

日2回、静注の場合は1日1回200 mgとする。VLCZの投与量は錠剤の場合は体重40kg以上の患者に対しては1回150mgまたは200mgを1日2回、体重40kg未満の患者に対しては1回100mgを1日2回とし、静注の場合は1回3mg/kgまたは4mg/kgを1日2回点滴静注とする。予防投与開始後60日を経過したときにプロトコール治療は完了とする。

主要評価項目は投与開始後60日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、発症予防の成功の定義は、深在性真菌症の発症を来たさないこと（深在性真菌症の診断はEORTC基準を用い、provenあるいはprobable infectionを深在性真菌症の発症とする）、生存していること、60日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること（治療完遂率80%以上（治療日数48日以上）を継続とみなす）とする。Selection designにおいてITCZの深在性真菌症予防率を70%、VRCZを80%と仮定し、有効な治療群を正しく選択する確率を80%と設定すると、各群で27人が必要となる。そこで20%の脱落例を見込んで目標登録症例数を片群33例、両群で66例とした。

<倫理面への配慮>

本試験への参加については、本人から書面により同意が取得できることを条件とする。未成年者については本人および代諾者から書面による同意を取得する。

C. 研究結果

現在、上記のコンセプトに基づいて、プロトコール、説明同意文書、症例報告書を完成し、研究参加施設の倫理委員会の審査を行っている。すでに複数の施設で承認を得たため、臨床試験を開始した。H23年10月に目標症例数(66症例)に到達し、登録を終了した。H24年度に症例報告書の回収作業とデータの確認を行った。全データの固定は完了していないが、予備的な解析においては両群ともに優れた耐容性、有効性が認められている。

D. 考察

H20年度に参加各施設で倫理委員会の審査を受け、H20年度後半には臨床試験を開始した。対象患者がGVHD発症患者に限定されるため、症例の蓄積は容易ではないが、多施設共同試験として行うこ

とにより、2年間での登録完遂を目標としたH21年度は登録数が少なく、その原因を解析したところ、急性GVHDの発症頻度は低く、登録を促進するためには慢性GVHD発症例を外来でもれなく登録するよう努めることが重要であると考えた。平成22年度には各施設への連絡を頻回に行うなどの試みも加えた結果、1年間で30症例を超える登録があり、H23年10月に目標症例数に到達した。H24年度にデータ回収を行った。データの固定が完了したら正式な統計解析を行う。

E. 結論

無作為割付比較試験によって同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症予防という重要な分野における新たなエビデンスを産み出すことを目的とし、H19年度からH20年度にかけてプロトコールの作成を行った。その過程においても各施設の代表者の意見を取り入れながら行うことによって、症例の登録が期待しやすいデザインとなっている。研究計画は順調に進行し、H20年に臨床試験を開始することができた。H23年度中に登録が終了し、H24年度には予備的な解析を行うことができた。今後、正式な統計解析を経て、結果を公表する予定である。造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Kako S, Nakasone H, **Kanda Y**, et al.
Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia.
Hematological Oncology 30:82-88,2012
2. Kimura SI, Wada H, **Kanda Y**, et al.
L-index as a novel index to evaluate both the intensity and duration of lymphopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
Transplantation Infectious Disease 14:364-373,2012
3. Oshima K, **Kanda Y**, Kako S, et al.

Pharmacokinetics of micafungin in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Transplantation Infectious Disease (in press)

4. Kikuchi M, Nakasone H, Kanda Y, et al. Retrospective assessment of secondary prophylaxis for invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients and identification of risk factors for relapse of fungal disease. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* (in press)

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。以前の血縁症例での調査と対比するため、16 歳以上の成人例に限って解析した。本邦の非血縁者間移植で MMF は成人症例 754 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 299 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 450 例、急性 GVHD 治療が 247 例、慢性 GVHD 治療が 99 例であった。

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、移植領域で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で承認を得た。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 104 施設で 895 例に使用されていた。141 例が 15 歳以下の小児であり、16 歳以上の成人は 754 例であった。成人例の性別は男性 470 例、女性 284 例で、年齢分布は 16~74 歳 (中央値: 50 歳) であった。疾患は、急性骨髄性白血病(AML) 326 例、急性リンパ性白血病(ALL) 111 例、慢性骨髄性白血病(CML) 30 例、骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患(MDS/MPD) 92 例、リンパ腫 141 例、造血障害 (再生不良性貧血など) 20 例、形質細胞性腫瘍 (多発性骨髄腫含む) 17 例、その他の疾患 17 例であった。MMF の投与目的は 450 例が GVHD 予防であり、247 例が急性 GVHD の治療目的、99 例が慢性 GVHD の治療目的であった。非血縁移植の細胞ソースは、骨髄 340 例、さい帯血 359 例であった。骨髄では 150 例と半数弱、さい帯血では 325 例と 4 分の 3 が HLA 不適合移植であっ

た。投与方法は 1 日 2 回の分割投与が多かった。投与量は、予防投与では 1500 mg/day (N=140)、1000 mg/day (N=95)、2000 mg/day (N=81) の順が多かったが、治療目的の場合は 1000 mg/day (N=108)、2000 mg/day (N=86)、1500 mg/day (N=59) の順であった。MMF 予防投与例では II 度以上の急性 GVHD 発症率は 38% で、血縁の 30% よりは高いが、許容できる範囲に抑えられていた。治療投与例での急性 GVHD 改善度は 65% と血縁の 58% より高かった。慢性 GVHD 改善度も 66% と血縁の 50% を凌駕していた。主な有害事象は感染症(10.9%)、下痢(6.9%)、好中球減少(3.3%)、血小板減少(3.1%)であった。感染症の頻度は血縁移植と同程度であったが、その他の合併症は低頻度であった。

D. 考察

今回の調査で、MMF は非血縁者間造血細胞移植学会で血縁者間移植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。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。

MMF の有効性に関しては、GVHD 予防・治療ともに満足できる効果を示していた。また有害事象の発生頻度も許容範囲内であり、安全性上も問題ないと考えられる。海外の報告と同程度以上の成績を示しており、本邦でも早期の保険承認が望まれる。

日本造血細胞移植学会の移植全国登録データベースでは、このように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である。現在の体制の維持と更なる整備・安定化が国民の健康安全に必要である。造血細胞移植領域は製薬企業にとって利益が上がりやすく、このため必要な薬剤の本邦での認可が遅れる要因となっている。アカデミックによる有効性と安全性を判断できる仕組みを行政システムに組み入れる必要性があり、このことも今後検討されるべきである。

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 北海道大学大学院医学研究科/血液内科 教授

研究要旨

慢性移植片対宿主病 (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。カルシニューリン阻害剤によって急性 GVHD の制御は可能となったが、慢性 GVHD の減少には至っていない。その原因を探るため、マウスモデルで研究を行った。寛容誘導には制御性 T 細胞の再構築が必要であるが、カルシニューリン阻害剤は胸腺におけるドナー造血幹細胞由来にナイーブ制御性 T 細胞の産生を抑制することが明らかになった。この結果から、慢性 GVHD の制御には新たな GVHD 予防法の確立が必要であることが示唆された。

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。GVHD 予防法の進歩によって急性 GVHD の制御が可能となり同種移植法は普及したが、慢性 GVHD は依然として減少していない。そのメカニズムに関してマウスモデルを用い、特にカルシニューリン阻害剤が制御性 T 細胞(Treg)の再構築に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

MHC 不適合骨髄移植モデルである C3H→B6 モデルを用いて研究を行った。B6 の congenic マウスを使用することで、ドナー T 細胞由来の Treg と造血幹・前駆細胞由来の Treg の再構築を識別した。また cyclosporine (CSP) 20mg/kg を移植後マウスに腹腔内投与して、Treg 再構築に対する影響を検討した。

<倫理面への配慮>

動物実験に関して、動物実験施設での承認を得ている。

C. 研究結果

骨髄移植後、Treg の再構築が確認された。移植後早期には移植片中の Treg の増殖が主体であったが、移植後 1-2 か月以降はドナー造血幹・前駆細胞由来の Treg の再構築が主体となった。一方、CSP 投与

下では、胸腺におけるドナー造血幹・前駆細胞由来 Treg の産生が著明に抑制された。

D. 考察

同種造血幹細胞移植後には、最終的に免疫寛容が導入されるか、慢性 GVHD が発症するかの経過をたどる。この慢性 GVHD の発症には Treg 再構築不全が関与していることが指摘されてきた。今回われわれは、GVHD 予防に使用される CSP の投与が、胸腺機能を抑制し、ナイーブ Treg の再構築不全に関与しうることを示した。これが慢性 GVHD の治療抵抗性に関与している可能性も示唆される。

E. 結論

カルシニューリン阻害剤は胸腺におけるドナー造血幹細胞由来にナイーブ制御性 T 細胞の産生を抑制し、慢性 GVHD の発症に関与する可能性が示唆された。

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

『 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、非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 3 mg/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 day 60 で減量を開始し、day 120-150 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 0.03 mg/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 10-15

ng/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5-12 ng/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day 100で減量を開始し、day 150-180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、1500 mg/day (500 mg×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day 30-40より減量開始しday 60-100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%および、Okamuraらの報告44%であった。さらに、MMFを3,000 mg/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。平成23年9月30日の時点で血縁は20例の登録、非血縁は31例の登録があり、血縁・非血縁ともに予定登録数に達したことから2012年9月30日時点で両試験共に登録を終了し、症例追跡期間に入った。

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。本臨床試験は2012年9月30日時点で、血縁20例、非血縁31例の症例登録が行われ、予定登録数に達したため、登録を終了し、その後、症例の追跡調査を行っている。2012年12月26日までに、重篤な有害事象は、血縁で3例、非血縁で5例報告があるが、当該薬が直接死因となったことが推測される症例は認めていない。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、プロトコ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なかった。今後、主要評価項目、副次的評価項目の解析を逐次、行っていく予定である。

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。現在、本臨床試験の症例登録は終了しており、追跡期間終了後に臨床試験結果を報告する予定である。

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

『 G-CSF を併用した顆粒球輸血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

顆粒球輸血は、自家製造した血液成分製剤を用いた注射の手技料として、自家採血輸血で算定され保険診療として実施可能である。しかし従来の方法では、採取される顆粒球数が少なく臨床的有用性が乏しいと考えられ、ほとんど行われることがなかった。これに対し 2000 年前後より G-CSF 製剤をドナーに投与後採取する方法が報告され、その有用性が再認識されるようになってきた。ただし G-CSF 製剤については、上記の算定要件のため、各施設の研究費等で賄われているのが現状であり、現実的な実施の障壁となっている。そこで日本輸血・細胞治療学会および日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における顆粒球輸血の使用実態を調査することにより、まずその有効性および安全性を明らかにする。また有効性および安全性が明らかとなった場合には、顆粒球輸血に伴う G-CSF 製剤の保険適応拡大に繋げることを目標とする。

A. 研究目的

顆粒球輸血の発想自体は古く、保険診療上も、「自家製造した血液成分製剤を用いた注射の手技料」として自家採血輸血で算定され実施されてきた。従来の方法では、無処置のドナーの末梢血から成分採血の方法で採取していたため、採取される顆粒球数が少なく臨床的有用性が乏しいと考えられていた。このため、実際の臨床の場では、長らく行われることはなかった。これに対し 2000 年前後より G-CSF 製剤をドナーに投与後採取する方法が報告され、その有用性が再認識されるようになってきた。特に血液腫瘍に対する抗がん剤治療や造血細胞移植、最重症型の再生不良性貧血においては、顆粒球減少時の感染症が、主たる致命的合併症の 1 つとなっており、G-CSF を併用した顆粒球輸血の需要は高まってきている。しかしながら上記算定基準に照らすと、G-CSF 製剤の費用は各施設の持ち出しとなるため、顆粒球輸血ができるかどうかはその施設の財力に起因することになる。G-CSF を併用した顆粒球輸血が真に有用であるならば、この現状を放置することは適切とはいえない。そこで日本輸血・細胞治療学会および日本造血細胞移植学会と協力し、本邦における顆粒球輸血の使用実態を調査することにより、まずその有効性および安全性を明らかにする。特に G-CSF を併用した顆粒球輸血は、造血細胞移植における末梢血幹細胞移植ドナーと同様に、健常人ドナーに対して

G-CSF を投与することから、ドナーにおける安全性についても考慮することが必要となる。

この結果、有効性および安全性が明らかとなった場合には、顆粒球輸血に伴う G-CSF 製剤の保険適応拡大に繋げることを目標としていきたい。

B. 研究方法

本邦における造血器腫瘍治療施設、各施設に対し郵送でアンケートを行う。

以下に調査項目を示す。

実施施設

記入者氏名

患者 ID

患者年齢/性別

顆粒球輸血施行日

顆粒球輸血ドナーの関係

G-CSF 使用の有無・G-CSF の製剤名

ステロイド使用の有無

細胞分離器使用の有無 (バッグ法)

HES 使用の有無

顆粒球輸血当日の患者白血球数・CRP

顆粒球輸血翌日の患者白血球数・CRP

顆粒球輸血翌々日の患者白血球数・CRP

輸血した細胞数 総細胞数・顆粒球数

副作用の有無

臨床効果の有無

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。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

日本輸血・細胞治療学会の当該部会（細胞治療委員会、顆粒球輸血小委員会）と協議し、上記アンケート内容を作成した。

また HES に関しては、現在本邦で薬剤として市販されている低分子 HES は有用ではなく、海外でのみ入手可能な高分子 HES が必要と考えられている。このことが本当かどうか、高分子 HES の有り無しでの、採取顆粒球数における影響を前向きのランダム試験で明らかにしていきたい。

D. 考察

G-CSF の併用という方法が出てきたことで、顆粒球輸血の有用性が再度期待されるようになってきた。しかし少数の経験例のみでその安全性や有用性を明らかにすることは困難である。事前調査によると、現在本邦では、年間 100 件程度の G-CSF 製剤の併用顆粒球輸血が行われていると推定される。そこで、本研究では可能な限り全数調査を目標とし、本邦における顆粒球輸血の現状を把握する。安全性および有用性が明らかとなった場合には、顆粒球輸血に伴う G-CSF 製剤の保険適応拡大に繋げることで、公平性が担保されるものとする。

E. 結論

G-CSF 製剤の併用顆粒球輸血の本邦における現状を把握することにより、安全性と有用性を明らかにしていく。安全性と有用性を明らかにできれば、顆粒球輸血に伴う G-CSF 製剤の保険適応拡大を目標とする。

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

『 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

非血縁者間同種造血幹細胞移植の成績に大きく影響を与える移植片対宿主病(GVHD)への対応は極めて重要である。GVHD 予防に tacrolimus は広く用いられているが、その使用方法は至適血中濃度を含めて未だ確立していない。そこで日本人における tacrolimus の至適血中濃度を明らかにするためにその血中濃度と GVHD 発症の関連性を検討した。対象は非血縁者間骨髄移植を施行した 60 例で、全例が tacrolimus と短期 methotrexate による GVHD 予防を受けた。移植後 1,2,3 週の tacrolimus の平均血中濃度と急性 GVHD 発症には有意な関連性があり、血中濃度が低いほど重度な GVHD が発症していた。また移植後 3 週目の濃度は Grade II-IV, III-IV を発症した群において有意に低かった(15.9±2.8, 14.8±2.1 vs. 17.3±2.1 ng/ml (Grade 0/I), P<0.05)。これらの結果から非血縁者間骨髄移植後早期の tacrolimus は濃度依存性に GVHD 予防効果を発揮し、15 ng/ml 以上を維持することで効果的に重度な急性 GVHD (Grade III-IV) の発症を予防できる可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

非血縁者間同種骨髄移植後に移植片対宿主病 (GVHD) が重症化した場合には致死率が高いため、その有効な予防法の確立が求められている。その中で tacrolimus は活性化 T 細胞に対する高い免疫抑制作用を有しており、GVHD 発症の高リスクである非血縁者間同種骨髄移植後に移植片対宿主病予防目的で広く用いられている。Tacrolimus は *in vitro* においては濃度依存性に T 細胞に対する抑制効果を発揮することが知られている。一方で *in vivo* で濃度依存性に腎障害などの副作用が増加する。このような背景から定期的な血中濃度測定および用量調整を行う therapeutic drug monitoring (TDM)が必要な薬剤である。しかし、毒性域は 20 ng/ml 以上とされているものの、有効性の観点からはその至適血中濃度は未だ標準化されていない。そこで本研究では非血縁者間同種骨髄移植を施行した症例を対象として tacrolimus の血中濃度と GVHD 発症との関連性を評価し、日本人における GVHD 予防のための至適血中濃度を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は当院にて造血器疾患に対して非血縁者間同種骨髄移植を受け、移植片対宿主病予防として tacrolimus と短期 methotrexate を投与した症例を対象

とした。全例が週に少なくとも 3-4 回、tacrolimus の血中濃度が測定されていた。Tacrolimus が移植後 3 週間は持続静注されていた症例のみを対象とし、全身状態の悪化や移植後の有害事象により tacrolimus の投与が中止された症例は除外した。Tacrolimus の血中濃度は移植後の 3 週間の平均値と第 1,2,3 週毎の平均値を算出した。GVHD は急性 GVHD を評価対象として、非発症の Grade 0、発症例は I, II, III, IV で grading した。GVHD の発症と tacrolimus 血中濃度との関連を Jonckheere-Terpstra test および Mann Whitney U test を用いて統計学的に解析した。多変量解析では multiple logistic regression 解析を用いた。

<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の保護のため、個人情報情報は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も個人が特定されないことがないように十分に配慮した。

C. 研究結果

急性GVHDの発症

60 例中 Grade I が 13 例 (21.7%)、Grade II が 20

(33.3%)、Grade IIIが6例 (10%)、Grade IVが 6 (8.3%)でみられた。

急性GVHDとtacrolimus血中濃度との関連性

移植後3週間のtacrolimusの血中濃度は中央値で16.6 ng/ml (範囲: 10.9~20.2 ng/ml) であった。GVHDのGrade 0からIVとの間には有意な関連性がみられ、GVHDのGradeが高いほど移植後3週間の血中濃度が低かった。

次に移植後1,2,3週毎のtacrolimusの平均血中濃度と急性GVHDとの関連性を評価したところ、移植後3週目の血中濃度が急性GVHD Grade II-IVおよびGrade III-IVを発症した群においてGrade 0-I群よりも有意に低かった($P<0.05$, $P<0.01$)。

急性GVHDの発症には多様な因子が関与するため、単変量および多変量解析を行ったところ、ドナーの高年齢および移植後2および3週後のtacrolimusの血中濃度が急性GVHD Grade II-IVの発症に影響する有意な因子として抽出された。

副作用としての腎機能障害との関連

なお、移植前と比べた移植後3週目の血清クレアチニン値の上昇率とtacrolimus血中濃度には相関関係は認められなかった。

(Mori T, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 229-234.)

D. 考察

GVHD 発症高リスクである非血縁者間同種骨髄移植患者を対象として頻回な測定に基づく tacrolimus 血中濃度と急性 GVHD との関係を評価し、急性 GVHD の発症と移植後早期の tacrolimus 血中濃度には有意な関連性があることが明らかになった。これまでヒトにおいて急性 GVHD の発症と tacrolimus の血中濃度との関連性を示した報告はこれまでにほとんどなく、実臨床において tacrolimus を GVHD 予防に使用する場合の有用な知見が得られた。特に tacrolimus 血中濃度が 15 ng/ml を下回った群において重症の急性 GVHD の発症が多くみられており、持続的にこの濃度を維持することで重症 GVHD を効果的に予防でき可能性が示唆された。血中濃度を高めることはtacrolimusの副作用を増加させる可能性もあるが、本研究での検討では血清クレアチニン値の上昇率との間に相関関係がみられなかった。

E. 結論

非血縁者間骨髄移植後早期のtacrolimusの血中濃度と急性GVHDの発症には有意な関連性がみられ、濃度および投与量の厳重な管理により効果的な急性GVHD予防が可能であると考えられた。今後は今回、明らかにされたtacrolimusの血中濃度15 ng/ml以上を目標濃度として前向きな検討をさらに加え、その有用性および安全性をさらに検討していく必要がある。

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: 血漿 HHV-6 DNA のモニタリングを併用した前向き、多施設共同研究。2011 年 12 月までに 260 名を登録し、解析適格症例 230 名の解析を終了した。再活性化率は 72.2% (day 70)。HHV-6 脳炎は 7 例にみられ (3.0%)、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。発症の危険因子は臍帯血移植であり、HHV-6 脳炎発症率は臍帯血移植で 7.9%、臍帯血移植以外で 1.2%であった(P=0.008)。
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 脳炎である。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。

近年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 HHV-6 脳炎発症頻度が報告され、重要な合併症と認識されてきた。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 ≥ 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)

主要観察項目: HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml の再活性化

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

「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文書による同意を必要とする。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

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めないようにする。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: 10 施設が参加、登録症例数 260 名。解析適格症例 230 名について評価を行った。HHV-6 DNA 測定検体数は 3537。移植後 Day 70 での再活性化率は 72.2% (cumulative incidence), HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml は 37.0%、HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/ml は 10.0%であった。再活性化は移植後 3 週目に集中していた。HHV-6 脳炎発症は 7 例にみられ (発症率 3.0%)、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。HHV-6 脳炎は移植後中枢神経合併症の最大の原因であった。血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml を閾値とした場合 HHV-6 脳炎の感度、特異度は 100%と 64.6%であった。HHV-6 脳炎の危険因子は臍帯血移植であり、HHV-6 脳炎発症率は臍帯血移植で 7.9%、それ以外で 1.2%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. 健康危険情報

該当事項なし

E. 研究発表

1) 論文発表

Ogata M, Fukuda T, et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis
Bone Marrow Transplant. 2012 [Epub ahead of print]

2) 学会発表

Ogata M, Fukuda T, et al. Multicenter prospective study of HHV-6 reactivation and its effect on CNS after allogeneic SCT
第 74 回日本血液学会総会 (2012 年 10 月、京都)

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植関連合併症を軽減させるための栄養管理に関する研究』

研究分担者 金 成元 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員

研究要旨

造血幹細胞移植関連合併症を軽減させるための栄養管理に関する多施設共同前向き臨床試験を3件計画した。骨髓破壊的同種移植患者に対する血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験は、症例登録を終了し、現在、症例報告書を回収中で、学会発表、論文化を進める予定である。自家移植患者に対するsynbiotics非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験は、44例(目標76例)の登録があり、重篤な有害事象を認めていない。骨髓非破壊的同種移植患者に対する低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験は、33例(目標76例)の登録があり、重篤な有害事象が1件報告されている。両試験ともに、新規症例登録を継続する予定である。

A. 研究目的

造血幹細胞移植患者は、原疾患自体または度重なる化学療法による免疫不全状態であることに加え、同種移植では移植片対宿主病(GVHD)を予防または治療するために用いられる免疫抑制剤のため、様々な合併症、特に重症感染症を生じやすい。これらの合併症を軽減させる一つの方法として、適切な栄養管理の導入が挙げられる。造血幹細胞移植時の栄養管理のエビデンスを創出し、近い将来、合併症が軽減され、より安全で満足度の高い造血幹細胞移植を提供することを目的として、多施設共同臨床試験を実施している。

B. 研究方法

①同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：血糖厳格管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST01、研究代表者：金 成元、研究事務局：藤 重夫)

骨髓破壊的同種移植を受ける造血器疾患患者(18~60歳、PS0~1)に対し、血糖厳格管理+脂肪乳剤非投与群(A群)と血糖厳格管理+脂肪乳剤投与群(B群、総投与カロリーの20~30%相当の脂肪乳剤を静注)にランダムに割り付ける非盲検臨床第II相試験。主要評価項目は、移植後100日までの感染症発症割合。副次的評価項目は、移植後100日および1年時点での全生存および無増悪生存割合、GVHD発症頻度、低血糖発症割合など。予定登録症例数は

各群40例、計80例。

②自家造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：synbiotics非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験

(NST02、研究代表者：金 成元、研究事務局：藤 重夫)

大量化学療法+自家移植を受ける造血器疾患患者(18~70歳、PS0~1)に対し、synbiotics非投与群(A群)とsynbiotics投与群(B群、耐性乳酸菌+グルタミン：ピオフェルミンR®内服+GFO®飲用)にランダムに割り付ける非盲検臨床第II相試験。主要評価項目は、grade3以上の移植前処置関連消化管毒性の発症割合。副次的評価項目は、移植後1年時点での全生存および無増悪生存割合、移植後21日時点での感染症発症割合、血清DAO活性値など。予定登録症例数は各群38例、計76例。

③同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究：低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験

(NST04、研究代表者：金 成元、研究事務局：藤 重夫)

骨髓非破壊的非血縁者間造血幹細胞移植を受ける造血器疾患患者(18~65歳、PS0~1)に対し、低分子ペプチド非投与群(A群)と低分子ペプチド投与群(B群、ペプチーノ®飲用)にランダムに割り付ける非盲検臨床第II相試験。

主要評価項目は、移植後 28 日までの grade 3 以上の移植前処置関連消化管毒性または消化管 GVHD の発症割合。副次的評価項目は、移植後 1 年時点での全生存および無増悪生存割合、重度消化管毒性無発症生存期間、急性 GVHD 発症割合、血清 DAO 活性値など。予定登録症例数は各群 38 例、計 76 例。

<倫理面への配慮>

本研究にかかわる全ての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って、また参加施設の倫理審査委員会または倫理委員会の承認を得た上で、上記の臨床試験を実施した。説明文書を用いたインフォームド・コンセントを行い、プライバシーの保護、プロトコルの順守を徹底した。

C. 研究結果

①NST01

症例登録期間は、2007 年 6 月 1 日からの 2 年間で予定されていたが、予定症例数に至らなかったため、効果・安全性評価委員会、研究代表者が所属する医療機関の倫理審査委員会の承認を得た上で、2 度の症例登録期間の延長手続きを経て、2012 年 5 月 31 日まで延長した。最終症例が 2012 年 3 月 2 日に登録されたため、同日、本試験の新規症例登録を終了した。最終的に、国立がん研究センター中央病院、大阪市立大学、横浜市立大学、東北大学、神戸大学から計 81 例の症例登録があった。

重篤な有害事象は、骨髄破壊的同種移植患者 10 例で報告された。内訳は、

- ①生着不全/多臓器不全 Grade 5 (A 群, ivBu/Cy→生着不全→ハプロ移植)、
- ②生着不全/呼吸不全 Grade 4 (B 群, ivBu/Cy→生着不全→臍帯血移植)、
- ③アレルギー反応/過敏症 Grade 2 (B 群)、
- ④生着不全(A 群, ivBu/Cy→生着不全→ハプロ移植)、
- ⑤早期再発後死亡 (B 群, 原疾患の増悪のため、day 64 に死亡)、
- ⑥治療関連死亡 (B 群, GVHD/HHV-6 脳炎/感染症のため、day 77 に死亡)、
- ⑦治療関連死亡 (B 群, SOS のため、day 31 に死亡)、
- ⑧高 CK 血症 Grade 4 (A 群, 真菌血症由来の横紋筋融解症)、
- ⑨急性胆のう炎 Grade 2 (A 群)、

⑩二次性生着不全 (A 群, ivBu/Cy→生着不全→臍帯血移植) であった。

2013 年 3 月 15 日現在、症例ごとの報告書を回収中であり、報告書が揃った時点で、速やかに統計解析を行い、学会発表ならびに論文化を進める予定である。

②NST02

症例登録期間は、2008 年 8 月 1 日からの 2 年間で予定されていたが、予定症例数に至らなかったため、効果・安全性評価委員会、研究代表者が所属する医療機関の倫理審査委員会の承認を得た上で、2 度の症例登録期間の延長手続きを経て、

2014 年 7 月 31 日まで延長した。

2013 年 3 月 15 日現在、国立がん研究センター中央病院、愛媛県立中央病院、岐阜大学、熊本医療センターから計 44 例の症例登録があった。他の参加施設は、NTT 東日本関東病院である。

同日現在、重篤な有害事象の報告はない。引き続き、新規症例登録を進める予定である。

③NST04

症例登録期間は、2010 年 7 月 1 日からの 2 年間で予定されていたが、予定症例数に至らなかったため、効果・安全性評価委員会、研究代表者が所属する医療機関の倫理審査委員会の承認を得た上で、2015 年 6 月 30 日まで延長した。

2013 年 3 月 15 日現在、国立がん研究センター中央病院から計 33 例の症例登録があった。他の参加施設は、熊本医療センター、東京女子医科大学、NTT 東日本関東病院である。

同日現在、重篤な有害事象の報告は、ペプチーノ投与群に割り付けられた非血縁者間骨髄ミニ移植患者における TMA/SOS による死亡 1 件のみである (day 34 に死亡)。ペプチーノとの因果関係は unlikely と考えられ、本試験の新規症例登録は継続されている。

D. 健康危険情報

該当事項なし

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y,

Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, **Kim SW**, Mori SI, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y.

Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens.

Int J Hematol. 2013 Feb 23. [Epub ahead of print]

2. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, **Kim SW**, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H.

Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy.

Am J Surg Pathol. 2013 Feb 15. [Epub ahead of print]

3. **Kim SW**, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T, Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, Fukuda T, Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim CS.

Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. *Leukemia*. 2012 Nov 27. [Epub ahead of print]

4. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, **Kim SW**, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H.

Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci.*, 103:1898-904. 2012

5. Tada K, **Kim SW**, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Tajima K, Mori SI, Heike Y, Tanosaki R, Miyagi-Maeshima A, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T.

Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.*, 87:770-5. 2012

6. Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, **Kim SW**, Yamashita Y, Mori SI, Heike Y,

Miyagi-Maeshima A, Tanosaki R, Tobinai K, Fukuda T. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage.

Bone Marrow Transplant., 48:74-9. 2013

7. Fuji S, Mori T, Lee V, Cheng J, Linton N, Lie A, Khattry N, Shigematsu A, Uchida N, Eto T, Thang ND, Lin YC, Yang DH, Kim JS, Moon JH, Kim DY, Iida M, Suzuki R, Kodera Y, **Kim SW**.

A multi-center international survey related to the nutritional support after hematopoietic stem cell transplantation endorsed by the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT). *Food Nutr Science.*, 3:417-21. 2012

8. Yamazaki T, Aoki K, Heike Y, **Kim SW**, Ochiya T, Wakeda T, Hoffman RM, Takaue Y, Nakagama H, Ikarashi Y.

Real-time in vivo cellular imaging of graft-versus-host disease and its modulation by immunomodulatory reagents. *Immunol Lett.*, 144:33-40. 2012

2) 学会発表

1. Fukuhara S, Maruyama D, Miyamoto K, **Kim SW**, Watanabe T, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima AM, Tobinai K.

Clinicopathologic Analysis of Follicular Lymphoma (FL) Patients with Coexisting Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting)*, Nov 2012; 120: 3693. The 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA (Poster presentation) 2012

2. Ikarashi M, Aoki K, **Kim SW**, Heike Y, et al. NKT cell-ligand inhibits donor engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第71回日本癌学会学術総会 (札幌) 2013.

3. Inoue Y, **Kim SW**, Fukuda T, et al. Unrelated bone marrow transplantation (BMT) focusing on HLA allele mismatch and ATG.

第74回日本血液学会学術集会 (京都) 2013

4. Shinohara A, **Kim SW**, Fukuda T, et al.

High NRM and low relapse incidence in sex-mismatched allo-HSCT from female donor with male child.

第74回日本血液学会学術集会 (京都) 2013

5. Kobayashi Y, **Kim SW**, Fukuda T, et al.
A systemic review of 44 cases with disseminated visceral varicella-zoster (VZV) infection.
第 74 回日本血液学会学術集会 (京都) 2013

6. **Kim SW**, Lee JW, Fukuda T, et al.
Comparison of myeloablative SCT outcomes focusing on GVHD between two neighboring countries.
The 17th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, Seoul, Korea (Oral presentation) 2013

7. 渡邊 綾, 小井土啓一, 福田隆浩, **金 成元**, ほか.
造血幹細胞移植の静脈栄養管理における脂肪乳剤投与と感染症発症の関連性. 第 28 回日本静脈経腸栄養学会学術集会 (金沢) 2013

8. **金 成元**. 末梢 T 細胞リンパ腫に対する造血幹細胞移植.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

9. 沖中 敬二, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
造血幹細胞移植後の嫌気性菌血流感染症の特徴と予後. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

10. 井上 明威, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) における同種造血幹細胞移植後再発の後方視的検討.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

11. 伊藤 歩, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病に対する同種造血幹細胞移植における微小残存病変(MRD) についての検討.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

12. 林 良樹, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
HLA6 抗原適合血縁, HLA1 抗原不適合血縁, HLA8/8 アリル適合非血縁者間移植の単施設における移植成績の比較検討.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

13. 高野 久仁子, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
当院における同種造血幹細胞移植後再発に対して donor lymphocyte infusion (DLI) を施行した 40 例の解析. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

14. 真家 紘一郎, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
血縁者間同種末梢血幹細胞移植 106 例における輸注 CD34 および CD3 陽性細胞数が移植成績に及ぼす影響. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

15. 竜野 真維, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取における採取

CD34 陽性細胞数に影響を及ぼす因子についての検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

16. 橋本 尚佳, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
同種造血幹細胞移植後にネフローゼ症候群をきたした 9 症例の後方視的検討.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

17. 篠原 明仁, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
男児の妊娠経験のある女性ドナーから男性患者への同種造血幹細胞移植における非再発死亡の増加と再発率の低下.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

18. 田中 喬, **金 成元**, 福田隆浩, ほか.
同種造血幹細胞移植後に遷延する血小板減少にトロンボポエチン受容体作動薬が有効であった 2 例.
第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢) 2013

F. 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