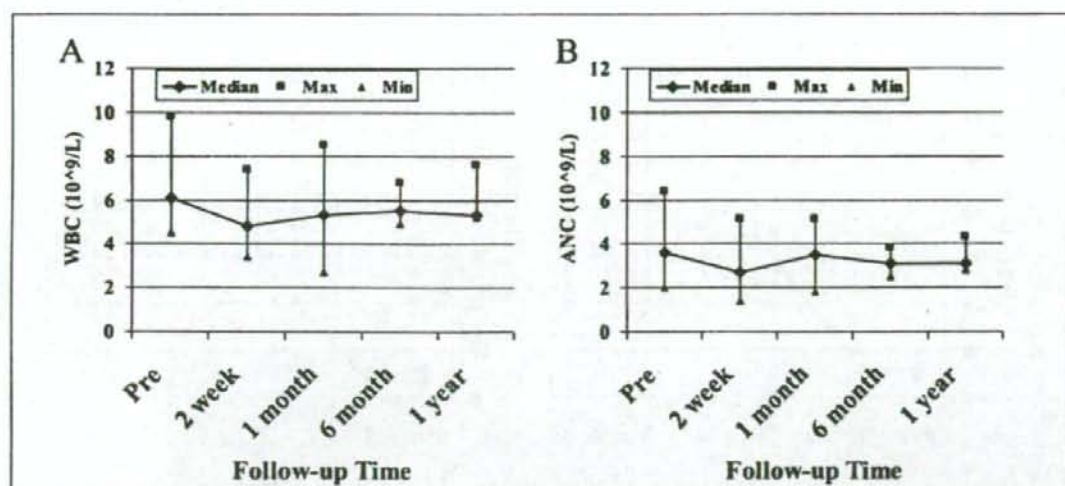
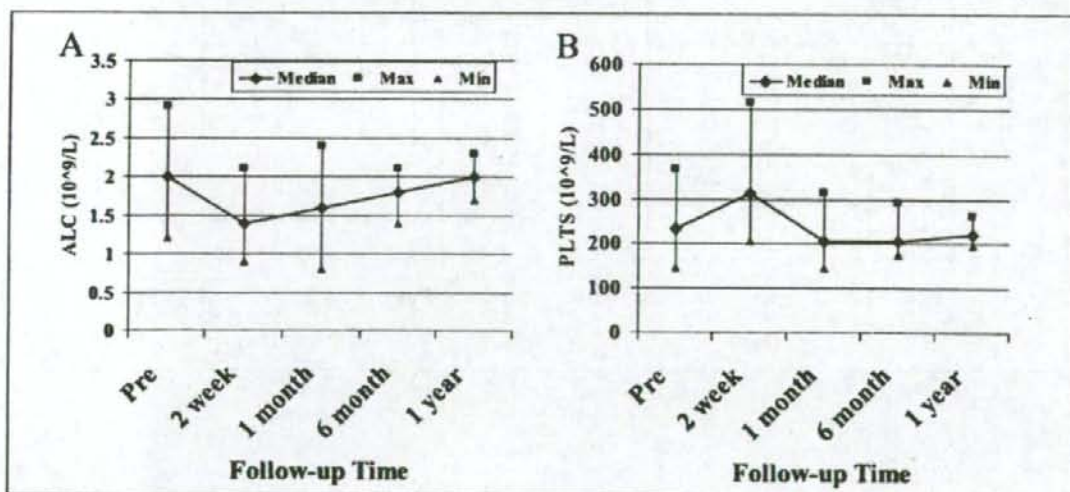


(資料 5) NMDP で実施したドナーから得られた諸検査値情報(中期)



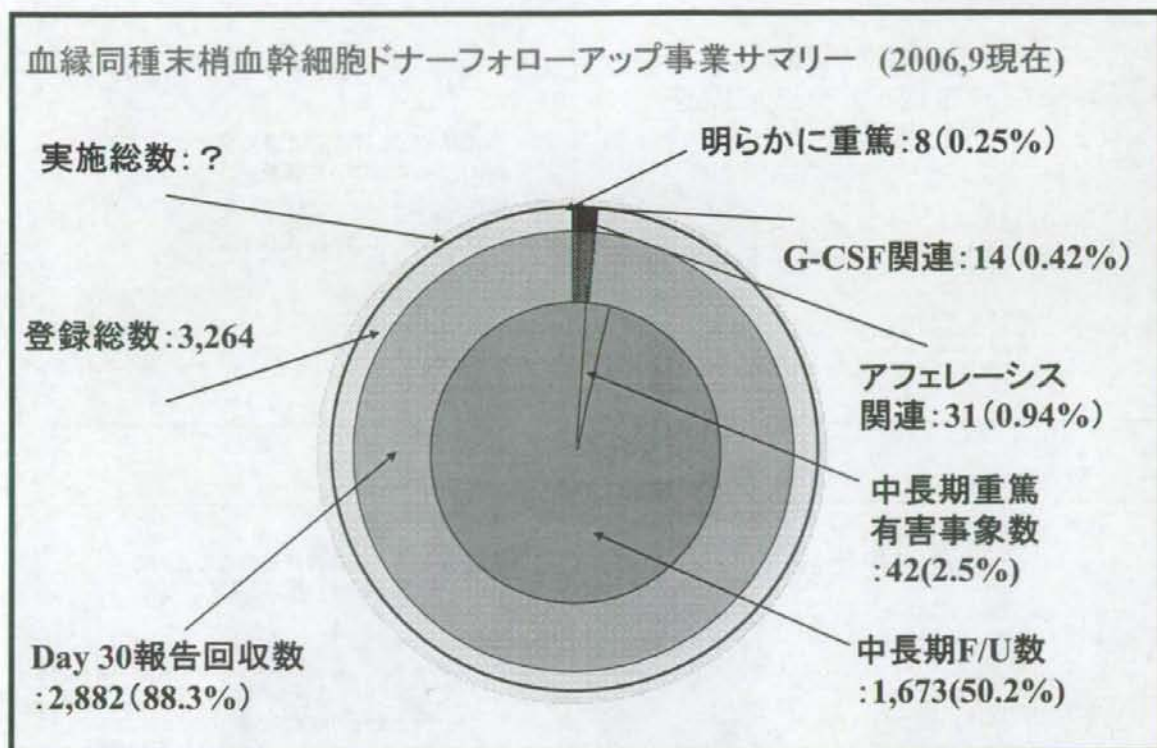
Total white blood cell count (WBC, Panel A) and Absolute neutrophil count counts (ANC, Panel B) obtained from NMDP donors priors prior to (pre) and during follow-up after filgrastim administration.



Absolute lymphocyte counts (ALC, Panel A) and platelet counts (PLTS, PanelB) obtained from

e)G-CSF に関する長期安全性

G-CSF 投与に関する投与後の長期安全性については、現時点においては不明である。



(資料 7-1) 同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査①

同種末梢血幹細胞 外来採取血縁ドナー追加調査 結果報告

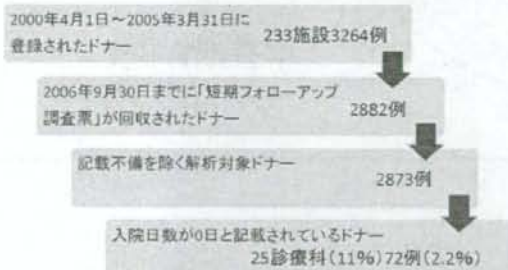
- 短期フォローアップ調査票より
- 外来ベースでのG-CSF投与とアフエーシスの安全な実施に向けての追加調査

愛知医科大学医学部
造血細胞移植臨床研究講座
熊田美奈子 小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会

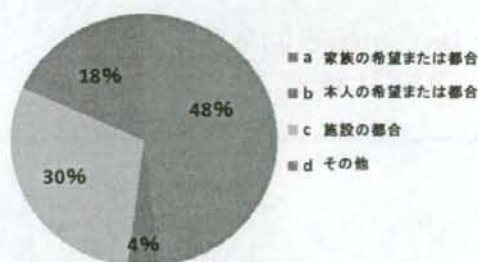
解析対象ドナー

- 2008年8月末日までに追加調査に回答のあった59例について解析を行った。
- 男性: 28例 女性: 31例
- 年齢: 10~66歳 中央値35歳

調査対象施設



問1. 末梢血造血幹細胞採取のための入院をしなかった理由(複数回答)



調査対象施設の分布

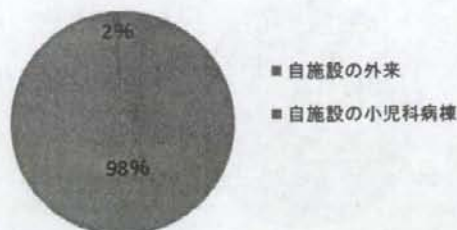


問1. 末梢血造血幹細胞採取のための入院をしなかった理由(コメントの詳細)

希望者	理由	例数
本人	外来で可能なら外来で行ったほしい	8
	仕事	5
	学業	2
	ドナーが精神疾患を有しているため	1
家族	患者がドナーの家族で、付き添いをしている(小児科)	7
施設	病床が満床・予定日に確実に入院できるかどうか不明	22
その他	施設としてG-CSF投与・PBSC採取とも外来で管理可能と判断した	11
	2回目の採取のため対応可能	3

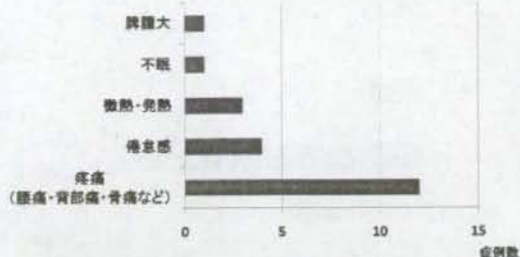
(資料 7-2) 同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査②

問2. G-CSFはどこ施設で投与しましたか



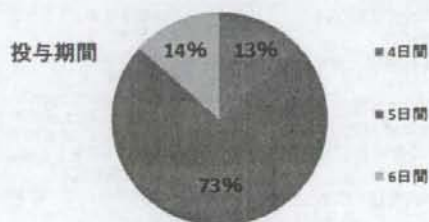
自施設以外の近隣の医療施設などでの投与例は見られず

G-CSF投与中の副作用



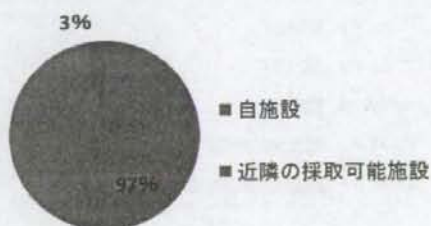
副作用などの不都合に対しては全例が自施設で対応しており、近隣の医療施設などに対応を依頼した例はなかった

問4・問5. G-CSFの投与スケジュール



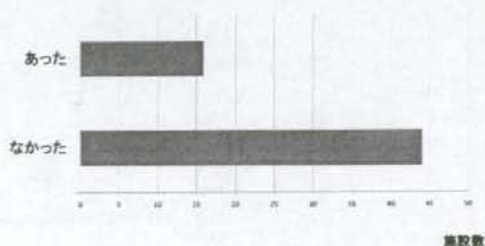
全例1日1回投与であった

問9. 末梢血幹細胞採取はどこ施設で行いましたか

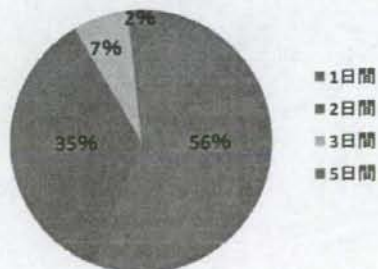


自施設の中では外来で採取した例がほとんどであったが、人工腎臓部や入院病棟で採取する例もあった

問7・問8. G-CSF投与中に副作用などの不都合はありましたか。あった場合にはどのように対応されましたか

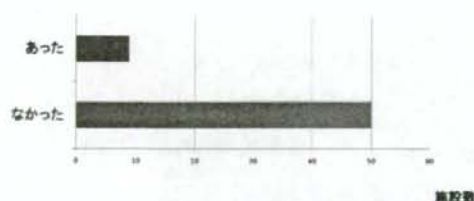


問10. 末梢血幹細胞採取は何日間行いましたか

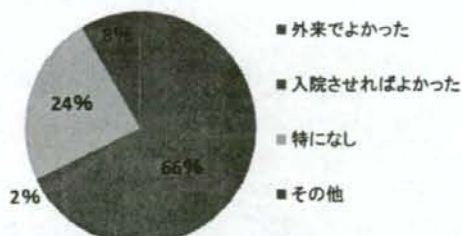


(資料 7-3) 同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査③

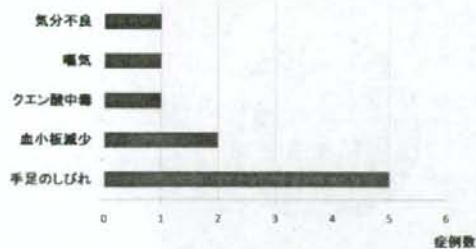
問11. 採取に伴う副作用などの不都合はありましたか



問13. 末梢血幹細胞採取を入院させずに行ったことについて、先生のご意見はいかがですか



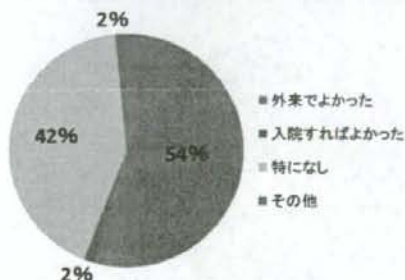
採取時副作用



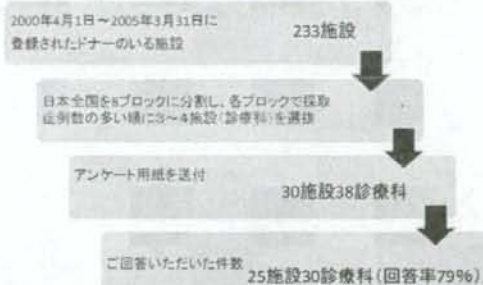
ご意見

外来賛成	慎重意見
<ul style="list-style-type: none"> ・ 外来で全く問題ない ・ 外来で十分 ・ 学校を休まずに採取ができてよかった ・ 2回目以降の採取であれば外来で対応可能 ・ G-CSFの最初の3日間なら外来でも可能 ・ ドナーの希望(入院したくない)も考慮する必要がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドナーの安全を考えるとやはり入院が望ましい ・ 小児ドナーの場合は入院は必須だと思います ・ 時間的問題により遠方のドナーでは外来採取は困難で、非血縁ともなれば、幹細胞受け渡しの時間も考慮する必要がありますがあり、一層困難 ・ 神経質な性格の患者では本人が希望しても入院させる必要がある

問12. 末梢血幹細胞採取を入院させずに行ったことについて、ドナーの意見はいかがでしたか



入院採取調査対象施設

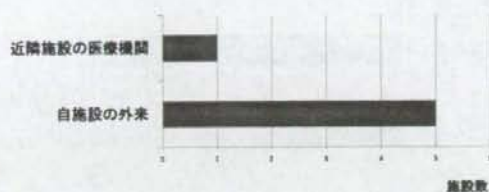


(資料 7-4) 同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査④

調査対象施設の分布



問2. G-CSFを外来で行う場合、どこの施設で行いましたか

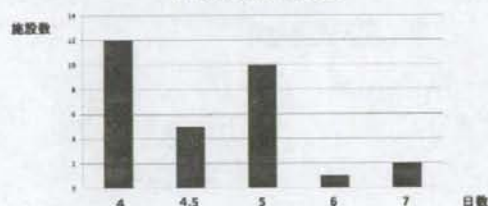


※近隣施設の医療機関：県内外の医療施設

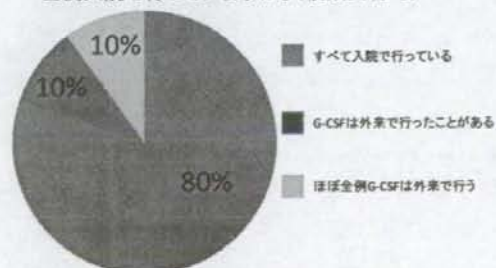
解析対象ドナー

回答のあった施設での1施設あたりの採取例数(総数)
 11例～286例
 平均48例 中央値34.5例

問3. 入院でG-CSFを投与する場合の平均投与日数

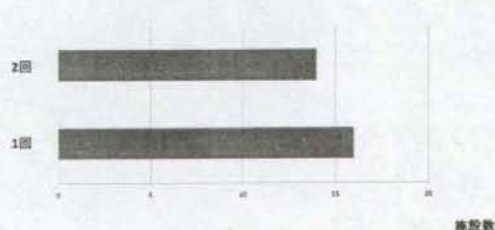


問1. 貴施設におかれましては末梢血幹細胞採取はG-CSF投与からアフレーシスまですべての処置を全例入院で行っていますか。(複数回答可)



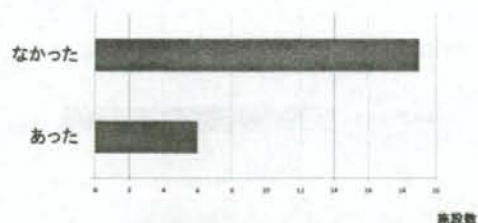
アフレーシスは全例入院で施行していた

問3. 入院でG-CSFを投与する場合の一日の投与回数



(資料 7-5) 同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査⑤

問4. 全部のケースを入院で行っている場合、ドナーや家族からG-CSF投与やアフエーシスを外来で行いたいという希望がありましたか

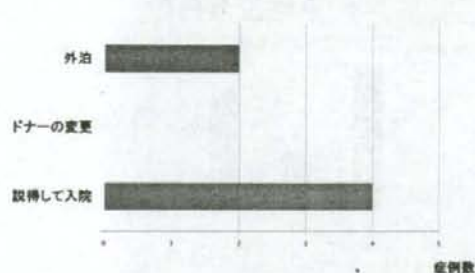


問6. G-CSF投与中およびアフエーシス中またはその後、入院でしか対応できないような不測の事態が起こったことはありますか



具体的には: 低酸素血症
尿管からの出血
発熱+頭痛+腰痛 の3例

問5. ドナーや家族から外来で行ってほしいと希望があったとき、どのように対応しましたか



問8. G-CSF投与およびアフエーシスを外来で行うことについてどのようにお考えになりますか(複数回答可)

意見	症例数
ドナーの安全性を考えればG-CSF、アフエーシスとも入院で行うべきである	6
ドナーや家族の都合も考慮した上で、希望があればそのドナーについてはすべての処置を外来で行ってもよい	15
G-CSF投与やアフエーシスは海外では広く行われており、すべての症例が外来で十分対応が可能である。	1
小児のドナーは入院で行うべきである	4
G-CSF投与だけなら外来で行ってもよい	11

研究項目： 非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップおよび
同移植による社会的利益に関する研究

宮村耕一先生

○非血縁者末梢血幹細胞ドナーにおける短期、中期、長期の安全性を確認する前方視的研究を行う。現在までの血縁者間同種末梢血採取では、5年以降の長期的有害事象についてはまだ不明な部分がある。今後増えるドナーの長期（5年以上）にわたる有害事象の把握と本人の健康への自覚を高めるためには、新たなシステム（例えば被爆者手帳と同様のもの）を検討していく。短期的な重篤な有害事象は死亡例を含め世界でも報告されている。これらについては、最初の100例までは（患者の安全性と共同で）臨床研究として行い、短期有害事象について正確に集め、必要な対応策を取る。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
研究分担者報告書

「非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップおよび同移植による社会的利益に関する研究」
に関する研究

研究分担者 宮村 耕一
名古屋第一赤十字病院 内科部長

研究要旨

本年度は課題および全体に関わる重要事項に対する調査を欧州において実施した。今後末梢血幹細胞採取と骨髄採取の選択が始まると、ドナーの意向と患者の希望が違う場面の対応が問題となるが、欧州では患者の意向にそって提供したいというドナーが多いということであった。しかし違う背景にある本邦のドナーに、どのようにコーディネートするか大きな課題である。又連日の G-CSF 投与によるドナーの負担が増える可能性があるが、欧州で G-CSF の自己注射を認めるなどドナー負担を減らす努力をしている。ドナーの安全を確保しながら、ドナーの時間的拘束を減らす努力が必要である。採取後のドナーフォローアップは本邦で先行していることであるが、スイスでは生涯フォローアップが法律で義務付けられなど進歩しており、これからも本邦が世界の模範になるように、システムを発展させていく必要がある。

A. 研究目的

今年度は非血縁者間末梢血幹細胞移植を本邦に導入するに当たり、すでに約 10 年前に開始している欧州より、ドナーフォローアップに加えその実情、問題点を調査するために、英国、スイス、ドイツのドナーセンター (DC)、採取センター (HC)、移植センター (TC) を視察した。視察の結果は、ドナーコーディネート、末梢血幹細胞採取方法、ドナーフォローアップ、移植成績別に整理した。これらの資料は各分担研究者の担当部分のマニュアル作成の議論に用いた。今回主として調査した内容は研究方法に示すが、特にドナーの意向の尊重および安全についてより重点を置いた。

B. 研究方法

The Anthony Norlan Trust (DC、英国ロンドン)、Royal Free Hospital (HC/TC、英国ロンドン)、Basel University Hospital (DC/HC/TC、スイスパール)、DKMS (HC、ドイツドレスデン) へ訪問視察を行った。

視察内容の要点は以下の通りである。

- ①骨髄採取か末梢血幹細胞採取かの決定の方法
- ②G-CSF の投与方法
- ③所謂 poor mobilizer ドナーへの対応
- ④末梢血幹細胞移植の適応
- ⑤ドナーフォローアップ

研究成果については、日本造血細胞移植学会、日

本細胞治療学会で発表する。

C. 研究結果

(1) ドナーの適格性については骨髄移植ドナーとほとんど同じであったが、G-CSF 投与で悪化する可能性がある皮膚病などに慎重に対応している施設があった。

(2) ドナーの意思決定 (PBSC or BM) についてはどの施設でも、90%以上が移植施設主治医、患者の希望に従うと回答、残りが PB:BM=2:1 でドナー希望が優先して行われていた。移植側の意向をドナーに伝えるというのが基本である。しかし ANT では最初にドナーの意向を聞き、移植施設の希望と合わない時はそのドナーは終了となる。ドナーにストレスを与えないためである。また PBSCT のドネーションは 1 回だけとしていた。

(3) 患者の適格性については

(ア) 急性白血病 (進行期)

(イ) T 細胞除去移植

(ウ) ミニ移植

(エ) 骨髄増殖性疾患 (拒絶ハイリスク)

(オ) 欧州では急性白血病は末梢血幹細胞を優先しているところがほとんどである。

(カ) 除外するものとして 再生不良性貧血、先天性疾患をあげ、小児領域においては成人より慎重な適応をとっている施設が多かった。

(4) 施設基準については、原則はバンク認定施設

全施設であり、必要項目として ER の設置、麻酔医の常在、選任スタッフ（看護師、ME）、CD34 カウントが条件となっていた。ANT では HC ロンドンにある 4 施設に集約しており、ドイツでは移植センター＝採取施設であった。

(5) 採取方法については G-CSF 投与、投与量、投与回数、近医での外来投与、自己注射の可否、外来投与中のフォローアップシステム、中止減量基準、外来通院日、採取は入院か外来か、および短期のドナーフォローアップについて調査した。その代表的な例を表に示す。

(6) Poor mobilizer と骨髄採取追加について、最初に骨髄採取に変わることの同意を取っておく。DKMS ではこの同意がない場合は、凍結を認め細胞数を確認してから前処置に入る。

(7) 凍結保存の可否については、使用されず無駄になってしまう恐れがあること、凍結によるリスクのために原則として認めていなかった。しかしドナーの都合で採取が早まる時、代替ソース（ドナーによる骨髄追加採取も含む）が得られない場合に限り認めていた。

(8) 血管確保は熟練したアフレーシスナーズが行うことで正中静脈が取れないことは稀であり、取れない場合は鎖骨下、内径静脈を麻酔科医師が取っている。スイスでは大腿静脈のみを使用していた。

(9) 採取目標細胞数目標は概ね $4-5 \times 10^8$ /ptkg であった。採取時間は 5 時間以内、採取量は 25L または循環血液量の 5 倍までとしていた。

(10) 長期フォローアップについてはスイスは臓器移植を含め移植ドナーの生涯フォローアップを法律で義務づけていた。EBMT のドナー情報のレジストリーにスイス独自の長期フォローアップのデータを加えていた。移植フィーにフォローアップ費用も入れる方向で検討している。

(11) 医療費関係としてイギリスでは国から 6 万ポンド移植患者に支払われ、ドナー関係で 1.1 万ポンドは患者に支払われる 6 万ポンドから請求する。採取は保険外なので採取医師にはドクターフィーとして 1000 ポンド支払われる。イギリス、ドイツでは移植を含めすべての医療費は全額国から支払われ、患者負担を作ろうという動きは全くない。

D. 考察

本邦で非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始するにあたり、今回の調査研究で多くの情報を得ることができた。第一にドナーの選択権についてである。本邦では現在ボランティアドナーについては骨髄採取のみを考え登録している。今後末梢血幹細胞採取と骨髄採取の選択が始まると、患者側もドナー側も様々な要因を勘案し決定することに

なる。ドナーの意向と患者の希望が違う場面の対応が問題となるが、患者の希望に答えたいというドナーが多いようであった。しかし ANT のように患者の意向を知らせないという HC もあった。欧州の違う背景にある本邦のドナーに、どのようにするのがよいかは慎重に考える必要がある。患者の希望をドナーが聞いた場合、ドナーに圧力になり、自発的な意思が表明できない可能性がある。一方患者のために全身麻酔を受けてもよいというドナーが、患者の希望を聞きたいという可能性も高い。今後ドナーの意向をくみ取りながら、ドナーと患者の希望をどのように実現していくのか、慎重なコーディネートマニュアルを作っていくことが必要であるとともに、医療側としてどちらが選ばれても、それに対応できるように移植技術を高めることが求められる。

第二の問題として、ドナーに時間的制限を減らせるような、外来中心のシステムが求められる。これはドナー安全とは矛盾する部分もあるため、過去の副作用報告などをもとに慎重に採取マニュアルを作っていく必要がある。欧州では多くの場合最初の 3 日間は自宅近くの近医又は自宅で G-CSF を投与、最終日の前日あるいは当日入院または外来で採取している。本邦では G-CSF の自己注射が認められておらず、近医での投与も簡単ではない。当面は採取施設での G-CSF 投与をしていく必要がある。

第三の問題としてドナーフォローアップがある。本邦では分担研究者の小寺良尚による厚生労働科学研究課題「血縁者間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」の研究がある。本邦での実績が世界的にも評価され、この分野においてはスイスで生涯フォローアップが法律化されるなど、日本がモデルとなっているので、非血縁者末梢血幹細胞ドナーにおいても短期、中期、長期の安全性を確認を前方視的研究を行う予定である。現在までの血縁者間同種末梢血採取では、5 年以降の長期的有害事象についてはまだ不明な部分がある。今後増えるドナーの長期（5 年以上）にわたる有害事象の把握と本人の健康への自覚を高めるためには、新たなシステム（例えば被爆者手帳と同様のもの）を検討していく。短期的の重篤な有害事象は死亡例を含め世界でも報告されている。これらについては、最初の 100 例までは (8) と共同で臨床研究として行い、短期有害事象について正確に集め、必要な対応策を取る予定である。

E. 結論

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始するにあたり、欧州での調査は有用なものであった。骨髄採取か末梢血幹細胞採取かの選択につ

いて、患者の希望をかなえながら、ドナーの自発的な意思が尊重されるシステムを作ることは、難しい課題であるが、実現しなければならない。又連日のG-CSF投与によるドナーの負担が増える可能性があるが、ドナーの安全を確保しながら、ドナーの時間的拘束を減らすこともまた、難しい課題である。採取後のドナーフォローアップは本邦で先行していることであり、さらに世界の模範になるように、システムを発展させていく必要がある。

F. 健康危険情報

本研究とは直接の関係はないが日本造血細胞移植学会のホームページ上に血縁者間造血幹細胞ドナーのドナーフォローアップ事業による比較的重篤な短期、中長期有害事象が開示されている。

表 ドイツDKMSの採取スケジュール

1.
 - ・ドナー選択（性、年齢、妊娠歴、HLA、血液型、CMV）
 - ・1st question to donor
 - ・約1ヶ月前の来院 First Visit
 - 説明
 - 検査
 - G-CSFの説明、教育
 - ・G-CSF Day 1-3 外来、近医、自宅で投与、2/3は自己注射
 - ・G-CSF Day 4 電話または診察、入院の可能
 - ・G-CSF Day 5 採血、投与、90min後採取
 - ・G-CSF Day 6 採取option
 - ・採取後 Day 3 電話または診察
 - ・採取後 1W 電話または診察
 - ・採取後 1M 電話または診察

G. 研究発表 論文発表

1. Abe S, Kameoka J, Fujiwara M, Harigae H, Sasaki O, Miyamura K. Trisomies 4 and 10 in acute myeloid leukemia: report of a new case. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008;185:55-56.
2. Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Miyamura K, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:43-49.
3. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Miyamura K, et al. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood.* 2008.

4. Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Miyamura K, et al. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood.* 2008;111:3286-3294.
5. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Miyamura K, et al. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica.* 2008;93:1686-1693.
6. Kohno A, Morishita Y, Iida H, Miyamura K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second or third complete remission: a retrospective analysis in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol.* 2008;87:210-216.
7. Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Miyamura K, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:241-251.
8. Narimatsu H, Watanabe M, Kohno A, Miyamura K, et al. High incidence of graft failure in unrelated cord blood transplantation using a reduced-intensity preparative regimen consisting of fludarabine and melphalan. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:753-756.
9. Sugimoto K, Murata M, Onizuka M, Miyamura K, et al. 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;87:451-458.
10. Sugimoto K, Narimatsu H, Kawase T, Miyamura K, et al. Clinical characteristics of chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:729-736.
11. Yamada MF, Fujiwara T, Ishikawa I, Miyamura K, et al. Interlaboratory comparison of quantitative RT-PCR based detection for minimal residual disease in leukemias: a standardization approach in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2008;214:97-104.
12. Yamada MF, Miyamura K, Fujiwara T, et al. Myeloablative cord blood transplantation for adults with hematological malignancies using tacrolimus and short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis:

single-institution analysis. Transplant Proc. 2008;40:3637-3642.

学会発表

西脇聡史、寺倉精太郎、伊藤雅文、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、榎葉誠、小澤幸泰、安田貴彦、柳澤真弓、宮村耕一

マクロファージ浸潤は同種造血細胞移植後の皮膚急性 GVHD の予後不良因子となる

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

豊崎誠子、鬼塚真仁、町田真一郎、小島稔、第 70 回日本造血学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10、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・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

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・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

臼杵憲祐、浦部晶夫、東條有伸、前田裕弘、小林幸夫、陣内逸郎、大屋敷一馬、西村美樹、川口辰哉、田中英夫、宮村耕一、宮崎泰司、岡本真一郎、石川淳、岡田昌也、薄井紀子、尼ヶ崎太郎、谷井博美、名取宏子、直江知樹

ニロチニブの慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する第 I/II 相臨床試験

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

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 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・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

渡邊慶介、後藤辰徳、瀬戸愛花、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、榎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一
イマチニブ登場後の当院における慢性骨髄性白血病 (CML) 患者 69 例の検討

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学

会 京都 2008. 10

今橋伸彦、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、西脇聡史、塚本祥吉、柳澤真弓、榎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一

同種造血細胞移植後の好酸球血症は、急性 GVHD 発症後の全存在の予後良好因子である。

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

榎葉誠、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、小澤幸泰、宮村耕一

当院における移植後早期高ビリルビン血症の後方視的検討

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

瀬戸愛花、後藤辰徳、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、柳澤真弓、榎葉誠、安田貴彦、鍛塚八千代、小澤幸泰、宮村耕一

当院における t(8;21) AML の治療成績の検討

第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008. 10

塚本祥吉、西脇聡史、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、榎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一
当院における悪性リンパ腫に対する同種造血細胞移植の成績

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009. 2

今橋伸彦、伊藤雅文、池口美代子、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、塚本祥吉、西脇聡史、榎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一

急性骨髄性白血病に対する同種造血細胞移植後早期の CD8+細胞及び CD56+細胞による抗白血病効果の検討

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009. 2

渡邊慶介、後藤辰徳、瀬戸愛花、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、榎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一
造血細胞移植後の遅発性非感染性呼吸器合併症 (LONIPCs) の検討

～臨床所見、画像所見からどれだけ診断にせまれるか～

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009. 2

小澤幸泰、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、榎葉誠、宮村耕一
B 型肝炎ウイルス感染患者に対する同種造血幹

細胞移植の予後

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

椎葉誠、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、小澤幸泰、宮村耕一
当院における骨髄異形成症候群への移植成績の検討

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

西脇聡史、寺倉精太郎、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、椎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一、伊藤雅文
皮膚 GVHD 病変への浸潤細胞と予後の検討
：マクロファージ浸潤は難治性 GVHD の指標となる

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、椎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一
臍帯血移植後に突然の意識障害にて HHV-6 脳炎および細菌性髄膜炎を発症し、重篤な後遺症なく救命しえた 1 例

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

瀬戸愛花、後藤辰徳、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、西脇聡史、小澤幸泰、宮村耕一
同種造血幹細胞移植生着後の非感染性発熱症例の検討-GVHD との関連について

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

宮村耕一

非血縁 PBSCH/T の必要性

(患者側からとドナー側から、海外経験も含めて)

第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌
2009. 2

研究項目： 非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップおよび
同移植による社会的利益に関する研究 資料

5-1. 採取後のドナーフォローアップ

提供後 30 日以内の異常並びに中長期有害事象に対しては、現行の日本造血細胞移植学会が施行している造血幹細胞ドナー（骨髄・末梢血）事前登録・フォローアップ事業のシステムを準用することが必要である。このシステムは現在学会において更に改良が検討されているが、「ドナー手帳」等を発行し、ドナーの協力（自己申告）、近医協力の確保等が必要である。

図: Follow-up

Day	Review Of systems	Hematology	Vital signs	Filgrastim Shot	Apheresis	PG Test
After donation	○	○				
1 month after donation	○	○				
6 month after donation	○					
1 year after donation	○					
2 year after donation	○					
3 year after donation	○					
4 year after donation	○					
5 year after donation	○					

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

○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的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。

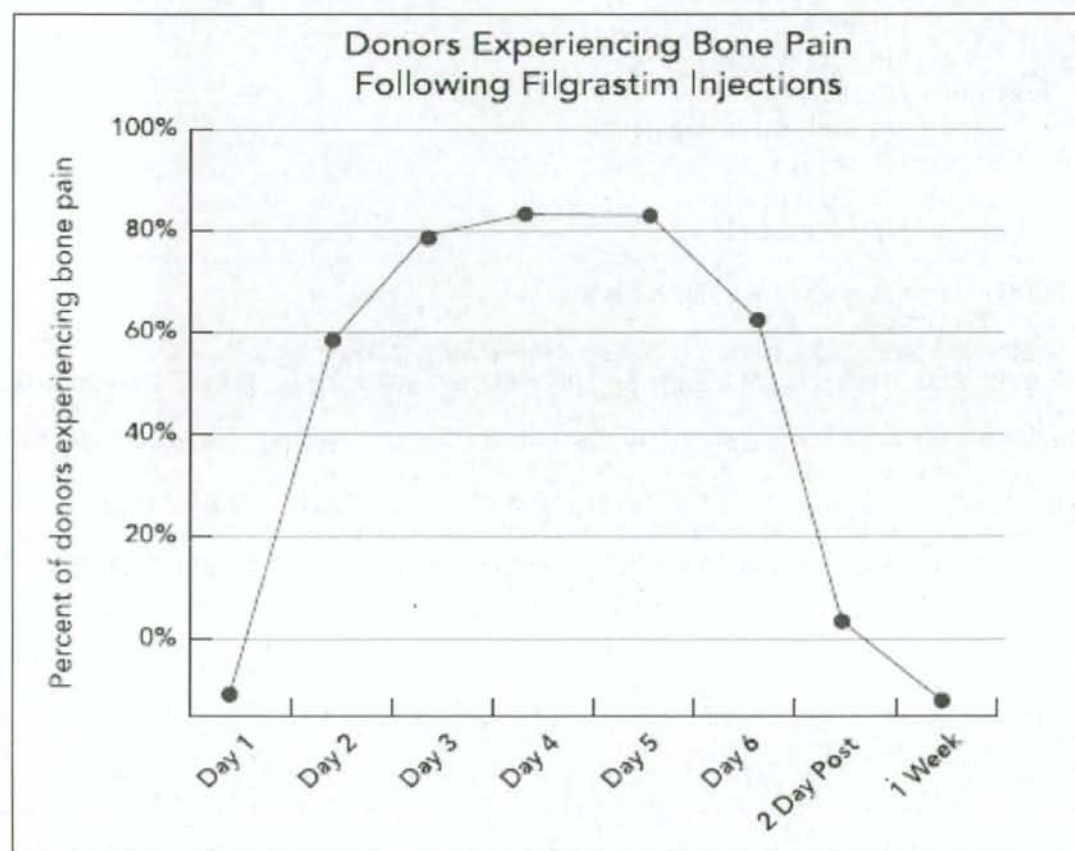
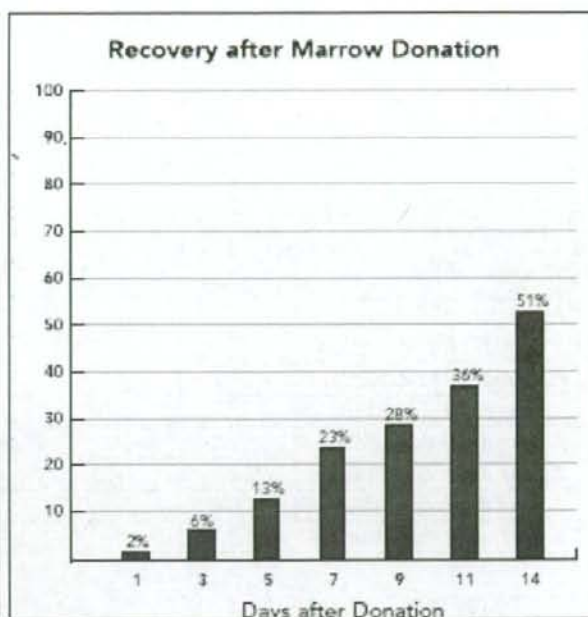
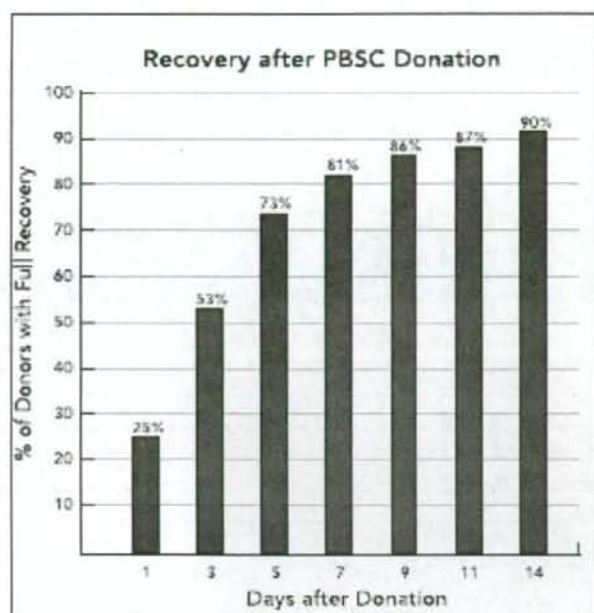
2. 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中 50% 以上は起居している。

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。

(資料 1)



5-2 急性期フォローアップ

a) 採取終了後2日後、1週間後、2週間後の検査結果

- ・急性期においては、白血球の減少、血小板の増加が報告されている。
- ・NMDPでは、Platelet count 12万以上にならないよう注意喚起している。
- ・採取後の急性期の有害事象

【報告内容】(国内・血縁ドナー)

- ①ドナー情報：R-1568、47才、男性
- ②G-CSF投与状況：2002/6/8～2002/6/12、10 μ g/kg×5日
- ③有害事象名：深部静脈血栓症
- ④有害事象の内容：2002/6/21に、左下肢の腫脹、関節痛が出現。7/9に近医（非採取施設）を受診し、骨盤～下肢CTにて左大腿～膝窩静脈血栓を認めた。深部静脈血栓症のため7/11に入院し、ヘパリン、ワーファリンコントロールを行った。さらに肺血流シンチにて肺血栓症も認めた。
- ⑤処置：8/1に下大静脈フィルターを挿入。以降、外来通院しワーファリンを内服継続している。
- ⑥採取医師のコメント：採取3週前の採血でT-Chol 253、TG 169と高脂血症を認めていた。その他のリスクファクターは認めていない。また、採取血管は大腿静脈を使用していない。
- ⑦G-CSFとの因果関係：G-CSFとは直接的には関連性はないと思うが、長期的な関係についてはわからないため、不明とする、との採取医師のコメント。
- ⑧転帰：軽快（左下肢の浮腫が軽度あるのみ）
- ⑨報告受理日：2003/5/29（1年後の長期フォローアップ調査にて報告）

【報告内容】

- ①ドナー情報：R-2330、37才、女性
- ②G-CSF投与期間：2003/6/8～2003/6/12
- ③報告受理日：2003/6/30
- ④有害事象名：クモ膜下出血
- ⑤有害事象の内容：PBSC採取のため上記期間中G-CSF投与（6月12日は朝のみ）し、6月14日に特変なく退院。退院時血小板6.1万だが出血傾向なし。6月21日の来院時には血小板16.4万。（21日に軽度の頭痛があったが、他に症状なし。アセトアミノフェン処方）。6月28日から頭痛が出現し、6月30日受診す。マヒ、嘔気、項部強直などの所見なく、念のためCTをとったところ左silvius溝に限局性のクモ膜下出血を認め、至急脳外科へ紹介した。6月30日の血小板は24.2万。詳しくは後日報告予定。
- ⑥G-CSFとの因果関係：関連なし
- ⑦判断理由：G-CSFとpheresisにより血小板は6万まで低下したが、その後回復しており、G-CSFとの直接的な因果関係はないものと考え。

国内においても、急性期に血小板が急激に上昇することが判明している。海外においても、急性期に類異する事象が報告されている。

症例	年齢	性	合併症	発症日	転帰	参考文献
1	73	男	脳血管障害	数日後2週間後	死亡	1)
2	67	男	硬膜下血腫	6日目頃31日後	死亡	1)
3	67	男	硬膜下血腫	6日目頃31日後	死亡	1)

1) 企業提供情報

b) 採取直後、1ヵ月後に血液検査を実施する。(Blood Count)

5-3 中期フォローアップ

a) 採取終了後、6ヶ月、1年目、2年目、3年目、4年目、5年目にアンケート調査を実施する。

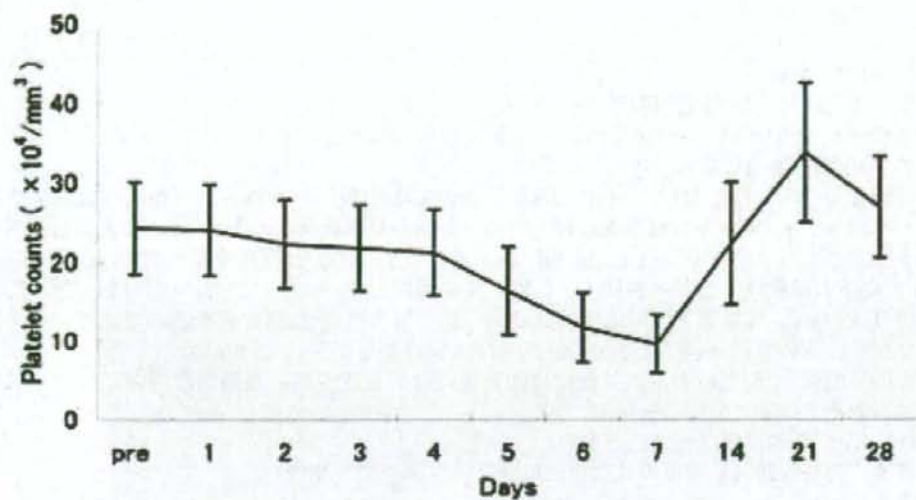


Figure 4 Platelet counts in normal donors. Values represent Mean \pm SD.

(資料 1) 静脈血栓梗塞症について

表 1 リスクレベルと静脈血栓梗塞症の発生率、および対応する予防法

リスクレベル	下腿 DVT (%)	中枢型 DVT (%)	症候性 PE (%)	致死性 PE (%)	推奨予防法
低リスク	2	0.4	0.2	0.002	早期離床および積極的な運動
中リスク	10~20	2~4	1~2	0.1~0.4	ES あるいは IPC
高リスク	20~40	4~8	2~4	0.4~1.0	IPC あるいは低用量未分画ヘパリン
最高リスク	40~80	10~20	4~10	0.2~5	(低用量未分画ヘパリンと IPC の併用) あるいは (低用量未分画ヘパリンと ES の併用)

(低用量未分画ヘパリンと IPC の併用) や (低用量未分画ヘパリンと ES の併用) の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節フルファリンを選択してもよい。

DVT: 深部静脈血栓症, ES: 弾性ストッキング, IPC: 間欠的空気圧迫法, PE: 肺血栓梗塞症

表 2 静脈血栓梗塞症の付加的な危険因子の強度

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満 エストロゲン治療 下肢静脈瘤
中等度	高齢 長期臥床 うっ血性心不全 呼吸不全 悪性疾患 中心静脈カテーテル留置 癌化学療法 重症感染症
強い	静脈血栓梗塞症の既往 血栓性素因 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定

血栓性素因: 先天性素因としてアンチトロンビン欠損症, プロテイン C 欠損症, プロテイン S 欠損症など, 後天性素因として, 抗リン脂質抗体症候群など。

(資料 2) 播種性血管内凝固 (全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)

1. 副作用の判別基準 (判別方法)

プロトロンビン時間、フィブリノゲン、FDP、血小板数、出血症状、臓器症状ならびに基礎疾患をスコアリングする DIC 診断基準 (厚生省 DIC 研究班 1988 参照) にてほぼ判別可能と考えられるが、早期のものや非定型なものについては、専門医への相談が必要である。また、感染症を伴う DIC では、フィブリノゲンは低下しない場合がある。

2. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP): ADAMTS13 (von Willbrand 因子分解酵素) などの異常により発症する、微小血管傷害性の溶血性貧血、動揺性神経症状、消耗性血小板減少を主徴とする疾患で、全身性の微小血栓の形成が主な病態。溶血性貧血や ADAMTS13 の低下などにより診断可能。

(2) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)*: ヘパリンの投与により、血小板から放出される血小板第 4 因子 (PF4) とヘパリンの複合体に対する抗体 (HIT 抗体) ができることにより発症する。ヘパリンの作用が消失し、HIT 抗体により血小板凝集が亢進して、消耗性に血小板は低下して、逆に血栓形成が起こる。HIT 抗体やヘパリン添加による血小板凝集の亢進を証明することにより、診断可能。

(3) 敗血症や固形癌、白血病などの DIC 基礎疾患: DIC 診断基準で診断可能。

3. 治療方法

医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品を中止する。また、血液専門医と相談しながら抗凝固療法などを行う。主な使用医薬品は、合成プロテアーゼインヒビター (メシル酸ガベキサートやメシル酸ナフモスタット)、ヘパリン類 (未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナバロイドナトリウム)、アンチトロンビンなどの投与が主となる。

【重篤副作用疾患別対応マニュアル 平成 18 年 11 月 厚生労働省】 より抜粋

表 厚生省特定疾病血液凝固異常症調査研究班の DIC 診断基準 (1988 年)

I 基礎疾患	得点	2. 白血病その他注1に該当する疾患
あり	1	4点以上 DIC
なし	0	3点 DICの疑い(注3)
II 臨床症状		2点以下 DICの可能性少ない
1. 出血症状(注1)		V 診断のための補助的検査成績、所見
あり	1	1. 可溶性フィブリノモノマー陽性
なし	0	2. D-ダイマーの高値
2. 臓器症状		3. トロンビン-アンチトロンビンIII複合体の高値
あり	1	4. プラスミン- α 2プラスミンインヒビター複合体の高値
なし	0	5. 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日以内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現
III 検査成績		6. 抗凝固療法による改善
1. 血清FDP値 ($\mu\text{g/mL}$)		VI
40 \leq	3	注1: 白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2に従う。
20 \leq <40	2	注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。
10 \leq <20	1	a 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉変換傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1の判定基準に従う。
10 $>$	0	b 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。
2. 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)(注1)		注3: DICの疑われる患者で「V診断のための補助的検査成績、所見」のうち2項目以上満たせばDICと判定する。
50 \geq	3	VII 除外規定
80 \geq >50	2	1. 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。
120 \geq >80	1	2. 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。
120 $>$	0	
3. 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dL)		
100 \geq	2	
150 \geq >100	1	
150 $<$	0	
4. プロトロンビン時間		
時間比(正常対照値で割った値)		
1.67 \leq	2	
1.25 \leq <1.67	1	
1.25 $>$	0	
IV 判定(注2)		
1. 7点以上	DIC	
6点	DICの疑い(注3)	
5点以下	DICの可能性少ない	