

201415007A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等政策研究事業

(移植医療基盤整備研究分野))

造血幹細胞移植ドナーの安全性確保と
ドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進並びに
相互監査体制の確立

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

平成 27 (2015) 年 3 月 31 日

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

造血幹細胞移植ドナーの安全性確保と
ドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進並びに
相互監査体制の確立

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

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長

目 次

I. 研究組織	P7
II. 平成 26 年度総括研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野)) 「造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した 造血細胞の利用の促進並びに相互監査体制の確立」に関する研究	P11
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長	
III. 平成 26 年度分担研究報告書	
1. 「血縁者間ドナー・レシピエント DNA バンク設立」に関する研究	P21
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長	
2. 「ドナーQOL 向上とコーディネートの効率化」に関する研究	P25
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	
3. 「造血細胞採取の安全性の確保・標準化」に関する研究	P31
田中 淳司 東京女子医科大学 血液内科学講座 主任教授	
4. 「末梢血幹細胞採取の標準化」に関する検討	P37
上田 恭典 公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科 主任部長	
5. 「細胞治療の基盤整備」に関する研究	P43
西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教	
6. 「ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信」に関する研究	P47
熱田 由子 日本造血細胞移植データセンター センター長	
7. 「造血幹細胞提供の最適化」に関する研究	P53
高梨 美乃子 日本赤十字社血液事業本部 副本部長	
8. 「ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信」に関する研究	P57
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	
9. 「造血細胞採取凍結の最適化」に関する研究	P61
大橋 一輝 がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科 部長	
10. 「造血幹細胞移植採取の効率化・適正化、相互監査システム」 に関する研究	P71
室井 一男 自治医科大学医学部 教授	
IV. 研究班会議記録	P77

I . 研究組織

平成 26 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業
 難治性疾患等政策研究事業
 (移植医療基盤整備研究分野)

「造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した
 造血細胞の利用の促進並びに相互監査体制の確立」班

研 究 組 織

	氏 名	所 属
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
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
	田 中 淳 司	東京女子医科大学 血液内科学講座
	上 田 恭 典	公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科
	西 田 徹 也	名古屋大学医学部附属病院 血液内科
	熱 田 由 子	一般社団法人 日本造血細胞移植センター
	高梨美乃子	日本赤十字社血液事業本部 中央研究所
	飯田美奈子	愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興寄附講座
	大 橋 一 輝	がん・感染症センター 都立駒込病院血液内科
	室 井 一 男	自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部 無菌治療部

Ⅱ. 平成 26 年度総括研究報告書

「造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した
造血細胞の利用の促進並びに相互監査体制の確立」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

研究要旨

「造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進並びに相互監査体制の確立」の1年目は、造血幹細胞移植ドナーの安全性の確保をメインテーマとし、造血幹細胞採取の安全性の向上・標準化を行う。合わせて、ドナーの人権、安全性を担保したうえでの造血幹細胞採取の効率化、造血幹細胞産物の凍結、品質管理、国際交換、細胞治療への応用、ドナー・レシピエント DNA バンクのための調査およびシステム作りを行う。今年度は、本邦および各国の調査による問題点の把握を行うことを目的とした。結果として、自家移植、血縁者移植、バンクを通じた移植などドナーソース別に異なる安全情報の管理、対策作成の一元化がドナー安全という移植医療の根幹をなす課題として挙げられた。また、造血幹細胞採取方法の適正化、相互監査の推進は、ドナー安全の見地からだけでなく、移植成績の向上に必要であり、さらには今後発展していく細胞療法を本邦から発信していくために必要である。

A. 研究目的

「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」の成立により、国、地方公共団体、医療関係者はドナーの人権と安全性の確保及び造血幹細胞の品質管理を通じ、わが国の患者に平等に最善の時期に最適な移植ソースを利用した移植を受けられるよう努めることになった。本研究では骨髄・末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の確保をメインテーマとし、臍帯血を含めた、ドナーリクルート、造血幹細胞

採取の安全性の向上・標準化を行う。合わせて、ドナーの人権、安全性を担保したうえでの造血幹細胞採取の効率化、造血幹細胞産物の凍結、品質管理、国際交換、細胞治療への応用、ドナー・レシピエント DNA バンクのための調査およびシステム作りを行う。1年目に本邦および各国の現状について調査し、課題を明らかにし、2年目には課題に対する対応策を策定し開始する。3年目には対応策の評価を行い、必要に応じて改善を行う。

B. 方法

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

- ① **ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信**：血縁ドナー登録については日本造血細胞移植学会で行っていたものを、新たに発足した日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に引き継ぐ。(熱田) 情報の解析を行い、造血幹細胞採取を安全に行えるよう提案する。(飯田) 得られたドナー安全情報と解析結果を広く国民に知らせる。(熱田) 稀に起こる重篤な有害事象は、大規模なデータ収集が必要であり、アジア太平洋骨髄移植学会、世界骨髄移植機構と連携を行う。(飯田)
- ② **ドナーQOL向上とコーディネートの効率化**：非血縁者間末梢血幹細胞移植研究班で開始された細胞ソースごとのQOL調査を完遂し、安全情報とともにドナーの提供ソースの選択における資料を作成することなどを通じ、ドナープールの拡大を検討する。またコーディネート期間の短縮をめざす。(日野)
- ③ **造血幹細胞採取の安全性確保・標準化**：ドナーの安全情報を基に造血幹細胞採取が安全に行えるようガイドラインを検討し、造血細胞数測定の特標準化のための手順書を作るなど採取関係の技術の標準化を行う。(高梨) 採取施設の集中化による安全性の向上とドナーアクセス不良の両面から検討し、わが国の最適な造血幹細胞採取体制を提案する。(田中)
- ④ **造血幹細胞採取の効率化・適正化**：ド

ナーの安全に留意した上での、G-CSFの外來投与、入院期間の短縮に努めドナーの負担を軽減する。さらに、現在ドナーの安全のために作成された採取基準の $D34 > 2 \times 10^7 / \text{kg}$ を海外で標準になっている $> 4 \times 10^7 / \text{kg}$ まで増やすことを検討する。(上田) 造血幹細胞の凍結は⑥とも関連するが、移植に用いる場合、使われない場合の双方を十分にドナーに説明するなど、凍結についての適正な形を作る。(大橋)

- ⑤ **相互監査システム(日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA)の確立**：「院内における血液細胞処理に関する指針」など各種造血幹細胞移植に関わる基準・指針の遵守が行われているか検証するシステムを作る(室井)。欧米との調和を図るとともに、日本、アジアの現状に配慮したものを作成する。(飯田)

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

- ⑥ **細胞治療の基盤整備**：研究者(西田)が作成した非血縁者造血細胞を利用した細胞療法の基準を血縁者にも広げる。⑦とともにドナーへの説明・同意取得について専門家の意見も聞き適正な形を作る。
- ⑦ **血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンク**：非血縁者間における患者、ドナーのDNA等試料を利用した研究は、本邦における移植成績の向上に大きく貢献した。遺伝的なバックグラウンドが少ない血縁者間のペアのDNAバンクは本邦のみならず世界の移植に貢献できることが期待される。(宮村)

C. 結果

1年目で平成26年度は班員の会議を4月、7月に行い、本邦および各国の現状について訪問調査、文献調査、アンケート調査などを行い、課題を把握した。

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

- ① **ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信**：血縁ドナー登録については日本造血細胞移植学会で行っていたものを、新たに発足した日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に引き継ぐ作業を開始した(熱田)。世界造血細胞移植ネットワーク/WHO共催のワークショップをアフリカで開催し、WHOの参加のもと、ドナー安全についても討議を行った。引き続き2014年度の血縁者間移植ドナー有害事象を公開した(飯田)。
- ② **URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析**：平成26年6月に終了した観察研究、ドナーQOL研究のデータ収集および解析を行うとともに、ドナー安全情報を公開し、採取施設を85まで拡大した。(田中、日野)
- ③ **造血幹細胞提供の最適化**：この目的のために、班会議において造血幹細胞移植支援機関が行う役割を公表し議論を行った。(高梨)
- ④ **造血幹細胞移植採取の効率化・適正化**：適切な末梢血幹細胞採取方法の実施計画書を作成するとともに(上田)、凍結に関するアンケートを輸血・細胞移植学会の意見も聞き作成し解析した。(大橋)
- ⑤ **相互監査システム(日本・アジア版**

FACT/JACIE/ACTA)の確立：「院内で行われる血液細胞処理のための指針」についての、国内施設での遵守状況について発表、現在改訂版を作成している。
(室井)

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

- ⑥ **細胞治療の基盤整備**：「第三者末梢血から樹立したCMV-CTL療法の臨床研究」として、非血縁者造血細胞を利用した細胞障害性T細胞治療についての臨床研究を開始した。(西田)
- ⑦ **ドナー・レシピエントDNAバンク**：米国CIBMTRのResearch Samples Repositoryの調査を行うとともに、骨髄バンク検体保存事業との統合について議論した。(宮村)

D. 考察

主治医が重篤と判断するドナー有害事象は、骨髄採取で0.5%、末梢血幹細胞採取で1.3%と、この10年間減少していない。ドナー安全は移植医療における最重要な基盤であり、これを0にするために、日本造血細胞移植学会、骨髄バンクが連携を緊密にし、情報収集並びに発信の一元化と医療安全の視点からの対応が望まれる。すなわち、ドナー有害事象の緊急報告制度の確立、原状復帰のための支援、原因究明と防止対策作成の一連の流れを管理する一つのシステムが必要である。合わせて、自家移植における造血幹細胞採取における安全性の把握についても検討が望まれる。また、効率的な造血幹細胞提供はドナー安全の見地からも必要であり、造血細胞数測定の標準化、凍結の手順書、採取方法の適正化について

は引き続き、多方面とのコンセンサスを得ながら進めていくことが望まれる。これらに加え、DNAバンク、細胞治療への利用などドナーへの説明と理解を得る努力は、本邦の細胞治療の発展に必須である。さらに、欧米のような監査システムを早急に開始することがドナー安全、品質管理の

同班会議で、課題に対する施策案を発表し、討論を行い、その施策の実行を行う予定である。

E. 結論

ドナー安全という移植医療の根幹をなす課題について、現在ある問題点を洗い出すことができた。ドナーソース別に異なる安全情報の管理、対策作成の一元化が課題である。造血幹細胞採取方法の適正化、相互監査の推進は、ドナー安全の見地からだけでなく、移植成績の向上に必要であり、さらには今後発展していく細胞療法を本邦から発信していくために必要である。

F. 健康危険情報

非血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーにおける有害事象については、日本骨髄バンクホームページ上に開示されている。血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーにおける全例のフォローにより報告された比較的重篤な短期および中長期の有害事象については、日本造血細胞移植学会ホームページ上に開示されている。2014年1月から11月までに276施設から、1029例の血縁ドナーが登録されたが、このうち、233例が骨髄ドナー、796例が末梢血ドナーであった。重篤な有害事象は同期間中11件であった。骨髄ドナーにおいては4件あり、それぞれ「遷延する強い腰痛（腸骨陵剝離骨折）」、「播種性血管内

ために必須であり、来る国際間の細胞製剤の交換に必要になると予想される。2年目となる平成27年度は、各研究者が問題点を解決する方法を作成し、研究協力者である日本骨髄バンク、日本赤十字社とともに、学会、全国の移植医師が集まる関連合

凝固」、「皮下膿瘍、腸骨骨髓炎」、「喘息発作、発熱」であった。末梢血ドナーにおいては7件あり、それぞれ「低酸素血症」、「C4/5 頸椎硬膜外血腫」、「左前腕腫脹、皮下出血」、「全身痛、ふらつき、嘔吐」、「痛風」、「嘔気、嘔吐」、「低カルシウム血症に伴うテタニー症状」であった。

G. 研究発表

1. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, Miyamura K, et al. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2014 Sep;49(9):1187-92. PubMed PMID: 25000457. Epub 2014/07/08. eng.
2. Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, Miyamura K, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2014 Dec;49(12):1505-12. PubMed PMID: 25111511. Epub 2014/08/12. eng.
3. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, et al. Decision analysis for donor selection

- in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. *Blood cancer journal*. 2014;4:e263. PubMed PMID: 25479570. Epub 2014/12/06. eng.
4. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Miyamura K, et al. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014 Apr;20(4):526-35. PubMed PMID: 24417871. Epub 2014/01/15. eng.
 5. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori T, Miyamura K, et al. Analysis of outcomes following autologous stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Haematologica*. 2014 Nov;99(11):e228-30. PubMed PMID: 25015939. Pubmed Central PMCID: PMC4222457. Epub 2014/07/13. Eng
 6. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Miyamura K, et al. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone marrow transplantation*. 2014 Feb;49(2):195-200. PubMed PMID: 24076552. Epub 2013/10/01. eng.
 7. Miyamura K, Okamoto S, Usui N, Hino M, Akashi K, Nakaseko T, et al. Evaluation of clinical performance of the major BCR-ABL mRNA detection kit which enables conversion to international standard scale using the reference material calibrator. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2014 May;55(5):534-40. PubMed PMID: 24881918. Epub 2014/06/03. eng.
 8. Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, Miyamura K, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Apr 10;123(15):2325-32. PubMed PMID: 24591204. Epub 2014/03/05. eng.
 9. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Miyamura K, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2014 Dec 17. PubMed PMID: 25519752. Epub 2014/12/19. Eng.
 10. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, Miyamura K, et al. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell

- transplantation. Bone marrow transplantation. 2014 Dec 22. PubMed PMID: 25531281. Epub 2014/12/23. Eng.
11. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Saito S, Miyamura K, et al. Dexamethasone palmitate ameliorates macrophages-rich graft-versus-host disease by inhibiting macrophage functions. PloS one. 2014;9(5):e96252. PubMed PMID: 24806147. Pubmed Central PMCID: PMC4012982. Epub 2014/05/09. eng.
 12. Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, et al. Comparison of Cord Blood Transplantation with Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients Older than Fifty Years. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014 Dec 8. PubMed PMID: 25498906. Epub 2014/12/17. Eng.
 13. Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, et al. Impact of HLA Mismatch Direction on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation: A Retrospective Analysis from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015 Feb;21(2):305-11. PubMed PMID: 25464119. Epub 2014/12/03. eng.
 14. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, et al. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. Blood cancer journal. 2014;4:e263. PubMed PMID: 25479570. Epub 2014/12/06. eng.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 平成 26 年度分担研究報告書

研究項目:「血縁者間ドナー・レシピエント DNA バンク設立」に関する研究

研究分担者:宮村 耕一先生

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))
研究分担者報告書

「血縁者間ドナー・レシピエント DNA バンク設立」に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

非血縁者移植における患者、ドナーの DNA バンクは約 9000 検体、臍帯血では約 1300 の検体が利用可能である。しかし血縁者間造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの検体は事業としては行われていない。本邦における血縁 DNA バンク設立のために既に確立し保存をすでに行っている CIBMTR への調査を行った。CIBMTR は臨床データとサンプルデータを一元的に管理している。CIBMTR は現在血縁サンプル 3015 ペア保存されており非血縁者サンプル 30503 ペアを保存している。今後ハプロ適合移植が増えことが予想される中で、本邦の血縁者間のサンプル収集体制の確立は急務であり、バンクで行われている検体収集やデータセンターとの関係の中で進めていく必要がある。

A. 研究目的

非血縁者間移植における患者、ドナーの DNA バンクは約 9000 検体、臍帯血では約 1300 の検体が利用可能である。厚労科研で昨年度行ったプレリミナリーな調査では、少なくとも全国 10 施設で血縁者間造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの 690 ペアの検体が保存されていることがわかった。バックグラウンドの少ない血縁ペアの検体は NGS 解析において重要な情報をもたらすだけでなく、ハプロ移植の発展のために必要である。本邦における血縁 DNA バンク設立のために、既に確立し保存をすでに行っている CIBMTR への調査を行う。

B. 方法

CIBMTR の Repository System の調査を、

責任者の Stephen Spellman 氏との書簡、訪問並びに Home Page の情報を通じて行った。

C. 結果

CIBMTR は、臨床データとサンプルデータを一元的に管理している。CIBMTR は NMDP の HLA 検査用のサンプルをベースに、近年血縁者間、臍帯血移植のものも加えた National Repository を構築している。現在、血縁サンプル 3015 ペア保存されており非血縁者サンプル 30503 ペアと比較すると少ないものの、確実にストックを増やしている。また、whole blood (-80C storage)、whole blood with 10% DMSO (controlled rate freeze and LN storage to maintain WBC content viability)、whole blood

spotted on filter paper (room temperature storage, used mainly for HLA typing/identity verification)、plasma と 4 方法で保存されており、その費用は国が負担しているということであった。

D. 考察

本邦では、非血縁者間造血幹細胞移植において骨髄バンクを通じてドナーレシピエントペアの細胞保存が行われてきたが、その実施主体や保存方法の変更・簡略化が議論されている。しかし、血縁者間サンプルにおいては行われていないに等しい状況である。DNA 情報の保管と利用は移植医療の発展のためだけでなく、本邦の発展の基盤となる財産であり、臨床情報とコネク

た移植 DNA バンクの発展は国家の急務である。

E. 結論

今後、ハプロ適合移植が増えことが予想される中で、本邦の血縁者間のサンプル収集体制の確立は急務であり、バンクで行われている検体収集やデータセンターとの関係の中で進めていく必要がある。

F. 研究発表

総括報告に記載

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「ドナーQOL 向上とコーディネートの効率化」に関する研究

研究分担者:日野 雅之先生

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))
研究分担者報告書

「ドナーQOL向上とコーディネートの効率化」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

2015年2月26日現在までに本邦で98例の非血縁ドナー末梢血幹細胞採取が実施され、重篤な有害事象は生じておらず、ドナー適格基準および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。非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取ドナーへの影響に関するアンケート方式による観察研究を開始し、末梢血幹細胞提供ドナー40例のアンケートを回収している。各地区事務局宛にアンケート調査を行った結果、地区ごとに、コーディネート期間にばらつきが見られた。

A.研究目的

日本骨髄バンクドナー安全委員会と協力し、最新のドナー安全情報を公開するとともに、「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」を施行し、末梢血幹細胞提供ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄提供ドナーと比較するとともに、コーディネートの効率化をはかる。

B.方法

日本骨髄バンクドナー安全委員会に委員として参加し、非血縁者間末梢血幹細胞提供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、末梢血幹細胞採取マニュアルを改訂する。合わせてSF-36を用いたアンケート方式による

「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」を実施し、骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナー負担を比較する。

C.結果

2015年2月26日時点で98例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。96例は上肢からの採取が可能であったが、2例は大腿静脈アクセスから採取が行われた。84例は1日目で採取が終了し、14例が2日目の採取を行った。採取後血小板数が $8 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以下となった例は、1日目7例(最低値 $5.6 \text{ 万}/\text{mm}^3$)、2日目7例(最低値 $5.0 \text{ 万}/\text{mm}^3$)で、いずれの症例においても出血はみられなかった。ドナー体重あたりの処理量と血小板数の明らかな逆相関はみられなかった。有害事象は疼痛以外に不眠、疲労などがあった。4例で軽度の脾腫が指摘されたが、全

例軽快した。全過程を通して重篤な有害事象はなかった。患者体重当たり CD34 陽性細胞が 2×10^6 未満であったのは 4 例で、1 例は 1×10^6 未満であった。「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」(目標症例数は両群 100 名ずつ) は骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーにアンケート調査を実施し、骨髄提供ドナー 73 例、末梢血幹細胞提供ドナー 40 例で 3 回のアンケートを回収した。コーディネートの効率化に関して、骨髄バンク各地区事務局宛にアンケート調査を行った結果、地区ごとで、コーディネート期間にばらつきが見られた。

D. 考察

初回の末梢血幹細胞採取後に血小板数が $8 \text{万} / \text{mm}^3$ 以下となったのは 11 例 (11.2%) でみられたが、いずれの症例においても出血はみられなかった。2 日目の採取が必要であったのは 14 例 (14.3%) あり、必ずしも G-CSF 投与 4 日目採取で多いわけではなかった。全過程を通じて重篤な有害事象は発生しておらず、策定したドナー適格基準、採取マニュアルは適切であったと思われる。「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」の進捗状況は、骨髄採取に比し、末梢血幹細胞採取が 2 分の 1 であり、末梢血幹細胞移植の増加が必要である。末梢血幹細胞採取認定施設は増えているが、現在、ドナー居住地から採取施設まで 1 時間以内という条件があり、50% のドナーが骨髄しか提供できない。今後、すべてのドナーが両方の選択をできるように認定施設を拡大、ドナー要件の見直しをする必要がある。

E. 結論

末梢血幹細胞採取 98 例の結果、策定したドナー適格基準および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。しかし、末梢血幹細胞移植件数は予想より少なく、認定施設を増やし、ドナーの制限を解除することで、すべての患者およびドナーに両方の機会が与えられる必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Hirose A, Hayashi Y, Nakashima Y, Nakane T, Hino M. Response-guided therapy for steroid-refractory acute GVHD starting with very-low-dose anti-thymocyte globulin. *Exp Hematol*. 2015, 43:177-179
2. Matsuoka Y, Nakatsuka R, Sumide K, Kawamura H, Takahashi M, Fujioka T, Uemura Y, Asano H, Sasaki Y, Inoue M, Ogawa H, Takahashi T, Hino M, Sonoda Y. Prospectively Isolated Human Bone marrow Cell-Derived MSCs Support Primitive Human CD34-Negative Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cells*. in press
3. Nakamae M, Nakamae H, Koh S, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Nakane T, Hirose A, Hino M. Prognostic Value and Clinical Implication of Serum Ferritin Levels following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Acta Haematol*. 2014, 133:310-316
4. Nishimoto M, Nakamae H, Nakamae M, Hirose A, Hagihara K, Koh H, Nakane T, Terada Y, Hino M. Feasibility of umbilical cord blood transplantation with a myeloablative, reduced toxicity-conditioning regimen. *Bone Marrow*

Transplant. 2014, 49, 980-981

5. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A: PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. Bone Marrow Transplant 2014, 49:195-200
- 2) 学会発表
 1. 折原勝巳、吾郷浩厚、奥山美樹、落合亮一、澤 正史、田野崎隆二、玉井佳子、豊嶋崇徳、中尾康夫、日野雅之、宮崎泰司、神田善伸、金森平和、骨髄バンクドナーの複数回骨髄提供に関する検討:ドナーの負担と移植患者の生着率への影響。第37回日本造血細胞移植学会、神戸、3月6日~7日、2015年
 2. 梅本由香里、日野雅之、中根孝彦、中嶋康博、西本光孝、中前美佳、廣瀬朝生、骨髄バンクドナー採取に対する造血幹細胞移植コーディネーターの役割。第37回日本造血細胞移植学会、神戸、3月6日~7日、2015年
 3. 中前美佳、山下真理子、中前博久、中根孝彦、康 秀男、中嶋康博、廣瀬朝生、林 良樹、西本光孝、日野雅之、同種造血幹細胞移植前の末梢気道閉塞マーカーV50/V25値は、移植後の生存予測因子としての価値が高い指標である。第37回日本造血細胞移植学会、神戸、3月6日~7日、2015年
 4. 康 史朗、中前博久、山田康一、西本光孝、林 良樹、康 秀男、中嶋康博、中根孝彦、廣瀬朝生、中前美佳、掛屋 弘、日野雅之: 同種造血幹細胞移植後の細菌感染予防としての非吸収性と吸収性抗菌薬の比較。第37回日本造血細胞移植学会、神戸、3月6日~7日、2015年
 5. 日野雅之: ドナーの安全性。第37回日本造血細胞移植学会、神戸、3月6日~7日、2015年
 6. Koh S, Nakamae H, Yamada K, Nishimoto M, Hayashi Y, Koh H, Nakashima Y, Nakane T, Hirose A, Nakamae M, Takeya H, Hino M: Effectiveness of Antibacterial Prophylaxis with Non-Absorbable Polymyxin B Compared to Levofloxacin after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 56th American Society of Hematology. San Francisco, Dec 6-9, 2014
 7. Nakamae M, Nakamae H, Yamashita M, Nishimoto M, Hayashi Y, Koh H, Nakane T, Nakashima Y, Hirose A, Hino M. The V50/V25 Ratio, a Marker of Small Airway Disease, Is Highly Predictive of Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. 556th American Society of Hematology. San Francisco, Dec 6-9, 2014
 8. 山下真理子, 木村信勲, 中前美佳, 中前博久, 髭野泰博, 日野雅之: 造血幹細胞移植患者における呼吸機能の推移や予後との関連. 第61回日本臨床検査医学会、福岡、11月22日~25日、2014年
 9. Nishimoto M, Koh H, Nakamae H, Hirose A, Nakamae M, Nakane T, Hayashi Y, Okamura H, Yoshimura T, Koh S, Nanno S, Nakashima Y, Takeshita T, Yamamoto A, Sakai Y, Nishida N, Matsuoka T, Miki Y, Hino M. Promising outcomes from intra-arterial steroid infusion for