

3-1-5 末梢血幹細胞動員の概要

末梢血幹細胞動員のための G-CSF 投与は原則として外来にて、末梢血幹細胞採取施設（骨髄移植推進財団の認定施設であり、且つ日本造血細胞移植学会の同種末梢血幹細胞採取施設基準を満たす施設の内、財団が改めて認定した施設）で投与すること。

但し、ドナーの要望があった場合、第2回目～5回目までの投与は、採取施設の責任の基に採取施設が依頼したドナーの利便性の高い調整医師施設等で行うことを可とする。ドナーには G-CSF 投与開始日より PHS（採取施設・コーディネーター双方に即アクセス可能な）を貸与するなどして、不測の事態にも迅速に対応できるようにしておくこと。

3-1-6 末梢血細胞採取日の決定

3-1-7 投与スケジュールの決定

G-CSF 投与開始日 (Day0) から Day28 までの間は急性期有害事象が発生する可能性があり、この中でも特に採取中、採取直後 (Day5,6,7) の有害事象が多いので、ドナーは採取2日間 (Day 5,6) は、入院またはそれに準じた環境において経過観察する。

ただし、原則1泊2日とするが、細胞数が確保できた場合においては、ドナーの健康状況を判断の上、帰宅可とする。

3-1-8 G-CSF-通院投与

・G-CSF 投与は、入院ですると決められているわけでもなく、外来ですで行っているところもあるので、問題点とはならないと考えられるため、通院での投与は可となった。ただし、最初100例までは、JMDP 認定採取施設にて行うこと。

3-1-9 G-CSF 投与量

これまで行われた dose-finding study の成績 (4-9) から、G-CSF の投与量が $10\mu\text{g}/\text{kg}$ (ドナー体重) /日までであれば、PBSC 中の CD34 陽性細胞の動員効果は投与量依存的で、G-CSF 投与に伴う主な副作用も許容範囲であるとされる。 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与では、投与量依存的に動員効率が増大するか否かについては議論の余地があり、一方副作用の増加が指摘されている7)。

EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) や NMDP (National Marrow Donor Program) においても G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が推奨されている3)。G-CSF の投与期間は4-6日間とする報告が多い。 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の G-CSF を4-6日間投与した場合、末梢血中の CD34 陽性細胞は G-CSF 投与の5-6日目にピークに達するという報告が多い6,7,10,11)。

一方、7日目以降は CD34 陽性細胞の減少が観察されており7)、7日以上の G-CSF 投与は有効ではない。G-CSF 投与に関して、1日1回投与と1日2回 (朝、夕) の分割投与を比較した場合、CD34 陽性細胞の動員効率や副作用に差がないとする報告11)、差があるとする場合9) があり、一定の成績は得られていない。

以上より、非血縁者間末梢血幹細胞移植のための PBSC 動員には $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (ドナーによってはそれ以下の用量) の G-CSF を4-6日間皮下注で投与し、G-CSF 投与の Day5,6 日目アフエレーシスを実施する。また、アフエレーシス開始は G-CSF 投与後4時間以降が望ましい。保険診療で認められている G-CSF の投与量は lenograstim が $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、filgrastim である。

3-1-10 ドナーの症状に対する処置

・ドナーに VVR 等の症状が出現した場合においては、適切に対応すること。

3-1-11 G-CSF の減量

- ・ G-CSF 減量基準は、白血球5万以上、血小板10万以下
- ・ 投与中止基準は、白血球7万以上、血小板5万以下
- ・ 健康被害が発生した場合は、G-CSF の投与を中止もしくは減量を検討すること。

3-2. 末梢血幹細胞の採取

3-2-1 投与前のドナーの評価-初日、2,3,4日目(図1)

- ・ 投与前において、健康診断を実施し、健康診断を実施する。
- ・ 採取施設が遠方の場合、毎日通院するというのは現実的ではない。よって、遠方のドナーについては、採取前日に入院もしくはそれに準じた環境において経過観察する。(ホテルも等)

3-2-2 5日目のG-CSF投与-白血球高値時の投与量調節

- ・ G-CSF減量基準は、白血球5万以上、血小板10万以下
- ・ 投与中止基準は、白血球7万以上、血小板5万以下
- ・ 健康被害が発生した場合は、G-CSFの投与を中止もしくは減量を検討すること。

3-2-2-1 G-CSF投与量、末梢血幹細胞採取時の採取量

- ①G-CSF4日間は外来投与。5日目に採取する。
- ②5日目採取後、採取施設にてCD34をカウントし、6日目採取の可否を決定すること。
- ③CD34基準量は、患者体重あたり、 2×10^6 (根拠が必要)とし、これに満たない時は6日目も実施する。
- ④Day 6における脾臓破裂の危険性があることから、Day 6に行うときは触診もしくはエコー実施する。
- ⑤血液処理量は、ドナー体重あたり200ml/kg、かつ、1日あたりの処理量は12Lを上限とする。また、アフエレーシス時間は「4時間程度」とする。
- ⑥poor mobilizerであっても、細胞数等はドナーに伝えない。

G-CSF 投与量	:	10 μ /Kg/day
血液処理量	:	on day 5 and 6 day (12-24 liters)
Storage	:	minimum volume of 200ml containing CD diluted 1:6 to 1:8 in autologous plasma.
運搬	:	Kept between 2°C and 8°C

3-2-3 末梢血幹細胞の採取ルート

- ・ 確保できる血管があることが条件となり(正中静脈)、中心静脈は使用しない。
- ・ ダブル(両腕法)を推奨する。
- ・ 採取当日、血管が充分確保できない場合は、大腿静脈からの採血も可とする。

3-2-4 末梢血幹細胞の採取変更

- ・ 末梢血幹細胞の採取ができない場合のBMHへの切り替えは不可

3-2-5 末梢血採取後のDLI/回数

- ・ 1回目BM→2回目PBは可。1回目BM→2回目BMは可。
- ・ 提供後の保留期間は1年とする。
- ・ 同一ドナー・患者のセカンドドネーションは不可とする。

3-3. 末梢血幹細胞採取のための成分採血(アフエーシス)操作

3-3-1 概要

3-3-1-1 末梢血幹細胞採取のためのアフエーシスに関する認識

同種末梢血幹細胞移植のためのドナーは、末梢血幹細胞動員のために高用量の GCSF が 4-6 日間投与され、採取のためのアフエーシスでは、赤十字血液センターで通常業務として実施されている血小板アフエーシスに比べて、数倍の処理血液量を要する体外循環が必要とされる。

したがって、末梢血幹細胞採取は、従来の全身麻酔下の骨髓採取に比べ簡便ではあっても、安全性が高いとの根拠は定まっていない。

全身麻酔下の骨髓採取においては、麻酔科医が移植担当医とは異なる第三者の立場で介在しているが、末梢血幹細胞採取においては、移植担当医が採取にも関わる場合が少なくないと予想される。さらに、移植担当医がアフエーシスに習熟していない場合には、アフエーシスに伴う危険性の増大が危惧される。

3-3-2 アフエーシスに関する注意

アフエーシス当日、体調について問診するとともにバイタルサインをチェックし、採取困難な体調不良が無いことを確認して採取を開始する。

アフエーシス前、終了直後、21 日後には必ず全血球計算 (complete blood counts, CBC)、生化学、バイタルサインのチェックを行い、安全性を確認する。異常値があれば、それが正常化するまでフォローする。また、アフエーシス中は ECG、脈拍などの適切なモニターを必ず行い、記録を保存する。

アフエーシス終了後に血小板の異常低下が無いことを確認する。なお、アフエーシス直後の血小板が $80,000/\mu\text{L}$ よりも減少した場合は、PBSC 採取産物より自己多血小板血漿を作成してドナーに輸注することが望ましい。また、このような場合は、2 回目のアフエーシスによる PBSC 採取の中止を考慮する。アフエーシス施行中に中等度、重度の有害事象が発生した場合は PBSC 採取を中止する。

3-3-3 副作用

アフエーシスに伴う副作用として全身倦怠感 (30%前後) のほか、四肢のしびれ (抗凝固剤として用いる ACD 液によるクエン酸中毒)、めまい、吐き気、嘔吐など血管迷走神経反射 (vaso-vagal reflex, VVR) や一過性の hypovolemia による症状がみられる。特に VVR は重篤な場合は高度の「徐脈 (脈拍数 29/分以下)」が出現し、意識喪失、失禁がみられることがあり、さらに「心停止」に至る可能性もあることから、ECG モニターが必須であり、硫酸アトロピン、エホチール、エフェドリンなどを直ちに静注するための準備が必要である。クエン酸中毒による低カルシウム血症はカルシウム液の持続注入 (グルコン酸カルシウム 5-10mL/hr) によってほとんどの場合予防することができる。

しかし、アフエーシス中は常にクエン酸中毒の危険 (10mL/hr のカルシウム液の持続注入でも発生しうる場合がある) がありうるので注意する。

アフエーシスでは単核球だけでなく血小板も大量に採取されるので、採取後に血小板減少が高頻度 (50%以上) にみられ、 $50,000/\mu\text{L}$ 未満の高度の血小板減少も少なからずみられており (5%前後)、注意を要する。したがって、アフエーシス終了後 1 週間くらいは必ず血小板数をチェックし、採取前値への回復を確認する。

また、PBSC 動員からアフエーシス終了までアスピリン製剤は使用しない。

※国内の併用薬資料状況

使用例数(%)対象症例(1730例)					
アスピリン製剤	アセトアミノフェン	NSAID	ステロイド製剤	抗ヒスタミン薬	睡眠薬
301(17.4%)	172(9.9%)	476(27.6%)	5(0.3%)	26(1.5%)	109(6.3%)

3-4. 採取方法

血球分離装置を用いて PBSC を採取するためには採血および返血のための血管ルートを確認する必要がある。可能な限り太い静脈ラインの確認が有利であり、両側前肘部の静脈を用いるのが望ましく、一方を採血、他方を返血とすれば実施は容易である。採血側の血流が不安定な場合は、マンシエットを利用して更に圧迫を加えると血流の安定化が得られる。採血ルートはより太い留置針（側孔付きの 16-18G 針など）で血管確保を行う。返血ルートは、必ずしも前肘部静脈でなくてもよいが、18G 以上の針でルート確保ができる血管を選ぶ。採取ルートとして適切な血管確保ができない場合は、ドナーとして不適格と判断する。やむを得ない場合は大腿静脈あるいは鎖骨下など深部静脈を確保し、ダブル・ルーメンカテーテルを用いて採血および返血ルートとする。鎖骨下など深部静脈へのカテーテル挿入は合併症のリスクがあるため、十分な注意が必要であり、中心静脈のルート確保に習熟した専任医師がいない場合は避けるべきである。

また、採血および返血ラインの確認に際しては、穿刺部位の消毒を（ポビドンヨードなど）十分に行い、細菌感染などを防止する。

3-4-1 末梢血細胞液の保存と輸送

・運搬については、2℃ ～ 8℃ とすること。

3-4-2 アフェレーシスの作業基準について

各施設で作成される「アフェレーシスの作業基準（マニュアル）」には以下の項目を含むこと。

3-4-3 PBSC 採取のアフェレーシスにおける処理血液量は両腕法で 200mL/kg（ドナー体重）とする。

3-4-4 アフェレーシス中に高頻度に発生するクエン酸中毒の対策を具体的にマニュアルに記載しておく。血球分離装置の機種によって、ACD の投与速度のモニター状態が異なるので、それぞれの機種に対応した作業基準が必要である。また、クエン酸中毒の初発症状としてはしびれのみではなく、胸部違和感、寒気、吐き気もあり、さらに嘔吐や不整脈を見るドナーが存在すること、さらに、クエン酸の感受性は個人差が大きいので投与量を調節する必要があることも作業基準に含める。

3-4-5 クエン酸中毒や迷走神経反射による気分不良に由来する嘔気、嘔吐が発生した場合は、採血・返血スピードを落とし、適切な処置を行い、症状が改善しない場合は中止する。特に、採血開始後にはドナーの観察を十分に行って初期症状の把握に努め、早めに対処することを心がけることが肝腎である。なお、一旦中止した採取を再開する場合は、責任医師と相談して再開を決定する。

3-4-6 嘔気、嘔吐に対処するため、嘔吐用ガーグルベースン、ポリ袋、タオル、ティッシュペーパーなどを準備しておくとともに、十分量のグルコン酸カルシウムおよび持続点滴用マイクロインフュージョンポンプや昇圧剤（ドパミン、エホチール、エフェドリン、硫酸アトロピン）なども常備しておくこと。

図 1: 投与前のドナーの評価-初日、2, 3, 4 日目

Day	Review Of systems	Hematology	Vital signs	Filgrastim Shot	Apheresis	PG Test	IDM
Screening	○	○	○			○	○
Preparation, Day 1	○	○	○	○			
Preparation, Day 2	○	○	○	○			
Preparation, Day 3	○	○	○	○			
Preparation, Day 4	○	○	○	○			
First donation, Day 5	○	○	○	○	○		
Second donation, Day 6	○	○	○	○	○		

○Preparation, Day1

a. Symptom Assessment

b. Vital signs

- 1) Temperature
- 2) Pulse
- 3) Blood pressure

c. Hematology (Annually only)

- 1) Hemoglobin and hematocrit
- 2) WBC count
- 3) WBC differential
- 4) Platelet count

d. Filgrastim injection

- 1) Lot number
- 2) Number of filgrastim vials injection
- 3) Filgrastim vial size (μ g)
- 4) Amount of Filgrastim administered

○ECOG の Performance Status (PS)の日本語訳

<Grade> <Performance status>

0.無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。

1.軽度の症状があり肉体労働は制限を受けるが、歩行・軽労働や座業はできる。例えば、軽い家事・事務など。

2.歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中50%以上は起居している。

3.身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中50%以上は就床している。

4.身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

*この基準は全身状況の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

○Preparation, Days 2,3 and4

a. Symptom Assessment

b. Vital signs

- 1) Temperature
- 2) Pulse
- 3) Blood pressure

c. Hematology (Annually only)

- 1) Hemoglobin and hematocrit
- 2) WBC count
- 3) WBC differential
- 4) Platelet count

d. Filgrastim injection

- 1) Lot number
- 2) Number of filgrastim vials injection
- 3) Filgrastim vial size (μ g)
- 4) Amount of Filgrastim administered

○Preparation, Day 5 and6

a. Symptom Assessment

b. Vital signs

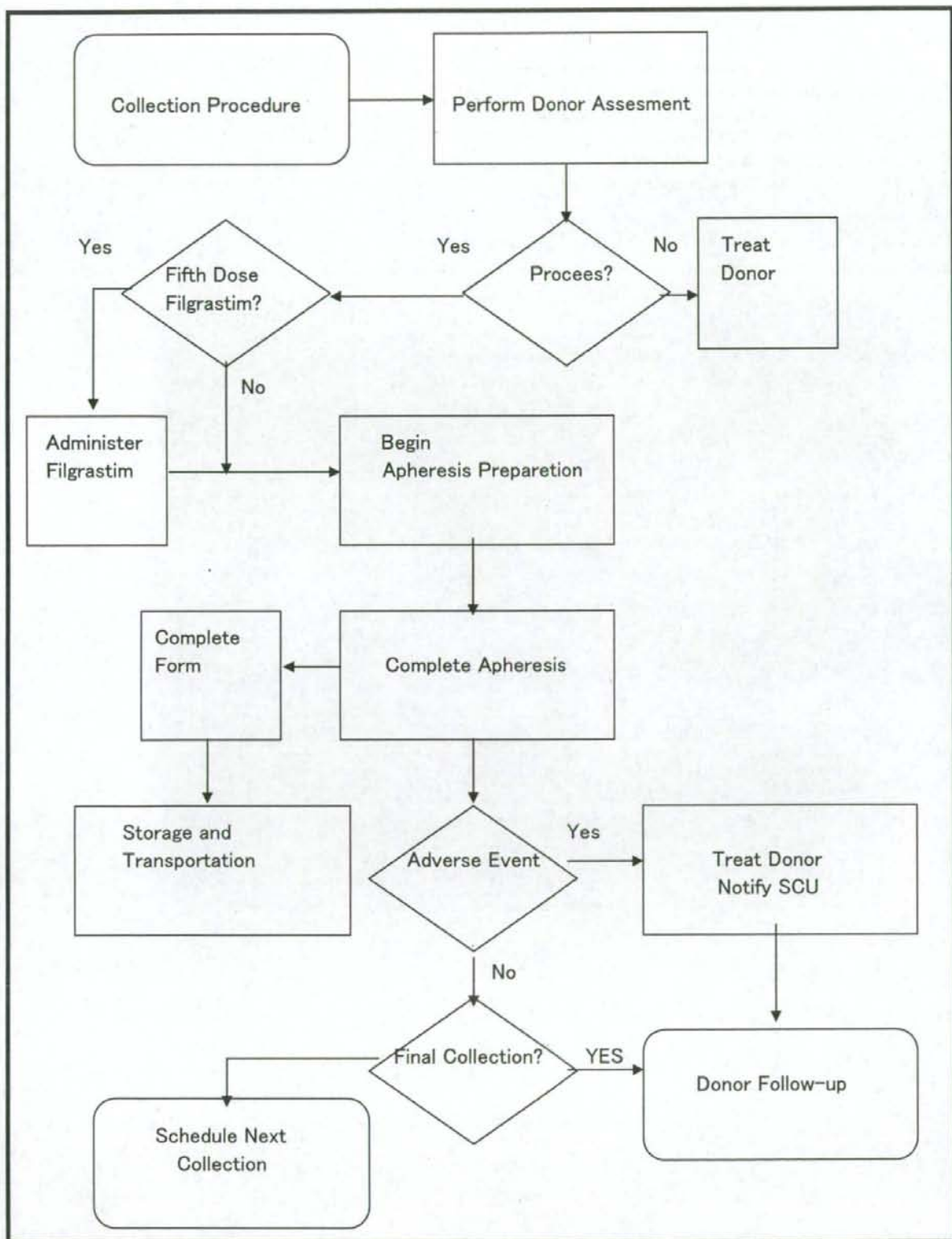
- 1) Temperature
- 2) Pulse
- 3) Blood pressure

c. Filgrastim injection

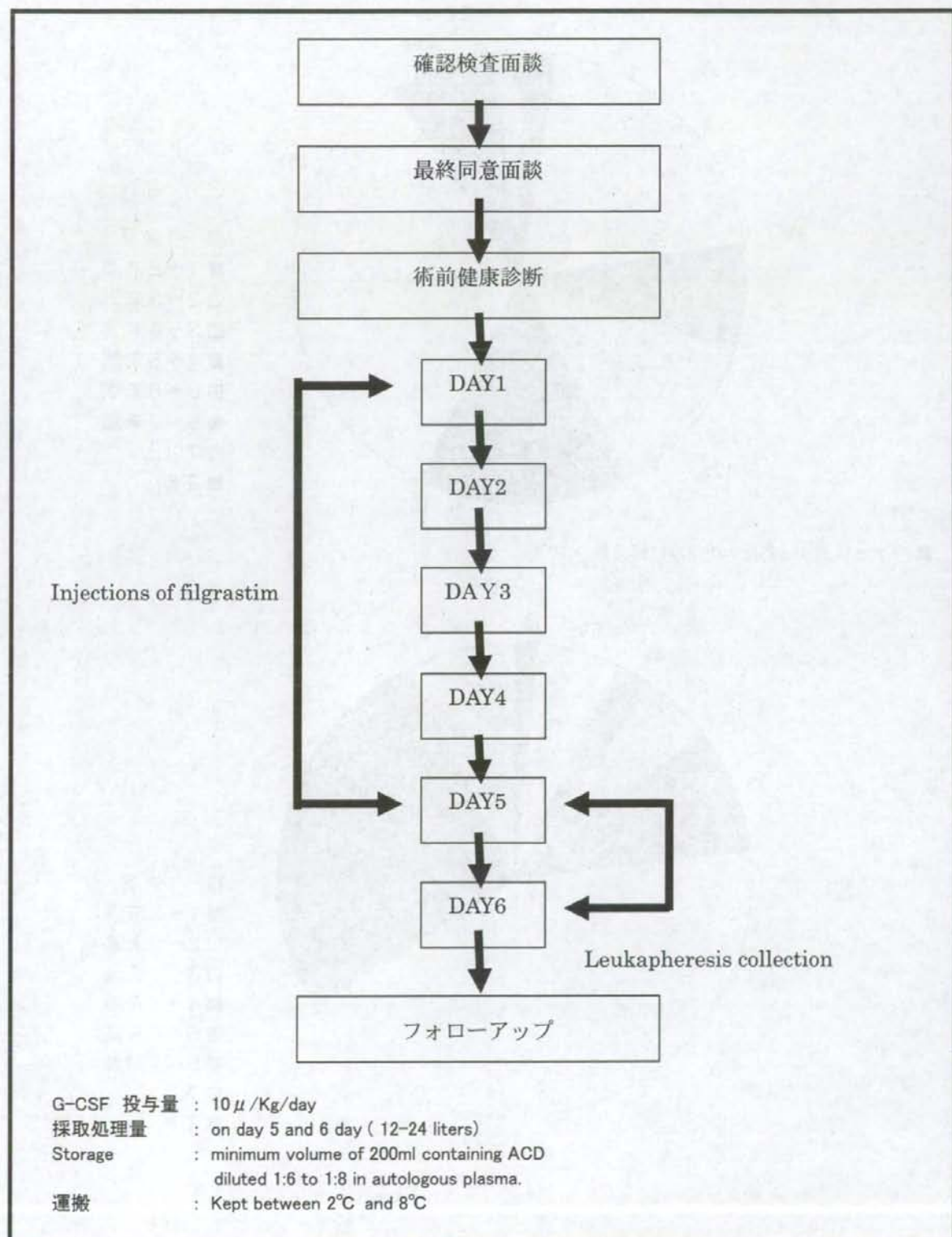
- 1) Lot number
- 2) Number of filgrastim vials injection
- 3) Filgrastim vial size (μ g)
- 4) Amount of Filgrastim administered

d. Donor pre-apheresis hematology (Annually only)

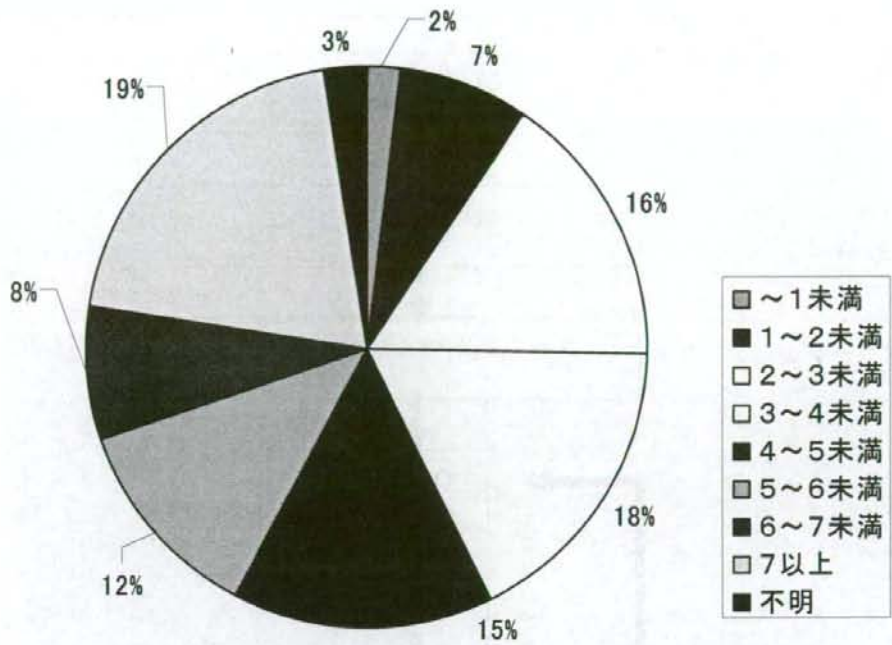
- 1) Hemoglobin and hematocrit
- 2) WBC count
- 3) WBC differential
- 4) Platelet count



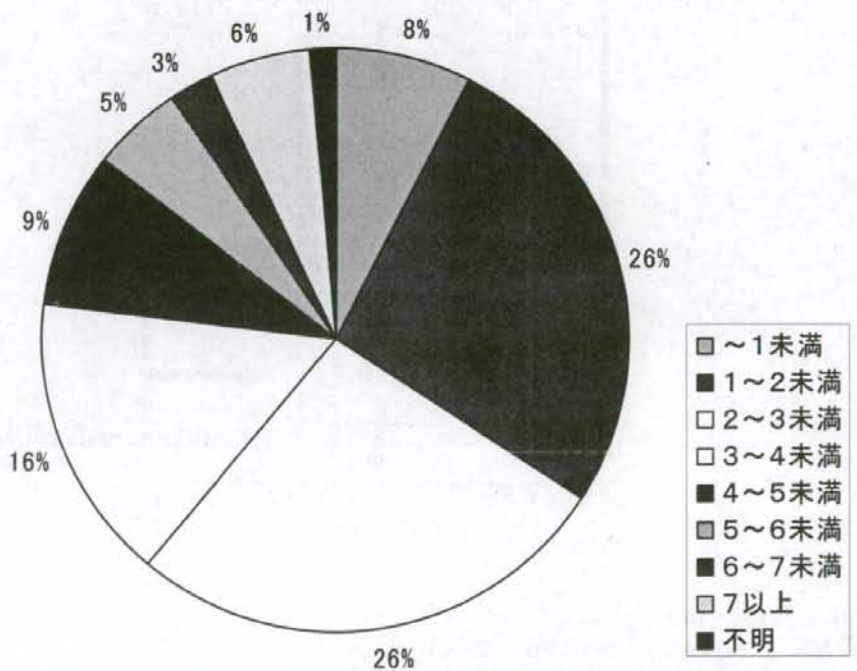
■ 採取行程コーディネートフロー



■ PBSC CD34⁺細胞数($\times 10^8$)



■ ドナー体重 1kg あたりの CD34⁺細胞数($\times 10^6$)





■クリニカルパス(ドナー用)

非血縁者間末梢血幹細胞採取を受けられるドナー用

ドナー氏名

受付医師:

月日(日時)	/	/	/	/
経過(席日等)	1日	2日	3日	4日
達成目標	◇幹細胞採取について理解できる ◇不安が最も目立たなくなっている ◇白血球を増やす注射による副作用(腰痛・関節痛など)がコントロールできる ○白血球を増やす皮下注射を入院日から5日間します。 ○この注射によって腰や関節が痛くなる場合があります。痛み止めのお薬をさしあげますのでお知らせ下さい。			
治療・薬剤 (点滴・内服)				
処置				
検査	血液検査、腹部超音波検査があり、			
活動・安静度	制限はありません	制限はありません	制限はありません	制限はありません
食事			○牛乳は控えてください。	通常の食事どぶりますが、採取が終わるまで牛乳を加え控えます。
清潔				身体を拭きます。(カテーテル挿入前なら入浴できます)
排泄				洋式トイレをご使用ください
患者様及びご家族への説明 生活指導 リハビリ 栄養指導 服薬指導	 <p>退院後はカテーテルを外して入浴できます。退院後、傷が治ったところの痛みが強い時、薬が足りなかったらいつでも受診してください。</p>			

VVR

(原因) 精神的緊張や体調不良。採血に伴う神経生理学反応

(症状) 顔面蒼白、無表情、生あくび、発汗、悪心、嘔吐、意識消失、痙攣発作

【採血前の留意点】

①ドナーの方の体調を確認する。

〈睡眠不足・倦怠感〉ドナーの方が明らかな体調不良を訴えた場合は、採血は中止する。

〈空腹・食事抜き〉空腹感を訴えた場合は、飲み物やお菓子で空腹感を満たしてもらうようにする。

食事前であれば、時間の許す限り食事をすませてから採血を実施する。

【採血前の声かけ】

「採血中やその後に気分が悪くなり、血圧が下がることがあります。これは緊張が強い場合に起こることが多いのですが、横になって休むことで回復します。しかし人によっては回復時間が長くなる可能性がありますので、少しでも気分がすぐれないと感じた場合は早めに申し出てください」

【採血中の留意点】

①全身状態の観察

副作用の早期発見

②確実な血管確保・穿刺に努める

必ず両腕の血管を確認する。

③会話による不安・緊張の緩和に努める

④看護師は自信を持った態度・対応を心掛ける

⑤採血についての説明及びインフォームドコンセント

採血方法・採取量・所要時間・安全性・採取後の生活などの説明を行う。

⑥リラックスできる環境を整える

冷暖房器の調整や換気（ホットバックや膝掛けタオルの使用）

採光の調節

医療従事者の雑談や足音などに注意する

クエン酸中毒

(原因) ACD 液中のクエン酸が血中のイオン化カルシウムをキレートすることにより、血中のイオン化カルシウムが減少して起こる副作用

(症状) 初期症状は口唇や手指の痺れ感。症状が強くなると気分不快、嘔気、寒気が見られた時には硬直、痙攣、失神することもある。

【採血前の留意点】

クエン酸反応の履歴を確認した場合は、出来るだけ採血前にチョコレートやココア、カルシウム剤を摂取していただくようアドバイスする。

【採血前の声かけ】

「血液は体の外に出ると固まる性質があるので、採血中はそれを防ぐ薬剤を血液に少し加えています。血液を返す時にその薬剤が少し残っているため、唇の痺れや寒気を感じることがあります。これは生理的なもので心配ありません。ただし、症状が強くなるようでしたら声をかけてください。」

【採血中の留意点】

①全身状態の観察

クエン酸反応に伴って VVR を発症することがあるので注意する。

②返血スピードの低下

初期症状を訴えた場合や、クエン酸反応の履歴があるドナーに対しては事前に返血スピードを遅らせる。

③保温

寒気の訴えがある場合はタオルやホットパックなどで保温に努める。

④水分摂取

初期症状が採血終了後も持続する場合は、水分（できれば温かいココアなど）を飲んでしばらく休んでいただくようにする。

内出血

(原因) 穿刺時に採血針が血管壁を傷つけたり、採血中に採血針が動いてしまったとき。採血後の止血が不十分であったとき。

(症状) 穿刺部位に小丘状の腫脹と違和感や疼痛がある。

【採血前の留意点】

- ①必ずドナーの両腕を確認して確実な血管を選定する。
- ②検査段階で成分採血に適していない血管があれば採血中止とする。

【採血前の声かけ】

「採血の針が太いため、採血後に青くなることがあります。しばらく青い状態で残りますが、時間の経過するごとに茶色から黄色に変化しながら自然に吸収していきます。完全に吸収されるまで個人差や内出血の大きさにもよりますが、3～4週間かかります」

【採血中の留意点】

- ①確実な血管選定と的確な穿刺

血管選定は時間をかけすぎないように心掛ける。

→ドナーの不安が強くなり、VVR 発生率が高くなる。

腕が冷えている場合は、ホットバックの使用で保温する。

- ②穿刺部位の観察（異常の早期発見）

DPM の状態観察

《採血時》

血管が怒張しているのに DPM が低く、アラームが頻回になる場合は、血管内に採血針が上手く固定していない可能性が高い。

《返血時》

返血直後に DPM が極度に上がった場合、すぐにポンプストップを押し穿刺部位に変化がないか確認する。

穿刺部位に変化がなくても、ドナーが疼痛や違和感を訴える場合は、すぐに返血を中止し、反対側で返血を行う。

- ③採血終了後には止血を確実に行う。
- ④採血終了後の指導内容を確実に行う。

採血後（6時間程度）は激しい運動は避け、穿刺部位の腕で重い荷物を持たないように指導する。

神経損傷

(原因) 皮下の比較的浅い部位を走行している皮神経を、穿刺の際に損傷することによって発生する。

(症状) 穿刺時に神経を損傷すると、末梢にかけて激痛や痺れ感を訴える。
(運動障害や知覚障害)

【採血前の留意点】

- ①的確な血管選定
→深い位置にある血管やわかりにくい血管は避ける。
- ②無理な採血はしない
→的確な血管がない場合は、採血中止とする。

【採血前の声かけ】

「針を刺した時に指先まで電撃痛が走った場合や、いつまでも痛みや痺れが残っている場合は、神経に針がふれた可能性があります。その時は我慢せずすぐに申し出てください。早く処置することで治療の経過が短くなります」

【採血中の留意点】

- ①神経損傷の疑いがある場合はすぐに抜針する。
 - ②症状の経過
 - ③神経損傷の疑いがある場合は、専門医の診察を受ける。
 - ④神経損傷の疑いがある場合は、至急財団に連絡するとともに、ドナーの方が帰宅後すぐに連絡がとれるよう連絡先を聞く。
- 当日の激しい運動は避けて、局所の安静を保つよう指導する。

(資料 5)

血管迷走神経反射(VVR)の判定基準と処置

1) 判定基準* 症 状

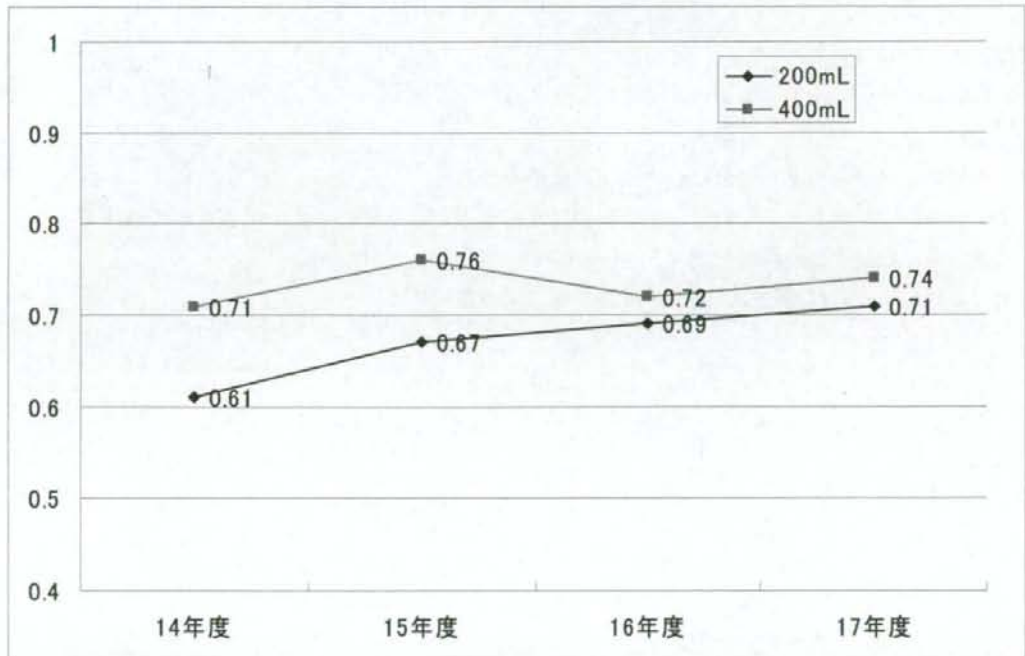
	必須症状・所見	他の症状
I 度	血圧低下 徐脈 (>40/分)	顔面蒼白、冷汗 悪心などの症状を伴うもの
II 度	I 度に加えて意識喪失 徐脈 (≤40/分) 血圧低下 (<90Pa)	嘔吐
III 度	II に加えて痙攣、失禁	

i) 必須症状・所見がなければ血管迷走神経反射とは言わない。

ii) II 度では意識喪失の症状を認めることを必須とする。なお、嘔吐をみても、必須所見が II 度に該当しなければ I 度にする。

「厚生省血液研究事業 昭和 59 年度研究報告書集」p - 56、昭和 60 年。

献血による VVR 発生率の変動



参照:日本赤十字社 けんけつアラカルト 14号より

(資料 6)

Figure 1: The Effects of Filgrastim on Absolute Neutrophil Counts

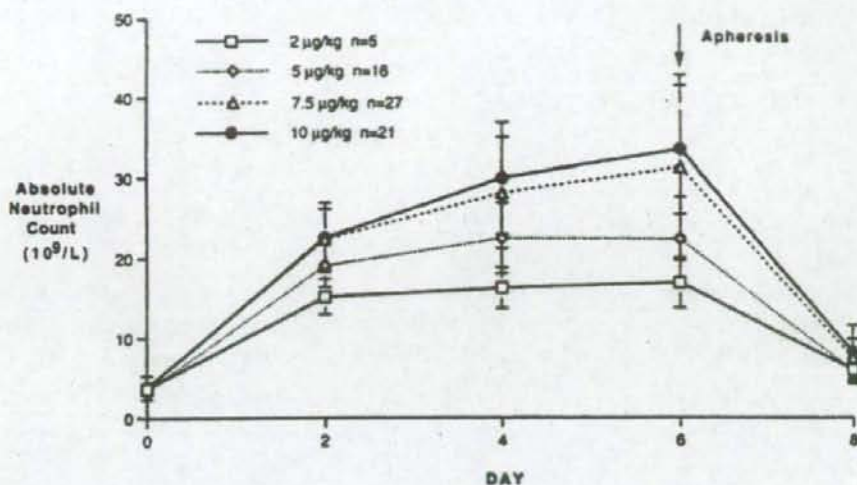


Figure 2: The Effects of Filgrastim on the Absolute CD34+ Cell Counts

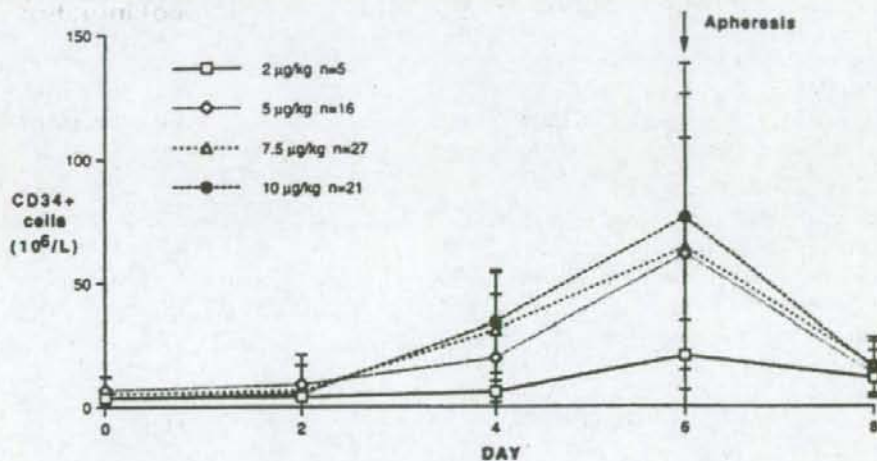


Table 2: Preliminary Results of PBSC Collections*

Dose (µg/kg/day)	# Donors	WBC (10 ⁹)	MNC (10 ⁹)	CD34+ Cells(%)	Total CD34+ Cells(10 ⁶)
2	7	18.6 ± 6.3	18.15 ± 6.3	0.6 ± 0.4	109 ± 70
5	28	24.4 ± 10.1	22.9 ± 10.7	1.0 ± 0.5	244 ± 195
7.5	54	33.0 ± 9.9	31.1 ± 9.7	1.4 ± 0.8	453 ± 344
10	41	40.8 ± 14.9	39.2 ± 14.8	1.2 ± 0.6	489 ± 319

* 7 to 9 liters of whole blood per procedure

(NMDP protocol より抜粋)

研究項目： 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性
の解析に関する研究
分担研究員： 小寺良尚先生

○厚生労働科学研究課題「血縁者同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる5年間の調査」は非血縁者間末梢血幹細胞移植実現のための研究としての側面もあった。これを基に非血縁ドナーの安全性を再度検討し、本研究の各分担研究の礎とする。

「血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の解析に関する研究」に関する研究

研究分担者 小寺 良尚

愛知医科大学造血細胞移植振興寄付講座 教授

研究要旨

2000年4月から始まった日本造血細胞移植学会との共同作業である血縁末梢血幹細胞ドナー中長期フォローアップ事業8年間の総括を行い、非血縁者間移植への適用を可とする旨、日本造血細胞移植学会として厚生労働省に提言した。これら血縁ドナーの中で全てを外来ベースで提供したドナーを有する施設に二次調査を実施し、ドナーを入院させることなく外来でG-CSF投与から採取までが可能であることを示した。2005年4月から始まった血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血）ドナー事前登録・急性期有害事象報告・年次ドナー状況問い合わせ事業を継続した。これらドナー安全担保の仕組みを、WHOの認定を受けたWorld Blood and Marrow Transplant Registry (WBMT) 主導による世界的な患者・ドナーフォローアップ事業に組み込む作業を継続した。

A. 研究目的

1. 健常人へのG-CSF投与とアフェレシスから成る同種末梢血幹細胞採取の安全性・危険性を、血縁ドナーを全例事前登録、短・中・長期フォローアップすることにより明らかにし、非血縁ボランティアドナー（骨髄バンクドナー）に適用するに当たっての基盤を確立する。
2. 血縁造血幹細胞ドナー（骨髄・末梢血）を全例事前登録、短・中・長期フォローアップすることにより、両採取法の、安全性、危険性につき比較検討し、それぞれの採取法の改良に資する。
3. 同種造血幹細胞ドナーの安全確保が重要であること、しかしそれは必ずしも担保されていないことを世界レベルで再確認し、造血細胞移植世界登録機構(WBMT)の主要事業の一つとして位置付ける。

B. 研究方法

1. 日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに集積されたデータ（2000年4月から現在までの血縁同種末梢血幹細胞ドナー短・中・長期フォローアップデータを解析する。その中から、

特に外来のみで末梢血提供作業を完遂した採取施設を抽出し2次調査を行い、その可否に関するデータを作成する。

2. 2005年4月から現在までの血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーフォローアップデータを解析、特に有害事象の頻度、内容につき比較検討する。
3. WBMT 会議に出席し、世界システム構築に当たって、特にドナー安全部門を担当する。

C. 研究結果

1-A: 2000年4月から2005年3月までの血縁同種末梢血幹細胞登録ドナー3,264例並びにこの内、2008年3月までに中長期フォローアップ（年次健康診断）を一度以上受診した1,702人（述べ5,673回受診）を対象に解析し以下の要旨で厚生労働省に学会名で提言した。
1) 同種末梢血幹細胞ドナー事前登録システムは、提供に伴う急性期並びに中長期重篤有害事象の種類と頻度につき、正確な情報をもたらしつつある。本事業を通じ、末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すよ

うな事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。これは提供の事前登録制一施設のドナー安全に対する自覚を新たにする一の結果の一つと考える。ドナー適格基準の設定は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果があったと考える。同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の“健康ドナーに後年、白血病等を発症させるかもしれない”という懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考えられる。

2) 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、その他も本採取法との因果関係が明らかでない。3) 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。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、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又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並びに厚生科学研究班は、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且つ必要であると考えられる。

1-B: 2000年4月から2005年3月までの3,264例の末梢血幹細胞ドナーは233施設から登録されたものであるが、この内72例が25診療科において、外来ベースで採取されていた。その内2次調査に回答のあった59例について検討し、1) 外来ベースで行なった理由は、本人・家族希望が52%、施設都合が30%、その他18%、2) G-CSF投与場所は自施設が100%、3) 採取は自施設が97%、4) 外来ベースで行ったことへのドナーの意見は、外来で良かった:54%、特になし:42%、5) 同採取医の意見は、外来で良かった:66%、特になし:24%、等の結果を得た。

2. 血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)ドナー事前登録・フォローアップ事業には、2008年12月現在242施設から2,909(骨髄:1236、末梢血1,673)名の登録があり、主治医判定重篤有害事象は骨髄:9件、末梢血23件であったが、傷害保険発動件数、支払金額は骨髄の方が多いという中間結果を得た。

3. APBMT (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplant Group) 参加国は韓国、台湾、中国、香港、シンガポール、マレーシア、ベトナム、タイ、インド、パキスタン、イラン、オーストラリア、ニュージーランド、日本の14カ国となった。それを背景に、2008年10月、CIBMTR、EBMTの代表とともにジュネーブのWHOを訪ね協議した結果、これら3者を中心に形成されたWBMTはWHO公認組織として認定された。又、WBMTの一員としてGlobal Transplant Center ID、規約等を定めた。共通患者・ドナー登録様式については現在も作業中である。

D. 考察

血縁末梢血幹細胞ドナーの5年間に渡る急性期、8年間にわたる中長期有害事象の結果をまとめ、骨髄バンクドナーへ本法を適用するに当たって有用な情報になろう。又、2005年4月からの血縁ドナー事前登録事業は、血縁造血幹細胞ドナーの権利擁護・安全確保に貢献しつつある、と考える。そして造血幹細胞ドナーの安全性を高次元で担保する必要性が国際的にも認識され、この分野のGlobalizationに貢献している。

E. 結論

造血幹細胞提供の事前登録制並びに長期フォローアップシステムは採取チームにドナーの

安全に対する自覚を新たにさせ、ドナーに発生する有害事象を正確に把握して、それに対する早期対策を可能にするものであり、維持、継続されるべき事業である。又、これらの事業が国際化する機運があり、わが国が主導的立場でこれに関与する可能性を確かなものにする必要がある。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている本事業を通じて得られたドナーに関わる健康危険情報は逐一同学会のホームページ上に開示される(一般からもアクセス可能)。

G. 研究発表

論文発表

1. Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, Chiba S, Saji H, Maruya E, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Takehiko S; Japan Marrow Donation Program (JMDF). Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jan;15(1 Suppl):39-41.
2. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood.* 2009 Feb 19;113(8):1631-8.
3. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, Baldomero H, Niederwieser D, Apperley JF, Gratwohl A. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica.* 2009 Jan;94(1):94-101. Epub 2008 Dec 4.
4. Nishida T, Murayama T, Hirai H, Okamoto S, Sao H, Hara M, Kanamori H, Atsuta Y, Matsuo K, Morishima Y, Kodera Y. Phase II study of tacrolimus and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after HLA-A, B, and DRB1 genotypically mismatched unrelated bone marrow transplantation among Japanese patients. *Int J Hematol.* 2009 Jan;89(1):98-105.
5. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for molecular mechanism. *Blood.* 2008 Nov 7.
6. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood.* 2008 Sep 22.
7. Torikai H, Akatsuka Y, Yatabe Y, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T. Aberrant expression of BCL2A1-restricted minor histocompatibility antigens in melanoma cells: application for allogeneic transplantation. *Int J Hematol.* 2008 Jun;87(5):467-73.
8. Sugimoto K, Murata M, Onizuka M, Inamoto Y, Terakura S, Kuwatsuka Y, Oba T, Miyamura K, Kodera Y, Naoe T. Decreased risk of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype. *Int J Hematol.* 2008 Jun;87(5):451-8.
9. Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood.* 2008 Mar 15;111(6):3286-94.
10. Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, Kashiwase K, Kawamura-Ishii S, Tanaka H, Ogawa A, Takashi M, Satake M, Nakajima K, Tokunaga K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical