

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 名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター

氏名 宮村 耕一

研究要旨

今年度は国内海外の学会へ参加して情報を集めることができなかつたため、主にannual reportやWEBで情報を収集した。末梢血幹細胞採取数が同種移植より数倍多いと予想される自家末梢血幹細胞採取移植の安全性について、アジア太平洋移植学会(APBMT)のレポートを解析し、昨年度までの情報と合わせて、自家移植と同種移植の比は国により大きな差があることがわかり、その理由としては登録遵守が低いという問題だけでなく、血液内科以外の科（外科、腫瘍内科等）が多く自家移植を行っているなど、複数の要因が推察された。本邦における自家移植実施数をリアルワールドのデータを比較するため、DPCデータを利用する準備を開始した。採取の安全性については、我が国だけでなく、ほとんどの国で情報の共有が行われていなかった。わが国の採取時の死亡事例については、事故調査委員会の報告はあるものの学会全体での共有はこれからである。有害事象事例の蓄積は同種末梢血幹細胞採取の健常ドナー安全にも資すると期待されるため、今後登録を含め、有害事象の共有を進めていくための基盤整備が必要である。

特になし。

A. 研究目的

自家末梢血幹細胞採取時の2例目の死亡が報告された。このことは自家造血幹細胞移植患者に留まらず血縁・非血縁者の末梢血幹細胞採取ドナーにも関わる重大なことと考え、分担研究課題「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」として、海外並びに本邦の自家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、自家造血幹細胞移植の登録状況を調査する。

B. 研究方法

自家造血幹細胞移植のレジストリーへの登録並びにインシデント・アクシデントの登録状況については、APBMT、CIBMTR、EBMT の年次総会へ参加し各国の状況を調査するとともに、各組織の annual report 又は出版物からも情報を収集する。また本邦の登録情報については、TRUMP（日本造血細胞移植データセンターのレジストリー）に加え、登録されていない症例があるため、各病院のホームページより登録施設以外の自家造血幹細胞移植の実施状況を調査するとともに、DPC データの利用についての情報を集める。

<倫理面への配慮>

C. 研究結果

本邦における自家造血幹細胞移植数は横ばいであり、全移植に占める割合はH29年で5794人中2041人（35%）である。これは欧州の43636人中22806人（58%）、米国の22700人中14500人（64%）と比較してきわめて低い。H31年においても5600人中2000人（36%）と自家移植の登録数は横ばいである。現在施設ホームページで自家造血幹細胞を行っていると記されているにもかかわらず、データセンターの報告書に施設名がないものがあり、各施設の聞き取りを行う予定であったが、感染症拡大のため行わなかった。海外の情報は今年は米国を予定していたが、海外の学会が中止となったため、聞き取り調査はできなかった。APBMTについてはannual reportを基に、自家造血幹細胞移植と同種造血幹細胞移植との登録数の比について調査した。自家が同種を上回る国は、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール、タイ、ベトナム、マレーシアであった。自家移植が同種の半数以下であったのは、日本、パキスタン、香港であった。インド、韓国、イラン、台湾はその中間で

あった。国によって自家移植・同種移植比が大きく違っていた。DPCデータの利用については、基本的情報を収集しつつ、研究計画書案を作成した。基本格子は自家移植と血縁者間同種造血幹細胞移植の総数を、Kコードを基に抽出し、TRUMPデータのそれと比較することとなった。採取時のアクシデントについての報告のシステムはどの国もないことがわかった。またH25年に発生した自家末梢血幹細胞移植採取時の死亡事例については当該施設から詳細な事故調査報告書が出されているのが確認できた。

D. 考察

今回の研究で、同種移植の登録数と比較した自家移植の登録数には国により大きな差が認められた。この原因は、国によって様々な要因が推測された。日本においては造血細胞移植データセンターへの登録数ができていない症例が多数あると推測された。この中には固形腫瘍やアミロイドーシス、POEMSなどが血液内科以外の診療科で行われている可能性もある。また現在施設ホームページで自家造血幹細胞を行っていると記されているにもかかわらず、データセンターの報告書に施設名がないものがあり、今後はこのような施設へ登録を促すことが必要である。さらにはDPCデータを利用し、造血幹細胞移植関係のKコードを軸に、どのような診療科が自家移植を行っているのかを検討することが期待される。

海外についてはさらにさまざまな要因が推測された。一部の開発途上国ではTKI製剤など高価な薬剤が使えないために同種移植が一般的な国や、逆に同種移植を行うために基盤がなく自家移植が多い場合がある。ヨーロッパでは自家移植を一連の化学療法の1ステップととらえる(特に骨髄腫)施設もあるということであり、このような施設からは登録は少ないことが予想される。中国では腫瘍内科が自家移植を行っているためデータの登録は少ないこと、インドでは全国的な登録システムが未完であり、捕捉率は低いことがわかった。さらに骨髄腫の移植の登録が少ないと考えられる。自家造血幹細胞移植は末梢血幹細胞採取と移植と別のセットで行われ、採取だけで終わる場合もあるので、2段階の登録が必要ではないかと議論された。今後DPCデータを利用することにより、採取と移植の実数がわかることが期待され、採取のみで移植に至らなかった事例の詳細な解析が必要である。

採取によるインシデント・アクシデント(IA)の報告は院内で行われているものと考えられるが、その事故調査報告書は多くの場合、院内の改善に留まっているが、H25年の事例については、H30年に報告されている。教育研修体制、各種マニュアル、資格体制の改善など再発防止への対策が詳細に記載されている。しかしこれが造血幹細胞移植施設への周知は行われておらず、学会員との情報共有が望まれる。同種移植においては日本骨髄バンクならびに日本造血細胞移植学会より重篤な有害事象について報告がなされているが、自家移植ではIAの報告の一元化された受け皿はない。死亡事故のような重大なイベントは30回の軽微なIAに起こるというハインリッヒの法則から、自家移植のレベル3a以上のIAの報告制度を確立し、自家採取の情報が加わることにより、同種を含めた造血幹細胞の採取全体の安全性の向上に役立つと考えられるため、これを推進していくことが求められる。本邦では自家末梢血幹細胞採取並びに移植については、これに特化した施設基準やガイドラインについては日本造血細胞移植学会で作成中である。

E. 結論

本邦では自家末梢血幹細胞採取並びに移植については各施設で努力のもと安全に行われていると考えられてきた。しかし死亡例を経験するにあたり、その報告体制、マニュアル、施設基準、採取をするスタッフの資格、教育研修体制は未整備であることが明らかになった。各施設で発生した有害事象を共有するプラットフォームがなく、データセンターへの登録も十分でない。IA事例の蓄積は同種末梢血幹細胞採取の健常ドナー安全にも資すると期待されるため、今後これらのことを進めていくための基盤整備が必要である。

F. 研究発表

【1】論文発表

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. Int J Hematol. 2019 Jun;109(6):

684-693. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. Epub 2019

Mar 15.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

自己末梢血幹細胞の採取効率を簡便に予測する血液学的検査所見の検討

岡部 基人、土門 洋祐、武田健一郎、石際 康平、一木朝絵、川口 裕佳、大引真理恵、尾崎 正英、後藤 辰徳、森下 喬允、小澤 幸泰、宮村 耕一

第42回日本造血細胞移植学会総会 2020年3月 東京

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