

名かなされた後に、この文書の1部を本人に提供することによって倫理性も確保する。本研究は、施設倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C 研究結果

国立がんセンター中央病院における第Ⅰ相臨床試験は、2003年12月末の時点を合計220名の各種造血器腫瘍あるいは再生不良性貧血患者を登録した。高リスク患者が対象となったにもかかわらず、HLA一致血縁者間移植の場合には、移植後1年以内の移植関連死亡の発生は5%以内に留まり、ミニ移植の安全性が高いことが示された。特に、重度再生不良性貧血に罹患した3名は、いずれも現在、無病生存中である。また、リウマチ性関節炎、SLE、尋常性乾癬、ヘーチェノト病や潰瘍性大腸炎に白血病あるいは悪性リンパ腫を合併したためにミニ移植を施行した6名では、3名が自己免疫疾患と造血器腫瘍の双方とも寛解生存中である。しかしながら、全般的に急性GVHD、間質性肺炎を始めとする晩期合併症の発症率は通常移植と同程度であったことから、ミニ移植の安全性をさらに改善するためには、GVHD予防を強化した試験計画を立案する必要があることを示した。同時に、若手研修医やclinical research coordinatorを対象とした臨床試験に関する院内教育も実施し、テータセンターの整備も行った。

D 考察

最近に至り、同種造血幹細胞移植の治療効果は大量化学療法や放射線照射だけでなく、むしろ同種免疫効果、すなわちトナー由来のリンパ球が抗腫瘍効果を発揮することに由来することが判明した。そこで、移植前処置の抗がん剤を減量し、副作用を抑えつつトナー造血幹細胞の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫効果に期待するというミニ移植の概念が提案された。本班研究では、この免疫効果を難治性自己免疫疾患の治療にも応用することか可能か否かを検証するが、今回、自己免疫疾患と造血器腫瘍の双方が寛解誘導された症例を観察しえたことは、今後も本研究を進めて、移植経験の極めて限られる難治性自己免疫疾患患者への適応拡大の妥当性を検討するうえで貴重な知見にな

ると考える。この試験を遂行するうえで行った臨床研究教育とテータセンター、テータヘースのインフラ整備は、今後行われる各種疾患に対する移植領域における臨床試験にも大きく寄与する。

E 結論

木梢血幹細胞ミニ移植後の短期合併症は通常の前移植と比較して軽微であり、また同種免疫効果は難治性自己免疫疾患の治療にも有用である可能性が示された。今後、移植領域における臨床試験基盤を整備して、これを検証するための多施設第Ⅱ相臨床試験を進めることが重要と提議できる。同時に、治療法のさらなる改善を目指して、合併症を克服するための臨床研究を継続する必要もある。このためには、移植領域においても臨床試験遂行基盤を構築することが重要である。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R, Iakaue Y, Taniguchi S, Hirai S, Ozawa K, Kasai M Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma Br J Haematol, 120 304-309, 2003
- 2) Mineishi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Masahiro Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Tobinai K, Iakaue Y Impact of GVHD in reduced-intensity stem cell transplantation for patients with hematological malignancies Br J Hematol, 121 296-303, 2003
- 3) Kim SW, Kami M, Kobayashi K, Takaue Y, Honda O 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
- 4) Harashina N, Kurihara K, Utunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda I, Iakaue Y, Okamura J, Kannagi M

Graft-versus-human T-cell leukemia virus type-I response in adult T-cell leukemia patients following non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation Cancer Res, 64 391-399, 2004

2 学会発表

- 1)Hori A, Kanda Y, Goyama S, Ohnishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki I, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H Pravastatin for the treatment of refractory chronic GVHD Prospective clinical and immunological evaluation from the Japan Hematology Oncology Clinical Study Group (J-HOCS) 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 6-9, 2003 (abstr #2664)
- 2)Kojima R, Kami M, Tanaka Y, Kusumi E, Kanda Y, Mori S, Yoshioka S, Iajima K, Fujisawa S, Kanamori H, Morishima S, Sao H, Kasai M, Taniguchi S, Sakamaki H, Hirai H, Harada M, Takaue Y Comparison of the outcomes following conventional hematopoietic stem cell transplantation (HSC T) vs reduced-intensity stem cell transplantation (RIS T) in older patients with hematologic malignancies 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 6-9, 2003 (abstr #2707)
- 3)Sakiyama M, Kim SW, Kami M, Mori S, Makimoto A, Mineishi S, Takaue Y, Tanosaki R Feasibility of collecting granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) from donors aged over 50 years 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 6-9, 2003 (abstr #3569)
- 4)Kojima R, Kami M, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Miyakoshi S, Iateishi U, Kusumoto M, Mori S, Kato K, Mori T, Okamoto S, Taniguchi S, Takaue Y Evaluation of late occurring invasive pulmonary aspergillosis (IPA) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) by high-resolution computed tomography (HR-CT) 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San

Diego, December 6-9, 2003 (abstr #3629)

- 5)Kusumi E, Tanimoto H, Kami M, Hamaki I, Kim SW, Mori I, Etoh I, Imaki T, Taniguchi S, Takaue Y Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity regime for non-Hodgkin lymphoma A retrospective survey of 112 adult patients in Japan 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 6-9, 2003 (abstr #2696)
- 6)Katayama Y, Kami M, Kusumi E, Katoh D, Yuji K, Miyakoshi S, Uchida N, Kamitani Y, Ohnishi Y, Murashige N, Kim SW, Mori S, Taniguchi S, Takaue Y The central nerve system complications in the early course of reduced-intensity stem cell transplantation 45th American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 6-9, 2003 (abstr #2628)

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植後における感染症の解析』

分担研究者 上 昌広 国立がんセンター中央病院 薬物療法部

研究要旨 自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植後には、同種移植に準じた日和見感染症が発症することか知られている。骨髄非破壊的造血幹細胞移植術を受けた血液疾患患者について、細菌感染 真菌感染症について後方視学的に解析した。細菌感染については髄非破壊的造血幹細胞移植でも細菌感染症は大きな問題であるか、好中球減少患者、あるいは骨髄移植患者を対象に確立した細菌感染対策を踏襲すれば、致命的になることは少ないことが明らかとなった。真菌感染については、骨髄非破壊的造血幹細胞移植後のアスペルギルス肺炎の病因は、通常の骨髄移植とは異なる要因が関与している可能性が示唆された。このような画像所見は、従来からエイズ患者などと報告されることか多く、宿主の免疫能との関連が示唆された。

A 研究目的

自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植においては、CD34 selection などの幹細胞純化が行われ、同種移植に準じた日和見感染症が発症することか知られている。「自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植の臨床研究」は、現在、プロトコール作成中であるため、本年度は造血器疾患を対象として移植後の感染症の研究を行い、以下のような研究結果を得た。

今回、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植後の細菌感染症 真菌感染症について解析した。

B 研究内容

同種造血幹細胞移植を受けた 76 人の血液疾患患者の病歴を後方視学的に評価した。真菌感染については、臨床的特徴を再評価した。国立がんセンター中央病院 虎の門病院などの 4 施設でミニ移植を行った症例を対象に、臨床像を解析し、肺病変の評価を CT 画像を用いて行った。

C 研究結果

細菌感染については、76 人中 75 人が中央値 9 日の好中球低下 ($500/\mu\text{L}$ 以下) を生じ、この期間に 29 人が発熱していた。細菌感染が証明されたのは 15 人で、うち 13 人は菌血症であった。Empiric、あるいは preemptive な抗生剤投与により、多くの患者は改善し、

死亡は 1 例であった。

真菌感染については、骨髄非破壊的造血幹細胞移植後のアスペルギルス感染症の頻度が変わらないこと、および、発生時期の中央値が移植後 110 日と遅延することが明らかとなった(投稿中)。画像については、従来、好中球減少患者、および骨髄移植患者に起こるアスペルギルス肺炎は、Halo サイン、あるいは腫瘤陰影を呈することか典型的と考えられてきた。このような画像所見は、菌糸による血管閉塞、虚血病変を示唆する。しかし、今回の調査では、骨髄非破壊的造血幹細胞移植後のアスペルギルス肺炎では、このような病変を呈することはむしろ稀で、経気道散布陰影を示すことか多かった。このような画像所見を呈する患者の予後は不良であった。

D 考察

前処置の強度を弱めた骨髄非破壊的造血幹細胞移植でも細菌感染症は大きな問題であることが明らかとなった。しかし、好中球減少患者、あるいは骨髄移植患者を対象に確立した細菌感染対策を踏襲すれば、致命的になることは少ない。この研究結果は、Biol Blood Marrow Transplant 誌に報告した。

真菌感染については、骨髄非破壊的造血幹細胞移植後のアスペルギルス肺炎の病因は、通常の骨髄移植とは異なる要因が関与している可能性が示唆された。こ

のような画像所見は、従来からエイズ患者などで報告されること多く、宿主の免疫能との関連が示唆される。この結果に関しては、2003年度アメリカ血液学会で発表した。

E 結論

前処置の強度を弱めた骨髄非破壊的造血幹細胞移植における細菌感染・真菌感染の特徴が明らかとなった。今後も感染症の予防・治療についてさらなる検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

Hori A, Kami M, et al

Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation

Biol Blood Marrow Transplant, 10 65, 2004

H 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『炎症性腸疾患における自家幹細胞移植法の適応に関する研究』

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 副院長

研究要旨 クローン病難治例の予後と治療法について検討した。クローン病難治例を治療抵抗性、合併症例と定義し、その頻度と治療法、ならびに成績 長期予後について検討し、自家幹細胞移植法の適応症例の有無を探った。

A 研究目的

難治性炎症性腸疾患の一つであるクローン病の難治例に対する自家幹細胞移植法の適応と効果について検討する。

B 研究方法

クローン病難治症例を定義し、その頻度、現在の治療法、長期予後等を明らかにし、今後、自家幹細胞移植法の適応症例があるかどうかと、もしあればその症例の抽出を図る。

(倫理面への配慮)

自家幹細胞移植法の適応症例と判断され、治療を実施する場合は当センター倫理委員会の審査 承認を経て、患者からICを取得した後に開始する。

C 研究結果

「難治性炎症性腸疾患調査研究班（日比班）」のクローン病難治例定義とその治療法ガイドライン（平成16年度版）が改訂された。この治療指針に沿って治療したにもかかわらず、改善 緩解導入が得られなかった症例について検討を加えた。

D 考察

栄養療法、PSL 薬物療法を施行しても緩解導入が得られない症例に対しては免疫抑制剤（FK-507 治療を含む）、インフリキヌマブ、メフロキサソンの投与が行われ、出血、狭窄、穿孔等の合併症に対しては外科手術が選択された。しかし、生命予後としてのクロー

ン病の長期予後は、癌化を除くと良好であり、リスクの高い自家幹細胞移植法の適応は極めて限られると判断された。

E 結論

クローン病難治症例に対する自家幹細胞移植法の適応は極めて限られる。

F 健康危険情報

特記すべきことなし

G 研究発表

1 論文発表

澤田俊夫 チャート式合併症総論、CCJAPAN、森田 広一郎編、三雲社、東京 pp8-17、2003/10/26

2 学会発表

鮫島伸一、澤田俊夫、相馬大介、高橋稔、古郡大樹 潰瘍性大腸炎J-Pouch 肛門吻合時におけるリトラクターの有用性について、第6回日北関東炎症性腸疾患研究会、2004/2/20、前橋

H 知的財産権の出願 登録状況（予定含）

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『クローン病に対する骨髄移植治療の適応例の選択に関する研究』

分担研究者 高系 亅和 社会保険中央総合病院 内科部長

研究要旨 クローン病の難治例に対する骨髄移植治療の施行において、どのような症例が骨髄移植治療の対象となりうるか、難治性症例の選択に関して、臨床的背景、病態、治療薬剤に対する反応性から検討した。抗サイトカイン治療治療症例では、治療難治性抵抗性か 20%程度頻回腸管切除例（4回以上）か入院症例の4%に、認められた。これらの症例が骨髄移植治療の対象になると考えられた。

A 研究目的

クローン病は消化管の難治性炎症性腸疾患であり、頻回の消化管手術を要し、短腸症候群をきたすこともまかれてはならない。しはしは免疫療法、ステロイド療法に難治抵抗性であり、近年抗サイトカイン療法が開発されたか、高い効果の反面、副作用か20%程度存在する。また有効例では2ヵ月ことこの維持投与を要する。抗サイトカイン治療薬（抗TNF α 抗体薬）は、極めて高価であり、結核、敗血症等、重篤な副作用が懸念される。骨髄移植はこれまでクローン病の白血病等合併例で約15例か行われ、成功例では完治に近い予後が得られている。今後種々の治療に抵抗性のクローン病において考慮されるべき治療である。どのような症例が骨髄移植治療の対象となりうるか、難治性症例の選択に関して、臨床的背景、病態、治療薬剤に対する反応性から検討した。

B 研究方法

当院の入院クローン病患者を対象に臨床的因子、罹患腸管の病態、および各治療法（抗サイトカイン療法（抗TNF α 抗体薬）、栄養療法（成分栄養療法、在宅IVH療法）に対する治療反応性をデータベース化し、骨髄移植適応症例について解析した。なお、倫理面への配慮であるか、集団としての解析であり、患者個人名の情報は記載されず、倫理上大きな問題は生じないと思われる。今後の研究で、倫理面の問題か生じることか懸念される場合には当院倫理委員会にて了承を得る予定である。

C 研究結果

2003年入院約339名中、内科的治療274例（抗サイトカイン療法施行61例、IVH施行140例、内視鏡下ハルーン拡張12例）、外科的治療 腸管手術65例、肛門病変手術16例であった。抗サイトカイン療法施行61例では、投与後4週間で有効率81%であったか、12週後には有効率か46%に低下し、再投与や維持治療を必要とし、4例か腸管手術を行った。全体の症例の既往歴では過去に4回以上腸管切除された症例か14例存在した。上記の治療に抵抗性で、経口摂取を中止し、在宅中心静脈栄養施行の症例は12例であった。

D 考察

上記のような難治性の症例に対しては、骨髄移植を含めた新規の治療法の開発か望まれる。

E 結論

クローン病入院患者の解析から、骨髄移植対象例として、抗サイトカイン療法無効例、在宅中心静脈栄養治療の難治例なとか適応になることか示唆された。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文

1) Association between K469F allele of intercellular adhesion molecule 1 gene and inflammatory bowel

disease in a Japanese population

Matsuzawa J, Sugimura K, Matsuda Y, Takazoe M, Ishizuka K, Mochizuki T, Seki SS, Yoneyama O, Bannai H, Suzuki K, Honma T, Asakura H Gut 2003 Jan,52(1) 75-8

2) クロウン病に対する抗 INF α 抗体療法 最新の治験を基に

高橋正和、田中寅雄

日本大腸肛門病学会誌 2003 年第 56 巻 10 号 841-848

3) Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease

Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka I, Kazumori T, Nakamura Y

J Hum Genet 2002,47(9) 469-72

4) The present status and the recent development of the treatment for inflammatory bowel diseases desirable effect of extracorporeal immunomodulation

Takazoe M, Tanaka T, Kondo K, Ichimori I, Shinoda I

Ther Apher 2002 Aug, 6 (4) 305-11

5) Independent contribution of HLA-DRB1 and INF alpha promoter polymorphisms to the susceptibility to Crohn's disease

Kawasaki A, Tsuchiya N, Hagiwara K, Takazoe M, Tokunaga K

Genes Immun 2000 Aug, 1 (6) 351-7

発表

1) Infliximab treatment for Crohn's Disease treated with elementally diet the Tokyo experience

Toraio Tanaka, Takazoe Masakazu, Eijirou Morita, Fumitaka Terabe,

American College of Gastroenterology 68th Annual Scientific Meeting 2003 Baltimore

2) Effective treatment of active crohn's disease with humanized monoclonal antibody MRA to IL-6 receptor a randomized placebo-controlled trial

Hiroaki Ito, Masakazu Takazoe, yoshihiro Fukuda

Digestive Disease Week 2003, オーラント

3) 難治活動性クロウン病に対する Infliximab の治療効果

田中寅雄、高橋正和

第 89 回日本消化器病学会総会 2003 年大宮

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『移植後の腎機能の解析』

分担研究者 原 茂子 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 検診センター 部長
共同研究者 星野 純一、香取 秀幸、高市 憲明 虎の門病院腎センター内科

研究要旨 シェークレン症候群で発症し、リンパ節腫大を伴いステロイド、免疫抑制剤にて加療するも効なく、経過中にネフローゼ症候群を呈した。腎生検では、AAアミロイドの沈着あり、二次性アミロイドーシスと診断。難治性ネフローゼであった。各種の免疫抑制剤、ステロイドパルス療法も治療も効なし。尿蛋白は高度で腎機能の進展悪化もみられた。経時的なリンパ節生検で、全身性 Castleman 病と診断しえた。自家末梢血幹細胞移植により全身性 Castleman 病が軽快するとともに、ネフローゼ症候群改善を認めた症例を経験した。自家末梢血幹細胞移植が全身性 Castleman 病、また 2 次性アミロイドーシスに有効であると推察され、今後の同疾患に対する治療法の一つになりうると考えられた。

A 研究目的

AAアミロイドーシス(2次性アミロイドーシス)は難治性疾患であり、原因疾患の炎症反応の十分な抑制が重要と考えられている。一方全身性 Castleman 病(multicentric Castleman's disease, MCD)はIL-6かその病態の中心と考えられているか、その発症機序 治療法は確立されていない。

今回我々はシェークレン症候群、難治性ネフローゼを呈した2次性アミロイドーシスの治療、及び全身性 Castleman 病の治療を検討し、自家末梢血幹細胞移植(auto-PBSC1)の有用性を検討することを目的とした。

B 研究方法

1 症例の検討

(A) 患者プロフィール

症例は 34 歳女性。家族歴特記すべき事なく、喫煙歴 飲酒歴なし。既往歴は 14 歳時尋常性白斑。19 歳より甲状腺機能亢進症にて mercazole 内服していた。

1992 年 Sicca syndrome あり、口唇生検にてシェークレン症候群と診断。また IP, CRP 上昇(10.2mg/dL)、高γグロブリン血症(43%)、右頸部リンパ節腫脹認め、リンパ節生検にて reactive hyperplasia, plasmacytosis を認め、シェークレン症候群に伴う pseudo lymphoma として PSL60mg 隔日投与より開始し CRP の減少効果を

認め減量し、以後継続していた。1995 年 CRP の再上昇に伴い Azathioprine 50mg/day 併用開始するも効果なし。1998 年より Mizoribine 150mg 併用に変更したが、CRP の改善はなく高値が持続していた。2000 年 12 月ネフローゼ症候群が出現し、腎生検にて血管極を中心に結節状の AA amyloid 沈着を認め、2 次性アミロイドーシスと診断。2001 年 2 月右頸部リンパ節再生検にてリンパ濾胞過形成 形質細胞(κ , λ 陽性細胞混在)の密な増生を認め、plasma cell type の Castleman 病と診断した。mPSL 16mg, Cyclophosphamide 50mg, Cyclosporine 100mg、月 2 回 DFPP(2 重膜濾過血漿交換)を行い CRP 高γglob 血症の軽度改善を認めるも、同年 10 月頃より尿蛋白 10 g / 日、高度の低蛋白血症(Alb 1.0mg/dL)とネフローゼ症候群の悪化、腎機能障害(s-Cr 1.6mg/dL)が出現し、利尿剤による浮腫の管理も困難であり、QOL に支障を来とし、社会復帰も困難であった。患者が新たな治療を希望し、Auto-PBSC1 や抗 IL-6 抗体治療が検討された。十分なインフォームト コンセントを行ったところ、根治的治療として auto-PBSC1 を希望。2002 年 1 月 auto-PBSC1 目的で入院となった。

(B) 検査所見

WBC 7200/mL, Hb 6.5g/dL, Plt 53.8x10⁴/mL, TP 5.7g/dL, Alb 1.0g/dL, BUN 29mg/dL, Cr 2.7mg/dL,

AST 7 IU/L, ALT 4 IU/l, CRP 6.0 mg/dL, ESR 110 mm/h, IL-6 21.3 pg/mL. 尿蛋白 14.4 g/day, 尿潜血(-), Ccr 16.4 ml/min. 画像上両頸部 腋窩 気管支周囲のリンパ節腫脹を認めた。

(C) 治療デザイン

末梢幹細胞採取は下記のように施行した。

Day -11 ~ day -8 G-CSF (Filgrastim) 300 μ g x 2 /day
s.c.

Day -8 幹細胞採取 (PBSCH)

Day -2 Melfaran 200mg (140mg/m²)にて前処置

Day 0 auto-PBSCT 施行。

C 研究結果

(A) 治療後の臨床経過

PBSCHにてCD34陽性細胞 1.23×10^6 /Kg 採取し、2月7日 auto-PBSCT を施行した。Melfaran 使用後3日でCRP 半減し、約1週間て γ グロブリン半減、CRP 10前後に改善を認めた。

Day 7 頻回の下痢 嘔吐出現。

day 26 血小板減少も出現したため結腸粘膜生検を施行し Thrombotic microangiopathy (TMA) と診断。新鮮凍結血漿 (FFP) を使用開始し改善を認めた。

Day 29 脱水 感染症による腎前性腎不全のため血液透析 (HD) を導入。

Day 90 痙攣発作を生じ、MRI 所見、髄液所見、血圧高値より reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)。発症日より FFP クリセロール プレトニソロン投与、HDF 施行し血圧管理も併用し、後遺症なく改善した。

Day 115 腎機能が徐々に改善し退院。週1回の外来透析で管理が可能となった。

Day 139 蛋白尿 腎機能改善し、血液透析療法を離脱 (Cr4 2mg/dL, Ccr 12.6 ml/min, 尿蛋白 2.2g/day)。

以降2004年2月現在まで経過は良好でCRPは陰性化が持続し、リンパ節腫大の消失、著明な蛋白尿の軽減、腎機能の安定化が持続している。

(B) 本症例のまとめ

全身性 Castleman 病による2次性アミロイトーンズにより難治性ネフローゼを呈した症例を経験した。

大量 Melfaran 使用後 Castleman 病は速やかに改善を認めた。

auto-PBSCT 経過中無菌室管理期間 (WBC 1000/mL 未満) は1週間未満であった。

経過中 TMA や RPLS を認めたが、FFP 投与などで軽快した。移植前から認められていた腎機能障害に関しては、移植後一時的に血液透析導入を要したか、離脱に成功した。

Castleman 病は治療2年後の現在も完全寛解 (CR) を維持している。

Castleman 病治療後、難治性ネフローゼ (Alb 1.0g/dL, 尿蛋白 14g/day) は改善し (2004年1月 Alb 4.0g/dL, 尿蛋白 2.1g/day) と改善がみられ2次性アミロイトーンズに対する治療効果と推察された。

D 考察

1956年にCastlemanにより初めて報告された全身性Castleman病は、慢性炎症疾患によるものと考えられた。IL-6の過剰産生がその病態にかかわり、本例では、シェーグレン症候群、リンパ節腫大 貧血 高 γ グロブリン血症 CRP 高値 低アルブミン血症 蛋白尿 血小板増多など多彩な臨床所見 検査値異常に関与していることが明らかとなった。Castleman病ではその2~3割の患者が2次性アミロイトーンズを合併し、また長期経過で10~20%がKaposi肉腫 悪性リンパ腫に進行するとされる。平均観察期間26ヶ月で50%の症例が感染症や悪性リンパ腫にて死亡したとする報告もあり、早急な治療方針の確立が望まれる疾患である。膠原病症状を示すか、種々の免疫抑制剤に抵抗性で、近年吉崎らによる抗IL-6抗体療法が著明な治療効果を見せているが、費用面や非永久的使用が必要な面に問題を残している。

全身性Castleman病に対する幹細胞移植は欧米で2例 (1例末梢血 1例骨髄) 国内1例 (末梢血) の報告があり、Advaniらの報告例はnon-Hodgkin's lymphomaの合併症例である。いずれも良好な治療経過を辿っているか、いずれの報告も腎機能は正常でネフローゼ症候群を呈しておらず、2次性アミロイトーンズの関与は明らかでない。2次性アミロイトーンズ合併中等度腎機能障害症例にauto-PBSCTを施行した

報告は本例が初めてである。Auto-PBSCによりネフローゼ症候群が改善し Castleman 病が治療 2 年後も元々寛解を維持していることは、患者 QOL の著明な改善をもたらし、有効な治療法であったと考えられる。蛋白尿の軽減からは、2 次性アミロイトーンズの改善が強く示唆されるか、経時的腎生検を行っていないため、病理学的な AA amyloid の沈着の推移はあきらかにはないか、今後更に検討を進める予定である。

移植後の臨床経過において TMA や RPLS を生じ、共に Flt-3 使用が効果的であったか、通常の腎機能障害の auto-PBSC1 ではこのような経過を示すことは稀である。移植前の Castleman 病の病態が関与している可能性と前処置の Melfaran が関与している可能性が考えられるか、Melfaran は肝排泄の薬剤であり、また TMA RPLS 共に血管内皮細胞障害かその病態の要因であることから考えると、移植前の全身状態が不良であったためと考えるほうが妥当である。今後はこのような Castleman 病による全身状態不良 高度ネフローゼ症候群 腎機能障害症例に対しては、抗 IL-6 抗体治療にて全身状態を安定化させた後に Melfaran+auto-PBSC1 を行う治療が安全かつ有効であろう。

同治療の臨床的効果は明らかであるか、その機序については議論の残るところである。大量 Melfaran 使用后 3 日で CRP 半減 7 日で 1/4 となり、高 γ グロブリン血症も 7 日で消失していることから、Melfaran が Castleman 病に対し根治的効果を挙げたと考えられるか、その後のネフローゼ症候群の軽減 2 次性アミロイトーンズの改善に対し、慢性炎症消失の要因に加えて auto-PBSC1 の GVL 効果かとの程度関与しているのかは不明である。

今回全身性 Castleman 病に対する大量 Melfaran+auto-PBSC1 が難治性ネフローゼ症候群 2 次性アミロイトーンズに対しても有効であることが判明した。治療効果の統計 機序の解明を行うために、今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

E 結論

従来の治療法では管理が困難であった、慢性炎症疾患を伴う AA アミロイトーンズに対して、auto-PBSC1 が有効である可能性が示唆された。

また全身性 Castleman 病に対し、auto-PBSC1 が有効である可能性が示唆された。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1) 原 茂子、星野純一、香取秀幸、高市書明

全身性 Castleman 病による二次性アミロイトーンズに対して自家末梢幹細胞移植を施行した慢性腎不全例。

アミロイトーンズに関する調査研究報告会

2004 年 2 月 5 日

2) 大島美穂、乳原善文、澤直樹、田上哲夫、山川健次郎、三好 満、孫 大輔、加藤隆志、諏訪部達也、星野純一、横田雅史、香取秀幸、竹本文美、高市書明、原 重雄、相田久美子、原 茂子

多彩な臨床像を呈し、ステロイド剤に反応するも免疫学的所見に乏しい“seronegative SLE”を考えさせた一例。

第 18 回膠原病の腎障害研究会 2003 年 12 月 6 日

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『移植後の心機能の解析』

分担研究者 百村 伸一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 循環器センター 部長

研究要旨 再生不良性貧血の発症には造血幹細胞に対する自己免疫が関与していることが報告されている。再生不良性貧血の20才男性患者に対し臍帯血ミニ移植を施行し、移植前後の心機能を評価した。患者は免疫抑制療法（サイクロスポリン リンフォグロフリン）抵抗性 輸血依存性であり、ヘモクロマトーシス 2型糖尿病 アスペルキルス肺炎を合併していた。また心機能は、移植前左室駆出率(EF) 48%であり、MRI 上心臓に鉄沈着が認められた。移植前処置はフルダラヒン 25mg/m² 5日間+メルファラン80mg/m² 2日間+TBI 4Gy、GVHD 予防はサイクロスポリン 3mg/kg 単独で行った。移植後19日て好中球生着が認められ、移植後心機能は、EF 56%まで改善した。

頻回の輸血による心機能低下を来した造血器疾患の患者に対して、同種造血幹細胞移植術は安全に施行でき、移植後の心機能を改善する可能性が示唆された。

A 研究目的

重症再生不良性貧血は、造血幹細胞に対する自己免疫が発症に関与しているといわれており、同種造血幹細胞移植が根治術として確立している。しかしながら、長期再生不良性貧血に罹患している患者は頻回の輸血により様々な臓器障害を来していることが多く、障害としては心臓への鉄沈着による心機能低下 肝臓への鉄沈着による肝障害 脾臓への鉄沈着による2型糖尿病などが挙げられる。また頻回の輸血によるアロ抗原への暴露が移植時の拒絶率を増加させることも報告されている。

今回我々は、頻回輸血による心機能低下を来した再生不良性貧血患者に臍帯血による骨髄非破壊的移植術（臍帯血ミニ移植）を行い、心機能について評価した。

B 研究方法

患者は20才男性。14才時に中等度再生不良性貧血と診断。WBC 2300/microliter, Hb 10.0g/dl, Plt23000/microliter 骨髄穿刺では有核細胞数 43000/microliter, 骨髄低形成。リンフォグロフリンを2回投与されるも無効。15才より輸血開始。18才よりサイクロスポリン投与されるも無効。頻回の細菌感染症 真菌感染症（アスペルキルス肺炎）を併発。フェリチンは3000 microgram/l 19才時に2型糖尿病を発症、インスリン

投与開始。血縁 骨髄バンクドナーが得られず、20才時に臍帯血移植目的に当院受診し入院となった。入院時にアスペルキルス肺炎を併発していた。

移植前処置は、臓器毒性が強いため骨髄非破壊的前処置を選択。フルダラヒン25mg/m² 5日間+メルファラン80mg/m² 2日間+TBI 4Gyを使用し、GVHD 予防はサイクロスポリン 3mg/kg 単独で行った。

倫理的側面

対象患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得た。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名かなされた後に、この文書の1部を本人に提供することで倫理性も確保した。

C 研究結果

移植後19日て好中球生着が認められた。血小板は27日て生着。安定した生着が得られた。急性GVHDはskin stage III, grade IIであり、メチルプレドニゾロンを投与し軽快した。

移植前に48%であった左室駆出率は、移植後56%まで改善した。またMRI上も、T2WIのlow intensityは改善した。

D 考察

カイトラインによれば、移植を受ける患者の左室駆出率は50-55%以上であることが望ましいか、頻回の輸血を受けた再生不良性貧血患者においては、これを下回ることが多い。本患者においては、心機能低下に加え様々な臓器障害を有していたため、心毒性を有するエントキサンの使用を避け、骨髄非破壊的移植術を選択した。移植後、安定した生着が得られ、心機能も回復した。過去には再生不良性貧血に対する臍帯血移植は生着不全を高率に起こすことが報告されているが、我々の用いたフルタラヒン+メルファラノ+TBI4Gyの前処置による臍帯血移植では、拒絶を生じることなく安定した生着が得られており、トナーを有さない再生不良性貧血患者に対する福音的治療になり得ると考えられる。

E 結論

心機能低下を合併した難治性再生不良性貧血患者に対し、臍帯血ミニ移植を施行し、安定した生着が得られ、心機能改善が得られた。移植前後の心機能の評価、心毒性の少ない前処置 薬剤の使用など、今後さらなる検討が必要である。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文 該当なし

学会発表

成人重症再生不良性貧血に対する臍帯血ミニ移植

加登大介, 久住英二, 湯地晃一郎, 上山淳一, 宮腰重

三郎, 守永眞一, 谷口修一

2003年 第26回日本造血細胞移植学会総会 横浜

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『再生不良性貧血に対するアレムノスマフを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討』

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻 生物統計学分野 教授

研究要旨 輸血依存性の中等症または重症再生不良性貧血患者に対して、アレムノスマフを用いることによって同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムノスマフの血清中濃度、ならびにリン酸フルタラヒンの活性代謝物、シクロホスファミトの血漿中未変化体濃度について検討する。日本臨床研究支援ユニット 血液テータセンター（J-CRSU テータセンター）では、本研究における一切のテータマネージメント業務を請負う。本研究は医師主導治験として施行を予定しており、J-CRSU テータセンターでは、改正 GCP を遵守した高い質管理に重点を置くと共に、移植の特殊性を考慮した業務上の標準化を目指す。

A 研究目的

本治験では、輸血依存性の中等症または重症再生不良性貧血患者に対して、アレムノスマフを用いることによって同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討することを第一の目的としている。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムノスマフの血清中濃度、ならびにリン酸フルタラヒンの活性代謝物、シクロホスファミトの血漿中未変化体濃度について検討する。以上より、主要評価項目を、移植後 60 日以内に生着し、かつ grade II 以上の急性移植片対宿主病 (GVHD) が発症していない症例の比率とし、副次的評価項目を、(1) 移植後 365 日の無増悪死亡率、(2) 移植前処置関連毒性、(3) 感染症発症率、(4) 移植後 365 日の全生存率と設定した。

本研究は、医師主導治験として実施し、有用性が確認された場合、アムレノスマフの承認申請を行い、班研究成果の社会への還元を図る。

B 研究方法

1 対象

免疫抑制療法(シクロスポリン、抗ヒト T リンパ球ウサキ免疫グロブリン)が投与され、6ヶ月以上経過したにもかかわらず、輸血依存性が解消されなかった中等症または重症の後天性再生不良性貧血患者。

2 方法

試験の対象者(トナー レンピエント)に、試験への参加に関する文書による同意を得る。

輸血依存性の中等症または重症再生不良性貧血患者に対し、アレムノスマフを用いた前処置療法後(HLA 一致同胞からの移植はリン酸フルタラヒン、シクロホスファミト、アレムノスマフ、HLA 一重不一致の血縁者あるいは HLA 一致非血縁者からの移植はリン酸フルタラヒン、シクロホスファミト、少線量全身放射線照射(TBI)、アレムノスマフを前処置療法として用いる)に同種造血幹細胞移植を施行し、生着、急性及び慢性 GVHD、再発、移植前処置関連毒性、感染症等について移植後 1 年間の経過観察を行う。又、全例について、前処置薬の薬物動態の検討を行う。

3 目標症例数

前処置療法合わせて 14 例の予定である。

4 研究期間

平成 16 年 8 月より平成 19 年 7 月まで。

5 収集するテータ

- (1) 問診、生年月日、性別、既往歴、家族歴、治療歴、使用中の薬剤など。
- (2) 身体所見、全身状態、身長、体重、体温、血圧、

脈拍、自他見所見。

- (3) 原疾患の評価、血液検査、骨髄検査など
- (4) 臓器機能評価、肝臓 腎臓、心臓、呼吸器などの臓器機能評価、活動性感染症の鑑別、血液検査。
- (5) 治療関連臓器毒性(前処置に伴う毒性の評価)、NCI-CTC version 2.0による毒性のGradingに従い評価する。
- (6) 有効性の評価、生着(血液検査による造血回復の評価)、キメリスム解析(造血細胞カトナー由来か、リンパ系由来かを評価する)、免疫回復の推移、血液検査 骨髄検査などを評価する。
- (7) 移植に伴う合併症評価、急性 慢性 GVHD、VOD、感染症などを評価する。
- (8) 安全性の評価、試験を通して生じたあらゆる有害事象を評価する。

6 試験の質管理(J-CRSU データセンターで担当)、

- (1) プロトコル作成段階から第三者機関としてのプロトコル検討
- (2) 調査票 テータベースの作成
- (3) 各種手順書作成、援助、医師主導試験としては、未だ前例がなく、以下に示すような手順書を新たに作成しなければならない。各実施施設及び関連部署で用いる手順についても作成、標準化する必要がある。改正 GCP 上、医師主導試験において最低限作成すべき書類として、試験実施計画書の作成に関する手順書、試験薬の管理に関する手順書、副作用情報等の収集に関する手順書、記録の保存に関する手順書、その他の試験の実施の準備及び管理に係わる業務に関する手順書、試験実施計画書、試験薬概要書、同意説明文書、業務の委託契約などに関する文書、被験者に対する補償措置などに関して記載した文書などが規定されている。更にこれら各種手順書の作成と共に、関連部署との連携を保つためのシステムも整備していく必要がある。
- (4) 登録業務
- (5) 信頼性調査、班会議等での試験説明、医薬品の申請を目的とした改正 GCP 準拠の医師主導試験に関する啓蒙目的の講演、品質管理業務(正確性チェン

ク、不審確認 問合せ、進捗管理など中央モニタリング業務、及び施設訪問モニタリングなど(SDV=source document verification も含む)、及び品質保証業務(施設訪問監査)

- (6) 有害事象ハントリング
- (7) 解析計画書作成、統計解析、報告書作成

C 試験進捗状況、結果

現在、班研究の運営事務局及び J-CRSU データセンターを中心に、プロトコル 同意説明文書の作成、及び B の 6 に示す各種手順書の作成準備を進めている。又、医師主導試験で用いる試験薬剤の無償 有償提供の際の条件、手続きと、それに伴う利害関係の調整、及び資金面あるいは資金面以外のサポートを受ける場合の内容などの明確化 透明化など、関連部署との調整を図る努力を行っている。補償に関しては、現時点で、医師主導試験で加入できる保険商品がなく、保険会社から新たに保険商品を販売するための法的整備もなされていないのが現状である。臨床研究への参加により被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、試験責任医師、担当医師が責任を持って最善の医療を行うことを約束するという「医療補償」の形態を取る方針である。又、試験担当医師に、医師賠償責任保険に加入することを義務付け、明らかな医療ミスを含め、患者側から「賠償」を求めて訴訟を起こす権利を確保し、医師側の賠償能力を担保する方針である。通常の診療ではなく臨床研究の場合でも、担当医師の医療ミスにより賠償責任が生じたケースで、保険が適用されると判断し、現時点ではこのような対応を取ることとしている。今後の新たな保険制度の整備動向の把握を見ながら方針を検討していく予定である。

その他、信頼性調査業務(品質管理 品質保証)の方針、安全性情報(有害事象、併用薬情報)管理システムの整備、契約形態なども現在検討中である。

D 今後の課題 予見

今後、医師主導の試験の実施の基準が策定された。本試験はこれに準拠した形で、医師主導の試験として施行する予定である。現時点では国内において、医師主導試験を運営する為のシステムは皆無の状況であり、

J-CRSU データセンターでは、前記(C参照)の作業を継続して進めていく予定である。又、当該企業で輸入販売する医薬品の承認を得るという営利を目的とした企業主導の治験と、広く国民医療に還元することで福祉の充実を目指し、営利企業が取り上げることの困難な多剤併用療法や集学的治療法、及び予防法などについて評価することを目的とする非営利的立場に立つ医師が主導となる治験では、役割とそれに伴う臨床試験方法論が異なる可能性があるため、本治験の運営を通して適切かつ効率的なシステムの確立、標準化を目指すことも重要な課題であると考えている。

E 研究発表

1 論文

大橋靖雄 臨床統計学 臨床試験を中心として。

数理科学 2004, 3(489) 60-67

大橋靖雄 「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」。

薬剤疫学 2003, 8(1) 45-50

畢田龍彦、丹澤和雅、木内貴弘、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 2003, 23(4) 325-331

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

分担研究報告書

『膠原病に対する造血幹細胞移植の作用機序、および移植後の免疫回復の解析』

分担研究者 平家 勇司 国立がんセンター研究所 薬効試験部 主任研究官

研究要旨 移植後キメリズム解析の精度管理システムを構築した。キメリズム解析に用いる SIR 法は、増幅領域毎のはらつきが多く、最大 17% のキメリズムの違いが見られた。その原因は明らかとならなかった。複数の領域の平均を取ることで、キメラの比率を正確に導き出せることが明らかとなった。当センターの解析における精度は 3% 以下であった。定期的に標準キメラ検体に加えることで、高い精度管理が行えることが明らかとなった。

A 研究目的

同種造血細胞移植療法は、造血器悪性腫瘍に対する免疫療法として発展してきた。悪性疾患に対する同種移植の場合、移植後免疫回復は感染症のコントロールだけでなく腫瘍のコントロールにおいてもきわめて重要である。一方、自己免疫疾患である膠原病は腫瘍性疾患ではないため、患者造血免疫系がトナー型に置換されるだけで治療効果が得られることが期待される。その点から、膠原病に対する同種造血幹細胞移植は、悪性疾患に対する同種移植とは別の視点で開発していく必要がある。

本研究の目的は、同種造血幹細胞移植後に患者由来の免疫担当細胞がトナー由来に置き換わっていく過程と、トナー由来の免疫が回復していく過程を詳細に解析し、膠原病に対する造血幹細胞移植療法の治療効果と副作用への関与を明らかとすることである。本年は、患者由来の造血能がトナー由来に置き換わっていく過程を正確に解析するキメリズム解析方法の確立を行った。

B 研究方法

キメリズム解析は Applied Biosystems 社 AmpFl STR SGM Plus Kit を用いて行った。

1) 解析精度の評価

①国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科に所属する医療関係者 10 名の検体を用いて行った。各個人の DNA における、STR 増幅フラグメントパターン

を解析し、その後無作為にペア DNA つくった。各ペアでは、100 0、25 75、50 50、75 25、0 100 の割合で混合した人工キメラ DNA を作製した。

- ②両検体提供者の検体を区別可能な SIR 領域を複数拾い上げ、それぞれ単独の領域で算出したキメラの割合を比較し、領域ごとの差を算出した。その結果を、細胞の混合比率と比較検討した。
- ③領域ごとの差が出たため、その原因を検討した。
- ④各人工キメラ DNA を 5 回独自に解析し、その精密度を検討した。

2) 精度管理のための基準キメラ DNA の作製

1)の研究にて、キメリズム解析として適すると判断された 2 名のホランテニアより、30ml の追加採血を行った (EDTA 採血 30ml)。検体は 1) と同様に処理し、25 75、50 50、75 25 の人工キメラ DNA を大量に作製し -80 度にて保管した。この人工キメラ DNA を 2 週間に 1 回 PCR に掛け測定データの再現性 精密度 正確度を検証した。

これらの検証を通して、支援研究室におけるキメリズム解析の精度管理の方針をカイトラインとして定めた。

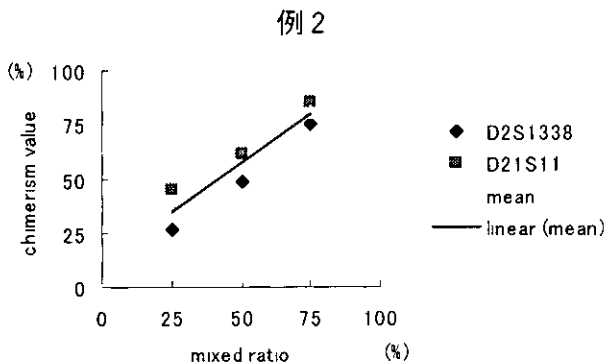
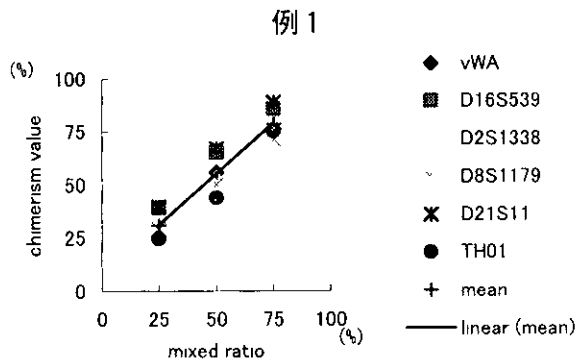
<倫理面への配慮>

これらの検討は、研究計画書を作製し、国立がんセンター 倫理審査委員会の承認を得てから行った。解

析結果の公表に関しては、個人が特定されないよう配慮した。

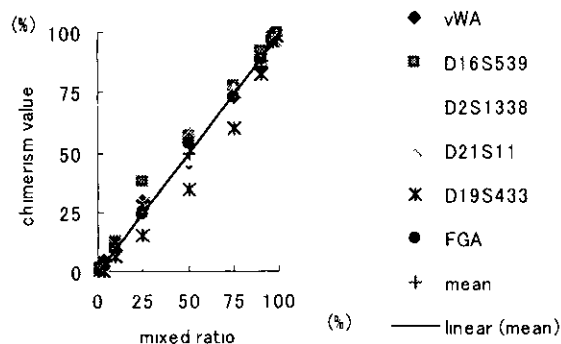
C 研究結果

- 1) 両者を識別できる複数の領域間で最大 17% の差が見られる例があった。



人口キメラ解析における各増幅領域別の解析結果

- 2) 1) の差は、増幅される PCR 産物の大きさとは特に関連性は見られなかった。
- 3) 複数の領域を平均することで、1) の差はほとんどの場合補正されることわかった。



- 4) 同一サンプルを複数回測定することで生じる誤差は、3% 以内であった。

D 考察

同種造血幹細胞移植後のキメラ解析で多用される SIR 法は、本来個人を識別を行うことを目的に開発された試薬である。従って、複数の血液の混合比率を求める検査の精度は検証されていない。今回我々の検討結果から、単独の SIR 領域の解析結果はかなり大きなはらつきがあること、その誤差の原因は不明であり、現時点での解析方法では対応に限界があることが明らかとなった。一方、複数の領域を解析することで、実際上はほぼ正確な混合比率を導き出せることも明らかとなった。さらに、同一の検体を複数回測定したさいに見られる解析誤差は 3% 以内であり、安定した結果が得られることも明らかとなった。

キメラと GVHD とには密接な関係があるとの報告がある。膠原病に対する同種移植においては安全性が優先されるため、GVHD のコントロールは極めて重要である。我々の次の検討課題として、移植後キメラと GVHD 発症との関係明らかとする必用があると考えている。

E 結論

- 1) 人工キメラを用いて、キメラ解析の精度管理を行った。
- 2) 当研究室での精度は 3% 以内であった
- 3) 領域による誤差は最大 17% であり、単独の領域では正確なキメリズムは導き出せないことわかった。
- 4) 2) の原因は、現時点では不明である。
- 5) 2) にもかかわらず、複数の領域の平均を取ることで、人工キメラの比率をほぼ正確に導き出せることわかった。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Saito I, Kanda Y, Nakai K, Kim S W, Arima F, Kami M, Ianosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Heike Y, Mineishi S, and Iakaue Y Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with

- cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin serial comparison with conventional myeloablative transplantation Bone Marrow Transplant, 32 601-608, 2003
- 2) Nakai K, Mineishi S, Kami M, Saito I, Hori A, Kojima R, Imataki O, Hamaki I, Yoshihara S, Ohnishi M, Kim S W, Ando T, Isumitoh A, Kanda Y, Makimoto A, Tanosaki R, Kanai S, Heike Y, Ohnishi I, Kawano Y, Wakasugi H, and Takaue Y Antithymocyte 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 Transplantation, 75 2135-2143, 2003
- 3) Kojima R, Kami M, Kim SW, Murashige N, Kishi Y, Hori A, Imataki O, Hamaki I, Sakiyama M, Masuo S, Fujisawa Y, Makimoto A, Heike Y, Tanosaki R, and Takaue Y Induction of graft-versus-autoimmune (GVA) disease effect against refractory psoriasis by complete donor-type chimerism and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Bone Marrow Transplant, 32 439-442, 2003
- 4) Kamitsuji Y, Mori S, Kami M, Yamada H, Shirakawa K, Kishi Y, Murashige N, Kim SW, Heike Y, and Takaue Y Fatal deep vein thrombosis after allogeneic reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of metastatic gastric cancer Ann Hematol, 2003

2 学会発表

該当なし

H 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

1 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Horii A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, <u>Taniguchi S</u> , and Takaue Y	Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor	Bone Marrow Transplant	Feb 2	1-6	2004
Hori A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, Sakiyama M, Hamaki T, Onishi Y, Usubuchi N, Kishi Y, Murashige N, Tajima K, Miyakoshi S, Heike Y, Masuo S, <u>Taniguchi S</u> , Takaue Y	Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation	Biology of Blood Marrow Transplant	Jan,10(1)	65-72	2004
Yamamoto R, Kusumi F, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A, Murashige N, Horii A, Kim SW, Makimoto A, Ueyama J, Tanosaki R, Miyakoshi S, Mori S, Morinaga S, Heike Y, <u>Taniguchi S</u> , Masuo S, Takaue Y, Mutou Y	Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST)	Bone Marrow Transplant	Dc,32(11)	1089-95	2003
Yamasaki S, Ohno Y, <u>Taniguchi S</u> , Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaya I, Harada M, Mineishi S	Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three -loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies	Bone Marrow Transplant	33	279-289	2004

Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R, <u>Takaue Y</u> , Taniguchi S, Hirai S, Ozawa K, Kasai M	Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma	Br J Haematol	120	304-309	2003
Minershi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Masahiro Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Iobina K, <u>Takaue Y</u>	Impact of GVHD in reduced-intensity stem cell transplantation for patients with hematological malignancies	Br J Haematol	121	296-303	2003
Harashima N, Kurihara K, Utunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi I, Iukui F, Hasogawa A, Masuda I, <u>Takaue Y</u> , Okamura J, Kannagi M	Graft-versus-leukemia response in Adult T-cell leukemia virus type-1 response in adult T-cell leukemia patients following non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation	Cancer Res	64	391-399	2004
澤田俊夫	チャート式合併症総論	CCJAPAN	10月26日号	9-17	2003
星野純一 原 茂子	膠原病、血管炎 混合性結合組織病	腎と透析	2003 増刊号	P17-23	2003
大橋靖雄	臨床統計学 臨床試験 を中心として	数理科学	3(489)	60-67	2004
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(1)	45-50	2003
里田龍彦、丹澤和雅、木内 貴弘、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・IOP 研究会の事例より-	医療情報学	23(4)	325-331	2003
Kawado M Hinotsu S Matsuyama Y 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
大橋靖雄	総論 がん治療におけ るQOL評価とその意義	化学療法領域	19(S-1)	105-112	2003