

骨髓移植片の生着に HLA 抗体が与える影響の検討

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

一戸 辰夫

【緒言】 固形臓器移植においては、レシピエントの有するドナー反応性の HLA 抗体が移植片の急性拒絶に関与することが知られている。造血幹細胞移植においても、特に HLA 不一致移植片を用いる場合、レシピエントが保有する HLA 抗体が生着に負の影響を与えることを示唆する報告がなされているが、現在までその臨床的な意義に関して診療上の指針となるようなエビデンスは得られていない。

【方法】 1995 年 9 月から 2001 年 3 月まで骨髓移植推進財団の検体保存事業に提供された試料（血漿）を利用して、レシピエントが移植前に保有する HLA 抗体が非血縁者間骨髓移植後の生着不全に及ぼす影響を検討した。生着不全群として、移植後 21 日以上の生存が得られているにもかかわらず移植片の生着が一度も確認できなかった例、あるいは一時的に生着が確認されたにもかかわらず移植後 100 日以内に二次生着不全を来した例を選択し（79 例）、その対照群として、年齢階級・原疾患・HLA 適合性・移植細胞数の 4 項目をマッチングさせた例を症例：対照比 1:3 となるように無作為に抽出した（229 例）。これらの移植例を対象として移植前のレシピエント血漿中に存在する HLA 抗体を蛍光ビーズ法で測定し、HLA 抗体保有者の非保有者に対する生着不全発症の相対危険度（オッズ比）をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

【結果】 生着不全群および対照群におけるクラス I 抗体の保有者はそれぞれ 14 例（18%）、41 例（2.5%）、クラス II 抗体の保有者は 2 例（3%）、12 例（5%）であり、生着不全についての相対危険度はクラス I 抗体が 1.03（95%CI 0.53-2.02; p=0.93）、クラス II 抗体が 0.46（95% CI, 0.10-2.14; p=0.32）といずれも有意な影響を認めなかった。また、ドナー反応性の HLA 抗体は生着不全群においては検出されず、対照群の 6 例（3%）に検出された。

【結論】 本邦で実施されている非血縁者間骨髓移植において、移植前のレシピエントが保有する HLA 抗体の生着不全に対する寄与危険度は低いものと推測された。

研究協力者： 佐治博夫・丸屋悦子（NPO HLA 研究所）、石丸文彦・平田康司（岡山県赤十字血液センター）、松尾恵太郎（愛知県がんセンター）、三浦康生（大阪赤十字病院）、諫田淳也（京都大学大学院医学研究科）

選択的 GvL 反応の誘導

愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部
赤塚美樹、鳥飼宏基

1. マイナー抗原ワクチン臨床試験

固形癌に対するペプチドワクチンは昨年国内でも医薬品化を目指した治験が開始されており、ペプチドワクチンに対する評価体制ができつつある。昨年度第2回班会議においてマイナー抗原ワクチンを投与した2患者の臨床試験の途中経過を報告した。現在、再発骨髄腫患者をリクルートする準備を行っているが、再発後に免疫抑制剤を中止したところ肝障害（GVHDの所見はなし）を発症したため、軽快を待っているところである。新規症例の mHag タイピング検査の進捗が停滞気味であり、再発ハイリスク例などなど、該当しそうな症例の試験参加についてご検討をお願いしたい。（mHag タイピング検査は HLA 研究所で過去に HLA タイピングを実施されていれば、検査依頼用紙のみのご送付で、新たな採血等は不要です）

2. 不適合 HLA クラス II 抗原を認識する CD8⁺ CTL クローンの解析

マイナー抗原は HLA 一致同種移植においてはアロ免疫反応の主体となっている。Rufer らは、HLA クラス I 不適合があった3例の場合、移植後の末梢血からクローン化された全ての CTL が不適合クラス I 分子そのものに反応していたと報告している（Transplantation 66: 910, 1998）。DR 不適合例は女性→男性の移植を受けた1例のみであったが、この場合は約3割の CTL が何らかの H-Y 抗原を認識していた。免疫反応にはその条件でもっとも強い抗原に反応が集中するというヒエラルキーがあり、今後マイナー抗原を標的とした免疫療法において HLA 不一致例を対象から除外すべきかどうかの一つの課題となる。

今回、HLA-DR と -DP 不適合同種移植（男性→男性）を受けた患者末梢血から CD8⁺ でありながら不適合 DRB1*0803 を認識する CTL クローン 1H8 を樹立し、その特性、全アロ反応中における抗 DRB1*0803 反応の比率等を検討したので報告する。

まず抗体による blocking CTL アッセイでは、1H8 の細胞傷害性は抗 DR 抗体でのみ強く阻害され、抗 CD8 抗体は軽度に阻害した。1H8 は HLA-DRB1*0802/3 を発現している造血細胞とともに白血病細胞の CD34 陽性分画も傷害する一方、サイトカイン処理後の皮膚線維芽細胞は全く傷害しなかった。また、HLA-DRB1*0803 を認識する CD8 陽性細胞の前駆体頻度を限界希釈法にて検討したところ、移植後 355 日目では高頻度 (1/22, 580; 全 CD8 陽性細胞によるアロ反応の 73%) で患者体内に存在するのみならず、移植前のドナー CD8 陽性細胞中にも前駆体が存在していた。HLA クラス II を直接認識する CD8⁺ CTL クローンが HLA 不一致移植において移植前ドナー末梢血中にすでに存在しており、移植後 GvL 効果に関与しうる可能性が示唆された。過半数のアロ反応が不適合 HLA-DR に向かっていったことより、このような症例ではマイナー抗原への反応は相対的に減弱すると考えられた。なお患者は皮膚で3度の急性 GVHD と強皮症様慢性 GVHD を発症しているが、HLA-DRB1*0803 を認識する T 細胞の関与は現時点では解析していない。

今後、他のクラス II においても同様の事象が起こりうるか検討するとともに、CD8⁺CTL がクラス II 分子を直接認識する機序に関する検討も行う予定である。

免疫学的再構築と抗原特異的 T 細胞増殖を目的とした移植後養子免疫療法

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野¹

同・医学部附属病院細胞治療センター²

同・難治疾患研究所・ウイルス治療学³

森尾友宏^{1,2}、大山敦²、落合央²、峯岸志津子²、梶原道子²、清水則夫^{2,3}

造血細胞移植後の日和見感染症は移植後二次性免疫不全症より派生するものであり、生着不全や原疾患の再発の一因もまた、免疫不全症にあるものと考えられる。

今まで、ドナー由来の、あるいは生着したリンパ球から T 細胞 (CD4-T 細胞) を増殖して投与する手法を用い、移植後の CMV、Adenovirus (AdV) などによる日和見感染症や生着不全に用い、限られた症例での効果を認めたが、状況の改善が困難なケースも多く、さらなる工夫が必要な状況である。

CD4-DLI では細胞表面共刺激分子あるいは分泌サイトカインを介した広範な免疫学的再構築、刺激を指しているが、ホストに内在する免疫担当細胞数あるいは抗原特異的免疫担当細胞の数により、その効果が左右されている可能性が高いと考えられる。

今回は、抗原特異的 CD4/CD8T 細胞を選択して投与・補充し、in vivo での抗原特異的 CTL の増殖を目指した治療法に向けて、検討を開始したので報告する。

用いる刺激ペプチドは、各抗原の配列全長をカバーする、主として 11 アミノ酸ずつオーバーラップしている 15-mer のペプチドプールであり、CMV では pp65、IE、EBV では EBNA1、BZLF1、AdV では AdV5 hexon などの領域に対するペプチドプールが手に入り、腫瘍抗原である survivin1 などに対するものも用意されている。

