

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591423

研究課題名(和文)造血幹細胞移植治療の合併症克服と有効率向上に関する研究

研究課題名(英文) Hematopoietic Stem Cell Transplantation

研究代表者

日野 雅之 (Hino, Masayuki)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50244637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：同種移植後慢性期心機能に対して放射線全身照射と移植前フェリチンがリスク因子であった。移植後フェリチン値は予後不良因子であった。移植後血球貪食症候群症例においてTh1およびTh2サイトカイン両方が関与していた。移植後好酸球増加は全生存率向上と再発率低下に関与していた。難治性消化管GVHDに対するステロイド動注は有効であった。ハイリスク造血器悪性腫瘍に対して、移植後CY投与を用いたHLA半合致ドナーからの同種末梢血幹細胞移植は早期死亡例を除き、100%ドナーキメラリズムを達成し、移植後1年全生存率は寛解期症例75%、非寛解期症例31%、治療関連死亡13%であった。急性GVHDグレードIVはなかった。

研究成果の概要(英文)：A myeloablative regimen involved high-dose TBI impaired cardiac function. A high s-ferritin level before HCT might be associated with the development of LVH in the chronic phase of HCT. A high s-ferritin level after HCT might be a prognostic factor. Eosinophilia after allo-HCT was associated with better OS and a lower relapse rate. Dysregulated balance between Th1 and Th2 cytokines might play an important role in the incidence of HPS after allo-HCT. Prospective pilot study of HLA haplo-identical allogeneic PBSCT using cyclophosphamide post-transplantation for patients with a poor-prognosis or refractory leukemia and MDS showed that except for one patient who died due to disease progression, full donor T-cell chimerism was achieved at day 30 in all patients, 53% of patients developed grade II-III acute GVHD, the cumulative incidence of TRM at one year was 13%, and the OS at one year of all patients, patients in remission and those with active disease were 43%, 75% and 31%, respectively.

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：同種造血幹細胞移植 HLA半合致移植 GVHD 移植後シクロホスファミド バイオマーカー 消化管GVHD
ステロイド動注 ベクロメタゾン

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、造血器悪性腫瘍に対して治癒が望める治療法として、治療成績の改善に貢献してきたが、同種移植には寛解期移植でも抗がん剤の毒性や移植片対宿主病 (GVHD)、日和見感染症などで 20% におよぶ致死率の高い合併症や長期にわたる合併症が数多くあり、命や人生をかけた治療選択である。しかし、移植合併症の克服に関しては国内外においても未だ満足できる成果は不十分で、患者の生活の質 (QOL) は必ずしも向上しておらず、患者にとって優しい医療とはいえない。また、寛解期の移植後においても 20% 以上の再発があり、非寛解や再発など進行期の患者では移植後の再発はさらに高くなる。このような症例に対して移植前処置の強化や移植片対白血病効果 (GVL) に期待した HLA 不一致移植などが試みられているが、未だ確立された方法はなく、治療関連の非再発死亡も決して少なくない。抗がん剤による移植関連合併症や GVHD、日和見感染症、移植関連微小血管障害などの治療関連毒性による移植後早期死亡や退院後長期間にわたる合併症のために QOL が低下する問題は解決されていない。一方、非寛解状態での移植成績を解析した結果、慢性 GVHD 発症例において有意に治療成績が良好であり、GVL を有効に引き出しつつ、GVHD を抑える免疫抑制の最適な治療方法や免疫抑制下での感染症の予防および治療などの開発が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、バイオマーカーを用いた移植後免疫状態の評価および小腸内視鏡による小腸 GVHD の評価を行い、GVHD など移植合併症の予測法と診断法を確立し、効果的な予防法および治療法の確立をめざす。通常同種移植では有効性が期待できない患者を対象に、HLA 半合致の血縁ドナーより造血幹細胞には影響しないと考えられているシクロホスファミドの移植後投与を含んだレジメンを用いた同種造血器幹細胞移植を行い、安全性・有効性を検討する。

3. 研究の方法

同種移植合併症予測バイオマーカーの確立のために、移植後定期的および合併症 (GVHD、LONIPCs、SOS、TMA) 発症時の血液、臨床検体でバイオマーカー (細胞表面抗原、32 種類のサイトカイン、血管由来血管拡張物質・代謝産物、内皮障害を反映する物質) を測定する。消化管 GVHD の初期病変の評価と重症化予防法を確立するために、GVHD 発症患者に対して、経肛門的シングルバルーン小腸内視鏡検査による小腸における GVHD 初期病変を検出し、消化管 GVHD に対して先制局所治療により全身 GVHD の発症、重症化の予防につ

ながるかどうかを検討するとともに、治療抵抗性消化管 GVHD に対してステロイド動注療法の有効性を検討する。非寛解造血器悪性腫瘍に対する同種移植法の確立するために、HLA ハプロ一致血縁ドナーからの移植を実施し、有効性・安全性を評価すると同時に、液性免疫および細胞性免疫の再構築を解析する。

4. 研究成果

2011 年から 2013 年の 3 年間で 118 例の同種造血幹細胞移植 (骨髄移植 40 例、末梢血幹細胞移植 48 例、臍帯血移植 30 例) を実施した。

同種移植後慢性期の心機能を同種移植後 1 年以上生存している 63 例を対象に評価したところ放射線全身照射と移植前フェリチンがリスク因子であることを見だし、論文化した。同種移植後のフェリチン値について 203 例について検討したところ、予後不良因子であることを見だし、論文投稿中である。同種移植後血球貪食症候群症例においてサイトカインを測定したところ、Th1 と Th2 両方の関与を見だし、論文化した。同種移植後の SOS に関して経直腸門脈シンチの診断および重症度評価に対する有用性を論文化し、現在さらに症例集積中である。同種移植後の好酸球増加に関して 144 例で検討したところ、44% に増加を認め、有意に全生存率の向上と再発率の低下が認められ、論文化した。

同種造血幹細胞移植後の GVHD 発症時のバイオマーカー検索は、92 例登録し、GVHD 発症時に血液サンプルを採取し、10 カラーフローサイトメトリーによる細胞表面抗原解析、サイトカイン (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、Eotaxin、basic FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-bb、Rantes、TNF- α 、VEGF) を測定した。

消化管 GVHD に対するベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤の内服投与は 10 例施行した。4 例で解析したところ、2 例に完全寛解、部分寛解を認めた。感染症が併発あるいは、悪化した症例は認めなかった。ベクロメタゾン投与の効果をも十分認めなかった 2 例のうち 1 例は、一度、消化管 GVHD grade IV まで進展を認め、下部消化管内視鏡での生検でも GVHD が持続していた。また、1 例は一旦、消化管 GVHD 症状の改善が得られたが、急速なベクロメタゾンの中止によって消化管 GVHD 症状の悪化を認め、その後、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。

全身ステロイド治療抵抗性の難治性消化管 GVHD に対するステロイド動注は 21 例で実施した。19 例で解析したところ 78% で有効であった。移植後 1 年の非再発死亡は 11% であり、過去の治療 (50%) と比べて

有意に改善がみられた。全生存率も67%で過去の症例(36%)と比べて良好な傾向が見られ、学会で報告した。

非寛解期およびハイリスク造血器悪性腫瘍に対する同種移植法の確立に関しては、移植後大量シクロホスファミド投与によるドナーT細胞除去を用いたHLA半合致ドナーからの同種末梢血幹細胞移植についてパイロット試験7例を実施後、2つの前向き臨床試験を予定症例数17例ずつに対して、19例および3例実施した。早期に生着が得られ、重症の急性GVHDは認めず、治療関連死が少ない移植法であり、また、慢性GVHDも許容範囲で、ステロイドおよび免疫抑制剤を中止できる症例もあり、安全性・有効性に問題ないと考えられる。17例(急性骨髄性白血病14例、急性リンパ性白血病2例、骨髄異形成症候群1例)で解析したところ、71%が非寛解期、47%が同種移植の既往がある症例であった。早期死亡した1例を除き、残り16例で100%ドナーキメリズムを30日で達成し、移植後1年時点での全生存率は43%(寛解期の症例では75%、非寛解期の症例では31%)、治療関連死亡13%であった。グレードII-IIIの急性GVHDは9例にみられたが、グレードIVはなかった。HLA半合致移植に伴う非感染性の発熱が82%の症例で認められた。以上の内容は学会で発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

1. Nishimoto M, Nakamae H, Nakamae M, Hirose A, Hagihara K, Koh H, Nakane T, Terada Y, Hino M: Feasibility of umbilical cord blood transplantation with a myeloablative, reduced toxicity-conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* (査読有) in press
doi: 10.1038/bmt.2014.60
2. Kadera 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: PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone Marrow Transplant*(査読有)2014, 49:195-200
doi: 10.1038/bmt.2013.147
3. Maeda T, Hosen N, Fukushima K, Tsuboi A, Morimoto S, Matsui T, Sata H, Fujita J, Hasegawa K, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Takashima S, Nakajima H, Fujiki F, Tatsumi N, Kondo T, Hino M, Oji Y, Oka Y, Kanakura Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Maintenance of complete remission after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients treated with Wilms tumor 1 peptide vaccine. *Blood Cancer J* (査読有) 2013 Aug 2;3:e130
doi: 10.1038/bcj.2013.29
4. Yoshimura T, Nakane T, Hirose A, Koh H, Nakamae M, Aimoto M, Nishimoto M, Hayashi Y, Terada Y, Nakamae H, Hino M: Prognostic factors and outcomes of unrelated bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) pre-treated with tyrosine kinase inhibitors. *Osaka City Med J* (査読有) 2013, 59:9-21
5. 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* (査読有) 2013, 19:1183-1189
doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.003
6. Okamura H, Hayashi Y, Nakamae H, Shiomi S, Nishimoto M, Koh H, Nakane T, Hino M: Use of per rectal portal scintigraphy to detect portal hypertension in sinusoidal obstructive syndrome following unrelated cord blood transplantation. *Acta Haematol* (査読有) 2013, 130:83-86
doi: 10.1159/000346438
7. 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*(査読有)2013, 48:581-586
doi: 10.1038/bmt.2012.179
8. Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T,

- Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, Fukuda T, Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim CS: Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. *Leukemia* (査読有) 2013, 27:1394-1397
doi: 10.1038/leu.2012.321
9. Nakane T, Nakamae H, Hirose A, Nakamae M, Koh H, Hayashi Y, Nishimoto M, Umemoto Y, Yoshimura T, Bingo M, Okamura H, Yoshida M, Ichihara H, Aimoto M, Terada Y, Nakao Y, Ohsawa M, Hino M: Eosinophilia, regardless of degree, is related to better outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med* (査読有) 2012, 51:851-858
 10. Koh H, Nakane T, Sakamoto E, Katayama T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M: Serum cytokine profiles in hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol* (査読有) 2012, 127:182-185
doi: 10.1159/000335536
 11. 日野雅之: 非血縁者間末梢血幹細胞採取. *日本アフェレーシス学会雑誌* (査読無) 2012;209-215
 12. Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, Nishimoto M, Nakamae M, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto M, Manabe M, Hagihara K, Terada Y, Nakao Y, Hino M: Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc* (査読有) 2011, 43:3927-3932.
doi:10.1016/j.transproceed.2011.08.104
- [学会発表](計16件)
1. Nishimoto M, Koh H, Nakamae H, Hirose A, Nakamae M, Nakane T, Hayashi Y, Okamura H, Yoshimura Y, Koh S, Nanno S, Hamamoto S, Yamamoto A, Sakai Y, Nishida N, Matsuoka T, Miki Y, Hino M: Promising outcomes from intra-arterial steroid infusions in patients with treatment-resistant acute gastrointestinal graft-versus-host disease. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Milan, Italy 2014年3月20日-4月2日
 2. 中前博久, 康 秀男, 西本光孝, 中嶋康博, 南野 智, 吉村卓朗, 康 史朗, 岡村浩史, 幕内陽介, 久野雅智, 中根孝彦, 中前美佳, 廣瀬朝生, 日野雅之: 予後不良、治療抵抗性急性白血病、MDSに対する移植後CY大量療法によるHLA半合致末梢血幹細胞移植の単施設前向きpilot研究. 第36回日本造血細胞移植学会総会・沖縄、沖縄コンベンションセンター 2014年3月7日-9日
 3. 康 秀男, 中前博久, 幕内陽介, 久野雅智, 長崎讓慈, 康 史朗, 岡村浩史, 吉村卓朗, 南野 智, 西本光孝, 井上有希子, 廣瀬朝生, 中前美佳, 中嶋康博, 萩原潔通, 寺田芳樹, 中根孝彦, 日野雅之: 患者とドナーのKIR遺伝子型が移植後CY大量療法を用いたハプロ移植後の再発に及ぼす影響. 第36回日本造血細胞移植学会総会・沖縄、沖縄コンベンションセンター 2014年3月7日-9日
 4. 中根孝彦, 中前博久, 黒澤彩子, 岡村篤夫, 日高道弘, 山下卓也, 河野彰夫, 斉藤 健, 青山泰孝, 畑中一生, 片山義雄, 薬師神公和, 松井利充, 高見昭良, 山口拓洋, 日野雅之, 福田隆浩: HLA一致血縁または7-8/8HLA一致非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるMMFおよびカルシニューリン阻害剤を用いたGVHD予防の有用性: 多施設共同第2相臨床試験. 第36回日本造血細胞移植学会総会・沖縄、沖縄コンベンションセンター 2014年3月7日-9日
 5. Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, Kanamori H, Ohashi K, Hidaka M, Yano S, Hatanaka K, Kono A, Moriuchi Y, Ago H, Yamashita T, Takata T, Yoshida M, Hino M, Yamaguchi T, Fukuda T: Voriconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A prospective randomized trial. BMT tandem meeting. Dallas, Texas, USA 2014年2月26日-3月2日
 6. 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, USA 2013年12月7日-10日
7. 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, USA 2013年12月7日-10日
 8. 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 札幌、ロイトン札幌 2013年10月11日-13日
 9. 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 札幌、ロイトン札幌 2013年10月11日-13日
 10. 西本光孝、中前博久、廣瀬朝生、梅本由香里、中前美佳、康 秀男、中根孝彦、日野雅之: 東大医科研方式導入後のAraC/CY/TBIを前処置に用いた非血縁臍帯血移植成績の変化. 第35回日本造血細胞移植学会 金沢、石川県立音楽堂 2013年3月7日-9日
 11. 西本光孝、中前博久、廣瀬朝生、梅本由香里、中前美佳、康 秀男、中根孝彦、日野雅之: 当院におけるステロイド抵抗性・依存性急性 GVHD に対する少量サイモグロブリン (ATG) 治療成績. 第35回日本造血細胞移植学会 金沢、石川県立音楽堂 2013年3月7日-9日
 12. 西本光孝、中前博久、中根孝彦、康 秀男、林 良樹、中前美佳、吉田全宏、備後真登、岡村浩史、相本瑞樹、間部賢寛、吉村卓朗、稲葉晃子、南野 智、廣瀬朝生、萩原潔通、中尾吉孝、寺田芳樹、日野雅之: 同種造血幹細胞移植後慢性期における心機能障害リスク因子の評価. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪、大阪国際会議場 2012年2月24日-25日
 13. 中根孝彦、中前博久、廣瀬朝生、康 秀男、中前美佳、林 良樹、西本光孝、吉田全宏、備後真登、岡村浩史、梅本由香里、稲葉晃子、吉村卓朗、市原弘善、南野 智、萩原潔通、寺田芳樹、日野雅之: 同種造血幹細胞移植後好酸球増多およびその程度が移植予後へ与える影響についての検討. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪、大阪国際会議場 2012年2月24日-25日
 14. 梅本由香里、中前美佳、廣瀬朝生、樋口智子、片山貴子、津田 泉、中根孝彦、日野雅之: 非血縁者末梢血幹細胞採取における施設内 CTC とバンクコーディネーターの協働の試み. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪、大阪国際会議場 2012年2月24日-25日
 15. Nishimoto M, Nakamae H, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, Nakamae M, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto M, Manabe M, Yoshimura T, Inaba A, Nanno S, Hirose A, Hagihara K, Nakao Y, Terada Y, Hino M: Risk Factors Affecting Cardiac Left Ventricular Systolic and Diastolic Function and Hypertrophy in the Chronic Phase Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. 53th American Society of Hematology. San-Diego, USA 2011年12月10日-13日
 16. Koh H, Koh KR, Nakane T, Sakamoto E, Katayama T, Nakamae M, Terada Y, Nakamae H, Yamane T, Hino M: Serum cytokine profiles in hemophagocytic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplant. 第73回日本血液学会 名古屋、名古屋国際会議場 2011年10月14日-16日
- 〔図書〕(計2件)
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 医薬ジャーナル社 2013:p175-p186
 2. 日野雅之、中前博久、中根孝彦、梅本由香里: 自家・同種骨髄・末梢血幹細胞

の採取方法、ドナーの安全管理神田善
伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植
の基礎と臨床(改訂版) 医薬ジャーナ
ル社 2012, p246-p253

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日野 雅之 (HINO Masayuki)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50244637

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

なし