

造血細胞移植一元化登録データを用いた 登録研究について

厚生労働省 健康局 疾病対策課
臓器移植対策室

造血幹細胞移植分野における移植成績登録の歴史

経緯

- 1983年 日本小児血液学会が中心となり、小児科領域の年1回の全国調査を開始。
- 1993年
- ・日本造血細胞移植学会(当時は日本骨髄移植研究会)で、前年に行われた成人領域の造血幹細胞移植例を対象とした自主登録を開始。
 - ・骨髄移植推進財団で、すべての非血縁者間骨髄移植を報告対象として、移植後100日登録およびその後の追跡調査を開始。
- 1999年 臍帯血バンクがそれぞれの紙媒体の調査票を用いて、移植後の臨床情報収集を開始(調査票は2001年に統一)。

課題

4つの登録組織が別々に存在するために、施設における重複登録の手間や、複数のデータベースをまとめて解析する際に困難などが生じていた。

造血幹細胞移植一元化登録

移植登録は日本造血細胞移植学会を中心に一元化されてきた。

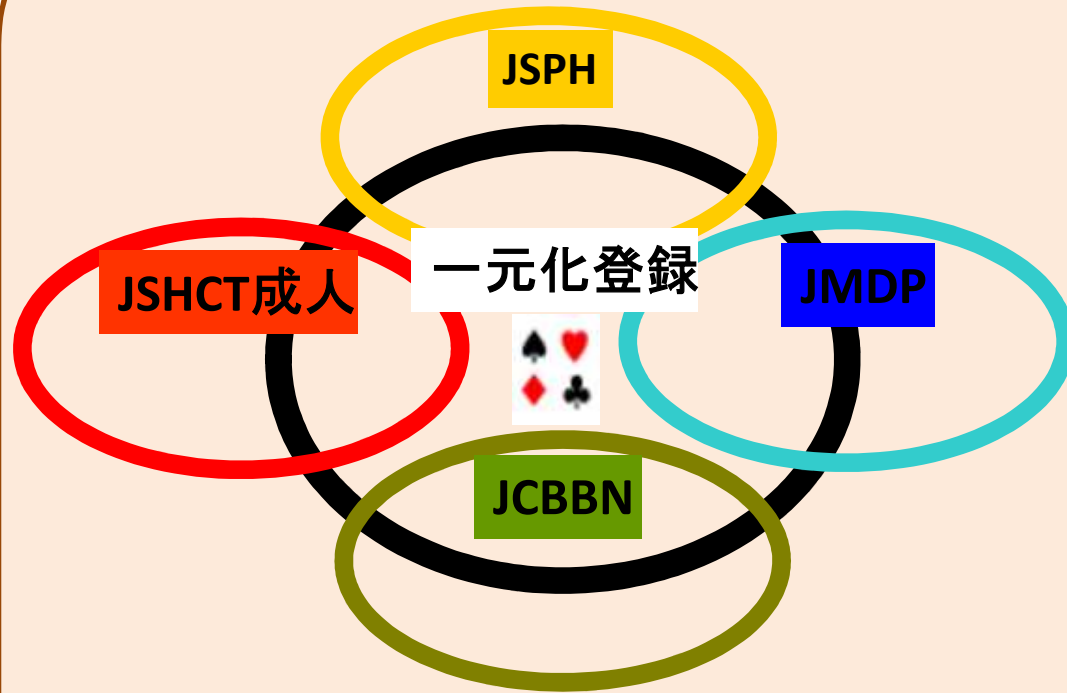
日本小児血液学会
(JSPH)

日本造血細胞移植学会
(JSHCT)

骨髄移植推進財団
(JMDP)

日本さい帯血バンク
ネットワーク(JCBBN)

2005年まで



移植登録一元管理プログラム
(TRUMP)

2006年から

データ収集と解析のためのしくみ

データは常に更新され、解析方法も向上がはかられている。

移植施設
＜患者情報＞

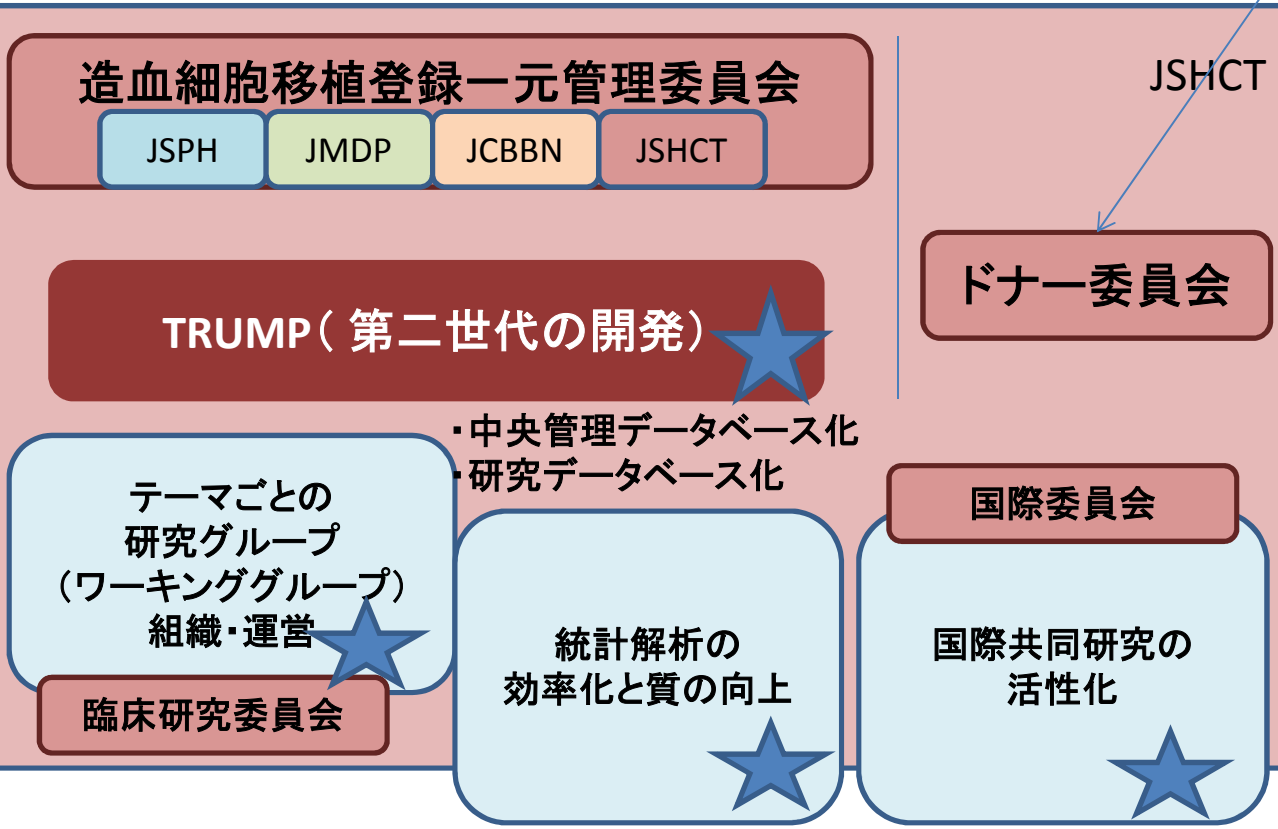
採取施設
＜ドナー情報＞

データ収集

↑ ↓

データ解析

- ・TRUMP dataのみ
- ・二次調査
- ・前向き臨床試験



骨髄財団

さい帯血バンク

WBMT APBMT CIBMTR KSBMT

登録項目

・登録項目は1000項目を超えている(1疾患あたりの登録項目は800-900項目)。

・登録は移植医が行っている。

近年、病院によってはデータマネージャーを雇い、可能な範囲の入力を行っている。

移植時情報

年齢 歳 身長 cm 体重 kg

活動性感染症(細菌・真菌) 無 有

移植前情報

※肝炎 B型は「S抗原陽性」の場合に「有」としてください。

KS [付表 1](#) 100 90 80 70 60 50

40 30 20 10 不明

PS [付表 2](#) 0 1 2 3 4 不明

CMV 抗体 無 有 未検査

肝炎 B型 無 有 未検査

C型 無 有 未検査

HIV 抗体 無 有 未検査

HTLV_1 抗体 無 有 未検査

主要臓器障害 無 肝 腎 心 肺

月経 無 有 不明

人工換気の既往 無 有 不明

侵襲的真菌感染症(証明された)の既往 無 有 不明

輸血回数

RBC(赤血球) 0回 1-9回 10-19回 20回以上 不明

PLT(血小板) 0回 1-9回 10-19回 20回以上 不明

急性骨髄性白血病(AML)

病型

FAB 分類

M0 M1 M2 M3 M4 M5a M5b M5 M6 M7

その他()

WHO 分類

◎特定の遺伝子異常を有する AML

AML with t(8; 21)(q22; q22); (AML1/ETO)

AML with inv(16)(p13q22) or t(16; 16)(p13; q22); (CBFβ/MYH11)

APL[AML with t(15; 17)(q22; q22); (PML/RARα) and variants]

AML with 11q23(MLL) abnormalities

◎多系統の形態異常を伴う AML

without antecedent MDS

following a MDS or MDS/MPD

MDS 診断日 年 月 日

FAB 分類

RA RARS RAEB RAEBt CMMoL JMML

WHO 分類

RA RCMD RARS RCMD-RS RAEB-1 RAEB-2

5q-syndrome CMMoL JMML MDS/MPD-U

日本造血細胞移植学会全国調査

全国調査報告書はホームページ上で公開されており、臨床現場で活用されている。

日本造血細胞移植学会ホームページ

全国調査報告書の主な内容

- 移植件数
施設別移植件数を公開
- 生存解析
 - ・疾患ごと、年齢別、移植時期別などの生存曲線
 - ・これまでの日本全体の成績



日本造血細胞移植学会

JSHCT The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

医療関係の方 会員の方 一般の方 English

トップ 学会組織 学会総会 ガイドライン ニュースレター **全国調査報告書** 送付先 リンク

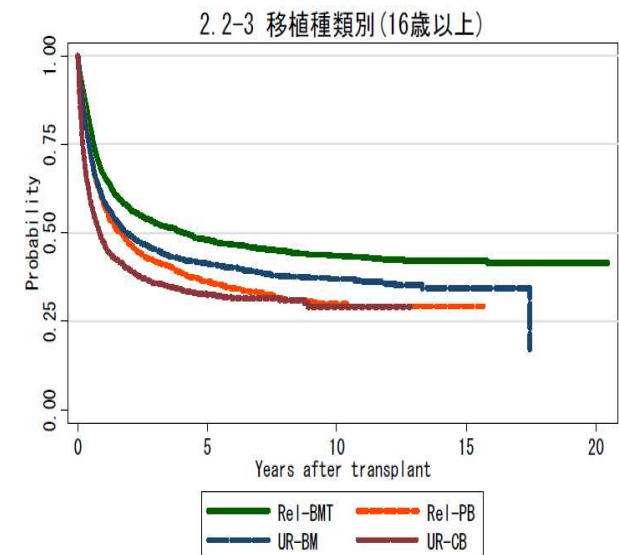
造血幹細胞は命のみならず

お知らせ >> 以前のお知らせ

- 2011/12/28 「看護部会教育セミナー(第34回日本造血細胞移植学会総会)のご案内」 「看護部会:移植看護グループミーティング(第34回日本造血細胞移植学会総会)のご案内」 New
- 2011/11/22 ドナー有害事象報告 New
- 2011/11/09 日本造血細胞移植学会誌ウェブサイト「バナー」募集 New
- 2011/10/19 平成23年度 CTO研修会開催案内(更新) New

東日本大震災・福島原発事故に関するお知らせ

第34回 日本造血細胞移植学会総会
会期: 2012年2月24日(金) 25日(土)
会場: 大阪国際会議場



財政基盤

データベースの構築

- ・ 費用は基本的には学会が負担。
- ・ プログラムは、内部のプログラマーが作成。
- ・ 平成23年より厚生労働科学研究にて以下の研究を実施。

厚生労働科学研究 免疫アレルギー等予防・治療研究事業	
研究課題名	研究代表者
本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立	熱田 由子

主な費用

- ・ データマネージャー
- ・ プログラマー
- ・ 統計家

データ収集・解析の意義

データは常に更新され、解析方法も向上がはかられている。

○ 移植実施状況の把握

- 本邦における移植活動性
- 施設別件数
- 自家・同種(ドナー・ソース別)
- 患者年齢・疾患別

○ より知りたいこと(=臨床的疑問)に焦点をあてた解析

答えはどのように導かれるか



無作為比較前向き臨床試験(RCT)

- 非血縁者間骨髄 8/8 vs. 7/8 vs. 臍帯血...
- ヒトからヒトへという特殊な状況。患者ごとに選択できるドナー・幹細胞は違う状況
- 多くの“臨床的疑問”にRCTを実施することは上記の理由から、またリソースの面からも困難



移植登録データを用いた登録研究が国際的にも高く評価され、移植医療の発展に多大な貢献をしてきている

臨床的疑問の例

「50歳、予後不良といわれる染色体異常を有する急性骨髄系白血病を発症。抗がん剤を用いた寛解導入療法は2コースで完全寛解に」

- 移植すべき？
- どのタイミングで？
- ドナー・幹細胞は？
 - HLAが一致する兄弟/姉妹はなかった
 - 骨髄バンクでHLA-A, -B, -C, -DRすべてがあうドナーはいなくて、それぞれ異なる1座不適合が3名→3-4カ月後
 - 臍帯血は、細胞数が $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ でHLA2座不適合があり→すぐに移植できる
 - 2座不適合の血縁(息子 25歳)→すぐに提供可能
- 移植の前治療(用いる抗がん剤と放射線)は？
- GVHD予防(免疫抑制剤)は？

答えは時代(新薬登場や移植法の改善等)や新たなデータの公表等により変化する
→ 継続的なデータ収集と解析が重要

ドナー・幹細胞選択における我が国のデータの蓄積

近年、代替ドナーに関するデータが蓄積され、ドナー・幹細胞選択の幅が広がっている。

HLA一致同胞

HLA 8/8 一致
非血縁骨髄ドナー

第一代替ドナー・
幹細胞

Morishima et al. Blood 2002
Morishima et al. BBMT 2007

Kanda Y et al. Blood 2003
Kanda J et al. Blood 2012

Atsuta et al. Blood 2009

HLA 不一致
非血縁骨髄ドナー

非血縁ドナーから
の臍帯血

HLA不一致
血縁ドナー
(骨髄もしくは
末梢血)

Atsuta et al. Haematologica 2013

Atsuta et al. BBMT 2012

第二代替ドナー・幹細胞

学会ワーキンググループの活動状況

23のワーキンググループで多くの研究が実施されており、学会発表・論文文化が進められている。

JSHCT ワーキンググループ (2010年末)

1. AML、小児 2. AML、成人 3. ALL、小児、4. ALL、成人 5. CML、小児
6. CML、成人 7. MDS、小児 8. MDS、成人 9. ML、小児 10. ML、成人
11. AA、小児 12. AA、成人 13. ATL 14. MM 15. 固形腫瘍
16. 遺伝性疾患 17. HLAと移植成績 18. ドナー・ソース別
19. GVHD予防とGVHD 20. GVHD以外の合併症 21. 晩期合併症とQOL
22. ドナーの安全性 23. 海外ドナーからの移植

- 遂行研究(2012年11月末時点) 141件
二次調査研究 3件
- 学会発表のための共著者申請数 88研究
- 活動報告書 JSHCT全国調査報告書巻末に掲載
メンバー
承認、遂行研究一覧(研究進捗、学会発表、論文公表)
MLのメール数
会議、前向き研究

統計解析の効率化と質の向上プロジェクト

データセンターによるデータ解析のセミナーや解析サポートが行われ、研究の促進がはかられている。



WGデータセット用Tips ダウンロード

WG研究のための統計解析スクリプト

Stata

1. Stata簡易マニュアル
Stata_簡易マニュアル_ver1.0
2. Stata Do file (スクリプトファイル)
ダウンロード (0_insheet_120105.do)
ダウンロード (01_label_variable_120105.do)
ダウンロード (02_dataset_making_120105.do)
ダウンロード (03_merge_120105.do)
ダウンロード (11_gv_characteristic_120105.do)
ダウンロード (12_gv_outcome_120105.do)
ダウンロード (21_characteristics_120105.do)
ダウンロード (31_univariate_OS_120105.do)
一括ダウンロード (zip形式)

EZR

1. EZR簡易マニュアル
ダウンロード (EZR簡易マニュアル_ver1.0)
ダウンロード (EZRでのJSHCTデータ解析マニュアル_ver1.0)
オンラインで入手できるRのマニュアル、Tipsへのリンク
 - R入門 (Venables WN, Smith DM, the R Development Core Team著R-introの和訳)
 - R言語定義 (the R Development Core Team著R-langtextiの和訳)
 - R 基本統計関数マニュアル 間瀬茂
 - R-Tips 舟尾暢男 (Rの初心者が最初に学習するのに勧め)
 - Rによる統計処理 青木繁伸
 - Rによる統計解析の基礎 中澤港

Stata-EZR

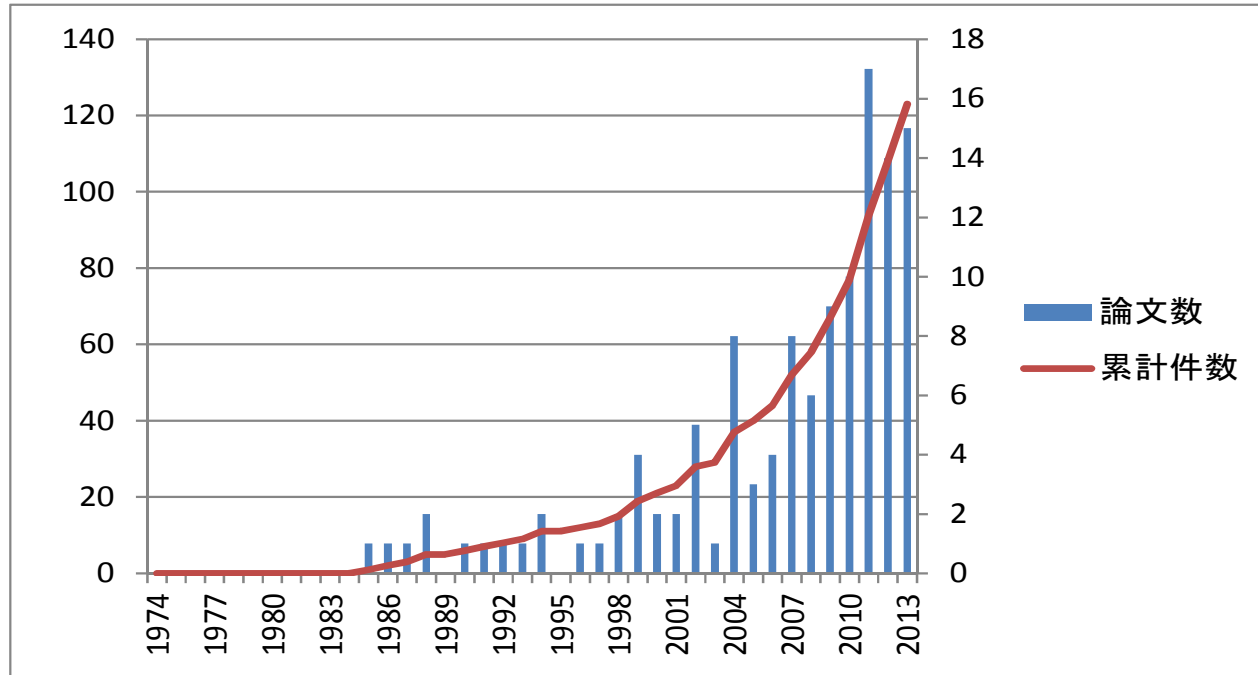
- 使用マニュアル
- Stata-EZR共通の変数リスト
- スクリプトファイル ダウンロード可能

2012年度

- セミナー開催
- 解析サポート

わが国における移植成績登録の研究業績の推移

長年のデータ蓄積と移植成績一元化登録により、わが国からの情報発信が進んでいる。



↑ ↓ 第一例目の移植

↑ ↓ 日本小児血液学会登録開始

↑ ↓ 日本造血細胞移植学会登録開始

↑ ↓ 骨髄移植推進財団設立

↑ ↓ 日本さい帯血バンクネットワーク設立

↑ ↓ TRUMP運用開始

↑ ↓ ワーキンググループ発足

↑ ↓ 過去データの一元化完了

CIBMTRとEBMT

- 北米を中心に施設単位の登録を行っている**Center for International Blood and Marrow Transplantation Research**. テーマごとのWorking Committee(19)が存在し、ホームページで約800件の研究成果が紹介されている。設立1972年
- 欧州各国からなる国単位・施設単位で参加する登録**European group for Blood and Marrow Transplantation**. テーマごとのWorking Party(11)が国の壁なく活動している。ホームページで560件を超える研究成果が紹介されている。設立1974年
- いずれも移植医療の発展に多大な貢献をしている

国際共同研究の活性化

ワーキンググループを中心に、国際共同研究もおこなわれている。

- WBMT (Worldwide Network for BMT)
 - APBMTとして参加。日本の移植件数報告
- APBMT (Asia-Pacific BMT Group)
 - 日本の移植件数登録。2009年移植から約100項目の基本項目を登録
- CIBMTR
 - Sib AA BM vs. PB
 - CIBMTRからinvitation, ソース別WG
 - CBTのGVHD日本/米国比較研究
 - ソース別WG/GVHD WG
 - Sib BM vs. PBの人種比較
 - CIBMTR International Studies Working Committeeに提案、ソース別WG

登録研究の重要性

- **造血細胞移植情報収集の一つの重要な目的**
 - “知りたいこと”
 - 移植活動性(件数)、単純な単変量生存成績
- **後方視的観察研究(⇔前方視的臨床試験)**
 - 国際的にも高く評価
 - 費用対効果が優れている研究
 - 前方視的臨床試験のベースとなる情報

造血幹細胞移植患者・ドナー登録支援事業について(平成25年度予算)

個人情報の保護に留意しながら、関係学会や医師だけではなく、患者相談を行う団体や国民に対しても、最適な治療を受けるのに役立つ情報をフィードバックすることを目的とする。

現在の造血細胞移植一元化登録研究システム

全国の移植施設

・骨髄移植推進財団
・日本さい帯血バンクネットワーク

・患者情報の登録
※プライバシーに配慮

・ドナー情報の登録
※プライバシーに配慮

造血細胞移植 一元化登録
(日本造血細胞移植学会)

・関係学会

・骨髄移植推進財団
・日本さい帯血バンク
ネットワーク 等

造血幹細胞移植患者・ドナー登録事業支援

全国の移植施設

・骨髄移植推進財団
・日本さい帯血バンクネットワーク 等

・患者情報の登録
※プライバシーに配慮

・ドナー情報の登録
※プライバシーに配慮

第三者機関

・データのクリーニング
・データの一次解析
・データセットの提供

・約65,000の移植症例を蓄積
・年間約3,000症例の登録
※自家・血縁・非血縁すべての症例

研究促進→治療成績向上

・関係学会
・研究機関

医療機関

患者相談団体
(NPO等)

・日本赤十字社
・骨髄移植推進財団
・日本さい帯血バンク
ネットワーク 等

国際共同
研究等

国際機関等

HP等を通じて

情報提供

国民

造血幹細胞移植の実施体制

