

植において、グレードIII以上の急性GVHD発症頻度を1例のみに抑制することに成功した。そこで、本試験では改正GCP基準に則った医師主導治験として行うことにより、アレムツズマブの適応承認申請を行う。

平成16年11月に治験届を提出し、平成16年12月に治験を開始した。治験は多施設共同で行われ、研究代表者および研究分担者の施設が参加している。平成17年に順調に3症例が登録され、観察期間、データ固定期間となり、登録を一旦中止した。最終的にこの3症例がいずれも治療の成功基準を満たしていることが確認されたため、効果安全性評価委員会の諮問の上、アレムツズマブの投与量を0.16 mg/kg/dayに減量し、第2コホートの患者登録を再開した。平成18年度中に登録された3症例がいずれも成功基準を満たしたので、平成19年度よりCRMによってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討している。平成20年度より参加施設もあらたに2施設を追加し、ホームページなどを介した治験の紹介を含め、積極的に治験の進行を促進している。また、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の初の支援臨床研究として、学会に正式に認定され、学会ホームページでも紹介されている。当初の目標だった、平成21年度中の症例登録完了は困難な状況であるが、0.16 mg/kgに減量後の症例が9症例となり、1例の早期死亡、1例の早期再発を除く7例が成功基準を満たしており、後述するように逐次検定に移行することによって治験の早期終了を目指している。

また、有害事象の出現状況については、

移植後60日以内の有害事象は第1、第2コホートの計6症例において234件(平均39件)出現し、このうち「おそらく関連あり」または「明らかに関連あり」が19事象、26件であった。一方、移植後60日以降180日以内の有害事象は第1コホートの3症例において101件(平均34件)出現し、「おそらく関連あり」または「明らかに関連あり」の事象はなかった。重篤な有害事象として報告されたものは、腎不全、意識障害などの移植関連のものは2件で、それ以外の5件は一過性の感染症、あるいは原疾患の再発に関連したものであった。大半の有害事象は治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」に分類されており、その理由は関連性がないと断定する明らかな証拠を提示することができないからである。これらの現状を鑑みて、治験の安全性を損なうことなく合理的に有害事象を管理するための方策を検討する。

付随的な研究としてHLA不一致移植の将来の発展のための基礎研究においても成果が得られた。成人T細胞性白血病に対する造血幹細胞移植後に、発症原因ウイルスであるHTLV-IのTaxタンパク質に対する細胞傷害性T細胞(CTL)が誘導され、移植後の免疫学的な抗腫瘍効果に関与していることが知られている。そこで研究代表者の神田らはテトラマーを用いてCTLを単離し、single-cell RT-PCRでT細胞受容体レパトアを調べたところ、PDRという特徴的なアミノ酸配列を有するレパトアが全ての症例で、かつ同一症例の移植前後で検出された。また、このPDR配列を有するレパトアを持つCTLはHTLV-I感染細胞に対して強い細胞傷害能を発揮することが示され、

今後の移植後の免疫学的抗腫瘍効果を高める治療法の開発につながる可能性が示唆された。

D. 考察

HLA 一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植は、他に有効な治療を持たない造血器疾患の根治的な治療として確立されているが、少子化の進む先進国において HLA 一致血縁ドナーが得られる確率は 30%にすぎない。骨髄バンクにもドナーが見つからない、あるいはバンク登録から移植までに約半年を要するために最適な移植時期を逸することも多い。このように移植に適したドナーが見つからないような場合には、臍帯血移植がひとつの選択肢となりえるが、移植片拒絶の危険が高いことと、造血回復までに長期間を要することが問題となっている。一方、親子間では A、B、DR 座などの重要な HLA 座はひとつかたまり(ハプロタイプ)として遺伝するため、A、B、DR 座の各 2 座の合計 6 座のうち、少なくとも 3 座は一致していることになる。そこで、HLA が二座あるいは三座不一致であっても同種造血幹細胞移植が可能となる方法が開発されれば、ほとんどの患者が同種造血幹細胞移植療法の恩恵を受けることができるということになる。

本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。平成 21 年度中に症例登録を完了することは困難な状況であるが、0.16 mg/kg での症例が 9 症例となり、

1 例の早期死亡、1 例の早期再発を除く 7 例が成功基準を満たしており、逐次検定に移行することによって治験の早期終了を目指している。すなわち、推奨用量として 11 例集積された時点から正確な逐次検定にデザインを変更し、第 1 種の過誤を保ったまま、あらかじめ設定する基準を超えた場合に有効性が検証されたとみなし試験を終了することとした。これによって、検出力も当初の計画とほぼ同等に維持しつつ、早期での有効性の判断が可能となる。

目標症例数	棄却域	第 1 種の過誤	検出力
11 例	無効 2 以下	3.3%	61.7%
12 例	無効 2 以下	3.3%	61.7%
13 例	無効 2 以下	3.3%	61.7%
14 例	無効 3 以下	4.2%	73.1%
15 例	無効 3 以下	4.2%	73.1%
16 例	無効 3 以下	4.2%	73.1%
17 例	無効 4 以下	4.9%	80.3%
18 例	無効 4 以下	4.9%	80.3%

17 症例時点で検出力 80%を超えることから、本試験の目標症例数を 17 症例と再設定する。平成 22 年 1 月に医薬品医療機器総合機構と相談を行い、解析計画の変更は可能であるという見解が得られた。

本研究のもう一つの重要な役割は造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立である。他の領域を含めて、いくつかの医師主導治験が行われているが、様々な重篤な有害事象が出現する造血幹細胞移植領域は、医師主導治験を実施するにあたって、最も困難な状況であるといえる。実際、これまでも一症例ごとに無数の有害事象が出現し、その症例報告やモニタリングには

多大な労力を要している。また、有害事象の報告基準、報告頻度、あるいはそれらに対する考察も、医師によって必ずしも同一ではなく、システムとして統一した基準を設定する必要がある。

これまでに、本治験を通じて造血幹細胞移植領域の医師主導治験実施における問題点を抽出・収集してきたが、さらに、その解決策を検討していくことによって、今後の造血幹細胞移植領域における医師主導治験が円滑に遂行されるような基盤を形成することが必要である。これは、多数の適応外の薬剤が使用されている造血幹細胞移植において、薬剤適応外使用の減少につながり、造血幹細胞移植が健全に発展していくことに貢献する。

E. 結論

この医師主導治験の結果として、アレムツズマブを用いることによって HLA 不一致同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示され、適応承認申請を行って多くの国民に利益をもたらすことができれば、適切なドナーがいらないために移植を受けることが出来ない多くの患者についても、同種造血幹細胞移植療法を適応することが可能となる。さらに造血幹細胞移植領域における医師主導治験の発展にも貢献する公益性の高い研究であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Prediction of

infectious events by high-sensitivity C-reactive protein (CRP) level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* (in press)

2. Kimura SI, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Pharmacokinetics of cyclosporine during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
3. Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus infection after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
4. Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology* (in press)
5. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura

- S, Okuda S, Kako S, Kanda Y. Target blood concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
6. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S. The effect of harvest regimen on stem cell collection yield and outcome of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *American Journal of Hematology* (in press)
7. Okuda S, Terasako K, Oshima K, Sato M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyteglobulin, and low-dose total body irradiation conditioning enables 1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for very severe aplastic anemia without affecting ovarian function. *American Journal of Hematology* 84: 167-169, 2009
8. Okuda S, Sato M, Terasako K, Kako S, Oshima K, Kanda Y. Should busulfan-containing regimen be avoided for young female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplantation* 43:261-262,2009
2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

重症再生不良性貧血に対するアレムツズマブ（Campath-1H）を前処置薬とした
非血縁者間同種骨髄移植後の遷延性混合キメラの検討

研究分担者 中尾 眞二 金沢大学大学院 細胞移植学 教授

研究要旨

アレムツズマブは同種造血幹細胞移植後の拒絶や移植片対宿主病（GVHD）の予防に有効な前処置薬であるが、*in vivo*の T cell purging 能が強力であるため、移植片拒絶や混合キメラを誘導することが懸念される。今回、多施設共同医師主導治験「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討(多施設共同医師主導治験)」の中で、再生不良性貧血 3 例に非血縁者間同種骨髄移植を行ったところ、全例が GVHD の発症なく混合キメラ状態となった。血球減少が進行した 2 例は少量のドナーリンパ球輸注によって改善し、他の 1 例では混合キメラ状態のまま造血は安定していた。アレムツズマブを用いた移植後には T 細胞キメリズムを頻回にモニターする必要があることが示唆された。

A. 研究目的

再生不良性貧血（AA）は、同種造血幹細胞移植（allo-SCT）が治療適応となる代表的疾患の一つである。しかし AA に対する非血縁ドナーからの移植では拒絶の頻度が高いため、移植前処置を強化する必要がある。これまではシクロフォスファミド（CY）、抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）と少量の全身放射線照射（TBI）の組み合わせが一般的に用いられてきたが、血縁ドナーからの移植では、CY に ATG を加えても、CY 単独と比べて移植成績が変わらないことが報告されている。また ATG 使用後には移植後リンパ増殖性疾患の増加が懸念される。

アレムツズマブはリンパ球上の CD52 に対するモノクローナル抗体であり、欧米では慢性リンパ性白血病に対する治療薬とし

て認可されているが、我が国ではまだ保険薬として認められていない。移植前処置薬としてアレムツズマブを用いることにより拒絶・移植片対宿主病（GVHD）の両方が抑制される結果、移植成績が向上することが欧米から報告されている。しかし、本薬剤はドナー T 細胞の *in vivo* purging 作用が非常に強いことから、移植片の拒絶や混合キメラ状態を来す可能性が指摘されている。今回、多施設共同医師主導治験「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討(多施設共同医師主導治験)」として移植を行った再生不良性貧血 3 症例が、全例混合キメラ状態となったため、その治療経過を報告する。

B. 研究方法

「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討(多施設共同医師主導治験)」のプロトコールにしたがい、3例の重症再生不良性貧血に対して HLA 一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植を行った。定期的な末梢血キメリズム検査で混合キメラ状態が疑われた患者に対しては、遠心分離により顆粒球と単核球を分離後、磁気ビーズを用いたネガティブセレクションにより CD3 陽性細胞 (T 細胞) を分離した。分離した細胞から DNA を抽出し、反復配列多型分析法によりそれぞれの細胞分画におけるドナー由来細胞の割合を決定した。

C. 研究結果

3 例に対してアレムツズマブ+リン酸フルダラビン+シクロフォスファミド+全身放射線照射による前処置後、HLA 一致非血縁ドナーから骨髄移植を施行した。2 例は移植後 day 30、day 60 に CD3 陽性細胞が 95%以上ドナー型となったものの、その後ドナー型細胞の割合が低下し、症例 1 では day 198 にはドナー型細胞の割合が顆粒球で 84%、T 細胞で 50%、症例 2 では day 134 にそれぞれ 84%、53%となり、汎血球減少が進行した。このため、それぞれ day 217、169 にドナーリンパ球輸注 (DLI、 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $0.5 \times 10^6/\text{kg}$) を行った。その結果汎血球減少症は改善し、末梢血中のドナー型顆粒球、T 細胞の割合は症例 1 で 100%、95%となった。症例 2 では顆粒球におけるドナー型細胞の割合は 93%まで回復した (T 細胞は細胞数少なく評価不能)。症例 3 は移植後 day 30 の時点でドナー T 細胞が

90%であったが、day 68 にはドナー型顆粒球は 100%であるものの T 細胞の割合がほぼ 0%となった。血球数は安定していたため経過を観察しているが、day 180 現在、ドナー型細胞の割合は顆粒球で 86%、T 細胞で 10%以下となっている。血球減少は依然として見られていない。GVHD は 3 例とも発症しなかった。

D. 考察

骨髄移植後に混合キメラとなった場合、一般には免疫抑制剤を速やかに漸減・中止し、それによって改善しない場合は DLI を行うことが勧められている。しかし、AA に対する移植後の混合キメラの場合は、免疫抑制を逆に強めることによってレシピエント由来の T 細胞が抑制され、その結果造血能が回復する例が報告されている。今回の 3 症例のうち、2 例では少量の DLI によって混合キメラ状態が解消し、造血能も改善したことから、アレムツズマブを用いた移植後の混合キメラに対しても DLI が有効であることが示唆された。

E. 結論

AA に対する非血縁者間骨髄移植の前処置にアレムツズマブを用いると GVHD は強力に抑えられるが、混合キメラに陥りやすいことが示唆された。少量 DLI により安全かつ速やかにドナー型造血が得られる可能性があるが、混合キメラ状態のまま良好な造血が保たれる例もある。アレムツズマブを用いた移植後には T 細胞キメリズムを頻回にモニターする必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, Okumura H, Kondo Y, Takami A, Nakao S: Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *International Journal of Hematology* 89:238-242, 2009.
2. Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Qi Z, Okawa K, Nakao S: Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma. *The Journal of Immunology* 182:703-710, 2009.
3. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Okumura H, Nakao S: Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *British Journal of Haematology* 147:102-112, 2009.
4. Shimizu I, Kobayashi H, Nasu K, Otsuki F, Ueki T, Sumi M, Ueno M, Ichikawa N, Nakao S: Successful engraftment of cord blood following a one-day reduced-intensity conditioning regimen in two patients suffering primary graft failure and sepsis. *Bone Marrow Transplantation* 44:617-618, 2009.
5. Lu X, Ohata K, Kondo Y, Luis Espinoza J, Qi Z, Nakao S: Hydroxyurea upregulates NKG2D ligand expression in myeloid leukemia cells synergistically with valproic acid and potentially enhances susceptibility of leukemic cells to natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Cancer Science* 2009.
6. Ishiyama K, Takami A, Suzuki S, Konaka H, Namiki M, Ooi A, Nakao S: Relationship between tumor-infiltrating T lymphocytes and clinical response after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced renal cell carcinoma: a single center prospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 39:807-812, 2009.
7. Ikoma T, Kyo S, Maida Y, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, Inoue M: Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 201:608 e601-608, 2009.
8. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Kanda Y, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S: NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic

malignancies. *Haematologica* 94:1427-1434, 2009.

9. Espinoza JL, Takamatsu H, Lu X, Qi Z, Nakao S: Anti-moesin antibodies derived from patients with aplastic anemia stimulate monocytic cells to secrete TNF-alpha through an ERK1/2-dependent pathway. *International Immunology* 21:913-923, 2009.

2. 学会発表

石山 謙、近藤恭夫、望月果奈子、山崎宏人、高見昭良、奥村廣和、谷口修一、中尾眞二

アレムツズマブ (Campath-1H) を前処置とする非血縁者間同種骨髄移植後混合キメラ状態が遷延している再生不良性貧血の3例。第32回日本造血細胞移植学会総会、2010年2月20日。

G. 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 |

同種移植後の白血病細胞根絶とGVHDに関する研究

研究分担者 千葉 滋 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 教授

研究要旨:

白血病患者を対象としアレムツズマブを用いて行う同種移植において、抗白血病免疫効果がさらに強く発揮されるようにするため、HLA-Cグループが移植片→ホスト方向にミスマッチのある第三者由来のNK細胞を利用する方法が考えられる。臍帯血造血幹細胞由来のNK細胞は、この目的での利用が可能であるが、未だ造血幹細胞から十分な数の機能的NK細胞を得る方法は開発されていないため、臨床応用の目処が立っていない。われわれは、アレムツズマブ移植の次世代改良法を見据え、ヒト臍帯血CD3⁺細胞を培養することにより、高純度で多数の機能的NK細胞を得る方法の開発を進めている。今年度は、Delta4-Fcキメラ蛋白(可溶型Notchリガンドの一つ)とIL-15を組み合わせることで、CD56を高発現し細胞障害活性の高い成熟NK細胞を効率よく産生できることを見出した。

A: 研究目的

白血病患者を対象としアレムツズマブを用いて行う同種移植では、抗白血病免疫効果が不十分ではないかとの懸念がある。この克服のため、HLA-Cグループが移植片→ホスト方向にミスマッチのある第三者由来のNK細胞を利用する方法が考えられる。すなわち、このようなドナーのNK細胞のうち、ホストのHLA-Cに結合しないKiller cell Immunoglobulin-like Receptors (またはKiller cell Inhibitory Receptors; KIR) を持つNK細胞がホスト細胞を強く障害する原理を利用する。臍帯血造血幹細胞由来のNK細胞は、この目的での利用が可能である。われわれは、アレムツズマブ移植の次世代治療法を見据え、臍帯血から十分な数の機能的NK細胞を得る方法の開発を目的として研究を行った。

B: 研究方法

インフォームドコンセントを得て提供された臍帯血から単核球を分離し、抗CD34抗体磁気ビーズを用いてCD34⁺細胞を分取した。

得られたCD34⁺細胞を、stem cell factor (SCF)、flt-3 ligand (FL)、interleukin-6 (IL-6)、IL-7を含む培養液中で、Delta4-Fc (可溶型Notchリガンド)あるいはコントロールFcをコーティングした培養皿あるいは何もコーティングしない培養皿で培養した。経時的に、総細胞数、および、未熟ないし機能的NK細胞の割合をフローサイトメトリー法および細胞障害性アッセイで解析した。さらにIL-15の有無で細胞障害性タンパクなどの発現を比較した。

(本研究における倫理面への配慮)

本研究は出産後の産婦から提供された臍帯血を利用するため、臍帯血の提供を受けるに当たり、以下の内容を確認した。

(内容1) 提供者の人権保護のため、対象者本人に研究の趣旨を理解してもらい、臍帯血の提供は本人の自由意志によってのみ行われるものとする。提供を拒否した場合も何ら臨床的不利益を蒙らないことを保障する。説明同意文書の内容を本人に極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の1部を本人に提供する。

提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。学術会議および学術誌上での結果の発表が行われる場合でも、提供者個人を特定し得る情報は完全に守秘される。

(内容2) 提供者である産婦・新生児に危険が生じることはなく、臍帯血採取に当たり身体的不快もない。また、娩出後の胎盤に接続している臍帯から血液を採取するが、実際に産婦はこの光景を見ることにはならないため、直接的精神的不快もない。

C: 研究結果

ヒト臍帯血由来CD34⁺細胞を、IL-15が存在しない条件でDelta4-Fcをコーティングした培養皿で培養することにより、細胞障害活性を持つNK細胞が産生された(図1)。

さらに、IL-15を加えることにより、CD56の発現が高くなり、細胞障害性タンパクの発現も増加した(図2)。

以上から、ヒト臍帯血CD34陽性細胞をDelta4-FcとIL-15を用いて培養することにより、高い細胞障害活性をもつNK細胞を産生し得ることが明らかになった。

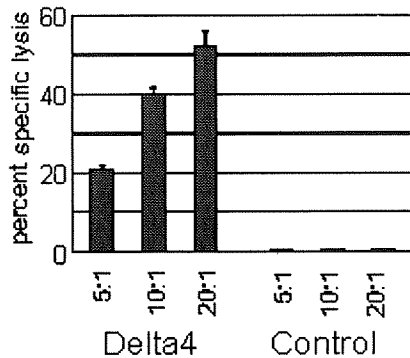


図1：細胞障害活性。ヒト臍帯血由来CD34⁺細胞をSCF、FL、IL-6、IL-7を含む培養液中で、Delta4-FcあるいはコントロールFcをコーティングした培養皿で3週間培養し、細胞障害性試験を行った。Delta4-Fcをコーティングした培養皿で培養した場合のみ、培養細胞は細胞障害活性を示した。

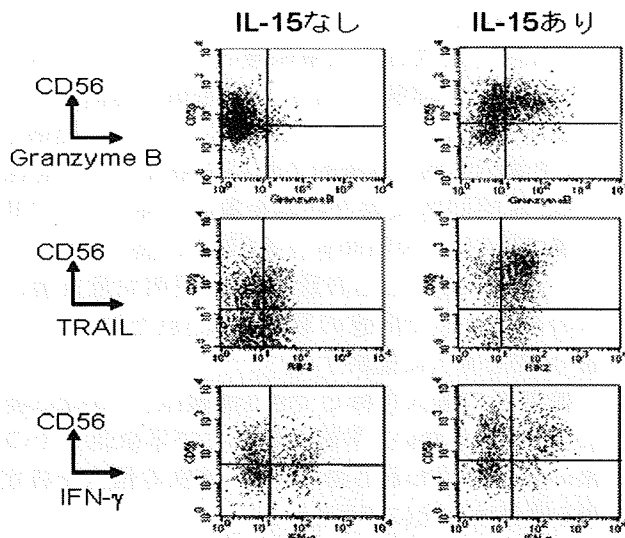


図2：細胞障害性タンパク発現。ヒト臍帯血由来CD34⁺細胞をSCF、FL、IL-6、IL-7の存在下、Delta4-Fcをコーティングした培養皿で4週間培養した後の細胞障害性タンパク発現。IL-15の有無で、CD56の発現と細胞障害性タンパクの発現を比較した。IL-15を加えることにより、CD56の発現強度は高くなり、また細胞障害性タンパクの発現も亢進した。

D: 考察

HLA-Cグループが移植片→宿主方向にミスマッチのある第三者由来のNK細胞を用いる免疫療法は、抗腫

瘍免疫療法として有望視されており、白血病患者を対象としたアテムツズマブ移植においても次世代改良法として期待される。NK細胞のドナーとしては、ドナー負担がないという点で臍帯血の有用性が高いが、十分なNK細胞を得るためには幹・前駆細胞の培養によってNK細胞を誘導することが必要である。今回の研究で、われわれは臍帯血由来造血幹細胞を培養することにより、効率よく機能的なNK細胞を得ることが可能であるというproof-of-conceptを示した。

今後の検討で、さらに純度を上げ得られるNK細胞の絶対数を増やす技術開発が必要である。

E: 結論

アテムツズマブ移植において次世代改良法として期待されるKIRミスマッチNK細胞を、臍帯血由来細胞の培養により得るための基盤的な成果を得た。

F: 研究発表

(1) 論文発表

1. Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamijo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch Activation Induces the Generation of Functional NK Cells from Human Cord Blood CD34-Positive Cells Devoid of IL-15. *The Journal of Immunology* 182(10):6168-78, 2009
2. Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. *Blood* 113(26):6584-92, 2009
3. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459(7247):712-716, 2009

G: 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

臓器障害を有する患者の HLA 不一致移植の安全性の検討

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨

急性 GVHD の 1 次治療として通常 Steroid が使用されるが、治療抵抗性の場合、予後は極めて不良である。近年、急性 GVHD の発症機序に TNF α ・IL-2 などの高サイトカイン血症の関与が示され、それらに対する monoclonal antibody の有効性が報告されている。中でも、TNF antagonists、特に海外において Infliximab の Steroid 抵抗性消化管急性 GVHD に対する有用性が示唆されていた。今回我々は、消化管急性 GVHD を発症し、Steroid 治療に抵抗性であった 9 症例に対し、TNF antagonists の有用性を前向き臨床試験として検討し、Infliximab を早期投与の有効性が示されたので報告する。

A. 研究目的

急性 GVHD の 1 次治療として通常 Steroid が使用される。3-4 割が Steroid にて改善するが、治療抵抗性の場合、予後は極めて不良であり、生存率は 5-30% とされる。これらに対して ATG・MMF などの薬剤が用いられてきたが、急性 GVHD のコントロール不良・中止後の再燃、感染症が原因で、必ずしも十分な効果を挙げておらず、2 次治療法は確立されていないのが現状である。近年、急性 GVHD の発症機序に TNF α ・IL-2 などの高サイトカイン血症が関与していることが報告され、それらに対する monoclonal antibody による治療が主に海外を中心に試みられている。それらの中でも、TNF antagonists、特に Infliximab の Steroid 抵抗性消化管急性 GVHD に対する有用性が示されている。今回我々は、消化管急性 GVHD を発症し、Steroid 治療に抵抗性であった 9 症例に対し、TNF antagonists の有用性を前向き臨床試験として検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2005 年 4 月から 2009 年 3 月の期間で急性 GVHD を発症し、Steroid などの治療に抵抗性を示した 9 例。年齢は 32~68 歳、疾患は MDS3 例、AML3 例、NHL1 例、ALL1 例、MM1 例、移植細胞は血縁骨髄 1 例、

非血縁骨髄 3 例、非血縁臍帯血 5 例であった。

GVHD 予防は tacrolimus (FK506) 単剤 2 例、FK+MTX3 例、FK506+MMF3 例、FK506+ATG 1 例であった(表 1 参照)。Infliximab は 5mg/kg を週 1 回静注、Etanercept は 0.4mg/kg を週 1-2 回皮下注とし、症状に応じて追加投与を行った。

<倫理面への配慮>

投与に際し、院内倫理審査委員会の承認の下、患者から文書にて同意を得た。

C. 研究結果と考察

Steroid 抵抗性消化管急性 GVHD に対して、7 症例で Infliximab を使用し、奏効率は 57.1% (4/7) であった(表 2 参照)。2 例において当初 etanercept を使用したが奏効せず、Infliximab に変更するも効果を認めなかった(表 3 参照)。Stage 4 で重症度の高い症例や TMA の合併例では、Infliximab が奏効しない傾向にあった。Infliximab 使用に関して、CMV 腸炎や CMV 抗原血症の合併は、生命予後に大きな影響はないと考えられる。Infliximab 使用例では、全例で細菌感染や真菌感染症の合併を認めた。Infliximab 奏効例に関しては、使用後に敗血症などの感染症を合併しても致死に至りにくい傾向を示した。奏効例では非奏効例に比べ、腸管免疫が保たれている可能

性が考えられた。Steroid の初期投与量 (PSL 1~2mg/kg/day) にて改善を認めない消化管 GVHD に関しては、Infliximab を早期に投与することで消化管 GVHD の改善、およびその他の合併症の軽減をもたらすことが期待できる。ただし、感染症の合併の頻度が高く、十分な感染症予防が必要と思われる。Etanercept の使用経験は乏しい状況ではあるが、Infliximab が Steroid 抵抗性消化管急性 GVHD に対してより有効である可能性が示唆された。その理由としては、①消化管 GVHD の重症例では蛋白漏出が著明であり、皮下組織の浮腫から Etanercept が吸収されにくい可能性があること、② Etanercept と Infliximab の作用機序の違いによるもの(※)が考えられる。これらの作用機序についてマウスの GVHD モデルの系においても検討を行なっている。

※Etanercept は TNF が TNF レセプターに結合する前の段階で作用しその結合を阻害する。

※Infliximab は TNF が TNF レセプターに結合した後の段階で ADCC により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を障害する。

D. 結論

Steroid 抵抗性の消化管 GVHD に関しては、Infliximab を早期に投与することで消化管 GVHD の改善、およびその他の合併症の軽減をもたらすことが期待できる。

E. 研究発表

1. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S,

Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, Taniguchi S. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *British Journal of Haematology* 147:543-553, 2009

2. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *American Journal of Hematology* 84:764-766, 2009
3. Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood* 114:1689-1695, 2009

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表1 患者背景

Pt	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
年齢/性別	68/M	58/M	55/M	53/M	61/M	60/M	63/F	32/M	33/F
疾患	AML(M6a)	AML(M2)	PTCL-u	MDS	MDS	Ph ALL	MDS	AML(M1)	MM
移植細胞源	CBT	CBT	CBT	uBMT	CBT	uBMT	uBMT	rBMT	CBT
HLA一致度 (mismatch)	3/6 (A,B,DR)	3/6 (A,B,DR)	3/6 (A,B,DR)	6/6	5/6 (B)	6/6	6/6	4/6 (B,DR)	4/6 (A,DR)
前処置	Flu180 Mel80 Bu8	Flu150 Mel80 Bu8	Flu125 Mel140 TBI8	Flu150 Bu8 ATG	Flu125 Mel80 TBI4	Flu180 Mel140 TBI2	Flu180 Bu8 TBI4 Ara-c	Flu180 Mel140	Flu125 Mel120 TBI8
GVHD予防	TAC+MMF	TAC	TAC+MMF	TAC+ATG	TAC	TAC+MTX	TAC+MTX	TAC+MTX	TAC+MMF

表2 Infliximab 使用例

Pt	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
GI stage	4	4	4	4	4	3	3	3	3
GVHD発症日/ 下痢発症日	Day8/8	Day9/21	Day4/13	Day9/17	Day8/13	Day13/24	Day20/20	Day92/92	Day16/42
Infliximab開始日 (下痢からの期間)	Day64 (56)	Day63 (42)	Day55 (42)	Day38 (21)	Day50 (37)	Day42 (18)	Day77 (57)	Day98 (6)	Day76 (34)
Response (GI stage)	NR 4→4	NR 4→4	NR 4→4	NR 4→4	NR 4→4	CR 3→0	CR 3→0	CR 3→0	CR 3→0
CMV感染	抗原陽性 (Day41)	抗原陽性 (Day60)	肺炎 (Day28)	肺炎 (Day27)	肺炎 (Day47)	抗原陽性 (Day60)	肺炎 (Day31)	肺炎 (Day136)	-
TMAの合併	疑い	疑い	疑い	+	+	疑い	-	-	-
最終結果	Dead	Dead	Dead	Dead	Dead	Alive	Alive	Alive	Alive
死因	消化管出血・ アスペル ギルス症	肺炎・ 肝不全	肺炎	敗血症 (MDRP/ MRSA)	敗血症 (MDRP)・ アスペル ギルス症				
感染の合併	敗血症 (S species) アスペル ギルス症	肺炎	敗血症 (E. faecium) JCV脳炎 肺炎	敗血症 (MRSA・ MDRP)	敗血症 (MRSA・ MDRP) アスペル ギルス症	敗血症 (E. faecium E.Coli・ ESBL)	MRSA 肺炎 肺炎	敗血症 (MRSA) 肺炎	アスペル ギルス症

表3 Etanercept 使用例

Pt	①	②	
急性GVHD(Grade)		3	4
Skin stage		3	3
GI stage		4	4
Liver stage		0	1
Etanercept介入までの治療	TAC+MMF BDP Steroid	TAC Steroid BDP MMF	
GVHD発症日/下痢発症日	Day8/8	Day9/21	
Etanercept使用期間	Day45~59	Day34~61	
Etanerceptの使用回数	4回	9回	
Etanerceptの効果	NR(4→4)	NR(4→4)	

Campath 1Hによる移植後免疫回復能の検討に関する研究

研究分担者 宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

Campath 1H を前処置に用いた造血幹細胞移植後の患者のリンパ球サブセットについて詳細に検討した。移植後100日まではBリンパ球、Tリンパ球、NK細胞の回復が認められず、サイトメガロウイルスおよびEBウイルス特異的な細胞障害性T細胞については、移植後180日までの検討では検出されず、免疫学的回復が著明に遅れることが示唆された。

A. 研究目的

Campath 1H を使用した骨髄移植患者における移植後の免疫能回復について、CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 抗体およびCMV, EBV に対する HLA-A2402 テトラマーを用いフローサイトメトリーを使用して計測した。

B. 研究方法

平成21年3月6日にフルダラビンサイクロフォスファミドおよびCampath1Hを使用した前処置後にHAL適合兄より骨髄移植を受けた25歳女性患者における移植後の免疫回復能について、CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 抗体およびCMV, EBV に対する HLA-A2402 テトラマーを用いフローサイトメトリーを使用して計測した。これらの結果をCampath 1Hを前処置に使用しなかった18名の患者と比較した。

C. 研究結果

患者は平成20年再生不良性貧血と診断され、免疫療法を受けるも改善せず平成21年3月6日にフルダラビンサイクロフォスファミドおよびCampath1Hを使用した前処置後にHAL適合兄より骨髄移植を受けた。移植後血液学的回復は遅延した。

その後繰り返すサイトメガロウイルス感染症を繰り返えずなど、重度の免疫抑制状

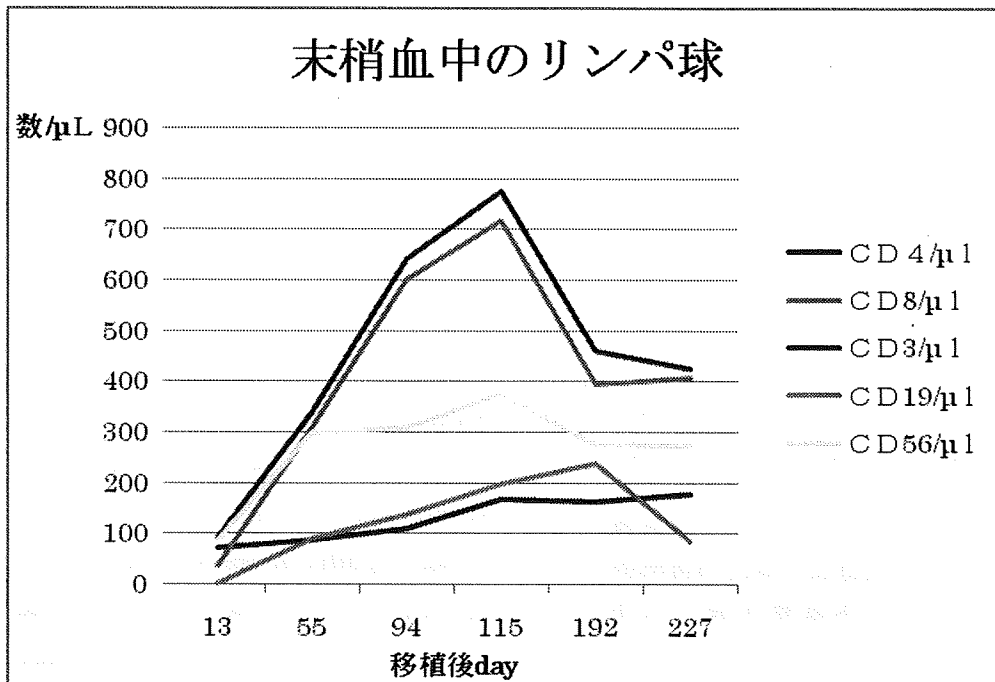
態が続いた。リンパ球サブセットの解析は移植後17, 28, 44, 55, 84, 112, 167, 230日において行った。またCampath 1Hを使用しなかった再生不良性貧血症例との比較を、図1に示す。すべてのリンパ球サブセットにおいて、移植後100日までの回復が認められなかった。テトラマー解析においても、移植後42, 63, 89, 124, 167日のHLA 2402拘束性サイトメガロウイルス、EBウイルス特異的な細胞障害性T細胞は0.2%, 0.1%, 0.1%, 0.2%, 0.1%および0.3%, 0.1%, 0.1%, 0.2%, 0.1%であり、移植後半年までほとんど検出されていない。

D. 結論

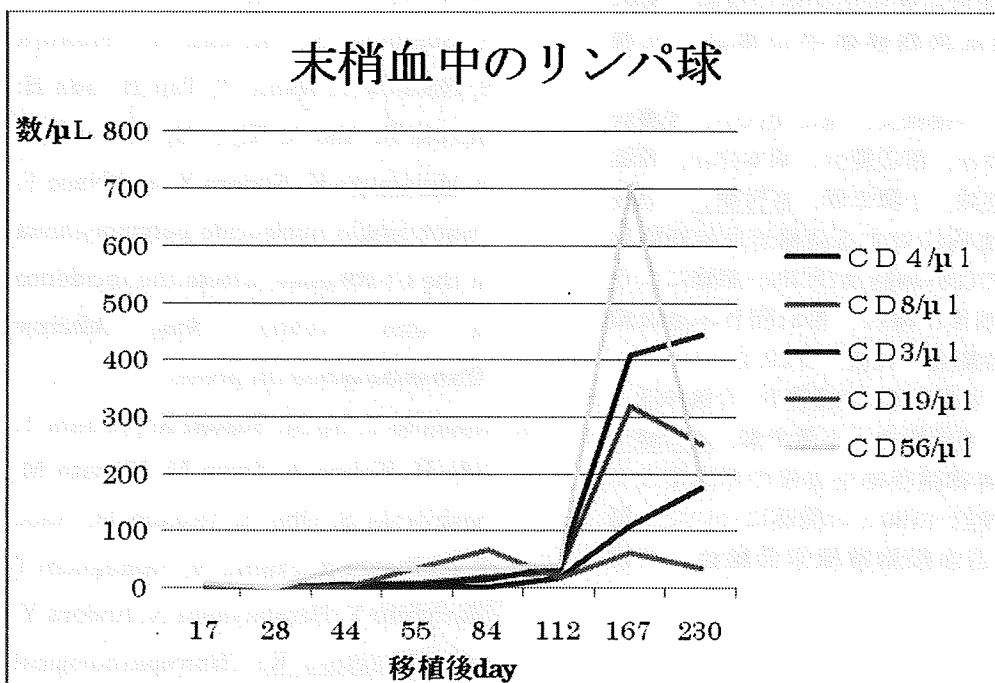
Campath 1Hは移植後100日までのBリンパ球、Tリンパ球、NK細胞の回復を著明に阻害した。またサイトメガロウイルスおよびEBウイルス特異的な細胞障害性T細胞についても、移植後180日までの検討では、ほとんど検出されていない。この患者は長期による抗ウイルス薬の投与により、ドナー造血が障害されており、Campath 1Hを含む前処置においては、移植後の免疫学的回復をモニターし、必要に応じてDLIやウイルス特異的なT細胞の輸注を検討する必要がある。

図1

A: Campath 1Hを使用しなかった症例



B: 本症例



E. 研究発表

1. 学会発表

1. 小澤幸泰, 小山大輔, 小野寺晃一, 後藤辰徳, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 宮村耕一 Ph陽性急性リンパ性白血病に対する同種造血細胞移植施行群とイマチニブ併用化学療法継続群の治療成績の検討 第71回日本血液学会 2009.10 京都
2. 渡邊慶介, 青山功, 小山大輔, 後藤辰徳, 小野寺晃一, 瀬戸愛花, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 小澤幸泰, 宮村耕一 造血細胞移植後の腎合併症の検討 第71回日本血液学会 京都 2009.10
3. 後藤辰徳, 小山大輔, 小野寺晃一, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 小澤幸泰, 宮村耕一 当院におけるfludarabineとmelphalanを用いた減量強度前処置による同種造血幹細胞移植86例の検討 第71回日本血液学会 京都 2009.10
4. 塚本祥吉, 西脇聡史, 後藤辰徳, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 椎葉誠, 小澤幸泰, 宮村耕一 当院における悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の成績 第31回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009.2
5. 今橋伸彦, 伊藤雅文, 池口美代子, 後藤辰徳, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 塚本祥吉, 西脇聡史, 椎葉誠, 小澤幸泰, 宮村耕一 急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植後早期のCD8+細胞及びCD56+細胞による抗白血病効果の検討 第31回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009.2
6. 瀬戸愛花, 後藤辰徳, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 西脇聡史, 小澤幸泰, 宮村耕一 同種造血幹細胞移植生着後の非感染性発熱症例の検討-GVHDとの関連について 第31回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009.2

2. 論文発表

1. Imahashi N, Inamoto Y, Seto A, Watanabe K, Nishiwaki S, Yanagisawa M, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Kodera Y, and Miyamura K. Impact on relapse of corticosteroid therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Clinical Transplantation* (in press)
2. Imahashi N, Miyamura K, Seto A, Watanabe K, Yanagisawa M, Nishiwaki S, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Terakura S, and Kodera Y. Eosinophilia predicts better overall survival after acute graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
3. Inamoto Y, Murata M, Katsumi A, Kuwatsuka Y, Tsujimura A, Ishikawa Y, Sugimoto K, Onizuka M, Terakura S, Nishida T, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Miyamura K, Kodera Y, and Naoe T. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
4. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, Sawa M, Murata M, Nishiwaki S, Oba T, Yanada M, Naoe T, Ichihashi R, Fujino M, Yamaguchi T, Morishita Y, Hirabayashi N, Kodera Y, and Miyamura K. Clinicopathological manifestations and treatment of

- intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplantation* 44:43-49, 2009
5. Inamoto Y, Kurahashi S, Imahashi N, Fukushima N, Adachi T, Kinoshita T, Tsushita K, Miyamura K, Naoe T, and Sugiura I. Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 84:283-286, 2009
 6. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Koderá Y, Morishima Y, Kuzushima K, Ogawa S, and Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood* 113:5041-504, 2009
 7. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, and Koderá Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 113:2096-2103, 2009
 8. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, and Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15:92-100, 2009
 9. Nishiwaki S, Terakura S, Ito M, Goto T, Seto A, Watanabe K, Yanagisawa M, Imahashi N, Tsukamoto S, Shimba M, Ozawa Y, and Miyamura K. Impact of macrophage infiltration of skin lesions on survival after allogeneic stem cell transplantation: a clue to refractory graft-versus-host disease. *Blood* 114:3113-3116, 2009
 10. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, and Harada M. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 90:253-260, 2009
- F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

HLA 一致血縁ドナー以外のドナーから同種造血幹細胞移植の開発

研究分担者 宮本 敏浩

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野

研究要旨：

成人 T 細胞性白血病リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) は、化学療法抵抗性の予後不良の疾患であるが、近年同種造血幹細胞移植により予後の改善が報告されつつある。我々は、ATLL に対する同種造血幹細胞移植 100 例の成績を後方視的に解析した。移植後 3 年の全生存率 20% であった。この成績は、同種造血幹細胞移植が治癒的治療として ATLL 患者に施行可能である可能性を示しており、さらに安全かつ効率良い移植療法の開発が期待される。

A. 研究目的

成人 T 細胞性白血病リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) は、母乳や血液を介して human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) が感染し、CD4 陽性 T 細胞が腫瘍化した疾患である。治療初期は化学療法に感受性を示すが、早期に治療抵抗性となり予後は極めて不良であり、本邦のなかでも特に九州地区に多く認められる疾患である。近年、本邦および欧米から、急性型およびリンパ腫型の進行期 ATLL に対して同種造血幹細胞移植が試みられ、一部の症例において長期間にわたる血液学的寛解が維持されることが報告されている。また移植患者体内における抗 HTLV-1 抗体価の減少、ウイルスゲノムの消失を認める症例も存在することが報告されており、同種造血幹細胞移植の抗ウイルス療法としての有効性を示唆するものとして期待されている。当科および福岡骨髄移植グループにて、1998 年から 2008 年 6 月までに施行された ATLL に対する同種造血幹細胞移植成績を後方視的に解析した。

B. 研究方法

1998 年から 2008 年 6 月までに福岡骨髄移植グループ（九州大学病院、浜の町病院、原三信病院、北九州医療センター）にて施行され

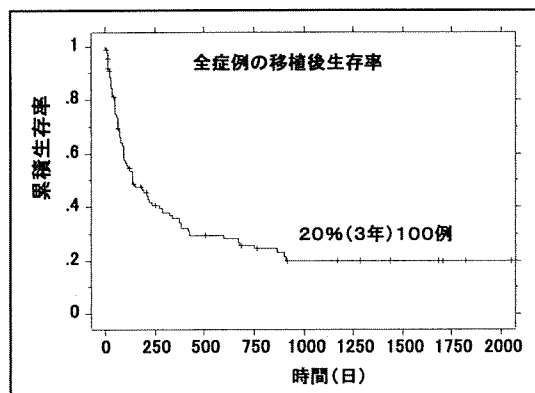
た ATLL に対する同種骨髄移植症例 100 例（急性型 72 例、リンパ腫型 28 例）を対象とした。患者年齢中央値は 51 歳（15-68 歳）、移植時の病期は、完全寛解・部分寛解 55 例、非寛解 45 例であった。血縁者間移植が 40 例、非血縁者間移植が 41 例、臍帯血移植が 19 例であった。DNA HLA typing により、HLA-A, B, DR 一致は 58 例、一座不一致 13 例、二座不一致 23 例であった。移植前治療は、骨髄破壊的 62 例、骨髄非破壊的 38 例であった。GVHD 予防は、短期 methotrexate 併用 cyclosporin 39 例、tacrolimus 48 例、その他 12 例であった。

C. 研究結果

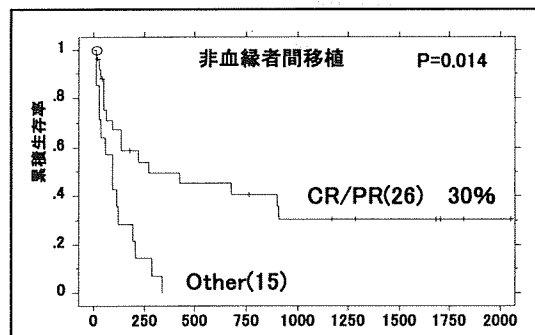
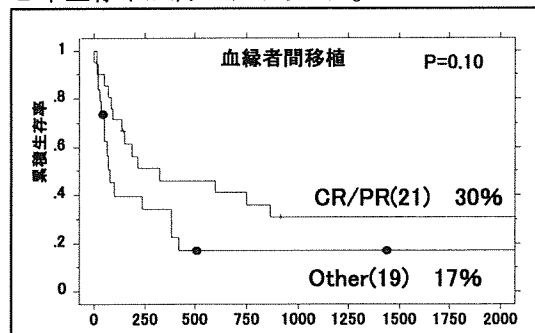
100 例中の 43 例が移植後 100 日以内に早期死亡した。好中球の生着は 83 症例で確認された。100 日以内に早期死亡した 43 例の死因は原疾患 12 例、感染症 14 例、GVHD 4 例、その他 13 例であった。1 年以内の死亡を 17 例に認め、7 例が原疾患、3 例が GVHD、4 例が感染症、その他 3 例であった。移植後早期死亡を多く認めた原因として、原疾患のコントロールが不良であったことに加え、化学療法を継続しながら移植を施行している症例が多いために移植関連合併症による臓器障害や感染症死亡が顕著であった。ウイルス感染症の発症率に関しては、CMV 抗原血症の陽性化は評価可能 89

症例中の 58 例 (65%)、CMV 感染症発症は 6 例 (6.7%) に認めた。アデノウイルス関連出血性膀胱炎は 8 例 (9%)、BK ウイルス関連出血性膀胱炎は 3 例 (3.3%)、HHV6 関連脳炎は 5 例 (5.6%) に認めた。

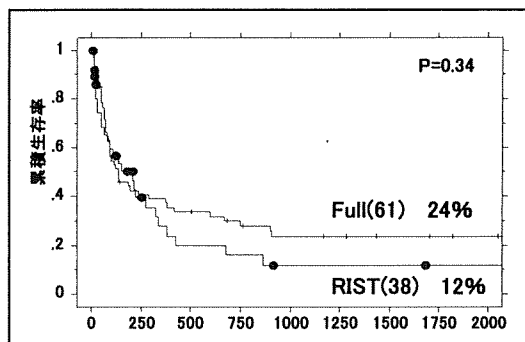
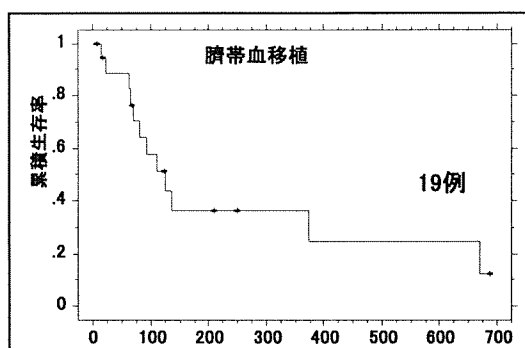
全症例における 3 年生存率は 20% であった。



移植ソース別に生存率を解析したところ、CR/PR で移植を施行した群では、血縁者間と非血縁者間移植において 3 年生存率がどちらも 30% 程度であった。一方、病期が進行した群では、血縁者移植 19 例では 3 年生存率 17%、非血縁者間移植 15 例では全例一年以内に死亡した。近年開始した臍帯血移植 19 症例では 2 年生存率が約 20% であった。



骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置での移植症例の生存率には有意差は認めなかった。



D. 考察

ATLL100 症例に対する同種造血幹細胞移植の成績を後方視的に解析した。その結果、移植ソースとして血縁者間移植と非血縁者間移植および、骨髄破壊的前処置および非破壊的前処置による移植成績の相違では、生存率に有意差を認めなかった。移植成績に最も重要な因子としては、移植時の病期、すなわち化学療法に抵抗性であることが、移植後の予後不良因子であり、移植関連死亡が増加することであった。このことは、ATLL 患者は高齢者が多いこと、移植前に病勢のコントロールをつけようと化学療法が短期間に繰り返し施行されること、また ATLL 患者は高率にウイルス感染など日和見感染を起こしやすいこと、などから移植関連死亡の増加に繋がる可能性が示唆された。より有効な前処置の開発が重要である。

E. 結論

同種造血幹細胞移植は、ATLL に対する治療法として施行可能である。今後も予後因子、移植前治療、移植ソースなどを勘案した大規模かつ前向きな臨床試験を通して、より有効な移植療法の開発が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, Harada N, Yoshida M, Henzan H, Takase K, Miyamoto T, Akashi K, Harada M, Teshima T. Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *International Journal of Hematology* 89:231-237, 2009
2. Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, Miyamoto T, Teshima T, Harada M, Akashi K. Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Transplant Infectious Disease* 11:318-323, 2009
3. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, Harada M. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 90:253-260, 2009