

表9-3. 2000年以降の各年齢層のドナーにおける有害事象発生状況  
【骨髄バンク認定病院に限定した解析】

有害事象/ドナー年齢区分	頻度 (%)									
	若年ドナー		骨髄バンクの年齢基準に合致するドナー			20-50歳の合計		基準より高齢のドナー		
	15歳-19歳	20歳-29歳	30歳-39歳	40歳-50歳	51歳-55歳	56歳-60歳	合計	51歳-55歳	56歳-60歳	合計
血縁者間骨髄採取件数 (提供者数)	128	293	279	298	151	76	870	151	76	227
心臓障害										
徐脈										
胸痛			( 0.4%)				1 ( 0.1%)			1 ( 1.3%)
感染症および寄生虫症	1 ( 0.8%)									
感染				( 0.3%)			1 ( 0.1%)			
マイコプラズマ感染										
全身障害								( 0.7%)		1 ( 1.3%)
血圧低下										
筋骨格系および結合組織障害		( 0.3%)	( 0.4%)	( 0.3%)			3 ( 0.3%)			
腎および尿路障害								( 0.7%)		
腎機能障害										
合計	1 ( 0.8%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.7%)	2 ( 0.7%)	2 ( 1.3%)	2 ( 2.6%)	5 ( 0.6%)	2 ( 1.3%)	2 ( 2.6%)	7 ( 3.1%)

表9-4. 2000年以降の骨髄バンクの適格性基準及び採取マニュアルを遵守したドナーにおける有害事象発生状況  
【骨髄バンク認定病院に限定した解析】

有害事象/ドナー年齢区分	頻度 (%)									
	若年ドナー		骨髄バンクの年齢基準に合致するドナー			20-50歳の合計		基準より高齢のドナー		
	15歳-19歳	20歳-29歳	30歳-39歳	40歳-50歳	51歳-55歳	56歳-60歳	合計	51歳-55歳	56歳-60歳	合計
血縁者間骨髄採取件数 (提供者数)	123	281	267	272	138	62	821	138	62	200
心臓障害										
徐脈										
胸痛			( 0.4%)				1 ( 0.1%)			1 ( 1.6%)
感染症および寄生虫症	1 ( 0.8%)									
感染				( 0.4%)			1 ( 0.1%)			
マイコプラズマ感染										
全身障害								( 0.7%)		1 ( 1.6%)
血圧低下										
筋骨格系および結合組織障害			( 0.4%)				1 ( 0.1%)			
腎および尿路障害								( 0.7%)		
腎機能障害										
合計	1 ( 0.8%)	( . . . %)	2 ( 0.7%)	1 ( 0.4%)	2 ( 1.5%)	2 ( 3.2%)	3 ( 0.4%)	2 ( 1.5%)	2 ( 3.2%)	7 ( 3.1%)

・頻度 (%) 集計の母数は、設問3. の回答で得られた血縁者間骨髄採取件数 (提供者数) の合計を用いた  
・ドナーの年齢及び性別が不明もしくは未記載のデータは本集計に含まれない

表10-1. 小児ドナーにおける年令別有害事象発生件数

有害事象/ドナー年令区分	頻度 (%)			合計
	1歳未満	1歳から9歳まで	10歳から14歳まで	
血縁者間骨髄採取件数 (提供者数)	11	603	452	1570
感染症および寄生虫症			1 (0.2%)	1 (0.1%)
全身障害			1 (0.2%)	1 (0.1%)
合計	. ( . %)	. ( . %)	. ( . %)	2 (0.1%)

表10-2. 小児ドナーと成人ドナーにおける各有害事象の発生頻度

有害事象/ドナー年令区分	頻度 (%)		合計
	15歳未満	15歳~60歳	
血縁者間骨髄採取件数 (提供者数)	1066	3538	4604
心臓障害			
徐脈	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
胸痛	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
死亡	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
悪性高熱	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
シヨック	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
血圧低下	2 (0.1%)	2 (0.0%)	4 (0.1%)
感染	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
感染症および寄生虫症			
マイコプラズマ感染	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
注射部位疼痛	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
血腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
背部痛	4 (0.1%)	4 (0.1%)	8 (0.2%)
四肢痛	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
感覚減退	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
腎機能障害	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
肺水腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (0.0%)
合計	. ( . %)	19 (0.5%)	19 (0.4%)

・ 頻度 (%) 集計の母数は、設問3. の回答で得られた血縁者間骨髄採取件数 (提供者数) の合計を用いた  
 ・ ドナーの年令及び性別が不明もしくは未記載のデータは本集計に含まれない

付表. 医師記載有害事象名読替え一覧

医師記載有害事象名	集計時に読み替えた用語		整理番号
	基本語	器官別分類用語	
発作性心房細動（全身麻酔導入後で採取前）	心房細動	心臓障害	1060
徐脈	徐脈	心臓障害	1039
胸痛	胸痛	心臓障害	1039
胸痛	胸痛	心臓障害	1039
心電図にてST低下	心電図ST部分下降	心臓障害	1039
死亡	死亡	全身障害	1039
悪性高熱	悪性高熱	全身障害	1066
ショック	ショック	全身障害	3001
血圧低下	血圧低下	全身障害	1039
採取翌月の発熱（39.2度）	感染	感染症および寄生虫症	2042
採取後発熱（体調不良）	マイコプラズマ感染	感染症および寄生虫症	2042
骨髄血採取部位（腸骨）周辺の持続性の疼痛	注射部位疼痛	傷害、中毒および処置合併症	3011
尿道カテーテルで尿道損傷	尿道損傷	傷害、中毒および処置合併症	3007
採取針の破損で切開摘出	医療用具故障	傷害、中毒および処置合併症	3007
採取部血腫	血腫	傷害、中毒および処置合併症	1019
腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	1033
腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	1057
腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	3015
採取後長期の腰痛・採取部位の痛み	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	3007
持続性腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	4024
下肢の持続性の疼痛	四肢痛	筋骨格系および結合組織障害	3011
下肢のしびれ感	感覚減退	神経系障害	4024
腎機能障害	腎機能障害	腎および尿路障害	1057
上気道狭窄症状→肺水腫	肺水腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2036

