

factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation.

Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jan;14(1):75-87.

11. Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Yasuda T, Takahashi T, Tsujimura A, Sugimoto K, Oba T, Terakura S, Atsuta Y, Murata M, Ito M, Koderu Y, Miyamura K. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jan;14(1):43-9.

12. Koderu Y: The Japan Marrow Donor Program, the Japan Cord Blood Bank Network and the Asia Blood and Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation. Macmillan Publishers Limited, 2008, 42 : S6

13. 小寺良尚: 移植の病理—最近の話題—臨床から病理診断に望むこと: 造血幹細胞移植. 病理と臨床・別刷. vol. 26 no. 1, 文光堂, 2008:10-14

14. 小寺良尚 : 日本骨髄バンクの現状. 神田善伸 編: みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (上巻) . 医薬ジャーナル社, 2008 : 182-193

15. 小寺良尚 : 血液疾患合併感染症 造血幹細胞移植後の感染症診断: (1) 造血細胞移植と感染症総論. 最新医学・別刷. 新しい診断と治療のABC5 (別冊) . 最新医学社, 2008 : 93-98

学会発表

1. Y. Atsuta, S. Kato, R. Suzuki, S. Taniguti, S. Takahashi, S. Kai, H. Sakamaki, Y. Kouzai, Y. Morishima, T. Nagamura-Inoue, H. Azuma, M. Takanashi, S. Okamoto, Y. Tsuchida, K. Kawa, Y. Koderu, on behalf of the Japan Marrow Donor Program (JMDP) and the Japan Cord Blood Bank Network (JCBBN): Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukaemia.

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation
Florence, Italy, March 30-April 2, 2008

2. Yohihisa Koderu, Ayami Yoshimi, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, L. L. Chan, A. Li, Tan, W. Y. K. Hwang, T. V. Binh, T. J. Chiou, A. Ghavamzadeh, L. Dao-Pei, P. -M. Chen on behalf of APBMT.

Current trend of haematopoietic stem cell transplantation in Asia: a report from Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
Florence, Italy, March 30-April 2, 2008

3. S. Nishiwaki, A. Seto, K. Watanabe, N. Imahashi, M. Yanagisawa, M. Shinba, T. Yasuda, T. Oba, S. Terakura, K. Miyamura, Y. Koderu (Nagoya, JP)

Decreased and increased basal metabolism may relate to early deaths after allogeneic stem cell transplantation.

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
Florence, Italy, March 30-April 2, 2008

4. Y. Inamoto, S. Kurahashi, N. Fukushima, N. Imahashi, M. Murata, K. Tsushita, K. Miyamura, T. Kinoshita, T. Naoe, Y. Koderu, I. Sugiura (Nagoya, Toyohashi, JP)

Combinatuins of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation.

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
Florence, Italy, March 30-April 2, 2008

5. M. Toyosaki, M. Onizuka, S. Machida, R. Suzuki, M. Kojima, K. Moyamura, Y. Koderu, H. Inoko, K. Ando (Isehara Kanagawa, Nagoya Aichi, JP)

Association of Interleukin 17F gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease.

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation
Florence, Italy, March 30-April 2, 2008

6. Ayami Yoshimi, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Dao-Pei Lu, Ardeshir Ghavamzadeh, Albert Lie, Lee Lee Chan, Poh-Lin Tan,

William TK Hwang, Tzeon-Jye Chiou, Po-Min chen, Tran Van binh, Yoshihisa Kodera, on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)

Transplant activity survey of APBMT 2007: updated.

The 13th Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation

Tapei, Taiwan April 25-27, 2008

7. Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Kazuhito Yamamoto, Seitaro Terakura, Hiroatsu Iida, Akio Kohno, Tomoki Naoe, Kunio Yano, Atsushi Wakita, Hirofumi Tajo, Motohiro hamaguchi, Yoshihisa Kodera, Hiroshi Sao, Yasuo Morishima, Nouyuki Hamajima, Yoshihisa Morishita, and Koichi Miyamura, for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.

Favorable response to low dose steroid treatment in Japanese patients with chronic graft-versus-host disease.

The 13th Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation

Tapei, Taiwan April 25-27, 2008

8. Koichi Miyamura, Akane Tsujimura, Yachiyo Kuwatsuka, Kyoko Sugimoto, Yoshihiro Inamoto, Taku Oba, Seitaro Terakura, Yoshihisa Kodera

High Dose of Corticosteroid Therapy during the first 100 days Increase Adenovirus Infection Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

The 13th Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation

Tapei, Taiwan April 25-27, 2008

9. Satoko Morishima, Seishi Ogawa, Takakazu kawase, Aiko Matsubara, Yasuhito Nanya, Koichi Nobuhiro Imahashi, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Mayumi Yanagisawa, Satoshi Nishiwaki, Kashiwase, Hiroo Saji, Hidetoshi Inoko, Shunichi Kato, Yoshihisa Kodera, Takehiko Sasazuki and Yasuo Morishima,

Impact of Highly Conserved HLA Haplotype on Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation

50 th Annual Meeting of the American Society of Hematology

San Francisco, California, USA December 6-9

2008

10. Seishi Ogawa, MD, PhD, Aiko Matsubara, PhD, Koichi Kashiwase, PhD, Makoto Onizuka, MD, PhD, Masashi Sanada, MD, PhD, Takakazu Kawase, MD, PhD, Masahiro Satake, MD, PhD, Junko Takita, MD, Yasuo Morishima, MD, PhD, Shigeru Chiba, MD, PhD, Hiroo Saji, MD, PhD, Hidetoshi Inoko, MD, PhD, Yoshihisa Kodera, MD, PhD, and Takehiko Sasazuki, MD, PhD,

Genome-Wide Association Studies of Genetic Incompatibility That Is Relevant to the Development of GvHD in Unrelated Bone Marrow Transplantation

50 th Annual Meeting of the American Society of Hematology San Francisco, California, USA December 6-9 2008

11. Hiroshi Yagasaki, MD, Seiji Kojima, MD, Shunichi Kato, MD, Koji Kato MD, Hiromasa Yabe, MD, Hisashi Sakamaki, MD, Takakazu Kawase, MD, Masahiro Tsuchisa, MD, Hisato Kigasawa, MD, Yasuo Morishima, MD, and Yoshihisa Kodera, MD,

Mismatching at HLA-DPB1 is Not Associated with Survival in Patients with Acquired Aplastic Anemia Who Receive Unrelated Bone Marrow Transplantation

50 th Annual Meeting of the American Society of Hematology San Francisco, California, USA December 6-9 2008

12. Yasuhiro Nannya, MD, PhD, Michi Kamei, MD, PhD, Hiroki Torikai, MD, PhD, Takakazu Kawase, MD, PhD, Kenjiro Taura, PhD, Yoshihiro Inamoto, MD, PhD, Taro Takahashi, MD, PhD, Makoto Yazaki, MD, PhD, Satoko Morishima, MD, PhD, Koichi Miyamura, MD, PhD, Tetsuya Ito, MD, PhD,

Yoshihisa Kodera, MD, Yasuo Morishima, MD, PhD, Toshitada Takahashi, MD, Kiyotaka Kuzushima, MD, Seishi Ogawa, MD, PhD and Yoshiki Akatsuka, MD, PhD,

HapMap Scanning of Novel Human Minor Histocompatibility Antigens

50 th Annual Meeting of the American Society of Hematology San Francisco, California, USA December 6-9 2008

13. 吉見礼美、熱田由子、飯田美奈子、鈴木律朗、小寺良尚

アジア諸国・地域における造血細胞移植適応疾患の動向の比較

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

村田 誠、稲本賢弘、寺倉精太郎、鈴木律朗、小寺良尚、直江知樹

成人血液悪性疾患に対する減量強度前治療を用いた骨髄内臍帯血移植法の有効性に関する研究

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

14. 矢ヶ崎史治、岡村大輔、石川真穂、前田智也、川井信孝、松田 晃、宮村耕一、小寺良尚、陣内逸郎、別所正美

CMLにおける高感度AMP-CML法を用いたMMR到達後のMRDモニタリングの可能性

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

15. 豊崎誠子、鬼塚真仁、町田真一郎、小島 稔、稲本賢弘、宮村耕一、小寺良尚、猪子英俊、安藤 潔

IL-17の遺伝子多型性と慢性GVHD

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

16. 稲本賢弘、村田 誠、鬼塚真仁、鍛塚八千代、辻村朱音、杉本恭子、大庭 拓、寺倉精太郎、西田徹也、宮村耕一、小寺良尚、直江知樹

小腸特異的ケモカイン受容体遺伝子CCR9の一塩基多型は皮膚急性GVHD発症と相関する

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

17. 熱田由子、鈴木律朗、長村登紀子、谷口修一、高橋 聡、甲斐俊朗、坂巻 壽、香西康司、笠井正晴、福田隆浩、東 寛、高梨美乃子、岡本真一郎、土田昌宏、河 敬世、森島泰雄、小寺良尚、加藤俊一

成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

18. 小島勢二、矢ヶ崎 博、矢部普正、加藤剛二、気賀沢寿人、坂巻 寿、土田昌宏、加藤俊一、川瀬孝和、森島泰雄、小寺良尚

再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植におけるHLA-DP抗原適合の意義

第70回日本血液学会総会 京都 2008.10

19. 鬼塚真仁、國井七絵、豊崎誠子、町田真一郎、稲本賢弘、杉本恭子、宮村耕一、小寺良尚、猪子英俊、安藤 潔

非感染症移植後肺合併症と疾患関連遺伝子解析

第31回日本造血細胞移植総会 札幌 2009.2.5-6

20. 西田徹也、熱田由子、岡本真一郎、原 雅道、佐尾 浩、角南一貴、廣川 誠、小寺良尚
HLA-A, B, DRB1 遺伝子学的適合非血縁者間骨髄移植に対するFK506とCyclosporine Aを用いたGVHD予防法の臨床第Ⅲ相試験

第31回日本造血細胞移植総会 札幌 2009.2.5-6

21. 飯田美奈子、小寺良尚 日本造血細胞移植学会ドナー委員会

同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ追加アンケート調査結果の報告

一 同種末梢血幹細胞採取を外来で施行するために

第31回日本造血細胞移植総会 札幌 2009.2.5-6

22. 松原亜以子、柏瀬公一、鬼塚真仁、真田 昌、加藤元博、南谷泰仁、赤塚美樹、川瀬孝和、佐竹正博、滝田順子、千葉 滋、佐治博夫、猪子英俊、森島泰雄、小寺良尚、笹月建彦、小川誠司、大規模SNP解析による全ゲノム関連解析を用いたGVHD標的遺伝子座の同定

第31回日本造血細胞移植総会 札幌 2009.2.5-6

23. 森島聡子、小川誠司、川瀬孝和、松原亜以子、南谷泰仁、柏瀬公一、佐治博夫、猪子英俊、加藤俊一、小寺良尚、笹月建彦、森島泰雄、非血縁者間骨髄移植におけるHLAハプロタイプと急性GVHDへの影響

第31回日本造血細胞移植総会 札幌 2009.2.5-6

24. Kodera, Y., Miyamura, K., Nagafuji, K., Hino, M., Kim, S., Suzuki, R., Related Donor Outcomes from the Japanese registry—the Importance of Pre-Registration System 2009 Blood and Marrow Transplantation Tandem Meetings Tampa, Florida February, 11-15, 2009

25. Inamoto, Y., Ito, M., Suzuki, R., Nishida, T., Iida, H., Kohno, A., Sawa, M., Murata, M., Nishiwaki, S., Naoe, T., Fujino, M., Morishita, Y., Hirabayashi, N., Kodera, Y., Miyamura, K., Clinicopathological

Manifestations and Treatment of Intestinal
Transplant-Associated Microangiopathy
(I-TAM)

2009 Blood and Marrow Transplantation
Tandem Meetings Tampa, Florida February,
11-15, 2009

26. Kodera Y. for JSHCT, JMDP, JCBN, APBMT
and WBMT. The current status of stem cell
transplantation in Japan and the
development of BMT registry system in
Asia-Pacific area and in the world.

2009 Winter Meeting of Korean Society for
Blood and Marrow Transplantation.
Busan, Korea, February 27-28, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究項目： 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性解析に関する研究
資料

1. 目的

- 1) G-CSFの投与実態を要約する。
- 2) 有害事象に対する危険因子およびCD34細胞回収数に関する予測因子を探索する。

- 5) G-CSF総投与量*2)
- 6) 合併症(有/無)
- 7) 既往歴(有/無)
 - *1) 約半数の対象において、Day 7の血小板数が欠損値であったため追加した。
 - *2) G-CSF(b)に対するG-CSF(a)の力価を考慮して、必要に応じてG-CSF(b)の投与量を1.2倍し、G-CSF(a)換算量に変換して用いた。
- 2.3. 問題事象の発生予測に関するロジスティック回帰解析
上記の問題事象の発生確率を応答変数、2.1節の単変量解析で各問題事象との関連が有意となった候補危険因子を説明変数としてロジスティック回帰解析を行う。
説明変数は後退法で選択する。説明変数の選択基準はWald検定において有意水準0.05以下とする。

2. 解析計画

2.1. G-CSF投与実態の要約
G-CSFの投与実態を要約する。

ここでは、以下の項目について、G-CSF(a)・G-CSF(b)別に要約統計量を算出する:

- 1) 体重1kgあたりの1日平均投与量[$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Day}$]、総投与量[μg]、投与日数[日]、入院期間[日]
- 2) 末梢血幹細胞採取回数[回]、投与開始後から末梢血幹細胞採取までの日数[日]
- 3) ドナー体重1kgあたりのCD34+細胞数[個]

4.2. 問題事象に対するリスク因子

- 1) G-CSF投与後Day7で血小板数が10未満に減少することを予測する統計的に有意な因子、およびG-CSF投与後Day6~Day7で血小板数の最小値が10未満に減少することを予測する統計的に有意な因子は、G-CSF総投与量、年齢、G-CSFの種類が挙げられる。
G-CSF総投与量が多くなるにつれて、また、年齢が高くなるにつれて、血小板減少のリスクが高くなっていった。
- 2) 入院期間が10日以上になることを予測する統計的に有意な因子は、G-CSF総投与量、合併症、年齢、体重であった。G-CSF総投与量が多くなり、合併症を有し、また、年齢が高く、体重が軽くなるにつれて、入院期間延長のリスクが高くなっていった。
- 3) 骨痛が発生することを予測する統計的に有意な因子は、体重であった。体重が増加するにつれて、骨痛発生リスクが高くなっていった。
- 4) 倦怠感を有することを予測する統計的に有意な因子は、性別および体重であった。女性で、また、体重が減少するにつれて、倦怠感を有するリスクが高くなっていった。

2.2. 問題事象の発生予測に関する単変量解析

問題事象と候補危険因子間の関連を個別に検討する。

ここでは、以下の問題事象に焦点をあてる:

- 1) G-CSF投与Day7の血小板減少[$\times 10^4/\text{mm}^2$] (10未満/10以上)
- 2) G-CSF投与Day6~7の血小板数の最小値[$\times 10^4/\text{mm}^2$] (10未満/10以上)*1)
- 3) 入院期間[日]の延長 (10未満/10以上)
- 4) 有害事象[骨痛/倦怠感/頭痛/不眠/食欲不振/悪心/嘔吐/脾腫]の重篤度(無/軽微/中等度/重症)
- 5) CD34 [$\times 10^6/\text{kg}$] 不足 (2未満/2以上)
- 6) CD34 [$\times 10^6/\text{kg}$] 過剰 (9未満/9以上)

また、以下の候補危険因子に焦点をあてる:

- 1) 性別(男/女)
- 2) 年齢 [歳] (20未満/20以上30未満/30以上40未満/40以上50未満/50以上60未満/60以上)
- 3) 体重 [kg] (40未満/40以上50未満/50以上60未満/60以上70未満/70以上80未満/80以上)
- 4) G-CSF1日平均投与量*2)

- 5) 不眠となることを予測する統計的に有意な因子は、年齢および性別であった。年齢が上昇するにつれて、女性で、また、不眠となるリスクが高くなっていった。
- 6) 食欲不振となることを予測する統計的に有意な因子は、性別および体重であった。女性で、また、体重が軽いと、食欲不振となるリスクが高くなっていった。
- 4.3. CD34+細胞採取数不足/過剰に影響を及ぼす因子
ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が不足することを予測する統計的に有意な因子は、年齢およびG-CSF総投与量であった。年齢が高くなるにつれて、また、G-CSF総投与量が増加するにつれて、ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が不足する傾向にあった。ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が過剰となることを予測する統計的に有意な因子は、性別および年齢であった。年齢が低くなるにつれて、また、男性で、CD34+細胞の採取数が過剰となる傾向にあった。

4. 我が国の血縁ドナー並びに海外(NMDP)における G-CSF 投与に伴う有害事象

厚生労働省研究班による 2000 年 3 月までに国内において研究的に行われた同種末梢血幹細胞採取・移植に関する調査結果によれば、高頻度に見られる骨痛 (71%) の他、全身倦怠感 (33%)、頭痛 (28%)、不眠 (14%)、食思不振 (11%)、悪心嘔吐 (11%)、などが報告されている (13)。いずれも G-CSF 投与終了後 2-3 日以内で消失するが、必要に応じて鎮痛剤 (アフェレーシス中の出血傾向を避けるため、アスピリン製剤以外の鎮痛剤が望ましい) などを投与する。G-CSF 投与を中止しなければならないような重篤な有害事象はまれとされるが、海外ではこれまで心筋梗塞 (14)、脳血管障害 (15)、脾破裂 (16) などの報告例の他、死亡例も報告されている。また、G-CSF 投与に伴って急性虹彩炎 (17)、痛風性関節炎 (18) など炎症の増悪も指摘されている。C-CSF 投与後、血小板の二次凝集が亢進するという報告 (19) があるが、血栓症発症との因果関係は明らかではない。一方、血小板減少 ($<100,000/\mu\text{L}$) も高頻度 (50%以上) にみられるが、G-CSF よりアフェレーシスの影響が大きい。小児においても、成人と同様な短期的有害事象が報告されている (20)。この様な多彩な有害事象、特に海外からの重篤な有害事象の情報を聞くにおよび、わが国では 2000 年 4 月本法が健康保険の適用を受けたことを機に、日本造血細胞移植学会が末梢血幹細胞ドナー全例を事前登録し、ドナーの状況を捕捉する事業を開始し、急性

期有害事象の頻度、程度が明らかになってきている。更に、健常人に対する G-CSF 投与に伴う中・長期的有害事象に関しても上記事業でのデータが蓄積されており、中には急性白血病発症例、骨髄増殖性疾患の急性白血病転化例等があるが、G-CSF との因果関係は必ずしも明らかになってはいない。以上、国内外の情報を図表 1~4 に示した。

■図表—1:

2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに報告された急性期比較的重篤有害事象 (): case numbers (日本造血細胞移植学会)

初回の G-CSF 等予備から起算した発症日と消失日

	発症	消退
明らかに重篤**: 20 (/3,264=0.61%)		
間質性肺炎 (2)	Day3~day25	Day6~Day70
狭心症様発作 (低酸素血症有り又は無し) (4)	Day2~Day4	Day4~Day6
腹水, 心嚢液貯留, 全身浮腫	Day7	Day9
くも膜下血腫 (手術)	Day23	Day48
後腹膜血腫/貧血 (手術)	Day4	Day25
深部静脈血栓症	Day14	-
胆石胆嚢炎/痛風発作 (手術)	Day2	Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7	Day12~day32
血痰	Day3	Day5
椎間板ヘルニア (手術)	Day7	Day62
出血性胃潰瘍	Day8	Day16
恐らく G-CSF 関連, 一過性**: 21 (/3,264=0.64%)		
血小板減少 (1.8~6.6x10 ⁴ /mL) (13)	Day2~Day6	Day8~Day111
幹機能異常 (7),	Day3~Day10	Day11~36
食欲不振, 吐気, 嘔吐	Day4	Day19
恐らくアフェレーシス関連, 一過性**: 6 (/3,264=0.18%)		
迷走神経反射 (2)	Day4	Day4~Day5
テタニー	Day4	Day6
四肢知覚異常	Day4	Day6
刺入部血腫	Day7	Day13
偏頭痛	Day9	Day10

*: 採取チームによる判定

** : ドナーセンターによる分類

■図表-2:

年次健康診断により得られたドナーの健康状態(最長5年間、1,673人から得られた4,556報告、数字は人数、一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

(日本造血細胞移植学会)

A. 異常なし:	1,252 (74.8%)
B. 異常あり:	421 (25.2%)
1. 提供前から在り:	95 (5.7%)
2. 提供後出現、一過性又は生活習慣によると思われるもの等、例: 風邪、交通事故、妊娠、高血圧症、糖尿病、外科手術等:	140 (8.4%)
3. 提供後出現、2以外:	186 (11.1%)
1) 非腫瘍性:	175
2) 血液以外の腫瘍:	10
3) 血液腫瘍:	1

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象(全て上記B-3に属した、(): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性:

甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo), 慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo), くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo), アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo), 気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo), 子宮内膜症 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),

血液以外の腫瘍:

乳がん (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo), 脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo),

血液腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),
(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化: (1, 48 mo))

■図表—3:

海外の末梢血幹細胞ドナーにおける死亡症例

(日本造血細胞移植学会)

平成14年6月22日に開催された平成14年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班の第一回会議で小寺良尚主任研究者より報告された資料に基づいてまとめられたもの。症例1, 2, 3は文献として公表されているが、その他は責任企業から情報提供を受けた海外の事例である。直接の因果関係は明らかになっていないが、症例6と症例8を除くすべての事例が心血管系疾患で療養中の方である。症例6は鎌状赤血球貧血患者をドナーとした事例である。症例8は、内頸静脈にカテーテルを挿入し採取した事例である。

症 例	年 齢	性	合併症	発症日	転 帰	参 考 文 献
1	61	女	心不全	4 日目	死亡	2)、3)
2	57	女	脳卒中	帰宅 24 時間以内	死亡	2)
3	64	男	心筋梗塞	動員終了後	死亡	1)
4	73	男	脳血管障害	数日後 2 週間後	死亡	3)
5	67	男	硬膜下血腫	6 日目頃 31 日後	死亡	3)
6	47	男	鎌状赤血球貧血クライシス	4 日目 6 日目	死亡	3)
7	未報告	男	脳血管障害	未報告	死亡	3)
8	50	女	空気塞栓	カテーテル抜去直後翌日	死亡	3)

1) Anderlini P et al : Allogeneic blood cell transfusion : Considerations for donors. Blood 90:903-908, 1997

2) Confer DL & Stroneck DF : Bone marrow and peripheral blood stem cell donors. In Hematopoietic cell transplantation. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ ed. Blackwell Science, Inc. Massachusetts, USA, pp421-430, 1999

3) 企業提供情報

■図表—4

G-CSF の副作用としての脾腫、脾臓破裂について

(日本造血細胞移植学会)

* 海外における同種末梢血幹細胞ドナーにおける 2 例の脾破裂の報告

(1) 「Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor」 Lancet, Vol 353, Feb. 13, 1999, research letter

33 歳男性。G-CSF (Lenograstin) 16 μ g/Kg 1 日 1 回皮下注を 6 日間受けた。G-CSF 投与後 72 時間後にアフエレーシス (カテーテル使用) が行われた。左側肋下部痛を認めたが薬剤でコントロール可能であった。この時、脾腫は認めた。G-CSF 投与 6 日目 (3 回目アフエレーシス施行) の夜に腹痛増強し左肩の放散熱まで出現。WBC の最高値は約 8,000/ μ l であった。呼吸困難、貧血、低血圧、頻脈を伴い CT で脾破裂を確認。緊急手術施行し救命。

(2) 「Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogenic donor of peripheral blood stem cells」 8) Pamela S Becker, Biology of blood and marrow transplantation 3:45-49, 1997

22 歳男性、G-CSF (錠剤名不明) 10 μ g/Kg 1 日 1 回皮下注を 6 日間受けた。期間中発熱、頭痛、吐気、嘔吐を認めたが薬剤でコントロール可能であった。6 及び 7 日目にアフエレーシス (カテーテル使用) が行われた。WBC の最高値は 35,600/ μ l であった。8 日目にカテーテルを抜去して 12 時間後に激しい嘔吐があり、気胸を認めた。脾腫はこの経過中なかった。この 36 時間後左側腹部痛、貧血、呼吸困難、低血圧、頻脈を伴い CT で脾破裂を確認。緊急手術を施行し救命。

解析対象：20歳～50歳の全ドナー

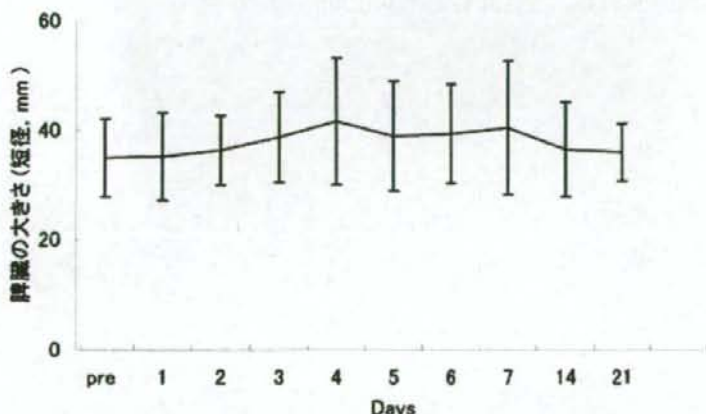


Figure 12 Changes in serum chemistries. Values represent Mean \pm SD.

解析対象：20歳～50歳で合併症または既往歴のあるドナー

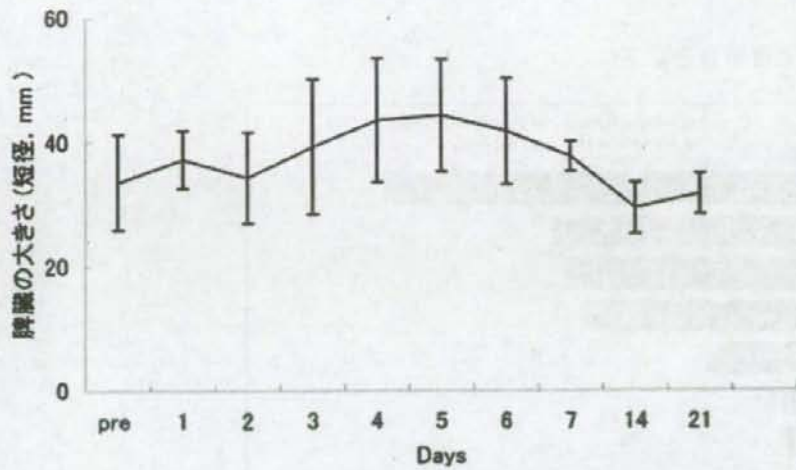


Figure 12 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

解析対象：20歳～50歳で腎障害または肝障害のあるドナー

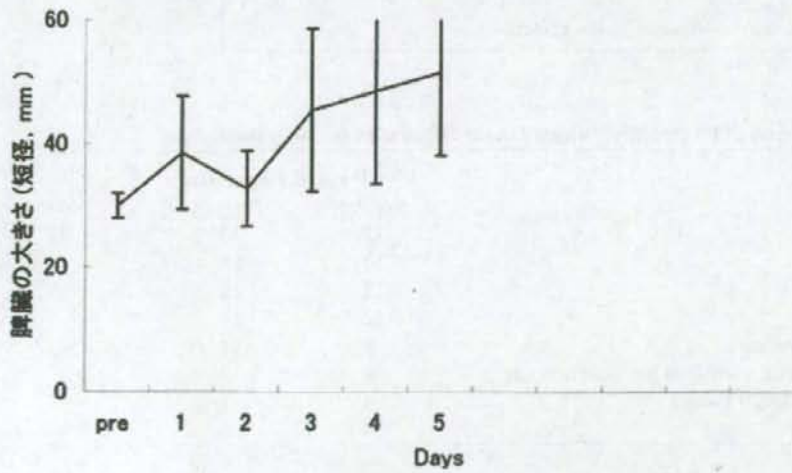


Figure 12 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

5) 米国の骨髄バンク (NMDP) の非血縁ドナーにおける G-CSF 投与に伴う有害事象を
 図表-5 に示した。概ねわが国の血縁ドナーにおいて観察されたものに等しい。

(日本造血細胞移植学会)

■ 図表-5:

NMDP における短期有害事象を以下に示す。

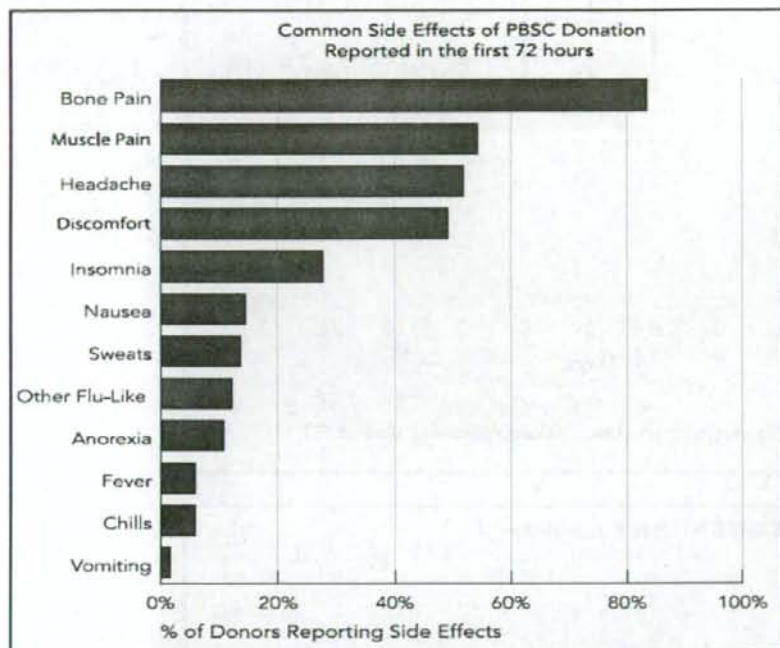


Table 1: Experiences of 85 Healthy People Given Filgrastim for Five Days

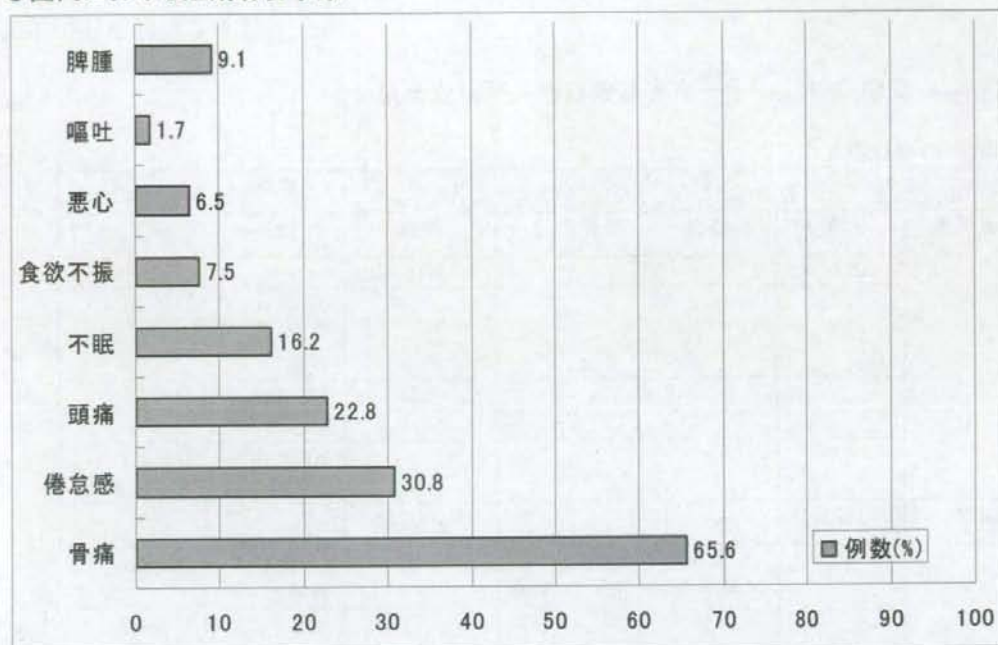
	Five Days of Filgrastim	
	Number	Percent
Bone pain	73	86
Headache	32	38
Myalgias	17	20
Fatigue	12	14
Nausea and/or vomiting	9	11
Redness, swelling, or warmth at the injection site	6	7
Feeling hot and/or night sweats	4	7
Trouble sleeping	4	5

