

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)

¹³14:40 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)

¹³14:55 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)

¹⁴14:10 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發表していただく他、施設基準、ドナーコーディネート、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っておりますのでよろしくお願い致します。

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, insomunia, 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

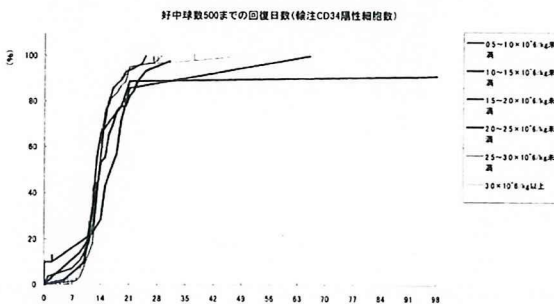
目的

- 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。

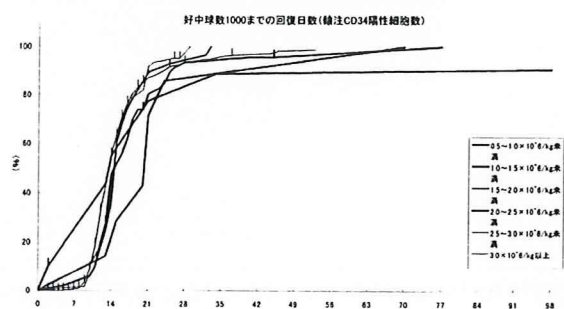
輸注CD34+細胞数別症例分布

$0.5 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 1名 (0.1%)
 $0.5 \sim 1.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 7名 (1%)
 $1.0 \sim 1.5 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 11名 (2%)
 $1.5 \sim 2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 29名 (4%)
 $2.0 \sim 2.5 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 53名 (8%)
 $2.5 \sim 3.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満: 62名 (9%)
 $3.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上: 523名 (76%)

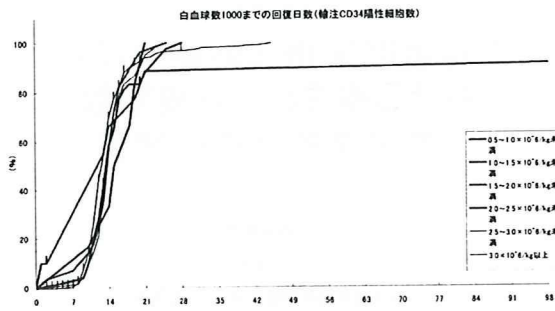
同種末梢血幹細胞移植 —輸注CD34+細胞数と血液回復(好中球500)—



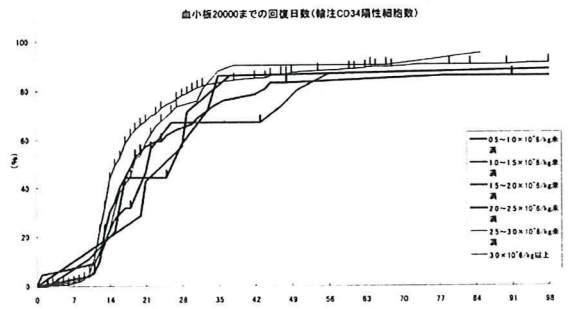
同種末梢血幹細胞移植 —輸注CD34+細胞数と血液回復(好中球1,000)—



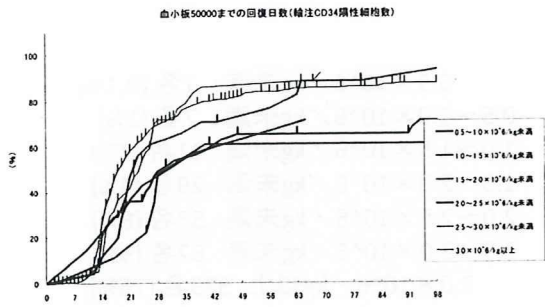
同種末梢血幹細胞移植
—輸注CD34+細胞数と血液回復(白血球1,000)—



同種末梢血幹細胞移植
—輸注CD34+細胞数と血液回復(血小板20,000)—



同種末梢血幹細胞移植
—輸注CD34+細胞数と血液回復(血小板50,000)—



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 $2.0 \times 10^6/\text{Kg}$ 以上のCD34+細胞の輸注を受けていた。
2. $0.5 \times 10^6/\text{Kg}$ 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 両方できるのか。

—できる。

■PBSC 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、アフエ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来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ゆ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 PBSCT を導入し、1999 年に 1 回目提供からの PBSCT 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いう、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 PBSCT 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。

—20 CD34+/ml 以下。

CD34 陽性細胞の測定法は標準化されていない。細胞数が多い・少ないという判断は移植医と NMDP のメディカルディレクターが話し合い、その後どうするかを決めている。

2. 例えば、CD34 陽性細胞が 0.3×10^6 だった場合、このプロダクトをどう扱うか。

—CD34 陽性細胞が少ないケースは稀であるが、起きた場合には NMDP のメディカルディレクターが患者の疾患や体重等を考慮してケースごとに検討する。Day6 の採取を行う、移植して生着するかどうかを確認する、緊急で同一ドナーからの骨髄移植へ移行する(=これは極めて稀とのこと)、追加の PBSC 採取(別の日に行い、採取量を増やす。=これも稀ということであった)を行うこともある。

3. 細胞数が少なくて移植しなかったケースはあるか。

—移植施設が使用しないことはほとんどないが、このようなケースでは、同ドナーからの BM のセカンドドネーションをリクエストすると思われる。この場合、ドナーセンターとドナーへ即座に知らせるが、承認されてもセカンドドネーションは何週間か経過し、生着がないことが確認されてからでないと思われたいと思われる。生着しなかった場合、ドナーと採取施設の都合がつき次第すぐに採取を行う(PBSC でも骨髄でも)。最終同意の説明の際にセカンドドネーションの可能性を説明しておき、実際にその必要が出てきたら同意を確認する。

4. その場合の代替手段としての移植ソースはなにか。

①臍帯血 ②血縁 BM・PBSC ③非血縁 BM(同一ドナー/別ドナー)

—同ドナーからの BM 提供が多いと思われる。移植医と NMDP のメディカルディレクターが検討して決める。その他の選択肢は、最初の検索時にそれらの選択肢がどのように考えられていたかによる。

5. NMDP に CD34 陽性細胞数と生着および移植成績の関係のデータはあるか。

—Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose (Michael A. Pulsipher)

○概要

1999 年～2003 年の NMDP による UR-PBSCT の成績に関する前向き試験に登録した 932 名の患者(AML, ALM, CML, MDS)の結果によると、異なるいくつかの強度のレジメンで移植を行った患者でも同様の生存率であった。移植した CD34 陽性細胞数が多いと生着が早く、TRM は低く、3 年生存率も高かったが、GVHD のリスクを高めることはなかった。

<費用について>

1. PBSCH の方が BMH よりも費用が安い理由は何か。

2. ワークアップキャンセル料、術前健診キャンセル料、採取キャンセル料が PBSC と BM で異なるのはなぜか。

—BM と PBSC の採取工程、関わるスタッフや設備は全く異なるからである。また PBSC は FDA の

Investigative New Drug のカテゴリーに含まれているため、手続きの中で追加のステップが必要になることも理由の一つである。

<その他>

1. PBSC の細胞濃度、添加する抗凝固剤や自己血漿の割合、オーバーナイトで保存する時と運搬時の温度についてのガイドライン

—オーバーナイトで保存するときも、運搬時も 2～8℃とする。

採取した PBSC の総量は、最低 200ml。血球分離器によっては自己血漿を採取し、採取した PBSC へ添加する必要があるものがある。単核細胞採取での一般的なクエン酸:全血の割合は 1:12～1:13 である。この割合においては、ACD-A:最終的なプロダクト中の血漿の割合は 1:6～1:8 がよい。

細胞濃度についての記載はない。

○PBSC プロトコールより原文引用

11.4.1. Leukapheresis schedule

One or two mononuclear cell-leukapheresis collections will be required and determined according to the unadjusted body weight of the recipient (Table 3). PBSC will be collected using the Fenwal CS-3000, COBE Spectra or comparable automated cell separator according to established procedures. The apheresis facility must have a written procedure(s) for the collection of peripheral blood stem cells by leukapheresis.

It is expected that routine leukapheresis procedures under this protocol will only occur on Monday through Friday. The available schedules for leukapheresis are displayed in Table 4 for all recipient weights.

Each PBSC product, each day of collection, should have a minimum final volume of 200 mL after removal of a maximum of 5 mL for testing. For some blood cell separators, additional autologous plasma will need to be collected and added to the PBSC product at the end of the procedure. Mononuclear cell apheresis collections are generally performed using citrate:whole blood ratios of 1:12 to 1:13. Using these ratios, the ACD-A:plasma ratio in the final product should be 1:6 to 1:8.

The use of heparin to reduce ACD-A requirements during leukapheresis is allowed, but at low ratios there is an increased rate of clotting in the product. Therefore, if a citrate:whole blood ratio of less than 1:13 is used, then 15 mL of ACD-A should be added to the component bag immediately after the procedure is completed to prevent the product from clotting.

2. アフェレーシスセンターに対するインセンティブ

—アフェレーシスセンターは PBSC 採取に対して支払いを受ける。また、G-CSF 投与を行うアフェレーシスセンター、ドナーセンター、ホームヘルスエージェンシーに対する支払いもある。

3. 運搬者のトレーニング

—幹細胞の運搬に関する主な違いは、PBSCは2～8℃で運搬するのに対して、ほとんどのBMは室温で運搬することである。そのため包装や冷却パックが主な違いとなる。NMDPのネットワークウェブサイトには運搬者トレーニングのセクションがある。

○追加情報

NMDPでは、ボランティア(早期退職した人等)が規定のトレーニングを受け資格を得て運搬者として活動しているという情報があった。定かではないが400人程いるのではないかとのことであった。(WMDA会議のラウンドテーブルディスカッションにて)

<追加>

1. NMDPでBMTからPBSCへ広げた時の方法、施設を限ったのか、施設の基準、査察、採取施設の決定の仕方、ドナーへの周知など。

—1994年にBMドナーのセカンドドネーションから始めた。当時はアフェレーシスの基準がなかったが、血縁者間でのPBSC採取を行っていた移植施設やT-cell採取を実施していたアフェレーシスセンターに(半強制的に)協力してもらった。そうして準備を進め、1999年から1回目提供からのPBSC採取を開始した。当初は施設の経験に頼って開始し、15年かかって現在のようない明確な基準ができた。

2. ドナーのフォローアップについて

—プロトコルに則ってドナーセンターの責任下で行っている。ドナーセンターがドナーに健康状態を伺い(電話・メール等にて)、NMDPの指定するフォームを提出する。具体的な方法はBMもPBSCも同様で、以下のとおりである。

○採取2日後、1週間後(その後はドナーが回復するまで週1回) : ドナーの健康状態をチェックするアンケートを行う。

○1ヵ月後、6ヵ月後 : データ収集のために健康状態を伺い、NMDPが指定するフォームを提出する。

○その後1年に1回、ドナーが必要とする限り一生 : NMDPの長期フォローアップの一環としてドナーの健康状態を伺う。

※血液検査を特定の時期に実施することを決めてはいないが、ドナーが参加している研究があればそのプロトコルに従って実施する。

3. NMDPにおける今後の幹細胞ソースの見通し

—過去の傾向に基づいて予想すれば、PBSCが50～60%、臍帯血が30%、BMが20%というような割合になるだろうと考えている。しかし、BMT-CTN0201(PBSC vs BM)の研究など、様々な研究の結果が幹細胞のリクエストに大きな影響を与えるので予想は難しい。

以上

2010.1.31

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」

非血縁PBSCTのドナーコーディネート について

大阪市立大学 医学研究科 血液腫瘍制御学
(血液内科・造血細胞移植科)
日野雅之

論点

ドナー意思決定

患者側の希望をドナーに伝えるか？

ドナーの提供意思決定

(1) 登録時

- ・医師の面談がなく、十分な説明を受けていないため、BMHかPBSCHどちらかを選んだとしても、意思が変わる可能性があるため、希望は聞かない。
- ・2つの方法の情報提供のみとする(DVDなど)。

ドナーの提供意思決定(当初の案)

(2) 確認検査時

- ・医師の面談があり、十分な理解が得られる可能性が高いことから、確認検査時には2つの方法を説明する。

ドナー選定に影響するため、ドナーの希望を移植主治医に報告する。

どちらでもよい。

BMのみ希望

PBSCHのみ希望

患者の希望を聞いて決めたいドナーは、どちらでもよいを選ぶ=>確認検査では患者の希望を伝えない

ドナー希望を聞く前に、患者希望を伝えるべきではないか？

(伝える事を支持する意見)

- ・患者にとって最も良い方法を仲介する事がバンクの使命であるため、患者の希望は伝えるべきである。
- (NMDPでは、最終同意時に伝えている)

ドナーが患者希望を知っていた場合に選択が変わっていた可能性があり、財団がそれを知りながら、ドナーに伝えない事は問題ではないか。

ドナーが希望した場合に、情報を伝えないことは問題ではないか

ドナー希望を聞く前に、患者希望を伝えるべきではないか？

(伝えない事を支持する意見)

- ・患者希望を伝える事で、ドナーの自由意志による決定を無理に誘導しないか

・患者の病状によっては、当初の希望と変わる場合もあるため、かえって混乱が生じないか

・多くのドナーは「どちらでもよい」を選んでくれると思われるので、結局、患者の希望通りになる可能性が高い

患者希望の伝え方の提案

(1)ドナーが希望した場合のみ、伝える

(2)患者希望も変わる可能性があるので、両方の可能性を示唆する

(例)

「患者は、現在BMTを希望しています。しかし、病状によってはPBSCTの方が良い場合があり、希望が変更されるかもしれません。以上の点も考慮していただき、ご希望をお知らせください」

一方を断定しているわけではなく、多くの場合は、「どちらでもよい」を選んでもらえるを期待する。

ドナーの提供意思決定

現在の骨髓のコーディネートでも、確認検査の時点で、骨髓採取に不同意の場合は、終了となることから、希望ではなく、承諾(不同意)という表現にはどうか。

(2) 確認検査時

・医師の面談があり、十分な理解が得られる可能性が高いことから、確認検査時には2つの方法を説明する。

ドナー選定に影響するため、ドナーの希望を移植主治医に報告する。

どちらでもよい。

BMのみ承諾(PBSCHは不同意)。

PBSCHのみ承諾(BMは不同意)。

確認検査時の双方の希望の組み合わせ

患者	ドナー	採取
どちらでもよい	どちらでもよい	BM/PBSCH
どちらでもよい	BMのみ承諾	BM
どちらでもよい	PBSCHのみ承諾	PBSCH
BM希望	どちらでもよい	BM
BM希望	BMのみ承諾	BM
BM希望	PBSCHのみ承諾	終了
PBSCH希望	どちらでもよい	PBSCH
PBSCH希望	BMのみ承諾	終了
PBSCH希望	PBSCHのみ承諾	PBSCH

終了以外は、患者希望に一致

患者がどちらでもよい場合：移植できる事を優先し、あえて希望を出せない可能性もある

ドナーの提供意思決定

(3) 最終同意時

最終同意後の変更は原則として認めない。

最終同意は、選択して頂いたどちらか一方についての同意をいただくこととする。

(どちらでも良い場合は、患者の希望する側)

・最終同意で、ドナーおよび家族の希望と患者希望が異なった場合は、コーディネート終了

最終同意時にドナー希望が変わった場合

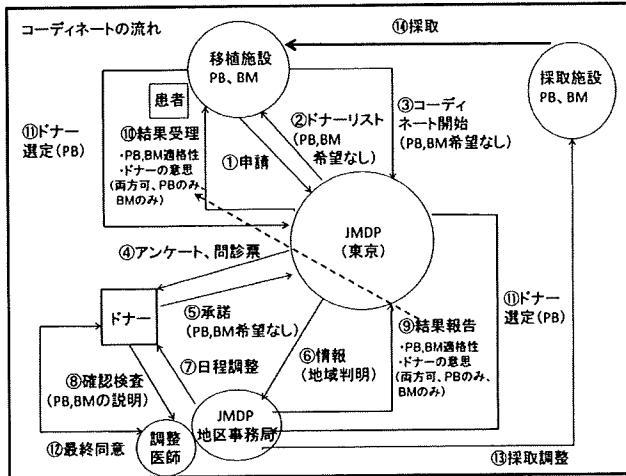
患者	ドナー希望変更	採取
どちらでもよい	どちらでもよい	BM/PBSCH
どちらでもよい	BM->PBSCHのみ承諾	PBSCH
どちらでもよい	PBSCH->BMのみ承諾	BM
BM希望	どちらでもよい->PBSCHのみ承諾	終了
BM希望	BM希望->PBSCHのみ承諾	終了
PBSCH希望	どちらでもよい->BMのみ承諾	終了
PBSCH希望	PBSCH希望->BMのみ承諾	終了

術前健診での終了

・BMHとPBSCHで適格基準(高脂血症など)が異なるため、術前健診(高脂血症検査を術前に入れた場合)の結果で、PBSCH不適格になる場合がある。

例えば、PBSCTのみを希望している患者の場合は、術前健診に高脂血症を入れると、この時点で終了となってしまう。

患者およびドナーともに「どちらでもよい」場合は、最終同意からコーディネートを再開する？



論点のまとめ

患者側の希望をドナーに伝えるか？

(1) 伝えない

確認検査時のドナーの意思を希望ではなく、承諾
(または不同意)とする

(2) 伝える

(a) 希望したドナーには伝える

(b) 全ドナーに伝える

(c) 両方の可能性を示唆し、全ドナーに伝える

平成21年度厚生労働省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） 平成22年1月31日（日）

非血縁末梢血幹細胞採取・移植施設基準の検討

北海道大学大学院医学研究科血液内科学
田中淳司

将来予測(1)

非血縁末梢血幹細胞移植が血縁並みに行われたら

2002年	777/1094	71%
2006年	474/915*	52%
2007年	453/910	50%

年間約500例？

将来予測(2)

非血縁末梢血幹細胞移植が保険適応

原則として全てのドナーさんと
患者さんの意志を尊重すべき

原則として全てのJMDP認定移植施設
で採取を行わなければならない？

施設認定の問題点(1)

ドナーさんの意志を尊重
少しでも多くの認定施設が全国に必要

ドナーさんの安全を最優先に
厳格な認定基準が必要

施設認定の問題点(2)

非血縁末梢血幹細胞採取が可能か	52%
CD34測定(当日判定)	75%
日本輸血細胞治療学会認定施設	66%
凍結/院内における血液細胞処理のための指針	68%

施設認定

DLI認定51施設中

体制が整えば採取可能	10施設
CD34測定可能ではない	9施設
輸血・細胞治療学会認定施設ではない	10施設

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準（原案）

1. JMDP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。
 2. (改訂) 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の実施施設の適格性を満たすこと。
 3. 迅速にCD34陽性細胞数が測定できる体制が確立されていること。
 4. 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年以内に末梢血幹細胞採取術を5例以上実施していること(うち3例以上は健康人から)
 - (2) 過去1年以内に末梢血幹細胞採取術を3例以上実施していること(うち2例以上は健康人から)
- かつ、過去に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。

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準（改訂案）

1. JMDP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。
2. (改訂) 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の実施施設の適格性を満たすこと。
3. 迅速にCD34陽性細胞数が測定できる体制が確立されていること。
4. 施設において下記の(1)(3)または(2)(3)のいずれかを満たすこと。
 - (1) 過去2年以内に末梢血幹細胞採取術を5例以上(うち3例以上健康人から)実施していること。
 - (2) 過去1年以内に末梢血幹細胞採取術を3例以上(うち2例以上健康人から)実施していること。
 - (3) 過去に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。また施設として少なくともアフターサービスを30回以上実行した経験を有すること。

非血縁者間末梢血幹細胞移植施設認定基準（案）

1. JMDPの非血縁者間骨髓移植施設認定基準を満たすこと。
2. 非血縁者間末梢血幹細胞採取施設基準を満たすこと。
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。

予想される認定施設数

DLI施設中

23施設(体制が整えば+9施設)

非DLI施設

24施設(体制が整えば+12施設)

合計

47施設(体制が整えば+21施設)

予想される認定施設数

導入時

DLI認定施設 23施設

1年目

非DLI認定施設 24施設/合計 47施設

2年目

体制が整えば可能な 21施設/合計 68

3年目以降

申請された順に認定 約20施設/年

今後の予定

非血縁末梢血幹細胞採取・移植施設基準の確定

開始に向けて施設の決定/調整

施設査察体制の確立と実施

皆様のご協力をよろしくお願い致します

厚生労働省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 研究代表者 宮村耕一

非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化 に関する研究

久留米大学 血液・腫瘍内科
長藤宏司

課題

非血縁ドナーに対する
(外来を原則とした)、
安全な同種末梢血幹細胞採取を確立する

課題への対応

当初、最少入院期間、画一的な
採取スケジュールを考えたが、

ドナーと採取病院の地理的關係、採取施設
の状況などを考慮する必要がある

個々の採取施設の現状を尊重する方向へ

外来PBSC採取の検討

—九大病院・虎の門病院—

曜日	月	火	水	木	金	土
外来	○	○	○			
入院				○	○	(○)
採血	○	○	○	○	○	(○)
G-CSF注射	○	○	○	○	(○)	
末梢血幹細胞採取				○	(○)	

疑問

- ・ 最も効率的に同種PBを採取できるのは、
- ・ Day4開始か
- ・ Day5開始か

対象：1999年10月より2008年7月まで九州大学病院・輸血センターにて
施行した血縁者間同種末梢血幹細胞採取244例のなかで、
日本骨髄移植推進財団の骨髄バンクドナー年齢条件である18歳以上、
55歳以下に該当する症例を対象とする

ドナー症例 199例
年齢 中央値 38歳(18-55)
男:女 93:106
体重 59.6 kg(36.8-87.9)

Recipient
年齢 中央値 38歳(0.4-70)
体重 53.7 kg(4.7-102)

G-CSF 10 μ g/kgまたは400 μ g/m²を連日1回皮下注。
Day4から採取を開始。
採取したCD34陽性細胞数が充分量に達するまでday5,6と随時採取を行う

((アフェレーシスはCOBE Spectraにて実施
採取量は、アフェレーシス脱血速度(血管の太さとかVVRとか)
ドナーの全身状態に依存することが多かった)))