

平成19年度厚生労働科学研究再生医療等研究事業

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

主任研究者

小寺良尚

初年度(平成17年度)に掲げたテーマ
(分担研究課題)とその達成度

1. 造血細胞移植療法総体の効率的かつ適正な運用とドナーの安全確保に関する研究(JSHCTとの共同作業として)
血縁PBSCドナーフォローアップ短期5年終了、中長期継続、血縁ドナー(骨髄・末梢血)開始・同傷害保険開始、PBSCTの非血縁へ適用に関する提言
2. 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの登録システムの一元化とその運用方法に関する研究(JSHCTとの共同作業として)
造血幹細胞症例登録一元化のシステム構築・運用開始

3. 造血幹細胞移植に関わる海外情報の収集とその運用に関する研究
Asian BMT Registryの発足
患者登録国際基準策定会議へABMTRとして参画
4. 同種末梢血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への応用に関する研究(原田班との共同作業)
わが国の患者成績(後方視的)の中間総括
5. HLA不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究
母児間移植の認知、臨床研究2件進行中

6. 活性化CD-4によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
移植後難治感染症に対する臨床研究進行中
7. マイナー抗原特異的T細胞によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
複数のマイナー抗原同定
症例待機中

8. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究
C座抗原の意義の認知
非血縁ドナー選択アルゴリズムの策定
9. HLA-DNAタイピングの意義に関する研究
DQB1
10. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究
肺合併症-ACE遺伝子
11. 造血幹細胞移植におけるNK細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型の影響に関する研究
KIR適合度とGVH、GVL

- 12. SNP解析を用いた移植後合併症関連遺伝子の同定とその臨床応用に関する研究
JMDPデータを用い解析中
- 13. 造血幹細胞骨髄内直接移植法の臨床試験体制の確立と実施に関する研究
海外にて同種、国内にて自家第 I 相試験実施
- 14. 同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える影響に関する研究
JMDPデータを用い解析中

- 15. 小児移植患者のQOL評価法の確立と向上の研究
- 16. 成人血縁ドナーの権利擁護とQOL向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究
- 17. 小児血縁ドナーの権利擁護とQOL向上の研究
- 18. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究
- 19. 成人移植患者のQOL向上の研究
- 20. 麻酔医学からの安全性に関する検討

血縁ドナー擁護の動き
特に小児ドナーの解析進行
血縁ドナー(骨髄・末梢血)保険の開始
造血幹細胞ドナーの安全に関する国際的な見直しの動き


20年度以降も引き継がれるべき課題のキーワード

ドナー安全
非血縁者間末梢血幹細胞移植
細胞療法
HLAとマイナー抗原
HLA不適合移植

移植の需要と対象疾患
骨髄内骨髄移植
アジアと海外
骨髄バンクと検体保存
患者・ドナーのQOL

造血細胞移植後長期生存例における
Radiation Induced Cavernous Hemangioma (RICH)

小池隆志¹ 森本克¹ 清水崇史¹ 矢部みはる²
矢部普正² 柳町徳春³ 加藤俊一²

 1東海大学小児科 2東海大学再生医療科
3東海大学画像診断科

【緒言】

- ・造血細胞移植後長期生存例が増加するにともない、様々な晩期障害が問題となっている。
- ・特に放射線照射 (TBI/cranial radiation) は甲状腺機能障害、不妊、低身長、二次がん、白内障など多くの晩期障害が問題となっている。
- ・近年、頭部放射線照射をうけた長期生存例で海綿状血管腫を生じた文献が散見されるようになってきているが、造血細胞移植後の症例ではまだ報告はみられていない。
- ・今回我々は造血細胞移植後10年以上の経過観察している症例で Radiation Induced Cavernous Hemangioma (RICH) の有無について検討したので報告する。

【Radiation Induced Cavernous Hemangioma (RICH)】

- ・頭部放射線照射をうけた症例で発症する海綿状血管腫
- ・小児期、特に10歳未満に頭部放射線照射をうけた症例に多い
- ・これまでの報告では25Gy以上で発症
- ・照射から4~22年後に発見され、10代での発症が多い
- ・原因：不明
(放射線照射に伴う静脈の閉塞などが推測されている)
- ・症状：痙攣、頭痛、嘔吐などみられる事もあるが、無症状が多い
出血を伴う事が多い
- ・治療：出血や進行例の場合は脳外科的治療が必要となる

【対象】

- ・東海大学病院にて1982年~1996年の間に造血細胞移植を施行し、経過観察をしている147例のうち、移植後10年以上に頭部MRIを撮影した48例

腫瘍性疾患 32例 : ALL 14例 AML 8例 CML 2例 JMML 1例
NHL 2例 MDS 1例 Fanconi/AML 1例 NB 1例
Fanconi/MDS 1例 Ganglioneuroblastoma 1例
非腫瘍性疾患 16例 : AA 5例 Gaucher病 3例 ムコ多糖症 3例 ALD 2例
WAS 1例 その他 2例

- ・移植前処置に放射線照射を受けた症例 : 38例
TBI 32例 (6~12Gy)
TAI 6例 (4~8Gy)
- ・頭部MRIはT1、T2、FLAIR撮影に加えてT2*撮影を行った

【T2*強調画像】

- ・T2*は「T2スター」と読み、この*(スター)は磁場の不均一性を補正しないという意味合いをもっている
- ・磁場の不均一性に敏感なGRE法でT2強調画像に近い画像となる条件で撮影したものをT2*強調像と呼ぶ
- ・最大の特徴は「磁場の補正をしていない」=「磁場が少しでも乱れているとアーチファクトがでる」ということを欠点としてとらえるのではなく「微量な鉄沈着の検出に用いる」という考え方
- ・海綿状血管腫はT2*強調像で低信号となる

【結果】

- ・RICHと診断された症例 : 15例/48例 (男性9例/女性6例)
Leukemia 13例 NHL 2例
- ・RICH診断時年齢 : 11~32歳 (中央値 23歳)
- ・移植時年齢 : 1~16歳 (中央値 8歳)
- ・移植から診断までの期間 : 10~24年 (中央値 15年)
- ・放射線照射の有無 : 全例TBIもしくはcranial radiation(+)

TBI 8例 (7例 12Gy/1例 10Gy)
TBI + cranial radiation 5例
cranial radiation 2例
※ 頭部放射線照射(-)、TAI症例ではRICH症例なし

移植時年齢(中央値)：7歳
RICH診断までの期間(中央値)：16.5年

【TBI症例】

原病	AML	MDS	CML	AML	AML	ALL	AML	NHL
病期/病型	1stCR	JMML	1stCP	1stCR	1stCR	1stCR	1stCR	1stCR
移植細胞	BMT	BMT	BMT	BMT	BMT	BMT	BMT	BMT
移植時年齢	8歳	1歳	3歳	9歳	16歳	1歳	6歳	12歳
RICH診断時年齢	32歳	18歳	20歳	25歳	28歳	11歳	23歳	28歳
診断までの期間	24年	17年	17年	16年	12年	10年	17年	16年
移植前頭蓋照射	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
移植時TBI	12Gy	12Gy	12Gy	12Gy	12Gy	10Gy	12Gy	12Gy
症状	頭痛	なし	なし	めまい	痺れ	なし	なし	なし
MRI所見	5ヶ所	1ヶ所	1ヶ所	1ヶ所	1ヶ所	多発	2ヶ所	2ヶ所

移植時年齢(中央値)：9歳
RICH診断までの期間(中央値)：12年

【TBI+cranial radiation症例】

原病	ALL	ALL	ALL	ALL	NHL
病期	2ndCR	3rdCR	2ndCP	2ndCR	2ndCR
移植細胞	BMT	BMT	BMT	BMT	BMT
移植時年齢	9歳	15歳	8歳	11歳	4歳
RICH診断時年齢	24歳	29歳	20歳	23歳	15歳
診断までの期間	15年	14年	12年	12年	11年
移植前頭蓋照射	18Gy	24Gy	18Gy	18Gy	18Gy
移植時TBI	12Gy	12Gy	12Gy	12Gy	12Gy
症状	なし	なし	なし	なし	めまい
MRI所見	1ヶ所	多発	多発	1ヶ所	5ヶ所

【cranial radiation症例】

原病	ALL	ALL
病期	1stCR	1stCR
移植細胞	BMT	BMT
移植時年齢	4歳	12歳
RICH診断時年齢	15歳	28歳
診断までの期間	11年	16年
移植前頭蓋照射	18Gy	18Gy
移植時TBI	なし	なし
症状	なし	なし
MRI所見	3ヶ所	2ヶ所

- 【まとめ】
- ・48例中15例(31%)と高率にRICHを発症していた。
TBI症例でみると32例中13例(40%)とさらに高率であった。
 - ・これまでの報告よりも低い線量(10~12Gy)でも発症していた。
 - ・症状がみられたのは4例と少なかった。
 - ・多発病変が多く(15例中5例)、TBIとcranial radiationを両方行っている症例で多い傾向があった。
 - ・いずれの症例も外科的治療を要することはなく、外来で定期的にMRIをフォローしている。

- 【結語】
- ・造血細胞移植後長期生存例におけるRadiation Induced cavernous Hemaigioma (RICH)が高率に見られた。
 - ・移植前に病変は認めておらず、移植後数年以上を経て発生した病変であり、放射線照射が原因と考えられた。
 - ・白血病治療にともなうcranial radiationのみでも2例が発症しており移植後症例以外にもフォローが必要と考えられた。
 - ・頭部に放射線照射を受けた症例では、定期的な頭部MRI撮影と長期にわたる経過観察が必要である。

厚生労働科学研究再生医療等研究事業
「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全保障とQOL向上に関する研究」班

平成19年度第一回班会議資料

骨髄採取における希釈液についての検討

東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科
奥山美樹

骨髄移植推進財団、ドナー安全委員会
秋山秀樹、浅井治、大戸齊、甲斐俊朗、原雅道、
日野雅之、佐尾浩、落合亮一、森田潔、中尾康夫

【背景】

骨髄採取の際に用いられる希釈液については、従来より多くの施設でRPMIが使用されてきた経緯があるが、RPMIは本来研究目的の組織培養液であり、その安全性については議論の余地が残る。

骨髄移植推進財団ドナー安全委員会では「骨髄採取マニュアル第三版」において生理食塩水を推奨しているが、生理的食塩水を使用した場合の安全性や移植における影響を明らかにしたデータもないのが現状である。

【目的】

骨髄の希釈液として生理食塩水を用いた骨髄移植において、その安全性と移植における影響を明らかにするため、骨髄移植推進財団を介した非血縁者間の骨髄移植で、RPMIを使用した移植例と生理食塩水を用いた移植例について、比較検討を行った。

【対象と方法】

2005年3月から、2006年12月までに骨髄移植推進財団を通じて移植を施行した1864症例を対象とし、移植患者側のデータが完全に欠落した症例と、移植後14日以内の早期死亡例を除外して、RPMI (R) 群と生理食塩水 (S) 群の2群間で、採取細胞数、骨髄回復、生存率、急性GVHDの頻度、VOD罹患率、再発率などを比較した。(除外は12例 vs 4例 p=0.22)

統計処理は、t検定あるいは χ^2 検定、Kaplan-Meier法で行った。

【ドナーデータ】

	n	ドナー年齢	ドナー性別 (M/F)
R群	368	34.87±7.51	221/147
S群	247	34.54±7.45	143/104

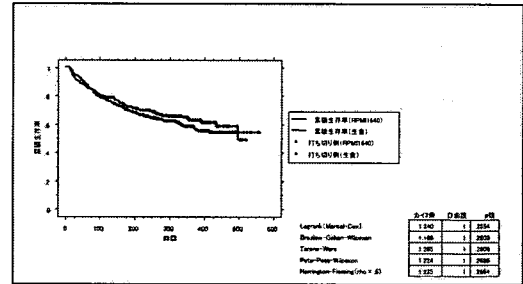
【移植データ -1】

	採取細胞数 $\times 10^8/\text{kg}(\text{recipient})$	生着 (好中球 ≥ 500)	好中球 ≥ 500 に 28日以上要した例
R群	2.81 ± 0.96	18.1 ± 5.07	16/368 (0.043)
S群	2.80 ± 0.94	18.4 ± 5.45	12/247 (0.049)
P value	0.898	0.485	0.766

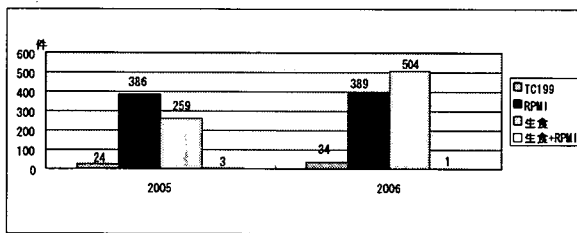
【移植データ -2】

	aGVHD		VOD罹患率	一年再発率
	≥ I	≥ II		
R群	244/368 (0.66)	166/368 (0.45)	22/368 (0.060)	61/368 (0.16)
S群	163/247 (0.66)	105/247 (0.43)	9/247 (0.036)	40/247 (0.16)
P value	0.963	0.524	0.195	0.900

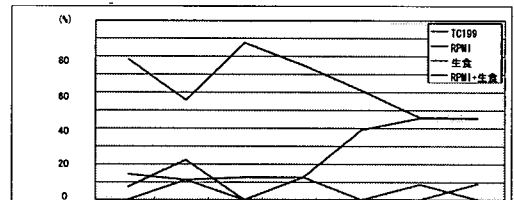
【生存曲線】



【希釈液の推移】



【駒込病院での Mediumの種類の変化】



件数 (%)	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
RPMI	11 (39.3)	5 (20.8)	7 (35.0)	12 (48.0)	17 (56.7)	16 (43.2)	5 (41.7)
生食	1 (3.6)	2 (8.3)	0	2 (8.0)	11 (36.7)	16 (43.2)	5 (41.7)
RPMI+生食	0	1	0	0	0	0	1
TC199	2	1	1	2	0	3	0
不明	14	15	12	9	2	2	1
合計	28	24	20	25	30	37	12

【まとめ】

2005年12月までの移植症例では、RPMI群と生理食塩水群で好中球数の回復、GVHD・VODの頻度、再発率、全生存率において有意差は認められなかった。

現段階では骨髄の希釈液として生理食塩水の使用は、問題ないと考えられる。

厚生労働科学研究再生医療等研究事業「骨髄末、梢血等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」小寺良尚班長

2007.6.23

小児造血幹細胞ドナーの権利擁護と QOL の向上に関する研究—海外での取り組みとの連携をめさして

茨城県立こども病院小児科 土田昌宏
東海大学再生医療科学 加藤俊一

当ガイドラインを欧米の施設に提示し、アンケート調査と意見交換を計画している。

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

An ethical guideline for hematopoietic stem cell donation by healthy children

Hematopoietic stem cell transplant committee

Japanese Society of Pediatric Hematology (JSPH)

April 20, 2002

1. A purpose

More than 20 years have passed since pediatric hematopoietic stem cell transplant (HSCT) was commenced in 1970's in Japan. Recently, peripheral blood stem cell transplants (PBSCT) have been performed as well as conventional bone marrow transplantation (BMT).

Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation (JSHST) started a registration system of all the PBSC donors. The JSHCT announced "A guideline for mobilization/ collection of a PBSC from a healthy donor" for the safety of allogeneic PBSC donors, and for monitoring adverse effects at the time of collection as well as long term side effect of G-CSF.

" Convention on the Rights of the Child " which was adopted in The 14th United Nations General Meeting in 1989 is ratified in 1994 in Japan. At the same time, children's rights have been re-emphasized in medical fields as well.

Japanese Society of Pediatric Hematology (JSPH) devised here the "Ethical guideline for HSC collection from a healthy childhood donor" for protection of right and securing safety at HSC collection from a healthy childhood donor under 15 years old

This JSPH guideline will help each institution to judge the individual case on its own responsibility.

2. Ethical problems of HSC donation by children.

Following problems have been pointed out regarding ethics of hematopoietic stem cell donation by healthy children.

(1) A donor has physical and mental burden of HSC donation.

(2) There can be the risk that right of self-decision is not guaranteed for a donor.

(3) Because the parents tends to be occupied with the patient, it may be difficult for the parents to stand for the sibling donor at the same time.

3. How to keep the human rights of child donors

A SCT team should explain to the parents that, even among the family members, there are ethical problems at the donation of HSC by children. The team ought to protect the donor from compulsion of the parents.

Informed consent about the HSC donation from the sibling should be performed before the examination of donor's HLA, because if the parents know the HLA matching in advance, decision of the parents may be biased.

Explanation to the parents should include the following points.

(1) Necessity, a concrete method and adverse effects of allogeneic HSCT for the patient.

(2) A method and a risk of HSC collection for the donor.

(3) The current results of HSCT which JSPH and JSHSCT have exhibited.

(4) The HSCT data in their own institute.

(5) Alternative choices of treatment and their characteristics other than allogeneic HSCT, such as drug therapy and auto-HSCT.

According to the study on siblings of childhood cancer patients, they feel potentially uneasiness, sense of isolation, and depression, and behavioral problems are pointed out, because attention of parents tends to incline to the patient. On the other hand, it has been reported that the siblings develop sympathy and compassion when appropriate attention of parents was paid to the sibling.

4. Role of parents

Parents are explained as mentioned above from a SCT team and sign agreement papers to donate the HSC as an agent of the sibling donor, and agreement to receive HSCT for the patient simultaneously. SCT team should be cautious whether explanation and consideration to a sibling donor is properly done or nor, on accepting the decision of parents. Moreover, special consideration is necessary for the immature donors such as infants...

5. Informed consent according to the age.

The explanation to the child donor has been left to discretion of each SCT team conventionally, but it is necessary that all SCT teams should take it into account the age and a development stage of the child donor from now on, utilizing illustrations, videos, and plain words on explanation.

The following contents must be included in explanation.

(1) Blood sampling for HLA analysis, and its implications.

(2) A method of marrow collection and its complications

- (3) General anesthesia and its complications.
- (4) Autologous blood storage and its infusion.
- (5) A method and complications of PBSC collection (apheresis) if necessary.
- (6) The effect of G-CSF and its short and long term side effects, and the fact that the latter is not well known.

Nurses are expected to observe, confirm and describe on the medical record that proper explanation is done by the physician. If anyone of SCT team finds problems in a process of understanding and an agreement of the child, it will be needed that an advocate person of a child's rights joins the final evaluation of agreement. A signature of the donor of itself is needed if capable.

6. Special consideration about selection of stem cell source

It must primarily be taken into an account that the adverse event may rarely but actually occur on the healthy donor relating the general anesthesia and bone marrow harvesting or PBSC apheresis with the G-CSF administration. As for the PBSC harvest from a healthy donor, the experience and follow-up period is much shorter than the history of bone marrow of more than 30 years. The long term effect of G-CSF is particularly unknown.

In addition, it is necessary for donor to understand the short and long term effect of G-CSF and a method and risk of apheresis in PBSC harvest to give the consent. Therefore the guideline of JSHCT and Japanese Society of Blood Transfusion and cell therapy set the lower age limit of PBSC donor at 10 years old. Most European countries and US set at 16 years of age as the lower limit. This standard may be changed according to accumulation of experience in future. Consequently JSPH decided that only the children at 10 years old or older can be a donor of either bone marrow or PBSC. An infant under 1 year of age or a sibling with a severe psychosomatic disorder should not generally be a donor of allogeneic HSCT regardless of a cell source.

The following points should be observed in PBSC harvest.

- (1) Children in whom blood access is difficult, or circulation is unstable may not be a PBSC donor.
 - (2) Allogeneic blood replacement or blood products may not be allowed to collect PBSC, nor bone marrow.
 - (3) Central venous line insertion is not acceptable, and arterial puncture should be avoided as much as possible.
7. When a child becomes a HSCT donor to a parent.

HLA can be matched between a parent and a child, and transplant from a child to a parent may be performed. A SCT team explains that there is the ethical problem for transplant from a child donor to a parent. Prior to HLA examination of a child, parents should be aware of the ethical problem for the child to donate to its own parent. The child itself, if

possible, and the other parent or other guardian must consent. In addition, confirmation by the third person who can be a right advocate of a child donor is necessary.

When there is a plan of HSCT from a child 15 years or younger to a parent, a SCT team should consult an Ethical Committee in its institution before examination of HLA and must obtain its approval.

8. About the special situation of a family

For example, when parents are divorced, and each parent raises a sibling separately, a parent of a patient cannot force HLA examination and a HSC donation for the other parent or a sibling lives apart. Only when a guardian of the sibling agrees and a voluntary will of a sibling was confirmed by the third person, donation to a sibling or a parent living apart could be allowed.

9. Participation of right advocates of a child donor.

It is desirable to establish the system that specialists of childhood psychology support a child donor at each stage such as at explanation of HSC collection, after the HLA examination, preparations as well as post HSC collection independently from a SCT team in each institution.

The specialist plays an important role to assist and confirm self-decision regarding HSC donation of a child donor. In addition, the psychologist has the parent objectively understand the ethical problems. And they also support decision-making process of parents. The specialists are, for example the social worker who is specialized for children, a pediatric psychologist, a pediatric psychiatrist, or a lawyer specialized of a child rights.

References

- 1) *The second edition "guideline of JSHCT July 21, 2000 about mobilization / collection of a peripheral blood stem cell from a healthy donor for allogeneic PBSC"*
- 2) Chan KW, Gajewski JL, Supkins Jr D, Pentz R, Champlin R, and Bleyer WA: *Use of minors as bone marrow donors: Current attitude and management. A Survey of 56 pediatric transplantation centers. J Pediatr* 1996;128: 644-648
- 3) Shama WI: *The experience and preparation of pediatric sibling bone marrow donors. Social Work Health Care* 1998; 27:89-99
- 4) Weisz V and Robbennolt JK: *Risks and Benefits of pediatric bone marrow donation: A critical need for research. Behavioral Sciences Law* 1996;14:375-391
- 5) Packman WL, Crittenden MR, Schaeffer E, Bongar B, Fischer JBR, and Cowan MJ: *Psychosocial consequence of bone marrow transplantation in donor and non-donor siblings. J Dev Behav Pediatr* 1997;18: 244-253

骨髓バンク骨髓採取 採取前検診時Hbから規定される 骨髓採取量上限の再検討(1)

中尾 康夫(1,2)、日野 雅之(1,3)

- 1) 骨髓移植推進財団ドナー安全委員会
2) 札幌北榆病院麻酔科
3) 大阪市立大学医学部血液内科

採取上限量

術前検診時のHb値による採取上限量(男女とも)

1. 12.5g/dl未満の場合、ドナー体重 1kg 当り、12ml/kg 以下
2. 13.0g/dl未満の場合、ドナー体重 1kg 当り、15ml/kg 以下
3. 13.5g/dl未満の場合、ドナー体重 1kg 当り、18ml/kg 以下
4. 13.5g/dl以上の場合、ドナー体重 1kg 当り、20ml/kg 以下

男性 13.0g/dl未満・女性 12.0g/dl未満は採取中止または保留になる

目的

採取上限は1994年から1998年までの採取症例約1400例を検討しドナーの安全を配慮したうえで採取直後にドナーHbが10g/dl以下にならないように決定された。2002年以降、この採取上限で採取が施行されている。

今回、最近の採取症例のHbの変化を検討し、上記採取上限が適当であるかどうか再検討する。

ドナー背景

		1994 ~ 1998	2005 ~ 2006
人数	(人)	1401	1850
性別(男/女)	(人)	854 /548	1169 /681
年齢	(歳)	34.4 ±7.9	34.6 ±7.4
体重	(kg)	62.6 ±10.0	62.5 ±10.4
骨髓採取量	(ml)	790 ±261	804 ±236
自己血輸血量	(ml)	555 ±245	514 ±226
失血量	(ml)	237 ±209	290 ±111
採取量/体重	(ml/kg)	12.8 ±4.3	13.1 ±3.9
自己血輸血量/体重	(ml/kg)	9 ±4.1	8.3 ±3.6
失血量/体重	(ml/kg)	3.8 ±3.4	4.8 ±1.9
健診時Hb	(g/dl)	14.4 ±1.3	14.5 ±1.3
採取直後Hb	(g/dl)	12 ±1.4	12.1 ±1.5
採取後健診Hb	(g/dl)	13 ±1.0	13.6 ±1.4
		平均 ±標準偏差	

ドナー背景(女性)

		1994 ~ 1998	2005 ~ 2006
人数	(人)	548	681
年齢	(歳)	33.7 ±8.2	33.7 ±7.6
体重	(kg)	54.5 ±6.8	53.9 ±7.0
骨髓採取量	(ml)	709 ±247	725 ±200
自己血輸血量	(ml)	503 ±253	444 ±193
失血量	(ml)	210 ±194	281 ±100
採取量/体重	(ml/kg)	13.1 ±4.6	13.6 ±3.8
自己血輸血量/体重	(ml/kg)	9.3 ±4.8	8.3 ±3.6
失血量/体重	(ml/kg)	3.9 ±3.6	5.3 ±2.0
健診時Hb	(g/dl)	13.2 ±0.9	13.2 ±0.7
採取直後Hb	(g/dl)	11 ±1.0	10.8 ±0.9
採取後健診Hb	(g/dl)	12 ±1.0	12.3 ±0.9
		平均 ±標準偏差	

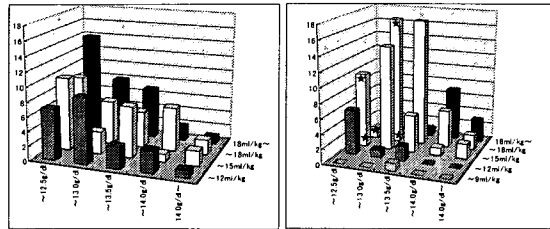
ドナー背景(男性)

		1994 ~ 1998	2005 ~ 2006
人数	(人)	853	1169
年齢	(歳)	34.8 ±7.6	35.1 ±7.3
体重	(kg)	67.8 ±8.1	67.5 ±8.6
骨髓採取量	(ml)	842 ±258	850 ±245
自己血輸血量	(ml)	590 ±233	555 ±234
失血量	(ml)	254 ±216	295 ±116
採取量/体重	(ml/kg)	12.6 ±4.0	12.8 ±3.9
自己血輸血量/体重	(ml/kg)	8.8 ±3.6	8.3 ±3.6
失血量/体重	(ml/kg)	3.8 ±3.3	4.4 ±1.8
健診時Hb	(g/dl)	15.1 ±0.9	15.2 ±0.9
採取直後Hb	(g/dl)	13 ±1.2	12.8 ±1.3
採取後健診Hb	(g/dl)	14 ±1.0	14.3 ±1.0
		平均 ±標準偏差	

Hb 10g/dl 以下人数

1994-1998

2005-2006



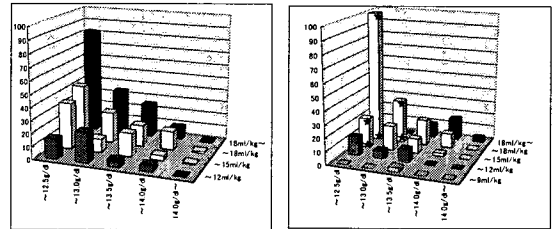
104人 / 1381人 (7.5%)

96人 / 1824人 (5.2%)

Hb 10g/dl 以下の割合(%)

1994-1998

2005-2006



結果

2005～2006年間の骨髄採取で採取直後にHb値が10g/dl以下に下がった症例は1826採取中96例(5.2%)と減少していた。

採取上限量を超えた採取が179例(9.8%)に認められた。この179例中45例(25%)でHb値が10g/dl以下に下がっていた。

胸腺依存性の慢性GVHD マウスモデルについて

岡山大学血液・腫瘍内科

佐古田幸美

背景

- 同種造血幹細胞移植は様々な造血器疾患に有効な治療法であるが、慢性GVHDは移植後のQOL低下の最大の因子となっている。
- 免疫抑制剤などによる予防法の進歩により急性GVHDの発症頻度は減少しているが慢性GVHDに関しては、移植手技やドナーソースの多様化によりむしろ増加傾向にある。

慢性GVHDとは？

- 独立疾患？
急性GVHDの慢性期？
- 同種免疫？自己免疫？
強皮症、シェーグレン症候群

GVHDの責任細胞

移植片中のドナーT細胞：急性GVHD

Korngold: JEM 78

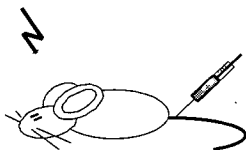
ドナー造血幹細胞由来ホスト胸腺依存性T細胞：
慢性GVHD？

- 移植片からのT細胞除去によって急性GVHDは減少するが、慢性GVHDは減らない
- 慢性GVHDが自己免疫疾患に似る
- 慢性GVHDは晩期発症である

Pavletic: Blood 05
Wagner: Lancet 05

方法

- ホスト：C3H (H-2^b)
- 前処置：13Gy TBI
- T細胞除去骨髄 (5x10⁶ cells)
- ドナー：wt B6 or MHC II^{-/-} B6 (H-2^b)



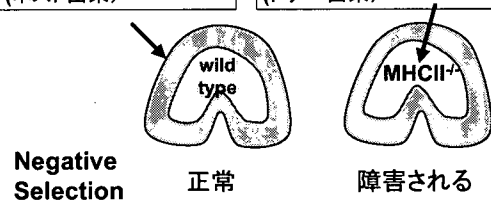
胸腺negative selection不全マウスの作成

positive selection:

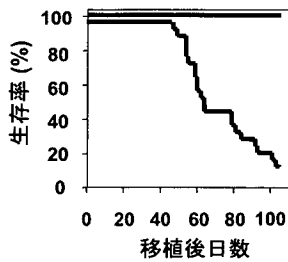
胸腺皮質上皮細胞
(ホスト由来)

negative selection:

胸腺髄質の骨髄由来樹状細胞
(ドナー由来)



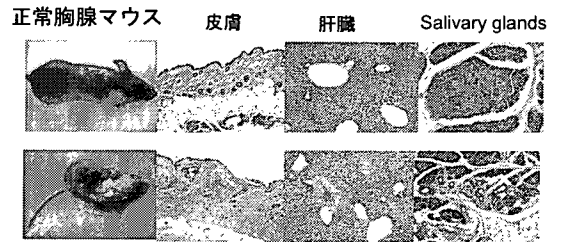
胸腺障害マウスはT細胞除去 骨髄移植後に慢性GVHDを発症



正常胸腺マウス
: 急性or慢性GVHDなし

異常胸腺マウス
: 慢性GVHDを発症

胸腺障害マウス:慢性GVHD

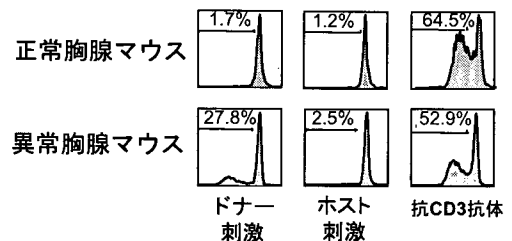


異常胸腺マウス

胸腺障害マウスはヒトの 慢性GVHDに似た特徴をもつ

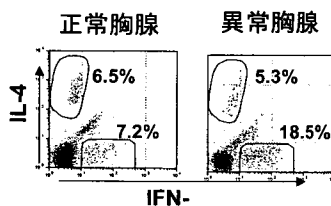
- 体重減少
- 皮膚の強皮症様変化
- 胆管減少を伴う肝臓の線維化
- Salivary glandsの破壊/線維化
- 汎血球減少
- 免疫不全 (リンパ球減少)

GVHDマウスのCD4⁺ T細胞は ドナー応答性



GVHDマウスのCD4⁺ T細胞は Th1反応性

(移植後10週)



(ドナーCD4⁺T細胞にゲートをかけた)

まとめ

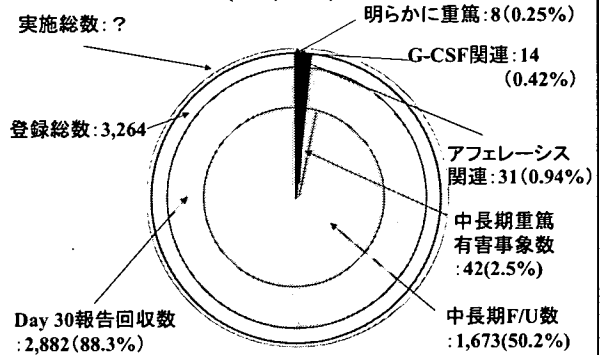
- ドナー造血幹細胞由来ホスト胸腺依存性T細胞が慢性GVHDを起こすことを証明した。
- GVHD責任T細胞は自己応答性Th1細胞で、ドナー由来抗原提示細胞によって活性化される。
- 慢性GVHDが自己免疫疾患類似の病態を呈する機序の一つであることが示唆された。

平成19年度厚生労働科学研究再生医療等研究事業
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

**非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に向けて
- 日本造血細胞移植学会・当研究班の提言 -**

分担研究者: 小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河敬世、神田善伸、
塩原信太郎、田野崎隆二、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、
原田実根、三田村真、森島泰雄、山本一仁
2007.6.22~23, 名古屋

**血縁同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業サマリー
(2006,9現在)**



Relationship between the JSHCT standards for donors' eligibility and the frequency of acute and late adverse events

	Acute adverse events	Late adverse events
In the standards	44 cases 3,196 cases	35 cases 1.1%
Out of the standards	3 cases 66 cases	0 cases 0%

**Tentative conclusion- PB vs BM
JSHCT**

- Mortality linked with HSCT donation (within 30 days)
 - 0 in 3,262 to 1 in 5,921, Per 10,000=0:1.7
 - PB ≅ (or <) BM
- SAE with HSCT donation (within 30 days)
 - 50 in 3,260 to 21 in 5,921, Per 10,000=153.0:35.5
 - Definite SAE: 7 in 3,260 to 4 in 5,921, Per 10,000=21.5:6.8
 - PB > BM
- Hematological malignancies (anytime of post donation)
 - 1 in 3,262 (Registration-base) to 2 in 5,921, Per 10,000=3.1:3.4
 - or in 1,370 (Annual health-check base), Per 10,000=7.30:3.4
 - PB ≅ BM

**日本造血細胞移植学会血縁造血幹細胞
(骨髄・末梢血)ドナーフォローアップ事業**

2005.4~2010.3

Acute adverse events which were urgently reported from the collection centers

(As of Feb, 2007, During 23 Mo.)

BM: 4 (Possibly related: 4)

Infection, Prostatitis, Sepsis, Liver dysfunction, Prolonged pain of the aspiration portion

PB: 12 (Possibly related and abnormality of cell count excluded: 6)

Bleeding, Hypoxigen, Sepsis, Meningioma, Pneumonia, pleulitis, Angina, Sweet, Thrombocytopenia (2), Granulocytopenia, IgA nephritis, Cardiac myxoma

血縁ドナー傷害保険適用状況

骨髄: 3件

前立腺炎; 11日後軽快

敗血症疑い・肝障害; 57日後軽快

採取部位疼痛持続; 50日後不変

末梢血: 2件

Sweet病; 16日後消失

吐気、呼吸苦等; 約12日後消失

海外における非血縁者間への応用状況 -BMDWのホームページより-

バンク数: 57

全面的に採取可: 52

一定の条件で採取可: 2

(ニュージーランド、アイルランド)

採取不可: 3

(日本、ブルガリア、アラブ連合)

学会・研究班からの提言 (1)

わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当っては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・輸血学会の定めたガイドラインを遵守する限りにおいて、短期(急性期、採取時・採取直後)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ると考える。中・長期(～5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現することが明らかになったが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髄ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他本採取法との因果関係が明らかでないものはない。

(2)

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップングルール等を明記した日本骨髄バンク独自のプロトコル(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

(3)

これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフターケア終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髄提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなっていくことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフターケアが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ない得るシステム(高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等)を構築しておくことが必要である。

(4)

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に急速に普及している技術であり、血縁、非血縁間を問わず、骨髄採取・移植を凌駕しつつある。そして今や世界の骨髄バンクの中で本方法を採用していないバンクはほとんど無いのが現状である。本技術はドナーの自己血採血、全身麻酔、骨髄穿刺を必要とせず、患者においては移植後の血液回復が速やかであって、緊急に造血幹細胞移植を必要とするような事態等にも適している。以上より、日本造血細胞移植学会・本研究班は、日本骨髄バンクが非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の実施に向けて早急に準備を開始することは妥当であると考えられる。

平成19年度厚生労働科学研究再生医療等研究事業
「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と
臨床研究体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」

同種末梢血ドナーフォローアップ調査： 短期調査の最終報告に向けて

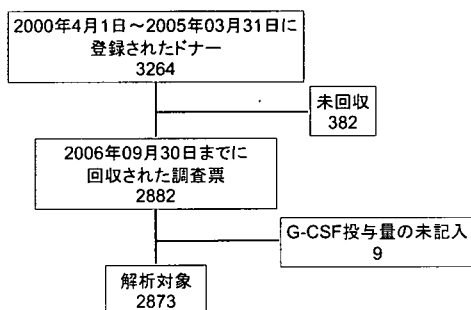
山本一仁、川瀬孝和、
松尾恵太郎、小寺良尚、
日本造血細胞移植学会ドナー委員会

平成19年6月23日 名古屋第一赤十字病院

解析項目

- ・ドナー基本データ及び有害事象の頻度
- ・入院日数・延長、アフターケア回数・成否に影響するドナー側因子
- ・予測モデル

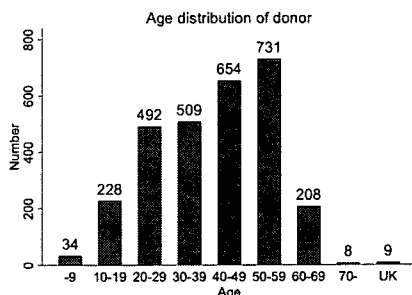
解析対象



ドナー背景因子

- ・ 男:女 1426:1447
- ・ 年齢 中央値 43歳(0-77歳)
- ・ 合併症の有無 無/有 2481/391(13.6%)
- ・ 既往歴 無/有 2281/591(20.6%)
- ・ 検診時臨床検査値異常 1266(44.1%)
- ・ 過去の採取歴有 208(7.2%)
BM 124 PB 72 BM+PB 12

年齢分布



有害事象

有害事象	頻度	発現日
骨痛	1862/2871 (64.9%)	2(1-17)
倦怠感	823/2871 (28.7%)	3(1-20)
頭痛	657/2871 (22.9%)	3(1-38)
不眠	465/2871 (16.2%)	2(1-12)
食思不振	205/2871 (7.1%)	4(1-15)
悪心	176/2871 (6.1%)	4(1-13)
嘔吐	53/2871 (1.8%)	4(1-19)
心筋梗塞	0/2871 (0.0%)	NA
脳血管障害	1/2871 (0.0%)	23
脾腫	197/2209 (8.9%)	4(1-36)
脾破裂	0/2871 (0.0%)	NA

比較的重篤な急性期有害事象率

• 50/3,262 persons = 1.5%
(報告49; 学会判定1)

アフレーシスに関連: 17 (/3,262=0.52%)

発熱・感染 (6), 迷走神経反射 (2), テタニー, 胸部苦悶, 四肢知覚低下, 背部痛, 下肢血腫, 偏頭痛, 椎間板ヘルニア, 胃潰瘍, 低酸素症

G-CSFに関連: 33 (/3,262=1.01%)

血小板減少 (1.8-6.6x10⁴/mL)(13), 肝機能異常 (10), 腹水・心嚢水・全身浮腫, 血痰, 食欲不振・悪心・嘔吐, 間質性肺炎 (2), 狭心症発作, くも膜下出血, 胆石胆のう炎・痛風発作, 静脈血栓症, 後腹膜血腫

採取

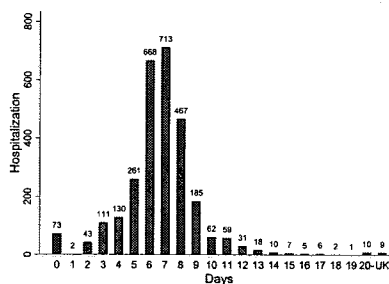
• 採取開始までの日数
中央値: 4日

• 採取細胞数
中央値: 2.4x10⁶/kg

day 3: 12 (0.4%)
day 4: 2027 (70.6%)
day 5: 788 (27.4%)
day 6: 32 (1.1%)
day 7: 1 (0.0%)
UK : 13 (0.5%)

<1: 230 (8.0%)
1-2: 826 (28.8%)
2-3: 776 (27.0%)
3-4: 434 (15.1%)
4-5: 242 (8.4%)
5-6: 128 (4.5%)
6-7: 67 (2.3%)
7-8: 34 (1.2%)
8-9: 30 (1.0%)
9-10: 17 (0.6%)
10<: 58 (2.0%)
UK: 31 (1.1%)

入院日数



• 中央値:
7 (0-26)

アフレーシス回数に影響する因子

男性

女性

因子	Coef.	P
ドナー年齢	0.0173	<0.001
ドナー体重	-0.0115	0.032
患者体重	0.0231	<0.001
WBC(1000)	-0.1191	0.002
ANC(100)	0.0002	0.972
PLT	-0.0149	0.179
Hb	-0.0540	0.327
G-CSF	0.0246	0.847

