

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H19-がん臨床-一般-019

<研究課題名>

治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福田 隆浩

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 20 (2008) 年 4 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P1～3 福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院
『治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す
標準的治療法の開発研究』

II. 分担研究報告

- P4～6 谷口 修一 / 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
『臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究』
- P7～9 松井 利充 / 神戸大学大学院
『急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究』
- P10～12 高見 昭良 / 金沢大学医学部附属病院
『重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法
-過剰炎症性サイトカインの吸着除去による急性移植片対宿主病治療開発-』
- P13～14 神田 善伸 / 自治医科大学附属さいたま医療センター
『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策
(ポリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験)』
- P15～17 鈴木 律朗 / 名古屋大学医学部
『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』
- P18～19 豊嶋 崇徳 / 九州大学病院
『慢性GVHDに関する基礎的研究』
- P20～23 日野 雅之 / 大阪市立大学大学院
『移植片対宿主病に対する免疫抑制剤の効果の解析』
- P24～25 池亀 和博 / 兵庫医科大学
『同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対する
ホスカルネットの安全性と有用性に関する検討』
- P26～27 萩原 将太郎 / 国立国際医療センター
『造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査』
- P28～31 畑中 一生 / りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
『骨髄破壊的前処置を用いた同種移植時の低用量 ATG を組み合わせた
GVHD 予防法の検討』

III. P32～37 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧

IV. P38～42 学会発表（国内・海外）に関する一覧

V. 研究成果の刊行物（論文別刷）

VI. 資料提供：「造血幹細胞移植患者の長期フォローアップに関する実態調査」

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。本研究では、本邦における急性 GVHD 治療の現状を調査し、低用量の ATG を併用することにより非血縁骨髄ミニ移植後の非再発死亡を著明に減少させることが明らかにした。我が国でも、海外では標準治療として広く用いられている ATG, MMF, FCN などの適応外使用の頻度が多くなっており、全国調査により実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を収集する。さらに GVHD や感染症治療薬の造血細胞移植領域での適応拡大を目指して、標準治療を確立するための厳正な多施設共同臨床試験を行っている。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対しても治癒が期待できる治療法として確立してきたが、治療関連合併症による死亡が多い点が問題であった。以下の薬剤は、移植関連死亡の主要な原因である GVHD や感染症に対して、海外では標準治療薬として広く用いられているが、国内では造血幹細胞移植分野における保険適応はない。近年、海外のエビデンスを基にして我が国でも適応外使用される頻度が増加しているが、対象患者が年間数千人と少なく当該企業のメリットも小さいため、治験による適応拡大が行われる見込みはない。

- 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG) : GVHD 予防・治療
- ミコフェノール酸モフェチル (MMF) : GVHD 予防・治療
- ホスカルネットナトリウム水和物 (FCN) : サイトメガロウィルス (CMV) 感染症治療
- ポリコナゾール (VRCZ), イトラコナゾール (ITCZ-OS) : 真菌感染症予防

本研究の目的は、治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の確立である。その基盤となるエビデンスとして、日本人における急性 GVHD の治療と予後因子を詳細に解析する。移植前処置を減弱化したミニ移植は、HLA 一致血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植においては安全に行えるようになってきたが、その他の代替ドナーの場合は未だ確立していない。そこで骨髄バンクドナーからのミニ移植で用いる骨髄非破壊的前処置について、低用量の ATG を加えた群と全身放射線照射 (TBI) を加えた群で比較検討する。

また MMF、ATG、FCN の我が国における適応外使用の現状についての全国調査を行い、日本人における至適用法・用量や有効性・安全性を明らかにする。前向き臨床試験として、「骨髄バンクドナーからのミニ移植における低用量 ATG の有用性を検討する試験」と、「GVHD 合併患者における VRCZ と ITCZ の真菌感染予防効果を比較するランダム化比較試験」、「ステロイド抵抗性 GVHD における MMF 治療の有用性を検討する試験」を行い、効能追加に直結する日本人におけるエビデンスの確立に資する。さらに、当該企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究成果と共に、海外での使用状況と客観的データを総括し、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での適応拡大の承認を得るための申請データ作成を目指す。

B. 研究方法

【1】急性 GVHD に対する治療・予後

2000年1月から2006年6月までに国立がんセンター中央病院で同種造血幹細胞移植を行った造血器腫瘍患者458名を後方視的に解析した。原病の再発進行以前に急性GVHDを合併した236名におけるGVHD治療と予後を詳細に検討し、GVHD発症後の予後因子について多変量解析を行った。

【2】骨髄バンクドナーからの非血縁骨髄ミニ移植

クラドリピン+ブスルファン+4Gy TBIを用いた非血縁者間骨髄ミニ移植の多施設共同(RIST0305)試験の解析を行った。また2000年1月から2007年6月までに非血縁骨髄ミニ移植を行った造血器腫瘍患者65名において、フルダラビンまたはクラドリピン+ブスルファンに2-4 Gy TBIまたは低用量のATGを加えた移植前処置について、急性GVHDや非再発死亡の後方視的解析も行った。

【3】薬剤使用状況全国調査

日本におけるMMF、FCN、ATGの適応外使用の現状および実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を、移植学会データベースを基盤とし全国アンケート調査を行う。

【4】多施設共同臨床試験

下記の試験について、参加予定施設を召集した班会議を開催して協議を重ね、臨床統計家の関与のもとに厳正な多施設共同臨床試験プロトコールを作成した。

a) ATG

ATG総投与量を5 mg/kgとした「非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験」を行う。主要評価項目は移植後100日時点での生着生存割合で、計27例を予定登録症例数とする。

b) MMF

「ステロイド抵抗性GVHDに対するMMFの有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検第II相臨床試験」を行う。

c) VRCZ, ITCZ

「造血幹細胞移植後GVHD発症患者におけるVRCZまたはITCZ投与時の深在性真菌症発症予防効果(有効性と安全性)を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験」を行う。主要評価項目は試験薬投与開始後60日目における深在性真菌症発症予

防成功率(真菌症発症なし、生存、予防投与継続可能の全てを満たす)とし、各群33例、計66例を予定登録症例数とする。

【5】また当該企業との協議も重ね、各薬剤に関する科学的根拠が収集された場合には、当該企業が承認申請を行う意思を確認し、申請準備を開始する。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459号)にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。説明同意文書を二部作製して対象患者本人に渡したうえで、内容を極力分かり易い言葉で説明し文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守することも説明する。既に実施されている臨床試験と同様に、綿密な治療計画に基づいてICH-GCPの精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て臨床試験登録を完了させた後に行うこととする。

C. 研究結果

【1】急性GVHDに対する治療

236名中72%の患者で全身ステロイド投与が行われ、初期治療抵抗性であった86例の2年非再発死亡率は50%以上と高率であった。多変量解析の結果、非血縁またはHLA不一致などの代替ドナーからの移植、高齢者、肝臓または下部消化管を含むGVHDなどが、急性GVHD発症後の予後不良因子であった。

【2】骨髄バンクドナーからのミニ移植

RIST0305試験に登録された26名の最終解析において、非血縁者間骨髄ミニ移植後の1年非再発死亡率が58%と高いことを明らかにした。本レジメンを用いた場合、GVHDと感染症による死亡が多かったため、TBIの代わりに5-10 mg/kgの低用量ATGを用いたパイロット試験を行った。単一施設で各前処置を比較したところ、ATGを併用した25例では重症急性GVHDや非再発死亡は認めなかった。ただしATG併用群では混合キメラや生着不全が多いのが問

題点であった。血縁および非血縁ミニ移植後に詳細なキメリズム解析を行った 117 例の検討で、Day 28 の時点で 60%以下のドナーT 細胞キメリズムが死亡の高リスクであることを報告した。

【3】薬剤使用状況全国調査

MMF、FCN、ATG の日本における適応外使用に関する全国調査研究計画を企画し、既に各施設の IRB および造血細胞移植学会理事会の承認を得た。既に一次調査が各医療機関へ配布されており、平成 20 年度中に調査結果を論文報告する。

【4】多施設共同臨床試験

課題毎に参加予定施設を召集した班会議・検討会を開催して協議を重ね、臨床統計家の関与のもとに倫理面にも十分配慮した「ATG を用いた非血縁骨髄ミニ移植試験」と「GVHD 合併時の真菌感染予防試験」の多施設共同臨床試験プロトコルを作成し、各施設の IRB で審査中である。

【5】また各当該企業との協議も重ね、承認申請を行う意思を確認し、機構事前面談を行い、申請準備を開始した。

H. 考察

造血幹細胞移植後の急性 GVHD は人種による差があることが知られており、日本人における GVHD 治療の現状や予後因子を詳細に調べたのは本研究が初めてである。海外の報告と比較して、日本人での急性 GVHD に対する全身ステロイド投与量はかなり少なく、中にはステロイド投与を行わずに良好な経過をとる Permissible GVHD と考えられた症例も存在した。代替ドナーからの移植や肝臓または下部消化管を含む GVHD、初期治療に反応しない急性 GVHD が予後不良であることが確認された。

さらに、従来の方法では非再発死亡のリスクが高かった非血縁骨髄ミニ移植において、欧米の 1/4 以下の低用量 ATG を併用することによって GVHD に関連した非再発死亡を著明に減少させた点は画期的であった。

海外のエビデンスを基にして日本でも同種移植患者に対して適応外使用されている ATG、MMF、FCN などの薬剤は、本研究により日本人における至適用法・用量や安全性・有効性に関するエビデンスが確立され、我が国においても造血細胞移植領域での適応拡大がなされることが期待される。

E. 結論

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。本邦における急性 GVHD 治療の現状を調査したところ、海外の報告と比較して、急性 GVHD に対する全身ステロイド投与量が少なくともよい可能性が示唆された。また急性 GVHD 発症後の予後不良因子は、代替ドナーからの移植や肝臓または下部消化管を含む GVHD、初期治療に反応しない急性 GVHD などであった。

骨髄バンクドナーからのミニ移植においては、低用量の ATG を併用することにより非再発死亡を著明に減少させることが明らかとなり、今後、多施設共同試験により検証していく。

海外では、ATG、MMF、FCN などの薬剤が GVHD や感染症に対する標準治療として広く用いられているが、我が国でも適応外使用の頻度が多くなっており、全国調査により実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を収集する。さらに本研究では、GVHD や感染症治療薬の造血細胞移植領域での適応拡大を目指して、標準治療を確立するための厳正な多施設共同臨床試験を行う。

本研究の成果により、GVHD や感染症などの治療関連合併症を減少させることが可能となれば、同種造血幹細胞移植後の生存率が向上し、ひいては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大し、我が国における難治性がんに対する有効な標準治療法の開発につながる。またこの研究を通じて、移植領域で必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、造血細胞移植学会と協働して市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究 』

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院/血液科 部長

研究要旨

臍帯血ミニ移植は、血縁・非血縁ドナーの骨髄や末梢血幹細胞による移植に次ぐ代替同種移植療法として、その適応が拡大されている。しかしながら、非再発死亡が高頻度であり、安全性は依然確立していない。さい帯血バンクネットワークや虎の門病院のデータの後方視的検討の結果、非再発死亡が死因の約7割を占め、移植後早期の重篤な同種免疫反応（生着前免疫反応、PIR）の合併が、その後の感染症や移植片対宿主病（GVHD）の重篤化を招いていることが示唆された。タクロリムス（TAC）とミコフェノール酸モフェチル（MMF）による強力なGVHD予防が移植後短期の予後を改善する可能性が示唆された。MMFは海外でのミニ移植におけるGVHD予防法として広く使われており、本邦でも効果の確認と保険収載のための基礎データとなる前向きな多施設共同臨床研究が必要である。

A. 研究目的

移植前処置を軽減して毒性を減じたミニ移植は、従来の骨髄破壊的移植療法が年齢や全身状態不良なために実施不可能であった患者群に対しても実施可能な移植方法として、近年広く適応が拡大されている。さらに国内の臍帯血バンクの充実に伴い、90%以上の患者さんに提供可能な臍帯血が調達できる状況となり、その両者を組み合わせた臍帯血ミニ移植は、その実施可能な患者集団は非常に大きく、近年の移植件数の飛躍的な増加に最も寄与する移植領域である。しかしながら、対象となる患者群が高齢・臓器障害などの背景因子を有することと、臍帯血移植独特の合併症の制御法が不明確であることから、臍帯血ミニ移植の成績は依然満足のできるものではない[Koh LP, et al. BBMT 2004]。特に感染症をはじめとする非再発死亡の占める割合が高いことが言われており、その誘因や発症メカニズムの解析と、それに応じた対策を講じる必要が叫ばれている。そこで本研究では、臍帯血ミニ移植後の治療関連死亡を、日本さい帯血バンクネットワークに報告されたデータや虎の門病院での高齢者の臍帯血ミニ移植を後方視的に解析することによって、その原因を明らかにするとともに、安全性向上の為の方法を追求する。

B. 研究方法

下記の3つの集団に関して、それぞれの治療関連死亡の頻度と原因について後方視的に検討した。

- ① 日本さい帯血バンクネットワークに報告された55歳以上の臍帯血ミニ移植の1107例。
- ② 虎の門病院で2002年7月から2005年10月までに行った55歳以上を対象とした臍帯血ミニ移植例で、移植時活動性感染症を有さなかった70例。
- ③ 虎の門病院で2005年12月から2007年3月までにMMFをGVHD予防としてTACと併用した18例。

それぞれについて、死因、非再発死亡の内訳について検討した。②・③に関しては、生存率をKaplan-Meier法で、累積再発死亡・非再発死亡率をcumulative incidence法で解析した。

<倫理面への配慮>

解析対象例の個人情報、情報収集後に直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳重に管理された。

C. 研究結果

各データセットの解析結果は以下のとおりである。

- ① 日本さい帯血バンクネットワークの臍帯血ミニ移植成績の後方視的解析：1998年11月から2006年8月までに、日本さい帯血バンクネットワークに報告された、内科領域である16歳以上の臍帯血ミニ移植例1107名（<55歳597名、 \geq 55歳510名）を対象に解析した。生存者の観察期間中央値が363（14～2656）日で、死亡は753名であった。死因は再発死亡206名、非再発死亡500名、その他47名と、非再発死亡が死因の66%を占めた。非再発死亡の内訳は感染症285名、GVHD60名、間質性肺炎34名、VOD41名、出血66名、拒絶24名、心毒性13名、ARDS37名、LPD1名、不明5名、MOF111名、TMA64名、その他60名（重複あり）であった。
- ② 虎の門病院における55歳以上のカルシニューリン阻害剤（CI）単剤によるGVHD予防法を用いた臍帯血ミニ移植の成績の後方視的検討：男性45名、女性25名の計70名で、年齢中央値が61（55-79）歳であった。37名（53%）がシクロスポリンA（CSA）、33名（47%）がTAC単剤によるGVHD予防法を用いた。移植後100日以内の累積非再発死亡率は43%で、死因は感染症19名、GVHD9名、IP4名などであった。移植後早期の生着前免疫反応（PIR）が63%に認められた。多変量解析では、非再発死亡に対して、CSAによるGVHD予防、III度以上の急性GVHD合併が有意な予後不良因子として検出された。また全生存率に影響する因子として、年齢61歳以上、疾患病期の進行例、PIRの合併、III度以上の急性GVHDの合併が有意な予後不良因子であった。
- ③ 虎の門病院におけるMMF+TACによるGVHD予防法を用いた臍帯血ミニ移植成績の後方視的解析：解析対象は18名で、年齢中央値が62（52-68）歳であった。早期再発による拒絶の1名を除いて全員生着し、移植後28日以内の早期死亡は認められず、100日までの累積非再発死亡率は17%と前の二つの後方視的研究結果よりも良好であった。非再発死亡は4名で、GVHD2名、IPS2名であった。

D. 考察

臍帯血ミニ移植は、従来の骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を実施できない患者群に対して、同種移植療法を可能にする有望な治療法である一方、不成功例の約7割が治療に伴う非再発死亡となっていることが分かった。さい帯血バンクネットワークのデータによると、非再発死亡の原因として感染症が最も多く、臍帯血が含む造血・免疫担当細胞の未熟性による高度な易感染状態が推測される。一方、GVHD、間質性肺炎、TMAなど、同種免疫反応、薬剤などの多因子が関わる合併症が多く認められている。虎の門病院での後方視的検討でも同様の傾向が認められたが、より詳細に検討すると、感染症を合併した多くが、それに前後してPIRを合併しており、臍帯血の免疫担当細胞の未熟性だけでなく、過剰な同種免疫反応が早期に起こった結果、粘膜バリアーの破綻、循環動態への負荷、Performance statusの低下などを引き起こし、最終的に重篤な感染症を合併するという経過をたどっていた。多変量解析でも、全生存率にPIRの合併がネガティブに影響することが示されており、臍帯血ミニ移植の安全性向上のためには、まず移植後早期のPIRの制御が必須であると考えられる。GVHD予防としてCSAを使用することがTACと比較して非再発死亡を増加させる可能性が示されたことも、移植後早期のGVHD予防強化が重要であることを示唆している。さらにTAC+MMFによるGVHD予防を試みた18例では非再発死亡が全2つのデータセットの解析結果よりも良好な結果であった。症例数が少なく今後のデータの集積が必要であるが、TAC+MMFによるGVHD予防が、今後安全性向上のために重要になる可能性があると考えられた。

E. 結論

本邦における臍帯血ミニ移植では、死因の約70%を占める非再発死亡の改善が急務である。GVHD予防法を強化することが、移植後早期の重篤な同種免疫反応の発生を抑制し、引き続いて起こる感染症や多臓器不全などのリスクを軽減する可能性がある。CSA単独をTAC単独へ、さらにTACにMMFを加えることで、特に移植後早期の非再発死亡のリスクが減少する傾向がある。海外の骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植では主流となりつつあるMMFが、今後本邦に導入されより多くの患者群に利益を

もたらすことができるよう、多施設による前向き試験が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与方法確立に関する研究 』

分担研究者 松井 利充 神戸大学大学院医学系研究科/内科学講座・血液内科学分野 教授

研究要旨

近年、同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) 予防薬として、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有用性が報告され、本邦においてもその使用頻度は高まっている。しかし、未だその標準的投与方法は確立されておらず、多くの臨床研究では移植後 30 日までの投与が規定されているのみである。今回我々は、移植後 30 日以降における継続投与の臨床的有用性を後方視的に解析した。移植後 30 日での MMF 中止により急激に移植片対宿主反応が生じ、MMF 再投与により軽快する症例があり、移植後 60 日まで継続もしくは漸減投与することにより grade II 以上の急性 GVHD への進行が有意に抑制された。今後、生着後早期の移植片対宿主反応予測因子の同定と、それに基づく至適 MMF 投与方法の確立が、同種移植成績のさらなる向上につながるものと期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後急性 GVHD は、皮疹・黄疸・下痢等を主徴とする症候群であり、移植後の予後や QOL を左右する重要な移植関連合併症の一つである。その予防法として、シクロスポリン (CyA) あるいはタクロリムス (FK506) を基礎に、メトトレキサート (MTX) や抗胸腺抗体 (ATG) 等の追加投与が一般的に行われてきたが、近年その強力な免疫抑制効果と副作用が少ない点等から、MMF が、MTX の代替薬として、国内外において注目されている。

MMF は、消化管粘膜・肝臓・血液などでミコフェノール酸 (MPA) に加水分解された後、選択的にリンパ球増殖を抑えることにより、免疫抑制効果を発揮する薬剤である。従来使用されていた MTX と比較し、急性 GVHD に対する予防効果は同等であるが、粘膜障害等の副作用が少なく、また生着不全を抑制し移植片生着までの期間を短縮させる可能性が報告されている。しかし、その標準的投与方法について、未だ確立されていない。

これまでの報告から判断すれば、高い MPA のトラフ値あるいは C_{ss} (Concentration steady state) を維持することが、高い臨床効果に繋がるものと期待されるが、我々がこれまでに実施してきた薬物動態 (PK) 解析の結果から、これまで報告されてきた投与方法では、同種造血幹細胞移植においてこれらの数値目標を達成できないことが明らかとなった。そ

こで当施設では、PK 解析に基づいた至適 MMF 投与方法確立のため、2 つの臨床試験(承認番号: 第 400 号、第 180035 号)を実施してきた。最初の臨床試験の結果から、分 2 投与では 1 回投与量の増量にもかかわらず、目標とする MPA 血中濃度の増加に至らず、投与間隔を短縮することの必要性が示唆された(第 29 回造血細胞移植学会発表)。従って次に、移植後 30 日間 1 回 1000mg×3 回/日の継続内服による PK 解析を行い、MPA の血中濃度上昇に与える影響を確認すると同時に、分 3 投与法の安全性および有用性についても検証した。

さらに、これまで報告されてきた多くの臨床研究プロトコールにおいては、移植後 30 日間は継続して投与すると規定されているが、30 日以降の MMF 投与方法について明確に定められたものはない。今回我々は、当施設において移植後急性 GVHD 予防のため MMF 内服を行った患者において、移植後 30 日で MMF 内服を中止した患者群(A群)と 30 日以降漸減投与を行った患者群(B群)とを後方視的に比較し、MMF 漸減投与の安全性および急性 GVHD 予防における臨床的有用性について検討した。

B. 研究方法

対象患者は、2003年12月以降、神戸大学医学部附属病院血液内科において同種造血幹細胞移植後の急性GVHD予防のためMMF内服を行い、評価可能であった33名を、移植後30日でMMF内服を中止した患者群(A群)と30日以降漸減投与を行った患者群(B群)に分別し解析した。移植後30日でMMF内服を中止したA群は24名で、年齢中央値：44才、骨髓破壊的前処置患者：16名、骨髓非破壊的前処置患者：8名であった。30日以降も継続・漸減投与を行った患者B群は9名で、年齢中央値：54才、骨髓破壊的前処置患者：4名、骨髓非破壊的前処置患者：5名であった。いずれの群も臍帯血移植患者の割合が多く、A群で14名(58.3%)、B群で6名(66.7%)であるが、両群間における偏りはなかった。

MMFの内服は、いずれの群においても、移植後30日間1日最大投与量3000mgまでの間で、分2あるいは分3投与のいずれかでいった。

30日以降も継続・漸減投与を行ったB群では、移植後60日前後でのMMF投与の中止を目標に、以下の4つの移植片対宿主反応(予測因子)を臨床的指標としながら、適宜MMF投与量の漸減を行なった。移植片対宿主反応予測因子として①HLA DNA型1座以上不一致を、臨床的指標として②移植後30日目から40日目におけるstage1皮膚GVHDの発症(GradeI以上の急性GVHD)、③末梢血好酸球数500/ μ l以上、④37.5°C以上の非感染性発熱を重視した。

MMF漸減投与の安全性については、移植後30日までの、かつ30日以降における、NCI-CTC AE ver. 2.0によるGrade3以上の重篤な①口腔粘膜障害、および②消化管毒性の発症、③サイトメガロウイルス(CMV)再活性化、および④原疾患の再発について、比較・評価した。

急性GVHD予防に対するMMF漸減投与の有用性については、①移植後30日までのGradeI-IV急性GVHD累積発症率を、②移植後100日までのGradeII-IV急性GVHD累積発症率を解析し、比較・評価した。

<倫理面への配慮>

MMFは現在、同種造血幹細胞移植後急性GVHD予防薬としては、保険未承認の薬剤である。従って、その使用に当たっては、当施設における機関審査委員会(IRB)で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明のもと、患者の自由意志によるMMF使用についての同意を、文書にて得た上で実施した。またデータ収集を行い文章化する際には、患者個人が特定されないよう十分な配慮を行った。

C. 研究結果

安全性の評価：移植後30日でMMF内服を中止した患者群(A群)において1名のみ軽度の口腔粘膜障害を認めたが、30日以降漸減投与を行った患者群(B群)も含め、いずれの群においても重篤な口腔粘膜障害の合併は見られなかった。またGrade3の下痢など消化管毒性については、移植後30日までにA群では12名(50%)、B群では6名(66.7%)に認められたが、30日以降では軽快しておりA群B群いずれも認められなかった。すなわち、MMF継続内服によると考えられる消化管毒性は見られなかった。サイトメガロウイルス(CMV)の再活性化、すなわちCMV抗原血症については、A群18名(75%)、B群7名(77.8%)といずれの群においても高率であったが、その発生率において有意差は見られなかった。CMV抗原血症はいづれもガンシクロピルの投与により制御可能で、CMV感染症の発症には至らなかった。原疾患の再発については、A群4名(16.7%)、B群1名(11.1%)であり、現在までのところMMF継続内服による再発リスクの有意な上昇も見られていない。

急性GVHD予防における有用性：移植後30日までのGradeI以上の急性GVHD累積発症率に群間差は見られないものの(A群47.5%、B群55.6%、 $p = 0.556$, HR 1.362; CI 0.445-4.518)、30日以降100日までのGradeII以上の急性GVHD累積発症率は、A群39.1%、B群11.1%であり($p = 0.114$, HR 0.245; CI 0.095-1.410)、MMFの漸減投与は移植後30日以降の重篤な急性GVHD発症を抑制する傾向が見られた。特に、移植後30日までにGradeI以上の急性GVHDを発症し、その後GradeII以上の急性GVHDに進展した患者の割合は、A群72.7%、B群20.0%であり($p < 0.05$)、MMFの漸減投与は重

篤な急性 GVHD への進行を有意に抑制するものと考えられた。また A 群において、移植後 60 日以内に GradeII 以上の急性 GVHD を発症した 2 名の患者に対して行った、MMF の治療的再投与は有効であった。

D. 考察

同種造血幹細胞移植後 30 日以降における MMF の継続内服は、重篤な消化管毒性等の合併症の増加もなく、安全に行えるものと考えられた。移植後 30 日までに見られた消化管毒性の大部分は、下痢によるものである。当施設で過去急性 GVHD 予防のため MTX を用いた症例群においては、移植後 30 日までの Grade3 以上の下痢の発症率は 44.4%であり、A 群 B 群合わせた発症率(54.5%)と比較し、特に有意差が見られないことから($p=0.604$)、移植前処置による影響が強いものと予想される。また通常下痢は一過性であり、期間中 MMF 投与の減量および中止の必要はなかった。本研究において、CMV の再活性化による CMV 抗原血症が高率に見られた理由の一つに、いずれの群においても臍帯血移植患者の割合が多かったことが挙げられる。今後臍帯血移植時 MMF 使用の際には、ホスカルネット等の適応も検討すべきであろう。

移植後 30 日以降 MMF の継続内服・漸減投与は、GradeII 以上の重篤な急性 GVHD 発症予防に有用であると考えられた。またいずれの群においても、GradeIV の急性 GVHD 発症は見られていない。さらに、移植後 30 日までに GradeI 以上の急性 GVHD を発症、あるいは方法に記載の GVH reaction と考えられる臨床症状が見られる症例においては、MMF の継続内服により、有意に重篤な急性 GVHD への進行を抑制できるものと考えられた。漸減投与に要する期間については、今後も検討を行っていく必要がある。しかし、通常 GradeII 以上の重篤な急性 GVHD の発症は、本研究においては、全例移植後 60 日までに見られており、従ってその間十分な免疫抑制効果を得るためにも、移植後 60 日まで MMF の継続内服を行うことは極めて妥当と考えられる。また、このような MMF の継続内服は、移植後 100 日以降での慢性 GVHD 発症に対する予防効果も期待され、対象患者の長期追跡により、今後これらの臨床的有用性についても検証していく必要がある。

E. 結論

MTX に代わる同種造血幹細胞移植後急性 GVHD 予防薬として、MMF の経口投与は、合併症の頻度も少なく安全な予防法の一つと考えられる。本邦では経口薬しか市販されていないが、MTX に比し消化管粘膜障害は軽微で、生着に至るまでほぼ全例で内服を継続することが可能である。また、吸収効率は消化器症状の有無にかかわらず高く、注射剤でなくとも、急性 GVHD に対する一定の予防効果を十分に発揮しうるものと思われる。さらに、重篤な肝障害を有する患者においても MPA の AUC はさほど影響を受けない点などは、非常に興味深く、また臨床上有用性も高い。また、MTX に比し、好中球生着までの期間を短縮させる傾向がみられ、生着不全あるいは GVHD 予防に有用な投与方法の確立が大きいと期待される。今回我々の検討により、急性 GVHD 予防のため MMF の投与を行う際、移植後 30 日以降も継続内服あるいは漸減投与を行うことは、臨床上問題となる合併症もなく安全であり、かつ重篤な急性 GVHD 発症を抑制する効果が明らかとなった。継続投与の期間についてはさらに検討を行っていく必要があるが、本研究の結果からは、移植後 60 日前後が一つの目安となりうる。今後、至適 MMF 投与方法と考えられる、投与間隔を短縮した 1 日分 3 投与の内服方法と組み合わせることにより、さらに高い臨床効果が期待される。また MMF の移植後 60 日までの継続内服は、100 日以降の慢性 GVHD 発症予防にも繋がる可能性があり、出来るだけ早期に多施設共同試験に基づいた臨床的エビデンスを蓄積してゆく必要がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法
-過剰炎症性サイトカインの吸着除去による急性移植片対宿主病治療開発-』

分担研究者 高見 昭良 金沢大学医学部附属病院/輸血部 准教授

研究要旨

急性移植片対宿主病(GVHD)発症・進展・治療関連死亡率増加に、炎症性サイトカインの過剰産生が関与している。したがって、サイトカイン吸着剤を用いた体外循環療法で過剰サイトカインを吸着除去すれば、急性 GVHD の治療成績が向上する可能性がある。そこで、サイトカイン吸着剤 CTR を用いて基礎検討を行った。バッチ試験の結果、TNF α ・IL-6・IL-8・IL-18 の吸着除去率は、55%・81%・83%・22%であった。急性 GVHD 患者 5 名の血清中サイトカインを健常人と比較したところ、TNF α ・TNFR1・IL-6・IL-8・IL-18 は 6.274 倍に増加していた。CTR による吸着除去率は、それぞれ 64%・48%・59%・94%・0%であった。以上から、IL-18 を除くと、CTR により炎症性サイトカインは十分吸着除去できると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の治療関連死亡率を高める最大の要因は、急性移植片対宿主病(GVHD)である。患者の約 40%に治療が必要な急性 GVHD が起こり、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法が奏効するのは全体の 3分の1に過ぎない。ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者の非再発死亡率は 3 か月で 50%を超え、1 年後は 70-80%に達する。言い換えると、同種造血幹細胞移植患者の約 20%は、急性 GVHD 関連毒性により死亡する。後遺症も含めると、重篤な急性 GVHD 関連毒性の頻度は数倍に及ぶ。ステロイド抵抗性急性 GVHD に、これまで様々な二次治療（サルベージ療法）が試みられてきた。しかし、効果・安全性両面から有用と言えるものはなく、最近 20 年間、急性 GVHD 関連死亡率は変わっていない。この状況打開を目的として、「重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法」の臨床研究を計画した。本研究計画を進める中で、免疫不全を助長しない第 2 世代治療の開発研究が必要と考えられ、本研究の着想に至った。

急性 GVHD は、ドナー由来の免疫担当細胞が患者の各種臓器を攻撃する同種免疫反応である。急性 GVHD の発症機序は完全に解明されていないが、急性 GVHD では TNF- α や IL-1・IL-6・IL-8・IL-18 といった炎症性サイトカインが過剰に産生され、そ

の血中濃度と急性 GVHD の重症度・死亡率が相関することは以前から知られていた。最近、複数の動物実験・臨床的観察から、これら炎症性サイトカインの過剰産生が、急性 GVHD 発症・進展や治療関連死亡率増加に関与することが明らかとなった。したがって、過剰サイトカインを除去すれば、急性 GVHD 関連臓器障害が予防でき、治療関連死亡率を高めず急性 GVHD が改善する可能性がある。そこで、複数のサイトカインを効率よく除去するため、サイトカイン吸着剤による過剰サイトカイン吸着療法を発案した。CTR は、全身炎症反応症候群(SIRS)治療を目的として開発された新規の吸着剤である。炎症性サイトカインやエンドトキシンのような小型から中型の蛋白を効率よく吸着する。同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 患者に、サイトカイン吸着体 CTR を充填した吸着型血液浄化器によるサイトカイン除去療法を行い、血液腫瘍再発を助長することなく、急性 GVHD の予後を改善させることを最終目標として、本研究を計画した。今回、急性 GVHD 患者を対象に、多項目の血中サイトカイン濃度を測定したのち、CTR がサイトカインを選択的に吸着・除去できるかどうか *in vitro* の系で確認した。

B. 研究方法

血液サンプル

同種造血幹細胞移植が予定されている患者から、同意を得た後、移植前から計画的に血清を採取し保存した。実際に移植後急性 GVHD を発症した場合、発症直後の血清も採取・凍結保存した。正常対照として健常人の血清も採取・凍結保存した。

サイトカイン測定

血清中のサイトカイン（可溶性 TNFR1・TNF- α ・ヒト IFN γ ・IL-1 β ・IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IL-12・IL-17・IL-18）濃度を ELISA 法で測定した。

サイトカイン吸着実験

3名の健常人と5名の急性 GVHD 患者から採取した血清を用いて、炎症性サイトカインの吸着・除去を *in vitro* の系で検討した。蛋白や副腎皮質ステロイドなどの非特異的吸着・除去についても検討した。

バッチ試験

吸着体 CTR を 100 倍量以上の生理食塩水で洗浄後 CTR と血清を 1:6 で混合し、37°C で 2 時間共培養。共培養後の血清中サイトカイン濃度を測定し、CTR と共培養していない血清と比較した。各サイトカイン濃度測定に加え、非特異的な吸着の確認として、主な血清蛋白（アルブミンや IgG、IgA、IgM、補体、凝固因子など）やコレステロール、副腎皮質ステロイドの濃度も測定した。

カラムかん流試験

CTR 1.5 ml を重力に従い直径 9 mm のかん流用カラムに充填した。健常人の血液 25 ml を LPS で 24 時間刺激後、蠕動ポンプを用い毎分 1 ml の速度でかん流した。かん流開始 0 分・30 分・60 分・120 分・180 分後に 1 ml ずつ血液を採取し、ただちに血清を遠心分離後凍結保存した。

<倫理面への配慮>

患者の同意と学内倫理委員会の審査を得た上で実施した。

C. 研究結果

健常人から採取した血清に各種サイトカインを添加し、CTR によるバッチ試験を実施した。その結果、TNF α ・IL-1 β ・IL-6・IL-8・IL-18・IFN γ ・IL-4・IL-10・IL-12・TGF β 1 の吸着除去率は、それぞれ 55%・99%・81%・83%・22%・89%・94%・84%・9%・0%であった。非特異的吸着の程度を検討するため、G-CSF・CsA・FK506・MTX・コルチゾール・プレドニゾロン・メチルプレドニゾロン・総蛋白・IgG・アルブミン・ブドウ糖・フィブリノゲンの吸着除去率を同様に測定したところ、それぞれ 57%・9%・2%・29%・0%・18%・23%・0%・0%・0%・1%・0%であった。次に、LPS で 24 時間刺激した健常人血液を用いてカラムかん流試験を実施した。CTR 充填カラムを用いて 3 時間かん流したところ、TNF α ・IL-1 β ・IL-6 の 25%・70%・50%が吸着除去された。

同種造血幹細胞移植患者 5 名(26-63 歳・中央値 38 歳、骨髄破壊的移植 4・骨髄非破壊的移植 1、非血縁者間移植 4・HLA2 座不一致同胞間移植 1、1 度急性 GVHD1・2 度急性 GVHD3・4 度急性 GVHD1) の血清中サイトカインを測定し、健常人と比較した。TNF α ・TNFR1・IL-6・IL-8・IL-18 は平均でそれぞれ 6.0 倍(1.2-12)・6.5 倍(2.5-9.0)・274 倍(3.5-651)・48 倍(11-75)・6.7 倍(3.2-11)に増加していた。CTR による吸着率(*in vitro*)は、それぞれ 64%・48%・59%・94%・0%であった。

以上から、IL-18 を除き、急性 GVHD 発症・悪化にかかわる過剰サイトカインは CTR により十分吸着除去できると考えられた。一方、非特異的吸着の程度は許容範囲内であった。

D. 考察

サイトカイン抑制は、従来、特定のサイトカインに対する中和薬や中和抗体の利用が主に検討されてきた。しかし、このようなサイトカイン中和療法は、(1)異種タンパクを含むため、アナフィラキシーの恐れや中和抗体を誘導する可能性がある、(2)一旦投与するとしばらく体内に残存するため、サイトカイン抑制の調整が困難、(3)一度に複数のサイトカインを抑制しにくい、(4)臨床で使用できる中和抗体の作成には費用と時間がかかる、(5)薬剤自体の毒性や相互作用の恐れがあるなどといった問題がある。サイトカイン吸着カラムを用いた過剰サイトカイン

吸着療法は、(1)アナフィラキシーや中和抗体を誘導せず、(2)吸着カラム使用時のみサイトカインが吸着・除去されるため、サイトカイン抑制の程度がコントロールできる、(3)複数のサイトカインを同時に吸着・除去できる、(4)開発コストが比較的小さいと予想される、(5)薬剤毒性・相互作用の恐れがないといった利点がある。また、吸着型血液浄化器を用いた体外循環療法は、敗血症ショック時のエンドトキシン除去や、透析アミロイド症に対する β 2-ミクログロブリン除去、薬物中毒時の薬物の除去など、すでに保険収載され臨床で用いられている治療法であり、安全面でも実用性の高い方法と考えられる。一方、サイトカイン吸着療法は、抗白血病効果や生体防御にかかわるサイトカインを除去する恐れや、体外循環に伴うリスクといった問題もあり、今後さらに検討を進める必要がある。

今回用いたサイトカイン吸着体 CTR は、SIRS 時の過剰サイトカイン吸着・除去治療を目的に開発された新規吸着体である(Taniguchi et al. CCM2006)。CTR を充填したカラムを用いたサイトカイン吸着療法に関しては、SIRS 患者 25 名を対象とした臨床試験が金沢大学病院救急部で実施され、良好な成績が報告されている(Taniguchi et al. CCM2006)。CTR カラムを用いた血液浄化により、TNF- α ・IL-1 β ・IL-6・IL-8 は著明に減少し、臓器障害の重症度を示す SOFA スコアも有意に改善した。重篤な有害事象はみられず、血液浄化前後で白血球数・赤血球数・血小板数にも変化はなかった。以上から、急性 GVHD 患者に CTR カラムを用いてサイトカイン吸着・除去療法を行う場合にも、安全性・有効性はある程度担保されていると考えられる。

E. 結論

サイトカインの吸着除去療法は、同種移植患者の免疫機能に影響しない点で他の GVHD 治療法と一線を画している。本治療法は、免疫抑制療法一本槍であった従来の GVHD 治療の概念を根本的に覆す可能性がある。今後期待される治療法と思われる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策（ポリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験）』
分担研究者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター／血液科 教授

研究要旨

真菌感染症は同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症のひとつである。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。H19 年度はその準備期間として主にプロトコールの作成を行った。造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、主に造血器疾患を対象として、大量の抗がん剤および放射線照射による骨髄破壊の前処置の後、多能性造血幹細胞を輸注して宿主造血能の再構築をはかる治療法である。造血幹細胞の提供者によって、自家移植と同種移植に分類されている。同種移植における免疫反応は宿主がドナー由来の移植片を拒絶する方向と、ドナー由来の移植片が宿主を攻撃する方向に働く可能性がある。後者の反応は移植片対宿主病(GVHD)と呼ばれ、同種移植後の最大の合併症である。GVHD は直接的に臓器障害を生じるだけでなく、GVHD 自体による、あるいは GVHD に対する免疫抑制剤の投与による易感染性がしばしば致死的な感染症を引き起こす。なかでも真菌感染症は頻度の高い移植後合併症である。カンジダ症はフルコナゾールの予防投与がルーチンに行われるようになって減少したが、現在最も問題になっているのはアスペルギルス症である。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。欧米ではイトラコナゾール (ITCZ) の静注用製剤および液剤が一定の効果を有することが示されており、欧州の一部の国では予防投与の適応を取得している。一方ポリコナゾール(VRCZ)は 2002 年より欧米で使用されている新規アゾール系抗真菌薬であり、従来

の薬剤より幅広い抗真菌スペクトルと侵襲性アスペルギルス症に対する従来の標準的な治療法を上回る臨床効果が認められている。そこで、本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。

B. 研究方法

同種造血幹細胞移植(幹細胞ソース、前処置、ドナーの血縁・非血縁、ドナーリンパ球輸注の有無を問わない)後に、グレード 2 以上の急性 GVHD あるいはプレドニゾン換算で 0.3 mg /kg/day の副腎皮質ステロイドの投与を要する慢性 GVHD を発症した 16 歳以上の患者を対象とする。急性および慢性 GVHD の診断は臨床診断あるいは各施設で施行の病理診断に基づいて行う。登録時点では EORTC 基準で possible、probable、proven の活動性の深在性真菌症を有していないことを条件とする。

データセンターは登録された患者を ITCZ 群と VLCZ 群に無作為に割り付ける。いずれの群においても原則として経口剤による治療を開始するが、経口投与が不可能、または静注が適切と判断された患者については注射剤による治療を可能とする。ITCZ の投与量は内用液の場合は 1 回 2.5mg/kg を 1 日 2 回、静注の場合は 1 日 1 回 200 mg とする。VLCZ

の投与量は錠剤の場合は体重 40kg 以上の患者に対しては 1 回 150mg または 200mg を 1 日 2 回、体重 40kg 未満の患者に対しては 1 回 100mg を 1 日 2 回とし、静注の場合は 1 回 3mg/kg または 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注とする。予防投与開始後 60 日を経過したときにプロトコル治療は完了とする。

主要評価項目は投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、発症予防の成功の定義は、深在性真菌症の発症を来たさないこと（深在性真菌症の診断は EORTC 基準を用い、proven あるいは probable infection を深在性真菌症の発症とする）、生存していること、60 日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること(治療完遂率 80%以上(治療日数 48 日以上)を継続とみなす)とする。Selection design において ITCZ の深在性真菌症予防率を 70%、VRCZ を 80%と仮定し、有効な治療群を正しく選択する確率を 80%と設定すると、各群で 27 人が必要となる。

<倫理面への配慮>

本試験への参加については、本人から書面により同意が取得できることを条件とする。未成年者については本人および代諾者から書面による同意を取得する。

C. 研究結果

現在、上記のコンセプトに基づいて、プロトコルの固定を行うとともに、説明同意文書の作成、症例報告書の作成を行っている。

D. 考察

H20 年度前半に参加各施設で倫理委員会などの承認を受け、H20 年度後半には臨床試験を開始する予定である。対象患者が GVHD 発症患者に限定されるため、症例の蓄積は容易ではないが、多施設共同試験として行うことにより、2 年間での登録完遂を目標とする。

E. 結論

無作為割付比較試験によって同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症予防という重要な分野における新たなエビデンスを産み出すことを目的とし、H19 年度はその準備期間として主にプロトコルの作成を行った。その過程においても各施設の代表者の意見

を取り入れながら行うことによって、症例の登録が期待しやすいデザインとなっている。解析結果を手にするまでには数年間を要するが、造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
分担研究報告書

『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』

分担研究者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部/造血細胞移植情報管理学講座 准教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤の使用状況を、日本造血細胞移植学会の移植全国登録とあわせて把握することが本研究の目的である。本年度はまず上記調査のできるような制度設計から開始した。データ利用規定が改訂され、学会データを用いた二次調査が可能となった。最初の二次調査の計画は学会の各委員会で承認され、データ利用が可能になった。2005年および2006年の2年間の移植例では、MMF および foscarnet はあわせて683例に使用されていた。これらのうち成人領域の血縁移植での使用例は209例であった。2004年以前の移植例に対する調査とあわせて、今後詳細な調査を行い、有効性及び安全性などの解析を行う予定である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法である。しかしながら一方で、治療関連合併症による移植関連死亡が一定の割合で発生する。GVHD や感染症に対しては、数種類の保険承認薬が存在するが、既存の承認薬のみですべてのGVHD や感染症がコントロールできるわけではなく、これら合併症により生命が失われることも稀ではない。こういった一連の合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、更には治療をもたらす可能性のある移植治療の適応疾患の拡大が可能となる。

GVHD の予防・治療薬および難治性ウイルス感染症の領域では、本邦では未承認でも海外では幅広く使用されている薬剤があり、これらを日本でも使用できるようにする必要がある。本邦でも個人輸入や適応外使用などによって使用されている例がある。厚生労働省は、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差があるため我が国独自のエビデンスを求めており、これを把握して集計・解析することが保険承認をめざす第一歩となる。

本研究の目的は、これらの薬剤のうち特に重要性の高い免疫抑制剤 MMF と抗ウイルス剤 foscarnet について、我が国での使用実態および効果・有害事象を後方視的に把握することである。さらに、製造企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、他の分担研究者の研究成果とともに、海外論文などの客

観的データとあわせて、2課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認取得を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。これらの薬剤が我が国でも承認されれば、難治性血液腫瘍に対する有効な治療法の確立につながり、国民の健康に資することになる。またこの研究を通じて、移植領域に必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とする。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。各施設に対し郵送でアンケートを行う。アンケートは2回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し MMF および foscarnet を使用した経験の有無と症例数を調査する。「使用経験有り」の施設の症例については日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細を TRUMP から抽出する。TRUMP に既に MMF および foscarnet の投与歴が記録されている例は、自動的に2回目のアンケートに含められる。

2 回目のアンケートは MMF および foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査する。以下に調査項目を示す。

(MMF)

- ・ 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 予防投与か治療的投与か、治療投与の場合対象は急性 GVHD か慢性 GVHD か
- ・ 投与量 (1 回量、一日量)
- ・ 投与期間
- ・ 併用治療 (CyA、FK506、Steroid、その他)
- ・ 有害事象の有無とその内容 (特に血球減少、消化管毒性に関して)
- ・ 投与量変更の有無 (有害事象による・よらない)
- ・ 治療効果 (GVHD の改善や併用薬減量)
- ・ MMF 治療を中止したときはその理由
- ・ MMF 治療後の原病の再発の有無
- ・ MMF 治療後の生存・死亡

(Foscarnet)

- ・ 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC、Hb、Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、Neutropenia、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

<倫理面への配慮>

研究計画は、文科省・厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。調査の研究計画書は、名古屋大学の倫理委員会で承認を得た。その後、造血細胞移植学会の全国集計データ管理委員会での承認を経て、造血細胞移植学会倫理委員会からも承認を得た。

C. 研究結果

日本造血細胞移植学会の全国調査はこれまで、データの二次調査のシステムを持っていなかった。このため初年度である本年度は、その制度構築から始めた。データ利用規定を改訂し、二次調査の規定を設け、全国集計データ管理委員会で承認の後、理事会での承認を受けた。次に二次調査の研究計画書を作成し、主たる施設 (名古屋大学および兵庫医科大学) の倫理委員会で承認の後、学会の全国集計データ管理委員会にデータ利用申請を出して承認を受けた。データ集計結果に関しては薬剤の保険承認にも使用されるため、造血細胞移植学会理事会での承認も受けた。TRUMP の使用開始時の学会倫理委員会での審議結果により、二次調査を行う場合はすべて学会倫理委員会での再審査が必要とされていたため倫理委員会での承認も得た。

日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録されていたデータを解析したところ、MMF および foscarnet の使用例は TRUMP による全国登録を開始してからの 2 年間 (2005 年と 2006 年の合計) で MMF 301 例および foscarnet 382 例であり、うち成人の血縁移植での使用例はそれぞれ 95 例および 114 例であった。これら以外の年次の使用症例数を郵送アンケート調査し、あわせて詳細な臨床情報との比較を次年度以降に行う予定である。

D. 考察

現時点で明らかになっているのは 2005 年と 2006 年の 2 年間の使用件数でしかないが、これら未承認薬は予想外に多くの症例に使用されていることが初年度の調査で明らかとなった。現行の日本の健康保険システムが医療現場のニーズに追いつけていないことは明らかで、こういった稀少薬品の承認手順を確立する必要がある。有効性や有害事象などの解析は次年度以降のテーマであるが、逆に言うと正確な有効性や有害事象のデータなしに多数例に使用されている現状があることが明らかになった。これはある意味問題で、必要性がある薬剤に関する情報は速やかに収集・集計するシステムがないと、エビデンスのないままの使用が蔓延する危険性を示している。

こうしたデータを収集するには、学会が把握しているデータおよび収集システムの活用が有効であることも明らかとなった。本邦での造血細胞移植登録システムは一元化されたが、データの利用規定は一元化されておらず旧 registry が利用権限を握っている。それぞれの団体にデータ利用申請を出さなければならない点は時間および労力の無駄であり、利用規定の一元化も望まれる。

従来、こういった新規薬剤および適応外使用に関するデータ解析は、製薬会社に対する利益供与とも見られる傾向があり、それが使用実態の把握や解析、公表の妨げとなっていた。しかしながら、これだけの情報が活用されずに眠っていることは国民の医療・健康を考えると問題であり、調査を促進する意識改革が医療者にも行政にも求められると言える。

E. 結論

日本造血細胞移植学会の移植全国登録を用いて、造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤の使用状況を調査することが可能になった。免疫抑制剤 MMF および抗ウイルス剤 foscarnet は、2005 年および 2006 年の 2 年間の移植例をあわせて 683 例に使用されており、これらのうち成人領域の血縁移植での使用例は 209 例であった。2004 年以前の移植例に対する調査とあわせて、今後詳細な調査を行い、有効性や安全性などの解析を行う予定であるが、全国で少なくともこれだけの多数例に適応外使用が行われており、必要な薬剤の保険適応拡大が急務である。同時に、稀少疾患治療薬とは言え、十分な有効性や安全性の情報なしにこれだけの薬剤が使用されていることは問題であり、集計・解析・報告体制の確立が急がれる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『慢性GVHDに関する基礎的研究』

分担研究者 豊嶋 崇徳 九州大学病院/遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨

われわれの樹立した新たなマウス慢性 GVHD モデルを用いて、慢性GVHDの病態に関する研究を行った。ドナー造血前駆細胞より分化する、レシピエント胸腺由来のドナーT細胞によって、慢性GVHDがおきることが示された。このドナーT細胞はドナー応答性であり、慢性GVHDと自己免疫疾患の類似性を考える上で興味深い。また従来からいわれてきたTh2応答性以外にもTh1応答性と慢性GVHDの関連性も明らかになった。

A. 研究目的

慢性移植片対宿主病 (GVHD)は、移植後の長期予後とQOLに影響を及ぼすが、その病態に関して明らかでない点が多く、その予防法・治療法の開発も遅れている。その原因のひとつとして、ヒト慢性GVHDのマウスモデルの開発が遅れていることが指摘されているが、われわれは最近、臨床的・病理学的にヒト慢性GVHDに類似したマウスモデルの作成に成功した (Sakoda: *Blood* 2007)。本課題は、本モデルをさらに発展させ、慢性GVHDの病態・治療に関する包括的な研究を行い、移植成績の向上に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

MHC クラス II 欠損 B6 マウスあるいはコントロールとして野生型 B6 マウスより分離した骨髄細胞からT細胞を除去し、骨髄破壊的前処置を施したMHC 不適合の C3H レシピエントに移植した。移植 6-10 週後に脾臓を摘出し、ドナーT細胞を分離し、ドナーおよびレシピエント由来の樹状細胞と混合培養し、ドナーT細胞の増殖とサイトカイン産生を検討した。また、血清を採取し、IgG レベルを測定した。皮膚、腎臓を採取し、免疫染色を行い、免疫複合体の沈着がみられるかどうか検討した

<倫理面への配慮>

動物実験に関しては九州大学動物実験施設での承認を得ている。

C. 研究結果

MHCクラスII欠損B6マウスをドナーとした移植後6-10週後にレシピエントの脾臓より分離したドナーT細胞の応答性を検討した。ドナーT細胞はドナーであるB6由来の樹状細胞に対する応答性を示したが、レシピエントであるC3H由来の樹状細胞に対しての応答性はみられなかった。またB6に反応したドナーT細胞はIFN- γ を産生し、Th1応答性を示した。血清ではTh2の指標であるIgG1値の低下がみられ、腎臓や皮膚における免疫グロブリンの沈着はみられなかった。

D. 考察

現在までのマウスモデルを用いた研究では、急性GVHDがレシピエント応答性Th1ドナーT細胞によって誘導されるものと考えられている。慢性GVHDではいまだ明らかにされていないが、Th2免疫応答の関与が指摘されてきた。しかし、ヒト慢性GVHD患者では必ずしもTh2応答性とは限らなかった。本研究の結果から、Th1応答性ドナー応答性T細胞が、本モデルの慢性GVHDの発症に関与していると考えられた。Th1応答性によっても慢性GVHDは発症しうるとする報告ははじめてであり、重要な知見であると考えられる。また、このドナーT細胞はドナー応答性であり、慢性GVHDと自己免疫疾患の類似性を考える上で興味深い。