(NMDP PROTOCOL より抜粋)

■図表-5-1:

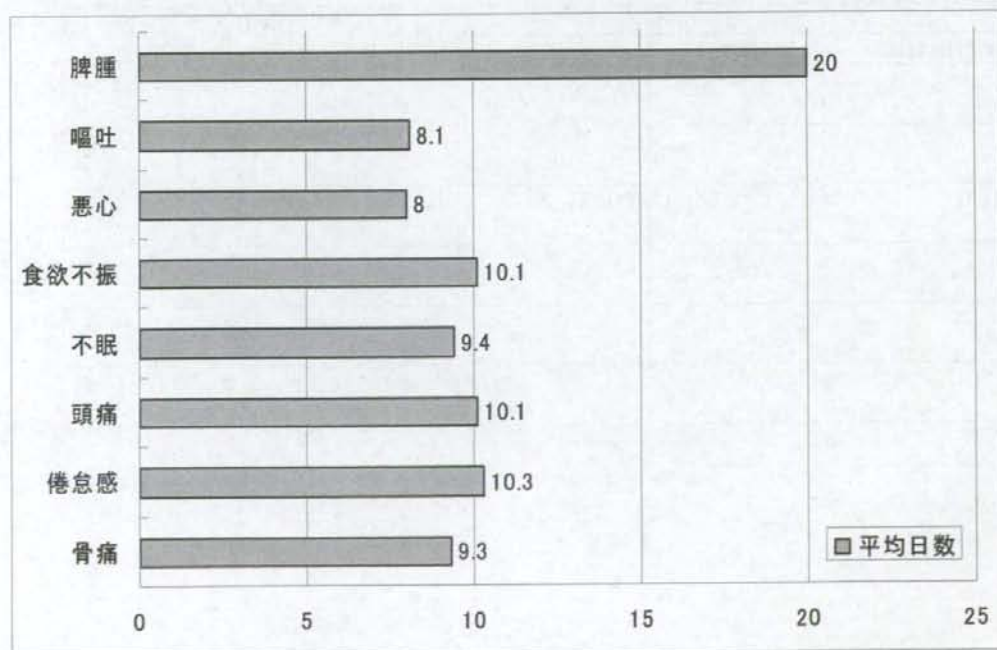
(日本造血細胞移植学会)

○国内における短期有害事象



○国内における短期有害事象発症後(G-CSF投与後)の回復までの平均日数

(日本造血細胞移植学会)



6) 日欧共同調査に基づく血縁骨髄ドナーと血縁末梢血幹細胞ドナーの有害事象の比較(図表-6)。

(日本造血細胞移植学会)

■図表—6: 骨髄・末梢血ドナー有害事象日欧共同調査結果

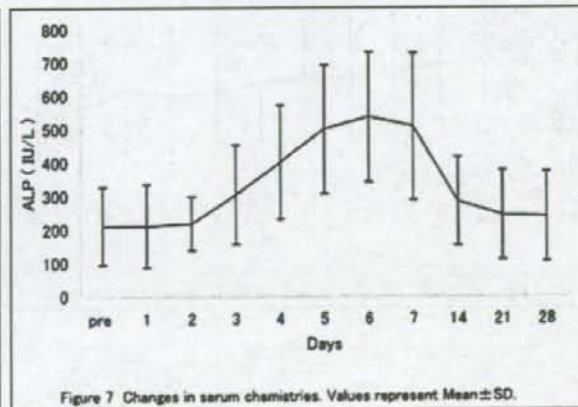
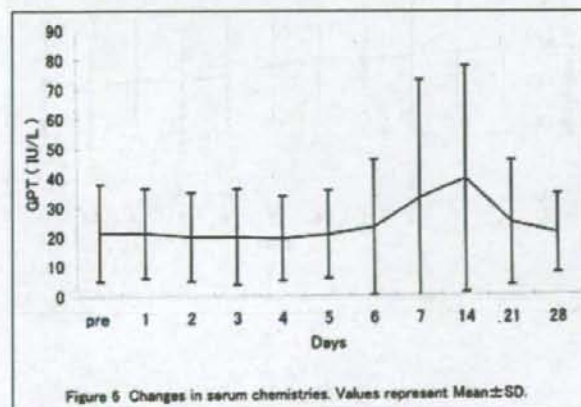
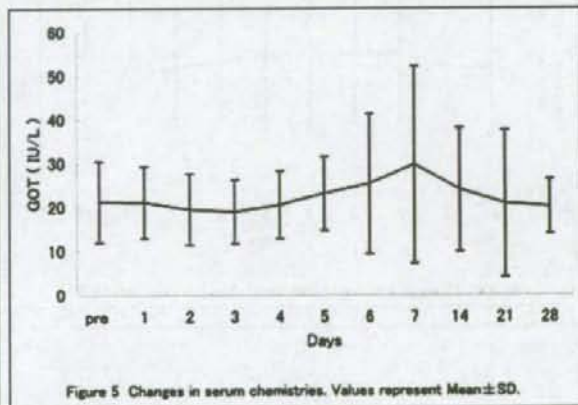
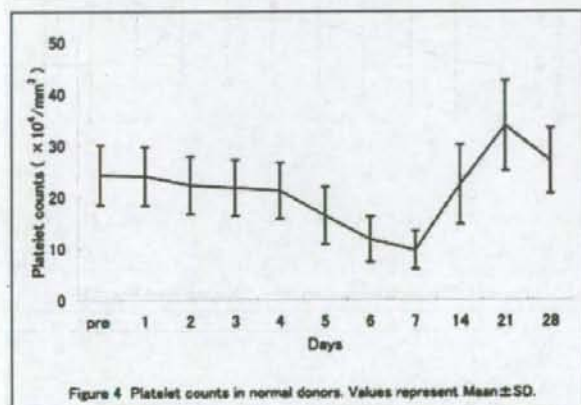
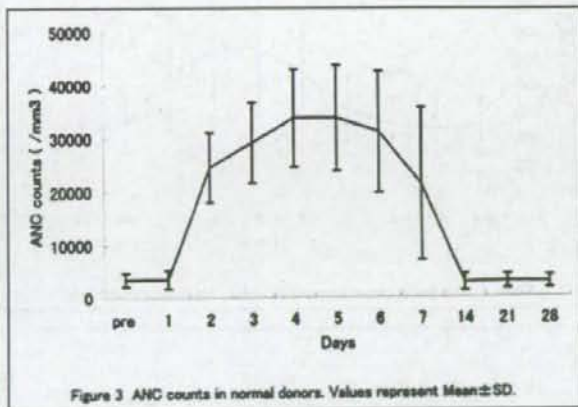
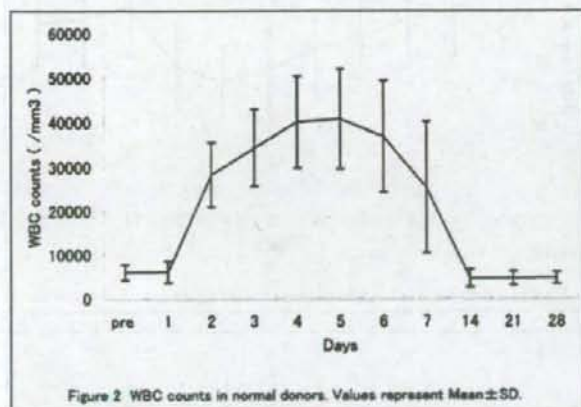
●採取後 30 日以内死亡

末梢血採取	日本			欧州		
	件数	概要	死亡日	件数	概要	死亡日
	0/3,262			3/16,432		
					67歳 m, くも膜下 血腫	Day29
					52歳 m, 肺水腫	Day17
					43歳 m, 心停止	Day15
骨髄採取	1/5,921			1/44,566		
		35歳 m, 呼吸不全	Day 0 死亡 1 年後		38歳 m, 肺梗塞	Day15

●血液腫瘍

末梢血幹細胞採取	日本		欧州	
	件数	疾患名	件数	疾患名
	1/3,262	白血病 1	5/16,432	リンパ腫 2
				その他 3
骨髄採取	2/5,921	白血病 2	9/44,566	白血病 2
				骨髄腫 3
				リンパ腫 3
				その他 1

○血縁ドナーから得られた諸検査値情報(急性期①)



血縁ドナーから得られた諸検査値情報(急性期②)

(日本造血細胞移植学会)

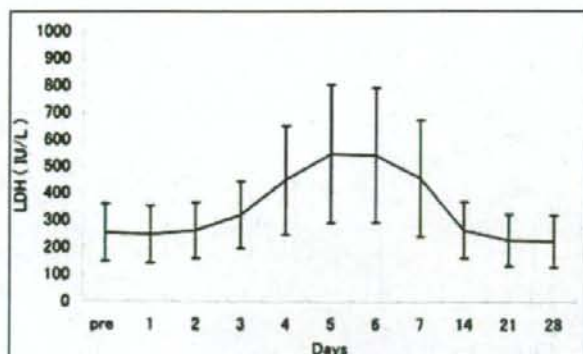


Figure 8 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

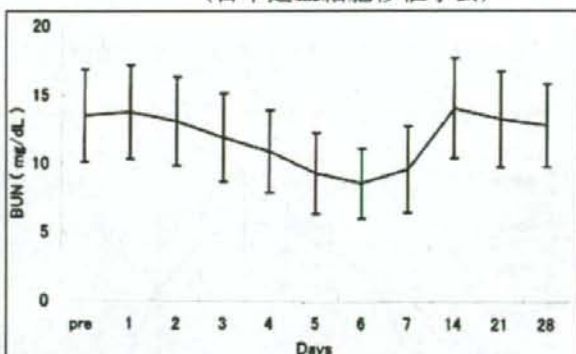


Figure 9 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

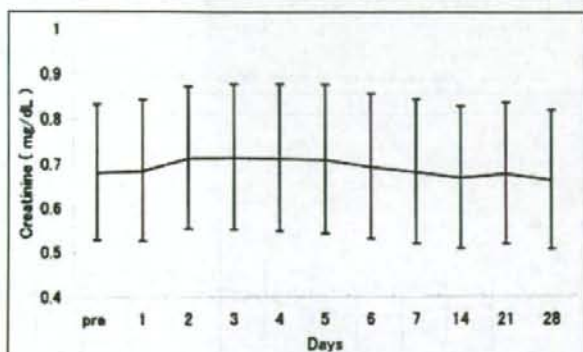


Figure 10 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

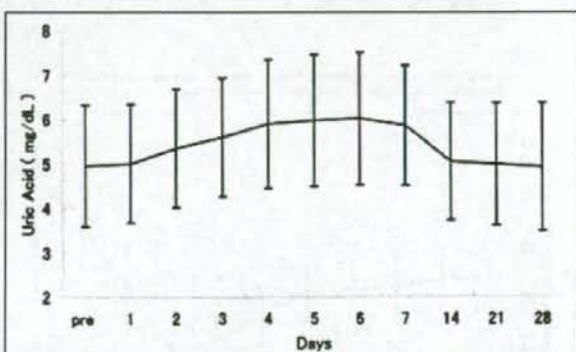


Figure 11 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

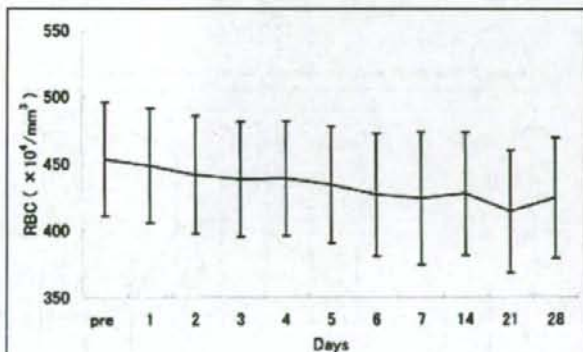


Figure 12 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

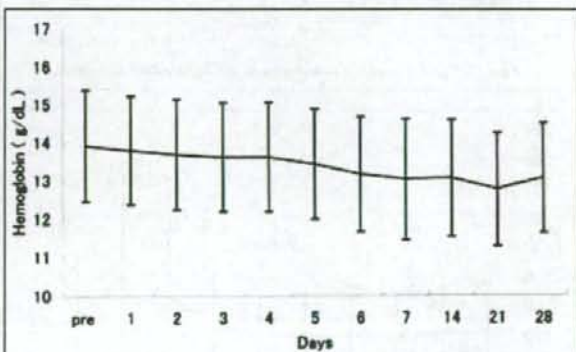
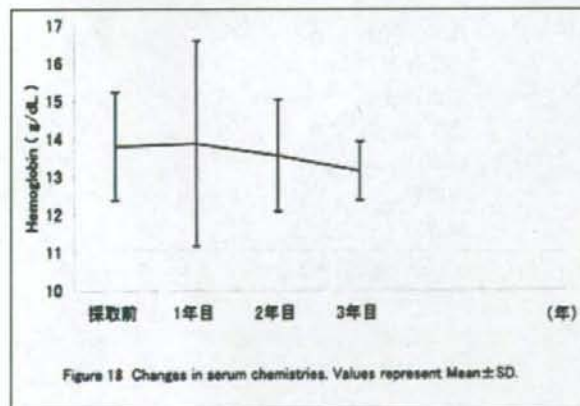
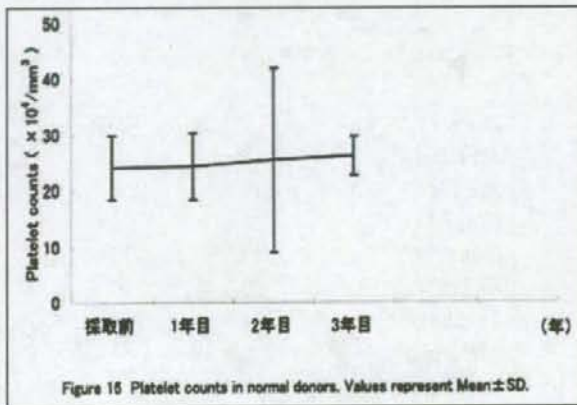
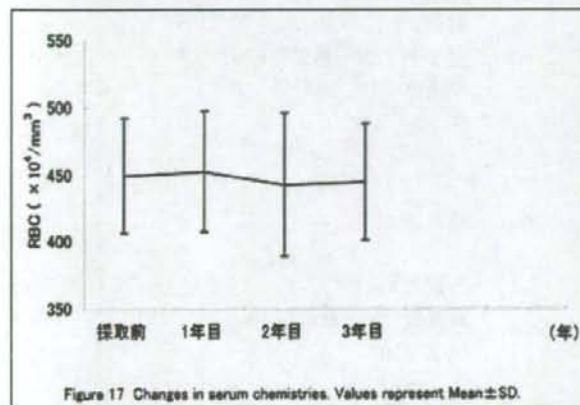
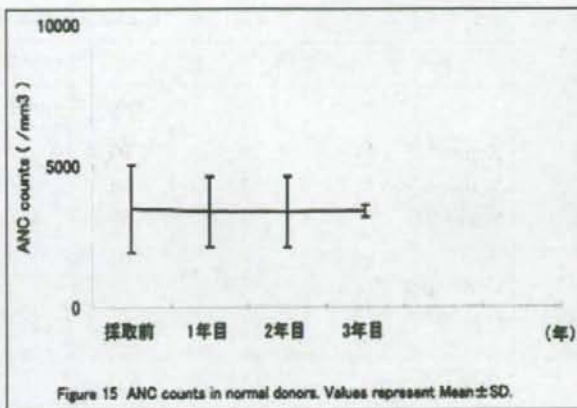
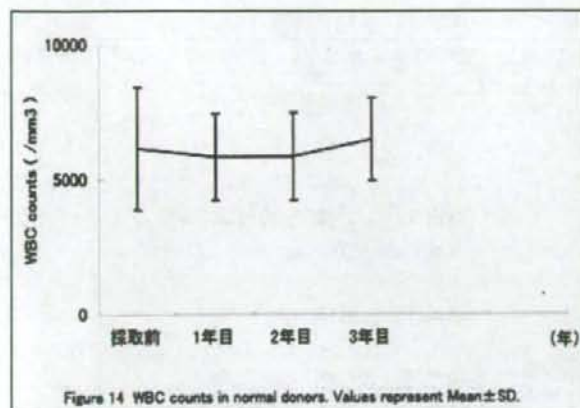


Figure 13 Changes in serum chemistries. Values represent Mean±SD.

血縁ドナーから得られた諸検査値情報 (中期)

(日本造血細胞移植学会)



(資料 3) 海外における同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる情報

(日本造血細胞移植学会)

海外における同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる情報

報告者	観察ドナー数	自覚症状等(%)			
		骨痛	頭痛	倦怠	その他
Sato ^{9),*}	15	60			発疹, 発熱: 7
Matsunaga ^{9),*}	3	66	66		
Suzue ^{9),*}	9	100	100	100	胸痛: 80, 目まい/筋肉痛: 40, 食欲不振: 20
Bensing ^{9),*}	8	25			
Bishop ^{9),*}	25	76	52		発熱: 28, 悪寒: 20
Russell ^{9),*}	14	100			感冒様症状: 43
Stronceck ^{9),*}	62	87	35	18	吐気: 15, 局所反応: 10, 寝汗: 6, 不眠: 6, 呼吸困難: 3
Grigg ^{9),*}	28	93	33	63	目まい: 20, 感冒様症状: 17, 筋肉痛: 17, 過呼吸: 3
Dreger ^{9),*}	9	100			
Schmitz ^{9),*}	8	66			
Azevedo ^{9),*}	17	100	100		
Lane ^{9),*}	8			100	筋肉痛: 100
Link ^{9),*}	10	70	70		
Kadar ^{9),*}	29	90	11	6	不眠: 3
Korbling ^{9),*}	41	63	76		踝腫脹: 3, 液貯留/体重増加: 28
Anderlini ⁹⁾	77	82	69	35	吐気: 10
Bensing ^{9),*}	8	25			
Weaver ^{9),*}	4	100			
Weinthal ^{9),*}	19	47			吐気: 10
Anderlini ¹⁴⁾	1				心筋梗塞
	1				脳血管障害
Parkkali ¹⁵⁾	1				急性虹彩炎
Spitzer ¹⁶⁾	1				痛風
Becker ¹⁷⁾	1				脾破裂
Falzetti ¹⁸⁾	1				脾破裂

(文献 9, 14, 15, 16, 17, 18より引用, *は文献 9中より引用)

(資料 4) NMDP にて実施したドナーから得られた諸検査値情報 (急性期)

