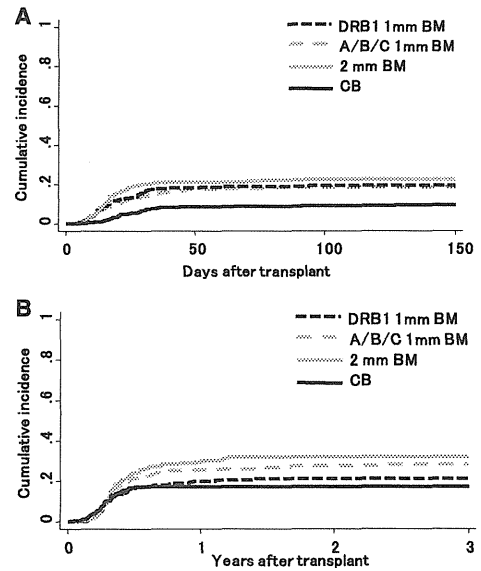


**Table 4. Multivariate Analyses of Acute (Grades 2 to 4 and Grades 3 to 4), Chronic, and Extensive-Type Chronic Graft-versus-Host Disease**

Degree of HLA Mismatch	Grade 2-4 acute GVHD			Grade 3-4 acute GVHD			Chronic GVHD			Extensive cGVHD		
	N	RR	P-value	RR	(95% CI)	P-value	RR	(95% CI)	P-value	RR	(95% CI)	P value
Bone marrow transplantation												
Single DRB1 (7/8)	248	1.00		1.00		.698	1.00		1.00			.651
Single A or B (7/8)	137	0.76	.103	0.91	(0.55-1.06)	.584	0.91	(0.61-1.36)	.646	0.89	(0.52-1.50)	.003
Single C (7/8)	287	0.93	.584	0.91	(0.72-1.20)	.635	1.56	(1.15-2.10)	.004	1.79	(1.22-2.63)	.097
C + DRB1 (6/8)	144	0.85	.320	0.88	(0.60-1.18)	.610	1.44	(1.01-2.05)	.041	1.47	(0.93-2.32)	<.001
A/B + C (6/8)	122	1.40	.028	1.90	(1.25-2.87)	.003	1.64	(1.14-2.34)	.007	2.26	(1.46-3.50)	.652
Other two loci (6/8)	90	0.88	.501	0.65	(0.60-1.28)	.183	1.35	(0.86-2.12)	.191	1.15	(0.62-2.13)	.500
Cord blood transplantation	351	0.55	<.001	0.43	(0.27-0.58)	<.001	1.36	(0.99-1.88)	.057	0.86	(0.55-1.34)	

GVHD indicates graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease.

Adjusted by patient age at transplantation >40 versus <40, patient sex, donor-patient sex mismatch versus matched, ABO major mismatch versus others, advanced versus standard disease status at transplantation, cyclophosphamide, and total-body irradiation or busulfan and cyclophosphamide for conditioning versus other conditioning regimen, and cyclosporine-based versus tacrolimus-based prophylaxis against graft-versus-host disease.



**Figure 2.** Cumulative incidence of grade 3 to 4 aGVHD (A) and extensive-type cGVHD (B). The cumulative incidences of grade 3 to 4 aGVHD at 100 days posttransplantation for unrelated cord blood recipients, single HLA-DRB1-mismatched unrelated bone marrow (UBM) recipients, and single HLA class I-mismatched UBM were 9%, 19%, 18%, and 22% (A). The cumulative incidences of extensive-type cGVHD at 1-year posttransplantation were 17%, 20%, 25%, and 30% (B).

of UBM recipients included from 1996 and 1999, for which there were no significant outcome differences between UBMT performed in 1996 to 1999 and after 2000. In these periods, there were advances including in supportive care and nutritional management, introduction of new antifungal agents, and more frequent use of tacrolimus, which may have affected transplantation outcomes [27-32].

In conclusion, we suggest that 0 or 2 HLA-mismatched UCB is a comparable second alternative for adult patients with leukemia in the absence of the first alternative, an 8 of 8 UBM donor, with survival similar to that of single DRB1-mismatched or other 7 of 8 UBM recipients. UCB may be preferred over single mismatched UBM when a transplantation is needed urgently, considering the short time needed for UCBT.

**ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful for the assistance and cooperation of all the staff members of the collaborating institutes of the Japan Cord Blood Bank Network and Japan Marrow Donor Program. This work was supported by a Research Grant for Tissue Engineering (H17-014), a Research Grant for Allergic Disease and Immunology (H20-015), a Research Grant for Cancer (H19-1), and a Research Grant for Allergic Disease and Immunology (H23-010) from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

*Financial disclosure:* The authors have nothing to disclose.

## AUTHORSHIP STATEMENT

Contributions: Y.A., Y.M., R.S., and S. Kato designed the study, and wrote the article; Y.A. analyzed results and created the figures; T.N.I., H.A., and M. Takanashi reviewed and cleaned the Japan Cord Blood Bank Network data, and reviewed the results; S. Taniguchi, S. Takahashi, S. Kai., H.S., Y. Kouzai., N.K., T.M., T.F., and Y. Koderu submitted and cleaned the data; M. Tsuchida, K.K., T.K., and Y.M. reviewed and cleaned the Japan Marrow Donor Program data, and reviewed the results.

## SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found online at doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.008.

## REFERENCES

- Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*. 2002;99:4200-4206.
- Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:315-328.
- Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-4583.
- Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, et al. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:45-53.
- Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. *N Engl J Med*. 1998;339:1177-1185.
- Gluckman E. Ten years of cord blood transplantation: from bench to bedside. *Br J Haematol*. 2009;147:192-199.
- Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2276-2285.
- Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2265-2275.
- Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2004;104:3813-3820.
- Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009;113:1631-1638.
- Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007;369:1947-1954.
- Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:653-660.
- Koderu Y, Morishima Y, Kato S, et al. Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:995-1003.
- Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*. 2007;110:2235-2241.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825-828.
- Flowers ME, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:1091-1112. viii-ix.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18:695-706.
- Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16:1141-1154.
- Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-200.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:456-509.
- Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:909-915.
- Rocha V, Gluckman E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol*. 2009;147:262-274.
- Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*. 2010;116:2839-2846.
- Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010;115:2704-2708.
- Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood*. 2010;116:4693-4699.
- Frasconi F, Gualandi F, Podesta M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol*. 2008;9:831-839.
- Nash RA, Etzioni R, Storb R, et al. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single-center study. *Blood*. 1995;85:3746-3753.
- Yanada M, Emi N, Naoe T, et al. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:331-337.
- Fuji S, Kim SW, Fukuda T, 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*. 2009;84:63-64.
- Fuji S, Kim SW, Mori S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2007;84:814-820.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;44:531-540.
- Yokoe D, Casper C, Dubberke E, et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:495-507.

## V. 班會議記錄

平成 24 年度

第 1 回 造血細胞移植合同班会議

## 平成24年度 第1回造血細胞移植合同班会議

平成24年7月7日(土)

10:30~12:00

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究

(国立がん研究センター中央病院) 研究代表者 福田 隆浩

12:00~12:30

昼食

12:30~14:00

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

(名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学) 研究代表者 熱田 由子

14:00~15:30

HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

(自治医大さいたま医療センター) 研究代表者 神田 善伸

15:30~17:00

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究

(国立がん研究センター中央病院) 研究代表者 山下 卓也

17:00~18:30

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究

(国立がん研究センター中央病院) 研究代表者 福田 隆浩

平成24年7月8日(日)

8:30~10:00

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究

(名古屋第一赤十字病院 血液内科) 研究代表者 宮村 耕一

10:00~11:15

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

(東京大学医科学研究所 分子療法分野) 研究代表者 高橋 聡

11:15~12:30

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:基礎から臨床へ

(関西医科大学 共同研究講座 幹細胞異常症学) 研究代表者 池原 進

12:30~13:30

昼食

13:30~14:00

成人T細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究

(九州がんセンター 血液内科) 研究代表者 鶴池 直邦

14:00~15:30

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

(愛知県がんセンター研究所) 研究代表者 森島 泰雄

平成 24 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議（神田班）

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

(H23-免疫-一般-009) 研究代表者 神田善伸

7 月 7 日（土）午後 14 時～15 時 30 分

1. HLA 不適合移植不適合移植後の HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の日韓共同治験  
(自治医大さいたま医療センター 神田善伸) (8 分)
2. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 (臨床第 I/II 相試験)  
(兵庫医科大学 池亀和博、小川啓恭) (8 分)
3. 低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器腫瘍に対する HLA 二抗原以上不適合同種造血幹細胞移植 (自治医大さいたま医療センター 賀古真一) (8 分)
4. T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較  
(佐賀大学 一戸辰夫、自治医大さいたま医療センター 諫田淳也) (8 分)
5. 再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究の提案 (岡山大学 前田嘉信) (8 分)
6. 同種造血幹細胞移植後の VOD 発症と超音波検査での早期発症予測の検討  
(北海道大学 安本篤史、田中淳司) (8 分)
7. 小児血液・腫瘍疾患患者における緊急 HLA ハプロ一致移植の有用性  
(名古屋大学 高橋義行) (8 分)
8. 減量サイモグロブリンを用いた HLA 一抗原不適合移植の前方視的試験  
(自治医大さいたま医療センター 諫田淳也) (8 分)

## HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球輸注療法に関する日韓共同臨床治験

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科  
神田善伸

1

### Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood, 2012;119(14): 3256-3262)

\*Chen-Hua Yan,<sup>1</sup> Dai-Hong Liu,<sup>1</sup> Kai-Yan Liu,<sup>1</sup> Lu-Feng Xu,<sup>1</sup> Yan-Feng Liu,<sup>1</sup> Huan Chen,<sup>1</sup> Wei-Hou Yu Wang,<sup>1</sup> Yu-Zhen Qin,<sup>1</sup> and Xiao-Jun Huang<sup>1</sup>

**A** From January 1, 2006 to December 30, 2006

```

graph TD
    MRD[MRD(+)] --> IL2[IL-2]
    MRD --> GVHD[GVHD therapy followed by IL-2]
    GVHD --> DLI[DLI]
    
```

From January 1, 2007 to November 30, 2010

```

graph TD
    MRD[MRD(+)] --> IL2[IL-2]
    MRD --> GVHD[GVHD]
    GVHD --> DLI[DLI]
    
```

**MRD monitoring and definitions**

Data were available on LAMPs at diagnosis in 91.8% (747 of 814) of subjects and on B77 overexpression in 63.1% (514 of 814) of subjects. 91.8% of subjects had at least 1 measurement, 63.1% of subjects had both.

2

### Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood, 2012;119(14): 3256-3262)

\*Chen-Hua Yan,<sup>1</sup> Dai-Hong Liu,<sup>1</sup> Kai-Yan Liu,<sup>1</sup> Lu-Feng Xu,<sup>1</sup> Yan-Feng Liu,<sup>1</sup> Huan Chen,<sup>1</sup> Wei-Hou Yu Wang,<sup>1</sup> Yu-Zhen Qin,<sup>1</sup> and Xiao-Jun Huang<sup>1</sup>

**B**

```

graph TD
    MRD[MRD(+)] --> GroupA[Group A (n=709)]
    MRD --> MRDneg[MRD(-)]
    MRDneg --> IL2[IL-2]
    MRDneg --> DLI[DLI (Group C, n=6)]
    MRDneg --> GVHD[GVHD (IL-2/GVHD, n=65)]
    MRDneg --> DLI2[DLI (Group B, n=54)]
    MRDneg --> GVHD2[GVHD (IL-2, n=28)]
    MRDneg --> DLI3[DLI (Group C, n=15)]
    MRDneg --> GVHD3[GVHD (IL-2, n=16)]
    MRDneg --> DLI4[DLI (Group C, n=15)]
    MRDneg --> GVHD4[GVHD (IL-2, n=16)]
    
```

Group A: MRD (-)  
Group B: MRD(+) → IL-2  
Group C: MRD(+) → DLI (±IL-2)

Jan 1, 2006 - Dec 30, 2006 (n=713)

Jan 1, 2007 - Nov 30, 2010 (n=84)

3

### Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood, 2012;119(14): 3256-3262)

\*Chen-Hua Yan,<sup>1</sup> Dai-Hong Liu,<sup>1</sup> Kai-Yan Liu,<sup>1</sup> Lu-Feng Xu,<sup>1</sup> Yan-Feng Liu,<sup>1</sup> Huan Chen,<sup>1</sup> Wei-Hou Yu Wang,<sup>1</sup> Yu-Zhen Qin,<sup>1</sup> and Xiao-Jun Huang<sup>1</sup>

**A**

**B**

**C**

Group A: MRD (-)  
Group B: MRD(+) → IL-2  
Group C: MRD(+) → DLI (±IL-2)

4

## Campath-1Hハプロ移植後のDLI

- 23歳男性、AML(M2)、t(8;21) in CR2
- 2010年5月母親からのHaploidentical SCT
- 2010年9月CSA終了。
- AML-MTG8の経過 (AML1-MTG8上昇時にCD33+CD56+細胞も増加)

DLI 1: 1x10<sup>8</sup> CD3+/kg  
DLI 2: 5 x10<sup>8</sup> CD3+/kg  
DLI 3: 5 x10<sup>8</sup> CD3+/kg

5

## DLIの位置づけ

- 血液学的再発に対する効果は限定的だが、MRDの段階で行えば、その後の再発を抑制する効果がある。
- 特にHLA適合ドナーがない患者に対して、HLA不適合血縁者間移植と臍帯血移植を比較する際に、HLA不適合血縁者間移植の大きなアドバンテージとなりえる。
- 一方で特にHLA不適合移植後のDLIはGVHDを増悪させるリスクがある。

↓

- HSV-TK遺伝子を導入したDLIを計画的に行うことはHLA不適合移植後の合理的な戦略である。

6







神田由「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」(H23-免疫一般-009)

## 血縁HLA半合致ミニ移植(haplo-mini)の多施設前向き臨床試験 phase I/II

兵庫医科大学 内科学講座 血液内科  
池亀和博、小川啓恭

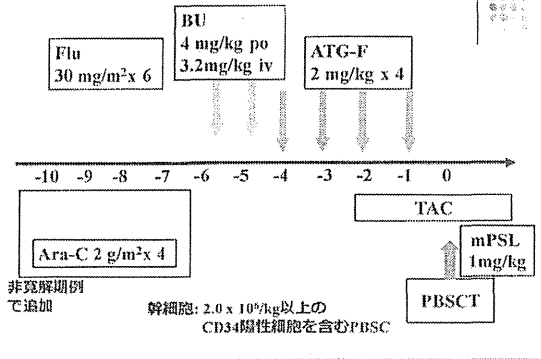
## 臨床試験の目的 (Primary endpoint)

第I相: day 35生着  
第II相: day 100生存

## 対象疾患

AML, ALL CR1以外 (PhALLのCR1は可)かつBM blast <30%  
CML CP1以外  
MDS, MDS/MPD Low以外  
ML nonCR

## 本臨床試験の移植 regimen (haplo-mini)

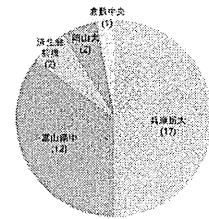


第I相 10症例、第II相 24症例(1例は登録後適格条件を満たさなくなり脱落)

合計34症例

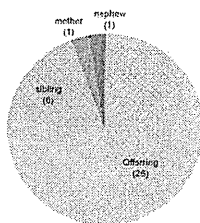
age: 32-60 years old (median 51)

sex: M/F = 21/13

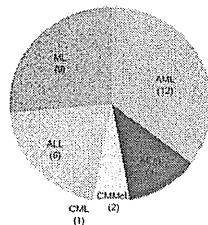


## haplo-mini phase I+II (34症例)

### ドナー続柄



### 疾患

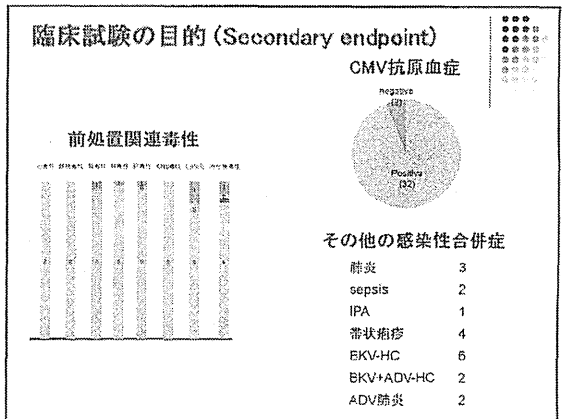
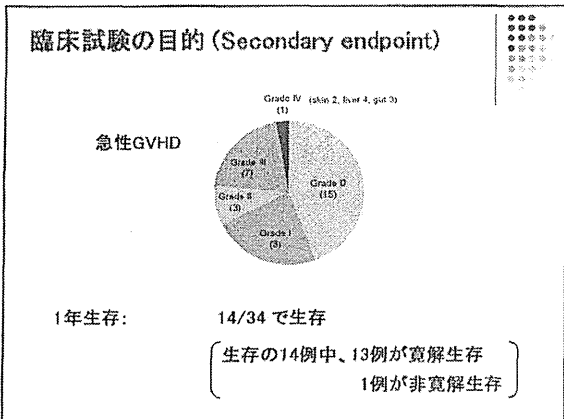


## 臨床試験の目的 (Primary endpoint)

第I相: day 35生着 33/34 で生着 (生着率 97%)

第II相: day 100生存 28/34 で生存

(生存の28例中、23例が寛解生存  
5例が非寛解生存)



### haplo-mini 第I/II相試験のまとめ

- 目標症例(第I相10例、第II相24例)の登録が得られ、観察期間を終了した。
- 100日以内の重篤な有害事象なし。
- Primary endpoint(第I相 生着@d35、第II相 生存@d100)については、期待された結果が得られた。
- 感染合併症については改善の余地があるかもしれない。
- 今後、さらに詳細な解析を行い、報告する予定である。

**ご登録をいただきましたご施設の先生方に感謝いたします**



**Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution**

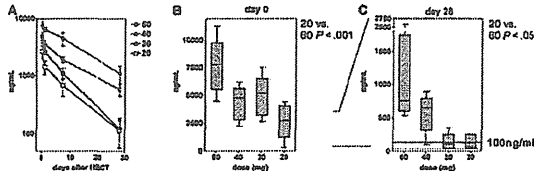
Chakraverty R. et al. *Blood*; 2010;116:3080-

**alemtuzumab投与量の漸減試験**

30mg × 2 → 20mg × 2 → 30mg × 1 → 20mg × 1

UKのHLA適合同胞間移植では 30mg day<sup>-1</sup>が至適投与量?

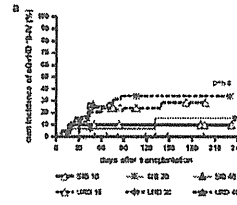
**alemtuzumab血中濃度**



**A Novel GVHD-Prophylaxis with Low-Dose Alemtuzumab in Allogeneic Sibling or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: The Feasibility of Deescalation**

*Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1563-1570 (2009)

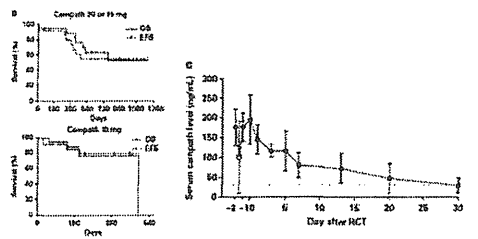
20mg/day day-2,-1 → 10mg/day day-2,-1 → 10mg/day day-1  
CsA単独



**Pharmacokinetics and clinical activity of very low-dose alemtuzumab in transplantation for acute leukemia**

*Bone Marrow Transplantation* (2011) 46, 1363-1368

10mg/day day-2,-1 または 5mg/day day-2,-1  
CsA単独



欧米のHLA一致血縁者、非血縁者間移植では  
10~20mg/bodyのalemtuzumabが至適投与量?



日本人のGVHD発症率は欧米人よりも低い

日本人でのHLA不一致血縁者間移植なら  
0.5mg/kgまで減量しても可能では。

投与のタイミングはこれまでに合わせてday-4,-3で。  
\* 1日投与量は最大15mg (2日で1バイアル(30mg)  
を超えない。

**対象**

20歳以上、65歳未満

ドナーはHLA 2座以上不一致血縁者

HLA一致抗原一致までの血縁ドナーがない

(ただし、移植後再発で強力なGVHD効果を期待する場合には、

適切な血縁ドナーがいてもHLA不適合ドナーを優先しても良い)

JMDPIにHLA 1遺伝子座不一致までのドナーがない、もしくは待てない

acute leukemia: 第一再発期以降あるいは初回治療抵抗性症例

\* Ph+ALLや寛解導入が困難であった急性白血病では、CR1でも良い

CML: 第一急性転化期以降の症例

ML: 治療抵抗性症例あるいは自家移植後の再発例

MDS: 他の治療に反応せず重症あるいは最重症のAAIに相当する血球減少が持

続する症例あるいは芽球が20%以上に増加した症例

ATLL: 急性型あるいはリンパ腫型の症例

AA: 免疫抑制療法に反応せず重症あるいは最重症の規準を満たす症例

Age < 55	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI 2x2 Gy/day			↓	↓	↓				
Cy 60 mg/kg/day							↓	↓	
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day							↓	↓	
PBSCT									↓
<b>GVHD予防法</b>									
CsA 3mg/kg day-1~									target血中濃度は500ng/ml
MTX 10mg/m <sup>2</sup> day1, 7mg/m <sup>2</sup> day3,6,11									
10mg/kg/day									
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day								↓	↓
PBSCT									↓
Age >= 55	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup>			↓	↓	↓	↓			
Melfalphan 40 mg/m <sup>2</sup> /day							↓	↓	
TBI 2x2 Gy/day									↓
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day								↓	↓
PBSCT									↓

**主要評価項目：**

移植後60日の時点でドナー細胞が生着し、3度以上の急性GVHDの発症が無く、かつ生存している場合に成功例と判断する。

**副次的評価項目：**

(i) 1年再発率、非再発死亡率

(ii) 1年生存率

(iii) 免疫回復(CD4、CD8、CD4/8比、CD19、CD56、サイトメガロウイルス抗原

血症陽性化頻度、EBV活性化頻度等)

2012年4月から2015年3月までの3年間で14症例を目標とする。

## T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較

分担研究者:一戸 辰夫<sup>1,2</sup> 研究協力者:諫田 淳也<sup>1,3</sup>

1 日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績」ワーキンググループ

2 佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科

3 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

[緒言] 母親をドナーとする造血細胞移植においては、妊娠中における子供由来の同種抗原への曝露歴が、移植後の免疫学的合併症や原疾患再発のリスクに影響を与えている可能性が報告されている。われわれは、昨年の当班会議において、本邦で実施された T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の成績を比較し、母親をドナーとする移植の生存率が良好な傾向が見られたことを報告した。今回は、その要因を明らかにすることを目的として、データクリーニング後のデータセットを用いた再解析を行うとともに、特に移植後に II 度以上の急性 GVHD を発症した例に限定して、母ドナー群と父ドナー群の移植成績の比較を行った。

[方法と結果] 1999 年から 2009 年までに移植が実施され、患者の母親あるいは父親がドナーであった血縁者間移植例のうち、in vivo または ex vivo での T 細胞除去が用いられた例等を除いた 429 例を対象として以下のような解析を行った。

- 全例を対象とする解析では、母ドナー群(n=274)と比較して父ドナー群(n=155)の移植後死亡リスクが高い傾向が見られたが(Cox モデルによる多変量解析にて HR=1.31, 95%CI: 0.99-1.73, P=0.056)、II 度以上急性 GVHD の発症率、再発率については両群間で有意な差を認めなかった。
- HLA-A, -B, -DR 抗原に GVH 方向の不適合が存在しない場合には、父ドナー群(n=66)と母ドナー群(n=89)の間に有意な移植後死亡リスクの差は認められなかった(HR=1.08, 95%CI: 0.67-1.75, P=0.750)。
- GVH 方向に不適合が存在する場合には、父ドナー群(n=89)において、母ドナー群(n=185)よりも移植後の死亡リスクが有意に高かった(HR=1.45, 95%CI: 1.04-2.04, P=0.031)。
- 移植後に II 度以上の急性 GVHD を発症した群のみを対象として、父ドナー群、母ドナー群における GVHD の発症日を起点とする生存率、累積治療関連死亡率、累積再発率の比較を行ったところ(参考資料 1・2)、生存率は同等であったが、父ドナー群において TRM が高い傾向が確認された。

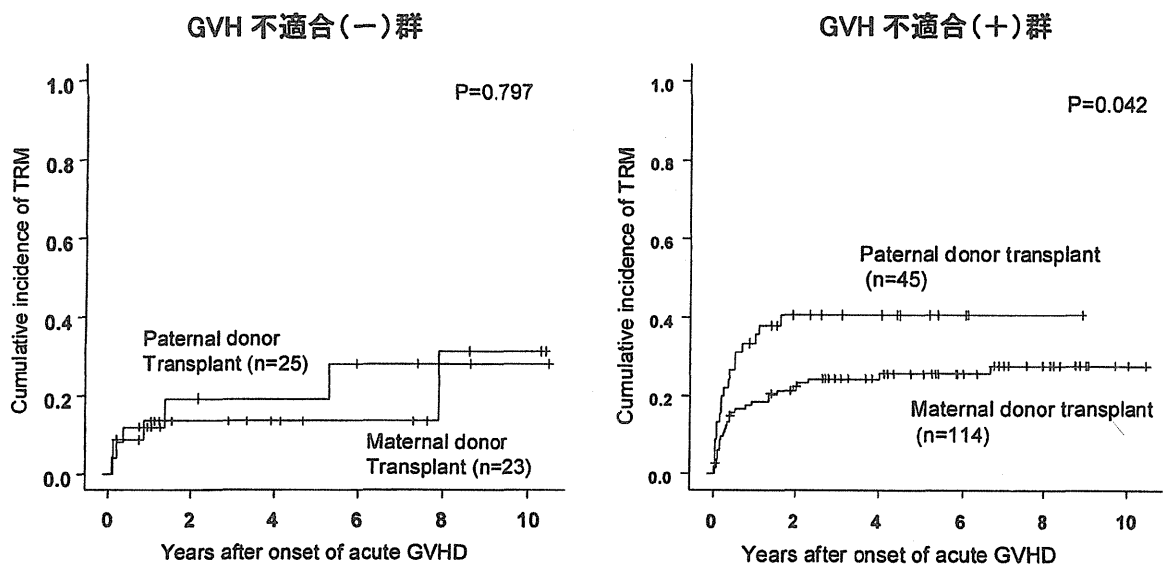
[考察と結論] 今回の解析においても、GVH 方向に不適合が存在する親子間移植においては、母親をドナーとする移植の成績が良好である傾向が確認された。現時点では母ドナー群において生存率が高い要因は明らかではないが、急性 GVHD 発症時の移植関連死亡率が父ドナー群と比較して母ドナー群において低い傾向が見られたことは興味深く、その他の解析結果とあわせ、今後の HLA 不適合血縁ドナーの選択基準を考慮する際の有益な情報になり得るものと考えられる。

●参考資料1: II度以上の急性 GVHD を発症した症例群における GVHD 発症日を起点とする移植成績の比較

Outcome	HR* (95%CI)	P value
<b>Transplant with no GVH mismatch</b>		
Overall mortality	1.91 (0.72-5.08)	0.196
Treatment-related mortality	1.31 (0.36-4.71)	0.680
Relapse	2.89 (0.64-13.14)	0.170
<b>Transplant with GVH mismatch</b>		
Overall mortality	1.19 (0.76-1.88)	0.452
Treatment-related mortality	1.86 (1.03-3.36)	0.041
Relapse	0.57 (0.28-1.18)	0.129

\*母親ドナー群が参照カテゴリー

●参考資料2: II度以上急性 GVHD 発症例における累積治療関連死亡率の比較





## 再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究

岡山大学 血液・腫瘍内科 前田嘉信

近年の移植後支持療法を含めた治療法の発達によって長期生存者は増加傾向にあり、慢性 GVHD は、allo-HSCT 後の晩期合併症としての重要性を増している。しかし慢性 GVHD は、第一選択の治療である副腎皮質ステロイド療法を施行しても治療抵抗性を示す例が多く、著しく患者の QOL を損なうだけでなく致死的となり得る。従来から Th2 細胞の病態への関与が推定されているが、慢性 GVHD の発症メカニズムの解明は不十分であり、副腎皮質ステロイド以外に有効な治療法もいまだ確立されていない。我々は、マウス慢性 GVHD モデルを用い、リンパ節あるいは病変組織中に IL-17 産生細胞が多く存在すること、IL-17 ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合、有意に慢性 GVHD が軽減することを報告した。また、Th1 細胞の増加も認められ、IFN- $\gamma$  ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合にも有意に慢性 GVHD が軽減した。以上より慢性 GVHD マウスモデルにおいて、慢性 GVHD の発症に Th2 細胞だけでなく Th1 細胞と Th17 細胞も関与していることが示唆された。

Am80 は、わが国で合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドであり、APL 治療における ATRA 耐性の克服と、ATRA を上回る治療効果が期待されている。また、Am80 には皮膚に分布するレチノイン酸 $\gamma$  receptor に親和性がないため、皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。Am80 の様々の薬理作用に Th17 への分化抑制作用に加え IFN- $\gamma$  抑制効果が報告されている。慢性 GVHD マウスモデルにおいて Am80 を投与した群では、有意に慢性 GVHD が軽減され、特に皮膚病変の改善が顕著であった。また、Am80 投与のタイミングは発症前に投与した予防群、発症後に投与した治療群のどちらにおいても効果を認めた。これらの基礎研究を踏まえ、本臨床試験において慢性 GVHD に対する Am80 の安全性と有効性を検討する。

平成24年度第1回造血細胞移植合同班会議  
「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性  
向上のための包括的研究」班(神田班) 平成24年7月7日(土)

## 同種造血幹細胞移植後のVOD発症と 超音波検査での早期発症予測の検討

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野  
○安本篤史 田中淳司

北海道大学病院 検査・輸血部  
西田睦

## SOS/VOD

sinusoidal obstruction syndrome / veno-occlusive disease

- 肝類洞の内皮障害から始まり、末梢類洞の非血栓性の閉塞を起こす。最終的に肝静脈の血栓性閉塞、線維性狭窄、肝細胞壊死を引き起こす疾患群である。
- 発症頻度は、3～53%と報告により様々。
- 診断には生検が重要であるが、観血的処置が困難な状況が多いことで臨床的診断でなされている。
- 重症例は致死率が高いため、予防・早期診断が重要である。

自主臨床研究

## 「肝中心静脈閉塞症の診断における 超音波検査の有用性の検討」

研究責任者 北海道大学病院 検査・輸血部 西田 睦

研究実施期間: 平成22年5月～平成25年5月31日  
目標症例数: VOD発症例として10例

B mode 計測項目	基準値 1	基準値 2	各 1 点	合計
1 肝臓サイズ	老齢 < 70mm	若齢 (< 110mm)	各 1 点	2
2 脾臓サイズ	spleen index = 長径 × 短径 × 0.9 / 33.0			1
3 脾臓厚	< 5mm			1
4 門脈管径	< 12mm			1
5 肝静脈径 (図 1)	左、中、右 (食道部から 20mm 深部部) < 3mm		各 1 点	3
6 腹水	無し			1
7 脾静脈径	< 2cm			1
B mode score				小計 10
Doppler 計測項目				
8 門脈平均血流速 (図 2)	> 10cm/sec			1
9 門脈血流方向	求肝性			1
10 脾静脈血流速度の有無	無し			1
11 肝静脈波形	左、中、右 各 3 相波		各 1 点	3
12 肝動脈	resistive index < 0.75			1
Doppler score				小計 7
北大 score				合計 17

## 肝VOD発症のrisk factor

### 移植前因子

AST上昇  
高齢  
2回以上の移植  
アシクロビル、バンコマイシンの長期使用  
腹部(特に肝臓)への放射線照射の既往  
gemtuzumab ozogamicin (GO)の使用  
HCV感染

### 移植関連因子

移植前処置 (Busifan、Cyclophosphamide、TBI)  
HLA不一致  
同種移植 (> 自家移植)  
short-term MTX

## 肝VODの診断基準

- ◆ Seattle criteria  
移植後30日以内に下記の3つのうち少なくとも2つを満たす  
1) 黄疸  
2) 右上腹部痛を伴う肝腫大  
3) 腹水もしくは原因不明の体重増加
- ◆ Modified Seattle criteria  
移植後20日以内に下記の3つのうち少なくとも2つを満たす  
1) 黄疸 (> 2mg/dl)  
2) 右季肋部痛を伴う肝腫大  
3) 水分貯留による2%以上の体重増加
- ◆ Baltimore criteria  
移植後21日以内に出現する黄疸 (> 2mg/dl)に加え、下記の臨床症状のうち少なくとも2つを満たす。  
1) (有痛性)肝腫大  
2) 5%以上の体重増加  
3) 腹水

患者背景			超音波解析総数=117		
年齢	18-69歳	(中央値48)	移植前病態	CR	66
<50	58			non CR	51
≥50	48		移植種類	血縁骨髄	13
性別	Male 60	Female 46		血縁末梢血	16
疾患	AHL	31		脐血縁	59
	ALL	23		脐寄血	22
	AML	7		自家	5
	AA	5		移植なし(GO)	2
	CML	1	HLA	完全一致	76
	MPL	21		不一致	39
	MDS	15	免疫抑制剤	+MTXあり	102
	MM	3		+MTXなし	13
			前処置	CST	51
				RIST	59
				Auto	5
			VOD予防	UDCA+LMWH	105
				UDCA+rTM	2
				UDCA	4
				LMWH	1
				DS	1
				なし	4

結果		
		解析症例=117
VOD criteria陽性例	8例	6.8%
day30以降のVOD criteria陽性例	5例	4.3%
VOD発症	7例	6.0%

VOD発症	Criteria score	免疫抑制	生検	診断	治癒	転帰
症例19	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	移植後再発→GO後	陰	VOD	利尿	原病死
症例23	Seattle 2, Modified 1, Baltimore2	移植後再発→GO後	陰	VOD	rTM	GVHD死亡
症例54	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	移植後再発→GO→再移植後	陰	VOD	rTM	VOD死亡
症例55	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	Late onset (>day30)	陰	VOD	rTM	VOD死亡
症例62	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2		陰	VOD	rTM	原病死
症例75	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2	出血性膀胱炎後	陰	VOD	rTM	TMA死亡
症例90	Seattle 2, Modified 2, Baltimore1	Very late onset (>day100)	陰	VOD	rTM	生存

結果 VOD陽性例の検討						
症例	Criteria score	免疫抑制	生検	診断	治癒	転帰
症例18	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	肝生検を施行しGVHDの診断	有	GVHD	PSL	TMA死亡
症例19	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	移植後再発→GO後	陰	VOD	利尿	原病死
症例23	Seattle 2, Modified 1, Baltimore2	移植後再発→GO後	陰	VOD	rTM	GVHD死亡
症例48	Seattle 2	敗血症	陰	感染	rTM	原病死
症例54	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	移植後再発→GO→再移植後	陰	VOD	rTM	VOD死亡
症例62	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2		陰	VOD	rTM	原病死
症例75	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2	出血性膀胱炎後	陰	VOD	rTM	TMA死亡
症例88	Seattle 2	敗血症	陰	感染	rTM	生存

↓

VOD criteriaを満たした症例のうち、3例がVODではなかった。  
Criteriaを満たし、かつVODであったのは5例で全例死亡した。

- 今後の方針
- ◆ VODエコーによるスコアリング(北大スコア)と臨床診断基準の一致率を検討する
  - ◆ 北大スコアによるVOD、GVHDまたは薬剤性肝障害の鑑別
  - ◆ 北大スコアによるVOD早期診断の可能性
  - ◆ VOD新規血液マーカーの検討

## 小児血液・腫瘍疾患患者における緊急 HLA ハプロ一致移植の有用性

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋義行

背景: HLA ハプロ一致移植は小児においては 1)両親のいずれかよりドナーが得られやすい。2)臍帯血移植に比して生着が確実である。3)移植後の細胞療法が可能である。などの理由により、当科では、緊急を要する移植の場合には HLA ハプロ一致移植を選択している。当科における経験をもとに、小児緊急 HLA ハプロ一致移植の安全性と有用性を検討した。

対象と方法:対象は名古屋大学医学部附属病院小児科で緊急 HLA ハプロ一致移植を行なった 7 例(AA3 例、JMML2 例、CMML1 例、CAEBV 悪性転化 1 例)。前処置は疾患と病期によって異なり、骨髄移植後 Day6 に末梢血幹細胞移植を併用した。in vivo T 細胞除去として ATG を骨髄移植前に 10mg/kg(2.5mg/kgX4 日)、末梢血幹細胞移植前に 5mg/kg/日を投与した。GVHD 予防は FK506+短期 MTX、予定ステロイド投与は行わなかった。

結果:7例の患者年齢中央値 9 歳(1-15)、男児 2 例、女児 5 例、ドナーは父 3 例、母 3 例、兄 1 例で、患者・ドナー性一致 5 例、不一致 2 例、HLA-A,B,DR、3 座不一致が 3 例、2 座不一致が 4 例であった。緊急移植理由は、肺炎などの感染コントロール不能 3 例、腫瘍の増殖が早く早期の移植が必要 4 例であった。7 例全例で生着が得られ、生着日中央値 17 日(14-30)、急性 GVHD は 3 度が 3 例あり 2 例がステロイド抵抗性のため抗 TNF $\alpha$  抗体と抗 CD25 抗体を投与し、1 例ではさらにドナー骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)療法にて改善した。Extensive な慢性 GVHD を 1 例に認めた。CMV 5 例に GCV または Foscarnet を投与し、うち 1 例で CMV 特異的 CTL を輸注した。EBV 再活性化に対しリツキサン投与が 3 例。1 歳の JMML で移植前に脾臓摘出した症例が Day512 に肺炎球菌敗血症で緊急入院し 3 時間後に亡くなった以外は無病生存している。

考察: 小児における HLA ハプロ一致移植は生着が確実で、緊急移植ソースとして有用と考えられた。一方、重度な移植関連合併症に対する対策として MSC 療法やウイルス特異的 CTL 療法が欠かせないと考えられた。