

財源

- 印刷・製本:年間数十万円程度
 - 郵送費
 - ドナーセンター運営費
- 以上を
- 初年度は血縁が多いので一括して学会
 - 2年目以降は学会・財団出来高に応じ折半
 - 傷害保険会社にも協力を仰ぐか

平成22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の解析に関する研究

同種造血細胞ドネーションの 更なる促進のために

小寺良尚
愛知医科大学医学部
造血細胞移植振興寄付講座
平成23年1月29、30日、東京

同種造血細胞移植と 同種造血細胞ドネーション

各種血液難病において、高い確率で
"Therapy-free survival curve"を描くことが出来る
治療法として、我が国並びに世界で普及し
続けており、その前提となる同種造血細胞
ドネーションの確保と促進は、本治療法の発
展に必須である

同種造血細胞ドネーションの種類

- 血縁： 骨髄（成人、小児）
末梢血（成人、小児）
臍帯血（母体・新生児）
リンパ球（成人、小児）
- 非血縁： 骨髄（成人）
末梢血（成人）
臍帯血（母体・新生児）
リンパ球（成人）

同種造血細胞ドネーションの本態

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断は、造血細胞採取が重篤な合併症等を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝によって高められる。

血縁の場合

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断(?)は、造血細胞採取が重篤な合併症等(?)を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等(?)を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝によって高められる。

日本造血細胞移植学会 血縁造血細胞(骨髄・末梢血)ドナー フォローアップの仕組み

- ドナー事前登録(全件)
- 血縁ドナー適格性判定基準の設定
- 急性期重篤有害事象報告(全件)
- 傷害保険加入のための適格性判定と保険の発動(加入者)
- 中長期重篤有害事象報告(全件)
- 年次手紙・ドナーの声アンケート5年間(同意取得者)
- 第1期事業期間：2005年4月～2015年3月
- 2010年3月、当初計画された事前登録期間終了後も、事業継続中(傷害保険加入の必要性から)
- 2010年秋から、ドナー手帳発行(JMDPと共通)

**日本造血細胞移植学会
血縁ドナー適格性判定結果**
2005,4 -2010,12

	総数	骨髓	末梢血
ドナーの適格性			
有り	3,537 (94.4%)	1,463 (94.4%)	2,074 (94.4%)
無し	209 (5.6%)	87 (5.6%)	122 (5.6%)
年齢	1~80	1~77	7~80

**血縁急性期・中長期重篤有害事象報告
(末梢血-1)**
2010, 12、現在

日	年齢	性別	移植前病状	移植前治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療
1	45	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日
2	55	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日
3	65	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日
4	75	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日
5	85	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日

**血縁急性期・中長期重篤有害事象報告
(末梢血-2)**
2010, 12、現在

日	年齢	性別	移植前病状	移植前治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療
1	45	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日
2	55	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日
3	65	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日
4	75	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日
5	85	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日

急性期(採取後約30日以内):
32件/2,818=1.1%

中長期(それ以降):
2件

**血縁急性期・中長期重篤有害事象報告
(骨髓)**
2010, 12、現在

日	年齢	性別	移植前病状	移植前治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療	移植後経過	移植後治療
1	45	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日	移植後10日
2	55	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日	移植後15日
3	65	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日	移植後20日
4	75	女	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日	移植後25日
5	85	男	急性骨髄性白血病	寛解後	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日	移植後30日

急性期(採取後約30日以内):
13件/1,916=0.7%

中長期(それ以降):
2件

傷害保険の発動状況(血縁)
日本造血細胞移植学会

発動件数/加入件数

末梢血: 12/1,528=0.79%

骨髓: 20/1,113=1.80%

計: 32/ 2,641=1.21%

ドナーの声アンケート集計(血縁)
日本造血細胞移植学会

明らかな不満あり(件数/回答ドナー数)

末梢血: 11/254=4.3%

骨髓: 22/230=9.6%

計: 33/484=6.8%

非血縁の場合

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断は、造血細胞採取が重篤な合併症等(?)を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等(?)を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝(?)により高められる。

骨髓移植推進財団 非血縁造血幹細胞(骨髓・末梢血)ドナー フォローアップの仕組み

- (自動的に)全件事前登録
- ドナー確定から採取後30日目まで、財団ドナーコーディネーターによるフォローアップ(急性期有害事象の把握)
- 傷害保険の発動(全件対象)
- 採取3ヶ月後アンケート
- 採取1年後の電話によるフォローアップ(1年目までの中長期有害事象の把握)
- 患者からの感謝の手紙1回(患者の気持ちに応じて)
- 2010年秋からドナー手帳の発行(JSHCTと共通)

傷害保険の発動状況(非血縁) 2010. 12. 31現在、骨髓移植推進財団

発動件数/全提供数: 112/12,496 = 0.008%

採取後3ヶ月アンケートからの抜粋 2010. 12. 31現在、骨髓移植推進財団

有効回答数 8772		
①精神的に骨髓提供したことに満足していますか。	件数	比率 %
1. 満足	7449	84.9%
2. 何とも	1254	14.3%
3. 後悔	27	0.3%
5. 無回答	42	0.5%
計	8772	100.0%
④もう一度、提供を依頼されるとしたらどうしますか。	件数	比率 %
1. 提供する	6869	78.3%
2. 提供しない	254	2.9%
3. どちらとも	1627	18.5%
5. 無回答	22	0.3%
計	8772	100.0%

※"比率"は有効回答数に対する比率

考案(1) 血縁ドナー

- 適格基準を満たさないドナーが存在する、小児ドナーが存在する等より、全てが自発的決断によるドネーションであるとする確証は無い。
- 一定の頻度で急性期・中長期有害事象が発生する。そのほとんどは採取に関連する。予測不可能なものもあるので、緊急対応の準備が常に必要である。一方、採取技術の訓練により防ぐことのできるものもあると思われるので、採取チーム構成等は慎重を期すべきであろう。

考案(2) 血縁ドナー

- 感謝の気持ちは、血縁であるので患者自身並びに家族から充分表明されるものと思われる。
- しかし、主として採取に伴う合併症及び患者の移植後の経過によっては、不満が残るドナーが存在する。採取技術、移植技術の向上が待たれる。

考案(3)
非血縁ドナー

- 一定の頻度で急性期・中長期有害事象が発生する。そのほとんどは採取に関連する。予測不可能なものもあるので、緊急対応の準備が常に必要である。一方、採取技術の訓練により防ぐことのできるものもあると思われるので、採取チーム構成等は慎重を期すべきであろう。
- ドナーの自発的意思は極めて高いが、それでも提供後不満の残るドナーは存在(潜在)する。合併症対策とともに、血縁に比べれば少ない感謝の気持ちを、採取医は患者を代弁する如く表明することが必要であろう。

研究項目：

「非血縁者間末梢血幹細胞移植を臨床研究として開始する体制確立に関する研究」・「慢性 GVHD の診断、予防、治療法に関する研究」

分担研究員：宮村耕一先生

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）
研究分担者報告書

「非血縁者間末梢血幹細胞移植を臨床研究として開始する体制確立に関する研究」・
「慢性 GVHD の診断、予防、治療法に関する研究」に関する研究

研究分担者 宮村 耕一
名古屋第一赤十字病院 内科部長

研究要旨

欧米の血縁者間で行われた末梢血幹細胞移植と骨髄移植との無作為ランダム化試験を検討したメタアナライシスにおいて、進行期患者における全生存率と再発率において、有意に末梢血幹細胞移植が優れているが、全患者において末梢血幹細胞移植で慢性 GVHD の発症率が有意に高いことが報告されている。わが国に導入するにあたり、HLA-DNA レベル適合ドナーからの移植等、GVHD のリスクが少ない移植から始め、前処置および GVHD 予防において、海外の非血縁者間末梢血幹細胞移植の方法を学び、比較的統一された形での観察研究を行い、その安全性および有用性を確認するとともに、その後の臨床研究に有用な情報を集めることとした。ECP(extracorporeal photopheresis)は欧米では一般に行われているステロイド抵抗性 GVHD の治療法である。本治療法を本邦に導入するために、学会と協力し「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に申請し、検討に値する機器として認められることができた。

A. 研究目的

欧米の血縁者間で行われた末梢血幹細胞移植と骨髄移植との無作為ランダム化試験を検討したメタアナライシスにおいて、進行期患者における全生存率と再発率において、有意に末梢血幹細胞移植が優れていることが報告されている。一方早期患者においては、全生存率に差は認められておらず、全患者において末梢血幹細胞移植で慢性 GVHD の発症率が有意に高いことが報告されている。わが国に導入するにあたり、遺伝学的背景が比較的同一の集団であるわが国で、これらの欧米のデータをそのまま用いることはできないと考えられる。これらを明らかにし、最善の治療法を確立するためには非血縁者間における末梢血幹細胞移植と骨髄移植との無作為ランダム化第Ⅲ相試験が必要となる。しかしわが国で一例も行われていない非血縁者間末梢血幹細胞移植を最初から第Ⅲ相試験の試験アームに組み入れるこ

とはできない。わが国においても非血縁者間末梢血幹細胞移植が安全に行われる可能性は高いと考えられるが、開始においては HLA-DNA レベル適合ドナーからの移植等、GVHD のリスクが少ない移植から始め、前処置および GVHD 予防において、海外の非血縁者間末梢血幹細胞移植の方法を学び、比較的統一された形での観察研究を行い、その安全性および有用性を確認するとともに、その後の臨床研究に有用な情報を集めることが目的となる。

ECP(extracorporeal photopheresis)は欧米では一般に行われているステロイド抵抗性 GVHD の治療法である。アフエレーシスで集めた患者リンパ球にソラレンを混入し紫外線を照射後体内に戻すことにより effector T cell を抑えることにより治療効果を得ると考えられている。本治療法を本邦に導入するために、学会と協力し「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検

討会」に申請し、検討に値する機器として認められることができた。今後厚生労働省、機器メーカーと連絡を取りつつ学会と協力して導入をめざしているところである。

B.研究方法

プロコール作成には班員に加え、全国の各地域、各領域から参加したプロトコール作成委員会を設け行った。

上田恭典

財団法人倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター

井上雅美

大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
大西康

東北大学 血液免疫科

神田善伸

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

田中淳司

北海道大学大学院医学研究科血液内科

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

吾郷浩厚

島根県立中央病院血液腫瘍科

森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部

熱田由子

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

プロトコールの概要は平成 21 年度の研究において研究分担者の神田善伸によりまとめられたものを具体化することにより行った。問題点となったのは、すでに 10 年にわたり行われている血縁者間末梢血幹細胞移植において安全性と有用性が確認され、保険適応が得られている末梢血幹細胞移植術において、新たに安全性を確認する第

II 相試験を行うか否かであった。特に GVHD の重症度について許容できる範囲であるかどうか、確認する第 II 相試験を行うべきという意見がある一方、安全でないとすると現場に混乱をきたし、保険適応がありながら治療を受けられない患者がでてくることを心配する声もあった。結論として本治療は少なくとも HLA を適合させる限り、第 II 相試験を必須とする安全性の確認はおそらく必要ないと結論した。一方集めるデータを前もって決めておき、移植後比較的早期にデータを集め、万一問題があれば、対応を行うことができるように、前向き観察研究で行うこととした。

すなわち本研究の、わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、本治療を受ける全患者を対象とした移植成績に関する情報を集める観察研究として実施する。前処置、GVHD 予防は全国の施設で行われているものを参考に、前処置においては通常の CY+TBI/BU+CY、減量前処置として FLU+MEL/FLU+BU(±TBI)、骨髄非破壊的前処置として TBI200, FLU+CY を、GVHD 予防としては sMTX+FK/CSA を推奨し、それ以外の場合は理由を書いて施行可能とした。主要評価項目は非血縁者間末梢血幹細胞移植を施行された血液悪性疾患患者における 100 日の全生存率とする。登録はドナーの最終同意の時点とした。

分担課題の「慢性 GVHD の診断、予防、治療法に関する研究」については他の研究班との関係から ECP (extracorporeal photopheresis) の導入に絞り、臨床情報の収集、医薬機器メーカーとの交渉、厚生労働省への要望などを行う。

C.研究結果

平成 23 年 1 月に多施設前向き観察研究「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究」プロトコールが完成し、3 月の最初の一例の非血縁者間末梢血幹細胞移植の登録が開始されたところである。

臨床情報の収集は平成 21 年度にミシガン大学

の現地調査および世界での使用状況を調査し、非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、この機器が必須であると結論した。平成22年度は、学会と協力し「ニーズの高い医療機器検討委員会」に要望し、認められることができた。

D. 考察

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の位置づけを明確にするための道筋は同移植が開始される時に明確になっている必要がある。今回我々は様々な議論を経て最初の研究として推奨するGVHD予防法などを示した前向き観察研究という形を取った。観察研究という形を取りながらも、移植後100日、半年、1年のデータを遅延なく集めていくことは、もし現在の方法に問題点がある場合、その対処を短期間にできることが期待される。非血縁者間骨髄移植においては、後方視的にデータを解析していったが、その最適化に時間が必要であったが、非血縁者間末梢血幹細胞移植においてその短縮を期待したい。本研究のあとに開始予定のHLA不適合に対する移植においてはATGの使用などGVHDの予防の最適化の研究が必要となると考えられる。この研究を遂行する上で、ある程度のGVHDの予防法が統一している必要があることと、前もって集めるデータを決めておき質の高いデータで次の研究計画を作成できることを期待している。GVHD予防など治療法の最適化がなされたあと、骨髄、臍帯血の中での非血縁者間末梢血幹細胞移植の位置づけが必要となる。これは学会データを使った後方視的比較研究、前方視的、後方視的にデータを集めたデータを比較するmatched pair analysis、並列第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験などが候補となる。今後どのような方向に行こうとも、本研究で前向き観察研究で行うことは質の高いデータを集めることができると考えられる。

「慢性GVHDの診断、予防、治療法に関する研究」については、当班ではECP(extracorporeal photopheresis)の導入に的を絞って行っている。

非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入により今後ステロイド抵抗性のGVHDが増えることが予想されることより、全国の先生から要望が強かったことによる。本治療法は欧米では一般に行われているステロイド抵抗性GVHDの治療法であり、アジアでもこの機器が一台もないのは本邦だけである。治療原理はアフエレーシスで集めた患者リンパ球にソラレンを混入し紫外線を照射後体内に戻すことによりeffector T cellを抑えることによると考えられている。本治療法を本邦に導入するために、学会と協力し「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に申請し、検討に値する機器として認められることができた。これは今までも繰り返し様々な先生が厚生労働省あるいは企業への働きかけを続けてきたことの結果と考えられる。今後厚生労働省、機器メーカーと連絡を取りつつ学会と協力して導入をめざしているところである。

E. 結論

前向き観察研究で行うことは質の高いデータを集めることと、早期に成績の解析ができると考えられる。ECPについては引き続き学会と協力し、今回が最後のチャンスととらえ本邦への導入の努力を継続していくことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Imahashi N, Inamoto Y, Seto A, Watanabe K, Nishiwaki S, Yanagisawa M, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Kodera Y, Miyamura K. Impact on relapse of corticosteroid therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Clin Transplant. 2010;24:772-777.

2. Imahashi N, Miyamura K, Seto A, Watanabe K, Yanagisawa M, Nishiwaki S, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Terakura S, Kodera Y.

- Eosinophilia predicts better overall survival after acute graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:371-377.
3. Imahashi N, Ohashi H, Arita K, Kitamura K, Takahashi T, Ozawa Y, Miyamura K. Acute lymphoblastic leukemia of male-recipient origin demonstrating female karyotype after cord blood transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28:e750-752.
 4. Inamoto Y, Miyamura K, Okamoto S, Akiyama H, Iida H, Eto T, Morishima Y, Kawa K, Kikuchi A, Nagatoshi Y, Tanaka J, Ashida T, Hirokawa M, Tsuchida M, Mori S. Disease stage stratified effects of cell dose in unrelated BMT for hematological malignancies: a report from Japan marrow donor program. *Bone Marrow Transplant.* 2010.
 5. Inamoto Y, Murata M, Katsumi A, Kuwatsuka Y, Tsujimura A, Ishikawa Y, Sugimoto K, Onizuka M, Terakura S, Nishida T, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Miyamura K, Kodera Y, Naoe T. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:363-369.
 6. Ishikawa Y, Kiyoi H, Watanabe K, Miyamura K, Nakano Y, Kitamura K, Kohno A, Sugiura I, Yokozawa T, Hanamura A, Yamamoto K, Iida H, Emi N, Suzuki R, Ohnishi K, Naoe T. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci*;2010. 101:2186-2192.
 7. Kroger N, Miyamura K, Bishop MR. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*;2010. 17:S94-100.
 8. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*;2010. 117:2366-2372.
 9. Murase M, Nishida T, Onizuka M, Inamoto Y, Sugimoto K, Imahashi N, Murata M, Miyamura K, Kodera Y, Inoko H, Naoe T. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010
 10. Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, Ogawa H, Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood*;2010. 116:4368-4375.
 11. Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, Terakura

S, Ohashi K, Sakamaki H, Nakao S, Harigae H, Kodera Y. Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer Res*;2010. 30:2415-2418.

12. Nishiwaki S, Terakura S, Yasuda T, Imahashi N, Sao H, Iida H, Kamiya Y, Niimi K, Morishita Y, Kohno A, Yokozawa T, Ohashi H, Sawa M, Kodera Y, Miyamura K. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia in first complete-remission. *Int J Hematol*;2010. 91:419-425.

13. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*; 2010. 117:2358-2365.

14. Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*; 2010. 46:238-243.

2. 学会発表

1. GotoTatsunori Yokohata Emi, Koyama Daisuke, Onodera Koichi, Seto Aika, Watanabe Keisuke, Imahashi Nobuhiko, Tsukamoto Shokichi, OzawaYukiyasu, Miyamura Koichi

Hyperferritinemia among long survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

第72回 日本血液学会学術集会 横浜
2010. 9. 24-26

2. Seto Aika, Yokohata Emi, Koyama Daisuke, Onodera Koichi, GotoTatsunori, Watanabe Keisuke, Imahashi Nobuhiko, Tsukamoto Shokichi, SatoHaruki, OzawaYukiyasu, OiwaIchiro, Miyamura Koichi, Ito Masahumi
High-risk group with esophageal carcinoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

第72回 日本血液学会学術集会 横浜
2010. 9. 24-26

3.Miyamura Koichi, Kanamori Heiwa, Hara Masamichi, Kobayashi Naoki, MorishimaYasuo, Kawa Keisei, KyoTaiichi, Sakura Toru, Jinnai Itsuro, Takeuchi Jin, MiyazakiYasushi, Miyawaki Shuichi, Ohnishi Kazunori, Naoe Tomoki, KandaYoshinobu

Decision analysis of HLA-matched unrelated stem cell transplantation for ALL in first remission.

Kako Shinichi, Morita Satoshi, Sakamaki Hisashi, Iida Hiroatsu, Kurokawa Mineo,
第72回 日本血液学会学術集会 横浜
2010. 9. 24-26

4. MinamiYosuke, AbeAkihiro, NomuraYuka,
 MinamiMiho, KuwatsukaYachiyo, KitamuraKunio,
 Hiraga Junji, Mizuno Shinichi,
 KajiguchiTomohiro, YamamotoKazuhito,
 SawaMasashi, InagakiYuichiro, Ozeki Kazutaka,
Miyamura Koichi, WatanabeKeisuke,
 HayakawaFumihiko, ImahashiMayumi,
 YokozawaToshiya, AokiEtsuko,
 CatorionaJamieson, KiyoiHitoshi, NaoeTomoki
 Reduction of chronic myeloid leukemia stem
 cells after treatment with ABL-kinase
 inhibitors
 第72回 日本血液学会学術集会 横浜
 2010.9.24-26

5. Ohyashiki Kazuma, Usuki Kensuke, Tojo
 Arinobu, MaedaYasuhiro, Kawaguchi Tatsuya,
 Matsuda Akira, KobayashiYukio, Miyamura
 Koichi, Kimura Akirou, MiyazakiYasushi,
 Amagasaki Taro, Kawahara Eiji, WanajoAira,
 Naoe Tomoki
 36-month follow-up of a phase I/II study of
 nilotinib for imatinib-resistant or
 -intolerant CML-CP
 第72回 日本血液学会学術集会 横浜
 2010.9.24-26

6. Koyama Daisuke, Yokohata Emi, Onodera Koichi,
 Imahashi Nobuhiko, Tsukamoto Shokichi, Ozawa
 Yukiyasu, Miyamura Koichi
 Allogeneic hematopoietic stem cell
 transplantation in the patients with
 refractory anemia.

第72回日本血液学会集会 横浜 2010.9.24

7. Onodera Koichi, Yokohata Emi, Koyama Daisuke,
 GotoTatsunori, SetoAika, Watanabe Keisuke,
 Tsukamoto Syokichi, Imahashi Nobuhiko,
 OzawaYukiyasu, Miyamura Koichi
 Allogeneic hematopoietic stem cell
 transplantation using myeloablative
 conditioning with CY/TBI
 第72回 日本血液学会学術集会 横浜
 2010.9.24-26

8. 小澤 幸泰、横島 絵美、小山 大輔、小野寺 晃
 一、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、渡邊 慶介、宮
 村 耕一、
 40 から 55 歳における F l u d a r a b i n e +
 M e l p h a l a n と C Y / T B I 前処置による
 非血縁者間骨髄移植の成績の比較検討
 第 33 回 日本造血細胞学会総会 松山
 2011.3.8-10

9. 黒澤 彩子、薬師寺 公和、山口拓洋、熱田
 由子 長村 登紀子、秋山 秀樹、谷口 修一、
宮村 耕一、高橋 聡、衛藤 徹也、森島 泰雄、
 坂巻 壽、福田 隆浩、
 本邦における同種移植後非再発死亡割合と死因
 の年次推移：50 歳以上の検討
 第 33 回 日本造血細胞学会総会 松山
 2011.3.8-10

10. 瀬戸 愛花、鋏塚 八千代、大竹 茂樹、渡邊
 慶介、藤田浩之、清井 仁、品川 克至、薄
 井 紀子、小澤 幸泰、宮村 耕一、宮脇 修
 一、直江 知樹
 JALSG AML201 研究における AML with t (8;21) の
 同種造血幹細胞移植成績

第33回 日本造血細胞学会総会 松山

2011.3.8-10

11. 小山 大輔、横畠 絵美、小野寺 晃一、
後藤 辰徳、瀬戸 愛花、渡邊 慶介、小
澤 幸泰、伊藤 雅文、宮村 耕一、
同種造血幹細胞移植における自己免疫性肝炎型
肝合併症～同種造血幹細胞移植後肝生検例の臨
床的・病理学的検討～

第33回 日本造血細胞学会総会 松山

2011.3.8-10

12. 後藤 辰徳、横畠 絵美、小山 大輔、小野寺
晃一、瀬戸 愛花、渡邊 慶介、小澤 幸泰、宮
村 耕一

当院における同種造血幹細胞移植後長期生存者
におけるQOLの検討

第33回 日本造血細胞学会総会 松山

2011.3.8-10

13. 横畠 絵美、瀬戸 愛花、塚本 祥吉、小山
大輔、小野寺 晃一、後藤 辰徳、渡邊 慶介、
小澤 幸泰、伊藤 雅文、宮村 耕一

多発型キャスルマン病合併のMDSに対して
臍帯血移植を施行した後にPTLDおよび難治
性感染症をきたした1例

第33回 日本造血細胞学会総会 松山 2011.3.8-10

研究項目：

「非血縁者間末梢血幹細胞移植を臨床研究として開始する体制確立に関する研究」・「慢性 GVHD の診断、予防、治療法に関する研究」

資料

平成22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1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
(H21-免疫-一般-017)**

主任研究者:
宮村 耕一

分担研究者:
小寺 良尚、日野 雅之、岡本 真一郎、
田中 淳司、豊嶋 康徳、長藤 宏司

平成22年7月4日、名古屋

研究の流れ

平成20年度以前: 血縁者間末梢血幹細胞ドナーの全例調査

平成20年度: ドナーの安全性の確保、採取方法の検討

平成21年度: 各種基幹およびマニュアルの作成、ドナーデータベース構築、採取および移植施設基準、採取マニュアル

平成22年度: 非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施

ドナーフォローアップ: 臨床研究、慢性GVHDの予防と治療

各国の情報: 全国の移植施設

関係機関: 新日本移植学会、日本骨髓バンク、PBCT委員会

今後の見通し

平成22年8月 審議会通過 マニュアル完成

9月 査察開始 (導入当初は、システムがないため、手作業の限定的なコーディネートとなります。(10-12月は骨髓提供経験者のみ。))

10月 患者登録開始 HLA適合

1月 臨床研究完成 第一例 (国庫補助金承認 1月 コーディネートシステム一部稼働)

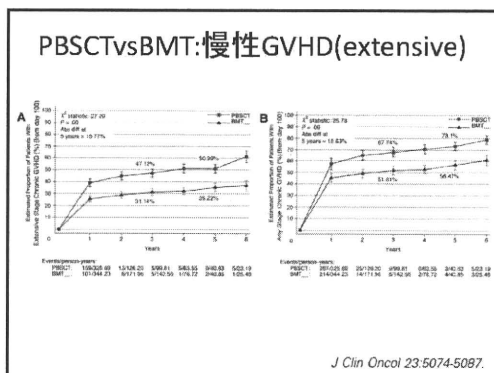
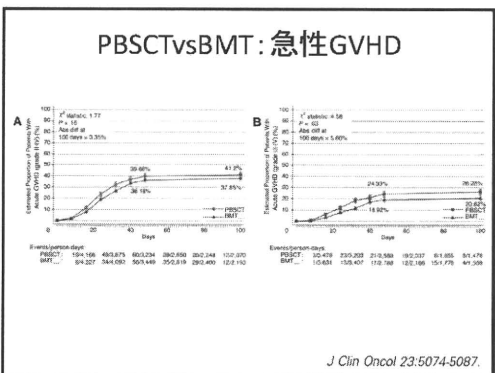
4月 35施設査察終了 (コードネートシステム開発開始)

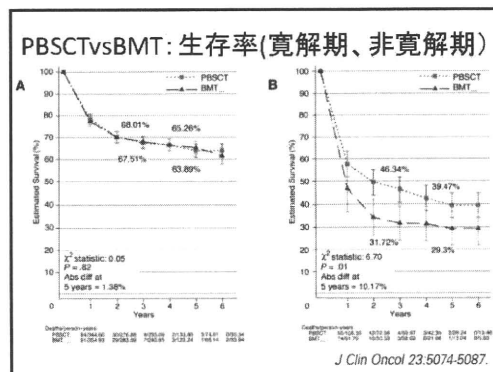
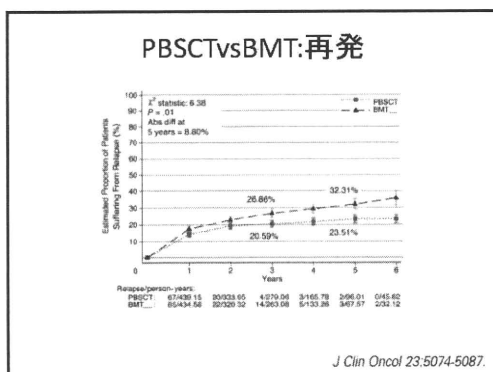
平成23年4月 (コードネートシステム完成)

平成24年4月 本稼働 HLA不適合? (コードネートシステム完成)

背景

- 非血縁者間末梢血幹細胞移植は欧米において骨髄を凌ぐ勢いで行われている。
- 同治療法は造血幹細胞およびTリンパ球を多く含むことが特徴であり、生着を促進し、GVL効果が期待されている。
- 骨髄移植と比較して進行期白血病において全生存率を高めることが知られており、又前処置を弱めた移植において必要な方法である。
- 骨髄移植と比較して慢性GVHDの発症が多く、安全についてはG-CSFによる有害事象など骨髄移植と異なった注意が必要である。
- ドナー登録が増え、コーディネート期間の短縮することが期待される。





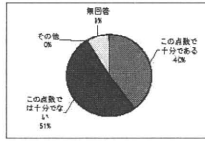
- ### 非血縁者間末梢血幹細胞移植が必要な理由
- 末梢血幹細胞移植を必要としている患者がいる。
 - 進行期の患者
 - ミニ移植
 - 感染症
 - より多くのドナーの善意がかなえられる環境を整備することにより、ドナーを増やし移植医療を発展させることが求められている。

- ### 分担研究
- ドナーの安全
 - 小寺良尚(愛知医科大学造血細胞移植振興講座)
 - 海外の情報収集
 - 岡本真一郎(慶應義塾大学医学部・血液内科)
 - ドナーの適格基準およびコーディネータマニュアルの作成
 - 日野雅之(大阪市立大学医学部・血液内科)
 - 採取施設基準の作成
 - 田中淳司(北海道大学病院・血液内科)

- ### 分担研究
- 末梢血幹細胞採取マニュアルの作成
 - 長藤宏司(久留米大学医学部・血液内科)
 - 採取した末梢血幹細胞の運用および利用
 - 豊嶋崇徳先生(九州大学・遺伝子細胞療法部)
 - その他
 - 臨床研究(日野、金、神田、宮村)
 - 慢性GVHDの予防、診断、治療

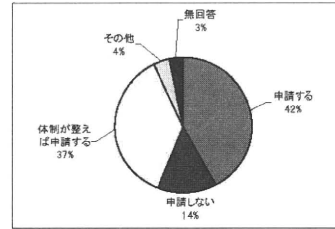
- ### 今年度の目標
- 骨髄バンク、バンク認定施設と協力して施設基準、適格基準、各種マニュアルを完成させる。(7月末)
 - バンクと協力して施設の査察を行う。(審議会でUR-PBST開始が認められたい)
 - 臨床研究計画書を完成する。
 - アンケートで出た要望への対応
 - 現場の負担軽減
 - ドナーの安全
 - 慢性GVHD

A. 【問1】今回、末梢血幹細胞採取料として19,200点が付きました。1回採取の材料費としては十分ですが、技術料、2回採取、血球分離装置の値段などを考えると十分でないという意見もあります。



・ 1回ごとに、点数をつけるように要望する。

【問2】非血縁者間PBSCTが導入された場合、貴施設は採取・移植施設認定に申請されますか。



アンケートで出た要望

- ・ 現場の負担軽減
 - 各施設で受け入れ可能な採取数内で行う
 - PB採取分の骨髄採取を減らす
 - センター化への議論の開始
- ・ ドナーの安全
 - 採取区が無理をしないシステム
 - 採取前後のドナーの救急体制の確立
 - ドナー手帳
 - センター化
- ・ 慢性GVHD
 - 予防法 ATGの利用
 - 診断法 診断法の統一
 - 治療 MMF、ECP

ドナー安全

短期有害事象への対応

- ・ 骨髄採取と異なり、ドナーの有害事象はG-CSF投与開始より始まり、採取後1ヶ月以内に発症している。
- ・ 骨髄採取と比較して急性期有害事象の発症率は多い可能性があり、比較的重篤と判断された有害事象は0.61%に発症している。
- ・ 有害事象に対する対応法は患者との緊急時の連絡と対応を確実なものにするなど、骨髄採取とは別の対応が必要である。

症例	発症期	年齢・性別	採取後発症	原因	対応
1	海外 1997年以前	血縁 51歳・女性	採取4日後	心不全 (異常な増悪・高血圧・冠動脈疾患があった)	2) 3)
2	海外 1997年以前	血縁 57歳・女性	帰宅後24時間以内	脳卒中 (既往歴不詳)	2)
3	海外 1998年	血縁 64歳・男性	G-CSF投与終了後	心筋梗塞 (冠動脈疾患があった)	1)
4	海外 1998年	血縁 73歳・男性	採取数日後	脳血管障害 (高血圧・狭心症の既往歴があった)	3)
5	海外 2000年以前	血縁 67歳・男性	G-CSF投与5日目頃 (4日目と5日目に採取)	狭心下血腫 (腹部大動脈瘤手術・心筋梗塞の既往があった)	3)
6	海外 1999年	血縁 47歳・男性	G-CSF投与4日目	慢性腎臓病 (慢性赤血球減少の既往があった)	3)
7	海外 2000年以前	血縁 未婚症・男 未婚症	性	脳血管障害 (既往歴不詳)	3)
8	海外 2001年以前	血縁 50歳・女性	カテーテル除去直後	空室血栓 (内臓静脈にカテーテルを挿入し採取した事例における採取時技術ミス)	3)
9	海外 不詳	血縁 43歳・男性	15日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (高血圧・増悪後・採取との関連は不明)	4)
10	海外 不詳	血縁 52歳・男性	17日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (増悪後・採取との関連は不明)	4)
11	海外 不詳	血縁 27歳・男性	採取時	心拍停止 (採取時技術ミス)	4)

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

短期ドナーフォローアップ

・採取終了後

- コーディネータによる電話フォローアップは週1回、採取後4週間目まで実施(問題があれば継続)
- 採取後検診は採取後1週間~1カ月後
- (急性期においては白血球の減少、血小板の増加が報告されている)

救急体制

- ・ 起こりうる症状をドナーに教育する
- ・ ドナーの相談窓口を広げる
 - コーディネータ
 - 採取施設
 - もう一つの窓口の設置が求められている。
- ・ 救急対応
 - 採取施設
 - 上記以外でも対応可能にする(ドナー手帳)

注意する症状

- ・ 呼吸困難
- ・ 胸痛、腹痛
- ・ 発熱
- ・ めまい、ふらつき、頭痛がある
- ・ 出血傾向
- ・ 食欲不振、嘔気嘔吐

臨床研究

**血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(3)—**

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。

具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップルール等を明記した日本骨髄バンク独自のプロトコル(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

試験の進め方

- 臨床第Ⅱ相試験を実施する。ただしプロトコル、治療方法などは規定せず、すべての疾患を対象とし、当面データ収集に努め、主として、①生存率、②慢性GVHDなどを調査する。
- 将来的に骨髄移植との比較をする第Ⅲ相試験視野に入れる。

平成21年度第二回班会議 議事録

UR-PBSCTにおける臨床試験について

1. GVHD予防法を筆頭に、移植前処置法など適切な移植方法がわからない状態で、これらの移植方法を統一した多施設共同臨床試験の実施は難しい。
2. 経験の豊富なUR-BMTと経験の少ないUR-PBSCTを適切に比較するためには、UR-PBSCTについてもある程度の臨床経験と移植方法の至適化が必要である。

平成21年度第3回班会議 神田善伸

UR-PBSCTにおける臨床試験について

1. したがってUR-PBSCTの多施設共同臨床試験を行うのであれば、単群でGVHD予防法などの至適化を目指した臨床試験を計画すべきである。
2. しかし、様々な因子を調整しなければならない現状で、画一的な用量設定試験の実施は困難であり、おそらくLearning curveによる移植成績の改善を妨げる。
3. かといって、各施設の最良にゆだねた診療のretrospective studyには限界がある。(必要な情報を収集できない。)

平成21年度第3回班会議 神田善伸

UR-PBSCTにおける臨床試験について

1. そこで、移植前に前処置、GVHD予防法などの移植方法について、いくつかの選択肢を設定して担当医の裁量で選択できるようにして、その選択理由とともに登録する方式によって、より精度の高い解析ができるような臨床試験を実施する。

平成21年度第3回班会議 神田善伸

非血縁者間末梢血幹細胞移植を受けた全患者を対象とした安全に関する観察研究(前向きコホート研究)