

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 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

A. 研究目的

自家末梢血幹細胞採取時の2例目の死亡を受け、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、非血縁者間末梢血幹細胞採取ドナーに加え自家末梢血幹細胞採取を含めた、インシデント・アクシデントの報告状況、症例登録状況を調査する。

合わせて末梢血幹細胞採取ドナーの登録推進に向けた情報を収集する。

海外における同種並びに自家末梢血幹細胞採取ドナーの安全性情報のアップデートを行う（令和2年3月予定）

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については、APBMT、CIBMTR、EBMTへの登録を記録したannual report又は出版物により情報を収集した。またEBMTの年次総会に参加し、EBMT donor outcome committeeの代表であるBasel大学のJorg Halter教授、中国北京大学教授のKaiyan Liu教授、インドChristian Medical College Hospital Alok Srivastava教授、自家移植を中心に行っているToulous大学のHereve Avet-Loiseau教授から各国の状況を収集した。合わせて本法の登録情報について、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した。

EBMTに参加し、EBMT donor outcome committeeの代表であるBasel大学のJorg Halter教授からドナー安全性に関することを中心に情報を集めた。英国のアンソニーノーランDonor and Transplantation ServicesのO'Leary氏に英国におけるURPBSCのドナーリクルート状況について聞き取り調査を行った。

URPBSC採取数の多いドイツドレスデン大学のEhninger教授と打合を予定している。（令和2年3月予定）

C. 研究結果

登録についてはヨーロッパでは自家移植の登録はほぼ集まっているが、自家移植のみ行っている施設からの登録は少ないこと、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、インドではレジストリーグループについては情報が100%集まっているが、多くの施設がこのグループに入っていないため捕捉率は低いことがわかった。一方、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り、これを課題として今後集めていくことの重要性を共有した。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。我国において病院ホームページに「当院では悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に自家造血幹細胞移植を行っている。」と書かれているものの、データセンターへの登録がない施設があることを確認し、現在その詳細を調査中である。

2013年に開始してから2016年までに血縁者を中心に1300人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが3割、非血縁ドナーが7割であった。末梢血幹細胞動員にG-CSFバイオシミラーやモゾビルの使用も増えてきていた。長期フォローアップで4件のSAEが報告された(0.3%)。内容はリンパ腫1例、骨髄増殖性疾患1例、心血管系イベント2例であった。背景となるEBMTグループにおける同種移植数と比較して少数のドナー情報が登録されている。スイスだけが義務化されている。77センターは登録をすることに同意しており、今後増加すると予想される。ハプロ移植の増加に伴い、血縁のドナー情報を確実に集めることが重要である。英国では末梢血、骨髄のどちらでもよいというドナーがほとんどで、移植側の要望で末梢血が多いの現状である。移植側の若いドナーへの要求を受け、5年前にドナー登録の上限を30歳とした。これは多くの苦難を伴う変革であった。大学におけるリクルート推進のMarrow Program、中学、高校を含む学生対象のHero Projectを開始している。WEBサイトから登録すると簡易採取キットが送られてくる仕組みを確立し、現在半数の登録がなされている。これらの取り組みにより、ドナーの平均年齢は下がりつつある。

D. 考察

日本造血細胞移植データセンターへの登録：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。現在施設ホームページで自家造血幹細胞を行っていること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。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、その情報が公になることはなく、院内の改善に留まっている。死亡事故については、当該施設の判断で公に発表され、H25年、H30年に報告されているが、その詳細は院内事故調査委員会から発表されていない。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。

スイスでは法律によりドナー安全のフォローアップが義務づけられているが、他のEU諸国ではドナーフォローアップは進んでいない現状が確認できた。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。ドナーブールの高齢化は本邦における喫緊の課題であるが、英国は5年前に30歳以上の登録を中止するという英断をください。かつて日本でも同様の議論があったが、登録希望のドナーへの配慮、高齢者の中から唯一のドナーが見つかる可能性から見送られた。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並びに、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(DD)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

評価

1) 達成度について

非血縁者間末梢血幹細胞採取ドナーの安全情報の収集は2000年代初頭よりの、最も重要な厚労科研のテーマであったが、この3年間は新たに、自家末梢血幹細胞採取の安全性にも注意を払い、稀に起こる重篤なアクシデントの発生防止のための、基本情報を集めることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アジア、ヨーロッパの研究者と自家末梢血幹細胞採取の安全性情報を収集することの重要性を共有できた。

3) 今後の展望について

自家末梢血幹細胞採取時の安全情報の収集の土台として、前方登録が必要であり、どのシステムをどのように作るのかは、日欧共通の課題であるとともに、稀に起こる重篤なアクシデント防止のために、引き続き情報交換をしていく予定である。今後DPC情報を利用することにより、リアルなデータとの照らし合わせを行うことが期待される。

4) 研究内容の効率性について

本研究については令和元年の造血幹細胞移植関連合同班会議で発表し、移植の登録遵守を呼びかけ、登録数が増えている。

E. 結論

今後末梢血幹細胞による血縁ハプロ移植が増える中で、血縁ドナーと非血縁ドナーの安全情報に関する共通のプラットフォームを構築することが必要である。また非血縁者間末梢血幹細胞移植を含む同種移植の移植成績の向上のため、若いドナーを増やす取り組みの強化が必要なが確認された。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並

びに、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(DD)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) 国内

口頭発表	1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
そのうち主なもの 論文発表	

論文発表

2. [Introduction and the current status of unrelated peripheral blood stem cells transplantation in Japan].

Miyamura K

Rinsho Ketsueki. 2018;59(10):2323-2333

学会発表

宮村耕一 教育講演

非血縁者間末梢血幹細胞移植の本邦への導入と現状

第80回日本血液学会

臨床血液59・2323・2019年

2) 海外

口頭発表	0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

そのうち主なもの

論文発表

1. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan.

Goto T, Okamoto S, Miyamura K, et al.

International journal of hematology. 2018 Feb;107(2):211-21

2. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Miyamura K1, Yamashita T2, Okamoto S et al.

1. Blood advances. 2019 Feb 12;3(3):397-405

学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし