

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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）））

造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進
並びに相互監査体制の確立に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

平成 29 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告		
造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した造血細胞の 利用の促進並びに相互監査体制の確立に関する研究		
宮村耕一	-----	1
II . 分担研究報告		
1 . ドナーQOL向上とコーディネート効率化に関する研究		
日野雅之	-----	7
2 . 造血細胞採取の安全性の確保・標準化に関する研究		
田中淳司	-----	9
2 . 造血幹細胞採取の効率化・適正化に関する研究		
上田恭典	-----	13
4 . 細胞治療の基盤整備に関する研究		
西田徹也	-----	17
5 . ドナー安全情報の収集に関する研究		
熱田由子	-----	19
6 . 造血幹細胞提供の最適化に関する研究		
高梨美乃子	-----	21
7 . ドナー安全情報の解析・現場への情報発信に関する研究		
飯田美奈子	-----	23
(資料) BM&PBSC Donors ' Booklet		
8 . 造血細胞採取凍結の適正化に関する研究		
大橋一輝	-----	36
9 . 相互監査システムの確立に関する研究		
室井一男	-----	37
(資料) 院内血液細胞処理のための指針チェックリスト		
10 . ドナー安全情報に基づく改善施策の作成に関する研究		
矢部普正	-----	51
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	54

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）））））
総括研究報告書

造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進
並びに相互監査体制の確立に関する研究

研究代表者 宮村 耕一 造血細胞移植センター・センター長

研究要旨

1年目に調査立案を中心に行い、2年目にはその課題を実施した。最終の3年目には結論が出たものから厚生労働行政への提言を行なうとともに、今後解決すべき継続課題を明確にした。ドナー安全は移植医療の基盤となる事項であるが、自家移植、血縁者移植、バンクを通じた移植などドナーソース別に異なる安全情報の管理、医療事故原因究明・再発予防を一元化することを提言した。造血幹細胞採取方法の適正化に関する臨床研究の実施、相互監査の試験的実施し、ハプロ移植でのドナー・レシピエント DNA などの保存推進などにおいてはこれを推進することができた。しかし本研究は包括的かつ広域であり、さらなる研究の継続が必要である。特に、「安全」とならびもう一つの柱である「質（品質）」については、細胞処理を執り行う施設への監査はなく、国際的な細胞治療製剤の交換において支障をきたす懸念がある。

研究分担者

日野雅之・大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学・教授
田中淳司・東京女子医科大学血液内科学講座・主任教授
上田恭典・倉敷中央病院血液内科・主任部長
西田徹也・名古屋大学医学部附属病院血液内科・助教
熱田由子・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
高梨美乃子・日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所・主幹
飯田美奈子・愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座・助教
大橋一輝・がん・感染症センター都立駒込病院血液内科・部長
室井一男・自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部・無菌治療部・教授
矢部普正・東海大学医学部再生医療科・准教授

安全性を担保したうえでの「非血縁者ドナー細胞を利用した細胞治療の基盤整備」「血縁者間ドナー・レシピエント DNA バンクの確立」を行い、ドナー細胞の有効な利用推進をはかることにより、ドナーの期待に答える。非血縁者間末梢血幹細胞移植は平成 23 年に厳しい条件のもと開始されたばかりであるが、同移植ドナーの安全調査を行い、その条件緩和に資する研究を行なう。「URPB SCT ドナーの安全と QOL 向上のための成績の解析」では、現在ある居住地制限などの解除が可能かなどを検討する。「ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討」では、現在でドナーの重篤な有害事象が 0.6-1.0%発生している事実を真摯に受け止め、これを限りなく 0%に近づけることを目的とする。造血幹細胞移植採取に関わるアクシデントについては、血縁、非血縁ドナーだけでなく、自家移植を含め安全情報の共有化など一元化を平成 27 年度より研究目標に加えた。同じくドナー細胞がレシピエントに及ぼす有害事象「ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査」を追加目的とした。

A．研究目的

「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」の成立により、ドナーの人権と安全性の確保及び造血幹細胞の品質管理を通じ、わが国の患者に平等に最善の時期に最適な移植ソースを利用した移植を受けることができるよう努めることが義務付けられた。本研究では造血幹細胞移植ドナーの安全性の確保をメインテーマとし、この確保のため「ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討」「造血幹細胞提供の最適化」「相互監査システム（日本・アジア版 FACT/JACIE/ACTA）の確立」を行なう。合わせてドナーの人権、

B．研究方法

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：日本造血細胞移植学会で行っていた血縁ドナーの安全情報の管理を、新たに発足した日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に引き継ぐ作業を支援する。日本造血細胞移植学会と骨髄バンクのドナー安全情報管理の現状について調査するとともに、今後の一元化の方向性について検

討する。可能であれば、自家移植における採取の有害事象収集についても把握し、造血幹細胞採取に伴うドナー有害事象の防止策作成に貢献する。ドナー有害事象は希に起こるものであるため、国際的な情報収集システムを作成するとともに、アジア地区のドナー安全管理の現状について調査する。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：H26年6月に終了したURPBSCTの前向き観察研究の最終解析を行い現在あるHLA完全適合をドナー条件とする制限の解除について日本骨髄バンク医療委員会とともに検討する。採取前後のドナーの有害事象について精査するとともにQOL研究のデータ収集および解析を行い、現在あるドナーの地域制限の解除についてバンクドナー安全委員会と検討する。

造血幹細胞提供の最適化：合同班会議で造血幹細胞移植支援機関の役割並びにその実践について発表する。造血細胞数測定標準化のための作業手順書を作るなど採取関係の技術の標準化を行う。血縁ドナーを対象に「1日末梢血幹細胞採取方法」の実施に向けた臨床研究を分担研究者の施設で施行する。

相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立：URPBSCT採取施設の認定基準に含まれる「院内で行われる血液細胞処理のための指針」の遵守について調査を行うとともに、またチェック表を作成し模擬的な監査を行ない、費用、時間、効果について検討する。院内で行われる血液細胞処理のための指針に基づいた凍結が行なわれているかに関するアンケート調査を行う。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

非血縁者ドナー細胞を利用した細胞治療の基盤整備：「非血縁者ドナーからの末梢血から樹立したCMV-CTL療法の臨床研究」を開始するとともに、その手続きについて日本骨髄バンクと手順書を作成する。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：米国のDNAバンクの実情についてCIBMTRのResearch Samples Repositoryの調査を行うとともに、本邦の保存の現状を調査し、新しい保存方法について提案する。本邦における検体保存の在り方について、日本骨髄バンクの検体保存委員会の委員、学会とともに、検討する。

ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査：本疾患の発生の報告これらについて調査ならびに基礎的な研究を行い、ドナーの細胞、レシピエントの

造血の場の問題について明らかにし、適切な情報をドナーに伝える。

C. 研究結果

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：

ドナー安全情報の管理については血縁と非血縁のドナー安全委員会において全く独立して行なわれている実態を明らかにすることができ、その一元化の必要性について確認できた。両委員会の委員長での打合を行なうことができた。国際的なドナー安全会議に参加しデータを収集するとともに、アジアにおいては認識度が低いことがわかり、我が国のドナー手帳の英訳版を作成し配布した。自家移植のための造血幹細胞採取における有害事象についての調査はできなかった。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：採取前後のドナーの有害事象について精査を行い、骨髄採取と同等であることを確認できた。現在あるドナーの地域制限の解除についてバンクドナー安全委員会と検討した。これらの資料は厚生労働審議会造血幹細胞移植委員会に供され制限解除の決定にいたった。

造血幹細胞提供の最適化：2回の合同班会議で造血幹細胞移植支援機関の役割並びにその実践（臍帯血の品質管理に関する研修等）について発表した。「1日末梢血幹細胞採取方法」の臨床研究を行い、全例が1日で採取が終了した。231例の非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取において、1日で採取終了は196例、2日間採取は35例であった。

相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立：「院内で行われる血液細胞処理のための指針」の改定に向けて協力した。外部監査により予想外の改善点を認識することができた。一方では監査準備のために労力を要すことも確認された。米国では移植施設においてFACT担当部門があり、定期的、突然の監査に対応していることがわかった。凍結に関するアンケートの結果、ドナーへの説明、ガイドライン遵守について十分でないことが明らかになった。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

細胞治療の基盤整備、血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：再生医療に関する薬事法一部改正があり、時間を要したが、その手順を明確にできた。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：CIBMTRは臨床データとサンプルデータを一元的に管理し、NMDPのHLA検査用のサンプルをベースに、近年血縁者間、臍帯血移植も加えたNational Repositoryを構築していることがわかった。豊嶋班のPTCY全国アンケート調査では、DNA保存は22%、細胞保存は13%の施設でドナー・レシピエントの組み合わせで保存され今後も引き続き細胞の保存を進めることになった。

ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査：移植後ドナー造血細胞由来の悪性リンパ腫の発生を報告した。移植後のドナータイプの造血不全における遺伝子変異について解析した。

D. 考察

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：すべてのドナー有害情報はDCに集められ、原因究明・再発防止については日本造血細胞移植学会と骨髄バンクが協力して行うことが必要であろう。重篤な有害事象については事例ごとに検討されている。アクシデントは、軽微なもの、あるいは事前に防止された事例を含むインシデントの氷山の一角に過ぎないというインリッヒの法則に基づき、インシデント(レベル0、1)から報告するという意見もある。本研究班はアクシデント(レベル2以上)の報告に統一することを提案する。インシデントについては、学会の移植施設基準に医療安全推進室設置が義務付けられていることより、これの対応は移植施設にゆだね、必要なものを学会へ吸い上げるシステムの整備が必要である。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：ドナーが採取施設の近隣に居住するという条件が緩和されたが、学会の新しい施設認定基準にある「他施設のドナーについても緊急時に対応できること」が設けられたこともあり、ドナー安全性は担保されたと考えられた。これにより一月平均700人ドナーがURPBSCTの候補から脱落していることが解消し、移植数は倍増した。URPBSCTの前向き観察研究の最終解析で慢性GVHDは多い傾向にあることがわかり、これの周知ならびに予防、治療

法についてのさらなる研究が必要であると考えられた。

造血幹細胞提供の最適化：非血縁者間末梢血幹細胞採取においても処理血液量を血縁と同じ300ml/kgとし「1日末梢血幹細胞採取方法」を行なうことにより、ほとんどの症例で1日で採取が行なわれると考えられた。このためには、他施設での「1日末梢血幹細胞採取方法」の安全性の確認と手順書の改定が必要である。

相互監査システム(日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA)の確立：米国の施設の調査で外部監査に対して組織として十分な労力をかけていることがわかった。日本では施設の良心を信頼しているが、一部で不十分な施設もあり、海外から見れば日本の品質管理について確認できない形であり、細胞の国際交換に今後支障が出る可能性がある。しかし監査を行なうには多大な労力が必要であり、今後の課題である。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

細胞治療の基盤整備：再生医療に関する薬事法一部改正があり、時間を要したが、その手順を明確にできた。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：国内の保存状況の把握とハプロ移植における保存のプロモーションができた。細胞保存のデータベース作成についての進展はなかった。

E. 結論

平成28年度は、課題すべてに、一応の結論を出すことができた。ドナー安全情報管理の一元化についてはその重要性が確認され学会、骨髄バンクがデータセンターと協力してこれに取り組む体制が開始された。安全と品質管理を保障する「相互監査」については、理想と現実の差が確認された。細胞治療の基盤整備とDNAバンクの確立は、その道のりは長い、我が国発の医療を世界に利用してもらうために必要である。どの研究課題も将来に向けて我が国は早急に行なうべき事項であることを明らかにできた。

F.

1. 論文発表

1) 国内

後藤 辰徳, 宮村 耕一. 【同種造血幹細胞移植の多様性:細胞ソースと血縁・非血縁】非血縁者間末梢血幹細胞移植の国際的動向と本邦における初期成績. 血液フロンティア

岡本 真一郎, 宮村 耕一. 【移植療法の現状と今後の展望】組織・細胞移植 同種造血幹細胞移. 診断と治療(0370-999X)102 巻 10 号 Page1535-1541(2014.10).

宮村 耕一. 造血幹細胞移植の現状と課題. 日本内科学会雑誌(0021-5384)103 巻 9 号 Page2348-2356(2014.09).

田中淳司. 同種末梢血幹細胞移植片に含まれるT細胞数・組成の意義. 血液内科 71 : 351-355, 2016.

田中淳司. ドナーリンパ球輸注 DLI (Donor lymphocyte infusion). 日本臨床増刊号 白血病学 70-73, 2016. 日本臨床社.

田中淳司. Ph 陰性急性リンパ性白血病の移植療法. 最新医学 71 巻 11 号 : 91-100, 2016.

日野雅之, 西本光孝, 梅本由香里, 中前博久. 自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法, ドナーの安全管理. 神田善伸編, みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (改訂第 3 版) 医薬ジャーナル, p275-283, 2016.

原口 京子, 奥山 美樹, 田野崎 隆二, 國友 由紀子, 吉田 茂久, 上村 知恵, 府川 正儀, 伊藤 みゆき, 森 毅彦, 大橋 一輝, 谷口 修一, 牧野 茂義, 高梨 美乃子, 坂巻 壽. CD34 陽性細胞測定における施設間差の検討 日本輸血細胞治療学会誌 (1881-3011)62 巻 1 号 Page32-40(2016.02)

室井一男. 細胞の採取, 処理, 保存, 輸注の実際. 日本造血細胞移植学会雑誌, 6(1), 22-35, 2017

2) 海外

Kurosawa S, Doki N, Hino Y, Sakaguchi M, Fukushima K, Shingai N, Hattori K, Watanabe K, Hagino T, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Occurrence of Donor Cell-derived Lymphoid Blast Crisis 24 Years Following Related Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. Intern Med. 2016; 55(4): 395-7.

Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Mori T, Kobayashi N,

Hoshino T, Kato C, Kanamori H, Nakamae H, Atsuta Y, Morishima Y, Kanda Y. Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study. BBMT 22(3):423-431, 2016.

Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Sakabe M, Okamura H, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M. Plasma Kinetics of Th1, Th2 and Th17 Cytokines in Polymyositis Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. Intern Med. 2016;55(16):2265-70.

Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Kobayashi R, Imamura M, Tanaka J, Ohashi K, Taniguchi S, Ikeda T, Eto T, Mori M, Yamaoka M, Ozawa K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int J Hematol. 103(2):243-250, 2016.

Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, Kuwatsuka Y, Nagafuji K, Kanamori H, Miyamura K, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Apr;22(4):744-51.

Donor cell-derived hematological malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1742-5.

Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julamanee J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, Nishida T, Murata M, Kiyoi H. A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration. *Cancer Immunol Res*.

Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Sep;22(9):1702-9.

Hattori K, Doki N, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Harada K, Ikegawa S, Shingai N, Senoo Y, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2016 Oct 21.

Goto T, Nishida T, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H. Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy. *J Immunother.* 2016 Oct;39(8):306-15.

Yamamoto K, Doki N, Senoo Y, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Haraguchi K, Okuyama Y, Sakamaki H, Ohashi K. Severe hypoxemia in a healthy donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after only the first administration of granulocyte-colony stimulating factor. *Transfus Med Hemother.* 2016 Nov; 43(6): 433-435.

Harada K, Yamada Y, Konishi T, Nagata A, Takezaki T, Kaito S, Kurosawa S, Sakaguchi M, Yasuda S, Yoshioka K, Watakabe-Inamoto K, Igarashi A, Najima Y, Hagino T, Muto H, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Comparison of transplant outcomes and economic costs between biosimilar and originator filgrastim in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2016 Dec; 104(6): 709-719.

Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell

Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Biol Blood Marrow Transplant. Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation. 2016 Dec;22(12):2226-2234.

Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016 Jul 26. pii: blood-2016-05-717652. [Epub ahead of print]

Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol* (in press).

Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Kuriyama K, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto S, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K. Beginning of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan: The results of prospective observational study. (投稿中).

Kawashima N, Shimizu N, Kamoshita S, Watakabe K, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Miyamura K. Risk factors and outcome of unrelated donor search; a single center analysis using Japan Marrow Donor Program registry data. (投稿中)

2 . 学会発表

田中淳司. 非血縁末梢血幹細胞移植
第 38 回日本造血細胞移植学会総会教育講

演、2016年3月5日 名古屋市

川島直美、安田孝彦、上野敏秀、瀬戸愛花、福島庸晃、小澤幸泰、伊藤雅文、間野博行、宮村耕一. Next generation sequencing (NGS) による同種造血幹細胞移植後におけるドナー型造血不全発症の解析. 第38回日本造血細胞移植学会、2016年3月5日 名古屋市

川島直美、田中喬、後藤辰徳、澤正史、岡田和也、金森平和、大橋一輝、谷本光音、栗山幸大、直川匡晴、奥村廣和、千葉滋、長藤宏司、福田隆浩、上田恭典、岡本真一郎、熱田由子、日野雅之、田中淳司、宮村耕一. 本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究. 第38回日本造血細胞移植学会、2016年3月5日 名古屋市

田中淳司. 血液疾患免疫療法とNK細胞 第8回血液疾患免疫療法学会イブニングセミナー、2016年9月3日 札幌市

室井 一男 .輸血細胞治療の新たな展開と

血液事業 第40回日本血液事業学会総会、2016年10月6日、血液事業、39(2):294, 2016.

室井一男 .造血幹細胞の採取、処理、保存、輸注について .第34回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会、2016年11月12日、抄録集・プログラム集、p.24, 2016.

上田恭典. 末梢血幹細胞採取における安全性確保とメディカルスタッフの役割 第37回日本アフェレシス学会学術大会 ワークショップ 2016年11月 横浜市

G . 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得
無し
- 2 実用新案登録
無し
- 3 その他
無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）））））
分担研究報告書

ドナーQOL向上とコーディネートの効率化に関する研究

研究分担者 日野 雅之 大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学 教授

研究要旨

2017年3月31日現在までに本邦で281例の非血縁ドナー末梢血幹細胞採取が実施された。2017年には、採取後心房細動が出現した例が報告されたが、以前より不整脈があったことが判明した（今後、治療予定）。現在までに、生命に関わる重篤な有害事象は生じておらず、ドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取ドナーへの影響に関するアンケート方式による観察研究は、目標100例に対して、末梢血幹細胞提供ドナー82例、骨髄提供ドナー80例のアンケートを回収している。

A. 研究目的

日本骨髄バンクドナー安全委員会と協力し、最新のドナー安全情報を公開するとともに、「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」を施行し、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比較するとともに、コーディネートの効率化をはかる。

B. 方法

日本骨髄バンクドナー安全委員会に委員として参加し、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スムーズに安全に行われるように協力して検証し、必要な場合は、末梢血幹細胞採取マニュアルを改訂する。合わせて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、骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナー負担を比較する。

（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する。

C. 結果

2017年3月31日時点で281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78%、女性22%、年齢別では20歳以上30歳未満16%、30歳以上40歳未満36%、40歳以上50歳未満41%、50歳以上7%であった。採取日数は1日85%、2日15%であった。3ヶ月アンケートの結果、81%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%で患者体重当たり 2.0×10^6 以上を得られ、 1.0×10^6 未満であった例は1%であった。99%は上肢からの採取が可能であったが、4例は大腿静脈アクセスから採取が行われた（3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）。採取後血小板数が $8 \text{ 万} / \text{mm}^3$ 以下となった例は、1日目16例（最低値 $4.9 \text{ 万} / \text{mm}^3$ ）、2日目16例（最低値 $5.0 \text{ 万} / \text{mm}^3$ ）で、いずれの症例においても出血はみられなかった。中等度の有害事象は疼痛以外に不眠、疲労、悪心、皮疹などがあった。2例で触診上軽度の脾腫が指摘された（エコー検査のみ指摘9例）が、全例軽快した。比較的重篤な有害事象として、2015年に採取後発熱をきたした例が1例報告され、ステロイドの投与を有したが、その後は改善している。2017年に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、今後、治療予定となっている。末梢血幹細胞採取ではないが、ドナーリンパ球採取において大腿静脈アクセス時に、破損穿刺針が体内に残存したため除去を要した事例が報告された。

「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」（目標症例数は両群100名ずつ）は骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ド

ナーにアンケート調査を実施し、骨髄提供ドナー80例、末梢血幹細胞提供ドナー82例で3回のアンケートを回収した。コーディネートの効率化に関して、骨髄バンク各地区事務局宛のアンケート調査から個々の施設に採取を依頼した場合の返事の遅れも一因である可能性があったため、近畿地区でメーリングリストを利用した調整について試行を始めた。

D. 考察

非血縁者末梢血幹細胞採取後に血小板低下はあるものの、いずれの症例においても出血はみられなかった。比較的重篤な有害事象として、採取後心房細動をきたした例は以前より不整脈があった。全過程を通じて特に重篤な有害事象は発生しておらず、策定したドナー適格基準、採取マニュアルは適切であった。ドナーの通院可能距離の制限の廃止、および末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視の緩和以後も、特に問題は生じていない。

E. 結論

末梢血幹細胞採取104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り、「ドナーが末梢血幹細胞採取施設に通院可能距離の制限」、「末梢血幹細胞採取中の常時監視」についての制限が緩和された。その後も重篤な有害事象は発生しておらず、策定したドナー適格基準、採取マニュアルは適切であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamae M, Yamashita M, Koh H, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H, Nakamae H. Lung function score including a parameter of small airway disease as a highly predictive indicator of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Int* 2016;29:707-714
- 2) Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Sakabe M, Okamura H, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M: Plasma Kinetics of Th1, Th2 and Th17

Cytokines in Polymyositis Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. *Intern Med* 2016;55:2265-2270.

- 3) 日野雅之、西本光孝、梅本由香里、中前博久:自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法、ドナーの安全管理。神田善伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床(改訂第3版) 医薬ジャーナル,p275-283,2016
2. 学会発表
 - 1) 吉村卓朗、西本光孝、中根孝彦、康秀男、中嶋康博、武岡康信、中前美佳、廣瀬朝生、日野雅之、中前博久:成人同種造血幹細胞移植患者のアデノウイルス出血性膀胱炎に対するシドフォビル治療の後方視的研究. 第39回日本造血細胞移植学会総会 松江 3月2日-4日、2017年
 - 2) 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、矢部晋正、宮村耕一:わが国における血縁者間末梢血幹細胞凍結の実態の把握のためのアンケート調査. 第39回日本造血細胞移植学会総会 松江 3月2日-4日、2017年
 - 3) Yoshimura T, Nishimono M, Nakane T, Koh H, Nakashima Y, Takeoka Y, Nakamae M, Hirose A, Hino M, Nakamae H : Cidofovir treatment for adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective comparative study. BMT tandem meeting 2017. Orlando 2月22日-26日、2017年
 - 4) Hanayama Y ,Fujimoto H ,Nishimura M、Nishimoto M、Nakane T、Unoike J、Hino M : Examination of the minimum required nutrition in the chemotherapy treatment of malignant blood disease patients. 17th International Congress of Dietetics. Granada 9月7日-10日、2016年

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）））））
分担研究報告書

造血細胞採取の安全性の確保・標準化に関する研究

研究分担者 田中 淳司 東京女子医科大学 血液内科学講座 主任教授

研究要旨

本邦においてはドナーに対するG-CSF投与の安全性などに対する危惧から2011年によろやくHLA 8/8一致ドナーからの非血縁者間PBSCTが開始された。当初は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設の不足もありなかなか普及しなかったが、2014年に50例、2015年10月には130例そして2016年11月には254例の非血縁者間PBSCTが実施されるに至り、急速に普及してきている（PBSCT認定施設は2016年11月末現在94施設）。2016年2月には非血縁者間BMTと同様にHLA 1抗原不適合のドナーからの移植を認めるよう緩和することが妥当であるとされた。このように今後は非血縁者間PBSCTの施行がこれまで以上に増加していくものと推測される。しかし、欧米と同様に慢性GVHDの増加が予想されるためその安全性と有効性については慎重に検討していく必要があると考えられた。

A.研究目的

本邦においてはドナーに対するG-CSF投与の安全性などに対する危惧から2011年によろやくHLA 8/8一致ドナーからの非血縁者間PBSCTが開始された。非血縁末梢血幹細胞を採取する際にはドナーの安全確保のために細心の注意を払わなければならない。また本邦における非血縁末梢血幹細胞移植の安全性と有効性については明らかになっていない。そこで、本研究においてはこれらの問題点を調査・解決して本邦における非血縁末梢血幹細胞移植を安全に導入していくことを目的とする。

B.方法

非血縁者間末梢血幹細胞移植採取・移植施設認定を推進していくとともに、非血縁者

間末梢血幹細胞移植の実施動向を把握して、その安全性と有効性を調査して解析する。

C.結果

本邦では2011年によろやくHLA 8/8一致ドナーからの非血縁者間PBSCTが開始された。当初は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取施設の不足もありなかなか普及しなかったが、2014年に50例、2015年10月には130例そして2016年11月には254例の非血縁者間PBSCTが実施されるに至り、急速に普及してきている（PBSCT認定施設は2016年11月末現在94施設）。安全性確保の観点から最初の50例は移植後100日の全生存率を主要評価項目として多施設前向き観察研究として行われた。その結果、移植後100日の全生存率は86.3%であった。好中球生着の中央値は14日、また移植後100日までの急性GV

HDの発症率はII度以上23.5%、III度以上9.8%、非再発死亡11.8%、再発率19.6%であり移植前非寛解症例が約半数含まれているにもかかわらず安全に非血縁者間PBSCTが施行できることが確認された。しかし慢性GVHDについては非血縁者間末梢血幹細胞移植を施行された血液悪性疾患患者のうち移植後100日以上生存した44症例の検討で

180日22.7%、1年31.8%、2年34.6%と非血縁者間骨髄移植と比べて発症率が高い傾向を示した。

D. 考察

2016年2月には非血縁者間BMTと同様にHLA 1抗原不適合のドナーからの移植を認めるよう緩和することが妥当であるとされた。このような方針が示されたことにより、今後は非血縁者間PBSCTの施行がこれまで以上に増加していくものと推測される。

しかし最近、HoltanらはGVHDや再発のない質のよい生存、GVHD, relapse-free survival (GRFS) について解析し、血縁者間においてBMTよりもPBSCTの方が劣っていると報告している。このようにPBSCTは国内外を問わず血縁、非血縁ともに広く行われているが、GRFSを含めた長期的成績については必ずしも明確になっていない。従って、幹細胞ソースとして末梢血と骨髄のどちらを選択するかについては、血縁か非血縁、HLA一致度や前処置強度、ドナーさんの希望などを総合的に考慮して決定しなければならないことになお一層留意すべきである。

また本邦においても慢性GVHDは増加する傾向を認めているため、今後は慢性GVHDの予防とその治療について検討していく必

要がある。

E. 結論

本邦では2011年にようやくHLA 8/8一致ドナーからの非血縁者間PBSCTが開始され、2016年11月には254例の非血縁者間PBSCTが実施されるに至っている（PBSCT認定施設は2016年11月末現在94施設）。移植後100日の全生存率は86.3%であり、安全に非血縁者間PBSCTが施行できることが確認されたが、慢性GVHDは180日22.7%、1年31.8%、2年34.6%と非血縁者間骨髄移植と比べて発症率が高い傾向を示しているため、今後はその対策が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Takahashi S, Uchida N, Eto T, Nakamae H, Yujiri T, Mori S, Nagamura-Inoue T, Suzuki R, Atsuta Y, Tanaka J. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the Adult ALL WG of the JSHCT. Bone Marrow Transplant. 51(1):43-50, 2016.

2. Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Hoshino T, Kato C, Kanamori H, Nakamae H, Atsuta Y, Morishima Y, Kanda Y. Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study. *BBMT* 22(3):423-431, 2016.
3. Mori J, Ishiyama K, Yamaguchi T, Tanaka J, Uchida N, Kobayashi T, Fukuda T, Kanamori H, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Hirokawa H, Mori S, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with biphenotypic acute leukemia. *Annals of Hematol.* 95:295-300, 2016.
4. Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Kobayashi R, Imamura M, Tanaka J, Ohashi K, Taniguchi S, Ikeda T, Eto T, Mori M, Yamaoka M, Ozawa K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int J Hematol.* 103(2):243-250, 2016.
5. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, Atsuta Y, Doki N, Fukuda T, Kanamori H, Onizuka M, Takahashi S, Ozawa Y, Kurokawa M, Inoue Y, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Mizuta S, Tanaka J. Comparison of cyclophosphamide combined with TBI, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic transplantation in adult patients with ALL. *BBMT* 22: 2194-2200, 2016.
6. 田中淳司: 同種末梢血幹細胞移植片に含まれるT細胞数・組成の意義 血液内科 71: 351-355, 2016.
7. 田中淳司: ドナーリンパ球輸注 DLI (Donor lymphocyte infusion) 日本臨床 増刊号 白血病学 70-73, 2016. 日本臨床社
8. 田中淳司: Ph 陰性急性リンパ性白血病の移植療法 最新医学 71 巻 11 号: 91-100, 2016.
2. 学会発表
1. 田中淳司
非血縁末梢血幹細胞移植
第38回日本造血細胞移植学会総会教育講演 2016.3.5. 名古屋国際会議場、名古屋
2. 田中淳司
血液疾患免疫療法とNK細胞

第8回血液疾患免疫療法学会イブニングセミナー 2016.9.3. 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況(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

造血幹細胞採取の効率化・適正化に関する研究

研究分担者 上田恭典

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院
血液内科・血液治療センター 外来化学療法センター 主任部長

研究要旨

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、2016年には200例を超えた。2016年10月11日時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は231件で、1日で採取終了は196件、2日採取例は35件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ、 $5.48 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、 $2.94 \times 10^6/\text{kg}$ であり、2日採取でも $1 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかったのは2例のみであった。血液処理量の中央値は、1回の採取当たりおおむね200ml/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245分、2回採取434分、2日採取を要したドナーの割合は4日目採取開始で17%、5日目開始で14%であった。当院では50ml/kg処理時に採取CD34陽性細胞数を測定し、血液処理量を決定しているが、Spectra Optiaで4日目に採取した血縁ドナー31例は、全例1日で終了し、中央値で採取CD34陽性細胞 $4.4 \times 10^6/\text{kg}$ 血液処理量133.9ml/kg、採取時間171分と、骨髄バンクでの報告より短時間で同程度のCD34陽性細胞が採取可能であった。骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は、おおむね順調に患者への幹細胞提供が行われているが、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。

A. 研究目的

末梢血幹細胞採取（PBSCH）はドナーに連日G-CSFを投与し、通常4日目ないし5日目に、遠心式血液成分分離装置で幹細胞採取を行い、不十分であれば翌日も採取を繰り返す。特にボランティアドナーから採取し、採取施設と移植施設が異なる非血縁者間の採取においては、採取方法を標準化し、できる限り1日で採取が終了出来るような設定を行うことは重要である。我々は昨年までの検討で、採取途中に採取CD34陽性細胞数を測定することで、目標血液処理量の設定が可能になることを示してきたが、今年度は骨髄バンクでのURPBSCTが200例を超えた機会に、非血縁ドナーからのPBSCHの現状を把握するとともに、PBSCHにおいて、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、採取後血液処理量が約50ml/kgのところ、CD34陽性細胞数を測定し、当日の最終処理量を決定する我々の施設の方法と比較しながら検討した。

B. 研究方法

骨髄バンクで、2016年10月11日までに、末梢

血幹細胞移植が行われた231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、採取開始日、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した。また、自施設で、血縁ドナーからのSpectra Optiaを用いたPBSCHにおいて、採取開始後血液処理量50ml/kg（ドナー体重）時点でのCD34陽性採取量（/患者体重）に基づいて、当日の血液処理量を決定する方法で採取を行った31例について、同様の検討を行い、骨髄バンク採取の場合と比較した。

C. 研究結果

1日で採取が終了した196例の集計を表1-a、2日採取を要した36例の集計を表1-bに示した。1日で終了した場合の採取CD34陽性細胞数の中央値は、 $5.48 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、2日採取の中央値は $2.94 \times 10^6/\text{kg}$ であった。2日間採取してもCD34

陽性細胞数が $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の例は 2 例のみであった。G-CSF 投与開始 4 日目に採取を開始した場合と 5 日目に採取を開始した場合の 1 日目の採取量を表 2 に示した。5 日目採取開始例は 22.2% であった。初日の採取量の中央値は 5 日目採取のほうが多かったが、2 日間採取を要したドナーの割合は、4 日目開始 17%、5 日目開始 14% と大きな差はなかった。

表 1-a 骨髓バンクPBDドナー
1回採取196例の採取状況

	中央値(最小値-最大値)
総処理血液量(ml)	12529 (5490 - 20369)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	197 (84 - 276)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	207 (56 - 582)
採取血液量(ml)	205 (60 - 500)
CD34陽性細胞絶対数(10^6)	2.77 (0.92 - 11.44)
CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	4.57 (1.33 - 21.4)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6/\text{kg}$ に必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	161 (34 - 556)
血小板(採取前)($\times 10^9/\mu\text{l}$)	20.4 (12.0 - 40.0)
血小板(採取後)($\times 10^9/\mu\text{l}$)	12.7 (4.9 - 30.3)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6/\text{kg}$ 採取した場合の血小板推定値($\times 10^9/\mu\text{l}$)	13.3 (2.0 - 32.0)

表 1-b 骨髓バンクPBDドナー
2日間採取35例の採取状況

	2回目採取の1日目 中央値(最小値-最大値)	2回目採取の2日目 中央値(最小値-最大値)
総処理血液量(ml)	12026 (5398 - 18000)	10265 (3930 - 15042)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	200 (87 - 250)	185 (82 - 261)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	190 (65 - 273)	168 (55 - 286)
採取血液量(ml)	177 (50 - 396)	160 (59 - 359)
CD34陽性細胞絶対数(10^6)	0.73 (0.06 - 1.30)	1.10 (0.14 - 5.44)
CD34陽性細胞絶対数($\times 10^6$ /患者体重kg)	1.10 (0.11 - 1.83)	1.50 (0.29 - 9.38)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	329 (100 - 4391)	206 (32 - 1803)
血小板(採取前)($\times 10^9/\mu\text{l}$)	19.8 (12.6 - 25.6)	14.6 (6.0 - 19.2)
血小板(採取後)($\times 10^9/\mu\text{l}$)	13.4 (6.1 - 20.4)	10.2 (5.0 - 16.9)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 採取した場合の血小板推定値($\times 10^9/\mu\text{l}$)	8.4 (0.1 - 19.4)	9.3 (1.8 - 16.1)

表 2 採取開始日と、採取1日目の
CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)

G-CSF投与後	中央値 (最小値-最大値)	第1四分位 第3四分位	平均値	症例数 (うち2回採取)
4日目採取	3.82 (0.11 - 21.4)	2.21 - 6.18	4.57	175 (30)
5日目採取	5.30 (0.76 - 13.9)	2.86 - 7.67	5.58	50 (7)

処理総血液量を表 3 に示す。1 日目の採取も 2 日を要した場合の採取も、1 回の採取量の中央値は 200ml/kg であり、骨髓バンクの PBSCH に関する

マニュアルに記載された標準的血液処理量が意識されていることがわかる。表 4 に採取に要した時間をまとめたが、中央値は 1 日で採取が終了した場合 245 分、2 日に及んだ場合 434 分かかっており長時間の採取を受けていた。一方当院で Spectra Optia を用いて、G-CSF 開始 4 日目で行われた、31 例の血縁ドナーからの、50ml/kg 処理時の CD34 陽性細胞採取量を基に当日の最終血液処理量を決定する方法で行われた PBSCH においては全例が 1 日採取で終了しており、採取 CD34 陽性細胞数は、 $4.4 \times 10^6/\text{kg}$ 、血液処理量 133.9ml/kg、採取時間 171 分であった。(表 5)

表 3 総血液処理量

	総処理血液量/ドナー体重(ml/kg) 中央値(最小値-最大値)	症例数
1回のみ採取	197 (84 - 276)	196
2回採取 1日目	200 (65 - 273)	35
2回採取 2日目	185 (82 - 261)	35

表 4 バンクドナー採取時間

	中央値 (最小値-最大値)	第1四分位 第3四分位	平均値	症例数
1回のみ採取	245 (120 - 470)	213 - 284	248	185
2回採取 1日目	229 (164 - 368)	200 - 257	233	33
2回採取 2日目	210 (127 - 360)	189 - 247	219	33
2回採取 合計	434 (370 - 608)	406 - 508	454	32

D. 考察

今回の検討では、2 日間採取で $1 \times 10^6/\text{kg}$ 未満しか採取できなかった例は 2 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、問題は生じていないと思われる。一方、231 例中 35 例 15.1% の例が 2 日間採取を要した。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した場合、1 日目の採取 CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の 38 例について個別に検討した結果

を表6に示す。すなわち、血液処理量を非血縁ドナーの上限である250ml/kgまで増加させると7例、血縁ドナーの上限とされる300ml/kgまで増加させると15例が1日で採取終了可能となる。また、表5に示したように自施設の方法での検討では、全例が1日採取で終了しており、採取CD34陽性細胞数は骨髄バンクの結果とほぼ同程度であるが、処理血液量は約7割、採取時間は約6割であった。これは採取CD34陽性細胞数を途中で測定することで、十分採取できている場合に、適切な時期に採取を終了することが可能であったためと思われる。骨髄採取での採取中の有核細胞数測定と同様に、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、不必要な長時間採取を行わず、不必要な2日間採取を減らすことが可能となると思われる。

表6 1日目CD34陽性細胞数 2×10^6 /患者体重(kg)未達の38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 (最小値-最大値)	第1四分位数 -第3四分位数	平均値	症例数 (うち2回採取)
2.0×10^6 /kg未達の症例	1.14 (0.11-1.92)	0.84-1.34	1.11	38(35)



CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	総処理量/ドナー体重(ml/kg)を下記とした場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5×10^6 /kg以上となる症例数	21	27	30
2.0×10^6 /kg以上となる症例数	7	15	22

E. 結論

骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は、おおむね順調に患者への幹細胞提供が行われているが、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama H, Kanda J, Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Najima Y, Ohno H, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Iwato K, Kobayashi H, Ozawa Y, Kondo T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of Human Leukocyte Antigen Allele

Mismatch in Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning Regimen. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Feb;23(2):300-309. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.009. Epub 2016 Nov 11.

- 2) Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. Nat Genet. 2016 May;48(5):569-74. doi: 10.1038/ng.3535. Epub 2016 Mar 28.
- 3) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, Ueda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. Int J Hematol. 2016 Aug;104(2):228-35. doi: 10.1007/s12185-016-2019-x. Epub 2016 May 17.
- 4) Sumiko Kobayashia, Yasunori Ueda., Yasuhiro Annaya, Hirohiko Shibayama, Hideto Thmurae, Kiyoyuki Ogatae'f, Yoshiki Akatsukag, Kensuke Usukih, Ybshikazuloi, Masaya Okada, Thka HiroSuzukil, TbmokoHatal, Akira Matsudam, KamTbhyaman, MjiKakumotoo, DaisukeKogap, KinukoMitaniq, TbmokiNaoer's, Haruo Sugiyamat andFUmimaroTakakuu. Prognostic significance of Wilms tumor 1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndrome. Cancer Biomarkers 17 (2016) 21-32.
- 5) 上田恭典 36 血液製剤の使用指針 Emergency Care 2017年新春増刊(通巻382号)看護師・研修医必携 救急・ICUですぐに役立つガイドラインこれだけBOOK 株式会社メディカ出版 pp224-229.
- 6) 上田恭典 Ph陽性急性リンパ性白血病 日本臨牀74(10)p.264-269 白血病学(下)最新

の基礎、臨床研究 日本臨牀社

- 7) 上田恭典 1後天性TTP 1)診断 血栓性微小血管症(TMA)診断・治療実践マニュアル 宮川義隆編 2016年 p.20-30 医薬ジャーナル社
 - 8) 上田恭典 造血幹細胞移植 血栓と循環 vol 24.No.1pp. 53-58 2016-7 メディカルレビュー社
- 2.学会発表
- 1) 上田恭典 Q&A(細胞取扱いテキストに準じて) 第64回日本輸血・細胞治療学会総会 京都 テクニカルセミナー
 - 2) 上田恭典 血小板減少症とADAMTS13 第23回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム 金沢 ランチョンセミナー
 - 3) 上田恭典 血栓性微小血管症(TMA)に対する

アフエレスス 第27回日本急性血液浄化学会 学術集会 東京 シンポジウム

- 4) 上田恭典 末梢血幹細胞採取における安全性確保とメディカルスタッフの役割 第37回日本アフエレスス学会学術大会 横浜 ワークショップ
- 5) 上田恭典 自験例から見たわが国における非血縁者間同種末梢血幹細胞移植について 第39回日本造血細胞移植学会総会 島根 ワークショップ

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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））））
分担研究報告書

細胞治療の基盤整備に関する研究

研究分担者 西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

研究要旨

遺伝子改変 T 細胞などによる細胞療法は、造血器悪性腫瘍の移植後再発に対する新たな治療法として期待されている。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されたことに伴い、骨髄バンクドナー末梢血を用いた臨床研究の手続きが再検討され、採取施設では移植施設から提出された研究計画書に基づいて倫理審査を受ける必要があることが確認された。今後、移植ドナー以外の細胞の利用や細胞バンクの設立なども含め、必要な時に速やかに細胞療法を行うための方策について更なる検討が必要である。

A. 研究目的

骨髄バンクドナーからの非血縁者間造血幹細胞移植は確立された治療法として年間 1,300 例程実施されているが、移植後再発など現在も克服すべき課題は多い。これまで移植後ウイルス感染に対して抗原特異的 T 細胞による細胞療法が行われていたが、近年、キメラ抗原受容体や T 細胞受容体を用いた遺伝子改変 T 細胞療法の有効性が欧米から報告され、我が国でも臨床試験や治療が行われており、今後、造血器悪性腫瘍の移植後再発に対する新たな治療法として期待されている。

2010 年 7 月に日本骨髄バンクにおいて「臨床研究を伴う DLI 申請」のための条件が定められ、移植ドナーの細胞を用いた細胞療法を実施するための末梢血採取が可能となったが、申請から承認および末梢血採取までには長時間を要することから、倫理審査方法の見直しなどにより審査時間を短縮する必要がある。さらに、臍帯血移植後の患者に対してはドナーからの細胞を用いた細胞療法を行うことはできない。そのため、

治療必要時に速やかに細胞治療ができる体制の確立が必要である。

B. 方法

日本骨髄バンク倫理委員会(2012 年 1 月 31 日開催)にて「臨床研究を伴う DLI 申請」の審査方法について審議され、「患者さんの直接治療を目的とする研究に限る」とし、採取施設における倫理審査は必要であるが、研究申請毎に行うのではなく、検体保存事業の場合と同様に、臨床研究に関するドナーへの対応についても予め一括して倫理審査を行うこととし、ドナーへの説明資料(包括的説明資料)の作成などが進められることとなった。しかし、当時、細胞治療に関する法制化の動きがあったため、法制化された場合は再検討する必要があると判断され、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が 2014 年 11 月 25 日より施行されたことから、再度、日本骨髄バンク倫理委員会にて「臨床研究を伴う DLI 申請」の手続きなどについて検討することとなった。

C. 結果

日本骨髄バンク倫理委員会(2016年3月20日開催)にて「臨床研究を伴うDLI申請」について再検討され、以下の結論となった。

・骨髄バンクにおける倫理審査は、移植施設から提出されたドナーへの対応(説明と同意文書等)の妥当性を審査する。

・採取施設は、移植施設から提出された研究計画書に基づいて倫理審査を受け、承認後にドナーへ説明、同意を確認、採血を実施する。

・現行のDLIの同意書は変更しない。

ただし、骨髄バンクから採取施設に対して可能な範囲で「迅速審査」での対応を依頼する、また、多施設共同臨床研究においてドナーの居住地周辺に研究グループ施設かつ骨髄バンク認定施設がある場合には、その施設をドナー採血のための施設とすることで、採取施設での倫理審査が不要となり迅速にドナー対応が可能となるようにするなど、骨髄バンクも審査に時間を要することを避けるように対応することとなった。

D. 考察

今後、造血幹細胞移植においても遺伝子改変T細胞などとの併用など細胞療法への取り組みが進むことが予想される。名古屋大学医学部附属病院では、移植後の難治性ウイルス感染に対して移植ドナー以外の第三者由来ウイルス抗原特異的CTLを用いた細胞療法を臨床試験として実施している。治療が必要な時に速やかに細胞療法を実施するため、また、臍帯血移植後の患者に対してはドナーからの細胞を用いた細胞療法を行うことができないため、移植ドナー以外の細胞を用いた細胞療法や細胞バンクなどの検討も進める必要がある。

E. 結論

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」施行に伴い、日本骨髄バンクにて「臨床研究を伴うDLI申請」について再検討された。今後、移植ドナー以外の細胞の利用や細胞バンクの設立など、治療必要時に速やかに細胞治療を実施するための方策についてさらに検討していく必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表:

1. Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julamanee J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, **Nishida T**, Murata M, Kiyoi H.

A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration. *Cancer Immunol Res.* 2016 Aug;4(8):658-68.

2. Goto T, **Nishida T**, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H.

Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy. *J Immunother.* 2016 Oct;39(8):306-15.

2) 学会発表: なし

G. 知的財産権の出願・登録状況: なし

ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信に関する研究

研究分担者 熱田 由子 日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨

血縁造血細胞移植ドナーの幹細胞提供に関する安全性の質を向上するために、血縁造血細胞移植ドナー登録において、有害事象情報の確認・検討し、また、バイオシミラー-G-CSF製剤が使用されるようになったことを踏まえ、健常ドナーにおける安全性確認を実施する観察研究を開始した。このような、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は、ドナー安全に注視しつづけ、管理の向上を行っていく上で極めて重要である。

A．研究目的

血縁造血細胞移植ドナーの幹細胞提供に関する安全性の質を向上するために、血縁造血細胞移植ドナー登録において、有害事象情報を確認、検討し、周知することを本研究の目的とした。加えて、バイオシミラー-G-CSF製剤が使用されるようになったが、健常ドナーにおける安全性確認を実施することを目的とした。

B．研究方法

血縁造血細胞移植ドナー登録における有害事象を、骨髄採取ドナー、末梢血幹細胞採取ドナーごとに確認、検討した。バイオシミラー-G-CSF製剤を用いて末梢血幹細胞採取を実施するドナーに関しては、前向き観察を実施した。

C．研究結果

2016年4月から2017年3月までに276施設から1264例の血縁ドナーが登録されたが、このうち、268例が骨髄ドナー、996例が末梢血ドナーであった。重篤な有害事象は同期間中9件であった。骨髄ドナーにおいては1件「急性虫垂炎」が報告された。末梢血ドナーにおいては9件あり、それぞれ「乳がん」、「血尿・蛋白尿」、「低酸素血症」、「低カルシウム血症に伴うテタニー症状」、「炎症反応・黄疸・胆道酵素上昇」、「G-CSFの過剰投与」、「代替静脈穿刺部の疼痛の持続」、「CD34のカウントミスによる追加採取」、であった。バイオシミラー-G-CSF製剤の前向き観察に関しては、2016年4月から2017年3月までに62例の登録であった。期間中に有害事象報告は認めていない。

D．考察

ことに血縁ドナーにおいては、ドナーが健康状態が十分に良好でなくても、幹細胞の提供を強く希望することもみられ、ドナー採取にかかわるチームが患者治療に関わるチームと同じであることが多いことも背景に、ドナーの安全性よりも患者の治療に

主眼がおかれがちである。このような、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は、ドナー安全に注視しつづけ、管理の向上を行っていく上で極めて重要である。

E．結論

ドナーの安全性を担保していくために、前向き登録と有害事象報告義務、有害事象報告内容の詳細な検討と情報公開は有用である。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Yokoyama H, Kanda J, Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Najima Y, Ohno H, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Iwato K, Kobayashi H, Ozawa Y, Kondo T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., Impact of Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch in Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning Regimen., Biol Blood Marrow Transplant. ,23(2),300-309.,2017
2. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation., Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study., Biol Blood Marrow Transplant. , 22(12),2226-2234.,2016
3. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, Sugita J, Ikegame K, Nakasone H, Nannya Y, Uchida N, Fukuda T, Yoshioka K, Ozawa Y, Kawano I, Atsuta Y, Kato K, Ichinohe T, Inoue M, Teshima T., Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups., Haematologica.,101(12),1592-1602.,2016

4. Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T; Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation., Biol Blood Marrow Transplant. ,22(9),1702-9. ,2016

5. Konuma T, Tsukada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y, Miyakoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, Onizuka M, Kobayashi N, Sawa M, Eto T, Matsushashi Y, Kato K, Ichinohara T, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older., Am J Hematol. ,91(5),E284-92. ,2016

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）））））
分担研究報告書

造血幹細胞提供の最適化に関する研究

研究分担者 高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部技術部次長

研究要旨

「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」により、日本赤十字社は造血幹細胞提供支援機関に指定された。日本赤十字社は各臍帯血バンク・日本骨髄バンクへの協力、関係事業者間の連絡調整、情報一元化、普及啓発を担う。造血幹細胞提供支援システムの構築のために、骨髄・末梢血幹細胞ドナーのコーディネートについてシステム要件定義を行った。若年層にアクセスできる普及啓発を模索した。骨髄移植は臨床医の骨髄採取情報を用いるが、その細胞数測定については施設間差があることを報告した。本邦の臍帯血バンクは臍帯血供給事業者としての許可を得、臍帯血移植数は増加している。提供にかかわる手順、書類様式の統一を協議した。

A. 研究目的

造血幹細胞の最適な提供を実現するために、現在の課題を整理し、「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」における造血幹細胞提供支援機関の役割によって対応する。

B. 研究方法

(1) 造血幹細胞移植支援機関に指定された日本赤十字社が行う役割について広報。(2) 骨髄液採取時/提供時の細胞数測定について情報共有。(3) 臍帯血バンクの臍帯血提供にかかる手順について統一することを検討。(4) 非血縁者間移植コーディネートのシステム構築のための要件定義。(倫理面への配慮)
造血幹細胞支援システムの構築には関係者のプライバシーポリシーを反映させる。ドナー登録者の検討には個人情報を用いない。

C. 研究結果

(1) 造血幹細胞移植支援機関に指定された日本赤十字社が行う役割のうち、普及啓発に SNS の活用を図った。

(2) 骨髄液採取時/提供時の細胞数測定について施設間差があることについて、調査結果を論文化するとともに、(公益財団)日本骨髄バンクへ情報提供した。

(3) 臍帯血の提供手続きにはバンク間に書類様式も含め相違があるので、統一に受けて協議を進めた。将来的には IT 化を進める必要があり、項目の統一が重要であることの認識共有ができた。

(4) 造血幹細胞移植支援機関として、非血縁者間移植コーディネートのシステム構築のための要件定義を行った。骨髄・末梢血幹細胞ドナーコーディネートの短縮化を実現するため、現状の機能を維持しつつ、将来的な IT 活用についての意見を収集した。

D. 考察

(1) 一般人口の高齢化に伴い、骨髄ドナー登録者も年齢上昇が続いている。将来のためにも広く造血幹細胞提供の重要性を訴えることは重要と考えられる。若年層へのアプローチはメディアの多様性に対応する必要がある。

(2) 骨髄移植における輸注細胞数については、その正確性への期待度が高いとは言えない。骨髄液の細胞数測定について実態調査を報告した。検査室間差の問題は末梢血造血細胞移植における CD34 陽性細胞数測定にも指摘されている。

(3) 臍帯血移植数は増加している。移植施設から、移植にかかる手続きを臍帯血バンク間で統一してほしいとの要望があった。将来の IT 化のためにも手順の統一は重要

であることから、臍帯血提供関連書類の様式統一にむけて協議をすすめた。

(4) 骨髄・末梢血幹細胞移植のコーディネート期間は諸外国に比べて長いと報告されている。造血幹細胞提供支援システムの構築が開始されている。一部の連絡方法をIT化することで利便性を高め、コーディネート期間の短縮化につなげることができると考えられる。

E. 結論

非血縁者間造血幹細胞移植のための成人ドナーについては若年層対策を意識しつつ、骨髄・末梢血幹細胞移植のコーディネート期間の短縮むけて多方面での取り組みが必要である。IT化により改善される余地があると考えられる。骨髄採取の技術的課題は共有した。臍帯血移植は移植施設の利便性を向上させるべく協議した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakasone H, Shigeo F, Yakushijin K, Onizuka M, Shinohara A, Ohashi K, Miyamura K, Uchida N, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T, Ogata M; Complication Working Group of Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of total body irradiation on successful neutrophil engraftment in unrelated bone marrow or cord blood transplantation. Am J Hematol. 2017; 92(2):171-178.
2. Fujiwara H, Fuji S, Wake A, Kato K, Takatsuka Y, Fukuda T, Taguchi J, Uchida N, Miyamoto T, Hidaka M, Miyazaki Y, Tomoyose T, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. Bone Marrow Transplantation 2017;52(3):484-488.
3. 高橋典子、田野崎隆二、酒井紫緒、岸野光司、梶原道子、伊藤経夫、池田和彦、原口京子、渡邊直英、上田恭典、松本真弓、高梨美乃子。骨髄移植片に含まれる有核細胞数測定法の施設間差の検討。日本輸血細胞治療学会誌 63(2):120-125,2017

2. 学会発表

1. 小野明子、市原孝治、盛山芳恵、宮本律子、梶本昌子、中村裕孝、原志保、山崎友久、加藤和江、坂本恒夫、高梨美乃子。臍帯血バンク事業の現状と課題について。第39回日本造血細胞移植学会 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）））））
分担研究報告書

ドナー安全情報の収集・解析・現場への情報発信に関する研究

研究分担者 飯田 美奈子 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座 講師
研究協力者 小寺 良尚 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座 教授

研究要旨

ドナー安全の重要性を医療現場のみでなくドナー本人にも認識させる目的で、アジア太平洋造血細胞移植学会(Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation :APBMT)に所属する各国に向けて日本で使用されているドナー手帳の英訳版を配布した。

A. 研究目的

昨年までの研究の結果、アジア太平洋地域におけるドナー安全性に対する重要性はまだ浸透していないことが明らかとなった。わが国では 2010 年より日本造血細胞移植学会及び骨髄移植推進財団が「骨髄・末梢血幹細胞ドナー手帳」を作成し造血幹細胞ドナー一人ひとりに無償配布することによって、ドナー自身が造血幹細胞移植に対する理解を深め、提供前後の自身の健康状態を把握したり、その記録を残すことで幹細胞提供の安全性を高めてきた。そこで、今回この手帳をアジア各国にも普及させることを目的に日本語版の手帳を英訳した。

B. 研究方法

日本語版ドナー手帳は 1. ドナー情報・記録、2. 医療機関への連絡方法、3. 骨髄または末梢血提供スケジュール、4. 最終前後および当日の注意事項、5. 起こりうる合併症、6. 団体傷害保険についての各項目につき網羅的に記載されており、基本的にこれらの内容に沿って英訳した。各国ではドナーに配布されるときには、英語はさらに現地語に翻訳されるため極力平易な表現となるよう心がけた。

C. 研究結果

Bone Marrow & Peripheral Blood Stem Cell Donors' Booklet

D. 考察/E. 結論

アジア太平洋地域ではここ数年バングラディッシュ、ミャンマー、モンゴル、スリランカなどの新興国が造血幹細胞をスタートさせ、年々その数を増やしている。それは同時にドナーの数も増えること

を意味しているが、これらの国々が患者と同時にドナーの安全性にまで十分配慮するのは難しいことが予想される。わが国をはじめとしたすでに多くの移植を経験している国々が、その経験を生かし、ドナーに起こりうる合併症の存在や採取後のフォローアップの重要性をこれらの国々に情報発信するのは重要な責務であると考え。今回英訳手帳という形でわが国で行われているドナー安全に対するシステムをアジア各国に対して情報発信したが、この他にもウェブや SNS を用いた情報の共有などあらゆる手段を駆使して世界全体としてドナーの安全性の確保に努めることが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表
 2. 論文発表
- なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



Bone Marrow & Peripheral Blood Stem Cell Donors' Booklet

Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)
Donor Safety Working Group

Table of Contents

Preface	1
1. How to use this booklet	2
2. Donor's (your) information	3
3. Contact information.....	4
a) Related donors (donation to family member).....	4
i) In case you need to contact the harvest facility	4
ii) In case the harvest facility needs to contact you	4
b) Unrelated donors (donation through the Blood and Marrow Donor Bank)	4
i) In case you need to contact the harvest facility	4
ii) In case the Marrow Donor Program Office or harvest facility needs to contact you	5
4. For the information of other medical personnel	6
5. Schedule for bone marrow donation.....	9
6. Schedule for peripheral blood stem cell donation	10
7. How to prepare for donation.....	11
8. Procedure of bone marrow donation	13
a) Precautions for autologous blood collection	13
i) Before collection	13
ii) On the day of collection	13
iii) After collection	13
b) How bone marrow is harvested.....	14
c) Possible complications of harvesting and anesthesia	15
d) Precautions after donation.....	15
e) Follow-up system and donor casualty insurance	15
9. Procedure of peripheral blood stem cell donation	16
a) How peripheral blood stem cell transplantation is done.....	16
b) G-CSF injection	16
i) Possible side effects associated with G-CSF injection	16
ii) Precautions during G-CSF injection on an outpatient basis.....	17
c) Precautions to be taken previous to/on the days of donation	18
d) Possible symptoms during donation.....	19
e) Precautions in everyday life after donation	19
i) Possible symptoms soon after donation.....	19
ii) Precautions soon after donation.....	19
iii) Precautions in the first month after donation.....	20
f) Follow-up system and donor casualty insurance	20

Preface

Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantations are increasing each year as treatment methods that offer hope for a cure. These procedures have become essential for patients with difficult-to-treat diseases for which a complete cure by drugs or other means is unlikely.

Both bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation require healthy donors and it is essential to maintain donor safety.

Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT) and Donor Safety Working Group are committed to saving the lives of those who are struggling with difficult-to-treat diseases.

Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)
Donor Safety Working Group

1. How to use this booklet

- ◆ This booklet is to be provided to people who have decided to donate bone marrow or peripheral blood stem cells.
- ◆ When you receive this booklet, please read it completely and fill in your contact information as well as schedule for donation.
- ◆ As this booklet includes important information regarding bone marrow or peripheral blood stem cell donation, please read the contents carefully.
- ◆ Keep this booklet as both, a record of your donations and a health management tool.
- ◆ Every time you have a medical examination or health check-up at a medical institution, please show this booklet at the reception desk or to the doctor and tell them that you are/were a bone marrow or peripheral blood stem cell donor.
- ◆ This booklet contains important information related to your own health, so please be careful not to lose it. Please preserve this booklet with your health check-up records and other information you may have from before and after your bone marrow or peripheral blood stem cell donation.



2. Donor's (your) information

Name: _____

Address: _____

Telephone number: _____ (_____)

Mobile phone number: _____ (_____)

Blood type: ABO _____ Rh _____

Past medical history: _____

Do you have any allergies?: No Yes (Causes: _____)

Emergency contact information

Name: _____ (Relationship: _____)

Address: _____

Telephone number: _____ (_____)

Mobile phone number: _____ (_____)

3. Contact information

a) Related donors (donation to family member)

i) In case you need to contact the harvest facility

Please contact the doctor-in-charge mentioned below in case you notice anything different regarding your health either before or after bone marrow or peripheral blood stem cell donation.

<ul style="list-style-type: none">● Harvest facility Name of the facility: _____ Address: _____ Telephone number: _____

<ul style="list-style-type: none">● Doctor-in-charge Name of the doctor: _____ Affiliation: _____ Contact information: _____
--

ii) In case the harvest facility needs to contact you

The harvest facility may need to contact you immediately to inform you of the patient's condition or for some other reason. Please provide the doctor-in-charge with your contact information beforehand.

b) Unrelated donors (donation through the Blood and Marrow Donor Bank)

i) In case you need to contact the harvest facility

Please contact the doctor-in-charge or the Marrow Donor Program below if you notice anything different regarding your health before or after bone marrow or peripheral blood stem cell donation.

Please fill in this information yourself.

● Marrow Donor Program Office

Telephone number: _____

FAX number: _____

*When contact is necessary during nights or weekends, please contact the harvest facility.

● Coordinator

Name: _____

Telephone number: _____

● Harvest facility information

Name of the facility: _____

Address: _____

Telephone number: _____

● Doctor-in-charge

Name of the doctor: _____

Affiliation: _____

Contact information: _____

- ii) In case the Marrow Donor Program Office or harvest facility needs to contact you

The harvest facility may need to contact you immediately to inform you of the patient's condition or for some other reason. Please provide the doctor-in-charge /coordinator/ Marrow Donor Program Office with your contact information beforehand.

4. For the information of other medical personnel

This booklet is distributed to people who have decided to donate bone marrow or peripheral blood stem cells (PBSCs) to a related or unrelated patient. It contains records of donations. By showing this booklet to medical professionals whenever and wherever they get medical attention, donors can inform them that they have donated bone marrow or PBSCs.

Please utilize the information in this booklet to understand your patient's (donor's) health status, which could be useful for their examination and treatment.

What is Hematopoietic Stem Cell Transplantation?

- a) Hematopoietic stem cells, which form white blood cells, red blood cells, and blood platelets, are normally present in the bone marrow. However, a few hematopoietic stem cells are also found in the peripheral blood (the blood that circulates throughout the body). It has been observed that, when granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), an agent that facilitates an increase in the production of white blood cells, is injected into the body, the number of hematopoietic stem cells increases in the peripheral blood as well. Therefore, there are two sources to harvest PBSCs from the body: bone marrow and peripheral blood. Bone marrow transplant is a therapy in which hematopoietic stem cells taken from the donor's bone marrow are transplanted into the patient. Peripheral blood stem cell transplantation (also known as PBSCT) is a therapy in which hematopoietic stem cells harvested from the donor's peripheral blood are transplanted into the patient.
- b) Leukemia, aplastic anemia, and immunodeficiency disease cause abnormalities in the hematopoietic stem cells, thus hindering those cells from creating normal white blood cells. This leads to anemia and immunodeficiency.
- c) Bone marrow/PBSC transplants are therapies that replace diseased hematopoietic stem cells with healthy cells. Although some of these diseases can be cured using chemotherapy or immunosuppressants, several patients require a bone marrow or PBSC transplant. Major hematopoietic stem cell diseases include leukemia, myelodysplastic syndrome, malignant lymphoma, severe aplastic anemia, immunodeficiency, and some types of congenital metabolic disorders.

- d) Of all the hematopoietic stem cell allograft cases around the world, nearly 300,000 bone marrow/PBSC transplants have been conducted thus far between blood relatives and unrelated individuals.
- e) Those who donate healthy bone marrow aspirate are bone marrow donors, and those who donate hematopoietic stem cells are PBSC donors. The harvest methods greatly differ. The hematopoietic stem cells harvested from the donor are slowly injected into the patient's vein through the intravenous system over a period of several hours.
- f) Systemic radiation therapy and a large amount of anticancer drugs are given to the patient prior to the transplantation procedure for a period of one to two weeks. This destroys not only the diseased cells but also normal hematopoietic stem cells. This procedure is called transplantation conditioning (i.e. pretreatment). After the pretreatment, the number of white blood cells in the blood decreases significantly, thus causing the patient to lose resistance and become more prone to infection. For this reason, the patient must spend his/her time in a sterilized aseptic room, which maintains a flow of clean air without dust or bacteria.
- g) For the patient, timing of the transplantation is an important point to be considered and is carefully determined by observing the patient's disease status. It is also necessary to arrange for an aseptic room, which may have limited availability, as well as the schedules of facility staff.
- h) Even after transplantation, the patient could die during the early post-operative stage due to graft rejection, a graft-versus-host disease, whereby the transplanted lymphocytes attack the patient's body or due to a severe infection. Moreover, there is a chance that the patient's original disease such as leukemia may recur even though the donor's hematopoietic stem cells have been successfully transplanted and the patient has recovered. Therefore, it is not guaranteed that a patient will be cured after a bone marrow or PBSC transplant.
- i) Bone Marrow/PBSC Transplant (Bone Marrow Harvest) procedure:
Once anesthesia is given to the donor, an injection needle whose thickness is similar to that of a ballpoint pen filler is inserted into the donor's ilium (the pelvic bone) to aspirate the bone marrow.

* Bone marrow is a spongy hematogenous tissue present within the bone cavity and contains hematopoietic stem cells, which continuously produces red blood cells, white blood cells, and blood platelets that subsequently enter the blood stream. The bone marrow has no relation with the spinal cord (the nervous system).

- j) Bone Marrow/PBSC Transplant [PBSC Harvest] procedure:
G-CSF is injected hypodermically into the donor for a period of four to six consecutive days. On the 4th or 5th day after initiation of the injection, once the number of hematopoietic stem cells in the peripheral blood begins to increase, PBSCs are harvested using a blood component separator and then used for transplantation.



5. Schedule for bone marrow donation

Event	Date and time	Note
Preoperative check-up	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Autologous blood collection (1 st)	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Autologous blood collection (2 nd)	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Admission	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Bone marrow donation	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Planned discharge date	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Postoperative check-up	Date (year/month/day): Time: AM/PM	

6. Schedule for peripheral blood stem cell donation

Event	Date and time	Note
Preoperative check-up	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
1 st G-CSF injection	Date (year/month/day): Time (1): AM/PM Time (2): AM/PM	
2 nd G-CSF injection	Date (year/month/day): Time (1): AM/PM Time (2): AM/PM	
3 rd G-CSF injection	Date (year/month/day): Time (1): AM/PM Time (2): AM/PM	
4 th G-CSF injection PBSC harvest Yes No	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
5 th G-CSF injection PBSC harvest Yes No	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
6 th G-CSF injection PBSC harvest Yes No	Date (year/month/day): Time: AM/PM	
Postoperative check-up	Date (year/month/day): Time: AM/PM	

7. How to prepare for donation

(For both related and unrelated donors of bone marrow and PBSCs)

Precautions regarding your daily life and health before donation:

- Please take the various precautions as informed by the harvest facility.
- Report any previous disease or symptoms as soon as possible. If you remember any conditions while undergoing treatment, that you have not previously reported, please contact your doctor as soon as possible. Note that doctors initiate preconditioning treatment to the patient approximately one week before the harvest. Please contact your doctor just to be safe if you feel something is wrong.
- Please contact your doctor if your health check-up reveals any abnormality.
- Take care not to catch a cold. Please contact your doctor as soon as possible if you are in poor physical condition.
- Get sufficient sleep. Don't forget to get adequate sleep and avoid overwork.
- Drinking alcohol can affect liver function. Avoid excessive drinking as well as overeating. Don't smoke before harvest!
- As bone marrow or PBSC donation is physically demanding, it is important to take sufficient nutrition.
- Women who are pregnant or breastfeeding are not allowed to donate. (Please do not take contraceptive pills for four weeks before donation.)
- Please do not donate blood before bone marrow or PBSC donation. You can donate blood only **six months after** donation if no abnormalities are detected in blood tests.
- Do not engage in activities causing muscle strain (weight training, physical activity that places a burden on muscles, etc.) for two weeks before donation as well as one week before the health check-up for donation. *Over-exercising may result in abnormal results from blood tests. In case you cannot avoid such activity, please consult your doctor.
- In order to monitor the donor's health status during donation, donors are asked to avoid nail art (nail polish, false fingernails, etc.) during donation.

- Please consult a doctor before taking any treatment. Results from blood tests may be affected by certain medicines. Please consult a doctor not only when taking medicine prescribed at another hospital, but also when taking herbal or over-the-counter medicines.



8. Procedure of bone marrow donation

(For both related and unrelated donors)

a) Precautions for autologous blood collection

i) Before collection

- Abstain from alcohol and get sufficient sleep on the night before blood collection.

ii) On the day of collection

- Do not skip breakfast.
- To prevent traffic accidents, do not come to the hospital by motorcycle or scooter.

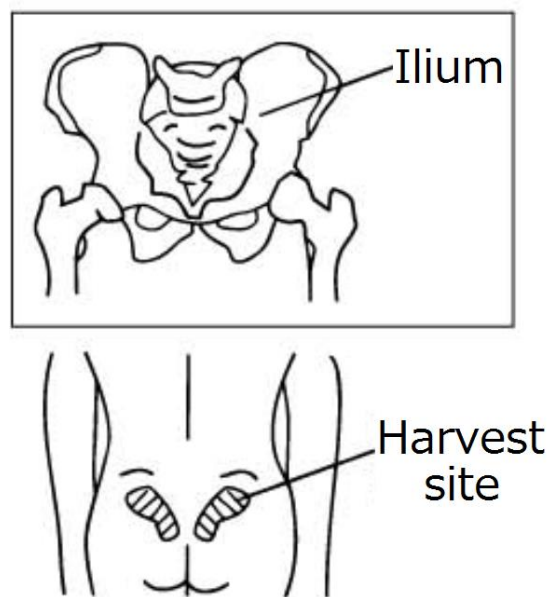
iii) After collection

- Apply pressure to the blood collection site, but do not rub.
- Drink water after blood collection to prevent dehydration.
- If you feel dizzy or lightheaded, lie down with your feet at a level higher than that of your head.
(If you are in the hospital, ask a hospital staff member to call the doctor in charge of the blood collection.)
- If any symptoms continue, please contact the doctor in charge of the blood collection, even if you are no longer in the hospital.
- Even if you do not feel unwell and have no physical problems after blood collection, please take a complete rest on the day of blood collection.
- If you are concerned about internal bleeding, swelling, pain, etc., please contact the doctor in charge of the blood collection.
- Try to eat iron-rich food (liver, soy beans, egg yolk, *hijiki* [brown algae], spinach, etc.)
- On the day of the blood collection, avoid heavy exercise and long baths.
- It is okay to take a shower with warm water. Remove the wet adhesive plaster (bandage).

If you have been prescribed an iron supplement, take the supplement just the way your doctor advises you to. When you take an iron supplement, your stool may become dark. There is no need for concern. However, please contact the doctor in charge of the blood collection if you have continuous loss of appetite or nausea.

b) How bone marrow is harvested

- Bone marrow is harvested under general anesthesia, in principle. After the preparations for anesthesia, a tube for the mechanical ventilator (tracheal tube) is inserted through your throat. A narrow tube (catheter) may be inserted into your urethra to direct urine out of the body.
- Bone marrow is harvested from your ilium (pelvic bone) while you lay face-down. A bone marrow needle (about the size of the core of a ballpoint pen) is inserted through the skin and several milliliters of marrow are drawn into a syringe at one time.



- The total amount of harvested bone marrow is fixed such that it does not cause any strain to the donor. The ability to produce blood is not influenced by bone marrow harvest.
- The harvest procedure takes approximately 2 to 4 hours from entering to leaving the operating room.

c) Possible complications of harvesting and anesthesia

Temporary	Blood pressure reduction, arrhythmia
After the harvest	Hematoma in the retroperitoneum or iliolumbar section Serum hepatitis C
Long-term	Pain or numbness in the harvest site
Others	Malignant hyperthermia, front tooth damage, needle breakage, urethral injury, thrombosis, laryngeal granuloma, pulmonary fat embolism

Cited from the “Explanatory Booklet for Prospective Bone Marrow Donors” (Japan Marrow Donor Program)

d) Precautions after donation

- Follow the instructions of the doctor-in-charge, regarding all aspects of your daily life after donation, including showering, bathing, as well as returning to work.
- Keep the puncture sites clean, for up to a week after bone marrow donation.
- Avoid strenuous exercise such as participating in a marathon or swimming for one week after donation.

e) Follow-up system and donor casualty insurance

The follow-up system after donation and donor accident insurance may vary across countries/regions. Please ask your doctor-in-charge about these matters in your country/region/institute.

9. Procedure of peripheral blood stem cell donation

(For both, related and unrelated donors)

a) How peripheral blood stem cell transplantation is done

- To harvest a sufficient amount of hematopoietic stem cells from peripheral blood (blood flowing in the body), G-CSF (an agent that increases white blood cells [WBC]) is injected subcutaneously for 4 to 6 days.
- PBSCs are harvested on the 4th or 5th day after the start of G-CSF injection (the timing for starting harvest differs depending on the donor's WBC count). On the day of harvest, PBSC harvest is conducted after approximately 3 to 4 hours of subcutaneous G-CSF injection.
- Thick veins in your arms (or one arm) are punctured with the injection needles for blood collection and reinfusion.
- In case a thick vein cannot be found on the day of harvest, a flexible tube called a catheter is inserted into a femoral vein (the area of the groin; this is called femoral vein access). This method may cause bleeding or infection. If these complications occur, appropriate measures should be taken.
- Peripheral blood stem cells are harvested using a blood component separator (about 3–4 hours). The donor cannot move either arm during the procedure.
- When a sufficient amount of PBSCs are harvested in the first attempt (4th or 5th day of G-CSF injection), you will leave the hospital after confirming no adverse effect on your physical condition. If the amount of PBSCs in the first attempt is insufficient, G-CSF will be injected again the following day and a second harvest will be attempted.

b) G-CSF injection

i) Possible side effects associated with G-CSF injection

Side effects during and soon after administration of G-CSF	Temporary	<u>Low back pain, bone pain, back pain, joint pain, muscle pain, headache*</u> ; blood pressure reduction, rash, erythema, nausea, vomiting, fever, fatigue, loss of appetite, palpitations
--	-----------	---

		liver dysfunction, elevated uric acid, kidney dysfunction (elevated serum creatinine)
	Serious side effects	Shock possibly due to allergy to G-CSF, interstitial pneumonia, angina attack, cerebrovascular disorder, spleen rupture, acute iritis, exacerbation of gouty arthritis or other inflammation
Long-term side effects	<u>Long-term safety (several decades or more) has not been confirmed, and scientific data are currently being collected.</u> One case was reported in which a related donor developed acute myeloid leukemia about one year after donating peripheral blood stem cells and died (February 2003). However, from subsequent surveys in Japan and other countries, it is thought that the concern of increased risk of leukemia with injection of G-CSF can be excluded.	

*Cited from “Guidelines for Peripheral Blood Stem Cell Mobilization and Collection from Healthy Donors for Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy)”

*Pain from temporary side effects disappears with pain medication.

ii) Precautions during G-CSF injection on an outpatient basis

The following side effects may occur during G-CSF administration. Please watch your health closely.

- **Fever** ○ **Rash** ○ **Palpitations** ○ **Chest pain**
- **Leg swelling** ○ **Low back pain** ○ **Bone pain** ○ **Joint pain**
- **Headache** ○ **Loss of appetite** ○ **Nausea/vomiting**
- **Fatigue** ○ **Lightheadedness** ○ **Difficulty sleeping**

Severe side effects are rare, but please carry this booklet with you while receiving G-CSF injections on an outpatient basis, and check whether you have the following symptoms. In the event that one of these symptoms occurs, contact the harvest facility. In urgent cases, seek emergency medical care. At that time, you (the donor) or a family member should show this booklet to the medical personnel and inform them that you are receiving G-CSF injection.