## II. 分 担 研 究 報 告

### 第 3 部 分 担 研 究 者 報 告

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担報告書

駒込病院における血縁ドナーへの独自アンケート結果

分担研究者 秋山秀樹 都立駒込病院内科医長

研究要旨

当院において骨髄を採取されたドナーに郵便による健康調査を行った。住所変更による未配布が 62 例。返答は全体の 44%、配布済みの 127 例中 65%の 83 例であった。2 年以上経過した骨髄採取ドナーにおいて、腰痛は 9 例で認められ、健康状態の異常は 18 例で報告されたが、採取術に直接関係したと思われる医学的な問題はアンケート上では特に認められなかった。ドナーにおける QOL を検討する場合に患者の生存がアンケートなどの返答率やその内容に影響を与える可能性があり、更なる調査を施行するにおいては検討が必要と思われる。

A. 研究目的

骨髄移植における骨髄提供ドナーの長期的な健康状態の把握が末梢血幹細胞採取の普及に伴い比較の意味も含め必要となっている。当院において骨髄を採取されたドナーに郵便による健康調査を行った（資料 1）。

B. 研究方法

対象は 1989 年から 2002 年 12 月までに当院で骨髄を採取された血縁者ドナー 189 例で方法は記名式の郵送による健康調査とした。

（倫理面への配慮）

ドナーへの健康状態の調査を主たる目的としたため倫理委員会での審議は不要と判断した。

C. 研究結果

住所変更による未配布が 62 例。返答は全体の 44%、配布済みの 127 例中 65%の 83 例であった。腰痛があると報告したものは 9 例であったが、採取直後から腰痛が持続的に残存した症例は見られなかった。

現在の健康状態の異常を記入したものは骨髄採取以前からの既往歴 6 例を含む 18 例であった。内訳は表 1 のごとくで高血圧 6、甲状腺異常 2、心臓弁膜症 2 などであった。血液疾患の報告は見られなかった（表 1）。付随の質問でドナーとなったことで満足していると答えたものは返答者の 76%にあたる 63 例であった。しかしながら移植患者が調査時点で既に死亡している配布済みドナーにおいては、返答 24 例中満足しているとはいえない者 15 例で、患者が生存しているドナーでの返答 59 例中 5 例とは差が認められた ( $p > 0.0001$ )（図 1）。

同様に返答率にも患者の生存による影響が認められた（生存 59/81 vs 死亡 24/46、 $p = 0.09$ ）。

D. 考察

骨髄採取後のドナーのフォローアップは末梢血幹細胞移植に比べ今のところ不十分である。ドナーの長期にわたる健康の調査は行われておらず、その安全も十分に保証されているとは言い難い。

今回の調査は、当院で骨髄を採取されたドナーに限られた、記名式の健康調査であった。返答率も住所が不明となったドナー等のために全体の44%に止まった。

健康調査に関しては血液疾患の報告は特になく、腰痛に関しても採取に直接関係したとの報告もなかった。

一方、付随的質問としたドナーの満足度に関する質問には患者が生存している場合と死亡した場合とに明らかな差が見られ、質問への返答率にも同様の経口が見られた。

この調査により長期にわたるドナーの健康が保証されるものではないが、今後の健康調査、ならびにドナーの心理的臆面に関する調査を行うに当たって注意すべき点を浮き彫りにしたものと考えられえ

#### E. 結論

2年以上経過した骨髄採取ドナーにおいて、医学的な問題はアンケート上では特に認められなかったが、ドナーにおけるQOLを検討する場合に患者の生存がアンケートなどの返答率やその内容に影響を与える可能性があり、更なる調査を施行するにおいては検討が必要と思われた。

#### G. 研究発表

学会発表

第27回日本造血細胞移植学会総会総会 (2004.12.16)

原著論文

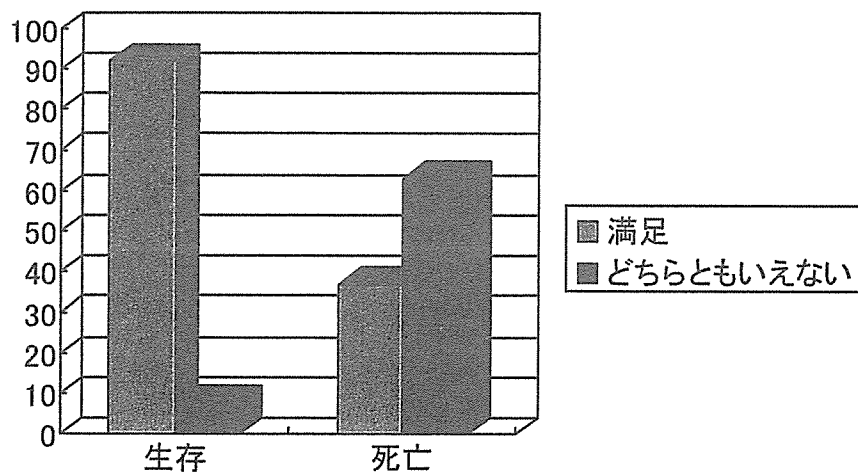
Ozeki K, Kiyoi H, Hirose Y, Akiyama H, et al. Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. *Blood* 103:1901-8, 2004

Takasaki T, Goya N, Tokumoto T, Akiyama H, et al. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J General Virology* 85:2821-27, 2004.

表1 ドナーより報告された疾患(ドナーとなる以前からの疾患)

高血圧	6*(3)	腎結石	1
心臓弁膜症	2 (1)	乳腺症	1
不整脈	1*	皮膚病	1
甲状腺腫	2 (1)	ニック障害	1
喘息	1 (1)	メニエール病	1
花粉症	1	聴神経腫瘍	1
高コレステロール血症	1		
計		18例*	1症例での報告

図1. レシピエントの生死が与えるドナー満足度に対する影響



ドナーの満足度をレシピエントの調査時の生死により検討した。レシピエントが死亡している場合、ドナーになって満足していると答えた者の率は、生存している場合のドナーに比べ有意に低下した ( $P < 0.0001$ )。

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告

小児ドナーの権利擁護に関する小児血液学会倫理指針の遵守状況調査報告

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院・副院長  
秋山祐一 独立行政法人国立病院機構京都医療センター小児科・部長  
加藤俊一 東海大学基盤整診療学系再生医療科学・教授

研究要旨：小児血液学会造血幹細胞移植委員会が作成した「小児ドナーの権利擁護に関する倫理指針」と各施設における移植支援体制の整備についてアンケート調査を行ったところ、倫理指針の実現は未だ不十分であり、小児領域の移植体制の不備が明らかとなった。

A. 研究目的

背景：小児同胞をドナーとする場合の倫理的問題

- (1) 造血幹細胞提供に関してドナーには身体的ならびに精神的負担を与える。
- (2) ドナーの自己決定権が保証されないことがある。
- (3) 両親の関心が患者に傾き易いため、同胞ドナーの代理人として不十分である可能性がある。

以上を背景として、2002年4月に作成された小児血液学会造血幹細胞移植委員会にて策定された「小児ドナーの権利擁護に関する倫理指針」の実施状況と、「移植支援体制」の実情を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

小児血液学会会員で造血幹細胞移植登録に参加している138施設にアンケート調査を行った。

- ・移植コーディネーター（前述：兼任も可）の配置はあるか。
- ・臨床データ・マネージャー（移植・化学療法

を含む）の配置はあるか。

- ・両親に対する造血細胞移植の詳細な情報提供をだれが行うか。
- ・公的バンクに対する手続き・連絡はだれが行うか。
- ・6歳未満の小児ドナーに対する説明を行っているスタッフはだれか。
- ・6歳-10歳未満の小児ドナーに対する説明をおこなっているスタッフは誰か。
- ・10歳以上の小児ドナーに対する説明をおこなっているスタッフはだれか。
- ・移植の同意書に提供者の署名を残しているか否か。
- ・同胞ドナーからの提供に関して、倫理委員会の承認を得ているか否か。
- ・小児ドナーの説明と同意、採取までに問題が生じた例（骨髄、末梢血の両者）があるか。
- ・施設で使用されている小児への説明用の資料（BM/PBSC）
- ・移植患者の直接の主治医とドナーの主治医は別か否か。
- ・小児ドナーにかかわる移植チームの現状を記



載

- ・倫理指針に関して改定すべきと思われる箇所があれば提案してください。
- ・困難または不可能とお答えになった方は、どのような点が困難と考えられますか？  
(倫理面の配慮)

返信は施名、回答者名ともに匿名とし、施設の方針を調査した。個別の患者情報は求めなかった。

#### C. 研究結果

- ・有効回答 91/138 (66%)。
- ・個々の回答集計の詳細は図に示す。

#### D. 考察

- ・臨床データ・マネージャーの必要性は極めて高く、臨床現場医師の臨床報告書の作成の負担が大きい実態がある。
- ・公的バンクに対する登録、連絡に医師がかなり時間を割いている現実が推定された。
- ・移植件数のきわめて多い施設では移植コーディネーターが存在するが、常勤は1施設にとどまる結果であった。
- ・移植コーディネーターの必要性はかなり高い。上記を考慮すると、小児ドナーの権利擁護のスタッフの確保は難しい現状が把握された。
- ・しかし臨床心理士を兼任で移植チームへ招いている施設がかなり見受けられた。
- ・年齢が下がるにしたがって小児ドナーへの説明は医師単独で行っている傾向が把握された。
- ・倫理指針のうちHLA検査前の説明・同意が困難とする現場の意見が多く見受けられた。
- ・倫理指針が理念型に留まっている現状がある。

#### E. 結論

小児領域では、1施設あたりの移植数が少なく、移植支援体制が不十分である。また血縁ドナー、特に幼若いドナーへの説明と納得に基づく造血幹細胞の提供プロセスに対する小児血液学会の倫理指針の実施のみならず、その精神が十分に浸透していないことが明らかとなった。今後基盤の整備と倫理指針のさらなる徹底をはかる必要がある。

#### F. 健康危険情報

本研究による危険性はない。

#### G. 研究発表

秋山祐一、土田昌宏、加藤俊一、他：小児ドナーの権利擁護の基盤整備に関する調査結果。小児血液学会学術集会 2004.10.22-23.京都国立国際会館

土田昌宏：ドナーの権利擁護と安全確保。移植(日本移植学会雑誌) 39:42-45,2004.

日本小児血液学会雑誌 Vol.17(2003)委員会セッション：造血幹細胞移植委員会－造血幹細胞移植における小児ドナーの人権と安全

- ・ 加藤俊一：小児ドナーの権利擁護と安全性確保のために
- ・ 大村敦志：移植医療における小児ドナーの人権－法学の立場から（教育講演）
- ・ 秋山祐一：健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針
- ・ 今泉益栄：小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針

- ・ 土田昌宏「健常小児ドナーからの造血幹細胞移植採取に関する倫理指針」の実行と今後の改訂
- ・ 河野嘉文：造血幹細胞における小児ドナーの人権と安全
- ・ 渡辺新：若年ドナーの自己決定権と人権保護

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

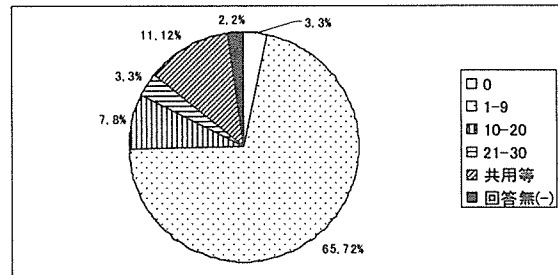


図3 年間の同胎間移植施設数

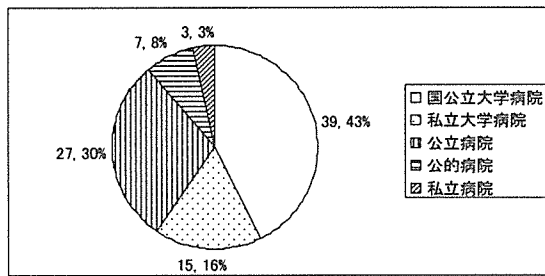


図1 施設の種類

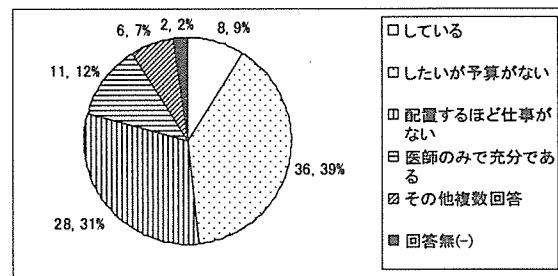


図4 移植コーディネーターの配置

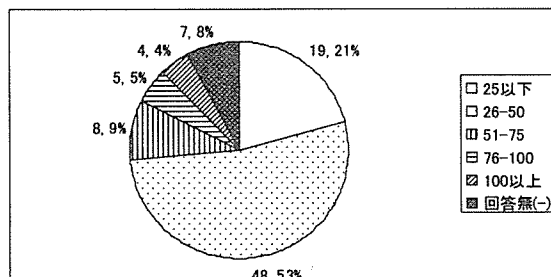


図2 移植経験数別施設数

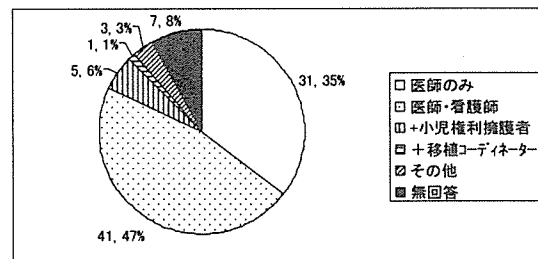


図5 6歳未満のドナーへの説明者

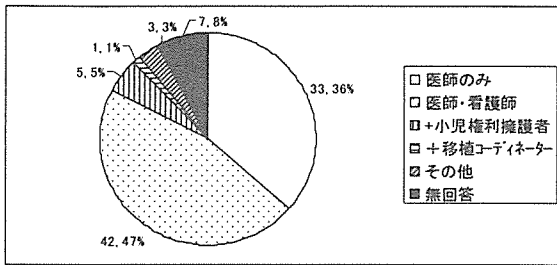


図6 6-9歳ドナーへの説明者

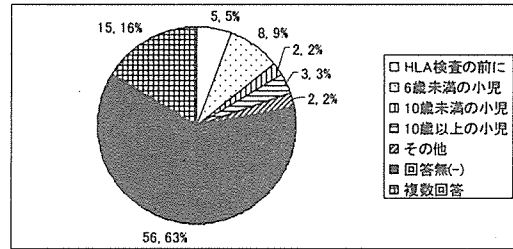


図9 倫理指針中、実行困難な事項は

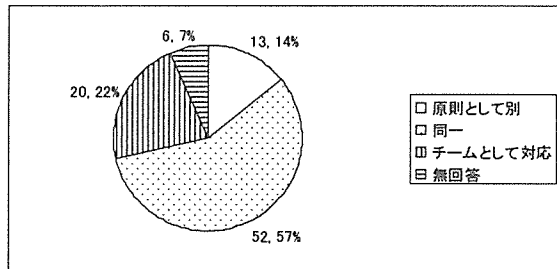


図7 患者とドナーの担当医は別か

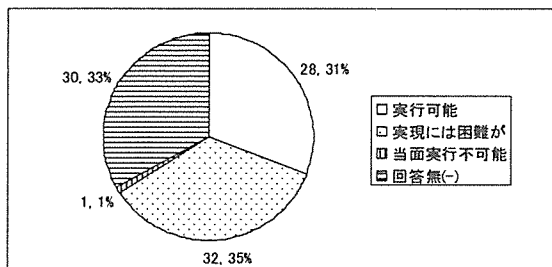


図8 倫理指針の実施は可能か

厚生科学研究補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
移植医療におけるドナー及びレシピエントの QOL 向上に関する研究班  
平成 16 年度分担研究報告書

ドナーコーディネーター専門外来の開設と問題点

分担研究者	一戸 辰夫	京都大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	（文責者）
研究協力者	村松 裕子	京都大学医学部附属病院	ドナー外来コーディネーター	
	石川 隆之	京都大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	
	江角 泰治	京都大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	
	木村 晋也	京都大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部	
	前川 平	京都大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部	
	内山 卓	京都大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	

研究要旨： 血縁者間造血細胞移植のドナー診療時における倫理性と安全性の向上を目指して、レシピエント担当医以外の医師による、1) リスクを踏まえた上での細胞提供意思の確認（インフォームド・コンセントの取得）、2) 既往症・薬物服用歴の正確な聴取と細胞採取に伴う身体的リスクの客観的評価、3) 複数の医師による適格性判定、の3つの理念を骨格としたドナーコーディネーター専門外来を開設した。2003年4月から2004年10月までに、39名のべ44件のコーディネーターを行ったが、1回目の健康診断で適格性の確認できた事例は24件（55%）であった。一方、15件（34%）では、既存疾患の治療や専門診療科の受診が必要と判断され、2回目の健康診断以降に適格と判定された。また、5件（11%）では採取不適格との判定がなされ、うち3件は提供幹細胞の変更（末梢血幹細胞→骨髄）後に、適格と判定された。血縁者ドナー候補者の診療においては、提供意思の確認方法・HLA 検査料金・健康診断費用・適格性判定基準・採取後のフォローアップ体制など、多くの過程において施設間格差が大きいことが指摘されており、今後、より適切な診療体制を構築するためには、血縁ドナー選定のための適格性判定に関するガイドラインの策定、移植拠点施設を中心とした施設内ドナーコーディネーターの育成、ドナー診療に関する施設認定制度の導入、などを検討していく必要がある。

#### A・研究の背景と目的

近年、骨髄非破壊的前処置方法の普及などに伴い、造血幹細胞移植の対象年齢が70歳程度まで拡大されたことにより、比較的高齢の血縁者ドナーのコーディネーターを行う機会が増加している。特

に55歳を越えたドナーの造血幹細胞提供時の安全性については、十分な基礎的資料が存在せず、その適格性判定にあたっては、既往症や合併症の評価を含めたきわめて慎重な対応が必要と考えられる。

一方従来から、非血縁ドナーと比較して、血縁ドナーは提供に対する社会的・心理的圧力にさらされやすいことが指摘されており、患者本人の前でインフォームド・コンセントの取得が行われる場合があるなど、提供意思の確認プロセス自体に倫理的な問題が存在することが指摘されていた。このような問題点を解消し、血縁ドナー候補者に対しても、すでに骨髄バンクにおいて実現されているような、一定の倫理性と安全性が担保されたコーディネートシステムを提供することが必要と考え、京都大学医学部附属病院では、レシピエント担当医師以外の独立したドナー担当医師群による、1) リスクを踏まえた上での造血細胞提供意思の確認、2) 既往症・薬物服用歴の正確な聴取と造血細胞採取に伴う身体的リスクの客観的評価、3) 複数の医師による適格性判定、を骨格としたドナー専門外来を開設した(図1)。

本研究では、今後のよりよい血縁ドナー診療システム構築に資するため、ドナー専門外来における適格性判定の経験から、血縁ドナーのコーディネート過程に内在する問題点を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

2003年4月1日から2004年10月31日までに当院のドナー専門外来において骨髄・末梢血幹細胞・リンパ球・顆粒球採取に関するコーディネートが行われた44件を対象として、適格性判定の結果が「保留」または「不適格」となった頻度および「保留」「不適格」判定の主たる理由、さらにその後のコーディネート結果を調査した。

ドナー外来での適格性判定システムを図1に示す。1回目の受診では、現在の健康状態・既往歴・

合併症に関するチェックリストの記入、移植片採取に関するビデオ鑑賞、ドナー外来担当医師による文書を用いた採取に関する説明、提供に関する自由意思の確認とインフォームド・コンセントの取得が行われる。インフォームド・コンセントが取得されたドナー候補者は、全身麻酔あるいはG-CSF投与やアフエレーシスの実施上問題となり得る合併症のスクリーニングを目的として、同日中に、次いで所定の健康診断を受ける。

ドナーの健康診断後、原則として1週間以内に、初回外来担当医師および他の判定医師の2名によって適格性判定会が実施される。判定基準は、骨髄ドナーに関しては、骨髄移植推進財団のドナー適格性判定基準(第3版)を参考に、B/C/Dに相当する異常が認められた場合には、原則として「保留」判定とし、異常項目の当該診療科専門医および麻酔科医師による二次健康診断を実施した後、再度適格性判定会を行っている。末梢血幹細胞・リンパ球・顆粒球ドナーに関しては、「同種末梢血幹細胞動員のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン」(日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003年4月21日改訂第3版)を参考として、当院で定めた基準にしたがって適格性判定を行っている。

なお、本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省)1-2に指針の範囲外と規定される「特定の患者の治療を前提とせずに、ある疾病の治療方法を検討するため、研究者等が所属する医療機関内の当該疾病を有する患者の診療録等診療情報を収集・集計し、院内又は院外に結果を報告する行為」に相当するものと判断した。

## C. 研究結果

### 1) 受診者の背景

受診者の人数は複数回受診した5名を含むのべ44名であり、提供を予定している造血細胞ソースの内訳は、骨髄25件(57%)、末梢血幹細胞11件(25%)、骨髄あるいは末梢血幹細胞のいずれかが未定2件(5%)、リンパ球3件(7%)、顆粒球3件(7%)、であった。

受診者の年齢中央値は49歳(範囲13-69歳)であり、性別に関しては、男性が20件(45%)、女性24件(55%)であった。

### 2) 適格性判定の結果

1回目の健康診断後の適格性判定会で「適格」とされたコーディネートの件数は24件(55%)であった。一方、15件(34%)の事例は「保留」と判定され、既存疾患の治療を受けた後や専門診療科医師による二次健康診断を実施された後に「適格」と判定された。また、5件(11%)では「採取不適格」との判定がなされ、このうち3件は提供幹細胞を末梢血幹細胞から骨髄に変更し、再度判定会を行った後、適格と判定された。

表1に判定保留および不適格事例における判定理由の内訳を示す。生理的範囲と考えられる検査(値)異常の内訳は、白血球数低値、白血球数高値、ヘモグロビン高値、総ビリルビン高値、クレアチンホスホキナーゼ高値、心電図上の非特異的ST-T変化であった。また、医学的介入により良好なコントロールが可能な疾病は、鉄欠乏性貧血、低カリウム血症、本態性高血圧症、アルコール性肝障害、医学的介入によるコントロールが困難な疾病は慢性B型肝炎、脳梗塞、慢性腎炎などであった。

最終的に32名が造血細胞の提供を行ったが、こ

れまで採取時・採取後を通じて大きな健康上の問題は発生していない。

## D. 考察

従来、造血幹細胞移植の実施のために、血縁者ドナーから骨髄または末梢血幹細胞の提供を行うことに関しては、他の生体臓器移植ドナーと異なり、提供後のドナーの造血機能が提供前と同様に回復することから、身体的損傷が最低限度に済むものと解釈され、ドナーとレシピエント(あるいは両者の家族)間に発生し得る心理的な問題が軽視されてきた可能性がある。本邦においては、移植医療における血縁者ドナーを保護する法的規定が存在しないことから、最近では、民間の研究所から、1) 生きている者からの臓器の摘出は、その者の生命または健康に深刻な危険をもたらす場合は、行ってはならないこと、2) 提供にあたっては提供者本人の同意を必須要件とすること、3) 提供後の適切なケアを保証すること、4) 移植の実施が可能な医療機関を国が認定して定めること、5) 一件ごとの審査・登録管理制度を導入すること、などの事項を法制化する必要性も提案されている。今回われわれが試みたドナー専門外来による血縁ドナーのコーディネートシステムは、ドナー候補者の受診回数増加を招くという問題を残すものの、インフォームド・コンセントの取得、健康診断、適格性判定という一連のステップをより客観的な方法で行うことを可能とする有用なシステムであり、病院内に専任のドナーコーディネーターが確保されてさえいれば、多くの施設に導入可能な方法と感じられた。一方、血縁者ドナー候補者の診療においては、インフォームド・コンセントの取得方法・HLA検査や健康診断の費用・適格性の判定基準・採取後のフォローアップ体制などに関しても、施設間における違いが比較的大きいことが指摘さ

れている。今後、より適切なドナーの診療体制を構築するためには、血縁ドナー診療全般にわたってのガイドラインの策定、ドナーコーディネーターの人材育成、ドナー診療に関する施設認定制度の導入、などを検討していく必要があると思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, Watanabe A, Hamaguchi M, Adachi S, Gondo H, Uoshima N, Yoshihara T, Hatanaka K, Fujii H, Kawa K, Kawanishi K, Oka K, Kimura H, Itoh M, Inukai T, Maruya E, Saji H, Kodera Y: Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between non-inherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. Blood 2004;104:3821-3828.

Muta T, Kamo M, Gondo H, Kato K, Eto T, Shibuya T, Fukuda T, Miyamoto T, Nagafuji K, Ichinohe T, Harada M.: Human herpesvirus-6 encephalitis followed by severe acute GVHD after a stem cell transplant from a microchimeric non-inherited maternal antigen (NIMA) -mismatched sibling. Bone Marrow Transplant 2005;35:411-413.

##### 2) 学会発表

村松裕子、一戸辰夫、江角泰治、石川隆之、木村晋也、前川 平、内山 卓. 血縁ドナー適格性判定の諸問題～ドナー外来での経験から～ 第27回日本造血細胞移植学会、岡山、2004（平成16年）12月17日.

#### H. 知的財産権の出願状況

特になし。

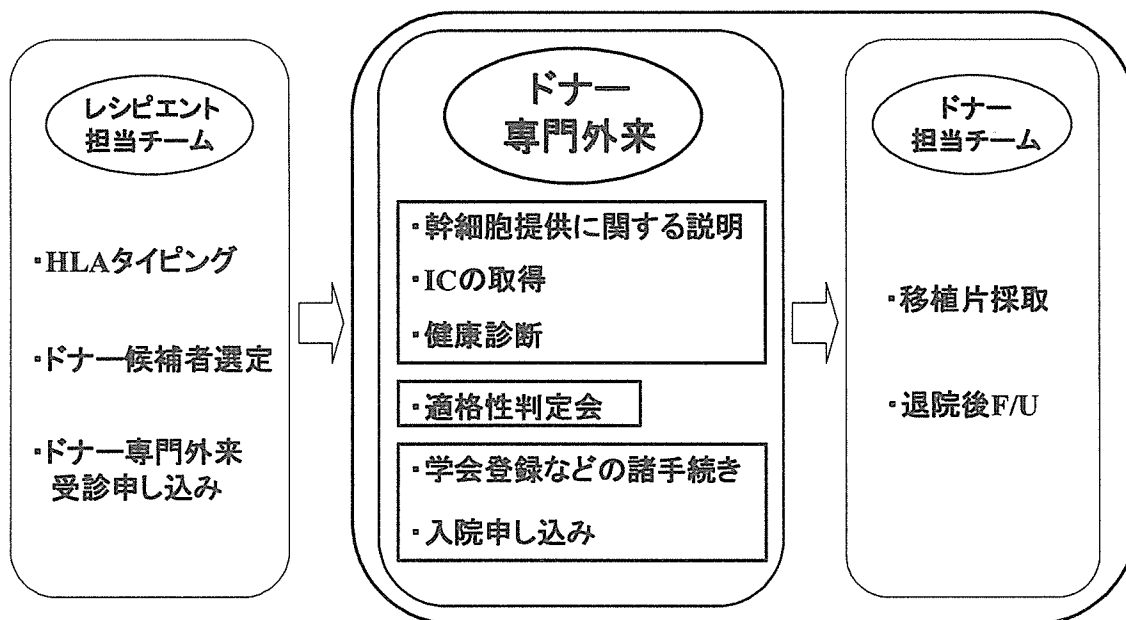


図1:ドナーコーディネーター専門外来によるドナー診療システム

	保留	不適格
生理的範囲と考えられる検査値異常	6 (40%)	0
医学的介入によりコントロールが可能な疾病の存在	7 (47%)	0
医学的介入によるコントロールが困難な疾病の存在	2 (13%)	2 (100%)
計	15 (100%)	2 (100%)

表1:保留・不適格判定の主たる判定理由

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
 移植医療におけるドナー及びレシピエントのQOL向上に関する研究



## 分担研究報告書

### 同種末梢血幹細胞移植ドナーにおける有害事象の解析

分担研究者 谷本光音 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

#### 研究要旨

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）投与後の健常人ドナーからの同種末梢血幹細胞（alloPBSC）採取の安全性を検討するために、岡山大学医学部・歯学部附属病院における alloPBSC 採取における有害事象を後方視的に解析した。76 人の健常人ドナーからの採取において、血管迷走神経反射が 4 件、貧血を伴う穿刺部位の血腫が 1 件あった。日本造血細胞移植学会・日本輸血学会によるガイドラインの遵守とともに、G-CSF の長期的安全性に関しては、今後の情報集積が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

一般に、同種末梢血幹細胞移植には、骨髄移植と比較して、採取できる幹細胞・前駆細胞数が多く、造血の回復が早いといった利点があり、また、ドナーの観点からも、全身麻酔の必要がないという利点がある。一方、同種末梢血幹細胞を提供するドナーは、数日間の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）大量投与の後に、成分採血装置を介して造血幹細胞を提供するが、生理活性物質ではあるものの、G-CSF の大量投与の長期的な安全性は確立されていない。また、アフエレーシスに関しても、G-CSF 大量投与後に行うことや血小板や血漿の成分献血と比較して処理量が大量であることもあり、総合的観点から骨髄採取より安全であるとは言えない。2000 年 4 月に同種末梢血幹細胞移植が保険の適用を受けた時点から、日本造血細胞移植学会によるドナーの全例登録が行われており、短期・中期の有害事象については情報が集積されつつあり、現在までに、G-CSF 投与やアフエレーシスの短期的な有害事象に加えて、因果関係は証明されていないが、同種末梢血健常人ドナーにおける白血病発症が報告されている。

本研究では、G-CSF 投与後の健常人ドナーからの同種末梢血幹細胞（alloPBSC）採取の短期的安全性を検討するために、岡山大学医学部・歯学部附属病院で alloPBSC を採取した健常人ドナーにお

ける有害事象を解析した。

#### B. 研究方法

岡山大学医学部・歯学部附属病院で alloPBSC 採取を行った健常人ドナー 76 名について、後方視的に有害事象を検討した。ドナーに対しては、日本造血細胞移植学会・日本輸血学会により作成された「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」に準じて適格性を検討し、書面による同意を得た。10  $\mu$ g/kg または 400  $\mu$ g/m<sup>2</sup> の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を 4～6 日間皮下注射し、4 日目から Spectra（Gambro）を用いて採取を開始し、ドナー体重当たり 200ml の処理を行った。ドナー 76 名の年齢中央値は 38.5 歳（15～68）、男女比は 32/44、患者体重当たりの採取 CD34 陽性細胞数の中央値は 4.27（0.84～23.73） $\times 10^6$ 、採取回数中央値は 2（1～3）回であった。

#### C. 研究結果

採取における有害事象として、血管迷走神経反射（VVR）4 件と貧血の合併を伴う穿刺部位の血腫 1 件とがあった。

血管迷走神経反射については、心拍数が低下し、血圧測定不能となったため、硫酸アトロピン投与とアフエレーシスの中止を必要とした事例を経験した。この後、心電図モニターを装着して心拍数

を連続的に観察することとし、心拍数が低下した時点で、処理速度の減速と Semi Fowler 位をとることなどによって対処可能となった。

穿刺部位の血腫を起こしたドナーは、64 歳女性で、虫垂炎 (28 歳)、食道潰瘍 (50 歳) の既往があり、健診で高コレステロール血症と肝障害を指摘されるも放置していた。入院時、身長 154 cm、体重 50.9 kg、血圧 140/72、脈拍数 72/分、理学所見上異常はなかったが、肘静脈を含め末梢血管が細く穿刺困難と判断された。検査所見では、LAP 83 IU/L、 $\gamma$ -GTP 61 IU/L、LDH 583 (正常値: 236~455) IU/L、T-Chol 314 mg/dl 以外正常範囲であった。G-CSF 投与 5 日目に大腿静脈へ挿入したダブルルーメンカテーテルを介して採取を行ったが、採取中に気分不良あり、血圧が 80/54 まで低下したが補液にて改善していた。採取終了後、刺入部に血腫が出現し、Hb 値 7.7 g/dl であったため以後の採取は中止された。Hb 値は G-CSF 投与 7 日目に 5.7 g/dl まで低下したが鉄剤の投与で回復し、血腫も消失したため G-CSF 投与 22 日目に退院となった。

#### D. 考察

今回は、単施設の短期的有害事象のみについて検討した。頻度の高い、ACD 液によるクエン酸中毒や VVR に対しては、グルコン酸カルシウムの持続注入などの予防措置を講じるだけでなく、バイタルサインの連続的または頻繁な確認と、直ちに対応できる体制を整えた上で採取をすることの重要性が再確認された。穿刺部位に血腫を起こしたドナーは、高齢であり、血管の脆弱性があつた上に、G-CSF に対する疼痛に対する鎮痛剤としてアスピリンを使用していたことが血腫の発生につながつたと推定された。その後に日本造血細胞移植学会・日本輸血学会により作成された「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」では、年齢に関しては、成分献血の対象年齢である 18~54 歳をはずれるドナーに対しては「各施設の責任でより慎重に適格性を判定」すること、解熱・鎮痛

剤に関しては「動員からアフターサービス終了までアスピリン製剤は使用しない」と記され、また、やむを得ない場合以外は末梢静脈から採血ルートを確認することとされている。以上から、単施設の経験からでも、「ガイドライン」の普及・遵守の重要性が確認された。G-CSF の長期的な安全性に関しては、今後の解析が待たれる。

#### E. 結論

当面、施設、採取担当者、ドナーの適格性判定などの面で万全の採取体制で同種末梢血幹細胞採取を行っていくとともに、全例登録されてきた同種末梢血幹細胞ドナーへの長期的影響の検討と、骨髄採取ドナーとの比較などを通して G-CSF 投与の長期的な安全性に関して、さらに情報を蓄積する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, Harada M, Tanimoto M, Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Br J Haematol* 124(2):190-194, 2004

Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto KK, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N,

- Tanimoto M, Harada M. Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44(4):526-532, 2004
- Tanaka M, Yamada M, Ono T, Noguchi Y, Uenaka A, Ota S, Hata H, Harada M, Tanimoto M, Nakayama E. Inhibition of RL male 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the RLakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation. *Cancer Sci* 95(2):154-159, 2004
- Kojima K, Sakai I, Hasegawa A, Niiya H, Azuma T, Matsuo Y, Fujii N, Tanimoto M, Fujita S. FLJ10849, a septin family gene, fuses MLL in a novel leukemia cell line CNLBC1 derived from chronic neutrophilic leukemia in transformation with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia* 18(5): 998-1005, 2004
- Asaumi N, Niiya K, Yoshida C, Shibakura M, Niiya M, Tanimoto M. Complete remission of cyclic thrombocytopenia after Helicobacter pylori eradication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15(5):439-440, 2004
- Hiraki A, Fujii N, (Murakami T), Kiura K, Aoe K, Yamane H, Masuda K, Maeda T, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M, Harada M. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 24(3a):1525-1528, 2004
- Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, Ishimaru F, Harada M, Tanimoto M, Shimizu K. Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol* 25(3):685-691, 2004
- Niiya M, Niiya K, Shibakura M, Asaumi N, Yoshida C, Shinagawa K, Teshima T, Ishimaru F, Ikeda K, Tanimoto M. Involvement of ERK1/2 and p38 MAP kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells. *Oncology* 67(3-4):310-319, 2004
- Kondo E, Akatsuka Y, Nawa A, Kuzushima K, Tsujimura K, Tanimoto M, Koderia Y, Morishima Y, Kuzuya K, Takahashi T. Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic T-cell epitopes in retroviral vector-packaging sequences. *Gene Ther.* 12(1):252-258, 2005
- Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van KL, Liu C, Tanimoto M, Teshima T. Stimulation of Host NKT Cells by Synthetic Glycolipid Regulates Acute Graft-versus-Host Disease by Inducing Th2 Polarization of Donor T Cells. *J Immunol* 174(1):551-556, 2005

## 2. 学会発表

橋本大吾、朝倉昇司、三宅幸子、山村 隆、VanKaer, Luc, Liu, Chen、谷本光音、豊嶋崇徳、NKT 細胞刺激による急性 GVHD 予防、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、ワークショップ：造血幹

## 細胞移植における免疫病態とその制御

青山一利、品川克至、小山幹子、新谷大悟、近藤英生、藤井伸治、石丸文彦、池田和真、那須保友、谷本光音、固形癌に対する R I S T (reduced-intensity transplantation) 7 症例の検討、第 27 回日本造血細胞移植学会総会、ポスターセッション 12 : RIST(2) : 再生不良性貧血、その他、臨床研究、2004. 12. 16、岡山

吉田 功、池田和真、松尾恵太郎、藤井伸治、谷本 安、品川克至、竹内 誠、谷本光音、原田実根、同種 P B S C T ドナーにおける G-CSF 投与後の低酸素血症、第 27 回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ 12 : ドナーの安全確保、2004. 12. 16、岡山

内田亜希子、品川克至、矢野朋文、竹内 誠、原 雅道、上田恭典、近藤英生、藤井伸治、豊嶋崇徳、石丸文彦、池田和真、谷本光音、同種造血細胞移植後に合併した閉塞性細気管支炎 10 症例の検討、第 27 回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ 14 : 合

3. その他 : 特になし。  
なし。

併症 (1) : 肺、中枢神経、2004. 12. 17、岡山

藤井伸治、増田浩三、平木章夫、青江啓介、松尾恵太郎、村上知之、池田和真、杉 和郎、谷本光音、Cytometric beads array (CBA) を用いた急性 GVHD に関与するサイトカインのマルチ解析、第 27 回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ 17 : GVHD(1) : 病体解析と GVL、2004. 12. 17、岡山

朝倉昇司、橋本大吾、松岡賢市、佐古田幸美、谷本光音、豊嶋崇徳、レシピエント非血液細胞に発現するアロ抗原は GVL 効果を限弱する、第 27 回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ 17 : GVHD(1) : 病体解析と GVL、2004. 12. 17、岡山

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 取得特許 :  
なし。
2. 実用新案登録 : 特になし。  
なし。