

『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部/造血細胞移植情報管理・生物統計学講座 准教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤（MMF および foscarnet）の使用状況を、日本造血細胞移植学会の移植全国登録とあわせて把握することが本研究の目的である。本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 314 例、foscarnet は 344 例で使用されており、使用状況を解析した。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29%と低く抑えられており、治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50%と良好な成績であった。CMV 感染症に対する foscarnet は、治療投与での改善度は 65%で、早期投与での抗原血症改善度は 86%に達した。どちらの薬剤も有害事象は極めて軽微であり、高い有効性と安全性が明らかとなった。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法である。しかしながら一方で、治療関連合併症による移植関連死亡が一定の割合で発生する。GVHD や感染症に対しては、数種類の保険承認薬が存在するが、既存の承認薬のみですべての GVHD や感染症がコントロールできるわけではなく、これら合併症により生命が失われることも稀ではない。こういった一連の合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、更には治癒をもたらす可能性のある移植治療の適応疾患の拡大が可能となる。

GVHD の予防・治療薬および難治性ウイルス感染症の領域では、本邦では未承認でも海外では幅広く使用されている薬剤があり、これらを日本でも使用できるようにする必要がある。本邦でも個人輸入や適応外使用などによって使用されている例がある。厚生労働省は、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差があるため我が国独自のエビデンスを求めており、これを把握して集計・解析することが保険承認をめざす第一歩となる。

本研究の目的は、これらの薬剤のうち特に重要性の高い免疫抑制剤 MMF と抗ウイルス剤 foscarnet について、我が国での使用実態および効果・有害事象を後方視的に把握することである。さらに、製造企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、他の分担研究者の研究成果とともに、海外論文などの客観

的データとあわせて、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認取得を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。これらの薬剤が我が国でも承認されれば、難治性血液腫瘍に対する有効な治療法の確立につながり、国民の健康に資することになる。またこの研究を通じて、移植領域に必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設である。各施設に対し郵送でアンケートを 2 回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し MMF および foscarnet を使用した経験の有無と症例数を調査した。「使用経験有り」の施設の症例については日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム（TRUMP）に登録のデータを用い、移植情報の詳細を TRUMP から抽出する。TRUMP に既に MMF および foscarnet の投与歴が記録されている例は、自動的に 2 回目のアンケートに含められた。

2 回目のアンケートは MMF および foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査した。

(MMF)

- 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等 抗生剤の使用の有無)
- 予防投与か治療的投与か、治療投与の場合対象は急性 GVHD か慢性 GVHD か
- 投与量 (1 回量、一日量)
- 投与期間
- 併用治療 (CyA、FK506、Steroid、その他)
- 有害事象の有無とその内容 (特に血球減少、消化管毒性に関して)
- 投与量変更の有無 (有害事象による・よらない)
- 治療効果 (GVHD の改善や併用薬減量)
- MMF 治療を中止したときはその理由
- MMF 治療後の原病の再発の有無
- MMF 治療後の生存・死亡

(Foscarnet)

- 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- 併用薬
- CMV の感染部位
- CMV serology (patient/donor)
- CMV ウイルス量
- Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- 有害事象(骨髄抑制、生着不全、Neutropenia、腎障害、電解質異常等)
- 治療効果

<倫理面への配慮>

研究計画は、文科省・厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。調査の研究計画書は、名古屋大学の倫理委員会で承認を得た。その後造血細胞移植学会の全国集計データ管理委員会での承認を経て、造血細胞移植学会倫理委員会からも承認を得た。

C. 研究結果

本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 314 例、foscarnet は 344 例で使用されていた。本年度はこの研究成果の論文化を行った。MMF の投与目的は 162 例が GVHD 予防であり、93

例が急性 GVHD の治療目的、53 例が慢性 GVHD の治療目的、その他 6 例が上記の組み合わせの複合的な目的であった。原疾患は様々であったが、62%の症例が HLA 不適合移植で、特に予防投与に限れば 75%が HLA 不適合移植であった。投与量は、予防投与では 250 mg/body の 1 日 3-4 回投与が多く、治療目的の場合は 500-1000 mg/body の 1 日単回投与が多かった。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29%と低く抑えられていた。治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50%であったが、慢性 GVHD 改善度は 20%に留まった。有害事象は好中球減少・血小板減少および感染症が全体の約 14%にそれぞれ認められ、ついで下痢の 10%、悪心の 6%と続いた。それぞれ約 3 分の 1 は「因果関係なし」と主治医が判定したもので、また重篤な有害事象は認められなかった。

Foscarnet を投与された 344 例のうち 320 例は CMV に対して使用されており、24 例は HHV-6 など他のウイルス感染症に対して使用されていた。投与目的が CMV の例では、78%が CMV 抗原血症のみの早期投与(pre-emptive therapy)であり、20%が各種臓器の CMV 感染症の治療目的であった。純粋な予防投与目的は、わずか 2%に限られていた。CMV 感染症の 65 例の内訳は、消化管 CMV 感染症が 71%と大多数を占め、肺炎の 18%が次いで多かった。また、ganciclovir などの前治療薬のある例が 61%であり、これらは骨髄抑制など前治療薬の投与で有害事象を生じたため foscarnet に切り替えざるを得ない例であった。残りの 39%は前治療薬はなかったが、既に造血能が十分でないなど ganciclovir を使いづらい状況が存在する例であった。Foscarnet の投与量は、7 mg/kg から 216 mg/kg と幅広く分布していた。90 mg/kg と 180 mg/kg に 2 つのピークがあり、これはそれぞれ foscarnet の維持投与量と初期治療投与量であった。治療投与での改善度は 52%で、早期投与での抗原血症改善度は 90%に達した。有効例では CMV 抗原血症量が foscarnet の投与によって著明に減少しており、効果が裏付けられた。有害事象は電解質異常の 11%、好中球減少・血小板減少が各 6%、腎障害が 3%と軽微であった。

D. 考察

MMF, foscarnet とも、予想以上に多くの症例で使用されていた。本調査は血縁移植に限った調査である

ことを考慮すると、国内での推定使用例数は約3倍の各1,000例に達することが予想され、どちらも日本の造血細胞移植にとって必要性の高い薬剤であることが明らかとなった。いずれの薬剤も有効性は、文献で報告されている海外での成績と同等かそれ以上であり、有害事象は同等以下であった。GVHD予防・治療に用いられるシクロスポリン・タクロリムスといったカルシニューリン阻害剤は、腎障害や微小血管障害といった有害事象が比較的高頻度に認められ、これらが造血細胞移植の成績を下げる誘因であるとともに、十分なGVHD治療ができない要因ともなっている。今回のMMF投与例ではHLA不一致移植が多くを占めることと合わせ考慮すると、MMFの免疫抑制効果は高く、一方有害事象は低く抑えられており、本剤が日本の造血細胞移植で使用できるようにする必要性は高い。Foscarnetに関しては、欧米の実際とは異なる少量投与が一部で行われていたが有効性は低く、90mg/kg以上の投与量での有効性が高かった。有害事象は180mg/kg群でも同等であり、同量が至適投与量と考えられた。MMFでは1000mgと2000mgで投与量別の解析を行ったが、2000mgの方が有効性は高かった。有害事象は2000mgの投与で増加したが臨床的に対応可能であり、同量が至適投与量と考えられた。今後MMFに関しては、非血縁者間移植での有用性を調査すべきであると考えられた。

日本造血細胞移植学会の移植全国登録を用いて、造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤の使用状況を調査することが可能になった。免疫抑制剤MMFおよび抗ウイルス剤foscarnetはいずれも本邦の保険承認を取得していないが、血縁移植だけでそれぞれ300例以上に使用されており、臨床的な必要性は高いと言える。どちらの薬剤も海外で報告されているのと同様以上の高い有効性と安全性を示し、保険適応拡大が急務である。同時に、稀少疾患治療薬とは言え、十分な有効性や安全性の情報なしにこれだけの薬剤が使用されていることは問題であり、集計・解析・報告体制の確立が急がれる。本研究では、foscarnetは180mg/kg、MMFは2000mgの投与量が至適投与量と考えられ、本邦での保険承認用量として推奨されるが、MMFに関しては非血縁者間移植での調査結果も含めて検討されるべきである。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『慢性GVHDに関する基礎的研究』

研究分担者 豊嶋 崇徳 九州大学病院/遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD)は、移植後の長期予後と QOL に影響を及ぼす重大な合併症であるが、その慢性化あるいは終息する機序は明確ではない。今回われわれは、活性化されたドナーT細胞が大量のアロ抗原に暴露されることにより T細胞疲弊が誘導され、GVHDの慢性化の抑制に関わっている可能性を示した。

A. 研究目的

GVHDは、移植後の長期予後と QOL に影響を及ぼす重大な合併症であるが、慢性化あるいは終息する機序は明確ではない。われわれは今までにわれわれの開発したマウスモデルを用い、中枢性および末梢性の寛容機構の異常が慢性 GVHD の発症に関わっている可能性を示してきた。T細胞疲弊(T-cell exhaustion)はウイルス持続感染に関与する新たな機序として注目されている。われわれはこのT細胞疲弊がGVHDの慢性化・持続の決定づけに関与するのではないかと考え、検討を行った。

B. 研究方法

T細胞の活性化、疲弊には抗原量と暴露期間が重要であるとされている。そこで、アロ抗原(マイナー組織適合性抗原提示細胞)が血液由来細胞のみに発現するキメラマウスを作製し、これをレシピエントとしてマイナー組織適合抗原不適合ドナーより骨髓移植を行った。移植後にドナーT細胞の活性化、T細胞疲弊に関わるPD-1/PD-L1系の発現を経時的に検討した。またT細胞のアロ応答性とGVHDの重症度を観察した。

<倫理面への配慮>

動物実験に関して、九州大学動物実験施設での承認を得ている。

C. 研究結果

活性化されたドナーT細胞が標的臓器に遊走し、標的上皮細胞に発現した同種抗原を認識して攻撃するが、この相互作用の間にドナーT細胞のPD-1の

発現が増強し、そのリガンドであるPD-L1がGVHDの標的細胞で発現亢進し、その結果T細胞疲弊が誘導され、GVHDが減弱することが明らかになった。標的上皮細胞が同種抗原を発現しない場合はこのようなT細胞疲弊やGVLの減弱はみられず、この現象はドナーT細胞と標的上皮細胞の相互作用によってもたらされることが確認された。また抗PD-L1抗体の投与によってPD-1/PD-L1経路を阻害するとT細胞のエフェクター機能が回復しGVHDが増悪した。

D. 考察

アロ抗原はレシピエントに終生存在し続けるにも関わらず、GVHDが終息する現象は今まで解明されてきていなかったが、今までわれわれが示してきた中枢性および末梢性の寛容機構の再構築に加え、T細胞疲弊によってこの現象が説明できる可能性が示された。

E. 結論

ドナーT細胞が、レシピエントに発現する大量のアロ抗原に暴露されつづけることによりアロ抗原応答性が低下し、GVHDの終息に関与する新たなメカニズムの存在が示唆された。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植におけるミコフェノールモフェチル (MMF) 投与の急性移植片対宿主病 (aGVHD) 予防効果 (有効性と安全性) に対する多施設共同 phase II 臨床試験 』
研究分担者 中前 博久 大阪市立大学大学院医学研究科/血液腫瘍制御学 講師

研究要旨

血縁または非血縁ドナーからの初回同種造血幹細胞移植における急性 GVHD 予防として、血縁者間同種造血幹細胞移植では CsA+MMF 療法、非血縁は Tac+MMF 併用療法の安全性及び有用性を検討することを本研究の目的とする。対象は他の治療では治癒や長期生存が期待できないために、同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者のうち、血縁または非血縁に適切な HLA ドナーを有する移植時年齢 16 歳以上 70 歳未満の患者を対象とし、移植後 100 日以内での grade II-IV の急性 GVHD の発症頻度を主要評価項目とした非無作為化非盲検非対照多施設共同前向き臨床試験である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の予後に大きな影響を与える合併症としては GVHD、前処置毒性、細菌、真菌やウイルスなどの感染症などがあり、これらの合併症を減少させることは同種造血幹細胞移植の予後に大きな改善につながる。急性 GVHD 予防にはカルシニューリン+短期 MTX 併用療法が標準的な予防法でとして広く行われている。しかしながら、MTX 投与は重症消化管粘膜毒性の発生頻度が多く、また生着遅延の可能性も示唆されており、こうした問題を背景に、近年、MMF を用いた GVHD 予防が施行されるようになってきている。MMF の投与量、投与期間は既報告により様々であるが、いずれも同種造血幹細胞移植における MMF 投与の安全性と従来の免疫抑制療法とおおむね同等の効果を有すると結論している。本研究では、造血器悪性疾患における血縁者間同種造血幹細胞移植での急性 GVHD 予防としての CsA+MMF、血縁者間同種造血幹細胞移植での急性 GVHD 予防としての Tac+MMF 併用療法の安全性及び有用性を検討する。この方法により、血縁 HLA 一致ドナーにおいて広く用いられている CsA+短期 MTX 併用療法と、一方、非血縁骨髄バンクドナーにおいて広く用いられている Tac+短期 MTX 併用療法と同等の急性 GVHD 予防効果を達成することが可能かを検討することを目的とする。

B. 研究方法

I. 対象患者と研究期間

- ・[対象患者] 同種造血幹細胞移植以外の治療では治癒や長期生存が期待できない移植時の年齢が 16 歳以上 70 歳未満で、血縁および非血縁で HLA 適合ドナーを有する造血器疾患患者。
- ・[研究予定期間] 症例集積期間：倫理委員会承認後から 2011 年 9 月 30 日まで、症例追跡期間：倫理委員会承認後から 2012 年 9 月 30 日まで。[予定症例数] 血縁：19 例 (最大 30 例)。非血縁：29 例 (最大 45 例)

II. 試験方法

1. 試験デザイン：非無作為化非盲検非対照試験。第 II 相臨床試験

2. 投与方法、投与量、投与期間

a) CsA 投与方法 (血縁間同種造血幹細胞移植)

CsA は day-1 より 3mg/kg/日量で経静脈投与を開始する。原則として 24 時間持続投与では target 250-400 ng/ml を目標に、2 回点滴投与では トラフ 200-300 ng/ml を目標にコントロールする事を推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。内服可能時より内服へ変更、GVHD 発症がなければ day 60 で減量を開始し、day 120-150 での中止を原則とする。

b) Tac 投与方法 (非血縁間同種造血幹細胞移植)

Tac は day-1 より 0.03mg/kg/day の 24 時間持続点滴で開始する。原則として血中濃度 10-15ng/ml を

目標に調整し、内服可能時より内服へ変更し、ト
ラフ値5-12ng/mlを目安にコントロールする事を
推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。
GVHD発症がなければday100で減量を開始し、
day150-180での中止を原則とする。

c)MMF投与法

移植終了6時間後以降より、1500mg/day (500mg×3
回/day, 8時間毎) で投与開始する。GVHD発症が
なければ原則としてday30-40より減量開始し
day60-100で中止する。

3.中止基準

100日以内の治療関連死亡が50%を超える確率が
80%を越えた場合には、本研究を一時中止し、必
要に応じて効果安全性評価委員に諮問すること
とする。例えば、10人中7人以上、15人中10人
以上、20人中12人以上に同イベントが発生した
場合などである。

4.評価項目

1)主要評価項目

移植後100日以内でのgrade II-IVの急性GVHDの
発症頻度。

2)副次的評価項目

<倫理面への配慮>

試験中に重篤な有害事象が発現した場合は、試験
担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全
性の確保をはかるとともに、診断および原因の追究
に努める。試験担当医は予期しない重篤な有害事象
が発現した場合には速やかに試験責任書に報告す
る。

C. 研究結果

本邦における一般的なGVHD予防 (CsA+短期
MTX) での同種血縁移植grade II-IVの急性GVHD発
症に関しては、24%から37.5%程度である。MTXの
代わりにMMFを用いた場合のGVHD予防効果は同
等程度が期待され、grade II-IVの急性GVHDの期待
発症率を30%と設定した。また、同種血縁移植にお
いてMMFのGVHD予防に関して、海外の報告では、
Bolwellらの報告47%、Nash等の報告62%である。
これらの結果および臨床的に許容可能な範囲を検
討し、閾値発症率を60%と設定し、血縁同種造血幹
細胞移植における目標登録症例数を19例とした。

一方、非血縁同種骨髄移植におけるgrade II-IVの

急性GVHD発症に関しては、34.5% (HLA 8/8allele
一致) から42.7% (HLA C allele不一致) 程度である。
MTXの代わりにMMFを用いた場合のGVHD予防効
果は同等程度が期待され、grade II-IVの急性GVHD
の期待発症率を40%と設定した。また、Tac+MMF
でGVHD予防に関して、Sandmaier等の報告56%、
Perkins等の報告79%、Okamuraらの報告44%であ
った。さらに、MMFを3000mg/day分3投与へ変更す
ることでgrade II以上の急性GVHDの発症頻度が減
少する可能性を報告している。これらの考察に加え
臨床的に許容可能な範囲を検討し、grade II-IVの急
性GVHDの閾値発症率を65%と設定し、目標登録症
例数を28例とし、2つの非無作為化非盲検非対照多
施設共同前向き臨床試験を開始した。平成23年1
月15日時点でのIRB通過施設は3施設で、平成23
年2月の時点で血縁 (MMF-R) は10例の登録、非
血縁 (MMF-U) 7例の登録があり、比較的順調に登
録が進行している。また、100日以内の治療関連死
亡が50%を超える確率が80%を超えた場合には本
研究を一時中止し、必要に応じて効果安全性評価委員
に諮問するという試験の一時中止規準には現時点
で抵触しておらず、試験続行可能と判断している。

D. 考察

2008年に施行された血縁ドナーからの同種造血幹
細胞移植におけるMMF使用実態全国調査では、
GVHD予防として162例、急性GVHD治療として93例、
慢性GVHD治療として53例、計308例の使用報告があ
った。非血縁骨髄および臍帯血移植も考慮すると、わ
が国での造血幹細胞移植分野全体においては更に多
くの症例で使用されていると思われる。こういった背
景から実地臨床では、現在、保険適応外使用されて
いるMMFの同種造血幹細胞移植におけるGVHD予防に
対する保険適応拡大に寄与することが期待されてい
る。さらに、参加予定施設である国立がんセンター、
神戸大学、金沢大学、大阪市立大学への以前の聞き取
り調査の結果では、1年での血縁移植は44例程度が予
想される。そのうち本試験の条件を満たし同意が得ら
れる症例の割合を50%程度と見積もった場合、1年
での登録症例数は22例程度が予想された。アンケート
ではその他7施設からの参加予定が見込める状況であり
それらの施設からは5~10例程度の登録の可能性があ
りえると考えられた。これらの情報から1年での最大
登録可能症例数は30例程度が予想された。同様に1年

での非血縁骨髄バンクドナーからの移植は90例程度が予想され、そのうち本研究の条件を満たし同意が得られる症例の割合を30%程度と見積もった場合、1年での登録症例数は30例程度が予想された。アンケートではその他少なくとも7施設からの参加予定が見込める状況でありそれらの施設からは10～20例程度の登録の可能性がありえると考えられた。これらの情報から1年での最大登録可能症例数は45例程度が予想された。こういった調査から血縁間移植、非血縁間移植のいずれのプロトコールも十分に完遂可能であると思われる。また、既報告でも示されているように、MMFは比較的安全に使用できており、現在までは、プロトコール中止基準に抵触するような重篤な合併症の出現は見られていない。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD の予防に MMF の適応が拡大することは、実地臨床医のかねてからの希望である。その背景には、粘膜障害の軽減や生着の促進など、同種造血幹細胞移植後の予後の改善に結びつく期待がある。よって、今回の多施設共同前向き臨床試験により、本邦からの質の高い MMF のエビデンスを発信することは、非常に重要かつ不可欠といえる。現在、臨床治験の症例の蓄積は順調に進行しており、また、登録促進にも力を注いでおり、できるだけ早期の臨床試験結果の報告が期待される。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対するホスカルネットの安全性と有用性に関する検討 』
研究分担者 池亀 和博 兵庫医科大学/血液内科 講師

研究要旨

同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対し、現在本邦では ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血幹細胞移植後患者には用いにくい。海外においては、foscarnet が一般医療で使用されており、安全性・有用性が確立していることから、本邦の移植臨床現場においても foscarnet が使用されている現実がある。そこで日本造血幹細胞移植学会と協力し、本邦における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、その有効性および安全性を明らかにし、本邦での保険適応拡大の公知申請を行った。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の CMV 感染症は、最も頻度の高い日和見感染症であり、移植の予後に大きく影響する。海外においては、同種造血幹細胞移植後の CMV 感染症に対し foscarnet が一般医療で使用されており、安全性・有用性が確立している。本邦においては、現在 ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血幹細胞移植後患者には用いにくい。

本邦では foscarnet は「AIDS に合併する CMV 網膜炎」が唯一の保険承認病名であり、造血幹細胞移植後の CMV 感染症には承認されていない。しかしながら実際には、血球減少時の CMV 感染症の治療や臨床的な ganciclovir 耐性例を中心に使用されていると考えられる。すなわち本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないためにかえって十分な有効性や安全性の情報がないままに、治療に用いられていることが想定される。

今後の造血幹細胞移植時における保険適応取得を鑑み、日本造血幹細胞移植学会がその有効性および安全性に関する情報を把握し、公知であることを示す必要がある。そこで本研究では、日本造血幹細胞移植学会と協力し、本邦における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、造血幹細胞移植後 CMV 感染症に対する foscarnet の安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本邦における同種造血幹細胞移植施設、各施設に対し郵送でアンケートを行った。アンケートは2回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し foscarnet を使用した経験の有無と症例数。「使用歴有り」の症例については日本造血幹細胞移植学会 (JSHCT) の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細は TRUMP から抽出される。TRUMP に既に foscarnet 投与歴が記録されている例は、自動的に2回目のアンケートに含められる。

2回目のアンケートは foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査した。以下に調査項目を示す。

- ・ 前治療について(CMV に対する ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 投与期間中の腎機能データ (UN, Cre)
- ・ あれば Pharmacokinetics のデータ
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とした。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。

<倫理面への配慮>

今回の全国調査は、「疫学研究に関する倫理指針」の第3-7-(2)-(2)；人体から採取された資料を用いない場合のうち、イ；既存資料等のみを用いる「観察研究」に位置づけられる。後方視的な調査でもあるため、研究対象者から「説明・同意文書」によるインフォームド・コンセント(IC)の取得は行わない。追加調査によって得られたデータもまた「疫学研究に関する倫理指針」に記載されている「既存資料」と解釈できるため、ICの取得は行わない。ただし研究を実施していることが一般に周知されるよう、造血細胞移植学会のホームページで本研究の実施を開示する。収集されたデータには個人情報が含まれないが、万一の場合に備えデータを保存したコンピューターや記憶媒体に対しては厳重な施錠管理を行う。

C. 研究結果

海外(CDC、ドイツ血液学・腫瘍学会)のガイドラインでは、CMV感染症に対して foscarnet は ganciclovir の代替薬として位置づけられている。本邦における実際の使用状況については、foscarnet 使用実態調査のアンケート結果を待つこととなる。しかしながら現時点で明らかな事実として、foscarnet の現行保険適応である「AIDS に合併する CMV 網膜炎」に反し、AIDS 診療拠点病院以外での使用実績があること、AIDS 関連日和見感染症の発現率は低下している一方、foscarnet 出荷数は年々増加していることが挙げられ、保険適応外での foscarnet 使用が伺われた。

D. 考察

foscarnet は ganciclovir に見られるような骨髄抑制の副作用が少なく、CMV に対する有効性は ganciclovir と同等であることから、造血幹細胞移植時の CMV 感染症での使用は理にかなっている。本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないために、かえって十分な有効性や安全性の情報がないまま

に治療に用いられていることが想定される。むしろ学会(日本造血細胞移植学会)が使用状況を把握したうえで安全性と有効性を評価し、必要ならば保険適応拡大の申請を行うことが健全な医療の姿であると考えられる。今回の調査においても、本邦の造血細胞移植施設において foscarnet は、CMV に対する有効な治療として用いられており、問題視すべき重篤な副作用は無いことが確認された。

E. 結論

海外においては foscarnet の安全性と有効性は確立していると考えられ、すでに一般医療として造血幹細胞移植時にも用いられている。本邦においても、このような国際的情報を背景として、保険適応外での foscarnet 使用が想定されていた。今回、日本造血細胞移植学会における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態調査により、安全性と有効性が明らかになった。造血細胞移植領域における foscarnet の安全性と有効性が公知となれば、これをもとに本邦での保険適応拡大の公知申請は可能と期待され、より健全な形で移植医療が提供されれば、医療者および患者にとって益するところ大であると考えられる。以上の考察および研究結果を論文に報告し、近々保険適応所得が見込まれるようになった。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』

研究分担者 山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科/医学統計学分野 教授

研究要旨

日本造血細胞移植学会の一元化登録データ解析のため、区間打ち切りデータにおける競合イベントデータの解析方法について検討した。パラメトリック/ノンパラメトリックな方法に分けて、先行研究のレビューを行い、また、競合リスク回帰モデルにもとづいた新たな方法論を構築した。いくつかの方法について SAS プログラムを作成し、実データに試行的にあてはめた。方法間の比較については今後の課題である。

A. 研究目的

当研究班において、日本造血細胞移植学会の一元化登録データより 1997 年から 2006 年に同種移植を行った 16 歳以上の AML, ALL, MDS の症例を用いて、過去 10 年間の NRM (治療関連死亡) 全体の割合の推移やその原因の変化について、疾患、病期、年齢、前処置、ドナー (血縁/非血縁、BM/PB など)、GVHD 予防などのサブグループで解析する研究が計画された。データの取り扱いにおいて、再発は NRM の競合イベントと考える必要があるため、その取り扱いには注意が必要であったが、これに加えて、再発があったことは判明しているものの再発日不明の症例の扱いについて問題となった。このような症例をすべて除外することは多くの再発症例を除くことになり解析結果にも大きく影響することが予測された。最終的には、再発が観察日から死亡日 (最終観察日) までの真ん中の日で起こっていると仮定して (mid-point imputation) 解析を実施したが、本研究においては、今後のデータ解析に寄与できるように、区間打ち切りデータにおける競合イベントデータの解析について検討した。

B. 研究方法

先行研究のレビューを行ったうえで、区間打ち切りデータにおける競合イベントデータの解析について新たな方法論を構築し、実データにあてはめを試みた。

<倫理面への配慮>

該当なし

C. 研究結果

C-1. パラメトリックな方法

競合イベントが存在しない状況においては、イベント発生について加速モデルを用いてモデル化を行い、関心のある共変量のイベント発生への影響などを評価する方法が知られている (大橋、浜田 (1995) など)。加速モデルにおいて、ベースライン生存関数にワイブル分布を仮定した場合には Cox の比例ハザードモデルと一致することから、通常のコクスの比例ハザードモデルを基礎とした競合リスク回帰モデル (Fine and Gray (1999)) を区間打ち切りデータが取り扱えるように拡張すれば、共変量の影響評価や Kalbfleisch and Prentice (1980) の拡張によりベースライン生存関数の推定も可能であることがわかった。

C-2. ノンパラメトリックな方法

競合イベントが存在しない状況においては、Peto (1973), Turnbull (1976), Frydman (1994) らによるノンパラメトリック最尤法 (NPML 法) にもとづく Kaplan-Meier 推定量が用いられるのが通常である。NPML 法を競合イベントが存在しかつ区間打ち切りがあるデータに Hudgens ら (2001) が拡張しており、WEB 上で SAS プログラムも一部公開されている。また、再発時間に関して多重補完法を用いた調整による解析も提案されており (Pan (2000))、SAS

プログラムも容易に作成可能である。

C-3. 実データへの適用

必要に応じて SAS プログラムを IML プロシジャにて作成し、Hudgens らの方法と中点補完法とを実際のデータに試行的に適用し、NRM に関する Cumulative Incidence 曲線を推定した。

D. 考察

いくつかの方法間の比較については今後の課題である。わかりやすさという観点から多重補完法は魅力的であるが、再発時間を予測可能な要因をどれだけ考慮できるかが問題となる。今回のデータベースからそのような要因をすべて挙げることは困難と思われた。感度解析を実施するのが有効と考える。

E. 結論

区間打ち切りデータにおける競合イベントデータの解析について検討し、実データにあてはめた。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 Tacrolimus を用いた非血縁者骨髄移植後の効果的な移植片対宿主病予防法の確立 』

研究分担者 森 毅彦 慶應義塾大学医学部/血液内科 講師

研究要旨

同種骨髄移植後に致死的な感染症となる真菌感染症の予防および治療に用いられる voriconazole は広い抗真菌スペクトラムを有するため、治療および予防目的にてしばしば使用される。しかし、同剤は移植片対宿主病予防にて投与される tacrolimus との強い薬物相互作用があることが知られているが、両剤を併用投与する場合の用量調整などに関して十分な検討がなされていない。本研究では昨年から引き続き、両剤が経口投与された場合の薬物相互作用を定量的に検討することを目的とした。対象は同種骨髄移植を受けた 22 例。移植片対宿主病予防として全例が tacrolimus を投与され、血中濃度は週に 2-3 回の頻度で測定されており、これを基に voriconazole 投与開始前後の concentration/dose 比(C/D 比 : (ng/ml)/(mg/kg))を算出した。C/D 比は voriconazole 投与により 169.6 (範囲:128.6-541.3)から 531.1 (範囲:127.8-759.2)まで上昇した($P<0.001$)。その上昇率は中央値 196.8% であったが -32.0% から 685.7%と著明な個人差を認めた。個々の症例にける voriconazole の血漿中濃度と tacrolimus の C/D 比上昇率には有意な相関関係は認められなかった($\rho=-0.05$, $P=0.838$)。この結果から voriconazole と tacrolimus に臨床的に問題となる薬物相互作用があるが、その個人差は大きいと明らかとなった。またその機序としては voriconazole の bioavailability の差でないことが示唆された。

A. 研究目的

非血縁者間同種骨髄移植後の移植片対宿主病予防に tacrolimus は不可欠である。しかし、その至適な投与方法は明らかにされていない。また移植片対宿主病とならび骨髄移植後の致死的な感染症となる真菌感染症も移植成績の最大の支障となる。その予防および治療に用いられる voriconazole は tacrolimus との強い薬物相互作用があることが知られており、併用時の両剤を適切な用量調整方法は明らかにされていない。この現象を定量的に明らかにすることで、両薬剤の効果を最大限に引き出し、毒性を最小限することが可能となる。これまでに我々はこの薬物相互作用には大きな個人差があり、その対応には画一的な用量調整はできず、個々の症例に応じた対応が必要であることを報告してきた(Bone Marrow Transplant 2009;44:371-374)。しかし、この先行研究では両薬剤の投与経路(内服、静注)に関する検討はなされていない。そこで、本研究では実臨床により近い両剤が経口投与された場合の薬物相互作用を定量的に検討することを目的とした。また薬物相互作用の個人差の原因を明らかにするために

voriconazole の血中濃度を測定した。

B. 研究方法

対象は造血器疾患に対して同種骨髄移植を受け、移植片対宿主病予防あるいは治療として tacrolimus と voriconazole が共に経口投与され 22 例。Voriconazole (400mg/日、2分割)開始時に tacrolimus の投与量および血中濃度が安定した症例を選択した。Tacrolimus の血中濃度は週に 2-3 回の頻度で automated microparticle enzyme immunoassay により測定した。この結果を基に voriconazole 投与開始前と開始 7-10 日目の concentration/dose 比(C/D 比 : (ng/ml)/(mg/kg))を算出して比較検討した。Voriconazole 投与後の C/D 比算出日に voriconazole の血漿中濃度を high-performance liquid chromatography により測定した。Voriconazole 投与前後の C/D 比の比較は Wilcoxon signed rank test を用いた。P 値 0.05 以下を統計学的に有意差ありとした。

<倫理面への配慮>

本研究では患者の病状に対して行われた経過を

後方視的に検討した。故に倫理面への配慮は個人に関する情報保護のため、個人情報外部に持ち出すことを一切、禁止することで行った。また研究成果を公表する際には個人が特定されないことがないように配慮した。

C. 研究結果

Voriconazole 投与後に有意に tacrolimus の C/D 比の上昇が 169.6 (範囲:128.6-541.3)から 531.1 (範囲:127.8-759.2)まで上昇した($P<0.001$)。その上昇率は中央値 196.8% であったが-32.0% から 685.7%と著明な個人差を認めた。Voriconazole の血漿中濃度は $2.39\pm 1.67 \mu\text{g/ml}$ であった。個々の症例にける voriconazole の血漿中濃度と tacrolimus の C/D 比上昇率には有意な相関関係は認められなかった($\rho=-0.05$, $P=0.838$)。

D. 考察

同種造血幹細胞移植患者において voriconazole と tacrolimus が共に経口投与された場合、対象全体としては tacrolimus 血中濃度 (C/D 比) の有意な上昇がみられた。しかし、その C/D 比の上昇率は、これまでの我々の検討と同様に大きな個人差がみられた。その個人差は voriconazole の血中濃度と相関しないことから、voriconazole の bioavailability によるものではないと考えられた。

E. 結論

同種造血幹細胞移植患者において voriconazole と tacrolimus が共に経口投与される場合、その薬物相互作用がみられるが、その程度には大きな個人差がみられる。その個人差が生じるメカニズムは明らかでなく、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 HHV-6 脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討 』

研究分担者 緒方 正男 大分大学医学部附属病院／輸血部・血液内科 講師

研究要旨

同種造血細胞移植後の HHV-6 脳炎の予後は不良である。近年国内で造血細胞移植後 HHV-6 脳炎の頻発 (5-12%) が一部の施設で問題となっている。HHV-6 脳炎の頻度、危険因子を明らかとして、標準的予防法を確立することを目的として以下の検討を行う。1. HHV-6 脳炎予防を目的としたホスカルネット予防投与。HHV-6 再活性化が集中する短期間に HHV-6 に対して活性を有するホスカルネットを投与し、高レベル再活性化と脳炎発症の予防効果を評価する。2. 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討: 前向き、多施設共同研究。移植後に血漿 HHV-6 DNA を週二回測定し、HHV-6 再活性化の病的意義、HHV-6 脳炎の頻度と危険因子を決定する。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後の HHV-6 再活性化が様々な移植後合併症と関連することが報告されている。特に重要な合併症は HHV-6 脳炎と考えられている。HHV-6 脳炎は生着に近い時期に短期記憶障害で発症し、痙攣、呼吸抑制等を来し、MRI で海馬、大脳辺縁系の異常を認めるという特徴を有する。発症した HHV-6 脳炎に対しては早期に適切な抗ウイルス剤 (ガンシクロビルやホスカルネット) を行っても約半数で後遺症あるいは死亡に至ると報告されている。移植後 HHV-6 脳炎は海外では一般に稀と考えられているが、国内ではいくつかの主要移植施設より 5-12% という非常に高い発症頻度が報告されている。特に臍帯血移植での高頻度の発症は重大な問題と認識されるようになってきている。日本人においては HHV-6 脳炎の発症頻度が高い可能性がある。HHV-6 脳炎発症の頻度や危険因子について疫学的に明らかとして、高危険群に対しては発症予防法を確立する必要がある。我々は以前 HHV-6 脳炎は血漿 HHV-6 DNA 1×10^4 copies/ml を越えるピークに一致して発症することを報告している (JID 2006, BMT 2009)。このレベルの HHV-6 再活性化を脳炎発症のサロゲートマーカーとして、FCN 予防投与の効果と副作用を検証する臨床試験を行う。また、HHV-6 脳炎の検討はほとんどが単施設よりの後向き検討あるいは発症例の検討であり、その疫学

的特徴は十分に明らかでない。HHV-6 感染症と HHV-6 脳炎の疫学的特徴を明らかとするために多施設共同の前向き疫学検討を行う。

B. 研究方法

1) HHV-6 脳炎予防を目的とした抗ウイルス剤投与試験

対象群: 同種造血幹細胞移植レシピエントのうち、ドナーが HLA 一致血縁移植以外、年齢 16-65 歳。

試験: フェーズ II

試験方法: 造血幹細胞移植後生着が確認された日または day 18 のいずれか早い日よりホスカルネット 50 mg/kg を、中心静脈より一時間以上かけて 1 日 1 回点滴静脈注射、これを 10 日間行う。

HHV-6 DNA の測定: real-time PCR 法にて移植後週 1 回血漿 HHV-6 DNA を定量する。

除外基準: CCR<1ml/分/kg 投与開始前に血清 Cr ≥ 1.6 mg/dl ほか

投与中止基準: 投与期間中に血清 Cr ≥ 1.6 mg/dl, 症状を伴う、あるいは補正困難な電解質異常、ほか
主要観察項目: 血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml の再活性化

比較対象群: 過去の予防投与を行っていない historical control (n=51)

副次的観察項目: 再活性化の頻度と程度、安全性、中止神経症状の発症

2) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討

対象群: 同種造血幹細胞移植レシピエント

試験: 多施設共同前向き試験

試験方法: 造血幹細胞移植後血漿 HHV-6 DNA を週 2 回測定し、再活性化の頻度、動態を評価し、再活性化の高危険群を同定する。また再活性化と HHV-6 脳炎発症との関連について決定する。

<倫理面への配慮>

1) HHV-6 脳炎予防を目的とした抗ウイルス剤投与試験

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受け、臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後実施する。試験責任医師または試験分担医師は被験者に選択・除外基準に基づき、および本試験を実施する個々の被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、および試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。口頭及び文書で同意を得る。試験に係る生データ類及び同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分に配慮する。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

2) 同種造血細胞移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討
本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言の精神および「疫学研究に関する倫理指針（厚生労働省）」に従って本試験を実施する。患者が思念の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意書を用い同意書を作成する。この調査研究において患者の情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従い個人情報を除いたデータのみ収集する。施設内でのみ患者情報との連結が可能となっている形式での匿名登録である。

C. 研究結果

1) HHV-6 脳炎予防を目的とした抗ウイルス剤投与試験: 現在まで 52 例に施行。主要観察項目とした

HHV-6 DNA $\geq 1 \times 10^4$ copies/ml の再活性化は Historical control (n=51) で 33.8%, 予防投与群で 16.3% (P=0.059, log rank test)。Historical control では中枢神経障害が 6 例にみられていたが、予防投与群では中枢神経症状はみられなかった。移植ソースごとに評価すると、非血縁骨髄移植では HHV-6 DNA $\geq 1 \times 10^4$ copies/ml が比較対象群 25.2%, 予防投与群 9.3% と良好な成績が得られたが、臍帯血移植においては比較対象群 66.7%, 予防投与群 65.9% と予防投与による抑制効果は確認されなかった。臍帯血移植においてはホスカルネット投与期間、及び投与量についてさらに検討が必要と考えられた。

2) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討: 現在まで 70 例を登録、詳細解析には至っていないが、既に高レベルの再活性化に一致した脳炎発症例や重症肝炎発症例が確認されている。

D. 考察

ホスカルネット少量短期間投与は HHV-6 脳炎発症予防に有効である可能性が考えられた。しかし特に臍帯血移植においては効果は不十分であり、より早期より増量したホスカルネット投与が必要と考えられた。今後、多施設研究にて検証を行う価値があると考えられた。

HHV-6 感染症の疫学的検討は、順調に症例数が集積している (現在 70 例)。まだ解析には至っていないが、この検討を通して HHV-6 再活性化の危険因子と再活性化の病的意義について明らかにできると考えている。

E. 結論

ホスカルネット 50mg/kg, 10 日投与は安全で、HHV-6 再活性化及び脳炎発症予防に有効と考えられた。しかし特に臍帯血移植においては効果は不十分であり、より早期より増量したホスカルネット投与が必要と考えられる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植関連合併症を軽減させるための栄養管理に関する研究』

研究分担者 金 成元 独立行政法人国立がん研究センター中央病院/
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員

研究要旨

造血幹細胞移植患者で問題となる敗血症や臓器障害などを軽減させる目的で、集中治療領域等で先行している積極的な栄養管理に関する単施設臨床研究を昨年度までに複数実施したところ、必要摂取カロリー量に見合う経静脈栄養と経腸栄養（経口摂取）の併用や血糖管理の重要性などを示した。さらにレベルの高いエビデンスを創出する目的で、多施設共同ランダム化臨床第 II 相試験として計 3 試験が現在進行中であり、近い将来の多施設共同第 III 相試験の実施などを見据え、APBMT 内に Nutrition Working Group を立ち上げ、アジア太平洋地域における共同研究も開始した。造血幹細胞移植患者に対する日々の栄養管理を充実させ、様々な研究に取り組み、臨床的、基礎科学的、医療経済学的なエビデンスを出し続ける必要がある。

A. 研究目的

造血幹細胞移植患者は原疾患自体あるいは度重なる化学療法による免疫不全状態であることに加え、同種移植では移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）に対して免疫抑制剤も用いられるため、様々な合併症、特に重症感染症が生じやすい。近年、HLA 検査技術の向上に加え、感染症予防・治療薬、GVHD 予防・治療薬の開発および投与法の標準化に向けた取り組みが進んだ。真菌感染症で致命的となる移植患者が減り、重症の腸管 GVHD も減った印象がある。しかし、敗血症や臓器不全は一向に減少していない。

国立がんセンター中央病院では、さらに合併症を減らすためには、集中治療・外科領域等で取り組みが先行している積極的な栄養管理を造血幹細胞移植領域にも導入し、さらに発展させるべきと考え、必要摂取カロリー量に見合う経静脈栄養と経腸栄養（経口摂取）の併用、移植病棟における血糖管理の適正化、腸管 GVHD 発症時の段階的経口摂取、probiotics の投与など、様々な取り組みを進め、その安全性と有効性を報告してきた（Fuji, et al. Transplantation. 2007; 84: 814-820, Imataki, et al. Am J Hematol. 2006; 81: 747-752, ほか）。

2008 年に我々は、日本国内の造血幹細胞移植時の栄養管理の現状を把握する目的で行われた全国アンケート調査結果を報告した（藤ら、静脈経腸栄養. 2008; 23: 307-314）。全国的に栄養サポートチーム

（Nutritional Support Team：NST）活動が盛んであるにも関わらず、造血幹細胞移植領域では栄養管理の関心の低さが全般的に目立つ結果となった。基本的な栄養管理は造血幹細胞移植領域でも実践されるべきと考えるが、同領域にエビデンスがない、あるいは日々の臨床業務や日進月歩の血液領域の診断・治療法の習得に時間がとられて栄養管理まで手が回らないという理由でほとんど実践されていないのが現状であった。そこで我々は、造血幹細胞移植時の栄養管理のエビデンスを創出し、近い将来、合併症が軽減されより安全で満足度の高い造血幹細胞移植を提供することを目的として、複数の多施設共同臨床試験の運営に主に取り組んでいる。

B. 研究方法

B-1. 国内多施設共同臨床試験

①同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験（NST01, 研究代表者・研究事務局 金 成元）

骨髄破壊的同種造血幹細胞移植を受ける造血器疾患患者（18-60 歳、PS0-1）に対し、血糖厳格管理＋脂肪乳剤非投与群（A 群）と血糖厳格管理＋脂肪乳剤投与群（B 群、総投与カロリーの 20-30%相当の脂肪乳剤を静注）にランダムに割り付ける非盲検臨床第 II 相試験。主要評価項目は移植後 100 日までの

感染症発症割合。副次的評価項目は移植後 100 日・1 年時点での全生存割合・無増悪生存割合、GVHD 発症頻度、低血糖発症割合など。予定登録症例数は各群 40 例、計 80 例。

②自家造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST02, 研究代表者・研究事務局 金 成元)

自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を受ける造血器疾患患者 (18-70 歳、PS0-1) に対し、synbiotics 非投与群 (A 群) と synbiotics 投与群 (B 群、耐性乳酸菌+グルタミン：ピオフェルミン R[®]服用+GFO[®]飲用) にランダムに割り付ける非盲検臨床第 II 相試験。主要評価項目は grade 3 以上の移植前処置関連消化管毒性の発症割合。副次的評価項目は移植後 1 年時点での全生存割合・無増悪生存割合、移植後 21 日時点での感染症発症割合、血清 DAO 活性値など。予定登録症例数は各群 38 例、計 76 例。

③同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST04, 研究代表者・研究事務局 金 成元)

骨髄非破壊的非血縁者間造血幹細胞移植を受ける造血器疾患患者 (18-65 歳、PS0-1) に対し、低分子ペプチド非投与群 (A 群) と低分子ペプチド投与群 (B 群、ペプチノー[®]飲用) にランダムに割り付ける非盲検臨床第 II 相試験。主要評価項目は移植後 28 日までの grade 3 以上の消化管毒性発症割合。副次的評価項目は移植後 1 年時点での全生存割合・無増悪生存割合、重度消化管毒性無発症生存期間、急性 GVHD 発症割合、血清 DAO 活性値など。予定登録症例数は各群 38 例、計 76 例。

B-2. アジア太平洋地域多施設共同臨床研究

①造血幹細胞移植時の栄養管理の現状に関する調査研究

近い将来、栄養管理に関する多施設共同ランダム化第 III 相試験を実施することを想定しているが、日本国内施設のみでの完遂は困難であることが予想される。大規模臨床試験をアジア・太平洋の国と地域の移植施設と協力して実施することを想定し、各国・地域の移植施設の栄養管理の現状を把握する目的で、Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT), Nutrition Working Group (グループ長：金

成元)を基盤として、栄養管理法および移植法に関するアンケート調査研究を実施。

②同種造血幹細胞移植後の体重の推移と移植アウトカムに関する後方視的臨床研究

移植前処置強度による比較を主に行う。APBMT, Nutrition Working Group を基盤として、アジア・太平洋の国と地域の移植施設と協力して、後方視的臨床研究を実施する予定。

B-3. 単施設臨床研究

①造血幹細胞移植後のインスリン分泌・インスリン抵抗性変化についての前方視的モニタリング研究 (NST03)

2008 年 10 月から 2009 年 10 月までの期間に自家及び同種造血幹細胞移植を受ける造血器疾患患者を対象とし、血清 IRI 値、C ペプチド値、血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値、CRP 値等を測定する前方視的モニタリング研究。これらの検査値と急性 GVHD 発症、感染症発症、免疫抑制剤の投与量との相関を解析。

②造血幹細胞移植の静脈栄養管理における脂肪乳剤の使用状況と臨床転機との関連性

2006 年 1 月から 2009 年 12 月までの期間に造血幹細胞移植を受けた造血器腫瘍患者を対象とし (NST01 試験登録症例は除外)、移植後 180 日までの非再発死亡、移植後 100 日までの発熱性好中球減少症を除いた感染症、移植後 100 日までの GVHD 発症と重症度を評価。

<倫理面への配慮>

上記の研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針または臨床研究に関する倫理指針に従って上記の臨床研究を実施した。文書ならびに口頭によるインフォームド・コンセントを行い、プライバシーの保護と患者識別に特段の注意を払った。また、参加施設の倫理審査委員会/倫理委員会の承認を得た上で、プロトコルの遵守を徹底した。

C. 研究結果

C-1. 国内多施設共同臨床試験

①同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関

する多施設共同研究：血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST01)

症例登録期間は 2007 年 6 月 1 日からの 2 年間で予定されていたが、予定登録症例数の 80 例に至らなかった。効果・安全性評価委員会、参加施設の倫理審査委員会／倫理委員会の承認を得た上で、2009 年 6 月 1 日から 2 年間症例登録期間を延長することになった。2011 年 3 月 11 日現在、71 例が登録され、脂肪乳剤投与と関連した重篤有害事象は認めていない。脂肪乳剤投与との因果関係が否定された重篤有害事象は生着不全・呼吸不全 (B 群)、早期再発死亡 (B 群)、アレルギー反応/過敏症 G2 (B 群)、急性 GVHD grade IV (B 群) で、いずれも 40 歳代の男性であった。倫理審査委員会／倫理委員会承認参加施設は国立がん研究センター中央病院、大阪市立大学、横浜市立大学、東北大学、神戸大学。

②自家造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST02)

症例登録期間は 2008 年 8 月 1 日からの 2 年間で予定されていたが、予定登録症例数の 76 例に至らなかった。効果・安全性評価委員会、参加施設の倫理審査委員会／倫理委員会の承認を得た上で、2010 年 8 月 1 日から 2 年間症例登録期間を延長することになった。2011 年 3 月 11 日現在、28 例が登録され、synbiotics 投与と関連した重篤有害事象は認めていない。倫理審査委員会／倫理委員会承認参加施設は国立がん研究センター中央病院、愛媛県立中央病院、熊本医療センター。

③同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST04)

症例登録期間は 2010 年 7 月 1 日からの 2 年間で予定されている。2011 年 3 月 11 日現在、13 例が登録され、低分子ペプチド投与と関連した重篤有害事象は認めていない。倫理審査委員会／倫理委員会承認参加施設は国立がん研究センター中央病院、熊本医療センター、東京女子医科大学。

C-2. アジア太平洋地域多施設共同臨床研究

①造血幹細胞移植時の栄養管理の現状に関する調査研究

現在、アンケート結果を解析中。参加施設は国立

がん研究センター中央病院、慶應大学、北海道大学、虎の門病院、浜の町病院、Sydney Metropolitan Hospital (Sydney, Australia), Queen Mary Hospital (Hong Kong, Hong Kong), Tata Memorial Center (Mumbai, India), Hue Central Hospital (Hue, Vietnam), Kaohsiung Medical University (Kaohsiung, Taiwan), Prince of Wales Hospital (Shatin NT, Hong-Kong), Chonnam National University Hwasun Hospital (Jeollanam-do, Korea), Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital (Seoul, Korea), Kyungpook National University (Daegu, Korea), Asan Medical Center (Seoul, Korea)。

②同種造血幹細胞移植後の体重の推移と移植アウトカムに関する後方視的臨床研究

現在、プロトコル作成中。現時点での参加予定施設は国立がん研究センター中央病院、慶應大学、熊本医療センター、Prince of Wales Hospital (Shatin NT, Hong-Kong), Tata Memorial Center (Mumbai, India), Sydney Metropolitan Hospital (Sydney, Australia)。

C-3. 単施設臨床研究

①造血幹細胞移植後のインスリン分泌・インスリン抵抗性変化についての前方視的モニタリング研究 (NST03)

1 年間の症例登録期間に 92 例が登録され、実施計画書通りモニタリングを完遂した。現在、症例報告書の記載内容を再確認中である。

②造血幹細胞移植の静脈栄養管理における脂肪乳剤の使用状況と臨床転機との関連性

2006 年に 97 名 (うち同種移植 71 名)、2007 年に 99 名 (71 名)、2008 年に 73 名 (65 名)、2009 年に 90 名 (72 名) の造血幹細胞移植を実施した。脂肪乳剤の使用状況については、2005 年はごく少数であったが、2007 年、2008 年、2009 年、2006 年の順で使用本数が多く、脂肪乳剤/TPN 液比も同様の順であった。脂肪乳剤投与割合は感染症発症割合、GVHD 発症割合、ならびに非再発死亡割合との間に関連性はなかった。移植後 100 日までの総感染症発生数は 2007 年、2009 年、2006 年、2008 年の順で多く、敗血症発生数は 2009 年、2008 年、2007 年、2006 年の順で多く、肺炎発生数は 2006 年、2007 年、2009 年、2008 年の順で多かったが、年次ごとに大差はなかった。抗菌薬および抗真菌薬の使用量は年次ごとに差はなかった。移植後 100 日までの II-IV 度および III-IV 度の急性 GVHD 発症割合は 2006 年、2007

年、2009年、2008年の順で多かったが、年次ごとに大差はなかった。移植後180日までの非再発死亡数は2009年、2006年、2008年、2007年の順で多く、脂肪乳剤使用本数および脂肪乳剤使用割合と逆相関の傾向が見られ、少なくとも脂肪乳剤の使用が非再発死亡を増加させる可能性は低いことが示唆された。

D. 考察

D-1. 国内多施設共同臨床試験

①同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第Ⅱ相臨床試験（NST01）

造血幹細胞移植領域での脂肪乳剤を用いた前向き臨床試験はアジアでは前例がない。欧米人とは体格や食事内容が異なるアジア人において、脂肪投与に関する臨床試験を行う意義は深い。骨髓破壊的同種造血幹細胞移植患者における厳格血糖管理＋脂肪乳剤の有用性と安全性を確認する。延長された症例登録期間内（2011年5月31日まで）に予定登録症例数に達する見込みである。最終登録症例の追跡期間1年が終了し、全ての症例報告書の回収が終了次第、試験統計家が統計解析を実施し、平成24年度内に国内・国外学会発表および欧米医学誌への原著論文投稿を行う予定である。左記で得られた結果・考察に基づいて、さらに大規模な臨床第Ⅲ相試験をアジア太平洋地域で計画している。

②自家造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第Ⅱ相臨床試験（NST02）

造血幹細胞移植領域での synbiotics を用いた前向き臨床試験は世界的にも前例がない。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法患者における synbiotics の有用性と安全性を確認する。延長された症例登録期間内（2012年7月31日まで）での予定登録症例数の到達を目指す。また、追加研究として、NST02登録症例、非登録症例およびマウスモデルを用いて、synbiotics 投与に伴う腸内細菌叢の変化を網羅的に検証する研究を現在計画之中である。

③同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第Ⅱ相臨床試験（NST04）

造血幹細胞移植領域での低分子ペプチドを用い

た前向き臨床試験は世界的にも前例がない。骨髓非破壊的非血縁者間造血幹細胞移植患者における低分子ペプチドの有用性と安全性を確認する。症例登録期間内（2012年6月31日まで）での予定登録症例数の到達を目指す。

D-2. アジア太平洋地域多施設共同臨床研究

①造血幹細胞移植時の栄養管理の現状に関する調査研究

本研究の成果は、近い将来の大規模臨床試験を計画・実施する上での重要な基礎データとなる。平成23年度内に国内・国外学会発表および欧米医学誌への原著論文投稿を行う予定である。

②同種造血幹細胞移植後の体重の推移と移植アウトカムに関する後方視的臨床研究

同種移植患者における体重の推移に関するアウトカム研究は、アジア太平洋地域の施設による共同研究としては前例がない。平成23年度内に研究を実施し、平成24年度内に国内・国外学会発表および欧米医学誌への原著論文投稿を行う予定である。

D-3. 単施設臨床研究

①造血幹細胞移植後のインスリン分泌・インスリン抵抗性変化について的前方視的モニタリング研究（NST03）

全92症例の全ての症例報告書の回収および記載内容の確認が終了次第、試験統計家が統計解析を実施し、平成23年度内に国内・国外学会発表および欧米医学誌への原著論文投稿を行う予定である。

②造血幹細胞移植の静脈栄養管理における脂肪乳剤の使用状況と臨床転機に関連性

脂肪乳剤の使用量は他の製剤に比べて年次ごとの変動が大きいが、使用量と有害事象発現率との間に正の相関は認められず、脂肪乳剤の投与が感染症やGVHDなどの有害事象発現に強く関与している可能性は少ないと考えられた(小井土ら, 第33回日本造血幹細胞移植学会総会 2011; PS-1-106)。生物統計家による統計解析を実施し、平成23年度内に欧米または国内医学誌への原著論文投稿を行う予定である。

E. 結論

昨年度、造血幹細胞移植患者における栄養管理に関する複数の単施設臨床研究を実施し、必要撰

取カロリー量に見合う経静脈栄養と経腸栄養（経口摂取）の併用および適切な血糖管理の重要性などを示した。さらにレベルの高いエビデンスを示す目的で、多施設共同ランダム化臨床第II相試験として計3試験が国内で現在進行中である。近い将来の多施設共同第III相試験の実施などを見据え、本年度APBMT内にNutrition Working Groupを立ち上げ、アジア太平洋地域における共同研究を開始した。造血幹細胞移植患者に対する日々の栄養管理を充実させ、様々な研究に取り組み、臨床的、基礎科学的、医療経済学的なエビデンスを出し続け、近い将来、日本にはまだない包括的な造血幹細胞移植患者に対する栄養管理ガイドラインを策定すべきであろう。加えて、遥かに対象患者の多い造血器腫瘍や固形腫瘍に対する化学療法時の栄養管理についても、レベルの高いエビデンスを示すべく準備を進めるべきと考える。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし