理由を連絡する。

⑤ 最終報告後の対応

最終報告を受けた主任研究者(研究事務局)は、独立データモニタリング委員会、データセンターに最終報告書を送付する。

また、最終報告の内容により、改めて評価を要すると主任研究者が判断した場合は、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

緊急時の連絡先

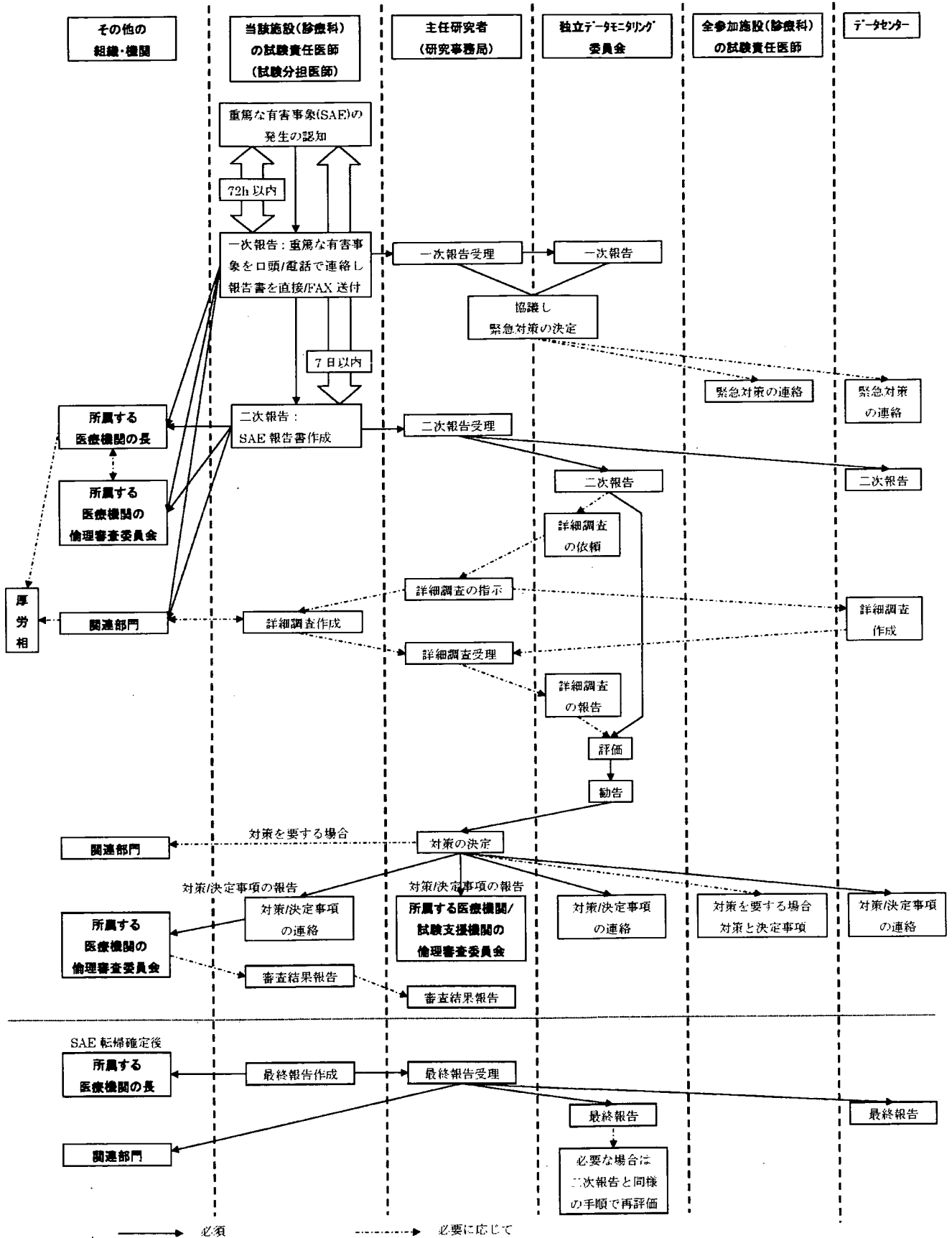
主任研究者

先端医療センター 再生医療研究部 伊藤 仁也

電話：078-304-5773、FAX：078-304-5774

(休日・夜間連絡先：090-9702-6223)

重篤な有害事象発生時の報告・対応フローチャート



主任研究者 : ○○病院 ○○科 教授
 研究事務局 : ○○病院 ○○科
 医療機関の長 : ○○病院 院長
 倫理審査委員会 :
 関連部門 :

○○ ○○殿
 ○○ ○○殿
 ○○ ○○殿
 ○○ ○○殿
 ○○ ○○殿
 ○○ ○○殿
 ○○ ○○殿

試験責任/分担医師：
 施設住所：
 Tel：

重篤な有害事象等に関する報告書(一次報告・二次報告・最終報告)

「○○○○○臨床試験」(臨床研究実施計画書コード：XXXXXX)において下記の重篤な有害事象を認めためたので報告します。

被験者(シナル)：姓	名	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	被験者識別コード：XXXXXX	生年月日： 年 月 日	身長： cm	体重： kg
本試験の対象疾患名：		既往症： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()				
合併症： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		薬物・食物アレルギーの既往： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()				
重篤な有害事象の内容						
事象名：						
発現日時： 20 年 月 日 時頃						
事象発生時の入院外来区分： <input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 外来						
重篤と判断した理由：						
<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれ						
<input type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長						
<input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれ						
<input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病・異常						
<input type="checkbox"/> その他()						
年月日	有害事象の発現状況(症状、程度、処置等の経過)		試験開始から有害事象発生までの上記以外の治療： <input type="checkbox"/> 無			
			期間：20 年 月 日～20 年 月 日) <input type="checkbox"/> 不快 <input type="checkbox"/> 不変			
			手術：20 年 月 日～20 年 月 日) (死因、剖検所見の有無を下に記載)			
			期間：20 年 月 日～20 年 月 日) <input type="checkbox"/> 増悪 <input type="checkbox"/> 後遺障害 <input type="checkbox"/> 死亡(20 年 月 日)			
			剖検所見： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(有の場合は所見を添付)			
			死因：			
			試験薬/試験製品との因果関係：			
			<input type="checkbox"/> 関連なし <input type="checkbox"/> 関連ないともいえない <input type="checkbox"/> 多分関連あり <input type="checkbox"/> 明らかに関連あり			
			因果関係の判断理由等：			

別添 2

付録10. 造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価規準

1. 急性 GVHD 重症度分類

(日本造血移植学会 造血細胞移植ガイドライン-GVHD の診断と治療に関するガイドライン)

【臓器障害の stage】

stage ^{a)}	皮膚 皮疹(%) ^{b)}	肝 総ビリルビン(mg/dl)	消化管 下痢(ml/day) ^{c)}
1	< 25	2.0-2.9	500-1000 または嘔気 ^{d)}
2	25-50	3.0-5.9	1000-1500
3	> 50	6.0-14.9	>1500
4	全身性紅皮症 (水疱形成)	≥15.0	高度の腹痛・出血 ^{e)} (腸閉塞)

a)ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を1つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医判断で stage を2-3 落としても良い。

b)火傷における“rule of nines” (成人)、“rule of fives” (乳幼児・小児)を適応。

c)3日間の平均下痢量。小児の場合は ml/m²とする。

d)胃・十二指腸の組織学的証明が必要。

e)消化管 GVHD の stage 4 は、3日間平均下痢量>1500 ml がかつ、腹痛または出血(visible blood)を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わないこととする。

【急性 GVHD の grade】

Grade	stage			
	皮膚		肝	消化管
I	1-2		0	0
II	3	or	1	or 1
III	-		2-3	or 2-4
IV	4	or	4	-

注1)PS が極端に悪い場合(PS 4、または Karnofsky score < 30%)、臓器障害が stage 4 に達しなくとも grade IV とする。GVHD 以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合、判定は容易ではないが、急性 GVHD 関連病変による PS を対象とする。

注2)“or” は、各臓器障害の stage のうち、一つでも満たしていればその grade とするという意味である。

注3)“-” は、skin の場合、stage が0、1、2、3 の範囲で何であっても構わないという意味で、例えば、肝障害が stage 2、3 ならば自動的に grade III となる。つまり皮膚障害の程度は grade III を規定しない。同様に腸管の場合は、障害の程度が何であれ grade IV には関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に stage 4 病変がない限り、grade IV とは判定されない。

1.2 移植後の各時点での各臓器障害が刻々変化するため、重症度の最終的判定は、移植後100日以内の最高重症度とする。

2. 慢性 GVHD 重症度分類

(Shulman, HM, et al. Am J Med 1980; 69: 204-217 より改変)

Limited type	以下のいずれかまたは両方： 1.限局性皮膚病変 2.慢性 GVHD による肝機能障害
Extensive type	以下のいずれか 1.広範な皮膚病変 2.限局性皮膚病変かつ／または慢性 GVHD による肝機能障害に加え、以下の症状が存在する場合 a.肝生検：chronic aggressive hepatitis、bridging necrosis または肝硬変 b.眼病変：シルマーテストにて 5mm 未満 c.口唇生検：小唾液腺または口腔粘膜病変 d.その他標的臓器病変

3. veno-occlusive disease (VOD)

① 診断

経皮的肝生検は多くの場合不可能であるため、診断は血清ビリルビンなどの生化学所見や浮腫・腹水、有痛性肝腫大などの臨床症状に基づいて行われる事がほとんどである。以下の2つの規準の内いずれかを満たす場合 VOD と診断する。

①-1 McDonald 等の規準¹⁾(Seattle group)

移植後 30 日以内に下記の 2 つ以上の所見を認める。

- a) 黄疸(total bilirubin 2 mg/dl 以上)
- b) 肝腫大と右上腹部痛
- c) 腹水あるいは原因不明の体重増加(2%以上)

①-2 Jones 等の規準²⁾(Baltimore group)

移植後 3 週間以内に 2mg/dl 以上の高ビリルビン血症をみとめ、以下の3つの所見の2つ以上を認める。

- a) 肝腫大
- b) 腹水
- c) 5%以上の体重増加

② 重症度分類

下記の分類は retrospective な評価法であり、予後との相関では、黄疸の出現時期・程度、および体内水分貯留の程度、輸注不応性血小板減少の有無、腎不全、呼吸不全など多臓器不全の有無が重要と言われている。

②-1 mild VOD： 体液貯留、疼痛に対し、薬剤の投与の必要がなく、臨床所見も検査所見の完全に軽快する。

②-2 moderate VOD： 体液貯留、疼痛に対し、薬剤の投与を必要とするが、臨床所見も検査所見も軽快する。

②-3 severe VOD： 臨床所見、検査所見が day 100 以内に軽快しないか、死亡症例。

1) McDonald GB, et al.: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis,

2) Jones RJ, et al.: Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation

4. 血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy, TMA)

(日本造血移植学会 造血細胞移植ガイドライン-GVHD の診断と治療に関するガイドライン 資料 2)

多くの鑑別を要する疾患のうち現在最も注目を集めている移植後 TMA は病理学的には細動脈の血小板血栓を特徴とするが、臨床的には microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) と臓器障害をきたす。急性 GVHD の target organ である皮膚、消化管、肝をも障害するため、鑑別上問題となるが、特に消化管 GVHD と似る虚血性腸炎が重要である。ほとんどの症例において急性 GVHD が同時に存在し、強力な免疫抑制剤の使用中に増悪することがしばしばみられる。

重症度分類：MAHA の程度により重症度が決定される。

Grade	LDH	%fragment cells	clinical features
0	normal/increase	≤ 1.2	none
1	normal	≥ 1.3	subclinical
2	increase	1.3-4.8	mild
3	increase	4.9-9.6	moderate

Bearman Criteria

	Grade I	Grade II	Grade III
心毒性	治療不要の軽度心電図異常、又は臨床症状を伴わないが胸部 X 線で心拡大が確認されたもの。	治療を要し、かつ治療反応性の中等度心電図異常、又は治療不要だが持続的な監視を要する中等度心電図異常。あるいはジキタリス製剤や利尿剤反応性のうっ血性心不全。	治療不応性又は難反応性の重度心電図異常。治療不応性又は治療難反応性の心不全。あるいは 50% 以上の電位低下。
膀胱毒性	化学療法後 2-6 日目に発症した肉眼的血尿で、膀胱炎の自覚症状はなく、感染に因らないもの。	化学療法後 7 日目以降に生じた肉眼的血尿で感染に因らないもの、又は 2 日目以降に生じた自覚的な膀胱炎症状を有する血尿で、感染に因らないもの。	明らかな血液を伴う出血性膀胱炎で、硬化性薬剤の注入や腎瘻造設術などの外科処置による侵襲的な局所治療を要するもの。
腎毒性	基準値(通常、前処置開始前の最終測定値)から 2 倍未満のクレアチニン上昇。	基準値の 2 倍以上のクレアチニン上昇を認めるが透析を要さないもの。	透析を要するもの。
肺毒性	胸部 X 線で変化がなく、感染又はうっ血性心不全に因らない呼吸困難。あるいは胸部 X 線で限局性浸潤影や軽度間質性変化を示すが、症状はなく、感染やうっ血性心不全に因らないもの。	呼吸困難を伴い、胸部 X 線で広範な局所浸潤影や中等度間質性変化を認めるもので、感染やうっ血性心不全に因らないもの。機械的換気や >50% 酸素マスクは不要だが基準値より >10% の PO ₂ 低下で、感染やうっ血性心不全に因らないもの。	機械的換気による補助もしくは >50% 酸素マスクを要する間質性変化で、感染やうっ血性心不全に因らないもの。
肝毒性	ビリルビン値 $\geq 2.0 - \leq 6.0$ mg% の軽度肝障害、又は基準値の $>2.5 - <5\%$ の体重増加で心因性でないもの。あるいは前処置前最低値の 2 倍以上 5 倍未満の SGOT 増加。	ビリルビン値 $>6 - <(\leq)20$ mg% の中等度肝障害又は前処置前の 5 倍以上の SGOT 増加。臨床的に認められた腹水貯留又は画像上確認された 100mL を超える腹水貯留。あるいは基準値の 5% 以上の体重増加で心因性でないもの。	ビリルビン値 >20 mg% の重度肝障害。肝性脳症。呼吸機能に障害を及ぼす腹水。
中枢神経系毒性	傾眠傾向だが容易に覚醒し、覚醒後見当識が保たれているもの。	覚醒後の錯乱を伴う傾眠傾向。あるいは意識消失を伴わない別他覚的中枢神経症状を新たに認め、他の薬剤、出血、中枢神経系の感染症では簡単に説明できないもの。	痙攣発作又は昏睡で、他の薬剤、出血、中枢神経系の感染症で説明、証明されないもの。
口内炎	麻薬性鎮痛剤の持続静注を必要としない疼痛 および/又は潰瘍。	麻薬性鎮痛剤の持続静注(モルヒネ点滴)を要する疼痛 および/又は潰瘍。	予防的挿管を要する重度の潰瘍および/又は 粘膜炎。あるいは挿管の有無に関わらず誤嚥性肺炎が確認されたもの。
胃腸毒性	500mL 以上 2,000mL 未満の連日の水様性下痢で、非感染性のもの。	2,000mL 以上の連日の水様性下痢で、非感染性のもの。あるいは心血管系に影響を及ぼさない肉眼的血便で非感染性のもの。もしくは非感染性のサブウイルス。	経鼻胃管による吸引 および/又は 外科治療を要する非感染性のイレウス。あるいは心血管系に影響を及ぼし輸血を要する出血性腸炎。

グレード IV: 致死的なもの。具体的には 28 日以内の死亡、但し肺病変に関しては 100 日以内の死亡と定義する。

SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase.

GVHD、感染症、移植前治療以外の薬剤に起因する障害は除外する。

付録 11. FAB 分類

【急性リンパ性白血病(ALL)】

骨髄：正～過形成、芽球 $\geq 30\%$ 、光顕レベルのミエロペルオキシダーゼ(MPO)陽性芽球 $< 3\%$

- L 1 比較的小型で均一な傾向、N/C 比(核胞体比)が大きい
- L 2 大型で不均一な傾向、N/C 比が小さく多彩である
- L 3 大型で空胞を有するリンパ芽球で B 細胞性(Burkitt 型リンパ芽球)

【急性骨髄性白血病(AML)】

骨髄：正～過形成、芽球 $\geq 30\%$ 、光顕レベルのミエロペルオキシダーゼ(MPO)陽性芽球 $\geq 3\%$
(ただし、M0、M7、一部の M5 を除く)

- M 0 PO 陽性芽球 $< 3\%$
電顕 MPO 陽性芽球 $\geq 3\%$ あるいは、骨髄系抗原(CD13, CD33)が陽性
- M 1 骨髄芽球 $\geq 90\%$ (光顕 MPO 陽性芽球 $\geq 3\%$)
前骨髄球以降あるいは単球系に分化した細胞 $< 10\%$ (非赤芽球成分中)
- M 2 $30\% \leq$ 骨髄芽球 $< 90\%$
前骨髄球以降に分化した細胞 $\geq 10\%$ (非赤芽球成分中)
- M 3 前骨髄球様異常細胞が増殖
- M 4 前骨髄球以降に分化した細胞 $\geq 20\%$ (非赤芽球成分中)
単球系細胞 $\geq 20\%$ (非赤血球成分中)あるいは末梢血単球 $\geq 5,000/\text{cmm}$
- M 5 単球系細胞 $\geq 80\%$
M5a：前単球以降に分化した細胞 $< 10\%$
M5b：前単球と単球への分化傾向を認める
- M 6 赤芽球 $\geq 50\%$ 、骨髄芽球 $\geq 30\%$ (非赤芽球成分中)
- M 7 芽球は電顕血小板ペルオキシダーゼないし glycoprotein IIb/IIIa が陽性

【慢性骨髄性白血病(CML)】

白血病裂孔を伴わない顆粒球系細胞が異常増殖する(ただし急性転化を除く)。

フィラデルフィア染色体、bcr/abl の融合遺伝子を 95%に認める。

付録 12. 造血幹細胞移植の適応ガイドライン 2002 年版(抜粋)

A. 急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia; AML)

AMLに対する造血幹細胞移植は、化学療法と比較して、移植療法によりより高い生存の可能性と良好な治療後のQOL(Quality of life)が得られると考えられる病態に実施すべきで、寛解に到達した患者の予後を予測するリスクファクターに基づき症例を層別化して考えることが妥当と考えられる。

移植の適応

病期	リスク	同種移植	
		HLA適合同胞	非血縁
第1寛解期	t(15;17)	CRP	NR
	低リスク	CRP	CRP
	標準リスク	D	R
	高リスク	D	R
第2寛解期		D	R
第3寛解期		R	R
第1再発早期		R	R/CRP
再発進行期/寛解導入不応期		R/CRP	R/CRP

D (definite)：積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients)：移植を考慮するのが一般的な場合

CRP(to be undertaken in approved clinical research protocols)：標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合

NR (not generally recommended)：一般的には勧められない場合

1. 第一寛解期

1) t(15 ; 17)型白血病

t(15 ; 17)を示す急性前骨髄球性白血病(FAB 分類M3)は、ATRA の導入以来完全寛解(CR)率が90% を越え、4年無病生存率(DFS)は60% 以上となっており第一寛解期では移植の適応はない。しかし、初発症例で化学療法後もMRDを認める症例や初診時白血球数1万以上の症例は予後不良であり造血幹細胞移植が考慮される。

2) 低リスク群

t(8 ; 21)、inv(16)を有する症例、Auer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化(下記参照)で低リスクに相当する症例が該当する。t(8 ; 21)、inv(16)に付加的染色体異常を伴う症例もこれに含まれる。t(8 ; 21)、inv(16)を有する症例は化学療法の成績が良好であり移植の適応は慎重に考慮する必要がある。

3) 標準リスク群

染色体異常としてt(15 ; 17)、t(8 ; 21)、inv(16)ではなく、また、予後不良の染色体異常とされる3q、5番、7番の異常、hypodiploid、複雑な異常がなく、Auer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化(下記参照)で標準リスクに相当する症例が該当する。これらの群でJALSG-AML95 trial におけるmatched-pair 解析では、HLA 一致同胞間骨髄移植が化学療法

より優れており、移植の適応と考えられるが、患者本人や家族の意向も重要である。非血縁者間骨髄移植は本邦ではHLA一致同胞間骨髄移植とほぼ同等の成績が得られている²⁾ので実施を考慮しても良い

4) 高リスク群

染色体異常として、3q、11q、5番、7番の異常、hypodiploid、t(9:22)、複雑な異常を認める症例、およびAuer小体の有無、LDH値、寛解導入回数による層別化で高リスクに相当する症例(下記参照)が該当する。FAB分類M0、M6、M7もこれに該当する。これらの症例における化学療法の成績は不良であり、HLA一致同胞間骨髄移植は第一選択と考えられる。HLA一致同胞がいない場合は非血縁者間骨髄移植も適応となる。

JALSG-AML 95 における層別化

Auer 小体(-)、LDH $\geq 500/\mu\text{l}$ 、寛解導入回数 各項目を1点とし、合計する

グループスコア	スコア	無再発生存率
低リスク	1 or 0	37.4%
標準リスク	2	30.6%
高リスク	3	22.1%

2. 第二寛解期

第二寛解期におけるHLA一致同胞間骨髄移植の成績は、第一寛解期と大きな差はみられない¹⁴⁾。したがって、非血縁者間骨髄移植も含め、同種移植は良い適応である。

3. 第三寛解期以降の寛解期

いずれの病型においても化学療法の成績は不良であり、骨髄提供者がいれば同種移植を選択する。

4. 第一再発早期

第一再発早期であれば、第二寛解期と生存に差はないとの報告¹⁶⁾もあり、骨髄提供者がいれば同種移植を選択する。

5. 再発期

再発期の移植の成績は不良であるが、化学療法による成績は更に不良である。本邦におけるHLA一致同胞間骨髄移植では再発期症例の18%前後に長期生存が得られ移植が考慮されても良い。また、非血縁者間骨髄移植の成績も不良であるが同様である。

B. 急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL)

成人ALL (20歳以上) に対する移植適応は、病型や予後因子の有無によって決定される。予後不良因子としては、年齢 (30歳以上や60歳以上)、全身状態 (performance status)、染色体異常 (t(9;22)、t(4;11)、+8、など)、白血球数 ($>30,000/\mu\text{L}$ や $>100,000/\mu\text{L}$)、寛解までに要した期間 (4 ~ 6週以上)、縦隔腫瘍の有無 (認めない)、表面形質 (T細胞性以外)、芽球の比率 (治療後15日目 $>10\%$) などが指摘されている。特に重要

な予後因子は染色体異常で、予後不良因子として t (9; 22)、t (4; 11)、+ 8、- 7、t (1; 19)、hypodiploidy などが、また予後良好因子として t (8; 14)、t (10; 14)、del (12) などが報告されている。また、新たな再発危険因子として、寛解導入療法や地固め療法（強化療法）に minimal residual disease (MRD) が注目された例では再発の危険性が高く、第一寛解期での同種移植が考慮されている。

移植の適応

病期	同種移植	
	HLA 適合同胞	非血縁
第一寛解期(標準リスク群)	CRP	CRP
(高リスク群)*	D/R	D/R
第二以降の寛解期	D	D
再発早期	R	R
再発進行期/寛解導入不応	R/CRP	R/CRP

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実

施すべき場合)

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

* 高リスク群は予後不良因子を有する症例。予後不良因子として、例えば、予後不良の染色体異常

(t (9; 22)、t (4; 11)、t (1; 19)、+8 など)、年齢 (30 歳以上)、寛解までに 4 ~ 6 週以上、診断時白血球数 > 30000/ μ L などが挙げられている。

1. 第一寛解期、標準リスク群

再発危険因子を有しない症例では、同種移植と化学療法による治療成績がほぼ同等で、同種移植の有用性は明らかではない。そのため各施設の基準によって、同種移植または化学療法が実施されている。また、自家移植と化学療法の治療成績に有意な差は認められていない。

2. 第一寛解期、高リスク群

上記のいずれかの再発危険因子を有する症例では化学療法や自家移植による治療成績が不良なため、同種移植の積極的な適応と考えられている。

3. 第二寛解期以降の寛解期および再発後早期

再発後、化学療法による治療効果は不十分で長期生存が稀であるのに対し、同種移植では 20~40% の無病生存率が得られている (第二寛解期移植、10~65%; 第三寛解期、再発時移植、10~33%)。そのため第二寛解期あるいは再発時は、同種移植の積極的な適応と考えられている。再発後の移植時期については、再寛解導入療法を行い、第二寛解期到達後に同種移植を実施することが多い。とくに、長期寛解後の再発では再寛解導入率も高く、化

学療法の効果期待できる。しかし、寛解導入療法が強化され、以前のように再寛解導入率が高くないこと、また再寛解導入後も寛解持続期間が短いことなどから、寛解期間が短い再発後には、再寛解導入療法を行うことなく同種移植の早期実施を考慮する。また、第二、第三寛解期の成人ALLに対する非血縁者間骨髄移植の治療成績は20～46%（4年生存率）であり、HLA一致同胞間移植以外の同種移植も積極的に考慮する

4. 進行期

同種移植の治療成績は長期生存率が10～20%と低率であるが、長期生存者も得られており、病勢や全身状態などを考慮して慎重に同種移植を検討する。

5. 特殊な染色体異常を示す症例

1) Philadelphia (Ph) 染色体陽性ALL

Ph 染色体 (t(9;22)) は、最も重要な予後不良因子である。寛解導入率は他のALLとほぼ同率であるが、再発率が高く、中央生存期間は1年以下で長期生存者は稀である。一方、同種移植では30～60%の無病生存率が得られており、寛解後早期に血縁者間同種移植を実施することが望ましい。第二寛解期あるいは再発後の同種移植でも長期生存が得られている。そのため血縁者に幹細胞提供者を見出せない場合には、非血縁者間移植を積極的に考慮する。Ph 染色体陽性ALL に対する自家移植では、約70%の再発率が報告されている。しかし、長期生存も得られている。

2) t(4;11) を有するALL

t(4;11) を有するALL はMLL 遺伝子の再構成を認め、予後不良なALL である。第一寛解期に同種移植を実施することにより50%以上の無病生存率が得られており、寛解後早期の同種移植を積極的に考慮する。

C. 骨髄異形成症候群（成人）(myelodysplastic syndrome ; MDS)

現在のところ移植適応を明確に示しうる前方向的無作為試験の報告はない。従ってどの時期にいかなる治療法を選択するかは、個々の患者の予後を推定したうえで、shared decision makingの考え方に従い患者自らの同意に基づいて治療を行うことが重要である。

移植施行可能な年齢の上限は明らかにされていないが、50才以上の患者では、そのeligibilityは個々の症例で全身状態、臓器の予備能、感染症の有無などより総合的に判定することが望ましい。

移植の適応

IPSS (risk)	病 型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
Low	RA/RARS	* R	CRP
intermediate-I	RA/RARS	* R	CRP
	RAEB-I	* R	CRP
intermediate-II	RA/RARS/RAEB-I	D	R
	RAEB-II/RAEB-T	** D	R

High	RAEB/RAEB-T	** D	R
	proliferative CMMoL	*** D	R
	therapy-related MDS	D	R
	AML transformed from primary MDS	** D	R

* 血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で、他の保存的治療法無効の場合。

** 染色体異常がgood prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。

*** dysplastic CMML は他のMDS に準じ、IPSS による適応基準に従う。

D (definite) 積極的に移植を勧める場合

R (in routine use for selected patients) 移植を考慮するのが一般的な場合

CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) : 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合

NR (not generally recommended) 一般的には勧められない場合

1. IPSS low-risk

形態学的にRA/RARSであり、一系統のみの血球減少を呈する群で保存的治療法による生存中央値は10年以上のため、一般的にはintermediate-1以上のリスクの進行まで移植を待つのが妥当である。移植適応となるのは血球減少が高度で頻回の補充療法が必要となる症例あるいは重篤な感染症・出血の既往もしくはこれらの合併症を併発する危険の高い症例のみである。その場合HLA 適合同胞ドナーが得られればできる限り早期に移植することが望ましい。非血縁者間移植成績は特に40歳以上では不良であるためプロトコールに基づく他の実験的治療と比較検討する。

2. IPSS intermediate-1

生存中央値は5年程度である。RA/RARS の場合、IPSS low-risk 症例と同様の移植適応がある。RAEB-I の場合はgood prognosis 染色体異常（正常核形、Y-、5q-、20q-）をもつ二系統以上の血球減少を呈する群またはintermediate prognosis染色体異常をもつ、一系統のみの血球減少を呈する群であり、IPSS low-riskと同様に血球減少の程度およびそれにとともなう合併症の危険度に依存する。保存的療法で治癒が望めないため、疾患の治癒と長期生存をめざす場合には血縁者ドナーがえられれば同種移植を選択する。

3. IPSS intermediate-2

生存中央値は約2年であるため多くの症例が移植適応である。このリスク群に入るRA/RARS症例は染色体異常がpoor riskであるが、移植成績が良好であり非血縁者間移植を含めて早期移植が薦められる。RAEB/RAEB-Tは通常量化学療法によって期待される生存率は低く、移植適応があると考えてよいが、染色体異常がgood prognosis を示すような一部の症例ではAMLに準じた治療で比較的良好な予後を期待できる場合があるので、慎重に移植適応を考慮する。

4. IPSS high-risk

形態学的にRAEB/RAEB-Tであり、その生存中央値は半年未満である。通常量化学療法による治療成績は染色体異常がgood prognosis の症例を除き、極めて不良で治癒が望めないため、非血縁者間移植を含む同種移植の適応がある。しかし芽球の増加が高度の場合には移植成績も不良のため、染色体異常がgood prognosis の症例は非血縁者間移植の場合、慎重に

適応を考慮する。

5. AML transformed from de novo MDS

非血縁者間移植を含む同種移植の適応がある。t (8;21) と inv (16) 症例に関しては de novo AML に準じた化学療法により比較的良好な予後を期待しうる場合があるので、慎重に適応を考慮する。

6. therapy-related MDS

積極的な移植適応である。

7. CMMLのproliferative type

他の有効な治療法に乏しく、移植のよい適応である。Dysplastic type は他の MDS 症例と同様、IPSS risk による適応に従う。

8. 自家移植や骨髄非破壊的同種移植

その目的を明確にした臨床研究 protocol に従って施行されるべきである。

付録 13. 骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)の FAB 分類における診断と WHO 分類との対応

【不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準】

(厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成16年度改訂）)

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。
2. 血液検査および骨髄検査で、1)~3)のすべてを満たす。

1)末梢血で、1~3 系統の血球減少を認める。

成人で、血球減少とは、ヘモグロビン濃度；男12.0 g/dl 未満、女11.0 g/dl 未満、白血球；4,000/ μ l 未満 または好中球 1,800/ μ l 未満、血小板；10 万/ μ l 未満を指す。

2)末梢血および骨髄の血球形態に異形成所見を認める。

異形成所見とは、赤血球系では核周囲不整、核間架橋、核融解像、多核赤芽球、巨赤芽球様変化、空胞化など、顆粒球系では小型あるいは大型好中球、低分葉核好中球(偽 Pelger-Huet 核異常)、過分葉核好中球、好中球顆粒脱失、偽Chediak-Higashi 顆粒、環状核好中球など、巨核球系では微小巨核球、単核巨核球、円形分離多核巨核球、巨大血小板などを指す。

3)末梢血、骨髄のいずれにおいても芽球は30%未満

3. 血球減少の原因となる他の疾患・病態を認めない。

原因となる他の疾患・病態には、白血病、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄線維症、特発性血小板減少性紫斑病、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症、薬剤起因性血液障害などが含まれる。

4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。

1)正ないし過形成の骨髄所見

2)骨髄細胞の染色体異常

3)血液細胞の細胞化学的異常（環状鉄芽球、PAS 陽性赤芽球、ペルオキシダーゼ陰性好中球、好中球アルカリホスファターゼスコア低下）

5. 診断に際しては、1.、2.によって不応性貧血（骨髄異形成症候群）を疑い、3.によって他疾患を除外し、4.によって診断をさらに確実なものとする。

注1. 1~4.を満たすが、骨髄障害をきたす放射線治療や抗腫瘍薬の使用歴がある場合原発性としなない。

注2. 骨髄異形成症候群の芽球比率は FAB 分類では 30%未満、WHO 分類では 20%未満である。

refractory anemia	RA	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球5%未満 環状鉄芽球15%未満
refractory anemia with ringed sideroblasts	RARS	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球5%未満 環状鉄芽球15%以上

refractory anemia with excess blasts	RAEB	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球5~19% Auer 小体 (-)
refractory anemia with excess blasts in transformation	RAEB-t		芽球20~29% Auer 小体 (+)
chronic myelomonocytic leukemia	CMMoL	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 以上	芽球30%未満

FAB 分類	WHO 分類
RA	RA
RARS	RCMD RARS
RAEB	RCMD-RS RAEB-1 RAEB-2
RAEB-t	AML
CMMoL	MDS/MPD

RCMD; refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD-RS; RCMD and ringed sideroblast, AML; acute myeloid leukemia, MDS/MPD; myelodysplastic/ myeloproliferative disease, MDS-U; MDS, unclassifiable

参考文献

通山 薫. 「白血病：診断と治療の進歩」エビデンスに基づく標準的治療法

4) 骨髓異形成症候群. 日本内科学会雑誌 2003; 92: 99

付録 14. 国際予後スコアリングシステム(International prognostic scoring system, IPSS)

予後因子の配点	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄での芽球核型 血球減少	< 5% 良好 0-1 系統	5-10% 中間 2-3 系統	- 不良	11-20%	21-30%

血球減少: 好中球減少<1,800/ μ l, Hb<10g/dl, plt<10 万/ μ l

核型 : 良好=正常, 20q-, 5q-, 中間=その他、
不良=複雑(3 個以上), 7 番染色体異常

リスク群	スコア	50%生存率	AML 移行率
Low	0	5.7 年	19%
INT-1	0.5-1.5	3.5 年	30%
INT-2	1.5-2.0	1.2 年	33%
High	> 2.5	0.4 年	45%

参考文献

Greenberg P et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 89: 2079, 1997

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kato T, Heike T, Okawa K, Haruyama M, Shiraishi K, Yoshimoto M, Nagato M, Shibata M, Kumada T, Yamanaka Y, Hattori H, Nakahata T	A neurosphere-derived factor, Cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells.	Proc.Natl.Acad.Sci.USA			2006 in press
Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, Fuji A, Yuasa T, Manki A, Sakurai Y, Nakajima M, Kobayashi H, Fujiwara I, Tsutsumi H, Utani A, Nishigori C, Heike T, Nakahata T, Miyachi Y.	Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- κ B activation: common genetic etiology with Blau syndrome	Blood	105	1195-1197	2005
Yasumi T, Katamura K, Okafuji I, Yoshioka T, Meguru T, Nishikomori R, Kusunoki T, Heike T, and Nakahata T	Limited ability of antigen-specific Th1 responses to inhibit Th2 cell development in vivo.	J. Immunol.	174	1325-1331	2005
Nagato, Heike T, Kata T, Yamanaka Y, Yoshimoto M., Shimazaki T., Okano H., and Nakahata T.	Prospective characterization of neural stem cells by flow cytometry analysis using a combination of surface markers.	J Neurosci Res	80	456-466	2005
T. Kusunoki, I. Okafuji, T. Yoshioka, M. Saito, R. Nishikomori, T. Heike, M. Sugai, A. Shimizu, T. Nakahata	SPRINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis	J Allergy Clin Immunol	115	636-638	2005
Kawamura T., Ono K., Morimoto T., Wada H., Hirai M., Hidaka K., Morisaki T., Heike T., Nakahata T., Kita T, and Hasegawa K	Acetylation of GATA-4 is involved in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes.	J Boil Chem	280	19682-19688	2005
Yoshimoto M., Chang H., Shiota M., Kobayashi H., Umeda K., Kawakami A., Heike T., and Nakahata T	Two different roles of purified CD45+ c-kit+ Sca-1+ Lin- cells after transplantation in muscles	Stem Cells	23	610-618	2005
Saito, M., Fujisawa, A., Nishikomori, R., Kambe, N., Nakata-Hizume, M., Yoshimoto, M., Ohmori, K., Okafuji, I., Yoshioka, T., Kusunoki, T., Miyachi, Y., Heike, T., and Nakahata, T.	Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurogenic, cutaneous, articular syndrome	Arthritis & Rheumatism	52	3579-3585	2005
Kimura, S., Ito, C., Jyoko, N., Segawa, H., Kuroda, J., Okada, M., Adachi, S., Nakahata, T., Yuasa, T., Filho, V.C., Furukawa, H., Maekawa, T.	Inhibition of leukemic cell growth by a novel anti-cancer drug (GUT-70) Calophyllum brasiliense that acts	by induction of apoptosis. Int J Cancer,	113(1)	158-165	2005

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Matsumoto, S., Kimura, S., Segawa, H., Kuroda, J., Yuasa, T., Sato, K., Nogawa, M., Tanaka, F., <u>Maekawa, T.</u> , Wada, H.	Efficacy of the third-generation bisphosphonate zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines	Lung Cancer,	47(1)	31-39	2005
Kimura, S., Yurugi, K., Segawa, H., Kuroda, J., Sato, K., Nogawa, M., Yuasa, T., Egawa, H., Tanaka, K., <u>Maekawa, T.</u>	Rapid quantitation of IgG antibodies specific for blood group antigens A and B by surface plasmon resonance	Transfusion	45(1)	56-62	2005
Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Kuroda, J., Sato, K., Segawa, H., <u>Maekawa, T.</u>	Monitoring luciferase-labeled cancer cell growth and metastasis in different in vivo models	Cancer Lett,	217(2)	245-253	2005
Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Kuroda, J., Segawa, H., Sato, K., Koizumi, M., <u>Maekawa, T.</u>	Zoledronic acid mediates Ras-independent growth inhibition of prostate cancer cells	Oncol Res,	15(1)	1-9	2005
Sato, K., Kimura, S., Segawa, H., Yokota, A., Matsumoto, S., Kuroda, J., Nogawa, M., Yuasa, T., Kiyono, Y., Wada, H., <u>Maekawa, T.</u>	Cytotoxic effects of gamma delta T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy	Int J Cancer	116(1)	94-99	2005
<u>Maekawa, T.</u> , Kimura, S., Kasai, Y.	Development of novel advanced cell and gene therapy and GMP-controlled cell processing	JMAJ	48(2)	1-4	2005
Yuasa, T., Tsuji, H., Kimura, S., Niwa, N., Yurugi, K., Egawa, H., Tanaka, K., Maruya, E., Saji, H., Asano, H., <u>Maekawa, T.</u>	HLA in Japanese patients with biliary atresia - a retrospective analysis in the patients with living donor liver transplantation	Hum Immunol	66(3)	290-295	2005
Segawa, H., Kimura, S., Kuroda, J., Sato, K., Nogawa, M., Yuasa, T., Yokota, A., Hodohara, K., Fujiyama, Y., <u>Maekawa, T.</u>	The anti-leukemic efficacy of the third generation bisphosphonate ONO5920/YM529	Leuk Res	29(4)	451-457	2005
Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Tanaka, M., Kuroda, J., Sato, K., Yokota, A., Segawa, S., Toda, Y., Kageyama, S., Yoshiki, T., Okada, Y., <u>Maekawa, T.</u>	Intravesical administration of small interfering RNA targeting PLK-1 successfully prevents the growth of bladder cancer	J Clin Invest,	115(4)	978-985	2005
<u>Maekawa, T.</u>	Establishment of institutional GMP is mandatory for the development of translational research in cell therapy.	J Pharmacol Sci	97	20	2005