

2009

2. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niiro H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J. Exp. Med.* Vol 206 No.1 183-193, 2009
 3. Kawano R, Karube K, Kikuchi M, Takeshita M, Tamura K, Uike N, Eto T, Ohshima K, Suzumiya J. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracyclin containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* Vol 49 No.1 1-7, 2009
 4. Manri T, Uike N, Kawakita T, Iwanaga E, Mitsuya H, Asou N. A family harboring a germ-line N-terminal C/EBP α mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBP α mutation. *Genes, Chromosomes and Cancer* 49 : 237-241, 2010
 5. 鶴池直邦 がん医療におけるコミュニケーション・スキル-実践編-血液腫瘍(男性)におけるコミュニケーション・スキル医療の門(編者:内富庸介) 49巻1号 p38-45, 2009 1月、鳥居薬品株式会社(東京都)
 6. 鶴池直邦 特集 再発・転移の最新治療 2つの新薬で大きく変わる悪性リンパ腫 がんサポート、Vol.70 p44-47, 2009 5月、株式会社エビデンス社、東京都
 7. 油布祐二、鶴池直邦 特集 Geriatric Oncology (老年腫瘍学) 高齢者の造血器腫瘍の治療(ML、AMLなど) 腫瘍内科、Vol.3 p519-524 2009 5月
 8. 油布祐二、鶴池直邦 成人T細胞白血病/リンパ腫の適切な初期治療は?臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス(編者:神田善伸)、p295-298, 2009 文光堂(東京)
 9. 鶴池直邦 第2特集「悪性リンパ腫に対するRI標識抗体療法の基礎と臨床」4. 当院におけるゼヴァリンの使用経験と施設内外における協力体制(1)、血液フロンティア12月号、(株)医薬ジャーナル社、大阪府
 10. 鶴池直邦 コミュニケーション・スキルをこれから学ぶ人たちに!血液腫瘍医からの熱いメッセージ 続・がん医療におけるコミュニケーション・スキル-実践に学ぶ悪い知らせの伝え方-(編者:藤森麻衣子、内富庸介) p24-31, (株)医学書院、東京都
 11. 小椋美知則、鶴池直邦、石澤賢一、織内昇、座談会・低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対するRI標識抗体療法の臨床応用-¹¹¹In-および⁹⁰Y-イブリツモマブチウキセタン療法の実践-血液・腫瘍科、Vol.59, p350-362、科学評論社、東京都
2. 学会発表
《国際学会》
 1. Ogura M, Uchida T, Ando K, Ohmachi K, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K. Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and Mantle cell lymphoma (MCL): final results of a Japanese multicenter phase II study. 51th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA
 2. Ogura M, Uchida T, Maruyama D, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K, Tobinai K. Phase I and pharmacokinetic study Everolimus (RAD001) in Patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). 51th American society of Hematology annual meeting and

exposition December 5-8, 2009, New Orleans,
LA, USA

《国内学会》

1. 鶴池直邦、本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二 再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) の有効性と安全性, 第49回日本リンパ系網内学会総会, 2009年7月9~11日, 兵庫
2. 鶴池直邦、本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二 治療関連急性前骨髄性白血病4例の臨床的特徴と予後, 第71回日本血液学会学術総会(一般口演), 2009年10月23~25日, 京都
3. 油布祐二、本多絵美、宮下 要、崔 日承、鶴池直邦 び慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の表面免疫グロブリンクラス別の特徴, 第71回日本血液学会学術総会, 2009年10月23~25日, 京都
4. 崔 日承、久家知子、本多絵美、宮下 要、油布祐二、織田信弥、鶴池直邦 本態性血小板血症における *JAK2 cMPL* 遺伝子変異-単一施設における解析-, 第71回日本血液学会学術総会, 2009年10月23~25日, 京都
5. 宮下 要、本多絵美、崔 日承、油布祐二、阿南憲一、麻生範雄、鶴池直邦 カップ様 (cup-like) の核形態を呈する HLA-DR 陰性急性骨髄性白血病の臨床病理学的解析, 第71回日本血液学会学術総会(一般口演), 2009年10月23~25日, 京都
6. 本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二、鶴池直邦、衛藤徹也、高瀬謙、加藤光次 *MLL/AF6* キメラ遺伝子を伴う急性骨髄性白血病の3例, 第71回日本血液学会学術総会(一般口演), 2009年10月23~25日, 京都
7. 阿部 光一郎、鶴池直邦 ゼヴァリン療法の実際-ゼヴァリン治療の施行経験「核医学治療の現在と未来」(シンポジウム), 第49回日本核医学会学術総会, 2009年10月1~3日, 旭川

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

ATL に対する同種造血幹細胞移植の治療成績と
ウイルス遺伝子型に関する研究

研究分担者：今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 ATL に対する同種造血幹細胞移植の治療成績にかかわる要因として、HTLV-Iウイルスの遺伝子型の関与があるか否かを検討する目的で、北海道における9例のATL症例の骨髓血あるいは末梢血を用いて解析した。一定のDNA量が抽出でき、解析し得た5症例の検討からは、北海道と九州地区に多い遺伝子型には偏りのある可能性も示唆されたが、症例数が少ないため、確固とした結論を得るためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

北海道のATL症例に対する同種造血幹細胞移植の治療成績とHTLV-Iウイルスの遺伝子型に関連性があるのか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

北海道のATL症例（急性型6例、リンパ腫型2例、くすぶり型1例）の9例から倫理委員会の承認を得た後、各症例の同意を得て骨髓血あるいは末梢血を採取し、DNAを抽出した。それをPCR法で増幅し、HTLV-Iウイルスの全て領域（約9kb）の塩基配列の比較を行った。このうち、十分なDNA量を抽出できたのは、急性型3例とくすぶり型1例の4例であった。急性型で不十分なDNAの抽出が出来たのが1例であった。また、同種造血幹細胞移植を受けたのは4例であり、いずれも現在生存中であるが、この中で遺伝子解析が出来たのは、3例であった。

（倫理面への配慮）

本研究は、ATL症例の骨髓血あるいは末梢血からDNAを抽出し、HTLV-Iウイルスの遺伝子の塩基配列を解析することで、北海道地区とその他の地区に差があるか否かを検討し、同種造血幹細胞移植の治療成績との関連性を明らかにするもので、各施設での倫理委員会の承認を得て行った後、各症例の同意のもとに行った。採取血液量も必要最低限に抑えて、個人情報の保護に留意して行った。

C. 研究結果

三陸に多いATKに由来するHTLV-Iウイルスの塩基配列J02029と九州に多いBox3-44を対照として、北海道のHTLV-Iウイルスの遺伝子型を解析すると、北海道のATL症例のHTLV-Iウイルスの遺伝子型は九州地区に多いものと比較的似ていたが、HD-1とHD-4は同じサブグループに属し、HD-2、HD-8とHD-9は同じグループに属していることが明らかとなった。しかし、九州地方のサンプルではHD-1とHD-4に近いサブグループの頻度が8/54（15%）であった。このことは、北海道ではHD-1とHD-4に近いサブグループの頻度が高い可能性がある。

D. 考察

世界的にはHTLV-Iウイルスの遺伝子型をCosmopolitan型、Central Africa型、Melanesia型に分類後、Cosmopolitan型を、さらにWest African subgroup、North African subgroup型、Japanese subgroup型、Transcontinental subgroup型に分類する。日本におけるHTLV-Iウイルスの遺伝子型に関しては、大きく分けて和人型、琉球型、アイヌ型に分類する方法がある。和人型はJapanese subgroup型とほぼ同一で、アイヌ型に関しては殆ど解析が進んでいないが、アイヌ型と琉球型似ておりCosmopolitan Transcontinental subgroupに属することが示唆されている。今回解析し得た北海道のATL5症例のHTLV-I遺伝子型は、世界的な分類法に照らしてどれに属するかは、今後の検討課題で

あるが、大きく分けてHD-1とHD-4を含むサブグループと、HD-2、HD-8、HD-9を含むサブグループの2つからなり、いずれのサブグループも九州のものに類似していた。しかし、HD-1とHD-4のサブグループは九州では15%にしか認められないにもかかわらず、北海道では40%に認められていた。まだ、少数例の解析であり、しかも感染経路が不明瞭な時点で、明確な結論は出し得ないが、北海道における同種造血幹細胞移植が、他地区のそれに比して比較的良好な成績を示していることと、何らかの関連性があることも否定できない。より明確な結論を導くためには、今後のさらなる症例の蓄積が期待される。

E. 結論

北海道におけるATL症例のHTLV-Iウイルス遺伝子型は、九州地区のものに類似していたが、大きく分けて2つのサブグループに分類された。HD-1とHD-4からなるサブグループは、九州地区より北海道で多く認められる傾向にあった。同種造血幹細胞移植の治療成績との関連で、HTLV-Iウイルスの遺伝子型がいかなる役割を果たしているのかは、まだ明らかではないが、その答えを得るためにはさらなる症例の蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

末梢性 T 細胞リンパ腫と ATL の細胞起源に関する免疫組織化学的研究

研究分担者：谷脇 雅史 京都府立医科大学大学院血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）と成人 T 細胞白血病（ATL）の細胞起源を免疫組織化学的に検討した。マスター制御因子の発現の検討からは、3 例が T-Bet 陽性で Th1 由来、3 例が GATA3 陽性で Th2 由来と考えられた。FOXP3, ROR γ t 陽性（Treg, Th17 由来）の症例は認めなかった。マスター制御因子陰性の 4 例のうち、2 例は CCR7、CD62L の両方が陽性で TCM 由来、1 例は BCL6、CXCL13、PD-1 のいずれもが陽性で TFH 由来が示唆された。ATL では、現在のところ一定の傾向は見出されていない。

A. 研究目的

ヘルパー T 細胞（Th）サブセットへの分化を制御するマスター因子が明らかにされている。Th、Th1、Th2、Th17、Treg への分化に関与するマスター制御因子は各々 Th-POK、T-Bet、GATA3、ROR γ t、FOXP3 である。今回の研究では、PTCL-NOS と ATL の細胞起源を免疫組織化学的に検討し、病型診断や治療効果判定に応用する。

B. 研究方法

PTCL-NOS 10 例、ATL 10 例から採取された骨髓血、末梢血、リンパ節などを、患者の同意を得たのち検索の対象とした。免疫組織化学は型のとおり行い、ケモカイン受容体を中心とした細胞表面抗原とマスター遺伝子産物について特異抗体を用いて検討した。検討したケモカイン受容体と細胞表面抗原は、CXCR3、CXCL13、CCR3、4、5、6、7、CD62L、PD-1、CD4、CD25 であり、マスター制御因子は、Th-POK、T-Bet、GATA3、ROR γ t、Foxp3、BCL6 である。25%以上の細胞で発現が見られる場合に陽性とした。陽性、陰性コントロールとして、扁桃腺炎、リンパ節炎、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫（濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）の検体を用いた。

C. 研究結果

1) PTCL-NOS

① 3 例がヘルパー T 細胞のプロフィール（CD4

陽性、CD8 陰性、細胞傷害性分子陰性）を示していなかった。

② エフェクター Th 関連抗原の発現

9 例で、CD45RA 陰性、CD45RO 陽性。全例で Th-POK が陽性。

③ Th1 関連抗原の発現

3 例で T-Bet 陽性で、うち 2 例は Th1 関連ケモカイン受容体である CXCR3 が陽性。

④ Th2 関連抗原の発現

3 例で GATA3 陽性であった。うち 1 例は Th2 関連ケモカイン受容体である CCR3、CCR4 が陽性。

⑤ Treg、Th17 のマスター制御因子の発現

FOXP3、ROR γ t は全例で陰性。

⑥ TCM、TFH 関連抗原の発現

2 例で TCM に関連する CCR7、CD62L の両方が陽性。他の 1 例で、TFH 関連抗原である BCL6、CXCL13、PD-1 のいずれもが陽性であり、本例では t(5;9)(q33;q22) の染色体転座を認めた。1 例で検索したいずれの Th サブセットの抗原も陰性。

2) ATL

現在のところ、一定の傾向は認められていない。

D. 考察

PTCL-NOS の 10 例では、全てが CD45RO、Th-POK 陽性であり、エフェクター Th 由来と考えられた。マスター制御因子の発現の検討からは、3 例が T-Bet 陽性で Th1 由来、3 例が GATA3 陽性で Th2 由来と考えられた。FOXP3、ROR γ t

陽性 (Treg、Th17由来) の症例は認めなかった。これらの制御因子陰性の4例のうち、2例はCCR7、CD62Lの両方が陽性でセントラルメモリーT細胞 (TCM)、1例はBCL6、CXCL13、PD-1のいずれも陽性で濾胞ヘルパーT細胞 (TFH)由来が示唆された。

しかし、3例がヘルパーT細胞のプロフィール (CD4陽性、CD8陰性、細胞傷害性分子陰性)を示しておらず、また、ATLでは一定の傾向が見出されなかった。今後、多数例の解析や、遺伝子発現プロファイルを用いた細胞起源の同定の検討が必要である。

E. 結論

Th-POK、T-Bet、GATA3、RO γ t、FOXP3などのマスター制御因子と、ケモカイン受容体を含む表面抗原の発現を免疫組織化学的に検索し、PTCL-NOSの正常対応細胞の候補を同定できた。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakahata S, Saito Y, Hamasaki M, Hidaka T, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11. 2 is one of the genetic events leading to development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 48 : 768-776, 2009
2. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication : possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol*. 89 : 352-358, 2009
3. Kuroda J, Taniwaki M. Involvement of BH3-only proteins in hematologic

malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 71 : 89-101, 2009

4. Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PARD3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 28 : 2910-2918, 2009
 5. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arai S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer* 48 : 109-120, 2009
 6. Murakami H, Shimizu K, Sawamura M, Suzuki K, Sugiura I, Kosugi H, Shimazaki C, Taniwaki M, Abe M, Takagi T. Phase II and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 89 : 636-641, 2009
 7. Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Itoh K, Okamoto S, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Endo K. Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 100 : 158-164, 2009
- ### 2. 学会発表
1. 松本洋典、野村憲一、大城宗生、山本未央、堤康彦、小林勉、清水大介、内山人二、黒田純也、兼子裕人、堀池重夫、島崎千尋、

谷脇雅史. 末梢性 T 細胞リンパ腫の正常対応細胞の同定. 第13回京都分子血液フォーラム. 2009年7月4日. 京都

2. 小林 覚、滝 智彦、西田一弘、大城宗生、栗田佳代子、坂元奈津美、知念良顕、名越久朗、堤康彦、松本洋典、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史. びまん性リンパ腫にみられた 6q-の切断点における IGHD-BACH2 再構成の同定. 第68回日本癌学会学術総会. 2009年10月1日. 横浜
3. Nagoshi H, Taki T, Nisida K, Goto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Otuki T; Taniwaki M. Alteration of DCC gene in multiple myeloma cell lines. 第71回血液学会学術総会. 2009年10月23日. 京都
4. 堤 康彦、中山理祐子、水谷信介、志村勇司、大城宗生、山本未央、古林勉、内山人二、松本洋典、黒田純也、堀池重夫、中村栄男、谷脇雅史. 病理組織診断の Grade2 と Grade3a で付加的染色体異常に差が認められた濃胞性リンパ腫. 第71回血液学会学術総会 2009年10月23日京都
5. 片山雄太、松本洋典、中山理祐子、水谷信介、大城宗生、山本未央、堤 康彦、古林勉、内山人二、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史. 再発・難治性リンパ腫 CNS リンパ腫、二次性 CNS リンパ腫に対し Auto-PBSCT を施行した 4 症例. 第71回血液学会学術総会. 2009年10月23日. 京都

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
臨床試験の計画と解析、ATLレトロスペクティブデータ
研究分担者：山中 竹春 国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部
腫瘍統計学研究室 室長

研究要旨 本研究班でこれまでに実施した ATL の血縁者間骨髄移植に関する 2 つの臨床試験データの統合解析をおこなった。

A. 研究目的

本研究班でこれまでに実施してきた ATL に対する RIST を用いた血縁者間骨髄移植の 2 つの臨床試験データは世界で初めて実施された ATL に対する移植治療の前向き試験データである。これらを統合したレトロスペクティブ解析をおこなった。

B. 研究方法

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：

本研究班でこれまでに実施した血縁者間骨髄移植に関する RIST の臨床試験データ（第 1 期、第 2 期計 29 例）に関するレトロスペクティブ解析をおこない、生存時間、ウイルス量の経時的变化などを探索した。

C. 研究結果

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：登録された 29 例に対する検討では、11 人が原病死、8 人が治療関連死であった。対象症例の中でもっとも遅く死亡が観測されたのは登録から 26 ヶ月後であった。29 人の 5 年生存率は 34%（95%CI：18-51%）、追跡期間中央値は 82 ヶ月であった。その他、生存症例の臨床背景について詳細な集計をおこなった。

生存している 10 例における HTLV-1 のウイルス量の経時的变化についても要約した。ATL は HTLV-1 感染が原因で発症する疾患であるため、HTLV-1 ウイルス量の経時的变化については多くの研究者が興味を寄せるところであるが、前向き研究として、その変化を検討したデータはない。今回、移植後の長期生存 10 例に対する検討をおこなった結果、移植後、長期生存例でもウイルス量

の高値の状態が続く症例、逆にウイルス量が減少して検出限界下のレベルに至る症例が存在することが判明した。さらに、いったん検出限界以下のレベルになるものの、再びウイルス量の増加が見られる症例もいた。今回の検討ではこの 3 通りであるが、多様なパターンを示していることが判明したので今後のさらなる研究が必要である。

(Choi et al, BMT, E-publish, 2010)

D. 考察

血縁者間の骨髄移植によって、一部の症例に疾患治癒と思われる状態が観察されたのは有望な結果であるといえる。しかしながら、移植関連死亡率は高いことは今後の重大な検討課題である。また、移植が実施可能な症例は限られており、また ATL という疾患の特徴から前処置を RIST とした非血縁者間での移植の実施可能性を検討することは重要である。ウイルス量の経時的变化データと併せて現在本研究班で実施中の臨床試験の結果を待ちたい。

E. 結論

29 人の 5 年生存率 34%（95%CI：18-51%）は治癒が困難と認識されていた ATL にとっては有望な結果と考えられる。今後、ATL に対する治療戦略へのさらなる展望が得られることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M and Okamura J. Long-term

outcomes after hematopoietic SCT for
adult T-cell leukemia/lymphoma :
results of prospective trials. Bone Marrow
Transplantation, E-publish, 2010

2. 学会発表

なし

Ⅱ 班 会 議

平成19年度 第1回班会議

日時：平成19年7月27日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-1-1 TEL：092-441-3769

プ ロ グ ラ ム

I) (10:00~10:20)

・開会の挨拶

- 1) 新規研究班の目的と方針・事務連絡 九州がんセンター臨床研究部 岡村 純
2) 第3期プロトコル(ATL-NST-3)の進捗状況 九州がんセンター血液内科 崔 日承

II) (10:20~11:45) (座長：鶴池直邦)

- 3) RIST後にモノクローナルTリンパ増殖症を起こした症例 今村病院分院 高塚祥芝、宇都宮與
4) 若年発症ATLに対する同種造血幹細胞移植 佐賀大学医学部 内科 末岡栄三朗
5) ATL患者における同種移植後再発に対する治療 国立がんセンター中央病院 田野崎隆二
6) バンクドナーからRISTを行ったATL6例 九州がんセンター血液内科 永澤恵理子、崔 日承、油布祐二、鶴池直邦
7) 中枢神経浸潤を来した成人T細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植療法の成績 長崎大学 原研内科 福島卓也、宮崎泰司、朝長万左男

昼食 (11:45~12:30)

III) (12:30~13:20) 講演 (座長：宮崎泰司)

『ATLの分子標的療法』 琉球大学大学院医学研究科感染制御医科学専攻感染分子生物学講座
病原生物学分野 森 直樹

IV) (13:20~14:20) (座長：宇都宮與)

- 8) HTLV-1感染におけるT細胞応答 東京医科歯科大学 神奈木真理、清水由紀子、高森絢子、高塚奈津子
9) 福岡造血幹細胞移植グループにおけるATLに対する同種移植の成績 古賀病院21 有馬文統、九州大学医学部 遺伝子・細胞療法部 豊嶋崇徳
国立病院機構大牟田病院 原田実根
10) 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する幹細胞ソース別の同種造血幹細胞移植の成績の解析 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科、菱澤方勝、一戸辰夫、内山 卓

V) (14:20~16:00) (座長：田野崎隆二)

- 11) 新規臨床試験(ATL-NST-4)の提案 浜の町病院 衛藤徹也、九州がんセンター血液内科 崔 日承、臨床研究部 山中竹春

・閉会の挨拶

平成19年度 第2回班会議

日時：平成19年12月21日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-1-1 TEL：092-441-3769

プ ロ グ ラ ム

I) (10:00~10:30)

・開会の挨拶

- 1) 研究班の現状と2年目の計画・事務連絡 九州がんセンター臨床研究部 岡村 純
- 2) 第3期プロトコール(ATL-NST-3)の進捗状況 九州がんセンター血液内科 崔 日承

II) (10:30~12:00) (座長：油布祐二)

- 3) 当院におけるATLに対する同種造血幹細胞移植の検討 国立がんセンター中央病院 田野崎隆二
- 4) 造血幹細胞移植前と後に多彩な感染症を発症した一例 名古屋第一赤十字病院血液内科 柳澤真弓、宮村耕一
- 5) ATLにおける同種造血細胞移植後の長期生存例の検討 今村病院分院 高塚祥芝、宇都宮與
- 6) 北海道大学病院において施行された成人T細胞性白血病/リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の検討 北海道大学病院血液内科 白鳥聡一、今村雅寛

昼食 (12:00~13:00)

III) (13:00~14:15) (座長：宮崎泰司)

- 7) 施設に発生するATLL症例についてのアンケートの提案 長崎大学原研内科 宮崎泰司
- 8) 本邦で実施された成人T細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の大規模な後方視的解析 京都大学医学部付属病院 血液・腫瘍内科 菱澤方勝、一戸辰夫、内山 卓
- 9) ATLに対する臍帯血ミニ移植の今後 虎の門病院 血液科 和気敦、牧野茂義、谷口修一
- 10) ATLに対する非血縁者間骨髄移植の成績 愛媛県立中央病院 血液腫瘍科 名和由一郎、原 雅道

IV) (14:15~15:15) (座長：豊嶋崇徳)

- 11) 慢性GVHD発症時の末梢血Tリンパ球サブセット、樹状細胞及び血清サイトカインの動態解析 大阪市立大学大学院医学研究科 血液病態診断学 高 起良
- 12) HTLV-1感染者のT細胞応答 東京医科歯科大学 神奈木真理、清水由紀子、高森絢子、高塚奈津子
- 13) 移植とHTLV-1プロウイルス 京都大学ウイルス研究所 松岡雅雄、田辺順子、佐藤賢文

休憩 (15:15~15:30)

V) (15:30~16:30) (座長：谷口修一)

- 14) 第四期プロトコール(ATL-NST-4)の提案 浜の町病院血液内科 衛藤徹也、九州がんセンター血液内科 崔 日承、同臨床研究部 山中竹春

・閉会の挨拶

平成20年度 第1回班会議

日時：平成20年7月25日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-2-1 TEL：092-441-3769

プログラム

I) (10:00~10:20)

・開会の挨拶・事務連絡

- | | |
|----------------|------|
| 九州がんセンター 臨床研究部 | 岡村 純 |
| 九州がんセンター 血液内科 | 崔 日承 |
| 浜の町病院 | 衛藤徹也 |
| 九州がんセンター | 崔 日承 |
- 1) 第3期プロトコル (ATL-NST-3) の進捗状況
2) 第4期プロトコル (ATL-NST-4) の進捗状況

II) (10:20~11:30) (座長：宮崎泰司)

- 3) 同種造血幹細胞移植後に生体肝移植を行った成人 T 細胞白血病の一例
熊本大学医学部 血液内科 野坂生郷
- 4) 骨髄非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植後に PRCA に至った ATL の 1 症例
琉球大学第2内科 奥平多恵子、宮城 敬、長崎明利、友寄毅昭、増田昌人
- 5) ATL に対する同種造血幹細胞移植後の再発・再燃例の検討
慈愛会今村病院分院 血液内科 中野伸亮、宇都宮與
- 6) 当院における ATL 移植35症例の解析結果
熊本医療センター 内科 武本重毅
- 7) HAM 合併 ATL に対して同種末梢血幹細胞移植を行った一例
九州がんセンター血液内科 本多絵美、崔 日承、平田明恵、宮下 要、油布祐二、鶴池直邦

III) (11:30~12:15) (座長：衛藤徹也)

- 8) 当院における ATL に対する Flu/Bu/TBI 2Gy 前処置による非血縁者間ミニ移植
国立がんセンター中央病院 田野崎隆二
- 9) ATL に対する臍帯血移植
佐世保市立総合病院 森内幸美
- 長崎大学 原研内科 福島卓也、田口 潤、宮崎泰司、朝長万左男
- 10) リンパ系疾患に対する臍帯血ミニ移植
虎の門病院 血液科 和気 敦、谷口修一

昼食 (12:15~13:00)

IV) (13:00~13:50) 講演 (座長：今村雅寛)

「Chronic GVHD-2008 Tandem BMT Meetings シンポジウムより」

九州大学医学部 遺伝子・細胞療法部 豊嶋崇徳

V) (13:50~15:30) (座長：神奈木真理)

- 11) HTLV-1 プロウイルスの全塩基配列解析
京都大学ウイルス研究所 松岡雅雄
- 12) 慢性ATLを対象とするペプチド・樹状細胞療法を目的とした単球由来樹状細胞の誘導と機能解析
東京医科歯科大学 長谷川温彦、清水由紀子、高森絢子、高塚奈津子、神奈木真理
- 13) 免疫細胞療法臨床試験プロトコル案について
九州大学病院 先端分子細胞治療科 末廣陽子、土方康基、谷憲三朗

・閉会の挨拶

平成20年度 第2回班会議

日時：平成20年12月19日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-2-1 TEL：092-441-3769

プログラム

I) (10:00~10:20)

- ・開会の挨拶・事務連絡 九州がんセンター臨床研究部 岡村 純
- 1) 第3期プロトコル(ATL-NST-3)の進捗状況 九州がんセンター血液内科 崔 日承
- 2) 第4期プロトコル(ATL-NST-4)の進捗状況 九州がん 崔 日承、浜の町病院 衛藤徹也

II) (10:20~11:30) (座長：長崎大学医学部原研内科 福島卓也)

- 3) 北海道におけるATLに対する同種造血幹細胞移植 北海道大学血液内科 安本篤史、今村雅寛
- 4) 第1/2期試験登録例の長期観察結果 九州がんセンター臨床研究部 岡村 純
- 5) 九州がんセンターにおける移植後長期生存ATL症例の解析 九州がんセンター血液内科 宮下 要、崔 日承、油布祐二、鶴池直邦

III) (11:30~12:00) (座長：慈愛会今村病院分院 血液内科 宇都宮 與)

- 6) ATL移植例におけるTaxと免疫学的動態の検討 国立がんセンター中央病院 田野崎隆二
- 7) HTLV-1プロウイルスと造血幹細胞移植 京都大学ウイルス研究所 松岡雅雄

昼食 (12:00~13:00)

IV) (13:00~14:00) 特別講演 (座長：国立病院機構大牟田病院 原田実根)

「HTLV-1キャリアの自然史」

宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野 岡山昭彦

V) (14:00~14:30) (座長：国立がんセンター中央病院 田野崎隆二)

- 8) ATL/PTCLに対するヒト化抗CCR4抗体(KW-0761)による臨床第1相試験 慈愛会今村病院分院 血液内科 宇都宮 與
- 9) 慢性型ATLの急性転化判定と治療 熊本医療センター内科 武本重毅

VI) (14:30~16:00) (座長：九州大学病院 先端分子細胞治療科 谷憲三朗)

- 10) 慢性型ATLに対する樹状細胞療法を目的とした樹状細胞誘導と機能解析 東京医科歯科大学 長谷川温彦、清水由紀子、高森絢子、高塚奈津子、神奈木真理
 - 11) くすぶり型ATLと無症候HTLV-1キャリアの一部におけるTax特異的T細胞応答の減弱 東京医科歯科大学 清水由紀子、高森絢子、長谷川温彦、神奈木真理
 - 12) 免疫細胞療法臨床試験プロトコル案 (update) 九州大学病院 先端分子細胞治療科 末廣陽子、土方康基、谷憲三朗
- ・閉会の挨拶

平成21年度 第1回班会議

日時：平成21年7月24日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-2-1 TEL092-441-3769

プログラム

I) (10:00~10:20)

- ・開会の挨拶/事務連絡 九州がんセンター 臨床研究部 岡村 純
- 1) 第3期プロトコール(ATL-NST-3)の進捗状況 九州がんセンター 血液内科 崔 日承
- 2) 第4期プロトコール(ATL-NST-4)の進捗状況 浜の町病院 衛藤徹也
九州がんセンター 崔 日承

II) (10:20~11:00) (座長：浜の町病院 衛藤徹也)

- 3) ATL-NST-4：移植一例目の経過報告（主要評価項目をクリア出来なかった一例）
九州がんセンター 血液内科 本多絵美、崔 日承、宮下 要、油布祐二、鶴池直邦
- 4) ATL に対する非血縁者間同種ミニ移植の当院での経験
国立がんセンター中央病院 西之原正昭、田野崎隆二

III) (11:00~12:00) (座長：慈愛会今村病院分院 血液内科 宇都宮 興)

- 5) FBMTG における成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の成績 -第2報-
九州大学医学部 遺伝子・細胞療法部 有馬文統、豊嶋崇徳
- 6) 長期生存例より学ぶ治療介入時機と治療法選択
熊本医療センター 内科 武本重毅、中村美紀、井上佳子、榮達智、原田奈穂子、
長倉祥一、日高道弘、清川哲志、河野文夫
- 7) 同種造血幹細胞移植後の ATL 及び AML、ALL 症例で生じた CMV 抗原血症の後方視的
比較・検討
長崎大学 原研内科 糸永英弘、田口 潤、福島卓也、宮崎泰司

昼食 (12:00~12:45)

IV) (12:45~13:45) 特別講演 (座長：国立がんセンター中央病院 田野崎隆二)

- 「フローサイトメトリーによる HLA ミスマッチ移植後のキメリズム解析」
東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞治療部門 病態解析分野
渡辺信和先生

V) (13:45~15:30) (座長：九州がんセンター血液内科 鶴池直邦)

- 8) 免疫による HTLV-1 発現調節
東京医科歯科大学免疫治療学 神奈木真理、長谷川温彦、金原秀一、清水由紀子、高森絢子
- 9) 免疫細胞療法臨床試験プロトコール案について
九州大学病院 先端分子細胞治療科 末廣陽子、土方康基、谷憲三朗
- ・閉会の挨拶

平成21年度 第2回班会議

日時：平成21年12月18日（金曜日）

場所：福岡センタービル（10階会議室）

福岡市博多区博多駅前2-2-1 TEL092-441-3769

プ ロ グ ラ ム

I) (11:00~11:20)

・開会の挨拶/事務連絡

1) 第3期プロトコール(ATL-NST-3)の進捗状況

九州がんセンター 臨床研究部 岡村 純

九州がんセンター 血液内科 崔 日承

2) 第4期プロトコール(ATL-NST-4)の進捗状況

浜の町病院 衛藤徹也

九州がんセンター 崔 日承

II) (11:20~12:10) (座長：今村雅寛)

3) 薬疹とGVHDの鑑別が困難であった非血縁RIST症例(登録症例)

今村病院分院 血液内科 竹内昇吾、宇都宮與

4) 血縁者間同種ミニ移植を施行されたATL患者の長期フォロー結果：

強力な移植片対ATLおよび対HTLV-1効果の発現

国立がんセンター中央病院 田野崎隆二

5) ATLに対する同種移植後のHHV-6脳炎

九州大学医学部 遺伝子・細胞療法部 森 康雄、豊嶋崇徳

昼食 (12:10~13:00)

III) (13:00~14:30) (座長：宮崎泰司)

6) HTLV-1キャリアドナーの移植前評価にウイルス定量は必要か

長崎大学 原研内科 糸永英弘、田口 潤、福島卓也、宮崎泰司

7) 節外性リンパ腫型ATL-胃原発ATLの2症例

熊本医療センター内科 武本重毅

8) 北海道におけるATL症例に対する同種造血幹細胞移植-第2報-

北海道大学 血液内科 在田幸太郎、今村雅寛

9) HTLV-1感染細胞特異的なSHP-1の遺伝子サイレンシング

愛媛県立中央病院 血液腫瘍内科 中瀬浩一、名和由一郎、原 雅道

IV) (14:30~16:00) (座長：谷憲三朗)

10) ヒトT細胞白血病ウイルスとノンセンス変異

京都大学ウイルス研究所 松岡雅雄、佐藤賢文、田邊順子

11) HTLV-1/HBcキメラ粒子による効率的HTLV-1特異的CTL誘導法

鹿児島大学、福岡大学、化血研、熊本大学

小迫知弘、深田勝彦、平田真哉、西村泰治、城野洋一郎、園田俊郎、有馬直道

12) ATL患者末梢血単球由来樹状細胞の誘導および投与前処理

東京医科歯科大学免疫治療学分野

長谷川温彦、清水由起子、高森絢子、玉井洋太郎、曾 娜、神奈木真理

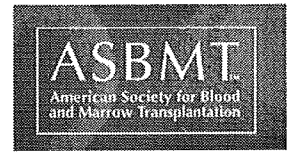
13) ATLに対するHTLV-1 Tax特異的T細胞応答賦活化ペプチドパレス樹状細胞を

用いた新規免疫療法第I相臨床試験

九州大学病院 先端分子細胞治療科 末廣陽子、丸本朋稔、谷憲三朗

・ 閉会の挨拶

Ⅲ 主な関連論文



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

Koji Kato,^{1,2} Yoshinobu Kanda,³ Tetsuya Eto,¹ Tsuyoshi Muta,¹ Hisashi Gondo,¹ Shuichi Taniguchi,⁴ Tsunefumi Shibuya,¹ Atae Utsunomiya,⁵ Takakazu Kawase,⁶ Shunichi Kato,⁷ Yasuo Morishima,⁸ Yoshihisa Kodera,⁹ and Mine Harada,¹⁰ for the Japan Marrow Donor Program.

¹Department of Hematology, Hamanomachi General Hospital, Fukuoka, Japan; ²Adult Blood and Marrow Transplantation program, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Michigan; ³Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Department of Hematology, Toranomon General Hospital, Tokyo, Japan; ⁵Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan; ⁶Division of Immunology, Aichi Cancer Center Research Institute, Aichi, Japan; ⁷Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan; ⁸Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan; ⁹Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Aichi, Japan; ¹⁰Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Science, Fukuoka, Japan

Correspondence and reprint requests: Koji Kato, MD, PhD, Adult Blood and Marrow Transplantation Program, University of Michigan Comprehensive Cancer Center 5303 CCGC 1500E, Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109-0914 (e-mail: kojikato@umich.edu)

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from an HLA-matched related donor has been suggested to improve the poor prognosis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). However, the infusion of HTLV-I–infected cells from HTLV-I–positive related donors could lead to the development of donor-derived ATLL under immunosuppressive conditions. Although most ATLL patients lack a suitable HLA-matched related donor and require an HTLV-I–negative unrelated donor, little information is currently available regarding the outcome of unrelated bone marrow transplantation (UBMT) for ATLL. To evaluate the role of UBMT in treating ATLL, we retrospectively analyzed data from 33 patients with ATLL treated by UBMT through the Japan Marrow Donor Program (JMDDP). Overall survival (OS), progression-free survival, and cumulative incidence of disease progression and progression-free mortality at 1 year after UBMT were 49.5%, 49.2%, 18.6%, and 32.3%, respectively. Multivariate analysis identified recipient age as an independent prognostic factor for OS ($P = .044$). Patients age ≥ 50 years who showed nonremission at transplantation tended to have higher rates of treatment-related mortality. Our observations suggest that UBMT could represent a feasible treatment option for ATLL patients and warrant further investigation based on these risk factors.

© 2007 American Society for Blood and Marrow Transplantation

KEY WORDS

Adult T-cell leukemia/lymphoma • Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation • Unrelated donor • Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma

INTRODUCTION

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a peripheral T-cell neoplasm caused by human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) [1,2]. ATLL is generally

classified into 4 clinical subtypes based on clinical and laboratory features: acute, chronic, smoldering, and lymphoma type. Clinically, acute- and lymphoma-type ATLL show an aggressive course, with tumor

burden, severe hypercalcemia, multiorgan failure, and poor performance status. ATLL has an extremely poor prognosis, with a median survival of about 6 months for the acute type and about 10 months for the lymphoma type; these patients are usually highly immunocompromised and develop various opportunistic infections. [3] Furthermore, their tumor cells are usually resistant to conventional chemotherapies, because overexpression of multidrug-resistance genes leads to intrinsic drug resistance. [4,5] Intensified chemotherapy [6,7] and autologous stem cell transplantation [8] likewise have failed to improve the prognosis. Thus, alternative treatment strategies for ATLL are needed.

Some cases of successful treatment with allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) from an HLA-matched related donor have been reported, and a graft-versus-ATLL (GvATLL) effect has been implicated for improving treatments outcomes in transplant patients undergoing transplantation for ATLL. [9–11] However, more than 2/3 of patients with ATLL lack HLA-matched related donors. Furthermore, approximately 2/3 of the siblings of patients with ATLL are HTLV-I carriers [12], and allo-HSCT from an HTLV-I-positive donor may carry a risk of promoting the development of ATLL through the addition of a new HTLV-I load on the immunocompromised host. [13,14] Although most ATLL patients lack a suitable HLA-matched related donor and require an unrelated donor to benefit from allo-HSCT, few reports are available concerning the results of unrelated donor bone marrow transplantation (UBMT) for ATLL [9,11,15–18], and the number of patients in these few reports has been too small on which to base any solid conclusions. Therefore, to clarify the feasibility and efficacy of UBMT from an HTLV-I-negative donor for ATLL, we retrospectively analyzed registered data and clinical outcomes of UBMT for ATLL through the Japan Marrow Donor Program (JMDFP).

PATIENTS AND METHODS

Patients and Transplantation Procedure

The subjects of this retrospective study consisted of 33 patients with ATLL (acute type, $n = 20$; lymphoma type, $n = 7$; not described, $n = 6$) who received UBMT from a donor mediated and recruited through the JMDFP between September 1999 and January 2004. The clinical indications for UBMT were determined by each individual institution. The median time from diagnosis of ATLL to UBMT was 8 months (range, 5–28 months). At the time of transplantation, 13 patients were in complete remission (CR), 2 patients were in partial remission (PR), and 14 patients were in nonremission (NR); disease status at the time of transplantation was not described in 4 patients. CR

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Value
Median age at transplantation, years 49 (range, 24–59) (range)	
Sex, n	
Male	18
Female	15
Performance status, n	
0–1	21
2–4	4
ND	8
Subtypes of ATLL, n	
Acute	20
Lymphoma	7
ND	6
Disease status at transplantation, n	
CR or PR	15
NR	14
ND	4
Duration from diagnosis to UBMT, n	
Within 1 year	21
Beyond 1 year	11
ND	1
Conditioning, n	(TBI-containing, 22; non-TBI-containing, 11)
CST	27
RIST	6
Cell dose, n	
$< 3.0 \times 10^9/\text{kg}$	16
$\geq 3.0 \times 10^9/\text{kg}$	14
ND	3
GVHD prophylaxis, n	
CsA + MTX	13
TCR + MTX	20

ND indicates not described; CR, complete remission; PR, partial remission; NR, nonremission; UBMT, unrelated bone marrow transplantation; TBI, total body irradiation; CST, conventional stem cell transplantation; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; GVHD, graft-versus-host disease; CsA, cyclosporine; MTX, methotrexate; TCR, tacrolimus.

status was reported in detail for 13 patients, with 11 patients in first CR (CR1) and 2 patients in second CR (CR2) (Table 1). All unrelated donors were HTLV-I antibody-negative. Serologic typing for HLA-A, -B, and -DR was performed using a standard 2-stage complement-dependent test of microcytotoxicity. [19] Alleles at the HLA-A, -B, and -DRB1 loci were identified by high-resolution DNA typing as described previously. [20] Serologic typing revealed that 22 patients were matched at the HLA-A, -B, and -DR loci. Four patients were mismatched at 1 HLA-DR locus, and 1 patient was mismatched at 2 loci of HLA-A and -DR. DNA typing revealed that 13 patients were matched at HLA-A, -B and -DRB1 loci. Ten patients were mismatched at 1 locus; 9 patients were mismatched at the HLA-DRB1 locus, and the remaining patient was mismatched at 1 HLA-A locus. Another 4 patients were mismatched at 2 loci. HLA typing data were not described in 6 patients. Patient and donor characteristics are summarized in Table 2.

Table 2. Patient and donor characteristics

Characteristic	Value
HLA-A, -B, and -DRB1 allele mismatches, n	
0	13
1	10
2	4
ND	6
Sex of donor/patient, n	
Male/male	13
Female/female	8
Female/male	5
Male/female	7
Extent of ABO match, n	
Match	19
Minor mismatch	4
Major mismatch	7
Major/minor	2
ND	1

ND indicates not described.

Transplantation was performed according to the protocol of each institution; therefore, conditioning regimens and prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD) differed among patients. Conditioning regimens were myeloablative in 27 patients; total body irradiation (TBI) was incorporated in 22 patients. Reduced-intensity conditioning regimens were used in 6 patients. GVHD prophylaxis included cyclosporine (n = 13) and tacrolimus (n = 20) combined with methotrexate. All recipients received bone marrow transplantation, which was not manipulated.

Assessment of Engraftment, GVHD, Survival, and Progression-Free Mortality

The day of sustained engraftment was defined as the first of 3 consecutive days with an absolute neutrophil count exceeding $0.5 \times 10^9/L$. Acute GVHD was diagnosed and graded according to the standard criteria described previously. [21,22] Chronic GVHD was evaluated according to standard criteria [23] in patients who survived more than 100 days after transplantation. Overall survival (OS) was defined as the duration (in days) from transplantation to death from any cause. Progression-free survival (PFS) was defined as days from transplantation to disease progression or death from any cause. Progression-free mortality was defined as death without disease progression.

Data Management and Statistical Considerations

Data were collected by the JMDP using a standardized report form. Follow-up reports were submitted at 100 days, 1 year, and every subsequent year after transplantation. The cumulative incidence of disease progression and progression-free mortality were evaluated using Gray's method, [24] considering each other risk as a competing risk. OS and PFS were estimated using the Kaplan-Meier method. Potential

confounding factors considered in the analysis were age, sex, disease status, duration from diagnosis to transplantation, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, [25] conditioning regimen, number of bone marrow cells transplanted, and presence of grade II-IV acute GVHD. Proportional hazard modeling was used to evaluate any influence of these factors on OS, treating development of acute GVHD as a time-dependent covariate. Factors associated with at least borderline significance ($P < .05$) in univariate analyses were subjected to multivariate analyses using backward-stepwise proportional hazards modeling. P values $P < .10$ were considered statistically significant.

RESULTS

Engraftment and GVHD

Transplantation outcomes are summarized in Table 3. The median number of cells transplanted was 2.44×10^8 nucleated cells/kg of recipient body weight (range, $0.58-3.58 \times 10^8$ nucleated cells/kg of recipient body weight). Five patients (15%) died within 20 days. Neutrophil engraftment was achieved in 28 patients. Late graft failure occurred in 1 of these 28 patients, although the patient showed engraftment on

Table 3. Transplantation outcome

	Value
Alive/dead, n	19/14
Median follow-up for survivors, days (range)	139 (87-600)
Cause of death	
Progression, n	2
Death without progression, n	9
Median days after transplantation (range)	32 (10-71)
Late graft failure, n	1
GVHD, n	1
Infection, n	3
TMA, n	2
VOD, n	1
Arrhythmia, n	1
Not described, n	3
Disease progression, n	5
Median days after transplantation (range)	122 (61-223)
Engraftment, n	
Engraftment	28
Death within 20 days	5
Late graft failure	1
Acute GVHD, n	
None	3
Grade I	8
Grade II	12
Grade III	3
Grade IV	2
Chronic GVHD, n	
None	14
Limited	1
Extensive	3

GVHD indicates graft-versus-host disease; TMA, thrombotic microangiopathy; VOD, venoocclusive disease.