

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（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））））
分担研究報告書

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

2017年3月31日現在までに本邦で281例の非血縁ドナー末梢血幹細胞採取が実施された。2017年には、採取後心房細動が出現した例が報告されたが、以前より不整脈があったことが判明した（今後、治療予定）。現在までに、生命に関わる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は、目標100例に対して、末梢血幹細胞提供ドナー82例、骨髄提供ドナー80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。

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。

（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。

C. 結果

2017年3月31日時点で281例の非血縁

ドナーから末梢血幹細胞が採取された。性別では男性78%、女性22%、年齢別では20歳以上30歳未満16%、30歳以上40歳未満36%、40歳以上50歳未満41%、50歳以上7%であった。採取日数は1日85%、2日15%であった。3ヶ月アンケートの結果、81%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95%で患者体重当たり 2.0×10^6 以上を得られ、 1.0×10^6 未満であった例は1%であった。99%は上肢からの採取が可能であったが、4例は大腿静脈アクセスから採取が行われた（3例は血管確保困難のためであったが、1例はドナーの希望であった）。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16例（最低値 $4.9 \text{ 万} / \text{mm}^3$ ）、2日目16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。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。2例で触診上軽度の脾腫が指摘された（エコー検査のみ指摘9例）が、全例軽快した。比較的重篤な有害事象として、2015年に採取後発熱をきたした例が1例報告され、ステロイドの投与を有したが、その後は改善している。2017年に採取後心房細動が出現した例が報告され、後日、以前より不整脈があった事がわかり、今後、治療予定となっている。末梢血幹細胞採取ではないが、ドナーリンパ球採取において大腿静脈アクセス時に、破損穿刺針が体内に残存したため除去を要した事例が報告された。

「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80例、末梢血幹細胞提供ドナー82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。比較的重篤な有害事象として、採取後心房細動をきたした例は以前より不整脈があった。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。ドナーの通院可能距離の制限の廃止、および末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視の緩和以後も、特に問題は生じていない。

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。その後も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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamae M, Yamashita M, Koh H, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H, Nakamae H. Lung function score including a parameter of small airway disease as a highly predictive indicator of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Int* 2016;29:707-714
- 2) Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Sakabe M, Okamura H, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M: Plasma Kinetics of Th1, Th2 and Th17

Cytokines in Polymyositis Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. *Intern Med* 2016;55:2265-2270.

- 3) 日野雅之、西本光孝、梅本由香里、中前博久: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(改訂第3版) 医薬ジャーナル,p275-283,2016
2. 学会発表
 - 1) 吉村卓朗、西本光孝、中根孝彦、康秀男、中嶋康博、武岡康信、中前美佳、廣瀬朝生、日野雅之、中前博久:成人同種造血幹細胞移植患者のアデノウイルス出血性膀胱炎に対するシドフォビル治療の後方視的研究. 第39回日本造血細胞移植学会総会 松江 3月2日-4日、2017年
 - 2) 小林武、大橋一輝、原口京子、奥山美樹、日野雅之、田中淳司、上田恭典、西田徹也、熱田由子、高梨美乃子、飯田美奈子、室井一男、矢部晋正、宮村耕一:わが国における血縁者間末梢血幹細胞凍結の実態の把握のためのアンケート調査. 第39回日本造血細胞移植学会総会 松江 3月2日-4日、2017年
 - 3) Yoshimura T, Nishimono M, Nakane T, Koh H, Nakashima Y, Takeoka Y, Nakamae M, Hirose A, Hino M, Nakamae H : Cidofovir treatment for adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective comparative study. BMT tandem meeting 2017. Orlando 2月22日-26日、2017年
 - 4) Hanayama Y ,Fujimoto H ,Nishimura M、Nishimoto M、Nakane T、Unoike J、Hino M : Examination of the minimum required nutrition in the chemotherapy treatment of malignant blood disease patients. 17th International Congress of Dietetics. Granada 9月7日-10日、2016年

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし