

201512002A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

平成 28(2016)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 (免疫アレルギー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 27 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 センター長

## 目 次

|      |   |     |
|------|---|-----|
| I.   | 研究組織  | P7  |
| II.  | 平成 27 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 (免疫アレルギー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 センター長   |     |
| III. | 平成 27 年度分担研究報告書   |     |
| 1.   | 「ドナーQOL 向上とコーディネートの効率化」に関する研究   | P23 |
|      | 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  |     |
| 2.   | 「造血細胞採取の安全性の確保・標準化」に関する研究   | P29 |
|      | 田中 淳司 東京女子医科大学 血液内科学講座 教授・講座主任  |     |
| 3.   | 「末梢血幹細胞採取の標準化」に関する検討  | P35 |
|      | 上田 恭典<br>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                               |     |
| 4.   | 「細胞治療の基盤整備」に関する研究   | P41 |
|      | 西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教  |     |
| 5.   | 「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  | P45 |
|      | 熱田 由子 日本造血細胞移植データセンター センター長   |     |
| 6.   | 「造血幹細胞提供の最適化」に関する研究   | P49 |
|      | 高梨 美乃子 日本赤十字社血液事業本部 副本部長  |     |
| 7.   | 「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  | P53 |
|      | 飯田 美奈子 愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興講座 講師   |     |
| 8.   | 「造血細胞採取凍結の最適化」に関する研究  | P59 |
|      | 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  |     |
| 9.   | 「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  | P63 |
|      | 室井 一男 自治医科大学医学部 教授  |     |
| 10.  | 「ドナー安全情報に基づく改善施策の作成」に関する研究  | P69 |
|      | 矢部 普正 東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学 准教授  |     |
| IV.  | 研究班会議記録   | P75 |

# I . 研究組織

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業  
 (免疫アレルギー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<br>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                       |
|       | 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<br>輸血・細胞移植部 無菌治療部       |
|       | 矢 部 普 正 | 東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学               |

## Ⅱ. 平成 27 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  
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

研究総括報告書

「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、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ための調査を行った。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い、その施策を立案することを目的とし研究した。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、医療事故原因究明・再発予防の一元化が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、移植成績の向上にも必要であり、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ことより、各種施策が提案された。

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、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ることができるよう努めることが義務付けられた。本研究では日本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1年目に行った本邦および各国の調査で明らかとなった課題に対する対応策を策定することを目標とし、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こととする。自家移植における採取事故を受け、再発予防、全例登録へ向けての取り組みを新たな課題

とする。1年目に行った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もとに把握した課題を、2年目には、各研究者は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同班会議で、課題に対する施策案を発表し、討論を行う。施策が定まったものから順次開始する。

## 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・情報発信、改善策の検討：血縁ドナー安全性情報管理を引き続き実施し、ドナー安全性情報に関して非血縁ドナー安全性情報との連携を含め、包括的なドナーデータの管理について検討する（熱田）。引き続きドナー安全情報の解析を行い重要なものを周知するとともに、今年度日本で行われるアジア太平洋 BMT学会の事務局として本邦ならびアジアのドナーレジストリーを作り、欧米とも協力しドナー有害事象の捕捉を行う（飯田）。主治医が重篤と判断するドナー有害事象は0.6%-1%で推移しており、減少していない原因について検討する（矢部）。自家移植に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する（宮村）。
- ② URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：H26年6月に終了したURPBSCTの前向き観察研究の最終解析を行い現在あるHLA完全適合をドナー条件とする制限の解除につい

てバンク医療委員会とともに検討する（田中）。ドナーQOL研究のデータ収集および解析を行い、現在あるドナーの地域制限の解除についてバンクドナー安全委員会と検討する（日野）。合わせてURPBSCTドナーの安全情報を迅速に公開する（日野）。

- ③ 造血幹細胞提供の最適化：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、造血細胞数測定の標準化のための作業手順書を作るなど採取関係の技術の標準化を行う（高梨）。「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」に基づき造血幹細胞移植支援機関に指定された日本赤十字社が行う役割について移植医へ公表し議論する（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」の実施計画書に基づき、臨床研究を開始する（上田）。「院内で行われる血液細胞処理のための指針」に基づいた凍結に関するアンケートの解析を行い、本邦の血縁者間移植における凍結の適正化ならびに、安全な凍結方法について検討する（大橋）。
- ⑤ 相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立：URPBSCT採取施設の認定基準に含まれる「院内で行われる血液細胞処理のための指針」の遵守について調査を行うとともに、施設監査の可能性について、輸血・細胞移植学会とともに検討する（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」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するとともに、再生医療に関する薬事法一部改正に従い、一般病院で整えるべき事項について検討し公表する（西田）。
- ⑦ ドナー・レシピエント DNA バンク：米国 CIBMTR の Research Samples Repository の調査を基に、本邦における検体保存の在り方について、日本骨髄バンクの検体保存委員会の委員、学会とともに、検討する。合わせて、その利用が広く行われるようなシステムを検討する。今年度中に血縁者間の DNA バンクの検体保存を始める（宮村）。

### C. 結果

平成 27 年度は班員の会議を 7 月、1 月に行い、課題の進捗状況を報告した。

(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)に引き継ぐ作業が完了した（熱田）。引き続き 2015 年度の血縁者間移植ドナー有害事象を公開した（飯田）。非血縁、血縁のデータベースの一元化に向けての調査を開始するとともに、アクシデントの原因調査と再発予防についての新し

いシステムの構築を開始した。

- ② URPBSCT ドナーの安全と QOL 向上のための成績の解析：H26 年 6 月に終了した観察研究、ドナー QOL 研究の解析をおい、複数の制限解除を行った。重篤な有害事象などドナー安全情報を公開し、採取施設を 91 まで拡大した（田中、日野）。
- ③ 造血幹細胞提供の最適化：国内の複数の臍帯血バンクに対して最適化に向けての講習会を行った（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実施・解析し、班会議で発表した（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改訂版を作成した（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」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施行した（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、現在増えつつある血縁者間のハプロ適合移植における、兄弟間の細胞保存の必要性について周知した（宮村）。

#### D. 考察

UR-PBSCT については、観察研究が終了し、その安全性を確認でき、ドナーの HLA 条件並びに移住地制限の緩和を行い、UR-BMT と同じ条件とすることができた。海外での長期成績が骨髄より不良なことがわかり、来年度も引き続き観察を継続していく必要がある。

ドナー安全については、血縁者は学会データセンターが行う体制が完了したが、非血縁は骨髄バンクが収集ならびに対応をしている。これを一元化できるかの討論を今後進める必要がある。さらに、採取時の有害事象は自家造血幹細胞移植でも起こっている可能性があり、さらに大きな有害事象のデータベースを作成するとともに、引き続き国際共同を進めていく必要がある。血縁末梢血幹細胞採取において現在でも多くの施設で凍結を行っていることが明らかになった。凍結により、患者がよりよい時期に移植を受けられるメリットと、実際使用されないことのデメリットについて、再度議論していくことが必要である。ドナー・レシピエントの DNA バンク設立に向けては、DNA 情報を含む細胞や DNA も情報の一つとして、日本造血細胞移植データセンターでの管理が望ましいと考えられる。

#### 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8件であった。骨髄ドナーにおいては0件あり、末梢血ドナーにおいては8件あり、高尿酸血症・G-CSF投与後の酸素濃度低下・歩行障害・蕁麻疹・左顔面神経麻痺・腰椎ヘルニアの増悪・痛風・しびれ、腹痛、便失禁であった。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Miyamura K, et al. Influence of Differently Licensed KIR2DL1-Positive Natural Killer Cells in Transplant Recipients with Acute Leukemia: A Japanese National Registry Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Oct 9.
2. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, Miyamura K, et al. A single high-resolution HLA mismatch has a similar adverse impact on the outcome of related

- hematopoietic stem cell transplantation as a single low-resolution HLA mismatch. *Am J Hematol.* 2015 Jul;90(7):618-23.
3. Hanajiri R, Murata M, Sugimoto K, Murase M, Sakemura R, Goto T, Miyamura K, et al. Integration of humoral and cellular HLA-specific immune responses in cord blood allograft rejection. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Sep;50(9):1187-94.
  4. Imahashi N, Ohashi H, Terakura S, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Miyamura K, et al. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. *Ann Hematol.* 2015 Jul;94(7):1139-48.
  5. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Feb;21(2):305-11.
  6. Konuma T, Takahashi S, Uchida N, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, Aoki J, Miyamura K, et al. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Conditioning in Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Sep;21(9):1632-40.
  7. Miura H, Kawamura Y, Kudo K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Miyamura K, et al. Virological analysis of inherited chromosomally integrated human herpesvirus-6 in three hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2015 Oct;17(5):728-31.
  8. Mori J, Ishiyama K, Yamaguchi T, Tanaka J, Uchida N, Kobayashi T, Miyamura K, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with biphenotypic acute leukemia. *Ann Hematol.* 2015 Oct 26.
  9. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Miyamura K, et al. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015 Apr;56(4):1072-8.
  10. 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.* 2015 Feb 12;125(7):1189-97. PubMed PMID: 25519752.
  11. Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y,

- Miyamura K, et al. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2015 Feb;101(2):154-64.
12. 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 Transplant*. 2015 Apr;50(4):559-65.
  13. Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M, Miyamura K, et al. Erratum to: A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol*. 2015 Oct;102(4):507-8.
  14. Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M, Miyamura K, et al. A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol*. 2015 Oct;102(4):460-70.
  15. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, Miyamura K, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):2008-16.
  16. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):517-25.
  17. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Miyamura K, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Nov 23.
  18. Yanada M, Kanda J, Ohtake S, Fukuda T, Sakamaki H, Miyamura K, et al. Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*. 2015 Dec 18.
  19. Miyao K, Sawa M, Kuwatsuka Y, Ozawa Y, Kato T, Kohno A, Miyamura K, et al. Influence of melphalan plus fludarabine-conditioning regimen in elderly patients aged 55 years with hematological malignancies. *Bone*

- Marrow Transplant.* 2016 Jan;51(1):157-60.
20. Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int J Hematol.* 2016 Feb;103(2):243-50.
  21. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, Kobayashi T, Tanaka M, Kanda J, Miyamura K, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Feb;22(2):330-8
- 2) 学会発表
1. 福島庸晃, 佐藤貴彦, 中島麻梨絵, 加藤実穂, 加賀谷裕介, 川島直実, 渡壁恭子, 瀬戸愛花, 弓削征章, 北村邦朗, 岩井雅則, 花村明利, 津下圭太郎, 杉浦勇, 今村信, 蟹江匡治, 倉橋信吾, 小澤幸泰, 宮村耕一. 急性骨髄性白血病第二寛解期における同種送血幹細胞移植に再寛解導入療法後地固め療法が与える影響: 再発後の紹介病院との連携. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  2. 田中喬, 小澤幸泰, 澤正史, 城友泰, 金森平和, 大橋一輝, 谷本光音, 栗山幸大, 直川匡晴, 奥村廣和, 千葉滋, 福田隆浩, 倉橋信吾, 宮尾康太郎, 上田恭典, 岡本真一郎, 熱田由子, 日野雅之, 田中淳司, 宮村耕一. 「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究」中間解析. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  3. 有馬靖佳, 中村文明, 田中淳司, 屋部登志雄, 土岐典子, 福田隆浩, 宮村耕一, 岩戸康治, 衛藤徹也, 熱田由子, 森島泰雄, 神田善伸. レシピエント HLA-C グループの違いによって異なってライジングされた NK 細胞は, 同種造血細胞移植後の AML, ALL 患者の予後に影響を及ぼしている (TRUMP 登録の解析). 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  4. 倉橋信吾, 佐藤貴彦, 中島麻梨絵, 加賀谷裕介, 加藤実穂, 川島直実, 渡壁恭子, 瀬戸愛花, 福島庸晃, 早川正哉, 小杉浩史, 小島由美, 鏡味良豊, 笠井雅信, 小澤幸泰, 宮村耕一. HLA-DR 血清一座ミスマッチ非血縁骨髄ドナーからの移植成績. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  5. 瀬戸愛花, 武田みずほ, 佐藤貴彦, 加藤実穂, 加賀谷裕介, 中島麻梨絵, 川島直実, 渡壁恭子, 福島庸晃, 倉橋信吾, 小澤幸泰, 熱田由子, 宮村耕一. 長期フォローアップ外来の設置が同種造血細胞移植後長期生存患者の晩期合併症管理に与えた影響. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.

6. 中島麻梨絵, 佐藤貴彦, 加藤実穂, 加賀谷裕介, 川島直実, 渡壁恭子, 瀬戸愛花, 福島庸晃, 倉橋信吾, 小澤幸泰, 宮村耕一. 当院における同種造血細胞移植後早期血流感染症の検討. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  7. 武田みずほ, 熱田由子, 川島直実, 瀬戸愛花, 倉橋信吾, 福島庸晃, 渡壁恭子, 加賀谷裕介, 加藤実穂, 中島麻梨絵, 佐藤貴彦, 小澤幸泰, 宮村耕一, 上田美寿代, 高坂久美子. 慢性GVHD患者における医師の治療指標標的臓器と患者自身の評価による苦痛ハイスコア臓器一致度の検討. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  8. 中村和司, 高木寛人, 松永佑哉, 中山靖唯, 早川勝, 渡壁恭子, 高坂久美子, 佐藤貴彦, 中島麻梨絵, 加藤実穂, 加賀谷裕介, 川島直実, 瀬戸愛花, 福島庸晃, 倉橋信吾, 山本英樹, 洪淑貴, 井上英則, 小澤幸泰, 宮村耕一. 同種造血幹細胞移植患者における理学療法は筋力, 運動耐容能の維持に重要である. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  9. 加賀谷裕介, 佐藤貴彦, 中島麻梨絵, 加藤実穂, 川島直実, 渡壁恭子, 瀬戸愛花, 福島庸晃, 倉橋信吾, 小澤幸泰, 宮村耕一. 同種造血幹細胞移植後の非感染性肺合併症に関する後方視的検討. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
  10. 向山直樹, 中島麻梨絵, 佐藤貴彦, 加藤実穂, 加賀谷裕介, 川島直実, 渡壁恭子, 瀬戸愛花, 福島庸晃, 倉橋信吾, 小澤幸泰, 宮村耕一, 野田幸裕, 森一博. 生着日と疼痛に着目したフィルグラスチムとレノグラスチムの比較検討. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月5日-7日. 神戸.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

### Ⅲ. 平成 27 年度分担研究報告書

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  
(免疫アレルギー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

2016年3月23日現在までに本邦で157例の非血縁ドナー末梢血幹細胞採取が実施された。採取後に高熱がみられた例(その後回復)以外の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67例のアンケートを回収している。

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。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て実施し、ドナーへ説明文書にて、研究方法、予想される利益と不利益、自由意思による参加と取消しの自由、その場合に不利益とならないこと、プライバシーの保護について説明し、文書にて同意を得て実施する。

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

2016年3月23日時点で157例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。2011年3月の1例めから104例めまでの解析では、性別では男性82%、女性18%、年齢別では20歳以上30歳未満21%、30歳以上40歳未満41%、40歳以上50歳未満30%、50歳以上8%であった。採取日数は1日87%、2日13%であった。入院でG-CSFを投与した例は87%であった。87%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。CD34陽性細胞数は94%で患者体重当たり $2.0 \times 10^6$ 以上を得られ、 $1.0 \times 10^6$ 未満であった例は1%であ

った。98%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（1例はドナーの希望であった）。採取後血小板数が8万/mm<sup>3</sup>以下となった例は、1日目7例（最低値5.6万/mm<sup>3</sup>）、2日目7例（最低値5.0万/mm<sup>3</sup>）で、いずれの症例においても出血はみられなかった。中等度の有害事象は疼痛以外に不眠、疲労、悪心、皮疹などがあった。4例で軽度の脾腫が指摘されたが、全例軽快した。比較的重篤な有害事象として、採取後40℃を超える発熱をきたした例が1例あった。末梢血幹細胞採取後、夕刻より38.9℃の発熱が認められ、21時頃40.3℃となり、一旦39℃台になったものの、翌朝再度40℃を超える発熱を認め、2日目のG-CSF投与および末梢血幹細胞採取を中止し、ハイドロコルチゾンで解熱した。その後は自然軽快し、血液検査も正常化した。

「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76例、末梢血幹細胞提供ドナー67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のアンケート調査から個々の施設に採取を依頼した場合の返事の遅れも一因である可能性があったため、近畿地区でメーリングリストを利用した調整について試行準備を始めた。

#### D. 考察

非血縁者末梢血幹細胞採取後に血小板低下はあるものの、いずれの症例においても出血はみられなかった。採取後に高熱をきたし、ステロイド治療が必要であった比較的重篤な有害事象が1例あったが、その後は経過しており、全過程を通じて特に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。開始当初はドナー居住地から採取施設まで1時間以内という条件のため50%のドナーが骨髄しか提供できなかったが、104例の解析結果から、2015年12月より「ドナーが末梢血幹細胞採取施設に通院可能であること」についての通院可能距離の制限を撤廃し、「末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視」についてはアフエレーシスを2人以上で実施し、末梢血幹細胞採取中は熟練した医師または看護師が常時監視することに緩和された。

#### E. 結論

末梢血幹細胞採取104例の解析結果から、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者末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であり、「ドナーが末梢血幹細胞採取施設に通院可能距離の制限」、「末梢血幹細胞採取中の常時監視」についての制限が緩和された。

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Nishimoto M, Koh 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, Nakamae H. Efficacy and safety of intra-arterial steroid infusions in patients with steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 2015,43:995-1000
2. Nakamae H, Koh H, Katayama T, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakashima Y, Nakane T, Nakamae M, Hirose A, Hino M. HLA haplo-identical peripheral

blood stem cell transplantation using reduced dose of post-transplantation cyclophosphamide for poor prognosis or refractory leukemia and myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol.* 2015,43:921-929.e1

3. Minamino H, Machida H, Tominaga K, Morimoto K, Ominami M, Fukunaga S, Hosomi S, Hayashi Y, Nagami Y, Sugimori S, Kamata N, Shiba M, Nakamae H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Ohsawa M, Hino M, Arakawa T. Rectal biopsy, rather than ileal, is appropriate to confirm the diagnosis of early gastrointestinal graft-versus-host disease. *Scand J Gastroenterol* 2015,50:1428-34
4. 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* 2015,43:177-9
5. 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* 2015,33:1554-65
6. 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* 2015,133:310-316

## 2) 学会発表

1. 中根孝彦、中前美佳、康 秀男、西本光孝、林 良樹、中嶋康博、日野雅之、中前博久、移植前自律神経機能低下は同種造血細胞移植予後に対する強力な予測因子である。第 38 回日本造血細胞移植学会総会、名古屋、3 月 3 日～5 日、2016 年
2. 康 史朗、西本光孝、久野雅智、幕内陽介、高桑輝人、岡村浩史、吉村卓朗、南野 智、林 良樹、康 秀男、中嶋康博、中根孝彦、廣瀬朝生、中前美佳、日野雅之、中前博久、Fludarabine/Busulfan を用いた悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植前処置。第 38 回日本造血細胞移植学会総会、名古屋、3 月 3 日～5 日、2016 年
3. 徳和目篤史、西本光孝、高橋正也、中村安孝、康秀男、中前博久、西川武司、日野雅之、永山勝也、同種造血幹細胞移植におけるカスポファンギンとカルシニューリン阻害剤併用時の薬物相互作用および安全性に関する検討。第 25 回日本医療薬学会年会、横浜、11 月 21 日～23 日、2015 年

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「造血細胞採取の安全性の確保・標準化」に関する研究

研究分担者:田中 淳司先生