

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題名：非血縁者間臍帯血移植の移植データ管理と一元化

分担研究者：長村登紀子 東京大学医科学研究所 附属病院・講師

研究協力者：加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児科・第三小児科部長

研究要旨

臍帯血バンクにおいて品質管理と安全性確保の一環として、移植施設においても医療への反映のためには臍帯血移植情報の収集とその解析は重要である。これまでも収集された移植データを用いて後方視的解析が行われ幾つか論文化されたが、他の骨髄、末梢血幹細胞移植方法と同一の調査項目での比較、解析は有用である。2006年より日本造血細胞移植学会(JSHCT)が中心となり移植報告一元管理システム(TRUMP)を用いた移植データ収集システムが導入され、日本さい帯血バンクネットワーク(JCBBN)にて収集された過去の移植分(2006年まで)はTRUMP形式に変換され、JSHCTデータセンター経由で各移植施設に変換された。今年度は、昨年度および今年度の本登録データについて、各臍帯血バンクと連絡を取りながら臍帯血製剤関連データ中心にクリーニングを行った。現在、データ登録システムの移行期であり、種々の問題点が残っているものの、基本データに関してJSHCTデータセンターとデータの共有ができ、品質の高いデータを確立できる体制は整ってきた。

A. 研究目的

臍帯血移植データの収集の効率化と質の向上を図ることを目的として、日本造血細胞移植学会が中心となってTRUMPが導入され、移植施設、JSHCT、JCBBN各バンクが移植データを共有化(一元化)が図られた。本研究では、移植データの効率的収集の検討とクリーニングを行うことにより、質の高い移植データを移植施設や関連研究に提供し、かつ臍帯血の品質管理や安全性の確保と医療への反映に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

- ① 移植施設にてTRUMPに入力した移植成績データはJSHCTデータセンター経由でJCBBN事務局に送付される。送付された移植データをJCBBN事務局より、web経由で各バンクへ送付した。各バンクはバンク内TRUMPヘデータを取り込んでデータベースを構築する。
- ② 年次本登録として学会データセンターに回収された移植データのうち、特に臍帯血付随データに関してのクリーニングを各臍帯血バンクと連携し

て行った。これら処理後のデータをデータセンターと共有し、データセンター経由で移植データ解析者/ワーキンググループに配布される。

C. 結果およびD 考察

移植データの収集：

現在、データ登録システムの移行期であり、種々の問題点を認めた。

- ① TRUMPを用いた移植データの学会データセンター経由での回収率が悪い。2009年まで95%以上の回収率であったが、2010年は78%、2011年前半は50%程度に低下している(図1)。
- ② 本登録データにおいて臍帯血バンク名および/または臍帯血番号がない(275/6787ユニット)ユニットが多かった。こういった場合、ユニットの同定が困難で臍帯血バンク側でのデータの補充、クリーニングの妨げになっている。
- ③ HLA等の解析に必要なデータの欠損(血清型で210/6787ユニット以上)が多い(図2)。
- ④ 紙面で2007年以降、臍帯血バンクに提出した移植データの電子化

(=TRUMP への入力)が進んでいない。

E. 結論

JCBBN の移植データ回収方法、管理に関して JSHCT データセンターと基本的データの共有ができ、一元化できる体制が整ってきた。今後、回収率を上げる体制の確立と、移植成績解析用に供される本登録移植データについてデータのクリーニングを強化する体制を整える必要がある。

