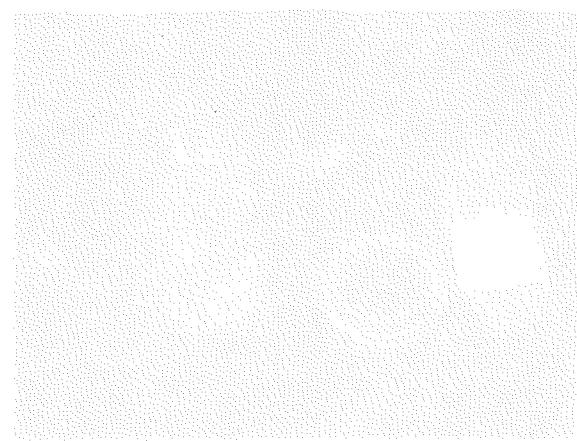
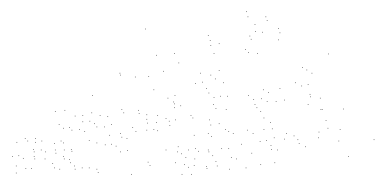
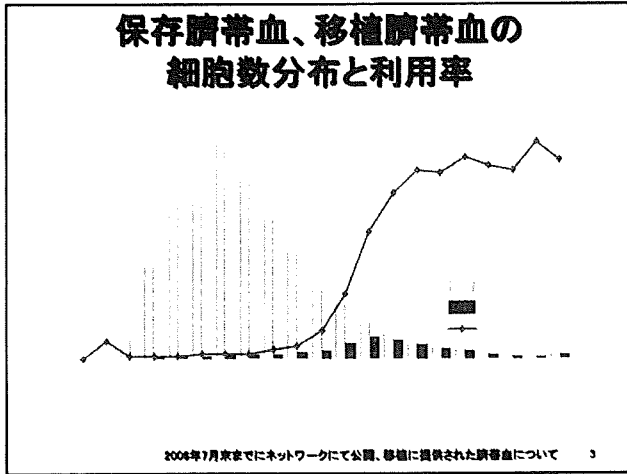
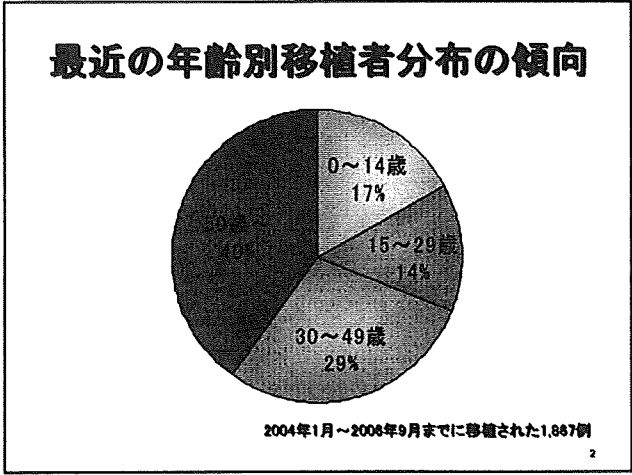


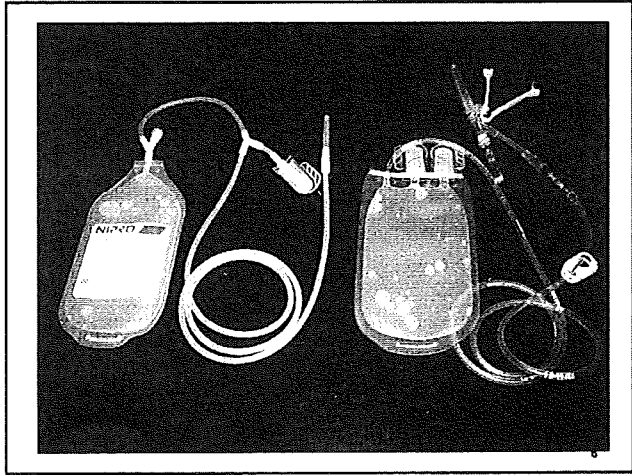
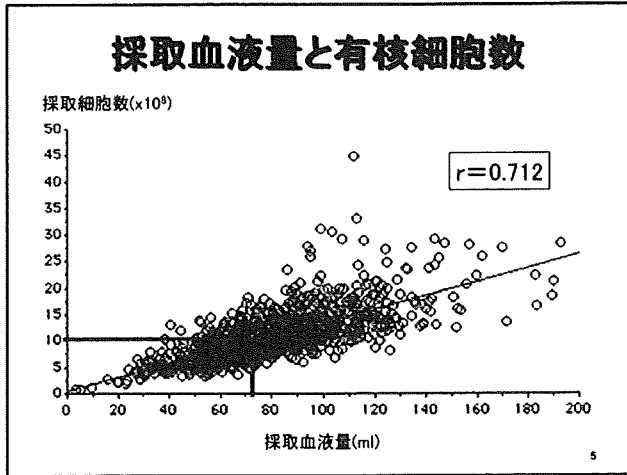
回移植実験系において NAC をマウスに投与することにより、ヒト HSC における DNA 損傷の蓄積が回避され、非常に高い自己複製能を維持するということを明らかにした。以上の結果から、長期造血再生反応を繰り返すと、ヒト HSC 内の ROS レベルの上昇し、DNA 損傷の蓄積によって誘導される senescence に至るために、ヒト HSC が造血再生能を失うということを見だし、抗酸化剤の投与によって改善可能であることを明らかにした。





保存さい帯血の有核細胞数

- 保存最低限の細胞数(2003年春変更後)
 3×10^8 個以上 \Rightarrow 6×10^8 (6億)個以上
 * 体重15kg \Rightarrow 30kg以上の患者に移植できる
- 移植に必要な細胞数
 2×10^7 個/kg以上(患者体重あたり)
 * 体重50kgの成人患者では 10×10^8 (10億)個以上が必要



新型臍帯血採取バックの特徴

- 1、留置針がソフトなものとなり、採取中に臍帯を穿通したり、針刺し事故を防止できる。
- 2、針先が多孔性になっており、血液採取の効率化が期待できる。
- 3、付属の留置針を固定する器具を使用することによって、両手が自由となり、臍帯を抜くことが容易となる。

7

目的

- 我が国において臍帯血幹細胞移植は成人領域でも増加し、骨髄バンクの移植数に匹敵するものとなってきている。しかし成人の移植にあたっては十分な臍帯血の有核細胞数が必要であり、そのためにはより多量の臍帯血採取が必須となる。
- 今回、効果的かつ安全に臍帯血採取量を増加させるために考案した新臍帯血採取バックの有効性について検討することを目的とした。

8

対象と方法

- 平成21年2月1日から平成21年12月31日までの間に東京女子医科大学八千代医療センターにて分娩した、各種産科合併症を有しない経産分娩100症例を対象とした。
- 従来型の川澄バックでの採取が50例、ニプロ社の考案による新採取バック50例。
- すべての妊婦からは文書によって臍帯血採取の同意を得た。また新採取バックでの採取の際は、これが十分な量であっても保存されず、実地臨床の場にも供されることもなく、採取方法改良の検討のために使用されることを説明した。
- 採取には3人の医師があたった。
- 両群を無作為化するため、奇数日の分娩は従来型バックで、偶数日の分娩は新バックでの採取とした。

9

対象と方法

- 採取血液量、有核細胞数、CD34陽性細胞数の測定は、第3者である東京臍帯血バンクに依頼した。

10

結果(1)

	川澄現行バック n=50	新ニプロバック n=50
臍帯血採取回数	39.17±1.31	39.10±1.16
初産/経産	28/22	31/19
母体年齢	31.69±4.12	30.30±5.16
新生児体重(g)	3028.1±310.2	2994.6±283.6
臍帯血採取量(g)	80.2±26.9	96.8±28.2* (p<0.05)

11

結果(2)

臍帯血採取量の期間別検討

	川澄現行バック	新ニプロバック
初期(No1~25)	82.6±27.0	88.8±28.7
後期(No26~50)	79.5±27.2	98.4±27.4* P<0.05

12

■ 今回、ほぼ同等の条件下で検討し、新臍帯血採取バッグで多くの臍帯血を採取できる可能性が示唆された。実際、現行の臍帯血採取バッグには採取医師が慣れている一方、新バッグの取り扱いには開始当初は不慣れな点があったことも事実であり、実際、使用経験が増すにつれ採取量も増加したことも証明された。



Figure 1
Table 1
Table 2
Table 3
Table 4
Table 5
Table 6
Table 7
Table 8
Table 9
Table 10
Table 11
Table 12
Table 13
Table 14
Table 15
Table 16
Table 17
Table 18
Table 19
Table 20
Table 21
Table 22
Table 23
Table 24
Table 25
Table 26
Table 27
Table 28
Table 29
Table 30
Table 31
Table 32
Table 33
Table 34
Table 35
Table 36
Table 37
Table 38
Table 39
Table 40
Table 41
Table 42
Table 43
Table 44
Table 45
Table 46
Table 47
Table 48
Table 49
Table 50
Table 51
Table 52
Table 53
Table 54
Table 55
Table 56
Table 57
Table 58
Table 59
Table 60
Table 61
Table 62
Table 63
Table 64
Table 65
Table 66
Table 67
Table 68
Table 69
Table 70
Table 71
Table 72
Table 73
Table 74
Table 75
Table 76
Table 77
Table 78
Table 79
Table 80
Table 81
Table 82
Table 83
Table 84
Table 85
Table 86
Table 87
Table 88
Table 89
Table 90
Table 91
Table 92
Table 93
Table 94
Table 95
Table 96
Table 97
Table 98
Table 99
Table 100

Figure 1
Table 1
Table 2
Table 3
Table 4
Table 5
Table 6
Table 7
Table 8
Table 9
Table 10
Table 11
Table 12
Table 13
Table 14
Table 15
Table 16
Table 17
Table 18
Table 19
Table 20
Table 21
Table 22
Table 23
Table 24
Table 25
Table 26
Table 27
Table 28
Table 29
Table 30
Table 31
Table 32
Table 33
Table 34
Table 35
Table 36
Table 37
Table 38
Table 39
Table 40
Table 41
Table 42
Table 43
Table 44
Table 45
Table 46
Table 47
Table 48
Table 49
Table 50
Table 51
Table 52
Table 53
Table 54
Table 55
Table 56
Table 57
Table 58
Table 59
Table 60
Table 61
Table 62
Table 63
Table 64
Table 65
Table 66
Table 67
Table 68
Table 69
Table 70
Table 71
Table 72
Table 73
Table 74
Table 75
Table 76
Table 77
Table 78
Table 79
Table 80
Table 81
Table 82
Table 83
Table 84
Table 85
Table 86
Table 87
Table 88
Table 89
Table 90
Table 91
Table 92
Table 93
Table 94
Table 95
Table 96
Table 97
Table 98
Table 99
Table 100

平成21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

第2回会議 2010年1月30日

臍帯血の品質管理と評価

東京都赤十字血液センター 高梨 美乃子
東北大学 峯岸 正好
名古屋大学 熱田 由子

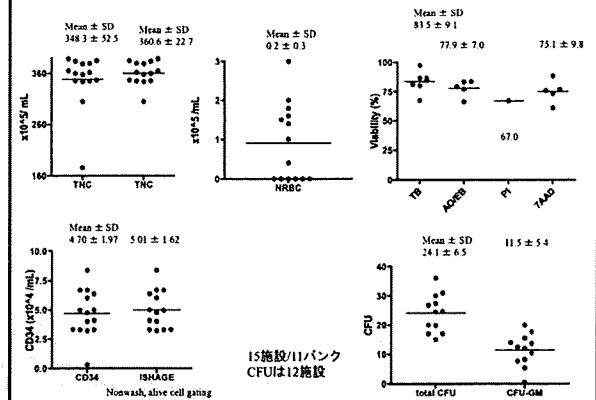
臍帯血バンク検査標準化

- (1) 再現性検討 NWとしては終了、
各バンクでの教育訓練の一環
- (2) 凍結検体配布による多施設比較試験
継続、第4回目を施行
- (3) 無菌検査法
最終産物を補完する為に新基準を提案
- (4) 臍帯血の品質基準
CD34, CFU最低基準を提案
- (5) recipient抗HLA抗体

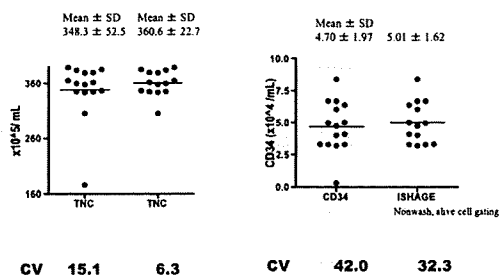
臍帯血バンク 調製保存 標準化

- (1) 採取後保管時間と温度 継続
原材料の条件
時間が経てば品質は劣化する
- (2) 調製保存手技の統一
赤血球除去、buffy coat層濃縮の手技
効率のvalidation
凍結融解後の回収率のvalidation
細胞数計算方法の統一

Proficiency test in December 2009

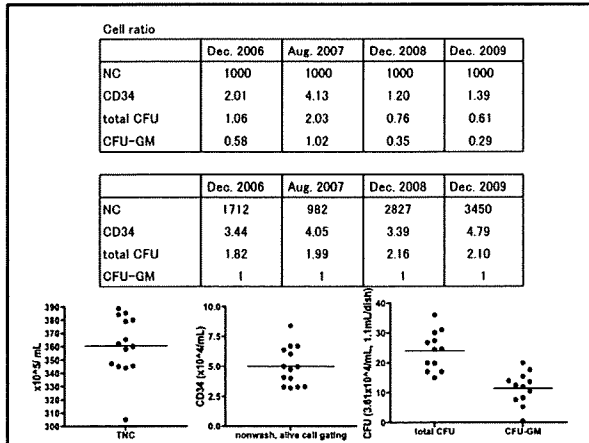


Proficiency test in December 2009



CV値

	Fresh			Frozen			
	Feb-2005	Oct-2005	Nov-2005	Dec-2006	Aug-2007	Dec-2008	Dec-2009
細胞数							
総有核細胞数	7.0	5.8	4.7	6.6	5.6	4.1	6.3
うちnRBC				79.2	46.3	53.9	108.7
nRBC%				79.3	45.7	52.2	107.1
生細胞数							
トリナンプルー	9.6	5.0	2.1	10.4	10.8	13.5	11.9
AO/EB				7.5	11.0	15.6	10.9
7AAD				8.2	2.1	8.8	9
7AAD				12.8	12.3	18.7	13.1
CD34陽性細胞数							
全施設	45.6	35.0	14.1	54.7	30.6	39.8	42
生細胞、ビーズ		8.9		14.8	15.1	15.8	32.3
コーンアッセイ							
BFU-E	24.3	33.3	21.3	34.1	38.4	48.4	25.5
CFU-GM	39.7	26.1	20.4	42.4	49.2	44.5	47.3
CFU-mix	91.7	100.0	51.6	82.2	107.2	80.2	85.6
Total CFU	30.6	25.0	14.7	31.9	34.0	40.7	26.9

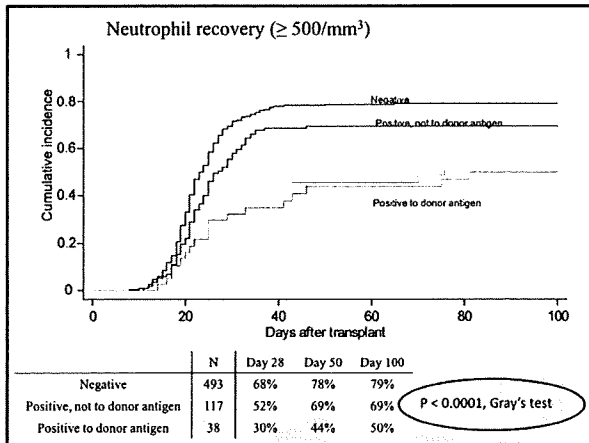


患者移植前抗HLA抗体についての解析

(1) 検査法 : FlowPRA, LabScreen; class I and class II, IgG
 (2) 移植条件 : 初回単一臍帯血移植、造血器腫瘍

CBB	検体数	解析症例数
北海道	27	16
東京	170	126
日赤東京	475	331
東海大学	131	82
兵庫	52	26
福岡	46	32
京阪	42	35
計	943	648

移植歴 : なし
 疾患名 : 固形癌、非腫瘍性疾患は除外
 生着日不明、最終観察日不明、移植当日に死亡、は除外
 前処置 : なし/免疫抑制剤のみ、GVHD予防 : なし、は除外



Multivariate analysis

		Hazard Ratio	95%CI	P value
Neutrophil recovery	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	0.75	(0.58 - 0.98)	0.034
	Positive to donor antigen	0.42	(0.25 - 0.70)	0.00081
Platelet recovery	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	0.83	(0.61 - 1.13)	0.23
	Positive to donor antigen	0.52	(0.30 - 0.91)	0.022
Grade 2 to 4 acute GVHD	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	0.82	(0.55 - 1.22)	0.32
	Positive to donor antigen	0.58	(0.25 - 1.38)	0.21
Relapse	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	1.52	(0.98 - 2.37)	0.063
	Positive to donor antigen	1.28	(0.67 - 2.48)	0.45
Transplant-related mortality	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	0.85	(0.57 - 1.28)	0.44
	Positive to donor antigen	1.23	(0.69 - 2.20)	0.48
Overall mortality (OS)	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	0.99	(0.73 - 1.38)	0.973
	Positive to donor antigen	1.18	(0.74 - 1.87)	0.487
Treatment failure (EFS)	Negative anti-HLA IgG	1.00		
	Positive, not to donor antigen	1.12	(0.85 - 1.47)	0.421
	Positive to donor antigen	1.74	(1.19 - 2.55)	0.005

Other significant variables

	Relative risk	P value
Neutrophil recovery		
Diagnosis: MDS or AML with multilineage dysplasia	0.84	0.0035
Disease status: advanced risk	0.78	0.014
CD34+ cell dose $\leq 0.83 \times 10^5/\text{kg}$	0.58	<0.0001
G-CSF	1.91	0.0013
Platelet recovery		
Disease status: advanced risk	0.65	0.0001
CD34+ cell dose $\leq 0.83 \times 10^5/\text{kg}$	0.66	<0.0001
GVHD prophylaxis: with MTX	1.39	0.013
Grade II to IV acute GVHD		
CD34+ cell dose $\leq 0.83 \times 10^5/\text{kg}$	0.65	0.0025
Preparative regimen: RUST	0.66	0.016
Relapse		
Disease status: advanced risk	3.48	<0.0001
GVHD prophylaxis: Tac vs CyA	1.44	0.038
TRM		
patient age >45 years old	1.95	0.00026
Disease status: advanced risk	1.54	0.011
CD34+ cell dose $\leq 0.83 \times 10^5/\text{kg}$	1.38	0.031
GVHD prophylaxis: Tac vs CyA	0.61	0.0014
GVHD prophylaxis: with MTX	0.60	0.0039

Other significant variables on survival

	HR	95%CI	P value
EFS			
patient age >45 years old	1.59	(1.26 - 2.02)	<0.0001
disease status: advanced risk	1.99	(1.56 - 2.54)	<0.0001
DFS			
patient age >45 years old	1.83	(1.43 - 2.38)	<0.0001
disease status: advanced risk	2.56	(1.96 - 3.35)	<0.0001
OS			
patient age >45 years old	1.89	(1.44 - 2.49)	<0.0001
CD34+ cell dose $\leq 0.83 \times 10^5/\text{kg}$	1.29	(1.03 - 1.63)	0.028
disease status: advanced risk	2.24	(1.68 - 3.00)	<0.0001
GVHD prophylaxis: with MTX	0.72	(0.54 - 0.96)	0.025

混合キメリズム解析は、造血細胞移植後の生着不全や再発の診断に有用である。STR-PCR 法と XY-FISH 法が普及しているが、手技が複雑で時間を要し、レシピエント由来細胞が検出されても、直接その種類を同定することができない。我々は、抗 HLA 抗体とフローサイトメーターを使用した HLA ミスマッチ移植後のキメリズム解析法（HLA-Flow 法）を考案し、病態解析におけるその有用性を報告してきた。今回、本法を STR-PCR 法と比較検討したので報告する。

対象は、東大医科研および関東造血幹細胞移植共同研究グループ（KSGCT）の各病院で2005年5月から2009年9月までの間に移植を受けた13名の造血器悪性腫瘍の患者である。研究は倫理審査委員会で承認されたプロトコールに従い、患者に趣旨を説明して同意を受けてから検体を採取した。検体の採取は、移植後1、2、3、4週目、2、3、4、6ヶ月目、および1、1.5、2年目の計11回を予定した。全時点で末梢血の解析を行い、移植後4週目と6ヶ月目以降の計5回は骨髓細胞の解析も行った。STR-PCR法はエス・アール・エル社に依頼し、全血あるいは骨髓液から抽出したDNAを使用した。HLA-Flow法は、全血あるいは骨髓液からFicollで分離した単核細胞を使用し、臨床で汎用されることを念頭にドナーとレシピエントを判別する2カラー解析を行った。

移植後 1、2 週目の生着のモニタリングでは、13 例中 9 例で STR-PCR 法がより高いレシピエント由来細胞の頻度を示した。その理由として、STR-PCR 法では単核細胞に加え、レシピエント由来の顆粒球系細胞を含めて解析しているためと考えられた。3 週目はドナー由来細胞がほとんど消失するため、生着が確認された 10 例ではレシピエント由来細胞の頻度は両解析法ともほぼ 0% になった。残りの 3 例中 1 例は、3 週目で死亡した。1 例の患者では、移植後 3 週目以降キメリズムが遷延したが、両解析法によるモニタリングの結果は良い相関を示した。4 週目に再発した 1 例の患者では、移植後 2 週目と 3 週目に HLA-Flow 法でレシピエント由来細胞を検出したが（それぞれ 23.2% と 13.0%）、STR-PCR 法ではレシピエント由来細胞は検出されなかった。

移植後 4 週目以降に白血病細胞の監視を目的に行った骨髓細胞のキメリズム解析では、経時的に解析することで両解析法とも再発の診断が可能であった。再発した 4 例中 1 例で、STR-PCR 法と比べて HLA-Flow 法でのレシピエント由来細胞の頻度が有意に低かった。分化傾向を示す白血病では顆粒を持った比重の高い白血病細胞が出現し、これらが Ficoll 法における単核細胞分画に残らなかったためと思われる。

単核細胞分画を用いた 2 カラーの HLA-Flow 法は、STR-PCR 法と同様に生着不全や再発の診断に利用できるが、短時間（1.5 時間以内）に結果を得られるため、より有用な方法といえる。しかしながら、より定量的な解析を行なうためには、全血をそのまま染色して顆粒球系の細胞も同時に解析することが必要である。

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）分担研究報告書

課題名：「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

分担課題名：「臍帯血バンクにおける移植データ管理」

分担研究者：長村登紀子（東京大学 医科学研究所 附属病院）、

加藤剛二（名古屋第一赤十字病院）

研究要旨：臍帯血バンクにおける品質管理と安全性確保の一環として、移植後の情報の把握と解析は重要である。これまで収集された移植データを用いて後方視的解析が行われている。日本造血細胞移植学会が中心となり移植報告一元管理システム(TRUMP)を用いた移植データ収集システムが導入された。これに伴い、これまで各組織（小児血液学会、JSHCT 成人部門、JMDP、日本さい帯血バンクネットワーク(JCBBN)）において個別にかつ重複して回収していた移植報告書を TRUMP を用いた回収方法への一元化し、移植施設への負担軽減ならびに、移植報告内容を共有化することによってより高いデータ品質を維持し、バンクにおいては品質管理と安全性確保に資すること、移植成績の更なる向上を目指すことで合意された。今年度、TRUMP に入力した移植成績データは JSHCT データセンターを介し JCBBN の各バンクへ円滑に収集する web システムの構築と JCBBN 各バンクの様式、手順の統一化を図った。

