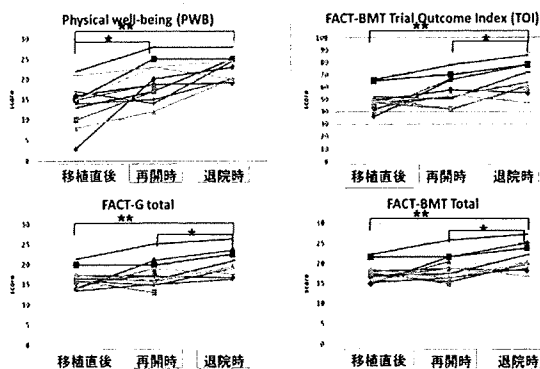


### 3. FACT-BMTの推移 (N=9)

ANOVA \* p<0.05 \*\* p<0.01



### 考察と課題

- 治療侵襲にも関わらず、再開時や退院時に持久力や筋力がほとんど低下しない症例もあり、リハ効果が示唆された。
- 膝伸展筋力の低下率が握力と比較して少なかった。当院では転倒予防や活動性向上のため、下肢を中心とした筋力増強訓練に重きを置いており、その効果が示唆された。
- 移植前、再開時の2点比較ではHb値変化率が持久力変化に影響するという結果を得た。臨床的にもHb値の推移が持久力に影響している印象はあるが、3点比較では関与が有意でなかった。今回は症例数が少ないため今後の検討において注目したい。
- フィジカルフィットネスの維持向上は患者のQOLを高めると言われているが、同種移植において、その多面的な構造分析の報告はまだ限られる。フィットネス変化に影響する因子として、さらに疾患、移植前処置、移植後合併症等も考えられ、今後症例数を増やして、さらに詳細な検討を要する。

## 新しい AML 腫瘍マーカーの開発

国立感染症研究所

浜口 功

急性骨髄性白血病(AML)は、年間約 7000 人が死亡する原因となる重篤な疾患である。近年、AML を含む白血病のマーカーとして WT1 mRNA 値を定量 PCR で測定できるようになった。しかしながら WT1 は細胞内因子であり測定には末梢血に白血病細胞があることが前提となっているため、極早期の測定などには困難である場合が考えられる。そこで、我々は、新規に AML に特異的に発現する分泌型の腫瘍マーカーを探索し、AML の患者血清などを用いた診断法を開発することを目的として研究を行った。

我々は、造血幹細胞や生殖幹細胞で共通して特異的に発現する遺伝子の解析を行った中で HE4 が血液細胞の中でも造血幹細胞集団に特異的に発現することを発見した(unpublished data)。近年、造血幹細胞や癌幹細胞は、共通したメカニズムで細胞増殖や自己複製を行っていること知られるようになり、HE4 も血液腫瘍細胞で高発現する可能性が考えられた。そこで HE4 が AML で特異的に発現するか AML 患者の骨髄細胞や末梢血から抽出した RNA で HE4 mRNA 発現量を定量 PCR で測定した。その結果、AML 細胞で HE4 が高発現することが明らかとなった。

HE4 は、WAP-Type four disulfide core (WFDC) domain と呼ばれる構造を 2 つ持ち、同様の構造を持つタンパク質にプロテアーゼ阻害活性があることが知られることから、その機能としてプロテアーゼ阻害作用があることが予想されている。また近年、卵巣がんマーカーとして、特に早期の卵巣がんの優れた腫瘍マーカーとして、EIA 測定キットが作製されている。

今回 HE4 EIA 測定キットを用いて AML 患者 3 例の末梢血の血漿の HE4 タンパク質発現量を測定したところ、健常人血漿の HE4 値に比べ高値を示した。HE4 が AML 患者血清・血漿中に高発現している分泌タンパク質である可能性が考えられ、AML 腫瘍マーカーとして診断に有用である可能性がある。症例を増やし検討を行う予定である。

## 腫瘍細胞が患者の抗腫瘍免疫から エスケープするメカニズム

### 抑制性補助シグナル分子GITRLによる 抗白血病免疫制御のメカニズム —GVL効果の増強にむけて—

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学  
近藤森夫, 中尾眞二

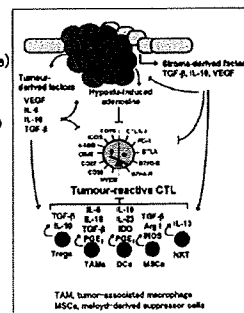
#### Cancer immunoediting (3Es)

1. Elimination phase (cancer immunosurveillance)
2. Equilibrium phase (cancer persistence)
3. Escape phase (cancer progression)

(Dunn GP, et al. Nat Rev Immunol, 2006)

#### エスケープのメカニズム

- ・Immune exhaustion (腫瘍関連抗原(TAAs)を過剰発現している腫瘍細胞による機能的結合性が高いTAAs特異的CTLsのクローン除去など)
- ・Inhibition (腫瘍細胞上に発現している抑制性補助刺激分子など)



(Stagg J, et al. Immunol Rev. 2007)

## GITR

(Glucocorticoid-induced TNFR-related protein)

- ・ TNF receptor superfamilyに属し、活性化T細胞, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>調節性T細胞, NK細胞が発現している。
- ・ ヒトNK細胞では、固形癌が過剰発現しているGITRLリガンド (GITRL)との結合によって、固形癌に対するNK細胞の細胞傷害活性が低下する。
- ・ GITR/GITRL結合によって両方向性にシグナルが伝達される。
- ・ マウス形質細胞様樹状細胞(pDC)上のGITRLがGITRと結合すると、pDC内でトリプトファン代謝酵素Indoleamine 2, 3-dioxygenase(IDO)活性が高まり、pDCの抗原提示能が低下する (Grohmann U, et al. Nat Med, 2007)。

## これまでの研究のまとめ ①

- ・ 一部の骨髄性白血病患者では、白血病細胞上にGITRLが高発現している。
- ・ 一部の骨髄性白血病患者の末梢血中には、白血病細胞由来骨髄系樹状細胞(mDC)が検出される。
- ・ 白血病細胞由来mDCをTNF-α存在下で成熟させると、GITRLの発現が亢進する。
- ・ 白血病細胞由来mDCを抗原提示細胞として、HLA一致健康ドナー由来CD8<sup>+</sup>T細胞の中からTAAsであるcyclin dependent kinase (CDK) 2特異的CTLを誘導する際に、抗体によってGITR/GITRL結合を阻害するとCTLの誘導効率が増加する。

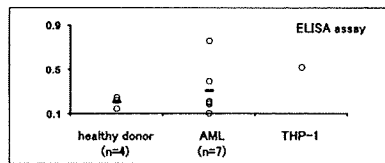
## これまでの研究のまとめ ②

- ・ 白血病細胞上のGITRLとGITRが結合することによって白血病細胞内でIDO活性が高まり、白血病細胞内で生成されたtryptophan代謝産物kynurenineが細胞外に分泌される。
- ・ IDOの活性化によって生成されるkynurenineは、汎T細胞, CD4<sup>+</sup>T細胞, CD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を抑制する。

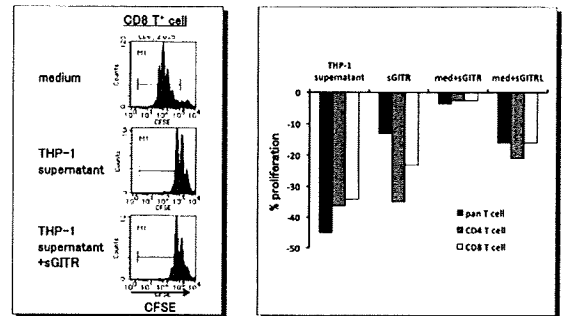
## 目的

- ・ 白血病細胞由来の可溶性GITRL (sGITRL)がT細胞上のGITRとの結合によって直接的にT細胞の活性化を抑制し、白血病細胞を患者の抗白血病免疫からエスケープさせ得るか否かを明らかにする。

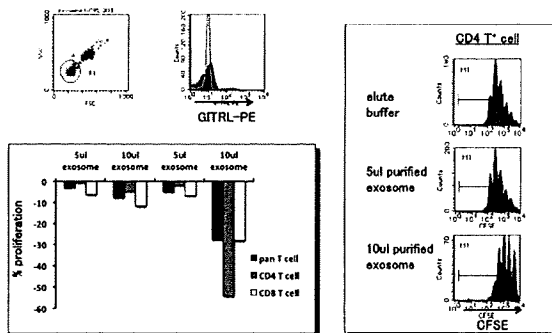
患者血清中および単球性白血病細胞株THP-1細胞培養上清中のsGITRLの検出



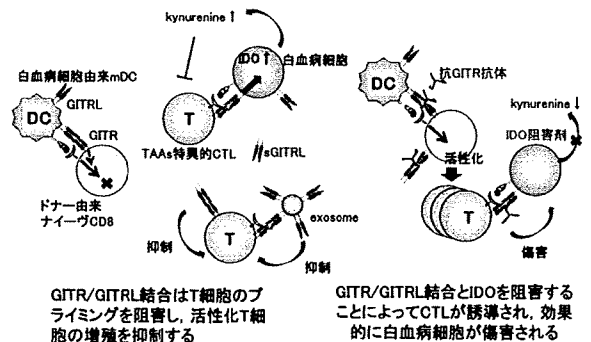
THP-1細胞上清中のsGITRLはT細胞の増殖を抑制する



THP-1細胞上清中に検出されるGITRL陽性exosomeによってT細胞増殖が抑制される



GITR/GITRL結合、IDO活性阻害によるTAAの特異的CTLsを介したGvL効果の増強



まとめ

- 一部の骨髄性白血病細胞患者では血清中にsGITRLが検出される。
- 単球性白血病細胞株THP-1の培養上清中にはsGITRLとGITRL陽性exosomeが検出される。
- sGITRLならびに白血病細胞由来のGITRL陽性exosomeは、汎T細胞、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を抑制する。

考察

- 白血病細胞由来mDCsが発現しているGITRLはTAAの特異的CTLsのプライミングを阻害し、白血病細胞が発現しているGITRLはGITRLとの結合によって白血病細胞内でIDO活性を高め、その結果kynurenine分泌を介してTAAの特異的CTLsの活性を抑制するのみならず、患者血清中の白血病細胞由来sGITRLはCTLsの活性を直接的に抑制している可能性が示唆された。
- Allo-SCT後にCDK2ペプチドをワクチンとして投与する際、同時に抗GITRL抗体とIDO阻害剤を投与することによって、GvL効果を増強できる可能性がある。

## HLA半合致ミニ移植における、ゼットプリン 2mg/kg \* 4days と、サイモグロブリン 1mg/kg \* 4days (or \*3days) の、リンパ球分画別回復の比較

兵庫医科大学 血液内科

池亀和博、吉原哲、小川啓恭

## 背景と目的

本研究として行っている血縁HLA半合致移植(haplo-mini)では、ATGとしてゼットプリン(ATG<sub>F</sub>)を用いている。しかしその研究期間中にサイモグロブリン(THY)が、移植前処置として保険適応を受けた。

我々は両抗体の変換比を2:1と仮定し、従来ATG<sub>F</sub> 2mg/kg/day \* 4daysで行っていたところを、THY 1mg/kg/day \* 4daysに変更して用いた。

この変換比が、造血幹細胞移植領域において適正かどうか、移植後の各リンパ球分画の回復で比較した。

## 方法

後ろ向き(カルテベース)症例対照研究

## 対象

2006年6月から2009年10月までに、兵庫医大血液内科で行った血縁HLA半合致ミニ移植(haplo-mini)で、移植後8週(day 56)までに、1週間以上の間隔で少なくとも2回以上リンパ球分画(CD3, CD4, CD8, CD19, CD56)を測定している症例とした。56日以内の早期死亡例は除いた。  
2008年11月まではゼットプリンATG<sub>F</sub>を用い、当院で保険診療として処方できるようになった2008年12月以降は、サイモグロブリンTHYを用いた。2008年12月以降でも、協会登録症例はゼットプリンATG<sub>F</sub>を用いている。

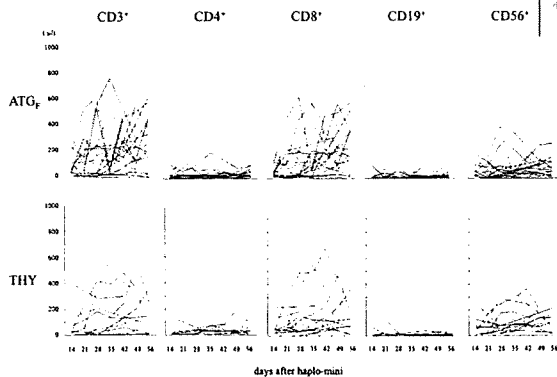
## 移植方法(血縁HLA半合致移植)

前処置は、FLU/BU/ATG又は、FLU/MEL/ATGを主体とし、腫瘍量減量が必要な場合は、適宜high dose AraCを加えた。  
GVHD予防は、tacrolimus (target conc. 10-12ng/ml) + mPSL 1mg/kg/dayを基本とし、50歳以上の症例ではMMF 15mg/kg/dayを加えた。  
THY群22例中、最近の7例では、THY 1mg/kg/day \* 4daysでは多いという印象から、THY 1mg/kg/day \* 3daysに減量している。ただし最終投与日はDay -1に揃えている。

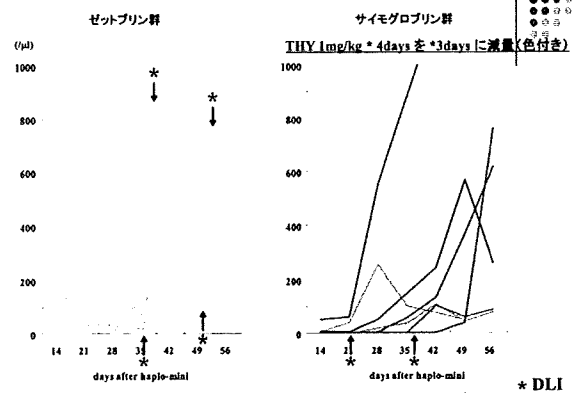
## Patient's characteristics

	ゼットプリン群 (n=37)		サイモグロブリン群 (n=22)	
	ATG <sub>F</sub>		THY	
年齢	20.63 (50)		17.62 (50)	
性別 (M:F)	19:18		16:6	
疾患 (AML/ALL/lymphoma others)	25:1/7:4		8:9:4:1	
(post-alloSCT relapse)	12 (32%)		13 (59%)	
GVHD予防	TAC/mPSL(1)	30	TAC/mPSL(1)	17
	TAC/mPSL(1)/MMF	7	TAC/mPSL(1)/MMF	5
ドナー (offspring/sibling/parent/cousin/sunt)	27:7:0:3:0		11:5:2:3:1	

## 移植後リンパ球回復のraw data

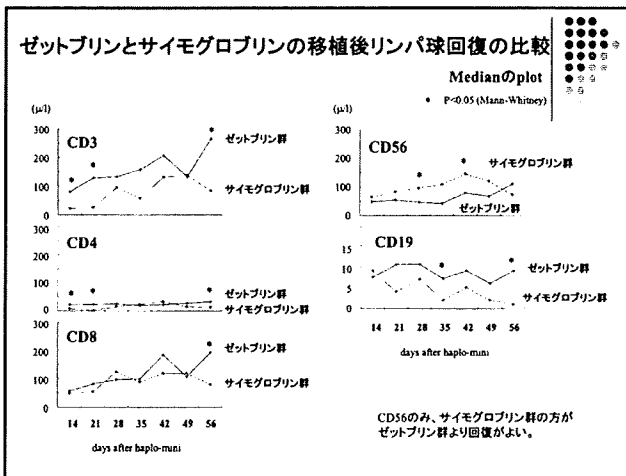


## 移植後CD3+回復



以後の統計解析では、DLI前のデータのみ、解析に用いた

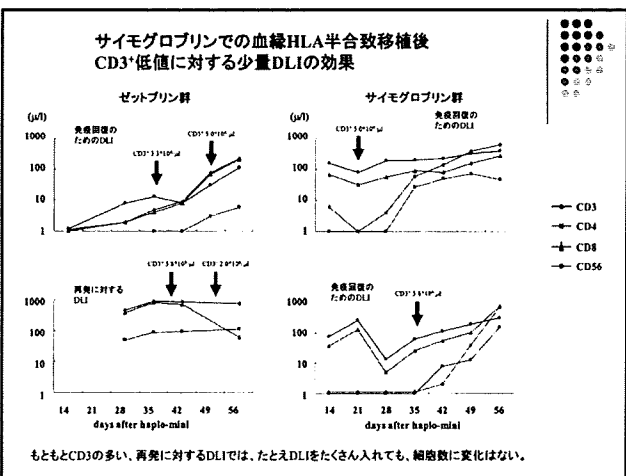
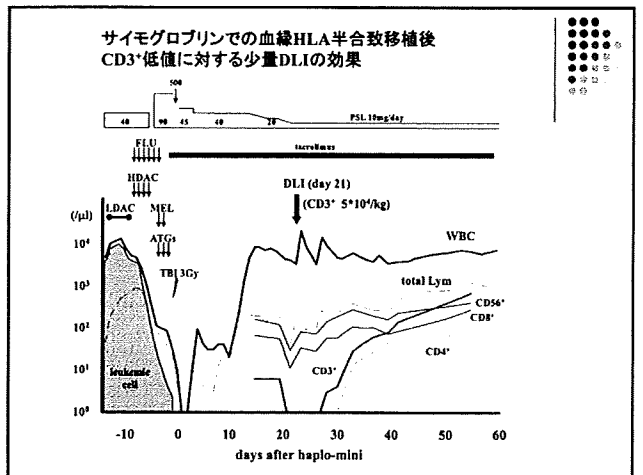
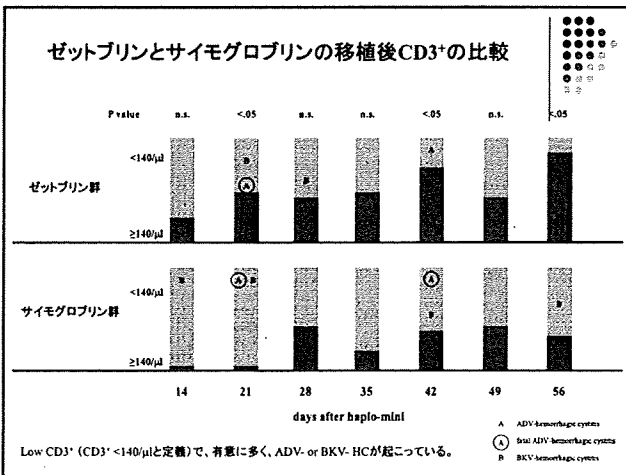
\* DLI



### 免疫不全の閾値を越えるかどうかの人数での比較

生物学的(リンパ球と抗体の反応)には、細胞の絶対数の順位和で検定したが、臨床的には、細胞数がある閾値より少ない症例が特に問題となる。

ウイルス(ADV, BKV)性膀胱炎の発症率を参考に、その閾値をCD3<sup>+</sup><140/μlと定義して、閾値を越えている患者と、それより少ない患者の割合をみた。



### ウイルス感染エピソード

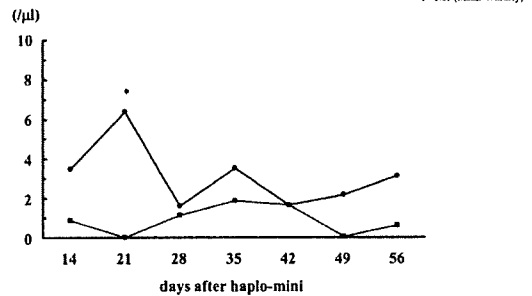
	ゼットプリン群 (n=37)	サイモグロブリン群 (n=22)	
CMV antigenemia	34/37	22/22	n.s.
CMV pneumonitis	0/37	0/22	n.s.
BKV hemorrhagic cystitis	4/37	6/22	n.s.
ADV hemorrhagic cystitis	4/37	3/22	n.s.
fatal systemic ADV infection	1/37	2/22	n.s.

## 再発エピソード

ゼットプリン群 (n=37)      サイモグロブリン群 (n=22)

Day 100以内の 原病の再発	ゼットプリン群 (n=37)	サイモグロブリン群 (n=22)	
	20/37	7/22	n.s.

## ゼットプリンとサイモグロブリンの移植後foxp3<sup>+</sup>の比較



## 結論

サイモグロブリン群では、ゼットプリン群と比較して、移植後 day 21でのCD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>の回復が遅れる。特にCD3<sup>+</sup>ではday 56でも回復が遅れている。CD56<sup>+</sup>は、むしろサイモグロブリン群で多くなる。

CD3<sup>+</sup>が少ない(<140/ml)ときに、ADV- BKV- HCを起こしやすいが、ウイルス感染症全体での発生頻度、重症度は、サイモグロブリン群とゼットプリン群とで差はない。

両群ともに、再発には影響しない。

免疫抑制剤onの状態での少量DLIは、2週間程度でCD3<sup>+</sup>の回復をもたらす。

Foxp3の絶対数では、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>と同様にサイモグロブリン群で少ない傾向がある。

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  
「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの  
QOLを視野に入れた成績の向上に関する研究班」(谷口班) 平成21年度第2回班会議  
2010年1月31日 於:東京医科歯科大学湯島キャンパス

## 低用量ATGを移植前処置に用いた NIMA相補的血縁者間移植

一戸 辰夫  
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

## 低用量ATGをGVHD予防に用いた NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植

### ●NIMA移植の前処置へのrATGの導入

1. アロ応答性エフェクターT細胞のin vivo depletion
2. NIMA応答性制御性T細胞の増幅?

急性GVHD、慢性GVHD(特に重篤な肺障害)の発症抑制効果を期待可能。

## RATIONALE

- Data obtained from murine models and humans have suggested that the detection of long-term fetal-maternal microchimerism in peripheral blood may be an indicator of immunologic hyporesponsiveness to non-inherited maternal HLA antigens (NIMA) or inherited paternal antigens (IPA).
- Although transplanted immune cells from an HLA-mismatched donor frequently cause severe graft-versus-host disease, selection of a microchimeric related donor with the help of in vivo partial T-cell depletion may prevent this from happening.

## PURPOSE

- This trial is studying the adverse events and survival after T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation with the use of a fixed dose ATG-containing myeloablative or reduced-intensity conditioning regimen from a NIMA- or IPA-mismatched related donor who is shown to have long-term feto-maternal microchimerism.

## DESIGN

- SE (safety & efficacy) trials using a fixed dosage of conditioning agents.
- No parallel treatment groups.
- Safety is evaluated by the incidence of grade III or IV acute GVHD and non-relapse mortality as primary endpoint.
- Efficacy is determined by 1-yr overall survival.

## PATIENT ELIGIBILITY

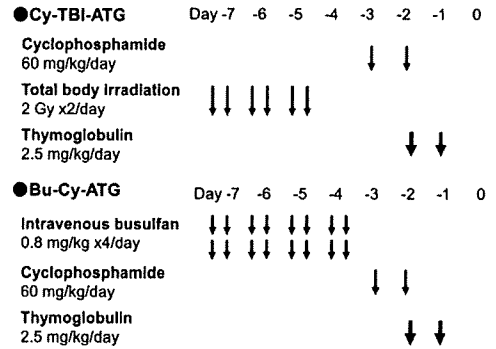
- Ages: 18 years to 55 years.
- Disease: Hematologic malignancies refractory to conventional therapy.
- Lack of HLA-matched related donor
- Lack of immediate access to an HLA class I-compatible or single allele-mismatched unrelated marrow donor.
- Unavailability of an unrelated cord blood unit containing nucleated cell doses of  $2.0 \times 10^7/\text{kg}$  or more at the time of freezing (to be discussed).



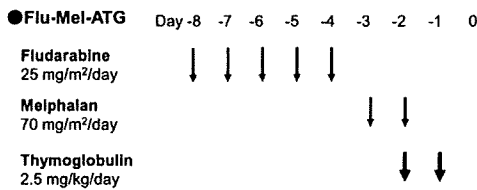
## DONOR CRITERIA

- Ages: 18 years to 55 years.
- HLA disparity: Accept one or more mismatches at HLA-A, -B, -DR antigens (serologic level) in the GVH direction based on the result of 4-digit typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1.
- Fetal or maternal microchimeric cells that express mismatched recipient HLA antigens should be detected in peripheral blood.
- Use of T-cell-replete bone marrow is preferred.

## CONDITIONING (Myeloablative)



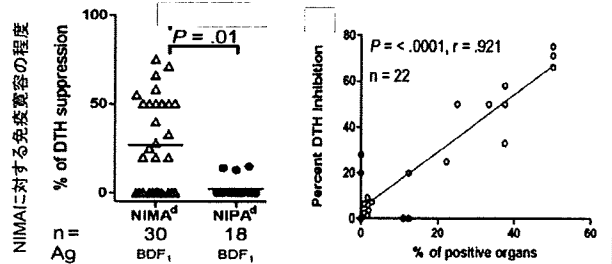
## CONDITIONING (Reduced-intensity)



## GVHD PROPHYLAXIS

Tacrolimus : Day -1~  
Mini-dose methotrexate : Days +1, +3, +6

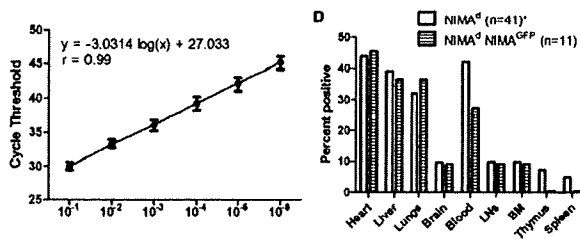
## Microchimerism is positively correlated with acquired tolerance to NIMA in mice



NIMAに対する免疫寛容は、maternal microchimerismが検出される臓器の割合に比例する(8または9臓器で検討).

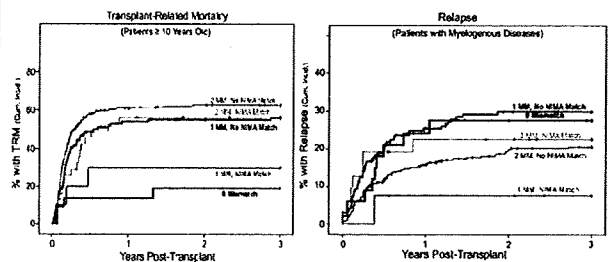
Dutta et al. *Blood*. 2009;114:3578.

## Quantitative PCR detection of maternal microchimerism and its tissue distribution



Dutta et al. *Blood*. 2009;114:3578.

## Reexposure of cord blood to NIMA confers less TRM and relapse after UCBT



van Rood et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:19952.

## 宮村班プログラム

1月31日(日)13:00~15:00

座長 宮村耕一

13:00 末梢血幹細胞採取・移植の準備状況

○宮村耕一、小澤幸泰、今橋伸彦、塚本祥吉、瀬戸愛花、渡邊慶介、後藤辰徳、小山大輔、小野寺晃一  
(名古屋第一赤十字病院・血液内科、輸血部)

13:10 末梢血幹細胞採取結果予測因子

○小寺良尚、飯田美奈子、日本造血細胞移植学会、ドナー委員会  
(愛知医科大学・造血細胞移植振興講座)

13:25 NMDPおよび海外バンクにおける非血縁者間造血幹細胞移植の現状

○岡本真一郎  
(慶應義塾大学・血液内科)

13:40 非血縁者PBSCTのドナーコーディネートについて

○日野雅之  
(大阪市立大学医学部附属病院・血液内科)

14:55 非血縁末梢血幹細胞採取・移植施設基準の検討

○田中淳司  
(北海道大学・血液内科)

14:10 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究

○長藤 宏司  
(久留米大学医学部・内科学講座 血液内科部門)

14:20 非血縁PBSCTの将来

○神田善伸  
(自治医科大学附属さいたま医療センター血液科)

14:35 末梢血幹細胞非凍結での移植の経験

○坂巻 壽  
(都立駒込病院血液内科)

14:50 終了

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」

班長 宮村耕一

広く海外で行われている非血縁者間末梢血幹細胞移植を、わが国においても必要とする患者さんがいることより、平成 22 年度開始を目標として、海外の状況、国内の問題点などを調査してまいりました。この間、班会議で調査結果を報告するとともに全国の先生にはアンケートなどで貴重な意見をいただきました。現在はこれらをもとに、それを実行する骨髄移植推進財団において、学会、弁護士、行政、ボランティア、血液内科医師など様々な職種の方からなる「財団 PBSC に関する委員会」で最終案を作成中であり、それを財団理事会に答申し決定する運びであります。

アンケートにおいて、全国の先生方が一番不安に思っていることは、大変忙しい臨床の中で、PBSCT 導入により、負担が増すのではないかということでした。これについては、移植数＝骨髄採取数＋末梢血幹細胞採取数の原則の中で、各病院の実情に合わせた負担をしていただくことで結構ですので、今より負担が増すことがないように開始したいと思います。将来的には末梢血幹細胞採取を専門にあるいは中心に行う施設を増やしていくことが目標です。また PBSCT 委員会の委員からは海外と比較して品質管理が十分でないので凍結が本当に必要かという指摘を受け、凍結について調査しました。海外担当班員によるすべての国で凍結せずに行っているという調査結果、CD34 細胞数が少ない場合も生着には大きな影響がなかったという日本造血細胞移植学会血縁同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の報告、凍結をおこなっていない病院での大きな問題がないという経験が報告されました。本班会議ではこれらの報告を発表していただく他、施設基準、ドナーコーディネーター、非血縁者間末梢血幹細胞採取、今後の進め方について確認をしていきたいと思しますのでよろしくをお願いします。

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(宮村班) 第2回班会議

分担研究課題(1)

## 末梢血幹細胞採取結果 予測因子

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

平成22年1月31日、東京

## Background

- It has become obvious that certain adverse events might occur at peripheral blood stem cell (PBSC) donors during or after the donation process. It is therefore crucial that certain factors which can predict the occurrence of such adverse events at normal donor are clarified to prevent the adverse events. The JSHCT has continued the nation-wide consecutive follow up of PBSC family donors and in this project, the Day 30 Report of post donation was included. This time, we present the outcome of the Day 30 Report analysis.

## Materials and Methods(1)

- Among 3,264 PBSC family donors who were consecutively pre-registered to JSHCT Donor Center between April 2000 and March 2005, 2,873 Day 30 reports were obtained and subjected for analysis. The relationship between family donors'
  - 1) gender,
  - 2) age,
  - 3) body-weight,
  - 4) daily and 5) total dose of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF),
  - 6) current and 7) past health conditions

## Materials and Methods(2)

and the occurrence of

- 1) thrombocytopenia,
  - 2) prolongation of hospitalized period,
  - 3) any adverse events (bone pain, fatigue, head ache, insomnia, anorexia, nausea, vomiting, splenomegaly) as well as
  - 4) the mobilized CD34+ cell numbers
- were statistically examined.

## Results(1)

1. Risk factors for thrombocytopenia were higher total dose of G-CSF and older age.
2. Risk factors for prolongation of hospitalized period were higher total dose of G-CSF, any present illness, older age and low body-weight.
3. The risk factor for bone pain was higher body-weight.
4. The risk factors for fatigue were female and lower body-weight.
5. The risk factors for insomnia were older age and female

## Results(2)

6. The risk factors for anorexia were female and low body-weight.
7. Predictive factors for lower CD34+ cell mobilization/donor's body-weight were older age and higher total G-CSF administration
8. Predictive factors for higher CD34+ cell mobilization were male and younger age.

## Discussion:

It was revealed that certain adverse events which occurred within 30 days of post-donation and CD34+ cell numbers to be mobilized could be predicted by utilizing the basic information of donors and of PBSC mobilization/harvest process. To predict them, to notify them to donors and to prepare for possible events will contribute to keep PBSC donor's safety and trust.

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(宮村班) 第1回班会議

分担研究課題(2)

## 血縁者間末梢血幹細胞移植における輸注CD34+細胞数と血液学的回復の関係

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

平成22年1月31日、東京

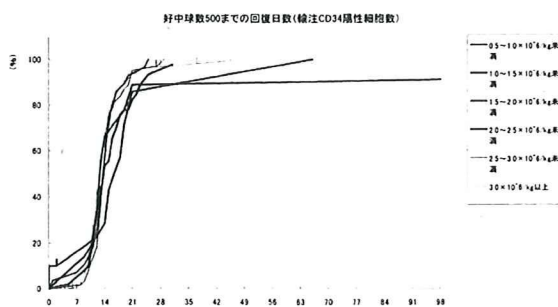
## 目的

- 日本造血細胞移植学会による血縁同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の内、2000年4月から初期の2年間については、対応する患者情報も収集されていたので、今回それらを用い、特に輸注CD34+細胞数が、患者における血液回復に及ぼす影響につき検討した。

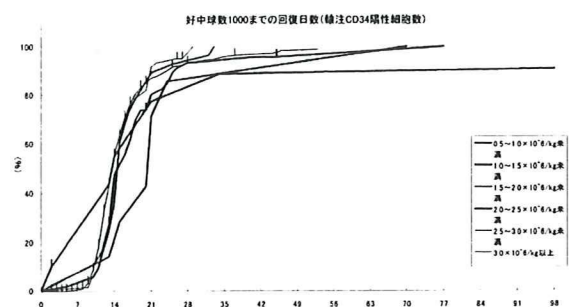
## 輸注CD34+細胞数別症例分布

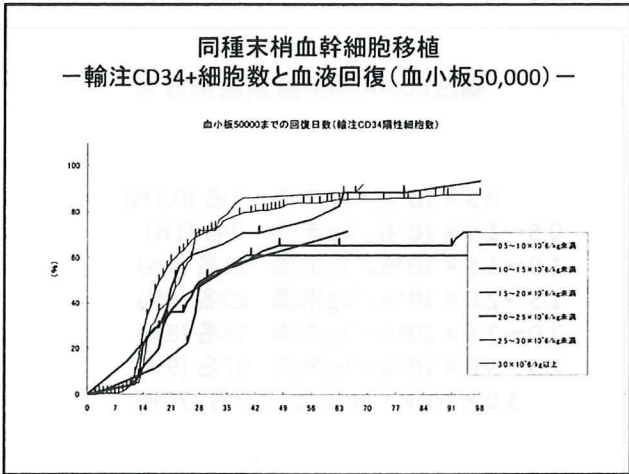
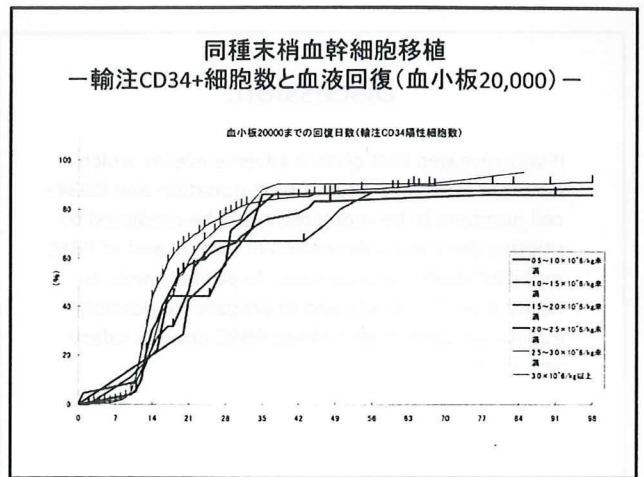
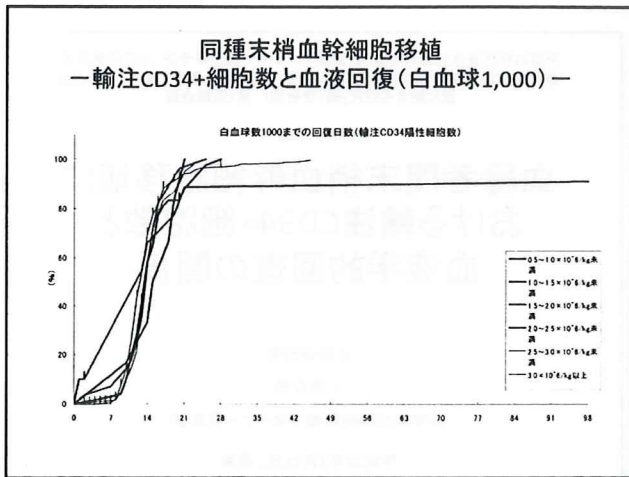
0.5 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 1名 (0.1%)  
 0.5 ~ 1.0 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 7名 (1%)  
 1.0 ~ 1.5 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 11名 (2%)  
 1.5 ~ 2.0 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 29名 (4%)  
 2.0 ~ 2.5 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 53名 (8%)  
 2.5 ~ 3.0 × 10<sup>6</sup>/kg未満: 62名 (9%)  
 3.0 × 10<sup>6</sup>/kg以上: 523名 (76%)

### 同種末梢血幹細胞移植 —輸注CD34+細胞数と血液回復(好中球500)—



### 同種末梢血幹細胞移植 —輸注CD34+細胞数と血液回復(好中球1,000)—





**結論**

1. 血縁者間末梢血幹細胞移植初期の600余例の内、93%が2.0×10<sup>6</sup>/Kg以上のCD34+細胞の輸注を受けていた。
2. 0.5 × 10<sup>6</sup>/ Kg以上の輸注CD34+細胞数があれば、回復日数には差があるものの、生着が得られると考えられた。

## National Marrow Donor Program 訪問報告

日 時 : 平成 21 年 11 月 9 日 (月) 9:00~12:00

場 所 : NMDP 会議室

出席者 : Laura Olesen (Manager Education & Training Search & Transplant Services Coordinating Center)

Lisa J. Gunderson (Stem Cell Collection Center Coordinator Network Affairs)

岡本 真一郎

財団事務局 : 小瀧 美加、高麗 佳代子

National Marrow Donor Program(以下、NMDP)オフィスを訪問し、非血縁者間末梢血幹細胞移植(以下、PBSCT)に関する質疑応答およびディスカッションを行った。

**【質疑応答】****■ドナーに関すること**

1. Donor Education のために使用しているパンフレット、DVD などの最新版があれば提供して頂けるか。

—前回頂いたものと同様であった。NMDP では、コーディネートの段階に応じた情報提供を行っている。

○登録時 : ホームページ上の4分程度のビデオにて、コーディネートの流れ、提供の方法や副作用、ドナーの経験談、患者や家族の声などの情報提供。

○確認検査(コーディネーターとの面談なし) : パンフレット

○最終同意(コーディネーターとの面談あり) : より詳細なパンフレット、DVD

すべての資料はホームページでも参照できる。最終同意時の同意書(IC)で、十分な説明を受けたか、すべての質問について回答を得られたか等を確認し署名を得ている。

2. PBSC、骨髄(以下、BM)提供後のドナーの健康回復に関するデータやドナーからの意見があれば教えて欲しい。

—Donating stimulated peripheral blood stem cells vs bone marrow: do donors experience the procedures differently? (Galen Switzer)の記事をいただいた。

**○概要**

1991年~1997年にNMDPを介して幹細胞を提供したドナーのうち、過去にBM提供経験がある2回目提供ドナー70名について、心理的・身体的経験に関する後方視的研究を行った。この70名のうち、PBSC提供は25名、BM提供は45名であった。

研究報告によると、2回目提供ドナーの提供に対する身体的不安は全体的に低かったが、PBSCドナーは提供を決心するまでに時間がかかる傾向があった。しかし、PBSCドナーは骨髄ドナーに比べて提供後の副作用の報告は少なかった。また、PBSCを提供したドナーは、BM提供の方が身体的に

負担が多く、時間がかかり不便である感じ、PBSC 提供の方がよいと回答している。

#### ■移植施設の認定について

1. NMDP の移植施設として認定されていれば、非血縁者間 BMT と PBSC T 両方できるのか。

—できる。

#### ■PBSC T に関すること

<PBSC の凍結について>

1. 凍結は原則、実施しないと伺っているが、それでも凍結を実施する場合はどのようなケースか。

—凍結は、移植施設から書面で事前の申請があり、NMDPが承認し、ドナーセンターとドナーの同意を得られれば認めている。患者の状態が悪化した場合は採取日を再調整することがほとんどだが、どうしても移植施設・ドナーセンター・ドナー間で再調整ができない場合は、凍結が申請されることもある。

#### ○追加情報

NMDP総会・WMDA総会において、NMDP以外のレジストリー（オーストリア、フランス、イギリス、台湾、韓国、オーストラリア等）では、すべて凍結は原則禁止としており、NMDPと同等のスタンスで行っていることを確認した。

#### ○申請の方法

移植施設は、凍結の計画と医療上必要とする理由を書面にて申請する。  
NMDPのサーチコーディネーションユニットのマネージャーがチェックしメディカルディレクターが承認する。ドナーセンターとドナーの同意も得なくてはならない。ドナーには凍結しても使用されない例があることも説明し同意を得ておく。非常にまれなケースでは、ドナーセンターから凍結の提案がされることもある。それが移植施設にとって困難であれば、ドナーセンターとドナーは可能な採取日を模索する。

#### ○凍結の後

NMDPのサーチコーディネーターが計画通り使用されたか追跡する。もし計画通りに使用できないなら、いつまでにどうするか等新しい計画を確認する。

患者が亡くなって使用できなかった幹細胞の扱いについてはNMDPが定めた方針に則って移植施設が決める。その方針では、廃棄することや、匿名化したうえで研究試料として研究に使用することを認めている。ただし研究に使用する場合には、ドナー・ドナーセンターの同意に加えて、移植施設の審査委員会の承認を得なければならず、NMDPへ書面で報告しなくてはならない。

また、凍結に関する2006年のデータをいただいた。

○申請の理由：患者理由→68%

ドナー理由→10%

その他（バックアップがない、ベッドの空きがない、骨髄への移行ができない、スタッフの問題、スケジュール等）→22%

○凍結が実施された数：BM→23/876(3%)、PBSC→70/1938(4%)



○使用されなかった数 : 凍結したBM・PBSC合わせて93例中9例(10%)。  
採取全体(2814例)の0.3%。  
使用しなかった理由は患者が死亡(3例)、あとの6例は不明。

○生着 : あり→使用された84例のうち64例(76%)  
なし→9例(11%)、不明→11例(13%)  
※ただし、生着に関する解析は公式なデータフォームを使用して行われたものではない。

2. この場合、凍結はどこで実施するか。

—NMDPでは採取施設が細胞処理等を行うことを認めていない。凍結は移植施設の責任下で行う。

3. 凍結実施の場合、NMDPや、移植施設・採取施設で特別な手続きはあるか(申請や審査など)。

—1. 参照

4. 採取から凍結までの時間と細胞数や移植成績の関係を示したデータはあるか。

—ない。

5. 細胞数が多く、その一部しか移植に使用しない場合は、移植施設が残りを凍結することを認めていると聞いているが、保存期限や品質管理など条件はあるか。

—廃棄に関するポリシーをいただいた(PBSC、BM 共通)。

○概要

【採取したプロダクト(すべて)に関する方針】

移植に使用しなかったプロダクトは凍結保存、廃棄、匿名の研究に使用する。

- ・採取した後に予定移植日が延期または中止された場合、2日以内にNMDPへ書面で報告する。
- ・ドナーから提供されたプロダクトすべてを凍結する場合、2日以内にNMDPへ書面で報告する。凍結したプロダクト、またはその一部を後で移植使用してもよい。
- ・凍結したプロダクトを移植したり廃棄する場合は、2日以内にNMDPへ書面で報告する。
- ・移植に使用しなかったプロダクトを匿名の研究に使用する場合は、前もってNMDPへ書面で報告する。NMDPはドナーセンターへ報告し、ドナーセンターがドナーの承諾を得なくてはならない。ドナーが承諾しなければプロダクトを廃棄しなくてはならない。また、匿名の研究ではドナーが特定されないようにし、移植施設の審査委員会の承認を得て、国の規定に従わなくてはならない。

【一部使用しなかったプロダクトや試料に関する方針】

移植後に一部残った試料やプロダクトは凍結保存、廃棄、匿名の研究に使用する。

- ・一部残った試料やプロダクトを凍結保存する場合、NMDPへ報告する必要はない。
- ・一部残った試料やプロダクトを廃棄したり、匿名の研究に使用する場合は、NMDPへ報告する必要はない。
- ・匿名の研究に使用する場合には、ドナーが特定されないようにしなくてはならない。移植施設の審

査委員会の承認を得て、国の規定に従わなくてはならない。ドナーの承諾を得る必要はない。

#### <G-CSFの投与について>

1. G-CSF投与は連日実施することが基本だが、何らかの事情でドナーがG-CSF投与を受けられなかった事例はあるか。その場合、どう対応したか。

—これは非常に稀なケースであるが、NMDPのメディカルディレクターがドナーセンター・採取医と一緒にどのように進めるか検討することになる。

2. 医療上の理由ではなく予定されたG-CSF投与を受けなかった場合、PBSC採取を予定どおり行うか。

—これはG-CSF投与何日目かによる。おそらく血液中のCD34陽性細胞数を測定してPBSCTを行うか、同一ドナーからの骨髄採取を検討することになる。

#### ○その他

G-CSF投与期間中のドナーの健康状態チェックシートがあり、NMDPへ報告されるシステムになっている。G-CSF投与の日程調整や予定通り行われているかの確認はドナーセンターの責任下で行う。

G-CSF投与1日目はアレルギー反応等を見るため、医療従事者が投与する。2日目以降はホームドクターや派遣されたナース、アフレーシスセンター等が行う。ドナーは提供の流れについて十分理解しているので、もしナースが現れないようなことがあった場合には、ドナーセンターへ連絡するなど自発的に行動している。ドナーセンターとドナーはコミュニケーションをとり合い、よい関係が出来ていると言える。

#### <患者の幹細胞ソースのリクエストについて>

1. 患者側の幹細胞ソースのリクエストについて

①疾患別、年齢別でリクエストはどのような割合になっているか。

—統計データを見たことはないが、年齢と疾患によるリクエストの傾向は確かにある。例えば小児患者はBMを、高齢者のミニ移植ではPBSCを、代謝異常症はBMをリクエストする傾向がある。因みにNMDPで行っている採取のうち約70%がPBSCであり、最も多い疾患は急性骨髄性白血病である。年齢・疾患別の幹細胞リクエストのデータを出せれば送っていただくことになった。

②患者側が当初のリクエストを変更することはどれくらいの頻度で起こるか。

—非常に稀である。PBSCに変更することは4%、BMに変更することは1%である。

③患者側がリクエストを変更するのはドナーの希望と合わない場合のみか。

—ドナーの希望により変更されることもあるが、一般的なのはドナーセンターの医師が、そのドナーはどちらか一方しか提供できないと判断した場合である。例えば、脊椎に整形外科的問題のあるドナーはPBSCのみ、鎌状赤血球傾向があるドナーはBMしか提供できないと判断されるなど。

④ドナーが患者のリクエストしている採取方法を断った場合、セカンドリクエストを出すタイミングはいつか。

—ワークアップ(最終同意)の際が、移植施設が希望を提示する最初のタイミングである。移植施設は、「どちらか一方しか許容できない」、または「第一希望・第二希望」というかたちでリクエストを提示する。移植側がどちらか一方しか許容できない場合にドナーがそれを拒否したら、移植施設へすぐに報告する。第2希望が記載されている場合は、原則連絡されない。その報告を受けて移植施設は、もう一方のプロダクトの提供を受けるか、別ドナーにあたるかを定める。しかしドナーがどちらか一方しか提供しないということは非常に稀であり、おそらく1%以下である。

3. PB が主流となっている理由は、①ドナーの健康回復が早いこと、②そのためコストが安くなること、③医師が BM 採取をする機会が減って時間が出ること等と聞いているが、その他の理由はあるか。

—③は、少なくとも非血縁者間移植では主な理由ではないと思われる。BM 採取をする医師は、患者が入院している病院とは別の医師だからである。

NMDPでは、PBSC vs BMについてドナーと患者 550 組のランダム化試験を終えたところで、あと2年で解析結果が出る。患者の移植成績に関してこの研究でどのような結果が出るかによってまた幹細胞の選択に変化が起こることが予想される。

一方の採取法しか受け付けないドナーが少ないにも関わらず、PBSC の件数が増えている理由は、移植施設からのリクエストが多いからかという問いに対しては「約90%のドナーは移植側のリクエストを受け入れる。PBSCが増加しているのはPBSCをリクエストする移植側が多いからと言える。ドナーにとってもPBSC提供の方が負担が少ないと思う(拘束時間が短い、覚醒した状態で提供できる等の理由から)」とのことであった。

<ドナーコーディネートについて>

1. PBSCドナーとBMドナーのワークアッププロトコール

—資料をいただいた。

2. PBSCドナーとBMドナーのワークアッププロトコールに違いはあるか。

— 1番最初のPBSCのプロトコールでは、ドナーはPBSCもBMも適格でなくてはならないと考えていた。しかし経験を積むにつれて、両方の基準をまったく同様にして常にすべてを満たす必要はないことがわかった。現時点ではPBSC・BMいずれもが適格なドナーだけを適格としているわけではない。現在のプロトコールでは、ワークアップの行程(ドナー選定、インフォメーションセッション、同意書への署名、健康診断等)はBMもPBSCも同じだが、健康診断ではPBSCドナーには正中静脈アクセスが可能か、中心静脈アクセスが必要になる可能性があるかの評価が加わること等多少の違いがある。

ただし、一方が不適格の場合は採取前にその情報を移植側へ伝えている。例えば、移植側がPBSCを希望していて、ドナーも同意し適格性も問題ないが、脊椎に整形外科的問題がある等の理由でBMは不適格であればその旨を伝えておく。その情報を知っていれば、もしPoor mobilizerだった場合、BM採取への移行ができないことを考慮して、前処置に入らず凍結して移植する計画を立てる等の余地を与えることができる。

PBSCはFDAのInvestigative New Drugのカテゴリーに含まれているためプロトコールが必要だが、BMのプロトコールはない。

### 3. ドナーコーディネートの運用マニュアルがあればいただきたい。

—資料をいただいた。コーディネートの流れは以下の通りである。

#### ○登録時

ドナーが PBSC/ BM のどちらを選択するか確認はしない。

#### ○最終同意時

移植側の希望をドナーへ伝える(理由も含めて)。移植側がどちらか一方しか許容できない場合はコーディネーターが「なぜこの一方のみなのか」を説明する。ただし、患者の疾患や年齢等の一般的な情報であり、医学的な詳細説明まではしない。ドナーへ提供する患者情報は、年齢、疾患、性別である。移植側のリクエストに関して追加情報が欲しい場合は、ドナーセンターのコーディネーターがサーチコーディネーターへ問い合わせる。そのため、サーチコーディネーター教育(疾患や、2つの提供方法の利点・リスク等)には時間をかけている。

ドナーセンターのコーディネーターとサーチコーディネーターは、情報を提供して移植側のリクエストのサポートはするが、ドナーを説得して同意させることはしない。ドナーがあくまでも一方しか提供しないと言う場合にはそれを尊重し移植側へ報告する。それを受けて移植側は、ドナーが提供するという方を受諾するか、別ドナーにあたるかを決定する。多くのドナーは患者側の意向に同意するので、難しい問題はほとんどない。PBSC でも骨髄でも、移植側は 90% くらいの確率で、希望する幹細胞の提供を受けられる。ただし、ドナーの希望ではなく適格性の問題で一方しか提供できないことはある。

また、例えば確認検査の時点でドナーが断固として PBSC しか提供しないと意思表示をしている場合には、最終同意の前にドナーセンターからサーチコーディネーターへ報告が入り、移植施設へ伝える。もしドナー候補者が一人しかいなければ、移植側は BM を希望していてもそのドナーを選定することもある。しかし、そのドナーの選択が健康上の理由ではなく希望によるものであれば意思が変わる可能性もあるので、ドナーが PBSC を希望しているとわかっているにもかかわらず、最終同意の際には移植側は BM を希望していることを伝える。

#### ○その他

NMDP では同一患者への 2 回目提供(セカンドドネーション)のみで PBSC を導入し、1999 年に 1 回目提供からの PBSC を開始した。当初は、移植側のリクエストを叶えたいが、患者側の希望を伝えることによってドナーにプレッシャーをかけるのではないかと、本邦で現在議論していることと同様の懸念があった。開始時にはドナーセンターのコーディネーターに PBSC について十分教育を行った。また、移植施設側には第 1 希望の理由を 1~3 つ必ず提示させ、それがドナーへの説明に役立った。しかし NMDP は移植施設に対して、ドナーは両方の方法について考え、選択できる立場であることを明確に示した。また、ドナーが決断に迷っているときに情報や説明を提供してサポートはするが、説得するのはドナーセンターやレジストリースタッフの仕事ではないことも明確にした。

開始当初はドナーに PBSC 提供という方法が受け入れられるかどうか不安があったが、時間がたつにつれてドナーにとって受け入れ難い方法ではないということがわかってきた。

### ■細胞数について

#### <細胞数と生着、移植成績について>

1. Poor mobilization の定義は CD34 陽性細胞数いくつか。また、それはどれくらいの頻度で起こるか。