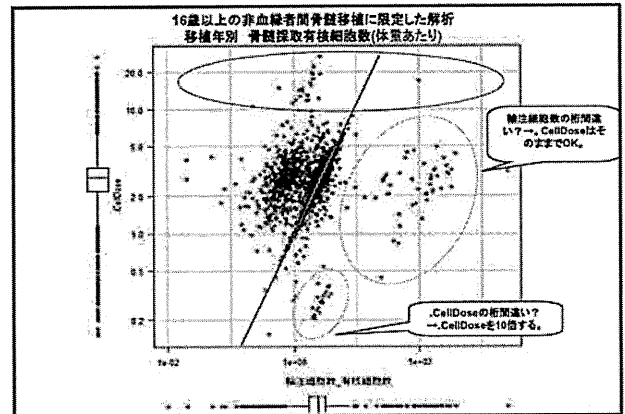
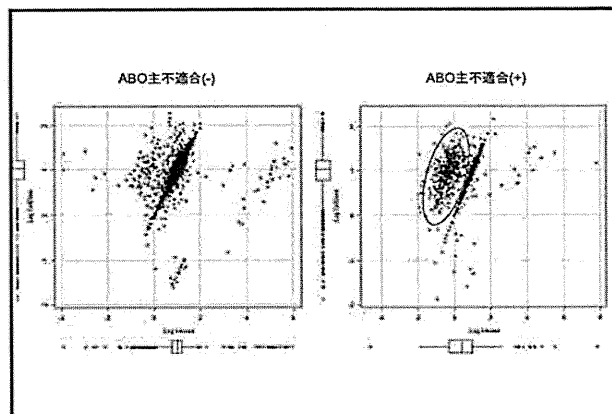
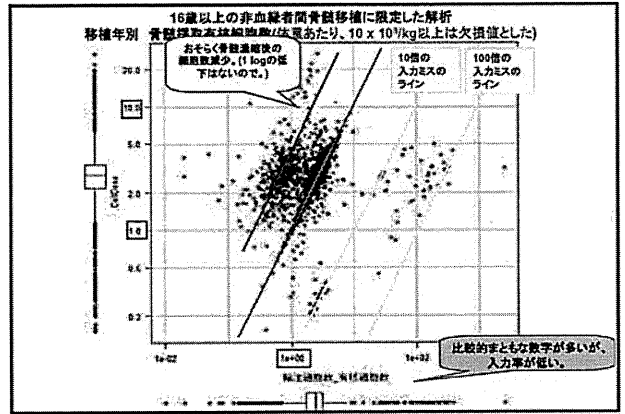
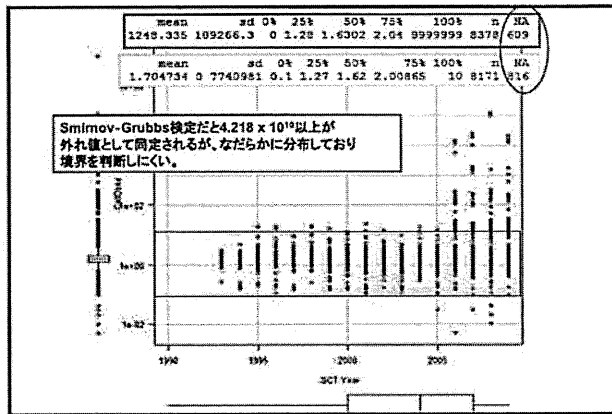
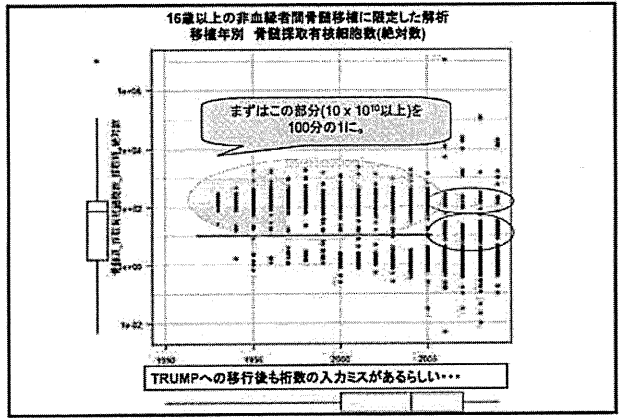


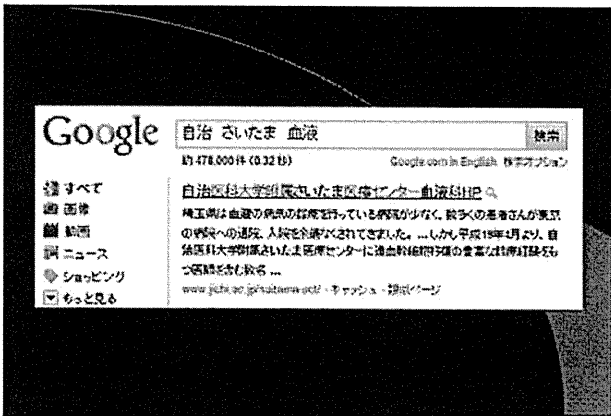
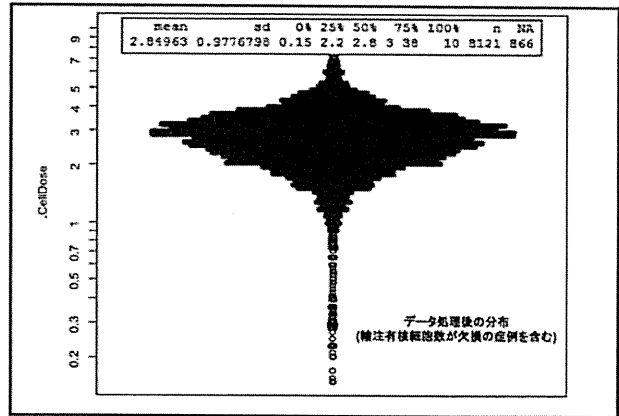
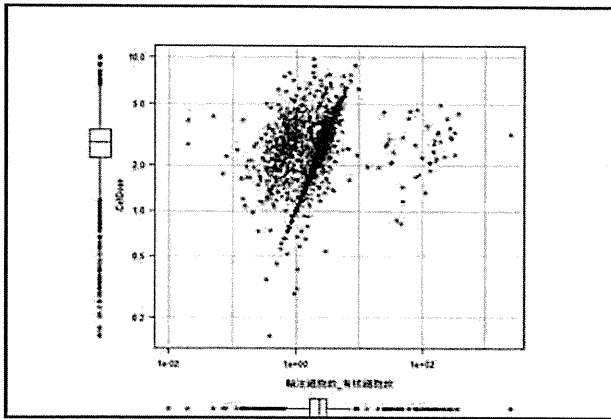
16歳以上の非血縁者間骨髄移植に限定した解析
移植年別 骨髄採取有核細胞数(絶対数)

Rで欠損値は NA

| | mean | sd | 0% | 25% | 50% | 75% | 100% | n | NA |
|------|-------------|--------------|---------|----------|----------|----------|------------|------|-----|
| 9990 | NaT | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 6 |
| 9991 | NaT | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 13 |
| 9992 | NaT | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 27 |
| 9993 | 184.18195 | 61.88246 | 26.6400 | 154.0300 | 179.4900 | 232.3000 | 301.95 | 41 | 10 |
| 9994 | 165.35214 | 77.02344 | 0.0000 | 137.8000 | 179.5200 | 209.5100 | 476.84 | 105 | 20 |
| 9995 | 185.17037 | 149.35591 | 0.0000 | 138.9425 | 177.0100 | 207.7675 | 1835.00 | 218 | 20 |
| 9996 | 195.99332 | 167.56140 | 1.2500 | 149.6950 | 178.8200 | 211.9625 | 1899.45 | 232 | 15 |
| 9997 | 189.57802 | 97.99777 | 1.0000 | 151.3000 | 182.0000 | 219.7000 | 964.00 | 259 | 14 |
| 9998 | 199.10260 | 172.97798 | 1.4000 | 145.4950 | 175.1200 | 219.3575 | 1990.00 | 304 | 20 |
| 9999 | 180.60476 | 192.70848 | 1.2000 | 149.8100 | 179.8000 | 212.9750 | 1595.00 | 309 | 26 |
| 0000 | 181.29535 | 117.34990 | 0.2500 | 137.6000 | 170.8900 | 211.2000 | 1232.52 | 501 | 34 |
| 0001 | 168.70143 | 131.74748 | 0.7500 | 123.2000 | 162.5900 | 201.2625 | 2400.00 | 534 | 38 |
| 0002 | 159.02253 | 92.92329 | 0.5100 | 117.0450 | 154.8900 | 196.4400 | 1395.24 | 510 | 61 |
| 0003 | 144.46942 | 95.44291 | 0.2600 | 102.1350 | 147.7350 | 191.8750 | 975.00 | 505 | 60 |
| 0004 | 150.45564 | 127.11113 | 0.3400 | 102.9200 | 159.0000 | 189.0000 | 1948.48 | 537 | 24 |
| 0005 | 165.45272 | 106.29000 | 0.8200 | 117.0000 | 160.0000 | 181.2200 | 1192.00 | 602 | 100 |
| 0006 | 13014.72547 | 359906.55601 | 0.0048 | 1.2275 | 1.520 | 2.0500 | 9999999.00 | 772 | 11 |
| 0007 | 95.30696 | 1272.76922 | 0.0300 | 1.2200 | 1.540 | 1.9900 | 24600.00 | 855 | 0 |
| 0008 | 244.37861 | 5208.82679 | 0.0100 | 1.2378 | 1.605 | 2.1000 | 117600.00 | 912 | 4 |
| 0009 | 95.42913 | 1596.92528 | 0.0000 | 1.2100 | 1.540 | 1.9400 | 19800.00 | 1029 | 6 |

TRUMPへの移行前のデータの取り込みで何か問題が生じた??





4. 成人 ALLWG TRUMP 追加調査項目 (研究項目) に関して

西脇聡史¹ 田中淳司²

1. 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
2. 北海道大学大学院医学系研究科 血液内科学

Ph+ALL は化学療法のみでは予後不良であることが知られており、第一寛解期における同種造血幹細胞移植が一般的に施行されている。Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 登場後、治療成績は飛躍的に改善しているが、移植後再発は依然として大きな課題となっている。微小残存病変 (MRD) が重要と考えられ、移植後 MRD 陽性は血液学的再発につながる事が報告されている(Blood 1992;79:1366-70)。また、移植直前の MRD が移植後再発の重要な指標と考えられている(Haematologica.2007;92.612-618)。移植後 TKI の投与が行われるようになっており、TKI 開始後速やかに MRD 陰性とならない場合には再発をきたすことが報告されている(Blood.2005,106:458-463)。我が国の少数例の報告では、移植直前 MRD 陽性例では移植後 TKI 投与によって全生存率の改善は得られるものの、無病生存率の改善は認められず、移植直前の MRD の重要性と移植後 TKI の限界が示唆されている(Anticancer Res 2010;30.2415-8)。ALL において MRD はいくつかの海外のグループではリスク分類にも取り入れられており、MRD の状態によって移植適応を判断するようになってきている(J Clin Oncol. 2011,29 532-543, Seminm Hematol.2009;46 100-106)。ALL において MRD の重要性は今後ますます増すものと考えられ、MRD のデータなしには世界には通用しなくなることが危惧される。Ph+ALL における bcr-abl 遺伝子の測定は我が国の日常臨床においても比較的实施されており、TRUMP の項目に加えることでデータを集積していくことは非常に重要であると考えられるため、TRUMP の追加項目として希望した。

移植直前 MRD 陽性例において移植後 TKI にて成績の改善が得られるのかの検討、移植前に MRD 陰性を達成することが最も重要なのかについての検討を行うことにより臨床の現場において、同種移植を行う時期について有用な情報を得ること、また、移植直前 MRD 陰性例に対する TKI 予防的投与の妥当性の検討等を目的とし、移植前 TKI 使用状況、移植前 MRD、移植後 TKI 使用状況、移植後 MRD 等について項目追加をお願いした。BCR-ABL の測定法として PCR 法と、major に関しては AmpCML 法が我が国で用いられている。PCR 法に関しては現在では内部コントロールを用いているため、検査会社の記入もお願いすることとした。MRD 状況等についてはできるだけ多くのポイントでのデータがほしいところであるが、データセンターとも協議を行い、最低限、移植前と移植後陰性化もしくは陽性化時点に絞り、入力の手間をできるだけ少なくするように配慮をおこなった。

成人・小児 CML-WG TRUMP 追加調査項目（研究項目）に関して（7分）

嶋田博之、大橋一輝

慶應義塾大学医学部 小児科、都立駒込病院 血液内科

近年イマチニブの導入により CML の治療成績は著しく向上した。CML 治療における移植適応は TKI 抵抗例に限定されるようになったが今なお、根治療法として役割は大きい。CML の生存率向上には移植成績も大きく関与するため、イマチニブ時代における移植成績を詳細に解析することは重要である。しかし現在の TRUMP では、移植後 TKI 関連の項目が“イマチニブ投与の有無”しかなく、移植後 TKI の有用性についての評価が困難である。また、移植後 TKI の影響は大きいため、移植に関わる予後因子を評価するためには移植後 TKI の投与内容を考慮に入れる必要がある。今回我々は、来年度の TRUMP のバージョンアップにおいて、移植後 TKI の投与内容や効果を中心に追加項目の申請を行った。その他、Sokal スコア算出のために必要な診断時項目や ABL 変異解析の項目を追加した。登録施設の負担が少なくなるよう配慮したが、追加調査項目の詳細、追加の理由について最近の研究活動とともにご紹介したい。

課題名 本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究報告書

分担課題名 臍帯血バンクにおける移植データ管理と一元化登録

分担研究者：長村登紀子（東京大学 医科学研究所 附属病院・講師）、

研究協力者：加藤剛一（名古屋第一赤十字病院小児科・第二小児科部長）

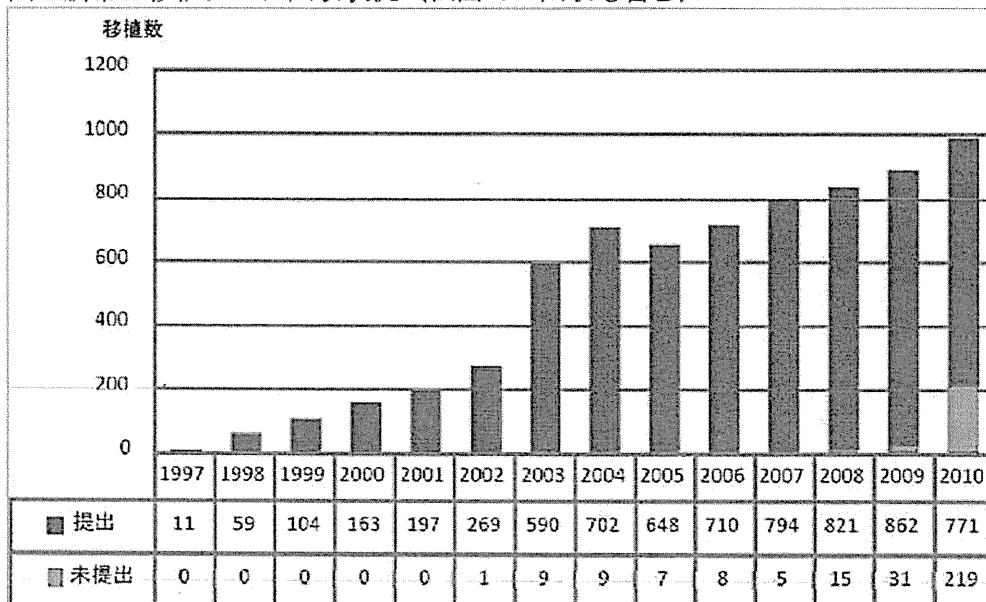
要旨：移植施設にとっては無論のこと、臍帯血バンクにおいても移植データは品質管理の一環として重要である。本研究では提供後の臍帯血移植情報の収集促進と移植データ登録システム(TRUMP)を用いて収集された移植データをスムーズに各臍帯血バンクに配布し、データクリーニング等を行い、移植データの質の向上に資することを目的とする。

2010年7月以降、日本さい帯血バンクネットワークを介した移植データは、JSHCTデータセンターを経て、各臍帯血バンクへ配布されるシステムが構築され運用が開始された。さらに2011年春には、2006年末までの移植のうち臍帯血バンク側に回収された移植データはクリーニング後にTRUMP形式に変換され、データセンター経由で移植施設に返還された。従って既に今年度の本登録では移植病院で一旦取り込まれた移植データの登録が行われた。現在、こういったデータ登録システムの移行期であり、種々の問題点が残っている。

①TRUMPを用いた移植データのwebでの回収率が悪い。2009年まで95%以上の回収率であったが、2010年は78%、2011年前半は50%程度に低下している（図1）。②本登録データにおいて臍帯血バンク名および/または臍帯血番号がない（275/6787ユニット）ユニットが多く、この場合ユニットの同定が困難で臍帯血バンク側でのデータの補充、クリーニングの妨げになっている。③HLA等の解析に必要なデータの欠損（血清型で210/6787ユニット以上）が多い。④紙面で2007年以降、臍帯血バンクに提出した移植データの電子化(=TRUMPへの入力)が進んでいない。

上記、いくつかの問題点はあるものの造血細胞移植学会ワーキンググループによる臍帯血移植を含めた種々の解析および学会や論文での報告が進められ、移植データの一元化および提供の成果は上がりつつある。今後は上記問題点を克服すべく、移植施設に対し、臍帯血IDの認識を促すとともに、誤入力・欠損データの補充・クリーニングを実施し、データの質を高め、より正しい解析データを提供していきたい。

図1.臍帯血移植データ回収状況（紙面での回収も含む）



本邦における 同種造血幹細胞移植後長期生存成人患者の QUALITY OF LIFEに関する調査研究 -横断的観察研究-

造血細胞移植班会議 熱田班
2012年1月6日
大島久美、黒澤彩子、熱田由子、谷口修一

背景

1970年代に本邦において始まった同種造血幹細胞移植(HSCT)は、血液悪性疾患を中心とした各種疾患の根治療法として広く施行されるようになり、近年では年間約3,000件(血縁者間移植約1,000件、非血縁者間骨髄移植約1,000件、非血縁者間臍帯血移植約1,000件)行われている。このうち、約50%-60%が移植後2年以上生存する長期生存者と概算すると、長期生存者は年々約1,500例増え続けている現状である。

同種HSCT後長期生存例の増加を背景に、HSCT後患者のQuality of life (QOL)やQOLに影響を与える晩期合併症の重要性が認識されてきている。

目的

本邦でHSCTを受けた移植後長期生存成人患者のQOLに関する横断的調査を実施し、関連する要因を明らかにすることで、移植後患者のQOLの向上を目的とする。

特に関連する要因として、移植後患者のQOLと、移植幹細胞ノース・ドナーや移植前処置、あるいは移植後年数や移植後の合併症が移植後生存者のQOLに与える影響を明らかにする。

また、社会復帰状況とQOLとの関係の検討も行う。

対象

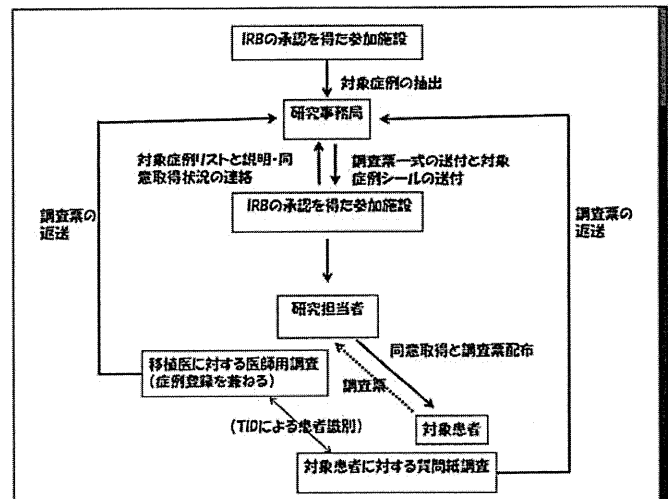
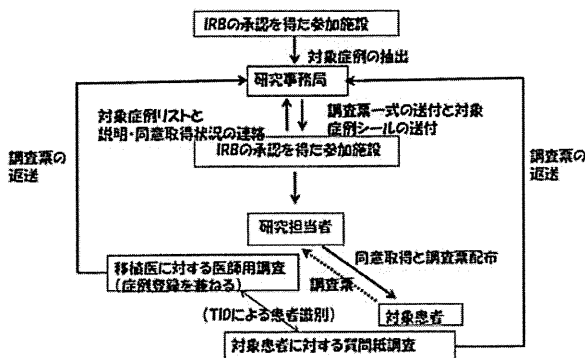
参加希望施設において、1995年-2009年に造血器疾患のために、同種造血幹細胞移植を受け、その報告が日本造血細胞移植学会 / 骨髄移植推進財団 日本さい帯血バンクネットワークになされている患者を対象とする。

〈選択基準〉

- 1 移植時年齢20歳以上。
- 2 調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者。複数回移植を行っている患者では、最終移植より2年以上非再発生存とする。移植回数は問わない。
- 3 文書により同意を得た患者。
- 4 日本語で記載された質問紙を読むことができる患者。
- 5 除外基準に抵触しない。

調査方法

「患者に対する調査」と「移植医に対する調査」を並行して行う。



調査方法

〈患者に対する調査〉

1. IRBの承認を得た参加希望施設において、該当する調査対象を抽出する。
2. 対象患者が参加施設の血液内科専門外来を定期受診した際に、研究担当者が直接患者に面接し研究の趣旨を説明・同意を得る。
3. 同意取得が可能であった患者にたいして、質問紙表一式を渡し、病院内で回答をしてもらい、提出をしていただくか、郵送用の切手貼付済みの返信用封筒を渡す。
4. 質問紙票には、患者識別番号としてTIDを記載したシールを張り、間違いのないように識別する。
5. 病院で回答しなかった場合には、自宅にて、患者本人が質問紙表に記載し、患者調査票は研究事務局に返送する。

調査項目

〈患者に対する調査〉

1. QOL調査票 (FACT-BMT, SF-36, Visual analogue scale)
2. 社会復帰(復職・復学)
3. 婚姻状況
4. 性腺機能回復状況

調査項目

〈移植医(移植施設担当医)に対する調査〉

1. 調査時点での活動性慢性GVHDの有無
2. 有の場合 (limited/extensive、移植医判断での mild, moderate, severe, lung involvement)の有無
3. 調査時点での免疫抑制剤使用の有無 (CyA有無、Tac有無、ステロイド有無、その他有無、有の場合種類自由記載)
4. 調査時点での疾患状況・生存状況、合併症の有無など、昨年度からTRUMPデータの更新が必要であった場合に記載。

評価項目

1. SF-36、FACT-BMT、VASを用いて評価した成人同種移植後長期生存患者のQOLを下記のように検討する。包括的な測定尺度として一般的に用いられるSF-36から得られたデータにより、造血幹細胞移植を受けた患者のQOLと同性同年代の国民標準値とを比較する。
2. FACT-BMT:造血幹細胞移植における疾患特異的測定尺度として一般的に用いられるFACT-BMTから得られたデータにより、QOLに関連する様々な要因を検討する。
3. QOLに関する下記の様々な要因の検討に関して検討する。
 - ① ドナー種類・移植種類が移植後QOLに与える影響
 - ② 移植前治療強度、移植前全身放射線照射が移植後QOLに与える影響
 - ③ 移植後年数とQOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況
 - ④ 移植後社会復帰とQOL (慢性GVHDの影響も含めて)
 - ⑤ 移植後性腺機能回復とQOL (慢性GVHDの影響も含めて)

評価項目

4. 参加施設における対象症例のうち、同意取得と調査票回収が可能であった症例とそうでなかった症例の背景因子を調査し、QOLに影響するような背景因子の違いの有無を検討する。
5. 本研究と同時に施行される小児におけるQOL研究「研究課題名を記載」の対象のうち、本研究と同じQOL測定尺度を用いて調査をされた調査時16歳以上の青年期の対象との比較検討を実施する。

本邦における造血幹細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する調査研究

石田也寸志（聖路加国際病院 小児科）、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）、早川晶（神戸大学大学院医学系研究科 小児科） 谷口修一（虎の門病院 血液内科）

背景・造血細胞移植（HSCT）後長期生存例の増加を背景に、HSCT 後患者の quality of life (QOL) や晩期合併症の重要性が認識されるようになってきている。移植時に小児であった場合には、成人で見られる晩期合併症に加えて、成長発育の問題・復学・不妊・潜伏期の長い一次がんなどの問題もあり、移植後の QOL の重要性は高い。

目的 本邦における造血細胞移植小児の移植後 QOL に関する横断的調査を実施し、原疾患、移植幹細胞ソース・ドナーや移植前処置、あるいは移植後の合併症が移植後生存者の QOL に与える影響を明らかにする。また、社会復帰状況と QOL との関係の検討も行う。

対象 1) 2000 年～2009 年に血液（悪性）疾患のために造血細胞移植を受け、その報告が日本造血細胞移植学会 / 骨髄移植推進財団 / 日本さい帯血バンクネットワークになされている患者、2) 移植時年齢 20 歳未満、3) 調査時時点で移植後 2 年以上非再発生存している。

方法 I 患者・家族に対する調査 1) 日本造血細胞移植学会全国調査データベースから 本研究参加を表明した施設の調査対象を抽出し、参加施設に対象リストを送付する。2) 参加各施設では、患者家族または患者の同意を取得しアンケート票一式を郵送する。3) 返送先は JSHCT データセンターとする。調査項目は、調査時点の年齢が 16 歳以上の対象は成人と共通とし、16 歳未満の場合には代理評価で家族に依頼する。項目内容としては、患者 QOL 調査票（FACT-BMT, SF-36, Visual analogue scale、16 歳未満では PedsQL 日本語版（PedsQL-Generic Core, Cancer, Multi-dimension Fatigue modules）、社会復帰（復職・復学）、婚姻状況、性腺機能回復状況である。

II 移植医に対する調査 上記患者・家族調査に同意された対象患者に関して、紙媒体の「医師用調査票」に記入し、JSHCT データセンターに返送する。調査項目としては、調査時点での活動性慢性 GVHD の有無と程度、免疫抑制剤使用の有無、疾患状況・生存状況である。

評価予定のアウトカム 幹細胞ソースが移植後 QOL に与える影響、自家と同種移植の移植後 QOL の違い、移植後年数と QOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況、移植後社会復帰・性腺機能回復と QOL（慢性 GVHD や前処置の影響も含めて）などである。

予定症例数と研究期間 自家移植 約 100～150 例、血縁者間移植約 150 例、非血縁者間移植（骨髄約 100 例、臍帯血約 100 例）が見込まれる。

結果の公表 本研究結果の公表（論文・学会発表）については、内容および authorship に関して事前に日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、造血細胞移植登録一元管理委員会の承認を得ることとする。

造血幹細胞移植健康手帳 作成の試み

後藤辰徳¹、鴨下園子¹、久保田直実¹、横畠絵美¹、小山大輔¹、小野寺晃一¹
瀬戸愛花¹、渡邊慶介¹、倉橋信悟¹、小澤幸泰¹、松本公一²、加藤剛二²、
熱田由子³、河野彰夫⁴、村田誠⁵、宮村耕一¹

¹名古屋第一赤十字病院 血液内科
²名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科
³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
⁴江南厚生病院血液・腫瘍内科
⁵名古屋大学血液・腫瘍内科
名古屋BMTグループ

平成23年度第2回造血細胞移植合同班会議 於：東京
本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立（熱田班）

晩期合併症

- 早期からの、成人病検診、がん検診が必要である。
- 移植が増えた90年代の患者の多くがこれら晩期合併症の好発年齢に入ってきている。外来通院を終了している場合、移植前後に受けた化学療法や放射線の情報が無い中で、治療が行われる危険性が予想される。

移植後長期生存者を対象とした取り組み

現在通院していない患者にも定期受診の場を設ける。

- > 健診の推奨などによるスクリーニング検査の実施
- > 健診結果のチェックによる晩期合併症の予防ならびに早期発見
- > 二次癌の早期発見、早期治療
- > 予防接種の推奨を含めた教育
- > 今まで重要視されていなかった精神面へのフォロー

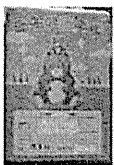
全患者を対象とした移植後フォローアップ
外来の開始と患者への講演会の開催

造血細胞移植健康手帳の作成

造血細胞移植健康手帳のコンセプト

- 母子手帳的な役割
 - 移植日を新しい誕生日として、ワクチン接種の時期を示すなど、社会復帰ができる日までを、サポートする。
- 被爆者健康手帳的な役割
 - 長期の健康管理をサポートし、病気になった時の医療機関への移植情報提示を可能とするともに、将来はデータ集積を行う形にする。
- 携帯しやすく、一生持ち続けることができるもの。

造血細胞移植健康手帳の発行



第二の誕生日

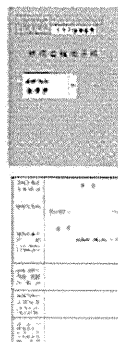
療養(育児)の注意点

療養(成長)の記録

ワクチンの記録



ビニールカバーをつけ、紙も
耐久性のあるものとした



前処置(被曝)の記録

造血細胞移植健康手帳の発行



- 患者が自分の移植についての情報を持つこと、他の医療機関受診時に情報を共有できることを目的に2011年2月に発行。
- 移植日、前処置の種類、移植のドナーソースや血液型、GVHDの有無などについて記載。
- 移植後に気をつけること、定期健診、晩期合併症や二次癌についての説明や、チェック項目も記載。

造血細胞移植健康手帳

もくじ

- はじめに 2
- この手帳の目的 3
- ① わたしのプロフィール 4
- ② わたしの移植記録 5
- ③ 日常生活について 10
- ④ 慢性GVHDについて 22
- ⑤ 感染症について 28
- ⑥ ワクチン接種について 32
- ⑦ 二次がんについて 36
- ⑧ 移植後症について 38
- ⑨ 外来受診について 40
- メモ 56

① わたしのプロフィール

氏名 _____

診療番号 () _____

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

性別 男 女

住所 〒 _____ - _____

電話番号 () _____

一緊急時の連絡先—

氏名 _____ (姓) _____

電話番号 () _____

造血細胞移植健康手帳

② わたしの移植記録

移植施設 _____

移植日 () _____ 年 _____ 月 _____ 日

移植時 _____

移植前 _____

ドナー 自家移植 同種移植
 異種移植 未明血行移植

骨髄バンク 骨髄 末梢血幹細胞

調剤薬

前線型 わたし () ドナー () _____

MHA 一次 二次

5

移植後

化学療法 シクロホスファミド シクロスポリン シタラビン フルダラビン イリノテカン エトキシカン プスルファン エトキシカン その他 _____

放射線 肺 肝 脾 骨 腸 その他 _____

GVHD予防 タクロリムス シクロスポリン モルフェチン その他 _____

6

造血細胞移植健康手帳

整容

皮膚保護

直射日光は皮膚の炎症を引き起こし、GVHDの原因となります。外出時は帽子、長袖、その長い衣類を着用しましょう。また、直射しの強い場所へ行く時は日焼け止めクリームを使用しましょう。(特に全身照射を受けた方は注意が必要です)

ボディソープやシャンプーは使い慣れたものを使用しましょう。また、ナイロン製のタオルで肌を強くこすらないようにしましょう。

皮膚にGVHDなどの症状が無ければ化粧品やボディークリームを使用しても構いません。
 ✓化粧品やボディークリームはアルコールや香料の含まれていないものをお勧めします。初めて使用するときは試し塗りをして、異常(発赤、痒み、腫れ等)が出てこないことを確認しましょう。

放射線照射を受けた方、GVHDによる皮膚症状がある方は、皮膚が弱く刺激を受けやすくなっています。お風呂の湯の温度に十分注意しましょう。

眼視物

コンタクトレンズの使用は、目のGVHD症状がある場合は避けましょう。GVHD症状がない場合にも、異質に傷をつける恐れがあるので、必ず主治医に相談しましょう。



食事

十分な栄養とバランスのよい食事をしましょう。食欲のないときは食べられる物を少量でもいいので食べるようにしましょう。

生ものなど入院中に制限されていた食品の摂取については主治医の許可が必要です。必ず確認するようにしましょう。
 ✓免疫抑制剤内服中はグレープフルーツ、スウィーチー、はっさくとその果汁を含む食品や飲料はとらないでください。



造血細胞移植健康手帳

移植後3年以降 チェック項目

年 月 _____

検査項目 () _____

うっ血 (黄疸) なし あり

口唇内 異常なし 異常あり

口内腫 なし あり

角膜炎・結膜炎 なし あり

目の乾燥 なし あり

たばこ 吸っていない 吸っている

うつ症状 なし あり

42

慢性GVHDがある方はチェックしましょう

消化器 なし あり

呼吸器 異常なし 異常あり

骨髄移植 なし あり

骨痛 なし あり

皮膚 異常なし 異常あり

関節炎 なし あり

骨髄炎 異常なし 異常あり

骨髄腫 異常なし 異常あり

43

造血細胞移植健康手帳

皮膚

- 皮膚が痒く、こわばりがある。
- 皮膚が乾燥している。
- 痛みがある。
- 皮膚に赤みがある。
- 色素沈着がある。
- 発疹がある。



口

- 口の中が乾燥する。
- 唾液が少ない。
- 口内炎や潰瘍、水疱がある。
- 痛みがある。
- 口が開けにくい。



眼

- 眼が乾燥する。(ドライアイ)
- 眼が見えにくい。
- 痛みがある。
- まぶしい。



関節

- マッサージをしたときに硬い上まで手が届かない。
- 胸の前で両手を合わせられない。
- 足首を伸ばすことが出来ない。
- 足首を曲げることが出来ない。



造血細胞移植健康手帳

移植後3年以降 チェック項目

年 月 _____

検査項目 () _____

うっ血 (黄疸) なし あり

口唇内 異常なし 異常あり

口内腫 なし あり

角膜炎・結膜炎 なし あり

目の乾燥 なし あり

呼吸器 なし あり

たばこ 吸っていない 吸っている

うつ症状 なし あり

52

慢性GVHDがある方はチェックしましょう

消化器 異常なし 異常あり

呼吸器 異常なし 異常あり

骨髄移植 なし あり

骨痛 なし あり

皮膚 異常なし 異常あり

関節炎 なし あり

骨髄炎 異常なし 異常あり

骨髄腫 異常なし 異常あり

55

第2日目：平成24年1月9日（月）午前

平成24年1月9日（月）

10 30～11・00 鶴池班

「成人T細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究」(H22-がん臨床一般-028)

研究代表者 鶴池 直邦

- 1) 高齢者ATLに対するRISTの前向き臨床試験報告（血縁者間第II相[NST-3]、非血縁者間第I相[NST-4]を中心に）（20分）
九州がんセンター血液内科 崔日承
- 2) ATLに対するペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法（第I相試験）の登録開始（10分）
九州がんセンター血液内科 末廣陽子

**成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) に対する同種末梢血幹細胞
による骨髄非破壊的移植療法の検討
多施設共同第Ⅱ相試験**

第3期プロトコル(ATL-NST-3)
進捗状況報告
2012年1月9日合同班会議
(UMIN-CTR C000000409)

研究事務局:
九州がんセンター 血液内科

データ管理:
日本臨床研究支援ユニット

ATL-NST-3

目的
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の急性型あるいはリンパ腫型症例に対して、
骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植術を行い、
本治療法の有効性と安全性を検討する。

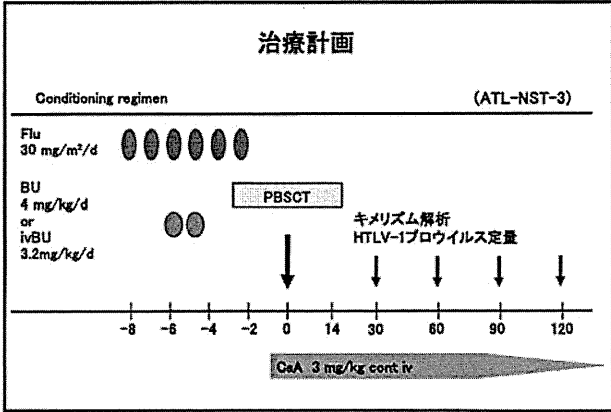
対象
急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などによって、
病状がNCまでにコントロールし得る症例で、
HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーを有する症例。

ATL-NST-3

主要評価項目
2年全生存率

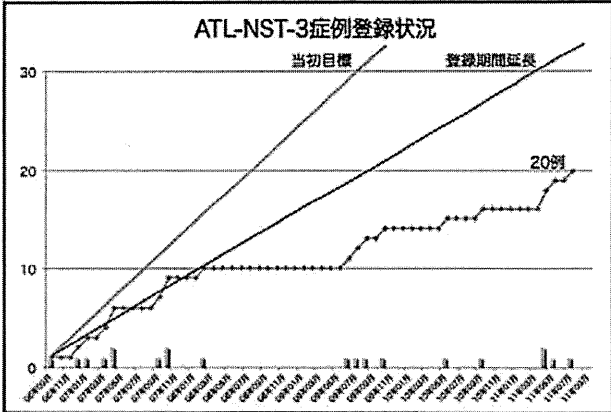
副次的評価項目
生着・完全キメラの達成
GVHDの頻度・重症度、発症時期
抗腫瘍効果、抗ウイルス効果など

目標症例数と集積期間
35例、3年間(2006年9月21日より)
→登録期間を2年間延長(2011年9月まで)
移植後2年間追跡



施設倫理委員会承認施設 (25施設)

| | |
|----------------|---------------|
| 北海道大学血液内科 | 琉球大学第二内科 |
| 札幌北極病院 | 今村病院分院血液内科 |
| 国立がん研究センター中央病院 | 大分県立病院血液内科 |
| 虎の門病院血液科 | 大分大学第二内科 |
| 慶応義塾大学血液内科 | 熊本医療センター血液内科 |
| 京都府立医大血液内科 | 長崎大学原研内科 |
| 名古屋市立大学腫瘍免疫内科 | 浜の町病院血液内科 |
| 鳥根県立中央病院内科 | 九州大学病院 |
| 愛媛県立中央病院血液内科 | 福岡大学 |
| 高知大学附属病院第三内科 | 佐賀大学医学部 |
| 大阪市立大学血液内科 | 久留米大学 血液腫瘍内科 |
| 名古屋第一赤十字病院 | ハートライフ病院 血液内科 |
| | 九州がんセンター血液内科 |



登録状況

| | 本登録 | 本登録日 | 仮登録 |
|-------------------|------|------------|-----|
| 名古屋市立大学病院 | 1 | 2008.9.21 | |
| | | 2007.1.18 | |
| | | 2007.3.16 | |
| 国立がんセンター中央病院 | 0 | 2007.10.16 | 2 |
| | | 2009.8.11 | |
| | | 2009.10.22 | |
| | | 2011.4.28 | |
| 琉球大学 | 1(1) | 2008.2.14 | 1 |
| 熊本医療センター | 2 | 2007.4.12 | |
| | | 2009.7.14 | |
| 大阪市立大学 血液内科幹細胞移植科 | 2 | 2008.8.1 | |
| | | 2010.9.24 | |
| 今村病院分科 | 3 | 2007.9.25 | 1 |
| | | 2010.5.14 | |
| | | 2011.7.5 | |
| 浜の町病院 血液内科 | | | 1 |
| 佐賀大学付属病院 血液内科 | 1 | 2008.11.13 | |
| 九州大学 | 1 | 2011.4.28 | |
| 九州がんセンター | 2 | 2007.4.29 | 2 |
| | | 2007.10.1 | |
| 移植実施症例数 | | 20例 | 登録 |
| | | | 26例 |

観察期間

| | |
|-------------|----------------|
| 観察期間中央値(日) | 389(98-1718) |
| 生存 | 10例/20例 |
| 生存者の観察期間中央値 | 492日(148-1718) |

2011年12月10日現在

NST-3今後の予定

新規登録は2011年9月末で終了。

登録症例の経過観察。

2年間の経過観察期間以後も、追跡調査を行なう。

NST-3の研究結果の報告準備。

NST-1, 2との併合解析。

(約50例のHLA一致血縁RISTのdataとなりうる)

成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) に対する
非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法の
安全性を検討する第I相試験

第4期プロトコール(ATL-NST-4)
進捗状況報告
2012年1月9日合同班会議
(UMIN-CTR UMIN00001355)

研究事務局:
九州がんセンター臨床研究部

データ管理:
日本臨床研究支援ユニット

ATL-NST-4

目的

急性型あるいはリンパ腫型の成人T細胞白血病リンパ腫症例に対して、
骨髄非破壊的処置を用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を検討する。

対象

急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などによって、
病状がCRまたはPR以上にコントロールされている症例で、
適切な血縁ドナーを有さない症例。

ATL-NST-4

主要評価項目

移植後100日時点での生存かつ100日以内の完全キメラ達成

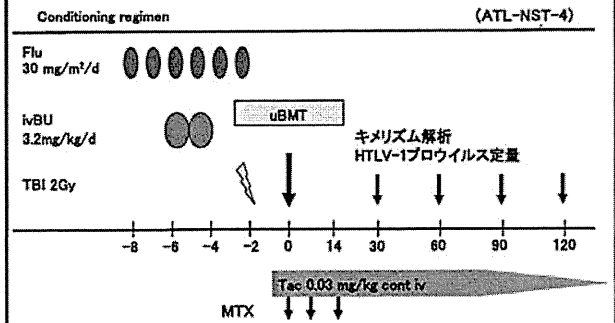
副次的評価項目

生着・完全キメラの達成
GVHDの頻度・重症度、発症時期
抗腫瘍効果、抗ウイルス効果など

予定症例数と集積期間

15例、2年間(1例日本登録2009年2月23日より)
移植後2年間追跡
登録終了(2011年4月)

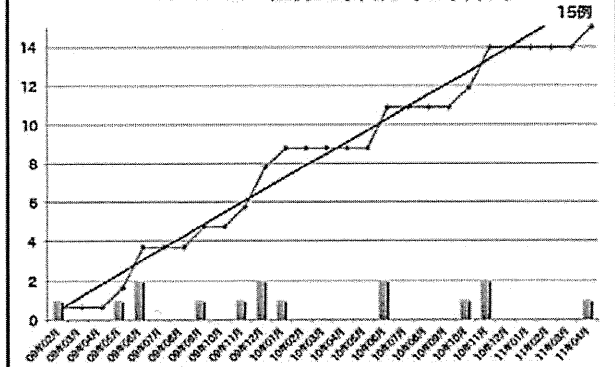
治療計画



施設倫理委員会既承認施設 (16施設)

| | |
|----------------|--------------|
| 愛媛県立中央病院 | 今村病院分院血液内科 |
| 北海道大学血液内科 | 大分大学第二内科 |
| 国立がん研究センター中央病院 | 熊本医療センター血液内科 |
| 札幌北産病院 | 長崎大学原研内科 |
| 京都府立医大血液内科 | 浜の町病院血液内科 |
| 大阪市立大学血液内科 | 九州大学血液腫瘍内科 |
| 高知大学第三内科 | 久留米大学 血液腫瘍内科 |
| 名古屋第一赤十字病院 | 九州がんセンター血液内科 |

ATL-NST-4症例登録状況 (登録終了)



登録状況

| | 本登録 | 本登録日 | 仮登録 |
|--------------|------|--------------------------------------|-----|
| 北海道大学第二内科 | | | 1 |
| 国立がんセンター中央病院 | 3 | 2009.8.10 2009.12.28 2010.11.9 | 5 |
| 熊本医療センター | 2 | 2009.8.19 2009.12.25 | |
| 今村病院分院 | 2 | 2009.8.24 2009.11.18 | |
| 長崎大学医研内科 | 1 | 2010.1.29 | |
| 名古屋第一赤十字病院 | | | 1 |
| 札幌北嶺病院 | | | 1 |
| 嵐の町病院 | 1 | 2010.8.4 | 1 |
| 大阪市立大学病院 | 1 | 2010.8.24 | |
| 九州大学病院 | 2 | 2010.8.22 2011.4.4 | |
| 九州がんセンター | 3(1) | 2009.2.23 2010.10.1 2010.11.11 | 1 |
| 移植実施症例数 15例 | | 仮登録 26例 | |

観察期間

| | |
|---------------|---------------|
| 移植後観察期間中央値(日) | 421(34-879) |
| 生存 | 10例/15例 |
| 生存者の観察期間中央値 | 535日(240-879) |

2011年12月10日現在

NST-4今後の予定

主要評価項目中心に成績を報告(ASH2011)。

経過観察、追跡調査を継続。

仮登録後に本登録に至らなかった症例についての追加調査の実施。

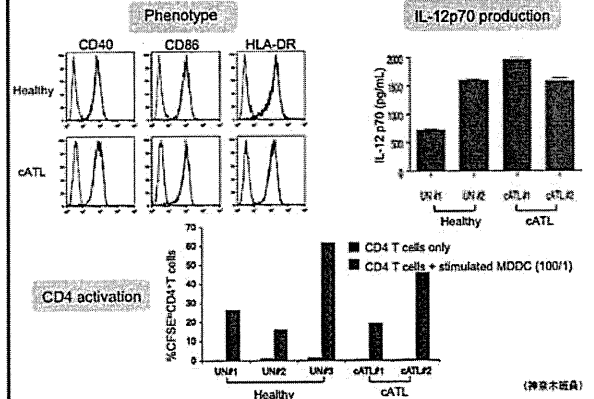
ATLに対するHTLV-1 Tax特異的T細胞応答賦活化 ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法

目的: ATLの新規治療法の開発を目的とし、ATL患者に対する
Taxエピトープペプチドパルス樹状細胞療法の安全性を検討する

試験デザイン: 第1相試験

- ◆対象: 既治療のATL患者
HLA-A*2402, HLA-A*0201, HLA-A*1101を有する患者
- ◆登録期間: 2011年12月から2年間
- ◆追跡期間: 最終症例登録から2年間
- ◆試験デザイン: 樹状細胞2段階投与漸増試験
- ◆予定登録数: レベル1(3名)、レベル2(3名)(計6-12例)
- ◆主要評価項目: 既治療ATL症例におけるペプチドパルス樹状細胞
ワクチン投与の安全性の検討
- ◆副次評価項目: ATL患者における樹状細胞製造の実現可能性
Tax特異的T細胞応答の誘導
抗ウイルス(HTLV-1)効果
抗白血病(腫瘍)効果
(実施予定施設: 九州大学、東京医科歯科大学)

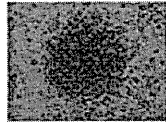
慢性型ATL患者から誘導した樹状細胞



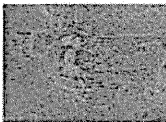
単球由来樹状細胞(MDDC) TNF-α, KLH, OK432刺激成熟樹状細胞

Viability: 100%

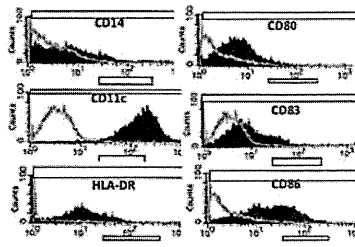
無菌試験: 細菌・真菌培養陰性、マイコプラズマ陰性



弱拡大



強拡大

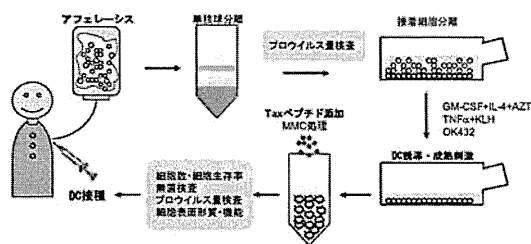
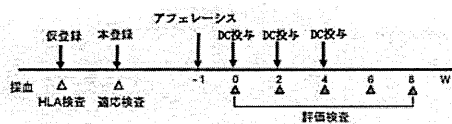


対象疾患

既治療例の成人T細胞白血病(ATL)

- *1 治療によりJCOG判定基準のNC以上の効果が得られ、病態が安定している症例 (NC, PR, CR, 但し1st CR症例は除外する)
- *2 治療前の病型は問わない
- *3 治療は化学療法、放射線療法、AZT/IFN-α療法を含む
- *4 評価可能病変(測定可能病変、末梢血ATL細胞、皮膚病変)は必ずしも必要ではない

臨床試験スケジュール



本登録時適応基準 (1)

- 1) 既治療のATL症例
- 2) HLA-A*0201, HLA-A*2402, HLA-A*1101のいずれかを有する症例
- 3) 20才以上75才以下
- 4) 前治療(化学療法、放射線療法、他の免疫療法など)から4週間以上経過していること。
- 5) 全身状態が良好であること (ECOG: performance status scoreが0または1である)
- 6) アフェレーシスを行ない得る症例
Hb 8.0 g/dl 以上
Platelet 100,000/mm³ 以上かつ 600,000/mm³ 以下
最高血圧 90 mmHg 以上

本登録時適応基準 (2)

- 7) 生化学検査にて以下の基準を満たす症例
血清クレアチニン値、2.0 mg/dl 未満
AST ALT値 施設内基準値上限の3倍未満
- 8) HBV抗原陰性、HCV抗体陰性、HIV抗体陰性、梅毒陰性の症例
- 9) 末梢血細胞中のHTLV-I発現能およびTaxエпитープ部位のアミノ酸配列が保たれている
- 10) 末梢血中にTax tetramer陽性CD8陽性細胞が無い、または、これらのtetramer陽性CD8陽性細胞があっても当該ペプチドに対する応答が低い
(HLA-A*0201/Tax 11-19、HLA-A*2402/Tax 301-309、HLA-A*1101/Tax 88-96)
- 11) 本人より研究への参加同意が文書で得られている

除外基準 (仮登録及び本登録時)

- 1) 重篤な基礎疾患(循環器障害、呼吸器障害、腎機能障害、免疫不全、血液凝固能障害、自己免疫疾患など)を有する
- 2) 試験中に副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤の全身投与の必要がある
- 3) コントロール不良の活動性の感染症を有する
- 4) 重篤なアレルギー、薬剤過敏症の既往を有する
- 5) 活動性の脳転移がある (放射線療法、手術治療例を除く)
- 6) 妊娠、授乳および妊娠の可能性のある患者、又は早児希望がある患者
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 8) HAM/TSPの既往を有する
- 9) 活動性の多重がんがある
- 10) その他、責任医師、担当医師が不適当と判断した患者

スタディカレンダー

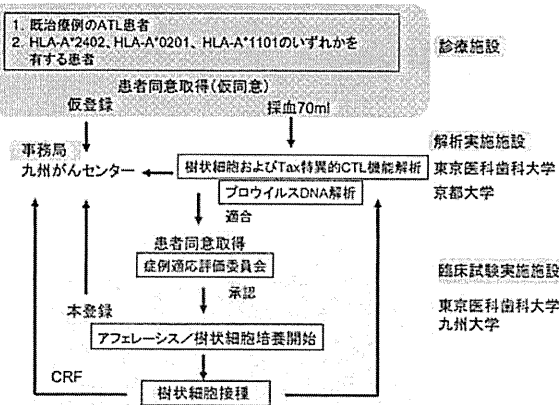
| 検査項目 | 検査時期 | 検査回数 | 検査時期 | 検査回数 | 検査時期 | 検査回数 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| HLA genotyping | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| HTLV-I DNA陽性判定 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| HTLV-I RNA陽性判定 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| 末梢血細胞計数 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| 血清クレアチニン | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| AST | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| ALT | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| HBV抗原 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| HCV抗体 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| HIV抗体 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| 梅毒 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| 末梢血細胞中のHTLV-I発現能 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |
| 末梢血細胞中のTaxエピトープ部位のアミノ酸配列 | ○ | 1 | ○ | 1 | ○ | 1 |

- SRL専用装置で検体検出
- 京都大学 ウイルス研究所 松岡雅雄先生宛
- ◆ 東京医科歯科大学 免疫治療学 神保木真理先生宛
- ▽ 東京大学医科歯科 幹細胞治療研究センター 渡辺信和先生宛
- ▼ 九州がんセンター 血液内科 鎌倉直邦先生宛

HTLV-I 検査依頼書
HTLV-I Tax 陽性 T 細胞 T 細胞培養センター
HTLV-I RNA 陽性判定書

ATL-OC-1 登録書
ATL-OC-1 登録書
ATL-OC-1 登録書

臨床試験のプロセス



共同研究施設

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 東京医科歯科大学 | 今村病院分院 |
| 血液内科: 三浦 修 | 血液内科: 宇都宮 興 |
| 免疫治療学分野: 神保木真理 長谷川温彦、笹田亜麻子 | 虎ノ門病院 |
| 九州大学 | 血液内科: 谷口 修一 |
| 遺伝子・細胞療法部: 豊嶋崇徳 飯野忠史、河野健太郎 | 国立がん研究センター |
| 先端分子細胞治療科: 谷憲三朗 | 臨床検査科 田野崎 隆二 |
| 京都大学 | 九州がんセンター |
| ウイルス研究所: 松岡雅雄 | 鶴池直邦、岡村純、安部 康信 崔日承、末廣 陽子 |

(敬称略)

合同班会議 宮村班プログラム

「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」

座長 宮村 耕一

- 1 URPBCT の進行状況 (8分)
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院血液内科
- 2 採取施設の拡大に向けて (8分)
田中淳司 北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野
- 3 UBT vs UPBCT (BMT-CTN の結果を踏まえて) (20分)
長藤宏司 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科
- 4 ドナーの安全情報の公開および観察研究 (8分)
日野雅之 大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学教授
- 5 非血縁末梢血幹細胞の品質管理、施設監査 (12分)
豊嶋 崇徳 九州大学病院遺伝子細胞療法部・血液内科学
- 6 「末梢血幹細胞の動員と採取の効率化、CD34陽性細胞測定標準化」に関する検討 (12分)
上田恭典 倉敷中央病院血液内科
- 7 URPBCT を利用した養子免疫療法の検討、成人難治性血液悪性腫瘍に対する、非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究 (12分)
西田徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

A 研究目的

「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」第一期3年において開始されたURPBCTにおける、ドナーとレシピエントの安全性を確保の検証を行うとともに、移植技術の向上と標準化を行い、より多くの患者を救うことを目的とする。

B 方法

1. ドナー生涯フォローの基盤作り ドナー手帳の電子化を含む 本邦におけるドナーの生涯フォローの基盤をさらに発展させるとともに、世界BMT学会と共同で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集およびアジア地域のドナー安全の向上を支援する。
2. ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行・骨髄バンク・ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、ドナー安全とQOLの観察研究」を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーとの比較し研究する。
3. 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討 外来でのG-CSF投与（訪問看護、近医での注射等）と 日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）についてドナー安全に留意し調査検討し（H23年度）、H26.3までにこれを実現し、ドナーの意向をかなえるとともに、経済的な貢献もめざす。
4. URPBCTに関する観察研究の遂行・第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。そのデータを元に、「URPBCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する。
5. URPBCT認定施設の拡充 認定施設はドナーおよびレシピエントの安全のための様々な基準があり、また医師に余裕がないために申請施設は限られている。研究期間内に本邦の施設におけるが認定基準を満たすように、これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やす。
6. 「URPBCTとURBMTの比較研究」の遂行・両移植ソースの比較を行うにあたり、最適な方法をmatched pair study、第Ⅲ相試験などから決定し、実施する。
7. ECP（対外紫外線照射装置・GVHDの治療用）の導入と有用性の検討：現在厚生労働省「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられている。引き続き学会とも協力し導入実現を果たす。
8. 患者の生涯支援システムの構築 移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、高齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも成人病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その新しく発生した疾患の治療の参考とする。
9. 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成 慢性GVHDによるQOL低下が予想されるURPBCTが加わり、ドナーソースの決定が複雑になった。「慢性GVHDの有無を期待効用に反

映させた臨床決断分析」を用いドナー選択のアルゴリズムを作成する。

10. 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進とCD34陽性細胞数測定 of 標準化（高橋） 両バンクが一体となった米国骨髄バンクの実態を調査し（H23年度）、日本に合ったシステムを各バンクと協力し作り上げる（研究期間内）。また移植成績に大きく影響する造血幹細胞の各施設での測定の標準化を行う。
11. 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備 学会が出した「院内における血液細胞処理指針」をURPBSCT施設で行われているか検証するシステムを作る（研究期間内）。骨髄バンクでの「凍結」を検討し、ドナー、患者相互にとって利益となる基準を作る。
12. URPBSCを利用した養子免疫療法の検討 豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法の研究を進める。バンクの細胞の「次利用の規則策定については、骨髄バンク医療委員会、臍帯血バンクと協力して提言を行う。

C 結果

平成 23 年 7 月および 9 月に班会議を行い、今後 3 年間の目標設定を行うとともに、以下の項目について、調査し検討した。

1 ドナー・レシピエントの安全性の確保と臨床研究

本邦におけるドナーの安全性およびドナー手帳について、WBMT 主催の Workshop で成果を発表し、アジア開発途上国におけるドナー安全および国際的な長期フォローについて話し合った。「ドナー安全と QOL の観察研究」のプロトコルを作成し、現在骨髄バンク倫理委員会で審査中である。レシピエントの安全については「URPBSCT に関する観察研究」が開始され、現在まで 1 例の登録（全例）がなされ、今後も観察を続けていく。2 回の班会議を通じ「URPBSCT と URBMT の比較研究」を行う最適な方法を matched pair study と決定し、学会主導の臨床研究とし全日本で行う研究とした。現在日本造血細胞移植学会とともにプロトコルを作成中である。患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍 生活習慣病の早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その使用経験を日本血液学会で発表した。

2 移植成績の向上のための基盤整備

昨年度末の末梢血幹細胞採取認定施設は XX 施設に留まり、地域に偏りが見られたため、認定施設を増やすことを目標に、施設基準を満たす施設を中心に全国 XX 施設に対し調査を行った。現在準備中という前向き施設が半数あった。外来での G-CSF 投与、採取量を増やし 1 日採取で終わらせる（CD34 陽性細胞数による必要処理量の計算と Ca 持続的輸注による長時間採取）取組について情報交換を行った。ECP は「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられているものの、ソラレンという本邦未承認薬剤を使用することについて、厚生労働省 関連企業と詳細な打ち合わせを繰り返し行っており試験を今年度中に開始する予定である。骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化について、班会議でどのように進めるか検討された。WBMT ワークショップに参加し、品質管理・