

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連の解析

研究分担者氏名 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科教授

A. 研究目的

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、研究分担者は造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進する。また、今後の効率的なデータ解析のためのシステムの構築も並行して行う。

B. 方法

HLA-WGメンバーに「HLAと移植成績」に関する研究テーマを公募し、一元管理委員会に申請を行った。また、データベースの内容を確認したところ、HLAに関連する重要なデータの欠損、誤入力などが多数認められたため、それらに対応する統計解析スクリプトの作成を行った。

C. 結果

以下の13件の研究が立案され、一元管理委員会の承認を得た(ただし、17-10に関しては複数回移植のデータの結合のための情報を待機中)。既にいくつかの研究はデータの初期解析が終了し、検討段階に入っている。

17-1 GVHDが生じるとGVL効果があるのは事実か? 血縁、非血縁ドナーからの造血幹細胞移植におけるHLA座適合度別解析

17-2 アジア・太平洋地区におけるHLAを基盤にした人種別同種移植免疫反応の比較解析

17-3 非血縁者間骨髓移植における年代別のアレル不適合の影響

17-4 非血縁者間臍帯血移植(UCBT)におけるHLA不一致度と感染症発症頻度

17-5 非血縁者間骨髓移植(UBMT)におけるHLA抗原(血清型)不一致移植成績

17-6 Reduced intensity conditioningを用いた非血縁者間骨髓移植におけるHLA不一致の影響

17-7 HLA適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植におけるHLAハプロタイプ、HLA型に基づく移植免疫反応の解析

17-8 KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討

17-9 造血幹細胞移植におけるHLA型・HLAハプロタイプ型と感染症発症頻度

17-10 複数回造血細胞移植実施時におけるHLA適合性の検討

17-11 T細胞除去を用いないHLA不一致親子間移植においてレシピエントとドナーとの血縁関係が移植成績に与える影響の検討

17-12 非血縁者間臍帯血移植におけるHLA不適合度と移植成績

17-13 非血縁者間臍帯血移植におけるGVH方向HLA不適合あるいはHVG方向HLA不適合が移植成績に及ぼす影響

HLAデータの欠損、誤入力に関しては統計ソフトStataおよびRのスクリプトが完成し、今後、HLA-WGのみならず、他のWGでも活用できるように公開する予定である。

D. 考察

HLA-WGの初年度の活動は順調に進行している。

E. 結論

HLA-WGの研究によってHLAと移植成績に関する新たな知見が蓄積されるのみならず、今後のデータベースの効率的な活用のための基盤が構築されることが期待される。

Graft-versus-host disease と造血幹細胞移植治療に与える影響に関する研究データベース構築と解析

研究分担者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師
研究協力者 足立壮一 京都大学医学部人間健康科学科 臨床生体病態情報解析学講座 教授
内田直之 虎の門病院 血液内科 医長
酒井リカ 神奈川県立がんセンター 腫瘍内科 部長
中根孝彦 大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学 講師
古川達雄 新潟大学歯学総合病院 高密度無菌治療部 准教授

A. 研究目的

日本造血細胞移植学会では移植登録一元管理プログラム (TRUMP) を用いた移植データの一元化電子登録が行われている。ここには日本小児血液学会、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークに登録されたデータも統合されており、その結果現在の TRUMP データベースには 5 万件を超える移植データが納められている。ところが、この膨大かつ有用と思われる TRUMP データベースは、残念ながらデータ収集を目的とした構造を取っていることから、そのままでは統計解析を行うには不向きであり、データ構造を変換する必要がある。

本分担研究の目的は、この TRUMP データベースの中でも特に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease GVHD) に関する項目に着目しながら、まず統計解析に用いることができるデータベース構造を作成し、次にそのデータベースを用いて、全国で用いられている GVHD 予防法や、発症した GVHD の特徴、GVHD 発症の危険因子、あるいは GVHD により影響を受けるその他の移植後合併症や原疾患の再発など、さまざまな因子について解析し、明らかにすることである。

B. 方法

研究分担者および研究協力者は、共通統計解析ソフトとして STATA を入手し、その操作法を習得する。変数作成スクリプト、解析スクリプト案を作成し、それらを共有する。解析計画を作成し、実際に解析を実施する。

C. 結果

研究分担者および研究協力者は、統計解析ソフト STATA を入手し、その操作法の習得を開始した。また、解析計画案として、「本邦で実施された造血幹細胞移植における GVHD 予防法と、実際に発症した急性 GVHD および慢性 GVHD の実態 (仮題)」、「GVHD 予防として、シクロスポリン、タクロリムス、抗リンパ球グロブリン、メソトレキセート等の使用の有無、投与量、投与時血中濃度が、GVHD、その他の移植予後に与える影響 (仮題)」、「疾患別、年齢別、移植前治療別、移植細胞源別等に分けて、GVHD 発症リスク因子を明らかにする研究 (仮題)」、「GVHD の発症が再発に与える影響 (仮題)」などを立案した。現在、具体的な研究計画を作成中である。

D. 考察

本研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正) に則って遂行する必要がある、その対応も同時に進める必要がある。

E. 結論

TRUMP データベースに基づく研究用データベースの構築と解析を引き続き遂行される。

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始
におけるドナーおよびレシピエントの
安全性と移植成績向上に関する研究

(課題名) 非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよび
レシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究

研究代表者	宮村耕一 名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センターセンター長
研究分担者	
小寺良尚	愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座教授
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部内科学教授
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
豊嶋 崇徳	九州大学病院遺伝子細胞療法部・血液内科学准教授
上田恭典	倉敷中央病院血液内科主任部長
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教授
田中淳司	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野准教授
長藤宏司	久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門准教授
高橋聡	東京大学医科学研究所・血液腫瘍学准教授
西田徹也	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

A 研究目的

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」第一期3年において開始されたURPBCTにおける、ドナーとレシピエントの安全性を確保の検証を行うとともに、移植技術の向上と標準化を行い、より多くの患者を救うことを目的とする。

B 方法

1. ドナー生涯フォローの基盤作り：ドナー手帳の電子化を含む、本邦におけるドナーの生涯フォローの基盤をさらに発展させるとともに、世界BMT学会と共同で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集およびアジア地域のドナー安全の向上を支援する。
2. ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行：骨髄バンク・ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、「ドナー安全とQOLの観察研究」を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーとの比較し研究する。
3. 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討：外来でのG-CSF投与（訪問看護、近医での注射等）と一日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）についてドナー安全に留意し調査検討し（H23年度）、H26.3までにこれを実現

し、ドナーの意向をかなえるとともに、経済的な貢献もめざす。

4. URPBSCTに関する観察研究の遂行：第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。そのデータを元に、「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する。
5. URPBSCT認定施設の拡充：認定施設はドナーおよびレシピエントの安全のための様々な基準があり、また医師に余裕がないために申請施設は限られている。研究期間内に本邦の施設における認定基準を満たすように、これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やす。
6. 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行：両移植ソースの比較を行うにあたり、最適な方法をmatched pair study、第Ⅲ相試験などから決定し、実施する。
7. ECP（対外紫外線照射装置 GVHDの治療用）の導入と有用性の検討：現在厚生労働省「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられている。引き続き学会とも協力し導入実現を果たす。
8. 患者の生涯支援システムの構築：移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、高齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも成人病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その新しく発生した疾患の治療の参考とする。
9. 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成：慢性GVHDによるQOL低下が予想されるURPBSCTが加わり、ドナーソースの決定が複雑になった。「慢性GVHDの有無を期待効用に反映させた臨床決断分析」を用いドナー選択のアルゴリズムを作成する。
10. 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進とCD34陽性細胞数測定の標準化（高橋）：両バンクが一体となった米国骨髄バンクの実態を調査し（H23年度）、日本に合ったシステムを各バンクと協力し作り上げる（研究期間内）。また移植成績に大きく影響する造血幹細胞の各施設での測定の標準化を行う。
11. 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備：学会が出した「院内における血液細胞処理指針」をURPBSCT施設で行われているか検証するシステムを作る（研究期間内）。骨髄バンクでの「凍結」を検討し、ドナー、患者相互にとって利益となる基準を作る。
12. URPBSCTを利用した養子免疫療法の検討：豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法の研究を進める。バンクの細胞の二次利用の規則策定については、骨髄バンク医療委員会、臍帯血バンクと協力して提言を行う。

C 結果

平成23年7月および9月に班会議を行い、今後3年間の目標設定を行うとともに、以下の項目について、調査し検討した。

1 ドナー・レシピエントの安全性の確保と臨床研究

本邦におけるドナーの安全性およびドナー手帳について、WBMT 主催の Workshop で成果を発表し、アジア開発途上国におけるドナー安全および国際的な長期フォローについて話し合った。「ドナー安全と QOL の観察研究」のプロトコールを作成し、現在骨髓バンク倫理委員会で審査中である。レシピエントの安全については「URPBSCT に関する観察研究」が開始され、現在まで 1 例の登録（全例）がなされ、今後も観察を続けていく。2 回の班会議を通じ「URPBSCT と URBMT の比較研究」を行う最適な方法を matched pair study と決定し、学会主導の臨床研究とし全日本で行う研究とした。現在日本造血細胞移植学会とともにプロトコールを作成中である。患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍、生活習慣病の早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その使用経験を日本血液学会で発表した。

2 移植成績の向上のための基盤整備

昨年度末の末梢血幹細胞採取認定施設は XX 施設に留まり、地域に偏りが見られたため、認定施設を増やすことを目標に、施設基準を満たす施設を中心に全国 XX 施設に対し調査を行った。現在準備中という前向きの施設が半数あった。外来での G-CSF 投与、採取量を増やし 1 日採取で終わらせる（CD34 陽性細胞数による必要処理量の計算と Ca 持続的輸注による長時間採取）取組について情報交換を行った。ECP は「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられているものの、ソラレンという本邦未承認薬剤を使用することについて、厚生労働省、関連企業と詳細な打ち合わせを繰り返し行っており、試験を今年度中に開始する予定である。骨髓・臍帯血バンクのドナー検索の一元化について、班会議でどのように進めるか検討された。WBMT ワークショップに参加し、品質管理・安全性の視察システムを調査した。学会が出した「院内における血液細胞処理指針」を URPBSCT 施設で行われているか検証するシステムを作成中である。班会議にてバンクの骨髓移植ドナーからの DLI の研究的利用の手順が発表され、それを元に今後の末梢血幹細胞ソースの研究的利用について討論した。

D 考察

本研究班、新しく開始された治療法の安全性と有効性を確認する作業、欧米と比較して遅れているインフラをそれに近づけるという、明確な研究課題がある。前者においては、各研究が進行しつつある。後者においては 2 回の班会議および WBMT ワークショップに参加することにより、それに向けての問題点が明らかになり、今後その解決方法を決めていくことになる。

E 結論

2 回の班会議において、今後進めていく二つの臨床研究のコンセプトが完成した。今後 3 年で行う研究班の課題については、現状の把握、今後行う方法が明確になった。WBMT ワークショップに参加をし、ドナー安全および品質管理について、海外の状況を調査するとともに、本研究班で行っている取組を発表した。

「URPBSCTに関する観察研究の遂行」に関する研究

宮村耕一 名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センターセンター長

A 研究目的

第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。本研究の結果を元に「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する(H24.7-H26.3)。

B 方法

本研究の遂行を見守り、問題があれば、その解決をはかる。非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設で、臨床試験審査委員会・倫理委員会への提出を促す。プロトコールに問題があれば、改定する。

C 結果 (1年目前期)

「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、現在まで1例の登録(全例)がなされている。現在までXX施設の臨床試験審査委員会・倫理委員会を通過した。基幹病院よりプロトコールに「利益相反」、「健康被害に対する補償」の追加を求められたため、改定第二版を作製した。

D 考察

平成22年に10月に開始されたURPBSCTは平成22年度に1例だけが登録された。これはドナーが二回目の採取となる場合に限ったこと、非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始するにあたりHLA A, B, C, DRの遺伝子型一致ドナーからの移植に限っていることなどの制限があるためである。今年度10月より2回目ドナーの制限が取れ、非血縁者間末梢血幹細胞移植を受ける患者が増えるものと予想される。本研究の結果により非血縁者間末梢血幹細胞移植の有用性が確認されたあと、HLA不適合に広げる予定である。ここにおいてGVHD予防法の強化が必要であるかの研究が必要となる。非血縁者間末梢血幹細胞移植を全例前方視的に登録し、できるだけ均一なプロトコールの中で、前処置、GVHD予防の最適化を図っていくことが、将来の移植の成績に結びつくことを示しつつ、質の高い臨床研究を行っていくことが重要である。

E 結論

「URPBSCTに関する観察研究」が開始されたが、症例の登録はこれからである。

「患者の生涯支援システムの構築」に関する研究

宮村耕一 名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センターセンター長

A 研究目的

移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、高齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも成人病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その後新しく発生した疾患の治療の参考とする。また長期の合併症についてのデータを集める手段としての役割を検討する。

B 方法

初年度：「移植健康手帳第一版」を作成し、各患者の移植情報を書き入れ、外来患者約150人に配布した。患者、移植医師双方にも意見を求めた。この情報を元に第二版を作製する。

3年間：第二版を班員施設で試用していただき長期の使用の結果をまとめる。同様の試みを行っているグループと連携を取る。クラウド化について通信機器企業から情報を集める。

C 結果（1年目前期）

患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍、生活習慣病の早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、日本血液学会で発表した。現在まで患者会、外来で165人に配布した。

患者側からはいつでも持ち運べるポケットサイズにしてほしい、検査結果を挟めるポケットがほしい、内容が暗くて読む気が起こらないという意見があった。

医療側からは移植後の簡単な医療記録、ワクチン接種歴、アントラサイクリン系薬剤のおよその投与量がわかる形への改訂が必要であるという意見があった。

手帳で推奨するワクチン接種、健康診断には費用がかかりすぎ実行できないので、医療費の補助の希望があった。

D 考察

母子保健法に基づく母子健康手帳、被爆者援護法に基づく被爆者健康手帳のように、法的な整備がなされることにより、医療補助やデータ把握などの課題は解決されると考えられる。

E 結論

生涯にわたり有効に手帳を利用してもらうためにはさらなる工夫が必要であり、同様の試みを試行錯誤しているグループや学会と一緒に取り組むことが求められる。

研究課題名 「ドナー生涯フォローの基盤作り」に関する研究

研究分担者 小寺良尚 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座教授

A 研究目的

ドナー手帳の電子化を含む、本邦におけるドナーの生涯フォローの基盤をさらに発展させるとともに、世界BMT学会と共同で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集およびアジア地域のドナー安全の向上を支援する。

B 方法

1年目：日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団を通じドナー手帳を配布する。WBMT（世界BMT機構）の副会長として、WHOの協力のもと発展途上国における移植医療の発展のためのワークショップを11月10日から12日にベトナムハノイで開催し、この中でドナーの人権、安全について討議する。

3年間：長期にまれにおこる有害事象について、ドナー手帳を利用し一生にわたるデータを取れるシステムを検討する。合わせて国際的にも同じプラットフォームを作る。

C 結果（1年目前期）

ドナー手帳の配布方法を決定し、配布を開始した。すなわち非血縁者間移植は骨髄移植推進財団を通じ、血縁は採取主治医を通じドナーへ配布した。ワークショップを開催し、ドナー安全のセッションを設け、世界でのドナー安全の確保、ドナーフォローについて討議を行い、本邦からはドナーの安全性およびドナー手帳について、発表した。さらにアジア開発途上国におけるドナー安全および国際的な長期フォローについて話し合うことができた。

