

(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	
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	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 教授
上田恭典	倉敷中央病院血液内科 主任部長
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
飯田美奈子	愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座 助教

「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

非血縁者間末梢血幹細胞移植が開始されてから 2 年経過している。開始当初は骨髓採取経験ドナーに限り、財団中央の少人数の手作業で行っていたこともあり平成 23 年末までは 1 例が行われたただけであった。24 年度半ばでこれらの制限が解除されたものの、その他の条件やコーディネートが複雑なため、12 月末までに施行された移植数は 15 例であった。一方非血縁者間末梢血幹細胞移植ではドナー登録から移植までの期間は非血縁者間骨髓移植と比較して 2 週間短く、これは当初予想されていた自己血貯血のための期間が短縮されたためと考えられる。実際両方とも可能なドナーにおいて、末梢血幹細胞の方が早期に採取が可能であるためこれを選択された症例が 3 例あり、地域によっては末梢血幹細胞の方が数ヶ月早いことがあった。

現在非血縁者間末梢血幹細胞移植は月 1 例あまりと少ないが、これは血縁者間において半数以上が末梢血幹細胞を選択していることと比較して極めて少ない。この要因については、上述した施設が少なく、これに通える範囲に住んでいるという条件で 8 割のドナーがコーディネートからはずれることが一番大きいと考えられる。また最初の 50 例は HLA8/8 アレル適合ドナーという条件もある。実際採取歴、適合地域、HLA、前回コーディネート時に判明した健康問題等により 96%のドナーが BM/PB コーディネートから除外されている。すなわち、最初の段階で、PB が可能なドナーは極めて少ないことになる。さらに採取施設＝移植施設の原則により、非血縁者間末梢血幹細胞移植を希望することができる施設も制限されている。

一方移植施設側からは約 1/3 が骨髓のみのコーディネートを希望している。どちらかと言えば骨髓を併せると 2/3 以上が骨髓を希望していることになる。これは非血縁者間末梢血幹細胞移植において慢性 GVHD を危惧しているものと考えられる。

非血縁者間末梢血幹細胞移植は今後増える高齢者の RIST に必要なソースであり、将来の細胞治療においても必須のものである。また何よりも、海外と比較して長いコーディネートのため、バンクに登録しても移植にいたらない症例が 6 割あり、その期間の大幅な短縮が求められており、この観点からも非血縁者間末梢血幹細胞移植の基盤整備は緊急の課題である。研究班では、非血縁者間末梢血幹細胞移植の開始にあたり、これらの期待と不安を 50 例の前向き観察研究で科学的な事実として確認する作業を行うとともに、今まで作成したドナ

一安全のための基準やマニュアルの評価を行うことが必須の課題である。また適切な GVHD の予防法の確立、海外で広く普及している ECP の導入などを行い、非血縁者間末梢血幹細胞移植の問題点を克服し、さらには品質管理、細胞治療の基盤整備を行う。

開始において様々な問題をかかえる非血縁者間末梢血幹細胞移植を本邦に定着させるために、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」に沿い、またこれを後押しに上記の問題点を合同班会議で議論し、解決していく必要がある。

<参考資料>

移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律

第1 基本理念

- ① 造血幹細胞移植を必要とする者がこれを受ける機会が十分に確保されることを旨として、移植に用いる造血幹細胞の提供の促進が図られなければならないこと。
- ② 移植に用いる造血幹細胞の提供は、任意にされたものでなければならないこと。
- ③ 造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならないこと。
- ④ 移植に用いる造血幹細胞の安全性が確保されなければならないこと。
- ⑤ 移植に用いる骨髄又は末梢血幹細胞の提供者の健康の保護が図られなければならないこと。
- ⑥ 移植に用いる臍帯血の品質の確保が図られなければならないこと。

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取、CD34 陽性細胞数測定の標準化についての検討ならびに 米国における非血縁者間末梢血幹細胞採取の現状報告

分担研究者 上田恭典 倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター 主任部長

A. 目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植（URPB SCT）を、我が国で定着させるに当たって、遠心分離法による治療的アフェレシスが日常的におこなわれていない我が国においては、ボランティアドナーへの G-CSF 投与下で行われる遠心分離法による体外循環を用いた末梢血幹細胞採取（以下 PBSCH）法の標準化と、必要採取（＝移植）幹細胞数の根拠となる CD34 陽性細胞数の測定法の標準化は急務である。国際ガイドラインに基づいた CD34 測定法の有効性、ドナー、患者にとって安全かつ必要十分な PBSCH の方法について検討する。また、年間約 4000 件の URPB SCT が行われている米国の現状を視察し、汎用されている事情を理解する。

B. 方法

I CD34 陽性細胞数測定法の標準化についての検討

当院で、Spectra Optia を用いて、同種末梢血幹細胞採取（ドナーより）、もしくは、自家末梢血幹細胞採取（患者より）を実施するにあたって、

a. 開始直前の末梢血、b. 実施途中の採取バッグ中の幹細胞浮遊液、c. 終了時の採取バッグ中幹細胞浮遊液について、現在 ISCT（International Society for Cellular Therapy）のガイドラインにおいて標準化されている、Single platform 法（以下 S 法）で測定が可能で、我が国で入手可能な 3 社の Kit と、当院で従来用いていた 1 社の Dual platform 法（以下 D 法）で、4 種類の測定を行い、比較検討した。また当院で移植した URPB SCT についても検討した。

II 末梢血幹細胞採取法の標準化

1、当院で、新型の遠心分離装置である Spectra Optia を用いて、Donation PBSCH（ドナーより）、もしくは、自家 PBSCH（患者より）を実施する際に、従来当院で実施している、Calcium gluconate 大量投与下の Large volume leukapheresis（以下 LVL）に準じた方法で実施し、特に採取開始時の CD34 陽性細胞数と処理血液量当たりの CD34 陽性細胞の収量との関係、処理血液量と末梢血血小板数の低下との関係、副作用の出現等を中心に検討した。

2、URPB SCT が URBMT より多数行われている米国の現状を視察した。

NIH, MDAnderson Cancer Center, Emory University, Gulf Coast Blood Center

NMDP (National Marrow Donor Program) を訪問して米国の実情を調査した。

C. 結果

I CD34 陽性細胞数測定法の標準化についての検討

ドナー 7 例、患者 13 例の PBSCH 時の、採取前末梢血、採取途中採取バッグ中、終了時採取バック中の検体、URPB SCT 2 例について検討した、S 法での検討は、1Kit がプログラム再調整を要したため、今回は 2Kit での検討であるが、平均値より 10%以上測定値がばらついた例は、62 測定中 6 測定（9.7%）であった。また、当院で使用している D 法での測定値と比較すると、S 法平均値に比して D 法の結果が 10%以上ばらつく例が、62 測定中 36 測定（58.1%）と高率に認められた。

II 末梢血幹細胞採取法の標準化

1. 自家 13 例、Donation 7 例（4 日目採取）の PBSCH について検討した。CD34 陽性細胞数は S 法の結果を用いた。採取前 CD34 陽性細胞濃度と処理血液量当たりの CD34 陽性細胞収量との間には直線的相関が認められ、末梢血中血小板数の低下も処理血液量と直線的相関を認めた。低カ

ルシウム血症で採取を中止した例はなく、Donation 例は全例 1 回で必要量採取可能であった。

2. NMDP を通しての年間移植数は 6600 件。(昨年事業年度) 内訳は BM19%、PB62%、CB29%。過去に通算 20000 件の PBSC の Donation が行われている。各施設からは、採取後のドナー負担が PBSCH で明らかに少ないことが強調された。1000 万人が登録し、US 内に 95 のアフエレシスセンターを持つ。G-CSF 投与は、初日は医療施設で行われるが、2、3、4 日については、医療資格のある家族などがドナー宅で投与可。非公式には自己注射も可。途中の WBC の検討はなく、身体症状での減量中止規定あり。特にドナーと採取施設の距離の制限は無い。採取施設には、医療スタッフがいることが必要条件で、15 分程度で救急隊が駆けつけられれば良く、エピペンの常備が必要とのことであった。末梢ルートが確保できない場合、血液センターであれば、医療設備の充実した採取施設に搬送され、専門医によって中心静脈路 (CV) が挿入されアフエレシスが実施される。CV 挿入は全体の 9%で、男性の 3%、女性の 19%。血液処理量の上限は患者の体重によって規定され、最大 24L の処理が許容される (ドナー体重 80kg 程度を想定)。1 日での採取も可。規定血液処理量を採取して終了するか、移植施設と相談して目標量を設定し、規定量以内で目標量まで採取も可能。次第に Ca^{2+} の輸注を行いながら、LVL で 1 日での採取を行う方向に向かっており、現在 3 分の 2 の例が 1 日採取である。NIH は、30L(1 日)までの処理を試験的に許容され、 CaCl_2 大量投与下、ほぼ全例 1 日での採取が行われていた。

D. 考察

CD34 陽性細胞の測定については、ISCT のガイドラインにおいて、CD34 陽性細胞を内部標準粒子を用いて Flow Cytometer 内で直接測定する S 法による測定が標準化されている。現在我が国では、従来の D 法による測定を行っている施設が多いが、我が国の URPBSCT では採取 CD34 陽性細胞数の下限が規定されているため、CD34 陽性細胞測定の標準化は急務である。今回の検討でも、S 法の安定性が示された。S 法は pipetting 等基本的な技術の習得が必要であるが、今後標準化すべき方向と考えられた。

我が国においては、2010 年の JSHCT の統計では、同種、自家あわせて 2112 例の末梢血幹細胞移植が、合計 224 施設で行われており、1 移植 2 採取がおこなわれたとしても、1 年間のアフエレシスは平均 18.9 回にとどまる。治療的ヘムアフエレシスの大部分が膜や吸着器で行われている日本の現状では、アフエレシスの標準化も急務である。現在我が国の URPBSCH においては、CD34 陽性細胞数 2×10^6 /患者体重 kg が必要最低細胞数、血液処理量 250ml/kg が上限となっている。PBSCH 施行時のドナーのリスクは、主に血小板低下と低カルシウム血症である。当院での成績と米国の状況を勘案すると、使用機器と施設の実施条件によって係数は異なることが予想されるが、開始時の末梢血 CD34 陽性細胞濃度により、血液処理量当たりの CD34 陽性細胞採取量が概算可能である。また血液処理量当たりの血小板減少率が概算可能であり、LVL による血液処理量の増加によって生じる低カルシウム血症に対しても、Calcium gluconate 大量投与で安全に対応可能である。ドナーととも施設にとっても負担の少ない 1 日での採取を、適切かつ安全に行うための条件は整いつつある。現在の 250ml/kg の 1 日血液処理量の上限については、ドナーの安全を確保しつつ再検討が可能であると思われる。

E. 結論

我が国における URPBSCT(H)実施の必須条件となっている CD34 陽性細胞数測定法の標準化は急務であり、国際標準となっている Single platform 法の導入がのぞまれる。採取開始時の末梢血 CD34 陽性細胞濃度と患者体重より、必要血液処理量を概算し、血小板減少予測も概算しつつ、 Ca^{2+} の補充を行いながら、1 日採取を念頭にドナーの状態にあわせた処理血液量を決定することが、ドナーの安全を担保しつつ、非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施を容易にするために有効と考えられる。また、ドナーの安全を確保しつつ、URPBSCH(T)を実施しやすい環境を整備することが、重要であると思われる。

UR-PBSC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

非血縁ドナーリンパ球の臨床研究への利用

非血縁ドナーからの「臨床研究を伴うドナーリンパ球輸注(DLI)」は可能であるが、これまでの申請および実施はわずかである。

臨床研究を伴うDLIを申請する際の条件 (2010.7.15)

(ドナーから新たに採血した検体を研究に用いる場合や、検体に研究目的で何らかの操作を加える場合に求められる条件)

- ① 施設内倫理委員会に提出し、承認を得られた申請書、研究計画書を提出すること
- ② 同様の症例があれば文献報告例を提出すること
- ③ 患者がDLIに同意していること
- ④ ドナーへの説明書が準備されていること
- ⑤ ドナーへの説明と同意の確認を採取施設が代行することを採取施設が了承すること
(当財団コーディネーターからは説明しません。)
- ⑥ ドナーの同意があること
- ⑦ ドナーに対する対応の手続きを、具体的に提案すること
- ⑧ 採取施設内の倫理委員会でも承認を得ること

「同種造血幹細胞移植後において生じる難治性CMV感染症に対するCMV抗原特異的CTLを用いた治療の安全性に関する臨床第Ⅰ相試験」

対象患者

- ・ HLA-A*02:01/02:06 または HLA-A*24:02陽性の同種造血幹細胞移植患者
- ・ CMV 感染症に対して、ガンシクロビルを2週間投与してもCMV抗原またはCMV DNA が1/10以下に減少しない、
or
CMV 感染症に対して、ガンシクロビルを4週間投与してもCMV抗原が消失またはCMV DNA が検出感度以下まで減少しない。

対象ドナー

- ・ 造血幹細胞を提供した(血縁 or 非血縁)あるいは提供する予定の血縁ドナー
- ・ 被験者と共通のHLA-A*02:01/02:06 または HLA-A*24:02を有する
- ・ 抗CMV抗体が陽性
- ・ 年齢1歳以上または体重10kg以上

「同種造血幹細胞移植後において生じる難治性CMV感染症に対するCMV抗原特異的CTLを用いた治療の安全性に関する臨床第Ⅰ相試験」の問題点

- ・ 登録から輸注までに要する時間: 血縁者間移植では予めCTLを培養・保存しておくことができるが、非血縁者間移植においては難治性CMV感染症を合併してから準備(約1ヶ月)を行う。

骨髓バンク申請から採血までの期間

- ・ CMV-01: 2ヶ月(規程がなく、特例として認められた)
- ・ CMV-03: 42日 (CMV-CTL培養中に病状が悪化し、輸注できず)
- ・ CMV-06: 33日

治療が必要な時に速やかに細胞輸注ができる方法の検討

「同種造血幹細胞移植後において生じる難治性CMV感染症に対するCMV抗原特異的CTLを用いた治療の安全性に関する臨床第Ⅰ相試験」の問題点

「臨床研究として実施されるDLI輸注」申請条件の変更について
現在、骨髓移植推進財団にて検討中。

- ・ 財団の倫理委員会など適切な場で、臨床研究について検討し承認を得る。
- ・ 財団より承認が得られた臨床研究のためのDLI用採血には、採取施設内での倫理委員会承認は不要とする。
- ・ DLI用の説明同意文書に臨床研究として用いる可能性があることを追記し、臨床研究を伴うDLIの場合も通常のDLIと同一の説明同意文書を用いる。

UR-PBSCを利用した養子免疫療法実施への検討課題

1. 臨床研究を伴うDLIの申請条件の見直し

2. UR-PBSCの二次利用へのルール策定

- ・ 現在、必要以上に末梢血幹細胞が採取できた場合、一部を凍結保存し、DLI等に使用することは可能(財団に報告)。但し、研究目的の使用や細胞培養・増殖は認められていない。
→ 凍結保存されたUR-PBSCを用いた養子免疫療法についても「臨床研究を伴うDLI」同様の条件で実施できる様に検討する。

- ・ 患者に対して使用予定がなくなった凍結細胞の第三者への利用などについても検討する。

血縁造血幹細胞移植ドナー保険の 適格基準と運用状況

愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興講座
 飯田美奈子 小寺良尚
 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学
 鈴木律朗 鈴木由子 兵部綾
 イーピーエス株式会社

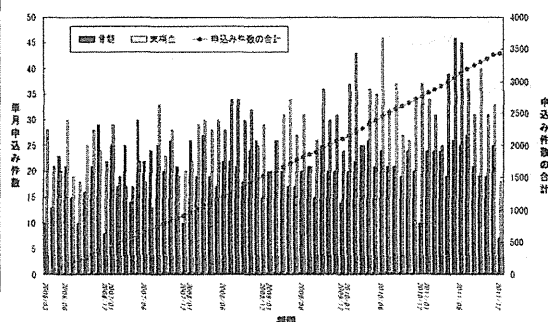
ドナー保険

- 血縁ドナーに対するドナー保険は、2005年4月に血縁造血幹細胞ドナー登録事業が開始されたのち、2006年3月から開始された。
- 2012年11月末現在、ドナー登録件数6,134件(骨髓ドナー2,382件 末梢血ドナー3,752件)のうち4,098件(66.8%)の保険申込みがあり、判定依頼件数は798件、判定により保険不適格とされたドナーは147件であった。

適格基準の改訂

- 血縁造血幹細胞ドナー傷害保険加入適格基準は2006年8月にVersion 1.0が作成された後、3度の改訂が行われ現在は2011年3月改訂のVersion 2.0が用いられている。
- それに伴いドナーの登録票も改訂が加えられ、現在は第4版の登録票が用いられている。

血縁造血幹細胞ドナー傷害保険申込み状況



適格性確認項目 ver.2.0 (1) ドナーに関する確認事項

年齢	妊娠・授乳中・出産後・流産・中絶後
全身状態	高度肥満 低体重(成人)
感染症検査	血圧 HIV HTLV-1 その他
検査値異常	貧血 肝機能 呼吸機能 総コレステロール 食後2時間血糖値 心電図
	HBV関連 HCV関連 梅毒関連

適格性確認項目 ver.2.0 (2) 治療中・服薬中の疾患(合併症)と既往歴

治療中・服薬中の疾患 (合併症)	血液疾患	既往歴	血液疾患・脾腫・マラリア
心疾患	心疾患	心疾患	心疾患
呼吸器疾患	呼吸器疾患	呼吸器疾患	呼吸器疾患
肝疾患	肝疾患	肝疾患	肝疾患
腎疾患	腎疾患	腎疾患	腎疾患
脳血管障害・神経疾患	脳血管障害・神経疾患	脳血管障害・血栓症	脳血管障害・血栓症
痛風	痛風	痛風	痛風
甲状腺機能異常	甲状腺機能異常	甲状腺機能異常	甲状腺機能異常
悪性腫瘍	悪性腫瘍	悪性腫瘍	悪性腫瘍
喘息	喘息	喘息	喘息
膠原病・アレルギー疾患	膠原病・アレルギー疾患	膠原病・アレルギー疾患	膠原病・アレルギー疾患
骨・関節の異常	骨・関節の異常	骨・関節の異常	骨・関節の異常
眼疾患	眼疾患	眼疾患	眼疾患
前立腺肥大	前立腺肥大	G-CSFに対する過敏症	G-CSFに対する過敏症
更年期障害	更年期障害	悪性高熱症	悪性高熱症
精神性疾患	精神性疾患	臓器移植のドナー・レシピエント	臓器移植のドナー・レシピエント
消化器疾患	消化器疾患	ショック既往	ショック既往
糖尿病	糖尿病	6か月以内の手術・骨折	6か月以内の手術・骨折
その他	その他	その他	その他

主な不適格の事由(1)

不適格の事由	骨髄	末梢血	合計
高コレステロール血症(240mg/dL超)	16	19	35
貧血	13	6	19
肝機能検査異常	2	13	15
薬物治療中の糖尿病	7	8	15
薬物治療中の痛風	2	8	10
甲状腺機能異常	2	5	7

2006年3月から2012年11月末までのドナー適格性判定結果

主な不適格の事由(2)

不適格の事由	骨髄	末梢血	合計
妊娠・授乳中・出産後1年以内	1	3	4
治療中の心疾患	1	3	4
BMI ≥30の肥満	2	1	3
呼吸機能検査異常	2	1	3
前立腺肥大	1	2	3
服薬治療中の精神疾患	1	2	3

2006年3月から2012年11月末までのドナー適格性判定結果

主な不適格の事由(3)

不適格の事由	骨髄	末梢血	合計
悪性腫瘍の既往	1	1	2
高血圧	2	0	2
治療中の脳血管障害・神経疾患	1	1	2
心疾患の既往	1	1	2
呼吸器疾患の既往	1	1	2

2006年3月から2012年11月末までのドナー適格性判定結果

参考:感染症(適格症例)

事由	骨髄	末梢血	合計
その他(HBV,HCV,梅毒関連)	14	22	36
HTLV-I	10	22	32
その他+HTLV-I	0	1	1

2006年3月から2012年11月末までのドナー適格性判定結果

まとめ

- 血縁ドナーによる採收件数の増加に伴い、ドナー傷害保険加入者も年々増加している。
- 保険加入に際してのドナーの適格性の判定により、ある一定数の不適格者が生じるが、これらすべてがドナーとなる要件を否定するものではない。
- しかし、やや厳しすぎるという意見もある適格基準は、過去の採取に伴う有害事象を基に検討された項目であり、ドナーの安全性に大いに寄与していると考えられる。
- ドナー保険の適格性判定の結果は、臨床医が今後のドナー選択を行う際の基準として十分活用されるべきである。

非血縁者間末梢血幹細胞移植 推進に向けての検討会

平成24年12月22日
田中淳司、上田恭典、日野雅之、宮村耕一
骨髓移植推進財団

	1例目	2例目	3例目	4例目	5例目
PB/BM希望	PB>BM	PB>BM	PB>BM	PB>BM	PB>BM
患者登録日	2010/12/17	2011/10/12	2011/12/19	2011/11/24	2012/1/26
ドナー選定	2011/1/28	2011/12/2	2012/1/25	2011/1/26	2012/4/27
最終同意面談	2011/2/8	2011/12/22	2012/2/6	2012/2/9	2012/5/16
前処置開始日	2011/3/9	2012/1/25	2012/2/28	2012/3/18	2012/6/19
移植日予定	2011/3/15	2012/1/31	2012/3/5	2012/3/26	2012/6/26
【初回輸注日					
登録～移植	88	111	77	123	152
(日)					
	6例目	7例目	8例目	9例目	10例目
PB>BM	PBのみ	PBのみ	PB>BM	PB<BM	PB=BM
2012/3/19	2012/2/28	2012/3/5	2012/4/13	2012/5/21	2012/5/21
2012/5/1	2012/5/1	2012/5/23	2012/6/6	2012/7/23	2012/7/23
2012/5/11	2012/5/21	2012/6/1	2012/6/22	2012/7/31	2012/7/31
2011/6/4	2012/6/19	6月29日	8月15日	9月13日	9月13日
2012/6/11	2012/6/27	2012/7/3	2012/8/21	2012/9/19	2012/9/19
84	120	120	131	121	
	11例目	12例目	13例目	14例目	15例目
PB>BM	PB<BM	PB>BM	PB>BM	PB<BM	PB<BM
2012/6/29	2012/4/3	2012/6/13	2012/7/17	2012/7/30	2012/7/30
2012/7/2	2012/5/23	2012/9/10	2012/9/28	2012/10/2	2012/10/2
2012/8/28	2012/9/20	2012/9/21	2012/10/18	2012/10/16	2012/10/16
9月26日	10月10日	11月18日	11月21日	11月27日	11月27日
2012/10/2	2012/10/15	2012/11/26	2012/11/29	2012/12/4	
95	195	165			

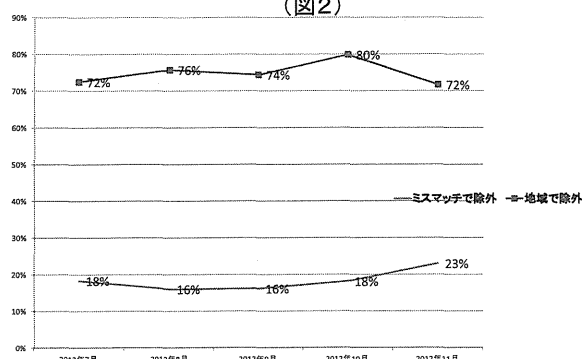
コーディネートの現状と課題

- 平成22年1例、23年14例の非血縁者間末梢血幹細胞移植が施行された。
- ドナー選定から採取までは、骨髓77日、PB59日で PBの方が短くなっている。
- 末梢血幹細胞採取行程には自己血採血がないため、当初の予想どおりその期間が短縮効果として表れていると考えられる。

コーディネートの現状と課題

- 地域、HLA、採取歴(現在はない)、前回コーディネート時に判明した健康問題等により96%のドナーがBM/PBコーディネートから除外されている。
- 約75%の適合ドナーが、居住地近くに採取施設がないことにより、約20%がHLA8/8でないことよりBMコーディネートとなっている。
- ドナーの意向はPBのみが8%、BMのみが8%、84%がどちらでもよいであった。

◆BM/PBコーディネートから除外された条件の内訳
(図2)



※ドナーによっては複数の条件により除外されています(重複している)。
※2012年12月に一部対象地域を拡大したため、地域で除外されるドナー数の減少が期待されます。 ⁵

コーディネートの現状と課題

- PBコーディネートは財団本体から各地区へ移行したばかりであり、徐々に拡大しているところである。ドナー安全のための「採取施設へ通える範囲」を1時間とすることにより、対象ドナーは増えると期待される。

コーディネートの現状と課題

- BM/PBコーディネートとして確認検査を実施したドナー(235人)
 - PB提供のみ可能(7人)(理由:適格性、ドナー意思)
 - BM提供のみ可能(75人)(理由:適格性、ドナー意思、アレルミスマッチ) *うちアレルミスマッチ:33人(他の理由と重複あり)
 - 「どちらも可能」(83人)
 - 終了(70人)
- 「どちらも可能」なドナー(83人)のうち、移植施設がドナー選定した件数:38件
 - BM選定:20件(53%)
 - PB選定:18件(47%)
 - 終了(45人)

(2012/12/18時点の累計)

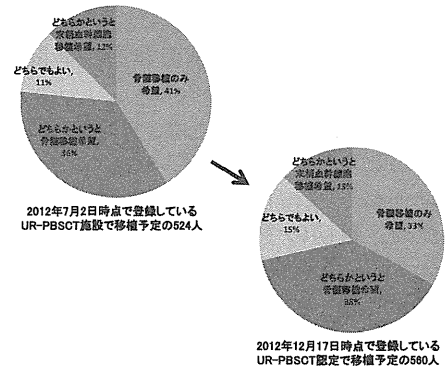
コーディネートの現状と課題

- 今までも県外で採取を受けるドナーの場合、県内の病院へ緊急時の対応をお願いしてきた。これをバンク認定施設すべてに相互援助としてお願いできれば、「採取施設へ通える範囲(1時間)」が撤廃でき、骨髄採取と同条件となる。
- それでも採取前後の有害事象は骨髄採取より多い可能性があり、ドナー手帳の活用、PHS貸与を含むホットラインを考えていくことが必要であろう。

コーディネートの現状と課題

- HLA8/8アレル適合ドナーの条件は非血縁者間末梢血幹細胞移植において慢性GVHDに対する懸念によるものであり、50例の前向き観察研究が終了するまで解除しないのが適当であろう。

患者・主治医側の最初の希望



移植施設

- 移植施設側からは約1/3が骨髄のみのコーディネートを希望している。どちらかと言えば骨髄を併せると2/3以上が骨髄を希望していることになる。これは非血縁者間末梢血幹細胞移植において慢性GVHDを危惧しているものと考えられる。
- 早急に50例の研究を終了させ、本邦においてURPBSCTが受け入れられる治療法であるか、確認する必要がある。
- 移植施設側の希望から「どちらかといえば」をはずし、ドナーと同じとしてはどうかという提案があった。

認定施設拡大

- 国の援助もあり、当初の目標である50例に到達可能な状況となっているが、地域で移植の中核病院の中で未申請の施設があるなど、地域による偏りが残り、URPBSCTを希望しても受けられない患者がいる。
- 多忙な中で、なかなか手を挙げられない施設の問題点を把握し、解決の方法を移植推進法に基づき解決する必要がある。

厚生労働科学研究 2013.1.13.
「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成績向上に関する研究」

ドナーの安全情報の公開および観察研究

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。

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

PBSCH後の血小板数

	年齢	性別	G-CSF投与	採取回数	採取量 1日目	採取量 2日目	採取後血小板 1日目	採取後血小板 2日目	大腸静脈 アクセス
1	39	M	入院	1	200		5.6		なし
2	37	F	入院	2	200	200	8.7	5.6	なし
3	25	M	入院	1	289		7		なし
4	23	M	入院	1	91		18.1		なし
5	36	F	入院	2	259	209	7.7	5	なし
6	29	M	入院	1	143		11.1		なし
7	34	M	入院	2	148	148	11.1	5.2	なし
8	44	F	入院	1	203		6.6		なし
9	34	F	入院	1	113		12.6		なし
10	25	M	入院	1	91		17.2		なし
11	44	M	入院	2	116	84	12.7	11.4	なし
12	26	F	入院	1	72		15.4		なし
13	47	M	入院	1	101		11.8		なし
14	36	M	入院	1	139		12.5		なし
15	43	M	入院	1	113		13.9		なし

末梢血幹細胞採取術における「血液処理量」について(通知)

平成24年12月17日 ドナー安全委員会

【通知】

採取機種や方法によりアフエーシス後の血小板減少が著しく低下する場合があります。特に、処理血液量については各施設の採取経験を十分に踏まえて判断し、上限を超えないようにお願いします。

【血小板減少時の対応】

採取直後の血小板数が80,000/μLよりも低下した場合は、「採取産物から自己多血小板血漿を作製してドナーに輸注することが望ましい」「2回目の採取を中止することも考慮する」ことになっています。これにつきましても、採取施設の経験を踏まえて対応をお願いします。このような場合には血小板減少により採取後しばらくは出血しやすい可能性があるため、ドナーには何かあったらすぐに連絡するように十分に説明を行い、術後検診で100,000/μL以上の血小板回復が確認できるまで必ずフォローアップをお願いします。

コーディネート(2012年 大阪市立大学の例)

- 施設としての患者登録
 - 「PBを希望」(0人)
 - 「どちらでもよい」(29人)
 - 「BMを希望」(1人)患者希望
(一部例外を除き、早い方を選ぶ方針)
- 上がってきたドナー
 - 「PBだけを希望する」(0人)
 - 「どちらでもよい」(1人)
 - 「BMだけを希望する」(約50人)

コーディネート期間

	適合通知送付 →地区開始	地区開始 →確認検査結果報告	確認検査結果報告 →ドナー選定	ドナー選定 →採取
BM	8	22	7	77
PB	7	30	6.5	59

552159	女性 26	2	02/07 02:07FF	65	45/01 05:12FF	1	01/02 01:02FF	9	09/01 09:10FF
確認済	AB? 49	24	24/02 24:1000	52	07/01 07:1200	12	12/02 12:00FF	15	15/02 15:1000

517766	男性 39	2	02/07 02:07FF	45	45/01 05:12FF	1	01/02 01:02FF	9	09/01 09:10FF
参加済	B+ 68	24	24/02 24:1000	52	07/01 07:1200	12	12/02 12:00FF	15	15/02 15:1000

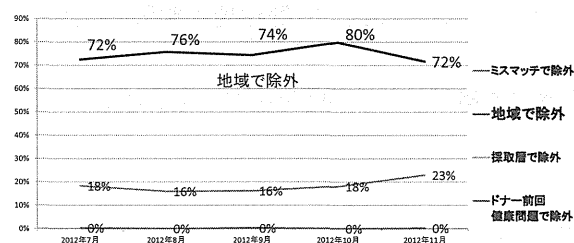
264251	女性 46	24		60				8	
参加済	B+ 50			61				4	

917221	女性 49	24	24/02 24:1000	61	07/01 07:1200			4	04/10 04:1000
参加済	O? 48			45	05/01 05:1200			8	08/03 08:1000

確認検査省略
ドナー
ほとんどBM対象(確認検査の内容が異なる、PBの説明をしていない)

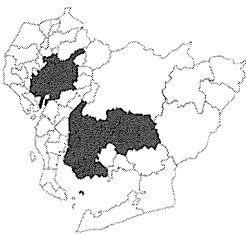
PB不可ドナー

◆BM/PBコーディネートから除外された条件の内訳



- 施設に通える範囲(現在の定義)
 - ドナーに何かあれば、短時間(1時間)で採取施設に行けるように。
 - これにより約75%のドナー候補がはずれる

75%のドナーで、居住地によりPB選択肢がない除外される上位5位は、埼玉県（認定施設なし）、兵庫県、愛知県、京都府（認定施設なし）、福岡県の順。

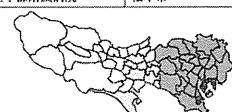


愛知県
人口の40%が居住

7

「末梢血幹細胞提供を含むコーディネート」対象地域の一部追加
(2012.11.30～)

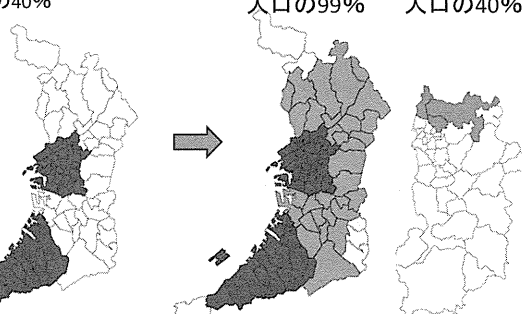
8	関東	慶應義塾大学病院	東京都 23 区
9		がん・感染症センター都立駒込病院	【以下追加】
10		日本赤十字社医療センター	虹田市、三鷹市、練馬市、小金井市、武蔵野市、府中市、埼玉県川口市、埼玉県戸田市、神奈川県川崎市、千葉県酒安市
11		国立がん研究センター中央病院	
12		東京慈恵会医科大学附属病院	
13		日本大学医学部附属板橋病院	
14		神奈川県立がんセンター	横浜市、綾瀬市、大和市、藤沢市、 【以下追加】 海老名市、座間市、相模原市、川崎市、東京都町田市
15		東海大学医学部付属病院	伊勢原市、厚木市、海老名市、座間市、秦野市、 【以下追加】 綾瀬市、大和市、相模原市、東京都町田市
16		群馬大学医学部附属病院	前橋市、高崎市、渋川市、藤岡市
17		信州大学医学部附属病院	松本市



大阪府下の認定施設の通院可能圏内の見直し

1時間圏内の範囲

大阪府 人口の40% → 大阪府 人口の99% 奈良県 人口の40%



通院可能圏内の見直し

(1)現在の範囲(1時間圏内)を地区事務局を中心に再検討する必要がある

(2)1時間圏内という制限の見直しは可能か
(骨髄では制限がない:緊急時は、救急病院対応)

1)G-CSF投与中の有害事象に関しては、入院で投与することで対応可能(過去15例は全て入院)

2)退院後の有害事象に関しては、PB採取認定施設だけでなく、JMDP施設全体で協力し、対応できないか

PB採取認定施設だけでなく、JMDP施設全体で協力し、対応することで、居住地の制限を撤廃できないか？

情報の共有はドナー手帳を活用、電話での問い合わせ

(課題)

夜間、休日など、当日、飛び込みでの対応が可能か？

- 骨髄ドナーは、現在、居住地による制限はないが、同様に、採取施設以外の認定施設での対応は可能か？
- 救急対応は、現行でも救急病院対応

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究

(調査項目)

各採取施設より骨髄移植推進財団に報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告、個々のドナーに対するアンケートを用いたQOL調査

(目標症例数と研究期間)

研究期間で同意が得られた全ドナーを対象とし、有効回答数の目標を非血縁末梢血幹細胞採取ドナー100例、骨髄採取ドナー100例とする。

倫理委員会で承認後から平成26年7月31日
(登録期間は承認後から平成26年3月31日)

ご協力、よろしくお願いします。

平成24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
「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の向上に関する研究」班(宮村班) 平成25年1月13日(日)

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の
拡大に向けて

北海道大学大学院医学研究科血液内科学
田中淳司

施設認定

認定済み施設	36
認定調査予定施設	3
合計	39

平成24年6月6日現在

施設認定

認定済み施設	41
認定調査予定施設	3
申請予定施設	2
合計	46

平成24年12月17日現在

認定済みの施設

北海道地区(3施設)	関東地区(9+1施設)
北海道大学病院	東海大学医学部附属病院
札幌北楡病院	神奈川県立がんセンター
札幌医科大学病院	日本赤十字医療センター
	慶応義塾大学病院
東北地区(4施設)	東京都立駒込病院
福島県立医科大学病院	国立がんセンター中央病院
秋田大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学病院
東北大学病院	群馬大学医学部附属病院
青森県立中央病院	日本大学医学部板橋病院
	信州大学医学部附属病院

認定済みの施設

中部地区(5施設)	中四国地区(5+2施設)
名古屋第一赤十字病院	倉敷中央病院
三重大学医学部附属病院	高知大学病院
安城更生病院	岡山大学病院
名古屋大学医学部附属病院	川崎医科大学付属病院
富山県立中央病院	島根県立中央病院
近畿地区(7+2施設)	島根大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	愛媛県立中央病院
大阪市立総合医療センター	
神鋼病院	九州地区(3施設)
神戸大学医学部附属病院	久留米大学病院
北野病院	九州大学病院
和歌山県立医大	大分県立病院
府中病院	
大阪府立母子保健総合医療センター	
兵庫医科大学病院	

認定調査予定施設

新潟大学医歯学総合病院
名古屋医療センター
和歌山医療センター

平成24年12月17日現在

施設認定

平成24年12月までの認定施設
41施設

北海道3, 東北4, 関東10(9), 中部5,
近畿9(7), 中四国7(5), 九州3

平成24年12月17日現在

CD34測定について

2010年宮村班アンケート

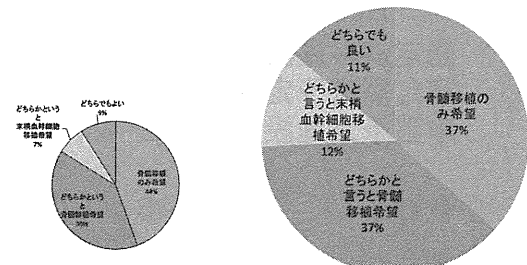
CD34外注にて翌日判明する	16施設
CD34外注／時刻不明	14施設
CD34外注にて当日判明する(未申請)	5施設
FCM補助金申請	40施設

<ドナー側の希望>

PBを含むコーディネート対象として
「どちらか承諾しない採取方法は
あるかを」確認したドナー308名

PB・BMどちらでも可	83%
BMのみ不可	8%
PBのみ不可	8%

コーディネート (患者・主治医側の最初の希望)



調査期間：2010年10月～2011年9月
対象：非血縁PBSC移植希望者467人

調査日：2012年10月12日現在
UR-PBSCT認定施設で移植予定の549人

非血縁PBSCT施行症例の施設希望

PBのみ	1例
PB>BM	6例
PB=BM	5例
PB<BM	5例

今後の方針

施設認定の促進
46施設+FACS補助10~13施設

非血縁PBSCTを希望するドナーさん・患者さんに
非血縁PBSCTの機会を提供できるように

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
J Kanda1, T Ichinohe, S Kato, N Uchida, S Terakura, T Fukuda, M Hidaka, Y Ueda, T Kondo, S Taniguchi, S Takahashi, T Nagamura-Inoue, J Tanaka, Y Atsuta, <u>K Miyamura</u> and Y Kanda on behalf of the Donor/Source Working Group and HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction	Leukemia	27	286-294	2013
N Imahashi, R Suzuki, T Fukuda, K Kakihana, H Kanamori, T Eto, T Mori, N Kobayashi, K Iwato, T Sakura, K Ikegame, M Kurokawa, T Kondo, H Iida, H Sakamaki, J Tanaka, K Kawa, Y Morishima, Y Atsuta and <u>K Miyamura</u>	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR	Bone Marrow Transplantation	48	56-62	2013
Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, <u>Miyamura K</u>	Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period following allogeneic hematopoietic SCT	Bone Marrow Transplant	47	387-94	2012
Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, Kurokawa M, Takahashi S, Ooi J, Shimizu T, Yokota A, Yoshida F, Fujimaki K, Kanamori H, Sakai R, Saitoh T, Sakura T, Maruta A, Sakamaki H, <u>Okamoto S</u>	Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation	Int J Hematol	93 (3)	375-82	2011
Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Oshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Murata A, Sakamaki H, <u>Okamoto S</u>	Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan	Bone Marrow Transplant	47 (1)	95-100	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Sasaki R, Kanamori H, Nakaseko C, Yoshida F, Fujimaki K, Sakura T, Fujisawa S, Kawai N, Onoda M, Matsushima T, Maruta A, Sakamaki H, <u>Okamoto S</u>	Air leak syndrome following allo-SCT in adult patients:report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan	Bone Marrow Transplant	46 (3)	379-84	2011
Nakane T, Nakamae H, Hirose A, Nakamae M, Koh H, Hayashi Y, Nishimoto M, Umemoto Y, Yoshimura T, Bingo M, Okamura H, Yoshida M, Ichihara H, Aimoto M, Terada Y, Nakao Y, Ohsawa M, <u>Hino M</u>	Eosinophilia, Regardless of Degree, is Related to Better Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Internal Medicine	51	851-858	2012
<u>日野雅之</u>	非血縁者間末梢血幹細胞採取	日本アフェレーシス学会雑誌	31	209-215	2012
<u>日野雅之</u> 、中前博久、中根孝彦、梅本由香里	自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法、ドナーの安全管理 神田善伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床(改訂版)	医薬ジャーナル		246-253	2012
Nishimori H, Maeda Y, <u>Teshima T</u> , Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, Tanimoto M	Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by downregulating Th1 and Th17	Blood	119	285-295	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, Akashi K, <u>Teshima T</u>	Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins	Blood	120	223-231	2012
Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, Yamauchi T, Daitoku S, Yoshimoto G, Kikushige Y, Kishimoto J, Abe Y, Harada N, Miyamoto T, Iwasaki H, <u>Teshima T</u> , Akashi K	Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis	Blood	120	4058-4067	2012
<u>Tanaka J</u> , Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Asanuma S, Fujimoto K, Nishio M, Kondo T, Imamura M	Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells	Leukemia	26	1149-1152	2012
Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Kondo T, Endo T, <u>Tanaka J</u> , Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue N	A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens	Support Care Cancer	20	933-939	2012
Tsutsumi Y, Ogasawara R, Ito S, Sasaki J, Morita A, Senoo N, Murata N, <u>Tanaka J</u> , Asaka M, Imamura M	Retrospective analysis of an efficient peripheral blood stem cell collection and the relation between infused cell dose and clinical outcome in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma	Int J Lab Hematol	34	403-409	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes	Leuk Lymphoma			2012
上田恭典	ドナーアフェレンスにおけるインフラストラクチャーの整備を望む	日本アフェレンス学会雑誌	31	187-188	2012
上田恭典	治療的プラズマフェレーシスとサイトフェレーシス	日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム		249-251	2012
Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y	Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy	Cancer Science	103	1688-1694	2012
Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Shiratsuchi M, Abe Y, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K	Different Risk Factors Related to Adenovirus- or BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis following Allogeneic Stem Cell Transplantation	Biol Blood Marrow Transplant	18	458-465	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mori Y, Teshima T, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, <u>Nagafuji K</u> , Eto T, Akashi K	Validation of pretransplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic SCT in non-Caucasians	Bone Marrow Transplant	47	1075-1081	2012
Eichler H, Schrezenmeier H, Schallmoser K, Strunk D, Nystedt J, Kaartinen T, Korhonen M, Fleury-Cappellesso S, Senseb é L, Böning H, Rebullà P, Giordano R, Lecchi L, <u>Takanashi M</u> , Watt SM, Austin EB, Guttridge M, McLaughlin LS, Panzer S, Reesink HW	Donor selection and release criteria of cellular therapy products	Vox Sanguinis	104(1)	67-91	2013
<u>Takanashi M</u> , Odajima T, Aota S, Sudoh M, Yamaga Y, Ono Y, Yoshinaga K, Motoji T, Matsuzaki K, Satake M, Sugimori H, Nakajima K	Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation	Transfus Apher Sci	47(3)	319-325	2012
Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, <u>Takanashi M</u> , 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	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study	Blood	119(9)	2141-8	2012
Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, Mizuno H, Ozaki T, Takahashi Y, Maruyama S, <u>Nishida T</u> , Murata M, Kojima S, Naoe T	Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis	International Journal of Hematology	96	295-300	2012