

- HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(11): 1455-63.
- 3.Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 2011; **6**(8): e23827.
- 4.Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, Akatsuka Y.Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8 cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 2011; **102**(7): 1281-6.
- 5.Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, Miyamura K. Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011.
- 6.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* 2011; **46**(9): 1192-202.
- 7.Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA I-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2011.
- 8.Kroger N, Miyamura K, Bishop MR. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**(1 Suppl): S94-100.
- 9.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* 2011; **117**(8): 2366-72.
- 10.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* 2011; **46**(11): 1444-9.

11. Nishiwaki S, Inamoto Y, Imamura M, Tsurumi H, Hatanaka K, Kawa K, Suzuki R, Miyamura K. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Blood* 2011; **117**(13): 3698-9.
12. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011.
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* 2011; **117**(8): 2358-65.
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* 2011; **46**(2): 238-43.
15. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 2011; **22**(8): 1865-71.
2. 学会発表 :
1. Katsuya Nakata, J. Luis Espinoza, Makoto Oniduka, Takakazu Kawase, Hiroshi Sao, Hideki Akiyama, Kouichi Miyamura, Shinichiro Okamoto, Masami Inoue, Shigeki Ohtake, Takahiro Hukuda, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami.
CXCL10 and IL12B SNPs on transplant outcomes after HLA-matched unrelated BMT
第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
2. Yosuke Minami, Akihiro Abe, Miho Minami, Yachiyo Kuwatsuka, Kunio Kitamura, Junji Hiraga, Shinichi Mizuno, Kazuhito Yamamoto, Toshiya Yokozawa, Masashi Sawa, Yuichiro Inagaki, Tomohiro Kajiguchi, Kazutaka Ozeki, Keisuke Watanabe, Koichi Miyamura, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe.
Rapid decline of BCR-ABL transcripts in CD34+CD38- population during 2nd TKI therapy for CML-CP
第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
3. 宮村 耕一、後藤 辰徳、小野寺 晃一、横畠 絵美、小山 大輔、渡邊 慶介、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、松本 公一、加藤 剛二、熱田 由子、河野 彰夫、村田 誠

移植患者生涯手帳作成の試み

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

4. Tatsunori Goto, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.

Fludarabine+melfhalan compared to cyclophosphamide+TBI as a conditioning regimen in allogeneic HSCT

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

5. Emi Yokohata, Tatsuhito Watanabe, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Shizunori Ichida, Masafumi Ito, Koichi Miyamura.

Histopathological analysis of chronic kidney disease post allo SCT

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

6. Koichi Onodera Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura, Hiroyasu Ozawa, Takashi Yoshida, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki.

Donor lymphocyte infusions for the treatment of relapsed ALL after HSCT

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

7. Daisuke Koyama, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.

UR-BMT after conditioning of Flu 180mg/m²+ivBU8mg/kg+TBI2Gy for the patients with myelofibrosis

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

8. Tomohiro Kinoshita, Isamu Sugiura, Hirofumi Taji, Masafumi Sawa Kunio Kitamura, Hirokazu Nagai, Shinsuke Iida, Hiroshi Kosugi, Koichi Miyamura, Hidetsugu Mihara, Hiroshi Sao, Masanobu Kasai, Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Kazuyuki Shimizu, Yoshihisa Morishita.

Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM: C-SHOT04011

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

9. Koichi Miyamura

Donor Outcomes. Workshop of the WBMT in cooperation with the World Health organization (WHO) The 1st international workshop on hematopoietic stem cells transplantation in emerging countries Hanoi, Vietnam, 2011.11

10. Daisuke Koyama, Masafumi Ito, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Tatsunori Goto, Aika Seto, Yukiyasu Ozawa, MD, Takeo Yamaguchi and Koichi Miyamura.

Autoimmune-Like Hepatitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Different Manifestation From Hepatic Graft-Versus-Host Disease.

American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, USA, 2011.12

11. Yukiyasu Ozawa, Tatsunori Goto, Kazuteru Ohashi, Makoto Murata, Tetsuya Eto, Naoki Kobayashi, Shuichi Taniguchi, Masahiro Imamura, Kiyoshi Ando, Shunichi Kato, Takehiko Mori, Takanori Teshima, Masaki

Mori, Kazuo Muroi, Koichi Miyamura, and Keiya Ozawa.

Mesenchymal Stem Cells As a Treatment for Steroid-Resistant Acute Graft Versus Host Disease (aGVHD); A Multicenter Phase I/II Study

American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, USA, 2011.12

12. 宮村 耕一

放射線被爆がもたらす病態と造血幹細胞移植の役割 ー過去、現状、今後ー

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

13. 今橋 伸彦、鈴木 律朗、福田 隆浩、垣花 和彦、金森 平和、衛藤 徹也、森 毅彦、小林 直樹、岩戸 康治、佐倉 徹、池亀 和博、黒川 峰夫、近藤 忠一、飯田 浩充、坂巻 壽、田中 淳司、河 敬世、森島 泰雄、熱田 由子、宮村 耕一

急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

14. 小山 大輔、鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、山口 丈夫、伊藤 雅文、宮村 耕一

当院における腸管型移植関連微小血管障害についての検討

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

15. 西脇 聡史、中山 亨之、村田 誠、西田 徹也、斉藤 繁紀、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一、伊藤 雅文、豊國 伸哉、永尾 圭介、直江 知樹

パルミチン酸デキサメタゾンは、マクロフ

ァージの増加した難治性GVHDを改善するマクロファージを標的とした治療の試み

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

16. 鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一

当院における骨髄バンクドナーからの骨髄採取の検討

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

17. 横畠 絵美、久保田 直実、鴨下 園子、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、伊藤 雅文、吉川 哲史、宮村 耕一

臍帯血移植後のHHV-6再活性化が臨床経過に及ぼす影響

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

18. 当院における高齢者同種造血幹細胞移植の検討

久保田 直実、後藤 辰徳、鴨下 園子、横畠 絵美、小山 大輔、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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 資料

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 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 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 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。

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。

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。
- ポイント
 - ドナー安全の確保と情報公開
 - ドナーおよびレシピエントの生涯フォローアップ
 - 他の移植ソースとの比較
 - 移植成績の観察と向上

分担研究者の課題

末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討(上田)

- 外来でのG-CSF投与(訪問看護、近医での注射等)と一日採取(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、調査検討し(H23年度)、H26.3までに、ドナー安全に留意しこれを検討し、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。

ドナー生涯フォローの基盤作り(小寺)

- 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。

URPBSCTに関する観察研究の遂行(宮村)

- 第一期で開始した「同前向き観察研究(H23.1-H24.6)」を完遂する。そのデータを元に、「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する(H24.7-H26.3)。

ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行(日野)

- 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」(H23.1-H25.12)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。

URPBSCT認定施設の拡充と推進(田中)

- 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、またフローサイトメーターが未設置、医師に余裕がないために申請施設は現在25施設に限られている。ドナー安全の観点から設けている「採取施設に通えること」から、全国各地に採取施設を設置する必要がある。
- 研究期間内に、バンク各委員会、各学会と協力し、これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やし、ドナーがどこに住んでいても希望がかなえられる採取施設を設置する。

「URPBSCTとURBMTの比較研究」の 遂行(長藤)

- 本邦においてPBSCとBMのどちらを選択すべきか明らかでない。
- 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(H24.7-H26.3)。

非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成(神田)

- URPBSCTでは慢性GVHDによるQOL低下が予想される。URPBSCT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(研究期間内)。

ECPの導入と有用性の検討(岡本)

- ECPは欧米では広く用いられているステロイド抵抗性GVHDの治療法であるが、本邦には導入されていない。
- 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。

URPBSCTを利用した養子免疫療法の 検討(西田)

- URPBSCTに豊富に含まれる免疫担当細胞は将来重要な治療法となると予想されるが、現在URPBSCTを利用することはできない。
- URPBSCTの細胞の二次利用の規則策定については、各学会とも相談し、骨髄バンク医療委員会に協力、提案を行う。

非血縁者間末梢血幹細胞移植患者 の生涯支援システムの構築 (宮村)

- 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。このことはURPBSCTの導入に伴いさらに重要な問題になると予想される。
- 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、ワクチン歴などがわかる患者手帳を作成し、将来発生する疾患の治療の参考とする(H25.3)。

血液細胞の品質管理向上をめざした 基盤整備(豊嶋)

- 本邦における血液細胞の品質管理は欧米と比較して遅れている。
- 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)。

臍帯血移植に関する研究(高橋)

- 今年度は臍帯血研究班がお休みとなったため、本研究班が継続研究課題の受け皿となる同時に、バンクとして共同して行うべき事項について検討する。
- 厚生労働科学研究の研究として行う臨床研究。
 - 複数臍帯血
 - 医科研方式の追試
 - 骨髄内臍帯血ミニ移植第II相試験

臍帯血移植に関する研究(続き)

- 臍帯血バンク、骨髄バンクが共同して行うシステム構築。
 - コーディネートの共通化
 - 細胞数カウントなどの標準化
 - 品質管理
- 臍帯血を利用した細胞治療。

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2回合同班会議
東京

- ドナー生涯フォローの基盤作り(小寺)
 - 11月にベトナムハノイでワークショップを開催した。
 - ドナー手帳を完成し配布を開始した。
 - ドナー有害事象について、詳細に解析した。
- ECPの導入と有用性の検討(岡本)
 - ニーズの高い医療機器に指定され導入が義務付けられたが、methoxalaneを機器の一部として申請するか、薬剤として申請するかで、PMDAの事前面談に移る前の段階に留まっている。
 - 現在厚生省、テラコス本社、オーソダイアグノスティック社と定期的に折衝を行っている。

本研究班のミッション

- 厚生労働科学研究として課題名「ドナーおよびレシピエントの安全と移植成績向上」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、行政、学会への提案、バンクへの研究面でサポートを行い、これらを実現する。
- ポイント
 - ドナーの安全確保
 - 移植成績の向上
 - 品質保証・安全管理の推進

- 臍帯血移植に関する研究(高橋)
 - 今年度は臍帯血研究班がお休みとなったため、本研究班が継続研究課題の受け皿となった。
 - 厚生労働科学研究の研究として行う臨床研究。
 - 複数臍帯血(終了)
 - 医科研方式の追試(中止)
 - 骨髄内臍帯血ミニ移植第II相試験(小川)
 - 成人臍帯血移植第II相試験(発表:西田)
 - 臍帯血を利用した細胞治療
 - 臍帯血バンク、骨髄バンクが共同で行うシステム構築。
 - コーディネートの共通化
 - 細胞数カウントなどの標準化(発表:上田、高梨)

分担研究者の課題

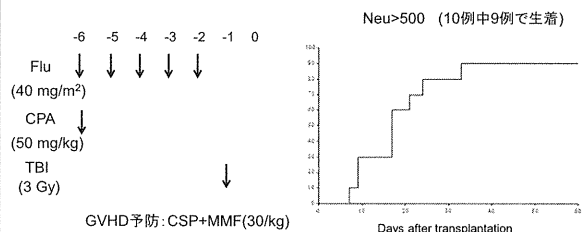
宮村班 骨髄内臍帯血ミニ移植(臨床I/II相試験)

兵庫医科大学 岡田昌也、小川啓恭

特徴: 臍帯血を洗浄せずに、腸骨に4分割して骨髄内移植を行う

第1相試験(10例): 終了

主要評価項目: 安全性: 特記すべき問題なし



Biology and Blood and Marrow transplantation, in press

骨髄内臍帯血ミニ移植 (第II相試験を開始した)

第2相試験 (30例): 主要評価項目: ドナータイプ生着 (day 60で)

多施設前方向試験

GVHD予防薬のMMFは、中外製薬より無償提供

Eligibility criteria (抜粋)

55-70歳

AML, ALL: 1st CR以外

MDS: Int-2, high, 輸血依存

CML: 第2慢性期以降のCP、移行期、急性転化期

Lymphoma: 化学療法抵抗性

参加施設: 募集中

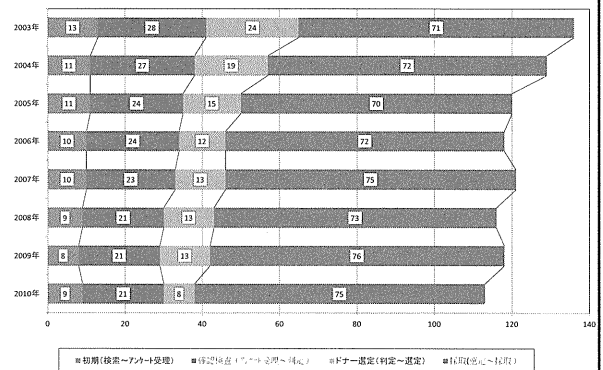
83日 (69日)

- 12月17日 登録
- 12月20日 ドナーへ発送
- 1月28日 ドナー選定
- 2月8日 最終面談
- 3月1日 移植日候補となるが患者都合で延期
- 3月15日 移植日

発表

- ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行 (日野)
- URPBSCT認定施設の拡充と推進 (田中)
- 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行 (長藤)
BMT-CTNの結果を踏まえて
- 非血縁者間末梢血幹細胞移植患者の生涯支援システムの構築 (宮村)
- 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備 (豊嶋)
- 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討 (上田) CD34の標準化など (高梨)
- URPBSCを利用した養子免疫療法の検討 (西田)
- 成人臍帯血移植第II相試験 (発表: 西田)

工程別コーディネート期間



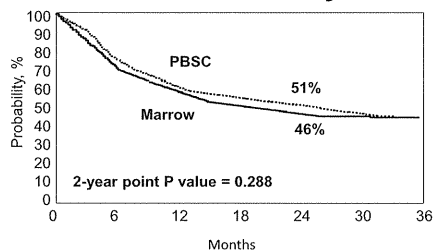
バンクの努力により短縮しているが、ドナー選定～採取は延びている。

非血縁者間末梢血幹細胞移植
本邦第一例が今年3月に行われた。

コーディネート状況

項目	開始時期	2010/11 (患者登録開始時) ~2011/9	2011/10 (骨髄提供履歴解除) ~2011/12	計
開始シート発送 (PBコーディネート開始 作業)		15	128	143
PB地区開始		11	38	49
確認検査(面談)実施		8	10	18(※1)
最終同意実施		1	1	2
移植		1	0	1(※2)
コーディネート進行中		0	53	53
骨髄移管・移行		4	6	10
PB担当終了		10	69	79(※3)

Overall Survival from Randomization Intent-to-treat analysis



BMT CTN Protocol 0201

- 今回アメリカ血液学会で、同じ前処置と予防法を用いたランダム化試験で、生着不全はBMTに、慢性GVHDはURPBSCT群で有意に多く、生存に有意差は認められなかった。
- これを踏まえ本邦でどのように考えていくのか、議論が必要である。

昨日の班員打合

- BMT-CTNの研究結果をURPBSCTの有用性が確認されたものと位置づけ、本邦での最適化を効率的に行っていく。
- 慢性GVHD発生の観察、予防法の確立、治療法の確立を急務とする。
- 医師の負担を減らし、ドナー安全を保障するために、末梢血幹細胞採取のセンター化を当研究班の新たな重要目標に位置付ける。

研究項目：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

研究分担者： 小寺 良尚先生

「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

研究分担者 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 教授

研究要旨：2005年4月から始まった血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血）ドナー事前登録・急性期有害事象報告・年次ドナーアンケート事業を継続した。この内年次ドナーアンケートの中に含まれる“ドナーの声”につき骨髄ドナー、末梢血ドナー別に解析した。その結果血縁ドナーの提供に際しての満足度（不満度）において骨髄ドナー群、末梢血ドナー群に差は無かったが、不満を表明したドナーの中でその不満の原因が身体的なものに起因する割合は、骨髄ドナー群において有意に高かった。身体的不満の多くは骨髄穿刺によると思われる穿刺部痛や遷延する腰痛、下肢痛更には尿道カテーテル挿入・抜去に伴う痛みであり、採取手技の改良により改善可能と思われた。末梢血ドナーの身体的な問題としては採取カテーテル挿入部位の出血や、全身倦怠感等が挙げられ、これらも採取手技の改良並びにG-CSF副作用につき、個人差があることを念頭に置いた説明と同意により改善可能と思われた。

A. 研究目的

1. 健康人へのG-CSF投与とアフェレシスから成る同種末梢血幹細胞採取の安全性・危険性を、血縁ドナーを全例事前登録、短・中・長期フォローアップすることにより明らかにし、非血縁ボランティアドナー（骨髄バンクドナー）に適用するに当たっての基盤を確立する。
2. 血縁造血幹細胞ドナー（骨髄・末梢血）を全例事前登録、短・中・長期フォローアップすることにより、両採取法の、安全性、危険性につき比較検討し、それぞれの採取法の改良に資する。
3. 造血幹細胞提供者の生涯フォローアップの仕組みとして、ドナー手帳を考案・配布・執行する。
4. 同種造血幹細胞ドナーの安全確保と提供に伴う充足感が重要であること、しかし

それは必ずしも担保されていないことから、その防止策を検討する。

B. 研究方法

1. 血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーを前例事前登録、5年間のフォローアップ体制を日本造血細胞移植学会との共同作業で継続する。今年度は、この中に含まれる血縁ドナー年次アンケート結果（ドナーの声）を解析する。
2. 血縁・非血縁、骨髄・末梢血共通のドナー手帳を作成・配布開始したのでその執行状況を観察する。
3. 血縁ドナーの有害事象に関しては日本造血細胞移植学会のデータを、非血縁ドナーに関しては骨髄移植推進財団のデータを解析し、実態を把握する。

C. 研究結果 (特に上記1. について)

1) 血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)全件事前登録・5年間フォローアップ事業における意見(ドナーの声)の記載率と回答率(2006, 4, ~2010, 3) :

年次手紙・ドナーアンケートは採取1年後から開始されるため、2010年3月段階では4回が最も多い回答回数である。登録人数は3119人(骨髄1318人、末梢血1801人)、調査回答人数は1778人(骨髄792人、末梢血986人)、その登録人数に占める割合は骨髄60.1%、末梢血54.8%、意見(ドナーの声)記載人数は500人(骨髄246人、末梢血254人)、その登録人数に占める割合は骨髄18.7%、末梢血14.1%、調査回答数は3333件(骨髄1429件、末梢血1904件)、意見(ドナーの声)回答数は645件(骨髄323件、末梢血312件)、その調査回答数に占める割合は骨髄、末梢血合わせて19.1%、ドナーの回答回数は単回答399人399件、2回答75人150件、3回答18人54件、4回答8人32件であった。意見(ドナーの声)記載人数500人は、登録人数3119人の16.0%に当たった。

2) 血縁骨髄、末梢血ドナーの意見分析結果 :

血縁ドナーの意見を第1群:身体的重大な問題なく、精神的に満足している、第2群:身体的または精神的(採取施設の接遇等を含む)に明らかな不満がある、第3群:明らかな不満は無いが、身体的、精神的(採取施設の接遇等を含む)なものについて問題提起がある、の三群に分類した。分類されたそれぞれの群の分布は、骨髄ドナーと末梢血幹細胞ドナー間で有意差は無かった。

3) 第2群における明らかな不満の分類: 明らかな不満を表明した骨髄ドナー18人並びに末梢血幹細胞ドナー19人の意見を、1)主に採取との因果関係が否定できない身体的なものに起因する、2)主に採取との因果関係が否定できない精神的なもの(採取チーム等の接遇を含む)に起因する、3)主に血縁患者の移植結果に起因する、4)その他、に分類した。4群に分けた場合は有意差がなかったが、身体的な不満に着目してそれ以外との2群で比較すると、骨髄ドナーの方が末梢血幹細胞ドナーより有意に身体的不満の割合が多かった。身体的な異常は、骨髄ドナーでは年余の渡る穿刺部痛並びに腰痛とそれに随伴したものと思われる下肢痛が最も多く、末梢血ドナーでは採取カテーテル挿入に関わるものが複数例見られた。

4) 第3群において提起された問題の分類: 明らかな不満は無いが問題提起をされた骨髄ドナー167人、末梢血幹細胞ドナー181人の意見を、1)提供(移植)に肯定的な問題提起、2)提供(移植)に否定的な問題提起、3)それ以外の問題提起、に分類した。これら問題提起内容の分布は骨髄ドナー、末梢血ドナー間での有意差は無かった。

5) 第3群における提供(移植)に否定的な問題提起の分類:

明らかな不満は無いが、アンケートの時点では提供(移植)に対し否定的に傾いていると思われる意見を第2群におけるのと同様に分類した。骨髄ドナー、末梢血幹細胞ドナーとも身体的な負担に対する問題提起

が多かったが、骨髄ドナー、末梢血ドナー間での分布に有意差は認められなかった。これらの内、身体的異常に関しては、骨髄ドナーにおいては長期に渡る腰痛が最も多かったが、尿道カテーテルによる疼痛も複数例見られた。末梢血ドナーでは遷延する倦怠感、関節痛が複数例存在した。

D. 考察

同種造血幹細胞移植は、健常ドナーに対して大きな障害を負わせることなく幹細胞提供してもらうことが前提の治療法である。しかしながら一過性には、ドナーには採取に伴う有害事象が不可避である。骨髄採取においては自己血採取、全身麻酔とそれに必要な処置（尿道カテーテルの挿入等）、腸骨穿刺による麻酔覚醒後の疼痛や穿刺痕の残存等、末梢血採取においてはG-CSF注射やアフレーシスによる骨痛を始めとする臨床症状や血小板減少等の検査値異常等が挙げられる。それ以外の合併症は、基本的には発生しないことが前提であり、ドナーはその様な一過性の有害事象と引き換えに、大きな満足感を得ることを前提としてきた。しかしながら近年、骨髄提供及び末梢血幹細胞提供に際して発生する看過しがたい重篤な有害事象の報告を受け⁽³⁾⁽⁴⁾、造血幹細胞ドナーの安全に関する“警戒と監視”の機運が国際的にも高まってきている⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

日本造血細胞移植学会は、こうした動きに先駆けて、2005年4月から我が国における血縁骨髄・末梢血ドナーの、提供に伴う健康上の実態を把握し、問題が発生した場合にはそれを速やかに情報開示することにより類似の問題の再発を抑止し、以てドナ

ーの安全性を担保する目的で、血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血）全件事前登録・5年間フォローアップ事業を継続している⁽⁸⁾。

今回の臨床研究は、この登録された血縁ドナーの中で、5年間のフォローアップに協力することを同意したドナーを対象とし、2010年3月までに学会ドナー登録センターで収集されたフォローアップ項目中の“意見（ドナーの声）”を中間的に（最長で4年フォローアップされている）解析したものである。フォローアップ事業に対する同意後回答率が骨髄ドナー60.1%、末梢血幹細胞ドナー54.8%、全体として57.0%は、重病である血縁患者が身近に存在することを考慮に入れれば妥当なものであろう。

“意見（ドナーの声）”を分類する上で、例えば身体的なもの、精神的なもの等を網羅的に抽出する方法も考えたが、仮に同程度の身体的負担があったとしてもそれを受け入れるか（満足）、受け入れ難いか（不満）はドナー個人によって異なり、後者に対する対応策を考えることが臨床現場にとって重要である考え、満足度（不満度）を指標にして分類した。

明らかな不満を表明したドナーの内、身体的なものに起因する不満を表明したドナーの割合は骨髄ドナーに有意差を持って多かった。採取部位の紫斑や長期に渡る疼痛、末梢神経障害の半固定化と思われる症状等は、採取針の型やサイズの再検討等を促すものであると考える。又、尿道カテーテルの痛み（抜去時であろう）に対する問題提起が2件あったが、カテーテル挿入をすることなく採取する施設もあるので、尿道カテーテル挿入の必要性については再検討の対象と考える。又、末梢血幹細胞ドナーに

おける身体的不満、問題提起のうち、G-C S Fによるとされる骨痛等はよく知られた有害事象であるので⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾、あらかじめドナーに伝え、不安が増幅することの無いよう努めることが必要であろう。

精神的不満（採取施設の接遇等を含む）は単独では少なかったが、方法の項でも述べたように、身体的不満がある場合にはそれを優先して採用しているので、実際には混在している場合が多かった。提供した肉親の移植結果に対する不満は血縁者間造血幹細胞移植特有の現象であり、ドナーが患者の移植後経過に大きく影響されることが伺われた。医療チームのドナーに対する対応にもう少し配慮があったら、と思われる事例も少数ではあるが存在し、これも身体的不満と混在しているものが多かった。ドナーには患者の治療に対して貢献したという思いがあり、ドナーと共同して治療を達成する立場の医療チームは、このドナーの貢献に対するねぎらいの意識を忘れてはならないと考える。

造血細胞採取は本質的にはドナーに対する傷害行為であるが、患者の治療という目的のために許容される医療行為である。その傷害性は、提供がドナーの自発的決断に基づくものであることにより阻却されるものであるが、ドナーに重篤な合併症を来さないことが前提である。提供後のドナーの満足感および周囲の感謝の意識によって、その傷害性は更に阻却されると考える。

血縁ドナーの声は、対応する患者の移植結果に関わるものを除けば、そのまま非血縁ボランティアドナーの声でもありと考える。提供者総数における回答率は決して高くないが、こうしたドナーの様々な声か

ら、ドナーの安全性の更なる向上のための方策並びにドナーの満足感を担保する方策を検討することは、将来の造血細胞移植療法の発展に必須であると考ええる。

1. 末梢血幹細胞ドナーにおいて提供後30日以内に発生する有害事象並びにCD34+細胞採取量は、ドナーの基本情報並びに動員・採取法からある程度予測可能である。これらを予測し、それをドナーに伝え、又それらに対しあらかじめ準備しておくことは、ドナーの安全性を高め、ドナーの信頼を深め、牽いては造血幹細胞移植の更なる発展に寄与すると考える。

2. ドナーの生涯フォローアップは、そのコストが問題となる可能性があるが、本研究におけるドナー手帳のシステムは、ドナーの自覚と最寄りの医療機関にも協力を求めることにより、それを可及的に解決できるものと考ええる。

3. 血縁ドナーを対象とする調査で以下のことが明らかになった；1) 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。2) 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。3) 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。又、非血縁ドナーの調査では以下のことが明らかになった；1）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。2）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。そして血縁、非血縁共通の事項として；造血細胞移植は一つの健康体から二つの健康体を作り出す医療である。それが、元来健康体であるドナーに提供後重篤な障害が発生したとすれば、この治療法は崩壊する。血縁ドナーに関する調査（学会）、非血縁ドナーに関する調査（財団）により、一定のドナー有害事象の存在することが明らかになった今、これを早急に止揚するためには、現移植スタッフ以外の新しい職種（施設内コーディネーター：CTC）を設けるなどして、施設全体がドナー安全に今以上に集中できる体制を整えるべきであろう。

E. 結論

造血幹細胞提供の事前登録制並びに長期フォローアップシステムは採取チームにドナーの安全に対する自覚を新たにさせ、ドナーに発生する有害事象を正確に把握して、それに対する早期対策を可能にするものであり、維持、継続されるべき事業である。特に、非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植

が実施されるようになった現在、血縁、非血縁共通の効率の良い仕組みを今後とも志向して行くことが肝要である。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている本事業を通じて得られたドナーに関わる健康危険情報は逐一同学会のホームページ上に開示される（一般からもアクセス可能）。又、非血縁ドナーに関しては骨髓移植推進財団の各種伝達機構により周知される。

G. 研究発表

論文発表

1. Kodera Y. Nihon Rinsho. Recent advances of transplantation from bone marrow derived stem cells **2011** ; 69(12): 2179-85. Japanese.
2. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, Yoshihara S, Ogawa H, Taniguchi S, Takami A, Abe Y, Hino M, Etou T, Ueda Y, Yujiri T, Matsui T, Okamura A, Tanaka J, Atsuta Y, Kodera Y, Suzuki R. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Int J Hematol. **2011** ; 93(4):523-31.
3. Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; for the Japan Marrow Donor Program. Genetic Variants of Human Granzyme B Predict Transplant Outcomes after HLA Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Myeloid Malignancies. PLoS One. **2011**; 6(8):e23827.
4. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; for the Japan Marrow Donor Program. A Genetic Variant in the IL-17 Promoter Is Functionally Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease after Unrelated Bone Marrow Transplantation.

- PLoS One. **2011**; 6(10):e26229.
5. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* **2011** Oct 18.
 6. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* **2011** Sep 15; 118(11):3186-90.

学会発表

1. U.Thiei, T. Klingebiel, Y. Kodera, C. Peters, G. Dini, U. Dirksen, H. Jürgens, M. Bregni, S. Burdach, on behalf of the STWP and the PDWP of the EBMT, the APBMT, the PRST, the Meta EICESS Study Group and all co-authors. No improvement of survival with reduced versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumour patients. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Paris, France, 3-6 April 1, 2011
2. A. Takami, J. L. Espinoza, K. Nakata, E. Morishita, S. Ohtake, T. Fukuda, Y. Morishima, Y. Kodera, S. Nakao. A single nucleotide polymorphism of Gran zyme B gene in the recipient predicts relapse after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for standard-risk haematologic malignancies. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Paris, France, 3-6 April 1, 2011
3. 赤塚美樹、森島泰雄、田地浩史、山本一仁、宮村耕一、高橋利忠、小寺良尚、恵美宣彦、葛島清隆

- 同種移植後再発予防・治療を目的としたマインナー抗原ワクチン臨床試験の中間報告
第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会
大分県 8.20-21 2011
4. Minako Iida, Yoshiko Atsuta, Rie Hyo, Ritsuro Suzuki, Yoshihisa Kodera, Helen Baldomero, Dietger Niederwieser. The position of the APBMT in the World: data from the APBMT/WBMT in 2008. 第 73 回日本血液学会学術集会 名古屋 2011.10
 5. Akiyoshi Takami, J. Luis Espinoza, Katsuya Nakata, Kayoko Yamada, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Yoshihisa Kodera, Eriko Morishita, Shigeki Ohtake, Shinji Nakao. PTPN22 polymorphism predicts outcomes after HLA-matched unrelated BMT for hematologic malignancies. 第 73 回日本血液学会学術集会 名古屋 2011.10
 6. Katsuya Nakata, J. Luis Espinoza, Makoto Onizuka, Takakazu Kawase, Hiroshi Sao, Hideki Akiyama, Kouichi Miyamura, Shinichirou Okamoto, Masami Inoue, Shigeki Ohtake, Takahiro Fukuda, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami. CXCL10 and IL 12B SNPs on transplant outcome after HLA- matched unrelated BMT. 第 73 回日本血液学会学術集会 名古屋 2011.10
 7. Yoshiki Akatsuka, Takeshi Yamamura, Marie Bleakley, Junya Hikita, Aiko Matsubara, Tsuyoshi Hamajima, Yasuhito Nannya, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Stanley Riddell, Seishi Ogawa, Nobuhiko Emi. An online tool to scan single nucleotide polymorphisms for identification of novel minor antigens. 第 73 回日本血液学会学術集会 名古屋 2011.10
 8. Yoshihisa Kodera. Introduction of WHO-WBMT Vietnam Workshop 2011. The 2nd Meeting of Asian cellular Therapy Organization (ACTO) Miyazaki, Japan, 17 - 20 Oct., 2011

9. Minako Iida, Ian Nivison-Smith, Tong Wu, Albert Lie, Alok Srivastava, Roshanak Derakhshandeh, Yoshiko Atsuta, Nack-Gyun Chung, Lee Lee Chan, Farzana Tasneem, Honorata Baylon, William YK Hwang, Xiu-Wen Liao Saengsuree Jootar, Tran Van Binh, Ritsuro Suzuki, Yoshihisa Kodera
The APBMT Activity Survey Over the Past 5 Years (2005-2009)
16th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation International Society for Cellular Therapy
Sydney, Australia, 30 October-2 November 2011
10. Yoshihisa Kodera, Minako Iida, Yoshiko Atsuta, Yoshimi Ayami, Rie Hyo, Ritsuro Suzuki, for APBMT & WBMT
The Current Activities of APBMT/WBMT
16th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation
International Society for Cellular Therapy
Sydney, Australia, 30 October-2 November 2011
11. Panelists: Yoshihisa Kodera
Donor Selection
Workshop of the WBMT in cooperation with the World Health Organization (WHO)
Hanoi, Vietnam, 10-11 November 2011
12. Katsuya Nakata, Luis J. Espinoza, Makoto Onizuka, Takahiro Fukuda, Takakazu Kawase, Eriko Morishita, Yoshihisa Kodera, Yasuo Morishima, Shigeki Ohtake, Shinji Nakao, and Akiyoshi Takami
The Association of a Single Nucleotide Polymorphism in the Chemokine CXCL10 Gene with Transplant Outcomes After HLA-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Low Risk Hematologic Malignancies
53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology
San Diego, December 10-13, 2011
13. Dietger Niederwieser, Helen Baldomero, Michael Gratwohl, Mahmoud Aljurf, Luis Fernando Bouzas, Mary M. Horowitz, Yoshihisa Kodera, Jeff Lipton, Minako Iida, Marcelo C Pasquini, Jakob R. Passweg, Jeffrey Szer, J. Alejandro Madrigal, Alois Gratwohl, and Karl Frauendorfer
Global Use and Trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Analyzed by the Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation WBMT: A Targeted

- Approach for a Widening Gap
53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology
San Diego, December 10-13, 2011
14. Eriko Morishita, Keiko Maruyama, Akiyoshi Takami, Makoto Onizuka, Takakazu Kawase, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Yoshihisa Kodera, Shigeki Ohtake, Akihiro Yachie, and Shinji Nakao
A Genetic Variation in the Heme Oxygenase-1 Gene Predicts the Outcome of HLA-Fully-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation
53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology
San Diego, December 10-13, 2011
15. Luis J. Espinoza, Akiyoshi Takami, Katsuya Nakata, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Yoshihisa Kodera, and Shinji Nakao
A Sequence Variation in the Promoter Region of PTPN22 Gene Predicts Relapse After HLA-Fully-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies
53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology
San Diego, December 10-13, 2011
16. Luis J. Espinoza, Akiyoshi Takami, Katsuya Nakata, Makoto Onizuka, Takakazu Kawase, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Yoshihisa Kodera, and Shinji Nakao
A Single Nucleotide Polymorphism in the NLRP3 Gene Is Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease After HLA-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation
53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology
San Diego, December 10-13, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |