

201229025A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熱田 由子

平成 25 (2013) 年 3 月

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研究班 構成員

研究代表者	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・生物統計学寄附講座	講師
研究分担者	坂巻 壽	がん感染症センター都立駒込病院血液内科	院長
	田淵 健	がん感染症センター都立駒込病院小児科	医長
	森島泰雄	愛知県がんセンター研究所疫学・予防部	研究員
	長村登紀子	東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部	講師
	神田善伸	自治医科大学、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	教授・科長
	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院血液内科	部長
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院血液内科	講師
	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	工藤寿子	地方独立行政法人 静岡県立病院機構	静岡県立こども病院 血液腫瘍科
	高見昭良	金沢大学附属病院	血液内科
	加藤剛二	名古屋第一赤十字病院小児医療センター	血液腫瘍科
	田中淳司	北海道大学病院大学院医学研究科	血液内科
	嶋田博之	慶應義塾大学病院	小児科
	大橋一輝	がん感染症センター都立駒込病院	血液内科
	渡邊健一郎	京都大学医学部附属病院	小児科
	宮崎泰司	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆・ヒバクシャ医療部門	血液内科学研究分野
	小林良二	札幌北楡病院	小児科
	鈴宮淳司	島根大学医学部附属病院	血液内科
	小島勢二	名古屋大学医学部附属病院	小児科
	山崎宏人	金沢大学医学部附属病院	血液内科
	宇都宮與	公益財団法人慈愛会今村病院分院	血液内科
	角南一貴	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	血液内科
	井上雅美	大阪府立母子保健総合医療センター	血液・腫瘍科
	矢部普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	
	福田隆浩	国立がん研究センター中央病院	造血幹細胞移植科
	小寺良尚	愛知医科大学造血細胞移植振興寄附講座	
	一戸辰夫	広島大学病院	血液内科
	諫田淳也	自治医科大学附属さいたま医療センター	
	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
	鈴木律朗	名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理・生物統計学寄附講座	
	松尾恵太郎	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	
	木村 文彦	防衛医科大学校	血液内科
	鍬塚八千代	Medical College of Wisconsin	

目 次

I. 総括研究報告書

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	3
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	熱田由子

II. 分担研究報告書

成人領域の造血細胞移植研究データベース登録・追跡システムの構築	13
都立駒込病院 血液内科	坂巻 壽
小児科領域の造血幹細胞移植研究データベース登録・追及システムの構築	15
都立駒込病院 小児科	田淵 健
非血縁者間骨髄・末梢血移植の移植データ管理と組織適合性情報の解析	18
愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	森島泰雄
非血縁者間臍帯血移植の移植データ管理と一元化	23
東京大学医科学研究所 附属病院	長村登紀子
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	28
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
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	30
名古屋第一赤十字病院 血液内科	宮村 耕一
Graft-versus-host disease 研究のための研究データベース構築と解析	37
名古屋大学医学部附属病院 血液内科	村田 誠
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	40
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科	谷口 修一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
-------------------------------	----

IV. 参考文献	53
--------------------	----

ワーキンググループ活動報告書	55
TRUMP 統計セミナー資料集	
・プログラム	99
・セミナー手順資料	100
・JSHCT TRUMP データを用いた登録研究のための Stata 簡易マニュアル	104

• 模擬プロトコール	131
• 変数表	135
• スクリプト集	150
S0: データの取り込み	151
S11: 変数作成練習	153
S12: 変数作成練習 2 とデータセット作成	157
S13: gv_characteriscs (背景変数作成) の解説	163
S14: gv_outcome (アウトカム変数作成) の解説	167
S31: 単変量解析 (全生存)	171
S32: 単変量解析 (cumulative incidence 1)	175
S33: 単変量解析 (cumulative incidence 2)	177
S34: 時間依存性変数を用いた解析方法	179
S41: 多変量解析	181
セミナーアンケート結果	185
統計相談	192
Stata 購入者リスト	193

I . 統括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 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・生物統計学講師

研究要旨

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が 2006 年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。今後はこの移植基本データベースの質の向上と、登録研究の発展が課題である。本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることをその目的とした。現在の基本データベースから研究データベースへ発展させていくために、ワーキンググループ研究の活性化、二次調査研究の体制構築、第二世代 TRUMP の開発、国際共同研究の活性化、QOL 調査などをキーワードとして研究活動を行った。また、登録研究の活性化のためには統計解析の質の向上および効率化が不可欠であり、基本解析変数を作成できる共有スクリプトの開発を行い、教育セミナーを開催した。

A. 研究目的

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が 2006 年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。2011 年度末には、この一元化データベース内造血幹細胞移植情報は 6 万件に達した。これを集計・解析し、移植医療に生かすことのできる情報として発信するためには、データ管理・統計解析の知識が必要のみならず、多大な労力を要する。また、現在の調査項目はいわゆる「基本項目」であり、移植医療の状況把握や大まかな移植成績の検討には足りるが詳細な検討が必要な研究を実施する場合には不十分である。

本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることがその目的である。本研究により本邦の造血細胞移植臨床研究が発展し、欧米亜の造血細胞移植グループとの連携した国際共同研究の活性化も期待できる。

B. 研究方法

1. 研究データベースの構築と解析（ワーキンググループでの研究）

国内のテーマごと研究グループ（ワーキンググループ）を組織し、登録研究の活性化を 2011 年度に引き続き図っている。2011 年度は、研究調査項目として約 100 項目の追加を実施した。2012 年度は、データベース上の重要項目の欠損割合を踏まえた、データクリーニングを実施した。

●ワーキンググループでの研究活動の活性化

2012 年 12 月末時点で付表 1 に示す 23 のワーキンググループにて、延べ 481 名の研究者（1 名 3 ワーキングまで参加のため 216 名）が研究活動を開始している。

●解析データセットの質の向上に関する研究

研究重要項目である Human leucocyte antigen (HLA) の入力不備や誤入力などを確認し、修正するスクリプトを昨年度作成したが、2010 年分の移植症例を追加し生存症例の生存・再発・合併症情報の更新がなされた新規データセットへも対応する更新版を作成した（分担研究者：神田）。非血縁者間骨髄移植ドナー・患者の HLA に関し

て、研究用に再タイピングされた情報の照合を行い、今年度の研究目的の解析データセットへも反映した（分担研究者：森島）。

非血縁者間臍帯血移植ドナー・患者の HLA 情報、凍結時細胞数情報に関して、各さい帯血バンクで管理されている情報の確認を行い、研究目的の解析データセットへの反映を実施したとともに、入力内容の修正を各施設へ連絡した（分担研究者：長村）。

2. 第二世代 TRUMP の開発（長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立）

長期予後研究に要求されるデータの質を確保できるシステムを開発する。第一世代造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）（2006 年から運用開始）は、施設内のコンピューターで管理されるコンピュータベースのプログラムであるために、中央から施設内データに直接アクセスすることが出来ない。調査項目の一部は、さい帯血バンクや骨髄移植推進財団（骨髄バンク）で質の高い正確な情報を持っているため、中央からも同時アクセス可能なデータベース構築が必要である。これを第 2 世代 TRUMP（TRUMP2）として開発を開始した。Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムの構想を数通り準備し、2012 年度は主に TRUMP2 の開発を実施した。2013 年度前半は、TRUMP2 の動作確認を行う予定とし、2013 年度後半には試験運用を開始できることを目標とする（分担研究者：坂巻、田淵）。

3. データ管理・統計解析の効率化研究

統計解析に適したデータ構造書を作成し、統計解析を実施するために研究者もしくは統計解析担当者が共通で使用できる解析スクリプト（解析プログラム）を作成し、2011 年度末に公開した。（研究代表者：熱田、分担研究者：神田、研究協力者：諫田、倉田）

造血細胞移植症例の生存解析においては、競合リスク因子を加味した解析、あるいは時間依存変数を用いた解析など特殊な解析手法が要求される。これらの解析が可能で、かつ解析スクリプトの共有が行

いやすい統計ソフトウェアとして、Stata（StataCorp LP, Texas, USA）および R（フリーソフトウェア）を選択した。R では、マウス操作で使いやすい EZR の紹介も行った（分担研究者：神田）Stata は 1 で説明したワーキンググループ参加者を対象として希望者を募り 2011 年度に続き共同購入を行った（2011 年度とあわせて計 104 ライセンス）。巻末に 2012 年度の共同購入者リストを添付する。

2012 年度は Stata を用いた場合の TRUMP データを用いた実際的な登録研究データの管理方法、基本的な統計解析の進め方に関するセミナーを開催し、65 名が参加した（研究代表者：熱田、研究協力者：鈴木、松尾、諫田）。セミナーでは、セミナー用模擬データセットをもとに、模擬プロトコールを作成し、それに基づいた一連の登録研究の各ステージに必要なデータ管理・統計解析を実施した。巻末にマニュアル、統計解析のスクリプト、変数表、模擬プロトコールを含むセミナー資料を添付する。

4. 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 を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究を 2011 年度に立案した。2012 年度は、プロトコールの完成、日本造血細胞移植学会、主たる施設を含む各施設での倫理審査を経て 2013 年 1 月に研究開始した。（分担研究者：谷口）

5. 海外登録機関との連携に関する研究

北米を中心とする登録機関である Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)、欧州を中心とする登録機関である European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)、アジア太平洋を中心とする Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT) との連携、共同研究を可能とし、活性化する体制の構築に関する研究を行った。（研究代表者：熱田）

C. 研究結果

1. 研究データベースの構築と解析（ワーキンググループでの研究）

2012 年 9 月末時点で付表 1 に示す 23 のワーキング

グループにて、計 139 件の研究が遂行されている。巻末にワーキンググループの 2012 年の活動報告書を参考資料として添付する。これらの研究から計 116 件の学会発表がなされ、8 研究が論文化された。また、研究のための解析データセット内の HLA データ、細胞数データなどの重要なデータの質の向上が実現した。

2. 第二世代 TRUMP の開発 (長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立) Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、TRUMP2 の開発が進められている。

3. データ管理・統計解析の効率化研究

造血細胞移植の生存解析で用いられる患者基本変数、疾患変数、アウトカム変数の構造書、および構造書に基づいた解析スクリプトを 2011 年度末に公開し、2012 年度はスクリプトの更新および統計ソフト Stata を用いた登録研究のセミナーを実施した。セミナーアンケート結果を巻末に添付する。さらに、2013 年 2 月より登録研究個別の統計解析相談を開始し、5 名が参加した。

4. 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 を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究計画書を作成し、2013 年 1 月から研究開始した。

5. 海外登録機関との連携に関する研究

CIBMTR との国際共同研究として、2 つの研究 (巻末資料のワーキンググループ報告書内研究番号 18-10 (研究協力者:木村)および 18-4 (研究協力者:鉄塚)) の解析が終了し、国際学会への演題登録が終了し論文作成中である。また、2013 年 2 月、CIBMTR の会議である BMT Tandem Meetings 2013 期間中 CIBMTR International Studies Working Committee 会議において、18-13 研究を日本と北米との国際共同研究として提案し (研究協力者:諫田)、承認された。このように国際共同研究が現在 3 研究活発に行われており、成果の発表も順調に予定されている。国際共同研究を行いやすい体制作りに関しても欧

米担当者と詳細な議論を重ねた。(研究代表者:熱田) 研究代表者は CIBMTR の International Studies Working Committee の co-chair を担当した。

D. 考察

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究活動の活性化および効率および質の向上のために、方法、結果に上げた 5 つの研究を進めており、いずれも確実な進捗が来ている。

E. 結論

移植医療の登録研究方法論を技術的に分析することにより、登録研究の効率と質を統計解析の効率と質を含めて向上し、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させつつあると言える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 (in press)
2. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int J Hematol*. 2012;96(6):773-80.
3. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Lint MT, Wingard JR, Tichelli A.

- Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Rev Bras Hemoter*. 2012;34(2):109-33.
4. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Sep 10. doi: 10.1038/bmt.2012.172. (in press)
 5. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):247-54.
 6. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2012 (in press)
 7. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplant*. 2013
 8. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1407-14.
 9. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*. 2012;119:2141-8
 10. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow*

- Transplant 2012;18:348-71, Bone Marrow Transplant 2012;47:337-41, Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2012;5:1-30. 3誌同時掲載
11. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia*. 2012;26:1416-9.
 12. 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, Kodaera 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* 2012;18:780-787.
 13. 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* 2012;119:2409-16.
 14. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia*. 2012;26:461-4.
 2. 学会発表
 1. 熱田由子.臨床研究論文の読み方—統計を中心に— 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月20日 国立京都国際会館(教育講演) 日本血液学会
 2. Yoshiko Atsuta, Hideki Nakasone, Saiko Krosawa, Kumi Oshima, Rika Sakai, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Satoshi Takahashi, Takehiko Rori, Yassuo Morisima, Koji Kato, Hiromasa Yabe, Hisashi Sakamaki, Shuichi Taniguchi. Late mortality and cause of death among long survivors after allogeneic stem cell transplantation. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10 (口演)
 3. Fumihiko Kimura, Junya Kanda, Yoshinobu Kanda, Ken Ishiyama, Toshio Yabe, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuki Ohashi, Masami Inoue, Keisei Kawa, Koji Kato, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura. Impact of ABO incompatibility on the outcome of hematopoietic cell transplantation. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 4. Kazuteru Ohashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Arinobu Tojo, Koichi Miyamura, Jun Ishikawa, Yasuo Morishima, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Fumitaka Nagamura, Hisashi Sakamaki. Clinical impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in CML 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 5. Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Shunichi Kato, Naoyuki Uchida, Seitaro Terakura, Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Takahiro Fukuda, Michihiro Hidaka, Tokiko Nagamura-Inoue, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda. UCB transplantation vs. related transplantation with HLA 1-AG mismatch in the GVH direction. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 6. Yoshiko Atsuta, Junya Kanda, Minoko Takanashi, Yasuo Morishima, Shuichi

- Taniguchi, Tokiko Nagamura-Inoue, Koji Kato, Yoshinobu Kanda. Effect of HLA disparity on outcomes after cord blood transplantation in patients with leukemia. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
7. Rika Sakai, Masataka Taguri, Kumi Oshima, Takehiko Mori, Hiroatsu Ago, Souichi Adachi, Satoshi Morita, Shuichi Taniguchi, Takahiro Fukuda, Kazuki Ohashi, Tetsuya Etou, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki., Yoshiko Atsuta, Makoto Murata. Current status GVHD prophylaxis in Japan: Retrospective analysis by GVHD WG of the JSHCT. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 8. Takashi Taga, Yoshitaka Murakami, Ken Tabuchi, Souichi Adachi, Daisuke Tomizawa, Yasuko Kojima, Koji Kato, Hiroaki Goto, Kazutoshi Koike, Hiromasa yabe, Keisei Kawa, Yoshiko Atsuta, Kazuko Kudo, Pediatric AML Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Role of second Transplantation in childhood acute myeloid leukemia in second remission. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 9. Hiroki Yokoyama, Shingo Yano, Rimei Nishimura, Shuichi Taniguchi, Hiroyasu Ogawa, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Predictive factors for outcome of allogeneic HCT for AML not in remission: JSHCT Adult AML WG. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 10. Akiyoshi Takami, Takahiro Fukuda, Yasusi Miyazaki, Masayuki Hino, Heiwa Kanamori, Takahiro Fukuda, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, Yoshinobu Kanda, Takuhiro Yamaguchi, Shinji Nakao, Yachio Kuwatsuka, Shigeo yano, Hiroki Yokoyama, Adalt AML Working Group JSHCT. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 11. Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki., Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation with iv busulfan for AML. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 12. Koji Kato, Yoshiko Atsuta, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Heiwa Kanamori, Keisei Kawa, Hisashi Sakamaki, Hiromasa of ATG/ALG on the Yabe, Makoto Murata. The impact allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 13. Takahiko Nakae, Takahiro Fukuda, Junya Kanda, Shuichi Taniguchi, Tetsuya Eto, Kazuteru Ohashi, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Makoto Murata. Older age is an influencing factor in increased NRM after aGVHD: A retrospective analysis from TRUMP. 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
 14. 熱田由子 非血縁者間臍帯血とHLA不一致非血縁者間骨髄移植における移植成績の比較 第35回日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3(シンポジウム)
 15. 鈴木律朗、熱田由子 生物統計学・データマネージメントセミナー. 第35回日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
 16. 諫田淳也、高見昭良、田中淳司、宮村耕一、大橋一輝、福田隆浩、小澤幸泰、森島泰雄、坂巻壽、熱田由子、神田善伸 第一寛解期急性白血病に対する同種移植のドナー選択に関する臨床決断分析—GVH方向HLA—抗原不適合血縁者とHLA8/8アリの適合非血縁者の比較. 第35回日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
 17. 横山寿行、金成元、藤重夫、福田隆浩、谷口修一、衛藤徹也、上田恭典、宮村耕一、森島泰雄、河敬世、熱田由子、神田善伸 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 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3

18. 一戸辰夫、諫田淳也、稲垣二郎、井上雅美、康勝好、菊田敦、矢部普正、田中淳司、熱田由子、神田善伸 移植片からの T 細胞除去を用いない母子間移植の比較：急性白血病に対する移植成績の検討 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
19. 中瀬浩一、神田善伸、飯田美奈子、木村文彦、東梅友美、三田村真、諫田淳也、福田隆浩、宮村耕一、金森平和、森毅彦、飯田浩充、熱田由子、森島泰雄、坂巻壽、一戸辰夫 急性白血病・骨髄異形成症候群に対する海外ドナーからの造血幹細胞移植の成績：国内非血縁ドナーからの骨髄移植・さい帯血移植との matched-pair 解析 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
20. 村松秀城、坂口大俊、富沢大輔、岡本康裕、井上雅美、稲垣二郎、気賀沢寿人、加藤剛二、矢部普正、河敬世、熱田由子、工藤寿子 t(8;21) および inv(16)を有する小児急性骨髄性白血病 175 例に対する造血幹細胞移植の成績 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
21. 山下卓也、谷口修一、福田隆浩、小川啓恭、森島泰雄、長村登紀子、坂巻壽、熱田由子、高見昭良 急性骨髄性白血病に対する静注ブスルファン製剤を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床成績：成人急性骨髄性白血病 Working Group による後方視的検討 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
22. 飯田美奈子、福田隆浩、内田直之、村田誠、熱田由子、青墳信之、皆川健太郎、大橋一輝、福島健太郎、近藤忠一、衛藤徹也、宮本敏浩、森島泰雄、長村登紀子、鈴木律朗 我が国における成人非血縁移植症例での Mycophenolate Mofetil(MMF)使用実態全国調査結果 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
23. 川島希、飯田美奈子、福田隆浩、鈴木律朗、熱田由子、橋井佳子、井上雅美、三木瑞香、矢部普正、岡田恵子、河敬世、加藤剛二 国内における小児造血細胞移植に対する Mycophenolate Mofetil(MMF)使用成績の後方視的研究 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3
24. 加藤剛二、矢部普正、加藤俊一、足立壮一、橋

井佳子、河敬世、熱田由子 国内における副腎白質ジストロフィーに対する同種造血細胞移植成績 第 35 回 日本造血細胞移植学会総会 金沢 2013.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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：成人領域の造血細胞移植研究データベース登録・追跡システムの構築

分担研究者 坂巻 壽 都立駒込病院 血液内科 院長

研究要旨

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究が発展する基盤を整備することを目的として、テーマごとのワーキンググループの効果的組織、調査項目の再検討、現データベースの発展に関する検討および遂行を実施した。本研究により、TRUMP データを用いたワーキンググループの後方視的観察研究としては、100 件を超える研究計画が提出され、遂行されている。ワーキンググループの効果的な組織により、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化が認められた。TRUMP 調査項目は限られており、現調査項目で行う後方視的観察研究の数は限られている。今後も継続して登録研究が発展し、臨床現場における疑問に対する研究や臨床試験の土台となるデータを作り続けられる体制の構築には、本研究の継続および発展が不可欠と考える。

A. 研究目的

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究が発展する基盤を整えて行くことが、本研究班の目的であるが、成人データベースでの特徴を踏まえつつ、登録施設の現状を理解し、その側面から基盤整備を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1. ワーキンググループ研究の活性化

国内のテーマごと研究グループ（ワーキンググループ）を組織し、現在の収集項目で解析を開始すると同時に、2011 年度には研究データベース項目の検討を行い約 100 項目を追加した。2012 年度には、データベース上の重要項目の欠損割合を踏まえた、データクリーニングを実施した。分担研究者が委員長を務める日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会および日本造血細胞移植学会データセンターとの連携のもと実施した。

●二次調査研究体制の構築

TRUMP にある項目は限られており、個別の研究計画の際に TRUMP にない項目の調査（二次調査）を必要とするものの要望が挙げられた。二次調査実施体制は中央（データセンター）レ

ベルでも、またサイト（移植施設）レベルでも整っていない。2011 年度にはこの実施方法を検討した。実施に関しては、登録施設の負担を考慮し、実施研究に関しては、公平性を重視し、希望者によるプレゼンテーションの機会を設けた上で、造血細胞移植登録一元管理委員が採点を実施し、その平均点の優劣で決めるという方法で、2 件の二次調査を採択した。2012 年度には 2 件の研究に関する調査方法、項目の詳細な検討を行った上で調査を実施した。1 件は紙媒体を用いた二次調査、もう 1 件（2 研究）は、先の追加 100 項目を用いた TRUMP を用いた調査とした。

●ワーキンググループでの後方視的研究の実施

テーマごと研究グループ（ワーキンググループ）における後方視的観察研究の活性化のために、ワーキンググループ会議支援、個々の研究レベルでのサポートという方法をとった。

2. 第二世代 TRUMP の開発

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可

されていない施設でも運用可能なシステムの構想を 2011 年度に数通り準備し、シミュレーションを行い、2012 年度には開発に集中した。

C. 研究結果

1. ワーキンググループでの研究

2 件 (3 研究) の二次調査研究の調査を実施した。TRUMP データを用いたワーキンググループの後方視的観察研究としては、2012 年 9 月末時点で 139 件の研究が遂行中である。

2. 第二世代 TRUMP の開発

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、第二世代 TRUMP の開発が順調に進んでいる。

D. 考察

ワーキンググループの効果的な組織により、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化が認められた。TRUMP 調査項目は限られており、現調査項目で行う後方視的観察研究の数は限られている。今後も継続して登録研究が発展し、臨床現場における疑問に対する研究や臨床試験の土台となるデータを作り続けられる体制の構築には、本研究の継続および発展が不可欠と考える。

E. 結論

本研究は、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化に寄与している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K.Y, Fukuda T. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in

children. *IBone Marrow Transplant.* 47. 1307-11. 2012

2. Kobayashi R, Fujita N, Mitsui T, Iwasaki F, Suzumiya J, Kuroda H, Nishimura R, Sasahara Y, Takeshita Y, Kato K, Okumura H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Stem cell transplantation for paediatric patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in Japan. *Br J Haematol.* 59.88-93. 2012
3. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori S, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y. Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: a retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 18. 1407-14. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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：小児科領域の造血幹細胞移植研究データベース登録・追及システムの構築

分担研究者 田渕 健 都立駒込病院 小児科

研究要旨

現在、運用している造血細胞移植登録一元管理システム TRUMP は、日本小児血液学会(小児領域、現日本小児血液・がん学会)、日本造血細胞移植学会(成人)、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークがそれぞれ独自に進めてきた造血細胞移植登録を一本化することが最大の目標であった。一元化により、同様な移植登録が同一の様式で重複せずに行えるようになったことのメリットは計り知れない。一方で、それぞれの登録システムで既存データの継承や新たな登録情報の追加が体系的に行われているとはいえないため、必要な情報が得られないのに冗長な情報は存在するなどデータの活用という観点で、まだ不十分なシステムと言わざるを得ない。さらに、データ登録の現場における入力負担軽減・入力環境の改善は、より正確なデータが登録されるために喫緊の課題である。本年度は、移植施設へのアンケートを通じて、諸問題を整理し、最新のネットワーク技術を取り入れて、患者個人情報を保護可能なオンライン登録システムの開発が必要なことを確認した。その上で、臨床研究・評価に活用できるデータベースとして発展していくための次世代 TRUMP の設計と初期実装を進めている。

A. 研究目的

TRUMP データを用いた研究が発展する基盤整備が本研究班の目的であるが、大きく分けて、データ登録と利活用という側面に分けて考えることが出来る。データ登録という側面では、入力作業時の施設側の負担と患者個人情報管理の実態の把握が必要である。データ利活用という側面では、研究の要請に必要な質の担保を確保するために必要なデータの構造や項目の検討や、可能な限りリアルタイムな前方視的研究への活用、長期的に蓄積されたデータの継承と有効な活用について視野に立った追跡データの蓄積されたデータの継承方法を検討する。その上で、造血細胞移植登録データベースの質の向上、安全管理の確保、効率化を実現する次世代 TRUMP を開発することを目的とした。

B. 研究方法

2006年から運用開始した初代 TRUMP は、各施設内の単独の(ネットワークに繋がれていない)コンピューターで管理されるプログラムである。この運用方法では、移植登録作業に加えて、施設内では患者個人情報も

含めた管理が可能であり、施設内で管理が十分になされれば、最新データが常に保持できるため、施設内での症例検討や臨床研究のための移植データベースとして活用できるという利点を有し、一定の成果を上げてきた。

ただ、データベースの入力は、施設に完全に依存する現行の方法では、情報の正確性の担保がとりづらい。データベースの項目には、HLA や移植細胞の情報などの正確な情報を要求するが、これらは移植の成否に根源的なデータとされる。現行 TRUMP は、ネットワーク接続を行わないシステムであるため、各施設の移植データベースと造血細胞移植一元管理を行うデータセンターのデータベースの間の直接アクセスが出来ず、これらの原データをネットワーク経由で参照できるシステムとはなっていない。現状では、骨髄移植推進財団(骨髄バンク)や臍帯血バンクネットワークが各施設に通知する HLA、移植細胞種類・細胞数などの情報は、印刷されたデータを各施設で入力し直しているのが現状である。また、ネットワークを介したサーバーに一元管理されていないため、データの修正・更新が一元的に行わ

れず、データの品質管理の限界となっている。

移植施設へのアンケートを通じて、TRUMP の入力作業において、医師以外のスタッフを活用している割合は全体の 1/4 の施設に過ぎず、そのうち、1/3 の施設では医師が作業に深く関与しており、医師事務作業補助体制加算がうまく活用できるかどうかも含めて、TRUMP 入力作業における医師の負担軽減が重要な課題となっている。医師が行うにしても医師以外のスタッフが行うにしても、TRUMP 入力作業のストレスを軽減できるユーザーインターフェースの開発が必要である。

本年度は、このような検討に基づき、施設とデータセンターのネットワーク接続が可能なシステム構築のためのプログラム基本設計を進めている。データベースエンジンは、WEB-DB を採用し、項目追加やバージョンアップなど、データ構造の柔軟な変更を可能とする。オンラインシステムの導入で、データセンターで管理可能な項目の入力自動化を行い、データ更新の即時性が確保し、多重登録や整合性チェックなどの品質管理向上を図る。施設側の要請に応じて、従来通りのオフライン版は継承する。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し、高速動作と快適な操作性をめざし、設定不要なセキュリティ対策が実現でき、シンプルで安定動作しているような高速 Web サーバソフトウェアを独自開発した。商用アプリケーションに依存せず、ライセンス問題は回避している。

C. 研究結果

非血縁者間移植における HLA、移植種類・細胞数などの情報をリアルタイムに移植データベースに反映させるために、次世代 TRUMP では、オンライン登録に完全対応したシステムを設計した。これにより、施設側では、これらの情報の入力作業が不要となる。ただし、オフライン版の場合は、これらの情報の入力作業は従来通り必要である。

次世代 TRUMP の開発では、ユーザーインターフェースとしては、WEB ブラウザを採用し、ホーム画面を配置して、症例一覧などの必要な情報の画面表示機能を集約した。また、これまでの経験で不正確となりやすい入力項目作業の負担軽減のための多数の改善を図ったプログラムを設計した。

データの研究活用については、造血細胞移植学会の 23 のワーキンググループで積極的に進められている。この解析を通じて、研究に不可欠な新たなデータベースの項目追加や項目間の整合性チェック機能の追加

の要望などが出されている。このような要望をデータベースに反映しやすい柔軟なしくみを設計している。

D. 考察

日本における造血幹細胞移植施設数は、世界的にも類を見ぬほどの多さである。それだけに移植の質の担保は重要な課題であり、移植医療の特性を考慮すると、全例のデータベース化による活用・評価が不可欠である。移植医療機関も多様であり、対象患者、対象疾患、移植種類に特徴がある。各施設において登録専門スタッフが確保しにくい現状で、移植情報を正確に把握するには、医師が登録作業を行いやすい環境を作る必要がある。オンライン登録は登録環境改善のソリューションの一つである。ただ、施設毎に個人情報保護の捉え方には大きな違いがあるので、個別の事情に対応できるようなシステムが求められる。

現在、各種疾患登録のオンライン化が普及しつつある。大規模な例としては、院内がん登録における品質管理やデータ提出のためのネットワーク運用、あるいは、外科系専門医制度と連動した手術症例データベース NCD のオンライン登録システムなどがある。院内がん登録は、基本的にはがん診療連携拠点病院を対象としたものであり、NCD は、外科専門医申請と連動しているため、該当症例が全て網羅されているとは限らない。これに対して、造血細胞移植登録は、全ての移植症例を網羅的に登録する。また、造血細胞移植登録は、院内がん登録や NCD と比較して、全体の症例数ははるかに少ないものの、症例一例毎の登録項目数が多く、院内がん登録は 60 項目、NCD が最大で数百項目なのに対して、移植登録はフィールドの総数が 1000 を超える。データの品質管理には、フィールド間の相互関係の検証が必要であるが、フィールド数が一桁異なると、従来のプログラムにこのような機能を単純に付与するだけでは、プログラムの応答が極端に遅くなり、実用的でない。移植登録に特化したシステムを独自に開発する必要がある。

登録は発生源入力が原則のため、一定の比率で誤りが発生する。一般に疫学データの入力作業における入力ミスは、シングルエントリーの場合、数%に及ぶことが知られている。現行の TRUMP では、施設側で入力されてくるデータの内、ごく基本的なロジックに違反しない限り、そのままデータとして登録されてしまい、いったん登録されてしまうと修正のプロセスは、施設側が気づくまでは不可能である。

更に、4 つのレジストリの登録データの統合作業の過程で、個人識別情報が使えない現状では、照合集約作業に限界があったため、正確な突合が行われておらず、特に診断事項の詳細の把握や移植施設が異なる複数回移植の同定が十分に登録システムに反映できていない。移植件数が少ない稀少疾患ではその影響が少なくないと考えられる。例えば、先天性代謝異常症に対する造血幹細胞移植では、約 1 割に診断名が異なっているか、登録漏れを見いだした。

これらの不適切なデータは、ネットワークシステムによって、データセンター側である程度データ品質管理の制御が可能になると考えられる。

E. 結論

今後の造血細胞移植の臨床研究および移植医療の評価に対応できる第二代 TRUMP の開発が急務である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 論文発表
1. Aki Shinzato, Ken Tabuchi, Yoshiko Atsuta, Masami Inoue, Jiro Inagaki, Hiromasa Yabe, Katsuyoshi Koh, Koji Kato, Hideaki Ohta, Hisato Kigasawa, Toshiyuki Kitoh, Atsushi Ogawa, Yoshiyuki Takahashi, Yoji Sasahara, Shun-ichi Kato, Souichi Adachi. PBSCT is Associated with Poorer Survival and Increased Chronic GvHD than BMT in Japanese Paediatric Patients with Acute Leukaemia and an HLA-Matched Sibling Donor, *Pediatric Blood & Cancer* (in press.)
2. Shimada A, Taki T, Koga D, Tabuchi K, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Adachi S, Kojima S, Hayashi Y. High WT1 mRNA expression after induction chemotherapy and FLT3-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 2012 Oct;96(4):469-76.
3. Sano H, Shimada A, Taki T, Murata C, Park MJ, Sotomatsu M, Tabuchi K, Tawa A,

Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. RAS mutations are frequent in FAB type M4 and M5 of acute myeloid leukemia, and related to late relapse: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 2012 May;95(5):509-15.

2. 学会発表

1. 田渕 健 日本における小児診療チームによる造血幹細胞移植実態の年代毎の変遷 第 54 回日本小児血液・がん学会学術総会 2012 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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：非血縁者間骨髄・末梢血移植の移植データ管理と組織適合性情報の解析

研究分担者 森島泰雄（愛知県がんセンター研究所 研究員）
研究協力者 柏瀬貢一 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
研究協力者 東 史啓 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

研究要旨

日本骨髄バンク（JMDP）を介して非血縁者間造血幹細胞移植がなされた症例の一元化登録データベースにつき、JMDP が有する患者基本情報と比較検討し重複や脱落症例がないかをチェックするとともに、患者とドナーの HLA 遺伝子型データを補完・解析することにより、登録データベースの充実を図った。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植においては患者とドナーの組織適合性、とくにヒト主要組織適合性抗原である HLA の適合が重要であることが示されている。血縁者間（同胞間）移植では両親からの HLA の遺伝により、4分の1の確立で HLA 領域の適合したドナーが得られるが、非血縁者間移植では適合するとは限らない。日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間移植では HLA クラス I 抗原の遺伝子型適合が重要であることが報告されている。非血縁者間骨髄移植において主治医から一元化データベースに報告された HLA 型は患者登録時に実施された情報に基づくもので、ドナーと患者の HLA 遺伝子型のデータを欠いているものも多い。そこで、JMDP においてレトロスペクティブに解析されたドナーと患者の HLA 遺伝子型を挿入することにより一元化データベースの充実を図ることを目的とした。

B. 研究方法

JMDP と関連厚生労働科学研究班において保存された検体を用いて後方視的に蛍光ビーズ法（SSOP 法）により検査され、日本人に高頻度に認められる遺伝子型（高頻度アリル）として HLA 型が同定されたもので、SBT 法との比較で日本人においては 99.9%以上の確率で一致する HLA 型（高頻度アリル）を用いた。

HLA 座は患者とドナーの登録とその後のコーディネートで実施されている HLA 型を補完する HLA-A, B, C ならびに HLA-DRB1 とした。

わが国における非血縁者間骨髄移植の移植施行のドナーと患者の HLA 座別の HLA 遺伝子型適合度/血清型適合度の変遷を解析した。

C. 研究結果

2005年までと2006年～2008年の患者とドナーのHLA適合度を表に示した。

1. HLA-A と B の血清型不適合症例は約 1%と少数であったが、DR の血清型不適合症例は 6.4%から 14.5%と 2 倍以上増加した。
2. HLA-A と B の遺伝子型不適合症例は A では 15.2%から 7.4%に、B では 7.4%から 4.4%に半減した。
3. HLA-C では遺伝子型の不適合は 33.2%から 32.3%と不変であった。HLA-DRB1では遺伝子型は26.1%から30%と微増であった。

D. 考察

血縁者間骨髄移植において HLA 遺伝子型が不適合な症例が一定の割合で存在し、その適合度が移植成績に影響を及ぼしていることが明らかにされており、移植データベースの基本情報として重要であることを確認した。2006 年～2008 年までの移植での HLA 不適合率の推移をみると HLA-A と B では遺伝子型の不適合率が低下しており、HLA-A と B の不適合が移植免疫反応と移植成績に与える高いリスクの情報が移植主治医に周知されドナー選択に影響を与えたと考えられた。HLA-C と DRB1 においてはこの傾向は認められていない。HLA-C のについては近年 JMDP においてその重要性が認識され、2009 年以降の適合率の変化が注目される。移植法、GVHD 予防法等の変遷による HLA の不適合移植の増加や HLA バリアーの変化に対応するために HLA 遺伝子型の情報は不可欠なものと考えられる。さらに、臍帯血移植や最近開始された非血縁者間末梢血造血幹細胞移植のデータベースとして正確な HLA 情報が集積されることが期待され

る。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013(in press)
 2. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. The recipient CXCL10 +1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol*. 2013 Feb;146(2):104-11.
 3. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T