

0-2. 臨床試験課題

15歳以上の急性リンパ性白血病およびその類縁疾患に対する Medium-dose VP/CY/TBI 前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有用性の検討

0-3. 試験デザイン

多施設共同非対照、非盲検臨床第 II 相試験

0-4. 目的

同種造血幹細胞移植が適応となる15歳以上50歳未満の急性リンパ性白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) およびその類縁疾患である急性混合性白血病 (Acute biphenotypic leukemia, 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は再発または死亡をイベントとした、移植後1年無イベント生存率 (EFS) である。

0-5. 対象患者

0-5-1. 適格基準

1. 疾患; ALL、ABL の患者
2. 年齢; 15 歳以上 50 歳未満の患者
3. 血液学的完全寛解の状態にある患者
4. 過去に自家移植または同種移植を行っていない患者
5. PS (ECOG) 0-2 の患者
6. 主要臓器 (肺、腎、肝、心臓) 機能が保たれている患者
7. 適切な移植細胞ソース (7-2) が存在する患者
8. 本研究への参加について文書で同意が得られた患者
ただし未成年の場合は代諾者および本人からの文書による同意が得られている患者

0-5-2. 除外基準

1. HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者
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、あるいは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. ペントスタチンを投与中の患者
12. エトポシ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

0-6. 治療計画

0-6-1. 移植前処置;Medium-dose VP/CY/TBIを用いる。

Day -7、-6にVP-16 (etoposide) を15 mg/kgを点滴静注投与

Day -5、-4にCY 60 mg/kgを点滴静注投与

Day -3~-1にTBI 計12 Gyを照射

TBIの照射方法は計12Gy、6分割を基本とする。しかし、施設により分割方法が異なるため分割方法は移植施設の方法を用いることを許容する。

抗腫瘍薬投与日は施設ごとのTBI照射可能日により、TBIと前後させてもかまわないが、その際は抗腫瘍薬投与終了から48時間以上の間隔をあけてから、造血幹細胞の輸注を行うこととする。この場合、前処置開始日はday -8からとなる。

TBIはday 0の造血細胞輸注前なら照射してもかまわない。

0-6-2. 移植細胞およびHLA適合性

移植細胞は骨髄、末梢血幹細胞とし、臍帯血は含めないこととする。HLA-A座、B座、DR座表現型完全一致ドナー由来の細胞を用いる。非血縁ドナーの場合にはHLA-A座、B座、C座、DR座に対するDNA typingを施行し、一致度に応じて主治医判断でドナー選択を行う。

0-6-3. 急性GVHD予防および治療法、その他の補助療法

GVHD予防法は標準的予防法であるCyA±short MTXまたはTac±short MTXを用いることとするが、投与方法の詳細は規定せず、施設の方法に一任する。

0-7. 予定登録数と研究期間

予定登録数 ;プライマリーエンドポイントの解析対象として計50例

症例登録期間 :2009年2月より2年間

追跡期間 ;登録終了から2年間

再発または死亡をイベントとした1年無イベント生存率(EFS)の閾値を55%、期待される1年無イベント生存率(EFS)75%、 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。

0-8. 問い合わせ先

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科

〒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

重松明男

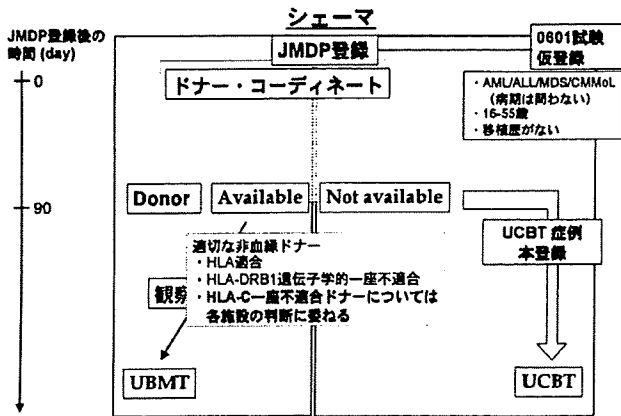
厚生労働省がん研究助成金「成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」第(後19-1)
2009年1月17日

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

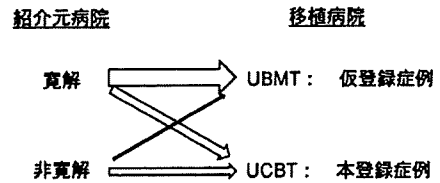
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 西田 徹也
名古屋第一赤十字病院 血液内科 宮村 耕一

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

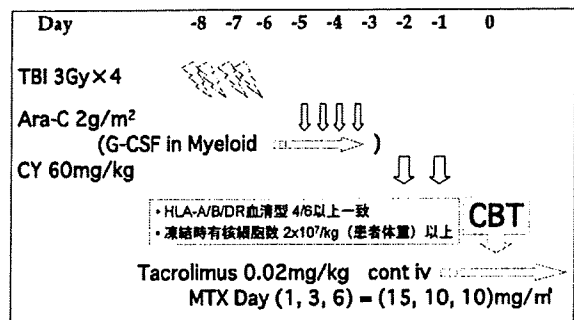


- 患者さんが移植病院に来られない場合には、紹介元病院からデータをいただかなくてはなりません。
- 仮登録後にIRBを通していただくということでも対応します。

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. 副値奏効割合、期待奏効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき副値生存割合を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

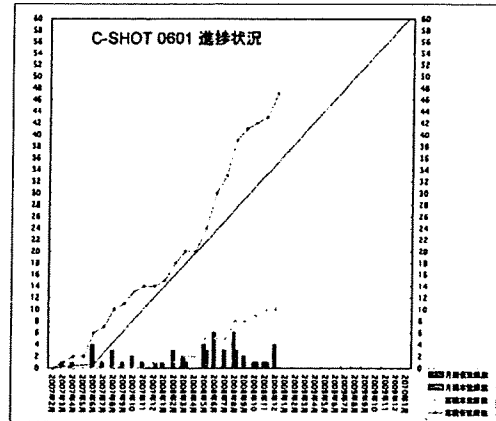
参加予定10施設において、年間約100~120例の非血縁者間骨髄ドナー検索の開始が期待される。そのうち約20%の患者が本試験の適格基準を満たし、参加に同意し登録されるとした場合、年間約20~24例の登録が見込まれる。登録期間3年間で60例の患者登録が期待される。

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

現時点での参加施設

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 安城厚生病院	血液内科	18 国立国際医療センター	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 愛媛県立中央病院	血液腫瘍内科
8 名鉄病院	血液内科	24 岐阜大学付属病院	血液腫瘍内科
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 鳥取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 市立西宮病院	内科	30 愛知脳科台学病院	血液内科
15 富山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 札幌北産病院	血液内科	(IRB承認書順到着順)	



ご参加・ご登録お待ちしております

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

tnishida@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

2 日 目

平成 21 年 1 月 18 日 (日)

谷口班プログラム

9:00~9:12 研究代表者挨拶 谷口 修一 (虎の門病院)

【発表12分 質疑2分】

座長 谷口 修一

9:12~9:26 同種造血細胞移植成績の一元化登録と国際間のデータ共有
鈴木 律朗、熱田 由子、小寺 良尚 (名古屋大学医学部、愛知医科大学)

9:26~9:40 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；患者発症時からの介入
土田 昌宏 (茨城県立こども病院)

9:40~9:54 単一施設における同種造血幹細胞移植後の長期生存例の検討
棟方 理、秋山 秀樹 (東京都立駒込病院)

座長 豊嶋 崇徳

9:54~10:08 血栓性微小血管障害の診断と治療法の確立
原 雅道 (愛媛県立中央病院)

10:08~10:22 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
岡本 真一郎 (慶応義塾大学医学部)

10:22~10:36 腸管 GVHD に対する経口ベクロメタゾンの有効性および安全性の検討
豊嶋 崇徳 (九州大学)

座長 森尾 友宏

10:36~10:50 骨髄移植後感染症に対するワクチン療法
浜口 功 (国立感染症研究所)

10:50~11:04 多項目高感度迅速ウイルス検査による移植後日和見感染症のモニタリング
森尾友宏、梶原道子、清水則夫 (東京医科歯科大学)

11:04~11:18 白血病細胞由来樹状細胞上の GITR リガンド状阻害による CVL 効果の増強
近藤 恭夫、中尾 眞二 (金沢大学)

11:18~11:32 HLA 不一致臍帯血移植後の抗原特異的免疫回復
高橋 聡 (東京大学医科学研究所)

座長 小川 啓恭

11:32~11:46 母子間免疫寛容に立脚した HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正
三浦 康生、一戸 辰夫 (京都大学大学院医学研究科)

11:46~12:00 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 (臨床第 I / II 相試験) / 難治性 GVHD に対する
少量 ATG 療法
池亀 和博、吉原 哲、小川 啓恭、吉田 喬 (兵庫医科大学)

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

九州大学病院 豊崎崇徳

1

背景

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

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

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

2

Grade IIa GVHD

Grade II急性GVHDのうち、軽度の消化器症状が主体のものをいう。

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

JHSCTガイドライン GVHD

3

脾蒂血移植後のgrade IIa
急性GVHD

骨髄・末梢血移植後のgrade IIa急
性GVHD

ベクロメタゾン
(液 10ml + 腸溶カプセル 1C)
1日4回投与

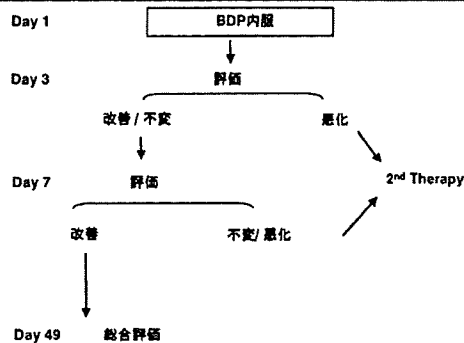
ベクロメタゾン
(液 10ml + 腸溶カプセル 1C)
1日4回投与
+
プレドニン 1mg/kg iv

上部消化管用にBDP液 10ml, 下部消化管用にBDP腸溶カプセル 1C, 1日4回(毎食後、臨寝前)を投与する

九州大学病院, 浜の町病院, 虎の門病院

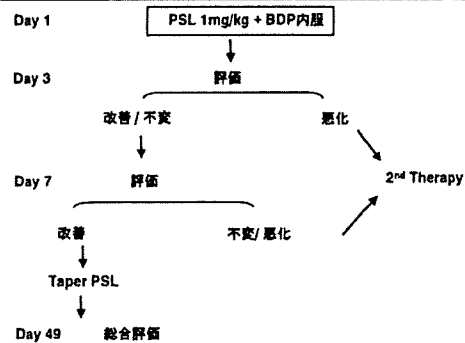
4

脾蒂血移植



5

骨髄・末梢血幹細胞移植



6

効果判定

主要評価項目

BDPの治療開始後49日後の腸管GVHDに対する治療成功率(以下のすべて)

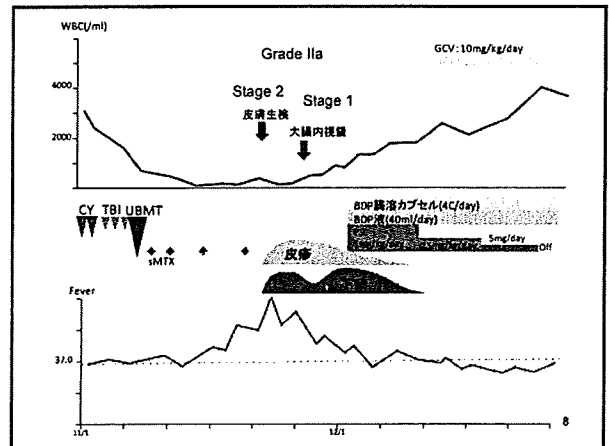
- 1) 全身性ステロイドの増量なく、新たな全身性GVHD治療の追加なし
- 2) BDP毒性による連続3日間の内服中断なし
- 3) 非再発死亡なし

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

副次的評価項目

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

7



本研究の位置づけ

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

欧米の薬向: 2つのランダム化試験で有効性が承認
 FDA: not approved
 DOR BioPharma Forms or Bec(R) North American and European Medical Advisory Board

8

骨髄移植後感染症に対するワクチン療法

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
浜口 功

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

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

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

平成20年度厚生労働科学研究(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
 「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究」(研究代表者 谷口修一)
 平成21年1月18日 東京

多項目高感度迅速ウイルス検査による移植後日和見感染症のモニタリング

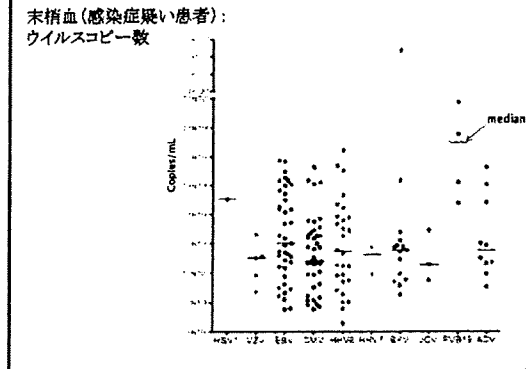
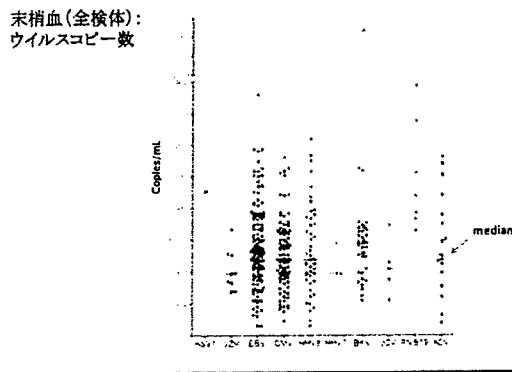
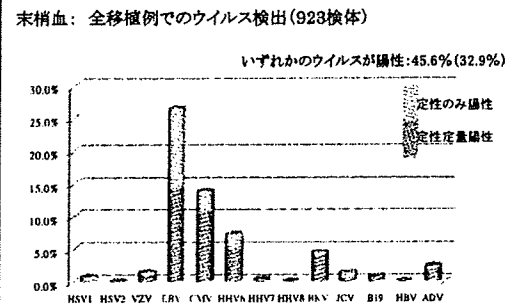
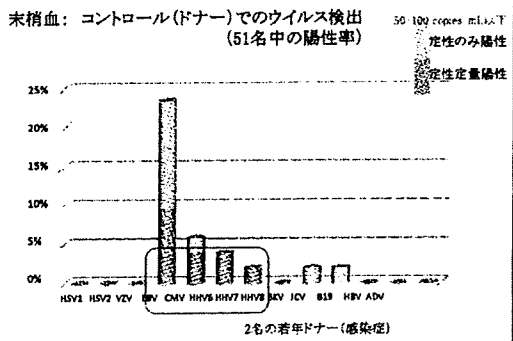
東京医科大学・院・発生発達病態学分野、
 同・医学部附属病院緩和治療センター、同種移植疾患研究所
 森尾友宏、梶原道子、清水則夫

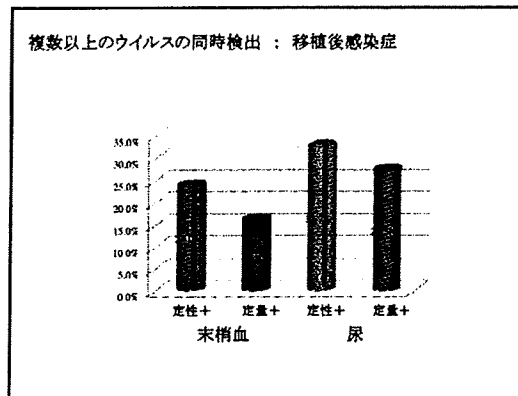
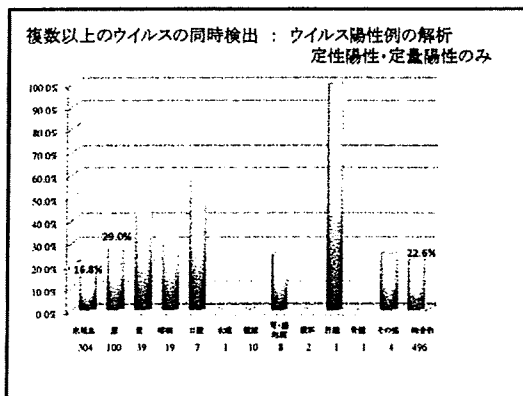
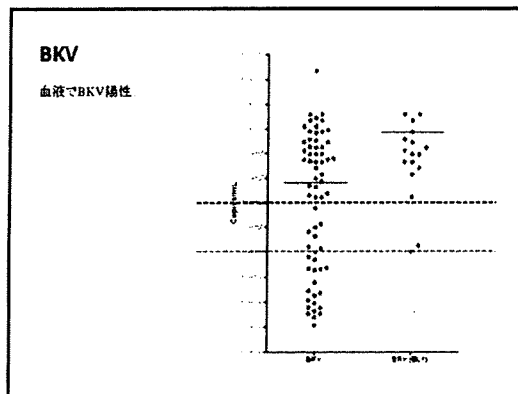
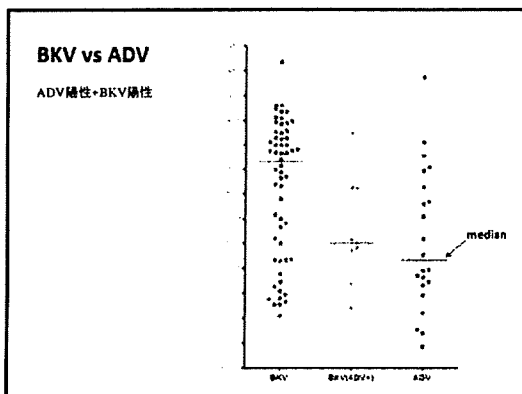
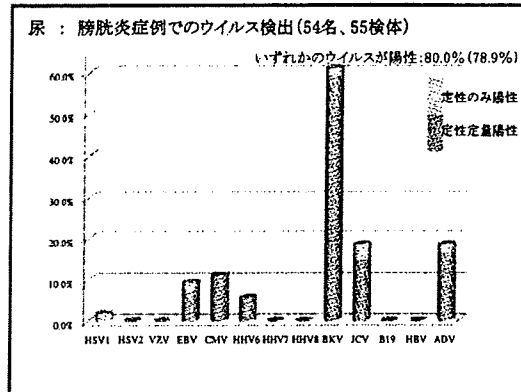
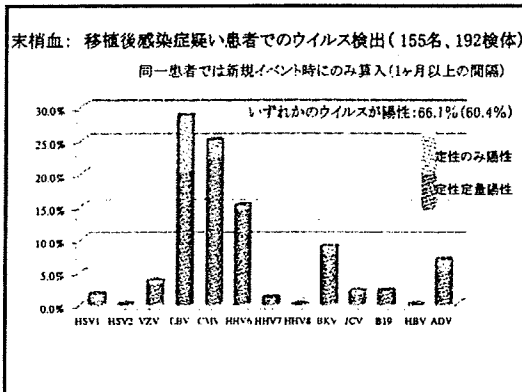
Multiplex PCR systemにより測定した造血細胞移植後患者検体

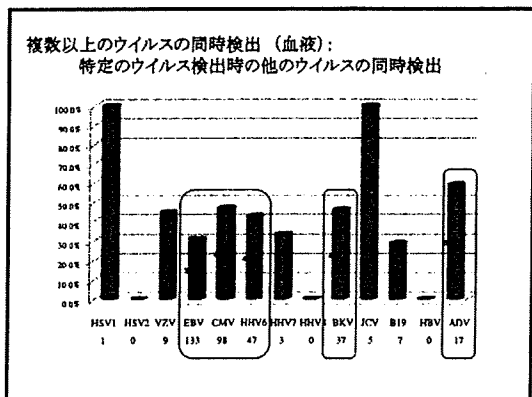
解析: 1997/5/27~2008/5/23
 検体数: 1375検体
 患者数: 192名 男性:118名 女性78名 不明1名
 年齢: 0歳~69歳(中央値18歳)

コントロール(ドナー: 2003/8/15-2008/8/15)

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







移植形式とウイルス検出：感染症疑い患者検体

血液

移植形式	検体数	EBV	CMV	HHV6	BKV	ADV
ABM	3	0%	0%	0%	0%	0%
APB	9	22%	11%	22%	0%	0%
RBM	46	17%	15%	15%	11%	11%
RFB	8	25%	13%	0%	0%	0%
URBM	64	27%	36%	13%	9%	6%
URCB	54	13%	17%	19%	7%	2%
UPPB	2	0%	0%	0%	0%	0%
陽性数	36	42	27	15	10	

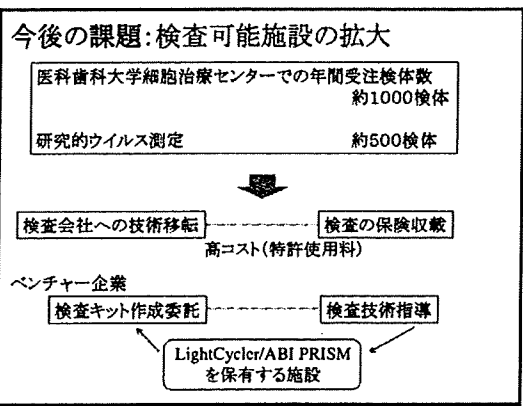
尿

移植形式	検体数	BKV	ADV
ABM	5	20%	0%
APB	3	100%	0%
RBM	14	57%	29%
RFB	1	0%	0%
URBM	19	74%	21%
URCB	12	50%	8%
陽性数	68	22	

移植前後データのある症例での解析:58名

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

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



- 移植後の微生物モニタリングの課題
- 院内検査
 - 包括的・迅速・高感度・低価格
 - 簡便・信頼性・標準化
 - 定量測定による追跡
 - 測定項目の追加
- 臨床的疑問の解決
- 前向き研究の必要性

TAAワクチン療法の臨床効果

白血病細胞由来樹状細胞上のGITRリガンド阻害によるGVL効果の増強

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学
近藤恭夫, 中尾真二

NCIでのTAAワクチン療法の報告

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

(Rosenberg et al. Nat Med 2004)

TAAワクチン療法の有効性が低い理由

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

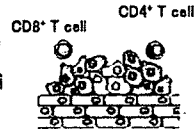
腫瘍細胞が患者の抗腫瘍免疫からエスケープするメカニズム

Cancer immunoeediting (3Es)

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

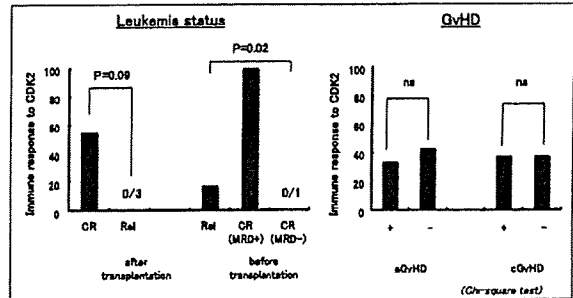
エスケープのメカニズム

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

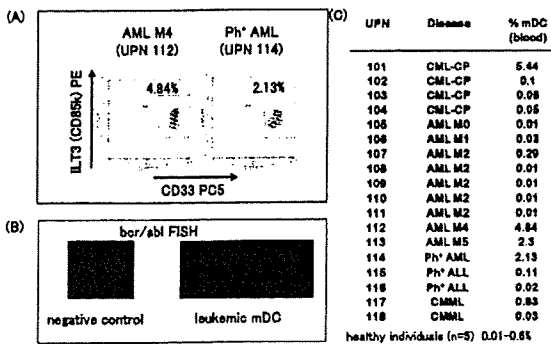


(Dunn GP, et al. Nat Rev Immunol 2006)

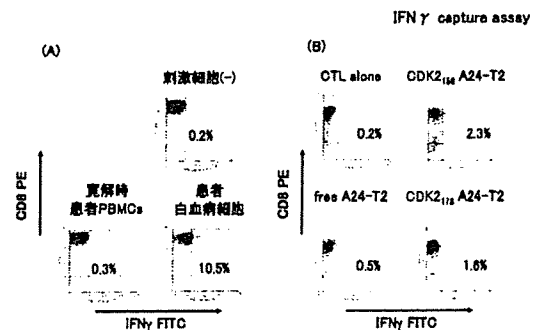
HLA-A24陽性HLA一致allo-SCT後, CDK2由来ペプチド特異的CTLsの誘導とGvL効果, GvHDとの関係



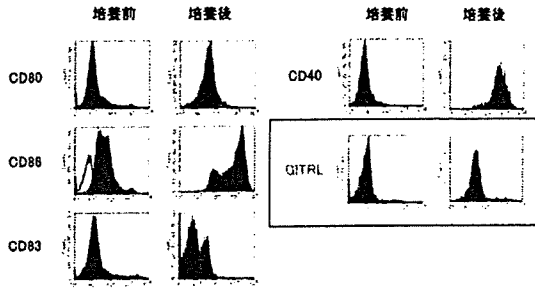
白血病患者末梢血中における骨髓系樹状細胞 (mDCs) の検出



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



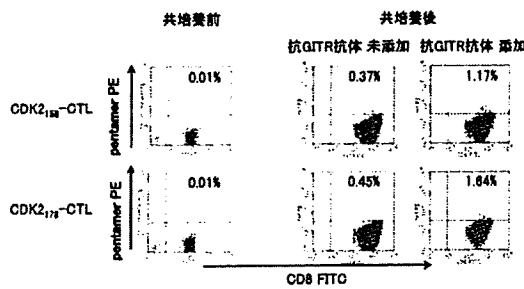
末梢血中白血病細胞由来mDCsの表現型



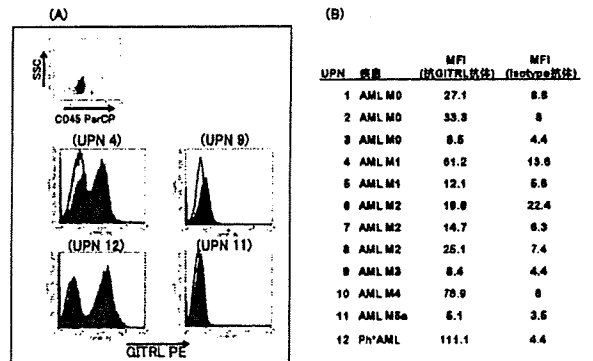
GITR (Glucocorticoid-induced TNFR-related protein)

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

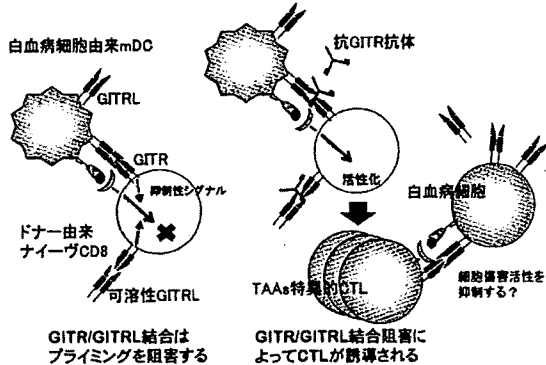
GITR/GITRL結合阻害によるCDK2ペプチド特異的CTLs誘導増強効果



AML細胞におけるGITRLの発現



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



考察

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

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
 「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの
 QOLを視野に入れた成績の向上に関する研究班」(各口座) 平成20年度第二回研究会
 2009年1月18日 於:東京医科歯科大学講義ホール

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

分担研究者:
 一戸 辰夫
 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

IPA/NIMA効果に関する最近の話題

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

Megadose CD34陽性細胞移植における母親ドナーと父親ドナーの比較

	Mother donor (n=47)	Father donor (n=71)	p
Transplant time	17 (36.2%)	17 (24.1%)	0.11
Engraftment	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
Survival	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15+CR16)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15+CR16+CR17)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15+CR16+CR17+CR18)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15+CR16+CR17+CR18+CR19)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001
CR rate (CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6+CR7+CR8+CR9+CR10+CR11+CR12+CR13+CR14+CR15+CR16+CR17+CR18+CR19+CR20)	47 (100%)	45 (63.4%)	<0.001

患者年齢、ドナー年齢、移植CD34陽性細胞数:いずれも両群間で有意差なし
 Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2990

NK-alloreactive mother is the best donor?



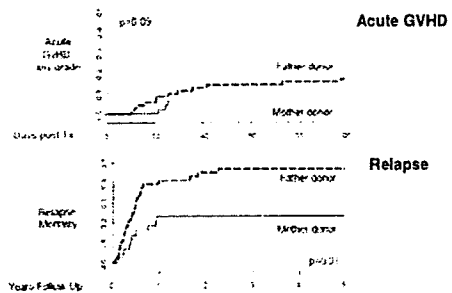
Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2990

EFSに影響を与える因子の多変量解析

Risk factor	RR	95% CI	p
Donor type			
Maternal donor	1.00		
Father donor	2.26	1.05-4.91	0.034
Disease status at transplantation			
CR+CR2	1.00		
CR3+CR4	1.75	1.05-2.91	0.030
NK Alloreactivity			
CR+CR2+CR3+CR4	1.00		
CR+CR2+CR3+CR4+CR5	1.16	0.61-2.22	0.630
CR+CR2+CR3+CR4+CR5+CR6	2.27	1.20-4.30	0.011
Patient age			
Median (range)	1.65	1.00-2.60	0.031

Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2990

母ドナーでは父ドナーより急性GVHDが起こりにくく再発率が低い?



Stern M, et al. Blood 2008; 112: 2990

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

Graft: Unmodified BM (day 0)+CD6-depleted PB (day 6)
 Conditioning: Cy-ATG-TBI 12 Gy or less intense regimens
 GVHD prophylaxis: CsA+MTX

2-yr OS: P=0.02

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

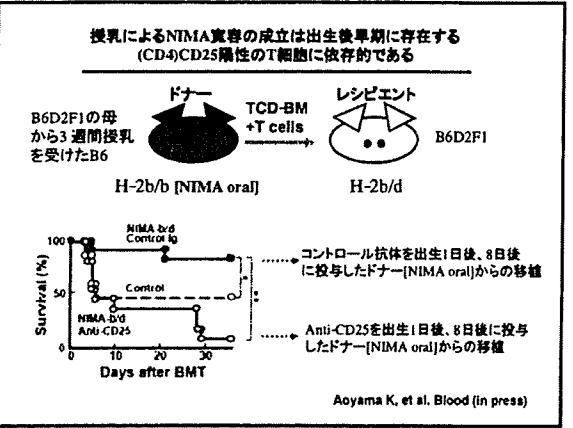
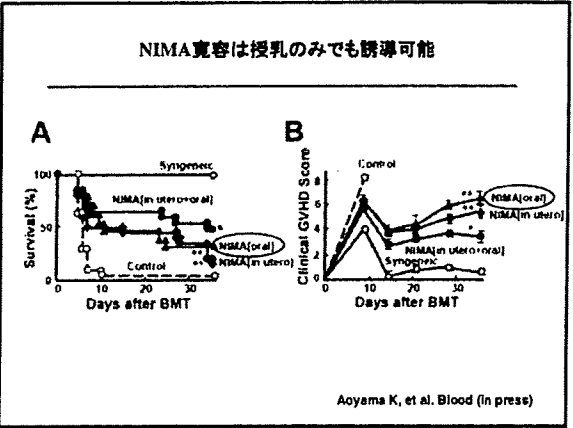
Mother donor 55%
 Father donor 8%

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

Kolb H-J, et al. 2005 ASH meeting

NIMAに対する曝露経路はNIMA寛容の成立に関与するか?

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



NIMAに対する曝露経路とNIMA寛容の強度

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

低用量ATGをGVHD予防に用いた NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植

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

対象: 難治性白血病(再移植例を含む)

主要評価項目: 移植後1年における生存率。

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

宮村班プログラム

1月18日(日)13:00~15:00

座長 宮村耕一

13:00 本邦においては非血縁者間末梢血幹細胞移植の基盤整備

○宮村耕一、小澤幸泰、塚本祥吉、渡邊慶介、後藤辰徳、小山大輔、瀬戸愛花、榛葉誠
(名古屋第一赤十字病院・血液内科、輸血部)

13:25 血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業、8年目、3年目報告

○小寺良尚、飯田美奈子、日本造血細胞移植学会ドナー委員会
(愛知医科大学・造血細胞移植振興講座)

13:45 NMDPでの非血縁者間PBSCTの現状

○岡本真一郎
(慶應義塾大学医学部・内科血液研究室)

14:00 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する検討

○日野雅之
(大阪市立大学医学部附属病院・血液内科)

14:15 非血縁者間末梢血幹細胞移植の採取施設基準策定に関する検討

○田中淳司
(北海道大学病院・血液内科学分野)

14:30 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究

○長藤先生
(久留米大学医学部・内科学講座 血液内科部門)

14:45 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の臨床試験体制確立に関する研究

○金成元
(国立がんセンター中央病院・細胞移植療法科)

平成20年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業」
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に
関する研究」班(宮村班)第2回班会議

同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場 合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究 (H20-免疫-一般-017)

主任研究者:
宮村 新一

分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、
田中淳司、長瀬宏司、金成元
日本骨髄移植推進財団

平成21年1月18日、東京

本研究の背景

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

本研究の背景

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

研究の要約

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

期待される成果

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

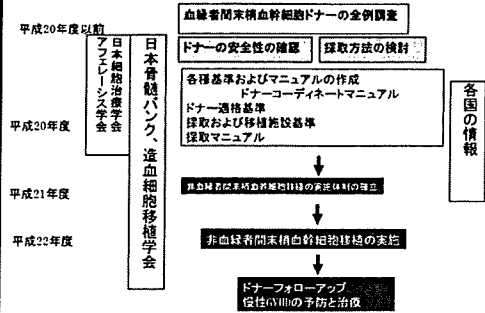
期待される成果

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

心配されること

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

研究の流れ



凍結について(背景と問題点)

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

凍結について(骨髄採取との違い)

- 骨髄採取は血管確保できず採取中止になるとようなリスクはない。
- 骨髄採取と比較して採取不足が高い確率で発生する。(2x10⁶/kg CD34以下は9.5%)
- 骨髄採取は採取量をPBSCと比較してダイナミックに対応が行いやすい。
- 末梢血幹細胞の凍結の安全性は確立している。

凍結について(問題点)

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

凍結について(まとめ)

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

平成20年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的
基盤に関する研究」班(宮村班) 第2回班会議

分担研究課題

血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの 安全性に関する研究

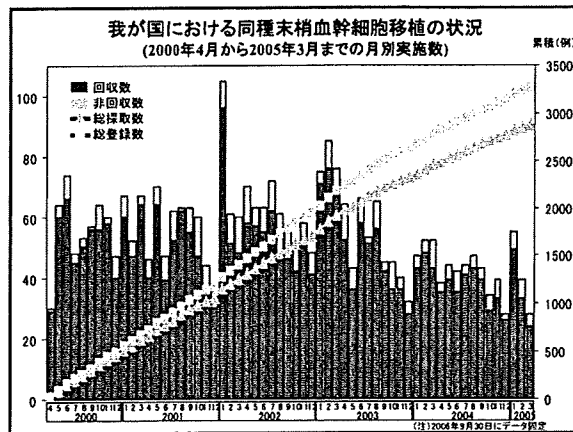
分担研究者
小寺良尚
研究協力者
飯田美奈子
日本造血細胞移植学会ドナー委員会

平成21年1月18日、東京

I. 血縁末梢血幹細胞ドナー 安全情報と非血縁ドナーへの適用 に関する情報

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

日本造血細胞移植学会ドナー委員会
2008, 12



2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録
センターに報告された急性期比較的重篤有害事象

(): case numbers

初回のG-CSF投与日から起算した

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

恐らくG-CSF関連、一過性**: 21 (3,264=0.64%)
血小板減少 (1.8~6.6x10⁴/mL) (13) Day2~Day6 Day8~Day11
幹機能異常 (7), Day3~Day10 Day11~36
食欲不振、吐気、嘔吐 Day4 Day19

恐らくアフェレーシス関連、一過性**: 6 (3,264=0.18%)
迷走神経反射 (2) Day4 Day4~Day5
テタニー Day4 Day6
四肢知覚異常 Day4 Day6
刺入部血腫 Day7 Day13
偏頭痛 Day9 Day10

注1:これらの有害事象については、採取チームによる判定を行い、ドナーセンター
による分類(**)を行った。

注2:ここに掲げた事例は、G-CSF投与後に急性期比較的重篤有害事象を生じた
と報告された全例であり、G-CSF投与との間に因果関係が確認された訳では
ない。

