

Table 1. (Continued)

	n (%)				P value
	BMI < 18 kg/m ²	18 ≤ BMI < 25 kg/m ²	25 ≤ BMI < 30 kg/m ²	30 kg/m ² ≤ BMI	
	(n = 295)	(n = 2906)	(n = 565)	(n = 61)	
Renal dysfunction					
No	273 (93)	2706 (93)	528 (93)	54 (89)	.90
Yes	7 (2)	90 (3)	19 (3)	2 (3)	
Heart dysfunction					
No	260 (88)	2601 (90)	519 (92)	54 (89)	.32
Yes	20 (7)	195 (7)	28 (5)	2 (3)	
Pulmonary dysfunction					
No	267 (91)	2709 (93)	528 (93)	56 (92)	.27
Yes	13 (4)	87 (3)	19 (3)	0 (0)	

*Disease stage: Standard risk stage included CR1 in acute leukemia, first chronic phase in CML, and CR1 in lymphoma. Others were classified as high-risk stage.

included more young patients, patients receiving high TNCs per body weight, patients with acute leukemia, and male patients with a female donor.

Clinical Outcomes

The incidence of grade II-IV acute GVHD was 42% in the low-BMI group, 45% in the normal-BMI group, 48% in the overweight group, and 58% in the obesity group (Figure 1A). Thus, increased BMI was significantly associated with a higher incidence of grade II-IV acute GVHD ($P = .03$ by the log-rank trend test). Other factors associated with a higher incidence of grade II-IV acute GVHD were HLA allele disparity, GVHD prophylaxis with CSP (vs with TAC), and donor age ≥ 40 years. Multivariate analysis showed that pretransplantation BMI tended to be associated with an increased risk of grade II-IV acute GVHD ($P = .07$, log-rank trend test) (Table 2). The incidence of grade III-IV acute GVHD was 17% in the low-BMI group, 17% in the normal-BMI group, 19% in the overweight group, and 25% in the obesity group (Figure 1B). An increase in BMI tended to be associated with a higher incidence of grade III-IV acute GVHD, but this trend was not significant ($P = .087$, log-rank trend test). Multivariate analysis showed no association between pretransplantation BMI and the incidence of grade III-IV acute GVHD ($P = .19$, log-rank trend test) (Table 3).

Nonrelapse mortality was 29% in the low-BMI group, 31% in the normal-BMI group, 32% in the overweight group, and 40% in the obesity group at 1 year after BMT ($P = .19$, log-rank trend test) (Figure 2A). Overall survival was 61% in the low-BMI group, 58% in the normal-BMI group, 59% in the overweight group, and 53% in the obesity group at 1 year after BMT ($P = .98$, log-rank trend test) (Figure 2B). Progression-free survival was 54%, 52%, 56%, and 47% ($P = .72$, log-rank trend test),

and the relapse rate was 24%, 24%, 18%, 21%, respectively, in the 4 groups at 1 year after BMT ($P = .04$ by log-rank trend test) (Figure 2C and D). The incidence of systemic infectious diseases, including bacterial, fungal, and viral infections, was 39%, 43%, 46%, and 59%, respectively, in the 4 groups (Figure 3). Obesity was significantly associated with increased incidence of infectious disease compared with normal

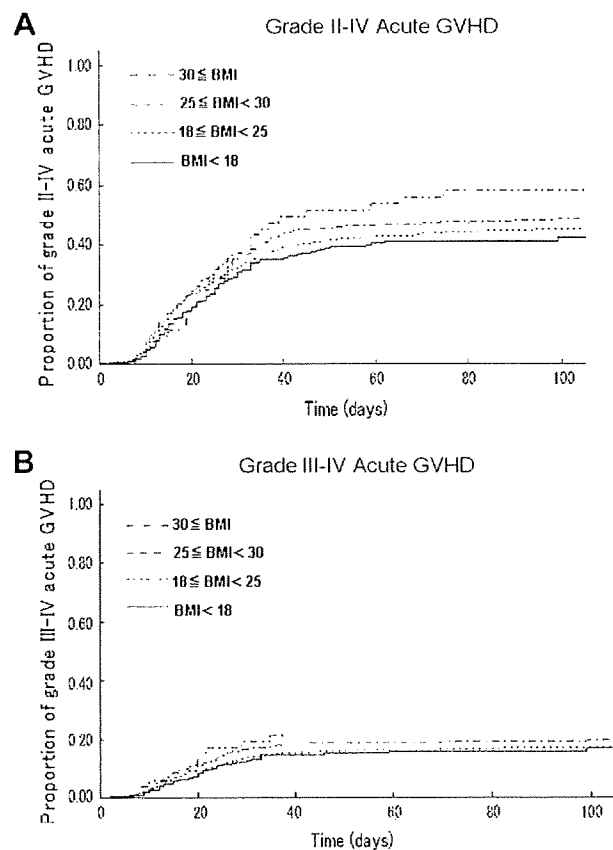


Figure 1. Probability of grade II-IV acute GVHD (A) and grade III-IV acute GVHD (B).

Table 2. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors for Grade II-IV Acute GVHD

Covariates	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Recipient BMI						
18 ≤ BMI < 25 kg/m ²	1.00		.026*	1.00		.066*
BMI < 18 kg/m ²	0.91	0.75 to 1.10		1.06	0.85 to 1.31	
25 ≤ BMI < 30 kg/m ²	1.11	0.97 to 1.27		1.19	0.93 to 1.52	
30 ≤ BMI kg/m ²	1.28	0.89 to 1.85		1.29	0.82 to 2.03	
Recipient age, years						
<30	1.00		.85*			
30 ≤ age < 50	1.00	0.88 to 1.13				
≥ 50	0.99	0.86 to 1.14				
Donor age, years						
< 40	1.00		< .0001	1.00		< .0001
≥ 40	1.30	1.17 to 1.45		1.28	1.13 to 1.44	
Sex, donor/recipient						
Match	1.00		.053	1.00		.20
Male/female	1.12	0.98 to 1.27		1.09	0.95 to 1.26	
Female/male	1.15	1.01 to 1.32		1.12	0.97 to 1.30	
TNC (× 10 ⁸ /kg)						
TNC <3.0	1.00		.76*			
3.0 ≤ TNC < 5.0	1.03	0.88 to 1.20				
5.0 ≤ TNC	0.99	0.85 to 1.16				
Diagnosis						
Acute	1.00		.28			
Chronic	1.08	0.93 to 1.24				
MDS/MPD	1.01	0.87 to 1.16				
ML	1.17	1.01 to 1.35				
MM	0.92	0.62 to 1.36				
Blood type disparity						
M	1.00		.15	1.00		.49
IA	1.19	0.92 to 1.55		1.14	0.85 to 1.52	
MA	1.03	0.90 to 1.16		1.02	0.89 to 1.17	
MI	1.14	1.00 to 1.29		1.11	0.96 to 1.27	
HLA disparity						
HLA allele match	1.00		< .0001	1.00		< .0001
HLA 1 allele mismatch	1.30	1.16 to 1.47		1.36	1.21 to 1.54	
HLA 2 allele mismatch	1.49	1.18 to 1.88		1.51	1.19 to 1.93	
HLA 3 allele mismatch	2.23	1.16 to 4.30		2.23	1.15 to 4.31	
Conditioning regimen:						
TBI for conditioning						
No	1.00		.67			
Yes	0.98	0.87 to 1.10				
Intensity of conditioning:						
Conventional	1.00		.42			
Reduced-intensity	0.95	0.84 to 1.08				
ATG for conditioning						
No	1.00		.58			
Yes	0.94	0.75 to 1.17				
GVHD prophylaxis						
CSP-based	1.00		.025	1.00		.0003
TAC-based	0.89	0.80 to 0.98		0.80	0.71 to 0.89	
Others	1.21	0.84 to 1.75		0.99	0.66 to 1.49	
Comorbidity						
Liver dysfunction						
No	1.00		.52			
Yes	0.95	0.82 to 1.11				
Renal dysfunction						
No	1.00		.84			
Yes	1.03	0.77 to 1.38				
Heart dysfunction						
No	1.00		.58			
Yes	0.94	0.77 to 1.16				
Lung dysfunction						
No	1.00		.15	1.00		.09
Yes	1.22	0.93 to 1.60		1.29	0.96 to 1.74	

*The log-rank trend test was used for calculating P values.

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors for Grade III-IV Acute GVHD

Covariate	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Recipient BMI						
18 ≤ BMI < 25 kg/m ²	1.00		.086*	1.00		.19*
BMI < 18 kg/m ²	0.99	0.73 to 1.35		1.01	0.72 to 1.43	
25 ≤ BMI < 30 kg/m ²	1.16	0.94 to 1.45		1.16	0.79 to 1.72	
30 ≤ BMI kg/m ²	1.56	0.90 to 2.71		1.42	0.70 to 2.87	
Recipient age, years						
< 30	1.00		.97*			
30 ≤ age < 50	0.98	0.81 to 1.19				
≥ 50	1.00	0.79 to 1.25				
Donor age, years						
< 40	1.00		< .0001	1.00		< .0001
≥ 40	1.52	1.28 to 1.79		1.53	1.27 to 1.84	
Sex, donor/recipient						
Match	1.00		.057	1.00		.15
Male/female	1.21	0.99 to 1.49		1.13	0.90 to 1.42	
Female/male	1.23	1.00 to 1.51		1.24	0.99 to 1.56	
TNC (× 10 ⁻⁸ /kg)						
TNC < 3.0	1.00		.56*			
3.0 < TNC < 5.0	0.90	0.71 to 1.15				
5.0 < TNC	0.91	0.72 to 1.16				
Diagnosis						
Acute leukemia	1.00		.66			
Chronic leukemia	1.13	0.90 to 1.41				
MDS/MPD	0.99	0.78 to 1.24				
ML	0.98	0.77 to 1.26				
MM	0.71	0.35 to 1.43				
Blood type disparity						
M	1.00		.55			
IA	1.04	0.67 to 1.61				
MA	1.11	0.91 to 1.13				
MI	1.15	0.94 to 1.40				
HLA disparity						
HLA allele match	1.00		.0002	1.00		< .0001
HLA 1 allele mismatch	1.36	1.13 to 1.64		1.43	1.18 to 1.74	
HLA 2 allele mismatch	1.57	1.10 to 2.24		1.57	1.07 to 2.30	
HLA 3 allele mismatch	1.49	0.48 to 4.66		1.47	0.47 to 4.60	
Conditioning regimen						
TBI for conditioning						
No	1.00		.49			
Yes	0.94	0.78 to 1.13				
Intensity of conditioning regimen						
Conventional	1.00		.29			
Reduced-intensity	1.11	0.91 to 1.36				
ATG for conditioning						
No	1.00		.26			
Yes	0.80	0.55 to 1.18				
GVHD prophylaxis						
CSP-based	1.00		.029	1.00		.02
TAC-based	0.93	0.79 to 1.10		0.81	0.67 to 0.97	
Others	1.78	1.09 to 2.91		1.27	0.71 to 2.28	
Comorbidity						
Liver dysfunction						
No	1.00		.95			
Yes	0.99	0.78 to 1.27				
Renal dysfunction						
No	1.00		.20			
Yes	1.32	0.87 to 1.99				
Heart dysfunction						
No	1.00		.26			
Yes	0.82	0.57 to 1.16				
Lung dysfunction						
No	1.00		.11	1.00		.20
Yes	1.39	0.93 to 2.07		1.36	0.86 to 2.16	

*The log-rank trend test was used for calculating P values.

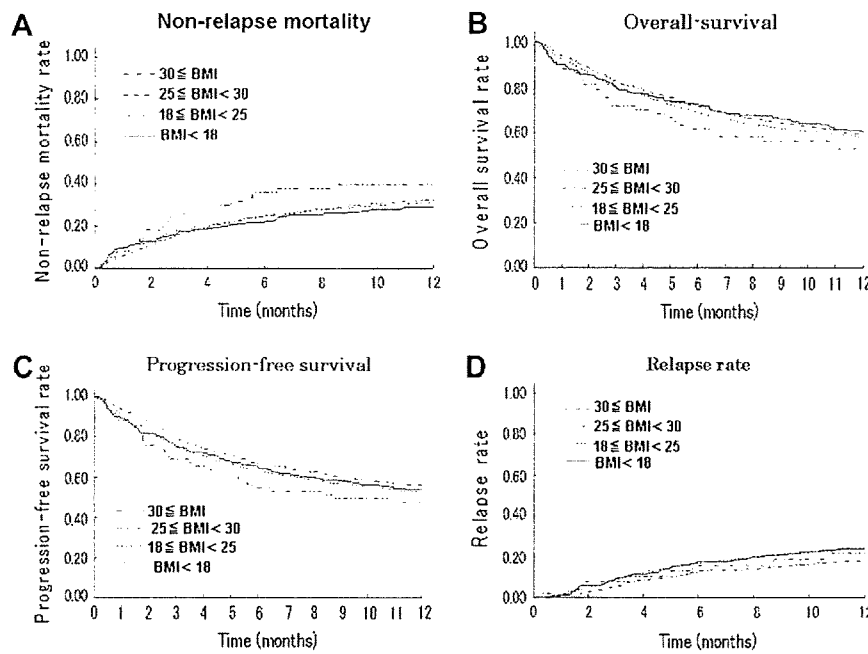


Figure 2. Probability of nonrelapse mortality (A), progression-free survival (B), overall survival (C), and relapse/progression (D).

weight (odds ratio = 1.9; 95% confidence interval [CI] = 1.1 to 3.2; $P = .02$). The incidence of liver dysfunction, including sinusoidal occlusive syndrome, was 19% in the low-BMI group, 20% in the normal-BMI group, 21% in the overweight group, and 25% in the obesity group; the differences were not statistically significant. The incidence of interstitial pneumonia, excluding obvious infectious diseases such as cytomegalovirus or *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, was 13% in the low-BMI group, 13% in the normal-BMI group, 12% in the overweight group, and 15% in the obesity group; again, the differences are not statistically significant. The causes of death are given in Table 4. More infections and GVHD-related deaths were seen in the obesity group. If only early mortality is considered, then the nonrelapse mortality within 100 days was 17% in the low-BMI group, 18% in the normal-BMI group, 17% in the overweight group, and 25% in the obesity group. Obesity tended to be associated with greater early nonrelapse mortality, but this difference was not statistically significant ($P = .83$). The incidence of infection-related mortality within 100 days was 5%, 5%, 4% and 8%, respectively, in the 4 groups. Bacterial infection was the main cause of infection-related mortality, with 6 cases (40%) in the low-BMI group, 91 cases (67%) in the normal-BMI group, 17 cases (74%) in the overweight group, and 3 cases (60%) in the obesity group.

To investigate whether pretransplantation BMI had an additional impact on outcome in the patients who developed acute GVHD, we stratified the patients according to the grade of acute GVHD and analyzed the association between pretransplantation BMI and

early nonrelapse mortality. We found that pretransplantation BMI had no additional impact on early nonrelapse mortality.

DISCUSSION

Both obesity and malnutrition are considered risk factors for complications, especially infectious diseases. To elucidate the impact of pretransplantation BMI on the clinical outcome, in this study we retrospectively reviewed the data of patients who underwent unrelated BMT, stratified according to recipient BMI, and found results similar to those reported previously [1,2]. The present study has an obvious limitation,

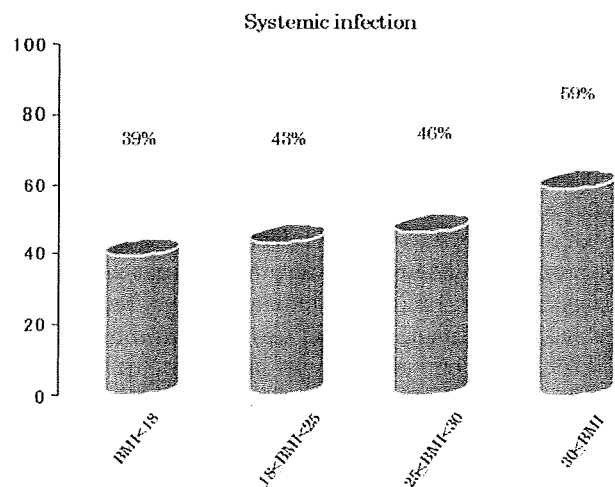


Figure 3. Incidence of systemic infections.

Table 4. Causes of Death

	BMI < 18 kg/m ² (n = 295)	18 ≤ BMI < 25 kg/m ² (n = 2906)	25 ≤ BMI < 30 kg/m ² (n = 565)	30 kg/m ² ≤ BMI (n = 61)
Relapse, n (%)	66 (22%)	609 (21%)	95 (17%)	8 (13%)
Nonrelapse mortality, (%)	97 (33%)	988 (34%)	206 (36%)	24 (39%)
Infection, n (%)	25 (8%)	276 (9%)	56 (10%)	8 (13%)
Bacterial, n	13	151	34	4
Fungal, n	3	37	7	1
Viral, n	4	39	5	1
Mixed, n	2	16	3	1
Others, n	3	33	6	1
Acute GVHD, n (%)	9 (3%)	78 (3%)	26 (5%)	4 (7%)
Chronic GVHD, n (%)	4 (1%)	45 (2%)	13 (2%)	2 (3%)
Graft failure, n (%)	2 (1%)	31 (1%)	6 (1%)	1 (2%)
Organ dysfunction, n (%)	47 (16%)	395 (14%)	83 (15%)	7 (11%)
Others, n (%)	10 (3%)	163 (6%)	22 (4%)	2 (3%)

lacking concise data regarding weight-based dose adjustment of chemotherapy, which is critical for analyzing the incidence of organ dysfunction. Dosing schemes for preparative chemotherapy regimens vary widely among transplantation centers. In addition, centers differ in their use of ideal body weight, actual body weight, and compensatory calculations that yield doses between the actual and ideal weights [19,20]. Another limitation of this study is that low prevalence of obesity in Japan makes the study's statistical power less reliable. For example, patients with morbid obesity (BMI > 35 kg/m²), considered a significant comorbidity in a hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, are quite rare in Japan [21]. Similar analyses need to be performed in Western countries to clarify the impact of obesity, especially morbid obesity, after allogeneic HSCT.

Our findings demonstrate that obesity is associated with an increased risk of infectious disease compared with normal weight. Hyperglycemia, caused primarily by insulin resistance in obesity, can lead to increased incidence of infectious disease. As reported by Sheean et al. [22], hyperglycemia after HSCT may be a risk factor for infectious disease. Recently, Derr et al. [23] reported an association between hyperglycemia before a neutropenic period and increased risk of infectious diseases during a neutropenic period after HSCT. In our study, an increased incidence of acute GVHD was associated with an increased risk of infectious disease. On the other hand, low BMI, which suggests the presence of malnutrition, was not associated with an increased risk of infectious diseases or transplantation-related mortality, inconsistent with previous reports [10,11]. This could be because the incidence of acute GVHD was lower and the dose of TNC per body weight was higher in the low-BMI group. Even if we further divide the BMI < 18 kg/m² group into 3 subgroups (BMI < 16 kg/m², 16 ≤ BMI < 17 kg/m², and 17 ≤ BMI < 18 kg/m²), we find no differences in the incidence of acute GVHD or infectious disease, or in clinical outcomes (data

not shown). It is possible that in the Japanese population, BMI < 18 kg/m² may not directly reflect a malnutritional status.

Importantly, our findings also suggest an association between increased BMI and a significantly increased incidence of acute GVHD grade II-IV. This observation is based on multiple factors, and no single clear scientific explanation for it exists, but several mechanisms can be hypothesized. First, the dose of the conditioning regimen and GVHD prophylaxis could be improperly adjusted in obese patients, possibly leading to increased tissue damage or poorer GVHD prophylaxis and, ultimately, a higher incidence of acute GVHD. With regard to the conditioning regimen, the relapse rate was lower in the overweight and obese patients compared with the low-BMI and normal-BMI patients, but the incidence of regimen-related toxicity (ie, liver dysfunction and interstitial pneumonitis) did not differ significantly among these groups. With regard to GVHD prophylaxis, there might not have been any significant difference in drug exposure, because dose adjustment of the calcineurin inhibitor usually is done through serial monitoring of drug concentration. Second, the stem cell dose could influence the incidence of acute GVHD. But in this study, the stem cell dose was analyzed independently, and no association was found between stem cell dose and the incidence of acute GVHD. Third, there was an obvious selection bias in each group. For example, it is possible that obese patients may be less likely to find an unrelated donor with an adequate dose of cells for transplantation. While the donor search continued, the number of chemotherapy courses could increase, and the patient's general condition (including disease status and organ function) could become worse. Finally, even though there were no direct data regarding glucose levels in this study, obesity is likely associated with hyperglycemia [7-9], possibly resulting in elevated levels of several cytokines [24-27], inducing a vicious cycle [28-30]. Our group previously reported an association

between hyperglycemia during neutropenia and the development of acute GVHD [6], possibly due to the augmented production of cytokines stimulated by the conditioning regimen. Furthermore, recently it has become clear that adipocytokines, which are secreted mainly from adipocytes, play important roles in the control of immunity [31-33]. In particular, the level of leptin has been found to be proportional to body fat weight and to affect T regulatory cell (Treg) proliferation and function [34,35]. Thus, it could be hypothesized that in obese patients, a higher leptin level suppresses Treg activity, increasing the risk of acute GVHD. These mechanisms are based on the results of animal models, however, and await confirmation in human studies.

The clinical significance of our findings merits careful consideration, because pretransplantation BMI is one of the few factors that can be properly managed and corrected during the unstable, fast-moving pretransplantation period. On the other hand, malnutrition can be corrected by appropriate nutritional support, and obesity can be controlled through an appropriate diet and exercise program during chemotherapy. This study suggests that such a pretransplantation nutritional support program can improve clinical outcomes after allogeneic BMT.

In conclusion, this retrospective analysis of registration data found an association between pretransplantation obesity and increased risk of infectious disease, possibly leading to increased risk of mortality. Although body weight is affected by multiple clinical factors, the effect of obesity on clinical outcome, as suggested here, needs to be confirmed by a prospective study to identify better patient management approaches.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial disclosure: This study was supported by Health and Labor Science Research Grant from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. We thank the staff members of the transplantation center, donor centers, and JM DP office for their generous cooperation, and thank Drs Kawase and Morishima for providing data. Author contributions: S.F., S.K., K.Y., S.M. participated in the conception of this study; H.A., S.O., H.S., J.T., N.K., S.M. performed the execution for transplantation; K.Y. performed statistical data analysis; S.F., S.K., K.Y., S.M. wrote the paper; and all authors checked the final version of the paper.

REFERENCES

- Fleming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am J Med.* 1997;102:265-268.
- Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338:962-968.
- Coghlin-Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5:299-305.
- Meloni G, Proia A, Capria S, et al. Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:365-367.
- Navarro WH, Loberiza FR Jr., Bajorunaite R, et al. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:541-551.
- Fuji S, Kim SW, Mori S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2007;84:814-820.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-1529.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006;444:847-853.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-867.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-1119.
- Deeg HJ, Seidel K, Brummer B, et al. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:461-468.
- Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2003;88:1044-1052.
- Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.* 2007;4:e115.
- Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110:3532-3539.
- Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA.* 2005;293:203-211.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825-828.
- Obesity. preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894. i-xii,1-253.
- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
- Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the Intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease-free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer.* 2003;97:2748-2759.
- Navarro WH, Loberiza FR Jr., Bajorunaite R, et al. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:541-551.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106:2912-2919.
- Sheean PM, Freels SA, Helton WS, et al. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:656-664.

23. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care*. 2008;31:1972-1977.
24. Cavallo MG, Pozzilli P, Bird C, et al. Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis. *Clin Exp Immunol*. 1991;86:256-259.
25. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, et al. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes*. 1996;45:954-959.
26. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, et al. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes*. 2003;52:1256-1264.
27. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067-2072.
28. Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine*. 2004;23:177-182.
29. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, et al. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:4854-4858.
30. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4167-4170.
31. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:716-724.
32. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-783.
33. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:371-379.
34. Hasenkrug KJ. The leptin connection: regulatory T cells and autoimmunity. *Immunity*. 2007;26:143-145.
35. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007;26:241-255.

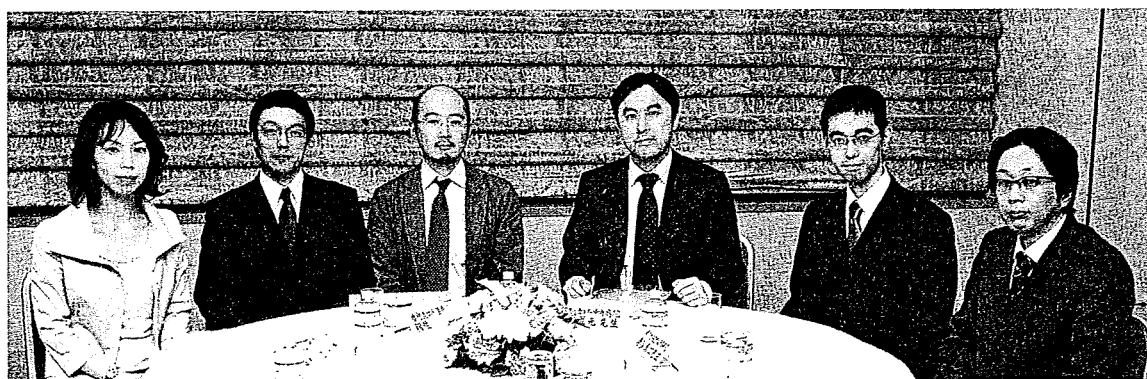
座談会

造血幹細胞移植 (HSCT) の 更なる治療成績向上を目指して

～栄養学的介入は、一つの手段になり得るか?～

がん治療には種々の臓器傷害や感染症のほかに食不振、消化管粘膜の障害、免疫抑制や感染を主因とする栄養・代謝障害が伴う。特に造血幹細胞移植では強力な免疫反応も加わって重度下痢、嘔吐が遷延して高度の栄養障害が発生し、患者のQOLが著しく損なわれるばかりか生命予後にも大きく影響する。ICUでは、栄養管理療法によって感染症や臓器障害が軽減することが知られている。一方、移植患者の栄養管理に関する取り組みは諸外国においても始まったばかりである。移植治療の発達により長期生存者や高齢患者が増加していることから、適切な栄養管理を行うことで治療の質が大きく改善される可能性は高く、日本の患者の特性と社会の実状に応じた対策を速やかに講じる必要がある。特に、重度消耗の予防と治療における栄養・微量元素・ビタミンやサプリメント補充療法の有用性を臨床的、基礎科学的に検討する包括的研究を行い、その根拠に基づいて移植患者の治療段階や状態に応じた具体的な栄養管理の指針を作成し、さらにはその成果をがん医療全般に還元させることは極めて重要である。本冊子では、このための意欲的な取り組みの一端を紹介する。

国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長 高上 洋一 先生



- 司会** 金 成元 先生 国立がんセンター中央病院 血液内科・幹細胞移植科
 南谷 泰仁 先生 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
 相佐 好伸 先生 慶應義塾大学病院 血液内科
 名島 悠峰 先生 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科
 (現: 理化学研究所 横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターヒト疾患モデル研究ユニット)
 森 達也 先生 国立国際医療センター戸山病院 薬剤部 (現: 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター薬剤科)
 加藤 悦子 先生 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 診療技術部 栄養部

開催日: 2009年4月10日 会場: 大手町ファーストスクエア

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください。



Otsuka 株式会社大塚製薬工場

造血幹細胞移植 (HSCT) の治療成績向上は、医療関係者だけではなく、レシピエントやその家族、またドナーにとっても切実な願いである。しかし、日本においては、「移植後早期の感染管理に関するガイドライン」にて食事について触れているものの、レシピエントの治療段階・状態に応じた具体的な栄養管理の指針はない。

本座談会では、「積極的な栄養学的介入」が、HSCT治療の成績向上に有用であるか、あるとすれば栄養管理の標準化に向けたエビデンスはどうなっているのか、国内外の現況、最新知見を踏まえ、検証と今後を展望していただいた。

移植領域における栄養管理の必要性

金 2008年10月にESPEN (欧州静脈経腸栄養学会) のホームページ上で静脈栄養 (PN: parenteral nutrition) に関するガイドラインが公開されました。その中で、HSCTを受けた患者さんにPNは有用であるということが示されています。



金 成元 先生

米国でも、各移植施設で臨床経験に基づいた栄養管理がなされ、複数のレビューが報告されています。

それでは、具体的な話に移りましょう。

BMI (body mass index) と HSCT の治療成績との関係について、ご紹介をお願いします。

相佐 同種移植患者さんでの低BMI (<20kg/m²) は、移植による「死亡率の増加」「生存率の減少」「移植後の無再発生存率 (RFS: relapse-free survival) の低下」と有意に相関するという報告があります¹⁾。つまり、標準体重を大きく下回ると、オーバードーズになって毒性が高まり移植成績が悪化するものではないか、とされています。

また、リンパ腫で自家移植を受けた患者さんの死亡率も、低BMIの患者さんでは高いという報告があります²⁾。

合併症に関しては、感染症は増えていませんが、肝毒性、肺毒性が高まっています。逆に、過体重の患者さんでは、RFSが有意に良くなっているようです。

金 栄養の指標として、BMIあるいは体重との関連

が重要になってくるのですが、日本における大規模データはありませんでした。そこで日本骨髄バンク (JMDP) の協力を得、移植前のBMIの影響を解析してみました³⁾。急性移植片対宿主拒絶反応 (急性GVHD: graft versus-host-disease) との関係でみると、低BMIでの発症頻度は低いのですが、BMIが高くなるにつれて、発症頻度も高くなっています (図1)。

南谷 BMIの及ぼす影響が、日本と海外とではかな

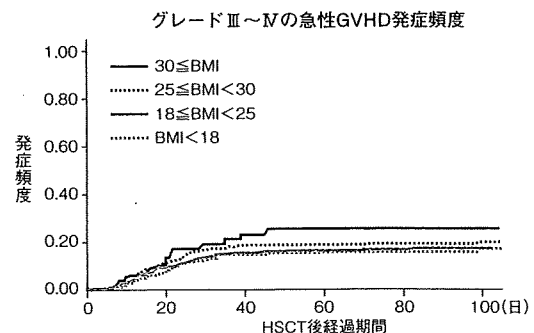
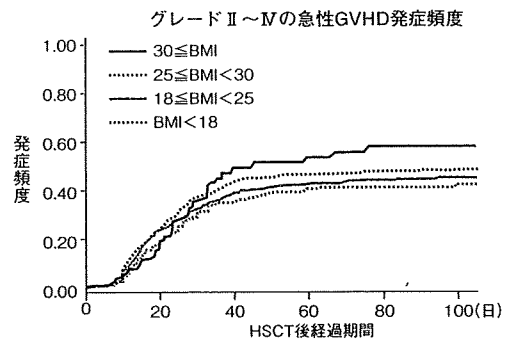


図1 グレードII～IVの急性GVHDとグレードIII～IVの急性GVHD発症頻度³⁾

対象: 1998年1月～2005年12月までのJMDPにより非血縁間BMTを受けた全3935例から移植前の身長及び体重データが記録されている3827例

方法: 移植前BMI (kg/m²) により、低BMI群 (BMI < 18) 295例、標準BMI群 (18 ≤ BMI < 25) 2906例、過体重群 (25 ≤ BMI < 30) 565例、肥満 (30 ≤ BMI) 61例に層別化し、レトロスペクティブ群間比較試験を行った。

Fuji S, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 73.

り違うというのは、興味深いですね。欧米と日本は、逆の結果がでています。

金 他のアジアの国々ではどうなのかも知りたいですね。もちろん日本での更なる検証も必要ですが。

名島 栄養指標としてはSGA⁴⁾やPG-SGA⁵⁾があります。普段と比較し現在の食事は何割程度なのかといった患者さんご自身の評価と、医療従事者の評価を総合した指標になっています(図2)。

南谷 PS(performance status)と相関するような指標ですね。

名島 移植前後の窒素バランスとBMIを指標として比較し、BMIの方が優れていたという研究があります⁶⁾。

相佐 窒素バランスに関しては、特にカロリー輸液と経口摂取を併用している場合、食事にどれだけの窒素が含まれているかを正確に把握することが困難です。また、ステロイドを使っていると、異化亢進により窒素バランスがネガティブになる可能性が高いので、指標にするのは難しいと思います。



相佐 好伸 先生

加藤 アルブミンは、血液疾患でも使える指標ですか。

金 栄養の指標になるかといえば、それは難しいですね。少なくとも国立がんセンター中央病院の骨髄破壊の同種HSCT患者データから、アルブミンは指標になり得ないと思っています⁷⁾。

相佐 先生方は、何を指標にしていらっしゃいますか。一律に比較できるような指標があればいいですね。

金 とにかく低栄養だけは避けるようにしています。1日必要エネルギー量として基礎エネルギー消費量(BEE: basal energy expenditure) × 1.0 ~ 1.3の範囲を守るようにしています⁷⁾。

南谷 BMIに関する影響が日本と海外とではかなり違うということ、また、指標とするには、もっと多くのデータ分析が必要です。これからエビデンスを形成していかなければならない領域だと思います。

金 ぜひ、多くの施設から栄養指標に関する報告を出していただきたいですね。

主観的包括的評価(SGA)⁴⁾

A. 病歴	
1. 体重の変化	過去6カ月の体重減少: kg (減少率: %) 過去2週間の変化: <input type="checkbox"/> 増加 <input type="checkbox"/> 無変化 <input type="checkbox"/> 減少
2. 食物摂取の変化	<input type="checkbox"/> 無変化 変化: 期間()週 () タイプ: <input type="checkbox"/> 不十分な固形食 <input type="checkbox"/> 液体食 <input type="checkbox"/> 絶食
3. 消化器症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 食欲不振
4. 生活機能状態	<input type="checkbox"/> 機能不全なし <input type="checkbox"/> 機能不全: 期間()週 () タイプ: <input type="checkbox"/> 日常生活可能 <input type="checkbox"/> 歩行可能 <input type="checkbox"/> 寝たきり
5. 疾患と栄養必要量の関係 初期診断: 代謝亢進に伴う必要量/ストレス: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度	
B. 身体(スコア表示: 0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度)	
皮下脂肪の喪失(三頭筋/胸部) 筋肉喪失(四頭筋、三角筋) 浮腫	
C. 主観的包括的評価 栄養状態 A 中等度の栄養不良 B 高度の栄養不良 C	

[吉田祥吾, 石橋生英: 成人に対するプランニング, コメディカルのための栄養・経路栄養手技マニュアル(日本静脈経腸栄養学会), P36, 2003, 南江堂]より許諾を得て改変し転載

患者参加型主観的包括的評価(PG-SGA)⁵⁾

1. 体重(ワークシート参照) 現在、最近の体重 最近の体重は約 ___kgです。 身長は約 ___cmです。 1カ月前の体重は約 ___kgでした。 6カ月前の体重は約 ___kgでした。 2週間前と比べて体重は: <input type="checkbox"/> 減った <input type="checkbox"/> 変化なし <input type="checkbox"/> 増えた		2. 食事摂取量(いつもの食事量と比べて、先月の食事量は、) <input type="checkbox"/> 変化なし <input type="checkbox"/> いつもより増えた <input type="checkbox"/> いつもより減った 現在の量は、 <input type="checkbox"/> 通常食だがいつもより量が少ない <input type="checkbox"/> 少量の固形食 <input type="checkbox"/> 液体のみ <input type="checkbox"/> 栄養補助食品のみ <input type="checkbox"/> ほとんど食べられない <input type="checkbox"/> 経管または静脈栄養のみ
3. 症状(2週間十分に食べられなかったことには以下の問題があった。(全て1つでもあてはまれば1点) <input type="checkbox"/> 食べるのに問題はない <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 食後が長く、食べたいと思わない <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 口の痛み <input type="checkbox"/> 口の乾燥 <input type="checkbox"/> 味がつかない、または味がしない <input type="checkbox"/> すぐ満腹になる <input type="checkbox"/> 口下に痛みがある <input type="checkbox"/> どこかに痛みがある <input type="checkbox"/> その他 注: 1つづつ、食前、食後、食中	4. 行動や機能: この1ヶ月での、自分の行動は、 <input type="checkbox"/> 口栓に制限がなく、普通である <input type="checkbox"/> いつも通りではないが、ほとんど普通に動ける <input type="checkbox"/> ほとんど動けず、歩けず、座り、横になったり <input type="checkbox"/> 座って1人で過ごすのは難しい <input type="checkbox"/> ほとんど動けず、1人でほとんどを横になったり座ったりして過ごしている <input type="checkbox"/> ほとんど寝たきりで、多くはベッドから出ない	
Box1の合計: <input type="text"/>	Box2の合計: <input type="text"/>	
Box3の合計: <input type="text"/>	Box4の合計: <input type="text"/>	
Box1~4の合計を加えたもの: <input type="text"/> A		
5. 疾患と栄養必要量の関係 これ以下は医療従事者が記入してください。お願い致します。 すべての関連のある病名(明記する) _____ 主な病名のステージ知っている、もしくはそれにふさわしいものに○をつける) I II III IV その他 _____ 年齢: _____ ワークシート 2の数値スコア: <input type="checkbox"/> a 6. 代謝要求: _____ ワークシート 3の数値スコア: <input type="checkbox"/> c 7. 身体状態: _____ ワークシート 4の数値スコア: <input type="checkbox"/> o		
包括的評価 <input type="checkbox"/> 栄養状態良好、または改善中(SGA-A) <input type="checkbox"/> 中等度、または重度栄養不良(SGA-B) <input type="checkbox"/> 重度の栄養失調状態(SGA-C)	PG-SGAスコアの合計 (A+B+C+D) のスコア <input type="text"/> (下記の重症度判定基準表を参照)	
重症度のサイン _____ 目的 _____		

栄養の重症度判定基準表: スコアの合計は、「患者とその家族の意思等の具体的な栄養介入」、基礎治療の症状マシニングおよび適切な栄養管理の介入(液体、栄養サプリメント、経腸栄養、静脈栄養の決定)を判断するに用いる。第一種の栄養状態は、最悪の症状マシニングも示す。
 2-1 この時点では特別な介入は必要ない。治療の間に1-4の重症度への移行を監視する。
 2-2 栄養は、軽微、または軽微に劣るとその後の教育を行い、症状(2週間)以内に改善し、重症度により適切と判断された場合は栄養学的介入を行う。
 2-3 栄養士による介入が必要で、重症度(2週間)以内に改善し、重症度(2週間)以内に改善し、重症度により適切と判断された場合は、栄養介入オプションが選択に必要であることを示す。
 2-4 症状が改善するまでマシニングが繰り返され、栄養介入オプションが選択に必要であることを示す。

Bauer J, et al.: Eur J Clin Nutr. 2002; 56: 779.

図2 主観的包括的評価

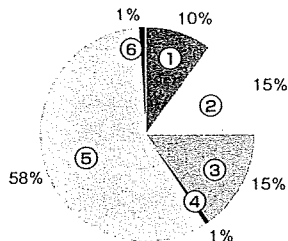


日本における栄養管理の現状

金 先生方の施設での栄養管理について、お話いただきたいと思っています。

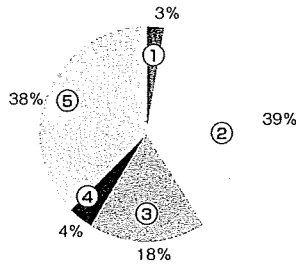
日本静脈経腸栄養学会誌に掲載された、我々のアンケート調査の報告があります⁸⁾(図3)。

1 経口投与が可能な状態での目標総投与カロリーについて



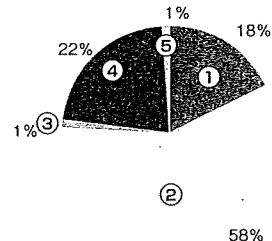
1. 投与カロリー$1.0 \times BEE$
2. $1.0 \leq \text{投与カロリー} < 1.3 \times BEE$
3. $1.3 \leq \text{投与カロリー} < 1.5 \times BEE$
4. $1.5 \leq \text{投与カロリー}$
5. 特決めていない
6. その他

2 高カロリー輸液を用いる場合の目標総投与カロリーについて



1. 投与カロリー$1.0 \times BEE$
2. $1.0 \leq \text{投与カロリー} < 1.3 \times BEE$
3. $1.3 \leq \text{投与カロリー} < 1.5 \times BEE$
4. $1.5 \leq \text{投与カロリー}$
5. 特決めていない
6. その他

3 高カロリー輸液の栄養成分について



1. 脂肪乳剤・ブドウ糖・アミノ酸を用いる
2. ブドウ糖とアミノ酸のみを用いる
3. ブドウ糖のみを用いる
4. 特決めていない
5. その他

4 脂肪乳剤を用いない理由(複数回答可)

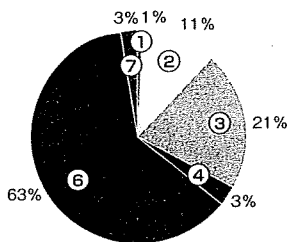
ルート管理が煩雑である	30施設(52%)
不必要である	20施設(43%)
肝障害を避ける	19施設(41%)
感染症のリスクが上がる	14施設(30%)
投与時間が長い	5施設(11%)

その他の意見
凝固系の異常時に禁忌である
非投与期間が長期とならない

5 脂肪乳剤の投与速度

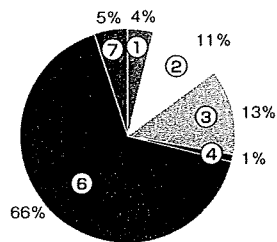
0.11<投与速度$\leq 0.2 \text{g/kg/h}$	6施設(32%)
0.2<投与速度$\leq 0.5 \text{g/kg/h}$	3施設(16%)
投与速度$\leq 0.11 \text{g/kg/h}$	4施設(20%)
特決めていない	6施設(32%)

6 腎機能が正常な場合のアミノ酸投与量について



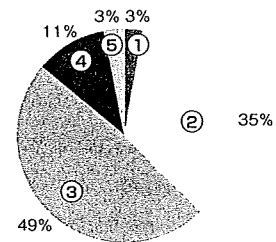
1. 投与量0.5g/kg/day
2. $0.5 \leq \text{投与量} < 1.0 \text{g/kg/day}$
3. $1.0 \leq \text{投与量} < 1.5 \text{g/kg/day}$
4. $1.5 \leq \text{投与量} < 2.0 \text{g/kg/day}$
5. $\text{投与量} \geq 2.0 \text{g/kg/day}$
6. 特決めていない
7. その他

7 腎機能に障害がある場合のアミノ酸投与量について



1. 投与量0.2g/kg/day
2. $0.2 \leq \text{投与量} < 0.5 \text{g/kg/day}$
3. $0.5 \leq \text{投与量} < 1.0 \text{g/kg/day}$
4. $1.0 \leq \text{投与量} < 1.5 \text{g/kg/day}$
5. $\text{投与量} \geq 1.5 \text{g/kg/day}$
6. 特決めていない
7. その他

8 目標とする血糖値について



1. <math>< 110 \text{mg/dL}</math>
2. <math>< 150 \text{mg/dL}</math>
3. <math>< 200 \text{mg/dL}</math>
4. 特決めていない
5. その他

9 微量元素を使用している 65施設(81%)

高カロリー輸液投与時には投与している	37施設(46%)
投与法は特決めていないが投与している	16施設(20%)
食事摂取量を参考にして投与している	12施設(15%)

10 院内NSTがある 69施設(86%)

11 院内NSTと相談して投与カロリー、輸血量などを決定している 19施設(24%)

12 幹細胞移植担当診療科内にNSTがある 4施設(5%)

図3 同種造血幹細胞移植後の栄養管理に関する全国アンケート調査⁸⁾

目的: 欧米では造血幹細胞移植後の栄養管理はガイドラインに基づいて行われるが本邦では存在しないため、本邦の栄養管理の現状調査を行った。
対象: 全国130の移植施設の医師
方法: 質問数34項目のアンケート用紙を送付し、80施設(62%)から得た回答を集計した。

藤 重夫, 他: 静脈経腸栄養, 2008; 23: 57より作成

● 投与熱量はBEE×1.0～1.3が基本

金 投与熱量の設定は、どのように行っていますか。

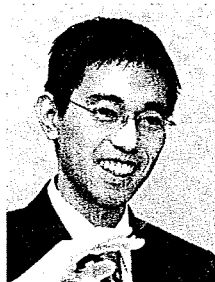
加藤 虎の門病院では、院内で統一された設定方法はありませんが、適正体重の維持がひとつの目安になると思います。入院前の体重減少が激しい患者さんであれば、その体重を維持するのではなく、適正体重にもっていく、少し多めの投与熱量の設定が必要です。Harris-Benedictの式で算出するBEEはデータベースが欧米人向けですので、日本人に当てはまるのかという疑問があります。具体的には、肥満の患者さんでは、BEE×1.0、体重あたり25kcal/kgで十分だと思いますし、痩せていればBEE×1.3でも不十分な場合もあるかと思えます。また、輸液の場合では、体液量管理のために、少し低めの設定にせざるを得ないこともあるようです。

森 国立国際医療センター戸山病院では、Harris-Benedictの式をもとにBEEを設定します。移植前に設定し、その後、状態をみて調整をしていきます。

南谷 東京大学医学部附属病院では、BEEを同じように計算し、週に1回、体重の再設定を行います。

名島 都立駒込病院でも、BEE 1.0～1.3に相当する体重当たり25～30kcal/kgを目安に、症例ごとの幅を持たせて設定しています。

相佐 慶應義塾大学病院でも、体重当たり30kcal/kgを目安とし、かつ状況に応じて調整していきます。



南谷 泰仁 先生

金 HSCTにおけるストレス係数を見出せば、かなり質の高い栄養管理が簡便にできると思います。では、北米での栄養管理を参考に投与熱量について考えていきましょう。

南谷 世界の施設での、カロリーの目標値をまとめてみました^{9)~14)}(表1)。これによると、投与カロリーはBEEの130～150%ぐらいです。恐らく日本人は、欧米人に比べてインスリンの分泌が少ないと思われるので、日本人にはカロリーオーバーで血糖値も高くなり過ぎるのでは、という印象があります。また脂肪として、非蛋白熱量の30～40%を目安にし、長鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸を入れているとの報告です。これは、日本でも、イントラリポス®のような、脂肪乳剤を使えば達成できます。蛋白の要求量も1.5～2.2g/kg/dayとなっていますが、これも、日本人にはかなり多い量です。日本では、ここまで投与されていないと思います。

金 表1に記載されたカロリー、脂肪、蛋白のみならず、NPC/N比(非蛋白性カロリー/窒素比)に関しても考慮すべきなのか、このあたりも検討したい課題です。

名島 全国アンケート調査では、表1のような水準で栄養管理をしている施設はあったのでしょうか。

金 ほとんどありませんでした。

南谷 日本人に適切かどうかは、わからないと思います。

金 国立がんセンター中央病院では、間接熱量計を使って、安静時エネルギー消費量(REE: resting energy expenditure)を測定する取り組みも行っています。

森 国立国際医療センター戸山病院でも、間接熱量計

表1 世界の主な施設での栄養管理

施設	カロリー	蛋白	脂肪	
FHCRC	160%×BEE	1.5g/kg	25～30%	9)
Johns Hopkins Univ.	35kcal/kg	1.4g/kg	—	10)
Minnesota Univ.	150%×BEE	1.0g/kg	33%	11)
McGill Univ.	150%×BEE	1.4g/kg	週2回	12)
Ohio State Univ.	40kcal/kg	1.1～2.2g/kg	—	13)
Brigham & Women's	150%×BEE	1.5g/kg	30%	14)

BEE=basal energy expenditure
FHCRC=FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER

でREEを測定しています。

名島 1回の測定に、どのくらいの時間がかかりますか。

森 大体、15分程度で済みます。

相佐 その作業は、ベッドサイドで測定できますか。

森 はい。国立国際医療センター戸山病院では、宇宙服の頭部のようなフード方式であれば患者さんの負担が軽くて済むのですが、マスク型の装置を使って、ベッドサイドで行っています。

金 国立がんセンター中央病院でも、マスク型の装置を使って、ベッドサイドで行っています。

● 移植時における厳格血糖管理は生存率と相関

金 (p.4-図3)のアンケート結果によると、積極的に血糖管理をしている施設は、かなり少ないようですが、国立がんセンター中央病院では厳格に血糖コントロールをしています。

国立がんセンター中央病院では、好中球減少期の血糖値と予後の関係を検討し、移植時の完全静脈栄養 (TPN: total parenteral nutrition) 由来の高血糖は、臨床上好ましくない結果をもたらすと報告しました¹⁵⁾(図4)。血糖値をコントロールした群では、非再発死亡割合が低くなっています。つまり、血糖値が上がるにつれ非再発死亡割合も上がります。全生存割合 (OS: overall survival) においても、統計学的な有意差が出ています。さらに、血糖値が上がると、急性GVHDの発症頻度も高くなっています。加えて、血糖コントロールをすることにより、感染症の発症頻度が低く抑えられることも確認しました。

加藤 輸液を連続投与している際の空腹時というのは、どういうタイミングをいうのでしょうか。例えば、投与終了後、何時間というような目安があるのでしょうか。

金 特にありません。TPNでの輸液投与時では、どのタイミングで計っても同じだと思います。

国立がんセンター中央病院では通常、朝の採血を一番重要視しています。ただし、経口摂取と併用している患者さんでは、やはり朝食前に測定したほうがいいでしょう。血糖値が不安定な場合は1日複数測定しています。

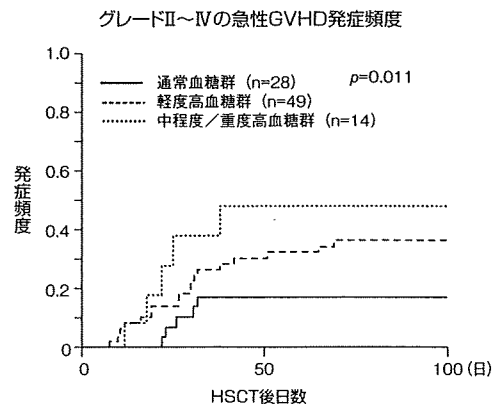
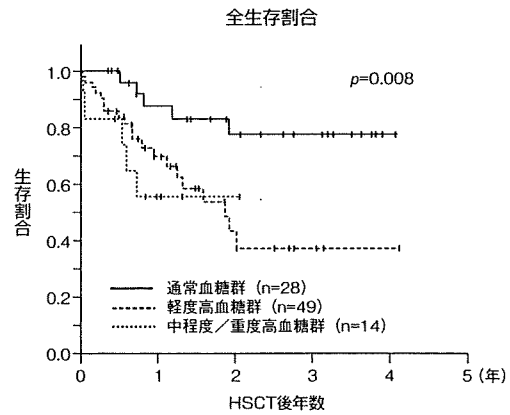
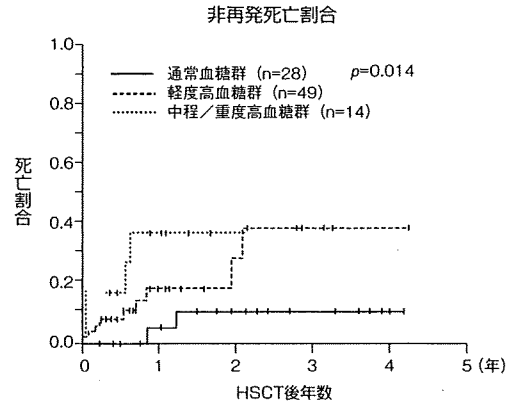


図4 好中球減少期における血糖値レベル別評価¹⁵⁾

対象: 2002年1月から2006年6月の間に同種HSCTを受けた成人112名のうち生着不全、移植前に感染症があった、以前より好中球減少症があった、もしくは以前に同種移植を受けていた患者21名を除外した91名

方法: 好中球減少期の空腹時平均血糖を基に、通常血糖群 (<110mg/dL) 28名、軽度高血糖群 (110-150mg/dL) 49名、中程度/重度高血糖群 (>150mg/dL) 14名に分類した。主要評価項目を発熱性好中球減少 (FN) の発生と好中球減少期に確認された感染とし、副次的評価項目としてVan den Bergheらによって定義された臓器不全や、急性GVHD、全生存割合、非再発死亡割合 (NRM) とした。

Fuji S, et al.: Transplantation. 2007; 84: 814.

名島 グルココルチコイド、つまりステロイドを使用している状況では、平均血糖値の上昇とともに感染症、特に血流感染がかなり増加するという報告があります¹⁶⁾(図5)。

都立駒込病院では、国立がんセンター中央病院ほどではありませんが、インスリンを比較的積極的に使用しています。ただし、低血糖の懸念もあるため、GVHDでステロイドを使用し

て血糖が上がってきた時などは、持続のインスリンを際限なく増やすのではなく、輸液で入る糖分量を少し減らすなどの対処をして血糖コントロールをしています。

金 虎の門病院では、いかがでしょうか。

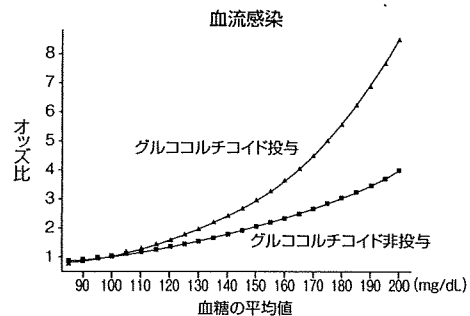
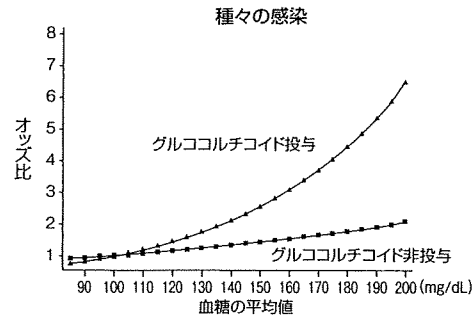
加藤 週に3回は、ルーチンの採血で、早朝に血糖値を測定しています。その中で、少し高めだと確認されると、1日2〜3回は測定し、チェックしているようです。血糖値の目標値は、先生方によって異なるようですが。

金 現在、国立がんセンター中央病院を中心に多施設で、厳格に血糖コントロールをした上でのランダム化比較試験NST01、NST02が進行中です(表2)。

どちらも、厳格な血糖コントロール下での試験です。



名島 悠峰 先生



※平均血糖100mg/dLを区切りに、好中球減少発現前の感染症増加オッズ比を比較

(▲)好中球減少時にグルココルチコイドが投与された群(n=71)

(■)好中球減少時にグルココルチコイドが投与されなかった群(n=311)

図5 BMT患者における血糖値と感染リスクの相関¹⁶⁾

対象: BMT時の好中球減少発現前に感染症エビデンスのない成人382名 (6.5%は糖尿病)

方法: 平均血糖値は、好中球減少発現前に行った中央検査室及びベッドサイドでの測定から計算した。主要アウトカムは好中球減少性感染症とした。オッズ比は、年齢・性別・人種・癌の種類・骨髄提供別者分類・移植年数・好中球減少発現前グルココルチコイド総投与量を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用いて計算した。

Derr RL, et al.: Diabetes Care. 2008; 31: 1972.

表2 臨床試験

試験簡略名	NST01
試験名	同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究 血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験
対象疾患名	造血器悪性疾患
目的	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植術が施行可能な患者の栄養管理に移植前処置時から脂肪乳剤を用いることの有効性と安全性を血糖厳格管理下において評価する。
介入	厳格血糖管理・脂肪乳剤投与
年齢	18歳以上、60歳以下
主要評価項目	移植後100日目までの感染症発症割合
実施責任組織	国立がんセンター中央病院
試験簡略名	NST02
試験名	自家造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究 Synbiotics非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験
対象疾患名	悪性リンパ腫もしくは多発性骨髄腫
目的	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が施行可能な患者の栄養管理に移植前処置(大量化学療法)開始前からGFOおよび耐性乳酸菌を用いることの有効性と安全性を評価する。
介入	介入群: 移植前処置(大量化学療法)開始7日前からGFOおよび耐性乳酸菌を用いる標準治療群: 移植前処置(大量化学療法)開始前からGFOおよび耐性乳酸菌を用いない
年齢	18歳以上、65歳以下
主要評価項目	移植後21日目までのグレード3以上の消化管毒性
実施責任組織	国立がんセンター中央病院

NST01では、HSCTの前処置開始時から、イントラリボス®などの脂肪乳剤を用いることの有効性と安全性について、NST02では、グルタミン、食物繊維、オリゴ糖が配合されたGFO®及び、耐性乳酸菌を用いることの有効性と安全性について、評価します。ぜひ、本試験への参加を検討していただきたいと思えます。

また、他の施設からの後方視的研究結果も待たれます。

●「脂肪」の基本的な4つの意義

加藤 栄養素としての脂肪

には、主に4つの働きがあります。まず、①1gが9kcalの効率の良いエネルギー源であるということ、②必須脂肪酸の供給源であるということ、③呼吸商を下げるので、移植後合併症で閉塞性気管支炎などがあつた場合に換

気量において有効であるということ、④脂溶性ビタミンの吸収を助けることによる褥瘡予防や治療への間接的な貢献、が挙げられます。

相佐 私は、基本的には、総カロリーの15～20%程度を目安に、脂肪乳剤を使用しています。

森 国立国際医療センター戸山病院では、脂肪乳剤を栄養としてとらえています。具体的には、ルーチンで、総カロリーの20～30%ぐらいになるように脂肪を入れています。感染症や肝障害には影響を与えないというデータもあります。ただし、ルート管理が少し大変かもしれませんね。

加藤 医師、看護師の方々から、脂肪乳剤を使いにくい理由としてよく聞くのは、脂肪乳剤を入れるのに時間がかかるということ、他の輸液と混合できませんので、他に投与しなければならないものがたくさんあると、脂肪乳剤を入れる時間的余地がないということです。その辺りは、どのようにすれば良いのでしょうか。

森 あらかじめ脂肪乳剤を入れる設定で、最初から

もう1本ルートをとってもらおうと良いのではないのでしょうか。ダブルないしはトリプルルーメンですね。

金 国立がんセンター中央病院では、輸液が少ない夜間に投与しています。

森 脂肪乳剤は、他の薬剤との配合に注意すべき点が多いですからね。

金 脂肪乳剤の有効性および安全性に関しては、先ほど紹介しましたNST01試験(p.7-表2)で検証します。欧米とは明らかに脂肪乳剤に対する考え方が違うと思われます。日本だけではなくアジアの他の国々とともに検討できればと考えています。

●重要な働きをする微量元素の補給

金 全国調査のデータでみると、微量元素を使用する率はかなり高いということがわかりました(p.4-図3)。ただ、使用頻度は、各施設によって、かなり違いがありました。体内の微量元素が減少することで、いろいろな合併症が起こるということは、知られています¹⁷⁾(p.9-表3)。国立がんセンター中央病院では、TPN時に毎日微量元素を入れています。

しかし、微量元素を用いる頻度、内容、用量などをどうするかは、まだデータがなく、これからの課題となっています。森先生、薬剤師のお立場から、微量元素の必要性、サプリメントの使用経験については、いかがですか。

森 サプリメントは積極的に使ってみました。中でも、蛋白質の合成に必要、あるいはフリーラジカルの除去に活性のある蛋白質(SOD: Superoxide dismutase)の構成成分としての亜鉛に着目したときがありました。積極的に亜鉛のサプリメントを使った群と使わなかった群とで、口内炎に着目して調べましたが、そのときは、有意差はみられませんでした。微量元素製剤で摂取できる量は、1日量として約20mg程度が限度だったのです。Chochraneのデータベースの中には、亜鉛の口腔粘膜炎の予防について、1件の報告についてのみ利益が示されたとありました。その報告によれば、放射線療法において亜鉛150mgを投与した場合、口内炎の重篤度の程度が下がると



加藤 悦子先生

表3 微量元素とその働き¹⁷⁾

元 素	主な生理作用	欠 乏 症	過 剰 症
鉄(Fe)	酸素の運搬貯蔵、酸化還元反応	鉄欠乏性贫血	内因性血色症
銅(Cu)	造血機能、骨代謝、結合組織代謝	貧血、白血球減少	嘔気、嘔吐
亜鉛(Zn)	蛋白代謝、脂質代謝、糖代謝	皮疹、創傷治癒遅延、味覚障害	相対的鉄・銅欠乏、嘔気、嘔吐
マンガン(Mn)	骨代謝	血清コレステロール低下	パーキンソン様症状
ヨウ素(I)	甲状腺ホルモン	甲状腺腫	甲状腺腫
コバルト(Co)	ビタミンB ₁₂ の構成成分	悪性贫血	コバルト中毒
クロム(Cr)	糖代謝	耐糖能異常	肝・腎障害
セレン(Se)	抗酸化作用、T ₃ →T ₄ 変換	心筋症	セレノシス
モリブデン(Mo)	アミノ酸代謝	頻脈	痛風

和田 攻：日医雑誌,2003; 129(5): 607-612より作成

いう報告でした¹⁸⁾。これと比べるとサプリメントでの摂取はかなり少ない量であったので、有意な差が見られなかったのかもしれませんが。

名島 都立駒込病院でも亜鉛摂取を励行しています。アミノトリパ[®]やネオパレン[®]などのTPN製剤にも亜鉛が含まれ、TPN用微量元素製剤も亜鉛を多く含有しています。亜鉛は口内炎だけでなく味覚障害にも有効とされており、経口摂取可能な患者さんには亜鉛含有ジュースを積極的に飲んでいただくといった工夫もしています。

金 血中亜鉛は敗血症で低下することが知られており¹⁹⁾、エンドトキシンによる致死作用は亜鉛投与によって回避できるかもしれません。

また、造血幹細胞移植では赤血球輸血が重要な支持療法の一つですが、赤血球輸血による鉄過剰が問題になることがあります。微量元素製剤に含まれる鉄と赤血球輸血はどのように考えたらいいでしょうか。

南谷 赤血球1単位200mLには鉄が約100mg含まれています。微量元素製剤中1管に含まれる鉄は10mg弱と少ないので、あまり気にしていません。

金 経口摂取が困難なことが多いHSCT患者さんには、微量元素に関する配慮も必要ですね。

経口摂取の意義とNST (nutrition support team) 活動の現状

● 経口摂取のない期間が長いと急性GVHDの頻度が増加

金 全国調査のデータをご覧ください⁸⁾(p.4-図3)。経口摂取可能な状態での、目標カロリーなどを示しています。口内炎などで経口摂取が全くできない場合、TPNに徐々に移行していくわけですが、米国で推奨された前処置開始時からTPNを開始するいわゆる予防的TPNにはしていません。TPNで1週間管理したラットの空腸では絨毛が萎縮し、絨毛間隙には粘液を認めないことが知られています²⁰⁾。国立がんセンター中央病院では、絶食は良くないという方針で、以前から腸管GVHDを発症しても食事を出すことにしています。もちろん、激しい消化管出血やイレウスのような状況の場合は経口摂取を控えますし、通常と同じものを出すわけではなく、繊維や脂肪を減らしたのから始めて、徐々に上げていくといった段階的な食事のレベルアップを図っています。安全性については既に報告済みです²¹⁾(p.10-図6、表4)。

南谷 東京大学医学部附属病院でも、自然と段階的な食事のレベルアップを図っています。経口摂取ができるようになってくると、TPNのカロリーを徐々に低く調整していきます。ただ、食べるのでできない患者

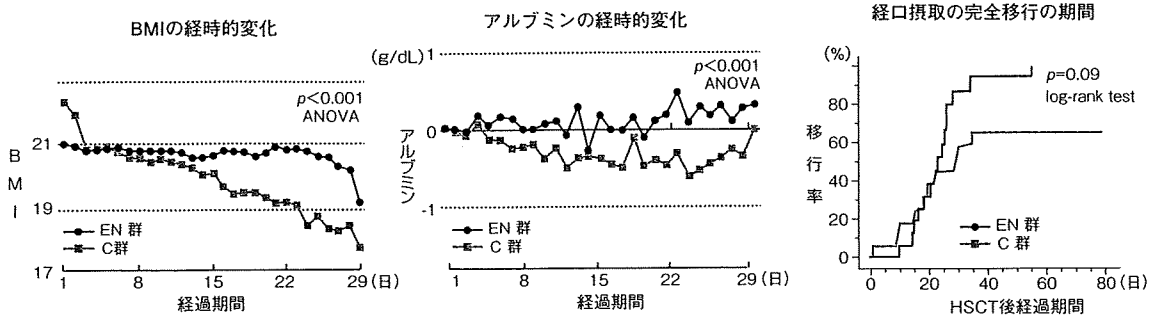


図6 移植後の経口摂取と非経口摂取との比較²¹⁾

対象: 2001年1月~2003年12月の間、移植後に腸管急性GVHD (Stage I~III) を発症した35例
 方法: 段階的経口摂取プログラムを実施した群 (EN群) 18例と非経口摂取群 (TPN実施: C群) 17例に分けプロスペクティブ群間比較試験を行った。

Imataki O, et al.: Am. J. Hematol. 2006; 81: 747.

表4 経口摂取プログラム²¹⁾

段階	主食(ご飯の形状)	副食	栄養価
0	液体	ジュース(粒なし、オレンジ以外)、 電解質補助液剤	500-2000mL
1	液体	水粥、くず湯、澄んだスープ、 コンソメ、ジュース、みそ汁	カロリー 300-350kcal 脂質 1.5-2g タンパク質 5-7g 食物繊維 1.5g
2	ドロドロ状	じゃが芋、野菜、缶詰のフルーツ、 野菜ジュース、種類、豆腐、白身魚	カロリー 600-650kcal 脂質 5-8g タンパク質 20-25g 食物繊維 1.5-8g
3	粥	卵、パン、バナナ、リンゴ	カロリー 900-1000kcal 脂質 10-13g タンパク質 30-35g 食物繊維 8-9g
4	ご飯	青魚、油(~3g/日)	カロリー 1200-1300kcal 脂質 15-20g タンパク質 40-45g 食物繊維 9-10g
5	ご飯	鶏肉(低脂肪)、ヨーグルト、 油(~8g/日)	カロリー 1500-1600kcal 脂質 30-35g タンパク質 60-65g 食物繊維 12-13g

注) 段階的経口摂取プログラムは6段階で患者により、固さ、量、認容力に注意し、適用された。

Imataki O, et al.: Am J Hematol. 2006; 81: 747.

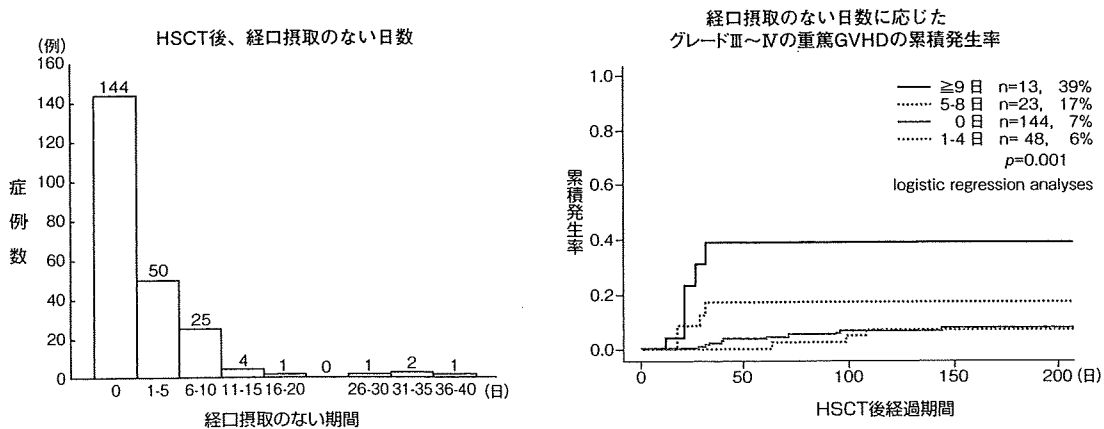


図7 HSCT後の経口摂取のない日数とGVHDとの相関²²⁾

対象: 1995年1月~2004年4月に同種幹細胞移植を受けた231例(急性白血病124例、慢性白血病79例、リンパ腫14例、骨髄異形成症候群9例、骨髄腫3例、骨髄線維症2例)

方法: HSCT後、経口摂取のない日数により、4群に分け(0日、1-4日、5-8日、9日以上)、グレードIII~IVの重篤なGVHDの発症との相関を骨髄提供者の分類で補正し、多変量ロジスティック回帰分析により検討した。

Mattsson J, et al.: Bone Marrow Transplant. 2006; 38: 629.

さんで一番問題なのは、口内炎ではないかと思うのですが、口内炎でも食べることはできるでしょうか。

森 口からの摂取を考えるのなら、例えば、浸透圧ができるだけ血清に近い飲み物などにすると、沁みるのを防ぐのに良いと思います。更には、流動食をアイスボールにする、といった工夫もしています。このようにして積極的に経口摂取を取り入れる



森 達也 先生

ことで、逆に、口内炎が減っているのかもしれませんが。唾液分泌の促進、あるいはオーラルケアの促進につながって、口内炎を減らす結果になっているのではないかと思います。

名島 都立駒込病院でも、かなり経口摂取を重視しています。患者さんは出来れば移植の3か月以上前から歯科口腔外科で口腔内チェックを受け、歯科衛生士の指導で専門的口腔ケアを実践し、移植前までにセルフケアを身につけていただきます。移植前の口腔内細菌数を制御することで口内炎の発症を下げるのが目的です。移植経過中は1日5～8回、十分な時間をとって徹底した口腔ケアを励行します。口腔内の所見は看護師を中心に毎日細かくチェックし、口内炎による疼痛が生じてくれば早期よりモルヒネ製剤を使って除痛を図り、ケアを継続できるよう配慮しています。食べることを強要することはありませんが、院内の調査では口内炎に起因する疼痛の程度により経口摂取量が有意に影響を受けることが分かっており、このような対策が感染制御だけでなく、結果的に経口摂取の増加にもつながり、総合的に移植成績を向上させ得ると考えています。

相佐 スウェーデンの論文でも、HSCT後、経口摂取のない日数が長いと、重症の急性GVHDの頻度が高くなるという報告があります²⁰⁾。やはり、極力、経口摂取のない日を作らないことと、TPNもできるだけ、短期にとどめることが大切だと書かれていました(p.10-図7)。現状では、基本的には、食べると戻してしまうような状況では、無理をしてまで食べなくても良いという方針なので、今回の座談会を機に、

少し考えを改めなければと思っています。

南谷 東京大学医学部附属病院では、口内炎が強い時期には、無理してまで食べさせたりはしていません。ただ、モルヒネは積極的に使うようにしています。また、絶食期間が長いと胆泥が溜まりやすくなるので、そのようなときには、利胆剤を積極的に使うようにしています。

相佐 慶應義塾大学病院でも、禁食期間中に無石胆嚢炎になった患者さんがいます。やはり、胆嚢も時々、収縮させなければいけないのだと思います。

金 ICU領域などでは、中心静脈カテーテル関連合併症や高血糖を回避する目的でTPNは極力施行せず、経鼻的に胃または十二指腸までカテーテルを入れて経腸栄養(EN: enteral nutrition)を行う傾向があります。フランスなどでは骨髄破壊的同種HSCT患者に対して積極的に取り入れている施設もあり²³⁾、日本でも検討する余地はあると思います。

● 各施設におけるNST活動の現状と有用性

加藤 虎の門病院では、全科型でNST活動していますが、ディレクターが消化器内科や外科の先生です。専門外で病態が複雑な血液疾患の患者さんには、積極的なご提案というところまで、踏み込みにくいようです。

森 国立国際医療センター戸山病院では、NSTは3チームあります。そのうちのコアチームの1つが、血液内科を主体とするチームです。移植前の化学療法を行っている時期からNSTが介入しています。体重の管理、輸液投与量の設定、口腔ケアや、リハビリテーションに至るまでのトータルケアができるよう時間を捻出してNSTが活動しています。

金 国立がんセンター中央病院では、HSCTに関しては、特殊性があるということで、私がチームリーダーとして活動しています。月に1回は、複数名の移植病棟看護師、医師、薬剤師、管理栄養士が集まって議論しています。また、病棟で顔を合わせれば適宜、相談し、とにかく情報を共有しようという雰囲気になっています。

また、栄養に興味がある看護師が中心となって、GVHD食を開発、発展させています。

このNST活動を始めてからの医療費をみてみましたが、国立がんセンター中央病院では、明らかに支出が低下しています。血糖をコントロールする、脂肪乳剤を使用する、経口摂取を促すということが、当院でのNST活動の主体でしたが、とてもメリットがありました。

森 国立国際医療センター戸山病院でも、移植のコストを下げることに成功しました。

日本独自の移植領域における栄養管理ガイドラインの必要性と展望

金 本日は、いろいろ、移植領域での栄養管理についての有意義なご意見を伺うことができました。

エビデンスが不十分ですので、そこを検証するような後方視的臨床研究あるいは前方視的な臨床試験が必要だと思います。

未だ、わからないことが多い分野ですから、やれるところからデータを集積・分析していき、近い将来、日本造血細胞移植学会「栄養管理ガイドライン」の策定が検討されることを願っています。

栄養管理の標準化、HSCT治療成績の向上を目指し、できるだけ多くの施設の先生方にご協力をいただければ幸いです。

参考文献

- 1) Le Blanc K, Ringden O, Remberger M. : A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003; 88 : 1044.
- 2) Navarro WH, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. : Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12 : 541.
- 3) Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, et al. : Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15 : 73.
- 4) 日本静脈経腸栄養学会 : コメディカルのための静脈・経腸栄養手技マニュアル, 南江堂 2004 : p34.
- 5) Bauer J, Capra S, Ferguson M. : Use of the scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 : 779.
- 6) Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M, et al. : Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42 : 469.
- 7) Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. : Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 × basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2009; 84 : 63.
- 8) 藤重夫, 金成元, 神谷しげみ他 : 同種造血幹細胞移植後の栄養管理に関する全国アンケート調査. *静脈経腸栄養*, 2008; 23 : 57.
- 9) Lensen P, Cheney CL, Aker SN, et al. : Intravenous branched chain amino acid trial in marrow transplant recipients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1987; 11 : 112.
- 10) Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, et al. : Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res*. 1987; 47 : 3309.
- 11) Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. : Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on longterm outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43 : 833.
- 12) Taveroff A, McArdle AH, Rybka WB. : Reducing parenteral energy and protein intake improves metabolic homeostasis after bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 : 1087.
- 13) Geibig CB, Owens JP, Mirtallo JM, et al. : Parenteral nutrition for marrow transplant recipients. Evaluation of an increased nitrogen dose. *J Parenter Enteral Nutr*. 1991; 15 : 184.
- 14) Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. : Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Int Med* 1992; 116 : 821.
- 15) Fuji S, Kim SW, Mori S, et al. : Hyperglycemia during the neutropenic Period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2007; 84 : 814.
- 16) Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. : Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care*. 2008; 31 : 1972.
- 17) 和田 攻 : 微量元素とは-その欠乏症と過剰症, 日医雑誌, 2003; 129 : 607.
- 18) Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, et al. : Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58 : 167.
- 19) Gaetke LM, Mc Clain CJ, Talwalkar RT, et al. : Effects of endotoxin on Zinc metabolism in human volunteers. *Am J Physiol*. 1997; 272 : E952.
- 20) 飯干康彦, 岡田 正 : 静脈栄養時にみられる腸粘膜の形態学的変化. *JJPEN*, 1995; 17 : 459.
- 21) Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, et al. : Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006; 81 : 747.
- 22) Mattsson J, Westin S, Edlund S, et al. : Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38 : 629.
- 23) Seguy D, Rejeb MB, Coiteux V, et al. Five-year experience of early enteral feeding in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007; 110 : 3004.

The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma

M. Mori¹, Y. Kobayashi^{1*}, A. M. Maeshima², T. Gotoda³, I. Oda³, Y. Kagami⁴, S. Bennett¹, J. Nomoto¹, T. Azuma¹, H. Yokoyama¹, D. Maruyama¹, S.-W. Kim¹, T. Watanabe¹, Y. Matsuno² & K. Tobinai¹

Divisions of ¹Hematology; ²Clinical Laboratory; ³Endoscopy and ⁴Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received 16 March 2009; revised 12 August 2009; accepted 2 November 2009

Background: Information on the clinical behavior of the recently proposed primary duodenal follicular lymphoma (DFL) is limited.

Patients and methods: Demographic data, signs, symptoms, disease stage, and treatment of the patients diagnosed in National Cancer Center Hospital from 1999 to 2007 were collected and analyzed.

Results: Twenty-seven patients were studied. Nineteen patients were asymptomatic at the time of diagnosis. Twenty patients had stage I disease. The histological grade was 1 or 2 in 26 patients. IgH/BCL2 fusion was shown in 20 of the examined 24 cases (83%). Fourteen patients received therapy upon diagnosis (local radiotherapy in 2 patients and chemotherapy in 12 including rituximab therapy), their response rate was 85%, and the estimated progression-free survival (PFS) rate at 3 years was 70%. One patient developed histological transformation. The other 13 patients were followed up; their estimated PFS rate at 3 years was 74%. Five among six cases responded to treatment even after progressive disease. All 27 patients have survived with a median follow-up time of 47.9 months.

Conclusions: The majority of primary DFL patients have a localized tumor of low-grade histology and are positive for t(14;18). Watchful waiting might be an alternative approach for its indolent course; however, further studies are warranted.

Key words: bcl-2, duodenum, follicular lymphoma, lymphoma

introduction

Since Yoshino et al. [1] described five cases, accumulating reports have demonstrated that primary duodenal follicular lymphoma (DFL) is relatively common among gastrointestinal (GI) follicular lymphomas (FL), and that it is limited to the second portion of the duodenum and around the ampulla of Vater [2, 3]. However, information on its clinical behavior is limited. Here, we report the clinical courses of 27 cases of primary DFL from our institution.

patients and methods

patients

A retrospective review of newly diagnosed patients with FL at our institute from 1999 to 2007 was carried out. Clinical records of patients whose duodenal specimen had produced a diagnosis of FL according to the criteria for primary GI lymphoma defined by Lewin et al. [4] were reviewed.

diagnostic and staging procedures

All the patients diagnosed with FL underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD), and biopsy sample were obtained. Whole-body computed tomography (CT) scanning and bone marrow aspiration were included as a staging procedure. Positron emission tomography (PET) and gallium scanning were not mandatory. Staging was carried out using the criteria set by the International Workshop for Gastrointestinal Lymphoma [5]. Table 1 shows the inclusion and exclusion criteria used in this study.

histological and immunohistochemical analysis

Duodenal biopsy samples were subjected to morphological analysis of routine formalin-fixed, paraffin-embedded tissue stained with hematoxylin–eosin by A.M.M. Histological grade (1, 2, 3a, or 3b) was determined according to the World Health Organization classification [6]. Immunohistochemical analysis was carried out using polyclonal anti-CD3 antibody (PS1; Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK; polymer method) and mAbs directed against CD20 (L26; Dako, Glostrup, Denmark; labeled streptavidin–biotin method), Bcl-2 (124; Dako; labeled streptavidin–biotin method), and CD10 (56C6; Novocastra; polymer method). CD5 (4C7; ×50; Novocastra) and cyclin D1 (SP4; ×25; Nichirei, Tokyo, Japan) were used for screening in a subset of these cases. *Helicobacter pylori* was examined by histology using Giemsa staining, or serological, or rapid urease test and was defined positive if any of these tests gave a positive result.

*Correspondence to: Dr Y. Kobayashi, Division of Hematology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511; Fax: +81-3-3542-3815; E-mail: yk Kobaya@ncc.go.jp