

第 1 日目：平成 25 年 1 月 13 日（日）午後

平成 25 年 1 月 13 日（日）

15：30～16：00 菊田班

「造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究：第Ⅰ相および第Ⅱ相試験（医師主導治験）」厚生労働科学研究 医療技術実用化総合研究事業（H24-被災地域一般-006（復興））

研究代表者 菊田 敦

1. 造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究：第Ⅰ相および第Ⅱ相試験（医師主導治験）

菊田 敦、小川千登世（福島県立医科大学 臨床腫瘍センター小児腫瘍部門）

第1日目：平成25年1月13日（日）午後

平成25年1月13日（日）

16：00～17：30 宮村班

「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」（H23-免疫-一般-014）

研究代表者 宮村 耕一

座長：宮村 耕一

(1) 研究班報告

1. 研究概略とURPBSCT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. 米国でのURPBSCT（12分）
上田 恭典 倉敷中央病院血液内科
3. URPBSCを利用した養子免疫療法の検討（8分）
西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科
4. 血縁造血幹細胞移植ドナー保険の適確基準と運用状況（8分）
飯田 美奈子、小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植推進講座

(2) 非血縁者間末梢血幹細胞移植推進に向けて

5. URPBSCTコーディネートの現状（10分）
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院血液内科
6. 非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナー拡大に向けて（10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
7. 非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植認定施設の拡大へ向けて（10分）
田中 淳司 北海道大学大学院血液学分野

総合討論（15分）

第1日目：平成25年1月13日（日）午後

平成25年1月13日（日）

17：30～19：00 がん臨床・福田班

「造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究」
(H22-がん臨床-一般-032)

研究代表者 福田 隆浩

- # 1 班研究の進行状況について
福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院
- # 2 HHV6 再活性化と HHV6 脳炎に関する多施設共同研究・ホスカルネットによる HHV6 脳炎発症予防
緒方 正男／大分大学
- # 3 「HSCT 後 GVHD 患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症
予防効果を検討する多施設共同臨床試験」
神田 善伸／自治医科大学附属さいたま医療センター
- # 4 低用量 ATG-F（ゼットブリン）を用いた GVHD 予防：保険適応拡大へ向けて
藤 重夫、福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院
- # 5 「血縁および非血縁同種造血幹細胞移植におけるミコフェノール酸モフェチル（MMF）投与の
急性移植片対宿主病予防効果（有効性と安全性）に対する多施設共同第Ⅱ相臨床試験」進捗状況
中根 孝彦、中前 博久／大阪市立大学
- # 6 非血縁移植症例における MMF 使用実態全国調査
飯田 美奈子、鈴木 律朗／愛知医科大学、名古屋大学
- # 7 顆粒球輸血における G-CSF の保険適応拡大に向けて
池亀 和博、菊田敦、田野崎隆二／兵庫医科大学、日本輸血・細胞治療学会
- # 8 造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（SOS）に対する治療薬の保険適応へ向けて：進捗状況
薬師神 公和、福田 隆浩／神戸大学、国立がん研究センター中央病院

第2日目：平成25年1月14日（月）午前

平成25年1月14日（月）

8：30～10：00 池原班

「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ」
(H22-免疫-一般-009)

研究代表者 池原 進

8:30-8:40 (質疑応答含)

1. 骨髄間葉系幹細胞の前駆B細胞性白血病細胞増殖への影響
三浦康生 (京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部)
一戸辰夫 (佐賀大学医学部内科学講座 血液・腫瘍内科)

8:40-8:50 (質疑応答含)

2. 難治性ウイルス感染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性T細胞 (CTL) の体外増幅法の開発と臨床第1相試験
高橋義行、小島勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学)

8:50-9:00 (質疑応答含)

3. 新規造血幹細胞移植技術評価のための新規移植後モニタリングシステムの開発に関する研究
中谷夏織、今井耕輔、森尾友宏 (東京医科歯科大学大学院・発生発達病態学分野)
清水則夫 (同・難治疾患研究所・ウイルス治療学分野)

9:00-9:10 (質疑応答含)

4. 同種移植後の再発白血病への細胞治療法の開発
赤塚美樹 (藤田保健衛生大学医学部血液内科)、赤堀 泰 (同・総合医科学研究所免疫学)

9:10-9:20 (質疑応答含)

5. 臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発
村田 誠 (名古屋大学医学部附属病院 血液内科)

9:20-9:30 (質疑応答含)

6. 同種造血幹細胞移植後合併症におけるHMGB1-RAGE系の関与の検討
前田嘉信、松岡賢市、藤井伸治、品川克至 (岡山大学 血液・腫瘍内科)

9:30-9:40 (質疑応答含)

7. 骨髄内骨髄移植の技術的諸問題の解決に向けて
小川啓恭、相馬俊裕 (兵庫医科大学血液内科)

9:40-10:00 (質疑応答含)

8. 灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：総括と今後の展望
池原 進 (関西医科大学 共同研究講座 幹細胞異常症学)

第2日目：平成25年1月14日（月）午前

平成25年1月14日（月）

10:00～11:30 **森島班**

「移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究」（H23-免疫一般-010）

研究代表者 **森島 泰雄**

司会 **村田 誠**

1. 組織適合性研究班の目標とその進捗状況
森島泰雄○（研究代表者）
2. 非血縁者間骨髄移植における HLA-DPB1 適合度の慢性 GVHD・GVL 反応への影響
森島泰雄○・松尾恵太郎（愛知県がんセンター研究所）
柏瀬貢一・東 史啓・屋部登志雄（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）
3. 海外ドナーからの移植と国内非血縁造血幹細胞ソースを用いた移植の matched-pair 解析
一戸辰夫○（佐賀大学医学部内科学講座）
神田善伸（自治医科大学さいたま医療センター血液科）
飯田美奈子（愛知医科大学造血細胞移植振興講座）

司会 **一戸辰夫**

4. HLA 適合非血縁者間骨髄移植における HLA ハブタイプ、HLA 型に基づく急性 GVHD の解析
森島聡子○（藤田保健衛生大学医学部 血液内科）
小川誠司・佐藤亜以子（東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト）
柏瀬貢一（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）
笹月健彦（九州大学高等研究院）
森島泰雄（愛知県がんセンター研究所）
5. HLA に遺伝的選択はあるか？
小島裕人○・池田奈未・佐治博夫（公益財団法人 HLA 研究所）
6. アジア地域の同種移植データベース構築とその解析
飯田美奈子○・小寺良尚（愛知医科大学造血細胞移植振興講座）
鈴木律朗・熱田由子（名古屋大学造血細胞移植情報管理生物統計学講座）
APBMT 事務局

司会 **小川誠司**

7. 臍帯血移植成績に関与する多型遺伝子に関する研究の進捗状況
屋部登志雄○
臍帯血移植組織適合性共同研究グループ
8. 薬物代謝遺伝子多型と造血細胞移植
レニン・アンジオテンシン系と造血細胞移植後肺合併症
鬼塚 真仁○（東海大学医学部 内科学系 血液腫瘍内科）
9. 非血縁者間同種骨髄移植における NLRP3 遺伝子多型の機能的役割
高見昭良○、Jルイス・エスピノーザ、中尾真二（金沢大学）
鬼塚真仁（東海大学）
柏瀬貢一（日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター）
松尾恵太郎、森島泰雄（愛知がんセンター）

第2日目：平成25年1月14日（月）午前

平成25年1月14日（月）

11：30～12：00 高橋班

「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」
(H23-免疫-一般-008)

研究代表者 高橋 聡

11：30～11：40

本研究の概要と進捗状況

高橋 聡 （医科研）

11：40～11：50

低分子化合物によるヒト造血幹細胞の体外増幅の可能性

岩間 厚志 （千葉大）

11：50～12：00

骨髄内臍帯血ミニ移植 臨床 II 相試験

岡田 昌也、小川 啓恭 （兵庫医大）

第2日目：平成25年1月14日（月）午前

平成25年1月14日（月）

12：00～12：30 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) 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた非血縁臍帯血移植の安全性検討試験(7分)
九州がんセンター 血液内科 崔 日承
- 2) 成人T細胞性白血病リンパ腫の同種造血細胞移植後の再発・再燃に対する治療における免疫モニタリング(8分)
九州がんセンター 血液内科 崔 日承
- 3) 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(15分)
九州がんセンター 血液内科 末廣 陽子

第2日目：平成25年1月14日（月）午後

平成25年1月14日（月）

13:30～15:00 山下班

「再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究」(H22-がん臨床-一般-018)

研究代表者 山下 卓也

- 13:30～13:40 (1)山下 卓也（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
（10分） 研究の総括
- 13:40～13:50 (2)内田 直之（国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科）
（10分） 課題名「静注 busulfan 製剤を用いた移植前治療の最適化のための臨床試験の計画と実施」
- 13:50～14:00 (3)西川 拓朗（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学 発達成長成育学）
（10分） （研究分担者：河野 嘉文）
課題名「小児患者における抗がん剤の薬物動態試験の計画と実施」
- 14:00～14:10 (4)山崎 宏人（金沢大学大学院医学系研究科 医薬保健学域医学類 細胞移植学）
（10分） （研究分担者：中尾 眞二）
課題名「免疫抑制剤投与方法の工夫による至適 GVHD 予防法の確立」
- 14:10～14:20 (5)渡部 大介（国立がん研究センター中央病院 薬剤部）
（10分） 課題名「造血幹細胞移植療法に重要な薬剤を果たす免疫抑制剤等薬剤の PK/PD 理論に基づいた投与量適正化に関する研究」
- 14:20～14:30 (6)矢野 真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）
（10分） 課題名「新規免疫抑制剤の造血幹細胞移植への最適化に関する研究」
- 14:30～14:40 (7)松元 加奈（同志社女子大学薬学部 医療薬学科 臨床薬剤学研究室）
（10分） 課題名「薬物血中濃度測定系の開発と薬物体内動態解析の実施」
- 14:40～14:50 (8)藤 重夫（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
（10分） （研究分担者：黒澤 彩子）
課題名：「高齢者 AML の移植後再発割合の低下を目指した治療法の研究」
- 14:50～15:00 総合討論・謝辞
（10分）

第2日目：平成25年1月14日（月）午後

平成25年1月14日（月）

15：00～17：00 公開シンポジウム

平成24年度厚生労働科学研究 免疫アレルギー等予防・治療研究事業/がん臨床研究事業

造血細胞移植研究合同公開シンポジウム

日時 平成25年1月14日（月・祭） 午後3時～5時

場所 国立がん研究センター 国際交流会館 3階（国際会議室）

★厚生労働省ご挨拶 厚生労働省 健康局 疾病対策課 臓器移植対策室 室長 間 隆一郎先生

(1) 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

研究代表者 熱田 由子（名古屋大学）

(2) 革新的な骨髄移植療法の開発に向けて

研究代表者 池原 進（関西医科大学）

(3) 移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立

研究代表者 森島 泰雄（愛知県がんセンター）

(4) 臍帯血移植の成績向上に向けた先進化の取り組み

研究代表者 高橋 聡（東京大学医科学研究所病院）

(5) 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

研究代表者 宮村 耕一（名古屋第1赤十字病院）

(6) 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

研究代表者 鵜池 直邦（九州がんセンター）

(7) 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：未承認/適応外薬のエビデンスの確立

研究代表者 福田 隆浩（国立がん研究センター中央病院）

第 1 日目：平成 25 年 1 月 13 日（日）午前

平成 25 年 1 月 13 日（日）

10：00～11：30 がん研究開発費・福田班

「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

- # 1 本研究班の目標・進行状況について
福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院
- # 2 移植後長期フォローユニット（LTFU）体制の確立へ向けて：進捗状況
急性白血病治療後の生活の質（Quality of Life）に関する全国調査：進捗状況
福田 隆浩、黒澤 彩子、森 文子／国立がん研究センター中央病院
- # 3 「同種造血幹細胞移植後の肺炎球菌ワクチンの安全性・有効性を検討する臨床試験」進捗状況
沖中 敬二、福田 隆浩、明田 幸宏、大石 和徳／国立がん研究センター中央病院、大阪大学
微生物病研究所 感染症国際研究センター、国立感染症研究所 感染症情報センター
- # 4 急性リンパ性白血病に対する中等量 VP16/Cy/TBI 前処置を用いた造血細胞移植法の有用性の検討
重松 明男、豊嶋 崇徳、今村 雅寛／北海道大学、札幌北榆病院
- # 5 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（C-SHOT 0601）
寺倉 精太郎、西田 徹也、宮村耕一／名古屋大学、名古屋第一赤十字病院
（宮村班研究）
- # 6 急性骨髄性白血病における遺伝子解析：移植適応を判断するエビデンスの確立
山口 博樹、黒澤 彩子、福田 隆浩／日本医科大学、国立がん研究センター中央病院
- # 7 造血幹細胞移植における栄養管理に関する前向き臨床試験：進捗状況
金 成元、藤 重夫／国立がん研究センター中央病院
- # 8 同種造血幹細胞移植後の血小板減少症に対する TPO-R agonists の有用性
田中 喬、福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

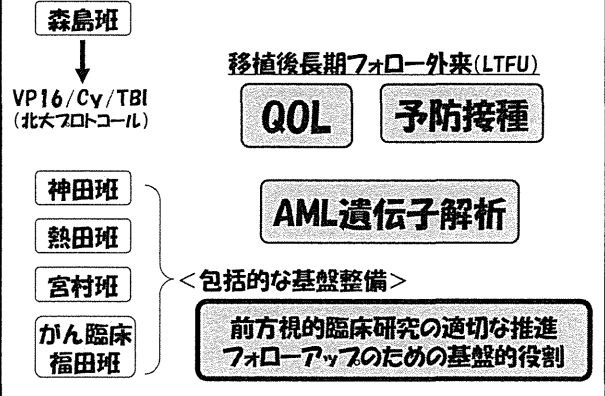
成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究: 国立がん研究センターがん研究開発費23-A-28

主任研究者:
福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院) **H24年度**

分担研究者:
 今村 雅寛(札幌北極病院) * 神田 善伸(自治さいたま医療C)
 岡本 真一郎(慶応大学) * 熱田 由子(名古屋大学)
 谷口 修一(虎の門病院) * 宮村 耕一(名古屋一日赤)
 豊嶋 康徳(九州大学)
 山口 博樹(日本医科大学)
 *大石 和徳(国立感染症研) * 明田 幸宏(大阪大学・微研)

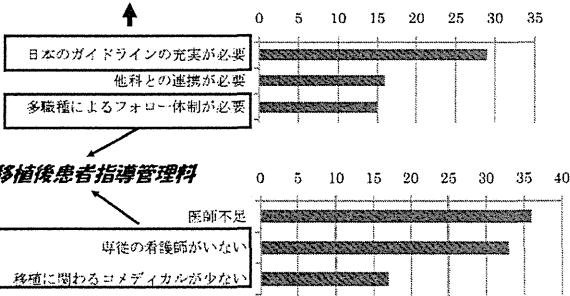
*平成24年度より追加

がん研究開発費・福田班(平成24年度~)

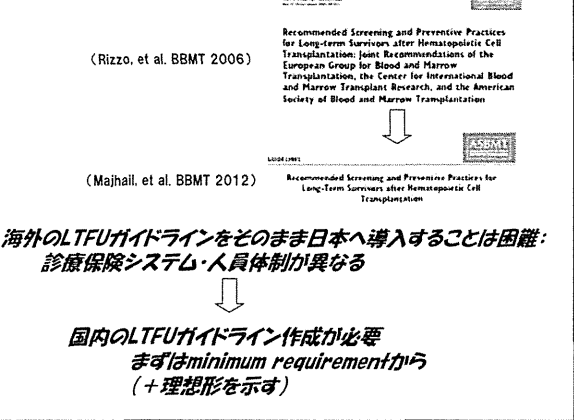


我が国における同種造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査
 萩原 将太郎, 望月 朋美, 近藤 美紀, 森 文子, 福田 隆浩
 臨床血液, Vol. 51 (2010) No. 3 pp.167-173

海外のLTFUガイドラインが2012年にUpdate



海外LTFUガイドライン



- #1 本研究班の目録・進捗状況について
 福田 隆浩/国立がん研究センター中央病院
- #2 移植後長期フォローユニット(LTFU)体制の確立へ向けて: 進捗状況
 急性白血病治療後の生活の質(Quality of Life)に関する全国調査: 進捗状況
 福田 隆浩, 黒澤 彩子, 森 文子/国立がん研究センター中央病院
- #3 「同種造血幹細胞移植後の肺炎球菌ワクチンの安全性・有効性を検討する臨床試験」
 沖中 敬二, 福田 隆浩, 明田 幸宏, 大石 和徳/国立がん研究センター中央病院,
 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター、国立感染症研究所
- #4 急性リンパ性白血病に対する中等量VP16/Cy/TBI前処置を用いた造血幹細胞移植法
 重松 明男, 豊嶋 康徳, 今村 雅寛/北海道大学, 札幌北極病院
- #5 成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者同種造血移植の有効性に関する研究(宮村班)
 寺倉 精太郎, 西田 徹也, 宮村 耕一/名古屋大学, 名古屋第一赤十字病院
- #6 急性骨髄性白血病における遺伝子解析: 移植適否を判断するエビデンスの確立
 山口 博樹, 黒澤 彩子, 福田 隆浩/日本医科大学, 国立がん研究センター中央病院
- #7 造血幹細胞移植における栄養管理に関する前向き臨床試験: 進捗状況
 金 成元, 藤 重夫/国立がん研究センター中央病院
- #8 同種造血幹細胞移植後の血小板減少症に対するTPO-R agonistsの有効性
 田中 篤, 福田 隆浩/国立がん研究センター中央病院

同種造血幹細胞移植後の 長期フォローアップシステム

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 塚越真由美 深堀あゆみ

国立がん研究センター中央病院 移植後外来フォローアップの経過

2012

- 病棟の患者發育係として月2回程
- 移植科外来の診察に同席
- 診察後に生活指導や相談対応

相談窓口設置

- MSWと2名体制
- 週1回7時間、週毎曜日を変えて実施
- 相談支援センターに任意で相談
- 必要時、他職種と連携

- 外来診察枠を開設
- 月～木の9:00～13:00、1枠30分
- 医師が予約
- 看護師の予診、生活指導、相談対応
- 必要時、他職種と連携

まずは外来へ

LTFU外来開設へ

2007

造血幹細胞移植後フォローアップ案内

造血幹細胞移植を受けられた
患者さんとご家族の方へ
退院後のくらしや健康のなかで、
不安なことや困っていることはいませんか？
相談はからりサポートできることがあります

幹細胞A外来LTFU枠 (Long Term Follow-Up)

造血幹細胞移植後 フォローアップ外来

- 外来受診日** 毎週月～木 9:00～13:00 (予約優先)
- 受診方法** 移植後3か月、6か月、1年、以降1年毎を目安に、自由予約が予約し易く、上記以外でも、ご相談や必要に応じて予約できます。予約がなくても、予約枠に空きがあれば、当日対応可能です。
- 場所** 外来3階 在宅看護室 (消化器センターの隣です)
- 対象者** 幹細胞移植を受けた方のご家族
- 担当者** 研修を受けた研修医・看護師

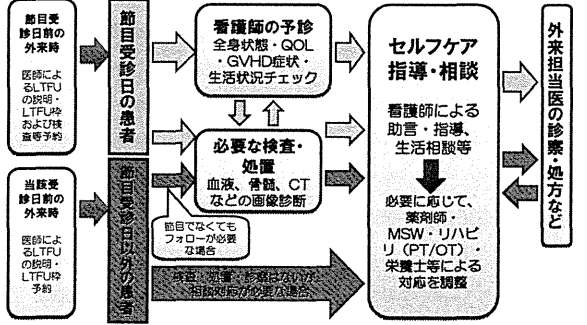
毎日のくらしのなかで、
気になることはありますか？
LTFU外来では、こんな相談をたくさん受け付けています。

- 感染予防** 食中毒や感染症の予防、咳やくしゃみ、発熱の対応、手洗いの仕方、マスクの着用、など
- 体に現れた症状** 発熱、体重減少、食欲不振、貧血、骨痛、など
- GVHDのこと** GVHDの症状（皮膚の赤み、発疹、嘔吐、下痢、など）や、その治療、予防、など
- こころのケア** 不安、心配、ストレス、など

場所は、外来3階在宅看護室です。
エスカレーターのエレベーターで9階にのぼり、
連絡センターの隣手にお入りください。

ご家族様へ、
退院後の生活や健康に
不安や心配があること、
「こんな相談を」として、
いつでも、困ったこと、
いつでも、お電話で、
ご相談ください。担当医
と相談しながら対応いたします。

LTFU外来受診の流れ (国立がん研究センター中央病院の例)



* 前日受診日 = 移植後経過期間が3か月 (day100)、6か月、1年、以降1年毎の日
* LTFU外来は、月～木(週4回)の9:00～13:00に外来枠を開設(30分/1枠)

移植後長期フォローアップシステムの目的

- 同種移植後の原病評価や合併症の評価が、どの患者に対しても適切な時期にもれなく行われる
- 合併症については症状出現や不可逆性の状態に至る前に、治療や生活改善指導などの介入を行う
- QOLスコアリングを縦断的に行うことにより、QOL低下を引き起こすイベントを抽出し、同イベントの発症予防、早期発見・治療介入、福祉サポートの改善につなげる
- 必要な検査や診察が体系立てて行われることにより、外来の効率を上げ、負担を軽減する

対象

適格規準

- ① 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科にて同種造血幹細胞移植を行う全症例のうち、移植後3か月、6か月、1年目以降1年ごとの節目にあたる患者

除外規準

- ① 当院を受診できない患者
- ② 体調・病状などの影響により、主治医が不適格と判断する

入院時にLTFUシステムの目的と概要を説明し、同意を得る
移植後3ヶ月、6か月、1年目以降1年毎を節目とする

検査項目

- ✓原疾患評価
- ✓呼吸機能検査
- ✓甲状腺機能
- ✓脂質代謝
- ✓血清フェリチン
- ✓免疫回復
- ✓骨密度

QOLスコアリング

- ✓SF-36
- ✓FACT-BMT
- ✓社会生活質問票

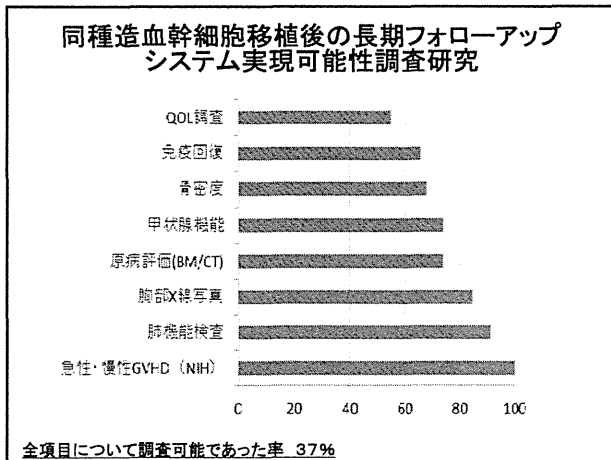
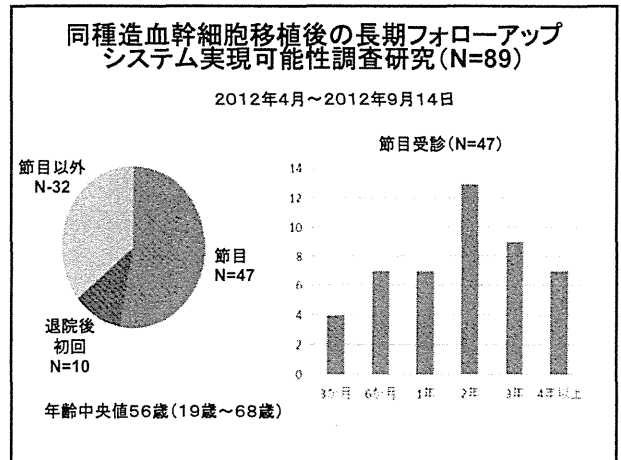
看護師

- ✓問診やQOLスコアリングをもとにした生活相談、生活指導・介入
- ✓慢性GVHD NIH重症度分類の予診

医師

- ✓検査結果の評価
- ✓体重、PS
- ✓慢性GVHD NIH重症度分類
- ✓看護師による問診・診察結果をもとにした治療介入

栄養士
薬剤師
MSW
リハビリ



- ### 患者側のfeasibility
- N=24
- 要した時間
中央値20分(10分～60分)
 - 負担
全く感じない:12例 少し感じた:9例
まあまあ感じた:2例 強く感じた:1例
非常に強く感じた:0例
 - 答えるのが難しい質問
なかった:16例 あった:8例
 - 当院でLTFUシステムを行う方針について
賛成:22例 反対:0例 どちらとも言えない:2例

- ### LTFU実現可能性調査研究
- ＜検討課題＞
- 節目受診のタイミング:
移植前、移植後1か月、3か月、6か月、1年以降yearly
 - 節目受診時の検査:
QOL調査票配布の±2週間以内に全て行うのは現実的には困難
 - QOL調査の位置づけ:
記名であり、医師・看護師が個人個人のデータとして利用することを患者さんへ明示
 - QOL調査のタイミング:
LTFU外来での、相談時やcGVHD評価時に用いることができるようなタイミング

- ### 今後の課題
- 現在の人員・入院外来システムでの実現可能性の確認
 - 2次がん検診
 - ウイルス抗体価チェック、ワクチン接種
 - 地域のクリニック・診療所との連携
 - 生命予後・QOL予後に影響する合併症・イベントの抽出と、その予防・早期治療介入に関する対策
 - 復職など経済的負担を軽減するための社会福祉体制の改善へつなげる対策

急性白血病治療後の 生活の質に関する横断的研究

国立がん研究センター中央病院
黒澤彩子 福田隆浩

急性骨髄性白血病に対する寛解後治療 マルコフモデルを用いた臨床決断分析

Table 1. Quality-of-life utilities
効用とは。0=最も悪い状態(死亡)
1=最も良い状態(完全な健康)

	Median	Range
Allo-HCT in CR1		
No relapse without GVHD	0.90	0.60-1.00
No relapse with GVHD	0.60	0.40-0.80
Relapse	0.30	0.20-0.70
Chemotherapy in CR1		
No relapse	0.90	0.80-1.00
Relapse	0.50	0.20-0.80
Second remission	0.80	0.40-0.95
After salvage allo-HCT	0.66	0.10-1.00

35人の血液内科医への評点尺度法を用いたアンケートにより設定
移植後慢性GVHDありの状態のQOLは0.6、移植後再発は0.3

Kurosawa S, Blood. 2011

背景

- 血液疾患治療後のQOLについて、患者自身から得られたデータはまだ少なく、今までに行われた血液領域の臨床決断分析では、臨床医によるQOL効用値が用いられている
- 特に急性白血病に対して化学療法によって治療を終了した場合のQOLの変化を調査した研究は世界的にも非常に少ない
- 同じ健康状態について臨床医が設定する効用値は様々でありばらつきがある

目的

- 急性白血病に対する治療後のQOLを横断的に調査し、健常人のQOLとの差、また治療法ごとのQOLの違いを検証する
- マルコフモデルを用いた臨床決断分析の手法を用いて治療選択ごとのQOL補正生存年数を比較する
- QOLを低下させる因子を明らかにすることにより、治療終了後の治療介入、サポート・生活指導のポイントを明らかにする
- 患者へのアンケートにより得られた情報をもとに、治療終了後の患者の生活における変化や問題点を集計し、参加者自身へもフィードバックを行う

対象

適格規準

- ① AMLもしくはALLと診断された
- ② 調査時20歳以上
- ③ 過去にAMLもしくはALLに対して化学療法、また移植による治療を行った
- ④ 本研究を通知された患者のうち、同意が取得できた患者


除外規準

- ① 入院治療中である
- ② 体調・病状などの影響で本人による質問紙への回答が困難
- ③ 日本語でのコミュニケーションが不十分

調査項目

1. MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
健康状態を測る調査票で、8つの健康概念(身体機能、日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能、心の健康)を測定するための複数の質問項目から成り立つ
2. EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)
5項目(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み・不快感、不安・ふさぎ込み)からなる3段階選択式回答法と、評点尺度法による患者の健康状態の自己評価により構成されている
3. Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu)
がん治療一般に当てはまる質問事項と白血病患者に特異的な質問事項からなる健康関連QOL評価尺度
4. 疾患、治療内容などの対象者の背景に関する質問紙
5. 社会生活についての質問紙

急性白血病に対する治療後のQOL 全国調査



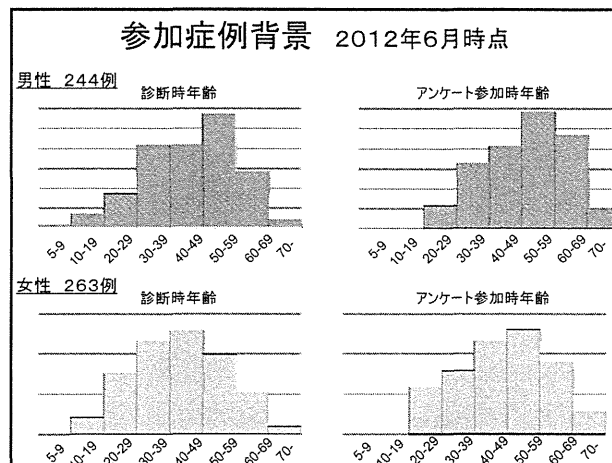
急性白血病・治療・受入者さん

■ 参加応募数 **658例**

■ アンケート返信 **511例(78%)**

退院後の生活の質に関する
アンケート調査に
ご参加ください!

2013年6月時点



参加症例背景 2012年6月時点

疾患	男性 N=244		女性 N=263	
	人数	割合	人数	割合
AML	183	75%	190	72%
ALL	58	24%	68	26%
Mixed lineage	0	0%	4	2%
無回答	3	1%	1	0%
診断年				
1985-1999	20	8%	26	10%
2000-2004	46	19%	57	22%
2005-2009	119	49%	137	52%
2010-	56	23%	42	16%
無回答	3	1%	1	0%
治療終了年				
1985-1999	16	7%	20	8%
2000-2004	28	11%	43	16%
2005-2009	112	46%	127	48%
2010-	85	35%	69	26%
無回答	3	1%	4	2%

参加症例背景 2012年6月時点

治療	男性 N=244		女性 N=263	
	人数	割合	人数	割合
化学療法のみ	84	34%	92	35%
自家移植あり	8	3%	10	4%
同種移植あり	152	62%	161	61%
現在の病期				
寛解	200	82%	209	79%
再発	1	0%	2	1%
無回答	43	18%	52	20%
通院				
あり	221	91%	238	90%
なし	9	4%	11	4%
無回答	14	6%	14	5%
慢性GVHD				
あり	83	55%	65	40%
なし	47	31%	65	40%
分からない	21	14%	29	18%
無回答	1	1%	2	1%

- ### 問題点：研究デザインについて
- ◆ 横断的研究であり、個人個人の治療終了後の経時的なQOL変化は評価できない
 - ◆ 実際の参加者と、非参加者(研究について知る機会がない、パンフレットを配布されたが同意をしない、仮同意をしたがアンケート返信なし)との背景の差の評価が困難
 - ◆ 疾患・治療情報については患者自身に調査を行うため、不確かな情報である可能性
 - ◆ 再発期のQOL情報は得られにくい

- ### ご協力ありがとうございました
- 下記はパンフレットを追加でお送りしたご施設(全国114施設にパンフレットを送付)
- | | |
|--------------------|------------------|
| 慶應義塾大学病院 | 名古屋第一赤十字病院 |
| 神奈川県立がんセンター | 北海道大学大学院医学研究科 |
| 東北大学 | 日本大学医学部附属板橋病院 |
| 横浜市立大学附属市民総合医療センター | 松下記念病院 |
| 藤田保健衛生大学病院 | 大阪府立成人病センター |
| JA愛知厚生連 江南厚生病院 | 呉医療センター・中国がんセンター |
| 千葉大学医学部附属病院 | 四国がんセンター |
| 昭和大学病院 | 財団法人慈愛会今村病院分院 |
| 京都大学医学部附属病院 | 徳島赤十字病院 |
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 香川大学医学部附属病院 |
| 愛媛県立中央病院 | 国立がん研究センター中央病院 |
- NPOつばさ、骨髄移植推進財団、その他の皆様にもご協力をいただきました

同種造血幹細胞移植後の肺炎球菌ワクチンの安全性・有効性を検討する臨床試験

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
 冲中 敬二、福田 隆浩
 国立感染症研究所 感染症情報センター
 大石 和徳
 大阪大学 微生物研究所 国際感染症学グループ
 明田 幸宏

平成24年度第2回合同班会議 January, 2013 (Tokyo)
 「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」

HSCT患者におけるIPDのリスク

前向き地域住民サーベイランスとの比較(カナダ)

347/10万人・年 対 11.5/10万人・年

30.2倍のリスク (p<0.00001, 95%CI: 17.8-50.8)

Kumar D, BMT 2008; 41: 743

血流感染を伴う肺炎の死亡率 14-17%

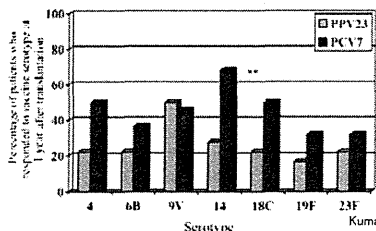
Youssef S, Medicine (Baltimore) 2007; 86: 69

Kumar D, BMT 2008; 41: 743

Kulkarni S, Blood 2000; 95: 3683

肺炎球菌ワクチン

- PPV (Peumococcal Polysaccharide Vaccine)
- PCV (Peumococcal Conjugate Vaccine)
- 移植後患者での効果はPCV7>PPV23



PCV7より有意に
 効果の劣る
 serotypeあり

Kumar D, Clin Infect Dis. 2007; 45: 1576

PCV13 (Peumococcal Conjugate Vaccine)

PCV7が導入されたことによりカバーされないserotypeの発症が増えてきた (米国)

Singleton RJ, JAMA. 2007;297:1784-92/Pilishvili T, J Infect Dis. 2010; 201: 32

→2010年2月24日 FDAが小児に対して認可

米国小児科学会のStatement Pediatrics. 2010; 126: 186

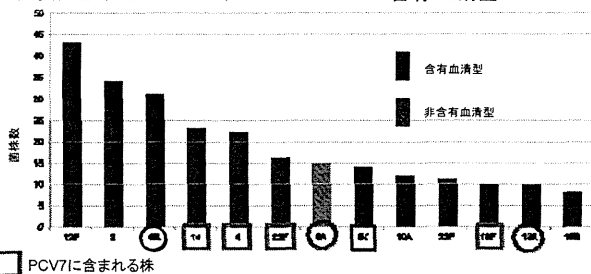
- PCV13へのスイッチを推奨
- 2歳以上のハイリスクの小児にはPPV23の接種

最近の米国の報告ではPPV23に含まれていてPCV13に含まれないserotypeでのIPD→約15%

Pilishvili T, J Infect Dis. 2010; 201: 32

我が国における成人のIPDの血清型分布

侵襲性感染症303例(致命率22%) PPV23含有 血清型: 85.4%

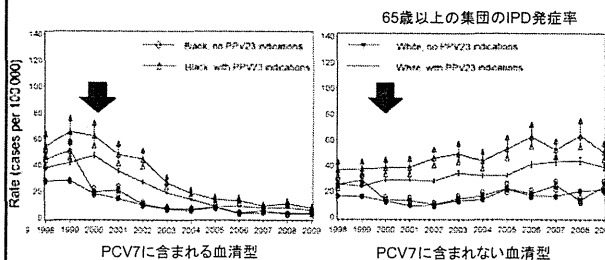


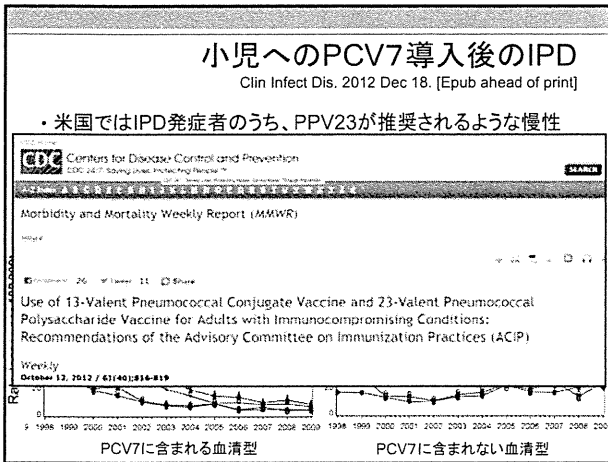
(Chiba N, et al. Epidemiol Infect. 2009 Jun 19:1-8)

小児へのPCV7導入後のIPD

Clin Infect Dis. 2012 Dec 18. [Epub ahead of print]

- 米国ではIPD発症者のうち、PPV23が推奨されるような慢性疾患に罹患した患者の割合が増えてきている
 1998-1999: 51% → 2009: 61% (p<0.5)



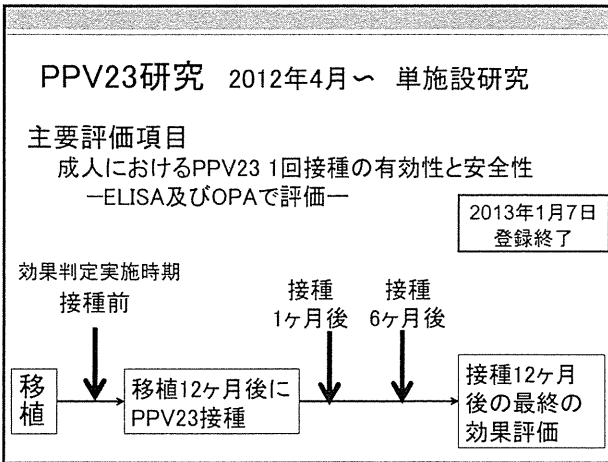


Guideline

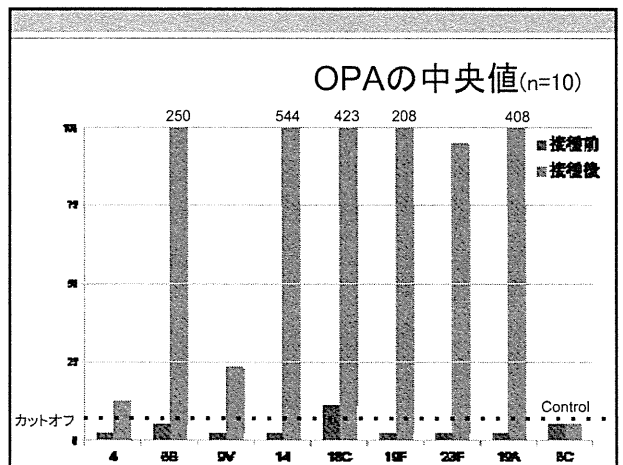
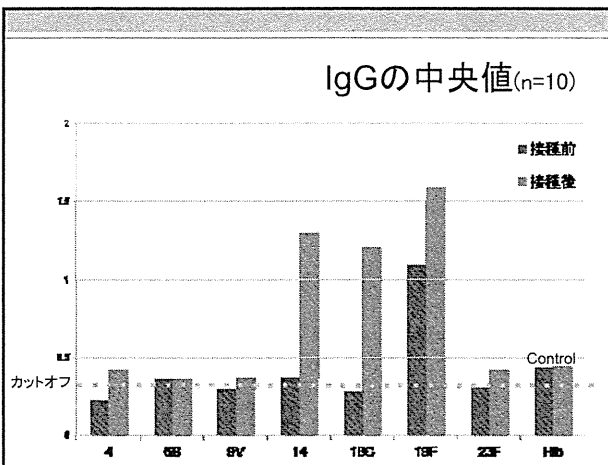
Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective
Moroz Tomblin, Tom Oishi, Memona Ennis, Ronald Cross, Kent Sepkowitz, Jon Sorek, John A. Wiggard, JoAnne H. Young, Michael A. Boeckl

欧米: 移植後3-6ヶ月後 3-4回接種
PCV 3回後にPPV23 1回(6II)
→カバーするserotypeを広げるため
Tomblin M et al, Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009)

日本: 移植1年後を目処 1回接種
PPV23 1回



- ### Opsonophagocytic assay(OPA) titer
- 肺炎球菌に対する防御反応
 - Opsonophagocytic antibodyが重要な役割をはたす
→防御反応のSurrogateとして使えるかもしれない
Vaccine. 2007 Mar 22;25(13):2518
 - ELISA IgGよりもOPA titerの方が小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対する防御免疫の良い指標である
T. Oishi, Vaccine. 2012 Nov
 - HSCT患者において、ELISAと有意な相関関係が認められた
Cordonnier C, BMT. 2010; 45: 1423-1426
 - 抗肺炎球菌IgG抗体(ELISA)
 - 有効な抗体価や反応の定義が定まっていない
 - HSCT後に作られた抗体そのものの有効性の問題

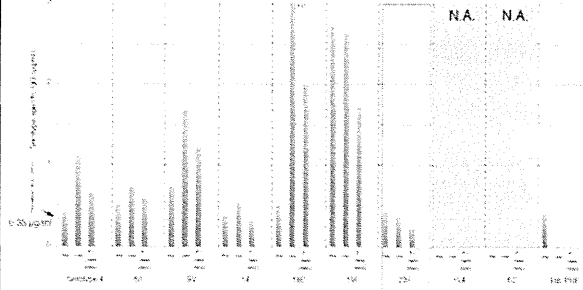


Vaccine Failureの1例

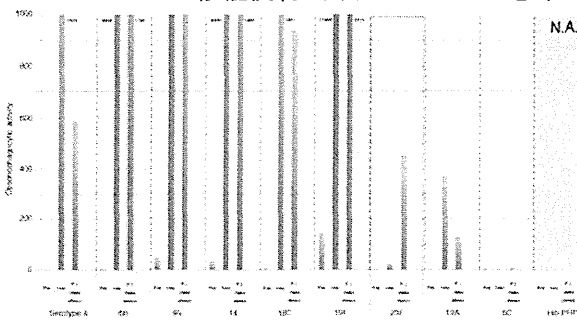
Pro-T ALL

- ・2年9ヶ月前: 非血縁者間同種骨髄移植→以後原病は寛解
- ・1年8ヶ月前: 免疫抑制剤終了
- ・1年3ヶ月前: 帯状疱疹に罹患
- ・5ヶ月前: IPDIに罹患
 - ・肺炎+血流感染
- ・4ヶ月前: PPV23接種
- ・1日前: 悪寒を伴う40度の発熱、咽頭痛、喀痰有り
 - ・喀痰中に多数の白血球+連鎖球菌、肺炎球菌尿中抗原検査陽性
 - ・後に喀痰培養から肺炎球菌を検出
 - ・セフトリアキソンで治療を開始、サワシリンへDe-escalationし改善

Vaccine Failure IgG 移植後約6ヶ月で23Fによる感染



Vaccine Failure OPA 移植後約6ヶ月で23Fによる感染



Study to Evaluate PCV13 Followed by PPV23 in Allogeneic HSCT Recipients NCT00980655

- ・2009年12月-2013年3月 (目標300症例予定)
 - ・米国、ヨーロッパでのPhase III研究で、登録は既に終了
- ・PCV13を4回接種後にPPV23の1回接種
 - ・PCV13: 移植後3-6ヶ月後から毎月3回および3回目接種後6ヶ月後
 - ・PPV23: 4回目のPCV13接種1ヶ月後
- ・Primary outcome
 - ・PCV13 3回接種1ヶ月後の免疫反応: 血清型特異的IgG上昇率
 - ・PCV13の安全性
- ・Secondary outcome
 - ・PCV13 3回接種1ヶ月後の免疫反応: 血清型特異的IgG値
 - ・PCV13 4回接種1ヶ月後の免疫反応: 血清型特異的IgG値

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00980655>

PCV13 研究 -目的-

移植後の肺炎球菌感染症予防として
効果および副反応を比較し検討する

- ・PCV13 3回接種後のPPV23 1回接種群
- ・PCV13 4回接種後のPPV23 1回接種群

-PCVはPCV13を使用

PCV13 研究 -対象-

- ・初回同種HSCT3~6ヶ月後血液学的再発のない2歳以上の造血器腫瘍患者
 - ・基礎疾患、移植前処置、急性GVHD予防の種類は問わない
 - ・好中球数が1000/ μ l以上かつ血小板数が5万/ μ l以上で安定していること
 - ・最終の免疫グロブリン投与から最低60日が経過しIgGが500mg/dl以上あること
 - ・ステロイドの全身投与が必要な活動性GVHDがないこと
 - ・妊娠していないこと (尿中hCG陰性)
- ・バクタ等の抗菌薬を3日間中止できること

PCV13 研究 -評価項目-

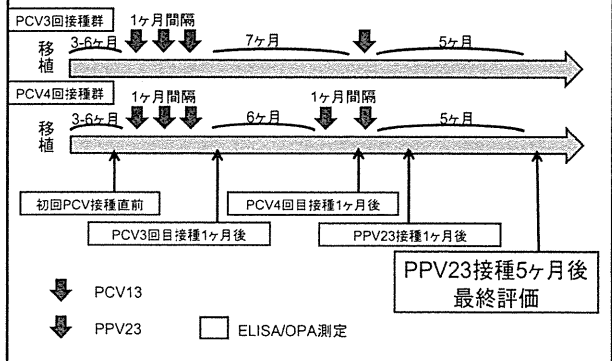
・主要評価項目

- ・ 移植後 PCV13複数回接種の有効性の評価
- ・ PCV4回+PPV1回接種とPCV3回+PPV1回接種の有効性の比較
-ELISA及びOPAで評価

・副次的評価項目

- ・ 安全性
- ・ 接種前CD4値、IgG値とワクチン効果との関連
- ・ 免疫抑制剤の種類/使用量とワクチン効果との関連
- ・ 観察期間中のIPDの発症頻度およびその血清型
- ・ 慢性GVHDの有無とワクチンの効果の関連

Study design



倫理審査委員会での承認獲得

2012年12月27日 国立がん研究センター中央病院の
倫理審査委員会承認が得られました

今後参加をご希望いただけるご施設は以下の連絡先
までご連絡をいただくと幸いです

国立がん研究センター 中央病院
造血幹細胞移植科/総合内科
冲中 敬二
kokinaka@ncc.go.jp

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fos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～
(C-SHOT試験番号0901/ UMIN ID 1672)

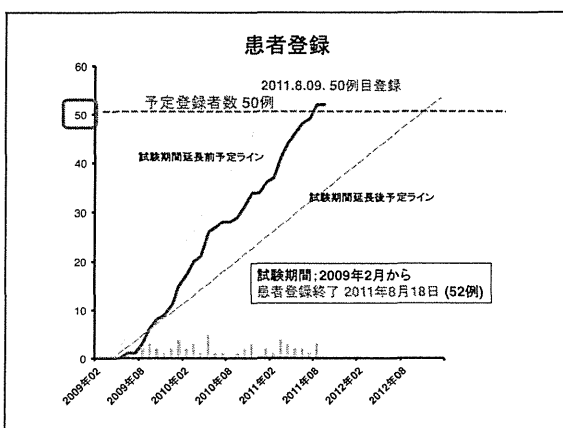
2013.1.13 合同班会議 国立がんセンター中央病院

北海道大学 血液内科 重松明男 豊嶋崇徳
札幌北嶺病院 血液内科 今村雅寛

Medium-dose VP-16/CY/TBI Conditioning

Eligibility

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



症例登録施設

1 名古屋第一赤十字病院 血液内科	8例
2 東海大 血液内科	7例
3 横浜市大市民総合医療C 血液内科	6例
4 北海道大 造血細胞治療C	6例
5 信州大 血液内科	3例
6 札幌北嶺病院 血液内科	3例
7 新潟大 高密度無菌治療部	3例
8 和歌山県医大 血液内科	3例
9 都立駒込病院 血液内科	2例
10 徳島大 血液内科	2例
11 秋田大 第3内科	1例
12 山梨大 血液内科	1例
13 鳥根県立中央病院 血液内科	1例
14 岩手医大 血液・腫瘍内科	1例
15 大阪市大 血液腫瘍制御学	1例
16 市立旭川病院 血液内科	1例
17 慶應大学病院 血液内科	1例
18 国立がんC中央病院 造血幹細胞移植科	1例
19 神奈川県立がんC 血液内科	1例

Endpoint

同種移植が適応となる成人ALL患者を対象として、「本前処置が、良好な移植後1年EFSをもたらし」という仮説を検証する。

☆プライマリーエンドポイント: 移植後1年EFS (イベント: 再発または死亡)

◎セカンダリーエンドポイント

- ・1年/2年全生存率 (OS)
- ・2年EFS
- ・Day 100/1年NRM
- ・Day 28までの治療関連毒性
- ・Day 100/1年再発率
- ・好中球/血小板生着割合
- ・急性/慢性GVHDの発症頻度/重症度
- ・移植後感染症の発症頻度
- ・晩期障害/二次性悪性腫瘍の発症頻度
- ・サブクラス解析

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