

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：24402
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591068
 研究課題名（和文）造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病、非感染性肺合併症の予測、予防に関する研究
 研究課題名（英文）Prediction and prophylaxis of graft-versus-host disease and late-onset non-infectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation
 研究代表者
 中前 博久（NAKAMAE HIROHISA）
 大阪市立大学・大学院医学研究科・血液腫瘍制御学・准教授
 研究者番号：30364003

研究成果の概要（和文）：平成 22 年より単施設前向き観察コホート研究「同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の発症予測のための簡便な血漿バイオマーカーの確立」を行っており。また、BDP を用いた消化管急性 GVHD の早期治療のための非無作為化非盲検非対称 phase I/II 試験「同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) に対するベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤 (BDP) の安全性・有効性および有効性予測因子の検討」を計画し、現在、施行中である。

研究成果の概要（英文）：Since 2010, we have been performing a single center prospective observational study entitled “Establishment of convenient plasma biomarker for prediction of graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation”. Furthermore, we planned and have also been performing a new non-blind, open-label and single arm phase II study entitled “Verification of safety and efficacy, and analysis of predictive factors for treatment response to beclomethasone dipropionate (BDP) and for gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”. The objective is to investigate the early initiation of therapy for gastrointestinal acute GVHD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：同種幹細胞移植、移植片対宿主病 (GVHD)、遅発性非感染性肺合併症 (LONIPCs)、Beclomethasone dipropionate (BDP)

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主反応は、皮膚、腸管、肝臓などを標的臓器とした移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) として知られており、重篤な GVHD を合併した症例の移植関連死亡率は非常に高く、大きな問題となっている。同種造血幹細胞移植後の GVHD については、フローサイトを用いた細胞内サイトカイン分析や proteomics 解析などが行われてきた (Blood. 2009;113:273-8, BBMT. 2005;15:33-8)。しかしながらこれらの解析は臨床現場では汎用性、簡便性に欠けるといふ大きな問題を有していた。

また、消化管粘膜は大量抗癌剤や放射線療法の影響を受けやすく、同種造血幹細胞移植前処置による腸管粘膜の障害から LPS などにより活性化した単球やマクロファージなどからサイトカインストームが誘導され、これによりさらに粘膜障害が進行し、さらに LPS が誘導されることにより、サイトカインストームが増悪するという、腸管粘膜を起点としたループが全身の急性 GVHD へ発展に重要な役割を果たしているという報告がある (Int J Hematol. 2003;78:181-7)。したがって、早期に腸管の急性 GVHD を抑制することが全身の急性 GVHD の重症化の抑制につながる可能性がある。Beclomethasone dipropionate (BDP) は強力な抗炎症作用を持つステロイドであるが、腸管や気管支粘膜のエステラーゼにより活性化され、局所にて作用する。BDP は内服ではほとんど粘膜から吸収されず、急速に肝臓で代謝されるため全身副作用は少なく、局所治療として気管支喘息やリウマチ、クローン病などの治療に用いられている。BDP は本邦では吸入薬として気管支喘息の治療に認可されている。近年、シ

アトルの Fred Hutchinson Cancer Research Center の Macdonald GB らにより、同種造血幹細胞移植後の腸管の GVHD に対して有効であることが、ランダム化試験によって証明された (Gastroenterology. 1998;115:28-35)。本邦においても、三浦らが同様に、腸管の急性 GVHD に対する治療効果を報告している

(Bone Marrow Transplant. 2006;38:577-9)。

また、同種移植後の肺合併症は40-60%の患者に合併し、重大な同種移植後の予後不良因子である。なかでも、肺の移植片対宿主反応の一種である遅発性非感染性肺合併症

(late-onset non-infectious pulmonary complications; LONIPCs) は移植後3ヶ月以上経過した患者において出現し、致死的で大きく患者のQOLを損ねる合併症と認識されている。同種造血幹細胞移植後のLONIPCsの頻度はおよそ10%-14.8%と報告されており、LONIPCsは移植片対宿主反応の中でも、一度発症するとコントロールが非常に難しく、致死率は10-27.8%と非常に高い。とりわけBOSやIPSは難治性で致死率も高いことが知られている。しかしながら、LONIPCsの同種移植後の発生および重症度の予測は極めて困難であり、現在まで確立された予測因子はない。

2. 研究の目的

今回の研究計画は同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 発症予測モデル、予防方法の確立および LONIPCs の発症危険因子の解析を目的として研究を行う予定である。

3. 研究の方法

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD の発症予測のための簡便な血清バイオマーカーの確立のために同種造血幹細胞移植後の急性期に定期的に 32 種類のサイトカイン、あるいはケモカインを包括的に測定し、統計学的な

手法を駆使して、急性 GVHD の発症予測の血清バイオマーカーの composite model を作成する。composite model の臨床的な有用性の評価とともに、このモデルをもとに急性 GVHD の重症化の危険度の高い患者を規定し、これらの患者を対象として含む BDP による同種造血幹細胞移植後の重症急性 GVHD の発症予防効果の検討を行う。また、同種造血幹細胞移植後の LONIPCs の発症危険因子の解析においては、SP-D 遺伝子の SNPs のパターンが LONIPCs の発症に関与しているかどうかを検討するとともに、肺胞中の SP-A, D, KL-6、サイトカイン(TNF- α , KGF, VEGF, FGF- β) 濃度および呼気中の NO 濃度を包括的、経時的に評価して LONIPCs の発症や病態にどのように関与しているかを検討していく。

4. 研究成果

平成 22 年に「同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の発症予測のための簡便な血漿バイオマーカーの確立」を課題名とした単施設前向き観察コホート研究を計画し、平成 22 年 9 月 30 日に大阪市立大学大学院医学研究科 倫理委員会にてプロトコールの承認を得た(承認番号 1865)。平成 22 年 10 月 1 日登録を開始し、現在まで、計 92 例の登録があり(平成 25 年 4 月 8 日現在)、順調に登録が進んでいる。

当科では、およそ年間 40 例の同種造血幹細胞移植を施行しており、当初の目標症例数 150 例は十分到達可能な症例数と考えられる。現在、採取した血漿のサイトカインの分析を順に行っている。今後、統計解析にて急性 GVHD 発症予測モデルの確立、LONIPCs の発症危険因子の解析を行う予定である。

BDP については、まず、同種造血幹細胞移植後の消化管急性 GVHD に対する BDP よるステロイド局所治療のパイロット試験を行っ

た。対象は、同種造血幹細胞移植後に消化管急性 GVHD を発症した血液悪性疾患 4 例(年齢中央値 51 歳)。4 例中 2 例に完全寛解、部分寛解が認められた。これらの患者において、BDP 投与で感染症の併発あるいは、悪化した症例は認めなかった。一旦、BDP によって消化管 GVHD 症状は改善したのち、BDP の中止にて消化管 GVHD 症状の悪化を認めたが、BDP の漸減することで消化管 GVHD のコントロールが可能になったケースがあった。

近年の消化管急性GVHD を対象としたBDPの報告では、その安全性・有効性が示されてきている。2007 年にシアトルのグループからは、比較的軽症の消化管急性GVHD grade 2aを対象とした129 例において全身ステロイドとBDP 併用群と、全身ステロイドとプラセボ群の前向き無作為化比較試験を報告しており、メチルプレドニゾン1~2 mg/kgに、BDPを50日間の併用あり群と、BDP 併用なし群の比較試験を行っている。Primary end pointである、day 50における治療失敗率に関しては、有意差は認めなかったが、secondary endpointである、day 80 での治療失敗率、day 200での生存率、1年生存率では、いずれも併用あり群で有意に良好な成績が得られるという結果であった。BDP群において副腎機能がより抑制されていたが、その他のBDPによる重篤な副作用は認めなかった。

本邦においても、虎ノ門病院から造血幹細胞移植後の消化管急性GVHDに対する治療効果の報告が行われており、臍帯血移植後消化管急性GVHD を発症した5例に投与し、3 例で完全寛解が得られたと報告している。サイトメガロウイルス腸炎の併発が5例中3例で確認されているが、いずれも抗ウイルス薬の投与で改善している。また、その他の細菌性腸炎、真菌性腸炎、敗血症の発症はなく、全身ステロイドに比較して感染症リスクを低下させる可

能性が示唆される結果であった。

我々の同種造血幹細胞移植後の消化管急性GVHDを対象としたBDPのパイロット試験では、4例中、少なくとも2例に完全寛解、部分寛解が認められ、4例中3例は非血縁臍帯血移植症例である。臍帯血移植は通常の移植に比べて、感染症の発症が多い傾向が知られているが、BDP投与による感染症が併発あるいは、悪化した症例は認めなかった。

BDP投与の効果の十分認められなかった症例2例のうち1例は、一度、消化管GVHD grade 4まで進展を認め、下部消化管内視鏡での生検でもGVHDが持続していることを確認しており、消化管GVHDの重症度が高かったことが影響している可能性があると考えられる。BDPは腸溶カプセルに充填して使用しているが、下部消化管に十分に薬剤が行き届いていない可能性があり、今後の課題である。また、症例1では、BDPによって一旦、消化管GVHD症状の改善が得られたが、急速なBDPの中止によって消化管GVHD症状（嘔気、下痢）の悪化を認め、その後、BDPの漸減を行うことで、消化管GVHDのコントロールが可能になった。今後の臨床試験においては、急速なBDPの中止による消化管GVHD症状の再燃を防ぐためにも、BDPの漸減を考慮する必要が考えられた。

以上のパイロット試験の結果を参考にし、BDPを用いた消化管急性GVHDの早期治療の新たな非無作為化非盲検非対称 phase I/II 試験「同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) に対するベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤 (BDP) の安全性・有効性および有効性予測因子の検討」を作成、平成 24 年 3 月 5 日に大阪市立大学大学院医学研究科 倫理委員会にて承認を得た（承認番号 2249）。現在、10 例の登録を行っており（平成 25 年 4 月 8 日現在）、目標症例数は 26 例を予定している。

5. 主な発表論文等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中前 博久 (NAKAMAE HIROHISA)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：30364003

(2) 研究分担者

中根 孝彦 (NAKANE TAKAHIKO)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：10382136

(3) 連携研究者

なし