因子	Coef.	P
ドナー年齢	0.0149	<0.001
ドナー体重	-0.0266	<0.001
患者体重	0.0280	<0.001
WBC(1000)	-0.1145	0.004
ANC(100)	0.0074	0.207
PLT	-0.0147	0.168
Hb	-0.151	0.004
G-CSF	-0.0598	0.619

ordered logistic regression

入院日数に影響する因子

男性

女性

因子	Coef.	P
ドナー年齢	0.0168	0.01
ドナー体重	0.0089	0.311
患者体重	-0.0002	0.976
WBC(1000)	-0.1204	0.06
ANC(100)	0.0121	0.227
PLT	-0.0109	0.542
Hb	-0.2765	0.002
G-CSF	-0.5744	0.003

因子	Coef.	P
ドナー年齢	0.0177	0.003
ドナー体重	-0.0086	0.379
患者体重	0.0047	0.474
WBC(1000)	-0.0337	0.584
ANC(100)	-0.0001	0.987
PLT	-0.0179	0.240
Hb	-0.1958	0.007
G-CSF	-0.1844	0.28

ordered logistic regression

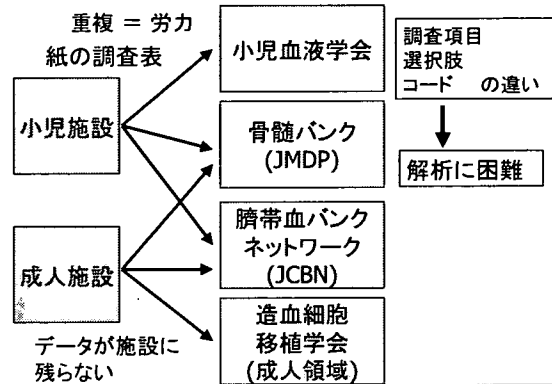
まとめ

- ドナーフォローアップ短期調査に基づき:
 - ドナー背景因子
 - 有害事象頻度
 - アフレーシス関連情報
 - 入院期間
 - 採取回数、入院期間に関する背景因子
- 更に解析をすすめることにより、より適切なドナー選択のための因子を同定し、最終報告をおこなう予定である。

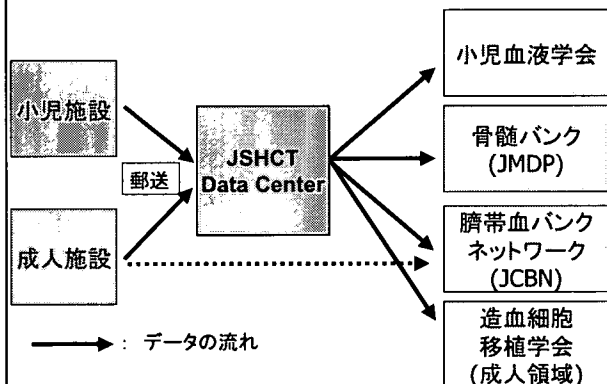
造血細胞移植データ登録の一元化：
TRUMPのバージョンアップと
過去データの変換・取り込み

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理学
鈴木律朗、熱田由子、吉見礼美

2005年までの造血細胞移植登録システム



2006年からの一元化登録システム



移植登録一元管理プログラム

移植登録一元管理プログラム version 1.1.5 匿名化・暗号化

台帳登録追加 | 照会情報 | データ取り込み | データ書き出し | 終了

全患者一覧 | 実名管理 | 匿名化 | 印刷

一元管理番号	LPN	氏名	生年月日	施設	性別	死亡	患者情報 移植情報
230402-1	1	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-2	2	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-3	3	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-4	4	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-5	5	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-6	6	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-7	7	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-8	8	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-9	9	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報
230402-10	10	渡辺 太郎	1955/1/17	名古屋	男		患者情報 移植情報

© 2005 JSHCT/CS-01 終了

移植登録一元管理プログラム

Transplant Registry Unified Management Program

TRUMP (切り札)



- 利便性
- 施設内における症例管理(実名管理)
 - 入力→registryへ一括登録(匿名化・暗号化)
 - 他のソフトでのデータ利用(CSV形式での入力)
 - 入力ミスや矛盾を見つけ出すチェック機能
 - 入力支援機能: 定義を見ながら入力
HLAの自動マッチング

造血細胞移植登録一元化システムの運用

- セキュリティを重視して、プログラムはWebに接続しないコンピューターで入力。
(施設のコンピューターには、個人情報が残る)
- 暗号化出力ファイルは郵送する。
- 国の疫学指針の遵守。
- 実施にあたり、外部有識者(弁護士を含む)も交えた学会倫理委員会で審査。

この一年の流れ (1)

- 2006. 2 JSHCT総会で、TRUMPの概要紹介ブースで体験版 (ver. 0.8) を配布。
- 2006. 4 TRUMP正規版 (ver. 1.0) を公開
想定外の使用環境での不具合のため、
逐次バージョンアップ。
(ver. 1.0.1 ~ ver. 1.1.3、4回)
- 2006. 7 本登録。切は8月末まで延長。
- 2006. 8 強制終了してもデータが消えないように
プログラムの堅牢性を向上。
(ver. 1.1.4 ~ ver. 1.1.5)

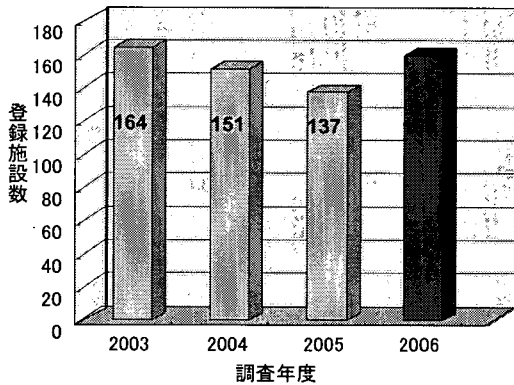
登録システム変更の負の危惧(1)

- ・ 不慣れなプログラム
調査項目の増加
- ・ ファイルを郵送することの煩雑さ

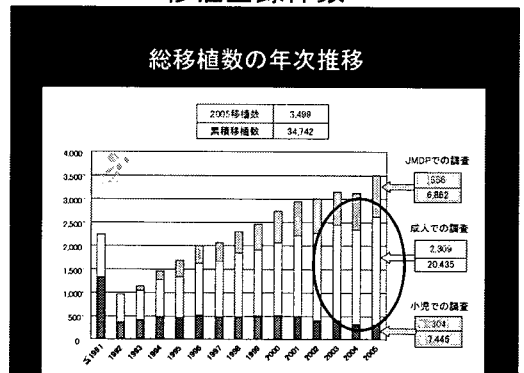


登録施設数・症例数減少の懸念

成人領域での登録施設数の推移



移植登録件数



「JSHCT 2006 会長講演スライド」 ホームページより

登録システム変更の負の危惧(2)

- ・ 「郵送は、Web送信と比べて危険」という批判

郵送時のメモリスティックの紛失 1件

その後、郵便局で見つかる
情報の漏洩、なし

念のため、郵送時は適切なカバーや
保護封筒をご使用ください。

その他のファイル郵送でのトラブル

名前	サイズ	種類
現在 CD にあるファイル		
移植登録一元管理プログラムver1.1.1	1 KB	ショートカット

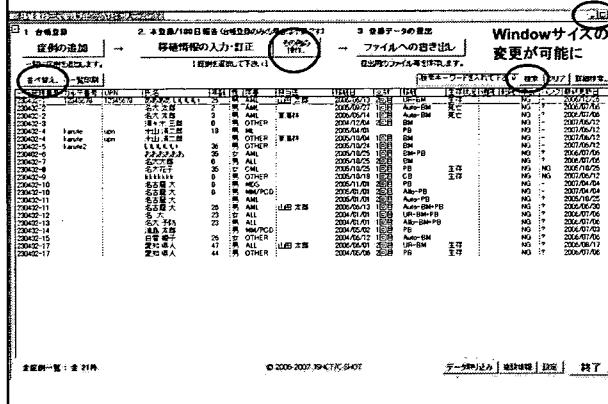
- データセンター受付時
 - ショートカットの貼り付け
 - 書き出しボタンの間違い
 - 記憶媒体に何もデータが保存されていない

最近(特に今年度以降)、こういった間違いは減少中

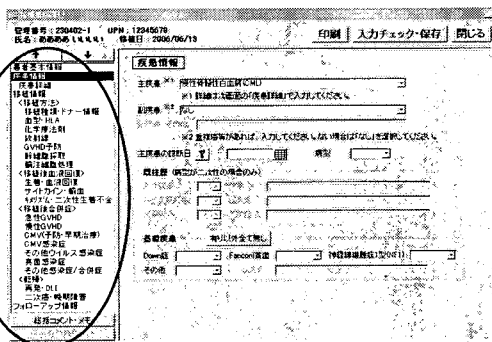
この一年の流れ (2)

- 2006. 10 英語版 TRUMPの作成・公開。
アジア太平洋BMT学会用。
- 2007. 1 2006年移植分の台帳登録。
小児領域のデータ収集開始。
小児施設への案内をふまえ、速度向上・
操作性が改善した新バージョンをリリース。
(ver. 1.1.7)
- 2007. 6 検索など新機能を搭載し、画面仕様を
変更した新バージョンを発表予定。
(ver. 1.2)
- 2007. 7 過去データの変換・返却(開始予定)。

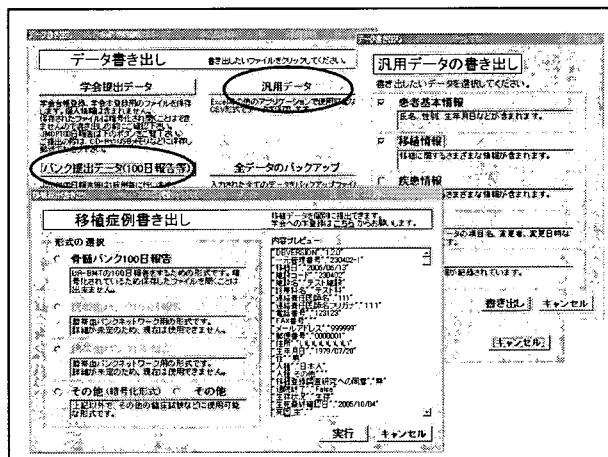
TRUMP ver. 1.2 (試用版)



一覧と各症例の2画面を用意

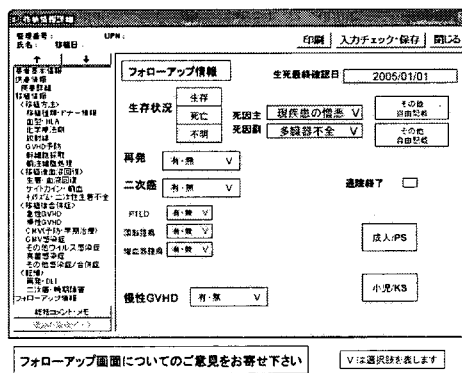


サブ画面タイトルを見やすく整理しました。



Ver. 1.2.1 (7月公開版)では、f/u画面も追加予定

フォローアップ情報画面のイメージ



今後、症例サマリーの出力もできるよう開発中

過去の造血細胞移植学会登録データの
変換→各施設への返還
TRUMPへの取り込み

まずはデータ・クリーニング

- TRUMPへの取り込みにあたっては、過去のデータをコード化する必要がある。
- テキストデータのため、入力ミスや自由記載されている。

→ すべて類型化して変換

適さないものは、「その他」の自由欄へ

まずはデータ・クリーニング

例: 前処置薬
(これまでにクリーニングされたことなし)

カルボプラチンだけで 51種類

KIT	IBU 経口経
IRI246 (G-CSF薬)Busifex O	IBU 経口経
L-ASP	その他 L-Asp
L-PAM	L-PAM
LOR	
LEED療法	その他 L-PAM-VF164
M-PSL	その他 PSL
MIT	MIT
MCEC	その他 MCNU/CEDCA
MCEG/MCNU	その他 MCNU/CEDCA
MCEG/シシジ	その他 MCNU/CEDCA
M-MU	M-MU
MCNA	MCNU
MCND	MCNU

変換にあたっての、その他のルール(例)

1. HLA一致度 (match / mismatch)、前処置強度 (フル移植 / RIST)などは、現行のTRUMPとデータ収集方法が異なるので変換せず。
→ 「過去データ」の別画面を用意し、それを見ながら入力できるようにする。
2. (旧)cytogenetic responseは、「移植直前の」cytogenetic responseに変換(現行のTRUMPでは、「最大」と「移植直前」の2通りのデータを収集)。

... など

※ 詳細は、データ返還時にお知らせします。

データの返還および ver. 1.2.2の配布

送付するCDにより、自動インストールの予定
(Ver. 1.2.2は、ダウンロードの必要性はありません)

全国をいくつかの地区に分割するので、施設により多少前後します。
(可能であれば、7月より順次開始予定)

謝辞

- | | | |
|--|---|--|
| 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
・ 日本造血細胞移植学会
理事長
成人領域代表 | 小寺良尚
平岡諭
権藤久司
田中淳司
土田昌宏
加藤剛二
田淵健 | 骨髄移植推進財団
小瀧美加
武井美樹 |
| ・ 日本小児血液学会代表 | 河敬世
森島泰雄
三田村眞 | 日本臍帯血バンクネットワーク
鈴木孝佳 |
| ・ 日本骨髄バンク代表 | 加藤俊一
高梨美乃子
長村登紀子 | NPO血液疾患臨床研究
サポートセンター
坪井秀樹
黒川哲二
伊藤千佳
宮園美千代
酒井孝子
倉田美穂
天野星子 |
| ・ 日本臍帯血バンクネットワーク代表 | 一元化WG
神奈川県立こども医療センター 氣賀沢寿人
名古屋大学予防医学 浜島信之
愛知県がんセンター 山本一仁
愛知県がんセンター 川瀬孝和 | ご意見を下さった全国の登録施設の皆様 |