

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30年度総括研究報告書

『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』

非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備
 非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

研究代表者 岡本 真一郎
 慶應義塾大学医学部内科学(血液)教室 教授

研究要旨
 本研究の目的は非血縁者末梢血幹細胞移植(UPBSCT)後合併症〔特に慢性GVHD〕の効果的な予防・治療法、非血縁者末梢血幹細胞効率的提供体制、そして非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取(UPBSCC)の安全性を担保する体制の確立とその普及を図ることである。本年度は、最近の進歩を考慮したUPBSCT後の合併症として懸念される慢性GVHDの治療に用いるECPの効率的配置の再検討、骨髄採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー身体的負担の明確化、ドナー負担軽減を目的とした1日での末梢血幹細胞採取を可能とする採取方法に関する検討の継続、末梢血血縁ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実と移植施設へのfeedbackシステムの確立、日本赤十字社の日本輸血細胞治療学会認定アフェレーシスナースの技術的支援の可能性、非血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植成績の比較検討の継続(非血縁者間末梢血幹細胞移植におけるHLA不適合の移植成績に及ぼす影響)、海外におけるUPBSCC/UPBSCTの実態調査(特に安全性)の継続、を通して本研究の目的達成に取り組むと同時に、今後の具体的な研究の方向性を明らかにした。

所属機関名・職名	研究分担者名
北海道大学・大学院医学研究科 医学専攻内科学講座血液内科学分野・教授	豊嶋 崇徳
大阪市立大学・大学院医学研究科血液腫瘍制御学・教授	日野 雅之
倉敷中央病院・血液内科・主任部長	上田 恭典
国際医療福祉大学三田病院・血液内科・教授	中世古 知昭
一般社団法人日本造血細胞移植データセンター・センター長	熱田 由子
日本赤十字社・血液事業本部技術部・次長	高梨 美乃子
東海大学・医学部再生医療科学・教授	矢部 晋正
久留米大学・医学部 内科学講座血液・腫瘍内科部門・教授	長藤 宏司
大阪国際がんセンター・血液内科・副部長	藤 重夫

名古屋第一赤十字病院・造血細胞移植センター・センター長	宮村 耕一
-----------------------------	-------

A. 研究目的

本研究の目的は、造血幹細胞移植医療体制を支える様々な組織と連携し、包括的視点から非血縁者末梢血幹細胞の効率的提供と、その至適な利用率増加に繋がる様々な調査、解析を実施し、UPBSCTにおけるドナーの安全担保と効率的な提供体制の構築と移植成績向上に役立てることである。

全身麻酔を必要としない末梢血幹細胞採取では、骨髄採取と比較してドナーの視点から見た身体的・心理的負担がより少ない。現在、海外諸国では、末梢血が非血縁者幹細胞採取の70~100%を占めている。しかし、現状での我が国の非血縁者末梢血の利用率は数%と極めて低い。非血縁者間末梢血幹細胞移植後の生存率は、骨髄移植と同等であることが明らかにされている。しかし、CGVHDなどのQOLを著しく低下させる移植後合併症の発症率・重症度が高まることが明らかにされている。CGVHDの治療が限定される現状で、末梢血幹細胞の使用に懸念を示す移植医は少なくない。一方で、現状のドナー登録から末梢血幹細胞採取までの

プロセスは、その安全性の確保を最優先とした規制の中で施行され、ドナーの身体的・心理的負担の軽減、コーディネーション期間の短縮には至っていない。さらに、移植施設が自家・血縁者に加え非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取を施行している現状が、採取の capacity 拡大を妨げる障壁となっている。

本研究では、これらの問題に対して、地域内及び地域間の採取施設の効率良い連携体制の確立、海外における末梢血幹細胞採取の効率化に関する具体的な情報の収集と我が国への導入の可能性、移植合併症の有効な予防法の開発、そして治療へのアクセスを担保する治療体制の整備、UPBSCT を受ける患者選択の最適化、血縁・非血縁ドナー安全情報の一元管理システムの構築などの視点から取り組み、目的を達成することを目指す。

B. 研究方法

1. 慢性 GVHD 治療 ECP の至適配置と UPBSCT における HLA 不適合がその成績に及ぼす効果についての検討：

同種末梢血幹細胞移植後に、その頻度重症度が高まることが懸念される慢性 GVHD の治療に関しては ECP の有用性が確認されているが、我が国においては導入に既に 8 年近い年月を要している。本研究班では少量 ATG を用いた前処置による慢性 GVHD の予防の有用性を報告した。今回は ECP 導入がほぼ決定した 2020 年の時点での ECP の効率的配置について、北海道地域をモデルとして再検討を行った。また、非血縁者間末梢血幹細胞移植においても HLA 不適合ドナーの選択が可能となったことを受け、日本造血細胞移植学会データベースを用いて非血縁者間末梢血幹細胞移植における HLA 不適合が移植成績に及ぼす影響を解析し、HLA 不適合非血縁者間骨髄移植との比較検討を行った。

2. 骨髄採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー負担の明確化、ドナー負担軽減を目指した末梢血幹細胞採取法、採取体制の効率化に関する検討：

JMDP で作成された非血縁者末梢血幹細胞採取マニュアルを遵守することで、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円滑かつ安全に施行されているかを検証するために、JMDP ドナー安全委員会と連携し、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」を実施した。

次に、骨髄採取と末梢血幹細胞採取におけるドナー負担を比較した。次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、ドナーの負担を減らし、1 日で採取が終了する件数を増加させるための方策について検討した。具体的には、骨髄バンクで、2017 年 11 月までに、末梢血幹細胞移植が行われた 409 例について、採取施設から骨髄バンクへの報告書に基づいて得られた患者体重、ドナーの体重、性別、採取所要時間、血液処理量、採取 CD34 陽性細胞数などの Data より、そのドナーの対象患者あたりの採取 CD34 陽性細胞数の分布、血液処理量、採取所要時間の分布、Poor mobilizer の数、血液処理量を増加させた場合にどの程度の CD34 陽性細胞採取が採取可能かについて調査を行った。

3. 末梢血ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実と移植施設への feedback システムの確立：

これまで独立して行なわれてきた血縁ドナーと非血縁ドナーの安全情報の管理の一元化について、JMDP ドナー安全委員会、日本造血細胞移植学会ドナー委員会、造血細胞移植データセンター、日本赤十字社の 4 者が協力して、情報管理の一元化システムの構築について検討を開始した。具体的には JMDP が現在構築しているドナーコーディネートシステム及び安全管理システムと学会・データセンターのデータ管理を一体化して日本赤十字社の協力のもとに運用を目指す。

血縁ドナー登録を日本造血細胞移植データセンター (JDCHCT) に移管し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にしたいうえで、ドナー委員会によるドナー医学的条件の担保する体制を構築した。具体的には、JDCHCT は移植施設あるいは採取施設から収集したドナー有害情報ドナー委員会に送り、委員会で解析や対策の検討を行う体制を構築した。また、ドナー安全情報の透明化を図るため、個人情報保護に注意を払いつつ、ドナー有害事象の公開に向けて公開情報の整理を行った。

海外における末梢血幹細胞採取時のインシデント・アクシデントの報告状況、実態調査に関し

ては、EBMT の年次総会 (EBMT donor outcome committee) として World Marrow Donor Association (WMDA) の年次総会に出席し、情報収集を行った。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者として、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている日本赤十字社が UPBSCC に関与することが出来る。現時点で可能と考えられる具体的な連携にて検討を加えた。

< 倫理面への配慮 >

本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。

本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。

C. 研究結果

1. 慢性 GVHD 治療 ECP の至適配置と UPBSCC における HLA 不適合がその成績に及ぼす効果についての検討：

移植推進拠点病院である北海道大学病院をモデルとして、効率の良い ECP 設置の検討を、退院からの患者紹介率、経時的に見た移植後フォローアップ実施施設の割合、ECP を必要とする重症慢性 GVHD の年次推移から判断し、地元病院でフォロー中の症例が、重症慢性 GVHD を発症し ECP を

要すると判断された場合、当院への転院加療で対応可能と考えられ、札幌圏外に ECP を設置する意義は現時点では確認されなかった。

UPBSCT において、HLA 不適合が移植成績にリ居を及ぼす効果に関しては、生存者の観察期間が UPBSCT 群において1年程であることから長期的な成績の評価は困難であった為、短期的な治療成績の比較検討を中心に行った。UPBSCT 群に HLA 不適合移植例が少数例であること、観察期間が短いなどの制限はあるが UBMT における HLA 不適合の影響と比して UPBSCT における HLA 不適合の影響に大きな差はないことが示された。

2. 骨髄採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー負担の明確化、ドナー負担軽減を目指した末梢血幹細胞採取法、死守体制の効率化に関する検討：

末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関して、SF-36 を用いた QOL および自覚症状についてアンケート方式による観察研究を実施し、非血縁末梢血幹細胞提供ドナー107 例、骨髄提供ドナー110 例から回答を得た。身体的な負荷がない時点では QOL に差を認めなかった。骨髄提供ドナーでは幹細胞採取 1 週間目の身体機能 PF、日常役割機能(身体)RP、体の痛み BP の QOL が末梢血幹細胞ドナーに比して有意に低かった(図 1)。採取前の自覚症状は G-CSF 投与による腰痛のため末梢血幹細胞提供ドナーに有意に多かったが、採取時と採取後の自覚症状は腸骨穿刺による採取部痛と腰痛、および術後の倦怠感のため骨髄提供ドナーの方が有意に多く、特に採取当日は骨髄提供ドナーの 16.8%で重度であり、採取後 1 週間目の身体的 QOL 低下につながったと考えられる。末梢血幹細胞採取および骨髄採取はともに採取後 3 ヶ月目の QOL は全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復し、両採取方法は共に許容されると考えられる。また、末梢血幹細胞採取後 1 週間目の身体的 QOL の低下は骨髄採取と比較して有意に少なく、ドナーへの身体的負担はより少ない採取法であると考えられた(図 2)。

図 1

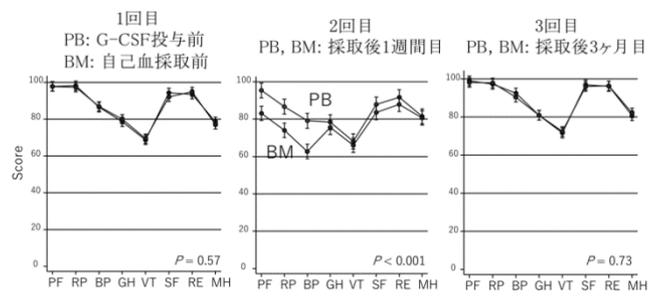
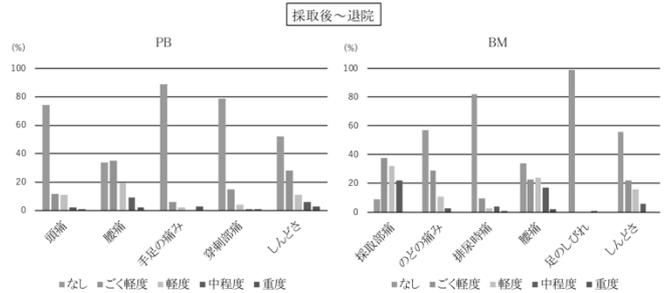


図 2



非血縁者間末梢血幹細胞移植 (URPBSCT) 数は緩徐ながら増加傾向にあり、2018 年には 600 例に達した。2018 年 12 月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は 600 件で、1 日で採取終了は 503 件、2 日間採取例は 97 件、総採取 CD34 陽性細胞数の平均値はそれぞれ $5.25 \times 10^6 / \text{kg}$ (患者体重) $3.99 \times 10^6 / \text{kg}$ であり、2 日採取でも $1.0 \times 10^6 / \text{kg}$ に満たなかったのは 3 例のみであった(図 3)。血液処理量の中央値は、1 回の採取あたりおおむね $200 \text{ ml} / \text{kg}$ (ドナー体重)であった。採取に要した時間の中央値は、1 回採取 244 分、2 回採取 447 分、2 日採取を要したドナーの割合は 4 日目採取開始で 20%、5 日目開始で 6%であった。血液処理量に比例して採取 CD34 陽性細胞数が増加すると仮定すると、1 日採取で $2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ に満たなかった 106 例のうち、処理量を骨髄バンクの上限 $250 \text{ ml} / \text{kg}$ まで採取すると 40 例 (37.7%)、血縁者間の上限 $300 \text{ ml} / \text{kg}$ まで採取すると 56 例 (52.8%) が CD34 陽性細胞数 $2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ (患者体重) 以上となり、1 日で採取終了可能と推測される(表 1)。ドナー、採取施設、移植施設の負担の大きい 2 日採取を避けるために、骨髄採取と同様の概念で、採取 CD34 陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することを検討する必要がある。

図 3

UR-PBSCH採取回数

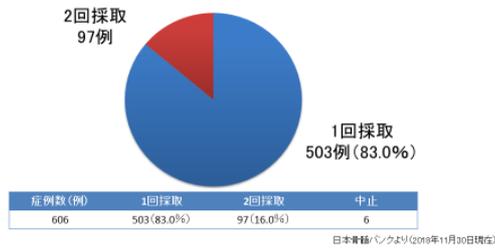


表 1

1日目CD34陽性細胞数 2×10^6 /患者体重(kg)未満の106例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数 ($\times 10^6$ /患者体重kg)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち2回採取)
2.0 $\times 10^6$ /kg未満の症例	1.28	0.97 - 1.67	1.26	106(98)

↓

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	総処理量が1患者体重(ml/kg)を下記した場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	70	82	90
2.0 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	40	56	76

日本骨髄バンクより(2018年10月28日現在)

UPSCC への日本赤十字社からの支援に関しては、複数の医療施設における自己造血幹細胞採取を含む採取現場の見学をおこない、臨床工学技士がアフェレーシス機器の管理を行う一方、データ管理を行う医師がいるものの、患者(ドナー)ケアを行う担当者は常駐していない状況、外来患者の採取の場合には、患者やその家族による移動はかなり自律的に行われていた。日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフェレーシスナースを擁しており、採取医療機関に対しての患者(ドナー)ケアおよび技術的支援は可能であろうと考えられる。また献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられた。

- 末梢血ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実と移植施設への feedback システムの確立:

2018年11月末現在、日本骨髄バンク非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は113施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は606件施行されている。2017年は165件、2018年は11月まで既に186件の移植が行われており、年々増加傾向にある。平均のコーディネート期間は2014年113.5

日、2017年106.5日であり、短縮傾向にあるが、依然100日を超えている。2017年においては2件の重篤な有害事象が発生し、緊急安全情報が発出された。うち1例ではG-CSF投与後アナフィラキシーショックを生じた症例であった。肘静脈血管確保が困難等の理由により大腿静脈アクセスはこれまで11例で施行されたが、重篤な有害事象は生じていない。海外(全世界76カ国のバンクからの情報)におけるUPBSCTに伴うSEARに関する2018年度の情報をWMDAより入手し、関連組織と共有した(表2)(表3)。未知の重篤な有害事象は報告されていないが、脾破裂や今回報告されたアレルギー反応などが頻度は少ないが報告されていた。

表 2

Harm or RoH to a donor (60%) (WMDA)

Type of harm / RoH	N
Other	6
Non-haematological malignancy	26+1*
Autoimmune disease	15
Allergic reaction	13
Infections	7
Haematological malignancy	6
Local trauma	5
Thrombosis / embolic	3
Cardiovascular disease	3
Splenic rupture	1
Cerebrovascular disease	1
Total	87

*One case of ovarian cancer in a donor submitted as Harm to recipient / donor-derived malignancy

表 3

Non-hematological malignancy (N=27) (WMDA)

Malignancy	total	after PBSC	after BM
breast	8	7	1
digestive tract	5	2	3
ovary, uterus	3	2+1	1
kidney	3	2	1
melanoma	2	2	
seminoma	2	1	1
bone	1	1	
intracranial	1	1	
thyroid	1	1	

JMDP におけるドナーコーディネートシステムの再検討とオンラインシステムの構築に関しては、JMDP ドナー安全委員会において、収集しているドナー情報項目について見直しを行った結果、幾つかの項目については今後収集する必要はないと判断した。この結果を踏まえオンラインコーディネートシステムのプログラムの構築を進め

た。ここでは、JMDPのコーディネーターはタブレット型端末を用いて情報を入力する。患者担当医師はインターネットにアクセスしてドナー候補者の選択を行い、またコーディネーター状況を確認できることを可能とすることで、大幅な業務量の減少と効率化、コーディネーター期間の短縮が期待出来る。

JMDPを介する非血縁者ドナーコーディネーターにおいてはこれまで報告用紙への記載とFAXを用いて情報伝達を行って来たが、より効率的かつ安全に運用するため、収集項目を見直すとともに、現在オンラインによるドナーコーディネーターシステムを構築中である。今後本システムを血縁ドナーにも運用するべく、日本造血細胞移植学会・データセンター及び日本赤十字社とともに検討を継続した。

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が必須であり、造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にするような対策が必要である。そこでドナー安全情報を一元化し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にするための方策を講じてきた。ドナーの安全を確保するため、ドナー傷害保険加入適格基準を用いてドナーの医学的条件を担保し、同時にドナー有害事象を把握して、有害事象の解析と対策の検討を継続した。また、ドナー有害事象の公開に向けて、公開情報の範囲の検討を継続した。

D. 考察

少量のATGを用いた前処置や移植後PTCYによるGVHD予防によって、同種造血幹細胞移植後の重症GVHDの頻度は減少傾向にある。今回のECPの効率的配置に関する検討では、今後必要となるECPの台数は、来年度からの第二期の移植推進拠点病院事業の一環として、各地域の連携体制に合わせて配置を検討することが必要と考えられた。ECPは機器の不具合の整備、治療中のライントラブルなどによる中断を最低限とするプログラムの導入を持って承認の最終段階に入っており、2020年には承認の見込みとなっている。従って、2020年に開始される移植推進拠点病院事業の中で、地域における連携体制、患者さんの流れ、移植後フォローアップ体制に関する情報を収集し、その基づいて必要な設置件数と場所を、各地域で検討することが不可欠と考える。

今回、少なくとも短期的な成績ではuPBSCTのHLA不適合の影響はuBMTにおける影響と同等であるとの結果を報告した。しかし、今回のデータでは長期的な合併症としての慢性GVHDなどを評価するに十分な観察期間が取れていないので、引き続き経過観察を継続し、HLA不適合移植における骨髄と末梢血の移植成績（特に移植後後期合併症）に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

今回の骨髄と末梢血採取前後におけるQOLの比較では、身体的な負荷がない時点でのQOLはドナー間で差がなく、採取前のG-CSF投与後もしくは自己血採取後の自覚症状はG-CSF投与による腰痛のため末梢血幹細胞提供ドナーに有意に多かったが、採取時と採取後の自覚症状は腸骨穿刺による採取部痛と腰痛、および術後の倦怠感のため骨髄提供ドナーの方が有意に多く、骨髄提供ドナーにおいて採取1週間目の身体的QOLの低下につながったと考えられる。採取後3ヶ月目におけるQOLは全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復し、骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーで差を認めず、現在の採取方法は共に許容されると考えられる。G-CSF投与と末梢血幹細胞採取に伴うドナー負担の更なる軽減に関しては、G-CSF投与中の採血による副作用の確認の簡略化とそれに付随する入院期間の短縮、鎮痛剤などのG-CSF投与に関連する症状の緩和などの施策が考えられる。すでにJMDPにはG-CSF投与中のドナーの自覚症状、理学的所見、検査所見などのデータが蓄積されている。これを詳細に解析することで、ドナーの安全性に配慮したG-CSF投与期間中のドナーフォローアップの簡略化を検討すれば、今後の末梢血幹細胞ドナーの拡大に繋がると考える。

採取効率に関しては、2日間採取で 1.0×10^6 /kg未滿しか採取できなかった例は3例のみであり、凍結保存せず採取に引き続いて移植する現在の方法は、レシピエントへの幹細胞提供という面では大きな問題は生じていないと考えられた。600例中97例(16.2%)の例が2日間採取を要したが、血液処理量の上限を変更すること、そして採取中のCD34陽性細胞数の測定によって、この割合を40~60%減少させ、採取効率を向上させる可能性が示唆された。採取時間の延長に伴うドナーの負担と安全性に配慮したされなる検討が必要であるが、一方で上限変更が安全に行えるドナー選択に関する検討も必要と考えられた。

末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフェ

レーシスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地が有ると考えられた。しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には4時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要がある。

わが国において非血縁者間末梢血幹細胞移植件数は増加しているものの、欧米と比較して依然全体に占める割合は低く、コーディネート期間も長い。しかしJMDPにおいて安全管理体制が整備され、情報管理も行われてきた。今後はオンラインシステムの稼働により一層の効率的な運用が可能となる。さらに本システムを血縁ドナーにも適用して用いることにより血縁ドナーに対しても安全管理体制を構築できるものと考えられる。

全身麻酔下での骨髄採取やG-CSF投与による末梢血幹細胞採取後の死亡例が存在するが、その多くは血縁ドナーで、比較的高年齢者や何らかの基礎疾患を有していた場合が多い。しかし、比較的若年齢で、何ら基礎疾患のないドナーにおいても重篤な有害事象の報告はある。ドナーの安全性確保のためには、全てのドナーを登録し、その既往歴や基礎疾患の有無、臨床検査所見、身体所見、画像診断や生理検査などで、ドナーとしての適格性を担保したうえで、実際の採取後に発生する有害事象を把握し、その原因究明と対策の確立を行うことが必要である。今回、上記を円滑にすすめる態勢が整い、ドナー安全情報、有害事象を網羅的に収集する体制が整った。得られた知見を日本造血細胞移植学会による造血幹細胞採取のガイドラインに反映させていくことが期待される。

E. 結論

1. 難治性慢性GVHDの治療に用いるECPの設置は、今後の移植推進拠点病院事業と連携して地域ごとに、その至適配置を検討することが望ましい。
2. 末梢血幹細胞および骨髄採取後のQOL比較では、採取後1週間目の身体的QOLの低下は骨髄採取と比較して有意に少なく、ドナーへの身体的負担はより少ない採取法であると考えられ、今後安全性には配慮し採取前のG-CSF投与における検診の簡略化を進めることで、PBSCCを選択するドナーを増やすことが期待できる。

3. ボランティアドナーから末梢血幹細胞採取では、採取CD34陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することで、ドナーの負担を大幅に軽減出来る可能性がある。
4. ドナー安全の向上のために、JDCHCTとドナー委員会が連携し、ドナー有害事象の把握、検討を含めてドナー安全情報管理の一元化が可能となった。
5. JMDPにおけるオンラインドナーコーディネートシステムを構築し、業務量の減少と効率化によりコーディネート期間の短縮とより厳密な安全情報管理が期待される。また、血縁ドナーに対しても同一基盤での運用を行い、安全管理体制の構築を目指すことが不可欠である。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

