

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の
共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野
に入れた成績の向上に関する研究
(H20-免疫-一般-016)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 修一

平成21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究..... 1
谷口 修一

II. 研究分担報告

1. 造血細胞移植におけるレシピエントの登録システムの確立および国際協力..... 9
鈴木 律朗
2. 小児血縁ドナーの権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究..... 15
土田 昌宏
3. 成人長期生存症例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究..... 17
秋山 秀樹
4. 血栓性微小血管障害の診断と治療の確立に関する研究
—消化管 TMA の病態解析ならびに診断、治療に関する後方視的研究—..... 19
原 雅道
5. 眼慢性移植片対宿主病(GVHD)に関する NIH 診断基準と重症度スコアの validation..... 21
岡本真一郎
6. 移植片宿主病の診断に関するガイドラインの作成と二次治療も含めた効率的な
予防および治療法の確立に関する研究..... 27
豊嶋 崇徳
7. 造血幹細胞移植患者に対する CMV ワクチンの開発の現状と問題点..... 29
浜口 功
8. 造血細胞移植後の微生物モニタリング：高感度多項目迅速低価格微生物検出システムの
開発と臨床研究..... 32
森尾 友宏
9. 白血病関連抗原を標的とした移植片対白血病効果増強の試み..... 36
中尾 眞二
10. HLA 不一致臍帯血移植後の抗原特異的免疫回復..... 40
高橋 聡
11. 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの
QOLを視野に入れた成績の向上に関する研究..... 42
一戸 辰夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 47

IV. 研究成果の刊行物・別刷..... 51

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

総括研究報告書

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究」

研究代表者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨：本邦における造血細胞移植症例の情報を異なる団体である学会やバンクが一体となった一元化登録システムが理念上確立した。今後、アジア、米国、欧州で国際間の共有をめざす。血縁ドナーの権利を擁護し、またその意志決定過程にも関与することにより、合理的にドナーの人権を守る。特に小児領域では同胞ドナーが疎外感を生じないように診断時からのドナー多職種による援助プログラムを確立し、その有効性を後方視的に調査した。異なる HLA を持つ母子間において、胎盤および母乳への暴露による免疫寛容誘導をマウスの系で証明した。移植の代表的な致命的合併症である移植片宿主病 (GVHD)、血栓性微小血管障害 (TMA)、感染症について、その診断、予防、治療法の研究は 10-20% にも達する移植早期死亡を減少させる。GVHD については診断・治療のガイドラインを作成した。今後の臨床研究の基盤となる。TMA は日本が独自で提唱している病態概念であるが、特に腸管 TMA については、病理医とともに臨床病理学的研究を開始した。移植後の感染症のモニタリングを多種類の微生物に対して少量の検体、低価格で行い、早期診断早期治療を可能とする高感度多項目迅速低価格微生物検出システムを確立し、今後はより多くの新規微生物検出系の開発を行う。また重篤な CMV 感染予防を目的とした移植領域における海外の CMV ワクチンの研究状況と臨床試験のシステムを調査した。臍帯血移植後の CMV 特異的な免疫回復を解析し、骨髄・末梢血幹細胞移植とほぼ同等の免疫回復が得られた。白血病関連抗原である CDK2 ペプチド特異的 CTL が移植後に証明されるが、移植前に残存する白血病細胞由来樹状細胞がドナーの naive CD8T cell を刺激して誘導されることを明らかにした。の誘導により GVL を強化させる研究は再発が問題となる非寛解例の成績を向上させる。都立駒込病院における長期生存例 337 例を対象に QOL を考慮した臨床的特徴を検討した。腎臓、呼吸器を始めとする臓器障害、代謝疾患、二次がんなど原病以外の疾患を併発していた。また約 2 割で十分な追跡調査ができていない現状も明らかとなった。慶応大学では眼慢性 GVHD に関する NIH 診断基準と重症度スコアの validation を行い、NIH 診断基準に機能的診断を加える必要があることが明らかとなった。

研究分担者

鈴木 律朗	名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学 准教授	浜口 功	国立感染症研究所血液・安全性研究部 室長
土田 昌宏	茨城県立こども病院 病院長	森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院 准教授
秋山 秀樹	東京都立駒込病院 内科 部長	中尾 眞二	金沢大学大学院医学系研究科 教授
原 雅道	愛媛県立中央病院 副院長	高橋 聡	東京大学医科学研究所 准教授
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科学 准教授	一戸 辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 助教
豊嶋 崇徳	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 准教授		

A. 研究目的

我が国の移植症例の登録を移植に関わる異なる団体である学会やバンクが一体となり、その一元化登録およびその利用により合理的なシステムの構築とアジア、米国、欧州で国際間の共有を目指す。移植成績を日本だけでなく特に HLA が近いとされるアジアと共有することにより国内だけでなくアジア全体の移植医療の発展に寄与し、引いては国際的な標準的移植治療の確立に貢献する。ドナーの拡大を目的に血縁 HLA 不適合移植法を本邦が開発した母子間の免疫学的寛容と免疫抑制強化の 2 点から確立する。血縁ドナーについては、患者の家族であるために患者家族と独立して意志決定作業が行いにくく、その権利の擁護、特に小児においては家族の意志決定援助についてのモデルを作成する。同種移植独特の GVHD、TMA、感染対策は移植後早期の重篤な合併症で致命率も高い。GVHD については新しい診断のガイドラインを初年度に発表した。この基準を元に早期治療介入や新規治療法を開発する。日本が提唱した TMA の概念について、消化器症状を呈して下部消化管組織検査を行った症例での TMA の関与について研究する。移植後の感染症のモニタリングを多種類の微生物に対して少量の検体、低価格で行い、早期診断早期治療を可能とする高感度多項目迅速低価格微生物検出システムにより既に 100 検体以上解析し症例とデータを蓄積した。今後他施設での技術移転を進める。サイトメガロウイルスワクチンの国際的な開発状況について調査した。国際的に数社が第 1-2 相試験に入っており本邦でも導入を目指す。細胞内染色法やテトラマー法を用いたフローサイトメトリーによるサイトメガロウイルス特異的免疫回復の解析を確立し、特に臍帯血移植での成績向上に努める。移植後再発の制御も大きな問題であり、移植後の腫瘍免疫強化の研究を白血病関連抗原である CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導に焦点を当てて行う。慢性 GVHD、成長障害、内分泌異常などによる QOL の低下が知られており、QOL も視野に入れた移植療法の確立が急務であり、それに寄与する条件を抽出することで、短期的な救命目

的になりがちであった同種移植療法を本来の意味での治療をもたらす「質の高い医療」へ昇華させる。

B. 研究方法

我が国の移植症例の登録を、日本骨髄バンク、日本臍帯血バンクネットワーク、小児血液学会、造血細胞移植学会の異なる団体が共同作業でその一元化登録実施を開始し、現在はより合理的なシステム、国際間の共有をめざす。

小児領域の血縁者間移植において、家族内に置ける同胞の置かれた状況を把握するために過去 3 年間に入院治療をうけた患者と同胞にアンケートを行い後方視的に検証する。内容は患者本人への病名、病態、治療内容、予後などの告知状況、同胞へ同様の内容を伝えたか、その時期、内容、同胞の反応、生活環境の変化、心理的、社会的、生活上の問題などである。

妊娠中の母児間に見られる双方向性の非自己抗原への接触が、妊娠終了後のそれぞれの免疫系に影響を及ぼし得るという知見を背景に、特に「非遺伝母 HLA 抗原 (non-inherited maternal HLA antigens, NIMA)」に対する獲得免疫寛容機構の存在を前提とする HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植の開発を試みてきた。しかし、これまでに実施された難治性白血病を対象とする前向き臨床試験などの経験から、NIMA 不一致血縁者間移植後の GVHD の重症度には、個体間によって大きな相違があることが判明し、NIMA に対する免疫寛容の成立機構をより詳細に明らかにするとともにその *in vitro* での検出方法を確立することが強く求められるに至った。本年度は在胎期間中および出生後の NIMA に対する曝露過程が、以降の NIMA への免疫応答に及ぼす影響を評価することを目的として、マウス骨髄移植モデルを用いた検討を行った。

わが国の GVHD 診断のガイドラインは 1999 年に作成され、現状と合致しない点や、国際基準との相違がみられ、臨床研究遂行に障害となっている面があり、その改定を行った。TMA は、組織標本が得られやすい腸管 TMA に限局してその臨床病理

像を検討する。消化器症状を呈して下部消化管の組織検査を行った症例での臨床研究が既にプロトコールが完成し、研究が開始された。高感度多項目迅速低価格微生物検出システムにより既に 100 検体以上解析し症例とデータを蓄積した。また欧米における CMV に対するワクチンの開発の現状と問題点を調査した。細胞内染色法やテトラマー法を用いたフローサイトメトリーによる CMV 特異的免疫回復の解析法を確立し、HLA 不一致臍帯血移植後の免疫回復について検討した。移植後再発の制御も大きな問題であり、移植後の腫瘍免疫強化の研究を白血病関連抗原である CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導について基礎的研究を行った。同種移植後は、慢性 GVHD、成長障害、内分泌異常などによる QOL の低下が知られており、まず都立駒込病院でその調査を行った。岡本らは、2001 年から 2007 年までの間に慶應義塾大学移植チームで同種幹細胞移植を受けた成人患者(年齢 16 歳以上)で、移植後 100 日を超えて無再発生存した 83 症例を対象に、NIH、Classic Dry Eye(CDE)、Dry Eyes Workshop(DEWS) 各々の診断基準と重症度スコアを算定し比較を行うとともに、眼 GVHD の治療反応性との相関を検討した。眼慢性 GVHD に関する NIH 診断基準と重症度スコアの validation study を行った。

(倫理面への配慮)

基本的にすべての臨床試験において、対象となる患者及びドナーに対し研究の全容を説明し文書による同意を得て実施する。研究に参加する各施設において施設倫理審査委員会の承認を得てから実施する。臨床試験のプロトコールを実施するに当たっては、必要に応じ日本造血細胞移植学会臨床研究委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。

C. 研究結果

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」を行った。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 施設であった。TRUMP によるデータ収集を始めた 2006 年度は 159 施設、2007 年度は 170 施設と増加が認められた。2008 年度は 180 施設と更に増加した。小児領域では施設数は 2003 年度が 85 施設、2004 年度が 69 施設、2005 年度が 59 施設、2006 年度が 47 施設と減少傾向にあったが、2007 年度は 74 施設に増加した。2008 年度は 71 施設と前年度並みであった。TRUMP を使用しない、紙の調査用紙による登録は、2008 年度では成人領域 1 施設のみであった。2008 年度の調査(2007 年に実施した移植)では全国で 3884 件の移植が行われたと報告され、うち 522 件が小児、3362 件が成人であった。ともに前年の件数よりわずかに減少した。移植片の由来をみると、同種移植が 2402 件、自家移植が 1483 件で、どちらも前年より減少していた。アジアにおける移植件数は、中国・香港・イラン・日本・韓国・マレーシア・シンガポール・台湾・ベトナムの 9 か国では 2006 年までに総数で 58113 件の造血細胞移植が行われていた。うち 38523 件と 66%が本邦で実施されていた。他には韓国で 9570 件が行われており、ベトナムでは 53 件と少なく、国によって大きな差が認められた。移植施設数も日本では 355 施設(内科・小児科は別々にカウント)と多かったが、次に多いのは韓国の 37 施設であり、その他の国々では少数施設が移植を行っている実態が明らかとなった。また APBMT は、米国の CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research) およびヨーロッパの EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) と共同で WBMT (World-wide Blood and Marrow Transplantation Association) という機構を作り、世界レベルで造血細胞移植データを共有する動きが開始された。

小児領域の家族内に置ける同胞の置かれた状況を把握する後方視的調査は既に施設倫理委員会を平成 21 年 2 月に通過し現在研究実施中である。

NIMA に対する免疫寛容の成立機構の検討は、遺伝的な背景が類似し、NIMA : H-2d への曝露経路が異なる 3 群の H-2b/b ドナー([in utero+oral]群、[in utero]群、[oral]群)から B6D2F1 : H-2b/d

へのハプロアイデンティカルな骨髄移植を比較すると、[in utero+oral]群においてGVHDスコアが最も低く、生存率も最も高いという結果が得られた。一方、[in utero]群、[oral]群をドナーとする移植においてもNIMAに曝露されていないコントロールH-2b/bドナーからの移植と比較すると、GVHDスコアは有意に低く生存率もすぐれていた。また、このようなNIMAへの寛容が長期間維持される可能性を検討するため、28週齢の[in utero+oral]群をドナーとして同様の移植実験を行ったところ、週齢を一致させたコントロールH-2b/bマウス(NIMAへの曝露歴なし)をドナーとする移植時と比較して、GVHDスコアは低く、生存率も有意にすぐれていた。[oral]群におけるNIMA寛容の成立・維持機構へのCD4+CD25+制御性T細胞の関与が示唆された。

従来のが国でのGVHD診断ガイドラインが上梓されて9年経過しており、国際的なコンセンサスと合致しない点が多々みられ、専門家のヒヤリングを行い、ほぼ欧米の基準と合致したものを作成した。TMAは現在調査が進行中である。高感度多項目迅速低価格微生物検出システムによる192名1375検体の解析からは、感染症疑い検体の15%以上で複数以上のウイルスが検出されること、尿検体でBKVの検出が増加していること、移植前にHHV6が検出された症例では、移植後に再度検出され、発熱などの一因となっている可能性があることなどが明らかになった。本年度の研究により、GBV、HEV、TTV、Metapneumovirus、Norovirus、Enterovirus、HPV、アスペルギルス、カンジダ、ニューモシスチス、トリコスポロン、クリプトスポリジウム、肺炎桿菌、緑膿菌、非定型好酸菌群なども解析可能な体制になった。ワクチン名ALVAC-CMVは現在第2相臨床試験に入っており、骨髄提供前にドナーにワクチン(ALVAC-CMV)接種を行った後に、NIHの骨髄移植プロトコールに従い移植を行い、患者のCMV感染および症状の評価を行うものである。また、CMVタンパク質pp65、gB、IE1に対するDNAを用いたDNAワクチンの開発も進んでいる。米国における第2相臨床試験で

は、DNAワクチンがレシピエントのみに接種された場合にも、CMV抗原に反応するT細胞の誘導が図られ、有効であることが中間報告された。CMV特異的な免疫回復移植前にCMV抗体陽性33名の中で31名では移植後4ヶ月以内にCMV抗原血症の陽性化を認め、抗ウイルス療法を受けた。この31名中30名(94%)でCMV抗原反応性CD4陽性細胞が検出された(移植後1ヶ月目:57%;2ヶ月目:81%;3ヶ月目:79%;4ヶ月目:84%)。また、14名(42%)ではCMV抗原反応性CD8陽性細胞が検出された(移植後1ヶ月目:15%;2ヶ月目:19%;3ヶ月目:33%;4ヶ月目:32%)。これらは、CMVメモリー細胞がグラフト中に存在する骨髄・末梢血移植の場合とほぼ同等(CMV抗原反応性CD4陽性細胞は18/21(86%)で検出、CMV抗原反応性CD8陽性細胞は12/21(57%)で検出)の免疫再構築であった。

中尾らは、白血病関連抗原であるCDK2ペプチド特異的CTLの誘導の研究において、移植後CDK2ペプチド特異的CTLが検出される機序として、移植前に残存する白血病細胞由来樹状細胞(leukemic dendritic cell: LDC)がドナーのnaiveCD8T細胞を刺激してCDK2ペプチド特異的CTLを誘導すること、②LDCは抑制性シグナル分子の一つであるGITR(Glucocorticoid-induced TNFR-related protein)のリガンド(GITRL)を発現しており、GITR/GITRL結合がnaiveCD8T細胞からCDK2ペプチド特異的CTLの誘導を抑制していることを明らかにした。

秋山らによる都立駒込病院における長期生存例337例を対象にしたQOLを臨床的特徴の調査では、最終的に生存例は290例(86%)、死亡例は47例(14%)であった。晩期合併症として頻度が多い疾患は、糖尿病・高脂血症・高血圧・慢性腎機能障害・移植後肺障害・二次がんであった。腎機能障害例は47例認め、観察終了時点で3例が維持透析を導入されており、1例では生体間腎移植を施行されていた。糖尿病は26例において診断されていた。死亡原因は、再発19例、移植後肺障害9例、感染症9例(非再発)、二次癌6例、脳出血2例、肝不

全1例、心不全1例であった。また約2割で十分な追跡調査ができていない現状も明らかとなった。

岡本らの眼 GVHD の NIH 診断基準の validation study では、他の診断基準と比較して、軽症例に慢性 GVHD 以外のドライアイが含まれる可能性と、大多数の GVHD 症例が中等症に分類されることが確認された。さらに、NIH 重症度スコアで軽症と中等症と診断された症例の治療効果と眼 GVHD の予後に関しては明らかな有意差は認められなかった。

D. 考察

移植症例一元化登録による疫学情報・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、TRUMP 導入前を上回る数の施設から登録があり、増加傾向は続いている。電子登録の採用を行わなかった施設は251施設中1施設(0.4%)であり、電子登録の定着状況は良好であった。今後、登録データのチェック・クリーニングにより、欠損データの収集など質の向上に務めると同時に、収集データを集計解析して社会還元するシステムの構築が必要であると考えられる。アジアおよび世界における造血細胞移植データの共有化に関しては端緒にすぎたばかりであるが、着実な進歩がある。アジア各国の研究者も同様の考えであるが、各国の医療体制や集計補助体制の整備状況も様々であり、今後の体制構築が望まれる。特にアジアにおいては、日本の体制構築における役割が各国より期待されており、それに応えて行くことが我が国の使命であると考えられる。

一戸らの研究により、NIMA に対する免疫寛容の成立には、従来指摘されてきたような臍帯血に含まれる母親由来有核細胞を介する NIMA への曝露のみならず、出生後の授乳を介する曝露も関与しており、その成立には授乳を受けている期間中に存在する制御性 T 細胞が関与していることが明らかとなった。乳汁の中には可溶性の MHC 分子や免

疫調節性のエクソソームが含まれることが明らかにされており、今後、これらがどのような機構により経口的な NIMA 寛容の誘導に関与するのかを明らかにしていくことが必要と思われる。また、今後、これらの研究を通じ、NIMA に対する獲得免疫寛容を臨床検体を用いて *in vitro* で評価するシステムが開発されることが望まれる。

わが国の GVHD の診断基準は作成から年月が経過したこともあり、国際基準と合致しない点が見られたが、これを国際基準と合致させていくことに、医療現場にも大きな異論はなかった。今後、臨床研究や臨床試験への展開への展開が期待される。

多項目高感度迅速微生物検査法はほぼ完成されているが、今後測定可能微生物の追加、より簡便なシステムの開発、システムの validation、技術移転など、取り組むべき課題が多い。本研究班の中で、臨床的疑問に根ざした検体解析による臨床研究、探索的臨床研究を行い、検査法については、*in house* で行えることを目標としながら、東京医科大学にて受託検査できる体制を整備することをめざす。

CMV ワクチンによる CMV 再活性化の予防は造血幹細胞移植において、新たな方法として期待が持てる。とくに海外において開発が進められている DNA ワクチンには CTL 効果が報告されており、第2相の臨床試験においても有効性が認められている。また DNA ワクチン以外にもベクターを用いた組換えワクチンの開発もすすめられており、臨床試験の試験結果が待たれる。こうした新規ワクチンの開発および臨床試験において、ヨーロッパにおいては、国および規制当局がワクチン開発をサポートするシステムが整備されている。また、国毎の製造販売承認のみならず、ヨーロッパ全体で承認を与える方法など、新規ワクチンの導入にむけたシステムの整備が進んでいることが明らかとなった。

高橋らは、HLA 不一致臍帯血移植後早期の CMV 抗原特異的細胞性免疫の回復は骨髄移植および末梢造血幹細胞移植とほぼ同等であることを明確に示

した。

中尾らは、同種移植前に残存病変を有する白血病患者では、移植後に抗 G1TR 抗体を投与することによって白血病関連抗原を標的とした GvL 効果をより効果的に誘導出来る可能性を示した。

秋山らは、移植後長期生存例において、臓器障害や二次癌・代謝異常など様々な疾患が問題になっており、QOL の低下の原因になっている可能性を示した。都立駒込病院では、造血幹細胞移植後の患者の約 4 割は、院外（主に紹介元）に通院しており、毎年主治医にフォローアップの資料を送付して、現状や結果を収集している。主治医より返事が得られない場合には、患者本人に郵送して病状や健康上の問題点・採血結果も可能な範囲で送付してもらっている。しかし、2008 年度のフォローアップデータの調査における回収率は、主治医への調査では 82%、患者本人への調査では 66% であった。今回検討した移植後長期生存例に限ると約 2 割で十分な追跡調査が出来ていない。また回収されたデータや、院内でフォローアップしている症例に関しても、血圧や代謝異常項目などについて、定期的にフォローされておらず、データの欠損が目立った。今後長期生存例の QOL に関わる因子の抽出を行う上で、施設内はもちろんのこと、施設間でも統一したフォローアップ体制を構築する必要があると考えられた。

岡本らはこの結果より、眼 GVHD の新規治療法に関する臨床研究の対象症例の選定に NIH 診断基準を役立てるためには、BUT などの涙液分泌機能検査などを複数併用して機能的診断を加えた中等症の基準を再検討するとともに、その prospective な validation を行うことの重要性を示した。

E. 結論

日本造血細胞移植学会による移植症例の一元登録事業は順調にすすみ、WBMT による世界レベルで造血細胞移植データを共有する動きが開始された。主に血縁ドナーの権利擁護についても主に小児の実態調査が開始された。移植後の最大の合併症である感染症についても迅速診断法の確立とともに

ワクチンによる予防の可能性も示唆された。NIMA に対する免疫寛容の成立機構についても詳細に検討され、胎盤だけでなく母乳による寛容誘導が示された。同種移植独特の合併症である GVHD については新規ガイドラインが作成された。我が国から提唱された TMA については主に腸管 TMA について全国組織での臨床病理学的検討が開始された。臍帯血移植後早期の細胞性免疫の回復は骨髄移植および末梢血幹細胞移植とほぼ同等であることを明確に示された。移植後植後に抗 G1TR 抗体を投与することによる GvL 強化の可能性が示された。慢性 GVHD や長期生存例での特に QOL を主眼とした調査研究が開始された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

- 1) Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S
Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]
- 2) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 3) Kim SW, Matsuo K, Fukuda T, Hara M, Matsue K, Taniguchi S, Eto T, Tanimoto M, Wake A,

- Hatanaka K, Nakao S, Ishida Y, Harada M, Utsunomiya A, Imamura M, Kanda Y, Sunami K, Kawano F, Takaue Y, Teshima T. Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Int J Hematol.* 2008 Oct;88(3):324-30. Epub 2008 Sep 17.
- 4) Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Sep;14(9):1057-63.
- 5) Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato K, Takahashi S, Taniguchi S, Miyamura K, Aoki K, Hidaka M, Nagamura F, Tojo A, Fang X, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Aug;42(4):241-51. Epub 2008 Jun 23.
- 6) Kurosu T, Tsuji K, Ohki M, Miki T, Yamamoto M, Kakihana K, Koyama T, Taniguchi S, Miura O. A variant-type MLL/SEPT9 fusion transcript in adult de novo acute monocytic leukemia (M5b) with t(11;17)(q23;q25). *Int J Hematol.* 2008 Aug;88(2):192-6. Epub 2008 Jul 19.
- 7) Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, Kami M, Matsumura T, Yuji K, Murashige N, Kusumi E, Kodama Y, Komatsu T, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Kai S, Kato K, Inoue-Nagamura T, Taniguchi S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2579-82. Epub 2008 Jun 16.
- 8) Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2008 Mar;87(2):225-30. Epub 2008 Feb 9.
- 9) Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsushige Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 May;14(5):583-90.
- 10) Kinoshita Y, Masuoka K, Miyakoshi S, Taniguchi S, Takeuchi Y. Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone.* 2008 Jan;42(1):226-8.

※研究分担者分は分担報告書に準ずる

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究」班

「造血細胞移植におけるレシピエントの登録システムの確立および国際協力」

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 准教授

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て研究を行った。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）は2006年に理念上は一元化され、新規の登録は造血細胞移植登録一元管理プログラム（Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP）を用いた電子登録に移行した。過去の紙ベースで行われていた登録のデータをTRUMP形式に変換する作業を行っており、2008年度は骨髄バンクからの非血縁移植と小児血液学会の移植データを各施設に返還した。データをクリーニングし、TRUMPのデータ形式に変換の上、各施設に郵送した。これによって各施設は自らの過去の造血細胞移植をオーバービューすることが可能になり、登録漏れやデータ漏れの発見が容易となった。これら一連の成果は、施設がTRUMPを正式なデータベースとして使うことを促進することになり、造血幹細胞移植患者情報の正確な把握に大きく貢献すると考えられる。

A. 研究目的

2005年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。

一方、造血細胞移植領域では、移植データの把握に関して国際協力の機運が高まっている。アジア太平洋造血細胞移植学会(Asia-Pacific Blood

and Marrow Transplantation Group, APBMT)では、アジアでの造血細胞移植登録をすることになり、2007年より件数調査をスタートさせている。またAPBMTは、米国のCIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research)およびヨーロッパのEBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group)と共同でWBMT (World-wide Blood and Marrow Transplantation Association)という機構を作り、世界レベルで造血細胞移植データを共有しようという動きがある。本研究のもう一つの目的は、本邦の造血細胞移植登録をこういった世界レベルの動向にあわせ、国際協力をはかることである。

B. 研究方法

骨髄バンクおよび小児血液学会の過去の登録データは、現在の選択肢に合うように修正するなどのクリーニングを行い、TRUMPのデータ形式に変換した。このデータはTRUMPのバージョンアップ

時に自動取込されるようなプログラムを同梱の上、各施設に郵送返還した。

TRUMP のデータ項目は、CIBMTR と EBMT の合意項目に合うように 63 項目を追加して version 1.3 とした。増加した項目は、造血細胞移植の合併症に関するリスク因子である HCT-CI (hematopoietic cell transplant co-morbidity index) およびドナーリンパ球輸注関係の項目が多くを占めていた。

(倫理面への配慮)

造血細胞移植学会の移植全国登録は平成 5 年から行っている疫学調査研究であるが、疫学研究に関する倫理指針(平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)を遵守している。本研究は既存資料のみを用いる観察研究で、人体からの試料は採取しないため対象者からインフォームド・コンセントを用いることを要求していないが、その実施および集計結果は造血細胞移植学会ホームページで公開している。実施にあたっては弁護士を含む外部委員を加えた造血細胞移植学会倫理委員会の承認を得ており、必要に応じて施設での倫理審査も経ている。患者名などの個人情報自動的に匿名化・暗号化するプログラムを用いており、中央でそれを収集することはない。暗号化ファイルは郵送で収集しており、ネットを介した情報漏洩の危険性はない。

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)を行っている。8 月から 12 月にかけて全ての必須項目の入力を求める「本登録」を行った。

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 施設であった。TRUMP によるデータ収集を始めた 2006 年度は 159 施設、2007 年度は 170 施設と

増加が認められた。2008 年度は 180 施設と更に増加した。小児領域では施設数は 2003 年度が 85 施設、2004 年度が 69 施設、2005 年度が 59 施設、2006 年度が 47 施設と減少傾向にあったが、2007 年度は 74 施設に増加した。2008 年度は 71 施設と前年度並みであった。TRUMP を使用しない、紙の調査用紙による登録は、2008 年度では成人領域 1 施設のみであった。

3. 登録症例数

2008 年度の調査(2007 年に実施した移植)では全国で 3884 件の移植が行われたと報告され、うち 522 件が小児、3362 件が成人であった。ともに前年の件数よりわずかに減少した。移植片の由来をみると、同種移植が 2402 件、自家移植が 1483 件で、どちらも前年より減少していた。

4. 登録情報の保護

郵送の過程で、USB メモリの紛失事故が 2006 年度、2007 年度に引き続き 2008 年度でも 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. アジアにおける移植件数

中国・香港・イラン・日本・韓国・マレーシア・シンガポール・台湾・ベトナムの 9 か国では 2006 年までに総数で 58113 件の造血細胞移植が行われていた。うち 38523 件と 66% が本邦で実施されていた。他には韓国で 9570 件が行われており、ベトナムでは 53 件と少なく、国によって大きな差が認められた。移植施設数も日本では 355 施設(内科・小児科は別々にカウント)と多かったが、次に多いのは韓国の 37 施設であり、その他の国々では少数施設が移植を行っている実態が明らかとなった。

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、TRUMP 導入前を上回る数の施設から登録があり、増加傾向は続いている。電子登録の採用を行わなかった施設は 251 施設中 1 施設 (0.4%) であり、電子登録の定着状況は良好であった。今後、登録データのチェック・クリーニングにより、欠損データの収集など質の向上に務めると同時に、収集データを集計解析して社会還元するシステムの構築が必要であると考えられる。

アジアおよび世界における造血細胞移植データの共有化に関しては端緒についたばかりであるが、着実な進歩がある。アジア各国の研究者も同様の考えであるが、各国の医療体制や集計補助体制の整備状況も様々であり、今後の体制構築が望まれる。特にアジアにおいては、日本の体制構築における役割が各国より期待されており、それに応えて行くことが我が国の使命であると考えられる。

E. 結論

TRUM による造血細胞移植登録一元化は定着し、成果を挙げている。全国レベルでのデータの収集にあたっては、専任担当者の設置と施設の利便性を考慮した体制が重要である。その国際協力においては、いかに体制を構築して行くかが今後の課題であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inamoto Y., Suzuki R., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Takahashi T., Tsujimura A., Sugimoto K., Oba T., Terakura S., Atsuta Y., Murata M., Ito M., Kodera Y. and Miyamura K.: Long-term

outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (1): 43-49, 2008

- 2) Nomura Y., Karube K., Suzuki R., Ying G., Takeshita M., Hirose S., Nakamura S., Yoshino T., Kikuchi M. and Ohshima K.: High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci* 99 (2): 246-252, 2008
- 3) Yamaguchi M., Suzuki R., Kwong Y.-L., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. *Cancer Sci* 99 (5): 1016-1020, 2008
- 4) Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Leukemia* 22 (2): 428-432, 2008
- 5) Yamaguchi M., Nakamura N., Suzuki R., Kagami Y., Okamoto M., Ichinohasama R., Yoshino T., Suzumiya J., Murase T., Miura I., Ohshima K., Nishikori M., Tamaru J., Taniwaki M., Hirano M., Morishima Y., Ueda R., Shiku H. and Nakamura S.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detail clinicopathologic review in 120 patients. *Haematologica* 93 (8): 1195-1202, 2008
- 6) Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.: Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 26 (2): 66-72, 2008

- 7) Kimura H., Ito Y., Suzuki R. and Nishiyama Y.: Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: its significance and application in each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18 (5): 305-319, 2008
- 8) Narimatsu H., Iino M., Ichihashi T., Yokozawa T., Hayakawa M., Kiyoi H., Takeo T., Sawamoto A., Iida H., Tsuzuki M., Yanada M., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Int J Hematol* 88 (2): 154-158, 2008
- 9) Ennishi D., Takeuchi K., Yokoyama M., Asai H., Mishima Y., Terui Y., Takahashi S., Komatsu H., Ikeda K., Yamaguchi M., Suzuki R., Tanimoto M. and Hatake K.: CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 19 (11): 1921-1926, 2008
- 10) Lee J., Au W.Y., Park M.J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J.-I., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y.-L., Liang R., Yiu H., Wong K.-H., Cheng H.-C., Ryoo B.-Y., Suh C., Ko Y.H., Kim K., Lee J.-W., Kim W.S. and Suzuki R.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (12): 1356-1364, 2008
- 11) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood* (in press)
- 12) Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). *Bone Marrow Transplant* (in press)
- 13) Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R., Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.: Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* (in press)
- 14) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* (in press)
- 15) Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R., Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M.3, Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* (in press)
2. 学会発表
- 1) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki

- H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- 2) Kodera Y., Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Chan L.L., Li A., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Binh T.V., Chiou T.J., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P.-M. on behalf of APBMT. Current status of the APBMT registry. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
 - 3) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Chan L., Lee A., Tan P., Hwang W., Binh T., Chiou T., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P. and Kodera Y. on behalf of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). Difference in disease indication and its trend for haematopoietic stem cell transplantation among Asian countries/regions: a report from Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
 - 4) 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., Morishita Y. and Miyamura K. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Favorable response to low dose steroid treatment in Japanese patients with chronic GVHD. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
 - 5) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Lu D.-P., Ghavamzadeh A., Lie A., Chan L.L., Tan P.L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.M., Binh T.V. and Kodera Y. for the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Transplant activity survey of APBMT 2007, updated. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
 - 6) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: Rituximab for CD5-positive & CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #208), Lugano, Switzerland
 - 7) Izutsu K., Yamaguchi M., Suzuki R., Takada K., Harabuchi Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #229), 2008, Lugano, Switzerland
 - 8) Asano N., Suzuki R., Ohshima K., Ishida F., Kagami Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. The 10th International

- Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #235), 2008, Lugano, Switzerland
- 9) Kim W., Au W., Lee J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y., Liang R., Yiu H., Wong K., Cheng H., Ryoo B., Suh C., Ko Y., Kim K. and Suzuki R.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: A multinational, multicenter, matched controlled study. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #239), Lugano, Switzerland
- 10) 山口素子、中村直哉、鈴木律朗、鏡味良豊、岡本昌隆、一迫 玲、吉野 正、鈴木淳司、村瀬卓平、三浦偉久男、大島孝一、錦織桃子、田丸淳一、谷脇雅史、平野正美、森島泰雄、上田龍三、珠玖 洋、中村栄男: De novo CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫: 120 例における詳細な臨床病理学的検討の結果. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- 11) 吉見礼美、熱田由子、飯田美奈子、鈴木律朗、小寺良尚: アジア諸国・地域における造血細胞移植適応疾患の動向の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- 12) 村田 誠、稲本賢弘、寺倉精太郎、鈴木律朗、小寺良尚、直江知樹: 成人血液悪性腫瘍に対する減量強度前処置を用いた骨髄内臍帯血移植法の有効性に関する研究. 第 70 回日本血液学会総会 (ポスター) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- 13) 浅野直子、鈴木律朗、大島孝一、鏡味良豊、石田文宏、吉野 正、森島泰雄、中村栄男: 節性末梢性 T 細胞リンパ腫におけるケモカインレセプターおよび細胞傷害性分子の発現における関連性について. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場
- 14) 鈴木淳司、伊豆津宏二、鈴木律朗、竹尾高明、奥富慶子、村重直子、但馬史人、丸山聡一、青木定夫、田村和夫: 日本の血液診療医の現状: 2005 年アンケート調査より. 第 70 回日本血液学会総会 (ポスター) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場
- 15) 熱田由子、鈴木律朗、長村登紀子、谷口修一、高橋 聡、甲斐俊朗、坂巻 壽、香西康司、福田隆浩、東 寛、高橋美乃子、岡本真一郎、土田昌宏、河 敬世、森島泰雄、小寺良尚、加藤俊一: 成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (プレナリー) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究」班

「小児血縁ドナーの権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究」

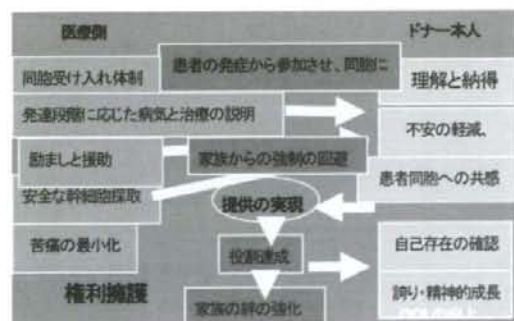
研究分担者 土田 昌宏 茨城県立こども病院長（小児血液腫瘍科）

研究要旨：血液腫瘍性疾患の同胞に対して、早期家族の一員として関わられるよう援助を行う。当院内の多職種のプロジェクチームが、家族の同意を得て診断時からのドナー援助プログラムを後方視的に調査し、かつ、計画、実行、評価する。初年度は計画の立案と、家族内に置ける同胞の置かれた状況を把握するための後方視的な調査集計を行い、2年目からは患者診断時からの同胞への介入研究を実施し、3年目にはこれらを包括的に評価する。

A. 研究目的

難病小児患者の小児同胞ドナーが疎外されることなく家族一体になって患者の闘病に参加できるよう支援する。必要性：難病家族内で同胞への配慮が必要である。独創的：同胞間移植に至る前の早期から家族とともに同胞にも関わりをもち、患者や家族と同じ情報を共有することで、精神的成長や心理的安定に寄与できることが明らかにする。

2年目（研究2）：チームアプローチによる前向き対応（援助、介入、評価）を新規患者の同胞を対象に実施する。チームは、医師、看護師、臨床心理士、CLS、MSW、保育士。新規入院患者を対象として、親権者への説明時に同意を得て、初期、退院前後、同種移植適応時、治療終了前後、再発時、理解力に応じた患者同胞の疾患の病名、病態、治療計画、生活面の問題などを説明した後、心理士による面接を行い評価する。

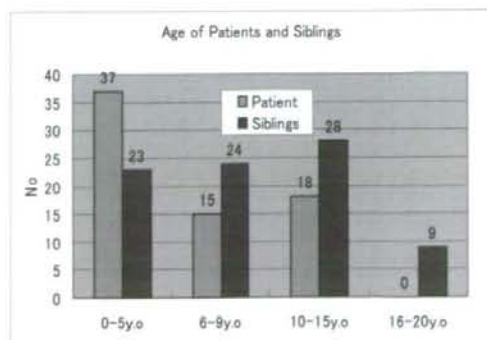


B. 研究方法

初年度（研究1）：過去3年間に入院治療を受けた患者と同胞にアンケートを行い後方視的に検証する。内容：患者本人への病名、病態、治療内容、予後などの告知状況、同胞へ同様の内容を伝えたか？その時期、内容、同胞の反応、生活環境の変化、心理的、社会的、生活上の問題。

C. 研究結果

研究1：2005年～2008年の3年間に入院した血液腫瘍患者をリストアップし、アンケートの計画立案を行った。その年齢分布を示す。



研究2：職種間の役割分担をおこない、新規入院患者と同胞を対象に予備的な研究を開始した。これらの課題にたいして、院内倫理審査を受けて2月の時点で承認を得た。直ちに実施に移し具体的な結果は次年度に研究報告を行う。

D. 考察

小児血液腫瘍疾患患児は長期の入院治療が中心となるため、家族全体を対象とする援助が必要である。研究1で長期の闘病における家族と同胞のおかれた状況を把握し、研究2では、チームによる診断早期からの計画的支援の効果を客観的に評価する指標をさらに具体的にすると必要があると考えている。

F. 健康危険情報

危険性はない。

G. 研究発表

○関野晴美ら：小児同胞ドナーの権利擁護とQOL向上に向けた支援の検討。第6回日本小児がん看護研究会、2008.11.15.千葉市。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究」班

「成人長期生存症例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究」

研究分担者 秋山 秀樹 都立駒込病院 血液内科 部長

研究要旨：同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に伴い、移植後長期生存例の晩期合併症が問題となり、QOLの低下や晩期死亡の原因となっている。今回我々は単施設における同種造血幹細胞移植後の患者の後方視的検討を行った。その結果、移植後長期生存例において、腎臓・肺を初めとする臓器障害・代謝疾患・二次癌など原病以外の様々な疾患が、問題となっていた。また移植後患者のフォローアップにおいて、約2割で十分な追跡調査が出来ていない現状も明らかとなった。今後長期生存例のQOL改善のための研究を進めるにあたり、施設間で統一したフォローアップ体制を構築していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に伴い、その予後は改善し、移植後長期生存が期待出来るようになった。しかし移植後晩期合併症が問題となり、QOLの低下や晩期死亡の原因となっている。長期生存例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究の一環として、単施設における移植後長期生存例の臨床的特徴を後方視的に検討した。

B. 研究方法

1986年1月1日～2006年12月31日までに東京都立駒込病院において初回同種造血幹細胞移植を施行された624例中、2年以上生存した337例を対象とし、合併症・死亡原因について後方視的に検討を行うとともに、造血幹細胞移植後の患者フォローアップの問題点について検討した。

C. 研究結果

211例に関しては当院通院中であったため、診療記録を検討した。126例中他の病院で経過観察が確認されたものは90例、自宅に連絡を郵

便にて試みたものは36例であった。返答は病院から74例、自宅より24例あり、報告書作成時点で連絡がまったくつかないものは28名である。これら28名のうち、20例に関しては4年前までの生存が確認されている。

最終的に生存例は290例(86.0%)、死亡例は47例(14.0%)であった。死亡例の移植時年齢中央値は41歳(18-62歳)、男性25例・女性22例であった。幹細胞ソースは、非血縁者19例・血縁者28例であり、生存期間中央値は43ヶ月(24-196ヶ月)であった。死亡原因は、再発19例、移植後肺障害9例、感染症9例(非再発)、二次癌6例、脳出血2例、肝不全1例、心不全1例であった。

生存例の移植時年齢中央値は34歳(0-63歳)、男性170例・女性120例であった。幹細胞ソースは、非血縁者112例・血縁者163例・臍帯血15例であり、観察期間中央値は95ヶ月(25-258ヶ月)であった。晩期合併症として頻度が多い疾患には、糖尿病・高脂血症・高血圧・慢性腎機能障害・移植後肺障害・二次癌があった。腎機能障害例は47例認め、観察終了時点で3例が維持透析を導入されており、1例では生体間腎