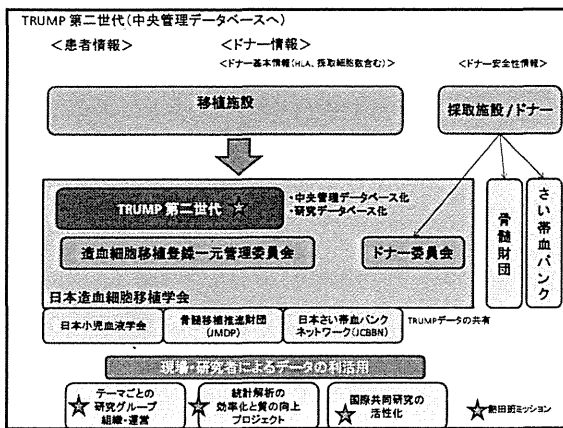
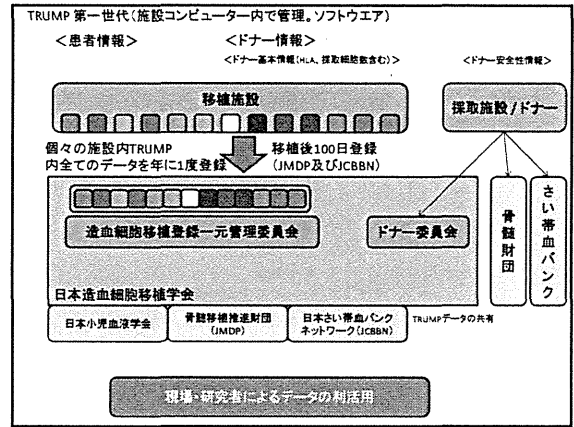


「本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立」
 熱田 暉 (H23-免疫一般-013)
 平成24年度第1回会議

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

熱田 由子

名古屋大学大学院医学系研究科
 造血細胞移植情報管理・生物統計学



第二世代TRUMPの開発

- 第一世代TRUMP運用における課題を克服し、研究データベース構築により適したシステム
- 2011年度: 構造および運用概要(開発スタート)
- 2012年度: 設計と開発 (JSHCTデータセンター 坪井秀樹) 議論プラットフォーム
- 2013年度中: 試験運用開始

坪井秀樹、黒川哲二 (JSHCTデータセンター)、田淵健、神田善伸、鈴木律朗、熱田由子

データベース内情報の質の向上

- HLA
 - 2011年8月 UBMT 森島班再タイピングデータ(森島泰雄)
 - 2012年3月 UCBT 各脐帯血バンクによる確認データ(長村登紀子)
- 細胞数
 - 2012年3月 UCBT 各脐帯血バンクによる確認データ(長村登紀子)

WGデータセットの最後に、上記データを挿入

統計解析の効率化と質の向上プロジェクト

Stata-EZR

- 使用マニュアル
- Stata-EZR共通の変数リスト
- スクリプトファイルダウンロード可能

2012年度
 セミナー開催
 解析サポート

神田善伸、諫田淳也、倉田美穂 (JSHCTデータセンター)、熱田由子

国際共同研究の活性化

- Sib AA BM vs. PB
 - CIBMTRからinvitation, ソース別WG PI木村
- CBTのGVHD日本/米国比較研究
 - ソース別WG/GVHD WG PI織塚
- CIBMTR International Studies Working Committee
 - 2011年から5年間co-chair (Atsuta)
 - 2013年2/13-17, Salt Lake City
 - 2012 12月に新規Study proposalの締め切り
- Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation
 - 国際共同研究(いずれの組織も対等な位置づけでのプラットフォーム)

Activity of Working Groups

- 遂行研究(2012年5月末時点) 116件
- 学会発表のための共著者申請数 64研究
 - JSHCT 2012発表数 24研究
 - JSH 2012のための共著者申請数 20研究
- 2012年度/2013年度目標 論文化推進
- 熱田班/JSHCTデータセンター:会議運営、論文化サポート

二次調査を行う研究

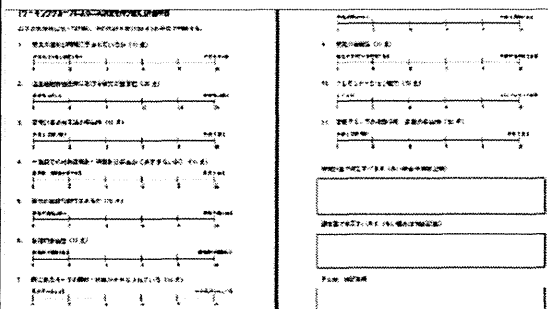
- 当初の希望29研究
- **一元管理委員会の決断**
- 希少疾患などは、研究者主体の調査でも可とする。
- 施設の負担を踏まえ、その他はJSHCTデータセンターを介した調査。
- 施設の負担を踏まえ、2012年度2研究からスタート

- JSHCT総会時(2011年2月23日20時から)JSHCT会員に公開のプレゼンテーションと審査
- プレゼンテーション希望 5研究(内2研究は同一調査票)
- 2012年度実施する2研究を選択

一元管理委員会による評価

- 研究の目的が明確に示されているか
- 造血細胞移植医療における研究の重要性
- 研究計画の方法論の妥当性
- 一施設での対象症例数・項目数の妥当さ
- 研究の実現可能性
- 倫理的妥当性
- 既にあるデータの解析・吟味が十分か
- 同じ分野におけるこれまでの研究実績
- 研究の独創性
- プレゼンテーション能力
- 研究グループの役割分担・組織の妥当性

一元管理委員会による評価



二次調査実施決定研究

- 成人ALL WG(責任者:田中淳司)
- Ph+ALLを対象とした造血幹細胞移植における予後因子解析(PI:水田秀一)
- Impact of minimal residual disease at allogeneic stem cell transplantation and post-transplant tyrosine kinase inhibitor on Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. (PI:西脇聡史)
- GVHD以外の合併症 WG(責任者:福田隆浩)
- 同種造血幹細胞移植後の類洞閉鎖症候群の発症割合、リスク因子ならびに治療法に関する研究(PI:薬師神 公和)

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象とした造血幹細胞移植における予後因子解析

成人 ALL ワーキンググループ 水田 秀一 (藤田保健衛生大学 血液内科)

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) は従来予後不良とされていたが、イマチニブメシル酸塩 (以下イマチニブ) の導入により寛解率、造血幹細胞移植への移行率、移植成績が画期的に向上した。我が国の一元化データを用いた研究においてもイマチニブ併用化学療法により移植後再発率が低下することで OS, DFS が改善することが報告されている。また JALSG Ph+ALL202 登録例において第一寛解期で同種移植を施行された 60 例についての解析では再発の予後因子として移植前残存白血病 (MRD) の有無 (PCR 陽性) が再発の予後因子となること、major *BCR-ABL* 陽性例においては移植後 TRM が高率となることで移植後 OS, DFS が minor *BCR-ABL* 陽性例と比較して有意に劣る事が報告されている。これらのことから移植前治療に imatinib を用いる事により移植後の予後が改善、予後因子自体も影響を受ける可能性が示唆される。今後 Ph+ALL の治療戦略を考える上で、OS, DFS のみならず TRM、再発率における予後因子を解析する事は移植片、前処置、移植後 TKI の予防投与などの適応を検討する際に重要であると考えられる。また近年臍帯血移植が同種移植に占める割合が増加しているが Ph+ALL の治療選択を考える上で移植片が治療成績に及ぼす影響を検討する事も重要であると考えられる。本研究においては Ph+ALL 第一寛解期に造血幹細胞移植を施行された症例において、年齢、CD20 発現、初診時 WBC、Ph 以外の付加的染色体異常の有無、移植片、前処置、移植前 TKI の投与の有無、*BCR-ABL* subtype、PS、初診時 LDH 値、移植後 GVHD の有無、移植片、前処置、移植前 MRD などが OS, DFS, TRM, relapse rate に与える影響の解析、移植前 MRD status と TKI の投与及び再発率との検討を行う予定である。移植前後 TKI の投与の有無及び移植後 MRD データ、*BCR-ABL* subtype のデータは二次調査として JHSCT データセンターに依頼して TRUMP を通じて収集する予定である。

JSHCTデータセンター


次世代移植登録システム

～ 第二世代TRUMP(TRUMP2)構想 ～

田淵 健1), 坪井 秀樹2), 黒川 哲二2), 神田 善伸3), 熱田 由子2,4), 鈴木 律朗4)

- 1) 東京都立駒込病院・東京都地域がん登録室
- 2) JSHCTデータセンター
- 3) 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
- 4) 名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学

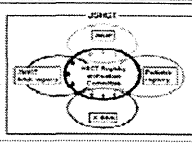
(設計・開発:坪井 秀樹)



Since 2006

TRUMP



(Transplant Registry Unified Management Program)





orchestrating the computerization and unification of hematopoietic stem cell transplantation registries
→ manage patient information with emphases on convenience to institutes, safety of patient information, and quality of data management

欧米における造血幹細胞移植登録システム

- ▶ ■ 米国
- ▶ 1972 IBMTR, 1987 NMDP
- ▶ 2004 CIBMTR
- ▶ 45カ国, 450施設, 35万移植データ(2011年)
- ▶ FormsNet, AGNIS: WEB-DB(OSS)→Oracle
- ▶ CIBMTR statistical centerに200人以上のスタッフ
- ▶ ■ 欧州
- ▶ 1974 EBMT
- ▶ 欧州関連58カ国, 545施設, 40万移植(35万患者)データ(2011年)
- ▶ ProMISE : WEB入力→MS SQL server

造血幹細胞移植データベースの要件

 <p>各施設 造血幹細胞移植 データベース</p>	 <p>JSHCTデータセンター 造血幹細胞移植 データベース</p>
<p>入力・修正 品質管理 検索・抽出 施設集計</p>	<p>更新管理・品質管理 検索・抽出 全国集計 WG研究用データセット 国際共同研究データセット</p>

易入力性: WEB-based
入力や検索即応性・柔軟な構造・安全性: 最新WEB-DB技術 (NoSQL etc.)
曖昧性の排除: 普遍的・厳密な定義ファイル

より堅牢なシステム
経時的・履歴情報の累積
項目間の関係が明確であること
: 可能ならば熟れたRDBMS

TRUMPを用いた移植登録の現状

<p>まだまだ 足りない 調査項目</p>	<p>増え続ける 施設の負担</p>	<p>研究計画書レベルで ネット接続が 許可されていない</p>
<p>ウイルス対策や セキュリティ更新 が手動</p>	<p>調査項目が多いのに ひとりで入力</p>	<p>コンピューターの故障 データの紛失・破損 (USB紛失)</p>
<p>小さな文字</p>	<p>症例を探るのが大変</p>	<p>カルテだけでは すぐに分らない 調査内容</p>
		<p>項目の利用目的 が不明</p>

TRUMP2

～ ネットワーク対応次世代一元管理システム ～

【コンセプト】
施設の負担を減らし
より高度なデータベース
を確立する

TRUMP2の特長

オンライン Or オフライン

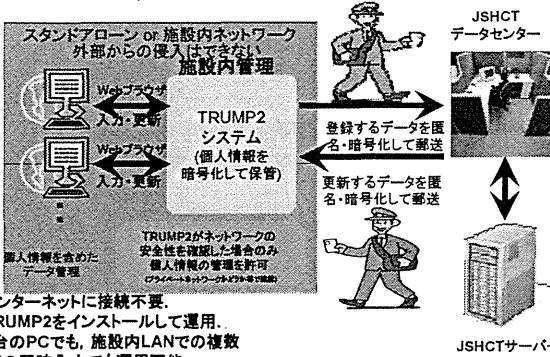
- ▶ インターネットでのオンライン登録に完全対応
- ▶ 従来通りのオフライン版も用意
- ▶ 登録の負担を軽減するための多数の改善
- ▶ WEBブラウザからの入力
- ※ WEBブラウザはインターネットのホームページをみるためだけにあるものではない!
- ▶ セキュリティと利便性の両立



3通りの運用パターン

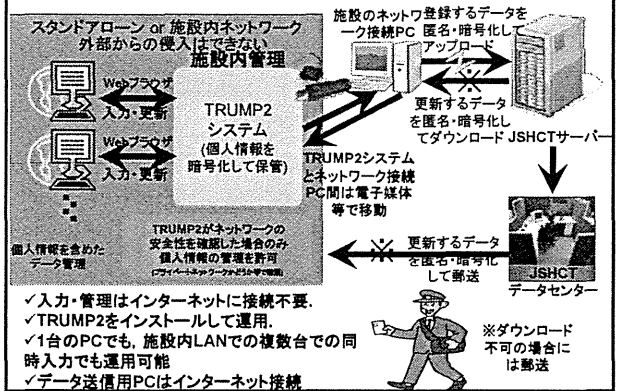
1. オフライン(ネットワーク非接続)運用: 入力作業はネットワーク非接続(個人情報管理) + 匿名暗号化データ授受は郵送【現行のTRUMP方式】
2. データ送信(ないし送受信)時ネットワーク接続運用: 入力作業はネットワーク非接続(個人情報管理) + 匿名暗号化データアップロード(送信)はネットワーク経由 + 匿名暗号化データダウンロード(受信)はネットワーク経由または郵送(選択可) < 入力用PCとデータ送受信用PCは別にして電子媒体で移動 > 【現行TRUMPでも一部運用】
3. 完全オンライン運用: 入力用PCと匿名暗号化データ送受信用PCは同一で運用し、匿名暗号化データ送受信はネットワーク経由(簡易版としてオンラインWEB入力)

オフライン(ネットワーク非接続)での運用



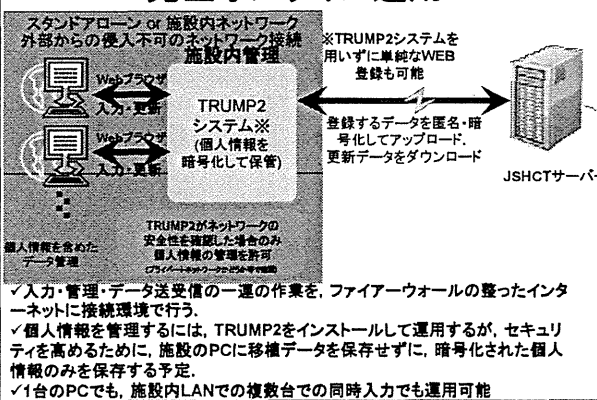
- ✓ インターネットに接続不要。
- ✓ TRUMP2をインストールして運用。
- ✓ 1台のPCでも、施設内LANでの複数台での同時入力でも運用可能

送信または送受信のみネットワーク接続運用



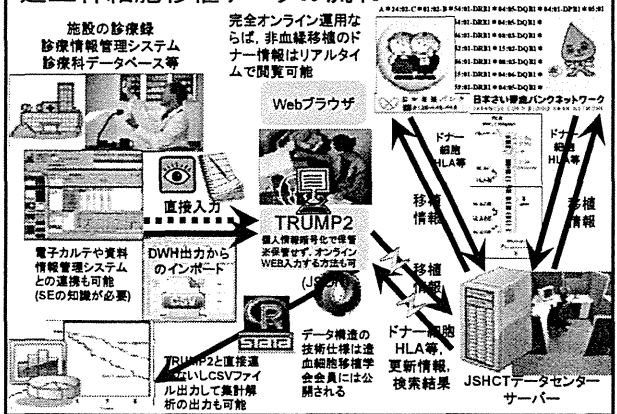
- ✓ 入力・管理はインターネットに接続不要。
 - ✓ TRUMP2をインストールして運用。
 - ✓ 1台のPCでも、施設内LANでの複数台での同時入力でも運用可能
 - ✓ データ送信用PCはインターネット接続
- ※ダウンロード不可の場合には郵送

完全オンライン運用



- ✓ 入力・管理・データ送受信の一連の作業を、ファイアーウォールの整ったインターネットに接続環境で行う。
- ✓ 個人情報を管理するには、TRUMP2をインストールして運用するが、セキュリティを高めるために、施設のPCに移転データを保存せずに、暗号化された個人情報のみを保存する予定。
- ✓ 1台のPCでも、施設内LANでの複数台での同時入力でも運用可能

造血幹細胞移植データの流れ



個人情報保護と造血幹細胞移植データベース

- ▶ 個人同意情報は施設の個人情報保護規定に基づき、適切に管理
- ▶ 造血幹細胞移植データベースが、個人同意情報を持ち得たとしても、各施設の段階までである。患者照合は施設内のみで可能。
- ▶ 施設によって個人情報保護に対する考え方が異なるので、JSHCTデータベースで個人同意情報を保持することは出来ず、他施設の患者と照合を行うことは、現時点では不可能。
- ▶ 他施設での再移植や細胞療法の実施、あるいは長期フォローアップを経時的に同意・追跡できるためには、現状では、移植情報の施設間移送を行う以外不可能である。
- ▶ データセンターが患者同意情報を保持するには、法令整備が不可欠である(造血幹細胞移植法案はその第1歩)。

セキュリティ対策

多重の不正アクセス対策

インターネット接続は任意

施設単位で分割されたデータベース

インターネット通信の暗号化

多数の認証エラーでアカウントをロック

施設外からのアクセス制限

堅牢なシステム

破壊しにくいデータ構造

大量のアクセスが集中しても負荷が低いシステム

複数のバックアップ体制

...その他多数の対策

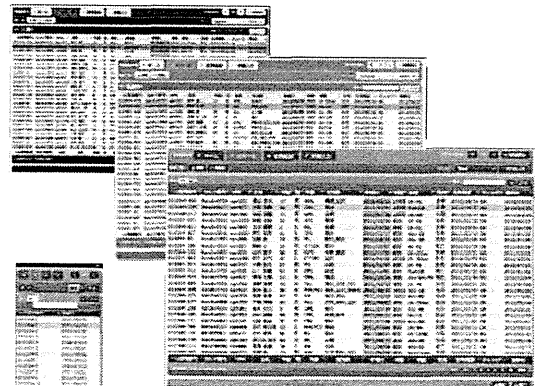
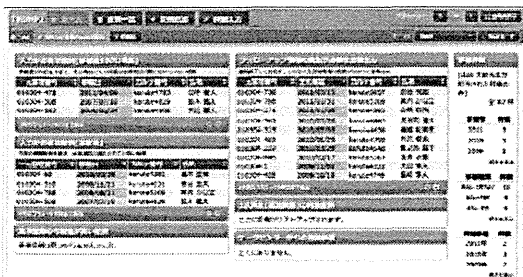
登録の負担軽減

調査期間の定義	追加項目を指定の移植日以降のみ必須にする等の対応がシステムとして簡単に可能
選択肢からの入力	クリックできる領域を拡大 ラジオボタンでのワンクリック入力にも対応
移植後day入力	移植後dayでの直接入力 一覧からの選択にも対応
和暦入力	西暦と和暦を統合 最小限の手順で入力可能
項目検索	調査項目名を入力すると 該当する入力欄に移動
文字サイズ	変更可能
自動レイアウト	小さな携帯端末から大きなワイド画面まで 操作しやすいレイアウトに自動調整

ホーム画面の導入






- ▶ 症例一覧から必要な情報を探すのに苦労する
造血幹細胞移植データベースは他の医療データベースと較べても項目数が多いため、従来の症例一覧では、入力・更新すべき症例を探すのに手間がかかっていた
- ▶ そこで、ホーム画面を開発し、必要な情報を一画面に集約した。
- ▶ 入力・更新すべき症例のみ表示可能
- ▶ ワンクリックで担当症例のみに絞りこむことができる
- ▶ 年別、ソース別、移植件数を常時表示

ホーム画面の導入



動作環境

最新のWebブラウザ

-  Mozilla Firefox
-  Apple Safari (iOS版含む)
-  Google Chrome
-  Microsoft Internet Explorer 9 (8も可)
-  Opera

TRUMP2システムのデータベースを施設で管理する場合

Windows (XP / Vista / 7 (/ 8?)) - PC
 MacはWindowsがインストールされている場合のみ対応。0
 Mac OS Xは現時点では対応しない。
 携帯端末・タブレット端末は、iOS-Safariのみ開発を検討中。

TRUMP2開発の技術的課題の要約

- 入力用コンピュータの制限を緩和する(現行TRUMPではWindows-PCのみ)。
- Webブラウザを入力画面とし、WEBデザイン技術によって、入力担当者がストレスの少ない作業環境を提供する。
- データ構造の変更に柔軟に対応し、かつクラウド環境に適したデータベースシステムを採用する(最新のWEB-DB技術を採用)。
- 入力時のエラーチェックを充実させてかつ待ち時間の少ないリアルタイムシステムを目指す。
- 患者情報を暗号化したTRUMP2データベースを施設PCに置くかどうかを選択することが出来る。また、そのデータベースをオンライン運用とするかオフライン運用とするかも選択できる。
- 完全オンライン運用の場合、リアルタイムでドナー情報を取得できる。
- オンライン運用が可能なセキュリティ対策を行う。
- JSHCTデータセンターのデータベースシステムは、様々な臨床研究に柔軟に対応可能できる体制に充実させる(今後の課題)。
- 技術的には、施設診療情報システムからTRUMP2へのインポートや統計解析ソフトと連動させた集計解析が可能なシステム(技術情報の提供は可能であるが、無保証:つまり施設の責任で行い、JSHCTでは技術的サポートは行わない。)



TRUMP2

2013年度公開予定
 (試験運用開始)

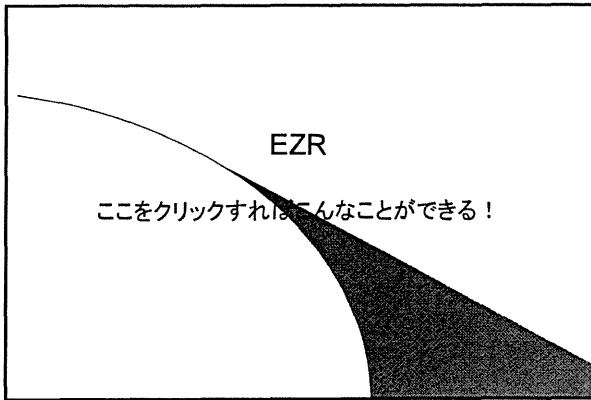


謝辞

- 登録にご協力いただいている全ての医療機関関係者・患者さんの皆様。
- 登録の立場、データ利用の立場から積極的なご提言をしていただいた皆様。
- 開発に協力していただいている皆様。

TRUMP2 仕様

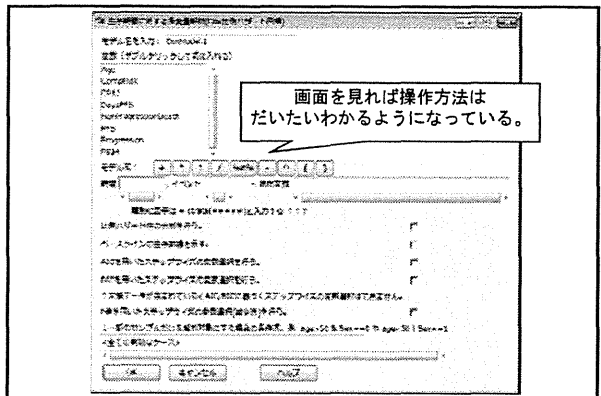
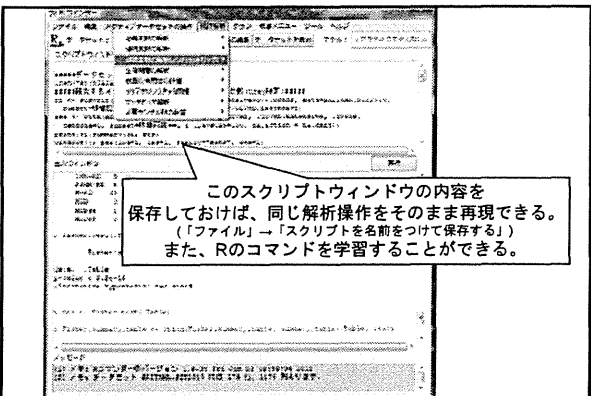
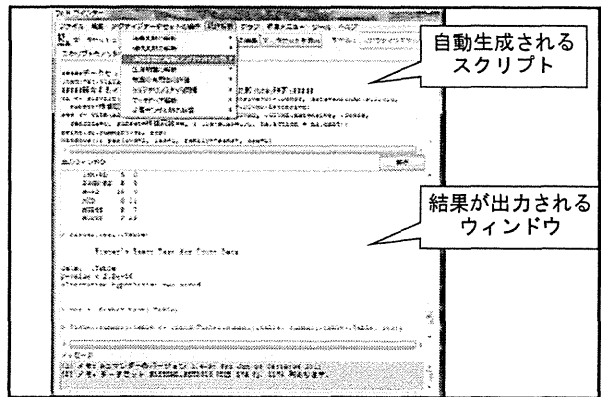
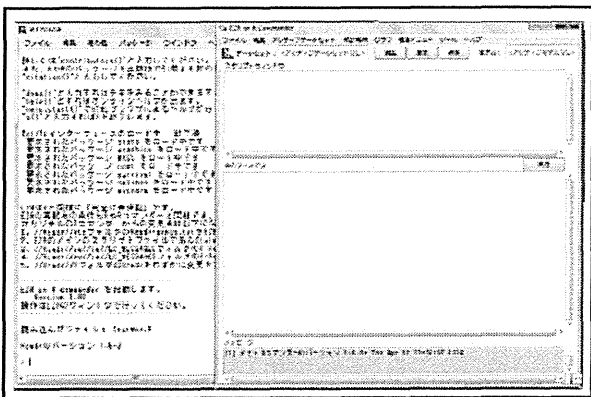
使用技術	HTML5, jQuery, HTTP互換プロトコル等
商用アプリケーションへの依存	無し
オープンソースライブラリの使用	MITライセンス, boostライセンスのライブラリを活用
推奨動作環境	最新のWebブラウザ(Internet Explorer 8を除く) 256MB以上の空きメモリ(Webブラウザ動作時)
データベース	KVS (SQLiteベース)
内部データ構造	JSON
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・オンライン版とオフライン版で大部分のプログラムを共有 ・既存システムとは別次元の高速動作と快適な操作性 ・高速Webサーバーソフトウェアを独自開発 <ul style="list-style-type: none"> ・ 設定不要でセキュリティ対策 ・ シンプルで安定動作 ・ 消費メモリ2MB、マルチコア対応

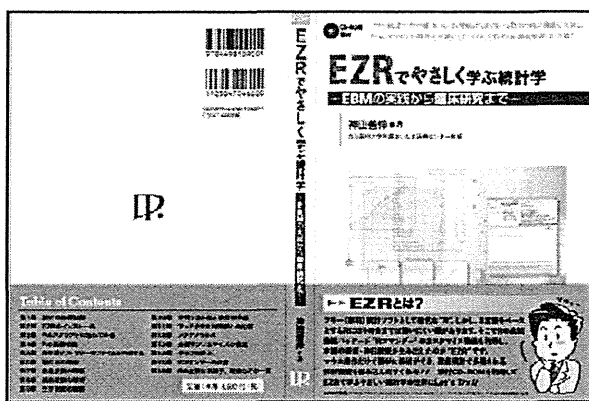
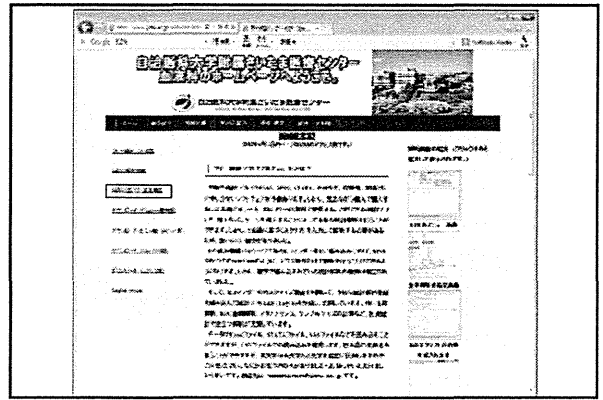


統計ソフト

	マウス操作で簡単に解析	一般統計解析	時間依存性変数	競合リスク	ROC
StatView	★★★★★	○			
JMP	★★★★	○			
SPSS	★★★	○	○		○
R		○	○	○	○
S-PLUS	★★	○	△	○	○
STATA	★★	○	◎ (競合リスクと同時可)	△	○
SAS	★	○	○	△	△

Easy R





検定の実施

2群の生存率の比較 (logrank検定)

「統計解析」→「生存期間の解析」→「生存曲線の記述と群間の比較」

イベント発生までの期間、あるいはイベント発生がなければ最終観測までの観測の長さ。

群間比較に用いる観数を指定。観数の観数を指定して一気に検定を行うことも可能。

個別化に関する観数を指定する。例えばこの例では疾患のリスク別に層別化して男女を比較する。

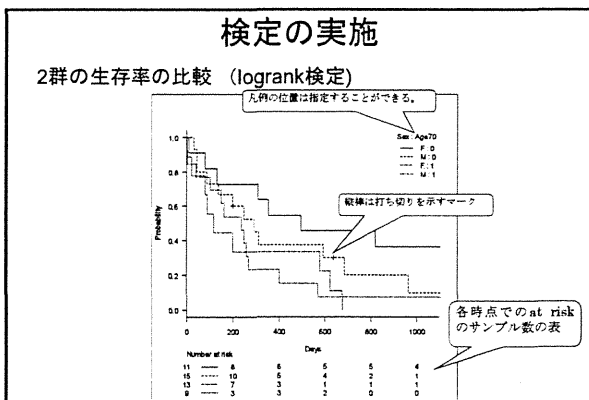
マウスの左クリックで凡例の位置を指定する。

3群以上の比較におけるpost-hoc検定の指定。

グラフの下にlat rankのサンプル数を表示する。

凡例の色と生存率を調整させたいのであれば、ここに5年と入力する。(横軸利用の単位が白であれば5年と入力する。)

凡例、1軸の描画範囲をコマンドで区切って指定することができる。



検定の実施

2群の生存率の比較 (logrank検定)

層を示す表示

各時点での生存率、標準誤差、95%信頼区間

Logrank検定のP値

Logrank検定のP値

各時点でのイベント数、(同時に複数のイベントが生じた場合は2以上の値になり得る。)

指定した時点における生存率と95%信頼区間

生存期間の中央値と95%信頼区間

Days	0	200	400	600	800	1000
Survival	1.000	0.833	0.769	0.769	0.615	0.538
SE		0.033	0.038	0.039	0.040	0.040
95% CI		0.768 0.900	0.692 0.846	0.692 0.846	0.535 0.695	0.458 0.619

比例ハザード回帰

変数をダブルクリックすると下のモデル式に記入される。記入されるコール位置は自動的に右の枠にずれていくので、修正する場合はマウスで削除してから再度ダブルクリックする。数値変数(独立変数)の欄は自動的に関数名が代入される。層別化因子を指定する場合は半角で "strata()" と書き込む必要がある。因子Aと因子Bを交互作用も含めて評価する場合はA*BではなくA*Bと入力する。

比例ハザード性の検定を行う。

各独立変数の値をそれぞれの平均値に固定した場合の生存曲線を描く。

AIC、BICモデルの値でモデルを選択。

P値を指標にした自動的な変数選択。

比例ハザード回帰

左から順に各変数のハザード比(対数)、ハザード比、標準誤差、z値、P値

```

coef:      (Intercept)  1.121234  0.12345  9.0876  0.000000e+00
age10      0.023456  0.00123  19.0876  0.000000e+00
age20      0.012345  0.00067  18.4321  0.000000e+00
age30      0.001234  0.00034  3.6210  0.000345e+00
age40      0.000123  0.00017  0.7210  0.471234e+00
age50      0.000012  0.00008  0.1432  0.887654e+00

```

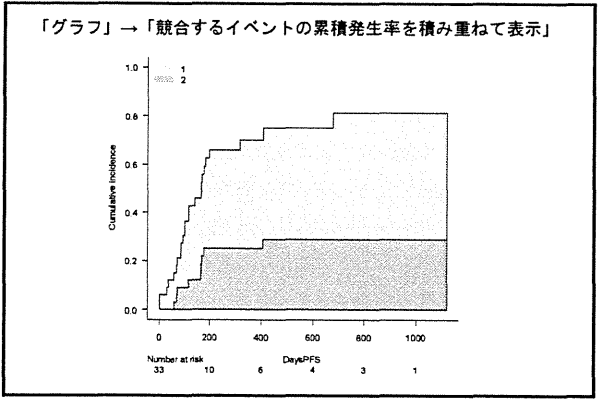
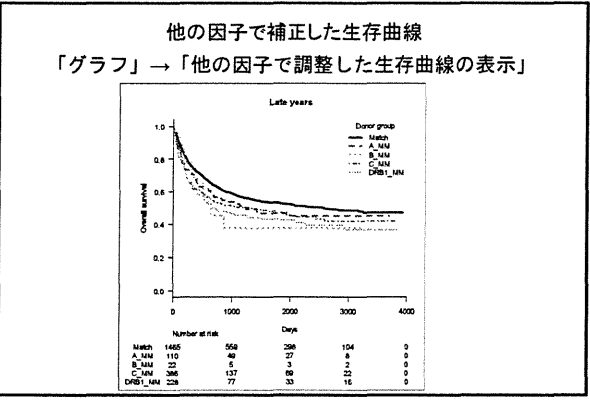
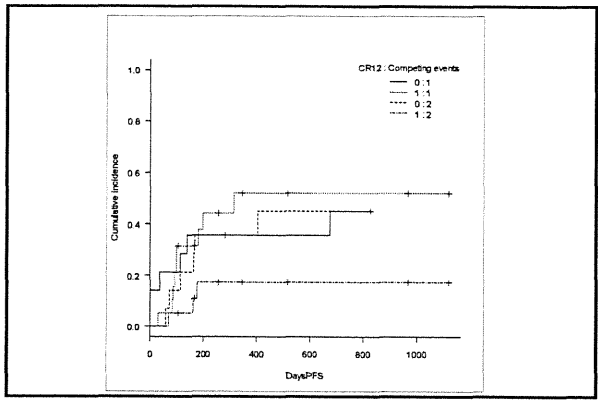
左から順に各変数のハザード比、ハザード比の逆数、95%信頼区間

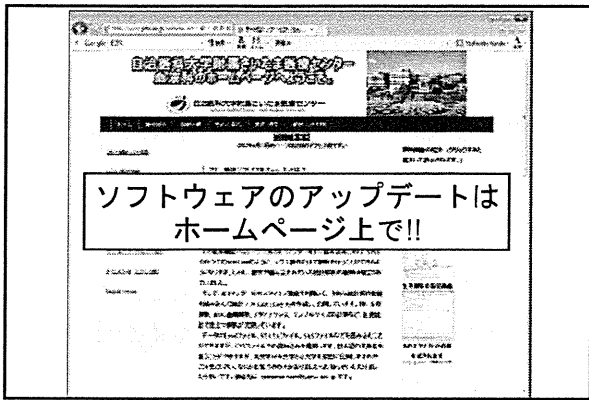
モデル全体の効果の検定。Wald検定はz検定と、Score検定はlogrank検定と同様の検定である。

変数	Wald	Score	LR	P
Age10	19.0876	19.0876	19.0876	0.000000
Age20	18.4321	18.4321	18.4321	0.000000
Age30	3.6210	3.6210	3.6210	0.000345
Age40	0.7210	0.7210	0.7210	0.471234
Age50	0.1432	0.1432	0.1432	0.887654

割合イベントを示す変数を指定する。(イベント無しは0、それぞれのイベントに1,2,...)

特定の1つのイベントの発生率だけを欲しい場合にはそのイベント番号を指定する。





「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」
熱田班(H23-免疫-一般-013)
平成24年度第1回会議

共有スクリプト使用に関する報告と 統計解析セミナーの案内

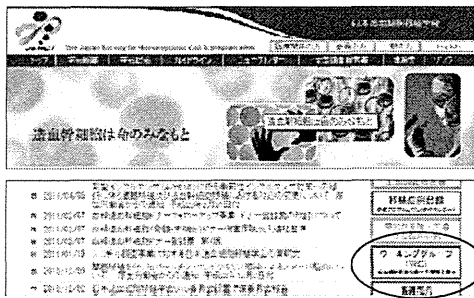
熱田 由子

名古屋大学大学院医学系研究科
造血細胞移植情報管理・生物統計学

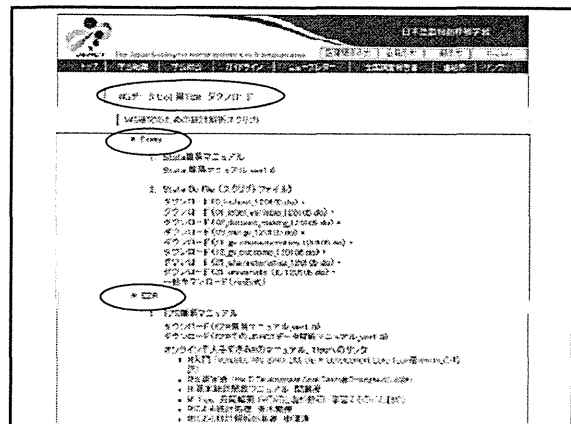
統計解析の効率化と 質の向上プロジェクト

- Stata共同購入
- Stata/EZR tips, JSHCT HPアップロード
 - 使用マニュアル
 - スクリプト
 - Stata/EZR共通の変数表
- FAQ, スクリプト/マニュアルの更新履歴を追加しました。

JSHCTホームページよりダウンロード可能！
「どこからダウンロードしてよいかわからなくて・・・」



造血細胞移植登録一元管理委員会のページへ

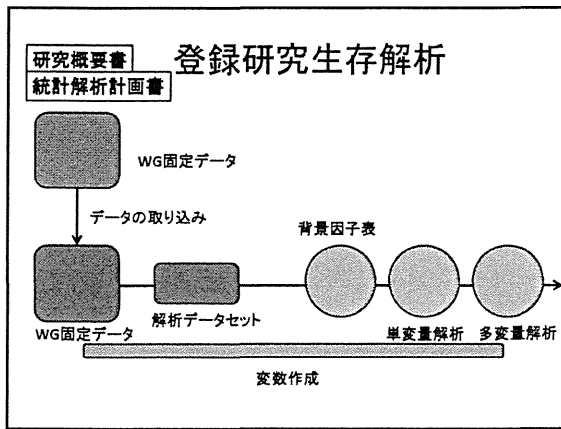


スクリプトにおける強調点

- 変数、変数、変数、・・・
- データ収集のための変数→解析のための変数
- 基本変数の共有
 - 患者・ドナーベースライン情報
 - 疾患情報
 - 前治療、GVHD予防
 - アウトカム

アンケート

- Stata共同購入対象者へのアンケートを実施しました。



TRUMP 統計セミナー

- 日時: 9月2日(日) 10時から18時(予定)
- 場所: 名古屋大学大幸キャンパス
- 参加希望者は以下にご氏名を入力してください
- <http://doodle.com/qvts9pmv29vpsut4>
- 参加者は各自Stataがインストールされたノートパソコンをご持参ください。

声1: 初心者向けのセミナーを!

- TRUMPデータを用いた登録研究を模擬データを用いて一通り実践する。
- データの取り込みからスタート
- 基本的なコマンドの解説と実演

声2: 変数作成は出来てもその後の集計や統計解析が...

- 背景表 (Table 1) の作成
- 単変量解析
 - 生存曲線
 - Cumulative incidence curve
 - 検定の方法
- 多変量解析
 - Cox model
 - Competing risk regression model

解析の過程・結果の管理

ドキュメントライブラリ

120309_OS

名前

- 71_univariate_OS_120307
- 71_univariate_OS_120307
- 71_univariate_OS_standard_120309
- 71_univariate_OS_standard_120309
- OS_Adult_unadjusted
- OS_Adult_unadjusted_standard
- OS_Children_unadjusted
- OS_Children_unadjusted_notext
- OS_Children_unadjusted_notextx8
- OS_Children_unadjusted_standard
- OS_Children_unadjusted_standardx8
- TRUMP2010_2_UCB_111213

グループごとの症例数
時間ごとの生存率
検定結果

生存曲線グラフファイル

豪華キャストセミナーです

- 松尾 恵太郎先生
- 諫田 淳也先生
- 鈴木 律朗先生
- 講師ご担当のご快諾いただきました。

要旨：臍帯血移植成績を TRUMP に入力し、造血細胞移植学会データセンター経由で日本さい帯血バンクネットワークおよび各臍帯血バンクへ移植データを転送する一元化システムが立ち上がって2年目になる。

現在、一元化データ登録システムにおいて、幾つかの問題点が提起された。臍帯血移植データの品質向上と移植施設の利便性の改善を目的として、移植データの回収の問題点とデータの質について検討し、データ品質の改善に向けた取り組みを行っている。

現状の問題点：①TRUMP を用いた移植データの提出率が悪い。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（202/6833 ユニット）ユニットが多く、且つ昨年度データ内容の修正依頼をしたにもかかわらず、修正・補足されていない。昨年から今年にかけて臍帯血バンクはデータの補足修正という全く同じ作業を繰り返している。また臍帯血 ID がいないためにデータの補充、クリーニングができず、これらは移植データの品質向上の妨げになっている。特に移植医療に重要な HLA のデータ欠損は部分欠損を含めると 2,406 件に上る。有核細胞数(NC)、GM および CD34+細胞のはずれ値と思われるデータを見分ける必要がある（図2）。

対策および効果：①に関して、日本さい帯血バンクネットワークでは施設登録の条件として100日報告の義務化について更なる呼びかけを行っており、これに関しては成果を上げつつある。

②について、昨年より本登録データをもとに日本さい帯血バンクネットワークデータ事務より、移植施設毎に欠損や不具合データをまとめて補足および修正を依頼している。一部の施設では修正されているが、未だ修正前のまま再度本登録提出している施設が多く、未だ成果は上がっていない。 これらを鑑み、日本さい帯血バンクネットワークでは今年度のweb更新に伴い、臍帯血バンク側のホームページより HLA データを CSV 形式でダウンロードできる仕様に変更した。これにより、移植施設が自施設の臍帯血 HLA データの閲覧が可能となり、入力の補助となると考えている。

臍帯血移植においては、特に生着に関するデータが非常に重要であり、また臍帯血バンクにとってもその解析は品質管理の評価に直結する。今後は上記の問題点を克服すべく、移植施設に対し、引き続き臍帯血 ID の認識を促すとともに、誤入力・欠損データの補充・クリーニングを実施し、データの質を高め、より正しい解析データを提供していきたい。

図1.臍帯血移植データ回収の流れと問題点

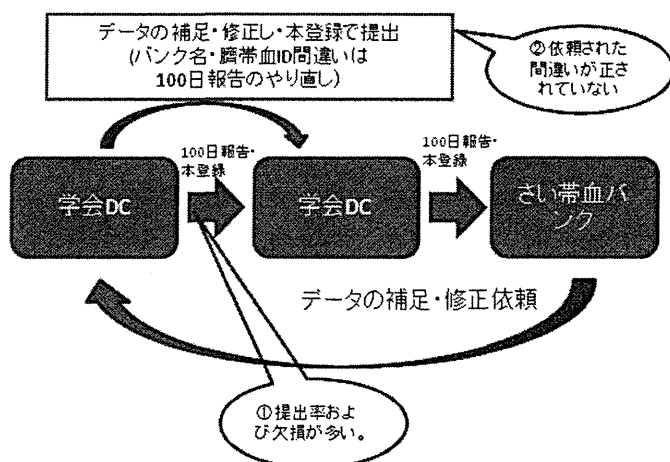
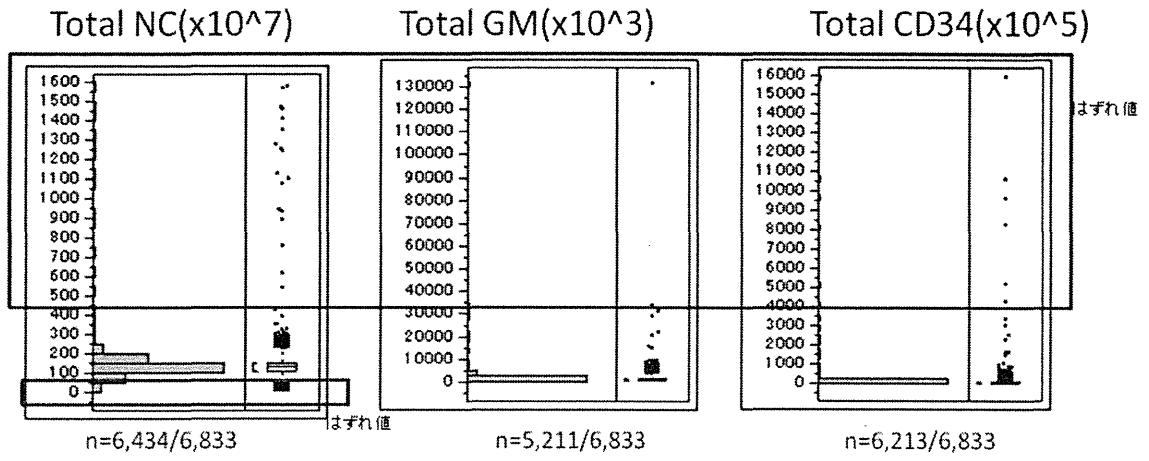


図2 移植に必要な臍帯血細胞データの分布(欠損とはずれ値)



本邦における 同種造血幹細胞移植後長期生存成人患者の QUALITY OF LIFEに関する調査研究 -横断的観察研究-

造血細胞移植班会議 熱田班
2012年7月7日
大島久美、黒澤彩子、熱田由子、谷口修一

研究計画の目標

1. 可能な限り、多くの施設、多くの患者に協力していただけるように。
2. 可能な限り、移植施設、移植医の負担が少ないように。
3. 可能な限り、患者に精神的・肉体的負担がかからないように。



造血細胞移植学会初の前向き臨床研究として、
成功させたい！

目的

本邦で同種HSCTを受けた移植後長期生存成人患者の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、社会復帰状況とQOLとの関係の検討も行う。

なお、本研究では長期生存者でかつ外来受診者が対象となるため、本研究参加症例と不同意または同意説明ができなかった症例との背景因子などの比較検討も行う。比較検討においては、疫学研究である日本造血細胞移植学会の全国調査登録情報(TRUMPデータ)を用いるが、全国調査登録時において移植登録調査研究への同意が不同意である対象は除外する。

対象

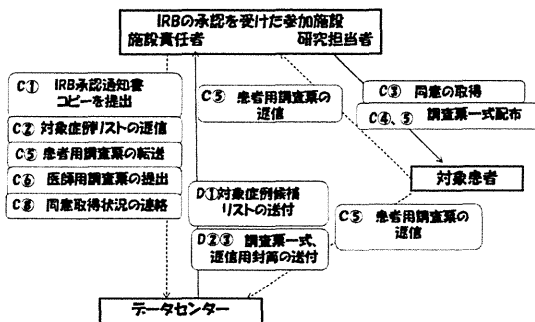
参加希望施設において、1995年-2009年に造血器疾患のために、同種造血細胞移植を受け、その報告が日本造血細胞移植学会 / 骨髄移植推進財団 / 日本さい帯血バンクネットワークになされている患者を対象とする。

<選択基準>

1. 移植時年齢20歳以上。
2. 調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者。複数回移植が行われている患者では、最終移植より2年以上非再発生存とする。移植回数は問わない。
3. 文書により同意を得た患者。
4. 日本語で記載された質問紙を読むことができる患者。
5. 除外基準に抵触しない。

調査方法(1)

「患者が記載する調査」と「移植医が記載する調査」を並行して行う。



調査方法(2)

<患者が記載する調査>

- ① 対象患者が参加施設の血液内科専門外来を定期受診した際に、研究担当者が直接患者に面接し、研究の趣旨を説明し、同意を得る。
- ② 患者用調査票には、患者識別番号としてTID、患者登録番号を記載したシールを貼り、間違いないように鑑別する。
- ③ 同意取得が可能であった患者に対して、担当医に調査結果を明らかにする場合には、患者用調査票一式を渡し病院内で回答してもらい提出する。または、施設へ返信する封筒を渡し、自宅にて患者本人が患者用調査票に記載し、回答後に各施設に返送する。この場合、適宜、各施設よりデータセンターへ患者用調査票を郵送する。
- ④ 担当医に調査結果を明らかにしない場合には、自宅にて患者本人が患者用調査票に記載し、患者用調査票は返信用封筒を用いてデータセンターに返送する。

* 患者ごとに、③の方法か④の方法を選択する。

調査項目(1)

＜患者が記載する調査＞

1. QOL調査票(FACT-BMT, SF-36, Visual analogue scale)
2. 社会復帰(復職・復学)
3. 婚姻状況
4. 性腺機能回復状況

調査項目(2)

＜移植医(移植施設担当医)が記載する調査＞

- ① 活動性慢性GVHDの有無。
- ② 活動性慢性GVHD有の場合の重症度(limited/extensive, 移植医による重症度の臨床的評価での各臓器ごとのmild, moderate, severe)。
- ③ 免疫抑制剤の全身投与の有無(シクロスポリン、タクロリムス、副腎皮質ステロイド、その他の有無)有の場合は、種類自由記載とする。
- ④ 移植医が評価する患者の健康状態のVisual Analogue Scale(VAS)。
- ⑤ 最終確認日は、評価日とする。

評価項目(1)

1. SF-36、FACT-BMT、VASを用いて評価した成人同種移植後長期生存患者のQOLを下記のように検討する。包括的な測定尺度として一般的に用いられるSF-36から得られたデータにより、造血幹細胞移植を受けた患者のQOLと同性同年代の国民標準値とを比較する。
2. FACT-BMT:造血幹細胞移植における疾患特異的測定尺度として一般的に用いられるFACT-BMTから得られたデータにより、QOLに関連する様々な要因を検討する。
3. QOLに関する下記の様々な要因の検討に関して検討する。
 - ① ドナー種類・移植種類が移植後QOLに与える影響
 - ② 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
 - ③ 移植後年数とQOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況
 - ④ 移植後社会復帰とQOL(慢性GVHDの影響も含めて)
 - ⑤ 移植後性腺機能回復とQOL(慢性GVHDの影響も含めて)

評価項目(2)

4. 参加施設における対象症例のうち、同意取得と調査票回収が可能であった症例とそうでなかった症例の背景因子を調査し、QOLに影響するような背景因子の違いの有無を検討する。
5. 本研究と同時に施行される小児におけるQOL研究「研究課題名を記載」の対象のうち、本研究と同じ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を実施する。

プロトコルのポイント

1. 研究事務局が調査票などを準備して、移植施設の負担軽減を図る。しかし、対象症例すべての調査票を準備するのは現実的ではないため、症例シールを作成し、それを貼って使用する。
2. 患者背景、移植情報に関してはTRUMPデータを用いる。TRUMPデータの更新などは必要ない。
3. 参加施設における対象症例のうち、同意取得と調査票回収が可能であった症例とそうでなかった症例の背景因子を調査可能とする。
4. 小児におけるQOL研究と比較可能にする。

QOL調査研究へのご協力を
よろしくお願いいたします！

本邦における自科および同種造血幹細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する調査研究

石田也寸志（聖路加国際病院小児科）、井上雅美（大阪府立母子センター血液腫瘍科）、早川晶（神戸大学小児科）、塩原正明（長野こども病院血液腫瘍科）、佐藤篤（宮城県立こども病院血液腫瘍科）、熱田由子（名古屋大学造血細胞移植情報管理）、谷口修一（虎の門病院血液内科）

背景:造血細胞移植（HSCT）後長期生存例の増加を背景に、HSCT 後患者の quality of life（QOL）や晩期合併症の重要性が認識されるようになってきている。移植時に小児であった場合には、成人で見られる晩期合併症に加えて、成長発育の問題・復学・不妊・潜伏期の長い二次がんなどの問題もあり、移植後の QOL の重要性は高い。

目的:本邦における造血細胞移植小児の移植後 QOL に関する横断的調査を実施し、原疾患、移植幹細胞ソース・ドナーや移植前処置、あるいは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、社会復帰状況と QOL との関係の検討も行う。

対象:1) 2000 年～2009 年に血液（悪性）疾患のために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、2) 移植時年齢 20 歳未満、3) 調査時時点で移植後 2 年以上非再発生存している。

方法: I 患者・家族に対する調査 1) 日本造血細胞移植学会全国調査データベースから、本研究参加を表明した施設の調査対象を抽出し、参加施設に対象リストを送付する。2) 参加各施設では、保護者または患者の同意を取得しアンケート票一式を郵送する。3) 返送先はデータセンター（C-SHOT）とする。調査項目は、調査時点の年齢が 16 歳以上の対象は成人と共通とし、16 歳未満の場合には代理評価で保護者に依頼する。項目内容としては、患者 QOL 調査票（FACT-BMT, SF-36, Visual analogue scale、16 歳未満では PedsQL 日本語版（PedsQL-Generic Core, Cancer, Multi-dimension Fatigue modules）、社会復帰（復職・復学）、性腺機能回復状況である。

II 移植医に対する調査 上記患者・保護者調査に同意された対象患者に関して、紙媒体の「医師用調査票」に記入し、データセンター（C-SHOT）に返送する。調査項目としては、調査時点での活動性慢性 GVHD の有無と程度、免疫抑制剤使用の有無、疾患状況・生存状況である。

評価予定のアウトカム: 幹細胞ソースが移植後 QOL に与える影響、自家と同種移植の移植後 QOL の違い、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・性腺機能回復と QOL（慢性 GVHD や前処置の影響も含めて）などである。

予定症例数と研究期間: 自家移植 約 100～150 例、血縁者間移植約 150 例、非血縁者間移植（骨髄約 100 例、臍帯血約 100 例）が見込まれる。

研究主体: 本研究は日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の臨床研究委員会の支援を受け、同晩期合併症/QOL ワーキンググループ主導のもとに、同学会臨床研究委員会の承認を受けて、同学会主導研究の位置づけとして遂行される。そのため結果の公表（論文・学会発表）については、事前に内容および authorship に関して同学会委員会に諮問する。

平成 24 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議

期日： 平成 24 年 7 月 7 日（土）午前 10 時 30 分～午後 5 時

7 月 8 日（日）午前 8 時 30 分～午後 3 時 30 分

会場： 名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

7 月 7 日（土）午後 14 時～15 時 30 分

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

(H23-免疫-一般-009) 研究代表者 神田善伸

1. HLA 不適合移植不適合移植後の HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の日韓共同治験
(自治医大さいたま医療センター 神田善伸) (8 分)
2. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 (臨床第 I/II 相試験)
(兵庫医科大学 池亀和博、小川啓恭) (8 分)
3. 低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器腫瘍に対する HLA 二抗原以上不適合同種造血幹細胞移植 (自治医大さいたま医療センター 賀古真一) (8 分)
4. T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較
(佐賀大学 一戸辰夫、自治医大さいたま医療センター 諫田淳也) (8 分)
5. 再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究の提案 (岡山大学 前田嘉信) (8 分)
6. 同種造血幹細胞移植後の VOD 発症と超音波検査での早期発症予測の検討
(北海道大学 安本篤史、田中淳司) (8 分)
7. 小児血液・腫瘍疾患患者における緊急 HLA ハプロ一致移植の有用性
(名古屋大学 高橋義行) (8 分)
8. 減量サイモグロブリンを用いた HLA 一抗原不適合移植の前方視的試験
(自治医大さいたま医療センター 諫田淳也) (8 分)

HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球輸注療法に関する日韓共同臨床治験

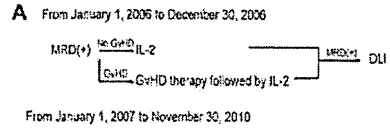
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
神田善伸

1

Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood. 2012;119(14): 3256-3262)

*Chen-Hua Yan,¹ Dai-Hong Liu,¹ Kai-Yan Liu,¹ Lan-Ping Xu,¹ Yan-Rong Lu,¹ Huan Chen,¹ Wei Han,¹ Yu Wang,¹ Ya-Zhen Qin,¹ and Xiao-Jun Huang¹



MRD monitoring and definitions

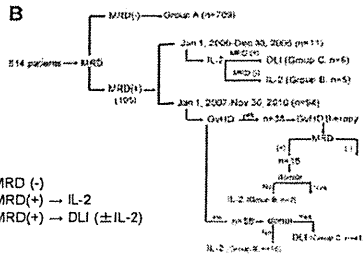
Data were available on LAMPs at diagnosis in 91.8% (747 of 814) of subjects and on WT7 overexpression in 63.1% (513 of 814) of subjects; 91.8% of subjects had at least 1 measurement, 65.1% of subjects had both.

2

Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood. 2012;119(14): 3256-3262)

*Chen-Hua Yan,¹ Dai-Hong Liu,¹ Kai-Yan Liu,¹ Lan-Ping Xu,¹ Yan-Rong Lu,¹ Huan Chen,¹ Wei Han,¹ Yu Wang,¹ Ya-Zhen Qin,¹ and Xiao-Jun Huang¹

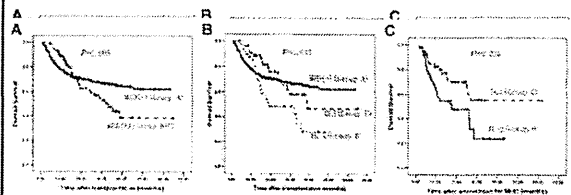


3

Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(Blood. 2012;119(14): 3256-3262)

*Chen-Hua Yan,¹ Dai-Hong Liu,¹ Kai-Yan Liu,¹ Lan-Ping Xu,¹ Yan-Rong Lu,¹ Huan Chen,¹ Wei Han,¹ Yu Wang,¹ Ya-Zhen Qin,¹ and Xiao-Jun Huang¹

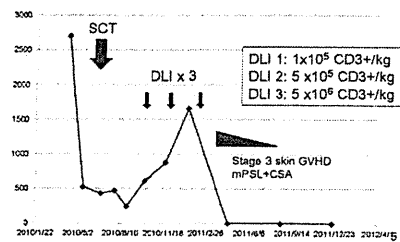


Group A: MRD (-)
Group B: MRD(+) → IL-2
Group C: MRD(+) → DLI (±IL-2)

4

Campath-1Hハプロ移植後のDLI

- 23歳男性、AML(M2)、t(8;21) in CR2
- 2010年5月母親からのHaploidentical SCT
- 2010年9月CSA終了。
- AML-MTG8の経過 (AML1-MTG8上昇時にCD33+CD56+細胞も増加)



DLIの位置づけ

- 血液学的再発に対する効果は限定的だが、MRDの段階で行えば、その後の再発を抑制する効果がある。
 - 特にHLA適合ドナーがない患者に対して、HLA不適合血縁者間移植と臍帯血移植を比較する際に、HLA不適合血縁者間移植の大きなアドバンテージとなりえる。
 - 一方で特にHLA不適合移植後のDLIはGVHDを増悪させるリスクがある。
- ↓
- HSV-TK遺伝子を導入したDLIを計画的に行うことはHLA不適合移植後の合理的な戦略である。

5