

「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

東京女子医科大学 血液内科学講座 教授・講座主任

研究要旨

本邦においてはドナーに対する G-CSF 投与の安全性などに対する危惧から 2011 年によく HLA 8/8 一致ドナーからの非血縁者間 PBSCT が開始された。当初は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設の不足もありなかなか普及しなかったが、2014 年に 50 例そして 2015 年 10 月には 130 例の非血縁者間 PBSCT が実施されるに至っている (PBSCT 認定施設は 89 施設)。今後は非血縁者間 BMT と同様に HLA 1 抗原不適合 (5/6 抗原一致) のドナーからの移植を認めるよう緩和することが妥当であるとされた。このような方針が示されたことにより、今後は非血縁者間 PBSCT の施行がこれまで以上に増加していくものと推測されるが、その安全性と有効性については慎重に検討していく必要があると考えられた。

A.研究目的

本邦においてはドナーに対する G-CSF 投与の安全性などに対する危惧から 2011 年によく HLA 8/8 一致ドナーからの非血縁者間 PBSCT が開始された。非血縁末梢血幹細胞を採取する際にはドナーの安全確保のために細心の注意を払わなければならない。また本邦における非血縁末梢血幹細胞移植の安全性と有効性については明らかになっていない。そこで、本研究においてはこれらの問題点を調査・解決して本邦における非血縁末梢血幹細胞移植を安全に導入していくことを目的とする。

B.方法

非血縁者間末梢血幹細胞移植採取・移植施設認定を推進していくとともに、非血縁者間末梢血幹

細胞移植の実施動向を把握して、その安全性と有効性を調査して解析する。

C.結果

本邦では 2011 年によく HLA 8/8 一致ドナーからの非血縁者間 PBSCT が開始された。当初は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設の不足もありなかなか普及しなかったが、2014 年に 50 例そして 2015 年 10 月には 130 例の非血縁者間 PBSCT が実施されるに至っている (PBSCT 認定施設は 89 施設)。安全性確保の観点から最初の 50 例は移植後 100 日の全生存率を主要評価項目として多施設前向き観察研究として行われた。その結果、移植後 100 日の全生存率は 86.3%であった。好中球生着の中央値は 14 日、また移植後 100 日までの急性 GVHD の発症率は II 度以上 23.5%、

III度以上 9.8%、非再発死亡 11.8%、再発率 19.6% であり移植前非寛解症例が約半数含まれているにもかかわらず安全に非血縁者間 PBSCT が施行できることが確認された。慢性 GVHD 発症率や長期的な予後については今後明らかになっていくものと考えられる。

D. 考察

このような結果を踏まえて2015年10月国の審議会において、非血縁者間PBSCTに関して、非血縁者間BMTと同様にHLA 1 抗原不適合 (5/6 抗原一致) のドナーからの移植を認めるよう緩和することが妥当であるとされた。このような方針が示されたことにより、今後は非血縁者間PBSCTの施行がこれまで以上に増加していくものと推測される。

しかし最近、Holtan らは GVHD や再発のない質のよい生存、GVHD, relapse-free survival (GRFS) について解析し、血縁者間において BMT よりも PBSCT の方が劣っていると報告している。このように PBSCT は国内外を問わず血縁、非血縁ともに広く行われているが、GRFS を含めた長期的成績については必ずしも明確になっていない。従って、幹細胞ソースとして末梢血と骨髄のどちらを選択するかについては、血縁か非血縁、HLA 一致度や前処置強度、ドナーさんの希望などを総合的に考慮して決定しなければならないことになお一層留意すべきである。

E. 結論

本邦では 2011 年によく HLA 8/8 一致ドナーからの非血縁者間 PBSCT が開始され、2015 年 10 月には 130 例の非血縁者間 PBSCT が実施されるに至っている (PBSCT 認定施設は 89 施設)。移植後 100 日の全生存率は 86.3% であり、安全に非血縁者間 PBSCT が施行できることが確認された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Shiseki M, Masuda A, Yoshinaga K, Mori N, Okada M, Motoji T, Tanaka J. Identification of the SOX5 gene as a novel IGH-involved translocation partner in BCL2-negative follicular lymphoma with t(12;14)(p12.2;q32). *Int J Hematol.* 102(5): 633-638, 2015.
2. Takahata M, Hashino S, Nishio M, Sugita J, Shigematsu A, Onozawa M, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration. *Transpl Infect Dis.* 17(6):810-815, 2015.
3. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Takahashi S, Uchida N, Eto T, Nakamae H, Yujiri T, Mori S, Nagamura-Inoue T, Suzuki R, Atsuta Y, Tanaka J. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the Adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 51(1):43-50, 2016.
4. Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Hoshino T, Kato C, Kanamori H, Nakamae H, Atsuta Y, Morishima Y, Kanda Y. Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study. *BBMT*

22(3):423-431, 2016.

5. Mori J, Ishiyama K, Yamaguchi T, Tanaka J, Uchida N, Kobayashi T, Fukuda T, Kanamori H, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Hirokawa H, Mori S, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with biphenotypic acute leukemia. *Annals of Hematol.* 95:295-300, 2016.
6. Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Kobayashi R, Imamura M, Tanaka J, Ohashi K, Taniguchi S, Ikeda T, Eto T, Mori M, Yamaoka M, Ozawa K. 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.* 103(2):243-250, 2016.
7. Mizutani M, Hara M, Fujita H, Aoki J, Kanamori H, Ohashi K, Usuki K, Fukuda T, Chou T, Tanaka J, Atsuta Y, Takami A. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first complete remission. *BMT* (in press).
8. Isono N, Imai Y, Watanabe A, Moriya K, Tamura H, Inokuchi K, Asano C, Masuda M, Shimura H, Mitsunashi K, Kazama H, Sugimori H, Motoji T, Tanaka J. Cytomegalovirus reactivation in low-grade B-cell lymphoma patients treated with bendamustine. *Leukemia and Lymphoma* (in press).

2) 学会発表

1. 田中淳司 非血縁末梢血幹細胞移植. 第 38 回日本造血細胞移植学会総会教育講演

2016.3.5. 名古屋国際会議場、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究項目:「末梢血幹細胞採取の標準化」に関する検討

研究分担者:上田 恭典先生

「末梢血幹細胞採取の標準化」に関する検討

研究分担者 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・血液治療センター 外来化学療法センター 主任部長

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞採取の標準化は、非血縁者間末梢血幹細胞移植が我が国で普及してゆくために重要である。末梢血幹細胞採取に関するマニュアルを作成し、日本輸血・細胞治療学会、日本造血細胞移植学会からホームページ上で公開されている「造血幹細胞移植の細胞取り扱いに関するテキスト」のなかの末梢血幹細胞採取の項で提示した。造血幹細胞量を推測する指標として CD34 陽性細胞測定法の標準化をしつつ、遠心式血液成分分離装置を通過した CD34 陽性細胞が一定の割合で回収されることを理解し、採取途中でのサンプリングによって、採取 CD34 陽性細胞数をモニタリングし、必要な CD34 陽性細胞を得るための最終血液処理量を決定することは、ドナーと移植の安全確保に重要である。このため、CD34 陽性細胞数を 50ml/kg (ドナー体重) 処理時採取バッグ中で測定し、CD34 陽性細胞数が 3×10^6 /kg (患者体重) 確保可能な血液処理量を予測する臨床研究を準備している。

A. 研究目的

末梢血幹細胞採取において、ドナーの安全性を担保しつつ、必要十分な造血幹細胞を得ることは重要であり、必要最小限のアフェレシスで十分量の幹細胞を確実に採取する方法を標準化することの意義は大きい。通常採取有核細胞数を計測しつつ、患者体重、ドナー体重、ドナー自己血貯血量を勘案して最終採取量を決定する骨髓採取に比して、末梢血幹細胞採取においては、採取状況に合わせた処理血液量の決定がなされている場合は少なく、ドナーの安全性を確保することはもとより、採取 CD34 陽性細胞数、採取が 1 日で終了するかが採取終了後まで不明であることが移植全体のリスク要因となっている。このため、骨髓採取での採取中の細胞数測定による採取量の決定に相当す

る CD34 陽性細胞数をモニタリングし、ターゲットを決めて採取状況に合わせた血液処理量を決定する方法の標準化に向けた臨床研究を検討した。

B. 方法

末梢血幹細胞採取に関する考え方について、「造血幹細胞移植の細胞取り扱いに関するテキスト」で提示し、それに基づいて、採取量決定方法の標準化に向けた臨床研究を計画する。

対象施設

CD34 陽性細胞測定について、国際的に標準的な方法である Singleplatform 法を採用している施設を対象とする。

対象ドナー

血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーを予定

検討方法

血液処理量約 50ml/kg (ドナー体重) の時点で採取バッグ中の CD34 陽性細胞数を測定し、その結果をもとに CD34 陽性細胞数 $3 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重) が採取可能と予測される目標処理血液量を決定し、規定された最大処理量である 300ml/kg (ドナー体重) の範囲内で目標量まで採取を行い、骨髄バンクでの非血縁者間末梢血幹細胞採取における CD34 陽性細胞の必要量である CD34 陽性細胞 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重) 採取できた割合を検討する。同時に、採取開始時、採取液サンプリング時、終了時の末梢血中の CD34 陽性細胞濃度を測定し、回収率の面からの検討を行う。日本輸血・細胞治療学会の標準的細胞処理小委員会の協力も得て実施する予定である。ドナーよりは、拒否することで全く不利益の生じないことを十分説明したうえで、文書での説明同意を得る。今回の検討では、ドナーへの採血穿刺の回数は増えず、末梢血採血量が数 ml 増加するのみであり、また採取末梢血幹細胞浮遊液の量が 1-2ml 減少するのみであるため、倫理的問題は生じない。また主たる実施施設である倉敷中央病院の倫理委員会の承認を得る。

C. 結果

末梢血幹細胞採取に関する考え方について、「造血幹細胞移植の細胞取り扱いに関するテキスト」で提示し、日本輸血・細胞治療学会のテクニカルセミナーや、日本造血細胞移植学会のモーニングセミナーをはじめする様々な機会を利用して、末梢血幹細胞採取での、遠心式血液成分分離装置の中を通過したドナー末梢血中の CD34 陽性細胞からの回収率という考え方の普及につとめた。

上述の臨床研究については現在プロトコールの確定作業中である。

D. 考察

同種末梢血幹細胞移植を行うにあたって、CD34 陽性細胞をターゲットと定めモニタリングしながら計画的に採取することは、ドナーの安全性を確保し、移植の信頼性を高めるうえで極めて重要である。特に、ボランティアドナーからの採取で、採取施設と移植施設が異なり、採取幹細胞浮遊液の運搬が必要な非血縁者間移植においては、必要性は高い。

E. 結論

末梢血幹細胞採取方法の標準化は、末梢血幹細胞移植全体の質的向上に寄与すると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 上田恭典 第 2 章 末梢血幹細胞採取 室井一男 田野崎隆二編 造血幹細胞移植の細胞取り扱いに関するテキスト 日本輸血・細胞治療学会 日本造血細胞移植学会 13-23,2015 <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/reference/>
2. Kitamura K, Nishiyama T, Ishiyama K, Miyawaki S, Miyazaki K, Suzuki K, Masaie H, Okada M, Ogawa H, Imai K, Kiyoi H, Naoe T, Yokoyama Y, Chiba S, Hata T, Miyazaki Y, Hatta Y, Takeuchi J, Nannya Y, Kurokawa M, Ueda Y, Koga D, Sugiyama H, Takaku F. Clinical usefulness of WT1 mRNA expression in bone marrow detected by a new WT1 mRNA assay kit for monitoring acute myeloid leukemia: a comparison with expression of WT1 mRNA in peripheral blood. *Int J Hematol.* 2016 Jan;103(1):53-62.
3. 上田恭典 アフェレシス療法 血液疾患 内科 第 116 巻 第 1 号 (第 697 冊) p.81-86

2) 学会発表

1. 上田恭典 末梢血幹細胞採取 ―その歴史を振り返り、現在の問題点を未来につなげる―
第 38 回日本造血細胞移植学会総会 モーニングセミナー 2016 年 3 月 名古屋
2. 上田恭典 テクニカルセミナー 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 2015 年 5 月 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「細胞治療の基盤整備」に関する研究

研究分担者:西田 徹也先生

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

「細胞治療の基盤整備」に関する研究

研究分担者 西田 徹也

名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

研究要旨

近年、移植後のウイルス感染や造血器腫瘍再発に対する養子免疫療法は、有用な治療法として期待され、臨床研究として行われているが、治療が必要時に速やかに細胞治療ができる体制の確立が必要である。我々は、移植ドナー以外の第三者由来 CMV 抗原特異的 CTL を用いた細胞療法を実施している。今後、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に従って、骨髄バンクドナー末梢血を用いた細胞治療の実施に向けて、採血施設における倫理審査方法など今後さらに検討する必要がある。

A. 研究目的

造血幹細胞移植後ウイルス感染に対するウイルス抗原特異的 T 細胞による養子免疫療法その他、キメラ抗原受容体や T 細胞受容体を用いた遺伝子改変 T 細胞療法の有効性が報告され、今後、造血器悪性腫瘍の移植後再発などへの応用が期待される。2010 年 7 月に日本骨髄バンクにおいて「臨床研究を伴う DLI 申請」のための条件が定められ、細胞療法のための末梢血採取が可能となったが、バンクドナーの末梢血から予め細胞の準備をすることはできず、さらに、臍帯血移植後の患者に対してはドナーからの細胞を用いた細胞療法を行うことはできない。そのため、治療必要時に速やかに細胞治療ができる体制の確立が必要である。

B. 方法

名古屋大学医学部附属病院の血液内科と小児科において「同種造血幹細胞移植後の抗ウイルス剤抵抗性サイトメガロウイルス(CMV)感染に対する第三者

由来抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 療法の安全性に関する臨床第 I 相試験」を計画した。第三者 CTL ドナーは、造血幹細胞を提供したドナー以外で、CMV 既感染の HLA-A*0201/0206 または HLA-A*2402 を有する 16 歳以上 64 歳以下。200ml 全血献血の採血基準を参考として、問診の他に血液検査などを実施して適格性を判定する。ドナー適格性確認後、末梢血 200ml を採取、単核球を分離して、CMV 抗原特異的 CTL の培養を開始する。同種造血幹細胞移植後抗ウイルス剤抵抗性 CMV 感染患者に対して速やかに細胞輸注ができるよう、細胞調製終了後、凍結保存しておく。

C. 結果

本試験は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会による審査の結果、2014 年 11 月に承認され開始した。本試験で投与する細胞加工物は、再生医療等技術のリスク分類で第一種に該当するため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に従い、

名古屋大学特定認定再生医療等委員会および厚生労働省再生医療等評価部会での審査を受け、平成28年1月5日に再生医療等提供基準に適合していることが確認され、試験を再開した。現時点で第三者由来CMV抗原特異的CTL投与症例はないが、第三者CTLドナー登録8名あり、2名のドナーから調製したCMV抗原特異的CTLを凍結保存している。

D. 考察

本試験は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会による審査の結果、2014年11月に承認され開始した。本試験で投与する細胞加工物は、再生医療等技術のリスク分類で第一種に該当するため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に従い、名古屋大学特定認定再生医療等委員会および厚生労働省再生医療等評価部会での審査を受け、平成28年1月5日に再生医療等提供基準に適合していることが確認され、試験を再開した。現時点で第三者由来CMV抗原特異的CTL投与症例はないが、第三者CTLドナー登録8名あり、2名のドナーから調製したCMV抗原特異的CTLを凍結保存している。

E. 結論

治療必要時に速やかに細胞治療が実施できる体制の確立が必要であり、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に従い、移植ドナーではない第三者よりCMV抗原特異的T細胞を樹立、保存して治療に用いる第I相試験を実施している。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. Nishida T, Fujiwara H, Tawara I, Terakura S, Murata M, Akatsuka Y, Masuya M,

Ikeda H, Kageyama S, Emi N, Katayama N, Yasukawa M, Shiku H. Safety and cell kinetics of adoptively infused WT1-TCR-transduced T cells in patients with hematologic malignancy. 第74回日本癌学会学術総会 2015年10月8日～10日、名古屋

2. 西田徹也 : Adoptive immunotherapy with third-party virus-specific CTL. 第38回日本造血細胞移植学会総会 シンポジウム、2016年3月3日～5日、名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「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

研究分担者:熱田 由子先生

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

「ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信」に関する研究

研究分担者 熱田 由子

日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨

血縁造血細胞移植ドナーの幹細胞提供に関する安全性の質を向上するために、血縁造血細胞移植ドナー登録において、有害事象情報の確認・検討し、また、バイオシミラーG-CSF製剤が使用されるようになったことを踏まえ、健常ドナーにおける安全性確認を実施する観察研究を開始した。このような、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は、ドナー安全に注視しつづけ、管理の向上を行っていく上で極めて重要である。

A.研究目的

血縁造血細胞移植ドナーの幹細胞提供に関する安全性の質を向上するために、血縁造血細胞移植ドナー登録において、有害事象情報を確認、検討し、周知することを本研究の目的とした。加えて、バイオシミラーG-CSF製剤が使用されるようになったが、健常ドナーにおける安全性確認を実施することを目的とした。

B.方法

血縁造血細胞移植ドナー登録における有害事象を、骨髓採取ドナー、末梢血幹細胞採取ドナーごとに確認、検討した。バイオシミラーG-CSF製剤を用いて末梢血幹細胞採取を実施するドナーに関しては、前向き観察研究を実施した。

C.結果

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例が骨髓ドナー、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。骨髓ドナーにおいては4件あり、それぞれ「遷延する強い腰痛（腸骨稜剝離骨折）」、「播種性血管内凝固」、「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。

バイオシミラーG-CSF製剤の前向き観察研究に関しては、2014年4月から11月までに6施設から15例の登録であった。期間中に有害事象報告は認めていない。

D.考察

ことに血縁ドナーにおいては、ドナーの健康状態が十分に良好でなくても、幹細胞の提供を強

く希望することもみられ、ドナー採取にかかわるチームが患者治療に関わるチームと同じであることが多いことも背景に、ドナーの安全性よりも患者の治療に主眼がおかれがちである。このような、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は、ドナー安全に注視しつづけ、管理の向上を行っていく上で極めて重要である。

E. 結論

ドナーの安全性を担保していくために、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は有用である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Konuma T, Tsukada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y, Miyakoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, Onizuka M, Kobayashi N, Sawa M, Eto T, Matsuhashi Y, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. 2016 (in press).
2. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T. Donor cell-derived hematological malignancy: a survey by the Japan Society for

Hematopoietic Cell Transplantation. 2016 (in press).

3. Atsuta Y. Introduction of Transplant Registry Unified Management Program 2 (TRUMP2): scripts for TRUMP data analyses, part I (variables other than HLA-related data). 2016 (in press).
4. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, Kobayashi T, Tanaka M, Kanda J, Najima Y, Fukuda T, Uchida N, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Miyamura K; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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. 2016 (in press).
5. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato S, Atsuta Y, Kawa K, Kodera Y, Sasazuki T. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. 2015 ;125(7):1189-97.

2) 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「造血幹細胞提供の最適化」に関する研究

研究分担者:高梨 美乃子先生

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

「造血幹細胞提供の最適化」に関する研究

研究分担者 高梨 美乃子

日本赤十字社血液事業本部 副本部長

研究要旨

本邦の非血縁者間造血細胞移植の半数が臍帯血移植であった(2015年)。造血幹細胞移植のための法律が施行され、日本赤十字社は造血幹細胞提供支援機関に指定され、本邦の臍帯血バンクは臍帯血供給事業者としての許可を得ている。公開臍帯血数が減少し、臍帯血採取現場の体制については長期的展望が必要である。日本赤十字社は各臍帯血バンク・日本骨髄バンクへの協力、関係事業者間の連絡調整、情報一元化、普及啓発を担う。

A. 研究目的

造血幹細胞の最適な提供を実現するために、現在の課題を整理する。

B. 方法

(1) 造血幹細胞の採取時/提供時の細胞数測定について調査した。(2) 造血幹細胞移植支援機関に指定された日本赤十字社として普及広報を行い、将来のシステム構築のために、ヒアリングを移植施設、日本骨髄バンク、臍帯血バンク、血液センターより行った。

C. 結果

(1) 骨髄移植における輸注細胞数の測定についての実態調査を行った。採取施設と移植施設での測定値に約3倍の乖離がある事例も認めた。(2) 「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」により日本赤十字社は造血幹細胞提供支援機関に指定された。骨髄・末梢血幹細胞提供あっせん事業者への協力として、骨髄ドナー登録とそれ

に伴うデータ管理は従来と同様に継続している。公開臍帯血数は減少したが臍帯血移植数は維持された。臍帯血の品質を左右する採取施設の意見を集約するために日本産科医会に協力を依頼した。将来の造血幹細胞移植支援システムの構築のため、移植施設、日本骨髄バンク、臍帯血バンク、血液センターを対象にヒアリングを行ったところ、骨髄・末梢血造血細胞移植コーディネートに関する意見が多かった。「造血幹細胞移植情報サービス」を運営し、普及啓発の一助とし、若年層を対象にするものを含め複数の広報媒体を作成した。

D. 考察

(1) 骨髄移植における輸注細胞数については、その正確性への期待度が高いとは言えない。骨髄液の細胞数測定について実態調査を行い、本邦における標準化の必要性を提示した。(2) 「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」による体制で、関係者間での連絡調整を行った。公開臍帯血数

が減少したが、臍帯血移植数は維持された。公開臍帯血数は減少しており、また骨髄ドナー登録者の年齢超過による取消者数も次第に増加すると見込まれている。造血幹細胞移植支援システムの構築のため、関係機関にヒアリングを行ったところ、骨髄・末梢血造血細胞移植コーディネートに関する意見が多かった。

E. 結論

骨髄液の細胞数測定について実態調査を行った。「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」による体制の中で造血幹細胞提供支援機関として事業を行ってきた。公開臍帯血数、および骨髄ドナー登録者数については、バンクサイズについての議論が改めて必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Odajima T, Takanashi M, Sugimori H, Tanba T, Yoshinaga K, Motoji T, Masaya Munakata M, Nakajima K, Minami M. Impact of elevated hemoglobin and serum protein on vasovagal reaction from blood donation. PLoS ONE 11(2): e0148854.
2. 高梨美乃子. 「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」施行後の血液事業. 日本輸血細胞治療学会 2015 61(1):3-7.

2) 学会発表

1. 高梨美乃子. 造血幹細胞提供支援機関の取り組み. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 S-8-5. 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2):203.

2. 高梨美乃子. 有核細胞数の測定方法について. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 TS-1. 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2):219.
3. 山岸尚仁, 若林菜穂子, 相馬静穂, 長谷川隆, 星友二, 五反田裕子, 内田茂治, 高梨美乃子, 佐竹正博, 田所憲治. NAT による移植用臍帯血 CMV スクリーニングの検討. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 P-54. 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2):325.
4. 伊藤みゆき, 橋本正美, 百瀬俊也, 高梨美乃子, 中島一格. 10 年経過後臍帯血の品質評価. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 P-57. 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2):327.
5. 吉川恵理, 伊藤みゆき, 橋本正美, 百瀬俊也, 高梨美乃子, 中島一格. 細胞凍害保護液「改良 STEM-CELLBANKER」DMSO 濃度 8% の検討. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会、P-67. 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2):332.
6. 伊藤みゆき, 吉川恵理, 成瀬友江, 増田弘大, 本田睦美, 橋本正美, 小川篤子, 百瀬俊也, 高梨美乃子, 中島一格. 新しい凍害保護液 [改良 STEM-CELLBANKER]: DMSO 終濃度 5% と 8% の比較検討. 第 38 回日本造血細胞移植学会総会 P2-2 (P237, 2016 年 3 月 3-5 日、名古屋)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願 2014-232211

臍帯血および末梢血の凍結保存方法および凍結保存用溶液

研究項目:「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

研究分担者:飯田 美奈子先生

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

「ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信」に関する研究

研究分担者 飯田 美奈子
研究協力者 小寺 良尚

愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座 講師・教授

研究要旨

ドナー安全情報の収集解析に関し、飯田・小寺が中心となりアジア太平洋造血細胞移植学会(Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation :APBMT)に所属する主要施設に対して行ったドナー安全情報アンケートを集計した。集計結果は APBMT 年次総会・WBMT ワークショップをはじめとする国内外の学会で報告される一方、ホームページなどにも掲載し、ドナー安全の重要性の周知を図るべく継続的な努力が行われている。

A. 研究目的

わが国では造血幹細胞ドナーに対し造血幹細胞ドナー全件事前登録/フォローアップシステム等、以前からその安全性についての情報の収集・解析が行われてきたが、アジア各国ではまだその重要性が十分浸透していないため、ドナーに関する情報が不十分である。このため、各国でドナーに関連した有害事象がどの程度発生しているかを確認する目的で APBMT 参加国に対してアンケート調査を行い、今回それを集計した。

B. 方法

2015 年 1 月に主な APBMT 参加施設に対し、web を通じてドナー安全に関するアンケートを送付し、これまでに回収された回答を項目ごとに解析した。アンケートの

質問項目は①施設基本情報②骨髄採取後の有害事象の経験の有無③末梢血幹細胞採取後の有害事象の経験の有無④採取後のドナーのフォローアップ率⑤採取後のドナーフォローの主体者(医師・看護師・その他)⑤ドナー保険の有無とした。③④における有害事象の項目は日本造血細胞移植学会血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業におけるドナーアンケートから得られた採取後の身体的・精神的有害事象項目を参考とした。

(倫理面への配慮) 本研究は施設を対象にした実態調査であり倫理面への配慮を必要とするようなドナーの個人情報に含まれない。

C. 結果

10 か国(インド、イラン、オーストラリア、

韓国、中国、ベトナム、パキスタン、香港、シンガポール、台湾)の 11 施設から回答を得た。回答施設における年間の平均移植数は血縁骨髄・血縁末梢血・非血縁骨髄・非血縁末梢血でそれぞれ 12.8、63.4、2.0、13.1 件で血縁末梢血症例が圧倒的に多かった。

採取後のドナーフォローアップはオーストラリア以外では国単位で行われているものは見当たらなかった。施設単位でみると血縁で 55.0%、非血縁で 50.0%の施設で採取後のフォローアップが行われていた。韓国の施設のように血縁・非血縁ドナーとも全くフォローされていない施設も存在した。血縁のフォローをしている施設では 1 か月検診は 100%のドナーに行われていたが、それ以後の検診率は 40~70%まで低下するところもあった。一方非血縁のフォローを行っている施設では、いずれの施設も採取後 1 か月および 1 か月以降もほぼ 100%の検診率であった。なお、オーストラリアでは血縁・非血縁とも採取後 1 週間で電話によるフォローアップが行われ、それ以降は必要に応じて対応するという方式がとられていた。ドナーのフォローは 72.7%の施設で医師によって行われ、残りは看護師によるものであった。

採取後の合併症は骨髄では採取部(腸骨)痛 72.7%、発熱が 54.5%、反復性の神経痛が 9.1%に報告された。一方末梢血採取では骨痛が 100%であったのをはじめ、全身倦怠感・頭痛・血小板減少・四肢しびれ・穿刺部血腫・テタニー・不眠が 30%を超えて経験されていた。ドナー保険は調査 10 か国中 3 か国のみ有の回答であったが、国により事情は異なっていた。オーストラリアで

はドナー保険は国民保険でカバーされ、中国ではドナーに対する保険は施設によってある施設とない施設に分かれていた。韓国では非血縁ドナーのみに保険が適応されているということであった。

D. 考察

10 か国(インド、イラン、オーストラリア、韓国、中国、ベトナム、パキスタン、香港、シンガポール、台湾)の 11 施設から回答を得た。回答施設における年間の平均移植数は血縁骨髄・血縁末梢血・非血縁骨髄・非血縁末梢血でそれぞれ 12.8、63.4、2.0、13.1 件で血縁末梢血症例が圧倒的に多かった。

採取後のドナーフォローアップはオーストラリア以外では国単位で行われているものは見当たらなかった。施設単位でみると血縁で 55.0%、非血縁で 50.0%の施設で採取後のフォローアップが行われていた。韓国の施設のように血縁・非血縁ドナーとも全くフォローされていない施設も存在した。血縁のフォローをしている施設では 1 か月検診は 100%のドナーに行われていたが、それ以後の検診率は 40~70%まで低下するところもあった。一方非血縁のフォローを行っている施設では、いずれの施設も採取後 1 か月および 1 か月以降もほぼ 100%の検診率であった。なお、オーストラリアでは血縁・非血縁とも採取後 1 週間で電話によるフォローアップが行われ、それ以降は必要に応じて対応するという方式がとられていた。ドナーのフォローは 72.7%の施設で医師によって行われ、残りは看護師によるものであった。

採取後の合併症は骨髄では採取部(腸骨)

痛 72.7%、発熱が 54.5%、反復性の神経痛が 9.1%に報告された。一方末梢血採取では骨痛が 100%であったのをはじめ、全身倦怠感・頭痛・血小板減少・四肢しびれ・穿刺部血腫・テタニー・不眠が 30%を超えて経験されていた。ドナー保険は調査 10 か国中 3 か国のみ有の回答であったが、国により事情は異なっていた。オーストラリアではドナー保険は国民保険でカバーされ、中国ではドナーに対する保険は施設によってある施設とない施設に分かれていた。韓国では非血縁ドナーのみに保険が適応されているということであった。

E. 結論

ドナーの安全は造血幹細胞移植の根幹をなすものであり、今後世界的にその重要性が認識されると予想される。アジア地域のドナー安全の情報収集の継続と各国へのフィードバックおよび全世界的なドナー安全ガイドラインの普及やその適切な適用を継続することが必要と考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

2015.10.30～11.1

第 20 回 APBMT 沖縄

Donor follow-up system after Hematopoietic Stem Cell harvest in APBMT countries/regions –the first APBMT Donor Safety Working Group survey report

○Minako Iida, Jong Wook Lee, Shashikant Apte, Amir Ali Hamidieh,

Ouyang Jian, Huynh Van Man, David Ma, He Huang, Tasneem Farzana, Albert Lie, Hiroatsu Iida, Po-Min Chen, and Yoshihisa Kodera, for the APBMT Donor Safety Working Group

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし