

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
 平成31年度/令和元年度 分担研究報告書
 研究課題：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
 課題番号：H29 難治等（免） 一般 101
 研究代表者：所属機関 慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室
 氏名 岡本 真一郎
 研究分担者：所属機関 大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学
 氏名 日野 雅之

研究要旨

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効率的かつ安全に行われているかを検証するため、有害事象報告を分析するとともに、非血縁者間末梢血幹細胞採取症例における G-CSF 投与後の白血球数の推移、各認定施設における G-CSF 投与および採取の実態をアンケート調査した。非血縁者間末梢血幹細胞採取が実施された 563 例において G-CSF 投与中止基準である白血球数 $75,000/\mu\text{L}$ を越えた例は 1 例のみであった（G-CSF 投与 4 日目、 $77,170$ ）。G-CSF 投与を中止した例は白血球数増加による本例とアレルギー（軽度喘鳴と微熱）による例のみであった。白血球数が $50,000/\mu\text{L}$ を超えた例は 133 例で、のべ 111 例で G-CSF は減量されていた。ドナーに重篤な有害事象はなく、日本骨髄バンクで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されていた。一方、68.6%の施設で成分採血装置を 1 台しか保有しておらず、採取中に機械トラブルが発生した際の対策が必要である。また、採取時に使用する留置針は 17G が最も多く、次いで 16G、18G で、施設間で差があった。ドナーの希望により G-CSF 投与を外来で行っている施設は 31.4%のみで多くの施設が G-CSF 投与から入院で対応しており、ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性や利便性向上などを考慮した採取の標準化が必要である。

A. 研究目的

骨髄バンクと協力して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、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の比較をはじめとした、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、非血縁者間末梢血幹細胞移植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。

B. 研究方法

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効率的かつ安全に行われているかを検証するため、有害事象報告を分析するとともに、非血縁者間末梢血幹細胞採取症例における G-CSF 投与後の白血球数の推移、各認定施設における G-CSF 投与および採取の実態をアンケート調査した。

<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。

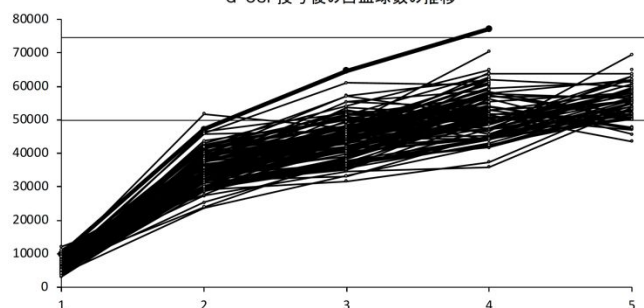
C. 研究結果

2011年3月15日～2018年12月25日に非血縁者

間末梢血幹細胞採取が行われた 625 例中、563 例分の回答を得た（90.08%）。G-CSF 投与中止基準である白血球数 $75,000/\mu\text{L}$ を越えた例は 1 例のみであった（G-CSF 投与 4 日目、 $77,170$ ）。G-CSF 投与を中止した例は白血球数増加による本例とアレルギー（軽度喘鳴と微熱）による例のみであった。白血球数が $50,000/\mu\text{L}$ を超えた例は 133 例で、のべ 111 例で G-CSF は減量されていた。ドナーに重篤な有害事象はなく、日本骨髄バンクのマニュアルに沿った非血縁者末梢血幹細胞採取は、適切に実施されていた。

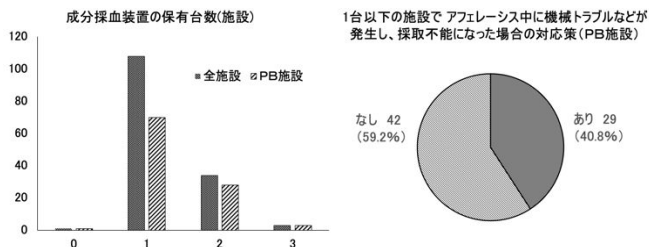
投与	WBC	WBC>5万	WBC>7.5万	率(回答分)	PLT(万)	未測定	減量	中止
Day1	2,700-12,100				11.6-49.3			
Day2	13,400-51,800	1		0.19% (520)	11.9-40.1	40	3	
Day3	15,100-64,670	21		3.82% (550)	10.9-37.9	10	27	
Day4	15,500-77,170	86	1	14.45% (602)	10.4-40		81	2
Day5	22,400-69,500	57		36.77% (155)	12.1-36.2			

G-CSF投与後の白血球数の推移

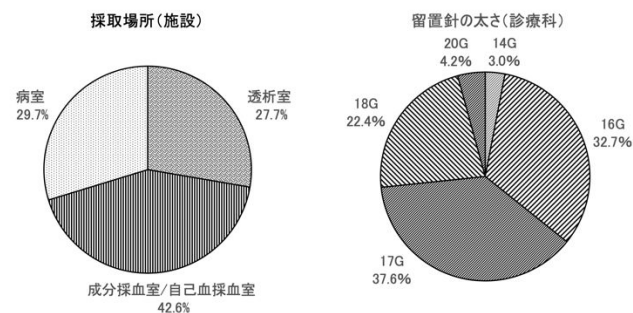


一方、末梢血幹細胞採取を実施する体制は十分把握されておらず、採取中に成分採血装置の不具合が発生した事例があったことから、認定施設の実態についてア

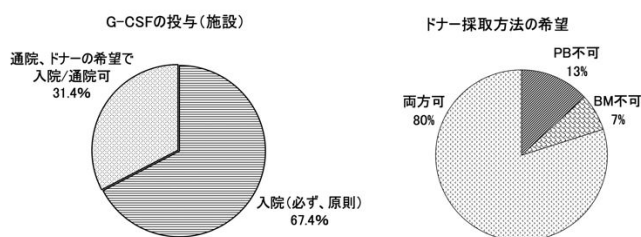
アンケート調査を行った（調査実施期間は2019年10月17日から2019年11月29日）。調査対象240診療科中、177診療科から回答を得た（73.75%）。成分採血装置の保有台数は末梢血幹細胞採取認定施設においても71施設（68.6%）が1台以下であり、その内59.2%はアフェレーシス中に機械トラブルなどが発生し、採取不能になった場合の対応策が定められていなかった。



採取場所は、成分採血室/自己血採血室 42.6%、透析室 27.7%、病室 29.7%であった。使用する留置針は17Gが最も多く、次いで16G、18Gであった。



ドナーの希望によりG-CSF投与を外来で行っている施設は31.4%で多くの施設がG-CSF投与から入院で対応している。確認検査時のドナー意向の確認においてPB不可が13%とBM不可の倍近くおり、入院期間が長いことを理由に挙げているケースも散見された。



D. 考察

日本骨髄バンクで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されていた。一方、68.6%の施設で成分採血装置を1台しか保有しておらず、採取中に機械トラブルが発生した際の対策が必要である。採取時に使用する留置針は17Gが最も多く、次いで16G、18Gで、施設間で差があった。ドナーの希望によりG-CSF投与を外来で行っている施設は31.4%のみで多くの施設がG-CSF投与から入院で対応しており、ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性や利便性向上などを考慮した採取の標準化が必要であると思われる。

E. 結論

非血縁者末梢血幹細胞採取は安全に実施可能であった。ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性や利便性向上などを考慮した採取の標準化が必要である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Fujimoto A, Suzuki R, Orihara K, Iida M, Yamashita T, Nagafuji K, Kanamori H, Kodera Y, Miyamura K, Okamoto S, Hino M. Health-related quality of life in peripheral blood stem cell donors and bone marrow donors: a prospective study in Japan. *Int J Hematol* (Epub). doi: 10.1007/s12185-020-02852-7
2. Kurosawa S, Mori A, Tsukagoshi M, Onishi Y, Ohwada C, Mori T, Goto H, Asano-Mori Y, Nawa Y, Hino M, Fukuchi T, Mori Y, Yamahana R, Inamoto Y, Fukuda T. Current status and needs of long-term follow-up clinics for hematopoietic cell transplant survivors: results of a nationwide survey in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* (Epub). doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.008
3. Harada N, Nakane T, Nakamae M, Hashimoto Y, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H. Pretransplant serum beta-2 microglobulin level is a potential novel prognostic marker of overall survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation - a retrospective observational study. *Transpl Int*. 2020 Apr;33(4):391-401.
4. Okamura H, Koh H, Takakuwa T, Ido K, Makuuchi Y, Ine S, Nanno S, Nakashima Y, Nakane T, Jogo A, Yamamoto A, Hamuro M, Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, Yoshida A, Shiomi S, Ohsawa M, Hino M, Nakamae H. A noninvasive diagnostic approach using per-rectal portal scintigraphy for sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):470-472
5. Nakane T, Okamura H, Tagaito Y, Koh S, Yoshimura T, Makuuchi Y, Nanno S, Nakamae M, Hirose A, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H. Phase I study of graft-versus-host disease prophylaxis including bortezomib for allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors with one or two HLA loci

- mismatches in Japanese patients. Int J Hematol. 2019 Dec;110(6):736-742
6. Nakamae H, Fujii K, Nanno S, Okamura H, Nakane T, Koh H, Nakashima Y, Nakamae M, Hirose A, Teshima T, Hino M. A prospective observational study of immune reconstitution following transplantation with post-transplant reduced-dose cyclophosphamide from HLA-haploidentical donors. Transpl Int. 2019 Dec;32(12):1322-1332
 7. Nishimoto M, Hirose A, Koh H, Nakamae M, Nanno S, Okamura H, Nakane T, Nakashima Y, Hino M, Nakamae H. Clinical Impacts of Using Serum IL-6 Level as an Indicator of Cytokine Release Syndrome after HLA-Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Oct;25(10):2061-2069.
- 【2】学会発表**
1. Ido K, Koh H, Okamura H, Koh S, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H. Impact of Donor KIR and HLA Genotypes on Clinical Outcomes According to

- Pre-Transplant Remission Status after HLA-Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. 61th American Society of Hematology. Orland 12月7日-10日、2019年
2. Okamura H, Nakamae M, Moriguchi M, Okayama Y, Tanizawa N, Tagaito Y, Hayashi T, Sakatoku K, Ido K, Harada N, Nanno S, Nakashima Y, Koh H, Nakane T, Hirose A, Yabusaki K, Hino M, Nakamae H. Development of personalized survival prediction curves in allogeneic HCT using machine learning. 第81回日本血液学会 東京 10月11日-13日、2019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