

平成22年度厚生労働省先進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」等（富村知） 平成23年1月29日（土）

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
田中厚司

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準

1. JMDPの非血縁者間骨髄採取施設認定基準とDL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。

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準

4. 施設において下記の(1)(2)を満たすこと。
 - (1) 過去に末梢血幹細胞採取術を30例以上経験している医師が採取責任医師となること。あるいは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り、かつ施設として少なくとも末梢血幹細胞採取術を30回以上実行した経験を有すること。
 - (2) 下記のa.b.のいずれかを満たすこと。
 - a. 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。
 - b. 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。

非血縁者間末梢血幹細胞移植施設認定基準

1. JMDPの非血縁者間骨髄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。

施設認定

認定済み施設	16
認定調査済み施設	2
認定調査予定施設	4
申請予定施設	14

平成23年1月7日現在

認定済みの施設

施設名称	移植施設科
名古屋第一赤十字病院	内科
大阪市立大学医学部附属病院	血液内科・造血細胞移植科
倉敷中央病院	血液内科
福島県立医科大学病院	血液内科
久慈大学病院	小児科/造血腫瘍センター/小児腫瘍部門
北海道大学病院	血液内科
九州大学病院	造血細胞移植センター/小児科
安城厚生病院	血液・腫瘍内科
名古屋大学医学部附属病院	血液内科・小児科
岡山県立中央病院	内科
岡山病院大学病院	小児科・血液内科
京都府立総合医療センター	造血細胞移植センター
札幌北産病院	小児科・腫瘍内科
秋田大学医学部附属病院	第三内科
新潟大学医学部附属病院	造血腫瘍内科/小児科・造血移植科
三重大学医学部附属病院	血液内科/小児科腫瘍科

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
分担研究員： 日野雅之先生

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

研究分担者 日野 雅之
大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学 教授

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植 (PBSCT) の平成 22 年度からの実施に向けて、ドナー適格性判定基準 (BMT/PBSCT)、非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル (暫定版)、コーディネート業務マニュアルを作成した。

A. 研究目的

日本骨髄移植推進財団の PBSCT 委員会およびドナー安全委員会との共同作業で非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーの適格性判定基準および非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル、ドナーの意思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。

B. 研究方法

日本骨髄移植推進財団の骨髄提供ドナー適格性判定基準、日本造血細胞移植学会の同種末梢血幹細胞採取のガイドライン、血縁造血幹細胞ドナー傷害保険加入適格基準を参考に、同種末梢血幹細胞移植ドナー適格性判定基準および非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル(暫定版) を作製する。非血縁骨髄ドナーコーディネートマニュアルを末梢血幹細胞採取を含めたマニュアルに改訂する。

(倫理面への配慮)

ドナーの自由意思による決断を尊重する。患者およびドナーの安全性を配慮する。

C. 研究結果

骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーで適格性が大きく異なった場合は、煩雑になり、事故の原因にも成りうることから、それぞれの適格基準を検討し、共通するものは、骨髄移植推進財団のドナー適格性判定基準に追加し、改訂作業を進めた。

①ドナー登録基準

年齢・体重に関しては、骨髄ドナーと末梢血幹細胞ドナーは同一基準とした。個別の対応が必要である内容はドナー適格性判定基準に定めた。

②ドナー適格性判定基準

基本的には、末梢血幹細胞ドナーと骨髄ドナーは同じとしたが、項目によっては個別の基準が

必要な場合もある。骨髄提供のみ不適格を検討する項目として、整形外科関連の疾患や進行性円錐角膜を記載した。なお、黄色靭帯肥厚症(骨化症)や悪性高熱症は家族性があるため末梢血幹細胞提供も不適格とした。末梢血幹細胞提供のみ不適格を検討する項目として、上肢(正中静脈等)である程度太い血管が確保できないドナー、G-CSF製剤(添加物)に対するアレルギー、脂質代謝異常(総コレステロール>240mg/dL)とすることとした。また、末梢血幹細胞提供と骨髄提供ともに不適格または要検討とする項目として、新たに血管迷走神経反射(VVR)、間質性肺炎の既往、血栓症の既往、深部静脈血栓症の既往、脾腫、LDH高値、痛風・高尿酸血症を加えた。(資料1)

③骨髄提供・末梢血幹細胞提供の選択決定方法(ドナーの意思決定)

コーディネートの流れを次のようにした。

- 1.ドナー登録時には、ドナーは提供ソースの希望を選択しない。
- 2.患者登録時は、末梢血幹細胞移植認定施設でない場合は骨髄移植のみの申請となり、骨髄および末梢血幹細胞移植両方の認定施設の場合は、骨髄移植希望、どちらかという骨髄移植希望、どちらかという末梢血幹細胞移植希望として申請する。末梢血幹細胞採取認定施設が増えてきた場合は、末梢血幹細胞移植希望も加わる予定である。
- 3.確認検査面談の際に、コーディネーターおよび調整医師はドナーに対して骨髄提供・末梢血幹細胞提供の両方について説明を行い、ドナーの選択を伺うこととする。この段階で、患者側の要望は一律にドナーに伝えることはしないが、ドナーが患者の要望を知りたいかどうかを聞いて、希望があればこれを伝えることとした。また、患者の要望が変わる場合があるため、併せて両方の可能性を示唆するものとした。ドナーは骨髄提供または末梢血幹細胞提供のうち

承諾できないものを意思表示する。

- 4.ドナー選定時に、患者側はドナーの選択及び適格性を踏まえて選定を行う。
- 5.最終同意面談時では、骨髄または末梢血幹細胞のうち提供が決まった方法のみ説明し、それについてドナー本人と家族の同意を確認する。最終同意後の変更は原則として認めない。

D. 考察

導入時には、末梢血幹細胞採取施設が不足しており、また、骨髄移植推進財団のシステムも十分対応できないことから、登録されているすべてのドナーに対して、骨髄採取と末梢血幹細胞採取を選択してもらうことは、医療現場に混乱を招くため、地域性などを考慮し、限定的に進めていくことが現実的と考えられる。当初は、骨髄提供履歴のあるドナーのみ末梢血幹細胞提供の対象として開始し、その後すべてのドナーを対象とすることとした。ドナー適格性判定基準(BMT/PBSCT)、非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル、コーディネート業務マニュアルの改訂作業は、骨髄移植推進財団ドナー安全委員会が担う。なお、確認検査前にドナーの希望がわからないため、どちらか一方を希望している患者は不要なコーディネートが増える可能性もあり、運用面での検証が必要である。また、骨髄提供と末梢血幹細胞提供のドナーの負担に関して比較する必要がある、ドナー制限がなくなった時点で、SF-36を用いたQOL調査を行うこととした。

E. 結論

非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施に向けて、ドナー適格性判定基準(BMT/PBSCT)、非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル(暫定版)、コーディネート業務マニュアルを作成した。

F. 研究発表

(1) 論文

1. Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Aimoto R, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Hino M : Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors. *Int J Hematol* 2010;91:478-484.
2. Li HZ, Koh K-R, Toramoto T, Nakamae H, Yamane T, Ohta K, Hino M : Cytosine-arabioside stimulates the capability of human marrow stromal cells to support normal hematopoiesis. *Osaka City Med J* 2010;56:11-20.
3. 中前博久、寺田芳樹、中根孝彦、康 秀男、中前美佳、相本 蘭、廣瀬朝生、林 良樹、西本光孝、井上恵里、吉村卓朗、井上敦司、山根孝久、日野雅之 : 進行期白血病に対する静注 Busulfan (Busulfex) + Cyclophosphamide + Total Lymphoid Irradiation を用いた Modified Myeloablative Conditioning による同種造血幹細胞移植 . 癌と化学療法 2010;37:1691-1695.
4. Koh H, Nakamae H, Koh KR, Ohsawa M, Nakane T, Takeoka Y, Aimoto R, Aimoto M, Wada-Inoue E, Terada Y, Yamane T, Hino M: Serum Cytokine Profiles at the Onset of Severe, Diffuse Alveolar Hemorrhage Complicating Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Treated Successfully with Pulse Intravenous Cyclophosphamide. *Ann Haematol* 2010;124:171-175
5. Nakamichi N, Wada N, Kohara M, Fukuhara S, Sugiyama H, Ogawa H, Hino M, Kanamaru A, Kanakura Y, Morii E, Aozasa K: Polymorphous lymphoproliferative

disorder: a clinicopathological analysis. *Virchows Archiv* 2010;456:269-276.

(2) 学会発表

1. 金 成元、鈴木律朗、吾郷浩厚、今村雅寛、和氣 敦、吉田 喬、石川隆之、畑中一生、三浦勝浩、日野雅之、瀧澤 淳、山本 豪、前田嘉信、伊豆津宏二、鈴木淳司、松野吉宏、長藤宏二、高上洋一、Chul Soo Kim、原田実根 : 造血幹細胞移植を施行した末梢 T 細胞リンパ腫 330 名の解析:JSCT 研究会日韓共同調査研究。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日
2. 中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、林 良樹、西本光孝、吉村卓朗、井上恵里、井上敦司、相本 蘭、相本瑞樹、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之 : シクロスポリン (CsA) + 短期メソトレキセート (sMTX) を GVHD 予防とした非 T 細胞除去・非 TBI 下での骨髄非破壊的非血縁者間同種骨髄移植 (u-RIST) の検討。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日
3. 姉川美由紀、中根孝彦、宮崎京子、日野雅之 : 造血細胞移植患者の口腔粘膜障害に対するグリセリン含嗽の有効性。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日
4. 井上敦司、中前博久、中根孝彦、康 秀男、中前美佳、林 良樹、西本光孝、吉村卓朗、井上恵里、相本 蘭、相本瑞樹、寺田芳樹、高起良、山根孝久、日野雅之 : 同種造血幹細胞移植後に合併した腸管嚢胞性気腫症の 1 症例。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日
5. 桑名敦子、嶋路砂智、今井涼香、高橋直子、杉山幸鈴、岩見明子、波平仁美、鶴田理恵、宮崎京子、花山佳子、藤本浩毅、中家清隆、中根孝彦、日野雅之 : 造血細胞移植患者の食事

指導マニュアルの作成を試みて。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日

6. 花山佳子、毛利恵子、藤本浩毅、灘井城、坂下裕子、石川佳代子、野井香梨、播磨美佳、服部俊一、塚田定信、桑名敦子、嶋路砂智、岩見明子、波平仁美、宮崎京子、中根孝彦、日野雅之：白血球低下患者における食事内容の検討。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日

7. 林 良樹、中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、西本光孝、吉村卓朗、井上恵里、井上敦司、相本 蘭、相本瑞樹、寺田芳樹、高起良、山根孝久、日野雅之：Ara-C+CY+TBI を前処置とした非血縁臍帯血移植の予後因子の当科での検討。第 32 回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010 年 2 月 19 日-20 日

8. 林 良樹、中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、西本光孝、井上恵里、井上敦司、相本瑞樹、相本瑞樹、吉田全宏、寺田芳樹、高起良、山根孝久、日野雅之：HLA 一致同胞からの骨髓移植後再燃の重症再生不良性貧血に対し、同一ドナーからの RIC-PBSCT を施行した一例。第 72 回日本血液学会学術集会、横浜、2010 年 9 月 24-26 日

9. 山田佳世、安井昌博、佐藤真穂、近藤統、澤田明久、時政定雄、井上雅美、河津由紀子、西川正則、花谷彰久、三橋 豊、日野雅之、河 敬世。RISTにより良好な経過を得ている、発症 1 年で冠動脈・脳動脈閉塞をきたした CAEBV の 26 歳の女性。第 72 回日本血液学会学術集会、横浜、2010 年 9 月 24-26 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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 資料

2010.7.4

厚生労働科学研究
 免疫アレルギー-炎症等予防・治療研究事業「同種末梢血幹細胞移植を
 非血腫で行う場合の医学・医療・社会的課題に関する研究班」

**非血縁者末梢血幹細胞移植ドナー適
 格基準、コーディネーターおよびドナー
 臨床研究**

大阪府立大学 医学研究科 血液腫瘍内科学
 (血液腫瘍科 造血細胞移植科)
 日野 裕之

**骨髄移植推進財団PBSCTに関する委員会
 (第7回までの議事録が公開されています)**

ドナー適格性判定基準
 (EMT/PBSCT)

財団法人 骨髄移植推進財団

【判定基準】

判定内容	対応
A 適格	骨髄採取や末梢血幹細胞採取および移植の支障とならぬような状態(器質的・精神的)が無いと思われるものは、コーディネーターを進める。
B 要検討	各ドナーの状態に応じて検討を要するもの、移植が出るまでコーディネーターは進めない。
C 不適格	当人は全身麻酔下での骨髄採取や末梢血幹細胞採取に支障をきたす可能性があると思われるもの、該当する場合は原則としてコーディネーターは中止とする。
D 絶対不適格	将来にわたって骨髄採取や末梢血幹細胞採取により健康上支障をきたしうる疾患、または患者に移行し得る疾患の既往歴があるものは、ドナー不適格とし、コーディネーターを中止とする。

A 適格及びB 要検討項目で所記にある検査値等はあくまでも参考値であり、最終的な判断は採取担当医師及び腫瘍科医師が行う。

【臨床的な問題】

	EMT	PBSCT
血管確保 (新設)	B	D

EMTは、上肢で自己血液血が得られる程度の血管が確保できること。
 PBSCTは、上肢(正中神経等)にある種太い血管が確保できない場合は不可

腫瘍医師がスクリーニング、採取医師が最終決定
 (コーディネーターは前記としないが、コーディネーターの同意が得られない場合は不適格)

強ちにVVRを起こした場合、血管逆流神経反射(VVR)判定基準において、 I度(血圧低下、動脈血蛋白、冷汗、徐脈(>40/分)、悪心)な どの状態を伴うもの (新設)	B	B
II度(I度に加えて意識喪失、嘔吐、徐脈(<40/分)血圧 低下(<90/90))	C	C
III度(II度に加えて意識、失禁)	C	C

【呼吸器疾患】

	EMT	PBSCT
肺炎性肺炎 (新設)	D	D
間質性肺炎の既往がある場合は不可	D	D

【循環器疾患】

	EMT	PBSCT
血毒症 (新設)	D	D
深部静脈血栓 (新設)	D	D
心電図所見 Prolonged QT (新設)	C	C
心臓病の既往がある場合は不可	C	C
血腫、心電図異常のみは要検討 (循環器科医と要検討)	B	B

【非腫瘍疾患】

	BMT	PBSCT
理学的所見(腫瘍)疑いがある場合は不可 (US所見)施設診断にて、腫瘍がある場合は不可	D	D
術前腫瘍 施設基準値以上の2倍以上は不可 ただし、最終判断は採取施設判断とする これ以外は、要検討	C	C
	B	B

【腎・泌尿器系、水電解質異常】

	BMT	PBSCT
急性腎炎 既往がある場合は、治療終了していれば可	A	A
慢性腎臓病 各プロテシトシス値の既往は不可	D	D

【内分泌系】

	BMT	PBSCT
甲状腺 甲状腺機能低下症の既往があるものは不可	D	D

ドナーを対象とした臨床研究

非血縁PBSCT開始後、ドナー安全性および心理的・精神的負担に関してPBSCHとBMHで比較し、PBSCHの有用性を評価する

骨髓提供ドナーを対象としたQOL調査 (Epub 99, 1999-2001, 2002)

Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan
 Miki Nakamura, Yoshitaka Yamada, Keiko Nozaki, Yachi Akizawa, Yukiaki Koshi, Masao Moriyama, Masahiro Tachibana, Shiroshi Furuhata, and Toshiharu Kohno
 N=565

疫学研究/観察研究としての位置付け

- ・骨髓採取と比較したドナーの安全性、心理的・精神的負担
- ・厚生労働省研究班および日本骨髓移植推進財団が作成したコーディネーターマニュアル、ドナーの適格基準、採取施設基準、採取マニュアルおよび構築されたコーディネーターシステムの検証 (採取施設への負担を最小限にする)

対象

未結核血幹細胞提供ドナー
 骨髓提供ドナー
 観察・検査・報告項目とスケジュール
 血液検査、理学所見、その他 (骨髄バンクのデータを使用)
 SF-36または他の方法 (観察研究: 財団が実施?)
 ドナーアンケート(1年ごと)
 (日本造血細胞移植学会と同様の方法で、財団が実施)

Day	血液検査	理学的所見、その他	SF-36	アンケート
術前健康診断	○	○	○	
G-CSF投与(連日)	○	○		
アフレックス(連日)	○	○		
採取終了後	○	○		
採取1ヶ月後	○	○	○	
採取1年後(5年間)				○

主要評価項目:

- 1) 重篤な有害事象の発現率
 副次的評価項目
 1) 非重篤有害事象
 2) QOL評価
 3) ドナーの登録数
 4) コーディネーター期間
 5) 移植実施患者数
 6) コーディネーターの負担
 7) 不適格ドナー率
 8) カリナーテル挿入率
 9) G-CSF投与後の採取中止率
 10) 採取後未使用率

(組織)

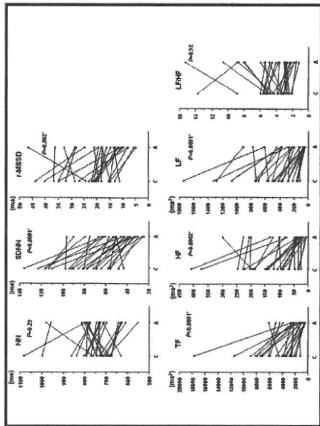
厚生労働省科学研究班(資料班)
 骨髄バンク(ドナー安全委員会)
 日本造血細胞移植学会(ドナー委員会、ワーキンググループ)
 その他

(閉鎖点)

PBSCH 移注施設数が少ないため、当初、PBSCHが圧倒的に少ないため、症例集積に時間を要する

(紹介)
 Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors.
 Nakano T, et al. Int J Hematol (2010) 91:479-484

末梢血幹細胞採取時に、心拍変動を解析(交感神経と迷走神経のバランスと自律神経の心血管制御を反映)を施行したところ、採取時にはすべての指標が低下した。特に、*total frequency power*と*low frequency power*は急性白血症を起したことで有意に低下していた。心拍変動解析は、末梢血幹細胞採取時の有害事象を予測する指標となる可能性が示唆された。

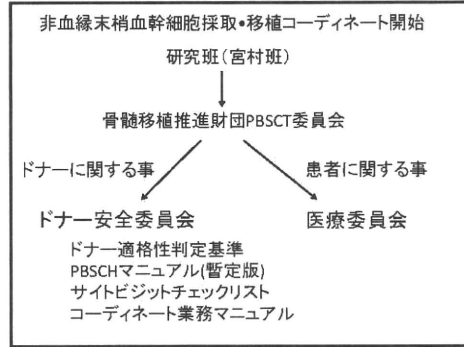


2011.1.29

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 に関する検討

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)
日野裕之



【ドナー適格基準の変更点】

		BMT	PBSCT
血管確保 (新規)	BMTは、上肢で自己血採血ができる程度の血管が確保できること。 PBSCTは、上肢(正中静脈等)である程度太い血管が確保できない場合は不可	B	D
VVR (新規)	過去にVVRを起こした場合、血管迷走神経反射(VVR)判定基準において、 I度 血圧低下 顔面蒼白、冷汗 発熱(>40/分)、悪心などの症状を伴うもの II度 I度に加えて意識喪失 嘔吐、発熱(≤40/分) 血圧低下(<90Pa) III度 IIに加えて虚脱、失禁	B C C	B C C
間質性肺炎 (新規)	間質性肺炎の既往がある場合は不可	D	D

【変更点】

		BMT	PBSCT
血栓症 (新設)	血栓症の既往は不可	D	D
深部静脈血栓 (新設)	深部静脈血栓の既往は不可	D	D
心臓病所見 Brugada症候群	Brugada症候群と診断された場合は不可 但し、心電図異常のみの場合は要検討 (循環器医師と要検討)	C B	C B
脾臓	理学的所見)脾腫がある場合は不可 (US所見)施設診断にて、脾腫がある場合は不可	D	D
LDH	術前健診 施設基準値上限の2倍以上は不可 ただし、最終判断は採取施設判断とする それ以外は、要検討	C	C
急性腎炎	既往がある場合は、治療を終了していれば可	A	A
ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群の既往は不可	D	D

【変更点】

		BMT	PBSCT
甲状腺	甲状腺機能低下症の既往があるものは不可	D	D
脂質異常症 (新規)	確認検査 総コレステロール 220mg/dl< 要検討 総コレステロール 240mg/dl< 不可	B C	B C
糖尿病	空腹時血糖≥120mg/dl 随時血糖≥200mg/dl を有する場合は不可 再検査基準 随時血糖≥160mg/dlは、HbA1cの測定を実施すること。 再検査の結果、HbA1c≥6.5%は不可	C C	C C
痛風、高尿酸血症 (新規)	健康診断等において痛風の症状や治療中 治療終了後1年以上経過し、症状なし 尿酸値 ≥9 mg/dlは不可 " 8mg/dl≤ <9 mg/dlは要検討	C A C B	C A C B
角膜炎	進行性の円錐角膜は、不可	D	A
悪性高熱症	本人・親・兄弟の既往症	D	D

【変更点】

		BMT	PBSCT
G-CSF	G-CSF製剤(添加物を含む)に対するアレルギーのある場合は不可		D
うつ病など	医師の判断により治療を終了(投薬中止)し、1年間再発がみられないものは要検討	B	B
腰椎疾患 頸椎疾患 踵骨疾患		CまたはD	B
	黄色軟膏肥厚症(骨化症) ・後縦靭帯骨化症 ・脊髄腫瘍 ・脊髄動脈奇形 ・後縦靭帯骨化症 ・脊髄腫瘍 ・脊髄動脈奇形 ・特発性大脳骨頭壊死症 ・特発性スチロイド性骨壊死症	D	D

(*)黄色軟膏肥厚症(骨化症)
家族内発症が多いことから遺伝子の関連が有力視されている。

【導入時に末梢血幹細胞対象となるためのドナーの条件】

- ・非血縁者間で骨髄提供経験があること
- ・患者さんとHLA(アレル)が適合していること
- ・末梢血幹細胞採取施設に通院が可能なこと

※コーディネート開始後も、健康面・意思面を含め、末梢血幹細胞ドナーの条件をひとつでも満たさない場合は、骨髄コーディネートに切り替わる。

PBSCTコーディネートシステムの今後の予定

項目	2011年1月～	2012年3月(予定)～
担当地区事務局	ドナーコーディネート部	各地区事務局 (BMTと同様)
PBSCT対応システム化	未対応 (手作業にて対応)	対応 (2011年4月から開発)
検索条件	HLAアレルフルマッチ	HLAアレルフルマッチ
	居住地 (採取施設通院可能)	居住地 (採取施設通院可能)
	骨髄提供歴*	
認定施設数	16施設	30施設(予測)

*骨髄提供歴については、複数確認検査実施後、評価の上解除予定。

(課題)

安全性および負担の検証

- ・有害事象の報告と情報共有
- ・ドナー適格性判定基準
- ・非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル (暫定版)
- ・サイトビジットチェックリスト
の評価と見直し

(課題)

システムの効率化

- ・移植医の負担軽減
- ・調整医師の負担軽減
- ・コーディネートにおける各認定施設のCTC(クリニカル移植コーディネーター)との協力体制の確立

非血縁末梢血幹細胞ドナーに対する臨床研究

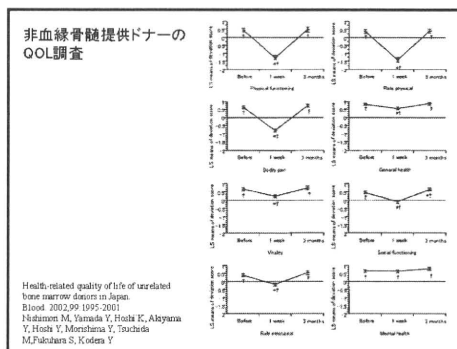
(目的)

本研究は、わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、末梢血幹細胞採取と骨髄採取の安全性を確認するとともに、ドナーへの身体的、精神的、社会的負担を比較するために実施する。

(方法)

SF-36を用いたQOL調査(3回)

- 1) 採取約3週間前(骨髄採取の場合は自己血採取前、末梢血幹細胞採取の場合はG-CSF投与前)
- 2) 採取後1週間
- 3) 採取後3ヶ月



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
分担研究員：長藤宏司先生

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

「非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化」に関する研究

研究分担者 長藤 宏司
久留米大学医学部 血液・腫瘍内科 准教授

研究要旨

非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞採取に関して、2010年の時点で、安全かつ実際的と考えられる方法の提言を行った。九州大学病院および関連施設における血縁者間同種末梢血幹細胞採取の現状、全国の非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設になる可能性のある施設からのアンケート結果を基に、研究班内で検討、さらに班会議で全国の先生方の意見を集約した。その結果、従来、血縁者間で行われている各施設での末梢血幹細胞採取の方法をよりいっそう安全に留意して行うこと、採取の血管アクセスは上肢の末梢静脈に限定すること、目標採取量は、CD34 陽性細胞 2×10^6 /患者体重 kg とすることなどを提案した。2010年末より、非血縁者間からの同種末梢血幹細胞移植が開始されることとなり、今後、現時点の暫定的なマニュアルを、定期的に見直し検討する必要がある。

長藤宏司
久留米大学医学部 血液・腫瘍内科准教授

A. 研究目的

同種末梢血幹細胞採取をより多くのドナーから安全にかつ効率的に採取するため、その最適化を検討する。

B. 研究方法

九州大学病院と虎の門病院で行われた同種末梢血幹細胞採取を後方視的に解析し、安全な非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取方法を提案する。

（倫理面への配慮）

「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2004年10月

改訂版）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成16年厚生労働省告示第459号）に従う。

C. 研究結果

九州大学病院・遺伝子細胞療法部で行われた同種末梢血幹細胞採取のデータを基に、また宮村班で行われた全国の非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設になる可能性のある施設からのアンケート結果を参考にして、2010年時点における非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取に関して、以下の提言を行った。

① 採取は、上肢末梢静脈から行うこととする。そのため、ドナー適格性に採取に適した正中静脈があることが作られた。

② 当初、外来主体での末梢血幹細胞採取を検討したが、ドナーと採取施設の地理的關係、各採取施設の事情などから、画一的なスケジュールを提言することは困難と判断した。そのため、G-CSF 投与を外来、入院のいずれで行うか、採取を G-CSF 投与開始後 4 日、5 日のいずれで開始するかは、各採取施設の判断に委ねることとした。

③ 採取目標 CD34 陽性細胞数について、本邦の血縁者間同種末梢血幹細胞移植において、生着に必要な明確な最小値は見いだせなかったが、CD34 陽性細胞 2×10^6 /患者体重 kg を目標値として設定した。採取は 1 ないし 2 回行うこととしたので、初回の採取量が 2×10^6 /患者体重 kg 以上であれば 1 回で採取を終了、 2×10^6 /患者体重 kg 未満であれば 2 回目の採取を行うこととした。

D. 考察

G-CSF の投与、末梢血幹細胞採取を同一の施設が行うことが前提での、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取法の提言を行った。

ボランティアドナーの安全担保を最優先事項とした。採取病院の個々の事情により血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取を行っており、従来行われている各施設の方法を踏襲することが最も実際的と考えられた。しかし、血管アクセスは、原則として上肢末梢静脈のみ、採取処理血液量上限値設定、採取回数は最大 2 回、などドナーの安全性に留意して、明確な基準を設定した。2010 年末より非血縁者からの同種末梢血幹細胞移植が開始され、今回提言した採取マニュアルに関しても定期的な見直しが必要である。

E. 結論

非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞採取に関して、2010 年の時点で、最も安全かつ実際

的と考えられる方法の提言を行った。2010 年末より、非血縁者間からの同種末梢血幹細胞移植が開始されることとなり、今後、現時点の暫定的なマニュアルを、定期的に見直し検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki T, Kamezaki K, Miyamoto T, Nagafuji K, Mori Y, Yamauchi T, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Shimono N, Teshima T, Akashi K. Cord blood stem cell transplantation in a patient with disseminated mucormycosis and acute myelogenous leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:277-279.

2. Aoki T, Miyamoto T, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Nagafuji K, Shimono N, Teshima T, Akashi K. Successful allogeneic stem cell transplantation in two patients with acute myelogenous leukaemia and invasive aspergillosis by antifungal combination therapy. *Mycoses.* 2010.

3. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2010.

4. Mori Y, Aoki T, Takenaka K, Yamauchi T, Yamamoto A, Kamezaki K, Iwasaki H, Harada N, Miyamoto T, Nagafuji K, Teshima T, Akashi

K. Successful treatment of refractory advanced nasal NK/T cell lymphoma with unrelated cord blood stem cell transplantation incorporating focal irradiation. *Int J Hematol.* 2010;91:107-111.

5. Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, Mori S, Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, Kodera Y, Kanda Y, Maruta A, Mori T, Yoshida F, Ichinohe T, Kasai M, Takatsuka Y, Kubo K, Sao H, Atsuta Y, Suzuki R, Yoshida T, Tsuchida M, Harada M. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol.* 2010;91:855-864.

6. Oku S, Takenaka K, Kuriyama T, Shide K, Kumano T, Kikushige Y, Urata S, Yamauchi T, Iwamoto C, Shimoda HK, Miyamoto T, Nagafuji K, Kishimoto J, Shimoda K, Akashi K. JAK2 V617F uses distinct signalling pathways to induce cell proliferation and neutrophil activation. *Br J Haematol.* 2010.

7. Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2010.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 資料

厚生労働省免疫アレルギー疾患等対策・血液病対策 戦略
 「同種末梢血幹細胞移植を移植施設で行う場合等の医学、
 医療、社会的基盤に関する調査」 Ⅱ 研究代表者 資料紙-1

非血縁者末梢血幹細胞採取に関する
 研究

久留米大学 血液・腫瘍内科
 長藤宏司

当初の課題

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

現在の課題

非血縁ドナーに対する

安全な同種末梢血幹細胞採取を確立する

画一的な採取方法を示すことではなく
 各採取施設、地域 の事情を考慮
 各採取施設が現在行っている方法を支持する

現在の方針

G-CSF投与を行う施設は、採取施設

G-CSF投与を外来・入院のどちらで行うかは
 採取施設の判断

G-CSF投与を1回/日 2回/日で行うかは採取
 施設の判断

G-CSF投与開始後、4日目から、5日目から
 PB採取を開始するかは採取施設の判断

問題点

ブラッドアクセスについて

Poor Mobilizerについて

ブラッド アクセス1

バンクPBドナーでは、末梢静脈からの採取を行う

ドナー適格基準に、上肢に採取に適した静脈がある

ただし、適当な血管があると判断し、
 採取を開始した後、充分な血流が得られない場合、
 大腿静脈にアクセスする

PBドナーには、大腿静脈にアクセスする可能性があ
 ることに同意していただく