

研究分担者報告書

「URPBSCTに関する観察研究の遂行」「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

所属 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、平成25年度末までに38例中35例が登録された。50例で解析を行い安全性を確認後、HLA不適合移植の開始を検討する予定である。「患者の生涯支援システムの構築」においては、全国に複数ある造血幹細胞移植健康手帳を統一したものを作るとともに、スマートフォンで利用できる電子版を作成した。

A. 研究目的

第一期で開始した「URPBSCT 観察研究」を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。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患者手帳を作成し、その後新しく発生した疾患の治療の参考とする。また患者の保護、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も検討する。

B. 研究方法

本研究の遂行を見守り、問題があれば、その解決をはかる。患者健康手帳については、アンケートを元に作成した第二版を広く配布する。同様の試みを行っているグループと連携を取る。

C. 研究結果

「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、現在まで35例の登録がなされている。現在まで健康被害情報はない。登録、データ入力についても、平成25年度は問題なく行われている。患者健康手帳は20施設以上に配布され利用されるとともに、同様な試みが複数の施設で行われており、3月9日に関連施設が集まり、学会ガイドラインも参考にした統一版を作成することになった。

D. 考察

平成22年10月に開始されたURPBSCTは現在まで38例の移植数に留まっている。HLA A, B, C, DRの遺伝子型一致ドナーからの移植に限っていること、採取施設の近傍のドナーに限るなどの制限があるためである。本研究の結果により非血縁者間末梢血幹細胞移植の有用性が確認されたあと、HLA不適合に広げる予定である。ここにおいてGVHD予防法の強化についての研究が必要となる。非

血縁者間末梢血幹細胞移植を全例前方視的に登録し、できるだけ均一なプロトコールの中で、前処置、GVHD予防の最適化を図っていくことが、将来の移植の成績に結びつくことを示しつつ、質の高い臨床研究を行っていくことが重要であることが会議で確認された。

患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍、生活習慣病の早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、名古屋第一赤十字病院の患者165人に配布した。その後第二版を作り全国の希望する施設に配布した。今後は学会が主導したガイドラインに基づいた手帳を作成する必要がある。また患者の保護になる形や、患者の生涯のデータを把握するシステムなどは、広く議論を重ねていくことが必要である。

E. 結論

「URPBSCT に関する観察研究」が開始され進捗は緩徐であるが確実に増加しており、本研究の解析を持って広がるものと考えられる。生涯にわたり有効に手帳を利用してもらうためにはさらなる工夫が必要であり、同様の試みを試行錯誤しているグループや学会と一緒に取り組むことが求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T. The demarcation between younger and older acute

myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer* 2013; **119**(18): 3326-33.

2. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J* 2013; **3**: e164.

3. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(11): 1389-94.

4. 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. 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* 2013; **24**(6): 1594-602.
5. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. The recipient CXCL10 + 1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol* 2013; **146**(2): 104-11.
6. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(10): 1317-23.
7. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2013; **88**(6): 477-84.
8. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol* 2013; **98**(2): 206-13.
9. Miyamura K. [Increasing options of stem cell sources]. *Rinsho Ketsueki* 2013; **54**(2): 145-55.
10. 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* 2013; **48**(4): 529-36.
11. 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. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(9): 1198-204.
12. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N,

- Niederwieser D, Gratwohl A. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone Marrow Transplant* 2013; **38**(12): 1633-1637.
13. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S, Ohashi Y, Takaue Y, Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol* 2013; **88**(4): 294-300.
14. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2013; **161**(4): 566-77.
15. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2013; **38**(12): 1638-1642.
16. 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 A1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* 2013; **27**(2): 286-94.
17. Kanamori T, Kayukawa S, Kikuchi T, Totani H, Miyamura K, Ito M, Kataoka T. [Case report: a case of donor cell-derived diffuse large B-cell lymphoma after 24-year remission of acute myeloid leukemia followed by successful allogeneic bone marrow transplantation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2013; **102**(3): 721-3.
18. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(8): 1077-83.
19. 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* 2013; **48**(1): 56-62.

20.Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Ozawa Y, Sasaki K, Ito M, Kohgo Y, Miyamura K. Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2013; **97**(1): 125-34.

21.Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. 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* 2013; **19**(2): 240-6.

2. 学会発表

1. 脳実質内に多発性腫瘍を形成して再燃した多発性骨髄種の1例

渡壁 恭子、鴨下 園子、川島 直実、横畠絵美、小山 大輔、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、

第2回日本血液学会東海地方会 名古屋市
2013年4月

2.Comparison of UCBT with UMBT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy.

田中 正嗣、宮村 耕一、寺倉 精太郎、今井陽俊、内田 直之、吾郷 浩厚、衛藤 徹也、

大橋 一輝、福田 隆浩、谷口 修一、森 慎一郎、長村一井上 登紀子、熱田 由子、岡本 真一郎

第75回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

3.The demarcation between younger and older AML patients: A pooled analysis of 3 JALSG studies

柳田 正光、大竹 茂樹、宮脇 修一、坂巻 壽、佐倉 徹、前田 智也、宮村 耕一、麻生 範雄、翁 家國、宮武 淳一、神林 裕行、竹内 仁、高橋 正知、土橋 史明、清井 仁、宮崎 泰司、惠美 宣彦、小林 幸夫、大野 竜三、直江 知樹

第75回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

4.Effect of graft sources on allo-SCT outcome in adults with CML in the era of Imatinib

大橋 一輝、長村 登紀子、長村 文孝、東條 有伸、宮村 耕一、石川 淳、森島 泰雄、森 毅彦、熱田 由子、坂巻 壽

第75回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

5.Preliminary report of a phase 1/2 study of ponatinib in Japanese patients with Ph+

Leukemias Tetsuzo Tauchi、Arinobu Tojo 中前 博久、小林 幸夫、Shinichiro Okamoto、宮村 耕一、許 泰一、岩崎 浩己、畠 清彦、直江 知樹、

第75回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

6. Clinical outcome of Primary central nervous system lymphoma: A single institute experience

渡壁 恭子、加藤 実穂、加賀谷 裕介、鴨下 園子、川島 直実、横畠 絵美、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

7. Clinical characteristics of chronic GVHD patients and outcome of systemic steroid therapy

川島 直実、加賀谷 裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

8. Investigation of efficacy and prognostic factors of allo-HSCT for MDS

横畠 絵美、加藤 実穂、加賀谷 裕介、川島 直実、鴨下 園子、渡壁 恭子、小山 大輔、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

9. 名古屋第一赤十字病院における骨髄バンクコーディネーター状況

金光 奈緒子、加賀谷 裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

10. Cytomegalovirus colitis after allogenic stem cell transplantation

倉橋 信悟、加賀谷 裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、金光 奈緒子、小澤 幸泰、山口 丈夫、伊藤 雅文、宮村 耕一
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

11. Nilotinib in CML-CP patients with suboptimal response (SoR) to imatinib (IM): SENSOR 12-month data

宮村 耕一、宮本 敏浩、黒川 峰夫、谷本 光音、山本 一仁、谷脇 雅史、木村 晋也、大屋敷 一馬、川口 辰哉、松村 到、波多 智子、鶴見 寿、直江 知樹、日野 雅之、田所 誠司、目黒 邦昭、兵頭 英出夫、山本 正英、久保 恒明、塚田 順一、尼ヶ崎 太郎、近藤 翠、河原 英治、柳田 正光
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

12. The phase II trial of the medium-dose VP/CY/TBI conditioning before allo-SCT for ALL in adult.

重松 明男、横畠 絵美、鬼塚 真仁、藤澤 信、鈴木 律朗、熱田 由子、畑中 一生、古川 達雄、伊藤 俊朗、小林 直樹、加藤 淳、宮村 耕一、福田 隆浩、森島 泰雄、今村 雅寛
第 75 回日本血液学会学術集会 札幌
2013.10

13. Phase I/II trial of imatinib dose reduction study for CML-CP patients: The JALSG

石川 真穂、大西 一功、宮村 耕一、青山 泰孝、魚嶋 伸彦、直江 知樹

第 75 回日本血液学会学術集会 札幌

2013.10

14. The effect of sex mismatch on outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

大島 久美、今橋 伸彦、谷口 修一、大橋 一輝、福田 隆浩、宮村 耕一、森 毅彦、衛藤 徹也、森島 泰雄、長村 登紀子、坂巻 壽、熱田 由子、村田 誠

第 75 回日本血液学会学術集会 札幌

2013.10

15. Severe infectious complications after intensive chemotherapy for acute leukemia

小澤 幸泰、加藤 実穂、加賀谷 裕介、川島 直実、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、金光 奈緒子、倉橋 信悟、宮村 耕一

第 75 回日本血液学会学術集会 札幌

2013.10

16. 同種造血幹細胞移植後の晩期再発に関する検討: 晩期合併症とQOL Working Groupによる後方視的研究

山下 卓也、桑原 英幸、大橋 一輝、内田 直之、福田 隆浩、宮村 耕一、森 慎一郎、加藤 剛二、田中 淳司、足立 壮一、熱田 由子

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄

2014.3

17. 非血縁者間骨髄移植におけるHLA不適合方向が移植成績に及ぼす影響

- JSHCT HLAワーキンググループによる後方視的解析

諫田 淳也、前田 嘉信、大橋 一輝、福田 隆浩、宮村 耕一、森 慎一郎、

森島 泰雄、熱田 由子、神田 善伸

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄

2014.3

18. 血縁者間同種移植においてGVH方向のallele不適合はGVHDのリスク因子となる

藤 重夫、諫田 淳也、池亀 和博、森島 聡子、宮本 敏浩、日高 道弘、

久保 恒明、宮村 耕一、足立 壮一、一戸 辰夫、熱田 由子、神田 善伸

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄

2014.3

19. 同種臍帯血移植におけるCMV 再活性化に対しHLA 不一致が及ぼす影響

横山 寿行、加藤 俊一、近藤 英生、前田 嘉信、佐治 博夫、西田 徹也、

諫田 淳也、内田 直之、藤原実名美、宮村 耕一、片山 義雄、高橋 聡、

長村登紀子、加藤 剛二、熱田 由子、神田 善伸

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄

2014.3

20. 非血縁者間骨髄移植における高リスクアレル不適合(HR-MM)の影響の再検討

神田 善伸、諫田 淳也、熱田 由子、藤 重夫、前田 嘉信、一戸 辰夫、

高梨美乃子、大橋 一輝、福田 隆浩、宮村 耕一、森 毅彦、澤田 明久、

森 慎一郎

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄

2014.3

21. 再生不良性貧血における疾患感受性HLA アレルと生着不全との関係

山崎 宏人、森 毅彦、康 秀男、大西 康、賀古 真一、宮村 耕一、小澤 幸泰、内田 直之、大橋 一輝、佐尾 浩、坂巻 壽、森島 泰雄、加藤 剛二、鈴木 律朗、中尾 眞二
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

22. 同種造血細胞移植Day100 以降の肺炎球菌感染症の特徴と予後
沖中 敬二、井上 明威、高野久仁子、藤重夫、田島 絹子、内田 直之、垣花 和、小川 啓恭、宮村 耕一、坂巻 壽、矢部 普正、森島 泰雄、加藤 剛二、鈴木 律朗、福田 隆浩
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

23. HLA-DR 血清一座ミスマッチ非血縁ドナーからの移植成績
倉橋 信悟、加賀谷裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横島 絵美、清水奈緒子、小澤 幸泰、宮村 耕二
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

24. 同種造血細胞移植後における鉄過剰症の自然経過の検討
鴨下 園子、後藤 辰徳、加藤 実穂、加賀屋裕介、川島 直実、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕二
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

25. 同種造血細胞移植患者とその他血液疾患患者におけるL-AMB の安全性の比較検討
向山 直樹、池田 義明、加藤 実穂、加賀谷裕介、川島 直実、鴨下 園子、渡壁 恭子、横島 絵美、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、野田 幸裕、森 一博
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

26. 同種造血細胞移植患者に対する運動療法の効果
中村 和司、高木 寛人、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横島 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

27. 同種造血細胞移植における膝伸展筋力低下に影響を及ぼす因子の検討
高木 寛人、中村 和司、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横島 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴1、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

28. 当院における高齢者同種造血細胞移植成績の検討
川島 直実、加藤 実穂、加賀谷裕介、鴨

下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水
奈緒子、宮村 耕一

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

29. 同種造血幹細胞移植後のびまん性肺胞
出血に対し、ステロイドパルス療法を施行
し救命に 成功した 1 例

加賀谷裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川
島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水
奈緒子、宮村 耕一

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「ECP(Extracorporeal photopheresis)による

慢性 GVHD(CGVHD)治療の現状と我が国への ECP の導入について」の研究

研究分担者:岡本 真一郎先生

研究分担者報告書

ECP (Extracorporeal photopheresis) による慢性 GVHD (CGVHD) 治療の現状と
我が国への ECP 導入について

研究分担者 岡本 真一郎 慶應義塾大学 医学部 血液内科 教授
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

研究要旨：CGVHD に対するセカンドラインの治療としての ECP の有用性と安全性を評価する臨床試験のプロトコールを作成し実施準備を整えた。対象は NIH 診断基準での CGVHD でステロイド抵抗性・依存性・不耐性とし、様々な視点からの評価基準を設定し、その有効性を少数例からも明らかにできるように設定した。実施施設は 3 施設とし、1 年間で評価可能な 10 症例をエントリーすることを目指す。今後は、その適応拡大も視野に入れ、急性 GVHD も対象とした多数例での ECP の有効性と治療への位置づけを明らかにする臨床試験を、学会主導で行うことが不可欠と考えられた。

A. 研究目的

現在、慢性 GVHD (CGVHD) の治療の第一選択はステロイドであるが、有効性そして長期使用に伴う合併症からは理想的な治療とは言いがたい。また、ステロイドに抵抗性・依存性・不耐性の症例に対するセカンドラインの治療は確立されていない。しかし、一方で、silorimus、ECP などの新規治療の有効性を示唆する報告が蓄積されており、ECP は CGVHD の second line の治療として C-1 レベルの recommendation となっている。

ECP に関しては、学会から「早期導入を要望する医療ニーズの高い医療機器等に関する要望書」を厚生労働省に提出し、ニーズ検でテラコス社の機器が選定されてからこれまでに様々な組織との折衝を行い、2015 年より承認へ向けての臨床試験開始されることとなった (図 1)。今回は、その臨床試験プロトコール・具体的な実施計画を

を作成したのでその内容について報告する。

B. 方法

ステロイド抵抗性・依存性・不耐性の CGVHD を対象として、短期間 (1 年間) で ECP の安全性と有効性を確認する多施設共同非対照・非盲検試験とし、目標症例数は 10 症例に設定した。また、実施医療機関は 3 施設 (日本赤十字社 名古屋第一赤十字病院、慶應義塾大学病院、国立大学法人 北海道大学病院) とし、短期間で症例をリクルートできるように配慮した。

C. 結果

試験機器コード名：TC-V (完全閉鎖式体外循環装置米国 Therakos 社により海外で製造販売されている第三世代の ECP 機器-試験機器の構成は本体、キット、メトキサレン溶液、UV ランプである。

対象症例：血縁または非血縁ドナーからの造血幹細胞移植後に、GVHD ガイドラインに従い慢性 GVHD と診断された患者で、ステロイド抵抗性または依存性および不耐容と判断されている患者を対象とすることとした。具体的な定義を表 1 に示す

有効性の評価：ECP 治療開始直前の 2 週間と、ECP 治療 24 週時の最終治療日を含む直前 2 週間での NIH 基準で定められた治療効果判定（表 2）に加えて、患者に処方された全身療法（経口および静脈注射投与）に用いるステロイドの量をそれぞれ累積し、PSL 換算（mg/体重/日）で累積量を比較した際のステロイドの増減による効果判定を組み合わせた総合的な治療効果判定を行うこととした（表 3）。ステロイドの増減に関しては、ステロイド量 25%程度の減量を目標に治療を行い、-25%以上を目安に「減」を判定する。わずかでも増量した場合は「増」、それ以外を「同」と判定する。なお、データの欠損など何らかの理由で判定が不可能になった場合は判定不能とすることとした。

副次的効果：治療効果の主要評価項目としては上記を設定したが、経時的な治療効果判定を同時に施行することとした。具体的には、慢性 GVHD の臓器別スコアの表に従って、ECP 治療開始前 1 か月以内、ECP 治療開始後第 4、8、12、16、20、24、28、32、36 週目の臓器別スコアとステロイド減量の有無と程度を記録し評価する。加えて ECP 治療開始前 1 か月以内、ECP 治療開始後第 4、8、12、16、20、24、36 週目に EQ-5D を用いて QOL を評価することとした。

経時的ステロイド量変化：ECP 治療開始直前の 2 週間、ECP 治療開始後第 4、8、12、16、20、24 週目の 2 日目の治療日を含む直

前の 2 週間および第 28、32、36 週目の観察日を含む直前 2 週間の全身療法（経口および静脈注射投与）として患者に処方されたステロイド量（PSL 換算（mg/体重/日）の累積量）を記録し、ステロイド減量をもたらす臨床的影響（患者の状態や併用薬剤の使用状況等）も含めて治験責任（分担）医師が総合的にその経時的変化を評価することとした。

安全性の評価に関しては表 4 に示す項目を設定した。治療スケジュールは表 5 に示す通りである。今後の治験及び薬事承認に関しては治験期間 2014 年 3 月～2015 年 6 月薬事承認申請：2015 年 7 月、承認取得：2016 年 1 月、保険償還申請：2016 年 2 月、保険償還価格公示：2016 年 6 月、販売開始：2016 年 6 月を予定している。ECP は経験豊富な 3 つの移植施設に設置し、全国から症例をリクルートして短期間に治療を終了することを目指す。

D. 考察、E. 結論

全世界で広く使用されている ECP 療法が普及してない日本においては、カルシニューリン阻害剤とプレドニンを併用して慢性 GVHD の治療が行われている。しかし、効果は決して満足いくものではない。加えて長期に渡る大量のステロイド投与による重篤な感染症、骨粗しょう症などを引き起こすため、治療に伴う mortality, morbidity も大きな問題となっている。ECP は体内に免疫抑制剤を入れることはないので感染症の心配もなく、極めて優れた治療法である。わが国でも今後、非血縁間同種末梢血幹細胞移植が近い将来急速に増え、深刻な慢性 GVHD 患者が増加することが予測される。

また、免疫抑制剤等の継続的な投与が必要なくなるため、ECPは患者を社会復帰させることのできる極めて有用な治療である。今回は移植後100日以降のGVHDとすることで、急性および慢性GVHDの両者が適応となるが、移植後の時間を100日以降と設定することで、急性期の急性GVHDがエントリーされることを回避でき、将来的に急性GVHDへの適応拡大に役立つデータの収集が期待される。また、承認が得られた後は、日本造血細胞移植学会主導の臨床試験として前向き試験を実施し、ECPの至適な適応を明確にしていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aisa Y, Mori T, Kato J, Yamane A, Kohashi S, Kikuchi T, Okamoto S. Validation of NIH consensus criteria for diagnosis and severity-grading of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2013;97(2):263-71.

2. Tomita H, Fuchimoto Y, Mori T, Kato J, Uemura T, Handa M, Tazawa H, Ohdan H, Okamoto S, Kuroda T. Production of anti-ABO blood group antibodies after minor ABO-incompatible bone marrow transplantation in NOD/SCID/gamma(c)(null) mice. *Clin Transplant.* 2013;27(6):E702-8.

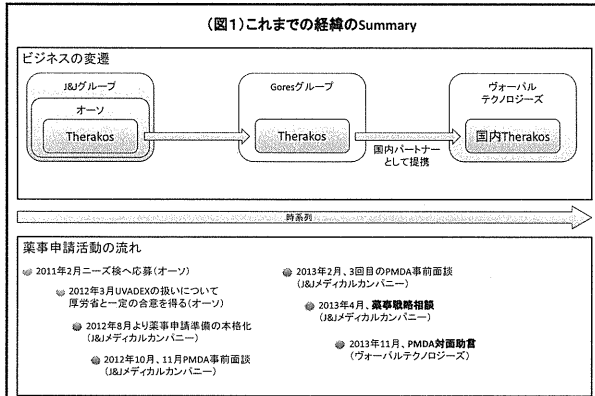
2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(図1)これまでの経緯のSummary



(表1)ステロイド抵抗性/依存性/不耐容の定義

ステロイド抵抗性	PSL 1mg/kg/日 を2週間投与しても増悪する場合、あるいは4～8週間0.5mg/kg/日以上のPSLを継続したにもかかわらず改善しない場合
ステロイド依存性	症状再燃のためPSLを0.5mg/kg/日未満に減量できない場合、もしくは長期的(8週間継続投与を目安とする)にPSLを0.25mg/kg/日以下に減量できない場合
ステロイド不耐容	副作用のためステロイドに不耐である場合

(表2)有効性評価項目

1. 治療効果判定

ECP治療前(1か月以内)とECP治療24週時の臓器別スコアを比較し、GVHDガイドラインの治療効果判定基準に準拠し設定された表に従って判定する。

治療効果判定基準	判定
慢性GVHDによる全ての臓器障害が消失(不可逆病変は進行が見られない)(Complete Response)	CR
慢性GVHDによる障害の改善がみられ、悪化がない	PR
いずれの臓器障害において、改善も悪化もみられない(No Change)	NC
障害の悪化がみられる場合	PD
データの欠損など何らかの理由で判定が不可能になった場合	判定不能

(表3)有効性評価項目【主要評価項目】

治療効果判定の結果、およびステロイド量変化に基づき得られた判定の結果を以下の表に当てはめ、本試験の有効性を評価する。

		治療効果判定			
		CR	PR	NC	PD
ステロイド量変化	減	有効	有効	有効	無効
	同	有効	有効	無効	無効
	増	無効	無効	無効	無効

(表4)安全性評価項目

項目	観察内容	評価項目
1.ECP治療前の観察	各ECP治療前(計31回) ECP治療週毎(計15回)	バイタルサイン(座位血圧、体温、脈拍数、SpO ₂) 体重(連続する3日又は12日のECP治療に対して1回)
2.ECP治療中の観察	各ECP治療中(計31回)	ブラッドアクセス確保状態 ECP治療条件(トキシサレン溶液使用量、血流量、時間、使用された抗凝固剤の種類および量)
3.臨床検査	治療開始前1か月以内、治療開始後第4、8、12、16、20、24および36週時(計8回)、可能な限り中止時	一般血液検査(赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値) 血液生化学検査(クレアチニン、原虫糞菌、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、LDH、総蛋白)
4.一般全身状態	治療開始前1か月以内、治療開始後第4、8、12、16、20、24および36週(計8回)、可能な限り中止時	Karnofsky Performance Scale による評価
5.有害事象	初回ECP治療開始時よりフォローアップ期間まで	有害事象

(表5)治療 schedule

治療期間	頻度	ECP療法日数	治療回数
第1週	—	1回/日を連続した3日間行う	3回
第2週～第12週	毎週	1回/日を連続した2日間行う	22回
第16、20、24週	4週毎	1回/日を連続した2日間行う	6回

原則、治療は連続した日程で行い、やむを得ない場合のみ第1週は1回目の治療から5日以内に、第2週目以降は1回目の治療から4日以内にその週に定められた回数の治療を行うことは許容される。

・フォローアップ期 25～36週目第28、32、36週目に経過観察

研究項目:「ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行」
に関する研究

研究分担者:日野 雅之先生

研究分担者報告書

「ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行」に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

2014年2月4日現在までに本邦で36例の非血縁ドナー末梢血幹細胞採取が実施され、重篤な有害事象は生じておらず、ドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取ドナーへの影響に関するアンケート方式による観察研究を開始し、末梢血幹細胞提供ドナー21例のアンケートを回収している。

A.研究目的

日本骨髄バンクドナー安全委員会と協力し、最新のドナー安全情報を公開するとともに、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」を施行し、末梢血幹細胞提供ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄提供ドナーと比較する。

B.方法

日本骨髄バンクドナー安全委員会に委員として参加し、非血縁者間末梢血幹細胞提供ドナーのコーディネートおよび採取がスムーズに安全に行われるように協力して検証し、必要な場合は、末梢血幹細胞採取マニュアルを改訂する。合わせてSF-36を用いたアンケート方式による「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」を実施し、

骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナー負担を比較する。

C.結果

2014年2月4日時点で36例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。全例、上肢からの採取が可能で、大腿静脈アクセスが必要であった例はなかった。29例は1日目で採取が終了し、7例が2日目の採取を行った。初日の採取時間は2時間～6時間27分であった。重大な健康被害は生じていないが、5例が初日採取後の血小板数が8万/mm³以下（最低値5.6万/mm³）となった。ドナー1体重あたりの処理量は105～254mlであり、血小板数との明らかな逆相関はみられなかった。2日目の採取が必要であった7例の採取日当日の血小板数は9～18.6万/mm³であり、採取後の血小板数は5～11.4万/mm³となった。うち1例は初日採取後の血小板数は7.7万/mm³となり、多血小板血漿を輸注さ

れた。いずれの症例においても出血はみられなかった。有害事象は疼痛以外に不眠、疲労などがあったが、全過程を通して重篤な有害事象はなかった。また、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」(目標症例数は両群100名ずつ)は骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーにアンケート調査を実施し、末梢血幹細胞提供ドナー21例のアンケートを回収中である。

D. 考察

初回の末梢血幹細胞採取後に血小板数が8万/mm³以下となった例は13.9%でみられたが、いずれの症例においても出血はみられなかった。2日目の採取が必要であった例は19.4%あり、必ずしもG-CSF投与4日目採取で多いわけではなかった。全過程を通じて重篤な有害事象は発生しておらず、策定したドナー適格基準、採取マニュアルは適切であったと思われる。「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」の進捗状況は、骨髄採取に比し、末梢血幹細胞採取が3分の1であり、末梢血幹細胞移植の増加が必要である。末梢血幹細胞採取認定施設は増えているが、現在、ドナー居住地から採取施設まで1時間以内という条件があり、50.6%のドナーが骨髄しか提供できない。今後、すべてのドナーが両方の選択ができるように認定施設を拡大する必要がある。

E. 結論

末梢血幹細胞採取36例の結果、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁末梢血幹細胞採取は、安全に実施可

能であった。しかし、末梢血幹細胞移植件数は予想より少なく、認定施設を増やし、ドナーの制限を解除することで、すべての患者およびドナーに両方の機会が与えられる必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 日野雅之、中前博久、梅本由香里：末梢血幹細胞採取。東條有伸編 G-CSF の基礎と臨床 医学ジャーナル社 pp175-186, 2013
2. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A: PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. Bone Marrow Transplant 49, 195-200, 2014
3. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R: Clinical Factors Predicting the Response of Acute Graft-versus-Host Disease to Corticosteroid Therapy: An Analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 19, 1183-1189, 2013
4. Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, Nakane

- T, Nakamae M, Hirose A, Hagihara K, Nakao Y, Terada Y, Ohsawa M, Hino M: Risk factors affecting cardiac left-ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in the chronic phase of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48:581-562, 2013
5. 中前博久、中根孝彦、日野雅之：造血幹細胞移植時の心筋障害。田村和夫編 血液疾患治療に伴う合併症対策 医学ジャーナル社 pp180-189, 2013
- 2) 学会発表
1. Nakamae H, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Nanno S, Yoshimura T, Koh S, Okamura H, Nagasaki J, Nakane T, Nakamae M, Hirose A, Hino M: HLA Haplo-Identical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using High-Dose Cyclophosphamide Post-Transplantation For Poor Prognosis Or Refractory Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Pilot Study At a Single Center. 55th American Society of Hematology. New Orleans, Dec 7-10, 2013
2. Nakane T, Nakamae H, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Yamashita T, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Takami A, Yamaguchi T, Hino M, Fukuda T: Gvhd Prophylaxis With Mycophenolate Mofetil and Calcineurin Inhibitor In Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation From HLA-Matched Siblings or 7-8/8 HLA-Matched Unrelated Volunteer Donors: A Japanese, Multicenter, Phase II Trial. 55th American Society of Hematology. New Orleans, Dec 7-10, 2013
3. Nanno S, Koh H, Sakabe M, Nagasaki J, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Inaba A, Aimoto M, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, Nakashima Y, Hagihara K, Nakao Y, Nakane T, Terada Y, Nakamae H, Hino M: Risk factor for hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. 第75回日本血液学会総会 ロイトン札幌、札幌、10月11日～13日、2013年
4. Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, Kanamori H, Ohashi K, Hidaka M, Yano S, Hatanaka K, Kohno A, Moriuchi Y, Ago H, Yamashita T, Hino M, Yamaguchi T, Fukuda T: Voriconazole vs itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A randomized trial. 第75回日本血液学会総会 ロイトン札幌、札幌、10月11日～13日、2013年
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究項目：「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
研究分担者：豊嶋 崇徳先生

研究分担者報告書

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

研究分担者 豊嶋 崇徳

北海道大学大学院 医学研究科 内科学講座 血液内科学分野 教授

研究要旨

末梢血幹細胞移植の適正推進のために、日本造血細胞移植学会のGVHDガイドラインを改訂し、第3版を作成し、現在、刊行に向けた最終段階にある。これによって、血縁者間および非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の普及と成績向上に寄与することが期待される。

A. 研究目的：非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の適正推進

B. 方法

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の普及が遅れている理由の一つは、GVHDの増加、重症化の懸念である。そこで、GVHDの診断、治療に関する日本造血細胞移植学会ガイドラインの見直しを行った。

C. 結果

前回の改定から数年経過しており、診断、治療に関しアップデートの必要な個所が多数あった。とくに、同種末梢血幹細胞移植のGVHD予防法として国際的に評価されつつある抗胸腺細胞グロブリンの記載が不十分であり、最新の知見を盛り込んだ改定を行った。今後、学会での審議を経て、ガイドライン改訂版として公表する。

D. 考察

GVHDガイドラインの改定により、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の普及と成績向上に寄与することが期待される。

E. 結論

GVHDガイドラインの改定を行い、まもなく第3版として刊行予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan N, Numata A, Ito A, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K: Quantification of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 121(5):840-848, 2013

2. Shima T, Forraz N, Sato N, Yamauchi T, Iwasaki H, Takenaka K, Akashi K, McGuckin C, Teshima T: A novel filtration method for cord blood processing using a polyester fabric filter. *Int J Lab Hematol* 35:436-446, 2013

3. Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F,