

「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」

研究分担者 土田 昌宏 茨城県立こども病院長（小児血液腫瘍科）

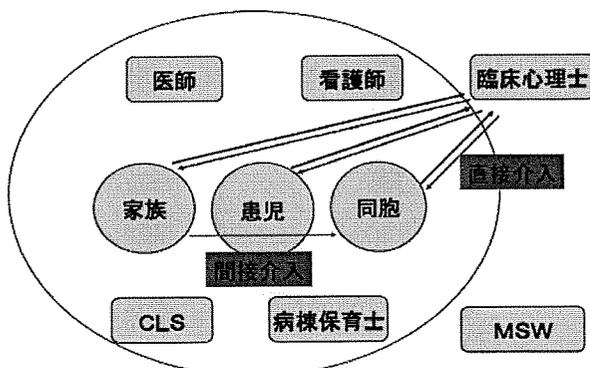
研究要旨：血液腫瘍性疾患の同胞に対して、早期家族の一員として関われるよう援助を行。当院内の多職種のプロジェクチームが、家族の同意を得て診断時からのドナー援助プログラムにもとづいて、患者診断時からの同胞への介入研究を実施する。今年度は、14歳従兄が骨髄を提供した例について報告する。また提供意志決定の援助について、評価者として、および早期からかかわることの重要性について臨床心理の視点からの分析を加える。

A. 研究目的

造血幹細胞移植における小児ドナーの身体的、心理的な負担は決して軽いものではなく、自由意思による骨髄などの提供が真に保証されているとは言い難い。本研究では、小児同胞ドナーを中心に権利擁護について、多職種がチームを組んで、十分な理解の下での提供実現のためのプログラムを実施してきた。特に臨床心理士は、このプロセスを客観的に評価する役割を担った。今年度は、チームアプローチによる小児ドナー（候補）の権利擁護と説明、意志決定のプロセスについて、特に臨床心理士による早期からの家族へのかかわりと、客観的評価、および心理的援助について報告する。

B. 研究方法

心理士の関わり



1. 14歳従兄弟が骨髄提供を行った症例

同胞、家族に適切なドナーが得られなかった。骨髄バンクでは全て患児とは重症GVHDが生じるHLA型の組み合わせであった。臍帯血バンクでも全て、Cw4(\*0401)を持つことが予測された。父方の家系にCw9(\*0303)があるようなので、父方の家系で健康な男性のHLAを調べてほしい旨、家族より希望があった。14歳従兄のみが該当した（他の適齢の親戚は持病があった）。

まず候補者である従兄の両親への検査についての説明を行った。院内倫理審査をへたのち骨髄提供を実施。審査結果は、従兄本人への説明が十分になされ、臨床心理士の介入により説明の理解と同意が十分得られているならば従兄からの骨髄採取は妥当であると判定された。本人に以下の説明を行った。「全身麻酔下で骨髄採取術を受ける。痛みを感じない状態で腰骨に穿刺針を穿刺され、採取される。30から50回ほど穿刺されるが、皮膚の傷は2ヶ所から4ヶ所となる。麻酔にかかわる合併症と採取手技にかかわる合併症が起こり得る。著明な疼痛、出血、歩行障害などが主なものである。いずれも回復しうる。」（従兄弟の両親の希望により死亡などの合併症も生じうることは伏せられた。）

2. 臨床心理士は、客観的な評価のみならず、早期

から家族同胞にかかわり、同胞の心理的問題についても、両親とのインタビューや同胞児のカウンセリングをおこなうなどの介入を行っている。

## C. 研究結果

### 1. 臨床心理士によるインタビュー（提供へ本人の決断）

<HLA 検査の結果が得られる前>

従兄弟の父に頼まれてきた。自分の意志で来た。従兄弟の病気の事がよくわかった。HLA があつたら骨髄を提供したい。採取には危険性があることは理解している。合わなかったら別の点で力になりたい。

<HLA 検査の結果が得られた後>

気持ちは前回と変わっていない。やめようと思ったことはない。4-5 日ぐらい入院する。麻酔をかけられて、骨髄穿刺針を 80 回ぐらい穿刺される。痛みは骨折みたいに痛くなる。説明はよく聞いた。できたらやりたくないという気持ちもあるが、そう思うことにも罪悪感がある。

<採取後の経過と本人の感想>

提供できてよかった。骨髄採取はこわくはなかった。兄の経過がよくてよかった。などの感想が聞かれた。

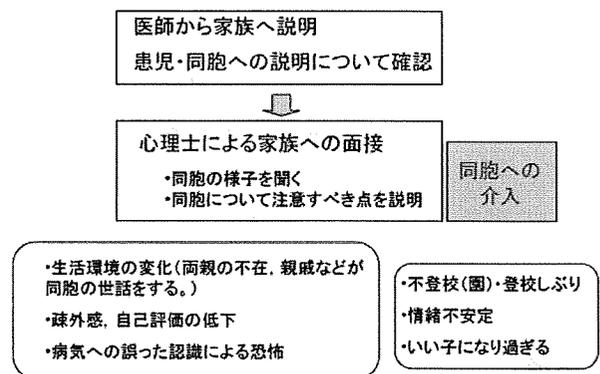
### 2. 臨床心理士の同胞への介入事例

具体例として、不登校の 13 歳妹に対して心理士が継続的にかかわった例を報告する。

患児の入院直後より、母が朝から深夜まで家に居ない状態が続いた。父はもともと単身赴任中で、月に 1 回程度しか帰宅しない。16 歳患児（姉）の入院直後から、妹 13 歳 A さんは登校を渋るようになり、相談室登校をしていた。次第に、相談室へも行かなくなり、来談時には完全不登校状態であった。母より医師に A ちゃんについての相談があり、心理士が介入することとなった。心理士が学校へ連絡し、学校で A ちゃんの居場所を確保する。担任は、「相談室に居ることは甘え。学校は我慢を覚えさせる場所である。」相談室（週 2～3 日利用できる）の相談員と連携し、学校内での意見を調

整する。「A ちゃんを教室へ連れて行くことにこだわっているのは、完全不登校のままである。まずは登校し、相談室で過ごせることを目標とする。」母へのアドバイス、病棟カンファレンスでの情報の共有を行った。チームによる早期からの同胞への関わりによって、完全不登校から相談室登校へと支援することができ、姉の病状について、A さんは客観的な判断が可能となった。

<心理士介入までの流れ>



<心理士が介入した同胞一覧>

	病名	患児		家族構成	相談内容	面接回数 (病棟訪問は除く)
		年齢	性別			
直接的介入	AML(初発)	16歳	女	父・母・妹(13歳)	不登校	保護者1回 同胞7回
	ALL(初発)	8歳	女	父・母・姉(10歳)	保護者の学校への不信感	保護者2回 同胞1回
	ALL(再発)	5歳	男	父・母・姉(7歳)	情緒不安定	保護者2回 同胞1回
	再生不良性貧血	5歳	女	父・母・姉(7歳)	情緒不安定	保護者3回 同胞3回
間接的介入	ALL(初発)	4歳	男	父・母・姉(6歳)	登校しぶり	保護者1回
	ALL(初発)	10歳	女	父・母・姉(16歳)・兄	不登校	保護者1回

## D. 考察

### 1. 従兄弟からの骨髄提供のケース

幼少より兄弟同様に成育されていた従兄弟は、他の小児同胞ドナーと同様に、提供の必要性は理解しているが、採取への恐怖感を感じているなどの葛藤がみられていた。提供に同意しない場合の罪悪感も感じていた。その点で小児同胞ドナーの場合と同じような心理的状态であると考えられた。小児の従兄弟からの骨髄提供についても同胞ドナーと同様の説明と同意のプロセス、臨床心理士による理解度や心理状態の評価、同意の有無の評価は重要である。本人への説明の際には過去に

死亡したドナーもいたことなどの説明が省かれていた。両親の希望によるものだが、重大な合併症の説明をいかに行うかは今後の課題である。

2. 臨床心理士による評価を行った結果、骨髄提供プロセスにおけるチームアプローチは、これまで疎外されがちであった同胞に目を向け、早期から家族が一体となって闘病することの重要性をあらためて認識するものとなった。病気というデリケートな問題や、家族関係の深い内容を他者に話すまでには時間を要するため、発病早期から同胞への継続的な関わりが必要となる場合がある。同胞に早期から介入し、情緒的問題を軽減することによって、将来ドナーとなる可能性が出てきた際の同胞の心理状態にもよい影響を与えると予想される。

#### E. 結論

同胞以外の小児ドナー（14歳従兄弟）からの骨髄提供にあたり、自発的意志の尊重のためのプログラムを実施して提供を実現した。また本プログラムにおいては臨床心理士による客観的な評価と家族援助の有用性が確認された。

#### F. 健康危険情報

危険性はない。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

- 1) 小野瀬歩、小池和俊、土田昌宏、他：血液腫瘍疾患患児の同胞への支援の取り組み、第51回日本小児血液学会・第25回小児がん学会・第7回小児がん看護学会合同学術集会、2009年11月28日（浦安市）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

# 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）

## 分担研究報告書

「成人長期生存症例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究」  
—造血幹細胞移植後急性腎機能障害による長期的予後に関する研究—

研究分担者 秋山 秀樹 都立駒込病院 血液内科 部長

研究要旨：造血幹細胞移植後急性腎障害の長期予後への影響を、単施設のコホート研究によって検討した。結果、同種幹細胞移植後急性腎機能障害の重症度と非再発死亡との関連が示唆された。

### A. 研究目的

造血幹細胞移植（Hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）後早期に発症する急性腎障害（Acute kidney injury: AKI）の頻度とその生命予後への影響を最新のAKI国際診断基準に基づいて明らかにする。

### B. 研究方法

当施設において、2004年8月より2008年12月の間に施行されたHSCT 297例についてコホート研究を実施した。

移植前処置、幹細胞ソースにより、骨髄破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞（Myeloablative allogeneic HSCT: M-allo）骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植（Non-myeloablative allogeneic HSCT: Nm-allo）自家幹細胞移植（Autologous HSCT: Auto）の3群に分類した。HSCT後100日以内にRIFLE分類に基づき診断されたAKIを移植後AKIと定義した（表1）。RIFLE分類のカテゴリで層別化した移植後100日以上での非再発死亡（non-relapse mortality: NRM）に関する生存分析をKaplan-Meier法を用いて行った。RIFLE分類各カテゴリの、移植後100日以上でのNRMに対する相対危険率をCox回帰分析により算出した。

（倫理面への配慮）

過去記録を用いた観察研究であり倫理面の問題がないと判断した。個人情報管理に十分留意した。

### C. 研究結果

対象患者の背景を表2に示す。

HSCT後AKIの発生頻度はM-allo, Nm-allo, autoでそれぞれ60.6%, 58.5%, 14.1%であった（表3）。RIFLEのカテゴリ別に層別化したKaplan-Meier法による生存分析では、AKI非発生を対照とするlog-rank検定においてM-alloでFailure ( $p=0.002$ ), Nm-alloでInjury ( $p=0.017$ ) のカテゴリで有意差を認めた（図1）。年齢、性、幹細胞ソースで調整したCox解析において、M-alloでFailure (hazard ratio 7.727, 95% confidence interval 2.088-28.593,  $P=0.002$ ), Nm-alloでInjury (hazard ratio 17.997, 95% confidence interval 1.046-309.765,  $P=0.047$ ) のカテゴリで有意な関連を認めた（表4）。

### D. 考察

本研究の結果は、100日以内死亡例を除いたNm-allo後AKIとNRMは関連がないとするこれまでの報告(ChiragR. Parikh et al. *ASBMT*. 2008;14:309-315)とは異なっている。またM-alloにおいては初めて報告となる。

### E. 結論

HSCT後AKIの頻度はM-alloとNm-alloで同等であり、これらはAutoに比して高い。HSCT後AKIと生命予後については、M-alloはFailureが、Nm-alloはInjuryがNRMの有意な関連因子であった。

F. 健康気得情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

第32回日本造血細胞移植学会総会 Abstract P

S-1-99 平成22年2月19日

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

表 1. RIFLE分類

Risk	Serum creatinine x1.5 or GFR decrease > 25% from baseline.
Injury	Serum creatinine x2.0 or GFR decrease > 50% from baseline.
Failure	Serum creatinine x3.0, GFR decrease > 75% from baseline
Loss	Or serum Cr>4mg per 100ml with an acute rise >0.5mg per 100ml
End-stage kidney disease	Complete loss of kidney fuction >4weeks End stage kidney disease >3 months

表 2 患者背景

	M-allo (n=198)	Nm-allo (n=41)	Auto (n=57)
年齢	38.7±10.7	47.2±14.1	52.5±10.8
性別 (男/女)	111/87	28/13	38/19*
移植前血清 Cr mg/L	71.8±20.2*	79.8±26.0	74.4±18.9
疾患名			
ALL	46 (23.2%)	3 (7.3%)	0 (0%)
ANLL	78 (39.4%)	14 (34.1%)	5 (8.8%)
CML	18 (9.1%)	2 (4.9%)	0 (0%)
MDS	34 (17.2%)	6 (14.6%)	0 (0%)
MM	4 (2.0%)	1 (2.4%)	39 (68.4%)
AA	3 (1.5%)	13 (31.7%)	0 (0%)
NHL	10 (2.5%)	0 (0%)	10 (17.5%)
Others	5 (2.5%)	2 (4.9%)	3 (5.3%)
幹細胞ソース			
BM	141 (71.2%)	28 (68.3%)	0 (0%)
PB	30 (15.2%)	7 (17.1%)	57 (100%)
CB	27 (13.6%)	6 (14.6%)	0 (0%)
血縁ドナー	67 (33.8%)	3 (7.3%)	—
急性 GVHD			
Grade 0- 1	134 (68.0%)	26 (63.4%)	—
Grade ≥ 2	63 (32.0%)	15 (36.6%)	—
慢性 GVHD	30 (19.1%)	10 (29.4%)	—
再発	49 (24.7%)	8 (19.5%)	10 (20.8%)

表3 AKI発生頻度

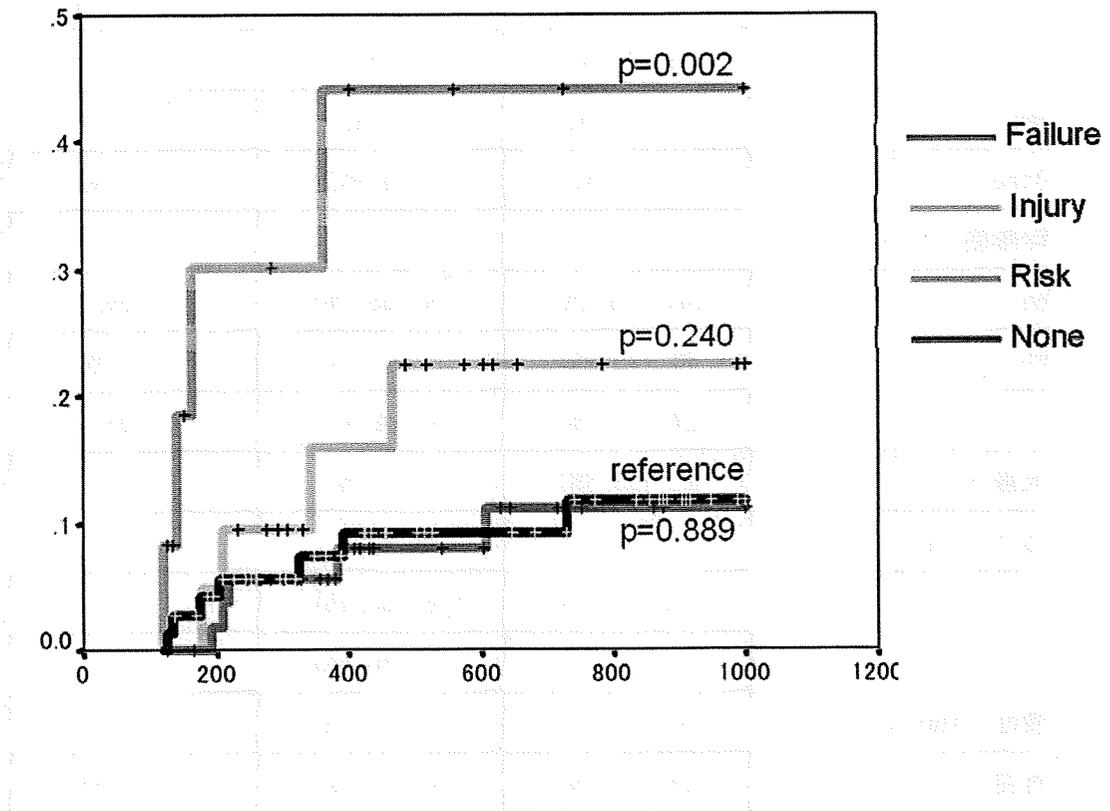
	No. (%)		
	M-allo (n=198)	Nm-allo (n=41)	Auto (n=57)
None	78 (39.4)	17 (41.5)	49 (86.0)
Risk	61 (30.8)	10 (24.4)	7 (12.5)
Injury	29 (14.6)	9 (22.0)	1 (1.8)
Failure	29 (14.6)	4 (9.8)	0 (0)
Loss	1 (0.5)	1 (2.4)	0 (0)
End Stage	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any Stage	120 (60.6)	24 (58.5)	8 (14.1)

図1. RIFLEのカテゴリ別に層別化したKaplan-Meier法による非再発生存率

(A) 骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植

# M-allo

Non-relapse mortality 100日以内死亡例を除く



(B). 骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植

## Nm-allo

Non-relapse mortality 100日以内死亡例を除く

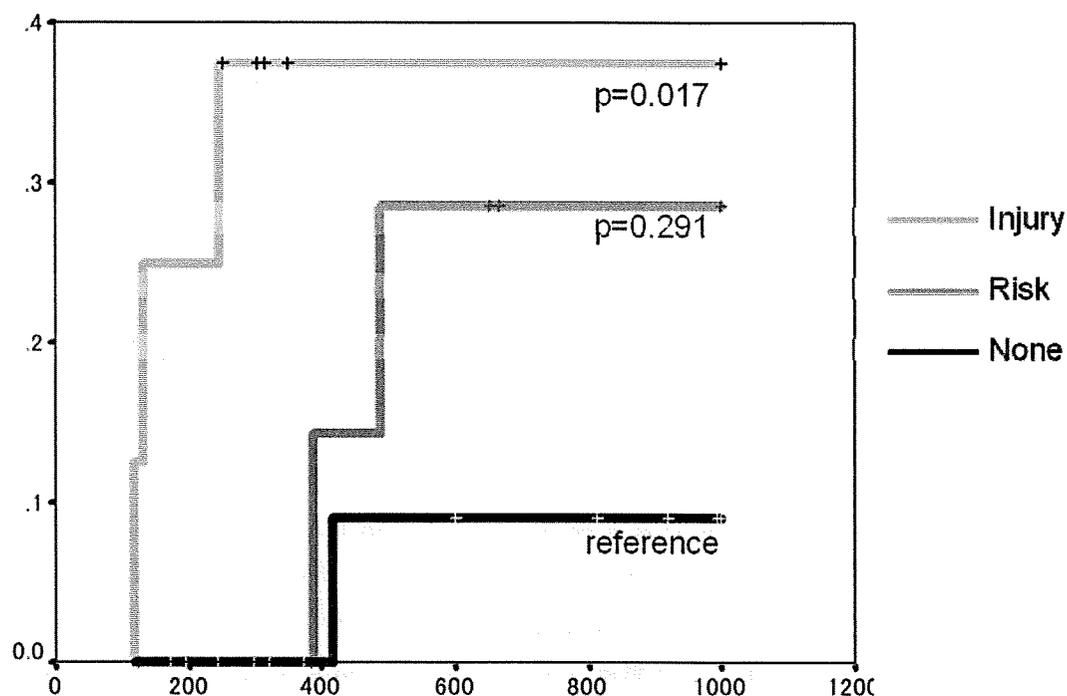


表 3. COX解析100日以内死亡例を除く

	M-allo		Nm-allo	
	Hazard Ratio*	<i>P-value</i>	Hazard Ratio*	<i>P-value</i>
Failure	7.727 (2.088-28.593)	0.002		
Injury	1.786 (0.543-5.875)	0.340	17.997 (1.046-309.765)	0.047
Risk	0.601 (0.203-1.779)	0.358	0.267 (0.267-44.9)	3.42
None (reference)	1		1	

年齢・性別・幹細胞ソースで調整

# 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）

## 分担研究報告書

### 「血栓性微小血管障害の診断と治療の確立に関する研究」 —消化管TMAの病態解析ならびに診断、治療に関する後方視的研究—

研究分担者 原 雅道 愛媛県立中央病院がん治療センター センター長・副院長

研究要旨：血栓性微小血管障害（TMA）の診断と治療の確立のため、これまでに明らかにされていなかった消化管TMAの病態を解析する。対象は造血幹細胞移植後TMA、急性GVHDⅡ度以上と診断した症例および移植後、腹痛、下痢、消化管出血を呈した症例で、下部消化管内視鏡検査にて組織生検を行った症例とする。臨床、検査、病理各所見から総合的に検討して病態の層別化を図る。その結果得られた種々の因子から消化管TMAの病態を明らかにする。さらに消化器病変を呈する移植症例の病態別ステロイドの使用方法等、治療方針を確立する。

#### A. 研究目的

造血幹細胞移植に伴う血栓性微小血管障害（TMA）は最小動脈の血管内皮障害を主体とし、急性GVHD、感染症、前処置などに伴う治療関連毒性などが複雑に絡み合って発症する移植後合併症であり、治療に苦慮することが多い。近年TMAの病型のうち下痢などの腹部症状を呈する消化管TMAの存在が注目されているが、消化管GVHDとの鑑別が難しく、診断基準も明らかになっていない。

本研究は消化管TMAの病態を臨床病理学的に説明することを目的とする。

#### B. 研究方法

研究協力者の所属する各施設にて2002年1月から2007年12月までの6年間に同種造血幹細胞移植を施行した患者で、移植後TMA、急性GVHDⅡ度以上と診断した症例および移植後、腹痛、下痢、消化管出血を呈した症例で、下部消化管内視鏡検査にて組織生検を行った症例を対象とする。

可能な症例では生検材料を用いて新たにHE染色、免疫染色標本を作製し、3名の病理医師のもとで中央診断を行う。組織標本からGVHD、TMA、CMV感染症診断にそれぞれ使われている病理学的項目を検討し、診断、治療に寄与する病理組織学

的項目を抽出する。

一方臨床データも同時に集積して、臨床所見、検査所見、病理所見から総合的に検討し、病態の層別化を図る。その結果得られた種々の因子から消化管TMAの病態を明らかにする。さらに消化器病変を呈する移植症例の病態別ステロイドの使用方法等、治療方針を確立する。

本研究は疫学研究に関する倫理指針（平成19年文科省、厚労省告示）に則って行う。参加各施設の倫理委員会審査を行い、研究対象者には同意を得ることを原則とするが、同意が得られない場合には、研究の意義、目的、方法、研究機関名等について情報公開を行う。また検体、資料は厳格に匿名化を行い厳重に管理する。

#### C. 研究結果

2010年3月現在、登録された症例は123例で病理組織標本作製は85例である。

臨床事項登録79例の解析では血縁者間移植31例、非血縁者間移植48例、移植方法別では骨髄移植49例、末梢血幹細胞移植21例、臍帯血移植9例、前処置別では骨髄破壊的前処置施行例48例、骨髄非破壊的前処置施行例31例、GVHD予防はCsA+MTX 33例、CsA単独1例、FK+MTX 37例、FK単独8例、生検日は移植後18～154日であつ

た。

#### D. 考察

TMA、GVHD 症例あるいは CMV 感染症症例が混在しているが、登録症例は骨髄移植例、非血縁者間移植例、骨髄破壊的前処置例、FK を前処置に用いた症例が多い傾向が見られた。

消化管 TMA の病態を臨床病理学的に検討した研究はこれまで報告がなく、本研究の結果が期待される。

#### E. 結論

未

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

「慢性移植片宿主病の予防と QOL を考慮した治療に関する研究」  
—Rehabilitation と移植後の QOL に関する研究—

研究分担者 岡本 真一郎 慶應義塾大学医学部血液内科 教授

研究要旨：同種造血幹細胞移植を受けた患者に対し、移植治療期間中および移植後に physical exercise を行うことで、持久力・筋力において維持・向上効果、QOL など psychosocial parameters において向上効果があることはコンセンサスが得られつつある。しかし、本邦での報告はまだ数少ない。本研究は、2008 年 3 月から 2009 年 5 月にかけて、慶應義塾大学移植チームで同種幹細胞移植を受けた成人患者（年齢 18 歳以上）35 症例全例に移植前よりリハビリテーション（理学療法、以下リハ）を行い、そのうち呼気ガス分析を用いた運動負荷試験を移植前後で評価できた 25 症例、また移植前後および退院時で評価できた 15 例を対象に、年齢、性別、体重、ヘモグロビン(Hb)値、アルブミン(Alb)値、握力、下肢膝伸展筋力などの項目を用いて、最高酸素摂取量(Peak  $\dot{V}O_2$ )や換気性代謝閾値(ventilation threshold ; VT)との相関を検討した。また 15 例のうち 9 例には FACT-BMT を評価した。移植前後 25 例で各項目の変化率を基に分析を行った結果、Peak  $\dot{V}O_2$  変化に関与する因子としては、Hb 値および握力の変化、VT 変化に関与する因子としては、Peak  $\dot{V}O_2$  及び Alb 値の変化が挙げられた。また、移植前後および退院時で評価した 15 例で分析を行った結果、Peak  $\dot{V}O_2$  の変化と他の項目に有意な相関は得られなかった。FACT-BMT スコアは退院へ向けて徐々に改善した。これらの結果の解釈は単純ではないが、今後の移植症例に対し、physical fitness の低下を最小限に抑えて QOL をより向上させるためには、訓練とともに内科管理上の工夫も有効である可能性があり、症例数を増しての再検討とともに、疾患、移植前処置、合併症の程度、などの要因も加味してさらに構造分析を行っていくことの重要性が示唆された。

#### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、治療侵襲が大きく入院が長期となり、重症合併症も多い。そのため、治療期間中に安静を余儀なくされ、活動量低下により physical fitness が低下しやすい。physical fitness 低下は、易疲労などの自覚症状および、日常生活動作 (Activity of daily living ; ADL) 能力の低下につながるため、これを予防し、スムーズに退院後の自宅療養および社会復帰に移行する一助とすることが、入院中および退院後の患者の QOL を向上させると推察される。

Wiskemann らは 2008 年、移植治療期間中および移植後における physical exercise の介入効果について 15 study を review し、持久力・筋力におい

ては移植治療期間中の維持効果、および移植後の改善効果があり、QOL・疲労など psychosocial parameters においては移植治療期間中、移植後を通じて向上効果、Body composition においては移植後改善効果があるとしている。

本邦では、リハ効果についていくつか報告はあるものの、まだその数は限られている。

そこで我々は、当院で移植前からリハ訓練を行っている成人同種幹細胞移植患者の physical fitness が移植前から移植後にかけてどのように推移しているのか、持久力を中心とした様々な指標を用いて前方視的に評価し、それらの相互関係を検討した。

## B. 研究方法

慶應義塾大学移植チームでは、同種幹細胞移植を受けた成人患者全例に対して、移植前より、施行可能な全例にリハビリテーション（理学療法、以下リハ）を行っている。

本研究は、2008年3月から2009年5月にかけて、慶應義塾大学移植チームで同種幹細胞移植を受け、リハを行った成人患者（年齢18歳以上）35症例のうち、1) 移植前の身体持久力や筋力などの physical fitness 評価が可能な全身状態で、2) 研究への参加に同意が得られ、3) 重度な運動障害や歩行障害がない26名を対象に前方視的に評価、追跡を開始した。

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認されている。

リハの内容としては、1) 移植前訓練として、リハ室にて、①柔軟体操（頸部、肩甲帯、腰背部、大腿四頭筋、ハムストリングス、下腿三頭筋などのストレッチング）、②重錘や徒手抵抗を用いた筋力増強訓練（大胸筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、臀筋群、大腿四頭筋、ハムストリングス、下腿三頭筋、前脛骨筋等）、トレッドミルまたは自転車エルゴメーターにて、VT相当を目標心拍数とした持久力訓練を15～30分、合計30～1時間程度を週5回行った。2) 前処置以降の無菌室訓練期間には、自主訓練に加えて、理学療法士とともに柔軟体操および筋力増強訓練を、極力立位でBorgスケールで「きつい」かつ「発汗」が認められる程度、約20分間、週5回行った。3) 移植後リハ室での訓練再開後においては、physical fitness再評価ののち運動強度を再設定して、1) に準じた訓練を行った。訓練にあたり、好中球 $500/\mu\text{l}$ 以下の場合には1) 3) の時期でも病棟訓練とする、Hb $7.5\text{g/dl}$ 以下で患者がふらつきを訴える場合は座位訓練にする、 $\text{Plt}5000/\mu\text{l}$ から $10000/\mu\text{l}$ の場合には抵抗運動を控え打撲に注意する、解熱剤を用いても $38$ 度以上の発熱がある場合は中止する、等の配慮をした。

評価は、これらのリハ訓練を行いながら、1) 移植前、2) 移植後のリハ室での訓練再開時（以下移

植後）、3) 退院時の3点で、①運動耐容能の評価：自転車エルゴメーター運動負荷試験（ramp 負荷 $10\sim 15\text{watt/min}$ 、負荷勾配は同一被験者では常に同一とした）によるPeak  $\dot{V}O_2$ およびVT、②筋力の評価：握力（左右平均）、下肢膝伸展筋力（リカンベント式筋力測定装置三菱電機社製 Strength Ergo<sup>TR</sup>を使用して isokinetic mode、ペダル回転数 $50\text{r/min}$ 、5回転測定にて peak torque の左右平均を算出）、を行った。また診療記録より、評価時の体重、Hb 値、Alb 値を記録した。2009年1月以降に移植した9症例に対しては、1) 移植直後（day0から1週間以内）、2) 移植後のリハ室での訓練再開時、3) 退院時の3点でのFACT-BMTを評価した。解析・統計処理は、1) 運動負荷試験を移植前、移植後ともに施行できた25症例（男性13名、女性12名、年齢 $42.2\pm 11.3$ 歳、AML 5、ALL 3、CML 1、MDS 2、ATL 1、HL 1、NHL 5、MM 4、MF 2、severe AA 1名）に対して、各評価項目の移植前後の変化率を求め（移植後/前）、各項目変化率を独立変数、Peak  $\dot{V}O_2$ またはVT変化率を従属変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。また各項目の移植前、移植後の変化について対応のあるt検定で検定した。2) 移植前、移植後および退院時の3回とも評価できた15例（男性9名、女性6名、年齢 $44.9\pm 8.8$ 歳、ALL 3、CML 1、MDS 2、ATL 1、NHL 2、MM 4、MF 2名）に対しては、Peak  $\dot{V}O_2$ 、握力、下肢膝伸展筋力、体重、Hb 値、各々の3点での評価値の差を反復測定における1元配置分散分析で検定し、各因子の相関も求めた。3) FACT-BMTについては、3点でのPhysical well-being score、FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI)、FACT-G total score、FACT-BMT total scoreの4項目を算出し、各々の3点での評価値の差を反復測定における1元配置分散分析で検定した。統計処理はSPSS ver. 17.0を使用した。帰無仮説棄却の有意水準は5%未満とした。

## C. 研究結果

1) 移植前後の変化：移植前後25例で各項目の変化率を基に重回帰分析を行った結果、Peak  $\dot{V}O_2$

変化に関与する因子としては、Hb 値および握力の変化、VT 変化に関与する因子としては、Peak  $\dot{V}O_2$  及び Alb 値の変化が挙げられた。

各評価項目ごとの変化については、Hb 値を除く Peak  $\dot{V}O_2$ 、VT、握力、膝伸展筋力、体重、Alb 値の各項目で有意な低下が認められた。移植前に対する移植後の Peak  $\dot{V}O_2$  変化率の平均は、 $86.5 \pm 14.8\%$  であり、うち peak $\dot{V}O_2$  変化率 95%以上が 8 名 (32%)、90%以上が 12 名 (48%) であった。VT 変化率の平均は  $83.1 \pm 16.9\%$  であった。Peak 時の平均呼吸商は移植前後ともに  $R > 1.2$  であり、十分な負荷が掛けられたと判断した。

移植前評価から移植後評価までは  $62.9 \pm 13.0$  日、病棟訓練期間は  $44.3 \pm 11.0$  日、移植日から移植後評価までは  $34.4 \pm 8.9$  日であった。

2) 移植前後、退院時の変化：移植前後および退院時で評価した 15 例で分散分析を行った結果、Peak  $\dot{V}O_2$  の変化と他の項目に有意な相関は得られなかった。各評価項目の変化としては、Peak  $\dot{V}O_2$  において移植前から後 (低下)、移植後から退院時 (改善) に有意差がみられ、握力と体重において移植前から後 (低下)、移植前から退院時 (低下) に有意差がみられた。

移植前評価から退院時評価までは  $103.6 \pm 19.1$  日、移植日から退院時評価までは  $83.6 \pm 16.3$  日であった。

3) FACT-BMT は、分散分析の結果、Physical well-being score において、移植直後から移植後 (リハ室再開時) (改善)、移植直後から退院時 (改善) に有意差がみられ、FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI)、FACT-G total score、FACT-BMT total score の 3 項目では、移植直後から退院時 (改善)、移植後から退院時 (改善) に有意差がみられた。

#### D. 考察

移植前後 2 点の検討では、Peak  $\dot{V}O_2$  の変化には、Hb 値の変化が影響しているという結果が出た。造血幹細胞移植患者は原疾患や治療に伴う骨髄抑制により貧血が必発であり、酸素運搬能が左右されることから、臨床的にも Hb 値の推移が持久力に影響

している印象はある。治療期間中は Hb 値の変動が大きいため、この結果からは、データ推移を正確に把握して運動強度を調整することが重要と考えられた。しかしながら、退院時を含めた 3 点での比較検討では関与が有意ではなかった。移植後から退院へかけては acute GVHD をはじめとした合併症やその治療の影響もあると考えられ、必ずしも Hb 値の推移のみでは説明できないのかもしれない。今回は症例数が少なく、疾患も多様である (Hb 値の推移の程度が疾患により異なる) ため、今後の検討において注目したい。

VT に対して Alb 値が関与しており、栄養管理の重要性も考えられたが、体重減少の関与は有意でなく、これも症例数を増やしての検討を要する。

Peak  $\dot{V}O_2$ 、握力、膝伸展筋力の変化をみると、治療侵襲にも関わらず、移植後に持久力や筋力が低下しない症例もみられた。これは、リハによる維持効果と推察される。

膝伸展筋力の低下率は握力と比較してより少なかった。当院では転倒予防や活動性向上のため、下肢を中心とした筋力増強訓練を重視しており、またリハ室ではトレッドミルやエルゴメーター訓練も継続している。その訓練効果が示唆された。

FACT-BMT に関しては、総合評価である他の 3 項目と異なり、Physical well-being score でのみ移植直後から移植後 (リハ室再開時) に有意な改善がみられ、身体的苦痛 (症状) に関してはこの時期に最も変化 (改善) することがわかるが、FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI)、FACT-G total score、FACT-BMT total score の 3 項目では、移植直後から移植後 (リハ室再開時) ではなく移植後から退院時に有意な改善がみられたことから、身体症状の緩和のみならず、無菌室から出て実際に ADL が拡大し、在宅療養の見通しが立ってきたことによる QOL の変化が大きいのではないかと考えられた。

Peak  $\dot{V}O_2$  等で表される持久力の変化には、今回検討した因子に加えて、疾患、移植前処置、移植後合併症の有無や程度なども関与すると考えられ、今後、さらに詳細な検討を要する。

physical fitness の維持・向上は患者の QOL を高めると言われているが、同種移植において、その多面的な構造分析の報告はまだ限られる。今後症例数を増やして、さらに詳細な検討をしていきたい。

## E. 結論

同種造血幹細胞移植において、移植治療期間中および移植後に良好な physical fitness を有することは、患者の生活範囲を広げ QOL を高められるが、そのためには、リハの内容のみならず Hb 値 を始めとする内科管理上の状態が影響することが推察され、今後、更なる検討が必要であると示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 石川愛子, 上迫道代, 小宮山一樹, 里宇明元, 長谷公隆, 辻哲也ほか: 造血幹細胞移植前後の持久力変化についての検討. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2009 年 6 月, 静岡.
- 2) 石川愛子, 上迫道代, 小宮山一樹, 辻哲也, 里宇明元, 加藤淳, 相佐好伸, 森毅彦, 岡本真一郎: 同種造血幹細胞移植前後における運動耐容能の変化についての検討. 第 32 回日本造血細胞移植学会総会, 2010 年 2 月, 浜松.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

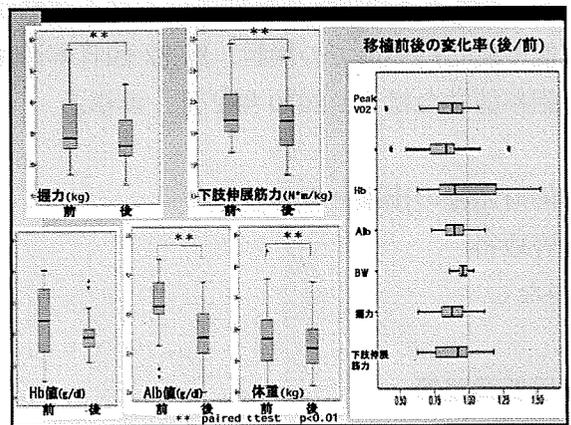
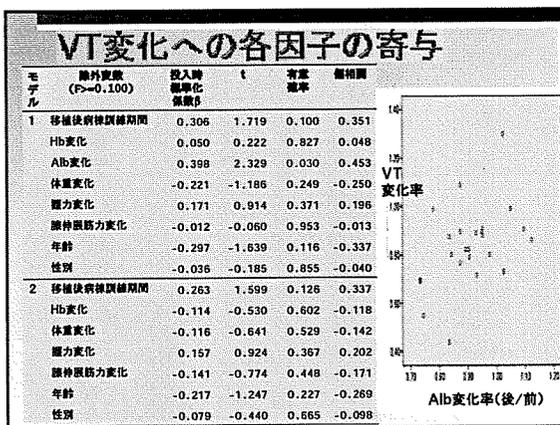
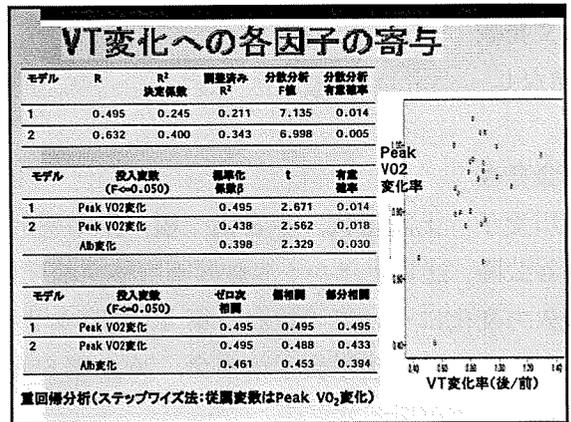
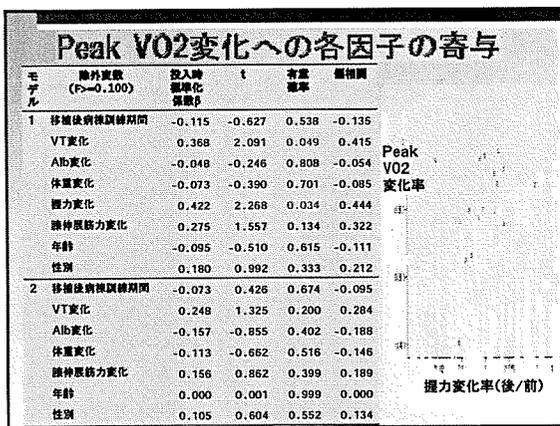
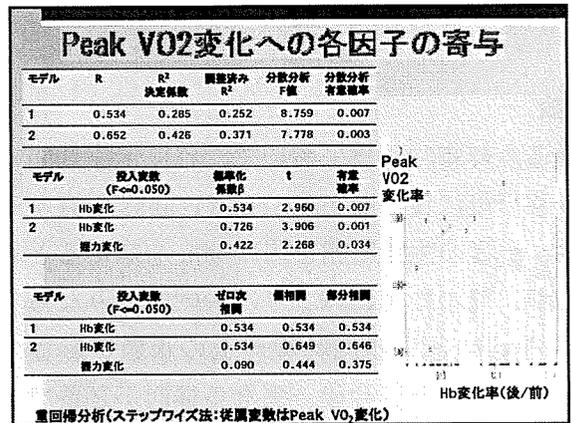
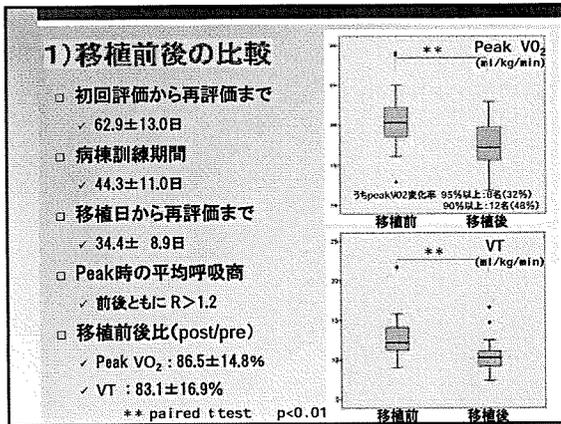
該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし



2) 移植前、移植後(再開時)、および退院時の比較  
Peak VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)

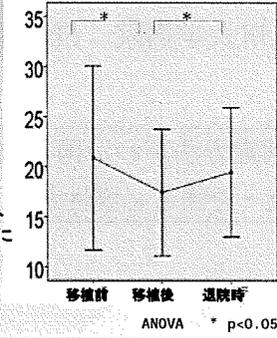
□ 移植前-退院時

✓ 103.6±19.1日

□ 退院時評価

✓ day 83.6±16.3

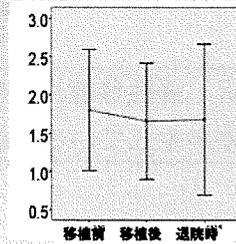
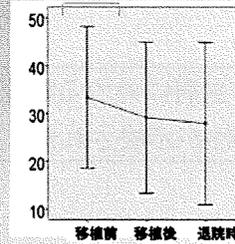
□ 1) Peak VO<sub>2</sub>、2) 握力、  
3) 膝伸展筋力、4) Hb値、  
5) 体重、の各々の変数間に  
有意な関連性は見出せず。



結果 : グラフはmean±2SD

握力左右平均 (kg)

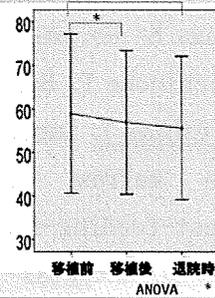
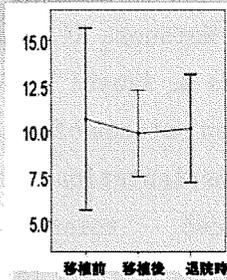
膝伸展筋力 (N\*m/kg)



結果 : グラフはmean±2SD

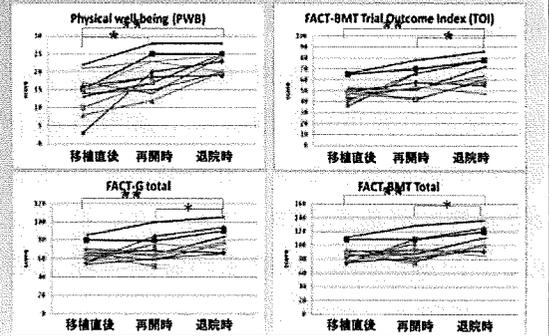
Hb値 (g/dl)

体重 (kg)



3) FACT-BMTの推移 (N=9)

ANOVA \* p<0.05 \*\* p<0.01



# 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）

## 分担研究報告書

「移植片対宿主病の診断に関するガイドラインの作成と二次治療も含めた効率的な予防および治療法の確立に関する研究」

研究分担者 豊嶋 崇徳 九州大学病院 准教授

研究要旨：慢性移植片対宿主病に対する治療法の効果判定方法がわが国と欧米とで異なるため、治療効果に差が生じている可能性が示唆された。国際的な統一を図る必要性が明らかになった。

### A. 研究目的

造血幹細胞移植の最大の合併症である移植片対宿主病（GVHD）の国際的な診断基準が改定されたことに伴い、わが国の診断基準を改定し、より効率的な予防、治療法開発を行う基盤整備とする。

### B. 研究方法

われわれは治療抵抗性慢性GVHDに対し、rituximab療法の有用性を検討する臨床試験を行った。その治療効果判定は、近年欧米より提唱された治療効果判定基準に準じて行った。欧米より報告されているrituximab療法の臨床試験結果と比較しその問題点を検討した。

### C. 研究結果

わが国でrituximab療法への反応は欧米より報告されている奏功率に比べ低かった。その原因を検討したところ、欧米では不可逆的と考えられる病変を評価対象から除外したり、非進行性であれば有用と判定したり、治療効果判定基準を弾力的に運用していることがわかった。

### D. 考察

欧米より新たな治療効果判定基準が提唱されたものの、その実施面で問題点があることが判明した。今後このような問題点について欧米の研究者と意見交換する必要があると考えられた。

### E. 結論

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Aoyama K, Koyama M, Matsuoka KI, Hashimoto D, Ichinohe T, Harada M, Akashi K, Tanimoto M, Teshima T: Improved outcome of allogeneic bone marrow transplantation due to breast-feeding-induced tolerance to maternal antigens. *Blood* 113(8): 1829-1833, 2009.
- 2) Koyama M, Hashimoto D, Aoyama K, Matsuoka KI, Karube K, Niuro H, Harada M, Tanimoto M, Akashi K, Teshima T: Plasmacytoid dendritic cells prime alloreactive T cells to mediate graft-versus-host disease as antigen-presenting cells. *Blood* 113(9): 2088-2095, 2009.
- 3) Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, Harada N, Yoshida M, Henzan H, Takase K, Miyamoto T, Akashi K, Harada M, Teshima T: Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 89(2): 231-237, 2009.

- 4) Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, Miyamoto T, Teshima T, Harada M, Akashi K: Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune disease. *Transpl Infect Dis* 11(4): 318-323, 2009.
  - 5) Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, Harada M: Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 90(2): 253-260, 2009.
  - 6) Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, Takase K, Henzan H, Kato K, Takenaka K, Fukuda T, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K, Harada M, Eto T: Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant* online, 2009.
  - 7) Yamauchi T, Mori Y, Miyamoto T, Kamezaki K, Aoki T, Yamamoto A, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K: Second unrelated cord blood transplantation using a reduced conditioning regimen combined with gemtuzumab ozogamicin in patients with relapsed acute myelogenous leukemia. *Int J Hematol* online, 2009.
2. 学会発表
- 1) Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Kobayashi K, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M. Cyclosporine, but not mTOR inhibitors, hampers the reconstitution of bone marrow-derived Tregs. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 2) Kadowaki M, Sakoda Y, Takashima S, Aoyama K, Koyama M, Hashimoto D, Akashi K, Teshima T: Depletion of regulatory T cells causes chronic GVHD in experimental bone marrow transplantation. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 3) Yamauchi T, Kouno K, Yamamoto A, Shima T, Yoshida S, Mori Y, Kamezaki K, Takenaka K, Harada N, Nagafuji K, Miyamoto T, Teshima T, Iwasaki H, Akashi K: Successful treatment of 8p11 myeloproliferative syndrome with allogeneic stem cell transplantation. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 4) Kamezaki K, Takenaka K, Mori Y, Numata A, Harada N, Miyamoto T, Nagafuji K, Teshima T, Harada M, Akashi K: Rituximab improves the outcome of newly diagnosed diffuse-large B-cell lymphoma following auto-PBSCT. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 5) Aoki T, Miyamoto T, Yoshida S, Yamamoto A, Kamezaki K, Iwasaki H, Takenaka K, Harada N, Teshima T, Akashi K: Additional acquisition of t(1;21) in a patient relapsing with AML with NUP98-HOXA9. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 6) Mori Y, Yamauchi T, Miyamoto T, Aoki T, Yamamoto A, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K: Reduced intensity cord blood transplantation with GO for relapsed AML patients. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
  - 7) Takashima S, Asakura S, Hashimoto D, Tanimoto M, Akashi K, Teshima T: Activation of PD-1/PD-L1 interaction by graft-versus-host disease paradoxically impairs GVL effects. 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都

- 8) 高嶋秀一郎、門脇賢典、青山一利、小山幹子、大島毅、富塚一磨、赤司浩一、原田実根、豊嶋崇徳。R-spondin1 は移植前処置から腸管を保護し、移植片対宿主病(GVHD)を改善する。第32回日本造血細胞移植学会総会。2010.2.19-20. 浜松。
- 9) 島隆弘、宮本敏浩、菊繁吉謙、亀崎健次郎、竹中克斗、豊嶋崇徳、赤司浩一。同種造血幹細胞移植後の Hematogones は良好な移植経過を反映する。第32回日本造血細胞移植学会総会。2010.2.19-20. 浜松。
- 10) 杉山暖子、前田嘉信、西森久和、小林孝一郎、山筋好子、竹内賢吾、豊嶋崇徳、谷本光音。マウス GVHD モデルにおける移植後長期の制御性T細胞再構築の検討。第32回日本造血細胞移植学会総会。2010.2.19-20. 浜松。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

# 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）

## 分担研究報告書

### 「新しい AML 腫瘍マーカーの開発に関する研究」

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所血液・安全性研究部 部長  
研究協力者 倉光 球 国立感染症研究所血液・安全性研究部 研究員

研究要旨：AML は年間約 7000 人の死亡原因となる重篤な疾患である。我々は、AML 患者の腫瘍細胞で HE4 mRNA が高発現することを見出した。HE4 は分泌タンパク質であることから、HE4 が AML の血清・血漿レベルでの診断マーカーとなる可能性があると考えた。そこで AML 患者の末梢血由来の血漿で HE4 値を測定した結果、健常人の末梢血由来の血漿に比べ、AML で HE4 値が高い傾向があった。このことから HE4 の測定は、AML の血清マーカーとなる可能性が期待できると考えられた。今後は検体数を増やし、AML で血清 HE4 の上昇が AML の診断に応用できる程度に有意であるか検討する。

#### A. 研究目的

急性骨髄性白血病（AML）は、年間 7000 人以上の死者を出し特に高齢者に多く発症する極めて重篤な疾患である。AML は、発見後速やかに治療を開始することが重要であり、早期発見のための診断マーカーの開発が強く期待される。

AML の早期の検出マーカーとして理想的には、AML 細胞に特異的に高発現することに加え、血液中に放出される分泌型の因子であり、血清で簡便に測定ができる因子であることが上げられる。これらの点を踏まえると、白血病細胞特異的な分泌型のタンパク質マーカーを探索し、患者の血清を用いたタンパク質マーカーの検査法を開発することが重要であると考えられる。

これまでに我々は、生殖幹細胞や造血幹細胞などに高発現する mRNA の Transcriptome 解析の中から WFDC2 mRNA が骨髄 AML 患者細胞で高発現することを見出した（未発表）。AML 患者の骨髄細胞で WFDC2 の定量 PCR を行った結果、正常骨髄細胞よりも極めて高い発現が認められた。WFDC2 は、分泌型のセリンプロテアーゼの仲間であることが 2 次構造より機能予測されている。また卵巣癌細胞で高発現することが知られ、近年 CA125 に並ぶ優れた卵巣ガンの血清マーカーとして注目されている因子である。WFDC2 が AML 細胞で高発現すると

いう報告はこれまでにない。WFDC2 は骨髄 AML 細胞に特異的に発現し、分泌型のタンパク質因子であることから AML の早期診断マーカーとして理想的であると考えられる。そこで、本研究では WFDC2 が AML 患者の血清で優位な上昇として検出できるか検討し、HE4 を用いて血清レベルで AML の検出方法が確立できるか検討する。

#### B. 研究方法

##### ・血清・血漿の準備

AML 患者血漿は、ALLCELL 社より購入した。

##### ・HE4 EIA Assay

HE4 の測定は、HE4 EIA kit（富士レビオ）を用い、添付の説明書に従って行った。検出は、iMark microplate reader（BioRad）で 620nm の吸光度を測定した。キットに添付の標準品で検量線を作成し、それぞれの血清・血漿の HE4 濃度を算出した。

##### （倫理面への配慮）

AML 患者血漿（末梢血由来）については、ALLCELL 社で市販されているものを使用した。今後、市販品以外で検体数を増加する場合は、それぞれの研究協力施設と国立感染症研究所の倫理委員会の承諾のもとに行う。