

第2回班会議 「TRUMPによる臍帯血移植データの品質向上に向けて」

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 加藤剛二（名古屋第一赤十字病院小児科・第三小児科部長）

要旨

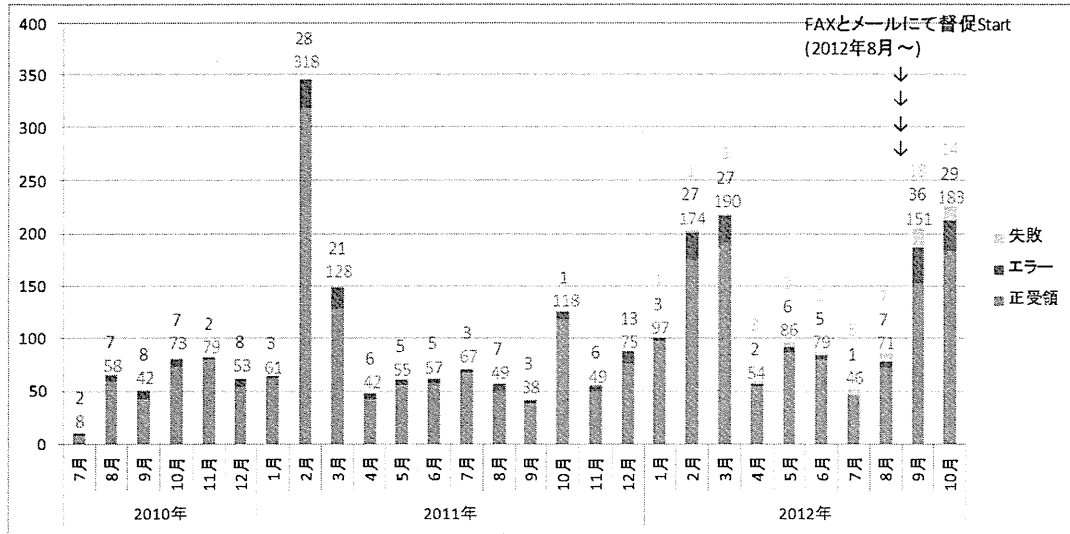
臍帯血移植データの収集の効率化と質の向上を図ることを目的として、TRUMPが導入され、全国の移植データ収集の共有化（一元化）が図られた。本研究では、さい帯血移植データの効率的収集方法の検討と回収されたデータのクリーニングを行うことにより、質の高い移植データを移植施設や関連研究に提供し、かつ臍帯血の品質管理や安全性の検証に役立てることを目的とする。

①臍帯血100日報告の回収について：2012年6月末までに移植した8,658件に対して、100日報告が未提出は529件（6%）、そのうち臍帯血バンク名または臍帯血IDの間違い等で回収できなかったのは85件（未提出とされた16%）であった。なお本年8月末より、未提出の臍帯血移植報告に対して自動督促FAXを送付するシステムを稼働し、通常毎月100件未満のデータ回収数が、2012年9月より200件を超える移植データの送付があり、回収率向上に一定の効果があった（図1）。しかし、日本さい帯血バンク事務局よりデータのアップロードを行った際エラー数が全体の約4分の1あり、その殆どはIDやバンク名の間違いであった。

②2012年9月に回収した本登録データにおいて、2011年末までの臍帯血移植データ7,977件のうち臍帯血バンク名不明513件、臍帯血番号がないユニットが219件と多く、毎年のように修正・補足されず、改善が認められない。今年度からJCBBNデータ事務局にてデータの補充作業中であるが、IDなしでは同定が困難であり、移植データの品質向上の妨げになっている。但し、HLAのデータ欠損については、本登録前に注意喚起をしたこともあり、前年の2,000件を超す状態から、今年度は患者HLA血清型完全欠損は173件（但し、このうち152件は臍帯血IDなし）と改善が見られた。

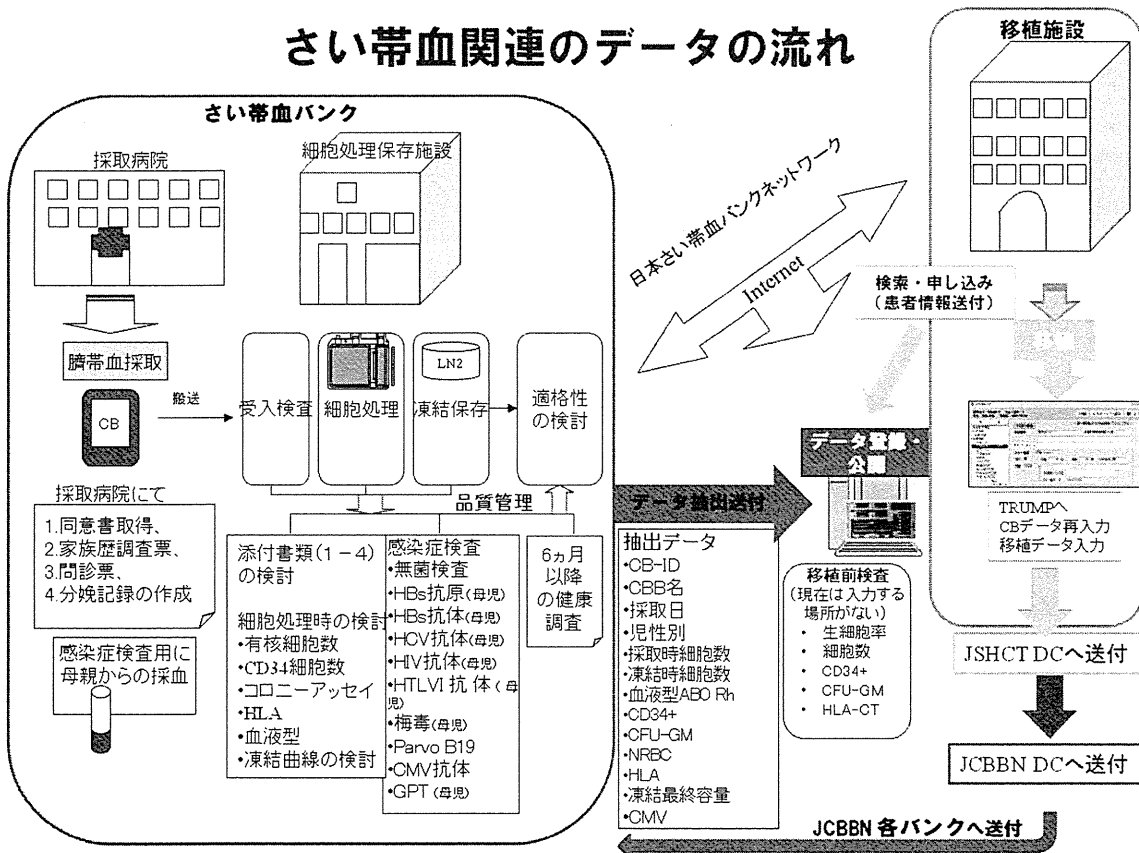
100日報告のデータ回収の督促とその内容の修正依頼を早期に行うことにより、回収率向上に一定の効果はあったものの、バンク名違いやIDの誤認識によるアップロード失敗やエラーが4分の1以上に達し、移植医およびバンク側の作業負担になっている。その背景には、さい帯血バンクの統廃合とともにバンク名が変更されたことも挙げられるが、多くは移植施設がIDを含めてさい帯データを入力しなおしている過程でのミスが挙げられる。また100日報告自体について、'早めに詳細を入力しておくべき'という意見と'本登録の時でよい'という意見があるものの、現時点では100日報告内容に間違いがあったとしても、本登録までの修正ということになっており、内容の修正確認には時間がかかる。また内容そのものも再検討する必要がある。さらに、データ提出から修正や督促依頼の時間がバンクによってもまちまちである点も改善を要する。臍帯血バンクは、臍帯血関連データやおよび移植依頼時の患者データの一部を電子ファイルとして有しており（図2）、これらを有効に活用し、かつ移植施設とバンク双方がリアルタイムに修正できるシステム改善（次世代TRUMP）が望まれる。

図 1. JCBBN 事務局から各バンクに送付する際のアップロード数内訳



*失敗はエラー一覧にも記載されないユニット。例えば、名称変更とのことで その他のバンクを選んだ場合や JMDDP を選んだ場合。

図 2. さい帯血関連のデータの流れ



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
2013年1月13日
大島久美、黒澤彩子、熱田由子、谷口修一

背景と目的

同種造血幹細胞移植(HSCT)後長期生存例の増加を背景に、同種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。

欧米からの報告では、移植後の患者のQOLは健康対照群に比べて低く、移植片対宿主病(GVHD)の出現や、移植前処置に関連する晩期合併症の存在に影響されるが、日本からの成人同種HSCT後のQOL報告は少ない。

そのため、本邦で同種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を向上させることを目的とする。特に関連する要因として、移植幹細胞ソース・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。

なお、本研究では長期生存者でかつ外来受診者が対象となるため、本研究参加症例と同意または同意説明ができなかった症例との背景因子などの比較検討も行う。

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。

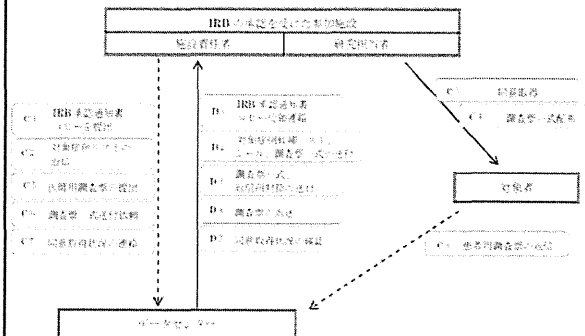
<選択基準>

1. 移植時年齢16歳以上、調査時年齢20歳以上。
2. 成人診療科(内科)で移植を施行された患者。
3. 調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者。複数回移植を行われている患者では、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。
4. 文書により患者本人による同意を得た患者。
5. 日本語で記載された質問紙を読むことができる患者。
6. 除外基準に抵触しない。

<除外基準>

1. 日本造血細胞移植学会の全国調査登録情報(TRUMP)の登録時点で、調査に不同意の意思表示がある患者。
2. 担当医が本試験の対象として不適格と判断した患者。

調査方法



患者用調査票

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

あなたの生活について(QOL質問紙)

この質問紙は、移植を受けたあなたに日常生活や仕事と社会生活の満足度、身体的健康や生活の質、喜びや苦しみなどについて、あなたの生活の質や生活の満足度を評価するためのものです。質問紙は全数で15分程度、医師には30分程度時間をかけて記入していただきます。記入した結果は決してあなた自身に返りませんが、質問紙の結果を参考にあなたの生活の質を改善するためのアドバイスを行います。質問紙が記入されたら、医師に渡すか、あるいは郵送していただくか、郵送の場合は郵送料がかかります。郵送料は郵送料がかかります。

質問紙は、2013年1月13日(水)東京医科大学附属病棟4F 造血器内科 造血移植科 大島久美 医師に渡すか、あるいは郵送していただくか、郵送の場合は郵送料がかかります。また、医師が記入した結果を参考にあなたの生活の質を改善するためのアドバイスを行います。

医師に渡す日: 2013年 月 日
あなたの名前: _____ 様
おまのシールの粘着面は剥がしてはいけません。はい、いいえ

* 患者シールを調査票に貼り付けて使用し、患者識別を容易にします!

医師用調査票(1)

*** 医師用調査票は1枚のみです！**

【慢性GVHD調査】

研究機関名	2014年 月 日			
調査員氏名	○ 敬称なし ○ 敬称あり			
記入者名	2014年 月 日			

項目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
皮膚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消化器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
呼吸器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
泌尿器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
筋骨系	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

項目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
皮膚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消化器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
呼吸器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
泌尿器	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
筋骨系	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*** 記載しやすいように、評価基準を添付しています！**

医師用調査票(2)

*** 医師用調査票は1枚のみです！**

【慢性GVHD調査】

慢性GVHDの診断は厳格な基準に基づき、肝臓における慢性炎症を認めた場合に、腸管を含むみよ、複数臓器を認めた場合に診断されます。

消化器病変の有無
 なし シンボメクション マクドナルド 顕微鏡検査あり その他

【QOL評価】

本調査は、他病期に該当患者の現在のQOLと生活の質 (Quality of Life) がどれくらい改善されているかを評価する健康状態(0-100)。一番悪い状態を0として、現在のこの患者のQOLを0-100の数字で表したものを本調査の結果として記入してください。

患者者に対しては同様のアンケートを行っております。患者自身の回答を見ずに記入してください。

一番悪い状態 (0)
一番良い状態 (100)



The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

臨床研究 (臨床研究委員会)


JSHCTが主導する臨床研究 研究一覧

臨床試験番号	試験タイトル	試験の種類	現状
JSHCT	本邦の同種造血幹細胞移植後長期生存成人患者におけるQuality of Lifeに関する調査研究 (C-SHOT1204)	横断的観察研究	募集中
JSHCT	本邦の自家および同種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 (C-SHOT1205)	横断的観察研究	募集中

研究期間: 2012年12月から2014年11月まで
登録期間: 2012年12月から2013年11月まで

* 造血細胞移植学会ホームページより、下記のダウンロードが可能です。(ダウンロードには学会員番号・パスワードの入力が必須です。)

- 研究計画書
- 同意説明文書
- 患者用調査票、医師用調査票
- 聖路加国際病院研究審査結果通知書
- 日本造血細胞移植学会倫理審査結果報告書



The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

本研究は、
「JSHCTが主導する研究」と位置づけ、
全国規模で初めて施行する
造血幹細胞移植に関する臨床研究です。

QOL調査研究へのご協力を
よろしくお願いいたします！

TO: 特定非営利活動法人 造血細胞移植学会 (〒100-8558 東京都千代田区千代田1-2-4) FAX: (03) 2781-1884

FAX 本邦の同種造血幹細胞移植後長期生存成人患者のQuality of Lifeに関する調査研究へ参加希望速読票

研究員氏名	〒
連絡先	〒

研究員としての参加を希望する場合は、必ずお名前と所属機関の記入をお願いします。

参加を希望する

研究員氏名: _____
〒: _____

不参加を希望する

研究員氏名: _____
〒: _____

研究員としての参加を希望しない場合は、必ずお名前と所属機関の記入をお願いします。

研究員としての参加を希望しません

〒: _____

QOL調査研究への参加のご連絡を

本邦の自家および同種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

研究実施主体
 日本造血細胞移植学会
 晩期合併症/QOL ワーキンググループ
 代表者 谷口 修一(虎ノ門病院 血液内科)
 日本造血細胞移植学会 臨床研究委員会

研究の目的

本邦でHSCTを受けた移植後長期生存小児患者の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、原疾患や同種・自家移植の違い、移植幹細胞ソース・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、復学・社会復帰状況とQOLとの関係の検討も行う。

小児研究の対象患者

参加希望施設において、1995年-2009年に血液・悪性疾患等のために、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を対象とする。なお対象患者が16歳未満の場合には、家族(おもに両親)に代理者評価を依頼する。

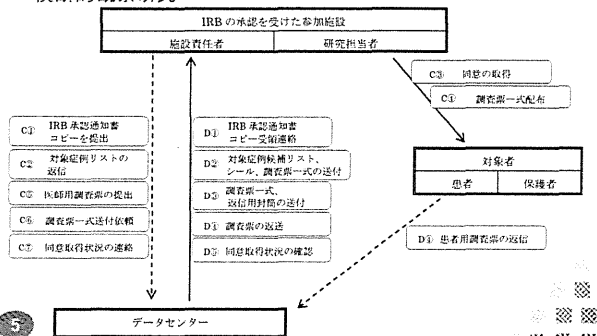
- 4.2. 選択基準
- (1) 移植時年齢20歳未満。
 - (2) 調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者。移植回数は問わない。
 - (3) 文書により本人および/または代諾者の同意を得た患者。
 - (4) 日本語で記載された質問紙を読むことができる患者あるいは家族。
 - (5) 除外基準に抵触しない。
- 4.3. 除外基準
- (1) TRUMP登録の時点で、調査に不同意の意思表示がある患者。
 - (2) 担当医が本試験の対象として不適当と判断した患者。

説明と同意の取得

- ◆ 研究対象者となるべき者に対し別添の説明文書を用いて十分に説明を行い、研究への参加について研究対象者となるべき者の自由意思による同意を文書により得る。
- ◆ なお、同意を得る前には、研究対象者となるべき者あるいは代諾者に対し、質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- ◆ 原則として調査時に16歳以上20歳未満の対象者の場合には、本人及び代諾者の同意をとり、20歳以上の場合には本人の同意のみでも調査は可能とする。
- ◆ 16歳未満の場合には本人に対しては文書による同意は必要としないが、口頭で調査内容を説明しインフォームドアセントをとるように努める。
- ◆ 研究担当医師は、同意文書およびその他の説明文書の写しを研究に参加する事に同意した研究対象者に交付するとともに、原本は施設内の所定の場所に保存する。
- ◆ 個人情報保護のため、登録時に研究事務局に送付する必要はないが、必要時には提示可能な形で保存する。

研究デザインと研究方法

横断的観察研究



調査項目

- I. 対象患者が調査時16歳以上の場合-成人と同じ
 - (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
 } 生活状況質問票
- II. 対象患者が調査時16歳未満の場合(家族による代理評価)
 - (1) QOL調査票(Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales, 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
 } 生活状況質問票
- III. 対象患者が調査時12歳~15歳の場合(本人評価)
 - (1) QOL調査票(Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales, Visual analogue scale)
 - (2) PTSSとPTGの調査票

PedsQL 調査用紙 (家族用)

お子様の病歴から分かる子供の生活について

家族様へのご質問です。ご協力をお願いします。

1. 子どもの名前、あなたのお子さんのことについて

性別	年齢	性別	年齢
男	12	男	12
女	12	女	12

2. 子どもの病歴について

3. 子どもの生活について

4. 子どもの健康について

5. 子どもの学校生活について

6. 子どもの社会生活について

7. 子どもの家族生活について

8. 子どもの将来について

移植医に対する調査

基本的に
成人と同じ

移植医に対する調査用紙 (移植医様へのご質問です)

FAX 027-313-1494

〒100-0045 東京都千代田区千代田 1-1-1 国立がん研究センター がん医療推進部 がん治療学 がん治療学 がん治療学 がん治療学

移植医様へのご質問です。ご協力をお願いします。

1. 子どもの名前、あなたのお子さんのことについて

性別	年齢	性別	年齢
男	12	男	12
女	12	女	12

2. 子どもの病歴について

3. 子どもの生活について

4. 子どもの健康について

5. 子どもの学校生活について

6. 子どもの社会生活について

7. 子どもの家族生活について

8. 子どもの将来について

研究資金と研究組織

日本造血細胞移植学会 晩期合併症/QOLワーキンググループ(代表者:谷口修一、虎の門病院 血液内科)同学会臨床研究委員会の資金で遂行する。

研究代表:国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 谷口修一
統計解析担当者: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 熱田由子

研究進捗管理委員会

愛媛県立中央病院 小児科 (聖路加国際病院 小児科)	石田也寸志
大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科	井上 雅美
神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座小児科学	早川 晶
長野県立こども病院 血液腫瘍免疫科	塩原 正明
宮城県立こども病院 血液腫瘍科	佐藤 篤

QOL調査研究への参加のご連絡を
お待ちしております!



平成 24 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議

期日： 2013 年 1 月 13 日（日）午前 10 時～午後 7 時

1 月 14 日（月）午前 8 時 30 分～午後 5 時

会場： 国立がん研究センター 国際研究交流会館 3 階（国際会議室）

1 月 13 日（日）午後 2 時～3 時 30 分

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

（H23-免疫-一般-009）研究代表者 神田善伸

1. アレムツズマブを用いた HLA に抗原以上不適合同種造血幹細胞移植（自治医大さいたま医療センター 賀古真一、神田善伸）
2. HLA 不適合移植不適合移植後の HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の日韓共同治験（自治医大さいたま医療センター 神田善伸）
3. 血縁者間 HLA 半合致フル移植（兵庫医科大学 池亀和博、石井慎一、海田勝仁、小川啓恭）
4. MEK 阻害剤によるアロ反応性 T 細胞サブセットの選択的阻害効果と HLA 不適合移植への応用可能性（佐賀大学 進藤岳郎、広島大学 一戸辰夫）
5. 再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究（岡山大学 前田嘉信）
6. 造血幹細胞移植における間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床研究（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 高橋義行）
7. 減量サイモグロブリンを用いた HLA 一抗原不適合移植の前方視的試験（自治医大さいたま医療センター 諫田淳也）

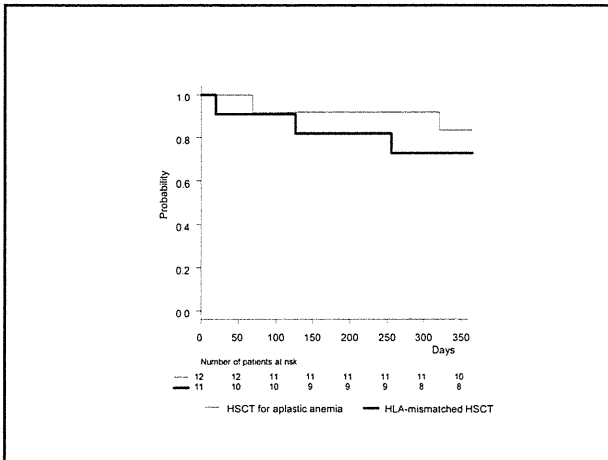
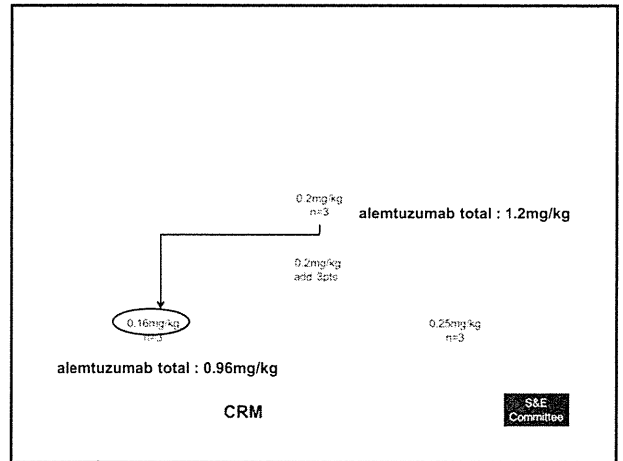
アレムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血

2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(研究代表者谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業
「アレムツマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班(研究代表者神田善伸)



Infectious complications

CMV

Reactivation: 12/12 in the AA study
9/10 in the Mismatch study
Disease: 1 in the AA study
3 in the Mismatch study
(3 retinitis, 1 gastroenteritis, none were fatal)

EBV

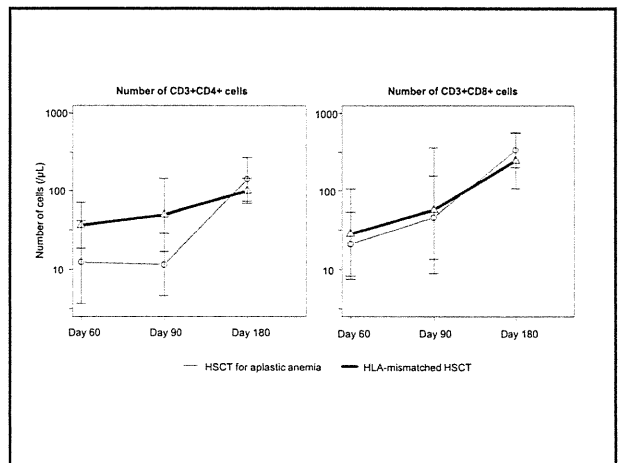
Reactivation: 26000 and 1500 copies in the AA study
<1000 in the Mismatch study
PTLD: None

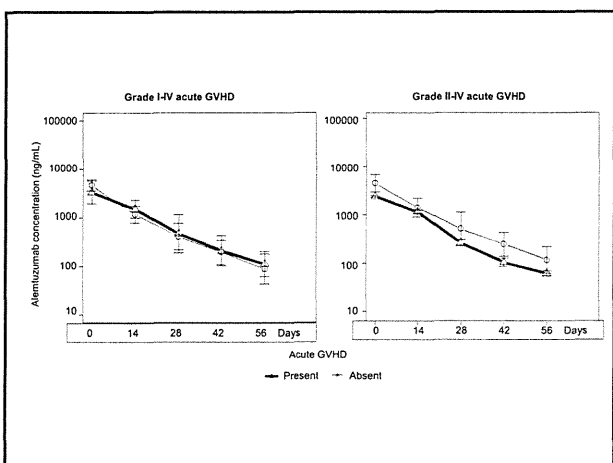
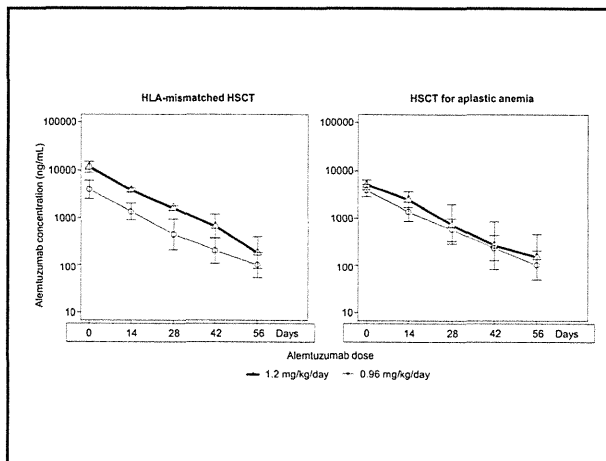
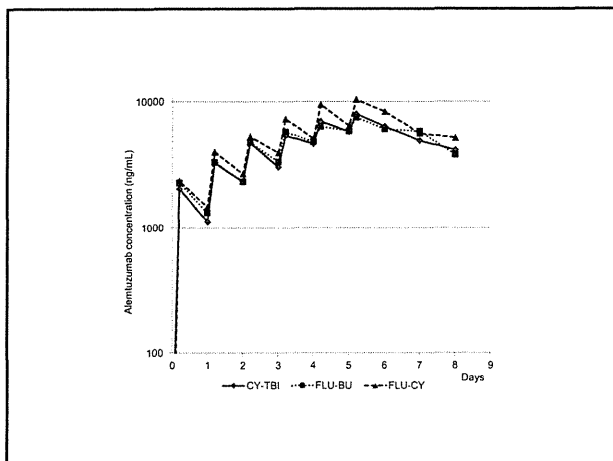
Campath haplo (0.16mg/kg x 6 days)

No grade II-IV acute GVHD !!

Disease status	TRM	Relapse
CR1 (n=2)	0	1
CR2 (n=3)	1	0
nonCR (n=4)	0	3
MDS (n=2)	0	0
Total (n=11)	1	4

Safe, but excessively immunosuppressive...





次の国内臨床試験で
Campathの投与量をどのように設定する
か??
(2抗原以上不適合ハプロ)

Campath投与量の漸減試験

30mg x 2 → 20mg x 2 → 30mg x 1 → 20mg x 1

	> 20 mg (n = 41)	20 mg (n = 25)	P
Grade II-IV aGVHD events (%)	4 (5)	4 (16)	0.10
HR (95% CI)	1 (ref)	16.6 (1.6-155)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	1 (1.2)	2 (12)	0.4
HR (95% CI)	1 (ref)	NA	
Extensive cGVHD events (%)	7 (9)	6 (24)	0.9
HR (95% CI)	1 (ref)	4.1 (1.4-12.4)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	8 (19)	9 (36)	0.6
HR (95% CI)	1 (ref)	6.7 (2.9-18.3)	

	> 30 mg (n = 53)	30 mg (n = 24)	P
Grade II-IV aGVHD events (%)	3 (6)	1 (4)	NS
HR (95% CI)	1 (ref)	0.91 (0.3-10.5)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	0 (0)	1 (4)	NS
HR (95% CI)	1 (ref)	NA	
Extensive cGVHD events (%)	6 (11)	1 (4)	NS
HR (95% CI)	1 (ref)	0.2 (0.03-1.7)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	4 (7)	2 (7)	NS
HR (95% CI)	1 (ref)	0.4 (0.1-2.2)	

英国のHLA適合同胞間移植では
30mg on day -1が至適量??

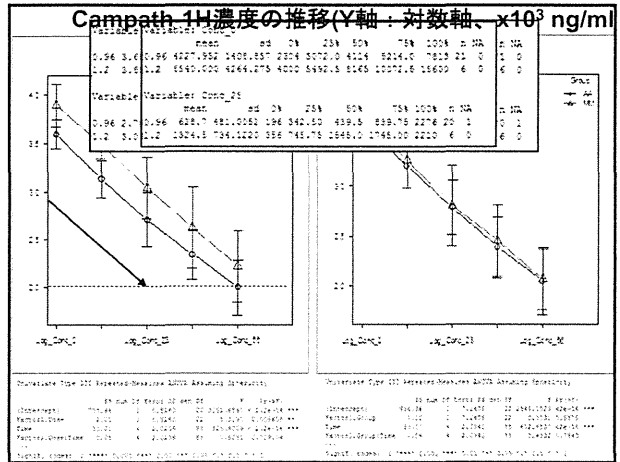
(Blood. 2010;116:3080-3088)

Campath減量試験での血中濃度測定

60mgから30mgへの減量でday 28の血中濃度の
中央値は7分の1ぐらいに減少する。

(Blood. 2010;116:3080-3088)

低用量アレムツズマブを用いた
進行期造血器腫瘍に対する
HLA不適合同種造血幹細胞移植の有効性の検討



欧米のHLA一致血縁者、非血縁者間移植においては
10~20mg/bodyのalemtuzumabが至適投与量では。

↓

日本人のGVHD発症率は欧米人よりも低い

日本人でのHLA不一致血縁者間移植なら
0.5 mg/kgまで減量しても可能では。

投与のタイミングはこれまでに合わせてday-4,-3で。
*1日投与量は最大15mg(2日で1バイアル(30mg))
を超えない。

対象 → 16歳
20歳以上、65歳未満

ドナーはHLA A,B,DRで2座以上不一致血縁者
HLA-抗原不一致までの血縁ドナーがいない
(ただし、移植後再発で強力なGVT効果を期待する場合には、
適切な血縁ドナーがいてもHLA不適合ドナーを優先しても良い)
JMDPにHLA 1遺伝子座不一致までのドナーがいない、もしくは待てない

Acute leukemia: 第一再発期以降あるいは初回治療抵抗性症例
* Ph+ALLや寛解導入が困難であった急性白血病では、CR1でも良い
CML: 第一急性転化期以降の症例
ML: 治療抵抗性症例あるいは自家移植後の再発例
MDS: 他の治療に反応せず重症あるいは最重症のAAIに相当する血球減少が持
続する症例あるいは芽球が20%以上に増加した症例
ATLL: 急性型あるいはリンパ腫型の症例
AA: 免疫抑制療法に反応せず重症あるいは最重症の規準を満たす症例

GVHD予防は
CsA 3mg/kg day-1~ target血中濃度は500ng/ml
MTX 10mg/m² day1, 7mg/m² day3,6,11

主要評価項目：
移植後60日の時点でドナー細胞が生着し、3度以上の急性
GVHDの発症が無く、かつ生存している場合に成功例と判
断する。

副次的評価項目：
(i) 1年再発率、非再発死亡率
(ii) 1年生存率
(iii) 免疫回復(CD4, CD8, CD4/8比, CD19, CD56, サイ
トメガロウイルス抗原血症陽性化頻度、EBV活性化頻度等)

2012年4月から2015年3月までの3年間で14症例を目標とする。

患者背景

*全例alemtuzumab併用

患者	移植時年齢	性別	疾患	移植時病期	前処置*	移植回数
1	60	男性	MDS (RAEB2)	初回無治療	Flu/ivBU2/TBI4	1
2	22	女性	AML (M4)	CR2	Flu/ivBU2/TBI4	2 (初回HLA一致同種)
3	43	男性	AML (M2)	PIF	CY/TBI	1
4	19	男性	AML (M2)	Rel1	Flu/ivBU2/TBI4	2 (初回バンク)
5	29	男性	ALL	Rel1	CY/TBI	1

ドナー情報

患者	ドナー	ドナー年齢	ドナー性	GVHD方向一致	HVG方向一致	血型	CD34陽性細胞数 [x 10 ⁶ /kg]	CD29陽性細胞数 [x 10 ⁶ /kg]
1	弟	57	末梢血	2座*	2座*	一致	3.8	1.0
2	兄	38	末梢血	2座	2座	major	3.9	2.7
3	妹	40	末梢血	3座	3座	一致	4.5	0.9
4	父	49	末梢血	2座	2座	minor	4.1	1.0
5	妹	25	末梢血	3座	3座	一致	3.9	0.9

* 1抗原・1遺伝子座不一致

移植後情報

生着日中央値: day 22

患者	生着日 (grst法用)	血小板 >2万/μl	移植後 CR	aGVHD	cGVHD	再発	最終転帰	死因
1	31 (-)	21	day28	—	limited	—	生存 196	/
2	20 (-)	到達せず	移植前 CR	grade I (skin 1)	/	—	死亡 85	ARDS 心不全
3	24 (-)	未到達	CRに 至らず	grade I (skin 2)	/	—	生存 56	/
4	18 (-)	16	day34	grade I (skin 2)	/	—	生存 42	/
5*	/	/	/	/	/	/	/	/

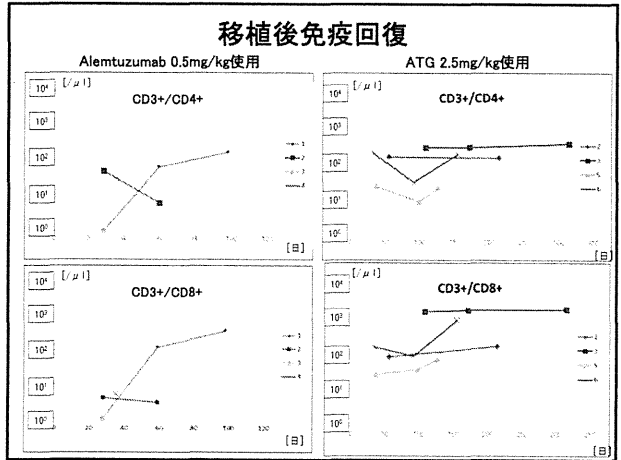
ATG 2.5mg/kg使用症例との比較 (n = 7)
 ・敗血症による早期死亡1例を除き全例生着
 生着中央日: day20 (G-CSF無使用例のみ day 27 (n = 3))
 ・寛解期移植 (n = 3) 全例無再発生存 (day 104, day 308 (aGVHD gradeIII, cGVHD extensive), day 710 (cGVHD limited without IST))
 ・非寛解期移植 (n = 4) 1名TRM (day 27) 3名原病死 (day 231, 288, 328)

ウイルス感染症

患者	移植前 CMV IgG (R/D)	移植前 EBV VCA IgG (R/D)	CMV+ 抗原血症	CMV 感染症	EBV-LPD	その他のウイルス感染症
1	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
2	+/+	+/+	あり	なし	なし	単純ヘルペス
3	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
4	+/+	+/+	なし	なし	なし	髄膜炎 (超因ウイルス不明)
5	+/+	+/+	/	/	/	/

* CMV抗原血症検査陽性症例はDHPG 5mg/kg投与で全例速やかに陰性化

ATG 2.5mg/kg使用症例との比較 (n = 7)
 ・CMV抗原血症検査陽性: 3名 (CMV disease発症例なし)
 ・EBV-LPDを1名発症
 ・その他のウイルス感染症: 軽度の出血性膀胱炎1名のみ



- ・Alemtuzumabの1日投与量は治験時よりも増えているが、投与開始日がday-4からとなり前処置がすでに開始されているためか、infusion reactionはほとんど問題とならない。
- ・評価可能症例では全例好中球生着を認めている。
- ・Grade 3以上の重篤なGVHDは認められていない。
- ・day 30の時点では、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞の回復はATG 2.5mg/kgよりも遅いのかもかもしれない。
- ・原病に対する効果の評価は現時点ではまだ難しい。

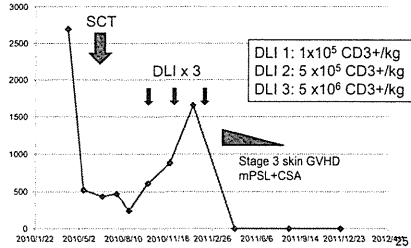
HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球輸注療法に関する日韓共同臨床治験

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
神田善伸

24

Campath-1Hハプロ移植後のDLI

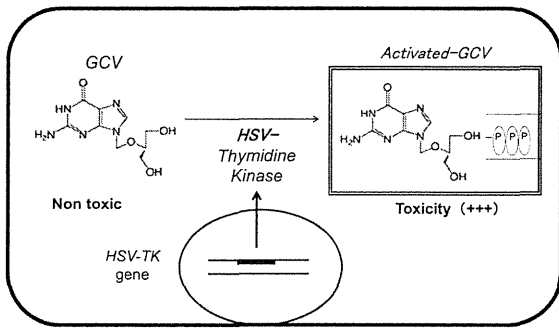
- 23歳男性、AML(M2)、t(8;21) in CR2
- 2010年5月母親からのHaploidentical SCT
- 2010年9月CSA終了。
- AML-MTG8の経過 (AML1-MTG8上昇時にCD33+CD56+細胞も増加)



DLIの位置づけ

- 血液学的再発に対する効果は限定的だが、MRDの段階で行えば、その後の再発を抑制する効果がある。
 - 特にHLA適合ドナーがない患者に対して、HLA不適合血縁者間移植と臍帯血移植を比較する際に、HLA不適合血縁者間移植の大きなアドバンテージとなりえる。
 - 一方で特にHLA不適合移植後のDLIはGVHDを増悪させるリスクがある。
- ↓
- HSV-TK遺伝子を導入したDLIを計画的に行うことはHLA不適合移植後の合理的な戦略である。

HSV-TK / GCV 自殺システム



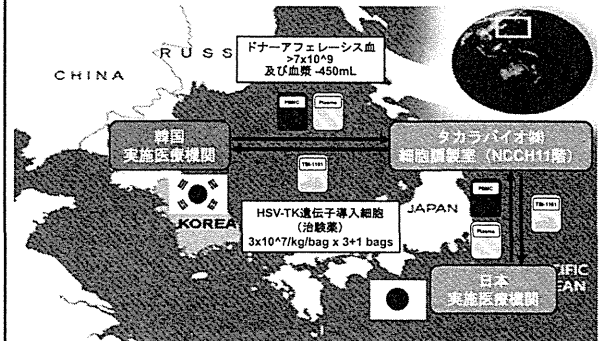
in vivo T細胞除去による
HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球
輸注療法に関する日韓共同臨床治験

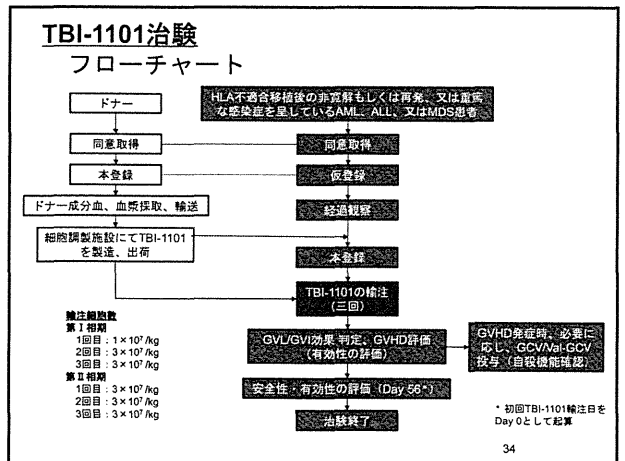
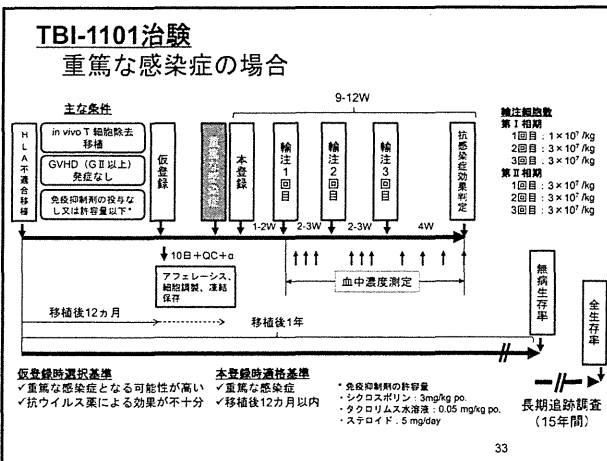
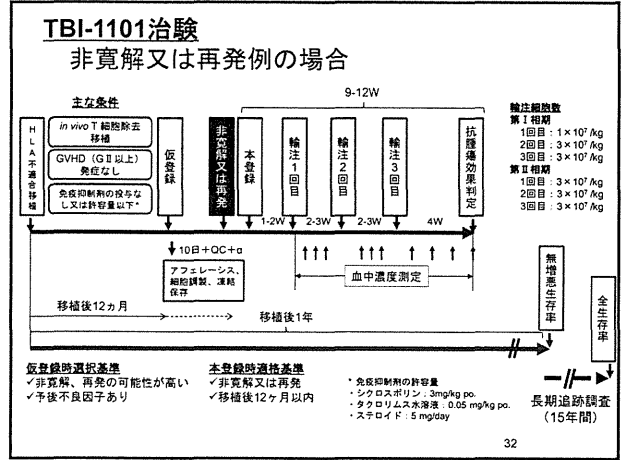
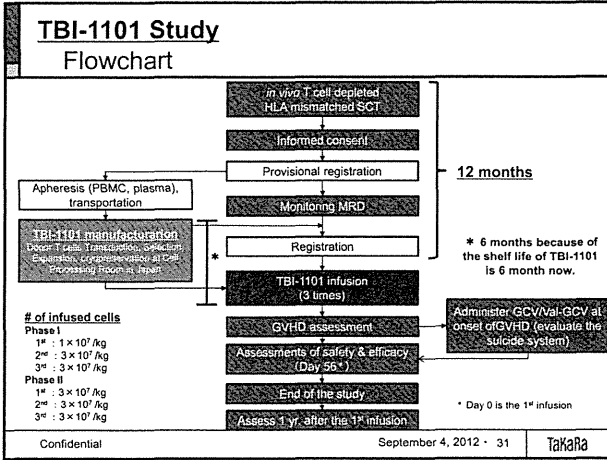
TBI-1101治験

TBI-1101治験
計画概要

- 治験課題名**
- HLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発患者、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している患者に対するHSV-TKドナーリンパ球 (TBI-1101) の安全性及び有効性の検討 (第I/II相臨床試験)
- 試験デザイン**
- 第I/II相非盲検試験
 - 国際共同試験 (日本、韓国)
- 試験の目的**
- 主要目的
 - 第I相期: 安全性、血中動態
 - 第II相期: 抗白血病効果、抗感染症効果、GCV投与によるGVHD沈静化能
- 対象**
- in vivo T細胞除去によるHLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している造血器悪性腫瘍の患者 (移植後12カ月以内)
- 目標症例数 (評価可能例として)**
- 第I相期: 3例
 - 第II相期: 27例
 - 合計: 30例

TBI-1101治験
日本・韓国国際共同治験





合同学会(神田班) 2013 1. 13

HLA-haploidentical myeloablative stem cell transplantation using anti-T-lymphocyte globulin for patients with high tumor burden

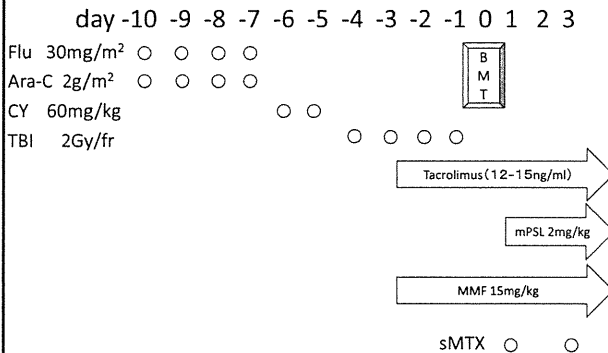


兵庫医科大学 内科学講座血液内科
池亀和博、石井慎一、海田勝仁、小川啓恭

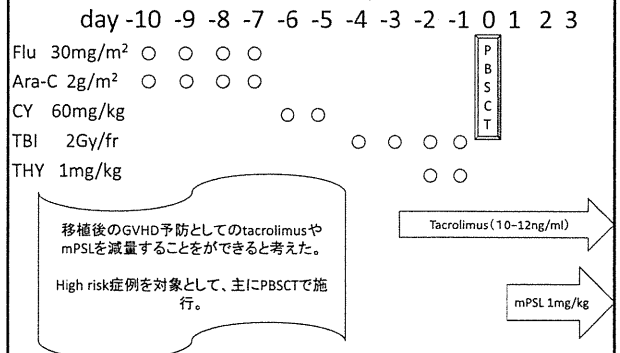
HLA半合致(2-3抗原不適合)移植

	2008.11	以後4年間	計
MAST	86	49	135
RIST	157	181	338
合計	243	230	473

骨髄破壊の前処置によるハプロ移植
(オリジナルレジメン) haplo-full original

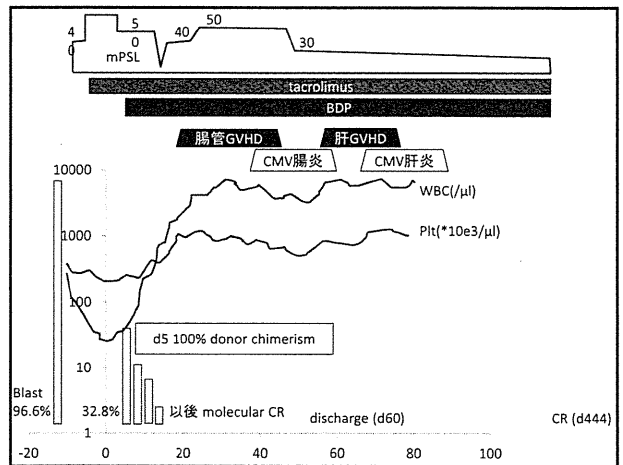


骨髄破壊の前処置によるハプロ移植
(ATGを加えたレジメン) haplo-full with ATG



症例

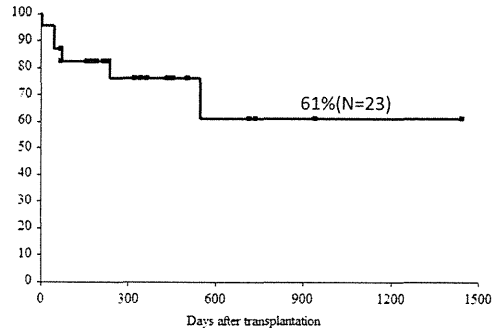
38歳女性 急性混合性白血病
既往歴 1型糖尿病
現病歴 38歳時に発症。
寛解導入不能で当科紹介となる。
→ハプロフル移植(haplo-full with ATG)を行った。
ドナー:母
HLA:GVH方向に2座/HVG方向に3座不一致



**haplo-full with ATG を施行した
23例での検討**

- 年齢: 中央値 34歳 (range, 17-46)
- 疾患
AML 8例 ALL 9例 NHL 5例 CMML 1例
- 病期
CR1 2例 CR2 2例 CR3 1例 IF 5例 RR 13例

**haplo-full with ATG を施行した
23例での検討**



- grade II -IVのGVHD
9例/23例 39.1%
- 主な死因
再発 6例 心不全1例 SOS 1例

少しGVHD多いような気がする。
ATG(THY) 2mg/kg in total では
やや少ないか?
2.5mg/kg or 3mg/kg ?

- ハプロ移植では様々なT細胞除去がなされている
In vitroでのT細胞除去(Pergia)
In vivoでのT細胞除去
high dose ATG(Bejing)
post transplant cyclophosphamide(Johns Hopkins)
- ATGの投与量により
移植後免疫不全となる場合
GVHDが強くなる場合
良好な経過をとる場合
現在の投与量では、ほぼ均等に分かれてる。
移植後の免疫抑制剤量で調節する。

まとめ

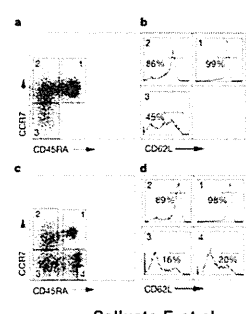
- ハプロフル移植にATGを追加することで、GVHDのリスクを軽減し、移植後のGVHD予防としてのステロイドやtacrolimusを減量することができた。
- High risk症例にも関わらず、移植後1500日の観察期間で、生存率61%と良好な成績を得ている。
- 今後ATGの至適投与量をさらに検討する。

MEK阻害剤によるアロ反応性 T細胞サブセットの選択的阻害効果と HLA不適合移植への応用可能性

辻藤岳郎 (佐賀大学医学部 血液・腫瘍内科)
 一戸辰夫 (広島大学原医研 血液・腫瘍内科)



“Naïve/memory T cell” paradigm and GVHD



a CD45RA vs CD62L (GCTF)

b CD45RA vs CD62L (GCTF)

c CD45RA vs CD62L (GCTF)

d CD45RA vs CD62L (GCTF)

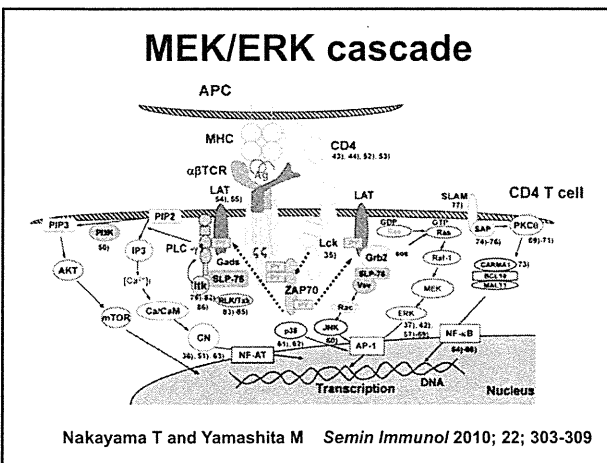
In murine GVHD models, increasing evidence suggests that naïve and central memory T cell subsets are more potent at inducing GVHD than effector memory T cells.

Anderson BE, et al. *JCI* 2003
Chen BJ, et al. *Blood* 2004 etc.

We showed that CMV-specific T cells in human are highly differentiated.

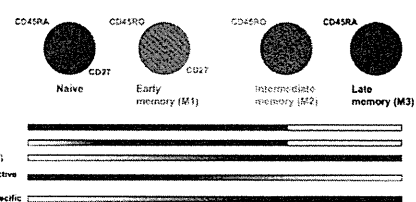
Ozdemir E, et al. *Blood* 2002

Sallusto F, et al.
Nature 1999; 401; 708-712



An idea of “selective inhibition”

CD45RA
CD27
CD28
CD57



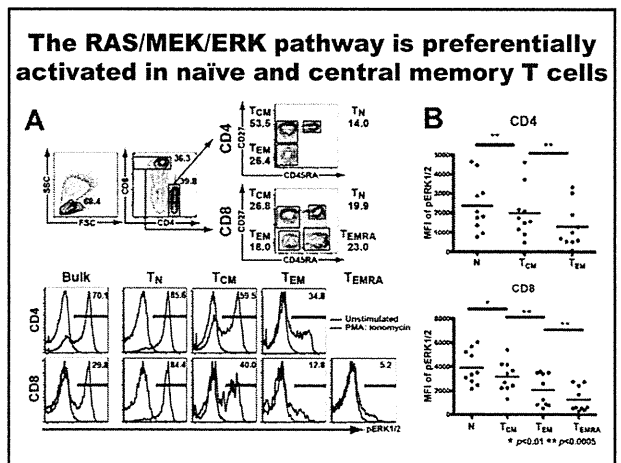
Naïve Early memory (M1) Intermediate memory (M2) Late memory (M3)

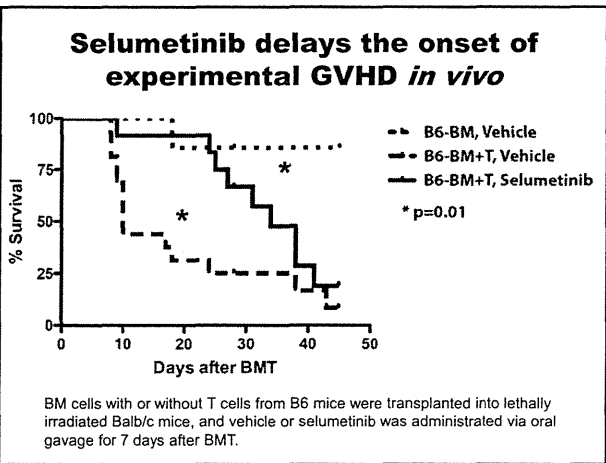
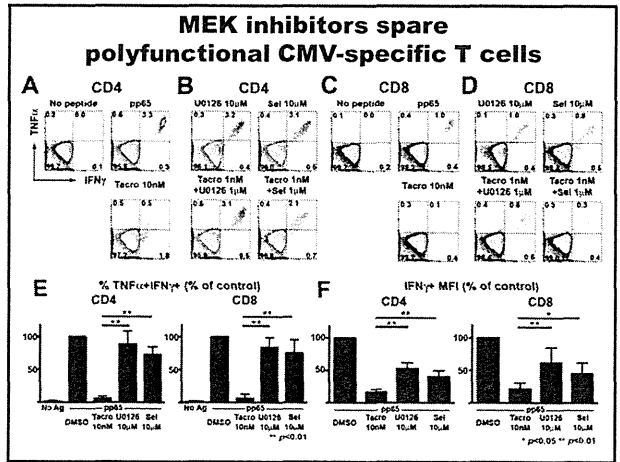
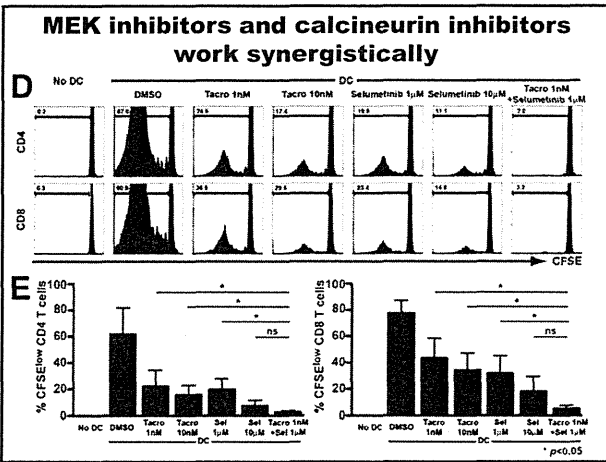
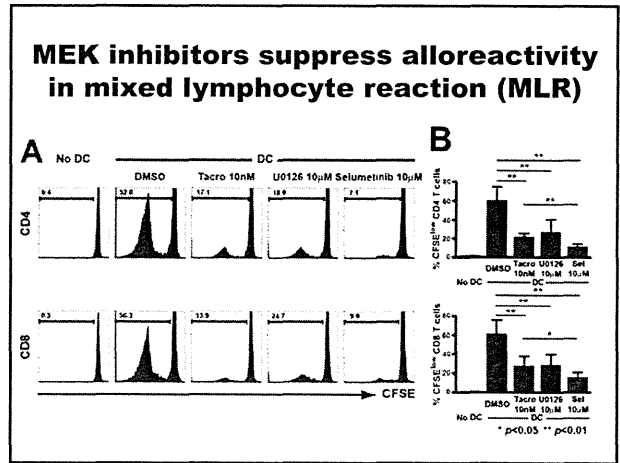
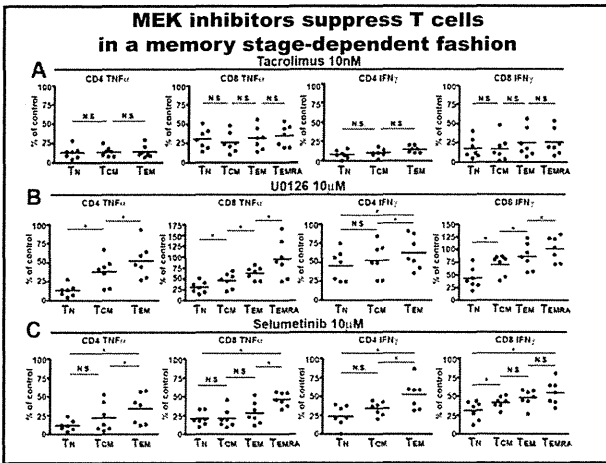
ERK1
IL-2
MIP-1 β
Alloreactive T cells
CMV-specific T cells

Kim et al., Ph.D. thesis, 2010

Is it possible to selectively inhibit naïve and early memory T cells, while sparing late memory T cells?

- ### Materials and methods
- Phospho-flow cytometry**
6-color flow cytometry to detect intracellular phosphorylated ERK1/2 (pERK).
 - Mixed lymphocyte reaction (MLR)**
Allogeneic PBMC or sorted naïve T cells were cultured with 25Gy-irradiated Mo-DC for 7 days.
 - Cytokine flow cytometry (CFC) to detect CMV- or EBV-specific T cells**
 - Murine experimental GVHD and administration of selumetinib**
Balb/c (H-2k^d) mice were irradiated 7.5Gy on day -1. On day 0, they received B6 cells (H-2k^b, 5x10⁶ T cell-depleted bone marrow cells and 0.5x10⁶ T cells). Selumetinib was administered via oral gavage from day 0 through day 7.





Summary

1. The RAS/MEK/ERK pathway is preferentially activated in naïve and central memory T cells, which is blocked by MEK inhibitors in a memory stage-dependent manner.
2. MEK inhibitors suppress alloreactivity as effectively as calcineurin inhibition, and it works synergistically with calcineurin inhibition.
3. MEK inhibition spares functions of effector memory T cells, resulting in sparing CMV- or EBV-specific immunity.
4. Selumetinib delays the onset of murine experimental GVHD *in vivo*.

再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究

岡山大学 血液・腫瘍内科 前田嘉信

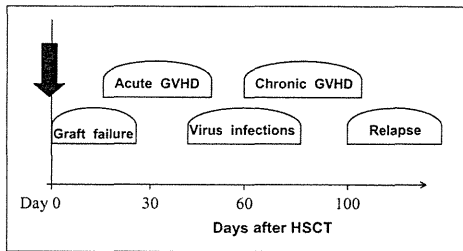
移植後支持療法を含めた治療法の改善によって長期生存者ととも慢性 GVHD は増加傾向にある。そのため、allo-HSCT 後の晩期合併症として慢性 GVHD コントロールの重要性は増している。しかし、慢性 GVHD は第一選択の治療である副腎皮質ステロイド療法を施行しても治療抵抗性を示す例が多い。難治性慢性 GVHD は著しく患者の QOL を損なうだけでなく致死的となり得る。従来から Th2 細胞の病態への関与が推定されているが、慢性 GVHD の発症メカニズムの解明は不十分であり、副腎皮質ステロイド以外に有効な治療法もいまだ確立されていない。我々は、マウス慢性 GVHD モデルを用い、リンパ節あるいは病変組織中に IL-17 産生細胞が多く存在すること、IL-17 ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合、有意に慢性 GVHD が軽減することを報告した。また、Th1 細胞の増加も認められ、IFN- γ ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合にも有意に慢性 GVHD が軽減した。以上より慢性 GVHD マウスモデルにおいて、慢性 GVHD の発症に Th2 細胞だけでなく Th1 細胞と Th17 細胞も関与していることが示唆された。

Am80 は、わが国で合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドであり、APL 治療における ATRA 耐性の克服と、ATRA を上回る治療効果が期待されている。また、Am80 には皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないため、皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。Am80 の様々の薬理作用に Th17 への分化抑制作用に加え IFN- γ 抑制効果が報告されている。慢性 GVHD マウスモデルにおいて Am80 を投与した群では、有意に慢性 GVHD が軽減され、特に皮膚病変の改善が顕著であった。また、Am80 投与のタイミングは発症前に投与した予防群、発症後に投与した治療群のどちらにおいても効果を認めた。これらの基礎研究を踏まえ、臨床試験において慢性 GVHD に対する Am80 の安全性と有効性を検討する予定である。

造血幹細胞移植における間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床研究

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
高橋義行 小島勢二

Cell Therapies for Complications following HSCT



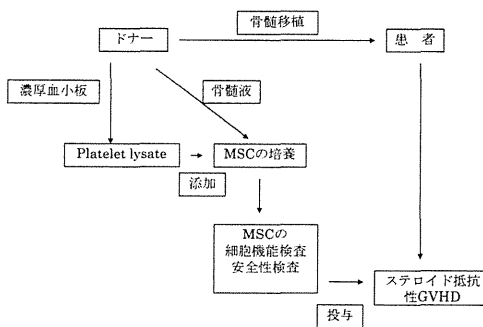
- 1) Graft failure, Acute GVHD → Mesenchymal stem cells(MSC)
- 2) Virus infections(CMV, EBV) → Virus antigen specific CTLs

造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性GVHDに対する骨髄間葉系細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床第1相試験

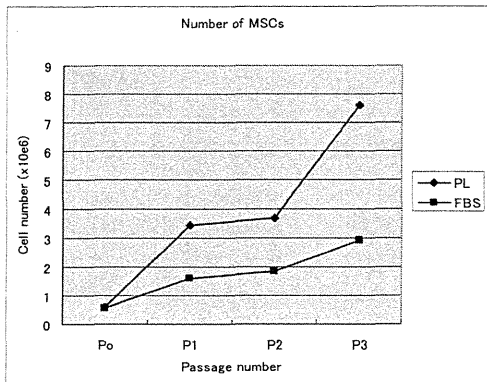
造血幹細胞移植における造血細胞生着促進を目的とした間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床研究

研究代表者
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 小島勢二
研究事務局
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座

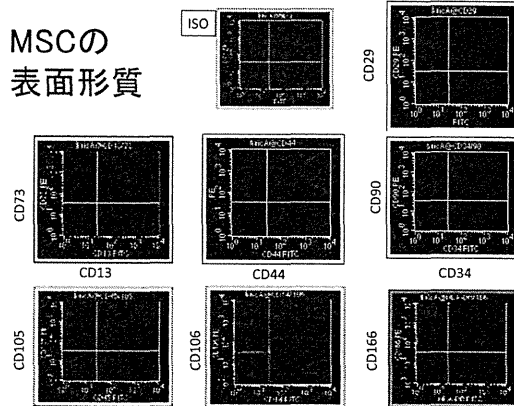
MSC投与までの流れ

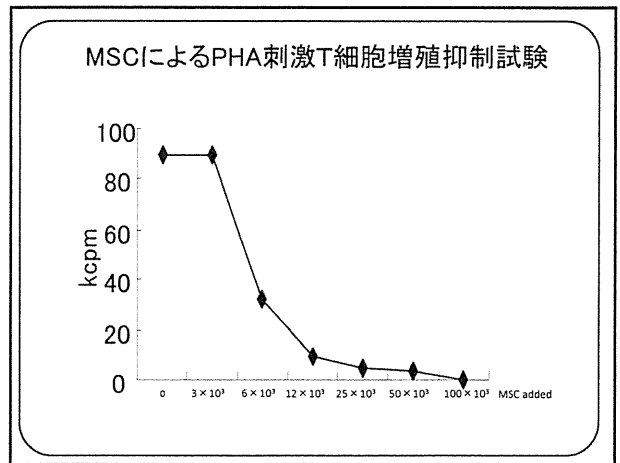
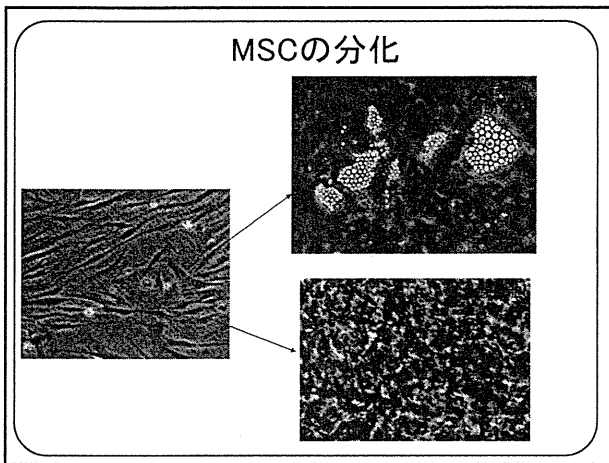


Comparison between Platlet lysate (PL) and FBS for MSC culture



MSCの表面形質



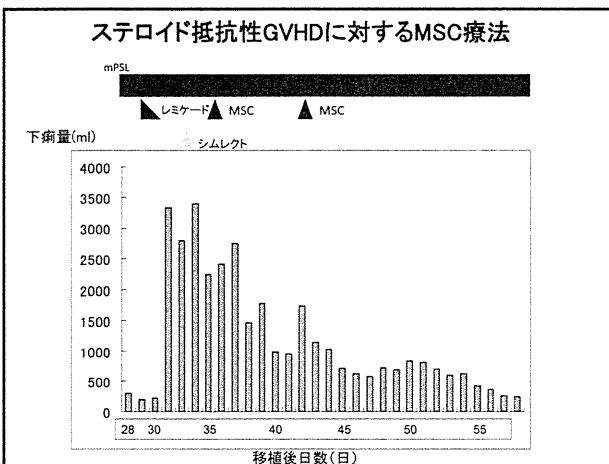
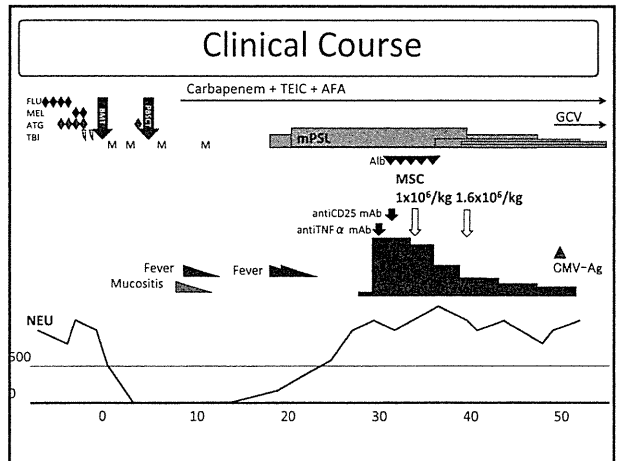


BMT Setting (13歳男児CMML)

HLA; A	B	C	DR	Gender; M to M
R 02:06	59:01	01:02	04:05	Blood Type; Match
11:01	67:01	07:02	15:01	GVHD prophylaxis
D 02:06	59:01	01:02	04:05	short MTX day1, 3, 7, 11
24:02	56:01	04:01	12:01	Tacrolimus

Regimen	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6
FLU 30mg/m ² x4	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆						
MEL 70mg/m ² x2														
ATG 2.5mg/kgx4														
TBI 2.5Gyx2														

Infused Cell Count;	NCC	3.6x10 ⁸ /kg	3.3x10 ⁸ /kg
	CD34	4.0x10 ⁶ /kg	1.9x10 ⁶ /kg



Summary of HSCT

Engraftment Neu>500;day25 Ret>10%; day28	Infection CMV antigenemia day48- GCV day90- CMV-CTL ADV/BKV Cystitis day86
Acute GVHD skin 0/gut 4/liver 0 grade 3	Chimerism day28 Complete Chimera day67 Complete Chimera