

naive T cells directly. Regardless, further *in vivo* analysis is required to clarify the roles of mast cells primed by Notch ligands.

Our findings in the current study suggest that Dll1/Notch signaling induces the commitment of mast cells to an APC population, which induce the differentiation of naive CD4⁺ T cells toward conventional T_H2 cells. Further studies on the role of mast cells in the sensitization phase of acquired immune responses will contribute to the prevention and/or treatment of infectious diseases, autoimmune disorders, and allergic disorders.

We thank the members of Atopy (Allergy) Research Center and the Department of Immunology of the Juntendo University School of Medicine for their comments, encouragement, and technical assistance, and we thank Ms Michiyo Matsumoto for secretarial assistance.

Clinical implications: The findings that mast cells acquire APC functions by Notch signaling and induce the differentiation of T_H2 will contribute to the elucidation of the pathogenic mechanism of allergic disorders.

REFERENCES

- Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001;167:2250-6.
- Marshall JS, Jawdat DM. Mast cells in innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:21-7.
- Nakano N, Nishiyama C, Kanada S, Niwa Y, Shimokawa N, Ushio H, et al. Involvement of mast cells in IL-12/23 p40 production is essential for survival from polymicrobial infections. *Blood* 2007;109:4846-55.
- Metz M, Grimbaldeston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, Galli SJ. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 2007;217:304-28.
- Sayed BA, Brown MA. Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol Rev* 2007;217:53-64.
- Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, Maier K, Sander CA, Kollias G, et al. Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *J Exp Med* 2000;192:1441-52.
- Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000;192:455-62.
- Lee DM, Friend DS, Gurish MF, Benoist C, Mathis D, Brenner MB. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science* 2002;297:1689-92.
- Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T. Development of dextran sulphate sodium-induced experimental colitis is suppressed in genetically mast cell-deficient Ws/Ws rats. *Clin Exp Immunol* 2000;119:264-9.
- Secor VH, Secor WE, Gutekunst CA, Brown MA. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med* 2000;191:813-22.
- Robbie-Ryan M, Brown M. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:728-33.
- Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005;6:135-42.
- Nakae S, Suto H, Berry GJ, Galli SJ. Mast cell-derived TNF can promote Th17 cell-dependent neutrophil recruitment in ovalbumin-challenged OTII mice. *Blood* 2007;109:3640-8.
- Wang HW, Tedla N, Lloyd AR, Wakefield D, McNeil PH. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J Clin Invest* 1998;102:1617-26.
- Tanzola MB, Robbie-Ryan M, Gutekunst CA, Brown MA. Mast cells exert effects outside the central nervous system to influence experimental allergic encephalomyelitis disease course. *J Immunol* 2003;171:4385-91.
- Kashiwakura J, Yokoi H, Saito H, Okayama Y. T cell proliferation by direct cross-talk between OX40 ligand on human mast cells and OX40 on human T cells: comparison of gene expression profiles between human tonsillar and lung-cultured mast cells. *J Immunol* 2004;173:5247-57.
- Nakae S, Suto H, Iikura M, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, et al. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 2006;176:2238-48.
- Kambayashi T, Baranski JD, Baker RG, Zou T, Allenspach EJ, Shoaq JE, et al. Indirect involvement of allergen-captured mast cells in antigen presentation. *Blood* 2007;111:1489-96.
- Raposo G, Tenza D, Mecheri S, Peronet R, Bonnerot C, Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation. *Mol Biol Cell* 1997;8:2631-45.
- Koch N, Wong GH, Schrader JW. Ia antigens and associated invariant chain are induced simultaneously in lines of T-dependent mast cells by recombinant interferon-gamma. *J Immunol* 1984;132:1361-9.
- Frandji P, Oskertizian C, Cacaraci F, Lapeyre J, Peronet R, David B, et al. Antigen-dependent stimulation by bone marrow-derived mast cells of MHC class II-restricted T cell hybridoma. *J Immunol* 1993;151:6318-28.
- Fox CC, Jewell SD, Whitacre CC. Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPD-specific T cell line. *Cell Immunol* 1994;158:253-64.
- Nishiyama C, Nishiyama M, Ito T, Masaki S, Maeda K, Masuoka N, et al. Overproduction of PU.1 in mast cell progenitors: its effect on monocyte- and mast cell-specific gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:516-21.
- Ito T, Nishiyama C, Nishiyama M, Matsuda H, Maeda K, Akizawa Y, et al. Mast cells acquire monocyte-specific gene expression and monocyte-like morphology by overproduction of PU.1. *J Immunol* 2005;174:376-83.
- Schroeder T, Kohlhof H, Rieber N, Just U. Notch signaling induces multilineage myeloid differentiation and up-regulates PU.1 expression. *J Immunol* 2003;170:5538-48.
- Geffers J, Serth K, Chapman G, Jaekel R, Schuster-Gossler K, Cordes R, et al. Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 *in vivo*. *J Cell Biol* 2007;178:465-76.
- Luo D, Renault VM, Rando TA. The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16:612-22.
- Louvi A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:93-102.
- Gaiano N, Fishell G. The role of notch in promoting glial and neural stem cell fates. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:471-90.
- Tanigaki K, Honjo T. Regulation of lymphocyte development by Notch signaling. *Nat Immunol* 2007;8:451-6.
- Osborne BA, Minter LM. Notch signalling during peripheral T-cell activation and differentiation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:64-75.
- Jönsson JL, Xiang Z, Pettersson M, Lardelli M, Nilsson G. Distinct and regulated expression of Notch receptors in hematopoietic lineages and during myeloid differentiation. *Eur J Immunol* 2001;31:3240-7.
- Murphy KM, Heimberger AB, Loh DY. Induction by antigen of intrathymic apoptosis of CD4⁺CD8⁺TCR $\alpha\beta$ thymocytes *in vivo*. *Science* 1990;250:1720-3.
- Shimizu K, Chiba S, Hosoya N, Kumano K, Saito T, Kurokawa M, et al. Binding of Delta1, Jagged1, and Jagged2 to Notch2 rapidly induces cleavage, nuclear translocation, and hyperphosphorylation of Notch2. *Mol Cell Biol* 2000;20:6913-22.
- Moriyama Y, Sekine C, Koyanagi A, Koyama N, Ogata H, Chiba S, et al. Delta-like 1 is essential for the maintenance of marginal zone B cells in normal mice but not in autoimmune mice. *Int Immunol* 2008;20:763-73.
- Hadland BK, Manley NR, Su D, Longmore GD, Moore CL, Wolfe MS, et al. Gamma-secretase inhibitors repress thymocyte development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7487-91.
- Doerfler P, Shearman MS, Perlmutter RM. Presenilin-dependent gamma-secretase activity modulates thymocyte development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9312-7.
- Ohshima Y, Yang LP, Uchiyama T, Tanaka Y, Baum P, Sergerie M, et al. OX40 costimulation enhances interleukin-4 (IL-4) expression at priming and promotes the differentiation of naive human CD4⁺ T cells into high IL-4-producing effectors. *Blood* 1998;92:3338-45.
- Akiba H, Miyahira Y, Atsuta M, Takeda K, Nohara C, Futagawa T, et al. Critical contribution of OX40 ligand to T helper cell type 2 differentiation in experimental leishmaniasis. *J Exp Med* 2000;191:375-80.
- Monsalve E, Perez MA, Rubio A, Ruiz-Hidalgo MJ, Baladron V, Garcia-Ramirez JJ, et al. Notch-1 up-regulation and signaling following macrophage activation modulates gene expression patterns known to affect antigen-presenting capacity and cytotoxic activity. *J Immunol* 2006;176:5362-73.
- Rekhtman N, Radparvar F, Evans T, Skoultschi AI. Direct interaction of hematopoietic transcription factors PU.1 and GATA-1: functional antagonism in erythroid cells. *Genes Dev* 1999;13:1398-411.
- O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998;8:275-83.
- Thelu J, Rossio P, Favier B. Notch signalling is linked to epidermal cell differentiation level in basal cell carcinoma, psoriasis and wound healing. *BMC Dermatol* 2002;2:7.
- Maillard I, Adler SH, Pear WS. Notch and the immune system. *Immunity* 2003;19:781-91.

小児期に造血幹細胞移植を受けた長期生存者における QOL 評価法ガイドライン作成に向けて

加 藤 俊 一

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

Guideline for Evaluation of Quality of Life in the Long Term Survivors who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation during Childhood

Shunichi KATO

Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine

Abstract As the number of long term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) increase, guidelines to systematically and continuously evaluate the physical, psychological and social quality of life in those survivors became necessary. The Committee on Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Japanese Society for Pediatric Hematology has decided to issue such a guideline with several related committees of other organizations. We present a draft of the guideline on examinations and guidance according to the period after HSCT and to age, and call for opinions from the members of the society.

要 旨 小児期に造血幹細胞移植を受けた長期生存者が増加し、身体的あるいは精神的・社会的 QOL について系統的かつ継続的に評価するガイドラインが必要となってきた。日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会では、関連する他の機関の諸委員会と連携をとりながらガイドラインを作成することを決定した。移植後の経過年数や年齢ごとに行うべき検査や指導についてのガイドライン案を提示し、広く会員諸氏の意見を求めたい。

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, long term survivor, quality of life, guideline

I. はじめに

わが国では 1970 年代に小児における骨髄移植が開始され、以後 30 年の間に末梢血幹細胞移植や臍帯血移植などが加わり、総称して「造血幹細胞移植」と呼ばれるようになっていく。この間、移植患者数が増加するとともに、多くの長期生存者が成人期を迎えるようになり、長期生存者の生活の質 (QOL) をどのように評価すべきかが問題となっている。

日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会では、関連する組織や研究班と協力しながら「QOL 評価法ガイドラ

イン」の作成に向けた作業を進めることとなった。本稿では初期的な案を紹介し、広く会員の意見を求めながらより実現性の高いものとして完成したいと考えている。

II. ガイドラインの必要理由

造血幹細胞移植を受け長期生存中の患者においては、原病が治癒しても種々の晩期合併症や後遺症がある。しかし、全身状態と各種臓器機能を正確に把握することにより早期に対応が可能な問題も少なくない。統一したガイドラインがあれば全国のどこにおいても標準的な QOL の評価が可能となり、長期生存者にとっても主治医あるいはフォローアップ担当医にとっても有用となるものと考えられる。

III. QOL 評価の担当者と「健康手帳」の導入

長期フォローアップは基本的には主治医である移植医が行い、スクリーニング検査で異常があればそれぞれの

別刷請求先：〒259-1193 伊勢原市下糟屋 143 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 加藤俊一
Reprint requests to Shunichi Kato, Department of Cell Transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine, 143, Shimokasuya, Isehara, 259-1193 Japan

専門医（内分泌，循環器，呼吸器，神経，眼科，耳鼻科，産婦人科など）にコンサルトすることになる。

また，患者自身が自己の健康を管理するための「健康手帳」を導入することによって，遠隔地で移植を受けた患者や転居した患者などの利便性が高まるものと思われる。

IV. QOL 評価方法・項目・生活指導

QOL の評価方法・項目や生活指導内容は移植後の時期と生存者の年齢により異なってくる。フォローアップ時には以下のような点に留意する必要がある。

- (1) チェックシートを作成して検査項目の確認を行う。
- (2) 当日は糖脂質代謝検査や腹部超音波検査のため朝食は禁止し，女性は子宮・卵巣の超音波検査のため尿貯めの指示をしておく。
- (3) 問診では，通学あるいは勤務状況や運動量，食生活習慣などを含めた日常生活について聞きながら，些細なことであっても異常な自覚症状があるかどうかを確認する。女性においては月経の有無と規則性を，できれば月経日時メモを持参してもらって確認するのが望ましい。
- (4) 身体計測（身長，体重，坐高，腹囲）は毎回忘れずにを行い，BMI (body mass index) の計算と成長曲線の記録を診療録に添付しておく。坐高計については診療の現場になくなっていく傾向があるが，成長の評価を行う際に参考となるので，基幹病院の小児科外来には設置しておきたいものである。
- (5) 通常の理学所見と血圧測定に加えて，皮膚の所見（慢性移植片対宿主病 (GVHD) など），口腔内の所

見（慢性 GVHD の有無と口腔内腫瘍などの異常所見の有無），甲状腺の触診，外性器の視診（Tanner 分類），睾丸容量の測定（オーキドメーターによる簡易測定で可）などが求められる。

- (6) 必要に応じて関連他科の受診も行う。眼科にはドライアイや白内障の有無，歯科には歯の発育異常の有無，栄養科にはメタボリック症候群の予防のための栄養指導，産婦人科には妊孕性の評価とホルモン補充療法の要否などを依頼する。
- (7) 可能ならば，保護者と本人の了解をえて記録写真を残しておくことで後日の参考になる。

V. 移植後の時期別評価項目・評価方法・生活指導

移植後の経過年数や年齢などにより，評価項目・評価方法・生活指導などは変化し，概ね表1のように思われる。

1. 移植後1年以内

〈検査〉

この時期は造血能や免疫能がまだ安定せず，種々の感染症のリスクが存在し，移植前後の心身的消耗状態からの回復が主体となる。退院直後は週1～2回の外来受診が必要であり，やがて外来受診間隔は月1～2回程度となる。

- ・末梢血検査 (CBC); CBC により造血能の回復と原病の再発，生化学検査により肝機能や腎機能など，免疫グロブリンやリンパ球幼若化反応により免疫能の評価を行う。
- ・キメリズム検査；ドナー由来の造血能を評価するため

表1 移植後の経過年数と検査，指導の概要

	<1 年	1～3 年	>3 年
〈検査〉			
CBC, 生化学検査	◎	◎	◎
免疫学的検査	◎	○	
内分泌検査	◎	◎負荷試験	◎基礎値
MRI (頭部)	○	○	◎
ECHO (肝臓, 甲状腺)	○	◎	◎
骨密度	○	○	◎
呼吸機能検査	◎	○	○
心機能検査	◎	○	○
眼科診察	○慢性 GVHD	○慢性 GVHD	◎白内障
〈指導〉			
リハビリテーション	◎		
予防接種	○不活化ワクチン	◎弱毒生ワクチン	
補充療法	△免疫グロブリン	△甲状腺ホルモン	△性ホルモン

◎: 必須, ○: 推奨, △: 症例により。

のキメリズム検査については、異性間移植では FISH あるいは分染法の染色体検査、HLA 不一致移植では HLA 検査も用いられるが、最近では STR (short tandem repeat) 法が広く用いられている。

- ・内分泌機能検査；移植後 3 カ月、6 カ月、12 カ月頃に甲状腺機能 (TSH, Free-T3, -T4)、性腺機能 (FSH, LH, E2/testosterone) などを中心に評価する。
- ・輸血関連検査；移植後輸血が不要になってから、HBs Ag, HCV-2 抗体のチェックを行うことや、移植後 1 年頃に血清フェリチンを測定し、鉄過剰についても評価しておく必要がある。
- ・尿検査；蛋白、潜血、糖、尿沈渣などの尿検査についても CBC、生化学などと同時に行う。
- ・心機能や呼吸機能検査；移植後 3～4 カ月頃に評価を行い、その後は必要に応じてフォローアップするようにする。
- ・骨密度；全例において移植後 1 年でチェックするものとし、ステロイド内服例では移植後 6 カ月前後にも評価しておく。
- ・他科へのコンサルト；眼症状や口腔内症状などがあれば、適宜、眼科、歯科・口腔外科へのコンサルトを行い、早期の対応を行うようにする。

〈生活指導〉

- ・運動指導；退院後は徐々に運動量を増加しながら日常生活に復帰するように指導する。その際の運動量の評価には万歩計を用いるのが簡便で定量性がある。自宅内での 1 日歩数が 3,000～5,000 歩になったら通学を開始し、5,000～8,000 歩程度で体育の授業を徐々に開始し、1 年後には 10,000 歩程度に到達することを目標とするとよい。
- ・紫外線対策；過度の紫外線は慢性 GVHD を惹起することから、夏場の直射日光は避けるように指導する。
- ・予防接種；9～12 カ月を経過し、免疫抑制剤を中止できた症例では免疫能の回復を確認したうえで、不活化ワクチン (DPT など) から予防接種を開始する。麻疹・風疹などの弱毒生ワクチンは移植後 1～2 年以降に細胞性免疫の回復を確認して接種することが望ましい。
- ・禁煙；移植後は種々の原因で呼吸機能の低下がみられることから、移植直後の緊張感の中で喫煙について厳しく禁止しておくことがもっとも効果的である。

2. 移植後 1～3 年

〈検査〉

移植後 1 年程度を経過すると造血能は安定し、免疫能も正常化する症例が多い。

- ・CBC、免疫能検査；この時期の CBC 検査は白血病などの原病の再発の評価が主体となり、症例ごとの経過に応じて年 2～4 回程度の頻度で行うことになる。免疫能検査 (IgG, A, M, PHA 等) もほぼ同程度の頻度で行えばよい。
- ・生化学検査と検尿；肝機能、腎機能、糖脂質代謝などを評価する目的で、CBC と同時に行う。
- ・内分泌検査；甲状腺機能 (TSH, Free-T3, -T4)、性腺機能 (FSH, LH, E2/testosterone) などの基礎値を年 1 回測定し、異常が疑われる場合は小児内分泌専門医に依頼し、負荷試験などにより詳細な評価を行ったうえで、治療の可否を決定する。
- ・超音波検査；肝臓についてはおもに脂肪肝の有無を、甲状腺については腫瘍の有無を中心にして年 1 回行うことが望ましい。
- ・頭部 MRI；白質脳症、海綿状血管腫、脳腫瘍などをチェックする目的で年 1 回行う。
- ・呼吸機能や心機能；移植後 1 年時の検査で異常があれば、少なくとも年 1 回は定期的にチェックする。
- ・他科へのコンサルト；眼症状や口腔内症状などがあれば、適宜、眼科、歯科・口腔外科へのコンサルトを行い、早期の対応を行うようにする。

〈指導〉

- ・運動指導；移植後 1 年を経過すると、ほとんどの症例では全身状態が安定するので、学校における体育や課外活動についても積極的に参加するよう指導する。この時期の運動不足は、後のメタボリック症候群の発症を助長する可能性がある。
- ・予防接種；移植後 1 年前後から開始する予防接種は、不活化ワクチンから弱毒生ワクチンに進み、移植後 3 年までには完了しておきたい。その際、予防接種による免疫獲得についても抗体検査などで確認しておくようにする。
- ・ホルモン補充療法；思春期以降の女性では月経の発来あるいは再開について確認し、定期的な月経がみられない場合には早めに小児内分泌医にコンサルトして卵巣機能の評価を行い、さらには産婦人科医にカウフマン療法などのホルモン補充療法を依頼することもありうる。

3. 移植後 3 年以降

〈検査〉

この時期にはほとんどの症例において身体機能が安定し、検査の主たる目的は晩期合併症や 2 次性発癌の発見となる。検査の間隔は疾患ごと、症例ごとの経過によって異ってくるが、少なくとも年に 1 回の再診と検査を

勧めたい。

- CBCと免疫能検査；白血病などの悪性疾患においては原病の再発や2次性白血病の有無，非腫瘍性疾患においては造血能や免疫能の評価のためにCBCや免疫能検査を行うとともに，STRによるキメラの評価が原病の再発や混合キメラ・晩期拒絶を発見するきっかけとなることもある。
- 生化学検査と検尿；この時期の生化学的検査の主たる目的は糖脂質代謝の異常，すなわちメタボリック症候群の有無の評価となる。空腹時の血糖値やインスリン値から2型の糖尿病が疑われる症例では，経口耐糖能試験（OGTT）を行って診断を確定するか，血糖値とインスリン値からHOMA-IRを算出し，HbA1c値などと組み合わせる必要がある。
- 超音波；肝臓の脂肪肝，甲状腺の腫瘍，女性における卵巣と子宮の発育などを目的として年1回の検査を継続する。
- 呼吸機能，心機能；1～3年時に異常所見が認められた症例では年1回の検査を継続する。
- 頭部MRI；この時期のMRI検査の目的は放射線照射による脳腫瘍や海綿状血管腫の有無を評価することであり，頭部に照射を受けた症例では年1回，受けていない症例では5年後と10年後程度でよい。
- 他科へのコンサルト；眼症状や口腔内症状などがあれば，適宜，眼科，歯科・口腔外科へのコンサルトを行い，早期の対応を行うようにする。この時期には甲状腺などの悪性腫瘍のほかにも口腔内やその他の部位の固形腫瘍の存在の可能性を念頭において，注意深い診

察と他科との連携により早期発見を心がける必要がある。

〈指導〉

- 運動と食事；この時期の最大の問題はインスリン抵抗性，糖尿病，高脂血症，脂肪肝などのメタボリック症候群である。造血幹細胞移植後の患者においては，肥満や腹囲の増大がなくとも，これらの所見を認めることが多く，予防的な運動の励行と食事の注意について毎回指導しておくことが望ましい。
- ホルモン補充療法；この時期においても，思春期以降の女性では月経の発来あるいは再開について確認し，定期的な月経がみられない場合には早めに小児内分泌医にコンサルトして卵巣機能の評価を行い，さらには産婦人科医にカウフマン療法などのホルモン補充療法を依頼することもありうる。
- 心理的社会的コンサルテーション；学校や社会への復帰が円滑にいかずに登校拒否や引きこもりの症状を呈する症例や，そのような症状が診察時には表出されないこともあるため，両親からの情報なども参考にして精神科医や心理士への依頼の必要性を考慮する場合もある。

VI. おわりに

造血幹細胞移植後のQOLの評価法ガイドラインの作成に向けて私案を提示した。会員の意見を求めて，より実現性が高く，実効性のあるガイドラインに仕上げていきたいと考えている。会員諸氏の積極的なご意見をお願いして結びとしたい。

同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ 年齢群別パンフレットの作成

渡辺 新¹, 掛江 直子², 坂本なほ子³, 加藤 俊一⁴

¹ 中通総合病院小児科, 国立成育医療センター研究所 ² 成育政策科学研究部,

³ 同 成育社会医学研究部, ⁴ 東海大学医学部再生医学

Pamphlet according to Lower or Elder Age Group for the Accurate Understanding of
Hematopoietic Stem Cell Donation between HLA Matched Siblings

Arata WATANABE,¹ Naoko KAKEE,² Nahoko SAKAMOTO³ and Shunichi KATO⁴

¹ Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital

Departments of ² Health Policy, and ³ Maternal and Child Health, National Reserch Institute for Child Health and Development

⁴ Department of Cell Transplantation & Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine

Abstract Although a HLA genotypically matched sibling is the best stem cell donor, it is feared that the sufficient understanding necessary for informed decision making is not attempted often enough, support for the human rights protection safety of pediatric donor candidates is insufficient. Moreover, understanding is different depending on one's age, and it is extremely important in ethics for the understanding and the confirmation of understanding to be done before HLA typing. The authors distributed a "Donor's Kit" that contained various materials needed for a patient's family to select the transplantation donor from among family members, when the physician in charge considered stem cell transplantation from a related donor as a treatment choice. Because the blue pamphlet entitled "Stem Cell Transplantation" also has the choice of peripheral blood stem cell transplantation in addition to bone marrow for donor candidates of ten years old or more, the content is a little different from that of the pink pamphlet entitled "Bone Marrow Transplantation" for donor candidates of less than ten years who can select only bone marrow donation in Japan. The wide use of this "Donor's Kit" as studied explanatory material in the case of transplants among kin in our country is advancing the protection of the human rights of donors and ensuring safety.

要 旨 同種造血細胞移植における理想的なドナーは HLA 一致同胞であるが、小児ドナー候補者においては、任意性の担保と意思決定の基礎となる理解等が十分に図られていないことが懸念され、人権保護・安全性確保を支える手だてが不十分となってくる。また小児ドナーでは年齢によって理解力が異なっており、HLA 検査を行う前に、理解力に応じた説明および理解の確認が行われることが倫理的にもきわめて重要である。今回われわれは主治医が同胞間造血細胞移植を治療選択肢として考えている場合に、患児の家族にとって必要となる各種の資料を含んだ「ドナーズキット」をすべての小児移植施設に配布した。同胞小児ドナーへの年齢群別説明リーフレットとして、ピンクの「骨髄移植」は 10 歳未満のドナー候補者用、ブルーの「造血幹細胞移植」は 10 歳以上のドナー候補者用で、後者では骨髄のほかに末梢血幹細胞を提供するという選択肢もあるため内容は少し違っている。本邦の血縁者間移植における共通説明資料として広く活用されることにより、血縁ドナーの人権保護・安全性確保を支える部分が保障され、標準化が進むことが期待される。

Key words: stem cell transplantation, childhood donor, informed consent, informed assent, ethical guideline

I. はじめに

別刷請求先: 〒010-8577 秋田市南通みその町 3-15
中通総合病院小児科 渡辺 新

Reprint requests to Arata Watanabe, Department of
Pediatrics, Nakadori General Hospital, 3-15, Misono-cho,
Minamidori, Akita, 010-8577 Japan

同種造血細胞移植における理想的な造血幹細胞提供者＝
ドナーは、HLA の 2 つのハプロタイプが一致している
同胞であり、骨髄バンクや臍帯血バンクを介して非血縁
者ドナーを見いだせないことがほぼなくなりつつある今

日でも、HLA一致同胞間造血細胞移植の優位性は失われていない¹⁾。骨髓バンクを通じた非血縁者間骨髓移植におけるドナー選定においては、ドナーの人権保護や安全確保の具体的な手だてが明確に定められているが、血縁者間移植において担当医師と患児とご家族の間だけでドナー選定が行われる場合には、ドナーの任意性の担保、ならびに意思決定の基礎となるリスク情報の提供ならびに理解等が十分に図られていないことが懸念され、同胞小児ドナーの人権保護・安全性確保を支える手だてが不十分となってくる。また小児ドナーでは年齢によって理解力が異なっており、理解力に応じた説明が行われることおよび、何らかの方法で理解したことを確認することが倫理的にもきわめて重要になってくる。

II. インフォームド・アセントとは

15歳以下の小児に治療方針の選択を進めていく場合に、小児の権利を保障する視点から、ふりがな付きの平易な文章、絵本、ビデオ・DVDなどを用いて、病気・治療法・医療処置などについて、年齢や理解力に応じた説明が行われ、小児自身ができる範囲で理解して自分の意思を表明し、自分なりに納得したうえで治療を選択していくプロセスを、「インフォームド・アセント」と呼ぶ²⁾。小児ドナー候補者におけるインフォームド・アセントの問題点として、次のような点が考えられる。子どもに同意能力がない年齢期における治療決定は、通常は親権者（両親）の「代諾」で、研究や治療が始められるが、これはもともと、同意能力がない子どもが治療を必要とする病気に罹患した際の「治療を受ける権利」を守るために行われる行為であった。子どもの意思決定能力は、生まれた時点では0%だが、成長とともに徐々に増していき、例えば18歳では輸血という治療を受けることを拒否することも認められることになる。しかし、小児ドナー候補者は病人ではなく健康なもので、親権者の代諾のみでドナーになることが決定されてしまえば、ドナーの権利が守られているとはいえないことになる。どの年齢の子どもに対してもすべてを正直に話していく医療が重要であり、年齢・理解力に応じた説明を繰り返し行っていくことになるが、子どもの本当の気持ちを汲み上げる（聞き取る）手段が必要となる。したがって、このような説明なしに、HLAの家族みんなの検査（HLA family typing）が済んでしまっている場合には、HLAの一致が判明したドナー候補者はきょうだいのための造血幹細胞提供を親権者から当然のように求められ、自由意志による意思決定とはいえない状況が生じてしまうのである。

III. 病気の理解と、HLA検査前の説明の重要性

日本小児血液学会で2002年4月に「健常小児ドナーからの造血細胞採取に関する倫理指針」が公表された後も、われわれが行った調査では、血縁者ドナーは必ずしもリスク等を十分に理解し、任意性を担保された形で細胞提供を行っていないことが明らかとなった。

2002年4月に『君の病気について知ろう：小児白血病』という絵本を発行し³⁾、きょうだいを含め家族全員が小児白血病について、それぞれ理解を深めるよう企画したのに続き、2005年3月に『インフォームドアセント：こどもと造血細胞移植』という絵本を発行した⁴⁾。本書は造血細胞移植のことを家族全員が理解し、ドナーになる自発的な意志を確認したうえでHLA適合検査を受けることを目的としたものであり、この絵本を基にして、もっと具体的で使いやすいリーフレットの作成を企画した。すなわち、各年齢における理解力に配慮して年齢群別に複数のリーフレットを作成し、記載する情報量の多寡も年齢群別に検討することとした。

IV. ドナーズキットのなかみ

今回われわれは、主治医が同胞間造血細胞移植を治療選択肢として考えている場合に必要となる各種の資料を含んだ「ドナーズキット」をすべての小児移植施設に配布した（図1）⁵⁾。このドナーズキットに含まれるものは、(1) 担当医師への説明書（造血細胞移植におけるドナーへの配慮についてと本キットの使い方）、(2) 親への説明書（ドナー候補者である子どもに対する倫理的配慮についての説明と本キットの使い方）、(3) 同胞小児ドナーへの年齢群別説明リーフレット：ピンクの「骨髓移植」は10歳未満の小児ドナー候補者用、ブルーの「造血幹細胞移植」は10歳以上の小児ドナー候補者用で、10歳以上の児では、骨髓のほかに末梢血幹細胞を提供するという選択肢もあるため⁶⁾、内容は少し違っている。(4) 血縁造血幹細胞ドナー登録票、(5) 血縁造血幹細胞

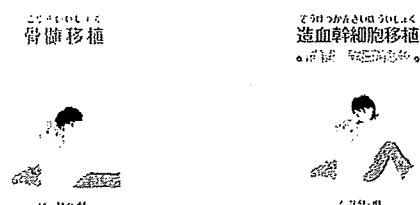


図1 2008.9.2 「ドナーズキット」完成版配布

同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ年齢群別パンフレットの作成

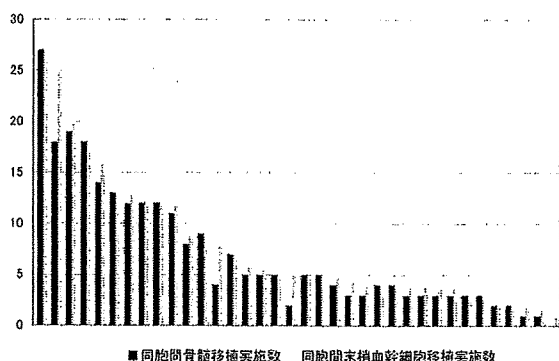
(骨髄・末梢血) ドナー傷害保険加入案内パンフレット、
(6) リレーション：家族の造血細胞移植を考えると、
(7) 参考資料：健常小児ドナーからの造血細胞採取に関する倫理指針。また、将来の改良版においては次のような資料の添付も検討している。原疾患に関する説明文、自己血採血ガイドライン、骨髄採取に関するガイドライン、末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドラインなどである。

親への説明書は、「保護者の方へ」で始まり、患児のきょうだいもドナー候補者になるので、そのきょうだいに對し十分に配慮すべき点を記載している。1) ごきょうだいにも関心を払ってあげてください、2) ごきょうだいにも、どういう病気なのか、十分に説明してあげてください、3) 子どもの気持ちを尊重してあげてください、4) 造血幹細胞移植のドナー検査を受ける前に十分にお話ししましょう、の4項目について記載し、家族みんなが移植治療についてそれぞれ理解し、納得したうえでHLA検査を受けることを強調した。続いてこのドナーズキットに含まれているものに関する説明があり、この

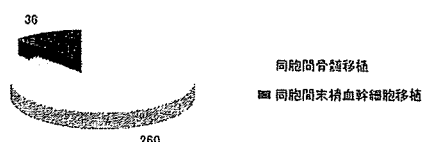
ドナーズキットを家庭に持ち帰ってゆっくり十分、家族で話し合うことに役立てていただくようにした。そして、理解力に応じた説明と理解できたかどうかの確認には、後述する多くのスタッフが協力することについて説明した。

親への説明書への添付資料として、日本小児血液学会が2002年4月に作成した「健常小児ドナーからの造血細胞採取に関する倫理指針」を入れた理由は、同胞ドナーの権利擁護のための配慮が重要であるためで、「HLA一致同胞ドナーが存在するという事実が治療法の選択に際しての両親の判断に影響を与える可能性があるため、説明は患者および同胞のHLA検査を行う前に…」行われることが重要であることを確認していただくためである³⁾。この倫理指針には、小児が親へのドナーになるなどの特別な場合や、家族の特殊な状況についても記載されている。

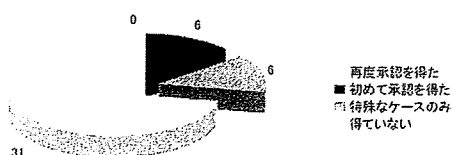
血液情報広場つばさ代表の橋本明子さんのアイディアで2006年に発行された「リレーション：家族の造血細胞移植を考えると」をキットに入れたことにはいくつ



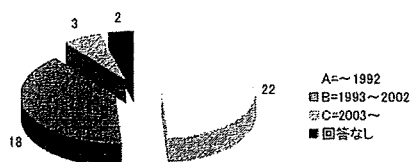
a: 各施設の同胞間移植数



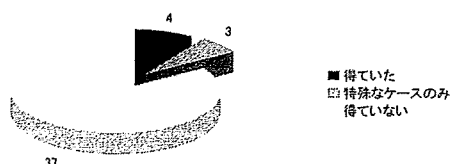
c: 同胞間BMT数と同胞間PBSCT数



e: 2002年以降の同胞間移植の倫理委員会承認の有無



b: 各施設の同種移植開始時期



d: 2002年以前の同胞間移植の倫理委員会承認の有無



f: 今後の同胞間移植の倫理委員会承認申請予定

図2 アンケート回答各施設における同胞間移植実施状況

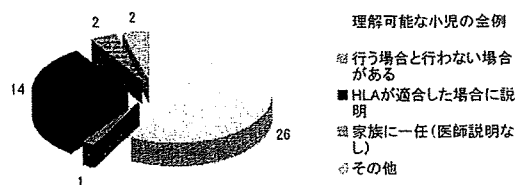
かの理由がある。この冊子は主として成人の同胞ドナーの理解を深め、考えていただくことを目的として作られており、ドナーになられた方の経験談、造血細胞移植の必要性、移植に関わるスタッフ、ドナーになるまでのさまざまなステップ、造血幹細胞採取の方法と合併症などに加えて、子どもがドナーになる場合の特殊性についてもわかりやすく説明されている。今回のドナーズキットを利用する小児患者家族の中には、HLA 検査後に親がドナーになることも決して少なくないものと考えられ、自分自身がドナーになったら、という立場から同胞ドナーの気持ちを考えることはきわめて重要と考えられ、「リレーション」をドナーズキットに含めることとした。またきょうだいドナー候補者自身においても、15 歳以上の年長のかたであれば「リレーション」に書かれていることは十分理解可能であると思われる。

さて、今回のドナーズキットの目玉であるリーフレットであるが、ピンクの「骨髄移植」は10歳未満の小児ドナー候補者のために作られ、骨髄提供に不安をもつことのないように、骨髄採取のシーンは夢の中とし、全身麻酔中に起こりえる副反応については、あえて記載していない。ブルーの「造血幹細胞移植」は10歳以上の小

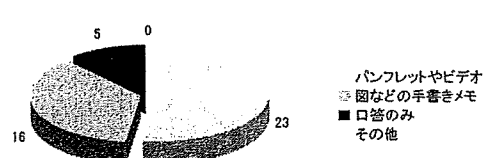
児ドナー候補者用で、10歳以上の児では、骨髄のほかにも末梢血幹細胞を提供するという選択肢もあるため、途中から上段で骨髄採取の流れを、下段で末梢血幹細胞採取の流れを示すかたちとした。それぞれに起こりうる副反応についても簡単に記載した。これは試作版に対する各移植施設のご意見を入れて作られた改訂版であり、現在、各移植施設に配布されたものがすでに使用開始され、日本小児血液学会ホームページからもダウンロード可能となっている。

V. 小児ドナー候補者の任意性の確保に向けたチーム医療

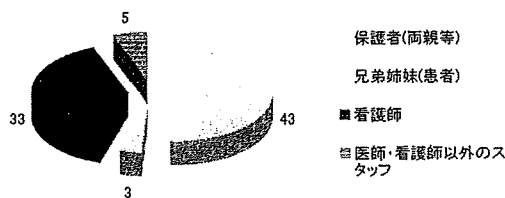
生体ドナーの権利擁護や安全性確保については現在WHO などでも新しい指針作りが進められており、国内でも生体臓器移植における諸問題を契機に、学会などが定める倫理指針の遵守が強く求められてきている。家族間の生体臓器移植において腎臓・肝臓・肺などの生体臓器移植には移植コーディネーターが重要な役割を果たしてきているのに対し、家族間造血細胞移植において臓器（造血幹細胞）提供の意思確認は、移植コーディネーターという第三者的役割の介在なしに行われていること



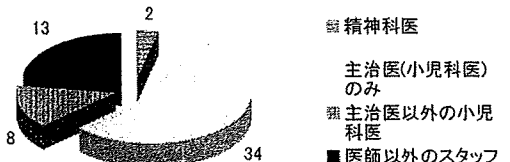
a: 医師のドナー候補同胞への説明



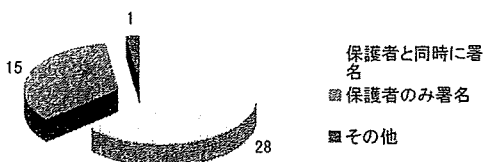
b: ドナー候補同胞への説明方法



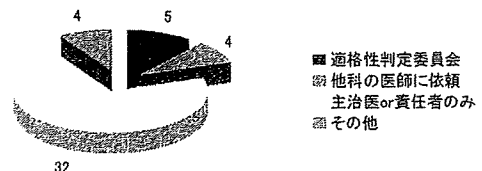
c: ドナー候補同胞への説明時の同席者



d: ドナー候補同胞への説明後、提供意志を確認する者



e: 同意書への署名



f: ドナー候補同胞の適格性判定

図3 同胞間移植のインフォームド・アセントの現況

が多いと考えられている。小児血液学会造血幹細胞移植委員会では2008年2月に全国約100カ所の小児造血幹細胞移植施設に対し、このドナーズキット試作版をお送りするとともに、2002年の倫理指針の遵守状況のアンケート調査を行った。小児ドナーの提供意志確認には、まず、移植を受ける児の主治医とは異なったドナー担当医と看護師、およびそれ以外のさまざまな職種、すなわち小児精神科医、麻酔科医、臨床心理士、チャイルドライフスペシャリスト (CLS)、保育士、などによるチーム編成が必要になり、HLA検査前の説明からチーム全員が立ち会うことが望まれるが⁹⁾、各小児造血幹細胞移植施設における現況について、今回のアンケート調査で明らかになったのは次の点である。

今回のアンケートは97施設にお送りして45施設から回答をいただいた。各施設の同種移植開始次期は約半数の施設で1992年以前で、1993～2002年が18施設であった (図2b)。施設別の同胞間移植数は0～27例で (図2a)、骨髄移植数が末梢血幹細胞移植数を大きく上回っていた (図2c)。日本小児血液学会の健常小児ドナーからの造血細胞採取に関する倫理指針⁹⁾が発表された2002年の前と後で、各施設における同胞間移植の倫理委員会承認の有無をお聞きしたところ、2002年前では倫理委員会承認は7施設 (特殊例のみを含む) であったのが (図2d)、2002年以降に新たに承認を得た施設が12施設あり (図2e)、未承認施設においても今後申請を予定している所が24施設あった (図2f)。一方、倫理委員会の承認は必要ないと考えている施設は12あり、その理由として、①医療行為として歴史的に十分な経験がある、②保健診療として認められている、③十分な説明・同意がある、④他の臓器移植とは異なり、身体的侵襲は少ない、などが挙げられたが、「現場での注意深い対応が重要と考える」、「6歳未満のドナー候補者の決定には倫理委員会承認が必要かもしれない」、といったご意見も寄せられた。同胞間移植におけるインフォームド・アセントの現況 (図3) に関しては、「理解可能な小児ドナー候補同胞の全例に説明している」が半数以上にのぼるものの、「HLA適合が判明した場合に説明する」という倫理指針に合致しないタイミングで説明が行われている施設が14あることは問題である (図3a)。大部分の施設でドナー候補同胞への説明には何らかの図が用いられており (図3b)、説明時の同席者では医師と看護師以外のスタッフが少なかった (図3c)。説明後の提供意志の確認は、主治医・主治医以外の小児科医が42施設で行われ、医師以外のスタッフが提供意志の確認を行っている施設が13と少ない傾向であった (図3d)。造血細胞提

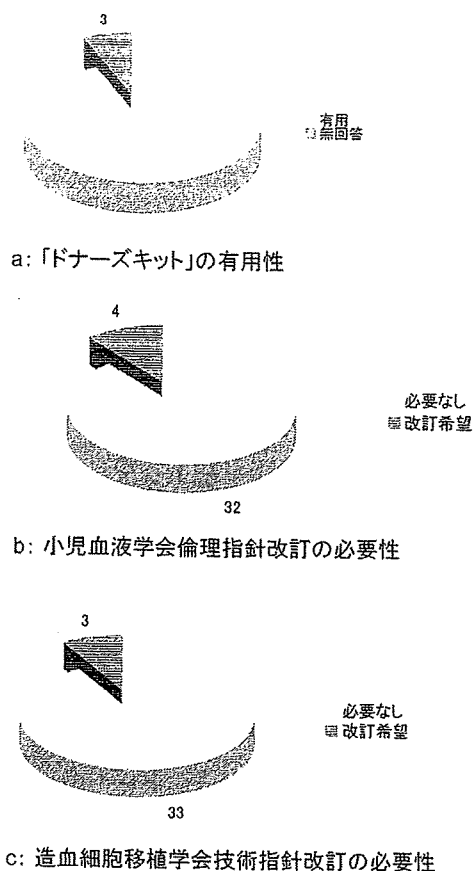


図4 「ドナーズキット」の有用性と倫理・技術指針改訂の必要性

供の同意書への署名は63%の施設で保護者と同時に署名が行われ、ドナー適格性判定を適格性判定委員会または他科の医師が行っている施設は9施設と少なかった。今回配布した「ドナーズキット」の有用性はほとんどの施設で有用であるとの回答を得たが (図4a)、試作版に対するご意見として、ドナーの腰に針を刺しているイラストが怖い、といった意見が寄せられた。日本小児血液学会倫理指針改訂の必要性に関しては、改訂の必要なしとの意見が多かったが、幼児ドナー (1～3歳) についての議論の必要性や、ドナー担当医を主治医と別にするものの記載を求める意見が寄せられた (図4b)。技術指針 (骨髄採取は骨髄移植推進財団HP、末梢血採取は日本造血細胞移植学会HP) に関する改訂も「必要なし」が大部分であったが (図4c)、小児の自己血貯血やドナーリンパ球輸注のガイドラインの必要性が指摘された。

VI. 結 語

このドナーズキットは今後、さらに改良を加えていく必要があるが、本邦の血縁者間移植における共通説明資料として広く利活用されることにより、血縁ドナーの人

権保護・安全性確保を支える部分が保障され、標準化が進むことが期待される。

今回のドナーズキットおよびリレーションと2冊の絵本の作成に当たっては、協和発酵キリン(株)に多大なるお世話をいただいたことを、誌面を借りて厚く御礼申し上げます次第である。

引用文献

- 1) 加藤俊一：小児移植—造血幹細胞移植。移植 42: 227-234, 2006
- 2) 掛江直子：インフォームドコンセント。臨床看護 30: 2792-2794, 2004
- 3) 渡辺 新：君の病気について知ろう小児白血病。南山堂, 2002
- 4) 渡辺 新：インフォームドアセント こどもと造血細胞移植。南山堂, 2005
- 5) 渡辺 新, 掛江直子, 坂本なほ子, 他：同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ年齢群別“ドナーズキット”の作成。BLOOD TOPICS 3: 9-24, 2008
- 6) 土田昌宏：ドナーの権利擁護と安全確保。移植 39: 42-45, 2004
- 7) 加藤俊一：日本移植学会の倫理指針。日本臨床 63: 2899-2927, 2005
- 8) 土田昌宏：造血幹細胞移植における小児ドナーの人權と安全「健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針」の実行と今後の改訂。日小会誌 27: 278-279, 2003

日本移植学会の倫理指針

臓器移植はドナーの存在によって初めて成立する医療であり、ドナーとレシピエントの間に介在する社会的システムがきわめて重要となってくる。移植医療に従事する医療者は高い倫理観と深い敬意をもってドナーとレシピエントの双方に接しつつ、高度の医療を提供しなければならない。

わが国の移植医療の学術団体である日本移植学会では2003年に倫理指針の大幅な改正を行い、学会員が守るべき移植医療における倫理的事項を定めた。その後、2006年に宇和島徳洲会病院における非親族間生体腎臓移植において腎臓売買や病的腎臓の移植が社会問題となったことを契機として、2007年に倫理指針の部分的な改正を行った。

ここでは、学会の倫理指針の全文(表1)を掲載するとともに、改正当時倫理委員会委員長として関わった立場からその要点について概説したい。

●学会倫理指針の歴史的経緯

日本移植学会の最初の倫理指針は1986年に制定された。当時は「臓器移植を行うにあたって」という名称であったが、1994年に全面的な改正が行われ、正式に学会の倫理指針として位置づけられた。

当時のわが国の状況は脳死体からの移植が進まず、臓器移植に関する法律の制定を待つ直前であった。その後1997年に「臓器の移植に関する法律」(臓器移植法)が制定されたが、脳死体からの移植はきわめて限定的にしか行われていない。そのため、わが国においては生体間の臓器移植がほとんどを占めるという国際的にみても特異な状況が現在まで続いている。日本移植学会の倫理指針のほとんどは生体臓器移植に関するものである。

●倫理指針の要点

生体臓器移植

●提供者の範囲と提供意思の第三者による確認

生体ドナーからの臓器提供においては、何よりも

ドナー本人の自由意思が尊重されなければならないこと、そしてその提供意思をドナーとレシピエントの双方に利害関係のない第三者が確認することを明確に規定した。

生体臓器移植が治療の選択肢になる患者においては、現実的なドナー候補者としてその直近の家族や血縁者に精神的な圧力がかかりやすいという現状がある。旧指針では提供するドナーを血縁者と家族に限定していたが、現行の指針では血縁関係を重視しつつも、提供可能な範囲を親族(6親等以内の血族、配偶者と3親等以内の姻族)までに拡大して、その範囲において自発的な提供意思を有するドナーからの移植を可能にした。

そして、ドナーの範囲を拡大する一方で、提供意思の自発性と無償性を家族以外の第三者が確認することを義務づけた。「第三者」については、「移植に関与していない者で、提供者本人の権利保護の立場にある者で、かつ倫理委員会が指名する精神科医などの複数の者」と定義した。具体的には、精神科医以外には、内科医、MSW(メディカル・ソーシャルワーカー)、移植コーディネーター、弁護士などが想定される。

●親族以外からの提供

臓器提供において最も重視すべき条件を提供者の自由意思であると規定すると、ドナーが臓器提供に伴うリスクを受容できるか否かの判断は単なる血縁関係の近さだけではなく、レシピエントとの精神的な関係の深さにもよると考えられる。法律的には血縁あるいは親族ではなくとも、「内縁関係」、「育ての親」、「長年の親友」などからの提供も例外的ながら認められることがありうるのではないかと考えられた。しかし、このような場合においては法律上の定めがなく、個々の事例ごとに慎重に判断すべきことであり、当該医療機関の倫理委員会において個別の承認を受けるとともに日本移植学会に意見を求めることとした。

● 未成年者からの提供

旧指針では未成年者からの提供はまったく認められなかったが、現行の指針においては原則は同様であるが、特例として以下の条件が満たされれば16歳以上20歳未満の未成年者からの移植が認められることがあると改正された。

①成人に匹敵する判断能力を有することが精神科医などによって確認されていること

②ドナーが十分な説明を受けたうえで書面にて同意をしていること

③当該医療機関の倫理委員会が個別の事例として承認していること

④ドナーの同意とともに親権者からも書面による承諾が得られていること

● ドミノ移植における一次レシピエントがドナーとなる場合

特殊な移植形態として、ある臓器移植のレシピエント(1次)の摘出臓器を別の患者(2次レシピエント)に移植するといういわゆるドミノ移植があり、1次レシピエントは2次レシピエントのドナーとなり、ほとんどが非血縁者である。この場合は非血縁者ドナーとしてではなく、個別の移植(ドミノ移植)、個別のドナーとして当該医療機関の倫理委員会で承認を受けるものとした。

● 患者の移植適応の決定とインフォームド・コンセント

移植適応決定は死体臓器移植に準じることと、患者への説明のなかにドナーにおける臓器提供に関する危険性を含めること、未成年者のレシピエントへ

の説明と同意において本人の署名を残すことが望ましいことなどを規定した。

● 提供者の本人確認方法

2006年の宇和島徳洲会病院での臓器売買事件の際に義妹と偽ったドナーからの移植が行われていたことから、提供者が本人であることを公的証明書(免許証、パスポート、保険証など)で確認し、診療録に証明書の写しを添付することとした。

医療情報の登録と患者個人情報の保護

医学研究や医療上の個人情報の扱いに関するいくつかの重要な倫理指針が国によって作成されていることを受けて、現行の指針はこれらの倫理指針に沿って改正された。

臓器の売買と受刑者からの移植の禁止

臓器の売買、臓器に対する対価の授受、受刑者からの移植については旧指針においても厳しく禁じていたが、現行の指針ではこの禁止事項に違反した場合の罰則を明確に規定した。

● おわりに

日本移植学会の倫理指針について概説をしたが、この倫理指針は移植医療を適正に推進しようという目的で作成されたものであり、移植に携わる医療者は折に触れてこの指針を読み返して理解を深められることを希望して稿を終えたい。(加藤俊一)

Unification of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registries in Japan and Establishment of the TRUMP System

Yoshiko Atsuta,^a Ritsuro Suzuki,^a Ayami Yoshimi,^a Hisashi Gondo,^b Junji Tanaka,^b Akira Hiraoka,^b Koji Kato,^c Ken Tabuchi,^c Masahiro Tsuchida,^c Yasuo Morishima,^d Makoto Mitamura,^d Keisei Kawa,^d Shunichi Kato,^e Tokiko Nagamura,^e Minoko Takanashi,^e Yoshihisa Kodera^f

^aDepartment of HSCT Data Management, Nagoya University, School of Medicine, Nagoya, Japan; ^bJapan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Adult Data Management Committee, Nagoya, Japan; ^cJapanese Society of Pediatric Hematology, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Committee, Tokyo, Japan; ^dJapan Marrow Donor Program, Marrow Transplant Promotion Foundation Data and Sample Management Committee, Tokyo, Japan; ^eJapan Cord Blood Bank Network, Transplantation Data Management Subcommittee, Tokyo, Japan; ^fPresident, Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan

Received December 21, 2006; received in revised form June 4, 2007; accepted June 20, 2007

Abstract

There are 4 registries of hematopoietic cell transplantation in Japan; the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT), Japanese Society of Pediatric Hematology, Japan Marrow Donor Program, and Japan Cord Blood Bank Network; each play an important role in society by reporting the number and outcomes of transplantations and contributing new findings obtained from studies on individual topics. However, there have been a number of issues with the difficulty of analyzing data in overlapping registries and multiple databases at centers affiliated with each of the 4 registry organizations. JSHCT was pivotal in orchestrating the computerization and unification of hematopoietic stem cell transplantation registries for the purpose of resolving these issues and providing a more accurate awareness of hematopoietic stem cell transplantations being performed in Japan. JSHCT played a central role in developing the "Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP)" to enable transplantation institutes to manage patient information with emphases on convenience to institutes, safety of patient information, and quality of data management. While enhancing domestic registries, the program seeks to coordinate with other hematopoietic cell transplantation registries around the world to contribute to the development of registries throughout Asia.

Int J Hematol. 2007;86:269-274. doi: 10.1532/IJH97.06239

© 2007 The Japanese Society of Hematology

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Registry; Unification

1. Introduction

To date, there have been 4 hematopoietic cell transplantation registries in Japan. These main 4 organizations are the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT; the JSHCT Registry Office consists of the Adult Office and the Child Office), Japanese Society of Pediatric Hematology (JSPH; same as the JSHCT Child Office), Japan

Marrow Donor Program (JMDP), and Japan Cord Blood Bank Network (JCBBN). The 4 registries developed and have been operating independently of one another. The results of data aggregation and analyses from each database were made public, thus providing clinicians with important feedback [1,2].

JSHCT (changed from the Japan Society for Bone Marrow Transplantation in December 1995) has been conducting nationwide surveys since 1993. The survey, which uses a paper questionnaire, is a voluntary registration of hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) performed during the previous year. JSHCT also conducts follow-up surveys with registered patients who survive until the following year. Cumulatively, 19,118 transplantations have registered with the Adult Office through fiscal 2005 [2005]. To avoid duplicate registration,

Correspondence and reprint requests: Ritsuro Suzuki, MD, Department of HSCT Data Management, Nagoya University, School of Medicine, 1-1-20 Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya-shi, 461-0047 Japan; 052-719-1974; fax: 052-719-1984 (e-mail: r-suzuki@med.nagoya-u.ac.jp).

unrelated allogeneic bone marrow transplantations through JMDP have been registered only with JMDP since the 1999 survey. JSHCT issues an annual report based on its nationwide survey, integrating it with JSPH (JSHCT Child Office) and JMDP registry data. JSHCT publishes the aggregate number of transplantations performed by departments at each transplantation center and the survival analyses by disease, type of transplant, and donor. JSHCT also publishes this information on its website. There has also been a large number of studies on the present status of HSCT in Japan [3], as well as retrospective studies by individual topic [4-10].

In the pediatric field, the JSPH Bone Marrow Transplantation Committee has been conducting paper-based nationwide surveys since 1983. The survey is a voluntary registration of HSCTs performed during the previous year. Cumulatively, 8354 transplantations have been registered with the Child Office through fiscal 2005 [1]. Reports on the present state of pediatric HSCT in Japan are published regularly [11-15].

Since its first transplantation in 1993, as of December 2005, the number of unrelated bone marrow transplantations through JMDP has reached 7017 [2]. JMDP conducts an initial survey on day 100 posttransplantation and follow-up surveys each subsequent year on transplantations performed at accredited centers throughout Japan, each of which is paper-based. Transplantation outcomes are reported regularly based on registry data [2], as well as many detailed analyses by disease and other topics [16-20].

There are 11 cord blood banks in Japan. Although each bank has operated individually since 1995, they formed a collective in 1999, establishing the JCBBN. Using different paper questionnaires, each of the 11 cord blood banks had collected clinical information after transplantation, but the standardized questionnaire was created in 2001. In November 2004, the number of unrelated cord blood transplantations through the cord blood banks eclipsed 2000. Results of aggregate analyses using the integrated JCBBN database are published on the JCBBN website. In addition, there have also been retrospective studies by topic [21,22].

The 4 registries played important roles in each field. On the other hand, however, the fact that these 4 registries are separate from one another makes it difficult to have a comprehensive understanding of all hematopoietic cell transplantations performed and increases the workload of multiple registrations at transplantation centers (Figure 1). Because all 4 organizations conducted paper-based surveys until 2005, there exists a disadvantage that no database was left at the institutions. Furthermore, there have still been few analyses that incorporated data from multiple databases due to the fact that the codes for each database were distinct from one another. This also led to difficulty in compiling data on the annual status of transplantations performed. As a result, we decided to develop a program named "Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP)," which enabled registrants to manage transplantation patient information at their institutions.

2. Materials and Methods

The JSHCT Data Management Committee formed a working group in March 2004 for unification and computerization

of data management on HSCT performed in Japan. We basically integrated survey items with those used by the 4 existing registries. As for common items, the choices were standardized. Table 1 summarizes survey items. There are approximately 700 survey items including all those specific for each disease. To leave the databases in the institutions, we decided to develop a program that enabled registrants to manage transplantation patient information. In developing the TRUMP system, we emphasized convenience of registrants (transplantation institutions), safety of patient information, and quality of data management. Entered data would be stored in electronic storage media as the registry data set and sent by mail from each institution to the JSHCT Data Center (Figure 2).

3. Results

3.1. Development of the TRUMP System

3.1.1. Convenience to Registrants at Transplantation Institutions

This program enables transplantation institutes to manage data of transplantation patients using patients' personal information including names and medical record numbers. On the screen with an all patients list, clinicians can see at a glance the list and outcome of patients who underwent transplantations at their institutions (Figure 3). The "Export" button enables one to produce a registry data set. With a single click of the "Export the data set" button on the data export screen, the program can automatically remove identifiable patient personal information, anonymize after assigning concatenation numbers, and then save the encrypted data set in the registrant's computer. Furthermore, using the "Export general data" button enables one to output the data set in CSV format and utilize them at the transplantation institutions for data aggregation and analysis.

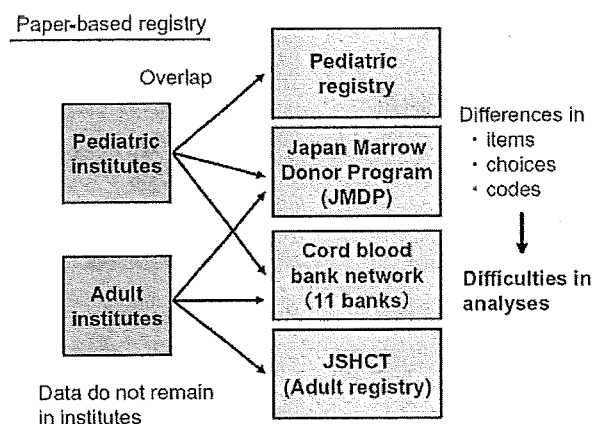


Figure 1. Hematopoietic stem cell transplant registry system before 2005. Previous system required multiple registrations from transplantation institutes to each registry. Because of the paper-based surveys, there exists a disadvantage that no database was left at the institutions. Furthermore, mismatch in the codes resulted in difficulties in compiling and analyzing the data.

Table 1.

Overview of TRUMP Survey Items*

Survey Overview	Survey Items
Disease information	
Basic information on disease	Name of disease Past medical history Underlying conditions
Detailed information on disease	Classification Stage at transplantation Chromosomal abnormalities, etc
Transplantation information	
Basic information	Patient age, weight, and PS at transplantation Medical history/transfusion history Past (previous) transplant history
Source of stem cells/donor type	Source of stem cells Donor information Bank management number, etc.
Blood type/HLA	Patient/donor blood type Patient/donor HLA (serotype/genotype) Degree of HLA match
Preparative regimens	Chemotherapeutic agents and dose Irradiation technique and dose
GVHD prophylaxis	Type of medication used
Stem cell collection	Quantity and cell count collected
Cell infusion	Presence of graft manipulation and type Infused cell count
Engraftment/hematological recovery	Engraftment and date of engraftment Date of recovery of trilineage
Cytokine/transfusion	Use of cytokine Transfusion quantity and date of last transfusion
Chimerism/secondary graft failure	Analysis results of posttransplantation chimerism Presence of secondary graft failure
Acute GVHD	Severity Therapeutic regimen and outcome
Chronic GVHD	Type and severity Region Therapeutic regimen and outcome
CMV prevention and early treatment	Presence of prophylaxis and regimen Information on CMV antigenemia and early treatment
CMV infection	Infected region Therapeutic regimen and outcome
Other viral infections	Name of virus/therapeutic regimen/outcome
Candida/aspergillus/other fungal infections	Name of fungus/infected region/outcome
Other infections/complications	Date of diagnosis, causative organism and outcome Information on complications
Outcome	Posttransplantation relapse Presence of secondary malignancy and diagnosis Donor lymphocyte infusion Late complications

*GVHD indicates graft-versus-host disease; CMV, cytomegalovirus.

The program includes various input support functions. Several tables have been provided to display definitions and severity scales and so forth on the input screen so that registrants can use them as reference. When a score on the appendix table screen is selected, the severity and score is automatically entered to the data base. There is a built-in program that automatically determines degree of HLA match. After entering a patient's HLAs, a "Same as the patient" button alleviates the registrant's task of having to re-enter a donor's HLAs.

In terms of patient information entered at each institution, we also provided a convenient function for creating backup files, along with an additional function that restores files that have already been backed up.

3.1.2. Quality of Data Management

Inquiries for items left blank and contradictory responses on paper-based surveys required a tremendous amount of work from data centers and transplantation institutes in the past. Consequently, we designed TRUMP surveys with as many response selections as possible and minimized the number of direct input fields. Furthermore, we installed a logical check function that checks for both fields left blank and contradictory data. After all information has been entered and the "Register" button is pressed, all error messages appear as an "Error list" on the screen that can then be printed or saved as a file.

Once the "Register" button is pressed, all modifications to patient information are saved as a history. The computer account stores "how" and "when" and "who" changed "which items". This modification history is included in the data sets for submission. For example, in the event where acute graft-versus-host disease was reported as "Present" and "Grade II" at the previous registration and then changed to "Absent," further inquiry would be required because of a possibility of some kind of input error. This modification history is also utilized at the data center for data management.

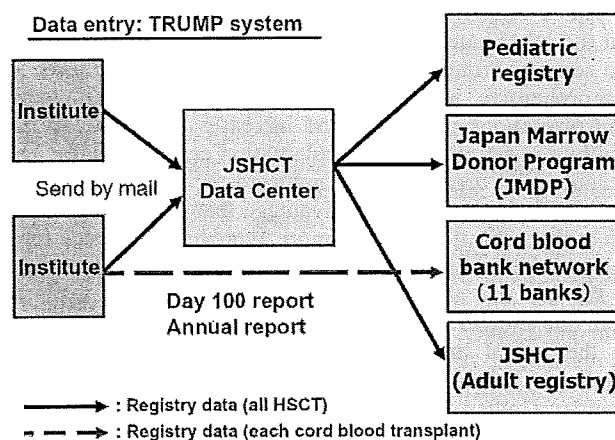


Figure 2. Destination and method of registry data after initiation of transplantation registry unified management. After the unification, data from each institute are sent to the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Data Center by postal mail. Only the Cord Blood Bank Network requires direct data submission from the institutes. Each institute can use and analyze their original data under the new system.

APBMTUPN	UPN	Name	Date of birth	Follow-up Term (days)	Data
1	05-1	Tate Aichi	1956/1/11		Patient Transplant
2	05-2	Komachi Tokyo	1936/03/08		Patient Transplant
3	05-3	Ueno Kyoto	1972/06/02		Patient Transplant
4	05-4	Katsue Ishikawa	1950/1/09		Patient Transplant
5	05-5	Takaki Kazuo	1945/02/29		Patient Transplant
6	05-6	Uto Takao	1976/02/19		Patient Transplant
7	05-7	Kenaburo Mie	1920/12/29		Patient Transplant
8	05-8	Carli Kusuh	2000/01/01		Patient Transplant
9	05-9	Kasuga Koji	1975/03/26		Patient Transplant
10	05-10	Kawada Gai	2002/04/28		Patient Transplant

Figure 3. “Transplant Patient List” screen for the “TRUMP.” In the TRUMP system, data can be managed in each institute using personal information including patient’s name and medical record number. Data can be managed using patient’s name, the most accurate identification item, in the institutes. By clicking the “Export” button, an anonymized and encrypted data file is produced.

3.1.3. Safety of Patient Information

We designed the program so that identifiable patient information would remain only at transplantation institutes. It was decided that transplantation patient information would be managed using the TRUMP system on transplantation institutes’ computers not connected to a network. Each institute is responsible for individual information of their patients and data sets for submission are anonymized with an anonymous number automatically assigned by the program. The patients’ anonymized clinical information is encrypted into a file for sent. The registry manager at each institute stores this file into an electronic storage device and sends it by mail to the JSHCT Data Center. Thus patient information is entered into the registry. An encrypted file cannot be opened even if it is mistakenly sent to another institute with the same program installed.

Each transplantation institute is accountable for the management of patient information. Access to the program can further be restricted through a password. Because data files that have been entered are encrypted and can only be opened using the TRUMP, any unauthorized person, even in the institute, cannot browse or change the transplantation data by using this function.

3.2. Operation of the TRUMP System

This program is a joint project between the 4 registry organizations and is run according to the following operational methods to ensure the smooth implementation of the program.

3.2.1. Basic Registration

In January of each year, we request “basic registration” data on all HSCTs during the previous one-year period.

Registration items are minimum essentials to identify the number of transplantations performed, which includes date of transplantation, patient age at transplantation, number of transplantations, type of stem cell, donor type, and disease. The TRUMP contains a page for basic registration. Files are to be sent to the JSHCT Data Center.

3.2.2. Detailed Registration

In July of each year, transplantation institutes enter all information regarding HSCTs performed during the previous one-year period onto all relevant pages of the TRUMP. The institutes then deliver data sets for submission to the JSHCT Data Center. In January and July of each year, transplantation institutes deliver the anonymized and encrypted data sets to the JSHCT Data Center (Figure 2).

3.3.3. Bank Program Registry

With paper-based registrations up until fiscal 2005, bone marrow and cord blood banks had requested institutes to submit reports on day 100 after each transplantation. Because both banks provide bone marrow or cord blood for transplantations, they can identify the total number of transplantations as well as the exact reporting rate. The 100-day reporting rate for JMDP through the last fiscal year exceeded 99% due to extensive follow-up efforts. In order to maintain this excellent reporting rate, JMDP added a procedure to submit a registry data set to the JSHCT Data Center 100 days after each transplantation. The JSHCT Data Center then confirms the submitted data set and informs the JMDP ID to JMDP. JMDP confirms the reported ID and follows up with the clinicians at centers late in submitting reports.

The cord blood banks adopted a procedure by which transplantation institutes report patient data directly to the JCBBN. As shown in Figure 2, institutes are required to submit data to both the JSHCT Data Center and the JCBBN. Consistency between data sets in the JSHCT Data Center and the JCBBN is maintained and the data comparison can be done because data were entered at the same institute using the TRUMP and the modification history is saved in the submitted data.

3.3.4. Ethical Issues

To start the JSHCT TRUMP from fiscal 2006, the JSHCT Ethics Committee, comprising outside legal and nonmedical committee members, reviewed and approved the “Nation-wide Survey of Hematopoietic Cell Transplantation.” The review focused on research proposals, informed consent documents, and patient consent forms. Paper-based informed consent is obtained from each patient that the patient’s anonymized clinical information are used for further clinical research purpose. The sheet is stored in institutes, and the information of informed consent is recorded and reported through the TRUMP. Because patients who have not given their consent bias a total number of transplantations and the registry data consists of anonymized clinical information, patient consent is not required at the initial registration. However, patients who have not given their consent are to be

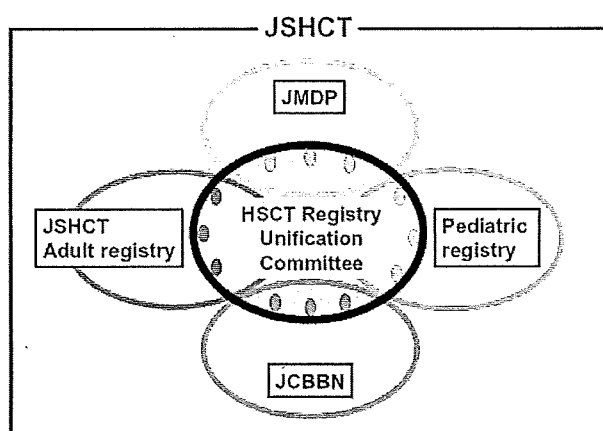


Figure 4. Organizational chart of data management and approval committee. Data management and approval committee of the unified transplantation registry consists of members from Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Japanese Society of Pediatric Hematology, Japan Marrow Donor Program, and Japan Cord Blood Bank Network.

excluded from the follow-up surveys and inquiries to the institutes using the anonymous numbers.

3.2.5. Agencies for Data Use Approval

Each registry has a committee for data use approval, such as a "Data Management Committee" or its equivalent. After implementation of the TRUMP, the JSHCT Hematopoietic Cell Transplant Registry Unified Management Committee gives approval to data use for research that requires data sets in multiple registries (Figure 4).

4. Discussion

We reported on the unification of the HSCT registries in Japan and establishment of the TRUMP system. There are two large-scale hematopoietic cell transplantation registries in the world. One is the Center for International Bone Marrow Transplant Registry (CIBMTR) in the United States and the other is the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

IBMTR was established in the Medical College of Wisconsin, the United States, as a voluntary registry for HSCT information from transplantation centers in 1972. Not limited to centers within the United States, transplantation centers worldwide participate in the registry, including several centers in Japan. According to a 2005 report, over 400 transplantation centers from 47 countries participate. Over 300 studies have been published using this registry data in over 30 years since establishment [22-30]. Collaborating with the research wing of the National Marrow Donor Program, a bone marrow bank in the United States, the CIBMTR was built in July 2004, and has conducted research activities on registries and prospective clinical studies.

EBMT is a nonprofit organization based in Maastricht, The Netherlands, founded in 1974 in order to allow scientists

and physicians involved in HSCT to conduct independent research activities. EBMT has working parties on diseases such as acute and chronic leukemia, as well as other research topics such as total body irradiation. Each working party is responsible to its data registration. In addition to these working parties, national registries participate in the building of the definitive EBMT database. EBMT publishes annual reports [31-33] as well as many analysis results from each working party [34-37].

CIBMTR and EBMT have agreed to share the same basic survey items since 1999 (information from EBMT data center). At the time of deciding survey items of TRUMP, we investigated the forms of CIBMTR and EBMT, as well as those of the 4 Japanese registries. With small number of exceptions on the items of patients' background diseases, all of their basic survey items are covered in our program.

It is important that establishment and maintenance of a system to capture the accurate number and outcomes of HSCTs performed in Japan. These can be accomplished through improving the rationality of both transplantation centers and registry organizations and improving the data quality and registration rate. Based on the current status of hematopoietic cell transplantation registries around the world, we must contribute to the development of registries throughout the Asia-Pacific region. Also, we seek to coordinate with IBMTR and EBMT, by participating in the discussion on survey items and to perform transplantation activity survey in collaboration.

Acknowledgments

The authors thank Mika Kotaki and Miki Takei (JMDP), Hideki Tsuboi, Tetsuji Kurokawa, Miho Kurata, Hoshiko Amano, Tomoko Fujii, and Chika Ito (Non-profit organization Center for Supporting Hematology-Oncology Trials) for their collaborative efforts to develop the TRUMP.

References

1. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Annual Report of Nationwide Survey 2005. (in Japanese) Nagoya, The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; 2006.
2. Report of unrelated bone marrow transplantation through the Japan Marrow Donor Program: 2005 summary. (in Japanese). Tokyo, The Japan Marrow Donor Program; 2006.
3. Imamura M, Asano S, Harada M, et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol*. 2006;83:164-178.
4. Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M. Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:1061-1067.
5. Tamaki S, Ichinohe T, Matsuo K, Hamajima N, Hirabayashi N, Dohy H. Superior survival of blood and marrow stem cell recipients given maternal grafts over recipients given paternal grafts. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:375-380.
6. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102:1541-1547.
7. Kataoka I, Kami M, Takahashi S, et al. Clinical impact of graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from related

- donors. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:711-719.
8. Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, et al. Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a large-scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol.* 2004;79:495-500.
9. Yanada M, Emi N, Naoe T, et al. Allogeneic myeloablative transplantation for patients aged 50 years and over. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:29-35.
10. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2005;19:396-401.
11. Bone Marrow Transplantation Committee. National registry of bone marrow transplantation in children (1984). *J Jpn Pediatr Soc.* 1985;89:159-63.
12. Bone Marrow Transplantation Committee. National registry of bone marrow transplantation in children (1994). *Jpn J Pediatr Hematol.* 1994;8:492-504.
13. Okamura J, Matsuyama T, Yazaki M, et al. National registry of stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: results of analyses of 89 cases. *Jpn J Pediatr Hematol.* 1999;13:170-177.
14. Kigasawa H, Kato S, Akiyama Y et al. National registry of Hematopoietic Stem-cell Transplantation in children (1998). *Jpn J Pediatr Hematol.* 2000;14:317-327.
15. Imaizumi M, Yabe H, Matsuyama K, et al. The current state and challenges of hematopoietic cell transplantation for congenital metabolic diseases (in Japanese). *J Jpn Pediatr Soc.* 2003;107:53-60.
16. Sasazuki T, Tuji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. *N Engl J Med.* 1998;339:1177-1185.
17. Kodaera Y, Morishima Y, Kato S, et al. Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:995-1003.
18. Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, et al. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. *Blood.* 2002;99:1995-2001.
19. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2002;100:799-803.
20. Izutsu K, Kanda Y, Ohno H, et al. Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2004;103:1955-1960.
21. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, et al. The Japanese cord blood bank network experience with cord blood transplantation from unrelated donors for haematological malignancies: an evaluation of graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol.* 2003;120:516-522.
22. Isoyama K, Ohnuma K, Kato K, et al. Cord blood transplantation from unrelated donors: a preliminary report from the Japanese Cord Blood Bank Network. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:429-438.
23. Bortin MM, Rimm AA for the Advisory Committee to the Registry. ACS-NIH organ transplant registry. Second scientific report. *JAMA.* 1972;221:1486-1491.
24. Speck B, Bortin MM, Champlin R, et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet.* 1984;1:665-668.
25. Bortin MM, Horowitz MM, Gale RP, et al. Changing trends in allogeneic bone marrow transplantation for leukemia in the 1980s. *JAMA.* 1992;268:607-612.
26. Ringden O, Horowitz MM, Gale RP, et al. Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults. *JAMA.* 1993;270:57-60.
27. Silberman G, Crosse MG, Peterson EA, et al. Availability and appropriateness of allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in 10 countries. *N Engl J Med.* 1994;331:1063-1067.
28. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol.* 1997;15:1767-1777.
29. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999;341:14-21.
30. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100:406-414.
31. Gratwohl A. Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1991;8:197-201.
32. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:231-245.
33. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:1069-1085.
34. Bacigalupo A, Hovs J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol.* 1988;70:177-182.
35. Cahn JY, Labopin M, Schattenberg A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in patients over the age of 40 years. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia.* 1997;11:416-419.
36. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352:1087-1092.
37. Rocha V, Labopin M, Gluckman E, et al. Relevance of bone marrow cell dose on allogeneic transplantation outcomes for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: results of a European survey. *J Clin Oncol.* 2002;20:4324-4330.

Reproduced with permission of the copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.