D 考察

今後ドナー手帳の有用性について調査を行う必要がある。また同手帳の翻訳を行い、世界で使用できることを目標に、活動を広げていく予定である。

E 結論

本邦で作成したドナー手帳の配布が開始され、世界にも紹介された。

「ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行」に関する研究

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

A 研究目的

骨髄移植推進財団ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、「ドナー安全とQOLの観察研究」(H23.10-H26.3)を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーとの比較し研究する。

B 方法

1年目：骨髄移植推進財団ドナー安全委員会に委員として参加し、新しく開始された非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーのコーディネートおよび採取がスムーズに安全に行われるように、協力して検証し、必要な場合は改善する。合わせて臨床研究「ドナー安全とQOLの観察研究」を立案し開始する。

3年間：同研究を遂行する。

C 結果 (1年目前期)

2回の班会議で「ドナー安全とQOLの観察研究」のプロトコールを作成し、骨髄移植推進財団倫理委員会で承認された。ドナー安全委員会に参加し、申請された認定施設の審査を行なった。また、1例目の非血縁末梢血幹細胞提供の経過について検討した。

D 考察

「ドナー安全とQOLの観察研究」のプロトコールに関して、骨髄移植推進財団倫理委員会で審議し、指摘された点を修正し、承認された。研究対象は初回ドナーとしており、H23年10月から末梢血幹細胞提供のコーディネーターが可能となった初回ドナーの採取はH24年1月以後と予想されるため、初回ドナー1例目からの登録が可能である。過去に骨髄を提供したドナーを対象とした非血縁末梢血幹細胞提供ドナー1例目は、震災の時期と重なり、不安はあったものの、重篤な有害事象もなく、無事終了している。検査結果では採取後の血小板低下があったが、出血等の症状はなかった。今後も1例、1例の安全性の検証を実施し、安全性を確認する予定である。

E 結論

1例の結果であるが、策定したマニュアルに従った非血縁末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。「ドナー安全とQOLの観察研究」は、初回ドナーの採取時には実施可能である。

「末梢血幹細胞の動員と採取の効率化、CD34陽性細胞測定標準化」に関する検討

上田恭典

倉敷中央病院血液内科主任部長

A 研究目的

海外ではドナーのG-CSF投与をわが国よりもflexibleに行っている。またLarge Volume Leukapheresisにより目標細胞数を確実に一日で採取することも行われている。これらの調査を行うとともに、末梢血幹細胞採取過程での、最終CD34陽性細胞収量が、正確に予測できる方法を検討し、本邦で実施可能な、安全かつ臨床的有用性の高い、ドナーからの末梢血幹細胞採取方法について検討する。また、施設間の差のあるCD34陽性細胞測定標準化に向けた検討を行う。

B 方法

1年目：外来でのG-CSF投与と 日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）について、本邦でどのように行われているか調査する。

今後主力機器となると思われる、Spectra Optiaについて、採取状況を検討する。

CD34陽性細胞の測定を、本邦で使用可能なSingle platformによる3種のKitと Dual platform法で行い、施設間で差の出ない方法を検討するための基礎的Dataを収集する。

3年間：採取施設以外での外来でのG-CSF投与の基準作りを行う。一日採取の方法を作成し試験的に行い検証する。CD34測定の標準化の案を作り、多施設で検討する。

C 結果（1年目前期）

倉敷中央病院で試みている外来でのG-CSF投与、一日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）の試みについて発表した。Spectra Optiaを用いた採取の特徴について検討した。CD34測定の標準化に向けて、倉敷中央病院において、本邦で使用可能な、Beckman Coulter, Becton Dickinson, Dako, のsingle platformでの測定環境を整備し、検討の準備を行った。

D 考察

ドナーの安全に留意しつつ、ドナーの意向をかなえるとともに、経済的にも有用な方法の開発は必要である。すべての検討の基礎となるCD34陽性細胞測定標準化は重要である。

E 結論

ドナーからの末梢血幹細胞採取の臨床での実施については、検討すべき基礎的な課題がいまだに多く残されており、確実に解決してゆく必要がある

「URPBSCT認定施設の拡充」に関する研究

田中淳司 北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野准教授

A 研究目的

認定施設はドナーおよびレシピエントの安全のための様々な基準があり、また非血縁末梢血幹細胞を採取するには医師に多大な負担がかかることもあり申請施設は限られている。研究期間内に本邦の施設が認定基準を満たすことのできるように、これらの問題点を調査・解決し認定施設の増加を目指す。

B 方法

1年目：今後の非血縁者間末梢血幹細胞移植数の予想を骨髄移植推進財団への希望ソース実績などを参考に行う。施設基準を満たしながらも、未申請の施設を対象に調査を行い、登録できない理由を調査するとともに、認定申請を要請していく。

3年間：移植動向を見極め、非血縁者間末梢血幹細胞採取が全国のドナーを対象にできる施設配置を検討し、それを実現するための方策を立てる。

C 結果（1年目前期）

昨年度末の末梢血幹細胞採取施設は22施設に留まっていたため、施設基準を満たす施設を中心に全国36施設に対しアンケート調査を行った。現在準備中という前向きな施設もあったが、採取に際する人員不足などの問題があった。今までのところ骨髄移植推進財団の調査では、登録患者のうち移植施設が末梢血幹細胞移植を希望する割合は骨髄・末梢血どちらでもを含めて16%と当初の予想よりは少なかった。

D 考察

ドナー条件が厳しいことを勘案しても、現在まで非血縁者間末梢血幹細胞移植の希望数は予想より少なく、今後の動向を注意深く見ていく必要がある。今年度のアメリカ血液学会の抄録によると非血縁者間末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した研究において、両者は生存率に差がなく、慢性GVHDは前者に多いという結果であった。今後この結果を踏まえ、本邦では移植の多数をしめる骨髄破壊的移植においては、骨髄が中心になり、当初の予想より非血縁者間末梢血幹細胞移植は増えないと予想される。一方ミニ移植など末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在する。従って、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供するために、施設の拡充は必要である。

E 結論

現在まで非血縁者間末梢血幹細胞採取の認定施設は限られており、希望する患者に対して対応できる数まで増やす必要がある。

「URPBSCTとURBMTの比較研究の遂行」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・腫瘍内科部門 准教授

A 研究目的

本邦非血縁者間移植における骨髄と末梢血幹細胞との、造血幹細胞ソースとしての特徴は不明である。骨髄、末梢血幹細胞にはそれぞれの特徴があり、どのような患者のどのような移植状況において、どの幹細胞ソースを選択するかは、重要な問題である。本邦における、非血縁者間における幹細胞ソースとしての、骨髄と末梢血幹細胞の特性を明らかにする。

B 方法

1年目：班会議でどのような方法で比較を行うかを決定し、研究体制およびプロトコールを作成する。

3年間：本研究を遂行する。

C 結果（1年目前期）

2回の班会議を通じ「URPBSCTとURBMTの比較研究」を行う最適な方法として、観察研究、ランダム化による前向き臨床試験の可能性を検討した。開始したばかりの非血縁者間末梢血幹細胞移植 (URPBSCT) は、その症例数が少なくかつ移植手技が最適化されていない。非血縁者間骨髄移植 (URBMT) は年間1,000例程度行われており、その移植手技は確立している。そのため現時点では、現時点で、骨髄と末梢血を幹細胞ソースとして比較するランダム化比較試験は困難と判断した。そのため、2010年から導入されたURPBSCTの早期の段階では、同時期に行われるURBMTと前方視的に成績を比較することにより、幹細胞ソースの特性を明らかにすることを目指すべきとなった。日本造血細胞移植学会主導の臨床試験として、行うことを計画中である。

D 考察

URPBSCTの症例数は現時点では少数であり、URBMTとの比較は困難である。URPBSCTの症例数増加を図り、骨髄、末梢血幹細胞の非血縁セッティングでの、特性を明らかにする必要がある。

E 結論

非血縁者間移植のデータを前向きに集積し、解析する予定である。

「ECPの導入と有用性の検討」に関する研究

岡本真一郎 慶應義塾大学医学部内科学教授

A 研究目的

現在厚生労働省「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられている。引き続き学会とも協力し導入実現を果たす。

B 方法

初年度：本邦におけるステロイド抵抗性の急性および慢性のGVHDの頻度および予後を調査し、ECPを必要とする患者数を算定する。本邦への導入方法について、厚生労働省、ECP関連業者と調整と行う。欧米の使用状況。紫外照射に試用するソラレンの体内動態についてなどを調査する。

3年間：決定された方法（治験、医師主導、高度先進など）に従い班員施設を中心に、試験を行い、本邦への導入を図る。

C 結果（1年目前期）

本邦におけるステロイド抵抗性の急性および慢性GVHDの発症数は年間300-400例と算定された。「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられているものの、UVADEXという本邦未承認薬剤を体外で使用するということについて、安全性を示すように求められた。体内に入る量について調査したところ、30分後のUVADEX濃度は検出限界以下(10ng/mL)であり、本邦承認の経口メトキサレン（同薬）と比較して、極めて低濃度であり安全性は高いことを、厚生労働省へ報告した。

D 考察

ECPは医療機器でありながら、UVADEXという薬剤を対外で使用し、その一部は体内に入る。この安全性について、当局から確認を求められている。調査の結果は、上記のように体内に入る量は極めて微量であり、経口剤としてすでに本邦で使用されている薬剤であることより、その安全性は高いものと考えられる。

E 結論

本邦は欧米で保険診療のもとで日常診療で使われているGVHDの治療法であり、本邦への導入が強く求められている。いつでも試験体制が組めるように、準備を進めることが必要である。

「血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備」に関する研究

豊嶋 崇徳 九州大学病院 遺伝子細胞療法部・准教授

A 研究目的

末梢血幹細胞移植の安全性をさらに向上させるため、日本造血細胞移植学会、日本輸血細胞治療学会により作成された「院内における血液細胞処理指針」に基づいた幹細胞採取、細胞処理、凍結、移植のプログラムを幹細胞採取施設、移植施設へ導入し、これを検証するシステムを導入することを目的とする。国際的にも WHO の協力のもとで、WBMT において造血幹細胞移植に関わる細胞の扱いについての国際基準の作成に向けての作業が開始されたところでもあり、このような国際的な動向とも歩調をあわせていく。これにより、将来的な末梢血幹細胞の国際間での提供にわが国も貢献できる体制を作る。

B 方法

1年目：非血縁者間末梢血幹細胞採取認定において「院内における血液細胞処理指針」の遵守がなされているか検証するシステムを作成する上での問題点と国際的な動向を調査する。

3年間：非血縁者間末梢血幹細胞採取認定における「院内における血液細胞処理指針」の遵守について、相互監査を含む監査機構を確立する。

C 結果（1年目前期）

非血縁者間末梢血幹細胞採取認定基準の中に「院内における血液細胞処理指針」のいくつかの項目を取り入れた。WBMT ワークショップに参加し、品質管理・安全性の視察システムを調査した。学会が出した「院内における血液細胞処理指針」を非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設で行われているか検証するシステムを作成中である。

D 考察

非血縁者間末梢血幹細胞採取認定基準の中に「院内における血液細胞処理指針」にそった対応ができていないかのチェック項目をいれたことにより、現在までに認定された施設では対応可能であったことが明らかにされた。今後、より広い項目への対応を求めていく際に役立てたい。WBMT での会合により、わが国の細胞処理の現状と国際的な状況の比較ができた。

E 結論

今後、より具体的で深い取り組みを行うための現状調査ができつつある。

URPBSC を利用した養子免疫療法の検討

西田徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

A 研究目的

末梢血幹細胞採取で採取される細胞に豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法の研究を進める。骨髄バンクや臍帯血バンクの細胞の二次利用に関する規則策定については、日本骨髄バンク医療委員会、日本さい帯血バンクネットワークと協力して提言を行う。

B 方法

1 年目：現在骨髄バンクにて承認されている「臨床研究を伴うドナーリンパ球(DLI)輸注申請」の問題点および PBSC 二次利用へのルール策定における課題を検討する。

3 年間：養子免疫療法のためにバンクの細胞を利用する際のルールを日本骨髄バンク医療委員会、日本さい帯血バンクネットワークとともに策定する。G-CSF を用いて採取された細胞を培養・増殖する方法を検討する。

C 結果 (1 年目前期)

班会議にて非血縁ドナーからの DLI の研究的利用の概説を行い、今後末梢血幹細胞の研究利用について討論した。

D 考察

養子免疫療法においては細胞培養から輸注までに時間を要することから、治療が必要な時に速やかに細胞輸注が可能となるよう臨床研究を伴う DLI 申請条件の見直しが必要である。現在、必要以上に末梢血幹細胞が採取できた場合に、一部を凍結保存し DLI 等に使用することが可能であるが、今後、凍結保存の条件（末梢血幹細胞数など）や凍結細胞の第三者への利用などの検討も必要である。

E 結論

凍結保存された PBSC の二次利用に関する規則策定に向けての準備と臨床研究を伴う DLI 申請条件の見直しを進めていく。

改正法後の脳死下臓器提供における
コーディネートに関する研究

課題名 「改正法後の脳死下臓器提供におけるコーディネートに関する研究」

研究代表者	小中 節子	社団法人日本臓器移植ネットワーク	理事
研究分担者	横田 裕行	日本医科大学大学院侵襲生体管理学	教授
	岡田 真人	聖霊三方原病院救命救急センター	小児科 院長補佐
	山之内芳雄	藤田保健衛生大学医学部精神神経科学	講師
	重村 朋子	日本医科大学大学院侵襲生体管理学	助教
	朝居 朋子	社団法人日本臓器移植ネットワーク中日本支部	主席コーディネーター
	芦刈淳太郎	社団法人日本臓器移植ネットワーク	医療本部長
	岩田 誠司	財団法人福岡県メディカルセンター	移植コーディネーター
研究協力者	鈴木 律子	聖隷浜松病院 NICU	看護課長
	片橋てるみ	聖隷浜松病院 NIC	グリーンケアチームリーダー
	小澤 美和	聖路加国際病院小児科	
	植田 育也	静岡県立子ども病院集中治療	センター長
	加藤 治	社団法人日本臓器移植ネットワークコーディネーター部	副部長
	大宮かおり	社団法人日本臓器移植ネットワーク医療本部	副部長
	中山 恭伸	社団法人日本臓器移植ネットワーク東日本支部	主席コーディネーター
	易平真由美	社団法人日本臓器移植ネットワーク西日本支部	主席コーディネーター
	塚本 美保	社団法人日本臓器移植ネットワーク西日本支部	チーフ移植コーディネーター

A 研究目的

わが国における臓器移植医療は1997年10月に施行された「臓器の移植に関する法律（以下臓器移植法）」を遵守して行われてきた。臓器移植法の一部改正が2010年7月17日に施行となった。主な改正点は、①親族への優先提供の意思表示が可能となったこと、②本人の意思表示が不明な場合は家族の承諾で脳死下臓器提供が可能となり、すなわち15歳未満の小児からの臓器提供が可能となったことである。わが国における脳死下臓器提供は、改正前（1997年10月17日～2010年7月16日）が86例であったが、改正後は現在（2011年11月30日）までの約16ヶ月間に脳死下臓器提供71例であり、今後も増加が想定される。又、家族の書面による承諾に基づく脳死下臓器提供及び小児からの脳死下臓器提供が可能になるなどの法律改正に応じたドナー家族への心理的ケアを含めたコーディネートの質の向上、そして効率的な臓器提供時のコーディネートの構築が急務となっている。

本研究では、臓器提供者（以下ドナー）家族対応に関する臓器提供病院関連調査と移植コーディネーター（以下Co）業務調査を行い、救急医療における終末期におけるケアの現状とCoのドナー家族支援状況を把握・評価し、今後の救急医療における家族支援、グリーンケアのシステム構築アプローチ、移植コーディネーターの家族支援モデルを作成し、Coによる家族支援の向上を図る。又、Coの業務調査結果を基に、効率的なコーディネート体制の構築、及び有効な教育及び体制についても検討構築する。

B 研究方法 臓器移植におけるドナー家族は、多くの場合予期せぬ死別の状況であり、急性ストレス下にある患者家族が説明を理解することは困難であり、臓器提供の判断をするにあたっての心理的負荷は大きい。一方で臓器提供の現場においては、夜間・休日等時間を問わず、救急医学モデルに基づいた速いテンポの医療が進められている。本研究では、臓器提供病院における家族支援と、斡旋手続きをになう臓器移植Coの行う家族支援の双方からの、適切な支援体制を研究、構築する。当該ドナー家族を中心に臓器提供施設と臓器移植Coが協同して支援体制の構築は、今まで行なわれていないが、より適切な支援を行ううえでなくてはならないと考える。移植Coの業務は多岐にわたるうえに、不規則な業務を余儀なくされているのが、現状である。

本研究により、業務評価を行うと共に、系統立てた教育システム、体制の構築することでよりコーディネータ業務の質の向上に資することになると考える。

1) 臓器移植 Co の教育・体制に関する研究

①韓国の幹旋機関を訪問、業務・教育状況を調査。国内は臓器移植ネットワーク Co への聞き取り調査から業務遂行の問題点を確認、4 専門的業務のワーキンググループを設置、Co 業務マニュアル作成、教育育成方法について検討。

②Co の負担感を把握し改善点を見出す、質的研究参加者として、勤続年数別の Co にインタビューを実施し、この結果を基に負担感や課題に関するアンケート調査項目を作成。

2) 臓器提供病院における家族対応の関連研究

①小児救急医療における家族対応実態調査、総合周産期医療施設、小児がん治療、こども病院集中治療センターの医師・看護師に現状調査、検討。先行研究（20～22 年厚生労働科学研究平井啓研究班における 終末期における小児がん患者の意思決定に関する研究）の調査、検討。

②臓器移植におけるグリーフケアの現状の把握と問題点の抽出は、グリーフケアの現状、臓器提供時の過程の家族心情を理解するために、実際の 2 臓器提供事例に対応した院内 Co とカルテ等から調査、考察。

③救急医療における脳死患者家族のケアは、主治医から「臨床的脳死」と説明を受けた患者家族への調査と、患者の医療を担当する医師への調査実施を予定し、文書等により依頼、返答待ち中。

3) 実際のコーディネータ業務に関する研究

①改正臓器移植法施行後に本人意思不明の場合の家族承諾による脳死下臓器提供者家族対応を担当した移植 Co を対象に調査実施に向け、質問表の作成中。

②移植 Co の役割に関する研究、改正法後の脳死下臓器提供事例への Co 対応をレトロスペクティブに集計分析し、改正法前との比較検討。臓器移植法改正前と改正後の脳死下臓器提供事例に対する Co の質的・量的な変化調査、分析家族への説明と承諾の背景の調査分析

4) 都道府県 Co の教育に関する研究

①医師・検査技師・院内 Co との連携と Co 業務の役割、知識修得のカリキュラムを組み込んだ「救急医療における脳死患者の対応セミナー」を開催。

②「仮想のドナー」が発生したという情報をもとに、ICU や手術室等において、実際に即したコーディネーション業務実施の研修会を企画・実施。

C 結果・考察

1) 家族対応に関する臓器提供病院関連調査

小児終末期医療における家族対応調査では、“主治医が中心となって終末期医療の方針をたてていたが、チーム内でのコミュニケーションは十分とれておらず、終末期医療に対する環境整備は始まったばかり”、“職種チーム対応し、家族会も立ち上がっているが、グリーフケアを担当しているのは 2 名の医師のみの基本的なボランティア活動であり、家族支援の少なさを指摘された”、“センター長が家族との関係を構築していたが、ほとんどグリーフケアは実践されていなかった”と未だ小児終末期医療における家族支援は十分でないことがわかった。小児終末期医療においては家族と共に考え、チームの一員として家族を捉えていくという考えは理解されているようだが、実際にそのような家族の意見を反映できている施設はまだ少数であることが示唆された。また兄弟も含めたグリーフケアの必要性を痛感した。特に救急医療における家族ケアの早期確立が必要と思われた。

成人に関しては、実際の脳死下臓器提供における患者家族の心情について院内 Co やカルテ等調査から、家族は臓器提供にむけて動いている医療側の人間には、気持ちを表出しにくく、忙しくしている医療スタッフに対しては、話をすることもはばかれることが推測され、グリーフケアは医療から中立性を確保し、ゆっくり時間をかけて寄り添うことが必要である。介入のタイミングとしては、家族が亡くなられた直後が自然であり、その後、細く長く悲嘆のプロセスを支えていくことが望ましいと考えられる。又、脳死患者家族は看取りの経過の中で臓器提供の選択肢の提示を受けることから、このような家族に対して救急施設における対応やケアに資するために、「臨床的脳死」を経て死亡した患者家族への半構造的面接調査、救急医療施設の医

療職への臓器提供の選択肢の提示への取り組み、負担感等に関するインタビューに向けた調整中である。

2) コーディネーター業務調査

主な Co 業務である脳死下臓器提供を改正法施行前後（改正法施行前 86 例、施行後 64 例）を比較したが、提供件数は 1 カ月あたり 0.6 から 4.3 に増加していた。改正法後可能となった本人意思不明で家族の承諾による提供が過半数を超え、提供に至った経緯は救急病院主治医などよりの選択肢の提示の方が、家族申し出よりも有意に増加していた。又、移植に至っている臓器の割合も高く、特に肝臓と腎臓で顕著であった。提供件数が増加する中でも、移植に至る臓器の割合の高いことは、移植 Co は救急施設・移植施設等関連する医療者の方々との良い連携のもと適切な業務が担えていると思われた。しかし、改正法後の本人意思がまったく不明の場合の家族承諾による提供事例においては、家族の意思決定の根拠やプロセスに、旧法下との違いがあると思われる。本人意思不明の場合に、家族がする決断の根拠をどう見出すのか。Co の意思決定までの関わり及び意思決定後の関わりが特に重要であり、それぞれに固有の留意点があると思われる。先行研究で行なった旧法下での脳死下臓器提供例に関する Co 調査結果との違いを分析することで改正法施行後の家族支援の留意点を明確にするため、意思不明の場合の家族承諾による脳死下臓器提供者家族対応を担当した Co を対象に調査を実施に向けて 11 月現在質問票を作成中である。

3) Co 教育・体制に関する研究

韓国における臓器提供時の提供病院対応 Co は、臓器提供病院院内 Co 1 人と臓器幹旋機関（KODA）派遣 Co 1 人とが連携して家族対応等を行い、移植希望登録・臓器配分は政府機関（KONOS）Co が行なっている。2011 年 6 月法律改正により全脳死患者発生時は必ず KODA に連絡することが規定され、2 か月後の 8 月は 42 脳死下臓器提供と増加した。韓国の Co 人数は、KODA36 人と KONOS15 人の合計 51 人であるが、増加する臓器提供数に対応するうえで提供病院院内 Co との連携が大きい。Co、院内 Co とともに看護師免許を有するとしており、KODACo は臓器移植プロセス全ての管理を行う医学的専門家位置づけられており、採用後 6 か月間の Co 教育の後に臓器提供時の業務派遣していた。

わが国の Co 教育・体制に関する NWCo31 人の聞き取り調査では、夫々が前向きに業務習得し、業務に励んでいた。しかし、新人はキャリアに応じた教育カリキュラムの必要性、基本的業務の習得者に対する専門家育成ツールやカリキュラムの必要性のある事がわかった。習熟 Co による検討では、今後の Co 業務の質と量の充実には、専門的 Co 業務を確立し、その業務の専門家としての Co 育成が重要とわかった。先ず Co の専門的業務毎に WG を設置し、業務マニュアル（案）作成中である。又、Co の業務は多岐にわたる上に、不規則な業務を余儀なくされており、臓器提供者（候補者）の発生により時間的、空間的調整が日常的に要求され、Co の継続を躊躇する場合も存在している。Co の負担感を把握し改善点を見出す為に勤続年数別の男女 Co6 人のインタビュー結果を基に負担感や課題に関するアンケート調査項目を作成中である。

4) 都道府県 Co の教育に関する研究

都道府県 Co のより効果的・効率的にコーディネーション業務に関する 2 通りの体験型・実践型研修を行った。医師・看護師・検査技師・と共に受講する脳死患者対応セミナーにおいては、基本的知識・技術の習得は基より臓器提供施設との密接な連携の中に学ぶことができ、改めて Co の役割を考える機会になると思われた。「仮想のドナー」が発生したという情報をもとに、大学付属病院内の ICU や手術室等において、医師・看護師・院内 Co・摘出医師に協力を得て実際に即したコーディネーション業務の研修会を企画・12 月実施する。

D 結論

法律改正に応じたドナー家族への心理的ケアを含めたコーディネートの質の向上、そして効率的な臓器提供時のコーディネートの構築を目指して、救急医療における患者家族の心情と終末期ケア、Co の家族対応等を調査した。研究の中間結果では、小児患者家族支援を行なっているのは未だ少数であることが示唆され、特に救急医療における家族ケアの早期確立が必要と思われた。法律改正後は病院よりの選択肢の提示による脳死臓器提供の比率が増加している。さらに調査研究をすすめる、臓器提供における選択肢の提示を受ける家族の心情、ケアを行う医療スタッフの知識・対応方法の明確にすることが重要である。多岐で詳細な臓器提供時のコーディネーションを担う自立した専門 Co を育成することが必須であり、今後、更に、調査検討をすすめる、わが国の Co 教育・体制の構築検討を行い、専門家としての Co の比率を高めることが重要である。