

異形成症候群の症例数は急性骨髄性白血病とほぼ同数であることと、高齢者においては特に骨髄異形成症候群の割合が極めて高いことがわかった。また、平成 13 年度の日本血液学会認定施設を対象とした調査と比較することにより JALSG 参加施設の症例が日本の 30-40%を占めていることが推計された。

#### D. 考察

成人急性骨髄性白血病に対する化学療法は近年大きな進歩を遂げており、若年成人で 80%程度の完全寛解率が報告されている。一方、高齢者の治療成績においても AML87 で完全寛解率 65%、AML89 では 69%、AML92 では 70.5%と比較的良好な成績が得られている。65 歳以上の高齢者では治癒を目指した最善の治療法は化学療法であるが、高齢者急性白血病に対する化学療法は今日でも確立した標準的治療法がなく治療成績は改善していないのが現状である。高齢者に対して成人の標準的治療法から 50%あるいは 75%に減量して治療を試みた報告では完全寛解率は薬剤を減量しない標準療法の方が高いものの、生存率では有意差はなく減量した治療が高齢者で必ずしも成功しないことを示している。標準療法に対して Low dose Ara-C などの弱い寛解導入療法を比較した試験でも完全寛解率は標準量の治療法で有意に高いが早期死亡が多く全生存率では有意差が認められなかった。これらの結果から、高齢者においては成人と同様の強力な寛解導入療法により一定の完全寛解率が得られるものの成人に比して一般に低く、また治療を弱くした場合にも生存率でみる限りは治療成績の向上が期待できないと考えられる。高齢者急性骨髄性白血病には細胞生物学的に治療抵抗性の症例が多く含まれることや臓器予備能が低く予後不良な症例が含まれるなどの

多様性があり、成人の標準量法を単純に減量しても治療成績の向上につながらないことが考えられる。AML95 までの治療で、わが国の標準となっていた Individualized 療法による寛解導入療法を取り入れることにより多様性のある高齢者急性骨髄性白血病の治療成績を向上させることをめざして比較治療試験を計画した。また、高齢者においては脳高次機能がしばしば障害されておりまた白血病に対する治療成績が若年成人に比べて悪いことを考慮すると治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL)の評価も重要である。このような観点から登録された症例に対しては minimal state examination (MMSE)および改訂長谷川式(HDS-R)による脳高次機能の評価と QOL の調査をあわせて行うこととした。完全寛解後療法は再発を減らし生存期間を延長するためには重要な治療であるが、成人に対する寛解後療法として欧米では主として短期集中型の強力な地固め療法が行われている。わが国では AML87 で維持・強化療法の期間の差が検討されており、維持・強化療法 12 コース施行群の無病生存率は 4 コース施行群より有意に良好であったが、高齢者には長期間にわたり化学療法を繰り返すことは治療に伴うリスクが極めて大きくなることが予測され本プロトコールでは短期間の地固め療法を行うことにした。一方、寛解後の免疫療法に関しては、AML89 で維持・強化療法が終了した時点で Ubenimex による免疫療法の有効性を検討しているが、この結果では免疫療法の有効性は認められなかった。免疫療法の有用性は免疫能力が、より低下している高齢者では期待できるという報告もあり、50 歳以上の症例で寛解期間および生存期間の延長が認められている。今回対象とする 65 歳以上の症例についても免疫療法の有用性は期待できると考え完全寛解後に

無作為化割付を行い ubenimex の有用性を検討することにした。本研究では高齢者急性骨髄性白血病に対して、標準量と想定した寛解導入療法とこれに対して response oriented に用量を individualized した治療法とによる無作為化比較試験を行い、それぞれの治療群における完全寛解率、全生存率および無病生存率を比較検討をする。補足的に化学療法の完遂率、予後因子の解析も行う予定である。この試験では登録期間内に発生した 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより治療プロトコルに entry できなかった症例がどのような理由で除外されているかを明らかにしようとしている点も、この比較試験の重要な目的の一つである。本プロトコル GML200 は予定よりも症例の集積に時間を要したが目標の症例に到達して登録を終了している。中間解析では、とても高い完全寛解率が得られたが 65 歳未満の若年成人の成績には及ばないものである。そして、2 群の比較においては B 群の寛解率が A 群の寛解率をわずかに上回っていたものの有意差は認められないと予測されている。治療開始時の芽球割合が A 群に対して B 群は 74.0% と高かったために B 群の寛解率が抑制されている可能性も考えられる。両群の全生存率についても約 3 年の全生存率は 15-20% であり、B 群がわずかに良いという結果である。今回のプロトコルでは寛解後療法に Ubenimex を割り付けて効果を検証しているが、全例では生存率に差は認められていない。白血球数が 10000/ul 以上の症例に限ると Ubenimex 投与群の方が生存率がよいと考えられる。

#### E. 結論

高齢者急性骨髄性白血病に対する無作為比較試験および全症例の登録を前提とした調査研究を実施し、さらにこの登録からも

漏れている症例を把握するために、わが国の高齢者白血病の補足調査を行い高齢者白血病集団の背景と適格性の検証が可能となると考えられる。治療研究においては set 療法と Individualized 療法の比較を行ったが、いずれも高い寛解率が得られて両群に差は認められなかった。

#### F. 健康危機情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, Naoe T, Yano K, Wakita A, Taji H, Hamaguchi M, Kodera Y, Sao H, Morishima Y, Hamajima N, Morishita Y.

Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.

Bone Marrow Transplant. 2006; 37(3): 289-96.

##### 2. 学会発表

1) 小池史泰, 笠原勝, 尾関一輝, 越知則子, 村瀬幸雄, 林トヨ子, 坂野章吾, 脇田充史, 溝上雅史, 上田龍三

当院における電子カルテシステムを利用した輸血感染症検査に対する取り組み

日本輸血学会総会、2006 年 5 月

2) 石川倫子, 飯田美奈子, 脇田充史

高齢者に発症した Follicular Dendritic Cell Sarcoma の一部検例日本臨床血液学会例会、2006 年 8 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項はなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

再発・急性骨髄性白血病の治療法の確立に関する研究

分担研究者 宮脇 修一 群馬県済生会前橋病院血液内科 主任部長

研究の要旨

成人の白血病で最も発症頻度の高い成人急性骨髄性白血病(AML)の寛解率は向上したが、その多くはその後再発し長期に生存する症例は約 30%にすぎない。この再発難治 AML は通常の導入療法により再度寛解に入る可能性は低いため、ミトキサントロンとシタラビンの大量にシタラビンの活性代謝物を増加させるフルダラビンを加え更に G-CSF も追加する FLAGM 療法を考案した。この治療法が再発難反応症例に対する標準的な治療法になりうるかの確認を行うのが今回の研究である。

A. 研究の目的

標準的治療のない再発難治 AML に対する臨床第 I 相試験での推奨用量のシタラビン大量にミトキサントロン、フルダラビン、G-CSF を追加した FLAGM 療法の有効性と安全性の確認。

B. 研究の方法

再発難反応症例は未使用の薬剤の使用か既に使用した薬剤の投与量の増量が必要である。この FLAGM 療法では、未使用のミトキサントロンとシタラビンの大量を採用している。更に、白血病細胞内のシタラビンの活性代謝物を約 2 倍に増加させると報告されている慢性リンパ性白血病の基本治療薬であるフルダラビンも併用している。さらに、白血病細胞を細胞周期に入れ薬剤へ感受性を増す G-CSF も併用している。この FLAGM 療法を JALSG に所属する施設におけるオープン試験（FAX を用いて症例登録を行う）で、臨床第 II 相試験として実施する。目標症例は 40 例で、主要評価項目は有効性で、副次的評価項目は安全性、生存率、寛解維持率である。

（倫理面への配慮）

本研究に参加して頂くに際して、『再発及び難

反応性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン・シタラビン・G-CSF・ミトキサントロン併用療法（FLAGM 療法）の臨床第 II 相試験同意説明文書』を持って説明し、患者さまより同意を頂いた。また、本試験を実施する施設においては、倫理委員会または IRB で本研究の科学性、倫理性を検討して頂いた。承認して頂いた場合は、承認書のコピーを事務局に送って頂き保管した。

C. 研究結果

本年度 1 年間で 16 例が登録され、平成 19 年 3 月現在、本研究に登録された症例は 23 例となった。現時点で重篤な合併症の報告はなく、寛解率も 11/17（65%）で 50%を大きく超えている。

D. 考察

登録症例は予定数の半ばを少し超えた所ではあるが、この研究に先立って行われた臨床 I /II を大きく超える寛解率が得られ、現時点でも重症の合併症の報告はない。本研究の内容を JALSG のホームページに昨年 1 月 31 日に掲載した効果もあり本年度に多くの症例が登録された。このことから来年度中には予定症例数

が登録され、良好な結果が期待される。

## E. 結論

登録 23 例の時点ではあるが、FLAGM療法は極めて有効で、安全性の高い治療法であると判断される。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Doki N, Irisawa H, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. Intern Med. 2007;46(4):187-90. Epub 2007 Feb 15.

Yanada M, Miyawaki S, et al. Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. Leuk Res. 2006 Sep 25; [Epub ahead of print]

Yanada M, Miyawaki S, High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2006 Jan 20; 24:460-6.

### 2. 学会発表

Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S et al. Postremission Therapy in Adult Acute

Myeloid Leukemia (AML): A randomized comparison between high dose Ara-C therapy and conventional consolidation therapy (JALSG AML 201 Study). Blood 108:567a, 2006

Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H et al. Randomized clinical trial of induction therapy comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with previously untreated de novo acute myeloid leukemia (JALSG AML201 Study). Blood 108:566 a, 2006

Miyazaki Y, Miyawaki S, Kiyoi H, et al. A new stratification system for adult AML that includes FLT3-ITD as a prognostic factor-A JALSG Study. Blood 108:653 a, 2006

Sakamaki H, Miyawaki S, Fujisawa S, et al. Dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825) Phase-I/II study of patients with chronic myeloid leukemia (CML) resistant or Intolerant to Imatinib: Results of the CA180031 study in Japan (Phase I Portion). Blood 108:287b, 2006

Toyama K, Miyawaki S, Tsukamoto N, et al. JAK2 mutation in granulocytes and platelets and X-chromosome gene-based clonal analysis in chronic myeloproliferative disorders. Blood 108:310b, 2006

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 薄井 紀子 東京慈恵会医科大学内科学(腫瘍・血液) 助教授

研究要旨

我が国の白血病の年間発症率および死亡率は10万人に6.3人と4.1人であり、白血病は依然として難治性疾患と捉えられる。急性骨髄性白血病(AML)に対する治療成績は少しずつ改善を認めるが、再発AMLや治療に抵抗性のAMLの予後は極めて不良である。こうした再発・治療抵抗性の難治性AML患者に対して有効な治療法を開発することを目的に、本研究ではAML細胞に表出される分子を標的とする新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin(GO)を組み込んだ併用化学療法の有用性を検討する。GOを含む併用療法は、第I相試験で安全性を評価し、第II相試験で有効性を評価し、第III相試験で従来の治療法との比較を行う。これら3段階の臨床試験のそれぞれでプロトコルを作製し、患者の保護を尊重した倫理的な配慮のもと本研究を施行し、平成18年度は、第I相試験が開始された。本治療法は、未治療AMLの治療成績の向上に寄与する可能性を有している。

A. 研究目的

我が国の白血病の年間発症頻度(1998年)は10万人に6.3人(男性7.4人、女性5.2人)であり、年間死亡率(2000年)は10万人に4.1人(男性5.2人、女性3.0人)であり、依然として難治性疾患と捉えられる。白血病の7割から8割は骨髄性白血病であり、成人の骨髄性白血病は、その7割が急性骨髄性白血病(AML)である。AMLの治療戦略は、白血病細胞のtotal cell killと造血能の回復(完全寛解)を得た後に、除去された白血病の再増殖(再発)の阻止により、長期に完全寛解(complete remission :CR)を維持し、治癒を得ることである。CRを得る治療法は寛解導入療法と呼ばれ、再発(relapse :REL)を阻止する治療法は地固め療法と呼ばれ、これまで多くの治療研究が国内外で進められている。これらの研究の結果、多くのAMLは、診断時より予後予測が可能となり、予後良好なCBF白血病の成績は向上したが、それ以外の因子

を有するAMLや再発AMLの成績は依然として不良であり、有効な治療法が開発が急がれる。

本研究は、これら難治性AML患者に対して有効な治療法を開発することを目的に、AML細胞に表出される分子を標的とする新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin(GO)を組み込んだ併用化学療法の有用性を検討する。

B. 研究方法

欧米においてGOは、他の抗白血病薬との併用療法で精力的に用いられているが、我が国では、単独療法のみが保険適応となっている。このため、GOの併用化学療法は、臨床第I相試験より開始し、日本人における安全性を確保し、第II相試験で有効性を評価し、第III相試験で有用性を評価するという研究方法を取る。

(1).研究の実施

### 1.GO併用療法の第I相試験

GOは保健承認薬であるが併用療法は保健適応外使用であるため、本研究を遂行するための研究体制を構築し、併用療法のプロトコルを作成する。

GOと併用すべき治療法は、AMLの治療に繁用される anthracycline(daunorubicin, idarubicin)と cytarabine(Ara-C)の化学療法を選択する。daunorubicin(DNR) +Ara-C+GOと idarubicin(IDR)+Ara-C+GOの2種類の治療法におけるGOとDNR/IDRの用量を決定する。

第I相試験では用量探索(dose-finding trial)を目的として、主要評価項目(primary endpoint)は、用量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)と最大耐容量(maximum tolerated dose: MTD(毒性評価)とする。

### 2.GO併用療法の第II相試験

第II相試験は治療効果の探索を目的とし、primary endpointは完全寛解(CR)割合、secondary endpointは、1年無増悪生存割合(1-year progression free survival rate:1Y-PFS)、1年生存割合(1-year overall survival rate: 1Y-OS)、有害事象(adverse event)発生割合とする。

### 3.GO併用療法の第III相試験

第III相試験では、JALSG AML-201治療研究の結果を踏まえて選択された標準的な(GOを含まない)治療法との無作為化比較試験を行う。

### (2)倫理面の配慮

本研究では、第I相試験の治療計画書(プロトコル)が作成され、日本成人白血病共同研究グループ(JALSG)のプロトコル審査委員会で、研究の科学的妥当性と倫理性について審査を受ける。

本研究の実施にあたっては患者保護を第一に考慮し、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、また、厚生労働省の臨床研究の倫理指針、疫

学研究の倫理指針など医学研究の指針に則り施行される。

#### a.説明と同意(インフォームドコンセント)

#### b.患者への説明事項

登録に先立って担当医師は患者本人に施設の倫理委員会あるいはIRBで承認された説明文書を患者に渡し、以下の内容を口頭で詳細に説明する。

- 1.病気について
- 2.臨床研究が行われる理由について
- 3.この臨床研究の目的について
- 4.この臨床研究の方法について
- 5.AMLの診断を中央診断で確認することについて
- 6.この臨床研究で期待される効果について
- 7.予想される有害事象、合併症とその対処法について
- 8.他の治療法について
- 9.本研究に参加することで得る利益と被る不利益について
- 10.臨床研究参加予定期間について
- 11.費用負担について
- 12.健康被害が発生した場合の治療と補償について
- 13.臨床研究参加の同意について
- 14.同意撤回の自由が保障されていることについて
- 15.病歴等の直接閲覧について
- 16.個人情報保護など人権保護について
- 17.データの二次利用について
- 18.質問の自由について
- 19.この臨床研究の研究体制について

#### c.同意

本臨床研究についての説明を行って翌日以降に、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が同意をした場合、所定の同意書または施設で定められた書式の本研究の同意書を用いて、説明した医師名、説明を受けて同意した患者名、同意を得た日付を記

載し、医師、患者各々が署名する。  
同意書は3部コピーし、1部は患者本人へ渡し、1部はカルテに保管、1部は施設責任医師が保管する。

d. プライバシーの保護と患者識別

1. 登録患者の氏名は登録施設から研究事務局およびJALSGデータセンターへ知らされることはない。
2. 登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。

3. 個人情報保護のために最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1). GO併用療法の第I相試験

GO併用寛解導入療法 DNR+Ara-GO療法 (DNR群) と IDR+Ara-C+GO療法 (IDR療法) の研究計画書(治療プロトコル)は、平成18年9月27日にJALSGプロトコル審査委員会で承認された。

第I相試験におけるDNR, IDRとGOの用量を以下の通りに決定した。

① DNR群

DNR+Ara-C+GO併用療法

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Ara-C 100mg/m <sup>2</sup> /day c.i.v.	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
DNR 50mg/m <sup>2</sup> /day d.i.v.	↓	↓	↓	(↓)	(↓)		
GO 3 or 5mg/m <sup>2</sup> /day 2hr d.i.v.				↓	(↓)	(↓)	

Day1~Day7を1コースとし、1コースのみで評価する。

Ara-C(100 mg/m<sup>2</sup>をDays 1-7)とDNRの投与量(50mg/m<sup>2</sup>)を固定し、各レベルのDNRの投与回数(日数)およびGOの投与量と投与日を下記のとおり設定する。

- レベル1 DNR 50 mg/m<sup>2</sup> div days 1-3, GO 3 mg/m<sup>2</sup> div day4
- レベル2 DNR 50 mg/m<sup>2</sup> div days 1-4, GO 3 mg/m<sup>2</sup> div day5
- レベル3 DNR 50 mg/m<sup>2</sup> div days 1-5, GO 3 mg/m<sup>2</sup> div day6
- レベル4 DNR 50 mg/m<sup>2</sup> div days 1-5, GO 5 mg/m<sup>2</sup> div day6

② IDR群

IDR+Ara-C+GO併用療法

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Ara-C 100mg/m <sup>2</sup> /day c.i.v.	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IDR Xmg/m <sup>2</sup> /day d.i.v.	↓	↓	↓				
GO Ymg/m <sup>2</sup> /day 2hr d.i.v.				↓			

Day1~Day7を1コースとし、1コースのみで評価する。

Ara-C100mg/m<sup>2</sup>をday 1-7を固定し、day 1-3のIDRの投与量Xとday 4のGOの投与量Yを以下のレベルで増量する

- レベル1 IDR 10 mg/m<sup>2</sup> div days 1-3, GO 3 mg/m<sup>2</sup> div day4
- レベル2 IDR 12 mg/m<sup>2</sup> div days 1-3, GO 3 mg/m<sup>2</sup> div day4
- レベル3 IDR 12 mg/m<sup>2</sup> div days 1-3, GO 5 mg/m<sup>2</sup> div day4

## 2)第I相試験の実施

DNR+Ara-C+GO 療法のレベル 1 に現時点で 1 名の患者が登録され、治療が行われた。

予想された血小板減少症を認めたが、輸血療法にて対処できた。

## D. 考察

再発・治療抵抗性 AML 患者に対しては、再寛解導入療法で再度 CR に導入し、造血細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation

:HSCT)などを含む寛解後療法を行って、長期間の CR 持続を得ることが必要となる。初回治療による第 1 寛解期(CR1)が 12 ヶ月以上の再発 AML 患者では、これらの併用療法で約 50% の再寛解(CR2)が得られるが、寛解持続期間は短く、CR1 期間が 6-12 ヶ月の再発 AML 患者や、初回治療で CR が得られない AML 患者では CR2 率は低い。再発・治療抵抗性 AML においては、既存の化学療法では、満足すべき治療成績は得られておらず、新規薬剤など新たな治療法が求められている。再発・治療抵抗性 AML に対する GO の単独療法および併用化学療法は欧米では、20-70% の CR 率が報告されている。

しかし、前治療が十分に施行された再発・難治 AML に対する GO 単独療法の効果は限定的であり、欧米では、成人未治療 AML 患者を対象に、既存の抗白血病薬との併用療法が施行されている。米国における併用療法の第 I 相臨床試験は CD33 陽性の再発・難治または未治療の AML 患者を対象とし、DNR+Ara-C の 7+3 療法に、GO 6 or 9mg/m<sup>2</sup>(day4)を投与する増量試験が施行された。その結果、Ara-C 100mg/m<sup>2</sup>(days1~7)+DNR 45mg/m<sup>2</sup>(days1~3)に GO 6mg/m<sup>2</sup>(day4)を投与する step1 の忍容性が確認された。この結果を基に 60 歳未満の未治療 AML 患者を対象に第 II 相臨床試験が開始され、53 例が登録された。CR 率は 81% と高い効果が得られ、Grade 3/4 の毒性は、敗血症 (17%)、呼吸困難 (11%)、高 Ca 血症 (9%)

と臨床的管理可能であった。肝静脈閉塞症 (VOD)は、その後 Allo-HSCT が施行された 17 例中 5 例に認められたが、いずれも GO 投与後 HSCT 施行までの期間が 115 日以内の症例であった(14,38)。これらの結果をふまえ、South West Oncology Group (SWOG)では GO の上乗せ効果を比較する第 III 相臨床試験が進行中である。英国 Medical Research Council (MRC)では、AML 15 trial の前に行われた pilot study の結果を Kell らが報告している。64 例の未治療及び二次性の AML 患者に対して、DNR+Ara-C や、フルダラビン (FLD)+ 大量 Ara-C+IDR (FLAG-Ida) 療法の初日に GO 3mg/m<sup>2</sup>を投与する治療法の有用性が示した。64 人中 54 人に CR(84.4%)が得られ、予後中間群で 89%、不良群でも 77% の高い寛解率が得られた。この結果 MRC では、GO を組み込む併用化学療法と標準的な寛解導入療法との無作為化第 III 相臨床試験(AML-15 trial)を行い、すでに 827 人の患者の結果が解析され、87% と高い CR 率が得られている。

本研究では、第 I 相段階が開始されたところである。臨床的に優れた研究施設における治療研究の遂行により、欧米と同様の有効性と安全性が得られることが期待できる。

## E. 結論

GO は、我が国では他の抗白血病との併用療法が認められていないが、併用療法による高い有効性が期待される。本研究を通して、安全で有効な治療法の探索が可能となり、AML の治療成績の向上できる治療法の開発が可能となる。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

Yanada M, Usui N, et al. High Complete



Remission Rate and promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive acute Lymphoblastic Leukemia : A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Grope. *J Clin Oncol.* 2006; 24:460-6.

Dan K, Usui N, et al. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in japan : Retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Grope. *Int J Hematol.* 2006; 83:443-9.

Dobashi N, Usui N, et al. Aclarubicin plus behenoyl cytarabine and prednisolone for previously treated acute myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47:2203-7.

Saito T, Usui N, et al. Peripheral neuropathy caused by High-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 148-51.

Gotoh A, Usui N, et al. Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the lung

injury by bortezomib "joint committee of the Japanese Society of Hematology and Japanese Society of Clinical Hematology. *Int J Hematol.* 2006; 84: 406-12.

Dobashi N, Usui N, et al. Intensifying daunolubicin in induction for patients with core binding factor leukemia. *Int J Hematol* 2006; 84: 463-4.

Kaito K, Usui N, et al. Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by a transcription-reserve transcription concerted reaction system. *Int J Hematol.* 2007; 85: 128-31.

Minami J, Usui N, et al. Purification and characterization of C-terminal truncated forms of histone H2A in monocytic THP-1 cells. *Int J Biochem & Cell Biol.* 2007; 39: 171-80.

薄井紀子. Philadelphia 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病の新たな治療戦略. *臨床血液.* 2006; 47: 294-302.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

# 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 18 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kiyoi H, Naoe T.	FLAT3 mutations in acute myeloid leukemia.	Harry Iland, Mark Hertzberg, Paula Marlton	Methods in Molecular Medicine, Myeloid Leukemia, Methods and Protocols	Humana Press	Totowa, New Jersey	2006	125:189-97

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujisawa S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide.	Cancer Chemoth Pharm.	59	485-93	2007
Nakamura S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells.	Leuk Res.	30	123-135	2006
<u>Ohnishi K</u> , et al.	Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate.	Leukemia	20	1162-4	2006
Naito K, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Two cases of acute promyelocytic leukemia complicated by torsade de pointes during arsenic trioxide therapy.	Int J Hematol	83	318-23	2006
Sahara N, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Role for interleukin-6 and insulin-like growth factor-I via PI3-K/Akt pathway in the proliferation of CD56- and CD56+ multiple myeloma cells.	Exp Hematol	34	736-44	2006
Sahara N, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Clinicopathological and prognostic characteristics of CD33-positive multiple	Eur J Haematol	77	14-8	2006
Saito H, <u>Ohno R</u> , et al.	Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial.	J Thromb Haemost.	5	31-41	2007
Yanada M, <u>Ohno R</u> , et al.	Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates.	Leuk Res.		in press	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ohno R</u>	Treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate.	Int J Clin Oncol.	11	176-83	2006
Okumura H, <u>Ohtake S</u> , et al.	Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal antigen complementary HLA-mismatched siblings.	Eur J Haematol.	78	157-160	2007
Yanada M, <u>Ohtake S</u> , et al.	Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome.	Eur J Haematol.	78	213-219	2007
Ninomiya M, <u>Naoe T</u> , et al.	Homing, proliferation and survival sites of human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice.	Leukemia.	21	136-142	2007
<u>Naoe T</u> .	Developing target therapy against oncogenic tyrosine kinase in myeloid malignancies.	Curr Pharm Biotechnol.	7	331-7	2006
Sobue S, <u>Naoe T</u> , et al.	Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes.	Leukemia	20	2042-6	2006
<u>Naoe T</u> , et al.	Nucleophosmin: a versatile molecule associated with hematological malignancies.	Cancer Sci.	97	963-9	2006
Ninomiya M, <u>Naoe T</u> , et al.	Establishment of a myeloid leukemia cell line, TRL-01, with MLL-ENL fusion gene.	Cancer Genet Cytogen.	169	1-11	2006
Inamoto Y, <u>Naoe T</u> , et al.	Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor.	Int J Hematol.	83	356-62	2006
Kiyoi H, <u>Naoe T</u> .	Biology, clinical relevance, and molecularly targeted therapy in acute leukemia with FLT3 mutation.	Int J Hematol.	83	301-8	2006
Hayakawa F, <u>Naoe T</u> .	SFK-STAT pathway: an alternative and important way to malignancies.	Ann N Y Acad Sci.	1086	213-22	2006
Ninomiya M, <u>Naoe T</u> , et al.	Increased oxidative DNA products in patients with acute promyelocytic leukemia during arsenic therapy.	Haematologica.	91	1571-2	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanada M, <u>Naoe T.</u>	Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice.	Leuk Lymphoma.	47	1747-53	2006
Yanada M, <u>Naoe T.</u> , et al.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis.	Cancer.	106	2657-63	2006
Yamamoto T, <u>Naoe T.</u> , et al.	PTPN11, RAS and FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia.	Leuk Res.	30	1085-9	2006
Karnan S, <u>Naoe T.</u> , et al.	Genomewide array-based comparative genomic hybrid-ization analysis of acute promyelocytic leukemia.	Genes Chromosomes Cancer.	45	420-5	2006
Matsuo E, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: A study in Nagasaki Prefecture.	Int J Hematol	85	132-139	2007
Yamashita Y, <u>Miyazaki Y.</u> , et al.	Gene expression profiles of CD133-positive fractions predict the survival of individuals with acute myeloid leukemia.	Cancer Genomics & Proteomics	3	169-182	2006
Taguchi J, <u>Miyazaki Y.</u> , et al.	Expression of the myeloperoxidase gene in AC133 positive leukemia cells relates to the prognosis of acute myeloid leukemia.	Leuk Res.	30	1105-1112	2006
Inoue Y, <u>Miyazaki Y.</u> , et al.	Chemokine expression in human erythroid leukemia cell line AS-E2: Macrophage inflammatory protein-3a/CCL20 is induced by inflammatory cytokines.	Exp Hematol.	34	19-26	2006
Nonaka K, <u>Honda S.</u> , et al.	Serum levels of S-glutathionylated proteins as a risk-markaer for arteriosclerosis obliterans.	Circ J	71	100-105	2007
Kanagae M, <u>Honda S.</u> , et al.	Determinants of self-rated health among community-dwelliing women aged 40 years and over in Japan.	Tohoku J Exp Med	210	11-19	2006
Toba N, <u>Honda S.</u> , et al.	Prevalence and involvement patterns of radiographic hand osteoarthritis in Japanese women: the Hizen-Oshima Study.	J Bone Miner Metab	24	344-348	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanada H, <u>Honda S</u> , et al.	Association between mothers' concern about child rearing and their parenting stress.	Acta Med. Nagasaki	51	115-120	2006
Ohara F, <u>Kobayashi Y</u> .	Abdominal Pain and Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion (SIADH) as a Manifestation of Visceral Varicella-zoster Virus (VZV) Infection in a Patient with Non- Hodgkin Lymphoma.	Am J Hematol		in press	2006
Tanimoto K, <u>Kobayashi Y</u> , et al.	Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of primary ocular adnexal MALT lymphoma	BMC Cancer	6	249	2006
Tanimoto K, <u>Kobayashi Y</u> , et al	Long-term follow-up of no initial therapy of ocular adnexal MALT-lymphoma.	Ann Oncol.	17	135-40	2006
Yoshino T, <u>Kobayashi Y</u> , et al.	Epstein-Barr virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma.	Cancer Sci	97	163-6	2006
Maeda Y, <u>Kanamaru A</u> , et al.	Possible molecular target therapy with rapamycin in MDS.	Leuk Lymphoma	47	907-911	2006
Matsuo K, <u>Shinagawa K</u> , et al.	Clustered incidence of acute promyelocytic leukemia during gefitinib treatment for non-small-cell lung cancer : Experience at a single institution.	Am J Hematol	81	349-354	2006
Atsuta Y, <u>Wakita A</u> .	Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transpl.	37	289-96	2006
Doki N, <u>Miyawaki S</u> , et al.	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis.	Intern Med.	46	187-90	2007
Yanada M, <u>Miyawaki S</u> , et al.	High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group.	J Clin Oncol	24	460-6	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaito K, <u>Usui N</u> , et al.	Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by a transcription-reserve transcription concerted reaction system.	Int J Hematol.	85	128-31	2007
Minami J, <u>Usui N</u> , et al.	Purification and characterization of C-terminal truncated forms of histone H2A in monocytic THP-1 cells.	Int J Biochem & Cell Biol.	39	171-80	2007
Dan K, <u>Usui N</u> , et al.	Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in japan : Retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Grope.	Int J Hematol.	83	443-9	2006
Dobashi N, <u>Usui N</u> , et al.	Aclarubicin plus behenoyl cytarabine and prednisolone for previously treated acute myeloid leukemia patients.	Leuk Lymphoma.	47	2203-7	2006
Saito T, <u>Usui N</u> , et al.	Peripheral neuropathy caused by High-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia.	J Infect Chemother.	12	148-51	2006
Gotoh A, <u>Usui N</u> , et al.	Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the “ lung injury by bortezomib” joint committee of the Japanese Society of Hematology and Japanese Society of Clinical Hemat	Int J Hematol.	84	406-12	2006
Dobashi N, <u>Usui N</u> , et al.	Intensifying daunorubicin in induction for patients with core binding factor leukemia.	Int J Hematol	84	463-4	2006