

京都府立医科大学大学院医学研究科  
先端医療・ゲノム医学分野 血液内科学

教室開講 20 周年

京都血液臨床研究グループ 15 周年

# 研究報告集・記念誌



## 目次

教室開講 20 周年、KOTOSG15 周年に寄せて	黒田純也	1
黒田純也教授 略歴		6
血液内科学教室の源流と京都血液臨床研究グループ (KOTOSG) の使命	谷脇雅史	9
京都血液臨床研究グループ Kyoto Hematology Clinical Study Group (KOTOSG) マップ		17
京都府立医科大学血液内科学教室同門会・京都血液臨床研究グループ 名簿		18
KOTOSG 研究課題 2010-2025		21
KOTOSG 臨床研究論文 2010-2025		23
KOTOSG 症例報告 2010-2025		26
KOTOSG 臨床研究 原著論文		27
KOTOSG 総説		87
KOTOSG 症例報告		89
京都府立医科大学血液内科学教室 英文論文業績 2005 年 11 月～2025 年 7 月		105
記念事業賛助施設からのお知らせ		132
謝辞		136
編集記録		137



## 教室開講 20 周年、KOTOSG15 周年に寄せて

京都府立医科大学大学院医学研究科

先進医療・ゲノム医科学分野血液内科学教室 教授

京都血液臨床研究グループ KOTOSG 会長

黒田純也

京都府立医科大学は、明治5年に青蓮院に市民の支援で設立された療養所を起源とし、以来、地域の要請に応える高い志と実力を備えた医師・医学者の育成を使命としてきました。大学と附属病院の出発点には、常に市民と現場があり、この経緯に導かれる精神と学風こそが私たちの誇りであり、存在意義の根幹です。2005年に開設された当教室も、この理念を受け継いでいます。私たちは、大学や同門組織が個別に分断して機能するのではなく、医療地政的視野をもとに連携した「京都府立医科大学関連血液診療ブロック」を構築することで、近隣地域に高水準な血液診療を均てん化して提供できる体制を目指しています。そして、私たちがお任せいただく地域の血液診療が、常に本邦の最高レベルであることを責務とし、その実現のため、科学的根拠に基づく安定した診療の実践力、難病や未解決の課題に継続的に挑む気持ち、いたわりの心を併せ持ち、また、互いに支え合い、持続的な社会貢献を果たそうとする血液内科医・血液医学研究者の集まりでありたいと思います。

われわれの教室、ならびに同門のモットーは、「血液疾患の患者さんの光となる診療と研究」を展開していくこと、それを実現する「人材の養成」と「システムの構築」を推進していくことです。血液内科領域は、疾患種、治療法が多岐にわたり、さらに支持療法も複雑に組み合わせられた高度な診療分野ですが、それぞれの領域での進歩やエビデンスの蓄積が非常に速いスピードで進むなか、新しい診療技術や治療法は、「導入」から「実践」、そして「標準的な医療」へと、確実かつ迅速に定着させていくことが求められます。一方、進歩によって既存の問題の一部は解決されますが、新しい課題が次々と現れてきます。たとえば、新たな治療抵抗性メカニズムの登場や治療効果規定因子の変化などが新たな課題として生まれ、実際には新しく生まれる課題の方が多いとも言えます。こうした変化が続くなかで、常に質の高い医療を提供し続けるためには、科学的で論理的な思考力、先入観にとられない観察力と判断力といった基礎力と、変化に対応する柔軟性、そして冷静さと勇気をもって決断・行動する力を併せ持つことが医療者には求められます。また、様々な最先端治療の進歩の一方、長期療養的診療や緩和ケアの必要性も高まっています。こうした多様な医療ニーズに偏りなく応えることこそ、私たちの社会的な使命です。そのためには、すべての医療従事者が領域横断的な基本診療力を共有しながら、それぞれが専門性や得意分野を持ち、互いに補い合えるチーム体制を整えること

が、「医療の均てん化」と「機能分化」の両立を可能にします。その持続可能な仕組みを築くためには、人材と医療施設の充実が欠かせません。そこで私たちは臨床医学教室として、こうした考えに基づき、5つの柱を軸とした取り組みを進めています。

## 1. 常に本邦最前線の臨床研究の中核であること

医学の発展に貢献し、同時に地域に最良の医療を継続的に届けるためには、教室員・同門員が常に最先端の血液診療に触れながら実力を高め、優れた医師・研究者との交流を通じて知識・技術・経験を得て、それらを現場で速やかに実践できる環境を整えることが重要です。そのため、私たちは、まず第一に国内の最前線の臨床研究グループの中核として活動できるように努めています。

教室設立当初は、多施設共同研究において中心的な役割を担うことは容易ではありませんでした。現在では、教室員・同門員が JCOG（日本臨床腫瘍グループ）のリンパ腫グループにおける多発性骨髄腫小班的の班長、JCOG2008 試験（未治療の高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対する第 III 相試験）の研究事務局としての立案・主導など、重要なポジションをお任せいただけるようになってきました。学会活動においても、日本血液学会理事、日本骨髄腫学会副理事長、日本内科学会学会誌副編集主任、日本アミロイドーシス学会理事、日本骨髄腫学会監事、ならびに各種委員会委員として、多角的に学術的社会的活動に寄与しています。若手も成長途上にあり、日本血液学会や日本造血・免疫細胞療法学会、西日本血液臨床研究グループ等の多施設共同研究の筆頭著者を担当するほか、JCOG における新規研究を主導すべく挑戦中です。教室から複数の JCOG 研究を同時に主導することができるようになれば大きな名誉であり、初代教授・谷脇雅史先生が 20 年前に蒔かれた種が、いま芽吹き始めています。役割をいただけることの有り難さを忘れず、継承できるよう精進していきたいと思います。

これらの取り組みは、血液医学の進展への貢献という本来の目的に加え、教室・同門の存在感を高め、社会への発信力や教育機能の強化につながります。また、こうした活動がさらに新たな機会を呼び込むという好循環を生み出し、次世代に、より大きな挑戦の場と成長の機会を提供できるでしょう。そして大事なことは、最終的には目の前の患者さんに、より充実した医療が届く体制の拡充につながるということです。若手同門員には、実力を磨き、視野を広げ、日本の臨床研究を担う人材へと成長してほしいと願っています。そしてその力を、社会と未来の医療のために還元していくことが私たちの教室の本来の使命であり、教室が 2005 年に本学に設置された意図そのものだと思います。

## 2. 良質な血液診療の均てん化と偏在解消への挑戦

教室は現在、大学を含め 11 の診療機関に血液内科医を常勤医として派遣し、すべての施設において高水準の血液診療を実践しています。うち 4 施設では、非血縁同種移植、HLA 半合致移植、臍帯血移植を含むすべての造血幹細胞移植が実施可能であり、ほぼすべての施設で自家末梢血幹細胞移植に対応、

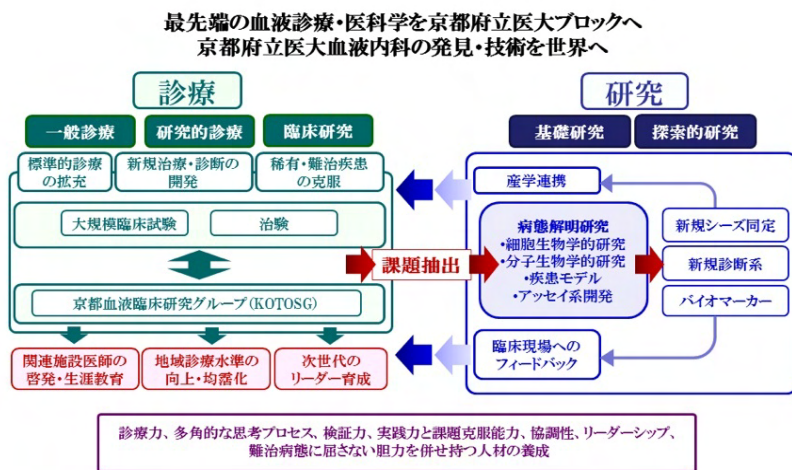
さらに2施設でCAR-T細胞療法も実施しています。これらの施設は緊密な連携体制を構築し、患者さんがどの診療機関で初療を開始しても、必要に応じて先進的医療をネットワーク内で安定的、かつ速やかに提供できる体制を整えています。

また、常勤専門医が設置できない地域では、12施設で血液内科非常勤外来を開設させていただき、血液内科医療の地域偏在という構造的課題の解決に取り組んでいます。加えて、長期療養や緩和医療といったニーズの多様化にも柔軟に対応すべく、幅広いスキルを持つ人材の育成・確保にも注力しています。こうした取り組みを通じて、血液診療の「高度先進化」、「均てん化」、「地域偏在の解消」と「機能分化」の同時に成立させ、さらなる拡充を目指しています。

### 3. 京都血液臨床研究グループでの臨床研究と基礎・探索的研究の両輪駆動によるオリジナル研究

3つ目の戦略の柱は、2010年に立ち上げた「京都血液臨床研究グループ(Kyoto Clinical Hematology Study Group: KOTOSG)」による臨床研究を主体とする活動、ならびに臨床課題をきっかけとする「臨床に役立つ基礎・探索的研究」へのリバースによるオリジナリティーある研究の推進です。

KOTOSGは、日常診療に根ざした臨床的疑問を起点に、多施設共同で実地医療の実態を可視化し、ピボタル・トライアル等との比較を通じて「京都府立医大関連ブロックの実際はどうなのか？」という、地域・現場でのエビデンスを検証的に創出し、研究成果を国内外に発信することを目的としています。現場に即したデータは日常診療に顧みられ、臨床課題の抽出と改善への道しるべとなり、グループ内での自己・相互確認、時に反省を通じて診療水準の底上げと均てん化が進みます。さらにKOTOSGから得られた臨床的問題点、つまり「現場は何が必要なのか」を基礎・探索的研究の“シーズ”とし、難治病態や治療抵抗性の解明、新規分子標的治療や診断技術、腫瘍免疫監視機構破綻への戦略的アプローチなど、多様な研究テーマに発展させ、医学と医療の発展に貢献したいと考えています。同時に、このような研究の機会を通じて、同門医師は生涯にわたって学術的・研究的思考力を涵養し、一方、血液診療グループとしては施設を超えた信頼と連携が深化し、一体感・団結力が醸成されます。



(2016年 血液内科教授選考セミナー)

黒田純也 発表スライドより)

KOTOSG の活動に参画することにより、個人では成し得なかった成果を共有し合い、ひとりの「医師」として、また、「個人」としての「承認欲求」や「自己実現」を超える「自己超越」を体現していただき、個々が持つ医科学者としての一側面の充足に近づいてもらいたいと願っています。また、若手は KOTOSG を研鑽の場として将来の国内外での大規模な臨床研究、あるいは基礎研究に挑戦するための実力を養い、一人でも多くが新たなリーダーへと成長してもらえれば、と願っています。

#### 4. 最新治療を地域へ ～未承認薬治験への積極的な参画～

ドラッグラグの解消は、わが国にとって重要な課題の一つです。教室および同門組織は未承認薬の治験に積極的に取り組み、関連施設内で情報を共有し、世界最新の治療を日本、とりわけ京都と近隣地域でも公平に受けもらえる環境づくりを進めています。教室は、血液疾患の分野において第 1 相試験を実施できる施設として高く評価されており、これまでに第 1～3 相試験をあわせて 200 件以上の治験に参加してきました。現在も 25 件の企業主導治験が進行中で、今後も毎月のように新たな試験が始まる見込みです。また、単に治験を受動的に実践するだけでなく、経験を活かし、時には新薬の開発段階からアドバイザーとして関わり、より良い形での日本の診療現場への導入にも貢献する立場でありたいと考えています。教室および同門が、新薬を日本に導入する「入り口」のひとつとして医薬業界から認識され、最先端治療をいち早く導入し、教育活動に活かし、外部資金の獲得にもつながるという複合的な効果に繋がることから、大きな強みであり、重要な柱となっています。

#### 5. You will never walk alone.

最後に。

私たちはそれぞれ、個人として、また医療者としての人生を歩んでいます。そのなかで医師・医学者として費やす時間は、決して短くはありません。長い道のりの中で、多様なライフスタイルや価値観を大切にしながら生きていくこと、時に人生の困難に立ち向かうことは一人きりで成し遂げられるものではありません。時には、前に進むことすら難しく感じることもあるでしょう。しかし、皆さんにはそれぞれが積み上げてきた努力や、胸に秘めた高い志を、決して簡単に手放してほしくありません。それを失うことは、個人としての損失にとどまらず、社会や患者さんにとっても大きな損失です。どんな時も同じ道を歩む同門の仲間として支え合っていきたいと思います。さまざまな個性や強みを持つ私たちが「血液内科医としての高い専門性と、広い視野での社会貢献」という共通の目標を共有しながら、互いを尊重し、思いやり、柔軟性と協調性、そして支え合って診療や研究に取り組むことができれば、苦勞も喜びも分かち合える豊かな関係を築けるはずです。医療や医学への貢献のかたちは、ひとりひとり異なっていて構いません。京都府立医科大学血液内科では、そうした多様な思いを共有できる仲間が集まり、互いに鼓舞し合うことで血液医学の進歩と地域医療に貢献し、一方、困難には互助の精神のもと、具体性ある施策や工夫によ

て補い支え合うことで立ち向かい、その結果、社会からの信頼を得、同門員は皆が医師として秘めた誇りを心に持ち、安心して血液内科医を継続でき、多様な形で社会貢献する「血液診療ブロック」をともに築いていきたいと願っています。「組織」とは、そのためのものだと思います。

このように教室の活動と構成、KOTOSG の学術活動の根底には、本学の設立の意図と関連施設との長い歴史に根差す「地域医療への貢献」、「医科学貢献」、そして「教育」についての三位一体の理念があります。今回、開講 20 年、KOTOSG 発足 15 年を迎える節目に、これまでの研究成果を記念誌としてまとめました。医学が日々進化するなか、この記念誌はあくまでも「通過点」に過ぎません。次世代を担う若手から中堅の同門員には、組織運営の成熟を視野に入れながら、血液医学の深化、地域への社会貢献のための、より良いチームの形成に貢献してほしいと強く願っています。

私が診療と研究において、大切にしている偉人の言葉を、これからの世代に贈りたいと思います。

「いかなる学問や研究も、それ自体をどう使えばよいかは教えてくれない。一方、現実生活をよく観察すれば、学問によらずとも学問に優る知恵を体得しうる」

フランシス・ペーコン (1561-1626)

臨床では「何を考えるべきなのか」、研究では「なぜその研究をするのか」という本質的な問いを大切にし、課題の解決と新たな領域に挑戦してください。研究とは、そのゼロ地点となる「テーマと動機」こそが、価値の多くを決定づけるのです。そして、診療は、いかに課題を正しく認知し、その克服に向けて必要な戦略をとることが出来るか、次におこる事態を予見するかが重要です。良質な論文や教科書から学び、知識を蓄えることは極めて重要です。しかし、知識は断片のままでは生きた力にはなりません。日々の診療現場における「観察」が大切です。自身の目で見て、感じた現象に知識を結びつけることで、初めて知識は体系として息づき、応用可能な「知恵」へと昇華され、行動として具現化、未来に必要な研究課題が浮き彫りになります。その過程では常に常識・固定観念や先入観に縛られすぎることなく、俯瞰的な視点で自身の行動様式と物事を捉え、見逃している課題や疑問がないかを自問してほしいと思います。そして、ひとたび問いを見出したならば、その解決には自ら考え、手を動かし、信念をもって解決に向かって挑んでください。知恵と実行力と胆力、そして、永久に未完成であることを知り、謙虚に問い、挑み続ける姿勢を持ち、互助のもと、多様なアプローチによって血液病という理不尽との戦いに挑み続ける血液内科医の研鑽、成長、活躍のためのプラットフォームを、教室と同門は造り続けていきたいと思っています。

令和 7 年 4 月 5 日 記

## 黒田 純也 教授 略歴

1971年1月31日生まれ

**現職** 京都府立医科大学大学院医学研究科先端医療・ゲノム医学分野血液内科学  
教授  
京都府立医科大学大学院遺伝カウンセリングコース 教授（兼）  
京都府立医科大学附属病院 血液内科 診療部長

### 略歴

1989年 大阪星光学院高校 卒業  
1990年 京都府立医科大学 入学  
1996年 京都府立医科大学 卒業  
1996年 京都府立医科大学 第1内科学教室 研修医  
1998年 京都第2赤十字病院 内科（血液内科）臨床修練医  
2000年 京都府立医科大学大学院 入学  
2002年 京都大学医学部 特別派遣研究留学生  
2004年 医学博士  
2004年 The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (Australia)  
Visiting academic  
2006年 京都府知事直轄組織 職員総務課 総括産業医  
京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科学教室 併任助手  
2008年 京都府立医科大学附属病院 血液内科 病院助教  
2009年 京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科学教室 学内講師  
2011年 同 講師  
2016年 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 教授  
京都府立医科大学附属病院 血液内科 診療部長  
同 遺伝子診療部 部長  
2022年 京都府立医科大学大学院医学研究科遺伝カウンセリングコース 教授（兼）

**資格等** 医学博士、日本内科学会総合内科専門医、日本血液学会認定専門医・認定指導医、  
日本造血・免疫細胞療法学会造血細胞移植認定医、細胞治療認定管理師

### 学会活動

日本血液学会 理事  
評議員  
診療委員会（診療実務関連）副委員長  
専門医認定委員会 副委員長  
プログラム企画委員会 骨髄腫領域委員長  
診療委員会（医薬品等承認・供給）委員  
MM 研究実行委員会 委員  
造血器腫瘍診療ガイドライン執筆委員

日本骨髄腫学会 副理事長

診療委員会委員長  
 総務委員会委員  
 学術誌編集委員  
 日本内科学会 評議員  
 日本内科学会雑誌 副編集主任  
 日本臨床腫瘍グループリンパ腫グループ  
 多発性骨髄腫小班長  
 多発性骨髄腫細胞免疫療法小委員会委員長  
 日本臨床腫瘍学会 新臨床腫瘍学査読委員会委員  
 日本造血・免疫細胞療法学会 評議員  
 日本血液疾患免疫療法学会 評議員  
 近畿血液学地方会 幹事  
 日本成人白血病治療共同研究グループプロトコール審査委員  
 西日本血液臨床研究グループ 役員、プロトコール委員  
 関西ミエローマフォーラム 幹事  
 日本細胞移植研究会 プロトコール委員  
 NPO 法人遺伝カウンセリングジャパン 理事

## 受賞歴

1. 令和7年度日本白血病研究基金研究助成事業・一般研究賞
2. 京都健康管理研究会 令和5年度研究助成
3. 先進医薬研究振興財団, 2022年度「血液医学分野助成」第41回一般研究助成
4. 2019年度ブリストル・マイヤーズスクイブ研究助成.
5. 平成30年一般財団法人京都予防医学センターがん研究助成
6. 平成30年度日本白血病研究基金研究助成事業・一般研究賞
7. Bristol-Myers Squibb Cyber Grant. 平成27年11月
8. 2015年度 武田科学振興財団 医学研究奨励（癌領域・基礎）
9. アストラゼネカ・R&D・グラント2014.
10. 平成24年度（第17回）公益財団法人蓬庵社 特別研究助成
11. 平成23年度持田記念医学薬学振興財団研究助成
12. 平成22年度京都府公立大学法人若手研究者育成支援費
13. 平成22年度かなえ医薬振興財団 研究助成金
14. 平成21年度堀之内朗研究助成・基礎部門
15. 平成21年度佐川がん研究助成
16. 平成19年度日本白血病研究基金研究助成事業・学会推薦臨床学研究助成・一般研究賞
17. 平成18年度第1回小林がん学術振興会がん薬物治療法分野における先駆的研究者の発掘と奨学研究助成（基礎）
18. 黒住医学研究振興財団 平成18年度第14回研究助成金
19. 公益信託原口記念癌研究助成基金 平成18年度研究助成金
20. 上原記念生命科学財団 平成16年度海外留学助成金リサーチフェロシップ
21. 東洋紡百周年記念バイオテクノロジー研究財団 平成16年度長期研究助成金
22. 東洋紡百周年記念バイオテクノロジー研究財団 平成15年度短期研究助成金（春期）
23. 東京生化学研究会 平成16年度研究奨励金
24. 平成16年京都府医学振興会 島村基金
25. 平成15年度京都府立医科大学学友会青蓮賞

（令和7年8月時点）



2019年4月 賀茂大橋から



2024年初夏の鴨川と大学

# 血液内科学教室の源流と京都血液臨床研究グループ (KOTOSG) の使命

京都府立医科大学 名誉教授

一般社団法人愛生会 介護老人保健施設おおよけの里 施設長

谷 脇 雅 史

## はじめに

内科学教室 血液内科学部門（以下血液内科学教室）は、本年で開講 20 周年を迎えます。母体となる血液・腫瘍内科学教室の開講は平成 17（2005）年 11 月 1 日であり、平成 28（2016）年 11 月 1 日に黒田純也教授の就任を機に、教室の名称が血液内科学に変更されました。一方、京都血液臨床研究グループ（KOTOSG; Kyoto Clinical Hematology Study Group）の設立は 2010 年 10 月であり、今年で 15 年目を迎えます。KOTOSG をキーワードにして PubMed で検索すると、2019 年から論文がヒットするようになりました。最近公表されている論文には、著者として”KOTOSG investigators”が記載されているからです。KOTOSG investigators で論文が公表できるところまで、組織が成長しました。

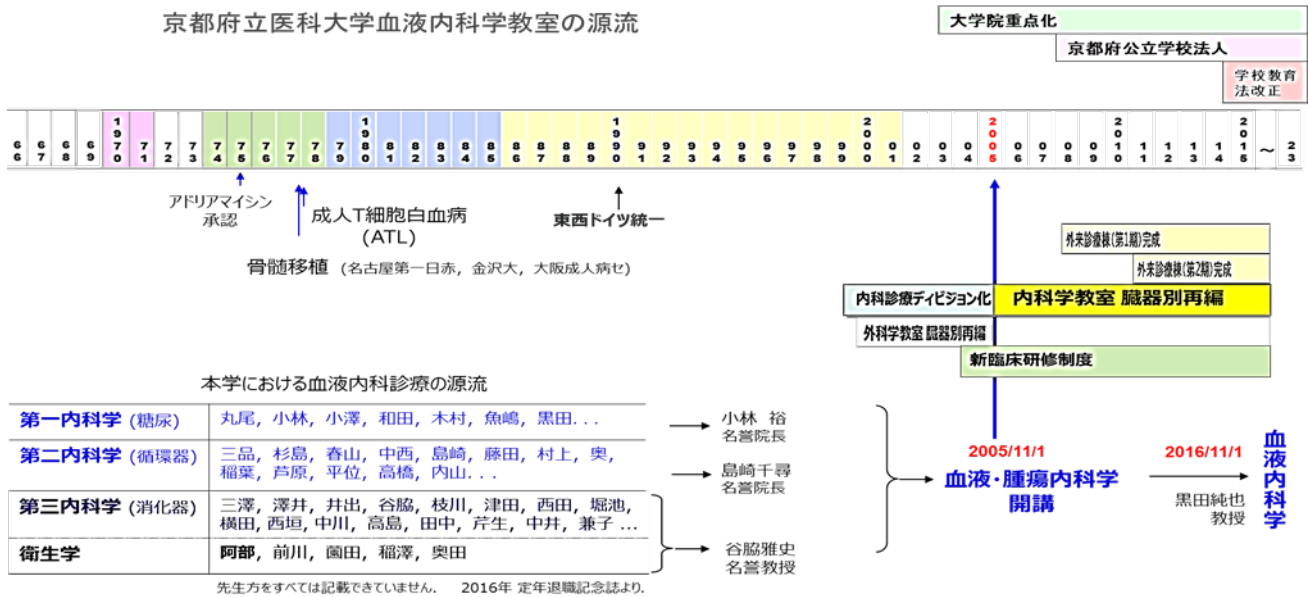
この様に、診療、研究、教育の何れの分野におきましても順調な発展をとげておりますのも、教室を支えておられる黒田教授を初めスタッフの先生方のご尽力によるものと、心から敬服いたします。また、教室員の先生達の努力はもとより、血液内科学教室の関連施設と KOTOSG の先生方、さらに、学内外の諸先生方のご支援の賜物と改めて厚く御礼申し上げます。この節目の時に、教室の歴史を振り返ることにより、先生方と共に新たなエネルギー源としたいと考え筆をとりました。

“ヒストリー(History)”, “ゲシヒテ(Die Geschichte)” という歴史を意味する言葉は、「物語」や「お話」という意味も待っています。歴史は「物語」です。つまり、歴史とは、未来に向けた視線によって語られた「お話」であり、理想と目標を達成するためのヒントとなるものです。本稿では、血液内科学教室の発展と KOTOSG の使命遂行の一助にできればと考え、その源流と歴史を振り返りたいと思います。退職記念業績集の「血液・腫瘍内科学教室の源流とあゆみ」と KOTOSG10 周年記念誌の「KOTOSG の使命」を改変しましたので、重複をご容赦下さい。就任 10 年目を迎える黒田教授の新生血液内科学教室に入局された先生方の激励になれば、大変嬉しいです。

## 血液内科学教室の源流 (1) 旧第一, 第二, 第三内科学

本学の創立は明治 5 (1872) 年です。以来 153 年を経過し、わが国でも屈指の長い歴史と伝統を誇る公立医科大学として医学と医療に貢献してきました。がんの診療と基礎研究も例外ではなく、本学にお

京都府立医科大学血液内科学教室の源流



けるがん化学療法と血液疾患の診療は、故増田正典名誉教授が開拓されました。増田先生は、1976(昭和51)年に私が旧第三内科学に入局しました時に、教室を主宰されておられました。この診療・研究分野が大きく発展したのは、私の恩師であり、後に基礎医学(衛生学)に転身された故阿部達生名誉教授のご尽力によるものです。周知のごとく、血液腫瘍とがんの化学療法は名古屋大学が推進され、本学もその発展に大きく貢献致しました。

このような流れの中で、本学では、三つの旧内科学教室と旧衛生学教室で大変活発に血液内科の診療と研究が行われました。私の知りえた情報をもとに、順に記載します。

旧第一内科学では、旧第三内科学の助手を務めておられた近藤元治先生(名誉教授)が教室責任者に就任されてから、免疫・血液内科の診療が活性化しました。丸尾直幸先生(まるおクリニック院長)、小林裕先生(京都第二赤十字病院名誉院長)、小澤勝先生(小沢医院院長)、和田勝也先生(前松下記念病院血液内科部長)、木村晋也先生(佐賀大学血液・呼吸器・腫瘍内科学教授)、魚嶋伸彦先生(京都第二赤十字病院院長)、黒田純也先生(血液内科学教授)らが活動。巨核球分化の基礎研究や、慢性骨髄性白血病の分子標的治療の開発に関する研究が行われてきました。木村教授と黒田教授は、旧第三内科学から、旧衛生学、京都大学輸血細胞治療部とキャリアアップされた前川平名誉教授のもとで研鑽、教室の発展に大きく貢献されました。お二人は、現在、血液内科領域における分子標的治療薬の開発研究を牽引されています。

旧第二内科学では、故杉島聖章先生、春山春枝先生(前社会保険京都病院副院長)、中西忍先生(医療法人中和会理事長)、島崎千尋先生(JCHO 京都鞍馬口医療センター名誉院長)、藤田直久先生(京都府保健環境研究所長)、村上智先生(前 JCHO 京都鞍馬口医療センター内科部長)、奥成聡先生(明石市立市民病院副院長)、稲葉亨先生(感染制御・検査医学准教授)、芦原英司先生(京都薬科大学病態生理学教授)、平位秀世先生(東京薬科大学生命科学部教授)らが活動。白血病の化学療法、造血幹細胞移植、多発性骨髄腫などに関する研究が行われました。島崎先生は、母児間免疫寛容理論に基づく HLA 複数

抗原不一致血縁者間移植（NIMA 相補的造血幹細胞移植）を大学院の先生達とともに実施し、Blood (2002 年)に発表された成果は造血幹細胞移植医の注目を集めました。

旧第三内科学では、三澤信一先生(元大津市民病院院長)、澤井公和先生(さわい医院院長)、井出透先生(銀杏会井出病院院長)、谷脇雅史(名誉教授、一般社団法人愛生会山科病院理事長)、枝川潤一先生(枝川医院院長)、故津田昌一郎先生(元愛生会山科病院血液内科部長)、西田一弘先生(元松ヶ崎記念病院院長)、岡本祐之先生(おかもと医院理事長)、堀池重夫先生(京都府赤十字血液センター所長)、横田昇平先生(前准教授、藤谷医院院長、特任教授)、弥重博巳先生(弥重医院院長)、故西垣光先生(前市立福知山病院血液内科部長)、中川均先生(元京都第一赤十字病院血液内科部長)、田中新司先生(前長浜市立湖北病院院長)、芹生卓先生(APCER Life Sciences 取締役会上級顧問、前大塚製薬専務執行役員、DDCP 代表理事)、中井浩之先生(Oregon Health & Science University, Distinguished Professor of Molecular and Medical Genetics)らが活動。主たる研究は、造血器腫瘍の染色体遺伝子解析、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) の技術開発と臨床応用、白血病の微小残存病変 (MRD) の検出などです。Blood, Cancer Res, Leukemia, Br J Haematol をはじめ質の高いジャーナルに多数の論文が発表されました。次々と開発される分子生物学的技法を、三澤先生がいち早く臨床の教室に導入された結果です。阿部先生のご推薦で、アレクサンダー・フォン・フンボルト財団の給費研究員としてドイツ・ウルム大学に留学された横田先生は、帰国後オリジナルな研究を展開しました。MRD の新規指標を探索する過程で急性骨髄性白血病の遺伝子変異 *FLT3-ITD* を発見したのです (1996 年)。非常に重要な予後不良因子として、現在、世界中で日常診療に用いられる一方、分子標的阻害薬の開発が進み、22 年を経過してギルテリチニブ (ゾスパタ) が 2018 年 12 月に発売されました。

## 血液内科学教室の源流 (2) 旧衛生学

旧衛生学教室は、旧第三内科学助教授を務めておられた故阿部達生名誉教授が 1986 (昭和 61)年から主宰されました。旧公衆衛生学 (現保健・予防医学教室 公衆保健科学部門) の助教授から、旧第三内科学に異動されて 7 年が経過したところでした。再び、基礎医学に戻られたわけです。教室の基礎は、旧第三内科学から助手として異動した稲澤讓治先生(東京科学大学総合研究院特任教授・東京科学大学名誉教授)が固めました。

その後、旧第三内科学で阿部先生の組織培養研究室 (培養研、後に血液研究室) に所属しておられた藪田精昭先生(関西医科大学名誉教授)、前川平先生(京都大学名誉教授)、奥田司先生(本学前副学長・名誉教授、京都府健康福祉部 保健医療対策監)が留学先から帰国、合流しました。この 4 名の先生方は私と同時に旧第三内科学で血液内科の研鑽を積み重ねています。臨床で生じた疑問の解決を動機とする基礎研究によって、本学における血液学の発展に大きく貢献することとなりました。

研究内容は、阿部先生が専門とされる細胞遺伝学というまでもなく、造血幹細胞の同定とその制

御に関する転写因子の分子生物学的研究、核酸医療や分子標的薬の開発など広範囲であり、インパクトのある成果が発信されました。奥田先生は米国留学中に *AML1(RUNX1)* のノックアウトマウスの作製に成功。科学分野のトップジャーナルである *Cell* (1996 年) に発表し、血液学の研究者に大きな衝撃を与えました。*AML1* は大木操博士 (国立がんセンター研究所) のグループが、*t(8;21)* の解析から単離されました。1990 年から世界が協力してすすめていたヒトゲノム計画で、日本が 21 番染色体を中心に担当していたからです。

旧衛生学では、がん化学療法も熱心に取り組まれました。現在、消化器がんの標準治療である FOLFOX, FOLFIRI 療法の原型となった MTX-5FU, LV-5FU 療法を、関連施設や旧第三内科学とともに実施。臨床腫瘍学の発展に貢献しました。LV-5FU 療法は、我が国におけるロイコボリンの承認申請のために、消化器がんを対象とした第 I 相試験として、1989-90 (平成 1-2) 年に実施されたものです。「医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice, GCP)」に関する省令はまだ制定されていない時代でした。当時、施設実務担当医師を務めていたのですが、保管していた資料をみて驚きました。プロトコールが 10 頁にも満たないものだったからです。

MTX-5FU 療法で、ポールマン IV 型胃がんの女性患者さんを治療した忘れられない経験があります。1991 年 9 月から 1996 年 8 月の 5 年間、化学療法を外来で継続しました。子供さんが幼稚園の頃から小学 2,3 年生まで生存したのです。予後が 1 年に満たない進行胃がんでも長期に生存できることに驚くとともに、腫瘍内科医であることにも誇りを持ちました。

大変残念ですが、旧衛生学は 2003 (平成 15) 年 3 月に閉講されました。附属脳・血管系老化研究センター社会医学・人文科学部門が役割を拡大し、保健・予防医学教室 (公衆保健科学部門) に名称を変更した際に吸収合併となり、講師の奥田司先生が本学分子生化学の教授に就任されたためです。時代の流れの中で、旧衛生学はその使命を全うしたといえます。

## 臓器別診療と内科学教室の再編

旧内科学教室の各科でも活発に基礎研究が行なわれていましたが、臨床で特筆すべきは造血幹細胞移植と分子標的療法の開発研究です。本学は、自家末梢血幹細胞移植と同種造血幹細胞移植をいち早く導入しました。同種造血幹細胞移植は、骨髄非破壊的移植 (ミニ移植)、NIMA 相補的造血幹細胞移植、HLA 不一致非血縁者間移植、臍帯血移植へと展開し、現在も移植適応の拡大に向けた挑戦が行なわれています。

化学療法の臨床研究では JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) と JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) に初期から参加し、現在もわが国におけるエビデンスの確立に貢献しています。2025 年 4 月から、黒田教授が JCOG リンパ腫グループ骨髄腫小班の班長、多発性骨髄腫細胞免疫療法小班長を務めておられます。既に第一日赤の古林先生がリンパ腫班の研究事務局を担当しており、助教の

藤野先生も研究事務局担当者の候補にあがっております。

全国組織である JCOG と JALSG の参加施設から、分子標的薬開発治験の責任医師が製薬企業によって選択されました。そのような経緯で、本学は初めての分子標的薬であるリタキシマブやイマチニブの臨床開発試験に参加、開発の初期から高い活動性を示しました。2019 (令和元)年の集計では、124 試験 (第 I 相 16 試験, 第 I/II 相 13 試験, 第 II 相 43 試験, 第 III 相 49 試験) を数え、2025 年時点では通算 200 以上に至り、非常に多数の治験を実施していますが、その出発点となったわけです。

このように、多くの優秀な先生方が立派な業績を上げていましたが、当時の医局制度のもとでは旧内科学教室間の連携は望むべくもありませんでした。やむを得ないとはいえ、残念なことでした。しかし、旧衛生学教室にはナンバー内科だけでなく、診療科の垣根を越えて精鋭が集い、盛んに交流しました。橋本直哉先生 (脳神経外科学教授)、阪倉長平先生 (前明石市民病院院長, 消化器外科学)、法里高先生 (舞鶴医療センター院長, 脳神経外科学)、市川大輔先生 (山梨大学外科学第 1 教室教授) は、稲澤先生と腫瘍のゲノム解析で優れた業績をあげました。稲澤先生が東京医科歯科大学 (現東京科学大学) の教授に就任されてからは、本学第三内科出身の井本逸勢先生 (愛知県がんセンター研究所所長, 前徳島大学人類遺伝学教授) が助教授を務め、分子細胞遺伝学の発展に貢献しました。

以上述べましたように、旧内科学教室に加えて旧衛生学における研究のアクティビティは、血液・腫瘍内科学教室が誕生した時から、諸先輩方の血液学や腫瘍学の研究と診療業績の伝統を継承する基盤となりました。大変幸運であったのですが、それは故阿部達生名誉教授のオープンマインドな御人格に負うところが大きかったです。

内科学教室の再編が大きく進展したのは、外科と内科における臓器別診療 (ディビジョン化) の開始からでした。内科のディビジョン化は 1999 (平成 11) 年 12 月に始まり、母体となる三つの旧内科学教室はそのままで診療が行なわれました。整合性を欠く組織体制が 6 年間も続いたわけです。すでに外来の臓器別診療が行われていた外科では、2000 年 4 月に教室レベルで再編が完了し大講座となっていました。内科学教室の再編も順次すすめられ、2005 (平成 17) 年 11 月 1 日に待望の血液・腫瘍内科学教室が誕生したのです。

臓器別診療の開始と並ぶもう一つの重要な変化は、2001-2002 (平成 13-14) 年にかけての電子カルテ導入です。効率を重視する資本主義社会では当然の成り行きでした。診療の透明性は非常に高くなりましたが、医師と患者の関係から何か大切なものが失われたことは否定できません。臓器別診療による内科と外科の再編成は、大学院重点化 (2006 年) と新臨床研修制度 (2004 年) に備えた本学の教育・研究・診療の体制整備の一環でもありました。臓器別単位の教室整備は着実に進行し、2015 (平成 27) 年には、呼吸器内科学、呼吸器外科学、内分泌・乳腺外科学、疼痛緩和医療学の教室が新設されました。このような組織体制の整備によって医局制度は崩壊し、内科学では、血液内科、膠原病内科、呼吸器内科などの診療部門が活性化しました。しかし、地域への医師派遣の運営に支障をきたす

という問題が発生しており、新専門医制度と新臨床研修制度の適正な実施とともに、全学を挙げて新しいシステムの構築が検討されています。

### 血液内科学教室のあゆみ

血液・腫瘍内科学教室の新設は、本学における血液学の研究と診療の質を教授会で高くご評価頂いた結果です。既に述べたように、当教室は、大学院重点化と新臨床研修制度の流れの中で歩みを開始しました。新臨床研修制度が実施されるにあたり、本学でも医学教育の重要性が認識され、「医学教育学教室」か「血液・腫瘍内科学教室」かの議論の末、後者が選択されました。当時、私は分子病態・検査医学教室を担当していましたので、教授会における白熱した議論を明瞭に記憶しております。しかし、医学教育の重要性は論を待ちませんので、2011(平成23)年に総合医療・医学教育学教室が設置されたことは周知のとおりです。

その後、公立学校法人化(2008年)、外来診療棟の改築(2011年第二期工事完成)とソフトとハードの両面にわたり、大学と病院運営における重要な出来事が続きました。2015(平成27)年には、学校教育法が改正され、その結果、学長主導で大学運営が行なわれるようになりました。この間にも、血液・腫瘍内科学部門は着実に歩をすすめ、2016(平成28)年11月には内科学教室血液内科学部門と名称を改めました。黒田教授が就任されてからは、さらに高度な血液内科学の専門性を追求する一方で、研究体制は分子診断・治療センターとの密な連携によって一層強化されていました。

振り返りますと、人員的には大変苦しい時期が長期間にわたり続きました。2005(平成17)年11月の発足当時に14名であった教室員は翌年には10名となり、病院長のご英断により42床のベッド数を38に減床して頂き、医療安全を確保しました。2014(平成26)年頃からようやく学内の教室員が15名、17名と徐々に増加し始めました。それにもなって診療実績も向上し、病床利用率は常に100%を越えておりました。現在は、附属病院改築に備えた病棟再編、全病床数削減のなか配分病床数は減少したものの、黒田教授、志村勇司准教授、水谷信介学内講師、塚本拓学内講師、藤野貴大助教をはじめ教室員の先生方の努力で、在院日数の短縮など効率的な運用を進め、年間延べ入院数・外来患者数・外来化学療法実施数ともに毎年増加の一途を辿っています。

血液腫瘍の年間罹患数は40年前に比較して、白血病2.4倍、悪性リンパ腫7.1倍、多発性骨髄腫6.8倍に増加しました。我が国の人口構成が高齢化したためです。とくに、悪性リンパ腫の罹患は、2014年には人口10万人に対し男性25.4人、女性20.8人であり、年間に発症する患者数は、多発性骨髄腫の4.3倍、白血病の2.4倍です。(国立がん研究センター、最新がん統計)。骨髄異形成症候群を含めると、造血器腫瘍は著増したといえます。従って、教室の関連施設に受け入れをお願いすることが稀でなく、血液内科医の育成が急務となっていました。そのため、関連施設の先生方と使命と理念を共有し、診療・研究・教育を行うKOTOSGの重要性が一層認識されるようになった訳です。

## 京都血液臨床研究グループ (KOTOSG) の使命と理念

KOTOSG の設立は 2010 年 10 月です。KOTO は京都 (Kyoto) と古都 (Koto) との語呂合わせです。使命は、「地域医療への貢献」と「大規模臨床試験問題点の克服」であり、日常診療におけるクリニカルクエスト (CQ) 検証解決型の共同研究による治療戦略の開発と普及を目指しています。

そのために、「確固とした CQ を共有」、「保険診療範囲内での問題解決」、「参加施設へのインセンティブ」、「研究テーマの自由な提案」、「染色体・遺伝子検査などの付随研究の実施」、「関連施設の治療レベルの向上と均一化」を課題としています。これらの使命と課題の骨子は、当時医局長であった黒田先生が実質的に立案されたものです。KOTOSG の代表者は血液内科学教授がつとめ、教室スタッフと研究提案者が事務局を担当して迅速性重視の運営をしています。

KOTOSG からは多数の英文原著が発表されています。共同研究の提案者には、英語による成果の論文化が義務付けられているのです。KOTOSG の特筆すべきもう一つの機能は、関連施設の研修医や専攻医の教育です。各施設における院長、副院長、部長の先生方の熱心なご指導により多数の若い先生達が血液内科学を志し、大学院に入学あるいは専攻医として入局、教室を活気あるものとしています。一方で、大学院卒業あるいは専攻医終了後は、KOTOSG 施設で高度な血液内科診療を行うという理想的なカタチが確立しつつあります。

KOTOSG 運営の基本理念は、リサーチマインドを持った血液内科医の育成です。優秀な臨床医は優れた基礎研究ができます。逆に、優れた基礎研究者は優秀な臨床医になります。実験結果や事実をありのままに観察することと、患者さんの訴えにじっと耳を傾けることが、「優れる」ための必要不可欠な能力だからです。

## おわりに

興味ある経験や成果を英文で発表すれば、同様の疑問を持った世界中の血液内科医や基礎研究者に有用な情報を提供することが出来ます。逆もまたしかりであり、英文の原著や総説から他の研究者あるいは臨床医から貴重な情報を得ることが可能です。それによって、難治性の血液腫瘍に苦しむ患者さん達の治療法開発が促進され、フレイルな方であれば、それぞれのライフスタイルにあった治療を広い視野をもって提供できるようになります。まさに、KOTOSG の使命の殆どが達成できるのです。

血液内科の診療は多忙を極めます。しかし、多忙であればあるほど、診療から得られる喜びは大きいのです。そして、診療の現場で抱いた疑問を、基礎研究によって解決する糸口を見出したときの喜びには言葉に尽くせないものがあります。

故瀧野辰郎先生（旧第三内科学教室教授）が、いつも言われていたことがあります。「学問は厳しく、医局は楽しく」というものです。その為には、互いに助け合うことが大切です。小林裕先生の言われる「互助」です。患者さんに接する様に、同僚や仲間の立場にたって考えることの重要性が認識されます。

本稿が、血液内科学教室と KOTOSG に新たに参加された先生方の激励になれば大変幸せです。

令和7年3月12日記

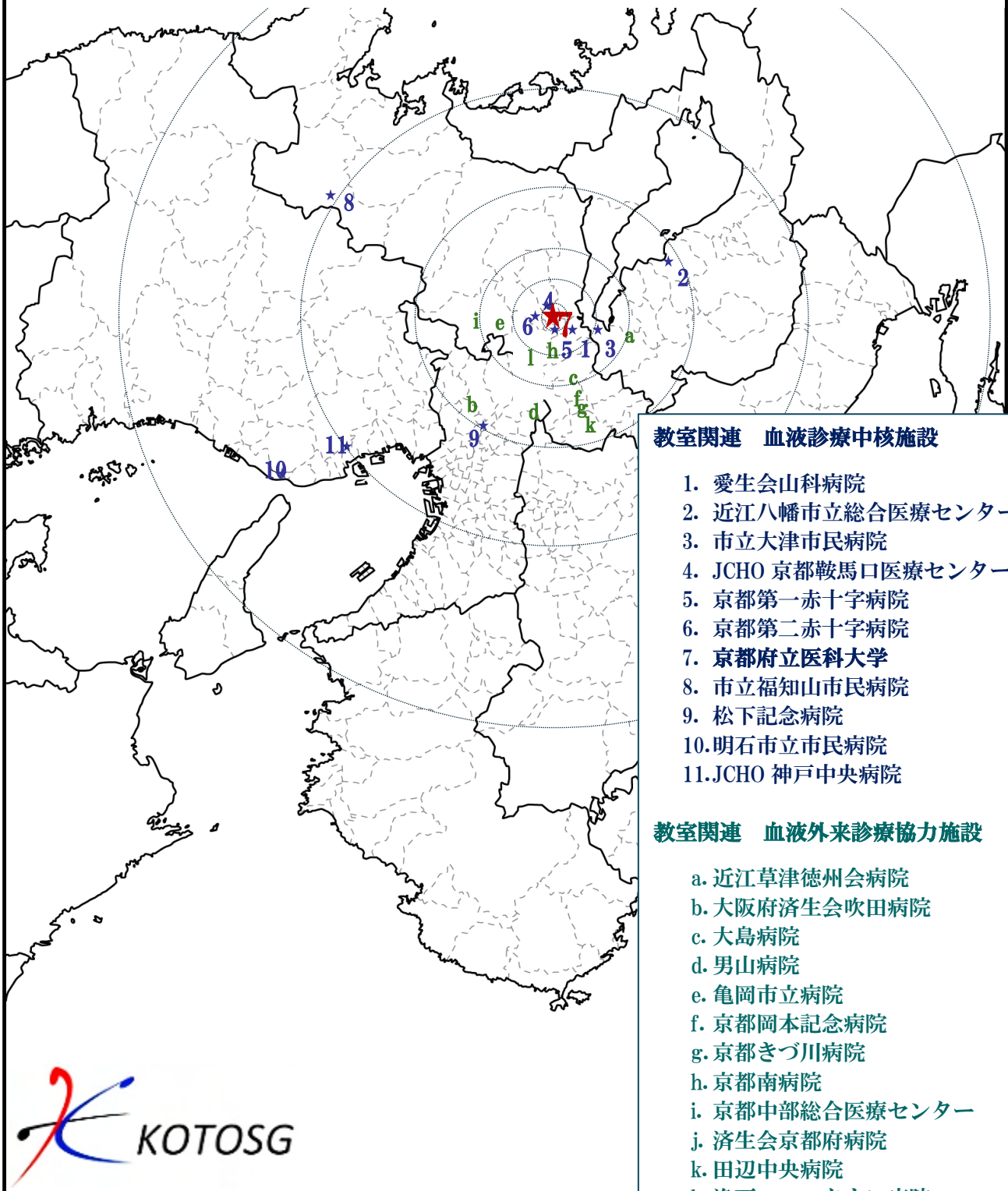


2023年初春・早朝 朝焼けに照らされる臨床研究棟

# 京都血液臨床研究グループ

Kyoto Hematology Clinical Study Group (KOTOSG)

Since 2010



## 京都府立医科大学血液内科学教室同門会・京都血液臨床研究グループ 名簿

氏名	所属 (2025年4月時点)	卒年	卒業大学
大川原 康夫	愛生会山科病院 名誉理事長	昭和29	京都府立医科大学
阿部 達生	(逝去)	昭和37	京都府立医科大学
林 英夫	医仁会 武田総合病院	昭和42	京都府立医科大学
三澤 信一		昭和45	京都府立医科大学
井出 透	井出病院	昭和49	京都府立医科大学
谷脇 雅史	京都府立医科大学 名誉教授 愛生会 介護老人保健施設おおやけの里 施設長	昭和51	京都府立医科大学
枝川 潤一	枝川内科胃腸科医院	昭和51	長崎大学
島崎 千尋	JCHO 京都鞍馬口医療センター 名誉院長	昭和52	京都府立医科大学
赤荻 照章	亀岡病院	昭和54	京都府立医科大学
西田 一弘		昭和54	京都府立医科大学
菅野 辰生	宇治黄檗病院	昭和55	京都府立医科大学
小林 裕	京都第二赤十字病院 名誉院長	昭和55	京都府立医科大学
岡本 祐之	おかもと医院	昭和55	京都府立医科大学
小沢 勝	小沢医院	昭和55	京都府立医科大学
堀池 重夫	京都府赤十字血液センター センター長	昭和56	京都府立医科大学
横田 昇平	藤谷医院	昭和56	京都府立医科大学
西垣 光	(逝去)	昭和58	京都府立医科大学
村頭 智	長浜市立湖北病院 内科	昭和59	京都府立医科大学
和田 勝也		昭和59	京都府立医科大学
中川 均	良善会ひかり病院 内科	昭和60	京都府立医科大学
奥 成聡	明石市立市民病院 内科 副院長	昭和61	滋賀医科大学
田中 耕治	大島病院 内科	昭和61	京都府立医科大学
魚嶋 伸彦	京都第二赤十字病院 病院長	昭和62	京都府立医科大学
芹生 卓	APCER Life Sciences 取締役会上級顧問 セリウ・メディカルコンサルティング	昭和62	京都府立医科大学
芦原 英司	京都薬科大学薬学部病態生理学分野 教授	昭和62	京都府立医科大学
平川 浩一	市立福知山市民病院 血液内科	平成元	徳島大学
内山 人二	京都第一赤十字病院 血液内科 部長	平成元	自治医科大学
兼子 裕人	愛生会山科病院 院長	平成2	京都府立医科大学
足立 陽子	JCHO 神戸中央病院 内科 (血液・免疫) 診療部長	平成4	京都府立医科大学
高橋 良一	近江八幡市立総合医療センター副院長・血液内科診療部長	平成4	京都府立医科大学
志村 和穂	愛生会山科病院 血液内科 部長	平成5	福島県立医科大学
岩井 俊樹	京都第一赤十字病院 血液内科	平成5	京都府立医科大学
喜多 ゆり		平成5	福井大学
初瀬 真弓	舞鶴医療センター 総合内科	平成7	京都府立医科大学
岡野 晃	近江八幡市立総合医療センター 血液内科 部長	平成7	福島県立医科大学
神田 由美子		平成7	京都府立医科大学
黒田 純也	京都府立医科大学 血液内科学教室 教授	平成8	京都府立医科大学
中尾 光成	大津市民病院 内科 内科総括診療部長	平成8	京都府立医科大学
淵田 真一	JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科 総括診療部長	平成9	京都府立医科大学
上田 享司	マリンクロットファーマ株式会社 代表取締役社長	平成9	京都府立医科大学

松本 洋典	京都第一赤十字病院 血液内科	平成 10	京都府立医科大学
上辻 由里	松下記念病院 血液内科 部長	平成 11	京都府立医科大学
赤松 園子	赤松在宅診療クリニック内科・血液内科・漢方内科学院長	平成 12	京都府立医科大学
吉原 享子	兵庫医科大学 血液内科	平成 12	京都府立医科大学
河田 英里	京都第二赤十字病院 血液内科 部長	平成 12	京都府立医科大学
平川 佳子	医療法人啓信会介護老人保健施設 萌木の村	平成 14	金沢大学
古林 勉	京都第一赤十字病院 血液内科	平成 14	京都府立医科大学
隄 康彦	綾部市立病院 総合内科	平成 15	京都府立医科大学
佐々木 奈々	京都第二赤十字病院 血液内科	平成 15	京都府立医科大学
杉谷 未央	京都第一赤十字病院 血液内科	平成 15	京都府立医科大学
吉田 美穂子	愛生会山科病院 血液内科	平成 15	近畿大学
名越 久朗	県立広島病院 救急科	平成 15	広島大学
大城 宗生	男山病院 血液内科 部長	平成 16	岡山大学
清田 実希	松下記念病院 血液内科	平成 17	信州大学
水谷 信介	京都府立医科大学 血液内科学教室 学内講師	平成 18	京都府立医科大学
志村 勇司	京都府立医科大学 血液内科学教室 准教授 京都府立医科大学 輸血・細胞医療部 部長	平成 18	京都府立医科大学
知念 良顕	中外製薬株式会社	平成 19	京都府立医科大学
栗山 幸大	吉田クリニック ホームケアクリニック奈良	平成 20	福岡大学
塚本 拓	京都府立医科大学 血液内科学教室 学内講師	平成 21	京都府立医科大学
丹波 和奈	岡本記念病院 緩和ケア科	平成 21	琉球大学
早田 洋樹	市立福知山市民病院 血液内科	平成 21	京都府立医科大学
木元 弥生	JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科	平成 22	滋賀医科大学
大西 朗生	京都府立医科大学 血液内科学教室 病院助教	平成 22	京都府立医科大学
山根 祐介	松下記念病院 血液内科	平成 22	慶応義塾大学
藤林 悠人	日本新薬株式会社	平成 22	京都大学
太田 紗絵子	JCHO 京都鞍馬口医療センター 血液内科	平成 23	筑波大学
西山 大地	市立福知山市民病院 血液内科	平成 23	奈良県立医科大学
松井 紗央梨	友仁 山崎病院	平成 23	福井大学
下村 とも子	大津市民病院 血液内科	平成 24	京都府立医科大学
山口 順子	京都第二赤十字病院 血液内科	平成 24	金沢大学
伊佐 怜子	愛生会山科病院 血液内科	平成 24	京都府立医科大学
水野 芳美	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 24	京都府立医科大学
藤野 貴大	京都府立医科大学 血液内科学教室 助教	平成 24	京都府立医科大学
河村 俊邦	松下記念病院 血液内科	平成 24	防衛医科大学
金山 悠加	JCHO 京都鞍馬口医療センター 血液内科	平成 25	京都府立医科大学
民西 葉子	大津市民病院 血液内科	平成 25	京都府立医科大学
水原 健太郎	京都第二赤十字病院 血液内科	平成 26	岡山大学
知念 祥太郎	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 26	福岡大学
村松 彩子	京都第一赤十字病院 血液内科	平成 27	京都府立医科大学
井出 大輔	近江八幡市立総合医療センター 血液内科	平成 27	京都府立医科大学
岡本 明也	京都府立医科大学 血液内科学教室 病院助教	平成 27	京都府立医科大学
宮下 明大	John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i	平成 28	京都府立医科大学
長田 浩明	京都府立医科大学 血液内科学教室 病院助教	平成 28	京都府立医科大学
藤井 達也	明石市立市民病院 血液内科	平成 28	福井大学

中村 隆久	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 28	京都府立医科大学
井上 祐	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 29	京都府立医科大学
新山 侑生	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 29	大分大学
服部 雄	越前町国民保険織田病院 内科	平成 30	自治医科大学
中山 藍	京都府立医科大学 血液内科学教室	平成 30	福井大学
加藤 大思	京都府立医科大学 血液内科学教室	令和元	福井大学
前倉 知佳	京都府立医科大学 血液内科学教室	令和元	京都府立医科大学
小倉 圭史	大津市民病院 血液内科	令和 2	和歌山県立医科大学
江頭 文	京都府立医科大学 血液内科学教室	令和 2	滋賀医科大学
村尾 泰一	松下記念病院 血液内科	令和 2	京都府立医科大学
埜中 広一	京都第一赤十字病院 血液内科	令和 3	京都府立医科大学
高谷 茜	大津市民病院 血液内科	令和 4	和歌山県立医科大学
川住 憲史	京都第二赤十字病院 血液内科	令和 4	京都府立医科大学
山田 大智	明石市立市民病院 血液内科	令和 5	京都府立医科大学
鈴木 治憲	京都第一赤十字病院 血液内科	令和 5	京都府立医科大学
吉田 佳世	京都第二赤十字病院 血液内科	令和 5	佐賀大学
竹田 みゆき	京都府立医科大学 血液内科	令和 5	京都府立医科大学
大内 ふみか	京都府立医科大学 血液内科	令和 5	京都府立医科大学
有田 梨乃	京都第一赤十字病院 血液内科	令和 5	北海道大学
早川 一慶	JCHO 京都鞍馬口医療センター 研修医	令和 6	奈良県立医科大学
大野 貴都	松下記念病院 研修医	令和 6	川崎医科大学
橋爪 辰哉	京都第二赤十字病院 研修医	令和 6	高知大学
古財 拓巳	市立福知山市民病院 研修医	令和 6	京都府立医科大学
伊藤 聖華	京都府立医科大学附属病院 研修医	令和 6	京都府立医科大学

(令和 7 年現在)

