

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）

平成 20 年度 第 1 回班会議 プログラム

2008 年 6 月 7 日（土）午前 9 時 00 分～11 時 00 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. 研究班の目的と研究課題 (10 分)  
主任研究者 森島泰雄 : 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部  
(司会: 森島泰雄)
2. 成人臍帯血移植第Ⅱ相試験とその進捗状況 (15 分)  
寺倉精太郎 : 名古屋大学 血液腫瘍内科  
宮村耕一 : 名古屋第一赤十字病院 血液内科
3. 成人臍帯血移植と非血縁骨髄移植の後方視的比較解析 (15 分)  
熱田由子 : 名古屋大学 造血細胞移植情報管理学  
加藤俊一 : 東海大学 再生医療科学  
(司会: 坂巻 壽)
4. 移植細胞源別による同種造血幹細胞移植の動向 (10 分)  
加藤俊一 : 東海大学 再生医療科学
5. 臍帯血移植後の HHV-6 脳炎対策: ホスカルネットによる移植後早期 preemptive therapy の試み (10 分)  
石山 謙 : 金沢大学 血液内科
6. 成人急性リンパ性白血病に対する中等量 VP-16/CY, TBI を用いた前処置による同種造血幹細胞移植の良好な治療成績 (10 分)  
重松明男 今村雅寛 : 北海道大学 血液内科  
(司会: 谷本光音)
7. 同種造血幹細胞移植法の基盤整備 (10 分)  
平岡 諦 : 大阪成人病センター 血液化学療法科
8. 非血縁者間骨髄移植における GVL 効果 (15 分)  
川瀬孝和 松尾恵太郎 : 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部  
柏瀬貢一 : 東京都赤十字血液センター  
森島泰雄 : 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

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  
H20年度第1回班会議 2008年6月7日 愛知県がんセンター

## 研究班の目的と研究課題

主任研究者 森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院  
血液・細胞療法部

## 研究課題

### 1. 非血縁臍帯血移植法の確立

- 非血縁臍帯血移植は2006年までに3343例実施され、近年、成人移植が増加しているが、成人移植の多施設共同試験の成績は得られていない。  
非血縁者間骨髄移植と臍帯血移植の比較第3相試験を実施し、これら移植法の位置付けを明らかにすることを最終目標とする。
- 平成20年度  
(1)現在実施されている成人臍帯血移植の有効性検証のための多施設共同第2相試験を支援し、成人臍帯血移植の成績を評価する。  
(2)上記の第2相試験状況を考慮し、骨髄移植と臍帯血移植の無作為化第3相臨床試験の検討を開始する。

## 研究課題

### 2. 非血縁者末梢血幹細胞移植法の確立

- 血縁ドナーからの移植は実施されているが、非血縁ドナーからの採取と移植は開始されていない。非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植の開始に連動して、この移植法の有効性と安全性を検証する臨床試験を日本骨髄バンクと連携して、計画実施することを最終目標とする。
- 血縁移植におけるPBSCTとBMTの比較  
JSHCTデータを用いた後方視的解析  
:原田班解析の検証 A-GVHD
- JSHCTを介した非血縁PBSCTのプロトコールの検討  
宮村班 JMDPとの連携

## 分担研究課題(1)

森島 泰雄	愛知県がんセンター中央病院	HLA適合性に基づく非血縁者間移植の解析と臨床試験、前向き調査研究の実施
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院	骨髄、臍帯血および末梢血幹細胞移植からの適正ドナー選択法の確立
高橋 聡	東京大学医科学研究所	成人非血縁臍帯血移植法の確立
加藤 俊一	東海大学	小児臍帯血移植と成人臍帯血移植の比較解析と移植法の確立
豊嶋 崇徳	九州大学	同種末梢血幹細胞移植に必要な因子の解析
谷本 光音	岡山大学	同種末梢血幹細胞移植法の臨床試験の実施
森 慎一郎	国立がんセンター中央病院	非血縁末梢血幹細胞移植法の確立

## 分担研究課題(2)

岡本真一郎	慶應義塾大学	同種移植に伴う移植関連合併症対策
今村 雅寛	北海道大学	同種移植後の免疫能の解析
中尾 真二	金沢大学	同種移植に伴う免疫不全対策
磯村 寛樹 (班友)	愛知県がんセンター研究所	非血縁者間の同種末梢血幹細胞移植後のヒトサイトメガロウイルス感染症の発症予防
平岡 諒	大阪府立成人病センター	同種造血幹細胞移植法の基盤整備
坂巻 壽	都立駒込病院	成人各種移植法の単一施設における評価

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 (C-SHOT 0601)

1. 研究デザイン：臨床第II相試験

2. 目的

再発・難治であると考えられ、同種造血幹細胞移植の適応でありながら適切なドナーが得られない成人血液悪性腫瘍患者に対して G-CSF 併用あるいは G-CSF を併用しないキロサイド (Ara-C) とエンドキサン (CY) と全身放射線照射 (TBI) を用いた移植前治療を用いて非血縁者間臍帯血移植 (Unrelated cord blood transplantation : UCBT) を行い、その安全性・有効性を検討する。

3. 対象患者

本研究の対象は、再発高リスク白血病であって同種造血幹細胞移植以外の他の治療では治癒や長期生存の確率が極めて低い病状であるにもかかわらず、適切な時期に適切なドナーが得られない患者とする。

4. 治療計画

前治療として、骨髄球系悪性腫瘍 (AML/MDS) に対しては、現在 UCBT における骨髄破壊的前処置法として有望視されている G-CSF 併用 Ara-C (G-combined Ara-C : Ara-C  $2g/m^2 \times 4$  12時間ごとに加えて G-CSF を Ara-C 開始の12時間前から Ara-C 終了後まで持続静注) +TBI (total body irradiation) (total 12Gy) + cyclophosphamide (CY) (60mg/kg x 2days) : G-combined Ara-C/CY/TBI を用いる。急性リンパ性白血病 (ALL) に対しては G-CSF の併用の有用性は示されていないため、G-CSF を併用しない Ara-C/CY/TBI (12Gy) を前治療法として採用する。移植後の免疫抑制療法としては短期メトトレキサートとタクロリムスを用いる。

5. 主たる評価項目

主要評価項目は移植後 Day180 時点において移植した臍帯血が生着し、生存している割合とする。

6. 予定登録数と研究期間：予定登録数：60例、登録期間：2年、追跡期間：最終症例の移植後2年

7. 本プロトコルの意義

現在のところ UCBT は確立した治療ではないと考えられているため、適切な非血縁骨髄ドナーが見つからなくても原病が寛解であるうちはドナー検索を続行し UCBT を施行しないことが多い。結果的に非寛解となってから UCBT を行う場合には治療関連死亡のリスク・再発死亡のリスクが高まり、UCBT の安全性・有効性を評価しづらいものにしてきた。本試験においては再発後あるいは初発でも再発高リスク群の患者を対象とすることによって非血縁骨髄ドナーを検索する期間を前方視的に限定し、非寛解期に行ういわゆる「なだれ込み移植」になるのを避ける。これによって十分評価可能な時期に評価可能な対象に対して UCBT を行い、安全性・有効性を検討することを目的としている。本試験では附随研究として同時期に UBMT を施行した患者およびそのほか UCBT に至らなかった患者の経過・予後を調査する。これらの患者と本試験の結果を比較することによって、UCBT の有用性を評価することが可能となるものと考えられる。UCBT の安全性・有用性が確立されれば非血縁骨髄ドナーが得られず移植の時機を逸していた患者が適切な時期に UCBT を受けられるようになることが期待される。

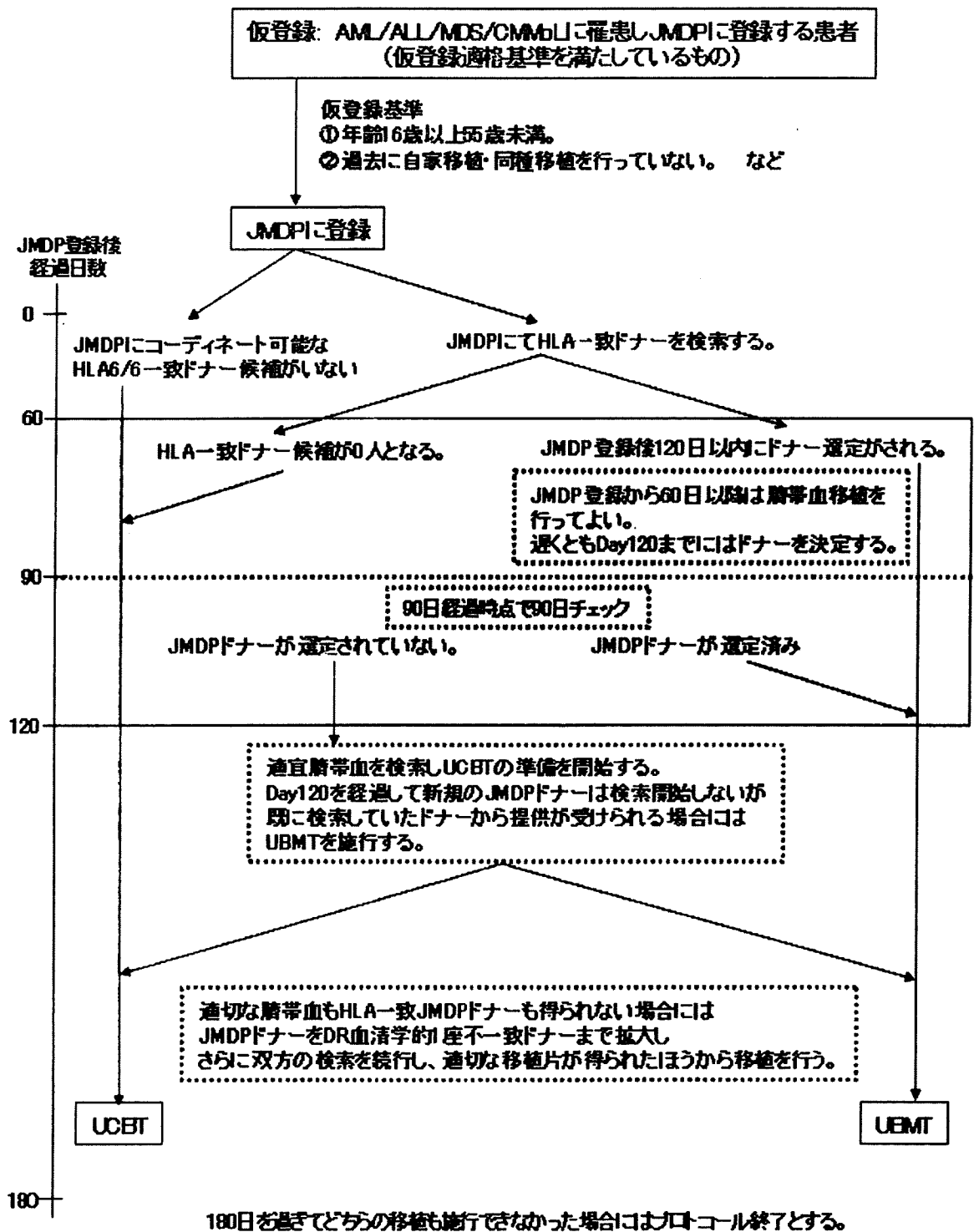
8. 事務局

名古屋大学血液・腫瘍内科 寺倉精太郎 [tseit@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:tseit@med.nagoya-u.ac.jp)

Tel: 052-744-2145 FAX: 052-744-2161

こちら宛にご質問・お問い合わせなどをお願いします。

9. シェーマ



## プロトコール抜粋

### 5. 被験者の適格性と症例登録

#### 5. 1. 患者選択基準

本研究の対象は、以下に示す再発高リスク白血病であり、同種造血幹細胞移植の適応であると考えられるにもかかわらず、適切なドナーが見つからない患者とする。「5.

3. 臍帯血ユニット（Cord Blood Unit：CBU）選択基準」に示すような基準を満たす臍帯血を得られ、説明同意書を用いて患者本人の同意を得た場合について行う。

以下の適格基準をすべて満たすことを患者適格条件とする。

##### 5. 1. 1. 適切なドナーが得られないこと

(1) 適切な血縁ドナーが得られないこと。すなわち HLA-A/B/DR が 5/6 あるいは 6/6 一致で、なおかつドナーになりうるほど健康状態のよい血縁者から骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供が得られないこと。

(2) JMDP における登録前サーチあるいは登録後のサーチにおいて HLA が血清学的に一致のドナー候補者が 0 人である場合、仮登録後すぐに本登録を行い UCBT に移行する。あるいは仮登録後、JMDP におけるコーディネートの途中で Active なドナー候補者が 0 人になった場合には本登録を行い UCBT に移行する。

(3) 適切な時期に適切な非血縁骨髄ドナーが得られないこと。「6. 3. 2. JMDP 登録後 90 日レポート・本登録」に示す手順で UBMT ドナー検索を行い、HLA 一致、あるいは HLA-C or DRB1 遺伝子学的 1 座不一致ドナーが期間内に得られないこと。

##### 5. 1. 2. 仮登録基準

5. 1. 2. 1. 疾患：急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) のうち以下に示すいずれかに罹患している患者。この時点で病期は問わない。

###### (a) AML

① de novo AML

② AML with multilineage dysplasia (de novo 発症のものと MDS から移行したものを双方含む)

③ AML and MDS, therapy related

④ Acute leukemia of ambiguous lineage

###### (b) ALL

① Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL)

② Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-ALL)

(c) MDS ; IPSS Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 11 参照)

- ① RAEB-1
- ② RAEB-2

(d) Chronic myelomonocytic leukemia(CMMoL)

CMML scoring system によって Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 12 参照)

#### 5. 1. 2. 2. その他の基準

- (1) 年齢 16 歳以上 55 歳未満。
- (2) 過去に自家移植・同種移植を行っていないこと。
- (3) 説明文書・同意文書による同意が得られている。

#### 5. 1. 3. 本登録適格基準

以下の基準を満たすことを本登録時の患者適格条件とする。

##### 5. 1. 3. 1. 原病の条件

急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)のいずれかに罹患している患者。以下の項目のいずれかを満たすものを適格とする。ただし UCBT においては移植前の全身状態が結果を大きく左右すると考えられることからドナー・コーディネート続行可能期間を設定し、良好な全身状態を担保する。JMDP ドナー検索開始から 60 日から 120 日の期間に適切な JMDP ドナーを選定することが出来なければ UCBT を行うこととする。（「6. 3. 登録の具体的な手順と仮登録・本登録」の項参照。）

##### (a) AML

- ① 第 1 寛解期 ;
  - a. 染色体予後不良群および不明群(付表 10 参照)。
  - b. FAB 分類 : M0、M6、M7
  - c. 染色体予後中間群の症例で寛解導入に 2 コース以上を要した症例。
  - d. 亜ヒ酸や ATRA 以外の合成レチノイド(タミパロテン : Am80)などの 2 次治療によっても分子学的寛解が得られない AML M3/M3 variant
- ② 第 2 寛解期以降の寛解期 ; 分子学的寛解に至った AML(M3)症例をのぞく。

##### (b) B-ALL

- ① 第 1 寛解期 ; a. 初診時 WBC > 30000/μl かつ 30 歳以上、あるいはフィラデルフィア染色体陽性症例
  - b. 11q23 転座あるいは MLL 遺伝子再構成を有する症例
  - c. 初期治療反応性不良例、寛解到達遅延例  
(寛解導入療法開始後 4 週間時点で寛解に到達しない。)
- ② 第 2 寛解期以降の寛解期

##### (c) T-ALL

- ① 第1寛解期；
  - a. 患者年齢 30 歳以上
  - b. 初診時白血球数 50000/ $\mu$ l 以上

- ② 第2寛解期

(d) MDS；

- ① IPSS Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 11 参照)。

(e) CMMoL

- ① CMML scoring system によって Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 12 参照)

MDS・CMMoL においては

- a. 化学療法を行い寛解になった症例(第1寛解期)
- b. 化学療法を行っていない症例(無治療)

を対象とし、化学療法によって非寛解のものは除外する。

### 5. 1. 3. 2. その他の基準

以下の基準をすべて満たすことを必要とする。

- (1) 年齢 16 歳以上 55 歳未満
- (2) (a) Performance status(ECOG)=0 or 1
  - (b) 本登録時点で計算した移植治療特異的合併症スコア (HCT-CI) が 0 点。
- (3) 臍帯血選択基準の項に示すような CBU が得られる。
- (4) 初回造血幹細胞移植である。すなわち過去に自家移植・同種移植を行っていないこと。
- (5) 説明文書・同意文書による同意が得られている。

### 5. 2. 患者除外基準

次の項目に該当する患者は本試験の対象としない。

- (1) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者
- (2) T 細胞除去などの移植細胞処理を行う予定のある患者
- (3) 過去 6 ヶ月以内に Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) の投与歴を有する患者
- (4) 妊娠・授乳中であるもの
- (5) 活動性の重複癌を有するもの
- (6) コントロール不良な精神疾患を有するもの
- (7) コントロール不良な活動性の感染症を有するもの
- (8) 前治療法に用いる薬剤、ならびに急性 GVHD 予防に用いる薬剤に対し過敏症の既往のある患者
- (9) 以下の重篤な臓器機能障害を有する患者
  - (a) EF $\leq$ 40%
  - (b) 肺機能検査において%DLCO/一秒率/予測肺活量のいずれかひとつで

も予測値の30%以下

(c) AST/ALT $\geq$ 5xULN(NCI-CTCAE Grade 3)

(d) 血清クレアチニン $\geq$ 3xULN(NCI-CTCAE Grade 3)

(10) その他、担当医師が本試験の対象に不適格と判断した患者

### 5. 3. 臍帯血ユニット（Cord Blood Unit：CBU）選択基準

(1) HLA-A/B/DR 血清型 4/6 以上の一致であること。

(2) 凍結時の臍帯血有核細胞数が  $2.0 \times 10^7$ /患者体重 kg 以上であること。

(3) (1)、(2)の条件を満たす CBU の中から CD34 陽性細胞数のデータがあるものに関しては、より多いものを選択する。(1)、(2)を満たす CBU が見つからない場合には本試験による UCBT は施行しない。

## 6. 登録

### 6. 1. 登録時の連絡先

<患者登録の連絡先と受付時間>

特定非営利活動法人血液疾患臨床研究サポートセンター(C-SHOT)

〒461-0047

名古屋市東区大幸南1丁目1-20

名古屋大学大幸医療センター

TEL：052-719-1983 FAX：052-719-1984

平日 9～17時(土・日・祝日は受け付けられない)

<患者適格基準・臍帯血選択基準など医学的事項に関する問合せ先>

研究事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 寺倉精太郎

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL：052-744-2145 FAX：052-744-2161

### 6. 2. 登録に際しての注意事項

(1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。

(2) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

(3) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録確認通知の送信をもって登録とする。

(4) データセンターから担当医に送信された登録確認通知はカルテに保管すること。

(5) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重



複登録の場合はいかなる場合も初回の登録情報を採用する。

- (6) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

### 6. 3. 登録の具体的な手順と仮登録・本登録

#### 6. 3. 1. 仮登録

- ① 仮登録基準を満たす AML/ALL/MDS/CMMoL 患者を JMDP へ登録する際にこれらの患者に対して試験の説明を行い、試験参加の同意を得る。JMDP に登録前のドナーサーチで HLA-A/B/DR が血清学的に 6/6 一致のドナー候補者が 0 人である場合には必ずしも JMDP に登録する必要はない。この場合には JMDP に登録せず、試験の説明のうえ試験参加の同意を得る。
- ② 仮登録適格基準を確認のうえ症例登録適格性確認票(仮登録)に必要事項を記入し、データセンターへ FAX する。
- ③ 仮登録確認票が返送されるのでカルテに保管する。

#### 6. 3. 2. JMDP 登録後 90 日レポート・本登録

JMDP 登録を行い、JMDP ドナー検索を行っていくが、適切な JMDP ドナーが選択されない場合には JMDP 登録後 60 日から 120 日の間に UCBT を施行する意思決定を行う。UCBT は JMDP 登録後 60 日から 180 日の間に実施する。

- (1) JMDP 登録後はドナー検索の進み方に応じて臍帯血の検索を適宜開始してよい。ドナーの決定の確認のため、JMDP 登録後 90 日～95 日の時点で「JMDP 登録後 90 日レポート」を記入しデータセンターへ FAX する。
- (2) (a) JMDP 登録後 90 日の時点でドナー選定が済んでいない場合には UCBT を施行するため、まだ開始していない場合には UCB ドナー検索などの準備を開始する。  
(b) JMDP 登録後 120 日以降は新規非血縁骨髄ドナーの検索は行わない。既にドナー・コーディネートが進行中のドナーに関してはそのまま続行してよい。  
(c) 既にコーディネート中のドナーから提供が得られることになればそのドナーから UBMT を行い、それらのドナーから提供が得られない場合には本登録へ進む。

#### 6. 3. 3. 本登録

- (1) 対象患者が本登録適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。症例登録適格性確認票(本登録)に必要事項をすべて記入の上、データセンターに症例登録適格性確認票(本登録)を FAX 送信する。症例登録適格性確認票(本登録)がデータセンターから返送されるのでカルテに保管する。
- (2) JMDP の Preliminary search において UBMT ドナー候補が 0 人である場合には JMDP に登録せずに本登録を行い、UCBT を施行する。
- (3) JMDP にてドナー検索中にドナー検索開始から 60 日経過以前でも HLA 一致ドナ

一候補者が0人になれば JMDP 登録後日数に関わらず本登録を行い、UCBT を施行する。この場合には仮登録後 60 日経過する前であっても本登録が可能である。

- (4) JMDP にてドナー検索開始後 120 日経過時点でドナー選定が済んでいなければ原則として UCBT を行う。原則として 90 日経過以後は UCBT の準備を開始するが、90 日以降に既に検索していた骨髄ドナーから提供が得られるようであれば UBMT を行う。
- (5) JMDP ドナー検索開始後 120 日経過後 JMDP ドナー選定が済んでいない場合に、適切な CBU が見つからない場合には、JMDP のサーチ（A/B/DR 一致候補がいなければ DR 血清学的ミスマッチへサーチ範囲を拡大する。）と CBU のサーチを続行する。仮登録後 180 日までの間にどちらか先に適切なドナーが得られたほうから移植を行う。仮登録後 180 日以上経過した場合にはプロトコル治療は行わないが、附随研究に則り追跡調査は行うこととする。各施設の方針に従い適切と考えられる治療を行う。

## 13. 統計学的事項

### 13. 1. 予定登録数・登録期間・追跡期間

以下の設定根拠により登録期間を3年間と設定し、60例を目標とする。最終症例の移植後180日間の治療期間の後、2年間の追跡観察を行うこととする。

「13. 3. 閾値奏効割合、期待奏効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき閾値生存割合を65%、期待生存割合を80%、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ 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%の不適合症例を見込み、予定登録数を60例とした。

最終解析では、適合症例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。

### 13. 2. 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例の非血縁者間骨髄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たとした場合、年間約20~24例の登録が見込まれる。登録期間3年間で60例程度の患者登録が期待されうる。

### 13. 3. 閾値奏効割合、期待奏効割合の設定根拠

UBMTのDay180における全生存率はおおむね80%程度であり、これを期待生存割合とした。本試験では本来JMDPドナー・コーディネートを続けていれば移植に至らない可能性のある患者を含んでいることから、そこから15%のDay180における全生存率の低下を許容し閾値生存割合とした。

13. 4. 早期中止基準

安全性に関しては以下の基準をもって本研究の中断、中止を考慮する。

本研究で対象とする患者においては移植後 100 日以内の移植関連毒性や早期の腫瘍増殖・再発による死亡の可能性が高いことから、移植後 Day100 までの早期死亡は逐一研究組織に報告するものとする。累積評価可能症例中における当該有害事象（移植後 Day100 までの早期死亡）の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 20%以上となった場合には本研究を一旦中止して後述する効果安全性評価委員会に諮問することとする。

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

FAX 052-744-2161 臨床第Ⅱ相試験事務局：寺倉精太郎

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

[tseit@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:tseit@med.nagoya-u.ac.jp)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 TEL 052-744-2145, FAX 052-744-2161

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

## プロトコール取り寄せ申し込み書

申し込み日： 年 月 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」への参加を検討するためプロトコール送付を申し込みます。

ご施設名・科名： \_\_\_\_\_

ご住所： 〒 \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ご担当医氏名： \_\_\_\_\_

E-mail： \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Fax： ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Tel： ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

その他ご意見・ご希望事項などございましたらご記入いただけましたら幸いです。

事務局まで直接メール・お電話にてお申し込みいただいても結構です。またご希望されれば事務局から直接お伺いして試験の詳細についてご説明させていただきますのでその旨ご連絡ください。

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）

平成 20 年度 第 1 回班会議 2008 年 6 月 7 日

### 3. 成人臍帯血移植と非血縁骨髄移植の後方視的比較解析

熱田由子（1） 加藤俊一（2）

1. 名古屋大学 造血細胞移植情報管理学
2. 東海大学 再生医療科学

【背景】近年、成人に対する非血縁者間臍帯血移植（UCBT）件数は国内・国外において飛躍的な増加を認めている。しかしながら、第一代替ドナーである human leucocyte antigen（HLA）一致非血縁者間骨髄移植（UBMT）との白血病型別の比較研究結果は乏しい。

【対象】我々は、急性骨髄性白血病患者（AML）649 人と 460 人の急性リンパ性白血病（ALL）患者において疾患ごとに UCBT と UBMT の比較を行なった。対象は 2000 年から 2005 年の 6 年間にこなされた 16 歳以上の成人に対する初回移植で、骨髄破壊性前処置を受けたものとした。UBMT では HLA A, B, DR が遺伝子学的に適合したものを対象とした。

【結果】UCBT と UBMT はそれぞれ AML 261 例と 388 例、ALL 178 例と 282 例であった。UCBT の移植時病期のほうがより進行期であった。再発期、もしくは寛解導入不能患者の割合は AML で CB vs. BM = 47% vs. 31%,  $p < 0.0001$ 、ALL では CB vs. BM = 28% vs. 21%,  $p = 0.087$  であった。Ph 染色体異常を伴った ALL の割合は UCBT により多く認められた（CB vs. BM = 38% vs. 25%,  $p = 0.001$ ）。UCBT では AML で 93%が、ALL で 93%が HLA 血清学的不適合であった。

多変量解析を用いた補正比較では AML では UCBT において治療関連死亡率が有意に高く（hazard ratio [HR]=1.51, 95% confidence interval [CI], 1.11-2.05,  $p = 0.008$ ）、生存率の低下（HR=1.45, 95%CI, 1.14-1.84,  $p = 0.003$ ）に影響を与えたことが分かった。再発率に有意な差は認められなかった（HR=1.27, 95%CI, 0.91-1.79,  $p = 0.16$ ）。ALL では再発率は UCBT で高い傾向（HR=1.45, 95%CI, 0.98-2.14,  $p = 0.064$ ）を示したが、治療関連死亡率（HR=1.36, 95%CI, 0.94-1.95,  $p = 0.10$ ）や全生存率（HR=1.25, 95%CI, 0.94-1.67,  $p = 0.12$ ）は UCBT と UBMT の間で有意な差を認めなかった。急性 GVHD の発症率は、HLA 血清学的不一致移植の割合が 9 割を超えていたにも関わらず、AML、ALL いずれにおいても UCBT と UBMT に差を認めなかった。

【結論】UCBT は良好な代替移植法と考えられた。今回の解析では UCBT と UBMT の移植成績は、AML・ALL それぞれの疾患において異なる結果が得られた。特に AML では治

療関連死亡率を低減させることでUCBTの移植成績を改善する必要があると考えられた。

<研究協力者、協力団体>

鈴木律朗 (1)、長村登紀子 (2)、谷口修一 (3)、高橋聡 (4)、甲斐俊朗 (5)、坂巻壽 (6)、香西康司 (7)、笠井正晴 (8)、福田隆浩 (9)、東寛 (10)、高梨美乃子 (11)、岡本真一郎 (12)、土田昌宏 (13)、河敬成 (14)、森島泰雄 (15)、小寺良尚 (16)

1. 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学
2. 東京大学医科学研究所付属病院 セルプロセッシング・輸血部
3. 虎ノ門病院 血液科
4. 東京大学医科学研究所 内科
5. 兵庫医科大学 輸血部
6. 東京都立駒込病院 血液内科
7. 東京都立府中病院 輸血科
8. 札幌北楡病院 血液内科
9. 国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植科
10. 北海道赤十字血液センター
11. 東京都赤十字血液センター
12. 慶應義塾大学医学部 血液内科
13. 茨城県立こども病院
14. 大阪府立母子保健総合医療センター
15. 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部
16. 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター

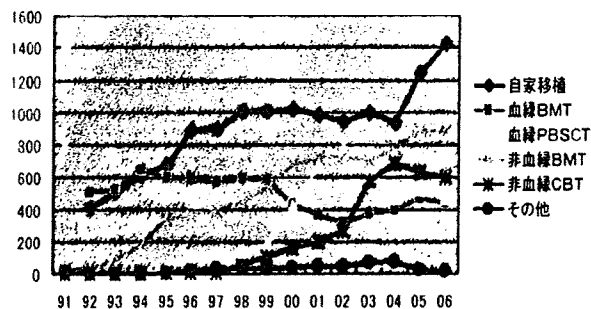
骨髄移植推進財団

日本さい帯血バンクネットワーク

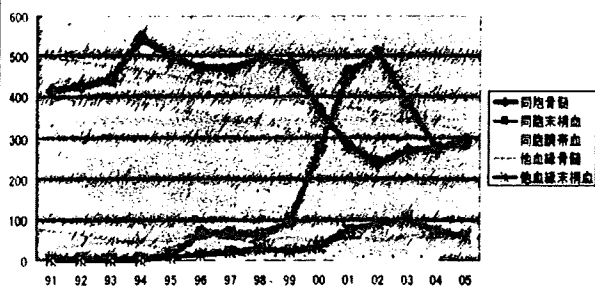
### 移植細胞源別による 同種造血幹細胞移植の動向

東海大学医学部  
再生医療科学  
加藤俊一

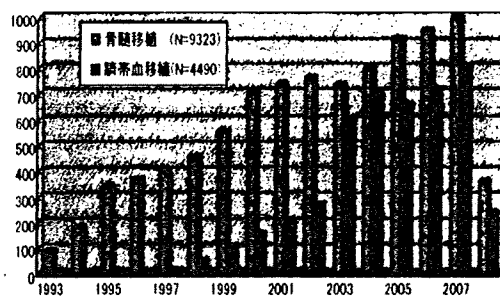
### 学会への報告数による移植数の推移



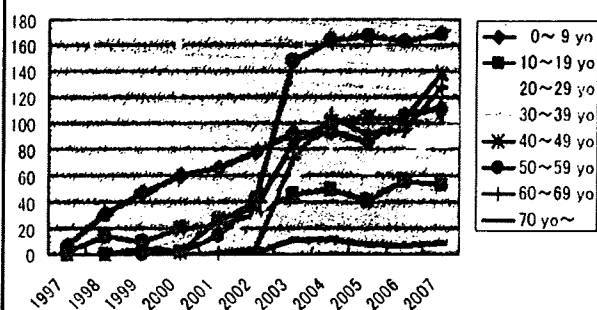
### 血縁者間同種造血幹細胞移植



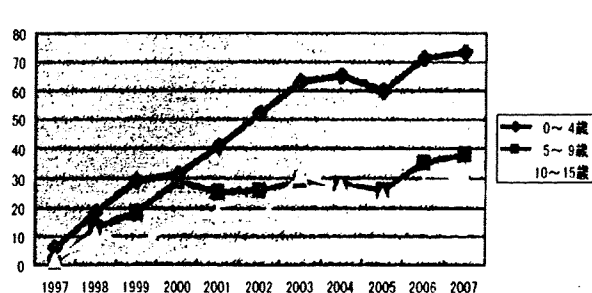
### 非血縁者間造血幹細胞移植



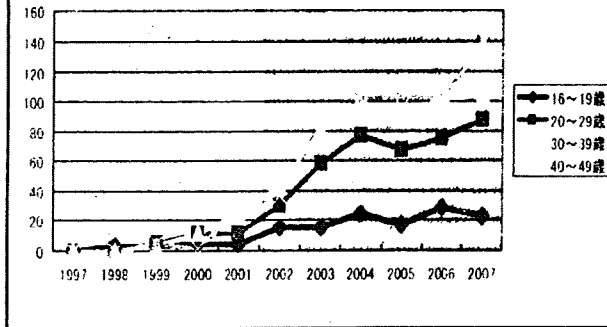
### 年齢区分別でみた臍帯血移植



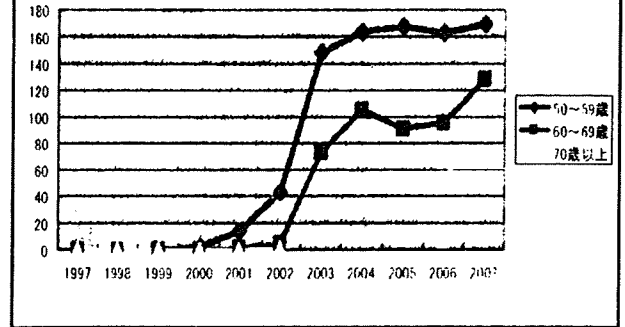
### 小児における年齢別臍帯血移植



若年成人における年齢別臍帯血移植



高齢成人における年齢別臍帯血移植



### 今後の需要予想

- 高齢成人(団塊の世代): 高齢人口の増加+ AML、MDS、リンパ腫、骨髄腫などの増加  
→絶対数として増加傾向が持続
- 若年成人(団塊ジュニア): 人口、適応とも著変なし  
→絶対数として現状維持
- 小児: 小児人口の減少+化学療法の進歩により造血幹細胞移植の適応は限定化  
→絶対数としては減少

### 今後の供給予測

- 血縁者間移植
  - ①ドナー管理の面からはPB $\geq$ BM
  - ②慢性GVHDなどQOLの面からはBM $>$ PB
 →BMT $\geq$ PBSCT
- 非血縁者間移植
  - ①骨髄バンクでPBSCTを導入
  - ②臍帯血の保存数増加と質の向上
  - (③感染症流行による非血縁者間移植停止?)
 →CBT $\geq$ BMT $>$ PBSCT



2008.8.7  
厚生労働省「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

### 臍帯血移植後のHHV-6脳炎対策：

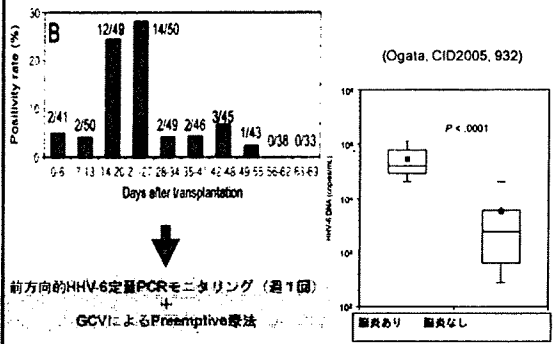
ホスカルネットによる移植後早期  
preemptive therapyの試み

石山 謙、近藤恭夫、山崎宏人、中尾眞二  
金沢大学附属病院 血液内科

### 背景

- 当院で施行したCBT35症例中5例（14%）が、移植後 day 8から day 64に辺縁系脳炎を発症した。
- 末梢血中のHHV-6を検索し得た4症例中3例でHHV-6 コピー数の増加が認められた。
- 5症例中3例は好中球生着前に脳炎を発症した。このうち day 18にHHV-6脳炎を発症したRAEB例は、移植前に化学療法を受けておらず、GVHDも発症していない「低リスク」患者であった。
- 5症例中3例が、サイトメガロウイルス抗原血症に対しガンシクロビルを投与されていたにもかかわらずHHV-6脳炎を発症した。
- ホスカルネット投与によりHHV-6コピー数は減少したが、画像学的な改善はみられず、予後の改善にはつながらなかった。

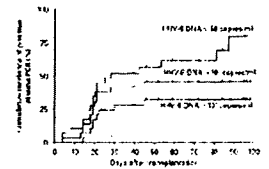
### 同種移植後の 血漿HHV-6 DNAレベル



### 前方視的HHV-6 DNA測定と Preemptive GCV療法 1.

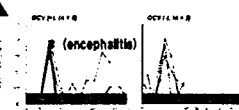
Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation  
Miyoshi T, Terao K, Kawanishi H, et al. J Clin Oncol. 2004;22(16):3671-3676.

- 2004-2006に移植を受けた29名で解析
  - 内訳；HLA一致 62%、血縁ドナー 45%、非血縁ドナー 21%、臍帯血 35%。
  - 中等度陽性群（HHV-6 DNA： $10^3-10^4$ ）では移植後3-4日後に再検。
  - 強陽性群（HHV-6 DNA： $\geq 10^4$ ）ではGCV早期投与を行う。



### 前方視的HHV-6 DNA測定と Preemptive GCV療法 2.

HHV-6 (copies/ml)	Disappeared (re-appeared)	Increased
$< 10^3$	7 (4)	1
$< 10^3 - 10^4$	3 (1)	4* (encephalitis)
$> 10^4$		



• 血漿HHV-6 DNAの週1回測定では、HHV-6脳炎の発症を確実に予防することはできない。

### 同種造血幹細胞移植後の HHV-6 DNA量と脳炎の発症

1. 週1回の定量で
  - $10^3 >$  33%
  - $10^3 \sim 10^4$  29%
  - $10^4 <$  38%
2. 脳炎発症は $10^4$ 以上でのみみられた。
3. 3日間でコピー数が100倍以上に増加する例がある。

(Ogata, CID 2005, 932)

上記のことから、

- HHV-6 DNA量を週3回測定
- HHV-6 DNAコピー数  $> 1 \times 10^3$  の症例に対して2日以内に抗ウイルス薬の投与を開始することにより、辺縁系脳炎を予防できる可能性がある。



## 結 語

- 辺縁系脳炎の発症は、他の移植法に比べ、UCBTにおいて頻度が高い。
- 辺縁系脳炎の発症は、HHV-6 DNAコピー数の高値と有意に相関している。
- HHV-6 DNAコピー数を週3回モニタリングし、陽性化した時点でホスカルネットを用いた早期治療を開始すれば、脳炎の発症を防ぐことができる可能性がある。
- 移植片の生着期におけるホスカルネット投与の安全性およびホスカルネットの至適投与量については十分な経験がないため、多数例での検証を行う必要がある。

成人ALLに対するmedium-dose VP-16/CY/TBI前処置による同種造血幹細胞移植の後方視的解析

重松明男<sup>1)</sup> 小林直樹<sup>2)</sup> 福原敏<sup>3)</sup> 黒澤光俊<sup>4)</sup> 皆内康一郎<sup>5)</sup> 近藤 健<sup>1)</sup>  
山本 聡<sup>2)</sup> 田中淳司<sup>1)</sup> 横野 聡<sup>1)</sup> 西尾充史<sup>1)</sup> 笠井正晴<sup>2)</sup> 今村雅寛<sup>1)</sup>

- 1)北海道大学病院 造血細胞治療センター
- 2)北樺会札幌北樺病院 血液内科
- 3)市立旭川病院 血液内科
- 4)北海道がんセンター 血液内科
- 5)市立札幌病院 免疫・血液内科

Background

成人ALLの予後は不良であり、近年も予後の改善を認めない。

High risk 症例は化学療法単独の治療成績は不良であり、第一寛解期での同種移植が適応となるが、移植症例の長期生存率は40-50%と満足すべきものではない。

Standard risk症例における第一寛解期での移植適応は定まっていないが、化学療法、同種移植とも長期生存率は30-40%と不良である。

第一寛解期以外の同種移植成績は長期生存率<30%と不良である。

移植後の再発率は20-30%と高く、またGVL効果が認められにくい疾患である。

Patients and Methods

Patients: 1993年から2007年6月までに北海道大学病院において、VP-16/CY/TBIの前処置にて同種造血幹細胞移植を施行された、ALL、ABL、T-LBL 37症例。

Burkitt leukemia(L3)は除外。

Method: 生存率、再発、非再発死亡の後方視的解析を施行。生存率の解析にはKaplan-Meier法を使用、Logrank法にて検定を行った。

BBMT. 2008:14:568.

Transplant Procedure

移植前処置: VP-16/CY/TBI

VP-16 15mg/kg × 2days (day-7,-6)

CY 60mg/kg × 2days (day-5,-4)

TBI 12Gy /6Fr /3days (day-3,-2,-1)

急性GVHD予防法

TK発売前: CSP+MTX

TK発売後

MRD : CSP+MTX

MUD/MMD: TK+MTX

感染予防法

ニューキノロン、Aciclovir、抗真菌薬、G-CSF

BBMT. 2008:14:568.

Patients and Transplant Characteristics

Diagnosis: ALL 84%, ABL 13%, T-LBL 13%		
Age (median)	27才	
Ph+	31%	うち70%は
Imatinib使用		
ALL-High risk	69%	
CNS病変	9%	
Induction Tx 多くはJALSG-ALLレジメン		
CR at SCT	94%	CR1 69% / CR2 22%
Cell source BM	88%	PBSC 9% CB 3%
Donor	MRD 34%	
	MUD 47%	
	MMD 19%	

急性GVHD予防法

BBMT. 2008:14:568.

Transplantation outcomes

Engraftment (Neutrophil)	100%	median 16日
RRT any grade ≥ 3 toxicity	82%	
Stomatitis	58%	
Diarrhea	33%	
VOD/TMA	6% / 6%	
Febrile episode before engraftment 70%		
Acute GVHD	78%	median 19日
Acute GVHD, grade II-IV	41%	(grade IV; none)
Chronic GVHD	55%	median 118日
Chronic GVHD, extensive	35%	
Secondary malignancy	0%	

BBMT. 2008:14:568.