

study.” Blood (in press)

3. Yamazaki R, Nakasone H, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura S, Okuda S, Kako S, Tanaka Y, Tanihara A, Oshima K, Nishida J, Kanda Y.  
“Recurrence of monoclonal gammopathy associated with donor-derived myelodysplastic syndrome after cord blood stem cell transplantation.”  
Experimental Hematology 39:1119-1123,2011
4. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura S, Okuda S, Kako S, Oshima K.  
“Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing total body irradiation: A decision analysis.”  
Bone Marrow Transplantation  
48:1145-1147,2011
5. Wada H, Terasako K, Kamiya Y, Sato M, Kimura S, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Moriguchi M, Terai C, Kanda Y.  
Immune recovery after autologous peripheral blood stem cell transplantation without in vitro graft manipulation for refractory systemic lupus erythematosus.  
Bone Marrow Transplantation  
46:1450-1454,2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部／造血細胞移植情報管理・生物統計学講座 准教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤（MMF および foscarnet）の使用状況を、日本造血細胞移植学会の移植全国登録とあわせて把握することが本研究の目的である。昨年度までの血縁者間移植での調査に引き続き、本年度は非血縁者間造血幹細胞移植での免疫抑制剤 Mycophenolate mofetil (MMF)の使用状況を調査した。本邦の非血縁者間移植で MMF は 877 例に使用されていた。調査年度が異なるため直接の比較はできないが、以前の調査で血縁移植における MMF 使用例が 314 例であったことと対比すると、非血縁移植での MMF の高いニーズが考えられた。投与目的別では、GVHD 予防が 463 例、急性 GVHD 治療が 242 例、慢性 GVHD 治療が 111 例、その他の混合目的が 45 例と幅広い目的で使用されていた。欠損項目や矛盾点の問い合わせ中で治療効果の解析は今後実施予定であるが、MMF は本邦の造血細胞移植領域で高いニーズがあることが判明した。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法である。しかしながら一方で、治療関連合併症による移植関連死亡が一定の割合で発生する。GVHD や感染症に対しては、数種類の保険承認薬が存在するが、既存の承認薬のみですべての GVHD や感染症がコントロールできるわけではなく、これら合併症により生命が失われることも稀ではない。こういった一連の合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、更には治癒をもたらす可能性のある移植治療の適応疾患の拡大が可能となる。

GVHD の予防・治療薬および難治性ウイルス感染症の領域では、本邦では未承認でも海外では幅広く使用されている薬剤があり、これらを日本でも使用できるようにする必要がある。本邦でも個人輸入や適応外使用などによって使用されている例がある。厚生労働省は、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差があるため我が国独自のエビデンスを求めており、これを把握して集計・解析することが保険承認をめざす第一歩となる。

本研究の目的は、これらの薬剤のうち特に重要性の高い免疫抑制剤 MMF と抗ウイルス剤 foscarnet について、我が国での使用実態および効果・有害事象を後方視的に把握することである。さらに、製造企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、他の分

担研究者の研究成果とともに、海外論文などの客観的データとあわせて、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認取得を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。これらの薬剤が我が国でも承認されれば、難治性血液腫瘍に対する有効な治療法の確立につながり、国民の健康に資することになる。またこの研究を通じて、移植領域に必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設である。昨年度までの血縁者間移植での調査に引き続き、本年度は非血縁者間造血幹細胞移植での免疫抑制剤 Mycophenolate mofetil (MMF)の使用状況を調査した。各施設に対し郵送でアンケートを送付し、これまで行われた非血縁者間造血幹細胞移植に対し MMF を使用した経験の有無と症例数を調査した。使用例については、日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録されたデータを用い、移植情報の詳細を TRUMP から抽出した。TRUMP に既に MMF および foscarnet の投与歴が記録されている例は、自動的に

使用例としてアンケートに含められた。  
MMF 使用例では、以下に示す使用の詳細を調査した。

- 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等 抗生剤の使用の有無)
- 予防投与か治療的投与か、治療投与の場合対象は急性 GVHD か慢性 GVHD か
- 投与量 (1 回量、一日量)
- 投与期間
- 併用治療 (CyA、FK506、Steroid、その他)
- 有害事象の有無とその内容 (特に血球減少、消化管毒性に関して)
- 投与量変更の有無 (有害事象による・よらない)
- 治療効果 (GVHD の改善や併用薬減量)
- MMF 治療を中止したときはその理由
- MMF 治療後の原病の再発の有無
- MMF 治療後の生存・死亡

#### <倫理面への配慮>

研究計画は、文科省・厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。調査の研究計画書は、名古屋大学の倫理委員会承認を得た。その後造血細胞移植学会の全国集計データ管理委員会での承認を経て、造血細胞移植学会倫理委員会からも承認を得た。

#### C. 研究結果

本邦の非血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 103 施設で 877 例に使用されていた。男性 538 例、女性 329 例で、年齢分布は 0~74 歳 (中央値: 45 歳) であった。疾患は、急性骨髄性白血病(AML) 337 例、急性リンパ性白血病(ALL) 143 例、その他の白血病 12 例、リンパ腫 141 例、骨髄異形成症候群(MDS) 88 例、造血障害 (再生不良性貧血など) 37 例、慢性骨髄性白血病(CML) 35 例、形質細胞性腫瘍 (多発性骨髄腫含む) 17 例、EBV 関連疾患 10 例、骨髄増殖性疾患(MPD) 5 例、固形腫瘍 1 例、その他の疾患 46 例であった。MMF の投与目的は 463 例が GVHD 予防であり、242 例が急性 GVHD の治療目的、111 例が慢性 GVHD の治療目的であった。予防と急性 GVHD の治療目的で投与した例が 6 例、予防と慢性 GVHD の治療目的で投与した例が 2 例、急性 GVHD・慢性 GVHD の治療目的で投与した例が 37

例であり、これらは再投与を含む数字である。治療効果および有害事象に関しては、欠損値や矛盾データを現在問い合わせ中であり、今後集計・解析の予定である。

#### D. 考察

昨年度までに実施した MMF の血縁者間移植での投与例は 314 例であった。時期が遅い分今回の調査の方が期間が長い直接の比較はできないが、調査施設はほぼ同様であり、MMF は非血縁者間移植でより多くの投与が行われていることが明らかとなった。この理由は、非血縁者間移植の方が GVHD がより問題になるため、既存の免疫抑制剤では対応できていないことを示していると考えられる。MMF はカルシニューリン阻害剤とは別の作用機序を有するためこの目的に合致しており、このため使用例が多いと考えられる。

本研究班の成果で、以前に使用実態を調査したフォスカーネットは本邦でも保険承認されたが、MMF も日本の造血細胞移植にとって必要性の高い薬剤であることが明らかとなった。MMF の血縁者間移植における有効性と安全性は、昨年度までの研究で示されたが、非血縁者間移植における効果と有害事象の数字を示すことが必要であると考えられた。これに関しては、来年度に集計・解析予定であり、海外での成績の比較も実施する予定である。

日本造血細胞移植学会の移植全国登録を用いて、造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤の使用状況を調査することが可能になった。学会登録が本邦の造血幹細胞移植をほぼ網羅していることがこのような調査を可能にしており、この体制の維持と更なる整備・安定化が必要と考える。こうした登録制度を持つことは、企業治験を行いにくい稀少疾患や高度医療の領域での薬剤の保険承認について、アカデミックで有効性と安全性を判断できるメリットがあり、行政システムに組み入れることを検討すべきである。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『慢性GVHDに関する基礎的研究』

研究分担者 豊嶋 崇徳 九州大学病院/遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD)は移植後の長期予後と QOL に影響を及ぼす重大な合併症であるが、急性型と慢性型で病態が大きく異なっている。以前より急性 GVHD の発症には Th1 応答性が関与していることが示唆されてきたが、慢性 GVHD の発症に関与する Th 応答性は明確ではない。今回われわれは、マウスモデルを用い、慢性 GVHD の発症には Th1、Th17 応答性が関与していることを見出した。この結果は、慢性 GVHD では急性 GVHD に比較し、より幅広いエフェクター機序が関与しており、その治療抵抗性の機序の一つと考えられた。慢性 GVHD の治療法開発には Th1 のみならず、Th17 応答性の抑制まで視野にいれる必要があると考えられた。

A. 研究目的

GVHD は、移植後の長期予後と QOL に影響を及ぼす重大な合併症であるが、とくに急性 GVHD と慢性 GVHD の病態の相違など不明な点が多い。以前より、急性 GVHD は Th1 病、慢性 GVHD は Th2 病という仮説が提唱されているが、とくに後者についてはこれを疑問視する結果が集積されつつある。われわれはマウスモデルを用い、慢性 GVHD 発症に関わる Th 応答性を検討した。

B. 研究方法

MHC 適合骨髄移植モデルである B10.D2 → BALB/c モデルを用いて研究を行った。B10.D2 由来の IFN- $\gamma$ -/-マウス、IL-17A-/-マウスを作製し、ドナーとして用いた。ドナーT細胞の Th 分化は、血清サイトカインの測定、細胞内サイトカインの測定によって検討した。移植後の T 細胞は、リンパ節および GVHD 標的組織から分離した。慢性 GVHD の重症度は、皮膚スコア、体重減少、病理スコアを指標として判定した。

<倫理面への配慮>

動物実験に関して、九州大学動物実験施設での承認を得ている。

C. 研究結果

本モデルでは、骨髄移植後、皮膚、唾液腺、肺、

肝に慢性 GVHD の発症が観察された。これらの臓器に浸潤したドナーT細胞の応答性を検討したところ Th1、Th17 細胞の浸潤がみられた。次いで IL-17A-/-マウスをドナーとして移植を行ったところ、皮膚、唾液腺における慢性 GVHD の軽減がみられた。IFN- $\gamma$ -/-マウスをドナーとした場合には皮膚 GVHD の軽減がみられた。

D. 考察

慢性 GVHD の発症あるいは重症化には Th1、Th17 応答性の両者が関与していることが示された。急性 GVHD では Th1 が優位であり、慢性 GVHD の方がより幅広いエフェクター機序が関わっており、これが慢性 GVHD の治療抵抗性に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

慢性 GVHD の発症には Th1、Th17 応答性が関与していることを見出した。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植におけるミコフェノールモフェチル (MMF) 投与の急性移植片対宿主病 (aGVHD) 予防効果 (有効性と安全性) に対する多施設共同 phase II 臨床治験 』  
研究分担者 中前 博久 大阪市立大学大学院医学研究科/血液腫瘍制御学 准教授

研究要旨

血縁または非血縁ドナーからの初回同種造血幹細胞移植における急性 GVHD 予防として、血縁者間同種造血幹細胞移植では CsA+MMF 療法、非血縁は Tac+MMF 併用療法の安全性及び有用性を検討することを本研究の目的とする。対象は他の治療では治癒や長期生存が期待できないために、同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者のうち、血縁または非血縁に適切な HLA ドナーを有する移植時年齢 16 歳以上 70 歳未満の患者を対象とし、移植後 100 日以内での grade II-IV の急性 GVHD の発症頻度を主要評価項目とした非無作為化非盲検非対照多施設共同前向き臨床試験である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の予後に大きな影響を与える合併症としては GVHD、前処置毒性、細菌、真菌やウイルスなどの感染症などがあり、これらの合併症を減少させることは同種造血幹細胞移植の予後に大きな改善につながる。急性 GVHD 予防にはカルシニューリン+短期 MTX 併用療法が標準的な予防法として広く行われている。しかしながら、MTX 投与は重症消化管粘膜毒性の発生頻度が多く、また生着遅延の可能性も示唆されており、こうした問題を背景に、近年、MMF を用いた GVHD 予防が施行されるようになってきている。MMF の投与量、投与期間は既報告により様々であるが、いずれも同種造血幹細胞移植における MMF 投与の安全性と従来の免疫抑制療法とおおむね同等の効果を有すると結論している。本研究では、造血器悪性疾患における血縁者間同種造血幹細胞移植での急性 GVHD 予防としての CsA+MMF、血縁者間同種造血幹細胞移植での急性 GVHD 予防としての Tac+MMF 併用療法の安全性及び有用性を検討する。この方法により、血縁 HLA 一致ドナーにおいて広く用いられている CsA+短期 MTX 併用療法と、一方、非血縁骨髄バンクドナーにおいて広く用いられている Tac+短期 MTX 併用療法と同等の急性 GVHD 予防効果を達成することが可能かを検討することを目的とする。

B. 研究方法

I. 対象患者と研究期間

- ・[対象患者] 同種造血幹細胞移植以外の治療では治癒や長期生存が期待できない移植時の年齢が 16 歳以上 70 歳未満で、血縁および非血縁で HLA 適合ドナーを有する造血器疾患患者。
- ・[研究予定期間] 症例集積期間：倫理委員会承認後から 2012 年 9 月 30 日まで、症例追跡期間：倫理委員会承認後から 2013 年 9 月 30 日まで。
- ・[予定症例数] 血縁：19 例 (最大 30 例)。非血縁：29 例 (最大 45 例)

II. 試験方法

1. 試験デザイン：非無作為化非盲検非対照試験。第 II 相臨床試験

2. 投与方法、投与量、投与期間

a) CsA 投与方法 (血縁間同種造血幹細胞移植)

CsA は day-1 より 3mg/kg/日量で経静脈投与開始する。原則として 24 時間持続投与では target 250-400 ng/ml を目標に、2 回点滴投与ではトラフ 200-300 ng/ml を目標にコントロールする事を推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。内服可能時より内服へ変更、GVHD 発症がなければ day60 で減量を開始し、day120-150 での中止を原則とする。

b) Tac 投与方法 (非血縁間同種造血幹細胞移植)

Tac は day-1 より 0.03mg/kg/day の 24 時間持続点滴時で開始する。原則として血中濃度 10-15ng/ml を

目標に調整し、内服可能時より内服へ変更し、ト  
ラフ値5-12ng/mlを目安にコントロールする事を  
推奨するが、最終的には施設の判断に委ねる。  
GVHD発症がなければday100で減量を開始し、  
day150-180での中止を原則とする。

#### c)MMF投与法

移植終了6時間後以降より、1500mg/day (500mg×3  
回/day, 8時間毎) で投与開始する。GVHD発症が  
なければ原則としてday30-40より減量開始し  
day60-100で中止する。

#### 3.中止基準

100日以内の治療関連死亡が50%を超える確率が  
80%を越えた場合には、本研究を一時中止し、必  
要に応じて効果安全性評価委員に諮問すること  
とする。例えば、10人中7人以上、15人中10人  
以上、20人中12人以上に同イベントが発生した  
場合などである。

#### 4.評価項目

##### 1)主要評価項目

移植後100日以内でのgrade II-IVの急性GVHDの  
発症頻度。

##### 2)副次的評価項目

#### <倫理面への配慮>

試験中に重篤な有害事象が発現した場合は、試験  
担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全  
性の確保をはかるとともに、診断および原因の追究  
に努める。試験担当医は予期しない重篤な有害事象  
が発現した場合には速やかに試験責任書に報告す  
る。

#### C. 研究結果

本邦における一般的なGVHD予防 (CsA + 短期  
MTX) での同種血縁移植grade II-IVの急性GVHD発  
症に関しては、24%から37.5%程度である。MTXの  
代わりにMMFを用いた場合のGVHD予防効果は同  
等程度が期待され、grade II-IVの急性GVHDの期待  
発症率を30%と設定した。また、同種血縁移植にお  
いてMMFのGVHD予防に関して、海外の報告では、  
Bolwellらの報告47%、Nash等の報告62%である。  
これらの結果および臨床的に許容可能な範囲を検  
討し、閾値発症率を60%と設定し、血縁同種造血幹  
細胞移植における目標登録症例数を19例とした。

一方、非血縁同種骨髄移植における grade II-IVの

急性GVHD発症に関しては、34.5% (HLA 8/8allele  
一致) から42.7% (HLA C allele 不一致) 程度であ  
る。MTXの代わりにMMFを用いた場合のGVHD  
予防効果は同等程度が期待され、grade II-IVの急性  
GVHDの期待発症率を40%と設定した。また、Tac  
+MMFでGVHD予防に関して、Sandmaier等の報  
告56%、Perkins等の報告79%、Okamuraらの報告  
44%であった。さらに、MMFを3000mg/day分3投  
与へ変更することでgrade II以上の急性GVHDの発  
症頻度が減少する可能性を報告している。これらの  
考察に加え臨床的に許容可能な範囲を検討し、grade  
II-IVの急性GVHDの閾値発症率を65%と設定し、  
目標登録症例数を28例とし、2つの非無作為化非盲  
検非対照多施設共同前向き臨床試験を開始した。

当初、症例集積期間2011年9月30日、症例追跡  
期間2012年9月30日までと設定していたが、予定  
症例数到達が見込まれないと判断し、症例集積期間  
2012年9月30日まで、症例追跡期間2013年9月30  
日までに試験期間を延長した。平成24年2月末時点  
でのIRB通過施設数は、血縁 (MMF-R) および非血縁  
 (MMF-U) が6施設、血縁のみが2施設、非血縁のみが1  
施設であった。平成23年2月末の時点で血縁は17  
例の登録、非血縁は21例の登録があり、試験期間  
延長後は、比較的順調に登録が進行している。また、  
100日以内の治療関連死亡が50%を超える確率が  
80%を越えた場合には本研究を一時中止し、必要に  
応じて効果安全性評価委員に諮問するという試験の  
一時中止規準には現時点で抵触しておらず、試験  
続行可能と判断している。

#### D. 考察

2008年に施行された血縁ドナーからの同種造血幹  
細胞移植におけるMMF使用実態全国調査では、  
GVHD予防として162例、急性GVHD治療として93例、  
慢性GVHD治療として53例、計308例の使用報告があ  
った。非血縁骨髄および臍帯血移植も考慮すると、わ  
が国での造血幹細胞移植分野全体においては更に多  
くの症例で使用されていると思われる。こういった背  
景から実地臨床では、現在、保険適応外使用されてい  
るMMFの同種造血幹細胞移植におけるGVHD予防に  
対する保険適応拡大に寄与することが期待されてい  
る。さらに、参加予定施設である国立がんセンター、  
神戸大学、金沢大学、大阪市立大学への以前の聞き取  
り調査の結果では、1年での血縁移植は44例程度が予

想される。そのうち本試験の条件を満たし同意が得られる症例の割合を50%程度と見積もった場合、1年での登録症例数は22例程度が予想された。アンケートではその他7施設からの参加予定が見込める状況でありそれらの施設からは5～10例程度の登録の可能性がありえると考えられた。これらの情報から1年での最大登録可能症例数は30例程度が予想された。しかしながら、実際の登録数は約1年半で17例であったため、1年間の試験期間の延長を行った。改訂後の症例集積期間の2012年9月30日までには、血縁の予定症例数19例は、十分完遂可能であると思われる。

一方、1年での非血縁骨髄バンクドナーからの移植は90例程度が予想され、そのうち本研究の条件を満たし同意が得られる症例の割合を30%程度と見積もった場合、1年での登録症例数は30例程度が予想された。アンケートではその他少なくとも7施設からの参加予定が見込める状況でありそれらの施設からは10～20例程度の登録の可能性がありえると考えられた。これらの情報から1年での最大登録可能症例数は45例程度が予想された。しかしながら、実際の登録数は約1年半で21例であったため、血縁と同様に1年間の試験期間の延長を行った。改訂後の症例集積期間2012年9月30日までには、非血縁の予定症例数29例は、十分完遂可能であると考えている。

また、既報告でも示されているように、MMFは比較的安全に使用できており、現在までは、プロトコール中止基準に抵触するような重篤な合併症の出現は見られていない。

## E. 結論

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD の予防に MMF の適応が拡大することは、実地臨床医のかねてからの希望である。その背景には、粘膜障害の軽減や生着の促進など、同種造血幹細胞移植後の予後の改善に結びつく期待がある。よって、今回の多施設共同前向き臨床試験により、本邦からの質の高い MMF のエビデンスを発信することは、非常に重要かつ不可欠といえる。試験期間の延長を行ったものも現在、臨床治験の症例の蓄積は比較的順調に進行しており、また、登録促進にも力を注いでおり、できるだけ早期の臨床試験結果の報告が期待される。

## F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対するホスカルネットの安全性と有用性に関する検討 』

研究分担者 池亀 和博 兵庫医科大学／血液内科 講師

研究要旨

同種造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対し、現在本邦では ganciclovir のみが保険適応となっているが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。海外においては foscarnet が一般医療に使用されており、安全性・有用性が確立していることから、本邦の移植臨床現場においても foscarnet が使用されている現実がある。そこで日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、その有効性および安全性を明らかにした。これにより本邦での保険適応拡大に繋げることができた。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後の CMV 感染症は、最も頻度の高い日和見感染症であり、移植の予後に大きく影響する。海外においては、同種造血幹細胞移植後の CMV 感染症に対し foscarnet が一般医療に使用されており、安全性・有用性が確立している。本邦においては、ganciclovir のみが保険適応となっていたが、骨髄抑制作用を有する ganciclovir は骨髄機能の脆弱な同種造血細胞移植後患者には用いにくい。

本邦では foscarnet は「AIDS に合併する CMV 網膜炎」が唯一の保険承認病名であったが、造血細胞移植後の CMV 感染症には承認されていなかった。しかしながら実際には、血球減少時の CMV 感染症の治療や臨床的な ganciclovir 耐性例を中心に使用されていると考えられた。すなわち本邦の現状では、foscarnet は保険承認がないためにかえって十分な有効性や安全性の情報がないままに、治療に用いられていたことが想定される。

造血幹細胞移植時における保険適応取得を鑑み、日本造血細胞移植学会がその有効性および安全性に関する情報を把握し、公知であることを示す必要がある。そこで本研究では日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態を調査することにより、造血細胞移植後 CMV 感染症に対する foscarnet の安全性と有効性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本邦における同種造血幹細胞移植施設、各施設に対し郵送でアンケートを行った。アンケートは2回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し foscarnet を使用した経験の有無と症例数。「使用歴有り」の症例については日本造血細胞移植学会 (JSHCT) の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細は TRUMP から抽出される。TRUMP に既に foscarnet 投与歴が記録されている例は、自動的に2回目のアンケートに含められる。

2回目のアンケートは foscarnet 使用歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査した。以下に調査項目を示す。

- ・ 前治療について(CMVに対する ganciclovir 等抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 投与期間中の腎機能データ (UN, Cre)
- ・ あれば Pharmacokinetics のデータ
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果



調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とした。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。

#### <倫理面への配慮>

今回の全国調査は、「疫学研究に関する倫理指針」の第3-7-(2)-(2)；人体から採取された資料を用いない場合のうち、イ；既存資料等のみを用いる「観察研究」に位置づけられる。後方視的な調査でもあるため、研究対象者から「説明・同意文書」によるインフォームド・コンセント(IC)の取得は行わない。追加調査によって得られたデータもまた「疫学研究に関する倫理指針」に記載されている「既存資料」と解釈できるため、ICの取得は行わない。ただし研究を実施していることが一般に周知されるよう、造血細胞移植学会のホームページで本研究の実施を開示する。収集されたデータには個人情報が含まれないが、万一の場合に備えデータを保存したコンピューターや記憶媒体に対しては厳重な施錠管理を行う。

#### C. 研究結果

海外（CDC、ドイツ血液学・腫瘍学会）のガイドラインでは、CMV感染症に対して foscarnet は ganciclovir の代替薬として位置づけられている。本邦における実際の使用状況については、foscarnet 使用実態調査のアンケート結果を待つこととなる。しかしながら現時点で明らかな事実として、foscarnet の現行保険適応である「AIDS に合併する CMV 網膜炎」に反し、AIDS 診療拠点病院以外での使用実績があること、AIDS 関連日和見感染症の発現率は低下している一方、foscarnet 出荷数は年々増加していることが挙げられ、保険適応外での foscarnet 使用が伺われた。

#### D. 考察

foscarnet は ganciclovir に見られるような骨髄抑制の副作用が少なく、CMV に対する有効性は ganciclovir と同等であることから、造血幹細胞移植時の CMV 感染症での使用は理にかなっている。本邦では、foscarnet は保険承認がなかったために、かえって十分な有効性や安全性の情報がないままに

治療に用いられていたことが想定される。むしろ学会（日本造血細胞移植学会）が使用状況を把握したうえで安全性と有効性を評価し、保険適応拡大の申請を行うことが健全な医療の姿であると思われた。今回の調査においても、本邦の造血細胞移植施設において foscarnet は、CMV に対する有効な治療として用いられており、問題視すべき重篤な副作用は無いことが確認された。以上の結果から、本邦での造血細胞移植領域における CMV 感染症に対し保険適応拡大を成し遂げることができた。

#### E. 結論

海外においては foscarnet の安全性と有効性は確立していると考えられ、すでに一般医療として造血幹細胞移植時にも用いられている。本邦においても、このような国際的情報を背景として、保険適応外での foscarnet 使用が想定されていた。今回、日本造血細胞移植学会における造血幹細胞移植時の foscarnet の使用実態調査により、安全性と有効性が明らかになった。これをもとに本邦での保険適応拡大の公知申請を通して、造血細胞移植領域における CMV 感染症に対し保険適応拡大ができた。このように健全な形で移植医療が提供されれば、医療者および患者にとって益するところ大であると考えられた。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』

研究分担者 山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科/医学統計学分野 教授

研究要旨

昨年度に引き続き、日本造血細胞移植学会の一元化登録データ解析のために、区間打ち切りをともなう競合イベントデータの解析方法について検討した。今年度はベイズ流のアプローチに焦点をあて、方法論の導入とソフトウェアのレビューを行った。WinBugsなどの既存のソフトウェアを用いてデータの解析が実行可能であり、移植データにも適用可能であることが示された。

A. 研究目的

当研究班において、日本造血細胞移植学会の一元化登録データより1997年から2006年に同種移植を行った16歳以上のAML, ALL, MDSの症例を用いて、過去10年間のNRM(治療関連死亡)全体の割合の推移やその原因の変化について、疾患、病期、年齢、前処置、ドナー(血縁/非血縁, BM/PBなど)、GVHD予防などのサブグループで解析する研究が計画された。データの取り扱いにおいて、再発はNRMの競合イベントと考える必要があるため、その取り扱いには注意が必要であったが、これに加えて、再発があったことは判明しているものの再発日不明の症例の扱いについて問題となった。このような症例をすべて除外することは多くの再発症例を除くことになり解析結果にも大きく影響することが予測された。昨年度はこのような区間打ち切りを伴う競合イベントデータの解析について検討したが、今年度は解析におけるパラメータ推定にベイズ流のアプローチを考慮した方法論の導入を提案し、ソフトウェアのレビューも行った。

B. 研究方法

先行研究のレビューを行ったうえで、区間打ち切りをともなう競合イベントデータの解析におけるパラメータ推定についてベイズ流のアプローチを提案するとともに、適用可能なソフトウェアについてレビューする。

<倫理面への配慮>

該当なし

C. 研究結果

C-1. 方法論の整理

競合イベントが存在しない状況において、Cox回帰モデルを基礎とし、区間打ち切りデータをベイズ流に解析する方法が提案されている。Gogginsら(1998)は、モンテカルロEM(MCEM)アルゴリズムを用いてベースラインハザードの分布を特定せずにパラメータ推定を行う方法を提案している。Sinhaら(1999)は、比例ハザード性が成り立たない場合も考慮したCoxモデルにおけるパラメータ推定にGibbs sampling法を用いた方法を提案しており、パッケージWinBugsを用いて実行可能である。さらに、競合イベントをともなう場合のモデリングをどう考慮するかが焦点である。具体的には、異なるイベント発生までの時間の相関をどう考慮すべきかが検討課題であるが、Frailtyモデルに代表される混合効果モデルか、WLWモデル(Wei *et al.* (1989))に代表される周辺モデルの適用が選択肢の一つと思われた。前者については、Zuma(2007)がガンマFrailtyモデルを用いた方法を提案している。一方、Wongら(2005)は、歯科データの解析において同様の枠組みでのモデリングを行っているが、Coxモデルでなく生存時間データの分布にワイブル分布を用いたパラメトリックモデルを採用し、さらに、異なる生存時間の相関はLindeboomら(1994)の方法を適用していた。Wongらの方法はWinBugsを用いてパラメータの推定を行っていたことから、Coxモデルを基礎としてベースラインハザードにワイブル分布を仮定すれば尤度関数が完全に特定できる点も含めて、全く同じパラメータ推定方法での適用は可能と考えた。

## C-2. プログラムの作成

Weiら(2008)、Yu(2010)などを参考にして、WinBugsを用いて必要プログラムを作成し、中点補完法と共に実際のデータに試行的に適用し、NRMに関する回帰分析を行った。

## D. 考察

昨年度提案した方法も含めたいくつかの方法間の比較については今後の課題である。わかりやすさという観点から多重補完法は魅力的であるが、再発時間を予測可能な要因をどれだけ考慮できるかが問題となる。ノンパラメトリックベイズの適用も今後の課題である。

## E. 結論

区間打ち切りデータの解析に関してベイズ流のアプローチの方法論とソフトウェアのレビューを行い、実データにも適用可能であることが示された

## F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

## 『 Tacrolimus を用いた非血縁者骨髄移植後の効果的な移植片対宿主病予防法の確立 』

研究分担者 森 毅彦 慶應義塾大学医学部／血液内科 講師

## 研究要旨

非血縁者同種骨髄移植の成績に大きく影響を与える急性移植片対宿主病(GVHD)予防に tacrolimus は有効であるが、その使用方法は未だ確立していない。移植患者は高度な免疫抑制状態により各種感染症を合併することが多く、同剤は抗菌薬・抗真菌薬と併用投与されることが多い。

1) 抗真菌薬 voriconazole とは薬物相互作用があり、昨年度に引き続き両剤併用時の薬物相互作用の機序を明らかにするため症例数を 25 例まで増やし経口 tacrolimus 投与中の voriconazole 投与開始前後の concentration/dose(C/D:(ng/ml)/(mg/kg))比を算出した。C/D 比は voriconazole 投与により 172.8 (範囲:28.6-1110.7)から 537.5 (範囲:127.8-1933.3) (ng/mL)/(mg/kg)まで有意に上昇した。個々の症例の voriconazole 血漿中濃度と tacrolimus C/D 比上昇率には有意な相関関係は認められず( $\rho=0.16$ ,  $P=0.44$ )、薬物相互作用に個人差が生じる主な機序が voriconazole の bioavailability の差でないことが示唆された。

2) Tacrolimus と腎毒性のあるアミノグリコシド(AG)系・グリコペプチド(GP)系抗菌薬との併用による腎障害の発症頻度を同種骨髄移植患者で検討した。移植後 30 日以内に静注 tacrolimus 投与中の 50 例において AG、GP 系薬が 40, 38 回併用されており、投与前後の腎機能を血清 creatinine(Cr)値で評価した。投与後の2倍以上のCr上昇は40併用中2例(5%)、38併用中1例(2.8%)であった。血液透析が必要となった症例はなかった。これらの結果から tacrolimus と AG/GP 系抗菌薬は比較的安全に併用投与可能であることが示唆された。

## A. 研究目的

非血縁者間同種骨髄移植後の移植片対宿主病予防に tacrolimus は広く用いられている。しかし、その投与方法は標準化されていない。移植片対宿主病とならび骨髄移植後の致死的な合併症の一つが感染症である。そのため、同種骨髄移植後には抗菌薬や抗真菌薬と tacrolimus はしばしば併用投与される。真菌感染症、特にアスペルギルス感染症は発症した場合の致死率は極めて高いため、その予防および治療は非常に重要であり、抗アスペルギルス作用のある voriconazole は同種造血幹細胞移植後に広く用いられる。しかし、同剤と tacrolimus には強い薬物相互作用があることが知られており、併用時の両剤の適切な用量調整方法は明らかにされていない。この現象を定量的に明らかにすることで、両薬剤の効果を最大限に引き出し、毒性を最小限することが可能となる。これまでに我々はこの薬物相互作用には大きな個人差があり、その対応には画一的な用量調整はできず、個々の症例に応じた対応が必要であるこ

とを報告してきた (Bone Marrow Transplant 2009;44:371-374)。この先行研究では薬剤投与経路が考慮されていなかったため、昨年度より両剤が経口投与された場合の薬物相互作用を定量的に検討することを継続的に行っている。

抗菌薬に関してはアミノグリコシド(AG)系・グリコペプチド(GP)系薬の腎毒性が問題となる。Tacrolimus にも腎毒性があるため、併用による高度な腎障害が危惧される。Tacrolimus とこれらの薬剤との併用に関する検討はこれまで報告がないため、その安全性を評価することを目的として同種骨髄移植後の tacrolimus と AG または GP 系薬併用時の腎障害を検討した。

## B. 研究方法

## 1) Tacrolimus と voriconazole の併用に関する検討

対象は造血器疾患に対して同種骨髄移植を受け、移植片対宿主病予防あるいは治療として tacrolimus と voriconazole が共に経口投与され 25 例。Voriconazole (400mg/日、2分割) 開始時に tacrolimus の投与量

および血中濃度が安定した症例を選択した。Tacrolimus の血中濃度は週に 2-3 回の頻度で automated microparticle enzyme immunoassay により測定した。この結果を基に voriconazole 投与開始前と開始 7-10 日目の concentration/dose 比(C/D 比: (ng/ml)/(mg/kg))を算出して比較検討した。

Voriconazole 投与後の C/D 比算出日に voriconazole の血漿中濃度を high-performance liquid chromatography により測定した。Voriconazole 投与前後の C/D 比の比較は Wilcoxon signed rank test を用いた。P 値 0.05 以下を統計学的に有意差ありとした。

## 2) Tacrolimus と AG・GP 系薬の併用に関する検討

対象は同種骨髄移植後 30 日以内に静注 tacrolimus 投与中に AG 系薬あるいは GP 系薬を 2 日以上、投与した 50 症例。使用された AG 系薬は amikacin, albecacin, gentamicin。GP 系薬は teicoplanin, vancomycin であった。AG・GP 系薬共に院内にて TDM 解析を行い、投与量を調整した。併用開始前後の血清 creatinine (Cr) を比較して、腎障害を評価した。

### <倫理面への配慮>

本研究では患者の病状に対して行われた経過を後方視的に検討した。故に倫理面への配慮は個人に関する情報保護のため、個人情報外部に持ち出すことを一切、禁止することで行った。また研究成果を公表する際には個人が特定されることがないように配慮した。

## C. 研究結果

### 1) Tacrolimus と voriconazole の併用に関する検討

Voriconazole 投与後に有意に tacrolimus の C/D 比の上昇が 172.8 (範囲: 28.6-1110.7) から 537.5 (範囲: 127.8-1933.3) (ng/mL)/(mg/kg) まで上昇した ( $P < 0.001$ )。その上昇率は中央値 138.8% であったが -32.0% から 685.7% と著明な個人差を認めた。Voriconazole の血漿中濃度は  $2.39 \pm 1.67 \mu\text{g/ml}$  であった。個々の症例における voriconazole の血漿中濃度と tacrolimus の C/D 比上昇率には有意な相関関係は認められなかった ( $p = 0.16$ ,  $P = 0.44$ , Mori T, et al. Int J Hematol (in press))。

### 2) Tacrolimus と AG・GP 系薬の併用に関する検討

50 症例において AG 系薬は 40 回、GP 系薬は 38 回併用投与されていた。前者 40 回中 2 例 (5.0%)、後者は 38 回中 1 例 (3.8%) で血清 Cr が開始前後で 2 倍以上の上昇がみられ

た。いずれも抗菌薬の中止により軽快し、血液透析が必要にはならなかった。

## D. 考察

### 1) Tacrolimus と voriconazole の併用に関する検討

同種造血幹細胞移植患者において voriconazole と tacrolimus が共に経口投与された場合、対象全体としては tacrolimus 血中濃度 (C/D 比) の有意な上昇がみられた。しかし、その C/D 比の上昇率には大きな個人差があり、それは voriconazole の血中濃度と相関しないことから、voriconazole の bioavailability によるものではないと考えられた。

### 2) Tacrolimus と AG・GP 系薬の併用に関する検討

共に腎毒性のある tacrolimus と AG/GP 系薬の併用は高度な腎障害を惹起する可能性があるが、適切な TDM 解析と腎機能のモニタリングにより比較的安全に行えると考えられた。

## E. 結論

### 1) Tacrolimus と voriconazole の併用に関する検討

同種造血幹細胞移植患者において voriconazole と tacrolimus が共に経口投与される場合、その薬物相互作用がみられるが、その程度には大きな個人差がみられる。その個人差が生じるメカニズムは明らかでなく、今後さらなる検討が必要である。

### 2) Tacrolimus と AG・GP 系薬の併用に関する検討

症例数をさらに蓄積して、tacrolimus と AG/GP 系薬の併用をより詳細に検討して、適切な TDM 解析の方法および安全な tacrolimus 濃度を明らかにする必要がある。

## F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 HHV-6 脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討 』

研究分担者 緒方 正男 大分大学医学部附属病院／輸血部・血液内科 講師

研究要旨

HHV-6 脳炎の疫学的特徴の解明と、予防法の確立を目的として以下の検討を行った。

1. 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討: 前向き、多施設共同研究。2011 年 12 月までに 248 名を登録。中間解析 (172 名) で再活性化率は 73.1% (day 70)。HHV-6 脳炎は 7 例にみられ (3.5%)、臍帯血移植での HHV-6 脳炎発症率は 9.6%であった。HHV-6 脳炎は全て HHV-6 DNA $\geq 10^4$  copies/ml のピークに一致して発症していた。

2. HHV-6 脳炎予防を目的としたホスカルネット予防投与。67 名に投与を行った。主要観察項目とした HHV-6 DNA  $\geq 1 \times 10^4$  copies/ml は Historical control (n=51) で 33.8%, 予防投与群で 19.4% (P=0.095)。HHV-6 脳炎は control で 5 例 (9.9%)、予防投与群で 3 例 (4.5%) (P=0.24)。効果不十分であり、ホスカルネット投与設定の見直しを予定している。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後のヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化は移植後合併症と関連する。特に重要な合併症は HHV-6 脳炎と考えられている。

HHV-6 脳炎は生着に近い時期に短期記憶障害で発症し、痙攣、呼吸抑制等を来し、MRI で海馬、大脳辺縁系の異常を認める。発症した HHV-6 脳炎に対しては早期に適切な抗ウイルス剤による治療を行っても過半数で後遺症あるいは死亡に至ると報告されている。

移植後 HHV-6 脳炎は海外では一般に稀と考えられているが、国内ではいくつかの主要移植施設より 5-12%という非常に高い発症頻度が報告されており、日本人においてその発症頻度が高い可能性がある。しかし報告のほとんどは単施設よりの後向き検討であり、その疫学的特徴は十分に明らかでない。国内での HHV-6 再活性化及び脳炎発症の頻度や危険因子について疫学的に明らかとすること、及び発症予防法を確立することを目的として以下2つの検討を行った。

1) HHV-6 再活性化及び HHV-6 脳炎発症に関する多施設共同の前向き疫学検討

2) ホスカルネット (FCN) 予防投与の HHV-6 再活性化及び HHV-6 脳炎発症に対する効果と副作用を検証する臨床試験。

B. 研究方法

1) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討

対象群: 同種造血幹細胞移植レシピエント

試験: 多施設共同前向き試験

試験方法: 造血幹細胞移植後血漿を週 2 回サンプリングし、real-time PCR にて HHV-6 DNA を測定。

HHV-6 DNA 再活性化の頻度、動態を評価し、再活性化の高危険群を同定する。また HHV-6 脳炎発症率とその危険因子、HHV-6 再活性化との関連や発症予測の可能性などを評価する。

2) HHV-6 脳炎予防を目的とした FCN 投与試験

対象群: 同種造血幹細胞移植レシピエントのうち、ドナーが HLA 一致血縁移植以外、年齢 16-65 歳。

試験: フェーズ II

試験方法: 好中球生着が確認された日または day 18 より FCN 50 mg/kg、10 日間投与。

HHV-6 DNA の測定: real-time PCR 法にて移植後週 1 回血漿 HHV-6 DNA を定量。

除外基準: CCR $< 1$ ml/分/kg 投与開始前に血清 Cr $\geq 1.6$ mg/dl ほか

比較対象群: 過去の予防投与を行っていない historical control (n=51)

副次的観察項目: 再活性化の頻度と程度、安全性、中止神経症状の発症

## <倫理面への配慮>

### 1) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討

ヘルシンキ宣言の精神および「疫学研究に関する倫理指針(厚生労働省)」に従って本試験を実施する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意書を用い同意書を作成する。この調査研究において患者の情報は個人情報を除いたデータのみ収集する。施設内でのみ患者情報との連結が可能となっている形式での匿名登録である。

### 2) HHV-6 脳炎予防を目的とした FCN 投与試験

本試験は、医療機関の臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後に実施する。試験責任医師または試験分担医師は被験者に選択・除外基準に基づき、および被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。口頭及び文書で同意を得る。試験に係る生データ類及び同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分に配慮する。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

## C. 研究結果

1) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討: 9施設が参加し、登録は 248 名に至った。測定を終了した 172 名における中間解析では再活性化率は 73.1% (Kaplan-Meier 法、移植後 70 日), うち HHV-6 DNA $\geq 10^4$  copies/ml は 39.4%、HHV-6 DNA $\geq 10^5$  copies/ml は 11.5%であった。HHV-6 脳炎発症は 7 例にみられ(発症率 3.5%)、いずれの症例も HHV-6 DNA $\geq 10^4$  copies/ml のピークに一致して発症していた(4例は $\geq 10^5$  copies/ml)。中間解析における臍帯血移植での HHV-6 脳炎予測発症率は day 70 で 9.6%であった。

2) HHV-6 脳炎予防を目的とした FCN 投与試験: 2011 年 8 月 31 日までに 67 名に投与を行い、登録終了とした。主要観察項目とした HHV-6 DNA  $\geq 1 \times 10^4$  copies/ml の再活性化は Historical control (n=51) で 33.8%、予防投与群で 19.4% (P=0.095, log rank test)。移植ソースごとに評価すると、非血縁骨髄移植では HHV-6 DNA  $\geq 1 \times 10^4$  copies/ml は比較対象群 25.2%、予防投与群 10.5% (P=0.067)、臍帯血移

植においては比較対象群 65.9%、予防投与群 70.0%であった。HHV-6 脳炎は control で 5 例 (9.9%)、予防投与群で 3 例 (4.5%) にみられた (P=0.24)。

## D. 考察

### 1) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討:

今回週 2 回ウイルス DNA モニタリングを行うことにより、国内の同種造血細胞移植レシピエントにおいて HHV-6 再活性化率は 7 割以上と高頻度であり、脳炎発症の高リスク群である高レベルの再活性化 (HHV-6 DNA  $\geq 10^4$  copies/ml) も 4 割近い患者にみられていることが示された。HHV-6 脳炎は移植後ウイルス量高値のピークに一致して発症することが確認された。臍帯血移植では HHV-6 脳炎は 10%近くの患者に発症がみられており、対策を要する重要な合併症であることが明らかとなった。このウイルス量モニタリングを併用した前向き調査は国内の HHV-6 感染症、HHV-6 脳炎に関する信頼出来る基礎データとなると考えられる。

2) HHV-6 脳炎予防を目的とした FCN 投与試験: HHV-6 再活性化の抑制や脳炎発症予防にある程度有効であったが、有意な抑制効果は証明されなかった。特に臍帯血移植において効果は不十分であった。より早期より増量したホスカルネット投与が必要と考えられる。今後、投与量を増量した試験を多施設にて検証を行う予定である。

## E. 結論

### 1) 移植後 HHV-6 感染症の疫学的検討:

同種造血細胞移植後に HHV-6 再活性化は高頻度である。臍帯血移植において HHV-6 脳炎は稀でない重要な合併症である。

2) HHV-6 脳炎予防を目的とした FCN 投与試験: 有効性は示唆されたが、特に臍帯血移植において効果は不十分であった。より早期より増量したホスカルネット投与が必要と考えられる。

## F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

### Ⅲ. 研究成果（論文発表）の刊行一覧



< 研究成果（論文発表）の刊行一覧 >

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, <b><u>Fukuda T.</u></b>	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117(7)	2113-2120	2011
<b><u>Fukuda T.</u></b>	Management of viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Rinsho Ketsueki	52(10)	1413-1422	2011
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, Yamashita T, <b><u>Fukuda T.</u></b> , Kumano K, Iwato K, Yoshida F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M.	Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.	Int. J. Hematol	94(5)	463-471	2011
Chen Y, <b><u>Fukuda T.</u></b> , Thakar MS, Kornblit BT, Storer BE, Santos EB, Storb R, Sandmaier BM.	Immunomodulatory effects induced by cytotoxic T lymphocyte antigen 4 immunoglobulin with donor peripheral blood mononuclear cell infusion in canine major histocompatibility complex-haplo-identical non-myeloablative hematopoietic cell transplantation.	Cytotherapy	13(10)	1269-1280	2011
Waki F, Masuoka K, <b><u>Fukuda T.</u></b> , Kanda Y, Nakamae M, Yakushiji K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S.	Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients.	Biol Blood Marrow Transplant	17(6)	841-851	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, <b><u>Fukuda T.</u></b>	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biol Blood Marrow Transplant	17(3)	401-411	2011
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, <b><u>Fukuda T.</u></b>	Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Hematologica		Dec.16. Epub ahead of print	2011
Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim SW, <b><u>Fukuda T.</u></b> Mori S, Shimoda T, Tanosaki R, Saito D.	Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	World J Gastroenterol.	16(23)	2907-2912	2010
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sakura T, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Okoshi Y, Shibayama H, Nakamae H, Mawatari M, Hatanaka K, Sunami K, Shimoyama M, Fujishima N, Maeda Y, Miura I, Takaue Y, <b><u>Fukuda T.</u></b>	Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse.	Hematologica	95(11)	1857-1864	2010
Yokoyama H, Mori SI, Kobayashi Y, Kurosawa S, Saito B, Fuji S, Maruyama D, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, <b><u>Fukuda T.</u></b>	Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients.	Int J Hematol	92(2)	334-341	2010
Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, <b><u>Fukuda T.</u></b>	Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	45(2)	405-406	2010

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imataki O, Kamioka T, <u>Fukuda T</u> , Tanosaki R, Takaue Y.	Cost and effectiveness of reduced-intensity an d conventional allogene ic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leu kemia and myelodyspla stic syndrome.	Support Care Cancer.	18(12)	1565-1569	2010
Hagiwara S, Mochizuki T, Kondo M, Mori A, <u>Fukuda T</u> .	Long-term follow-up of patients undergoing all ogeneic hematopoietic stem cell transplantati on in Japan.	Rinsho Ketsueki	51(3)	167-173	2010
Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, Takase K, Henzan H, Kato K, Takenaka K, <u>Fukuda T</u> , Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K, Harada M, Eto T.	Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymph oma: retrospective anal ysis of the experience of the Fukuoka BMT group.	Bone Marrow Transplant	45(2)	311-316	2010
Kurosawa S, <u>Fukuda T</u> , Tajima K, Saito B, Fuji S, Yokoyama H, Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y.	Outcome of 93 patients with relapse or progres sion following allogenei c hematopoietic cell transplantation.	Am J Hematol	84	815-820	2009
Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, <u>Fukuda T</u> .	Intensive glucose contr ol after allogeneic hem atopoietic stem cell transplantation: a retro spective matched-cohort study.	Bone Marrow Transplant	44	105-111	2009
Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, <u>Fukuda T</u> , Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Tani guchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y.	Busulfex (intravenous busulfan) and cyclopho sphamide regimen befo re stem cell transplant ation: Japanese- targeted phase II pharmacoki netics combined study.	Bone Marrow Transplant	43	611-617	2009
Muta T, <u>Fukuda T</u> , Harada M.	Human herpesvirus-6 encephalitis in hemato poietic SCT recipients in Japan: a retrospecti ve multicenter study.	Bone Marrow Transplant	43	583-585	2009

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fuji S, Kim SW, <b>Fukuda T</b> , Kamiya S, Kuwahara S, Takaue Y.	Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Hematol	84	63-64	2009
Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, <b>Fukuda T</b> , Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network.	Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia.	Blood	113	1631-1638	2009
Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, <b>Taniguchi S</b> .	Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone.	Transplantation	92(3)	366-371	2011
Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, <b>Taniguchi S</b> .	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia.	Blood	117	3240-3242	2011
Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, <b>Taniguchi S</b> .	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(4)	619-620	2011
Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, <b>Taniguchi S</b> , Yoneyama A.	Cunninghamella bertholletiae pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol		Nov.22 [Epub ahead of print]	2011