

ドナー血中には遺伝父抗原のマイクロキメリズムが確認された。Day2より皮膚に急性GVHDが出現。ステロイドパルス療法などの免疫抑制療法を行うが軽快せず、grade IVまで増悪しday39に急性GVHDのため死亡した。【症例3】15歳女性。2000年発症の再生不良性貧血でHLA一致ドナーは不在であった。免疫抑制療法が無効で、頻回の輸血を必要とするようになったため、2003年9月非遺伝母HLA抗原(NIMA)相補的骨髄移植(GVHD方向1座、拒絶方向3座)を行った。ドナー血中にはNIMAのマイクロキメリズムが確認された。血球の回復は極めて悪く、day25に拒絶と判断した。その後day89に緊急臍帯血移植を施行した。

D. 考察

Shimazakiら(Blood, 2003)は、ドナー血中に遺伝父HLA抗原または非遺伝母HLA抗原のマイクロキメリズムが証明された5例にSCTFMMを行い、5例全例に生着が確認され、急性GVHDは全例に出現したものの、1例を除く全例がgrade II以下であったと報告し、SCTFMMでは重篤なGVHDが生じにくいことを示唆した。またIchinoheら(Blood, 2004)も同様に、特に母親をドナーとしないNIMA相補的造血幹細胞移植ではGVHDの危険性が低く、永続的な寛解状態をもたらす可能性があることを報告している。このようにSCTFMMがT細胞除去などの処置をせず安全に行えることは、HLA一致ドナーが得られない場合に非常に重要な意味を持つ。しかしながら自験例においては、2例が移植後超早期より重症GVHDを発症し、1例は移植片拒絶をきたした。GVHDで死亡した症例2と拒絶を認めた症例3は、それぞれドナー血中に遺伝父HLAとNIMAのマイクロキメリズムが成立していた。それにもかかわらずこれらの問題が起こったことは、マイクロキメリズムが証明された

としても重症のGVHDや拒絶のリスクが必ずしも低いわけではないことを意味している。したがって、SCTFMMにおいても、マイクロキメリズムの成立の有無にかかわらずGVHDや拒絶を予防する対策が必要と考えられる。従来行われているT細胞除去等の方法は手技が煩雑である他に、T細胞を失うことにより拒絶、重症感染、再発などの増加が問題となる。今後、アレムツズマブの使用により、これらの問題が克服されることが期待される。

E. 結論

HLA不一致造血幹細胞移植では、SCTFMMであってもGVHDと移植片拒絶の両者に対する新しい対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

◆ 論文発表

1. Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, Yachie A, Omine M, Nakao S. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2003 Aug 15;102(4):1211-6
2. Takami A, Namiki M, Koshida K, Asakura H, Nakao S. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect. *Haematologica*. 2004 Mar;89(3):372-4.
3. Feng X, Chujo T, Sugimori C, Kotani T, Lu X, Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, Nakao S.

Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2425-31.

4. Ishiyama K, Takami A, Shiobara S, Koizumi S, Nakao S. Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study. *Haematologica*. 2004 Jul;89(7):887-9.
5. Takami A, Sugimori C, Feng X, Yachie A, Kondo Y, Nishimura R, Kuzushima K, Kotani T, Asakura H, Shiobara S, Nakao S. Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia response. *Bone Marrow Transplantation*. 2004 Oct;34(8):703-9.

◆学会発表

1. Hirohito Yamazaki, Tatsuya Chujo, Chiharu Sugimori, Ken Ishiyama, Shinji Nakao.: Identification of a Subset of Aplastic Anemia Patients Highly Responsive to Danazol. *American Society of Hematology 46th Annual Meeting*, December 4-7, 2004. San Diego, California
2. Chiharu Sugimori, Tatsuya Chujo, Xuzhang Lu, Xingmin Feng, Ken

Ishiyama, Yamazaki Hirohito, Akiyoshi Takami, Shinji Nakao: A Minor Population of CD55-CD59- Blood Cells Detected by Flow Cytometry in Aplastic Anemia Patients: A Reliable Marker for Good Response to Immunosuppressive Therapy. *Society of Hematology 46th Annual Meeting*, December 4-7, 2004. San Diego, California

3. Xingmin Feng, Tatsuya Chujo, Xuzhang Lu, Hiroyuki Takamatsu, Chiharu Sugimori, Akiyoshi Takami, Shinji Nakao: Identification of Hematopoietic Progenitor Cells by CD4⁺ T Cells Specific for an Endogenous Peroxisomal Protein, DRS-1: A Possible Mechanism for Bone Marrow Failure in Individuals Carrying HLA-DR15. *Society of Hematology 46th Annual Meeting*, December 4-7, 2004. San Diego, California

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（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

臓器障害を有する患者のHLA不一致移植の安全性の検討

分担研究者 谷口 修一
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨

難治性血液疾患に対する根治的治療である同種造血幹細胞移植の進歩は近年著しい。最近移植前処置を軽減したミニ移植が開発され、臓器障害を持つ症例や高齢者にも同種移植療法を提供できるようになった。またドナーに関しても臍帯血を用いることにより成人でも90-95%の症例に移植医療を提供できる状況にある。虎の門病院血液科では、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を積極的に行ってきた。2002年3月から2004年12月までに150例（内148例はHLA不一致）の臍帯血ミニ移植を施行し、その安全性と高い有効性が示されたので報告する。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植術は、難治性血液疾患に対する根治的治療であるが、これまで骨髄破壊的移植術（フル移植）が主に若年者に対し施行されてきた。近年骨髄非破壊的移植術（ミニ移植）が、臓器障害を有する症例や高齢者にも安全に施行可能なことが示され、そのフル移植と変わらない有効性が報告されている。一方、造血幹細胞移植には基本的にHLA一致ドナーが必要であるが、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ヶ月かかり、緊急の状況には対応できない事が多い。この場合、HLA不適合血縁からの移植やHLA2座不一致まで移植可能な臍帯血移植が考慮される。虎の門病院血液科では2002年3月から臍帯血ミニ移植を始め、150例の経験を積み重ねてきた。これらの移植例のほとんどがHLA2座不一致の臍帯血の移植であった。これらの移植症例に対して、後方視的に検討したので報告する。

B. 研究方法

症例数は延べ150例で初回移植例131例を解析の対象とした。年齢中央値55才（17-79）。疾患別では、骨髄球性悪性腫瘍64例、リンパ性腫瘍60例、再生

不良性貧血7例で治療抵抗性の状態での移植例が103例であった。HLAは4~5座一致の臍帯血を患者体重あたり細胞数の最も多いものを優先し、幹細胞源とした。平均観察期間は11.9（0.4-28.6）ヶ月であった。

前処置はFludarabine (Flu, 25mg/m² 5日間)+Melphalan (l-PAM 40mg/m² 2日間)+TBI4Gyが107例、Flu (25mg/m² 6日間)+Busulfan (BU, 4mg/kg 2日間)+TBI4Gyが8例であった。GVHD予防はcyclosporine 3mg/kg 単独が97例、tacrolimus 0.03mg/kg 単独34例で、移植1日目からG-CSFを併用した。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第I/II相試験に相当し、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

C. 研究結果

HLA不適合移植及び臍帯血移植の場合にはまず生着が問題となる。好中球の生着に関しては87.1%の症例において生着が見られた（中央値20.5日）。血小板についてはかなり遷延する傾向にあった。同様に問題となる移植片宿主病（GVHD）の発症についてはGrade II-IV度の急性GVHD発症率が27.3%と少ない傾向にあった。また全生存率は32.4%

(95% CI: 22.4-42.4%)であった(図1)。対象症例の年齢中央値55歳(17-79歳)とかなりの高齢層に行われていること、131例中103例が病期進行例であったことを考慮すると極めて良好な成績と考える。病期別に見ると化学療法に感受性を持つ症例28例では全生存率64%と他の移植成績と比べても遜色ない成績であった(図2)。疾患別では、非寛解の急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群38例の解析で1年無病生存率40%、進行期悪性リンパ腫20症例で1年無病生存率50%という今後に期待できる成績を報告している。ただし、成人T細胞性白血病に対しては、全体として23.9%と厳しい成績であった。今後の症例の集積に期待したい。

D. 考察

高齢者における移植では、ドナーも当然高齢化するため、ドナー不適格例も多く、また幹細胞採取効率も悪く、実際の血縁者間の移植は困難である。一方、非血縁者間骨髄移植では、ミニ移植のように研究段階といえる移植をボランティアドナーに依存する問題点や寛解を維持することが難しいと考えられる高齢者の血液疾患症例において、移植までに時間がかかることが問題となる可能性が高い。臍帯血ミニ移植は、未だ成績を議論する段階にないが、成人でも90-95%の症例に同種移植の機会を提供できること、緊急移植にも対応できる利点がある。今回の解析から好中球生着は速くスムーズであることは確認できた。しかし、血小板生着は遅く、より多くの血小板輸血を必要とする。HLA不適合度を考えると急性GVHDの発症頻度は明らかに少ない傾向にある。

E. 結論

高齢者や臓器障害を有する患者に対し、臍帯血ミニ移植の有効性と安全性が示唆された。今後の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

◆論文発表

1. Maeda T, and Taniguchi S. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. Bone Marrow Transplant. 2005, 35: 321.
2. Miyakoshi S and Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. Clin Cancer Res. 2004 ; 10: 3586-92.
3. Yuji K, Taniguchi S et al. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. Biol Bone Marrow Transplant, in press

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

図1

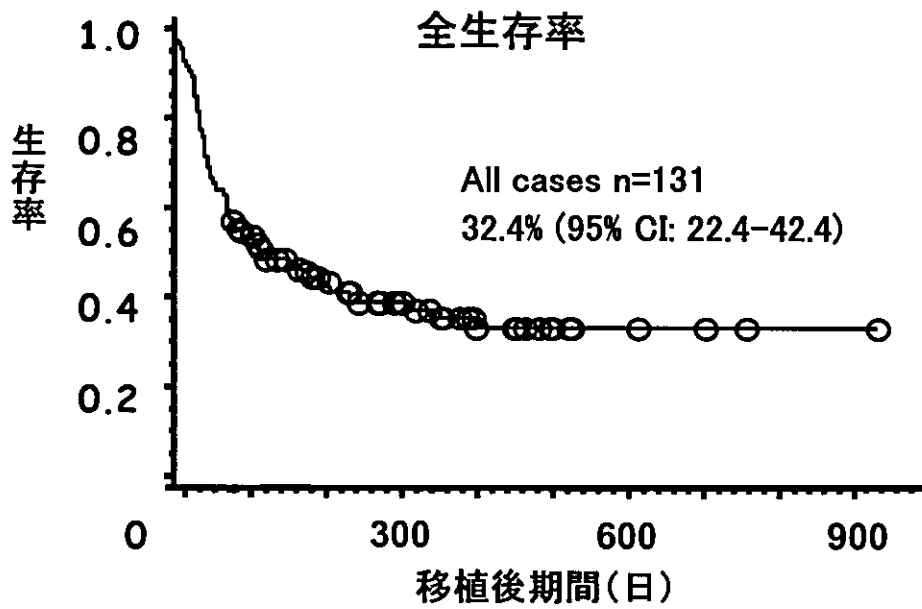
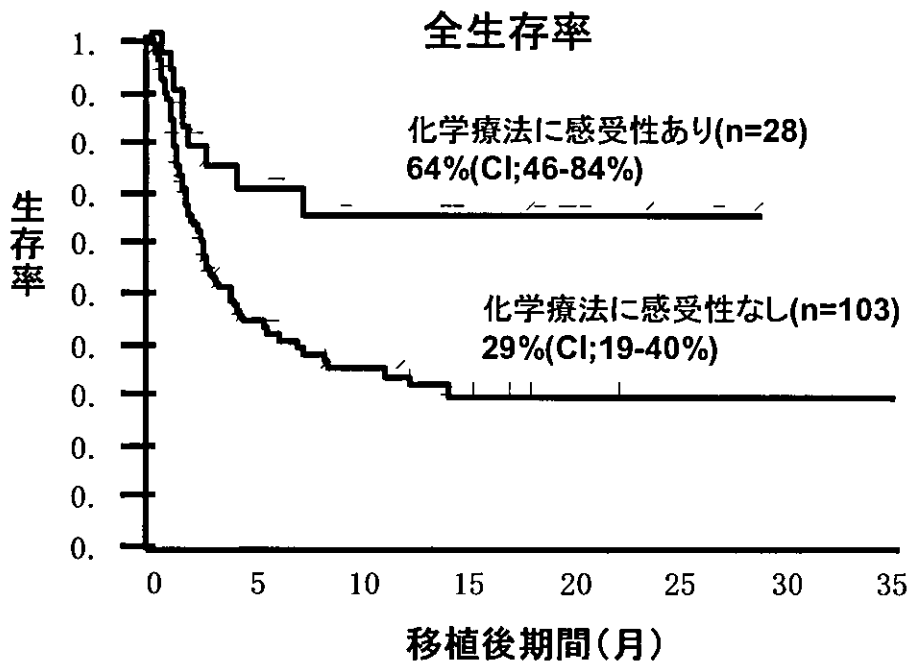


図2



厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

小児患者の HLA 不一致移植の安全性の検討

分担研究者 岡村 純

独立行政法人国立病院機構臨床研究 部長

研究要旨

当施設で施行した HLA 不一致血縁ドナー (PMRD) からの移植 18 例の結果を HLA 一致同胞 (MSD) および非血縁骨髄ドナー (MUD) からの移植例と比較検討した。生着率は 3 群間で差がなく、PMRD における重症急性 GVHD の発症頻度は MSD と比較して高頻度だったが MUD とは同等で、急性および慢性 GVHD の発症頻度についても同様であった。重篤合併症の頻度、再発率、無イベント生存率も 3 群間で統計学的に有意差はなかった。今回の検討からは、本邦小児における PMRD からの非 T 細胞除去骨髄移植成績は MUD とほぼ同等と考えられた。

A. 研究目的

造血幹細胞移植における移植片提供者は human leukocyte antigen (HLA) 一致同胞 (MSD) が最適であるが、そのような同胞が得られる確率は約 30% にすぎない。MSD が得られない場合には代替ドナーを選択するが、非血縁骨髄ドナー (MUD) か非血縁臍帯血を考慮するのが一般的であるものの、利便性と経済性を考慮すると HLA 不一致血縁ドナー (PMRD) が MUD よりも好ましいと考えられる。

1985年に米国より PMRD からの移植成績に関して報告されたが、同報告によると急性移植片対宿主病 (GVHD) が高頻度に発生した。そのため、以後の PMRD からの移植成績に関する報告は、T 細胞除去 (TCD) を併用して行われてきた移植に関するものばかりである。しかしながら、TCD を行うと移植片の拒絶や重篤な感染症、原疾患の再発が高頻度に認められる。一方、本邦における MSD からの移植では欧米と比較して、移植後の急性 GVHD は発症頻度が低いと報

告されており、その理由として本邦における遺伝的均質性が原因と推測される。従って、遺伝的均質性が欧米に比して高いと推測される本邦において、PMRD からの非 TCD 骨髄移植は一致同胞が存在しない場合には充分考慮されるべき移植法である可能性がある。

このような背景から PMRD からの非 TCD 骨髄移植成績について後方視的に検討することを目的とした。

B. 研究方法

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科で 1987年12月から2000年8月までに施行した PMRD 18例、MSD 59例、MUD 28例を対象とし、生着率、GVHD の頻度、重篤な合併症の頻度、移植関連合併症死亡率 (TRM)、再発率、無イベント生存率について比較検討した。なお、PMRD の移植例は全例が非 TCD 移植例であり、HLA は血清学的に 1 座不一致が 13例で 2 座不一致が 5例である。

(倫理面への配慮) 本研究は、研究者所属

施設単独での後方視的解析であるため、特段の倫理面への配慮は必要としない。

C. 研究結果

生着率は3群間で差がなく、PMRDにおけるIII度以上の重症急性GVHDの発症頻度は25.5%とMSD(0.0%)に比較して高頻度であるもののMUD(21.9%)と同等であり、慢性GVHDの発症頻度についても急性GVHDと同様であった。重篤な合併症の頻度は3群間で差がなく、TRMはMSDで最も低く(11.9%)、次にPMRD(22.6%)、MUD(33.5%)の順に高かった。再発率は3群間で差がなく、無イベント生存率も同様(PMRD、45.9%; MSD、59.5%; MUD、39.8%)に統計学的に有意差はなかった。

D. 考察

今回の検討により、本邦小児におけるPMRDからの非TCD骨髄移植はMUDとほぼ同等と理解することが出来る。今回解析の対象としたPMRD症例のうち28%はHLA2座不一致症例であるものの、最終的な無イベント生存率はMUDと同等であった。この結果は、欧米から報告されている移植成績をそのまま本邦での移植医療に外挿しない方が良い可能性を示唆しているものと理解することが出来るし、PMRDが存在する場合にはMUDからの移植を考慮する必要がない可能性を示唆している。

E. 結論

PMRDからの非TCD骨髄移植はMUDからの移植と同等の移植成績を期待できると考えられるうえ、MUDに比し利便性が高く経済的側面からも有利であるため、MUDよりも優先されるべきものと考えられる。

F. 研究発表

1. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R et al. Allogeneic stem

cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2005 (in press, prepublished online January 21)

2. Kurihara K, Harashima N, Okamura J, et al. Potential immunogenicity of adult Tcell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 114:257-67, 2005
3. Harashima N, Kurihara K, Okamura J, et al. Graft-versus-human Tax response in adult T cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64:391-9, 2004.
4. Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. Comparison of the outcomes of allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors, matched sibling donors and matched unrelated donors in Japanese pediatric patients: A single center result. *Pediatr Transplant* 8:260-6, 2004.
5. Nagatoshi Y, Nagayama J, Kawano Y, Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol* 12:766-768, 2004

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

アレムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁ドナーからの
同種造血幹細胞移植療法の開発に関する研究

分担研究者 鈴木 憲史
日本赤十字社医療センター 血液内科部長

研究要旨

造血幹細胞移植療法は造血器疾患に対する根治的な治療法であるが、移植前処置の毒性、移植片対宿主病 (GVHD)、感染症などの合併症を生じる。移植前処置の毒性としては特に大量化学療法や全身放射線照射による肝中心静脈閉塞症 (VOD) が致命的な合併症として問題になっている。我々は VOD の治療法として prostaglandin E₁ (PGE₁) の有効性を評価している。ここでは有効性が確認された 1 症例の経験を報告する。

A. 研究目的

VOD は同種造血幹細胞移植の重篤な合併症の一つである。特に busulfan を前処置に用いた場合にその頻度が上昇することが知られている。VOD は一旦発症すると致死率が高い難治性の合併症である。PGE₁ は血管内皮への白血球集積の抑制、門脈血流・肝組織血流の増加、血栓形成抑制などの作用によって VOD の病態を改善することが期待されている。そこで、我々は移植後 VOD に対して PGE₁ を投与することによる治療法の有用性を検討している。

B. 研究方法

VOD の診断は Seattle Group の診断基準に基づいて行った。VOD の治療は PGE₁ 0.3 μg/kg/hr とヘパラン硫酸 (2500 U) の 2 剤を併用した。これまでに中等症 VOD の 1 症例に治療を行った。

C. 研究結果

本症例は 38 歳の女性である。骨髄異形成症

候群に対して cyclophosphamide 120 mg/kg と全身放射線照射 12 Gy の組み合わせで前処置を行い、HLA 一致同胞から末梢造血幹細胞移植を行った。移植後 day 9 に総ビリルビンは 2.1 mg/dl に上昇。Day 13 には水分貯留傾向を伴い、ARDS も合併した。右上腹部の圧痛は認めなかったが、体重の 2%以上の増加を認め、中等症 VOD と診断した。前述の 2 剤併用療法に加えて ARDS の治療としてステロイド・パルス 1 g/body x 3 days を行い、VOD は寛解し、一時期人工呼吸管理を必要としていた ARDS も抜管可能となった。出血などの VOD の治療に伴う有害事象は認められなかった。

D. 考察

VOD に対する PGE₁ の予防的投与の有効性はいくつかの臨床試験で示されているが、治療としての有効性は明らかではない。今後、症例数を重ねることによってその有効性、安全性を評価する必要がある。

E. 結論

PGE₁を用いることによって移植前処置に伴う合併症を軽減し、同種造血幹細胞移植をより安全に行うことができるようになる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

◆論文発表

1. Yasunori Nakagawa, Shuichi Yamaguchi, Maki Hasegawa, Tetsuo Nemoto, Minori Inoue, Kenshi Suzuki, Katsuiku Hirokawa, Masanobu Kitagawa. Differential expression of survivin in bone marrow cells from patients with acute lymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research* 28:487-494, 2004
2. Yasunori Nakagawa, Maki Hasegawa, Morito Kurata, Kouhei Yamamoto, Shinya Abe, Minori Inoue, Tamiko Takemura, Katsuiku Hirokawa, Kenshi Suzuki, Masanobu Kitagawa. Expression of IAP-Family Proteins in Adult Acute Mixed Lineage Leukemia (AMLL). *American Journal of Hematology* 78:173-180, 2005
3. 中川靖章、松田 功、澤登 雅一、植村直樹、鈴木憲史 血縁者間末梢血幹細胞移植後に発症した肝中心静脈閉塞症に対し prostaglandin E1 が有効であった骨髄異形成症候群 新薬と臨床 53:1454-1459, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

高齢者 HLA 不一致移植の安全性の検討

分担研究者 森 慎一郎

国立がんセンター中央病院臨床検査部細菌免疫検査室医長

研究要旨

高齢者に対する前処置減弱レジメンを用いた非血縁者間同種骨髄移植では、生着、及び完全キメラの達成率は高いものの、移植片対宿主病（Graft-versus-Host disease; GvHD）を主体とする治療関連死亡が高率であり、安全かつ有効な GvHD 対策が必用である。

A. 研究目的

高齢者に対する前処置減弱レジメンを用いた非血縁者間同種骨髄移植の安全性と有効性を検討することにより、HLA 不一致移植の実施可能性を検討する

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院において、2002年6月から2003年12月の間に非血縁者間骨髄移植を実施した17例について、後方視的に検討した。HLA は全例血清学的に A, B, DR の 6 座において一致していたが、allele typing では 9 例が 1 座不一致（A 座 4 例、DRB1 座 5 例）、1 例は 3 座不一致であった。移植前処置は 全例フルダラビン 180mg/m² + ブスルファン 8mg/kg + 全身放射線照射 4Gy（Flu/Bu/TBI4）が用いられた。年齢中央値 55 歳（27-67）、原疾患は急性骨髄性白血病 7 例、骨髄異形成症候群 4 例、慢性骨髄性白血病 1 例、非ホジキンリンパ腫 4 例、多発性骨髄腫 1 例であり、寛解期 6 例と非寛解期 11 例。GvHD 予防は全例でシクロスポリンと短期メソトレキセートを用い、輸注有核細胞数中央値は 2.7×10^8 /kg（0.65-5.5）であった。

C. 研究結果

全例に生着が得られ、好中球 $> 500/\mu\text{l}$ までの中央値は 18 日（14-35）であったが、2 例が二次性生着不全をおこした。死亡まで血小板輸血を要した症例が 3 例認められた。Grade II-IV の治療を要する GvHD を 48%と高率に認め、慢性 GvHD は評価可能 10 例中 9 例に認めた。観察期間中央値 276 日（56-463）における 1 年生存率は 38%であった。移植後 100 日以内の累積非再発死亡率は 14%と若年者例とほぼ同程度であったが、1 年以内の非再発死亡率は 48%と高率であり、後期の治療関連死亡が高率であった。死因は肺出血 1 例、間質性肺炎 1 例、器質化肺炎 1 例、閉塞性細気管支炎+アスペルギルス肺炎 1 例、急性 GvHD 2 例、生着不全+敗血症 1 例であった。4 例が移植後 1 年以内に原疾患増悪のために死亡した。生存中の 6 例は全例寛解を維持している。

D. 考察

高齢者に対して Flu/Bu/TBI 4Gy を前処置として用いた場合、非血縁者ドナー、HLA allele ミスマッチ、移植片が骨髄である

という生着には不利な条件下でも、安定した生着が得られた。前処置関連毒性による死亡は通常 30 日以内にみられ、その後の続発症による死亡を含めても、おおよそ 100 日以内に発生すると考えられる。100 日以内の治療関連死の割合は 14%であり、若年者に対する通常の骨髄破壊的移植と大きな差がみられなかったことから、本前処置は高齢者においても十分実施可能なレジメンと考えられた。一方、移植後 1 年以内の非再発死亡率が比較的高率であり、前処置と直接関係のない、生着後の合併症死が多くみられた。この時期にみられる治療関連死の最大の原因は、同種免疫反応の結果もたらされる、GvHD が最大の問題である。GvHD は直接死因となるばかりでなく、その治療として用いられるステロイド剤などの影響により、感染症などの続発的な合併症をもたらし、患者の生命予後を増悪させることが知られている。特に若年者においては十分認容可能な GvHD でも、高齢者では致死的な結果をもたらす可能性が高い。今後、高齢者に対して非血縁者間同種骨髄移植を実施する際には、GVHD 予防の改善が必要である。

E. 結論

移植前処置を減弱することにより、高齢者においても HLA 一致同胞以外のドナーを用いた同種造血幹細胞移植は実施可能であるが、GvHD の適切な予防とコントロールが

最大の課題である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

大西康、森慎一郎他、「フルダラビン (Flu) + ブスルファン (Bu) + 全身放射線照射 (TBI) 4Gy を用いた非血縁者間骨髄ミニ移植 17 例の後方視的検討」2004 年日本造血細胞移植学会総会ワークショップ

Y. Onishi, S. Mori, S. Kusumoto, K. Sugimoto, D. Akahane, S. Kim, Y. Heike, R. Tanosaki, K. Tobinai, Y. Takaue, Conditioning with fludarabine and busulfan combined with 4 Gy of total body irradiation for unrelated bone marrow transplantation; 31st Annual Meeting of the European Group for Blood an Marrow Transplantation, Prague, 2005

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------------|-----|-----------|------|
| Ogawa N, <u>Kanda Y</u> , Matsubara M, et al. | Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. | Bone Marrow Transplant | 33 | 549-552 | 2004 |
| Sakata-Yanagimoto M, <u>Kanda Y</u> , Nakagawa M, et al. | Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. | Bone Marrow Transplant | 33 | 1043-1047 | 2004 |
| Izutsu K, <u>Kanda Y</u> , Ohno H, et al. | Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. A study from the Japan Marrow Donor Program. | Blood | 103 | 1955-1960 | 2004 |
| <u>Kanda Y</u> , Izutsu K, Hirai H, et al. | Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporine A and methotrexate. | Leukemia | 18 | 1013-1019 | 2004 |
| Kawazu M, <u>Kanda Y</u> , Nannya Y, et al. | Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)- β -D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. | J Clin Microbiol | 42 | 2733-2741 | 2004 |
| Hori A, <u>Kanda Y</u> , Goyama S, et al. | A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. | Transplantation | 79 | 372-374 | 2005 |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------|----|------------|------|
| Nakai K, <u>Kanda Y</u> , Fukuhara S, et al. | Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. | Leukemia | 19 | 396-401 | 2005 |
| <u>Kanda Y</u> , Komatsu Y, Akahane M, et al. | Graft-versus-tumor effect against advanced pancreatic cancer after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation. | Transplantation | | (in press) | 2005 |
| <u>Kanda Y</u> , Oshima K, Asano-Mori Y, et al. | In vivo alemtuzumab enables haploidentical HLA- mismatched hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo graft manipulation. | Transplantation | | (in press) | 2005 |
| Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, <u>Harada M</u> . | 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 |
| Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto-Kaneda K, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, <u>Harada M</u> . | Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors | Transfusion | 44 | 526-532 | 2004 |
| Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, <u>Harada M</u> . | Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. | Bone Marrow Transplant | 34 | 909-914 | 2004 |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|-----------------------------|-----|------------|------|
| Gondo H, Himeji D, Kamezaki K, Numata A, Tanimoto T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Nagafuji K, Miyamoto T, Ishikawa F, Shimoda K, Inaba S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Nakashima H, Otsuka T, Kato K, Kuroiwa M, Higuchi M, Shibuya T, Kamimura T, Kuzushima K, Tsurumi T, Kanda Y, <u>Harada M.</u> | Reconstitution of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific T-cells following stem cell transplantation. | Int J Hematol | 80 | 441-448 | 2004 |
| Takami A, Namiki M, Koshida K, Asakura H, <u>Nakao S.</u> | Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect. | Haematologica | 89 | 372-374 | 2004 |
| Feng X, Chujo T, Sugimori C, Kotani T, Lu X, Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, <u>Nakao S.</u> | Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinurisa-type cells. | Bood | 104 | 2425-2431 | 2004 |
| Miyakoshi S and <u>Taniguchi S.</u> | Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. | Clin Cancer Res. | 10 | 3586-3592 | 2004 |
| Maeda T, and <u>Taniguchi S.</u> | Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. | Bone Marrow Transplant | 35 | 321 | 2005 |
| Yuji K, <u>Taniguchi S</u> et al. | Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. | Biol Bone Marrow Transpalnt | | (in press) | 2005 |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------------|-----|-----------|------|
| Nagatoshi Y, Kawano Y, <u>Okamura J.</u> | Comparison of the outcomes of allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors, matched sibling donors and matched unrelated donors in Japanese pediatric patients: A single center result. | Pediatr Transplant | 8 | 260-266 | 2004 |
| Nagatoshi Y, Nagayama J, Kawano Y, <u>Okamura J.</u> | Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. | Br J Haematol | 125 | 766-768 | 2004 |
| Nakagawa Y, Yamaguchi S, Hasegawa M, Nemoto T, Inoue M, <u>Suzuki K</u> , Hirokawa K, Kitagawa M | Differential expression of survivin in bone marrow cells from patients with acute lymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. | Leukemia Res | 28 | 487-494 | 2004 |
| 中川靖章、松田 功、澤登 雅一、植村直樹、鈴木憲史 | 血縁者間末梢血幹細胞移植後に発症した肝中心静脈閉塞症に対し prostaglandin E1が有効であった骨髄異形成症候群 | 新薬と臨床 | 53 | 1454-1459 | 2004 |
| Nakagawa Y, Hasegawa M, Kurata M, Yamamoto K, Abe S, Inoue M, Takemura T, Hirokawa K, <u>Suzuki K</u> , Kitagawa M | Expression of IAP-Family Proteins in Adult Acute Mixed Lineage Leukemia(AMLL) | Am J Hematology | 78 | 173-180 | 2005 |
| Sakiyama M, Kami M, Hori A, Imataki O, Hamaki T, Murashige N, Kobayashi K, Kishi Y, Kojima R, Kim S-W, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, <u>Mori S</u> , Tanosaki R, Taniguchi S, Takaue Y | Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 | Bone Marrow Transplant | 34 | 787-794 | 2004 |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------|-----|---------|------|
| Tanimoto TE, Yamaguchi T, Tanaka Y, Saito A, Tajima K, Karasuno T, Kasai M, Kishi K, Mori T, Maseki N, Morishima S, Miyakoshi S, Kasai M, Ohno Y, Kim SW, Numata A, Kami M, Takaue Y, <u>Mori S</u> , Harada M | Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. | Br J Haematol | 125 | 480-493 | 2004 |
| Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, <u>Mori S</u> , Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. | Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. | Exp Hematol | 32 | 599-606 | 2004 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Graft-versus-host disease

Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion

N Ogawa, Y Kanda, M Matsubara, Y Asano, M Nakagawa, M Sakata-Yanagimoto, K Kandabashi, K Izutsu, Y Imai, A Hangaishi, M Kurokawa, S Tsujino, S Ogawa, K Aoki, S Chiba, T Motokura and H Hirai

Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Summary:

We retrospectively compared the incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD) before and after September 1999, when we changed the mode of cyclosporine A (CsA) administration from twice-daily infusions (TD) ($n = 58$) to continuous infusion (CIF) ($n = 71$). The incidence of grade II–IV acute GVHD in the CIF group (56%) was significantly higher than that in the TD group (27%, $P = 0.0022$). Multivariate analysis identified only two independent significant risk factors for the development of grade II–IV acute GVHD; CIF of CsA (relative risk 2.59, 95% CI 1.46–4.60, $P = 0.0011$) and the presence of HLA mismatch (2.01, 95% CI 1.15–3.53, $P = 0.014$). The incidence of relapse was significantly lower in the CIF group when adjusted for disease status before transplantation (0.41, 95% CI 0.18–0.95, $P = 0.038$), which resulted in better disease-free survival in high-risk patients (43 vs 16% at 2 years, $P = 0.039$), but not in standard-risk patients (72 vs 80%, $P = 0.45$). CIF of CsA with a target level of 250–400 ng/ml may not be appropriate for GVHD prophylaxis in standard-risk patients.

Bone Marrow Transplantation (2004) 33, 549–552.
doi:10.1038/sj.bmt.1704374

Published online 12 January 2004

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; cyclosporine A; graft-versus-host disease; continuous infusion

Cyclosporine A (CsA) is a mainstay of treatment in the pharmacologic prevention of graft-versus-host disease (GVHD), and is usually combined with methotrexate (MTX). However, the dose, target blood level, and schedule of administration vary among protocols.¹ In particular, it has not been assessed whether CsA should be administered as a continuous infusion (CIF) or as twice-daily infusions (TD) in the early period after transplantation when patients cannot

tolerate an oral intake. In September 1999, we changed the mode of CsA administration from TD to CIF, without major changes to other transplantation procedures. The aim of this study was to evaluate the impact of these two different modes of administration on the incidence of acute GVHD.

Patients and methods

Patients

We retrospectively analyzed the records of adult patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the first time between June 1995 and May 2000 using a GVHD prophylaxis regimen consisting of CsA and MTX. During that time, this combination was the standard regimen for GVHD prophylaxis in our center, but CsA alone was used for patients who were at a very high risk for relapse, and a combination of tacrolimus and MTX was used for patients who had received a graft from an unrelated donor with at least one allele or antigen mismatch. Those who received a T-cell-depleted graft and those who received a reduced-intensity conditioning regimen or a conditioning regimen that included ATG or CAMPATH1-H were excluded. Otherwise, consecutive patients were included in the study. The data for 129 patients were analyzed. There were 95 males and 34 females with a median age of 38 years (range 18–60). Bone marrow (BM) was exclusively used in unrelated transplants, whereas 13 related donors chose a collection of G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) rather than a BM harvest. BM was additionally harvested from poor mobilizers.

Transplantation procedure

Conditioning was mainly a combination of cyclophosphamide (60 mg/kg for 2 days) with either busulfan (4 mg/kg/day for 4 days) or total body irradiation (TBI; 2 Gy twice daily for 3 days). GVHD prophylaxis was with CsA and short-term MTX (10–15 mg/m² on day 1 and 7–10 mg/m² on days 3 and 6, and optionally on day 11), with a starting dose of CsA of 3 mg/kg/day. Before September 1999, CsA was administered as a 4 h infusion twice daily in equally divided doses. The dose of CsA was adjusted to maintain the trough blood CsA concentration between 150

Correspondence: Dr Y Kanda, Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan; E-mail: ykanda@umin.ac.jp
Received 09 April 2003; accepted 05 July 2003
Published online 12 January 2004

and 300 ng/ml. After September 1999, CsA was administered as a CIF. The dose of CsA was adjusted to maintain the blood CsA concentration between 250 and 400 ng/ml. CsA concentration was measured at least once a week by fluorescence polarization immunoassay with a specific monoclonal antibody, using whole blood samples.² Metabolites of CsA were not measured by this method. The route of CsA administration was converted to oral at a ratio of 1:2 or 1:3 when patients were able to tolerate oral intake at least 3 weeks after transplantation. Acute GVHD was graded as previously described.³ Prophylaxis against bacterial, fungal, and pneumocystis carinii infection consisted of fluconazole, tosufloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim. As prophylaxis against herpes simplex virus infection, acyclovir was given from day -7 to 35. Pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection was with ganciclovir, while monitoring cytomegalovirus antigenemia.⁴

Statistical considerations

Standard-risk disease was defined as acute leukemia in complete remission, chronic myelocytic leukemia in the first chronic phase, chemosensitive lymphoma, and myelodysplastic syndrome comprising refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblasts, while others were considered high-risk diseases. Renal dysfunction was defined as an elevation in serum creatinine level to above $\times 1.5$ or $\times 2.0$ the baseline value, except for that clearly caused by the administration of amphotericin B. Patients who received both BM and PBSC grafts were included in the PBSC group.

Probabilities and continuous variables in the two groups were compared using Fisher's exact test and the Mann-Whitney *U*-test, respectively. Cumulative incidences of acute GVHD and relapse were calculated using Gray's method, considering death without acute GVHD or relapse, as a competing risk.⁵ Disease-free survival was estimated using the Kaplan-Meier method. Potential confounding factors considered in the analysis were age, sex, donor type (related or unrelated), stem cell source (BM or PBSC), disease risk, conditioning regimen, HLA mismatch, total dose of MTX, and mode of CsA administration.

Results

Patient characteristics

Of the 129 patients analyzed, 58 and 71 patients were in the TD and CIF groups, respectively. The CIF group included a significantly higher proportion of patients with high-risk disease ($P=0.021$), those transplanted from an unrelated donor ($P=0.004$), those who received an HLA-mismatched graft ($P=0.023$), and those who received a PBSC graft ($P=0.0061$) (Table 1). The total dose of MTX was significantly lower in the CIF group (median dose 35 mg/m² vs 33 mg/m², $P=0.0002$). Other characteristics were equivalent between the two groups.

Risk factors for grade II-IV acute GVHD

First, we performed a univariate analysis to evaluate the impact of potential confounding factors on the incidence of

Table 1 Characteristics of the patients

| | TD group (n = 58) | CIF group (n = 71) | P-value |
|------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Sex | | | |
| Male | 42 | 53 | 0.84 |
| Female | 16 | 18 | |
| Age | | | |
| <40 years | 36 | 36 | 0.22 |
| ≥40 years | 22 | 35 | |
| Risk | | | |
| Standard | 39 | 33 | 0.021 |
| High | 19 | 38 | |
| Donor | | | |
| Related | 42 | 33 | 0.004 |
| Unrelated | 16 | 38 | |
| HLA | | | |
| Match | 50 | 9 | 0.023 |
| Mismatch | 8 | 22 | |
| Stem-cell BM | 57 | 59 | 0.0061 |
| PBSC | 1 | 12 | |
| Regimen non-TBI | 19 | 17 | 0.33 |
| TBI | 39 | 54 | 0.33 |

*BM = bone marrow, PBSC = peripheral blood stem cell, TBI = total body irradiation.

grade II-IV acute GVHD. As shown in Table 2, transplant from an unrelated donor, the presence of HLA mismatch, the use of a TBI-containing regimen, a lower total dose of MTX, and CIF of CsA were identified as significant risk factors for the development of grade II-IV acute GVHD. The incidence of grade II-IV acute GVHD in the CIF group (56%) was significantly higher than that in the TD group (27%, $P=0.00022$, Figure 1). Next, we performed a multivariate analysis using the backward stepwise selection method to identify independent risk factors for the development of grade II-IV acute GVHD. Only two factors, CIF of CsA (relative risk 2.59; 95% CI 1.46-4.60, $P=0.0011$) and the presence of HLA mismatch (2.01; 95% CI 1.15-3.53, $P=0.014$), were identified as independent significant risk factors (Table 3A). The impact of these two factors was significant even when adjusted for the total dose of MTX and donor type (Table 3B).

Renal toxicity

Renal dysfunction was significantly less frequent in the CIF group than the TD group: 27% vs 66% ($P<0.0001$) and 13% vs 41% ($P=0.0002$), when we defined renal dysfunction as an elevation of the serum creatinine level to above $\times 1.5$ and $\times 2.0$ the baseline value, respectively (Table 4).

Actual daily dose of CsA

We adjusted the dose of CsA to maintain the target blood level as described above. We compared the actual daily dose of CsA, excluding patients who were converted to oral administration. The actual daily dose of CsA in the CIF