

(p=0.039)。

5、精子/ 卵子 組み換え率 Odd ratio: A-P: 0.33 (p<0.001), R-P: 0.10 p<0.001) 。

【結論】

- 1、日本列島人に進化的に保存されている(頻度上位の)、HLA - A,C,B,R ハプロタイプ頻度は、既報健常人ハプロタイプ頻度と大差なく、仮説 1 は棄却される。よって、得られたハプロタイプ頻度は、日本列島人の頻度として利用できる。ただし、Q-P ハプロタイプについては、既報健常人データがなく今後の課題となる。
- 2、血液腫瘍患者家族群の HLA 座間遺伝子距離は、既報と差がなく(むしろ低値)、仮説 2 は棄却できる。よって、血液腫瘍患者の家族における HLA 座間組み換え率は高いとはいえない。
- 3、血液腫瘍患者とその同胞間の A-P 組み換え率は差がない。仮説 3 は棄却される。家族内において患者の HLA 座間組み換え率が高いとはいえない。ただし Q-P 組み換え率は、健常群において高い (p<0.05)。今後の検討課題である。
- 4、卵子は、精子より組み換え率が有意に高い (p<0.001)。よって、仮説 4 は棄却され、HLA 座間組み換えハプロタイプは、母由来ハプロタイプに起こりやすい。

表 1

n=1,389

順	HLA-A,C,B,DRB1	頻度%
1	*2402-*1202-*5201-*1502	8.57
2	*3303-*1403-*4403-*1302	4.31
3	*2402-*0702-*0702-*0101	3.50
4	*2402-*0102-*5401-*0405	2.43
5	*0207-*0102-*4601-*0803	1.98
6	*1101-*0401-*1501-*0406	1.28
7	*2402-*0102-*5901-*0405	1.06
8	*1101-*0102-*5401-*0405	0.77
8	*2601-*0304-*4002-*0901	0.77
10	*2402-*1402-*5101-*0901	0.72
11	*2402-*0801-*4006-*0901	0.68
12	*3101-*1402-*5101-*0802	0.66
13	*2402-*0102-*4601-*0803	0.56
14	*0206-*0801-*4006-*0901	0.55
15	*1101-*0702-*3901-*0803	0.53

表 2

n=727

順	HLA-A,C,B,DRB1,DQB1,DPB1	頻度%
1	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0901	6.90
2	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0401	2.83
3	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0402	2.62
4	*2402-*0102-*5401-*0405-*0401-*0501	1.98
5	*1101-*0102-*5401-*0405-*0401-*0501	0.92
6	*0207-*0102-*4601-*0803-*0601-*0501	0.89
7	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0201	0.78
8	*1101-*0401-*1501-*0406-*0302-*0201	0.71
9	*2402-*0102-*5901-*0405-*0401-*0402	0.67
10	*0207-*0102-*4601-*0803-*0601-*0202	0.60
11	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0501	0.50
12	*2601-*0304-*4002-*0802-*0302-*0501	0.46
13	*1101-*0401-*1501-*0406-*0302-*0501	0.46
13	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0501	0.46
13	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0201	0.46

## Multi-SNP 解析による HLA haplotype の保存性の検討

森島聡子(1), 小川誠司(2), 柏瀬貢一(3), 笹月健彦(4), 森島泰雄(1)

(1)愛知県がんセンター (2)東京大学 (3)東京都赤十字血液センター (4)国際医療センター

### 【背景】

前回の班会議にて、我々は JMDP の HLA タイピングデータ及び HLA 領域 4.9Mb 範囲の multi-SNP データを用いて、日本人に頻度の高い HLA ハプロタイプは非血縁者間においても HLA allele 以外の領域も含めて高度に保存されていることを示した。さらに、HLA ハプロタイプに由来する genetic background が急性 GVHD の発症と関係する可能性を示した。

今回、さらに multi-SNPs データの解析範囲を広げ、HLA ハプロタイプの保存性を再検討した。

### 【方法】

JMDP を介して UR-BMT が施行された 6188 ペア (12376 人)の HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 の遺伝子型を同定した。その中で 1810 ペア (3620 人)の 6 番染色体短腕の 20 - 46 Mb 領域の 1310 SNPs を Affymetrix GeneChip mapping 500K array で同定した。Homozygous な common HLA HP 持つ個人(HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 が全て homozygous allele) を抽出し、SNPs の homozygosity 検討した後に、各 HP における SNP の consensus sequence を決定した。さらに、HLA allele 型から同定した少なくとも one copy の HP を持つ個人が consensus sequence を連続性に有するかどうか検討した。

### 【結果】

もっとも頻度の高い homozygous HP-P1 (HLA-A\*2402 -Cw\*1202 -B\*5201 -DRB1\*1502 -DQB1\*0601 -DPB1\*0901) 72 人の homozygosity を検討したところ、65 人は HLA-A から HLA-DPB1 の 3.3Mb で連続性の homozygous SNP を有し、さらに 32 人は 6.9Mb に渡って (HLA-A より 3.6Mb telomere 側まで)、homozygous SNP を連続性に有していた。この 32 人全てで、nucleotide 29414635 (HLA-A の 0.6Mb telomere 側)から nt 33187790 (HLA-DPB1 の 2.4kb centromere 側)までは同じ allele を有していた。Nt 29414635 から telomere 側は 2 つの subtype に clear に分けることができ、32 人のうち 24 人は subtype A を、6 人は subtype B の HP であった。Homozygous HP-P2 (HLA-A\*3303 -Cw\*1403 -B\*4403 -DRB1\*1302 -DQB1\*0604 -DPB1\*0401) の 10 人のうち 9 人は、7.6Mb の範囲で一致した連続性の homozygous SNP を有していた。homozygous HP-P3 (HLA -A\*2402 -Cw\*0702 -B\*0702 -DRB1\*0101 -DQB1\*0501 -DPB1\*0402)は 8 人中 5 人で 3.3Mb の範囲で連続性の homozygous SNP を有していた。そのうちの 1 人で 25.4Mb に及ぶ長い領域で homozygosity を認めた。この結果より決定した各 HP に

における consensus sequence を one copy の HP を持つ個人が有するかどうかを検討した結果を Fig.1 に示す。

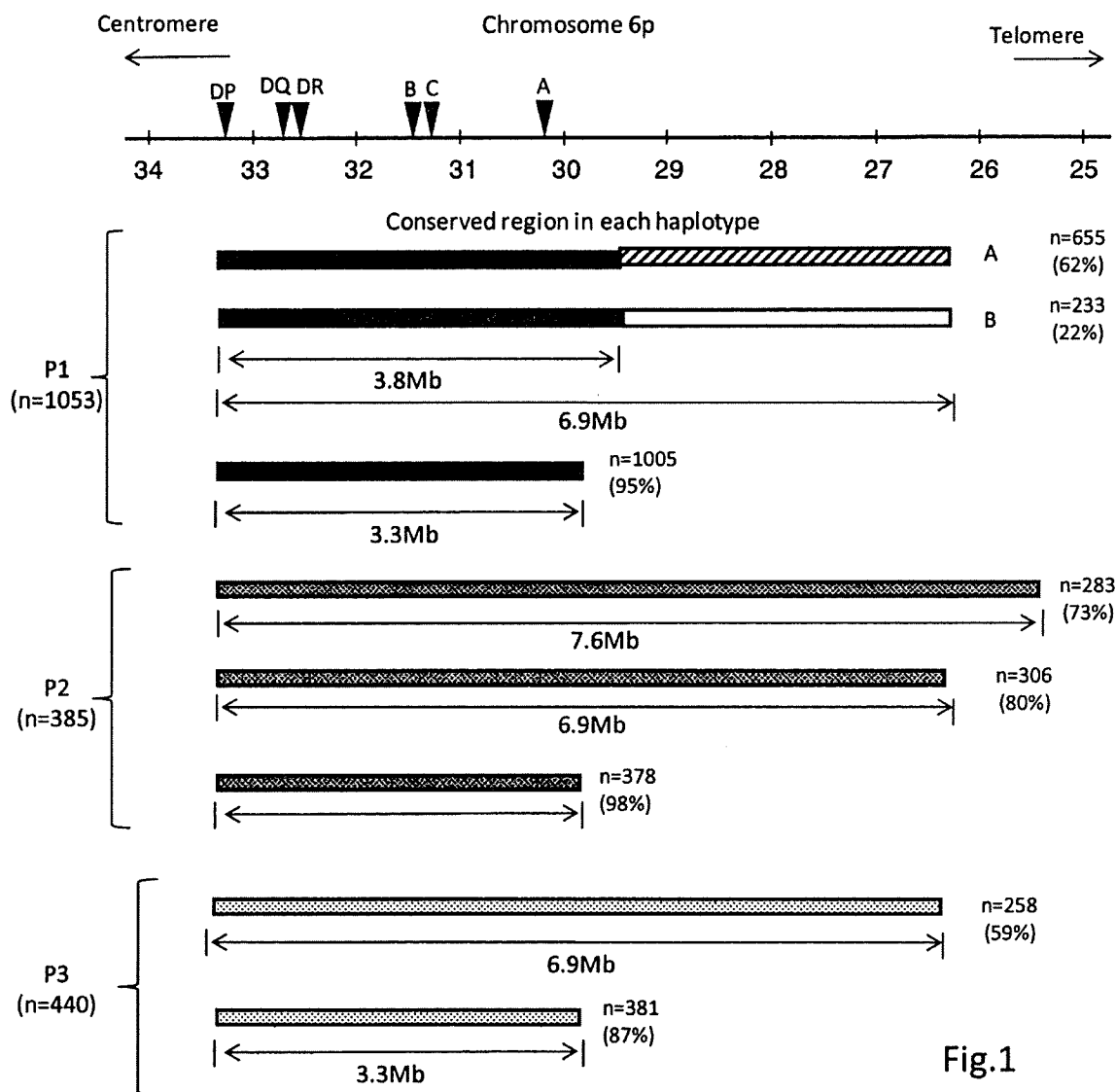


Fig.1

【まとめと考察】

- 1) 日本人に頻度の高い HLA haplotype は、少なくとも HLA-A から HLA-DPB1 の 3.3Mb の範囲では HLA allele 以外の領域も含めて大多数で保存されており、さらに保存されている領域は、HLA-A の telomere 側に長く存在することが明らかとなった。
- 2) HP-P1 の telomere 側の領域は、主に 2 つの haplotype に分けられることが今回の解析で初めて明らかとなった。
- 3) 今後、GVHD の発症も含めた疾患感受性と HLA haplotype 上の責任遺伝子との関係を検討する際には、長く保存された領域も含めた解析が重要である。

# Screening of the immunogenome with microsatellite markers in pooled DNA for non-HLA genetic associations with GVHD: Preliminary results )

Christian Harkensee, Makoto Onizuka, Akira Oka, Hidetoshi Inoko

Division of Molecular Life Sciences, Tokai University, Isehara, Kanagawa

## Background

Graft-versus-Host Disease (GVHD) remains the most important barrier to successful haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), leading to significant morbidity and mortality. While clinical factors (i.e. conditioning regimen, age, gender, GVHD prophylaxis regimen) play an important role in GVHD pathogenesis; these factors act on a genetic background that is not only determined by matching of the HLA antigens between recipient and donor, but also by genetic variations in immune response genes.

To date, around fifty non-HLA genes have been implicated with GVHD or other HSCT outcomes, using the candidate gene approach. This study aims to undertake a more comprehensive analysis of the immunogenome (the gene set of the immune system) in relation to GVHD following HSCT in Japanese patients with acute leukaemia.

## Methodology

The methodology has been described and presented before (JMDP meeting 17 January 2009 in Tokyo). In summary, we are studying 1220 donor and recipient pairs for genetic association with GVHD using a three-step screening and confirmation process. The first screening step, which has been completed, involved 460 pooled recipient-donor pairs, which were typed for 4000 microsatellite markers. Analysis included intrinsic risk of recipient and risk from donor for severe GVHD, as well as risk from mismatch between donors and recipients. The second screening step, which is currently in progress, replicates the first step, but independently on a separate set of 460 recipient-donor pairs, typing only markers that were significantly associated with GVHD during the first screening. The third, confirmatory step (on 400 pairs) will study the associated microsatellite loci applying individual typing of SNP markers.

## Results

Here we are presenting the results of the first screening step, representing the preliminary results of our study before confirmation by second pooled screening and individual typing.

In the first screening, each of the four directions of analysis (comparing each recipients with GVHD 0-I with recipients GVHD II-IV, their donors accordingly, and mismatch between donors and recipients GVHD 0-I and GVHD II-IV) yielded a rate of approximately 20% positive markers. This high proportion is expected because no multiple testing correction was applied in order to achieve a high sensitivity for potentially associated loci in the first screening. Hence, a total of 1994 GVHD-associated markers are currently re-typed in the second screening, which will provide the required specificity by the independent testing on a separate set of 460 recipient-donor pairs, and application of multiple testing statistics.

We will present indicators for validity of the first screening results, which include highly significant p-values, clustering of marker associations at specific gene loci, and individual SNP typing of selected loci.

## 移植免疫反応と遺伝子多型の解析

Jルイス・エスピノーザ 高見昭良 中尾眞二



金沢大学

## 背景

- NKG2Dは、遺伝子多型により、高NK活性型(NKG2D-HNK1)・低NK活性型(NKG2D-LNK1)がある<sup>1</sup>。
- HLAアレル一致非血縁者間骨髄移植の解析で、HNK1陽性ドナーから移植を受けた患者の生存率(OS)・移植関連死亡率(TRM)は有意に優れていた(図1-2)<sup>2</sup>。

1. T. Hayashi *et al.*, *Cancer Res* 66, 563 (Jan 1, 2006).  
2. J. L. Espinoza *et al.*, *Hematologica* (in press), (2009)

図1. ドナーNKG2D多型とOS

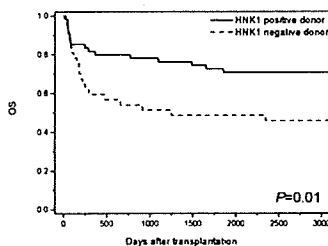
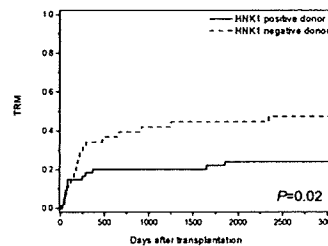


図2. ドナーNKG2D多型とTRM



## 目的と方法

- 移植免疫におけるNKG2D遺伝子多型の影響を検討するため、NK細胞の機能解析を行った。

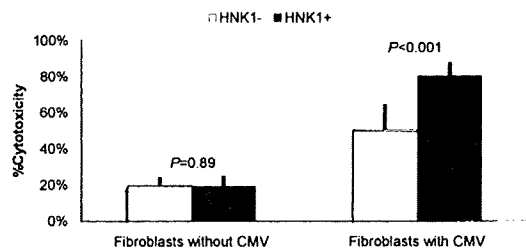
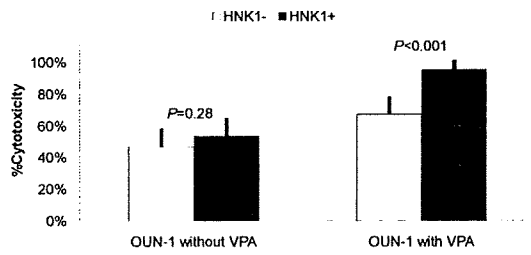
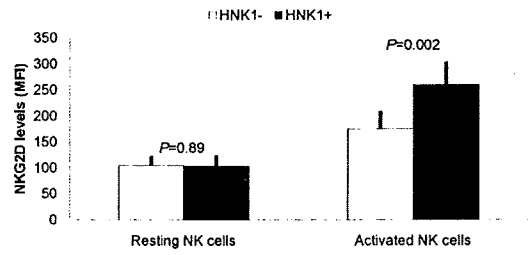


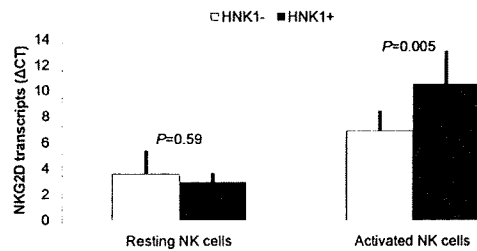
図3. hCMV感染線維芽細胞に対するNK細胞の細胞傷害活性  
健康人のNK細胞をエフェクターとして、ヒトCMV感染線維芽細胞に対する細胞傷害活性を検討した。HNK1陽性NK細胞は、HNK1陰性NK細胞に比べ、高い細胞傷害活性を示した。



**図4. AML細胞株に対するNK細胞の細胞傷害活性**  
AML細胞株(OUN-1)をVPAで処理しNKG2Dリガンドを誘導したところ、HNK1陽性NK細胞は有意に高い殺細胞活性を示した。



**図5. NK細胞上のNKG2D発現**  
HNK1陽性NK細胞は、活性化に伴い、細胞表面上にNKG2Dを高発現した。なお、他の活性化レセプター(NK p44, NK p46, NK p30)の発現に差はなかった。



**図6. NK細胞のNKG2D mRNA発現**  
HNK1陽性NK細胞は、活性化に伴い、NKG2D mRNAを高発現した。

## まとめ

- NKG2D遺伝子多型が、NK細胞の感染・抗腫瘍免疫に影響する可能性が示された。
- HNK1陽性NK細胞は、活性化に伴いNKG2Dを高発現し、これにより高い抗CMV・AML活性を発揮すると考えられた。
- HNK1陽性ドナーは、同種造血幹細胞移植に有利と考えられた。

造血幹細胞移植合同研究会(厚生労働科学研究) 平成21年6月20日  
 厚生労働科学研究免疫・アレルギー疾患等研究事業  
 「組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班

分担研究課題

**NK細胞受容体等の解析及び  
HLAタイピング法の構築と検証**

東京都赤十字血液センター

屋部登志雄、平安恒幸、峯元睦子、柏瀬貢一

1

**平成21年度解析計画**

1. NK受容体とリガンド遺伝子型適合性

2. サイトカインと受容体遺伝子多型

共同研究者:  
 東海大学 鬼塚真仁、Christian Harkensee、猪子英俊  
 HLA研究所 丸藤悦子、佐治博夫

3. HLAタイピング法の構築と検証  
及び検体保存事業協力

2

1. NK受容体とリガンド遺伝子型適合性

**KIR解析**

これまでJMDFのHLA-C抗原不一致症例についてC抗原をリガンドとするKIR2DLおよび2DS遺伝子型と移植成績についての解析を行ってきた。今年度はHLA-Bw4、A3、A11特異性を認識するKIR3DLおよび3DS遺伝子について同様に解析を行っている。またHLA一致症例におけるKIRリガンド型、KIR遺伝子型、ハプロタイプの影響についても解析を行う予定である。

**LILR解析**

HLAクラスI抗原をリガンドとするLILRファミリー分子は急性GVHD重症化との関連が報告されたマウスPIR分子のヒトホモログである。健常者のLILRB2、LILRA3遺伝子解析から機能的多型を見出したので、これらと移植成績との関連を解析している。

3

2. サイトカインと受容体遺伝子多型

急性GVHD発症にはサイトカインストームが重要な役割を果たしている。炎症性サイトカインが反応を亢進する一方、抑制性サイトカインはアロ反応や炎症反応を抑えGVHDの発症を制御すると推定される。

JMDFのHLA6座一致移植症例の解析から抑制性サイトカインIL-10遺伝子プロモーター領域3か所のSNPハプロタイプと急性重症GVHD発症と無病生存率とが関連することを昨年度報告した。海外での血縁者間移植症例での報告と現象としてほぼ同様な結果だが、関連するハプロタイプは全く異なっていたことから、近傍に責任領域が存在すると考えられる。そこでさらに周辺領域のSNPおよびマイクロサテライト多型解析を東海大学と共同で行っている。

IL-10受容体の多型解析についても同様に先行プロモーター多型との組み合わせ効果について検討している。

4

3. HLAタイピング法の構築と検証  
及び検体保存事業協力

★HLAタイピング法の構築と検証

・蛍光ビーズ法によるHLA-C座遺伝子タイピング  
(SBT法の比較検証)

★検体保存事業への協力

- ・ゲノムDNA抽出
- ・HLAタイピング(HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1)
- ・全ゲノム増幅(WGA)及び解析検体セット化

5

**HLA-Cタイピング法の検証**

[方法]

健常者503人を対象として、自家製SBT試薬にてHLA-C座のタイピングを実施した。また、蛍光ビーズ法による「WAKFlow HLAタイピング試薬 HLA-C(湧永製薬)」のタイピングも併せて実施した。

[結果・考察]

503件中、1例に新規アレルが検出された(Cw\*0303V)。Cw\*0303Vは非同義置換を伴うアレルで「WAKFlow HLAタイピング試薬 HLA-C」では通常のCw\*0303と判定された。この1例を除き蛍光ビーズ法で得られた結果とSBT法との結果はすべて一致した(一致率99.8%)。このことから、SBT法と比べ多数検体処理能に優れた蛍光ビーズ法においても、HLA-C座の検査が可能であることが示唆された。

a*Allele	N	GF(%)	a*Allele	N	GF(%)
Cw*0102	157	15.6	Cw*0702	143	14.2
Cw*0103	2	0.2	Cw*0704	9	0.9
Cw*0302	7	0.7	Cw*0801	78	7.8
Cw*0303	125	12.4	Cw*0803	14	1.4
Cw*0303V	1	0.1	Cw*1202	130	12.9
Cw*0304	118	11.5	Cw*1218	1	0.1
Cw*0401	42	4.2	Cw*1402	59	5.9
Cw*0501	5	0.5	Cw*1403	75	7.5
Cw*0602	4	0.4	Cw*1502	38	3.8

6

## 造血幹細胞移植合同班会議（厚労科学研究）

新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究（H21-免疫-一般-019）

研究代表者 池原 進（関西医科大学病理学第一講座）（14:30-16:00）

14:30-14:45

1. 革新的な幹細胞移植技術（“灌流法+IBM-BMT”）の最新知見：  
モデル動物のデータ

池原 進（関西医科大学病理学第一講座）

14:45-15:00

2. 新移植技術（“灌流法+IBM-BMT”）の Phase I/II Study のための臨床プロト  
コール案

吉原 哲、小川啓恭（兵庫医科大学内科学講座血液内科）

15:00-15:10

3. 骨移植片の生着に HLA 抗体が与える影響の検討

一戸 辰夫（京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科）

15:10-15:20

4. 選択的 GvL 反応の誘導

赤塚美樹、鳥飼宏基（愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部）

15:20-15:30

5. 免疫学的再構築と抗原特異的 T 細胞増殖を目的とした移植後養子免疫療法

森尾友宏<sup>1,2</sup>、大山敦<sup>2</sup>、落合央<sup>2</sup>、峯岸志津子<sup>2</sup>、梶原道子<sup>2</sup>、清水則夫<sup>2,3</sup>

（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野<sup>1</sup>、

同・医学部附属病院細胞治療センター<sup>2</sup>、同・難治疾患研究所・ウイルス治療学<sup>3</sup>）

15:30-15:40

6. 移植後 CD20 陰性 EB ウイルスリンパ増殖症に対する治療法の開発：  
EB ウイルス特異的細胞障害性 T 細胞の利用

高橋義行、小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学）

15:40-15:50

7. マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

品川克至、前田嘉信（岡山大学血液・腫瘍内科）

15:50-16:00

総合討論



# 革新的な幹細胞移植技術（“灌流法+IBM-BMT”）の最新知見

## I. モデル動物のデーター

関西医科大学病理学第一講座

池原 進

### (1) Disorders of Hemopoietic Stem Cells (HSCs)

#### 1) 関節リウマチ(RA)のモデル：SKG マウス(Treg↓)

RA の発症を予防 (J. Autoimmunity 32: 216, 2009) 並びに治療可能 (投稿  
予定)。現在、病気の transfer 実験を実施中。

#### 2) 自己免疫性膵炎(AIP)のモデル：WBN/Kob ラットを用いて膵炎を予防 (Clin. Exp. Immunol. 152: 1-12, 2008)。現在、治療実験を実施中。

### (2) Disorders of Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

骨粗鬆症、肺気腫は、MSC disorders である (J. Autoimmunity 30: 108-115, 2008)。

Age-associated diseases : アルツハイマー病 (SAMP8 or SAMP10) を予防。

### (3) Therapy of Malignant Tumors


胸腺移植を併用すると GvHD を予防するが、GvT 効果を温存。

## II. 臨床プロトコールについて

兵庫医科大学内科学講座血液内科

吉原 哲、小川啓恭

(1) 新移植技術（“灌流法+IBM-BMT”）の Phase I/II Study のための臨床プロトコール案。



「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた、骨髄内骨髄移植療法」臨床試験プロトコル案

兵庫医科大学 吉原 哲、小川啓恭

本臨床試験のrationale

- 「灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植」の有用性については、動物モデルにおいて多数の報告により示されている。
- 骨髄内 CD34陽性細胞純化移植の有用性について、本邦より症例報告がなされている。
- 骨髄内臍帯血移植については、欧米で臨床試験が進行している。

臨床応用の現状

- 中国でβ-thalassemia majorの女兒に対してHLA2抗原不適合の父親より1例施行。
- 自家移植の系において、灌流法による骨髄採取の安全性を検討する臨床試験を施行(関西医大、1例)。
- 以上より、「灌流法による採取」の安全性については、概ね問題ないと考えられる。

「灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植」によって期待される利益

- ドナーにおける利益
  - 骨髄採取に伴う負担の軽減  
(採取時間の短縮、自己血貯血不要、全身麻酔も不要?)
- レシピエントにおける利益
  - 拒絶・生着不全のリスク低下
  - GVHDの軽減
  - 造血・免疫回復の改善

臨床試験の骨子(コンセプト)

- 「灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植」を一体の治療として行う。
  - 灌流法による骨髄採取 ⇒ T細胞↓、ストローマ細胞↑
  - 骨髄内骨髄移植 ⇒ 肺へのトラップ↓、免疫寛容誘導
- ドナーについては、「灌流法による骨髄採取」の安全性、レシピエントについては、「骨髄内骨髄移植」の安全性、および「灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植」の有効性について評価する。

試験の目的

- 安全性および有効性の検討(臨床第I/II相試験)
- ドナー
  - 主要評価項目: 灌流法による骨髄採取に伴う安全性をprimary endpointとする
- レシピエント
  - 主要評価項目: 第I相試験では、骨髄投与方法(骨髄内骨髄移植)の安全性をprimary endpointとする。第II相試験では、ドナー型生着率をprimary endpointとする。

## 対象疾患

1. 急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病  
病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解不能、非寛解期。  
骨髄における芽球が30%未満。
2. 骨髄異形成症候群、WHOにおけるCMMoL  
IPSSでintermediateまたはhighに分類される症例。寛解後の再発例。
3. 悪性リンパ腫  
初回治療(第1種群目)でPRに至らない、第1再発後の第1種群目の救済療法でPRに至らない、第2再発後、造血幹細胞移植後も寛解に至らない症例または再発例

## レシピエント適格条件

1. 登録時年齢が12歳以上65歳以下。
2. 本臨床試験につき、説明の上文書による同意が得られた被験者。
3. 血縁(兄弟、親または子)に、HLA適合を含む、HLA haplotypeの一致したGVH方向3抗原不適合までのドナーを有する症例  
(HLA2-3抗原不適合ドナーから移植を行う場合は、骨髄バンク(JMDP)においてHLA-A,B,DR血清型一致かつ遺伝子型でHLA-A,B,DRB1の不一致が1座以内の非血縁ドナーを有さないか、病勢が速く早期の移植が必要であると考えられる症例)
4. PSがECOGの基準で0~1の症例。
5. 心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な臓器障害がない症例。  
以下略

## 骨髄採取法

- 全身麻酔下で両腸骨から灌流法で採取する。
  - 2本の骨髄穿刺針を腸骨に約3-5cmの間隔で穿刺し、生理食塩液30 mlを一方よりゆっくり注入し、同時に対側から軽く吸引する。この時、採取側シリンジには、ヘパリン(10~30 U/mlとする)加生理食塩液を約0.5 ml含む。
  - 採取は、骨髄の有核細胞数 $2.0\sim 3.0 \times 10^8$ /kg以上の細胞数を目標として行う。ただし、 $1.0 \times 10^8$ /kg以上の細胞数が確保できれば、骨髄内骨髄移植法による臨床試験を継続する( $1.0 \times 10^8$ /kgの細胞数が確保できなかった場合は、本臨床試験からは脱落とし、従来の骨髄吸引法など他の方法を施行する)。

- 移植前処置:
  - 特に規定せず、骨髄破壊的、RICとも可とする。
- GVHD予防
  - 特に規定しないが、HLA適合ドナーからの移植では、CSP+short term MTXを基本とし、HLA不適合ドナーからの移植では、TAC+ステロイドを基本とした方法を推奨する。

## 骨髄投与法

- 脛骨または腸骨の骨髄内に移植する。
  - ドナーから灌流法で採取された骨髄細胞は、バッグ遠心法により無菌的に血漿除去を行った後、約20~30mlの生理食塩水に再浮遊させる。
  - 骨髄細胞を脛骨または腸骨の骨髄内に投与する。
    - 可能であれば、投与前にレシピエントの骨髄から約10ml~15mlの骨髄液を採取する(骨髄内への注入時の圧を減じるため)。
    - 骨髄細胞を半分ずつ2本のシリンジに分け、それぞれを左右の骨髄内に注入する。注入前には、ミダゾラム等による鎮静を行う。穿刺部に対しては、圧迫止血を行い注入した骨髄液が出血と共に漏れないように注意する。

## まとめと今後の方針

- 本治療法は、ドナーの負担を軽減し、かつレシピエントにも利益をもたらす可能性があり、将来的には、標準的治療法となり得るものである。そのため、臨床試験としても、HLA適合移植を含めたものとした。
- プロトコル確定し、倫理委員会の承認が得られれば、本年中に臨床試験を開始予定(関西医大等)。

## 骨髓移植片の生着に HLA 抗体が与える影響の検討

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

一戸 辰夫

【緒言】 固形臓器移植においては、レシピエントの有するドナー反応性の HLA 抗体が移植片の急性拒絶に関与することが知られている。造血幹細胞移植においても、特に HLA 不一致移植片を用いる場合、レシピエントが保有する HLA 抗体が生着に負の影響を与えることを示唆する報告がなされているが、現在までその臨床的な意義に関して診療上の指針となるようなエビデンスは得られていない。

【方法】 1995 年 9 月から 2001 年 3 月まで骨髓移植推進財団の検体保存事業に提供された試料（血漿）を利用して、レシピエントが移植前に保有する HLA 抗体が非血縁者間骨髓移植後の生着不全に及ぼす影響を検討した。生着不全群として、移植後 21 日以上生存が得られているにもかかわらず移植片の生着が一度も確認できなかった例、あるいは一時的に生着が確認されたにもかかわらず移植後 100 日以内に二次生着不全を来たした例を選択し（79 例）、その対照群として、年齢階級・原疾患・HLA 適合性・移植細胞数の 4 項目をマッチングさせた例を症例:対照比 1:3 となるように無作為に抽出した（229 例）。これらの移植例を対象として移植前のレシピエント血漿中に存在する HLA 抗体を蛍光ビーズ法で測定し、HLA 抗体保有者の非保有者に対する生着不全発症の相対危険度（オッズ比）をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

【結果】 生着不全群および対照群におけるクラス I 抗体の保有者はそれぞれ 14 例(18%)、41 例(2.5%)、クラス II 抗体の保有者は 2 例(3%)、12 例(5%)であり、生着不全についての相対危険度はクラス I 抗体が 1.03 (95%CI 0.53-2.02; p=0.93)、クラス II 抗体が 0.46 (95% CI, 0.10-2.14; p= 0.32)といずれも有意な影響を認めなかった。また、ドナー反応性の HLA 抗体は生着不全群においては検出されず、対照群の 6 例(3%)に検出された。

【結論】 本邦で実施されている非血縁者間骨髓移植において、移植前のレシピエントが保有する HLA 抗体の生着不全に対する寄与危険度は低いものと推測された。

研究協力者：佐治博夫・丸屋悦子（NPO HLA 研究所）、石丸文彦・平田康司（岡山県赤十字血液センター）、松尾恵太郎（愛知県がんセンター）、三浦康生（大阪赤十字病院）、諫田淳也（京都大学大学院医学研究科）

## 選択的 GvL 反応の誘導

愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部  
赤塚美樹、鳥飼宏基

### 1. マイナー抗原ワクチン臨床試験

固形癌に対するペプチドワクチンは昨年国内でも医薬品化を目指した治験が開始されており、ペプチドワクチンに対する評価体制ができつつある。昨年度第2回班会議においてマイナー抗原ワクチンを投与した2患者の臨床試験の途中経過を報告した。現在、再発骨髄腫患者をリクルートする準備を行っているが、再発後に免疫抑制剤を中止したところ肝障害（GVHDの所見はなし）を発症したため、軽快を待っているところである。新規症例の mHag タイピング検査の進捗が停滞気味であり、再発ハイリスク例などなど、該当しそうな症例の試験参加についてご検討をお願いしたい。（mHag タイピング検査は HLA 研究所で過去に HLA タイピングを実施されていれば、検査依頼用紙のみのご送付で、新たな採血等は不要です）

### 2. 不適合 HLA クラス II 抗原を認識する CD8<sup>+</sup> CTL クローンの解析

マイナー抗原は HLA 一致同種移植においてはアロ免疫反応の主体となっている。Rufer らは、HLA クラス I 不適合があった3例の場合、移植後の末梢血からクローン化された全ての CTL が不適合クラス II 分子そのものに反応していたと報告している（Transplantation 66: 910, 1998）。DR 不適合例は女性→男性の移植を受けた1例のみであったが、この場合は約3割の CTL が何らかの H-Y 抗原を認識していた。免疫反応にはその条件でもっとも強い抗原に反応が集中するというヒエラルキーがあり、今後マイナー抗原を標的とした免疫療法において HLA 不一致例を対象から除外すべきかどうかの一つの課題となる。

今回、HLA-DR と -DP 不適合同胞間移植（男性→男性）を受けた患者末梢血から CD8<sup>+</sup> でありながら不適合 DRB1\*0803 を認識する CTL クローン 1H8 を樹立し、その特性、全アロ反応中における抗 DRB1\*0803 反応の比率等を検討したので報告する。

まず抗体による blocking CTL アッセイでは、1H8 の細胞傷害性は抗 DR 抗体でのみ強く阻害され、抗 CD8 抗体は軽度に阻害した。1H8 は HLA-DRB1\*0802/3 を発現している造血細胞とともに白血病細胞の CD34 陽性分画も傷害する一方、サイトカイン処理後の皮膚線維芽細胞は全く傷害しなかった。また、HLA-DRB1\*0803 を認識する CD8 陽性細胞の前駆体頻度を限界希釈法にて検討したところ、移植後 355 日目では高頻度（1/22, 580；全 CD8 陽性細胞によるアロ反応の 73%）で患者体内に存在するのみならず、移植前のドナー CD8 陽性細胞中にも前駆体が存在していた。HLA クラス II を直接認識する CD8<sup>+</sup> CTL クローンが HLA 不一致移植において移植前ドナー末梢血中にすでに存在しており、移植後 GvL 効果に関与しうる可能性が示唆された。過半数のアロ反応が不適合 HLA-DR に向かっていたことより、このような症例ではマイナー抗原への反応は相対的に減弱すると考えられた。なお患者は皮膚で3度の急性 GVHD と強皮症様慢性 GVHD を発症しているが、HLA-DRB1\*0803 を認識する T 細胞の関与は現時点では解析していない。

今後、他のクラス II においても同様の事象が起こりうるか検討するとともに、CD8<sup>+</sup>CTL がクラス II 分子を直接認識する機序に関する検討も行う予定である。

## 免疫学的再構築と抗原特異的 T 細胞増殖を目的とした移植後養子免疫療法

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野<sup>1</sup>

同・医学部附属病院細胞治療センター<sup>2</sup>

同・難治疾患研究所・ウイルス治療学<sup>3</sup>

森尾友宏<sup>1,2</sup>、大山敦<sup>2</sup>、落合央<sup>2</sup>、峯岸志津子<sup>2</sup>、梶原道子<sup>2</sup>、清水則夫<sup>2,3</sup>

造血細胞移植後の日和見感染症は移植後二次性免疫不全症より派生するものであり、生着不全や原疾患の再発の一因もまた、免疫不全症にあるものと考えられる。

今まで、ドナー由来の、あるいは生着したリンパ球から T 細胞 (CD4-T 細胞) を増殖して投与する手法を用い、移植後の CMV, Adenovirus (AdV) などによる日和見感染症や生着不全に用い、限られた症例での効果を認めたが、状況の改善が困難なケースも多く、さらなる工夫が必要な状況である。

CD4-DLI では細胞表面共刺激分子あるいは分泌サイトカインを介した広範な免疫学的再構築、刺激を目指しているが、ホストに内在する免疫担当細胞数あるいは抗原特異的免疫担当細胞の数により、その効果が左右されている可能性が高いと考えられる。

今回は、抗原特異的 CD4/CD8T 細胞を選択して投与・補充し、in vivo での抗原特異的 CTL の増殖を目指した治療法に向けて、検討を開始したので報告する。

用いる刺激ペプチドは、各抗原の配列全長をカバーする、主として 11 アミノ酸ずつオーバーラップしている 15-mer のペプチドプールであり、CMV では pp65, IE, EBV では EBNA1, BZLF1, AdV では AdV5 hexon などの領域に対するペプチドプールが手に入り、腫瘍抗原である survivin1 などに対するものも用意されている。

ペプチド刺激後に IFN- $\gamma$  を産生する細胞を磁気ビーズで集めるのみの単純な手法であるが、特異的 CD8T 細胞が、生体内において短期間に 50,000 倍程度に増殖するという、長く知られてきた知見から想定すると、移植後の状態においても一定の効果を示すことが期待される。末梢血 10ml に  $10^7$  の T リンパ球が存在し、その 0.1% が特異的 T 細胞であるとすれば、1000 個の特異的 T 細胞が回収され、理論上は、生体内では最高  $5 \times 10^7$  個程度の CTL が生成することになる。

フランスを始め既に臨床応用されている分野であり、CMV などに対しては 50,000 個の細胞を投与して、劇的な効果を示したというデータも存在する。

ドナーが血縁であることや、その抗原に対して獲得免疫を有している必要があること、特異的 T 細胞の頻度が少ないものでは、回収率の向上に工夫が必要なことなどいくつかの問題を内包しているが、今後の

非特異的 T 細胞治療との併用などの展望を含めて、検討に値する課題と思われる。

## 移植後 CD20 陰性 EB ウイルスリンパ増殖症に対する治療法の開発： EB ウイルス特異的細胞障害性 T 細胞の利用

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

高橋義行、小島勢二

**【背景】**造血幹細胞移植後の患者におけるウイルス感染症は、移植前処置に ATG を用いた場合や GVHD の治療などで強い免疫抑制下で重篤化しやすく、そのコントロールは移植を成功させるために重要である。現在日本では抗ウイルス薬による治療が行われているが、少数ながら抗ウイルス薬が効かない症例がみられることや、抗ウイルス剤による副作用などの問題から新規治療の開発が望まれる。欧米の一部の施設では造血幹細胞移植後難治性ウイルス感染症に対してウイルス抗原特異的 CTL の臨床応用が行われ優れた効果が報告されている。我々は健常ドナーより CMV, EBV を対象に臨床応用可能な特異的 CTL の体外増幅法を開発し、ウイルス特異的 CTL による臨床第一相試験を実施中である。移植後 EB ウイルスリンパ増殖症 (EB-LPD) の予防や治療として抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキサン) の有用性が報告されているが、今回、リツキサン抵抗性 CD20 陰性 EB-LPD を経験したので、ウイルス特異的 CTL による本症に対する治療法の開発の必要性について報告する。**【症例】**11 歳、女兒、平成 19 年 10 月に重症型再生不良性貧血を発症し、免疫抑制療法 (ウマ ATG+CSA) を施行したが反応が得られなかったため、平成 20 年 6 月 16 日に骨髄移植目的で当院へ転院となった。7 月 10 日に HLA 一致非血縁ドナーより骨髄移植を行った (前処置 Campath-1H, Flu, CY, TBI)。生着は好中球  $500/\mu\text{l}$  以上が Day 15、血小板  $2\text{万}/\mu\text{l}$  以上が Day 32、急性 GVHD はなく、CMV アンチゲネミアが Day 18 より陽性化したため、GCV, FCV 投与により陰性化した。Day 68 に血中 EBV-DNA が 9300 コピー/全血  $\mu\text{l}$  と上昇し、血小板減少、強い全身倦怠感が出現したため、Day 69 にリツキサンの投与を行った。Day 74 に一旦 EBV-DNA は感度以下となり倦怠感も消失したが、Day 81 より発熱、右耳痛、吐気、嘔吐、腹痛が出現した。画像検査にて右上咽頭に充実性の腫瘤を認め、左腎、肝臓内にも CT で低吸収域を示す円形腫瘤を認めた。耳鼻科にて上咽頭腫瘍針生検を施行したところ CD19 陽性 CD20 陰性の EB-LPD と診断された。Day 88 に EBV-DNA が 9000 コピー/全血  $\mu\text{l}$  と再上昇したため、Day 89 に免疫抑制剤の減量、リツキサンの再投与行うも症状の改善がなく、母より EBV 特異的 CTL の培養を開始した。痛みコントロールが不能のため Day 98 より上咽頭腫瘍に対して放射線治療を行い症状が緩和した。Day 106 に患者末梢血 CD8T 細胞に EBV 特異的 CTL のテトラマー陽性細胞の出現を確認したため上咽頭照射を中止した。その後も次第に腹痛、発熱が軽快、消失し、EBV-DNA も感度以下となった。培養 EBV 特異的 CTL は凍結保存し患者に投与は行わなかった。以後 EBV-DNA の再燃や症状の増悪なく経過している。**【まとめ】**EBV-LPD に対してリツキサン 投与後に CD20 が陰性化する頻度は明らかではないが、CD20 陽性 B 細胞悪性リンパ腫に対し、リツキサンを含む化学療法を行った場合、再発例の約 4 分の 1 に CD20 陰性化が見られ (Hiraga J et al, Blood 2009; 113: 4885-4893)、決してまれな事象ではないと思われる。今後、移植前処置に抗胸腺グロブリンの使用例が増加すると考えられ、EBV-LPD の発生、さらにリツキサン抵抗性の CD20 陰性 EBV-LPD が起こりうる。海外ではウイルス特異的 CTL 療法が行われており、EBV 特異的 CTL をあらかじめ多数培養、凍結しておく CTL バンクが国の有用性も報告されている。わが国においてもウイルス特異的細胞療法を整備が必要である。

# マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

岡山大学血液・腫瘍内科

品川克至、前田嘉信

## 1. 臍帯血移植後の血球回復に対する影響

臍帯血移植 (CBT) は、HLA が不一致でも移植可能でありことから、同胞あるいは骨髄バンクに適切なドナーが存在しない患者への第三の移植細胞源として急速に拡大しつつある。一方、骨髄の生着不全が多いとことと血球回復までの期間が長期化することが臨床的に克服課題として重要である。近年、Ikehara らの骨髄内移植 (Intra-BMT) は、生着率の向上と GVHD 抑制の両面から注目されている。我々は、CBT の欠点を骨髄内移植 (intra-CBT) によって克服可能であるかをマウスモデルを使って検討したい。

我々は late fetal and newborn mice を用いたマウス CBT モデルにて、通常の BMT に比べ血球回復までの期間が長期化することを確認しているが、このマウスモデルを使い intra-CBT によって血球回復までの期間が従来の静脈内へ輸注 (iv-CBT) より短期化するか、また、造血に必要な細胞数が iv-CBT より少ないかを検討したい。評価には可能な限り IVIS imaging system を使って定量化したい。

## 2. Idiopathic pneumonia syndrome (IPS) に対する影響

移植後肺障害 Idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は、移植後に感染症以外の原因により広汎な肺胞障害を生じて発症する予後不良な肺合併症の総称であり、肺への放射線照射 RT とドナー免疫担当細胞の関与が考えられている。ドナー免疫担当細胞を含む造血幹細胞は、静脈内骨髄移植 (iv-BMT) 後では多くが肺へトラップされるが、intra-BMT では少ないと考えられる。Ikehara らは、マウスモデルを用いて、intra-BMT では iv-BMT よりも GVHD が抑制されることを報告しているが、我々は intra-BMT では iv-BMT よりも IPS の発症が軽減されるとの仮説を立てた。マウスモデルを用いて、IPS に対する intra-BMT の影響に関して iv-BMT と比較検討を行った。

Donor マウスには C57BL/6J を使い、RT で前処置したレシピエントマウス B6D2F1 に iv BMT と intra-BMT を行い比較検討した。このモデルでは、両群間で生存率、GVHD スコアに有意な差は認められなかった。しかし、移植 6 週後の気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage; BAL を行ったところ、回収洗浄液中の総細胞数および T 細胞数は、intra-BMT において iv-BMT よりも少ない傾向にあり、組織学的にも intra-BMT において細胞浸潤、組織障害が軽度であった。以上から IPS は intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。

同様のマウス IPS モデルを用いて、1) 肺組織標本の免疫染色などによる評価、2) BALF 洗浄液中の種々のサイトカイン量を測定、3) 移植後輸注細胞の肺へのトラップに関して、IVIS imaging system を用いて iv-BMT との比較検討をおこなう予定である。



薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究  
(H20-免疫-若手-029)

研究代表者 大島久美 (自治医科大学付属さいたま医療センター)

プログラム

愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

平成21年6月20日(土) 午後4時30分～5時

1. 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究 (16:30 - 16:45)  
大島 久美 (自治医科大学付属さいたま医療センター)

2. 造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時のシクロスポリン薬物動態の検討  
(16:45 - 17:00)

木村 俊一 (自治医科大学付属さいたま医療センター)

**薬物治療モニタリングによる  
造血幹細胞移植成績の向上に関する研究**

(H20-免疫-若手-029)

移植合同班会議  
2009年6月20日

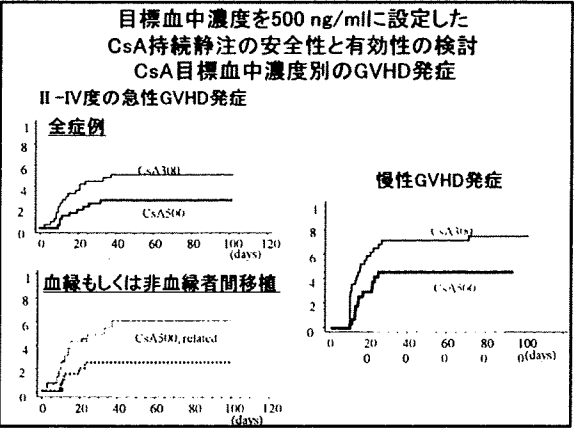
自治医科大学さいたま医療センター  
血液科 大島久美

**本班研究の目的**

同種造血幹細胞移植は移植関連毒性の強い治療であり、予防や治療のために多数の薬剤を使用する。臓器障害の合併も多く、薬剤の毒性に難渋することも多い。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与法の検討を行うとともに、個々の患者に対しての治療の最適化をはかることを目標とする。

**研究テーマ**

- ①目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ②持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ③ITCZ内用液による真菌感染症予防時の血中濃度の検討
- ④肝機能障害時のMCFG血中濃度の検討
- ⑤DHPGのC4モニタリング
- ⑥L-AMPHBの血中濃度モニタリング



**イトラコナゾール内用液を用いた  
真菌感染症予防**

**【目的】**  
化学療法、自家・同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週1回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、安全性・有効性を検討する。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、薬物相互作用についても検討する。

**【方法】**  
予防内服開始より3-5日目後に1回目、以降1週間毎に、内服終了まで週1回、トラフの血中濃度を測定する。

**【目標症例数】** 30例  
**【試験実施期間】** ~2011年3月

**肝機能障害時のMCFG血中濃度**

**【目的】**  
MCFGは肝機能障害時でも減量の必要性が示されていないが、その根拠については限られたデータしかない。そこで、重症肝機能障害を有する患者における薬物動態を測定することにより、MCFGの通常量投与の妥当性を検討する。

**【方法】**  
MCFG 150mg/日を1時間で点滴静注する。採取ポイントは、投与開始前、点滴終了直前(1時間後)とする。

### MCFGの血中濃度測定

	平均	SD	Max	Min
年齢(歳)	41.2 ± 15.1		61	20
体重(kg)	51.7 ± 7.8		67	40.7
性別	男性:7/女性:3			
原疾患	AML	4		
	CAEBV	2		
	CML	1		
	ALCL	1		
	SAA	1		
	MDS	1		
MCFG投与量	全例150mg			

### MCFG血中濃度 -測定結果-

症例No.	Cmax	Cmax/(Dose/BW)	症例No.	Cmin	Cmin/(Dose/BW)
1	12.69	4.48	1	3.94	1.39
2	11.77	4.08	2	4.24	1.47
3	27.53	8.44	3	12.66	3.88
4	20.55	9.18	4	3.34	1.49
5	24.27	6.96	5	7.44	2.13
6	6.28	1.70	6	3.64	0.99
7	10.57	3.88	7	4.03	1.48
8	23.27	9.31	8	7.02	2.81
9	32.11	10.70	9	11.69	3.90
10	24.64	8.21	10	7.00	2.33

### 肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態 相関性-Parametric

Table 1-1

	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
Cmax (peak)	r: 0.1172	C: 0.5761	C: 0.2455	C: 0.4376	C: 0.5453	C: -0.1306	C: 0.2696	C: 0.5063	C: -0.1163	C: 0.2329
P	0.7472	0.0813	0.4341	0.2125	0.1021	0.7037	0.4754	0.1383	0.2234	0.7439
Cmin (trough)	r: -0.2554	C: 0.4163	C: 0.3039	C: 0.3773	C: 0.3021	C: -0.0047	C: 0.2677	C: 0.3543	C: -0.2664	C: -0.1539
P	0.4764	0.1376	0.2623	0.2532	0.1262	0.9653	0.4546	0.2151	0.4224	0.3432

Table 1-2

	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
Cmax (peak)/(Dose/BW)	r: 0.3012	C: 0.6176	C: 0.2131	C: 0.2897	C: 0.5321	C: 0.2140	C: 0.4544	C: -0.5569	C: -0.1595	C: 0.1595
P	0.3051	0.0556	0.5437	0.4316	0.2672	0.4599	0.2671	0.1471	0.6228	0.7639
Cmin (trough)/(Dose/BW)	r: -1.1511	C: 0.5647	C: 0.3650	C: 0.3745	C: 0.3273	C: -0.1101	C: 0.3000	C: 0.5178	C: -0.1254	C: -0.1415
P	0.3765	0.1558	0.2513	0.2124	0.3531	0.7914	0.2739	0.1155	0.2230	0.6556

Parametric検定検定 (F-test)

### 肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態 相関性-Non-parametric

Table 1-1

	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
Cmax (peak)	o: 0.3455	C: 0.4545	C: 0.0192	C: 0.2111	C: 0.2492	C: 0.1636	C: 0.1273	C: 0.3518	C: -0.4300	C: 0.3000
P	0.3282	0.1689	0.9672	0.5553	0.4874	0.6515	0.7381	0.2783	0.2145	0.8238
Cmin (trough)	o: 0.1515	C: 0.2006	C: -0.0026	C: 0.4424	C: 0.1153	C: 0.2284	C: 0.3203	C: 0.1515	C: -0.1879	C: 0.3000
P	0.6761	0.4871	0.8024	0.2724	0.8673	0.5172	0.3038	0.9761	0.8082	0.8238

Table 1-2

	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
Cmax (peak)/(Dose/BW)	o: 0.5879	C: 0.2618	C: 0.0839	C: 0.0545	C: 0.5532	C: 0.2727	C: 0.4131	C: 0.7151	C: 0.7525	C: 0.4000
P	0.0739	0.2763	0.8033	0.8310	0.0972	0.4453	0.2443	0.4517	0.0153	0.5046
Cmin (trough)/(Dose/BW)	o: 0.4939	C: 0.4545	C: 0.0545	C: 0.3415	C: 0.5223	C: -0.0297	C: 0.3239	C: 0.5759	C: 0.0374	C: 0.3000
P	0.1497	0.1829	0.8810	0.3212	0.1213	0.8545	0.5304	0.2616	0.0473	0.8238

Spearmanの順位相関検定

### 肝・腎障害患者におけるMCFGの薬物動態

Table 1-1 Case

Case	Age	Sex	Weight	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
1	40	M	78.45	15.22 ± 7.55 (7)	27.53 (1)	27.53 ± 8.35 (3)	15.22 ± 7.55 (7)	0.10	37.84 ± 4.42 (3)	1.1	0.7572	0.0581	0.0581
2	20	F	40.7	10.57 (1)	11.77 (1)	10.57 ± 1.81 (2)	10.57 (1)	0.10	10.57 ± 1.81 (2)	0.10	0.7572	0.0581	0.0581

Table 1-2 Case

Case	Age	Sex	Weight	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
1	40	M	78.45	15.22 ± 7.55 (7)	27.53 (1)	27.53 ± 8.35 (3)	15.22 ± 7.55 (7)	0.10	37.84 ± 4.42 (3)	1.1	0.7572	0.0581	0.0581
2	20	F	40.7	10.57 (1)	11.77 (1)	10.57 ± 1.81 (2)	10.57 (1)	0.10	10.57 ± 1.81 (2)	0.10	0.7572	0.0581	0.0581

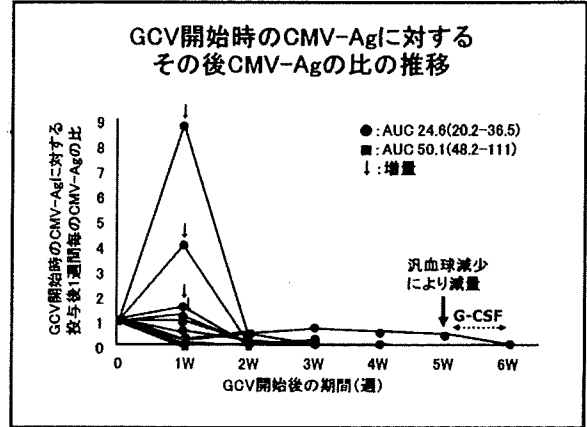
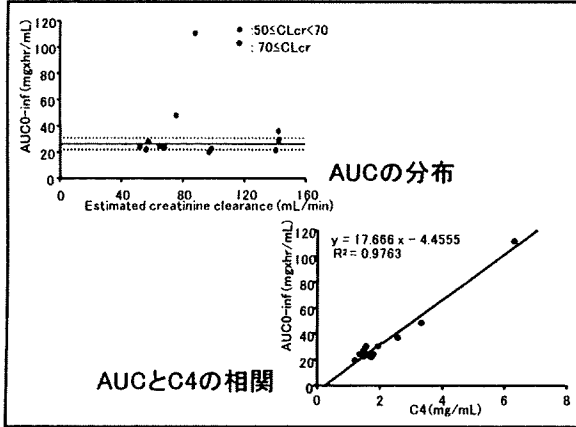
Table 1-3 Case

Case	Age	Sex	Weight	AST	ALT	ALP	γ-GT	TB	Alb	BUN	Cr	Ccr	CyA
1	40	M	78.45	15.22 ± 7.55 (7)	27.53 (1)	27.53 ± 8.35 (3)	15.22 ± 7.55 (7)	0.10	37.84 ± 4.42 (3)	1.1	0.7572	0.0581	0.0581
2	20	F	40.7	10.57 (1)	11.77 (1)	10.57 ± 1.81 (2)	10.57 (1)	0.10	10.57 ± 1.81 (2)	0.10	0.7572	0.0581	0.0581

### CMV感染に対する早期治療における ガンシクロピルの投与後4時間値と治療効果及び 毒性との関連性の検討

CMV 抗原 (CMV-Ag) をモニターしながら GCV の投与を行う preemptive therapy において、GCV 投与期間中に AUC と相関を認める投与後 4 時間値 (C4) を測定し、AUC と CMV 感染症の予防効果及び薬物毒性との関連性を検討する。

- 1) 年齢 20 才以上 70 才未満。
- 2) 同種造血幹細胞移植後に CMV 抗原が陽性化した症例。臍帯血移植患者及び alemtuzumab、ATG を前処置に使用した患者は除外する。
- 3) クレアチンクリアランス が 50mL/min 以上。



**【評価項目】**  
 ・主要評価項目 - CMV-Ag の改善率  
 GCV 開始 1w 後のCMV-Ag / 開始時のCMV-Ag  
 GCV 開始 2w 後のCMV-Ag / 開始時のCMV-Ag

**【統計学的事項】**  
 ・血中濃度高値群と低値群の比較 (Wilcoxon-Mann-Whitney test)  
 ・血中濃度とCMV-Agの改善率の相関  
 (Pearson's correlation coefficient)

**【目標症例数】** 40 例

**【試験実施期間】** 2009年4月～2年間

**【参加施設】**  
 自治医科大学附属さいたま医療センター  
 国家公務員共済組合連合会虎の門病院  
 NTT東日本関東病院  
 慶応大学医学部付属病院

**アムピゾーム血中濃度と安全性の検討**

**【目的】**  
 アムピゾームの血中濃度を測定し、得られた血中濃度データと臨床データから安全性を検討する。

**【方法】**  
 ・アムピゾーム2.5mg/kgまたは5mg/kgを4時間かけて点滴静注する。  
 ・投与開始後1週間以内に、アムピゾームの投与直後、次回投与直前の2回採血を行い、血中濃度を測定する。  
 ・その後は、有害事象が出た場合に血中濃度測定を行う。

**【目標症例数】** 20 例  
**【試験実施期間】** ～2011年3月