

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）
分担研究報告書

灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討

分担研究者 野村 昌作（関西医科大学内科学第1講座 主任教授）

研究協力者 石井 一慶（関西医科大学内科学第1講座 講師）

研究要旨

HLA 適合血縁者を対象として、灌流法による骨髄採取の安全性と有用性を検討した。採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。しかしながら、有核細胞数、CD 34 陽性細胞は吸引法に比して 1/10 以下と少数であった。

A. 研究目的

本臨床試験では、灌流法による骨髄採取の安全性と有用性を検討する（臨床第 相試験）。

主要評価項目：灌流法による骨髄採取に伴う安全性を primary endpoint とする。

副次的評価項目：灌流法に要した手術時間、骨穿孔、皮膚穿孔数・採取量、採取有核細胞数、ヘマトクリット、CD3(+), CD34(+), CFU-C 及び CFU-F。

B. 研究方法

1. 対象

HLA 適合血縁者

適格条件、除外条件については、非血縁バンクドナーの基準に準ずる。

2. 方法

骨髄採取法（灌流法、並びに吸引法）右腸骨稜全体の 1/2 に当たる部位から灌流法により骨髄細胞を採取する。次いで、右腸骨稜残り 1/2 の部位、および左後腸骨稜全体から従来法である吸引法を用いて必要細胞数に達するまで骨髄採取を継続する。

1) 灌流法による骨髄採取法

ドナーの管理法は日本骨髄バンクの「骨髄採取マニュアル」（第四版）に準ずる。

骨髄採取は入院下で実施する。

全身麻酔下で一方の腸骨から 2～4 カ所で灌流法採取を実施する。

2 本の骨髄穿刺針を腸骨に 3～5cm の間隔で穿刺し、生理食塩水 30 ml を一方よりゆっくり注入し、同時に対側から軽く吸引する。この時、採取側シリンジのみヘパリン（10～30 U/ml とする）加生理食塩液を約 0.5 ml 使用する。

採取時には、採取量、骨髄の有核細胞数（Nucleic cell count, NCC）、ヘマトクリット（HCT%）を計測する。

2) 吸引法による骨髄採取法と採取骨髄細胞の処理

右側腸骨の上後腸骨棘から腸骨稜結節にかけて灌流法で穿刺した残り後半 1/2 の部位、および左後腸骨稜全体から吸引法を用いて必要細胞数に達するまで骨髄採取を施行する。吸引法による骨髄採取は日本骨髄バンクの「骨髄採取マニュアル」（第四版）に準ずる。採取時間は従来報告通り 3 時間の予定である。吸引法で採取した骨髄細胞をレシピエントへ移植する。吸引法による骨髄採取後、自己血輸血を施行する。

(倫理面への配慮)

平成 17 年に中国で実施された症例ではドナーに対する負担も少なく、翌日には歩行が可能であった。肺塞栓症などの重篤な有害事象も認められなかった。レシピエントへの採取骨髄細胞の骨髄内投与時にも重篤な有害事象は認めず、安全に施行可能であった。平成 22 年に関西医科大学で施行された症例でも採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。従来 of 吸引法による健常人ドナーからの骨髄採取事例において、心停止、呼吸停止、脳梗塞、肺脂肪塞栓症などの重症有害事象の報告を認めるものの、その頻度は 1,600~4,600 例に 1 例程度であり、吸引法に伴う重症有害事象の頻度は非常に低いと考えられている。以上より、本臨床試験において重症有害事象の発症を認めた際には、灌流法による可能性を否定できないと考えられる。したがって、ドナーにおいて CTCAE v4.0 Grade 4 以上の有害事象が出現した際には、急送報告を義務とし効果安全性評価委員会において灌流法との因果関係を検討する。

C. 研究結果

採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。有核細胞数は吸引法に比して 1/10 であり RBC 除去後でも 1/3 と少数であった。CD34 陽性細胞でも吸引法に比して 1/10 以下であった。T 細胞の混入は 6.1-15.4% と吸引法に比して少なかった。

D. 考察

灌流法で有核細胞数、CD 陽性細胞とも採取細胞数が少ない。実施した症例での細胞数にばらつきがあり、採取技術の確立が望まれる。また、T 細胞の混入が少ないことは GVHD には好ましいが、生着不全への影響を検討する必要がある。実際に中国の症例では DLI+ATG を要した。

E. 結論

灌流法はカニクイザルでは採取数が蓄積された結果、技術的には確立され、かつ採取細胞数に関しても臨床応用可能な結果が導き出された。しかしながら、実地臨床への移行に関しては今回の phase I に期待して、症例の蓄積を待つ必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし。

2. 学会発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

