

骨髓内臍帯血ミニ移植II相試験

主要評価項目

ドナー型生着率をprimary endpointとする。
「ドナー型生着」は、好中球数が3ポイント以上の連続した検査日において回復し、かつキメリズム解析において移植後60日以内にドナー由来細胞が90%以上になることと定義する。

目標症例: 第II相試験40例
参加施設: 他施設共同研究

興味のある施設は連絡ください。

masaya@hyo-med.ac.jp

臍帯血移植後に発症する臍帯血由来白血病の遺伝子解析

信州大学医学部附属病院 小児科 坂下一夫、小池健一

信州大学医学部附属病院 臨床検査部 松田和之

(背景)

白血病治療における造血幹細胞移植療法は根治を目指す上で重要な治療法になっている。近年は臍帯血バンクの充実により臍帯血移植の割合は年々上昇している。このような状況の中で臍帯血移植後に臍帯血由来の白血病が発症したとする症例が報告されるようになった (Matsunaga T, et al. *Am J Hematol.* 2005, Nagamura-Inoue T, et al. *Cytotherapy* 2007, Mitsui H, et al. *Int J Hematol.* 2007, Hamaki T, et al. *Bone Marrow Transplantation* 2008.)。また造血幹細胞移植学会等で報告されている症例も合わせると、これまでに8症例となる。臍帯血由来白血病の特徴は、移植後2年以内にMDSまたはAMLで発症し、monosomy 7など7番染色体関連の異常が8例中5例にみられる。臍帯血由来白血病発症のメカニズムについては全く不明であり、原因究明に向けたアプローチは安全な臍帯血移植を行う上で極めて重要である。

当科はこれまで小児白血病の治療及び研究を行ってきた。小児でみられる若年性骨髄単球性白血病(JMML)は*in vitro*でGM-CSFに高感受性を示すことが特徴的な白血病である。近年遺伝子異常の解析が行われRAS/MARK シグナル伝達関連の遺伝子異常が明らかになってきている。JMMLの約35%にPTPN11遺伝子異常、約20%にRAS遺伝子の異常、約15%にNF1遺伝子の異常、約10~15%にc-CBL遺伝子の異常が報告されている。PTPN11の遺伝子変異はJMMLだけでなく、monosomy 7を伴うハイリスクMDSにおいても検出されることが報告されている (Tartaglia M, et al. *Nature Genetics.* 2003)。JMMLを発症した児のガスリー血を取り寄せreal-time PCRを用いて解析したところ、全例でJMML発症時のPTPN11やRASの遺伝子変異が検出された(Matsuda K, Koike K, *Br J Haematol.* 2009)。このことはPTPN11やRASの遺伝子変化が子宮内ですでに起こっている可能性が示唆される。これまでもt(12;21)陽性白血病などの遺伝子変化も子宮内で起こっていることが報告されている。この遺伝子異常は正常臍帯血にも認められるものの、白血病発生にはさらなる遺伝子異常の付加が必要と考えられているため、正常臍帯血に存在してもその児は白血病を発症しないと考えられている。

このような背景があり、臍帯血由来白血病の遺伝子解析を提案させていただいた。

【対象および研究内容】

・解析遺伝子

PTPN11, RAS, c-CBL, C-KIT, NMP1, WT1, CEBPA。

- ・サンプル

臍帯血白血病発症時の塗抹標本、施設保存検体、キメリズム検査で提供されたサンプルなど DNA 抽出が可能な検体。

- ・方法

提供された検体から DNA を抽出しそれぞれの遺伝子についてシーケンスを行い変異を同定する。

(現在の状況について)

現在 2 施設より検体の提供を受け、上記遺伝子について解析中である。

7月4日(日)

午前

大会議室

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
（宮村班）

平成 22 年度第 1 回班会議プログラム

日時：平成 22 年 7 月 4 日（日）10 時 00 分～12 時 00 分

場所：愛知県がんセンター 国際医学交流センター 大会議室

セッション 1

座長：宮村耕一

10 時 00 分～10 時 10 分

研究代表者挨拶

10 時 10 分～10 時 25 分

アンケート結果の概要、臨床研究

宮村耕一（名古屋第一赤十字病院）

10 時 25 分～10 時 45 分

短期有害事象とドナーフォローアップ

小寺良尚（愛知医科大学）

10 時 45 分～11 時 05 分

田中淳二先生（北海道大学血液内科学）

施設アンケートの結果と査察予定（20 分）

セッション 2

座長：岡本真一郎先生

11 時 05 分～11 時 25 分

ドナー適格性と臨床研究

日野雅之（大阪市立大学血液腫瘍制御学）

11 時 25 分～11 時 45 分

末梢血幹細胞採取

長藤宏司（久留米大学血液内科）

11 時 45 分～12 時 00 分

豊嶋崇徳（九州大学病院 遺伝子・細胞療法部）

運搬、廃棄、凍結

7月4日(日)

午後

メインホール

平成 22 年度第 1 回班会議プログラム

日時：平成 22 年 7 月 4 日（日）13 時 00 分～16 時 00 分

場所：愛知県がんセンター 国際医学交流センター 大ホール

一 医療技術実用化総合研究事業一

13:00-13:15 研究代表者挨拶 谷口 修一（虎の門病院）

座長 谷口 修一

一 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業一 【発表 8 分 質疑 5 分】

13:15-13:20 研究代表者挨拶 谷口 修一（虎の門病院）

<セッション 1：移植医療を取り巻く環境整備の研究>

座長 谷口 修一

13:20-13:33 移植領域におけるリハビリについての全国調査の提案

木口 大輔、名和 由一郎（愛媛県立中央病院）

13:33-13:46 造血幹細胞移植後の長期的なフォローアップシステムの試み

一 造血幹細胞移植・支援外来を新設して一

田結庄 彩知、成田 円、谷口 修一（虎の門病院血液内科）

13:46-13:59 同種造血幹細胞移植における Care giver の QOL

岡本 真一郎（慶応義塾大学医学部）

13:59-14:12 HSCT 後に長期の経過を経て末期腎不全に至った 10 例

吉岡 康介（東京都立駒込病院）

14:12-14:25 C.W. Bill Young 法の紹介

谷口 修一（虎の門病院血液内科）

<セッション 2：新規移植技術の開発に関する研究>

座長 豊嶋 崇徳

14:25-14:38 造血細胞移植の予後を予測する PAM スコアの妥当性の検討

森 康雄、宮本 敏浩、豊嶋 崇徳（九州大学病院）

14:38-14:51 新しい AML 腫瘍マーカーの開発

浜口 功（国立感染症研究所）

14:51-15:04 造血細胞移植後感染症の網羅的検査法の実用化に関する取り組み

清水 則夫、渡邊 健、森尾 友宏（東京医科歯科大学）

15:04-15:17 造血幹細胞移植後のフェリチン、non- transferrin-bound plasma iron の検討

後藤 辰徳（名古屋第一赤十字病院）

<セッション 3：血縁者間 HLA 不適合移植>

座長 一戸 辰夫

15:17-15:30 低用量 ATG を前処置に用いた NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植

一戸 辰夫（京都大学医学部附属病院）

15:30-15:43 血縁 HLA 半合致ミニ移植臨床試験の進捗状況と関連事項

池亀 和博（兵庫医科大学）

【 討 論 】

移植領域におけるリハビリについての全国調査の提案

愛媛県立中央病院リハビリテーション部¹⁾、愛媛県立中央病院血液腫瘍内科²⁾、
慶応義塾大学病院リハビリテーション科³⁾、虎の門病院リハビリテーション部⁴⁾
虎の門病院移植コーディネーター⁵⁾
慶応義塾大学医学部血液内科⁶⁾、虎の門病院血液内科⁷⁾

木口大輔¹⁾ 名和由一郎²⁾ 上迫道代³⁾ 後藤恭子⁴⁾ 成田円⁵⁾ 森毅彦⁶⁾ 谷口修一⁷⁾

【提案理由】

造血幹細胞移植におけるリハビリテーション（移植リハビリ）は移植患者の身体機能、Quality of life を維持改善することが欧米のデータで示され推奨されている¹⁾。しかし、本邦における移植リハビリの実態は把握されておらず、日本造血細胞移植学会においてもそのガイドラインは作成されていない。本調査は、本邦における移植リハビリの現状を把握し、そのあり方を検討するために計画した。

【背景】

本邦における造血幹細胞移植治療において、「移植リハビリの重要性と必要性」は慶応義塾大学血液内科教授岡本真一郎先生の移植チームの先駆的な取り組みにより、全国の移植施設に認識されてきている。その結果、日本造血細胞移植学会総会では、移植リハビリに関する報告が過去5年間で71演題あり、その数は年々増加の傾向にある（図1）。

そのような中、平成22年度診療報酬改定では、「がん患者リハビリテーション料：1単位200点」が新設され、幸いにも造血幹細胞移植患者も適応となった。しかしながら、本邦における移植リハビリのEBM蓄積、構築は十分とは言えず、移植リハビリに関わる我々は非常に危惧を感じている。

したがって、本邦においても、国民、社会への貢献、診療報酬改定にむけ、移植リハビリのEBMを築き上げる必要があり、そのためには日本造血細胞移植学会が主導する移植リハビリのガイドライン作成、多施設共同研究が今後必要になってくると思われる。

そこでまずは、本邦における移植リハビリの現状を把握し、そのあり方を検討する必要があると考え、移植リ

ハビリについての全国調査を計画した。

【調査概要】

1. 対象：調査対象は日本造血細胞移植学会の移植登録施設
2. 方法：郵送アンケート方式による調査からデータ収集を行い、下記の調査項目について統計学的な解析を行なう。
3. 調査項目：1) 移植リハビリの普及状況（施設情報、実施状況、移植チーム構成など）、2) 移植リハビリの実態（対象患者の特性、実施方法、診療報酬算定など）、3) 移植リハビリの安全性と効果（施設内マニュアルの有無、合併症発生率、介入効果など）
4. データ収集期間：2010年8月1日（予定）

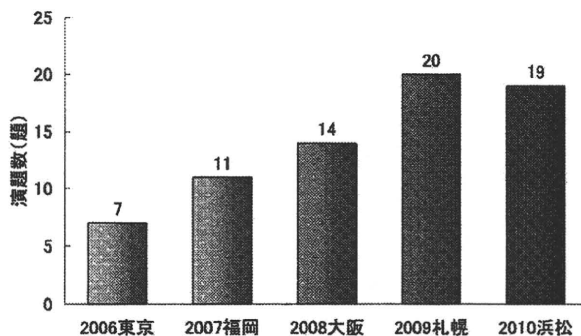


図1 日本造血細胞移植学会での移植リハビリに関する演題数

【文献】

- 1) Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 321-329.

