

201015017A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する
臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究
(H20－臨床研究－一般－007)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 修一

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総括研究報告

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法の開発を 意図した多施設共同医師主導治験に関する研究	1
	谷口 修一

II. 分担研究報告

1. 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法の 開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究	9
	神田 善伸
2. アレムツズマブを含む前処置で移植を受けた再生不良性貧血患者における T細胞混合キメラの意義	12
	中尾 眞二
3. 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法の 開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究	15
	宮本 敏浩
4. 東海地区における対象症例リクルートと治験の実施 —同種造血幹細胞移植後の血清フェリチンおよびNon-transferrin bound ironの検討—	17
	宮村 耕一
5. Campath-1Hを用いた再生不良性貧血患者に対する非血縁者間移植の実施	21
	千葉 滋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	29
-----------------	----

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

「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法の開発を意図した多施設共同医師主導治験に関する研究（総括）」

研究代表者 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：骨髄移植などの同種造血幹細胞移植の課題として重要なものは移植片拒絶と移植片宿主病（GVHD）であり、特に再生不良性貧血に対する移植では顕著となる。再生不良性貧血に対する移植では、シクロホスファミドと全身放射線照射（TBI）が移植前処置法として広く用いられている。また、免疫抑制作用の強化を目的として、抗胸腺免疫グロブリン（ATG）が移植前治療に併用される。しかしながら、頻回輸血による鉄過剰症に伴う心、肝などの臓器機能障害を持つ症例が多い輸血依存性の再生不良性貧血患者においては、毒性の強いシクロホスファミドの投与量と TBI の照射量による前処置関連毒性が懸念され、また、ATG を用いた場合には、製品にロット間のばらつきがあることや EB ウイルス感染による移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）のリスクが高くなることが最大の欠点と言われている。

アレムツズマブは、抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体であり、強力なリンパ球枯渇作用を有する。海外では B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）の治療薬として承認されている。移植領域においてはその特性を活かして「移植片拒絶」及び「GVHD」を同時に克服する有用な薬剤として、1990 年代後半より臨床研究が行われている。造血器疾患を対象とした同種造血幹細胞移植において、移植片拒絶及び重症 GVHD（grade III 以上 GVHD 発症率：0～10%）が抑えられたことが報告されている。

しかしわが国においては、移植領域という限られた分野の稀少医薬品であるために企業開発が望めず、国民医療の懸案の一つとなっている。本研究では、本剤の有用性を最も効率的に検証できる再生不良性貧血患者を対象に GCP に則った医師主導治験を実施し、アレムツズマブの移植前処置としての適応を取得すること計画した。これにより、対象を広く移植治療全般にまで拡大した新規治療の開発が可能となり、我が国の医療水準向上に大きく寄与する。さらに、本治験を通して移植領域における質の高い多施設共同臨床研究の運営体制を整備し、今後の本領域における研究発展にも貢献する。

本治験は第 I/II 相試験として実施されており、平成 16 年 12 月より登録を開始した。平成 19 年 10 月に第 II 相へ移行し、至適投与量の検討を開始した。平成 22 年 5 月末現在、第 II 相の目標症例数 11 例のうち 9 例が登録されている（第 I/II 相として、15/17 例登録完了）。現時点で 1 例を除く全例で主要評価項目である「移植後 60 日以内の移植片拒絶とグレード 2 以上の移植片対宿主病の発現の抑制」に成功している。目標症例まで、残すところ 2 例であったが、腫瘍評価項目はこの症例数で十分評価できることから平成 22 年 6 月末日をもって登録終了し、承認申請へ向けての成績の固定の作業へ入っている。

研究分担者

神田 善伸	治医科大学自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授
中尾 眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
高上 洋一	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長 ^{*1}
福田 隆浩	国立がんセンター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 ^{*2}
宮本 敏浩	九州大学病院 血液腫瘍内科 講師
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

^{*1} 2010/4/1～2010/8/31

^{*2} 2010/9/1～2011/3/31

A. 研究目的

本研究では、重症再生不良性貧血患者を対象として、本邦未承認薬であるアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植の有効性・安全性をGCPに則った多施設共同医師主導治験として検討し、本治験から得られた成績に基づいて本剤の移植前処置としての適応を取得し、白血病などを対象とする移植医療全般に用いる新規治療を提供して成績向上に寄与する。さらに、本治験を通して移植領域における質の高い多施設共同臨床研究の運営体制を整備し、今後の本領域における研究発展にも寄与する。

同種移植における移植片拒絶とGVHDの制御は移植後の死亡を左右する重要な課題であり、特に重症再生不良性貧血では顕著となる。国際的に移植片拒絶を予防する目的でATGが重要な前処置の一つとして使用されているが、ロット間の製品の差異や、T細胞だけを抑制して生じる移植後PTLDの増加が問題となる。アレムツズマブは抗CD52ヒト化モノクローナル抗体であり、強力なリンパ球枯渇作用を有する。海外ではB-CLLの治療薬として承認されている。海外では、同剤を用いて再生不良性貧血を含む造血器疾患患者を対象とした同種移植時の移植片拒絶及びGVHDの予防を検討した臨床研究が多く行われ、その良好な成績が報告

されている。また、同剤はT細胞だけでなくB細胞をも抑制するため、二次がんともいえるPTLDのリスクが低いことが期待されている。また同剤は、ドナーリンパ球も抑制しGVHDの発症も予防するため、移植片拒絶とGVHD発症双方の予防を可能とし、同種移植全体の安全性を画期的に向上させる可能性がある。

B. 研究方法

本研究は、多施設共同医師主導治験として実施する。対象は、免疫抑制治療が無効であった輸血依存性の20～65歳の再生不良性貧血患者であり、HLA一致又は一座不一致血縁ドナー、あるいはHLA一致又はDRB1一座不一致非血縁ドナーを有する患者である。移植前処置は、シクロホスファミド(25 mg/kg、4日間)、リン酸フルダラビン(30 mg/m²、6日間)に加えて、アレムツズマブを患者体重あたり0.16、0.2あるいは0.25 mg/kgを6日間併用(移植8日前から3日間)する(HLA一致血縁ドナー以外からの移植の場合は全身放射線照射(2Gyを1日)を追加)。ドナーから採取した骨髓を前処置終了後に輸注し、移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行う。本治験の主要評価項目は移植後60日以内の生着不全およびグレードII以上の急性GVHDの発症率とし、副次的評価項目として、移植後1年後の生存率、移植前処置関連毒性、感染症発症率ならびに再生不良性貧血に対する治療効果を評価する。移植後60日以内に生着を確認し、かつ移植後60日の時点でグレードII以上の急性GVHDを発症していない症例を成功例と定義する。また、アレムツズマブの血清中薬物濃度の検討を行う。目標症例数は、推奨用量群として14例(最小)として知見が開始された(本治験全体の最小目標症例数:17例)。

研究分担者は、本治験に参画するとともに、個々の分担研究を遂行した。

同種造血幹細胞移植では、移植片拒絶及びGVHDの予防としての抗がん剤あるいは免疫抑制剤の投与による移植後の感染症の対策が重要である。神

田らはイマチニブが TGF- β や PDGF-R 経路の抑制を介して慢性 GVHD 発症率を低下させるのではないかという仮説を立て、関東造血細胞移植グループの多施設共同後方視的研究として解析を行った。また、宮本らは同種造血幹細胞移植後症例における human herpes virus (HHV)-6 関連脳脊髄炎の発症頻度と危険因子に関して解析を行った。中尾らは、アレムツズマブを含む前処置で移植を受けた再生不良性貧血患者における T 細胞混合キメラの意義について研究を行った。宮村らは同種造血幹細胞移植後の血清フェリチンおよび Non-transferrin bound iron の関連を検討した。千葉らは、臍帯血移植などの他の移植細胞源の開発の研究を行った。臍帯血造血幹細胞増幅技術開発は、その一端である。彼らはこれまでに、免疫不全マウスへの移植実験などにより、臍帯血中の造血幹細胞および未分化造血前駆細胞の試験管内増幅が可能であることを示しており、今後の臨床応用に向けて準備を整えている。

(倫理面への配慮)

医師主導治験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び ICH-GCP ガイドラインに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(改正 GCP) に従う。

本治験への登録に先立って、担当医は患者並びにドナーに施設の治験審査委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者並びにドナーに渡し、その内容を口頭で詳しく説明するとともに、患者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加についての意思を確認、文書による同意を得る。登録患者及びそのドナーの氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。また、モニター、監査担当者など本治験に関係する者は、本治験に関して知り得た情報は第三者に漏洩されることは禁じられている。

C. 研究結果

本治験は第 I/II 相試験である。平成 19 年 10 月

に第 II 相へ移行し、至適投与量の検討を開始した。平成 20 年度は、第 II 相の実施と並行して、第 I 相から得られた 6 例の結果を中間総括報告書としてまとめた。更に、本報告書を主体とした本剤の早期承認申請の可能性を相談するため、平成 20 年 8 月に治験薬提供者による医薬品医療機器総合機構と対面助言が実施された。その結果、「第 II 相部分の成績も重要な位置づけを占めることが予想され、今後得られる試験成績を逐次精査した上で、承認申請について再度検討する」旨の助言を受けた。

平成 21 年 5 月末現在、第 II 相の目標症例数 11 例のうち 9 例が登録されている。第 I 相及び II 相において、これまで 1 例を除く全例で主要評価項目である「移植後 60 日以内の移植片拒絶とグレード 2 以上の移植片対宿主病の発現の抑制」に成功しており、主要評価項目を十分に満たす症例数であることで、平成 22 年 6 月末日をもって登録を終了した(表 1)。今後、承認申請に向けて準備する。

共同研究としては、神田らは、イマチニブの慢性 GVHD に対する影響を多施設後方視的研究で検討した。対象症例 96 例中 CML が 51 例、PhALL が 45 例で、このうちそれぞれ 2 例、18 例が移植後に 3 ヶ月以上にわたってイマチニブの投与を受けていた。移植からイマチニブ開始までの期間の中央値は 65 日(範囲 13~219 日)で、イマチニブの投与期間の中央値は 170 日(範囲 115~1284 日)であった。慢性 GVHD の発症頻度はイマチニブ投与群で 41.1%、非投与群で 71.3%、広範型慢性 GVHD の発症頻度はイマチニブ投与群で 22%、非投与群で 53% といずれも有意差が見られた。多変量解析ではイマチニブの投与(時間依存性変数)と臍帯血移植が慢性 GVHD 発症に対する独立して有意な因子として同定された。同種造血幹細胞移植後のイマチニブの投与によって慢性 GVHD の発症率が低下する可能性が示唆された。その機序として線維化の抑制以外にイマチニブによる直接的な免疫抑制効果も考えられる。

宮本らは、HHV6 脳炎の発症に関する研究を行い、HHV6 脳脊髄炎は再移植としての臍帯血ミニ移植患

者に高い発症率を認めた。複数回の移植であること、臍帯血中のリンパ球が免疫学的に未熟であること等が原因と考えられる。ガンシクロビルとフォスカビルの併用投与は有効ではあるが、神経学的後遺症は遅延する傾向を認めた。従って、移植後早期からの HHV6 モニタリングおよび早期治療介入または予防的投与が必要と考えられた。

中尾らは、治療抵抗性の重症再生不良性貧 3 例に対して、アテムツズマブを用いた前処置後、HLA 一致非血縁ドナーから骨髄移植を行った。2 例は day 30 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たためドナーリンパ球輸注 (DLI) を行ったところ完全キメラが得られた。残る 1 例は day 30 で 90%みられたドナー型 T 細胞が day 60 に約 40%まで低下し、day 180 ではほぼレシピエント型となった。血球数は安定していたため、DLI は行わずに経過を観察したところ、ドナー型細胞の比率が自然に増加した。移植片対宿主病 (GVHD) は DLI 後も含めて 3 例とも発症していない。アテムツズマブを用いた移植では GVHD のリスクは低い、T 細胞混合キメラになりやすいため、T 細胞のキメリズムを頻回にモニターする必要がある。

宮村らは、鉄過剰症の研究を行い、血清フェリチン値は、鉄過剰のみならず、炎症、腫瘍、肝疾患等の多くの病態で高値を示し、移植後において必ずしも鉄過剰症の指標とはいえない。鉄過剰状態でトランスフェリンの鉄結合能を超えた鉄は、他の血清蛋白質と結合するようになり、Non-transferrin bound iron (NTBI) と称され、組織に有害に働く。この NTBI は鉄過剰症の有用な指標といわれている。本研究では移植後の患者のフェリチンと NTBI を同時に測定したところ、高い相関を認め、移植後においても、血清フェリチン値は鉄過剰症のマーカーとなることを明らかにした。また鉄過剰は移植後長期生存者の肝障害、糖尿病に関与することを明らかにした。

千葉らは、今回の医師主導治験では、非血縁者間移植の場合、血清レベル照合で HLA が完全一致していることが条件とされ、移植適応があるにも

関わらず、この条件を満たす非血縁者ドナーが見つからない患者は依然として少なからず存在する。今後はより HLA 合致度の低い非血縁者ドナーからの移植が検討される必要があると思われた。一方、新たな移植片の開拓も求められることが痛感された。臍帯血造血幹細胞増幅技術開発は、その一端である。我々はこれまでに、免疫不全マウスへの移植実験などにより、臍帯血中の造血幹細胞および未分化造血前駆細胞の試験管内増幅が可能であることを示してきた。この知見に基づいて、筑波大学附属病院内に設置された細胞プロセッシング・ファクトリー (CPF) での臨床試験用 GMP 基準書の作成を行い、製品標準書と製造管理・衛生管理・品質管理の 3 基準書において GMP 関連書式の整備を筑波大学 CPF での使用に適した形式として整備した。

D. 考察

骨髄移植などの造血幹細胞移植では、抗癌剤の投与量を骨髄以外の臓器に重篤な障害の発生する一歩手前の極量まで増量させる、あるいは TBI を併用するなどの、いわゆる骨髄破壊的な移植前治療を行い、それに引き続いて正常な造血幹細胞を経静脈的に輸注する。造血幹細胞はやがて骨髄に定着し、正常な造血機能を再構築する。HLA が完全又はほぼ一致した正常ドナーの幹細胞を用いる同種移植の最大の障害は、患者側の細胞がドナー細胞を攻撃する「移植片拒絶」や、生着したドナー由来細胞が患者側の細胞を攻撃する「GVHD」である。特に再生不良性貧血に対する移植では顕著となる。急性 GVHD の典型例では、白血球の増加がみられる移植後 14~21 日頃に、最初皮疹が出現し、次いで胆汁うっ滞性の肝障害や水様性の下痢が生ずる。GVHD の治療適応は原則として重症度 grade II 以上が対象となるが、種々の臨床的所見を総合的に判断して決定される。再生不良性貧血に対する移植では、シクロホスファミドと全身放射線照射 (TBI) が移植前処置法として広く用いられている。また、免疫抑制作用の強化を目的として、抗胸腺免疫グロブリン (ATG) が移植前治療に

併用される。しかしながら、頻回輸血による鉄過剰症に伴う心、肝などの臓器機能障害を持つ症例が多い輸血依存性の再生不良性貧血患者においては、毒性の強いシクロホスファミドの投与量とTBIの照射量による前処置関連毒性が懸念される。ATGを用いた場合には製品にロット間のばらつきがあることや、T細胞だけを抑制することによって生じるEBウイルス感染によるPTLDのリスクが高くなることが最大の欠点である。

アレムツズマブは、リンパ球枯渇による強力な免疫抑制作用を有し、同種造血幹細胞移植において、前処置に用いる他の抗癌剤と併用することによって、まず移植直後に患者のリンパ球を完全に抑制することにより、ドナーの移植片の拒絶を抑制する。更に本剤はその後も長期にわたって有効血中濃度を維持するため、やがて患者体内で増え始めるドナーのリンパ球も抑制することによって重症GVHDの発症を予防することが可能と考えられ、移植治療成績の改善が期待できる。また、CD52に対するモノクローナル抗体である本剤は、ロット間の品質が安定していることや、T細胞のみならずB細胞も抑制することから、ATGと比較してPTLDのリスクが低いことが報告されており、同種造血幹細胞移植の安全性を高めることに大きく寄与することが期待されている。海外においては、再生不良性貧血を含む造血器疾患を対象として、本剤を用いた同種造血幹細胞移植成績が報告されており、移植片拒絶及び重症GVHD予防に対する有効性が示されている。

移植片拒絶及びGVHDを確実に抑制することは移植成功の鍵を握る一方で、強力に免疫抑制を行うことによる日和見感染症が懸念される。時に致死的な結果となることから、神田らあるいは宮本らが示したように移植後の確実な感染症対策は重要である。また、中尾らの研究でも示されたように、免疫抑制剤の中には、T及びB細胞のみならずNK細胞の回復に影響を与える可能性がある薬剤があることから、GVL効果と免疫抑制剤の投与量調整については更なる検討を行う必要があると思われた。GVL効果だけでは移植後再発を防ぐこと

は困難であり、宮村らの研究で示されたようにMRDを移植前に確実に抑えることが重要であると考えられた。また、高上らによる検討は、臨床結果に対する基礎科学の側面からの根拠として、アレムツズマブのみならず、将来の移植領域における適応症に対して利用することが有用であると考えられる。

本研究は、第I/II相多施設共同医師主導治験として実施されている。免疫抑制治療が無効であった輸血依存性の生不良性貧血患者を対象に、シクロホスファミド(25 mg/kg、4日間)、リン酸フルダラビン(30 mg/m²、6日間)に加えて、アレムツズマブを患者体重あたり0.16あるいは0.2 mg/kgを6日間併用(移植8日前から3日間)した(HLA一致血縁ドナー以外からの移植の場合は全身放射線照射(2Gyを1日)を追加)。本治験の主要評価項目は移植後60日以内の生着不全およびグレードII以上の急性GVHDの発症率である。平成21年3月現在、第I相及びII相全体で15例が登録されている。これまでに1例を除く全例で主要評価項目の要件を満たし、アレムツズマブによる移植片拒絶及びGVHDの抑制効果が示唆されている。また、第II相の実施と並行して、第I相から得られた治験結果に基づく早期承認申請の可能性を相談するため、平成20年8月に医薬品医療機器総合機構と対面助言が実施された。その結果、「第II相部分の成績も重要な位置づけを占めることが予想され、今後得られる試験成績を逐次精査した上で、承認申請について再度検討する」旨の助言を受け、本治験データを更に蓄積するとともに、承認申請に耐えうる質の高いデータを継続して収集するよう努める。また、医師主導治験では、モニタリング、症例報告書の固定あるいは次相への移行が、企業治験と比較して時間を要する傾向にある。これは、あらゆる治験関連業務を自ら治験を実施するものである治験責任医師が行わねばならないことだけではなく、症例報告書で収集されるデータ量の多さがあげられる。したがって、今後移植領域での医師主導治験を実施する場合にあたっては、収集すべきデータを取捨選択し、

効率的なデータ収集方法を考慮する必要がある。
また、本領域に共通した症例報告書或いはデータベースなどを標準化することによって、試験の効率化については試験期間短縮を図る必要があると考
える。

E. 結論

医師主導治験からの結果から、アレムツズマブは、同種造血幹細胞移植において移植片拒絶及び重症 GVHD を予防するために有効な薬剤であることが示唆されている。移植前処置として ATG が用いられる再生不良性貧血では、ATG に代わってアレムツズマブを使用することにより、PTLD のリスクを低くし、更に、移植前治療に用いられる抗癌剤の投与量や TBI の照射量を減らすことによって移植関連毒性を軽減させるなど、同種造血幹細胞移植をより安全に施行するために重要な薬剤として期待され、わが国の医療水準の向上に寄与する、また、治験関連文書や手順の標準化を図ることによって、今後の造血幹細胞移植における臨床研究の発展に貢献すると考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

- 1) Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Asano-Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. Scand J Infect Dis. 42: 231-233, 2010.
- 2) Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. What is the upper age limit for performing

allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. Bone Marrow Transplant. 46: 619-620, 2011.

- 3) Tanimoto T, Uchida N, Kodama Y, Teshima T, Taniguchi S. Safety of workers at the Fukushima Daiichi nuclear power plant. Lancet. 2011.

※研究分担者分は分担報告書に準ずる

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

患者背景及び移植後の経過

・登録状況:15例

・第I相及び第II相パートの有効性

– 1例を除き、移植後60日以内に移植片拒絶及びグレードII以上のGVHDは認められていない

用量 (mg/kg)	生着 (好中球数 500以上)	急性GVHD (グレード2以上)	生存 (移植後60日)
0.20	3	0	3
0.16	12 (二次不生着: 1例)	0	11 (死亡: 1例)

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

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法の開発を意図した 多施設共同医師主導治験に関する研究

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

研究要旨：白血病に対する同種造血幹細胞移植後は、慢性移植片対宿主病 (GVHD) の発症によって白血病の再発率が低下することが知られている。しかし、非腫瘍性疾患である再生不良性貧血に対する同種移植においては慢性 GVHD の発症は患者の QOL を害するばかりであり、利益はない。我々はチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが TGF- β や PDGF-R 経路の抑制を介して慢性 GVHD 発症率を低下させるのではないかと仮説を立て、関東造血細胞移植グループの多施設共同後方視的研究として解析したところ、移植後のイマチニブの投与が慢性 GVHD の発症頻度を低下させる独立して有意な因子であることがわかった。今後、慢性 GVHD の予防薬としての前方視的試験の実施が望まれる。

A. 研究目的

白血病に対する同種造血幹細胞移植後は、慢性移植片対宿主病 (GVHD) の発症によって白血病の再発率が低下することが知られている。しかし、非腫瘍性疾患である再生不良性貧血に対する同種移植においては慢性 GVHD の発症は患者の QOL を害するのみである。慢性 GVHD で認められる線維化は TGF- β や PDGF-R 経路の活性化との関連が示唆されているが、イマチニブはチロシンキナーゼ阻害剤としてこれらの経路を阻害する。実際、ステロイド不応性の慢性 GVHD に対するイマチニブの有効性が既に報告されている。そこで、我々はイマチニブが TGF- β や PDGF-R 経路の抑制を介して慢性 GVHD 発症率を低下させるのではないかと仮説を立て、関東造血細胞移植グループの多施設共同後方視的研究として解析を行った。

B. 研究方法

関東造血細胞移植グループの 8 施設の多施設共同後方視的研究として、これらの施設で 1999 年から 2009 年の間に慢性骨髄性白血病 (CML) あるいはフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (PhALL) に対して同種造血幹細胞移植を行い、移植後 100 日の時点で無病生存中であった 96 症例の臨

床データを回収した。慢性 GVHD の累積発症率は、再発や慢性 GVHD 非発症死亡を競合リスクとして扱って解析した。

C. 研究結果

96 症例中 CML が 51 例、PhALL が 45 例で、このうちそれぞれ 2 例、18 例が移植後に 3 ヶ月以上にわたってイマチニブの投与を受けていた。移植からイマチニブ開始までの期間の中央値は 65 日 (範囲 13~219 日) で、イマチニブの投与期間の中央値は 170 日 (範囲 115~1284 日) であった。

慢性 GVHD の発症頻度はイマチニブ投与群で 41.1%、非投与群で 71.3%、広範囲慢性 GVHD の発症頻度はイマチニブ投与群で 22%、非投与群で 53% といずれも有意差が見られた。

多変量解析ではイマチニブの投与 (時間依存性変数) と臍帯血移植が慢性 GVHD 発症に対する独立して有意な因子として同定された。

D. 考察

同種造血幹細胞移植後のイマチニブの投与によって慢性 GVHD の発症率が低下する可能性が示唆された。その機序として線維化の抑制以外にイマチニブによる直接的な免疫抑制効果も考えられる。

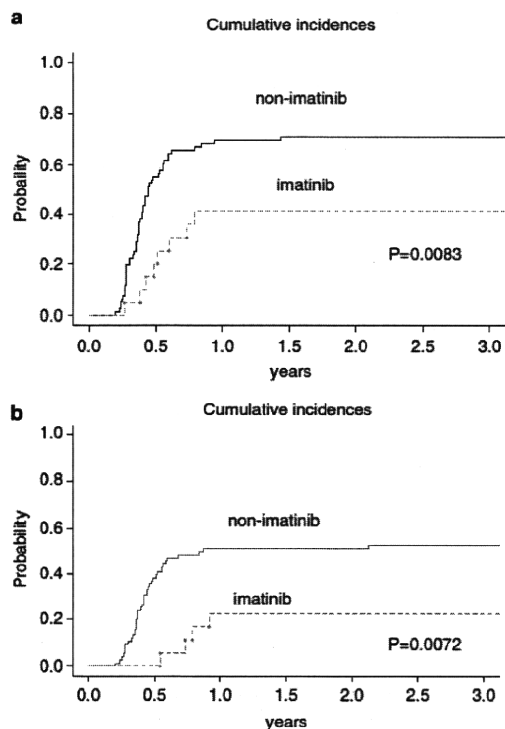


Figure 1 Cumulative incidences of chronic GVHD (a) and extensive chronic GVHD (b) grouped according to the use of imatinib after stem cell transplantation.

E. 結論

イマチニブが慢性 GVHD の予防薬として役立つかもしれない。今後、再生不良性貧血などの他の疾患を含めた前方視的試験の実施が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1) Hideki Nakasone, Yoshinobu Kanda, Hiroataka Takasaki, Chiaki Nakaseko, Toru Sakura, Shin Fujisawa, Akira Yokota, Shingo Yano, Kensuke Usuki, Atsuo Maruta, Daijiro Abe, Takumi Hoshino, Satoshi Takahashi, Heiwa Kanamori, Shinichiro Okamoto on behalf of the Kanto Study Group for Cell Therapy. Prophylactic impact of tyrosine kinase inhibitor administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft versus host disease in patients with Philadelphia

chromosome-positive leukemia. *Leukemia* 24:1236-1239, 2010

2) Kiriko Terasako, Ken Sato, Miki Sato, Shun-ichi Kimura, Hideki Nakasone, Shinya Okuda, Shinichi Kako, Yukie Tanaka, Rie Yamazaki, Kumi Oshima, Aki Tanihara, Takakazu Higuchi, Junji Nishida, Yoshinobu Kanda. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology* 15:165-169, 2010

3) Yoshinobu Kanda, Takuya Yamashita, Takehiko Mori, Toshiro Ito, Kenji Tajika, Shinichiro Mori, Toru Sakura, Masamichi Hara, Kinuko Mitani, Mineo Kurokawa, Koichi Akashi, and Mine Harada. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus infection after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 45:1325-1332, 2010

4) Yukie Tanaka, Hideki Nakasone, Rie Yamazaki, Ken Sato, Miki Sato, Kiriko Terasako, Shun-ichi Kimura, Shinya Okuda, Shinichi Kako, Kumi Oshima, Aki Tanihara, Junji Nishida, Toshiaki Yoshikawa, Tetsuya Nakatsura, Haruo Sugiyama, Yoshinobu Kanda. Single-cell analysis of the T cell receptor repertoire of HLA-A*2402 restricted HTLV-I Tax-specific cytotoxic T cells in adult T-cell leukemia/lymphoma patients treated with allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Research* 70:6181-6192, 2010

5) Shun-ichi Kimura, Kumi Oshima, Ken Sato, Miki Sato, Kiriko Terasako, Hideki Nakasone, Misato Kikuchi, Shinya Okuda, Shinichi Kako, Rie Yamazaki, Yukie Tanaka, Aki Tanihara, Junji Nishida, Yoshinobu Kanda. Retrospective Evaluation of the area over

- the neutrophil curve index to predict early infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16:1355-1361, 2010
- 6) Kumi Oshima, Tsuyoshi Takahashi, Takehiko Mori, Tomohiro Matsuyama, Kensuke Usuki, Yuki Asano-Mori, Fumio Nakahara, Shinichiro Okamoto, Mineo Kurokawa, Yoshinobu Kanda. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transplant Infectious Disease* 12:421-427, 2010
- 7) Shinichi Kako, Satoshi Morita, Hisashi Sakamaki, Hiroyasu Ogawa, Takahiro Fukuda, Satoshi Takahashi, Heiwa Kanamori, Makoto Onizuka, Koji Iwato, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Taiichi Kyo, Toru Sakura, Itsuro Jinnai, Jin Takeuchi, Yasushi Miyazaki, Shuichi Miyawaki, Kazunori Ohnishi, Tomoki Naoe, Yoshinobu Kanda. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 25:259-265, 2011
- 8) Fusako Waki, Kazuhiro Masuoka, Takahiro Fukuda, Yoshinobu Kanda, Mika Nakamae, Kimikazu Yakushijin, Katsuhiko Togami, Kaichi Nishiwaki, Yasunori Ueda, Fumio Kawano, Masaharu Kasai, Koji Nagafuji, Maki Hagihara, Kazuo Hatanaka, Masafumi Taniwaki, Yoshinobu Maeda, Naoki Shirafuji, Takehiko Mori, Atae Utsunomiya, Tetsuya Eto, Hitoshi Nakagawa, Makoto Murata, Toshiki Uchida, Hiroatsu Iida, Kazuaki Yakushiji, Takuya Yamashita, Atsushi Wake, Satoshi Takahashi, Yoichi Takaue, Shuichi Taniguchi. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of 80 adult patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (in press)
- 9) Hidenori Wada, Kiriko Terasako, Yurika Kamiya, Miki Sato, Shun-ichi Kimura, Shinya Okuda, Shinichi Kako, Rie Yamazaki, Kumi Oshima, Junji Nishida, Masato Moriguchi, Chihiro Terai, Yoshinobu Kanda. Immune recovery after autologous peripheral blood stem cell transplantation without in vitro graft manipulation for refractory systemic lupus erythematosus. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
- 10) Hideki Nakasone, Phan Binh, Rie Yamazaki, Yukie Tanaka, Kana Sakamoto, Masahiro Ashizawa, Miki Sato, Kiriko Terasako, Shun-ichi Kimura, Misato Kikuchi, Shinichi Kako, Shinya Okuda, Kumi Oshima, Aki Tanihara, Junji, Nishida, Yasunori Abe, Yoshinobu Kanda. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood* (in press)

学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

アレムツズマブを含む前処置で移植を受けた再生不良性貧血患者における T細胞混合キメラの意義

研究分担者 中尾 眞二 金沢大学医薬保健学域医学系細胞移植学 教授

研究要旨：治療抵抗性の重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia: SAA）3例に対して、アレムツズマブを用いた前処置後、HLA一致非血縁ドナーから骨髄移植を行った。2例は day 30 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たためドナーリンパ球輸注（DLI）を行ったところ完全キメラが得られた。残る1例は day 30 で 90%みられたドナー型 T 細胞が day 60 に約 40%まで低下し、day 180 ではほぼレシピエント型となった。血球数は安定していたため、DLI は行わずに経過を観察したところ、ドナー型細胞の比率が自然に増加した。移植片対宿主病（GVHD）はDLI後も含めて3例とも発症していない。アレムツズマブを用いた移植ではGVHDのリスクは低いが、T細胞混合キメラになりやすいため、T細胞のキメリズムを頻回にモニターする必要がある。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia: SAA）に対するもっとも有用な治療方法であるが、非血縁ドナーからの移植では、拒絶や移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）のリスクが高いため、移植後の生存率は70%程度に留まっている。ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体であるアレムツズマブは、強力な GVHD 抑制作用を有することから、SAA のような良性疾患に対する移植前処置薬として注目されており、医師主導臨床試験としてその有用性が検討されている。一方、アレムツズマブは生体内での T 細胞除去作用が非常に強いいため、移植後に拒絶や混合キメラが起こる可能性がある。そこで、当科で臨床試験にエントリーした3症例を対象としてアレムツズマブ移植後のキメリズムを解析し、造血能との関係を検討した。

B. 研究方法

免疫抑制療法や蛋白同化ステロイドが無効であった SAA3 例に対して、臨床試験のプロトコールに従い、day-10 から day-5 までアレムツズマブ 16 mg/kg、フルダラビン 30 mg/m²・シクロフォスファ

ミド 25 mg/m²を day-6 から day-3、全身放射線照射 2 Gy を day-1 に投与したのち、HLA一致非血縁ドナーからの骨髄移植を行った。患者背景は以下の通りであった。

症例	年齢・性別	移植までの期間	HLA一致度	血液型	移植細胞数
1	44/M	5年10ヶ月	一致	副不適合	2.8 x10 ⁸ /kg
2	26/F	11年7ヶ月	血清型 6/6、 DNA型 5/6	副不適合	3.0 x10 ⁸ /kg
3	21/F	2年8ヶ月	一致	主不適合	5.2 x10 ⁷ /kg

移植後 T 細胞のキメリズムを性染色体の FISH または STR マーカーを用いて検索した。

C. 結果

症例 1、2 は day 30 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たため、ドナーリンパ球輸注（donor leukocyte infusion: DLI、症例 1 では 10⁶/kg、症

例 2 では $0.5 \times 10^6/\text{kg}$) を行ったところ、完全キメラが得られ、血液所見も血小板数が 10 万弱とやや低値であることを除いて正常化した。症例 3 は day 30 で 90%みられたドナー型 T 細胞が day 60 に約 40%まで低下し、day 180 ではほぼホスト型となった。顆粒球は終始 100%ドナー型であった。血球数は安定していたため、DLI は行わずに経過観察していたところ、ドナー型細胞の比率は自然に増加してきている。GVHD は、DLI 後も含め、3 例とも発症していない。

D. 考察

骨髄移植後の混合キメラ状態に対しては、免疫抑制剤の漸減・中止や DLI の施行が一般的である。しかし、SAA に対する移植後混合キメラの場合は、免疫抑制を逆に強めることによりレシピエント由来 T 細胞が抑制され、造血能を回復する例が報告されている。今回の 3 症例では、2 例が少量の DLI によってドナーキメリズムを達成し、1 例は、経過観察のみによってレシピエント T 細胞の割合が減少しつつある。3 症例では、いずれも混合キメラではありながら、造血能は比較的良好に保たれていた。したがって、アレムツズマブを用いた移植後に T 細胞の混合キメラ状態が見られたとしても、造血能が安定している限り、GVHD を誘発するリスクのある DLI を急ぐ必要はなく、経過をみるだけで良い可能性がある。

E. 結論

アレムツズマブは、SAA に対して非血縁ドナーからの移植を安全に行う上で有用な薬剤であるが、T 細胞キメリズムを頻回にモニターする必要がある。

F. 健康危篤情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishiyama K, Okumura H, Yamazaki H, Kondo Y,

Waseda Y, Kotani T, Takami A, Nakao S. Intensive chemotherapy for a relapsed ALL patient who received living-donor lobar lung transplantation. Bone Marrow Transplant, 2011

2) Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. Bone Marrow Transplant, 2011

3) Ueki T, Sumi M, Sato K, Shimizu I, Akahane D, Ueno M, Ichikawa N, Nakao S, Kobayashi H. Reduced-intensity cord blood transplantation without prior remission induction therapy induces durable remission in adult patients with relapsed acute leukemia after the first allogeneic transplantation. Eur J Haematol 86: 268-71, 2011

4) Ishiyama K, Yamazaki H, Senda Y, Yamauchi H, Nakao S. Leuconostoc bacteremia in three patients with malignancies. J Infect Chemother, 2010

5) Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant, 2010

6) Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, Nakao S. Mycophenolic Acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: a possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen. Biol Blood Marrow Transplant 17: 205-13, 2011

- 7) Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. Bone Marrow Transplant 46: 238-43, 2011
- 8) Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A. TGF-β-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. Nature 463: 676-80, 2010

2. 学会発表

- 1) Loss of HLA class-I expression in leukemic cells relapsed after HLA-matched and mismatched SCT. Kondo Y, Katagiri T, Hosokawa K, Ohata K, Ishiyama K, Yamazaki H, Takami A, Nakao S. 第72回日本血液学会学術集会、2011年9月25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

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

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法の開発を意図した
多施設共同医師主導治験に関する研究

研究分担者 宮本 敏浩 九州大学病院血液腫瘍内科 講師

研究要旨：同種造血幹細胞移植の長期予後を改善するためには、移植後免疫不全状態における感染症の予防と治療が重要課題である。我々は同種造血幹細胞移植後症例における human herpesvirus (HHV)-6 関連脳脊髄炎の発症頻度と危険因子に関して解析を行った。

A. 研究目的

再生不良性貧血に代表される造血不全や白血病など造血器腫瘍に対する根治的治療法の一つとして同種造血幹細胞移植療法が確立されつつある。同種造血幹細胞移植では、移植前処置、移植片対宿主病発症抑制のための免疫抑制剤投与、移植片対宿主病およびその治療等のため免疫不全状態となり、移植後の日和見感染症が問題となる。さらに近年、アレムツズマブ等を用いた移植前処置の改良により HLA 不一致移植も可能となる反面、移植後の日和見感染症がさらに重要な問題となっている。human herpesvirus (HHV)-6 の再活性化は同種移植後の約 50% の患者に認められる合併症であり、時に HHV6 脳脊髄炎を発症して致死的となり得る。そこで、我々は当院で施行した同種造血幹細胞移植症例における HHV6 脳脊髄炎の発症頻度、危険因子、およびその予後について解析した。

B. 研究方法

2002 年 1 月から 2009 年 10 月の間に九州大学病院無菌治療部で同種造血幹細胞移植を行った患者 228 例を対象とし、後方視的に解析を施行した。HHV6 脳脊髄炎の診断は、脳脊髄液より HHV6 ウィルス DNA が PCR 法で直接検出された症例は確定例とした。また、血小板減少や全身状態不良等のために脳脊髄液が採取できない症例では、短期記憶障害など典型的な HHV6 脳脊髄炎症状を呈する、末梢血より HHV6 ウィルス DNA が検出される、MRI に

て辺縁系に高信号を呈する、以上の 3 項目中 2 項目を満たした場合は HHV6 脳脊髄炎と診断した。

C. 研究結果

同種造血幹細胞移植を施行した 228 例中 13 例 (5.7%) において HHV6 脳脊髄炎と診断した。HHV6 脳脊髄炎発症群と未発症群との間に、患者背景として年齢、性、原疾患には有意差は認めなかった。

移植ソース別では臍帯血移植 51 例中 8 例 (15.7%) に HHV6 脳脊髄炎の発症を認め、血縁者間末梢血幹細胞移植 (2.8%)、血縁者間骨髓移植 (0%) および非血縁者間骨髓移植 (3.3%) と比較して有意に高率であった (表 1)。ドナー・レシipient間の HLA 一致度では、完全一致では HHV6 脳脊髄炎発症頻度は 2.3% であったが、HLA 一座不一致では 8.5%、二座以上不一致では 11.5% と、HLA 不一致度が増すにつれて、HHV6 脳脊髄炎の発症率は上昇し

Table 1

	Total	HHV6 (+)	HHV6 (-)	p-value
	228	13	215	
Graft				
Related-PB	71	2 (2.8%)	69	0.0005
Related-BM	15	0 (0%)	15	
Unrelated-BM	91	3 (3.3%)	88	
CB	51	8 (15.7%)	43	
HLA match				
≤4/6	52	6 (11.5%)	46	0.012
5/6	47	4 (8.5%)	43	
6/6	129	3 (2.3%)	126	
Times of HSCT				
1 st	169	6 (3.6%)	163	0.018
2 nd & 3 rd	59	7 (11.9%)	52	
Conditioning				
Conventional	133	4 (3.0%)	129	0.038
Reduced	95	9 (9.5%)	86	

た(表1)。移植回数別の検討では、初回移植でのHHV6脳脊髄炎発症率は3.6%であるのに対し、複数回移植後では11.9%と高率であった。移植前処置では、骨髄破壊的前処置での発症率3.0%に対し、骨髄非破壊的前処置では9.5%であった。多変量解析では、HHV6脳脊髄炎発症の危険因子としては、複数回移植での臍帯血移植が最も重要であり、その発症率は28.6%と高率であった。

HHV6脳脊髄炎を発症した13例の解析では、8例が臍帯血移植、3例が非血縁骨髄移植、2例が血縁末梢血幹細胞移植であった。6例が初回移植で7例が複数回移植であった。HHV6脳脊髄炎を発症したのは、移植後中央値23日(範囲14-614日)で、大多数が移植後生着の時期にあった。発症時に10例で活動性のGVHDを認めており、うち7例でステロイド治療の介入が行われていた。13例中9例においてガンシクロビルとフォスカビルの併用投与が行われ、1例でガンシクロビル単独、2例でフォスカビルの単独投与が施行された。予後は、1例がHHV6脳脊髄炎発症直後に治療介入なしに死亡され、9例が脳脊髄炎以外の原因で死亡された。4人が生存しているが、そのうち3例は神経学的後遺症が残存した。

D. 考察

HHV6脳脊髄炎は再移植としての臍帯血ミニ移植患者に高い発症率を認めた。複数回の移植であること、臍帯血中のリンパ球が免疫学的に未熟であること等が原因と考えられる。ガンシクロビルとフォスカビルの併用投与は有効ではあるが、神経学的後遺症は遅延する傾向を認めた。従って、移植後早期からのHHV6モニタリングおよび早期治療介入または予防的投与が必要と考えられた。

E. 結論

本研究の結果から、複数回の再移植として施行する臍帯血移植がHHV6脳脊髄炎発症の危険因子であることがわかった。今後はHHV6脳脊髄炎発症リスクの高い症例に対しては抗ウイルス薬の予防的投与を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Numata A, Miyamoto T, et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. Bone Marrow Transplant 45(2):311-316, 2010.
- 2) Mori Y, Miyamoto T, et al. High incidence of false-positive Aspergillus galactomannan test in multiple myeloma. AM J Hematol 85(6):449-51, 2010
- 3) Mori Y, Miyamoto T, et al. High incidence of HHV6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 16(11):1596-1602, 2010.
- 4) Kamimura T, Miyamoto T, et al. Role of autotransplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia patients in remission: Fukuoka BMT Group observations and a literature review. Bone Marrow Transplant, in press
- 5) Kikushige Y, Miyamoto T, et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. Cell Stem Cell 7(6):708-717, 2010

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

東海地区における対象症例リクルートと治験の実施

—同種造血幹細胞移植後の血清フェリチンおよび Non-transferrin bound iron の検討—

研究分担者 宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科部長

研究要旨：造血幹細胞移植患者は、赤血球輸血により鉄過剰症を発症するリスクが高く、移植後も高フェリチン血症が持続することが知られている。血清フェリチン値は、鉄過剰のみならず、炎症、腫瘍、肝疾患等の多くの病態で高値を示し、移植後において必ずしも鉄過剰症の指標とはいえない。鉄過剰状態でトランスフェリンの鉄結合能を超えた鉄は、他の血清蛋白質と結合するようになり、Non-transferrin bound iron (NTBI) と称され、組織に有害に働く。この NTBI は鉄過剰症の有用な指標といわれている。本研究では移植後の患者のフェリチンと NTBI を同時に測定したところ、高い相関を認め、移植後においても、血清フェリチン値は鉄過剰症のマーカーとなることを明らかにした。また鉄過剰は移植後長期生存者の肝障害、糖尿病に関与することを明らかにした。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後患者における血清フェリチン値ならびに NTBI 値を測定し、相関を検討する。臨床情報との関連について解析を行い、鉄過剰症のリスクファクターを検討する。

B. 研究方法

対象は 1998 年 1 月から 2009 年 5 月に名古屋第一赤十字病院において初回同種造血幹細胞移植術を施行し、寛解状態で 100 日以上生存し、2009 年 8 月から 2010 年 3 月に外来を受診した成人血液疾患患者 116 例とした。患者に同意を取得後、血清フェリチン値ならびに NTBI 値を測定し、臨床情報との関連の解析を行った。患者背景は表に示す。血清フェリチン 1000 ng/ml 以上を鉄過剰症と定義した。相関関係は Spearman's rank correlation test を用い検討し、高フェリチン血症に関与する因子の解析には Fisher's exact test および Mann-Whitney test を用いて行った。

表 1

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P-Value
Median age (range), years	40 (17-65)	31 (19-63)	0.32
Median time since HCT (range), days	1285 (166-3960)	1256 (134-4213)	0.80
Females	34 (51%)	22 (45%)	0.58
Diagnosis			0.87
Acute leukemia/MDS	44 (66%)	33 (67%)	
AA	5 (7%)	9 (18%)	
Others*	18 (27%)	7 (14%)	
Disease risk			0.99
High	24 (36%)	18 (37%)	
Low	43 (64%)	31 (63%)	

*Others: CML, 16; Non-Hodgkin lymphoma, 4; PNH, 3; MM, 1; CAEBV, 1

表 2

Characteristic	Serum Ferritin ≤1000 ng/ml (n=67)	Serum Ferritin >1000 ng/ml (n=49)	P-Value
Conditioning regimen			0.31
Myeloablative	44 (66%)	37 (76%)	
Reduced intensity	23 (34%)	12 (24%)	
Stem cell source			0.36
BM	54 (81%)	35 (71%)	
PB	8 (12%)	10 (20%)	
CB	5 (7%)	4 (8%)	
HLA disparity, match	59 (88%)	40 (82%)	0.22
GVHD prophylaxis			0.71
CsA base	30 (45%)	20 (41%)	
FK base	37 (55%)	29 (59%)	