

201229026A

## 厚生労働科学研究費補助金

### 難治性疾患等克服研究事業 (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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

平成 25(2013)年 3 月 31 日

# 厚生労働科学研究費補助金

## 難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

Health and Labour Sciences Research Grants,  
Research on immunity allergy disease, Prevention and treatment,  
Ministry of Health, labour and Weafare

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一  
名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長

## 目 次

I. 研究組織	P7
II. 平成 24 年度総括研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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	P11
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長	
III. 平成 24 年度分担研究報告書	
1. URPBSCT に関する観察研究の遂行」と「患者の生涯支援システムの構築」 に関する研究	P23
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長	
2. 「ECP の導入とその有用性に関する検討」に関する研究	P31
岡本 真一郎 慶応義塾大学医学部 血液内科 教授	
3. 「ドナーの安全情報の公開および観察研究」	P37
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	
4. 「血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備」に関する研究	P43
豊嶋 崇徳 北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野 血液内科学 教授	
5. 「URPBSCT 認定施設の拡充」に関する研究	P49
田中 淳司 北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野 血液内科学 准教授	
6. 「ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取における安全かつ効率的な採取 を目指した採取法の標準化と採取量評価のための CD34 陽性細胞測定方法の標 準化」に関する研究	P55
上田 恭典 倉敷中央病院 血液内科 主任部長	
7. 「URPBSCT と URBMT の比較研究」の遂行に関する研究	P63
長藤 宏司 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門 准教授	
8. 「CD34 陽性細胞数の測定法の至適化」に関する研究	P69
高橋 聡 東京大学医科学研究所・血液腫瘍学 准教授	
9. 「URPBSC を利用した養子免疫療法の検討」に関する研究	P73
西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教	
10. 「ドナー生涯フォローの基盤作り」に関する研究	P79
飯田 美奈子 愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興講座 助教	

IV. 研究班会議記録	P85
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	P119
VI. 研究成果の刊行物	P127

# I . 研究組織

平成 24 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

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

### 研 究 組 織

	氏 名	所 属
研究代表者	宮 村 耕 一	名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
研究分担者	岡本 真一郎	慶應義塾大学 医学部 血液内科
	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
	豊 嶋 崇 徳	北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野
	田 中 淳 司	北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野
	上 田 恭 典	倉敷中央病院 血液内科
	長 藤 宏 司	久留米大学医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科部門
	高 橋 聡	東京大学医科学研究所・血液腫瘍学
	西 田 徹 也	名古屋大学医学部附属病院 血液内科
	飯田 美奈子	愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興寄附講座

## Ⅱ．平成 24 年度総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

総括研究報告書

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

研究代表者 宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長

研究要旨 「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（平成20年度～22年度）においては国内外の調査を行い、日本骨髄バンク・関連学会・移植施設と協力して、非血縁者間末梢血幹細胞移植(URPBSCT)を安全に開始するための各種基準・マニュアルの作成などを整備し、平成22年10月1日に同移植が開始された。これを受け第二期3年では、以下の①～④についての研究を行い、ドナー及びレシピエント双方の安全性の向上および関連バンクの関係を強化するなど、移植医療の成績向上をめざす。

- ① ドナーの安全性: ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取における安全性の確認のために「ドナーの安全およびQOLの調査研究」を行い公表する。また「ドナーの生涯フォローの基盤作り」を世界BMT機構と連携を取りつつ、短期および中長期の安全性を確保する基盤を作る。「G-CSFの外来投与と一日採取のための基盤整備」を行いドナーの安全性に加え、利便性を検討する。
- ② レシピエントの安全と成績向上: 第一期で開始された「URPBSCTに関する観察研究」を行い、安全性を確認するとともに、それを基盤に次の成績向上のための臨床研究を立案する。PBSCTで課題となる慢性GVHDの治療に対し、体外紫外線治療(ECP)の導入に絞りこれを実現する。造血幹細胞や免疫担当細胞が豊富に含まれるPBSCTの特性を利用する、「高齢者ミニ移植の開発」および「養子免疫療法」の可能性を検討する。
- ③ 関連バンクの関係強化: 「非血縁者移植ソース決定のアルゴリズム作成」によりURPBSCT導入に伴い複雑になるドナー選択の道筋を明らかにするとともに、「骨髄・臍帯血両バンクのドナー検索の一元化」を行い、迅速に最適のドナー検索ができるシステムを臍帯血バンクの協力も得て検討する。
- ④ 安全管理・品質保証の推進: 欧米で行われているFACT/JACIEの相互監視システムを調査し本邦の実情に合わせた形で導入を検討する。凍結手順、

細胞数定量などを標準化するとともに、各施設の体制強化にも協力する。  
 これらの研究はすべて関係する倫理指針を順守して行われ、ドナーの安全と人権に最大の配慮を置き遂行された。第二期2年目の平成24年度においては、  
 ①ドナー安全については計画通り執行できたが、②の非血縁者間末梢血幹細胞移植の施行数が伸び悩み、同移植の本邦定着のためには、さらなる改善が必要であることが明らかになった。③④については、次年度で完成する基盤ができつつある。

岡本 真一郎

慶應義塾大学 医学部

血液内科 教授

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

豊嶋 崇徳

北海道大学大学院 医学研究科

血液内科学分野 教授

田中 淳司

北海道大学大学院 医学研究科

血液内科学分野 准教授

上田 恭典

倉敷中央病院 血液内科 主任部長

長藤 宏司

久留米大学医学部 内科学講座

血液・腫瘍内科部門 准教授

高橋 聡

東京大学医科学研究所・血液腫瘍学

准教授

西田 徹也

名古屋大学医学部附属病院

血液内科 助教

飯田 美奈子

愛知医科大学医学部

造血細胞移植振興寄附講座 助教

#### 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確保の検証を行い、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. 研究方法

- ① ドナー生涯フォローの基盤作り（飯田）：23年度のワークショップに続き、4月に行われる WBMT 会議で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集の方法について決定する。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。
- ② 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引き続きアップデートに公開するとともに、23年度完成させた「ドナー安全とQOLの観察研究」（H24.4-H26.3）を遂行し、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（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、23年度の自施設の経験をもとに指針案を作成する。ドナー安全に留意し調査検討し（H24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 URPBSCTに関する観察研究の遂行（宮村）：第一期で開始した「URPBSCTの前向き観察研究（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)。
- ⑤ URPBSCT認定施設の拡充（田中）：23年度の調査により14施設が認定基準を満たしながら、今後も申請できないと回答とした。また申請したくても施設基準を満たさず申請できない施設も多い。これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やす。（研究期間内）
- ⑥ 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行（長藤）：両移植ソースの比較を行うにあたり、最適matched pair studyと決定した。この研究計画書を完成し、実施する(H24.4-H26.3)。
- ⑦ ECPの導入と有用性の検討（岡本）：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。23年度に引き続き、厚労省が必要なデータを調査提出し、早期導入実現を果たす。
- ⑧ 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。二次癌以外にも生活習慣病、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、それまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を23年度に作成した。この手帳を電子化するとともに全国の意見を取り入れた第二版を作成する(-H25.3)。
- ⑨ 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進と検査法の標準化（高橋、田中、上田）：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(H24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)。23年度に引き続き全国で行われている移植検査方法を調査し、標準化を行う（高梨：研究協力者）(-H25.3)。「慢性GVHDの有無を期待効用に反映させた臨床決断分析」を用い非血縁ドナー選択のアルゴリズムを作成する（神田：研究協力者）(研究期間内)。

- ⑩ 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備（豊嶋）：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(本年度)。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(本年度)。
- ⑪ URPBSCを利用した養子免疫療法の検討（西田）：豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した高齢者移植（金：研究協力者）養子免疫療法の研究を進める。23年度示したバンクの細胞の二次利用の規則策定方法を具体化し、骨髄バンクへ提言を行う。

### C. 研究結果

平成23年7月の合同班会議では各研究者の課題の進捗状況を全国の移植施設に報告し、平成23年12月には骨髄移植推進財団と「URPBSCT 移植推進会議」を行い、研究目的の達成度と課題について検討し、平成24年1月の合同班会議では、これらの課題の解決にむけて全国の施設と討議した。

平成23年度末で URPBSCT の施行数は12例に留まっていた。この要因として、多くのドナーが「採取施設の通える範囲である」というドナー安全の見地より設けられた基準に合わないためであった。さらにこれを分析すると、URPBSCT 施設が少ないということが原因と特定された。すなわち平成23年末の末梢血幹細胞採取認定施設は35施設であったが、地域に偏りが見られ、特にドナー候補数が多い埼玉県、千葉県、京都府にURPBSCT 施設がないこと、施設があるが広い地域をカバーしていないため、約半数のドナーが基準

を満たさない県として愛知県、福岡県があげられた。この解決のためには、第一に URPBSCT 認定施設を増やすことであり、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」によりフローサイトメトリーがないために URPBSCT 認定施設に申請できない 11 施設に本機器の設置に援助が与えられた。これらにより上記 3 府県にも認定施設となるなど、新たに 11 施設が増えることになり、施設数 60 施設ドナーカバー率を 80%以上にしていく見込みである。次に議論されたのは、URPBSCT 認定施設以外の財団認定施設が、その施設の診療圏のドナーに対して緊急の場合の対応を行うことである。これについては非血縁者間骨髄移植において沖縄県のドナーが採取を九州の施設に行く場合に、沖縄県の非認定施設にお願いした実績を参考にしたものである。これにより、ほぼ全ドナーが居住地により非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナー候補となれると考えられる。現在全国にこの点についてアンケート調査を行っているが、半数の施設で可能となっている。

昨年までの 12 例の採取例において、ドナー選択基準、施設基準、採取マニュアルに従い行われており、大きな問題となっていないが、採取量の規定通りに取ると血小板数の低下することがあり、これについては骨髄移植推進財団より関係施設に注意喚起がなされた。今年度はドナー採取について米国の調査を行い、多くの情報を得ることができた。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。移植患者手帳については、改訂第二版を作成し、現在スマートフォンでも患者が確認できるように検討中である。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。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成中である。班会議にてバンクの骨髄移植ドナーからの DLI の研究的利用の手順が発表さえ、それを元に今後の末梢血幹細胞ソースの研究的利用について討論した。

#### D. 考察

本研究班には新しく開始された治療法の安全性と有効性を確認する作業、欧米と比較して遅れているインフラをそれに近づけるという、明確な研究課題がある。URPBSCT ドナーの安全確保は第一期の当研究班の最も重要な目的であり、これに配慮した基盤を整備した。新規研究では URPBSCT の開始にあたり、これを検証することを第一の目的とした。ドナー安全については QOL を含め観察しており、問題点があれば適宜対応をしている。ドナーの中長期の全例調査はわが国の厚生労働科学研究で最初に開始され、現在 WBMT（世界 BMT 機構）の目的の一つとなっている。わが国がこれの中心となることが期待されている。また多忙なドナーからは入院期間の短縮が求められており、安全を確保したうえでの G-CSF の外来投与、一日採取の実現に向けた取り組みが求められており、欧米の調査を踏まえ今後提案を行う必要がある。URPBSCT が本邦でも安全な治療法であることの確認のための「同観察研究」は必要である。URPBSCT は GVHD を増やす懸念があり、この治療に必要な ECP の治験・GVHD 予防法の臨床研究を開始することは、患者の要望も強くわが国にとって必須なことである。レシピエントの生涯フォローも臓器移植と同様に求められており、移植患者手帳はその一法であるが、患者のデータをどこまでここに取り込むかは今後の課題である。URPBSCT 開始に伴い非血縁者の至適ドナーを検索するための新しいアルゴリズム開発と異なるバンクで別々のコーディネートが行われている無駄をなくすためにコーディネートを一つのシステムに一元化することが必要である。欧米では厳しい相互監視により細胞治療の安全性と品質管理が保

証されている。わが国では「院内における血液細胞処理指針」を出したところであり、まずこれがきちんと行われているかの検証が必要である。豊富に含まれる PBSC の利用は高齢者移植、養子免疫療法など本法に必要な医療技術である。

本研究は骨髄バンクや学会との連携が必要であり、各バンク、学会の関連委員会の委員および、海外の調査や海外機関の協力が必要なことより WBMT をはじめ国際組織の役員も配置したことが特色である。このような特徴を利用し、平成 23 年度には施設拡大、ドナーおよび患者手帳の配布、世界移植機構のワークショップ開催を通じドナーフォロー、品質管理について討論、ドナーおよび患者の安全をみる臨床試験等を遂行できたと考えられる。

#### E. 結論

URPBSCT の施行例は当初の予想に比較して大変少ない回数であった。2 回の班会議と 1 回の打合せにおいて、URPBSCT の現状について検討が行われ、採取の安全および URPBSCT の推進に向けての問題点を検討し適切と考えられる対応を行った。欧米と比較して遅れているインフラをそれに近づけるとい研究課題については、昨年作成された目標に向けて、各研究者においては、それに基づいたインフラ整備、プロトコルの作成および実施、基礎的な検討、各機関との打合、国際会議への参加などを行い、確実に目標に向かい進めることができた。

#### F. 健康危険情報

血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーにおける全例のフォローにより報告された比較的重篤な短期および中長期の有害事象については、日本造血細胞移植学会ホームページ上に開示されている。URPBSCT においては比較的重篤な有害事象の報告はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y,

Fukuda T, Koder Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2012;

2. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia / myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. Bone Marrow Transplant 2012;

3. Ihira M, Enomoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Asano Y, Tsuzuki M, Emi N, Goto T, Miyamura K, Matsumoto K, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Development of quantitative RT-PCR assays for detection of three classes of HHV-6B gene transcripts. J Med Virol 2012; 84: 1388-95.

4. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. Leukemia 2012;

5. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. Bone Marrow Transplant 2012;

6. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S,

- Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci* 2012; 103: 1688-94.
7. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I mutation in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia is associated with a highly aggressive disease phenotype: three case reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
8. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Ito M, Harigae H. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 31-7.
9. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol* 2012; 95: 409-19.
10. 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* 2012; 47: 387-94.
11. 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-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012; 119: 2409-16.
12. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Ymamamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of CD34(+) CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia* 2012;
13. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 550-6.
14. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Sugimoto K, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Goto T, Koyama D, Yokohata E, Kubota N, Kamoshita S, Miyamura K, Matsumoto K, Ito M, Naoe T. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol* 2012; 95: 428-33.
15. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci* 2012;
16. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I Mutation in Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with a Highly Aggressive Disease Phenotype: Three Case Reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
17. Tatsunori Goto, Katsuya Ikuta, Yoshihiro Inamoto,

Sonoko Kamoshita, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Nobuhiko Imahashi, Shokichi Tsukamoto, Yukiyasu Ozawa, Katsunori Sasaki, Masafumi Ito, Yutaka Kohgo, Koichi Miyamura: Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2012; 97(1): 125-34.

18. Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, Nagai H, Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K. "[A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia]." *Jpn J Antibiot* 2012; 65(4): 271-87.

19. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J; for the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. "Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation." *Ann Oncol*. 2012

## 2. 学会発表

1. 日本国内の非血縁者末梢血幹細胞移植の現状  
宮村 耕一 シンポジウム 5

第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

2. Different effect of HLA allele mismatch on the outcome of unrelated BMT between two time periods  
Yoshinobu Kanda, Junya Kanda, Yoshinobu Maeda, Tatsuo Ichinohe, Kazuhiko Kakihana, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Keisei Kawa, Satoshi Morita, Yasuo

Morishima

第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

3. Impact of ABO incompatibility on the outcome of hematopoietic cell transplantation  
Fumihiko Kimura, Junya Kanda, Yoshinobu Kanda, Ken Ishiyama, Toshio Yabe, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuki Ohashi, Masami Inoue, Keisei Kawa, Koji Kato, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura 第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

4. Clinical impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in CML  
Kazuteru Ohashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Arinobu Tojo, Koichi Miyamura, Jun Ishikawa, Yasuo Morishima, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Fumitaka Nagamura, Hisashi Sakamaki

第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

5. UCB transplantation vs. related transplantation with HLA 1-AG mismatch in the GVH direction  
Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Shunichi Kato, Naoyuki Uchida, Seitaro Terakura, Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Takahiro Fukuda, Michihiro Hidaka, Tokiko Nagamura-Inoue, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda 第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

6. Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: Early results from the SENSOR study  
Toshihiro Miyamoto, Kochi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hata, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada, 第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

7. Intestinal macrophages of recipient origin participate

in acute GVHD and i-TAM after allo-HSCT Daisuke Koyama, Masafumi Ito, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Kyoko Watanabe, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Aika Seto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Takeo Yamaguchi, Koichi Miyamura 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

8. A retrospective analysis for Predictive factors for COP/BOOP following HSCT based on TRUMP data Hideki Nakasone, Onizuka, Nobuhiko Suzuki, Atsushi Wake, Kazuhiko Kakihana, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura, Hisashi, Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yasuo Morishima, Koji Kato, Ritsuro Suzuki, Takahiro Fukuda

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

9. Clinical significance of day 0 marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Naomi Kubota, Sonoko Kamoshita, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Masafumi Ito, Koichi Miyamura, 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

10. Attempting a timeline survival disadvantage in the recipients who have delayed engraftment

Yuichi Hasegawa, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara, Kazumi Suzukawa, Hideto Takahashi, Takahiro Fukuda, Kazuki Ohashi, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Shigeru Chiba 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

11. The effectiveness of macrophage-targeted therapy by dexamethasone palmitate for refractory GVHD

Satoshi Nishiwaki, Takayuki Nakayama, Makoto Murata, Tetsuya Nishida, Seitaro Terakura, Shigeki Saito, Tomonori Kato, Hiroki Mizuno, Nobuhiko Imahashi, Aika Seto, Yukiyasu Ozawa, Koichi

Miyamura, Masafumi Ito, Shinya Toyokuni, Keisuke Nagao, Tomoki Naoe

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

12. Prophylactic antifungal therapy in patient undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Kyoko Watanabe, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

13. Efficacy and safety of LEED regimen followed by auto-PBSCT for malignant lymphoma Naoko Kanemitsu, Shingo Kurahashi, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Kyoko Watakabe, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

14. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia not in complete remission

Emi Yokohata, Naomi Kubota, Sonoko Kamoshita, Kyoko Watakabe, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Aika Seto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

### Ⅲ. 平成 24 年度分担研究報告書

研究項目:「URPBSCTに関する観察研究の遂行」と「患者の生涯支援  
システムの構築」に関する研究  
研究分担者:宮村 耕一先生

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
研究分担報告書

「URPBSCTに関する観察研究の遂行」と「患者の生涯支援システムの構築」に関する研究

研究分担者 宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長

研究要旨

「URPBSCTに関する観察研究の遂行」については、認定施設におけるIRBの承認、前処置開始までのデータセンターへの症例登録が必須であるが、これが遵守されない場合があったため、対応策を作成した。「患者の生涯支援システムの構築」においては、造血幹細胞移植健康手帳第二版を作成し、現在スマートフォン版を作成している。

A. 研究目的

(1) 第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。本研究の結果を元に「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)。

(2) 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。二次癌以外にも生活習慣病、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造血幹細胞移植健康手帳を作成し、その後新しく発生した疾患の治療の参考とする。また長期の合併症についてのデータを集める手段としての役割を検討する。

B. 研究方法

(1) 本研究の遂行を見守り、問題があれば、その解決をはかる。非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設で、臨床試験審査委員

会・倫理委員会への提出を促す。プロトコールに問題があれば、改定する。

(2) 造血幹細胞移植健康手帳を作成し、外来患者約300人に配布したが、これに対する患者、移植医師双方に行ったアンケートに基づき改訂第二版を作成する。

C. 研究結果 (1年目前期)

(1) 「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、平成24年まで12例の移植が行われ、うち2例の登録がなされていない。これは前処置開始までに登録を終了しなければならないところ、倫理委員会の承認がなされていないことと、主治医が登録を忘れていたためである。これに対し各施設に倫理委員会の手続きを急ぐことをお願いするとともに、主治医への周知を徹底し、前処置開始3日前までに登録されていない施設には本研究事務局からの督促を行うルールを作成した。

(2) 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造血幹細胞移植健康手帳を作成し、全国の希望者に300部配布しアンケートを行った。簡単な医療記録、ワクチン接種歴、アントラサイクリン系薬剤のおよその投与量がわかる形への改訂を行い改訂第二版を出版した。またスマートフォン版についてはAndroid版の作成を開始した。また生涯において患者が自分の移植歴をどのように持つかについて、関連部局、団体と打合せを行った。

#### D. 考察

(1) 平成22年に10月に開始されたURPBSCTは平成23年末までに12例だけが登録された。しかし2例は登録されなかった。全例が登録できるように、各施設に倫理委員会の手続きを急ぐことをお願いするとともに、主治医が確実に登録するための督促などの方法を導入した。登録されなかった症例を評価する方法の検討も必要である。(2) 母子保健法に基づく母子健康手帳、被爆者援護法に基づく被爆者健康手帳のように、法的な整備がなされることにより、医療補助やデータ把握などの課題は解決されると考えられる。

#### E. 結論

「URPBSCTに関する観察研究」が開始されたが、症例の登録システムに問題が見つかり対応した。また生涯にわたり有効に造血幹細胞移植健康手帳を利用してもらうためには関連団体だけでなく行政との連携が必要でありそれを開始した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;
2. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia / myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant* 2012;
3. Ihira M, Enomoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Asano Y, Tsuzuki M, Emi N, Goto T, Miyamura K, Matsumoto K, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Development of quantitative RT-PCR assays for detection of three classes of HHV-6B gene transcripts. *J Med Virol* 2012; 84: 1388-95.
4. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with

- HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* 2012;
5. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplant* 2012;
  6. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci* 2012; 103: 1688-94.
  7. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I mutation in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia is associated with a highly aggressive disease phenotype: three case reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
  8. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Ito M, Harigae H. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 31-7.
  9. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol* 2012; 95: 409-19.
  10. 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* 2012; 47: 387-94.
  11. 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-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012; 119: 2409-16.
  12. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Yamamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of CD34(+) CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia* 2012;
  13. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 550-6.