ペプチド刺激後に IFN-gamma を産生する細胞を磁気ビーズで集めるのみの単純な手法であるが、特異的 CD8T 細胞が、生体内において短期間に 50,000 倍程度に増殖するという、長く知られてきた知見から想定すると、移植後の状態においても一定の効果を示すことが期待される。末梢血 10ml に 10^7 の T リンパ球が存在し、その 0.1% が特異的 T 細胞であるとすれば、1000 個の特異的 T 細胞が回収され、理論上は、生体内では最高 5×10^7 個程度の CTL が生成することになる。

フランスを始め既に臨床応用されている分野であり、CMV などに対しては 50,000 個の細胞を投与して、劇的な効果を示したというデータも存在する。

ドナーが血縁であることや、その抗原に対して獲得免疫を有している必要があること、特異的 T 細胞の頻度が少ないものでは、回収率の向上に工夫が必要なことなどいくつかの問題を内包しているが、今後の

非特異的 T 細胞治療との併用などの展望を含めて、検討に値する課題と思われる。

移植後 CD20 陰性 EB ウイルスリンパ増殖症に対する治療法の開発： EB ウイルス特異的細胞障害性 T 細胞の利用

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

高橋義行、小島勢二

【背景】造血幹細胞移植後の患者におけるウイルス感染症は、移植前処置に ATG を用いた場合や GVHD の治療などで強い免疫抑制下で重篤化しやすく、そのコントロールは移植を成功させるために重要である。現在日本では抗ウイルス薬による治療が行われているが、少数ながら抗ウイルス薬が効かない症例がみられることや、抗ウイルス剤による副作用などの問題から新規治療の開発が望まれる。欧米の一部の施設では造血幹細胞移植後難治性ウイルス感染症に対してウイルス抗原特異的 CTL の臨床応用が行われ優れた効果が報告されている。我々は健常ドナーより CMV, EBV を対象に臨床応用可能な特異的 CTL の体外増幅法を開発し、ウイルス特異的 CTL による臨床第一相試験を実施中である。移植後 EB ウイルスリンパ増殖症 (EBV-LPD) の予防や治療として抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキサン) の有用性が報告されているが、今回、リツキサン抵抗性 CD20 陰性 EBV-LPD を経験したので、ウイルス特異的 CTL による本症に対する治療法の開発の必要性について報告する。【症例】11 歳、女兒、平成 19 年 10 月に重症型再生不良性貧血を発症し、免疫抑制療法 (ウマ ATG+CSA) を施行したが反応が得られなかったため、平成 20 年 6 月 16 日に骨髓移植目的で当院へ転院となった。7 月 10 日に HLA 一致非血縁ドナーより骨髓移植を行った (前処置 Campath-1H, Flu, CY, TBI)。生着は好中球 $500/\mu\text{l}$ 以上が Day 15、血小板 $2\text{万}/\mu\text{l}$ 以上が Day 32、急性 GVHD はなく、CMV アンチゲネミアが Day 18 より陽性化したため、GCV, FCV 投与により陰性化した。Day 68 に血中 EBV-DNA が 9300 コピー/全血 μl と上昇し、血小板減少、強い全身倦怠感が出現したため、Day 69 にリツキサンの投与を行った。Day 74 に一旦 EBV-DNA は感度以下となり倦怠感も消失したが、Day 81 より発熱、右耳痛、吐気、嘔吐、腹痛が出現した。画像検査にて右上咽頭に充実性の腫瘤を認め、左腎、肝臓内にも CT で低吸収域を示す円形腫瘤を認めた。耳鼻科にて上咽頭腫瘍針生検を施行したところ CD19 陽性 CD20 陰性の EBV-LPD と診断された。Day 88 に EBV-DNA が 9000 コピー/全血 μl と再上昇したため、Day 89 に免疫抑制剤の減量、リツキサンの再投与行うも症状の改善がなく、母より EBV 特異的 CTL の培養を開始した。痛みコントロールが不能のため Day 98 より上咽頭腫瘍に対して放射線治療を行い症状が緩和した。Day 106 に患者末梢血 CD8T 細胞に EBV 特異的 CTL のテトラマー陽性細胞の出現を確認したため上咽頭照射を中止した。その後も次第に腹痛、発熱が軽快、消失し、EBV-DNA も感度以下となった。培養 EBV 特異的 CTL は凍結保存し患者に投与は行わなかった。以後 EBV-DNA の再燃や症状の増悪なく経過している。【まとめ】EBV-LPD に対してリツキサン 投与後に CD20 が陰性化する頻度は明らかではないが、CD20 陽性 B 細胞悪性リンパ腫に対し、リツキサンを含む化学療法を行った場合、再発例の約 4 分の 1 に CD20 陰性化が見られ (Hiraga J et al, Blood 2009; 113: 4885-4893)、決してまれな事象ではないと思われる。今後、移植前処置に抗胸腺グロブリンの使用例が増加すると考えられ、EBV-LPD の発生、さらにリツキサン抵抗性の CD20 陰性 EBV-LPD が起こりうる。海外ではウイルス特異的 CTL 療法が行われており、EBV 特異的 CTL をあらかじめ多数培養、凍結しておく CTL バンクが国の有用性も報告されている。わが国においてもウイルス特異的細胞療法の整備が必要である。

マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

岡山大学血液・腫瘍内科

品川克至、前田嘉信

1. 臍帯血移植後の血球回復に対する影響

臍帯血移植 (CBT) は、HLA が不一致でも移植可能でありことから、同胞あるいは骨髄バンクに適切なドナーが存在しない患者への第三の移植細胞源として急速に拡大しつつある。一方、骨髄の生着不全が多いとことと血球回復までの期間が長期化することが臨床的に克服課題として重要である。近年、Ikehara らの骨髄内移植 (Intra-BMT) は、生着率の向上と GVHD 抑制の両面から注目されている。我々は、CBT の欠点を骨髄内移植 (intra-CBT) によって克服可能であるかをマウスモデルを使って検討したい。

我々は late fetal and newborn mice を用いたマウス CBT モデルにて、通常の BMT に比べ血球回復までの期間が長期化することを確認しているが、このマウスモデルを使い intra-CBT によって血球回復までの期間が従来の静脈内へ輸注 (iv-CBT) より短期化するか、また、造血に必要な細胞数が iv-CBT より少ないかを検討したい。評価には可能な限り IVIS imaging system を使って定量化したい。

2. Idiopathic pneumonia syndrome (IPS) に対する影響

移植後肺障害 Idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は、移植後に感染症以外の原因により広汎な肺胞障害を生じて発症する予後不良な肺合併症の総称であり、肺への放射線照射 RT とドナー免疫担当細胞の関与が考えられている。ドナー免疫担当細胞を含む造血幹細胞は、静脈内骨髄移植 (iv-BMT) 後では多くが肺へトラップされるが、intra-BMT では少ないと考えられる。Ikehara らは、マウスモデルを用いて、intra-BMT では iv-BMT よりも GVHD が抑制されることを報告しているが、我々は intra-BMT では iv-BMT よりも IPS の発症が軽減されるとの仮説を立てた。マウスモデルを用いて、IPS に対する intra-BMT の影響に関して iv-BMT と比較検討を行った。

Donor マウスには C57BL/6J を使い、RT で前処置したレシピエントマウス B6D2F1 に iv BMT と intra-BMT を行い比較検討した。このモデルでは、両群間で生存率、GVHD スコアに有意な差は認められなかった。しかし、移植 6 週後の気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage; BAL を行ったところ、回収洗浄液中の総細胞数および T 細胞数は、intra-BMT において iv-BMT よりも少ない傾向にあり、組織学的にも intra-BMT において細胞浸潤、組織障害が軽度であった。以上から IPS は intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。

同様のマウス IPS モデルを用いて、1) 肺組織標本の免疫染色などによる評価、2) BALF 洗浄液中の種々のサイトカイン量を測定、3) 移植後輸注細胞の肺へのトラップに関して、IVIS imaging system を用いて iv-BMT との比較検討をおこなう予定である。

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究
(H20-免疫-若手-029)

研究代表者 大島久美 (自治医科大学付属さいたま医療センター)

プログラム

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

平成21年6月20日(土) 午後4時30分～5時

1. 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究 (16:30 - 16:45)
大島 久美 (自治医科大学付属さいたま医療センター)
2. 造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時のシクロスポリン薬物動態の検討
(16:45 - 17:00)
木村 俊一 (自治医科大学付属さいたま医療センター)

薬物治療モニタリングによる 造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

(H20-免疫-若手-029)

移植合同班会議
2009年6月20日

自治医科大学さいたま医療センター
血液科 大島久美

本班研究の目的

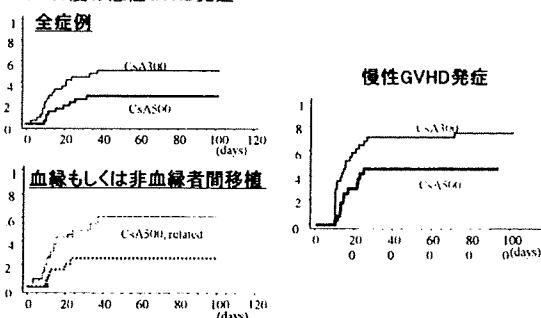
同種造血幹細胞移植は移植関連毒性の強い治療であり、予防や治療のために多数の薬剤を使用する。臓器障害の合併も多く、薬剤の毒性に難渋することも多い。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与法の検討を行うとともに、個々の患者に対しての治療の最適化をはかることを目標とする。

研究テーマ

- ① 目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ② 持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ③ ITCZ内用液による真菌感染症予防時の血中濃度の検討
- ④ 肝機能障害時のMCFG血中濃度の検討
- ⑤ DHPGのC4モニタリング
- ⑥ L-AMPHBの血中濃度モニタリング

目標血中濃度を500 ng/mlに設定した CsA持続静注の安全性と有効性の検討 CsA目標血中濃度別のGVHD発症

II-IV度の急性GVHD発症



イトラコナゾール内用液を用いた 真菌感染症予防

【目的】

化学療法、自家・同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週1回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、安全性・有効性を検討する。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、薬物相互作用についても検討する。

【方法】

予防内服開始より3-5日目に1回目、以降1週間毎に、内服終了まで週1回、トラフの血中濃度を測定する。

【目標症例数】 30例

【試験実施期間】 ~2011年3月

肝機能障害時のMCFG血中濃度

【目的】

MCFGは肝機能障害時でも減量の必要性が示されていないが、その根拠については限られたデータしかない。そこで、重症肝機能障害を有する患者においての薬物動態を測定することにより、MCFGの通常量投与の妥当性を検討する。

【方法】

MCFG 150mg/日を1時間で点滴静注する。採取ポイントは、投与開始前、点滴終了直前(1時間後)とする。

MCFGの血中濃度測定

	平均	SD	Max	Min
年齢(歳)	41.2 ± 15.1		61	20
体重(kg)	51.7 ± 7.8		67	40.7
性別	男性:7/女性:3			
原疾患	AML	4		
	CAEBV	2		
	CML	1		
	ALCL	1		
	SAA	1		
	MDS	1		
MCFG投与量	全例150mg			

MCFG血中濃度 -測定結果-

症例No.	Cmax	Cmax/(Dose/BW)	症例No.	Cmin	Cmin/(Dose/BW)
1	12.69	4.48	1	3.94	1.39
2	11.77	4.08	2	4.24	1.47
3	27.53	8.44	3	12.66	3.88
4	20.55	9.18	4	3.34	1.49
5	24.27	6.96	5	7.44	2.13
6	6.28	1.70	6	3.64	0.99
7	10.57	3.88	7	4.03	1.48
8	23.27	9.31	8	7.02	2.81
9	32.11	10.70	9	11.69	3.90
10	24.64	8.21	10	7.00	2.33

肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態 相関性-Parametric

Table 1-1	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)	r	0.1172	0.5781	0.2455	0.4328	0.5453	-0.1308	0.2896	0.5053	-0.4183	0.2392
	P	0.7472	0.0613	0.4341	0.2125	0.1031	0.7257	0.4754	0.1383	0.2334	0.7439
Cmin (trough)	r	-0.2554	0.4149	0.3639	0.1759	0.5051	-0.0047	0.2877	0.3543	-0.2684	-0.1250
	P	0.4784	0.1976	0.2628	0.3282	0.1382	0.9893	0.4546	0.3151	0.4224	0.8420
Table 1-2	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)/(Dose/BW)	r	0.3814	0.6226	0.2231	0.2387	0.5382	-0.0247	0.2740	0.4454	-0.5549	0.1585
	P	0.3051	0.0556	0.5437	0.4219	0.0874	0.4589	0.2891	0.4421	0.0828	0.7390
Cmin (trough)/(Dose/BW)	r	-0.1517	0.5047	0.3690	0.1745	0.3279	-0.1104	0.2800	0.5178	-0.4254	-0.1415
	P	0.3765	0.1628	0.2573	0.5173	0.2531	0.7214	0.2728	0.1255	0.2238	0.8528

Parametric相関検定 (Pearson)

肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態 相関性-Non-parametric

Table 1-1	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)	ρ	0.3455	0.4545	0.0182	0.2121	0.2492	0.1838	0.1273	0.3818	-0.4300	0.3000
	P	0.2382	0.1889	0.9637	0.5593	0.4374	0.6515	0.7261	0.2763	0.2145	0.8238
Cmin (trough)	ρ	0.1515	0.2806	-0.0392	0.4424	0.1453	0.2284	0.3823	0.1515	-0.1879	0.5000
	P	0.8761	0.4871	0.8625	0.2214	0.6873	0.5132	0.3628	0.8761	0.8182	0.8238
Table 1-2	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)/(Dose/BW)	ρ	0.5873	0.3818	0.0599	0.0545	0.5532	-0.2727	0.4131	0.7133	0.1522	0.4000
	P	0.0739	0.2783	0.8023	0.9310	0.0972	0.4459	0.2443	0.1517	0.6153	0.5046
Cmin (trough)/(Dose/BW)	ρ	0.4939	0.4545	0.0545	0.3455	0.5123	-0.0927	0.3329	0.5758	0.4314	0.3000
	P	0.1497	0.1829	0.8810	0.2232	0.1213	0.8545	0.5302	0.3816	0.0473	0.8238

