

腸管急性移植片宿主病(GVHD)に対する  
経口ベクロメタゾンの有効性および安全  
性の評価を目的とした  
臨床試験

九州大学病院 薬学療法

1

背景

急性GVHDの標準的治療はステロイドの全身投与であるが、治療期間が長期にわたることが多く、日和見感染症による非再発死亡の増加などが問題となる。

軽症GVHDでは局所ステロイド療法を併用することにより、全身投与量を減らそうという試みがなされている。

BDPカプセル・液は、非吸収性のステロイド剤で、局所の腸管粘膜では作用するが、ほとんど吸収されないとされており、全身的な副作用なく腸管GVHDの治療を行える可能性がある。

2

Grade IIa GVHD

Grade II急性GVHDのうち、軽度の消化器症状が主体のものをいう。

上部消化管症状である食欲不振、嘔気、嘔吐や、下部消化管症状である軽度の下痢(1L/日以下)を呈し、皮疹が体表面積の50%以下にとどまり、肝GVHDを伴わない。

JHSCTガイドライン GVHD

3

腸管血移植後のgrade IIa  
急性GVHD

骨髄・末梢血移植後のgrade IIa急性  
GVHD

ベクロメタゾン  
(液 10ml + 腸溶カプセル 1C)  
1日4回投与

ベクロメタゾン  
(液 10ml + 腸溶カプセル 1C)  
1日4回投与  
+  
プレドニン 1mg/kg IV

上部消化管用にBDP液 10ml、下部消化管用にBDP腸溶カプセル 1C、1日4回(毎食後、寝起前)を開始する

九州大学病院、須の町病院、虎の門病院

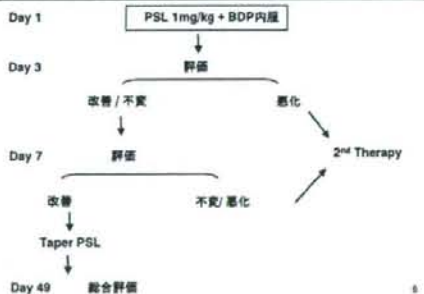
4

腸管血移植



5

骨髄・末梢血幹細胞移植



6

## 効果判定

### 主要評価項目

BDPの治療開始後49日後の腸管GVHDに対する治療成功率(以下のすべて)

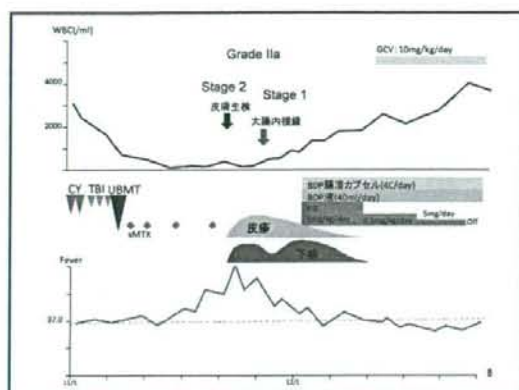
- 1) 全身性ステロイドの増量なく、新たな全身性GVHD治療の追加なし
- 2) BDP毒性による連続3日間の内服中断なし
- 3) 非再発死亡なし

登録症例のうち、再発などによる不適格症例を除外した全適格症例のうち、治療成功例の割合を治療成功率とする

### 副次的評価項目

- 1) 治療関連毒性 CTCAE ver3.0
- 2) BDPの毒性により治療中止した割合
- 3) day 100までの急性GVHD再燃の比率
- 4) day 100までのウイルス・真菌・細菌感染症、CMV抗原血症の頻度

7



## 本研究の位置づけ

- Grade IIa急性GVHDに対する臨床研究
- 臍帯血移植の軽症GVHDに対する全身ステロイドを投与しない臨床研究

欧米の動向: 2つのランダム化試験で有効性が示唆  
 FDA: not approved  
 OOR: BioPharma Forms or Sec(R) North American and European Medical Advisory Board

8

## 骨髄移植後感染症に対するワクチン療法

国立感染症研究所  
血液・安全性研究部  
浜口 功

骨髄移植における CMV (サイトメガロウイルス) 感染症は、移植後 1 ヶ月以降に発症し、肺、消化管に好発し、ガンシクロビル等の抗ウイルス剤の投与が必要になる。感染症のコントロールが困難な場合があるうえに、治療薬剤の副作用もからみ、患者予後を左右する大きな問題である。とくに、ドナーが CMV 感染陰性、レシピエントが陽性の場合にはハイリスクとなる。これは、再活性化した CMV を抑制する細胞がドナー由来であり、CMV に対するメモリーを有さないために重症な感染症につながるためである。米国では、CMV 感染全体に対する年間の医療コストが 40 億ドルと推定され、新しい対策が必要とされている。

これに対し、CMV 再活性化をワクチンを用いて予防する方法が試みられている。カナリア痘ウイルスベクター (ALVAC) ワクチンを用いた ALVAC-CMV は、現在米国において第 2 相臨床試験に入っている。臨床試験の内容は骨髄提供前にドナーにワクチン (ALVAC-CMV) 接種を行い、NIH の骨髄移植プロトコルに従い移植を行い、患者の CMV 感染および症状の評価を行うものである。また、CMV の pp65、gB、IE1 に対する DNA を用いた DNA ワクチンの開発も進んでいる。米国における第 2 相臨床試験では、DNA ワクチンがレシピエントのみに接種された場合にも、CMV 抗原に反応する T 細胞の誘導が図られ、有効であることが中間報告された。これらの CMV ワクチンの開発は移植後中後期における重篤な CMV 感染症に対する効果的予防法として期待がかかる。

このように移植医療における感染症対策のひとつとして、ワクチンを用いた予防法は大きな戦略となる可能性があるが、一方で移植後感染症発症に関する情報を幅広く収集するサーベイランスシステムの構築および活用が今後必要となろう。

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」(研究代表者 谷口郁一)  
平成21年1月18日 東京

## 多項目高感度迅速ウイルス検査による移植後日和見感染症のモニタリング

東京医科大学・院・発生免疫病態学分野、  
同・医学部附属病院細胞治療センター、同難治疾患研究所  
森尾友宏、眞原淳子、清水則夫

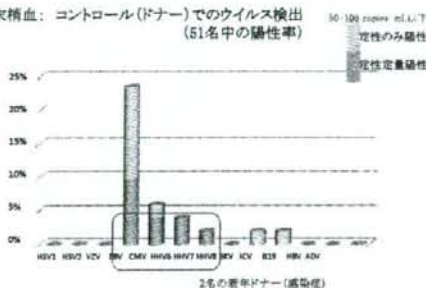
Multiplex PCR systemにより測定した造血細胞移植後患者検体

解析: 1997/5/27~2008/5/23  
検体数: 1375検体  
患者数: 192名 男性:113名 女性78名 不明1名  
年齢: 0歳~63歳(中央値13歳)

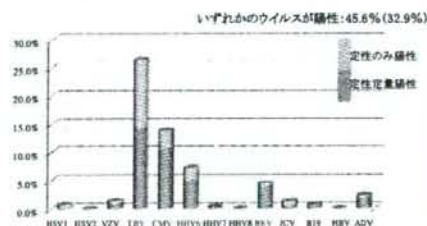
コントロール(ドナー:2003/8/15-2008/8/15)

検体数: 241検体  
数: 51名  
年齢: 2歳~66歳(中央値22歳)

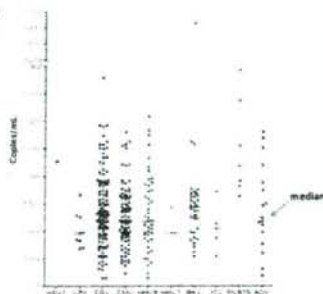
末梢血: コントロール(ドナー)でのウイルス検出  
(51名中の陽性率)



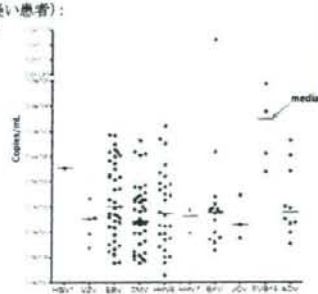
末梢血: 全移植例でのウイルス検出(928検体)



末梢血(全検体):  
ウイルスコピー数

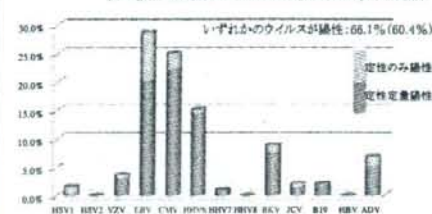


末梢血(感染症疑い患者):  
ウイルスコピー数



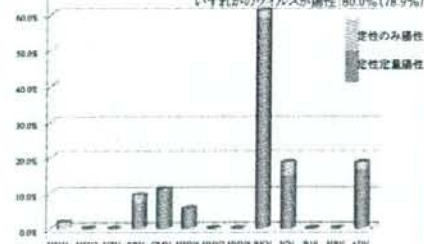
末梢血：移植後感染症疑い患者でのウイルス検出（155名、192検体）

同一患者では新規イベント時のみ算入（1ヶ月以上の間隔）



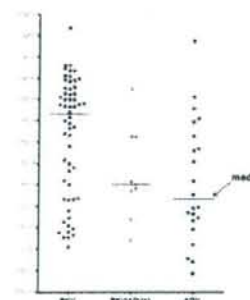
尿：膀胱炎症例でのウイルス検出（54名、55検体）

いずれかのウイルスが陽性：80.0% (78.9%)



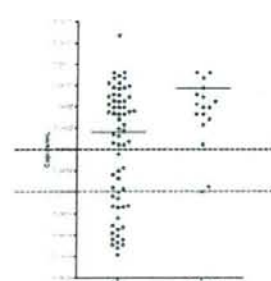
BKV vs ADV

ADV陽性・BKV陽性

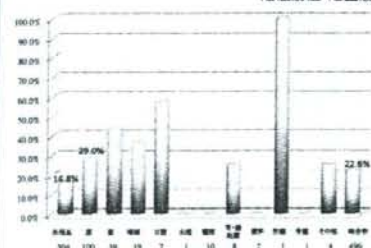


BKV

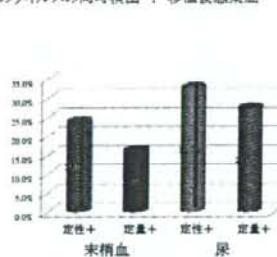
血清でBKV陽性



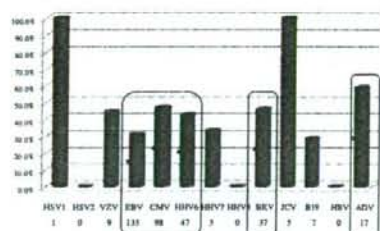
複数以上のウイルスの同時検出：ウイルス陽性例の解析  
定性陽性・定量陽性のみ



複数以上のウイルスの同時検出：移植後感染症



複数以上のウイルスの同時検出（血液）：  
特定のウイルス検出時の他のウイルスの同時検出



移植形式とウイルス検出：感染症疑い患者検体

血液	検体数	EBV	CMV	HHV6	BKV	ADV
ARM	3	0%	0%	0%	0%	0%
APB	9	22%	11%	22%	0%	0%
ARM	48	17%	15%	15%	11%	11%
EPB	8	25%	13%	0%	0%	0%
URBM	64	27%	16%	13%	9%	6%
URCB	54	13%	17%	19%	7%	2%
UPPB	2	0%	0%	0%	0%	0%
移植数	36	42	27	15	10	

尿	検体数	BKV	ADV
ARM	5	20%	0%
APB	3	100%	0%
ARM	14	57%	29%
EPB	1	0%	0%
URBM	19	11%	21%
URCB	12	50%	8%
移植数	48	22	

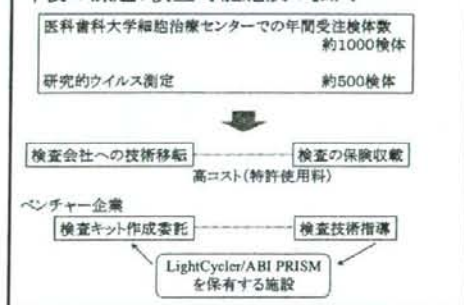
移植前後データのある症例での解析:58名

	HSV1	VZV	EBV	CMV	HHV6	HHV7	BKV	JCV	B19	ADV
移植前陽性人数	0	1	11	3	5	2	1	0	1	1
移植前に陽性	0	1	8	1	1	0	0	0	0	0

造血細胞移植後患者のウイルス解析

- 血液検査ではEBV, CMV, HHV6, BKVの検出率が高い。
- ウイルス陽性検体では>15%の割合で他のウイルスが検出される。
- 尿検体ではBKV, Adv(BKV>Adv)の検出頻度が高い。
- BKV膀胱炎では $1 \times 10^5$ /mL以上 and/or血液で陽性の場合に原因ウイルスと判断される。
- Adv膀胱炎でのウイルスコピー数は様々であり、約70%で他のウイルスが検出されることに注意する。
- 便のウイルスPCRはAdv, NRV以外解析は難しく、CMV腸炎も確定診断根拠とするのは困難である。
- HHV6は移植前からのフォローにより早期に治療介入できる可能性がある。
- 複数のウイルス検出は稀ではない。
- ウイルス感染症以外を含めた複数感染症はさらに多く、体系的なアプローチが望まれる。

今後の課題：検査可能施設の拡大



移植後の微生物モニタリングの課題

- 院内検査
- 包括的・迅速・高感度・低価格
- 簡便・信頼性・標準化
- 定量測定による追跡
- 測定項目の追加

臨床的疑問の解決

前向き研究の必要性

## TAAワクチン療法の臨床効果

### 白血病細胞由来樹状細胞上の GITRリガンド阻害によるGVL効果の増強

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

近藤恭夫, 中尾真二

#### NGIでのTAAワクチン療法の報告

440例 (メラノーマ 422例, 腎細胞癌 10例, 卵巣癌 4例, 大腸癌 3例, 乳癌 1例)  
標的TAA: MART-1, gp100, tyrosinase, TRP-2, NY-ESO-1, MAGE-1, Her2/neu, telomerase  
臨床効果: 2.6% (14/440)

(Rosenberg et al. Nat Med. 2004)

#### TAAワクチン療法の有効性が低い理由

- ・同定されているTAAの数が少ない。
- ・腫瘍細胞が患者の抗腫瘍免疫からエスケープするメカニズムによって、ワクチン投与後に機能的結合性の高いTAA特異的CTLsを患者体内で増やすことが出来ない。

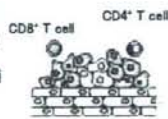
### 腫瘍細胞が患者の抗腫瘍免疫から エスケープするメカニズム

Cancer immunoeediting (3Es)

1. Elimination phase (cancer immunosurveillance)
2. Equilibrium phase (cancer persistence)
3. Escape phase (cancer progression)

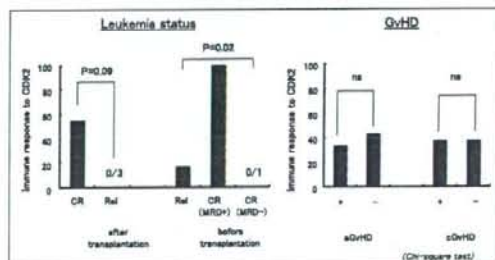
#### エスケープのメカニズム

- ・Immune exhaustion (TAAを過剰発現している腫瘍細胞による機能的結合性が高いTAA特異的CTLsのクローン除去など)
- ・Inhibition (腫瘍細胞上に発現している抑制性補助シグナル分子など)

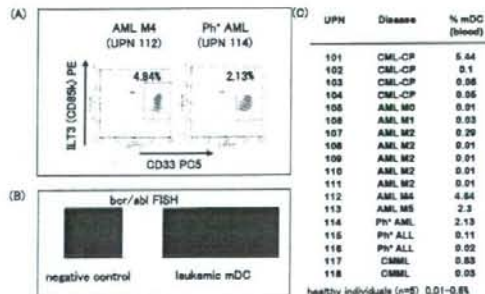


(Dunn GP, et al. Nat Rev Immunol. 2004)

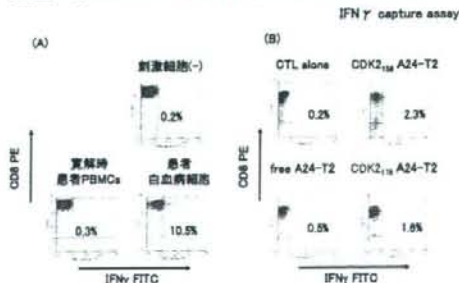
### HLA-A24陽性HLA一致allo-SCT後, CDK2由来ペプチド特異的CTLsの誘導と GvL効果, GvHDとの関係



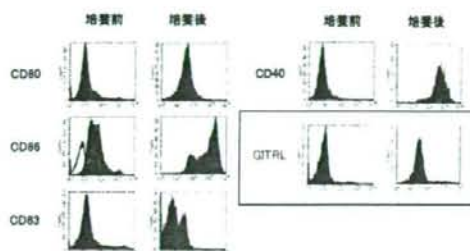
### 白血病患者末梢血中における 骨髓系樹状細胞 (mDCs) の検出



### 白血病細胞由来mDCs刺激による健常ドナーCD8T 細胞由来のCDK2ペプチド特異的CTLsの誘導



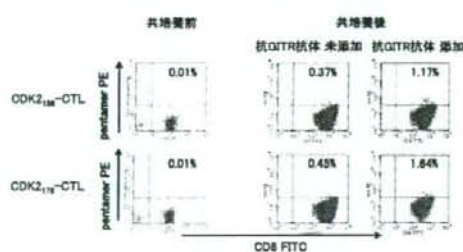
## 末梢血中白血病細胞由来mDCsの表現型



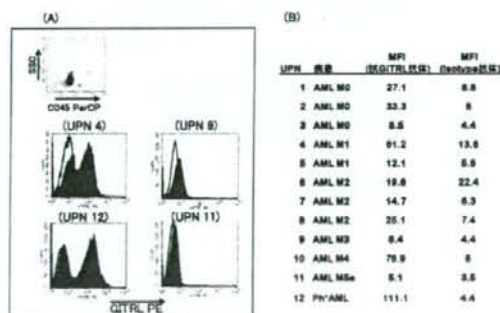
## GITR (Glucocorticoid-induced TNFR-related protein)

- GITRはTNF receptor superfamilyに属し、活性化T細胞、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>調節性T細胞(Treg)、NK細胞で発現が認められる。
- マウスmDCはGITRのリガンド(GITRL)を発現し、GITRとGITRLとの結合はTregの機能を抑制することによってCD8<sup>+</sup>T細胞の細胞傷害活性を高める。
- ヒトmDC上はGITRを発現しておらず、ヒトT細胞性免疫におけるGITR/GITRL結合の役割は不明である。
- 固形癌はGITRLを過剰発現しており、患者血清中には健康人血清中に比べて高濃度の可溶性GITRLが検出される。
- ヒトNK細胞では固形癌が過剰発現しているGITRLとの結合によって、固形癌に対する細胞傷害活性が低下する。同じ現象はヒトT細胞では確認されていない。

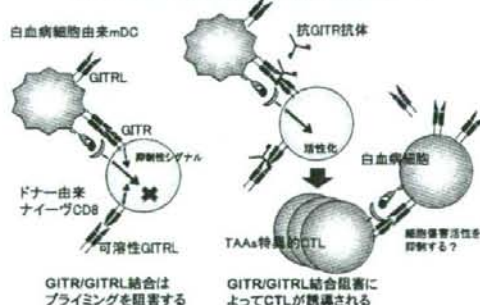
## GITR/GITRL結合阻害によるCDK2ペプチド特異的CTLs誘導増強効果



## AML細胞におけるGITRLの発現



## GITR/GITRL結合阻害によりTAAの特異的CTLsによるGvL効果増強のメカニズム



## 考察

- Allo-SCT時にMRDを有する血液悪性腫瘍患者では、移植時に残存する白血病細胞ないし白血病細胞由来mDCsが健康ドナーナイーブCD8T細胞を刺激して、移植後CDK2ペプチド特異的CTLsを誘導している可能性が示唆される。
- 白血病細胞由来mDCsはGITRLを発現することにより、TAA特異的CTLsの誘導を阻害している可能性が示唆された。
- Allo-SCT後にCDK2ペプチドをワクチンとして投与する際同時に抗GITR抗体を投与することによって、血液悪性腫瘍患者に投与することによって、GvL効果を増強できる可能性がある。



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と移植後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」(若口 誠) 平成20年度第二回総会  
2009年1月18日 於: 東京医科大学薬学センターCS

母児間免疫寛容に立脚したHLA不適合造血幹細胞移植の  
臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究

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

IPA/NIMA効果に関する最近の話

- 大量純化CD34陽性細胞移植における母親ドナーの父親ドナーに対する優位性(Perugiaグループ)。(Stern M, et al. Blood 2008)
- 低用量のNIMA-like antigenへの曝露によって誘導されるcytotoxicな免疫応答の解析。(Opie SJ, et al. Blood 2008)
- 授乳によるNIMA寛容成立機構の解析。(Aoyama K, et al. Blood republished online)

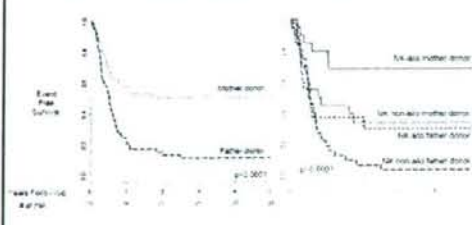
Megadose CD34陽性細胞移植における母親ドナーと父親ドナーの比較

	Mother donor (n=75)	Father donor (n=75)	P
Transplant center			
- Hiroshi	31 (41.3%)	53 (70.7%)	0.01
- Fuku	44 (58.7%)	22 (29.3%)	
Condition			
- Acute myeloid leukemia	48 (64.0%)	41 (54.7%)	0.08
- Acute lymphoid leukemia	27 (36.0%)	34 (45.3%)	
Condition status at transplant			
- Remission	51 (68.0%)	44 (58.7%)	0.35
- Relapse	24 (32.0%)	31 (41.3%)	
Subsequent therapy			
- None	21 (28.0%)	17 (22.7%)	0.56
- Further	54 (72.0%)	58 (77.3%)	
Relapse-free survival			
- 1yr	21 (28.0%)	19 (25.3%)	0.87
- 2yr	20 (26.7%)	18 (24.0%)	
- 3yr	17 (22.7%)	15 (20.0%)	

患者年齢, ドナー年齢, 移植CD34陽性細胞数: いずれも両群間で有意差なし

Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2390

NK-alloreactive mother is the best donor?



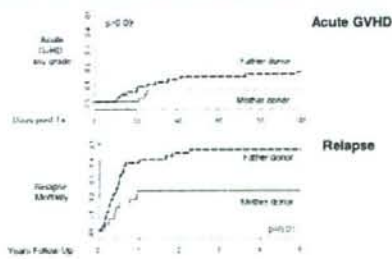
Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2390

EFSに影響を与える因子の多変量解析

Risk factor	HR	95% CI	P
<b>Donor type</b>			
- Maternal donor	1.00		
- Paternal donor	4.70	1.75-12.5	0.003
<b>Disease status at transplantation</b>			
- Complete	1.00		
- Relapse	1.78	1.02-3.1	0.03
<b>NK Alloreactivity</b>			
- K1 ligand not null	1.00		
- K1 ligand not null (K1 ligand B gene 0)	1.38	0.62-3.22	0.45
- K1 ligand not null (K1 ligand B gene 1)	5.07	1.76-14.2	0.004
<b>Patient age</b>			
- Transplant, years	1.05	1.02-1.08	0.01

Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2390

母ドナーでは父ドナーより急性GVHDが起こりにくく再発率が低い?



Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2390

**Risk factors of HLA-haploidentical transplantation using the combination of unmodified marrow and CD6-depleted G-CSF mobilized blood cells**

Graft: Unmodified BM (day 0)+CD6-depleted PB (day 6)

Conditioning: Cy-ATG-TBI 12 Gy or less intense regimens

GVHD prophylaxis: CsA+MTX

	N=80
AML/MDS	41
ALL	19
NHL	14
Others	6

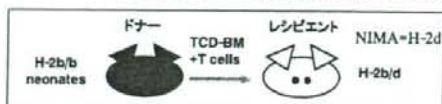
2-yr OS:

Mother donor 55% P=0.02  
Father donor 8%

Lower relapse risk in maternal donor SCT as compared to paternal donor SCT

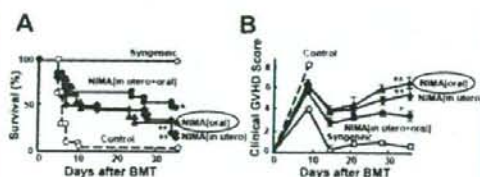
Kolb H-J, et al. 2005 ASH meeting

**NIMAに対する曝露経路はNIMA寛容の成立に關与するか？**



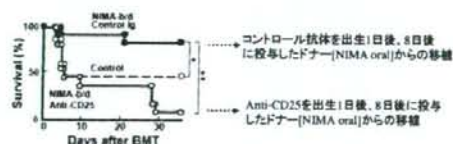
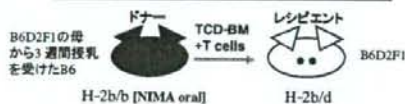
母親	乳母	曝露経路	NIMA寛容
B6D2F1	B6D2F1	[in utero+oral]	(++) Matsuoka et al. Blood 2006
B6	B6D2F1	[oral]	?
B6D2F1	B6	[in utero]	?

**NIMA寛容は授乳のみでも誘導可能**



Aoyama K, et al. Blood (in press)

**授乳によるNIMA寛容の成立は出生後早期に存在する (CD4)CD25陽性のT細胞に依存する**



Aoyama K, et al. Blood (in press)

**NIMAに対する曝露経路とNIMA寛容の強度**

Matsuoka-Aoyamaらの系 [NIMA=H-2d]	母親	乳母	曝露経路	NIMA寛容
 H-2b neonates	B6D2F1	B6D2F1	[in utero +oral]	(++)
	B6	B6D2F1	[oral]	(+)
	B6D2F1	B6	[in utero]	(+)
Oplelaらの系 [NIMA-like Ag=H-2b]	BALB/c	BALB/c	B6 (H-2b) 出生翌日に経静脈的に移植	(-) Cytotoxic response to H-2b

**低用量ATGをGVHD予防に用いた NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植**

目的: 低用量のATGを移植前処置に用いた NIMA相補的血縁者間移植の有効性と安全性の検討。

対象: 難治性白血病(再移植例を含む)

主要評価項目: 移植後1年における生存率。

- 副次評価項目:
- 1) 生着
  - 2) 急性GVHD
  - 3) 慢性GVHD
  - 4) 再発
  - 5) 重要な有害事象
  - 6) 移植後の免疫再構築 (CD4+, CD8+, CD4+CD25+FOXP3+)

## 宮村班プログラム

1月18日(日)13:00~15:00

座長 宮村耕一

- 13:00 本邦においては非血縁者間末梢血幹細胞移植の基盤整備  
○宮村耕一、小澤幸泰、塚本祥吉、渡邊慶介、後藤辰徳、小山大輔、瀬戸愛花、榛葉誠  
(名古屋第一赤十字病院・血液内科・輸血部)
- 13:25 血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業、8年目、3年目報告  
○小寺良尚、飯田美奈子、日本造血細胞移植学会ドナー委員会  
(愛知医科大学・造血細胞移植振興講座)
- 13:45 NMDPでの非血縁者間PBSCTの現状  
○岡本真一郎  
(慶應義塾大学医学部・内科血液研究室)
- 14:00 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する検討  
○日野雅之  
(大阪市立大学医学部附属病院・血液内科)
- 14:15 非血縁者間末梢血幹細胞移植の採取施設基準策定に関する検討  
○田中淳司  
(北海道大学病院・血液内科学分野)
- 14:30 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究  
○長藤先生  
(久留米大学医学部・内科学講座 血液内科部門)
- 14:45 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の臨床試験体制確立に関する研究  
○金成元  
(国立がんセンター中央病院・細胞移植療法科)

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2回班会議

**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  
(H20-免疫一般-017)**

主任研究者:  
宮村 新一

分科研究者:  
小寺 良樹、日野 雅之、岡本 真一郎、  
田中 淳則、長岡 宏司、金成 元  
日本骨髄移植推進財団

平成21年1月18日、東京

## 本研究の背景

1. 現在日本骨髄バンクでは移植を必要としている患者の8割以上に理論的にはHLA一致ドナーが見つかる計算であるが、現実的にはドナーと患者の体重差、全身麻酔による合併症の不安によるドナーの辞退などから、実際にはドナーが見つからない患者も多い。
2. また採取施設、麻酔科医、手術室の不足、自己血採取などのためコーディネーターが長期化し、途中で病気が悪化して移植を受けることができない患者も多い。

## 本研究の背景

4. 一方海外では先進国すべての国で非血縁者間末梢血幹細胞移植が行われており、また骨髄移植と比較して多くを占めている。
6. 本邦ではドナー安全の見地より、まず血縁ドナーの安全を確認するため全例の追跡調査を行うという非常に慎重かつ着実な方法をとってきた。短期および中・長期の安全性において開始可能であることが確認され、今年の春その準備が許可された。

## 研究の要約

- ・ 諸外国では非血縁者間末梢血幹細胞移植が行われドナーと患者がともに恩恵を受けている。本研究では厚生労働科学研究「血縁者同種末梢血幹細胞ドナーに関する調査」で確認されたドナーの安全性を基に、非血縁者間末梢血幹細胞移植を本邦で速やかに開始するために非血縁者ドナーの安全性に留意した、ドナー適格基準、施設基準、効率的な採取方法などを研究し、速やかにこれを開始する医学、医療、社会的基盤を整える。

## 期待される成果

1. ドナーは幹細胞の提供方法を自由に選択でき精神的肉体的負担が軽減される。
2. 今まで全身麻酔に対する不安で躊躇していたドナーの登録が増える。
3. 自己血保存、手術室確保の必要性がないためコーディネーター期間が大幅に短縮する。
4. 欧米のように採取を含めすべて、外来で行えるなら、ドナーの負担が軽減する。
5. 一部のドナーのからの要望も強い。

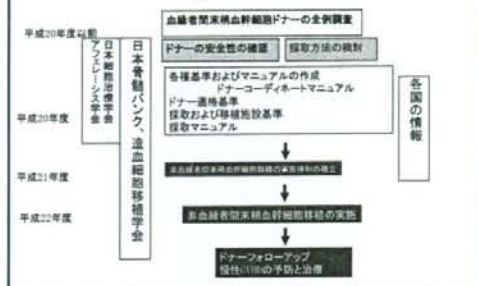
## 期待される成果

6. 造血幹細胞が多く含まれるため生着不全が少なく早期死亡を減少させる。
7. 体重が少ないドナーからの移植や弱い前処置での移植が可能となり移植を受けられる患者数が増える。
8. 末梢血幹細胞移植は移植後の抗白血病効果が強まり移植後の再発が減る。
9. 移植後の血球回復が早く抗生剤やG-CSFの使用が減り経済的である。

## 心配されること

- G-CSFによりドナーに白血病を発症させるとい  
う明らかな証拠はないものの、否定されたも  
のでない。
- 患者においては慢性GVHDの発症率を上げ、  
長期の生存率やQOLを下げる可能性がある。
- 欧米のように専任スタッフを養成しないと医師  
の負担が増える可能性がある。

## 研究の流れ



## 凍結について(背景と問題点)

- 欧米では原則として凍結が認められてい  
ないが以下のような背景がある。  
- poor mobilizerには骨髄採取への変更が可能  
- 血管確保に失敗した場合中心静脈へのアクセス  
が認められている
- 本邦でこの両者を行わない場合、凍結を認め  
ないことは患者に危険性を増す。
- 採取医に強い精神的な圧力がかかるとともに  
、ドナーにも無理を強いる可能性が増える。

## 凍結について(骨髄採取との違い)

- 骨髄採取は血管確保できず採取中止になる  
ようなリスクはない。
- 骨髄採取と比較して採取不足が高い確率で  
発生する。(2x10<sup>6</sup>/kg CD34以下は9.5%)
- 骨髄採取は採取量をPBSCと比較してダイナ  
ミックに対応が行いやすい。
- 末梢血幹細胞の凍結の安全性は確立してい  
る。

## 凍結について(問題点)

- 使用されないことが増加する危険性がある。  
- 対応: 採取前に患者が採取数確認後すみやかに  
移植前処置に入れる状態にあるか確認してから  
採取に入る。
- 凍結を認めない場合のその他の問題点  
- 血管確保できなければ、患者の生命に関わると  
考えると強い圧力がかかる。

## 凍結について(まとめ)

- Poor mobilizerの存在、血管が確保できない  
可能性は直接患者の生命に関与する。
- 欧米と違い本邦では中心静脈確保、骨髄採  
取への移行が難しい。
- 採取した幹細胞が無駄になるというリスクお  
よび骨髄採取との整合性が現時点では取れ  
ていない問題点を勘案しても、ドナーと患者  
の安全を考えると、これらの問題点を解決す  
る前提で凍結は望ましいと考えられる。

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2回班会議

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

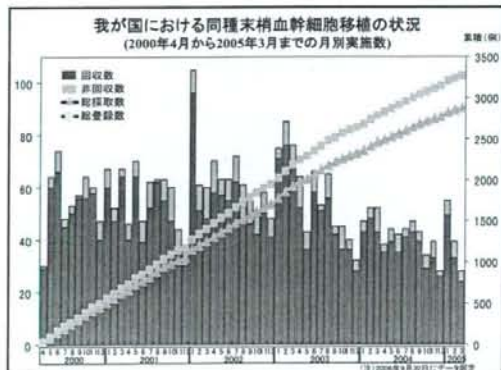
分担研究者  
小寺良尚  
研究協力者  
飯田美奈子  
日本造血細胞移植学会ドナー委員会

平成21年1月18日、東京

## I. 血縁末梢血幹細胞ドナー 安全情報と非血縁ドナーへの適用 に関する情報

2008年3月厚生科学審議会提出データに中長期フォロー  
アップデータを更に1年分追加し、一部解析方法も改定後、  
2008年12月学会理事會承認審査中のもの

日本造血細胞移植学会ドナー委員会  
2008, 12



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

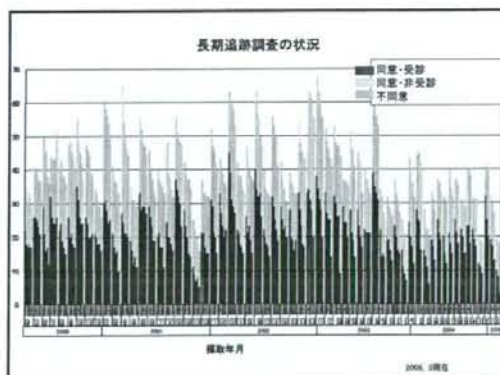
発症日	消退日
明らかに重篤** : 20 (3,264=0.61%)	
間質性肺炎 (2)	Day3~day25 Day6~Day70
狭心症様発作 (4)	Day2~Day4 Day4~Day6
腹水、心嚢液貯留、全身浮腫	Day7 Day9
くも膜下血腫(手術)	Day23 Day48
後腹膜血腫/貧血(手術)	Day4 Day25
深部静脈血栓症	Day14 -
胆石胆囊炎/痛風発作(手術)	Day2 Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7 Day12~Day32
血痰	Day3 Day5
椎間板ヘルニア(手術)	Day7 Day62
出血性胃潰瘍	Day8 Day16

恐らくG-CSF関連、一過性\*\* : 21 (3,264=0.64%)  
血小板減少 (1.8~6.6x10<sup>4</sup>/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 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篤有害事象を生じた  
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。



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、1,702人から得られた5,673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:	1,232 (72.4%)
B. 異常あり:	470 (27.6%)
1. 提供前から在り:	102 (6.0%)
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):	151 (8.9%)
3. 提供後出現、2以外:	216 (12.7%)
1) 非腫瘍性:	204
2) 血液以外の腫瘍:	11
3) 血液腫瘍:	1

2008.3現在

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  
(全て前記B-3に属した、( ): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性: 24例

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),  
子宮内膜炎 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),  
血液以外の腫瘍: 11例

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), 肺がん (1, 54 mo)

血液腫瘍: 1例

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)

30日以内死亡	末梢血 0 / 3,264	骨髄 (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	25 / 5,921	p=0.21
血液系悪性腫瘍	1** / 1,702	2*** / 5,921	p=0.53

\*: 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

#### 学会ドナー適格規程の有害事象予測性 (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	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	73 (98.65%)	1 (1.35%)
	p=0.62	

#### 学会ドナー適格規程の有害事象予測性

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	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	22 (100.0%)	0 (0.0%)
	p=0.33	

#### 海外における非血縁者間への応用状況

-BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) Webサイト 2008現在-

2005年12月 (57/バンク)	2007年8月 (60/バンク)
全体的に採取可 52 (91.2%)	全体的に採取可 58 (前回+8) (96.7%)
	※ +6バンクの内訳: ・方針変更、アイルランド、NZ、UAE
一定条件で採取可 2 (アイルランド、ニュージーランド)	・BMDWに新たに加盟: ロシア (RCH)、タイ、ウルグアイ、
採取不可 3 (日本、ブルガリア、アラブ連合 UAE)	採取不可 2 (日本、ブルガリア)

URL: [http://www.bmdw.org/index.php?id=survey\\_results](http://www.bmdw.org/index.php?id=survey_results)  
タイトル: Survey results G-CSF stimulated stem cells

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つき、正確な情報をもたらしつつある。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られる。同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の“健康ドナー”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  
—これまでの経験とそれに基づく提言(5)—

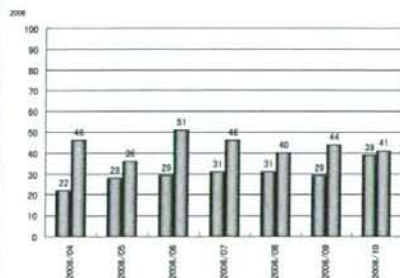
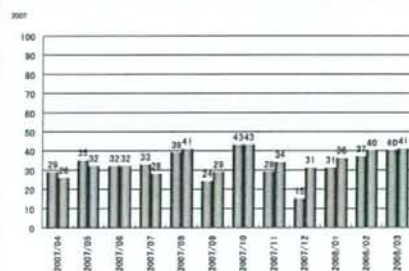
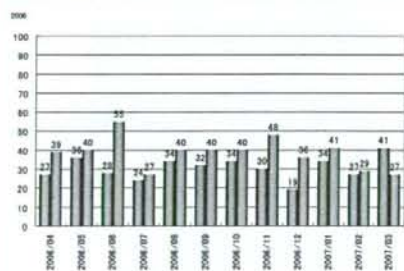
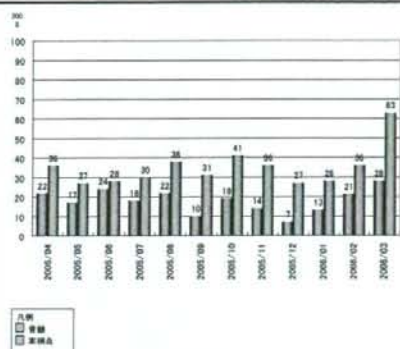
これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフターケア終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髓提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなってしまふことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフターケアが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ないう得るシステム(高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等)を構築しておくことが必要である。

II. 日本造血細胞移植学会  
血縁造血幹細胞(骨髓・末梢血)  
ドナーフォローアップ事業  
2005.4~2010.3

日本造血細胞移植学会ドナー委員会



登録状況



各採取法の有害事象は学会ホームページ上に開示  
(骨髓:9件 末梢血:23件)

傷害保険発動から見た骨髓採取、末梢血幹細胞採取  
の比較

### 血縁ドナー傷害保険適用状況

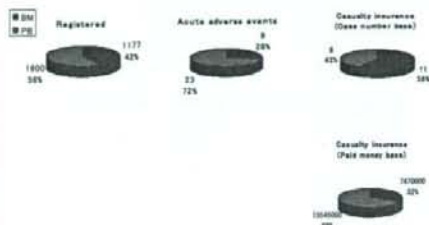
#### 骨髓: 8件

前立腺炎 敗血症・肝障害 採取部血腫  
 採取部位疼痛持続 反回神経麻痺  
 正中静脈血管損傷 鼠径部感覚消失  
 採取部炎症

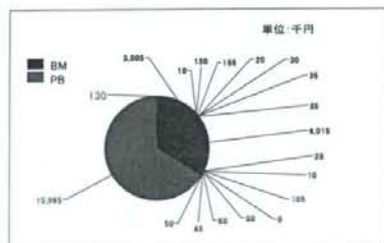
#### 末梢血: 6件

Sweet病 吐気、呼吸苦等 全身の痛み等  
 高度難聴 急性硬膜下血腫

### PBSCH VS BMH 2005,4~2008,10 JSHCT



### 保険金支払い額



### 血縁造血幹細胞(骨髓・末梢血)ドナーフォローアップ 事業3年目の中間総括

採取チームからの有害事象報告は末梢血の方が多いが、  
 傷害保険発動という視点から見た場合、  
 両者の差は少ない。

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  
非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究班」