G. 研究発表:

1. 論文発表

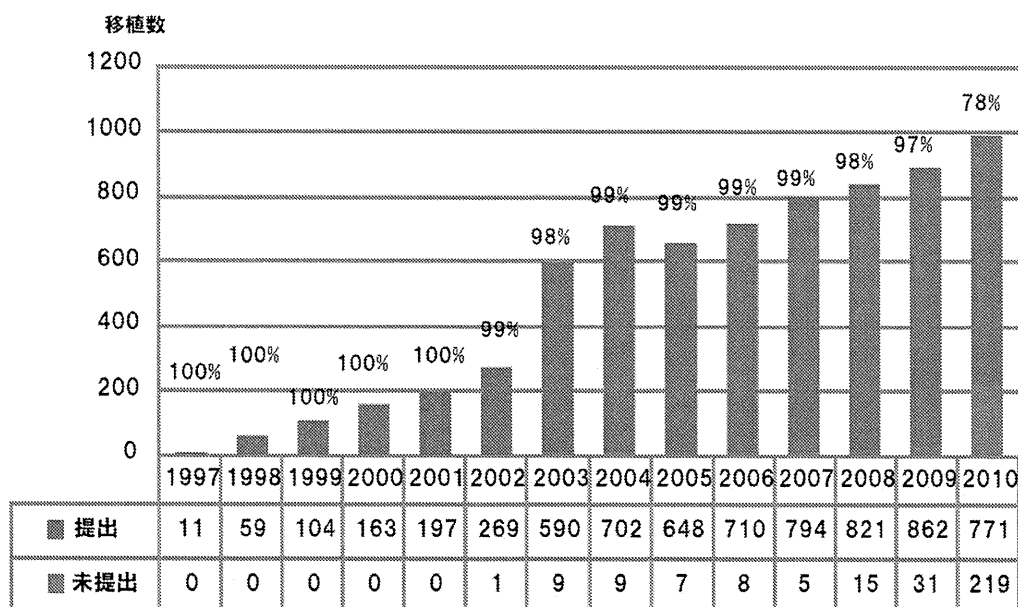
- ① Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S. Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA-mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Oct 15. [Epub ahead of print]
- ② Kato K, Yoshimi A, Ito E, Oki K, Hara J, Nagatoshi Y, Kikuchi A, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato S; for the Japan Cord Blood Bank Network. Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan: The Impact of Methotrexate on Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 May 25. [Epub ahead of print]

- ③ Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S; Japanese Cord Blood Bank Network. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol*. 154, 363-72, 2011
- ④ Sakabe S, Iwatsuki-Horimoto K, Takano R, Nidom CA, Le MQ, Nagamura-Inoue T, Horimoto T, Yamashita N, Kawaoka Y. Cytokine production by primary human macrophages infected with highly pathogenic H5N1 or pandemic H1N1 2009 influenza viruses. *J Gen Virol*. 92,1428-34, 2011
- ⑤ Miki Yuzawa, Nagamura-Inoue T, Ikuo Ishige, Kazuo Ogami, Tomoki Tamura, Atsuko Takahashi, Hideki Kodo, Satoru Yamaguchi, and Arinobu Tojo, Time from cord blood collection to processing and temperature influence the quality of mononuclear cell products isolated using a density-gradient protocol., *The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy*.(日本輸血・細胞治療学会誌), 57,139-145, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

図1. 100日報告回収率



7

図2. 本登録データ内容状況

2011年9月末に回収された本登録 6,787移植数中	データ欠損数
HLA血清型	210
凍結時核細胞数	382 桁数違い散見
生着の有無	151
移植後の再発	331
生死	22
最終観察日	42

*なお、HLA-Cに関しては検査を実施しているバンクからデータを入手、TRUMP本登録に反映中(2010年登録分)。

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：HLAの不適合と造血幹細胞移植研究のための研究データベースの構築と解析

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

研究要旨

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進している。平成23年度は13件の新規研究を立案し、一元管理委員会の承認を得るとともに、正確な解析を行うためにHLAデータの欠損、誤入力を処理するためのスクリプトの作成、公開を行った。今後の質の高い研究の促進が期待できる。

A. 研究目的

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、研究分担者は造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進する。また、今後の効率的なデータ解析のためのシステムの構築も並行して行う。

B. 研究方法

HLA-WGメンバーに「HLAと移植成績」に関する研究テーマを公募し、一元管理委員会に申請を行った。また、データベースの内容を確認したところ、HLAに関連する重要なデータの欠損、誤入力などが多数認められたため、それらに対応する統計解析スクリプトの作成を行った。

C. 研究結果

以下の13件の研究が立案され、一元管理委員会の承認を得た(ただし、17-10に関しては複数回移植のデータの結合のための情報を待機中)。既にいくつかの研究はデータの初期解析が終了し、検討段階に入っている。

- 17-1 GVHDが生じるとGVL効果があるのは事実か? : 血縁、非血縁ドナーからの造血幹細胞移植におけるHLA座適合度別解析
- 17-2 アジア・太平洋地区におけるHLAを基盤

にした人種別同種移植免疫反応の比較解析

17-3 非血縁者間骨髄移植における年代別のアレル不適合の影響

17-4 非血縁者間臍帯血移植(UCBT)におけるHLA不一致度と感染症発症頻度

17-5 非血縁者間骨髄移植(UBMT)におけるHLA抗原(血清型)不一致移植成績

17-6 Reduced intensity conditioningを用いた非血縁者間骨髄移植におけるHLA不一致の影響

17-7 HLA適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植におけるHLAハプロタイプ、HLA型に基づく移植免疫反応の解析

17-8 KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討

17-9 造血幹細胞移植におけるHLA型・HLAハプロタイプ型と感染症発症頻度

17-10 複数回造血細胞移植実施時におけるHLA適合性の検討

17-11 T細胞除去を用いないHLA不一致親子間移植においてレシピエントとドナーとの血縁関係が移植成績に与える影響の検討

17-12 非血縁者間臍帯血移植におけるHLA不適合度と移植成績

17-13 非血縁者間臍帯血移植におけるGVH方向HLA不適合あるいはHVG方向HLA不適合が移植成績に及ぼす影響

これらの研究の実施に先立ってHLAデータのクリーニングを行った。TRUMPシステムの自動のHLA

不適合抗原数の計算では図1に示すように実際にはあり得ないような4抗原以上の不適合の移植が100件以上検出された。これらの移植についてHLAデータを詳細に調査したところ、図2に示すような入力の微妙なちがいがすべて不適合としてカウントされていることが主な原因であることが判明した。

図1

.HLA.SeroMismatch6	.Donor	
	R	U
0	8898	9296
1	1542	2782
2	1045	2397
3	817	181
4	130	37
5	28	16
6	22	13

図2

	R_A1	R_A2	D_A1	D_A2
1	A24	-	24	-
2	0206	2601	2	26
3	24	31	-	-
4	11	11	24	24
5	33	-	33 (19)	-
6	A24	-	24	-
7	24	31	-	-
8	2402	3101	24	31
9	A2	-	2	-
10	A24	-	24	-
11	24 (9)	31 (19)	24	-
12	24 (9)	26 (10)	24	26
13	A24	A24	24A	24A
14	A2	A24 (9)	2A	24A (9)
15	2402	-	24	-
16	A24	-	24	-

これらの多くは不要なアルファベットを削除する、括弧に含まれた数字の部分削除するなどの機械的な作業で修正可能であった。そのほか、全角文字を半角文字に変換する、抗原型に4桁のアリルデータが入力されている場合には抗原データに変換する、抗原型だけが入力されている場合にはアリル型データによって抗原型を補完するなどの作業を行うスクリプト(統計ソフトR用)を構築した。これらの作業を行ってもなおHLA型を特定できないサンプルも残されてはいるが、現状において考えられる最大限の処理をスクリプト処理で実施できるようになった。このスクリプトはHLA型以外にも解析において重要な項目のデータクリーニングも同時に実施することができるようになっており、既に造血細胞移植学会のホ

ームページ上で公開されている。

正確なHLAデータを蓄積していくためには、今後は入力段階でエラーチェックを行うしか方法はない。そこで、将来のTRUMP改訂に向けて、HLA-WGからもHLAデータ入力に関する要望をあげていく。

D. 考察

HLA-WGの初年度の活動は順調に進行している。平成23年度中に研究の基盤を整えることができたので、来年度は実際に質の高い研究が遂行されることが期待できる。

E. 結論

HLA-WGの研究によってHLAと移植成績に関する新たな知見が蓄積されるのみならず、今後のデータベースの効率的な活用のための基盤が構築されることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① [Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al.](#) Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing total body irradiation: A decision analysis. Bone Marrow Transplantation 48:1145-1147,2011
- ② Kanda J, Saji H, [Kanda Y](#), et al.. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. Blood (in press)
- ③ Kimura SI, Wada H, [Kanda Y](#), et al. L-index as a novel index to evaluate both the intensity and duration of lymphopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation Infectious Disease (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：代替ドナー・幹細胞研究のため研究データベースの構築と解析

研究分担者 宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

一元化・電子化されたわが国の造血幹細胞移植データを利用した「ドナー別・移植細胞ソース別による移植成績」の解析をワーキンググループ18として開始した。現在まで、11研究課題が申請され、8課題が許可され、2課題において解析が終了した。わが国における移植ソース決定のアルゴリズム作成の基盤データとしてだけでなく、臨床現場での年齢別、性別、体重別の情報のなかで、どのソースを選ぶかという疑問解決の一助となる、必要な研究である。また若手を中心とした人材育成、データベースの改善にも、貢献されることが求められる。

A. 研究目的

本ワーキンググループ18ではドナー別・移植細胞ソース別による移植成績別の解析を後方視的に行うことにより、非血縁者間末梢血幹細胞も加わり複雑となった、ソース選択のアルゴリズム作成の資料とする。さらに、ドナー（ソース）の年齢、体重、性別、疾患別にみた移植成績の解析を行い、日常臨床の疑問に答えるだけでなく、わが国の医療行政にも関わる重要な情報をもたらすと考えられる。また臨床の第一線で仕事をされている若手の先生から、日常でのソース選択に困ることなどを提案いただき、研究にしていくことも目的の一つである。

B. 研究方法

現在まで、以下の11研究課題が申請され、8研究課題が承認され、研究が開始されている。いずれの研究も「疫学研究における倫理指針」に従い、申請者施設あるいはワ

ーキンググループ責任者施設での、倫理委員会の承認を得ている。

研究課題名	PI氏名
1. 非血縁骨髄移植と非血縁臍帯血移植の比較研究（若年成人）	寺倉精太郎
2. 年齢、体重、性別、疾患別にみたドナー別・ソース別の造血細胞移植実施状況と成績比較	加藤俊一
3. 血縁者間末梢血幹細胞移植における凍結の意義（保留中）	小林 武
4. 非血縁者間移植の至適ドナーの検討を目的とした国際共同研究	鎌塚八千代
5. 移植細胞ソース別の免疫抑制剤投与の実態の解析（保留中）	塚田 信弘
6. 急性白血病、慢性白血病急性転化および骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植における移	田中 正嗣

植ソースの影響および化学療法との比較	
7. 小児領域におけるドナー別(血縁・非血縁)・移植細胞ソース別(骨髄・臍帯血)による移植成績	渡邊 修大
8. 非血縁者間臍帯血移植とGVH 方向 1 抗原以内不適合血縁者間移植の移植成績の比較	諫田 淳也
9. ABO 血液型不適合が同種移植成績に与える影響-移植細胞ソースによる違い	木村 文彦
10. 重症再生不良性貧血に対する血縁者間造血細胞移植成績の国際比較	木村 文彦
11. 非血縁者間骨髄移植におけるドナー年齢と移植成績およびその結果に基づいた臍帯血移植との比較(評価中)	瀬尾 幸子

C. 研究結果

現在まで 2 研究が解析を終了し、執筆作業に入っている。申請者は、現在中堅で活躍されている先生が中心となっている。

D. 考察

最近まで本邦におけるドナー・移植ソース別の解析を行う場合、例えば血縁者間造血細胞移植と非血縁者間骨髄移植の比較を行う場合、日本造血細胞移植学会と日本骨髄バンクのデータベースへ別々に申請する必要があり、その項目に違いあり、解析に労した。最近骨髄造血幹細胞移植登録の一元化により、すべてのドナー・移植ソース別のデータベースが一つになり、これらの問題が解決された。平成 22 年度には非血縁者間末梢血幹細胞が新たにわが国の移植ソ

ースに加わり、自家造血幹細胞、血縁骨髄、血縁末梢血幹細胞、非血縁者骨髄、非血縁者末梢血幹細胞、臍帯血の 6 つの中から患者の状況により選択することになった。どのソースを選ぶかは、個々の後方視的解析のデータの比較と各施設の経験に頼ることが多く、科学的なアルゴリズムは完成していない。ドナー・移植ソース別の移植成績の比較は、前方視的な無作為ランダム化試験により、明らかになる。しかし、造血幹細胞移植ソースの比較においては、ドナー、患者側双方のランダム化が必要なため、わが国での実施は過去の歴史を見ても難しい。わが国において現実可能な比較は、genetic randomization, chance randomization のように、ある時期と優先順位を決めて、利用可能なソースによる移植成績の比較を行うことにより、主治医の選択バイアスを減ずることである。また質の高い第 II 相試験を複数行い、その結果をメタアナリシスで解析する方法がある。次に質の高い臨床研究として、前方視的観察研究といわれるもので、あらかじめ観察項目を決めておき、登録患者のみでそれを評価する方法である。この方法は、患者間で同じ方法を用いて移植をすることにより、質の高い結果を出せる。最後に、現在ワーキンググループで行っている、後方視的観察研究となる。

本ワーキンググループの申請内容は、日常臨床における疑問点に対する回答を得るために申請されたものとして、「3. 血縁者間末梢血幹細胞移植における凍結の意義(保留中)」「8. 非血縁者間臍帯血移植とGVH 方向 1 抗原以内不適合血縁者間移植の移植成績の比較」がある。3. 血縁者間末梢血幹細胞移植において、凍結をしている

施設が多い。これは本邦だけの特徴である。凍結が移植成績にどのような影響を与えるか、不明であり、現在二次調査が必要であると保留になっているが、至急明らかにすることが現場から求められている。

8. は解析が終わり、B 座不適合血縁より臍帯血を選ぶことを示唆するなど、今後の臨床に役立つデータが生み出された。臍帯血と非血縁骨髄を比較する研究は小児、成人、高齢者に分けて研究されており（研究 1. 6. 7.）わが国における移植ソース決定のアルゴリズム作成の基盤データとなる。申請 7 においては、骨髄・末梢血・さい帯血による移植成績が同様の成績が示唆されている。研究 2. 1 1 はドナーの年齢別、性別による移植成績の違いを明らかにすることであり、今後のドナー選択に重要な情報をもたらすとともに、ドナーリクルート方法など行政にも影響を及ぼす大事な研究である。最後に、本研究は最終的に国民に還元することが求められており、優秀な医師がより科学的なデータを速やかに出すことに貢献している。同時に、卒後 10 年以内の若手が、力を伸ばせるように、各研究にコミットすることも展望の一つである。

E. 結論

ドナー別・移植細胞ソース別による移植成績の解析は、移植ソース選択の決断において、科学的なデータを提供するため、解析を急ぐ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 2011; 6(10): e26229.
- ② Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(11): 1455-63.
- ③ Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 2011; 6(8): e23827.
- ④ Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K,

- Akatsuka Y. Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8 cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 2011; 102(7): 1281-6.
- ⑤ Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, Miyamura K. Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011.
- ⑥ Inamoto Y, Miyamura K, Okamoto S, Akiyama H, Iida H, Eto T, Morishima Y, Kawa K, Kikuchi A, Nagatoshi Y, Tanaka J, Ashida T, Hirokawa M, Tsuchida M, Mori S. Disease stage stratified effects of cell dose in unrelated BMT for hematological malignancies: a report from Japan Marrow Donor Program. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(9): 1192-202.
- ⑦ Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2011.
- ⑧ Kroger N, Miyamura K, Bishop MR. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(1 Suppl): S94-100.
- ⑨ Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117(8): 2366-72.
- ⑩ Murase M, Nishida T, Onizuka M, Inamoto Y, Sugimoto K, Imahashi N, Murata M, Miyamura K, Kodera Y, Inoko H, Naoe T. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(11): 1444-9.
- ⑪ Nishiwaki S, Inamoto Y, Imamura M,

- Tsurumi H, Hatanaka K, Kawa K, Suzuki R, Miyamura K. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Blood* 2011; 117(13): 3698-9.
- ⑫ Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011.
- ⑬ Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117(8): 2358-65.
- ⑭ Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(2): 238-43.
- ⑮ Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1865-71.
2. 学会発表
- ① CXCL10 and IL12B SNPs on transplant outcomes after HLA-matched unrelated BMT Katsuya Nakata, J. Luis Espinoza, Makoto Oniduka, Takakazu Kawase, Hiroshi Sao, Hideki Akiyama, Kouichi Miyamura, Shinichirou Okamoto, Masami Inoue, Shigeki Ohtake, Takahiro Hukuda, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami. 第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ② Rapid decline of BCR-ABL transcripts in CD34+CD38- population during 2nd TKI therapy for CML-CP Yosuke Minami, Akihiro Abe, Miho Minami, Yachiyo Kuwatsuka, Kunio Kitamura, Junji

- Hiraga, Shinichi Mizuno, Kazuhito Yamamoto, Toshiya Yokozawa, Masashi Sawa, Yuichiro Inagaki, Tomohiro Kajiguchi, Kazutaka Ozeki, Keisuke Watanabe, Koichi Miyamura, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ③ 移植患者生涯手帳作成の試み 宮村 耕一、後藤 辰徳、小野寺 晃一、横畠 絵美、小山 大輔、渡邊 慶介、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、松本 公一、加藤 剛二、熱田 由子、河野 彰夫、村田 誠 第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ④ Fludarabine+melfalan compared to cyclophosphamide+TBI as a conditioning regimen in allogeneic HSCT Tatsunori Goto, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ⑤ Histopathological analysis of chronic kidney disease post allo SCT Emi Yokohata, Tatsuhito Watanabe, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Shizunori Ichida, Masafumi Ito, Koichi Miyamura.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ⑥ Donor lymphocyte infusions for the treatment of relapsed ALL after HSCT Koichi Onodera Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura, Hiroyasu Ozawa, Takashi Yoshida, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ⑦ UR-BMT after conditioning of Flu 180mg/m²+ivBU8mg/kg+TBI2Gy for the patients with myelofibrosis Daisuke Koyama, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ⑧ Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM: C-SHOT04011 Tomohiro Kinoshita, Isamu Sugiura, Hirofumi Taji, Masafumi Sawa Kunio Kitamura, Hirokazu Nagai, Shinsuke Iida, Hiroshi Kosugi, Koichi Miyamura, Hidetsugu Mihara, Hiroshi Sao, Masanobu Kasai, Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Kazuyuki Shimizu, Yoshihisa Morishita.第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8
- ⑨ 放射線被爆がもたらす病態と造血幹細胞移植の役割 ー過去、現状、今後ー 宮村 耕一第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑩ 急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植 今橋 伸彦、鈴木 律朗、福田 隆浩、垣花 和彦、金森 平和、衛藤 徹也、森 毅彦、小林 直樹、岩戸 康治、佐倉 徹、池亀 和博、黒川 峰夫、近藤 忠一、飯田 浩充、坂巻 壽、田中 淳司、河 敬世、森島 泰雄、熱田 由子、宮村 耕一 第34回 日本造血細胞移

植学会総会 大阪 2012.2

- ⑪ 当院における腸管型移植関連微小血管障害についての検討 小山 大輔、鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、山口 丈夫、伊藤 雅文、宮村 耕一 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑫ パルミチン酸デキサメタゾン、マクロファージの増加した難治性GVHDを改善するマクロファージを標的とした治療の試み 西脇 聡史、中山 亭之、村田 誠、西田 徹也、斉藤 繁紀、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一、伊藤 雅文、豊國 伸哉、永尾 圭介、直江 知樹 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑬ 当院における骨髄バンクドナーからの骨髄採取の検討 鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑭ 臍帯血移植後のHHV-6再活性化が臨床経過に及ぼす影響 横畠 絵美、久保田 直実、鴨下 園子、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、伊藤 雅文、吉川 哲史、宮村 耕一 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑮ 当院における高齢者同種造血幹細胞移植の検討 久保田 直実、後藤 辰徳、鴨下 園子、横畠 絵美、小山 大輔、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：Graft-versus-host disease 研究のための研究データベース構築と解析

研究分担者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

研究要旨

本研究では、TRUMP データベースの中でも特に移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）に関する項目に着目しながら、全国で用いられている GVHD 予防法や、発症した GVHD の特徴、GVHD 発症の危険因子、あるいは GVHD により影響を受けるその他の移植後合併症や原疾患の再発など、さまざまな因子について解析し、明らかにする。今年度は、「患者・ドナー間の性不一致が移植成績に与える影響」、「Grade II 以上の急性 GVHD に対する治療成績」、「同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎の症例対照研究」について予備解析を行い、その結果を報告した。

A. 研究目的

日本造血細胞移植学会では移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いた移植データの一元化電子登録が行われている。ここには日本小児血液学会、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークに登録されたデータも統合されており、その結果現在の TRUMP データベースには5万件を超える移植データが納められている。

本分担研究の目的は、この TRUMP データベースの中でも特に移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）に関する項目に着目しながら、まず統計解析に用いることができるデータベース構造を作成し、次にそのデータベースを用いて、全国で用いられている GVHD 予防法や、発症した GVHD の特徴、GVHD 発症の危険因子、あるいは GVHD により影響を受けるその他の移植後合併症や原疾患の再発など、

さまざまな因子について解析し、明らかにすることである。

B. 研究方法

統計解析ソフト STATA を入手し、その操作法を習得する。当研究班共通の変数作成スクリプト、解析スクリプトを利用しながら、解析を実施する。

本研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に則って遂行する。

C. 研究結果

統計解析ソフト STATA を入手し、その操作法の習得を開始した。また、具体的な解析テーマとして、1) 本邦で実施された造血幹細胞移植における GVHD 予防法と実際に発症した急性および慢性 GVHD の実態、2) GVHD 予防として、シクロスポ

リン、タクロリムス、抗リンパ球グロブリン、メソトレキセート等の使用の有無、投与量、投与時血中濃度が、GVHD、その他の移植予後に与える影響、3) 疾患別、年齢別、移植前治療別、移植細胞源別等に分けて、GVHD 発症リスク因子を明らかにする研究、4) GVHD の発症が再発に与える影響、などテーマを立案した。

それらの中で、「患者・ドナー間の性不一致が移植成績に与える影響」、「Grade II 以上の急性 GVHD に対する治療成績」、「同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎の症例対照研究」について予備解析を行い、その結果を報告した（学会発表 1、2、3）。

D. 考察

TRUMP データを用いて、GVHD 予防法や、発症した GVHD の特徴、GVHD 発症の危険因子、あるいは GVHD により影響を受けるその他の移植後合併症や原疾患の再発など、さまざまな因子について解析し、明らかにすることは、我が国における同種造血幹細胞移植の成績向上に寄与するものと考えられる。

E. 結論

TRUMP データベースに基づく研究用データベースの構築と解析を引き続き遂行する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Waki F, Murata M, et al. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a

nationwide survey of 80 adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011; 17(6): 841-851.

- ② Terakura S, Murata M, et al. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1865-1871.
- ③ Katsumi A, Murata M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. *J Clin Exp Hematop*. 2011; 51(1): 63-65.

2. 学会発表

- ① Oshima K, Murata M, et al. The effect of sex mismatch on outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2012 BMT Tandem Meetings, in San Diego, California. February 2012.
- ② 村田 誠、他. Grade II 以上の急性 GVHD の対する治療成績：TRUMP データを用いた解析. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 於：大阪.
- ③ 仲宗根秀樹、村田 誠、他. TRUMP データに基づく同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎の症例対照研究.

第 34 回日本造血細胞移植学会総会
2012 年 2 月 於：大阪.

H. 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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題 晩期合併症と quality of life 研究のための
研究データベース構築と解析

研究分担者 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
研究協力者 大島 久美 聖路加国際病院血液腫瘍科
黒澤 彩子 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

研究要旨

造血幹細胞移植件数の増加と移植成績の向上により、長期生存患者の数が増加している。これにより疾患が治癒したかどうか、あるいは生存しているかどうかのみではなく、患者が生活の質（quality of life, QOL）に障害があるような合併症なく社会生活を送れているかどうか、ということを含めて移植医療の評価を行う必要が出てきた。本研究では、造血幹細胞移植後長期生存患者における晩期合併症および QOL の研究を、日本造血細胞移植学会が中心となり実施している造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いた全国調査データベースを用いた解析、あるいは横断的・前向き観察研究を含めた研究計画を、日本造血細胞移植学会の晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動を中心に行うことをその目的とした。TRUMP データベースには、晩期合併症に関する項目が極めて少なく、発症日付などの時間情報もない。造血幹細胞移植後性腺・性機能障害に関する調査項目の TRUMP への追加を実施し、現 TRUMP 項目を用いた後方視的観察研究の研究計画を固定し、解析を開始した。また、造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を横断的に調査する研究を計画し、来年度の調査実行にむけ準備を行っている。

A. 研究目的

本邦では近年年間約 4,500 件の造血幹細胞移植（約 1,500 件の自家移植、約 3,000 件の同種移植）が行われている。このうち、約 50% が長期生存者と想定すると、現在約 25,000 人の造血幹細胞移植後長期生存患者が存在し、年々増加している。造血幹細胞移植は、1970 年代から本邦でも開始され、その目的は主に血液悪性疾患の根治である。移植件数の増加と、移植成績の向上により、先に述べた通り長期生存患者の数が増加している。これにより、疾患が治癒したかどうか、あるいは生存しているかどうか、のみではなく、患者が生活の質（quality of life, QOL）に障害があるような合併症なく、社会生活を送れているかどうか、ということを含めて移植医療の評価を行う必要が出てきた。本研究では、造血

幹細胞移植後長期生存患者における晩期合併症および QOL の研究を、日本造血細胞移植学会が中心となり実施している造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いた全国調査データベースを用いた解析、あるいは横断的・前向き観察研究を含めた研究計画を、日本造血細胞移植学会の晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動を中心に行うことをその目的とした。

B. 研究方法

B-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

現 TRUMP データベースでは、晩期合併症に関する項目が極めて少なく、発症日などの時間情報もない。我々は、登録施設の負担も考慮し、移植後の性腺機能障害、移植後の月経

回復日付、ホルモン補充療法の有無と開始日、性機能障害に関する項目の追加依頼を行い、追加された。また、TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究としては、以下の研究を遂行中である。死因情報の入力情報が自由記載欄への記入を含め煩雑であるため、約 10 名による死因情報確認作業を実施した。

●小児長期生存例の成長障害および内分泌障害

●造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析

●同種造血幹細胞移植後長期生存者における心疾患および血管イベントによる死亡の解析

B-2. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を横断的に調査する研究を計画した。

C. 研究結果

C-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

造血幹細胞移植後性腺・性機能障害に関する調査項目の TRUMP への追加が実施された。後方視的観察研究はほぼ研究計画が固定し、解析を行っている。

C-2. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

以下の概要での横断的観察研究計画書を作成した。

【研究目的】

本邦で HSCT を受けた移植後長期生存成人と小児患者の QOL に関する横断的調査を実施し、関連する要因を明らかにすることで、移植後患者の QOL の向上を目的とする。特に関連する要因として、移植後患者の QOL と、移植幹細胞ソース・ドナーや移植前処置、あるいは移植後年数や移植後の合併症が移植後生存者の QOL に与える影響を明らかにする。また、復学・社会復帰状況と QOL との関係の検討も行う。

【対象】

参加希望施設において、1995 年-2009 年に

造血器疾患のために、同種造血細胞移植を受け、その報告が日本造血細胞移植学会 / 骨髄移植推進財団 / 日本さい帯血バンクネットワークになされている患者を対象とする。小児と成人プロトコールは、移植時年齢 20 歳を境とする。調査時点で移植後 2 年以上非再発生存している患者で、文書により同意を得た患者とする。

【研究方法】

患者に対する調査 (SF-36、FACT-BMT、Visual scale、および社会復帰・婚姻状況の調査票) と移植医に対する調査 (調査時点における慢性 GVHD 評価、生存状況) を実施する。対象患者が調査時 16 歳未満の場合は、家族による代理評価を行い、QOL 調査は Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales、Visual analogue scale) を用いる。

【評価項目】

QOL に関する下記の検討を実施する。

- ・ドナー種類・移植種類が移植後 QOL に与える影響
- ・移植前治療強度、移植前全身放射線照射が移植後 QOL に与える影響
- ・移植後年数と QOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況
- ・移植後社会復帰と QOL (慢性 GVHD の影響も含めて)
- ・移植後性腺機能回復と QOL (慢性 GVHD の影響も含めて)
- ・小児と成人の QOL 研究において、同じ QOL 測定尺度を用いて調査をされた調査時 16 歳以上の青年期の対象との比較検討

【予定症例数】

成人：300 例、小児：400 例

D. 考察

晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動は、現在あるデータベースをより本ワーキンググループのテーマに即した研究データベース化に貢献していると考えられる。本テーマのために解析が行える項目が限られているが、後方視的観察研究も順調に遂行されている。また、横断的調査研究も計画され、来年度の調査の実行に向け、準備が進んでいる。

E. 結論

晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動は順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H. Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol.* 2012;84(3):479-486.2012
- ② Araoka H, Fujii T, Izutsu K, Kimura M, Nishida A, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis.* 2012. Prepublished on 2012/01/31 as DOI

10.1111/j.1399-3062.2011

- ③ Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* 2011;92(3):366-371. Prepublished on 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzasa Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takahashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawakura K, Kodera Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	in press		2012
Kanda J., Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K., Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y. and Kanda Y	Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study.	Blood	in press		2012
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito Y, Yamashita M, Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshida F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M	Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol	94	463-71	2011