

E. 結論

ドナー造血前駆細胞より分化する，レシピエント胸腺由来のドナーT細胞によって，慢性GVHDがおきることが示された．このドナーT細胞はドナー応答性であり，慢性GVHDと自己免疫疾患の類似性を考える上で興味深い．また従来からいわれてきたTh2応答性以外にもTh1応答性と慢性GVHDの関連性も明らかになった．

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 移植片対宿主病に対する免疫抑制剤の効果の解析 』

分担研究者 日野 雅之 大阪市立大学大学院医学研究科/血液病態診断学 教授

研究要旨

急性移植片対宿主反応(aGVHD)は造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植後の最も重要な合併症の一つである。HLA 不適合移植や非血縁者間移植で重症化しやすく、その適切な治療が生命予後に影響する。aGVHD の治療は初期治療として副腎皮質ステロイドの全身投与が一般的だが、効果不十分な場合、有効な二次治療は確立されていない。ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、ステロイド抵抗性 aGVHD の二次治療として有効性が指摘されているが、長期間高用量ステロイドとの併用による重症感染症の合併が問題であった。このため MMF はステロイドに代えて初期治療としての有効性が期待されている。本研究では aGVHD の初期治療として MMF を投与することでその安全性と有効性を臨床的および免疫学的に検討する。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、骨髓のみならず末梢血や臍帯血にも幹細胞の存在が明らかになったことによる幹細胞源の多様化と骨髓非破壊的前処置の開発による高齢者への適応拡大から、実施例数が飛躍的に増大している。このような中で移植治療成績の向上には移植後合併症のコントロールが重要である。

同種移植後合併症の中で、移植後 100 日以内に生じる急性移植片対宿主反応(acute graft versus host disease:aGVHD)は最も重要な合併症のひとつで、ドナー由来 helper T 細胞と患者由来の抗原提示細胞との相互作用の結果、移植患者の皮膚・肝臓・消化管等の臓器が攻撃される免疫反応である。HLA 不適合移植や非血縁者間移植の際に重症化しやすく、grade III、IV 度の重症度では致命率が 80% 以上にも達するとの報告があり適切な治療が移植患者の生命予後を大きく左右する。aGVHD の治療は、初期治療として副腎皮質ステロイドの全身投与が一般的である。初期治療で効果不十分な場合、二次治療としてステロイドパルス療法や抗胸腺細胞グロブリンが使用されるが、有効性は保証されていない。

一方、ミコフェノール酸モフェチル(Mycophenolate mofetil: MMF) は核酸合成を阻害することでリンパ球増殖を抑制し強力な免疫抑制効果を発揮する薬剤で、腎移植や肝移植などの固形

臓器移植で広く用いられている。同種造血幹細胞移植ではステロイド抵抗性 aGVHD の二次治療として MMF の報告例があるが、日和見感染症の増加が問題点として指摘されている。その結果、aGVHD への有効性が認められるものの重症感染症による死亡のため二次治療としての MMF は予後の改善に繋がらないとの報告がある。

MMF で重症感染症を生じやすい原因として長期間に及ぶ高用量ステロイドとの併用が考えられ、このため aGVHD に対して効果が期待できる MMF の至適投与法の改良が必要といえる。このような背景から、MMF の至適投与開始時期として aGVHD に対する二次治療としてではなく、ステロイドに代えて初期治療としての有効性が期待される。本研究の目的として造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植後の aGVHD 発症症例に対し、初期治療として MMF を投与することで aGVHD に対する安全性と有効性を臨床的および免疫学的に検討する。

B. 研究方法

I. 対象患者と研究期間

[対象患者]

造血器疾患に対して HLA 血清型一座以上不一致の血縁者ドナーまたは骨髓バンクドナーから同種骨髓移植または同種末梢血幹細胞移植を受け、grade II 以上の aGVHD を発症し、MMF 内服可能かつ移

植時年齢 18 歳以上の患者。但し、aGVHD による下痢量が 1000ml/日を超える患者は除く。

[研究予定期間]

症例集積期間：倫理委員会承認後から 2009 年 3 月 31 日まで、症例追跡期間：倫理委員会承認後から 2010 年 3 月 31 日まで。

[予定症例数]10 例。

II. 試験方法

1. 試験デザイン

非無作為化非盲検実薬外部対照比較試験。第 II 相臨床試験

2. 投与方法、投与量、投与期間

組織学的あるいは臨床症状より grade II 以上の aGVHD と診断された後、MMF 1.5g/日（体重 40kg 以上 60kg 未満）あるいは 2.0g/日（体重 60kg 以上 80kg 未満）の内服を開始する。一日投与量を 12 時間毎に内服する。投与開始日から 7 日間は mPSL 2mg/kg の投与を併用する。

3. 検査内容

- ・ aGVHD の診断確定に必要な諸検査（皮膚生検、消化管内視鏡、肝生検、血液検査等）。
- ・ 免疫学的検討として、aGVHD 発症時・MMF 投与前・MMF 投与 3、7、14 日後および aGVHD 回復時に末梢血約 30ml を採取し、免疫担当細胞 8 種類（CD4, CD8, Th1, Th2, gd-T, NKT, myeloid DC, plasmacytoidDC）と血清サイトカイン 17 種類（IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF-a, IFN-g, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1b）の同定を行う。

4. 中止・脱落基準

- 1) 治療抵抗性の細菌・真菌・ウイルス感染症にて投与継続が困難と判断された場合
- 2) 1.0g/日に減量後も副作用が改善しない場合
- 3) 命を脅かすと判断される副作用の出現
- 4) 患者、および家族から投与中止の申し入れがあった場合
- 5) aGVHD に対して他の治療を開始された場合
- 6) 上記以外で担当医が中止すべきと判断した場合

5. 評価項目

主評価項目：aGVHD に対する治療効果(重症度の改善)

副評価項目：MMF 投与に伴う副作用、cGVHD へ

の進展率、cGVHD 重症度、感染症の発生率と重症度、1 年全生存率および無病生存率、MMF 投与過程に伴う免疫学的動態。

<倫理面への配慮>

1. 研究の安全性に対する配慮の方法

試験中に重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、診断および原因の追究に努める。試験担当医は予期しない重篤な有害事象が発現した場合には速やかに試験責任書に報告する。

2. 研究対象となる個人の人権の擁護方法

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。説明同意文書を対象患者本人に渡したうえで、内容を分かり易い言葉で説明し、文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でも、いつでもやめられること、データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守することも説明する。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。本研究は倫理委員会の承認を得た後に行う。

C. 研究結果

2007 年 3 月から 2008 年 2 月までの間に本研究の同意を得られた患者数 10 例のうち、grade II 以上の aGVHD を発症したのは 6 症例であった（60%）。このうち 1 例は高度の下痢のため本研究の適応基準から除外され、計 5 症例に対して MMF の投与を行った。aGVHD 発症部位の内訳は皮膚 40%（2/5）、腸管 60%（3/5）であった。

MMF 内服開始量は（研究方法参照）、1 症例が 1.5g/日、4 症例が 2.0g/日で、全例服用を継続できた。全症例において MMF 開始日から 7 日間は mPSL 2mg/kg を併用し、その後、漸減を行った。

aGVHD の治療結果としては全例が完全寛解に到達した（5/5, 100%）。そのうち、2 例（皮膚 1 例、腸

管 1 例)は寛解を維持した。残り 3 例は mPSL 減量中に再燃したが、うち 2 症例は mPSL 増量により再度寛解に到達したのに対して 1 症例は mPSL 不応性で、後に播種性 VZV 感染症を合併した。

MMF 投与中の感染症は 5 例中 3 症例 (60%) に認められたが (サイトメガロウイルス性腸炎 1 例、アデノウイルス性出血性膀胱炎 1 例、播種性 VZV 感染症 1 例)、残り 2 症例は感染症を発症しなかった。

MMF 投与を行った 5 症例の中で、原疾患の再発は 1 例認められたが、全症例生存している。

これらの症例に対して末梢血中の免疫担当細胞を解析した結果、MMF が有効であった症例は無効であった症例に比べて、投与後 3-7 日目のガンマデルタ型 T 細胞の増加傾向を認めた (2.62% vs 0.60%)。

血清サイトカイン 17 種類の測定は今後の追加症例と併せて一括測定する予定である。

D. 考察

grade II 以上の aGVHD を発症した 5 症例に対して初期治療として MMF の投与を行った。全症例で MMF 開始日から 7 日間は mPSL 2mg/kg を併用し、その後は mPSL の優先的漸減を行った。全症例で MMF の持続的服用が可能であった。5 症例中 3 症例が腸管型 aGVHD であり、高度の嘔吐や下痢が持続的に伴わない限り、消化器症状を伴う腸管型 aGVHD に対しても MMF は投与可能であると考えられる。治療効果として 5 症例全例に aGVHD の完全寛解が得られ MMF の有効性が示唆された。しかし、その後 3 症例は mPSL 減量中に aGVHD が再燃し、うち 2 症例は mPSL 増量により再度寛解に到達したことから、併用する mPSL の減量開始時期と減量速度の再検討が課題といえる。

MMF 投与中の感染症発症数は 5 例中 3 例 (60%) であったが (サイトメガロウイルス性腸炎 1 例、アデノウイルス性出血性膀胱炎 1 例、播種性 VZV 感染症 1 例)、感染症による死亡例は認められなかった。従来報告では、ステロイド抵抗性 aGVHD の二次治療としての MMF は、長期間高用量ステロイドとの併用で重症感染症による死亡例の増加が問題であった。本研究の結果から、ステロイドとの併用下であっても aGVHD の初期治療として MMF の安全性が示唆された。

一方、本研究の特徴の一つとして MMF の治療効果を探求する上で、末梢血中の免疫担当細胞の動態と血清サイトカイン濃度を同時測定することによる免疫学的解析があげられる。興味深いことに、MMF の有効例は無効例に比べて投与開始 3-7 日目の末梢血中ガンマデルタ型 T 細胞の割合が増加する傾向が認められた。この免疫学的意義は現時点では不明ではあるが、MMF による aGVHD の治療効果を予測する上で末梢血中ガンマデルタ型 T 細胞のモニタリングの有用性が示唆された。

以上の結果から、grade II 以上の aGVHD に対する初期治療として mPSL との併用による MMF の安全性と有効性が示唆された。今後の課題として症例蓄積と他施設共同研究による検証が必要であると考えられた。

E. 結論

aGVHD は同種造血幹細胞移植後合併症の中で最も重要な合併症の一つである。HLA 不適合移植や非血縁者間移植の際に重症化しやすく、grade III、IV 度の重症度では致死率が特に高まるため、aGVHD の適切な治療が移植患者の生命予後に大きく影響する。aGVHD の治療は、初期治療として副腎皮質ステロイドの全身投与が一般的であるが、初期治療で効果不十分な場合、有効な二次治療は確立されていない。

MMF は、ステロイド抵抗性 aGVHD の二次治療として有効性が認められるものの日和見感染症などの重症感染症による死亡のため、結果的に予後の改善に繋がらないとの報告がある。MMF 投与が重症感染症を生じやすい原因として、長期間に及ぶ高用量ステロイドとの併用によるものと考えられており、このことから aGVHD に対して効果が期待できる MMF の至適投与方法の決定が大きな課題となっている。このような背景から、MMF の至適投与開始時期として、aGVHD に対する二次治療としてではなく、ステロイドに代えて初期治療としての有効性が期待される。本研究の目的として造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植後の aGVHD 発症症例に対し、初期治療として MMF を投与することで aGVHD に対する有効性を臨床的および免疫学的に検討した。

本研究のこれまでの成果として、同種造血幹細胞移植後の grade II 以上の aGVHD に対する初期治療

としてMMFの有効性とステロイド併用下でも致死的重症感染症を認めなかった点で、その安全性も示唆された。またMMFの治療効果の検討の上で、末梢血免疫担当細胞の動態解析の有用性も示唆された。

今後の課題として、致死率の高い急性GVHDに対する新たな治療法の確立に向けて症例蓄積と他施設共同研究による検証が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対するホスカルネットの安全性と有用性に関する検討 』
分担研究者 池亀 和博 兵庫医科大学／血液内科 講師

研究要旨

同種造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対し、現在本邦では ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。海外においては、foscarnet が一般医療に使用されており、安全性・有用性が確立していることから、本邦の移植臨床現場においても foscarnet が使用されている現実がある。そこで日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、その有効性および安全性を明らかにし、本邦での保険適応拡大の公知申請を行う。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後の CMV 感染症は、最も頻度の高い日和見感染症であり、移植の予後に大きく影響する。海外においては、同種造血幹細胞移植後の CMV 感染症に対し foscarnet が一般医療に使用されており、安全性・有用性が確立している。本邦においては、現在 ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。

本邦では foscarnet は「AIDS に合併する CMV 網膜炎」が唯一の保険承認病名であり、造血細胞移植後の CMV 感染症には承認されていない。しかしながら実際には、血球減少時の CMV 感染症の治療や臨床的な ganciclovir 耐性例を中心に使用されていると考えられる。すなわち本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないためにかえって十分な有効性や安全性の情報がないままに、治療に用いられていることが想定される。

今後の造血幹細胞移植時における保険適応取得を鑑み、日本造血細胞移植学会がその有効性および安全性に関する情報を把握し、公知であることを示す必要がある。そこで本研究では、日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、造血細胞移植後 CMV 感染症に対する foscarnet の安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本邦における同種造血幹細胞移植施設、各施設に対し郵送でアンケートを行う。アンケートは 2 回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し foscarnet を使用した経験の有無と症例数。「使用歴有り」の症例については日本造血細胞移植学会 (JSHCT) の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細は TRUMP から抽出される。TRUMP に既に foscarnet 投与歴が記録されている例は、自動的に 2 回目のアンケートに含められる。

2 回目のアンケートは foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査する。以下に調査項目を示す。

- ・ 前治療について(CMV に対する ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 投与期間中の腎機能データ (UN, Cre)
- ・ あれば Pharmacokinetics のデータ
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とする。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。

<倫理面への配慮>

今回の全国調査は、「疫学研究に関する倫理指針」の第3-7-(2)-(2)；人体から採取された資料を用いない場合のうち、イ；既存資料等のみを用いる「観察研究」に位置づけられる。後方視的な調査でもあるため、研究対象者から「説明・同意文書」によるインフォームド・コンセント(IC)の取得は行わない。追加調査によって得られたデータもまた「疫学研究に関する倫理指針」に記載されている「既存資料」と解釈できるため、ICの取得は行わない。ただし研究を実施していることが一般に周知されるよう、造血細胞移植学会のホームページで本研究の実施を開示する。収集されたデータには個人情報が含まれないが、万一の場合に備えデータを保存したコンピューターや記憶媒体に対しては厳重な施錠管理を行う。

C. 研究結果

海外（CDC、ドイツ血液学・腫瘍学会）のガイドラインでは、CMV感染症に対して foscarnet は ganciclovir の代替薬として位置づけられている。本邦における実際の使用状況については、foscarnet 使用実態調査のアンケート結果を待つこととなる。しかしながら現時点で明らかな事実として、foscarnet の現行保険適応である「AIDSに合併するCMV網膜炎」に反し、AIDS 診療拠点病院以外での使用実績があること、AIDS 関連日和見感染症の発現率は低下している一方、foscarnet 出荷数は年々増加していることが挙げられ、保険適応外での foscarnet 使用が伺われた。

D. 考察

foscarnet は ganciclovir に見られるような骨髄抑制の副作用が少なく、CMV に対する有効性は ganciclovir と同等であることから、造血幹細胞移植時の CMV 感染症での使用は理にかなっている。本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないために、かえって十分な有効性や安全性の情報がないままに治療に用いられていることが想定される。むしろ

学会（日本造血細胞移植学会）が使用状況を把握したうえで安全性と有効性を評価し、必要ならば保険適応拡大の申請を行うことが健全な医療の姿であると考えられる。

E. 結論

海外においては foscarnet の安全性と有効性は確立していると考えられ、すでに一般医療として造血幹細胞移植時にも用いられている。本邦においても、このような国際的情報を背景として、保険適応外での foscarnet 使用が想定される。今後、日本造血細胞移植学会における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態調査により、安全性と有効性が公知となれば、これをもとに本邦での保険適応拡大の公知申請は可能と期待され、より健全な形で移植医療が提供されれば、医療者および患者にとって益するところ大であると考えられる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査 』
分担研究者 萩原 将太郎 国立国際医療センター／血液内科 医長

研究要旨

同種造血細胞移植療法は年々その数が増加している。しかし、同種移植は移植片生着後も長期に渡って合併症のマネジメントが必要であり、移植後患者の生活の質を維持するためには、人的・時間的資源を要する。造血幹細胞移植患者の長期フォローの実態を調査し、現状における問題点を抽出するとともに標準的フォローシステムの在り方について検討するため、全国の移植施設に対して長期フォローに関する調査を実施する。

A. 研究目的

近年、移植技術の向上と患者ニーズの増加により、同種造血細胞移植療法は、年々その数が増加し、現在では、骨髄移植推進財団を介した非血縁同種骨髄移植だけでも年間1000例に迫る勢いである。しかし、同種移植は移植片生着後も長期に渡って合併症のマネジメントが必要であり、移植後患者の生活の質を維持するためには、患者と共に医療スタッフの相当の努力を要する。これまで、移植数、生存数などの調査は行なわれてきたが、慢性GVHDや晩期障害などに対する長期フォローアップシステムの実態は不明である。

今回、我々は我が国における造血幹細胞移植患者の長期フォローの実態を調査し、現状における問題点を抽出するとともに、これからのフォローアップシステムの在り方について考察する。

B. 研究方法

本研究は、全国の移植施設を対象として調査を行うものであり、高い回収率と有効な回答を得ることが求められる。そのため、以下の2段階に分けて研究を実施した。

第1段階は、造血幹細胞移植患者の長期フォローにおける実態を把握するための調査アイテムの開発である。調査項目を網羅した半構成的質問紙を作成し、任意の10施設の協力を仰ぎ、質問紙の妥当性につき評価を実施、改良を行う。

第2段階では、骨髄移植推進財団認定移植施設すべてに対して調査を実施し、解析を行う。

- ① 研究対象
骨髄移植推進財団認定移植施設 191 施設
- ② 方法
半構成的質問紙を用いた郵送による調査
- ③ 調査項目
 1. 施設規模、入院患者数、移植患者数、医師数
 2. 当該施設での1年以上の長期フォロー患者数と、フォローの方法
 3. 1人の医師が受け持つ外来における長期フォロー患者数と、診療時間
 4. 移植専門外来の有無、長期フォローにかかわっている医師以外の職種の有無
 5. 現在通院中あるいは生存中の慢性GVHDと診断された患者数
 6. 慢性GVHDの診断方法
 7. 慢性GVHDの評価方法、重症度分類
 8. 慢性GVHDの治療方法：全身療法、局所療法
 9. 慢性GVHDの症状緩和を目的としたケア、セルフケアの方法
 10. 移植後の患者に対する指導体制および指導内容
 11. QOLの評価実施の有無、評価方法
 12. 入院から外来へのTransitionの方法
- ④ 解析
質問紙の妥当性・信頼性の検討
調査結果については統計解析および自由記述に関する因子分析を行う

<倫理面への配慮>

疫学研究に関する倫理指針に則り調査を実施する。個人情報保護等に配慮し、報告内容において個別の施設名は非公開とする。研究結果の公表の際には、患者情報および施設が特定されないように、情報は厳重に管理する。

C. 研究結果

造血幹細胞移植患者に対する長期フォローアップの実態調査を開始した。まず、別紙にしめす質問紙を開発し、任意の10施設を対象に予備調査を実施した。今後、予備調査に基づく質問紙の妥当性・信頼性を検討したうえで、全国196施設を対象とした本調査を行う。

D. 考察

造血幹細胞移植後の患者は様々な合併症を引き起こすリスクが高く、合併症マネジメントのために長期にわたるフォローが必要である。移植患者のQOLを維持するための、質の高いフォローアップ診療・ケアが求められている。しかし、その反面、移植施設における設備・人的資源・時間的資源の確保は十分であるとは言い切れない。今回、全国の移植施設に対して実態調査を行うことにより、我が国における造血幹細胞移植後患者の長期フォローアップ体制の実態を明らかにし、問題点の提起と改善策について検討してゆく必要がある。

E. 結論

本年度は、全国調査のための予備調査を施行した。今後、本調査実施にあたり予備調査の解析が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 骨髄破壊的前処置を用いた同種移植時の低用量 ATG を組み合わせた GVHD 予防法の検討 』
分担研究者 畑中 一生 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院/内科 医長

研究要旨

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F、ゼットブリン®) は移植の治療薬としては認可されていない。一方、海外では3種類の ATG が、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHD や治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。日本でも、HLA 一致血縁ドナーが見つからない患者を対象に行われる代替ドナーからの同種移植では、GVHD のリスクが非常に高く、この合併症の克服により移植治療の生存率は向上し、治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。この班研究にて、現状での使用状況を全国調査し、結果の解析により治療プロトコルを作成し、前向き臨床試験を実施する。

A. 研究目的

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F、ゼットブリン®) は、日本では、重症・中等症の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法としてのみ保険認可されている。一方、海外では3種類の ATG が、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHD や治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法ではあるが、一方では治療関連合併症による移植関連死亡も多いことが問題となる。特に、HLA 一致血縁ドナーが見つからない患者を対象に行われる骨髄バンクや臍帯血バンクドナーあるいは HLA 不一致血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種移植では、GVHD や感染症のリスクが非常に高く、これらの合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、引いては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。

海外では、GVHD の予防・治療薬として ATG-F が標準治療薬として広く用いられており、安全性・有効性等に係るエビデンスが蓄積されている。しかし我が国では、これらの薬剤の移植分野における保険適応はなく、稀少疾患領域であるなどの理由で企業治験による適応拡大も行われる見込みはない。抗がん剤を始めとする薬剤承認においては、標準的治療薬の根拠を海外データに頼ることも多いが、移植

医療の根幹となる同種免疫反応には人種差が大きいことが広く知られており、これらの薬剤の適切な使用に関しては我が国独自のエビデンスが必要とされている。

そこで本研究の目的は、ATG-F の我が国での効能追加に直結する厳正な臨床研究を行い、日本人におけるエビデンスの確立に資する。さらに、当該企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究結果と共に、国内での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を得るための申請データ作成を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。

ATG-F が我が国においても適応が拡大され GVHD に関連する治療関連合併症を減少させることが可能となれば、同種造血幹細胞移植後の生存率が向上し、ひいては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大し、国民の難治性がんに対する有効な標準治療法の開発につながる。またこの研究を通じて、移植領域で必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

まず、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG-F、ゼットブリン®)の国内での使用実績の調査を行い、全国調査のプロトコル原案を作成する。日本造血細胞移植学会と骨髄移植推進財団の担当部署において、解析内容やデータ収集の具体的な方法、倫理面での配慮などについての慎重な審査が行われ、許可が得られ次第、最終的な修正を加えた調査票を各施設に送付し、回収できた症例についての解析を行う予定である。研究班会議や学会等での公表の後、得られた結果から投与量や投与時期などを検討し、可能な限り早急に、同種移植の前処置としての治療プロトコルの前向き臨床試験を開始する予定である。以下に全国調査の方法についての概略を示す。

(対象) 2001年4月から2005年12月の移植実施例(4年8カ月間)

- 1) 疾患: 全ての血液疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群および再生不良性貧血)
- 2) 移植種類: 全ての移植(骨髄、末梢血、骨髄+末梢血、臍帯血およびその他)
- 3) ドナー種類: 全てのドナー(同種、一卵性同胞、同胞、異父・異母同胞およびその他)
- 4) 移植回数: 全て

【方法】日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団が所有する全国移植患者のデータベースを基に、ATG/ALGが移植前処置として使用された症例を抽出して、当該症例についての個人別の二次調査票を作成して、以下の情報を追加調査する。

[追加情報]

- 1) 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンの一日当たりの投与量、投与期間、投与時期(移植前○日～○日)
- 2) 移植前処置薬として併用した薬剤名とその一日当たりの投与量、投与期間、投与時期(移植前○日～○日)、ならびに放射線照射の併用の場合には一日当たりの照射量、照射期間、照射時期(移植前○日～○日)

[解析方法]

二次調査により入手したデータならびに既に学会のデータベースに入力されているデータを併せて、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンを用い

た移植の患者背景、ならびに投与状況(1日当たりの投与量、投与期間、総投与量ならびに併用薬剤)を明らかにする。なお、同種移植全体のデータも参考として併記する。また、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンの1日当たりの投与量、投与期間、総投与量ならびに併用薬剤を解析因子として、原疾患別に、有効性(生着、生存性および抗腫瘍効果)と安全性(急性および慢性GVHD)を解析する。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459号)にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。全国調査では匿名性を高めた形でデータ収集を行う。また、治療に関する臨床試験では説明同意文書を二部作製して対象患者本人に渡したうえで、内容を極力分かり易い言葉で説明し文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守することも説明する。既に実施されている臨床試験(RIST 0303、0305、0501試験)と同様に、今後計画される臨床試験においても、綿密な治療計画に基づいてICH-GCPの精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得た後に行うこととする。

C. 研究結果

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG-F、ゼットブリン®)は、日本では、重症・中等症の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法としてのみ保険認可されている。しかし海外では3種類のATGが、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHDや治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積していることが分かった。同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法ではあるが、一方では治療関連合併症による移植関連死亡も多いことが問題となる。特に、HLA一致血縁ドナーがみつからない患

者を対象に行われる骨髄バンクや臍帯血バンクドナーあるいは HLA 不一致血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種移植では、GVHD や感染症のリスクが非常に高く、これらの合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、引いては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。国内でも高齢の患者や代替ドナーからの移植は年々増加傾向である。国内での ATG-F の使用実績と問題点の調査を開始した。2001 年 4 月の発売から 2005 年 11 月までの使用症例の総数は、774 例で、再生不良性貧血の治療に 300 例、同種造血幹細胞移植の前処置に 277 例、移植後の GVHD の治療に 187 例、その他に 10 例使用されていた。やはり、保険適応外での使用が過半数であり、移植関係での免疫抑制を目的とした使用に需要が大きいことが分った。今後は、日本造血細胞移植学会の移植データベース (TRUMP) あるいは骨髄移植推進財団のデータベースと 2 次調査である全国調査により、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いた移植の患者背景、ならびに投与状況、原疾患別に、有効性 (生着、生存性および抗腫瘍効果) と安全性 (急性および慢性 GVHD) の結果が明らかになる。

D. 考察

海外では 3 種類の ATG が、代替ドナーからの同種移植時の標準治療として多数用いられており、GVHD や治療関連死亡を有意に減少させるエビデンスが蓄積している。Zander らは寛解期あるいは慢性期の白血病に対する HLA 一致血縁者間移植で、ATG 投与群の方が、非投与群に比して再発率を上昇させること無く、GVHD の発症率を有意に低下させたことを報告している。また、非血縁者間移植を含めた検討では、ATG 投与群で、より速やかな白血球の生着を認め、急性 GVHD の発症率と治療関連死の率を低下させ、全生存率にびてもより良好な傾向を認めたと報告している。Finke らは HLA 不一致を含む非血縁者間移植での検討において、1 抗原不一致の非血縁者間移植は ATG 投与により HLA 一致移植と遜色ないことを報告している。Bacigalupo らは、HLA 一致の非血縁者間移植でのランダム化比較試験で、重症 GVHD の頻度は減少するが、感染症の発症率は増加し、全生存率には差が無かったことと、広範な慢性 GVHD の発症率が低下し、慢性の肺合併症や晩期の治療関連死を減少し、生活の質

を改善することを報告している。海外の報告から、国内での全国調査や前向き臨床試験における結果としては以下のことが予想される。ATG は、移植前処置薬として、ブスルファン、メルファラン、シクロフォスファミドなどの抗腫瘍薬、あるいは放射線全身照射と組み合わせられて、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群および再生不良性貧血などの血液疾患治療に有用であること。ATG は、海外に比して低容量である 1 日量 2.5 mg/kg から 5.0 mg/kg (体重あたり) を移植前 2~5 日間連日静脈内投与し、疾患の種類、移植幹細胞の種類、移植片と患者の HLA 適合度、患者の状態、併用する薬剤、TBI 併用により調節されていること。ATG をベースとした移植前処置は、十分な GVHD 予防効果が期待でき、治療関連毒性が軽度であり、従来は GVHD のリスクが高く適応外であった疾患や代替ドナーが必要である患者に対しても有効な治療法であることが示されると予想される。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の合併症の中では、GVHD は特に重要である。HLA 一致血縁ドナーがみつからない患者を対象に行われる代替ドナーからの同種移植が最近急増しているが、これらでは特に GVHD の頻度・重症度が高くなり大きな問題となる。欧米人においては、日本人と比較して GVHD の頻度・重症度が高いため、GVHD の予防・治療法の確立は重要な意味を持ち、その対策には力が注がれてきた。その結果、ATG は標準治療として確立し、その安全性と有用性に関するエビデンスも豊富である。しかしながら、GVHD などの同種免疫反応や薬物代謝のパターンは人種により大きく異なることが知られており、海外の臨床試験結果をそのまま当てはめるのは困難である。国内の一定の使用経験と我々の研究により、本邦においては欧米と比較して低用量の ATG により GVHD 予防効果が発現することが示唆されており、本研究はこれらの薬剤の我が国における安全性・有効性に関する貴重なエビデンスを収集する独創的なものである。海外では、保険の弾力的運用によってこれらの薬剤は移植領域でも日常的に使用されている。一方、国内におけるこれらの薬剤の使用経験が蓄積されつつあるにもかかわらず、稀少疾患領域であるなどの理由で企業治験による適応拡大が行われる見込みはない。しかし、今回の使用

実績の調査でも、ATGの使用目的は保険適応として認可されている再生不良性貧血に対する免疫抑制療法よりも、むしろ同種移植でのGVHD予防および治療に対してであることが判明した。今後は、全国調査による結果の解析と多施設共同の前向き臨床試験により、ATGによる至適な治療方法を示すことは、移植医療において非常に重要であると考えられる。さらに本研究で行われる臨床研究のエビデンスを基盤にして、企業、行政、日本造血細胞移植学会が一体となり、これらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を促進する新たなシステムのモデルを構築することは画期的であると考えられる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

＜ 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧 ＞

著者名（研究者にアソダライン）	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T , Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y	Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Transplantation	84	814-820	2007
Maruyama D, Fukuda T , Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Mori S, Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y.	Comparable antileukemia/lymphoma effects in nonremission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	13	932-941	2007
Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Fukuda T , Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y.	Unrelated-donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan, and 4 Gy total body irradiation.	Int J Hematol	85	256-263	2007
Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, Miyamoto T, Takase K, Henzan H, Aoki K, Kato K, Nonami A, Kamimura T, Arima F, Takenaka K, Harada N, Fukuda T , Hayashi S, Ohno Y, Eto T, Harada M, Nagafuji K.	Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma.	Bone Marrow Transplant	39	523-527	2007
Kikushige Y, Takase K, Sata K, Aoki K, Numata A, Miyamoto T, Fukuda T , Gondo H, Harada M, Nagafuji K.	Repeated relapses of acute myelogenous leukemia in the isolated extramedullary sites following allogeneic bone marrow transplantations.	Intern Med	46	1011-1014	2007
Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori SI, Fukuda T , Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y.	Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant		in press	2008
Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T , Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y.	Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens.	Transpl Infect Dis		in press	2008

著者名 (研究者にア underline)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, Yuji K, Kusumi E, Hori A, Murashige N, Tanaka Y, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Kanda Y, Taniguchi S.	Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients.	Biol Blood Marrow Transplant	13	577-583	2007
Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S.	Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases.	Transplantation	84	316-322	2007
Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, Hori A, Murashige N, Hamaki T, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Kanda Y, Kami M, Tanaka Y, Taniguchi S.	Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases.	Biol Blood Marrow Transplant	13	771-777	2007
Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Yuji K, Matsumura T, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Hamaki T, Yamashita S, Yoneyama A, Taniguchi S.	Value of pretransplant screening for colonization of Pseudomonas aeruginosa in reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients.	Ann Hematol	86	449-451	2007
Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S.	Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases.	Biol Blood Marrow Transplant		in press	2008
Kawamori Y, Yakushijin K, Okamura A, Nishikawa S, Minagawa K, Shimoyama M, Yamamoto K, Katayama Y, Matsui T.	Successful engraftment in reduced-intensity cord blood transplantation (CBT) as a salvage therapy for graft failure after primary CBT in adults.	Transplantation	83	1281-1282	2007
Namba N, Shinagawa K, Fujii N, Maeda Y, Ishimaru F, Ikeda K, Matsui T. , Tanimoto M, Katayama Y.	Predominant infiltration of monocytes in chronic graft-versus-host disease.	Transplantation	83	220-224	2007
Kubonishi S, Kikuchi T, Yamaguchi S, Tamamura H, Fujii N, Watanabe T, Arenzana-Seisdedos F, Ikeda K, Matsui T. , Tanimoto M, Katayama Y.	Rapid hematopoietic progenitor mobilization by sulfated colominic acid.	Biochem Biophys Res	335	970-975	2007

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minagawa K, Yamamoto K, Nishikawa S, Ito M, Sada A, Yakushijin K, Okamura A, Shimoyama M, Katayama Y, <u>Matsui T.</u>	Deregulation of a possible tumor suppressor gene, <i>ZC3H12D</i> , by translocation of the immunoglobulin kappa locus gene in transformed follicular lymphoma with t(2;6)(p12;q25).	Br J Hematol	139	161-163	2007
Sada A, Katayama Y, Yamamoto K, Okuyama S, Nakata H, Shimada H, Oshimi K, Mori M, <u>Matsui T.</u>	A multicenter analysis of the FIP1L1- α PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: An aberrant splicing skipping the α PDGFR exon 12.	Ann Hematol	86	855-863	2007
Syampurnawati M, Tatsumi E, Furuta K, Takenouchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, <u>Matsui T.</u> , Takahashi T, Nagai K, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y.	HLA-DR-negative AML(M1 and M2):FLT3 mutations(ITD and D835) and cell-surface antigen expression.	Leukemia Res	31	921-929	2007
Yamamoto K, Yakushijin K, Kawamori Y, Minagawa K, Katayama Y, <u>Matsui T.</u>	Translocation t(7;9)(q22;q34) in therapy-related myelodysplastic syndrome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia.	Cancer Genet Cytogenet	176	61-66	2007
Yamamoto K, Ono K, Katayama Y, Shimoyama M, <u>Matsui T.</u>	Additional der(3)t(3;18)(q27;q21)t(18;16)(q21;?) involving the <i>BCL2</i> and <i>BCL6</i> genes in follicular lymphoma with t(3;14;18)(q27;q32;q21).	Cancer Genet Cytogenet	179	69-75	2007
Takeuchi M, Katayama Y, Okamura A, Yamamoto K, Shimoyama M, <u>Matsui T.</u>	Chronic myeloid leukemia with a rare variant <i>BCR-ABL</i> translocation: t(9;22;21)(q34;q11.2;q11.2) (Letter)	Cancer Genet Cytogenet	179	85-97,	2007
Kikuchi T, Kubonishi S, Shibakura M, Namba N, <u>Matsui T.</u> , Fukui Y, Tanimoto M, Katayama Y.	Dock2 participates in bone marrow lympho-hematopoiesis.	Biochem Biophys Res Comm	367	90-96	2008
Okumura H, Ohtake S, Ontachi Y, Ozaki J, Shimadoi S, Waseda Y, Kondo Y, Yamazaki H, <u>Takami A.</u> , Yasui M, Date H, Nakao S.	Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs?	Int J Hematol	86	369-73	2007
Shimadoi S, <u>Takami A.</u> , Kondo Y, Okumura H, Nakao S.	Macrophage colony-stimulating factor enhances rituximab-dependent cellular cytotoxicity by monocytes.	Cancer Sci	98	1368-1372	2007

著者名 (研究者にア underline)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito AM, Kami M, Mori S, Kanda Y, <u>Suzuki R</u> , Mineishi S, <u>Takami A</u> , <u>Taniguchi S</u> , Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M, Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y.	Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan.	Am J Hematol	83	873-880	2007
<u>Takami A</u> , Shibayama M, Orito M, Omote M, Okumura H, Yamashita T, Shimadoi S, Yoshida T, Nakao S, Asakura H.	Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	39	501-507	2007
Ishizaki J, Ito S, Jin M, Shimada T, Ishigaki T, Harasawa Y, Yokogawa K, <u>Takami A</u> , Nakao S, Miyamoto KI.	Mechanism of decrease of oral bioavailability of cyclosporin A during immunotherapy upon coadministration of amphotericin B.	Biopharm Drug Dispos	29	195-203	2008
Oshima K, <u>Kanda Y</u> , Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	60	350-355	2007
Asano-Mori Y, <u>Kanda Y</u> , Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	61	411-416	2008
Murase T, Yamaguchi M, <u>Suzuki R</u> , Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Mori N, Yoshino T, Nakamura S. on behalf of the refractory lymphoma study group in Japan.	Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5.	Blood	109	478-485	2007
Inamoto Y, Nishida T, <u>Suzuki R</u> , Miyamura K, Sao H, Iida H, Naoe T, Maruyama F, Hirabayashi N, Hamaguchi M, Iseki T, Kami M, Yano K, Takeyama H, Morishita Y, Morishima Y, Koderu Y.	Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	39	25-30	2007
Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, <u>Suzuki R</u> , Kagami Y, Morishima Y, Takeuchi K, Izumo T, Mori S, Ohshima K, Suzumiya J, Nakamura N, Abe M, Ichimura K, Sato Y, Yoshino	Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients.	Clin Cancer Res	13	5124-5132	2007

T, Naoe T, Shimoyama Y, Kamiya Y, Kinoshita T, Nakamura S.					
著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Atsuta Y, <u>Suzuki R</u> , Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y.	Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system.	Int J Hematol	86	269-274	2007
Inamoto Y, <u>Suzuki R</u> , Kuwatsuka Y, Yasuda T, Takahashi T, Tsujimura A, Sugimoto K, Oba T, Terakura S, Atsuta Y, Murata M, Ito M, Kodera Y, Miyamura K.	Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	14	43-49	2008
Nomura Y, Karube K, <u>Suzuki R</u> , Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K.	High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients.	Cancer Sci	99	246-252	2008
Narimatsu H, Yokozawa T, Iida H, Tsuzuki M, Hayakawa M, Takeo T, Iino M, Ichihashi T, Kato C, Sawamoto A, Sao H, Yanada M, Emi N, Kiyoi H, Yamaguchi T, Naoe T, <u>Suzuki R</u> , Sugiura I.	Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan.	Leukemia	22	428-432	2008
Yamaguchi M, <u>Suzuki R</u> , Kwong YL, Kim WS, Hasegawa Y, Izutsu K, Suzumiya J, Okamura T, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K.	Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia.	Cancer Sci		in press	2008
<u>Suzuki R</u> , Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S.	Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues.	Hematol Oncol		in press	2008
Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, Takeuchi K, Harada M, Tanimoto M, <u>Teshima T</u> .	Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease.	Blood	109	1756-1764	2007
Hashimoto D, Asakura S, Matsuoka K, Sakoda Y, Koyama M, Aoyama K, Tanimoto M, <u>Teshima T</u> .	FTY720 enhances the activation-induced apoptosis of donor T cells and modulates graft-versus-host disease.	European Journal of Immunology	37	271-281	2007
Maeda Y, Tawara I, <u>Teshima T</u> , Liu C, Hashimoto D, Matsuoka K, Tanimoto M, Reddy P.	Lymphopenia induced proliferation of donor T cells reduces their capacity for causing acute graft-versus-host disease.	Experimental Hematology	35	274-286	2007

著者名 (研究者にアウライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori Y, Yoshimoto G, Kumano T, Miyamoto T, Iino T, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Minukawa N, Nagafuji K, Teshima T , Shimoda K, Akashi K, Harada M.	Distinctive expression of myelomonocytic markers and down-regulation of CD34 in acute myelogenous leukaemia with FLT3 tandem duplication and nucleophosmin mutation.	European Journal of Haematology	79	17-24,	2007
Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, Nonami A, Kikushige Y, Kunisaki Y, Kamezaki K, Tu L, Hisaide H, Takenaka K, Harada N, Kamimura T, Ohno Y, Eto T, Teshima T , Gondo H, Harada M, Nagafuji K.	Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs. host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group.	European Journal of Haematology	79	317-321	2007
Saito AM, Kami M, Mori SI, Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M , Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y.	Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan.	Am J Hematol	82	873-880	2007
Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Ishonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M , Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y.	Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels.	Bone Marrow Transplant	40	251-259	2007
Nakane T, Nakamae H, Kamoi H, Koh H, Takeoka Y, Sakamoto E, Kanashima H, Nakamae M, Ohta K, Terada Y, Koh K-R, Yamane T, Hino M .	Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant		in press	2008

★資料提供：「造血幹細胞移植患者の長期フォローアップに関する実態調査」
 国立国際医療センター 萩原 将太郎

< 学会発表 (国内・海外) に関する一覧 >

演者 (研究者にアサイン)	演 題 名	学会・シポジウム名等	発表年
福田隆浩	急性 GVHD の治療: Permissible GVHD とステロイド抵抗性 GVHD (合同シポジウム)	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
福田隆浩 他 13 名	造血器疾患に合併した播種性トリコスポロン症 36 例の臨床的検討 (中間報告) (口演)	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
星 百合子、 福田隆浩 他 13 名	臍帯血移植後 pre-engraftment immune reaction に伴って上昇する分子マーカー serum amyloid A (SAA) の同定 (口演)	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
藤 重夫、 福田隆浩 他 9 名	骨髄破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後の生着前血清 CRP 値と急性 GVHD、非再発死亡の関連 (口演)	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
田野崎隆二 、 福田隆浩 他 9 名	高齢者ミニ移植における経口シクロスポリン (ネオーラル [®]) の至適開始投与量に関する前方視的検討 (ポスター)	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
Fuji S, Kim SW, Fukuda T , Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y.	Pre-Engraftment Serum C-Reactive Protein (CRP) Value as a Predictor of Acute Graft-Versus-Host Disease and Non-Relapse Mortality. Session Type: Poster Session,	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Yokoyama H, Fukuda T , Kobayashi Y, Kim SW, Maruyama D, Mori S, Watanabe T, Tanosaki R, Tajima K, Tobinai K, Takaue Y.	Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Chemoradiotherapy-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Leukemia: A Single-Center Analysis of 47 Patients. Session Type: Publication Only	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Fuji S, Fukuda T , Kim SW, Usui E, Kurosawa S, Yokoyama H, Saito B, Takahashi T, Mori S, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y.	Low-Dose ATG-F Reduces Non-Relapse Mortality after Reduced-Intensity Bone Marrow Transplantation from an Unrelated Donor: A Single-Center Analysis of 65 Patients. Session Type: Publication Only	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Fukuda T , Takahashi T, Iisaka Y, Ohara-Waki F, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y.	Primary Treatment for Acute Graft-Versus-Host Disease (GVHD): A Single-Center Analysis of 458 Japanese Patients. Session Type: Publication Only	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007