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

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
研究課題　「レジストリーデータの統計解析・活用のためのデータ整備」

研究分担者　　熱田　由子　名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨
本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベースを用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。造血細胞移植登録一元化データベースとは、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団（骨髄バンク）、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データベースを示す。このデータベースは、データ収集を目的としたデータ構造であり、解析を目的としたデータ構造への変換には多くの手間を要する。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とし、解析データ構造の確定および変数の作成（HLA を含み他変数の入力不備の修正を含む）を実施した。本研究班では、前向き臨床試験が重要な位置づけを担っているが、ここにおけるデータ管理での TRUMP データの利用に関しても検討するとともに、効率的な臨床試験実施体制に関しても検討を実施し運用を開始した。

A．研究目的

本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベースを用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。造血細胞移植登録一元化データベースとは、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団（骨髄バンク）、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データベースを示す。2005 年までに上記各組織が別々に紙調査票で収集した移植情報は 2011 年までに TRUMP に統合された。このデータベースは、データ収集を目的としたデータ構造であり、解析を目的としたデータ構造への変換には多くの手間を要する。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とした。また、本研究班では、前向き臨床試験が重要な位置づけを担っているが、ここにおけるデータ管理での TRUMP データの利用に関しても検討した。

B．研究方法

解析を目的としたデータ構造への変換のために解析に用いる基本項目を定めそのデータ構造を作成した。これに基づいた変数作成を実施した。血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、入力不備データの確認および修正を昨年度に引き続き実施し、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定プログラムを作成した。

TRUMP は、日本造血細胞移植学会への年次報告に用いるプログラムであり、その場合は日本造血細胞移植学会データセンターでのみ解読が可能な暗号化を行ったデータセットが提出される。TRUMP の機能として、施設内での利用のために、汎用形式でのデータの出力が可能であり、１例での書き出しも出来る。臨床試験を実施における困難な点として、参加施設の報告書記入などの負担が挙げられるが、TRUMP data を併用することにより負担を軽減する方法の検討し、その方法を用いた造血幹細胞移植臨床試験における効率的なデータ収集を開始した。

C. 研究結果

解析データセット構造および、HLA を含み他変数の入力不備の修正も行った上での変数作成スクリプトを、今年度データセット用に変更し、日本造血細胞移植学会ホームページで公開した。本スクリプトでは、血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定まで一度に実施するスクリプトである。

また、本研究班で開始された臨床試験のデータ収集に TRUMP data でのデータ収集の併用を適応した。

D. 考察

造血細胞移植登録一元化データベースは、他の観察研究データベースと同様、継続的な新規症例の登録および既登録症例の生存・疾患状況・晩期合併症情報の更新が必要であり、常に変化し続けているデータベースである。さらに、調査項目も研究の重要あるいは定義の変化などに応じて変更し続けて行く必要がある。こういった living database における質の管理および質の高い研究が行えるための統計解析におけるサポートは一度行えば事足りるものではなく、継続的に集中して取り組まなければならない。同時に、施設負担を減らし合理的に研究を行えるよう、臨床試験において TRUMP の利用を増やせる工夫が今後必要である。

E. 結論

造血細胞移植登録一元化データベースを用いて本研究班で検討したい後方視的研究を実施するためのデータベース基盤整備を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Kodera Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. ***Ann Oncol.*** ;25(2):435-41,2014
2. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. ***Bone Marrow Transplant***..49(2):228-35,2014
3. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. ***Blood Cancer J***. (in press)
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. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. ***Bone Marrow Transplant***. 48(9):1198-204, 2013
5. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, Kakihana K, Adachi T, Yujiri T, Taniguchi S, Taguchi J, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Mori T, Murata M; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. A

case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ***Transpl Int***. 26(6):631-9, 2013

6. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato SI, Adachi S. 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. ***Pediatr Blood Cancer***. 60(9):1513-9, 2013
7. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. ***Br J Haematol***. 161(4):566-77, 2013

2．学会発表

1. 熱田由子　造血幹細胞移植後の二次性固形腫瘍および晩期死亡, 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 13 日,札幌
2. 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
3. Yoshiko Atsuta, Minoko Takanashi, Yasuo Morishima,Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Koji Kato, and Yoshinobu Kanda, on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; Different effect of HLA disparity on transplant outcomes after single unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. EBMT 2012;Oral session "Stem cell source and donor"; 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.Wednesday, 4 April 2012；Geneva, Switzerland

G．知的財産権の出願・登録状況

なし