造血幹細胞移植後の長期的なフォローアップシステムの試み

造血幹細胞移植・支援外来を新設して

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科

田結庄 彩知

移植コーディネーター 成田 円

谷口 修一

1970年代に骨髄移植が確立されてから約40年が経過した現在、造血幹細胞移植は、難治性血液疾患を根治させるための標準的な治療法として広く行われるようになり、治療成績も飛躍的に向上した。その結果、移植で命を取り留めた患者は全世界で10万人以上にのぼるとされており、長期生存者も増加している。これをうけて近年では、移植後患者のQOLや、晩期合併症にも関心が集まるようになり、長期的なフォローアップシステムの必要性が叫ばれている。

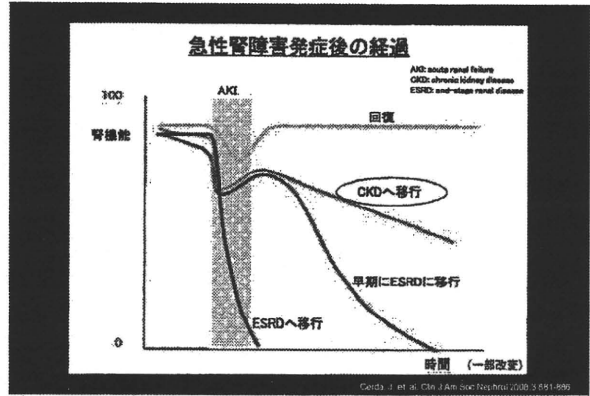
虎の門病院血液内科では、2010年4月より、造血幹細胞移植を受けた患者に対し、長期にわたるフォローアップと、包括的な支援を行うために、造血幹細胞移植・支援外来を新設した。支援外来では、血液内科の医師、移植コーディネーター（当院では看護師）、薬剤師、栄養士、理学療法士、心理療法士など各分野から構成された医療チームが、慢性GVHDのサポーターケアや晩期合併症のスクリーニングを行うとともに、日常生活・社会生活を送るうえでの相談窓口として、移植後の患者および家族をサポートしたいと考えている。今回は、移植後患者のQOLおよび長期生存率の向上を目指し、当院で新設した長期フォローアップシステムの試みを紹介する。

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トナーとリンヒエントのCGIを視野に入れた成績向上に関する研究(120) 免疫一般-016

造血幹細胞移植後、長期の経過で末期腎不全に至った10例の臨床像

がん・感染症センター都立駒込病院
吉岡 康介、安藤稔、秋山秀樹

2010.7.4



Goeda J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 651-655

RIFLE診断基準

	血清Crによる分類 (ベースラインとの比較)	尿量による分類
Risk	Cr 1.5倍以上の上昇 またはGFRの25%以上の減少	尿量<0.5ml/kg/hが6時間以上持続
Injury	Cr 2倍以上の上昇 またはGFRの50%以上の減少	尿量<0.5ml/kg/hが12時間以上持続
Failure	Cr 3倍以上の上昇またはGFRの75%以上の減少 または現在の血清Crが4.0mg/dl以上で、 0.5mg/dl以上の急激な上昇	尿量<0.3ml/kg/hが24時間以上持続 または無尿が24時間以上持続
Loss	4週間以上の腎機能の完全な消失	
ESRD	末期腎不全(3ヶ月以上の血液透析依存)	

Rifkin B, Bellomo R. Crit Care Med 2004; 32(9):212

当院における造血幹細胞移植後に長期の経過を経て末期腎不全に至った10例

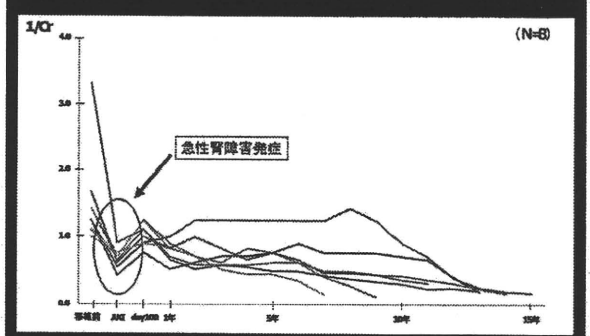
Case No.	性別	年齢	移植前状態	移植	前処置	急性合併症	血液浄化療法	Cr(mg/dl)	GFR(ml/min)	腎症分類	移植後経過(移植後)
1	女	49	HL	HL	CR-CTX	Graft-I (皮膚)	-	0.8	1.1	Injury	13年9月
2	男	48	HL	HL	CR-CTX	Graft-I (皮膚・消化管)	出血性膀胱炎	0.8	1.1	Injury	13年9月
3	男	22	ALL	ALL	CR-CTX	Graft-I (皮膚)	溶血性尿毒症症候群	0.7	0.8	Injury	10年9月
4	女	23	ALL	ALL	CR-CTX	Graft-I (皮膚・消化管)	出血性膀胱炎	0.3	0.9	Failure	13年3月
5	男	20	ALL	ALL	CR-CTX	-	溶血性尿毒症症候群	0.7	2.2	Failure	09年12月
6	男	28	ALL	ALL	CR-CTX	-	出血性膀胱炎	0.6	1.0	Injury	13年9月
7	男	27	ALL	ALL	CR-CTX	Graft-I (皮膚)	出血性膀胱炎	0.7	0.9	Injury	10年7月
8	男	46	ALL	ALL	CR-CTX	Graft-I (皮膚)	出血性膀胱炎	1.0	1.1	-	79年4月
9	女	68	MFL	MFL	MFL	-	-	0.6	0.6	-	10年5月
10	女	28	ALL	ALL	CR-CTX	Graft-I (皮膚)	-	0.9	0.8	Risk	10年3月

1987-2019年 がん・感染症センター都立駒込病院

同種骨髄移植後、長期の経過を経て末期腎不全に至った8例

移植時平均年齢(歳)		急性合併症	
男性	5	62.5%	
女性	3	37.5%	
原疾患		血液浄化療法	
ALL	3	37.5%	出血性膀胱炎 5 (62.5%)
SMA	2	25.0%	溶血性尿毒症症候群 1 (12.5%)
AML	2	25.0%	なし 2 (25.0%)
ANLL	1	12.5%	
移植時の状態		RIFLE基準	
血液系同種移植	7	87.5%	Risk 1 (12.5%)
非血液系同種移植	1	12.5%	Injury 5 (62.5%)
Failure 1 (12.5%)			Loss 1 (12.5%)
移植方法		移植前/移植後での状態(年)	
骨髄移植	8	100%	208±4.6
骨髄非移植	2	25.0%	
TBI (+)	5	62.5%	
TBI (-)	2	25.0%	
TBI/HL (-)	1	12.5%	

同種骨髄移植後の1/Gの推移



まとめ

- ① 移植後急性期において、全8例中7例(87.5%でAKIを経験し、そのうち6例(75%がRIFLE分類 Injury以上であった。
- ② 移植後、全8例中5例(62.5%で出血性膀胱炎を発症した。

考察

- ① 移植後急性期において、全8例中7例(87.5%でAKIを経験し、そのうち6例(75%がRIFLE分類 Injury以上であった。
 - 移植後急性期に腎代替療法を要するような重度の急性腎障害に至らなかったが、いずれもその後の腎機能の回復が不完全であった。
 - 移植後急性期に腎代替療法を要するような急性腎障害発症者は、致死率が高いとの報告がある¹⁾。



移植後、長期の経過を経て末期腎不全に至る危険因子として、移植後急性期に発症した中等度の急性腎障害の存在が示唆される。

1) CRPavik, et al. Kidney International 2006; 69: 410-415

考察

- ② 移植後、全8例中5例(62.5%で出血性膀胱炎を発症した。
 - 同種造血幹細胞移植を施行された成人402例を対象とした当施設での報告では出血性膀胱炎発症例は3.5%であったが¹⁾、透析導入例に限ると、62.5%と高頻度であった。



出血性膀胱炎は末期腎不全の危険因子である可能性が示唆される。

1) 日本移植学会誌 2006; 50(8): 1416-1421

結語

- 造血幹細胞移植後、長期の経過で末期腎不全に至った10例(同種骨髄移植8例含む)の臨床像について報告した。
- 移植後急性期において、出血性膀胱炎などによる中等度のAKIは、将来的に慢性腎臓病から末期腎不全に至る要因となる可能性が示唆される。

One Hundred Ninth Congress
of the
United States of America

AT THE FIRST SESSION

Began and held at the City of Washington on Tuesday,
the fourth day of January, one thousand and five

An Act

To provide for the collection and preservation of human used blood stem cells
for the treatment of patients and research, and to amend the Public Health
Service Act to authorize the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program.

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of
the United States of America in Congress assembled,

SECTION 1. SHORT TITLE.

This Act may be cited as the "Stem Cell Therapeutic and
Research Act of 2006."

SEC. 2. CORD BLOOD INVENTORY.

(a) IN GENERAL.—The Secretary of Health and Human Services
shall enter into one-time contracts with qualified cord blood banks
to assist in the collection and maintenance of 150,000 new units
of high-quality cord blood to be made available for transplantation
through the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program and
to carry out the requirements of subsection (b).

(b) REQUIREMENTS.—The Secretary shall require each recipient
of a contract under this section—

- 概要—保健福祉長官は認可を受けた臍帯血バンクと契約を締結し新規で15万ユニットの
高品質臍帯血を採取・保管する。これらの臍帯血は、CW Bill Young幹細胞移植プログラム
を通じて移植に利用され、以下(b)の要件に基づいて実施される。
要件—保健福祉長官はこの第2条に基づいた契約を締結する施設に、以下のことを要求す
る。
- (1) ドナーからのインフォームドコンセントのもとに提供された臍帯血ユニットを採取、組織
適合試験、検査、低温保存、および保管を行う。これは、公衆衛生総局条例の379条(c)に基づ
き、連邦政府と州の規則に従って、長官が決定すること。
 - (2) 遺伝的多様性のあるドナー群からの提供を奨励する。
 - (3) 採取された臍帯血ユニットはこの第2条の要求に従う。そうでない場合、移植センターに
対する連邦政府の基準に準じて移植を行う。
 - (4) 採取された臍帯血ユニットは臨床使用せず、ピカレビュー調査に用いる。
 - (5) 保健福祉長官により義務づけられている通り、公衆衛生総局条例379条(d) (5)(A) (公衆衛生
総局条例42編274k (d) (5))に従う。この条例で改正されている通り、標準電子化フォーマットの
データをCW Bill Young幹細胞移植プログラムで利用可能にする。
 - (6) 公衆衛生総局条例379条(c)で修正されている通り、幹細胞治療の結果を、同条例によっ
て管理されている標準電子化フォーマットにてデータを提出する。

第3条 CW Bill Young幹細胞移植プログラム

(a) 国家プログラム—公衆衛生総局条例379条(合衆国法律集42編274k)は以下
のとおり改定された。

第379条 国家プログラム

(a) 設立

(b) 認定—長官は、公的な過程を経て、臍帯血バンク認定のための認定機関を
一つ以上認定する。

(c) インフォームドコンセント—長官は、公的な過程を経て、以下のインフォーム
ドコンセントに関する問題を調査する

(d) 機能—

- (1) 骨髄の機能—骨髄に関して、当プログラムは—
- (2) 臍帯血の機能—臍帯血に関して、当プログラムは—
- (3) アクセスの一元化
- (4) 定義—「資格要件を満たした臍帯血バンク」とは、以下のような臍
帯血バンクを指す

(e) 骨髄提供者の募集、優先順位、情報と教育

(f) 骨髄の基準、標準、手順—長官はプログラム、各骨髄ドナーセンターや骨髄
ドナー登録者リスト、骨髄採取センター、骨髄移植センター等を含む参加施設
に対して、以下のことを実施させる

(g) 臍帯血募集; 優先順位; 情報提供と教育—

(h) 患者支援および骨髄と臍帯血のケースマネジメント

(1) 概要—長官は契約もしくは長官の定めた他の方法で、患者支援オ
フィス(以下、「オフィス」とする)を設立し、維持管理する。

(j) 相談—プログラムの方策を立てる場合、長官は、諮問機関、国防総省の骨髄
ドナー募集機関、海軍省研究プログラム、当項に従って契約を締結し
た施設の理事長との協議を待つ。

(k) 契約

(m) 記録—

(n) 情報開示に対する罰則—何人たりとも、(d)(4)(D)あるいは(D)(5)(A)に関する記
録の内容を、記録を保管しているドナーおよびドナー候補者の書面による同
意無しに公開することはできない。

第4条 臍帯血ユニットの免許交付についての報告

本条例の制定後90日以内に、保健社会福祉長官は、食品医薬品局局長と相談の上、
臍帯血ユニット免許の要件作成を行う食品医薬品局の進捗状況について、議会に報告
書を提出する。

(b) 幹細胞治療結果データベース—公衆衛生法第379A(合衆国法律集42編274k)は以下
のとおり改定される。

第379A幹細胞治療結果データベース

(a) 構築—長官は、契約で定められた通り、幹細胞治療製品(骨髄、臍帯血、その他の製
品)を使用している患者に関する情報科学的データベースを構築、管理する。

(b) 情報—データベースに記録される患者予後の情報は標準電子フォーマットの形で、(a)
に明記された通り、診断、移植手技、結果、長期フォローアップ、その他、ドナーからの幹
細胞治療製品を使用した患者の移植|に対しての継続的な科学的・臨床的評価を行うた
めに長官が必要判断した情報を含む。

(c) 患者予後の年間報告—長官は、当法案に従って契約を締結した施設に対して、それぞ
れの移植センターでの患者予後に関する年間報告書を提出するよう要求する。この報告
書は法案に従って施設が収集管理したデータに基づいている。

(d) 一般公開データ—患者予後のデータベースが、個人を特定出来る情報を省いて、要約
とデータセットの形で一般に公開され、医学研究の奨励および移植プログラムや医師、
379条のドナー登録に定められた契約施設、および臍帯血バンクに対して必要な情報とし
て提供される。

第379B予算の承認

この部分を実施する目的で、2006年度は3400万ドル、2007年度から2010年度の各
会計年度には3800万ドルを割当てられることが承認された。

(e) 改定の確認—公衆衛生法パート1 第III編(合衆国法律集42編 274k 以下参
照)は、表題に「国立骨髄ドナー登録」を入れ、「CW Bill Young幹細胞移植プログラム」
を挿入して、改定された。

SEC. 379B. AUTHORIZATION OF APPROPRIATIONS.

For the purpose of carrying out this part, there are authorized
to be appropriated \$34,000,000 for fiscal year 2006 and \$38,000,000
for each of fiscal years 2007 through 2010.

(e) CONFIRMING AMENDMENTS.—Part 1 of title III of the Public
Health Service Act (42 U.S.C. 274k et seq.) is amended in the
part heading by striking "NATIONAL BONE MARROW DONOR
REGISTRY" and inserting "C.W. BILL YOUNG CELL
TRANSPLANTATION PROGRAM".

造血細胞移植の予後を予測する PAM スコアの妥当性の検討

森 康雄¹⁾、宮本 敏浩¹⁾、赤司 浩一^{1),2)}、豊嶋 崇徳²⁾

¹⁾ 九州大学病院 血液・腫瘍内科

²⁾ 同 遺伝子・細胞療法部

【緒言】造血幹細胞移植の予後予測モデルとして HCT-CI が広く用いられている。近年 FHCRC が提唱した PAM スコアは Web 上で簡便に算出可能であるが、予後予測モデルとしての妥当性を評価した報告は同施設以外からは皆無である。我々は PAM スコアの有用性を検討すべく、当院での同種移植症例を後方視的に解析した。【対象】2004 年 1 月から 2009 年 3 月までに当科にて同種移植を施行された症例のうち、PAM スコア算出に必要な全てのデータが揃う延べ 127 症例。男性 71 例、女性 56 例、年齢中央値は 49 歳。【結果】全症例の 2-yr OS は 41.2%。PAM スコアにより 9 例(7%)、19 例(15%)、85 例(67%)、14 例(11%) が category 1-4 に分類された。category 毎の 2-yr OS はそれぞれ 100%、89.5±7.0%、37.2±5.5%、0%と予後の層別化が可能であったが、骨髄非破壊的移植にも低線量 TBI を併用することが多く、FHCRC の報告に比して各群の症例数に偏りが顕著で、category 1 と category 2 の間には有意差を見いだせなかった。(p = .324) 疾患リスク・臍帯血移植・複数回移植に関するサブグループ解析の結果、PAM スコアは標準リスク症例・高リスク症例のいずれにおいても予後予測が可能であったが、やはり category 1 と category 2 の層別化は図れなかった。臍帯血移植・複数回移植では大多数の症例が category 3 以上に分類され、PAM スコアの妥当性評価が困難であった。群分けの得点を変更した flexible PAM スコア (Low-, Int-, High-, Very high-risk group)を導入すると、17 例(13%)、52 例(41%)、46 例(36%)、12 例(9%) の症例が各群に分類され 2-yr OS はそれぞれ 100%、59.2±7.2%、22.8±6.6%、0%と 4 群間に有意差が得られた。疾患リスク別・臍帯血移植においても予後を良く反映する結果が得られた。【考察】単一施設での少数例の解析ではあるが、PAM スコアの有用性が示唆された。現在、他の予後因子を含めた多変量解析を行うとともに NRM に関する検討をおこなっている。今後は flexible PAM スコアを含め多施設・多数例での評価が必要である。

新しいAML腫瘍マーカーの開発

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
浜口 功

AMLは、本邦において年間約7000人が死亡する原因となる重篤な疾病である。近年、AMLを含む白血病診断マーカーとしてWT1 mRNA値が定量PCRで測定されるようになり、診断・予後治療の判断が患者末梢血で出来るようになった。しかしながらWT1は細胞内タンパク質であるため、検出には末梢血に白血病細胞があることが前提である。このことから骨髓内に留まっている早期の診断は難しいと考えられる。つまり白血病の早期診断のためには白血病細胞に特異的に高発現する分泌型のマーカータンパク質を探索し、患者の血清を用いたタンパク質レベルでの検査法の開発が必須である。

我々は、造血幹細胞に高発現するmRNAのトランスクリプトーム解析の中からWFDC2 mRNAが骨髓AML細胞で高発現することを独自に見出した。WFDC2は、分泌型のセリンプロテアーゼの仲間であることが2次構造より予測されており、近年CA125に並ぶ卵巣ガンの血清マーカーとして特に注目されている因子であるがAML細胞での発現の報告はない。

そこで、市販のAML患者血漿を用いてパイロットスタディーを行ったところ、AML患者(M0とM1)でHE4値が高値の傾向が認められた。この結果を踏まえて、国立国際医療センターの血液内科との共同研究でAML患者血清を約20検体集めHE4値を測定する予定である。現在、各施設の医学研究倫理審査会に本研究を申請中であり、倫理審査承認後に解析を進める。

造血細胞移植後の免疫抑制剤の使用や GVHD の発症により、移植患者は深い免疫不全状態に陥るため、様々な持続感染病原体が再活性化して重篤な疾患を引き起こし、しばしば致死的な経過をとることが経験される。症例数が著しく増加している臍帯血移植においても、血液学的・免疫学的再構築が遅延するため、感染症のモニタリングとコントロールが極めて重要である。また、GVHD は臨床症状がウイルス感染症と類似しているが、治療法が全く異なるため両者を迅速に鑑別診断することが求められる。また感染症は造血細胞移植後も長期にわたって問題となり、HHV6, Parvovirus などによる発疹性疾患の確定診断が困難な場合も経験される。

我々は、マルチプレックス PCR 法により多数の病原体を同時・迅速・高感度に検出できる新しい検査系を開発した。現在の検査系では 16 種類のウイルス (B 型・C 型肝炎ウイルス、HIV1・HTLV1、8 種類のヘルペスウイルス、AdV を含む) と細菌や真菌 (rRNA 遺伝子に存在する共通領域の検出) を約 2 時間で検査することが可能である。

一方、感染症の進行が非常に早いケースがあり、迅速な確定診断と治療方針の決定が必要となる。そのためには院内で検査を行い、迅速に結果を得ることができる体制を構築することが重要であり、我々はその為の体制作りへ寄与するため、各病院への検査系の移植と技術指導を行うとともに、必要な試薬類の供給体制づくりを進めている。

現在、先端医療センターから網羅的ウイルス検査を「先進医療」として申請を行っており、試薬の供給に関しても共同研究を行っているベンチャー企業に製造委託することが可能になった。さらに、簡便・迅速に多数の病原体を同時測定する新しい検査機器の開発に関する共同研究も進めている。本発表では、開発した検査系の有用性を示す実施例と現在進行中の検査系の実用化に関する具体的な取り組みを紹介する。

同種造血幹細胞移植後の血清フェリチン およびNon-transferrin bound ironの検討

名古屋第一赤十字病院 血液内科
 後藤辰徳、横島絵美、小山大輔、
 小野寺晃一、瀬戸愛花、渡辺慶介、
 小澤幸泰、宮村耕一
 旭川医科大学 第三内科
 生田克哉、高後裕

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
 GVLを視野に入れた成績の向上に関する研究 (H20-免疫―線―014) 研究代表者 吉口 修一
 平成22年7月4日愛知県がんセンター

背景

- 造血幹細胞移植患者は、移植前及び移植治療における赤血球輸血により鉄過剰症を発症するリスクが高い。
- 血清フェリチン値は、鉄過剰、炎症、腫瘍、肝疾患等の多くの病態で高値を示し、移植後においても必ずしも鉄過剰症の指標とはいえない。
- 鉄過剰状態でトランスフェリンの鉄結合能を超えた鉄は、他の血清蛋白質と結合するようになり、Non-transferrin bound iron (NIIE)と称され、組織に有害に働く。このNIIEは鉄過剰症の有用な指標といわれている。

目的と方法

- 同種造血幹細胞移植後患者における鉄過剰症を評価することを目的として、血清フェリチンならびにNIIEを測定し解析を行った。
- 対象: 名古屋第一赤十字病院において初回同種造血幹細胞移植を施行し、寛解状態で100日以上生存し、2009年8月から2010年3月に外来を受診した成人血液疾患患者116例。

Characteristics of Patients

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P-Value
Median age (range), years	40 (17-65)	31 (19-63)	0.32
Median time since HCT (range), days	1285 (166-3960)	1256 (134-4213)	0.80
Females	34 (51%)	22 (45%)	0.58
Diagnosis			0.87
Acute leukemia/MDS	44 (66%)	33 (67%)	
AA	5 (7%)	9 (18%)	
Others*	18 (27%)	7 (14%)	
Disease risk			0.99
High	24 (36%)	18 (37%)	
Low	43 (64%)	31 (63%)	

*Others: OML, 16; Non-Hodgkin lymphoma, 4; PNH 3; MM, 1; CMML, 1

Characteristics of Transplantation

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P-Value
Conditioning regimen			0.31
Myeloablative	44 (66%)	37 (76%)	
Reduced intensity	23 (34%)	12 (24%)	
Stem cell source			0.36
EM	54 (81%)	35 (71%)	
FB	8 (12%)	10 (20%)	
CB	5 (7%)	4 (8%)	
HLA disparity, match	59 (88%)	40 (82%)	0.22
GVHD prophylaxis			0.71
ChA base	30 (45%)	20 (41%)	
EK base	37 (55%)	29 (59%)	

Acute and Chronic GVHD

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P-Value
Acute GVHD			0.38
Grade 0-I	54 (81%)	36 (73%)	
Grade II-IV	13 (19%)	13 (27%)	
Chronic GVHD			0.48
Absent	36 (54%)	23 (47%)	
Extensive	23 (34%)	22 (45%)	
Limited	8 (12%)	4 (8%)	

IIT, DM and Iron Burden Measurements

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P Value
Abnormal LFTs*	22 (33%)	31 (63%)	0.0014
Diabetes	8 (12%)	13 (27%)	0.063
Serum iron (range), µg/dl	101 (36-188)	133 (48-308)	<0.0001
Transferrin saturation (range), %	42 (13-112)	59 (22-120)	<0.0001
Ferritin (range), ng/ml	478 (25-990)	1580 (1000-10500)	<0.0001
NIBI (range), µmol/l	0.28 (0.04-0.55)	0.72 (0.28-2.05)	<0.0001
Median RBC transfusion (range), units	24 (2-96)	56 (14-191)	<0.0001

*Liver function tests: AST, ALT, ALP, I-GIP

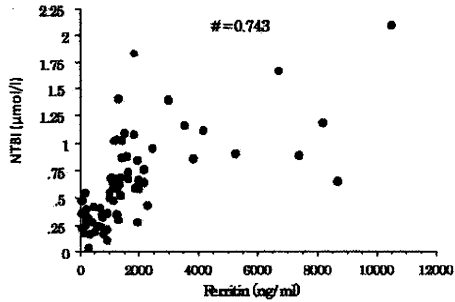
Impact of Hyperferritinemia on Liver function

Variables	Adverse factors	Univariate		Multivariate	
		HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
RBC transfusion		1.0 (1.0-1.0)	0.080	*	*
Chronic GVHD	Chronic GVHD+	2.0 (1.0-4.2)	0.066	*	*
Sex	Male	2.2 (1.0-4.0)	0.039	*	*
HA disparity	Match	4.8 (1.3-17.0)	0.019	5.7 (1.3-23.9)	0.018
GVHD prophylaxis	CsA base	2.8 (1.3-6.0)	0.008	2.9 (1.2-6.8)	0.014
Serum ferritin	>1000ng/ml	3.5 (1.6-7.0)	0.001	3.5 (1.6-7.0)	0.0003

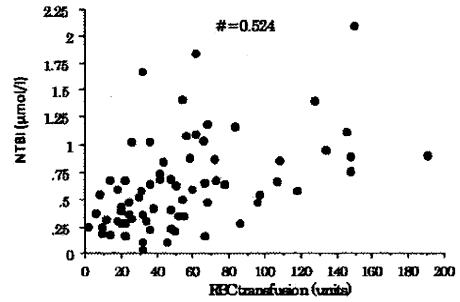
No influence on liver function (univariate)

Age, Disease, Disease risk, Stem cell source, Conditioning, aGVHD, Hepatitis, days after HCT

Relation between NIBI and ferritin



Relation between NIBI and RBC transfusion



まとめ

- 移植後長期生存患者の約4割に高フェリチン血症を認め、この群において肝機能障害が有意に多かった。
- 血清フェリチン値とNIBI値の間には高い相関を認め、移植後においても血清フェリチン値は鉄過剰症の指標として有用であると考えられた。
- 移植後鉄過剰症における内分泌障害や感染症等のリスクにつき更なる検討が必要である。
- 移植後鉄過剰症に対する鉄キレート剤の安全性及び有効性につき検討中である。

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F₁とレシビエントの
QOLを視野に入れた成績の向上に関する研究Ⅰ」(各口版) 平成22年度第1回研究会
2010年7月4日 於:愛知県がんセンター国際医学交流センター

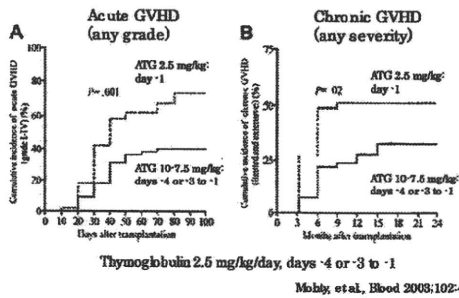
低用量ATGを移植前処置に用いた NIMA相補的血縁者間移植

一戸 辰夫
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

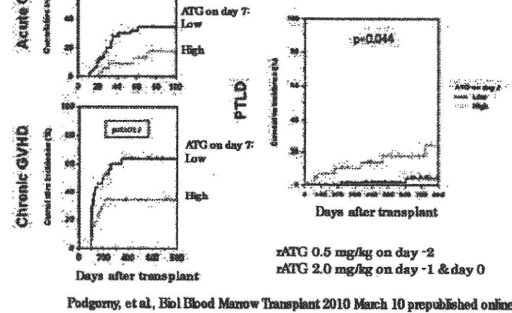
Issues to be discussed

- Criteria for donor selection (microchimerism, HLA-C typing)
- Timing and dosing of rATG
- Endpoints

Incidence of GVHD following HLA identical sibling HCT using thymoglobulin as conditioning: the dosage matters



High post-transplant active rATG levels are associated with lower risk of GVHD at the cost of higher risk of PTLT.

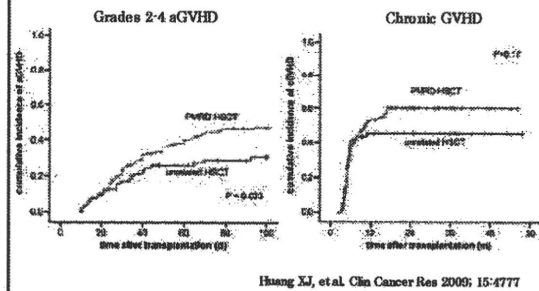


Lessons from the Peking experience

- Pretransplant thymoglobulin at a dose of 10 mg/kg (2.5 mg/kg/day, days -5 to -2) combined with peri- and post-transplant CSP/MITX/MMF confers acceptable risk of GVHD and improved survival after T cell-replete HCT from HLA-haploidentical related donors.
- In their transplant protocol, no effect of non-inherited maternal antigen (NIMA)-mismatched siblings on GVHD was found.

Huang XJ, Biol Blood Marrow Transplant 2010 Mar 16 prepublished online

Comparative incidence of GVHD after HCT from HLA-haploidentical family donors using pretransplant thymoglobulin with HCT from unrelated donors



血縁HLA半合致ミニ移植臨床試験 の進捗状況と関連事項

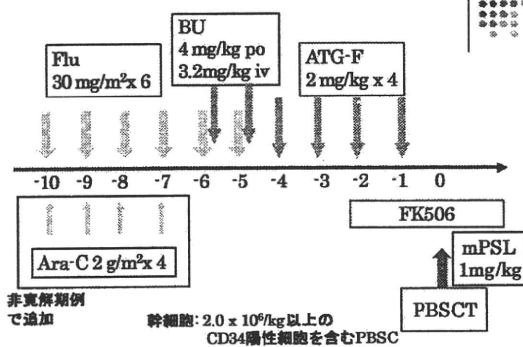
兵庫医科大学 内科学講座 血液内科
池亀和博、吉原哲、小川啓恭
富山県立中央病院 血液内科
吉田喬

臨床試験の目的

主要評価項目

- 1) 第I相試験では、移植35日以内の同種移植片生着率(ドナー由来細胞90%以上)をprimary endpointとする
- 2) 第II相試験では、移植後100日の時点での生存率をprimary endpointとする

本臨床試験における移植レジメン



対象疾患

1. 慢性骨髄性白血病
病期: 第2慢性期以降の慢性期、移行期、急性転化期。
2. 急性骨髄性白血病
病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解不能、非寛解期。
3. 急性リンパ性白血病
病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解不能、非寛解期。Ph陽性例は第I寛解期で分子生物学的寛解に達していない例。
いずれの白血病も骨髄における芽球が30%未満。
4. 骨髄異形成症候群、WHOにおけるCMML
IPSSでintermediateまたはhighに分類される症例。寛解後の再発例。
5. 悪性リンパ腫
初回治療(第1種類目)でPRIに至らない、第1再発後の第1種類目の救済療法でPRIに至らない、第2再発後、造血幹細胞移植後も寛解に至らない症例または再発例

適格条件

1. 登録時年齢が35歳以上60歳未満、または18歳以上35歳未満で移植歴を有する症例。
 2. 本臨床試験につき、説明の上文書による同意が得られた被験者。
 3. HLA-A,B,DR血清型一致またはGVH方向1抗原以内不一致の血縁ドナーを有しない症例。
 4. 骨髄バンクでHLA-A,B,DR血清型一致かつ遺伝子型で1座以内の不一致のドナーを有さないか、病勢が強く早期の移植が必要とされる症例。
 5. 血縁にHLA haplotypeの一致したGVH方向で血清型2, 3抗原不適合ドナーを有する症例。
 6. PSがECOGの基準で0または1の症例。
 7. 心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な臓器障害がない症例。
- 以下略

第I相 症例背景

#	病名	病期	年齢・性別	ドナー	HLA mis GvH/HvG	AraC	CD34 cells (x 10 ⁶ /kg)
001	MDS	RAEB	45M	Sib (P)	2/3	-	2.87
002	MDS	RAEB	57M	Son	3/3	+	3.95
003	AML M3	1 st Re	54M	Son	3/3	+	3.55
004	AML M1	3 rd Re	32F*	Mother	2/2	+	4.97
006	AML M1	CR1	34M**	Sib (U)	3/3	-	3.99
007	PhALL	CR1	47M	Son	2/3	+	3.62
008	AML	CR2	56F	Daughter	2/2	-	2.47
009	DLBCL	2 nd Re	43F	Sib (P)	2/3	+	4.02
010	MDS	RAEB	50M	Son	2/3	+	6.7
011	MDS	RAEB	53M	Nephew	3/3	+	2.32

* 異帯血移植後再発 **臓器障害(肺)
(005は、登録後にfull blastであることが判明し前処置前にプロトコル・オフ)