

平成20年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業」
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に
関する研究」(宮村)第1回研究会

分担研究課題

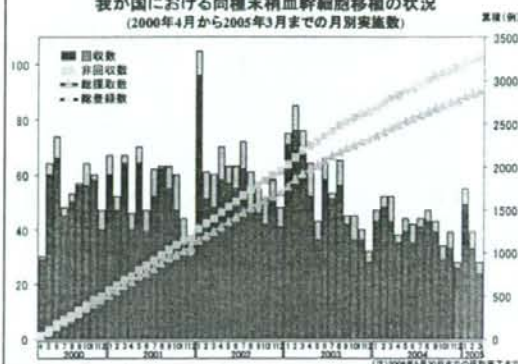
血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究

平成20年3月7日厚生科学審議会
造血幹細胞移植委員会
提出資料より

分担研究者
小寺良典
研究協力者
釜田貴子
日本造血幹細胞移植学会ドナー委員会

平成20年6月7日、名古屋

我が国における同種末梢血幹細胞移植の状況
(2000年4月から2005年3月までの月別実施数)



2000年4月から2005年3月までに日本造血幹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要な有害事象

(): case numbers

初回のG-CSF投与日から起算した

	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 (1.8-6.6x10⁴/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

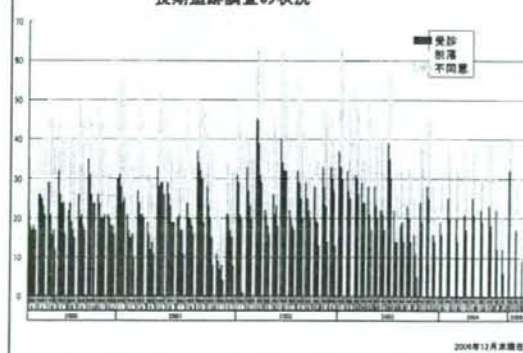
恐らくアフェレーシス関連、一過性** : 6 (3,264=0.18%)

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

注1: これらの有害事象については、採取チームによる判定を行い、ドナーセンター
による分類(**)を行った。

注2: ここに掲げた事例は、G-CSF投与後に急性期比較的重要な有害事象を生じた
と報告された全例であり、G-CSF投与との間に因果関係が確認された訳では
ない。

長期追跡調査の状況



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%)
- 提供前から在り : 95 (5.7%)
 - 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%)
 - 提供後出現、2以外 : 186 (11.1%)
 - 非腫瘍性 : 175
 - 血液以外の腫瘍 : 10
 - 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要な晩期有害事象 (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 (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

** : 急性骨髄性白血病

***: 急性骨髄性白血病 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	

末梢血幹細胞採取(PB) VS 骨髄採取(BM)
2005. 4~2007. 12 (日本造血細胞移植学会調べ)



海外における非血縁者間への応用状況
-BMDWのホームページより-

バンク数: 57

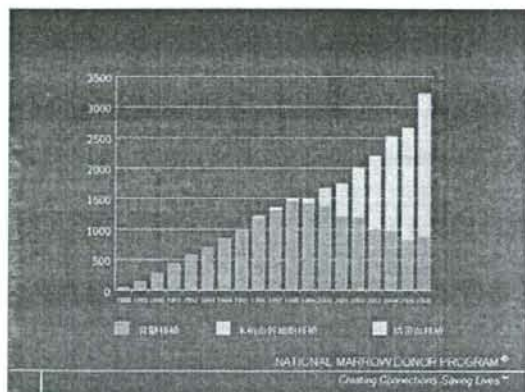
全面的に採取可: 52

一定の条件で採取可: 2

(ニュージーランド、アイルランド)

採取不可: 3

(日本、ブルガリア、アラブ連合)



血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(1)—

同種末梢血幹細胞ドナー事前登録システムは、提供に伴う急性期並びに中長期重篤有害事象の種類と頻度に付き、正確な情報をもたらすつある。本事業を通じ、末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すような事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。これは提供の事前登録制一施設のドナー安全に対する自覚を新たにする一の成果の一つと考える。ドナー適格基準の設定は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果があったと考える。同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の「健常ドナー」に後年、白血病等を発症させるかもしれないという懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考えられる。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(2)—

わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当たっては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・輸血学会の定めたガイドラインを遵守する限りにおいて、短期(急性期、採取時・採取直後)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ると考える。中・長期(～5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現することが明らかになったが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髓ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはない。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(3)—

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップングルール等を明記した日本骨髓バンク独自のプロトコル(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(4)—

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に急速に普及している技術であり、血縁、非血縁間を問わず、骨髓採取・移植を凌駕しつつある。そして今や世界の骨髓バンクの中で本方法を採用していないバンクはほとんど無いのが現状である。本技術はドナーの自己血採血、全身麻酔、骨髓穿刺を必要とせず、患者においては移植後の血液回復が速やかであって、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又緊急に造血幹細胞移植を必要とするような事態等にも適している。以上より、日本造血細胞移植学会並びに厚生科学研究班は、日本骨髓バンクが非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の実施に向けて早急に準備を開始することは妥当且つ必要であると考える。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—班長見解—

これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフターケア終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髓提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなっていくことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフターケアが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ない得るシステム(高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等)を構築しておくことが必要である。

血縁末梢血幹細胞ドナー入院期間 (N:2864)

入院日数	数	(%)	入院日数	数	(%)
0	73	(2.5%)	13	18	(0.6%)
1	2	(0.1%)	14	10	(0.3%)
2	43	(1.5%)	15	7	(0.2%)
3	111	(3.9%)	16	5	(0.2%)
4	130	(4.5%)	17	6	(0.2%)
5	261	(9.1%)	18	2	(0.1%)
6	668	(23.3%)	19	1	(0.0%)
7	713	(24.8%)	20~	10	(0.3%)
8	467	(16.3%)	不明	9	(0.3%)
9	185	(6.4%)			
10	62	(2.2%)			
11	59	(2.1%)			
12	31	(1.1%)			

2008. 5. 13. 厚生労働省との話し合い結果

1. 厚生省、財団、学会の現状認識の統一
2. 厚生科学審議会提出資料(研究班・ドナー委員会)を学会の正式見解として提出
3. 2010年健康保険業法改正を目的にタイムスケジュールを作成
4. インフラ整備は以下のことを中心に
 - 1) 外来ベースでG-CSF投与と採取を出来るようにする
 - 2) どこで、誰がG-CSFを投与するか
 - 3) どこで誰が採取するか
 - 4) 投与中、採取中のフォローアップ
 - 5) 提供後の長期フォローアップ
 - 6) 財団コーディネートの仕組み
 - 7) その他
5. 以上を20年度中に確立する必要あり。

第 1 回班会議

同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査—短期フォローアップ調査— 追加調査

分担研究者：小寺良尚

研究協力者：飯田美奈子

日本造血細胞移植学会ドナー委員会

施設名：

科名：

登録番号：

採取年月日：

性別：

生年月日：

担当医師名：

記載医師名：

問 1. 末梢血造血幹細胞採取のための入院をしなかった理由についてお答えください。（複数回答可）

- a. 本人の希望又は都合：(理由) _____
- b. 家族の希望又は都合：(理由) _____
- c. 施設の都合：(理由) _____
- d. その他：(詳細) _____

問 2. G-CSF はどこの施設で投与しましたか。

- a. 自施設の外来
- b. 近隣の医療施設
- c. その他：(詳細) _____

問 3. 問 2 で b. とお答えになった場合、G-CSF はどういった手段で投与されましたか。

- a. 自施設で処方して投与のみしてもらった
- b. 近隣の施設で処方して投与してもらった
- c. その他：(詳細) _____

問 4. G-CSF を何日間投与しましたか。

() 日間

問 5. G-CSF の投与スケジュールはどのようにされましたか。

一日 () 回投与

問 6. 問 2 で b. とお答えになった場合、G-CSF 投与中の副作用などの急変時について、ドナーへはどのように説明されていましたか。

- a. 自施設の担当医または救急外来へ連絡する(休日・夜間も含めて)
- b. 投与に携わった近隣の医療施設へ連絡する
- c. b以外の医療施設へ連絡する
- d. その他(詳細) _____

問 7. G-CSF 投与中に副作用などの不都合はありましたか。

- a. なかった
- b. あった：(詳細) _____

問 8. 問 7 で b とお答えになった場合、その対応はどのようにされましたか。

- a. 自施設で対応
- b. 投与に携わった近隣の医療施設で対応
- c. b以外の医療施設で対応
- d. その他：(詳細) _____

問 9. 末梢血造血幹細胞の採取はどここの施設で行いましたか。

- a. 当施設の外来
 - b. 近隣の医療施設等
- *bの場合差し支えなければ施設名をご記入ください： _____

問 10. 末梢血造血幹細胞の採取は何日間おこないましたか。

() 日間

問 11. 採取に伴う副作用などの不都合はありましたか。

- a. なかった
- b. あった：(詳細) _____

問 12. 末梢血造血幹細胞採取を入院せずに行ったことについて、ドナーの意見はいかがでしたか。

- a. 外来でよかった
- b. 入院すればよかった
- c. 特になし
- d. その他：(詳細) _____

問 13. 末梢血造血幹細胞採取を入院させずに行ったことについて、先生のご意見はいかがでしょう。

- a. 外来でよかった
- b. 入院させればよかった
- c. 特になし
- d. その他：(詳細) _____

問 14. 末梢血幹細胞採取を外来で行うことについて、ご意見がありましたらご記入ください。

平成20年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業」
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に
関する研究」班(宮村班)第1回班会議

非血縁者間末梢血幹細胞移植 実施に関わる検討事項

主任研究者:
宮村 純一

分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、國本真一郎、
田中洋司、長藤宏司、金成元
日本骨髓移植推進財団

平成20年6月7日、名古屋

ドナー適格性とコーディネート

- ドナーの適格性
 - 輸血ドナー、骨髓移植ドナー、血縁末梢血幹細胞移植ドナーとの異同
- ドナーの意思決定(PBSC or BM)
 - 時期は登録時、コーディネート開始時?
 - 移植施設の意向を知らせるか?
 - 変更はいつまで可とするか?
 - 骨髓採取の追加の可能性について
- 家族同意の必要性?

患者の適格性

- 適応
 - 急性白血病(進行期)
 - T細胞除去移植
 - ミニ移植
 - 骨髓増殖性疾患(拒絶ハイリスク)
 - 欧米では急性白血病は末梢血幹細胞を優先しているところがほとんどである。
- 除外
 - 再生不良性貧血、先天性疾患

ドナー安全性

- 短期(G-CSF投与中、採取時・採取直後)の重篤な有害事象の発生を抑えるための、現在関連学会から出されているガイドラインを参考に作成する。
- 5年にわたる中・長期の有害事象の発生と本採取法との因果関係は明らかになっていないが、今後も長期のフォローアップを続けていく方向で検討する。

末梢血幹細胞採取方法

- G-CSF投与
 - 投与量、投与回数
 - 近医での外来投与、自己注射の可否
 - 外来投与中のフォローアップシステム
 - 中止減量基準
- 外来通院日
- 採取
 - 入院か外来か

末梢血幹細胞採取方法

- 中心静脈ルート of 可否
- 標準採取日(欧米ではday5)
- 目標細胞数
 - 追加採取の条件
- 骨髓採取への変更の可否、基準

採取施設基準

- 原則はバンク認定施設全施設
- 必要項目
 - ERの設置
 - 麻酔医の常在
 - 選任スタッフ(看護師、ME)
 - CD34カウント

細胞処理

- 凍結保存の可否
 - ドナーの都合で採取が早まる時
 - Poor mobilizerの時、代替ソース(ドナーによる骨髓追加採取も含む)が得られない場合
 - 移植施設に任せる
- 体外増幅の可否
- 遺伝子挿入の可否

ドナーフォローアップ

- 急性期(G-CSF投与中)
- 急性期(採取中、採取直後)
 - 28日以内に健康被害が多く発生していることから、連絡体制など緊急時の体制整備が必要
- 中期
- 長期
 - G-CSFによる健康被害の把握
 - 生涯にわたるフォロー

その他

- 診療報酬
 - 平成22年度改正時に非血縁者間末梢血幹細胞移植を想定した加算および新設を要望
- 国庫補助金
 - JMDPIにおけるシステム構築のための費用を要求
- コーディネート手続きの改定と教育訓練
- 普及広報システムの改訂

その他

- 北海道のようなドナー居住地と採取施設が遠く離れているような状況を包含する、コーディネート、G-CSF投与、ドナーフォローアップシステムを構築する必要がある。
- 日本造血細胞移植学会、日本細胞治療学会、アフエーシス学会など関連学会と連絡を取り、採取専門スタッフ(アフエーシスナース、ME等)、内科、小児科医師と広く連携をとって進めていく必要がある。

6月7日(土)

午後

ホール

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の
解明に関する研究 (H19-がん臨床-一般-013)

平成20年度 第一回班会議プログラム

2008年6月7日(土) 午後1時~午後1時15分

会場 愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

1. 研究班の経緯および非血縁者間骨髄を用いた ATL へのミニ移植案 (ATL-NST-4)

岡村純 : 国立病院機構九州がんセンター

衛藤徹也 : 浜の町病院

崔日承 : 国立病院機構九州がんセンター

これまで得られた結果

- ◆ 50才以上のATL患者に対する同種末梢血幹細胞を用いた骨髄非破壊的移植療法 (RIST) は、血縁者間において安全に実施可能であった。
- ◆ 過半数の症例では、移植後にHTLV-1プロウイルス量が測定感度以下まで低下し、抗ウイルス療法としてのRISTの有効性が示唆された。
- ◆ RIST前後のT細胞応答の解析から、HLA-A2, A24, A11に拘束されるTax特異的CTLのメジャーエピトープの存在が証明された。(神奈木班員)

16年度までの結果 骨髄非破壊的移植術(RIST)の検討

幹細胞源	実施期間	前処置
第1期試験 (臨床1相)	同種末梢血	01-02
第2期試験 (臨床1相)	同種末梢血	03.9-06.2
		Fludara/Bu/ATG Fludara/Bu

第1期、2期試験結果

◆ 50才以上のATL患者に対する同種末梢血幹細胞を用いたRISTは、血縁者間において安全に実施可能。

◆ 過半数で、移植後にHTLV-1プロウイルス量が陽性化し、抗ウイルス療法としてのRISTの有効性が示唆された。



- ◆ 3年生存率 36% (95%CI: 27-45%) (第2期)
- ◆ 2試験(29症例)のMST10ヶ月
- ◆ 10例がRIST後31-76ヶ月生存中
- ◆ 急性GVHD I-III度の発症は予後良好因子

Okamura et al. Blood 2005
Tanosaki et al. BBMT 2008

19年度の研究成果

第3期試験 (ATL-NST-3)の実施

- 対象・急性型・リンパ腫型ATL患者 (≧50歳、≦70歳)
- ・化学療法などで病状がNCまでにコントロール
 - ・HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーが存在する

主要評価項目: 2年全生存率

副次的評価項目

- ・生着・完全キメラの達成
- ・GVHDの頻度・重症度・発症時期
- ・抗腫瘍効果、抗ウイルス効果など

前処置: Fludarabin, Busulfan
GVHD予防: CsA
予定症例数: 目標症例数35例

研究事務局:
九州がんセンター臨床研究部

データ管理:
日本臨床研究支援ユニット(JFO法人)

19年度の研究成果

第3期試験 (ATL-NST-3)の実施

進捗状況 (2008. 5. 31 現在)

倫理委員会での承認: 22施設
登録: 2006.10 (1例目)、仮登録13例、本登録9例

180日経過	8
100日経過	0
100日未満	1

転帰: 原病死3例 (d98, d221, d203)
合併症死亡1例 (肝障害 d293)

非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討 実施計画書 (ATL-NST-4) の作成

背景

- ・これまでの研究からRISTによるHLA一致同胞間末梢血幹細胞移植の安全性が確認されている。
- ・血縁ドナーの確保が困難なため、他の幹細胞源を利用した移植の可能性を検討する必要がある。
- ・非血縁者間骨髄を利用したごく数例のRISTの結果が報告されている (後ろ向き解析)。

目的

急性型・リンパ腫型ATLに対して、RISTを用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を検討する。

非血縁間骨髄を利用したATLに対するRIST

利点

ドナーが HTLV-1 陰性

欠点

- ◆登録の時期が難しい
- ◆移植までが時間がかかる、病状も不安定
- ◆途中で変更しにくい
- ◆登録施設と移植施設の連携が必要
- ◆DLIの制限
- ◆骨髄に限定 (RISTで行う場合も)

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討
試験デザイン：第I相試験

適格基準（仮登録時）

- ・急性型・リンパ腫型のATL患者
(50-65歳または20-49歳で軽度の臓器障害)
- ・適切な血縁者ドナーを有さない

適格基準（本登録時）

- ・化学療法などで現病がCRまたはPR以上にコントロールされている。

主要評価項目

- ・移植後100日時点での生存かつ100日以内の完全キメラ達成

副次的評価項目：

- ・全生存期間、無再発生存期間、抗腫瘍効果、GVHDの程度
- ・抗ウイルス(HTLV-1)効果など

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討
試験デザイン：第I相試験

ドナー選択標準

- 骨髄移植推進財団に登録された、ドナー適格基準を満たす非血縁骨髄ドナー
- HLA-A, B, DR genotype一致の非血縁骨髄ドナー
(DRのDNA-座不一致または許容し、A, B-座不一致は許容しない)

前処置：Fludarabine, Busulfan, TBI (2Gy)
GVHD予防：FK506+短期MTX

予定登録数：15例
登録期間：2008年x月から2年間
追跡期間：最終症例登録から2年間

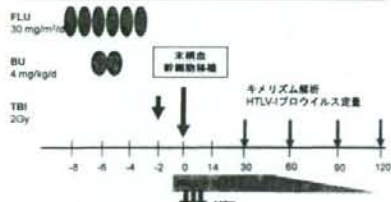
研究事務局：
九州がんセンター臨床研究部

データ管理：
日本臨床研究支援ユニット(NPO法人)

ATL-NST-4：ATLに対する骨髄非破壊的移植術(RIST)の検討

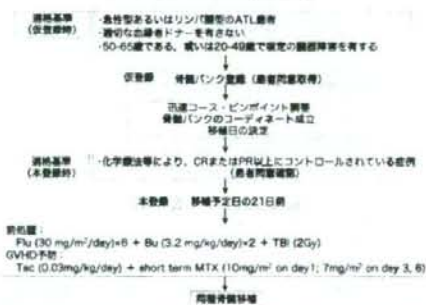
試験段階	実施期間	新薬量
第1期試験 (臨床1相)	開院 末梢血 01-02	Fludara/Bu/ATG
第2期試験 (臨床1相)	開院 末梢血 03 9-06 2	Fludara/Bu
第3期試験 (臨床2相)	末梢 末梢血 06.10-	Fludara/Bu
第4期試験 (臨床1相)	非血縁/骨髄	Fludara/Bu/TBI-2Gy

治療計画 第4期試験



ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討

試験デザイン：第I相試験



ATLに対する造血幹細胞移植後のCTL応答解析

ヒトに対する免疫方法の候補

樹状細胞 + CTL- major epitope 部位の peptide

- HLA-A2 : Tax 11-19 (LLFGYPVYV) J. Virol. 66: 2928, 1992
- HLA-A24: Tax 301-309 (SFHSLHLLF) Cancer Res. 64: 391, 2004
- HLA-A11: Tax 88-96 (KVLTPPTH) J. Virol. 79: 10088, 2005
- HLA-A11: Tax 272-280 (QSSSFIFHK) J. Virol. 79: 10088, 2005

ATLに対する新たな免疫療法の検討を開始した。

(神谷木直貴)

非血縁間骨髄を利用したATLに対するRIST
付随研究

HTLV-1 Taxに対するCTL濃度測定 (テトラマー法)

目的

テトラマーを用いて、同種移植ATL患者末梢血中の特定のTax特異的CTL濃度を測定することにより、移植がHTLV-1特異的CTL応答へおよび影響と、その抗腫瘍効果との関係を調べる。

HTLV-1特異的CTL応答解析 (培養法)

目的

移植によるHTLV-1特異的T細胞応答の変化と抗腫瘍効果との関係を解析する。

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討

参加臨床研究機関
19施設



まとめと本年度の計画

- 同胞の末梢血幹細胞を用いた第1期、2期試験により、ATLに対するRISTの安全性および抗ウイルス療法としての有効性を証明してきた。現在、第3期試験によりその有効性を確認中である。
- 非血縁骨髄を移植幹細胞源としたRISTの実施計画書案を作成した（20年度に、臨床試験を開始）。
- これまでの研究結果をもとに、ATLに対する新たな免疫療法の開発に応用する（20年度に実施計画書を作成）。
- RISTによるHTLV-1排除機構の解明を目指して研究を継続する。

造血幹細胞移植合同班会議

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究」班

日時：平成 20 年 6 月 7 日（土） 13 時 15 分-14 時 15 分

場所：愛知県がんセンター国際医学交流センター（ホール）

◇研究代表者挨拶 谷口 修一（虎の門病院）

1. 小児血縁ドナー権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究計画

土田 昌宏（茨城県立こども病院）

2. 成人長期生存例の QOL に関わる因子の抽出とその対策に関する研究

山下 卓也、秋山 秀樹（東京都立駒込病院）

3. 血栓性微小血管障害の診断と治療法の確立に関する研究

原 雅道（愛媛県立中央病院）

4. 造血幹細胞移植後長期生存例の QOL の検討

森 毅彦（慶應義塾大学医学部）

5. ステロイド不応性急性移植片宿主病に対する早期二次治療介入の検討

豊嶋 崇徳（九州大学病院遺伝子・細胞療法部）

6. 造血細胞移植後の微生物モニタリング:高感度多項目迅速低価格微生物検出システムの開発と臨床

森尾 友宏（東京医科歯科大学大学院）

7. 白血病関連抗原を標的とした移植片対腫瘍効果増強の試み

近藤 恭夫、中尾 眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系）

8. HLA 不一致造血幹細胞移植における NIMA 効果の再評価

一戸 辰夫（京都大学医学部附属病院）

9. HLAhaplomini 移植多施設共同試験進捗状況

小川 啓恭（兵庫医科大学内科学講座）

厚生労働科学研究 同種造血幹細胞移植成規の一元化登録と国際間の共有
およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究
番号 第一 班長 2008年第1回班会議

小児血縁ドナーの権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究一計画

茨城県立こども病院小児血液腫瘍科
土田昌宏・他
2A病棟骨髓移植センター看護チーム
臨床心理士、チャイルドライフスペシャリスト

小児ドナーの権利擁護とQOL向上とは



背景：小児血液学会・小寺班・加藤班における研究

- 小児血液学会「小児ドナーの権利擁護のための倫理指針」について移植施設へ2回調査し、浸透は十分でなかった。
- 茨城県立こども病院においてチームアプローチを実践した。
- 小児血液学会から説明ツールとしてドナーセットが配布された。

チームアプローチ(1)

茨城県立こども病院での取り組み

- 医師からドナー候補へ説明
 - 患者の病状と治療
 - 移植について、
 - 骨髓採取とリスク
 - HLAの意味
- 看護師・CLS
 - 保護者よりドナーの性格など事前情報収集(聞き取り)
 - 医師の説明に同席しドナーの納得度の評価
 - ドナー候補者へ採取入院の生活について説明、病棟案内。
- 病棟保育士
 - 「幼少、若年ドナー候補者」の不安の軽減と援助(病院は怖い、楽しい！)
 - 説明時と入院時に医師の説明に同席しドナー候補者の年齢に応じた納得度、不安の評価。

チームアプローチ(2)と結果

■ 小児専門臨床心理士:

医師からの骨髄提供の必要性和リスク説明後、(または同意確認後)に学童以上のドナーに、病棟から離れた場所で家族の同席なしてインタビューし、理解度と不安の評価を行う。
特に不安は表出されることが重要である。チームに報告する。
チームで提供の是非と必要な援助について情報交換する。

■ 結果

- 10歳以上では提供への葛藤がみられた。
葛藤がありながらも同意したとみなせた(4例)
ほぼ消極的に同意したとみなせた(1例)
必ずしも同意しているとはみせなかった(3例)
- 8歳以下では明らかな葛藤はみられなかったが、理解自体に疑問がみられた。
理解した上での同意に疑問がみられた(4例)
解釈: 自己の役割と不利益を客観的に理解し、利他行為による家族全体がえる結果を判断するまでに精神的に成熟していないと思われる。

■ 結果: チームアプローチに対する両親の評価 (移植実施後)

- 同胞を説得してでも提供を求めたい気持ちがあるものの、自分がドナーになった方が楽という葛藤があった。
- ドナーに目を向ける必要性をあらためて認識した。
- チームアプローチを高く評価。
- 年齢に応じた対応を希望する。
- 医師と初対面でドナーへ説明するのは疑問。
- 患者の再発などをドナーがどう受け止めるか心配。

■ 考案: 小児ドナーの権利擁護を徹底するために

■ 臨床試験、治験におけると同様

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスICH E11
International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines
ドナー本人に健康上の利益が全くない。

■ 各施設において原点にもとってドナー選択基準と権利擁護に関する計画書を作成し倫理委員会の審査をつけるべきである。

小児の倫理、臨床及び心理社会的な問題について精通している専門家が出席。
理解力に応じたインフォームドアセント-コンセント
危険の最少化(ドナーの年齢、健康基準、幹細胞採取法基準: 学会ガイドライン)
苦痛の最少化(採血、検査、骨髄採取手技、鎮静、鎮痛の方法)
各段階における心理的援助の具体的方法と評価方法について。

■ 発展研究の課題と計画

- 小児血液学会小児ドナー倫理指針の浸透は進んでいるか?(再調査必要)
理念提示型で具体性が欠けていた。
- 説明ツールの開発と有用性の評価。
- チームアプローチの全国的な推進、専門的にかかわる看護師の養成、臨床心理士の関与促進。
- 各施設においてドナー権利擁護の計画書の作成と倫理審査を実現。
- 患者診断時より小児同胞ドナー候補者にも参加できるように援助する。
- 具体的計画の立案と実行

成人長期生存例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究

研究機関: 東京都立駒込病院血液内科
研究員: 秋山美樹, 山下卓也

東京都立駒込病院血液内科

秋山美樹 山下卓也

腎障害

- ・免疫抑制剤による移植後早期の腎障害
- ・抗生剤他による腎障害
- ・移植終了後、長期間がたってからの障害
 - 放射線腎障害 TBI
 - 免疫抑制剤の長期投与による腎障害
 - 高血圧、糖尿病の合併
 - 移植前からの腎障害の増悪

図1

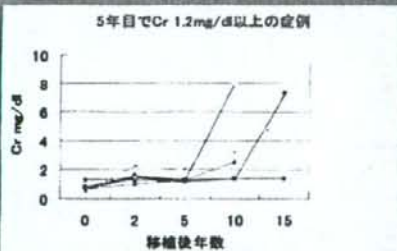
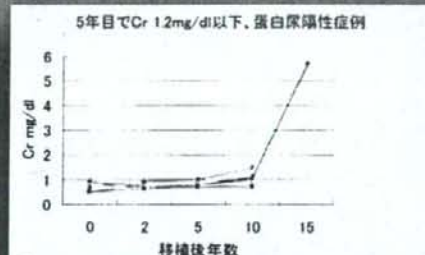
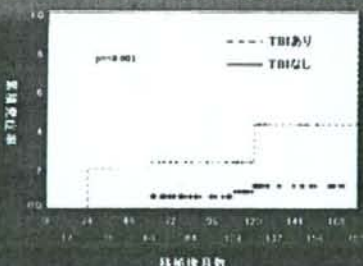


図2



TBIの有無による慢性腎機能障害発症率



移植患者の長期予後

- ・悪性腫瘍
- ・腎臓障害
- ・糖尿病
- ・高血圧
- ・合併症その他
- ・これらにある指標にしたがって、コントロールしていく必要性がある
- ・そのための調査と今後の症例の検査内容、治療内容の統一をはかる

- ・ JALSJGにて調査を検討(2004)、実施せず。
- ・ 学会での調査が望ましい。
- ・ 班研究の位置付け 学会での調査のパイロットか？
- ・ 班研究参加施設のみ？
- ・ 調査の案

調査項目(案)

- ・ 2年目と5年目の
 - 移植前、血圧
 - 血算
 - クレアチニン、尿酸、AST、ALT、AP、GTP、T-bil
 - 空腹時血糖、コレステロール、TG、LDLコレステロール
 - 尿白分画
 - 尿蛋白、尿白
 - 尿LV、尿LVV(移植後血算了後の過去データでも可)
- ・ その他
- ・ 臨床状況

調査項目(案)

- ・ 5年目時点、ならびに5年目以降での合併症と障害者の程度
 - 腎障害(理由)
 - 糖尿病
 - 高血圧
 - 痛風
 - 高脂血症
 - 慢性肺病
 - 呼吸器障害

調査項目(移植関連)(案)

- ・ 施設、症例番号
- ・ 移植時年齢、性
- ・ 診断名
- ・ 移植年
- ・ 移植種類(血縁者、非血縁者)
- ・ 細胞種類(BM、PBSC)
- ・ 急性GVHD、慢性GVHDの程度
- ・ 生存、死亡(生存期間年、月まで)

今後の動き

- ・ プロトコルの作成委員募集
- ・ 参加施設の募集
- ・ 調査の実施、結果解析
- ・ メール 秋山まで hakiyama@cick.jp

ステロイド不応性急性移植片対宿主病に
対する早期二次治療介入の検討

九州大学病院 豊嶋康徳

ステロイド抵抗性急性GVHDに対する二次治療の
適応基準

