

当院において造血幹細胞移植を受けられた方およびそのご家族の方へ

— 「造血幹細胞移植症例の生着前/生着不全における プレセプシン測定の有用性について」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院

研究代表者 岡山大学病院 検査部（血液・腫瘍内科） 藤井敬子

1) 研究の背景および目的

同種造血幹細胞移植は、ドナーの造血幹細胞を患者に移植することで、白血病・悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの造血器疾患を根治することができる唯一の治療法ですが、移植後には種々の合併症が起こる可能性があり、移植に関連した死亡（非再発死亡、治療関連死など）も少なからずあります。

移植後にはしばらく白血球がない状況（無顆粒球症）は、ドナーの造血が始動（生着）するまでの間、続きます。おおよそ末梢血幹細胞移植では2週間、臍帯血移植では4週間程度、骨髄移植はその中間くらいといわれています。ほとんどの症例でいったん生着はするのですが、移植前の治療で患者さんの状況が厳しい場合や途中で重症の感染症を起こした場合には、造血機能が戻らないまま「生着不全」となることがあります。「生着不全」が疑われる場合には、頻りに骨髄検査を行って造血細胞がないこと、血球を食べて壊している細胞（貪食細胞）が増えていることを確認し、ステロイドや少量の抗がん剤を投与し、効果がなければ別の幹細胞を再移植することを検討します。

白血球がない状況、あるいは移植の時にはホストの免疫を落としてドナーが生着しやすい状況を作りますが、細菌やウイルス・真菌などの感染が起こりやすく、通常は病原体に感受性のある抗菌薬を使用すれば治る「敗血症」に近い状態であるとされ、白血球が増えてくるとともに治癒します。これを「発熱性好中球減少（FN）」といいます。近年は抗菌薬等治療方法が良くなっていますが、一部の症例では重症化し、移植前の治療による全身のダメージ等もあいまってICUに入室するなど全身管理が必要なケースも少ないながらもあります。

移植後には、移植したドナーの細胞がホストの細胞に免疫反応を起こすことが知られています。造血細胞が生着した後に起こる「移植片対宿主病（GVHD）」はその代表的なものですが、これ以外に移植直後の生着前に起こる反応も、しばしば見受けられます。特に昨今は、これまでHLAが一致しなければできなかった移植が可能となっており、兄弟や親子など半分しか合っていないドナーから移植を行うことがあります。これを「HLA半合致移植」といいます。この移植方法では、移植してまもなくから、サイトカイン症候群（CRS）という免疫反応による高熱が出ます。この免疫反応を抑えるために、移植後にシクロホスファミド（CY）という抗がん剤・免疫抑制剤の一種が投与されます。このCYが投与された後は、通常は免疫反応が治まって解熱します。ところがこの時期は移植後5日目くらいのため、まだまだ造血はできていない状況下なのでFNによる発熱のリスクはあります。高熱が免疫反応か、病原体による感染（敗血症）によるものかは、見分けが難しく、状況・経過をみながら判断していきますが、治療方法は全く異なり、両方に対応できるよう治療することもあります。

このように、移植後生着までの白血球がない間には、様々な事象があつて、それらの多くで発熱が起こります。生死に関わるほどの重症感染症を起こした場合、移植のドナーとは限らない血縁の方に提供をいただいで、「顆粒球輸血」を行うことがあります。

FNとCRSとの見分け、生着不全・再移植が必要かどうかの判断、顆粒球輸血やICU管理が必要かどうかなど、血液検査を行って判断の補助、病状経過の参考・指標となることのできる検査値（バイオマーカー）があれば、予測しながら早め早めの治療を行うことが可能となります。その移植後生着までの期間に、バイオマーカーになる可能性について、「プレセプシン」が有効であるかを検討できないかを確認するために、このたび研究を計画しました。

プレセプシン（PSP）は敗血症・貪食のマーカーで、炎症反応と俗にいわれているC蛋白反応性物質（CRP）やプロカルシトニン（PCT）よりも炎症自体の影響を受けにくいとされ、近年感染症との判別に有用であるという報告があります。反応が良いため急に上がって下がるため、その検査を出す（測定する）タイミングが悩ましいところです。頻回に検査を出せるものでもないのに、最適な時期を知りたいところですが、造血細胞移植や血球貪食症候群について、PSP検査の有用性について報告はあるのですが、実際の移植症例において、どのタイミングでの検査が実際どう有効であるのかについては、分かっていません。

今回の研究では、評価項目は①HLA半合致移植後CRS（サイトカイン放出症候群）と感染症の判別にPSPが有用かどうか、②顆粒球輸血症例におけるPSPの変動について、③生着不全時の血球貪食とPSPの値に関連性があるか、④ICU入室/移植後早期死亡とPSPの値に関連性があるか、という4つです。PSP測定には診療で使用した血液検査で、本来捨てるもの（残余検体）から血清を取り出し、共同研究機関で測定するものです。

今回の研究の成果により、移植医療の質や成績の向上が期待されます。

2) 研究対象者

倫理委員会承認後の2022年11月1日から2023年11月30日の間に岡山大学病院血液・腫瘍内科において造血幹細胞移植を受けられた方（約30名程度）を研究対象とします。

3) 研究期間

倫理委員会承認後～2024年12月31日

4) 研究方法

当院において造血幹細胞移植を受けられた方で、研究者が診療情報をもとにカルテから関わるデータを選びます。主なものは年齢、診断名、移植歴やHLA一致度等、移植した細胞の種類等移植や移植後感染症や生着不全、免疫反応、治療有害事象、治療経過等です。これらとは別途、グループごとに移植患者さんの余剰検体から、プレセプシンの値を検査します。グループの種類は①HLA半合致移植症例、②顆粒球輸血施行をした症例、③生着不全の症例、④ICU入室・死亡等の重症例です。グループごとにプレセプシン検査が有用であるかどうかについて、評価をする目標（ポイント）を設けています。①では移植後すぐの発熱が、感染症があった場合にはプレセプシン値が高くなって免疫反応の発熱とみわけることができる、②では顆粒球輸血の前後のプレセプシン値に変化がある、また治療効果があったかどうかの判断として有用かである、③では生着不全を判断するのは骨髄の貪食細胞の割合・増加等なので、プレセプシン値が骨髄貪食細胞数割合と関連している、④では重症例ではプレセプシン値がそうでない場合と比較して高い、について統計解析を行って調べます。

5) 使用する試料

この研究に使用する試料として、すでに残余検体として保存されている血清を0.5mL使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報が漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

6) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・ 年齢、性別、過去に受けた移植歴、このたびの移植における HLA の一致度、移植の種類、移植時の病気の状態、病名
- ・ 血液検査、白血球数・好中球数、CRP（C 反応性蛋白）、PCT（プロカルシトニン）、 β -D グルカン、フェリチン、sIL-2R（可溶性 IL-2 レセプター）、クレアチニン
- ・ 血液培養等、病原体に関する検査結果、CT 等行われた画像検査ふくむ
- ・ 感染症の治療（抗菌剤等の治療期間等）
- ・ 人工透析、人工呼吸器の使用の有無
- ・ 生着に関する情報（好中球数が $500/\mu\text{L}$ を超えた日）
- ・ 移植治療に関連する有害事象（造血の障害をのぞく）
- ・ 移植片対宿主病（GVHD）の有無
- ・ VOD/SOS（肝中心静脈閉塞症）の有無
- ・ TMA（血栓性微小血管障害症）の有無
- ・ EB ウイルスの増殖について
- ・ PTLD（移植後リンパ増殖性疾患）について
- ・ CMV（サイトメガロウイルス）感染症、出血性膀胱炎の発症について
- ・ 移植後 100 日目の生存、再発の有無について

7) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する試料・情報は、以下の共同研究機関に提供させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

① 共同して利用される試料・情報の種類	血清、検体番号
②共同して利用する者の範囲	株式会社 L S I メディエンス 診断薬 生産・R&Dセンター
③利用する者の利用目的	検査（プレセプシン値の測定）
④当該試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称及び住所並びに法人にあっては、その代表者の氏名	名称：株式会社 LSI メディエンス 住所：白川嘉門 代表者：東京都千代田区内神田一丁目 13 番 4 号

8) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した情報は、研究の中止または研究終了後 5 年間、岡山大学病院輸血部内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得ます。

試料（血液から抽出した血清）については、共同研究機関に提出するまでは、岡山大学病院輸血部にて保

管し、共同研究機関での解析後はすべて廃棄いたします。

9) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、補佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方（ご家族の方等も拒否を申し出ることが出来る場合があります。詳細については下記の連絡先にお問い合わせください。）にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申し出ください。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がありますので、ご了承ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

岡山大学病院 輸血部

氏名：藤井敬子

電話：輸血部直通 086-235-7768（平日：9時～17時）

<研究組織>

主管機関名 岡山大学病院

研究代表者 岡山大学病院 検査部助教（血液・腫瘍内科） 藤井敬子

共同研究機関

株式会社 LSI メディエンス