

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

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 主任教授

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年によろやく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、2015年10月には130例そして2016年11月には254例の非血縁者間PBSCTが実施されるに至り、急速に普及してきている（PBSCT認定施設は2016年11月末現在94施設）。2016年2月には非血縁者間BMTと同様にHLA 1抗原不適合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。このように今後は非血縁者間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、欧米と同様に慢性GVHDの増加が予想されるため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年によろやく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年によろやく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、2015年10月には130例そして2016年11月には254例の非血縁者間PBSCTが実施されるに至り、急速に普及してきている（PBSCT認定施設は2016年11月末現在94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GV

HD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。しかし慢性GVHDについては非血縁者間末梢血幹細胞移植を施行された血液悪性疾患患者のうち移植後100日以上生存した44症例の検討で

180日22.7%、1年31.8%、2年34.6%と非血縁者間骨髄移植と比べて発症率が高い傾向を示した。

D. 考察

2016年2月には非血縁者間BMTと同様にHLA 1抗原不適合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。

また本邦においても慢性GVHDは増加する傾向を認めているため、今後は慢性GVHDの予防とその治療について検討していく必

要がある。

E. 結論

本邦では2011年にようやくHLA 8/8一致ドナーからの非血縁者間PBSCTが開始され、2016年11月には254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2016年11月末現在94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が、慢性GVHDは180日22.7%、1年31.8%、2年34.6%と非血縁者間骨髄移植と比べて発症率が高い傾向を示しているため、今後はその対策が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, Atsuta Y, Doki N, Fukuda T, Kanamori H, Onizuka M, Takahashi S, Ozawa Y, Kurokawa M, Inoue Y, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Mizuta S, Tanaka J. Comparison of cyclophosphamide combined with TBI, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic transplantation in adult patients with ALL. *BBMT* 22: 2194-2200, 2016.
6. 田中淳司: 同種末梢血幹細胞移植片に含まれるT細胞数・組成の意義 *血液内科* 71: 351-355, 2016.
7. 田中淳司: ドナーリンパ球輸注 DLI (Donor lymphocyte infusion) *日本臨床 増刊号 白血病学* 70-73, 2016. 日本臨床社
8. 田中淳司: Ph 陰性急性リンパ性白血病の移植療法 *最新医学* 71 巻 11 号: 91-100, 2016.
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
2. 田中淳司
血液疾患免疫療法とNK細胞

第8回血液疾患免疫療法学会イブニングセミナー 2016.9.3. 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし