

1. Kanda Y(16人中1番目), Kanda J, Atsuta Y, et al. Changes in the Clinical Impact of High-Risk Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch Combinations on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (査読有り) (in press)
2. Kanda Y(16人中1番目), Kumi Oshima, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *American Journal of Hematology* (査読有り) 88:294-300,2013
3. Kanda Y(15人中1番目), Kanda J(15人中2番目), et al. Impact of a single HLA allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *British Journal of Haematology* (査読有り) 161:566-577,2013
4. Kanda Y(21人中1番目), Yamazaki R(21人中14番目), Kanda J(21人中15番目), et al. Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation. *Annals of Hematology* (査読有り) 93:287-92, 2014
5. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* (査読有り) 48:452-458,2013

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、15 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 716 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 440 例、急性 GVHD 治療が 230 例、慢性 GVHD 治療が 84 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。

本年度は最終報告のために論文化を行った。論文執筆の過程でデータのクリーニングを実施したところ、重複登録例や非血縁と血縁を間違えた登録例などが見つかり、集計の数値が一部変更になった。

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 857 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 716 例であった。成人例の性別は男性 445 例、女性 271 例で、年齢分布は 16～74 歳 (中央値: 51 歳) であった。疾患は、急性骨髄性白血病(AML) 315 例、急性リンパ性白血病(ALL) 102 例、慢性骨髄性白血病(CML) 28 例、骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患(MDS/MPD) 87 例、リンパ腫 133 例、造血障害 (再生不良性貧血など) 18 例、形質細胞性腫瘍 (多発性骨髄腫含む) 16 例、

その他の疾患 17 例であった。MMF の投与目的は 440 例が GVHD 予防であり、230 例が急性 GVHD の治療目的、84 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 351 例、さい帯血 362 例、末梢血幹細胞が 3 例であった。骨髄では 72 例と約 2 割、さい帯血では 328 例と約 9 割が 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=93)、2000 mg/day (N=82)の順で多かったが、治療目的の場合は 1000 mg/day (N=101)、2000 mg/day (N=76)、1500 mg/day (N=55)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 69%と血縁の 58%より高かった。慢性 GVHD 改善度も 69%と血縁の 50%を凌駕していた。主な有害事象は感染症(10.5%)、下痢(7.0%)、好中球減少(3.2%)、血小板減少(3.2%)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。

その一方、多数例を使用した解析では誤登録や集計ミスの可能性も高くなる。本研究ではそれが論文執筆中に発覚したが、出版前に訂正することができた。誤りをゼロにすることは困難であるが、できるだけ正確な報告と研究ができるよう、大規模データの扱いに習熟することも必要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

『 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

移植片対宿主病 (GVHD)では血球減少がみられ、これは生存予後因子であることが明らかにされている。今回われわれはGVHDによる造血障害のメカニズムについて、当院において同種造血幹細胞移植が施行された症例における移植前後の骨髓検体を用いて検討した。その結果、慢性GVHDを発症し、原因の特定されない血球減少を呈した症例の骨髓において、骨梁の周囲に存在する骨芽細胞の減少が高頻度で認められた。更に骨髓中のCD19陽性細胞数の低下、およびCD4/8比の上昇を認め、骨髓GVHDによるB細胞への障害、およびCD4陽性T細胞の病態への関与が示唆された。以上より、慢性GVHDの時期における骨芽細胞の障害という、骨髓GVHDにおける臨床病態の一端が明らかとなった。

A. 研究目的

移植片対宿主病 (GVHD)では血球減少がみられ、生存予後因子であることが明らかにされている。我々は以前に、MHC不一致GVHDマウスモデルを用い、移植後に骨髓ニッチを構成する骨芽細胞が障害され、B細胞を中心としたリンパ球系の再構築が遅延することを見出した。本研究は、マウスモデルにおける“骨髓GVHD”と相同の現象がヒトの同種移植においても認められるか否かを明らかにすることを目的として、探索的臨床研究を施行した。

B. 研究方法

文書にて本臨床試験に同意が得られ、当院にて同種造血幹細胞移植が施行された症例において下記を施行した。

1. 移植前後に採取された骨髓生検検体を用い、骨芽細胞の有無をHE染色、およびCD56免疫組織染色を用いて病理学的に評価し、臨床経過、特にGVHDの有無、ステロイド等の治療、および血球系の推移等を比較検討した。
2. 骨髓生検と同時に採取された骨髓液のフローサイトメトリーにて、有核細胞数、B細胞 (CD19陽性細胞) およびT細胞サブセットを解析した。

<倫理面への配慮>

本臨床試験は、当院における自主臨床試験審査委員会の承認を得て施行された。

C. 研究結果

2010年～2012年の期間に、全体で57例が登録され、評価可能であった51例を解析した。今回の検討において、急性GVHDに伴う血球減少と骨芽細胞所見との間に、明らかな相関は認められなかった。一方で、ステロイドの治療を要する慢性GVHDと、臨床的に原因を特定し得ない血球減少が併存した症例の検体において、骨芽細胞の欠損所見が高頻度に認められた。臨床経過も含め、これらの相関性が強く示唆された。また、骨芽細胞の欠損が認められた検体と同時に採取した骨髓液のFCMにおいて、CD19陽性細胞数の低下、およびCD4/8比が高値を示す傾向が認められた。

D. 考察

造血幹細胞移植後の血球減少は、しばしば重篤なGVHDと並行して発症し、再発、感染症、薬剤性等の鑑別が重要となるが、困難であることも多い。今回の検討により、慢性GVHDに、原因不明の血球減少が併発した症例において骨芽細胞の障害が認められ、慢性GVHDの病態の一つとしての骨髓GVHDの存在が示唆された。また、マウスモデルにおける解析と同様に、CD19陽性B細胞の低下、およびCD4/8比の上昇を認め、骨髓GVHDによるB細胞への障害、およびCD4陽性T細胞の病態への関与が示唆された。一方で、マウスモデルは急性GVHDのモデルであったのに対し、今回のヒ

トでの検討では慢性GVHDへの関与が示唆され、結果の解離が認められた。これは、ヒトにおける移植において、移植後早期にはカルシニューリン阻害薬を始めた免疫抑制剤が投与されているため、急性期における骨髄GVHDがマスクされたことによる可能性が考えられた。また、骨芽細胞の障害が認められた症例では有意にGVHDに対するステロイド治療の頻度が高く、このことより、骨髄GVHDは重症の慢性GVHDを反映している可能性が考えられた。

E. 結論

慢性 GVHD の時期における骨芽細胞の障害という、骨髄 GVHD の臨床病態の一端が明らかとなった。これらの知見を基に、有効な診断、治療法の確立が望まれる。

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

2013 年度 業績

【論文発表】

- Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan N, Numata A, Ito A, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, **Teshima T**, Kato K, Akashi K: Quantification of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic stem cell transplantation. **Blood** 121(5):840-848, 2013
- Shima T, Forraz N, Sato N, Yamauchi T, Iwasaki H, Takenaka K, Akashi K, McGuckin C, **Teshima T**: A novel filtration method for cord blood processing using a polyester fabric filter. **Int J Lab Hematol** 35:436-446, 2013
- Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim S, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimono 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** 97(3): 421-426, 2013
- Shimoji S, Kato K, Eriguchi Y, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K, **Teshima T**: Evaluating the association between histological manifestations of cord colitis syndrome with GVHD. **Bone Marrow Transplant** 48(9): 1249-1252, 2013
- Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, **Teshima T**, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M: Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. **Int J Hematol** 98(2): 189-196, 2013
- Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, **Teshima T**, Mori M, Ozawa K: Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. **Int J Hematol** 98(2): 206-213, 2013
- Aoyama K, Saha A, Tolar J, Riddle MJ, Veenstra RG, Taylor PA, Blomhoff R, Panoskaltis-Mortari A, Klebanoff CA, Socie G, Munn DH, Murphy WJ, Serody JS, Fulton L, **Teshima T**, Chandraratna RA, Dmitrovsky E, Guo Y, Noelle RJ, Blazar BR: Inhibiting retinoic acid signaling ameliorates graft-versus-host disease by modifying T-cell differentiation and intestinal migration. **Blood** 122(12):2125-2134, 2013
- Eriguchi Y, Uryu H, Nakamura K, Shimoji S, Takashima S, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Hashimoto D, Akashi K, Ayabe T, **Teshima T**: Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease. **Biol Blood Marrow Transplant** 19(10): 1525-1529, 2013
- Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y, Kato K, Ohno Y, Eto T, **Teshima T**, Akashi K: Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. **Int J Hematol** 98(4):463-471, 2013
- Koyama M, Hashimoto D, Nagafuji K, Eto T, Ohno Y, Aoyama K, Iwasaki H, Miyamoto T, Hill GR, Akashi K, **Teshima T**: Expansion of donor-reactive host T cells in primary graft failure after allogeneic hematopoietic SCT following reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant** 49:110-115, 2014
- Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka KI, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, **Teshima T**, Tanimoto M: Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease. **Biol Blood Marrow Transplant** 20(2):183-191,2014

12. Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, **Teshima T**: Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant online**.
13. Tsutsumi Y, Yamamoto T, Shimono J, Ohhigashi H, **Teshima T**: Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. **World J Hepatol** 5(11): 612-620, 2013.
14. Nakaike T, Kato K, Oku S, Hayashi M, Kikushige Y, Kuroiwa M, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, **Teshima T**, Ohshima K, Akashi K: Reduced-intensity conditioning followed by cord blood transplantation in a patient with refractory folliculotropic mycosis fungoides. **Int J Hematol** 98(4):491-495, 2013
15. Shiratori S, Ito M, Yoneoka M, Hayasaka K, Hayase E, Iwasaki J, Sugita J, Shigematsu A, Fujimoto K, Kondo T, Shimizu C, **Teshima T**: Successful Engraftment in HLA-Mismatched Bone Marrow Transplantation despite the Persistence of High-Level Donor-Specific Anti-HLA-DR Antibody. **Transplantation** 96(5):e34-44, 2013 (letter)
16. Hayase E, Fujimoto K, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Yoshida M, Takemura R, Iwasaki J, Shiratori S, Sugita J, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Matsuno Y, **Teshima T**: Epstein-Barr Virus-Associated Smooth Muscle Tumors After Bone Marrow Transplantation. **Transplantation** 97(1): e1-5, 2014 (letter).

【学会発表】

1. 白鳥聡一, 小杉瑞葉, 庄野雄介, 上羽悟史, 田中淳司, 松野吉宏, 松島綱治, 今村雅寛: 移植片対宿主病がヒト骨髄における造血およびその微小環境に及ぼす影響—ヒト骨髄 GVHD 症例の検討— 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21. 京都府

『血縁および非血縁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 併用療法と非血縁骨髓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 適合ドナーを有し、初回同種造血幹細胞移植予定の造血器疾患患者

・[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（血縁者間同種造血幹細胞移植）

CsA は day-1 より 3 mg/kg/日量で経静脈投与を開始する。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（非血縁者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

- ◆ Grade III-IV、遅発性急性GVHDの発症頻度
- ◆ 慢性GVHDの発症頻度、重症度
- ◆ 口内炎重症度評価 (OMAS score)
- ◆ 治療関連毒性 (CTCAE version 4.0)
- ◆ 好中球、血小板生着までの期間、生着率
- ◆ 移植後100日、1年の全生存、無増悪生存、非再発死亡割合
- ◆ 感染症発症率 (ウイルス、細菌、真菌)
- ◆ 血漿中total Mycophenolic acid (MPA)濃度測定および各パラメータ (Css、AUC、Ctrough、Cmaxなど) 解析 (同意が得られた症例のみ)

<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 8/8 allele 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 例として、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。2013 年 9 月 30 日に症例追跡期間を終了し、本臨床試験を終了した。

2013 年 11 月 30 日時点での重篤な有害事象は、血縁は 3 例、非血縁は 5 例で、効果安全性委員会の判断により、いずれの症例も安全性に留意すれば試験継続に問題はないとの判断を得た。現在、最終データを固定後に解析を予定している。

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、我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、症例追跡調査を行い、2013年11月30日に症例追跡調査期間を終了した。2013年11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。既報告でも示されているように、本試験では、MMFは比較的安全に使用できており、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なかった。今後、解析データ固定後に、主要評価項目、副次的評価項目の解析を逐次、解析を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。本試験では、同種造血幹細胞移植後の急性GVHDの予防として、MMFは比較的安全に使用できることが確認できた。今後、解析データ固定後に最終的な急性GVHDの予防としての有効性の分析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、主たる致死的合併症の 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。

ただし、前年からの計画途中に、EU EMA (European Medicines Agency) のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) は、HES 含有輸液に関し入手可能なエビデンスをレビューした結果、ベネフィットはリスクを上回っていないと結論し、HES 含有輸液の販売承認の一時停止の勧告が出され(通知日:2013/06/14)、米FDA (U. S. Food and Drug Administration)においても、敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者にHESを使用した場合に、死亡および/または腎代替療法(RRT)を要する腎障害(すなわち重度の腎障害)が増加することから、ヒドロキシエチルデンプン含有輸液の使用に伴う死亡・重度腎障害の増加に関する枠組み警告が出された(通知日:2013/06/24)。

そのため、アンケート調査およびHESの有無に関する前向き試験に関しては、その倫理性を慎重に考慮することから、国内外での動向を今しばらく見守ることとした。

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

【背景】非血縁者間骨髄移植を含めた同種造血幹細胞移植における治療成績に多く影響する合併症の一つが移植片対宿主病 (GVHD) であり、その予防および治療に tacrolimus は高い有効性を有する薬剤である。しかし、同剤には多様な副作用があり、頻度も高く、治療継続を困難にするものが腎障害である。特に他の腎毒性を有する薬剤との併用においてはさらなる注意が必要とされる。同種造血幹細胞移植後には易感染状態にあり、各種感染症を発症し、各種抗感染症薬が投与される。その中でグリコペプチド系抗菌薬は腎毒性を有し、tacrolimus との併用の安全性を検討した。

【対象と方法】同種造血幹細胞移植後に tacrolimus とグリコペプチド系抗菌薬である teicoplanin を 4 日以上併用投与された 67 症例。この内、63 症例が非血縁者骨髄移植後の症例であった。併用開始前の血清クレアチニン (sCr) を併用終了時の sCr と比較した。

【結果】併用開始後の sCr は 0.75 ± 0.30 mg/dL であり、併用開始前の 0.69 ± 0.26 mg/dL より高くなる傾向にあったが、統計学的な有意差はなかつ ($P = 0.08$)。併用投与後に sCr が 50% 以上、2 倍以上まで上昇した症例はそれぞれ 5 例 (7.5%)、2 例 (3.0%) であったが、全例が補液や投与量の調整などにより改善しており、不可逆的な変化であった。

【結論】

これらの結果から tacrolimus と teicoplanin の併用により腎障害が出現する可能性はあるが、慎重な管理により腎障害を回避して、併用投与可能であることが示唆された。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植、特に非血縁者間骨髄移植後の移植片対宿主病は治療成績に大きく影響を与える重要な合併症である。その予防および治療に高い有効性を示す薬剤に tacrolimus があり、広く用いられている。しかし、その安全性は十分に確立していない。副作用の中で最も高い頻度でみられるものが腎障害である。可逆的な障害から不可逆的な障害まで多様である。そのため、厳重な血中濃度の管理が必要である。一方、同種造血幹細胞移植後には長期にわたる高度な免疫不全が続くため、各種感染症を併発して、生命を脅かすことがある。そのため、様々な抗菌薬、抗ウイルス薬といった抗感染症薬が投与される。抗感染症薬の中には腎毒性を有する薬剤も多く、tacrolimus とこれらの薬剤を併用した場合の腎障害に関して注意が喚起されているが、これまで十分に検討されていない。近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの耐性グラム陽性菌による感染症の頻度は増加しており、有効な抗菌薬

は限られている。その一つがグリコペプチド系抗菌薬 (teicoplanin, vancomycin) である。これまで teicoplanin と vancomycin の比較において、前者が腎毒性が少ないことが報告されているため、我々は tacrolimus と併用する場合には teicoplanin を使用している。これまで tacrolimus と teicoplanin 併用の安全性は検討されていない。そこで、その安全性を評価することを目的として、同種造血幹細胞移植後の tacrolimus と teicoplanin 併用時の腎障害を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は同種骨髄移植後 30 日以内に静注 tacrolimus 投与中に静注 teicoplanin が 4 日以上投与された 67 症例。63 例が非血縁者間骨髄移植の症例であった。なお、高度な腎毒性を有するリポソーム化 amphotericin B、foscarnet を投与された症例は除外した。Tacrolimus は 0.03 mg/kg で開始、teicoplanin は初日は 800 mg、2 日目以降は 400 mg が投与された。その後は tacrolimus と teicoplanin 共に血中濃度を定期的に測定して、投与

量を調整するtherapeutic drug monitoring (TDM) 解析を行った。

腎障害の評価には血清クレアチニン値 (SCr) を使用し、併用開始前後でWilcoxon signed rank testを用いて比較した。

<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

67 症例における tacrolimus と teicoplanin の併用期間は中央値で 11 日 (範囲: 4-40 日) であった。併用期間中の平均 tacrolimus 血中濃度は 16.3 ± 1.7 ng/ml であった。併用後の sCr は 0.75 ± 0.30 mg/dL であり、併用前の 0.69 ± 0.26 mg/dL よりも高い傾向にあったが、統計学的な有意差はなかった ($P = 0.08$)。併用投与後に sCr が 50% 以上、2 倍以上に上昇した症例はそれぞれ 5 例 (7.5%)、2 例 (3.0%) であった。全例が補液、tacrolimus の投与量の調整などにより改善し、不可逆的な変化であった。血液透析が必要にはなった症例はなかった。

D. 考察

今回の結果から共に腎毒性のある tacrolimus とグリコペプチド系抗菌薬である teicoplanin との併用は同種造血幹細胞移植後早期であっても比較的安全に行えることが示唆された。ただし、sCr は併用後に上昇傾向にあり、また症例数は少ないが 2 倍以上に上昇した症例もあったことから、併用時には密な cCr の評価、TDM 解析の導入、sCr 上昇時には適切な補液量の調整、血中濃度併用薬剤の投与量調整などの対処が必要であると考えられる。今回の検討ではグリコペプチド系抗菌薬の内、teicoplanin でのみ検討を行った。同系抗菌薬の vancomycin は teicoplanin よりも腎毒性が強いことを示す報告もあり、今後は teicoplanin と vancomycin の併用の安全性も評価する必要がある。

E. 結論

今回の検討の結果から同種造血幹細胞移植において欠かせない tacrolimus の投与中に teicoplanin を併用す

ることは腎障害が出現する可能性はあるが、慎重な管理により腎障害を回避して、両剤の併用投与は可能であることが示唆された。

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

『 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 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. 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: 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、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。HHV-6 脳炎は移植後中枢神経合併症の最大の原因であり、診断確定に至っていない例も少なくないことが示された。HHV-6 脳炎発症の危険因子は臍帯血移植であった [臍帯血移植, 7.9%、臍帯血移植以外, 1.2% (P=0.008)]。
2. FCN 50 mg/kg 予防投与の臨床試験。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 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)。FCN 50 mg/kg 設定は安全だが効果不十分と考えられた。
3. FCN 90 mg/kg 予防投与を行っている施設における HHV-6 再活性化の評価。臍帯血移植 21 例において、HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml を来した例は day 70 で 15.6%で、疫学試験での CBT 症例 (n=63) での 52.4%と比較して低頻度であった。FCN 90 mg/kg の有効性が示唆され、次期予防投与試験設定の参考とした。

A. 研究目的

同種造血細胞移植後ヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) 脳炎は移植後の HHV-6 の再活性化に伴い発症する。予後は不良であり、大半は後遺症あるいは死亡に至る。

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、特に臍帯血移植 (CBT) において重要な合併症と認識されてきた。しかしその疫学的特徴は充分に明らかでなく、対処法も確立していない。高危険群の同定と、発症予防法の確立を目的として以下の検討を行って来た。

- 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) FCN 50 mg/kg 予防投与の臨床試験。
- 3) FCN 90 mg/kg 予防投与を行っている施設における HHV-6 再活性化の評価。

B. 研究方法

- 1)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、HHV-6 DNA を測定。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 再活性化との関連を評価する。

- 2) 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。

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。Real-time PCR 法にて移植後週 1 回血漿 HHV-6 DNA を定量。比較対象群:過去の予防投与を行っていない症例 (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、神経症状の発症

- 3)対象群: 臍帯血移植症例

試験方法: 血漿を週 2 回サンプリングし、real-time PCR にて HHV-6 DNA を測定。

<倫理面への配慮>

- 1) 「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。

2) 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。口頭及び文書で同意を得る。

3) 倫理審査を得た他の非介入疫学試験「唾液中 HHV-6 DNA の評価」に附随するものとして行われた。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した。口頭及び文書で同意を得た。

C. 研究結果

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: 10 施設が参加、登録症例数 260 名。解析適格症例 230 名。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%, HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml は 37.0%、 $\geq 10^5$ copies/ml は 10.0%。HHV-6 脳炎発症は 7 例にみられ、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。HHV-6 脳炎の危険因子は CBT 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: 67 名に投与を行った。主要観察項目の HHV-6 DNA $\geq 1 \times 10^4$ copies/ml はコントロール (n=51) で 33.8%, 予防投与群で 19.4% (P=0.095)。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)。

1) で HHV-6 再活性化と脳炎の明らかな高危険群は CBT であることが示され、2) で FCN 50 mg/kg は CBT には効果不十分であることが確認された。次期予防投与試験の設定の参考とするため、FCN 90 mg/kg で予防投与を行っている施設での再活性化状況について評価を行った。

3) FCN 90 mg/kg 予防投与を行っている施設における HHV-6 再活性化の評価。21 例において、HHV-6

DNA $\geq 10^4$ copies/ml を来した例は day 70 で 15.6%であり、疫学試験での CBT 症例 (n=63) での 52.4%と比較して低いと考えられた。FCN 90 mg/kg の有効性が示唆され、次期予防投与試験設定の参考とした。

D. 健康危険情報

該当事項なし

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Ogata M, Fukuda T et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. Clin Infect Dis 2013; 57: 671-681.
2. 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. 2013; 48: 257-264.
3. Toriumi N, Ogata M et al. Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol 2013 [Epub ahead of print]

2) 学会発表

第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (2013 年 3 月)

- 緒方正男. 同種造血細胞移植後 HHV-6 脳炎

18th Congress of the EHA (June, 2013, Stockholm)

- Ogata M, Fukuda T et al. Human herpesvirus-6 reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study.

第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月)

- Takata H, Ogata M et al. Saliva as a potential route of virus entry into the CNS in HHV-6 encephalitis after allogeneic HCT.
- Takano K, Ogata M et al. Correlations of cytokine concentrations in plasma and CSF with outcome of HHV-6 encephalitis.

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

移植データの統計解析でも頻繁に用いられる予後因子解析について、予後予測モデルとその構築（反応変数の型と様々なモデル、主効果と交互作用効果、共変量の取り扱いと選択、時間依存性共変量の取り扱いなど）、予後指標（予後スコア）の作成と予後予測システムのバリデーション、予測の正確性と一般化可能性という観点から整理した。

A. 研究目的

移植データの統計解析などにおいても頻繁に用いられる予後因子解析について整理した。

B. 研究方法

予後因子解析に関する先行研究及びその応用論文のレビューを行ったうえで、解析方法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. 予後因子

疾病のアウトカムに関連する条件、研究における反応変数を予測する因子、（処理の違いを除く）患者予後に影響を及ぼしうる共変量などと定義されている。また、個体（患者）固有の因子（人口統計学的な因子、患者の因子、疾病の因子など）と外生的な因子（時代効果、施設、環境因子など）に大別される。予後因子と予測因子とは明確に区別する必要がある。前者は、再発、死亡など、疾病の自然史を推測する因子、後者は、治療効果を推測する因子である。疾病の自然史を理解する、治療群間比較研究において調整に用いるべき因子を探索する、事前層別に用いる因子の決定など臨床試験の計画時に有益な情報を得る、個々の患者の予後予測や治療方針決定の参考とするなど、予後因子研究を実施する意義は大きい。

C-2. 予後モデル

患者や疾病の因子とアウトカムとの関係を定量化し、特定の疾病においてどのような変数（共変量）

が予後と関連しているかを調べるための回帰モデルを言う。予後モデルを用いることで、患者の予後に影響する因子（予後因子）を探索すること、患者を異なる予後をもつ複数のグループに分類すること、個々の患者の予後を予測することなどが可能となる。リスクあるいは効果の指標に対応する形でいくつかの統計モデルが存在する。また、モデルの主効果（各共変量単独の平均的な効果）と交互作用効果（いくつかの共変量の組み合わせによる効果）とを区別する必要がある。

モデルに含める共変量の取り扱いは重要である。特に連続共変量をどう取り扱うか、そのまま連続変数としてか（情報量は多いが数学的な仮定は強い）、カットポイントを設けてカテゴリカル変数としてか（情報量は減るが解釈はしやすい、カットポイントをどう定めるか問題となる）など注意が必要である。カットポイントの決定方法として、データに依存しない方法（先行研究での値、一般的な基準値、参照範囲、上下限值など）とデータに依存する方法（適当な要約統計量、例えば、メディアンを用いる、より緩い仮定でのモデル（例えば、平滑化モデル、一般化加法モデルなど）に基づく方法、最小P値法など）がある。統計学的な変数選択法を適用する際には十分な注意が必要である。さらに、値が時間によって変化するような時間依存性共変量の予後（反応変数）に対する影響の評価するには結果の解釈に十分注意しなければならない。移植データでは、移植後の再発や GVHD 発症などの取り扱いに注意が必要である。

C-3. 予後指標（予後スコア）

予後モデルを基に作成される何らかの予後を表す

指標であり、モデルの線型予測子を通常指す。個人ごとに推定された予後スコアの値にもとづき、予後に関する患者のグループ化（リスクグループの作成）を行うことが可能であり、臨床的に有用である。このように、予後に関する変数を組み合わせて、個々の患者の疾病リスクを予測する体系全体を予後予測システムと呼ぶ。

C-4. 予後モデルあるいは予後システムのバリデーション

予後システムは構築したら終わりではなく、そのバリデーションが重要である。通常、予後システムを構築した対象とは異なる、新たな対象において観察値と予測値を比較することでバリデーションがなされる。予後システムを構築した対象を用いて行われる場合（内的）、データ分割法、リサンプリング法（相互検証法、ブートストラップ法など）などが利用される。バリデーションにおいては、正確性（今回の対象において予測が正確か）及び一般化可能性（異なる対象において予測が正確か）が重要である。前者では較正（バイアス（予測値と観察値のズレ）の程度を検討するため、予測値と観察値を比較した較正図、異なる対象へのあてはまりの悪さを考慮した縮小因子などが用いられる）及び判別（個々の患者の反応を判別する能力であり、Receiver-operating characteristics (ROC) 曲線、C 統計量などが用いられる）という観点からの検討がなされる。後者では、再現性（予後システム構築に用いられなかった対象（ただし、同一の集団）において予測が正確か、予後システムが、ランダムなばらつき（過適合 over-fitting）を超えて真のパターンを予測しているかどうか）及び輸送性（異なる集団において予測が正確か、正確でなかった場合には、重要な共変量が考慮されていない可能性がある）という観点が重要である。

D. 考察

予後因子解析に絶対的な方法はなく、個々の事例毎に詳細に議論すべきである。予後モデルの構築などには、統計学的な観点よりも臨床的な観点を重視すべきであり、一方で、バリデーションは必須である。

E. 結論

予後因子解析に関する先行研究及びその応用論文のレビューを行ったうえで、解析方法についてレ

ビューした。

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

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
Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, <u>Fukuda T</u> , <u>Taniguchi S</u> , Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M.	Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan.	Bone Marrow Transplant	49(2)	228-35	2014
Kurosawa S, Miyawaki S, <u>Yamaguchi T</u> , Kanamori H, Sakura T, Moriuchi Y, Sano F, Kobayashi T, Yasumoto A, Hatanaka K, Yanada M, Nawa Y, Takeuchi J, Nakamura Y, Fujisawa S, Shibayama H, Miura I, <u>Fukuda T</u> .	Prognosis of core-binding factor acute myeloid leukemia after first relapse.	Haematologica	98(10)	1525-31	2013
Fuji S, Ueno N, Hiramoto N, Asakura Y, Yakushijin K, Kamiyama Y, Kurosawa S, Kim SW, Heike Y, Yamashita T, <u>Fukuda T</u> .	Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases.	Int J Hematol	98(5)	608-14	2013
Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, <u>Taniguchi S</u> , Kakihana K, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, <u>Suzuki R</u> , <u>Fukuda T</u> .	Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	48(10)	1317-23	2013
Kato M, Matsumoto K, <u>Suzuki R</u> , Yabe H, Inoue M, Kigasawa H, Inagaki J, Koh K, Hashii Y, Tauchi H, Suminoe A, Kikuta A, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, <u>Fukuda T</u> .	Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children.	Bone Marrow Transplant	48(9)	1173-8	2013