A. 研究目的：日本造血細胞移植学会が中心となって遂行している移植報告一元管理システム (TRUMP)を用いた移植病院からの臍帯血バンクへの情報収集システムを構築し、同時に日本さい帯血バンクネットワーク (JCBBN) の移植データ管理システムを充実させ品質管理や安全性確保に役立て、データ解析により移植成績の更なる向上を目指すことを目的とする。造血細胞移植データの一元化とは 造血細胞移植学会、小児血液学会、日本骨髄バンク、JCBBN からなる各組織の移植データの一元化を図ることを目的としている。

B. 方法：収集された臍帯血移植データの確認および修正作業を行いデータベースの質の向上を図った。今年度は TRUMP に入力した移植成績データを JSHCT データセンターを介し JCBBN の各バンクへ円滑に収集する web システムの構築と JCBBN 各バンクの様式、手順の統一化を図った。特に今年度はデータセンターから転送された移植データを JCBBN 事務局を経由して各バンクへ配布するシステムの構築を行った。各バンク、JCBBN 移植データ管理小委員会、IT 担当会社、バンク連絡調整委員会を中心として手順、システムを提案し、運営委員会、学会一元管理委員会等で承認を得ながら進めた。

C. 移植報告データ収集システム構築に関する進捗状況：

2009年12月現在のJCBBNから提供した臍帯血ユニットは6,014ユニット、JCBBN移植データベースには初回登録完了数：5,024units、1年目：2,072units、2年目：1,128 units分が収集された。2008年末までの移植データに関して解析希望者に対して 学会一元管理委員会、移植データ管理委員会の承認を得ながら JSHCT データセンターと連携して解析用データを提供した。なお現在の JCBBN のデータに関しては TRUMP へのデータ変換を経て移植病院へのデータ返還を予定している。

移植データ収集方法：臍帯血移植データ 100 日報告収集方法手順概略を図1に示す。JCBBN 内のデータのアップロードをするための照合項目は TRUMP に入力されたさい帯血バンク名と臍帯血番号 (=ドナー番号) の2項目とする。TRUMP に入力されたデータは JSHCT データセンターを介して図2に示すように JCBBN 事務局からデータを一括アップロードし、上記項目を照合後に各バンクに配布できるシステムを構築し、年度内にシミュレーションを実施し、本格運用の予定である。なおこれまでの収集データは できる限り TRUMP 形式に変換一元化の予定である。

図 1.

臍帯血移植データ100日報告収集方法手順概略 (前回との変更点 赤字)

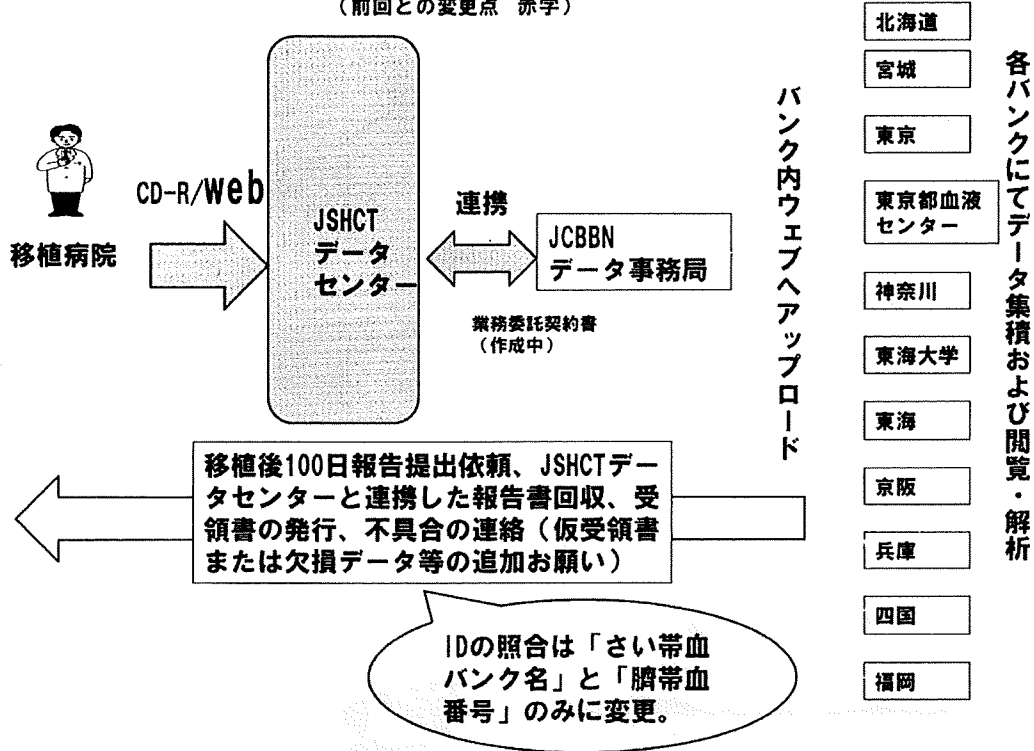
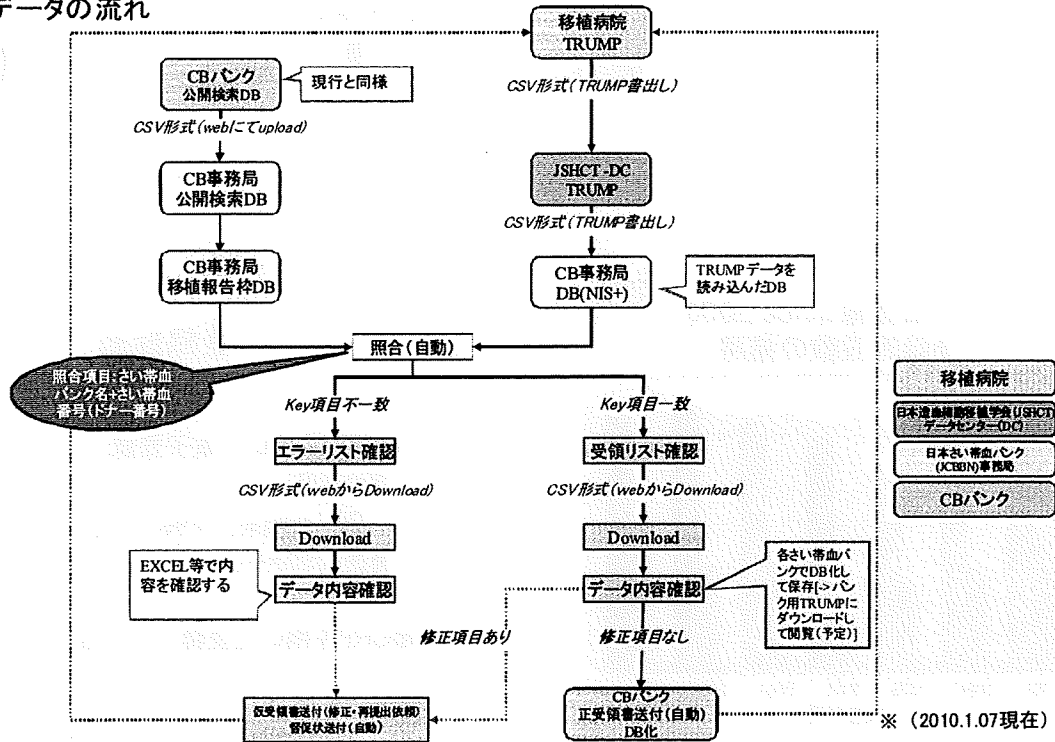


図 2. JCBBN 内での TRUMP 入力データの流れ

データの流れ

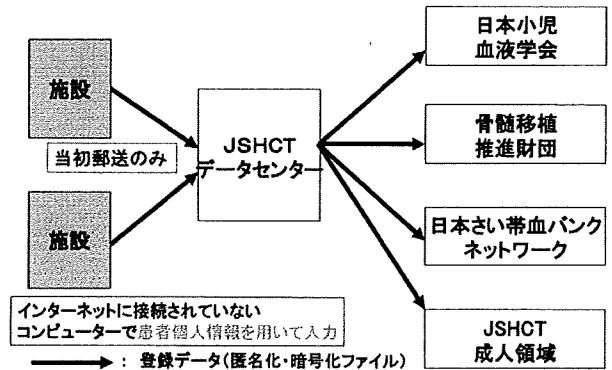


一元化登録の報告

熱田由子、鈴木律朗

名古屋大学大学院医学系研究科
 造血細胞移植情報管理・生物統計学

一元化・電子化登録 Since 2006



提出データのWeb送信

移植登録一元管理プログラム TRUMP

お問合せ | ダウンロード | セットアップ手順 | 更新履歴 | WEBデータ受付 | Q&A | ご意見

JSHCT WEB データ受付

JSHCT台帳登録 本登録
 (印は必須項目)
 登録施設名: _____

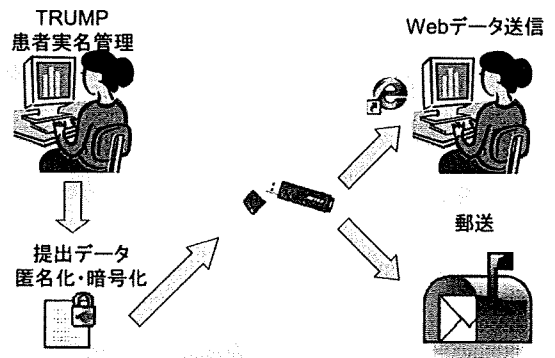
送信者氏名: _____

送信者メールアドレス(受領メールが届きます): _____

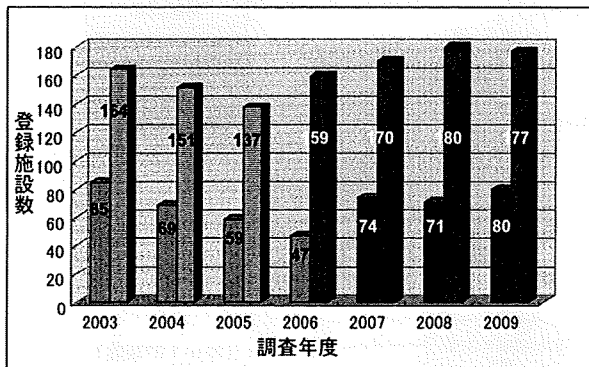
送信者メールアドレス確認(上と同じアドレスを再度ご入力下さい): _____

提出ファイル (例 C:\Users\example\Desktop\提出データXXXXXXXX.jaf.jcf)

Webデータ送信の運用



一元化登録 since 2006 登録施設数の推移



登録形態

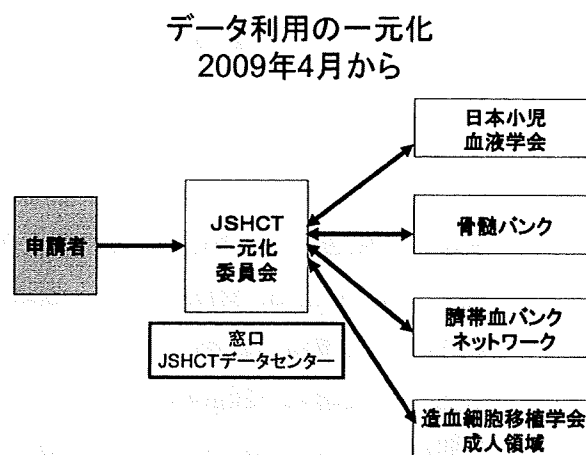
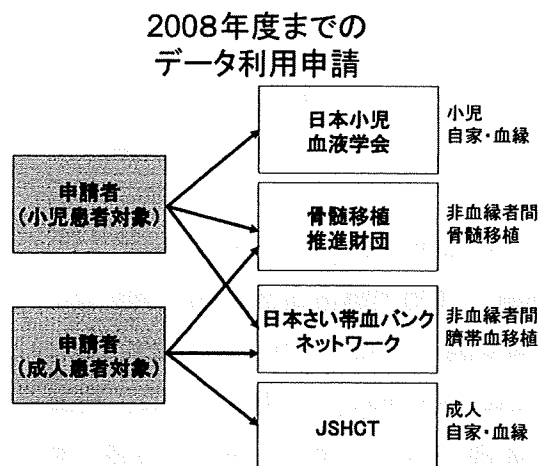
- TRUMPを用いた電子登録
 - Web送信
 - 96 / 256施設, 37%
 - 郵送(USBメモリースティック・CD-Rなど)
- 紙CRFを用いた登録 1/257

登録情報の安全性

- 郵送・送信トラブル
 - なし
- 郵送時の媒体(メモリースティック)のウイルス感染
 - なし

データ返還

- 2005年度までに紙調査票で登録されたデータをTRUMP形式に変換し、施設へ返還
- スケジュール
 - **JSHCT** 成人自家・血縁(2008年1月)
 - **JSPH** 小児自家・血縁(2008年12月)
 - **JMDP** 非血縁骨髄(2008年12月)
 - **JCBBN** 非血縁臍帯血(2010年度予定)



データ利用の一元化により

- Registryをまたがるデータ利用が効率的に
- 二次(追加)調査が可能に
 - TRUMPにない調査項目
 - 別途JSHCT倫理審査委員会での承認が必要
- 同一施設内で投稿が終わっていない場合でも別の申請者からの申請が可能

データ利用申請実績 (2009.4-2009.12)

- 2009年申請件数
 - 13件
- 複数registry対象
 - 9件
- 論文作成目的
 - 9件
- 二次(追加)調査
 - 3件

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」班
平成21年度第2回 合同班会議（平成22年1月30日、東京）

HLA-C と臍帯血移植の成績

甲斐俊朗（兵庫医科大学輸血部）、荒木延夫（兵庫県赤十字血液センター）、
原 宏（樹徳会上ヶ原病院）

目的；HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と臍帯血移植成績に関する報告は少ない。KIR-L が GVH 方向に不適合のドナーからの移植が KIR-L 適合ドナーからの移植に比べ生存率、非再発生存率が有意に高く再発率が低いとの報告がある一方、骨髄非破壊的前処置(RIC)による移植では KIR-L 不適合移植の方が生存率が低く、骨髄破壊的移植(MAC)では KIR-L の適合・不適合は生存率に影響を及ぼさないとの報告がある。今回、我々は、兵庫さい帯血バンクから提供した移植例について HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と移植成績について解析した。

対象；1997.9 から 2009.8 までに移植を行った初回臍帯血移植 378 例(AML;152, ALL;108,CML;35, MDS;83)で、複数臍帯血移植、骨髄内臍帯血移植例は除いた。年齢の中央値は 38 歳(5ヶ月～72 歳)、16 歳未満の小児 87 例、成人 291 例、体重の中央値は 52kg(4.4～82kg)、前処置は MAC 245 例および RIC 132 例、移植病期は standard risk 群 151、中間群 53, high risk 群 174 例である。移植細胞数(凍結時)は、NCC が $2.61 \times 10^7/\text{kg}$ (1.41-26.3), CD34+細胞 $0.94 \times 10^5/\text{kg}$ (0.16 - 38.31)であった。

結果；GVH 方向の KIR-L (HLA-C1 グループまたは C2 グループ、Bw4, A3,11) 不適合移植例は、HLA-C1/C2 が 37 例(10%)、Bw4 が 26 例(7%)、A3,11 が 12 例(3%)、いずれかの KIR-L 不適合例が 57 例(16%)であった。生存率(OS)、無病生存率(DFS)、無イベント生存率(EFS)はそれぞれ KIR-L 不適合で 35%, 33%, 24%、適合例で 33%, 28%, 22%であり有意差はなかった。移植関連死亡 (TRM)、再発 (REL)、AGVHD (2度以上および3度以上)発症率についても両群で差を認めなかった。MAC および RIC 別に解析しても GVH 方向の KIR-L 不適合・適合と移植成績には有意差を認めなかった。移植病期リスク別に解析すると、両群間で OS, DFS,EFS に有意差を認めなかったが、good risk 群移植では KIR-L 不適合移植の生存率が低

い傾向にあった(OS, DFS, EFS それぞれ 47% vs 18%, 43% vs 20%, 31% vs 16%)。

HLA-C に関し、血清学的に HLA-A,B,DR 一致(0mm), 1 及び 2 抗原不一致 (1mm および 2mm) の症例について HLA-C 適合の有無が生存に及ぼす影響について検討したところ (血清学的 0mm, 1mm, 2mm の EFS はそれぞれ 33%, 28%, 16%)、EFS は 0mm で(HLA-C 適合 vs 不適合 ; 44% vs 18%, $p=0.0181$)、1mm で 23% vs 30% (ns)、2mm で 37% vs 33% (ns)であり、A,B,DR 0mm 症例では HLA-C の不適合があると生存率は有意に低下していた。

結語 ; 今回の解析からは、KIR-L 不適合(GVH 方向)は移植成績に有意な影響を及ぼしてはいなかった。HLA-C に関しては血清学的に A,B,DR 1-2 抗原不一致移植例については C の適合性を考慮しなくても良いが、HLA-A,B,DR 一致臍帯血を選択する場合には HLA-C も一致しているものを選択する方が良いとの結果が得られた。臍帯血の選択に当たり KIR-L 適合性、HLA-C 適合性をどのように考えるかについては症例数を増やした更なる解析が必要である。

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」研
平成21年度第2回班会議

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)
— 進捗状況 —

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

<研究分担者>
国立がんセンター中央病院 田野崎 隆二

<研究協力者>
東京大学医科学研究所 高橋 聡
千葉大学医学部 井関 徹
日本医科大学 田近 賢二

【目的】
東京大学医科学研究所附属病院の方法を用いて、同種造血幹細胞移植の適応となる成人造血幹
悪性腫瘍患者に対する骨髄破壊的移植者間同種臍帯血移植の有効性と安全性を評価する。

【対象】
同種造血幹細胞移植の適応があり、HLA適合または1抗原不適合の血縁者ドナーが存在せ
ず、本研究の適応基準を満たす以下の20～54歳の造血器悪性腫瘍患者

1. 初回寛解期でないVdA non-M₂急性骨髄性白血病/リンパ性白血病、第2回目以降の寛解期
2. 予後不良な初回寛解期の急性白血病
3. 血癌
4. 慢性骨髄性白血病、第2回目以降の慢性期、および移行期
5. 骨髄異形成症候群(RAEB-1、RAEB-2および輸血依存性が無いあるいは高リスク染色
体異常を有する RA)および骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病

【登録】
★登録後は研究調整医師と連絡を取り、原則として医科研の方法を再現するように初めて移植を施行する。

【臍帯血移植】移植至適時期に遅滞なく移植

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBE	12Gy	1	1	1					
G-CSF	5 μg/kg								
Acyc	1g/kg					1	1	1	1
GPA	60 mg/kg								1
臍帯血TBE									1
シクロスポリン	3 mg/kg 10 時間未満								1
MTX									1

※骨髄系造血器腫瘍に対しては、G-CSF 5 μg/kg/dayをシクロスポリン開始12時間前より開始投与、
終了は2日目2回目のシクロスポリンの投与終了時刻とする。

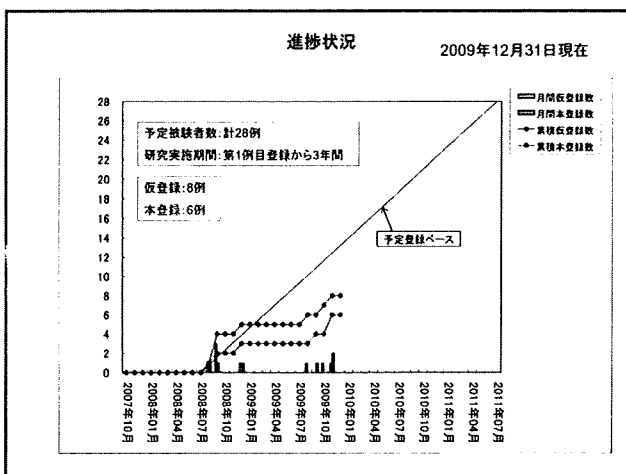
移植後100日 プロトコル治療終了
移植後1年 観察終了

IRB申請状況 2009年12月31日現在

IRB承認施設(17/21施設)	承認日
札幌北極病院	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

本登録症例

登録番号	施設名	登録日	経過日数
0603-01	大阪市立大学医学部	2008年8月29日	482
0603-02	大阪市立大学医学部	2008年9月17日	464
0603-03	大阪市立大学医学部	2008年12月3日	388
0603-04	京都大学医学部	2009年9月7日	114
0603-05	日本医科大学	2009年11月2日	59
0603-06	東京慈恵医科大学柏病院	2009年11月30日	30



最新プロトコル(第1.2版)と変更内容

該当項目	変更後内容
対象患者	血清クレアチニン値、血清総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下。ただし、総ビリルビンは肝臓由来でないことが臨床的にほぼ確実である場合には登録可とする。この場合には、症例適格性委員の審査を必要とする。
対象患者	患者が抗HLA抗体陽性の場合、これと反応しない種類のHLA抗原の臍帯血ユニットであること。
抗HLA抗体検査	仮登録後に研究班で施行

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
研究課題：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）

研究分担者 足立壮一 京都大学大学院医学研究科人間健康科学 教授

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 AUC₀₋₄、C₂ 値(内服 2 時間後の血中濃度)および C_{max} 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 (CyA) の目標血中濃度、至適使用量および点滴方法等 CyA の使用方法は各施設の経験に基づき行なわれている。小児の移植においては、京都大学小児科からパイロット試験で、3 時間点滴法の有用性と点滴時の C₃ 値(CyA 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 時間点滴における目標 C₃ 値を設定して CyA 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 GVHD 予防として、CyA 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) を目標値として投与量を調節する。CyA の体内薬物動態を検討し、CyA の標準的投与方法を確立する。Day29以降に、1 日点滴量の 2 倍の経口剤ネオーラル® (CyA-MEPC) 1 日 2 回内服に切り替えて、同様の検討をする。また、同時に急性 GVHD 発症の有無について検討する。

用量調節

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、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、注射投与量の倍量の CyA-MEPC に変更し、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

$$(900/A) \times (\text{現在の使用量}) = (\text{新たな使用量})$$

1,500ng/ml を上回った場合

$$(1,400/A) \times (\text{現在の使用量}) = (\text{新たな使用量})$$

(評価項目)

以下の項目について検討する

主要評価項目: CyA 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)

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人間健康科学
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っており、
小児造血細胞移植を行なっている施設から以
下の6施設の参加表明があった。

- 京都大学医学部附属病院
- 福井大学医学部附属病院
- 神戸中央市民病院
- 京都桂病院
- 松下記念病院
- 京都市立病院

倫理面への配慮

本試験を施行するにあたり、京都大学の倫理
委員会の承認を得た。また各参加施設にも施
設内の倫理委員会の承認を得て実施している。
対象患者の個人情報は特定されないように厳
格な配慮をし、その情報管理は厳密に取り扱
うものとした。

C. 研究結果

登録予定数は10例。研究開始1年6ヶ月
が経過し、2010年1月末時点で4例の登録が
あった。現在も登録受付を継続中である。

D. 考察

本研究を開始する以前に当科で検討した臍
帯血移植10例に対するCsAの3時間点滴静
注法では、以下の結果が得られている。

□C3値がAUC₀₋₁₂、AUC₀₋₆に強い相関を示し
た。□移植後早期は、用量を調節した後でも
目標C3値である800ng/ml以上に達しない例
が多かった。□急性GVHD (Grade II) の発
症を3例に認めたが、いずれも皮膚のみであ
った。□内服変更後も3時間点滴法と同様の
動態を示した。□CsAによる重篤な腎障害、脳
症などは認めなかった。

これらの結果を基に、多施設での安全かつ有
効な結果が得られるかの検討が必要である。

E. 結論

少数例の検討だが、シクロスポリン3時間
点滴静注法にて目標血中濃度に到達させるこ
とで、重篤なGVHD、腎毒性、神経毒性はお
こさず有効な結果が得られると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
予定あり
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ex vivo 増殖臍帯血T細胞輸注療法臨床試験

東京医科歯科大学・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

梶原道子、森尾友宏

臍帯血移植では輸注細胞数が限られていることに加えて、ドナーリンパ球輸注が行えないという問題点がある。移植に用いる臍帯血の5%程度を予め抗CD3抗体/IL-2で増幅しておけば、移植後一定の確立で発生する再発・混合キメラ・感染症などの際に用いることが可能である。

今までの検討からは臍帯血1mLから2週間程度で $1-2 \times 10^9$ 細胞以上のT細胞を増殖培養可能なことが判明している。2008年1月から2009年12月までの東京医科歯科大学細胞治療センターに対する臍帯血T細胞培養依頼は以下の通りであり、輸注したバッグに残る細胞からT細胞増殖をしているが、15例中13例でCD4T細胞を調製可能であった。

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	5	○	○
	再生不良性貧血(2nd SCT)	1	依頼のみ	#
再発に備えて	急性骨髄性白血病	3	○	○
	急性リンパ性白血病	2	○	○
	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	依頼のみ	#
	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	依頼のみ	#

本研究班では1年前に同治療法に関するアンケート調査を行うと共に、臨床試験とする場合の運用上の問題点(搬送など)を検討しつつ、東京医科歯科大学および神戸先端医療センターにおいて探索的臨床研究を進めてきた。今までの臨床研究ではCD4+CD8の投与を含め、grade III-IV GVHDは認めていないが、疾患群や年齢に偏りがあり、全T細胞での投与経験も少ない。今回は同治療法の安全性を検証するために、8名のプロトコール委員の下で、第I相臨床試験のプロトコール策定を開始した。

対象はハイリスク移植患者、移植後白血病再発患者、移植後混合キメラ臍帯血移植後患者で、主要評価項目は安全性、副次評価項目として急性GVHD、キメラ、白血病細胞の残存などとし、それぞれを評価する。

さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA一致、あるいはHLA1、2抗原不一致(血清レベル)で、総投与細胞数として 2×10^7 /kg(患者体重)以上の臍帯血が見出される患者で、同意が得られた場合に事前登録を行い、臍帯血から輸注に必要なT細胞数が増幅され、生着が確認された際に、適格基準・除外基準に照らし、その後再発や混合キメラとなった時点で、本登録に移行する。適格性が確認された際には、凍結したT細胞を各施設が搬送し、急速融解の後に投与する。

臨床試験は用量増加試験とし、最大 2×10^7 /kgのT細胞を投与する。提供臍帯血量、選択基準、除外基準、搬送の方法、臍帯血バンクネットワークでの審議など様々なポイントがあり、また最終的にどのような疾患群を対象として今後の研究を行うか、さらなるapplication開発をどうするかなども重要と考えている。発表では具体的なたたき台を示す予定であるが、ご意見やご示唆を頂戴したい。

プロトコール委員会委員(敬称略)

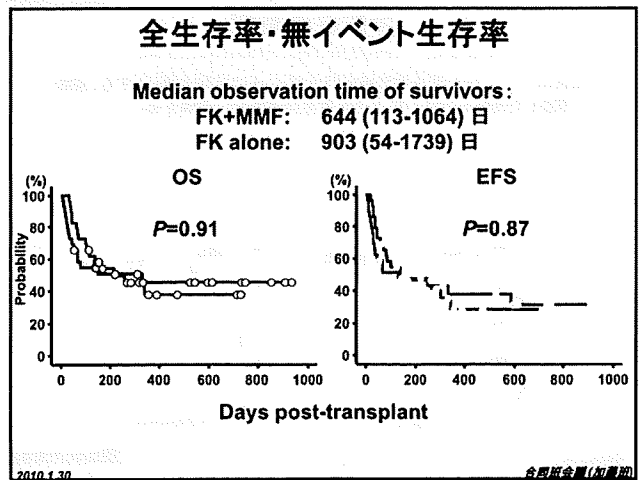
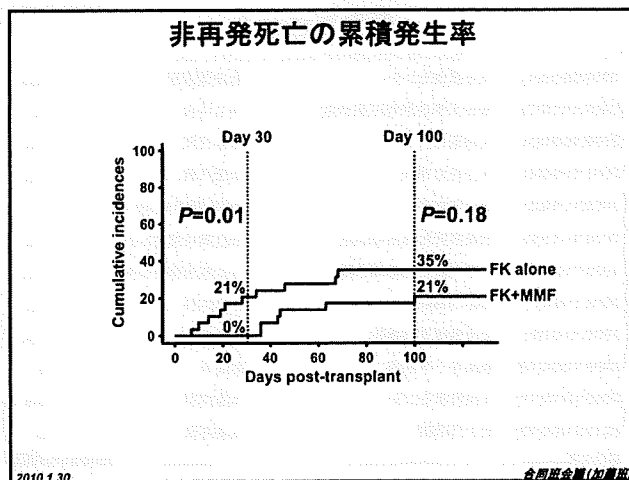
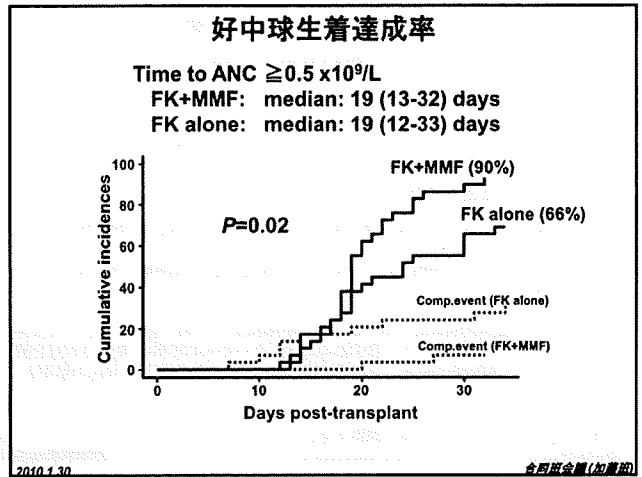
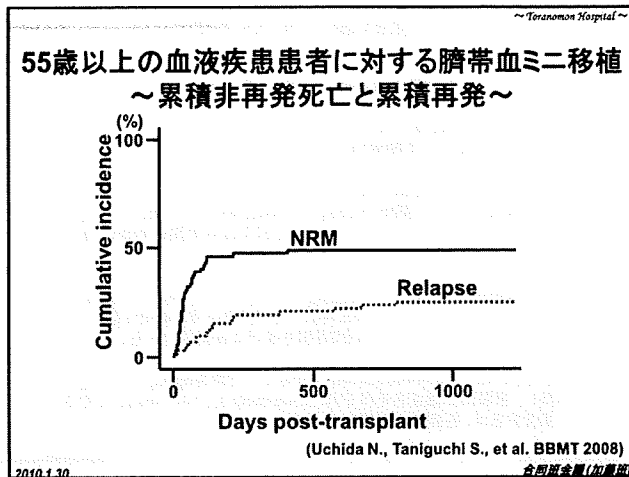
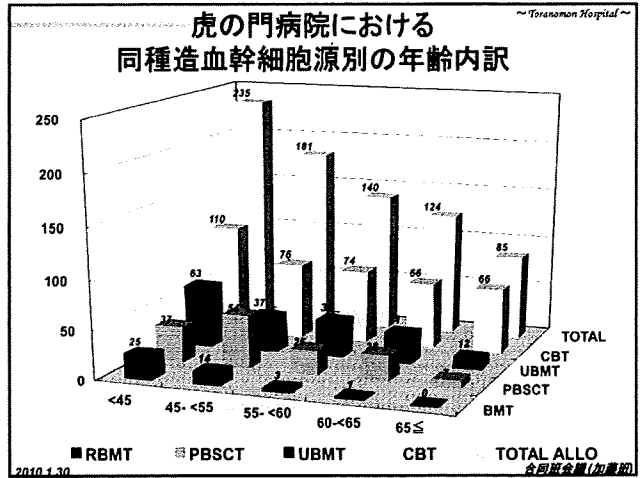
先端医療センター 再生医療診療科	伊藤仁也
東海大学医学部血液腫瘍科	鬼塚真仁
虎の門病院 血液内科	谷口修一
国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植グループ	田野崎隆二
九州大学病院 遺伝子細胞療法部	豊嶋崇徳
東京都健康長寿医療センター 血液内科	宮腰重三郎
東京医科歯科大学医学部小児科	森尾友宏
日本大学医学部附属板橋病院小児科	谷ヶ崎 博

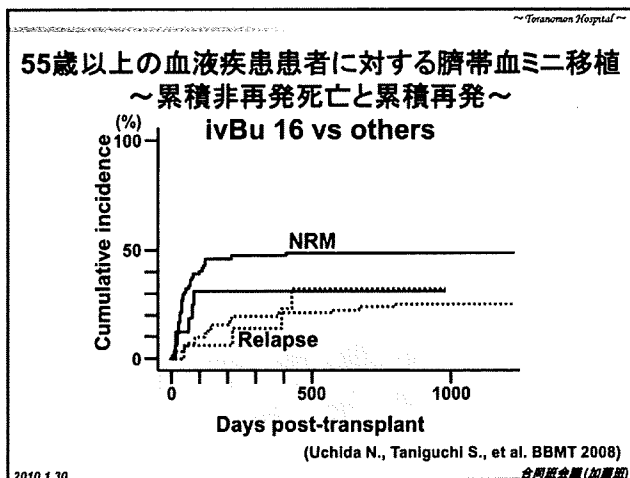
~Toranomon Hospital~

高齢者造血器疾患に対する 臍帯血移植の現状と前方視的試験

虎の門病院血液内科
内田直之、谷口修一

2010.1.30 合同医会館(加藤紹)





JSOT研究会
Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (日本細胞移植研究会)

高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の安全性と有効性の検討
JSCT FB09

目的: 55歳以上70歳以下の急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病に対し、リン酸フルダラビン180mg/m²と静注ブスルファン12.8mg/kgによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の安全性と有効性を多施設で検討する。

Primary Endpoint: 移植後60日までの生存率および100日時点での生存率

Secondary Endpoint: ①再発率、②移植後30日以内の死亡、③移植後90日以内の死亡、④移植後90日以上の生存率

①急性骨髄性白血病 (FAB分類のM3を除く)

第一再発期を越えた進行例、SWOG/ECOG基準のハシリク例、寛解導入に2コース以上を要した例、AML/ALの初発第一再発例、及び骨髄異形成症候群からの急性白血病

②有核異形成症候群

WHO分類基準を満足するリン酸フルダラビンとブスルファンによる移植前治療

③移植後30日以上の微小残留病(%)及び移植後90日以上の造血幹細胞を要する例

ドナー選別基準

①HLAのA/B/DRの8遺伝子座が完全一致した血縁・非血縁ドナー

②6遺伝子座一致・1抗原/遺伝子座不一致の血縁・非血縁ドナー

③HLA-DQB1の3位位座以下の不一致で、全有核細胞数 $\geq 2 \times 10^6 / \text{mL}$ である臍帯血

移植前治療: GVHD予防:
血縁HLA一致ドナー Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg
Ciclosporin + 短期MTX
血縁HLA不一致ドナー・非血縁ドナー Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg ± TBI 2Gy
Tacrolimus + 短期MTX
臍帯血ドナー Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg + TBI 2Gy × 2
Tacrolimus + MMF

研究費用負担項目:
①移植前治療におけるセルセットに係る費用
②HLA抗体検査費用 (HVG方向のHLA-DQA2マーカーを有する場合)
③キメラシムズ検査: BM・PBドナーで両性別移植の場合: 全施設中STR-PCR法の実施費用
④臍帯血ドナーの全症例: 1細胞分離STR-PCR法の実施費用

研究代表者: 藤田 貴徳 国立病院機構 大分県病院
研究事務局: 内田 隆之 佐の内病院 血液内科
〒860-0811 Fukuoka 811-4-1111
E-mail: jsctfb09@nifty.com
TEL: 093-833-1111 FAX: 093-833-1111

データセンター: JSCT-FB09データセンター
〒104-8523 東京都中央区八重洲2-10-7
TEL: 03-4328-2075 FAX: 03-4328-2076

2010.1.30 全国血液学会(総会期)

治療計画(移植前治療)

Day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
リン酸フルダラビン	30mg/m ² /day								
静注ブスルファン	3.2mg/kg/day								
全身放射線照射		この期間の何れかの日に							
(非血縁・血縁不一致は2Gyを推奨、臍帯血は4Gy)									
同種骨髄・末梢血幹細胞・臍帯血移植									

① リン酸フルダラビンはday -7からday -2まで30mg/m²/dayを6日間投与する。

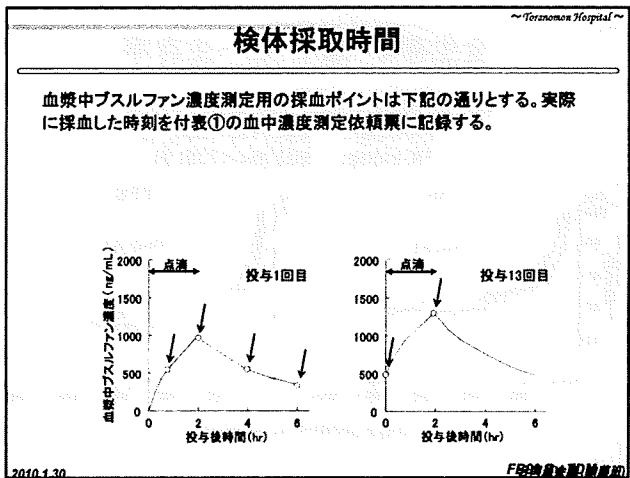
② 静注ブスルファンはday -6からday -3に0.8mg/kgを6時間毎に1日4回、計16回投与する。

③ 全身放射線照射はday -7からday 0の移植前までの間に実施する。非血縁骨髄ドナー、もしくはHLA不一致のある血縁ドナーからの移植の場合は2Gyを推奨するが、各施設の裁量に任せる。臍帯血ドナーからの場合は4Gyの照射とする。

⑤ Filgrastimはday 5以降に開始する。

2010.1.30 JSCT研究会(総会期)

- 治療計画(GVHD予防)
- ④ MMFは九州大学病院病態修復内科学より供与される。
- 血縁HLA一致BM・PBドナー
Ciclosporin + 短期MTX (day 1: 10mg/m², day 3, 6: 7mg/m²)
 - 血縁HLA不一致BM・PBドナー・非血縁BMドナー
Tacrolimus + 短期MTX (day 1: 10mg/m², day 3, 6, 11: 7mg/m²
day 11の投与は各施設の判断に委ねる)
 - 臍帯血ドナー
Tacrolimus + MMF (15mg/kg × 2 day 0~30、経口二分割投与、
30日時点で治療を要するGVHDを認めない場合2週間をめぐりに減量中止する。)
- Ciclosporin・Tacrolimusはday -1からそれぞれ3mg/kg、0.03mg/kgで開始し、目標血中濃度をそれぞれ350ng/ml以上、10-15ng/mlにすることを推奨するが、各施設の裁量に任せる。
- 2010.1.30 JSCT研究会(総会期)



症例登録状況

2009/09/30(1)	米子医療センター	血液腫瘍科	UBM
2009/10/26(2)	秋田大学医学部附属病院	第三内科	CB
2009/10/29(3)	札幌医科大学	第四内科	UBM
2009/11/05(4)	大分県立病院	血液内科	UBM
2009/11/16(5)	浜の町病院	血液・腫瘍センター	UBM
2009/11/13(6)	群馬県済生会前橋病院	白血病治療センター	RPB
2009/11/21(7)	群馬県済生会前橋病院	白血病治療センター	UBM
2009/11/23(8)	虎の門病院	血液内科	UBM
2009/12/07(9)	社会保険京都病院	血液内科	RBM
2009/12/08(10)	徳島赤十字病院	血液科	CB
2009/12/15(11)	九州医療センター	血液内科	RBM
2010/01/08(12)	虎の門病院	血液内科	CB

2010.1.30 JSCT研究会(総会期)