

ドナー安全情報に基づく改善施策の作成に関する研究

矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 教授

研究要旨：ドナーの安全維持のためには、一連の造血幹細胞採取手技に伴う有害事象の把握、その原因究明と再発防止策の確立が重要である。現在、ドナー適格性の判定から有害事象の把握に至るまで、血縁骨髄・末梢血ドナーの場合は日本造血細胞移植学会によるドナー登録事業として行われ、非血縁骨髄・末梢血ドナーの場合には日本骨髄バンクによって行われている。本来、血縁ドナーと非血縁ドナーで、ドナーとしての安全性に差があってはならず、今後はドナー有害事象の取り扱いと対応について一元化したシステムの構築が求められ、その実現に向けて検討した。

A．研究目的

同種造血細胞移植（HSCT）は難治性白血病や他の治療が無効な重症再生不良性貧血、予後不良な原発性免疫不全や一部の先天代謝異常などの治療として広く行われている。HSCTを行ううえでドナーの協力は不可欠であり、血縁、非血縁を含めて広くドナーをリクルートし、ドナーの協力を得られやすくするためには、ドナーの人権と安全の確保大前提となる。本研究ではドナーの登録システムの開発と同時にドナー有害事象を集積し、解析と検討を加えてドナー安全性の向上のための方策を作成することを目的とする。

B．研究方法

血縁ドナーの有害事象については、日本造血細胞移植学会に報告され、ホームページで公開されている末梢血幹細胞ドナー有害事象報告（2000年4月～2005年3月および2005年4月～2014年5月15日）、骨髄ドナー有害事象報告（2005年4月～2014年5月15日）を元に、有害事象を病態別に分類した。末梢血幹細胞採取における有害事象は 出血・血腫・血栓（重篤、カテ関連）、G-CSFの副作用、アフェレーシス関連、感染症、その他、検査値異常（血小板減少を除く）に分類し、骨髄採取における有害事象は 採取手技関連、麻酔関連、感染症、その他、検査値異常に分類し、それぞれの頻度と予見性、対応策を検討した。

非血縁ドナーの有害事象は日本骨髄バンクドナー委員会へと報告され、すでにホームページに公開されているものを、血縁ドナーと同様な分類に基づき、解析を行った。続いて、血縁ドナー、非血縁ドナーの有害事象の分類別頻度を比較し、その差違の原因となっている有害事象の収集方法についても比較し、有害事象の収集システムのあるべき姿を検討した。

（倫理面への配慮）

造血幹細胞の採取は一般診療として、然るべき

説明同意を経てそれぞれの施設の責任の元に行われ、特に非血縁ドナーでは日本骨髄バンクおよびバンク医療委員会が承認した認定施設のみで採取されることから、一定レベルの安全性は確保されている。収集されたドナー有害事象は、血縁、非血縁とも匿名化され、すでに日本造血細胞移植学会ホームページでも公開されており、個人情報の漏洩の懸念はない。

C．研究結果

1．ドナー登録；非血縁ドナーにおいては骨髄バンク登録ドナーが対象であることから、全例についての有害事象の把握が、採取担当医および骨髄バンク移植コーディネーターによって行われるが、血縁ドナーにおいては、特にドナー傷害保険加入を希望しない小児ドナーにおいて、全例が登録されていなかった。

2．ドナー適格性の判定；ドナー適格性基準は血縁、非血縁で若干異なり、血縁ドナーにおいてはレシピエントへの感情移入も強く、レシピエントが適切な時期に適切な移植を受けられる機会を逸しないように弾力的に運用されている。非血縁ドナーでは適格性判定基準に従って判定される。

3．採取前後の報告事項；非血縁ドナーにおいては幹細胞採取（麻酔法、採取針、輸血情報等）、退院時報告（採取時、採取後合併症、血液検査所見等）、退院後フォローアップ報告（自覚症状、血液検査所見等）が行われているが、血縁ドナーにおいては定められた報告書式はない。

4．有害事象報告基準；非血縁ドナーの有害事象報告基準はアクシデントの全例（グレード2以上）であるが、血縁ドナー有害事象の報告基準は一部が担当医の判断で左右される可能性があり、原則的にグレード3以上が対象となっている。

以上の結果、特に麻酔関連の有害事象は非血縁ドナーで多く末梢血幹細胞ドナーの有害事象は歴史が長く、施行例の多い血縁ドナーで多かった。

D．考察

現在、骨髄ドナーの有害事象報告は血縁、非血

縁で同一基準ではなく、特に麻酔関連の有害事象については血縁ドナーで十分に把握されていない。有害事象対策には、血縁、非血縁ドナーとも同一基準による把握が必要であり、ドナー委員会として学会全体の安全策の啓蒙を図るとともに、原因によっては麻酔科学会とも連携して対策を講じる必要がある。血縁ドナーにおいてもドナー適格性判定の検査項目を規定し、造血幹細胞採取前後の報告事項を揃え、有害事象の報告基準をグレード2以上に統一することが必要であろう。血縁ドナーの情報収集は造血細胞移植データセンターに移行するため、ドナー傷害保険加入と分離した個人情報扱わない報告システムの確立が必要である。従来は採取後5年までのアンケートを実施してきたが、ドナーが高齢になると自然歴の発がんの頻度が増加するため、長期のフォローアップについては再検討を要する。一方、ドナーが抱える諸問題の対応に向けては現状と異なる情報収集も必要となり、ドナーフォローアップ手帳の利用や地域の移植推進拠点病院との連携を踏まえた対応策の構築が必要である。

E . 結論

造血細胞移植ドナーは、血縁ドナー、非血縁ドナーに関わらず、安全性の確保と人権の保護において差違が存在してはならず、ドナー安全性向上に向けた方策確立のための有害事象の収集は同等の基準で行うことが必要である。

F . 健康危険情報 該当なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shim YJ, Kim HS, Do YR, Ha JS, Yabe H. Sequential strategy for umbilical cord blood transplantation in a Korean Fanconi anemia girl with refractory acute myelomonocytic leukemia and complex karyotype. *Pediatr Transplant*. 2016 Dec 15. doi: 10.1111/ptr.12871. [Epub ahead of print]
- 2) Imai J, Suzuki T, Yoshikawa M, Dekiden M, Nakae H, Nakahara F, Tsuda S, Mizukami H, Koike J, Igarashi M, Yabe H, Mine T. Fatal Hemorrhagic Gastrointestinal Angiectasia after Bone Marrow Transplantation for Dyskeratosis Congenita. *Intern Med*. 2016; 55(23): 3441-3444.
- 3) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohgas S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov 3. doi: 10.1002/pbc.26305. [Epub ahead of print]
- 4) Ohtsubo K, Yabe M, Yabe H, Fukumura A, Morimoto T, Kato M, Mochizuki H. Successful acute lymphoblastic leukemia-type therapy in two children with mixed-phenotype acute leukemia. *Pediatr Int*. 2016 Oct;58(10): 1072-1076. doi: 10.1111/ped.13045.
- 5) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited diseases. *Rinsho Ketsueki*. 2016;57(10):2199-2207.
- 6) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol*. 2016 Nov; 175(3): 457-461. doi: 10.1111/bjh.14243.
- 7) Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Miki M, Okada K, Hashii Y, Inoue M, Cho Y, Koh K, Goto H, Kajiwara R, Hyakuna N, Kato K, Morio T, Yabe H; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of second transplantation and donor lymphocyte infusion for donor mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Dec;63(12): 2221-2229. doi: 10.1002/pbc.26141.
- 8) Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12): 2226-2234. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.020.
- 9) Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T; Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep; 22(9): 1702-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.019.
- 10) Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Xie L, Miller F, Rahman T, Kecskemethy HH, Nagao K, Morlet T, Shaffer TH, Chinen Y, Yabe H, Tanaka A, Shintaku H, Orii KE, Orii KO, Mason RW, Montaña AM, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016 Jun; 118(2): 111-22. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.005.
- 11) Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn

Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2016 Mar 20(2): 203-14. doi: 10.1111/ptr.12672. 10.1111/ptr.12672. [Epub ahead of print]

- 12) 矢部みはる, 矢部普正. Fanconi貧血 臨床診断・検査・治療. *日本臨床* 2017;75(増刊1):414-417.
- 13) 矢部普正, 矢部みはる. 成人のFanconi貧血の特徴と管理. *日本臨床* 2017;75(増刊1):418-421.

2. 学会発表

- 1) 矢部普正, 遺伝性疾患に対する同種造血細胞移植. 第78回日本血液学会学術集会 教育講演 (2016年10月15日横浜)
- 2) Yabe M, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Shimizu T, Takakura H, Koh K, Ito E, Kojima S, Hira A, Takata M, Yabe H. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. 28th Annual Fanconi anemia research fund scientific symposium (September 2016, Seattle, USA)
- 3) Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Shimizu T, Takakura H, Nakae S, Mochizuki H, Morimoto T, Kato S, Yabe M, and Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndrome. 第39回日本造血細胞移植学会総会 (2017年3月3日松江)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし