

造血幹細胞移植時の栄養管理に関する前向き臨床試験:進捗状況

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
skim@ncc.go.jp

Nutrition Support in HSCT

栄養管理の臨床試験

NST 01	脂肪乳剤	ランダム化 第II相 (多施設)	血縁・非血縁 フル移植 BM/PB	進行中 74/80
NST 02	Synbiotics (ビオフェルミンR® + GFO®)	ランダム化 第II相 (多施設)	自家移植	進行中 29/76
NST 03	IRI, Cペプチド	モニタリング (NCCH)	同種移植 自家移植	終了 92
NST 04	低分子ペプチド (ペプチーノ®)	ランダム化 第II相 (多施設)	非血縁者間 ミニ移植 BM/CB/PB	進行中 15/76

※参加施設を随時募集しています!

Nutrition Support in HSCT

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

- 厳格血糖管理は感染症を減少させた(当院データ: Fuji, et al. Transplantation 2007; Fuji, et al. BMT 2009)
- 脂肪乳剤がほとんど使われてこなかった(国内アンケート: 神谷ら, 静脈経腸栄養 2008)
- 脂肪乳剤使用増加に伴う感染症発症増加は認めなかった(当院データ: 小井土ら, 日本造血細胞移植学会総会2011)
- 脂肪乳剤(総投与カロリーの20-30%, 投与速度0.11 g/kg/h以下)を用いた血糖管理の妥当性について、多施設共同にて前向きに検証する
- 主要評価項目: day 100までの感染症発症割合

Nutrition Support in HSCT

同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者 骨髄破壊的前処置を施行可能 18歳以上60歳以下、PS 0または1

※脾常血移植は登録できません

脂肪乳剤投与の有無のランダム割付 疾患リスク、施設、年齢、TBIの有無

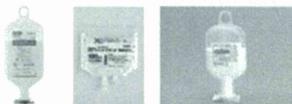
A群: 血糖厳格管理

B群: 血糖厳格管理
+
脂肪乳剤投与

Nutrition Support in HSCT

NST01の進捗状況

- 登録症例数74例/80例(2007/8/13~2011/6/17現在)
- 症例登録期間1年の再延長について、倫理審査中(症例登録一時中止, 2011/7/上旬承認見込み)。
- 参加施設: 国立がん研究センター中央病院 66例
大阪市立大学、横浜市立大学 各3例
東北大学、神戸大学 各1例
- 現時点で、脂肪乳剤使用および低血糖に関連した重篤な有害事象の報告なし
- 重篤有害事象報告: 生着不全2例(A群, B群)、PD2例(A群, B群)、肺・消化管出血G4(A群)、アレルギー反応/過敏症 G2(B群)、急性GVHD grade IV(B群)、MOF(B群)、同意撤回(B群)



Nutrition Support in HSCT

NST01完遂を見込んで

- APBMTにNutrition Support WG (6/2010)
- アジア・太平洋地域における造血幹細胞移植時の栄養管理の実践 (APBMT 2010, Phuketにて演題発表)
- 1st Meeting of Nutrition Support WG (10/2010, Phuket, APBMTホームページに議事録が掲載されています)
- 同種移植時の血糖管理に関する第III相試験について議論中 (APBMT)
(案)血糖80~110mg/dL vs 自由な血糖管理(両群とも脂肪乳剤を使用)
- 2nd Meeting of Nutrition Support WG開催予定 (10/2011, Sydney)
- NST01結果学会発表 (2012~2013年予定), 論文投稿 (2012~2013年予定)
- 第III相試験開始 (2013年予定)

Nutrition Support in HSCT

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

- バイオフェルミンR®(Probiotics)+ GFO®(Prebiotics)
- 大量療法時のグルタミン投与で消化管毒性が軽減されるという報告が複数ある。しかし、その有効性、投与量、投与方法は様々。
 - 耐性乳酸菌製剤の投与については、大量療法時の報告はない。腸内細菌叢の正常化と免疫能改善が期待される。
 - Synbioticsの有効性と安全性を評価する。
 - 主要評価項目: day 21までのG3以上の消化管毒性
 - 副次的評価項目: 感染症発症割合、静注オピオイド総投与量・日数、DAO活性、等
 - DAO活性の移植後の推移(藤ら, 日本造血細胞移植学会総会2009)

Nutrition Support in HSCT

自家造血幹細胞移植の適応となる
悪性リンパ腫もしくは多発性骨髄腫
18歳以上65歳以下、ECOG PS 0または1

synbiotics投与の有無のランダム割付
施設、年齢、疾患、
頸部・腹腔を含む放射線治療の有無

A群: synbiotics非投与

B群: synbiotics投与

Nutrition Support in HSCT

NST02の進捗状況

- 登録症例数29例/76例(2008/11/28~2011/6/17現在)
- 参加施設: 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
- 現時点で、バイオフェルミンR®およびGFO®投与による重篤な有害事象の報告なし
- IC時に、非投与群に割り付けられるのを嫌って、同意を得られなかったケースが複数見受けられた(大量療法時の耐性乳酸菌使用のエビデンスはないことを強調するしかない?)
- NST02登録症例の便検体およびヒト化マウスモデルを用いた、synbioticsの腸内細菌に与える影響に関する研究(議論中)



Nutrition Support in HSCT

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

低分子ペプチド: ペプチーノ®

- 遊離型のアミノ酸の状態よりもペプチドの形態の方が効率的に吸収される。
- 低分子ペプチドの経腸栄養剤 vs アミノ酸の経腸栄養剤のRCTが英文誌に18報。11報が低分子ペプチド群に臨床的利益あり。
- 問題点: 症例数、経腸栄養剤内の脂質の含有量が様々、など。
- ペプチーノ®の有効性と安全性を評価する。
- 主要評価項目: day 28までのG3以上の消化管毒性
- 副次的評価項目: 感染症発症割合、静注オピオイド総投与量・日数、DAO活性、等

Nutrition Support in HSCT

骨髄非破壊的前処置を用いた
非血縁同種造血幹細胞移植の適応となる
造血器悪性疾患
18歳以上70歳以下、ECOG PS 0または1

低分子ペプチド投与の有無のランダム割付
施設、自家移植歴の有無、
前処置(BU vs MEL vs CY)、
幹細胞源(骨髄 vs 末梢血幹細胞 vs 臍帯血)、

A群: 低分子ペプチド
非投与

B群: 低分子ペプチド
投与

Nutrition Support in HSCT

NST04の進捗状況

- 登録症例数15例/76例(2010/7/1~2011/6/17現在)
- 参加施設: 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
- 現時点で、ペプチーノ®投与による重篤な有害事象の報告なし

※参加施設を随時募集しています!



Nutrition Support in HSCT

造血幹細胞移植後の耐糖能に関する 前方視的モニタリング研究 NST03

同種または自家移植前後に、経時的に血糖値、IRI、C-peptideを測定

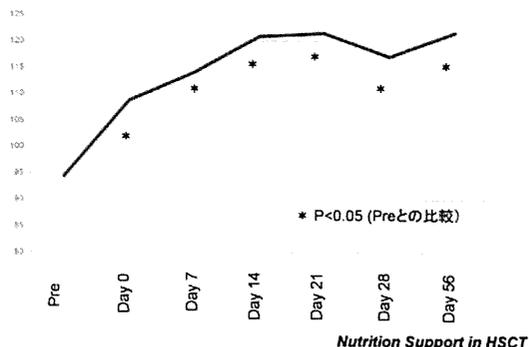
解析対象 90例 (2例除外: 同意撤回、移植前死亡)

Allo 79例

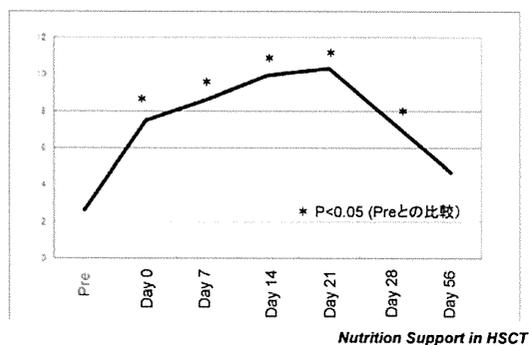
Auto 11例

Nutrition Support in HSCT

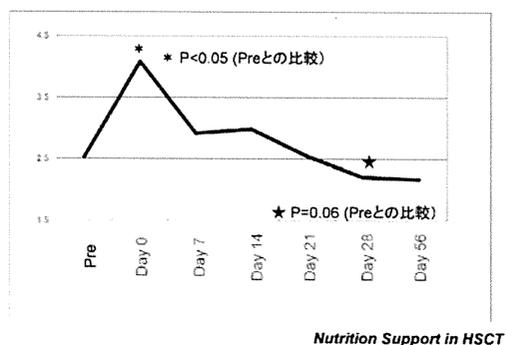
空腹時血糖値の推移



HOMA-IR (インスリン抵抗性)の推移



C-peptideの推移



NST-03 結果 (preliminary)

1. インスリン抵抗性は移植後早期 (day 0~) から上昇
 2. インスリンの分泌は早期に上昇するがその後低下し、1か月後には移植前よりも低下傾向
- 移植後早期の高血糖はインスリン抵抗性によって引き起こされていると考えられる。

Nutrition Support in HSCT

NST-03 考察 (preliminary)

1. 移植後はインスリン抵抗性が高度となっていることを考慮し、type 2 DMと同様に血糖管理を行う必要がある。
(TPNの糖質負荷軽減など)
2. インスリン抵抗性を低下させる薬剤の使用が血糖管理を容易にする可能性がある。
候補: 静注グルタミン、UDCA、Synbioticsなど
Pioglitazone (アクトス®) は使いにくい

Nutrition Support in HSCT

平成23年度第一回合同班会議 July 2, 2011 (Nagoya)

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の
治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究:
23-A-28

- 主任研究者:
福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)
- 分担研究者:
今村 雅寛(北海道大学)
岡本 真一郎(慶応大学)
谷口 修一(虎の門病院)
豊嶋 崇徳(九州大学)
山口 博樹(日本医科大学)
大石 和徳(大阪大学・微生物病研究所)

厚生労働省科学研究

がん臨床
福田班

第一期:H.19~H.21

第二期:H.22~H.24

適応拡大

がん研究助成金

がん研究開発費

整法化

開発費
福田班

第一期:H.23~

基盤整備

がん研究開発費・福田班

基盤整備?

- 移植前処置: 中等量VP16/Cy・TBI(北大プロトコール)
→森島班より継続
- 移植後長期フォロー外来
(Long-Term Follow-up Unit: LTFU)
- 移植・化学療法後のQOL
- 移植後予防接種(肺炎球菌・インフルエンザウイルス)
- AMLの遺伝子解析→移植適応判断

Biology of Blood and Marrow Transplantation 12 (138-141) (2006)
© 2006 European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation
1098-8174/06/1206-138\$12.00
doi:10.1016/j.bbmt.2006.08.012



Recommended Screening and Preventive Practices
for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell
Transplantation: Joint Recommendations of the
European Group for Blood and Marrow
Transplantation, the Center for International Blood
and Marrow Transplant Research, and the American
Society of Blood and Marrow Transplantation

J. Douglas Riess,* John B. Wingard,* Andy Takeda,* Stephanie J. Lee,* Marie-France Yee, Luc
Lahaie,† Shiro,* Isidra M. Davalos,† James L. M. Ferrara,* Colleen Sauer*

造血幹細胞移植後の
長期フォローアップガイドライン
CIBMTR/EBMT/ASBMT

造血幹細胞移植 Now & Future @Web <http://www.hsct.jp/focus/0712/fc1.php>

移植後のスクリーニング: 予防期間 ①

移植後のスクリーニング・予防		6ヵ月後	1年後	毎年
免疫不全: 感染症	細菌感染の予防	3	3	3
	ニューモシス・カリニ肺炎の予防	1	3	3
	サイトメガロウイルス検査	3	3	
口腔	ワクチン接種		1	1
	歯科検査	1	1	1
肝臓	肝機能検査	1	1	+
	血清鉄検査		1	+
	肺の臨床評価	1	1	1
呼吸器系	禁煙	1	1	1
	肺機能検査		2	+
	胸部X線検査	+	+	+
内分泌系	甲状腺機能検査		1	+
	小児の成長速度		1	1
	性腺機能評価(思春期前 男女)	1	1	1
	性腺機能評価(思春期後 女性)		1	1

- 1: 全移植患者に推奨
- 2: 同種移植患者にのみ推奨
- 3: cGVHD発症不全状態にある患者に推奨
- +

Rizzo J.D. et al. Biol Blood Marrow Transplant 12: 138, 2006.

移植後のスクリーニング: 予防期間 ②

移植後のスクリーニング・予防		6ヵ月後	1年後	毎年
眼	眼の臨床症状評価	1	1	1
	シルマー試験		3	3
	眼底検査		1	+
骨	骨密度検査(女性、ステロイド/カルシウム長期投与)		1	+
	二次発症の注意喚起(カウンセリング)		1	1
	乳房/皮膚/睾丸の自己診断		1	1
二次発症	二次発症の臨床スクリーニング		1	1
	パップテスト/マンモグラフィ(>40歳)		1	1
神経系	神経系の臨床評価		1	+
	血圧測定	1	1	1
腎臓	尿蛋白検査	1	1	+
	血中尿素窒素/クレアチニン検査	1	1	1
血管	心血管危険因子の評価		1	1
	心理社会的QOL臨床評価	1	1	1
心理・社会的	性機能評価	1	1	1
		1	1	1

- 1: 全移植患者に推奨
- 2: 同種移植患者にのみ推奨
- 3: cGVHD発症不全状態にある患者に推奨
- +

Rizzo J.D. et al. Biol Blood Marrow Transplant 12: 138, 2006.

造血幹細胞移植による Quality of Lifeの変化

国立がん研究センター中央病院

黒澤彩子 福田隆浩

森文子 山田真由美 荒木光子

背景

- ✓ ミニ移植や臍帯血移植の登場による適応拡大、移植後の感染症・GVHD治療の改善に伴い、より多くの血液疾患患者が同種移植により治癒を得て、長期生存できるようになっている
- ✓ 移植により“生存期間”が延長することが過去の研究にて示されている場合にも、実際には、治療前・後の患者の負担、QOL低下の可能性も加味して治療選択を検討する必要がある

背景

- ✓ Quality of Life (QOL)は身体的、精神的、社会的要因など多岐にわたる因子から影響を受ける生活の質を表す個人の主観であり、患者の年齢や疾患、人生観にも影響を受ける
- ✓ 移植後の最善のアウトカムと考えられる無病生存であっても、GVHD、感染症のリスクや、不妊症、2次がんなどの負担とともに過ごしている患者のQOLを把握することは重要である

当施設の過去の横断的試験

2007年8月～2008年3月

対象

1. 適格基準

- ① 1999年1月～2007年12月に当院で同種造血幹細胞移植を受けた患者
- ② 20歳以上
- ③ 骨髄破壊的前処置
- ④ GVHD予防法はシクロスポリンもしくはタクロリムス+短期メソトレキセート投与
- ⑤ 初回同種造血幹細胞移植

2. 除外基準

- ① 体調・病状などの影響で質問紙への回答が困難
- ② 臍帯血移植
- ③ 患者とドナーの血清型HLAが2座以上不一致
- ④ 再発・生着不全例
- ⑤ 日本人でない

調査項目・方法

項目	方法	内容
対象者の背景	質問紙および当院データベースから情報収集	① 背景因子：年齢、性別、疾患名、婚姻状況、就労状況 ② 移植関連因子：前処置レジメン、GVHD予防、ドナー、移植細胞源、移植後経過期間、PS
慢性GVHD症状	① 文献、米国NIHのガイドラインをもとに調査票作成 ② 調査票に基づき、看護師が予備面接 ③ 外来担当医師による評価	① Karnofsky performance status ② 慢性GVHDの症状の有無と程度：皮膚、口腔、眼、消化器、肝臓、肺、関節と筋膜、女性生殖器 ③ 関連合併症の有無と程度
QOL	既存のQOL評価ツールによる自己記入式質問紙調査	① SF-36 ver.2 ② FACT-BMT ③ FACIT-Sp

慢性GVHD症状調査票

慢性GVHD評価シート
 移植の中心疾患NIH Consensus Definition Project
 Fibrosis, GV, and Other Dysplasia/Thymic Hyperplasia (2002) 11-240-25 (日本語版)

氏名: _____ 年齢: _____ 性別: _____

移植前病状: 慢性GVHD 急性GVHD 慢性GVHDと急性GVHDの両方

移植後病状: 慢性GVHD 急性GVHD 慢性GVHDと急性GVHDの両方

移植後経過: 寛解 寛解後再発 寛解後再発後寛解 寛解後再発後寛解後再発

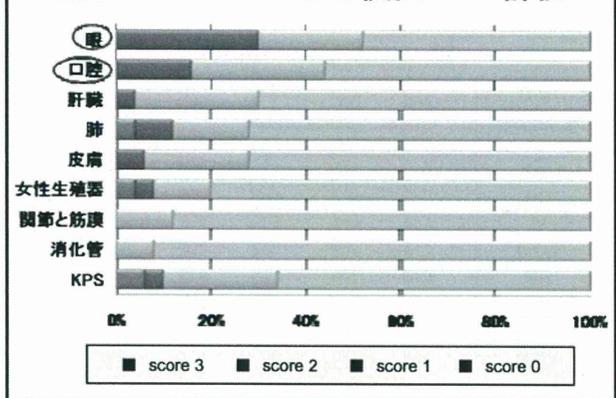
QOL評価ツール

ツール	特徴	サブスケール
SF-36 ver.2	健康度に伴う日常生活機能・社会生活機能の程度を定量的に測定 36項目から構成され、2つの健康概念を測定	1. 身体的健康度 「身体機能」「日常生活機能(身体)」「体の痛み」「全体的健康感」 2. 精神的健康度 「心の健康」「日常生活機能(精神)」「社会生活機能」「活力」
FACT-BMT	疾患特異的QOL尺度の骨髄移植版 27項目のFACT-Gと12項目の移植サブスケールで評価	FACT-G(27項目) 1. 身体面(physical well-being) 2. 社会家族面(social well-being) 3. 心理面(emotional well-being) 4. 機能面(functional well-being) 骨髄移植サブスケール(12項目)
FACT-Sp	慢性疾患(がんを含む)患者のスピリチュアリティを問う FACT-Gと12項目のSpiritualサブスケールで評価	FACT-G(27項目) Spiritualサブスケール(12項目) 1. 意義・平和 2. 信念

結果:対象者の概要

項目	N (%)	項目	N (%)		
疾患		性別			
急性白血病	24 (48)	男	24 (48)		
慢性白血病	9 (18)	女	26 (52)		
骨髄異形成症候群	8 (16)	移植時婚姻			
悪性リンパ腫	5 (10)	既婚	34 (68)		
成人T細胞性白血病	2 (4)	未婚	16 (32)		
移植細胞源		調査時婚姻			
末梢血	20 (40)	既婚	33 (66)		
骨髄	30 (60)	未婚	17 (34)		
移植後年数		移植時就業			
1年以内	5 (10)	就業	38 (76)		
1-3年	12 (24)	主婦	7 (14)		
3-5年	16 (32)	無職	5 (10)		
5年以上	17 (34)	調査時就業			
		就業	28 (56)		
		主婦	13 (26)		
		無職	9 (18)		
項目	中央値(範囲)	平均	項目	中央値(範囲)	平均
移植時年齢	41(19-56)	40.5	調査時年齢	46(20-60)	44.8
移植後年数	3.5(0.5-8.9)	4.1	復職時期(月)	12(2-24)	11.8

結果:NIH-GVHDによる慢性GVHD評価

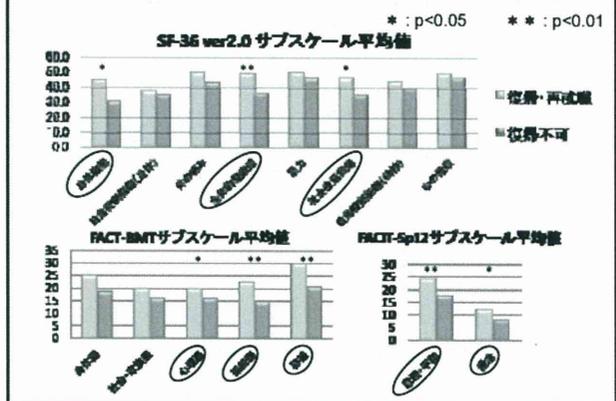


結果:QOL得点と背景因子・移植関連因子

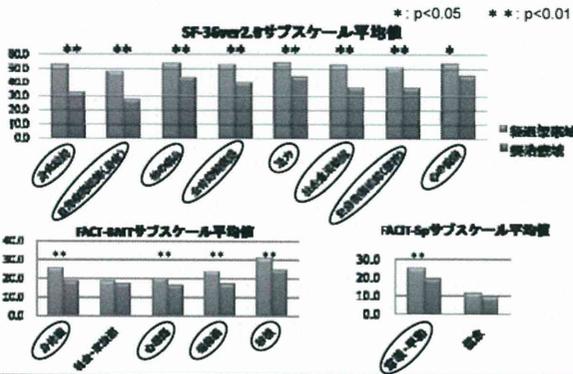
因子	FACT-BMT					FACT-Sp	
	総点	身体	社会・家族	心理	機能	総点	意義・平和
就業状態							
就業(n=2)							
復帰・不変(n=36)	**			**	**	*	*
復帰不可(n=12)							
ドナー							
血縁(n=24)		*					
非血縁(n=26)							
移植細胞源							
末梢血(n=20)	*	*			*	**	
骨髄(n=30)							
前処置							
TBIあり(n=17)		*					
TBIなし(n=33)							

*: p<0.05 ** : p<0.01

移植前後の就業状態の変化とQOL得点



慢性GVHDの程度とQOL得点



FACT-BMTと慢性GVHD評価の相関

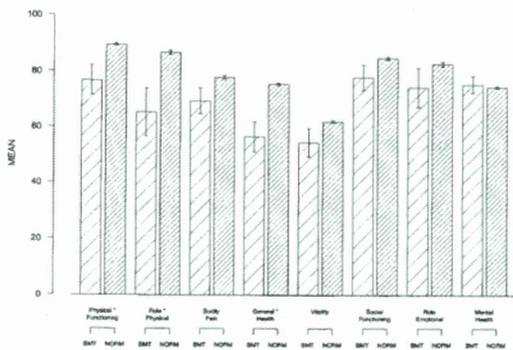
	総点	身体	社会・家族	心理	機能	移植
GVHD 有症部位数	.000	.000	.353	.001	.000	.000
KPS	.000	.000	.345	.011	.000	.000
皮膚	.029	.001	.712	.057	.036	.106
口腔	.010	.001	.952	.096	.007	.034
眼	.000	.002	.562	.000	.004	.000
消化管	.018	.309	.092	.018	.016	.020
肝臓	.040	.076	.193	.680	.047	.197
肺	.000	.000	.224	.008	.002	.000
関節筋	.337	.104	.144	.745	.534	.679
生殖器	.533	.320	.300	.411	.804	.914

FACT-BMTと慢性GVHD評価の相関

	総点	身体	社会・家族	心理	機能	移植
GVHD 有症部位数	.000	.000	.353	.001	.000	.000
KPS	.000	.000	.345	.011	.000	.000
皮膚	.029	.001	.712	.057	.036	.106
口腔	.010	.001	.952	.096	.007	.034
眼	.000	.002	.562	.000	.004	.000
消化管	.018	.309	.092	.018	.016	.020
肝臓	.040	.076	.193	.680	.047	.197
肺	.000	.000	.224	.008	.002	.000
関節筋	.337	.104	.144	.745	.534	.679
生殖器	.533	.320	.300	.411	.804	.914

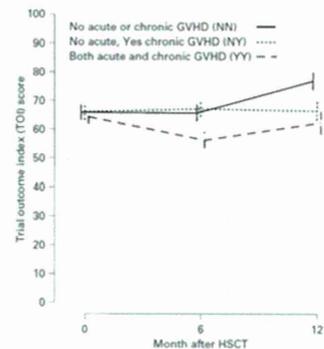
海外からの報告

Long-Term Medical Outcomes and Quality-of-Life Assessment of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Followed at Least 10 Years After Allogeneic Bone Marrow Transplantation



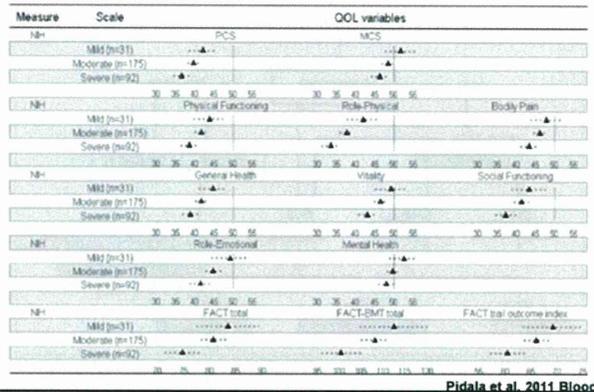
Kiss et al, JCO 2002

Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease



Lee et al. 2011 BMT

Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium



研究の目的

- ✓ 慢性GVHD、免疫回復、内分泌障害、栄養状態、社会生活と、移植後QOLの関連性を評価する
- ✓ GVHDなどの経過や症状の変化、移植後の時期と、QOLにおける経時的変化の有無の評価
- ✓ 移植後長期フォローアップシステムの一環としてのQOL評価の確立
- ✓ EORTC QOL Questionnaireの日本語訳の併存妥当性評価

対象

- ✓ 国立がん研究センター造血幹細胞移植科で初回同種造血幹細胞移植を行った患者、もしくは初回同種造血幹細胞移植を行う予定の患者
- ✓ 年齢は調査時20歳以上
- ✓ 幹細胞源は問わず、血縁骨髄、血縁末梢血幹細胞、非血縁骨髄、臍帯血のいずれも対象とする
- ✓ 前処置は問わず、骨髄破壊的、骨髄非破壊的前処置のいずれのレジメンも対象とする
- ✓ 当院に通院中の患者

調査項目

- ✓ 患者に対するアンケート調査
 - ◆ FACT-BMT、EORTCなどのツールを用いたQOL評価
 - ◆ 就労状況、婚姻状況などの社会生活についてのアンケート調査

調査項目

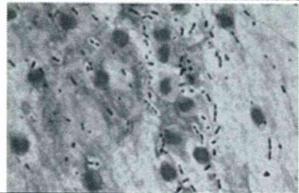
- ✓ 縦断的な臨床情報の収集
 - ◆ 年齢、性別、疾患名、移植前処置、ドナー
 - ◆ 体重、PS
 - ◆ 慢性GVHD NIHスコア
 - ◆ 呼吸機能検査
 - ◆ 甲状腺機能
 - ◆ 免疫回復
 - ◆ 骨密度

最終的な目標

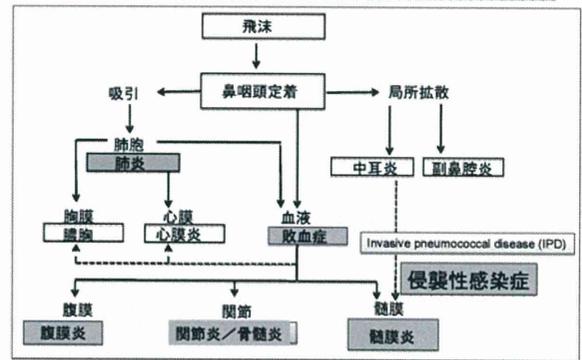
- ✓ 患者が評価するQOLの低下するポイント、原因を知ることにより、治療の一環としてQOLの低下を最小限に防ぐべく、移植後の合併症対策、セルフケア支援、身体・心理・社会的リハビリテーションが計画的に提供されるようなシステムを構築する

同種造血幹細胞移植における肺炎球菌ワクチンの免疫原性と安全性

大阪大学微生物病研究所
感染症国際研究センター
大石和徳

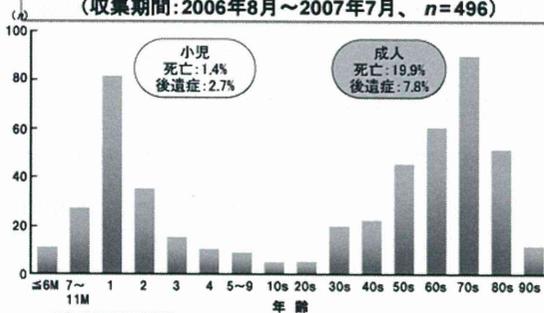


肺炎球菌感染症とその伝播様式



(Lancet Infect Dis 4:144-154,2004)

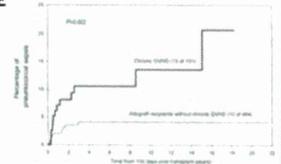
IPD患者の年齢分布 (収集期間:2006年8月~2007年7月、n=496)



対象: 全国186医療機関
侵襲性肺炎球菌感染症: 髄液、血液、関節液、髄液性膿汁などから肺炎球菌が分離された症例
[本分子子: 我が国における侵襲性肺炎球菌症例の患者背景の解析と分類された肺炎球菌型と肺炎球菌の分子疫学解析. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金(感染症研究事業)「新薬に発生している肺炎球菌による重症化感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究」(主任研究者: 砂川慶介) 最終研究報告書, 平成20年3月, p.22より改変]

同種造血幹細胞移植と肺炎球菌感染症のリスク

- 血液悪性腫瘍の患者で、とりわけ造血幹細胞移植後に肺炎球菌感染症のリスクが高まる
- 移植後早期(1-35日)と晩期でのIPDの頻度はそれぞれ 2.03/1000 vs 8.63/1000移植患者であった
- 慢性GVHDで高頻度に発症



(Engelhard D, et al. Br J Haematol 117:444-50,2002; Kulkarni S, et al. Blood 95:3683-6,2000)

骨髄移植・末梢血幹細胞移植後の早期(1-35日)IPD症例

Age (years)	Sex	Underlying diagnosis	Type of transplant	Days PT	Clinical diagnosis	Risk factors	IPD outcomes
7	M	Acute lymphoblastic leukaemia	Allogeneic BMT	3	Bacteremia	Neutropenia	Alive
3	M	Neuroblastoma	Autologous BMT	1	Bacteremia; Peritonitis	Neutropenia	Died
2	F	Neuroblastoma	Autologous BMT	5	Bacteremia	Neutropenia	Alive
5	F	Pleuro-pulmonary blastoma	Autologous BMT	7	Bacteremia	Neutropenia	Alive
28	M	Lymphoma	Autologous PBSC	3	Bacteremia	Neutropenia	Alive
24	M	Germinal carcinoma	Autologous PBSC	3	Bacteremia	Neutropenia	Alive
42	M	Multiple myeloma	Allogeneic PBSC	35	Bacteremia	Neutropenia; Acute GVHD; Steroid treatment	Died

PBSC: peripheral blood stem cell transplantation

(Engelhard D, et al. Br J Haematology 117:444-450,2002)

骨髄移植・末梢血幹細胞移植後の晩期IPD: 小児(13歳未満)と成人の比較

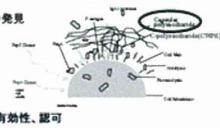
Clinical diagnosis	Total (n)		Adults (n)		Children (n)	
	Total	Total mortality	Adults	Adults mortality	Children	Children mortality
Pneumonia	18*	4	17*	4	1	0
Bacteraemia only	14	1	9	1	5	0
Meningitis	10*	3	7*	3	3	0
Sinusitis	3	0	3	0	0	0
Total	44	8 (18%)	35	8 (22%)	9	0

* including one who had both meningitis and pneumonia in same episode

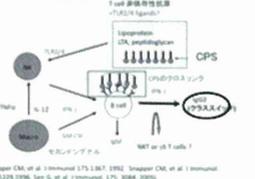
(Engelhard D, et al. Br J Haematology 117:444-450,2002)

肺炎球菌ワクチン開発の歴史

- 1881年 肺炎球菌を試験管内で分離・培養、大葉性肺炎の原因菌
- 1891年 抗血清の防衛効果
- 1902年 Neufeld
Quellung 反応、抗血清のオプソニン作用、血清特異的免疫の発見
- 1911年 南アフリカでWhole-pneumococcal vaccineの臨床治療
異質抗原が血清反応を司る多価体抗原概念
- 1941年 ペニンシリンが肺炎球菌性肺炎の治療を可能にした
- 1945年 4価ワクチンの臨床研究
- 1977年 14価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン認可
- 1983年 23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23) 認可
- 2001年 乳幼児における肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)の有効性、認可



肺炎球菌ポリサッカライドワクチンによる特異IgG誘導



肺炎球菌コンジュゲートワクチン(CV)



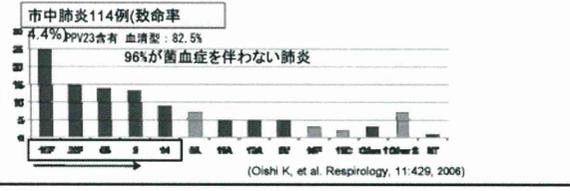
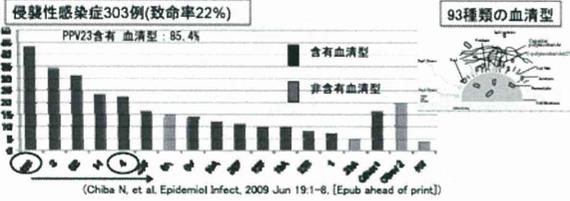
肺炎球菌の93血清型と各肺炎球菌ワクチンの含有血清型

血清型	数量	PPV23	PCV7	PCV13
1				1
2				
3		3		3
4		5	4	4
5				5
6	8A, 8B, 8C, 8D	8B	8B	8A, 8B
7	7F, 7A, 7B, 7C	7F		7F
8				
9	9A, 9L, 9N, 9V	9N	9V	9V
10	10F, 10A, 10B, 10C	10A		
11	11F, 11A, 11B, 11C			
12	12F, 12A, 12B	12F		
13				
14			14	14
15	15F, 15A, 15B, 15C	15B		
16	16F, 16A			
17	17F, 17A	17F		
18	18F, 18A, 18B, 18C	18C	18C	18C
19	19F, 19A, 19B, 19C	19F	19F	19A, 19F
20				
21				
22	22F, 22A	22F		
23	23F, 23A, 23B	23F	23F	23F
24	24F, 24A, 24B			
25	25F, 25A			
26				
27				
28	28F, 28A			
29				
30				
31				
32	32F, 32A			
33	33F, 33A, 33B, 33C, 33D	33F		

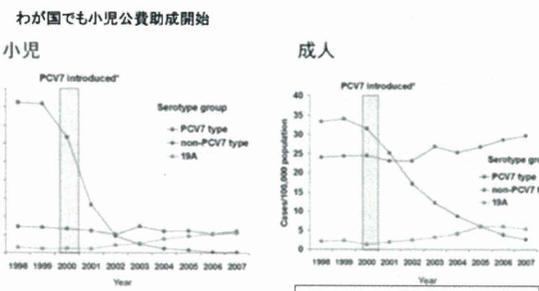
本表の血清型以外に血清型35 (F,A,B,C), 36, 37, 38, 39, 40, 41 (F,A), 42, 43, 44, 45, 46, 47 (F,A), 48がある。

PPV23: 23価肺炎球菌ワクチン
PCV7: 7価コンジュゲートワクチン
PCV13: 13価コンジュゲートワクチン

我が国における成人の侵襲性感染症と市中肺炎の血清型分布



米国におけるコンジュゲートワクチン(PCV7)のインパクト: 小児および成人の侵襲性感染症罹患率の経年的推移



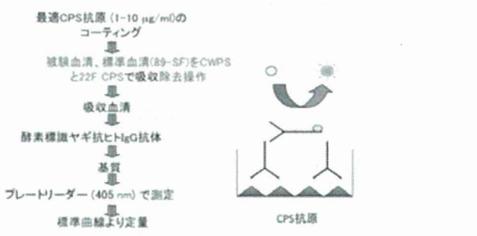
わが国でも小児公費助成開始

小児
 ・ワクチン株によるIPDが97%予防できる
 ・非ワクチン型によるIPDが増加
 ・PCV13が導入予定

成人
 ・小児の接種率が100%近く達成されると成人にも集団免疫効果
 ・わが国では成人のIPD由来の肺炎球菌菌株のPCV7によるカバー率は38.5%と低いことに留意

Pilishvili T, et al. J Infect Dis 2010; 201:32-41.

3世代ELISAによる血清型特異IgG抗体濃度測定



(Chen M, et al. Clin Vac Immunol, 14:139, 2007, Furumoto A, et al. Vaccine, 26:4284, 2008)

肺炎球菌ワクチンによるIPD予防戦略

デザイン: 同種幹細胞移植後の肺炎球菌ワクチン接種を早期群(移植3ヶ月後) vs 晚期群(移植9ヶ月後)に分けて、PCV7を1ヶ月間隔で3回、PPV23は早期群で移植12ヶ月後接種、晚期群で移植18ヶ月後に接種

- 早期群のPCV7の3回接種1ヶ月後の抗体上昇率(7価すべて0.15 µg/ml以上)は79%で晚期群の82%に劣っていないので、早期接種が望ましい
- しかし、早期群では抗体持続期間が短い
- 早期群、晚期群のいずれにおいてもPPV23接種後のPCV7に含まれない血清型1, 5の抗体応答率は増加している

(Cordonnier C, et al. Clin Infect Dis, 48:1392-401, 2009, Cordonnier C, et al. Vaccine 28:2730-4, 2010)

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究
(がん研究開発費23-A-28) 研究代表者 福田 隆浩

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロホスファミド、全身放射線照射(Medium-dose VP/CY/TBI) 前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討
~臨床第II相試験~

-進捗状況-
2011年7月1日現在

(C-SHOT試験番号0901/UMIN ID 1672)

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科
重松明男、今村雅寛

Transplant Procedure

TBIの分割方法の詳細は移植施設の方法によることを許容する。
抗腫瘍薬 (CY、VP-16) の投与日、TBI照射日は、前後させてもかまわない。
支持療法、GVHD予防の規定なし

Study Design & Endpoint

試験デザイン
多施設共同非対照、非盲検臨床第II相試験

目的
同種移植が適応となる15-49歳のALLまたはABL患者を対象として、本前処置を用いた同種移植の有用性を前向きに検討する。

プライマリーエンドポイント
移植後1年EFS (Event: 再発 or 死亡)

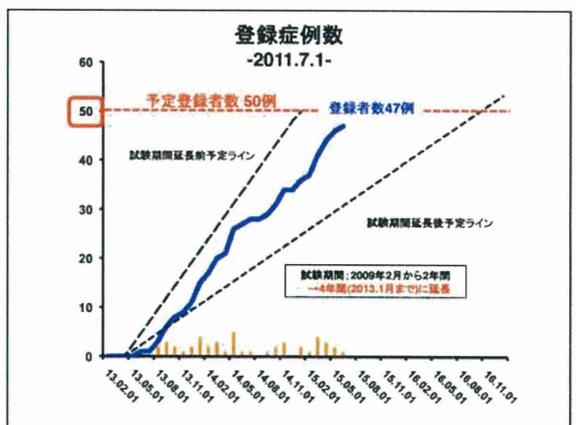
必要症例数: 50例

Eligibility

- 疾患: ALL、ABL ...L3は除外
- 年齢: 15歳~49歳
- 血液学的完全寛解...non-CR例は除外
- 初回移植症例
- PS 0-2、主要臓器能が保たれている
- 移植細胞: BM, PBSC...CBは除外
- HLA表現型6座一致ドナー
- 文書で同意が得られた患者

IRB通過施設 35施設

1 北海道大病院 血液内科	19 富山大 血液内科
2 札幌北橋病院 血液内科	20 北海道がんC 血液内科
3 東京都立駒込病院 血液内科	21 三重大病院 血液内科
4 愛知県がんC 血液・細胞療法科	22 山梨大 血液内科
5 亀田総合病院 血液腫瘍内科	23 島根県立中央病院 血液内科
6 札幌医大 内科学第一講座	24 名鉄病院 血液内科
7 市立札幌病院 血液内科	25 日本医大病院 血液内科
8 東海大 血液内科	26 大分大病院 血液内科
9 徳島大 血液内科	27 岩手医大 血液・腫瘍内科
10 横浜市大市民総合医療C 血液内科	28 大阪市大病院 血液腫瘍制御学
11 秋田大学 第3内科	29 神奈川県立がんC 血液内科
12 札幌医大病院 第4内科	30 福島県立医大 循環器・血液内科
13 江南厚生病院 血液・腫瘍内科	31 虎の門病院 血液科
14 岡山大学 血液・腫瘍・呼吸器内科	32 和歌山県立医大病院 血液内科
15 名古屋第一赤十字病院 血液内科	33 市立旭川病院 血液内科
16 市立函館病院 輸血・細胞治療C	34 新潟大病院 高密度無菌治療部
17 九州大病院 血液・腫瘍内科	35 慶應大病院 血液内科
18 信州大 血液内科	



患者登録方法

1. 適格基準を満たす患者から、文書にて同意を得る。
2. 登録前検査を行い、
3. 「登録適格性確認票」に記入し、データセンターへFAXする。
4. 登録後7日以内に「治療前症例報告書」をデータセンターへ郵送する。
5. 登録後14日以内に移植前処置を開始する。

症例報告書(CRF)

基本的に移植登録一元管理プログラム(TRUMP)のデータベースの調査項目に準じる (TRUMPに含まれていない項目は別途記載が必要)

※本試験においてはTRUMPにおいて記載される電子データについては、TRUMP提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で郵送する。

- | | |
|-------------|---------|
| ・登録適格性確認票 | 紙ベース |
| ・移植後14日報告書 | TRUMPのみ |
| ・移植後100日報告書 | TRUMP+紙 |
| ・移植後1年報告書 | TRUMP+紙 |
| ・移植後2年報告書 | TRUMPのみ |

有害事象報告

1. 急送報告義務のある有害事象

以下の有害事象発症時、発症後72時間以内に「有害事象急送1次報告書」に記入してデータセンターにFAXを送信する(1次報告)。より詳しい報告書(有害事象通常報告書)を14日以内にデータセンターにFAX送信する(2次報告)。

- ・移植後100日までのすべての死亡
- ・生着不全および2次性生着不全
- ・予期されないgrade 4の非血液毒性

2. 通常報告義務のある有害事象

以下の有害事象発症時、「有害事象通常報告書」に記入して発症後14日以内にデータセンターにFAXする。

- ・予期されるgrade 4の非血液毒性
- ・移植後101日以降の死亡でプロトコル治療との因果関係が否定できないもの
- ・2次性悪性腫瘍
- ・持続する障害
- ・その他重大な医学事象

有害事象報告

現在まで6例のご報告をいただいております
2011.1班会議以降は新規報告はございません。

- 0901-ADR-001通常報告；ネフローゼ、腎機能障害
0901-ADR-002通常報告；アデノウイルス出血性膀胱炎、死亡
(ADR-001症例と同一症例)
0901-ADR-003急送報告；間質性肺炎
0901-ADR-004急送報告；脳出血
0901-ADR-005通常報告；肝機能障害
0901-ADR-006通常報告；TMA

事務局/データセンター

- 研究事務局
北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 重松明男
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX:011-706-7823
E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp
- データセンター
特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology-Oncology Trials(C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX:052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp

ご不明な点は事務局まで遠慮なくお尋ね下さい

残りあと3例

症例のご登録の程よろしくお願ひ申し上げます

急性リンパ性白血病 / 急性混合性白血病 (L3は除外)

- ・完全寛解
- ・移植歴なし
- ・年齢15歳-49歳
- ・臓器合併症無し

1. 骨髄破壊の同種造血幹細胞移植の適応あり

2. ドナーが存在する(臍帯血は除外)

- ・HLA表現型 (A, B, DR) 一致血縁骨髄・末梢血幹細胞
- ・HLA表現型 (A, B, DR) 一致非血縁骨髄

「同意文書」取得

「症例適格性確認票」のFAX (C-SHOT) →登録・返信

Medium-dose VP/CY/TBI前処置による造血幹細胞移植の施行(登録後14日以内)
前処置以外の補助療法の詳細は規定しない

生存例は2年間のフォローアップ

- ・移植後14日報告書
- ・移植後100日報告書
- ・移植後1年報告書
- ・移植後2年報告書

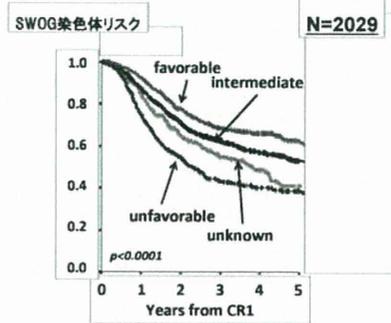
多くはTRUMPを適用

急性骨髄性白血病における 遺伝子解析

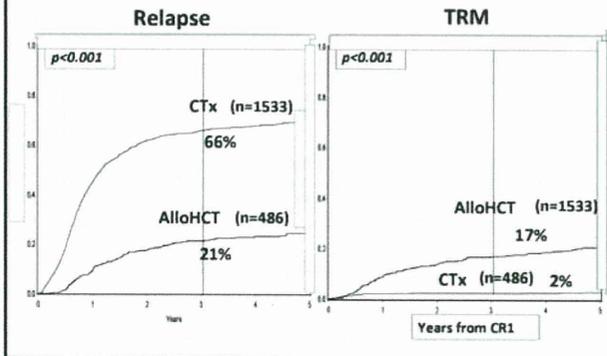
日本医科大学 血液内科
山口 博樹

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
黒澤 彩子 福田 隆浩

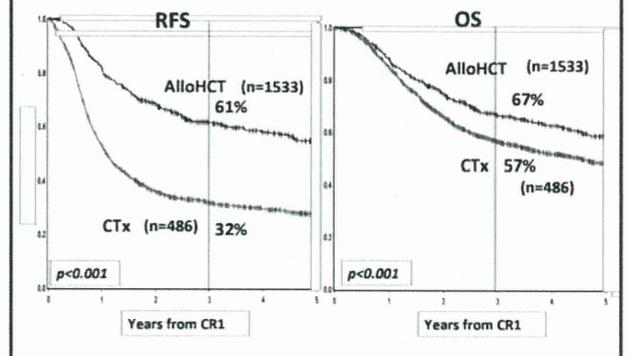
第一寛解期AMLの全国調査より 染色体リスクごとの成績:全生存割合



第一寛解期AMLの全国調査より 移植vs化学療法の成績

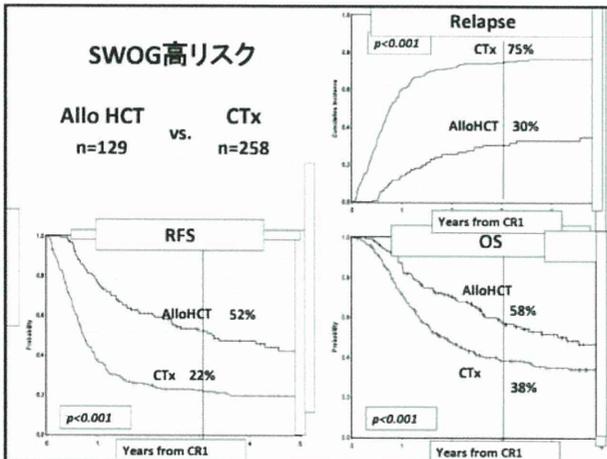


第一寛解期AMLの全国調査より 移植vs化学療法の成績



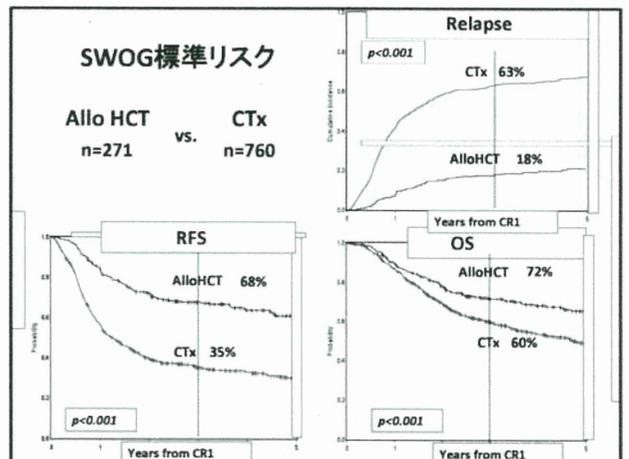
SWOG高リスク

Allo HCT vs. CTx
n=129 vs. n=258



SWOG標準リスク

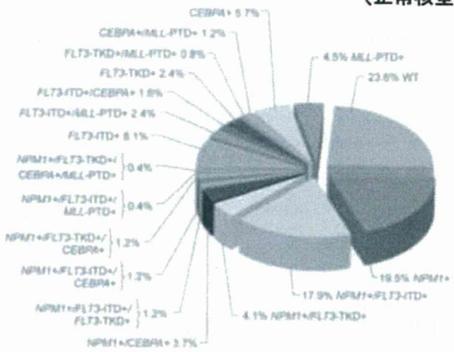
Allo HCT vs. CTx
n=271 vs. n=760



➤ 標準リスクAMLに第一寛解期で移植が行われた
のにはなんらかの理由があった？

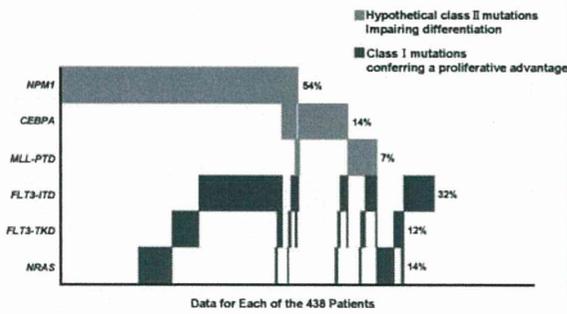
大規模メタアナリシスを含め、同種移植が予後を改善することを示しているものの、やはり標準リスクについての移植適応についてははっきりしたコンセンサスが得られていない。
寛解導入回数や白血球数などのその他の予後不良因子があったか、若くて適格ドナーがいたから、など施設のポリシーもある？

AMLにおける遺伝子異常の重要性
同じ染色体リスク群であってもヘテロな集団である
(正常核型)



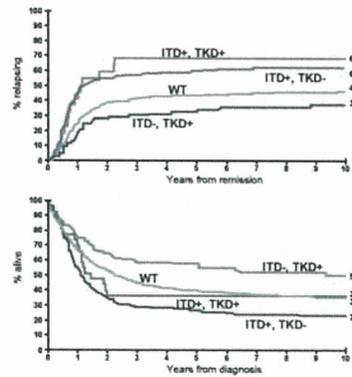
Blood. 2005

AMLにおける遺伝子異常の重要性
AMLにおける遺伝子変異(60歳以下、正常核型)



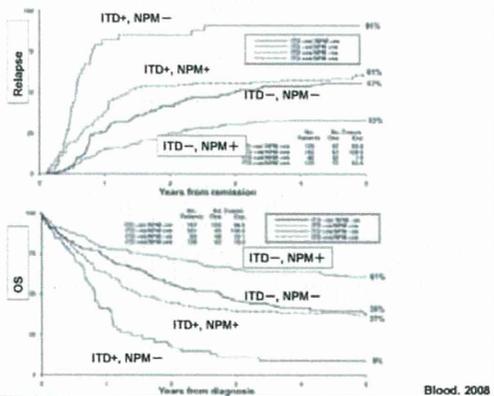
NEJM. 2008;358:1909

AMLにおける遺伝子異常の重要性
予後因子としてのFlt3遺伝子変異(60歳以下、M3は除く)



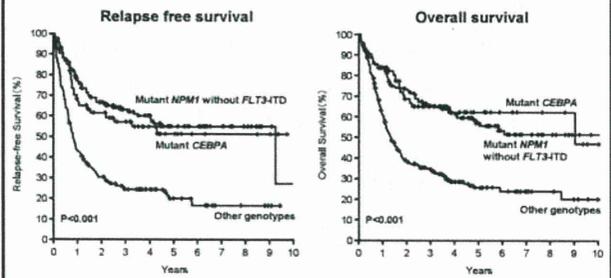
Blood. 2007;110:1262

AMLにおける遺伝子異常の重要性
予後因子としてのFlt3遺伝子変異(60歳以下、M3は除く)

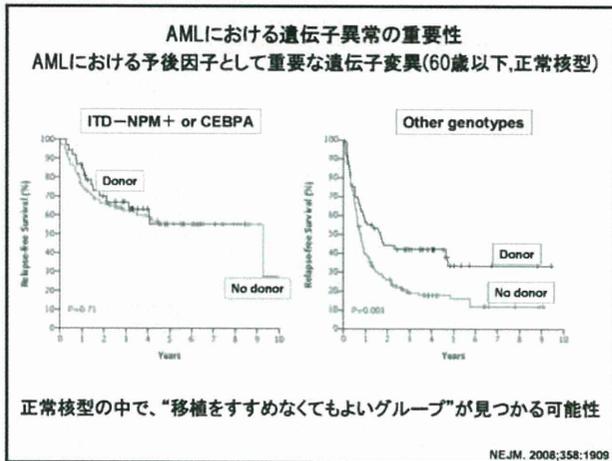


Blood. 2008

AMLにおける遺伝子異常の重要性
AMLにおける予後因子として重要な遺伝子変異(60歳以下、正常核型)

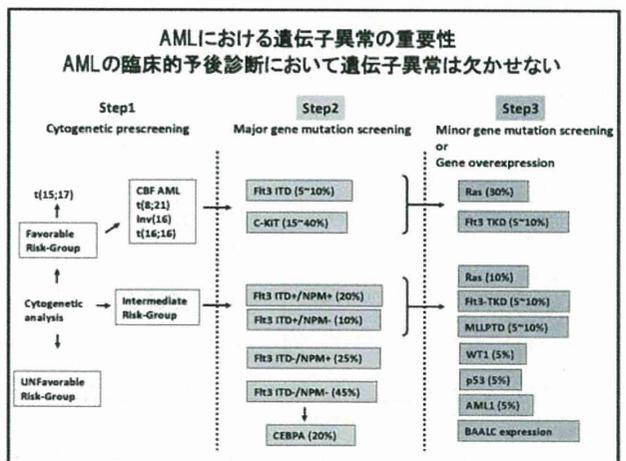
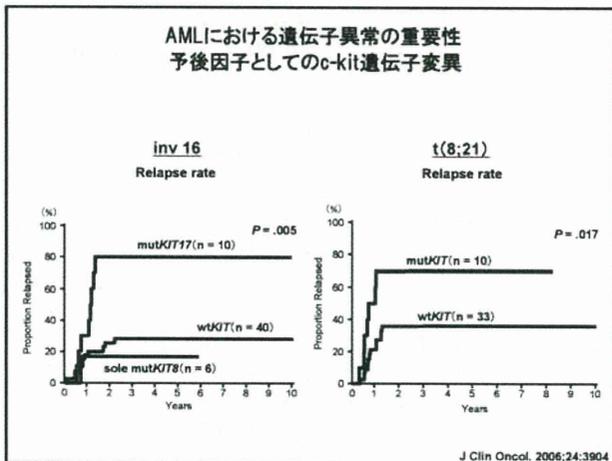


NEJM. 2008;358:1909



➢ 低リスク症例の生存曲線も意外と落ちている

CBF-AMLの中には予後不良症例が隠れていることが臨床の現場でも把握されているものの、第一寛解期に手を打つためのエビデンスは乏しい



対象と方法

1999年から2006年にWHO分類によりAMLと診断され、第一寛解期が得られた16歳から70歳の患者を対象として全国70施設より後方視的に登録された第一寛解期AML症例のデータベース全2528例のうち、

標準リスクAML 1108例
CBF関連AML 768例
急性前骨髄球性白血病 386例

遺伝子変異の検索方法

スライドからの抽出DNAを対象に検索を行う

スライドからのDNA抽出

変異	方法	感度
Fit3 ITD	PCR法, MB-PCR法	1-2%
NPM1変異	direct sequence法	10%
CEBPA変異	direct sequence法	10%
c-kit変異	MB-PCR法	1%

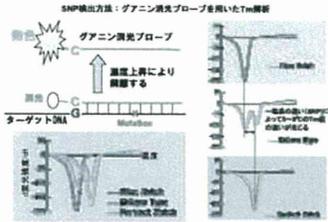
遺伝子変異の検索方法

AS-PCR法かMB-PCR法を用いて変異の高感度検出を行う

◎各検出方法の違い

	感度	半定量性	他の変異の検出	欠点
Direct sequene法	10%以上	+	+	感度が低い
AS-PCR法	1%前後	-	-	偽陽性がある
MB-PCR法	0.1-2%	+	±	設定が複雑

◎MB-PCR法に関して

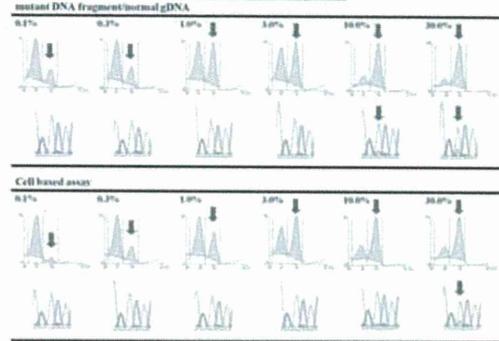


Leukemia Res. 2008;32:1462

遺伝子変異の検索方法

MB-PCR法を用いて変異の高感度検出を行う

C-kit D816Vの高感度検出



*Wakita S, Yamaguchi H, et al. Leukemia. 2011 May 24

対象と方法

標準リスクAML、CBF-AML、M3のうち、骨髄中芽球の割合が30~50%程度以上であった症例について、未染色、もしくはWright-Giemsa固定された骨髄プレパラート標本1枚(細胞数が少ない場合は2枚)を日本医大生命科学センターへ郵送にて提供いただく

対象と方法

保存プレパラートよりDNAを抽出し、Direct Sequencingもしくは高感度遺伝子変異検索法*により下記について解析

標準リスクAML: Flt3、NPM1、CEBP α 、

CBF-AML: c-kit、Flt3、

急性前骨髄球性白血病: Flt3

*Wakita S, Yamaguchi H, et al. Leukemia. 2011 May 24

- ◆ AMLの遺伝子変異は重要な予後因子の一つであり、すでに欧米では予後判断に用いられてはじめておりますが、本邦では保険医療として認められておらず、実地臨床では行われておりません
- ◆ 今回の研究は、本邦におけるAMLの予後予測における遺伝子変異の重要性を示すことができるだけでなく、保存プレパラートを用いた遺伝子検索の実用性を示すことにもなり、今後の実地臨床において有用な結果が導き出せることが期待されます

「急性骨髄性白血病における遺伝子変異解析」

「疫学研究に関する倫理指針」に則った形で2011年5月13日、国立がん研究センター中央病院の倫理審査を通過しました。御協力よろしくお願ひ申し上げます。

7月3日(日)
午前

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

「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究班」宮村班（H23-免疫-一般-014）

平成 23 年度第 1 回班会議

平成 23 年 7 月 3 日午前 9 時～11 時

プログラム

9:00 – 10:10 (座長： 宮村耕一)

1. 研究概要と URPBSCT 進捗状況
宮村耕一 名古屋第一赤十字病院血液内科 20 分
2. ドナーの安全情報の公開および観察研究
日野雅之 大阪市立大学血液内科 15 分
3. ドナーの生涯フォローの基盤作り
小寺良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座 15 分
4. URPBSCT 認定施設の拡充と推進
田中淳司 北海道大学血液内科 10 分
5. ECP の導入と有用性の検討
岡本真一郎 慶應義塾大学血液内科 10 分

10:15 – 11:00 (座長： 高橋聡)

<臍帯血移植に関する研究>

6. 加藤班からの引き継ぎの研究課題
加藤俊一 東海大学小児科 30 分
7. 同種移植後のウイルス特異的細胞療法確立に向けた全国体制による基盤整備の必要性
高橋聡 東京大学医科学研究所 15 分

平成23年度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)

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植 開始におけるドナーおよびレシピエント の安全性と移植成績向上に関する 研究(宮村班)

平成23年度第一回合同班会議
名古屋第一赤十字病院

行政の評価・助言 1

- ドナーの安全にも考慮した重要な研究
- 骨髄移植推進財団を介する非血縁者間末梢血幹細胞移植は平成22年度に開始され、この新しい移植法のドナーと患者双方における有用性を確かめる研究であり、それは行政の義務でもある。
- 末梢血幹細胞、骨髄、臍帯血が同疾患領域で競っている状況は必要な競争的研究環境と考えられる。

行政の評価・助言 2

- 生体臓器移植においてもドナー・レシピエントの安全性と成績向上のための長期間フォローアップ体制を作ろうとしている。非血縁者間移植に限らず生体移植においては当然作られるべき体制である。
- 非血縁者間での同種末梢血幹細胞移植の実施が認められるようになり、今後ドナーによりやさしいG-CSF誘導同種末梢血幹細胞移植が急速に増加すると考えられ、重要な研究である。

行政の評価・助言 3

- 非血縁者間の同種末梢血幹細胞移植に関する先行研究の継続であり、必要なプロジェクトである。
- 国際的な視野も必要
- 骨髄採取・移植と、risk and benefitの観点からの比較を常に行うことが必要である。
- 倫理性について改善を要する点(ある場合に、記入してください)
- 特にドナーにおける安全情報を、財団を介しアップデートに公開することが望まれている。

行政の評価・助言 4

- データベース作りから見て他の幹細胞移植との連携が必要でないか。
- 目的と実施の方向が錯綜し行き着く所が見えない。
- 今後は臨床例の蓄積と、その利点と効果を科学的に示していくことが求められる。

本研究班のミッション

- 厚生労働科学研究として課題名を実現するために必要なシステム構築を国内外の実情を調査し、行政、学会に提案、実施しバンクを研究面でサポートする。