【1】論文発表

1. Okamoto S, Teshima T et al. Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patient s with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2018;108:298-305.
2. 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.
3. Kobayashi T, Ozawa Y, Iwato K, Uchida N, Eto T, Ashida T, Mori T, Sawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT. *Int J Hematol*. 2019 Mar 15. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. [Epub ahead of print]
4. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact

- of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
5. Fuji S, Miyamura K, Kanda Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Iwato K, Uchida N, Eto T, Ashida T, Mori T, Sawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT. *Int J Hematol*. 2019 Mar 15. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. [Epub ahead of print]
 6. Shichijo T, Fuji S, Tajima K, Kubo H, Nozaki K, Honda T, Yamaguchi J, Kawashima I, Kawajiri A, Takemura T, Onishi A, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kurosawa S, Kim SW, and Fukuda T. Beneficial impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: focusing on difference between stem cell sources. *Bone Marrow Transplant*. 2018 May;53(5):634-639. (corresponding author)
 7. [Introduction and the current status of unrelated peripheral blood stem cells transplantation in Japan].
Miyamura K K
Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Rinsho Ketsueki. 2018;59(10):2323-2333
 8. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.
Miyamura K¹, Yamashita T², Atsuta Y^{3,4}, Ichinohe T⁵, Kato K⁶, Uchida N⁷, Fukuda T⁸, Ohashi K⁹, Ogawa H¹⁰, Eto T¹¹, Inoue M¹², Takahashi S¹³, Mori T¹⁴, Kanamori H¹⁵, Yabe H¹⁶, Hama A⁶, Okamoto S¹⁴, Inamoto Y⁸.
Blood advances. 2019 Feb 12;3(3):397-405
 9. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT.
Fuji S¹, Miyamura K², Kanda Y³, Fukuda T⁴, Kobayashi T⁵, Ozawa Y², Iwato K⁶, Uchida N⁷, Eto T⁸, Ashida T⁹, Mori T¹⁰, Sawa M¹¹, Ichinohe T¹², Atsuta Y^{13,14}, Kanda J¹⁵; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.
International journal of hematology. 2019 Mar 15
 10. Nishiwaki S, Tanaka H, Kojima H, Okamoto S. Availability of HLA-allele-matched unrelated donors: estimation from haplotype frequency in the Japanese population. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jun 15. doi: 10.1038/s41409-018-0263-9. [Epub ahead of print]
 11. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Fujisawa S, Onishi Y, Yano S, Onizuka M, Kanda Y, Mizuno I, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Okamoto S, Atsuta Y. Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey. *Bone Marrow Transplant*. (in press)
- 【 2 】 学会発表**
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 田中里苗、梅本由香里、骨髄バンク近畿事務局、福田隆浩、日野雅之：骨髄バンク採取受け入れ可否入力システムの入力状況と今後の課題。第 41 回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年
 2. 中根孝彦、中前博久、南野 智、岡村浩史、西本光孝、幕内陽介、長崎謙慈、田垣内優美、林 哲哉、原田尚憲、井戸健太郎、酒徳一希、谷澤 直、岡山裕介、森口 慎、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、康 秀男、武岡康信、日野雅之、中前博久：HLA 一致血縁又は非血縁ドナーからの同種移植における PTC y 及び Tac を用いた GVHD 予防-

臨床第2相試験中間解析- 第41回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年

3. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai, Y Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato, Y Tsutsumi, K Miyazaki, N Tsukada, M Iino, A Shinagawa, Y Atsuta, Y Kodera, S Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.
4. Impact of HLA disparity in uPBSCT in Japan Shigeo Fujii, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda, Takahiro Fukuda, Takeshi Kobayashi,

Yukiyasu Ozawa, Koji Iwato, Naoyuki Uchida, Tetsuya Eto, Takashi Ashida, Takehiko Mori, Masashi Sawa, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. 第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月8日 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

【3】特許取得

なし

【4】実用新案登録

なし

【5】その他

なし