

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「成人 T 細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1  
排除機構の解明に関する研究」（H19-がん臨床-一般-013）

主任研究者 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 岡村 純

愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

平成21年6月21日（日） 12:00-12:15

平成 21 年度第 1 回造血細胞移植合同研究班抄録 2009.6.21 名古屋

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

課題名；成人 T 細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の解明に関する研究（H19-がん臨床-一般-013）

主任研究者 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 岡村 純

ATL は HTLV-1 感染により発症する極めて予後不良の疾患であり、同種幹細胞移植が唯一の根治的治療法である。しかし、従来の移植法は毒性が強いために普遍的な治療とはなり得ない。我々は、急性型、リンパ腫型 ATL に対する治療法の開発を目指して、血縁者末梢血を移植幹細胞源とした骨髄非破壊的移植療法（RIST）を試みて、その安全性と抗ウイルス療法としての有効性を初めて証明し、標準的治療としての可能性を指摘した。本研究班では、これを確認して普遍化するための臨床試験を実施している。また、RIST による HTLV-1 排除機構を解明して ATL に対する新たな免疫療法の開発を目指している。これまでに、RIST は従来型の骨髄破壊的移植法と比較して、治療関連毒性が軽度で、高年齢患者でも十分に実施可能なこと (*Blood*, 2005)、一部の長期寛解症例では、抗腫瘍免疫機構が発動し、HTLV-1 tax を標的抗原とした特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が誘導されること (*Cancer Res*, 2004, *J Virol*, 2005)、半数以上の患者では、体内のウイルスが測定感度以下まで低下することを証明した。20 年度は、血縁者間 RIST 症例において grade I および II 急性 GVHD 発症が唯一の良好な予後予測因子であること、1/3 の長期生存症例は満足すべき QOL を維持していることを報告した (*Biol BMT*, 2008, *ESMO abstract*, 2008)。この事実は、本療法が有効な免疫療法および抗ウイルス療法としての意義を持つことを示唆している。20 年度は、本治療法の有効性を検討することを目的として第 3 期試験を推進し、これまでに 16 例が登録され、10 例の移植が終了した。さらに、非血縁者間骨髄幹細胞を利用した RIST の安全性を検討するため、第 4 期試験（第 1 相）を開始した。対象は、第 3 期試験と同じである。実施計画書は、12 施設の倫理委員会で承認され、これまでに 7 例が登録され、1 例の移植を実施した。21 年度は引き続き第 3 期試験、第 4 期試験を実施する。また、HTLV-1 tax を標的抗原として、ペプチドと樹状細胞を利用した免疫療法の実施計画書を倫理委員会へ提出し、承認後に試験を開始する。

1. Taosaki, R, Uike N, Utsunomiya A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-Cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. **Biol Bone Marrow Transplant 14:02-08, 2008**
2. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, et al. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced- intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors: The Japanese ATL-RIST study. **The 33<sup>rd</sup> ESMO (abstr 741), 2008**
3. Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A et al. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. **Cancer Science 100: 481-489, 2009**

6月21日(日)  
午後

2009年6月21日

厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業 森班

「再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究」

平成21年度第一回班会議プログラム

1. 本研究班の目的と班研究の方向性 (13:00 - 13:10)

国立がんセンター中央病院 森 慎一郎

2. 移植前処置薬としての ATG (サイモグロブリン) の適正使用に関する研究 protocol の提案 (13:10 - 13:20)

国立がんセンター中央病院 森 慎一郎

3. ivBusulfan 一日一回投与の安全性と有効性に関する研究 (13:20 - 13:35)

都立駒込病院 山下 卓也

4. Flu/Bu16 前処置法による ivBu 投与時の薬物動態解析 protocol の検討 (13:35 - 13:50)

国家公務員共済虎の門病院 内田 直之

5. 移植後ウイルス感染症に対する薬物治 (13:50 - 14:00)

久留米大学医学部 長藤宏司

平成 21 年度厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研  
究」班 (H20-免疫-一般-017)

研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)

プログラム

愛知県がんセンター国際医学交流センター大ホール  
平成 21 年 6 月 21 日 (日) 午後 2 時～4 時

司会：宮村耕一

小寺 良尚：血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究  
(15 分)

豊嶋 崇徳：PBSCT ガイドライン改定と院内における血液細胞処理のための指針 (15 分)

宮村耕一：アンケート結果 (20 分)

田中淳司：施設認定基準 (15 分)

日野 雅之：ドナー適格性とコーディネート (15 分)

長藤 宏司：末梢血幹細胞採取 (15 分)

宮村 耕一：開始に向けての課題 (15 分)

# JMDP における非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植

## 課題・論点整理表

(2009/6/14 版)

## 1 目的

本論点整理表は骨髄移植推進財団に登録されたドナーからG-CSF動員末梢血幹細胞を採取し患者に移植する非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植をドナー、患者双方にとって安全に行うために、厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究」班（H20-免疫一般-0117）が策定するプロトコル作成のために、課題・論点を整理するために作成されたものです。

## 2. 背景

G-CSF 動員同種末梢血幹細胞移植療法は、海外では、1990 年代初めより、我が国では、1990 年代半ばより臨床応用が開始された。2000 年初頭までにそれぞれ 3000 例、300～500 例の経験が蓄積された。

そして厚生労働省の造血細胞移植に関する研究班による我が国の実態調査によりドナーと患者における本移植法の、少なくとも短期、中期の安全性が確認されたとして、海外の成績も参照の上、2000 年 4 月日本造血細胞移植学会が殊にドナーの短、中、長期安全性を全例フォローアップすることを前提に健康保険の適用を受けた。健保適用後の血縁者間同種末梢血幹細胞移植療法の普及ぶりは目覚しく、造血細胞移植学会ドナー登録センターに 2005 年 3 月までの 5 年間に登録された数は 3,264 例であった。この数は同一期間に行われた血縁者間骨髄移植数の 1.5 倍以上である。これは本移植・採取法が、様々な不確定要素を載しつつも、患者、ドナー、医療チームにとって“馴染みやすい”治療法であることを物語るものである。そしてこのことは本移植・採取法を血縁者間へも広げる作業を急がせるものでもある。ドナー、患者、医療現場から要請が強くなり、すでに 10 年前より諸外国で行われている非血縁者間末梢血幹細胞移植 (UR-PBSCT) を日本においてすすみやかに開始することを最終目的とし、その医学、医療、社会的基盤を作る。具体的にはドナーの安全性を基に、ドナーの意向を尊重したコーディネーター・マニキュアル、ドナーの適格基準、および安全で効率的な末梢血幹細胞の採取のための採取施設基準、採取マニュアルを作成する。



■主たる論点・検討事項

I. UR-PBSCT施設基準

分担研究員：田中淳司先生 研究項目：非血縁者間末梢血幹細胞移植・採取施設基準策定に関する研究

○現在骨髓バンクは骨髓移植・採取認定施設基準・採取認定施設基準・採取において、非血縁者末梢血幹細胞移植・採取においても、施設の認定基準を作る必要がある。将来のバンクを介しての末梢血幹細胞移植の件数を予想し、必要となる施設数を検討する。施設に備えるべき、医師、看護師、救急体制などの要件を検討し、これをもとに採取施設認定基準を作成する。また実施後はこれらの施設の査察を行う。

(21年6月21日)現在

課題・問題点	決定事項	決定日	課題・未定・意見等
<p>①末梢血細胞採取施設認定基準</p> <p>・末梢血細胞採取施設認定基準策定</p>	<p>非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準</p> <p>1. JMDFP の非血縁者間骨髓採取施設認定基準(資料1)とDLI採血施設基準(資料2)を満たすこと。</p> <p>2. 日本造血細胞移植学会血縁者間 PBSCT 実施施設基準(資料3)を満たすこと。</p> <p>3. CD34 測定可能であること。</p> <p>4. 日本輸血・細胞治療学会認定施設であること。</p>	<p>11/16</p>	<p>⇒2009.1.18 班員打ち合わせ</p> <p>実施施設については、現在 DLI 認定している51施設で実施することが望ましいと考えるが、移植希望患者の需要や施設の状態を把握するためアンケートを実施し、再検討することとした。</p> <p>⇒修正原案</p> <p>非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準(案)</p> <p>1. JMDFP の非血縁者間骨髓採取施設認定基準と DLI 採取施設基準を満たすこと。</p> <p>2. (改訂)同種末梢血幹細胞移植のための健康ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するガイドラインの実施施設の適性を満たすこと。</p> <p>3. CD34 測定可能であること。</p> <p>4. 日本輸血細胞治療学会認定施設であること。</p> <p>5. 施設において下記の(1)または(2)のいずれかを満たすこと。</p> <p>(1)過去2年以内に健康人からの末梢血幹細胞採取術を5例以上実施していること。</p> <p>(2)過去1年以内に健康人からの末梢血幹細胞採取術を3例以上実施していること、かつ、過去に健康人からの末梢血幹細胞採取術を10例以上経験している医師が採取責任医師となること。</p> <p>アンケートによる結果と血縁末梢血幹細胞採取実施数を条件にすると、現時点でわずか19施設になる。</p> <p>輸血認定施設、CD34 測定、血縁末梢血幹細胞採取実施数を満たさない施設が多くあった。</p>

<p>②末梢血細胞移植施設認定基準策定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血細胞移植施設認定基準</li> </ul>	<p>非血縁者間末梢血幹細胞移植施設認定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準を満たすこと。</li> <li>2. JMDPの非血縁者間骨髄移植施設認定基準(資料4)を満たすこと。</li> <li>3. 日本造血細胞移植学会血縁者間 PBSCT 実施施設基準(資料3)を満たすこと。</li> <li>4. 末梢血幹細胞凍結可能であること。</li> <li>5. 日本輸血・細胞治療学会認定施設であること。</li> </ol>	<p>11/16</p>	<p>⇒修正原案 非血縁者間末梢血幹細胞移植施設認定基準(案)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. JMDPの非血縁者間骨髄移植施設認定基準を満たすこと。</li> <li>2. 非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準を満たすこと。</li> <li>3. 末梢血幹細胞凍結を行う場合には「院内における血液細胞処理のための指針」を順守すること。</li> </ol> <p>↓</p> <p>移植施設にも症例数値基準が必要か。→1. に含まれる。</p> <p>⇒未定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD34 分離可否</li> <li>・ 凍結設備及び解凍設備と基準</li> </ul>
<p>③末梢血細胞採取・移植施設認定基準の審査方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>輸血・細胞移植学会に PBSCT の施設認定基準を作成していただき、審査を委託できるか</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・uPBSCT 用の新しい基準・インスペクションリスト(EBMT に準じる)は造血細胞移植学会と輸血・細胞治療学会共同で行われる採取・凍結・施設基準のガイドライン作成に際し並行して作成する。</li> <li>・次年度、全施設に対してアンケート調査を実施。現状把握を行う。また、学会に審査(インスペクション)の協力要請を行う。</li> </ul>	<p>11/16</p>	<p>⇒ 学会ガイドライン委員会</p> <p>⇒未定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸血・細胞治療学会において、PBSCT 専用の I&amp;A 認定を設けることは困難か。</li> </ul> <p>⇒インスペクションを伴う施設認定を行うこととなったため、実際にuPBSCT を全国で円滑に開始するには施設認定作業が必要になる。開始時は DJI 認定施設である 40 施設に限定するのかわ初めから 160 全施設でいくのか、現実的には DJI 認定施設だと思いがドナーへの対応を含め大きな問題であり更なる検討が必要。</p> <p>↓</p> <p>2009.1.18 班員打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 施設に対する査察(サイトビジット)については、アンケート結果などを踏まえ、再検討することとした。</li> </ul> <p>↓</p> <p>その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨髄採取施設の認定にはサイトビジットを行っているため、新たに実施する PBSCH 施設には社会的にもサイトビジットが求められる。(日野先生)</li> <li>・ 学会への協力要請は可能か。</li> <li>・ サイトビジットの具体的なスケジュールとマンパワー、費用の確保はどうするか。(JMDDP)</li> </ul> <p>(例)平成 21 年 10 月～22 年 12 月(15ヶ月間)、毎月 2 施設実施=30 施設</p>

### (資料1) 非血縁者間骨髄採取施設認定基準 (2007.11 改定)

1. 施設において下記の(1)または(2)のいずれかを満たすこと。
  - (1) 過去2年以内に骨髄採取術を5例以上実施していること
  - (2) 過去1年以内に骨髄採取術を3例以上実施していること、かつ、過去に骨髄採取術を10例以上経験している医師が採取責任医師となること  
(更新時、非血縁者から上記(1)または(2)のいずれかを満たす骨髄採取術を実施し、調整活動が円滑に実施されていること。)
2. 調整医師が在籍し、活動していること。
3. 麻酔科が設置され、常勤の日本麻酔科学会専門医または麻酔科専任医師がいること。
4. 採取責任医師が定められていること。
5. 採取麻酔責任医師が定められていること。
6. 輸血部門が設置され、輸血責任医が定められていること。
7. 感染症対策委員会が設置され、重篤な感染症発生時の対策マニュアルが整備されていること。
8. 医療事故対策委員会が設置され、重大な事故発生時の対策マニュアルが整備されていること。
9. 緊急時に対応すべき救急処置室及び集中治療室を完備していること。
10. 骨髄採取マニュアルを遵守していること。  
※必要に応じて各(感染症・医療事故)対策委員会の活動状況を確認するため委員会報告書の提出を求める。但し、外部へ公表不可能な内容が含まれている場合は、その箇所を除いて報告することは可とする。
11. 骨髄採取施設に関する台意書を提出していること。

### (資料2) DLI採取施設基準

1. 過去2年以内に5例以上の成分献血を実施していること。
2. 輸血部門が独立し、管理されていること。
3. 輸血部門の責任医師が任命されていること。
4. 血液成分採血装置を施設で所有していること。(質貨は不可)
5. 成分採血実施時、熟達した医師もしくは看護師が採血していること。
6. DLI採血の可否を2名以上(輸血部医師とそれ以外の医師)で判定。
7. 採血室に救急セットが配置されていること。
8. 採血室に酸素が配置されていること。
9. ICUがあり、緊急時には直ちに対応が可能であること。
10. 採血中に異常が生じた場合、直ちに入院加療が可能であること。
11. 採血マニュアルが整備され、マニュアルどおりに採血が実施されていること。

(資料3) 日本造血細胞移植学会血縁者間PBSC-T実施施設基準

1. 施設の体制
- 1) 責任体制の整備  
健康人ドナーにおける末梢血幹細胞の動員・採取に伴う危険性を実施施設として認識し、その具体的な作業基準を各施設の倫理委員会、または臨床研究審査委員会などで承認した上で、健康人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関する責任医師を任命して責任体制を明確にすること。
- 2) 輸血療法委員会の設置  
末梢血幹細胞採取は一種の院内採血であることから、厚生労働省の勧告にしたがって「輸血療法の実施に関する指針」に示されている院内輸血療法委員会を設置し、責任医師を置くこと。
- 3) 実施施設の場合  
アフエーシスに習熟した医師（少なくともアフエーシスを30回以上実行した経験を有する）が確保されていること。習熟した医師がいない場合は、習熟のための方を策を講ずる（例えば、赤十字社血液センターでトレーニングを受ける、など）、あるいは習熟した医師のいる施設に採取を依頼すること。日本輸血学会認定医の指導・監督の下にアフエーシスを実施できる日本輸血学会認定施設が望ましい。
2. 実施体制
- 1) スタッフ  
ドナーの安全性確保の観点から、移植患者の主治医とは別の医師がドナーの主治医を担当し、ドナーの安全性を最優先し、PBSCの動員・採取に当たることを原則とする。アフエーシスによる末梢血幹細胞採取中は、少なくとも1名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床工学技士など）による常時監視体制が整っていること。
- 2) 緊急時の体制  
採取中のドナーの容態急変に備えて酸素ボンベ（または配管）、蘇生セット、救急医薬品が整備され、迅速に緊急措置ができる医師が常に確保されていること。

3) 採取環境

- ドナーが数時間に及ぶアフエーシスの間、快適に過ごせる環境（採取専用スペース、採取専用ベッド、毛布、テレビなど）が確保されていること。
- 4) 作業基準の作成  
末梢血幹細胞採取のためのアフエーシスの作業基準(マニュアル)を、各施設の条件や使用する血球分離装置の機種に合わせて作業手順書として作成しておくこと。（附記参照）
  - 5) 採取記録の保存  
アフエーシスの全経過を正確に記録し、採取記録要旨を保存すること。また、末梢血幹細胞を凍結保存する場合は具体的な方法（保存液、凍結方法、細胞濃度など）を記録し保存する。 -

(資料4) 非血縁者間骨髄移植診療科認定基準 (2008.10 改定)

- 1 診療科として、下記の(1)または(2)の同種造血細胞移植の経験を有すること。  
(1)過去3年間に10例（小児科7例）以上  
(2)過去1年間に4例（小児科3例）以上の移植の経験を有し、かつ、過去に10例以上の移植の経験を有する医師が1名以上いること
2. 非血縁者間骨髄採取施設認定基準を満たしていること。
3. 「非血縁ドナー骨髄移植実施報告・初回報告」に関して、施設における1例目からの全症例についての提出率が50%以下、または、累積未提出件数が5件以上の場合、更新不可とする。
4. 骨髄移植施設に関する合意書を提出していること。

(資料5) 同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン ※HP参照

(日本造血細胞移植学会・日本輸血細胞治療学会 2003年4月21日 改訂第3版 2009年6月3日現在)

【豊嶋崇徳先生より下記の変更が検討されている】

OPBSCの動員

健康人ドナーからPBSCを動員する場合、G-CSF単独投与による方法が最も一般的である。G-CSFの投与は欧米では外来投与が一般的であり、入院、外来は問わない。わが国における血縁者PBSCドナーの実態調査では20%の施設でG-CSFの外来投与が行われていた。

(角南一貫ら：第55回日本・細胞治療学会総会)

II. PBSCTドナー適格性

分担研究員：日野雅之先生 研究項目：非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーデインポートに関する研究

○非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーに関する事項は日本骨髓バンクのドナー安全委員会との共同作業として行う。ドナーの意向が尊重される形で末梢血幹細胞と骨髓との選択決定方法などを含めたドナーデインポートマニュアルを作成する。また安全性と効率性を確保するドナーの適格基準を決定する。骨髓バンクを通じて、30万人の全ドナーへの意識調査も行う。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		決定日		課題・未定・意見等													
①適格基準	・BMHドナーとPBSCドナーの適格基準	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BM</th> <th>PB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢</td> <td>登録年齢 18～54 提供年齢 20～55</td> <td>登録年齢 18～54 提供年齢 20～55</td> </tr> <tr> <td>体重</td> <td>男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上</td> <td>男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上</td> </tr> <tr> <td>血圧</td> <td>(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下</td> <td>(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下</td> </tr> <tr> <td>Hb</td> <td>男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上</td> <td>男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table>		BM	PB	年齢	登録年齢 18～54 提供年齢 20～55	登録年齢 18～54 提供年齢 20～55	体重	男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上	男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上	血圧	(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下	(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下	Hb	男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上	男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上	11/16	⇒年齢(20～55歳) 現在、骨髓バンクでは、骨髓採取は54歳までにコーデインポートが開始されていれば55歳で採取可能。しかし、造血細胞移植学会のPBのガイドラインでは20歳～54歳で、55歳での採取は倫理委員会での審議事項となっている。54歳と55歳の差がどれほどの問題になるかは不明だが、骨髓採取と合わせるのが現実的であろう。 日本造血細胞移植学会／日本輸血細胞治療学会のガイドライン(2003年)次回改訂時に修正。 ↓ 「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」 (日本造血細胞移植学会／日本輸血細胞治療学会 2003年4月21日改訂第3版) 修正後：非血縁ドナーの年齢に関しては、日本骨髓バンクの規定に従う。 参考情報：骨髓の年齢引き上げについては、国の審議会において決定した。
	BM	PB																	
年齢	登録年齢 18～54 提供年齢 20～55	登録年齢 18～54 提供年齢 20～55																	
体重	男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上	男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上																	
血圧	(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下	(最高血圧) 90mmHg 以上、 150mmHg 以下 (最低血圧) 100mmHg 以下																	
Hb	男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上	男性 13.0g/dL 以上 女性 12.0g/dL 以上																	
②除外基準	・学会等と同等と良いか	・同等とする。	8/9	⇒学会ガイドライン委員会で見直し(現在の値?) ⇒その後の意見 ・脂質系とLDHの確認検査追加の必要性 ⇒JMDFドナー安全委員会(2009.2)にて「PBで必要ならBMでも必要だろう。確認検査と術前検査での導入が望ましい。」との結論に至った。その後、JMDF常任理事会にて審議の結果、「必要性の根拠を明らかにする必要がある。また、確認検査項目に追加すると、1件当たり170円、年間約100万円の検査料が増す。患者負担増を求めるのは難しく、財団も財政難であることから、再度LDH追加の必要性を検討する」とされた。 JMDFドナー安全委員会において再検討するため、PBSCTドナー適格性におけるLDH検査の必要性について、研究班の見解をお示しいただきたい。また、導入する場合は術前健診のみの検査追加で問題はないかご検討頂きたい。															
③適格性判定基準	・確認検査時の検査項目	<p>A. 骨髓移植にはなく、末梢血幹細胞採取で不適格とする項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) G-CSF 製剤に対するアレルギーのある人</li> <li>(2) 上肢である程度太い血管が確保できない人</li> <li>(3) VVR の既往がある人</li> <li>(4) 高脂血症の人(T-cho, TG, HDL-cho)</li> </ol> <p>・治療が必要なレベルの人⇒基準値については、学会ガイドラインで見直し</p> <p>※現在、確認検査前は必ずしも絶食ではないため、確認検査時絶食にて検査を実施すること。</p> <p>(5) LDH</p> <p>※次回のドナー安全委員会では骨髄採取ドナーも不適格予定。 その場合は、確認検査時絶食にて検査を実施する。</p>	11/16																

<p>・術前健診時の検査項目</p>	<p><b>B 骨髓採取適格のうち末梢血幹細胞採取が適格とする項目</b>                  (1) 悪性高熱症の家族歴は可。                  (2) 整形外科疾患は可。                  補足: 頰関節症で開口制限が高度な場合はBMHと同様にPBSC T1においても、急変時に挿管困難なため不適格。</p> <p><b>C 骨髓採取・末梢血幹細胞採取共に不適格項目</b>                  (1) 間質性肺炎 (PBSC Hでは、肺循環機能障害、気管喘息の既往も不適格)                  (2) 血栓症の既往                  (3) 理学所見で判る脾腫のある人</p>	<p>11/16</p>	<p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医学的見地からPB不適格(またはBM不適格)となったドナーの今後の登録の取り扱いはいかとうするか。(一方のみ適格という情報管理)</li> <li>・当PBSCドナー適格性基準を、学会のドナー安全委員会において確認していただくべきである。</li> </ul> <p>(参考)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 20 年度第2回ドナー安全委員会において骨髄提供ドナー適格性判定基準について一部を変更</li> <li>1) 「間質性肺炎」: 『D: 絶対不適格』とし、追加する。</li> <li>2) 「気管支喘息」: 現行の基準を変更しない。                      ※事例ごと個別に判断する。</li> <li>3) 「下肢静脈瘤」: 現行の『D: 絶対不適格』を『B: 要検討』に変更する。</li> <li>4) 「血栓症の既往歴」: 『D: 絶対不適格』とし追加する。</li> <li>5) 「深部静脈血栓の既往歴」: 『D: 絶対不適格』とし追加する。</li> <li>6) 「確認検査⇒陰性、術前検査⇒判定保留の場合のHCVの取り扱いについて」: 『確認検査結果が「陰性」であり、術前健診検査結果が「判定保留」となった場合は再検査を実施し、「陰性」が確認できれば可』⇒『A: 適格』</li> <li>7) 「プロトンポン」: 現行の基準を変更しない。</li> <li>8) 「金属アレルギー」: アレルギー全般に関する考え方を追加する。</li> <li>9) 「卵巣嚢腫の手術歴」: 追加する。良性疾患として手術され、半年以上経過しているものは可。</li> <li>10) 「先天性あるいは後天性の高度の視覚低下」: 原因不明の症状がある場合はB要検討</li> <li>11) 「不明熱の既往」: 現行の『B: 要検討』を『D: 絶対不適格』に変更する。</li> <li>12) 「(理学所見で)脾腫がある人」: 『D: 絶対不適格』とし追加する。</li> </ul> <p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・術前健診の適格判定後、G-CSF投与を開始する。</li> <li>・LDHは術前健診のみ追加でよいのではないか。</li> </ul>
--------------------	---	--------------	---

○参考基準値

項目	単位	基準値
総タンパク	g/dl	6.0 ~ 8.0
アルブミン	g/dl	3.5 ~ 5.0
TTT	U	1.0 ~ 4.0
ZTT	U	4.0 ~ 12.0
総ビリルビン	mg/dl	0.3 ~ 1.2
直接ビリルビン	mg/dl	0 ~ 0.3
AST(GOT)	U/L	13 ~ 33
ALT(GPT)	U/L	M 8 ~ 42 F 8 ~ 27
LDH	U/L	119 ~ 229
ALP	U/L	115 ~ 359
ChE	U/L	180 ~ 420
LAP	U/L	25 ~ 115
γ-GTP	U/L	10 ~ 47
CK	U/L	M 62 ~ 287 F 45 ~ 163
CK-MB	U/L	0 ~ 20
アミラーゼ	U/L	30 ~ 120
パ-Amiラーゼ	U/L	15 ~ 80
中性脂肪	mg/dl	30 ~ 149
総コレステロール	mg/dl	128 ~ 219
HDL-コレステロール	mg/dl	M 41 ~ 84 F 41 ~ 98
LDL-コレステロール	mg/dl	70 ~ 139
リン脂質	mg/dl	150 ~ 250

項目	単位	基準値
尿赤要素	mg/dl	8.0 ~ 22.0
クレアチニン	mg/dl	M 0.6 ~ 1.1 F 0.4 ~ 0.7
尿酸	mg/dl	M 3.5 ~ 7.0 F 2.5 ~ 7.0
ナトリウム	mEq/L	138 ~ 146
カリウム	mEq/L	3.6 ~ 4.9
クロール	mEq/L	99 ~ 109
カルシウム	mg/dl	8.5 ~ 10.5
無機リン	mg/dl	2.5 ~ 4.7
マグネシウム	mg/dl	1.2 ~ 2.4
血糖(血清)	mg/dl	69 ~ 104
空腹時血糖(血漿)	mg/dl	80 ~ 110
ヘモグロビンA1c	%	4.3 ~ 5.8
血清鉄	μg/dl	M 54 ~ 181 F 43 ~ 172
総鉄結合能	μg/dl	265 ~ 345
不飽和鉄結合能	μg/dl	190 ~ 270
ミオグロビン	μg/L	0 ~ 39
血清凍結圧	mOsm	285 ~ 295
CRP	mg/dl	0 ~ 0.30
Ccr	ml/min	70 ~ 130

項目	単位	基準値
白血球数	10 <sup>3</sup> /μl	3.5 ~ 8.5
赤血球数	10 <sup>6</sup> /μl	M 4.30 ~ 5.70 F 3.70 ~ 4.90
ヘモグロビン	g/dl	M 13.5 ~ 17.0 F 11.5 ~ 15.0
ヘマトクリット	%	M 40.0 ~ 50.0 F 35.0 ~ 45.0
MCV	f	83.0 ~ 100.0
MCH	Pg	28.0 ~ 34.0
MCHC	%	32.0 ~ 36.0
血小板数	10 <sup>3</sup> /μl	15.0 ~ 35.0
網赤血球	%	0.1 ~ 3.0
NEUTRO	%	42.0 ~ 74.0
LYMPH	%	18.0 ~ 50.0
MONO	%	1.0 ~ 8.0
EOSINO	%	0 ~ 7.0
BASO	%	0 ~ 2.0
SEG	%	27 ~ 72
BAND	%	0 ~ 19
LYMPH	%	18 ~ 50
MONO	%	1 ~ 8
EOSINO	%	0 ~ 7
BASO	%	0 ~ 2
ESR-1h	mm	M 0 ~ 10 F 0 ~ 15
PT	Sec	
PT活性%	%	70 ~ 130
PT-INR		0.90 ~ 1.10
APTT	Sec	22.0 ~ 37.0
フィブリノーゲン	mg/dl	170 ~ 380
TT	%	80 ~ 120
AT-III	%	80 ~ 130
FDP	μg/ml	0 ~ 4.9

項目	単位	基準値
蛋白	g/day	0 ~ 0.13
NAG	U/L	0.97 ~ 4.17
β-2MG	μg/L	0 ~ 248
色調		淡黄色
混濁		(-)
比重		1.002 ~ 1.030
PH		4.5 ~ 7.5
蛋白		(-)
ブドウ糖		(-)
ケトン体		(-)
潜血		(-)
ウロビリノーゲン	EU/dl	0.1 ~ 1.0
ビリルビン		(-)
亜硝酸塩		(-)
白血球反応		(-)
赤血球	/HPF	0 ~ 4
白血球	/HPF	0 ~ 4
扁平上皮	/HPF	W 1 ~ 2 F 3 ~ 5
精子円柱	/LPF(WF)	0 ~ 2
赤血球円柱	/LPF(WF)	(-)
白血球円柱	/LPF(WF)	(-)
上皮円柱	/LPF(WF)	(-)
顆粒円柱	/LPF(WF)	(-)
その他	/LPF(WF)	(-)

●:国立病院臨床検査技術委員会基準値

Ⅲ. ドナーの提供意思決定

分担研究員：日野雅之先生 研究項目：非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する研究

○非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーに関する事項は日本骨髄バンクのドナー安全委員会との共同作業として行う。ドナーの意向が尊重される形での末梢血幹細胞と骨髄との選択決定方法などを含めたドナーコーディネートマニュアルを作成する。また安全性と効率性を保障するドナーの適格基準を決定する。骨髄バンクを通じて、30万人の全ドナーへの意識調査も行う。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		決定日	
<p>①末梢血幹細胞提供に対するドナーの意思決定 (骨髄採取との比較)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ コーディネート過程でどの行程でドナーの意思を確認し、決定するか。</li> <li>・ 情報提供の方法</li> </ul>		<p>11/16</p>		<p>課題・未定・意見等</p>	
<p>⇒※諸意見あり未定。</p>		<p>2009.1.18 班員打合せ</p>		<p>2009.4.26 班員打合せ</p>	
<p>最終確認時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 意思は聞かない。</li> <li>・ 2つの方法があることの情報提供のみ。</li> <li>・ BM と PBSC 採取で適格基準が一部異なるため、どちらか一方のみ可能なドナーがでる。この時点である程度の情報提供が必要になる。</li> </ul>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. BMH・PBSC の両方を説明</li> <li>b. ドナーの意思確認</li> <li>c. ドナーの希望確認 (どちらでも可/どちらか一方が望ましい/一方のみ希望)</li> <li>d. 患者の意向を伝える</li> </ul> <p>※ドナーと患者の希望が異なっても、コーディネートは進行させる。ドナーの意向は患者主治医に伝え、患者主治医判断とする。</p> <p>※患者の希望は、家族と相談しながら意思決定するための参考情報となるため、ドナーに伝えることが望ましい。</p>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者希望は伝えず、ドナーの意向(どちらでも可/どちらか一方のみ可)を伺い、患者側へ伝えることとした。</li> <li>・ ドナーから希望があった場合は、患者の希望を伝えてもよいのではないかとこの意見があった。</li> <li>・ しかし、BM と PB の適格性判定基準が一部異なることから、患者希望に対しドナーが不適格の場合は、複雑な心境になることがあると事務局から報告があった。</li> <li>・ 患者の希望を伝えて、BM または PB のどちらかの調整を進めることとなる。</li> </ul>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2つの方法について詳細な情報を提供する。</li> <li>・ 最終同意へ進むことになると患者側の希望は伝えない。</li> <li>・ 確認検査時は、ビデオドキュメントを送付するのみであり、この時点でではコーディネーターも患者側の希望は知らされていない。</li> <li>・ 現在は、患者側の希望に合わせるドナーが一般的のため、コーディネーターは、両方の方法について説明することにプレッシャーは感じていないと思われる。(Dr. Confer が Donor education の資料を岡本先生に送ってくださる)</li> </ul>	<p>2009.1.18 班員打合せ</p>	<p>2009.4.26 班員打合せ</p>
<p>この報告を受け、以下の案が出された。今後最終決定する。</p>		<p>2009.4.26 班員打合せ</p>		<p>2009.4.26 班員打合せ</p>	
<p>術前健診時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ この時点で、PB ドナーになれないことが判明する場合は、その場合、BM も中止とする。</li> <li>・ BM と PB のドナー適格性基準を可能な限り整合性を取ってシンプルなものにする。</li> </ul>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドナー、コーディネーター、地区事務局に患者側の希望は伝えない。</li> <li>・ ドナーの意向(どちらでも可/どちらか一方のみ可)を患者側へ伝え、患者側はドナーの意思と適格性を踏まえて選定する。</li> </ul>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者側の希望を伝える。</li> </ul>	<p>確認検査時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者側の希望を伝える。</li> </ul>	<p>2009.1.18 班員打合せ</p>	<p>2009.4.26 班員打合せ</p>



課題・問題点	決定事項	決定日	課題・未定・意見等
			<p>↓</p> <p><u>その後の意見</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 家族同意は、骨髄同様に必要である。</li> <li>・ 最終同意時は、ドナーが提供を決定した方についてのみ説明し、それについて本人と家族の同意を確認する。</li> </ul>
<p>②採取方法の変更の可否</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PBSCH から BMH、BMH から PBSCH への変更はどの行程まで認めるか。</li> <li>・ 凍結の説明の必要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採取方法は、最終同意まで変更可とする。</li> <li>・ 凍結についての説明は骨髄ドナーの内容と同等とする。</li> </ul>	11/16	<p>⇒<u>その後の意見</u></p> <p>P.17 参照</p>
<p>③ドナーコーディネーター</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドナーコーディネーター作成</li> <li>・ 帳票関連作成</li> </ul>			<p>・<u>作成中</u></p>

IV. G-CSF投与

分担研究員：小寺良尚先生 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

○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。

分担研究員：長藤宏司先生 研究項目：非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究

○末梢血幹細胞採取の経験を踏まえ、ドナーの安全が担保できるための G-CSF 投与、採取方法について検討する。血縁者間末梢血幹細胞採取の調査や造血細胞移植学会のデータの解析も合わせて末梢血幹細胞採取マニュアルを作成する。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		課題・未定・意見等	
①G-CSF 通院投与の可否	<ul style="list-style-type: none"> <li>外来でのG-CSF投与は可能か</li> </ul>	11/16	<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF 投与は、入院です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、JMDF 認定採取施設にて行うこと。</li> <li>投与に関しては、1～3日目までは、分化の段階であるため、投与する時間帯は問題とはならないが、4日目も接種時間に制限はない。</li> <li>G-CSF 投与後の移動中の危険性についてドナーに十分説明を必要とする。</li> <li>採取に関しては、まずは血縁者間を対象に、原則1泊2日入院とし、5日目採取の新スケジュールでクリニカルパスを作成・実施し、調査をする。</li> <li>Bone Painに対しては非アスピリン系製剤を使用すること。</li> <li>G-CSF 投与については、臨床研究ではなく、クリニカルパスを実施、調査で十分とする。</li> <li>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、採取前日入院もしくは、ホテル等の利用は可とする。</li> <li>G-CSF 投与については、調整医師施設等での実施も考慮に入れ、施設の調査を行う。</li> </ul>	<p>⇒参考：アンケート結果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>週末も G-CSF 投与可能と回答した施設=67% (97/144)</li> </ul> <p>⇒未定：G-CSF 投与中のドナーのフォローアップ体制</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>採取施設 (G-CSF 投与施設) でフォローするか。</li> <li>財団 (事務局長/コーディネーター) がフォローアップ体制を作るか。(チェックシート作成)</li> </ul>	
②G-CSF 投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF投与基準</li> <li>G-CSF減量、投与中止基準</li> </ul>	8/9		<p>⇒2009.1.18 班員打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ドナーの状況に応じて、G-CSF 投与中の入院も可とするこ ととされた。</li> </ul> <p>↓</p> <p>その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>病棟ベッドの確保は問題ないか。</li> <li>G-CSF 投与中のホテルの利用は認めるか。その場合、費用は誰の負担とするか。(JMDF で検討)</li> </ul> <p>⇒「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(日本造血細胞移植学会/日本輸血・細胞治療学会 2003年4月21日 改訂第3版)に従う。</p> <p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF 減量または中止後の PBSC 採取についての基準</li> </ul>	

V. 末梢血幹細胞の採取

分担研究員：長藤宏司先生 研究項目：非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究

○末梢血幹細胞採取の経験を踏まえ、ドナーの安全が担保できるための G-CSF 投与、採取方法について検討する。血縁者間末梢血幹細胞採取の調査や造血細胞移植学会のデータの解析も合わせて末梢血幹細胞採取マニュアルを作成する。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		決定日	
①決定基準					
<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血幹細胞の採取決定基準</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髓バンクのドナー適格性に準ずる。</li> </ul>	8/9		
②ドナーの評価基準(G-CSF投与5、6日目)					
<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF投与5、6日目の評価基準</li> <li>G-CSF投与量減量等</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF4日間は外来投与。5日目に採取する。</li> <li>5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。</li> <li>CD34基準量は、患者体重あたり、<math>2 \times 10^6</math> (根拠が必要)とし、これに満たない時は6日目も実施する。</li> <li>Day6における脾臓破裂の危険性があることから、Day6に行うときは触診もしくはエコー実施する。</li> <li>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、アフレスシス時間「3時間前後」という現在のガイドラインの記載を「4時間程度」とする。</li> <li>採取が1日で終わらなかったドナーは、翌日朝早くから始め、その日のうちに退院する。</li> <li>採取は原則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、1日目の帰宅を可とする。</li> </ul> <p>Mobilization : 10 <math>\mu</math>/Kg/day  Collection : on day 5 and 6 day ( 12-24 liters)  Storage : minimum volume of 200ml containing ACD diluted 1:6 to 1:8 in autologous plasma.  Transportation : Kept between 2°C and 8°C</p>	11/16	<p>⇒その後の意見(豊嶋先生 於2月造血細胞移植学会)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>外来で打つ場合、月曜から開始しDay4から採取してもよいのではないか。=Day4,Day5どちらでもよいとする。</li> <li>PBSC採取後の帰宅基準</li> </ul>	
③採取前後のドナー検査項目					
<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球高値時の投与量調節基準</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>poor mobilizer であっても、細胞数等はドナーに伝えない。</li> <li>投与基準は、薬剤の添付文書通りとすることが決定した。</li> <li>G-CSF減量基準は、白血球5万以上、血小板10万以下</li> <li>投与中止基準は、白血球7万以上、血小板5万以下</li> </ul>	8/9	<p>⇒「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(日本造血細胞移植学会/日本輸血・細胞治療学会 2003年4月21日 改訂第3版)に従う。</p>	

課題・問題点		決定事項		課題・未定・意見等	
<p>④末梢血幹細胞の採取ルート</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 正中静脈採取</li> <li>・ 中心静脈からの採取の可否</li> <li>・ シングル、ダブルどちらを推奨するか</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ ダブル(両腕法)を推奨する。</li> <li>・ 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。</li> </ul>	<p>8/9</p> <p>11/16</p>	<p>⇒参考：アンケート結果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大腿静脈のみ認める 55% (85/153)</li> <li>・ 中心静脈は認めない 29% (44/153)</li> <li>・ 鎖骨下静脈も認める 5% (7/153)</li> <li>・ 内頸静脈も認める 3% (5/153)</li> </ul> <p>↓</p> <p>その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドナーの同意があれば大腿静脈も可でよいのではないか。(同意確認の方法要検討)</li> <li>・ 中心静脈アクセスを認めると、その指針を作る必要があるのではないか。</li> <li>・ 中心静脈の適応がある程度記述する必要があるかもしれないが、アプローチ部位、方法などについて指針を作ると、その前に現状に関する調査と、血液内科のみならず、麻酔科、透折内科等の協力が必要となるため、必ずしも指針は必要ではないかもしれない。</li> </ul>		
<p>⑤末梢血幹細胞の採取変更</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BMHへの切り替え可否</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> </ul>	<p>8/9</p>			
<p>⑥末梢血採取後の DLJ/回数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ セカンドドネーションの可否</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1回目 BM→2 回目 PB は可。1回目 BM→2 回目 BM は可。</li> <li>・ 提供後の保留期間は 1 年とする。</li> <li>・ 同一ドナー・患者のセカンドドネーションは不可とする。</li> </ul>	<p>1/18</p>	<p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PBSC 提供は 1 回までとする。</li> <li>・ 1 回目 PB→2 回目 BM を可とするか。</li> <li>・ DLJは現行基準通りでよいか。</li> </ul>		