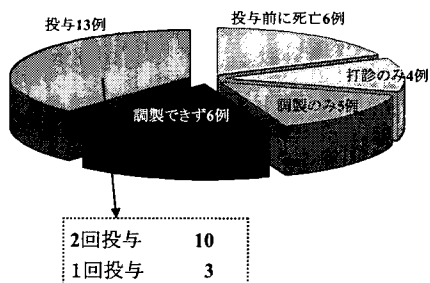


症例内訳(調製・投与)

34症例



CD4-DLIの有害事象

AML-R-BMT: CMV感染症(18ヶ月以上)

慢性GVHD(皮膚)の悪化、肺慢性GVHD

AML-R-BMT: BKV出血性膀胱炎・膀胱内血腫, DLI x 3
急性GVHD grade II, Hemophagocytic syndrome

CAEBV-R-PBSCT: EBVによるCNS疑い(2年以上)
神経症状の増悪

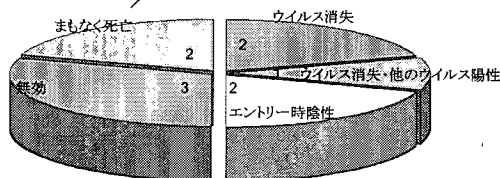
acute GVHD grade I-II (R-BMT) 2例

汎血球減少	0
肝機能異常	0
その他の臓器障害	0

CD4-DLIの効果

2回投与	10
1回投与	3

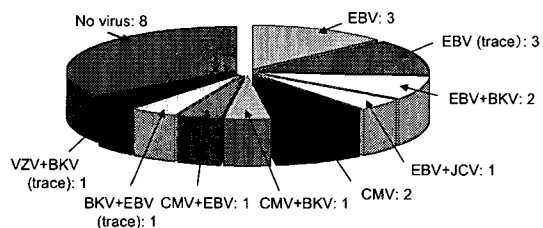
PML・腎不全
重症CMV肺炎(呼吸器管理)・呼吸不全



移植後ウイルス感染症に対する細胞治療(細胞受入れ時検査)

1. レシピエントからの調製

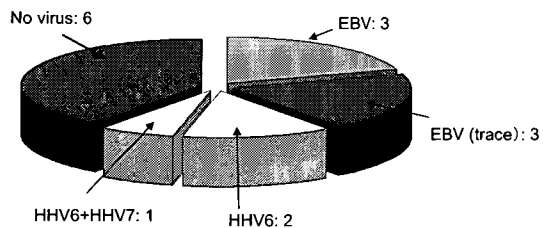
23検体



移植後ウイルス感染症に対する細胞治療(培養後中間検査時)

1. レシピエントからの調製

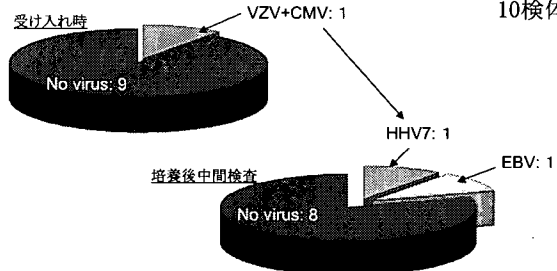
15検体



移植後ウイルス感染症に対する細胞治療(ドナーからの培養)

2. ドナーからの調製

10検体



平成 20 年 1 月 26, 27 日

「慢性リンパ性白血病に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植後の細胞傷害性 T 細胞と抗腫瘍効果との関連」

西田 徹也^{1,2)}、Stanley R. Riddell¹⁾

¹⁾Fred Hutchinson Cancer Research Center, Program in Immunology

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

【緒言】近年、予後不良の fludarabine 不応性慢性リンパ性白血病 (CLL) に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (NM-HSCT) の有用性が報告されている。我々は、CLL に対する NM-HSCT 後の T 細胞反応と抗腫瘍効果との関連を検討した。

【方法】骨髄非破壊的前処置後に、HLA 適合ドナーからの末梢血幹細胞移植を施行した fludarabine 不応性 CLL 患者 10 名から得られた移植後末梢血単核球 (PBMC) を、患者の CLL 細胞と共培養した。CLL 細胞は、CD40 ligand による刺激を行った後に stimulator として用いた。2 回の刺激後、患者 CLL 細胞および患者・ドナー B-LCL に対する細胞傷害性を ⁵¹Cr-release assay にて検討した。T 細胞株が患者の標的細胞のみを認識した場合には、限界希釈法にてクローニングを行い、さらに cDNA ライブラリーを用いた発現クローニング法により、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) クローンが認識している抗原をコードする遺伝子の同定を行った。

【結果】 Fludarabine 不応性 CLL 患者 10 名中、移植後抗腫瘍効果が得られた 5 名全例から患者標的細胞のみを認識する T 細胞株が樹立された。それらの T 細胞株の CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞は、共に CLL 細胞に反応し、また、パーフォリンを介する機序により CLL 細胞に対する傷害性を示した。一方、移植後に抗腫瘍効果が認められなかった 5 名からは、急性 GVHD を合併していたにも拘わらず、患者標的細胞のみを認識する T 細胞株は全く樹立されなかった。

抗腫瘍効果を示した 5 名から樹立した CD8⁺T 細胞株より、27 個の異なるマイナー組織適合抗原 (mHA) を認識する CTL クローンが分離された。そして、発現クローニング法により、mHA をコードしている 4 つの遺伝子を同定した。

【結語】 CLL 上に発現している多様な抗原を認識する CTL の出現が、NM-HSCT 後の抗腫瘍効果にとって重要である。

**HLAハプロ一致移植におけるドナーNK細胞輸注の開発
—GVL効果とGVHDを分離する試み—**

名古屋大学大学院 医学系研究科 小児科学
高橋義行、谷ヶ崎博、小島勢二
名古屋大学大学院 医学系研究科 血液学
安部明弘

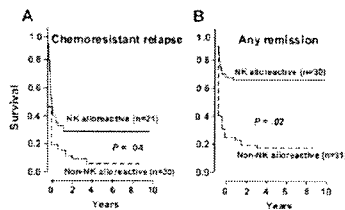
**背景:ドナーにアロ反応性NK細胞を持つ
移植と再発の関係**

KIR ligand incompatibility in GVH direction	No	Yes
Number of transplants	58	34
Donors displaying antirecipient NK clones	1/58	34/34*
Disease		
ALL	21	14
AML	37	20
Transplantation outcomes		
Rejection	15.5%	0%*
Acute GVHD, is grade II	13.7%	0%*
Probability of relapse at 5 years		
ALL	90%	85%
AML	75%	0%**

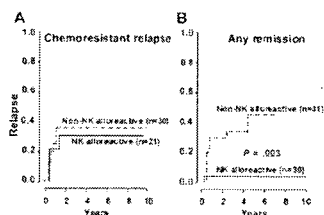
P < 0.01, **P < 0.0006 (23)

Ruggeri L et al, Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants *Science* 15 March 2002;Vol. 295. 5562, 2097 - 2100

EFS



Relapse



Ruggeri L et al. *Blood*, 2007 1;110(1):433-40.

**ハプロ一致移植後
アロ反応性NK細胞クローンの頻度**

1-3 months	4-7 months	8-12 months	>12 months
17/24 (70.8%)	7/24 (29.1%)	2/24 (8.3%)	(0%)



何らかの機序によりドナーNK細胞が寛容となってしまう、アロ反応性NK細胞のGVL効果は移植早期しか効かない

症例1: K.S. 3歳 男児

<現病歴>

2005年9月発症の急性骨髄性白血病 (M7)
染色体検査にて46,XY,t(16;21)(p11;q22)

2005 10/17~ AML-99寛解導入療法にて寛解が得られた。
2006 3/31 BU、L-PAM、Fluで前処置、
HLA一致非血縁者間骨髄移植施行。
(ドナー: 28歳、女性)
2006 11月 Pltの減少を認め、マルクにて再発を確認。

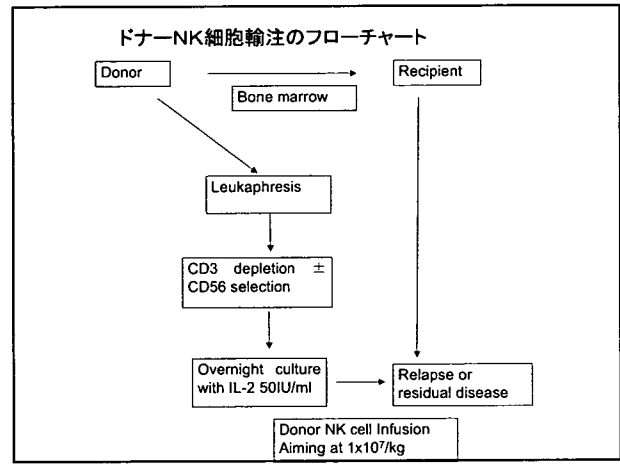
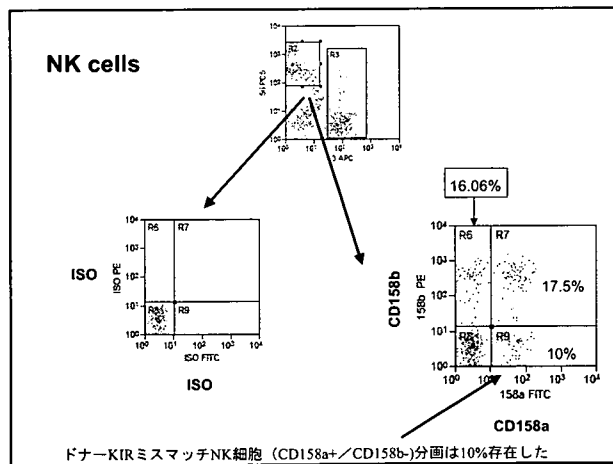
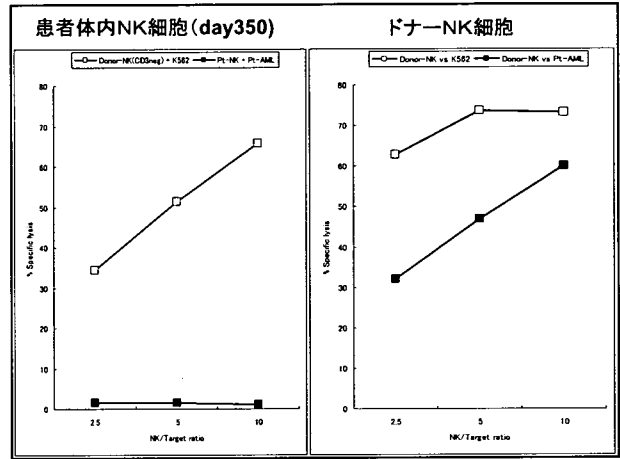
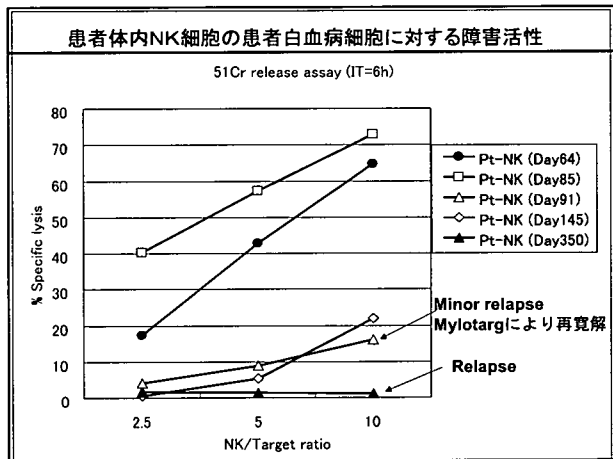
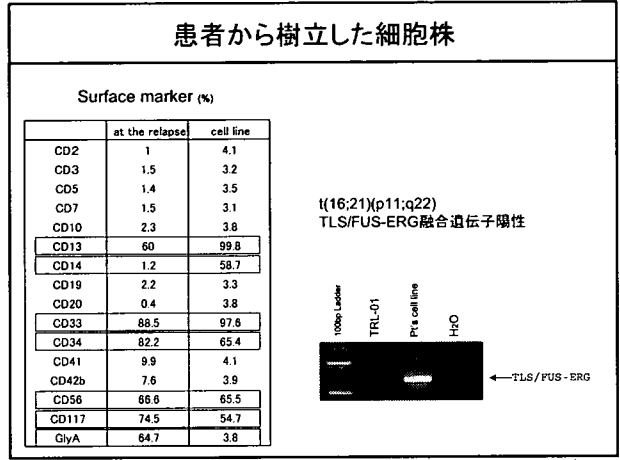
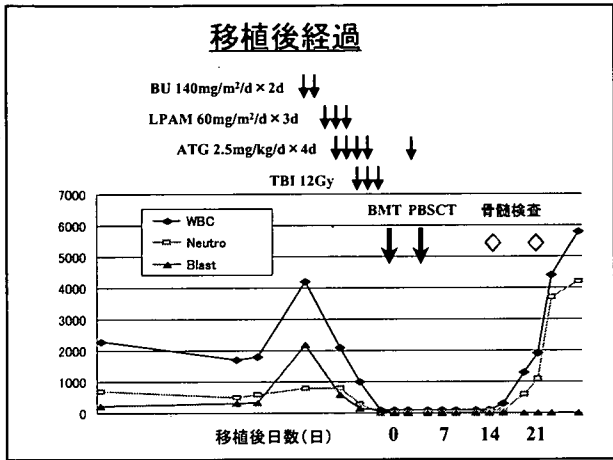
<HLA検査> ドナー: 母 32才 血液型 A+

Recipient: A 0206/2402 B 5101/5201 DR9 0803/1502
Donor: A 11/24 B 62/52 DR9 14/15

Recipient: C 1202 (CW3group) /1402(CW3group)
Donor: C 0401 (CW4group) /1202 (CW3group)



GVH方向のKIRリガンドミスマッチ



ドナーNK細胞輸注

Volume leukapheresis product: 236 ml
WBC concentration: $6.0 \times 10^7/\text{ml}$
Total WBC: 1.4×10^{10}

Percentage of CD3+ T cells: 53.3%
CD3+ concentration: $3.2 \times 10^7/\text{ml}$
Total CD3+ cells: 7.55×10^9

↓ CD3 depletion using CliniMACS

Percentage of CD3+ T cells: 0.04%
CD3+ concentration: $0.8 \times 10^4/\text{ml}$
Total CD3+ cells: 3.13×10^6 (3log depletion)

ドナーNK細胞輸注

2007/12/27 ドナーNK細胞輸注1回目
NK細胞として $0.2 \times 10^7/\text{kg}$

2008/01/10 ドナーNK細胞輸注2回目
NK細胞として $0.55 \times 10^7/\text{kg}$

輸注に伴う急性毒性は認めなかった。
輸注によると考えられるGVHDの悪化はみられなかった。
骨髄のBlast, 末梢血のBlastの改善はみられていない。

症例2: 12歳 女児

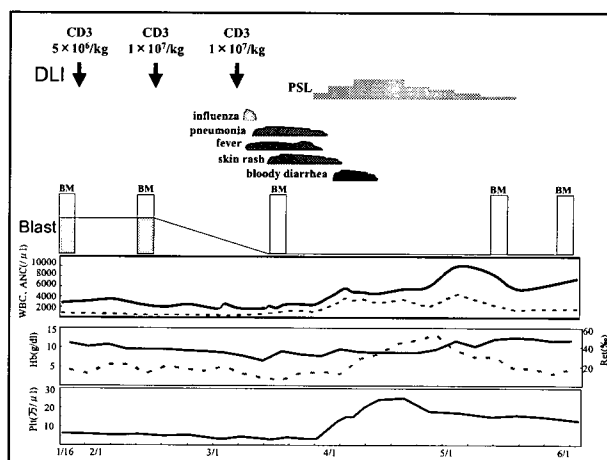
<現病歴>

2005年8月 発症のAML MO

2005/8/26より AML 99の寛解導入療法を行ったが寛解導入不能。感染症の合併に加え、正常造血の回復は得られず、骨髄バンクドナーは待てないと判断し、

2005/10/27 父からのHLAハプロ一致移植を施行し、寛解が得られ、移植後経過に問題なく退院した。

2007年1月(移植後15ヶ月)骨髄検査で再発と診断。



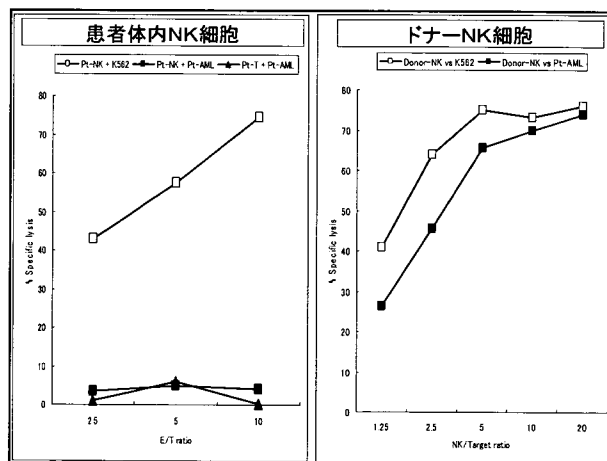
その後の経過

2007/10/27 (3回目DLIによる寛解から9ヵ月後)
骨髄検査にて再再発が確認された。

BlastのFACS sortingを施行し、HLA-DNA typingを行った(HLA研究所)。

HLA
Leukemic blast at 2nd relapse
A -/24 B -/35 DR -/12

HLA
recipient A 2/24 B 60/35 DR 4/12
donor(父) A /24 B 46/35 DR 11/12



結果

- ドナー由来NK細胞が患者白血病細胞を障害活性を示すことがin vitroで観察された。
- ドナー由来NK細胞の患者AMLに対する障害活性は、移植後次第に低下していきドナーNK細胞が免疫寛容を獲得することが示唆された。
- 移植後再発時にHLA-LOHを起こしていた白血病細胞に対し、ドナーNK細胞が障害活性を示した。

ハプロー致移植後のDLI療法

- HLAミスマッチドナーからのDLIの効果と毒性については、いまだ明らかになっていない。
- イスラエルからの報告では、完全寛解は4人/22人(18%)。GVHDはHLA3/6一致の19例中、28%に見られた。
BBMT 2006;12:1295-1301
- 北京大学からの報告では、15/20(75%)で完全寛解となり、2年のleukemia free survivalが40%と報告している。一方で、Grade III-IVのGVHDが6/20(30%)で起こり、そのうち3人が死亡している。
Haematologica 2007;92:414-7

ハプロー致移植後のドナーNK細胞輸注療法

Passwegらの報告では、主にmixed chimera, graft failureに対しCD3によるnegative selectionとCD56 positive selectionを組み合わせたドナーNK細胞輸注を5人の患者に行い、5例中2例にドナーキメラリズムの改善が見られた。また1例もGVHDが起きなかった。

この輸注NK細胞はmedian $1.6 \times 10^7/\text{kg}$ (range 0.21-2.2)であった。

Leukemia 2004;18:1835-1838

結語

- ハプロー致移植後のドナーリンパ球輸注は強力なGVL効果が期待できる一方、GVHDのリスクが高い。アロ反応性NK細胞を持つ場合や、HLA-LOHを起こした場合など、ドナーNK細胞にGVL効果を期待できる可能性がある。今後、ハプロー致移植の成績改善を目指し、ドナーNK細胞輸注の安全性、およびGVL効果について検討していく。

平成19年度厚生労働科学研究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」第2回研究会
 2008年1月26-27日 於・東京医科歯科大学

非遺伝母HLA抗原(NIMA)相補的血縁者間
 造血幹細胞移植の長期成績

分担研究者：
 一戸 辰夫
 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

1/17

母子間・NIMA相補的同胞間HLA不一致移植全国調査。
 FK506を用いて実施されたHLA 2抗原以上不一致移植例の登録追跡調査。
 (Blood 2004;104:3821, Semin Hematol 2005;42:112)

FK506をGVHD予防に用いたNIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植
 に関する臨床試験。(難治性白血病を対象とする前向き研究)

マウス骨髄移植モデルを用いたNIMA寛容効果の解析。
 (Blood 2006;107:404, Blood 2007;110:644a)

NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植後の遅発性合併症に関する調査。
 (Blood 2007;110:349B)

2/17

NIMA-complementary SCT: a prospective trial

- # 15 pts were enrolled between 02/2003 and 04/2006.
- # 12 pts who underwent transplant were registered.
- # Donor cell engraftment was confirmed in 11 pts.
- # Grade III acute GVHD was observed in 4 of 11 (36%)
 evaluable pts; four pts did not develop acute GVHD.
- # Extensive chronic GVHD was observed in 4 of 9 (44%)
 evaluable pts.
- # Six pts survived more than 500 days w/o recurrent
 leukemia as of 01/2008.

3/17

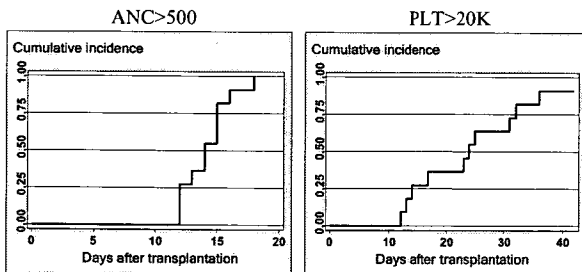
Patient and donor characteristics

Median recipient age (range), yrs	23 (14-49)	
Diagnosis	AML	8
	ALL	2
	ATL	1
	CML	1
Disease status	2 nd CR	1
	Blastic phase	1
	Induction failure	3
	Chemoresistant relapse	7
Median donor age (range), yrs	37 (23-53)	
Donor-recipient sex	Match	6
	F→M	4
	M→F	2
Stem cell source	Marrow	6
	Peripheral blood	6

5/17

Engraftment:

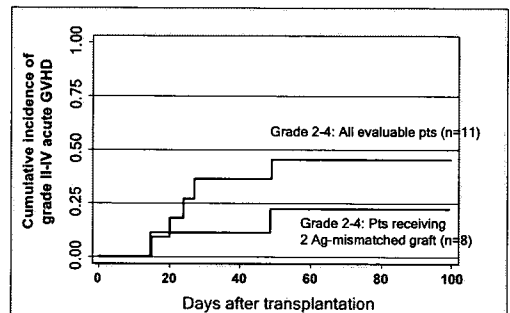
NIMA complementary SCT in poor-risk leukemia: a prospective trial



7/17

Acute GVHD: incidence

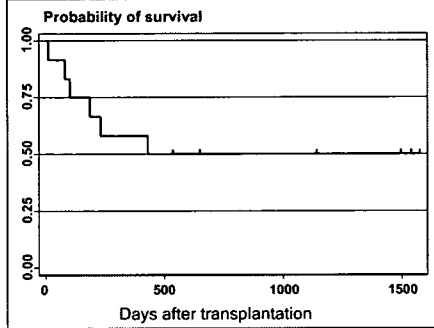
NIMA complementary SCT in poor-risk leukemia: a prospective trial



8/17

Overall survival:

NIMA complementary SCT in poor-risk leukemia: a prospective trial



12/17

Late complication/cause of death:

NIMA complementary SCT in poor-risk leukemia: a prospective trial

Chronic GVHD: evaluable in 9 pts.

None (n=3)
Limited (n=2)
Extensive (n=4)

Six pts succumbed to:

Disease progression (n=5)
Pneumonia before engraftment (n=1)

No death directly attributable to therapy-resistant GVHD

13/17

NIMA相補的造血幹細胞移植後の遅発性合併症に関する調査 参加施設(10施設11診療科)

大阪市立大学医学部附属病院 血液内科 (日野 雅之)
大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科 (澤田 明久、河 敬世)
川崎医科大学附属病院 血液内科 (伊藤 満)
京都大学医学部附属病院 小児科 (足立 壮一)
京都府立医科大学病院 血液内科 (島崎 千尋)
鈴鹿回生総合病院 内科 (岡 宏次)
中通総合病院 小児科 (渡辺 新)
名古屋医療センター 血液内科 (濱口 元洋)
松下記念病院 小児科 (吉原 隆夫)
松下記念病院 内科 (魚嶋 伸彦)
山梨大学医学部附属病院 小児科 (犬飼 岳史)

(五十音順、敬省略)

14/17

Long-term survival after NIMA-complementary SCT

10 of 16 pts are alive in CCR w/o IST >3 yrs.

Age/sex at SCT	Dx	Status at SCT	Donor type	GVH MM	Graft	OS (mos)	Status at LFU	KPS/LPS	eGVHD	IST
21M	AML	Refractory	NIMA-sib.	B+DR	PB	38	CCR	100%	L	off
9M	AML	Refractory	NIMA-sib.	A+B	BM	44	CCR	90%	E	off
42F	PCM	Refractory	NIMA-sib.	ABDR	PB	49	AWD	40%<	E	off
3M	AML	Refractory	Mother	A+B	BM	51	Died of BO	0	E	off
44M	ALL	CR>1	NIMA-sib.	ABDR	PB	52	Died of BO	0	E	on
14M	CML	BP	Mother	B+DR	BM	52	CCR	100%	N	off
17M	DLBCL	Refractory	Mother	ABDR	PB	56	CCR	90%	E	off
2M	CML	CP1	NIMA-sib.	ABDR	BM	56	CCR	100%	E	still on
48M	PCM	Refractory	NIMA-sib.	ABDR	PB	58	CCR	80%	E	off
31F	AML	Refractory	NIMA-sib.	ABDR	PB	60	CCR	90%	E	off
16F	ALL	Refractory	Mother	B+DR	PB	63	CCR	80%	E	off
11M	ALL	CR>1	Mother	A+DR	BM	63	CCR	100%	L	off
37F	AML	CR>1	NIMA-sib.	B+DR	PB	63	CCR	70%	E	off
56F	CML	BC	Daughter	B+DR	PB	65	CCR	100%	E	still on
32M	CML	late CP	Mother	B+DR	PB	73	CCR	70%	E	still on
13F	2ry AML	CR	NIMA-sib.	B+DR	PB	74	CCR	100%	E	off

Summary

* 完遂には至らなかったが、難治性白血病を対象とする前向き臨床試験に登録された12例の解析の結果、一部の症例においては、NIMA相補的移植の選択により、長期寛解生存が得られることが確認された。

* また、少数例での検討であるが、NIMA相補的移植においても、HLA-A、-B、-DR抗原のGVHD方向の不一致が重症GVHDの発症リスクに関与する可能性が示唆された。

* NIMA相補的移植後3年以上の長期生存例の一部においては、免疫抑制剤が中止されていたことから、HLA複数抗原不一致ドナーからのT細胞除去を用いない骨髄移植・末梢血幹細胞移植後においても臍帯血移植と同様に免疫寛容が成立し得ることが示唆された。

16/17

Interpretation

* HLAハプロアイデンティカルなNIMA相補的血縁者をドナーとする骨髄・末梢血幹細胞移植が、難治性造血器腫瘍に対する代替的な移植方法になり得る可能性は失われていないと考えるが、現時点で克服すべき課題は多く、臨床試験として以外の実施は許容されないであろう。

* 臍帯血移植や*in vivo* T細胞除去を用いたハプロアイデンティカル移植と同等以上の有用性が本移植法に存在するかは不明であり、sirolimusなど新規免疫抑制剤の導入を前提とする新たな臨床試験の実施が望まれる。

Too early to give up?

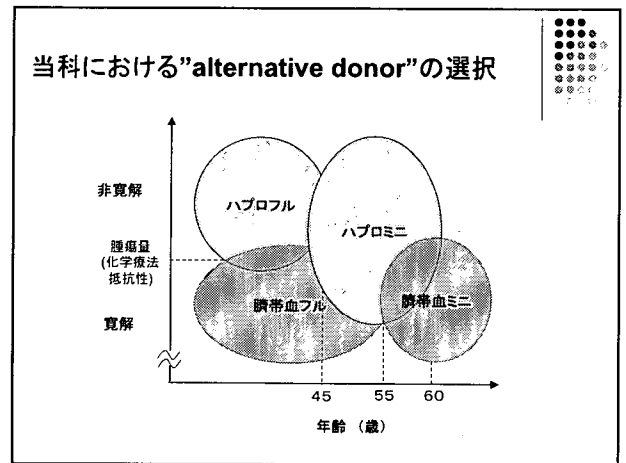
17/17

厚生労働科学研究ヒトゲノム 療等事業
 [骨髓、末梢血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

Jan 26, 2008

HLA不適合移植

兵庫医科大学 内科学講座 血液内科
 吉原哲、池亀和博、小川啓恭
 富山県立中央病院 血液内科
 吉田喬



HLA半合致フル移植

疾患

MDS / AML	7
LBL / ALL	12
Lymphoma	8
Others	3

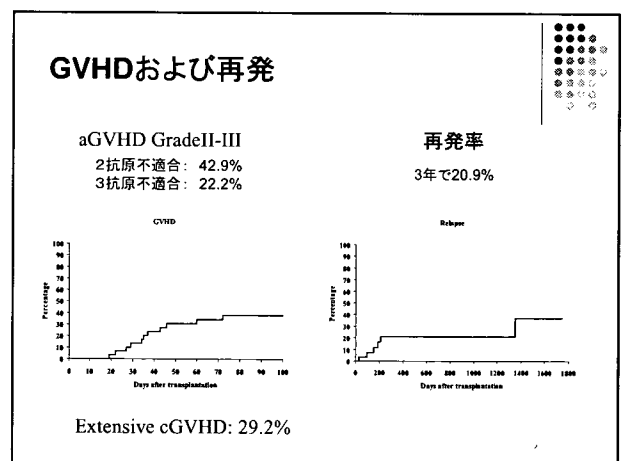
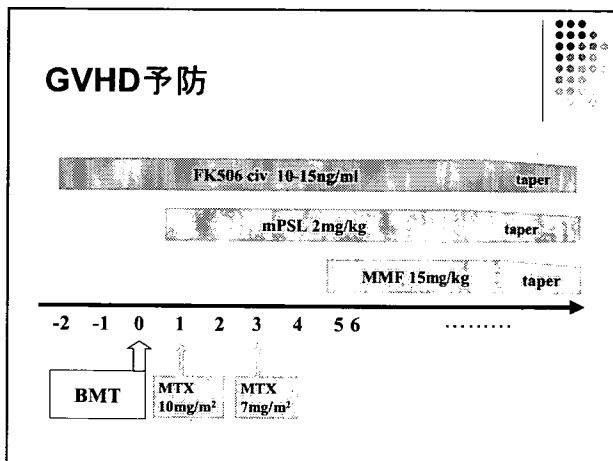
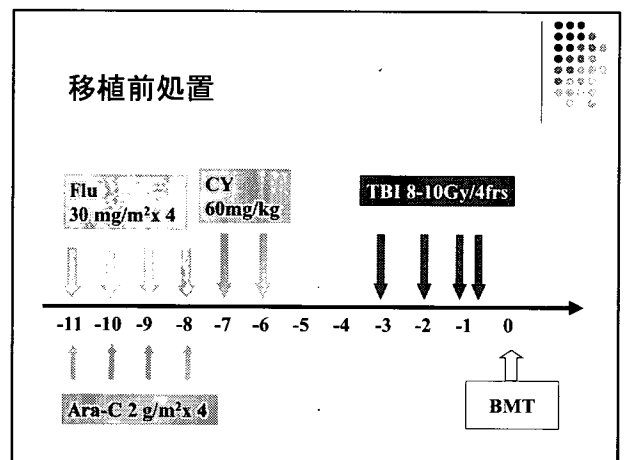
予後不良群のCR1が2例、CR2が2例、その他は非寛解期

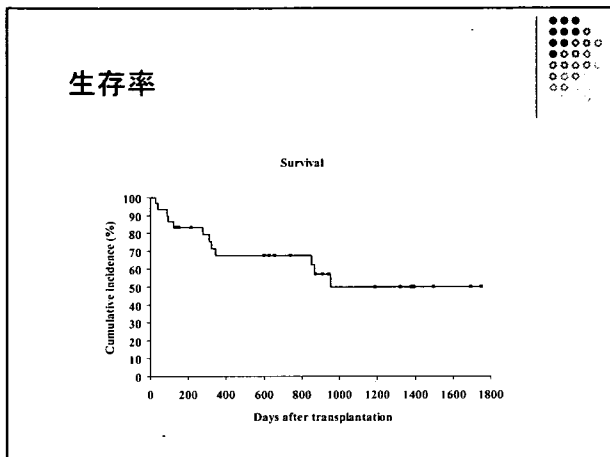
年齢
 中央値30歳(16-42)

HLA不適合数(GvH方向)

2抗原	21例
3抗原	9例

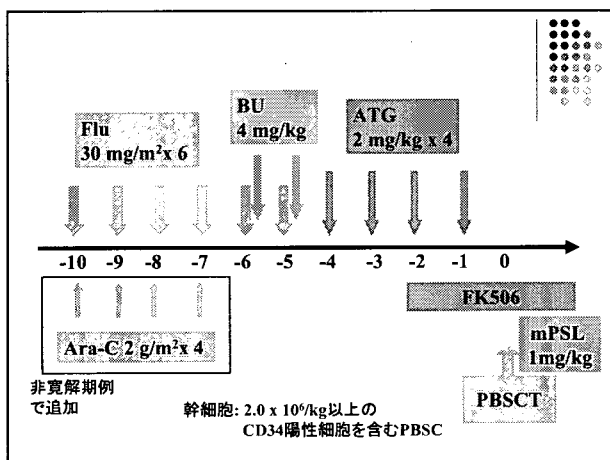
Experimental Hematology, in press





血縁者間HLA半合致ミニ移植 臨床第 I/II 相試験

第 I 相 10例については、全例において35日以内に生着(第 I 相の評価項目)かつ、100日生存(第 II 相の評価項目)
⇒現在第 II 相試験中(第 II 相は4例まで登録)



症例経過

#	病名	好中球 >500/ l	血小板 >2万/ l	D100 生存	aGVHD	生存日数	転帰
001	MDS	11	11	Yes	0	698+	CR⇒Rel
002	MDS	14	14	Yes	I	163	CR⇒Rel⇒再移植⇒死亡
003	AML	12	14	Yes	0	638+	CR⇒CNS Re⇒CR
004	AML	12	12	Yes	0	181	nonCR⇒再移植⇒死亡
006	AML	14	17	Yes	III*	582+	CR
007	ALL	15	低下せず	Yes	I	572+	CR
008	AML	10	22	Yes	0	509+	CR
009	DLBCL	11	26	Yes	0	379	CR, PCP
010	MDS	13	41	Yes	III**	376+	CR
011	MDS	12	12	Yes	I	115	CR, GVHD⇒TMA⇒死亡

*ステロイドの急速減量後に出現、mPSL1mg/kgにてCR
**mPSL500mgにてCR

血縁HLA不適合移植における難治性GVHDに対する少量ATG療法 臨床第 I/II 相試験

現在のところは、当科からの2例、3回の投与のみ。2例とも有害事象なく、有効('steroid sparing effect')
「対象症例」が「血縁HLA不適合(GVH方向に1抗原以上不適合)移植後」となっているが、バンク移植、臍帯血移植にも拡大してもよいか

対象症例

- 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日間の治療で治癒せず(Hsu et al. BMT 2001)。
- 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。
- 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。

治療プロトコル

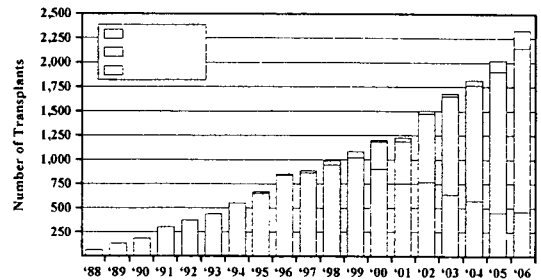
- ゼットプリン注 2mg/kg、週1回投与。
- 効果が不十分であれば、1回の投与量を4mg/kgまで増量可。
- 他の免疫抑制剤は、すでに入っているものは併用も可とするが、増量はしない。可能であれば減量する。
- ゼットプリン注については、無償供与を受ける。

平成19年度 第2回小寺班・加藤班合同班会議

WMDA/NMDP/CIBMTRの
非血縁ドナー末梢血幹細胞移植に関する情報,その他

慶應義塾大学医学部血液内科
岡本 真一郎

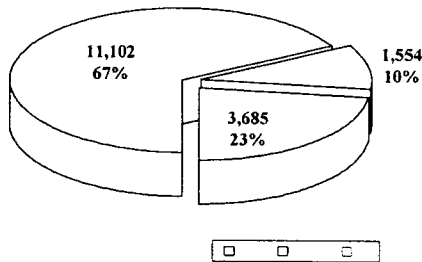
NMDP Transplants by Cell Source Adult Recipients (Age ≥ 18 Years)



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

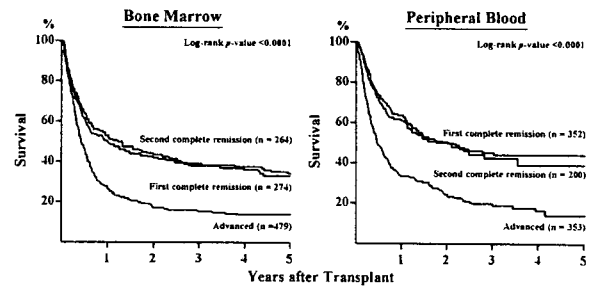
Total Number of Donations by Sources in Asia-Pacific registries (as of 2006/12/31)

Total = 16,341



Acute Myelogenous Leukemia

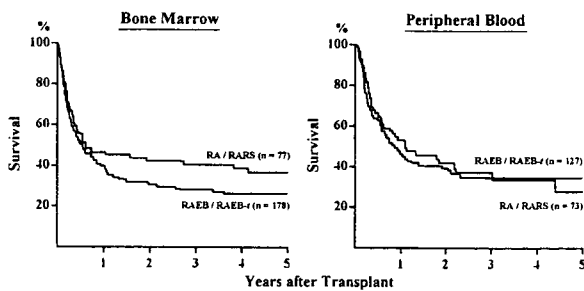
Survival of Adult (Age ≥ 18 Years) Recipients with Myeloablative
Preparative Regimens, by Disease Stage 1998-2006



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

Myelodysplastic Syndromes

Survival of Adult (Age ≥ 18 Years) Recipients with Myeloablative
Preparative Regimens, by FAB Disease Classification 1998-2006



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

BMT CTN Protocol 0201

A Phase III Randomized Multicenter Trial Comparing
G-CSF Mobilized PBSC with Marrow Transplantation from
HLA compatible Unrelated Donor
(Ancillary donor quality of life study)

- Results of retrospective study; overall no benefit (PB=274 BM=618)
- Approximately 275 patients will be accrued per study arm (Total of 550 patients)

Multiple Donations for the Same Recipient (N = 799)

First Donation	Second Donation	Third Donation	No. of Donors	Percent of Donors
Marrow	Marrow		190	23.8%
Marrow	PBSC		416	52.1%
PBSC	Marrow		22	2.8%
PBSC	PBSC		159	19.9%
Marrow	Marrow	Marrow	3	0.4%
Marrow	Marrow	PBSC	5	0.6%
Marrow	PBSC	PBSC	3	0.4%
PBSC	Marrow	PBSC	1	0.1%

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

Multiple Donations for the Same Recipient: Time between Donations

Time (days)	No. of Donors	Median (days)	Range (days)
1 st to 2 nd donation	799	150	1 - 3297 (~9 yrs)
2 nd to 3 rd donation	12	434	21 - 1659 (~4.5 yrs)

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

Time to Full Recovery

(Nov 2001 - March 2006)

After first donation:

- Median 7 days for PBSC donors (n = 4994 donors)
- Median 20 days for Marrow donors (n = 3853 donors)

After second donation:

- Median 7 days for PBSC donors (n = 427 donors)
- Median 19 days for Marrow donors (n = 171 donors)

After third donation:

- Median 8 days for PBSC donors (n = 26 donors)
- Median 19 days for Marrow donors (n = 11 donors)

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

SEAR Reports Collected

- 2002: 6 after BM donation
- 2003: 4 after BM donation (0.06%)
- 2004: 2 after BM, 10 after PBSC donation (0.16%); total of 7266 donations worldwide
- 2005: 8 after BM, 14 after PBSC, 2 after unstimulated lymphocyte donation (0.3%); total of 7921 donations worldwide
- 2006: 8 after BM, 11 after PBSC, 1 after DLI (0.25%); total of 7920 donations worldwide

Serious Product Events and Adverse Effects Registry

- Central reporting system
- Serious events and adverse effects in relation to URD-SC harvest and processing
- In accordance with WMDA standards, JACIE / FACT standard and EU Directive on Tissues and Cells
- Approved by Board implemented 01 / 07
- Donor registries informed Dec 18, 2006

Eleven Registries accredited

WMDA has accredited eleven registries.

The following registries received the WMDA Certificate:

1. Welsh Bone Marrow Donor Registry
2. France Greffe de Moelle Registry
3. National Marrow Donor Program
4. Czech National Marrow Donor Registry
5. Caitlin Raymond International Registry
6. New Zealand Bone Marrow Donor Registry
7. Canadian Blood Services
8. Irish Unrelated BMDR
9. ZKRD
10. Italian BMDR
11. Japan Marrow Donor Program

平成19年度厚生労働科学研究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

非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に向けて
- 日本造血細胞移植学会・当研究班の提言 -
(続)

分担研究者: 小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河敬世、神田善伸、
塩原信太郎、田野崎隆二、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、
原田実根、三田村真、森島泰雄、山本一仁
2008,1,26-27, 東京

2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに報告された急性期比較的重篤有害事象

(): case numbers
初回のG-CSF等予備から起算した

	発症日	消退日
明らかに重篤**:	20 (3,264=0.61%)	
間質性肺炎 (2)	Day3~day25	Day6~Day70
狭心症様発作 (4)	Day2~Day4	Day4~Day6
腹水, 心嚢液貯留, 全身浮腫	Day7	Day9
くも膜下血腫 (手術)	Day23	Day48
後腹膜血腫/貧血 (手術)	Day4	Day25
深部静脈血栓症	Day14	-
胆石胆嚢炎/痛風発作 (手術)	Day2	Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7	Day12~day32
血痰	Day3	Day5
椎間板ヘルニア (手術)	Day7	Day62
出血性胃潰瘍	Day8	Day16

恐らくG-CSF関連, 一過性**:

21 (3,264=0.64%)		
血小板減少 (1.8-6.6x10 ⁴ /mL) (13)	Day2~Day6	Day8~Day11
幹機能異常 (7),	Day3~Day10	Day11~36
食欲不振, 吐気, 嘔吐	Day4	Day19

恐らくアフレーシス関連, 一過性**:

6 (3,264=0.18%)		
迷走神経反射 (2)	Day4	Day4~Day5
テタニー	Day4	Day6
四肢知覚異常	Day4	Day6
刺入部血腫	Day7	Day13
偏頭痛	Day9	Day10

*: 採取チームによる判定
**: ドナーセンターによる分類

年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(最長5年間, 1,673人から得られた4,556報告, 数字は人数,
一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

A. 異常なし:	1,252 (74.8%)
B. 異常あり:	421 (25.2%)
1. 提供前から在り:	95 (5.7%)
2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等, (例: 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術等):	140 (8.4%)
3. 提供後出現, 2以外:	186 (11.1%)
1) 非腫瘍性:	175
2) 血液以外の腫瘍:	10
3) 血液腫瘍:	1

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象
(全て上記B-3に属した, (): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性:
甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo),
慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo),
くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo),
アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo),
気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo),
子宮内膜症 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),
血液以外の腫瘍:
乳がん (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo),
脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo),
血液腫瘍:
急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),
(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化:(1, 48 mo))

末梢血, 骨髄ドナーの有害事象比較 (日本側)

	末梢血	骨髄
30日以内死亡	0 / 3,264	(1)* / 5,921 p>0.99
30日以内重篤有害事象	47** / 3,264	21*** / 5,921 p<0.001
末梢血: "明らかに重篤"	20** / 3,264	21*** / 5,921 p<0.08
血液系悪性腫瘍	1**** / 3,264	2***** / 5,921 p<0.94

*: 採取時発症, 1年後死亡
**: 前出
***: 呼吸不全(1), ショック(1), 悪性高熱症(1), 肺水腫(1),
心房細動(1), 徐脈(1), 低血圧(2), 血腫(1) 採取部痛持続(9),
胸痛(2), 尿道痛 (1), 発熱 (2), 腎不全(1), 心電図異常(1)
****: AML
*****: AML x 2

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子も含めて	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	164 (97.62%)	4 (2.38%)
	p=0.30	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	3,055 (98.90%)	34 (1.10%)
不適格	167 (99.40%)	1 (0.60%)
	p=0.55	

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子を除外して (10-65歳で)	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	75 (96.15%)	3 (3.85%)
	p=0.09	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	3,055 (98.90%)	34 (1.10%)
不適格	77 (98.72%)	1 (1.28%)
	p=0.88	

1) 各種規準の必要性の根拠

- ①ドナー適格規準の必要性。
海外における5/11死亡例→健康人ではない、
4/11死亡例→記載無し(即ち健康人ではない可能性あり)、
という事実から、これらをドナーにしないような適格規準が必要である。
- ②施設・採取規準の必要性。
死亡事例: 11-非健康と不明: 9=2→
2例とも技術上の問題が明らか、という事実から、
施設・採取規準を設け、I&Aを定期的に行う必要がある。
- ③登録規準の必要性
事前登録制有り(日本血縁、海外の各バンク): 死亡事例無し
事前登録制無し(海外血縁): 死亡事例11例
以上の事実は、ドナー事前登録制が極めて重篤な有害事象を
抑止する作用を有することを示している。

2) 以前の有害事象から分かったこと、実施すべきこと

- ①「完全な健康人」をドナーとすること(前記1) - ①より)。
②採取法の規準を作り守ること(前記1) - ②より)。
③事前登録制を採ること(前記1) - ③より)。
④G-CSF投与開始日から起算して28日目までは、
急性期有害事象が発生しやすいので、ドナーに周知し、
異常発生時には即応できる体制を作ること(プロトコールに詳記)。
⑤中長期有害事象報告システムを作ること。

3) 採取の規準(ドナーの適格性・採取施設)
プロトコールに詳述したものの根拠は以下のものである

- ①ドナー適格性規準。
ア) JSHCTの血縁PBSCドナー規準とバンク骨髄ドナー規準の
最小公倍数を採る。
イ) ア) から、血管系異常、凝固系異常が示唆されるドナーを更に
不適格とする。
- ②採取施設規準。
ア) 財団認定施設の中から、採取施設を公募する。
イ) 応募した施設をI&Aする(輸血学会に委託しても良い)。
ウ) I&Aの規準は学会規準に、ドナーの利便性、フォローアップの
利便性を加味して定める。

4) ドナーの利便性を上げるため、外来のみで採取できるように
するための方策。

- ①G-CSF注: 採取施設、採取施設関連施設(採取施設から
紹介してもらい財団が委託する)にて行う。
②G-CSF開始日から28日目まで、携帯電話による24時間
ホットラインを、ドナー、採取主治医、コーディネーターの間で
構築しておく。
③緊急事態発生時、どの医療機関にかかっても緊急対応が
出来るだけの説明書をドナーに渡しておく。
以上を条件に外来採取は可とする。

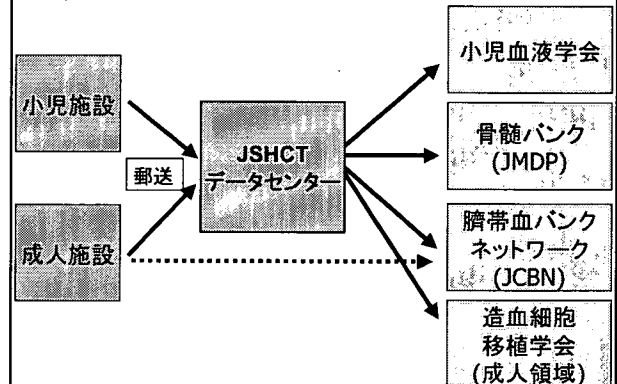
平成19年度 第2回小児班班会議
於 東京医科歯科大学

2008年1月27日(日)

造血細胞移植データ登録の一元化: 過去データの変換と今後の方向性

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理学
鈴木律朗、熱田由子、吉見礼美

2006年からの一元化登録システム



International Journal of
HEMATOLOGY

Unification of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registries in Japan and Establishment of the TRUMP System

Yoshiko Arita,^a Ritsuro Suzuki,^a Ayami Yoshimi,^a Hisashi Gonde,^b Junji Tanaka,^b Akira Hiraoka,^b Koji Kato,^c Ken Tabuchi,^c Masahiro Tsuchida,^c Yasuo Morishima,^d Makoto Mitamura,^e Keisei Kawa,^e Shunichi Kato,^f Tokiko Nagamura,^g Minako Takahashi,^g Yoshihisa Kodera^h

^aDepartment of HSCT Data Management, Nagoya University, School of Medicine, Nagoya, Japan; ^bJapan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Adult Data Management Committee, Nagoya, Japan; ^cJapanese Society of Pediatric Hematology, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Committee, Tokyo, Japan; ^dJapan Marrow Donor Program, Marrow Transplant Promotion Foundation Data and Sample Management Committee, Tokyo, Japan; ^eJapan Cord Blood Bank Network, Transplantation Data Management Subcommittee, Tokyo, Japan; ^fPresident, Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan

Received December 21, 2006; received in revised form June 4, 2007; accepted June 20, 2007

Int J Hematol. 2007; 86: 269-274.

移植登録一元管理プログラム

Transplant Registry Unified Management Program

TRUMP (切り札)

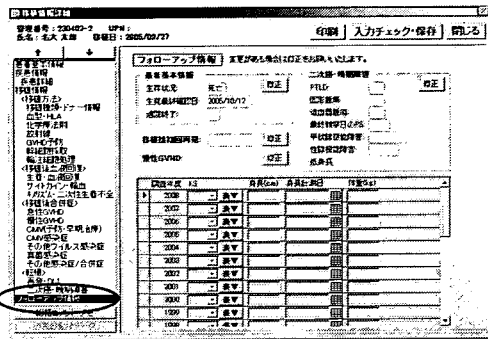
造血細胞移植登録一元化システムの運用

- セキュリティを重視して、プログラムはWebに接続しないコンピューターで入力。
(施設のコンピューターには、個人情報が残る)
- 暗号化出力ファイルは郵送する。
- 国の疫学指針の遵守。
- 実施にあたり、外部有識者(弁護士を含む)も交えた学会倫理委員会で審査。

2007年、一年間の流れ

- 2007. 1 2006年分台帳登録。小児のデータ収集開始。
(TRUMP ver. 1.1.7)
- 2007. 6 検索など新機能を搭載し、画面仕様を変更。
(TRUMP ver. 1.2)
- 2007. 8 2006年分本登録。 (~2007.12)
フォローアップ画面の追加 (Ver. 1.2.1)
- 2007. 11 TRUMP論文掲載
- 2007. 10 ~ 2008. 1
過去データの変換・返却。
一部施設では、過去データ受取り不能。
送付CDから過去データを扱う機能を自動でバージョン・アップ (Ver. 1.2.2)

Ver. 1.2.1 で追加の、f/u画面



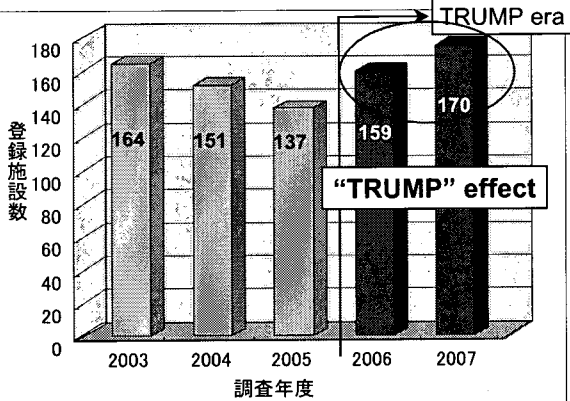
画面上半分の項目は表示のみで、このページでは直接修正ができません。
修正ボタンを押すと各画面に切り替わります。(※4画面)
画面上半分の項目は表示のみで、このページでは直接修正ができません。
修正ボタンを押すと各画面に切り替わります。(※4画面)
画面上半分の項目は表示のみで、このページでは直接修正ができません。
修正ボタンを押すと各画面に切り替わります。(※4画面)

TRUMP導入に伴う負の危惧

- ・ 不慣れたプログラム
調査項目の増加
- ・ ファイルを郵送することの煩雑さ

↓
登録施設数・症例数減少の懸念

成人領域での登録施設数の推移



移植登録件数

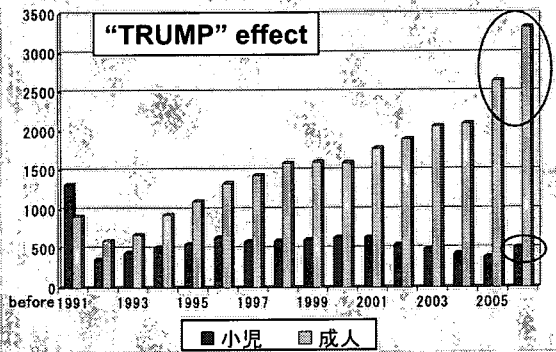
表1 経年別移植登録件数 Referred transplants according to year of transplant

移植年 Year of transplant	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
小児域の報告 JSHCT survey of child transplants 小児域の報告 JSHCT survey of adult transplants	1,328	362	436	522	575	638	549	594
JSHCT survey of adult transplants	304	598	575	521	402	449	448	469
JMHP 未登録症 JMHP survey	0	0	85	182	340	367	406	451
移植登録プログラムの実施 JMHP survey	0	0	0	0	0	0	11	20
合計 Total #	2,229	960	1,125	1,144	1,365	1,454	1,424	1,484

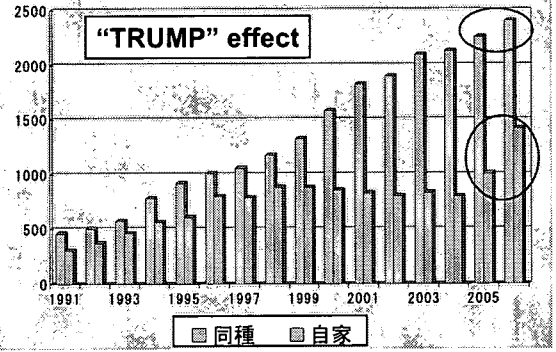
注：JMHP未登録症はJMHPによる未登録症のみを指す。
Transplant number indicates the number of all referred transplants including transplants data from 1991 to 2007.
※ JMHP未登録症は「JMHP未登録症」のみを指す。JMHP未登録症はJMHP未登録症のみを指す。
JMHP未登録症は「JMHP未登録症」のみを指す。JMHP未登録症はJMHP未登録症のみを指す。
The sum of all transplants including unreported reported cases.

	1992									
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	合計
611	644	643	541	407	428	388	35	8,794		
1574	1558	1734	1838	1997	2038	1985	69	23,285		
43,025	43,918	44,770	48,963	50,569	50,984	49,427	0	222,880		
511	676	723	741	704	759	869	0	6,842		
192	188	199	248	313	350	386	0	2,588		
2426	2713	2937	3333	3294	3258	3292	40	14,714		
42,476	42,171	42,663	42,662	42,663	42,663	42,663	40	332,884		

総登録移植件数



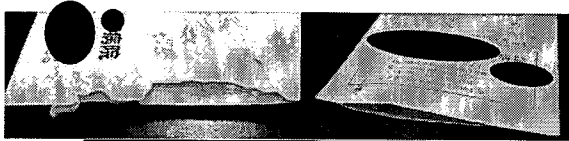
Allogeneic / autologous transplant



ファイル郵送でのトラブル

- 郵送時のメモリスティックの紛失 1件
(2006年度 1件)

郵便局で見つかり、情報の漏洩なし



郵送時は適切なカバーや、保護封筒
をご使用ください。

ファイルのWEB送信に向けて

- データセンターでは、準備完了

暗号化データ(現在郵送しているもの)を
規定のWEBページを介して送受信。(SSL)

個人情報の入ったコンピューターは、WEBに
はつながず、別のコンピューターで送信。

一元化データ管理委員会および学会倫理委員
会で承認されれば、可能な施設でのみ開始。

仮ページ

移植登録一元管理プログラム

お知らせ 移植登録一元管理プログラム 移植登録一元管理プログラム 移植登録一元管理プログラム

JSHCT 本登録受付

- 注意事項
- Webでの個別情報送信が直轄級の倫理委員会承認されているかご確認の上ご利用下さい。
 - このページのアドレスが<https://www.jshct.com/secure/kyokukarup/>であるか確認の上ご利用下さい。
 - このページから送受信する情報は全て暗号化されています。送受信した情報は直轄に安全な場所へ移動され、適切に管理されています。またこのページをご利用することは暗号化されたデータに、ご利用のコンピュータ自体のセキュリティ検査が十分でない場合、コンピュータ内のファイルや暗号化されているWebサイトの情報も他の閲覧に表示されている情報が見える可能性があります。悪意のある第三者に悪意の上ご利用下さい。
 - Windows Update等の更新は適切にしてください。
 - ウイルス対策ソフトは常に最新の状態で保たれているか。
 - 不要なフォルダやファイルの共有設定がされていないか。
 - ファイル共有ソフトを利用していないか。
 - 盗難防止対策がされているか。
 - 市販された提出ファイル(匿名化・暗号化済みのファイル)以外の送受信はしていません。
 - デスクトップに存在するプログラムのショートカットアイコン
 - 個人情報等の含まれているバックアップファイルなど
 - 送受信の取扱いとはなりません。その際は直轄のファイルを送受信して下さい。

仮ページにてご利用されたことによる責任は負いかねます。ご了承下さい。

原本ファイルは提出データXXXXXXXXX.pdf

同意の上、送信して下さい。

その他のファイル郵送でのトラブル

- 送付USBメモリに、ウイルス混入
- 「データ入力用コンピューターにウイルスが感染していた」との連絡

…など、ウイルス関連が4件

- USBメモリ介するウイルス感染が増えています。
- 市販のウイルスチェッカーは、WEBにつなげないコンピューターでも、インストール・アップデート可能です。

一覧と各症例の2画面を用意

サブ画面タイトルを見やすく整理しました。

JMDPIについては、「100日報告」と、学会への「本登録」を両方して下さい。

今後、手順を改善しますが、現状ではご迷惑をおかけしています。 m(__)m

患者登録番号	カネサ番号	LPN	氏名	年齢	性別	病名	移植日	CD	移植	移植状況	施設	学年	バウ
20002-1	120020	1200020	田中 太郎	20	男	AML	2000/05/13	200	UP-BM	生存	100	1998	-
20002-2			鈴木 一郎	25	男	AML	2000/06/07	200	Auto-BM	死亡	100	1999	?
20002-3			山田 三郎	30	男	AML	2000/08/14	200	Auto-BM	死亡	100	2000	?
20002-4			田中 三郎	0	男	OTHER	2000/10/04	200	BM	死亡	100	2000	-
20002-5	10000	10000	田中 三郎	18	男	ML	2000/04/01	200	PB	死亡	100	2000	-
20002-6	10000	10000	田中 三郎	0	男	OTHER	2000/10/04	200	BM	死亡	100	2000	-
20002-7	10000	10000	田中 三郎	30	男	AML	2000/10/05	100	BM+PB	死亡	100	2000	?
20002-8			田中 三郎	0	男	ALL	2000/10/05	200	BM	死亡	100	2000	?
20002-9			田中 三郎	20	女	AML	2000/10/05	100	PB	生存	100	2000	100
20002-10			田中 三郎	0	男	OTHER	2000/10/19	100	CB	生存	100	2000	100
20002-11			田中 三郎	0	男	MDS	2000/11/01	200	PB	死亡	100	2000	-
20002-12			田中 三郎	0	男	MDS	2000/11/01	200	Auto-PB	死亡	100	2000	-
20002-13			田中 三郎	20	男	AML	2000/05/13	200	Auto-BM	死亡	100	2000	?
20002-14			田中 三郎	20	女	ALL	2000/10/01	100	UP-BM+PB	死亡	100	2000	?
20002-15			田中 三郎	20	男	ALL	2000/10/01	100	Auto-BM+PB	死亡	100	2000	?
20002-16			田中 三郎	18	男	MDS	2000/10/02	200	PB	死亡	100	2000	?
20002-17			田中 三郎	20	女	OTHER	2000/05/13	100	Auto-BM	死亡	100	2000	?

TRUMPに将来付加を考えている機能

- ・ 症例サマリー出力機能
(カスタマイズ機能つき)
- ・ 統計機能
(Kaplan-Meier曲線を書ける)
- ・ 移植スケジュール管理カレンダー
(移植の“予定”までTRUMPで管理)

※ データが散逸しないうちに、1990年以前の移植症例も入力して下さい。

今後の方向性

- ・ データ利用の促進
集めたデータは使わなければ意味がない
- ・ データ項目を世界レベルに合わせる
HCT-CIなどをTRUMPに組み込む
- ・ 臍帯血バンクのデータも、TRUMPを通して提出可能に。
- ・ JMDP・JCBBN・JSHCT症例数調査も一元化
→ 施設認定も、TRUMP提出データで

謝辞

日本造血細胞移植学会 造血細胞移植登録一元管理委員会	小寺良尚 平岡節 権藤久司 田中淳司 土田昌宏 加藤剛二 田淵健	骨髄移植推進財団 小瀬美加 武井美樹
・ 日本造血細胞移植学会 理事長 成人領域代表		日本臍帯血バンクネットワーク 鈴木孝佳
・ 日本小児血液学会代表		NPO血液疾患臨床研究 サポートセンター 坪井秀樹 黒川哲二 伊藤千佳 宮園美千代 酒井孝子 倉田美穂 天野星子 杉浦歌織
・ 日本骨髄バンク代表	河敬世 森島泰雄 三田村眞	
・ 日本臍帯血バンクネットワーク代表	加藤俊一 高梨美乃子 長村登紀子	

ご意見を下さった全国の登録施設の皆様

移植後のMRDモニター方法の現状と開発状況

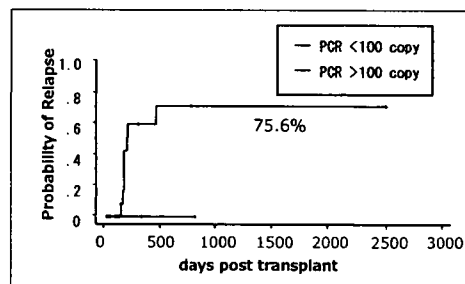
名古屋第一赤十字病院血液内科

宮村耕一

平成19年度厚生労働科学研究再生医療等研究事業 小寺班 平成20年1月27日

Cumulative relapse rate for Ph+ A

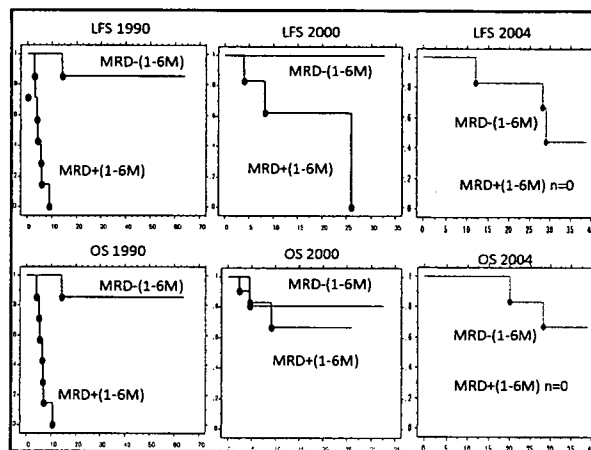
PCR- vs PCR+ pre-transplant



Yokozawa (JSHCT, 2000)

方法

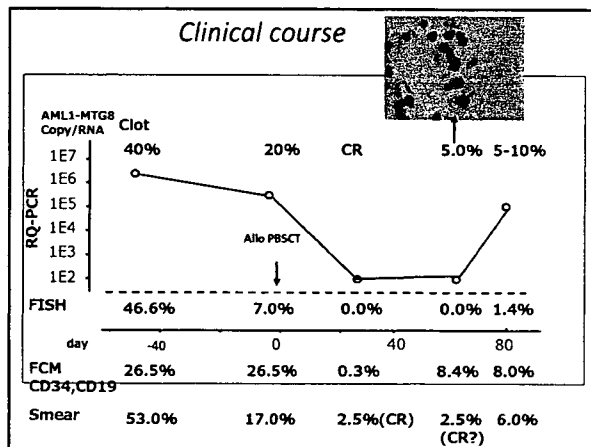
- 1990年代(名古屋第一赤十字病院)
- 2000年(多施設共同研究)
 - MRD陽性が確認されたらイマチニブを開始する。
- 2003年(名古屋第一赤十字病院)
 - 移植時MRD陽性の症例は、移植後1-2か月後よりイマチニブの予防投与を、免疫抑制剤中止まで使用する。
 - 移植時MRD陰性の症例は、イマチニブ投与は任意とする。



まとめ

- 移植直前にMRDが認められることは、移植後の再発のリスクファクターとなる。
- 移植後のMRDをモニターし、陽性となったらイマチニブを投与することにより、生存期間を延長し、再移植までの時間をもたらすことができるが、イマチニブ単独での治癒は困難である。
- 再発のリスクの高い患者に、移植後イマチニブの予防投与を行っても、投与中あるいは投与中止後に再発がおこる症例がみられる。

Clinical course



各種MRD検出方法の比較

	感度	費用	保険 適応	適応 疾患	標準 化	普及
Smear	5%	◎	◎	◎	○	◎
RQ-PCR	10 ⁻⁶ - 10 ⁻⁴	△	△	△	△	△
FISH	1%	△	○	△	◎	○
Clot	?	○	○	○	×	×
FCM	0.1- 1.0%	△	○	○	△	○

ABLをコントロール遺伝子に用いたRQ-PCRキットの開発

Roche Diagnostics
SRL
名古屋第一赤十字病院

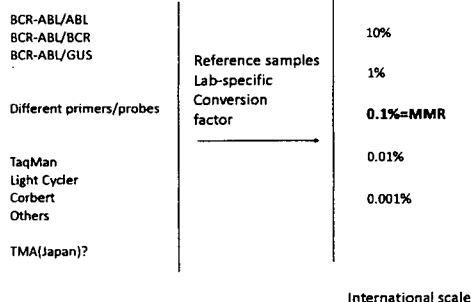
RQ-PCR法における国内の問題点

- 国内検査各社の間で結果が大きく違っている。
- 国内各社は国際的に使用されているABL/BCR/GUSをコントロールに用いていない。
- 国際的研究レベルでは海外の割高のキットを使用するか特許料を払うことになる。
- 保険が広くは認められていない。

解決策

- 各国の特許に触れない本邦の primers/probes を作成する。
- コントロール遺伝子としてABLを用いる。
- これをキット化する。(ロッシュ・ダイアグノスティクス株式会社)
- キットとして保険適応を受ける。
- International Score の conversion factor をもらう(現在はCMLだけ)。

International standardisation of BCR-ABL measurement



まとめ

- 移植後のMRDモニターは再発の早期発見と早期介入のために重要である。
- 本邦においては、検査法の標準化がなされておらず、Amp-CML以外保険適応が得られていないことが問題である。
- 現在キット化を図り、これをもって保険適応を得るべく、努力中である。