

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化

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

2018 年 4 月 30 日までに 41 都道府県(山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で 108 の非血縁者間末梢血幹細胞採取施設が認定され、476 例(男性 74%、女性 26%)の非血縁ドナーから末梢血幹細胞採取(1 日 83%、2 日 17%)が実施された。7 例で大腿静脈アクセスが実施され、発熱、心房細動、G-CSF 投与後のアレルギーなど比較的重症の合併症は散見されたものの生命を脅かすような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。2017 年度の末梢血幹細胞移植のコーディネート期間は登録から移植まで 106.5 日と短縮した。2015 年 12 月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は 2016 年 115 例、2017 年 165 例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると 5 年後には年間 500 例に達する見込みで、各施設平均 5 例の実施が求められる。現在のキャパシティーを近畿の 22 施設で調査したところ年間 222 例で、現在(32 例)の約 7 倍の受け入れが可能であり、今後はドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

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末梢血幹細胞提供ドナー 107 例、骨髄提供ドナー 110 例のアンケートを回収し、配布を終了した。

A. 研究目的

骨髄バンクと協力し、末梢血幹細胞採取ドナーの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. 研究方法

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。

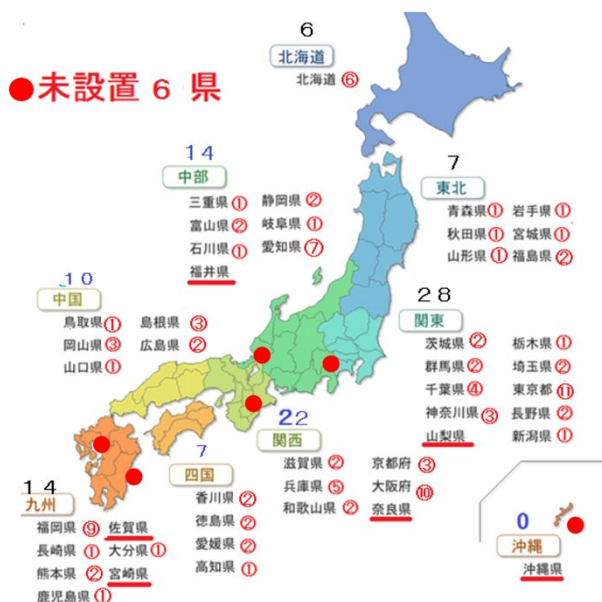
<倫理面への配慮>

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。

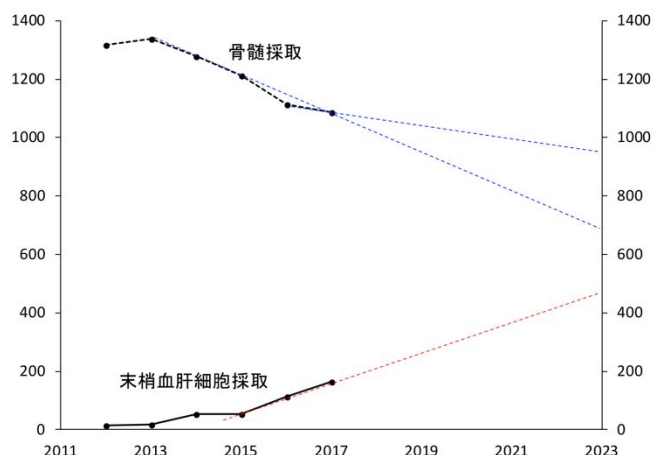
C. 研究結果

2018 年 4 月 30 日までに 41 都道府県(山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で非血縁者間

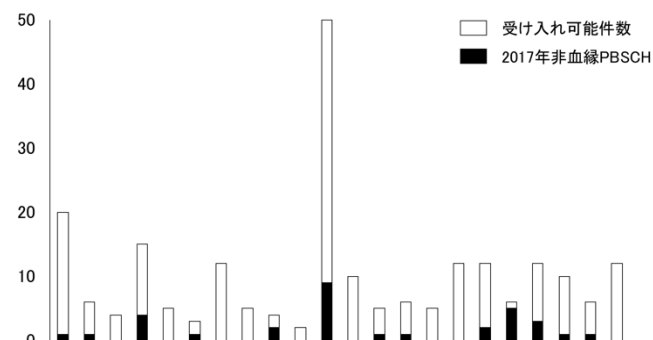
末梢血幹細胞採取施設が認定され、476 例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。性別では男性74%、女性26%、年齢別では20歳以上30歳未満14%、30歳以上40歳未満36%、40歳以上50歳未満40%、50歳以上10%であった。採取日数は1日83%、2日17%であった。



3ヶ月アンケート（回答率61%）の結果、72%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。白血球数が75,000を超えてG-CSF投与を中止した例は1例（77,170）であった。CD34陽性細胞数は96%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%（3例）であった。98.5%は上肢からの採取が可能であったが、7例は大腿静脈アクセスから採取が行われた（6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）。重度の有害事象は疼痛以外に不眠があった。比較的重症の有害事象として、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、治療している。また、G-CSF投与80分後にアレルギーが出現し、ステロイドの投与を有した例が1例報告された。



骨髄移植に比し、末梢血幹細胞移植はコーディネート期間が短く、2017年度の末梢血幹細胞移植のコーディネート期間は登録から移植まで106.5日と短縮した。2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は2016年115例、2017年165例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間約500例に達する見込みである。現在のキャパシティーを近畿の22施設で調査したところ年間222例で、現在（32例）の約7倍の受入が可能であった。



「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、末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例のアンケートを回収し、配布を終了した。

D. 考察

骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設は41都道府県で配置されたものの、山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未だ施設がなく、ドナーの利便性のため、設置に向けて働きかけが必要である。非血縁者末梢血幹細胞採取に伴う比較的重症の有害事象として、発熱性、採取後心房細動、G-CSFによるアレ

ルギーがみられたものの、死亡に至る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。

2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は順調に増加している一方、骨髓採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間500例に達する見込みで、各施設平均5例の実施が求められる。現在のキャパシティーを近畿の22施設で調査したところ受け入れが可能であり、今後はドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

E. 結論

末梢血幹細胞採取476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った。

現在の末梢血幹細胞採取認定施設で5年後の採取も受け入れ可能で、今後は採取施設が無い県などドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K: Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol* 107:211-221, 2018
2. Koh H, Nanno S, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues. *Leuk Lymphoma* 59:772-773, 2018
3. 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, 矢部普正, 宮村耕一: 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. *臨床血液*

58:2205-2212, 2017

4. Fuji S, Kim SW, Kamiya S, Nakane T, Matsumoto K, Onishi Y, Yakushijin K, Yamazaki E, Hino M, Kurosawa S, Yoshimura KI, Fukuda T: A multi-center prospective study randomizing the use of fat emulsion in intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Clin Nutr* : S0261-5614(17)30305-9, 2017
5. Nakane T, Nakamae M, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H: Autonomic nervous system pretransplant malfunction is a powerful predictor of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 101: 2801-2809, 2017
6. 折原勝己, 吾郷浩厚, 奥山美樹, 落合亮一, 澤正史, 田野崎隆二, 玉井佳子, 豊嶋崇徳, 中尾康夫, 日野雅之, 宮崎泰司, 神田善伸, 金森平和: 日本骨髓バンクドナーの2回骨髓提供に関する検討. *日本造血細胞移植学会雑誌* 6: 108-114, 2017
7. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nanno S, Nakamae M, Hirose A, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 83:2000-2007, 2017
8. Nanno S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakamae M, Hirose A, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and the risk factors and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 58:1664-1672, 2017
9. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T,

Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T: Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. Int J Hematol 105:485-496, 2017

【2】学会発表

1. 南野 智、康 秀男、西本光孝、中根孝彦、中嶋康博、武岡康信、中前美佳、廣瀬朝生、日野雅之、中前博久：同種移植後の深在性真菌症の発症予測マーカーとしてのトランスフェリン飽和. 第40回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2月1日・3日、2018年
2. 康 史朗、西本光孝、武岡康信、中嶋康博、康 秀男、中根孝彦、廣瀬朝生、中前美佳、日野雅之、中前博久：同種造血幹細胞移植後患者のIgGサブクラスと慢性期感染症の関連性の解析. 第40回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2月1日・3

日、2018年

3. Nanno S, Koh H, Nishimoto M, Nakane T, Nakashima Y, Takeoka Y, Nakamae M, Hirose A, Hino M, Nakamae H : Pre-Transplant Transferrin Saturation Levels As a Predictive Marker for Invasive Fungal Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 59th American Society of Hematology. Atlanta 12月9日-12日、2017年

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし