

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23791077

研究課題名（和文）

造血幹細胞移植後晩期障害と患者QOLに関する研究

研究課題名（英文）

Late effect and quality of life after hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

熱田 由子 (YOSHIKO ATSUTA)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：50432274

研究成果の概要（和文）：

1. HSCT後の晩期合併症の頻度・リスク因子の検討および、推奨スクリーニング項目と推奨スクリーニング時期の確立 欧米からの提案 (Rizzo et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:138-51.) の改訂プロジェクトに亜代表として参加した。改訂版は2012年3月に Bone Marrow Transplantation 誌および Biology of Blood and Marrow Transplantation 誌に同時掲載された。これに基づいた造血幹細胞移植後長期生存者におけるスクリーニングプランを作成し、スクリーニングデータを収集する調査研究計画書および調査票を作成し、研究を開始した。

2. 慢性GVHD患者における詳細な臓器別重症度とQOL、治療反応性、予後との関係 慢性GVHD 全身治療開始時、および評価時、治療変更時において、詳細に臓器別重症度を評価するための調査票を作成し、パイロット調査による調査時間の検討などを行った。

3. HSCT後長期生存患者における晩期死亡と死因の解析

HSCT後長期生存患者における晩期全死亡および各死因に関して、日本一般人口に比したリスクを詳細に解析することにより、晩期死亡の実態を明らかとすることを目的とした研究である。日本造血細胞移植学会が実施する全国調査データを用いて実施した。データ利用に関しては、造血細胞移植登録一元管理委員会の承認を得た上で、名古屋大学の倫理審査も経た。死因情報の中央データクリーニングを実施した上で、晩期死亡率、日本人一般人口と比較した死因分類ごとの standard mortality ratio の算出を全死亡において、また個々の死因において実施し、日本造血細胞移植学会および米国の移植学会である BMT Tandem Meetings 2013 のいずれも口演に採択された。

研究成果の概要（英文）：

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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、晩期障害、晩期死亡、QOL

## 1. 研究開始当初の背景

1970年代に本邦において始まった造血幹細胞移植(HSCT)は、血液悪性疾患を中心とした各種疾患の根治療法として広く施行されるようになり、近年では年間約4,000件(自家移植約1,500件、同種移植約2,500件)行われている。このうち、約50%-60%が移植

後2年以上生存する長期生存者と概算することができるがその場合、長期生存者は年々約2,000例増え続けているのが現状である。そのため、移植後の晩期合併症が注目されている。慢性 graft-versus host disease (GVHD) はその中でも生存・quality of life (QOL) に影響を与える重要な合併症である。

## 2. 研究の目的

造血幹細胞移植 (HSCT) 後長期生存者における晩期合併症の効果的なスクリーニング方法の確立および晩期合併症として重要度の高い慢性 graft-versus host disease (GVHD) に関して、臓器障害の詳細な検討、予後因子および quality of life (QOL) に与える影響の検討を行うことを研究の目的とする。

本邦における HSCT 後患者、主に長期生存例を対象として、以下の項目を明らかとするための、研究活動を実施する。

1. HSCT 後の晩期合併症の頻度・リスク因子の検討および、推奨スクリーニング項目と推奨スクリーニング時期の確立

2. 慢性 GVHD 患者における詳細な臓器別重症度と QOL、治療反応性、予後との関係

3. HSCT 後長期生存患者における晩期死亡と死因の解析

## 3. 研究の方法

1. HSCT 後の晩期合併症の頻度・リスク因子の検討および、推奨スクリーニング項目と推奨スクリーニング時期の確立

欧米からの提案 (Rizzo et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:138-51.) の改訂プロジェクトに亜代表として参加した。欧米亜ガイドラインに基づくスクリーニング項目を踏まえた前向きスクリーニングプロトコルを作成する。

2. 慢性 GVHD 患者における詳細な臓器別重症度と QOL、治療反応性、予後との関係  
慢性 GVHD 全身治療開始時、および評価時、治療変更時において、詳細に臓器別重症度を評価するための調査票を NIH criteria に基づき作成し、パイロット調査を実施した。

3. HSCT 後長期生存患者における晩期死亡と死因の解析

日本造血細胞移植学会が実施する全国調査データを用いて実施した。データ利用に関しては、造血細胞移植登録一元管理委員会の承認を得た上で、名古屋大学の倫理審査も経た。死因情報の中央データクリーニングを実施した上で、晩期死亡率、日本人一般人口と比較した死因分類ごとの standard mortality ratio の算出を全死亡において、また個々の死因において実施した。

## 4. 研究成果

1. HSCT 後の晩期合併症の頻度・リスク因子の検討および、推奨スクリーニング項目と推奨スクリーニング時期の確立

欧米からの提案 (Rizzo et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:138-51.) の改訂プロジェクトに亜代表として参加し、欧、北米、南米、中近東、および亜が参加した改訂版は 2012 年 3 月に Bone Marrow

Transplantation 誌および Biology of Blood and Marrow Transplantation 誌に同時掲載された。これに基づいた造血幹細胞移植後長期生存者におけるスクリーニングプランを作成し、スクリーニングデータを収集する調査研究計画書および調査票を作成し、研究を開始した。

2. 慢性 GVHD 患者における詳細な臓器別重症度と QOL、治療反応性、予後との関係  
慢性 GVHD 全身治療開始時、および評価時、治療変更時において、詳細に臓器別重症度を評価するための調査票を NIH criteria に基づき作成し、パイロット調査による調査時間の検討などを行った。

3. HSCT 後長期生存患者における晩期死亡と死因の解析

HSCT 後長期生存患者における晩期全死亡および各死因に関して、日本一般人口に比べたリスクを詳細に解析することにより、晩期死亡の実態を明らかとすることを目的とした研究である。

死因情報の中央データクリーニングを実施した上で、晩期死亡率、日本人一般人口と比較した死因分類ごとの standard mortality ratio の算出を全死亡において、また個々の死因において実施し、日本造血細胞移植学会および米国の移植学会である BMT Tandem Meetings 2013 のいずれも口演に採択された。結果の概要は以下のとおりである。対象は同種移植後 2 年以上非再発生存した 10,512 例とした。この対象における移植後 10 年および 15 年の生存率は 86%, 82%であった。日本人一般人口に比べた際に、全死亡率は observed/expected [O/E]15.1 倍 (95% confidence interval [CI], 14.3-16.0) と有意に高かった。死因別には、感染 (O/E=89.8, 95%CI, 77.4-100.7), 新規悪性腫瘍 (O/E=3.2, 95%CI, 2.6-4.0), 心血管 (O/E=2.3, 95%CI, 1.5-3.5), 呼吸器 (O/E=150.9, 95%CI, 131.1-172.5), 消化管 (O/E=4.2, 95%CI, 1.4-9.7), 肝臓 (O/E=10.5, 95%CI, 7.4-14.8), 腎・泌尿器 (O/E=23.6, 95%CI, 13.1-37.1), and 外因死 (O/E=2.5, 95%CI, 1.5-3.8)で多く認められた。

## 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 10 件)

1. 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. *Transpl Int.* 2013. in press (査読有り)
2. 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. in press (査読有り)
  3. 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. (査読有り)
  4. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood.* 2012;119:2141-8 (査読有り)
  5. 6.7Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:348-71, *Bone Marrow Transplant* 2012;47:337-41, *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5:1-30. 3誌同時掲載 (査読有り)
  8. 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. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:780-787 (査読有り)
  9. 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: A nationwide retrospective study. *Blood* 2012;119:2409-16 (査読有り)
  10. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia.* 2012;26:461-4 (査読有り)
- [学会発表] (計 5 件)
1. 熱田由子;非血縁者間臍帯血と HLA 不一致非血縁者間骨髄移植における移植成績の比較;第 35 回日本造血細胞移植学会総会;2013 年;石川県立音楽堂
  2. Yoshiko Atsuta;Current Status of APBMT Outcome Registry The 17th Annual Meeting of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group;2012;Hyderabad, India
  3. Yoshiko Atsuta;Late complication and mortality after allogeneic HSCT;Asian

Workshop for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 2012, Aso, Japan

4. 熱田由子；臨床研究論文の読み方—統計を中心に—；第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年；国立京都国際会館；日本血液学会
5. Yoshiko Atsuta, Hideki Nakasone, Saiko Krosawa, Kumi Oshima, Rika sakai, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Satoshi Takahashi, Takehiko Rori, Yassuo Morisima, Koji Kato, Hiromasa Yabe, Hisashi Sakamaki, Shuichi Taniguchi ; Late mortality and cause of death among long survivors after allogeneic stem cell transplantation. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology; 2012, Kyoto, Japan

〔図書〕（計 2 件）

1. 熱田由子；同種造血幹細胞移植後の二次発がんに対するスクリーニング 2013-2014 EBM 血液疾患の治療；金倉譲 木崎昌弘 鈴木律朗 神田善伸編集；中外医学社；2012 年 10 月 20 日発行（p574-578）
2. 熱田由子；造血幹細胞移植領域の統計 みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床改訂版 神田善伸編集；医薬ジャーナル社；2012 年 8 月 20 日改訂版発行（p162-170）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熱田由子 (YOSHIKO ATSUTA)  
名古屋大学大学院医学系研究科  
造血細胞移植情報管理・生物統計学  
寄附講座講師  
研究者番号：50432274

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし