厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
『臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究』班
平成20年度第2回班会議　2009.1.17、東京

分担研究

複数臍帯血移植の進捗状況

兵庫医科大学輸血部
甲斐俊朗

複数臍帯血移植臨床第2相試験の進捗状況

IRB承認施設数; 39施設
登録症例数; 55症例(507-001〜055)

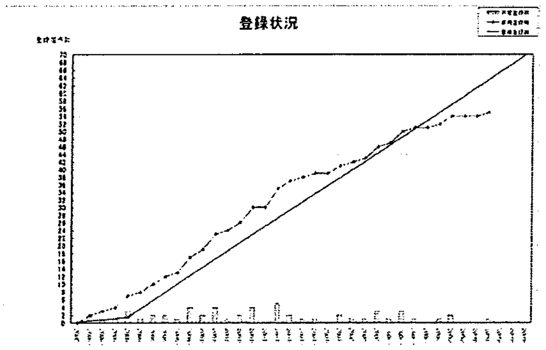
1;	14施設
2;	2施設
3;	3施設
4;	1施設
5;	1施設
8;	1施設
11;	1施設

登録取消; 1例

移植実施(実施報告書受領);	47症例
移植中止;	6症例
移植未実施;	1症例
登録取消;	1症例
初回報告済;	38症例
初回報告未;	9症例
プロトコール中止;	20症例

(移植未実施のためプロトコール中止;6例)

(2008.12.26現在、登録症例0507-1〜55まで)



有害事象報告 0507-01〜0507-027

0507-01〜0507-014は既報告

0507-015〜0507-027は新規有害事象報告

0507-01〜0507-014の既報告(I)

- 生着遅延(ADR-001)
- 100日以降の死亡(1次生着不全)(ADR-002)
- 2次生着不全(ADR-003)
- 100日以降の死亡(再発、原病による呼吸不全)(ADR-005)
- 非血液毒性 grade 4 (ADR-006)
  (カリニ又は真菌性肺炎に対する人工呼吸管理−改善)
- 100日以内の死亡(非血液毒性grade 5)(ADR-007)
  - 移植前処置等の治療関連毒性の1つと考えられる
- 100日以内の非血液毒性 grade 4 (ADR-004, 008)
  - Capillary leak syndrome
  - 100日以降の死亡(播種性トリコスポロン症)

0507- 01～0507-014の既報告(II)

- 100日以内の死亡 (非血液毒性grade 5; 小脳出血) (ADR-009)
- 100日以降の死亡 (非血液毒性grade 4; エンドキサン心筋症) (ADR-010)
- 1次生着不全 (ADR-011)
- 100日以降の死亡 (非血液毒性grade4; 肺臓炎／ARDS) (ADR-012)
- 1次生着不全 (ADR-013)
- 1次生着不全 (ADR-014)

新規有害事象報告(0507- 015～0507-027)

- 生着遅延例 (ADR-015) day 30に生着
- 生着遅延例 (ADR-018) day 28に生着 (移植日の変更)
- 100日以内の死亡 (不生着、再移植後の死亡) (ADR-016, ADR-011)
  -生着不全後day41に再移植(CBT)を行うも敗血症性ショック を併発しDCBT後53日、再移植後13日に死亡。
- 100日以内の死亡 (不生着、再移植後の死亡) (ADR-017, ADR-013)
  -生着不全後day42に再移植(CBT)を行うも感染症、MOF を併発しDCBT後74日、再移植後32日に死亡。

- 不生着,100日以内の死亡 (ADR-019, 020)

2008.6.12 DCBT
day 9 37.9℃の発熱(ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌検出)
day 11 -13 にかけ血中よりenterococcus faecalis, staphylococcus epidermidis, stenotrophomonas maltophilia 検出
day 14 キメリズム検査、ドナー1 22.7%, ドナー2 29.7%
day 20 白血球500以上になるもリンパ球のみ
day 28 キメリズム検査、ドナー1 0%, ドナー2 0 %
day 29 生着不全と判断、肺炎、胸膜炎を生じ抗生剤治療を行いながら2nd CBTの準備
day 49 (7/31) 臍帯血ミニ移植施行
8/25 (再移植後25日) 肺炎悪化し気管内挿管
9/10 (再移植後46日) 死亡

- 予期していないgrade 3の有害事象(HUS) 100日以内の死亡 (ADR-026, 021)

前処置 CT/TBI中よりtumor lysis およびLAHS(LDH, sIL2-2R上昇) を認めるが, steroid併用により改善していた。
Day -1 TBI, CysA開始。
Day 0 (2008.9.12)朝よりポートワイン尿、破砕赤血球出現、急激な貧血、出血傾向を認めたため (Hb 7.3, plt 1万, LDH 2240, T-Bil 3.9, D-Bil 1.7, BUN 28, CRE 1.01, d-dimer 29.8)、血漿交換を行い, その後DCBT施行。
連日の血漿交換にも関わらず、腎機能障害が徐々に進行。
Day 6 夜間に発熱し全身状態が急激に悪化。Day7 死亡

> 前処置などによる有害事象と考えられる。
> 本プロトコールの規定上試験の継続は可と考える

- 100日以降の死亡 (間質性肺炎疑) (ADR-022)

2007.9.19 DCBT (MDS-RAEB)

2008.7.2 頃から倦怠感、咳嗽認めていたが受診せず。
2008.7.3 23:00頃倦怠感強くなり家人が救急隊要請。
救急隊到着時心肺停止状態。当院、救急部へ搬送、昇圧剤等にて一時心拍再開するも 2008.7.4 AM6:45死亡。
搬送時 胸部x-Pにて間質性肺炎像を認めた (但し, 心肺停止状態)。

> 移植後9ヶ月に発生した有害事象(間質性肺炎疑い)であり、
> 複数臍帯血移植とプロトコールとの因果関係は評価困難。
> 試験は継続可能と考える。

- Grade 3-4の好中球減少を伴う感染 — 陰茎、陰嚢 100日以内の死亡、不生着(ADR-025,023)

DCBT: 2008.9.16

生着前好中球減少期のDay13に発熱を伴う陰茎, 陰嚢の腫脹・疼痛出現。エンドトキシン血症となりエンドトキシン吸着療法を施行(9/29,30)。炎症も抗生剤にて一時軽快。
day14の骨髄で生着所見を認めたが, その後白血球の上昇なし。
骨髄中の細胞数も減少。感染のコントロール不能となりday27にT-Bilが9.5と上昇、右季肋部痛も伴いVODが主体と考えられる肝障害が進行、敗血症(緑膿菌)も併発しday28に死亡。

— 造血細胞移植時に合併しうる重症感染症の1つである。
– 不生着に伴う重症感染症による死亡であり、プロトコールの規定により試験の継続は可。

● 予期しない grade 3 の肺合併症(低酸素血症)(ADR-027)

2008.6.18 DCBT

8月下旬、胸部CT上両側にわずかなスリガラス影、浸潤影を認めたが
呼吸器症状・SpO2低下なし。抗生剤、抗真菌剤で対処するも、
増悪も改善もせず。
9/10のCTで両側スリガラス影拡大したため気管支鏡施行、有意な結果得られず。
9/16から徐々にSpO2低下、酸素療法開始。
9/17気管支鏡施行。一般、真菌、結核菌陰性、カリニPCR陰性、
BAL白血球分画にてLym 45%と上昇。BOOP等を考えmPSL パルス量療法開始。
ステロイド60mg/dlに減量した時点で再度スリガラス影拡大。
10/5より2回目のパルス量療法開始。10/18ステロイド80mg/dlに減量.
10/20にスリガラス影拡大し3回目のパルス量療法開始さらにエンドキサンを
併用。薬剤性も完全に否定できず、10.23からCyAをTacに変更予定。

原因不明の肺合併症であるが試験継続は可とする。

移植臍帯血の選択基準

(1) 日本さい帯血バンクネットワークに参加しているさい帯血バンクに保存・登録されている臍帯血を用いる。
(2) 血清学的にHLA 2抗原までの不一致、かつ、細胞数$2.5x10^7$/kg以上の単一臍帯血がない場合に、移植総有核細胞数が$2.5x10^7$/kg以上になるように2つの臍帯血を選択する。
(3) 細胞数が少ない方の臍帯血の細胞数は、$2x10^7$/kg未満のものを用いる。
(4) $1.5x10^7$/kg 以上の細胞数を含む臍帯血を1つは組み入れる。
(5) 2抗原不一致までとするが可能な限り近いものを選択する。
(6) 2つの臍帯血は可能な限り1つの臍帯血バンクから提供をうける。
(7) A, B、DRはDNA high (or middle) resolution typingを行う。また、HLA-C抗原も明らかにしておく。

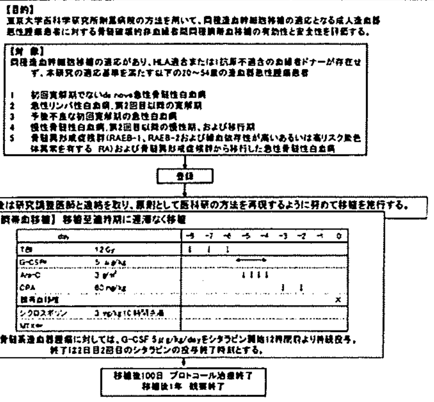
症例の登録を宜しくお願いします。

厚生労働省科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班
平成20年度第2回班会議 於東京医科歯科大学湯島キャンパス 歯学部特別講堂

成人における臍帯血移植（骨髄破壊的前処置の標準化）に関する研究 東大医科研の方法による成人臍帯血移植の 多施設第II相臨床試験 （C-SHOT 0603試験） ー 進捗状況 ー

＜代表研究者および事務局＞
東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 加藤 俊一

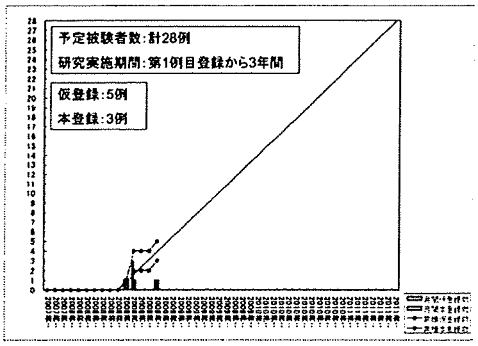
＜分担研究者＞
国立がんセンター中央病院 田野崎 隆二



IRB申請状況（全17施設） 2008年12月31日現在

IRB承認施設	承認日
札幌北楡病院	2007/10/22
大阪市立大学医学部附属病院	2007/10/25
久留米大学医学部	2007/11/05
国立がんセンター中央病院	2007/12/19
九州大学医学部	2008/01/07
名古屋市立大学病院	2008/01/09
日本医科大学附属病院	2008/01/23
秋田大学医学部	2008/02/07
北海道大学	2008/02/08
虎の門病院	2008/03/31
新潟大学医学部	2008/04/23
岡山大学病院	2008/05/08
東京慈恵会医科大学附属柏病院	2008/05/19
愛媛大学医学部附属病院	2008/06/23
京都大学医学部	2008/07/14
岩手医科大学附属病院	承認済
帝京大学医学部	承認済

進捗状況 2008年12月現在



プロトコール改訂 (Revision)-1

5.1.患者選択基準

【現行】
(1) 3) 予後不良な初回寛解期の急性白血病、すなわち、寛解導入に複数コースの化学療法を要した場合およびPh陽性急性白血病

【改訂後】
(1) 3) 予後不良な初回寛解期の急性白血病、すなわち、寛解導入に複数コースの化学療法を要した場合および以下の染色体異常を有する急性白血病すなわち、del(5q)/5, 7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9),t(9;22) および複雑核型

【改訂理由】
予後不良に関連する染色体異常についての基準が厳しすぎるとの意見が多かったため。なお、当該改訂は、米国SWOG/ECOGの予後不良染色体 (Blood 2000; 96: 4075)に基づく。

プロトコール改訂 (Revision)-2

6.1.登録の手順

【現行】
(1) 患者の適格性を確認して症例登録票に必要事項を記入し、下記の登録事務局宛にFAXで送付する。

【改訂後】
(1) 移植予定日21日前から60日前の間に、患者の適格性を確認して症例登録票に必要事項を記入し、下記の登録事務局宛にFAXで送付する。

【改訂理由】
適格性判断をした登録時点からあまり時間がたちすぎて移植になると、移植時点で臓器機能が異なる可能性が出てくるから。

プロトコール改訂 (Revision)-3

6.3. 登録から移植までの手順

【現行】
(1)担当医は、登録確認の通知を受けたら直ちに臍帯血申込書を当該バンクにFAXして臍帯血の申し込みを行う。

【改訂後】
(1)担当医は、登録確認の通知を受けたら直ちに臍帯血申込書を当該バンクにFAXして臍帯血の申し込みを行うと同時に、事前にバンクに電話等で希望の臍帯血を確保しておくように伝える。

(4)なお、症例登録表に記載した移植予定日が変更になった際には、臍帯血移植予定日変更通知書を用いて、速やかにFAXにてデータセンターへ変更理由を連絡する。

【改訂理由】
(1)本研究では、登録と同時にキメリズム検査用の臍帯血セグメント1本の送付依頼をFAX用紙に記載しFAXによる臍帯血申込みと規定しているが、オンラインで登録しない場合に、登録作業中に臍帯血がなくなる可能性がある。
(4)データセンターは実際の移植日程を把握しておく必要があるから。

その他のプロトコール改訂 (Revision)など

1. 症例適格性委員として高橋聡、井関徹、田近賢二、田野崎隆二が担当。ただし、登録施設の担当者は適格性判定は行わない。
2. 質疑応答リストを作成し、毎月施設責任者にメールで送付。
3. 体重減少などの理由から未開封の余ったG-CSF製剤が出た場合には、以下の手順で返却する。

> 17.1.1. 施設代表医師からの連絡
> 移植施設→東海大学事務局へ連絡→東海大学病院薬剤部に連絡
> 17.1.2. 薬剤の返送
> 移植施設の薬剤部(または担当医)→東海大学病院薬剤部へ返送

質疑応答例-1

1. 監視培養は、咽頭・尿・便は週二回は確認するようにしておりますが、血液培養は発熱時(基本的には37.5度以上、状況によってはどれ以外の場合もあり)のみ。
2. β-Dグルカン、アスペルギルス抗原、カンジダ抗原に関しては、週2回確認している。
3. 移植後早期(特に生着前後)の発熱に関しては、できるだけアセトアミノフェンのみで対応し、患者状態をみながら必要と判断した場合のみ、ソルコーテフ50mg1日2回くらいまで使用。
4. G-CSFはday1から5μg/kg相当として、保険適応範囲を超えないように用いる。
5. 移植直前に、ソルコーテフ100mgとアタP25mgを30分点滴にて投与している。
6. 解凍後の検査は記入できる範囲で記載する。
7. CsAは原疾患のリスクなどの理由でより早期に減量を開始することもあるが、原則として6週頃まで点滴で初期投与量を維持することを目標とする。

質疑応答例-2

8. この時期(D40)に明らかなGVHDとしての臨床症状を伴わない微熱と好酸球増多を認めることは決して珍しくはないと思います。もちろん、CTなどの所見も含めて感染症の存在を否定することが第一ですが、我々の場合は、問題が見つからなければCsAは予定通りの減量に入りながら、慎重に臨床経過を診ております。
9. 移植後8週以内に退院が可能ならば、外来のたびにCMV抗原血症の確認はしたとしても、そのために週2回ご来院させる必要はない。
10. 当院(医科研)でも、アスペルギルスの治療中、もしく高リスクの場合などでフルコナゾール以外の抗真菌剤を使用しながら移植にはいった患者もいる。ただし、消化管障害が増加するかもしれないと考え、ITCZ内服液を移植前から移植後早期に使用したことはない。

検討課題

> 「抗HLA抗体陽性」の取り扱い
> どのような検査法でもHLA抗体が陽性の場合は、それが弱陽性であっても、本臨床試験 では不適格とする。抗体の強さや特異性については今後データが出たところで議論をする。

1. A施設で登録申込みを受けた際には、HLA抗体「無」。
2. 提供臍帯血バンクで抗HLA抗体を検査したところ、弱いながらも「陽性」という結果が出た。
3. 抗HLA抗体検査法を限定することは実際的でないため、各施設での方法に従う。

【課題】
1.患者に移植する臍帯血ユニットと反応しない抗HLA抗体が存在した場合、適格とすべきか。
2.抗HLA抗体検査を同じ方法あるいは同一施設で行うこととすべきか。

おねがい

1. 本試験の参加条件を満たす施設で、参加をご希望の場合は田野崎(rtanosak@ncc.go.jp)までご連絡ください。
2. 引き続き、各施設からのご登録をお待ちしています。
3. 血縁ドナーがいない適応疾患患者さんがいた場合には、早い段階で他施設から参加施設へのご紹介もよろしくお願いします。

厚生労働科学研究 再生医療等研究事業
「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班
平成20年度第二回班会議
平成21年1月17日 東京医科歯科大学

非血縁者間臍帯血移植における真菌感染症

加藤剛二、佐藤博之、森慎一郎、谷口修一、高橋聡、岡田昌也、香西康司、坂巻壽、井上雅美、小林良二、原純一、東寛、峯岸正好、高梨美乃子、長村登紀子、磯山恵一、神前昌敏、甲斐俊朗、山村一、熱田由子、加藤俊一

造血細胞移植における真菌感染症

1. Invasive fungal infection (IFI)
   incidence: 10-25% in allogeneic HSCT
2. Candidiasis
   incidence: ~5% in HSCT,
   risk factor: older age, AA, indwelling catheters, severe mucositis, TBI,
3. Aspergillosis
   incidence: 1-5% in HSCT
   risk factor: older age, allogeneic SCT, non-CML, graft failure, steroids, GVHD, CBT, TCD, HLA mismatch, iron overload,
4. Other fungal infection
   Fusarium, Mucor etc.

侵襲性真菌症の定義

1.	Proven:	Histopathological evidence, Culture from sterile material
2.	Probable:	Host factors, Clinical criteria, Mycological criteria
3.	Possible:	Host factors Clinical criteria

EORTC/MSG Consensus Group
(revised in 2008)

解析項目

日本さい帯血バンクネットワークに登録された非血縁者間臍帯血移植の100日報告を基に以下の項目につき検討した。

1. カンジダ血症の発症頻度と発症例の生存率
2. アスペルギールス症の発症頻度と発症例の生存率
3. 急性白血病におけるアスペルギールス症発症に関する危険因子

(累積発症率は1-KM)

対象(患者背景)

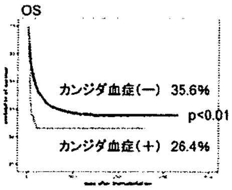
1. 症例数: 2713例
2. 移植期間:1997年8月から2006年2月まで
3. 診断:ALL 660例、AML 754例、ATL 96例、MDS 433例、CML 108例、CLL 4例、NHL 313例、HD24例、Myeloma 54 例、固型腫瘍43例、非腫瘍性疾患224例
4. 有核細胞数(凍結時) 中央値2.75x10e7/kg
5. CD34陽性細胞数(凍結時) 中央値0.87x10e5/kg
6. HLA

6/6	398
5/6	1170
4/6	1116
3/6	13
不明	16

カンジダ血症

1. 発症例数:48例陽性(移植前6例、移植後42例)
   移植前の発症日はday -11からday0
   移植後の発症日はday 11- 136 (中央値day21)
2. 発症率 day100 1.8%,
3. 検出菌種

C.Albicans	15
C.krusei	11
C.glabrata	4
C.parapsilosis	3
C.tropicalis	2
C.famata	1
C.lambica	1
C.Lustaniae	1
C.zeylanoides	1



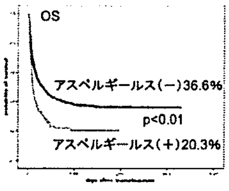
アスペルギールス症

1. 発症例数:　確実例42例、疑い例150例
2. 発症時期:　移植前 34例
　　移植後158例

3. 発症率
　1)確実例(10例で発症時期不明のため32例で解析)
　　発生率 day 100 1.3%
　2)確実＋疑い例(28例で発症時期不明なため164例で解析)
　　発生率 day100 6.6%

3. 検出菌種

Aspergillus	50
A.fumigatus	6
A.terreus	2
A.flavus	1



急性白血病におけるアスペルギールス症発症にかかわる危険因子(移植前の因子による単変量解析)

		発症率	p
1.Patient Age	小児	3.0%	0.001
	成人	5.0%	
2. Cell dose	<2.75	7.2%	0.133
(x10e7/kg)	≥2.75	5.0%	
3. CD34	<0.86	7.3%	0.186
(x10e5/kg)	≥0.86	5.2%	
4. Previous SCT	(-)	5.1%	0.006
	(+)	10.1%	
5. HLA (GVHD)	0	3.6%	0.336
	1	5.0%	
	2	7.4%	
6. Disease status	SR(CR1)	3.5%	<0.001
	HR(others)	8.3%	
7. Preconditioning	Full	4.3%	<0.001
	RIST	8.0%	
8. GVHD prophylaxis	MTX(-)	7.2%	0.043
	MTX(+)	4.3%	
	CsA(-)	5.3%	0.337
	CsA(+)	6.5%	
	FK506(-)	6.7%	0.112
	FK506(+)	4.5%	
	PSL(-)	6.3%	0.206
	PSL(+)	2.8%	

アスペルギールス感染症発症の危険因子(多変量解析)

		HR	p
1.Patient Age	小児	1.936	0.028
2. Disease status	SR(CR1)	1.917	0.012

Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation, Morgan et al. (2005)

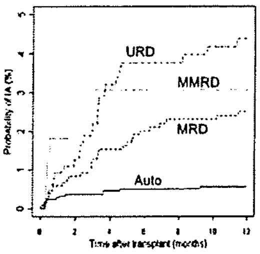


Fig. 1 Cumulative incidence of invasive aspergillosis (IA) among autologous HSCT recipients (-), allogeneic HSCT recipients who received grafts from matched related donors (--), mismatched related donors (/) or unrelated donors (_ --/).

厚生労働科学研究費 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

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討（3時間点滴のTDM）

分担研究者　足立壮一　京都大学大学院医学研究科発達小児科学　講師

研究要旨
造血細胞移植において免疫抑制剤のシクロスポリンの標準的投与方法は未だ確立していない．しかし，ネオーラル®（シクロスポリン内服薬）が導入されてからは，ネオーラル®の薬物動態と効果およびシクロスポリンの薬理作用が検討され $AUC_{0\text{-}4}$，C2値(内服2時間後の血中濃度)およびCmaxが効果に相関することが明らかになった．そこで，小児臍帯血移植でのシクロスポリン3時間点滴におけるC3値を設定してシクロスポリンの体内薬物動態を検討する治療研究を開始した．

A．研究目的

造血幹細胞移植においてシクロスポリンの目標血中濃度値，至適使用量および点滴静注時間等シクロスポリンの使い方は各施設の経験に基づき行なわれている．小児造血幹細胞移植においては，京都大学小児科より，パイロット試験として，3時間点滴の有用性と点滴時のC3値(シクロスポリン投与後3時間の血中濃度)や内服時のC2値の検討について報告がある．そこで，これまでの報告やパイロット試験などを参考にして，3時間点滴におけるC3値を設定してシクロスポリンの体内薬物動態を多施設にて検討する．

B．研究方法

小児臍帯血移植において，シクロスポリン注射液（CyA-IV; サンディミュン®注射液）を1.5mg/kgの3時間点滴で1日2回行ない，投与後3時間値(C3値)目標値としてCyA使用量を調節して，シクロスポリンの体内薬物動態を検討し，CyAの標準的な使い方を確立する．Day29以降から，サンディミュン注射液の2倍量（シクロスポリン量として）の経口剤ネオーラルに切り替えて，同様の検討をする．また，合わせて，急性GVHDの抑制効果に適切な血中濃度を検討する．

用量調節

サンディミュン®注射（CyA-IV），投与開始後，Day3に，血中濃度を測定し，用量調節を行う．
血中濃度の目標値は，投与後3時間値(C3値)が，800ng/mlを下回らず，1500ng/mlを超えないようにする．トラフ値（C0値）が，300ng/mlを上回った場合は，副作用が発現しない限り継続する．
経口摂取が可能になった場合は，ネオーラル®（CyA-MEPC）を注射投与量の倍量を投与し，投与開始約3日後に，血中濃度を測定する．

用量調節方法

C3 値をA ng/ml として, 以下の計算式に基づいて調節する.

800ng/ml を下回った場合

(900／A) x (現在の使用量) = (新たな使用量)

1,500ng/ml を上回った場合

(1,400／A) x (現在の使用量) = (新たな使用量)

(評価項目)

以下の項目について検討する

主要評価項目 : シクロスポリンの体内薬物動態の検討

副次的評価項目 : 移植後 50 日間の急性 GVHD の発生率, 急性 GVHD および腎障害と CyA 血中濃度 (C3 値, C2 値, C0 値) の関係, 安全性 (副作用)

(予定登録数と登録期間)

10 例

登録期間 : 2 年. 追跡期間 : 1 年. 研究期間 3 年.

(研究組織, 参加施設と登録)

総括責任医師 :

京都大学大学院医学研究科発達小児科学

足立壮一

研究事務局

京都大学大学院医学研究科発達小児科学

松原　央

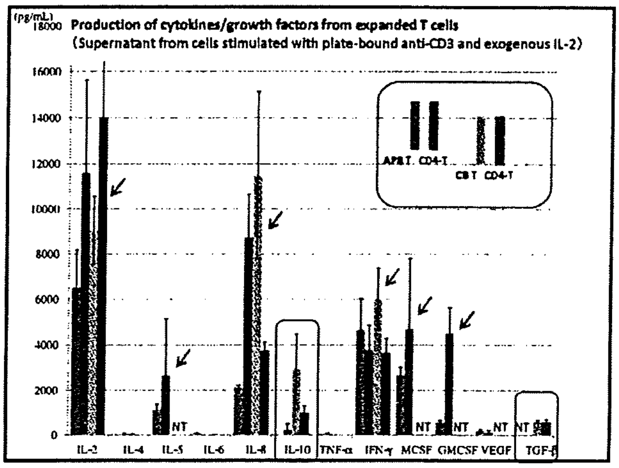
研究参加施設

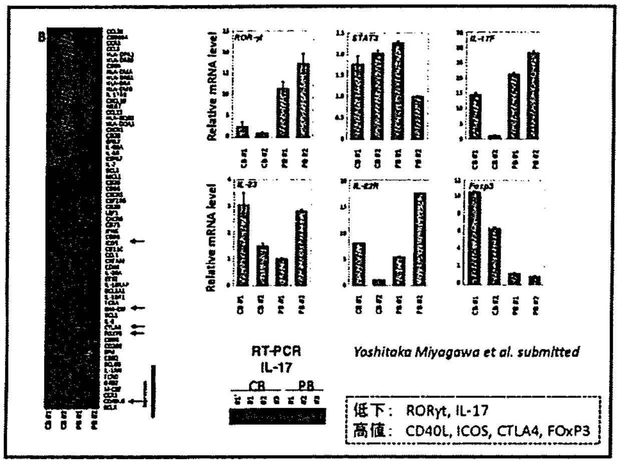
当該研究に対する参加募集を行なっており, 小児造血細胞移植を行なっている施設から 6 施設の参加表明があった. 2008 年 12 月末時点での登録症例数は 4 例である. 登録予定数は 10 例であり, 現在も登録受付を継続中である.

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)
「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」
(研究代表者 加藤俊一)　　平成21年1月17日 東京

ex vivo増殖臍帯血T細胞輸注療法の臨床研究

東京医科歯科大学・院・発生発達病態学分野、
同・医学部附属病院細胞治療センター、同難治疾患研究所
梶原道子、清水則夫、森尾友宏





*ex vivo*増殖臍帯血CD4-T細胞輸注療法依頼 (2008.1-12)

投与目的	疾患名	数	細胞調製	増殖
生着不全・感染症に備えて	重症複合型免疫不全症	2	○	○
	再生不良性貧血(2nd SCT)	1	NE	#
再発予防	濾胞性リンパ腫	1	○	X
	乳児白血病	1	○	○
再発	急性骨髄性白血病	3*	○	○
	成人T細胞性白血病	1	NE	#
	乳児白血病	1	○	○
生着不全・拒絶	急性骨髄性白血病	1	○	X
感染症(CMV/BKV)	慢性活動性EBV感染症	1	NE	#

バッグからの培養:2/7で培養不可

NE: not expanded
* : 2例は生着細胞から

臍帯血*ex vivo*増殖活性化CD4T細胞(CD4-DLI)アンケート

1) 将来的にex vivo増殖臍帯血T細胞輸注治療(CD4あるいはCD4+CD8)を行っていただく可能性がありますか?
- A　はい
- B　いいえ

2) 臍帯血CD4-DLIの適応として重要と思うものから順番に番号をつけてください。
- A　生着不全・拒絶　(　　)
- B　現疾患の再発　(　　)
- C　日和見感染症(Dを除く)　(　　)
- D　移植後EBV-LPD　(　　)
- E　予防投与(生着不全・拒絶回避目的)　(　　)
- F　予防投与(再発回避目的)　(　　)
- G　予防投与(感染症対策:Dを含む)　(　　)
- H　その他　(　　)

(内容をご記載ください:　　　　)

3) 再発・感染症・拒絶時などに、生着した細胞からのCD4増殖には問題があり、あらかじめ一部を増殖して保存し、必要時に増殖させる方法が現実的と考えています。現在は投与後のバッグから細胞を回収していますが、仮に一部の細胞を培養に供することが正式に承認された場合、どのくらいの量までならご提供いただけますか?
- A　≦ 0.5ml
- B　0.5ml <　≦1ml
- C　1ml<　≦2ml
- D　輸注細胞数による

臍帯血*ex vivo*増殖活性化CD4T細胞(CD4-DLI)アンケート

4) II-IVGVHDやhigh gradeの有害事象がない状況で、臍帯血CD4-DLIを2度程度投与する臨床第I相試験を計画しています。実施された場合、ご協力いただけますか?
- A　はい
- B　いいえ

5) 第I相臨床試験に引き続き、第II相臨床試験の計画に入りたいと考えております。プロトコル作成委員会の立ち上げが必要ですが、プロトコル委員としてご参加いただくことは可能でしょうか?
- A　引き受けても良い
- B　希望しない
- C　代理を推薦する(お名前と御所属をご記載ください　　　　)

6) その他臍帯血移植後CD4-DLIについて、あるいは臍帯血移植後において応用を希望する細胞治療について、自由にご意見をお聞かせ下さい。

臍帯血*ex vivo*増殖活性化CD4T細胞(CD4-DLI)アンケート途中集計結果(1)

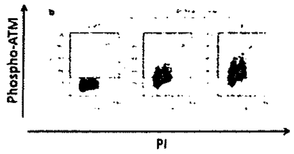
臍帯血*ex vivo*増殖活性化CD4T細胞(CD4-DLI)アンケート途中集計結果(2)

*ex vivo*増殖臍帯血T細胞輸注療法の課題

細胞調製に関する課題

1. 無血清化、FBS使用の推奨→FBSの回避・無血清化条件検討
2. 増殖不良例の解析

   (TREC、培養細胞のDNA damage responseなど)



3. CD4, CD8, CD4+CD8

   (探索的臨床研究ではCD4+CD8でもIII-IV GVHDなし)

*ex vivo*増殖臍帯血T細胞輸注療法の課題

臨床研究

臨床第I相試験(加藤班+HS振興財団藤原班)

- 2009.1　アンケート結果集計
- 2009.2　プロトコル委員会→プロトコル策定
- 2009秋　臨床試験開始(10症例程度):2010.3までに終了

臨床第II相試験(加藤班+HS振興財団藤原班)

- 2010.4　プロトコル策定

Contributors

東京医科歯科大学・院・発生発達病態学分野
森尾友宏 (細胞治療センター)、松本耕一郎

東京医科歯科大学難治疾患研究所・フロンティア研究室ウイルス治療学
清水則夫 (細胞治療センター)、水上美樹、渡邊 健

東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センター
大山 敦、峯岸志津子、落合 央、辻 彩子、星川あき子
梶原道子(輸血部・細胞治療センター)

国立成育医療センター研究所
宮川世志幸、清河信敬、藤原成悦

サイメッド
黒岩保幸

リンフォテック
施話、大隅一興、関根暉彬

高齢者に対する臍帯血を用いたミニ移植の試み

虎の門病院血液科
内田直之、谷口修一

患者背景

2005年12月から2008年12月までに虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した55歳以上、PS 0-2の造血器疾患患者

解析患者総数	: 45
男	33 (73%)
女	12 (27%)

年齢
中央値: 64 (57 – 72)

診断名	
AML/MDS	35 (78%)
ALL	2 (4%)
ML	3 (7%)
CML	2 (4%)
SAA	3 (7%)

疾患リスク	
標準*	11 (24%)
高**	34 (76%)

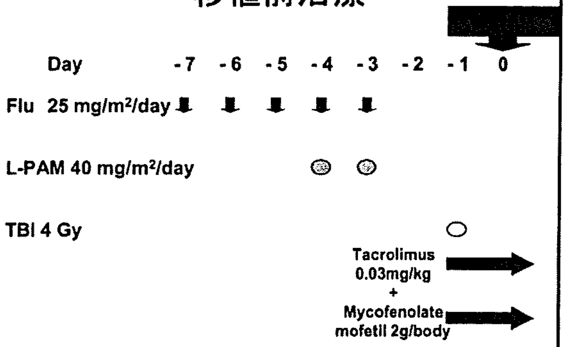
*標準リスク: CR1, CR2, MDS RA, and SAA
**高リスク: 標準リスク以外

患者背景
(55歳以上)

移植前処置	No.	%
Flu / Mel / TBI	26	58
Flu / ivBu / TBI	8	18
Flu / ivBu / Mel	9	20
Flu / Mel	2	4

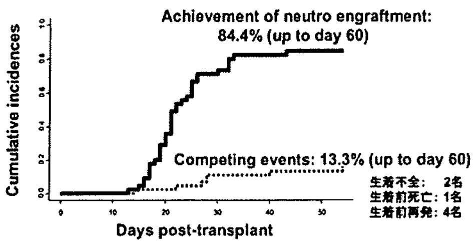
GVHD予防	No.	%
Tacrolimus + MMF	45	100

移植前治療

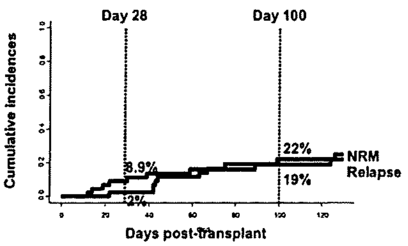


好中球生着達成率(55歳以上45名)

Time to ANC ≧0.5 x10⁹/L
median: 21 (13-43) days



非再発死亡・再発の累積発生率
(55歳以上45名)

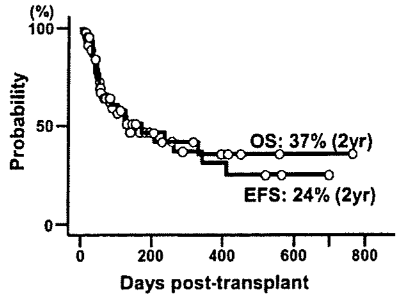


死因(55歳以上45名)

死因 (Total 23)	No.	≤100	>100
非再発死亡	12 (52%)	9	3
感染症	1 (4%)	1	0
GVHD	3 (13%)	2	1
肺合併症	7 (30%)	6	1
生着不全	1 (4%)	0	1
再発死亡	11 (48%)	6	5

全生存率・無イベント生存率(55歳以上45名)

Median observation time of survivors: 153 (26-954) 日



まとめ

55歳以上の高齢者に、FK+MMFによるGVHD予防を用いた臍帯血ミニ移植を行うと

1. HPSなどに起因する生着不全の発生率が低下する。

2. 生着前の感染症死亡が低下する。

3. 生着後のGVHDや肺合併症などの頻度は必ずしも低くない。

4. 非再発死亡の75%が移植後100日以内に発生。
   再発は100日前後でほぼ同程度。

拒絶例に対するOne-day regimenを用いた緊急臍帯血移植：臨床試験の提案

NTT西日本金沢病院　内科
金沢大学医学部附属病院　血液内科
山下剛史

金沢大学医学部附属病院　血液内科
山﨑宏人、杉盛千春、奥村廣和
高見昭良、近藤恭夫、中尾眞二

長野赤十字病院　血液内科
清水郁夫、小林光

背景

- 移植片拒絶の克服は、造血幹細胞移植における重要課題の一つである。
- 拒絶例では、多くの場合重症感染症を合併しているため、通常の移植前処置を用いた再移植は困難である。
- 緩和的移植前処置を用いたとしても、通常は投与に5〜7日を要するため、白血球が回復するまでに感染死をきたす可能性が高い。
- 我々は改変One-day regimenを用いた臍帯血再移植により、拒絶・白血病再発を克服して長期生存している4例を経験した。
- その後、拒絶を経験した多くの施設からone-day regimenに関する問い合わせがあった。
- 臨床試験を立案するため、4症例の特徴と経過を検討した。

One-day regimenを用いた同種造血幹細胞移植

Duke大学Gogginsら、2003年(Blood. 2003;102:476b)

- Flu 30 mg/m²＋CY 2 g/m²＋TBI 2 Gy＋alemtuzumab 20 mgの翌日に、HLA2座以上不一致の血縁ドナーから同種末梢血幹細胞移植を施行。
- 5例中3例に生着が得られた。

金沢大学望月ら、2005年臨床血液学会総会

- 同胞間末梢血幹細胞移植後に拒絶を来たしたMDS白血化症例に対し、Flu 30 mg/m²＋CY 2 g/m²＋TBI 2 Gy＋ATG(リンフォグロブリン) 15 mg/kgの前処置の翌日に別のHLA一致同胞から末梢血幹細胞移植を施行。
- 前処置開始時高熱を認めていたにもかかわらず生着し、3年以上寛解を維持している。

超短期レジメンによる臍帯血移植成功例

症例	年齢	原疾患	移植歴	感染症	前回移植からの日数	超短期前処置	NCC	GVHD予防
1	55	FL	CBT	sepsis	28	Flu/CY TBI 2	2.6	FK506
2	66	MDS→AML	CBT	pneumonia (Aspergillus)	-	L-PAM Flu/CY TBI 4	2.9	FK506 ↓ CsA +MMF
3	42	AML(M4)	CBT CBT	sepsis	48	Flu/CY TBI 2	2.1	FK506
4	19	Pre T-ALL	RBMT CBT	sepsis (MRSE)	34	Flu/CY TBI 2	2.2	FK506

超短期レジメンによる臍帯血移植成功例：移植前処置

症例	CY投与終了から移植までの時間	TBI	GVHD予防
1	26.5	d-1	FK506
2	25.0	d 0	FK506 ↓ CsA+MMF
3	22.0	d-1	FK506
4	18.0	d-1	FK506

超短期レジメンによる臍帯血移植成功例 移植後経過

症例	生着	ドナー型キメラ	最終治療効果
1	d19	d28	Partial Remission
2	d17	d46	Remission
3	d24	d76	Remission
4	d26	d48	Relapse at 5 months

4症例の経験から言えること

- 2回目または3回目の移植の場合、Flu 30 mg/m^2＋CY 2 g/m^2 ＋TBI 2 Gyだけで生着が得られる可能性が高い。
- CY投与終了時点から臍帯血輸注開始までの間隔は、〇時間以上であれば生着を妨げない。
- 前処置開始時に重症の局所感染症を合併している場合でも、超短期レジメンであれば安全にCBTを行える可能性がある。
- 白血病細胞量が多い場合、L-PAM 40 mg/m^{2}の追加が有用な可能性がある。
- 非寛解状態での移植であったにもかかわらず、超短期レジメン後のCBTにより長期寛解が得られている例もある事から、CBTには強力なGVL効果があると思われる。

「拒絶例に対するOne-day regimenを用いた緊急臍帯血移植」に関する臨床試験

目的

同種造血幹細胞移植後の拒絶症例に対する、One-day regimenを前処置とした緊急臍帯血移植の安全性と有用性を検討する。

対象・適格基準

① 同種造血幹細胞移植後21日目までに好中球の増加が全くみられず（一次性生着不全状態であり）、かつ骨髄のキメリズム解析によってドナー細胞が検出されない（拒絶である）ことが証明されている。
② 原疾患は問わない。
③ 年齢が65歳以下である。
④ HLA（血清型）不一致が2座以下であり、細胞数として 2.0×10^7 /kg以上の臍帯血が利用できる。
⑤ 臍帯血が持つHLA抗原に対する抗体が検出されない。
⑥ 文書による同意が得られている。

エンドポイントと症例数

1) Primary endpoint
非再発死亡を回避してday 42までに生着が得られる(ドナー由来の好中球数が3ポイント連続して500 /μLを超える)率

2) Secondary endpoint
①急性GVHDの発現率、重症度
②慢性GVHDの発現率、重症度
③全生存率(Overall survival)
④無増悪生存期間(Progression-free survival)
⑤有害事象発現率

3) 症例数
第一段階7例、第二段階9例
第一段階終了時点で登録を中断し、成功例が3例以下の場合研究を中止する。

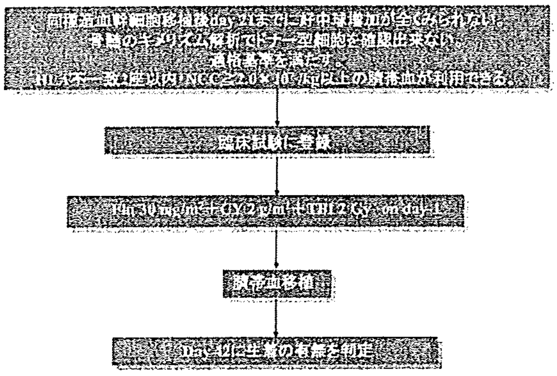
前処置レジメンとGVHD予防

移植前処置と移植

day-1
10時 Flu 30 mg/m^2 0.5時間で投与
11時 CY 2 g/m^2 3時間で投与
CY終了後 TBI 2 Gy
day 0
12時以降 CBT

GVHD予防
- タクロリムス単剤とする。
- 同剤による有害事象が生じた際にはシクロスポリン・MMFなどに適宜変更する。
- GVHDに対する治療は各参加施設の方針に委ねる。

臨床試験の流れ



免疫ｱﾚﾙｷﾞｰ疾患等予防・治療研究事業「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班（H20-免疫-一般-014）

平成20年度第2回班会議ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑ

2009年1月17日（土）午後4時～6時

会場　東京医科歯科大学歯学部特別講堂

1．研究班の目的と研究課題（5分）
　　主任研究者　森島泰雄（愛知県がんセンター中央病院）

<u>座長：笹月健彦</u>

2．人種別非血縁移植成績の比較：第15回国際組織適合性ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ解析（10分）
　　森島泰雄　川瀬孝和（愛知県がんセンター）
3．HLA-C型の違いと移植成績との関連：第15回国際組織適合性ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ解析（10分）
　　川瀬孝和　森島泰雄　松尾恵太郎（愛知県がんセンター）
4．高度に保存されたHLAハプロタイプとその急性GVHDへの影響（10分）
　　森島聡子（愛知県がんセンター）小川誠司（東京大学）
5・全ゲノム関連解析によるGVHD関連遺伝子座の探索（10分）
　　小川誠司（東京大学）
6．HLA-Cw不適合非血縁者間骨髄移植を受けた患者より分離したCTLクローンの解析
　　杉本恭子　村田　誠（名古屋大学血液内科）（10分）

<u>特別発言</u>　笹月健彦（国際医療センター）

<u>座長：小川誠司</u>

7．Non-HLA genetic associations with GVHD in Japanese HSCT recipients: High density screening of the immunogenome with microsatellite markers (10 min.)
　　Christian Harkensee, Makoto Onizuka, Akira Oka, Hidetoshi Inoko
　　Division of Molecular Life Sciences, Tokai University
8．NK細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型と非血縁造血細胞移植成績（10分）
　　屋部登志雄　柏瀬貢一　（東京都赤十字血液センター）
9．小腸特異的ｹﾓｶｲﾝ受容体遺伝子CCR9の一塩基多型は皮膚急性GVHD発症と相関する
　　稲本賢弘　村田　誠　勝見　章　（名古屋大学血液内科）（10分）
10．HLA一致造血幹細胞移植とIL-6、MBL-2多型の関り（10分）
　　佐治博夫　丸屋悦子　（NPO HLA研究所）
11．移植免疫反応と遺伝子多型の解析（10分）
　　高見明良　（金沢大学血液内科）

免疫ｱﾚﾙｷﾞｰ疾患等予防・治療研究事業
「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班(H20-免疫-一般-014)
平成20年度第2回班会議2009年1月17日(土)

人種別非血縁移植成績の比較
:第15回国際組織適合性ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ解析

森島泰雄　川瀬孝和(愛知県がんセンター)
JMDP

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Purpose

- Comparison of the incidence of acute GVHD between ethnic groups
  based on the same background
  1. Large scale IHWG HCT database
  2. HLA allele matched transplant.
  3. GVHD prophylaxis
     : T cell replete stem cell source
- Results obtained from this analysis will become basic data for further international analysis of HLA mismatched unrelated HSCT and for donor exchange of unrelated donor.

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Patients and Methods

5555 unrelated transplants
from HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 allele match donor

- **HLA-DPB1** match 1367 1 mismatch 1935 2 mismatch 1005
- **Disease** ALL 1310 AML 1930 AL 11 CML 1438 MDS 866
- **Risk of relapse** high 1019 intermediate 3236 low 1001
- **Non-T cell depleted stem cell** :All transplant
- **Stem cell source** BM 2264 PBSCT 1251
- **GVHD prophylaxis**
  tacrolomus base 1987 cyclosporine base 3173 other regimen 71
- **Conditioning regimen** myeloablative 4423 non-myeloablative 617

Acute GVHD (2-4 degree, 3-4 degree) Survival*
univariate analyses: chi-square test *Kaplan-Meire Method
multivariate analysis: logistic regression *Cox regression model

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Ethnicity

Patient – Donor	
Asian/Pacific – Asian/Pacific	2062 pairs
(Japanese – Japanese JMDP	2039 pairs)
Caucasian – Caucasian	2419 pairs
Black – Black	39 pairs
Hispanic – Hispanic	21 pairs
Native American – Native Amer.	2 pairs
Mismatch race pair (non-JMDP)	268 pairs
Unknown donor race	744 pairs

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Acute GVHD and ethnicity

Ethnicity (pt-donor)	n		Acute GVHD (2-4) %	(3-4) %
A - A	**2062**		**38.5**	**15.2**
C - C	**2418**		**54.7**	**22**
		p	<0.0001	<0.0001
H - H	21		47.6	23.8
B - B	39		48.7	30.8
N - N	2		50	0
Mismatch	268		55.7	22.9
Missing	744		60	19.9

A:Asian/Pacific C:Caucasian H:Hispanic B:Black N:Native America

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Acute GVHD and ethnicity

HLA-DPB1 match (GVH vector)

Ethnicity (pt-donor)	n	Acute GVHD (2-4) %	(3-4) %
A - A	**753**	**30.4**	**12.1**
C - C	**457**	**52.8**	**18.2**
		<0.0001	0.01
H - H	13	53.8	23.7
B - B	3	66.6	33.3
N - N	0		
Mismatch	39	53.8	18.4
Missing	102	53.3	21.1

A:Asian/Pacific C:Caucasian H:Hispanic B:Black N:Native Americ

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Acute GVHD and ethnicity
Multivariate analysis

	A-GVHD II-IV		A-GVHD III-IV	
Ethnic group	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
CC vs AA	2.13 (1.83-2.47)	<0.001	1.73 (1.44-2.08)	<0.001
BB vs AA	1.67 (0.82-3.39)	0.154	2.81 (1.33-5.95)	0.007
HH vs AA	1.86 (0.71-4.82)	0.2	2.13 (0.74-6.09)	0.159
MM vs AA	2.21 (1.64-2.97)	<0.001	1.88 (1.34-2.64)	<0.001
NN vs AA	NE		NE	

A: Asian/Pacific C: Caucasian H: Hispanic
MM: Mismatch race (non-JMDP) NN: Native North American

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Leukemia Relapse
Low and intermediate leukemia

Ethnicity (pt-donor)	n	Relapse Rate (%)
A - A	**1122**	**17.5**
C - C	**1260**	**25.5**
		p<0.0001
H - H	18	22.2
B - B	29	20.7
Mismatch	187	29.4

A:Asian/Pacific C:Caucasian H:Hispanic B:Black

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

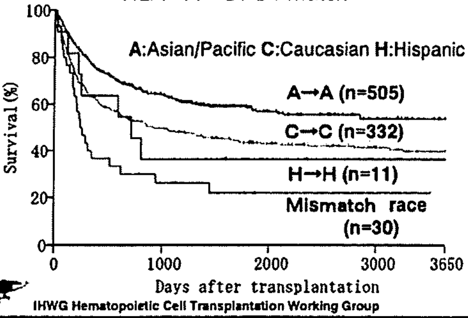
Overall Survival
multivariate analysis

	Overall Survival (Mortality)	
Ethnic group	HR (95% CI)	p
CC vs AA	1.57 (1.43-1.73)	<0.001
BB vs AA	2.68 (1.83-3.93)	<0.001
HH vs AA	2.32 (1.36-3.94)	0.002
MM vs AA	1.75 (1.47-2.08)	<0.001
NN vs AA	1.91 (0.26-13.6)	0.517

A: Asian/Pacific C: Caucasian H; Hispanic
MM: Mismatch race (non-JMDP)
NN: Native North American

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Survival
Low and intermediate leukemia
HLA - A – DPB1 match



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Summary

- Ethnicity influences to clinical outcome of UR-HSCT from HLA match donor with non-T cell depleted GVHD prophylaxis.

1. Asian/Pacific (=Japanese) showed apparently lower incidence of acute GVHD, leukemia relapse and mortality than Caucasian.
2. Asian/Pacific (=Japanese) showed possibly lower incidence of acute GVHD and mortality than Black, Hispanic.

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Discussion

Cause of different outcomes by ethnic group
:Asian/Pacific (=JMDP) vs. Caucasian

- Clinical factors : No (adjusted)
- Transplant procedure : No (adjusted)
- Transplant center effect : No
- Biological effect
  - HLA haplotype matching ?
  - Specific ethnic HLA haplotype reduces A-GVHD:JMDP
  - Minor HAs ?
  - ??

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班　班会議資料

HLA-C 型の違いと移植成績との関連
:第 15 回国際組織適合性ワークショップ解析

川瀬孝和(1)　松尾恵太郎(1)　柏瀬貢一(2)　森島泰雄(3)

1. 愛知県がんセンター研究所　疫学予防部

2. 東京都赤十字血液センター

3. 愛知県がんセンター中央病院　血液・細胞療法部

これまで非血縁者間造血幹細胞移植における、HLA-A,B,C,DR,DQ,DP locus の臨床的重要性が明らかにされ、HLA 一部ミスマッチのドナー選択において有用な情報となっている。また、最近の解析により不適合 HLA 型の組み合わせと重度急性 GVHD 発症に関する臨床的意義が明らかとなり(Blood. 2007;110(7):2235-41)、ドナー選択の新たな基準となるものと期待されている。さらに、不適合 HLA 型の組み合わせと GVL の関係についても、本研究班の解析により明らかになり(Blood in press)、さらなる移植成績の向上が期待される。現在このように日本から発信されたエヴィデンスである『不適合 HLA 型の組み合わせとアロ免疫反応の関係』が海外でも注目されており、日本人以外の人種に関しては CIBMTR を中心に Validation Study が進んでいる。しかし、真に人種差を超えて高いアロ反応性を示す不適合 HLA 型の組み合わせを求めるのであれば、同時に同様の解析手法を用いて多人種に関する解析を行い、比較検討する事が望ましい。今回我々は、第 15 回国際組織適合性ワークショップのワーキンググループの一員として、HLA-C に関して、このような多人種にわたる解析を行う機会をえた。まだプレリミナリーではあるが、解析結果に関して報告する。

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班 (H20-免疫-一般-014)

高度に保存されたHLAハプロタイプとその急性GVHDへの影響

森島聡子(1), 小川誠司(2), 川瀬孝和(1), 松原亜以子(2) 南谷泰仁(2), 柏瀬貢一(3), 佐治博夫(4), 猪子英俊(5), 加藤俊一(5), 小寺良尚(6), 笹月健彦(7), 森島泰雄(1)
日本骨髄バンク
(1)愛知県がんセンター (2)東京大学 (3)東京都赤十字血液センター
(4)NPO HLA 研究所 (5)東海大学 (6)愛知医科大学 (7)国際医療センター

【背景】

非血縁者間骨髄移植(UR-BMT) において、ドナーと患者のHLA locusのマッチングと移植成績については数多くの報告があり、JMDPの解析においてもその臨床的な重要性が明らかにされてきている。しかし、造血幹細胞移植におけるHLA ハプロタイプ (HP)の臨床的な意義については、これまでほとんど解明されていない。

また、日本人に高頻度の HLA HP (common HLA HP)は、HLA allele の遺伝子型のcombination として家系調査 (*MHC* 2001: 8: 1-32) や非血縁者の解析 (*Immunogenetics* 1997: 46:199-205, *Tissue Antigens* 2000: 56: 522-9) で明らかにされている。しかし、これらのHPがHLA allele以外の領域も含めてどの程度保存されているかは、まだ解明されていない。

【目的】

JMDPの大規模なデータを用いて、日本人のcommon HLA HPの保存性を検討し、さらにUR-BMTにおけるHLA-HPの臨床的な意義を明らかにする。

【方法】

JMDPを介してUR-BMTが施行された6188ペア (12376人)のHLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1の遺伝子型を同定した。その中で1810ペア (3620人)のHLA領域の1310 SNPsをAffymetrix GeneChip mapping 500K arrayで同定した。Homozygousなcommon HLA HPを持つ個人(HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1が全てhomozygous allele) を抽出し、HPの均一性をSNPsデータを用いて検討した後に、SNPsのconsensus sequenceを決定した。さらに、HLA allele 型から同定したheterozygousなHPの個人がSNPのconsensus sequenceを認めるか検討した。HLA型が全て一致した712例 (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) において、HLA HPとGrade 2-4急性GVHD発症の関係をcumulative incidence法とCox regression modelで解析した。

【結果】

(1) <u>日本人のcommon HLA haplotypeの保存性の検討</u>

・ 12376人の中でhomozygous HP-P1 (HLA-A*2402 -Cw*1202 -B*5201 -DRB1*1502