

36. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine and busulfan from HLA-matched related donor for elderly adult T-Cell leukemia/lymphoma: results of multicenter phase II study (ATL-NST-3). 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)
37. Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, Uchimaruru K, Tojo A, Nakauchi H : Comprehensive analysis of surface antigens on adult t-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells and search for ATL-initiating cell markers. 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)
38. Nakano N, Itoyama T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Tokunaga M, Makino T, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Impact of chromosomal abnormalities in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with adult T-cell leukemia/lymphoma. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February 11-15, 2015. (Oral)
39. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Uchida N, Moriuchi Y, Nagamura-Inoue T, Mori S, Sakamaki H , Atsuta Y, Utsunomiya A: Risk stratification of outcomes among patients with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective analysis of the JSHCT ATL working group. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February 11-15, 2015.(Oral)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 成人 T 細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植後の予後予測に関する研究

研究分担者 豊嶋崇徳（北海道大学医学研究科血液内科・教授）

研究要旨:同種造血幹細胞移植療法は成人T細胞性白血病に対する根治的治療法として確立されつつある。本研究では、移植成績の予後予測に関して北海道地区で移植を受けた46例について検討した。5年生存率は46%と良好な成績であったが、移植時sIL-2R高値の例では再発が高頻度であり、移植成績不良を予測する因子であることが明らかになった。

A. 研究目的

ATL に対する同種造血幹細胞移植の予後予測を可能とする因子を明らかにする。

高値、移植時非寛解であった。特に非寛解例は再発率が高いが、sIL-2R 高値例が予後不良であった。

B. 研究方法

2000 年から 2012 年までに北海道地区で同種造血幹細胞移植を受けた 46 例について移植患者の臨床的背景と移植成績について解析した。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

D. 考察

同種造血幹細胞移植は ATL の根治的治療であることが明らかになった。非寛解例では再発率が高く移植成績が不良であることが知られており、本研究でも確認されたが、さらに移植時 sIL-2R 値によって移植成績が予測されることが明らかになった。移植のタイミングの臨床決断に有益な情報と考えられる。

C. 研究結果

年齢中央値は 57 歳、疾患は急性型 50%、リンパ腫型 46%であった。移植時は 41%が寛解で 59%が非寛解であった。1 年生存率は 55%、5 年生存率は 46%で治癒が期待される成績であった。予後不良因子は、男性、移植時 sIL-2R

E. 結論

ATL に対する同種造血幹細胞移植の予後予測因子として移植時 sIL-2R 値が同定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kanamori H, Iwato K, Uchida N, Mori S, Nagamura-Inoue T, Ichinohe T, Atsuta Y, **Teshima T**, Murata M :  
Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation.  
Bone Marrow Transplant. 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]
2. 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  
2014,49(1):110-115
3. 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  
2014,20(2):183-191
4. 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  
2014,20(4):495-500
5. Shiratori S, Wakasa K, Okada K, Sugita J, Akizawa K, Shigematsu A, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Shimizu C, Hashino S, **Teshima T**: Stenotrophomonas maltophilia infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience.  
Clin Transplant 2014,28(6):656-661
6. Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, **Teshima T**: High level of serum soluble interleukin-2 Receptor at Transplantation Predicts Poor Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T Cell Leukemia.  
Biol Blood Marrow Transplant  
2014,20(6):801-805
7. Iwasaki J, Kondo T, Darmanin S, Ibata M, Onozawa M, Hashimoto D, Sakamoto N, **Teshima T** : FIP1L1 presence in FIP1L1-RARA or FIP1L1-PDGFRα differentially contributes to the pathogenesis of distinct types of leukemia.  
Ann Hematol 2014,93(9):1473-1481
8. Takashima S, Eto T, Shiratsuchi M, Hidaka M, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Oku S, Henzan H, Takase K, Matsushima T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, **Teshima T** :  
The use of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease: the experience of the Fukuoka blood and marrow transplantation (BMT) group.  
Intern Med 2014,53(12):1315-1320

9. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, **Teshima T** :Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection.  
Transpl Infect Dis 2014,16(5):797-801
10. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, Urbano-Ispizua A, Cutler CS, Bacigalupo AA, Battiwalla M, Flowers ME, Juckett MB, Lee SJ, Loren AW, Klumpp TR, Prockup SE, Ringdén OT, Savani BN, Socié G, Schultz KR, Spitzer T, **Teshima T**, Bredeson CN, Jacobsohn DA, Hayashi RJ, Drobyski WR, Frangoul HA, Akpek G, Ho VT, Lewis VA, Gale RP, Koreth J, Chao NJ, Aljurf MD, Cooper BW, Laughlin MJ, Hsu JW, Hematti P, Verdonck LF, Solh MM, Norkin M, Reddy V, Martino R, Gadalla S, Goldberg JD, McCarthy PL, Pérez-Simón JA, Khera N, Lewis ID, Atsuta Y, Olsson RF, Saber W, Waller EK, Blaise D, Pidala JA, Martin PJ, Satwani P, Bornhäuser M, Inamoto Y, Weisdorf DJ, Horowitz MM, Pavletic SZ; Graft-vs-Host Disease Working Committee of the CIBMTR :  
Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation - A Report from CIBMTR.  
Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
11. Hayase E, Fujimoto K, Mitsunashi 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 2014,97(1):e1-3.
12. **Teshima T** : JAK inhibitors: a home run for GVHD patients?  
Blood 2014,123(24):3691-3693.
- 和文雑誌
1. 杉田純一、**豊嶋崇徳**:  
Graft-versus-host disease 制御.  
臨床血液 55 (2): 170-176, 2014.
  2. 杉田純一、小杉瑞葉、**豊嶋崇徳**: 移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の現状と課題.  
日本造血細胞移植学会雑誌  
2015,4(1): 9-22
2. 学会発表
1. **豊嶋崇徳** . 造血幹細胞移植 : HL Aバリアを超えて. 第62回日本輸血・細胞治療学会総会.  
2014年5月15日. 奈良.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 当科にて同種造血幹細胞移植を受けた成人T細胞白血病症例の後方視的解析

研究分担者 田口潤 長崎大学 原爆後障害医療研究所・助教

研究要旨：同種造血幹細胞移植は、難治性である成人T細胞白血病（以下ATL）の唯一の根治治療として期待されているが、重篤な合併症や再発などによりその成績は十分ではなく、移植成績の向上のため後方視的解析を行った。2000年1月～2013年12月までに急性型またはリンパ腫型ATLと診断された年齢70歳以下の114症例を対象とした。114例のうち、同種造血幹細胞移植を受けたのは、41症例、42回であった。年齢中央値は48歳（35～65歳）で、同胞間骨髓移植4例、同胞間末梢血幹細胞移植11例、非血縁者間骨髓移植16例、非血縁者間臍帯血移植10例であった。生存者10例、死亡者31例と移植成績は不良であった。このデータベースを後方視的に解析することで、「成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）の最適な移植タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析に関する研究」などの班研究に参加することが可能であると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植を受けたATL患者の移植前予後因子を明らかにする目的で当院で同種移植を受けたATL患者を後方視的に解析した。

B. 研究方法

2000年1月から2013年12月までに当院で急性型あるいは慢性型ATLと診断された70歳以下のATL症例114名について臨床的背景などについて解析した。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

C. 研究結果

114名の症例のうち、当科にて同種

造血幹細胞移植を受けたのは、41名であった。年齢中央値は48歳（35～65歳）、同胞間骨髓移植4例、同胞間末梢血幹細胞移植11例、非血縁者間骨髓移植16例、非血縁者間臍帯血移植10例であった。生存者10例、死亡者31例であった。

D. 考察

同種造血幹細胞移植を受けたアグレッシブATL症例の予後は不良であった。この移植症例のデータベースを後方視的に解析することで、「成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）の最適な移植タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析に関する研究」などの班研究に参加することが十分可能であると考えられた。

E. 結論

ATL に対する同種造血幹細胞移植の成績を向上するために、多施設・多数例での検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Honda S, Taniguchi H, Makiyama J, Matsuo E, Sato S, Ando K, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Fukushima T, Miyazaki Y. Characteristic patterns of relapse after allogeneic hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. Bone Marrow Transplant. 2015 Jan 26. doi: 10.1038/bmt.2014.308.
2. Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y: Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. Int J Hematol 100(5):464-472, 2014
3. Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. : Heat shock protein

90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. Cancer Sci 105(12):1601-1608, 2014

和文雑誌

1. なし

和文書籍

1. なし

2. 学会発表

1. 加藤丈晴、三好寛明、今泉芳孝、安東恒史、澤山 靖、新野大介、今西大介、田口 潤、波多智子、内丸 薫、大島孝一、宮崎泰司：第 54 回日本リンパ網内系学会総会：平成 26 年 6 月 19 日（木）－6 月 21 日（土）：山形国際ホテル：発表：2 日目・20 日（金）：[優秀演題口演 II]O8 Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified における TSLC1 発現の検討. 日本リンパ網内系学会誌 54（予稿集）：p92,2014 ISSN1342-9248
2. 谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山 靖、今西大介、田口 潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司：第 54 回日本リンパ網内系学会総会：平成 26 年 6 月 19 日（木）－6 月 21 日（土）：山形国際ホテル：発表：3 日目・21 日（土）：[ポスターセッション 8 T/NK リンパ腫①ATLL など]P8-3 末梢血と肝臓の病変で発症し indolent な経過をたどった成人 T 細胞白血病リンパ腫. 日本リンパ網内系学会誌 54（予稿集）：p109, 2014 ISSN1342-9248
3. 糸永英弘、田口 潤、谷口広明、牧山純也、澤山 靖、今泉芳孝、吉田真一郎、福島卓也、森内幸美、宮崎泰司：

第36回日本造血細胞移植学会総会:平成26年3月7日(金)~9日(日):沖縄コンベンションセンター、ラグナガーデンホテル、フェストーネ: 発表者医局外・共同研究発表: 7日(金)・1日目:一般口演 21 O21-1 成人T細胞白血病・リンパ腫症例における同種造血幹細胞移植後再発時の浸潤臓器の後方視的検討. 第36回日本造血細胞移植学会総会プログラム p227, 2014

4. 澤山 靖、田口 潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、高園貴弘、宮崎泰司: 第36回日本造血細胞移植学会総会:平成26年3月7日(金)~9日(日):沖縄コンベンションセンター、ラグナガーデンホテル、フェストーネ: ポスター発表: 7日(金)・1日目:ポスターセッション 22 P-V1-8 肺接合菌症を合併した同種骨髄移植後成人T細胞白血病リンパ腫の一例. 第36回日本造血細胞移植学会総会プログラム p294, 2014
5. Takeharu Kato, Yoshitaka Imaizumi, Hiroaki Taniguchi, Junya Makiyama, Rena kamijyo, Hideaki kitanosono, Yuki kobayashi, Masataka Taguchi, Masatoshi Matsuo, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Daisuke Niino, Jun Taguchi, Daisuke Imanishi, Tomoko Hata, Koichi Ohshima, Yasushi Miyazaki: 第76回日本血液学会学術集会:平成26年10月31日(金)-11月2日(日):大阪国際会議場: ポスター発表: 31日(金)・1日目:ポスター29 ATL-臨床病態 PS-1-212 Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma 臨床血液 vol.55(9) p1487, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 成人T細胞白血病の症例登録、および同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の  
為の臨床決断分析に関する研究

研究分担者 野坂 生郷 熊本大学医学部附属病院 がんセンター

研究要旨：成人T細胞白血病は、HTLV-1感染に惹起されるT細胞リンパ腫であるが、同種造血幹細胞移植法が行われるようになり、長期生存症例も認められている。その最適化に関してはまだ不明な点も多い。今回ATL症例について、移植適応も含め、臨床的な情報を集め、後方視的に解析を行ったところ、65例の症例のうち、11例が同種造血幹細胞移植を施行していた。治療反応性や移植タイミングなど課題がわかった。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者の移植前予後因子を明らかにする目的で当院での同種移植を受けた ATL 患者を後方視的に解析した。

B. 研究方法

2000年から2013年12月までに当院で治療を受けた65名について患者の臨床的背景と成績について解析した。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

C. 研究結果

年齢中央値は57.6歳(35歳-69歳)であり、男性34例、女性31例であった。生存確認できた症例が10例あり、うち6例が同種造血幹細胞移植症例であった。多くは初回化学療法に奏功するものの、再発、再増悪を来し、化学療法抵抗性を示す症例が多く、追跡可能であった45例の平均生存期間は699日であり、移植成功例では長期生存している症例があった。

D. 考察

同種造血幹細胞移植は、宇都宮らが、10例のATL症例への報告をされて以来、長期生存が期待できる治療法として行われるようになってきている。しかし、ドナーの選定、移植のタイミング、高齢発症の疾患のため、適応外になるなどまだ問題も多い。今回の解析においては、65歳以上の症例は13例と比較的少なかったが、高齢者の移植に関しては、2000年代前半はあまり考慮されなかった。しかし最近では、70歳まで施行可能性を考えるようになっており、今後この年齢層への治療のひとつとなる可能性がある。さらに、治療反応性は初回治療ではあるものの、移植準備期間中に増悪した症例も多く認められ、治療反応性も本疾患の予後に大きく寄与していることが考えられ、移植施行例は比較的治疗反応性がある症例である可能性が示唆された。

今回の予後追跡可能であった45例の解析では、平均生存期間が通常に比べ、比較的長かったが、1000日以上生存した症例が10例あり、うち3例が同種造血幹細胞移植を行われている。長期生存を



期待するための治療法であると考えられた。

#### E. 結論

同種造血幹細胞移植は、ATL の治療として、長期生存する可能性がある治療法であるが、そのタイミングや治療反応性も十分考慮する必要もある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).

Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, **Nosaka K**, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Br J Haematol. 166:739-48, 2014

##### 2. 学会発表

A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011

**Kisato Nosaka**, Masako Iwanaga, Kenichi Ishizawa, Yoji Ishida, Kaoru Uchamaru, Kenji Ishitsuka, Masahiro Amano, Takashi Ishida, Yoshitake Imaizumi, Naokuni Uike, Atae Utsunomia, Koichi Ohshima, Kazuhiro Kawai, Junji Tanaka, Yoshiki Tokura, Kensei Tobinai, Toshiki Watanabe and Kunihiro Tsukasaki The 76th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology OS-2-118 (Oral presentation, 1-Nov-2014, in Osaka)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 進行期成人T細胞白血病に対する同種移植療法  
ドナーソース別移植成績の後方視的解析

研究分担者 虎の門病院 血液内科・医員 山本久史

研究要旨：当院で同種造血幹細胞移植を受けたATL患者54名についてドナーソース間の比較を中心に臨床的背景と移植成績を後方視的に解析した。対象54例の年齢中央値は53(27-79)歳で、38例(70.3%)が非寛解期での移植であった。46例(85.1%)において、骨髄非破壊的前処置が用いられていた。ドナーソースは血縁末梢血幹細胞(rPB)：11例、非血縁者間骨髄(uBM)：9例、臍帯血(CB)：34例であった。CB群では高齢者や非寛解症例をより多く含んでいた。また移植決断から移植までの期間はCB群で有意に早い傾向がみられた(rPB群：48日、uBM群：148日、CB群：36日  $P=0.03$ )。3年全生存率はrPB群：33.3%、uBM群：54.5%、CB群：11.6%と、CB群で不良であった( $P=0.02$ )。CB群における不良な患者背景が、移植成績に影響したと思われた。多変量解析では移植時病期(寛解 vs 非寛解)が唯一の予後不良因子であり、臍帯血移植は予後不良因子としては抽出されなかった。臍帯血は他のドナーソースが不在の場合はATLに対する有用なドナーソースになりうる事が示唆された。

#### A. 研究目的

臍帯血移植は白血病を中心とした難治性血液疾患に対する重要な治療方法として確立しつつあるが、進行期成人T細胞白血病(ATL)に対する臍帯血移植の報告は限られる。2002年以降当院では進行期ATLに対して臍帯血移植の実施可能性を探索的に検討してきた。本研究では臍帯血以外のドナーソースとの比較検討から、ATLに対する臍帯血移植の現状や有効性を後方視的に解析する事を目的とする。

#### B. 研究方法

2002年から2010年までに当院で同種造血幹細胞移植を受けたATL患者54名について臨床的背景と移植成績について後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

当院の倫理審査委員会の承諾のもと本解

析を行った。

#### C. 研究結果

対象54例の年齢中央値は53(27-79)歳で、38例(70.3%)が非寛解期での移植であった。46例(85.1%)において、骨髄非破壊の前処置が用いられていた。ドナーソースは血縁末梢血幹細胞(rPB)：11例、非血縁者間骨髄(uBM)：9例、臍帯血(CB)：34例であった。CB群では高齢者や非寛解症例をより多く含んでいた。また移植決断から移植までの期間はCB群で有意に早い傾向がみられた(rPB群：48日、uBM群：148日、CB群：36日  $P=0.03$ )。3年全生存率はrPB群：33.3%、uBM群：54.5%、CB群：11.6%と、CB群で不良であった( $P=0.02$ )。患者背景の違い(CB群で高齢者かつ非寛解が多い)が、移植成績に影響したと思われた。多変量解析では移植時病

期(寛解 vs 非寛解)が唯一の予後不良因子であり、ドナーソースは予後不良因子としては抽出されなかった。また寛解期症例での全生存率は、各ドナーソース間で統計学的に有意な差はなかった (rPB群:75%、uBM群:83.3%、CB群:42.9%  $P=0.36$ )。

#### D. 考察

当院で同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者 54 名についてドナーソース間の比較を中心に臨床的背景と移植成績を後方視的に解析した。臍帯血移植は他のドナーソースと比べてより高齢で非寛解患者を中心に施行されていた。また移植決断から移植までの期間は CB 群で有意に早かった。非寛解などの理由で他のソースを待てないもしくは不在の際に臍帯血移植が施行されている現状が明らかになった。多変量解析では移植時病期(寛解 vs 非寛解)が唯一の予後不良因子であり、臍帯血は予後不良因子としては抽出されなかった。また寛解期症例での全生存率は、各ドナーソース間で統計学的に有意な差はなかった。臍帯血は他のドナーソースが不在の場合は有用な移植ソースになりうる事が示唆された。また早期に臍帯血移植を決断、寛解期での移植症例を増やすことで ATL 全移植成績が改善する事が期待される。

#### E. 結論

臍帯血は他のドナーソースが不在の場合は ATL に対する有用なドナーソースになりうる事が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

**Hisashi Yamamoto**, Naoyuki Uchida, Naofumi Matsuno, Hikari Ota, Kosei Kageyama, Sachie Wada, Daisuke Kaji, Aya Nishida, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Masanori Tsuji, Yuki Asano-Mori, Go Yamamoto, Koji Izutsu, Kazuhiro Masuoka, Atsushi Wake, Akiko Yoneyama, Shigeyoshi Makino, Shuichi Taniguchi. Anti-HLA Antibodies Other than Against HLA-A, -B, -DRB1 Adversely Affect Engraftment and Nonrelapse Mortality in HLA-Mismatched Single Cord Blood Transplantation: Possible Implications of Unrecognized Donor-specific Antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant.* Oct 2014;20(10):1634-1640.

**H Yamamoto**, N Uchida, N Matsuno, A Kon, A Nishida, H Ota, T Ikebe, N Nakano, K Ishiwata, H Araoka, S Takagi, M Tsuji, Y Asano-Mori, G Yamamoto, K Izutsu, K Masuoka, A Wake, A Yoneyama, S Makino and S Taniguchi. I.v. BU/fludarabine plus melphalan or TBI in unrelated cord blood transplantation for high-risk hematological diseases. *Bone Marrow Transplantation.* advance online publication, 26 January 2015

和文書籍

山本久史: ミニ移植. 白血病と言われたら一発症間もない患者さんとご家族のために一疾患・治療編. P165-169, 特定非営利法人全国骨髄バンク推進連絡協議会(東京), 2014.

## 2. 学会発表

Hisashi Yamamoto, Naoyuki Uchida, Kosei Kageyama, Sachie Wada, Daisuke Kaji, Aya Nishida, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Masanori Tsuji, Yuki Asano-Mori, Go Yamamoto, Koji Izutsu, Atsushi Wake, Shigeyoshi Makino, Shuichi Taniguchi: Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and non-relapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. APBMT2014 (Oral).

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 成人T細胞白血病に対する臍帯血移植の至適化

研究分担者 長藤宏司 久留米大学医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科部門・主  
任教授

研究要旨：成人T細胞白血病(以下 ATL)に対する同種臍帯血移植(CBT)の成績を後方視的に検討した。2003年8月から2013年6月までに当科で行われたATLに施行されたCBT13例で、年齢中央値55歳(37~69)、男女比は7対6であった。臨床病型は、急性型11例、リンパ腫型2例であった。診断から移植までの日数は中央値125日(83-3028) 移植目的で他院から紹介された症例、慢性型・くすぶり型から急性型へ移行した症例を除いた9例では、中央値120日(83-296)であった。移植前病期はCR4例、PR4例、SD2例、PD3例であった。生着不全は認めず、生着中央値は20日(16~30)であった。aGVHDはgrade1 3例、grade2 1例、grade3 7例、aGVHDなし 2例であった。移植後2年全生存率は41%。移植前の化学療法に感受性があった8人中6人が生存し、2年生存率は70%を超えている。化学療法感受性のATLに対して、CBTは根治的治療選択肢の1つと考えられる。

A. 研究目的

ATLに対する臍帯血移植(CBT)の至適化を検討する。

B. 研究方法

2003年8月から2013年6月までに当科で行われたATLに施行されたCBT13例について後方視的に検討する。

C. 研究結果

年齢中央値55歳(37~69)、男女比は7対6であった。臨床病型は、急性型11例、リンパ腫型2例であった。診断から移植までの日数は中央値125日(83-3028) 移植目的で他院から紹介された症例、慢性型・くすぶり型から急性型へ移行した症例を除いた9例では、中央値120日(83-296)であった。移植前病期はCR4例、PR4例、SD2例、PD3例で

あった。前処置は、TBI/CY 6例、Flu/Mel/TBI 4例、Flu/Bu16/TBI 2例、Flu/Bu16/Ara-C/TBI 1例であった。GVHD予防はCyA 1例、CyA+MTX 5例、CyA+MMF 1例、TAC+MTX 5例、TAC+MMF 1例であった。移植した有核細胞数中央値  $2.58 \times 10^7/\text{kg}$  ( $2.12-5.34 \times 10^7/\text{kg}$ )、CD34細胞数中央値  $1.15 \times 10^5/\text{kg}$  ( $0.69-3.49 \times 10^5/\text{kg}$ )、HLA1座不一致2例 2座不一致13例で、生着不全は認めなかった。生着中央値は20日(16~30)であった。aGVHDはgrade1 3例、grade2 1例、grade3 7例、aGVHDなし 2例であった。合併症(延べ人数)は細菌感染症 2例、真菌感染症 2例、ウイルス感染症 11例(内訳 CMV0例 ADV出血性膀胱炎 3例 BK出血性膀胱炎 5例 HSV 1例 VZV4例)、VODが1例、TMAが1例であった。移植後2年全生存率は41%。移植

前の化学療法に感受性があった8人中6人が生存し、2年生存率は70%を超えている。死亡した2人は再発によるものであった。化学療法抵抗性5症例は、全例再発により死亡している。

#### D. 考察

当科の移植合併症では、感染症とgrade3 aGVHDが多かった。症例数が少ないが、これまでに報告されているHLA一致非血縁者間移植やHLA一致血縁者間移植報告と遜色のないCBTの成績であった。JSHCTからATLに対する移植の全国集計で、診断から移植日までの日数6ヶ月以下が、血縁ドナー60%、骨髄バンク22%、臍帯血54%との報告がある(Blood 2010, 116, 1369)。当科での初発時からCBTまでの日数中央値は125日と比較的短かった。mLSG15によるPFS中央値は7ヶ月と報告されている(JCO 2007 25 5458)。幹細胞ソースによらず移植時治療抵抗性は、最も強い予後不良因子の1つである。ATLに対する治療開始後、PDに進行する以前に移植を行えることがCBTの利点と考えられる。一方、CBTは移植後、DLIが不可能であるという欠点がある。当科では、移植前化学療法抵抗性では全例がPDで死亡している。今後、移植後のHTLV-1ウイルス量モニタリングなどにより腫瘍量をより正確に測定し、移植後の抗体療法併用、臍帯血による養子免疫療法などを検討することで、移植再発を減少させることが必要と考える。

#### E. 結論

ATLに対するCBTは、治療選択肢の一つである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

1. Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Aoki K, Henzan H, Aoki T, Shiratsuchi M, Kato K, Nagafuji K, Ogawa R, Eto T, Iwasaki H, Akashi K. Characteristics of Patients With Development of Large Granular Lymphocyte Expansion Among Dasatinib-Treated Patients With Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014.
2. Takata Y, Seki R, Kanajii T, Nohara M, Koteda S, Kawaguchi K, Nomura K, Nakamura T, Morishige S, Oku E, Osaki K, Hashiguchi M, Mouri F, Yoshimoto K, Nagafuji K, Okamura T. Association between Thromboembolic Events and the JAK2 V617F Mutation in Myeloproliferative Neoplasms Cancer. Kurume Med J. 2014.
3. 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. 2014;49:110-115.
4. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW,

Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. Bone Marrow Transplant. 2014;49:195-200.

5. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1968-1974.

## 2. 学会発表

### 1. 奥英二郎 シンポジウム：

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) に対する造血幹細胞移植の最適化 CBT の最適化 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 2014 年 沖縄

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 成人T細胞白血病リンパ腫に対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植の安全性と有効性の検討

研究分担者 崔日承 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 血液内科 医師

研究要旨：ATLに対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植の安全性を検討する多施設共同臨床研究を実施した。2012年9月から2013年3月までに15例の移植が行われ、15例中11例が主要評価項目である移植後100日以内の生着と移植後100日時点での生存を達成し、本治療法は安全に施行出来ると結論される。移植後観察期間中央値468日の時点で、15例中9例が生存中である。

A. 研究目的

ATL 患者に対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植の安全性と有効性を検討する。

事象、ドナー型キメラリズムの達成割合、移植後 100 日以内の非再発死亡率、急性 GVHD、慢性 GVHD の発症割合、移植後 1 年、2 年の全生存割合、無増悪生存割合など。

B. 研究方法

前方視的、多施設共同臨床研究を行う。  
対象：以下の全てを満たす患者を対象とした。①急性型またはリンパ腫型 ATL。②移植時の年齢が 50 歳以上 65 歳以下。③化学療法等により完全寛解、または部分寛解が得られている。④適切な血縁ドナー、非血縁骨髄ドナーが得られない。⑤適切な臍帯血ユニットが得られる。⑥本人より文書により同意が得られている。

（倫理面への配慮）

各参加施設の倫理審査委員会の承認をいただき、患者本人により本研究への参加について文書による同意を得、実施した。

骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁臍帯血移植：フルダラビン（30mg/m<sup>2</sup>）6日間、メルファラン（40mg/m<sup>2</sup>）2日間、全身放射線照射（4Gy）を行い、急性移植片対宿主病（GVHD）予防はタクロリムスとミコフェノールモフェチルを用い、単一ユニットの臍帯血を移植した。主要評価項目：移植後 100 日以内の生着と移植後 100 日での生存。副次評価項目：移植後 100 日までの有害

C. 研究結果

17 施設で倫理委員会の承認を得た。2012 年 9 月から 2014 年 3 月までに、目標の 15 例の移植が完了した。年齢中央値は 62 歳（55-65）、男性 8 名、急性型 13 例、登録時完全寛解 6 例であった。100 日以内の非再発死亡は 1 例（多剤耐性緑膿菌による敗血症）であった。移植後早期再発死亡（100 日以内）を 3 例認めた。主要評価項目である移植後 100 日以内の生着と移植後 100 日時点での生存、は、15 例中 11 例で達成し、本治療法は安全に施行出来ると結論される。移植後観察期間中央値 468 日（308-847）



で、9例が生存、経過観察中である。現在、症例報告書の集積と、さらなる解析準備中である。

#### D. 考察

化学療法のみでは治癒を得ることが困難な ATLL に対して、同種造血細胞移植は治癒を望める治療法と位置づけられている。造血細胞移植学会を中心とした登録 data に基づく後方視的な解析によると、臍帯血移植は他の移植幹細胞源に比較して移植成績が劣ると報告されてきた。一方、ATLL の治療開始から比較的早期の、化学療法感受性が認められている時期に臍帯血移植を行うことで、良好な成績が得られることが最近報告された。臍帯血移植はドナー検索にかかる時間が他の移植細胞源に比較して短い長所がある一方、移植後、生着までに時間を要することや移植後再発時にドナーリンパ球輸注が出来ないことなど短所も指摘されている。しかし、ATLL に対する同種造血細胞移植において、移植細胞源の選択肢を広げるためにも、臍帯血を用いた移植療法の評価は重要である。少数例ではあるものの、前方視的な治療研究により、まずは安全性の評価を行った結果、安全に施行しうることが確認された。

#### E. 結論

ATLL に対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植は安全に施行可能である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

1. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2014) 20 (1968-1974)
2. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol.* (2013) 190 (4382-4392)
3. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T-cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* (2015) (in press).

##### 2. 学会発表

1. 崔日承, ATLL に対する骨髄移植・末梢血幹細胞移植の最適化,

第36回 日本造血細胞移植学会  
総会 シンポジウム「成人T細胞  
白血病/リンパ腫(ATLL)に対  
する造血幹細胞移植の最適化」  
沖縄 2014年3月5日-7日

2. Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with two year follow up data, Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N, 19th Congress Of The European Hematology Association (Poster, 14-June-2014, Milan, Italy)
3. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma, Choi I, Uike N, 12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology (Workshop, 17-July-2014, Fukuoka)
4. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Fludarabine and Busulfan from HLA-Matched Related Donor for Elderly Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Results of Multicenter Phase

II Study (ATL-NST-3),  
Tanosaki R, Choi I,  
Shimokawa M, Utsunomiya A,  
Tokunaga M, Nakano N,  
Fukuda T, Nakamae H,  
Takemoto S, Kusumoto S,  
Tomoyose T, Sueoka E,  
Shiratsuchi M, Suehiro Y,  
Yamanaka T, Okamura J, and  
Uike N, 56th American  
Society of Hematology Annual  
Meeting and Exposition  
(Poster, 7-December-2014,  
San Francisco, CA)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 臍帯血移植患者におけるホスカルネットを用いたHHV-6脳炎予防試験

研究分担者 緒方正男 大分大学医学部 腫瘍・血液内科 講師

研究要旨：本試験は、造血器悪性腫瘍に対し臍帯血移植を施行する患者を対象とし、HHV-6脳炎予防を目的にホスカルネット 90 mg/kg,21日間の投与を行い、有効性と安全性を評価する。12施設の同種造血幹細胞移植専門医により前方視的研究の試験デザインを立案し、プロトコルを確定した。研究事務局や試験薬供給体制を確立し、2014年11月15日に試験開始に至った。今後症例登録を進めていく。

#### A. 研究目的

HHV-6脳炎は同種造血細胞移植後のHHV-6再活性化に伴って発症する予後不良の合併症である。臍帯血移植は発症のリスクが高く、またATLではその高い発症リスクが危惧されている。HHV-6脳炎発症例の予後は不良であるが、発症予防法は確立していない。本試験では臍帯血移植を受ける造血器腫瘍患者（ATL含む）を対象にHHV-6脳炎予防を目的にホスカルネット 90 mg/kg,21日間の投与を行い、有効性と安全性を評価する。

#### B. 研究方法

対象：第1回目の同種造血細胞移植として臍帯血移植を行なう16歳以上の症例

方法：非盲検多施設共同第II相試験

・造血幹細胞移植後 day 60 まで週2回血漿 HHV-6 DNA の測定を行なう

・造血幹細胞移植後 day 7 より day 27 までの 21 日間、ホスカルネット

90mg/kg/day の点滴静脈注射を行う。

主要評価項目：

・移植後 60 日までの血漿 HHV-6 DNA $\geq$ 10,000 copies/ml の累積再活性化割合

副次的評価項目：

・安全性

腎機能障害、電解質（Ca, Mg, K, Na）異常、消化管症状について、CTCAE ver4 に従い、評価を行う

・移植後 day 60 までの HHV-6 脳炎、およびその疑い例の発症割合

・移植後 day60 時点での全生存割合

・非再発死亡、再発、急性 GVHD の累積発症割合

・ホスカルネット投与日数と HHV-6 再活性化の関連

・ホスカルネット 21 日間予防投与完了例における血漿 HHV-6 DNA $\geq$ 10,000 copies/ml の再活性化割合

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行う。

#### C. 研究結果

フルプロトコル作成、研究体制を確立し、2014年11月15日に試験開始（症例登録開始）に至った。2015年3月時点8例が登録されている。目標症例数は50例である。

#### D. 考察

予防的ホスカルネット投与がHHV-6再活性化の抑制および脳炎発症予防に寄与出来るかを検証する。

#### E. 結論

同種造血幹細胞移植 HHV-6 脳炎予防試験を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, I guchi A, Sarashina T, Okubo H, Suzuk i D, Sano H, Ogata M, Azuma H: 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 36: 379-383, 2014
- Zerr DM and Ogata M: HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, Diagnosis and Clinical Management, third edition
- Okada F, Sato H, Omeri AK, Ono A, Tokuyama K, Ando Y, Matsumoto A, Ogata M, Kohno K, Takano K, Mori H. Chest HRCT findings in acute transformation of adult T-cell lymphoma/leukemia. Eur Radiol 2015 [Epub ahead of print]
- 緒方正男: 同種造血細胞移植後のHHV-6再活性化と脳炎. 血液内科 2014 68, 682-688

##### 2. 学会発表

- 緒方正男: 「移植医療と感染症」 / 同種造血細胞移植と感染症. 第88回日本感染症学会学術集会
- Moroga Y, Ogata M, Yoshida N, Takata H, Nagamatsu K, Nashimoto Y, Takano K, Saburi Y, Kohoo K, Ikebe T, Shirao K: Hypofibrinogenemia associated with steroid therapy in patients who developed GVHD after HSCT. 第76回日本血液学会学術集会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし