

## . 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效果的組織、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效果的な組織により、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、現調査項目で行いうる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会が採点を実施し、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、現調査項目で行いうる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

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：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元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。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 アリル適合度の変遷は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



- organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 ;48(10):1317-23.
9. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(8):1197-203.
  10. 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.
  11. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant.* 2013 ;48(11):1389-94.
  12. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, Kanamori H, Murata M, Sakura T, Imamura M, Adachi S, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H; PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(7):1026-32.
  13. 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.* 2013 ;48(9):1198-204.
  14. 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.
  15. 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):477-84.
  16. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics.* 2013 ;65(6):417-27.

17. 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.
18. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 ;48(8):1077-83.
19. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol*. 2013 ;24(6):1594-602.
20. 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; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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.

**H. 知的財産権の取得状況**  
なし

表 HLA アリル適合度の年代別解析 (JMDP を介した非血縁者間移植)

移植年代(年)	G1::GVH方向1座不適合 R1:HVG方向1座不適合 0: 適合					Total	不適合移植の割合
	G1	M1	M2	R1	o		
<b>HLA-A</b>							
1993-2000	35症例	379	31	38	2,049	2,532	19(%)
2001-2005	42	300	18	58	3,033	3,451	12
2006-2010	14	127	8	22	2,722	2,893	6
<b>HLA-B</b>							
1993-2000	7	202	7	15	2,301	2,532	11
2001-2005	5	192	2	16	3,236	3,451	6
2006-2010	7	59	2	9	2,816	2,893	7
<b>HLA-C</b>							
1993-2000	77	642	76	72	1,665	2,532	34
2001-2005	93	842	103	78	2,335	3,451	32
2006-2010	94	616	71	74	2,038	2,893	30
<b>HLA-DRB1</b>							
1993-2000	28	487	48	32	1,937	2,532	23
2001-2005	56	797	56	48	2,494	3,451	28
2006-2010	46	763	28	63	1,993	2,893	31

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

分担研究課題名：非血縁者間臍帯血移植の移植データ管理と一元化

分担研究者：長村登紀子 東京大学医科学研究所 附属病院・講師

研究協力者：加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児科・第三小児科部長

## 研究要旨

さい帯血移植データの収集の効率化と質の向上を図ることを目的として、TRUMP が導入され、全国の移植データ収集の共有化(一元化)が図られた。2010 年より開始された TRUMP データを用いたさい帯血移植 100 日報告の報告方法は移植施設に周知され、電子ファイルでのデータ提出が徹底できた。また 2012 年 8 月より未提出に対して自動督促状を FAX にて送信するシステムを稼働し始め、提出率も飛躍的に改善した。また、さい帯血 ID やバンク名の間違いによりさい帯血バンクへのデータ不達は 2013 年度に入り、毎月 10%程度となり提出手順もほぼ周知された。2013 年度に回収した本登録データ(2012 年 12 月末までの移植報告)では、臍帯血移植報告は 9,766 件あった。うち 646 件はバンク名、370 件はさい帯血 ID の間違い・未入力があり、データクリーニングの過程で臍帯血バンク側が持つデータとの照合上の障害となっている。一方、バンク側の要因として臍帯血バンクごとのさい帯血 ID および患者 ID の付与方法の違いがあるが、2010 年秋より開始された全臍帯血バンクでの統一症例番号は、本登録での ID 照合の補助として非常に有用であった。

今年度試験運用中の TRUMP2 でのオンライン登録が実施せられるようになれば、上記 ID 問題は急速に解消されるものと期待される。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

施設にて TRUMP に入力した移植成績データは JSHCT データセンター経由で JCBBN 事務局に送付される。送付された移植データを JCBBN 事務局より、

web 経由で各バンクへ送付した。各バンクはバンク内 TRUMP ヘデータを取り込んでバンクのデータベースとする。

さい帯血バンク名およびさい帯血 ID が間違っている場合は web での照合ができないため、仮受領として当該バンクが移植施設に修正依頼をする。

また、年次本登録として学会データセンターに回収された移植データのうち、特にさい帯血付随データについて、さい帯血バンク側の保有する臍帯血データを抽出し本登録データと照合しながらクリーニングを行った。これら処理後のデータをデータセンターと共有し、データセンター経由で移植データ解析者/ワーキンググループに配布される予定である。

(倫理面への配慮)

さい帯血移植データに関しては、さい帯血バンク内にて符号化して連結可能匿名化され、患者データに関しても移植施設内で同様に符号化し連結可能匿名化さ

れている。さい帯血データの提示および移植データの報告に関してはさい帯血バンクおよび移植施設において同意書を取得し対応している。

### C. 結果およびD考察

臍帯血移植が2013年8月に1万件を突破し、年間臍帯血移植数も1,000件を超えるようになった。

100日報告の提出方法に関しては、移植病院に周知され、電子ファイルでのデータ提出が徹底でき、紙面での提出はなくなった。提出率に関しても、2013年度は督促FAX送付されるようになり、毎月70件以上の報告が得られるようになった。JCBBN事務局から各バンクにデータを送付する段階でエラーや失敗例も10%以下となり、移植医にはん一元化移植データ登録が周知されてきた。エラーや失敗の原因も、2012年から2013年度にかけてさい帯血バンク名や統廃合がありバンク名称が変更になったための混乱が主たる原因である。

2013年度の本登録(2012年12月末移植分まで)に関しては、9,766件中646件はバンク名、370件はさい帯血IDの間違い・未入力(図3)だったが、多くはJCBBN側の持つデータ(症例番号+移植施設+移植日等)との照合が可能であったが、10件は照合不能例が残った。なお、照合できた症例についても年齢(=生年月日)や性別が異なる例が多く、同一症例ではないかと疑われる症例を認めた。

これまで個々のさい帯血バンクにおいて臍帯血IDの付与方法が異なっており、この点が移植施設でのさい帯血IDの認識間違いにつながる大きな要因の一つであったが、既に凍結保存された臍帯血に対しては、新たにラベルを貼付するのは困難である。2012年、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の成立を受け、さい帯血バンク間の技術、品質等の統一化が検討されている。その一環として、さい帯血番号の付与方法の統一化も進んでおり、将来的には画一的なIDの付与されていくものと期待される。

### E. 結論

本研究期間において、JCBBNの移植データの回収方法、管理に関してJSHCTデータセンターと基本的データの共有ができ、一元化できる体制が整ってきた。今後、TRUMP2でのオンライン登録が実施されるようになれば、上記照合問題は急速に解消されるものと期待される。

### F. 健康危険情報

該当せず

### G. 研究発表:

#### 1. 論文発表

1. He H, Nagamura-Inoue T, Tsunoda H., Yuzawa M., Yamamoto Y., Yorozu P., Agata H., Tojo A. Stage-Specific Embryonic Antigen 4 in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells is not a marker for proliferation and multipotency. *Tissue Engineering.*, 2013 (in press)
2. 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.* 25,435-41.,2014
3. 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.* 49, 355-60,2014
4. 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.* 49,228-35,2014
5. 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 (in press)
6. 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*. 19,1183-9, 2013
  7. 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, 1198-22, 2013
  8. 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. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transpl Int*. 26, 631-9, 2013
  9. 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*. 88,144-6, 2013
  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*. 98,814-22, 2013.
  11. Sakabe S, Takano R, Nagamura-Inoue T, Yamashita N, Nidom CA, Quynh Le MT, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y. Differences in Cytokine Production in Human Macrophages and in Virulence in Mice Are Attributable to the Acidic Polymerase Protein of Highly Pathogenic Influenza A Virus Subtype H5N1. *J Infect Dis*. 207:262-71, 2013
2. 学会発表
    1. 何海萍, 長村登紀子, 角田肇, 東條有伸ら. SSEA4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived MSCs, 臍帯由来間葉系幹細胞における SSEA4 発現の意義について, 第75日本血液学会学術集会総会(北海道) 2013/10/11
    2. 長村登紀子, 内丸薫、高橋聡、大井淳、加藤せい子、河北敏郎、大野伸広、湯地晃一郎、東條有伸, 当院における輸血後鉄過剰症診療の現状 Current Clinical Practice in Post-transfusion Iron Overload in IMSUT Hospital, 第75日本血液学会学術集会総会(北海道) 2013/10/12
    3. 長村登紀子, 岸野光司、上村知恵, 造血細胞移植に必要な細胞処理・検査に関する技術講習会; こんな時どうする? Q and A テクニカルセミナー第61回日本輸血・細胞治療学会(横浜)2013/5/16
    4. 長村登紀子, 何海萍, 東條有伸. 臍帯由来間葉系幹細胞の分離とその応用について 第34回日本炎症・再生医学会(京都) 2013/7/2
    5. Nagamura-Inoue T, Yamamoto Y, Kobayashi S, Yuzawa M, He H, Tsunoda H, and Tojo A. Impact of mTOR inhibitor, Everolimus on inducible regulatory T cells Derived from Cord Blood, International Society of Cellular Therapy (ISCT) Annual meeting, New Zealand,

2013

6. Tanosaki R, Okuyama Y, Iseki T, Handa M., Kino S., Kumazawa T, Yoshida S, Haraguchi K, Schimizu N, Sakai S, Watanabe N, Uemura T, Ikuta K, Kawahara Y, Muroi K, Nagamura-Inoue T, Takanashi M, for the HPC Study Group, the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT), ASH meeting, New Orleans 2013/12/7
7. H. Itonaga, M. Iwanaga, K. Aoki, J. Aoki, K. Ishiyama, T. Kobayashi<sup>1</sup>, T. Sakura<sup>1</sup>, T. Fukuda, T. Yujiri<sup>1</sup>, M. Hirokawa, Y. Morishima, Nagamura-Inoue T, Y. Atsuta, T. Ishikawa, Y. Miyazaki Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia, New Orleans, 2013/12/7
8. Nagamura-Inoue T, Yamamoto Y, Kobayashi S, Yuzawa M, He H, Tsunoda H, and Tojo A. Impact of mTOR inhibitor, Everolimus on inducible regulatory T cells Derived from Cord Blood, International Society of Cellular Therapy (ISCT) Annual meeting, New Zealand, 2013

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
該当なし。

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：HLAの不適合と造血幹細胞移植研究のための研究データベースの構築と解析

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

**研究要旨**

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進している。昨年度に立案された15件に加えて平成25年度は6件の新たな研究テーマについて研究を進め、多数の学会発表が行われ、これまでに5本の論文が国際専門誌に掲載が決定している。データクリーニング用のRおよびStataのスク립トは最新のデータベースに対応するように修正を加えた上で造血細胞移植学会のホームページで公開しており、全WGで利用することが出来る。これらのツールを活用して、今後はさらに多くの研究が発展していくことが期待できる。

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

昨年度に引き続き、HLA-WGメンバーに「HLAと移植成績」に関する研究テーマを公募し、一元管理委員会に申請を行い、研究を推進している。また、HLAに関連する重要なデータの欠損や誤入力に対応する統計解析スク립トについて、今年度のデータベースにあわせて改変を行った。

**C. 研究結果**

現時点で以下の21件の研究が立案され、いずれも一元管理委員会の承認を得ている。今年度も各研究の解析が進行し、HLA-WG内で活発な議論が行われている。国内外の学会での発表に加えて、既に17-3、17-8、17-12、17-13、17-14は英文論文が国際専門誌に掲載された。

17-1	GVHDが生じるとGVL効果があるのは事実か? : 血縁、非血縁ドナーからの造血幹細胞移植におけるHLA座適合度別解析
17-2	アジア・太平洋地区におけるHLAを基盤にした人種別同種移植免疫反応の比較解析
17-3	非血縁者間骨髄移植における年代別のアレル不適合の影響
17-4	非血縁者間臍帯血移植(UCBT)におけるHLA不一致度と感染症発症頻度
17-5	非血縁者間骨髄移植(UBMT)におけるHLA抗原(血清型)不一致移植成績
17-6	Reduced intensity conditioningを用いた非血縁者間骨髄移植におけるHLA不一致の影響
17-7	HLA適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植におけるHLAハプロタイプ、HLA型に基づく移植免疫反応の解析
17-8	KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討
17-9	造血幹細胞移植におけるHLA型・HLAハプロタイプ型と感染症発症頻度
17-10	複数回造血細胞移植実施時におけるHLA適合性の検討
17-11	T細胞除去を用いないHLA不一致親子間移植においてレシピエントとドナーとの血縁関係が移植成績に与える影響の検討
17-12	非血縁者間臍帯血移植におけるHLA不適合度と移植成績
17-13	非血縁者間臍帯血移植におけるGVH方向HLA不適合あるいはHVG方向HLA不適合が移植成績に及ぼす影響
17-14	非血縁者間骨髄移植における年代別の高リスクアレル不適合の

## 影響

17-15 第一寛解期急性白血病に対する同種移植における、ドナー選択に関する臨床決断分析 GVH 方向 HLA 一抗原不適合血縁者と HLA8/8 アリル適合非血縁者の比較

17-16 HLA 血清型 6/6 適合の血縁同胞とその他血縁者間移植の比較

17-17 臨床決断分析を用いた AML 第 1 寛解期における UBMT と UCBT の比較

17-18 臨床決断分析を用いた ALL 第 1 寛解期における UBMT と UCBT の比較

17-19 骨髄・末梢血幹細胞移植における GVH 方向 HLA 不適合あるいは HVG 方向 HLA 不適合が移植成績に及ぼす影響

17-20 血縁者間同種移植における 1 抗原型不適合と 1 allele 型不適合の比較

17-21 レシピエント HLA-C が、ドナー CTL と NK 細胞にとって、一致であるか不一致であるかの違いが、同種移植成績に及ぼしている影響

HLA データの欠損、誤入力に関しては統計ソフト Stata および R のスクリプトを日本造血細胞移植学会のホームページ上に公開している。

## D. 考察

HLA-WG の第二年度の活動は順調に進行している。

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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*. 2014 (in press)

2. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 ;19:247-254.
3. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*. 2013 ;48:452-458.
4. Atsuta Y, Kanda J, Kanda Y et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcome after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98:814-822
5. 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.
6. 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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし



厚生労働科学研究費補助金  
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：代替ドナー・幹細胞研究のため研究データベースの構築と解析

研究分担者 宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

## 研究要旨

13 課題が申請され 11 課題が承認された。承認された 11 課題の研究進捗状況は、論文出版 2、投稿中 1、論文作成中 4、解析中 4 であった。ソース別 WG の研究テーマは他の WG と重なることが多く困難もあったが、積極的に提案することで、海外も含め進めることができた。移植を推進する旨の法律もでき、社会が必要なデータを出していくことが本 WG の務めであり、WG メンバー全員の力を引き出していくことが求められる。

### A. 研究目的

ワーキンググループ 18「ドナー別(血縁・非血縁)・移植細胞ソース別(骨髄・末梢血・さい帯血)による移植成績」(以下ソース別 WG)が開始されてから3年間経過し、13の研究課題が提出された。しかし解析中が4課題あるなど、進捗はよくない。さらに新たな申請課題は少ない。これらの状況を整理し、問題点本 WG の成果と問題点を明らかにし、今後の活動に結び付ける。

### B. 研究方法

13 課題の進捗状況を研究者に報告してもらうとともに、WG 打ち合わせ、メーリングリストでの討議などで明らかになった問題点を整理し、その解決法について考察する。

### C. 研究結果

合わせて13課題が申請され11課題が承認された。承認されなかった2課題は、他のWGとの関係が明確にならなかったり、二次調査が必要であったことが原因であった。

現在解析に時間がかかっている課題が4つあるが、この原因として膨大なデータの扱い方に慣れていないことがあり、サポート体制の構築などにより、今年度末には学会申請に至る見込みである。

今後の本 WG の方向性について、議論された。ソース別 WG のテーマは他の WG と関係する研究テ

ーマが多く、共同研究とするかどうかの線引きが難しく、他のWGとの交渉がうまくできず一部の研究は中止に追い込まれた。一方海外(CIBMTR)や他のWGとの共同研究を成立することもできた。また海外との共同研究から相手側の研究体制・著者規定が本邦と大きく違うことがわかるとともに、どうしても相手のペースで進むことが課題として挙げられた。今後は他のWGとの共同研究について積極的に提案していくことが必要であるとの認識が確認された。またドナーおよびソース別の移植成績の解析は、将来の本邦のドナープール、臍帯血バンクの必要数など、移植医療成績に必要な情報を提供するため、この観点からの研究の必要性も確認された。

### D. 考察

本ワーキンググループはすべての疾患WGと縦糸で、すべての合併症WGと横糸で関係している。このためWG単独での研究を計画するのが困難であり、その研究申請は少ない。一方3つ以上の疾患をまとめて生存率をエンドポイントとした解析する場合は単独の研究として認められ、非血縁者間における臍帯血と骨髄の比較が高齢者、成人、小児で進められてきた。また血縁における骨髄と末梢血幹細胞の比較も研究され本邦においては海外と異なり末梢血幹細胞ソースからの移植の成績は不良であるということを確認した。

また初年度に開始された「年齢、体重、性別、疾患別にみたドナー別・ソース別の造血細胞移植実施状況と成績比較」は、本邦における適切なドナーソースの供給体制において必要な情報をもたらした。さらに「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律(移植推進法)」にあるドナーリクルートの方向性を出して行くための大変な重要な解析であり、本研究を細分化したもののうちドナー年齢による移植成績の解析が進み、性別、体重別の解析の申請が待たれる。これと同様な研究である「ABO血液型不適合が同種移植成績に与える影響-移植細胞ソースによる違い」もすでに解析結果が公開されている。

本ワーキンググループで行うべき解析の一つが人種によるドナーソースによる移植成績の解析である。日本と欧米における小児白血病領域における臍帯血移植の成績、再生不良性貧血に対する骨髄移植の成績、急性白血病における骨髄・末梢血幹細胞の移植成績の違いなどの解析は、本邦の特徴である遺伝学的同一性を背景とした本邦の良好な移植成績への新たな解釈を与える可能性がある。

「移植推進法」により国民に対してわかりやすい情報の発信が求められることになり、適切な移植ソースの選択についてより詳細な解析が必要となる。すでに「非血縁者間臍帯血移植とGVH方向1抗原以内不適合血縁者間移植の移植成績の比較」の研究が論文化されたが、今後も「臍帯血」と「DR血清1座不適合非血縁骨髄」の比較など、患者のみならず医療者も知りたい情報を、ソース別WGと、HLAWGの両ワーキンググループで解析を進めていくことが期待される。

## E. 結論

11 課題について研究が開始され、2 課題において論文が発表された。進捗が遅い原因と解決策が議論され、今後研究が進む見込みである。今後の方向性についても会議で議論された。

## F. 健康危険情報

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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014 (in press)

2. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer* 2013; 119(18): 3326-33.
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* 2013; **3**: e164.
4. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(11): 1389-94.
5. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of a donor source

- on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1594-602.
6. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. The recipient CXCL10 + 1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol* 2013; 146(2): 104-11.
  7. 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 organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(10): 1317-23.
  8. 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): 477-84.
  9. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol* 2013; 98(2): 206-13.
  10. Miyamura K. [Increasing options of stem cell sources]. *Rinsho Ketsueki* 2013; 54(2): 145-55.
  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. 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* 2013; 48(9): 1198-204.
  13. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone Marrow Transplant* 2013.
  14. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S, Ohashi Y, Takaue Y, Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol* 2013; 88(4):

294-300.

15. 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.
  16. 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* 2013.
  17. 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(2): 286-94.
  18. Kanamori T, Kayukawa S, Kikuchi T, Totani H, Miyamura K, Ito M, Kataoka T. [Case report: a case of donor cell-derived diffuse large B-cell lymphoma after 24-year remission of acute myeloid leukemia followed by successful allogeneic bone marrow transplantation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2013; 102(3): 721-3.
  19. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(8): 1077-83.
  20. 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.
  21. Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Ozawa Y, Sasaki K, Ito M, Kohgo Y, Miyamura K. Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2013; 97(1): 125-34.
  22. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. Recipient PTPN22 -1123 C/C genotype predicts acute graft-versus-host disease after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(2): 240-6.
2. 学会発表
    1. 脳実質内に多発性腫瘤を形成して再燃した多発性骨髄種の1例 渡壁 恭子、鴨下 園子、川島 直実、横島 絵美、小山 大輔、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、第2回日本血液学会東海地方会 名古屋市 2013年4月
    2. 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 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 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
3. 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 ワーキンググループによる後方視的解析 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 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  4. 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 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 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  5. 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 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 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  6. 非血縁者間骨髄移植における高リスクアリル不適合(HR-MM)の影響の再検討 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 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  7. 再生不良性貧血における疾患感受性 HLA アリルと生着不全との関係 山崎 宏人、森 毅彦、康 秀男、大西 康、賀古 真一、宮村 耕一、小澤 幸泰、内田 直之、大橋 一輝、佐尾 浩、坂巻 壽、森島 泰雄、加藤 剛二、鈴木 律朗、中尾 眞二 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  8. 同種造血細胞移植 Day100 以降の肺炎球菌感染症の特徴と予後 冲中 敬二、井上 明威、高野久仁子、藤 重夫、田島 絹子、内田 直之、垣花 和、小川 啓恭、宮村 耕一、坂巻 壽、矢部 普正、森島 泰雄、加藤 剛二、鈴木 律朗、福田 隆浩 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  9. HLA-DR 血清一座ミスマッチ非血縁ドナーからの移植成績 倉橋 信悟、加賀谷裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、小澤 幸泰、宮村 耕一 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  10. 同種造血幹細胞移植後における鉄過剰症の自然経過の検討 鴨下 園子、後藤 辰徳、加藤 実穂、加賀屋裕介、川島 直実、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  11. 同種造血幹細胞移植患者とその他血液疾患患者における L-AMB の安全性の比較検討 向山 直樹、池田 義明、加藤 実穂、加賀谷裕介、川島 直実、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、野田 幸裕、森 一博 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  12. 同種造血幹細胞移植患者に対する運動療法の効果 中村 和司、高木 寛人、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横畠 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  13. 同種造血幹細胞移植における膝伸展筋力低下に影響を及ぼす因子の検討 高木 寛人、中村 和司、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横畠 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴 1、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄 2014.3
  14. 当院における高齢者同種造血幹細胞移植成績の検討 川島 直実、加藤 実穂、加賀谷裕介、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、宮村 耕一 第 36 回日本造血

細胞移植学会総会 沖縄 2014.3

15. 同種造血幹細胞移植後のびまん性肺胞出血  
に対し、ステロイドパルス療法を施行し救命  
に成功した1例 加賀谷裕介、加藤 実穂、  
鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠  
絵美、清水奈緒子、宮村 耕一 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

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

研究分担者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

## 研究要旨

日本造血細胞移植学会が管理する TRUMP データベースを用いて、我が国の急性 GVHD に対するステロイド治療の成績を解析、報告した際、急性 GVHD に関する TRUMP 調査項目の一部を変更する必要があるとの認識を持った。そこで査読者から要求された様々な変数やその定義について、TRUMP 調査項目に存在するか否か、あるいは十分な定義がなされているか否かを確認した。その結果、1) GVHD 治療の開始日および開始時の重症度に関する項目、2) GVHD 治療の転帰(評価)と評価日に関する項目、3) 一次治療の内容に関する項目、4) GVHD の grade に関する項目について、追加・変更が望ましいことが明らかとなった。以上の結果は正確かつ有用性の高いデータベースの構築にとって重要な検討課題であると考え、当研究班の研究代表者および日本造血細胞移植学会データセンターに報告、変更の提案を行った。

### A. 研究目的

最近、日本造血細胞移植学会が管理する TRUMP データベースを用いて、我が国の急性 GVHD に対するステロイド治療の成績について解析し、報告した(Murata M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*,19:1183-9,2013)。Grade II 以上の急性 GVHD を発症した 3,436 例におけるステロイド一次治療の有効率は 63.7% であり、また臍帯血移植ではその他の細胞源を用いた移植と比べて有効率が有意に高いことが確認された。ステロイド一次治療が無効だった患者は、有効だった患者と比べて非再発死亡率が 2.5 倍高くなり、生存率が 0.6 倍へ低下することも明らかになった。

しかしながら、この研究結果を論文投稿した際に、急性 GVHD に関する TRUMP 調査項目の一部を変更する必要があるとの認識を持ち、以下の検討を行った。

### B. 研究方法

上記研究成果を論文投稿した際に、査読者から要求された様々な変数やその定義について、TRUMP 調査項目に存在するか否か、あるいは十分な定義がなされているか否かを確認した。

### C. 研究結果

・GVHD 治療の開始日および開始時の重症度に関する項目

現行の TRUMP 調査項目には存在しないため、新設が必要。

・GVHD 治療の転帰(評価)と評価日に関する項目

現行では「自然消退/治療にて軽快/不変または進行」から 1 つ選択するが、定義が曖昧で且つその評価を行った日も不明。そこで、1) 一次治療開始 28 日後、2) 二次治療開始日、3) 死亡日のうち最も早い日を評価日とし、皮膚・肝・腸の stage と全身 grade を評価して入力するよう変更が必要。

・一次治療の内容に関する項目

現行では PSL/mPSL の投与量が不明なため、その規定が必要。また、その他の選択肢についても整理(統廃合)が望ましい。

・GVHD の grade の入力

現行では移植施設で手入力しているが、stage との矛盾もみられる。そこで、stage を入力することで自動計算・表示されるようシステムの変更が望ましい。

#### D. 考察

以上の結果は、正確かつ有用性の高いデータベースの構築にとって重要な検討課題であると考え、当研究班の研究代表者および日本造血細胞移植学会データセンターに報告、変更の提案を行った。

#### E. 結論

信頼性がより高く、解析がより容易な、データベースを構築する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.* (in pree)
3. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2014 ;28(2): 426-8.

##### 2. 学会発表

1. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K,

Ogawa H, Fukuda T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Transplantation for primary myelofibrosis using bone marrow, peripheral blood and umbilical cord blood: a retrospective analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, in London, UK. April 7-10, 2013.

2. Watanabe K, Terakura S, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K, Nishida T, Tomita A, Murata M, Naoe T. Anti-CD20 chimeric antigen receptor transduced T cells can recognize very low antigen expression: determination of the lower threshold required to activate the CAR-T cells. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.
3. Hanajiri R, Murata M, Sugimoto K, Murase M, Ohashi H, Goto T, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Nishida T, Naoe T. Cord blood allograft rejection mediated by coordinated donor-specific cellular and humoral immune process. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



厚生労働科学研究費補助金  
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 晩期合併症と quality of life 研究のための  
研究データベース構築と解析

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 部長  
研究協力者 大島 久美 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

## 研究要旨

造血幹細胞移植件数の増加と移植成績の向上により、長期生存患者の数が増加している。これにより疾患が治癒したかどうか、あるいは生存しているかどうかのみではなく、患者が生活の質 (quality of life, QOL) に障害があるような合併症なく社会生活を送れているかどうか、ということを含めて移植医療の評価を行う必要が出てきた。本研究では、造血幹細胞移植後長期生存患者における晩期合併症および QOL の研究を、日本造血細胞移植学会が中心となり実施している造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) を用いた全国調査データベースを用いた解析、あるいは横断的・前向き観察研究を含めた研究計画を、日本造血細胞移植学会の晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動を中心に行うことをその目的とした。TRUMP データベースには、晩期合併症に関する項目が極めて少なく、発症日付けなどの時間情報もない。造血幹細胞移植後性腺・性機能障害に関する調査項目の TRUMP への追加を 2011 年度に実施し、現 TRUMP 項目を用いた後方視的観察研究の研究計画を固定し、研究を開始した。また、造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を横断的に調査する研究計画を固定し研究を 2013 年に開始した。

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

B-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

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

性腺機能障害、移植後の月経回復日付、ホルモン補充療法の有無と開始日、性機能障害に関する項目を2011年度に実施した。また、TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究としては、以下の研究を遂行中であり、2件の学会発表を行った。死因情報の入力情報が自由記載欄への記入を含め煩雑であるため、約10名による死因情報確認作業を実施した。

同種造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析

自家造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析

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

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を横断的に調査する研究を計画し、2013年より登録を開始した。

## C. 研究結果

C-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

後方視的観察研究は研究計画が固定し、解析を行っている。学会発表を行った。

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

以下の概要での横断的観察研究計画書を作成し、2013年に登録を開始した。2013年10月末現在での登録数は、成人プロトコルでは600症例を超え、小児プロトコルでは約200症例であり、順調に進行している。

【研究目的】

本邦で HSCT を受けた移植後長期生存患者の 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。

【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、同種造血幹細胞移植を受け、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。成人プロトコルでは、移植時年齢20歳以上、調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者で、文書により同意を得た患者とする。

【研究方法】

患者に対する調査 (SF-36、FACT-BMT、Visual scale、および社会復帰・婚姻状況の調査票) と移植医に対する調査 (調査時点における慢性 GVHD 評価、生存状況) を実施する。

【評価項目】

QOL に関する下記の検討を実施する。

- ・ドナー種類・移植種類が移植後 QOL に与える影響
- ・移植前治療強度、移植前全身放射線照射が移植後 QOL に与える影響
- ・移植後年数と QOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況
- ・移植後社会復帰と QOL (慢性 GVHD の影響も含めて)
- ・移植後性腺機能回復と QOL (慢性 GVHD の影響も含めて)

## D. 考察

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

## E. 結論

晩期合併症と QOL ワーキンググループの活動は順調に進んでいる。

## F. 健康危険情報

該当せず

## 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. 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.
2. 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.
  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. 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.
  6. 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):477-84.
  7. 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.
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, February 16, 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし。