

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 9 日現在

機関番号： 13901  
 研究種目： 基盤研究(C)  
 研究期間： 2009～2011  
 課題番号： 21591239  
 研究課題名（和文） アジアにおける造血細胞移植登録システムの構築  
 研究課題名（英文） Establishment of outcome registry system for hematopoietic stem cell transplantation  
 研究代表者 鈴木 律朗 (SUZUKI RITSURO)  
 名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授  
 研究者番号： 20280810

## 研究成果の概要（和文）：

平成 21 年度から 23 年度の 3 年間にわたり、アジア太平洋諸国で実施された造血細胞移植件数を調査した。対象国は 15 か国で、総移植件数は 9414, 10393, 11078 件と年々増加していた。把握できている総移植件数は、106,495 件と 10 万件を超えた。データ項目数を国際標準より減らした least minimal dataset (LMD) フォームを作成することで患者登録データベースを作成することに成功し、平成 23 年度は 5561 症例のデータを収集、収集率は 50.2%であった。今後、このデータベースを維持・充実させる必要がある。

## 研究成果の概要（英文）：

The numbers of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) among Asia-Pacific countries were inspected. In these 3 years the total number of transplant/year increased from 9414 to 11078 in the 15 participating countries. The sum of HSCT reached 106,495. By making the least minimal dataset (LMD) form, the Asian HSCT outcome registry was established. In 2011, a total of 5561 HSCT data were collected. Continuous workup to improve this database is required.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学、血液内科学

キーワード： 造血幹細胞移植学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 造血細胞移植は、難治性白血病・悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍を治癒せしめる治療選択の一つとして、これまでに大きな役割を果たしてきた。提供者であるドナーの造血・免疫システムが、患者の血液細胞を置き換えるため、移植後には免疫抑制剤を投与

してもなお、移植片対宿主病(GVHD)という合併症が発生し、これが移植患者の予後を左右する大きな要因となっている。造血細胞移植では、通常 HLA-A, B, C, DR 座が一致の提供者から骨髄または末梢血由来の造血幹細胞を移植するが、マイナー抗原などその他の組織適合性抗原の違いによってこの GVHD

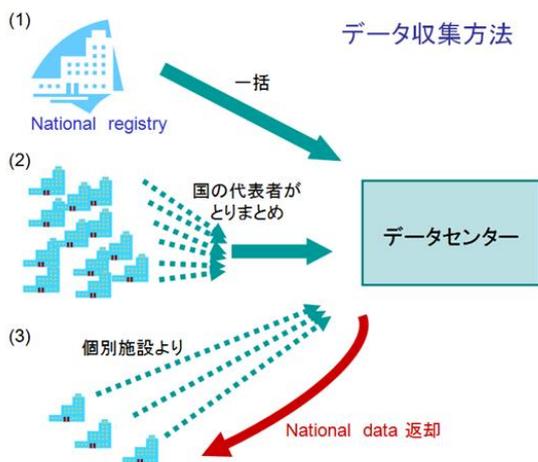
は発生する。こういった抗原性の違いは民族によって異なるため、GVHDの発症頻度については移植自体の成績も民族間で異なっている。

(2) 世界では、米国を中心とする CIBMTR と、ヨーロッパの EBMT が造血細胞移植の国際登録を行って種々の解析をしているが、アジアにはこれまでにこういった国際登録システムはなかった。研究代表者らが中心となり、アジア太平洋造血細胞移植グループ (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, APBMT) で造血細胞移植の件数の実態調査を始めているが、件数調査のみでは十分な解析は不可能である。アジア人特有の疾患や合併症の調査・研究をするために、アジアにおける移植登録システムの構築が求められている。

## 2. 研究の目的

アジア各国における造血細胞移植データを登録できるようなシステムを構築するのが本研究の目的である。このデータベースから、各国での移植の実施状況、GVHD 発症率や移植成績を出し、国別・地域別の比較を行えるようにする。また、サラセミア、成人 T 細胞白血病 (ATL)、NK 細胞リンパ腫といったアジア地域に特有の稀少疾患の移植成績を集計できるようにする。アジアでの前向き臨床試験を行う場合の基礎データになるよう、疾患別などの集計結果を報告書の形で報告する。更に、CIBMTR および EBMT と協調して、世界規模での造血細胞移植登録システム (World-wide Group for Blood and Marrow Transplantation, WBMT) としてのデータベースを構築する。

## 3. 研究の方法



APBMT 参加各国より造血細胞移植データ登録委員を選定し、登録委員会でデータ収集項

目・方法・時期などを決定した。データ収集の方法に関しては、各国の事情に合わせて選択できるように下図のように3つの方法を設け、日本としてそれぞれの国のナショナル・データベース作成を支援した。データ収集項目は、国際登録項目をベースにしたが、日本以外の国々の事情により項目数を減らしたバージョンを作成した。

## 4. 研究成果

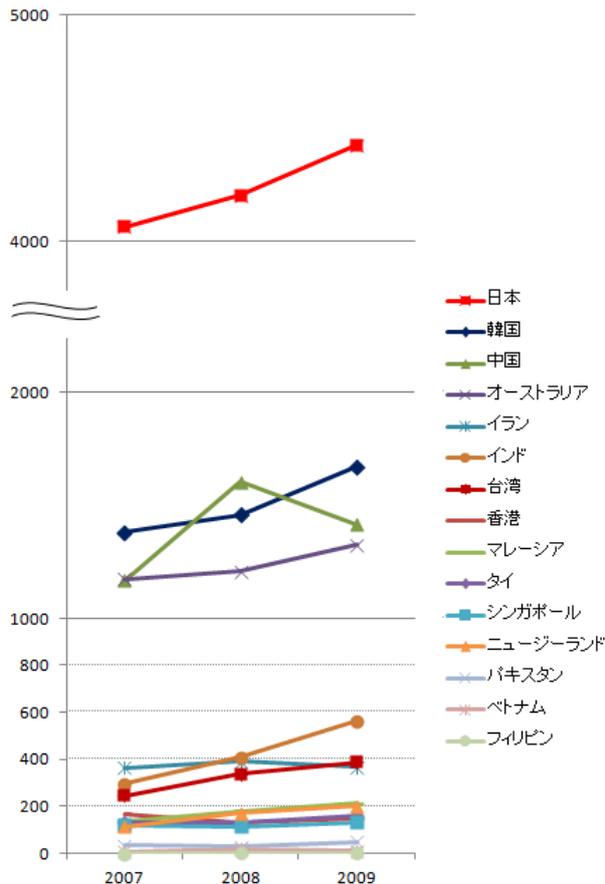
### (1) 各国の状況

造血細胞移植に関する、国としての登録機構を持っているのは、日本、オーストラリア、ニュージーランド、韓国、マレーシア、台湾の6か国であった。登録機構はないが、国の代表がデータを取りまとめて送付されたのは、中国、香港、インド、イランの4か国で、その他の5か国 (パキスタン、ベトナム、シンガポール、タイ、フィリピン) では移植施設から個別に件数もしくはデータが送付された。

### (2) 各国の移植件数

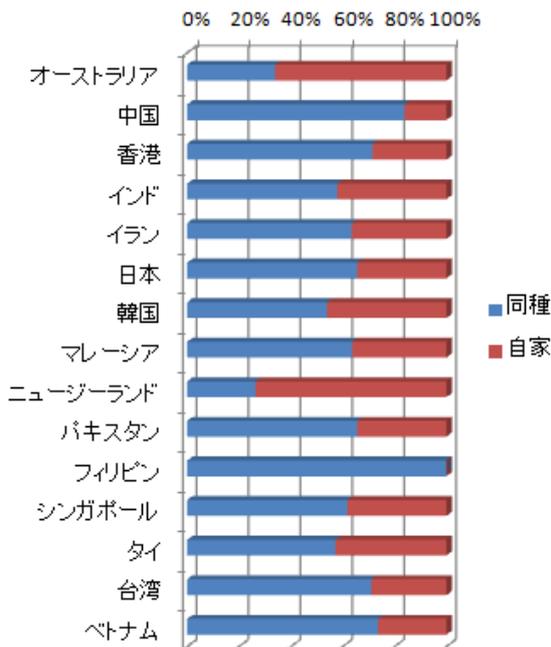
	2007	2008	2009
日本	4,065	4,204	4,425
韓国	1,382	1,459	1,672
オーストラリア	1,175	1,209	1,327
中国	1,170	1,604	1,417
イラン	364	389	366
インド	295	409	562
台湾	245	337	388
香港	169	133	149
マレーシア	135	181	213
タイ	133	131	163
シンガポール	121	115	133
ニュージーランド	115	171	201
パキスタン	36	29	49
ベトナム	9	19	11
フィリピン	0	3	2
計	9,414	10,393	11,078

2007年から2009年までの各国の造血細胞移植件数は、上記のとおりであった。どの国も基本的に増加基調にある。約半数を日本が占めているが、他の国の件数も増えており総体的な日本の比率は低下傾向にある。日本を除くと、①移植件数1000件/年以上の高位国(韓国、中国、オーストラリア)、②200~600件/年の中位国(イラン、インド、台湾)、③100~200件/年程度の移植定着国(香港、マレーシア、タイ、シンガポール、ニュージーランド)、④移植黎明国(パキスタン、ベトナム、フィリピン)に分けられる。この他に造血細胞移植を開始したいが、まだ実施できていない準備国(ミャンマー、モンゴル、インドネシア、バングラデシュ)がある。



(3) アジアの造血細胞移植の特長

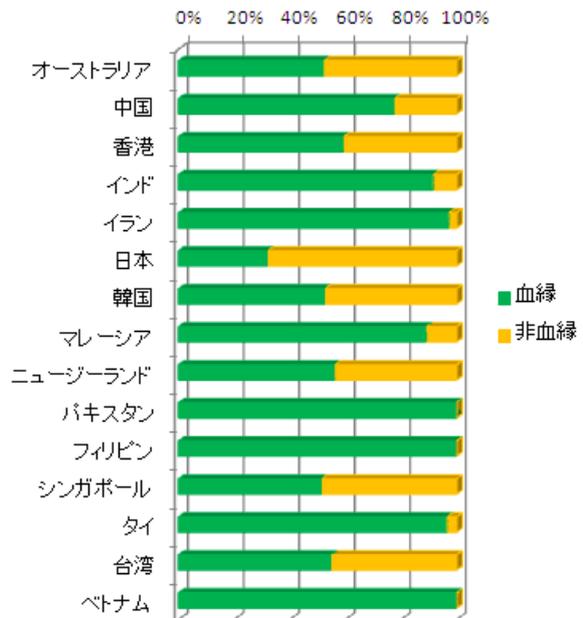
2009年の全移植件数における同種造血幹細胞移植の割合は62%であった。一方、ヨーロッパではEBMTのこの割合は41%と低い。アジア諸国を国別に見てみると、オーストラリア34%、ニュージーランド26%とオセアニア



諸国で低く、アジアの国々ではすべて50%を超えていた。疾患分布の違いによる影響も考えられるが、移植医療が定着した国々では十分な数の自家移植が行われているため同種移植の比率が低いと考えられた。その意味で日本を含めたアジア諸国では、まだ更なる造血細胞移植医療の発展の余地が残っていると考えられ、移植のニーズにまだ十分応えられていない可能性が示された。

(4) 同種移植のドナー別内訳

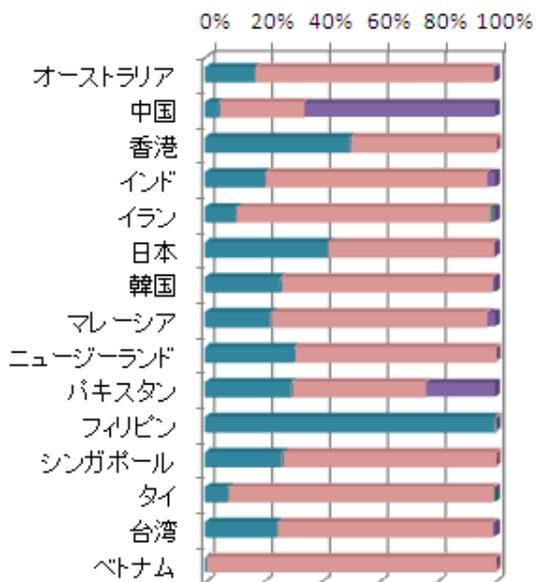
2009年の同種移植での血縁ドナーの割合は53%であったが、国によるばらつきが大きかった。最も比率が低いのは日本のわずか32%であり、日本は非血縁移植大国であることが示唆された。イラン、パキスタン、フィリピンでは非血縁移植のバンク制度を有しないため、ほとんどが血縁移植であった。ちなみにヨーロッパでの比率は49%であり、オーストラリア、ニュージーランドとほとんど変わらなかった。



(5) 同種移植の細胞ソース

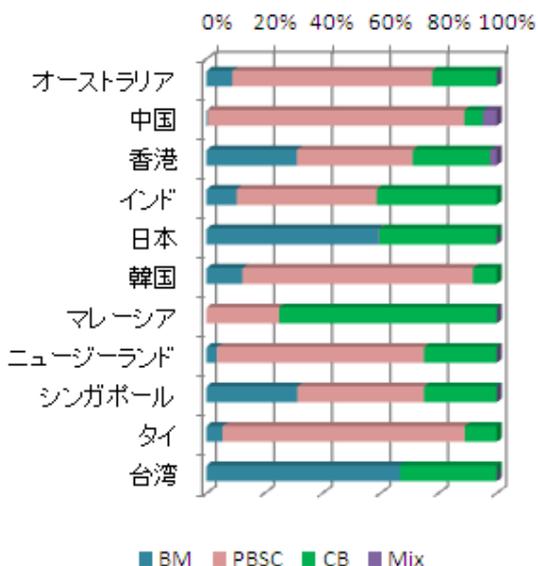
① 血縁移植

血縁ドナーからの移植では、細胞ソースは多くが末梢血幹細胞(PBSC)であり多くの国で約80%を占めた。中国、イラン、タイ、ベトナムでは、もはや骨髄移植はほとんど行われていなかった。件数の少ないフィリピンを除くと、香港(50%)と日本(42%)では骨髄移植の比率が高かった。中国とパキスタンでは、複数ソースの移植細胞を混合して移植する方法が比較的多く実施されていた。



② 非血縁移植

非血縁移植の移植細胞ソースも PBSC が多数を占めていたが、日本と台湾はこれを行っていない特異な国であった。血縁移植で骨髄異食の比率が高かった香港では、非血縁移植でも骨髄の比率が高かった。マレーシアでは臍帯血移植の比率が高かった。



(6) 患者の個別データの収集

当初、CIBMTR/EBMT と共通の minimum essential dataset (MED) フォームでデータ収集しようとしたところ、アジア胃の国々からは「調査項目が多すぎる」としてデータ収集が進まなかった。このため項目数を半分以下の約 40 項目に減らした least minimum dataset (LMD) フォームを作成した。これに

よって 2009 年の移植データが 5 か国から 5561 件集まり、アジア造血細胞移植登録が開始された。

今後、疾患別・細胞ソース別などの移植成績を解析することが可能になった。これを検討して、実際の移植成績の向上に役立てていくことが今後の課題と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

- ① Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y and Kato S: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2012 (in press) 査読有
- ② Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y and Kanda Y: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation. Blood 2012 (in press) 査読有
- ③ Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Choi YL, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H and Ishikawa Y: RET, ROS1, and ALK fusions in lung cancer. Nature Med 2012 (in press) 査読有
- ④ Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, Izutsu K, Ishida F, Isobe Y, Sueoka E, Suzumiya J, Kodama T, Kimura H, Hyo R, Nakamura S, Oshimi K and Suzuki R: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-cell Tumor Study Group (NKTSG) study. J Clin Oncol 29 (33): 4410-4416, 2011 査読有
- ⑤ Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, Yamamoto G, Takada K, Harabuchi Y, Isobe Y, Gomyo H, Koike T, Okamoto M,

Hyo R, Suzumiya J, Nakamura S, Kawa K and Oshimi K: Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 118 (23): 6018-6022, 2011 査読有

- ⑥ Yoshimi A, Suzuki R, Atsuta Y, Iida ., Lu DP, Tong W, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Lie AKW, Liang R, Chan LL, Haipeng L, Tan PL, Hwang WYK, Chiou TJ, Chen PM, Binh TV, Minh NN, Min CK, Hwang TJ, and Kodera Y: Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: a report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant 45 (12): 1682-1691, 2010 査読有

[学会発表] (計 100 件)

- ① Kodera Y, Iida M, Atsuta Y, Yoshimi A, Hyo R and Suzuki R: The current activities of APBMT/WBMT. The 16th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2011 (Oral presentation) October 30, 2011, Sydney, Australia
- ② Iida M, Nivison-Smith I, Wu T, Lie A, Srivastava A, Derakhshandeh R, Atsuta Y, Chung NG, Chan LL, Tasneem F, Baylon HG, Hwang WYK, Liao XW, Jootar S, Bihn TV, Suzuki R and Kodera Y: The APBMT activity survey over the past 5 years. The 16th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2011 (Poster) October 30, 2011, Sydney, Australia
- ③ Iida M, Atsuta Y, Hyo R, Suzuki R, Kodera Y, Baldomero H and Niederwieser D: The position of the APBMT in the world: data from the APBMT/WBMT in 2008. 第 73 回日本血液学会総会 (口演). 2011 年 10 月 15 日 (土)、名古屋国際会議場、名古屋市
- ④ Iida M, Nivison-Smith I, Tong W, Lie A, Srivastava A, Khatami F, Atsuta Y, Chung NG, Chan LL, Tasneem F, Baylon H, Hwang W, Chiou TJ, Jootar S, Isaragrisil S, Bihn TV, Suzuki R and Kodera Y: The 4th APBMT activity survey report: the trend of transplantation performed in 2008. The 15th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2010 (Oral presentation) October 30, 2010, Phuket, Thailand
- ⑤ Iida M, Atsuta Y, Hyo R, Suzuki R, Min

C, Wu T, Ma D, Ghavamzadeh A, Lie A, Chan L, Jootar S, Tasneem F, Hwang W, Srivastava A, Binh T, Chiou T and Kodera Y: Activity survey of haematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific Blood Marrow Transplantation Group 2009. The 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2010 (Poster) March 22, 2010 (Abstract # P660), Vienna, Austria

- ⑥ Kodera Y, Iida M, Atsuta Y, Yoshimi A and Suzuki R: Current status, history and future prospects of blood and marrow transplantation in Japan, and the progress of WBMT since the last February. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Oral presentation) August 27, 2009, Seoul, Korea
- ⑦ Iida M, Suzuki R, Atsuta Y, Min CK, Wu T, Nivison-Smith I, Khatami F, Bihn TV, Lie A, Chan LL, Jootar S, Hwang W, Srivastava A, Tasneem F and Kodera Y: Activity survey of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 律朗 (SUZUKI RITSURO)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号： 20280810

### (2) 研究分担者

熱田 由子 (ATSUTA YOSHIKO)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号： 50432274

小寺 良尚 (KODERA YOSHIHISA)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号： 30126859