

厚生労働科学研究費補助金（再生医療研究事業）

分担研究報告

分担研究者 岡本真一郎 慶應義塾大学医学部内科 准教授

研究要旨

海外における非血縁者間末梢血幹細胞移植の動向、安全性、移植成績に関連する情報収集を行った。アジア諸国では非血縁者間造血幹細胞移植の細胞ソースに占める末梢血の割合は10%にすぎないが、欧米では50%を超え、その使用頻度は着実に増加している。これまでに報告された非血縁者間末梢血幹細胞移植後の生存率は主な移植対象疾患において骨髄とほぼ同様の成績であるが、その至適適応は現在進行中の BMT-CTN の非血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の無作為比較試験で明らかにさせることが期待される。採取後のドナーの回復期間は、初回及び2回目以降の採取後のいずれにおいても、骨髄に比較して末梢血採取後の回復期間が有意に短縮された。また、WMDA の SEAR に 2002-2006 年に登録された events は末梢血採取と骨髄採取で差はみとめられなかった。最近では、製品としての末梢血の SEAR の registry が設立され、前向きの情報収集が開始されている。これらの情報は今後我が国において非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始する際に有用な情報と考えられた。

A. 研究目的

近年、同種造血幹細胞に用いられる造血幹細胞ソースの多様化し、骨髄だけでなく臍帯血、末梢血が移植に用いられる頻度が着実に増加している。我が国においては血縁者間に限ってドナーからの末梢血幹細胞採取が許可されているが、非血縁者からの末梢血幹細胞採取はいまだ施行されていない。非血縁者末梢血幹細胞移植は欧米では採取に入院、全身麻酔、手術室を必要としない簡便性から日常臨床で盛んに施行されているが、骨髄及び臍帯血と比較した場合の、その至適な適応はいまだ明らかにされていない。現在、我が国では末梢血採取後の血縁者ドナーの長期 follow-up システム

が設立され、その安全性に関する情報が収集されつつある。また、血縁者間における骨髄移植と末梢血幹細胞移植の前向き比較試験が計画されている。このように、非血縁者間同種造血幹細胞移植においても末梢血幹細胞移植を導入するために必要な情報が集積する活動の一環として、今回は海外における非血縁者間末梢血幹細胞移植の動向、安全性、移植成績に関連する情報収集を行った。

B. 研究方法

年2回開催される World Marrow Donor Association (WMDA) の working group meeting、北米骨髄バンク (National

Marrow Donor Program ,NMDP) の年次総会、NMDP 総会時に開催されるアジア骨髓バンク連絡会議において非血縁者間同種末梢血造血幹細胞に関する諸情報を収集した。

C. 研究結果

同種末梢血幹細胞移植の動向：NMDP では、1995年に非血縁者からの末梢血造血幹細胞移植が開始された。その施行件数は2000年より急速に増加し、2006年には年間の非血縁者間造血幹細胞移植の約65%を末梢血幹細胞移植が占めている(図1)。欧州においても、各国間で多少の違いはあるが、年間に施行される非血縁者間造血幹細胞移植の約50-90%を末梢血幹細胞によって施行されているのが現状である。これとは対照的に、アジア諸国においては2006年末日までに施行された全非血縁者間造血幹細胞移植16341件中の10%(1554件)を末梢血幹細胞移植が占めるにすぎない。しかし、中国骨髓バンクのように末梢血のみを提供するバンクも存在し、その割合は今後増加すると予想される。

図2-3にNMDPを介して施行された急性骨髓性白血病と骨髓異形成症候群に対する非血縁者間骨髓移植と末梢血幹細胞移植の移植後生存率を示す。造血幹細胞ソースと疾患病期以外の移植および患者背景を一致させた比較ではないが、全ての病期において両者の移植後生存率には有意な差は認められていない。慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病においても全く同様の成績が

得られている。初回非血縁者間造血幹細胞移植の造血幹細胞ソースとしての骨髓と末梢血の優劣に関しては、現在BMT-CTNにおいて無作為比較試験が進行しているが、550例の症例登録を目標として現時点375症例が登録されている。

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性に関しては、ドナーのfull recoveryまでに要する時間は骨髓と同等か有意に早いことが報告されている。初回末梢血提供後のfull recoveryに要する時間は平均7日(N=4994)であるのに対し、初回骨髓提供後の回復に要する時間は平均20日であった。2回目の造血幹細胞提供を末梢血で試行した場合の回復までの期間は平均7日(N=427)であるのに対し、骨髓提供の場合には平均19日(N=171)と回復までにより長い期間を要した。3回目の造血幹細胞提供においても提供後の平均回復期間は末梢血8日(N=26)、骨髓18日(N=11)と有意な差が認められていた。

非血縁者からの造血幹細胞採取に関しては、わが国では血縁者からの末梢血採取に関してはprospective follow-upシステムが設立されているが、海外ではWMDAが非血縁者からの造血幹細胞採取に伴うSEAR (serious events and adverse effects registry)の前向きregistrationシステムを2002年に設立し、現在全世界の骨髓バンクの95%がデータを提供している。このWMDAのSEAR registryには2004年には7266件の採取のうち骨髓採取後に2件、末梢血幹細胞採取後に10件のSEAR(0.16%)

が、2007年には7290件の採取のうち骨髄採取後の8件、末梢血採取後に11件、ドナーリンパ球採取後に1件のSEAR(0.25%)が報告されている。このように、過去6年間においては採取後のSEARに関しては骨髄及び末梢血採取間で差は認められていない。2006年度に登録された末梢血幹細胞採取に伴うSEARの内容は、急性肝炎(1)、AV-fistula(1)、中毒疹(1)、悪性リンパ腫の発症(16ヶ月後1)、入院を必要とする肺炎(2)、喀血と肺水腫(1)、入院を比須要とする頭痛と嘔吐(2)、呼吸困難(1)、DVT(1)であった。

最近、WMDAはSEAR registryに加えて、末梢血採取あるいは細胞処理に伴うSerious Product Events and Adverse Effects Registryを設立し、前向き情報収集を開始した。報告義務のあるeventsは異なるレシピエントへの輸注、バックの破損、細胞のviabilityの著しい低下、著しく低い採取細胞数、採取末梢血の凝固あるいは凍結、細菌のcontamination、ウイルス(HCV HBVなど)のtransmission、その他レシピエントの死亡、長期入院、後遺症の繋がるeventsである。

D. 考案

今回収集した情報からは、非血縁者間末梢血幹細胞移植の安全性および有効性は骨髄移植とほぼ同等であるといえる。安全性に関する情報は我が国の血縁者末梢血ドナーのfollow-upデータやドイツのDKMS(骨髄バンク)から報告された安全性に関する

情報とほぼ一致するものである。末梢血を提供したドナーに関するQOLに関する報告も散見されるが、今回の採取後のドナーの回復に要する期間に関する情報もこれまでの報告を支持するものであった。

さまざまな状況で末梢血の採取が必要となるが、最も合理的な適応は初回造血幹細胞提供後の再提供が必要な場合である。表1に複数回の造血幹細胞提供を行ったNMDPドナーの詳細をまとめたが、2回目以降の採取に末梢血が多く選択されていることがわかる。ドナーの負担を考慮すると、特に初回の採取からの股間が短い場合には、理想的な細胞ソースである。我が国では同一患者に対する複数回の造血幹細胞提供は認められていないが、日本を除く世界のほとんどの骨髄バンクでは再採取が行われている。我が国では臍帯血移植が盛んに施行されており、臍帯血で再移植を施行する機会が多いが、移植後早期の生着不全などの場合は、早期の造血回復が望まれ、末梢血は理想的な細胞ソースとなり得る。我が国においては、このsecond donationを対象として非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入を図り、その安全性と有効性に関するデータを蓄積し、採取のための施設などのインフラ整備を行うことが今後の検討課題であろう。

E. 結論

同種末梢血幹細胞移植は欧米では盛んに施行されており、その安全性と移植後生存率からみた有効性は骨髄とほぼ同等と考え

られた。その安全性をモニターする体制も確立され、我が国において非血縁者間末梢血幹細胞移植を導入することを支持する十分なデータが蓄積されたと考える。今後は導入のために必要な体制整備を早急に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori T., Mihara A., Yamazaki R., Shimizu T., Aisa Y., Suzuki S., Ikeda Y., Okamoto S.: Myelitis associated with human herpes virus 6 (HHV-6) after allogeneic cord blood transplantation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 39(3): 276-278, 2007.

Suzuki S., Mori T., Mihara A., Aisa Y., Ikeda Y., Suzuki N., Okamoto S.: Immune-mediated motor polyneuropathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 40(3):289-291, 2007.

Mori T., Aisa Y., Shimizu T., Yamazaki R., Mihara A., Yajima T., Hibi T., Ikeda Y., Okamoto S.: Hepatic veno-occlusive disease after tranexamic acid administration in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 838-839, 2007.

Kamoi M., Ogawa Y., Dogru M., Uchino M., Kawashima M., Goto E., Mori T., Okamoto S., Shimazaki J., Tsubota K.: Spontaneous lacrimal punctal occlusion associated with ocular chronic graft-versus-host disease. *Current Eye Research* 32: 837-842, 2007.

Mihara A., Mori T., Aisa Y., Yamazaki R., Iketani O., Tanigawara Y., Ikeda Y., Okamoto S.: Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 89-91, 2008.

Wang Y., Ogawa Y., Dogru M., Kawai M., Tatematsu Y., Uchino M., Okada N., Igarashi A., Kujira A., Fujishima H., Okamoto S., Shimazaki J., Tsubota K.: Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 41: 293-302.

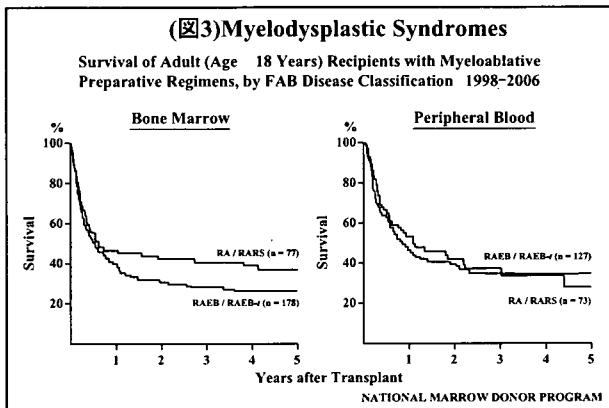
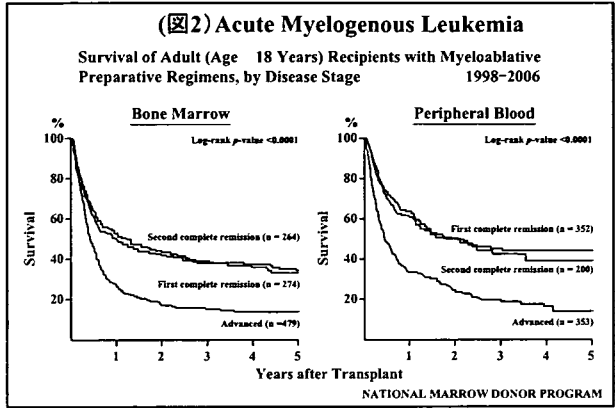
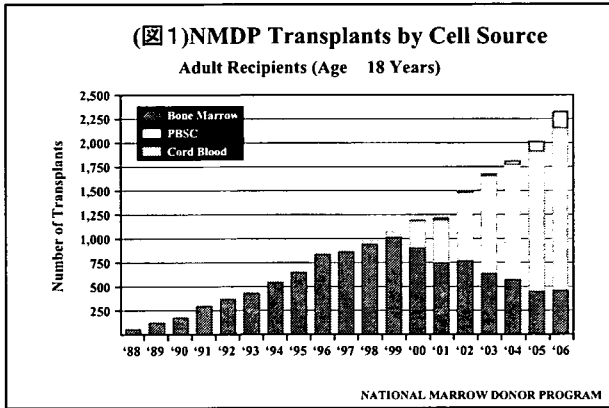
2. 学会発表

Nakaya A., Mori T., Aisa Y., Yamazaki R., Mihara A., Ikeda Y., Okamoto S.: Impact of pretransplant co-morbidities on non-relapse mortality and quality of life after allogeneic haematopoietic cell transplantation. 33rd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lyon, France, 2007.

Mori T., Aisa Y., Kato J., Ikeda Y.,
Okamoto S.: Long-term follow-up after
allogeneic hematopoietic stem cell
transplantation for acute myelogenous
leukemia with a conditioning regimen of
total body irradiation and granulocyte
colony-stimulating factor-combined
high-dose cytarabine. San Diego, U. S. A.,
2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得なし。
2. 実用新案登録なし。
3. その他なし



(表1) Multiple Donations for More Than One Recipient (As of March 2007, N = 581)

1 st Recip	2 nd Recip	3 rd Recip	4 th Recip	# Donors	% Donors
Marrow	Marrow			320	55%
Marrow	PBSC			161	28%
PBSC	PBSC			57	10%
PBSC	Marrow			19	3%
Marrow	Marrow	PBSC		11	2%
Marrow	Marrow	Marrow		9	2%
Marrow	PBSC	PBSC		2	<1%
Marrow	PBSC	Marrow		1	<1%
Marrow	Marrow	Marrow	Marrow	1	<1%

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

厚生科学研究補助金（再生医療等研究事業）

「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制確立に関する研究」

分担研究報告書

同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究

分担研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 共同研究員
国立病院機構 大牟田病院・院長

研究要旨：同種末梢血幹細胞移植（PBSCT）の造血幹細胞移植における位置付けを明らかにするため、同種骨髄移植（BMT）と同種 PBSCT の前方視的無作為化比較試験（RCT）（第Ⅲ相臨床試験）を実施した。症例登録の進捗が予想より遅延し、33 症例の登録で中止を余儀なくされた。参加施設にアンケート調査を行った結果、血縁者間の同種造血幹細胞移植においては、主にドナーが自ら主体的に幹細胞採取の方法を選択していることが明らかとなった。ランダム化に同意するケースは限られたごく一部に過ぎず、RCT の結果の一般化可能性を大きく損なう可能性が危惧される。現在登録症例の長期成績を集計中である。HLA 一致血縁ドナーからの骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析し、特に全身型慢性 GVHD の頻度などに関しての解析を行った。2000 年から 2005 年に学会に登録された 18 歳以上の患者で、HLA 一致血縁ドナーから移植を受けた白血病患者を対象として解析を行った。同種 PBSCT は、血小板生着 ($p < 0.0001$)、好中球生着 ($p < 0.0001$) に関して、同種 BMT より有意に速かった。gradell 以上の急性 GVHD ($p = 0.03$)、慢性 GVHD ($p = 0.0005$)、再発 ($p = 0.032$)、全生存 ($p < 0.0001$)、無病生存 ($p = 0.0003$) に関しては、同種 BMT が同種 PBSCT より有意に成績が良好であった。この成績は、欧米から報告されている同種 BMT vs 同種 PBSCT の比較で、慢性 GVHD は PBSCT で増加するが、急性 GVHD、再発、全生存、無病生存、などは有意差がないとする報告と大きく異なっている。この理由は不明だが、患者背景などの違いが両群である可能性もあり、後方視的な解析の限界を示している。本邦における同種 BMT に対する同種 PBSCT の相対的な位置付けを明らかにするためには、何らかの前方視的な検討が必要であることを示している。

分担研究者

原田実根

九州大学大学院医学研究院病態修復内科

長藤宏司 " 助手

宮本敏浩

九州大学病院遺伝子細胞療法部 講師

は、従来の自家骨髄移植に比べて、1) 移植後の好中球や血小板の生着が極めて速やかである、2) 造血幹細胞採取に全身麻酔を必要としない、など有利な点が指摘され、ほぼ 100% 自家骨髄移植にとって替わっている。この有利な点を考慮して、同種 PBSCT も積極的な臨床応用が行われ、同種 BMT の代替法として急速に普及しており、期待できる成績が得られつつある。そこで、次に検討すべきものとして、非血縁ドナーからの PBSCT が最重要課題として考えられ、既に欧米では臨床応用が開始されている。したがって、同種 BMT と同種 PBSCT を比較検討し、それぞれ有利な点、不利な点を明らかにし、それぞれの適応を明確にしていく必要がある。この比較検討によってエビデンスを得るためには、前方視的無作為化比較臨床試験（第Ⅲ相臨床研究）が不可欠である。また、同種 BMT 及び同種 PBSCT の成績を向上させるための検討もさらに必要で

A. 研究目的

造血幹細胞移植は造血幹細胞の採取源やドナーの違いによって多様化しているが、日本骨髄バンクを介する非血縁ドナー骨髄移植

(unrelated donor bone marrow

transplantation, UD-BMT) は、白血病などの造血器腫瘍に対する治療法として既に確立されている従来の血縁ドナー骨髄移植 (related donor BMT, RD-BMT) と同程度の長期生存率が得られ、治癒的治療法として確立されつつある。一方、自己末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)

ある。

B 研究方法

同種 BMT と同種 PBSCT の臨床第Ⅲ相非盲検無作為割付比較試験

1. 目的：同種造血幹細胞移植を受ける患者及びドナーを対象に無病生存率、全生存率、急性 GVHD 及び慢性 GVHD の頻度と重症度を主要評価項目として、同種造血幹細胞移植が適応とされる成人白血病症例を対象に HLA 一致同胞をドナーとする同種 BMT と同種 PBSCT の有効性と安全性を比較する。

2. 被験者：HLA 一致血縁者間同種造血幹細胞移植のドナーおよびレシピエント。

レシピエントの選択基準は、

1) 同種 BMT が適応になる急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の患者で病期は問わない、

2) 年齢が 15 歳以上かつ 55 歳以下で移植の支障となる臓器障害がない、

3) 年齢が 10 歳以上かつ 65 歳以下の HLA 一致同胞ドナーを有する

ドナーの選択基準は、

1) HLA 一致の同胞、

2) 年齢 10 歳以上 65 歳以下の者、

3) ドナー又は代諾者が骨髄採取または G-CSF 投与後のアフエーシスのいずれかに無作為に割り付けられることに文書による同意が得られていること、

4) 全身麻酔下の骨髄採取および G-CSF 後のアフエーシスを施行することに支障となる障害を有さないこと、である。

3. 被験者の登録と無作為化の方法：中央割付方式による無作為化（ランダムマイゼーション）を行い、原疾患の再発や治療関連死に与える影響を考慮し、原疾患の再発リスクおよび年齢を層とした層別化を行う。

4. 治療計画：ドナー及びレシピエントの両者から同意を得た後、登録被験者は骨髄移植群（BMT 群）または末梢血幹細胞移植群（PBSCT 群）に無作為に割り付ける。移植前治療としては BU/CY もしくは CY/TBI レジメンを用いることを原則とする。その他の治療法を用いる場合には引用可能な論文として公表されている、骨髄破壊的治療を行うこととする。

1) PBSCT 群：ドナーに G-CSF を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ もしくは 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回あるいは 2 回に分割して連続 4-6 日間皮下投与し、4-6 日目に 1-2 日間末梢血幹細胞をアフエーシスで採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な

CD34 陽性細胞数はレシピエント体重当たり $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を目標とする。

2) BMT 群：ドナーから全身麻酔下に骨髄穿刺を行い骨髄液を採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な有核細胞数はレシピエント体重当たり $2 \times 10^8/\text{kg}$ 以上を目標とする。移植後の免疫抑制は cyclosporine + 短期 methotrexate の統一したレジメンで実施する。

5. 評価項目

主たる評価項目：time-to-event 解析による無病生存期間（leukemia-free survival）及び全生存期間（overall survival）

副次的評価項目：

① 急性 GVHD の頻度と重症度、

② 慢性 GVHD の頻度と重症度、

③ 移植後 100 日以内の全死亡（day 100 mortality）及び非再発期死亡

（treatment-related mortality）

6. 目標症例数：以下の設定根拠により登録期間 2 年間で 1 群 170 例、全 340 例を

目標とし、最終症例の登録後 2 年間の追跡観察を行うこととする。尚、以下の設定根拠に用いた変数の不確実性と、研究全体の安全性、倫理性を考慮し、200 症例目が 6 ヶ月の観察を終了した時点で中間解析を実施する。この時、両群の overall survival に差がないとする帰無仮説を検定し、これが棄却された場合、本研究の症例登録は中止とする。

研究実施期間：2 年間。最終登録症例の移植後 100 日間の経過した時点で副次的評価項目に関する最終解析を行う。最終症例登録後 2 年間の追跡評価を行い、主たる評価項目についての最終解析を行う。

C. 研究結果

本研究を 2002 年 7 月から開始し、33 例の症例登録が行われた。症例登録が当初の予定より遅延し、中止を余儀なくされた。2004 年末に参加施設にアンケート調査を行った。その結果、現在血縁者間の同種造血幹細胞移植においては、主にドナーが自ら主体的に幹細胞採取の方法を選択しており、ランダム化に同意するケースは限られたごく一部に過ぎず、RCT の結果の一般化可能性を大きく損なう可能性が危惧された。

現在、登録症例の長期成績を集計中である。HLA 一致血縁ドナーからの骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析し、特に全身型慢性 GVHD の頻度などに関する解析を行

った。2000年から2005年に学会に登録された18歳以上の患者で、HLA一致血縁ドナーから移植を受けた白血病患者を対象として解析を行った。同種PBSCTは、血小板生着($p<0.0001$)、好中球生着($p<0.0001$)に関して、同種BMTより有意に速かった。gradell以上の急性GVHD($p=0.03$)、慢性GVHD($p=0.0005$)、再発($p=0.032$)、全生存($p<0.0001$)、無病生存($p=0.0003$)に関しては、同種BMTが同種PBSCTより有意に成績が良好であった。この成績は、欧米から報告されている同種BMT vs 同種PBSCTの比較で、慢性GVHDはPBSCTで増加するが、急性GVHD、再発、全生存、無病生存、などは有意差がないとする報告と大きく異なっている。この理由は不明だが、患者背景などの違いが両群である可能性もあり、後方視的な解析の限界を示している。本邦における同種BMTに対する同種PBSCTの相対的な位置付けを明らかにするためには、何らかの前方視的な検討が必要であることを示している。

D. 考察

本研究は開始に先立って、参加施設に調査を行い、十分な症例集積見込みのもと、開始された。しかし、本研究立案時から実際に研究が開始される間に、環境が大きく変化した。参加施設が本邦の移植主要施設であり、HLA一致血縁同胞からの造血幹細胞移植より、非血縁骨髓移植、臍帯血移植などを行う機会が多くなり、参加施設における適格症例が激減したこと、PBSCドナーの白血病発症などの報道によりドナーの意思が強く働くようになり、ドナーのRCTに対する同意を得ることが予想より困難、PBSCTの長期的な成績が徐々に明らかになり、慢性GVHDの問題が危惧する医師がいる、当初主要な適応疾患と考えられていた慢性骨髄性白血病がイマチニブの登場により、ほとんど移植対象とならなくなった、等、が要因として考えられる。白血病治療および移植医療における進歩、健常人ドナーに無作為割付試験に参加していただくこと、等を慎重に考慮することが、今後の臨床試験を考案する上で重要である。

E. 結論

HLA一致血縁ドナーからの骨髓移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析では、慢性GVHD($p=0.0005$)、再発($p=0.032$)、全生存($p<0.0001$)、無病生存($p=0.0003$)に関しては、

同種BMTが同種PBSCTより有意に成績が良好であった。この成績は、欧米から報告されている同種BMT vs 同種PBSCTの比較で、慢性GVHDはPBSCTで増加するが、急性GVHD、再発、全生存、無病生存、などは有意差がないとする報告と大きく異なっている。後方視的な解析の限界を示している。本邦における同種BMTに対する同種PBSCTの相対的な位置付けを明らかにするためには、何らかの前方視的な検討が必要であることを示している。

F. 健康危険情報

同種末梢血幹細胞ドナーに関わる有害事象につき海外情報をも含めた文献学的検討を行った結果、海外において少なくとも8例の死亡事例が存在することが明らかになった。同種造血細胞移植ドナーは健常人でなければならないという原則を逸脱したものであった。わが国で行われた同種PBSCTのためのドナー登録では、2000年4月から2002年12月までの間に登録された2000人以上のドナーで、PBSCT採取約1年後に、急性骨髄性白血病を発症し死亡した1症例が報告された。PBSC採取と急性骨髄性白血病発症の因果関係は現時点では明らかでない。今後PBSCドナーフォローアップを確実にし、重篤な合併症の有無を慎重に検討する。日本骨髓移植バンクを介する非血縁者間骨髓移植においては、全身麻酔下での骨髓採取を受けるボランティアドナーの安全性確保が十分考慮され、定期的な安全基準の見直しやドナーのフォローアップ体制が整備されている。同種末梢血幹細胞移植のための末梢血幹細胞の動員・採取を受ける健常人ドナーは比較的高用量のG-CSF投与や大量の血液体外循環によるアフェレーシスが必要であり、安全確保のために日本造血細胞移植学会と日本輸血学会により示されているガイドラインを遵守する。ガイドラインは2003年に改定され、よりドナー安全を重視したものになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato,K., Kanda,Y., Eto,T., Muta,T., Gondo,H., Taniguchi,S., Shibuya,T., Utsunomiya,A., Kawase,T., Kato,S., Morishima,Y., Kodera,Y., Harada,M., Japan

- Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:90-99, 2007
2. Kunisaki, Y., Tanaka, Y., Sanui, T., Inayoshi, A., Noda, M., Nakayama, T., Harada, M., Taniguchi, M., Sasazuki, T., Fukui Y. DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells. *J Immunol* 176: 4640-4645, 2007
 3. Sakoda, Y., Hashimoto, D., Asakura, S., Takeuchi, K., Harada, M., Tanimoto, M., Teshima, T. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 109:1756-1764, 2007
 4. Horiuchi, T., Kiyohara, C., Tsukamoto, H., Sawabe, T., Furugo, I., Yoshizawa, S., Ueda, A., Nakamura, T., Tada, Y., Kimoto, Y., Mitoma, H., Harashima, S., Yoshizawa, S., Shimoda, T., Okamura, S., Nagasawa, K., Harada, M. A functional M196R polymorphism of tumor necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: A case-control study and a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 66: 320-324, 2007.
 5. Kawano, A., Shimoda, S., Kamihira, T., Ishikawa, F., Niino, H., Soejima, Y., Taketomi, A., Maehara, Y., Nakamura, M., Komori, A., Migita, K., Ishibashi, H., Azuma, M., Gershwin, M. E., Harada, M. Peripheral tolerance and the qualitative characteristics of autoreactive T cell clones in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 179(5):3315-3324, 2007
 6. Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H., Tamimoto, Y., Kimoto, Y., Uchino, A., To, K., Harashima, S., Hatta, N., Harada, M. Mechanism for cytotoxic effects of anti-TNF- α agents on transmembrane TNF-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008 (in press)
 7. Miyagawa, H., Yamai, M., Kiyohara, C., Tsukamoto, H., Kimoto, Y., Nakamura, T., Lee, J-H., Tsai, C-Y., Chiang, B-L., Shimoda, T., Harada, M., Tahira, T., Hayashi, K., Horiuchi, T., Association of polymorphisms in complement component C3 gene with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2008 (in press)
 8. Tamimoto, Y., Horiuchi, T., Tsukamoto, H., Kiyohara, C., Niro, H., Miyagawa, H., Nakasone, A., Mitoma, H., Kimoto, Y., Uchino, A., Muta, K., Abe, Y., Inoue, Y., Ueda, A., Nakashima, H., Tada, Y., Nagasawa K, Yoshizawa S, Shimoda T, Harada M. A dose-escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus and Evans' syndrome: Immunological analysis of B cells, T cells

and cytokines. Rheumatology 2008 (in press)

2. 学会発表

1. Ishikawa F, Harada M: Studying biology of human hematopoietic and leukemic stem cells using a novel xenograft system (Special Lecture). Join meeting of 11th congress of the international society of hematology, Asia-Pacific division and 12th congress of the Asia-Pacific bone marrow transplantation. Beijing, China, September 22, 2007
2. Harada M: Studying human leukemic stem cells in mice (Special Lecture). 1st Chinese hematological medical doctor association forum. Beijing, China, May 19, 2007
3. Takenaka K, Prasolava TK, Wang JC, Mortin-Toth SM, Gan OI, Khalouei D, Dick JE, Danska JS: Identification of a new genetic determinant controlling human hematopoietic stem cell engraftment. Atlanta, USA, December 8-11, 2007
4. Saito N, Ishikawa F, Shimoda K, Yoshida S, Saito Y, Fukata M, Kawano N, Shulz LD, Akashi K, Harada M: Transplantation of primary human CD34+CD38-Hematopoietic stem cells recapitulates idiopathic myelofibrosis in the NOD/scid/IL2rgKO mice. Atlanta, USA, December 8-11, 2007
5. Shide K, Shimoda H, Kumano T, Karube K, Kameda T, Oku S, Takenaka K, Suzuki K,

Kubuki Y, Harada M, Shimoda K:
Expression of V617F Jak2 in mice leads to MPD mimicking human ET, idiopathic myelofibrosis and PV. Atlanta, USA, December 8-11, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究補助金（再生医療等研究事業）

骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立
並びにドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究

平成 19 年度分担研究報告書

分担研究者	一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科	血液・腫瘍内科学
研究協力者	内山 卓	京都大学大学院医学研究科	血液・腫瘍内科学
	島崎千尋	京都府立医科大学大学院	血液・腫瘍内科学
	豊嶋崇徳	九州大学病院	遺伝子・細胞療法部
	丸屋悦子	NPO	HLA 研究所
	佐治博夫	NPO	HLA 研究所

研究要旨：母子間マイクロキメリズムを指標とした非遺伝母 HLA 抗原 (non-inherited maternal HLA antigens, NIMAs) 相補的血縁者間移植の長期的な安全性と有効性を検討するため、移植後 3 年以上の生存例を対象として、慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)、免疫抑制剤の投与状況、臓器合併症の程度を明らかにするための調査研究を実施した。平成 13 年度から「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班などにおいて実施された NIMA 相補的血縁者間移植全国登録研究への参加施設のうち 10 施設から 16 例の 3 年以上生存例が報告された。観察期間中央値 57 ヶ月（範囲 38-74 カ月）の時点において 13 例（81%）が寛解生存中、1 例が原病再発後生存中であったが、2 例は移植後非感染性肺合併症のため死亡していた。また、13 例に広範型慢性 GVHD が経験されており、標的臓器毎の検討では特に皮膚・肺に中等症以上の障害が見られる頻度が高かった。一方、最終観察日の時点までに免疫抑制薬の投与が中止可能となっている例が 8 例存在し、HLA 複数抗原不一致の存在にもかかわらず、一部の例では、レシピエントとの間に長期的な免疫寛容が成立していることが示唆された。GVHD 発症リスクの予測や、NIMA への寛容機構の免疫学的解明など、依然多くの課題が存在するものの、適切な幹細胞ソースを見出せない難治性造血器腫瘍に対する代替的移植法として、本移植法の臨床応用には今後も検討の余地が残されているものと考えられた。

A. 研究の背景と目的

細胞移植療法の適応拡大に伴い、現在、本邦においては年間 2,500 例以上の同種造血細胞移植が行われているが、少子高齢化などを背景として、そのおよそ 6-7 割程度では HLA 一致同胞以外の幹細胞ソースが使用されている。HLA 一致同胞が得られない場合、現在、最も標準的と看做されているドナーは、

HLA 遺伝子群のアリル型が可能な限りレシピエントと一致した成人非血縁者である。実際、本邦の成人非血縁ドナープールはすでに 30 万人を超えており（平成 20 年 1 月末時点）、非血縁者間骨髄移植を希望する 93%以上の患者に対して、HLA-A, -B, -DR が抗原レベルで一致したドナー候補者を検索することが可能となっている。しかし、アリル型レベルでの

適合性まで検討を行った場合には、適切な候補者を見出すことが困難となる場合も多く、年間の国内新規登録患者に対する移植実施件数の割合は、概ね 60%程度にとどまっている。一方、HLA 適合性の基準が緩やかであることから、急速に汎用されつつある非血縁者間臍帯血移植においては、生着不全に代表される移植後早期合併症の発症リスクが高いことが大きな課題とされており、潜在的な同種造血幹細胞移植の需要を充足するためには、依然として新たな幹細胞ソースを積極的に開発する必要があると考えられる。

「非遺伝母 HLA 抗原 (non-inherited maternal HLA antigens, NIMA) 相補的血縁者間造血幹細胞移植」は、妊娠中の母子間に成立する相互の非自己 HLA [inherited paternal antigens (IPA) あるいは NIMA] に対する双方向性の免疫寛容が、一部の個体においては妊娠の終了後も部分的に持続している、という仮説に基づき、特に非共有ハプロタイプ上の HLA-A, -B, -DR 抗原に複数の不一致が存在する HLA ハプロアイデンティカルな血縁者の中から、IPA や NIMA の不一致が存在するドナーを選択して行なう実験的な HLA 不一致移植方法である。2001 年以降、特に末梢血中における母子間マイクロキメリズムの存在をドナー選択の指標として、本移植法の proof of principle とも看做せる症例報告が本邦より相次いで行われたことを受け、当研究班の前身に当たる「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班（平成 13-14 年度）および「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班（平成 15 年度）においては、全国の造血細胞移植施設を対象とする NIMA 相補的血縁者間移植

の追跡調査研究を実施した。この研究では、末梢血に母子間マイクロキメリズムが証明されたドナーから実施された 35 例の難治性造血器腫瘍に対する短期的移植成績の解析が行なわれ、評価可能 34 例中 8 例に III 度以上急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease) GVHD の発症を認めたものの、3 年生存率は 38%に達しており、適切なドナーを見出せない場合の代替的移植法としては検討に値するものと考えられた。一方、この調査研究に並行して、難治性白血病を対象とする単一の GVHD 予防プロトコールによる前向き臨床試験も開始されたが、第 I 相試験に登録された 10 例中 4 例において比較的重篤な急性 GVHD が経験され、試験中止基準は満たさなかったものの、母子間マイクロキメリズムによるドナー選択のみでは、確実に寛容効果を予測することは困難である可能性が示唆される結果となった。

周知のように、造血幹細胞移植後の生活の質には、GVHD の存在が強く負の影響を与えることが知られている。GVHD が重篤化していない場合、HLA 適合者間の同種造血幹細胞移植では、ほとんどの症例において最終的には免疫抑制剤を中止することが可能となるが、複数の HLA 抗原に GVH 方向の不一致が存在するドナーから T 細胞除去を用いずに骨髄あるいは動員末梢血の移植が行なわれた場合の慢性 GVHD の臨床的特徴や免疫抑制薬依存性の詳細は全く不明といわざるを得ない。そこで、本研究では、NIMA 相補的造血幹細胞移植後 3 年以上の長期生存が得られた例を対象として、慢性 GVHD の臓器別発症頻度・重症度を含めた遅発性合併症に関する後方視的な調査を実施することとした。

B. 研究方法

本研究は文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して計画され、名古屋第一赤十字病院倫理委員会および京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施された。

調査対象施設は、ヒトゲノム・再生医療等研究事業「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班（平成 13-14 年度）および「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班（平成 15 年度）において実施された「NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植」の症例登録研究（2000-2004 調査研究）への参加した 16 施設とした。事前の調査により、それらのうち移植後 1 年以上の生存例の存在が確認された 10 施設 11 診療科に調査票を送付し、以下の事項に関する横断的調査を実施した。

- ①移植後の最終観察日までの生存日数。
- ②最終観察日における原疾患の状態、Karnofsky performance scale（16 歳未満の場合には Lansky scale を使用）、転帰（死亡している場合には、主要な死亡原因）。
- ③最終観察日における免疫抑制剤内服の有無。有の場合には具体的な使用薬剤。
- ④移植後の慢性 GVHD の有無、程度、発症様式。
- ⑤米国 National Institutes of Health Chronic GVHD Diagnosis and Staging Working Group の基準（Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11:945）、による各標的臓器別（皮膚、口腔、眼、消化管、肝、肺、関節・筋膜）の慢性 GVHD の評価（観察期間中における最重症

時の症状を評価）。

⑥慢性 GVHD 以外の重篤な移植関連合併症。

なお、原疾患再発などのため異なるドナーからの再移植を実施されている場合には、再移植のための移植前処置が開始される前日までを調査対象期間とすることとした。

C. 研究結果

資料 A-1 に調査対象となった 16 例の背景を示す。観察期間の中央値は 57 ヶ月（範囲 38~74 ヶ月）であり、最終観察日の時点において 13 例が Karnofsky performance scale（調査時 16 歳未満の場合は Lansky scale）中央値 90%（範囲 70~100%）の状態 で生存中であった。これらの 16 例中 8 例では、免疫抑制薬の投与が中止可能となっており、中止までに要した移植後日数の中央値は 571 日（範囲 88~1412 日）であった。免疫抑制薬が中止されていた 8 例と、免疫抑制薬を継続中であった 8 例の背景因子の比較を表 A-2 に示す。免疫抑制薬継続中の群で、年齢中央値が高い傾向にあった以外、ドナーのタイプ、GVH 方向の不一致 HLA 抗原数（HLA-A, -B, -DR）、使用移植片、両群の背景に明らかな相違は認められなかった。

慢性 GVHD は 15 例（限局型 2 例、広範囲型 13 例）に出現しており、最近、National Institutes of Health Chronic GVHD Diagnosis and Staging Working Group から提案されている scoring system に基づく中等症以上の臓器障害が報告された頻度は、肺（score 2 以上の頻度 31%）、皮膚（26%）、眼（19%）、肝（13%）、関節/筋膜（13%）の順に高かった（資料 A-3）。これらのうち、皮膚と肺では score 3（重症）に相当する障害が 5 例において経験されており、そのうち 2 例は、慢性 GVHD を背景とする閉塞性細気管支炎により死亡に至っていた。

D. 考察

現在までの NIMA 相補的血縁者間移植の経験から、ドナー末梢血における母子間マイクロメリズムの存在は必ずしも確実に IPA や NIMA への寛容を予測する指標とはなり得ないことが示唆されており、本移植法の安全性を確立するための最大の課題は、従来の HLA 複数抗原不一致移植と同様に、急性 GVHD の克服であるという認識が持たれている。今回の調査研究は、本移植後の安全性と有用性の適切な評価に当たっては、さらに移植後遅発性合併症の実態を明らかにすることも必要という立場から、移植後3年以上の生存例を対象として、原疾患再発の有無、慢性 GVHD による臓器障害の程度、免疫抑制薬の投与期間などに関する検討を行った。施設数も限定された小規模な後方視的調査であり、症例選択の偏りなどの影響も考慮する必要はあるが、80%以上の例に広範型慢性 GVHD の発症を認め、肺や皮膚に比較的重篤な症状が出現する頻度が高かったことは、NIMA 相補的血縁者移植後における GVHD の克服は長期生存例においても決して容易ではないことをあらためて示唆する結果と考えられる。しかし、その一方、1例を除く全例が原疾患の寛解を維持しており、無病生存例における performance status は必ずしも低くなかったこと、調査対象の半数において免疫抑制薬が中止可能となっていたことは、HLA 抗原に複数の GVH 方向の不一致が存在するドナーから T 細胞除去を用いずに移植を行った場合にも、一定の条件下では、レシピエント同種抗原に対する免疫寛容が成立する可能性を示唆する貴重な知見と考えられる。今後、本移植法の proof of principle を再度確立するためにも、IPA あるいは NIMA に対する獲得免疫寛容の成立機序を

免疫学的に明らかにしていくための基礎研究を継続していくことが必要と考えられる。

E. 結論

NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞後の長期生存者においては、皮膚・肺に比較的重篤な慢性 GVHD が出現する頻度が高いものの、一部に免疫抑制薬を中止可能である例も存在し、通常の HLA 一致血縁者間・非血縁者間の移植と同様に移植片との免疫寛容が成立し得ることが示唆された。

今後、本移植法の有用性と限界を明らかにするためには、動物実験などによる基礎免疫学的な検討をさらに行っていくとともに、適切な臨床試験の継続が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

G. 研究発表

論文発表

Chonabayashi K, Kondo T, Tanaka Y, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T. Sustained complete remission of refractory enteropathy-type T-cell lymphoma following reduced-intensity unrelated cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007 ;40:905-906.

Yamamoto R, Takaori-Kondo A, Kanda J, Imada K, Ichinohe T, Ishikawa T, Ohmori K, Uchiyama T. Durable remission of large B-cell lymphoma transformed from lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia successfully treated with sequential immunochemotherapy followed by reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;

41: 591-593.

Kitawaki T, Kadowaki N, Kondo T, Ishikawa T, Ichinohe T, Teramukai S, Fukushima M, Kasai Y, Maekawa T, Uchiyama T. Potential of dendritic cell immunotherapy for relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, shown by WT1 peptide- and keyhole limpet hemocyanin-pulsed, donor-derived dendritic cell vaccine for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2008 ;**83**:315-317.

Muramatsu H, Kimura S, Ichinohe T, Ashihara E, Ishikawa T, Maekawa T, Uchiyama T.: Consulting clinic for related family donors in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Mar 10; [Epub ahead of print]

学会発表

Aoyama K, Matsuoka K-I, Hashimoto D, Ichinohe T, Harada M, Tanimoto M, Teshima T. Breast-feeding mediates fetomaternal tolerance and improves outcome of allogeneic bone marrow transplantation. 49th annual meeting of American Society of Hematology. Atlanta, Georgia, December 8-11, 2007.

Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, Blumberg N, Mehta J, Sohn S-K, Uchiyama T. Individual patient data-based meta-analysis of cohort studies comparing clinical outcomes of ABO mismatched or matched stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. 34th annual meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Florence, Italy, March 30-April 2, 2008.

島崎千尋、一戸辰夫、濱口元洋、渡辺 新、石田宏之、吉原隆夫、森本 哲、魚島伸彦、足立壮一、犬飼岳史、澤田明久、岡 宏次、伊藤 満、日野雅之、諫田淳也、内山 卓、小寺良尚. T細胞非除去 NIMA 不一致血縁者間移植長期生存例における慢性GVHDの検討。第30回日本造血細胞移植学会。大阪、2008年3月1日。

H. 知的財産権の出願状況

特になし。

資料 A : 「NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植後の遅発性合併症に関する調査」

表 A-1: 調査対象例の背景

年齢/性*	診断	移植時病期	ドナー	GVH方向 不適合HLA抗原	移植片	慢性GVHD	移植後 生存期間(月)	最終観察日 における状態	KPS/LPS
21M	AML	Refractory	NIMA-sib.	B+DR	PB	L	38+	Alive inCR	100%
9M	AML	Refractory	NIMA-sib.	A+B	BM	E	44+	Alive inCR	90%
42F	PCM	Refractory	NIMA-sib.	A+B+DR	PB	E	49+	Alive with disease	<40%
3M	AML	Refractory	Mother	A+B	BM	E	51	Died of BO	0
14M	CML	BP	Mother	B+DR	BM	N	52+	Alive inCR	100%
44M	ALL	CR>1	NIMA-sib.	A+B+DR	PB	E	52	Died of BO	0
2M	CML	CP1	NIMA-sib.	A+B+DR	BM	E	56+	Alive inCR	100%
17M	DLBCL	Refractory	Mother	A+B+DR	PB	E	56+	Alive inCR	90%
48M	PCM	Refractory	NIMA-sib.	A+B+DR	PB	E	58+	Alive inCR	80%
31F	AML	Refractory	NIMA-sib.	A+B+DR	PB	E	60+	Alive inCR	90%
11M	ALL	CR>1	Mother	A+DR	BM	L	63+	Alive inCR	100%
16F	ALL	Refractory	Mother	B+DR	PB	E	63+	Alive inCR	80%
37F	AML	CR>1	NIMA-sib.	B+DR	PB	E	63+	Alive inCR	70%
56F	CML	BP	Daughter	B+DR	PB	E	65+	Alive inCR	100%
32M	CML	CP1	Mother	B+DR	PB	E	73+	Alive inCR	70%
13F	2ry AML	CR1	NIMA-sib.	B+DR	PB	E	74+	Alive inCR	100%

略語 : AML, acute myeloid leukemia; PCM, plasma cell myeloma; CML, chronic myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; BP, blastic phase; CR, complete remission; CP, chronic phase; NIMA-sib, non-inherited maternal antigen-mismatched HLA-haploidentical sibling; PB, peripheral blood; BM, bone marrow; N, not developed; L, limited; E, extensive; BO, bronchiolitis obliterans; KPS, Karnofsky performance scale; LPS, Lansky performance scale. *移植実施時の年齢.

表 A-2: 免疫抑制薬中止群と継続群の間における背景因子の比較

	免疫抑制薬中止群 (n=8)	免疫抑制薬継続群 (n=8)
移植時年齢中央値(範囲)	15* (2-44)	35* (3-56)
性		
男	5	5
女	3	3
ドナー		
NIMA相補の同胞	5	4
娘	0	1
母親	3	3
GVH方向不適合HLA抗原数		
2抗原	5	5
3抗原	3	3
使用移植片		
末梢血	5	6
骨髓	3	2

*P=0.2 (Mann-Whitney U test)

表 A-3: 臓器別慢性 GVHD 重症度

	#N of evaluable patients	Score 0 none	Score 1 mild	Score 2 moderate	Score 3 severe
PS	14	6 (43%)	7 (50%)	1 (7%)	0
Skin	16	5 (31%)	7 (44%)	2 (13%)	2 (13%)
Mouth	15	10 (67%)	5 (33%)	0	0
Eyes	16	10 (63%)	3 (19%)	3 (19%)	0
GI tract	16	14 (88%)	2 (13%)	0	0
Liver	16	10 (63%)	3 (19%)	3 (19%)	0
Lungs	16	9 (56%)	2 (13%)	1 (6%)	4 (25%)
Joint/fascia	16	12 (75%)	2 (13%)	2 (13%)	0

略語：PS, performance status.

臓器障害の評価は最も症状が強かった時期の状態を Filipovich AH, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-56.の基準に基づいて行なった。

調査参加施設(調査協力医師)

(五十音順、敬省略)

大阪市立大学医学部附属病院 血液内科 (日野 雅之)
 大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科 (澤田 明久、河 敬世)
 川崎医科大学附属病院 血液内科 (伊藤 満)
 京都大学医学部附属病院 小児科 (足立 壮一)
 京都府立医科大学 血液・腫瘍内科 (島崎 千尋)
 鈴鹿回生総合病院 内科 (岡 宏次)
 中通総合病院 小児科 (渡辺 新)
 名古屋医療センター 血液内科 (濱口 元洋)
 松下記念病院 小児科 (吉原 隆夫)
 松下記念病院 内科 (魚嶋 伸彦)
 山梨大学医学部附属病院 小児科 (犬飼 岳史)

資料 B: 「FK506 を GVHD 予防に用いた
NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植に関する臨床試験」

表 B-1: 登録全症例の背景因子

試験相	年齢/性	診断	移植時病期	ドナー	GVH/HVG方向 不適合HLA抗原数	移植片	急性GVHD 重症度	慢性GVHD	最終観察日における状態
P-I	15F	AML	Refractory	Mother	2/2	PB	0	N	Died of relapse
P-I	14M	CML	BP	Mother	2/2	BM	I	N	Alive in CR
P-I	20F	AML	Refractory	NIMA-sib.	3/2	PB	III	UE	Died of relapse
P-I	24F	AML	Refractory	Mother	2/2	BM	0	UE	Died of disease progression
P-I	23M	AML	Refractory	Mother	2/3	PB	III	E	Alive in CR
P-I	35M	AML	Refractory	NIMA-sib.	3/3	PB	III	E	Alive in CR
P-I	21M	AML	Refractory	NIMA-sib.	2/2	PB	II	L	Alive in CR
P-I	49F	ATL	Refractory	Daughter	2/2	BM	UE	UE	Died of infection
P-I	40F	AML	Refractory	NIMA-sib.	3/2	BM	III	N	Died of relapse
P-I	22M	AML	Refractory	NIMA-sib.	2/3	PB	0	E	Died of disease progression
P-II	14M	ALL	CR2	Mother	2/3	BM	0	L	Alive in CR
P-II	45M	ALL	Refractory	NIMA-sib.	2/1	BM	I	E	Alive in CR

略語：P-I, phase I; P-II, phase II; UE, unevaluable.その他は表 A-1 の略語を参照。

表 B-2: 評価可能 11 症例の II 度以上急性 GVHD 累積発症率

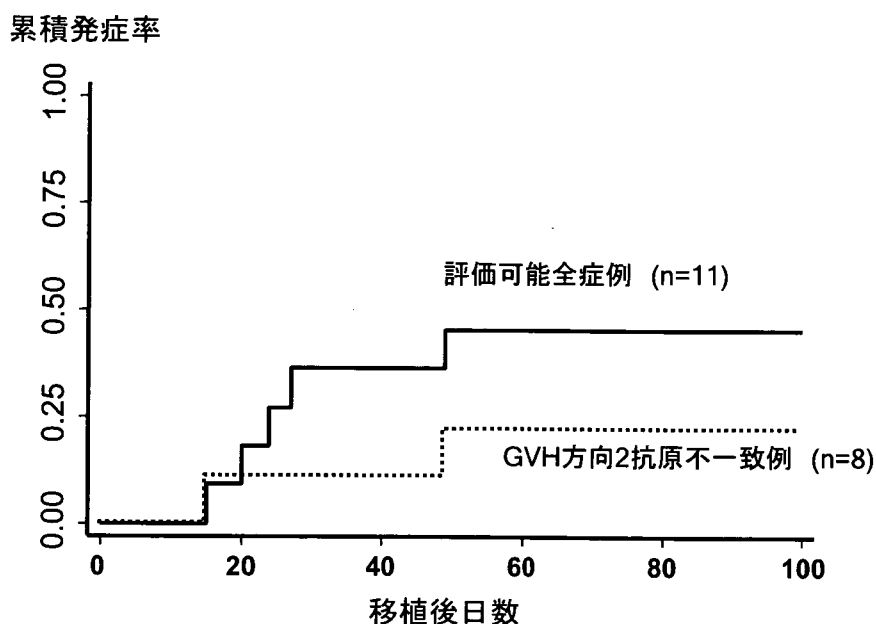
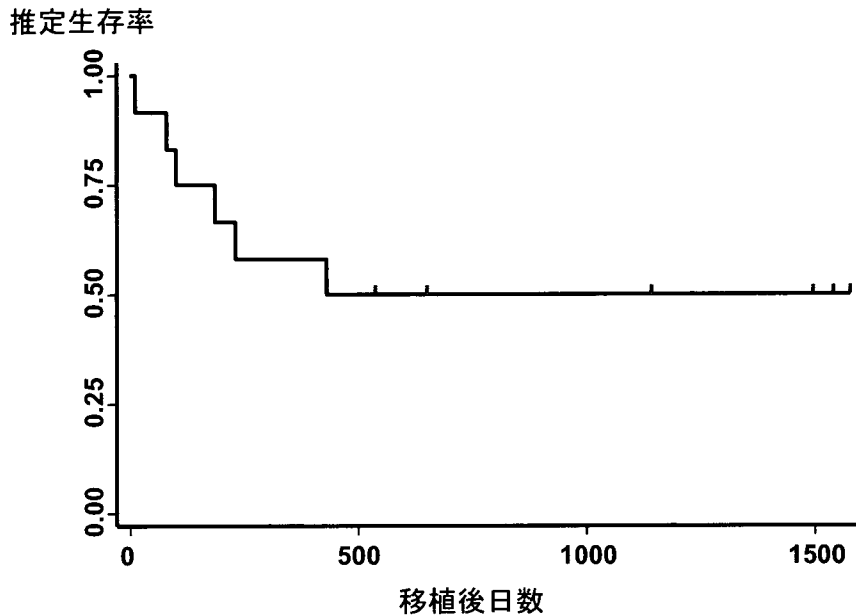


表 B-3: 登録 12 症例の Kaplan-Meier 法による全生存率



試験参加施設(試験分担医師)

(五十音順、敬省略)

- 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 (吉岡 聡、山本 玲)
- 京都大学医学部附属病院 小児科 (足立 壮一)
- 京都府立医科大学 血液・腫瘍内科 (淵田 真一、島崎 千尋)
- 京都府立医科大学 小児科 (森本 哲)
- 済生会前橋病院 血液内科 (土岐 典子、初見 菜穂子)
- 中通総合病院 小児科 (渡辺 新)
- 名古屋医療センター 血液内科 (田淵 貴大、加藤 千明、濱口 元洋)
- 名古屋第一赤十字病院 血液内科 (大庭 拓)
- 浜の町病院 血液内科 (権藤 久司、牟田 毅、衛藤 徹也)
- 松下記念病院 小児科 (吉原 隆夫)
- 山田赤十字病院 内科 (水谷 実、玉木 茂久)

試験分担医師は試験登録時点での所属施設に基づき記載