

傍脊椎腫瘍で発見された骨肉腫の13歳女児で、2年の化学療法と放射線照射による治療にもかかわらず腫瘍の縮小効果は認めず、化学療法剤（イフォスファミド）による脳症をきたしたため、化学療法継続も困難になりHLA一致同胞ドナー移植し、その経過を観察した。

2) HLA不適合ドナーからの移植実施および解析：鹿児島大学病院小児科および国立病院九州がんセンター小児科において、HLA不適合血縁ドナー(PMRD)から移植した造血器腫瘍症例について臨床経過、抗腫瘍効果などを解析した。対象は8ヶ月から17歳までの18症例で、男11例・女7例であった。HLA不適合度は一座不一致13例、2座不一致5例で、ドナーは同胞ドナーが5例、母親8例、父親4例、いとこ1例であった。対象として、HLA一致血縁同胞(MSD, n=56)から移植した症例とHLA一致非血縁ドナー(MUD, n=32)から移植した症例の移植後経過を評価した。なお、GVHD予防は血縁同胞ドナーからのみ単剤で実施し、他の2群は2標準的な2剤併用投与であった。

### C. 研究結果

1) 研究的な移植術が対象となる小児症例は極めて少ないが、特にHLA一致同胞ドナーでしかもPBSCT採取がガイドライン上も承認されている10歳以上を対象とするとさらに少数例である。今回の症例では、11歳女児のドナーから $2.64 \times 10^6/\text{kg}$ のCD34陽性細胞を採取して移植した。骨髄非破壊的前処置として、フルダラビン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間とブスルファン $4\text{mg}/\text{kg}/\text{日} \times 2$ 日間を投与した後に移植した。移植前処置開始後(フルダラビン投与終了日)から発熱し、移植日には右胸水の貯留およびそれに伴う左肺の圧迫を認め、移植後3日目に胸腔穿刺および持続的吸引を施行した。胸水は血性であり細胞診でクラスVであることが確認され、癌性胸膜炎の診断となった。その後原疾患の胸腔内・腹腔内播種が進行し、生着を確認する前に死亡した。

2) HLA不適合血縁ドナー(PMRD)群をHLA一致同胞群(MSD)、HLA一致非血縁群(MUD)と比較した。PMRD群の移植細胞(有核細胞数)は $1.4(1.4-6.6) \times 10^8/\text{kg}$ で他の2群と差はなかった。1例が生着を確認する前に合併症死したため、評価可能17例のうち16例で生着が確認された。これは他の2群と同等の生着率であった。急性および慢性GVHDにつ

いてはFig 1に示したごとく、PMRD群ではMUD群と同等の急性GVHDが発症するが、慢性GVHDは3群の中で最も高率に発症することが明らかとなった。同時に、PMRD群の急性GVHDはMUD群と同等あるいは高率に発症するのに対し、慢性GVHDはMUD群よりも高率であることが判明した。少数例のために統計学的な解析は不可能であるが、同じHLA不適合であってもドナー年齢が低いほど移植合併症は少ない傾向があった。

以上の結果から、小児患者ではHLA非適合血縁(二座まで)ドナーからの移植も安全に行うことができ、GVT効果の発現と関連が予測される慢性GVHDはその群において高率に認められることがわかった。

### D. 考察

小児における難治性固形腫瘍に対する有効な治療法はない。繰り返し投与された化学療法剤による合併症や手術後遺症などの影響で患者のQOLは低く、疼痛管理だけで進行を観察する場合も多い。成人症例と同様に免疫療法としての骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植術の確立が期待されているが、パイロット的に施行された症例における有効性は確認できていない。また、従来から施行されてきた難治性神経芽腫症例における通常の前処置を用いた造血細胞移植術の後方視的解析では、免疫学的なGVT効果の発現は否定的であった。しかしながら、従来のデータはHLA一致同胞からの造血細胞移植術であり、抗がん剤・放射線照射後の造血幹細胞救済療法としての治療であった。

現段階ではGVT効果を期待するにはGVHD発症が必須事項であることが知られており、HLA一致ドナーからは慢性GVHDの発症率が高い末梢血細胞移植術が選択されることが多い。しかし、本研究の対象症例のごとく小児固形腫瘍患者では原疾患の病勢の把握が難しい。一見定常状態にあるように見えた骨肉腫であっても、フルダラビンによる免疫抑制で腫瘍病勢が一機に加速することが観察されたことは今後の戦略立案に重要な情報となる。本法の臨床応用にあたり、腫瘍の特性、患者の年齢、既治療に対する反応性などの詳細な解析およびデータ蓄積が重要な課題であることが示された。

一方、移植細胞の生着およびGVHD発症頻度の観点からは、小児患者の場合はHLA一致ドナーからの移植で免疫学的GVT効果を求めることは無理

である可能性が高い。移植術そのものを治療と考える難治性固形腫瘍患者には、HLA 不適合血縁ドナー（部分不適合）からの移植術が現実的であることが推測された。今後は難治性の固形腫瘍の免疫療法として親子間のような HLA haplo-identical ドナーからの移植術の可能性を検討する必要がある。

#### E. 結論

小児患者に HLA 適合小児ドナーからの造血細胞移植術では GVT 効果を与えることは難しい。その目的のためには親子間のような HLA 不適合血縁ドナーからの造血細胞移植術を安全に施行する方法の確立が必要であり、骨髄非破壊的前処置を併用した同種造血細胞移植術はその手段として有用である。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Watanabe T, Suzuya H, Onishi T, Kanai S, Kaneko M, Watanabe H, Nakagawa R, Kawano Y, Takaue Y, Kuroda Y, Talmadge JE: Effects of granulocyte colony-stimulating factor on bone marrow metabolism during peripheral blood stem cell mobilization. *Int J Hematol* 77:75-81, 2003
2. Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J: Methotrexate versus Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancy who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 32:171-176, 2003
3. Nakai K, Mineishi S, Kami K, Saito T, Hori A, Kojima R, Imataki O, Hamaki H, Yoshihara S, Ohnishi M, Kim SW, Ando T, Fumitoh A, Kanda Y, Makimoto A, Tanosaki R, Kanai K, Heike Y, Ohnishi T, Kawano Y, Wakasugi H, Takaue Y: Anti-Thymocyte Globulin Affects the Occurrence of Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease After a Reduced-Intensity Conditioning Regimen by

Modulating Mixed Chimerism Induction and Immune Reconstitution. *Transfusion* 75:2135-21433, 2003

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

『分担研究課題名：骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植における至適GVHD予防法の確立』  
武元 良整 慈愛会今村病院分院／細胞治療部 部長

**研究要旨** 骨髄非破壊的移植後のウイルス感染頻度を従来の骨髄破壊的移植法と比べた報告は少ない。今回の検討によると骨髄非破壊的移植後はウイルス感染頻度が高く、それに応じた診断・治療体制の確立が必要な事が明らかにされた。

#### A. 研究目的

造血細胞移植が高齢者にも適応であることが証明されるにはその移植成績が従来の移植成績よりも優れている事が明らかにされる必要がある。移植治療成績の向上のためには、移植関連の合併症対策が整っていることが求められる。最も注意すべき移植後の感染症がウイルス感染である。免疫学的には若年者よりも劣るであろう50歳以上の高齢者に対して適応が検討されている骨髄非破壊的移植方法はきわめて有望な治療法である。そのウイルス感染症対策として迅速性と正確性を求めたCMV抗原血症とCMV-PCR法は極めて感度の高い方法である。骨髄非破壊的移植後のCMV感染頻度を骨髄破壊的移植後と比較検討した。

#### B. 研究方法

対象は評価可能な延べ45回（42例）の移植である。基礎疾患は成人T細胞白血病11例、多発性骨髄腫6例、悪性リンパ腫9例、急性骨髄性白血病9例、慢性骨髄性白血病4例、その他3例である。移植後に造血幹細胞が骨髄に生着確認後から毎週一回の頻度でCMV感染の監視-C7-HRP法を行った。その結果、陽性例はガンシクロピルの投与を行った。解析のため、移植群を3つに分けた。従来の移植（C-SCT群:conventional-SCT）が18例、自家移植（A-SCT: autologous-stem cell transplant）は10回（9例）、そして骨髄非破壊的と呼ばれるミニ移植（NM-SCT: non-myeloablative-SCT）17回（15例）である。

#### <倫理面への配慮>

ヘルシンキ宣言に基づいておこなっている。

#### C. 研究結果

- ①移植後100日までのCMV陽性率:C7-HRP法による陽性率はC-SCT:61%、A-SCT:0%、NM-SCT:76%。
- ②CMV病の発症の有無:CMV病はNM-SCT群で5例（間質性肺炎が1例、間質性肺炎と網膜炎併発が1例、CMV腸炎2例、CMV腸炎に網膜炎併発が1例）に合併した。C-SCT群では3例である。
- ③基礎疾患では成人T細胞白血病のCMV陽性率が100%であった。

#### D. 考察

骨髄非破壊的移植後のウイルス感染についての報告は少ない。骨髄非破壊的移植（ミニ移植例）では従来の移植と比較するとCMV陽性率が高く、かつCMV病の合併が高頻度である。十分な移植後のモニタリングが必要である。成人T細胞白血病のCMV陽性率が高いことは今後の重要な課題となる。

#### E. 結論

免疫療法といわれる骨髄非破壊的方法による造血幹細胞移植は有望な治療法と考えられている。しかし、今回の研究によりそのウイルス感染頻度が高い事が明らかとなった。ウイルス感染治療の立場から見ると極めて重要な事実が明らかにされた。

#### F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Obama K, Takemoto Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A.  
Successful reduced-intensity HLAhaploidentical stem  
cell transplantation based on the concept of  
feto-maternal tolerance for an elderly patient with  
myelodysplastic syndrome. BoneMarrow  
Transplantation (2004) 33, 253.  
doi:10.1038/sj.bmt.1704350

### 2. 学会発表

武元良整 他『造血幹細胞移植方法と CMV 感染  
頻度』第 73 回西日本感染症学会平成 15 年 11 月、  
鹿児島

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

移植治療の啓蒙と臨床試験への参加協力  
依頼を目的とした HP の立ち上げを行っ  
た。参照 URL は下記の通り。

<http://www.celltherapytransplantation.com>

『分担研究課題名：骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植における至適GVHD予防法の確立』

神田 善伸 東京大学附属病院／無菌治療部 助手

**研究要旨** 移植前処置の毒性を軽減したミニ移植においても移植片対宿主病(GVHD)は移植後の最大の合併症であり、至適なGVHD 予防法は確立されていない。そこで、本研究ではGVHD 予防法を Cyclosporine A (CsA)単独投与群とCsA と methotrexate (MTX)との併用群に無作為に割り付けて比較することによって、至適なGVHD 予防法を同定することを試みた。HLA 一致同胞を有する50歳以上70歳未満の患者で、急性骨髄性・リンパ性白血病の第一・第二寛解期、慢性骨髄性白血病の第一・第二慢性期、骨髄異形成症候群のFAB分類でのRA、RARS、RAEB、RAEB-tを有する者を対象とした。移植前処置はフルダラビンとブスルファンの併用で行い、ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注した。移植後のGVHD 予防方法をCsA 単独投与群とCsA とMTX の併用群に無作為に割り付けた。主要評価項目を移植後100日時点での生存とドナー型完全キメラの達成(移植後day 90±5の時点でdonor由来細胞が90%以上)とし、両者を満たした症例を成功症例と判定した。平成16年1月現在、30症例に対して移植を行った。新GCPに準拠して行っているため、今回の報告で研究結果の解析を行うことは出来なかったが、本年4月の中間解析において有用な解析結果が得られると考えられる。

#### A. 研究目的

同種骨髄移植後にGVHDを発症した患者で再発率が低下するという事実から、ドナーの免疫細胞が抗腫瘍効果(graft-versus-leukemia;GVL効果)を発揮しているということが示唆され、さらに、同種造血幹細胞移植後に再発した患者に対し、ドナーのリンパ球を輸注する(donor lymphocyte infusion; DLI)ことによって、化学療法や放射線療法を行わなくとも腫瘍が再寛解しえることが報告され、GVL効果の存在は確実なものとなった。移植前処置の強度を弱め、少ない副作用でドナー造血細胞の生着を図り、抗腫瘍効果としては主としてGVL効果に期待するという方法がミニ移植の概念である。しかし、ミニ移植においてもGVHDは移植後の最大の合併症であり、至適なGVHD 予防法は確立されていない。

この研究は、GVHD予防法をCyclosporine A (CsA) 単独投与群とCsAとmethotrexate (MTX)との併用群に無作為に割り付けて比較することによって、至適なGVHD予防法を同定しようとするものである。

#### B. 研究方法

HLA一致同胞を有する50歳以上70歳未満の患者で、急性骨髄性・リンパ性白血病の第一・第二寛解期、慢性骨髄性白血病の第一・第二慢性期、骨髄異形成症候群のFAB分類でのRA、RARS、RAEB、RAEB-tを有する者を対象とした。移植前処置はフルダラビンとブスルファンの併用で行い、ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注した。移植後のGVHD 予防方法をCsA 単独投与群とCsA とMTX の併用群に無作為に割り付けた。移植後Day 28を過ぎた時点でGVHDの症状がなければ10%/週を目安に減量し、day 100頃までに中止した。キメリズム検査で移植後day 60±5日以後にレシピエントの細胞を10%以上認めた場合は、GVHDの症状がなければ2週間でCsAを漸減・中止にした。CsA減量中にgrade II以上のGVHDが出現した場合には、CsAの減量を中止した。ドナー細胞の増加が認められない場合には、ドナーリンパ球輸注を行った。主要評価項目を移植後100日時点での生存とドナー型完全キメラの達成(移植後day 90±5の時点でdonor由来細胞が90%以上)とし、両者を満たした症例を成功症例と判定した。

## <倫理面への配慮>

本試験の安全性を確保するためにレシピエントにおける重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の対応を以下のように定めた。試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めた場合、患者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。試験責任医師または試験分担医師が、重篤な有害事象、重要な副作用（未知中等度かつ本試験の前処置療法に用いる薬剤との因果関係が否定できない有害事象）及びその他のNCI-CTCのGrade2以上の有害事象のうち、未知かつ本試験の前処置療法に用いる薬剤との因果関係が否定できない有害事象が患者に発現したことを知った場合は、速やかにデータセンターにFAX等で緊急報告する（72時間以内）。続いてデータセンターは、全ての報告内容を総括責任医師にFAX等で緊急報告するとともに、重篤な有害事象および重要な副作用については当該医薬品製造メーカーにFAX等で緊急報告する。

## C. 研究結果

平成16年1月現在、30症例に対して移植を行った。本研究はフルダラビンの移植前処置としての適応拡大を目標とし、新GCPに準拠して行っているため、本年4月に予定されている中間解析までは解析を行うことは出来ない。そのため、現時点での研究結果は不明である。

## D. 考察

ミニ移植におけるGVHD予防法を無作為割付比較試験によって検討した研究は海外にも報告がなく、今後のミニ移植の発展のためにきわめて重要な研究であると考えられる。

## E. 結論

新GCPに準拠して行っているため、今回の報告で研究結果の解析を行うことは出来なかったが、本年4月の中間解析において有用な解析結果が得られると考えられる。本研究で得られた結果によってフルダラビンが移植前処置として使用できるようになれば、多くの国民に利益が還元される。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshinobu Kanda, Shigeru Chiba, Hisamaru Hirai, Hisashi Sakamaki, Tohru Iseki, Yoshihisa Kodera, Takahiro Karasuno, Shinichiro Okamoto, Noriyuki Hirabayashi, Koji Iwato, Atsuo Maruta, Yoshihiro Fujimori, Tatsuo Furukawa, Shin Mineishi, Keitaro Matsuo, Nobuyuki Hamajima, Masahiro Imamura for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 102:1541-1547,2003 (August)
2. Yuki Asano, Yoshinobu Kanda, Natsu Ogawa, Mamiko Sakata, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Susumu Goyama, Koji Kandabashi, Koji Izutsu, Yoichi Imai, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shiho Tsujino, Seishi Ogawa, Katsunori Aoki, Shigeru Chiba, Toru Motokura, and Hisamaru Hirai. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 32:1175-1179,2003 (December)
3. Natsu Ogawa, Yoshinobu Kanda, Mari Matsubara, Yuki Asano, Masahiro Nakagawa, Mamiko Yanagimoto, Koji Kandabashi, Koji Izutsu, Yoichi Imai, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shiho Tsujino, Seishi Ogawa, Katsunori Aoki, Shigeru Chiba, Toru Motokura, Hisamaru Hirai. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplantation* (in press)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |      |
|-----------|------|
| 1. 特許取得   | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他    | 該当なし |

**研究要旨** 治療抵抗性固形腫瘍の患者に対して骨髄非破壊的治療を移植前治療とする同種末梢血幹細胞移植を施行した。対象症例は全9例（膵癌6例、胃癌、大腸癌、腎癌各1例）である。8例において完全キメラの状態を確認した。腫瘍縮小効果として、膵癌の2例にCRとPR、大腸癌の1例にPRを認めた。急性GVHDは4例に認め、2例は慢性GVHDを認めた。100日以内の腫瘍死は3例、100日以降が4例であった。他の2例は移植後413日、128日現在生存中である（平成15年12月1日現在）。本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行することが可能と考えられた。極めて予後不良である進行膵癌において、本療法では6例中2例にPR以上の腫瘍縮小効果という有望な成績が得られた。今後さらに症例数を増しどのような病態で同種末梢血幹細胞移植療法が有効であるかを解析し、またその因子の同定を行う予定である。一方、本療法におけるGVT効果はマイナー組織適合抗原（mHA）を標的にした同種免疫反応によりもたらされると考えられている。この分子機構を明らかにするために、現在我々はGVT効果が確認された患者末梢血に存在するmHA特異的細胞障害性リンパ球の解析を行っている。

#### A. 研究目的

白血病の治癒的治療法として確立されている同種骨髄移植や同種末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT）の効果発現機構は、移植前の骨髄破壊的治療による抗白血病効果よりも、ドナー由来免疫担当細胞による移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）に伴う抗白血病効果（graft-versus-leukemia, GVL）により依存していると考えられている。加えて同種PBSCT後の血液細胞の生着とGVL発現には、移植前の骨髄破壊的治療は必須ではなく、免疫抑制療法を主体とする骨髄非破壊的治療を移植前治療とする幹細胞移植（non-myeloablative stem cell transplantation; NST）が有用であり、毒性、治療関連死が少ないことが明らかとなった。近年、転移性乳癌や腎細胞癌など固形腫瘍に対して施行された同種骨髄移植や同種PBSCTにおいても、GVL効果と同様の移植片対腫瘍（graft-versus-tumor, GVT）効果が観察されている。従って本研究では、抗癌剤治療に抵抗性の固形腫瘍に対しGVT効果を期待したNSTを施行し、安全性と有効性を検討すると共に、GVT効果の分子機構を解析することを目的とする。

#### B. 研究方法

標準的な化学療法および放射線療法に治療抵抗性を示す、進行あるいは再発の胃癌、大腸癌、膵癌、肺癌、乳癌、腎癌の固形腫瘍患者で組織診あるいは細胞診により確診が得られた症例を対象に、同意の上同胞のHLAタイピングを行い、ドナーを選択した。レシピエントは65歳以下で十分な主要臓器機能を有し（ECOG performance status 0~2、肝機能 T.Bil  $\leq 1.5$ mg/dl、AST, ALT  $\leq$  正常上限の2倍、腎機能 Creat.  $\leq 1.5$ mg/dl、肺機能 PaO<sub>2</sub>  $\geq 60$ Torr、心機能 EF  $\geq 60\%$ ）、測定可能病変あるいは評価可能病変を持ち、かつHLAの一致する同胞からの末梢血幹細胞採取可能な症例を選択した。ただし症状を有する脳転移例、間質性肺炎、重篤な心疾患、コントロール不良な糖尿病、重篤な感染症、その他主治医が不適と判断した症例は除外した。HLA一致同胞にG-CSF（10 $\square$ g/kg）を5日間皮下投与してPBSCを動員し、4、5日目にアフエレーシスによってPBSCを採取し凍結保存した。一方、患者に対する移植前の骨髄非破壊的治療として(1) cyclophosphamide と fludarabine、(2) fludarabine と Busulfan、(3) fludarabine と TBI、のいずれかを前処置とし、day0にPBSCを経静脈的に

輸注した。移植目標は CD34 陽性細胞  $2 \times 10^6/\text{kg}$  (レシピエント体重) とした。GVHD 予防には、標準的な methotrexate と cyclosporine の併用投与を行った。支持療法や感染症予防は同種骨髄移植に準じて実施した。生着およびキメラ状態の解析には造血回復 (好中球 500/ $\mu\text{l}$ 、血小板 20,000/ $\mu\text{l}$ ) の他に、FISH 法による性染色体、PCR 法によるマイクロサテライト・マーカー(VNTR, STR)を利用した。GVT の評価は測定可能病変における腫瘍縮小率を指標とした。

#### <倫理面への配慮>

患者本人およびドナーに対して、1) 本研究の目的と方法、2) 骨髄非破壊的前治療を併用した同種末梢血幹細胞移植、3) 予想される効果と副作用、4) 他の治療法との比較、5) 同意撤回、などについて担当医師が説明文書を用いて十分に説明し、同意を得ることを前提とした。本研究は九州大学医学部倫理委員会の審査を受け、実施に関する承認を受けた。

#### C. 研究結果

本療法による治療を行った症例は計 9 例 (膵癌 6 例、胃癌、大腸癌、腎癌各 1 例) である。8 例において完全キメラの状態を確認した。100 日以内の移植関連死亡は認められなかった。客観的抗腫瘍効果としては、膵癌の 1 例では移植 37 日目の CT 検査上腫瘍が消失し CR に入ったことを認めた。しかし腫瘍消失に伴うステント挿入部の脆弱化が原因と思われる総胆管破裂を起こし 57 日目に死亡した。剖検にて膵頭部腫瘍のほぼ完全な消失を認めた。他の膵癌症例では、PR 1 例、SD 2 例、PD 2 例であった。胃癌症例は SD であったが、移植前イレウスにより IVH 管理下であったのが、移植後イレウス症状は消失し経口摂取可能となり移植後 45 日目に退院した。大腸癌の 1 例は PR である。Grade III までの急性 GVHD は 4 例、2 例は慢性 GVHD を認めた。100 日以内の腫瘍死は 3 例、100 日以降は 4 例、他の 2 例は移植後 413 日、128 日現在生存中である (平成 15 年 12 月 1 日現在)。以上より本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行可能と考えられた。

#### D. 考察

本療法は固形癌に対して国外でも積極的に臨床試験が行われており、腎細胞癌では比較的良好な成績が報告されているが、他臓器由来の固形癌を含め

その効果は未だ確立されていない。進行膵癌は従来の治療法では極めて予後不良であるが、本療法施行 6 症例の内 2 例が PR 以上と有望な成績が得られた。また胃癌症例は NC であり、イレウス症状の明らかな改善により退院可能となった点で本療法の有効性が示唆された。今後更に症例数を増やし、どの病態で NST を用いた同種末梢血幹細胞移植が有効であるかその因子を同定する予定である。

これまでの本療法施行症例において移植後 100 日以内の腫瘍死が 3 例認められたことは、GVT が出現するまでの移植後 2-3 か月間の腫瘍増殖制御の必要性を示唆するものと考えられる。今後、(1) 癌種別の治療対象症例選択、(2) 移植前治療法の選択による完全キメラ状態への早期導入、(3) キメラ状態と GVT の相関、(4) 移植前後での既存の抗癌剤の併用、などの点が本研究を通じ検討すべき課題と考えられた。

一方移入細胞の担う GVT の増強を図るための基礎的研究も重要である。本療法では GVT と GVHD の密接な関連を認めることから、この GVT はマイナー組織適合性抗原 (mHA) を標的にした同種免疫反応によりもたらされる可能性が高い。この分子機構を明らかにするために、現在我々は GVT が認められた患者末梢血に存在する mHA 特異的細胞障害性リンパ球の検討を行っている。即ち同症例における患者・ドナー間の mHA フェノタイプの差異の検出、mHA ペプチド結合 HLA テトラマーを用いた mHA 特異的 T 細胞レパートアの経時的変化の測定、mHA 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) クローンの免疫学的性状の評価を行っている。これらの情報は、GVT 効果を高め本療法の有効性を増強する方策を検討する上で極めて有用であると考えられる。

#### E. 結論

治療抵抗性固形腫瘍患者に対して、骨髄非破壊的治療を用いた同種末梢血幹細胞移植を安全に施行し得た。膵癌において有効症例を認め、本療法の有効性が示唆された。今後も症例を増やし、本療法の安全性と有効性をさらに検討する。本療法では GVT と GVHD の密接な関連を認めることから、この GVT はマイナー組織適合性抗原 (mHA) を標的にした同種免疫反応によりもたらされる可能性が高い。この分子機構を明らかにするために、現在我々は GVT が認められた患者末梢血に存在する mHA 特異的細



胞障害性リンパ球の検討を行っている。即ち同症例における患者・ドナー間の mHA フェノタイプの差異の検出、mHA ペプチド結合 HLA テトラマーを用いた mHA 特異的 T 細胞レパートアの経時的変化の測定、mHA 特異的細胞障害性 T 細胞(CTL)クローンの免疫学的性状の評価を行っている。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shide K, Henzan H, Nagafuji K, Aoki K, Miyamoto T, Shimoda K, Kazuyama Y, Ohshima K, Gondo H, Harada M. Dynamics of Epstein-Barr virus load in pyothorax-associated lymphoma. *J Med Virol.* 2003 May;70(1):137-40.
- 2) Yamasaki S, Henzan H, Ohno Y, Yamanaka T, Iino T, Itou Y, Kuroiwa M, Maeda M, Kawano N, Kinukawa N, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Inaba S, Hayashi S, Taniguchi S, Shibuya T, Gondo H, Otsuka T, Harada M; Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Influence of transplanted dose of CD56+ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Sep;32(5):505-10.
- 3) Kato K, Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Aoki K, Ishikawa F, Takase K, Ariyama H, Matsuda T, Miyamoto T, Nagafuji K, Gondo H, Nakayama K, Harada M. Intracellular signal transduction of interferon on the suppression of haematopoietic progenitor cell growth. *Br J Haematol.* 2003 Nov;123(3):528-35.
- 4) Kawano N, Gondo H, Kamimura T, Aoki K, Iino T, Ishikawa F, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Hayashi S, Otsuka T, Kazuyama Y, Harada M. Chronic graft-versus-host disease following varicella-zoster virus infection in allogeneic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol.* 2003 Nov;78(4):370-3.
- 5) Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Aoki K, Kato K, Takase K, Nakajima H, Ihara K, Haro T, Ishikawa F,

Imamura R, Miyamoto T, Nagafuji K, Gondo H, Hara T, Harada M. The lipocalin 24p3, which is an essential molecule in IL-3 withdrawal-induced apoptosis, is not involved in the G-CSF withdrawal-induced apoptosis. *Eur J Haematol.* 2003 Dec;71(6):412-7.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

『分担研究課題名：臍帯血を用いた骨髄非破壊的造血幹細胞移植の検討』  
宮腰 重三郎 国家公務員共済組合連合会虎の門病院／血液科 医員

**研究要旨** 近年の同種造血幹細胞移植の進歩は非常に早くなっている。まず、移植前処置に関しては、骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を軽減した Reduced intensity stem-cell transplantation (RIST) が開発され、移植対象年齢を上昇させてきた。血液悪性疾患は高齢者に多く、これらの移植術で恩恵をうける症例も増えてきたのも事実である。次にドナーに関しては、血縁者間、非血縁者間造血幹細胞移植は多くの経験がたまっていることに関しては最大の利点であるが、HLA 一致血縁者ドナーは2/3の症例で見つからず、骨髄バンクを介した移植は、登録から移植までに3~6ヶ月かかるため移植が施行できない症例も実際存在する。一方、臍帯血移植の問題は、生着不全が多いということと再発時や混合キメラ時に DLI が施行できない点にある。また、成人に対する臍帯血移植の経験が少ないことも課題である。一方、利点はドナーに危険を及ぼすことがないこと、HLA の一致度を落としても良いこと、登録から移植までに時間がかからない点が上げられる。そこで近年、ドナーに危険を及ぼすことなく速やかに入手できる臍帯血と移植前処置の軽減による副作用軽減という2つの利点を持ち合わせた臍帯血ミニ移植が行われるようになってきた。しかし、臍帯血移植は従来、生着不全が多いと報告されており、移植前処置の強度を落としたミニ移植において、十分な生着が得られるか不明であり、今回、臍帯血ミニ移植において、生着が確実であるか検討した。虎の門病院血液科で施行している臍帯血ミニ移植は、HLA 一致同胞ドナーがなく、原病の状態が非血縁者ドナーからの提供まで待てない血液疾患 30 例を対象とした。前処置はフルダラビン 25mg/m<sup>2</sup> を5日間、メルファラン 40mg/m<sup>2</sup> を2日間、4 Gy の全身照射、免疫抑制剤はシクロスポリン単独とした。生着不全は2例、顆粒球生着は86.7%で、生着中央値17.5日、100%ドナーT細胞達成は93.3%で、中央値22日。急性GVHDの発症は26.7%、治療関連毒性は消化管障害、腎障害および中枢神経障害が主で、1年生存率は35.2%という結果であった。生着に関しては、本移植術は生着が確実であることが確認された。この後、臍帯血ミニ移植の安全性、有効性向上のための検討が必要である。

#### A. 研究目的

臍帯血移植は1988年にフランスのGluckmanらがFanconi貧血に対し血縁者間臍帯血移植が初めて施行された。その後、非血縁者間で主に小児科領域で臍帯血移植が行われ、臍帯血移植の有用性が立証された。また近年、成人においても臍帯血移植が施行されてきている。しかし、現状において臍帯血移植での最大の問題点は生着不全が多いということである。移植前処置の強度を減じるミニ移植での前処置において、造血幹細胞移植の最大の問題は生着である。この点において、臍帯血移植は生着不全が多い欠点があり、またミニ移植後に起こる可能性がある混合キメラ状態の打破や、あるいは再発のためのDonor Lymphocyte Infusion(DLI)が、事実上不可能である問題を抱えている。その後、臍帯血移植の前処置を軽

くしたミニ移植も症例報告されるようになってきた。さらに最近、臍帯血ドナーからのミニ移植において、生着がスムーズかつ確実に行われることが確認できたとする報告がなされた。

本研究の目的は、成人例における臍帯血移植において、生着が確実であるか否か、またGVHD発症、生存率などを検討した。

#### B. 研究方法

HLA一致ドナーがいないか、非血縁者ドナーがいても、血液疾患の状態が移植まで待てない30症例に対して、虎の門病院血液科で施行している前処置を用いて臍帯血ミニ移植を施行した。生着(顆粒球生着、血小板生着および100%ドナーT細胞キメリズム達成)、1年生存率を第1検討項目とし、GVHD発

症率、程度、治療関連毒性および治療関連死亡を第2検討項目として、retrospectiveに検討した。

### <倫理面への配慮>

適応患者については、血液疾患が現状の治療では治療効果が望めず、また当然治癒に至らしめことが不可能な患者、さらにHLA一致、不一致ドナーが血縁者間、非血縁者間に存在せず、またはHLA一致、不一致非血縁者からの骨髄提供まで原病の状態が待てない患者を対象とした。

また、ドナーに関しては、臍帯血であることより、倫理面の配慮は全く必要が無いと考えられる。

### C. 研究結果

2002年9月～2003年8月までに施行された30例。

移植前処置は、図1に示す。フルダラピン25mg/m<sup>2</sup> ×5日間、メルファラン40mg/m<sup>2</sup> ×2日およびTBI 4Gyを施行し、single unitの臍帯血移植を施行した。免疫抑制剤はシクロスポリン3mg/kg ivまたは、6mg/kg poとし、G-CSFを移植翌日から生着まで使用した。

患者背景は表1に示す。年齢は中央値58.5歳(20歳～70歳)。疾患の内訳は急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群16例、成人T細胞性白血病5例、重症再生不良性貧血4例、急性リンパ性白血病3例、形質細胞性白血病、悪性リンパ腫各1例である。再発リスクの高いhigh risk群25例と再発リスクの低いstandard risk群5例であった。

臍帯血は、HLA一致度より移植細胞数を優先した。臍帯血背景は表2に示すように、HLAは血清学的に5/6matchが5例で、4/6matchが25例。移植細胞数は中央値 $3.1 \times 10^7$ /kg(2.3～4.3)、移植CD34陽性細胞は $0.82 \times 10^5$ /kg(0.17-1.69)であった。

顆粒球生着(顆粒球500/ $\mu$ L以上)を確認できた26例(86.7%)では、好中球生着は中央値17.5日(10～53日)、血小板の生着(血小板2万/ $\mu$ L以上)は、中央値46.7(25-115日)であった(図2参照)。キメリズム解析はT細胞系と顆粒球系にて、顆粒球の生着を確認した時点ないしは、移植後30日に施行した。生着前に死亡した2症例は生存最終日に確認しているが、全例100%T細胞はドナータイプになっており、100%T細胞キメリズム達成率は93.3%で、中央値は22日(13～54日)であった(図3参照)。急性GVHDはGrade II-IV26.7%、III-IV23.3%で発症の中央値は各々36日と30日であった(図4参照)。100日

以上生存した症例での慢性GVHDは10%であった。1年生存率は35.2%であった(図5参照)。再発症例は3例に認められた。

本前処置に置いて、臍帯血移植後の顆粒球生着、100%ドナーキメリズム達成は早く、確実であることが確認されたが、好中球生着、100%ドナーT細胞達成、全生存率に関して、移植細胞数、HLAの不一致度は、それらの結果に影響を与えなかった(表3参照)。

治療関連毒性Regimen related toxicity(RRT)は、表4-a示すように、grade IVは認められないものの、消化管障害とくに下痢(12例40%)と腎機能障害(12例40%)が多く認められた。また、移植後の中枢神経障害が4例に認められ、内2例は両側海馬にヘルペス脳炎を疑わせるMRI所見を認められた。

移植後100日以内の治療関連死亡を、表4-bに示す。間質性肺炎、急性GVHDに伴う消化管出血が多く認められた。

### D. 考察

今回の対象患者は、HLA一致の他のドナーがいなか、骨髄バンクよりの提供に時間的余裕がない症例である。つまり、ドナーがなかなか見つからない、あるいは移植を急ぐ必要のある再発リスクの高い症例に対して、臍帯血ミニ移植は有用であると考えられる。

顆粒球の生着は確実でかつ速やかであった。同様に100%ドナーT細胞キメリズム達成も同様であった。これらの、生着に関しては、HLA一致度や移植細胞数の影響は受けなかった。

また、少数例ながらstandard risk患者の生存率が高い傾向があることより、standard riskのうち移植することも重要であると考えられるが、現時点では十分な検討がなされていない。また、慢性GVHDは、本検討では10%と低く、QOLをそこなる可能性が低い。一方GVL効果が損なわれ、再発が増加する可能性があり、今後長期観察を必要とする。

治療関連毒性Regimen related toxicity(RRT)は、grade IVは認められないものの、消化管障害とくに下痢(12例40%)と腎機能障害(12例40%)が多く認められた。下痢に関しては、移植前処置に使用しているメルファランが関与している可能性があり、また、腎機能障害に関しては、患者年齢が高齢であることが関与していると考えられる。また、移植後の中枢

神経障害が4例に認められ、内2例は両側海馬にヘルペス脳炎を疑わせるMRI所見をみとめ、今後更なる検討が必要である。

移植後100日以内の治療関連死亡は、間質性肺炎、急性GVHDに伴う消化管出血が多く認められた。幸い再発死亡症例は1例も認められなかった。

GVHDに関しては、一般的に、非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植の比較において、GVHDは両者とも同等であるとの報告(6)や非血縁者間臍帯血移植の方が急性、慢性GVHDが少ないとの報告がある(7)があり、実際のGVHDの頻度に関しては不明な点が多い。

しかし、実際当院で施行している臍帯血ミニ移植後の急性GVHDに関して問題点は、grade III-IVの症例は、全例重症な消化管GVHDと診断されていることである。急性GVHDの発症時期が中央値30日であり、メルファランの影響がどこまでであるのかが大きな問題となり、どこまでをGVHDとし、どこまでをRRTとするかが難しい。

一方、当科の対象症例が再発リスクの高い症例にもかかわらず、再発が少ないことを考慮すると、臍帯血移植の利点になる可能性がある。

#### E. 結論

成人、特に高齢者に対する臍帯血ミニ移植は、虎の門病院血液科で施行している前処置、免疫抑制療法では、顆粒球生着と100%ドナーT細胞キメリズムは速やかで確実であった。両者の生着に関して、移植細胞数やHLAの一致度とは関係がなかった。

血小板の生着は、遅く血小板輸血が多量になる傾向があった。

治療関連毒性は、消化管、腎機能障害と中枢神経障害が主であった。消化管障害は前処置で使用しているメルファランが影響し、また、腎機能障害は移植患者の年齢に左右されたと考えられた。中枢神経障害に関しては、今後更なる検討が必要であると考えられた。

移植後100日までの治療関連死亡は8/30例であり、決して低い率ではなく、今後更なる検討が必要であると考えられた。

急性GVHDは、虎の門病院血液科での血縁、非血縁者間造血幹細胞移植後の頻度と差は無いが、標的臓器が消化管を中心としており、この点が、血縁、非血縁者造血間細胞移植後GVHDを異なり、移植

前処置に使用したメルファランの影響が否定できなかった。

生存率に関しては、多くの症例が再発リスクの高い症例にもかかわらず、35.2%の1年生存率であった。当院での血縁、非血縁者間造血幹細胞移植の比較では同等な結果であり、臍帯血移植の有用性は明らかであると考えられるが、より安全に、さらに血縁、非血縁者移植を凌駕することが臍帯血移植にあるかいないかを今後検討する必要がある。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Hamaki T, Kim SW, Ueyama J, Mori S, Morinaga S, Muto Y, Masuo S, Kanemaru M, Hayahi T, Takaue Y, Taniguchi S. Successful engraftment following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation (RI-UCBT) for adult patients with advanced hematological diseases. *Clinical Cancer Research* 2004 in press

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

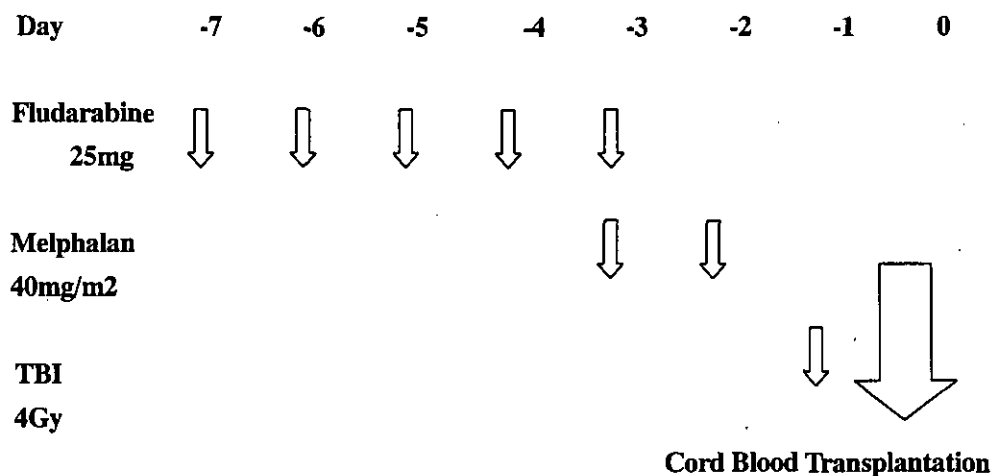
##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

図 1: Reduced Intensity Cord Blood Transplantation in Toranomon Hospital



CsA : Day-1~3mg/kg IV or 6mg/kg PO

G-CSF : from day 1 until engraftment

Chimerism : sex chromosome FISH or STR-PCR

表 1: 患者背景

年齢	median (range)	58.5 (20-70)
体重	median (range)	52 (38-71)
疾患と移植時病期		
	myeloid malignancy (CR1 1例)	16
	adult T-cell leukemia	5
	severe aplastic anemia	4
	acute lymphoblastic leukemia	3
	primary plasma cell leukemia /lymphoma	各1
リスク	standard*	5
	high**	25

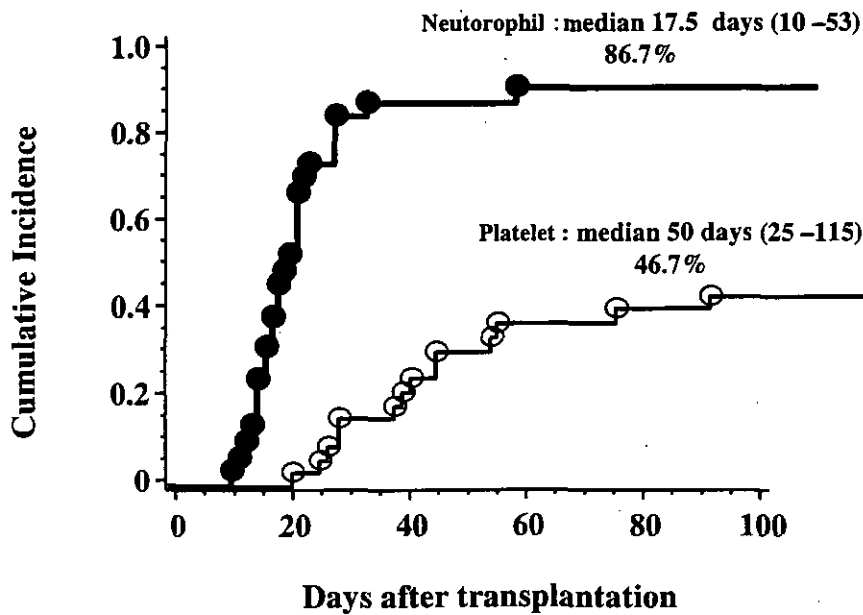
\* standard risk: AL(Ph1 ALLを除く)in CR1、SAA

\*\* standard riskを除く症例

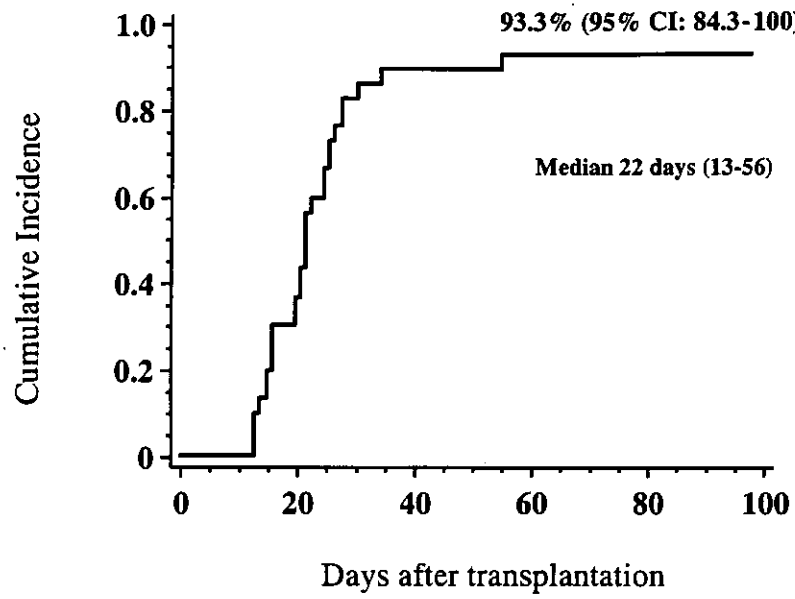
**表 2: 臍帶血(30例)背景**

Total cell dose	median (range)	3.1(1.98-4.31)
	$\times 10^7$ cells/kg	
CD34+ cell dose	median (range)	0.82(0.17-1.69)
	$\times 10^5$ cells/kg	
HLA disparities	5/6	5
	4/6	25
Sex	match	9
	mismatch	21

**图 2: Primary Donor Neutrophil & Platelet Engraftment**



**图 3: Achievement of 100% donor chimerism**



**图 4: Incidence of acute GVHD**

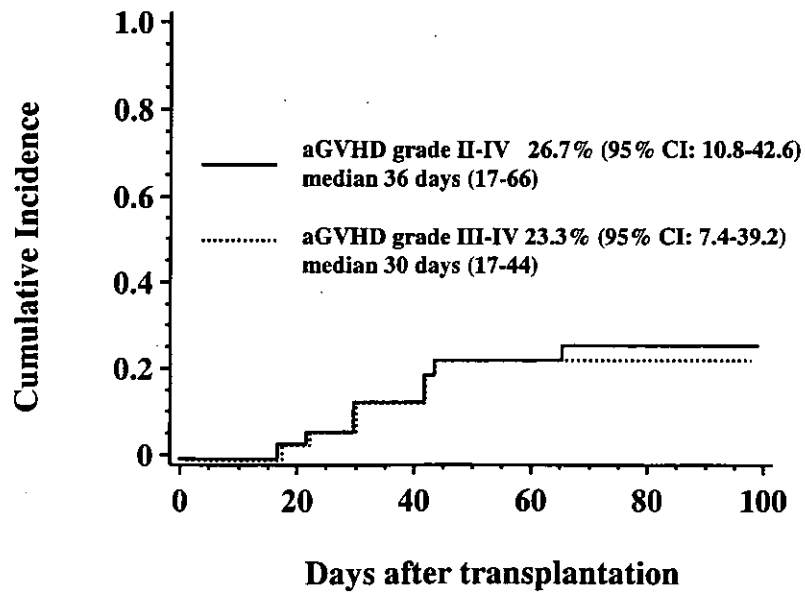


图5: Overall Survival

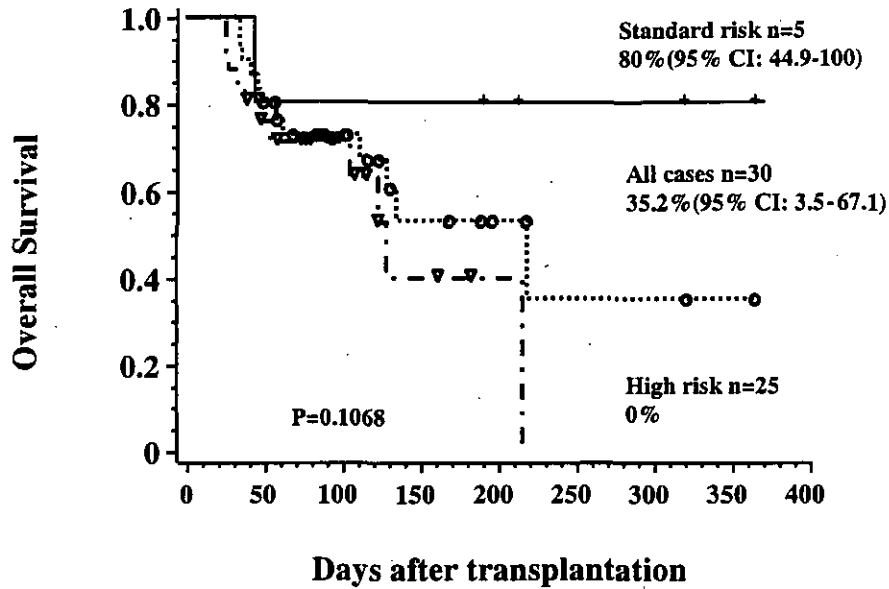


表3: Cumulative Incidence of Neutrophil Engraftment, 100% Donor Chimerism, and Overall Survival\*

Neutrophil Engraftment			
Variable	Patients No.	% (95% CI)	P Value
Total cell dose			
≥3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=16	93.8% (81.7-100)	P=0.2461
<3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=14	93.8% (81.7-100)	
HLA disparities			
HLA 5/6 match	N=6	66.7% (29.1-100)	P=0.2408
HLA 4/6 match	N=24	91.7% (80.7-100)	
100% Donor Chimerism			
Total cell dose			
≥3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=16	100%	P=0.6271
<3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=14	85.7% (67.3-100)	
HLA disparities			
HLA 5/6 match	N=6	83.3% (53.5-100)	P=0.3089
HLA 4/6 match	N=24	95.8% (87.8-100)	
Overall Survival			
Total cell dose			
≥3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=16	25.1% (0-62.3)	P=0.6808
<3.0x10 <sup>7</sup> /kg	N=14	58.9% (21.9-95.7)	
HLA disparities			
HLA 5/6 match	N=6	62.5% (20.7-100)	P=0.5363
HLA 4/6 match	N=24	34.3% (1.8-80.7)	

\*Incidence was estimated with Kaplan-Meier methods. CI denotes confidence interval



**表4-a: Regimen-related toxicities within day 28 after RI-UCBT**

<b>score</b>	<b>diarrhea</b>	<b>kidney</b>	<b>CNS</b>	<b>liver</b>	<b>lung</b>
<b>grade 0</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>27</b>
<b>grade 1</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>grade 2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>grade 3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>grade 4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**表4-b: Causes of death within day 100**

<b>interstitial pneumonitis</b>	<b>n=2</b>
<b>Acute GVHD</b>	<b>n=2</b>
<b>acute heart failure</b>	<b>n=1</b>
<b>encephalopathy</b>	<b>n=1</b>
<b>sepsis</b>	<b>n=1</b>
<b>gastro-intestinal bleeding</b>	<b>n=1</b>

## 研究成果の刊行に関する一覧表

1. Kami M, **Takaue Y.** *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol*, 120:304-309,2003.
2. Nakai K, **Takaue Y.** *et al.* The feasibility of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor with HLA one-antigen with or without one-allele mismatch. *Haematologica*, 88:115-117,2003.
3. Matsubara H, **Takaue Y.** *et al.* Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intrathecal vancomycin in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*, 31:65-67,2003.
4. Kato K, **Takaue Y.** *et al.* USA2-13, an antigen originally found on mouse NK-like T cells, is an early inducible cell surface antigen during lymphoid activation. *Cell Immunol*, 221:27-36,2003.
5. Asada-Mikami R, **Takaue Y.** *et al.* Increased expansion of Va24<sup>+</sup> T cells derived from G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells as compared to peripheral blood mononuclear cells following a-galactosylceramide stimulation. *Cancer Sci*, 94:383-388,2003.
6. Mineishi S, **Takaue Y.** *et al.* Impact of GVHD in reduced-intensity stem cell transplantation for patients with hematological malignancies. *Br J Hematol*, 121:296-303,2003.
7. Tanimoto T, **Takaue Y.** *et al.* High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 32:131-137,2003.
8. Saito T, **Heike Y, Takaue Y.** *et al.* Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and anti-thymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 32:601-608,2003.
9. Urahama N, **Takaue Y.** *et al.* Transfusion-related acute lung injury (TRALI) after the infusion of bone marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion*, 43:1553-1557,2003.
10. Yamamoto R, **Takaue Y.** *et al.* Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 32:1089-1095, 2003.
11. Nakai K, **Heike Y, Takaue Y.** *et al.* Anti-thymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction. *Transplantation*, 75:2135-2143, 2003.
12. Kim SW, **Takaue Y.** *et al.* Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. *Lancet*, 362:2118-2120, 2003.
13. Zheng Y, **Takaue Y.** *et al.* Ex vivo manipulation of umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells with recombinant human stem cell factor can up-regulate levels of homing-essential molecules to increase their transmigratory potential. *Exp Hematol*, 31:1237-1246, 2003.
14. Hori A, **Kunitoh H, Takaue Y.** *et al.* Urgent need for a validated tumor response evaluation system for use in immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 33:255-256, 2004.
15. Kawano Y, **Takaue Y.** *et al.* Cryopreservation of mobilized blood stem cells at a higher cell concentration without the use of a programmed freezer. *Ann Hematology* 83:50-54, 2004.
16. Yamasaki S, **Takaue Y.** *et al.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from 2- or 3-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 33:279-289, 2004.
17. Kamitsuji Y, **Heike Y, Takaue Y.** *et al.* Fatal deep vein thrombosis after allogeneic reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of metastatic gastric cancer. *Ann Hematol* (2003 Dec 19 [E-pub ahead of print]).

18. Miura Y, Nakao S. *et al.* Enhancement of cyclosporin A-induced autologous graft-versus-host disease after peripheral blood stem cell transplantation by utilizing selected CD34(+) cells. *Bone Marrow Transplant*, 32:785-790, 2003.
19. Ishiyama K, Nakao S. *et al.* Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*, 102:1211-1216, 2003.
20. Chuhjo T, Nakao S. *et al.* Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lymphoproliferative disorder simultaneously affecting both B and T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Hematol*, 72:255-258, 2003.
21. Zhu J, Nakao S. *et al.* The molecular mechanism of arsenic trioxide-induced apoptosis and oncosis in leukemia/lymphoma cell lines. *Acta Haematol*, 110:1-10, 2003.
22. Takami A, Nakao S. *et al.* Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect. *Haematologica*, 89: 372-374, 2003.
23. 大橋靖雄：臨床統計学・臨床試験を中心として数理科学 3:60-67, 2003.
24. 大橋靖雄：「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」薬剤疫学 8:45-50, 2003.
25. 黒田龍彦、大橋靖雄、他：医師主導研究における多施設臨床データ収集方法の開発 -A-TOP研究会の事例より- 医療情報学 23:325-331, 2003.
26. Kawado M, Ohashi Y. *et al.* A Comparison of Error Detection Rates Between the Reading Aloud Method and the Double Date Entry Method. *Controlled Clinical Trials*, 24:560-569, 2003.
27. 大橋靖雄：総論 がん治療におけるQOL評価とその意義 化学療法の領域 19(S-1):105-112, 2003.
28. Morita S, Ohashi Y. *et al.* Influence of Clinical Parameters on Quality of Life During Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Application of a General Linear Model. *Japan Journal of Clinical Oncology*, 33:470-476, 2003.
29. Morita S, Ohashi Y. *et al.* Individually Different "Weights" of Quality of Life Assessment in Patients with Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56:744-751, 2003.
30. Koga Y, Kawano Y. *et al.* Methotrexate versus Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancy who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant*, 32:171-176, 2003.
31. Obama K, Takemoto Y. *et al.* Successful reduced-intensity HLAhaploidentical stem cell transplantation based on the concept of fetomaternal tolerance for an elderly patient with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, (2004) 33, 253. doi:10.1038/sj.bmt.1704350
32. Kanda Y. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*, 102:1541-1547, 2003.
33. Asano Y, Kanda Y. *et al.* Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 32:1175-1179, 2003.
34. Yamasaki S, Nagafuji K. *et al.* Influence of transplanted dose of CD56+ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant*, 32:505-510, 2003.
35. Kato K, Nagafuji K. *et al.* Intracellular signal transduction of interferon on the suppression of hematopoietic progenitor cell growth. *Br J Haematol*, 123:528-535, 2003.
36. Kawano N, Nagafuji K. *et al.* Chronic graft-versus-host disease following varicella-zoster virus infection in allogeneic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol*, 78:370-373, 2003.
37. Kamezaki K, Nagafuji K. *et al.* The lipocalin 24p3, which is an essential molecule in IL-3 withdrawal-induced apoptosis, is not involved in the G-CSF withdrawal-induced apoptosis. *Eur J Haematol*, 71:412-417, 2003.

20030401

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。