

## E. 結論

造血幹細胞提供の事前登録制並びに長期フォローアップシステムは採取チームにドナーの安全に対する自覚を新たにさせ、ドナーに発生する有害事象を正確に把握して、それに対する早期対策を可能にするものであり、維持、継続されるべき事業である。又、これらの事業が国際化する機運があり、わが国が主導的立場でこれに関与する可能性を確実なものにする必要がある。

## F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている本事業を通じて得られたドナーに関わる健康危険情報は逐一同学会のホームページ上に開示される（一般からもアクセス可能）。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, Terakura S, Tsujimura A, Kuwatsuka Y, Tokunaga M, Kasai M, Murata M, Naoe T, Kodera Y.: Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *International Journal of Hematology*. 83(4): 356-362. 2006.5
- 2) Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y.: Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in japan. *Int J Hematol*. 83:164-178.2006
- 3) Yachiyo Kuwatsuka, Ritsuro Suzuki, Ryoichi Ichihashi, and Yoshihisa Kodera : Pseudo-Gaucher cells in light chain plasma cell myeloma. *American Journal of Hematology*. 81 (6): 468-469.2006
- 4) Suzuki R., Suzumiya J., Nakamura S., Kagami Y., Kameoka J., Sakai C., Mukai H., Takenaka K. Yoshino T., Tsuzuki T., Sugimori H., Kawa K., Kodera Y., Oshimi K. and the NK-cell Tumor Study Group: Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant*. 37 (4):425-431.2006
- 5) Atsuta Y., Suzuki R., Yamamoto K., Terakura S., Iida H., Kohno A., Naoe T., Yano K., Wakita A., Taji H., Hamaguchi M., Kodera Y., Sao H., Morishima Y., Hamajima N. and Morishita Y.: Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 37 (3): 289-96.2006
- 6) Terakura s, Murata M, nishida T, emi N, Akatsuka Y, Morishima Y, Kodera Y., Naoe T,: Increased risk for treatment related mortality after bone marrow transplantation in GSTM1-positive recipients. *Bone Marrow Transplant*. 37 (4):381-386.2006
- 7) Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera

- Y, Harada M; for the Japan Marrow Donor Program.: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-□-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 13(1): 90–99.2006
- 8) Morishima S, Akatsuka Y, Nawa A, Kondo E, Kiyono T, Torikai H, Nakanishi T, Ito Y, Tsujimura K, Iwata K, Ito K, Kodera Y, Morishima Y, Kuzushima K, Takahashi T.: Identification of an HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from human papillomavirus type-16 E6: The combined effects of bortezomib and interferon-γ on the presentation of a cryptic epitope. *Int J Cancer*. 120:(3)594-604.2007
- 9) Oba T, Suzuki R, Miyamura K, Kodera Y.: Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma. *INTERNAL MEDICINE*. 46(3):147.2007
- 10) Inamoto Y, Kuwatsuka Y, Oba T, Terakura S, Sugimoto K, Tsujimura A, Takahashi T, Yasuda T, Miyamura K, Kodera Y.: Serologically HLA-DR-Mismatched Unrelated Donors Might Provide a Valuable Alternative in Allogeneic Transplantation. Experience from a Single Japanese Institution. *International journal of Hematology*. 85(2): 163-169.2007
- 11) Masako Shimada, Makoto Onizuka, Shinichiro Machida, Rikio Suzuki, Minoru Kojima, Koichi Miyamura, Yoshihisa Kodera, Hidetoshi Inoko, Kiyoshi Ando.: Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*, in press.2007
- 12) Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, Kashiwase K, Kawamura-Ishii S, Tanaka H, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Tokunaga K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y and Morishima Y for the Japan Marrow Donor Programne.: Donor killer immunoglobulin-like receptor (*KIR*) genotype and anti-thymocyte globulin (ATG) pre-administration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. in press.2007
- 13) Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, Miyamura K, Sao H, Iida H, Naoe T, Maruyama F, Hirabayashi N, Hamaguchi M, Iseki T, Kami M, Yano K, Takeyama H, Morishita Y, Morishima Y, Kodera Y.: Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 39(1):25-30. 2007.1
2. 学会発表
- 1) 川瀬孝和、赤塚美樹、鳥飼宏基、辻村朱音、宮村耕一、岡 晃、猪子英俊、小寺良尚、森島泰雄：HLA-B\*4403 拘

- 束性の新規マイナー組織適合性抗原の同定と抗原性発現のメカニズム 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 2) 鳥飼宏基、赤塚美樹、鬼塚真仁、宮村耕一、小寺良尚、森島泰雄、高橋利忠：HA-1 マイナー組織適合性抗原は HLA-A\*0206 によっても提示される 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 3) 稲本賢弘、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、小寺良尚、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：成人再生不良性貧血に対する同種移植の長期的成績 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 4) 鬼塚真仁、島田誠子、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚、安藤 潔、猪子英俊：同種造血幹細胞移植に与える非 HLA 遺伝子多型の影響 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 5) 熱田由子、鈴木律朗、吉見礼美、山本一仁、気賀沢寿人、田淵 健、土田昌宏、加藤俊一、森島泰雄、加藤剛二、浜島信之、小寺良尚：日本における造血幹細胞移植登録事業の一元化 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 6) 崎史治、石川真穂、岡村大輔、前田智也、高橋直樹、陣内逸郎、別所正美、宮村耕一、小寺良尚：高感度 Amp-CML 法による bcr-abl mRNA の分子モニタリング 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 7) 八千代、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：低用量 Melphalan+Fludarabine を用いた前処置による 2 回目造血幹細胞移植の成績 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 8) 聡史、今橋伸彦、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、小寺良尚、大庭 拓、宮村耕一、伊藤雅文、小寺良尚：多彩な症状を呈する IVL の診断における骨髓検査の重要性 第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 9) 島田誠子、鬼塚真仁、鈴木利基央、川田浩志、小川吉明、稲本賢弘、大庭 拓、宮村耕一、堀田知光、小寺良尚、猪子英俊、安藤 潔：慢性 GVHD と遺伝子多型性 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 10) 安田貴彦、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、高橋太郎、小寺良尚、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：単一施設における HLA 一致血縁者間の骨髓移植と末梢造血幹細胞移植の後方視的検討 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10
- 11) 高橋太郎、安田貴彦、小寺良尚、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：縦隔腫瘍を呈し急性リンパ芽球性白血病との鑑別を要した急性最未分化型骨髄性白血病の 1 症例 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会 福岡 2006.10

- 12) Y. Atsuta, R. Suzuki, A. Yoshimi, N. Hamajima, and Y. Kodera: Hematopoietic stem cell transplantation in Japan –From nationwide survey 2005 conducted by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation-The 11th congress of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Nagoya. 2006.10
- 13) R. Suzuki, Y. Atsuta, A. Yoshimi, and Y. Kodera: Toward the registration system of hematopoietic stem cell transplantation in Asia Pacific Bone Marrow Transplantation (APBMT) Group. The 11th congress of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Nagoya. 2006.10
- 14) Y. Akatsuka, H. Torikai, T. Kawase, K. Tsujimura, K. Miyamura, Y. Kodera, Y. Morishima, K. Kuzushima, T. Takahashi. : Immunotherapy of hematological malignancies targeting hematopoietic cell-specific minor histocompatibility antigens. The 11th congress of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Nagoya. 2006. 10
- 15) Yasuo Morishima, Takakazu Kawase, Keitaro Matsuo, Koichi Kashiwase, Hidetoshi Inoko, Hiroh Saji, Shunichi Kato, Takeo Juji, Yoshihisa Kodera, Takehiko Sasazuki. : Identification of non-permissive HLA allele mismatch combinations and amino acid substitution responsible for acute graft-versus-host disease in unrelated allogeneic bone marrow transplantation. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Florida. 2006.12
- 16) Kazuo Tamura, Akio Urabe, Minoru Yoshida, Akihisa Kanamaru, Yoshihisa Kodera, Shinichiro Okamoto, Shigefumi Maesaki, Tohru Masaoka. : Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent on systemic fungal infections in patients with hematological disorders. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Florida. 2006.12
- 17) Takakazu Kawase, Yoshiki Akatsuka, Hiroki Torikai, Satoko Morishima, Yoshihisa Kodera, Yasuo Morishima, Kiyotaka Kuzushima, Toshitada Takahashi. : Alternative splicing due to an intronic SNP defines a novel HLA-B44-restricted-hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigen. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Florida. 2006.12
- 18) Masako Shimada, Makoto Onizuka, Taku Oba, Yosiaki Ogawa, Hiroshi Kawada, Koichi Miyamura, Tomomitsu Hotta, Yoshihisa Kodera, Hidetoshi Inoko, Kiyoshi Ando. : Inflammatory disease associated gene polymorphisms detected in patients with chronic graft-vs-host disease. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Florida. 2006.12
- 19) Akane Tsujimura, Koichi Miyamura, Yachiyo Kuwatsuka, Yoshihiro Inamamoto, Taku Oba, Seitaro Terakura, Yoshihisa Kodera. : Steroid therapy increase only adenovirus infection but not cytomegalovirus infection in dose

- dependent manner after hematopoietic stem cell transplantation. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Florida. 2006.12
- 20) 今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、鍬塚八千代、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：当科における ALL に対する同種造血幹細胞移植の後方視的検討 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 21) 柳澤真弓、西脇聡史、今橋伸彦、安田貴彦、高橋太郎、鍬塚八千代、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：同種造血幹細胞移植における CMV アンチゲミア陽性者の危険因子の検討 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 22) 安田貴彦、伊藤雅文、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、高橋太郎、鍬塚八千代、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：造血幹細胞移植後早期の血球貧食像 (HPS) が移植成績に及ぼす影響 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 23) 高橋太郎、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、安田貴彦、鍬塚八千代、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚、大橋春彦：化学療法抵抗性 T-PLL に対し同種骨髄移植を施行し、生着後急激に寛解に至った 1 症例 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 24) 西脇聡史、今橋伸彦、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、鍬塚八千代、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：フィラデルフィア染色体陽性急性白血病における移植後 imatinib 予防投与の安全性と有用性の検討 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 25) 鍬塚八千代、今橋伸彦、西脇聡史、柳澤真弓、安田貴彦、高橋太郎、大庭 拓、宮村耕一、大橋春彦、伊藤雅文、小寺良尚：CBF 白血病に対する移植成績と MRD の後方視的検討 第 29 回日本造血細胞移植学会総会 福岡 2007.2
- 26) Yohihisa Koderu. : Long-term follow-up of related donors after BM and PBSC donation: the Japanese experience. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Lyon, France. 2007.3
- 27) Y Kuwatsuka, K Miyamura, R Suzuki, M Kasai, A Maruta, H Ogawa, Y Takaue, S Takahashi, K Koda, K Yago, H Sakamaki ,Y Koderu. : Haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia with t(8;21):results of 274 transplanted patients from Japanese Registry. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.Lyon, France. 2007.3
- 28) M Onizuka, M Shimada, M Kojima, Y Sirasugi, M Oki, Y Ogawa, K Miyamura, Y Koderu, H Inoko, K Ando. : Genetic risk factors for post allogeneic HSCT complication among Japanese population. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.Lyon, France. 2007.3
- 29) M Ito, M Fujino, T Ohba, Y Kuwatuka, K Miyamura, Y Koderu. : Histopathology of intestinal type of stem cell transplantation associated microangiopathy. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood

and Marrow Transplantation. Lyon, France.  
2007.3

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

3. その他

なし

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」班

研究課題 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの登録システムの一元化と  
その運用方法に関する研究

分担研究者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 助教授

### 研究要旨

本邦における造血幹細胞移植患者情報を、正確かつ迅速に把握するシステムの確立を目的とし、「造血細胞移植登録一元管理プログラム」の開発を行った。これまでに存在した4つの登録（日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、臍帯血バンク）を統合する形で、2006年度から全国の成人移植施設を対象に電子登録を開始した。電子登録初年度の登録率は昨年度より向上し、電子登録への移行は良好であった。登録患者情報の質の向上のため、登録プログラムには不備データチェック機能を搭載した上で、提出情報の詳細な確認を行うデータ管理方法を採用した。造血細胞移植血縁ドナーの登録制度については、末梢血・骨髄ドナーを一括する形での登録が1年前より開始していたが、本年度よりドナー保険の適用が本格的に開始した。造血細胞移植学会の作成した適格基準を修正する形で保険適格基準を新たに整備し、適格性判定への運用を開始した。

#### A. 研究目的

2005年度までの造血幹細胞移植症例の登録（患者情報報告）は、日本骨髄バンク（非血縁者間骨髄移植）、臍帯血バンク（臍帯血移植）、小児血液学会（小児施設におけるすべての移植）、日本造血細胞移植学会データセンター（非血縁者間骨髄移植を除いたすべての移植）の4つに分かれていた。施設における重複登録作業は多大な労力を必要とし、異なる登録間でのデータ不整合の可能性もあった。解析に際しても、各データベースで用いている調査項目やコードが異なるため、データベースをまたがる解析での困難が生じていた。本研究の目的の一つは、本邦における造血幹細胞移植患者情報に関して、移植施設における実施件数・移植成績をより正確に把握するためのシステムおよびツールの確立およびその運用である。

造血細胞移植ドナーに関しては、登録自体は既に開始されていたが、本年度よりドナー保険の運用が正式に開始された。ドナー保険の客観的な適格基準の作成とその運用を開始することが、本研究のもう

一つの目的である。

#### B. 研究方法

2005年度より作成が開始されていた造血細胞移植登録一元管理プログラム（Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP）は本年度に完成し、2006年7月よりTRUMPを用いた電子登録が開始された。移植施設へのTRUMPの配布は、造血細胞移植学会ホームページのID・パスワード管理がされている会員ページより行った。造血細胞移植学会での移植情報登録は10年以上前から行なわれているが、電子化・一元化登録への移行にあたって、弁護士など外部有識者を含む日本造血細胞移植学会倫理委員会での承認を得た。2006年の一元化登録は4登録のうち血縁者間移植成人領域および日本骨髄バンクの一部で開始され、2007年1月から小児領域の登録が開始された。

##### ● TRUMPについて

TRUMPの開発にあたっては、以下の3点、入力施設における利便性、患者個人情報の保護、入力情

報の質に重点をおいた。その具体的な内容を記す。

#### ① 入力施設における利便性

施設内においては、患者氏名や患者生年月日などの個人識別情報を用いて管理できるプログラムとした。分担研究者が運用する造血細胞移植学会データセンターあるいは骨髄バンクへのデータの提出には、プログラム内のボタンをクリックすることで生成される匿名化・暗号化ファイルを用いることで、個人情報の保護に配慮した。施設内での移植成績の解析等を行いやすくするために、CSV形式でのファイル出力機能を追加した。定義や付表はプログラム内で可能にされている。

#### ② 患者個人情報の保護

プログラムはネットワークに接続しないコンピュータで運用することとした。造血細胞移植学会データセンターあるいは骨髄バンクへの提出ファイルは、上記のように匿名化・暗号化されているが、提出にあたっては情報漏洩の危険性を最小限にするため、このファイルをCD-Rなどの記憶媒体に保存の上、データセンターに郵送する手順とした。

#### ③ 入力情報の質

入力ミスや矛盾データを検出するシステムをプログラム内に内蔵し、これらは「エラー一覧」として表示・出力可能にした。更に個々の症例単位で、全ての必須項目が入力されているかどうかを単純に○×であらわす機能を追加した。

ドナー登録に関しては、造血細胞移植学会ドナー委員会と共同でドナー保険の適格性基準を作成した。同時に、ドナー保険の適格性審査体制を作り、運用を開始した。

### C. 研究結果

#### 1. 登録の運用

血縁移植例に関しては、毎年1月に前年1年間に施行された造血幹細胞移植の「台帳登録」（1症例10項目ほどの移植件数の把握のために必要な最低限の調査項目のみの登録）を行い、7月には全ての必須項目の入力を求める「本登録」を行うことにしている。しかしながら2006年に関しては7月の「本登録」よりの実施となった。骨髄バンクを介した非血縁移植は、2006年4月の移植例からTRUMPを用いた登録を開始した。

#### 2. 登録施設数

成人領域施設の登録施設数の推移は2003年度が164施設、2004年度が151施設、2005年度が137施設、2006年度が159施設と前年度に比べ登録施設数の増加が認められた。TRUMPを使用しない、紙の調査用紙による登録は、1施設のみであった。

#### 3. 提出データの内容確認と質

提出された登録データセットについて、必須項目が未入力になっているものの有無、および矛盾する入力情報の確認を行った。確認結果は、登録施設に報告され、入力情報に不備がある場合は再提出を依頼した。初回提出時、全ての入力移植症例でデータの不備がなかった施設は159施設中62施設(39%)であった。

#### 4. 登録情報の保護

郵送の過程で、USBメモリの紛失事故が1件あった。造血細胞移植学会データセンターに届いた封筒が破損しており、同封されたUSBメモリが抜け落ちていた。配達した郵便局を介して調査したところ、配送局中でUSBメモリは見つかった。匿名化・暗号化されたデータセットを記憶媒体に記憶させた上での郵送で登録がなされたため、患者個人情報の漏洩はなかった。

#### 5. ドナー登録

ドナー登録に関しては2006年中に719件の登録があった。うちドナー保険加入数は382件(53%)で、内訳は骨髄ドナー166件、末梢血ドナー216件であった。109件と保険加入希望件数の29%で適格性判定を必要とし、不適格例は20件(18%)であった。ドナー保険加入希望者に占める不適格者の割合は5.2%であった。不適格の事由としては、肝機能異常9件、高コレステロール血症4件といった単純な理由が多かったが、脳血管障害の既往や肝機能異常+糖尿病+呼吸機能(一秒率)の低下といったドナー適格性に相当問題のある例も見られた。

ドナー保険の支払が施行されたのは1例であった。末梢血幹細胞の提供後、全身の有痛性の紅斑が出現し、生検でSweet病と診断された。末梢血幹細胞採取のために投与されるG-CSFによるものと判断されたが、保存的治療で軽快した。この例では、提供前に全く異常身体・検査所見はなく、事前に予



測することは困難な合併症であると考えられた。

尚、登録の一元化に関する以下の論文を作成し、現在投稿中である。

Atsuta Y., Suzuki R., Yoshimi A., Gondo H., Tanaka J., Hiraoka A., Kato K., Tabuchi K., Tsuchida M., Morishima Y., Mitamura M., Kawa K., Kato S., Nagamura T., Takanashi M. and Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system.

熱田由子、鈴木律朗、吉見礼美、権藤久司、田中淳司、平岡諱、加藤剛二、田渕健、土田昌宏、森島泰雄、三田村眞、河敬世、加藤俊一、長村登紀子、高梨美乃子、小寺良尚。本邦における造血細胞移植登録の一元化と「移植登録一元管理プログラム (TRUMP)」の作成。

#### D. 考察

疫学情報・人口統計学的情報は臨床研究を行う上での土台となるものであり、それらの情報収集体制の整備は極めて重要である。

登録形態の変更や調査項目数の増加などから、登録率の低下が危惧されたが、2005 年度を上回る数の施設から登録があった。電子登録の採用を行わなかった施設は 159 施設中 1 施設 (0.6%) であり、電子登録への移行状況は良好であったと考えられる。登録患者情報の質の向上のため、入力プログラムにはエラーチェック機能を搭載したが、それでも入力不備なしのデータを登録できたのは 39% と少数であった。初年度で登録施設が不慣れであった可能性もあるが、今後引き続き登録方法の広報と案内に努めて行く必要がある。こういったデータ管理は登録データベースの質の向上のためには極めて重要と考えられた。

ドナー登録・保険制度に関しては、これまで移植施設での独自の判断に任されてきた造血細胞移植ドナーの適格性判定に、客観的判定が初めて導入された。適格性に疑問のある例も認められたことより、引き続き登録・判定制度の運用によって、適切なドナー選択がなされるように観察・啓蒙を続けて行く必要があると考えられた。

#### E. 結論

2006 年度から全国の成人移植施設を対象に TRUM による一元化電子登録を開始した。初年度の登録は、施設数・登録症例数とも昨年度より向上し、新登録体制への移行はスムーズであった。造血細胞移植情報登録に関して、充実したデータ管理の重要性が認識された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Suzuki R., Suzumiya J., Nakamura S., Kagami Y., Kameoka J., Sakai C., Mukai H., Takenaka K., Yoshino T., Tsuzuki T., Sugimori H., Kawa K., Kodera Y., Oshimi K. and the NK-cell Tumor Study Group: Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant* 37 (4): 425-431. 2006
- (2) Atsuta Y., Suzuki R., Yamamoto K., Terakura S., Iida H., Kohno A., Naoe T., Yano K., Wakita A., Taji H., Hamaguchi M., Kodera Y., Sao H., Morishima Y., Hamajima N. and Morishita Y.: Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37 (3): 289-96, 2006
- (3) Iwata H., Matsuo K., Hara S., Takeuchi K., Aoyama T., Murashige N., Kanda Y., Mori S., Suzuki R., Tachibana S., Yamane M., Odawara M., Mutou Y. and Kami M.: Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies. *Cancer Sci* 97 (2): 133-138, 2006
- (4) Asano N., Oshiro A., Matsuo K., Kagami Y., Ishida F., Suzuki R., Kinoshita T., Shimoyama Y., Tamaru J.I., Yoshino T., Kitamura K., Fukutani H., Morishima Y. and Nakamura S.: Prognostic significance of T-cell or cytotoxic phenotype in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study

of 324 patients. J Clin Oncol 24 (28): 4626-4633, 2006

- (5) Murase T., Yamaguchi M., Suzuki R., Okamoto M., Sato Y., Tamaru J., Mori N., Yoshino T. and Nakamura S. on behalf of the refractory lymphoma study group in Japan: Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. Blood 109 (2): 478-485, 2007
- (6) Narimatsu H., Ota Y., Kami M., Takeuchi K., Suzuki R., Matsuo K., Matsumura T., Yuji K., Kishi Y., Hamaki T., Sawada U., Miyata S., Sasaki T., Tobinai K., Kawabata M., Atsuta Y., Tanaka Y., Ueda R. and Nakamura S.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. Ann Oncol 18 (1): 122-128, 2007
- (7) Inamoto Y., Nishida T., Suzuki R., Miyamura K., Sao H., Iida H., Naoe T., Maruyama F., Hirabayashi N., Hamaguchi M., Iseki T., Kami M., Yano K., Takeyama H., Morishita Y., Morishima Y. and Kodera Y.: Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 39 (1): 25-30, 2007
- (8) Asano N., Suzuki R., Matsuo K., Kagami Y., Ishida F., Tamaru J.-I., Jin G.-S., Sato Y., Shimoyama Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Cytotoxic molecule expression is predictive of prognosis in Hodgkin's-like anaplastic large cell lymphoma. Histopathol 2007(in press)
- (9) Li C., Takino H., Eimoto T., Ishida T., Inagaki A., Ueda R., Suzuki R., Yoshino T., Nakagawa A., Nakamura S. and Inagaki H.: Prognostic significance of NPM-ALK fusion transcript overexpression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. Mod Pathol 2007 (in press)

## 2. 学会発表

- (1) 熱田由子、鈴木律朗、吉見礼美、山本一仁、気賀沢寿人、田淵健、土田昌宏、加藤俊一、森島泰雄、加藤剛二、浜島信之、小寺良尚：日本における造血幹細胞移植登録事業の一元化. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会
- (2) 成松宏人、上 昌広、竹内賢吾、鈴木律朗、松尾恵太郎、沢田海彦、青笹克之、宮田佐門、濱木珠恵、佐々木常雄、飛内賢正、川畑雅照、熱田由子、田中祐次、中村栄男、上田龍三：膿胸関連リンパ腫の臨床像および治療. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会
- (3) 李 碩瑛、熊野恵城、増田茂夫、半下石 明、中崎久美、細谷紀子、伊豆津宏二、鈴木律朗、瀬戸加大、黒川峰夫、小川誠司、千葉 滋：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫における Notch2 遺伝子の変異. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会
- (4) 吉見礼美、Irieth Baumann、Monika Fuehrer、Eva Bergstraesser、Ulrich Goebel、Karl-Walter Sukora、Thomas Klingebiel、Stefan Bielack、Alexandra Fischer、Peter Noellke、鈴木律朗、Charlotte Niemeyer. 小児 refractory anemia に対する抗胸腺細胞抗体とシクロスポリンを用いた免疫抑制療法. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究者 岡本真一郎 慶應義塾大学医学部内科 助教授

## 研究要旨

同種造血幹細胞移植後長期生存患者の生活の質（QOL）と QOL に影響を及ぼす因子を明らかにするために、慶應義塾大学病院において同種造血幹細胞移植を受け 5 年以上無病生存している 102 例を対象として、QOL と現在抱えている症状・問題、医学的治療を必要とする病態に関する調査を行った。QOL の評価には SF36 質問表を用いた。長期生存例全体の QOL は健常者対照と同等であったが、29.7%の症例では 1 つ以上の SF36 下位尺度が健常者対照と比較して有意に低下していた。自己申告による健康調査では、前処置・移植免疫反応に伴う後期合併症とは異なる、抑うつ状態等の様々な問題が存在することが明らかとなった。多変量解析では内分泌系・筋骨格系・精神神経系の症状、口腔・皮膚の症状などに加えて経済的問題が QOL を低下させる有意な因子であった。移植後の長期生存者に関しては、これらの問題点と QOL 低下に関与する因子に関する包括的な経過観察が不可欠であるとともに、リハビリテーション等による介入を行うことで、QOL の改善が期待できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

移植法および支持療法の進歩、骨髄バンクあるいは臍帯血バンクの整備、造血幹細胞ソースの多様化によって、造血幹細胞移植の対象となる症例は着実に増加し、長期生存者数も着実に増加している。同種造血幹細胞移植後の QOL に関しては多数の報告がある。我々は SF36 を用いて、移植 3 年後までの QOL を前方向視的に検討し、移植後 1 年までは、移植患者の SF36 スコアは健常者対照と比較して幾つかの下位尺度において有意に低下するが、その後、1.5-2 年の時点では同等となり、2.5-3 年では一部の下位尺度（特に精神面での尺度）のスコアが

健常者対照に比較して有意に高まることを明らかにした。しかし、移植後長期生存例における QOL に関する検討は十分になされていない。

最近、シアトル移植チームは、長期生存例の QOL に関して case-matched controls をおいた前方視的研究の結果を報告した。彼らの報告では、長期生存者全体としての QOL は、対照群と比較して多くの SF36 下位尺度で低下しており、自己申告による健康調査においても、健常対照者と比較してより多くの健康上の問題や治療を必要とする病態があり、これらが一部の症例の QOL の低下に大きく関与していることが明らかに

された。我が国においての長期生存者に関する QOL と QOL に影響を及ぼす因子についての検討はほとんどなされていないのが現状である。

本研究では慶應義塾大学で同種造血幹細胞移植を受け 5 年以上原病の再発無く生存している 102 例の QOL、自己申告による健康上の問題点を明らかにし、加えて QOL に影響を及ぼす因子に関して検討を加えた。

## B. 研究方法

1983 年から 2001 年までの間に、慶應義塾大学病院造血幹細胞移植チームで同種造血幹細胞移植を受けた症例で、移植後 5 年以上生存した 106 例から、追跡不能となった 4 例を除いた 102 例を対象とした。この 102 症例に、移植後の健康および性に関する自己申告による健康調査表と Medical Outcome Survey-Short Form 36 (SF36) を送付、無記名の返信用封筒にて回収し、結果の集計と解析を行った。質問表では (1) 移植後の妊娠・分娩歴、現在の就労状態、経済的問題、(2) 現在の薬剤服用状況 (免疫抑制剤・その他の薬剤) (3) 現在抱えている症状、治療あるいは経過観察を必要とする問題点 (視聴覚系、口腔、内分泌系、骨・筋肉系、心・肺・血管系、消化器系、神経系、泌尿器科系、皮膚、二次性発癌など) (4) 移植 5 年以降の手術・入院歴 (5) 性に関する不安・不満、などについての情報を収集した。プライバシーの保護に関しては、患者の氏名、生年月日、ID ナンバーは完全に切り離した連結不能調査

とし、回答の内容からは個人が特定できない形式とした。その他、個人情報の取り扱いには十分注意を払うこととした。

## C. 研究結果

1) 同種造血幹細胞移植後 5 年以上生存した 102 名中 84 名から自己申告健康調査票と SF36 解答用紙を回収した。回収率は 84%であった。84 例の患者背景を表 1 に示した。50 歳以下の症例が約 7 割を占め、大多数の症例が造血器腫瘍の治療として移植を受けていた。対象となった造血器悪性腫瘍では急性白血病第一寛解期、慢性骨髄性白血病第一慢性期 (標準リスク) の症例が過半数を占めた。移植造血幹細胞ソースは血縁者骨髄の割合が非血縁者骨髄を占めた。11 症例が調査の時点で免疫抑制剤を内服しており、約半数の症例が種々の疾患・病態の治療として免疫抑制剤以外の薬剤を内服していた。

2) 84 例を移植後 5-7 年経過した群 (N=35) と、8 年以上経過した群 (N=49) に分け、各群の SF36 下位尺度のスコアの平均値と、年齢及び性を一致させた対照群のスコアの平均値と比較した。結果を図 1,2 に示した。2 群の長期生存者の SF36 スコアは、General Health perception (GH) を除いた 7 つの下位尺度において対照群に比較して有意ではないが高値を示した。GH についても有意差は認められなかった。しかし、29.7%の症例では、1 つ以上の下位尺度のスコアが健常者対照と比較して低下していた。

3) 自己申告による健康調査からは、以下

のような問題点があることが明らかとなった。以下に具体的内容と頻度を項目別に示した。

- 心・血管・肺の問題 (23%) : 高血圧(8%), 浮腫やむくみ (8%)、咳/労作時の息切れ (10%)。
- 消化器系の問題(28%) : 胆石 (5%)、肝障害・肝硬変 (8%)、食欲低下・体重減少・太れない(12%)、その他 (11%)。
- 精神・神経系の問題(25%) : うつ状態 (4%)、耳鳴り(7%)、めまい (3%)、手足のしびれ (6%)、不安感 (6%)、手足の震え (4%)、記名力低下・集中力低下 (13%)。
- 尿路系の問題(10%) : 頻尿/尿漏れ(2%)、その他 (8%)。
- 皮膚の問題 (31%) : 色素沈着 (7%)、脱毛(7%)、皮膚乾燥感(7%)、かゆみ (17%)、その他 (11%)。
- 目の問題 (63%) : 白内障 (32%)、緑内障 (4%)、ドライアイ(38%)、視力の低下(4%)。
- 口の問題 (26%) : 口の乾燥感 (13%)、味覚の異常 (5%)、口の痛み(14%)、虫歯 (6%)。
- 内分泌系の問題 (24%) : 糖尿病 (6%)、甲状腺機能異常(2%)、卵巣機能不全 (17%)。
- 筋肉・骨格系の問題(38%) : 大腿骨頭壊死(6%)、骨そしょう症(4%)、関節痛・関節のこわばり(8%)、筋力低下(17%)、筋肉のつれ(20%)。

性に関しての症状や問題点があると回答

した症例数は 35 [41.6%] であった。その内訳は、性交に関する問題(17%)、更年期の症状 (postmenopausal symptoms) (7%)、性器の脆弱性(7%)、不妊 (14%)、精神的問題(6%)、その他(4%)であった。

4) 次にこれらの臓器別にまとめられた症状・治療を必要とする問題点が QOL に及ぼす影響を検討した。具体的には、各々の SF-36 下位尺度が対象群の平均値 - 1SD 以下に低下することとの相関を  $\chi^2$  乗検定で検討した。結果を表 2 に示す。多くの因子が社会的機能(SF)を除いた複数の SF36 下位尺度スコア低下と相関することが明らかとなった。また、スコア低下は日常役割機能 (身体) (PF)、身体的役割 (RP)、体の痛み (BP)、全体的な健康感 GH の身体面での QOL を反映下位尺度においてより影響が大きいことが明らかとなった。

5) 次に、これらの因子に、移植が施行された年度、移植時の年齢、現時点での配偶者/パートナーの有無、就労状況、現時点での免疫抑制剤内服の有無、現時点での経済的問題の有無、性別を加えてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。その結果を表 3 に示す。内分泌系・筋骨格系・精神神経系の症状、口腔・皮膚の症状などに加えて経済的問題が QOL を低下させる有意な因子であった。これらの因子は主に身体面での QOL 低下と相関したが、経済的問題は、身体面に加えて精神面での QOL とも有意な相関を示した。一方で、性に関する問題は、今回の解析では QOL を低下させる有意な因子として同定されなかった。

#### D. 考察

様々なスケールが QOL の評価に用いられているが、同種造血幹細胞移植後の QOL に関する標準的なスケールは確立されていない。移植 5 年を経過すると、再発は稀であり、社会復帰が重要な移植の目標となる。従って、移植に特化したスケールではなく、一般的な QOL 評価に広く用いられ、日本人健常者における validation が終了しているスケールとして SF36 を選択した。また、QOL 低下に関する病態に関しても、医療サイドからの評価ではなく、現時点での患者自身の評価による健康上の問題点を抽出することにより、より実践的な面から QOL に影響を及ぼす因子を明らかにし、QOL を改善するための介入の方法を明確にすることを期待した。

同種造血幹細胞移植後長期生存例の QOL に関する報告で共通している事は、全体としてみた場合にその QOL は健常対象者と比較するとやや低下、特に身体面での QOL が有意に低下するが、精神面での QOL は健常対照者と比較して遜色がないという点である。今回の検討では、シアトルやカナダの報告とは異なり、長期生存例全体では SF36 で評価した QOL の有意な低下は認められなかった。これは、対照群の設定に加えて、移植後の生存期間が関与しているか可能性がある。彼らの報告では 10 年以上の生存例が対象となっているが、我々の解析では 5 人以上の生存例を対照としており、その中に占める 10 年以上生存例は 20% と少数である。しかし、身体面での QOL が精神面で

の QOL に比較してより障害されている点は同様であった。

これまでの報告では、既に認識されてきた移植後後期合併症に加えて、様々な健康上の問題を長期生存者が抱えている事が明らかにされた。我々の検討では、この点を比較する健常者対照を設定していないが、平均年齢から考えると、これらの問題の頻度は高いと推測される。一方で、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症といった比較的良く知られる移植後後期合併症の頻度が低いことから、これらの病態が適切に診断されていない可能性も示唆される。さらに、健康保険などの医療システムが大きく異なるにも関わらず、欧米と同様に経済的問題が有意な因子であった点は興味深い。

今回の解析結果からは、移植後の rehabilitation、定期的なカウンセリング、長期フォローアップ内容の見直し、経済的問題の具体的な解析に基づいた支援体制の整備などの介入によって、QOL を改善できる可能性が示唆された。現在、我々は rehabilitation の導入による身体面での QOL 改善について検討を加えている。

今回の解析は長期生存例を対象としたので、末梢造血幹細胞移植・骨髄非破壊的移植例や高齢者は含まれていない。しかし、現状ではこれらの移植を用いて高齢者に対する移植適応が急速に拡大している。今回の検討から分かるように、移植時比較的若年者であっても様々な問題を抱え、QOL 低下に大きく関与していることから、今後、同種造血幹細胞移植後の長期生存例の QOL

の検討は極めて重要と考える。

#### E. 結論

移植後 5 年以上の生存例全体では、SF36 で評価した QOL は健常者と同等であったが、約 3 割の症例では、社会的役割機能を除く 1 つ以上の SF36 下位尺度が健常者対象と比較して低下していた。この QOL の低下に関しては、内分泌系、筋骨格系、精神神経系、口腔、皮膚の症状や医学的問題、加えて経済的問題などが有意な因子として明らかにされた。今後、移植後の長期生存者に関しては、これらの要因を視野に入れた経過観察及び介入を工夫することで、QOL の改善が期待できる可能性が示唆された。

加えて、

#### F. 健康危険情報

特に無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamazaki R., Kuwana M., Mori T., Okazaki Y., Kawakami Y., Ikeda Y., Okamoto S.: Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplantation* 38 (5): 377-384, 2006.

Uchino M., Ogawa Y., Kawai M., Shimada H., Kameyama K., Okamoto S., Dogru M., Tsuboto K.: Ocular Complications in a child with acute graft-versus-host

disease following cord blood stem cell transplantation: therapeutic challenges. *Acta Ophthalmol Scand* 84 (4): 545-548, 2006.

Mori T., Shimizu T., Yamazaki R., Aisa Y., Nakazato T., Ikeda Y., Okamoto S.: Varicella-zoster virus infection under administration of ganciclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 38 (3): 227-228, 2006.

Matsushita M., Yamazaki R., Ikeda H., Mori T., Sumimoto H., Fujita T., Okamoto S., Ikeda Y., Kawakami Y.: Possible involvement of allogeneic antigens recognized by donor-derived CD4 cytotoxic T cells in selective GVL effects after stem cell transplantation of patients with haematological malignancy. *British Journal of Haematology* 132 (1): 56-65, 2006.

Mori T., Aisa Y., Yokoyama A., Nakazato T., Yamazaki R., Shimizu T., Mihara A., Kato J., Watanabe R., Takayama N., Ikeda Y., Okamoto S.: Total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine as a conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome: a single-institute experience. *Bone Marrow Transplantation* 39: 217-221, 2007.

## 2. 学会発表

Nakaya A., Mori T., Aisa Y., Yamazaki R., Mihara A., Ikeda Y., Okamoto S. : Impact of pretransplant co-morbidities on non-relapse mortality and quality of life after allogeneic haematopoietic cell transplantation. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood an Marrow Transplantation. Lyon, France, 2007.

Okamoto S., Mori T., Kiuchi K., Kaneko H., Kudo M., Ikeda Y., Kondo S. : Self-reported health problems and quality of life in long-term survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood an Marrow Transplantation. Lyon, France, 2007.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

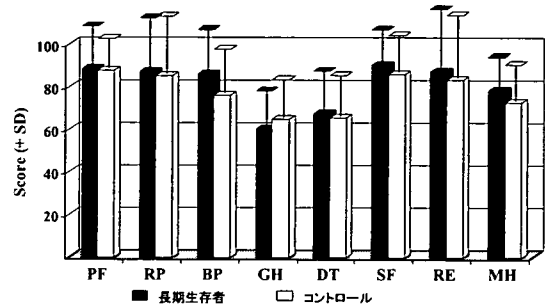
1. 特許取得なし。
2. 実用新案登録なし。
3. その他なし



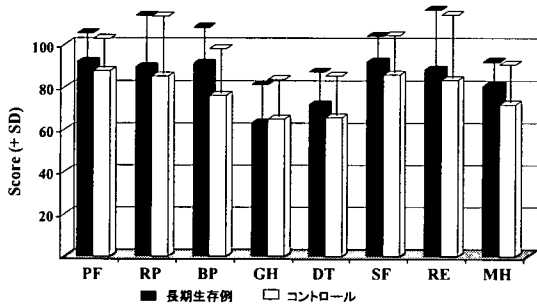
(表1) 患者背景

● 性別 M : F = 43 : 41	● 疾患 慢性骨髄性白血病: 28 急性骨髄性白血病: 29 急性リンパ性白血病: 11 骨髄異形成症候群: 12 再生不良性貧血: 2 その他 : 2	● 現在免疫抑制剤内服中 Yes : No = 11 : 73
● 年齢(Y) 15-29 : 12 30-39 : 23 40-49 : 21 50- : 28	● 現在免疫抑制剤以外の薬を内服中 Yes : No = 43 : 41	
● 幹細胞ソース 血縁者 : 50 非血縁者 : 34	● 疾患のリスク 標準リスク: 46 ハイリスク : 38	

(図1) 同種造血幹細胞移植後5-7年生存した成人症例のSF36スコア (N=35)



(図2) 同種造血幹細胞移植後8年以上生存した成人症例のSF36スコア (N=49)



(表2) 同種造血幹細胞移植後5年以上生存した患者のQOL (SF36) に影響を及ぼす因子 - 単変量解析の結果(N=84) -

Factors	負の方向に影響を受けるSF36のdomains							
	PF	RP	BP	GH	VT	RE	SF	MH
就労状態								
経済的問題	●	○	○					
現時点での免疫抑制剤の内服	○	●	○					
性に関する問題	○	○	●					
口の問題	○	●	●	●	○	○		
筋肉・骨格系の問題	●	○	●	●	●			
内分泌系の問題	○	○	○	●	○			
消化管・肝臓の問題	○	●	○	●	●	●		
皮膚の問題	○	○		○	○	○		○
心臓・肺の問題	○		○					
精神・神経系の問題		○	●	●	○	○		●
目の問題			●					

(表3) 多変量解析で有意となった要因と影響を受けたSF36のドメインの関係

有意な要因	負の方向に影響を受けるSF36のドメイン						
	PF	RF	BP	GH	VT	RE	MH
経済的問題	<0.001	0.028					0.02
口に関する問題		0.013	0.02				
内分泌系に関する問題		0.049					
精神・神経系に関する問題			0.01	0.01			0.03
筋肉・骨格系に関する問題				0.01	0.047		
皮膚に関する問題							0.006



## B 研究方法

同種 BMT と同種 PBSCT の臨床第Ⅲ相非盲検無作為割付比較試験

1. 目的：同種造血幹細胞移植を受ける患者及びドナーを対象に無病生存率、全生存率、急性 GVHD 及び慢性 GVHD の頻度と重症度を主要評価項目として、同種造血幹細胞移植が適応とされる成人白血病症例を対象に HLA 一致同胞をドナーとする同種 BMT と同種 PBSCT の有効性と安全性を比較する。

2. 被験者：HLA 一致血縁者間同種造血幹細胞移植のドナーおよびレシピエント。  
レシピエントの選択基準は、

1) 同種 BMT が適応になる急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の患者で病期は問わない、

2) 年齢が 15 歳以上かつ 55 歳以下で移植の支障となる臓器障害がない、

3) 年齢が 10 歳以上かつ 65 歳以下の HLA 一致同胞ドナーを有する

ドナーの選択基準は、

1) HLA 一致の同胞、

2) 年齢 10 歳以上 65 歳以下の者、

3) ドナー又は代諾者が骨髄採取または G-CSF 投与後のアフエーシスのいずれかに無作為に割り付けられることに文書による同意が得られていること、

4) 全身麻酔下の骨髄採取および G-CSF 後のアフエーシスを施行することに支障となる障害を有さないこと、である。

3. 被験者の登録と無作為化の方法：中央割付方式による無作為化（ランダムマイゼーション）を行い、原疾患の再発や治療関連死に与える影響を考慮し、原疾患の再発リスクおよび年齢を層とした層別化を行う。

4. 治療計画：ドナー及びレシピエントの両者から同意を得た後、登録被験者は骨髄移植群 (BMT 群) または末梢血幹細胞移植群 (PBSCT 群) に無作為に割り付ける。移植前治療としては BU/CY もしくは CY/TBI レジメンを用いることを原則とする。その他の治療法を用いる場合には引用可能な論文として公表されている、骨髄破壊の治療を行うこととする。

1) PBSCT 群：ドナーに G-CSF を 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  もしくは 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回あるいは 2 回に分割して連続 4-6 日間皮下投与し、4-6 日目に 1-2 日間末梢血幹細胞をアフエーシスで採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な CD34 陽性細胞数はレシピエント体重当たり  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上を目標とする。

2) BMT 群：ドナーから全身麻酔下に骨髄穿刺を行い骨髄液を採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な有核細胞数はレシピエント体重当たり  $2 \times 10^8/\text{kg}$  以上を目標とする。移植後の免疫抑制は cyclosporine + 短期 methotrexate の統一したレジメンで実施する。

5. 評価項目

主たる評価項目：time-to-event 解析による無病生存期間 (leukemia-free survival) 及び全生存期間 (overall survival)

副次的評価項目：

① 急性 GVHD の頻度と重症度、

② 慢性 GVHD の頻度と重症度、

③ 移植後 100 日以内の全死亡 (day 100 mortality) 及び非再発期死亡

(treatment-related mortality)

6. 目標症例数：以下の設定根拠により登録期間 2 年間で 1 群 170 例、全 340 例を目標とし、最終症例の登録後 2 年間の追跡観察を行うこととする。尚、以下の設定根拠に用いた変数の不確実性と、研究全体の安全性、倫理性を考慮し、200 症例目が 6 ヶ月の観察を終了した時点で中間解析を実施する。この時、両群の overall survival に差がないとする帰無仮説を検定し、これが棄却された場合、本研究の症例登録は中止とする。

研究実施期間：2 年間。最終登録症例の移植後 100 日間が経過した時点で副次的評価項目に関する最終解析を行う。最終症例登録後 2 年間の追跡評価を行い、主たる評価項目についての最終解析を行う。

## C. 研究結果

本研究を 2002 年 7 月から開始し、2006 年 12 月末までに、25 例の症例登録が行われた。症例登録が当初の予定より遅延し、中止を余儀なくされた。2004 年末に参加施設にアンケート調査を行った。その結果、現在血縁者間の同種造血幹細胞移植においては、主にドナーが自ら主体的に幹細胞採取の方法を選択しており、ランダム化に同意するケースは限られたごく一部に過ぎず、RCT の結果の一般化可能性を大きく損なう可能性が危惧された。HLA 一致血縁ドナーからの骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析し、特に全身型慢性 GVHD の頻度などに関しての解析を行った。2000 年から 2005 年に学会に登録された 18 歳以上の患者で、HLA 一致血縁ドナーから移植を受けた白血病患者を対象として解析

を行った。同種 PBSCT は、血小板生着 ( $p < 0.0001$ )、好中球生着 ( $p < 0.0001$ ) に関して、同種 BMT より有意に速かった。gradell 以上の急性 GVHD ( $p = 0.03$ )、慢性 GVHD ( $p = 0.0005$ )、再発 ( $p = 0.032$ )、全生存 ( $p < 0.0001$ )、無病生存 ( $p = 0.0003$ ) に関しては、同種 BMT が同種 PBSCT より有意に成績が良好であった。この成績は、欧米から報告されている同種 BMT vs 同種 PBSCT の比較で、慢性 GVHD は PBSCT で増加するが、急性 GVHD、再発、全生存、無病生存、などは有意差がないとする報告と大きく異なっている。この理由は不明だが、患者背景などの違いが両群である可能性もあり、後方視的な解析の限界を示している。本邦における同種 BMT に対する同種 PBSCT の相対的な位置付けを明らかにするためには、何らかの前方視的な検討が必要であることを示している。

#### D. 考察

本研究は開始に先立って、参加施設に調査を行い、十分な症例集積見込みのもと、開始された。しかし、本研究立案時から実際に研究が開始される間に、環境が大きく変化した。参加施設が本邦の移植主要施設であり、HLA 一致血縁同胞からの造血幹細胞移植より、非血縁骨髄移植、臍帯血移植などを行う機会が多くなり、参加施設における適格症例が激減したこと、PBSC ドナーの白血病発症などの報道によりドナーの意思が強く働くようになり、ドナーの RCT に対する同意を得ることが予想より困難であったことなどにより、完遂できなかった。

#### E. 結論

HLA 一致血縁ドナーからの骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析では、慢性 GVHD ( $p = 0.0005$ )、再発 ( $p = 0.032$ )、全生存 ( $p < 0.0001$ )、無病生存 ( $p = 0.0003$ ) に関しては、同種 BMT が同種 PBSCT より有意に成績が良好であった。この成績は、欧米から報告されている同種 BMT vs 同種 PBSCT の比較で、慢性 GVHD は PBSCT で増加するが、急性 GVHD、再発、全生存、無病生存、などは有意差がないとする報告と大きく異なっている。後方視的な解析の限界を示している。本邦における同種 BMT に対する同種 PBSCT の相対的な位置付けを明らかにするためには、何らかの前方視的な検討が必要であることを示している。

#### F. 健康危険情報

同種末梢血幹細胞ドナーに関わる有害事象につき海外情報をも含めた文献学的検討を行った結果、海外において少なくとも 8 例の死亡事例が存在することが明らかになった。同種造血細胞移植ドナーは健康者でなければならないという原則を逸脱したものであった。わが国で行われた同種 PBSCT のためのドナー登録では、2000 年 4 月から 2002 年 12 月までの間に登録された 2000 人以上のドナーで、PBSC 採取約 1 年後に、急性骨髄性白血病を発症し死亡した 1 症例が報告された。PBSC 採取と急性骨髄性白血病発症の因果関係は現時点では明らかでない。今後 PBSC ドナーフォローアップを確実にし、重篤な合併症の有無を慎重に検討する。日本骨髄移植バンクを介する非血縁者間骨髄移植においては、全身麻酔下での骨髄採取を受けるボランティアドナーの安全性確保が十分考慮され、定期的な安全基準の見直しやドナーのフォローアップ体制が整備されている。同種末梢血幹細胞移植のための末梢血幹細胞の動員・採取を受ける健康人ドナーは比較的高用量の G-CSF 投与や大量の血液体外循環によるアフエーシスが必要であり、安全確保のために日本造血細胞移植学会と日本輸血学会により示されているガイドラインを遵守する。ガイドラインは 2003 年に改定され、よりドナー安全を重視したものとなった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 65; 508-514, 2006
2. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y: Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 83(1):164-178, 2006