

201322013A

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 移植医療研究分野)

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熱田 由子

平成 26 (2014) 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 招聘教員
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	東京女子医科大学病院 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	札幌北榆病院 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
	山下卓也	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	広島大学原爆放射線医科学研究所 血液腫瘍内科研究分野
	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	名古屋第二赤十字病院 薬物療法内科
	松尾恵太郎	九州大学大学院医学研究院 予防医学分野
	木村 文彦	防衛医科大学校 血液内科
	鍬塚八千代	名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター
坪井秀樹	日本造血細胞移植データセンター	
山田智史	日本造血細胞移植データセンター	
倉田美穂	日本造血細胞移植データセンター	
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	
東 史啓	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター	

# 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・・・・・・・・・・・・・・・・	1
名古屋大学大学院医学系研究科	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・・・・・・・・	9
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・・・・・・・・	11
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・・・・・・・・	14
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・・・・・・・・・・・・・・・・	18
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・・・・・・・・	22
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・・・・・・・・	24
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・・・・・・・・	30
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・・・・・・・・	32
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

## IV. 参考文献・・ 41

ワーキンググループ活動報告書  
TRUMP 統計解析セミナー資料集  
統計相談  
Stata 購入者リスト

# 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 移植医療研究分野）  
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 招聘教員

## 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。2012 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 6.5 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 2011-2012 年度に引き続き実施した。

#### ●ワーキンググループでの研究活動の活性化

2013 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 522 名の研究者（1 名 3 ワーキングまで参加のため 239 名）が研究活動を開始している。2013 年度の各ワーキンググループの活動報告書を巻末に示す。

#### ●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デ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 2011-2012 年度に続き共同購入を行った。巻末に 2013 年度の共同購入者リストを添付する。

2013 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基礎セミナー（研究代表者：熱田、研究協力者：鈴木、鉦塚、倉田）、応用セミナー（研究代表者：熱田、研究協力者：鈴木、松尾、諫田）と開催し、それぞれ 50 名および 38 名が参加した。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。応用セミナーでは、多変量解析におけるモデルの選択方法と検証、confounding factor による影響や変数同士の correlation などの解説、加えて造血細胞移植領域に特異的な解析方法である競合リスク因子や時間依存性変数を用いた解析の実演を行った。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. 2013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、計178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2013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143件の学会発表がなされ、26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、2012-2013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計3回実施した。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、16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。2014年2月末時点で、小児研究、成人研究それぞれの調査票受領症例数は小児の医師用調査票は301症例、患者用調査票309症例、医師用/患者用調査票共に受領は264症例、成人の医師用調査票は1053症例、患者用調査票は1027症例、医師用/患者用調査票共に受領は953症例と良好な登録集積が得られている。

### 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、国際学会での発表（いずれも口演）が終了し論文投稿がなされた。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、研究が開始された。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なされた。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. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Horowitz MM, Inagaki J, Kanda J, Kato K, Koh K, Zhang MJ, Eapen M; Donor/Source Working Group and GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Graft-versus-host disease and survival after cord blood transplantation for acute leukemia: a comparison of the Japanese versus Caucasian population. Biol

- Blood Marrow Transplant. (in press)
2. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, and Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* .(in press)
  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. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; for the HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.: Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. (in press)
  5. 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*. 2014 ;25(2):435-41.
  6. 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 agannd or involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49(2):228-35
  7. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R. and Naoe T.: Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood: An analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49(3):355-60
  8. Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol*. 2013;98(2):223-30
  9. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical Factors Predicting the Response of Acute Graft-versus-Host Disease to Corticosteroid Therapy: An Analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1183-9.
  10. 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 ;98(5):814-22.
  11. 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.* 2013;48(4):529-36.
12. 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.* 2013;60(9):1513-9.
  13. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative ALL: what should we choose when no HLA-matched related donor is available? *Bone Marrow Transplant.* 2013 ;48(11):1369-76.
  14. 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.
  15. 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.* 2013;27:286-94.
  16. 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;48(1):56-62.
  17. 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.* 2013;26(6):631-9.
  18. 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.* 2013;60(9):1513-9.
  19. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative ALL: what should we choose when no HLA-matched related donor is available? *Bone Marrow Transplant.* 2013 ;48(11):1369-76.
  20. 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.* 2013 ;161(4):566-77.
21. Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 2013;17(6):e385-90.
  22. 熱田由子 造血細胞移植一元管理登録と登録研究 日本造血細胞移植学会雑誌 2(2)2013;3:13:49-55
2. 学会発表
  1. Yoshiko Atsuta, Hideki Nakasone, Saiko Kurosawa, Kumi Oshima, Rika Sakai, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Satoshi Takahashi, Takehiko Mori, Yasuo Morishima, Koji Kato, Hiromasa Yabe, Hisashi Sakamaki, and Shuichi Taniguchi, for the Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Late Mortality and Causes of Death Among Long-Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplantation. BMT Tandem Meetings 2013, Oral Abstracts - Session J, Late Effects/Quality of Life & Immune Reconstitution, Saturday 16 February ,2013
  2. Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Shuichi Taniguchi, Hiroatsu Iida, Toshiki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Satoshi Takahashi, Koji Kato, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue, Yasuo Morishima, Hisashi Sakamaki, and Yoshihisa Kodera, for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. 18<sup>th</sup> Congress of the Asia-Pacific Blood Marrow Transplant Group, November 2<sup>nd</sup>, 2013, Vietnam
  3. 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
  4. Ken Ishiyama, Jun Aoki, Kazunari Aoki, Hidehiro Itonaga, Takayuki Ishikawa, Yashusi Miyazaki, Shuichi Taniguchi, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Takehiko Mori, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki. Chronic GVHD may improve the outcomes of cord blood transplantation for patients for MDS patients. 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10 (口演)
  5. Yachiyo Kuwatsuka, Yoshiko Atsuta, Mary Horowitz, Jiro Inagaki, Junya Kanda, Koji Kato, Katsuyoshi Koh, Mei-Jie Zhang, Mary Eapen. GVHD and survival after cord blood transplant for acute leukemia :Japanese vs. the U.S. populations. 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10 (口演)
  6. Masatsugu Tanaka, Koicyi Miyamura, Seutaru Terakura, Kiyotoshi Imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoshiko Atsuta, Shinichiro Okamoto. Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy. 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10 (口演)
  7. Akio Shigematsu, Emi Yokohata, Makoto Onizuka, Shin Fujisawa, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Kazuo Hatanaka, Tatsuo Furukawa, Toshiro Ito, Naoki Kobayashi, Jun Kato, Koichi Miyamura, Takahiro Fukuda, Yasuo Morishima, Masahiro Imamura. The phase II trial of the medium-dose VP/CY/TBI conditioning before allo-SCT for ALL in adult. 第75回日本血液学会学術集会

- 札幌 2013.10 (口演)
8. Kazuteru Ohashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Fumitaka Nagamura, Arinobu Tojo, Koichi Miyamura, Jun Ishikawa, Yasuo Morishima, Takehiko Mori, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki. Effect of graft sources on allo-SCT outcome in adults with CML in the era of Imatinib. The 75nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 1 2013 (ポスター)
  9. Kumi Oshima, Nobuhiko Imahashi, Syuichi Taniguchi, Kazuki Ohashi, tkahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Takehiko Mori, Tetsuya Eto, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Makoto Murata. The effect of sex mismatch on outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The 75nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 1 2013. Plenary Session2.
  10. 熱田由子, 鈴木律朗. 造血細胞移植をより理解するための統計学. 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  11. 加藤元博, 吉田奈央, 稲垣二郎, 前馬秀昭, 工藤寿子, 矢部普正, 澤田明久, 加藤剛二, 熱田由子, 渡邊健一郎. 小児骨髄異形成症候群に対する再同種移植についての検討. 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  12. 葉師神公和, 熱田由子, 大橋一輝, 横田朗, 金森平和, 宮本敏浩, 坂巻壽, 矢部普正, 森島泰雄, 加藤剛二, 鈴木律朗, 福田隆浩. 同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の発症割合、リスク因子ならびに治療法に関する研究. 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  13. 藤田浩之, 恵美宣彦, 柳田正光, 熱田由子, 藤巻克通, 角南一貴, 坪井康介, 前田彰男, 谷脇雅史, 大和田啓, 藤澤信, 品川克至, 竹下明裕, 麻生範雄, 大竹茂樹, 宮崎泰司, 大西一功, 宮脇修一, 直江知樹. 再発時血小板数減少は急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸と自家末梢血幹細胞移植による治療での予後不良因子である-JALSG APL205R の解析より 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  14. 山下卓也, 桑原英幸, 大橋一輝, 内田直之, 福田隆浩, 宮村耕一, 森慎一郎, 加藤剛二, 田中淳司, 足立壮一, 熱田由子. 同種造血幹細胞移植後の晩期再発に関する検討: 晩期合併症と QOL Working Group による後方視的研究 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  15. 梅田雄嗣, 足立壮一, 田中司朗, 小川淳, 畠山直樹, 坂田尚己, 工藤寿子, 五十嵐俊次, 大島久美, 百名伸之, 澤田明久, 加藤剛二, 井上雅美, 熱田由子, 高見昭良, 村田誠. 小児造血幹細胞移植症例におけるシクロスポリン持続点滴法と分割部静静注法の有効性と安全性の比較検討-GVHD 予防法と GVHD Working Group による後方視的検討 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  16. 青木淳, 石山謙, 谷口修一, 福田隆浩, 大橋一輝, 小川啓恭, 森島泰雄, 長村登紀子, 熱田由子, 坂巻壽, 高見昭良. 中枢神経浸潤を伴う急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植の解析 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  17. 諫田淳也, 前田嘉信, 大橋一輝, 福田隆浩, 宮村耕一, 森慎一郎, 森島泰雄, 熱田由子, 神田善伸. 非血縁者間骨髄移植における HLA 不適合方向が移植成績に及ぼす影響-JSHCT HLA Working Group による後方視的解析 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  18. 藤重夫, 諫田淳也, 池亀和博, 森島聡子, 宮本敏浩, 日高道弘, 久保恒明, 宮村耕一, 足立壮一, 一戸辰夫, 熱田由子, 神田善伸. 血縁者間同種移植において GVH 方向の allele 不適合は GVHD のリスク因子となる 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  19. 神田善伸, 諫田淳也, 熱田由子, 藤重夫, 前田嘉信, 一戸辰夫, 高梨美乃子, 大橋一輝, 福田隆浩, 宮村耕一, 森毅彦, 澤田明久, 森慎一郎. 非血縁者間骨髄移植における高リスクアレル不適合(HR-MM)の影響の再検討 第36回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  20. 横山寿行, 加藤俊一, 近藤英生, 前田嘉信, 佐治博夫, 西田徹也, 諫田淳也, 内田直之, 藤原実名美, 宮村耕一, 片山義雄, 高橋聡, 長村登

紀子、加藤剛二、熱田由子、神田善伸 同種臍帯血移植における CMV 再活性化に対し HLA 不一致が及ぼす影響 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

21. 宮村能子、田渕健、富澤大輔、多賀崇、長谷川 大一郎、後藤裕明、沖本由理、加藤剛二、井上雅美、浜本和子、稲垣二郎、河 敬世、熱田由子、工藤寿子 11q23 転座型小児急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植治療の検討 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
22. 長谷川大一郎、工藤寿子、田渕健、熱田由子、井上雅美、澤田明久、康勝好、加藤剛二、稲垣二郎、石田宏之、富澤大輔、足立壮一 第一寛解期の間リスク群小児急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植の意義を検証する臨床決断分析 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
23. 森島聡子、松尾恵太郎、小林武、森毅彦、鬼塚真仁、日高道弘、福田隆浩、井上雅美、田中淳司、熱田由子、神田善伸、森島泰雄 HLA 一致同法間移植における HLA 型および HLA ハ

プロタイプが急性 GVHD に及ぼす影響に関する検討 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

24. 真家紘一郎、横山泰久、福田隆浩、小川啓恭、奥村廣和、内田直之、坂巻壽、田中淳司、鈴木律朗、熱田由子、千葉滋 血縁者同種末梢血幹細胞移植における輸注 CD34 陽性細胞数が移植成績に及ぼす影響 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
25. 村田誠、西田徹也、谷口修一、大橋一輝、小川啓恭、福田隆浩、森毅彦、小林光、中世古知昭、山形昇、森島泰雄、長村登紀子、坂巻壽、熱田由子、鈴木律朗、直江知樹 原発性骨髄線維症に対する幹細胞別の移植成績：JSHCT からの報告 第 36 回 日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

#### 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 移植医療研究分野）  
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、150 件を超える研究計画が提出され、遂行され、論文化も進んでいる。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、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。2013 年度には、研究活性化のための進捗管理方法の検討を実施した。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をとった。2012 年度および 2013 年に 2 件ずつ、計 4 件の二次調査を全国の移植施設を対象として実施した。

#### ●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・2013 年度には開発および内部での作動確認に集中し、2013 年度末に試験運用を開始した。

## C. 研究結果

### 1. ワーキンググループでの研究

4 件 (5 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、2013 年 10 月末までに 170 件の研究を開始した。

### 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 の開発が順調に進み、試験運用開始に至った。

## 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. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of Graft-versus-Host Disease on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult T Cell Leukemia-Lymphoma Focusing on Preconditioning Regimens: Nationwide Retrospective Study. Biol Blood Marrow

Transplant. 2013 ;19(12):1731-1739.

2. 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. 2013 ;26(6):631-9.
3. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol. 2013 ;88(6):477-484.
4. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 ; 19(12):1690-1694.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 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 田淵 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、昨年度までの固めた設計をもとに、次世代 **TRUMP** の開発を遂行し、少人数での作動確認を経て、登録施設での試験運用開始まで実施した。

#### 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、日本骨髄バンクや臍帯血バン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。

昨年度までに、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た。本年度は、これにもとづき、次世代 TRUMP の開発を遂行し、少人数での作動確認を経て、登録移植施設での試験運用開始まで実施した。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。患者の転院に伴う、転院先でのデータ管理体制も構築した。登録移植施設での試験運用の参加案内を 2014 年 1 月に実施し、3 月 14 日時点で 31 施設からの参加希望連絡があった。

### 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、開発した。

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となっている。開発はほぼスケジュールどおりに進み、試験運用開始に至った。

### 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。

登録は発生源入力为原则のため、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。今後、WG 等で実施された二次調査の結果が反映の仕組みも検討される予定である。

## 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 の開発を急務な課題として実施した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, and Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. (in press.)
2. 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*. 2013;60(9):1513-9.

3. Kikuchi A, Yabe H, Kato K, Kho K, Inagaki J, Sasahara Y, Suzuki R, Yoshida N, Kudo K, Kobayashi R, Tabuchi K, Kawa K, Kojima S. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(5):657-60.

## 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 移植医療研究分野）  
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

日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間移植ではドナーと患者の HLA-A, B, C, DRB1 の遺伝子型適を合させた非血縁ドナーを選択することが、GVHD、生着不全、白血病の再発（移植片対白血病効果）などの移植免疫反応に影響を与え、結果として HLA の不適合が移植後の生存や QOL を低下させていることが明らかになり、臨床の現場でドナー選択の重要は因子となっている。さらに HLA 座によりその適合度が移植免疫反応に及ぼすリスクに違いがあることも次第に明らかになっている。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く、少数例ではあるが入力間違いや患者間違いも認められる。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 遺伝子型と比較検討するとともに、JMDP を介した患者とドナーペアをチェックし確定することが、一元化データベースを用いて正確な解析をするための基盤となる。

### 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 アリルが同定されたものを用いた。

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。本年度は移植時期を 3 期（1993-2000 年、2001 年-2005 年、2006 年-2010 年）に分けて HLA 適合度をより詳細に解析することが可能になった。

### C. D. 研究結果と考察

1993-2000 年（8年間）、2001 年-2005 年（5年間）、2006 年-2010 年（5年間）の 3 期に分けた患者とドナーの HLA 適合度を表に示した。

1. HLA-A と B の遺伝子型不適合症例は A では年代順に 19% から 12%、6% に、B では 11% から 6%、7% と次第に減少した。これは 1990 年までに HLA-A, B 遺伝子型不適合が移植免疫反応と生存に悪影響を与えるという解析結果が移植主治医に周知され、ドナー選択に反映された結果と考えられた。
2. HLA-C では遺伝子型の不適合は 34% から 32%、30% と不変であった。これは 2000 年代前半まで HLA-C 不適合の生存リスクが明らかでなかったことが影響していると考えられた、2000 年代後半には HLA-C のリスクが明らかにされ、ドナー登録時の HLA 検査に導入されたことから、最近の解析結果に反映されているのか注目される。
3. HLA-DRB1 では遺伝子型不適合は 23% から 28%、30% と微増であった。

一元化ファイルのclean upを引き続き実施して  
うる。

## E. 結語

HLAアレル適合度の変遷はHLA座毎に異なっ  
ていることが確認された。今後も移植法、GVHD  
予防法等の変化や主治医によるドナー選択の意  
向により HLA 適合度によるドナー選択は変化す  
る可能性があり、臨床解析にはこの点を注意する  
必要があると考えられた。今後、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, 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, Kodera Y; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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*. 2014 ;25(2):435-41.
2. Nakao M, Chihara D, Niimi A, Ueda R, Tanaka H, Morishima Y, Matsuo K. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49(1):66-72.
3. 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*. 2014 ;49(2):228-35.
4. 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*. 2013 ;29;3:e164.

5. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ;49(3):355-60.
6. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 ;19(12):1731-9.
7. Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H, Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013 ;48(12):1513-8.
8. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic