

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）  
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

**A. 研究目的**

本研究班の目的「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」を達成するため、非血縁末梢血幹細胞採取の安全性を検証するとともに、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、身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供する。

**B. 研究方法**

1) 非血縁骨髄および末梢血幹細胞採取が共に可能な認定施設において骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーに対してSF-36 (Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey) v2を用いた健康度および自覚症状調査を行った。本研究への同意取得はコーディネートにおける最終同意以後、登録は術前検査後に適格とされた後におこなった。臨床データは各採取施設より骨髄バンクに報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告より抽出した。個々のドナーへのアンケートは以下の時期に実施した。

アンケート	骨髄提供ドナー	末梢血幹細胞提供ドナー
健康度アンケート1回目	自己血採取前	G-CSF投与前
自覚症状アンケート1回目	自己血採取～採取前	G-CSF投与～採取前
自覚症状アンケート2回目	骨髄採取日	末梢血幹細胞採取日
自覚症状アンケート3回目	採取後～退院	採取後～退院
健康度アンケート2回目	採取1週間目	採取1週間目
健康度アンケート3回目	採取3ヶ月後	採取3ヶ月目

主要評価項目はQOLスコアとした。

2) 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、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。

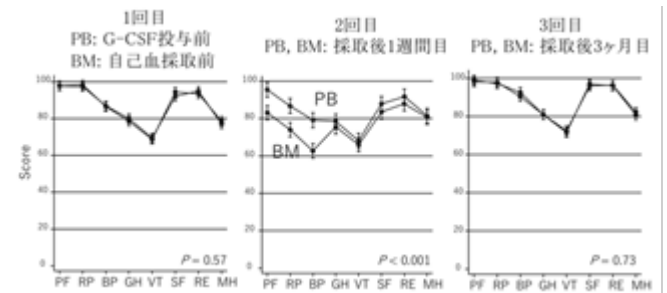
<倫理面への配慮>

観察研究は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した。

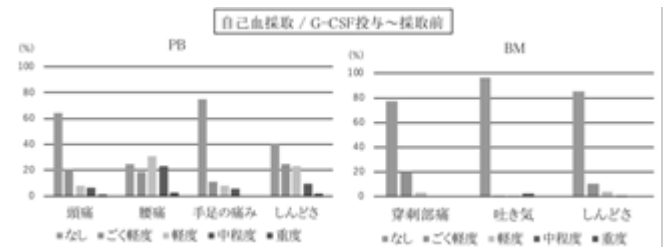
**C. 研究結果**

1) 2012年1月から2017年9月に骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーを対象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例からアンケートを回収した。SF-36を用いたQOL評価では、身体的な負荷がない時

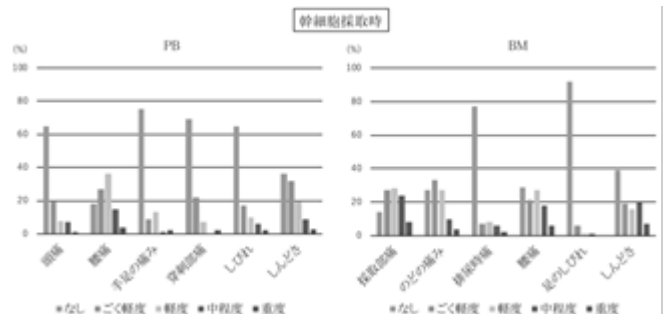
点ではドナー間にQOLの差を認めなかった。採取後1週間目においては、骨髄採取ドナーで主に身体的健康に關与する項目（身体機能PF、日常役割機能（身体）RP、体の痛みBP）において有意なQOL低下を認めた。採取後3ヶ月時点ではすべての項目で、身体的な負荷がない時点まで改善を認め、ドナー間で差を認めなかった。



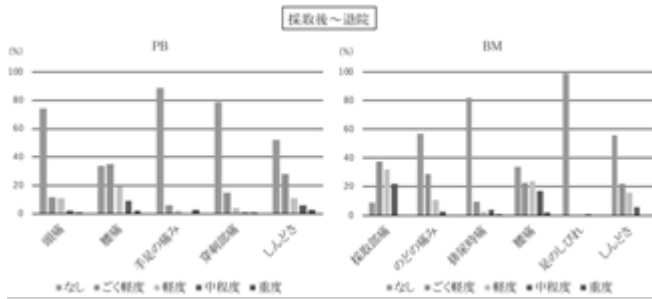
自覚症状アンケートでは、採取前のG-CSF投与後もしくは自己血採取後の自覚症状は末梢血幹細胞採取ドナーでG-CSF投与に伴う腰痛や倦怠感などが多く見られた。



採取時は、骨髄提供ドナーにおいて採取部の痛み、腰痛、倦怠感が多く見られ、重度の訴えが16.8%であった。



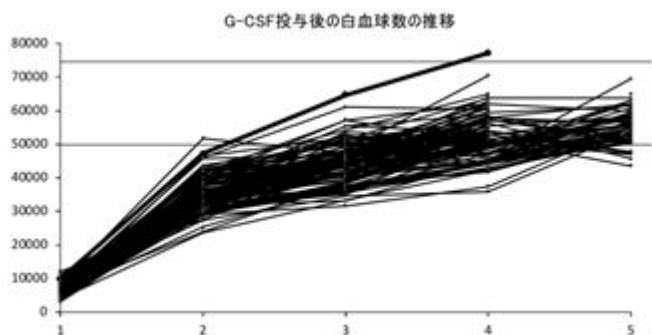
採取後は、骨髄採取ドナーで採取部の痛みや腰痛が遷延していた。



入院期間の中央値は末梢血幹細胞提供ドナー6日、骨髄提供ドナー4日であった。

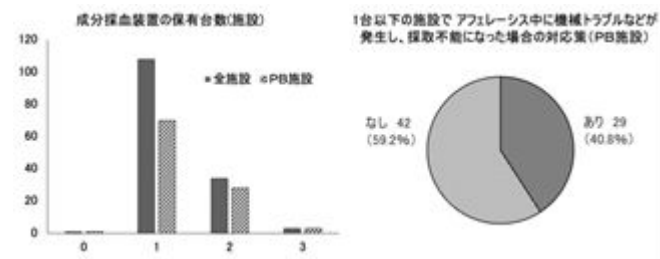
2) 2019年11月30日までに42都道府県(福井県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で非血縁者間末梢血幹細胞採取施設116施設が認定され、847例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。性別では男性72%、女性28%、年齢別では20歳以上30歳未満17%、30歳以上40歳未満33%、40歳以上50歳未満39%、50歳以上11%であった。採取日数は1日83%、2日17%であった。3ヶ月アンケート(580例)の結果、83%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。CD34陽性細胞数は95.6%で患者体重当たり $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を得られ、 $1.0 \times 10^6$ 未満であった例は0.6%(5例)であった。9例で大腿静脈アクセスから採取が行われた(8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発熱、不眠が1例ずつあった。比較的重症の有害事象として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(呼吸器症状)が出現し、G-CSF投与を中止し、ステロイド加療を有した例が1例報告された。白血球数が $75,000/\mu\text{L}$ を超えてG-CSF投与を中止した例は1例( $77,170/\mu\text{L}$ )であったが、途中の白血球数の推移は報告項目ではなかったため、各施設にアンケート調査を行った(調査実施期間は2019年2月25日から2019年4月9日)。調査対象625例中、563例で回答を得た(90.08%)。G-CSF投与を中止した例は、前述の白血球数が $75,000/\mu\text{L}$ を超えた例とアレルギーの例のみであった。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。

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			

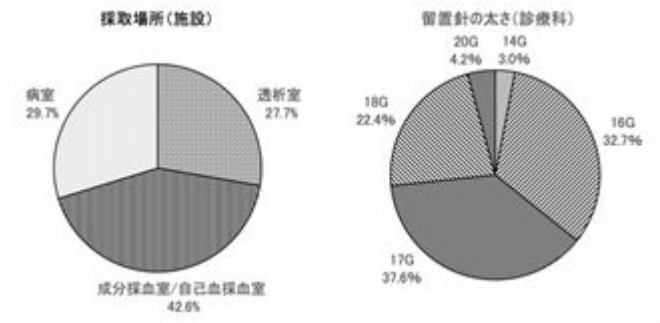


以上の結果、日本骨髄バンクのマニュアルに沿った末梢血幹細胞採取は、ドナーに重篤な有害事象はなく、適切に運用されていた。

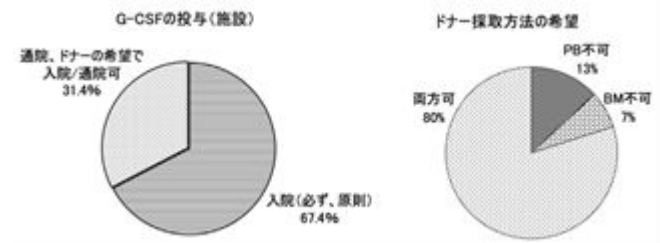
一方、末梢血幹細胞採取を実施する体制は十分把握されておらず、採取中に成分採血装置の不具合が発生した事例があったことから、認定施設の実態についてアンケート調査を行った(調査実施期間は2019年10月17日から2019年11月29日)。調査対象240診療科中、177診療科から回答を得た(73.75%)。成分採血装置の保有台数は末梢血幹細胞採取認定施設においても71施設(68.6%)が1台以下であり、その内59.2%はアフェレシス中に機械トラブルなどが発生し、採取不能になった場合の対応策が定められていなかった。



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

末梢血幹細胞採取847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。骨髄提供と末梢血幹細胞提供は、身体的な負荷がない時点でのQOLには差がなく、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。一方、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、全ての項目において身体的な負荷がない時点まで回復しており、現在の採取方法は共に許容されると考えられる。一方、末梢血幹細胞採取の体制は施設間で差があり、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標準化が必要であると思われる。

## 評価

### 1) 達成度について

今までの研究班と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重篤な有害事象はなく、安全に実施可能であることを検証した。

骨髄提供と末梢血幹細胞提供は、身体的な負荷がない時点でのQOLは差がないものの、採取1週間目の身体的QOLは骨髄採取の方が低かった。採取後3ヶ月目にはQOLは全ての項目で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、身体的な負荷がない時点まで回復しており、現在の採取方法は共に許容されることを検証した。

各認定施設での末梢血幹細胞採取体制の調査を行った。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

非血縁ドナーにおける末梢血幹細胞採取と骨髄採取に関するドナーの負担を前方視的に検討した研究は海外から報告されているが、本邦では初めてであり、今後ドナーの意思決定において有用な情報となることを期待できる。

### 3) 今後の展望について

末梢血幹細胞採取の体制は施設間で差があり、ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性を考慮した利便性向上などを考慮した標準化が必要である。

### 4) 研究内容の効率性について

「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」はリクルートに時間を要した結果、前研究班から継続実施して、完結した。

## E. 結論

末梢血幹細胞採取および骨髄採取はともに採取後の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る。末梢血幹細胞採取は骨髄採取に比べてコーディネート期間は短く、ドナーの身体的負担も少ないが、ドナーの利便性については課題もあり、さらなる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) 国内

口頭発表 18件

原著論文による発表 2件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

### 論文発表

1. 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

2. 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: 日本骨髄バンクドナーの2回骨髄提供に関する検討. 日本造血細胞移植学会雑誌6: 108-114, 2017 学会発表

1. 藤本亜弓, 鈴木律朗, 折原勝己, 飯田美奈子, 山下卓也, 長藤宏司, 金森平和, 小寺良尚, 宮村耕一, 岡本真一郎, 日野雅之: 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多施設前向き観察研究. 第42回日本造血細胞移植学会総会 東京 3月5日-7日, 2020年

2. 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

3. 平川経晃, 但馬絹子, 大橋一樹, 豊嶋崇徳, 大西 康, 小澤幸泰, 加藤剛二, 日野雅之, 前田嘉信, 嶋田 明, 宮本敏浩, 白土基明, 山口公平, 福田隆浩: 骨髄バンクを介したコーディネート期間短縮に向けた開始ドナー人数増加(5人->10人) トライアル. 第80回日本血液学会 大阪 10月12日-14日, 2018年

### 2) 海外

口頭発表 6件

原著論文による発表 16件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

### 論文発表

1. 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 survivor s: results of a nationwide survey in Japan. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jan 18. pii:S1083-8791(20)30019-7. doi:10.1016/j.bbmt.2020.01.008. [Epub ahead of print]

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

G. 知的財産権の出願・取得状況（予定も含む）	なし
1 特許取得	
なし	
2 実用新案登録	
なし	
3 その他	