

別添 1-1 :

同意説明書、同意書及び同意撤回書



## 患者さんまたは保護者の方へ

「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」

説明文書及び同意書(本人用及び保護者用)

これから「臨床研究」についてご説明します。この「臨床研究」への参加に同意していただけたかどうかは、あなたとあなたのお子さまの自由な意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。あなたとあなたのお子さまの参加に同意できない場合には、遠慮なく申し出てください。また、保護者の方が参加に同意した場合でも、あなたのお子さまが拒否した場合は、臨床研究に参加することはできません。ただ、この「臨床研究」への参加に同意していただけない場合でも、今後の診療や治療になんら不利益が生じることはありませんので、ご安心ください。

この説明文書は、研究に参加される16歳以上の方を対象としていますので、保護者の方が読まれる場合は、あなたを「あなたのお子さま」と読み替えてください。

## 目次

1. はじめに	3
2. この臨床研究で行う遺伝子治療について	4
3. 目的	4
4. この研究に参加できる方とできない方	4
5. この臨床研究の方法	5
6. この研究の参加により期待される効果と、予想される不利益	8
7. この臨床研究に参加されない場合の治療法	12
8. 臨床研究参加に伴う費用について	12
9. 健康被害に対する治療と補償について	13
10. 新たな情報の提供について	13
11. プライバシーの保護について	13
12. 知的財産権の帰属について	14
13. 保存サンプルに関して	14
14. データの二次利用について	14
15. お願いしたいこと	14
16. 臨床研究参加に対する拒否および撤回について	15
17. 相談窓口	15
《スケジュール》	17
《付録 用語集》	18
同意書	20

## 1. はじめに

あなたは、医師から今の病状が現在行っている治療だけでは良くならず、また、慢性肉芽腫症に対して有効と考えられるHLA一致造血幹細胞移植もドナー不在などの理由により実施することが難しいとお聞きしていると思います。同時に、医師から新しい治療法としての遺伝子治療について、簡単な説明を受けていると思います。

遺伝子治療は、研究段階の治療法のため、その有効性、安全性について調べています。

そこで、国立成育医療研究センターの免疫科で慢性肉芽腫症の方を対象とした遺伝子治療の臨床研究を行うこととしました。これから、この説明文書を用いて、その内容をご説明します。心配なこと、わからないことがありましたら、遠慮なく、この遺伝子治療を担当する医師にお尋ねください。

なお、この説明文書は、「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」（以下、「臨床研究」とします。）の説明資料であり、慢性肉芽腫症の病気の特徴や一般的な治療方法ならびに遺伝子治療に関しては、別冊「慢性肉芽腫症についてのパンフレット」をご覧ください。

この説明文書と同意書の控えは、大切に保管してください。

### 《臨床研究とは》

現在、日常的に行われている診療では、いろいろな予防法、診断法、治療法の中から安全性や有効性などの点で最善と認められた方法が選択されます。このように標準的な医療が生み出されるためには、前もってその安全性や有効性を、ヒト（患者さんや健康な方）を対象とした科学的検証によって確認する必要があります。そこで、患者さんの生活の質の向上を目的として、医療の標準化を目指した医学研究を「臨床研究」と呼びます。

今回の臨床研究は、当センター内に設置された「遺伝子治療臨床研究審査委員会」（倫理委員会）及び国の遺伝子治療審査委員会において、この臨床研究に参加される患者さんの人権保護や安全性確保ならびに科学的に問題がないか等について審査され、上記の点に関して「特段、問題はなく、実施して良い」と承認を受けております。

（独）国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会：平成23年2月24日承認  
厚生労働大臣（国の遺伝子治療審査委員会）：平成X年Y月Z日 承認

なお、あなたは、当センター内に設置された「遺伝子治療臨床研究適応判定委員会（以下：「適応判定委員会」）」において、臨床研究へ参加することが適切であるか審査されます。また、臨床研究に参加している間、今回の遺伝子治療の安全性、有効性に関して「遺伝子治療臨床研究評価判定委員会」において評価されます。

## 2. この臨床研究で行う遺伝子治療について

慢性肉芽腫症は、活性酸素を作るための必要な酵素（この酵素を“NADPHオキシダーゼ”<sup>☆i</sup>といいます）が働かないために発症する病気です。

慢性肉芽腫症の方は、この“NADPHオキシダーゼ”を構成するタンパク質をつくる遺伝子に異常があるため、病原体を殺菌する正常な好中球をもちません。

そこで、好中球など血液細胞の源（みなもと）となる細胞（造血幹細胞といいます）に正しく機能する“遺伝子”を入れ、そこから生み出される好中球に病原体を殺菌してもらいます。このように“遺伝子”を用いて病気を治す治療法を「遺伝子治療」といい、今回、遺伝子を入れる細胞が造血幹細胞であることから「造血幹細胞遺伝子治療」といいます。

☆i NADPHオキシダーゼについては、付録用語集をご覧ください。

## 3. 目的

今回の遺伝子治療臨床研究では、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療の安全性と有効性を評価します。

## 4. この研究に参加できる方とできない方

### 1) この遺伝子治療臨床研究に参加できる方

以下の選定項目を全て満たす場合は、参加できます。

- ① 遺伝子検査でX連鎖慢性肉芽腫症<sup>☆ii</sup>の診断が確定している方
- ② 3歳以上の患者さんで、体重が10kg以上の方
- ③ 遺伝子治療に必要な自分の造血幹細胞を体重あたり $5 \times 10^6$ 個以上が採取可能な方
- ④ 2ヶ月以上の治療を行っても臨床症状や検査所見に改善が見られず、今後、治療を継続しても病状の改善が期待できない方
- ⑤ 同種造血幹細胞移植のためのHLAアリル検査で5／6以上一致ドナーの見つからない方
- ⑥ 文書による今回の遺伝子治療臨床研究への参加の意思を示す方
- ⑦ 腎臓、肝臓、心臓、肺などの機能が、検査によりこの臨床研究に参加できると担当医師が判断した方
- ⑧ 遺伝子治療期間中及び終了後5年間、避妊をすることに同意された方

☆ii X連鎖慢性肉芽腫症については、付録用語集をご覧ください。

### 2) この遺伝子治療臨床研究に参加できない方

以下の除外項目にひとつでも当てはまる場合は、参加できません。

- ① HIV（エイズ）に感染している方
- ② 悪性腫瘍（がん）にかかっている方
- ③ 慢性肉芽腫症と関連しない重い合併症がある方
- ④ 過去の病歴から薬物などに対し重いアレルギー反応（意識障害や血圧低下な

どの循環障害) を発症する可能性がある方

- ⑤ 長期（3ヶ月程度）の生命予後が見込まれない方
- ⑥ 成人の方で本人からの同意の取得が困難な精神障害を有している方

また、診察や検査などの結果により、この臨床研究の参加条件に合わないと担当医師が判断した場合は、この臨床研究には参加できませんので、あらかじめご了承ください。

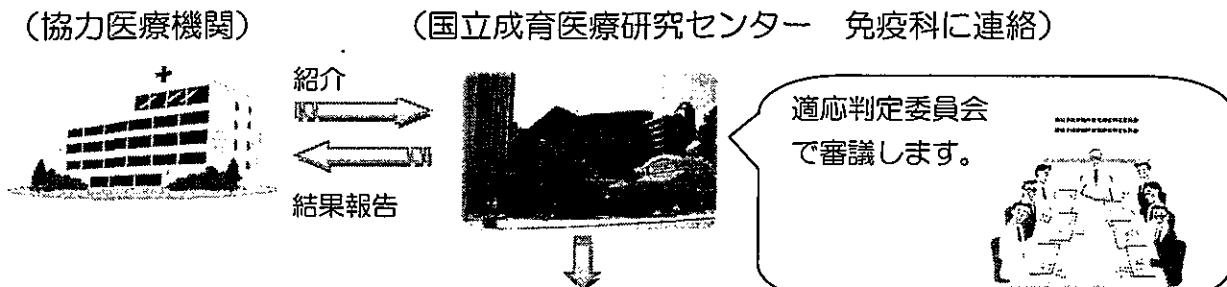
## 5. この臨床研究の方法

### 1) この臨床研究に参加する人数と期間

この臨床研究に参加される方は、5名を予定しており、治療を受けてから少なくとも5年間は健康状態を確認するため、当センター病院「免疫科」を受診していただきます。

### 2) この臨床研究の流れ

遺伝子治療に関する簡単な説明を受け、この臨床研究に参加して治療を希望される方は、当センター病院「免疫科」を受診してください。なお、他院で治療を受けている方は、一度、その病院から当免疫科に紹介していただくことになります。当免疫科では、あなたの病状を協力医療機関の医師と共に検討し、今回の臨床研究に適していると判断した場合は、当センターの「適応判定委員会」に実施に関する審査を申請します。そこで「実施可能」と判断された場合は、当免疫科の医師があなたに今回の臨床研究に関する詳細な説明を行い、同意の有無を確認いたします。



### 3) 当センターで行う遺伝子治療の流れ

この遺伝子治療臨床研究のスケジュールは別紙「スケジュール」をご参照ください。

#### ① 遺伝子治療臨床研究の説明

免疫科の医師から、臨床研究について詳しい説明があります。臨床研究の説明を受け、参加して良いと思いましたら、同意書に署名します。

あなたを診察し、病状が安定している事を確認した上で、遺伝子治療の日程と入院日を決めます。

#### ② 当センターへ入院

遺伝子治療のために入院をします。

#### ③ 登録時の検査

遺伝子治療を受けることができるか確認するため血液検査、骨髄検査、画像検査、心電図などの生理学的検査を行います。また、前処置として使用するブスルファンの適量を決めるため、試験投与を行います。これら検査結果によっては、この臨床研究に参加できない場合もありますので、ご了承ください。

\*ただし、2ヵ月以内に同様の検査を行っている場合は、これら検査を省略できる場合もあります。

\*外来受診時に検査する事もあります。

#### ④ 造血幹細胞の採取

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、少なくとも体重1kgあたり500万個の造血幹細胞が必要です。ただ、何らかの原因で治療後にあなたの血液を造る能力（造血能）が回復しない可能性もあります。そのような場合に備えて、同時に造血能を回復するための予備の造血幹細胞も保存したいと考えております。そのため、一回の採取で十分の造血幹細胞が取れない場合は、1~2ヵ月程度期間を空け、再度、造血幹細胞を採取することもあります。

方法は、毎日、造血幹細胞を増やす薬（顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF<sup>☆</sup>）を皮下に注射し、5日後（少ない場合は6日後も）に静脈より造血幹細胞を含む血液細胞を採取します。一回の採取には、およそ3~4時間かかります。

☆ 顆粒球コロニー刺激因子：G-CSFについては、付録用語集をご覧ください。

#### ⑤ クリーンルーム（個室）入室

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、遺伝子をいれた造血幹細胞が、あなたの骨髓へ効率よく戻れるようにするために、造血能を低下させる薬を使用します（下記の「前処置」参照）。このため、一定期間、免疫の機能が低下しますので、感染症を予防するためにクリーンルーム（個室）に入室します。

#### ⑥ 前処置

正常な遺伝子が入った造血幹細胞が、あなたの体内で長期間定着するためには、骨髓の中にあらかじめ十分な居場所を用意する必要があります。造血機能を抑える薬（ブスルファン）を一定期間点滴することで、あなたの骨髓にその場所を作ることができます。体重にあった量を1日4回、2時間くらいかけて、3日間、静脈から点滴（点滴静注）

します。体重による投与量・投与方法は以下の通りですが、薬に対する個人差があるため、予め行ったブルファンの試験投与にてその量を調整する可能性があります。なお、投与するブルファンの量は同様の遺伝子治療臨床研究を行った NIH の例に従っています。

【ブルファンの投与量の目安】		
体重 (kg)	体重あたりの1回量	体重あたりの総投与量 (回数)
10 ≤ 体重 ≤ 23	1.00mg	10.0mg (10回)
23 < 体重 ≤ 34	0.95mg	9.5mg (10回)
34 < 体重	0.80mg	9.6mg (12回)

## ⑦ 遺伝子を入れた造血幹細胞の点滴

最後にブルファンを点滴してから24～36時間後に、遺伝子を入れた細胞をゆっくりと（10分以上かけて）静脈から点滴します。遺伝子を入れた細胞を点滴する前後で、安全確認のため、体温、呼吸、血圧などの全身状態を注意深く観察します。また、この段階ではあなたの免疫は著しく低下しているため、生活面で一定の制限があります。

なお、具体的な内容については、入院時に医師や看護師より説明があります。

## ⑧ 一般病室への移動

この臨床研究で使用するレトロウイルスベクター<sup>☆iv</sup>の安全性は確立されたものですが、あなたの身体の中に感染能力のあるウイルスがでていないかを確認するために、造血幹細胞を戻した後、あなたの血液や尿を調べます。このような感染能力があるウイルスが検出させず、造血能も回復したら、クリーンルームから一般病室に移ります。一般病室に移るまでの期間は、個人差があり明確には示せませんが、およそ2～4週間を予定しています。一般病室に移り、検査でも問題がないと判断されたら、退院することができます。遺伝子治療の全入院期間は、約3カ月程度の予定です。

☆iv レトロウイルスベクターについては付録用語集をご覧ください。

## ⑨ 退院後

退院後も定期的に免疫科を受診していただき、治療の効果や副作用などを確認します。感染症にかかった回数や、抗生素を使用の有無、学校や仕事を休んだ回数なども確認します。

退院後1年目まで1ヶ月毎に診察と検査が必要となります。免疫科には、3ヶ月毎に受診してください。それ以外は、かかりつけの病院を受診することもできます。

1年目以降5年間は、3ヶ月毎に診察と検査を行います。当免疫科は、6ヶ月毎に受診してください。骨髄検査があるときは、入院することがあります。

詳しくは、別紙「スケジュール表」をご確認ください。

## ⑩ 退院後5年以降のフォローアップ

長期にわたり、この遺伝子治療の安全性と有効性を評価するために、あなたの病状や血液検査を確認する必要があります。できるだけ1年毎に、免疫科を受診していただきますが、困難な場合は、かかりつけの医療機関を受診することも可能です。その医療機関からあなたの情報を提供して頂く必要があるので、かかりつけの

医療機関名、所在地、連絡先等をお知らせください。

## 6. この研究の参加により期待される効果と、予想される不利益

### 1) 期待される効果について

今回の臨床研究では、大きく分けて2つの効果が期待されます。それは、今ある重い感染症が治まること（即時的な感染治療効果）と長期にわたり重い感染症にかられないこと（長期的な感染予防効果）です。即時的な感染治療効果に関しては、2006年にアメリカで同様の遺伝子治療を受けた慢性肉芽腫症3名のうち、2名の方において肝膿瘍や肺膿瘍などの重い感染症が軽快したことから、今回の遺伝子治療においても速やかな感染症の改善効果は期待できると思います。ただ、感染症に対する予防効果に関しては、体内に残った治療遺伝子を持つ細胞（遺伝子導入細胞）が極端に少ないため、今回の遺伝子治療において長期にわたる感染症予防効果が得られる可能性は低いかもしれません。これは、他の原発性免疫不全症（X連鎖重症複合免疫不全症やアデノシン・デアミナーゼ欠損症など）に対する遺伝子治療とは異なり、慢性肉芽腫症では治療遺伝子を持つ細胞が他の細胞より良く増える特性（これを増殖優位性とよびます）をもたないことが原因とされています。つまり、X連鎖重症複合免疫不全症やアデノシン・デアミナーゼ欠損症では、治療遺伝子を持つ細胞の方が周りの細胞より良く増えるので、体内で治療遺伝子を持つ細胞が十分に増え、その結果、長期にわたる感染症の予防効果が続くと考えられています。また、アメリカで遺伝子治療を受けた慢性肉芽腫症の3名のうち1名の方は真菌感染症が改善せず、治療効果と予防効果は全くありませんでした。具体的な内容を下記の表に示します。

	症例1	症例2	症例3
年齢	28歳	28歳	19歳
遺伝子導入効率	73%	41%	25%
移植直後の遺伝子導入細胞の比率	26%	5%	4%
最終的な遺伝子導入細胞の比率（期間）	0.7~1% (3年)	0%	0.03% (2年)
遺伝子治療前の感染症	ブドウ球菌の巨大肝膿瘍。3~6ヶ月ごとに感染症に罹患	真菌肺感染症(Paecilomyces)。胸部から肋骨にわたり膿瘍を形成し、2年間のドレナージ施行	アスペルギルス肺炎。1年間の抗真菌剤にても改善せず。
遺伝子治療後の感染症	新たな肝膿瘍	真菌感染症のため6ヶ月後に死亡。 移植準備中	肝膿瘍を1回発症
遺伝子治療後の治療	抗生素のみで軽快	ICU管理	外科的切除と抗菌剤にて現在は軽快
遺伝子治療の感染治療効果	あり	なし	あり
遺伝子治療の感染予防効果	不明	なし	不明

このように遺伝子治療の効果は患者さんごとで大きく異なり、また、症状の回復程度や治療効果が続く期間も患者さんによって異なることが予想されます。特に、前述のように慢性肉芽腫症では、治療遺伝子を持つ細胞が体内で増え易いという特性をもたないため、他の原発性免疫不全症で見られるような遺伝子治療の劇的な治療効果が得られない場合が多いとされています。さらに、慢性肉芽腫症に合併する腸炎に関しては造血幹細胞移植と同様に、遺伝子治療でも改善すると推測されます。しかし、これまで腸炎を合併した慢性肉芽腫症の方に対する遺伝子治療は行われておらず、腸炎に関する治療効果は不明です。

遺伝子治療に使われる造血幹細胞は、もともとあなたの細胞ですから、これまで行われてきた輸血や顆粒球輸注あるいは同種造血幹細胞移植とは異なり、重度のアレルギー反応や移植片対宿主病を合併することはありません。

## 2) 予想される不利益

### (1) 薬の副作用や手技に関する危険性

- ・遺伝子導入細胞は体外で培養されているため、時にアレルギー反応（かゆみ、発疹、発熱）が起こることがあります。
- ・造血幹細胞を採取することによって、採血部位に出血や感染症が起こることがあります。また、細胞採取中に全身の倦怠感、手足のしびれ、めまい、吐き気、嘔吐などが発症する場合があります。
- ・G-CSFは血液中の造血幹細胞を増やす薬ですが、時に関節痛や筋肉痛などの全身の痛み、発疹、吐き気、嘔吐、頭痛、発熱、食欲不振などが起こります。また、重度の副作用としてアレルギー性ショック、間質性肺炎、血圧の低下、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓の破裂などがあります。
- ・・ プスルファンには以下のような副作用があります。

#### 【吐き気とけいれん】

吐き気や嘔吐は70%以上の患者さんで認められます。このため、吐き気が強いときは、点滴で吐き気止めを使用します。また、けいれんはプスルファンが脳脊髄液中に流れ込むことで起こるといわれ、重大な副作用です。その発症頻度は、けいれん予防薬を使用しない場合は、10%以上で起こると報告されています。このため、今回の臨床研究では、プスルファンを点滴する前には抗けいれん薬を使用し、また、プスルファンを複数回に分け、ゆっくりと点滴することでけいれんを予防します。

#### 【造血機能抑制】

プスルファンを使用することで、造血能が低下します。そのため、使用後に複数回血液検査を行い、必要であれば輸血等を含めて迅速に対処いたします。

なお、プスルファンの影響で、免疫の機能も一定期間低下します。免疫の機能が回復するまでは、感染症を予防するためにクリーンルームに入室していただきます。

#### 【肝障害】

重大な副作用として、肝中心静脈閉塞症があります。これは肝臓の細い静脈が急速につまり、肝臓が急激に腫れ、腹水（おなかに水が貯まる）や黄疸をきたす病気です。その発症はプスルファンの使用例の7.5%でおこり、肝中心静脈閉塞症により急激に

肝不全が進行すると、死亡することもあります。

#### 【生殖細胞への影響】

マウスなどの動物実験から、ブスルファンにより生殖細胞（精子）が障害されると報告されています。今回使用する用量は、通常の造血幹細胞移植で使用される量と比べて少なく、あなたの生殖細胞がどの程度、障害を受けるかはわかりませんが、将来、子どもを持つ際に何からの影響がある可能性があります。

#### （2）あなたに戻した造血幹細胞が骨髄に定着しない危険性

今回使用する細胞はあなたの造血幹細胞ですから、あなたの骨髄に定着しない可能性は低いと思われます。ただ、何らかの原因により投与した細胞が定着せず、ブスルファンによる造血能の抑制が遷延する危険性が考えられます。そのような状態が長引くと、造血能が低下して貧血、感染症の悪化、出血などを合併することがあります。その場合には、予備として保存しておいたあなたの造血幹細胞を点滴します。しかし、この治療を行っても造血能が回復しない場合は、緊急処置として臍帯血を含めたHLA不完全一致の造血幹細胞移植が必要な場合もあります。

#### （3）レトロウイルスベクターの危険性

一般にウイルスは、次から次に周囲の細胞に感染することで増えていきますが、今回使用するレトロウイルスベクターは遺伝子治療用に開発されたもので、安全性の面から、周りの細胞に感染しないよう工夫されています。そのため、あなたの身体で新しいウイルスが出現する可能性は極めて少ないと考えられます。ただ、何らかの原因でこのような感染性ウイルスが発生する危険性もあります。万が一、どのようなウイルスが出現した際は抗ウイルス薬等を用いて早急に対処します。

#### （4）重大な危険性 遺伝子を入れた細胞のがん化

今回の遺伝子治療では、正しく機能する遺伝子をあなたの造血幹細胞に入れるためレトロウイルスを使用します。このレトロウイルスは染色体に入るとき、特定の場所だけに入るのではなく、いろいろな場所に入ることが分かっています。特に、最近の研究からレトロウイルスは私たちがもともと染色体のなかに持っている「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいうことが明らかになりました。このように、もし、あなたの染色体に入ったレトロウイルスが「がん遺伝子」を活性化（遺伝子を動かすこと）したり、「がん抑制遺伝子」を不活性化（遺伝子の働きを止めること）したりすると、がん（白血病）を発生する危険性があります。

実際、2002年10月に次のような有害事象がフランスより報告されました。それは、X連鎖重症複合免疫不全症に対して行われた造血幹細胞遺伝子治療において白血病が発症したというものでした。X連鎖重症複合免疫不全症は重い免疫不全症の一つで、共通ガンマ鎖という遺伝子に異常があることが知られており、造血幹細胞遺伝子治療では患者さんの造血幹細胞にレトロウイルスベクターにてこの共通ガンマ鎖遺伝子を入れ、再び、患者さんに戻しました。今まで11名の方がこの遺伝子治療を受け、9名の方で治療が成功し、患者さんは通常の日常生活を送れるようになりました。しかし、4番目に遺伝子治療を受けた方が、急性リンパ性白血病（血液のがん）を発症しました。ただ、この方はすぐに化学療法を受けられ、白血病は寛解になり（治まった状態）、再び、通常の日常生活を送れるようになっています。白血病が起こった原因は、治療に使用した

レトロウイルスベクターが染色体に入ったとき、近くにあった「がん遺伝子」を活性化したためと考えられていますが、このようにフランスでは遺伝子治療を受けられ、白血病を発症した患者さんは現在まで4名おられ、うち1名は治療の効果なく亡くなっています。また、同様の遺伝子治療を行ったイギリスでも10名中1名で白血病を発症しています。

また、最近ではウィスコット・アルドリッヂ症候群（WAS）において遺伝子治療を受けた患者さん1名に、上記X連鎖重症複合免疫不全症での遺伝子治療で見られたのと同じ白血病が発症したと報告があります。また、使用したベクターは異なりますが、レンチウイルスベクターを用いたヘモグロビン症で、ある遺伝子（HMGA2）の近くに治療遺伝子を持った細胞が増殖したとの報告があります。

一方、慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療では、使用したレトロウイルスベクターの種類がドイツ・スイスとアメリカでは異なり、ドイツ・スイスでのベクターの方が強力なものが使用されています。その結果、他の国と比べ長期にわたる治療効果が得られましたが、逆にウイルスベクターの強さが原因と思われる副作用が出現し、治療を受けた患者さん4名中3名で重い血液の病気（骨髄異形成）を発症しました。ただ、アメリカでは比較的弱いレトロウイルスベクターを使用したため、ドイツ・スイスのような治療効果を確認できた症例は一例のみでしたが、現時点（2010年）で重い血液の病気を発症した患者さんは一名もおられません（前処置を行った症例3名、前処置を行わなかった症例5名の合計8症例）。なお、イギリスでの遺伝子治療のうち1名がアメリカで使用されたベクターを使用し、残り3名がドイツ・スイスで使用したベクターを使用しましたが、いずれの患者さんにおいても白血病を発症しておりません。また、韓国で行われた遺伝子治療ではアメリカで使用されたベクターに近いベクターを使用しましたが、白血病等の有害事象は発症していません。

以下の表に、遺伝子治療に伴って発症した白血病など重い血液の病気の頻度をまとめました。

病名	実施国	遺伝子治療患者(人)	重い血液の病気	病気別の頻度
X連鎖重症複合免疫不全症	フランス	12	4人（白血病）	5/26人
	イギリス	11	1人（白血病）	
	アメリカ	3	0	
慢性肉芽腫症	ドイツ・スイス	4	3人（骨髄異形成）	3/13人
	イギリス	4	0	
	アメリカ	3	0	
	韓国	2	0	
ADA欠損症	イタリア	15	0	0/32人
	アメリカ	6	0	
	イギリス	9	0	
	日本	2	0	
WAS	ドイツ	10	1	1/10人
合 計				9/81人

今回の臨床研究は、レトロウイルスベクターを含め、アメリカで行われた遺伝子治療とほぼ同一の方法で行われますので、この臨床研究で白血病などのがんが発症する危険

性は高くないと思われます。ただ、遺伝子治療によって白血病が発症するメカニズムは、いまだ十分には解明されておらず、また、疾患は異なるとは言え、今回使用するベクターはX連鎖重症複合免疫不全症において白血病を起こしたベクターとほぼ同一のものでありますから、あなたに白血病が発症する危険性は否定できません。

白血病などを発症した際には、抗がん剤治療を含め、適切な治療を行います。必要に応じて、臍帯血を含めた造血幹細胞移植を実施することも考慮します。

なお、今回の臨床研究ではこれら白血病の発症を予測し、また、早期に発見するために欧米で採用されている最新の検査技術を導入し、危険性を最小限に抑えるように努めています。

#### （5）免疫の機能が回復しない危険性

たとえ、あなたの身体にもどした造血幹細胞が骨髄に定着し造血能が回復しても、遺伝子を入れた細胞が十分に働く場合、あなたの免疫の機能（病原体を殺菌する能力）は回復しません。この場合、現在行っている抗生素、抗真菌剤、インターフェロン・ガンマ等の治療を継続することになります。しかし、それでも慢性肉芽腫症による症状が悪化する時には、非血縁者骨髄あるいは臍帯血を用いた造血幹細胞移植も考慮します。その場合には、再度、その内容を詳細に説明します。ただし、今回の臨床研究ではこのような場合でも、同様の遺伝子治療を繰り返し行うことはありません。

#### （6）子どもを持つ際の問題点

今回、使用するレトロウイルスベクターがあなたの生殖細胞（精子）に影響を与える可能性は極めて低いと思われますが、その危険性を完全に否定することは出来ません。そのため、一定期間（5年程度）の避妊にご協力ください。

### 7. この臨床研究に参加されない場合の治療法

今回の臨床研究に参加されない場合は、下記のような治療法を継続あるいは提案いたします。

#### （1）薬物療法

重い感染症にかかっている方は、今まで通り抗生素や抗真菌剤による治療を継続します。また、インターフェロン・ガンマ治療は、慢性肉芽腫症の3割の方に有効であると考えられ、国内では慢性肉芽腫症の方のうち約40%の方が週1~3回程度受けています。

感染症以外に、肉芽腫によって様々な臓器障害をきたしている方には、必要に応じてステロイド治療を行います。

#### （2）外科的治療法

上記の薬物治療を行っても、症状が改善しない場合、手術によって病気の部位を取り除くこともあります。しかし、病気の部位や程度によっては摘出できないこともあります。

#### （3）臍帯血あるいは非血縁者からの造血幹細胞移植

慢性肉芽腫症に対する根本的な治療は、HLAが一致したご家族（血縁）からの造血

幹細胞移植（同種造血幹細胞移植）です。しかし、一致する方がいない時は、骨髓バンクや臍帯血バンクから HLA が一致する方を探すことになります。ただ、このような条件で幹細胞移植を行う場合、最低でもドナーと患者の方の HLA が 5/6 以上一致することが望されます。それ以下の条件で移植を行っても、重い副作用（移植片対宿主病など）や移植した細胞が拒絶される可能性も高いため、積極的には勧めていません。ただ、病状によっては慎重な判断が求められるため、移植の詳細については血液専門の医師から説明させていただきます。

## 8. 臨床研究参加に伴う費用について

この臨床研究に係わる費用は、健康保険等の公的な医療保険は適応されません。そのため、臨床研究に参加するために必要な費用、たとえば治療用レトロウイルスベクターの費用や遺伝子導入細胞の調製費、また、その際に使用する薬剤の費用、ならびに今回の遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するための必要な検査や個室使用料等は、この臨床研究費用にて負担します。ただし、今回の遺伝子治療臨床研究期間中であっても、遺伝子治療に直接関係しない、病状に対する治療費などはこれまでどおり公的医療保険が適応され、あなたの負担となります。

なお、この遺伝子治療に参加することでの協力費などは支払われません。

## 9. 健康被害に対する治療と補償について

この臨床研究に参加したことにより、あなたに好ましくない症状があった場合には、適切な治療及び処置を行います。この医療の提供をもって補償といいたします。その際、診察や治療にかかる費用は臨床研究費用にて負担します。金銭的な補償はありませんので、ご了承ください。また、補償の対象となるのは、その健康被害がこの臨床研究に起因するものに限られ、遺伝子治療に直接関係しない、病状に対する治療費などはこれまでどおり公的医療保険が適応され、あなたの負担となります。あなたやご家族の方の故意や重大な過失による健康被害に関しては補償の対象とはなりませんので、ご了承ください。

## 10. 新たな情報の提供について

今回の臨床研究に関連する新たな情報等を、担当医師が入手した際は速やかにお伝えしますので、この臨床研究に参加するかどうかの意思決定にお役立てください。また、治療を受けられた後も、欧米で先行して行われている遺伝子治療の情報も速やかにお伝えいたします。

## 11. プライバシーの保護について

この臨床研究がきちんと行われているかどうか調べるために、厚生労働省などの人たちが、あなたのカルテなど資料を見る場合があります。あなたのカルテなど、個人を特定する情報（お名前、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号など）は、個人情報の保護に関する法律に従って取り扱われます。この遺伝子治療臨床研究を共同で行う他の施設の研究者もこれに従います。よって、あなたの個人情報は守られます。

今回の遺伝子治療臨床研究については、その安全性や有効性を公の場で正式に評価するため、治療成績、副作用の発生につきましては公開が原則となっております。ただし、そのような場合でも、公開される内容については、あなたと特定できないように配慮いたします。最終的な研究の結果は、学術誌や学会等で公表されることもありますが、その際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報を使用することはありません。

なお、この臨床研究の参加に同意され、同意書に署名することは、あなたのカルテの閲覧をご了承いただいたことになります。

## 12. 知的財産権の帰属について

この臨床研究の結果により、新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利は、あなたにではなく、(独) 国立成育医療研究センターに帰属します。なお、この臨床研究に関わる全ての研究者、医師はいかなる企業とも利益相反関係にないことをお伝えします。

## 13. 保存サンプルに関して

あなたの血液が予定された検査に使用された後、血液検体につきましては保存したいと考えております。この保存サンプルは、将来、予期せぬ副作用などが発生した際、必要な検査を行うために使用されます。

保存期間は10年間を予定しています。保存サンプルは、症例番号によって匿名化されますので、個人が特定されることはありません。また、保存期間を越えた保存サンプルは自動的に破棄されます。ただし、副作用が発生し検査をさらに追加する必要がある場合、あなたが同意された場合のみ、保存期間は延長されます。

なお、これら保存サンプルの所有権は国立成育医療研究センターに帰属し、保存サンプルの返還請求は応じかねます。

## 14. データの二次利用について

この研究のために集められたデータを、この研究とは別の目的の研究で利用することができます。現時点では計画・予測されていないものの、将来非常に重要な検討が必要となる場合です。こうしたデータの二次利用に関しては、再同意取得を含め国立成育医療研究センターに設置された倫理委員会の判断に従って行われます。ただし、この際も「二次利用」データに個人の特定できる情報を含むことはありません。

## 15. お願いしたいこと

- 1) この臨床研究期間中は、医師の指示に従ってください。
- 2) 別の病気にかかり他の医師の診療を受ける場合は、担当医師にお知らせ下さい。
- 3) 遺伝子治療後のあなたの健康状態や治療効果を確認する必要があります。

また、遺伝子治療は、急速に発展する治療であり、新しい情報が得られた時にはすぐにお伝えしますので、住所や電話番号など連絡先が変わった際には速やかにご連絡ください。

- 4) この遺伝子治療は、あなたの生殖細胞（精子）に影響を与える可能性は極めて

低いと思われますが、その危険性はいまだ不明なため、一定期間（5年程度）の避妊をお願いします。

## 16. 臨床研究参加に対する拒否および撤回について

この臨床研究への参加に同意するかどうかは、あなたの自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。もちろん、必要な場合には誰かに相談していただいてもかまいません。またこの臨床研究に参加することに一旦同意した場合でも、いつでもこの臨床研究への参加を取りやめることができます。

ただし、ブスルファンの点滴により長期間白血球数を減少させ、重症な感染症を引き起こす危険性があります。一旦、ブスルファンを点滴した後は、遺伝子の入った細胞をあなたの身体に戻すことをお勧めします。

また、造血幹細胞を点滴した後に参加を取り止めた際でも、あなたの健康状態を確認するための検査だけは継続したいと考えておりますのでご協力ねがいます。

## 17. 相談窓口

この臨床研究に関する薬剤や検査のことでわからないことや、心配なことなどがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。あなたが理解できるまで十分に説明をいたします。

### 《担当医師の連絡先》

担当医師名	河合 利尚
所属	国立成育医療研究センター病院 免疫科
連絡先	(03) 3416-0181 (代)

### 《研究代表者 研究事務局》

臨床研究責任者	小野寺 雅史
所属	国立成育医療研究センター病院 免疫科
所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 <u>TEL:03-5494-7295</u>



独立行政法人 国立成育医療研究センター

同意説明文書

研究課題名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究

版番号：第4版

作成年月日：2012年02月02日

## 《スケジュール》

【スケジュール】	登録前		造血幹細胞採取						退院	入院	前処置		投与		投与直後観察		短期的観察		長期的観察								
	登録前	8週前	0日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目			4日前	3日前	2日前	1日前	0日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	E日目	7日目	2週目	3-8週目	3-12カ月目(1ヶ月毎)	13-60カ月(3ヶ月毎)	5年目以降
外来	○	○	△*1								治療のために、□心静脈のカテーテルを挿入します。												△*1	△*1	○		
入院											○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
臨床研究の説明	○																										
同意の確認	○																										
患者適性調査 (病歴等)	○																										
診察		○										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
登録時検査*2		○																									
骨髄検査*3		○*2																						★6/2ヵ月後	●1年毎	●1年毎	
血液一般検査		○*2										○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査(免疫学的検査含む)		○*2										○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液検査		○*2																									
感染症の検査*4		○*2																									
特殊検査*5		○*2																			○	○	★4/0週目	★3ヵ月毎	★6ヵ月毎	★1年毎	
尿検査		○*2										○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
CT画像検査			○																		★3/6/2ヵ月4週目	★1年毎	★1年毎	★1年毎			
G-CSF投与			○	○	○	○	○	○																			
造血幹細胞採取									○	○																	
ブルスファンの点滴											○	○	○														
造血幹細胞の挿引																	○										

△: 外来と入院の場合があるとき ○: 必須です ★: スケジュールに沿って実施します

\*1 必要な場合は入院

\*2 登録時の検査(血液検査、尿検査、感染症の検査(HIV、HBs、HCV、梅毒)、CT検査、心電図検査、心エコー検査、肺機能検査、骨髄検査)

\*3 骨髄検査(入院することがあります。)

\*4 感染症の検査(β-Dグルカン、プラテリアアスペルギルス抗原、カンジダ抗原)

\*5 特殊検査(末梢好中球gp91 phox 検査、好中球活性酸素産生能検査)…移植した血液のはたらきを見る検査

\*6 退伝子治療の6ヵ月後からは、骨髄検査と特殊検査があるときは、国立成育医療研究センターに受診して頂きます。その以外は、かかりつけの病院で検査をすることもできます。

## 《付録 用語集》

### ☆ i 【NADPHオキシダーゼ】

NADPH酸化酵素と呼ばれ、好中球はこの酵素の働きで病原体を殺菌するために必要な活性酸素をつくります。この酵素は6種類のタンパク質から成り、主に顆粒球に存在します。

X連鎖慢性肉芽腫症の方では、この酵素の一つであるgp91phoxと呼ばれるタンパク質が機能しないため、活性酸素をつくることができません。  
ジーピー-91フォックス

### ☆ ii 【X連鎖慢性肉芽腫症】

形質の遺伝パターンを遺伝形式と呼び、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性に分類されます。2本一組で存在する染色体は父親と母親のそれぞれに由来し、染色体には常染色体と性別で異なる性染色体があります。性染色体が2本ともX染色体であれば女性、X染色体とY染色体であれば男性となります。

常染色体の2本のうち、どちらかに異常があっても発症しない遺伝形式を「常染色体劣性遺伝」といいます。また、X連鎖遺伝では、性染色体のうち1本のX染色体に病気の原因になる遺伝子がありますが、女性は他方に正常なX染色体をもつため発症しません。しかし、男性はX染色体を1本しかもたないため、X染色体に病気の遺伝子があると病気は発症します。X連鎖慢性肉芽腫症の方は、X連鎖遺伝の遺伝形式となります。

### ☆ iii 【顆粒球コロニーステレオ因子 G-CSF】

主にマクロファージからつくられるサイトカインで、骨髄を刺激して好中球などの白血球を多くつくる作用をもちます。医薬品として、この遺伝子組み換え製剤が好中球の減少した方に使用されています。また、骨髄の造血幹細胞を血液中へ放出する作用ももっており、血液から造血幹細胞を採取する際に使用されます。

### ☆ iv 【レトロウイルスベクター】

細胞に遺伝子を導入する目的で使用する、遺伝子の「運び屋」です。もともと自然界にいるウイルスは、ヒトなどの細胞に感染する能力を持っています。なかでも、レトロウイルスは感染した細胞の染色体に自らの遺伝子を入れる特徴をもちます。さらに、病原性を限りなく除去するとともに、ヒトの造血幹細胞に効率よく感染するよう人に為的に改良したレトロウイルスベクターといいます。

### 【前処置】

骨髄には血液の細胞をつくる造血幹細胞で隙間なく占められています。そのため造血幹細胞移植や遺伝子治療の際に、移植された造血幹細胞が骨髄に入り込む「場所」をつくる必要があります。前処置は、移植をする直前に、薬剤を使ってあなたの骨髄にある造血幹細胞を減らし、「場所」をつくるために行われます。

### 【造血能】

造血幹細胞は、白血球、赤血球、血小板など血液の細胞をつくったり、自分自身を複製したりする能力を持っています。この能力を造血能と呼びます。

### 【脳脊髄液】

頭蓋骨の中で、脳の周りは脳脊髄液で満たされています。脳脊髄液は脳や脊髄を取り囲むように循環しており、脳や脊髄神経が安定して機能するように緩衝する役割を担っています。

#### 【間質性肺炎】

「呼吸」によって取り込まれた酸素は、気道から肺の奥にある「肺胞」と呼ばれる部屋に運ばれ、そこで血液中の二酸化炭素とガス交換されます。間質性肺炎は、細菌やウイルスの感染症によっておこる一般的な肺炎とは異なり、肺胞の壁に炎症がおこり肺胞壁が厚く硬くなるため、呼吸をしてもガス交換ができにくくなる病気です。特殊な感染症やリウマチ性疾患、薬剤など原因は様々ですが、重症になることも多く治療が難しいため、予防することが大切です。

#### 【X連鎖重症複合免疫不全症】

リンパ球が正常につくられないためにおこる免疫不全症です。生後まもなくから重症な感染症を繰り返すため、造血幹細胞移植などの根本的な治療がすみやかに行われなければ、救命されない重篤な病気です。

#### 【ADA欠損症】

ADA欠損症は重症複合免疫不全症の亜型で、アデノシン・デアミナーゼ(ADA)という酵素の働きが著しく低下しているためにおこる免疫不全症です。このため、リンパ球が減り免疫の機能が低下するため、感染症を繰り返し、重い感染症にもかかります。

#### 【WAS：Wiskott-Aldrich（ウイスコット・アルドリッヂ）症候群】

Wiskott-Aldrich 症候群(以下 WAS)は、WASP 遺伝子の異常によっておこる免疫不全症です。感染症を繰り返すだけでなく、血小板が減少するため出血し易くなったり、アトピー性皮膚炎に類似した難治性の湿疹がみられたりします。

## 同意書

カルテ ID:

氏名:

独立行政法人国立成育医療研究センター 総長 殿臨床研究名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究

説明内容：下記の項目について理解できたものに□チェックしてください。

- 治療は臨床研究であること
- 臨床研究の参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 臨床研究で行う遺伝子治療について
- この臨床研究の対象者
- 臨床研究の方法について
- 臨床研究による期待される効果と不利益
- この臨床研究に参加しない場合の別な治療法
- 臨床研究の参加に伴う費用について
- 健康被害に対する治療と補償について
- プライバシーの保護について
- 知的財産権について
- 保存サンプルの取り扱いについて
- データの二次利用について
- 臨床研究参加に対する拒否及び撤回について
- 相談窓口と連絡先

上記の臨床研究について、わたしが説明しました。

説明年月日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

説明担当医師署名：\_\_\_\_\_

上記の臨床研究について、わたしが説明補助を行いました。

説明年月日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

説明担当者：\_\_\_\_\_

上記の臨床研究について担当医師から説明を受け、よく理解しましたので、臨床研究に参加します。

同意年月日：西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

患者さんのご署名：\_\_\_\_\_ (年齢 \_\_\_\_\_ 歳)

代諾者のご署名：\_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

\*口頭によるアセントを取得（6歳以上）：  した  しない

## 同 意 撤 回 書

国立成育医療研究センター総長  
加藤 達夫 殿

私は、「慢性肉芽腫に対する遺伝子治療臨床研究」への参加に同意したこと  
を撤回いたします。

平成 年 月 日

被験者 住所  
氏名 印

代諾者 住所  
氏名 印

「慢性肉芽腫に対する遺伝子治療臨床研究」の臨床研究について、同意の撤  
回を確認いたしました。

説明医師 所属  
氏名 印  
同席医師 所属  
氏名 印



別添 1-2 :

同意説明書（アセントA 小学校低学年用）及び確認書



独立行政法人 国立成育医療研究センター  
アセント A  
研究課題名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療  
版番号：1 版  
作成年月日：2010 年 9 月 22 日

## 「いでんし ちりょう」の はなし



## 1. はじめに

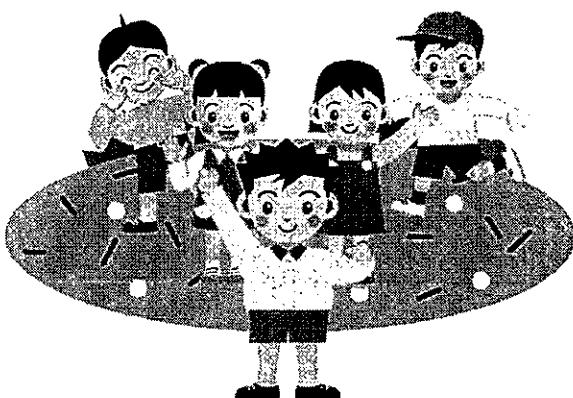
びょうきのために あなたの「ち」は バイキンを たいじする  
はたらきが よわく なっています。

そこで せんせいたちは あなたのびょうきを よくするために  
あなたの「ち」をつくる「いでんし」とよばれるものを つよくするため  
の 「いでんし ちりょう」を かんがえました。

これから「いでんし ちりょう」についての はなしを します。  
この「いでんし ちりょう」をしてよいか かんがえてください。

## 2. いでんし って なあに

いでんしには あなたの 目 め はな 口 くち かおのかたち かみの毛の色  
て 手 あし 足 からだ など 体の ひとつひとつ を きちんと「つくりなさい」と  
めいれい する はたらきが あります。

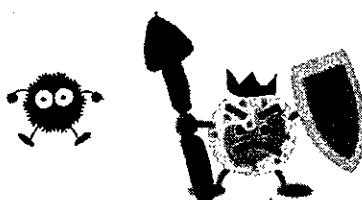


### 3. 「ち」のはたらきと いでんしちりょうの ほうほう

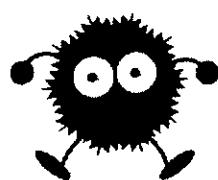
「ち」は どんな しごとを しているの？

①からだのなかで えいようを はこんでいます。

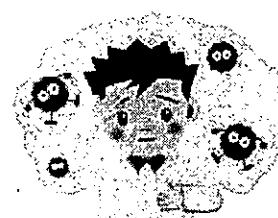
②からだのなかの バイキンを たいじ します。



バイキンをたいじする「ち」



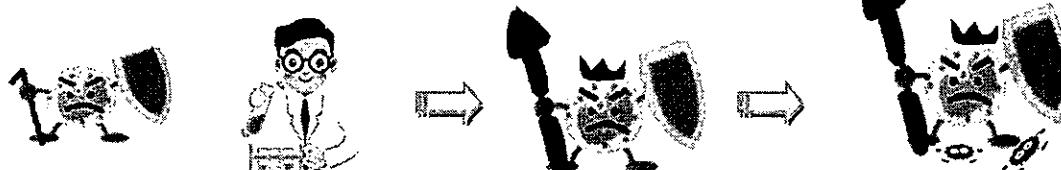
バイキン



いでんしちりょうって なあに？

あなたの「ち」は バイキンをたいじするはたらきが よわくなっています。

いでんしちりょうは そのはたらきを つよくするよう あなたの「ち」を つよくする いでんしを いれます。



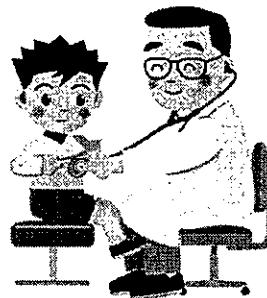
その つよくなった「ち」を あなたの からだに もどし  
からだの中の バイキンを たいじ します。

いでんしが入り つよくなった「ち」が はたらくことで あなたの  
びょうきは よくなります。

## 4. びょういんですること

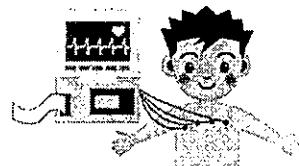
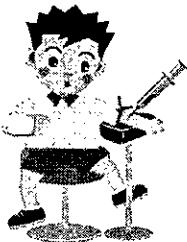
(1) いでんしちりょうを しても だいじょうぶか かくにんします。

☺ 体のようすを みるために しんさつや けんさを します。



☺ けんさ（にゅういんをしてからするけんさもあります。）

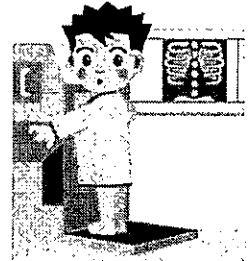
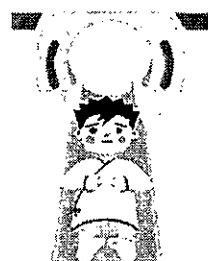
ちのけんさ（さいけつ） おしっこのけんさ しんでんず



こつずいけんさ

シーティー  
CT

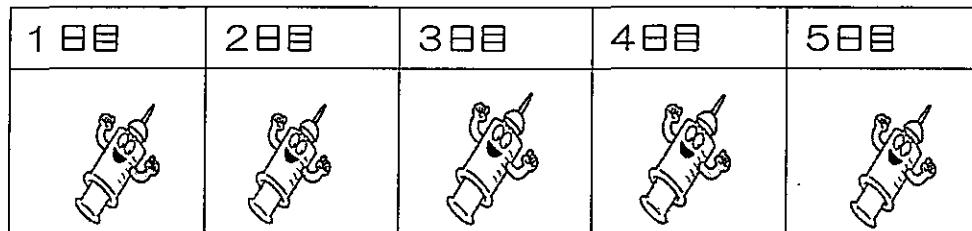
レントゲン



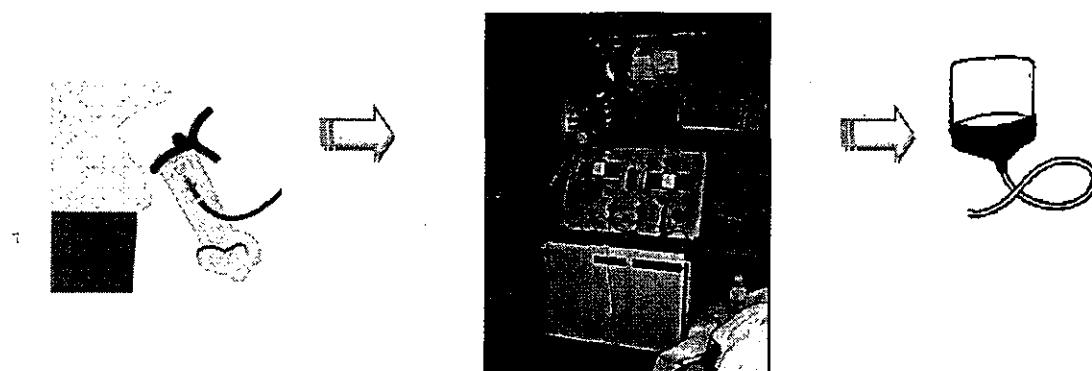
## (2) にゅういん します。

① 「ち」を ふやすための ちゅうしやを します。

1日 1回 5日間 ちゅうしや します。



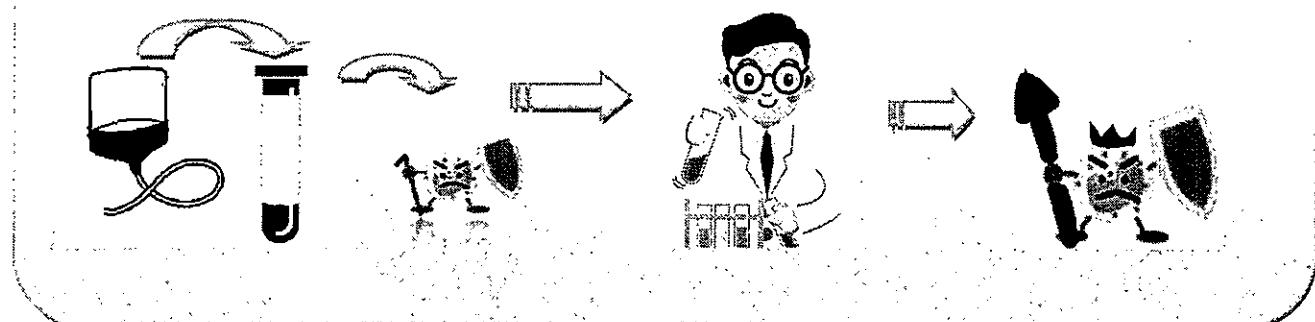
② 6日目と7日に きかいを つからって 「ち」を とります。



～いちど たいいん します。～

.....

せんせいが あなたの「ち」がつよくなるように いでんしを いれます。



### (3) また、にゅういん します。

- ① ちりょうのために むねから てんてきのチューブをいれます。
- ② いでんしちりょうの まえに ブスルファン という くすりを てんてきを します。

\*ブスルファンのてんてき・・・1日 4回 3日間

1日目				
2日目				
3日目				

- ③ つよくなった「ち」を あなたのからだに もどします。

ブスルファンのてんてきがおわったら

つよくなったあなたの「ち」を もどします。

10分くらいかけて てんてきで カらだにもどします。



独立行政法人 国立成育医療研究センター  
アセント A  
研究課題名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療  
版番号：1版  
作成年月日：2010年9月22日

あなたの からだに よくないことがおきていないか  
ちりょうがちゃんとできたか などをみるために  
しんさつや けんさ を します。

せんせいが ふつうのおへやに もどっても だいじょうぶ と  
きめたら こしつから ふつうのおへやに もどります。

#### (4) たいいんしたあと

たいいんしたあとも からだのようすをみるために  
びょういんで しんさつや けんさを します。



※こつずいのけんさを するときは にゅういん するかもしれません。

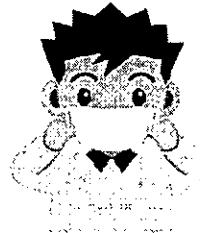


## 5. いでんしちりょうの よくないこと

にゅういんをして ちりょうをしている あいだは

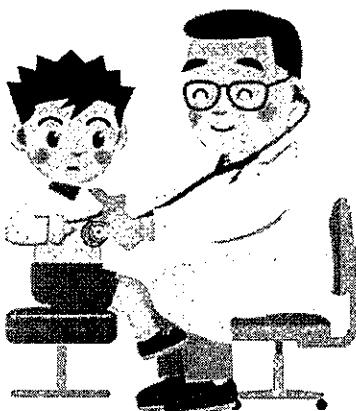
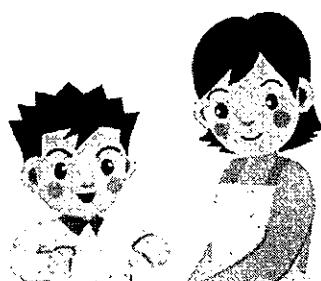
- Ⓐ からだがいたくなる
- Ⓑ きもちわるくなる
- Ⓒ 体がふるえることがある
- Ⓓ かゆくなる
- Ⓔ かぜをひきやすくなる

かも しれません。



このほかにも、体によくないことがおこるかもしれません。

もし、いつもとちがうことがあったら、びょういんの先生やおうちの人間に  
すぐに<sup>い</sup>言ってください。



## 6. ちりょうが つらくなったとき

いでんしちりょうで つよくなつた「ち」が はたらくことで あなたの  
びょうきは よくなるとおもいます。

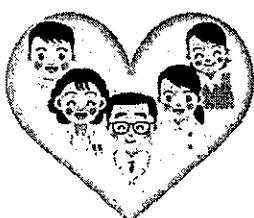
もし いでんしちりょうが あなたにとって つらいことがあれば  
おしゃてください。

せんせいと おうちの人と そだんして とちゅうで やめることもあります。

## 7. しんぱいなことは きいてください

このいでんしちりょうのことで わからないこと しんぱいなことが  
あれば なんでもきいてください。

【先生のなまえ】



びょういんの名まえ	こくりつ せいいく いりょう けんきゅう センター
先生のなまえ	かわい としなお

独立行政法人 国立成育医療研究センター  
アセント A  
研究課題名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療  
版番号：1 版  
作成年月日：2010 年 9 月 22 日

かくにんしょ

「いでんしちりょう」について はなしを ききました。

「いでんしちりょう」を することに きめました。

きめた日 年 月 日

なまえ：

せつめいしたせんせい

せつめいした日 年 月 日

なまえ：

せつめいした人

せつめいした日 年 月 日

なまえ：

別添 1-3 :

同意説明書（アセントB 小学校高学年用）及び確認書



新しいちりょう  
いでんしちりょうの  
はなし



## 1. はじめに

あなたは、「<sup>う</sup>血」のはたらきが、<sup>よわ</sup>弱くなる病氣にかかっていて、今までのちり  
ょうだけでは、あなたの病氣をよくすることは、むずかしいと思います。

そこで、あなたの病氣をよくするために、「いでんしちりょう」という、新し  
いちりょうを、この病院で行うことになりました。

これから、新しい治療 <sup>ちりょう</sup> 「いでんし治療」について説明をします。

この説明を聞いて、「いでんし治療」をしててもよいか、<sup>せつめい</sup>かんがえてください。



このいでんし治療の説明を聞いて、心配なことや、わからないことがあった  
ら、いつでも、なんでも聞いてください。

## 2. 「いでんし」ってなあに？

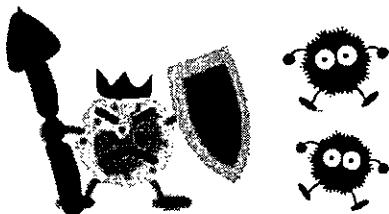
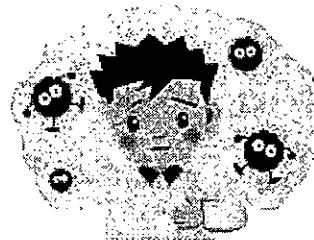
いでんしは、あなたの体をつくる設計図のようなものです。

このいでんしのおかげで、あなたの頭<sup>あたま</sup>、手、足、鼻<sup>はな</sup>や目の形、かみの毛の色、  
はだの色、しんぞうや<sup>う</sup>血など体のひとつひとつが、きちんとしたかたち  
になり、はらたくことができます。

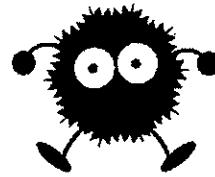
### 3. 血のはたらきといでんしちりょうのこと

#### ◎ 「血」のはたらきとは

- ① 体の中で、えいようをはこんでいます。
- ② 体の中の、バイキンをたいじします。



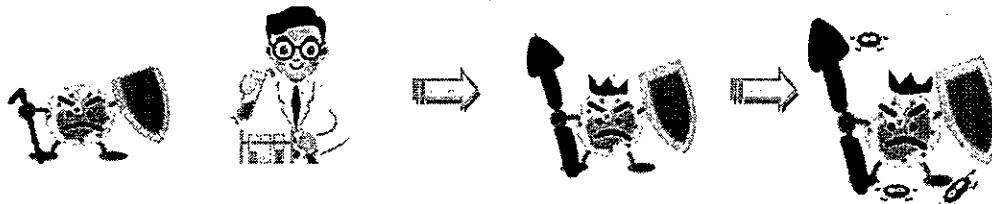
バイキンをたいじする「ち」



バイキン

#### ◎ いでんしちりょうとは

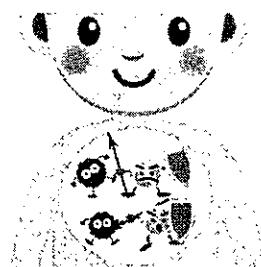
いでんしちりょうでは、そのはたらきがつよくなるように、あなたの「ち」が、つよくなるいでんしをいれます。



その、強くなった「血」を、あなたの体の中にもどします。

そして、あなたの体の中で、強くなった「血」にバイキンをたいじしてもらいます。

いでんしちりょうによって、強くなった「血」がきちんとはたらくと、あなたの病気は、よくなると思います。



## 4. いでんしちりょうの方法

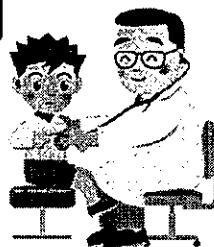
3才以上で5人のかんじゅさんには、このいでんしちりょうをする予定です。

### (1) いでんしちりょうの前の検査

◎ いでんしちりょうをしてもよいか、体のようすを見るため、しんさつや

いろいろな検査けんさします。

しんさつをします。



◎ いろいろな検査（入院をしてからする検査もあります。）

けつえき 血液検査（さいけつ） 	にょう 尿 検査 	しんでんす 心電図検査 
こつずい 骨髄検査 	CT 	レントゲン 

◎ 入院する日を決めます。

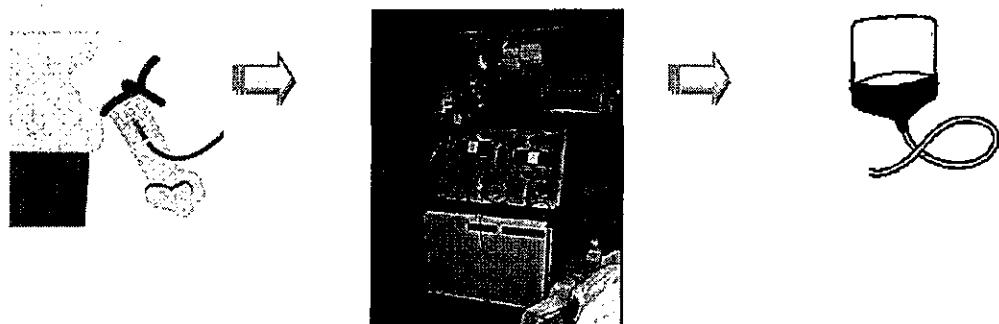
## (2) いでんしちりょうのじゅんびをするために入院します。

- ① 「血」をふやすためにちゅうしゃをします。

血を、ふやすために、<sup>くすり</sup>薬を1日1回 5日間、<sup>ちゅうしゃ</sup>注射します。

1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
				

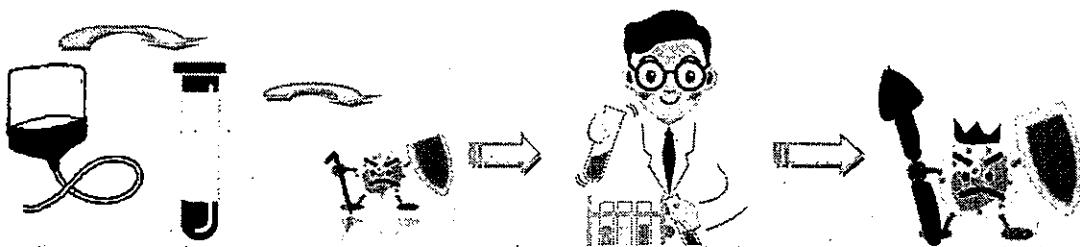
- ② 注射をしてから、6日目と7日目に、うでにチューブをいれ、機械をつかって、血をとります。



～いちど <sup>たいりいん</sup>退院します。～

.....

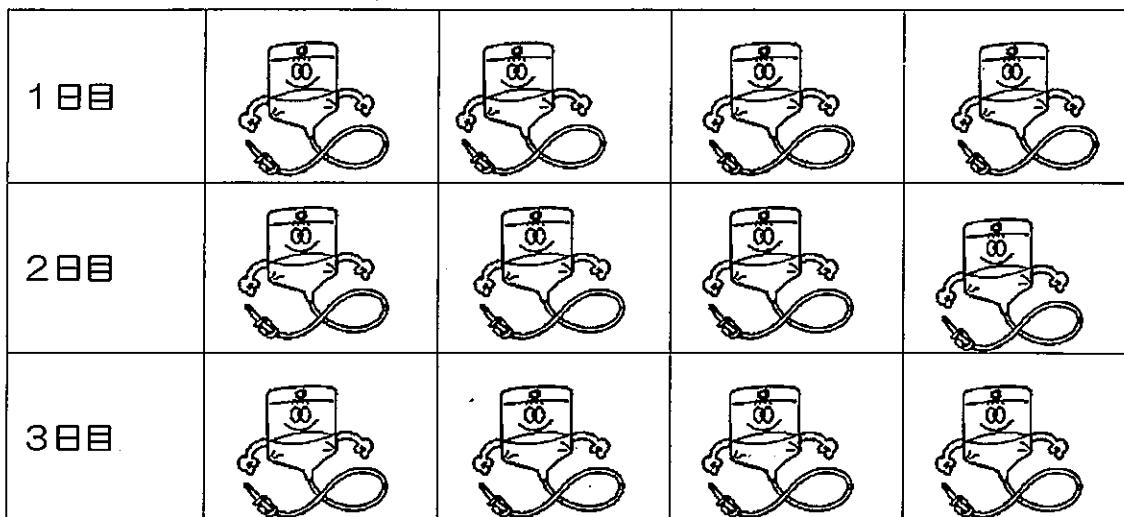
先生が、あなたの「ち」が強くなるように、いでんしをいれます。



### (3) 入院をして、クリーンルームに入ります。

- ① ちりょうのために、胸からてんてきチューブを入れます。
- ② いでんし治療をはじめる前に、<sup>くすり</sup>（ブスルファン）を1日4回、3日間てんてきをします。

(ブスルファンのてんてき)



- ③ ブスルファンのてんてきが終わったら、強くなった「血」を体の中にもどします。  
10分くらいかけて、ゆっくり、てんてきといっしょに体の中に入れます。

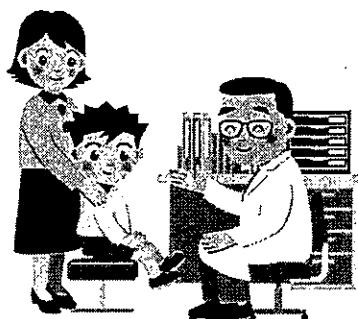


体によくないことがおきていないか、治療がちゃんとできたかなどをるためにしんさつや、検査をします。

先生が、検査の結果を見て、クリーンルームから、ふつうのお部屋にうつる日を決めます。

## (4) 退院した後

退院した後は、病気が良くなかったか、体によくないことがおきていないか、などをみるために、病院でしんさつや検査をします。



学校を休まなかったか?  
かぜをひかなかったか?  
いつもの生活を教えてください。



## 5. いでんし治療の 良くないこと

(入院をして、ちりょうをしている時)

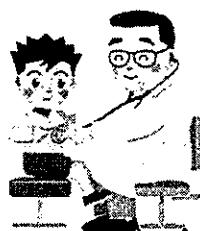
- Ⓐ 体がいたくなる
  - Ⓑ 気もちが悪い
  - Ⓒ 体がかゆい
  - Ⓓ 体がふるえる
  - Ⓔ かぜをひきやすくなる
- かもしれません。

(退院した後)

めったにないことですが、別の「血」の病気になることがあります。

その他にも、体によくないことがおこるかもしれません。

もし、いつもとちがうことがあった時は、病院の先生やお家の人にいってください。検査やしんさつをします。



## 6. いでんしちりょうがつらくなったとき

いでんしちりょうで強くなった「血」が、はたらくことであなたの病気は良くなると思います。

もし、いでんしちりょうが、あなたにとってつらいことであれば教えてください。

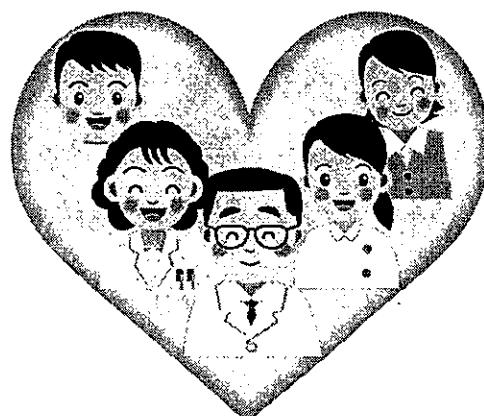
先生とお家の人と相談して、どちらでやめることもできます。

## 7. 心配なことはなんでも聞いてください

このいでんし治療のことで、分からぬこと、心配なことがあれば、いつでも、なんでも聞いてください。

【担当の先生】

病院名	こくりつせいいくいりょうけんきゅう 国立成育医療研究センター
先生の名前	かわい としなお 河合 利尚
先生の電話番号	(03) 3416-0180



独立行政法人 国立成育医療研究センター  
アセント文書B  
研究課題名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療  
版番号：1版  
作成年月日：2010年9月22日

いしかくにんしょ  
**意思確認書**

「いでんし治療」について説明をききました。

「いでんし治療」をすることに決めました。

決めた日 年 月 日

名前：\_\_\_\_\_

説明した先生

説明した日 年 月 日

名前：\_\_\_\_\_

説明した人

説明した日 年 月 日

名前：\_\_\_\_\_



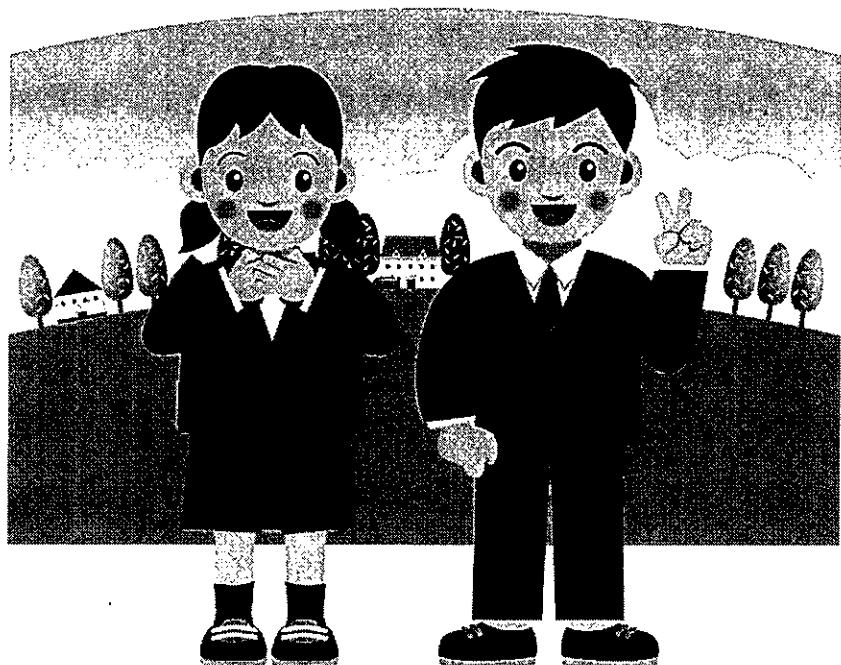
別添 1-4 :

同意説明書（アセントC 中学生用）及び確認書



まんせいにくげしゅしょう  
**慢性肉芽腫症の患者さんへ**

いでんしちりょう りんしょうけんきゅう  
**「遺伝子治療 臨床研究の話」**



## 1. はじめに

これからあなたに、「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究」（以下、遺伝子治療とします）の話をします。

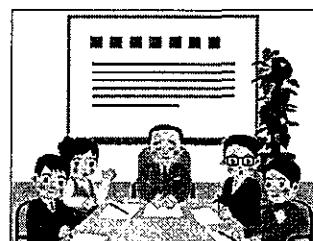
遺伝子治療は、慢性肉芽腫症の新しい治療法です。今までの治療ではなかなか治らない方に、この遺伝子治療の説明をしています。

これからの説明を聞いて、この遺伝子治療の臨床研究に参加しても良いか考えてください。また、わからない事があれば、何でも聞いてください。

## 2. 「臨床研究」とは？

いろいろな病気の診断や治療などは、その方法が安全か、どのくらい効くのかなどが調べられ、今の診断や治療となっています。このように、病気の診断方法や治療方法などを実際の患者さんを治療して、調べることを「臨床研究」と呼びます。

この臨床研究は、病院にある「委員会」で、この臨床研究が安全にできるのかなどが検討された上で行われます。



## 3. 遺伝子とは？

遺伝子とは、あなたの体をつくる設計図のようなものです。

あなたの体のひとつひとつを、決まった形で、決まった働きをするように作る、体の設計図のようなものです。

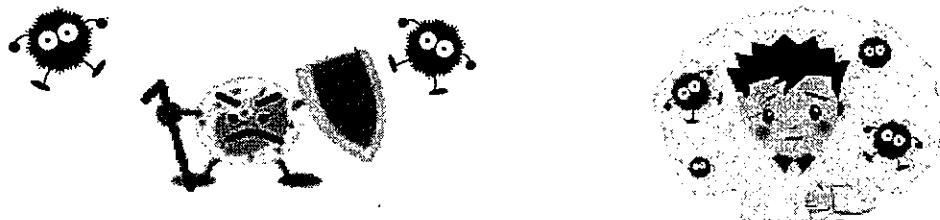
この遺伝子治療では、あなたの血液をつくる遺伝子を使って治療します。

## 4. 血液の働きと遺伝子治療について

### ◎ 血液のはたらきについて

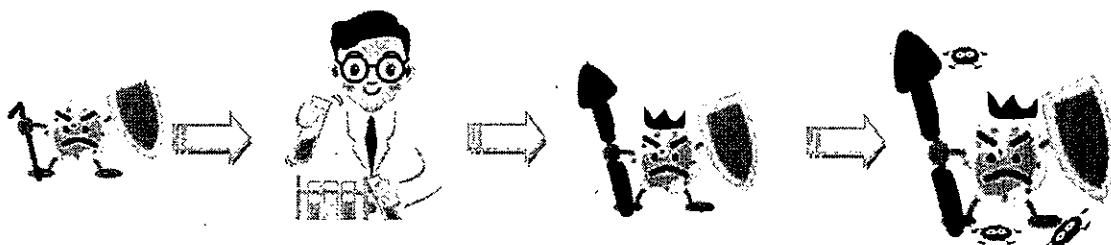
血液は主に、体の中で栄養を運ぶ働きと、外からの細菌やウイルスを退治して、体を感染症から守る働きがあります。

慢性肉芽腫症は、このような血液の働きのうち、細菌などによる感染症から体を守る働きをする、白血球をつくる遺伝子が、働きの弱い、白血球をつくりだすために、細菌が、体の中に入ったときに、細菌を退治することができないために起こる病気です。そのため、あなたは、今まで、何回も感染症をおこしていたと思います。



### ◎ 遺伝子治療は、どのようにするのか？

この遺伝子治療は、あなたの血液を作る遺伝子を、外からの細菌を退治する働きを強くするための遺伝子を入れる治療法です。この遺伝子治療によって、あなたの血液は、外からの感染を防ぐ働きが強くなるため、あなたの病気はよくなると思います。



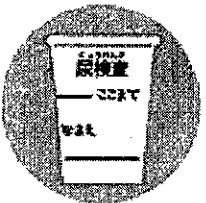
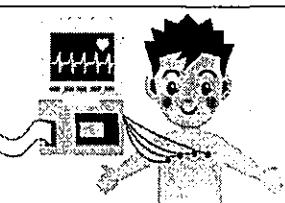
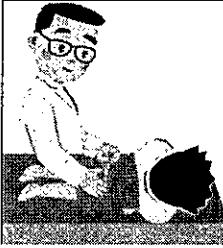
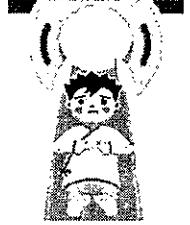
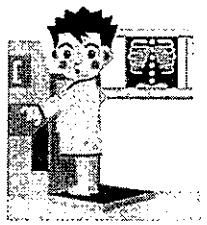
## 5. 「遺伝子治療」の方法

国立成育医療研究センター病院で、3歳以上、5名の患者さんに参加してもらい、安全に治療ができるのか、どれくらい効くのかを確認する目的があります。

### (1) 遺伝子治療を始める前の検査

遺伝子治療について、担当の医師から説明があります。

治療を始める前の検査と診察をして、遺伝子治療ができるかを確認します。

検査 (*入院をして検査をすることもあります。)		
血液検査（採血） 	尿検査 	心電図・心エコー検査 
こつすい 骨髄検査 	CT 検査 	レントゲン検査 

## (2) 造血幹細胞をとるための入院

### 造血幹細胞とは

血液は、赤血球、白血球、血漿板とよばれるものがあり、これらの血液をつくりだすものの細胞が造血幹細胞です。

この、造血幹細胞は、胸や背中や腰の骨の中の骨髄から作られます。

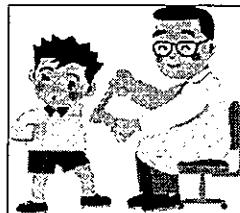
### 造血細胞のとり方

5日間、注射をします。



造血細胞を取るために、

G-CSF と呼ばれる薬を注射します。

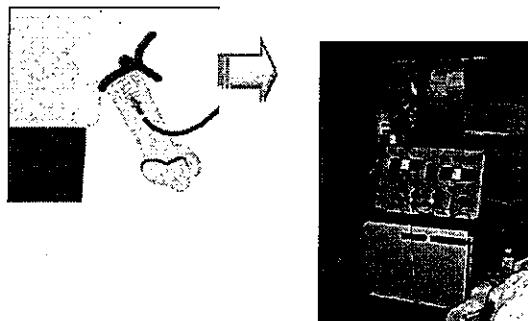


注射を始めて

6日目と7日目

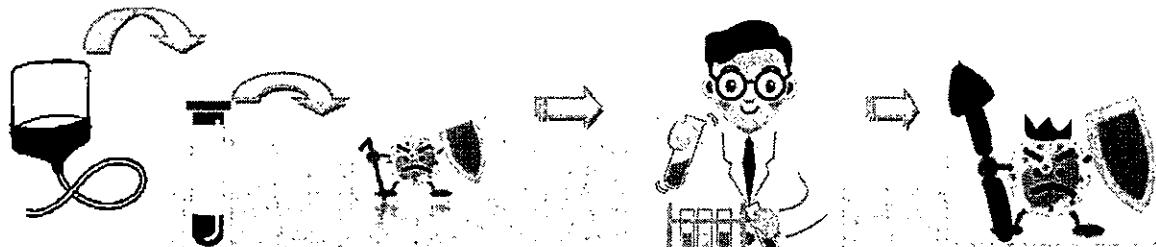


血管に管を入れ、機械を使って造血幹細胞を取ります。



～一度退院します。～

機械で取った造血幹細胞は、医師が、あなたの「血液細胞」に遺伝子を入れ、細菌に強い「血液」が作られるようにします。



## (3) 治療のための入院

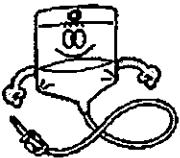
①治療のために、胸から点滴を入れるためのCV(中心静脈カテーテル)を入れます。

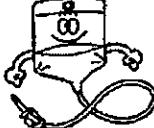
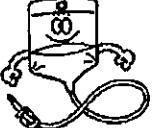
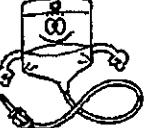
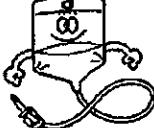
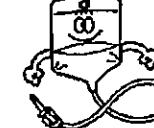
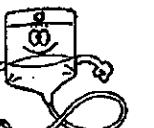
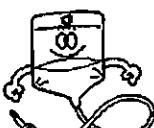
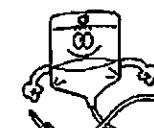
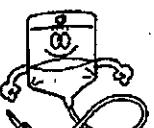
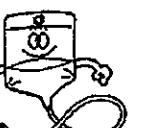
②遺伝子を入れた細胞が、体に入り、はたらくようにするための点滴をします。

☺ 遺伝子のはいった造血細胞が、あなたの体の中に長い間とどまるために、骨髓の

中に「場所」を作る必要があります。(\*この事を「前処置」と呼びます。)

☺ そのために、一時的に骨髓の機能を抑える目的で、ブスルファンという薬を使います。

個室（無菌室）に入室	
*前処置 	薬（ブスルファン）を1日4回、3日間 点滴します。 体重によって薬の量が決まります。

ブスルファンの点滴				
1日目				
2日目				
3日目				

③強くなった遺伝子を入れた造血幹細胞を、体にもどします。

強くなった遺伝子をいれた造血幹細胞の点滴をします。		
	造血幹細胞を、ゆっくりと10分くらいかけて、点滴注射します。	
	3日間くらい、排泄物（便や尿）を消毒します。 トイレに行く時は、看護師に連絡してください。	
	造血機能が回復したら、クリンルームからお部屋にもどります。 血液検査などの結果により、退院日を決めます。	

(4) 退院後

退院後も、治療がきいているのか、病気が良くなかったか、体に良くないことは起きていないかなどを、確認するために定期的に受診します。また、感染症にかかった回数や、学校を休んだ回数を確認します。

- ・退院後1年目までは、1ヶ月毎に診察と検査があります。

ここの病院には、3ヶ月毎に来院をお願いします。それ以外は、近くの病院で診察と検査をうけることもできます。

- ・1年目以降5年間は、3ヶ月毎の診察と検査をお願いします。

ここの病院には、6ヶ月毎の来院をお願いします。

- ・骨髄検査があるときは、入院をすることがあります。



## (5) 退院後5年以降

遺伝子治療が安全にできているか、どれくらい効いているかを見るために、あなたの健康状態と血液検査の結果を確認する必要があります。

そのため、この病院に受診してもらう必要がありますが、受診することが難しい場合は、近くの病院にいくこともできます。

## 6. \*前処置に使用する薬「ブスルファン」について

この薬は、血液を作る作用のある骨髄の機能を弱める作用があるため、いろいろな副作用があります。

### ① けいれんと吐き気

ブスルファンを使うとけいれんや吐き気などがあります。これを予防するために、数回に分けてゆっくりと点滴します。

また、点滴の前にけいれんしないように薬を使います。吐き気が強いときは、吐き気止めを使います。

### ② 造血能抑制

ブスルファンを点滴することにより新しい血液を造る能力（造血能といいます。）が低下します。そのため、貧血になったり、出血しやすくなったり、風邪など感染症にかかりやすくなったりします。

また、体の免疫機能も低下するため、感染予防のためにクリンルームに入ります。

### ③ 肝臓の働き（肝機能）の低下

ブスルファンの重大な副作用として、肝臓が急激に腫れ、おなかに水がたまる（腹水）や体が黄色くなる（黄疸）になることがあります。

### ④ 生殖細胞への影響

ブスルファンを使用することにより、生殖細胞（精子）が障害されることがあります。将来子どもを持つことに何らなの影響がある可能性があります。

この他にも、ブスルファンを使用することで体に良くないことが起こる可能性があります。

## 7. この遺伝子治療の良い作用（効果）と 良くない作用（副作用）

### （1）予想される効果

遺伝子治療によって、今までのように重い感染症にかかることが少なくなると予想されます。

### （2）予想される副作用

造血機能が回復しても、遺伝子が入った細胞が十分に <sup>はたら</sup> 働かない事もあります。

ヨーロッパで遺伝子治療を受けた方の中で、<sup>はつけつひょう</sup> 白血病にかかった患者さんがいます。アメリカで行われた遺伝子治療では、今のところ白血病を含む血液の異常になった人はいません。今回行う、遺伝子治療は、アメリカで行われた遺伝子治療と同じ方法で行いますが、白血病にならないとは言えません。

この遺伝子治療中や遺伝子治療の後も、いつもと違うことがあれば、すぐに連絡してください。<sup>しんさつ ちりょう</sup> 診察や治療をします。

## 8. お願いしたいこと

- ① この遺伝子治療を行っている期間は、医師や看護師の指示に従ってください。
- ② 別な病気などで他の医師にかかる場合は、担当医師にお知らせください。
- ③ 遺伝子治療後もあなたの健康状態や治療効果をみる必要があります。そのため、あなたの住所や連絡先が変わった時は、担当医師にお知らせください。
- ④ 今回の遺伝子治療では 5 年間の避妊をお願いしています。あなたが、将来、結婚

され、お子様を持とうと思われた際には担当医師までご連絡ください。

## 9. プライバシーの保護について

この遺伝子治療の臨床研究が、安全に行われていることや、有効であること、正式に評価されるためその内容を公表します。この遺伝子治療臨床研究の結果は、国（厚生労働省）に提出します。また、医学関係の会議や雑誌などに報告されることがあります。そのような場合は、あなたの個人情報は、守られます。

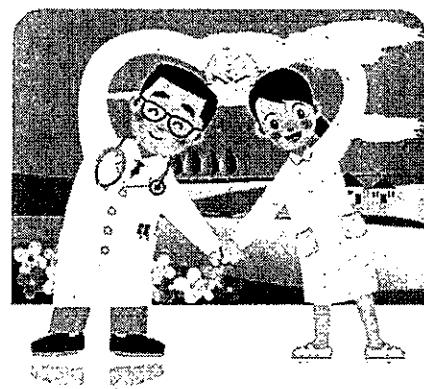
## 10. 「臨床研究」に参加すること

この遺伝子治療の臨床研究に参加するかどうかは、あなた自身で考えて決めてください。

この遺伝子治療の臨床研究に参加しなくとも、他の方法で治療することもできます。この遺伝子治療でわからないこと、心配なことがありましたら、いつでも相談してください。

### 【連絡先】

病院の名前	国立成育医療研究センター
担当医師の名前	河合 利尚
電話番号	03-3416-0181（代表）



独立行政法人 国立成育医療研究センター

独立行政法人

アセット文書C

研究課題名：慢性

版權頁：1.2 版  
作成年月日：2011 年 2 月 3 日

意思確認書

研究名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究

私はこの「遺伝子治療臨床研究」について説明を聞きました。

私はこの「遺伝子治療臨床研究」に参加します。

意思決定日 年 月 日

名前：

【担当医師】	
説明年月日	西暦
名前	

【協力者】	
説明年月日	西暦
名前	

別添 1-5 :

「慢性の肉芽腫症」のパンフレット及び簡単な説明書



# 『慢性肉芽腫症』についてのパンフレット

(第1版 2010.10.11)

(1-2版 2010.12.17)

(第2版 2011.12.21)

国立成育医療研究センター

## 目次

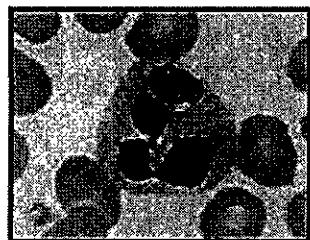
1. 慢性肉芽腫症とは.....	3
2. 慢性肉芽腫症に対する従来の治療 .....	4
(1) 予防治療.....	4
(2) 対症療法.....	5
(3) 根治療法.....	5
3. 造血幹細胞移植.....	5
4. 遺伝子治療.....	7
5. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療 .....	10
6. 遺伝子治療で発生した重い副作用（白血病の発生） .....	14
7. 成育医療研究センターにおける遺伝子治療の方法 .....	15
8. 用語集、その他.....	17

## 1. 慢性肉芽腫症とは

### 1) 病気の原因

細菌やカビ（真菌）などの病原体が身体の中に入ってきた時、身体を守るしくみを免疫といいます。その免疫の中で重要な役割を果たしているのが、血液の中にいる好中球です。この好中球は、病原体が身体に侵入してきた時、持っている酵素（NADPHオキシダーゼ）を使って、活性酸素をつくり、病原体をこわします（殺菌）。

ところが、この好中球が NADPH オキシダーゼを持っていないと、活性酸素を作られず、病原体を殺菌することができません。このように好中球が活性酸素を作れない病気を慢性肉芽腫症といい、患者さんは細菌や真菌などの感染症を何度も繰り返すことになります。同時に、患者さんは、抗生剤などの治療によつても完全に病原体を取り除くことができません。そのため、腸や肝臓、肺などに肉芽腫という一種のこぶのようなものをつくり、まわりの正常な組織を押しつぶし、臓器障害を起こすことがあります。



好中球



肉芽腫

### 2) 症状

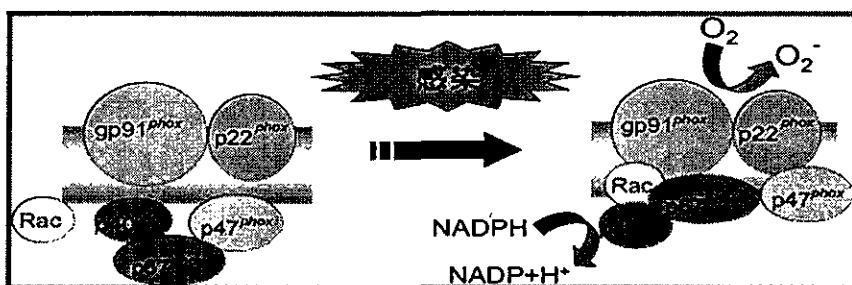
発熱や咳（肺炎）、リンパ節の腫れ（リンパ節炎）、皮膚の膿瘍、肛門周囲の膿瘍、下痢や腹痛（腸炎）などがみられ、しばしばこのような症状を繰り返します。その他、肝臓や骨に膿（うみ）がたまることもあります。さらに、細菌や真菌などによる感染症が悪化すると、全身に病原体が広がり（敗血症）、複数の抗生剤を使っても感染症がおさまらず、治療が困難になります。

### 3) 原因遺伝子

病原体を殺菌する活性酸素をつくるには、NADPH オキシダーゼを構成する 6 つのタンパク質が一つに集まることが必要です。つまり、これらタンパク質のうち、どれ一つが欠けても NADPH オキシダーゼが形成されず、慢性肉芽腫症が発症し

ます。ただ、そのうち  $gp91^{phox}$  と呼ばれるタンパク質 ( $gp91^{phox}$  蛋白) が欠けている場合が最も多く、この遺伝子 (*CYBB*) がヒトの染色体の X 染色体にあることから、「X 連鎖慢性肉芽腫症」と呼ばれています。

X 連鎖慢性肉芽腫症は主に男性に発症し、国内では全慢性肉芽腫症の約 80%を占めます。



$gp91^{phox}$ 蛋白など 6 種類の蛋白でできたNADPHオキシダーゼは、感染がおこると活性酸素 ( $O_2^-$ ) をつくり、病原体を殺菌する。

障害される タンパク質	遺伝子	遺伝形式	活性酸素 產生能 (%)
$gp91^{phox}$	<i>CYBB</i>	X 連鎖性 (男性に発症)	0
$p22^{phox}$	<i>CYBA</i>	常染色体劣性 (男性／女性に発症)	0
$p47^{phox}$	<i>NCF1</i>	常染色体劣性 (男性／女性に発症)	0~1
$p67^{phox}$	<i>NCF2</i>	常染色体劣性 (男性／女性に発症)	0~1

### 慢性肉芽腫症の分類

## 2. 慢性肉芽腫症に対する従来の治療

### (1) 予防治療

重い感染症にかかるためには、日頃から薬を飲んで、感染症を予防する必要があります。具体的には、細菌感染症に対するバクタ (ST 合剤) やアスペルギルスなど真菌感染症を予防するイトリゾール (抗真菌剤) などがあります。また、約 3 割の慢性肉芽腫症の方に、インターフェロン・ガンマの注射が感染予防として効果的であるとの報告もあります。

## (2) 対症療法

日頃から予防治療を受けていても、感染症にかかることがあります。抗生素などを服用しても症状が落ち着かない場合には、入院して抗生素や抗真菌剤の点滴を行います。また、肺や腸、脊髄神経など身体の様々な場所に肉芽腫ができ、周りの組織を圧迫して下痢や麻痺などを起こす場合は、ステロイドなどを使用し、炎症を抑えて肉芽腫を小さくすることもあります。必要に応じて、肉芽腫を手術によって取り除くこともあります。

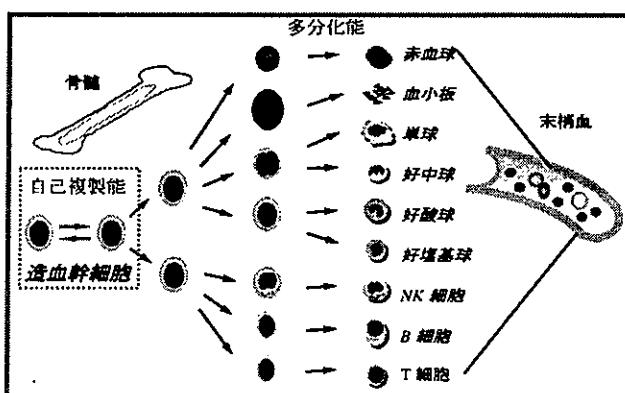
## (3) 根治療法

根治療法とは、病気を根本から完全に治すことができる治療法を指します。現在ある慢性肉芽腫症の治療法の中で、根治療法とよべるものは「造血幹細胞移植」しかありません。

## 3. 造血幹細胞移植

### 1) 造血幹細胞とは

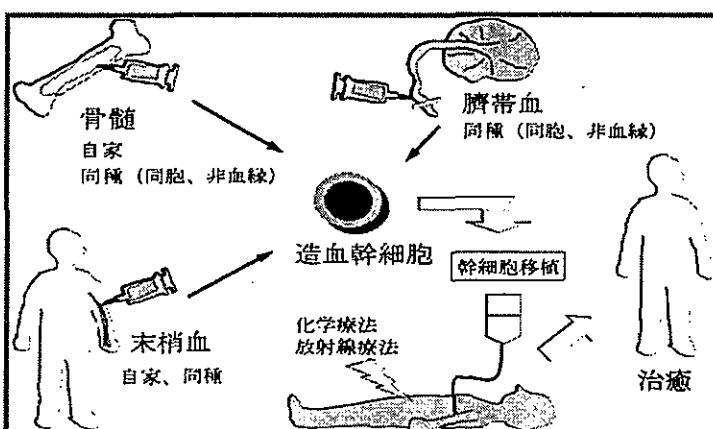
私たちのからだの中では、日々、古い血液細胞がこわされ、新しい血液細胞によって置き換わっていますが、この新しい細胞を生み出している細胞が造血幹細胞とよばれる細胞です。この造血幹細胞は、骨の中の骨髓と呼ばれる場所にいて、生涯にわたり赤血球、血小板、好中球など血液すべての細胞を生み出すことから、「血液細胞の源（みなもと）」と考えられている細胞です。



造血幹細胞：骨髄の中で赤血球、好中球、リンパ球、血小板などの血液細胞になる細胞。

## 2) 造血幹細胞移植とは

造血幹細胞は「血液細胞の源」の細胞ですから、造血幹細胞を健康な方から採取し、静脈注射として患者さんに注射すると、これら造血幹細胞は患者さんの骨髄に移動し、そこで生着（住み着くこと）して、再び、患者さんの身体の中で健康な赤血球、血小板、好中球などを生み出すことになります。この治療法を造血幹細胞移植とよび、採取する場所（骨髄、臍帯血、末梢血）や採取されるヒト（血縁や非血縁）の違いによりその手順が異なります。



造血幹細胞移植；レシピエントの造血幹細胞を前処置により減らしてから、骨髄、末梢血、臍帯血から得た正常なドナーの造血幹細胞を投与する。

ただ、造血幹細胞移植を成功させるためには条件があります。それは、造血幹細胞を提供してくれる方（ドナーと呼びます）と患者さん（レシピエントと呼びます）の血液型を一致させることです。ここでいう血液型は一般に使われている赤血球の血液型（ABO型）と異なり、HLAと呼ばれる白血球の血液型のことです。造血幹細胞移植の際に調べられるHLAはA、B、DRの3種類で、各々2つずつあることから $3 \times 2 = 6$ つのHLAの血液型が比べられます。すなわち、HLAが完全に一致するということは、6つのHLAがすべて一致することで、この確率は親子より兄弟の方が高く、4人にひとり（25%）の確率で一致することになります（血縁による移植）。ただ、このような方が親族にいない場合、骨髄バンクに登録された方から候補者を探すことになりますが、HLAが完全に一致する確率は10万人にひとり程度と考えられています。そのため、必ずしも適切なドナーが見つかるとは限りません。また、最近は、臍帯血を用いた造血幹細胞移植も行われますが、骨髄細胞と違い拒絶される（生着しない）場合が多く、移植する際に強い前処置が必要です。

## 2) 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植

日本では、2008年までに評価可能な慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、34名の方に38回行われてきました。そのうち、骨髓由来の造血幹細胞を用いた移植は27回、末梢血由来は4回、臍帯血由来は7回です。また、HLAが6つとも完全に一致していた例は24例、HLAが5つ一致していた例は8例、HLAの一致が4つ以下の例は6例でした。治療成績は、使用した造血幹細胞や前処置の種類により大きく異なりますが、血縁、非血縁を問わずHLAが完全に一致した骨髓を用いた場合、20例中19例で移植が成功していることから、移植の成否にはHLAの完全一致が重要であることがわかります。また、臍帯血を用いた移植は、現在まで7回行われ、HLA完全一致は2例、HLA5/6一致は4例で、そのうち移植成功例は3例です。

ただ、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、白血病に対する移植とは異なり、実施数が極めて少ないことから、現時点でのどのような移植が適切なのかはわかつていません。このため、これまでの治療成績を考慮し、以下の順でドナーを選定することが望まれています。

1. 血縁でHLA完全一致（移植成功例 12例中11症例）
2. 非血縁でHLA完全一致（移植成功例 8例中8症例）
3. 血縁でHLA5/6一致（移植成功例 2例中1症例）
4. 非血縁（骨髓、臍帯血）でHLA5/6一致（移植成功例 5例中4症例）

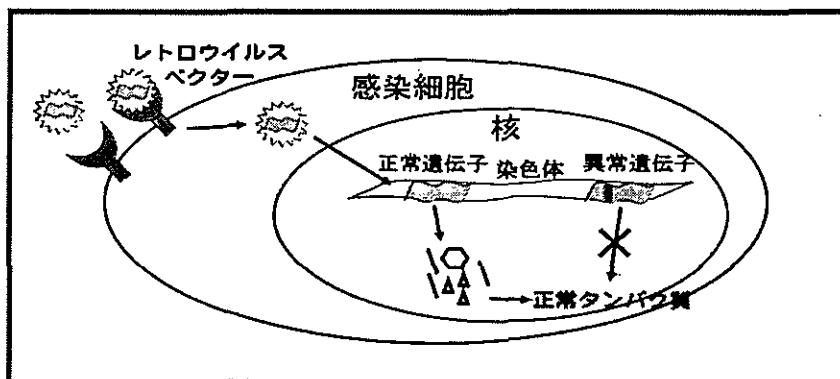
しかし、HLAの一致が4つ以下でも、病状などを考慮して移植が行われることがあります。

## 4. 遺伝子治療

### 1) 遺伝子治療とは

成人のがんや糖尿病は、複数の遺伝子が複雑に絡みあって発症することがわかつてきました。一方、子供の頃に発症する難治性の病気では、一つの遺伝子の変化が病気の原因になることが多く、このような病気を单一遺伝病といいます。单一遺伝病は、本来の遺伝子を回復することで治療できる病気であるため、このような病気の方に本来の遺伝子を入れて治療する方法を、遺伝子治療と呼びます。現在、変化した遺伝子を取り除くことはできませんが、本来の遺伝子を

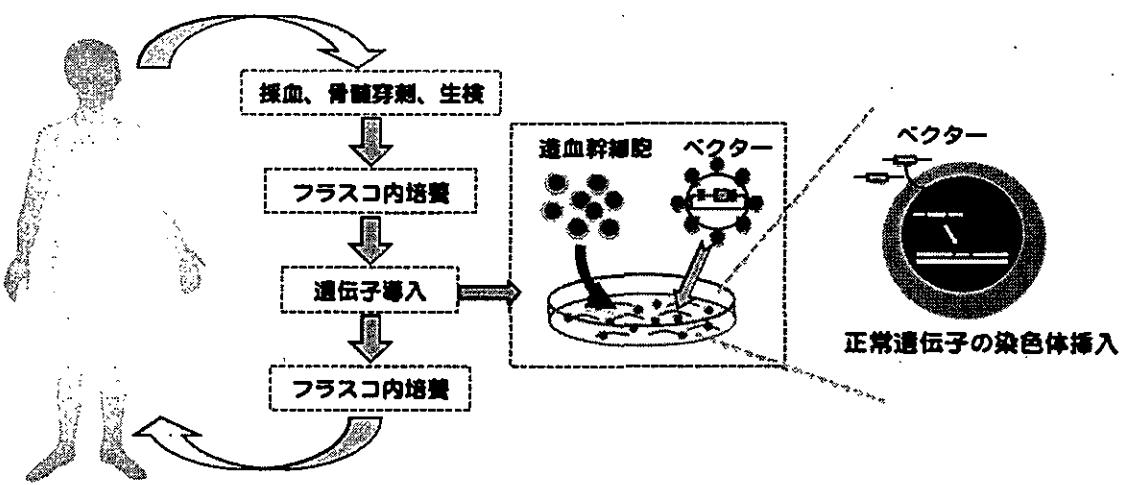
新たに染色体に入れることで治療します。遺伝子治療では、本来の遺伝子を染色体に入れるために、「レトロウイルス」（遺伝子の運び屋）を使用します。このレトロウイルスは感染した後、その細胞の染色体に自分の遺伝子を入れる能力を持っています。このため、今回の遺伝子治療では、このレトロウイルスの特性を利用して、あなたの造血幹細胞細胞に本来の遺伝子を運びます。



## 2) 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療

遺伝子が変化したことで、生まれながらに免疫が働かず、重い感染症を繰り返す病気を「原発性免疫不全症」といいます。特に、病気が重く、造血幹細胞移植以外に治療法がない病気を「重症複合免疫不全症」といいます。「重症複合免疫不全症」の方にとって、HLA が一致したドナーからの造血幹細胞移植は最善の治療法です。しかし全ての方に、適合するドナーがいるとは限りません。このため造血幹細胞移植を受けられない場合、欧米で造血幹細胞遺伝子治療が行われています。

この遺伝子治療では、患者さんから造血幹細胞を採取し、身体の外でレトロウイルスベクターによって本来の遺伝子を造血幹細胞に入れました。そして、その遺伝子の入った細胞を再び、身体へ点滴しました。

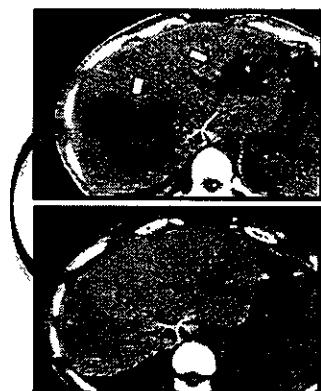


今まで原発性免疫不全症の82名の方が、造血幹細胞遺伝子治療を受けました。近年、遺伝子治療で前処置が行われるようになり、ほぼ全ての方で治療効果が得られています。適合するドナーがないため造血幹細胞移植を行えないアデノシン・デアミナーゼ欠損症の方にとって、欧米では、すでに造血幹細胞遺伝子治療は治療法の一つとして考えられるようになっています。

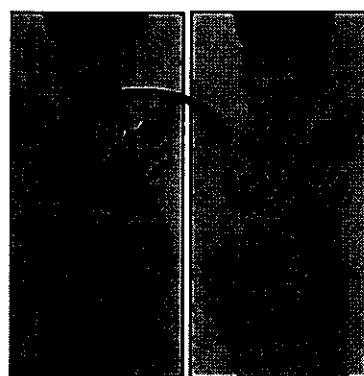
病名	国名	患者数	前処置	治療効果	重大な副作用
アデノシン・デアミナーゼ欠損症	イタリア	15	あり	あり	なし
	アメリカ	6	あり	あり	なし
	イギリス	9	あり	あり	なし
	日本	2	なし	あり	なし
X連鎖重症複合免疫不全症	フランス	12	なし	あり	4(白血病)
	イギリス	11	なし	あり	1(白血病)
	アメリカ	3	なし	あり	なし
Jak3欠損症	アメリカ	1	なし	なし	なし
ウイスコット・アルドリッヒ症候群	ドイツ	10	あり	あり	なし
慢性肉芽腫症	イギリス	4	あり	あり	なし
	ドイツ・スイス	4	あり	あり	3(造血異常)
	アメリカ	3	あり	あり	なし
	韓国	2	あり	-	なし

## 5. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療

慢性肉芽腫症の根治療法は、造血幹細胞移植です。しかし欧米では、適合するドナーが見つからない方には、造血幹細胞遺伝子治療が行われています。現在まで、慢性肉芽腫症の 13 名の方が造血幹細胞遺伝子治療を受けました。その結果、肝臓癌や肺臓癌など、従来の治療では軽快しなかった感染症が、11 名中 8 名で改善しました（韓国の遺伝子治療は、感染症がない患者さんを対象にして行われました）。



肝臓癌の治癒例



肺臓癌の治癒例

施設 ベクター名	症 例	前処置	遺伝子導入率	投与 CD34+ /kg	生着 (>3ヶ月)	臨床的效果	毒性	現在の結果
フランクフルト SFgp91	2	ブスルファン 8.0mg/kg	39.5~45%	9.0~ $11.3 \times 10^6$	あり	あり	あり	17ヶ月目に死亡
					あり	あり	あり	幹細胞移植
チューリッヒ SFgp91	2	ブスルファン 8.8mg/kg	32.3%	$\sim 6.0 \times 10^6$	あり	あり	なし	生存 (1%)
					あり	あり	あり	幹細胞移植
ロンドン 1xMFGSgp91 3xSFgp91	4	メルファラン 140mg/sqm	5~20%	$0.2 \sim 10 \times 10^6$	なし	あり	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
NIH 1xMFGSgp91	3	ブスルファン 10mg/kg	25~73%	$18.9 \sim 71.0 \times 10^6$	あり	あり	なし	生存 (1%)
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
ソウル MTgp91	2	ブスルファン 6.4mg/kg フルダラビン 120mg/sqm	10.5~28.5%		なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)
					なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)

しかし、ドイツとスイスで SFgp91（レトロウイルス；脾フォーカス形成ウイルス由来のベクター）を用いた遺伝子治療を受けた3名の方に、骨髓異形成という重い造血異常がおこりました。この副作用によって1名が死亡し、2名が造血幹細胞移植を受けて生存しています。ただ、今回の遺伝子治療で使用するMFGSgp91（レトロウイルス；モロニーマウス白血病ウイルス由来のベクター）は、既にアメリカで遺伝子治療に用いられていますが、今のところ治療を受けた方に白血病や骨髓異形成などの造血異常は発生していません（ブルファン使用前で5名、使用後で3名）。

今回の遺伝子治療はレトロウイルスや前処置など、アメリカで行われた遺伝子治療の方法に従って行います。その概要は、以下の通りです。

### 1) 遺伝子を入れる細胞

骨髓の中にあり、すべての血液細胞をつくる「造血幹細胞」に遺伝子を入れます。ただ、身体の外で本来の遺伝子を造血幹細胞に入れるため、いったん、造血幹細胞を身体から取りだします。G-CSF（好中球コロニー刺激因子）と呼ばれる薬を注射して、造血幹細胞を骨髓から血液に誘導し、腕の血管から採取します。この方法（末梢血幹細胞採取）は、アメリカでも採用され、効果が確認されています。また、従来行われていた骨髓から直接採取する方法と異なり、造血幹細胞を採取する際に全身麻酔を行う必要がないため、身体への負担が少ないとと思われます。

### 2) 遺伝子を入れる方法

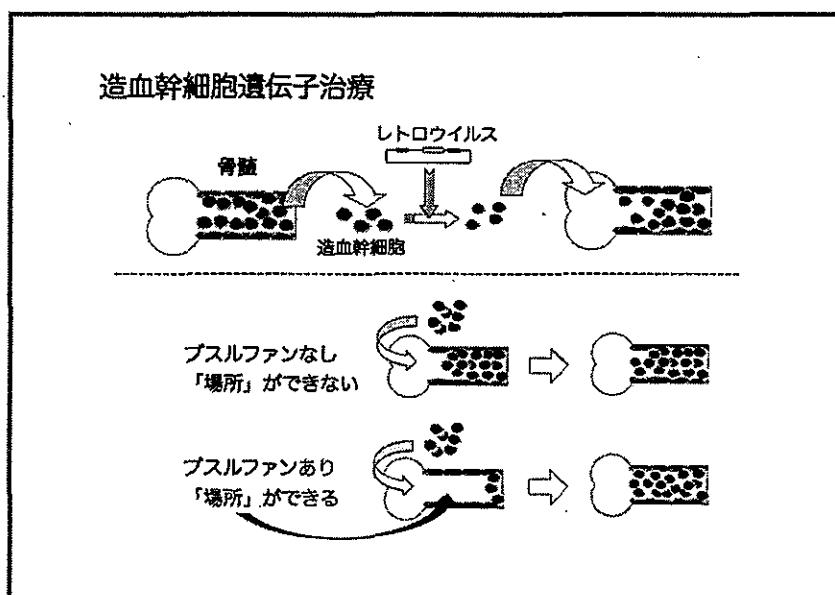
あなたの造血幹細胞に本来の遺伝子を入れるために、MFGSgp91（レトロウイルス）を使用します。このレトロウイルスは、本来であればマウスの細胞しか感染しませんが、ヒトの細胞にも感染するようにしてあります。また、安全に使用するため、感染した細胞からレトロウイルスがばらまかれないように、今回の遺伝子治療用に作製されたものです

このMFGSgp91をあなたの造血幹細胞と一緒に培養することで、レトロウイルスがあなたの造血幹細胞に感染し、本来の遺伝子が染色体に入ります。

### 3) 遺伝子の入った造血幹細胞を身体へもどす方法

レトロウイルスによって遺伝子が入れられた造血幹細胞は、点滴後、あなたの骨髄にもどり、そこで生着して増え始めます。ただ、あなたの骨髄は、もともと在る造血幹細胞で埋め尽くされているため、遺伝子の入った造血幹細胞の多くは骨髄にもどることができません。そこで、あらかじめ骨髄の中に遺伝子の入った造血幹細胞がもどれる「場所」を作る必要があります。この場所を空けるために、今回の遺伝子治療ではブスルファンという薬を使用します。

ブスルファンは、もともと在る造血幹細胞の造血能（血液を造る能力）を一時的に抑えることで、骨髄に「場所」を作ることができます。レトロウイルスによって本来の遺伝子が入れられた造血幹細胞は、骨髄のこの場所に生着し、長い間あなたの身体の中に留まることができると考えられます。

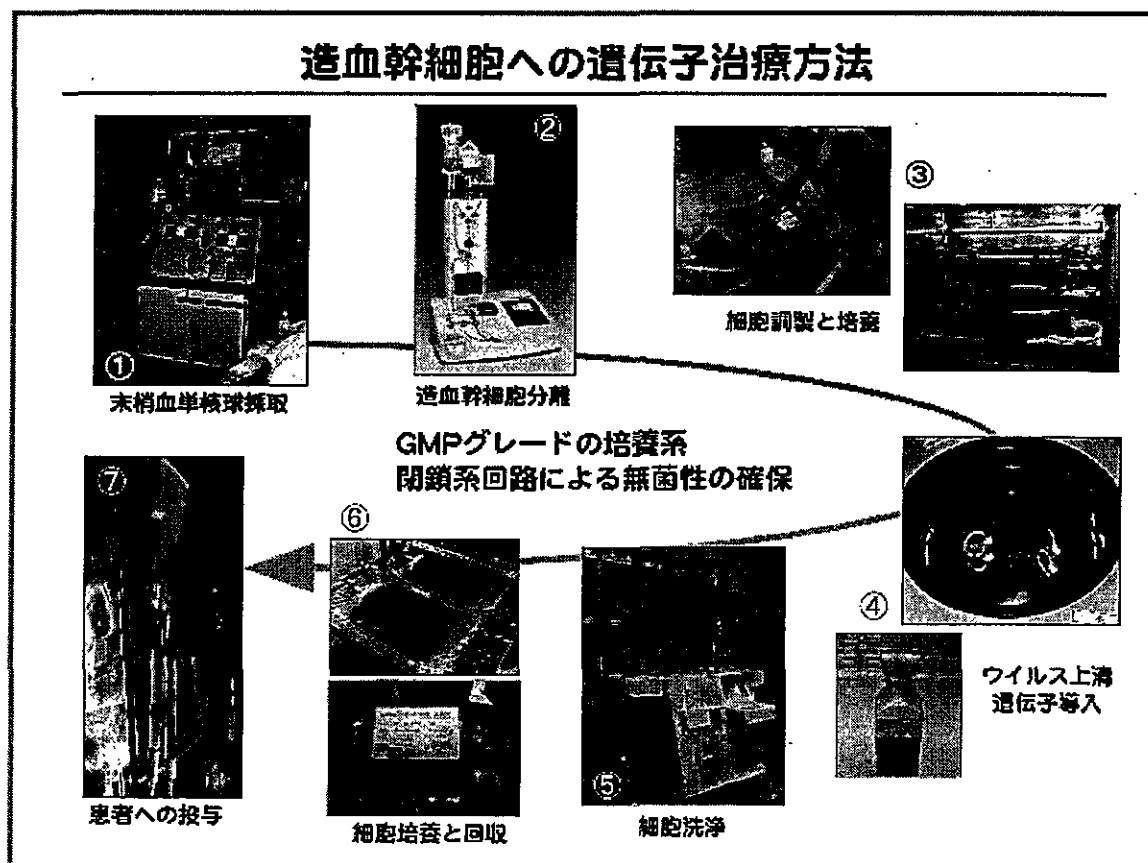


2000年以前はこのブスルファンを使わずに遺伝子治療を行っていました。ただ、遺伝子を入れた細胞を身体の中に入れたとき、骨髄中に場所がないため、生着することができず、すぐに身体の中から消えてしまいました。そのため、遺伝子治療の治療効果は短期間で消えてしまいました。その後、2000年に入り、アデノシン・デアミナーゼ欠損症などの遺伝子治療から、ブスルファンが使用され、劇的な治療効果を示すようになりました。これは、現在、上の図のように、ブスルファンにより骨髄に遺伝子が入った細胞が生着する場所を作ったためと考えられています。

造血幹細胞への遺伝子導入の流れを、簡単に図を説明します。

- ① 血液分離装置を使って、あなたの腕から造血幹細胞を多く含む細胞を回収します。
- ② 回収された細胞から造血幹細胞だけを分離します。
- ③ 遺伝子治療のために用意された部屋で、造血幹細胞の準備をします。
- ④ レトロウイルス（下図の液体）をあなたの造血幹細胞と混ぜることで、レトロウイルスを感染させます。
- ⑤ 余分なレトロウイルスなどを除くために造血幹細胞を洗浄します。
- ⑥ 数日間かけてレトロウイルスを感染させた後、造血幹細胞を回収します。
- ⑦ ブスルファンによる前処置の後、造血幹細胞を点滴によってあなたの身体に戻します。

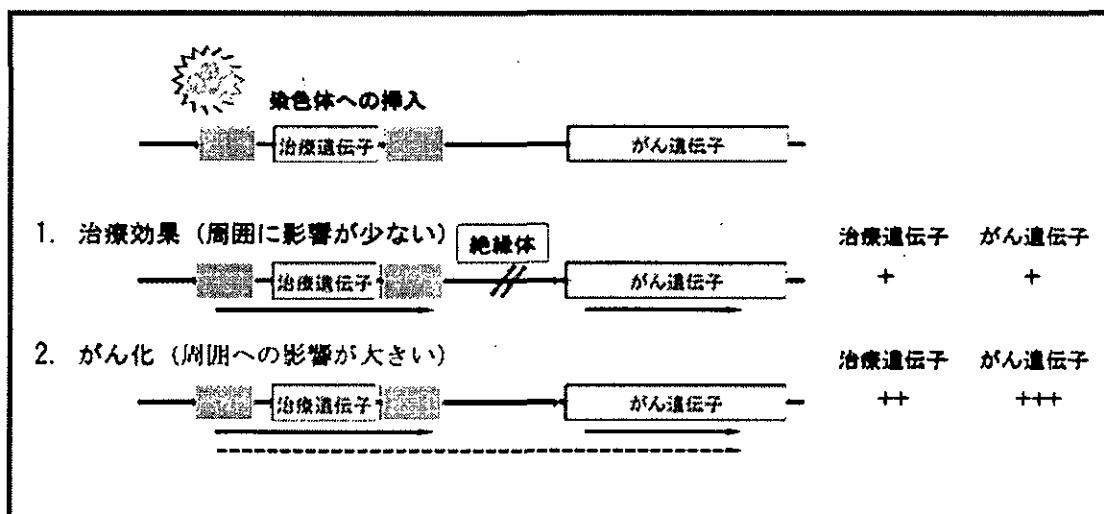
これら、一連の操作はすべて細菌などの病原体が混入しない方法で行われます。



#### 6. 遺伝子治療で発生した重い副作用（白血病の発生）

今回の遺伝子治療では、本来の遺伝子をあなたの造血幹細胞に入れるためレトロウイルスを使用します。このレトロウイルスは染色体に入るとき、特定の場所に入るのではなく、いろいろな場所に入り込むことがわかっています。特に、最近の研究から、レトロウイルスは「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいことが明らかになりました。そのためレトロウイルスを用いた遺伝子治療では、血液の「がん」（白血病）が発生する危険があります。

実際、X連鎖性重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症では遺伝子治療を受けた後、白血病や骨髄異形成など造血能の異常をおこした方がいます。詳しいメカニズムははっきりしませんが、治療に使用したレトロウイルスが、がん遺伝子（LM0-2、MDS1など）の近くに入り過剰な影響を及ぼすと、血液の「がん」になりやすいのではないかと考えられています。



今のところ、一つの「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」がレトロウイルスの影響を受けただけで「がん」がおこるとは考えられませんが、遺伝子治療に伴い「がん」のおこる危険性はあります。そのため、レトロウイルスを用いた遺伝子治療は、遺伝子治療が与える利益（治療効果）が危険性（主に白血病などのがんが起こる危険性）を大きく上回ると判断される方に対してのみ行われます。

## 7. 成育医療研究センターにおける遺伝子治療の方法

今回の遺伝子治療臨床研究の説明を聞き、参加に同意された場合（同意書に署名）、以下のようにすすみます。

### 1) 登録時の検査（治療開始 8 週以内）

骨髄検査、血液検査（好中球検査、免疫学的検査、感染症関連検査を含む）、尿検査、CT 検査

### 2) 造血幹細胞の採取

G-CSF を 1 日 1 回、5 日間注射します。G-CSF を最後に注射した翌日に造血幹細胞を血管から採取します（十分な数の細胞が採取できなければ、翌々日も採取します）。

今回の遺伝子治療では、この造血幹細胞に本来の遺伝子を入れてあなたの身体に戻します。しかし、何らかの原因でこの造血幹細胞が身体に生着しないとき、緊急の治療として、保存していたあなたの造血幹細胞（遺伝子が入っていない造血幹細胞）を戻すことがあります。

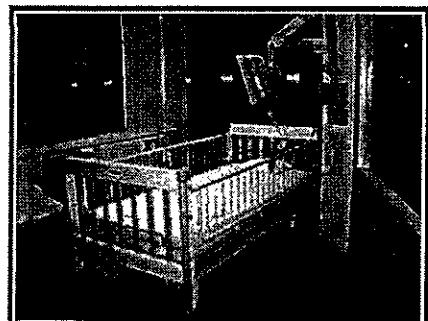
そのため、「遺伝子を入れるための細胞」と「危険回避のための細胞」を採取する必要があります。もし、造血幹細胞を十分得られなければ、1 ヶ月後に再度、同じように G-CSF を 5 日間注射して造血幹細胞を採取します。

### 3) 遺伝子治療のため入院

治療日の 7 日前に、国立成育医療研究センター病院に入院します。

### 4) 治療の日程

①治療 4-2 日前にブスルファンの点滴をします。また、感染症を予防する目的でクリーンルームに移ります。



- ②治療日に、本来の遺伝子（CYBB 遺伝子）の入ったあなたの造血幹細胞を点滴静注します。
- ③異常なレトロウイルスベクターのいないことが確認されるまでの約3日間は、尿や便などの排泄物は消毒した後に、処理します。
- ④白血球が増えて感染症にかかる危険性が下がり、医師が一般病室へ移動できると判断した時点で、一般の病室に移動します。
- ⑤身体の状態が安定し、日常生活がおくれるようになったら退院します。各個人によって入院期間は様々ですが、一般に治療日から約3ヶ月間の入院期間になると予想されます。退院後、治療日から6ヶ月間は毎月、7-12ヶ月間は3ヶ月毎、1-3年間は6ヶ月毎、それ以降は年1回の割合で成育医療研究センターを受診してもらいます。

この他、治療に伴って生じた合併症に対して、対症療法を行います。

#### 5) 検査の日程

血液検査、尿検査、CT検査を定期的に行います。骨髄検査は、治療日から6ヶ月目、1、2、3、4、5年目に行います。

また、身体の状態に異常が起った場合は、検査の内容や日程に変更があります。

## 8. 用語集、その他

### 遺伝

形質の遺伝パターンを遺伝形式と呼び、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性に分類されます。2本一組で存在する染色体は父親と母親のそれぞれに由来し、染色体には常染色体と性別で異なる性染色体があります。性染色体が2本ともX染色体であれば女性、X染色体とY染色体であれば男性となります。

常染色体の2本のうち、どちらかに異常があっても発症しないのが「常染色体劣性遺伝」です。また、X連鎖遺伝では、性染色体のうち1本のX染色体に病気の原因になる遺伝子がありますが、女性は他方に正常なX染色体をもつため発症しません。しかし、男性はX染色体を1本しかもたないため、X染色体に病気の遺伝子があると病気は発症します。X連鎖慢性肉芽腫症の方は、X連鎖遺伝の遺伝形式をとります。

### 遺伝子

生物を形作る際の基本的な単位で、細胞の中の核というところにあります。ヒトのからだは、およそ、3万個の遺伝子から作られ、その中には、髪の毛をつくる遺伝子や皮膚を作る遺伝子があり、そして、それらをひとつのヒトのからだとしてまとめる遺伝子もあります。プラモデルのパーツを組み立てるための設計図のようなものです。

### インターフェロン・ガンマ

リンパ球が分泌するタンパク質で、他の免疫細胞を活性化し、抗腫瘍作用や免疫増強作用を示す医薬品として用いられます。慢性肉芽腫症の方では、詳しい作用機序は明らかではありませんが、約3割の方で重症感染症に対して予防効果があります。

### 活性酸素

普通の酸素分子よりも活性化された状態の酸素分子とその関連物質のことで、慢性肉芽腫症の方では、この中のスーパーオキサイドが産生されないため、好中球が病原体を貪食したあと、細胞内で病原体を殺菌できないことが病気の原因と考えられています。

### がん遺伝子とがん抑制遺伝子

正常な細胞に存在し、細胞のがん化に関係する遺伝子で、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の2種類があります。がん遺伝子が常にONになると、その遺伝子からつくられるタンパク質が増え続け、細胞は異常増殖します。また、がん抑制遺伝子は細胞のがん化を抑える遺伝子で、この遺伝子が壊れるとがん抑制タンパク質がつくられず、細胞はがん化します。

### 急性リンパ性白血病

白血病（血液のがん）の一種で、白血病細胞のみの「急性」と分化した細胞が含まれる「慢性」に分けられ、がん細胞の種類によって「リンパ性」と「骨髓性」に分けられます。急性リンパ性白血病は、造血幹細胞からリンパ球がつくられる過程でがん化が起こり、正常な骨髓機能が妨げられる重い病気です。

### 個人情報

特定個人を識別することが可能な情報のことで、医療機関における個人情報とは、患者さんのあらゆる診療データのことです。

### 骨髓

骨の中にあるスponジのような組織で、造血幹細胞から白血球、赤血球、血小板など血液の細胞がつくられるところです。

### ステロイド

副腎という臓器から分泌されるホルモンの一種です。ヒトの身体を正常な状態に保つ働きを持っています。また、炎症を強力に抑える作用をもつため、医療用の治療薬として使用されています。

### 生着

造血幹細胞移植において、移植された造血幹細胞が骨髓に入り、正常な白血球や赤血球、血小板など血液の細胞をつくりはじめる状態のことをいいます。移植後、十分な時間を経過しても生着しない状態を「生着不全」といい、移植を行った後におこる一連の生体反応（拒絶反応）が原因でおこります。

### 前処置

骨髄には血液の細胞をつくる造血幹細胞で隙間なく占められています。そのため造血幹細胞移植や遺伝子治療の際に、移植された造血幹細胞が骨髄に入り込む「場所」をつくる必要があります。前処置は、薬剤を使って移植する前に患者さんの骨髄にある造血幹細胞に強いダメージを与えて、「場所」をつくる方法のことです。

### 造血能

造血幹細胞は、白血球、赤血球、血小板など血液の細胞をつくったり、自分自身を複製したりする能力を持っています。この能力を造血能と呼びます。

### 貪食

好中球やマクロファージなどの免疫を担う白血球細胞は、身体に侵入した病原体へ近づき自らの細胞内に取り込みます。これを「貪食」といい、貪食した好中球は細胞内で病原体を殺菌処理します。

### 白血球

血液の細胞の1グループで、顆粒球とリンパ球に分類されます。顆粒球は細胞の中に殺菌作用のある顆粒をもつ白血球の総称で、好中球、好酸球、好塩基球に分類されます。リンパ球は、血液中以外にリンパ節などのリンパ組織やリンパ管に存在し、ウイルスに対する抗体を産生したり、自分の細胞以外の細胞が侵入した時に攻撃したりする（拒絶反応）免疫反応の中心的役割を担っています。

### ブルファン

以前から慢性骨髓性白血病の治療薬として広く医療の現場で使用されてきましたが、造血幹細胞移植前に使用することで移植された造血幹細胞の生着が促されます。

### G-CSF（顆粒球コロニーリード因子）

主にマクロファージから産生されるサイトカインで、骨髄を刺激して好中球などの白血球を多くつくる作用をもちます。医薬品として、この遺伝子組み換え製剤が好中球の減少した方に使用されています。また、骨髄の造血幹細胞を血液中へ放出する作用ももっており、血液から造血幹細胞を採取する際に使用されます。

### HLA（ヒト白血球抗原）

白血球の血液型のことでのことで、ヒトの主要組織適合性抗原とも呼ばれます。ヒトからヒトへ同種移植を行うとき、HLAが異なると強い免疫反応を引き起こす原因になるため、移植を行う上でHLA抗原が一致することは治療成果を左右する重要な要因になります。

### 骨髓異形成症候群（MDS）

骨髓異形成症候群とは、骨髄で骨髄細胞が変形し正常な血液の細胞が作られない病気です。しばしば急性白血病に移行するため、前白血病状態として考えられています。

## <参考になる資料>

1. 宮崎大学医学部小児科ホームページ  
[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki\\_ped/index.html](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/index.html)
2. 慢性肉芽腫症 CGD-日常生活の手引き-冊子もあります。  
[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki\\_ped/cgd/cgd.htm](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/cgd/cgd.htm)
3. 難病情報センター、原発性免疫不全症候群  
<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031.htm>
4. PID つばさの会-原発性免疫不全症候群の患者家族会  
<http://npo-pidtsubasa.org/>
5. PIDJ 原発性免疫不全症候群 一般の方へ  
<http://pidj.rcai.riken.jp/public.html>
6. 免疫について学ぼう！「体をまもるしくみ」、理化学研究所のホームページから入ることができます。  
<http://www.rcai.riken.jp/>
7. 免疫日記  
<http://www.e-menekinikki.com/index2.html>
8. 日本免疫不全症研究会  
<http://www.jsid.jp/>

## 海外の情報

9. The CGD Research Trust(イギリス)  
<http://www.cgd.org.uk/>
10. National Primary Immunodeficiency Resource Center (アメリカ)  
<http://npi.jmfworld.org/>
11. Immune Deficiency Foundation (アメリカ)  
<http://www.primaryimmune.org/>
12. CGD Café (アメリカの CGD 患者会のブログ)  
<http://cgd.cultivatecommunity.com/node>



## 『慢性肉芽腫症』に対する遺伝子治療について

(第1版)

(独) 国立成育医療研究センター

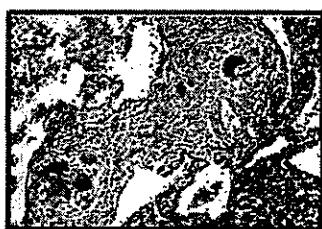
### 1. はじめに

国立成育医療研究センターでは、現在行っている治療だけでは症状が良くならず、また、ドナー不在などの理由により HLA 一致造血幹細胞移植も行えない X 連鎖慢性肉芽腫症の方を対象として、遺伝子治療臨床研究を実施することになりました。そこで、この遺伝子治療臨床研究について、簡単にご説明します。

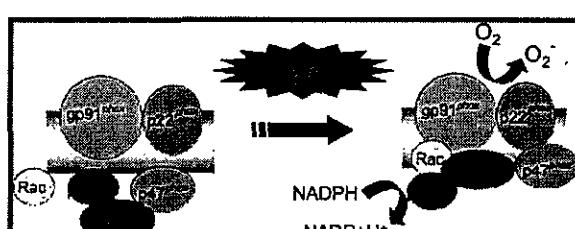
慢性肉芽腫症の方で、この臨床研究についてさらに詳しい説明を希望される方は、主治医の先生とご相談の上、国立成育医療研究センター免疫科までご連絡ください。

### 2. X 連鎖慢性肉芽腫症について

白血球の一つである好中球は、細菌やカビ（真菌）などの病原体を殺菌することでそれらを無害にして、身体を守っています。病原体を殺菌する活性酸素をつくるには、6つのタンパク質から成る NADPH オキシダーゼが必要です。しかし、X 連鎖慢性肉芽腫症では、CYBB 遺伝子の異常が原因で6つのタンパク質の一つである gp91<sup>phox</sup> が欠けてしまい、NADPH オキシダーゼを形成することができません。このため慢性肉芽腫症では活性酸素がつくられないので、病原体を殺菌する働きが著しく低下しています。そのため、感染症を繰り返したり、腸や肝臓、肺などに肉芽腫（一種のこぶ）をつくって臓器障害を起こしたりします。



肉芽腫

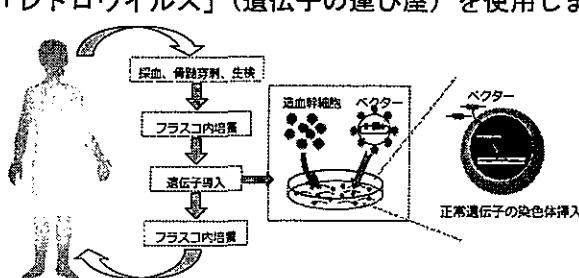
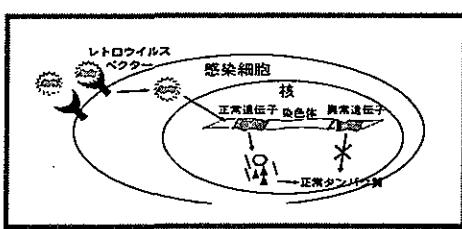


活性酸素 ( $O_2^-$ ) の产生

慢性肉芽腫症に対する治療は、予防治療、対症療法（症状を緩和するための治療）、根治療法（病気を根本から治す治療）に分けられます。現在、慢性肉芽腫症に対する根治療法は「造血幹細胞移植」しかありませんが、適切なドナーが見つからない場合もあります。そのような X 連鎖慢性肉芽腫症の方が、今回の遺伝子治療臨床研究に参加することができます。

### 3. 遺伝子治療とは

X 連鎖慢性肉芽腫症は、一つの遺伝子の変化が原因で起こる病気であるため、本来の遺伝子を回復することで治療できます。本来の遺伝子を入れて治療する方法を、遺伝子治療といいます。遺伝子治療では、本来の遺伝子を造血幹細胞細胞に運ぶために、「レトロウイルス」（遺伝子の運び屋）を使用します。



今回の遺伝子治療では、身体の外で本来の遺伝子を造血幹細胞に入れるため、レトロウイルスが直接身体に投与されることはありません。現在まで 82 名の原発性免疫不全症の方が、欧米などで造血幹細胞遺伝子治療

(独) 国立成育医療研究センター  
遺伝子治療の案内資料  
研究課題名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究  
版番号：第1版  
作成年月日：2010年11月12日  
を受けました（日本では、アデノシン・デアミナーゼ欠損症2名（北海道大学））。

#### 4. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療

慢性肉芽腫症の根治療法は、造血幹細胞移植です。しかし欧米を中心に、適合するドナーが見つからない方には、造血幹細胞遺伝子治療が行われています。今回の遺伝子治療では、身体の外で本来の遺伝子を入れられた造血幹細胞は、点滴によって身体へ戻されます。このとき、造血幹細胞が効率よく生着するためには、骨髄に生着するための十分な「場所」を用意する必要があります。この「場所」をつくるために、ブスルファンという薬を使用します。これまで、慢性肉芽腫症の13名の方が造血幹細胞遺伝子治療を受けました。その結果、肝臓癌や肺臓癌など、従来の治療では軽快しなかった感染症が、11名中8名で改善しました（遺伝子治療前に感染症がなかった2名を除く（韓国））。

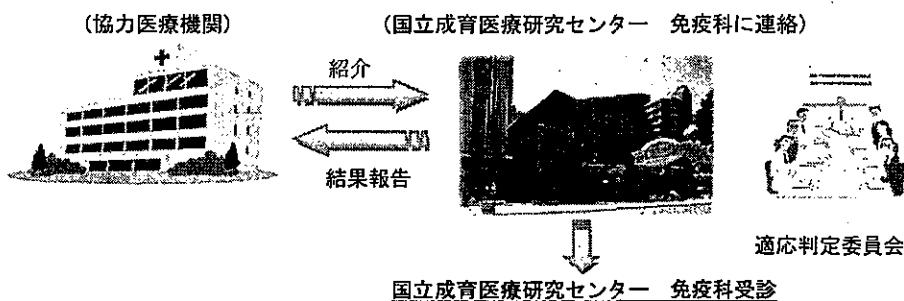
しかし、ドイツとスイスで遺伝子治療を受けた3名の方に、レトロウイルスが原因で骨髄異形成という重い造血異常がおこりました。この副作用によって1名が死亡し、2名が造血幹細胞移植を受けて生存しています。ただ、今回の遺伝子治療で使用するレトロウイルスは、既にアメリカで用いられていますが、今のところ治療を受けた方に白血病や骨髄異形成などの造血異常は発生していません。

#### 5. 遺伝子治療により発生した重い副作用（白血病、骨髄異形成の発生）

遺伝子治療で使用するレトロウイルスは、「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいため、血液の「がん」（白血病）が発生する危険があります。実際、他の免疫不全症や慢性肉芽腫症の方で遺伝子治療を受けた後、白血病や骨髄異形成をおこした方がいます。今のところ、一つの「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」がレトロウイルスの影響を受けただけで「がん」がおこるとは考えられませんが、遺伝子治療に伴い「がん」のおこる危険性はあります。そのため、レトロウイルスを用いた遺伝子治療は、遺伝子治療が与える利益（治療効果）が危険性（主に白血病などのがんが起こる危険性）を大きく上回ると判断される方に対してのみ行われます。

#### 6. 国立成育医療研究センターにおける遺伝子治療を希望する方へ

現在、診療を受けている担当医の先生から遺伝子治療に関する簡単な説明を受けて、この臨床研究に参加して治療を希望される方は、国立成育医療研究センター病院「免疫科」を受診してください。その際、担当医の先生から、当免疫科に紹介していただくことになります。当免疫科では、あなたの病状を協力医療機関の医師と共に検討し、今回の臨床研究に適していると判断した場合は、当センターの「適応判定委員会」に実施に関する審査を申請します。そこで「実施可能」と判断された場合は、当免疫科の医師があなたに今回の臨床研究に関する詳細な説明を行い、同意の有無を確認します。



そして、今回の遺伝子治療臨床研究の詳しい説明を聞き、参加に同意（同意書に署名）された方は、臨床研究に参加することができます。

別添 1-6 :

遺伝子治療参加カードと参加者日誌



## 【連絡先】

医療機関	国立成育医療研究センター
担当科	免疫科
担当医	河合 利尚
連絡先	国立成育医療研究センター 代表：03-3416-0181



国立成育医療研究センター

National Center for Child Health and Development

## 遗传子治療臨床研究

## 参加カード

「慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の臨床研究」に参加している患者さんです。

名前	
ID	



## 【医療機関の先生方へ】

この患者さまは、国立成育医療研究センターにて『遺伝子治療』の臨床研究に参加いただいております。

臨床研究に参加期間中は、この臨床研究の効果や安全性確認する必要があるため、情報収集について、患者さまにご協力いただいております。

緊急を要する特別な診療事情等がございましたらご一報のほど、お願い申しあげます。

## 【国立成育医療研究センターの先生方へ】

この患者さまは国立成育医療研究センターにて『遺伝子治療』の臨床研究に参加いただいております。

患者さんが受診され何かありましたら、「免疫科」へご連絡ください。

## 【免疫科】

- 河合 利尚 先生
- 小野寺 雅史 先生





遺伝子治療臨床研究に参加されている患者さんへ

遺伝子治療の臨床研究に参加されている期間、病院にかかる場合は、必ずこの冊子をご持参ください。

あなたに行われた治療の内容と、継続して観察する必要があることを記載しています。

あなたが、感染症にかかった回数や使用した抗生剤、血液検査をした時の検査結果などの情報を教えていただきたいと思います。これらの内容がわかるような資料（例えば、処方箋、血液検査の結果のコピーなど）を、提示していただきますよう宜しくおねがいします。

また、病院で点滴治療などを受けた場合は、担当の先生に使用された抗生剤の名前と量を確認していただき、メモをとっていただきますよう宜しくお願ひいたします。

## 遺伝子治療臨床研究 参加者 日誌

(独) 国立成育医療研究センター

東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-3416-0181 (代)

診療科 免疫科

担当医 河合 利尚

研究代表者: 免疫科 小野寺 雅史

## 慢性肉芽腫症の患者さんを対象とした 遺伝子治療について

この遺伝子治療は、独立行政法人 国立成育医療研究センターの免疫科で、遺伝子治療の有効性と安全性を確認する臨床研究です。

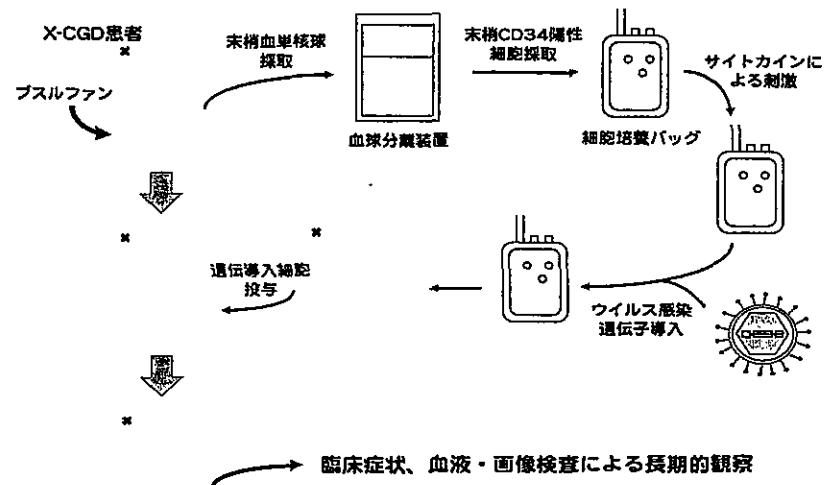
この遺伝子治療は、慢性肉芽腫症の患者さんに対して、従来の治療法では、根治治療が難しくまた、同種造血幹細胞移植（血縁者からの移植）が困難な方を対象として、治療を行っています。遺伝子治療を行った後、少なくとも5年間は、この治療の有効性と安全性を確認するため情報収集を行っています。そのため、遺伝子治療を行った後、患者さんが感染症に罹患した回数や、抗生素の使用状況、血液検査の結果などの情報が必要となります。情報提供にご

協力をお願いいたします。

## 遺伝子治療の方法

この遺伝子治療では、患者さんより血球分離装置を用いて末梢血から造血幹細胞を採取します。採取した造血幹細胞にレトロウイルベクターを用いて正常 CYBB 遺伝子を導入し、再び患者さんへ点滴を行う治療をします。

遺伝子導入を行った、造血幹細胞が生着させるため、前処置として、ブスルファンを使用します。



## 遺伝子治療の重大な危険性として

今回使用するレトロウイルスベクターは、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の近くに入りやすいことが知られおり、何らかの理由で、このレトロウイルスベクターの挿入が、近くにあるこれらがん遺伝子を活性化したり、逆にがん抑制遺伝子の働きを抑えたりする可能性があります。フランス、イギリスで行われた遺伝子治療で、白血病の発症がありました。今回行う、遺伝子治療は、アメリカで使用されているレトロウイルスベクターを使用し、同じ方法で治療を行います。今のところアメリカで行われた遺伝子治療では、白血病を含む血液の異常は報告されていません。しかし、がんを発症する危険性がないとは言えません。

遺伝子治療の後、この治療方法の有効性と安全性を確認する必要があるため、慢性肉芽腫症の経過と白血病の早期発見のために、患者さんの健康状態を観察します。

## ～患者さんへ～

何か健康上に問題があり、病院にかかった時は、その状態と、病院で行った検査と処方された内服薬を記録してください。また、体調不良や病気により学校や仕事などを休んだ時も記録をするようお願いいたします。

病院にかかり、検査をした場合は、検査結果をつけてください。また、内服がありましたら、処方箋のコピーをつけてください。

### 書き方見本

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無
2010/10/10 ～10/12	風邪をひいて学校を2日間休む。 病院を受診した。	なし	あり
2011/1/15 ～1/20	インフルエンザ 5日間学校を休む。 病院を受診した。	あり インフル エンザの 検査	あり
2011/1/30 ～2/10	体がだるいのが1月30日頃から続き、 2/5に病院受診した。 検査の結果特に異状なし。	あり 血液検 査	なし

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項、健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項、健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

日付 (年月日)	特記事項 健康状態 (学校/仕事を休んだことも記入)	検査の 有無	内服薬 の有無

~