Spearmanの順位相関検定

肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態

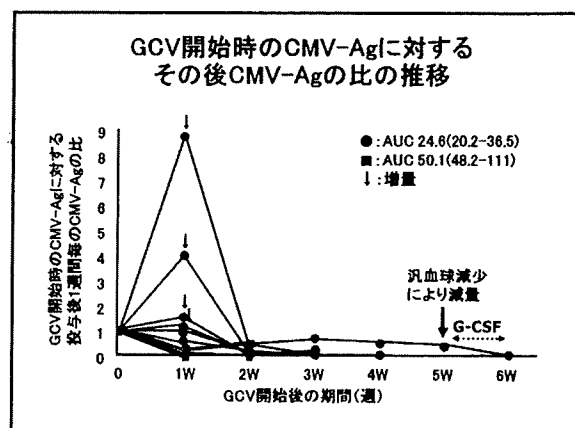
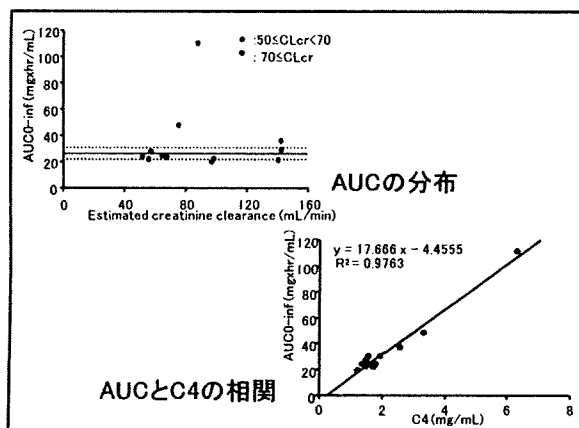
Table 1-1	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)	r	0.1172	0.5781	0.2455	0.4328	0.5453	-0.1308	0.2896	0.5053	-0.4183	0.2392
	P	0.7472	0.0613	0.4341	0.2125	0.1031	0.7257	0.4754	0.1383	0.2334	0.7439
Cmin (trough)	r	-0.2554	0.4149	0.3639	0.1759	0.5051	-0.0047	0.2877	0.3543	-0.2684	-0.1250
	P	0.4784	0.1976	0.2628	0.3282	0.1382	0.9893	0.4546	0.3151	0.4224	0.8420
Table 1-2	AST	ALT	ALP	γ-GPT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA	
Cmax (peak)/(Dose/BW)	r	0.3814	0.6226	0.2231	0.2387	0.5382	-0.0247	0.2740	0.4454	-0.5549	0.1585
	P	0.3051	0.0556	0.5437	0.4219	0.0874	0.4589	0.2891	0.4421	0.0828	0.7390
Cmin (trough)/(Dose/BW)	r	-0.1517	0.5047	0.3690	0.1745	0.3279	-0.1104	0.2800	0.5178	-0.4254	-0.1415
	P	0.3765	0.1628	0.2573	0.5173	0.2531	0.7214	0.2728	0.1255	0.2238	0.8528

Parametric相関検定 (Pearson)

CMV感染に対する早期治療における ガンシクロビルの投与後4時間値と治療効果及び 毒性との関連性の検討

CMV 抗原 (CMV-Ag) をモニターしながら GCV の投与を行う preemptive therapy において、GCV 投与期間中に AUC と相関を認める投与後 4 時間値 (C4) を測定し、AUC と CMV 感染症の予防効果及び薬物毒性との関連性を検討する。

- 1) 年齢 20 才以上 70 才未満。
- 2) 同種造血幹細胞移植後に CMV 抗原が陽性化した症例。臍帯血移植患者及びalemtuzumab、ATG を前処置に使用した患者は除外する。
- 3) クレアチニンクリアランス が 50mL/min 以上。



【評価項目】

- ・主要評価項目 - CMV-Agの改善率
GCV開始1w後のCMV-Ag / 開始時のCMV-Ag
GCV開始2w後のCMV-Ag / 開始時のCMV-Ag

【統計学的事項】

- ・血中濃度高値群と低値群の比較 (Wilcoxon-Mann-Whitney test)
- ・血中濃度とCMV-Agの改善率の相関
(Pearson's correlation coefficient)

【目標症例数】 40例

【試験実施期間】 2009年4月～2年間

【参加施設】

自治医科大学附属さいたま医療センター
国家公務員共済組合連合会虎の門病院
NTT東日本関東病院
慶応大学医学部付属病院

アムピゾーム血中濃度と安全性の検討

【目的】

アムピゾームの血中濃度を測定し、得られた血中濃度データと臨床データから安全性を検討する。

【方法】

- ・アムピゾーム2.5mg/kgまたは5mg/kgを4時間かけて点滴静注する。
- ・投与開始後1週間以内に、アムピゾームの投与直後、次回投与直前の2回採血を行い、血中濃度を測定する。
- ・その後は、有害事象が出た場合に血中濃度測定を行う。

【目標症例数】 20例

【試験実施期間】 ～2011年3月

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時の

シクロスポリン薬物動態の検討

背景：同種造血幹細胞移植後のシクロスポリンの持続静注からネオール® 内服投与への切り替えにおいては、用量の変換比 1:2 を用いる場合が多いが、1:2 の変換比が妥当とする報告もあれば、1:1 を推奨している報告もあり一定していない。今回われわれは、造血幹細胞移植後の持続静注から経口投与への切替時におけるシクロスポリン血中濃度の推移を調べ、ネオール® のバイオアベイラビリティを検討した。

方法：シクロスポリン持続静注とメソトレキサートで GVHD 予防を受けた同種造血幹細胞移植患者を対象とした。シクロスポリン持続静注中から経口投与への切り替え前日 (day -1) の 9:00、15:00、21:00、切り替え日 (day 0) と切り替え後 3~5 日目の濃度安定期にそれぞれ、ネオール® 内服直前 (C0)、内服後 1 時間 (C1)、2 時間 (C2)、3 時間 (C3)、4 時間 (C4)、6 時間 (C6) で血中濃度の測定を行った。静注と経口投与の用量の変換比は 1:2 を原則としたが、最終的な判断は症例ごとで担当医の判断にゆだねた。

結果：2008 年 1 月から 2009 年 4 月までの期間で 12 人の患者が登録された。ネオール® は 1 人の患者を除いて持続静注最終日の投与量の 2 倍量を 2 回に等しく分けて 12 時間ごとに投与した。1 人の患者では静注量と同量に切り替え、3 人の患者では変換日の血中濃度が高値であったため翌日から減量したにも関わらず、経口投与への変換後 3~5 日目の濃度安定期の AUC (AUC_{PO}) は持続静注時の AUC (AUC_{IV}) よりも有意に高値となった (中央値 7508 ng/ml x h vs. 6705 ng/ml x h, $P = 0.050$) (表 1)。AUC_{PO} / DOSE_{PO} と AUC_{IV} / DOSE_{IV} の比で計算されるネオール® のバイオアベイラビリティは中央値で 0.685 (範囲 0.45 ~ 1.04) であった。シクロスポリンの薬物動態に影響を与える因子について解析を行ったところ、ポリコナゾールの投与を受けていた患者 (n = 4、全例経口投与) において、それ以外の患者 (n = 8、フルコナゾール経口投与、イトラコナゾール経口投与、ミカファンギン静注のいずれかの投与を受けていた) と比較して有意にネオール® のバイオアベイラビリティが高値であった (中央値 0.87 vs. 0.54, $P = 0.017$)。また、トラフ値と AUC の相関関係を用いた解析から、持続静注時の目標濃度を 300ng/ml あるいは 500ng/ml に設定した場合、経口投与への変換後に静注時と同等の AUC を得るために目標となるトラフ濃度は、それぞれ 150ng/ml、250ng/ml という結果であった。

結論：シクロスポリンの静注から経口投与への変換時には、大部分の患者では 1:2 の用量変換比が適切と考えられたが、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比が妥当と考えられた。

表 1. 静注から経口投与への切り替え時におけるシクロスポリンの用量と薬物動態

Patient No.	Day -1			Day 0				Steady state (Day 3-5)					
	DOSE _{iv} (mg/day)	C _{mean} (ng/ml)	AUC _{iv} (ng/ml x h)	DOSE _{po} (mg/day)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	C _{min} (ng/ml)	AUC _{iv+po} (ng/ml x h)	DOSE _{po} (mg/day)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	C _{min} (ng/ml)	AUC _{po} (ng/ml x h)
1	96	590	7110	200	1300	2	370	9525	160	1400	3	550	10625
2	140	643	7680	280	1600	3	480	10860	250	1000	2	320	7080
3	130	553	6630	260	2700	3	360	12555	160	1200	2	290	7790
4	173	663	7950	360	1900	2	340	11785	360	2500	1	420	12420
5	192	677	7920	400	1500	3	240	8685	400	1500	2	280	8355
6	125	577	6780	260	1200	2	360	8300	260	1200	3	360	8450
7	80	527	6330	160	650	0	390	5725	160	800	2	280	6105
8	192	717	8730	200	930	2	360	8100	200	990	4	300	7225
9	240	477	5820	500	1600	3	280	9035	500	2400	2	290	11265
10	125	357	4350	260	840	2	210	5285	260	880	2	210	5310
11	58	257	3090	120	720	2	130	3375	120	360	4	110	2860
12	77	303	3690	160	1100	2	190	6025	160	1000	1	260	6590

DOSE_{iv}: 持続静注時のシクロスポリン投与量、AUC_{iv}: 持続静注時の area under the concentration-time curve (AUC)

AUC_{iv+po}: 持続静注から内服への切り替え日のAUC

DOSE_{po}: 経口投与時のシクロスポリン投与量、AUC_{po}: 経口への切り替え後3～5日目でのAUC

厚生労働省がん研究助成金「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血細胞移植法の確立に関する研究」班（総 19-1）

平成21年度 第1回合同班会議 プログラム

2009年6月20日（土） 17:00-19:00

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

座長 今村雅寛

1 「急性リンパ性白血病患者に対する中等量 VP-16、シクロフォスファミド、全身放射線照射（Medium-dose VP-16/CY/TBI）前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討 ～臨床第Ⅱ相試験～」の進捗状況（10分）

重松 明男 今村 雅寛 : 北海道大学 血液内科

2 「成人難治性悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有用性に関する研究 ～臨床第Ⅱ相試験～」の進捗状況（10分）

西田 徹也 : 名古屋大学 血液腫瘍内科

宮村 耕一 : 名古屋第1赤十字病院 血液内科

3 「わが国における骨髄異形成症候群に対する臍帯血移植の成績」（15分）

高橋 聡 : 東京大学医科学研究所

4 「非血縁者間移植の動向」（15分）

加藤 俊一 : 東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学

座長 谷本光音

5 「プロペンティシスコア法を用いた末梢血幹細胞移植と骨髄移植の比較検討」（15分）

長藤 宏司 : 久留米大学 血液内科

豊嶋 崇徳 : 九州大学 遺伝子細胞療法部

松尾 恵太郎 : 愛知県がんセンター

原田 実根 : 大牟田病院 院長

6 「成人各種移植法の単一施設における評価」（10分）

坂巻 壽 大橋 一輝 : 都立駒込病院 血液内科

7 「同種造血細胞移植の基盤整備」（10分）

石川 淳 : 大阪府立成人病センター 血液・化学療法科

8 「造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎予防を目的としたホスカルネット投与の前方視的多施設共同臨床試験」（10分）

石山 謙 中尾 眞二 : 金沢大学

佐倉 徹 宮脇 修一 : 済生会前橋

吉田 喬 : 富山県立中央病院

山口 正木 : 石川県立中央病院

9 「同種造血幹細胞移植後の制御性T細胞再構築」（15分）

前田 嘉信 杉山 暖子 谷本 光音 : 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

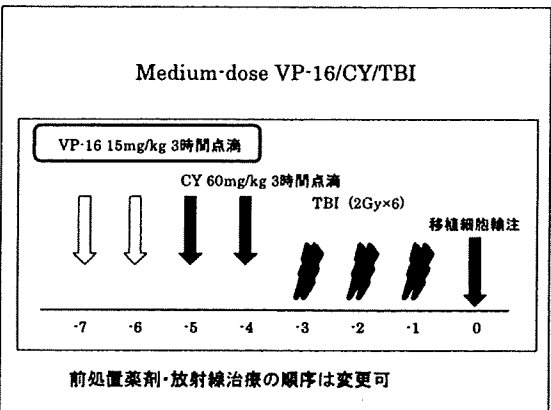
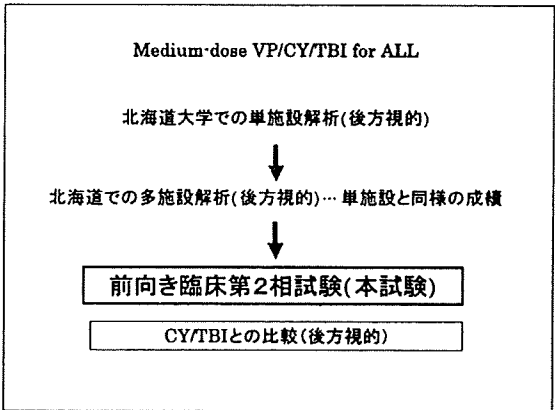
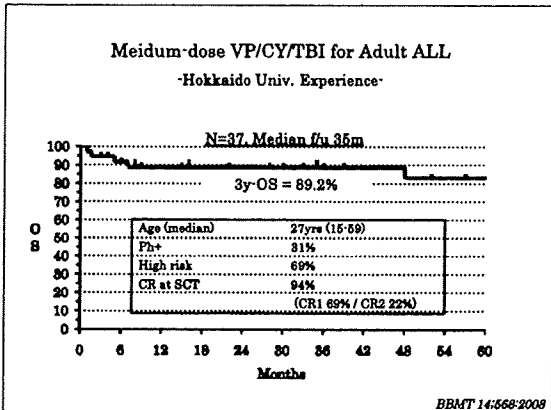
成人髓性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植の確立に関する研究班 (がん研究助成金19-1 主任研究者 森島泰雄)

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロfosファミド、全身放射線照射(Medium-dose VP/CY/TBI) 前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討
～臨床第II相試験～

進捗状況
2009年6月21日現在

(C-SHOT試験番号0901/ UMIN ID 000001672)

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科
重松明男、今村雅寛

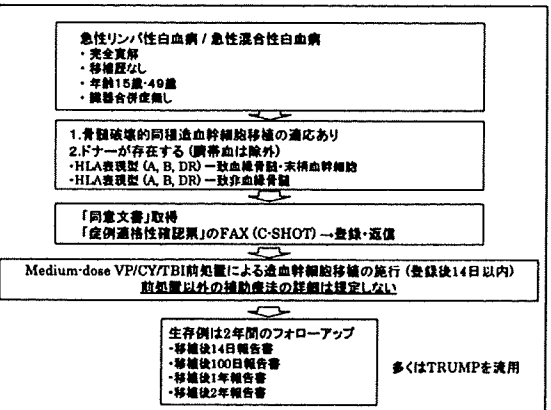


Study design & Purpose

試験デザイン
多施設共同非対照、非盲検臨床第II相試験

目的
同種造血幹細胞移植が適応となる15歳以上50歳未満のALLまたはABLに罹患した患者を対象として、Medium-dose VP/CY/TBIによる骨髄破壊的前処置を用いた同種移植の有用性を前向きに検討する。

プライマリーエンドポイント
移植後1年EFS (Event: 再発 or 死亡)
必要症例数: 60例
試験期間: 2009年2月から2年間(フォローアップ2年間)



Eligibility

1. 疾患: ALL、ABL ... L3は除外
2. 年齢: 15歳以上50歳未満
3. 血液学的完全寛解... non-CR例は除外
4. 初回移植症例
5. PS 0-2
6. 主要臓器機能が保たれている
7. 移植細胞ソースが存在する (HLA表現型6座一致BM, PBSC) ... 表現型不一致、CBは除外
8. 文書で同意が得られた患者

Eligibility

-Inclusion Criteria 2-

主要臓器機能 (詳細)

- ・AST/ALT <正常値上限の5倍
- ・T.BiL <正常値上限の1.5倍
- ・S-Cr <正常値上限の1.5倍
- ・PaO₂ >80mmHg (またはSpO₂>93%), room air
- ・重篤な心電図異常がない
- ・心エコーまたは核医学的検査でEFが50%以上

Eligibility

-Exclusion Criteria-

1. HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体のいずれかが陽性
2. 活動性の重複癌を有する患者
3. 抗生物質投与が必要な感染症 (活動性の結核を含む) を有する患者
4. 有効な同意を得ることが困難であると考えられる精神障害を有する患者
5. 妊娠又は妊娠している可能性がある女性および授乳中の女性患者
6. インスリンの使用によっても、コントロール不良の糖尿病のある患者
7. 心筋梗塞の既往1年以内に治療を要した心不全の既往のある患者
8. 肝硬変のある患者
9. BMI35以上の肥満患者
10. CTCAE v.3.0 grade 3以上の不整脈を有する患者
11. ベントスタチンを投与中の患者
12. エトドプリド製剤又はシクロホスファミド製剤のいずれかに対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
13. その他、主治医が不適当と判断した患者

Enrollment

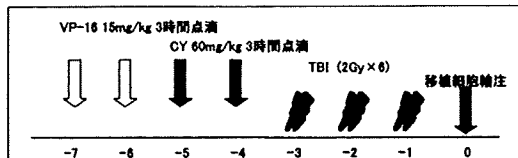
N=50

プライマリーエンドポイントである、再発または死亡をイベントとした1年EFSの達成を55%、期待される1年EFS75%、 α エラー 0.05、 β エラー 0.2で、Fleming's single-stage procedureに基づいて計算すると45例必要である。これに不適格症例を10%見込み、必要症例数50例と設定した。

※北海道における移植症例 (n=45) の後方視的解析では、1年EFSは84.4%であり、以後のイベントは2例のみであった。

登録期間2年、フォローアップ期間2年

Conditioning regimen



TBIの照射方法はTotal 12 Gy / 6分割を基本とするが、施設により分割方法が異なるため分割方法の詳細は移植施設の方法によることを許容する。

抗腫瘍薬 (CY、VP-16) の投与日は、施設のTBI照射可能日 (通常平日と思われる) により、前後させてもかまわない。その際は抗腫瘍薬投与から48時間以上の間隔を空けてから、造血幹細胞移植を行うこととする。この場合、移植開始日はday -8からとなる。

TBIはday 0の造血幹細胞移植前なら照射してもかまわない。

登録方法

1. 施設担当医師は、被験者適格基準を満たしていると思われたら、同意説明文書を用いて文書にて同意を得る。
2. 登録前検査を行い、
3. その結果を「登録適格性確認票」に記入の上、データセンターへFAXする。

データセンターにて「適格」と判定後「登録適格性確認票」が返送されるので診療録に保存する。その際被験者登録番号が付与されるので、以後はこの登録番号を用いて、データのやりとりを行う。

4. 登録後7日以内に「治療前症例報告書」をデータセンターへ郵送する。
5. 登録後14日以内に移植前処置を開始する。

被験者登録先・問い合わせ先:
特定非営利活動法人 (NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター (C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX: 052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp

記録用紙の種類と提出期限

基本的には移植登録一元管理プログラム(TRUMPI)のデータベースの調査項目に準じる (TRUMPIに含まれていない項目は別途記載が必要)

※本試験においてはTRUMPIにおいて記載される電子データについては、TRUMPI提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で郵送することとする。

- ・移植後14日報告書 : 移植日より14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後100日報告書 : 移植後100日より14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後1年報告書 : 経過観察終了(死亡時/1年時)または中止後14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後2年報告書 : 経過観察終了(死亡時/2年時)または中止後14日以内にデータセンターへ郵送
- ・追跡調査依頼書 : 追跡調査依頼書に別途記載

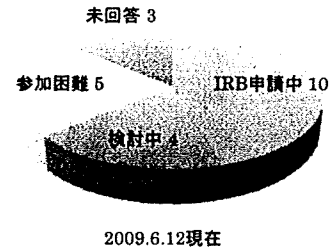
進捗状況 -09.6.12現在-

IRB通過施設	11施設
症例登録数	0名

IRB通過施設

- 1 北海道大学病院
- 2 札幌北橋病院血液内科
- 3 東京都立駒込病院血液内科
- 4 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部
- 5 亀田総合病院血液内科
- 6 札幌医科大学附属病院第一内科
- 7 市立札幌病院リウマチ・血液内科
- 8 東海大学医学部血液内科
- 9 徳島大学病院血液内科
- 10 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液内科
- 11 秋田大学第3内科

IRB申請状況 -22施設に問い合わせ-



IRB申請 -4月の指針改定について-

4月の臨床試験指針改訂に伴って...

- ・IRB開催自体が停止/遅延している施設
- ・本試験参加患者に対する補償に関わる論点

厚労省の見解
「他施設ですでに(4/1以前に)実施され、当院が共同実施施設として参加する場合は今回の倫理指針改正の対象とはならないとされており、」

本試験はすでに実施されており、これからIRB申請をしていただく施設においても、「改正前の指針の対象」となる試験であり、「改正後の倫理指針の対象」とはならないと考えられます。

IRB承認後

IRB承認書類をデータセンターへFAXを忘れず
お願いいたします

C-SHOT FAX:062-719-1984

研究組織

がん研究助成金(19-1) 成人腫瘍性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植の確立に関する研究班(主任研究者 森島恭雄)

- 研究代表者
北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 今村雅寛
- 効果・安全性評価委員
名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 加藤剛二
北橋金 札幌北橋病院小児科 小林良二
- 統計解析担当者
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 鈴木律朗
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 熱田由子
- プロトコル委員
慶応義塾大学医学部血液内科 岡本真一郎
国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法科 森 慎一郎
九州大学病院遺伝子・細胞療法部 豊嶋 崇徳
東京大学医科学研究所内科 高橋 聡
北海道大学病院造血細胞治療センター 近藤誠、西尾光史、遠藤知之、置松明男

事務局/データセンター

- 研究事務局
北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 置松明男
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX:011-706-7823
E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp
- データセンター
特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology-Oncology Trials(C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX:052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp

ご不明な点は事務局まで遠慮なくお尋ね下さい

IRB申請および症例のご登録の程よろしくお願ひ申し上げます

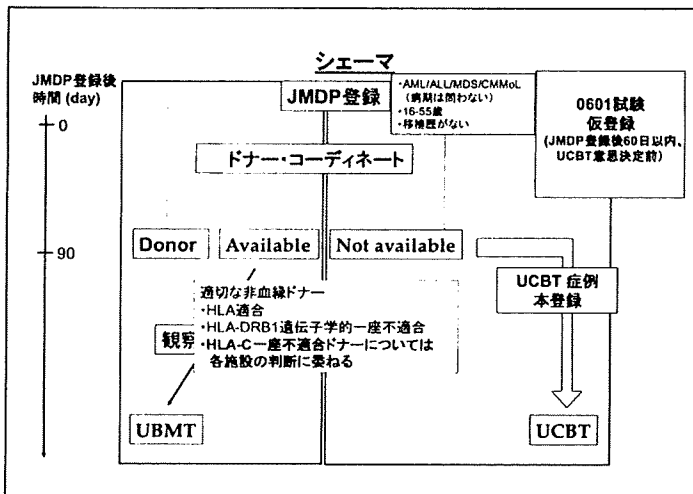
厚生労働省がん研究助成金「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班(総19-1)
2009年6月20日

成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究(臨床第Ⅱ相試験、C-SHOT 0601)
概要と進捗状況について

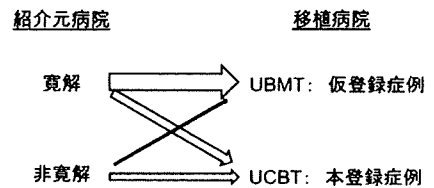
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 西田 徹也
名古屋第一赤十字病院 血液内科 宮村 耕一

目的

- ・再発高リスク血液悪性疾患患者
- ・適切な血縁・非血縁ドナーが得られない患者
- ・寛解期患者
- ・均一な前治療(AraC/CY/TBI with or without G-CSF)および免疫抑制療法(sMTX+Tacrolimus)
- ・UCBTの安全性と有効性を評価する。



症例を紹介して下さる病院でのIRB承認が必要です

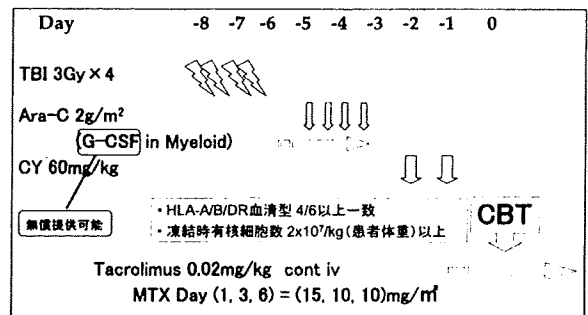


- ・患者さんが移植病院に来られない場合には、紹介元病院からデータをいただかなくてはなりません。
- ・仮登録後にIRBを通していただくということでも対応します。

適格基準(本登録)

- AML: ① CR1: a. Poor risk Karyotype features
b. FAB. M0, M6, M7
c. 寛解導入に2コース以上
染色体予後良好群をのぞく
- ② CR2 or later CR except M3 in molecular remission
- ③ AML transformed from MDS
- B-ALL: ① CR1: a. WBC at onset >30,000/ μ l and >30 y.o.
b. Ph chromosome (+)
c. 11q23 translocation or MLL recombination (+)
d. Poor primary response or delayed CR (4 weeks or more needed)
- ② CR2 or later CR
- T-ALL: ① CR1: a. WBC at onset >50,000/ μ l and >30 y.o.
d. Poor primary response or delayed CR
- ② CR2 or later CR
- MDS: IPSS Int-2 or high risk category
- Other: Proliferative CMMoL

治療計画



エンドポイント

主要評価項目:

Day 180 生着生存

副次的評価項目:

- 1) 生着までの期間
- 2) 生着率
- 3) 移植後28日以内の治療関連毒性
- 4) 急性GVHDの発症頻度と重症度
- 5) 慢性GVHDの発症頻度と重症度
- 6) Day180 治療関連死亡率
- 7) Day 180 再発率
- 8) 移植後2年無病生存率
- 9) 移植後2年全生存率
- 10) 死因

予定登録数・研究期間

予定登録数

「13. 3. 関連奏効割合、期待奏効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき関連生存割合を65%、期待生存割合を80%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.2とすると二項分布に基づく必要症例数は55例となる。約10%の不適格症例を見込み、予定登録数を60例とした。最終解析では、適格症例55例中42例以上において生存が認められた場合には、本試験における治療は有効であると判定する。

実施可能性に関する根拠

参加予定10施設において、年間約100~120例の非血縁者間骨髓ドナー検索の開始が期待される。そのうち約20%の患者が本試験の適格基準を満たし、参加に同意し登録されるとした場合、年間約20~24例の登録が見込まれる。登録期間3年間で60例の患者登録が期待される。

早期中止基準

移植患者数 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
早期死亡患者数 4 5 5 5 6 6 6 7 7 7 8 8 8 8 9 9 9 10 10 10 10

有害事象報告

整理番号:0601-ADR-001

登録番号:0601-046-011

54歳 男性

移植前処置開始から移植後100日までのすべての死亡:死因 間質性肺炎

経過

D+23 生着

D+44 CTにて肺真菌症(疑)の陰影あり。抗真菌剤を変更(VRCZ内服からL-AMP)

D+49 頭痛・嘔気・嘔吐あり。髄液検査施行するも異常なし。Aciclovir追加。

D+50 CTにて両肺のすりガラス影悪化。VRCZ内服併用。

D+55 酸素化悪化

D+59 CTにて両下肺野に間質影出現。

精密のための気管支鏡実施。生後部位からのoozing持続にて酸素化保てず気管内挿管。血液培養からGCP(+))にて右鎖骨下CVC抜去。

D+60 mPSL 1g/day x 3 days開始。

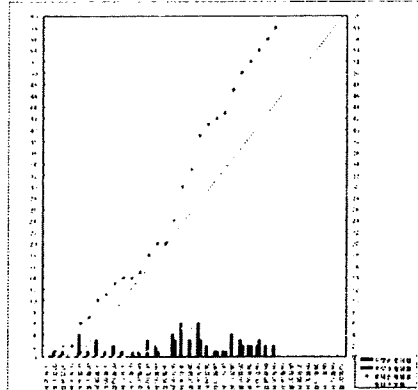
D+65 永眠。

研究代表者の対応:間質性肺炎は同種移植後に一定の頻度で生ずる致死的な合併症であり、試験の継続を妨げる事例ではない。効果安全性評価委員へ報告し、試験継続可とした。

参加施設

1 名古屋大学医学部附属病院	血液内科	17 金沢医科大学病院	血液・リウマチ膠原病科
2 安城更生病院	血液内科	18 国立四国医療センター	血液内科
3 愛知県がんセンター中央病院	血液・細胞療法部	19 静岡県立総合病院	第一内科
4 愛知県厚生連昭和病院	血液化学療法科	20 札幌医科大学附属病院	第四内科
5 名古屋第一赤十字病院	血液内科	21 北海道大学病院	第二内科
6 名古屋第二赤十字病院	血液内科	22 徳島赤十字病院	血液科
7 豊橋市立病院	血液内科	23 豊橋市立中央病院	血液腫瘍内科
8 名鉄病院	血液内科	24 岐阜大学付属病院	血液悪性疾患内科
9 トヨタ記念病院	血液内科	25 熊本医療センター	内科
10 三重大学医学部附属病院	血液内科	26 中京病院	血液科
11 岡崎市立病院	血液内科	27 鳥根大学医学部附属病院	血液内科
12 東北大学医学部附属病院	血液リウマチ膠原病内科	28 九州がんセンター	血液内科
13 鳥取県立中央病院	血液腫瘍内科	29 仙台医療センター	血液内科
14 市立沼田病院	内科	30 愛知医科大学病院	血液内科
15 宮城県立がんセンター病院	血液内科	31 鳥取県立中央病院	血液内科
16 札幌北陸病院	血液内科	32 札幌医科大学附属病院	第一内科
		33 都立駒込病院	血液内科
		(IRB承認書類到着順)	

進捗状況



ご参加・ご登録お待ちいたしております

研究グループ

Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

研究代表者

宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

事務局

西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

Inishida@med.nagoya-u.ac.jp

Tel: 052-744-2145

Fax: 052-744-2161

データセンター

NPO 血液疾患臨床研究サポートセンター(C-SHOT)

support@c-shot.or.jp

わが国における骨髓異形成症候群に対する臍帯血移植の成績

分担研究員：東大医科研 高橋 聡

[背景・目的] 骨髓異形成症候群 (MDS) の根治的治療法は未だ造血幹細胞移植のみであり、移植細胞ソースの多様化に伴い、わが国でも本疾患に対する臍帯血移植の施行数は増加しているが、その位置づけ等については明確にすべき点が多い。このため、MDS 治療として臍帯血移植法の至適化を目指して、本邦における移植成績の解析を行なった。

[方法] 1993 年から 2006 年までに MDS (急性骨髓性白血病への転化例も含む) に対して非血縁ドナーから臍帯血 (433 例) あるいは骨髓 (532 例) を用いて移植を行なった臨床成績について、それぞれ臍帯血バンクネットワークと骨髓移植推進財団が収集したデータを基にして解析を行なった。

[結果] データ収集時点での生存患者の観察期間中央値は、臍帯血移植 12 ヶ月、骨髓移植 21 ヶ月であった。多変量解析の結果、臍帯血移植では骨髓移植に比べ有意に造血回復 (好中球・血小板) の遅延を認めた。急性・慢性 GVHD の発症率には差は認めなかったが、移植関連死亡 (TRM) (1 年: 25% vs 38%; $P < 0.01$)、再発 (3 年: 15% vs 26%; $P < 0.01$)、無病生存 (DFS) (3 年: 57% vs 29%; $P < 0.01$) といずれも骨髓移植で勝っていた。一方、8 Gy 以上の全身放射線照射を含んだ前処置 (TBI レジメン) と GVHD 予防としてカルシニューリン阻害剤 (シクロスポリンあるいはタクロリムス) とメトトレキサートの組み合わせ (CsA/FK+MTX 法) を用いた 498 例 (臍帯血: 128 例; 骨髓 370 例) について多変量解析を行なったところ、DFS に関しては高齢および疾患リスクが高いことのみが有意な因子として残り、移植細胞ソース間での有意な差は認めなかった (3 年で臍帯血: 51%; 骨髓: 57%)。TRM も同等 (1 年で臍帯血: 23%; 骨髓: 25%) であったが、再発率に関しては骨髓で 16% (3 年) であったのに対して臍帯血では 21% (同) と有意に高かった。次に、移植歴のない臍帯血移植患者 (333 例) のみで多変量解析を行なったところ、TBI レジメンの選択は血小板生着の向上と再発率の低下に有意に働き、CsA/FK+MTX 法は重症 (III+IV 度) GVHD の発症抑制と TRM の低下に有意に関与していることが判明した。そのため、TBI レジメンと CsA/FK+MTX 法を用いた 116 例の中で、移植細胞数および HLA 一致度の移植成績に与える影響について検討した。造血回復に関する単変量解析では HLA 一致度が一部に影響したが、多変量解析では有意な因子として残らず、TRM にも影響を与えなかった。一方、HLA 不一致グラフトの選択は再発率の低下と DFS の向上について有意に関与した。移植細胞数は、これらの結果に影響を与えなかった。

[考察] MDS に対する移植成績の解析では、臍帯血移植は造血回復の問題が主な原因として非血縁骨髓移植に劣ることが明らかになったが、今回の臨床解析から TBI レジメンと CsA/FK+MTX 法を用いることにより移植成績は向上することが期待された。また、移植臍帯血の HLA が不一致していることは少なくとも部分的に再発の抑制と生存率の向上に寄与する可能性が示唆された。

非血縁者間移植の動向

東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学
加藤俊一

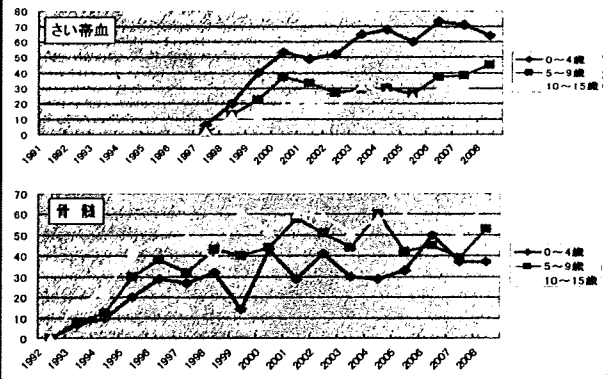
共通点と相違点

	骨髄バンク	さい帯血バンク
患者(ユーザー) レシピエント	白血病、再生不良性貧血、先天性免疫不全症など造血器疾患	
医師(ユーザー)	血液内科・小児科などの移植施設	
ドナー	成人ボランティア	妊産婦(新生児)
提供に伴う負担	麻酔・入院	ほとんどなし
バンキング内容	HLA情報	さい帯血 (HLA情報)
移植細胞	新鮮骨髄	冷凍さい帯血

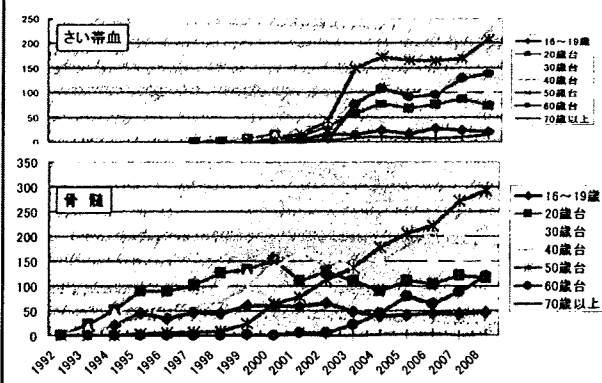
同種造血細胞移植の需要予測

- 成人
 - 白血病、悪性リンパ腫などの症例増加
 - 高齢者での治療法(支持療法)の改良
 - 増加
 - 小児
 - 小児人口の減少
 - 化学療法などの他の治療法の進歩
 - 減少
- * 遺伝性疾患における重要度には変化なし

小児における非血縁者間移植



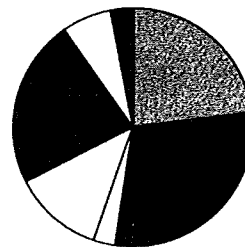
成人における非血縁者間移植



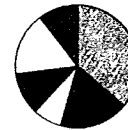
非血縁者間骨髄移植 — 疾患別 —

全体 (N=10069)

小児 (N=1892)



ALL
AML
ATL
MDS
CNL
CLL
F&E
HD
MM
ST
AA
Hb
ID
myeloidic
others



成人 (N=8177)