## KOTOSG 研究課題 2010-2025

	研究テーマ	PI	N	論文化・発表・進捗
骨髄腫	再発・難治性骨髄腫に対するボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法の治療成績と予後因子（後方視的解析）	古林	88	Int J Hematol 2010
	移植適応多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法による導入療法の効果（後方視的解析）	古林	66	Int Med 2013.
	多発性骨髄腫における少量シクロフォスファミド/G-CSF による末梢血幹細胞採取の効果（後方視的解析）	志村	32	J Clin Apher 2013
	移植非適応骨髄腫に対する治療反応をガイドとした MPB/Rd スイッチ療法の開発 第2相試験	伊佐	34	Ann Hematol 2020
	カルフィルゾミブの有効性と安全性に関する前向き観察研究 I. 臨床効果、予後因子と有害事象プロファイル	金山(川路)	50	Cancer Report 2021
	カルフィルゾミブの有効性と安全性に関する前向き観察研究 II. Vulnerability の CFZ 治療における意義 -	金山(川路)	50	Int J Hematol 2021
	カルフィルゾミブの有効性と安全性に関する前向き観察研究 III. 心血管イベントのバイオマーカーの同定 -	村松	50	Leuk lymphoma 2022
	カルフィルゾミブの有効性と安全性に関する前向き観察研究 IV. 2 回目自家末梢血幹細胞移植における再導入療法としてのカルフィルゾミブ含有療法の効果	水谷	10	第 46 回日本骨髄腫学会 学術集会 2021
悪性リンパ腫	免疫不全関連悪性リンパ腫の後方視的臨床研究	松井(前川)	49	Leuk Lymphoma 2014
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の新規予後予測スコア Kyoto Prognostic Index (KPI)の開発（後方視的解析）	古林	465	Blood Cancer J 2016
	リツキシマブ時代における濾胞性リンパ腫の予後不良染色体異常の同定（後方視的解析）	塚本	139	Int J Hematol 2017
	GWAS によるリツキシマブ時代における予後不良濾胞性リンパ腫の遺伝子異常様式の解析（後方視的解析）	塚本	103	Sci Rep 2017
	悪性リンパ腫における多重癌の実態 1（後方視的解析）	丹波	842	Blood Cancer J 2018
	悪性リンパ腫における多重癌の実態 2（後方視的解析）	知念(良)	842	Leuk Lymphoma 2020
	再発性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ・ベンダムスチン・デキサメサゾン療法 第2相試験	松本	37	Int J Hematol 2019
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫における染色体異常クローン性進展の臨床的意義（後方視的解析）	水野	163	Cancer Med 2018
	B細胞性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植における血小板生着日数の移植前予測因子（後方視的解析）	山口	144	Leuk Lymphoma 2019
	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異型における Kyoto Prognostic Index の意義（後方視的解析）	西山	40	第 82 回日本血液学会総会 2020
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫における骨髄浸潤の意義と検出法についての研究（後方視的解析）	岡本	242	Diagnostics 2021
	眼付属器マルトリンパ腫の診療実態に関する後方視的観察研究（後方視的解析）	水原	75	Cancer Med 2022
	ホジキンリンパ腫に対する A-AVD 療法の有効性と有害事象に関する後方視的観察研究（後方視的解析）	藤野		調査中
	濾胞性リンパ腫に対するオピヌツズマブ含有療法の有効性と有害事象に関する後方視的観察研究	長田	100	Int J Clin Oncol 2025

	再発難治 DLBCL に対する Polatumab/Bendamustine/Rituximab 療法の有効性と安産性 (後方視的解析)	藤野	72	Leuk Lymphoma 2025
	再発 DLBCL の予後予測因子の検討 (後方視的解析)	井出	100	Int J Hematol 2024
	KOTOSG における 15 年間の DLBCL 研究の総括と展望	河田	総説	臨床血液 2025
	R-CHOP 時代の DLBCL の長期予後と長期的予後因子の検討 (後方視的解析)	中山	465	第 87 回日本血液学会総会 2025・執筆中
	再発低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ・レナリドミド療法に関する後方視的観察研究	江頭		計画中
白血病	慢性骨髄性白血病に対する Dasatinib 治療における免疫動態の検討 (前向き観察研究)	志村	40	Int J Hematol 2015
再生不良性貧血	再生不良性貧血に対するウサギ抗胸腺グロブリン療法の効果 (後方視的解析)	佐々木	30	Int J Hematol 2019
骨髄異形成腫瘍 (MDS)	MDS に対する脱メチル化剤治療における予後予測指数 KPSS の確立 (後方視的解析)	岡本	179	Int J Hematol 2023
	MDS に対する脱メチル化剤治療における輸血依存性の予後因子としての意義 (後方視的解析)	井上	179	Oncol Lett 2024
	低リスク MDS における炎症病態の臨床的意義 (後方視的解析)	中村		第 87 回日本血液学会総会 2025・執筆中
GVHD	同種造血幹細胞移植後に合併した治療抵抗性皮膚 GVHD に対する紫外線療法に関する臨床第 II 相試験	黒田	6	リクルート中
感染症	B 細胞性リンパ腫患者に対するワクチン接種後の抗コロナウイルス抗体産生に関する検討 (後方視的解析)	大西	131	Infect Drug Resist 2023
	多発性骨髄腫患者に対するワクチン接種後の抗コロナウイルス抗体産生に関する検討 (後方視的解析)	大西	84	Int J Hematol 2023
DIC	造血器疾患に合併した DIC に対する遺伝子改変トロンボモジュリン療法の効果と予後予測バイオマーカーの検討に向けた前向き観察研究	大城	30	Am J Hematol 2011
		知念(良)	20	Int J Hematol 2013

1. Kobayashi T, Kuroda J, Shimura K, Akaogi T, Kawata E, Kiyota M, Tanaka T, Kamitsuji Y, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Iwai T, Ueda S, Koshida M, Uchiyama H, Matsumoto Y, Uoshima N, Ueda Y, Kobayashi Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka. *Int J Hematol*, 92, 579-586, 2010
2. Ohshiro M, Kuroda J, Yutaka Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kaneko H, Shimura K, Shimazaki C, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Am J Hematol*, 87:116-119, 2012
3. Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Iwai T, Tsutsumi Y, Kamitsuji Y, Akaogi T, Kawata-Iida E, Shimizu D, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Nakao M, Takahashi R, Kaneko H, Uoshima N, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M. Response to second-line induction with bortezomib and dexamethasone predictive of long-term outcome prior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Intern Med*, 52: 961-968, 2013.
4. Shimura Y, Kuroda J, Uchiyama H, Kawata-Iida E, Tsutsumi Y, Nagoshi H, Mizutani S, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M. Stem cell mobilization using low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for multiple myeloma. *J Clin Apher*, 28:368-73, 2013
5. Chinen Y, Kuroda J, Ohshiro M, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Sasaki N, Nakayama R, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Low ADAMTS-13 activity during hemorrhagic events with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 97:511-519, 2013
6. Shimura Y, Horiike S, Tsutsumi Y, Hatsuse M, Okano A, Fuchida S, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Kawata-Iida E, Uchiyama H, Uoshima N, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M. The longitudinal analysis of large granular lymphomatosis in patients with Philadelphia-chromosome positive leukemia treated with dasatinib. *Int J Hematol*, 102:426-433, 2015.
7. Maegawa S, Kuroda J, Kobayashi T, Fuchida S, Kawata E, Kamitsuji Y, Tsutsumi Y, Iwai T, Nakao M, Kaneko H, Uoshima N, Shimazaki C, Kobayashi Y, Horiike S, Yamamoto A, Kawahito Y, Taniwaki M. Clinical manifestation and prognostic factors of 32 Japanese patients with autoimmune disease-associated diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*, 56:785-788, 2015
8. Kobayashi T, Kuroda J, Yokota I, Tanba K, Fujino T, Kuwahara S, Isa R, Yamaguchi J, Kawata E, Akaogi T, Uchiyama H, Kaneko H, Uoshima N, Kobayashi Y, Teramukai S, Taniwaki M. The Kyoto Prognostic Index for patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab era. *Blood Cancer J*, 6: e383, 2016.
9. Tsukamoto T, Nakano M, Sato R, Adachi H, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Yasukawa S, Chinen Y, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Yanagisawa A, Taniwaki M, Tashiro K, Kuroda J. High-risk follicular lymphomas harbour more somatic mutations including those in the AID-motif. *Sci Rep*, 7, 14039, 2017.
10. Tsukamoto T, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Tatekawa S, Chinen Y, Nagoshi H, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Horiike S, Yasukawa S, Yanagisawa A, Taniwaki M, Kuroda J. Detection of chromosomal abnormalities by G-banding and prognostic impact in follicular lymphoma in the rituximab era. *Int J Hematol*, 105; 658-667, 2017.
11. Mizuno Y, Tsukamoto T, Kawata E, Uoshima N, Uchiyama H, Yokota I, Maegawa S, Takimoto T, Tanba K, Matsumura-Kimoto Y, Kuwahara-Ota S, Fujibayashi Y, Yamamoto-Sugitani M, Chinen Y, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kobayashi T, Kuroda J. Chromosomal abnormality variation detected by G-banding is associated with prognosis of diffuse large B cell lymphoma treated by R-CHOP-based therapy. *Cancer Med*, 7; 655-664, 2018.
12. Tanba K, Chinen Y, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura K, Fuchida S, Kiyota M, Nakao M, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Wada K, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M, Kuroda J. Prognostic impact of a past or synchronous second cancer in diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J*, 8; 1, 2018.
13. Yamaguchi J, Chinen Y, Takimoto-Shimomura T, Nagata H, Muramatsu A, Kuriyama K, Ohshiro M, Fujimoto Y, Iwai T, Uchiyama H, Uoshima N, Kaneko H, Nakao M, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Yokota I, Kuroda J. Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 60: 3434-3441, 2019.
14. Matsumoto Y, Kobayashi T, Shimura Y, Kawata E, Nagoshi H, Ohshiro M, Sugitani M, Shimura K, Iwai T, Fuchida S, Yoshida M, Kiyota M, Mizutani S, Chinen Y, Takimoto-Shimomura T, Nakao M, Kaneko H, Uchiyama H, Uoshima N, Nishigaki H, Kobayashi Y, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M, Kuroda J; Kyoto Clinical Hematology Study Group. Combined chemotherapy of rituximab, bendamustine, and dexamethasone for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: A multicenter phase II study. *Int J Hematol*, 110:77-85, 2019.

15. Sasaki N, Shimura K, Yoshida M, Uoshima N, Kiyota M, Hatsuse M, Uchiyama H, Chinen Y, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Kuroda J; The Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) investigators. Immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin therapy for acquired aplastic anemia: a multi-institutional retrospective study in Japanese adult patients. *Int J Hematol*, 109: 278-285, 2019.
16. Chinen Y, Tanba K, Takagi R, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura K, Fuchida S, Kiyota M, Nakao M, Kobayashi T, Shimura Y, Tsukamoto T, Horiike S, Wada K, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M, Yokota I, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group Investigators. Second primary malignancy after rituximab-containing immunochemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 61: 3378-3386, 2020.
17. Isa R, Uoshima N, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kawata E, Kaneko H, Shimura K, Kamitsuji Y, Takimoto-Shimomura T, Mizutani S, Chinen Y, Ohshiro M, Fujino T, Kawaji Y, Uchiyama H, Sasaki N, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators. Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisolone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*, 99: 137-145, 2020.
18. Okamoto H, Uoshima N, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Kawata E, Uchiyama H, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators\* Combination of bone marrow biopsy and flow cytometric analysis: The prognostically relevant central approach for detecting bone marrow invasion in diffuse large B-cell lymphoma. *Diagnostics*, 11:1724, 2021.
19. Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida S, Shimazaki C, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Reports*, e1476, 2021.
20. Muramatsu A, Kobayashi T, Kawaji-Kanayama Y, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida S, Shimazaki C, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Taniwaki M, Teramukai S, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Pretreatment serum level of interleukin-6 predicts carfilzomib-induced hypertension in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 11, 1-8, 2022.
21. Kawaji-Kanayama Y, Muramatsu A, Sasaki N, Shimura K, Kiyota M, Fuchida S, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Nakao M, Kaneko H, Kawata E, Hirakawa K, Takahashi R, Shimazaki C, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study. *Int J Hematol*, 115, 350-362, 2022.
22. Inoue Y, Okamoto H, Miyashita A, Kawaji-Kanayama Y, Chinen S, Fujino T, Tsukamoto T, Shimura Y, Mizutani S, Kaneko H, Kuwahara-Ota S, Fuchida S, Nishiyama D, Hirakawa K, Uchiyama H, Uoshima N, Kawata E, Kuroda J, and KOTOSG investigators. Clinical impacts of severe thrombocytopenia in the first cycle of azacitidine monotherapy and cytogenetics in patients with myelodysplastic syndrome: the Kyoto Conditional Survival Scoring System. *Oncol Lett*, 27:62, 2024.
23. Okamoto H, Inoue Y, Miyashita A, Kawaji-Kanayama Y, Chinen S, Fujino T, Tsukamoto T, Shimura Y, Mizutani S, Kaneko H, Kuwahara-Ota S, Fuchida S, Nishiyama D, Hirakawa K, Uchiyama H, Uoshima N, Kawata E, Kuroda J, and KOTOSG investigators. Real-World Practice-Based Prognostic Model for Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated with Azacitidine Monotherapy: the Kyoto Prognostic Scoring System. *Int J Hematol*, 118(3), 323-332, 2023.
24. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Fujino T, Miyashita A, Nishiyama D, Shimura K, Kaneko H, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J. Impact of treatment with anti-CD20 monoclonal antibody on the production of neutralizing antibody against anti-SARS-CoV-2 vaccination in mature B-cell neoplasms. *Infect Drug Resist*, 16, 509-519, 2023.
25. Mizuhara K, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Kaneko H, Shimura K, Hirakawa K, Uoshima N, Wada K, Kawata E, Isa R, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Yoneda A, Watanabe A, Sotozono C, Kuroda J. Watchful waiting is an acceptable treatment option for asymptomatic primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective study. *Cancer Med*, 12, 3134-3144, 2023.
26. Ide D, Fujino T, Kobayashi T, Egashira A, Miyashita A, Mizuhara K, Isa R, Tsukamoto T, Mizutani S, Uchiyama H, Kaneko H, Uoshima N, Kawata E, Taniwaki M, Shimura Y, Kuroda J, and Kyoto Clinical Hematology Study Group. Prognostic model for relapsed/refractory transplant-ineligible diffuse large B cell lymphoma utilizing the lymphocyte-to-monocyte ratio. *Int J Hematol*, 119: 697-706, 2024.

27. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Isa R, Fujino T, Tsukamoto T, Miyashita A, Okumura K, Nishiyama D, Hirakawa K, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators. Negative impact of immunoparesis in the response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination of patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*, 119: 50-61, 2024.
28. Nagata H, Tsukamoto T, Kobayashi T, Takahashi R, Okano A, Uchiyama H, Kawata E, Uoshima N, Kaneko H, Fuchida S, Nishiyama D, Nakao M, Fujino T, Mizutani S, Shimura Y, Kuroda J. The real-world efficacy and safety of frontline therapy of obinutuzumab plus bendamustine for untreated high-tumor-burden follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol*, in print.
29. Fujino T, Okamoto H, Nishiyama D, Hayata H, Sasaki N, Kobayashi T, Maekura C, Kuwahara-Ota S, Takimoto-Shimomura T, Shimura K, Kawaji-Kanayama Y, Inoue Y, Chinen S, Isa R, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kaneko H, Nakao M, Fuchida S, Takahashi R, Uchiyama H, Uoshima N, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group. Real-world data of Polatuzumab Vedotin with Bendamustine and Rituximab for Japanese relapsed and refractory DLBCL : A Multicenter Retrospective Study. *Leuk Lymphoma*, in print.
30. 河田英里, 藤野貴大, 古林 勉, 岡本明也, 塚本 拓, 水谷信介, 志村勇司, 西山大地, 上辻由里, 淵田真一, 中尾光成, 高橋良一, 兼子裕人, 内山人二, 平川浩一, 魚嶋伸彦, 黒田純也. 京都血液臨床研究グループ(KOTOSG)による 15 年間の臨床研究に基づくびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の診療課題と展望. *臨床血液*, 66(3):153-164, 2025. .

# KOTOSG 症例報告 2010-2025

## 京都第一赤十字病院

1. Kawaji Y, Kaneko H, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, Hirakawa Y, Iwai GT, Uchiyama H, Kuroda J, Taniwaki M. Long-term maintenance of hematological and cytogenetic remission in 5q- syndrome after short-term administration of lenalidomide. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 33; 443-444, 2017.
2. Ota S, Iwai T, Kawaji Y, Fujino T, Ohshiro M, Hirakawa Y, Chinen Y, Uchiyama H, Kaneko H, Kuroda J. A treatment refractory CD30-positive diffuse large B-cell lymphoma in the ileal neobladder. *Ann Hematol*, 96: 683-684, 2017.
3. Kawaji Y, Nagata H, Muramatsu A, Kuriyama K, Ohshiro M, Hirakawa Y, Iwai T, Kobayashi T, Uchiyama H, Urata Y, Kuroda J. Diffuse large B-cell lymphoma with chromosomal translocation t(14;19)(q32;q13) occurring in IgG4-related disease. *Ann Hematol*, 98:1785-1787, 2019.
4. Nagata H, Kuriyama K, Nishikawa R, Ohshiro M, Yamamoto-Sugitani M, Fujimoto-Hirakawa Y, Matsumoto Y, Iwai T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Fukuda W, Uchiyama H, Kuroda J. Igratimod triggers the relapse of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol*, 100, 2849-2850, 2021.

## 京都第二赤十字病院

5. Sasaki N, Kuroda J, Kawata E, Akaogi T, Kiyota M, Kobayashi Y, Taniwaki M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Myelodysplastic Syndrome. *Int J Hematol*, 457-459, 88, 2008
6. Tanba K, Uoshima N, Uchiyama H, Kawata E, Isa R, Yamaguchi J, Tsutsumi Y, Akaogi T, Kobayashi Y, Katsura K, Kuroda J, Taniwaki M. Toxic epidermal necrolysis in adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *Ann Hematol*, 95; 661-662, 2016.
7. Okamoto H, Kamitsuji Y, Komori Y, Sasaki N, Tsutsumi Y, Miyashita A, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Uoshima N, Kuroda J. Durable remission of chemotherapy-refractory myeloid sarcoma by azacitidine. *Tohoku J Exp Med*, 254(2); 101-105, 2021.
8. Okamoto H, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kawata E, Komori Y, Sasaki N, Tsutsumi Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Nannya Y, Kuroda J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Complicated with Essential *Thrombocythemia* Harboring Concomitant PIGA, CALR, And ASXL1 Mutations. *Ann Hematol*, 100(8):2113-2115, 2021

## 松下記念病院

9. Yamamoto M, Kuroda J, Kobayashi T, Uoshima N, Taniwaki M. Renal Vein Lymphoma Embolism in Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Hematol*, 613-5, 88, 2008.
10. Murao T, Yamane Y, Kiyota M, Shiozaki N, Wada K, Kamitsuji Y, Kuroda J, Kawata E. The Emergence of Subclones Following Initial Chemotherapy in Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Cureus* 17(7): e87163, 2025.

## 市立大津市民病院

11. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol*, 94:567-570, 2011
12. Takimoto T, Nakao M, Nakajo T, Chinen Y, Kuroda J, Taniwaki M. Acute myocardial infarction as the initial thrombotic event of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 27; 948-951, 2016.

## 市立福知山市民病院

13. Inoue Y, Hirakawa K, Hayata H, Nishiyama D, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kuroda J. Neurolymphomatosis of cranial nerves as the responsible lesions for the vocal cord paralysis and facial nerve palsy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*, 102, 481-482, 2023

# KOTOSG 臨床研究

## Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka

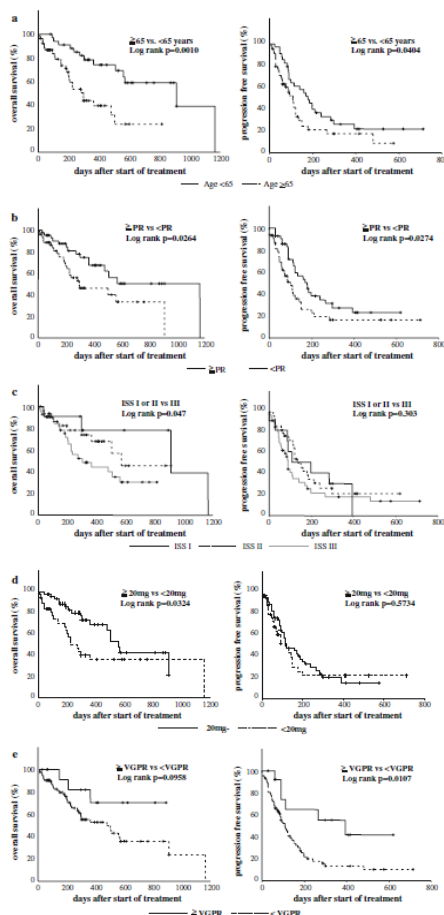
Tsutomu Kobayashi · Junya Kuroda · Kazuho Shimura · Teruaki Akaogi · Eri Kawata · Miki Kiyota · Takashi Tanaka · Yuri Kamitsuji · Satoshi Murakami · Mayumi Hatsuse · Akira Okano · Toshiki Iwai · Satomi Ueda · Masahiko Koshida · Hitoji Uchiyama · Yosuke Matsumoto · Hiroto Kaneko · Nobuhiko Uoshima · Yutaka Ueda · Yutaka Kobayashi · Chihiro Shimazaki · Shigeo Horiike · Masafumi Taniwaki

Received: 13 June 2010/Revised: 30 August 2010/Accepted: 15 September 2010/Published online: 7 October 2010  
 © The Japanese Society of Hematology 2010

**Abstract** We conducted a retrospective collaborative investigation of bortezomib (Bor) plus dexamethasone (Dex) therapy (BD Tx) for 88 relapsed or refractory (Rel/Ref) MM patients at six institutes. One cycle BD Tx comprised of Bor (1.3 mg/m<sup>2</sup>/day) on days 1, 4, 8 and 11, and Dex on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12, every 21 days, and the mean number of BD Tx cycles was 3. The overall response rate was 66.9%, the median overall

survival (OS) was 510 days, and the median progression-free survival (PFS) was 113 days. Attainment of partial response (PR) with the first course of BD Tx associated with the longer OS and PFS and late good responder, while no patient who did not achieve PR with the first cycle attained better than very good PR (VGPR) with the subsequent BD Tx. Patient age of less than 64 years old also associated with the longer OS and PFS. In addition, both an earlier disease stage and Dex dosage had a significant impact on OS, while the attainment of VGPR within 2 cycles had a significantly longer PFS. Earlier BD Tx courses may be predictive for the subsequent therapeutic pathway of Rel/Ref MM.

**Fig. 2** Impacts of variables on OS and PFS for BD Tx. a OS (left) and PFS (right) for patients over 65 years old (dotted line) and less than 64 years old (solid line). b OS (left) and PFS (right) for patients who attained PR or better (solid line) and less than SD (dotted line) in response to the first cycle of BD Tx. c OS (left) and PFS (right) for patients with ISS stage I (solid line), II (dotted line), or III (thin line). d OS (left) and PFS (right) for patients administered with Dex  $\geq 20$  mg/day (dotted line) and with Dex  $< 20$  mg/day (solid line). e Impact of attainment of VGPR (solid line) and less than SD (dotted line) within two cycles of BD Tx on OS (left) and PFS (right)



**Table 4** Major adverse events occurring in BD Tx

Adverse event, n (%)	Grade 1–2	Grade 3–4	Total
Diarrhea	18 (20.5)	7 (8.0)	25 (28.4)
Constipation	21 (23.9)	9 (10.2)	30 (34.1)
Ileus	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.4)
Fatigue	17 (19.3)	6 (6.8)	23 (26.1)
Peripheral neuropathy	29 (33.0)	22 (25.0)	51 (58.0)
Hyponatremia	18 (20.5)	5 (5.7)	23 (26.1)
Rash	5 (5.7)	0 (0.0)	5 (5.7)
Fever	6 (6.8)	0 (0.0)	6 (6.8)
Pneumonitis	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.3)
Sepsis	2 (2.3)	4 (4.5)	6 (6.8)
VZV infection	5 (5.7)	7 (8.0)	12 (13.6)
Infection, others	8 (9.1)	18 (20.5)	26 (29.5)
Neutropenia	8 (9.1)	14 (15.9)	22 (25.0)
Anemia	18 (20.5)	15 (17.0)	33 (37.5)
Thrombocytopenia	14 (15.9)	43 (48.9)	57 (64.8)

(n = 88)

## 要旨と意義

本研究は、KOTOSG における最初の試みであり、教室設立以来実現していなかった同門施設間の共同研究を実施したという点で、大きな挑戦であった。研究の立案は黒田純也が担当し、データの集積と解析は古林勉を中心に推進された。その結果、当時としては国内最大級の BD 療法に関するデータを収集し、その成果を発表するに至った。本研究の成功が、現在に至る KOTOSG 研究の礎を築いたと言っても過言ではない。

本研究は、近代的な多発性骨髄腫治療の黎明期におけるものであり、第一世代プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの投与最適化や有害事象マネジメントに習熟する以前の診療実態を明らかにすることを目的とした。具体的には、再発または難治性多発性骨髄腫 (MM) 患者 88 例を対象に、KOTOSG 傘下 6 施設によるボルテゾミブ+デキサメタゾン (BD) 療法のレトロスペクティブ共同研究を実施した。

本研究における全奏効率 (ORR) は 66.9%であり、全生存期間 (OS) の中央値は 510 日、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 113 日であった。初回 BD コースにおいて部分奏効 (PR) を示した症例では、OS および PFS の延長が認められ、後続治療においても良好な奏効が得られた。一方で、初回 PR が得られなかった症例では、その後に極めて良好な奏効 (VGPR 以上) を示す例はなかった。また、年齢が 64 歳未満であることが OS および PFS の延長と有意に関連し、加えて、早期病期およびデキサメタゾン投与量も OS に対して影響を及ぼす要因として認められた。特に、2 サイクル以内に VGPR を達成した症例では PFS の有意な延長が確認された。

これらの結果から、早期の BD 療法における反応が、再発・難治性 MM (Rel/Ref MM) の治療戦略を決定する上での重要な指標となりうることが示唆された。すなわち、BD 療法は再発・難治性 MM 患者において有効であり、治療開始時期および初回反応が、その後の予後に重要な影響を与えることを示す結果となった。特に、年齢・病期・治療初期の反応は、患者の予後を予測する上での重要な要因であることが明らかとなった。

一方で、有害事象に関しては、末梢神経障害や血液毒性などが欧米のピボタル試験に比して、国内では頻度・重篤性ともに高い傾向が認められた。この点は、実臨床における実態調査の重要性を再認識する契機となった。

# ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin

Muneo Ohshiro,<sup>1</sup> Junya Kuroda,<sup>1\*</sup> Yutaka Kobayashi,<sup>2</sup> Teruaki Akaogi,<sup>2</sup> Eri Kawata,<sup>2</sup> Nobuhiko Uoshima,<sup>3</sup> Yuri Kamitsuji,<sup>3</sup> Hiroto Kaneko,<sup>4,5</sup> Kazuho Shimura,<sup>4</sup> Chihiro Shimazaki,<sup>6</sup> Satoshi Murakami,<sup>6</sup> Mayumi Hatsuse,<sup>6</sup> Akira Okano,<sup>6</sup> Tsutomu Kobayashi,<sup>1</sup> Hitoji Uchiyama,<sup>1</sup> Yosuke Matsumoto,<sup>1</sup> Shigeo Horiike,<sup>1</sup> and Masafumi Taniwaki<sup>1</sup>

We conducted a multicenter prospective study for evaluating the utility and prognostic markers of recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) treatment for acute disseminated intravascular coagulation (DIC) by various types of hematologic malignancies. The study com-

pared 30 patients with DIC due to hematologic diseases without severe infection. DIC improved in 15 patients and 20 were alive on day 28. Univariate analyses showed that, in comparison with patients who had survived on day 28, patients who had not survived on day 28

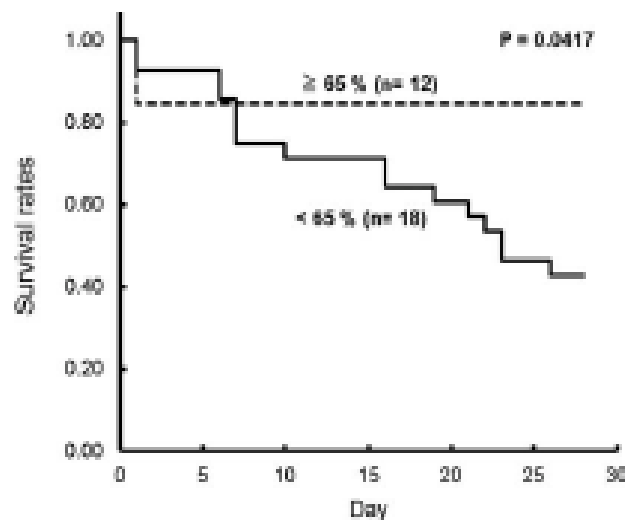


Figure 1. ADAMTS-13 activity predictive of survival following treatment of DIC accompanying hematologic malignancies. Kaplan-Meier analysis disclosed that ADAMTS-13 activity of less than 65% before treatment was significantly associated with poor survival of patients with DIC treated with rTM. Dotted line: ADAMTS-13 activity more than 65%; Solid line: ADAMTS-13 activity less than 65%.

TABLE I. Univariate Analysis for the Impact of Biomarkers on Survival and Death Following rTM Treatment

Biomarker	Normal range	Patients died by day 28 mean ± SD	Patients alive by day 28 mean ± SD	P
ADAMTS-13 (%)	97.9 ± 19.2 (M) 113.5 ± 27.1 (F)	44.0 ± 16.4	70.1 ± 28.9	0.013
APTT (sec)	25.0–36.0	35.8 ± 9.6	35.6 ± 10.0	0.918
AT-III (%)	81–123	78.8 ± 16.5	94.2 ± 22.5	0.089
FDP (µg/ml)	<5.0	66.3 ± 72.1	67.7 ± 58.9	0.868
Fib (ng/dl)	150–400	179.2 ± 121.7	247.5 ± 168.8	0.280
HMGB-1 (ng/ml)	<1.0	13.9 ± 16.0	13.2 ± 19.8	0.963
PAI-1 (ng/ml)	<50	204.6 ± 204.9	71.1 ± 112.6	0.024
PIIc (µg/ml)	<0.8	4.5 ± 4.0	7.4 ± 5.3	0.196
Platelet (×10 <sup>9</sup> /µl)	14.0–34.0	74 ± 120	53 ± 65	0.537
PLG (%)	75–125	62.0 ± 25.9	76.7 ± 35.7	0.401
Protein C (%)	64–146	59.1 ± 35.2	79.8 ± 29.8	0.148
Protein S (%)	60–150	45.3 ± 24.6	69.2 ± 38.4	0.146
PT INR (ratio)	0.85–1.15	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.217
SF (µg/ml)	<8.1	125.1 ± 107.9	127.5 ± 100.7	1.000
TAT (ng/ml)	<3.0	97.7 ± 186.2	54.6 ± 54.6	0.748
WWF (%)	50–155	317.8 ± 137.6	272.9 ± 116.9	0.363

## 要旨と意義

本研究では、種々の血液悪性腫瘍に伴う急性播種性血管内凝固（DIC）に対し、遺伝子組換えヒト可溶性トロンボモジュリン（rTM）治療の有用性と予後予測因子を評価する目的で、KOTOSGにおいて多施設共同の前向き観察研究を実施した。対象は、重篤な感染症を合併していない血液疾患由来 DIC 患者 30 例であった。当時、rTM は DIC に対する新規治療薬であり、治療の最適化および出血を含む有害事象の管理が大きな課題であった。

研究の結果、DIC は 15 例で改善を示し、28 日目の生存例は 20 例であった。単変量解析において、28 日目に生存していなかった患者群では、血漿中のプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）濃度が有意に高く、ディスインテグリン・メタロプロテアーゼファミリー-13（ADAMTS-13）の活性が有意に低値であることが明らかとなった。

さらに、多変量ロジスティック回帰分析において、治療前の ADAMTS-13 活性と 28 日目の生存率には有意な相関が認められた（ $P = 0.034$ ）。特に、ADAMTS-13 活性が 65% 以下の患者群では、それ以上の活性を有する群と比較して有意に生存率が低下していた（ $P = 0.042$ ）。これらの結果は、DIC 診断時の ADAMTS-13 活性が、血液悪性腫瘍に伴う DIC 患者における rTM 治療後の予後予測バイオマーカーとして有用である可能性を示唆している。

本研究は、谷脇雅史が立案・設計を行い、大城宗生が研究の推進および解析において中心的役割を果たした。KOTOSG としては初めて、規定治療の効果予測因子およびバイオマーカーの同定を目的とした前向き観察研究であり、臨床研究の質的向上に寄与する画期的な試みであった。また、旭化成ファーマ社の支援を受けて実施された本研究は、KOTOSG における製薬企業との協働による研究体制の先駆けともなり、その後の研究スタイル確立の端緒となった点でも意義深い。

## The Response to Second-line Induction with Bortezomib and Dexamethasone is Predictive of Long-term Outcomes Prior to High-dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma

Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup>, Junya Kuroda<sup>1</sup>, Shin-ichi Fuchida<sup>2</sup>, Satoshi Murakami<sup>2</sup>, Mayumi Hatsuse<sup>2</sup>, Akira Okano<sup>2</sup>, Toshiki Iwai<sup>3</sup>, Yasuhiko Tsutsumi<sup>3</sup>, Yuri Kamitsuji<sup>4</sup>, Teruaki Akaogi<sup>5</sup>, Eri Kawata-Iida<sup>5</sup>, Daisuke Shimizu<sup>5</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>1</sup>, Yosuke Matsumoto<sup>1</sup>, Shigeo Horiike<sup>1</sup>, Mitsushige Nakao<sup>6</sup>, Ryoichi Takahashi<sup>7</sup>, Hiroto Kaneko<sup>3</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>4</sup>, Yutaka Kobayashi<sup>5</sup>, Chihiro Shimazaki<sup>2</sup> and Masafumi Taniwaki<sup>1</sup>

### Abstract

**Objective** We retrospectively investigated the efficacy and predictive factors for the treatment outcomes of bortezomib plus dexamethasone (BD) as second-line induction therapy prior to high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT) in multiple myeloma (MM) patients.

**Methods** Sixty-six transplant eligible MM patients treated by the Kyoto Clinical Hematology Study Group between 2006 and 2011 were investigated. Conventional induction chemotherapy, including vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) and high-dose dexamethasone (HDD), was used as first-line induction therapy in all patients, seven (10.6%) of whom attained a very good partial response (VGPR). Of the 59 patients who did not attain VGPR with VAD or HDD, 33 were given BD as second-line induction therapy prior to HDT/ASCT.

**Results** Patients not treated with BD induction showed an overall response rate (ORR, i.e., better than partial response) of 85.3% after induction therapy, while the ORR of patients treated with BD induction improved from 42.4% after conventional induction therapy to 84.8% after BD. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients not treated with BD induction were not significantly influenced by the response to induction therapy. Among the patients treated with BD, failure in attaining VGPR prior to ASCT was associated with a significantly shorter PFS and it also tended to show a shorter OS, while the disease stage and achievement of a complete response after HDT/ASCT had no impact on OS or PFS.

**Conclusion** The achievement of at least VGPR with second-line BD induction therapy is a prerequisite for attaining longer OS and PFS after HDT/ASCT.

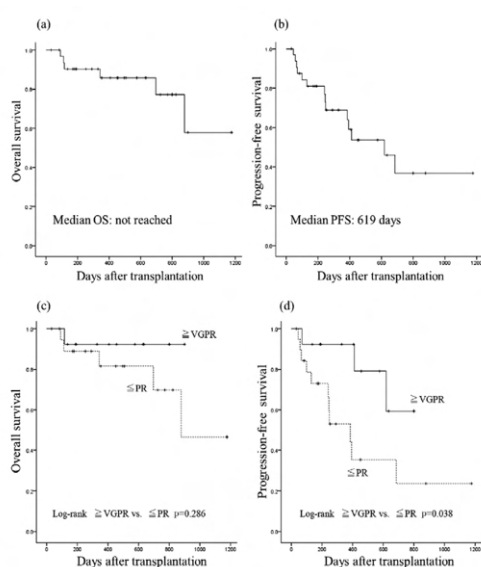


Figure 1. Long-term treatment outcomes for MM patients who received BD therapy prior to HDT/ASCT (BD (+) cohort). (a) Overall survival (OS), (b) Progression-free survival (PFS), (c) OS in relation to response to induction therapy and (d) PFS in relation to response of induction therapy. VGPR: very good partial response, PR: partial response

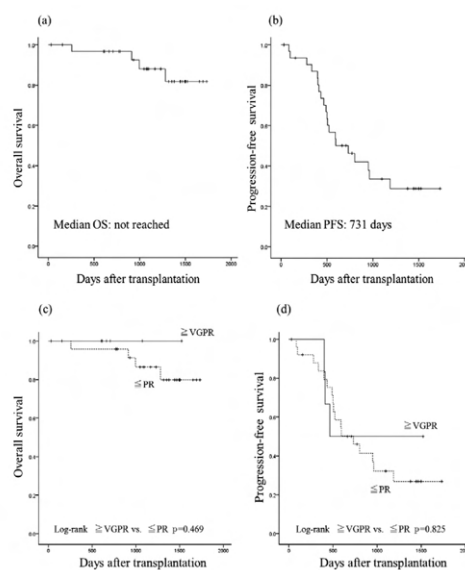


Figure 2. Long-term treatment outcomes for MM patients who did not receive BD therapy prior to HDT/ASCT (BD (-) cohort). (a) Overall survival (OS), (b) Progression-free survival (PFS), (c) OS in relation to response to induction therapy and (d) PFS in relation to response of induction therapy. VGPR: very good partial response, PR: partial response

## 要旨と意義

本研究の目的は、多発性骨髄腫(MM)患者において、自家幹細胞移植を前提とした大量化学療法(HDT/ASCT)前の導入療法として、ボルテゾミブ+デキサメタゾン(BD)併用療法の有効性および治療成績に影響を与える予測因子をレトロスペクティブに検討することであった。

研究当時、MM治療における新規薬剤の導入が進む中で、治療ゴールの再設定が求められていたが、臨床現場ではそのための具体的指標が不明確であり、明確なエビデンスの確立が急務であった。本研究はKOTOSG関連6施設よりデータを収集し、古林勉、淵田真一、黒田純也が中心となって遂行された。

対象は、2006年から2011年にKOTOSG参加施設で治療を受けた、移植適応のあるMM患者66例である。初期導入療法として、従来のVAD(ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾン)または高用量デキサメタゾン(HDD)が使用され、7例(10.6%)が非常に良好な部分奏効(VGPR)を達成した。一方、VGPRに至らなかった59例のうち33例には、HDT/ASCT前にBD療法が二次導入療法として追加された。

その結果、BD導入を受けなかった群の導入療法後の全奏効率(Overall Response Rate, ORR)は85.3%であったのに対し、BD導入を受けた群では、従来療法終了時点のORRが42.4%からBD施行後には84.8%へと大きく改善した。また、BD導入の有無にかかわらず、導入療法後の治療反応は全生存期間(OS)および無増悪生存期間(PFS)に有意な影響を与えなかったが、HDT/ASCT後の病期および完全奏効(CR)の有無はOS・PFSに有意な影響を及ぼした。

これらの結果から、BDを用いた二次導入療法において少なくともVGPRを達成することが、HDT/ASCT後の予後改善において極めて重要であることが示唆された。BD併用療法は、MM患者における移植前導入療法として有効な選択肢であり、その治療反応がその後の予後を規定する重要な因子であることが明らかとなった。本研究を契機として、KOTOSG関連施設における移植前導入療法の方針は大きく転換することとなった。

# Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization Using Low-Dose Cyclophosphamide and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Multiple Myeloma

Yuji Shimura,<sup>1</sup> Junya Kuroda,<sup>1\*</sup> Hitoji Uchiyama,<sup>2</sup> Eri Kawata-Iida,<sup>2</sup> Yasuhiko Tsutsumi,<sup>3</sup> Hisao Nagoshi,<sup>1</sup> Shinsuke Mizutani,<sup>1</sup> Mio Yamamoto-Sugitani,<sup>1</sup> Yosuke Matsumoto,<sup>1</sup> Tsutomu Kobayashi,<sup>1,3</sup> Shigeo Horiike,<sup>1</sup> Chihiro Shimazaki,<sup>1,4</sup> Hiroto Kaneko,<sup>3</sup> Yutaka Kobayashi,<sup>2</sup> and Masafumi Taniwaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465, Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

<sup>2</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto, Japan

<sup>3</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

<sup>4</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Kyoto Social Insurance Hospital, Kyoto, Japan

High-dose chemotherapy (HDT) supported by autologous stem cell transplantation (ASCT) has long been one of the standards of care for younger patients with multiple myeloma (MM). Cyclophosphamide (CY) plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has been the conventional preparation for hematopoietic progenitor cell (HPC) mobilization, although the optimal dosage of CY in this setting has not yet been clearly defined. This study investigated the efficacy and safety of low-dose (LD-)CY (1.5 g/m<sup>2</sup>) plus G-CSF for conditioning for HPC apheresis harvest (HPC-A) in 18 MM patients, and compared it with a regimen consisting of intermediate-dose (ID-)CY (4 g/m<sup>2</sup>) plus G-CSF for 13 MM patients. Eleven patients in the former and six in the latter were treated with bortezomib (BTZ) during the induction therapy. Both regimens were comparably effective in terms of CD34<sup>+</sup> cell yields, while adverse events, such as leukopenia, thrombocytopenia, and febrile neutropenia, occurred significantly less frequently in the LD-CY cohort. All patients in LD-CY cohort started and completed their apheresis on day 7 or 8, whereas for the ID-CY cohort the day of first apheresis varied widely from day 8 to 15. These findings indicate that the LD-CY regimen is as effective as ID-CY for HPC mobilization, while the former is clearly more practicable and convenient than the ID-CY regimen for patients with MM. *J. Clin. Apheresis* 28:368–373, 2013. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** cyclophosphamide; G-CSF; multiple myeloma; hematopoietic progenitor cell apheresis harvest

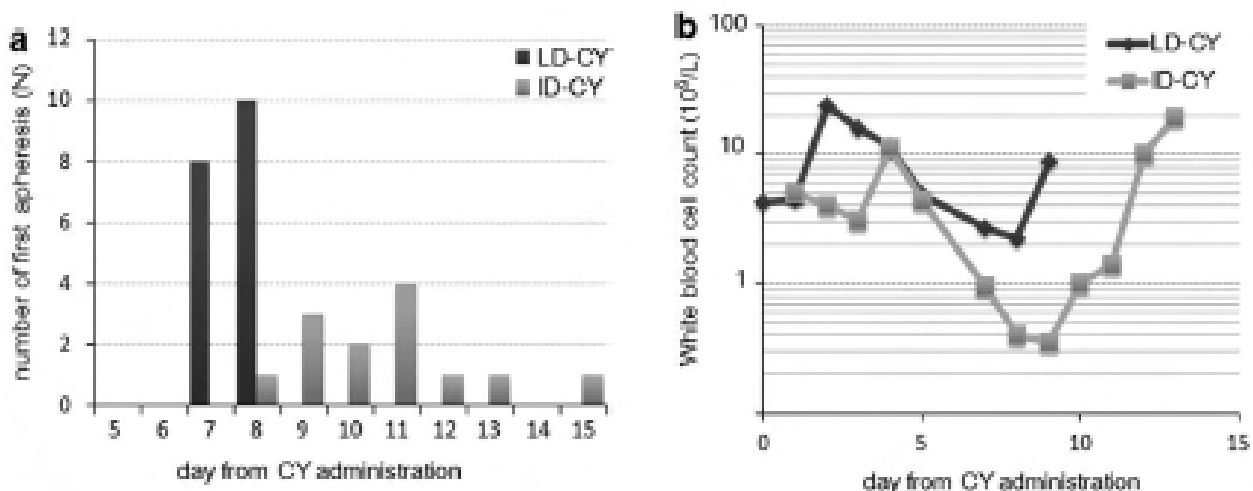


Fig. 1. (a) Day of first apheresis for LD-CY and ID-CY cohorts. x-axis, day from CY administration; y-axis, number of patients. (b) Daily white blood cell count after CY administration (median). (c) Daily platelet count after CY administration (median).

## 要旨と意義

京都府立医科大学は、谷脇雅史（旧第3内科）、島崎千尋（旧第2内科）、小林裕（旧第1内科）らが、血液内科学教室の設立前から自家末梢血幹細胞移植（ASCT）の臨床実装化を進めた先駆的な施設の一つである。自家幹細胞移植（ASCT）を用いた大量化学療法（HDT）は、若年性多発性骨髄腫（MM）患者に対する標準治療となっているが、末梢血幹細胞採取時の造血前駆細胞（HPC）動員のために行われる前処置としてのシクロホスファミド（CY）＋顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）療法における、CYの最適投与量は施設間で統一されておらず、抗腫瘍効果も期待して中等量から大量のCY療法が選択される傾向があった。しかし、幹細胞採取を目的とした前処置にもかかわらず、中等量から大量のCY療法に伴う毒性は無視できず、幹細胞採取の有効性と安全性を兼ね備えた標準的な前処置の確立は重要な課題として残されていた。

そこで、本研究では、18名のMM患者を対象に、低用量（LD-CY: 1.5g/m<sup>2</sup>）CY＋G-CSFによるHPCアフエーシス採取の有効性と安全性を検討し、13名のMM患者を対象に中用量（ID-CY: 4g/m<sup>2</sup>）CY＋G-CSFによるレジメンと比較した。研究はKOTOSG関連4施設で行い、データ収集および解析は志村勇司と黒田純也が中心となって実施した。LD-CY群では11例、ID-CY群では6例が治療中にボルテゾミブ（BTZ）を併用していた。

結果として、両レジメンともにCD34陽性細胞収率において同等の効果を示し、LD-CY群では白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少などの有害事象の発生頻度が有意に少なかった。LD-CY群では、すべての患者が7日目または8日目にアフエーシスを開始し、終了したのに対し、ID-CY群ではアフエーシス開始時期が8日目から15日目までと大きく異なった。この結果から、LD-CYレジメンはHPC動員においてID-CYと同様に有効であり、実用面でもID-CYよりも利便性が高いことが示された。特に、安全性、計画性、確実性の観点から、診療現場における安心感は非常に高く、以後、一定期間、京都府立医科大学ではLD-CYが標準的な選択肢となった。

なお、近年では、導入療法の効果向上や幹細胞採取技術の進歩により、G-CSF単独またはplerixafor併用による採取が可能となり、前処置でのCY使用による「抗腫瘍効果」を期待することは稀となっている。

## Low ADAMTS-13 activity during hemorrhagic events with disseminated intravascular coagulation

Yoshiaki Chinen · Jumya Kuroda · Muneo Ohshiro · Yuji Shimura · Shinsuke Mizutani · Hisao Nagoshi · Nana Sasaki · Ryuko Nakayama · Miki Kiyota · Mio Yamamoto-Sugitani · Tsutomu Kobayashi · Yosuke Matsumoto · Shigeo Horike · Masafumi Taniwaki

Received: 3 January 2013 / Revised: 1 March 2013 / Accepted: 3 March 2013 / Published online: 14 March 2013  
© The Japanese Society of Hematology 2013

**Abstract** Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a life-threatening complication, and its control is essential for therapeutic success. Recombinant human soluble thrombomodulin alfa (rTM) is a novel therapeutic agent for DIC. The efficacy of rTM in the treatment of DIC is reportedly superior to that of conventional anti-DIC treatments, such as unfractionated heparin or low molecular weight heparin, but hemorrhagic events occasionally interfere with the therapeutic benefits of rTM. We assessed the clinical features of 20 consecutive patients who were given rTM for DIC associated with various hematologic disorders. Eight patients achieved remission of both primary disease and DIC, eight died due to progression of the primary disease, and four died of various hemorrhagic complications. Assessment of 16 biomarkers for coagulation showed that the four patients who died of hemorrhagic complications despite remission of their primary disease showed lower ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin Type 1 motif, member 13) plasma activity than other patients ( $P = 0.016$ ). The optimal cut-off level of ADAMTS-13 for predicting risk of hemorrhagic complications was 42 % ( $P = 0.007$ ). Plasma

ADAMTS-13 activity determined at diagnosis of DIC may help predict the risk of hemorrhagic events during and/or following DIC treatment with hematologic disorders.

**Keywords** ADAMTS-13 · Disseminated intravascular coagulation · Hemorrhagic events · Hematologic disorders

### Introduction

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired coagulation disorder resulting from excessive activation of the coagulation system caused by systemic inflammation or tissue injury such as bacterial, traumatic, obstetrical, or neoplastic diseases including leukemias or lymphomas [1–5]. DIC leads to microvascular thrombi in systemic organs and contributes to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [6]. Also, consumption and subsequent exhaustion of coagulation factors and platelets (Plts) lead to insufficient coagulation and eventually cause severe bleeding. Although remission of the primary disease is essential for improvement in DIC and subsequent con-

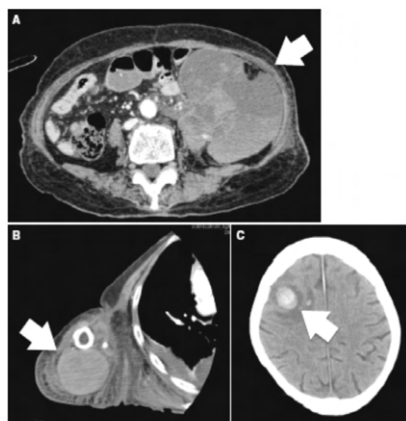


Fig. 1 Hemorrhagic complications in Cases 9, 10, and 11. CT scan identified a retroperitoneal hematoma in Case 9, b intracranial hematomas in Case 10, and c intracranial hemorrhage in Case 11

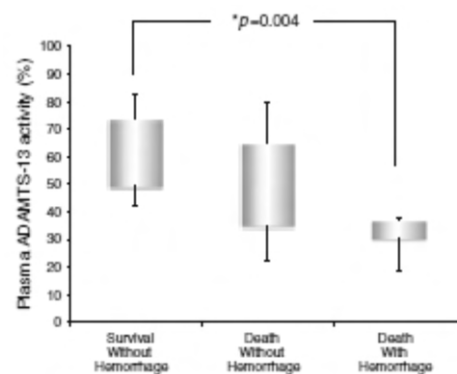


Fig. 2 Association between ADAMTS-13 activity and hemorrhagic events. Kruskal-Wallis test demonstrated that patients who died of hemorrhagic events showed significantly lower levels of ADAMTS-13 activity than other patients ( $P = 0.004$ )

## 要旨と意義

播種性血管内凝固症候群（DIC）は生命を脅かす合併症であり、そのコントロールが治療の成功に不可欠である。研究当時、遺伝子組換えヒト可溶性トロンボモジュリン  $\alpha$ （rTM）は DIC に対する新たな治療薬として注目されていたが、rTM は未分画ヘパリンや低分子ヘパリンといった従来の抗 DIC 治療薬よりも優れた有効性が報告される一方、出血性イベントが治療効果を妨げることがあった。そのため、さまざまな血液疾患に伴う DIC 患者に対して rTM を施行した連続 20 例の臨床的特徴を評価した。本研究は谷脇雅史が立案し、黒田純也がサブスタディを提案、解析は知念良顕が中心となって行った。

結果として、8 例は原疾患と DIC の両方が寛解し、8 例は原疾患の進行により死亡、4 例は出血性合併症により死亡した。16 種類の凝固に関連するバイオマーカーを評価したところ、原疾患が寛解していたにもかかわらず出血性合併症で死亡した 4 例の血漿中 ADAMTS-13 活性が他の患者より低いことが示された ( $P = 0.016$ )。出血性合併症のリスク予測における ADAMTS-13 の最適カットオフ値は 42% であり ( $P = 0.007$ )、DIC 診断時の血漿中 ADAMTS-13 活性が治療中および治療後の出血性イベントのリスク予測に有用である可能性が示唆された。医学的に非常に価値ある発見と言える。

## The longitudinal analysis of large granular lymphocytosis in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with dasatinib

Yuji Shimura<sup>1</sup> · Shigeo Horiike<sup>1,2</sup> · Yasuhiko Tsutsumi<sup>3</sup> · Mayumi Hatsuse<sup>4</sup> · Akira Okano<sup>4</sup> · Shin-ichi Fuchida<sup>4</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Yosuke Matsumoto<sup>1</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> · Eri Kawata-Iida<sup>5</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>5</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>5</sup> · Chihiro Shimazaki<sup>4</sup> · Hiroto Kaneko<sup>3</sup> · Yutaka Kobayashi<sup>5</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1</sup>

Received: 10 April 2015 / Revised: 27 July 2015 / Accepted: 28 July 2015 / Published online: 13 August 2015  
© The Japanese Society of Hematology 2015

**Abstract** Dasatinib, a 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), can specifically induce large granular lymphocytes (LGL) in some patients with Philadelphia chromosome (Ph)-positive leukemia. To investigate the properties of the induced LGLs, we performed prospective and longitudinal analyses. From Feb 2011 to Jan 2013, a total of 17 patients with Ph-positive leukemia who were previously untreated or refractory to imatinib were enrolled. T cell receptor (TCR)- $\gamma/\delta$  gene rearrangements and phenotypic profiles of lymphocytes were examined before and during administration of dasatinib. LGL lymphocytosis was observed in half of the dasatinib-treated cases (LGL+ group), showing a relation to increased achievement of complete cytogenetic response within 6 months. The phenotypes of the increased lymphocytes were revealed to be mostly natural killer cells. In the LGL+ group, clonal TCR- $\gamma$  gene rearrangements were frequently detected at diagnosis (six of nine cases) and persisted during therapy, compared with only two of eight in

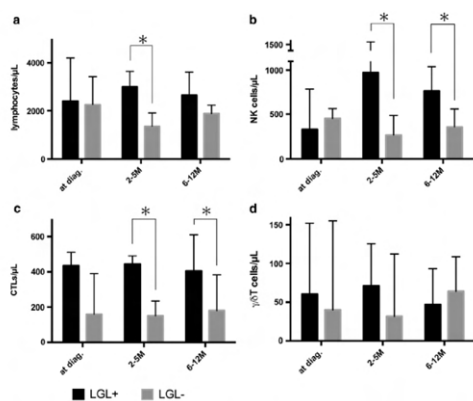
the LGL- group. The proportion of regulatory T cells to CD4+ T cells at diagnosis was lower in the LGL+ compared with the LGL- group (median 4.2 vs. 6.6 %), and this disparity was sustained throughout the therapeutic period. These results demonstrate that immunological condition at diagnosis may affect LGL lymphocytosis in some dasatinib-treated patients.

**Keywords** Dasatinib · LGL · Clonality · Regulatory T cell

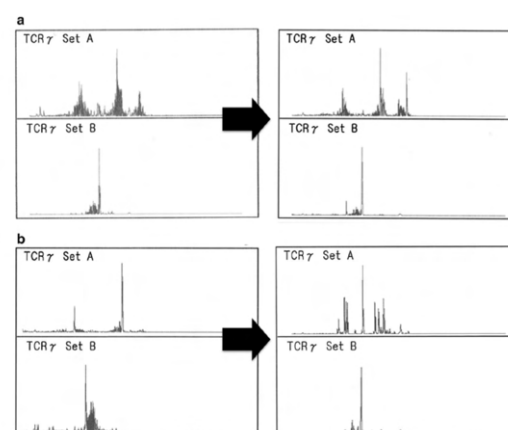
### Introduction

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the standard therapy for chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). A first-generation TKI, imatinib was developed and has been clinically used from the beginning of the 21st century, and has shown excellent clinical outcomes

**Fig. 1** Median counts of the lymphocyte populations (a total, b NK cells, c CTLs, d  $\gamma\delta$ T cells) at each time point. Each bar represents the upper interquartile range, and asterisks indicate that the change is statistically significant ( $p < 0.05$ )



**Fig. 3** Results of TCR  $\gamma$  gene rearrangement. TCR  $\gamma$  gene rearrangement data at diagnosis (left) and during (right) dasatinib therapy (after 2–5 months), respectively. a In patient 13 (LGL+ group), the same pattern and clonal peaks of the TCR repertoire were obtained, whereas b in patient 2 (LGL- group) different peaks were detected before and during dasatinib treatment. Set a or b represents primer sets for amplification within the gene



## 要旨と意義

第2世代チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるダサチニブは、一部のフィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性白血病患者において、大顆粒リンパ球 (LGL) を特異的に誘導することが知られている。本研究では、誘導された LGL の特性を調べるため、前向き縦断的解析を実施した。研究の立案、計画、実施には谷脇雅史、堀池重夫、芹生卓が関与し、T 細胞クロナリティー解析の技術指導には横田昇平が尽力、解析には志村勇司が担当した。

2011年2月から2013年1月までに、イマチニブ未治療または不応の Ph 陽性白血病患者 17 例を登録し、ダサチニブ投与前後で T 細胞受容体 (TCR) - $\gamma/\delta$  遺伝子再配列とリンパ球の表現型プロファイルを調査した。その結果、ダサチニブ投与症例の半数 (LGL+群) で LGL リンパ球の増加が認められ、6 ヶ月以内の細胞遺伝学的完全奏効の達成率の上昇と関連が見られた。増加したリンパ球の表現型は、ほとんどがナチュラルキラー細胞であることが明らかになった。

LGL+群では、クローン性 TCR- $\gamma$  遺伝子再配列が診断時に頻繁に検出され (9 例中 6 例)、治療中も持続したが、LGL-群では 8 例中 2 例のみであった。また、診断時の CD4+T 細胞に対する制御性 T 細胞の割合は、LGL-群と比較して LGL+群で低く (中央値 4.2% vs. 6.6%)、この差は治療期間中も持続した。

これらの結果は、一部のダサチニブ治療患者において、診断時の免疫学的状態が LGL リンパ球数に影響を及ぼす可能性を示唆しており、医科学的に非常に価値のある研究となった。また、この研究はその後の腫瘍免疫学的研究の先駆けとなる重要な成果となった。

LETTER TO THE EDITOR

## Clinical manifestation and prognostic factors of 32 Japanese patients with autoimmune disease-associated diffuse large B-cell lymphoma

Saori Maegawa<sup>1,2</sup>, Junya Kuroda<sup>1</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup>, Shinichi Fuchida<sup>3</sup>, Eri Kawata<sup>4</sup>, Yuri Kamitsuji<sup>5</sup>, Yasuhiko Tsutsumi<sup>1,2</sup>, Toshiki Iwai<sup>2</sup>, Mitsushige Nakao<sup>6</sup>, Hiroto Kaneko<sup>2</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>5</sup>, Chihiro Shimazaki<sup>3</sup>, Yutaka Kobayashi<sup>4</sup>, Shigeo Horiike<sup>1</sup>, Aihiro Yamamoto<sup>7</sup>, Yutaka Kawahito<sup>7</sup> & Masafumi Taniwaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan, <sup>2</sup>Department of Hematology, Kyoto First Red Cross Hospital, Kyoto, Japan, <sup>3</sup>Department of Hematology, Social Insurance Kyoto Hospital, Kyoto, Japan, <sup>4</sup>Department of Hematology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto, Japan, <sup>5</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Japan, <sup>6</sup>Department of Hematology, Otsu Municipal Hospital, Otsu, Japan and <sup>7</sup>Department of Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

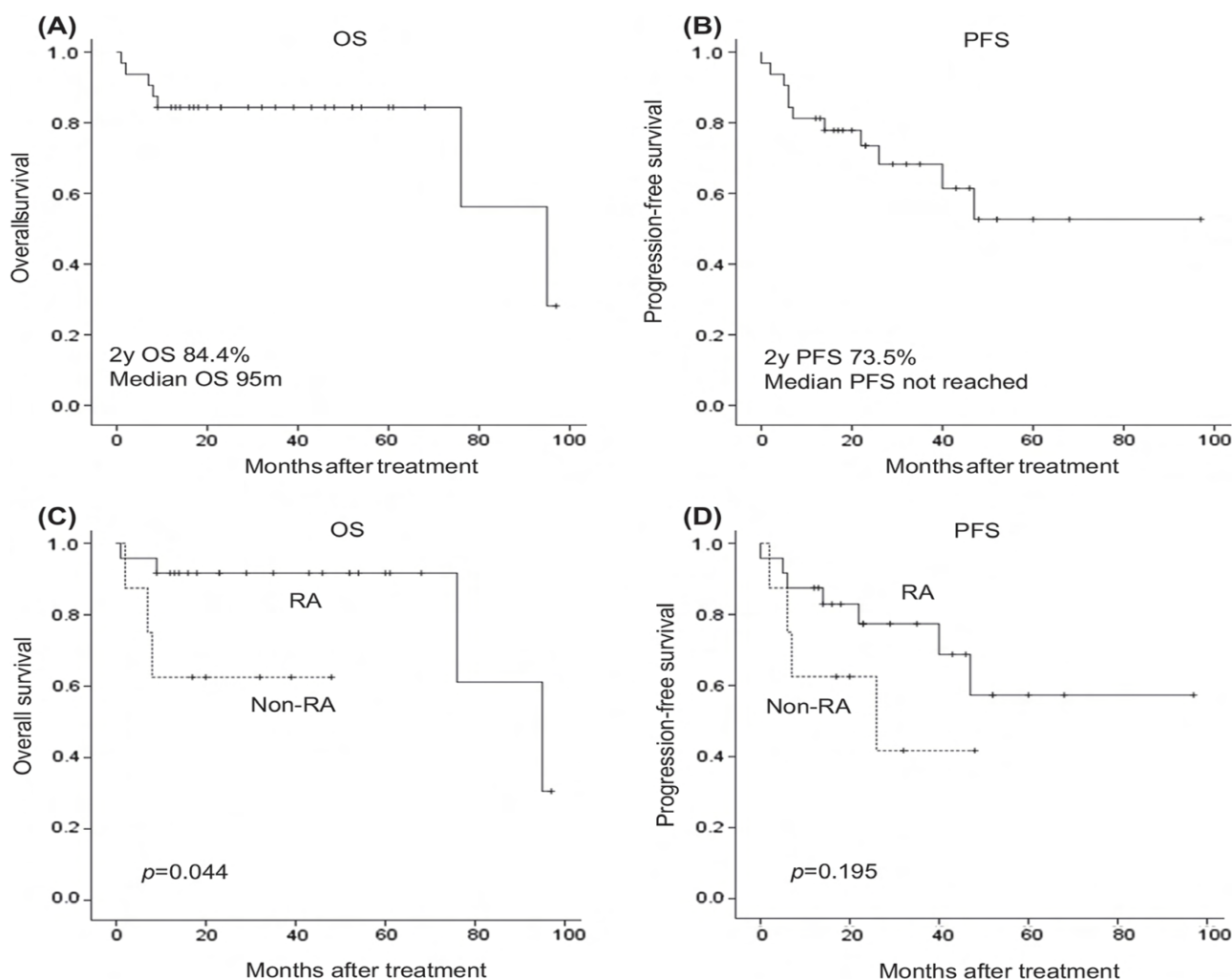


Figure 1. Long-term outcomes of AID-associated DLBCL (AID-DLBCL). (A) OS and (B) PFS of all AID-DLBCL. (C) OS and (D) PFS for RA-DLBCL (RA) and non-RA-DLBCL (non-RA). (E) OS and (F) PFS according to serum level of soluble interleukin-2 receptor (sIL2R) at diagnosis of DLBCL.

## 要旨と意義

自己免疫疾患(AID)や臓器移植後の免疫抑制療法が進む中で、AIDに関連したリンパ増殖性疾患(AID-LPDs)、特にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の発症が増加し、新たな診療課題となっている。これらの疾患群は免疫抑制療法との関連性や臨床経過が多様で、一般的なDLBCLとは異なる病態を示す可能性があり、特に関節リウマチ(RA)に伴うDLBCL(RA-DLBCL)と他のAIDに起因するDLBCL(非RA-DLBCL)の臨床的特徴や治療反応性、予後に差異があるかどうかは十分に解明されていない。そこで、KOTOSG関連施設におけるAID-DLBCL患者の実態を明らかにするため、RA由来と非RA由来の症例を比較し、臨床的特徴、治療成績、予後因子について後ろ向きに評価した。研究の立案・計画は黒田純也が担当し、解析は松井(前川)紗央梨が行い、京都府立医科大学膠原病内科の川人豊先生、山本相浩先生の協力を得た。

2000年から2012年にAID-LPDsと診断された48例のうち、DLBCLと確定診断された32例が解析対象となり、その内訳はRA由来が24例、非RA由来が8例だった。RA-DLBCL群では75%がメトトレキサート(MTX)使用歴があり、DLBCLは多くがMTX治療中に発症していた。MTX中止後、化学療法を行わずに経過観察で自然寛解に至った症例もあった。奏効率では、RA-DLBCL群の完全寛解率(CR)は82.6%、非RA-DLBCL群は75.0%で、両群に有意差はなかった。全体の2年全生存率(OS)は84.4%、無増悪生存率(PFS)は73.5%で、非RA-DLBCL群のOSはRA-DLBCL群と比較して有意に短かった( $p = 0.044$ )。予後因子の解析では、国際予後指標(IPI)高リスク群でOSおよびPFSの低下傾向が見られ、血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)値が1500 IU/mLを超える症例では、OSの有意な低下が確認された( $p = 0.034$ )。

この研究により、非RA-DLBCLはRA-DLBCLと比較して若年発症でありながら治療成績が不良で、早期再発や治療抵抗性を示す例が多いことが明らかになった。これらの症例には標準治療に加え、自家造血幹細胞移植などの集中的治療戦略の検討が必要である可能性が示唆された。

LETTER TO THE EDITOR

# The Kyoto Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era

Blood Cancer Journal (2016) 6, e383; doi:10.1038/bcj.2015.111; published online 15 January 2016

cohorts (Supplementary Table S1). The median overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of all patients were not reached during the median follow-up of 32.2 months, and the estimated 3-

T Kobayashi<sup>1</sup>, J Kuroda<sup>1</sup>, I Yokota<sup>2</sup>, K Tanba<sup>1,3</sup>, T Fujino<sup>4</sup>, S Kuwahara<sup>4</sup>, R Isa<sup>3</sup>, J Yamaguchi<sup>3</sup>, E Kawata<sup>3</sup>, T Akaogi<sup>3</sup>, H Uchiyama<sup>3,4</sup>, H Kaneko<sup>4,5</sup>, N Uoshima<sup>3</sup>, Y Kobayashi<sup>3</sup>, S Teramukai<sup>2</sup> and M Tanigaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan;

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan;

<sup>3</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan;

<sup>4</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daichi Hospital, Kyoto, Japan and

<sup>5</sup>Department of Hematology, Abeikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan

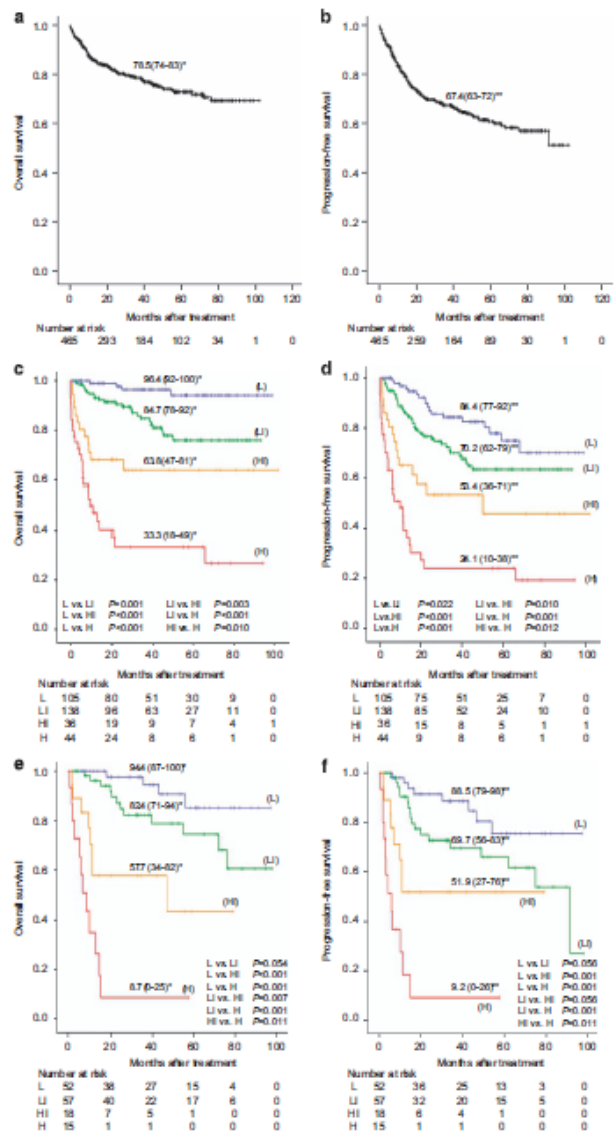
E-mail: t-koba@koto.kpu-mac.jp

**Table 1.** Statistical analyses of the prognostic variables for OS in the training cohort

Baseline variable	HR	95% CI	P-value
<i>Univariate Cox regression analyses for OS</i>			
Age > 60 years	2.109	1.043–4.265	0.038
LDH ≤ 1 × ULN	1	—	—
LDH > 1 × ULN, ≤ 3 × ULN	4.339	2.205–8.539	< 0.001
LDH > 3 × ULN	12.257	5.752–26.118	< 0.001
Ann Arbor stage III–IV	3.13	1.779–5.507	< 0.001
ECOG-PS ≥ 2	6.498	3.958–10.670	< 0.001
CRP > 1.0 mg/dl	4.336	2.605–7.217	< 0.001
ALB < 3.5 mg/dl	5.592	3.273–9.554	< 0.001
Extranodal disease <sup>a</sup>	3.324	2.048–5.397	< 0.001
<i>Multivariate Cox regression analyses of variables for OS selected by backward stepwise regression</i>			
LDH ≤ 1 × ULN	1	—	—
LDH > 1 × ULN, ≤ 3 × ULN	2.472	1.203–5.078	0.014
LDH > 3 × ULN	3.688	1.571–8.657	0.003
ECOG-PS ≥ 2	2.496	1.401–4.448	0.002
ALB < 3.5 mg/dl	2.523	1.358–4.688	0.003
Extranodal disease <sup>a</sup>	1.713	1.031–2.844	0.038

Abbreviations: ALB, albumin; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase; OS, overall survival; PS, performance status; ULN, upper limit of normal range. <sup>a</sup>Lymphoma involvement in the bone marrow, bone, skin or lung/pleura.

For DLBCL in our study, although it was not included in the DICE



**Figure 1.** (a, b) OS (a) and PFS (b) of all 465-DLBCL patients analyzed with the Kaplan–Meier method. (c, d) OS (c) and PFS (d) according to the KPI in the training cohort. (e, f) OS (e) and PFS (f) according to the KPI in the validation cohort. \*3-year OS (95% CI; %), \*\*3-year PFS (95% CI; %).

## 要旨と意義

リツキシマブ導入後、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の治療成績は顕著に改善されたが、予後予測に用いられてきた従来の指標 (国際予後指標 (IPI)、改訂 IPI (R-IPI)、NCCN-IPI) の有効性には限界があることが報告されている。特に、初期治療にもかかわらず短期間で死亡する「超高リスク症例」の同定に関して、これらの予測モデルは不十分で、実臨床での予後層別化精度が低下している。本研究では、現代の DLBCL 治療環境に即した新たな予後予測指標「KPI (Kyoto Prognostic Index)」を開発し、その妥当性を検証した。

2008 年から 2014 年に KOTOSG 施設で診断・治療された DLBCL 患者 465 例の後ろ向きデータを用い、70% をトレーニングコホート、30% を検証コホートとして無作為に分けて解析を実施。全体の 3 年間の全生存率 (OS) は 78.5%、無増悪生存率 (PFS) は 67.4% だった。

多変量解析により、以下の 4 項目が独立した予後因子として抽出され、KPI に組み込まれた：

1. 乳酸脱水素酵素 (LDH) 値 (正常上限 1~3 倍 : 1 点、正常上限 3 倍以上 : 2 点)
2. 全身状態 (ECOG Performance Status) (スコア 2 以上 : 1 点)
3. 血清アルブミン値 < 3.5 g/dL : 1 点
4. 特定の節外病変の存在 (骨髄、骨、皮膚、肺、胸膜) : 1 点

KPI スコアに基づくリスク層別化の結果、低リスク (0 点) 96.4%、低中間リスク (1-2 点) 84.7%、高中間リスク (3 点) 63.8%、高リスク (4-5 点) 33.3% と明確な層別化が可能となり、特に高リスク群の抽出に成功した。KPI は R-IPI および NCCN-IPI と比較して、c-index および Brier スコアの解析において有意に優れた予測精度を示し、特に短期で予後不良となる高リスク群の識別において優位性を発揮した。

これらの結果から、KPI はリツキシマブ時代の DLBCL 予後予測において従来の指標を凌駕する実用的で信頼性の高いツールであることが示され、京都府立医科大学では日常診療においても必ず評価されている。今後、高リスク群の患者に対しては、R-CHOP 療法に代わる治療強化戦略を導入する際の判断材料として KPI が有効に機能することが期待される。

本研究は古林勉が主導したが、古林により、後に JCOG 研究コホートで再検討され、異なる治療スキームにおいても KPI の有用性が確認されている (Jpn J Clin Oncol 2022;52(6):583-588. doi: 10.1093/jjco/hyac039)。また、本研究の発展研究として、藤野貴大、中山藍は、生物統計学教室 手良向聡教授らの御指導のもと、同コホートの長期観察によって、短期的な予後高度不良症例と長期的な予後良好症例を同時に予測可能な改訂 KPI を構築し、2025 年日本血液学会等で発表するとともに、論文執筆中である。

# SCIENTIFIC REPORTS

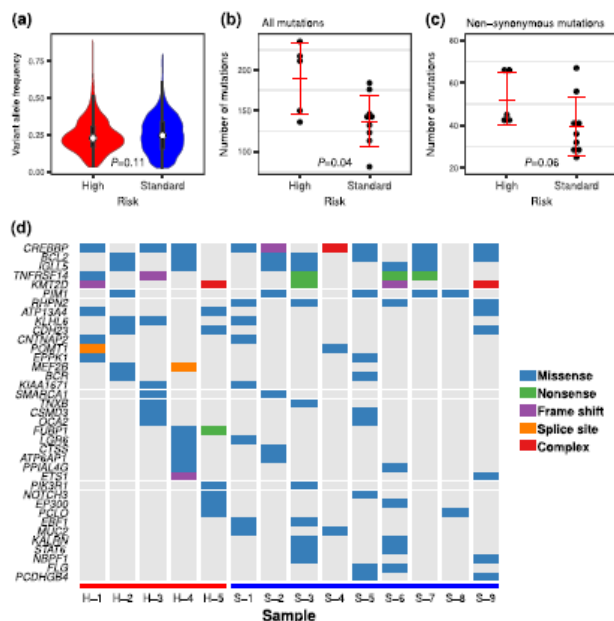
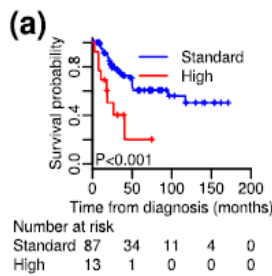
OPEN

## High-risk follicular lymphomas harbour more somatic mutations including those in the AID-motif

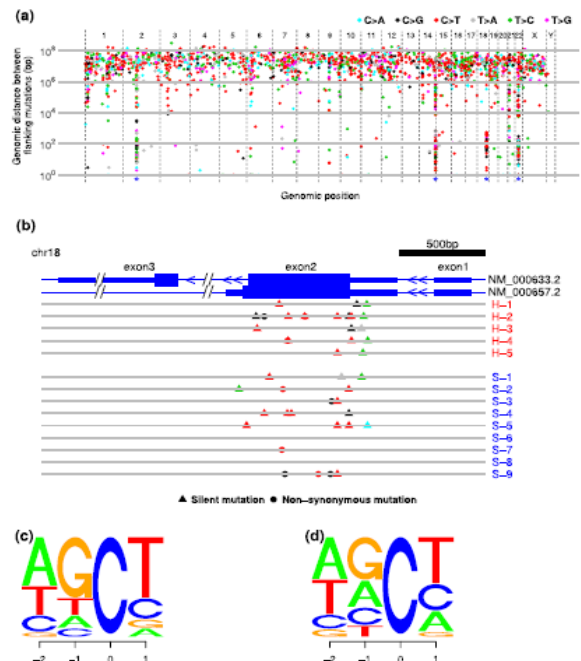
Received: 19 April 2017  
 Accepted: 5 October 2017  
 Published online: 25 October 2017

Taku Tsukamoto<sup>1</sup>, Masakazu Nakano<sup>2</sup>, Ryuichi Sato<sup>2</sup>, Hiroko Adachi<sup>2</sup>, Miki Kiyota<sup>1,3</sup>, Eri Kawata<sup>4</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>4</sup>, Satoru Yasukawa<sup>5</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>1</sup>, Shinsuke Mizutani<sup>1</sup>, Yuji Shimura<sup>1</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup>, Shigeo Horiike<sup>1</sup>, Akio Yanagisawa<sup>5</sup>, Masafumi Taniwaki<sup>3</sup>, Kei Tashiro<sup>2</sup> & Junya Kuroda<sup>1</sup>

We investigated clinical and genetic characteristics of high-risk follicular lymphoma (FL), that lacked evidence of large cell transformation at diagnosis, in the rituximab era. First, we retrospectively analysed the clinical features of 100 patients with non-transformed FL that were consecutively treated with rituximab-containing therapies in a discovery cohort. The presence of either peripheral blood and/or bone involvement was associated with short progression-free survival. This was confirmed in a validation cohort of 66 FL patients. Then, whole exome sequencing was performed on randomly selected 5 high- and 9 standard-risk FL tumours. The most common mutational signature was a CG > TG substitution-enriched signature associated with spontaneous deamination of 5-methylcytosine at CpG, but mutations in WA and WRC(Y) motifs (so-called activation-induced cytidine deaminase (AID) motifs) were also enriched throughout the whole exome. We found clustered mutations in target sequences of AID in the *IG* and *BCL2* loci. Importantly, high-risk FLs harboured more somatic mutations (mean 190 vs. 130,  $P = 0.04$ ), including mutations in WA (33 vs. 22,  $P = 0.030$ ), WRC (34 vs. 22,  $P = 0.016$ ) and WRCY motifs (17 vs. 11,  $P = 0.004$ ). These results suggest that genomic instability that allows for emergence of distinct mutations through AID activity underlies development of the high-risk FL phenotype.



**Figure 2.** Overview of the results from whole exome sequencing. A violin plot (a) showed no difference in median variant allele frequency between the risk groups, whereas the numbers of all somatic mutations (b) were significantly higher in high-risk FLs than in standard-risk FLs and non-synonymous mutations (c) tended to be increased in high-risk FLs. (d) Recurrent mutated genes are listed in the tile plots and mutation types are indicated by the coloured tile.



**Figure 3.** Clustering somatic mutations. (a) Rainfall plots of single nucleotide variants (SNVs) for 14 FLs. Each dot represents a single SNV coloured by the type of substitutions and ordered by the human genomic position on the horizontal axis. The vertical axis represents the genomic distance between flanking mutations of individual samples on a log scale. (b) Clustering mutations in the *BCL2* locus. Each dot indicates a non-synonymous mutation and each triangle indicates a silent mutation, coloured by substitution pattern as in a. Wide blue bands of each transcript represent coding sequences and narrow bands represent 5' and 3' untranslated regions (UTRs). (c, d) C > T mutations in *BCL2* (c) and *IG* (d) loci. The size of each letter represents the frequency of base constitutions. The -2 and -1 indicate positions 5' from C > T mutations and +1 indicates the 3' position.

## 要旨と意義

研究の立案は黒田純也が、指導は谷脇雅史が行い、実施は塚本拓が担当した。本研究では、リツキシマブが標準治療となった時代における、診断時に形質転換を認めなかった高リスク濾胞性リンパ腫 (FL) の臨床的および遺伝的特徴を解析した。まず、リツキシマブを含む治療を一貫して受けた FL 患者 100 例 (テストコホート) の臨床データを後ろ向きに解析し、末梢血あるいは骨病変の存在が短い無増悪生存期間と有意に関連することを見出した。この関連性は、独立した 66 例からなる検証コホートでも再現された。

次に、高リスク FL 腫瘍 5 例と標準リスク FL 腫瘍 9 例を無作為に選出し、全エクソームシーケンシングを実施。全体として最も多かった変異シグネチャーは、CpG 部位での 5-メチルシトシンの脱アミノ化に起因する CG>TG 変異だったが、活性化誘導型シチジンデアミナーゼ (AID) による WA および WRC (Y) モチーフへの変異も全ゲノムを通して濃縮されていた。また、IG 遺伝子座や BCL2 遺伝子座など AID 標的領域において、クラスター化した変異の集積が確認された。

さらに、高リスク FL 群は標準リスク群に比べて有意に多くの体細胞変異を有しており (平均 190 対 138、 $P = 0.04$ )、そのなかには WA (33 対 22、 $P = 0.038$ )、WRC (34 対 22、 $P = 0.016$ )、および WRCY モチーフ (17 対 11、 $P = 0.004$ ) に対する変異も含まれていた。これらの結果から、高リスク FL の背景には、AID 活性によって引き起こされるゲノム不安定性が関与している可能性が示唆された。

本研究は京都府立医科大学ゲノム医科学・田代啓教授ならびに同教室の多くの先生方から長年にわたる厚いご指導のもと、次世代シーケンサー等、同教室の研究室設備を共同研究として使用させていただき、遂行した。心から感謝を申し上げたい。また、塚本は本研究を通じて次世代シーケンサーを用いたゲノム解析およびデータ解析に精通し、以降の教室内での研究活動に大きな飛躍をもたらす契機となった。

ORIGINAL ARTICLE

# Detection of chromosomal abnormalities by G-banding and prognostic impact in follicular lymphoma in the rituximab era

Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Miki Kiyota<sup>1,2</sup> · Eri Kawata<sup>3</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>3</sup> · Shotaro Tatekawa<sup>1</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>1</sup> · Hisao Nagoshi<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Mio Yamamoto-Sugitani<sup>1</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Shigeo Horiike<sup>1</sup> · Satoru Yasukawa<sup>4</sup> · Akio Yanagisawa<sup>4</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

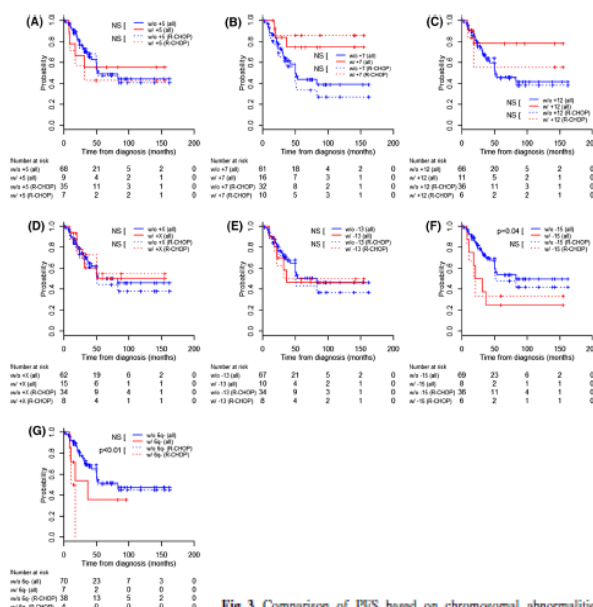
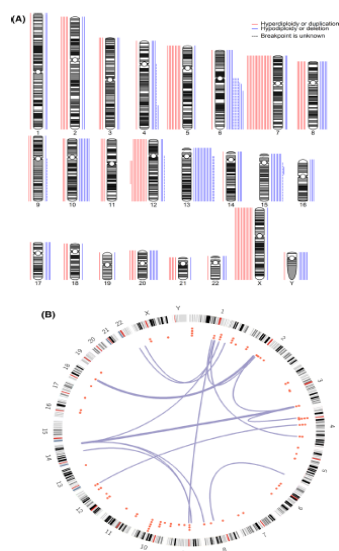
Received: 11 October 2016 / Revised: 15 December 2016 / Accepted: 15 December 2016 / Published online: 19 December 2016  
 © The Japanese Society of Hematology 2016

**Abstract** Disease-specific cytogenetic abnormalities involving BCL2 gene rearrangement frequently co-exist with other cytogenetic abnormalities, contributing to disease progression in follicular lymphoma (FL). In the present study, we retrospectively investigated the prognostic impact of BCL2-unrelated cytogenetic abnormalities in FL. Of 139 consecutively diagnosed patients with FL at two independent institutes, metaphase spreads of tumor cells were obtained for use in G-banding analysis in 77 patients. The recurrent additional cytogenetic abnormalities included chromosome gains +5 ( $n = 8$ ), +7 ( $n = 16$ ), +12 ( $n = 10$ ), and +X ( $n = 12$ ), and losses -8 ( $n = 7$ ), -13 ( $n = 12$ ) -15 ( $n = 7$ ), and 6q- ( $n = 7$ ). While -15 was associated with shorter progression-free survival (PFS) in all 77 analyzed patients with evaluable G-banding results ( $p = 0.04$ ), this negative impact was not evident in 42 patients treated using an R-CHOP-like regimen as first-line treatment. By contrast, 6q- was predictive for shorter PFS in patients who were initially treated with R-CHOP-like regimens

without maintenance therapy ( $p < 0.01$ ), while this negative impact was not evident in all 77 patients with evaluable G-banding results. These results suggest the presence of a molecular region in chromosome 6q that is responsible for the shorter PFS following R-CHOP-like chemotherapy.

**Keywords** Follicular lymphoma · Karyotype · Cytogenetics · 6q-

**Fig. 1** Chromosomal abnormalities of follicular lymphomas (FL). a Numerical abnormalities. Red lines on the left side of each karyogram indicate gain or hyperploidy and blue lines on the right side indicate loss or hypodiploidy. In case precise breakpoints were not identified, dashed lines are shown. The number of lines for each chromosome shows the number of tumors with the particular abnormality. b Structural abnormalities. Red points indicate breakpoints of additional material of unknown origin. The number of points shows the number of tumors. Purple lines are chromosomal translocations. Most lines show a result for one tumor, but thicker lines (i.e., t(2;13)(p21;p21) and t(3;14)(q27;q21) show translocations shared by two tumors. t(14;18)(q32;q24) is omitted from this figure



**Fig. 3** Comparison of PFS based on chromosomal abnormalities. Kaplan-Meier curves for PFS are shown for +5 (a), +7 (b), +12 (c), +X (d), -13 (e), -15 (f), and 6q- (g). Solid lines indicate the entire cohort and dotted lines R-CHOP group.  $p$  values were calculated using a Cox regression model. NS not significant, FLIPI follicular lymphoma international prognostic index


## 要旨と意義

BCL2 遺伝子再配列を伴う疾患特異的細胞遺伝学的異常は、しばしば他の細胞遺伝学的異常と共存し、濾胞性リンパ腫 (FL) の疾患進行に寄与する。本研究では、FL における BCL2 非関連細胞遺伝学的異常の予後への影響をレトロスペクティブに検討した。独立した 2 つの研究機関で連続して FL と診断された患者 139 人のうち、77 人について G-banding 解析に使用するために腫瘍細胞のメタフェーズの広がりを得られた。再発性の追加的な細胞遺伝学的異常には、染色体増加 +5 (n=8)、+7 (n=16)、+12 (n=10)、+X (n=12)、および染色体喪失 -8 (n=7)、-13 (n=12)、-15 (n=7)、および 6q- (n=7) が含まれた。評価可能な G-banding の結果を得た解析対象患者 77 人全員において、-15 は無増悪生存期間 (PFS) の短縮と関連していたが ( $p = 0.04$ )、この負の影響は、一次治療として R-CHOP 様レジメンを用いた治療を受けた患者 42 人では明らかではなかった。対照的に、6q- は、維持療法を行わずに R-CHOP 様レジメンで初回治療を受けた患者における PFS 短縮の予測因子であった ( $p < 0.01$ ) が、評価可能な G-banding の結果を有する 77 人の患者全員では、この負の影響は明らかではなかった。これらの結果は、R-CHOP 様化学療法後の PFS 短縮の原因となる分子領域が 6q 染色体に存在することを示唆している。

造血器悪性腫瘍における染色体異常の研究は、京都府立医科大学において阿部達生名誉教授の時代から続く伝統的な学術領域であり、その流れは谷脇雅史、稲澤譲治、堀池重夫らに受け継がれてきた。本研究は塚本拓と清田実希が実施し、京都府立医科大学の染色体研究の系譜を引き継ぐかたちとなった点に大きな意義がある。また、本研究の実施においては、病院病理部の安川講師からの多大な協力を得た。

ORIGINAL RESEARCH

# Chromosomal abnormality variation detected by G-banding is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma treated by R-CHOP-based therapy

Yoshimi Mizuno<sup>1,†</sup>, Taku Tsukamoto<sup>1,†</sup>, Eri Kawata<sup>2,†</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>2,†</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>3,†</sup>, Isao Yokota<sup>4</sup>, Saori Maegawa<sup>1,†</sup>, Tomoko Takimoto<sup>1,†</sup>, Kazuna Tanba<sup>1,†</sup>, Yayoi Matsumura-Kimoto<sup>1,†</sup>, Saeko Kuwahara-Ota<sup>1,†</sup>, Yuto Fujibayashi<sup>1,†</sup>, Mio Yamamoto-Sugitani<sup>1,†</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>1,†</sup>, Yuji Shimura<sup>1,†</sup>, Shigeo Horiike<sup>1,†</sup>, Masafumi Taniwaki<sup>1,†</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>1,†</sup> & Junya Kuroda<sup>1,†</sup> 

**Keywords**

Chromosomal abnormality, chromosomal abnormality variations, diffuse large B-cell lymphoma, karyotypic evolution

**Correspondence**

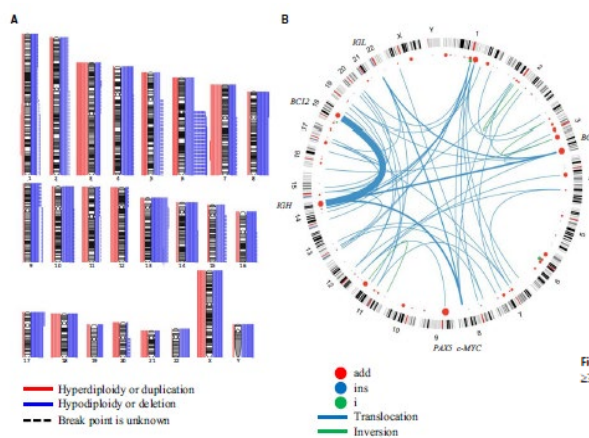
Junya Kuroda, Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-8566, Japan.  
Tel: +81 75 251 5740; Fax: +81 75 251 5743; E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

**Funding Information**

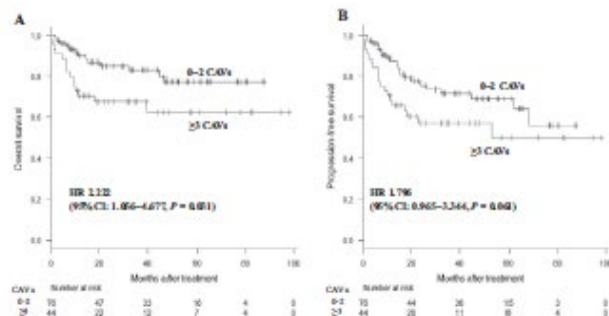
This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (MEXT KAKENHI 16K09856) (MT); by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (JSPS KAKENHI Grant Number JP16K21284) (YC); by the National Cancer Center Research and Development Fund (Z9-A-3); by a grant (Practical Research for Innovative Cancer Control) from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (17ck0106348 h0001); and by the Takeda Science Foundation and AstraZeneca (JSPS).

**Abstract**

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which is the most prevalent disease subtype of non-Hodgkin lymphoma, is highly heterogeneous in terms of cytogenetic and molecular features. This study retrospectively investigated the clinical impact of G-banding-defined chromosomal abnormality on treatment outcomes of DLBCL in the era of rituximab-containing immunochemotherapy. Of 181 patients who were diagnosed with DLBCL and treated with R-CHOP or an R-CHOP-like regimen between January 2006 and April 2014, metaphase spreads were evaluable for G-banding in 120. In these 120 patients, 40 were found to harbor a single chromosomal aberration type; 63 showed chromosomal abnormality variations (CAVs), which are defined by the presence of different types of chromosomal abnormalities in G-banding, including 19 with two CAVs and 44 with ≥3 CAVs; and 17 had normal karyotypes. No specific chromosomal break point or numerical abnormality was associated with overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), but the presence of ≥3 CAVs was significantly associated with inferior OS rates (hazard ratio (HR): 2.222, 95% confidence interval (CI): 1.056–4.677, *P* = 0.031) and tended to be associated with shorter PFS (HR: 1.796, 95% CI: 0.965–3.344, *P* = 0.061). In addition, ≥3 CAVs more frequently accumulated in high-risk patients, as defined by several conventional prognostic indices, such as the revised International Prognostic Index. In conclusion, our results suggest that the emergence of more CAVs, especially ≥3, based on chromosomal instability underlies the development of high-risk disease features and a poor prognosis in DLBCL.



**Figure 2.** Numerical chromosomal abnormalities and chromosomal rearrangement break points/translocations. (A) Numerical abnormalities. Red lines on the left of each karyogram indicate gain or hyperploidy, and blue lines on the right indicate loss or hypodiploidy. In cases in which precise break points were not identified, dashed lines are shown. The number of lines for each chromosome shows the number of tumors with the abnormality. The frequent gains were +3 (*N* = 19), +7 (*N* = 18), and +18 (*N* = 16), and the frequent losses were -13 (*N* = 27), -14 (*N* = 20), -4 (*N* = 20), -8 (*N* = 19), and -10 (*N* = 20). (B) Structural abnormalities. Red points indicate break points of additional materials of unknown origins. The size of each point shows the number of tumors. Blue lines are chromosomal translocations. Each line weight shows the number of tumors. Abnormalities detected at a rate of >5.0% included chromosomal rearrangements involving 3q27 (*N* = 16), 7q22 (*N* = 7), 8q24 (*N* = 8), 9p13 (*N* = 11), 11q13 (*N* = 6), 14q22 (*N* = 29), and 18q21 (*N* = 20).



**Figure 4.** Overall survival (A) and progression-free survival (B) of patients with 0–2 and ≥3 CAVs. HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Cases with ≥3 CAVs had significantly poorer 3-year OS compared to those with 0–2 CAVs (67.6% vs. 82.8%, *P* = 0.031) and tended to have shorter PFS.

## 要旨と意義

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、非ホジキンリンパ腫の中で最も頻度が高い病型でありながら、細胞遺伝学および分子生物学的には極めて不均一な特徴を持つ。本研究では、リツキシマブを含む免疫化学療法が一般化した時代において、G-banding で同定される染色体異常が DLBCL の治療成績に与える臨床的影響をレトロスペクティブに解析した。

2006 年 1 月から 2014 年 4 月の間に KOTOSG 関連施設で DLBCL と診断され、R-CHOP またはそれに準じた治療を受けた 181 例のうち、G-banding で解析可能なメタフェーズが得られた 120 例を対象とした。そのうち 40 例は単一タイプの染色体異常を持ち、残る症例では異なるタイプの染色体異常が混在していた。これを「chromosomal abnormality variation (CAV)」と定義し、染色体異常進展 (Karyotypic evolution) の指標として評価した結果、19 例が 2 つ、44 例が 3 つ以上の CAV を有していた。

個々の染色体切断点や数値異常は全生存期間 (OS) や無増悪生存期間 (PFS) とは明確な相関を示さなかったが、3 つ以上の CAV を有する症例では OS が有意に不良であった (ハザード比 2.222、95%信頼区間 1.056–4.677、 $P = 0.031$ )。また、PFS においても不良傾向が認められた (HR 1.796、95%CI 0.965–3.344、 $P = 0.061$ )。加えて、3 つ以上の CAV は、改訂国際予後指標 (R-IPI) など既存の予後指標で高リスクとされる患者群に多く集積していた。以上の結果から、CAV の蓄積、特に 3 つ以上の CAV の存在は、DLBCL における染色体不安定性の反映であり、同現象が実際に DLBCL の予後不良に関わることを初めて明確にした点で医学的価値の高い研究となった。

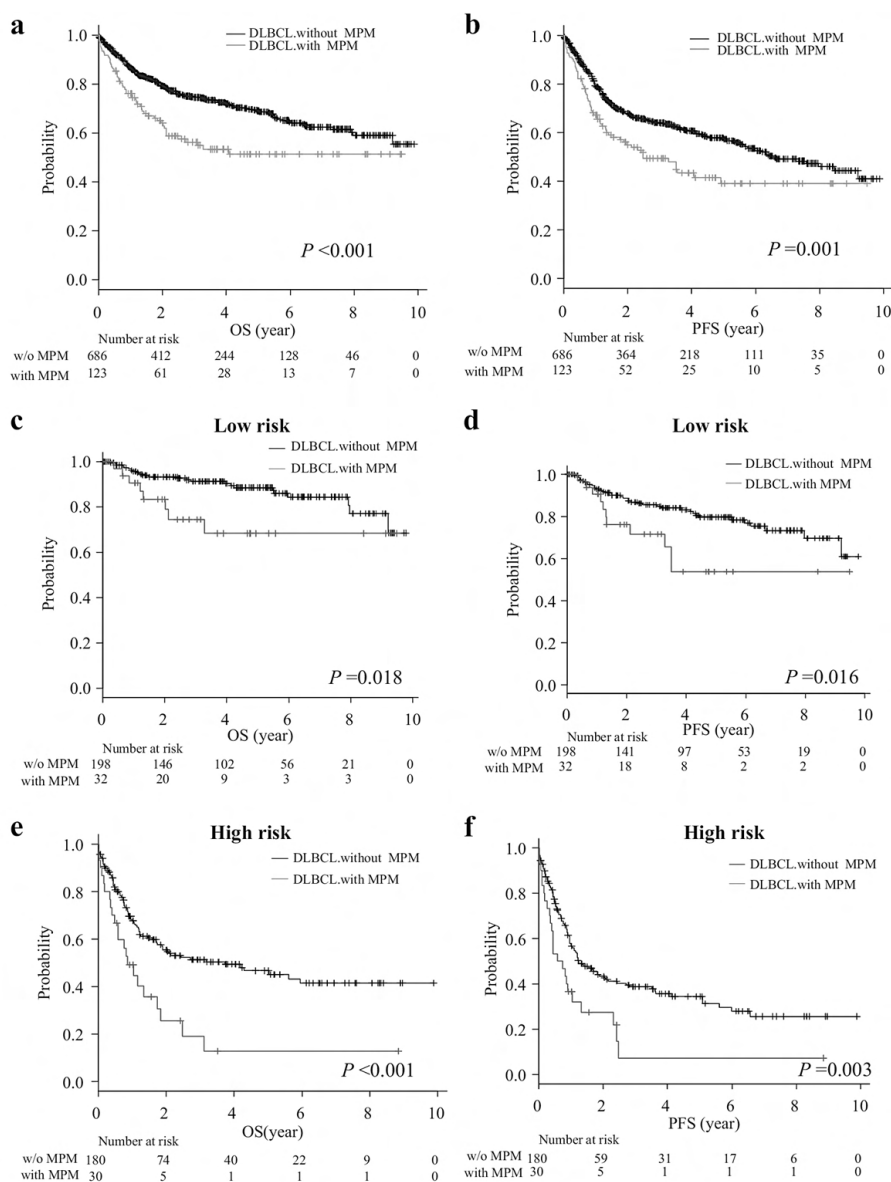
本研究は黒田純也の指導のもと、水野芳美が実施した。本研究を契機に、染色体不安定性や細胞分裂期チェックポイント異常の分子メカニズム解明が研究室の基礎研究テーマとして発展し、のちに共同著者である藤林悠人が、多発性骨髄腫における BUB1 の過剰発現が病態形成に与える意義を明らかにするに至った。

CORRESPONDENCE

Open Access

# Prognostic impact of a past or synchronous second cancer in diffuse large B cell lymphoma

Kazuna Tanba<sup>1,2</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>1,2</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>2,3</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>2,4</sup>, Kazuho Shimura<sup>2,5</sup>, Shinichi Fuchida<sup>2,6</sup>, Miki Kiyota<sup>2,7</sup>, Mitsushige Nakao<sup>2,8</sup>, Yuji Shimura<sup>1,2</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>1,2</sup>, Shigeo Horiike<sup>1,2</sup>, Katsuya Wada<sup>2,7</sup>, Chihiro Shimazaki<sup>2,6</sup>, Hiroto Kaneko<sup>2,5</sup>, Yutaka Kobayashi<sup>2,4</sup>, Masafumi Taniwaki<sup>2,5</sup> and Junya Kuroda<sup>1,2</sup>



## 要旨と意義

近年、がん治療の進歩により、多くの患者ががんを克服するようになった一方で、二次がん（Second Primary Malignancies：SPM）の発症リスクが増加している。その背景には、遺伝的素因、環境要因、免疫機能の低下、さらにはがん治療に伴うゲノム毒性などが関与している。これにより、がんの既往歴を持つ患者は、新たながん治療において治療強度の調整（例：治療の減量）を余儀なくされる場合もある。SPM の実態調査は近代医療現場において極めて重要な課題であり、本研究は知念良頭の指導のもと、丹波和奈が実施、黒田純也が監督した。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の患者 809 名を対象に、過去あるいは同時に他のがん（Multiple Primary Malignancies：MPM）を有することが予後に与える影響を検討した。MPM を有する患者は 123 名に上り、そのうち 94 名が過去に、29 名が DLBCL と同時に他のがんを発症していた。MPM を有する DLBCL 患者は有意に高齢であり（中央値：75 歳 vs 70 歳）、MPM の有無にかかわらず大多数が R-CHOP 療法を受けていた。

解析の結果、MPM を有する患者は全生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）が有意に短いことが示された。特に国際予後指標（IPI）で高リスク群においては、MPM の存在が独立した予後不良因子であることが多変量解析により明らかとなった。併発がんとして最も多かったのは胃がんであり、また DLBCL と同時に他のがんが発見された症例は全体の約 3.5%にのぼった。DLBCL と胃がんや上気道がんの併発には、慢性炎症などの共通した病態基盤が存在する可能性が示唆された。DLBCL 患者の約 15%が MPM を有しており、特に IPI 高リスク群では予後不良との関連が強いため、こうした症例に対してはより慎重かつ個別化された対応が求められる。また、DLBCL では、同時がんを有する可能性を念頭に置いた初期診断、ならびにフォローアップの必要性が示された重要な研究結果と言える。

## Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma

Junko Yamaguchi<sup>a</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>a</sup>, Tomoko Takimoto-Shimomura<sup>a</sup>, Hiroaki Nagata<sup>b</sup>, Ayako Muramatsu<sup>b</sup>, Kodai Kuriyama<sup>b</sup>, Muneo Ohshiro<sup>b</sup>, Yoshiko Hirakawa<sup>b</sup>, Toshiki Iwai<sup>b</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>b</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>c</sup>, Hiroto Kaneko<sup>d</sup>, Mitsushige Nakao<sup>e</sup>, Taku Tsukamoto<sup>a</sup>, Yuji Shimura<sup>a</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>a</sup>, Shigeo Horiike<sup>a</sup>, Isao Yokota<sup>f</sup>, Junya Kuroda<sup>a</sup> and KOTOSG Investigators

<sup>a</sup>Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan;

<sup>b</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan; <sup>c</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan; <sup>d</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan; <sup>e</sup>Department of Internal Medicine, Otsu Municipal Hospital, Otsu, Japan; <sup>f</sup>Department of Biostatistics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

### ABSTRACT

Delayed platelet engraftment (DPE) is occasionally observed despite prompt neutrophil engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT). To identify risk factors for DPE and to develop a simple and clinically applicable system for predicting the time required for platelet recovery, we conducted a multi-institutional retrospective study in 144 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma who underwent auto-PBSCT. In a median observation period of 930 days (range: 25–5272 days), 139 patients successfully achieved platelet engraftment ( $\geq 50.0 \times 10^9/L$ ). The median duration for platelet engraftment was 19 days, and 130 patients had platelet engraftment within 40 days after auto-PBSCT; however, the other 14 patients failed to achieve platelet engraftment within 60 days. These 14 patients with DPE required a significantly greater number of apheresis procedures and had a lower pre-apheresis absolute lymphocyte count (PA-ALC) compared to those without DPE. Importantly, multivariate analysis revealed that the number of transplanted CD34<sup>+</sup> cells ( $\leq 2.0 \times 10^6/kg$ ), number of required apheresis procedures ( $\geq 3$  days), and PA-ALC ( $\leq 1.0 \times 10^9/L$ ) were independently associated with a longer time for platelet engraftment after auto-PBSCT. By incorporating these three independent factors as variables, we generated a new scoring system for prediction of the time and probability for platelet engraftment after auto-PBSCT.

### ARTICLE HISTORY

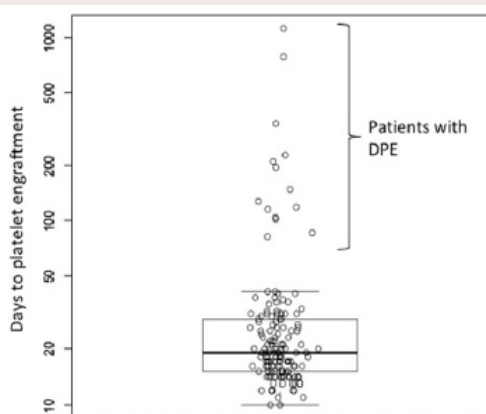
Received 15 January 2019

Revised 13 June 2019

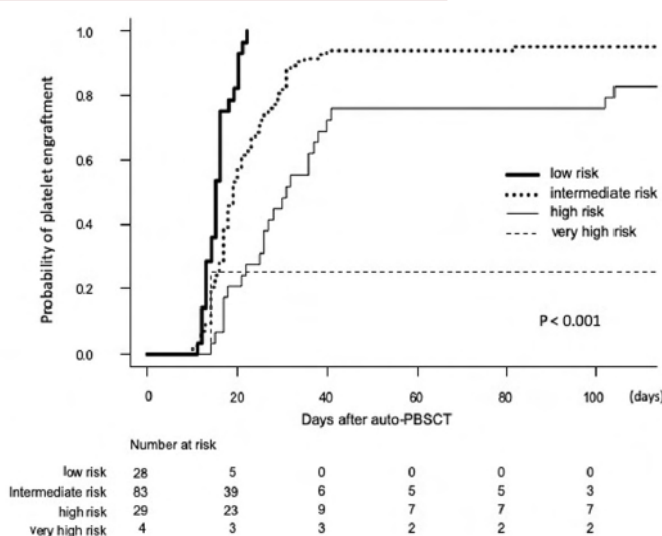
Accepted 18 June 2019

### KEYWORDS

Delayed platelet engraftment; autologous stem cell transplantation; non-Hodgkin lymphoma; prediction



**Figure 1.** Platelet engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) in patients with B-cell non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). Box-and-whisker plots indicate that the times to platelet engraftment in 14 patients with delayed platelet engraftment (DPE) were outliers.



**Figure 2.** Times for and cumulative incidences of platelet engraftment based on prognostic index. The median times for platelet engraftment were 15 (95% CI: 14–16), 19 (18–22), 31 (26–40), and 148 (14–NA) days in the low, intermediate, high, and very high risk groups, respectively. All patients achieved platelet engraftment in the low risk group. The estimated 100-day incidences of platelet engraftment were 96.4%, 75.8%, and 25.0%, in the intermediate, high risk, and very high risk groups, respectively.

## 要旨と意義

自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)後、好中球は迅速に生着する一方で、血小板の生着が遅延する Delayed Platelet Engraftment (DPE) は、時に重大な臨床的課題となる。本研究では、DPE の危険因子を明らかにし、血小板回復の時期を予測可能な、簡便かつ臨床応用可能な予測モデルの開発を目的とした。対象は、自家 PBSCT を受けた B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 144 例であり、多施設共同のレトロスペクティブ研究として実施した。本研究は、知念良顕および黒田純也の指導のもと、山口順子が主導したものである。

観察期間中央値は 930 日（範囲：25～5272 日）で、139 例が血小板生着（ $\geq 50.0 \times 10^9/L$ ）を達成した。血小板生着までの中央値は 19 日であり、130 例が移植後 40 日以内に生着を得たが、14 例は 60 日を超えても生着が得られなかった。これら DPE を呈した患者では、DPE を認めなかった患者群に比べて、幹細胞採取のためのアフエーシス回数が有意に多く、アフエーシス前のリンパ球数（pre-apheresis ALC：PA-ALC）が有意に低値であった。

多変量解析の結果、以下の 3 因子が血小板生着遅延と独立して関連していることが明らかとなった。

- 移植された CD34 陽性細胞数（ $\leq 2.0 \times 10^6/kg$ ）
- アフエーシス施行回数（ $\geq 3$  回）
- PA-ALC（ $\leq 1.0 \times 10^9/L$ ）

これら 3 項目を組み込むことで、血小板生着までの期間およびその確率を予測する新たなスコアリングシステムを構築した。このモデルは、自家 PBSCT 後の DPE リスクを事前に評価するツールとして有望であり、今後の個別化医療や支持療法戦略において重要な指針となる可能性がある。



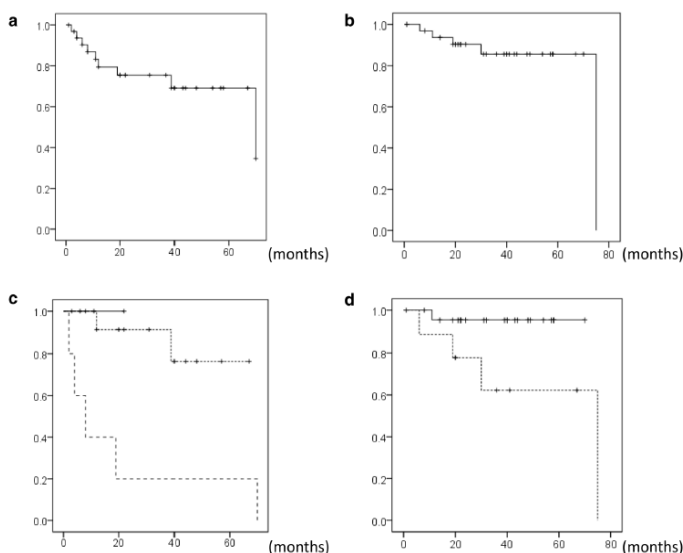
## Combined rituximab, bendamustine, and dexamethasone chemotherapy for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: a multicenter phase II study

Yosuke Matsumoto<sup>1,2</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>3</sup> · Yuji Shimura<sup>3</sup> · Eri Kawata<sup>3,4</sup> · Hisao Nagoshi<sup>5</sup> · Muneo Ohshiro<sup>1</sup> · Mio Sugitani<sup>6</sup> · Kazuho Shimura<sup>2</sup> · Toshiki Iwai<sup>1</sup> · Shin-ichi Fuchida<sup>7</sup> · Mihoko Yoshida<sup>2</sup> · Miki Kiyota<sup>6</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>3</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>3</sup> · Tomoko Takimoto-Shimomura<sup>3</sup> · Mitsushige Nakao<sup>8</sup> · Hiroto Kaneko<sup>2</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>1</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>4</sup> · Hikari Nishigaki<sup>9</sup> · Yutaka Kobayashi<sup>4</sup> · Shigeo Horiike<sup>3</sup> · Chihiro Shimazaki<sup>7</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>2,10</sup> · Junya Kuroda<sup>3</sup> · Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG)

Received: 27 November 2018 / Revised: 5 April 2019 / Accepted: 11 April 2019 / Published online: 24 May 2019  
 © Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

This multicenter phase II study (UMIN000008145) aims to investigate the efficacy and safety of six cycles of combination therapy (RBD) comprising rituximab, bendamustine, and dexamethasone (DEX) for relapsed or refractory (RR) indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). Although the initial study protocol comprised 20 mg/body DEX on days 1 and 2, and 10 mg/body on days 3–5 [high-dose (HD-) DEX group], the dose of DEX was later decreased to 8 mg/body on days 1 and 2 [low-dose (LD-) DEX group] due to frequent cytomegalovirus (CMV) antigenemia and recurrent retinitis. We enrolled 33 patients, and LD-DEX and HD-DEX were administered in 15 and 18 patients, respectively. The overall response and the 3-year progression-free survival rates were 88% and 75.5%, respectively. The leading adverse event was myelosuppression. Incidence of grade 3–4 leukocytopenia, neutropenia, and lymphocytopenia was 55%, 67%, and 91%, respectively. The most frequent nonhematological adverse events were CMV antigenemia and rash (33% and 30%, respectively). Incidence of CMV antigenemia over 10/100,000 white blood cells was significantly lower with LD-DEX than that with HD-DEX ( $P=0.0127$ ). In conclusion, RBD showed significant effectiveness for RR indolent B-NHL and MCL.



**Fig. 1** Survival curves by the Kaplan–Meier method. **a** Progression-free survival (PFS) and **b** overall survival (OS) curves for all eligible patients ( $n=33$ ); **c** PFS curves for patients with follicular lymphoma (FL) ( $n=22$ ) categorized according to the FL International Prognostic Index 2 at the time of enrollment. Solid line, dotted line, and dashed line indicate low- ( $n=2$ ), intermediate- ( $n=15$ ), and high-risk

patients ( $n=5$ ), respectively ( $P=0.005$ , log-rank test); **d** OS curves for all eligible patients ( $n=33$ ) categorized the number of treatment cycles of chemotherapy. Solid line, patients treated with five or six cycles ( $n=24$ ); dotted line, patients treated with four or less cycles ( $n=9$ ) ( $P=0.033$ , log-rank test)

**Table 2** Therapeutic response

	CR/CRu	PR	SD	PD
All eligible patients	19 (58%)	10 (30)	2 (6)	2 (6)
Histopathology				
Follicular lymphoma	15 (58)	8 (31)	2 (8)	1 (4)
MALT lymphoma	3 (100)	0	0	0
Lymphoplasmacytic lymphoma	0	1 (100)	0	0
Mantle cell lymphoma	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)
Dose of dexamethasone				
High-dose group	7 (47)	5 (33)	1 (7)	2 (13)
Low-dose group	12 (67)	5 (28)	1 (6)	0 (0)

## 要旨と意義

谷脇雅史および松本洋典の主導により実施された KOTOSG 多施設共同第 II 相試験 (UMIN000008145) は、再発または難治性 (RR) の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) およびマントル細胞リンパ腫 (MCL) に対して、リツキシマブ、ベンダムスチン、デキサメタゾン (DEX) の併用療法 (RBD 療法、全 6 サイクル) の有効性と安全性を検証することを目的として実施された。

試験初期プロトコールでは、DEX は高用量 (HD) 群として 1-2 日目に 20 mg、3-5 日目に 10 mg が投与されたが、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症や網膜炎の高頻度な発生を受けて、後に 1-2 日目に 8 mg を投与する低用量 (LD) 群に変更された。本試験には 33 例が登録され、うち HD-DEX 群が 18 例、LD-DEX 群が 15 例であった。全奏効率は 88%、3 年無増悪生存率は 75.5% と良好な治療成績を示した。主な有害事象は骨髄抑制であり、グレード 3~4 の白血球減少 (55%)、好中球減少 (67%)、リンパ球減少 (91%) が認められた。非血液学的有害事象では、CMV 抗原血症 (33%) および発疹 (30%) が頻度高く報告された。特筆すべきは、CMV 抗原血症 (白血球 10 万個中 10 個以上) の発生率が、HD-DEX 群に比して LD-DEX 群で有意に低下していた点であり ( $P=0.0127$ )、ステロイド用量が感染リスクに及ぼす影響が示唆されたことである。

以上より、RBD 療法は RR の低悪性度 B-NHL および MCL に対して高い有効性を有する治療選択肢であることが確認されたとともに、ベンダムスチン併用時の感染リスク管理やステロイド投与量の調整といった実臨床への重要な示唆が得られた。KOTOSG の本研究成果は、今後の治療戦略に対して大きな貢献を果たすものと考えられる。



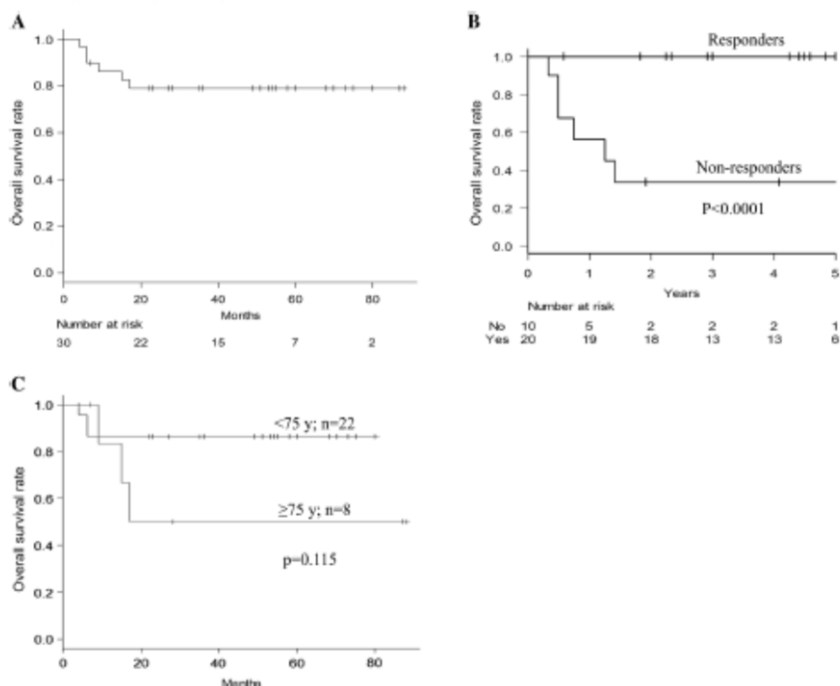
## Immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin therapy for acquired aplastic anemia: a multi-institutional retrospective study in Japanese adult patients

Nana Sasaki<sup>1,3</sup> · Kazuho Shimura<sup>1</sup> · Mihoko Yoshida<sup>1</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>2,3</sup> · Miki Kiyota<sup>2</sup> · Mayumi Hatsuse<sup>4</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>5</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>6</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>6</sup> · Mitsushige Nakao<sup>7</sup> · Ryoichi Takahashi<sup>8</sup> · Sonoko Nakano-Akamatsu<sup>8</sup> · Hiroto Kaneko<sup>1</sup> · Yutaka Kobayashi<sup>3</sup> · Chihiro Shimazaki<sup>4</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1,9</sup> · Junya Kuroda<sup>6</sup> · The Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) investigators

Received: 4 October 2018 / Revised: 19 December 2018 / Accepted: 26 December 2018 / Published online: 9 January 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

We retrospectively analyzed efficacy and safety of therapy with rabbit antithymocyte globulin (rATG) in combination with cyclosporine A (CsA) in 30 Japanese adult patients with acquired aplastic anemia (AA) in the Kyoto Clinical Hematology Study Group. The median observation period was 31 months and the median age of the patients was 54 years. The objective response rates (ORRs) to rATG plus CsA increased over time until 18 months after the start of treatment; the rate of achievement of better than partial response at 18 months was 66.7%. The 2-year overall survival (OS) rate was 79% in all patients. In eight patients aged  $\geq 75$  years old, the ORR was 62.5% and the 2-year OS rate of 50% was not significantly inferior to that in patients aged  $\leq 74$  years old. The overall mortality rate was 16.7% in our cohort, while the mortality rate in patients aged  $\geq 75$  years old was 37.5%, which was higher than that in patients aged  $\leq 74$  years old (9.1%), although the difference was not statistically significant. Collectively, rATG combined with CsA is an effective and feasible treatment for AA, while patients should be appropriately selected.



**Fig. 1** Treatment outcome after immunosuppressive treatment with rabbit-derived anti-thymocyte globulin (rATG) and cyclosporine A. **a** Overall survival (OS) after rATG. The 2-year OS was 79%. **b** OS

of responders and non-responders to rATG. **c** OS of patients aged  $\ge 75$  years old and  $\le 74$  years old

## 要旨と意義

本研究は、再生不良性貧血（Aplastic Anemia：AA）を有する日本人成人 30 例を対象に、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン（rATG）とシクロスポリン A（CsA）の併用療法の有効性及び安全性を、KOTOSG の枠組みにおいて後ろ向きに検討したものである。研究の立案は志村和穂、解析は佐々木奈々が担当した。

観察期間の中央値は 31 ヶ月、患者の中央値年齢は 54 歳であった。rATG+CsA 療法に対する全奏効率（ORR）は、治療開始から 18 ヶ月にかけて時間とともに上昇し、18 ヶ月時点での部分奏効以上の達成率は 66.7%に達した。全体の 2 年生存率（Overall Survival：OS）は 79%と良好であった。75 歳以上の高齢患者 8 例では、ORR は 62.5%、2 年 OS 率は 50%であり、75 歳未満の患者群と比較して有意な差は認められなかった。一方で、全体の死亡率は 16.7%、75 歳以上では 37.5%、75 歳未満では 9.1%と、高齢群でやや高い傾向がみられたが、統計的有意差には至らなかった。

これらの結果から、rATG と CsA の併用療法は、再生不良性貧血に対して高い有効性を示し、実臨床においても十分に実行可能な治療選択肢であることが示唆された。特に高齢患者においても一定の効果が期待できる一方で、患者選定における慎重な判断が求められることが示された。

ORIGINAL ARTICLE



## Second primary malignancy after rituximab-containing immunochemotherapy for diffuse large B cell lymphoma

Yoshiaki Chinen<sup>a,b</sup>, Kazuna Tanba<sup>a</sup>, Ryo Takagi<sup>c</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>d</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>e</sup>, Kazuho Shimura<sup>f</sup>, Shin-ichi Fuchida<sup>g</sup>, Miki Kiyota<sup>h</sup>, Mitsushige Nakao<sup>i</sup>, Taku Tsukamoto<sup>b</sup>, Yuji Shimura<sup>b</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>b</sup>, Shigeo Horiike<sup>b</sup>, Katsuya Wada<sup>b</sup>, Chihiro Shimazaki<sup>g</sup>, Hiroto Kaneko<sup>f</sup>, Yutaka Kobayashi<sup>o</sup>, Masafumi Taniwaki<sup>f</sup>, Isao Yokota<sup>c</sup> and Junya Kuroda<sup>b</sup>; Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators

<sup>a</sup>Department of Hematology, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama, Japan; <sup>b</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>c</sup>Department of Biostatistics, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan; <sup>d</sup>Department of Hematology, Japan Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan; <sup>e</sup>Department of Hematology, Japan Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan; <sup>f</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan; <sup>g</sup>Department of Hematology, JCHO Kyoto Kuramaguchi Medical Center, Kyoto, Japan; <sup>h</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Japan; <sup>i</sup>Department of Internal Medicine, Otsu Municipal Hospital, Otsu, Japan

### ABSTRACT

Extended post-therapy long-term survival of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) may also lead to an increase of late adverse events. We retrospectively investigated the frequency and clinical manifestation of second primary malignancy (SPM) after rituximab-containing immunochemotherapy in patients with DLBCL treated at seven institutes belonging to the Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) from the perspective of the existence of past or synchronous cancer history. In a median follow-up period of 899 days, 69 SPMs were observed in 58 of 809 patients. The most frequent SPM was gastric cancer, followed by lung cancer and colorectal cancer. The cumulative incidence of SPM increased steadily over time and was not significantly influenced by the presence or absence of past or synchronous cancer history. Our study suggests the need for careful attention to SPM in patients with DLBCL in daily practice.

### ARTICLE HISTORY

Received 19 May 2020  
Revised 21 July 2020  
Accepted 12 August 2020

### KEYWORDS

Second primary malignancy; diffuse large B cell lymphoma; past or synchronous cancer; standardized incidence ratio; risk factor; epidemiology

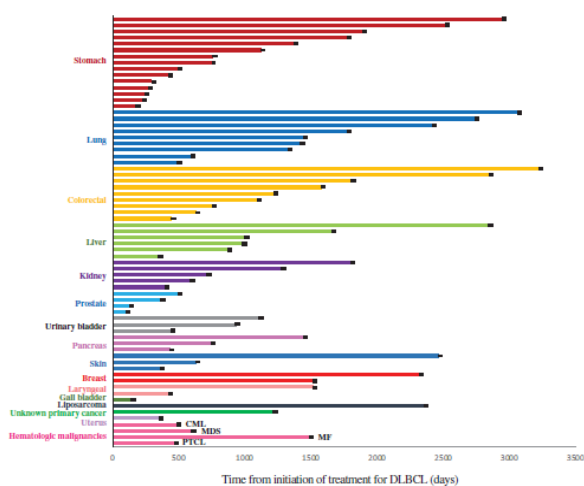


Figure 1. Timing of diagnosis and types of events (n = 69) for second primary malignancies (SPMs) in patients with DLBCL (n = 58). Colored horizontal bars represent the time between initiation of DLBCL treatment and diagnosis of SPM. Back squares show the timing of SPM diagnosis.

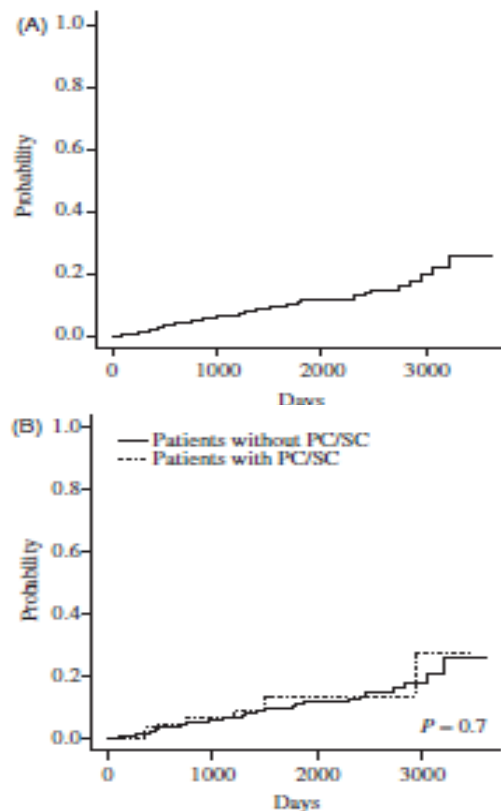


Figure 2. Cumulative incidences of SPM. (A) Cumulative incidence of SPM in 809 patients with DLBCL. (B) Cumulative incidence of SPM in patients with DLBCL with or without PC/SC.

## 要旨と意義

本研究は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）における二次原発悪性腫瘍（Second Primary Malignancies : SPM）の実態を明らかにすることを目的としたシリーズ研究の第 2 報であり、知念良顕と丹波和奈を中心に実施された。

DLBCL の治療成績向上により長期生存が可能となる一方で、晩期有害事象としての SPM の発症リスクが増加する可能性が指摘されている。本研究では、京都臨床血液研究グループ（KOTOSG に参加する 7 施設において、リツキシマブを含む免疫化学療法を受けた DLBCL 患者を対象に、SPM の発症頻度および臨床的特徴を、過去または同時性のがん既往の有無の観点からレトロスペクティブに解析した。

追跡期間の中央値は 899 日で、対象 809 例中 58 例に計 69 件の SPM が確認された。最も頻度の高かった SPM は胃癌であり、次いで肺癌、大腸癌の順に多く見られた。SPM の累積罹患率は経時的に上昇していたが、過去または同時のがん罹患歴の有無による明確な影響は認められなかった。

これらの結果から、DLBCL 患者においては、治療後の長期フォローアップにおいて SPM の発症に対する注意が必要であることが示唆され、今後の日常診療やサバイバーシップケアにおける重要な視点を提供するものである。



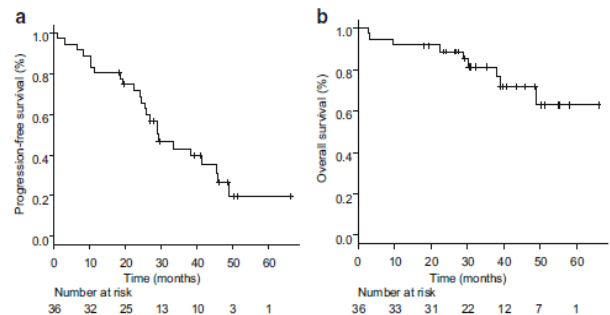
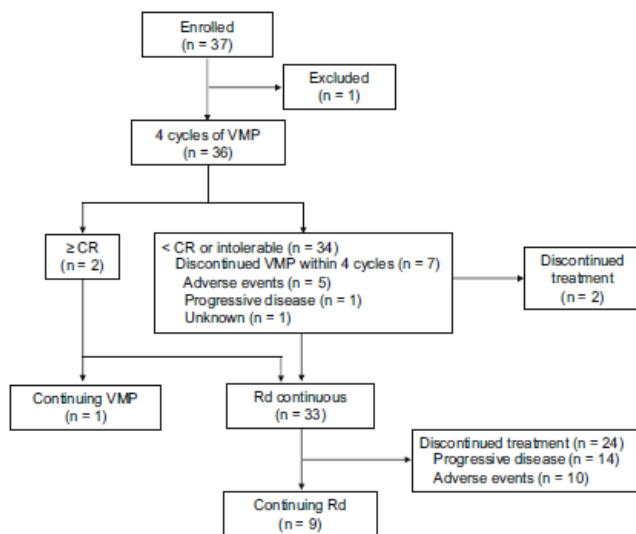
# Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisolone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma

Reiko Isa<sup>1,2</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>2,3</sup> · Ryoichi Takahashi<sup>4</sup> · Sonoko Nakano-Akamatsu<sup>4</sup> · Eri Kawata<sup>2</sup> · Hiroto Kaneko<sup>5,6</sup> · Kazuho Shimura<sup>5</sup> · Yuri Kamitsuji<sup>2,3,7</sup> · Tomoko Takimoto-Shimomura<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>1,7</sup> · Muneo Ohshiro<sup>6</sup> · Takahiro Fujino<sup>1,6</sup> · Yuka Kawaji<sup>1,6</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>6</sup> · Nana Sasaki<sup>2</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1,5,8</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> · Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators

Received: 7 January 2019 / Accepted: 19 November 2019 / Published online: 25 November 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

The combinations of melphalan, bortezomib, and prednisolone (VMP) and of lenalidomide and dexamethasone (Rd) are standard treatment strategies for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). To make the most of these two strategies, we investigated the efficacy and feasibility of first-line treatment with 4 cycles of VMP followed by continuous Rd therapy in a multi-institutional phase 2 study in Japanese patients with transplant-ineligible NDMM. Thirty-six patients of median age 74 years old with NDMM initially received 35-day cycles of VMP: oral melphalan (6 mg/m<sup>2</sup>) and prednisolone (60 mg/m<sup>2</sup>) on days 1 to 4 and bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup>) on days 1, 8, 15, and 22. After 4 cycles of VMP, treatment was switched to 28-day cycles of Rd, which was continued until disease progression or emergence of an unacceptable adverse event (AE) in 33 patients, while one patient who achieved CR after VMP continued VMP at the physician's discretion. The overall response rates after VMP and after Rd were 66.7% and 86.1%, including CR rates of 5.6% and 36.1%, respectively. In a median follow-up period of 34.3 months, the progression-free survival and overall survival rates at 3 years were 43.2% and 81.3%, respectively. Grade 3–4 hematological AEs included neutropenia (39% with VMP and 24% with Rd) and thrombocytopenia (11% with VMP and 3% with Rd). There was no death due to an AE. In conclusion, sequential therapy with VMP followed by Rd is effective and mostly feasible for transplant-ineligible NDMM. The study is registered as UMIN000034815.



**Fig. 2** Survival periods. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (A) and overall survival (B)

## 要旨と意義

未治療多発性骨髄腫(NDMM)に対してプロテアソーム阻害剤を中心とする治療とするか、免疫調節薬を軸にした治療とするか、新規治療薬時代の黎明期には大きな課題であった。そこで、移植非適応の NDMM に対する標準的治療戦略として広く用いられているメルファラン・ボルテゾミブ・プレドニゾン併用療法 (VMP 療法) およびレナリドミド・デキサメタゾン併用療法 (Rd 療法) の 2 つのレジメンを最大限に活用すべく、VMP 療法 4 サイクル後に Rd 療法を継続する逐次治療戦略の有効性と実行可能性を、多施設共同第 II 相試験 (UMIN000034815) として検討した。本試験は谷脇雅史および黒田純也が中心となって企画・実施され、解析は伊佐怜子が担当した。また、研究の一部をセルジーン社がサポートした。

対象は中央値 74 歳の NDMM 患者 36 例で、まず VMP 療法 (35 日サイクル:メルファラン 6mg/m<sup>2</sup>、プレドニゾン 60mg/m<sup>2</sup>を 1~4 日目に、ボルテゾミブ 1.3mg/m<sup>2</sup>を 1、8、15、22 日目に投与) を 4 サイクル施行。その後、病勢進行または重篤な有害事象が認められるまで Rd 療法 (28 日サイクル) へ移行した。33 例が Rd 療法に移行し、VMP 後に CR を達成した 1 例については、医師の判断により VMP を継続した。その結果、VMP 療法後の全奏効率 (ORR) は 66.7%、CR 率は 5.6%、Rd 療法後は ORR86.1%、CR 率 36.1%と高い治療効果が得られた。中央値 34.3 カ月の追跡期間において、3 年無増悪生存率 (PFS) は 43.2%、全生存率 (OS) は 81.3%であった。主なグレード 3-4 の血液学的有害事象として、好中球減少症 (VMP 群 39%、Rd 群 24%)、血小板減少症 (VMP 群 11%、Rd 群 3%) が認められたが、血液学的有害事象による死亡例はなかった。以上より、VMP 療法と Rd 療法の逐次併用は、移植非適応の NDMM に対して有効かつ実行可能な治療戦略であることが示された。

この研究の後、本邦では臨床研究法が発布され、KOTOSG の枠組みにおいて治療介入研究を実施することが容易でなくなる時代へと移行する。

Article

# Combination of Bone Marrow Biopsy and Flow Cytometric Analysis: The Prognostically Relevant Central Approach for Detecting Bone Marrow Invasion in Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Haruya Okamoto <sup>1,2</sup>, Nobuhiko Uoshima <sup>2</sup>, Ayako Muramatsu <sup>1,3</sup>, Reiko Isa <sup>1</sup>, Takahiro Fujino <sup>1</sup>, Yayoi Matsumura-Kimoto <sup>1</sup>, Taku Tsukamoto <sup>1</sup>, Shinsuke Mizutani <sup>1</sup>, Yuji Shimura <sup>1</sup>, Tsutomu Kobayashi <sup>1</sup>, Eri Kawata <sup>4</sup>, Hitoji Uchiyama <sup>3</sup>, Junya Kuroda <sup>1,\*</sup> and Kyoto Clinical Hematology Study Group Investigators

- 1 Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566, Japan; hokamoto@koto.kpu-m.ac.jp (H.O.); adeliae@koto.kpu-m.ac.jp (A.M.); isa-r@koto.kpu-m.ac.jp (R.I.); kfnny850@koto.kpu-m.ac.jp (T.F.); m-yayoi@koto.kpu-m.ac.jp (Y.M.-K.); ttsuka@koto.kpu-m.ac.jp (T.T.); mizushin@koto.kpu-m.ac.jp (S.M.); yshimura@koto.kpu-m.ac.jp (Y.S.); t-koba@koto.kpu-m.ac.jp (T.K.)
  - 2 Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto 602-8031, Japan; uoshiman@koto.kpu-m.ac.jp
  - 3 Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto 605-0981, Japan; huchiyam@koto.kpu-m.ac.jp
  - 4 Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka 570-8540, Japan; esato@koto.kpu-m.ac.jp
- \* Correspondence: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp; Tel.: +81-75-251-5740

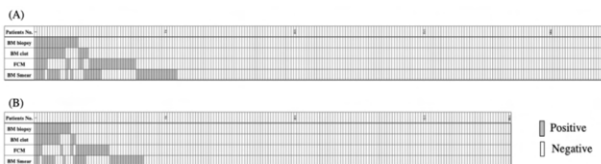


**Citation:** Okamoto, H.; Uoshima, N.; Muramatsu, A.; Isa, R.; Fujino, T.; Matsumura-Kimoto, Y.; Tsukamoto, T.; Mizutani, S.; Shimura, Y.; Kobayashi, T.; et al. Combination of Bone Marrow Biopsy and Flow Cytometric Analysis: The Prognostically Relevant Central Approach for Detecting Bone Marrow Invasion in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1724. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091724>

Academic Editor: Massimo Moro

Received: 31 August 2021  
Accepted: 17 September 2021  
Published: 20 September 2021

**Abstract:** Bone marrow (BM) involvement is associated with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), the most prevalent disease subtype of malignant lymphoma. We conducted this multi-institutional retrospective study to investigate the functional association and prognostic values of four BM tests (BM biopsy, BM clot, flow cytometry (FCM), and BM smear). A total of 221 DLBCL patients were enrolled. BM involvement was detected in 17 (7.7%), 16 (7.2%), 27 (12.2%), and 34 (15.4%) patients by BM biopsy, BM clot, FCM, and BM smear, respectively. The consistency between BM biopsy and clot examination was favorable, with a  $\kappa$  coefficient of 0.705, whereas the consistencies among other modalities were poor. In 184 patients treated with the first-line R-CHOP (-like) regimen, BM involvement was associated with shorter progression-free survival (PFS) irrespective of the type of modality for a positive result. Intriguingly, among various single and combinatory modalities, the combination of BM biopsy and FCM had the highest hazard ratio of 3.33 and a c-index of 0.712. In conclusion, our study suggested that the combination of BM biopsy and FCM is the prognostically relevant central approach for BM involvement detection. The other BM examinations also may provide complementary information in clinical settings.



**Figure 1.** Results of bone marrow (BM) examination via four modalities. (A) all patients and (B) patients initially treated with R-CHOP or R-CHOP-like regimen. FCM, flow cytometry; smear, microscopic examination of BM aspirate smear section. Gray boxes indicate patients with a positive result, and white boxes indicate patients with a negative result.

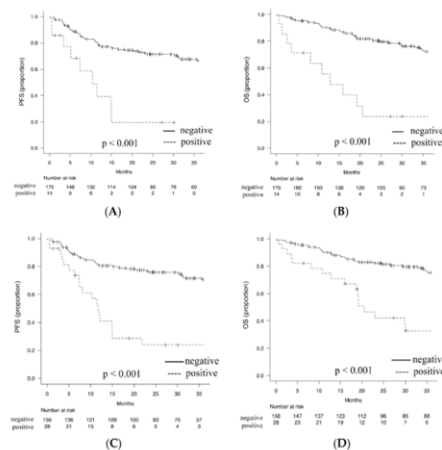
**Table 2.** Detection rates of bone marrow invasion of lymphoma cells by different modalities and the interexamination coefficient.

A. All Patients (n = 221)										
Modality	BM Biopsy			κ	BM Clot			FCM		
	Result (%)	+	-		Result (%)	+	-	Result (%)	+	-
BM biopsy	204 (92.3)	17 (7.7)	0	205 (92.7)	16 (7.3)	0	194 (87.8)	27 (12.2)	0	
BM smear	187 (84.6)	34 (15.4)	0.366	182 (82.4)	39 (17.6)	0.379	170 (76.9)	51 (23.1)	0.222	
BM clot	141 (63.8)	80 (36.2)	0.247	141 (63.8)	80 (36.2)	0.258	24 (10.9)	20 (9.1)	0.258	
FCM	27 (12.2)	20 (9.0)	0.705	20 (9.0)	7 (3.2)	0.705	20 (9.0)	7 (3.2)	0.258	
BM clot	205 (92.7)	16 (7.3)	0.705	205 (92.7)	16 (7.3)	0.705	205 (92.7)	16 (7.3)	0.705	

B. Patients Initially Treated with R-CHOP or R-CHOP-Like Regimen (n = 184)										
Modality	BM Biopsy			κ	BM Clot			FCM		
	Result (%)	+	-		Result (%)	+	-	Result (%)	+	-
BM biopsy	170 (92.4)	14 (7.6)	0	172 (93.5)	12 (6.5)	0	166 (90.2)	18 (9.8)	0	
BM smear	158 (85.9)	26 (14.1)	0.334	154 (83.7)	30 (16.3)	0.364	146 (79.3)	38 (20.7)	0.178	
BM clot	116 (63.0)	68 (37.0)	0.280	116 (63.0)	68 (37.0)	0.280	20 (10.9)	18 (9.8)	0.280	
FCM	34 (18.5)	15 (8.1)	0.712	34 (18.5)	15 (8.1)	0.712	34 (18.5)	15 (8.1)	0.280	
BM clot	172 (93.5)	12 (6.5)	0.752	172 (93.5)	12 (6.5)	0.752	172 (93.5)	12 (6.5)	0.752	

BM, bone marrow; BM clot, histological examination of BM clot; FCM, flow cytometry; κ, κ coefficient; -, negative; +, positive.



**Figure 3.** Survival curves in association with BM involvement. A total of 184 patients with DLBCL initially treated with R-CHOP or R-CHOP-like regimen were analyzed. (A,B) PFS (A) and OS (B) according to the detection of BM involvement by BM biopsy. (C,D) PFS (C) and OS (D) according to the detection of BM involvement by BM biopsy and/or FCM. BM, bone marrow; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; OS, overall survival; PFS, progression free survival.




## 要旨と意義

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、悪性リンパ腫の中で最も罹患率の高い病型である。その予後に影響を及ぼす因子の一つとして、腫瘍細胞による骨髄浸潤が挙げられるが、骨髄検査に用いられる各種手法の優劣や、それぞれの予後的意義を直接的に比較検討した研究は極めて限られている。このような臨床上重要な課題に対する知見を深めるため、我々は KOTOSG において、多施設共同によるレトロスペクティブ研究を実施し、骨髄検査における 4 つの手法 (生検、クロット、フローサイトメトリー [FCM]、塗抹) の相互関係および予後との関連性について検討した。本研究の立案・計画・解析は、岡本明也が主導した。

本研究には合計 221 例の DLBCL 患者が登録され、各検査法により骨髄病変が検出された割合は、生検で 17 例 (7.7%)、クロットで 16 例 (7.2%)、FCM で 27 例 (12.2%)、塗抹標本で 34 例 (15.4%) であった。生検とクロット検査の間では  $\kappa$  係数 0.705 と良好な一致を示した一方、その他のモダリティ間の一致度は低かった。一次治療として R-CHOP または類似レジメンを受けた 184 例の解析において、骨髄病変の存在は、どの検査法で陽性と判定されたかに関わらず、無増悪生存期間 (PFS) の短縮と有意に関連していた。特に、生検と FCM を併用した場合、ハザード比は 3.33 と最も高く、予後予測能 (c-index) は 0.712 であった。

以上より、本研究は、生検と FCM の併用が骨髄病変の検出において予後的に最も有用なアプローチであることを示唆している。一方で、その他の骨髄検査法も、臨床現場における診断情報の補完手段として一定の役割を果たす可能性があることを示した。本研究以後、京都府立医大では DLBCL における骨髄浸潤は、極力、骨髄生検による検討を行うことが定着している。

# Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients

Yuka Kawaji-Kanayama<sup>1</sup> | Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup>  | Ayako Muramatsu<sup>1,2</sup> | Hitoji Uchiyama<sup>2</sup> | Nana Sasaki<sup>3</sup> | Nobuhiko Uoshima<sup>3</sup> | Mitsuhide Nakao<sup>4</sup> | Ryoichi Takahashi<sup>5</sup> | Kazuho Shimura<sup>6</sup> | Hiroto Kaneko<sup>6</sup> | Miki Kiyota<sup>7</sup> | Katsuya Wada<sup>7</sup> | Yoshiaki Chinen<sup>8</sup>  | Koichi Hirakawa<sup>8</sup> | Shin-ichi Fuchida<sup>9</sup> | Chihiro Shimazaki<sup>9</sup> | Yayoi Matsumura-Kimoto<sup>1</sup> | Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> | Taku Tsukamoto<sup>1</sup> | Yuji Shimura<sup>1</sup> | Shigeo Horike<sup>1</sup> | Masafumi Taniwaki<sup>6,10</sup> | Junya Kuroda<sup>1</sup>  | Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators

## Abstract

**Background:** Combinatory strategies with carfilzomib (CFZ), a second-generation proteasome inhibitor, plus dexamethasone (DEX) with or without lenalidomide (LEN) have shown promising efficacy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in pivotal clinical trials. However, their effects on patients who were resistance to bortezomib (BTZ) and/or LEN have not been fully evaluated in a daily practice setting.

**Aims:** To evaluate the real-world efficacy and safety of CFZ-based treatments; that is, CFZ with LEN plus DEX (KRD therapy) and CFZ with DEX (KD therapy), in Asian patients, we conducted a multicenter pilot prospective observational study in the Kyoto Clinical Hematology Study Group.

**Methods and Results:** All 50 patients with RRMM enrolled in this study were treated with CFZ-based treatments between 2017 and 2019. KRD and KD were administered to 31 and 19 patients, respectively. The overall response rates (ORRs) were 80.6% with KRD and 73.7% with KD. Two-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 58.5% and 79.7% with KRD, and 23.1% and 52.6% with KD. By multivariate analysis, refractoriness to BTZ and to LEN were identified as independent unfavorable factors for both PFS and OS. The common non-hematologic AEs included hypertension (42.0%), fever (24.0%), fatigue (24.0%), and infection (16.0%). No serious heart failure was observed. This study is registered as UMIN000025108.

**Conclusion:** This study suggests the need of the development of novel CFZ-containing strategy which can overcome the refractoriness to BTZ and/or LEN, while both KRD and KD were shown to be mostly feasible in Asian patients in a daily practice setting.

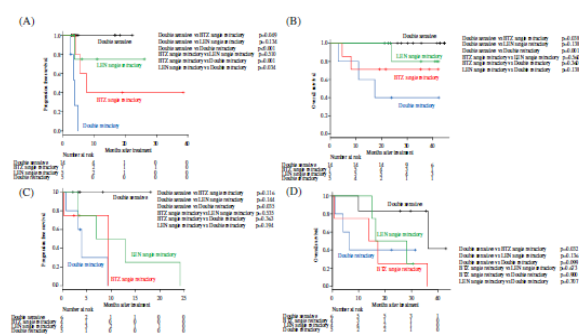


FIGURE 2 Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for KRD (A, PFS; B, OS) and KD (C, PFS; D, OS) therapy, according to refractoriness to BTZ and/or LEN

TABLE 2 Univariate and multivariate analyses for PFS and OS

	PFS		OS	
	Univariate analysis HR (95%CI)	p	Univariate analysis HR (95%CI)	p
IMWG frailty score, frail	4.191 (1.504–11.680)	.006	-	-
Refractory to BTZ, yes	5.025 (1.778–14.200)	.002	6.402 (1.880–21.800)	.003
Refractory to LEN, yes	4.135 (1.465–11.670)	.007	8.751 (2.273–33.690)	.002
Serum LDH level, >ULN	2.213 (0.606–8.087)	.230	-	-
Serum $\beta_2$ -mG level, $\geq 5.5$ mg/dl	1.326 (0.466–3.771)	.597	-	-
Serum albumin level, < 3.5 g/dl	1.988 (0.718–5.508)	.149	-	-

Abbreviations: BTZ, bortezomib; IMWG, International Myeloma Working Group; LDH, lactate dehydrogenase; LEN, lenalidomide; ULN, upper limit of normal;  $\beta_2$ -mG,  $\beta_2$ -microglobulin.

## 要旨と意義

第2世代プロテアソーム阻害薬カルフィルゾミブ (CFZ) とデキサメタゾン (DEX)、ならびにレナリドミド (LEN) を併用する治療法は、再発・難治性多発性骨髄腫 (RRMM) に対して、主要な臨床試験において有望な治療効果を示している。しかしながら、開発段階の試験では心血管系有害事象の頻度が高く報告されており、さらに京都府立医科大学では企業治験中に本邦初の血栓性微小血管症 (TMA) を経験したことから、日常診療への導入に際しては特に慎重な対応が求められた。また、ピボタル試験では、ボルテゾミブ (BTZ) および/またはレナリドミド (LEN) に対する抵抗性患者への効果が評価されておらず、実臨床との間にギャップが存在していた。こうした背景を踏まえ、黒田純也および古林勉の企画により、KOTOSGにてアジア人 RRMM 患者を対象とした CFZ ベース治療 (KRD: CFZ+LEN+DEX、KD: CFZ+DEX) の有効性と安全性を検証する多施設共同パイロット前向き観察研究を実施した。本研究は三部作からなるシリーズの一環であり、主要解析は金山 (川路) 悠加が担当、小野薬品工業の支援のもとで実施された。




2017年から2019年にかけて登録された50例のRRMM患者に対し、KRD療法が31例、KD療法が19例に実施された。奏効率 (ORR) はそれぞれ80.6%、73.7%、2年無増悪生存率 (PFS) は58.5%、23.1%、2年全生存率 (OS) は79.7%、52.6%であった。多変量解析の結果、BTZおよびLENに対する不応性は、PFSおよびOSのいずれにおいても独立した不良予後因子であることが明らかとなった。非血液学的な有害事象としては、高血圧 (42.0%)、発熱 (24.0%)、倦怠感 (24.0%)、感染症 (16.0%) が主に報告され、重篤な心不全は認められなかった。

本研究により、KRD療法およびKD療法は、慎重な患者選定と有害事象への適切なモニタリングを行うことで、アジア人患者においても日常診療での導入が十分に可能であり、有望な治療選択肢となり得ることが示された。加えて、本研究を通じてKOTOSG参加施設の医療従事者がCFZを含む治療に習熟し、日常診療への円滑な導入と定着が実現されたことは、臨床現場における治療オプションの拡充という観点からも極めて意義深い。一方で、本研究は、BTZおよびLENに対する不応例においても治療効果が期待される、CFZを基盤とした新たな治療戦略の開発と最適化の必要性を強く示唆している。

ORIGINAL ARTICLE



## Pretreatment serum level of interleukin-6 predicts carfilzomib-induced hypertension in relapsed/refractory multiple myeloma

Ayako Muramatsu<sup>a,b</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>a</sup> , Yuka Kawaji-Kanayama<sup>a,b</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>b</sup>, Nana Sasaki<sup>c</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>c</sup>, Mitsushige Nakao<sup>d</sup>, Ryoichi Takahashi<sup>e</sup>, Kazuho Shimura<sup>f</sup>, Hiroto Kaneko<sup>f</sup>, Miki Kiyota<sup>g</sup>, Katsuya Wada<sup>g</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>a,h</sup>, Koichi Hirakawa<sup>h</sup>, Shin-ichi Fuchida<sup>i</sup>, Chihiro Shimazaki<sup>i</sup>, Shinsuke Mizutani<sup>a</sup>, Taku Tsukamoto<sup>a</sup>, Yuji Shimura<sup>a</sup>, Masafumi Taniwaki<sup>f,j</sup>, Satoshi Teramukai<sup>k</sup> , Junya Kuroda<sup>a</sup>  and Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators

<sup>a</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan; <sup>c</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan; <sup>d</sup>Department of Internal Medicine, Otsu Municipal Hospital, Shiga, Japan; <sup>e</sup>Department of Hematology, Omihachiman Community Medical Center, Shiga, Japan; <sup>f</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan; <sup>g</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka, Japan; <sup>h</sup>Department of Hematology, Fuchuyama City Hospital, Kyoto, Japan; <sup>i</sup>Department of Hematology, Kyoto Kuramaguchi Medical Center, Japan Community Health Care Organization, Kyoto, Japan; <sup>j</sup>Center for Molecular Diagnostic and Therapeutics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>k</sup>Department of Biostatistics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

### ABSTRACT

Carfilzomib (CFZ) constitutes powerful combinatory therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM); however, cardiovascular adverse events (CVAEs) have been shown as major treatment obstacles with the use of CFZ. Along with our multi-institutional prospective observational study by the Kyoto Clinical Hematology Study Group on the efficacy and safety of CFZ-based treatments (UMIN000025108), we here performed an ad hoc analysis of CFZ-related CVAEs in 50 patients with RRMM. We analyzed the association between CFZ-related CVAEs and pre-planned examinations, including patients' background, electrocardiographic findings, echocardiographic findings, and serum/plasma levels of 18 potential candidate biomarkers. The common CVAEs were hypertension (42%), arrhythmia (14%), and prolongation of QT corrected interval (10%), whereas no serious CVAEs occurred. The pretreatment serum level of interleukin-6 was identified as a significant risk factor for CFZ-related hypertension. This study revealed hypertension as the most frequent CFZ-related CVAE and suggested that baseline serum interleukin-6 is a useful predictor for CFZ-induced hypertension.

### ARTICLE HISTORY

Received 18 September 2021  
Revised 18 January 2022  
Accepted 23 January 2022

### KEYWORDS

Cardiovascular adverse events; carfilzomib; hypertension; interleukin-6; multiple myeloma

Table 3. Univariate analysis of biomarkers at baseline in association with CFZ-induced HTN.

	Normal	HTN (-)		HTN (+)		Odds ratio (95% CI)	p
		Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)		
TNF- $\alpha$ , pg/mL	0.75–1.66	1.00 (0.53–4.65)	1.45 (0.62–5.82)	3.27 (1.12–9.51)	.030		
IL-6, pg/mL	<4.0	1.3 (0.4–39.0)	4.1 (0.6–115.0)	2.35 (1.22–4.54)	.011		
PTX-3, pg/mL	0.73–5.49	2.80 (0.83–111.30)	3.40 (1.20–30.30)	1.06 (0.55–2.05)	.570		
hs-CRP, mg/L	<14.00	4.81 (91–222.00)	7.55 (154–94.800)	1.43 (0.99–2.04)	.053		
cTnT, ng/mL	<0.014	0.006 (0.002–0.010)	0.012 (0.002–0.179)	1.84 (0.96–3.51)	.065		
BNP, pg/mL	<18.4	21.7 (1.0–115.0)	41.1 (5.4–399.0)	1.69 (0.97–2.97)	.066		
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	10–71	34.0 (9.0–166.0)	35.5 (14.0–72.0)	0.79 (0.28–2.23)	.659		
TM, FU/mL	M: 2.1–4.1 F: 1.8–3.9	3.3 (1.7–13.7)	3.3 (0.5–10.6)	1.04 (0.35–3.12)	.938		
TGF- $\beta$ 1, ng/mL	1.56–3.24	6.80 (1.25–30.80)	4.20 (1.70–21.10)	0.61 (0.29–1.30)	.200		
Ad, pg/mL	<100	27.0 (2.5–119.0)	26.0 (2.5–89.0)	1.16 (0.57–2.33)	.684		
NAd, pg/mL	100–450	361.0 (114.0–1722.0)	376.0 (57.0–1089.0)	0.92 (0.39–2.20)	.856		
DOA, pg/mL	<20	15.0 (2.5–66.0)	19.5 (2.5–127.2.0)	1.44 (0.83–2.56)	.195		
AT I, pg/mL	<110	69.0 (15.0–670.0)	51.5 (15.0–1900.0)	0.93 (0.57–2.10)	.779		
AT II, pg/mL	<22	4.0 (1.5–26.0)	5.5 (1.5–10.8)	1.12 (0.62–2.01)	.708		
PAC, pg/mL	35.7–240	89.2 (25.5–346.0)	77.2 (17.7–231.0)	0.60 (0.24–1.51)	.278		
PRA, pg/mL/h	0.3–2.9	0.8 (0.2–12.0)	0.8 (0.1–9.8)	0.81 (0.47–1.39)	.446		
PAC/PRA (ARR)	<200	79.5 (18.3–620.0)	86.2 (23.6–36.5)	0.93 (0.46–1.89)	.848		

HTN: hypertension; CI: confidence interval; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha; IL-6: interleukin-6; PTX-3: pentraxin-3; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; cTnT: cardiac troponin-T; BNP: brain natriuretic peptide; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>: nitrate; TM: thrombomodulin; TGF- $\beta$ 1: transforming growth factor-beta 1; Ad: adrenaline; NAd: noradrenaline; DOA: dopamine; AT-I: angiotensin I; AT-II: angiotensin II; PAC: plasma aldosterone concentration; PRA: plasma renin activity; ARR: aldosterone-to-renin ratio.

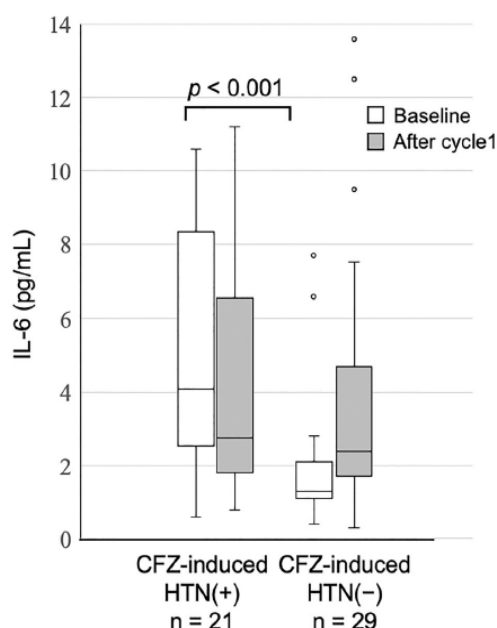


Figure 1. Changes in serum IL-6 level in patients with and without CFZ-induced HTN. The median serum IL-6 level at the baseline was significantly higher in patients with carfilzomib-induced HTN than in patients without HTN (4.1 vs. 1.3 pg/mL). HTN: hypertension; CFZ: carfilzomib; IL-6: interleukin-6.

## 要旨と意義

カルフィルゾミブ（CFZ）は、再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）に対する有効な治療選択肢として位置づけられている一方で、その使用における主な治療上の障壁として、心血管有害事象（CVAE）のリスクが指摘されている。本研究は、KOTOSGによる多施設共同前向き観察研究（UMIN000025108）と連動し、RRMM患者 50 例を対象に CFZ 関連 CVAE に焦点を当てたアドホック解析を行ったものであり、解析は村松彩子が担当した。

本解析では、CFZ 関連 CVAE の発症と、患者背景、心電図・心エコー所見、さらに 18 項目に及ぶ候補バイオマーカーの血清・血漿レベルとの関連性を検討した。最も頻度の高い CVAE は高血圧（42%）であり、次いで不整脈（14%）、QT 延長（10%）が認められたが、重篤な心血管イベントは観察されなかった。

注目すべき所見として、治療前の血清インターロイキン-6（IL-6）値が CFZ 関連高血圧の有意な予測因子であることが明らかとなった。これにより、CFZ 治療に伴う CVAE のうち最も一般的な高血圧に対し、IL-6 が有用なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。



# Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study

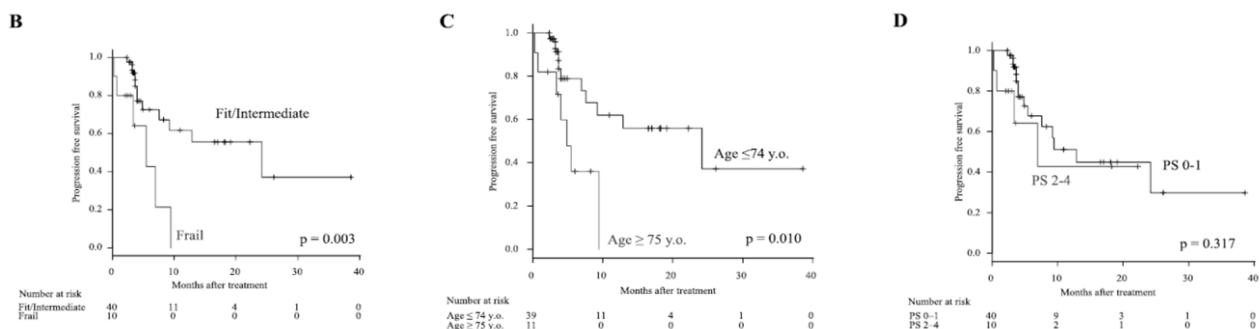
Yuka Kawaji-Kanayama<sup>1</sup> · Ayako Muramatsu<sup>1</sup> · Nana Sasaki<sup>2</sup> · Kazuho Shimura<sup>3</sup> · Miki Kiyota<sup>4</sup> · Shinichi Fuchida<sup>5</sup> · Reiko Isa<sup>1</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Yayoi Matsumura-Kimoto<sup>1</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Mitsushige Nakao<sup>6</sup> · Hiroto Kaneko<sup>3</sup> · Eri Kawata<sup>4</sup> · Koichi Hirakawa<sup>7</sup> · Ryoichi Takahashi<sup>8</sup> · Chihiro Shimazaki<sup>5</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>9</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>2</sup> · Yuji Shimura<sup>1,10</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1,3,11</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> · Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators

Received: 1 October 2021 / Revised: 12 November 2021 / Accepted: 14 November 2021 / Published online: 24 January 2022  
© Japanese Society of Hematology 2022

## Abstract

We conducted a post hoc analysis of our previous pilot observational study on the efficacy and safety of carfilzomib (CFZ)-containing therapy in 50 patients with relapsed/refractory multiple myeloma in routine practice to clarify the relationships between three major criteria for vulnerability (frailty, poor performance status [PS], and advanced age  $\geq 75$  years) and their clinical impact on efficacy and adverse events (AEs). Sixteen patients fulfilled at least one and five patients fulfilled all three criteria. The overall response rate was not significantly affected by frailty, poor PS, and/or advanced age; however, frailty and advanced age were significantly associated with shorter progression-free survival (PFS). In contrast, no significant difference in PFS was observed between patients with PS0–1 or PS2–4. The three criteria for vulnerability were associated with more frequent hematologic AEs: frailty, poor PS, and/or advanced age significantly increased the risk of grade 3–4 anemia and lymphopenia. However, these criteria were not associated with increased risk of other non-hematologic AEs except infection. Collectively, these results demonstrate the need to carefully manage severe hematologic AEs in vulnerable patients and perform disease-specific assessment of frailty to predict prognosis.

**Keywords** Carfilzomib · Multiple myeloma · Frailty · Performance status · Advanced age



**Fig. 1** Clinical significance of frailty, poor PS, and advanced age ( $\geq 75$  years) in 50 patients with RRMM treated with KRD or KD. **A** Numbers of patients with frailty, PS2–4, and/or advanced age. PFS according to frailty status (**B**), advanced age (**C**), and PS (**D**). Frailty and PS were determined by the IMWG and ECOG criteria, respec-

tively. *RRMM* relapsed/refractory multiple myeloma; *KRD* carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (DEX); *KD* CFZ plus DEX; *PS* performance status; *PFS* progression-free survival; *IMWG* International Myeloma Working Group; *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group

## 要旨と意義

本研究では、再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者 50 例を対象に実施された、カルフィルゾミブ（CFZ）を含む治療の有効性及び安全性に関するパイロット観察研究の後向き解析を行い、患者の脆弱性に関連する 3 つの主要指標—すなわち虚弱、低パフォーマンスステータス（PS）、および高齢（75 歳以上）—が治療効果および有害事象（AEs）に与える臨床的影響について、金山（川路）悠加が解析を担当した。

対象患者のうち 16 名がいずれか 1 つ以上の脆弱性指標を満たし、そのうち 5 名は 3 指標すべてに該当していた。全体の奏効率（ORR）は、虚弱、低 PS、高齢のいずれによっても有意な差は認められなかったが、虚弱および高齢は有意に短い無増悪生存期間（PFS）と関連していた。一方で、PS の程度（PS 0-1 vs. PS 2-4）は PFS に対して有意な影響を及ぼさなかった。また、3 つの脆弱性指標は血液学的有害事象のリスク増加と関連しており、虚弱、低 PS、または高齢はグレード 3-4 の貧血およびリンパ球減少症の発生率を有意に高めていた。一方で、感染を除く非血液学的有害事象との有意な関連は認められなかった。

これらの結果は、脆弱性を有する患者において重篤な血液学的有害事象へのきめ細やかな対応が求められること、そして予後評価においては、虚弱性に着目した病態特異的なアセスメントの導入が重要であることを示唆している。



# Real-world practice-based prognostic model for higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine monotherapy: The Kyoto prognostic scoring system

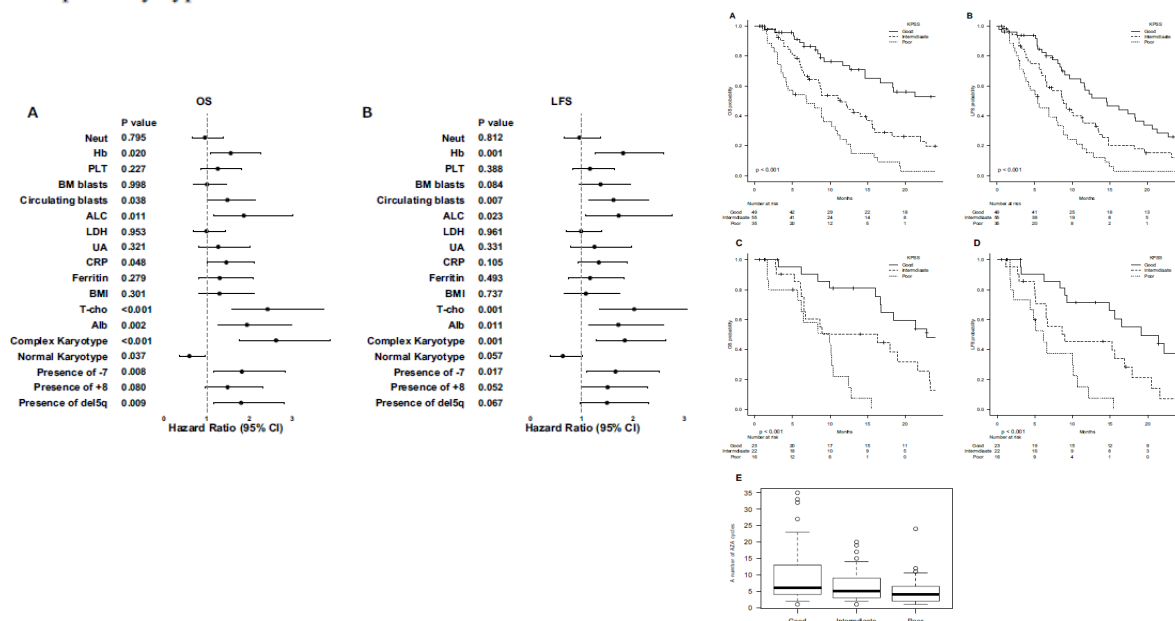
Haruya Okamoto<sup>1</sup> · Yu Inoue<sup>1</sup> · Akihiro Miyashita<sup>1</sup> · Yuka Kawaji-Kanayama<sup>1</sup> · Shotaro Chinen<sup>1</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Hiroto Kaneko<sup>2</sup> · Saeko Kuwahara-Ota<sup>3</sup> · Shin-ichi Fuchida<sup>3</sup> · Daichi Nishiyama<sup>4</sup> · Koichi Hirakawa<sup>4</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>5</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>6</sup> · Eri Kawata<sup>7</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> · KOTOSG investigators

Received: 4 April 2023 / Revised: 14 June 2023 / Accepted: 18 June 2023 / Published online: 28 June 2023  
 © Japanese Society of Hematology 2023

## Abstract

The prognostic impact of patient-related factors, including age, nutritional parameters, and inflammation status, in higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS) has been largely unexplored. This multicenter retrospective study aimed to establish a real-world practice-based prognostic model for HR-MDS by considering both disease- and patient-related parameters in 233 patients treated with AZA monotherapy at seven institutions. We found that anemia, presence of circulating blasts in peripheral blood, low absolute lymphocyte count, low total cholesterol (T-cho) and albumin serum levels, complex karyotype, and del(7q) or -7 were poor prognostic factors. Therefore, we developed a new prognostic model called the Kyoto Prognostic Scoring System (KPSS) by incorporating the two variables with the highest C-indexes (complex karyotype and serum T-cho level). The KPSS classified patients into the following three groups: good (0 risk factors), intermediate (1), and poor (2). Median overall survival for these groups was 24.4, 11.3, and 6.9, respectively ( $p < 0.001$ ). The discriminatory power of the KPSS was higher than that of the traditional International Prognostic Scoring System. In conclusion, we identified several nutritional parameters with prognostic relevance in patients with HR-MDS and generated a prognostic model consisting of complex karyotype and serum T-cho level that enabled excellent risk stratification.

**Keywords** Myelodysplastic syndrome · Revised international prognostic scoring system · Azacitidine · Total cholesterol · Complex karyotype



**Fig. 3** Survival curves and the number of AZA cycles based on the disease risk using the Kyoto Prognostic Scoring System (KPSS). OS (A) and LFS (B) in the training set, and OS (C) and LFS (D) in the validation set. E Box plot of a number of cycles

## 要旨と意義

従来、骨髄異形成症候群（MDS）のリスク評価は、血球数、染色体異常、さらには近年注目されているゲノム異常など、主に疾患由来の因子に基づいて行われてきた。しかし、年齢、栄養状態、炎症状態といった患者の身体的背景が、特に脱メチル化薬治療の対象となる高リスク MDS（HR-MDS）の予後に及ぼす影響については、これまで十分に検討されていなかった。本施設後向き研究では、KOTOSG 関連施設においてアザシチジン（AZA）単独療法を受けた HR-MDS 患者 233 例を対象に、疾患関連因子と患者背景因子の双方が予後に与える影響を解析したうえで、実臨床データに基づく新たな予後モデルの構築を試みた。本研究の想起・立案・計画・解析は岡本明也が主導した。

解析の結果、貧血、末梢血中芽球の存在、リンパ球数の低下、血清における低 T-cho（総コレステロール）・アルブミンレベル、複雑型核型、del(7q)/-7 などが予後不良因子として同定された。これらのうち、最も高い C-index を示した「複雑型核型」と「血清 T-cho 低値」の 2 因子を用いて、新たな予後モデル「京都予後スコアリングシステム（KPSS）」を開発した。KPSS では、患者を以下の 3 群に分類した：良好群（リスク因子なし）、中間群（1 因子あり）、不良群（2 因子あり）。それぞれの群における中央値全生存期間は、24.4 ヶ月、11.3 ヶ月、6.9 ヶ月と有意な差を示し（ $p < 0.001$ ）、KPSS は従来の国際予後スコアリングシステム（IPSS）よりも高い予後予測能力を有していた。

本研究は、HR-MDS における栄養状態を含む患者身体因子の臨床的意義を明確にするとともに、実臨床に即したリスク層別化を可能にする予後モデルを提案した点で、今後の治療方針決定において重要な指針となる成果である。

# Impact of Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibody on the Production of Neutralizing Antibody Against Anti-SARS-CoV-2 Vaccination in Mature B-Cell Neoplasms

Akio Onishi<sup>1</sup>, Yayoi Matsumura-Kimoto<sup>1,2</sup>, Shinsuke Mizutani<sup>1</sup>, Taku Tsukamoto<sup>1</sup>, Takahiro Fujino<sup>1</sup>, Akihiro Miyashita<sup>1,3</sup>, Daichi Nishiyama<sup>4</sup>, Kazuho Shimura<sup>5</sup>, Hiroto Kaneko<sup>5</sup>, Eri Kawata<sup>6</sup>, Ryoichi Takahashi<sup>7</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>1,8</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>8</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>3</sup>, Yoko Nukui<sup>9</sup>, Yuji Shimura<sup>1</sup>, Tohru Inaba<sup>9</sup>, Junya Kuroda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Department of Hematology, Japan Community Health Care Organization Kyoto Kuramaguchi Medical Center, Kyoto, Japan; <sup>3</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan; <sup>4</sup>Department of Hematology, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama, Japan; <sup>5</sup>Department of Hematology, Aisaikei Yamashina Hospital, Kyoto, Japan; <sup>6</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Japan; <sup>7</sup>Department of Hematology, Omihachiman Community Medical Center, Omihachiman, Japan; <sup>8</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daichi Hospital, Kyoto, Japan; <sup>9</sup>Division of Infection Control & Molecular Laboratory Medicine, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Correspondence: Junya Kuroda, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kamigyō-ku, Kyoto, 602-8566, Japan, Tel +81-75-251-5740, Fax +81-75-251-5743, Email junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

**Background and Purpose:** Anti-CD20 monoclonal antibodies (MoAbs), rituximab (RIT), and obinutuzumab (OBZ) are the central components of immunochemotherapy for B-cell lymphoma (BCL). However, these agents potentially cause B-cell depletion, resulting in the impairment of antibody (Ab) production. During the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, the optimal prediction of Ab response against anti-SARS-CoV-2 vaccination is critically important in patients with BCL treated by B-cell depletion therapeutics to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Patients and Methods:** We investigated the effect of using RIT and/or OBZ on the Ab response in 131 patients with various types of BCL who received the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine either after, during, or before immunochemotherapy containing B-cell-depleting moiety between June and November 2021 at seven institutes belonging to the Kyoto Clinical Hematology Study Group. The SARS-Cov-2 neutralizing Ab (nAb) was measured from 14 to 207 days after the second vaccination dose using the iFlash3000 automatic analyzer and the iFlash-2019-nCoV Nab kit.

**Results:** Among 86 patients who received the vaccine within 12 months after B-cell depletion therapy, 8 (9.3%) were seropositive. In 30 patients who received the vaccine after 12 months from B-cell depletion therapy, 22 (73%) were seropositive. In 15 patients who were subjected to B-cell depletion therapy after vaccination, 2 (13%) were seropositive. The multivariate analysis indicated that an interval of 12 months between B-cell depletion therapy and the subsequent vaccination was significantly associated with effective Ab production. Receiver operating characteristic curve analysis identified the optimal threshold period after anti-CD20 MoAb treatment, which determines the seropositivity against SARS-CoV-2, to be 342 days.

**Conclusion:** The use of anti-CD20 MoAb within 12 months before vaccination is a critical risk for poor Ab response against anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with BCL.

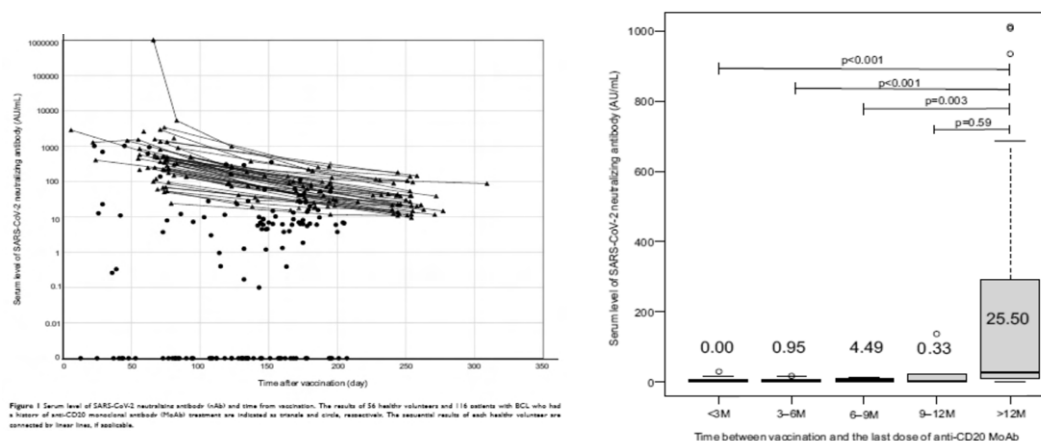


Figure 3 Serum level of SARS-CoV-2 nAb and time from the last dose of anti-CD20 MoAb to vaccination. Abbreviation: M, month.

Figure 1 Serum level of SARS-CoV-2 neutralizing antibody (nAb) and time from vaccination. The results of 86 healthy volunteers and 116 patients with BCL who had a history of anti-CD20 monoclonal antibody (MoAb) treatment are indicated as triangle and circle, respectively. The sequential results of each healthy volunteer are connected by linear lines, if applicable.

## 要旨と意義

抗 CD20 モノクローナル抗体 (MoAb) であるリツキシマブ (RIT) およびオビヌツズマブ (OBZ) は、B 細胞リンパ腫 (BCL) に対する免疫化学療法の中核をなす治療薬である。一方で、これらの薬剤は B 細胞の枯渇を引き起こし、結果として抗体 (Ab) 産生を抑制する可能性がある。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的流行下において、B 細胞枯渇療法を受けた BCL 患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体反応を予測することは、感染予防の観点から極めて重要である。そこで本研究では、2021 年 6 月から 11 月にかけて京都臨床血液研究会に所属する 7 施設において、免疫化学療法中あるいはその前後に SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 2 回目接種を受けた BCL 患者 131 例を対象に、RIT および/または OBZ の使用が抗体応答に及ぼす影響を検討した。中和抗体 (nAb) の測定には、iFlash3000 自動分析装置および iFlash-2019-nCoV Nab キットを用い、ワクチン接種後 14~207 日の血清を評価した。本研究の立案は黒田純也が、実施・解析は大西朗生が担当した。また、分子病態感染制御・検査医学 稲葉亨病院教授の多大なご協力を得た。

解析の結果、B 細胞枯渇療法から 12 ヶ月以内にワクチンを接種した 86 例では、血清陽性率はわずか 9.3% (8 例) にとどまったのに対し、12 ヶ月以降に接種した 30 例では 73% (22 例) が血清陽性を示した。また、ワクチン接種後に B 細胞枯渇療法を受けた 15 例では、13% (2 例) のみが陽性であった。多変量解析により、抗 CD20 MoAb 療法とワクチン接種の間隔が 12 ヶ月以上であることが、良好な抗体産生と有意に関連することが明らかとなった。さらに、受信者動作特性 (ROC) 曲線解析により、血清陽性反応を予測する抗 CD20 MoAb 治療後の最適な期間閾値は 342 日と同定された。

本研究は、ワクチン接種前 12 ヶ月以内に抗 CD20 MoAb を使用した場合、BCL 患者における SARS-CoV-2 ワクチンに対する抗体反応が著しく低下するリスクがあることを示しており、臨床現場における接種タイミングの最適化に重要な示唆を与えるものである。

# Watchful waiting is an acceptable treatment option for asymptomatic primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A retrospective study

Kentaro Mizuhara<sup>1</sup> | Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> | Mitsushige Nakao<sup>2</sup> | Ryoichi Takahashi<sup>3</sup> | Hiroto Kaneko<sup>4</sup> | Kazuho Shimura<sup>4</sup> | Koichi Hirakawa<sup>5</sup> | Nobuhiko Uoshima<sup>6</sup> | Katsuya Wada<sup>7</sup> | Eri Kawata<sup>7</sup> | Reiko Isa<sup>1</sup> | Takahiro Fujino<sup>1</sup> | Taku Tsukamoto<sup>1</sup> | Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> | Yuji Shimura<sup>1</sup> | Akiko Yoneda<sup>8</sup> | Akihide Watanabe<sup>8</sup> | Chie Sotozono<sup>8</sup> | Junya Kuroda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology, Otsu City Hospital, Otsu, Shiga, Japan

<sup>3</sup>Department of Hematology, Omihachiman Community Medical Center, Omihachiman, Shiga, Japan

<sup>4</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan

<sup>5</sup>Department of Hematology, Fukuchiyama City Hospital, Kyoto, Japan

<sup>6</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan

<sup>7</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka, Japan

<sup>8</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

## Correspondence

Tsutomu Kobayashi and Junya Kuroda, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-8566, Japan.  
Email: t-koba@koto.kpu-m.ac.jp and junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

## Abstract

**Background:** Primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (POAML) is the most common subtype of indolent ocular adnexal lymphomas. Although radiotherapy (RT) is the standard of care for localized POAML, it can occasionally lead to permanent side effects. Other treatment strategies, such as rituximab (R) monotherapy and immunochemotherapy, have been used for POAML treatment, but their long-term benefits and relative merits remain unclear. While watchful waiting (WW) is a potential option for some indolent lymphomas, the benefits of WW for POAML patients are also unclear. **Methods:** We here retrospectively analyzed 75 patients who were diagnosed with POAML between 2008 and 2019 in the institutions of the Kyoto Clinical Hematology Study Group.

**Results:** Commonly involved sites were conjunctiva (42.7%), orbit (36.0%), and lacrimal gland (12.0%), and most patients (92.0%) presented with Ann Arbor stage IE disease. The treatment strategy was selected at the physicians' discretion. More patients without subjective symptoms by tumor mass were subjected to WW (29 patients), while more patients with tumor-derived subjective symptoms were treated by tumor-directed therapy (24 received focal RT, and 19 received R monotherapy). Complete response rates were 79.2% and 42.1% in the RT and R groups, respectively. At 60 months of follow-up, the estimated proportions of POAML patients not requiring new treatment were 69.4%, 85.2%, and 53.8% in the WW, RT, and R groups, respectively. There were no significant differences in the time to start a new treatment between WW and RT groups (median: both not reached [NR],  $p = 0.187$ ) and between WW and R groups (median: NR vs. 69.0 months,  $p = 0.554$ ). No specific predictive factor for the future need of treatment was identified in the WW group. **Conclusion:** Our results demonstrate WW may be an acceptable treatment option for POAML, especially for asymptomatic patients.

## KEYWORDS

asymptomatic patients, primary ocular adnexal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, radiotherapy, rituximab monotherapy, watchful and waiting

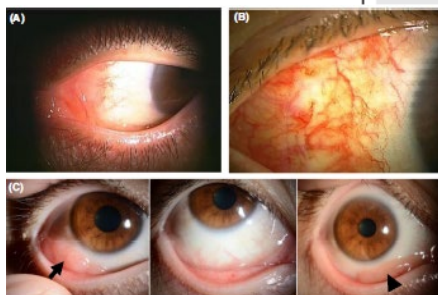


FIGURE 1 Examples of gross morphologic views of conjunctival lesions. (A) A salmon-pink patchy lesion involving the bulbar conjunctiva of a 53-year-old patient complaining of eye discomfort. The patient was subjected to watchful waiting without progression. (B) A hyperemic lesion of a 63-year-old patient who received no treatment without progression. (C) The conjunctival lesion of a 42-year-old patient at diagnosis (arrow) (left). The patient had no symptoms and received no treatment after complete resection (middle). The disease relapsed after 3 years of follow-up (arrow head) (right).

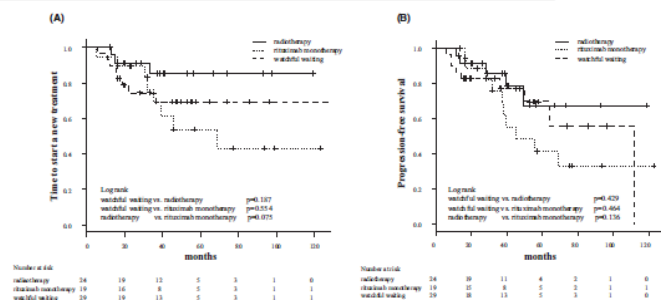


FIGURE 2 Kaplan-Meier curves for (A) time to start a new treatment (TTNT) and (B) progression-free survival (PFS) according to treatment modalities. There was no statistically significant difference in both the TTNT and the PFS between treatment modalities.

## 要旨と意義

京都府立医科大学眼科には、地域の眼科では診療が困難な眼附属器腫瘍性疾患症例が、極めて多く紹介される。そのうち、原発性眼附属器粘膜関連リンパ組織リンパ腫（POAML）は、低悪性度眼附属器リンパ腫の中で最も一般的なサブタイプである。限局性 POAML に対しては放射線療法（RT）が標準治療とされているが、永続的な副作用を引き起こす可能性がある。他の治療選択肢としては、リツキシマブ（R）単剤療法や免疫化学療法などがあり、これらも一定の効果を示すが、その長期的な有用性や相対的な優位性については依然として明らかではない。また、経過観察（watchful waiting：WW）も一部の低悪性度リンパ腫では考慮されるが、POAML における有効性は十分に検証されていない。そこで、この希少疾患の最適治療方針を確立するため、KOTOSG からは黒田純也、古林 勉、水原健太郎、本学眼科から外園千恵教授、渡辺彰英講師、米田亜規子博士が結集し、実態調査のための共同研究を行った。

本研究では、2008 年から 2019 年にかけて KOTOSG 参加施設において POAML と診断された 75 例を対象に、後ろ向き解析を実施した。腫瘍の好発部位は結膜（42.7%）、眼窩（36.0%）、涙腺（12.0%）であり、全体の 92.0%が Ann Arbor 病期 IE に分類された。自覚症状を認めない症例では WW が選択されることが多く（29 例）、一方で腫瘍による症状を有する症例では、局所 RT（24 例）や R 単剤療法（19 例）などの腫瘍指向型治療が実施された。完全奏効率は RT 群で 79.2%、R 単剤群で 42.1%であった。追跡期間 60 ヶ月時点において新たな治療を要さなかった患者の推定割合は、WW 群で 69.4%、RT 群で 85.2%、R 単剤群で 53.8%であった。新たな治療の導入までの期間に関しては、WW 群と RT 群（中央値いずれも未到達、 $p = 0.187$ ）、WW 群と R 単剤群（中央値：未到達 vs 69.0 ヶ月、 $p = 0.554$ ）の間で統計的有意差は認められなかった。なお、WW 群において将来的な治療介入の必要性を予測する特異的な因子は同定されなかった。これらより、我々の結果は、WW が POAML、特に無症候性患者にとって受け入れ可能な治療選択肢であることを示している。

これらの結果から、現在、京都府立医科大学では眼結膜マルトリリンパ腫に対しては過剰治療を回避し、有症状時のみ切除、もしくは局所 RT による局所制御指向型治療の方針とする方針が確立している。

# Clinical impacts of severe thrombocytopenia in the first cycle of azacitidine monotherapy and cytogenetics in patients with myelodysplastic syndrome: The Kyoto Conditional Survival Scoring System

YU INOUE<sup>1\*</sup>, HARUYA OKAMOTO<sup>1\*</sup>, AKIHIRO MIYASHITA<sup>1\*</sup>, YUKA KAWAJI-KANAYAMA<sup>1\*</sup>, SHOTARO CHINEN<sup>1\*</sup>, TAKAHIRO FUJINO<sup>1\*</sup>, TAKU TSUKAMOTO<sup>1\*</sup>, YUJI SHIMURA<sup>1\*</sup>, SHINSUKE MIZUTANI<sup>1\*</sup>, HIROTO KANEKO<sup>2\*</sup>, SAEKO KUWAHARA-OTA<sup>3\*</sup>, SHIN-ICHI FUCHIDA<sup>3\*</sup>, DAICHI NISHIYAMA<sup>4\*</sup>, KOICHI HIRAKAWA<sup>4\*</sup>, HITOJI UCHIYAMA<sup>5\*</sup>, NOBUHIKO UOSHIMA<sup>6\*</sup>, ERI KAWATA<sup>7\*</sup> and JUNYA KURODA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566; <sup>2</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto 607-8086; <sup>3</sup>Department of Hematology, Japan Community Health Care Organization Kyoto Kuramaguchi Medical Center, Kyoto 603-8151; <sup>4</sup>Department of Hematology, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama, Kyoto 620-0056; <sup>5</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto 605-0981; <sup>6</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto 602-8031; <sup>7</sup>Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Osaka 570-8540, Japan

Received August 1, 2023; Accepted November 29, 2023

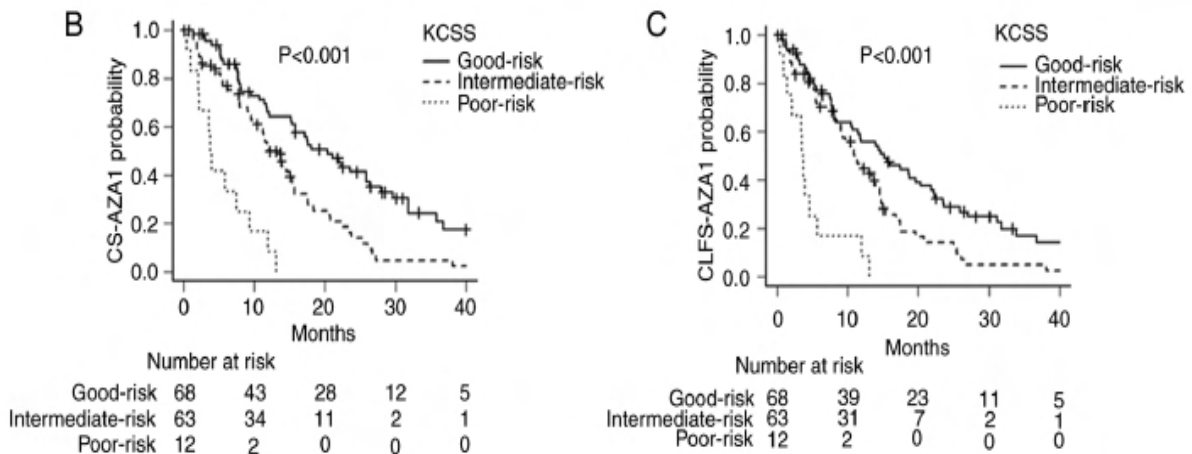
DOI: 10.3892/ol.2023.14193

**Abstract.** Azacitidine (AZA) has been one of the standard treatments for transplantation-ineligible patients with myelodysplastic syndrome (MDS); however, hematological toxicities frequently cause treatment interruption in the early phase of the therapy. The present study conducted a multicenter retrospective study to investigate the prognostic impacts of various factors, including factors included in the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) and severe cytopenia in the early phase of AZA monotherapy in 212 patients with MDS. Severe cytopenia was evaluated after the initiation of therapy by absolute neutrophil counts on the 29th day after AZA (ANC29) initiation, and red cell concentrates (RCC) and platelet concentrate (PC) transfusion units required within 28 days from the start of AZA, designated in the present study as RCC28 and PC28, respectively. The survival period was determined from the 29th day of AZA treatment to death from

any cause as the conditional survival period after the first cycle of AZA (CS-AZA1). Multivariate analysis demonstrated that severe thrombocytopenia defined by >30 units of PC28 and very poor risk cytogenetics according to IPSS-R were independent prognostic factors for CS-AZA1. The Kyoto Conditional Survival Scoring System was subsequently developed by incorporating severe thrombocytopenia defined by PC28 and very poor risk cytogenetics, which successfully stratified the risks of the patients in CS-AZA1. In conclusion, extreme PC transfusion dependency during the first cycle of AZA and very poor risk cytogenetics are important prognostic factors in AZA monotherapy for MDS.

## Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a bone marrow (BM)



## 要旨と意義

アザシチジン (AZA) は、造血幹細胞移植の適応とならない骨髄異形成症候群 (MDS) 患者に対する標準的治療の一つであるが、治療初期における血液学的毒性により、治療中断が頻繁に発生することが課題となっている。本研究は、この臨床的課題の意義について疑問を持った、実施当時大学院生であった井上祐により着想・企画・立案され、同じく大学院生であった岡本明也の指導のもとで解析が行われた。

本研究では、MDS 患者 212 名を対象に、修正国際予後スコアリングシステム (IPSS-R) に含まれる因子および AZA 単独療法初期における重度の細胞減少症が予後に与える影響を評価するため、KOTOSG 傘下の多施設共同による後ろ向き研究を実施した。重度の細胞減少症は、治療開始後 29 日目の絶対好中球数 (ANC29) ならびに AZA 開始後 28 日以内に実施された赤血球濃縮液 (RCC) および血小板濃縮液 (PC) の輸血単位数 (それぞれ RCC28 および PC28 と定義) に基づき評価された。生存期間は、AZA 治療開始 29 日目以降の死亡を指標とし、「初回サイクル後の条件付き生存期間 (CS-AZA1)」として定義された。多変量解析の結果、PC28 によって定義される重度の血小板減少症および IPSS-R による「非常に高リスク」に分類される細胞遺伝学的異常が、CS-AZA1 における独立した予後因子であることが示された。

これらの因子を組み合わせることで Kyoto Conditional Survival Scoring System が開発され、CS-AZA1 における有効なリスク層別化が可能となった。AZA 単独療法において、初回サイクル中の著しい PC 輸血依存性および非常に高リスクの細胞遺伝学的異常は重要な予後因子であることが明らかとなった、日常診療に即座に活用可能な重要な研究成果である。



# Prognostic model for relapsed/refractory transplant-ineligible diffuse large B-cell lymphoma utilizing the lymphocyte-to-monocyte ratio

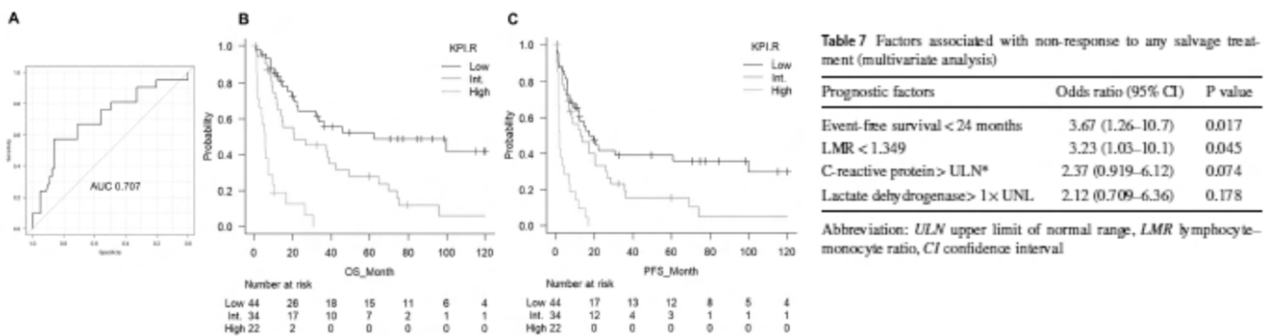
Daisuke Ide<sup>1</sup> · Takahiro Fujino<sup>1,2</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1,2</sup> · Aya Egashira<sup>3</sup> · Akihiro Miyashita<sup>1</sup> · Kentaro Mizuhara<sup>1</sup> · Reiko Isa<sup>1,3,4</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>1,2,3</sup> · Hiroto Kaneko<sup>2,4</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>3</sup> · Eri Kawata<sup>2,5</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>1,4</sup> · Yuji Shimura<sup>1,6</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

Received: 6 November 2023 / Revised: 29 February 2024 / Accepted: 6 March 2024 / Published online: 16 March 2024  
 © Japanese Society of Hematology 2024

## Abstract

We conducted a multi-institutional retrospective study in 100 transplant-ineligible (TI) patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that relapsed or progressed after first-line R-CHOP (or -like) therapy to develop a robust predictive model for TI relapsed/refractory (r/r) DLBCL, which has a heterogeneous but poor prognosis by currently available treatment modalities other than chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy or bispecific antibodies. The median age at relapse or progression was 76 years. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from the first progression were 11.5 months and 21.9 months, respectively. Multivariate analysis identified low lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), elevated high lactate dehydrogenase, and elevated C-reactive protein as independent predictors of OS. A predictive model based on these three factors, here designated as the Kyoto Prognostic Index for r/r DLBCL (KPI-R), successfully stratified their OS and PFS with statistical significance. In addition, event-free survival less than 24 months for R-CHOP and low LMR were identified as significant predictive factors for non-response in any sequence of salvage therapy. We concluded that LMR is a bonafide predictor of treatment response and prognosis in patients with TI r/r DLBCL, and may be helpful in treatment decision-making.

**Keywords** Diffuse large B-cell lymphoma · Relapse · Refractory · Lymphocyte-to-monocyte ratio · Prognostic model



**Fig. 2** Prognostic prediction in r/r DLBCL. **a** The receiver-operating characteristics (ROC) curve analysis for the determination of the cut-off point of lymphocyte/monocyte ratio (LMR). AUC: area under curve. **b** and **c** OS (**b**) and PFS (**c**) according to Kyoto Prognostic Index-Relapsed DLBCL (KPI-R)

**Table 5** The response to the initial and subsequent salvage therapy in r/r DLBCL according to KPI-R risk

	All patients (n = 92)	KPI-R					
		Low risk (n = 40)		Int risk (n = 34)		High risk (n = 18)	
	n (%)	n (%)	P (vs. Low/Int)	n (%)	P (vs. Low/Int)	n (%)	P (vs. Low/Int)
CR (%)							
by the first salvage therapy	39 (42.4)	22 (55.0)	–/–	13 (38.2)	0.506/–	4 (22.2)	0.075/1
by any line of salvage therapy	42 (45.7)	24 (60.0)	–/–	14 (41.2)	0.483/–	4 (22.2)	0.032/0.682
ORR (%)							
by the first salvage therapy	56 (60.9)	30 (75.0)	–/–	20 (58.8)	0.637/–	6 (33.3)	0.011/0.432
by any line of salvage therapy	57 (62.0)	31 (77.5)	–/–	20 (58.8)	0.390/–	6 (33.3)	<0.01/0.432

## 要旨と意義

2020年代に入り、本邦でもキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法や二重特異性抗体といった細胞免疫療法が導入され、再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) の治療成績は飛躍的に改善してきた。しかしながら、CAR-T 細胞療法の施行までにいかにして疾患をコントロールするか、あるいは二重特異性抗体導入までの治療戦略をどのように構築するかといった課題に対しては、再発・再燃時の予後予測が極めて重要な鍵を握る。

本研究では、この臨床的課題に対する解決策を模索するため、藤野貴大の立案・計画・指導のもと、井出大輔が主導して研究に取り組んだ。一次治療として R-CHOP (または同等の) 療法を受けた後に再発または進行した r/r DLBCL 患者 100 例を対象とした多施設共同の後ろ向き研究を実施した。

再発・進行時の年齢中央値は 76 歳であり、初回進行からの無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 11.5 ヶ月、全生存期間 (OS) 中央値は 21.9 ヶ月であった。多変量解析の結果、低リンパ球/単球比 (LMR)、血清 LDH 高値、ならびに進行時の CRP 上昇が OS における独立した予後因子として特定された。これら 3 因子を組み合わせた予測モデル—Kyoto Prognostic Index for r/r DLBCL (KPI-R)—は、OS および PFS を統計学的に有意に層別化することに成功した。さらに、R-CHOP 療法による無イベント生存期間が 24 ヶ月未満であること、および LMR の低値が、いかなる救済治療群においても奏効しにくいことの有意な予測因子であることが明らかとなった。これらの結果より、LMR は r/r DLBCL 患者における治療反応性および予後を高精度に予測する信頼性の高いバイオマーカーであり、治療戦略の決定において有用であると結論づけた。

現在、京都府立医科大学では、本研究で構築された KPI-R を活用しつつ、r/r DLBCL に対する個別化治療の設計、および CAR-T 細胞療法導入の最適なタイミングの検討を症例ごとに実施している。また、LMR の臨床的意義が確認されたことから、単球分画、リンパ球分画の更なる詳細な解析、抑制系骨髄系細胞誘導のメカニズム解明と制御戦略開発という次なる研究課題に発展している。



## Negative impact of immunoparesis in response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination of patients with multiple myeloma

Akio Onishi<sup>1</sup> · Yayoi Matsumura-Kimoto<sup>1,2</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Reiko Isa<sup>1</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Akihiro Miyashita<sup>1,3</sup> · Keita Okumura<sup>4</sup> · Daichi Nishiyama<sup>5</sup> · Koichi Hirakawa<sup>5</sup> · Kazuho Shimura<sup>6</sup> · Hiroto Kaneko<sup>6</sup> · Miki Kiyota<sup>7</sup> · Eri Kawata<sup>7</sup> · Ryoichi Takahashi<sup>8</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>9</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>9</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>3</sup> · Yoko Nukui<sup>10</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Tohru Inaba<sup>4,10</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> on behalf of Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators

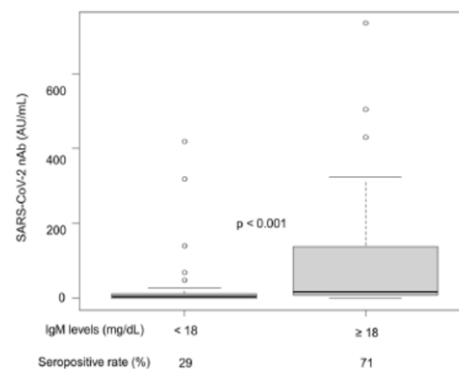
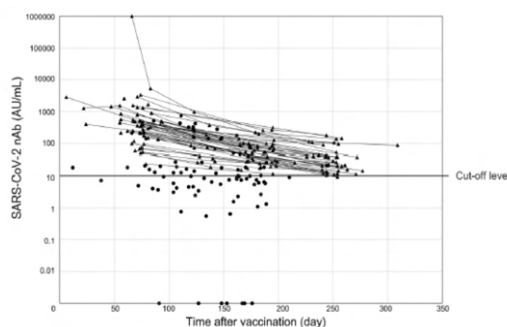
Received: 3 July 2023 / Revised: 31 October 2023 / Accepted: 13 November 2023 / Published online: 12 December 2023  
© Japanese Society of Hematology 2023

### Abstract

Multiple myeloma reduces cellular and humoral immunity. Optimal prediction of antibody response to anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine in patients with MM and related disorders is essential to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) during the SARS-CoV-2 pandemic. This study analyzed the humoral response to the anti-SARS-CoV-2 messenger ribonucleic acid (mRNA) vaccine and its associated factor in 83 patients from June to November 2021 at seven member institutions of the Kyoto Clinical Hematology Study Group. SARS-CoV-2 neutralizing antibody (nAb) was measured from 12 to 210 days. The result revealed that 40 (48.2%) patients with MM and 59 (100%) healthy controls became seropositive after vaccination. Receiver operating characteristic curve analysis identified serum immunoglobulin (Ig) M of > 18 mg/dL at vaccination as the optimal threshold level associated with seropositivity in the whole cohort. Moreover, the multivariate analysis identified serum IgM of > 18 mg/dL as the independent predictor for a favorable response. Serum IgA level was positively associated with vaccine response in a sub-cohort. Our findings indicate a significant association between immunoparesis and impaired humoral response against mRNA vaccination, including that against SARS-CoV-2, and that serum non-M-protein Ig levels can serve as surrogate biomarkers of nAb production ability.

**Keywords** COVID-19 · Vaccine · Multiple myeloma · M-protein · Prediction

**Fig. 1** Serum level of SARS-CoV-2 neutralizing antibody (nAb) and time from vaccination. The results of healthy volunteers and patients with MM and related diseases are indicated as triangles and circles, respectively. If applicable, the sequential results of each healthy volunteer are connected by linear lines



## 要旨と意義

多発性骨髄腫（MM）は細胞性および液性免疫の両方を低下させる疾患であり、SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）パンデミック下において、MM および関連疾患を有する患者に対する COVID-19 予防のためには、SARS-CoV-2 ワクチンに対する抗体応答を的確に予測することが極めて重要である。本研究の立案は黒田純也が、実施・解析は大西朗生が担当した。また、分子病態感染制御・検査医学 稲葉亨病院教授の多大なご協力をいただいた。

本研究では、KOTOSG 7 施設において、2021 年 6 月から 11 月の期間に MM 患者および関連疾患の患者 83 名を対象に、SARS-CoV-2 メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチン接種後の液性免疫応答およびその関連因子を解析した。中和抗体 (nAb) 価を、ワクチン接種後 12 日から 210 日にかけて測定した結果、MM 患者では 40 名 (48.2%) が、対照群 (健康成人) では全例 (100%) がワクチン接種後に抗体陽性を示した。ROC 解析により、接種時の血清 IgM 値が 18 mg/dL を超えることが、抗体陽性化と最も強く関連するカットオフ値として同定された。さらに、多変量解析においても、血清 IgM 値 > 18 mg/dL が良好な免疫応答を示す独立した予測因子であることが示された。サブグループ解析では、血清 IgA 値も抗体応答と有意に正の相関を示した。以上の結果から、免疫抑制状態 (immunoparesis) が mRNA ワクチンに対する液性免疫応答の低下と強く関連していることが示唆され、特に血清中の M タンパクを除く免疫グロブリン値が中和抗体産生能の代替バイオマーカーとして有用である可能性が示された研究となった。



# The real-world efficacy and safety of frontline therapy of obinutuzumab plus bendamustine for untreated high-tumor-burden follicular lymphoma

Hiroaki Nagata<sup>1</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>2</sup> · Ryoichi Takahashi<sup>3</sup> · Akira Okano<sup>3</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>2</sup> · Eri Kawata<sup>4,5</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>5</sup> · Hiroto Kaneko<sup>6</sup> · Shin-ichi Fuchida<sup>7</sup> · Daichi Nishiyama<sup>8</sup> · Mitsushige Nakao<sup>9</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

Received: 24 November 2024 / Accepted: 1 January 2025  
 © The Author(s) under exclusive licence to Japan Society of Clinical Oncology 2025

## Abstract

**Background** While R-CHOP has been one of the standard therapies for untreated high-tumor-burden (HTB) follicular lymphoma (FL) for over 2 decades, obinutuzumab plus bendamustine (OB) is also currently regarded as the standard of care since its approval in 2018 in Japan; however, the long-term efficacy and safety of OB in the daily clinical practice has not been thoroughly evaluated.

**Methods** We conducted a multicenter retrospective study for the clinical outcome of 53 patients with HTB FL treated by OB as the frontline therapy between 2018 and 2021 in the Kyoto Hematology Clinical Study Group (KOTOSG). All patients had at least 2-year follow-up period.

**Results** The median age was 67, and 60.4% were classified as high risk according to the Follicular Lymphoma International Prognostic Index. The overall and complete response rates after induction therapy with OB were 98% and 83%, respectively. With a median follow-up of 38.5 months, the 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 77.3% and 91.2%, respectively. Grade 3–4 hematological adverse events (AEs) were common, including neutropenia (58.5%) and lymphopenia (98.1%). Non-hematological AEs included infections, such as lung infections, coronavirus disease 2019, and sepsis, with two cases (3.8%) being fatal. Finally, propensity score-matched analysis showed no significant difference in PFS between 46 FL patients treated by the frontline OB and 46 FL patients treated by R-CHOP between 2001 and 2019 in KOTOSG.

**Conclusion** This study highlighted the need for careful treatment selection based on patient background and disease condition in real-world practice with more elderly patients.

**Keywords** Follicular lymphoma · Bendamustine · Rituximab · Obinutuzumab · Real-world data

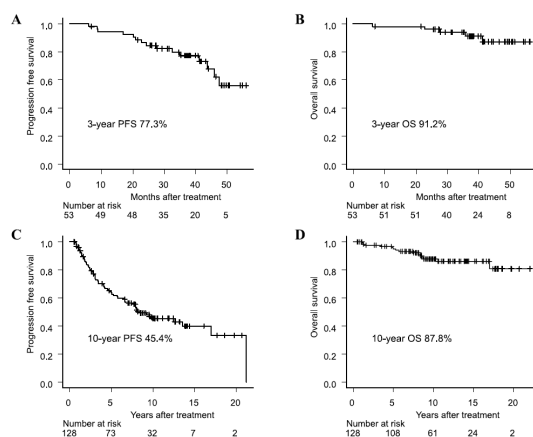


Fig. 1 Progression-free survival and overall survival of patients treated with frontline obinutuzumab plus bendamustine (OB) therapy (A and B), and with frontline R-CHOP therapy (C and D)

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Age > 60	0.65 (0.21–2.05)	0.462		
ECOG PS ≥ 2	4.67 (1.48–14.7)	0.009	11.19 (1.35–92.72)	0.025
Grade 3a	1.44 (0.47–4.35)	0.523		
Stage III–IV	2.92 (0.38–22.32)	0.302		
FLIPI high	2.39 (0.75–7.63)	0.14		
FLIPI2 high	3.43 (1.08–10.88)	0.037	1.05 (0.24–4.66)	0.946
Extranodal involvement	2.44 (0.69–8.65)	0.169		
Bone marrow involvement	7.64 (2.00–29.11)	0.003	12.34 (1.66–91.83)	0.014
B symptoms	3.69 (1.01–13.47)	0.049	0.93 (0.18–4.72)	0.926
LDH > ULN	1.14 (0.41–3.21)	0.800		
β2M > ULN	1.18 (0.32–4.31)	0.800		
Light chain type λ	3.62 (1.11–11.83)	0.033	2.53 (0.70–9.07)	0.156
Maintenance	0.55 (0.18–1.66)	0.286		

ECOG PS Eastern Clinical Oncology Group Performance status, FLIPI follicular lymphoma international prognostic index, LDH lactate dehydrogenase, ULN upper limit of normal, β2M β2 microglobulin

## 要旨と意義

未治療の高腫瘍量（HTB）濾胞性リンパ腫（FL）に対しては、20年以上にわたり R-CHOP 療法が標準治療の一つとされてきた。2018年にオビヌツズマブ+ベンダムスチン（OB）療法が日本で承認されて以降は、これも標準治療として広く用いられるようになってきている。ただし、本邦での日常診療における OB 療法の長期的な有効性や安全性については情報が十分でない。そこで、本研究では、KOTOSG において、2018年から2021年の間に初回治療として OB 療法を受けた HTB FL 患者 53 例を対象に、全例で追跡期間は 2 年以上をとるよう観察期間を取り、多施設共同の後ろ向き研究を行った。研究の立案・計画は黒田純也、古林勉、栗山幸大が、解析は長田浩明が担当した。

年齢中央値は 67 歳で、濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）による分類では 60.4%が高リスク群だった。OB 療法による導入治療後の全奏効率は 98%、完全奏効率は 83%。追跡期間中央値は 38.5 ヶ月で、3 年無増悪生存率（PFS）は 77.3%、全生存率（OS）は 91.2%であった。有害事象としては、グレード 3~4 の血液学的毒性が多く、好中球減少症（58.5%）、リンパ球減少症（98.1%）が目立った。非血液学的有害事象としては肺感染症、COVID-19、敗血症などの感染症があり、2 例（3.8%）が致命的経過をたどった。

傾向スコアマッチ解析では、2001年から2019年の間に KOTOSG で初回治療として OB 療法を受けた FL 患者 46 例と、R-CHOP 療法を受けた FL 患者 46 例を比較したところ、PFS に有意な差はなかった。

本研究は、高齢患者の多い実臨床において、患者の背景や病態に応じた慎重な治療選択の重要性を浮き彫りにした。

ORIGINAL ARTICLE



# Real-world data of polatuzumab vedotin with bendamustine and rituximab for Japanese relapsed and refractory DLBCL: a multicenter retrospective study

Takahiro Fujino<sup>a</sup>, Haruya Okamoto<sup>a</sup>, Daichi Nishiyama<sup>b</sup>, Hiroki Hayata<sup>b</sup>, Nana Sasaki<sup>c</sup>, Tsutomu Kobayashi<sup>d</sup>, Chika Maekura<sup>a,e</sup>, Saeko Kuwahara-Ota<sup>f</sup>, Tomoko Takimoto-Shimomura<sup>g</sup>, Kazuho Shimura<sup>h</sup>, Yuka Kawaji-Kanayama<sup>a</sup>, Yu Inoue<sup>a</sup>, Shotaro Chinen<sup>a</sup>, Reiko Isa<sup>a,h</sup>, Taku Tsukamoto<sup>a</sup>, Shinsuke Mizutani<sup>a</sup>, Yuji Shimura<sup>a,i</sup>, Hiroto Kaneko<sup>h</sup>, Mitsushige Nakao<sup>g</sup>, Shinichi Fuchida<sup>f</sup>, Ryoichi Takahashi<sup>e</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>d</sup>, Nobuhiko Uoshima<sup>c</sup>, Junya Kuroda<sup>a</sup> and Kyoto Clinical Hematology Study Group

<sup>a</sup>Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Hematology, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama, Japan; <sup>c</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan; <sup>d</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan; <sup>e</sup>Department of Hematology, Omihachiman Community Medical Center, Omihachiman, Japan; <sup>f</sup>Department of Hematology, JCHO Kyoto Kuramaguchi Medical Center, Kyoto, Japan; <sup>g</sup>Department of Hematology, Otsu City Hospital, Otsu, Japan; <sup>h</sup>Department of Hematology, Aiseikai Yamashina Hospital, Kyoto, Japan; <sup>i</sup>Department of Blood Transfusion, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

**ABSTRACT**

This study retrospectively aimed to assess the real-world efficacy and safety of polatuzumab vedotin with bendamustine and rituximab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, analyzing 72 patients within the Kyoto Hematology Clinical Study Group. The median age was 77, with one-third of the participants over 80 and half having previously received three or more lines of treatment. The overall response rate was 73.6%, including 45.8% complete response. The median progression-free survival (PFS) was 7.6 months. Poor performance status, elevated lactate dehydrogenase, and disease progression within six months of the last treatment were associated with PFS and overall survival, but age over 80 and non-germinal center B-cell-like features were not. Lymphocytopenia (Grade 3-4, 82%) is prominent toxicity, and only 36% of patients completed six cycles, even though 60% required a dose reduction. While practical, our study emphasizes that Pola-BR necessitates careful toxicity management, particularly for elderly patients.

**ARTICLE HISTORY**

Received 1 November 2024  
 Revised 21 February 2025  
 Accepted 18 March 2025

**KEYWORDS**

Diffuse large B cell lymphoma; relapse; refractory; polatuzumab vedotin; bendamustine

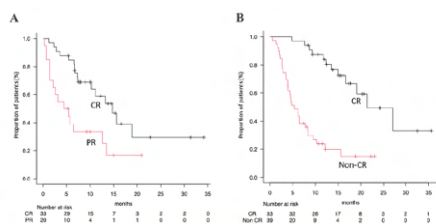


Figure 2. (A) Duration of response stratified by the response (CR vs. PR) in 53 patients and (B) Overall survival stratified by the response (CR vs. non-CR) in 72 patients for Pola-BR. PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; CR: complete response

**Table 2.** Subgroup analyses for factors affecting PFS in patients with relapsed or refractory DLBCL treated by Pola-BR.

Factor	n	Median PFS months (95% CI)	Univariate		Multivariate	
			HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Gender						
male	45	8.7 (4.9–12.4)	1.03 (0.58–1.84)	.92	–	–
female	27	6.7 (2.1–13.0)	–	–	–	–
Age						
<80	48	7.8 (4.0–10.6)	–	.94	–	–
≥80	24	7.2 (2.1–19.1)	0.98 (0.54–1.76)	–	–	–
B symptom						
NO	59	9.3 (6.9–16.7)	–	<.01	–	.35
YES	13	3.5 (1.1–3.9)	2.60 (1.30–5.22)	–	1.43 (0.67–3.06)	–
ECOG PS						
0, 1	53	10.3 (7.6–16.8)	–	<.01	–	<.01
≥2	19	3.5 (1.4–6.6)	2.80 (1.55–5.05)	–	3.20 (1.70–5.99)	–
Extranodal lesion						
NO	22	7.4 (2.0–16.7)	–	.63	–	–
YES	50	8.7 (4.9–13.0)	0.86 (0.47–1.58)	–	–	–
Clinical stage						
1, 2	18	7.9 (1.9–NA)	–	.54	–	–
≥3	54	7.2 (4.0–11.9)	1.23 (0.63–2.42)	–	–	–
IPI ≥ high int.						
NO	23	10.3 (7.6–NA)	–	.1	–	–
YES	49	6.4 (3.5–8.8)	1.70 (0.90–3.20)	–	–	–
LDH						
<ULN × 1	24	16.7 (7.6–NA)	–	<.05	–	<.05
>ULN × 1	48	5.4 (2.9–8.2)	2.23 (1.18–4.22)	–	2.13 (1.12–4.05)	–
Subtype of DLBCL						
de novo	58	7.4 (4.0–10.6)	–	.78	–	–
transformed	10	7.0 (0.5–NA)	1.12 (0.50–2.50)	–	–	–
Lines of prior therapy						
1, 2	37	8.1 (4.9–16.7)	–	.38	–	–
≥3	35	7.2 (3.5–10.6)	1.29 (0.74–2.24)	–	–	–
Refractory to the last therapy						
NO	44	11.9 (7.6–20.0)	–	<.05	–	.22
YES	28	2.9 (1.6–4.9)	2.38 (1.36–4.18)	–	1.64 (0.75–3.60)	–
Time to progression from the last therapy						
≥6 months	26	12.4 (7.6–20.0)	–	<.05	–	<.01
<6 months	46	4.9 (2.0–9.3)	1.82 (1.01–3.31)	–	2.36 (1.26–4.42)	–
Previous use of bendamustine						
NO	63	7.6 (4.0–12.4)	–	.76	–	–
YES	9	8.1 (1.8–NA)	0.88 (0.37–2.06)	–	–	–
Cell-of-Origin						
GCB	31	8.7 (4.9–16.7)	–	.56	–	–
Non-GCB	35	6.9 (3.5–9.3)	1.19 (0.67–2.11)	–	–	–

Pola-BR: polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; GCB: germinal center B-cell-like; LDH: lactate dehydrogenase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: International Prognostic Index; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

## 要旨と意義

本研究では、再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (r/r DLBCL) に対するポラツズマブ・ベドチン + ベンダムスチン + リツキシマブ併用療法 (Pola-BR) の実臨床における有効性と安全性を検証することを目的とし、KOTOSG 参加施設で治療を受けた 72 例を対象にレトロスペクティブ解析を行った。研究の立案・計画・解析は藤野貴大が担当した。

年齢中央値は 77 歳で、対象の 3 分の 1 が 80 歳以上、高齢かつ多治療歴 (半数が 3 ライン以上の治療歴) という背景を持っていた。奏効率は全体で 73.6%、うち完全奏効は 45.8% に達した。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 7.6 ヶ月。パフォーマンスステータスの不良、LDH 高値、直近治療から 6 ヶ月以内の再発は、PFS および全生存 (OS) の低下と有意に関連していた。一方、年齢 80 歳以上や非胚中心 B 細胞様 (non-GCB) であることは、予後と明確な関連を示さなかった。毒性としては、グレード 3~4 のリンパ球減少 (82%) が際立って多く、60% の症例で薬剤の減量が必要となったが、6 サイクルの治療を完遂できたのは全体の 36% にとどまった。

本研究は、Pola-BR が一定の治療効果を有する一方で、高齢かつ脆弱な患者においては慎重な毒性管理が不可欠であることを示唆している。



# KOTOSG 総説

## 総説

## 京都血液臨床研究グループ (KOTOSG) による 15 年間の臨床研究に基づく びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の診療課題と展望

河田 英里<sup>1,2</sup>, 藤野 貴大<sup>3</sup>, 古林 勉<sup>4</sup>, 岡本 明也<sup>3</sup>,  
塚本 拓<sup>3</sup>, 水谷 信介<sup>3</sup>, 志村 勇司<sup>3</sup>, 西山 大地<sup>5</sup>,  
上辻 由里<sup>1,2</sup>, 淵田 真一<sup>6</sup>, 中尾 光成<sup>7</sup>, 高橋 良一<sup>8</sup>,  
兼子 裕人<sup>9</sup>, 内山人 二<sup>4</sup>, 平川 浩一<sup>5</sup>, 魚嶋 伸彦<sup>2</sup>,  
黒田 純也<sup>3</sup>

多施設共同臨床研究グループである京都血液臨床研究グループ (KOTOSG) が、2010 年以來、継続してきた日常診療に基づく臨床研究は、地域での実診療における患者の特徴、治療成績、有害事象、施設間較差を明らかにすることで、地域医療全般の水準向上と均てん化、さらには臨床・基礎研究の両者へ次なる課題に大きく寄与してきた。なかでも最も多く研究されたのは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である。高度治療抵抗性症例を高い確度で抽出可能な予後予測モデルを開発し、予後不良症例の細胞遺伝学的・臨床病理学的特徴を明らかにする一方、治療成功後の二次がんの実態など、様々な課題を浮き彫りにしてきた。本論文では KOTOSG での DLBCL に関する臨床研究の成果について、過去の本邦での DLBCL 臨床研究と対比しながら振り返り、今後の発展への礎にしたい。(臨床血液 66 (3) : 153~164, 2025)

Table 3 Next research topics for DLBCL suggested by KOTOSG studies

Topic	Research strategy
Clinical research	
Efficacy and safety of dose-intensified immunochemotherapy and immune-cell therapy in comparison with standard immunochemotherapy in KPI-defined high-risk patients with DLBCL	A prospective, randomized, interventional study is ideal, but an observational study is also available.
Re-confirmation of the utilities of the conventional prognostic indices, i.e., the IPI, the R-IPI, and the NCCN-IPI, and the KPI, or, otherwise, the need for the development of new prognostic index in the setting of a new standard therapy of Pola-R-CHP for DLBCL	Prospective interventional/observational and retrospective real-world observational studies are available.
Further longer observation of the survival period of DLBCL to identify the long-period favorable and unfavorable prognostic factors	Prospective interventional/observational and retrospective real-world observational studies are available.
Identification of prognostic determinant for the outcome by immune cell therapy in r/r DLBCL	A prospective observational study is ideal.
Investigation whether <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography can replace BM biopsy	An observational study is helpful.
The prognostic index for DLBCL may be necessary by age group	Prospective interventional/observational and retrospective real-world observational studies are available.
Prediction of the antibody production by vaccination and survival in patients treated by B-cell depleting therapy	Prospective observational study
Basic and translational research	
Development of the strategy for therapeutic gene introduction of <i>CDKN2A/2B</i> by gene editing technique to overcome therapeutic resistance of <i>CDKN2A/2B</i> -deficient DLBCL	Experimental and preclinical study is the first step.
Identification of the molecular basis of chromosomal and genetic instabilities for the discovery of a strategy to prevent the clonal evolution of lymphoma cells in DLBCL	Experimental and preclinical study is the first step.
Identification of the precise features of T cell and monocyte profiles for the development of an accurate biomarker and a therapeutic strategy to manipulate immune surveillance status in cell immune therapy	Clinical observational study and experimental and preclinical study are desired.
Investigation of genetic background associated with the predisposition for multiple primary malignancies, including MLs	Clinical observation and genetic study are needed.

# KOTOSG 症例報告

教室の若手医師は、大学院入学を前に、関連施設において指導医のもと、専攻医等の立場で診療に従事し、貴重な診療の経験は学会等で報告することもしばしばである。そうした経験を英文症例報告として纏め、論文化することは医学への貢献と同時に、臨床医としての成長に大きな教育的価値があり、教室は強く奨励している。



研究室入口 “PARKING FOR HEMATOLOGIST ONLY”

## Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with myelodysplastic syndrome

Nana Sasaki · Junya Kuroda · Eri Kawata ·  
Teruaki Akaogi · Miki Kiyota · Yutaka Kobayashi ·  
Masafumi Taniwaki

Received: 26 August 2008 / Revised: 10 September 2008 / Accepted: 19 September 2008 / Published online: 23 October 2008  
© The Japanese Society of Hematology 2008

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), a life-threatening disseminated thrombotic microangiopathy (TMA) syndrome, is characterized by bicytopenias with thrombocytopenia and hemolytic anemia (HA) with schistocytes, neurological disturbances, acute renal failure, and pyrexia. It has an incidence of 2–7 per million person per year with a peak incidence between the ages of 30 and 40 [1, 2]. Myelodysplastic syndrome (MDS) is also characterized by multilineage cytopenias due to ineffective hematopoiesis, and predominantly affects the elderly with a peak incidence between the ages of 60 and 75. Compared with other disorders, such as aplastic anemia, phenomena secondary to leukemias, autoimmune disorders, such as systemic lupus erythematosus or Evans syndrome, viral infection, or adverse drug effects, both MDS and TTP are less common as causatives for multilineage cytopenias in young patients. This report describes a rare case of MDS associated with TTP in a young female presented with multilineage cytopenias.

(neutrophils 47%, lymphocytes 44%, abnormal cells 0%), red blood cells at  $2.21 \times 10^{12}/L$  ( $3.62\text{--}4.99 \times 10^{12}$ ), hemoglobin at 7.3 g/dL (11.7–15.1) and platelet count of  $20.0 \times 10^9/L$  ( $160\text{--}327 \times 10^9$ ). Blood examination also demonstrated the presence of HA, shown by elevated serum levels of total bilirubin 2.2 mg/dL (0.2–1.0), and lactate dehydrogenase 453 IU/L (114–243), serum haptoglobin reduced to below detectable levels and the presence of schistocytes. Serum vitamin B<sub>12</sub> and folic acid were normal, 384 ng/L (180–914) and 3.9 µg/L (>3.1), respectively. Coombs test, Ham test, and the cell surface expression of glycosyl phosphatidyl-inositol-anchored proteins were all negative. Other examinations showed no evidence of autoimmune disorders. Bone marrow (BM) examination revealed hypercellular marrow with  $300 \times 10^9/L$  BM nucleated cell counts, and multilineage dysplasia, such as pseudo-Pelger neutrophils or micromegakaryocytes, but with no abnormal increase of myeloblasts at 1.6% of all BM nucleated cells (Fig. 1).

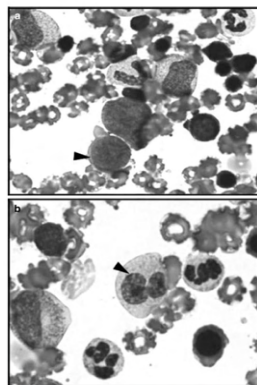
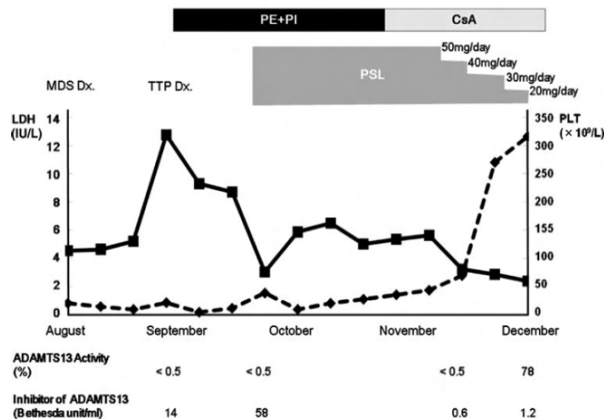


Fig. 1 Bone marrow aspiration on admission. a Micro-megakaryocyte (arrow head), b Pseudo-Pelger-Huet neutrophil (arrow head)



骨髓異形成症候群に血栓性血小板減少性紫斑病を合併した稀有症例について、京都第二赤十字病院にて小林裕の指導のもとで診療にあたった佐々木奈々が報告。若手血液内科医師の教育の一環として教室と関連施設が協力のもとで行った症例報告の第一報であり、以後、同体制での教育活動が継続される最初のきっかけとなった。

## Renal vein lymphoma embolism in non-Hodgkin lymphoma

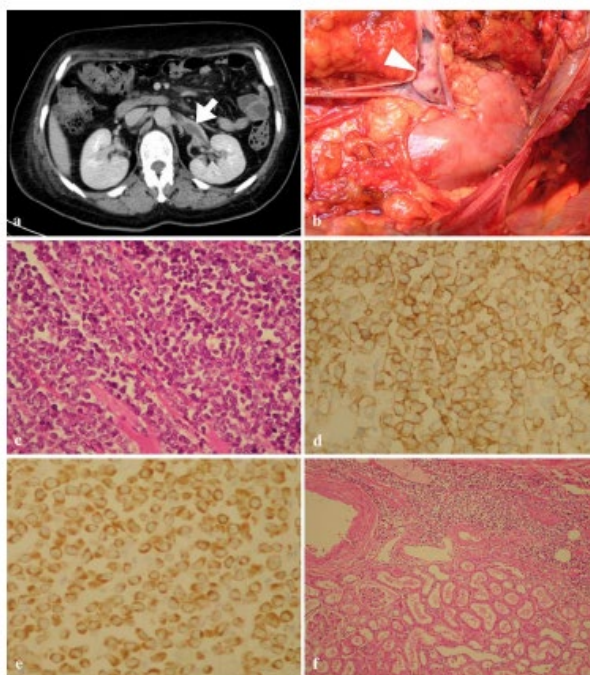
Mio Yamamoto · Junya Kuroda ·  
Tsutomu Kobayashi · Nobuhiko Uoshima ·  
Masafumi Taniwaki

Received: 24 September 2008 / Revised: 23 October 2008 / Accepted: 4 November 2008 / Published online: 28 November 2008  
© The Japanese Society of Hematology 2008

This report is, to the best of our knowledge, the first description of a case of non-Hodgkin lymphoma (NHL) which was accompanied by a renal vein lymphoma embolism. A 49-year-old female was admitted to our hospital complaining of a right axillary tumor 10 cm in diameter. Biopsy disclosed that the tumor was diffusely infiltrated by abnormal immunoblastic lymphocytes, which were positive for LCA, L26, CD10 and CD79a, but negative for UCHL-1, CD3, CD5, and Ki-1. Serum levels of lactate dehydrogenase 823 IU/L (normal range 110–220) and soluble interleukin-2 receptor 6,600 U/mL (220–530)

CHOP therapy, after which the patient died of systemic disease dissemination. Autopsy was performed in accordance with the guidelines of Matsushita Memorial Hospital and with the informed consent of the patient's family. Macroscopically, multiple nodular lesions were identified in the right infra-axillary lesion, para-aortic lesion, stomach, uterus, right ovary, skin, pleura and mesenterium. Microscopic examination showed that nodules were uniformly infiltrated by lymphoma cells which were positive for LCA, L26, CD10, CD79a and Bcl-2. Approximately 30% of the lymphoma cells were also positive for MIB-1.

**Fig. 1** **a** Enhanced CT shows a low density lesion in the left renal vein (*arrow*). **b** Autopsy shows the tumor embolus partially covered by thrombus in the left renal vein at the hilum of the left kidney (*arrow head*). Microscopic view of the embolus stained by hematoxylin-eosin (H&E) discloses that the embolus was consisted of lymphoma cells (*e*), and the lymphoma cells in the embolus were positive for L26 (*d*) and Bcl-2 (*e*). **f** Microscopic view of lymphoma involvement of left kidney stained by H&E

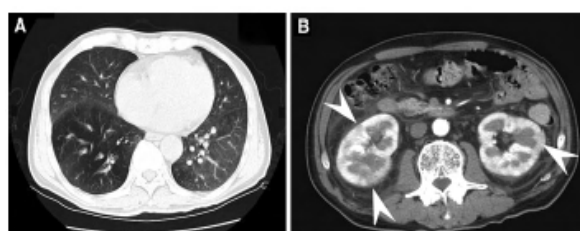


腎静脈に巨大な腫瘍塞栓を形成した悪性リンパ腫の剖検症例。松下記念病院にて魚嶋伸彦の指導のもと山本（現 杉谷）未央が診療にあたり、論文化。リンパ腫として希少なイベントであるが、剖検により病態が明らかになった教訓的な経験といえる。

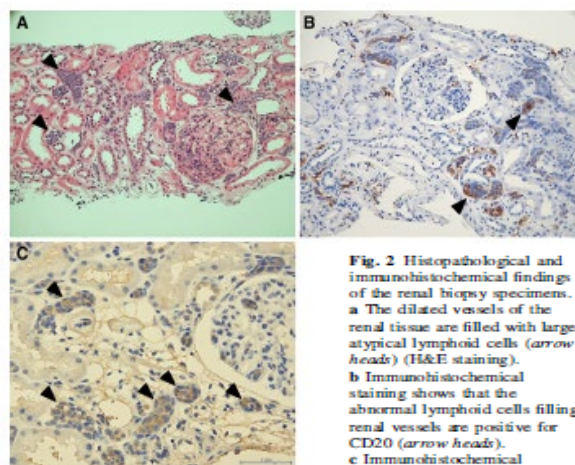
## Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation

Yoshiaki Chinen · Mitsushige Nakao ·  
Mio Sugitani-Yamamoto · Miki Kiyota ·  
Shigeo Horiike · Junya Kuroda · Masafumi Taniwaki

**Abstract** Intravascular B-cell lymphoma (IVLBCL) is a rare subtype of extranodal diffuse large B-cell lymphoma, which is characterized by the growth of lymphoma cells within blood vessel lumina without nodular lesions, and which predominantly affects elderly patients. IVLBCL is characterized by B-symptoms and a variety of systemic symptoms due to focal obstruction of blood flow, but may be difficult to diagnose due to its peculiar intravascular localization and the lack of nodular lesions. While hypercalcemia is one of the complications of various types of cancerous diseases, it has rarely been reported as the first presentation of IVLBCL. In this report, we present the case of a 71-year-old male with IVLBCL who showed hypercalcemia accompanied by elevation of serum parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) as the initial presentation. Interestingly, immunohistochemical staining revealed that the intravascular lymphoma cells expressed high levels of PTHrP. Six courses of immunochemotherapy, consisting of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP), and two courses of high-dose methotrexate induced complete remission (CR) and retained CR for 4 months. We also reviewed other IVBCL cases in which hypercalcemia was the initial presentation. We suggest that IVLBCL, although rare, should be considered as a possible causative in hypercalcemia of unknown underlying disease.



**Fig. 1** Contrast-enhanced CT scan of the lung (a) and abdomen (b). Scattered area of ground-glass attenuation and intralobular reticular opacities in the lung (a) and slight enlargement of both kidneys with inhomogeneous opacity in the cortex (arrows) (b) were identified



**Fig. 2** Histopathological and immunohistochemical findings of the renal biopsy specimens. a The dilated vessels of the renal tissue are filled with large, atypical lymphoid cells (arrow heads) (H&E staining). b Immunohistochemical staining shows that the abnormal lymphoid cells filling renal vessels are positive for CD20 (arrow heads). c Immunohistochemical staining shows that the abnormal lymphoid cells filling renal vessels are positive for PTH-rP (arrow heads) in immunohistochemical staining using anti-PTH-rP antibody (N-19) (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA)

原因不明の高カルシウム血症の基礎疾患が血管内リンパ腫であり、かつ、血管内に充満するリンパ腫細胞における PTHrP の発現を免疫組織化学染色で証明しえた稀有症例。大津市民病院にて中尾光成の指導のもと、診療にあたった知念良顕が論文化。

## Toxic epidermal necrolysis in adult T cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab

Kazuna Tanba<sup>1,2</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>2</sup> · Hitoshi Uchiyama<sup>2,3</sup> · Eri Kawata<sup>2</sup> · Reiko Isa<sup>2</sup> · Junko Yamaguchi<sup>2</sup> · Yasuhiko Tsutsumi<sup>2</sup> · Teruaki Akaogi<sup>2</sup> · Yutaka Kobayashi<sup>2</sup> · Kanade Katsura<sup>4</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup> · Masafumi Taniguchi<sup>1</sup>

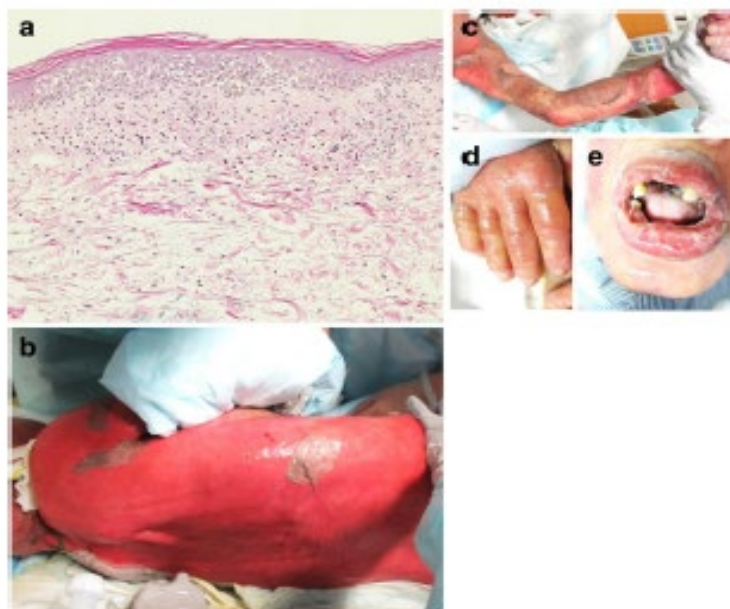
Received: 15 December 2015 / Accepted: 3 January 2016 / Published online: 11 January 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Dear Editor,

Herein, we report a case of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) accompanied by toxic epidermal necrolysis (TEN) due to mogamulizumab, a monoclonal antibody targeting the CC chemokine receptor 4. A 74-year-old female with lymphoma-type ATLL was initially treated with CHOP therapy; however, the disease progressed after four cycles of CHOP. She then underwent salvage combinatory chemotherapy with vindesine, etoposide, carboplatin, prednisolone (PSL) (VECP) in combination with a single-dose administration of mogamulizumab (1 mg/kg/cycle) on the first day of each cycle. The initial dose of mogamulizumab was safely administered with no adverse events (AEs), along with conventional methyl-PSL 40 mg, acetaminophen, and dexchlorpheniramine maleate. Thereafter, mogamulizumab

Stevens-Johnson syndrome (Fig. 1a) [1]. Despite the temporal improvement by topical steroid and oral antihistamine, the patient then reported blisters on her soles and oral mucosal erosions on day 10. Then, the dermatitis composed of erythemas, plaques, vesicles, and blisters expanded systemically over 50 % of the body (Fig. 1b, c); the lips and all fingers became swollen (Fig. 1d, e); and her conjunctiva became erosive. We diagnosed her as having TEN due to mogamulizumab treatment and initiated corticosteroid pulse therapy with methyl-PSL 1 g/day from day 11. While the TEN-associated symptoms did not resolve with methyl-PSL pulse therapy alone, the addition of intravenous immunoglobulin (IVIg) led to the improvement of TEN and re-epithelialization was observed after 2 weeks. Although mogamulizumab-incorporated immunochemotherapy in-

**Fig. 1** Histopathological and gross appearance of TEN in the present case. **a** The skin biopsy specimen showed pathologic changes that were consistent with erythema multiforme, including marked liquefactive degeneration in the epidermal-dermal junction, exocytosis of lymphocytes, epidermal spongiosis, lymphocyte infiltration, mild edema, and presence of extravascular red blood cells in the superficial dermis. **b** The erythemas and epidermolysis expanded on the back. **c** Erythemas with plaques, vesicles, and blisters on the left arm. **d** Blisters on the fingers. **e** Blister and erosion on the lips and oral mucosa



京都第二赤十字病院におけるモガムリズマブによる中毒性表皮壊死症の治療経験を丹波和奈が報告。診療指導は魚嶋伸彦。教訓的な症例報告である。

# Acute myocardial infarction as the initial thrombotic event of thrombotic thrombocytopenic purpura

Tomoko Takimoto<sup>a</sup>, Mitsushige Nakao<sup>b</sup>, Takuya Nakajo<sup>c</sup>, Yoshiaki Chinen<sup>a</sup>, Junya Kuroda<sup>a</sup> and Masafumi Taniwaki<sup>a</sup>

Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is characterized by the coemergence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and thrombosis-mediated ischemic injuries of various organs, such as the central nervous system and kidneys. Acute myocardial infarction (AMI) has also occasionally been reported as a complication with TTP as the secondary thrombotic event; however, its emergence as the initial thrombotic event in TTP is extremely rare. This report describes an 80-year-old male patient with acquired TTP, who was affected by AMI without any clinically apparent damage to other organs or abnormal laboratory findings that would be suggestive of TTP at the first presentation. Although AMI was successfully treated by percutaneous coronary intervention (PCI), the patient developed marked thrombocytopenia with acute kidney injury and hemolytic anemia 5 days after PCI. The patient was diagnosed as having acquired TTP based on decreased ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) below the level of detection and the presence of the inhibitor against ADAMTS13, and eventually died of multiorgan failure due to TTP despite undergoing repeated plasma exchanges and immunosuppressive therapies,

including corticosteroid and rituximab. Although caution is often paid to therapy-related thrombocytopenia or renal damage after PCI, that is, those caused by antiplatelet drugs, heparin, or contrast agents, our report alerts us to the presence of TTP as an extremely rare, but underlying cause for AMI that could be subclinical at the initial presentation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26:000–000 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

*Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2016, 26: 948–951

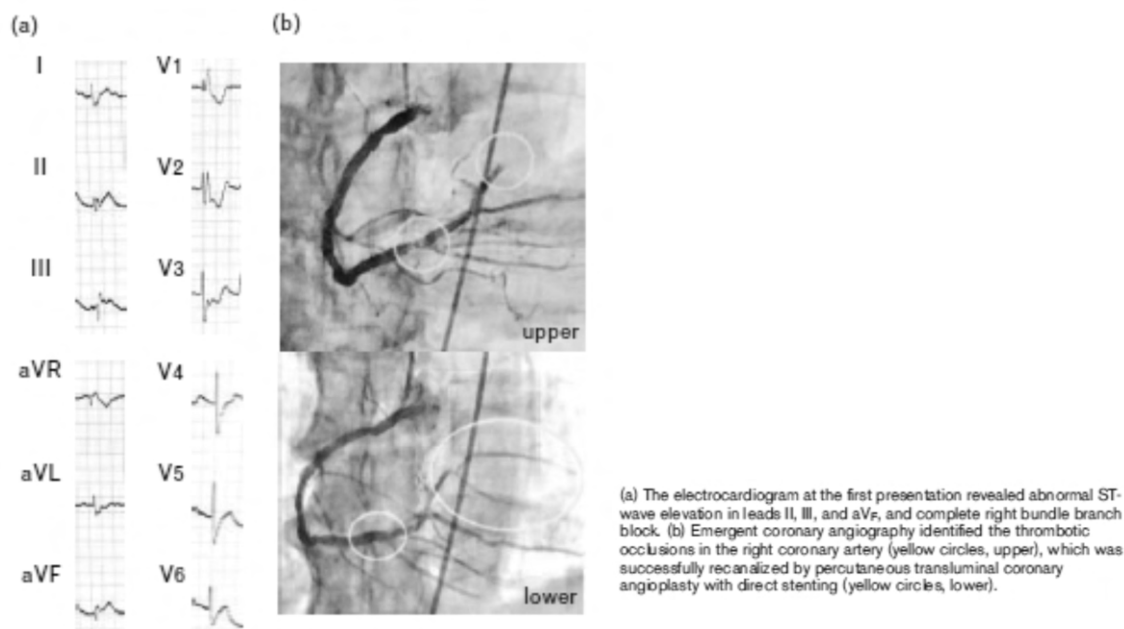
**Keywords:** acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, acute myocardial infarction, ADAMTS13

<sup>a</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, <sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Otsu Municipal Hospital and <sup>c</sup>Department of Cardiology, Otsu Municipal Hospital, Shiga, Japan

Correspondence to Junya Kuroda, MD, PhD, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan  
Tel: +81 752515740; fax: +81 752515743; e-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

Received 2 September 2015 Revised 12 November 2015  
Accepted 14 November 2015

**Fig. 1**



急性心筋梗塞として救急搬送された症例の基礎疾患が血栓性血小板減少性紫斑病であった教訓的な一例。大津市民病院で中尾光成の指導のもと診療にあたった滝本（現 下村）とも子が報告。診療経過について凝固学専門家から高い評価を受けた。

CORRESPONDENCE

## Long-Term Maintenance of Hematological and Cytogenetic Remission in 5q- Syndrome After Short-Term Administration of Lenalidomide

Yuka Kawaji<sup>1</sup> · Hiroto Kaneko<sup>2</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Saeko Kuwahara<sup>1,3</sup> · Muneo Ohshiro<sup>1</sup> · Yoshiko Hirakawa<sup>1</sup> · Toshiki Iwai<sup>1</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>1</sup> · Junya Kuroda<sup>3</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>2,3</sup>

Received: 18 September 2016 / Accepted: 29 November 2016 / Published online: 8 December 2016  
© Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine 2016

Dear Editor,

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a disease of the hematopoietic stem cell, characterized by peripheral blood pancytopenia and morphological dysplasia of hematopoietic cells. Deletions of the long arm of chromosome 5 (5q-) are commonly found in MDS as a part of complex chromosomal abnormalities. Patients with 5q- as a sole abnormality are classified as 5q- syndrome, and are well known to present severe anemia and transfusion dependence [1]. Remarkably, lenalidomide is sensitive to 5q- syndrome by inhibiting proliferation of the 5q- clone and promoting effective erythropoiesis in non-5q- MDS progenitors [2]. The participation of various molecules has been suggested in the pathogenesis of this disease, such as SPARC, and RPS14, which are encoded

previous medical past history included a total gastrectomy for duodenal ulcer. Physical examination revealed anemia of the skin and conjunctiva. He did not have enlarged superficial lymph nodes or hepatosplenomegaly. Vital signs were unremarkable. His blood cell count showed normocytic anemia with hemoglobin (Hb) at 8.6 g/dl. White blood cell and platelet levels remained within normal limits. Serum lactate dehydrogenase was not elevated. Serum levels of vitamin B12, folic acid, and ferritin were normal. Examination of an aspirated specimen of the bone marrow revealed hypoplasticity. The nucleated cell count was 50,000/ $\mu$ l, with 2.4% myeloblasts. His M/E ratio was elevated at 11.77. The blood cells exhibited abnormal morphological features; the pseudo-Pelger-Huet anomaly, and small macrocytosis. Chromosomal analysis

Fig. 1 Karyotypic analysis showed a deletion of chromosome 5q. Precise breakpoint is not remarkable



5q-症候群に対して短期間行ったレナリドミド治療により長期の病状安定を得た示唆的な症例の報告。京都第一赤十字病院にて兼子裕人の指導のもと、川路（現 金山）悠加が診療にあたり、経験を報告。

## A treatment refractory CD30-positive diffuse large B cell lymphoma in the ileal neobladder

Saeko Ota<sup>1,2</sup> · Toshiki Iwai<sup>2</sup> · Yuka Kawaji<sup>2</sup> · Takahiro Fujino<sup>2</sup> · Muneo Ohshiro<sup>2</sup> · Yoshiko Hirakawa<sup>2</sup> · Yoshiaki Chinen<sup>1</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>2</sup> · Hiroto Kaneko<sup>2,3</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

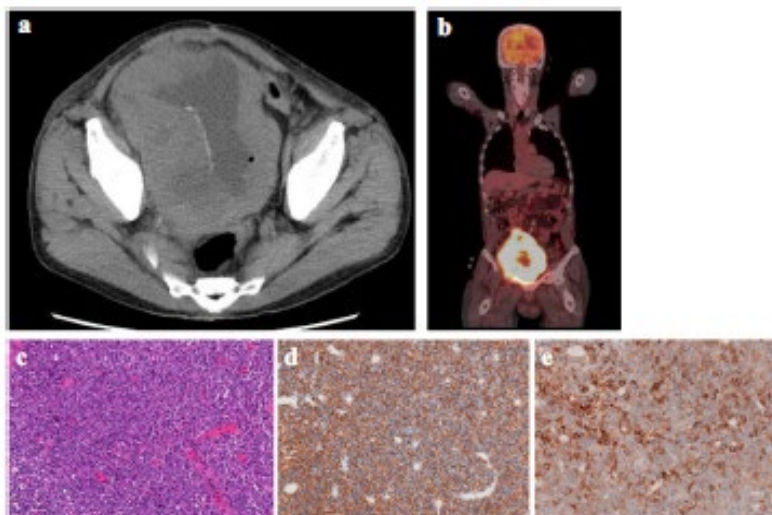
Received: 27 November 2016 / Accepted: 17 December 2016 / Published online: 28 December 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Dear Editor,

We here report a rare case of a CD30-positive diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in the ileal neobladder. A 78-year-old male was admitted to our hospital complaining of abdominal distension, hematuria, decreased urine volume, and edema for 5 months. The patient had a history of invasive bladder cancer that was cured by cystectomy with bladder reconstruction using an ileal conduit 15 years ago. On admission, a large tumor of 20 cm in diameter was palpable on the right side of his abdomen, and <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose (FDG)-positron emission (PET)-computed tomography (CT) revealed the presence of an enlarged FDG acid neobladder with a thickened wall and bilateral hydronephrosis (Fig. 1a, b). The ECOG performance status was 1. Serological tests revealed increased levels of lactate dehydrogenase (253 IU/l, normal range 114–243), soluble interleukin-2 receptor (4260 U/ml,

were negative for CD3, CD5, and CD10. MIB-1-positive cells comprised more than 90% of the large lymphoid neoplastic cells, while no EBV latent membrane protein 1 was detected (data not shown). Accordingly, the patient was diagnosed as having DLBCL, non-germinal center type, in the ileal neobladder. The disease stage according to the Ann Arbor staging system and the disease risk by the international prognostic index were estimated as IAE and low-intermediate risk, respectively. Although systemic immunochemotherapies, containing rituximab with cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine, and prednisolone (R-THP-COP), induced a transient partial remission, the disease relapsed after the sixth cycle of R-THP-COP and was refractory to salvage chemotherapy, containing rituximab, gemcitabine, carboplatin, and dexamethasone, and irradiation. The patient eventually died of disease progression 8 months after the diagnosis.

**Fig. 1** a CT images showed a swollen neobladder with a thickened wall. b PET-CT showed localized <sup>18</sup>F-FDG accumulation in the ileal neobladder. c Morphologic and immunophenotypic features of the biopsied specimen from the ileal neobladder. There is diffuse proliferation of abnormal lymphoid cells. d Tumor cells were positive for CD20. e Tumor cells were positive for CD30



京都第一赤十字病院において兼子裕人の指導のもと、太田沙絵子が診療にあたった回腸導管に生じた稀な DLBCL 症例を論文報告した。CD30 陽性であることも報告当時はデータが乏しく注目された。



## Diffuse large B cell lymphoma with chromosomal translocation t(14;19)(q32;q13) occurring in IgG4-related disease

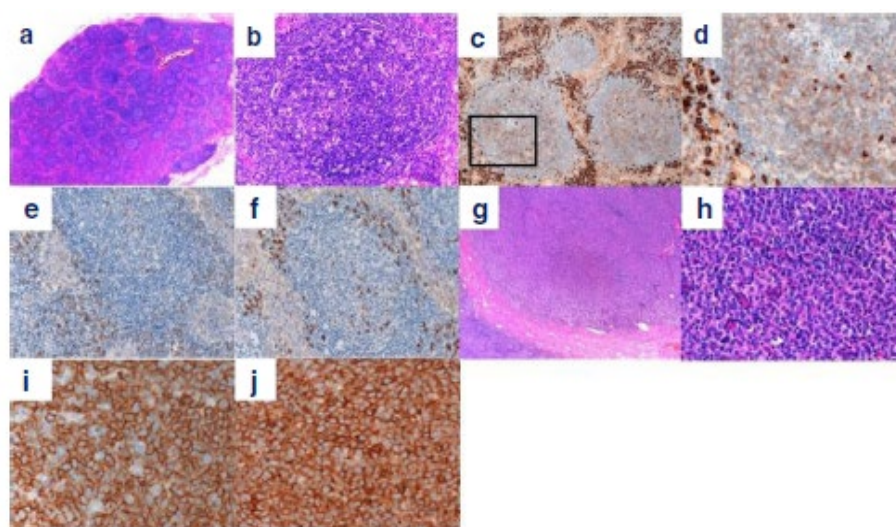
Yuka Kawaji<sup>1,2</sup> · Hiroaki Nagata<sup>2</sup> · Ayako Muramatsu<sup>2</sup> · Kodai Kuriyama<sup>2</sup> · Muneo Ohshiro<sup>2</sup> · Yoshiko Hirakawa<sup>2</sup> · Toshiki Iwai<sup>2</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>2</sup> · Yoji Urata<sup>3</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

Received: 15 December 2018 / Accepted: 6 April 2019 / Published online: 13 April 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Dear Editor,

We report a rare case of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) that likely developed from nodal involvement of IgG4-related disease (IgG4-RD). A 70-year-old Japanese female presented to a primary hospital complaining of asthmatic symptoms. Serological tests identified abnormalities of elevated polyclonal IgG of 7035 mg/dL, IgG4 of 2550 mg/dL, and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) of 2140 U/mL. A <sup>18</sup>F-

After four years of watch and waiting, the patient showed general malaise with non-infectious pyrexia, mild dyspnea, body weight loss of 10 kg, and systemic lymphadenopathies of the neck, supraclavicular fossa, axillary fossa, and inguinal region. Serological data revealed increases of IgG to 2263 mg/dL, IgG4 to 1010 mg/dL, and sIL-2R to 7730 U/mL. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT showed FDG-avid systemic lymphadenopathy and bilateral pleural effusion. Histopathological assessment of



**Fig. 1** Histopathological and immunohistochemical (IHC) findings. Results are shown for biopsied specimens of the right supraclavicular fossa lymph node (a–f) and right axillary lymph node (g–j). (a) Low- and (b) high-power microscope views with hematoxylin and eosin (HE) staining of the right supraclavicular fossa lymph node. The structure of the lymph node was maintained, but there was slight fibrosis in sinusoids and follicles. (c) IgG4 immunostaining showed that plasma cells in infiltrated around follicles and marginal sinuses were strongly positive for IgG4.

(d) An enlarged view of the square in (c). A small number of IgG4-positive plasma cells were also found in follicles. No light chain restriction was observed in IHC for Ig-kappa chain (e) and Ig-lambda chain (f). (g) Low- and (h) high-power microscope views with HE staining of the right axillary lymph node. Diffuse infiltration of large abnormal lymphocytes was observed in the lymph node (h). The lymphoma cells were positive for CD20 (i) and IgG4 (j).

IgG4 関連疾患を基礎疾患と有しつつ DLBCL を発症した一例を川路（現 金山）悠加が報告。京都第一赤十字病院にて内山人二の指導のもと診療にあたり、執筆。B 細胞性リンパ腫発症の素地として IgG4 関連疾患の関連が疫学的に示唆されるなか、データが乏しい細胞遺伝学的異常について報告した。短報ながら頻回に引用されている論文である。



## Durable Remission of Chemotherapy-Refractory Myeloid Sarcoma by Azacitidine

Haruya Okamoto,<sup>1,2</sup> Yuri Kamitsuji,<sup>2</sup> Yukiko Komori,<sup>2</sup> Nana Sasaki,<sup>2</sup>  
Yasuhiko Tsutsumi,<sup>2</sup> Akihiro Miyashita,<sup>2</sup> Taku Tsukamoto,<sup>1</sup> Shinsuke Mizutani,<sup>1</sup>  
Yuji Shimura,<sup>1</sup> Tsutomu Kobayashi,<sup>1</sup> Nobuhiko Uoshima<sup>2</sup> and Junya Kuroda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Kyoto, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Kyoto, Japan

Myeloid sarcoma is a rare disease entity of extramedullary myeloid neoplasm that can occur both as an initial isolated myeloid sarcoma without leukemic cell invasion in the peripheral blood and bone marrow, and as the secondary lesion of acute and chronic myeloid leukemias, myelodysplastic syndrome and chronic myeloproliferative neoplasms. Due to its rarity and its frequent emergence as the recurrent lesion after intensive systemic therapy, including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the standard treatment has not been established for myeloid sarcoma. In this report, we presented an 84-year-old female patient with isolated myeloid sarcoma which progressed to myelodysplastic syndrome and systemic myeloid sarcoma despite various types of conventional anti-leukemic chemotherapies. However, the patient got a durable partial response by the monotherapy of azacitidine, a hypomethylating agent. She received thirteen courses of azacitidine therapy without progression. We discuss the possibility that hypomethylating agents are the novel effective and feasible therapeutic options for myeloid sarcoma, even in cases refractory to or relapsed after intensive systemic treatment. We also discuss the possible future development of hypomethylating agent-containing combinatory therapeutic strategy for myeloid sarcoma, given its direct anti-leukemic effect and immunomodulatory effect.

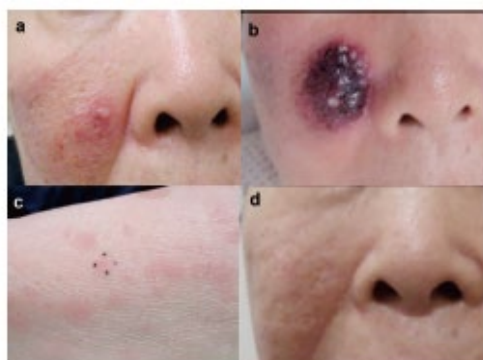


Fig. 1. Gross appearance of skin nodules.

a and b. Cheek nodule at diagnosis (a) and at progression before gemtuzumab ozogamicin monotherapy (b). c. Disseminated skin nodules of left upper arm before azacitidine therapy. d. Cheek nodule at remission induced by azacitidine.

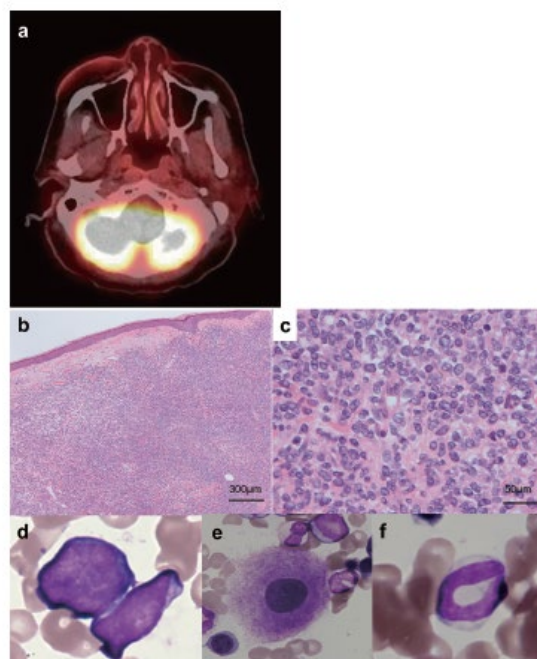


Fig. 2. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography/computed tomography, histological and cytological findings.

a. FDG uptake on right side cheek. b and c. Lower (b: x 40) and higher (c: x 400) photomicrographs of histologic appearance of biopsied specimen at the initial diagnosis. Hematoxylin-eosin staining. d-f. Leukemic blast cells (d), micromegakaryocyte (e) and hypogranular dysplastic neutrophil (f) in bone marrow at the evolution to myelodysplastic syndrome that was four months after the diagnosis of myeloid sarcoma. Wright-Giemsa staining.

治療法の確立していない骨髄肉腫に対して脱メチル化薬アザシジン治療が奏効した京都第二赤十字病院での症例の経験を岡本明也が報告。診療指導は魚嶋伸彦。

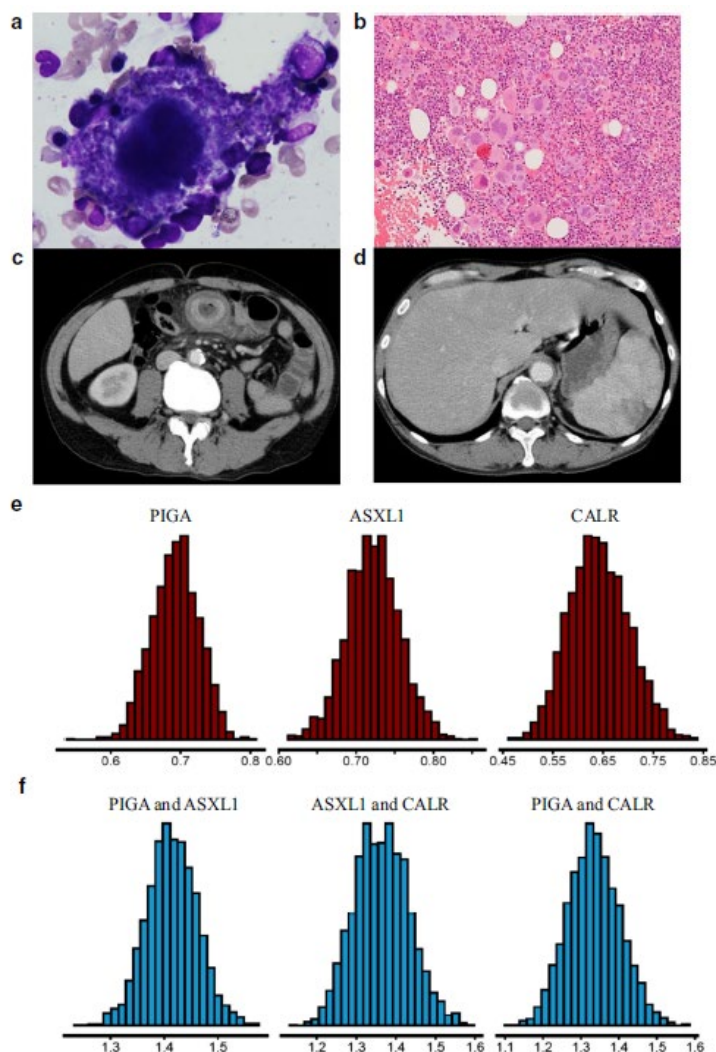


## Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with essential thrombocythemia harboring concomitant PIGA, CALR, and ASXL1 mutations

Haruya Okamoto<sup>1,2</sup> · Nobuhiko Uoshima<sup>2</sup> · Yuri Kamitsuji<sup>2</sup> · Eri Kawata<sup>2,3</sup> · Yukiko Komori<sup>2</sup> · Nana Sasaki<sup>2</sup> · Yasuhiko Tsutsumi<sup>2</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yasuhito Nannya<sup>4,5</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

Received: 25 September 2020 / Accepted: 11 January 2021 / Published online: 25 January 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

**Fig. 1** **a** Cytologic features of bone marrow (BM) cells at admission: Wright-Giemsa staining, high magnification view ( $\times 400$ ). **b** Histologic appearance of BM cells at admission: hematoxylin-eosin staining ( $\times 100$ ). **c** Enhanced abdominal computed tomography (CT) showing irregular edematous wall thickening of the jejunum with partial loss of contrast in a submucosal lesion. **d** Enhanced CT showing partial loss of contrast in the spleen, suggestive of splenic infarction. **e** The histograms showing the distribution of mutated cell fraction (MCF) (X-axis: variant allele frequency (VAF)) estimated from observed numbers of unmutated and mutated sequencing reads of genes indicated in the title if these variants are on autosomes or sex chromosomes. **f** Estimated distributions of the sum of MCFs (X-axis) of the two variants indicated in the title are shown. The sum of MCFs clearly exceeds 1.0, indicating that they are on the same clone. The calculation was conducted by *rstan* version 2.21.2



本態性血小板血症と発作性夜間血色素尿症という異なるクローン性血液疾患が重複した稀な症例の分子病態について、次世代シーケンサーを用いて詳細にゲノム解析した報告。京都第二赤十字病院において魚嶋伸彦、上辻由里、河田英里などの指導のもと岡本明也が報告。東京大学医科学研究所 南谷泰仁教授との共同研究。



## Iguratimod triggers the relapse of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder

Hiroaki Nagata<sup>1,2</sup> · Kodai Kuriyama<sup>2</sup> · Rina Nishikawa<sup>2</sup> · Muneo Ohshiro<sup>2</sup> · Mio Yamamoto-Sugitani<sup>2</sup> · Yoshiko Fujimoto-Hirakawa<sup>2</sup> · Yosuke Matsumoto<sup>2</sup> · Toshiki Iwai<sup>2</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1</sup> · Tsutomu Kobayashi<sup>1</sup> · Wataru Fukuda<sup>3</sup> · Hitoji Uchiyama<sup>2</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

Received: 10 August 2021 / Accepted: 16 August 2021 / Published online: 22 August 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Dear Editor,

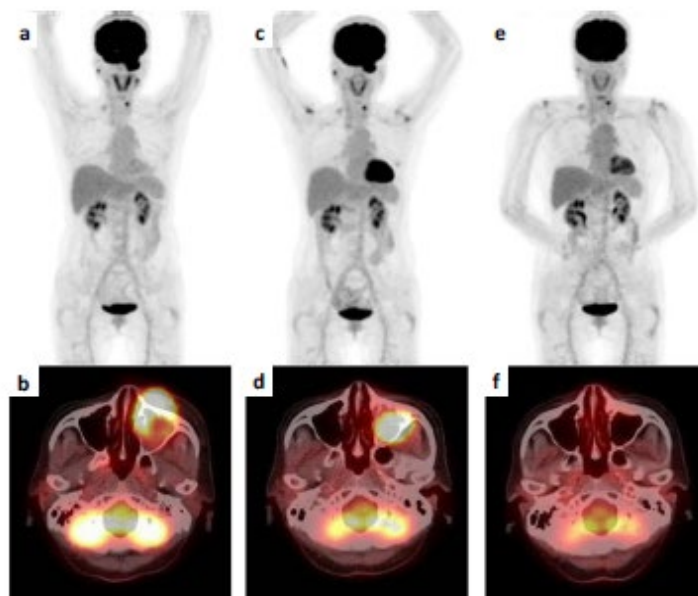
Iguratimod (IGU) is a novel antirheumatic immunomodulatory drug [1], and its impact on the development of lymphoproliferative disorder (LPD) remains unclear. Here, we report a case of methotrexate (MTX)-associated LPD (MTX-LPD) in which relapse and second regression were strongly associated with the use and cessation of IGU.

A 67-year-old female treated with MTX for rheumatoid arthritis (RA) for 14 years visited our hospital with tumors in the left maxillary sinus and left cervical lymphadenopathy those were 18-Fluorodeoxyglucose (FDG) avid in positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) (Fig. 1a, b). Blood tests were normal, including absolute lymphocyte count (ALC) of  $1.15 \times 10^9/L$  (normal

RA showed re-worsening. IGU successfully improved arthralgia; however, the tumor regrew again on her left cheek and bilateral axilla with a decrease of ALC to  $1.10 \times 10^9/L$  after IGU treatment for 4 months (Fig. 1c, d). The cessation of IGU resulted in tumor re-regression with an increase of ALC to  $2.00 \times 10^9/L$ , and the patient remains in remission for more than 2 years (Fig. 1e, f). RA is currently nicely controlled by salazosulfapyridine (SASP) and prednisolone.

Spontaneous tumor regression only by MTX withdrawal occurs in about two-thirds of patients with MTX-LPD, whereas LPD relapse may occur in about half of those patients. While the use of immunosuppressants other than MTX, such as infliximab, etanercept, adalimumab, azathioprine, SASP, tacrolimus, and mycophenolate mofetil, potentially triggers the relapse of MTX-LPD [2–5], only two

**Fig. 1** 18-Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography combined with a computed tomography (PET-CT) scan. FDG-avid lesions in the left maxillary sinus and left cervical lymph node at diagnosis (a, b) and at relapse at 4 months after iguratimod treatment (c, d). No pathological lesion was detected at 21 months after iguratimod withdrawal (e, f). (a, c, e) Whole-body images; (b, d, f) horizontal images at sinus level



免疫抑制剤や生物製剤治療中に生じる医原性リンパ腫は増加の一途にあり、近代医療の課題である。関節リウマチに対する Iguratimod は承認国が少なく医原性リンパ腫との関連についてのエビデンスが乏しいが、京都第一赤十字病院において、その投与とリンパ腫の消長に明らかに相関を認めた貴重な症例を、長田浩明が報告した。診療指導は栗山広大、内山人二らが行った。



## Neurolymphomatosis of cranial nerves as the responsible lesions for the vocal cord paralysis and facial nerve palsy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma

Yu Inoue<sup>1,2</sup> · Koichi Hirakawa<sup>2</sup> · Hiroki Hayata<sup>2</sup> · Daichi Nishiyama<sup>2</sup> · Takahiro Fujino<sup>1</sup> · Taku Tsukamoto<sup>1</sup> · Shinsuke Mizutani<sup>1</sup> · Yuji Shimura<sup>1,3</sup> · Junya Kuroda<sup>1</sup>

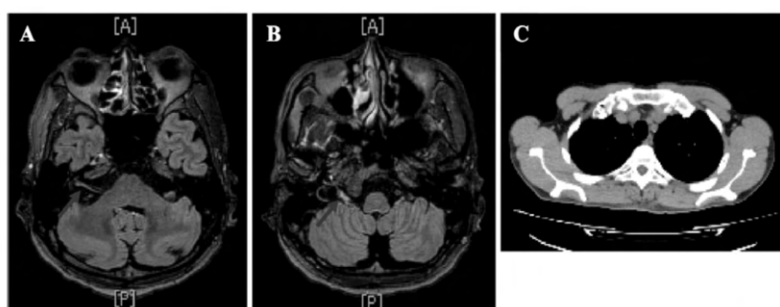
Received: 8 October 2022 / Accepted: 4 November 2022 / Published online: 14 November 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Dear Editor,

Here we report a case of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that included right vocal cord paralysis and facial palsy brought on by neurolymphomatosis (NL) of the right vagus nerve and facial nerve, respectively. As the initial diagnosis, a 60-year-old male patient was identified as having DLBCL, stage IV according to the Ann Arbor staging system. The patient was subjected to six cycles of rituximab (R)-CHOP therapy, and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT) revealed that the patient achieved complete metabolic response. Three months after finishing R-CHOP, however, the patient suffered from right vocal cord paralysis and the subsequent right facial palsy. The right facial nerve and right vagus nerve enhancement were seen on a brain gadolinium-contrast magnetic resonance imaging (MRI) scan without any abnormalities that could have caused mass lesions in the right recurrent laryngeal nerve or facial nerve (Fig. 1). When lymphoma cells were detected in the cerebrospinal fluid (CSF), a systemic CT scan revealed the emergence

evaluation to avoid the invasive procedure. The patient received R-MA therapy, comprising rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1, methotrexate (MTX) 3.5 g/m<sup>2</sup> on day 2, and cytarabine (CA) 2 g/m<sup>2</sup> twice a day on days 3 and 4, with concurrent intrathecal injection of MTX 15 mg/body, CA 40 mg/body, and prednisolone 10 mg/body. Hoarseness and facial palsy temporarily improved, but the disease quickly returned and was resistant to many genotoxic agents and polatuzumab vedotin. The patient was ineligible for high dose chemotherapy with autologous or allogeneic stem cell transplantation due to the lack of response to series of cytotoxic chemotherapy and rapid general deterioration. The patient eventually died 6 months after the disease's relapse.

Because NL is a rare event in patients with DLBCL, the diagnosis of NL is not always simple and has frequently been delayed in the daily practice of DLBCL [1–6]. Additionally, NL occasionally precedes the emergence of systemic lymphoma involvement, which accounts for roughly 25 to 50% of cases with NL. The significance of considering NL as the cause of neurologic symptoms with unknown etiology, even in patients



**Fig. 1** Brain magnetic resonance imaging (MRI) and chest computed tomography (CT). **A** and **B** Gadolinium-enhanced FLAIR MRI on the coronal review. **A** Enlarged right facial nerve with contrast enhancement (arrow). **B** Enlarged right vagus nerve with contrast enhancement (arrow).

**C** CT on the coronal view at the level of the bifurcation of the right recurrent nerve from the right vagus nerve. No abnormality potentially causes the compression of the right recurrent laryngeal nerve

迷走神経、顔面神経へのリンパ腫浸潤(neurolymphomatosis)が声帯麻痺、顔面神経麻痺の原因となった稀有症例の福知山市民病院での経験を井上祐が報告。診療指導は平川浩一。

## The Emergence of Subclones Following Initial Chemotherapy in Mixed Phenotype Acute Leukemia

Taichi Murao <sup>1</sup>, Yusuke Yamane <sup>1</sup>, Miki Kiyota <sup>1</sup>, Naoko Shiozaki <sup>2</sup>, Katsuya Wada <sup>1</sup>, Yuri Kamitsuji <sup>1</sup>, Junya Kuroda <sup>3</sup>, Eri Kawata <sup>1, 4</sup>

Review began 05/07/2025  
Review ended 07/01/2025  
Published 07/02/2025

© Copyright 2025

Murao et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

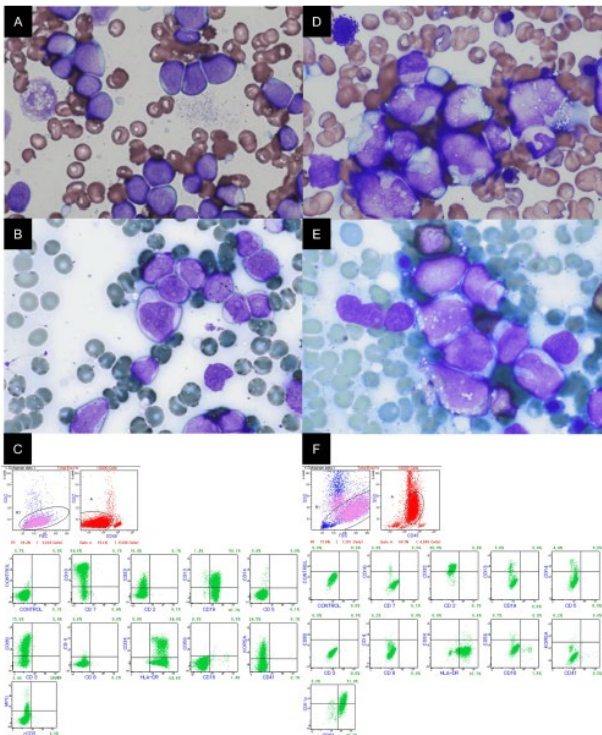
DOI: 10.7759/cureus.87163

1. Hematology, Panasonic Health Insurance Organization Matsushita Memorial Hospital, Osaka, JPN 2. Clinical Laboratory, Panasonic Health Insurance Organization Matsushita Memorial Hospital, Osaka, JPN 3. Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, JPN 4. Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, JPN

Corresponding author: Eri Kawata, esato@koto.kpu-m.ac.jp

### Abstract

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) is a rare subtype of acute leukemias, and it is characterized by the immunophenotypic expression of multiple hematopoietic lineages and the potential for lineage switching post-treatment. Diagnosing MPAL can be challenging, particularly in cases with small immunophenotypically distinct subclones or subpopulations exhibiting weak antigen expression. We present two cases of MPAL where subclones or lineage switches emerged following initial treatment. Both cases exhibited a myeloperoxidase (MPO)-positive population of leukemic cells, which was initially either undervalued or overestimated, complicating their diagnosis. In one case, leukemic blasts tested negative for MPO in immunohistochemical (IHC) staining; however, flow cytometric analysis revealed a minor subclone that was weakly positive for MPO. In the other patient, leukemic blasts tested positive for MPO through IHC staining. The latter patient was diagnosed with acute myelogenous leukemia; however, the leukemic cells exhibited lymphoblastic morphological features and co-expressed both myeloid and lymphoblastic antigens in each case. Following initial treatments, selective pressure causes the proliferation of leukemic cells resistant to chemotherapy, with an immunophenotypic shift in the blasts, requiring treatment modification in both cases. These two cases highlight the diagnostic and therapeutic complexities of MPAL and underscore the crucial role of comprehensive immunophenotyping in identifying minor subclones, thereby ensuring an accurate diagnosis, informing treatment selection, and facilitating timely therapeutic adjustments.



混合性白血病の diagnostic dilemma と治療の困難性について、松下記念病院での経験を村尾泰一が報告。指導は河田英里（前）部長。



京都府立医科大学血液内科学教室

英文論文業績

2005年11月~2025年8月

1. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 84(4):343-5, 2006.
2. Kuroda J, Puthalakath H, Cragg MS, Kelly PN, Bouillet P, Huang DC, Kimura S, Ottmann OG, Druker BJ, Villunger A, Roberts AW, Strasser A. Bim and Bad mediate imatinib-induced killing of Bcr/Abl+ leukemic cells, and resistance due to their loss is overcome by a BH3 mimetic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103(40):14907-12, 2006.
3. Okamoto M, Inaba T, Yamada N, Uchida R, Fuchida SI, Okano A, Shimazaki C, Taniwaki M. Expression and role of MHC class I-related chain in myeloma cells. *Cytotherapy.* 8(5):509-16, 2006.
4. Fujimoto Y, Nomura K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Matsumoto Y, Taki T, Horiike S, Taniwaki M. Pulmonary relapse of non-Hodgkin's lymphoma in bilateral upper lobes. *Intern Med.* 45(16):971-3, 2006.
5. Taki T, Taniwaki M. Chromosomal translocations in cancer and their relevance for therapy. *Curr Opin Oncol.* 18(1):62-8, 2006.
6. Kometani K, Aoki M, Kawamata S, Shinozuka Y, Era T, Taniwaki M, Hattori M, Minato N. Role of SPA-1 in phenotypes of chronic myelogenous leukemia induced by BCR-ABL-expressing hematopoietic progenitors in a mouse model. *Cancer Res.* 66(20):9967-76, 2006. Ishida D, Su L, Tamura A, Katayama Y, Kawai Y, Wang SF, Taniwaki M, Hamazaki Y, Hattori M, Minato N. Rap1 signal controls B cell receptor repertoire and generation of self-reactive B1a cells. *Immunity.* 24(4):417-27, 2006.
7. Yoshida N, Nomura K, Wakabayashi N, Konishi H, Nishida K, Taki T, Mitsufuji S, Horiike S, Yanagisawa A, Yamagishi H, Nakamura S, Okanoue T, Taniwaki M. Cytogenetic and clinicopathological characterization by fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections of twenty-six cases with malignant lymphoma of small intestine. *Scand J Gastroenterol.* 41(2):212-22, 2006.
8. Kaneko H, Ohkawara T, Aragane H, Ohkawara Y, Taniwaki M. Clinicopathological analysis of a case with mesenteric solitary Castleman's disease: diagnostic value of radiological findings. *Int Surg.* 92(5):272-5, 2007.
9. Kawata E, Kuroda J, Wada K, Yoshida M, Kamiuchi K, Nakayama-Harusato I, Kimura S, Maekawa T, Kitagawa Y. Hypereosinophilic syndrome accompanied by Buerger's disease-like femoral arterial occlusions. *Intern Med.* 46(23):1919-22, 2007.
10. Kuroda J, Kimura S, Strasser A, Andreeff M, O'Reilly LA, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Tabe Y, Taniwaki M, Maekawa T. Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737, an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ.* 14(9):1667-77, 2007.
11. Matsumoto Y, Horiike S, Fujimoto Y, Shimizu D, Kudo-Nakata Y, Kimura S, Sato M, Nomura K, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M. Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution. *Int J Hematol.* 85(4):333-7, 2007.
12. Shimizu D, Taki T, Utsunomiya A, Nakagawa H, Nomura K, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Taniwaki M. Detection of NOTCH1 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 85(3):212-8, 2007.
13. Kaneko H, Ohkawara Y, Taniguchi K, Matsumoto Y, Nomura K, Horiike S, Yokota S, Taniwaki M. Simultaneous complication of multiple myeloma with Sjögren syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 24(4):245-8, 2006.
14. Uchida R, Ashihara E, Sato K, Kimura S, Kuroda J, Takeuchi M, Kawata E, Taniguchi K, Okamoto M, Shimura K, Kiyono Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Maekawa T. Gamma delta T cells kill myeloma cells by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun.* 9;354(2):613-8, 2007.
15. Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kuroda J, Tsunoda S, Uoshima N, Kimura S, Wada K, Matsumoto Y, Nomura K, Horiike S, Shimazaki C, Yoshikawa T, Taniwaki M. Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV: report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. *Acta Haematol.* 117(3):132-44, 2007.
16. Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Urasaki Y, Terui Y, Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, Inui K, Maekawa T. INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph+ leukemia cells in the central nervous system, and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood.* 109(1):306-14, 2007
17. Cragg MS, Kuroda J, Puthalakath H, Huang DC, Strasser A. Gefitinib-induced killing of NSCLC cell lines expressing mutant EGFR requires BIM and can be enhanced by BH3 mimetics. *PLoS Med.* 4(10):1681-89, 2007.

18. Ueda Y, Itoh T, Fuji N, Harada S, Fujiki H, Shimizu K, Shiozaki A, Iwamoto A, Shimizu T, Mazda O, Kimura T, Sonoda Y, Taniwaki M, Yamagishi H. Successful induction of clinically competent dendritic cells from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized monocytes for cancer vaccine therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 56(3):381-9, 2007.
19. Kuroda J, Matsumoto Y, Tanaka R, Kurita K, Kobayashi T, Shimizu D, Kimura S, Ashihara E, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M. JAK2V617F-positive essential thrombocythemia and multiple myeloma with IGH/CCND1 gene translocation coexist, but originate from separate clones. *Acta Haematol.* 120(3):177-81, 2008.
20. Fuchida SI, Shimazaki C, Hirai H, Akamatsu S, Yamada N, Uchida R, Okano A, Okamoto M, Inaba T, Taniwaki M. The effects of thalidomide on chemotactic migration of multiple myeloma cell lines. *Int J Lab Hematol.* 30(3):220-9, 2008.
21. Kuroda J, Kamitsuji Y, Kimura S, Ashihara E, Kawata E, Nakagawa Y, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Tanaka R, Andreeff M, Taniwaki M, Maekawa T. Anti-myeloma effect of homoharringtonine with concomitant targeting of the myeloma-promoting molecules, Mcl-1, XIAP, and beta-catenin. *Int J Hematol.* 87(5):507-15, 2008.
22. Yamamoto M, Kuroda J, Kobayashi T, Uoshima N, Taniwaki M. Renal vein lymphoma embolism in non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 88(5):613-5, 2008.
23. Sasaki N, Kuroda J, Kawata E, Akaogi T, Kiyota M, Kobayashi Y, Taniwaki M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.* 88(4):457-9, 2008.
24. Kuroda J, Kimura S, Andreeff M, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Murotani Y, Matsumoto Y, Tanaka H, Strasser A, Taniwaki M, Maekawa T. ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. *Br J Haematol.* 140(2):181-90, 2008.
25. Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiike S, Nishida K, Shimazaki C, Abe M, Taniwaki M. Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. *Eur J Haematol.* 80(2):143-50, 2008.
26. Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene.* 27(15):2249-56, 2008.
27. Kawata E, Ashihara E, Kimura S, Takenaka K, Sato K, Tanaka R, Yokota A, Kamitsuji Y, Takeuchi M, Kuroda J, Tanaka F, Yoshikawa T, Maekawa T. Administration of PLK-1 small interfering RNA with atelocollagen prevents the growth of liver metastases of lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 7(9):2904-12, 2008.
28. Kamitsuji Y, Kuroda J, Kimura S, Toyokuni S, Watanabe K, Ashihara E, Tanaka H, Yui Y, Watanabe M, Matsubara H, Mizushima Y, Hiraumi Y, Kawata E, Yoshikawa T, Maekawa T, Nakahata T, Adachi S. The Bcr-Abl kinase inhibitor INNO-406 induces autophagy and different modes of cell death execution in Bcr-Abl-positive leukemias. *Cell Death Differ.* 15(11):1712-22, 2008.
29. Okano A, Ashihara E, Shimazaki C, Uchiyama H, Inaba T, Taniguchi K, Maekawa T, Taniwaki M. Predictive parameters for granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *J Clin Apher.* 23(6):171-7, 2008.
30. Kaneko H, Yamashita M, Ohshiro M, Ohkawara Y, Matsumoto Y, Nomura K, Horiike S, Yokota S, Taniwaki M. Protein-losing enteropathy in a case of nodal follicular lymphoma without a gastrointestinal mucosal lesion. *Intern Med.* 47(24):2171-3, 2008.
31. Shimura K, Ashihara E, Shimazaki C, Matsunaga S, Taniguchi K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kimura S, Matsubara H, Taniwaki M, Maekawa T. Circulating endothelial progenitor cells decreased in patients with sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14(4):426-37, 2008.
32. Miyagawa M, Minami M, Fujii K, Sendo R, Mori K, Shimizu D, Nakajima T, Yasui K, Itoh Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Molecular characterization of a variant virus that caused de novo hepatitis B without elevation of hepatitis B surface antigen after chemotherapy with rituximab. *J Med Virol.* 80(12):2069-78, 2008.
33. Morimoto Y, Nomura K, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Fujimoto Y, Shimizu D, Wakabayashi N, Konishi H, Mitsuhashi S, Matsumoto Y, Taniwaki M. Clostridium difficile-associated diarrhea with hematochezia is associated with ulcer formation. *Scand J Gastroenterol.* 43(8):967-70, 2008.
34. Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 38(9):886-95, 2008.
35. Nomura K, Fujimoto Y, Kanbayashi Y, Ikawa K, Taniwaki M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of voriconazole in

- Japanese patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 27(11):1141-3, 2008.
36. Kanbayashi Y, Nomura K, Fujimoto Y, Shimura K, Shimizu D, Okamoto K, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Takagi T, Taniwaki M. Population pharmacokinetics of itraconazole solution used as prophylaxis for febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 31(5):452-7, 2008.
  37. Tanaka R, Kuroda J, Stevenson W, Ashihara E, Ishikawa T, Taki T, Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kawata E, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Hirai M, Majima S, Taniwaki M, Maekawa T, Kimura S. Fully automated and super-rapid system for the detection of JAK2V617F mutation. *Leuk Res.* 32(9):1462-7, 2008.
  38. Nomura K, Fujimoto Y, Morimoto Y, Kanbayashi Y, Matsumoto Y, Taniwaki M. Population pharmacokinetics of levofloxacin as prophylaxis for febrile neutropenia. *Intern Med.* 47(5):375-8, 2008.
  39. Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, Ikeda K, Fujimoto Y, Shimizu D, Taniguchi K, Shimura K, Kanbayashi Y, Komori T, Matsumoto Y, Fujita N, Shimazaki C, Taniwaki M. Optimized dosage and frequency of ceftazidime for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 61(4): 892-900, 2008.
  40. Wang SF, Aoki M, Nakashima Y, Shinozuka Y, Tanaka H, Taniwaki M, Hattori M, Minato N. Development of Notch-dependent T-cell leukemia by deregulated Rap1 signaling. *Blood.* 111(5):2878-86, 2008.
  41. Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 180(1):30-6, 2008.
  42. Okamoto M, Hirai H, Taniguchi K, Shimura K, Inaba T, Shimazaki C, Taniwaki M, Imanishi J. Toll-like receptors (TLRs) are expressed by myeloid leukaemia cell lines, but fail to trigger differentiation in response to the respective TLR ligands. *Br J Haematol.* 147(4):585-7, 2009.
  43. Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 100(10):1951-6, 2009.
  44. Ashihara E, Kawata E, Nakagawa Y, Shimazaki C, Kuroda J, Taniguchi K, Uchiyama H, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Kamitsuji Y, Inaba T, Taniwaki M, Kimura S, Maekawa T.  $\beta$ -catenin siRNA successfully suppressed progression of multiple myeloma in a mouse model. *Clin Cancer Res.* 2731-8, 15, 2009
  45. Taniguchi K, Shimazaki C, Fujimoto Y, Shimura K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Taniwaki M. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol.* 99-102, 90, 2009
  46. Matsumoto Y, Horiike S, Sakagami J, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Shimazaki C, Taniwaki M. Early Ultrasonographic Diagnosis and Clinical Follow-up of Hepatic Venous Occlusive Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Intern Med.* 831-5, 48, 2009.
  47. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol.* 352-8, 89, 2009.
  48. Kuroda J, Taniwaki M. Involvement of BH3-only proteins in hematological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 303-9, 5, 2009
  49. Kanbayashi Y, Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Ohshiro M, Okamoto K, Matsumoto Y, Horiike S, Takagi T, Ishida Y, Taniwaki M; Japan Haematology/Oncology Study (J-HOST) Group. Risk factors for infection in haematology patients treated with rituximab. *Eur J Haematol.* 82(1):26-30, 2009.
  50. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett.* 275(1):27-34, 2009.
  51. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer.* 48(2):109-20, 2009.
  52. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro M, Sato K, Oyake T, Kowata S, Konishi H, Yoshikawa T, Ishida Y, Taniwaki M; Japan Hematology/Oncology Study (J-HOST) Group Kyoto. Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-

- associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol.* 44(1):74-8, 2009.
53. Endo M, Yasui K, Nakajima T, Gen Y, Tsuji K, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. Infrequent amplification of JUN in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 29(12):4989-94, 2009.
  54. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Taniwaki M, Takeshita K, Takatoku M, Ozawa K. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol.* 90(3):353-60, 2009.
  55. Kobayashi T, Kuroda J, Shimura K, Akaogi T, Kawata E, Kiyota M, Tanaka T, Kamitsuji Y, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Iwai T, Ueda S, Koshida M, Uchiyama H, Matsumoto Y, Uoshima N, Ueda Y, Kobayashi Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka. *Int J Hematol,* 92, 579-586, 2010
  56. Kuroda J, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamamoto M, Oshiro M, Sasaki N, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M. Bortezomib for post-allogeneic hematopoietic stem transplantation relapse and GVHD in multiple myeloma: a Single Institute Experience. *Int J Hematol,* 92:669-672, 2010
  57. Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, Horiike S, Kimura S, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Targeting ATF-3 by Galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cancer Res,* 994-1001,8, 2010.
  58. Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Dr. Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia,* 843-850, 24, 2010
  59. Takada H, Wakabayashi N, Dohi O, Yasui K, Sakakura C, Mitsufuji S, Taniwaki M, Yoshikawa T. Tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2) is frequently silenced by aberrant promoter hypermethylation in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 197(1):16-24, 2010.
  60. Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, Ikeda K, Sueda T, Taniwaki M, Kurisu K. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *J Infect Chemother.* 2010 Feb;16(1):25-32. (広島大学との共同研究) Uchiyama H, Sowa Y, Wakada M, Yogosawa M, Nakanishi R, Horinaka M, Shimazaki C, Taniwaki M, Sakai T. Cyclin-dependent kinase inhibitor SU9516 enhances sensitivity to methotrexate in human T-cell leukemia Jurkat cells. *Cancer Sci.* 101(3):728-34, 2010.
  61. Dohi O, Takada H, Wakabayashi N, Yasui K, Sakakura C, Mitsufuji S, Naito Y, Taniwaki M, Yoshikawa T. Epigenetic silencing of RELN in gastric cancer. *Int J Oncol.* 36(1):85-92, 2010.
  62. Mizutani S, Kuroda J, Shimizu D, Horiike S, Taniwaki M. Emergence of chronic myelogenous leukemia during treatment for essential thrombocythemia. *Int J Hematol,* 516-521, 91, 2010.
  63. Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M, Yamamoto M, Sasaki N, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimizu D, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Shimazaki C, Taniwaki M. Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol.* 281-290, 133, 2010.
  64. Takeuchi M, Kimura S, Kuroda J, Ashihara E, Kawatani M, Osada H, Umezawa K, Yasui E, Imoto M, Tsuruo T, Yokota A, Tanaka R, Nagao R, Nakahata T, Fujiyama Y, Maekawa T. Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl<sup>+</sup> leukemic cells acquiring stem-like characteristics in hypoxic environment. *Cell Death Differ,* 17(7):1211-20, 2010.
  65. Yamamoto M, Kuroda J, Uchiyama H, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Sasaki N, Shimura Y, Mizutani S, Matsumoto Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Allogeneic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan16 conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. *Leukemia Res,* e111-e112, 34, 2010.
  66. Yokota A, Kimura S, Tanaka R, Takeuchi M, Yao H, Sakai K, Nagao R, Kuroda J, Kamitsuji Y, Kawata E, Ashihara E, Maekawa T. Osteoclasts are involved in the maintenance of dormant leukemic cells. *Leukemia Res,* 793-9, 34, 2010
  67. Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 92(4):563-70, 2010.
  68. Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y; All Collaborators

- of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 101(12):2579-85, 2010.
69. Gen Y, Yasui K, Zen Y, Zen K, Dohi O, Endo M, Tsuji K, Wakabayashi N, Itoh Y, Naito Y, Taniwaki M, Nakanuma Y, Okanoue T, Yoshikawa T. OX2 identified as a target gene for the amplification at 3q26 that is frequently detected in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 202(2):82-93, 2010.
  70. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(6):841-51, 2011.
  71. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs.* 21(9):877-81, 2010.
  72. Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 101(9):2054-8, 2010.
  73. Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J Virol.* 84(14):6966-77, 2010.
  74. Kanbayashi Y, Nomura K, Okamoto K, Matsumoto Y, Horiike S, Takagi T, Taniwaki M. Statistical examination to determine whether only 48-h value for serum concentration during high-dose methotrexate therapy is a predictor for clinical adverse events using ordered logistic regression analysis. *Ann Hematol.* 89(10):965-9, 2010.
  75. Nomura K, Mizumachi E, Yamashita M, Ohshiro M, Komori T, Sugai M, Taniwaki M, Ishida Y. Drug susceptibility and clonality of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in hospitalized patients with hematological malignancies. *Ir J Med Sci.* 179(3):351-6, 2010.
  76. Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arai S, Okanoue T, Yoshikawa T. PEG10 is a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 198(2):118-25, 2010.
  77. Taniguchi K, Shimazaki C, Ochiai N, Maruya E, Akatsuka Y, Ashihara E, Maekawa T, Taniwaki M, Saji H. Modified ELISPOT assay may predict T-cell hyporesponsiveness to non-inherited maternal antigens. *Int J Lab Hematol.* 32:e163-8, 2010.
  78. Kaneko H, Shimura K, Horiike S, Kuroda J, Matsumoto Y, Yokota S, Nishida K, Ohkawara Y, Taniwaki M. Cytogenetic analysis of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 7:346-350, 2011
  79. Kobayashi T, Kuroda J, Kiyota M, Nakayama R, Taniwaki M. Clinical studies of molecular targeted therapy for multiple myeloma. *Translational Medicine*, 2011 S:2-002
  80. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol.* 94:567-570, 2011
  81. Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108:17468-17473, 2011
  82. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol.* 29(30):3990-3998, 2011.
  83. Enomoto Y, Kitaura J, Hatakeyama K, Watanuki J, Akasaka T, Kato N, Shimanuki M, Nishimura K, Takahashi M, Taniwaki M, Haferlach C, Siebert R, Dyer MJ, Asou N, Aburatani H, Nakakuma H, Kitamura T, Sonoki T.  $\mu$ /miR-125b transgenic mice

- develop lethal B-cell malignancies. *Leukemia*. 25(12):1849-56, 2011
84. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K; for the Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma(6). *Cancer Sci*. 102(9):1687-92, 2011.
  85. Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci*. 102(9):1680-1686, 2011
  86. Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int J Hematol*. 93(6):745-9, 2011.
  87. Kuroda J, Taniwaki M. Principles and current topics concerning management of tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myelogenous leukemia. *Translational Medicine*, 2011, S:2-001
  88. Kobayashi T, Kuroda J, Tsutsumi Y, Yamashita M, Yamamoto M, Ohshiro M, Nagoshi H, Sasaki N, Mizutani S, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Successful treatment of chemotherapy-refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma with cyclosporin A. *Acta Haematologica*, 126:8-12, 2011
  89. Nagoshi H, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Cytogenetic and Molecular Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome. *Curr Mol Med*, 11:678-685, 2011
  90. Sasaki N, Kuroda J, Nagoshi H, Yamamoto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimura Y, Matsumoto Y, Taki T, Nishida K, Horiike S, Akao Y, Taniwaki M. Bcl-2 is a better therapeutic target than c-Myc, but attacking both could be a more effective treatment strategy for B cell lymphoma with concurrent Bcl-2 and c-Myc overexpression. *Exp Hematol*, 39:817-828, 2011
  91. Kaneko H, Shimura K, Fujii H, Sonoda Y, Nishida K, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Yokota S, Taniwaki M, Ohkawara Y. Feasibility of modified MECF regimen as second-line chemotherapy for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Kyoto Pref Univ Med*, 120:301-310, 2011
  92. Mizutani S, Kuroda J, Shimura Y, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamashita M, Yamamoto M, Ohshiro M, Sasaki N, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Nakamura S, Taniwaki M. Cyclosporine A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematologica*, 126:8-12, 2011
  93. Kobayashi S, Taki T, Chinen Y, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of IGHC $\delta$ -BACH2 fusion transcripts resulting from cryptic chromosomal rearrangements of 14q32 with 6q15 in aggressive B-cell lymphoma/leukemia. *Gene Chromosome Canc*, 50, 207-216, 2011
  94. Jin L, Tabe Y, Kimura S, Zhou Y, Kuroda J, Asou H, Inaba T, Konopleva M, Andreeff M, Miida T. Antiproliferative and proapoptotic activity of GUT-70 mediated through potent inhibition of Hsp90 in mantle cell lymphoma. *Br J Cancer*, 104, 91-100, 2011
  95. Htwe SS, Maeda M, Matsumoto R, Sakamoto N, Murakami S, Yamamoto S, Katoh M, Kumagai N, Hayashi H, Nishimura Y, Ohkura M, Wada H, Taniwaki M, Sugihara T, Otsuki T. Quick detection of overexpressed genes caused by myeloma-specific chromosomal translocations using multiplex RT-PCR. *Int J Mol Med*. 27(6):789-94, 2011.
  96. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 117(8):2366-72, 2011.
  97. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 117(8):2358-65, 2011.
  98. Isome K, Matsubara K, Taki T, Nigami H, Yura K, Iwata A, Wada T, Taniwaki M, Fukaya T. Spinal cord compression by epidural involvement over 21 vertebral levels in acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 33(2):153-7, 2011.

99. Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica*. 96(11):1636-1643, 2011.
100. Kaneko H, Shimura K, Nishida K, Fujiwara Y, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Yokota S, Ohkawara Y, Taniwaki M. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in two patients without chronic hemolysis. *J Infect Chemother*. 17(2):268-71, 2011.
101. Matsumura Y, Kuroda J, Shimura Y, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Cyclosporine A and reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed angioimmunoblastic T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Intern Med*. 51(19):2785-7, 2012.
102. Shimura Y, Kuroda J, Ri M, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Kiyota M, Nakayama R, Mizutani S, Chinen Y, Sakamoto N, Matsumoto Y, Horiike S, Shiotsu Y, Iida S, Taniwaki M. RSK2(Ser227) at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*. 11(12):2600-9, 2012.
103. Kobayashi T, Tsutsumi Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Mizutani S, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Asano N, Nakamura S, Kuroda J, Taniwaki M. Double-hit lymphomas constitute a highly aggressive subgroup in diffuse large B-cell lymphomas in the era of rituximab. *Jpn J Clin Oncol*. 42(11):1035-42, 2012.
104. Liu F, Asano N, Tatematsu A, Oyama T, Kitamura K, Suzuki K, Yamamoto K, Sakamoto N, Taniwaki M, Kinoshita T, Nakamura S. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology*. 61(6):1183-97, 2012.
105. Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, Okuda K, Sakamoto N, Kobayashi S, Yamamoto-Sugitani M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res*. 72(19):4954-62, 2012.
106. Yao H, Ashihara E, Strovel JW, Nakagawa Y, Kuroda J, Nagao R, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Hayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Strand K, Padia J, Hirai H, Kimura S, Maekawa T. AV-65, a novel Wnt/ $\beta$ -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model. *Blood Cancer J*. 1(11):e43, 2011.
107. Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Shimura Y, Nagoshi H, Chinen Y, Ohshiro M, Mizutani S, Kiyota M, Nakayama R, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Comprehensive cytogenetic study of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma by means of spectral karyotyping and genome-wide single nucleotide polymorphism array. *Cancer Genet*. 205(9):459-64, 2012.
108. Kiyota M, Kobayashi T, Fuchida S, Yamamoto-Sugitani M, Ohshiro M, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Sasaki N, Nakayama R, Chinen Y, Sakamoto N, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Kuroda J, Taniwaki M. Monosomy 13 in metaphase spreads is a predictor of poor long-term outcome after bortezomib plus dexamethasone treatment for relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 95(5):516-26, 2012.
109. Kondo Y, Nagai K, Nakahata S, Saito Y, Ichikawa T, Suekane A, Taki T, Iwakawa R, Enari M, Taniwaki M, Yokota J, Sakoda S, Morishita K. Overexpression of the DNA sensor proteins, absent in melanoma 2 and interferon-inducible 16, contributes to tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma with p53 inactivation. *Cancer Sci*. 103(4):782-90, 2012.
110. Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood*. 119(12):2837-43, 2012.
111. Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk Res*. 36(5):575-80, 2012.
112. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol*. 94(6):567-70, 2011.
113. Ohshiro M, Kuroda J, Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kaneko H, Shimura K, Shimazaki C, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble

- thrombomodulin. *Am J Hematol.* 87(1):116-9, 2012.
114. Kobayashi T, Kuroda J, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Successful treatment of chemotherapy-refractory angioimmunoblastic T cell lymphoma with cyclosporin A. *Acta Haematol.* 127(1):10-5, 2012.
115. Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Suganuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, Taki T, Miwa H, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression of MN1. *Genes Chromosomes Cancer.* 51(1):42-53, 2012.
116. Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Nakanishi M, Kokuba Y, Otsuji E, Kuroboshi H, Taniwaki M, Taguchi T, Hosoi H, Nakamura T, Miki T. Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol.* 2013:139740, 2013.
117. Kuroda J, Nagoshi H, Shimura Y, Taniwaki M. Elotuzumab and daratumumab: emerging new monoclonal antibodies for multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 13(9):1081-8, 2013.
118. Nagoshi H, Kuroda J, Kobayashi T, Maegawa S, Chinen Y, Kiyota M, Nakayama R, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Clinical manifestation of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with exuberant plasmacytosis. *Int J Hematol.* 98(3):366-74, 2013.
119. Kiyota M, Kuroda J, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Nakayama R, Nagoshi H, Mizutani S, Chinen Y, Sasaki N, Sakamoto N, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. FTY720 induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells via dual activation of BIM and BID and overcomes various types of resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Apoptosis.* 18(11):1437-46, 2013.
120. Nakayama R, Matsumoto Y, Horiike S, Kobayashi S, Nakao R, Nagoshi H, Tsutsumi Y, Nishimura A, Shimura K, Kobayashi T, Uchiyama H, Kuroda J, Taki T, Inaba T, Nishida K, Yokota S, Yanagisawa A, Taniwaki M. Close pathogenetic relationship between ocular immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) and ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 55(5):1198-202, 2014.
121. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.* 37(9):1021-6, 2013.
122. Tsutsumi Y, Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Nishida K, Kobayashi S, Yokokawa Y, Taki T, Sasaki N, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Deletion or methylation of CDKN2A/2B and PVT1 rearrangement occur frequently in highly aggressive B-cell lymphomas harboring 8q24 abnormality. *Leuk Lymphoma.* 54(12):2760-4, 2013.
123. Shimura Y, Kuroda J, Uchiyama H, Kawata-Iida E, Tsutsumi Y, Nagoshi H, Mizutani S, Yamamoto-Sugitani M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Horiike S, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M. Hematopoietic progenitor cell mobilization using low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for multiple myeloma. *J Clin Apher.* 28(5):368-73, 2013.
124. Chinen Y, Kuroda J, Ohshiro M, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Sasaki N, Nakayama R, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Low ADAMTS-13 activity during hemorrhagic events with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 97(4):511-9, 2013.
125. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 121(16):3095-102, 2013.
126. Endo M, Yasui K, Zen Y, Gen Y, Zen K, Tsuji K, Dohi O, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Taniwaki M, Nakanuma Y, Arii S, Yoshikawa T. Alterations of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit-BRG1 and BRM in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 33(1):105-17, 2013.
127. Kuroda J, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Sasaki N, Taniwaki M. Multifaceted mechanisms for cell survival and drug targeting in chronic myelogenous leukemia. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013 Jan;13(1):69-79.
128. Komori S, Asai J, Takenaka H, Kuroda J, Hirai Y, Iwatsuki K, Katoh N. Chronic active Epstein-Barr virus infection with progression to large granular lymphocytic leukemia. *J Dermatol.* 40(6):487-8, 2013.
129. Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Iwai T, Tsutsumi Y, Kamitsuji Y, Akaogi T, Kawata-Iida E,

- Shimizu D, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Nakao M, Takahashi R, Kaneko H, Uoshima N, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M. The response to second-line induction with bortezomib and dexamethasone predictive of long-term outcome prior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Intern Med*, 52(9):961-8, 2013.
130. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Ohkawara Y, Ohshiro M, Tsutsumi Y, Iwai T, Horiike S, Yokota S, Taniwaki M. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia lacking peripheral blood leukemic cell: a rare entity. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 30(Suppl 1):80-3, 2014.
131. Chinen Y, Kuroda J, Shimura Y, Nagoshi H, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Mizutani S, Sakamoto N, Ri M, Kawata E, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Iida S, Taniwaki M. Phosphoinositide protein kinase PDPK1 is a crucial cell signaling mediator in multiple myeloma. *Cancer Res*. 74(24):7418-29, 2014.
132. Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Taki T, Maegawa S, Tatekawa S, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. 8q24 amplified segments involve novel fusion genes between NSMCE2 and long noncoding RNAs in acute myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol*. 7:68, 2014.
133. Kuroda J, Mizutani S, Shimura Y, Maegawa S, Nagoshi H, Chinen Y, Tatekawa S, Tsukamoto T, Mizuno Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Intravenous bortezomib for multiple myeloma that has progressed after subcutaneous bortezomib therapy. *Ann Hematol*. 94(4):687-9, 2015.
134. Kaneko H, Shimura K, Kuwahara S, Ohshiro M, Tsutsumi Y, Iwai T, Horiike S, Yokota S, Ohkawara Y, Taniwaki M. Inversion of chromosome 7q22 and q36 as a sole abnormality presenting in myelodysplastic syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 8:268, 2014.
135. Nagai K, Nakahata S, Shimosaki S, Tamura T, Kondo Y, Baba T, Taki T, Taniwaki M, Kurosawa G, Sudo Y, Okada S, Sakoda S, Morishita K. Development of a complete human anti-human transferrin receptor C antibody as a novel marker of oral dysplasia and oral cancer. *Cancer Med*. 3(4):1085-99, 2014.
136. Maegawa S, Kuroda J, Kobayashi T, Fuchida S, Kawata E, Kamitsuji Y, Tsutsumi Y, Iwai T, Nakao M, Kaneko H, Uoshima N, Shimazaki C, Kobayashi Y, Horiike S, Yamamoto A, Kawahito Y, Taniwaki M. Clinical manifestation and prognostic factors of 32 Japanese patients with autoimmune disease-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 56(3):785-8, 2015.
137. Sato Y, Kondo M, Inagaki A, Komatsu H, Okada C, Naruse K, Sahashi T, Kuroda J, Ogura H, Uegaki S, Yoshida T, Mori Y, Sawada H, Watanabe S, Sugiura H, Endo Y, Yoshimoto N, Toyama T, Iida S, Yamada K, Kimura K, Wakita A. Highly frequent and enhanced injection site reaction induced by peripheral venous injection of fosaprepitant in anthracycline-treated patients. *J Cancer*. 5(5):390-7, 2014.
138. Shimura Y, Kuroda J, Sasaki N, Uchiyama H, Ohshiro M, Matsumura Y, Nagoshi H, Mizutani S, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for co-emergence of chemotherapy-refractory follicular lymphoma and therapy-related myelodysplastic syndrome. *Case Rep Oncol*. 7(1):188-94, 2014.
139. Matsumoto Y, Horiike S, Maegawa S, Isohisa T, Sakamoto N, Chinen Y, Nakayama R, Kiyota M, Nagoshi H, Mizutani S, Shimura Y, Sugitani M, Kobayashi T, Nakai N, Kuroda J, Taniwaki M. A case of rheumatoid arthritis/methotrexate-associated primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Intern Med*. 53(11):1177-81, 2014.
140. Kuroda J, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kiyota M, Chinen Y, Maegawa S, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Azacitidine-associated acute interstitial pneumonitis. *Intern Med*. 53(11):1165-9, 2014.
141. Kuroda J, Kodama A, Chinen Y, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Nakaya Y, Tamura A, Kobayashi Y, Naito H, Taniwaki M. NS-018, a selective JAK2 inhibitor, preferentially inhibits CFU-GM colony formation by bone marrow mononuclear cells from high-risk myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res*. 38(5):619-24, 2014.
142. Kuroda J, Shimura Y, Ohta K, Tanaka H, Shibayama H, Kosugi S, Fuchida S, Kobayashi M, Kaneko H, Uoshima N, Ishii K, Nomura S, Taniwaki M, Takaori-Kondo A, Shimazaki C, Tsudo M, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y; Kansai Myeloma Forum Investigators. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol*. 99(4):441-9, 2014.
143. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, in Patients With Relapsed Peripheral T-

- Cell Lymphoma and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 32(11):1157-63, 2014.
144. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. *Nat Commun.* ;5:3393, 2014.
145. Chonabayashi K, Tamori S, Taniwaki M, Fujita H, Shimazu Y, Matsui Y, Hishizawa M, Usami K, Takaori-Kondo A. Refractory IGκ/IRF4-positive DLBCL with CDKN2A/2B deletion. *Ann Hematol.* 93(5):893-4, 2014.
146. Kobayashi S, Taki T, Nagoshi H, Chinen Y, Yokokawa Y, Kanegane H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of novel fusion genes with 28S ribosomal DNA in hematologic malignancies. *Int J Oncol.* 44(4):1193-8, 2014.
147. Chinen Y, Taki T, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Matsumoto Y, Sakamoto N, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Ohno H, Uike N, Taniwaki M. The leucine twenty homeobox (LEUTX) gene, which lacks a histone acetyltransferase domain, is fused to KAT6A in therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;19)(p11;q13). *Genes Chromosomes Cancer.* 53(4):299-308, 2014
148. Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol.* 93(6):957-63, 2014.
149. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol.* 2014 Feb;99(2):141-53.
150. Nakayama R, Kuroda J, Taniyama N, Yamamoto-Sugitani M, Wada S, Kiyota M, Mizutani S, Chinen Y, Matsumoto Y, Nagoshi H, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Sato K, Taniwaki M. Suppression of SERPINA1-albumin complex formation by galectin-3 overexpression leads to paracrine growth promotion of chronic myelogenous leukemia cells. *Leuk Res.* 2014 Jan;38(1):103-8.
151. Nakai N, Ohshita A, Kuroda J, Katoh N. Adult T-cell Lymphoma Complicated with Epidermodysplasia Verruciformis-like Eruptions. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015 Dec;23(4):304-7.
152. Nagoshi H, Taki T, Chinen Y, Tatekawa S, Tsukamoto T, Maegawa S, Yamamoto-Sugitani M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Okuno Y, Fujiwara S, Hata H, Kuroda J, Taniwaki M. Transcriptional dysregulation of the deleted in colorectal carcinoma gene in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015 Dec;54(12):788-95.
153. Shimura Y, Horiike S, Tsutsumi Y, Hatsuse M, Okano A, Fuchida S, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Kawata-Iida E, Uchiyama H, Uoshima N, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M. The longitudinal analysis of large granular lymphocytosis in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with dasatinib. *Int J Hematol.* 2015 Oct;102(4):426-33.
154. Mizutani S, Yoshida T, Zhao X, Nimer SD, Taniwaki M, Okuda T. Loss of RUNX1/AML1 arginine-methylation impairs peripheral T cell homeostasis. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(6):859-73.
155. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orłowski RZ, Taniwaki M, Röllig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Aug 13;373(7):621-31.
156. Yokokawa Y, Taki T, Chinen Y, Kobayashi S, Nagoshi H, Akiyama M, Morimoto A, Ida H, Taniwaki M. Unique clonal relationship between T-cell acute lymphoblastic leukemia and subsequent Langerhans cell histiocytosis with TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015 Jul;54(7):409-17.
157. Ogura M, Uchida T, Terui Y, Hayakawa F, Kobayashi Y, Taniwaki M, Takamatsu Y, Naoe T, Tobinai K, Munakata W, Yamauchi T, Kageyama A, Yuasa M, Motoyama M, Tsunoda T, Hatake K. Phase I study of OPB-51602, an oral inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3, in patients with relapsed/refractory hematological malignancies. *Cancer Sci.* 2015 Jul;106(7):896-901.
158. Kaneko H, Tsutsumi Y, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, Iwai T, Kuroda J, Yokota S, Horiike S, Taniwaki M. Favorable Event Free-Survival of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Higher Risk

- Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission. *Hematol Rep.* 2015 Jun 8;7(2):5812.
159. Tatekawa S, Umemura K, Fukuyama R, Kohno A, Taniwaki M, Kuroda J, Morishita Y. Thalidomide for tocilizumab-resistant ascites with TAFRO syndrome. *Clin Case Rep.* 2015 Jun;3(6):472-8.
160. Kuroda J, Kobayashi T, Taniwaki M. Prognostic indicators of lenalidomide for multiple myeloma: consensus and controversy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(7):787-804.
161. Suzuki K, Ogura M, Abe Y, Suzuki T, Tobinai K, Ando K, Taniwaki M, Maruyama D, Kojima M, Kuroda J, Achira M, Iizuka K. Phase I study in Japan of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2015 Mar;101(3):286-94.
162. Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y, Yamamoto K, Miyamura K, Taniwaki M, Okada M, Kawaguchi T, Shibata A, Fujii Y, Ono C, Ohnishi K. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2015 Feb;101(2):154-64.
163. Kanemaru M, Tashima S, Yamazaki A, Masuda K, Nagoshi H, Kobayashi T, Kuroda J, Hiruma M, Taniwaki M, Katoh N. Disseminated mucormycosis due to *Rhizopus oryzae* diagnosed by skin biopsy. *J Dermatol.* 2015 Jan;42(1):100-1.
164. Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y; KMF investigators. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2015 Jan;101(1):37-45.
165. Tatekawa S, Kohno A, Ozeki K, Watamoto K, Ueda N, Yamaguchi Y, Kobayashi T, Yokota I, Teramukai S, Taniwaki M, Kuroda J, Morishita Y. A novel diagnostic and prognostic biomarker panel for endothelial cell damage-related complications in allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation,* 22; 1573-1581, 2016.
166. Mizuno Y, Shimura Y, Horiike S, Takimoto T, Maegawa S, Tanba K, Matsumura-Kimoto Y, Sumida Y, Tatekawa S, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Kuroda J, Taniwaki M. Burkitt lymphoma preceded by autoimmune hemolytic anemia due to anti-D antibody. *Intern Med,* 55; 2253-2258, 2016.
167. Mizutani S, Kuroda J, Sasaki N, Kiyota M, Tatekawa S, Tsukamoto T, Maegawa S, Chinen Y, Shimura Y, Nagoshi H, Kobayashi T, Horiike S, Tando S, Fushiki S, Taniwaki M. Quadruple cancers of non-producing multiple myeloma, cholangiocellular carcinoma, and two different thyroid cancers. *Intern Med,* 55; 1183-1186, 2016.
168. Ogura M, Ishizawa K, Maruyama D, Uike N, Ando K, Izutsu K, Terui Y, Imaizumi Y, Tsukasaki K, Suzuki K, Izumi T, Usuki K, Kinoshita T, Taniwaki M, Uoshima N, Suzumiya J, Kurosawa M, Nagai H, Uchida T, Fukuhara N, Choi I, Ohmachi K, Yamamoto G, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group.. Bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma: a multicenter Phase II clinical trial in Japan. *Int J Hematol.* 105;470-477, 2016.
169. Miyamura K, Miyamoto T, Tanimoto M, Yamamoto K, Kimura S, Kawaguchi T, Matsumura I, Hata T, Tsurumi H, Saito S, Hino M, Tadokoro S, Meguro K, Hyodo H, Yamamoto M, Kubo K, Tsukada J, Kondo M, Aoki M, Okada H, Yanada M, Ohyashiki K, Taniwaki M. Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy. *Leuk Res.* 2016;51:11-18.
170. Iida S, Tobinai K, Taniwaki M, Shumiya Y, Nakamura T, Chou T. Phase I dose escalation study of high dose carfilzomib monotherapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2016;104(5):596-604.
171. Igarashi T, Ogura M, Itoh K, Taniwaki M, Ando K, Kuroda Y, Yamamoto K, Uike N, Tomita A, Nagai H, Kurosawa M, Mori S, Nawano S, Terauchi T, Ohashi Y, Tobinai K. Japanese phase II study of rituximab maintenance for untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden. *Int J Hematol.* 2016;104:700-708.
172. Iida S, Ogiya D, Abe Y, Taniwaki M, Asou H, Maeda K, Uenaka K, Nagaoka S, Ishiki T, Conti I, Tobinai K. Dose-escalation study of tabalumab with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2016;107:1281-9.
173. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet.* 48(5):569-74, 2016.

174. Watanabe T, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashiwara T, Iida S. A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):745-56.
175. Tanba K, Uoshima N, Uchiyama H, Kawata E, Isa R, Yamaguchi J, Tsutsumi Y, Akaogi T, Kobayashi Y, Katsura K, Kuroda J, Taniwaki M. Toxic epidermal necrolysis in adult T cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *Ann Hematol*. 2016 Mar;95(4):661-2.
176. Suzuki K, Shinagawa A, Uchida T, Taniwaki M, Hirata H, Ishizawa K, Matsue K, Ogawa Y, Shimizu T, Otsuka M, Matsumoto M, Iida S, Terui Y, Matsumura I, Ikeda T, Takezako N, Ogaki Y, Midorikawa S, Houck V, Ervin-Haynes A, Chou T. Lenalidomide and low-dose dexamethasone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study. *Cancer Sci*. 107(5):653-8, 2016.
177. Kobayashi T, Kuroda J, Yokota I, Tanba K, Fujino T, Kuwahara S, Isa R, Yamaguchi J, Kawata E, Akaogi T, Uchiyama H, Kaneko H, Uoshima N, Kobayashi Y, Teramukai S, Taniwaki M. The Kyoto Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Cancer J*. 2016 Jan 15;6:e383.
178. Takimoto T, Nakao M, Nakajo T, Chinen Y, Kuroda J, Taniwaki M. Acute myocardial infarction as the initial thrombotic event of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 27(8):948-951, 2016.
179. Okabe M, Yamaguchi H, Usuki K, Kobayashi Y, Kawata E, Kuroda J, Kimura S, Tajika K, Gomi S, Arima N, Mori S, Ito S, Koizumi M, Ito Y, Wakita S, Arai K, Kitano T, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. Clinical features of Japanese polycythemia vera and essential thrombocythemia patients harboring CALR, JAK2V617F, JAK2Ex12del, and MPLW515L/K mutations. *Leuk Res*. 2016 Jan;40:68-76.
180. Tsukamoto T, Nakano M, Sato R, Adachi H, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Yasukawa S, Chinen Y, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Yanagisawa A, Taniwaki M, Tashiro K, Kuroda J. High-risk follicular lymphomas harbour more somatic mutations including those in the AID-motif. *Sci Rep*, 7; 14039, 2017
181. Matsumoto Y, Nagoshi H, Yoshida M, Kato S, Kuroda J, Shimura K, Kaneko H, Horiike S, Nakamura S, Taniwaki M. Expression of Master Regulators of T-cell, Helper T-cell and Follicular Helper T-cell Differentiation in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Intern Med*, 56:2851-2856, 2017.
182. Masuzawa N, Nishimura A, Kitani T, Tamagaki K, Sugitani M, Nagoshi H, Kuroda J, Konishi E. A case of the nephrotic syndrome in bone marrow transplantation recipient, histologically showing overlapped glomerular lesions of thrombotic microangiopathy and membranous nephropathy. *Pathol Int*, 67(12):620-625, 2017.
183. Matsuda K, Matsumoto Y, Yoshida M, Shimura K, Kaneko H, Inaba T, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Hairy B-cell lymphoproliferative disorder and its differential diagnosis: a case with long-term follow-up. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 9; e2017054, 2017.
184. Takimoto T, Kobayashi T, Tsukamoto T, Maegawa S, Tanba K, Matsumura-Kimoto Y, Mizuno Y, Kuwahara-Ohta S, Chinen Y, Mizutani S, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Horiike S, Fujita N, Kuroda J. High frequencies of drug-resistant pathogens in blood stream infections associated with hematologic disorders: Five-year single institutional surveillance from 2010 to 2014. *Int J Hematol Ther*, 3; 1-5, 2017.
185. Mihara K, Yoshida T, Takei Y, Sasaki N, Takihara Y, Kuroda J, Ichinohe T. T cells bearing anti-CD19- and/or anti-CD38 chimeric antigen receptors effectively abrogate primary double-hit lymphoma cells. *J Hematol Oncol*, 10, 116, 2017.
186. Kaneko H, Shimura K, Matsumoto Y, Yoshida M, Taniwaki M, Kuroda J. Alkaline phosphatase flare with hyperostosis of bone metastasis in lung adenocarcinoma treated with gefitinib. *J Cancer Metastasis Treat*, 3; 34-37, 2017.
187. Tatekawa S, Chinen Y, Ri M, Narita T, Shimura Y, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawata E, Uoshima N, Taki T, Taniwaki M, Handa H, Iida S, Kuroda J. Epigenetic repression of miR-375 is the dominant mechanism for constitutive activation of the PDPK1/RPS6KA3 signaling axis in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 178;534-546, 2017.
188. Yamasaki S, Suzuki R, Hatano K, Fukushima K, Iida H, Morishima S, Suehiro Y, Fukuda T, Uchida N, Uchiyama H, Ikeda H, Yokota A, Tsukasaki K, Yamaguchi H, Kuroda J, Nakamae H, Adachi Y, Matsuoka K, Nakamura Y, Atsuta Y, Suzumiya J. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 52;969-976,2017.

189. Kawaji Y, Kaneko H, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, Hirakawa Y, Iwai GT, Uchiyama H, Kuroda J, Taniwaki M. Long-term maintenance of hematological and cytogenetic remission in 5q- syndrome after short-term administration of lenalidomide. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 33;443-444,2017.
190. Ota S, Iwai T, Kawaji Y, Fujino T, Ohshiro M, Hirakawa Y, Chinen Y, Uchiyama H, Kaneko H, Kuroda J. A treatment refractory CD30-positive diffuse large B-cell lymphoma in the ileal neobladder. *Ann Hematol*, 96;683-684, 2017.
191. Tsukamoto T, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Tatekawa S, Chinen Y, Nagoshi H, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Horiike S, Yasukawa S, Yanagisawa A, Taniwaki M, Kuroda J. Detection of chromosomal abnormalities by G-banding and prognostic impact in follicular lymphoma in the rituximab era. *Int J Hematol*, 105;658-667, 2017.
192. Kanbayashi Y, Matsumoto Y, Kuroda J, Kobayashi T, Horiike S, Hosokawa T, Taniwaki M. Predicting risk factors for varicella zoster virus infection and post herpetic neuralgia after hematopoietic cell transplantation using ordered logistic regression analysis. *Ann Hematol*, 96: 311-315, 2017.
193. Kida T, Kohno M, Chinen Y, Tominaga A, Seno T, Tsukamoto T, Kuroda J, Kawahito Y. Intravascular lymphoma in a rheumatoid arthritis patient following short-term methotrexate treatment. *Rheumatology*, 56;318-320, 2017
194. Takimoto T, Maegawa S, Tatsumi H, Nagoshi H, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Kiwataki J, Taniwaki M, Kuroda J. Extranodal marginal zone lymphoma of the uterine cervix with concomitant copy number gains of the MALT1 and BCL2 genes. *Oncol Lett.*, 13;3641-3645, 2017
195. Okuda T, Taki T, Nishida K, Chinen Y, Nagoshi H, Sakakura C, Taniwaki M. Molecular heterogeneity in the novel fusion gene APIP-FGFR2: Diversity of genomic breakpoints in gastric cancer with high-level amplifications at 11p13 and 10q26. *Oncol Lett.* 2017;13:215-221.
196. Watanabe T, Tobinai K, Wakabayashi M, Morishima Y, Kobayashi H, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Yoshino T, Nawano S, Terauchi T, Hotta T, Nagai H, Tsukasaki K; JCOG0203 Collaborators. Outcomes after R-CHOP in patients with newly diagnosed advanced follicular lymphoma: a 10-year follow-up analysis of the JCOG0203 trial. *Lancet Haematol*, 5: e520-e531, 2018.
197. Sakaguchi M, Yamaguchi H, Najima Y, Usuki K, Ueki T, Oh I, Mori S, Kawata E, Uoshima N, Kobayashi Y, Kako S, Tajika K, Gomi S, Shono K, Kayamori K, Hagihara M, Kanda J, Uchiyama H, Kuroda J, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Kurosawa S, Nakajima N, Marumo A, Omori I, Fujiwara Y, Yui S, Wakita S, Arai K, Kitano T, Kakihana K, Kanda Y, Ohashi K, Fukuda T, Inokuchi K. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*, 2: 2744-2754, 2018.
198. Kasamatsu T, Ozaki S, Saitoh T, Konishi J, Sunami K, Itagaki M, Asaoku H, Cho T, Handa H, Hagiwara S, Wakayama T, Negoro A, Takezako N, Harada N, Kuroda Y, Nakaseko C, Miyake T, Inoue N, Hata H, Shimazaki C, Ohno T, Kuroda J, Murayama T, Takahashi N, Abe M, Ishida T, Nagura E, Shimizu K. Unsuppressed serum albumin levels may jeopardize the clinical relevance of the international staging system to patients with light chain myeloma. *Hematol Oncol*, 36: 792-800, 2018.
199. Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, Kosugi S, Kida T, Adachi Y, Shibayama H, Kohara T, Kamitsuji Y, Fuchida S, Uoshima N, Kawata E, Uchiyama H, Shimura Y, Takahashi T, Urase F, Ohta K, Hamada T, Miyamoto K, Kobayashi M, Shindo M, Tanaka H, Shimazaki C, Hino M, Kuroda J, Kanakura Y, Takaoari-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Kansai Myeloma Forum Investigators. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry. *Leuk Res Rep*, 10: 7-10, 2018.
200. Takimoto-Shimomura T, Tsukamoto T, Maegawa S, Fujibayashi Y, Matsumura-Kimoto Y, Mizuno Y, Chinen Y, Shimura Y, Mizutani S, Horiike S, Taniwaki M, Kobayashi T, Kuroda J. Dual targeting of bromodomain-containing 4 by AZD5153 and BCL2 by AZD4320 against B-cell lymphomas concomitantly overexpressing c-MYC and BCL2. *Invest New Drugs*, 37(2):210-222, 2019.
201. Inoue Y, Nakamura T, Nakanishi H, Oishi M, Hongo F, Okihara K, Mizutani S, Kuroda J, Ukimura O. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among refractory germ cell tumor patients. *Int J Urol*, 25: 678-683, 2018.
202. Takimoto-Shimomura T, Nagoshi H, Maegawa S, Fujibayashi Y, Tsukamoto T, Mastumura-Kimoto Y, Mizuno Y, Chinen Y, Mizutani S, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kobayashi T, Kuroda J. Establishment and Characteristics of a Novel Mantle Cell Lymphoma-derived Cell Line and a Bendamustine-resistant Subline. *Cancer Genomics Proteomics*, 15:213-223, 2018.
203. Yamasaki S, Chihara D, Kim SW, Izutsu K, Iwato K, Fukuda T, Uchida N, Amano I, Nakazawa H, Kuroda J, Hashimoto H, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R. Impact of hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory

- mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*, 97:1445-1452, 2018.
204. Kuwahara-Ota S, Chinen Y, Mizuno Y, Takimoto-Shimomura T, Matsumura-Kimoto Y, Tanba K, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Kuroda J. Human herpesvirus-6 pneumonitis in a patient with follicular lymphoma following immunochemotherapy with rituximab. *Infect Drug Resist*, 11:701-705, 2018.
205. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci*, 109:1552-1561, 2018.
206. Kaneko H, Taniwaki M, Matsumoto Y, Yoshida M, Shimura K, Fujino T, Uchiyama H, Kuroda J. An adult-onset case of chronic active Epstein-Barr virus infection with fulminant clinical course. *J Infect Chemother*, 24:479-482, 2018.
207. Taniwaki M, Yoshida M, Matsumoto Y, Shimura K, Kuroda J, Kaneko H. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 10:e2018014, 2018.
208. Ishikawa J, Matsumura I, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Matsuoka K, Shibayama H, Hino M, Hirase C, Kamimura T, Shimose T, Akashi K, Kanakura Y. Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: the results of multicenter phase II trial (NILSw trial). *Int J Hematol*, 107(5):535-540, 2018.
209. Mizuno Y, Tsukamoto T, Kawata E, Uoshima N, Uchiyama H, Yokota I, Maegawa S, Takimoto T, Tanba K, Matsumura-Kimoto Y, Kuwahara-Ota S, Fujibayashi Y, Yamamoto-Sugitani M, Chinen Y, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kobayashi T, Kuroda J. Chromosomal abnormality variation detected by G-banding is associated with prognosis of diffuse large B cell lymphoma treated by R-CHOP-based therapy. *Cancer Med*, ;7(3):655-664, 2018.
210. Maegawa S, Chinen Y, Shimura Y, Tanba K, Takimoto T, Mizuno Y, Matsumura-Kimoto Y, Kuwahara-Ota S, Tsukamoto T, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J. Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 is a potential novel therapeutic target in mantle cell lymphoma. *Exp Hematol*, 59:72-81.e2, 2018.
211. Matsumura-Kimoto Y, Kuroda J, Kaneko H, Kamitsuji Y, Fuchida S, Nakaya A, Shibayama H, Uoshima N, Yokota I, Uchiyama H, Yagi H, Kosugi S, Matsui T, Ishikawa J, Matsuda M, Ohta K, Iida M, Tanaka H, Kobayashi M, Wada K, Shimazaki C, Nomura S, Imada K, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y, Takaori-Kondo A, Kansai Myeloma Forum Investigators. Pomalidomide with or without dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a retrospective analysis by the Kansai Myeloma Forum. *Int J Hematol*, 107(5):541-550, 2018.
212. Janic A, Valente L, Wakefield M, Stefano L, Milla L, Wilcox S, Yang H, Tai L, Vandenberg S, Kueh A, Mizutani S, Brennan M, Schenk R, Lindqvist L, Papenfuss A, O'Connor L, Strasser A, Herold M: DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression. *Nature Med*. 24(7): 947-953, 2018.
213. Tanba K, Chinen Y, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura K, Fuchida S, Kiyota M, Nakao M, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Wada K, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M, Kuroda J. Prognostic impact of a past or synchronous second cancer in diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J*,8(1):1, 2018.
214. Takimoto-Shimomura T, Shimura Y, Nagata K, Inaba T, Chinen Y, Tsukamoto T, Kobayashi T, Horiike S, Sotozono C, Kuroda J. Primary intraocular natural killer-cell lymphoma successfully treated using a multidisciplinary strategy. *Ann Hematol*, 98: 2617-2619, 2019.
215. Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y. Cessation of Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Deep Molecular Responses for 2 Years. A Multicenter Phase 2 Trial, Stop Nilotinib (NILSt). *Int J Hematol*, 110:675-682, 2019.
216. Sakaguchi M, Yamaguchi H, Kuboyama M, Najima Y, Usuki K, Ueki T, Oh I, Mori S, Kawata Uoshima N, Kobayashi Y, Kako S, Tajika K, Shono K, Kayamori K, Hagihara M, Kanda J, Uchiyama H, Kuroda J, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Kurosawa S, Date K, Nakajima N, Marumo A, Omori I, Fujiwara Y, Terada K, Yui S, Wakita S, Arai K, Kitano T, Kakihana K, Kanda Y, Ohashi K, Fukuda T, Inokuchi I. Significance of FLT3-tyrosine kinase domain mutation as a prognostic factor for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 110:566-574, 2019
217. Asai J, Yamaguchi J, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Katoh N, Kuroda J. Treatment rationale and design of a

- phase II study of narrow-band ultraviolet B phototherapy for cutaneous steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. *Medicine*, 98: p e16372, 2019
218. Yamaguchi J, Chinen Y, Takimoto-Shimomura T, Nagata H, Muramatsu A, Kuriyama K, Ohshiro M, Fujimoto Y, Iwai T, Uchiyama H, Uoshima N, Kaneko H, Nakao M, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Yokota I, Kuroda J. Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 60: 3434-3441, 2019.
  219. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol*, 94:975-983, 2019.
  220. Kawaji Y, Nagata H, Muramatsu A, Kuriyama K, Ohshiro M, Hirakawa Y, Iwai T, Kobayashi T, Uchiyama H, Urata Y, Kuroda J. Diffuse large B-cell lymphoma with chromosomal translocation t(14;19)(q32;q13) occurring in IgG4-related disease. *Ann Hematol*, 98(7):1785-1787, 2019.
  221. Matsumoto Y, Kobayashi T, Shimura Y, Kawata E, Nagoshi H, Ohshiro M, Sugitani M, Shimura K, Iwai T, Fuchida S, Yoshida M, Kiyota M, Mizutani S, Chinen Y, Takimoto-Shimomura T, Nakao M, Kaneko H, Uchiyama H, Uoshima N, Nishigaki H, Kobayashi Y, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M, Kuroda J; Kyoto Clinical Hematology Study Group. Combined chemotherapy of rituximab, bendamustine and dexamethasone for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: A multicenter phase II study. *Int J Hematol*, 110:77-85, 2019.
  222. Yamaguchi J, Fujino T, Isa R, Nishiyama D, Kuwahara-Ota S, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Kohno K, Nakamura S, Kuroda J. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during imatinib mesylate treatment for chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 104(8):e376-e379, 2019.
  223. Mizuno Y, Chinen Y, Tsukamoto T, Takimoto-Shimomura T, Matsumura-Kimoto, Fujibayashi Y, Fujino T, Nishiyama D, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J. A novel method of amplified fluorescent in situ hybridization for detection of chromosomal microdeletions in B cell lymphoma. *Int J Hematol*, 109(5):593-602, 2019.
  224. Sasaki N, Shimura K, Yoshida M, Uoshima N, Kiyota M, Hatsuse M, Uchiyama H, Chinen Y, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Kuroda J; The Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) investigators. Immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin therapy for acquired aplastic anemia: a multi-institutional retrospective study in Japanese adult patients. *Int J Hematol*, 109: 278-285, 2019.
  225. Takamatsu H, Yamashita T, Kurahashi S, Saitoh T, Kondo T, Maeda T, Nakazawa H, Murata M, Narita T, Kuroda J, Hashimoto H, Kawamura K, Miyamoto T, Honda S, Ichinohe T, Atsuta Y, Sunami K. Clinical implications of t(11;14) in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation. *Biol Bone Marrow Transplant*, 25:474-479, 2019.
  226. Fujibayashi Y, Isa R, Nishiyama D, Sakamoto-Inada N, Kawasumi N, Yamaguchi J, Kuwahara-Ota S, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Handa H, Kuroda J. Aberrant BUB1 overexpression promotes mitotic segregation errors and chromosomal instability in multiple myeloma. *Cancers*, 12: 2206, 2020.
  227. Kuwahara-Ota S, Shimura Y, Steinebach C, Isa R, Yamaguchi J, Nishiyama D, Fujibayashi Y, Takimoto-Shimomura T, Mizuno Y, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Gütschow M, Kuroda J. Lenalidomide and pomalidomide potently interfere with induction of myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 191: 784-795, 2020.
  228. Nakaya A, Kohara T, Shibayama H, Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Imada K, Kida T, Kosugi S, Ishikawa J, Yamamura R, Shimazu Y, Tanaka H, Fuchida SI, Shimura Y, Kiyota M, Wada K, Ito T, Uoshima N, Yagi H, Yoshihara S, Ohta K, Shimazaki C, Hino M, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Matsumura I, Kanakura Y, Nomura S; Kansai Myeloma Forum Investigators. Retrospective multicenter study of Adolescent and Young Adult (AYA) Multiple Myeloma in Kansai Myeloma Forum registry. *Int J Hematol*, 12(4):435-438, 2020.
  229. Inaba T, Tsukamoto T, Fujita N, Kuroda J. Auer-bodies in cellular components other than typical myeloblasts. *Int J Hematol*, 112(5):605-606, 2020.
  230. Kawaji-Kanayama Y, Nishimura A, Yasuda M, Sakiyama E, Shimura Y, Tsukamoto T, Kobayashi T, Mizutani S, Okamoto S, Ohmura G, Hirano S, Konishi E, Shibuya K, Kuroda J. Chronic invasive fungal rhinosinusitis with atypical clinical presentation in

- an immunocompromised patient. *Infect Drug Resist*, 13:3225-3232, 2020.
231. Kuwahara-Ota S, Shimura Y, Mizuno Y, Takimoto-Shimomura T, Matsumura-Kimoto Y, Tanba K, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Kobayashi T, Horiike S, Kuroda J. Impact of high serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma in upfront autologous stem cell transplantation in the era of new drugs: A single institute experience. *Int J Myeloma*, 10: 21-25, 2020.
232. Nakaya A, Tanaka H, Yagi H, Ohta K, Shibayama H, Kohara T, Kanda J, Shindo M, Shimura Y, Kosugi S, Kida T, Kaneko H, Imada K, Karasuno T, Matsuda H, Iida M, Adachi Y, Fuchida S, Uoshima N, Uchiyama H, Takahashi R, Matsui T, Wada K, Kiyota M, Shimazaki C, Hino M, Kuroda J, Kanakura Y, Takaoari-Kondo A, Nomura S, Matsumura I. Retrospective analysis of plasmacytoma in Kansai Myeloma Forum registry. *Int J Hematol*, 12(5):666-673, 2020.
233. Chinen Y, Tanba K, Takagi R, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura K, Fuchida S, Kiyota M, Nakao M, Kobayashi T, Shimura Y, Tsukamoto T, Horiike S, Wada K, Shimazaki C, Kaneko H, Kobayashi Y, Taniwaki M, Yokota I, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group Investigators. Second primary malignancy after rituximab-containing immunochemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 61: 3378-3386, 2020.
234. Shimura Y, Tsukamoto T, Yamaguchi J, Kuwahara-Ota S, Isa R, Nishiyama D, Kobayashi T, Horiike S, Suzuki A, Kuroda J. Towards further simplification of Elotuzumab therapy by subcutaneous administration. *Int J Hematol*, 112, 427-428, 2020.
235. Kagami Y, Yamamoto K, Shibata T, Tobinai K, Imaizumi Y, Uchida T, Shimada K, Minauchi K, Fukuhara N, Kobayashi H, Yamauchi N, Tsujimura H, Hangaishi A, Tominaga R, Suehiro Y, Yoshida S, Inoue Y, Suzuki S, Tokuhira M, Kusumoto S, Kuroda J, Yakushijin Y, Takamatsu Y, Kubota Y, Nosaka K, Morishima S, Nakamura S, Ogura M, Maruyama D, Hotta T, Morishima Y, Tsukasaki K, Nagai H. R-CHOP-14 versus R-CHOP-14/CHASER for upfront autologous transplantation in diffuse large B-cell lymphoma: JCOG0908study. *Cancer Sci*, 111(10):3770-9, 2020.
236. Maruyama D, Terui Y, Yamamoto K, Fukuhara N, Choi I, Kuroda J, Ando K, Tobinai K. Final results of a phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*, 50(11):1265-1273, 2020.
237. Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Shimura Y, Chinen Y, Tanba K, Kuwahara-Ota S, Fujibayashi Y, Nishiyama D, Isa R, Yamaguchi J, Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J. Serine-227 in the N-terminal kinase domain of RSK2 is a potential therapeutic target for mantle cell lymphoma. *Cancer Med*, 9: 5185-5199, 2020.
238. Sakiyama E, Chinen Y, Tsukamoto T, Takimoto-Shimomura T, Kuwahara-Ota S, Matsumura-Kimoto Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Kuroda J. Tuberculous peritonitis during treatment of polycythemia vera with ruxolitinib. *Infect Drug Resist*, 13:1017-1021, 2020.
239. Chinen Y, Tsukamoto T, Maegawa-Matsui S, Matsumura-Kimoto Y, Takimoto T, Tanba K, Mizuno Y, Fujibayashi Y, Ota S, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J. Tumor-specific transcript variants of cyclin D1 in mantle cell lymphoma and multiple myeloma with chromosome 11q13 abnormalities. *Exp Hematol*, :84:45-53, 2020.
240. Isa R, Uoshima N, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kawata E, Kaneko H, Shimura K, Kamitsuji Y, Takimoto-Shimomura T, Mizutani S, Chinen Y, Ohshiro M, Fujino T, Kawaji Y, Uchiyama H, Sasaki N, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators. Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisolone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*, 99:137-145, 2020.
241. Matsumoto Y, Chinen Y, Shimura Y, Nagoshi H, Sasaki N, Muramatsu A, Kuriyama K, Ohshiro M, Hirakawa Y, Iwai T, Uchiyama H, Taki T, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Recurrent intragenic exon rearrangements of SOBP and AUTS2 in non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 111: 75-83, 2020.
242. Tsukamoto T, Nakahata S, Sato R, Kanai A, Nakano M, Chinen Y, Maegawa-Matsui S, Matsumura-Kimoto Y, Takimoto-Shimomura T, Mizuno Y, Kuwahara-Ota S, Kawaji Y, Taniwaki M, Inaba T, Tashiro K, Morishita K, Kuroda J. BRD4-regulated molecular targets in mantle cell lymphoma: insights into targeted therapeutic approach. *Cancer Genomics Proteomics*, 17: 77-89, 2020.
243. Murai K, Ureshino H, Kumagai T, Tanaka H, Nishiwaki K, Wakita S, Inokuchi K, Fukushima T, Yoshida C, Uoshima N, Kiguchi T, Mita M, Aoki J, Kimura S, Karimata K, Usuki K, Shimono J, Chinen Y, Kuroda J, Matsuda Y, Nakao K, Ono T, Fujimaki K, Shibayama H, Mizumoto C, Takeoka T, Io K, Kondo T, Miura M, Minami Y, Ikezoe T, Imagawa J, Takamori A, Kawaguchi A, Sakamoto J, Kimura S. Very low-dose dasatinib in elderly chronic myeloid leukaemia patients (DAVLEC study): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 8, e902-e911, 2021.

244. Takahashi T, Suzuki R, Yamamoto G, Nakazawa H, Kurosawa M, Kobayashi T, Okada M, Akasaka T, Kim SW, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzumiya J. Hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma having 8q24/MYC rearrangement in Japan. *Hematol Oncol*. 39, 66-74, 2021.
245. Nakaya A, Shibayama H, Naklatani E, Shimura Y, Kosugi S, Tanaka H, Fuchida S, Kanda J, Uoshima N, Kaneko H, Imada K, Ohta K, Ito T, Yagi H, Yoshihara S, Hino M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Matsumura I, Kanakura Y, Nomura S. Significance of maintenance therapy after HDT/ASCT in symptomatic multiple myeloma: A multicenter retrospective analysis in Kansai Myeloma Forum. *eJHaem*, 1-9, 2021.
246. Okamoto H, Uoshima N, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Kawata E, Uchiyama H, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators\* Combination of bone marrow biopsy and flow cytometric analysis: The prognostically relevant central approach for detecting bone marrow invasion in diffuse large B-cell lymphoma. *Diagnostics*, 11:1724, 2021.
247. Nagata H, Kuriyama K, Nishikawa R, Ohshiro M, Yamamoto-Sugitani M, Fujimoto-Hirakawa Y, Matsumoto Y, Iwai T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Fukuda W, Uchiyama H, Kuroda J. Icuratimod triggers the relapse of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol*, 100, 2849-2850, 2021.
248. Hosono N, Yokoyama H, Aotsuka N, Ando K, Iida H, Ishikawa T, Usuki K, Onozawa M, Kizaki M, Kubo K, Kuroda J, Kobayashi Y, Shimizu T, Chiba S, Nara M, Hata T, Hidaka M, Fujiwara SI, Maeda Y, Morita Y, Kusano M, Lu Q, Miyawaki S, Berrak E, Hasabou N, Naoe T. Gilteritinib versus chemotherapy in Japanese patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Int J Clin Oncol*, 26:2131-2141, 2021.
249. Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, Takada S, Matsumura I, Dobashi N, Miyazaki Y, Miyamoto T, Iida H, Asou N, Kuroda J, Ichikawa S, Komatsu N, Mendes W, Honda H, Okubo S, Kurokawa M, Jiang Q, Wei A, Ishizawa K. Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 51:1372-1382, 2021.
250. Yamashita T, Takamatsu H, Kawamura K, Sunami K, Hagiwara S, Epid GDC, Itagaki M, MD, Takahashi T, Kondo K, Ikeda T, Watakabe-Inamoto K, Handa H, Imaizumi Y, Kuroda J, Murakami J, Nakamura Y, Nakazawa H, Ozaki S, Ohkura M, Takeuchi M, MD, Nagai H, Hanamura I, Nakao S, Tobinai K, Iida S. A nationwide survey on central nervous system multiple myeloma in Japan: Analysis of prognostic factors that improve survival. *Br J Haematol*, 195:217-229, 2021.
251. Izutsu K, Ando K, Nishikori M, Shibayama H, Teshima T, Kuroda J, Kato K, Imaizumi Y, Nosaka K, Sakai R, Hojo S, Nakanishi T, Rai S. Phase 2 Study of Tazemetostat for Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma with EZH2 Mutation in Japan. *Cancer Sci*, 112:3627-3635, 2021.
252. Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida S, Shimazaki C, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Reports*, e1476, 2021
253. Hosen N, Yoshihara S, Takamatsu H, Ri M, Nagata Y, Kosugi H, Shimomura Y, Hanamura I, Fuji S, Minauchi K, Kuroda J, Suzuki R, Nishimura N, Uoshima N, Nakamae H, Kawano Y, Mizuno I, Gomyo H, Suzuki K, Ozaki S, Nakamura S, Imai Y, Kizaki M, Negoro E, Handa H, Iida S. Expression of activated integrin  $\beta 7$  in multiple myeloma patients. *Int J Hematol*, 114(1); 3-7, 2021.
254. Katsuragawa-Taminishi Y, Ide D, Maegawa-Matsui S, Fuchida S, Hatsuse M, Murakami S, Kuroda J, Shimazaki C. Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura that Presented as Cyclic Thrombocytopenia Associated with Anti-Phospholipid Antibody Syndrome. *Clin Hematol Res*, 4(1), 42-46, 2021.
255. Terui Y, Rai S, Izutsu K, Yamaguchi M, Takizawa J, Kuroda J, Ishikawa T, Kato K, Suehiro Y, Fukuhara N, Ohmine K, Goto H, Yamamoto K, Kanemura N, Ueda Y, Ishizawa K, Kumagai K, Kawasaki A, Saito T, Hashizume M, Shibayama H. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 112(7): 2845-2854, 2021.
256. Okamoto H, Kamitsuji Y, Komori Y, Sasaki N, Tsutsumi Y, Miyashita A, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T,

- Uoshima N, Kuroda J. Durable remission of chemotherapy-refractory myeloid sarcoma by azacitidine. *Tohoku J Exp Med*, 254(2); 101-105, 2021.
257. Matsumoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Sasaki N, Nagoshi H, Sato R, Adachi H, Nakano M, Horiike S, Kuroda J, Taki T, Tashiro K, Taniwaki M. Detection of novel and recurrent conjoined genes in non-Hodgkin B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*, 61(2); 71-77, 2021.
258. Wakita S, Sakaguchi M, Oh, Kako S, Touya T, Najima Y, Doki N, Kanda J, Kuroda J, Mori S, Satake A, Usuki K, Ueki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Kawata E, Tajika K, Nagao Y, Shono K, Shibusawa M, Tadokoro J, Kayamori K, Hagihara M, Uchiyama H, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Ichinohe T, Kurosawa S, Motomura S, Hashimoto A, Muto H, Sato E, Ogata M, Mitsushashi K, Ando J, Marumo A, Omori I, Fujiwara Y, Terada K, Yui S, Arai K, Kitano T, Myata M, Komatsu N, Fukuda T, Ohashi K, Kanda Y, Inokuchi K, Yamaguchi H. Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*, 6(1); 238-247, 2022.
259. Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, Fukuhara N, Miyagaki T, Tokura Y, Sakata-Yanagimoto M, Igarashi T, Kuroda J, Fujita J, Uchida T, Ishikawa T, Yonekura K, Kato K, Nakanishi T, Nakai K, Matsunaga R, Tobinai K. Phase 2 study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 112(6); 2426-2435, 2021.
260. Matsumoto M, Suzuki K, Kuroda J, Taniwaki M, Sunami K, Kosugi H, Ando K, Maruyama D, Tobinai K, Kher U, Farooqui M, Liao J, Marinello P, Matsuda K, Koh Y, Shimamoto T, Iida S. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): subgroup analysis in Japanese patients. *Int J Hematol*, 113(6); 777-784, 2021.
261. Takakuwa T, Ohta K, Nakatani E, Ito T, Kaneko H, Fuchida S, Shimura Y, Yagi H, Shibayama H, Kanda J, Uchiyama H, Kosugi S, Tanaka H, Kawata E, Uoshima N, Ishikawa J, Shibano M, Karasuno T, Shindo M, Shimizu Y, Imada K, Kanakura Y, Kuroda J, Hino M, Nomura S, Takaori-Kondo A, Shimazaki C, Matsumura I. Plateau is a prognostic factor of lenalidomide therapy for previously treated multiple myeloma. *Hematol Oncol*, 39(3):349-357, 2021.
262. Takakuwa T, Yamamura R, Ohta K, Kaneko H, Imada K, Nakaya A, Fuchida S, Shibayama H, Matsuda M, Shimazu Y, Adachi Y, Kosugi S, Uchiyama H, Tanaka H, Hanamoto H, Shimura Y, Kanda J, Onda Y, Uoshima N, Yagi H, Yoshihara S, Hino M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Matsumura I, Kanakura Y, Nomura S. Real-world outcomes of ixazomib/lenalidomide/dexamethasone for multiple myeloma: A multicenter retrospective analysis from Kansai Myeloma Forum. *Eur J Haematol*, 106: 555-562, 2021.
263. Okamoto H, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kawata E, Komori Y, Sasaki N, Tsutsumi Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Nannya Y, Kuroda J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Complicated with Essential Thrombocythemia Harboring Concomitant PIGA, CALR And ASXL1 Mutations. *Ann Hematol*, 100(8):2113-2115, 2021
264. Ohmachi K, Kinoshita T, Tobinai K, Ogawa G, Mizutani T, Yamauchi N, Fukuhara N, Uchida T, Yamamoto K, Miyazaki K, Tsukamoto N, Iida S, Utsumi T, Yoshida I, Imaizumi Y, Tokunaga T, Yoshida S, Masaki Y, Murayama T, Yakushijin Y, Suehiro Y, Nosaka K, Dobashi N, Kuroda J, Takamatsu Y, Maruyama D, Ando K, Ishizawa K, Ogura M, Yoshino T, Hotta T, Tsukasaki K, Nagai H. A randomized phase II/III study of R-CHOP versus CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: JCOG0601. *Blood Adv*, 5: 984-993, 2021.
265. Yasuda T, Takagi T, Asai J, Katoh N, Kuroda J, Kuwahara Y, Morionaga Y, Konishi E, Uchiyama K, Naito Y, Itoh Y. Mycosis fungoides in a patient with ulcerative colitis on anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Clin J Gastroenterol*, 14: 170-175, 2021.
266. Nishiyama D, Chinen Y, Isa R, Fujibayashi Y, Kuwahara-Ota S, Yamaguchi J, Takimoto-Shimomura T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Shimura Y, Ts Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Handa H, Kuroda J. EWSR1 overexpression is a pro-oncogenic event in multiple myeloma. *Int J Hematol*, 113: 381-394, 2021.
267. Maruyama D, Iida S, Ogawa G, Kusumoto S, Fukuhara S, Fukuhara N, Seo S, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Hangaishi A, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Minauchi K, Ohtsuka E, Hanamura I, Tokunaga T, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Miyamoto K, Watanabe Y, Tobinai K, Tsukasaki K, Nagai H. Randomized phase II study to optimize melphalan, prednisolone, and bortezomib in untreated multiple myeloma (JCOG1105). *Br J Haematol*, 192: 531-541, 2021.
268. Kanai R, Miyagawa-Hayashino A, Shishido-Hara Y, Nakamura N, Omatsu I, Morinaga Y, Shimura Y, Kuroda J, Itoh K, Konishi E.

- Mantle cell lymphoma with EBV-positive Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in a patient after autologous PBSCT: Phenotypically distinct but genetically related tumors. *Pathol Int*, 71: 96-101, 2021.
269. Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, Takahashi S, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing cord blood transplantation and matched related donor transplantation in non-remission acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1132-1138.
270. Hatta S, Fukuhara S, Fujino T, Saito Y, Ito Y, Makita S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kusumoto M, Izutsu K. The role of surveillance computed tomography in patients with follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2022 May 14;13:20406207221095963.
271. Ri M, Suzuki K, Ishida T, Kuroda J, Tsukamoto T, Teshima T, Goto H, Jackson C, Sun H, Pacaud L, Fujikawa E, Yeh T, Hatayama T, Aida K, Sunagawa Y, Iida S. Ciltacabtagene. in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort. *Cancer Sci*, 113, 4267-4276, 2022.
272. Maruyama D, Iida S, Machida R, Kusumoto S, Fukuhara N, Yamauchi N, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Usuki K, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Ota S, Otsuka E, Hanamura I, Suzuki Y, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Fukuhara S, Tsukasaki K, Nagai H. Final analysis of randomized phase 2 study optimizing melphalan, prednisolone, bortezomib in multiple myeloma (JCOG1105). *Cancer Sci*, 113, 3267-3270, 2022.
273. Maekura C, Muramatsu A, Nagata H, Okamoto H, Onishi A, Kato D, Isa R, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Okumura K, Inaba T, Nukui Y, Kuroda J.. Clinical implication of the effect of the production of neutralizing antibodies against SARS-Cov-2 for chronic immune thrombocytopenia flare-up associated with COVID-19 infection; a case report and the review of literature. *Infect Drug Resist*, 15, 2723-2728, 2022.
274. Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Shimura Y, Fuchida S, Nakaya A, Ito T, Yamamura R, Tanaka H, Shibayama H, Shimazu Y, Uchiyama H, Yoshihara S, Adachi Y, Matsuda M, Hanamoto H, Uoshima N, Kosugi S, Ohta K, Yagi H, Kanakura Y, Matsumura I, Hino M, Nomura S, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Kansai Myeloma Forum. Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: A multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Hematol*, 13, 20406207221104584, 2022.
275. Katagiri S, Chi SG, Minami Y, Fukushima K, Shibayama H, Hosono N, Yamauchi T, Morishita T, Kondo T, Yanada M, Yamamoto K, Kuroda J, Usuki K, Akahane D, Gotoh A. Mutated KIT tyrosine kinase as a novel molecular target in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*, 23, 4694, 2022.
276. Murakami S, Ri M, Ito M, Nakamura N, Kasahara S, Kitagawa J, Inagaki Y, Kuroda J, Yoshimitsu M, Okamoto A, Fukuhara N, Taji H, Iida H, Nagai H, Hanamura I, Tsujimura H, Okura M, Kurata M, Kuwatsuka Y, Atusta Y, Iida S. Efficacy and safety of modified BLD therapy for transplant-ineligible Japanese patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*, 116, 563-659, 2022.
277. Matsue K, Sunami K, Matsumoto M, Kuroda J, Sugiura I, Iwasaki H, Chung W, Kuwayama S, Nishio M, Lee K, Iida S. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma after lenalidomide-based treatment. *Int J Hematol*, 116, 122-130, 2022.
278. Inaba T, Okumura K, Maekura C, Muramatsu A, Kobayashi T, Kuroda J, Nukui Y. Patients with B-cell lymphoma receiving anti-CD20 monoclonal antibody-containing chemotherapies and seroreactive patterns in response to COVID-19 vaccination. *Int J Hematol*, 115, 916-917, 2022.
279. Marumo A, Wakita S, Morita K, Oh I, Kako S, Toya T, Najima Y, Doki N, Kanda J, Kuroda J, Mori S, Satake A, Usuki K, Uoshima N, Kobayashi Y, Kawata E, Nagao Y, Shono K, Shibusawa M, Tadokoro J, Hagihara M, Uchiyama H, Kubota Y, Kimura S, Motomura S, Hashimoto A, Muto H, Sato E, Ogata M, Mitsuhashi K, Ando J, Date K, Fujiwara Y, Terada K, Yui S, Arai K, Kitano T, Miyata M, Ohashi K, Kanda Y, Yamaguchi H. NPM1-mutation-based measurable residual disease assessment after completion of two courses of post-remission therapy is a valuable clinical predictor of the prognosis of acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 116, 199-214, 2022.
280. Isa R, Horinaka M, Tsukamoto T, Mizuhara K, Fujibayashi Y, Taminishi-Katsuragawa Y, Okamoto H, Yasuda S, Kawaji-Kanayama Y, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Shimura Y, Taniwaki M, Sakai T, Kuroda J. The rationale for the dual targeting therapy for RSK2 and AKT in multiple myeloma. *Int J Mol Sci*, 23, 2919, 2022
281. Kobayashi T, Yamamoto K, Kagami Y, Machida R, Miyazaki K, Nakamura S, Kuroda J, Maruyama D, Nagai H. Prognostic value

- of the Kyoto Prognostic Index in higher-risk diffuse large B-cell lymphomas treated by upfront autologous stem cell transplantation in JCOG0908 trial. *Jpn J Clin Oncol*, 52, 583-588, 2022.
282. Onishi C, Nishikori M, Yakushijin K, Kurahashi S, Nakazawa H, Takamatsu Y, Hashimoto Y, Tatetsu H, Yuichiro Nawa, Yoshida M, Kobayashi T, Oyake T, Yano S, Oride A, Suzuki R. Lymphoma during pregnancy in Japan: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Hematol*. 115(3), 382-390, 2022
283. Murayama K, Kiguchi T, Izutsu K, Kameoka Y, Hidaka M, Kato H, Rai S, Kuroda J, Ishizawa K, Ichikawa S, Ando K, Ogura M, Fukushima K, Terui Y. Bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*, 101, 979-989, 2022
284. Tomida A, Chiyonobu T, Tokuda S, Miyachi M, Murashima K, Hirata M, Nakagawa M, Iehara T, Kuroda J, Takayama K. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in a young adult harboring a novel germline MSH2 variant. *Hum Genome Var*, 8, 8, 2022.
285. Fujino T, Maruyama D, Miyagi-Maesima A, Tajima K, Saito Y, Ida H, Hosoba R, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kuroda J, Izutsu K. The outcome of watchful waiting in patients with previously treated follicular lymphoma. *Cancer Med*, 11, 2106-2116, 2022
286. Kitaoji T, Noto Y, Kasai T, Mizuhara K, Okamoto H, Tsukamoto T, Kuroda J, Mizuno T. A case of neuroleukemiosis: The usefulness of nerve ultrasound as a diagnostic tool. *Muscle Nerve*, 65, E19-E21, 2022.
287. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Uchiyama H, Kuroda J, Taniwaki M. Serum Albumin Levels Strongly Predict Survival Outcome of Elderly Patients with Diffuse Large B- Cell Lymphoma Treated with Rituximab-Combined Chemotherapy. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Research*, 16, 1-8, 2022.
288. Muramatsu A, Kobayashi T, Kawaji-Kanayama Y, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, Nakao M, Takahashi R, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Wada K, Chinen Y, Hirakawa K, Fuchida S, Shimazaki C, Mizutani S, Tsukamoto T, Shimura Y, Taniwaki M, Teramukai S, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Pretreatment serum level of interleukin-6 predicts carfilzomib-induced hypertension in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 11, 1-8, 2022.
289. Tsukamoto T, Tokuda Y, Nakano M, Tashiro K, Kuroda J. Expression of activated B cell gene signature is predictive of the outcome of follicular lymphoma. *Blood Adv*, 6, 1932-1936, 2022
290. Matsumoto Y, Ayani N, Omichi C, Oya N, Matsuoka T, Kobayashi T, Kuroda J, Narumoto J. Diagnostic error about the cause of cytopenia during increasing psychotropic drugs: two case reports. *Asian J Psychiatr*, 67; 102952, 2022.
291. Kawaji-Kanayama Y, Muramatsu A, Sasaki N, Shimura K, Kiyota M, Fuchida S, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Nakao M, Kaneko H, Kawata E, Hirakawa K, Takahashi R, Shimazaki C, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study. *Int J Hematol*, 115, 350-362, 2022.
292. Taminishi-Katsuragawa Y, Shimura Y, Inoue Y, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Kobayashi T, Takeda-Miyata N, Nishimura A, Takatsuka K, Kuroda J. Gastric myeloid sarcoma mimicking a scirrhous gastric cancer. *Intern Med*, 61:1231-1235, 2022.
293. Takeuchi H, Inaba T, Shishido-Hara Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Okamoto T, Tanigawa S, Yamanaka T, Takahashi Y, Konishi E, Kuroda J, Hashimoto N. Analysis of False-negative Findings of the Incomparable Accuracy and Swiftness of Flow Cytometric Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 63: 495-502, 2023.
294. Nakaya A, Shibayama H, Uoshima N, Yamamura R, Yoshioka S, Imada K, Shimura Y, Hotta M, Matsui T, Kosugi S, Hanamoto H, Uchiyama H, Yoshihara S, Fuchida S, Onda Y, Tanaka Y, Ohta K, Matsuda M, Kanda J, Yoko A, Kiyota M, Kawata E, Takahashi R, Fukushima K, Tanaka H, Yagi H, Takakuwa T, Hosen N, Ito T, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Matsumura I, Hino M. Impact of cytogenetic abnormalities in symptomatic multiple myeloma; a Japanese real-world analysis from Kansai Myeloma Forum. *Leukemia Res Rep*, 20, 100395, 2023.
295. Katsuragawa-Taminishi Y, Mizutani S, Kawaji-Kanayama Y, Onishi A, Okamoto H, Isa R, Mizuhara K, Muramatsu A, Fujino T, Tsukamoto T, Shimura Y, Taniwaki M, Miyagawa-Hayashino A, Konishi E, Kuroda J. Triple targeting of RSK, AKT, and S6K as pivotal downstream effectors of PDK1 by TAS0612 in B-cell lymphomas. *Cancer Sci*, 114: 4691-4705, 2023

296. Shimura Y, Shibayama H, Nakaya A, Yamamura R, Imada K, Kaneko H, Hanamoto H, Fuchida SI, Tanaka H, Kosugi S, Kiyota M, Matsui T, Kanda J, Iida M, Matsuda M, Uoshima N, Shibano M, Karasuno T, Hamada T, Ohta K, Ito T, Yagi H, Yoshihara S, Shimazaki C, Nomura S, Hino M, Takaori-Kondo A, Matsumura I, Kanakura Y, Kuroda J. Real-world data on induction therapy in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: retrospective analysis of 598 cases from Kansai Myeloma Forum. *Int J Hematol*. 118: 609-617, 2023.
297. Inoue Y, Okamoto H, Miyashita A, Kawaji-Kanayama Y, Chinen S, Fujino T, Tsukamoto T, Shimura Y, Mizutani S, Kaneko H, Kuwahara-Ota S, Fuchida S, Nishiyama D, Hirakawa K, Uchiyama H, Uoshima N, Kawata E, Kuroda J, and KOTOSG investigators. Clinical impacts of severe thrombocytopenia in the first cycle of azacitidine monotherapy and cytogenetics in patients with myelodysplastic syndrome: the Kyoto Conditional Survival Scoring System. *Oncol Lett*, 27:62, 2023.
298. Onishi A, Muramatsu A, Shimura Y, Murao T, Fujino T, Mizutani S, Tsukamoto T, Shishido-Hara Y, Kuroda J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Initially Suspected As Brain Relapse From Classical Hodgkin's Lymphoma. *Cureus*, 15: e44000, 2023.
299. Mizuhara K, Shimura Y, Tsukamoto T, Kanai A, Kuwahara-Ota S, Yamaguchi J, Muramatsu A, Okamoto H, Taminishi-Katsuragawa Y, Kawaji-Kanayama Y, Isa R, Mizutani S, Inaba T, Kuroda J. Tumor-derived exosomes promote the induction of monocytic myeloid-derived suppressor cells from peripheral blood mononuclear cells by delivering miR-106a-5p and miR-146a-5p in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 203; 426-438, 2023.
300. Okamoto H, Inoue Y, Miyashita A, Kawaji-Kanayama Y, Chinen S, Fujino T, Tsukamoto T, Shimura Y, Mizutani S, Kaneko H, Kuwahara-Ota S, Fuchida S, Nishiyama D, Hirakawa K, Uchiyama H, Uoshima N, Kawata E, Kuroda J, and KOTOSG investigators. Real-World Practice-Based Prognostic Model for Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated with Azacitidine Monotherapy: the Kyoto Prognostic Scoring System. *Int J Hematol*, 118(3), 323-332, 2023.
301. Inoue Y, Fujino T, Chinen S, Niiyama-Uchibori Y, Ide D, Kawata M, Hashimoto K, Takimoto-Shimomura T, Nakayama A, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Hirano S, Kuroda J. Cervical Local Cytokine Release Syndrome Following Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cureus*, 15, e38905, 2023.
302. Kawajiri T, Takeuchi H, Takahashi Y, Shimura Y, Kuroda J, Hashimoto N. Biopsy-proven Primary CNS Lymphoma in the Medulla Oblongata Presenting as Anorexia. *NMC Case Rep J*, 10, 131-137, 2023.
303. Uno S, Midorikawa S, Inoue K, Ichikawa D, Ito T, Kuroda J, Suzuki K. Survival outcomes among patients with multiple myeloma in the era of novel agents: exploratory assessment using an electronic medical record database in Japan. *PLoS One*, 18(5), e0295947, 2023
304. Shimazu Y, Kosugi S, Ito T, Kaneko H, Imada K, Shimura Y, Fuchida S, Fukushima K, Tanaka H, Yoshihara S, Ohta K, Uoshima N, Yagi H, Shibayama H, Yamamura R, Tanaka Y, Uchiyama H, Onda Y, Adachi Y, Hanamoto H, Takahashi R, Matsuda M, Miyoshi T, Takakuwa T, Hino M, Hosen N, Nomura S, Shimazaki C, Matsumura I, Takaori-Kondo A, Kuroda J. Efficacy of elotuzumab for multiple myeloma in reference to lymphocyte counts and kappa/lambda ratio or b2 microglobulin. *Sci Rep*, 13(1), 5159, 2023.
305. Tsukamoto T, Kinoshita M, Yamada K, Ito H, Yamaguchi T, Chinen Y, Mizutani S, Fujino T, Kobayashi T, Shimura Y, Inazawa J, Kuroda J. Imaging flow cytometry-based multiplex FISH for three IGH translocations in multiple myeloma. *J Hum Genet*, 114(5), 2098-2108, 2023.
306. Souri M, Osaki T, Shimura Y, Ichikawa S, Mori M, Ogawa Y, Ichinose A. Identification of non-neutralizing anti-factor X autoantibodies in three Japanese cases of autoimmune acquired factor X deficiency. *Haemophilia*. 2023 Mar;29(2):555-563.
307. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Fujino T, Miyashita A, Nishiyama D, Shimura K, Kaneko H, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J. Impact of treatment with anti-CD20 monoclonal antibody on the production of neutralizing antibody against anti-SARS-CoV-2 vaccination in mature B-cell neoplasms. *Infect Drug Resist*, 16, 509-519, 2023.
308. Wakita S, Marumo A, Morita K, Kako S, Toya T, Najima Y, Doki N, Kanda J, Kuroda J, Mori S, Satake A, Usuki K, Ueki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Kawata E, Nakayama K, Nagao Y, Shono K, Shibusawa M, Tadokoro J, Hagihara M, Uchiyama H, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Nagoshi H, Ichinohe T, Kurosawa S, Motomura S, Hashimoto A, Muto H, Sato E, Ogata M, Mitsunashi K, Ando J, Tashiro H, Sakaguchi M, Yui S, Arai K, Kitano T, Miyata M, Arai H, Kanda M, Itabashi K, Fukuda T, Kanda Y, Yamaguchi H. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification of patients with acute myeloid leukemia.

Cancer Sci, 114(4), 1297-1308, 2023.

309. Jo T, Yoshihara S, Okuyama Y, Fujii K, Henzan T, Kahata K, Yamazaki R, Takeda W, Umezawa Y, Fukushima K, Ashida T, Yamada-Fujiwara M, Hanajiri R, Yonetani N, Tada Y, Shimura Y, Nishikii H, Shiba N, Mimura N, Ando J, Sato T, Nakashima Y, Ikemoto J, Iwaki K, Fujiwara SI, Ri M, Nagamura-Inoue T, Tanosaki R, Arai Y. Risk factors for CAR-T cell manufacturing failure among DLBCL patients: A nationwide survey in Japan. *Br J Haematol*. 202(2):256-266, 2023.
310. Shimazu Y, Kanda J, Kaneko H, Imada K, Yamamura R, Kosugi S, Shimura Y, Ito T, Fuchida S, Uchiyama H, Fukushima K, Yoshihara S, Hanamoto H, Tanaka H, Uoshima N, Ohta K, Yagi H, Shibayama H, Onda Y, Tanaka Y, Adachi Y, Matsuda M, Iida M, Miyoshi T, Matsui T, Takahashi R, Takakuwa T, Hino M, Hosen N, Nomura S, Shimazaki C, Matsumura I, Takaori-Kondo A, Kuroda J, The Kansai Myeloma Forum. Monocyte or white blood cell counts and  $\beta 2$  microglobulin predict the durable efficacy of daratumumab with lenalidomide. *Ther Adv Hematol*, 13, 20406207221142487, 2022.
311. Potts MA, Mizutani S, Garnham AL, Li Wai Suen CSN, Kueh AJ, Tai L, Pal M, Strasser A, Herold MJ. Deletion of the transcriptional regulator TFAP4 accelerates c-MYC-driven lymphomagenesis. *Cell Death Differ*. 30(6):1447-1456, 2023.
312. Suzuki T, Maruyama D, Machida R, Kataoka T, Fukushima N, Takayama N, Ohba R, Omachi K, Imaizumi Y, Tokunaga M, Katsuya H, Yoshida I, Sunami K, Kurosawa M, Kubota N, Morimoto H, Kobayashi M, Yamamoto K, Kameoka Y, Kagami Y, Tabayashi T, Maruta M, Kobayashi T, Iida S, Nagai H. Prognostic impact of the UK Myeloma Research Alliance Risk Profile in transplant-ineligible patients with multiple myeloma who received a melphalan, prednisolone, and bortezomib regimen: A supplementary analysis of JCOG1105. *Hematol Oncol*. 41(3):590-593, 2023.
313. Hosono N, Chi S, Yamauchi T, Fukushima K, Shibayama H, Katagiri S, Gotoh A, Eguchi M, Morishita T, Ogasawara R, Kondo T, Yanada M, Yamamoto K, Kobayashi T, Kuroda J, Usuki K, Utsu Y, Yoshimitsu M, Ishitsuka K, Ono T, Takahashi N, Iyama S, Kojima K, Nakamura Y, Fukuhara S, Izutsu K, Abutani H, Yamauchi N, Yuda J, Minami Y. Clinical utility of genomic profiling of AML using paraffin-embedded bone marrow clots: HM-SCREEN-Japan 01. *Cancer Sci*, 114(5):2098-2108, 2023.
314. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Fujino T, Miyashita A, Nishiyama D, Shimura K, Kaneko H, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J. Impact of treatment with anti-CD20 monoclonal antibody on the production of neutralizing antibody against anti-SARS-CoV-2 vaccination in mature B-cell neoplasms. *Infect Drug Resist*, 16, 509-519, 2023.
315. Onishi A, Shimura Y, Nakamura T, Souri M, Osaki T, Mizutani S, Tsukamoto T, Kobayashi T, Ichonose A, Kuroda J. Management of acquired factor X deficiency caused by in vitro non-neutralizing anti-factor X autoantibodies with pre-emptive corticosteroid therapy. *Intern Med*, in print. Inoue Y, Hirakawa K, Hayata H, Nishiyama D, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kuroda J. Neurolymphomatosis of cranial nerves as the responsible lesions for the vocal cord paralysis and facial nerve palsy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*, 102, 481-482, 2023
316. Rai S, Kim WS, Ando K, Choi I, Izutsu K, Tsukamoto N, Yokoyama M, Tsukasaki K, Kuroda J, Ando J, Hidaka M, Koh Y, Shibayama H, Uchida T, Yang DH, Ishitsuka K, Ishizawa K, Kim JS, Lee HG, Minami H, Eom HS, Kurosawa M, Lee JH, Lee JS, Lee WS, Nagai N, Shindo T, Yoon DH, Yoshida S, Gillings M, Onogi H, Tobinai K. Oral HDAC inhibitor tucidinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: phase IIb results. *Haematologica*, 108, 811-821, 2023
317. Fukuhara N, Maruyama D, Hatake K, Nagai H, Makita S, Kamezaki K, Uchida T, Kusumoto S, Kuroda J, Iriyama C, Yanada M, Tsukamoto N, Suehiro Y, Minami H, Garcia-Vargas J, Childs BH, Yasuda M, Masuda S, Tsujino T, Terao Y, Tobinai K. The safety and antitumor activity of copanlisib in Japanese patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: a phase Ib/II study. *Int J Hematol*, 117, 100-109, 2023.
318. Arai K, Sakaguchi M, Yui S, Kitano T, Miyata M, Yogosawa M, Nakayama K, Tajika K, Usuki K, Kuroda J, Uoshima N, Kobayashi Y, Uchiyama H, Kubota Y, Kimura S, Mori S, Hirai M, Wakita S, Yamaguchi H. Simultaneous detection of JAK2, CALR, and MPL mutations and quantitation of JAK2 V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms using the quenching probe-Tm method in i-densy IS-5320. *Int J Lab Hematol*, 44, 1102-1110, 2023.
319. Mizuhara K, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Kaneko H, Shimura K, Hirakawa K, Uoshima N, Wada K, Kawata E, Isa R, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Yoneda A, Watanabe A, Sotozono C, Kuroda J. Watchful waiting is an acceptable treatment option for asymptomatic primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective study. *Cancer Med*, 12, 3134-3144, 2023.

320. Shimazu Y, Kanda J, Takakuwa T, Onda Y, Fukushima K, Hotta M, Fuchida S, Uoshima N, Shimura Y, tanaka K, Ohta K, Shibayama H, Kosugi S, Yagi H, Yoshihara S, Hosen N, Ito T, Shimazaki C, Matsumura I, Kuroda J, Takaori-Kondo A, Hino M. The Impact of renal function on initial therapy in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol* 103(12); 5639-5649, 2024.
321. Niiyama-Uchibori Y, Mizutani S, Tsukamoto T, Okamoto H, Ide D, Onishi A, Kato D, Fujino T, Shimira Y, Miyagawa-Hayashino A, Konishi E, Karube K, Nannya Y, Kuroda J. Small cell pattern of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with double hit rearrangements of DUSP22 and TP63. *eJHaem* 5(4): 798-801, 2024.
322. Shishido-Hara Y, Miyagawa-Hayashino A, Kuroda J. B-cell maturation in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL): Development of secondary diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is likely associated with Attygalle patterns II and III. *Medical Research Archives* 12(9), 2024.
323. Shishido-Hara Y, Iguchi R, Kuroda J. An autopsy case of EBV-positive CD8+ T cell lymphoma after allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells. *Medical Research Archives* 12(9), 2024.
324. Harada Y, Makino M, Nakao R, Shimura Y, Ogata T, Hayakawa M, Shiraishi H, Kuroda J, Matoba S, Tanaka H. An Autopsy Case of Severe COVID-19 Pneumonia Complicated by Intrapulmonary Thrombosis in Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm With Ring Sideroblasts and Thrombocytosis. *Cureus* 16(6): e62790, 2024.
325. Rai S, Kim WS, Ando K, Choi I, Izutsu K, Tsukamoto N, Maruyama D, Tsukasaki K, Kuroda J, Ando J, Hidaka M, Koh Y, Kato H, Uchida T, Yang DH, Ishitsuka K, Ishizawa K, Kim JS, Lee HG, Minami H, Eom HS, Kurosawa M, Lee JH, Lee JS, Lee WS, Nagai H, Shindo T, Yoon DH, Yoshida S, Gillings M, Onogi H, Tobinai K. Long-term efficacy and safety of tucidinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Final analysis of phase IIb results. *Haematologica*, 109(10): 3357-3362, 2024.
326. Shimazu Y, Kanda J, Onda Y, Fuchida SI, Ohta K, Shimura Y, Kosugi S, Yamamura R, Matsuda M, Hanamoto H, Adachi Y, Anzai N, Hotta M, Fukushima K, Yagi H, Yoshihara S, Tanaka Y, Takakuwa T, Tanaka H, Shibayama H, Uoshima N, Hosen N, Ito T, Shimazaki C, Matsumura I, Kuroda J, Takaori-Kondo A, Hino M. The lymphocyte/monocyte ratio predicts the efficacy of isatuximab plus pomalidomide in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 73:135, 2024.
327. Hashiro W, Miyashita A, Kawaji-Kanayama Y, Okamoto H, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kuroda J. Good's Syndrome With Pure Red Cell Aplasia and Subclinical Myasthenia Gravis: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*, 16 (5) : e59654, 2024.
328. Yamamoto C, Taniguchi M, Furukawa K, Inaba T, Niiyama Y, Ide D, Mizutani S, Kuroda J, Tanino Y, Nishioka K, Watanabe Y, Takayama K, Nakaya T, Nukui Y. Nirmatrelvir Resistance in an Immunocompromised Patient with Persistent Coronavirus Disease 2019. *Viruses*, 16(5):718, 2024.
329. Shibayama H, Itagaki M, Handa H, Yokoyama A, Saito A, Kosugi S, Ota S, Yoshimitsu M, Tanaka Y, Kurahashi S, Fuchida SI, Iino M, Shimizu T, Moriuchi Y, Toyama K, Mitani K, Tsukune Y, Kada A, Tamura H, Abe M, Iwasaki H, Kuroda J, Takamatsu H, Sunami K, Kizaki M, Ishida T, Saito T, Matsumura I, Akashi K, Iida S. Primary analysis of a prospective cohort study of Japanese patients with plasma cell neoplasms in the novel drug era (2016-2021). *Int J Hematol.* 119: 707-721, 2024.
330. Watanabe T, Matsuno Y, Wakabayashi M, Maruyama D, Yamamoto K, Kubota N, Shimada K, Asagoe K, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Kuroda J, Suehiro Y, Tsukasaki K, Tobinai K, Nagai H. Analyzing the risk factors for disease progression within 2 years and histological transformation in patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone as first-line treatment: A 15-year follow-up of patients with advanced follicular lymphoma in JCOG0203. *Hematol Oncol*, 42: e3272, 2024
331. Izutsu K, Ando K, Nishikori M, Shibayama H, Goto H, Kuroda J, Kato K, Imaizumi Y, Nosaka K, Sakai R, Abe M, Hojo S, Nakanishi T, Rai S. Tazemetostat for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 mutation in Japan: 3-year follow-up for a phase II study. *Int J Hematol* 120(5); 621-630, 2024.
332. Mori Y, Takizawa J, Katsuoka Y, Takezako N, Nagafuji K, Handa H, Kuroda J, Sunami K, Kamimura T, Ogawa R, Kikushige Y, Harada M, Akashi K, Miyamoto, T. Autologous HSCT with Novel Agent-Based Induction Followed by Lenalidomide Maintenance for Untreated Multiple Myeloma. *Cancer Sci*, 115: 2002-2011, 2024.
333. Nakamura N, Arima N, Takakuwa T, Yoshioka S, Imada K, Fukushima K, Hotta M, Fuchida S, Kanda J, Uoshima N, Shimura Y, Tanaka H, Ohta K, Kosugi S, Yagi H, Yoshihara S, Yamamura R, Adachi Y, Hanamoto H, Shibayama H, Hosen N, Ito T, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J, Matsumura I, Hino M. Efficacy of elotuzumab for multiple myeloma deteriorates after

- daratumumab: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol*, 103(12):5681-5690, 2024.
334. Kogure Y, Handa H, Ito Y, Ri M, Horigome Y, Iino M, Harazaki Y, Kobayashi T, Abe M, Ishida T, Ito S, Iwasaki H, Kuroda J, Shibayama H, Sunami K, Takamatsu H, Tamura H, Hayashi T, Akagi K, Shinozaki T, Yoshida T, Mori I, Iida S, Maeda T, Kataoka K. ctDNA improves prognostic prediction in relapsed/refractory MM receiving ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood*, 143: 2401-2413, 2024.
335. Ide D, Fujino T, Kobayashi T, Egashira A, Miyashita A, Mizuhara K, Isa R, Tsukamoto T, Mizutani S, Uchiyama H, Kaneko H, Uoshima N, Kawata E, Taniwaki M, Shimura Y, Kuroda J, and Kyoto Clinical Hematology Study Group. Prognostic model for relapsed/refractory transplant-ineligible diffuse large B cell lymphoma utilizing the lymphocyte-to-monocyte ratio. *Int J Hematol*, 119: 697-706, 2024.
336. Niiyama-Uchibori Y, Okamoto H, Miyashita A, Mizuhara K, Kanayama-Kawaji Y, Fujino T, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Teramukai S, Kuroda K. Skeletal muscle index impacts the treatment outcome of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Oncol*, 42:e3252, 2024.
337. Watanabe T, Tobinai K, Wakabayashi M, Maruyama D, Yamamoto K, Kubota N, Shimada K, Asagoe K, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Kuroda J, Suehiro Y, Matsuno Y, Tsukasaki K, Nagai H. Long-Term Safety and Efficacy of Advanced Follicular Lymphoma Patients Treated With Front-Line R-CHOP. *Br J Haematol*, 204(3):849-860, 2024.
338. Kawaji-Kanayama Y, Tsukamoto T, Nakano M, Tokuda Y, Nagata H, Mizuhara K, Katsuragawa-Taminishi Y, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Shimura Y, Taniwaki M, Tashiro K, Kuroda J. miR-17-92 cluster-BTG2 axis regulates B-cell receptor signaling in mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*, 115:452-464, 2024.
339. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Isa R, Fujino T, Tsukamoto T, Miyashita A, Okumura K, Nishiyama D, Hirakawa K, Shimura K, Kaneko H, Kiyota M, Kawata E, Takahashi R, Kobayashi T, Uchiyama H, Uoshima N, Nukui Y, Shimura Y, Inaba T, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group investigators. Negative impact of immunoparesis in the response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination of patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*, 119: 50-61, 2024.
340. Horigome Y, Iino M, Harazaki Y, Kobayashi T, Handa H, Hiramatsu Y, Kuroi T, Tanimoto K, Matsue K, Abe M, Ishida T, Ito S, Iwasaki H, Kuroda J, Shibayama H, Sunami K, Takamatsu H, Tamura H, Hayashi T, Akagi K, Maeda T, Yoshida T, Mori I, Shinozaki T, Iida S. A prospective, multicenter, observational study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in Japan. *Ann Hematol*, 103; 475-488, 2024.
341. Kim WS, Kim TM, Cho SG, Jarque I, Iskierka-Jażdżewska E, Poon LM, Prince HM, Zhang H, Cao J, Zhang M, Tessoulin B, Oh SY, Lim F, Carpio C, Tan TD, Ayyappan S, Gutierrez A, Cai J, Ufkin M, Shariff S, Brouwer-Visser J, Chaudhry A, Mohamed H, Ambati S, Walewski J; ELM-2 Investigators: Rose H, Chong G, Ganju V, Chu M, Keating MM, Song Y, Zhu J, Ke X, Yi S, Zhang H, Zhang Q, Zou L, Zhang M, Li D, Qian W, Bai O, Gao L, Jin J, Li C, Huang H, Wei Z, Chen Y, He P, Damaj LG, Bouabdballah K, Bachy E, Haioun C, Morschhauser F, Choquet S, Delwail V, Thieblemont C, Duell J, Weber T, La Rosee PG, Hebart H, Capochiani E, Zilioli V, Rossi F, Luminari S, Zinzani PL, Bagnato L, Gaidano G, Brociner M, Skert C, Tani M, Battistini R, Flenghi L, Yamamoto R, Tsukasaki K, Ishizawa K, Tobai T, Uchida T, Minami Y, Yamauchi N, Yuda J, Takeuchi M, Nagai H, Suehiro Y, Ogawa Y, Kuroda J, Jo T, Nakamae H, Yoshida I, Taszner M, Lech-Maranda E, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T, Robak T, Hsieh WS, Ong SY, Eom HS, Mun YS, Do YR, Kim JS, Kim BS, Jo JC, Jimenez-Ubieto A, Andreu R, Martin A, Coello AP, Cordoba R, Alonso A, Magnano L, Gonzalez-Barca E, Miqueleiz S, Chen TY, Yeh SP, Wu SJ, Wang MC, Cunningham D, Kuhn A, Tucker D, Lewis D, Elmusharaf N, Allan J, Jandl T, Ibrahim S, Jagadeesh D, Leslie L, Venugopal P, Arnason J, Villasboas JC, Vaidya R, Stevens D, Awan F, Klein A, Farooq U. Odronektamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. *Nat Cancer*. 6(3):528-539, 2025.
342. Onishi A, Miyagawa-Hayashino A, Okamoto H, Fujino T, Tuskamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Konishi E, Kuroda J. Phosphorylation status and prognostic impacts of RSK2, PDPK1, and AKT in malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 66(8): 1413-1424, 2025.
343. Fujino T, Okamoto H, Nishiyama D, Hayata H, Sasaki N, Kobayashi T, Maekura C, Kuwahara-Ota S, Takimoto-Shimomura T, Shimura K, Kawaji-Kanayama Y, Inoue Y, Chinen S, Isa R, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kaneko H, Nakao M, Fuchida S, Takahashi R, Uchiyama H, Uoshima N, Kuroda J, Kyoto Clinical Hematology Study Group. Real-world data of Polatuzumab Vedotin with Bendamustine and Rituximab for Japanese relapsed and refractory DLBCL : A Multicenter Retrospective Study. *Leuk*

- Lymphoma, 66(8): 1425-1436, 2025.
344. Fukuhara N, Yoshida I, Ishiguro T, Fujimoto K, Kuroda J, Uchida T, Yamamoto R, Ogawa Y, Hiramatsu Y, Ito T, Katagiri S, Nakazato T, Suzukawa K, Kinami K, Zhou M, Negoro E. PI3K $\delta$  inhibitor piasclisib in Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Cancer Sci*, 116(8):2189-2197, 2025.
345. Makishima H, Mikasa T, Isogaya K, Miyamoto T, Yamauchi T, Yokota A, Onozawa M, Ando K, Ogawa Y, Usuki K, Yamauchi T, Ota S, Takada S, Morita Y, Ishikawa T, Takenaka K, Kuroda J, Sekiguchi N, Kawakita T, Miyazaki Y. Association between gene mutations and outcomes in Japanese high-risk AML patients: a phase 1/2 study of NS-87/CPX-351. *Int J Hematol*, 122(1): 57-65, 2025.
346. Iyama S, Chi S, Idogawa M, Ikezoe T, Fukushima K, Utsu, Kanda J, Yoshimoto G, Kobayashi T, Hosono N, Yamauchi T, Kondo T, Nakamura Y, Kojima K, Yoshida, Gotoh A, Yamamoto K, Kuroda J, Ishitsuka K, Sakaida E, Horiguchi H, Takada K, Ohnishi H, Kobune M, Minami Y, all HM-SCREEN-Japan 01/02 investigators. Prognostic impact of TET2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: HM-SCREEN- Japan 01 and 02 study. *Ann Hematol*, 104(1):275-284, 2025.
347. Nagata H, Tsukamoto T, Kobayashi T, Takahashi R, Okano A, Uchiyama H, Kawata E, Uoshima N, Kaneko H, Fuchida S, Nishiyama D, Nakao M, Fujino T, Mizutani S, Shimura Y, Kuroda J. The real-world efficacy and safety of frontline therapy of obinutuzumab plus bendamustine for untreated high-tumor-burden follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol*, 30(3):593-603, 2025.
348. Ri M, Iida S, Saito K, Saito Y, Maruyama D, Asano A, Fukuhara S, Tsujimura H, Miyazaki K, Ota S, Fukuhara N, Negoro E, Kuroda J, Yoshida S, Otsuka E, Tsukamoto N, Tabayashi T, Takayama N, Saito T, Suzuki Y, Harada Y, Mizuno I, Yoshida I, Maruta M, Takamatsu Y, Katsuya H, Yoshimitsu M, Minami Y, Kanato K, Munakata W, Nagai H. Lipidomic profiling of plasma from patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105. *Cancer Chemother Pharmacol*, 95(1): 29, 2025.
349. Inoue Y, Tsukamoto T, Mizuhara K, Maekura C, Nakamura T, Okamoto H, Fujino T, Mizutani S, Shimura S, Maruyama A, Nakanishi M, Tanaka F, Nishida Y, Ishii K, Sonobe Y, Miyagawa-Hayashino A, Kuroda J. Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma complicated by paraneoplastic encephalitis. *Intern Med*, in print.
350. Okamoto H, Mizutani S, Tsukamoto T, Katsuragawa-Taminishi Y, Kawaji-Kanayama Y, Mizuhara K, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Shimura Y, Ichikawa K, Kuroda J. Robust Anti-myeloma Effect of TAS0612, an RSK/AKT/S6K Inhibitor, with Venetoclax Regardless of Cytogenetic Abnormalities. *Leukemia* 39(1): 211-221, 2025.
351. Fujii S, Shimura Y, Shigehara K, Sasada Y, Inaba T. A case of trisomy 9 with mixed-field ABO blood type. *Blood Transfus*. 2025 23(3):212-215, 2025
352. Murao T, Yamane Y, Kiyota M, Shiozaki N, Wada K, Kamitsuji Y, Kuroda J, Kawata E. The Emergence of Subclones Following Initial Chemotherapy in Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Cureus* 17(7): e87163, 2025
353. Miyashita A, Murao T, Shimura Y, Okamoto H, Nagata H, Onishi A, Fujino T, Mizutani S, Tsukamoto T, Kuroda J. Late-Onset Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma During Nivolumab Treatment for Melanoma. *Cureus* 17(7): e89042.
354. Potts MA, Mizutani S, Deng Y, Vaidyanathan S, Ting KE, Giner G, Sridhar S, Shenoy G, Liao Y, Diepstraten ST, Kueh AJ, Pal M, Healey G, Tai L, Wang Z, König C, Kaloni D, Whelan L, Milevskiy MJG, Coughlan HD, Pomilio G, Wei AH, Visvader JE, Papenfuss AT, Wilcox S, Jeyasekharan AD, Shi W, Lelliott EJ, Kelly GL, Brown KK, Strasser A, Herold MJ. Genome-wide in vivo CRISPR screens identify GATOR1 complex as a tumor suppressor in Myc-driven lymphoma. *Nat Commun*. ;16(1):7582, 2025.
355. Jo T, Yoshihara K, Ri M, Tsukada N, Mimura N, Fujii K, Fukushima K, Fujiwara SI, Shimura Y, Haraguchi K, Kato K, Satake A, Yoshida A, Suzuki R, Ikemoto J, Iwaki K, Takeda W, Yonetani N, Tanosaki R, Yamada-Fujiwara M, Kahata K, Nagamura-Inoue T, Yoshihara S, Arai Y. Low platelet counts and low CD4/CD8 ratios at apheresis increase the risk of CAR T-cell manufacturing failure in myeloma. *Blood Neoplasia*. 2024 Oct 24;2(1):100051.



2022年11月 夜の如意ヶ嶽と皆既月食 教授室から

# 京都府立医科大学血液内科学教室

## 開講20周年、おめでとうございます。

医療の進展に貢献されてきた20年に、深い敬意と感謝を表すとともに、ますますのご発展とご活躍を、心よりお祈り申し上げます。

一般社団法人 愛生会

### 愛生会山科病院 山科血液疾患診療ユニット

血液内科医長

伊佐 怜子



愛生会山科病院 院長

兼子 裕人



ユニット長

志村 和穂



おおやけの里 施設長

谷脇 雅史



臨床検査部長

吉田 美穂子



愛生会山科病院は山科の地で生まれ、  
これからも地域にとって“ちょうどいい病院”を目指します。  
今後ともご指導、ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。



### 診療科

- ◆内科
- ◆神経内科
- ◆循環器内科
- ◆血液内科
- ◆消化器内科
- ◆糖尿病内科
- ◆外科
- ◆整形外科
- ◆リハビリテーション科
- ◆眼科
- ◆耳鼻咽喉科
- ◆泌尿器科
- ◆皮膚科
- ◆放射線科
- ◆麻酔科



## 一般社団法人 愛生会山科病院

〒607-8086

京都市山科区竹鼻四丁野町19番地の4

Tel 075-594-2323

Fax 075-593-3179

Mail [hp@aiseikaihp.or.jp](mailto:hp@aiseikaihp.or.jp)

HPは  
こちら



いすか ち  
はこちら



KYOTO, AISEIKAI



# 医療法人 啓信会

理事長 中野博美

京都府城陽市平川西六反26-1

TEL 0774-56-8131

京都きづ川病院

TEL 0774-54-1111

きづ川クリニック

TEL 0774-54-1113

老健 萌木の村

TEL 0774-52-0011

老健 ひしの里

TEL 0774-43-2626





院長  
横田昇平

〒563-0032  
大阪府池田市石橋 1-22-13  
TEL.072-761-1296

 阪急電鉄 宝塚線 石橋阪大前駅より徒歩5分



# 日本の製薬力を高めて 革新的な新薬を患者さんに届けるために 今、できることは何か

株式会社セリウメディカルコンサルティングは、  
製薬医学に基づき、医薬品の価値最大化活動をサポートします



- ✓ 国内・海外での医薬品開発、薬事、メディカル戦略の策定とその実行
- ✓ 市販後活動（エビデンス創出、適正使用推進、安全性監視、品質保証と監査）支援
- ✓ 経営課題への会社・部門（グローバル・国内）対応
- ✓ 課題解決を主導する人材の育成

各企業・部門・製品ごとに課題を「分析・診断」し、具体的な対策を支援します

株式会社セリウメディカルコンサルティング 代表取締役 芹生 卓

《プロフィール》

京都府立医科大学卒 医師・医学博士

欧・米・日の製薬会社3社で、50品目以上の医薬品開発、エビデンス創出に携わり、その多くは現在、標準治療として日常診療で使用されている。

日本初の製薬医学の教科書「製薬医学入門」を2022年出版

京都薬科大学、大阪大学、名古屋大学等で製薬医学の講義を担当

一般社団法人医薬品開発能力促進機構(DDCP)代表理事:製薬企業で働く医師を支援

インドAPCER Life Sciences社等顧問:企業活動を支援

日本がん分子標的治療学会等:アカデミアやスタートアップ企業の創薬を支援



 [taku.seriu.x@seriumed.onmicrosoft.com](mailto:taku.seriu.x@seriumed.onmicrosoft.com)



X @SMC.2023.X

## 謝辞

KOTOSG 研究の遂行にあたり、多くの患者さんご家族の皆さまから深いご理解と温かいご協力を賜りましたことに、心より感謝申し上げますとともに、深く敬意を表します。

本学関連診療機関の皆さまには、教室開設以来、日々の診療に加え、研究の推進や研究環境の整備に至るまで、継続的なご支援とご指導をいただいております。加えて、本記念誌の発刊に際しても多大なご尽力を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。

学内においても、学術・診療の両面にわたり各教室の先生方より多くのご指導をいただいておりますことに、深く感謝申し上げます。今後とも変わらぬご支援とご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

また、各施設における看護師、薬剤師、臨床検査技師、事務部門、ドクターアシスタント、治験コーディネーター、メディカルソーシャルワーカー、秘書・研究補助スタッフの皆さまのご協力は、私たちの活動にとって欠かすことのできないものです。日々のご尽力とご貢献に、心からの感謝と敬意を捧げます。

私たちは、社会における存在意義を示し、確かな社会貢献を果たせるよう、教室員・同門員一同、今後も一丸となって地道に歩みを進めてまいります。これからも一層のご支援をお願い申し上げます。

最後に、日々私たちの活動を支えてくれている家族と友人たちに、心からの感謝を捧げます。

京都府立医科大学血液内科学教室・同門会、京都血液臨床研究グループ KOTOSG



# 編集記録

## 編集委員会

執筆 谷脇雅史、黒田純也

校閲 志村勇司、水谷信介、塚本 拓、藤野貴大

編集 長田浩明、井上 祐

編集補助 前倉知佳、加藤大思

## 記念事業賛助

一般社団法人 愛生会山科病院

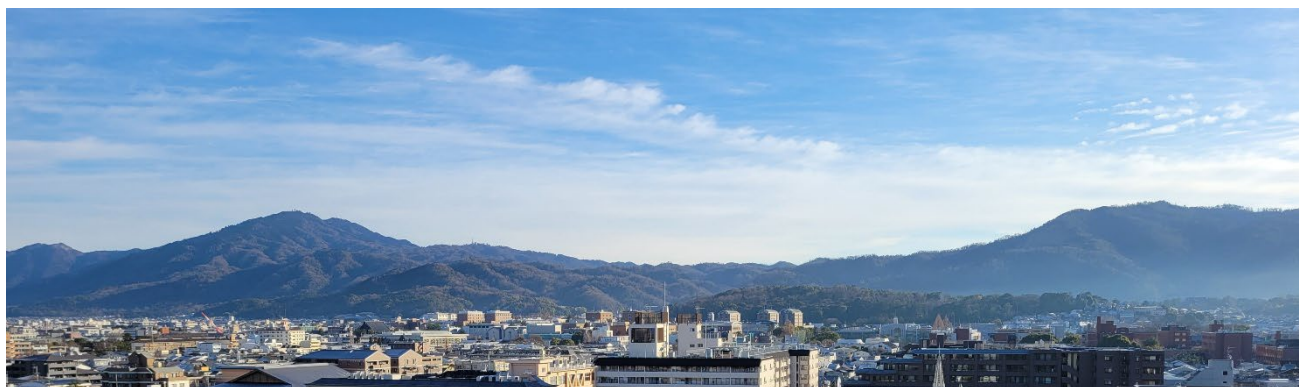
医療法人 啓信会京都きづ川病院

藤谷医院

株式会社 セリウメディカルコンサルティング

## 協力

愛生会山科病院，近江八幡市立総合医療センター，市立大津市民病院，JCHO 京都鞍馬口医療センター，京都第一赤十字病院，京都第二赤十字病院，京都府立医科大学附属病院，市立福知山市民病院，松下記念病院，明石市立市民病院，JCHO 神戸中央病院，近江草津徳州会病院，大阪府済生会吹田病院，大島病院，男山病院，亀岡市立病院，北野病院，京都岡本記念病院，京都きづ川病院，京都工場保健会，京都南病院，京都中部総合医療センター，済生会京都府病院，田辺中央病院，西村診療所，洛西ニュータウン病院，洛和会ヘルスケアシステム



医局から望む比叡山と如意ヶ嶽

本誌は非営利目的の研究報告集・記念誌である。本誌の無断複製を禁ずる。