## 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの 適格基準およびドナーコーディネート に関する検討

大阪市立大学 医学研究科 血液腫瘍学  
(血液内科・造血細胞移植科)  
日野雅之

## ドナー適格基準

骨髄採取と末梢血幹細胞採取で基準が  
異なっていると煩雑

骨髄バンク ドナー適格性判定基準  
(2007年4月1日 改訂第5版)

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの  
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン  
(2003年4月21日 改訂第3版)

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの  
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン  
(2003年4月21日 改訂第3版)

### ドナーの適格性

#### (1) ドナーの年齢

ドナーの安全性が検討されている赤十字血液センターの血小  
板採取を目的とした成分採血の対象年齢は18-54歳である。

BMHは54歳でコーディネートが開始されていれば55歳で採取  
可能であり、PBSCHも同様の運用でなければ混乱が生じるた  
め、日本造血細胞移植学会/日本輸血・細胞治療学会の同種  
末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細  
胞動員・採取に関するガイドラインの改訂をお願いします。

#### (2) ヘモグロビン

男性 13.0g/dL 女性 12.0g/dL

女性の場合は、鉄欠乏性であれば、Hb11.5g/dL以上という案もありましたが

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの  
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン  
(2003年4月21日 改訂第3版)

### ドナーの適格性

#### 2) G-CSF 投与に関する不適格性

- ・G-CSF に対するアレルギーのある人
- ・妊娠あるいは妊娠している可能性のある人
- ・血栓症の既往あるいはリスク:基礎疾患として高血圧、冠動脈疾  
患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する人
- ・脾腫を認める人
- ・白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる人
- ・間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
- ・癌の既往を有する人
- ・治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する人
- ・自己免疫疾患を有する人
- ・肝機能障害を有する人
- ・神経障害を有する人

#### (1) BMH, PBSCHともに不適格

- (a) 間質性肺炎 (PBSCHでは肺循環器障害・気管支喘息の既往  
も不適格)
- (b) 血栓症の既往
- (c) 理学所見でわかる脾腫のある人
- (d) LDH(骨髄採取ドナーも不適格。その場合は、確認検査に追  
加の必要がある)

#### (2) PBSCTのみ不適格

- (a) G-CSF製剤に対するアレルギーのある人
- (b) 上肢である程度太い血管が確保できない人
- (c) 血管迷走神経反射 (VVR) の既往がある人
- (d) 高脂血症の人(どのレベル(T-cho, TG, HDL-cho?)を不可  
とするかは、学会のガイドライン委員会で見直していただくこ  
とになった。運用上は確認検査時(空腹時)に行うのがよい。)

#### (3) BMHのみ不適格

- (a) 悪性高熱症の家族歴
- (b) 整形外科疾患

補足: 顎関節症で開口制限が高度な場合はBMHと同様に  
PBSCTにおいても、急変時に排管困難なため不適格。

・平成20年度第2回ドナー安全委員会において骨髄提供ドナー

- 適格性判定基準について一部を変更
- 1)「間質性肺炎」:『D:絶対不適格』とし追加する。
  - 2)「気管支喘息」:現行の基準を変更しない。
- ※事例ごと個別に判断する。
- 3)「下肢静脈瘤」:現行の『D:絶対不適格』を『B:要検討』に変更する。
  - 4)「血栓症の既往歴」:『D:絶対不適格』とし追加する。
  - 5)「深部静脈血栓の既往歴」:『D:絶対不適格』とし追加する。
  - 6)「確認検査⇒陰性、術前検査⇒判定保留の場合のHCVの取り扱いについて」:『確認検査結果が「陰性」であり、術前健診検査結果が「判定保留」となった場合は再検査を実施し、「陰性」が確認できれば可』⇒『A:適格』
  - 7)「プロトロンビン」:現行の基準を変更しない。

## ドナーの意志決定時期

### ドナーとの接点

- (1) 登録時
- (2) 確認検査時
- (3) 最終同意時
- (4) 術前検査時

どちらかのドナーになれないことが判明する場合もある

### ドナーの提供意思決定

#### (1) 登録時

・医師の面談がなく、十分な説明を受けていないため、BMHがPBSCHどちらかを選んだとしても、意思が変わる可能性があるため、希望は聞かない。

・2つの方法の情報提供のみとする。

### ドナーの提供意思決定

#### (2) 確認検査時

・医師の面談があり、十分な理解が得られる可能性が高いこと、ドナー選定に影響するため、この時期に意思決定する必要があることから、確認検査時には2つの方法を説明した後、ドナーに希望を伺う。ここでの意思が決定ではなく、ドナーの希望を移植主治医へ報告し、ドナー選定のための情報とする。

・患者の希望については、ドナーが説明を聞いた後で、家族と相談しながら意思決定するための材料となるため、情報として提供すべきである。

・BMHとPBSCHで適格基準(高脂血症など)が異なるため、どちらか一方のみ可能なドナーは確認検査の結果後に判明する。高脂血症の検査(空腹が必要)を術前にすると、PBSCHのみを希望している患者の場合は、術前検査時点で終了となってしまうので、高脂血症検査は確認検査時(空腹時)に行う方がよい。

### ドナーの提供意思決定

#### (3) 最終同意時

・患者側が移植を急いでPBSCTへの変更を申し出る場合があり得るが、最終同意の意味がなくなってしまうため、最終同意後の変更は原則として認めない。最終同意は、選択して頂いたどちらか一方についての同意をいただくこととする。

・最終同意時、ドナーの意思(BMHかPBSCH)は決定されているが、ドナー家族から採取方法について反対があり、患者がどちらでもよい場合は、再度調整する。

### ドナーの提供意思決定(継続検討)

(1) どちらでも対応できるように、BMHとPBSCHのドナー適格性を可能な限り近づけてシンプルにすることが必要である。

(2) ドナーの自由意思が尊重されている。

(3) 確認検査時にドナーの希望を伺っても、家族の理解が得られるかは不確実である。(骨髄も同様)

(4) 確認検査時、患者の希望をいつ話すかより、どう話すかが重要であるため、さらに細かい議論を進め、Q&Aやマニュアル等を作成する必要がある。