Symptoms	1 st day	2 nd day	3 rd day	4 th day
• Breathing difficulty				
• Severe chest pain				
• Fever of 39°C or higher				
• Rash over the entire body				
• Intense dizziness or light-headedness				
• Severe fatigue which makes it difficult to go about daily life				
• Severe pain and swelling at the injection site				
• Severe pain (low back pain, bone pain, headache, joint pain, etc.) such that you cannot sleep even after taking a painkiller				
• Feeling unwell and not being able to take in food				
• Vomiting 2 or more times a day				

c) Precautions to be taken previous to/on the days of donation

- On the night before donation, please abstain from alcohol and get sufficient sleep.
- On the day of donation, be sure not to skip breakfast (avoid fatty food from the evening of the previous day before to the morning of the day in order to prevent increase in blood fat).
- To prevent traffic accidents, do not come to the hospital by motorcycle or scooter.
- People who are nervous or anxious, feeling a strong sense of hunger, or wearing tight clothing (such as tight underwear, belt, corsets, controlling undergarments, bodysuits, and so on) may get sick during the donation.
- Please wear loose-fitting clothes that can be easily taken off and put on to regulate your body temperature.
- You will be attached to the machine for 3 to 4 hours during the donation, so please go to the restroom just before the donation begins.

d) Possible symptoms during donation

Symptoms that may occur while PBSCs are being withdrawn	General fatigue, <u>numbness of the hands and feet, numbness around the mouth,*</u> dizziness, nausea, vomiting and decreased blood pressure associated with the vasovagal reflex
---	---

*An anticoagulant is added to prevent clotting of collected peripheral blood. Numbness of your hands, feet or around the mouth appears by the effect of this agent. If these symptoms appear, please inform your doctor or a nurse immediately. Symptoms will be relieved with the use of a calcium preparation.

e) Precautions in everyday life after donation

i) Possible symptoms soon after donation

Symptoms that may occur soon after donation	Swelling of the puncture site Thrombocytopenia (bleeding tendency may be seen)*
---	--

*Thrombocytopenia (platelet depletion) occurs when platelets are collected at the same time during peripheral blood stem cell harvest. If the platelet count is below the reference value after the harvest, the platelet component will be separated from the harvested peripheral blood and returned to the body by drip infusion.

ii) Precautions soon after donation

- Apply pressure to the harvest site but do not rub. Follow your doctor's directions.
- After the donation, do not lift heavy loads or put excessive strain on your arm.
- The puncture site may become blue and swollen. This will disappear within one to three weeks. If you have any particular concern, please consult your doctor-in-charge.
- Follow your doctor's instructions regarding returning to your daily life activities and work.
- To prevent dehydration, drink sufficient water after the donation. Try to have an adequate diet and go to bed early.
- Avoid smoking soon after the donation.
- Follow the advice of your doctor regarding showering and bathing.
- Avoid strenuous exercise such as participating in a marathon or swimming for one week after the donation.
- If pain persists or you do not feel well, contact your doctor-in-charge as soon as possible.

iii) Precautions in the first month after donation

The following side effects may occur during the first month after PBSC donation. Please watch your health closely.

- **Headache** ○ **Chest pain** ○ **Bleeding tendency**
- **Swelling of legs** ○ **Fever** ○ **Symptoms of anemia (light-headedness, dizziness)**

Please check whether you have the following symptoms. Contact the harvest facility if you have any of these symptoms. In urgent cases, seek emergency medical care. At that time, you (the donor) or a family member should show this booklet to the medical personnel, and inform them that you have donated PBSCs.

Symptoms	1 st week after donation	2 nd week after donation	3 rd week after donation	4 th week after donation
• Severe headache that does not improve even with pain medication				
• Severe chest pain				
• If you bleed easily and it is difficult to stop				
• Fever of 39°C without symptoms of a cold				
• Severe dizziness or light-headedness				
• Severe pain and swelling at the puncture site				
• Feeling unwell and not being able to take in any food				

f) Follow-up system and donor casualty insurance

The follow-up system after donation and donor accident insurance may differ across countries/regions. Please ask your doctor-in-charge about these matters in your country/region/institute.

First edition March 31, 2017

Editors and Publishers:

Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)

Donor Safety Working Group

The original booklet is cooperatively published by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) and the Japan Marrow Donor Program (JMDP). This booklet was supported by the grant “Policy Research Operation:H26-Immunology and Allergy-General-101” from the Health Labour Sciences Research in Japan.

造血細胞採取凍結の適正化 に関する研究

研究分担者 大橋一輝 都立駒込病院血液内科部長

研究要旨 造血幹細胞の凍結の現状把握のため、日本造血細胞移植学会認定施設224施設にアンケート調査を施行した。血縁者間同種末梢血幹細胞に関しては凍結保存して移植に臨む施設が約8割を占め、必要細胞数を確保してから前処置を開始したいからという理由がほとんどであった。凍結せずに移植を行う施設は2割程度であるが、理由は“新鮮さ”が多く、使用しない可能性や凍結時の事故等を考慮する意見も少数認められた。小児では凍結せずに移植する例が成人よりはやや多く見られた。

A. 研究目的

血縁者末梢血幹細胞採取物の凍結に関しては各移植施設でさまざまであり、全例凍結保存～全例当日移植しているなどのパターンがあると想定されているが、その実態は明らかでない。我が国における血縁者間末梢血幹細胞凍結の実態の把握のため、血縁者間末梢血幹細胞採取物の凍結、凍結細胞の種類、凍結の実際、ドナーへの凍結細胞に関する説明の項目についてのアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

2015年4月に日本造血細胞移植学会認定施設224施設に、以下内容のアンケートを郵送した。アンケートは、日本輸血・細胞治療学会の標準的細胞治療小委員会と協力して作成した。

(倫理面への配慮)

当該研究施行に当たっては駒込病院倫理委員の承認を得た。

C. 研究結果

122施設(54.5%)から回答あり。全例または基本的には凍結保存して移植している施設は81.2%であった。小児科では63.1%、成人では84.6%と小児では凍結保存しない施設の割合が多かった。凍結保存理由は必要細胞数が確保後前処置を施行したい、ドナー都合に柔軟に対応するためであった。凍結保存後に使用されないケースは全体では、各施設で1.09件で、全移植件数(5,078件)に占める割合は2.67%であった。

D. 考察

2009年に日本造血細胞学会で凍結の有無とその理由についてのアンケート調査が行われているが、今回は、これに加え、日本輸血・細胞治療学会の標準的細胞治療小委員会との協力のもと、凍結の実際についての詳細な調査を施行した。また、ドナーへの凍結保存に関する説明についてもアンケートに加えた。こうしたアンケート調査によって、我が国における血縁者間の造血幹細胞の凍結の現状が把握され、問題点や課題が浮き彫りになるものと思われる。

E. 結論

造血細胞採取凍結の適正化のため、我が国における血縁者間の造血幹細胞の凍結の現状についての把握し、問題点や課題を検討するために、日本造血細胞移植学会認定施設224施設にアンケート調査を施行した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
当該研究と関連するものなし
2. 学会発表
当該研究と関連するものなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- なし
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

造血幹細胞移植採取の効率化・適正化、相互監査システムの構築に関する研究

研究分担者 室井一男 自治医科大学医学部 教授

研究要旨

日本輸血・細胞治療学会と日本造血細胞移植の両者が作成した「院内における細胞処理のための指針」(平成22年5月27日作成)の遵守状況を確認するチェックリストを作成し、このチェックリストをもとに、2つの造血細胞処理施設で相互監査を行った。監査を受ける造血細胞処理施設は、事前に自己申告したチェックリストを他の造血細胞処理施設の監査官に提出し、その後監査官による実地検分が行われた。実地検分終了後、監査官から口頭で総評が述べられ、その後正式な監査結果報告書が送付された。時期を改め、監査を受ける造血細胞処理施設と監査する造血細胞処理施設の役割を交代した(相互監査の実施)。相互監査を実施することによって、「院内における細胞処理のための指針」を遵守する上での不備な点が明らかになり、造血細胞処理の質の向上に結びつくことが明らかとなった。

A. 研究目的

造血細胞の採取、処理、保管、凍結、解凍、出庫等の一連の作業が適正に行われているかを、造血細胞処理施設間でチェックリストを用いて相互監査する。チェックリストは、「院内における細胞処理のための指針」(平成22年5月27日作成)の遵守状況を確認できるものを作成する。

B. 研究方法

相互監査に用いるチェックリストを作成する。チェックリストは、「院内における細胞処理のための指針」を確認できるものとする。作成したチェックリストをもとに、2つの造血細胞処理施設で相互監査を行い、監査結果報告書を作成する。

C. 研究結果

「院内における細胞処理のための指針」に述べられている目的、対象、細胞の採取、責任者と作業員、設備・機器、細胞処理(プロセッシング)、払い出し、保存と解凍、検体保存、投与、廃棄の11項目を網羅したチェックリストを作成した(資料1)。「院内における細胞処理のための指針」作成後、細胞治療認定管理師制度が発足したので、この認定資格の取得の有無をチェックリストに加えた。自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部と東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部の間で、造血細胞の採取、処理、保存、凍結、解凍、出庫等の一連の過程が、「院内における細胞処理のための指針」

を遵守して行われているかを、書類審査と実地検分を行い監査した。

自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部への監査結果の総評は、「自治医科大学附属病院は、栃木県下野市薬師寺3311-1に位置し、広大なキャンパス内にある。輸血・細胞移植部は、院内のほぼ中央に位置し、血液検査、フローサイトメリーの検査と造血幹細胞移植のためのドナー健診、自己血採取、骨髄採取、末梢血幹細胞採取、細胞調製・凍結保管、払い出し、解凍および移植時の解凍検査を一手に担当している。輸血・細胞移植部内に、(血液・表面マーカー)検査室、自己血採取および末梢血幹細胞採取室、ドナーの健診・問診室、細胞調製室、更衣室を完備している。昨年度は、年間74件の造血幹細胞移植が行われ、うち、30例の末梢血幹細胞採取が行われており、HLA-Hapo移植も始まり、採取・調製ともに増加傾向であるとのこと。なお、室圧管理された細胞調製室は、先端医療用として使用中とのことで、現在は部内の区画された部屋を調製室として使用している。細胞調製に関して、部長を総括責任者として、細胞処理責任者は部長が兼務し、品質管理責任者は輸血・細胞移植部技師長が担当している。その他3名の臨床検査技師が細胞調製できる体制である。うち、細胞治療認定管理師は部長を入れて4名であり、長年本作業に関わっているスタッフでもあり、細胞調製体制は組織的に整っているといえる(指針4)。採取に関しては、ドナー健診を含めて問題はないと思われる(指針3および4)。細胞調製場所として、部内の区画された室(実験室と表示されているが、実際には調製・保存のみを実施する部屋)があり、机上也含めて非常にきれいに整理整頓されている(指針5.2)。しかし、開放系作業を実施する場合には、ベンチ内の空気中の菌や粉じん量等を把握できる体制および環境を整えられることが推奨さ

れる。また、入室時にキャップ、ガウン等、マスクの装着およびこれらの手順書は必要である（指針 6.2.8）。また、品質の一つである細胞数や CD34+ 測定に直接影響するピペットの校正は、必要である（指針 5.3-4 および 6.4.11.3）。工程記録は、丁寧に記載されており、責任者の署名等も問題はない（指針 6.2-4）。但し、出庫に関する適合基準（規格）を定めておくことが望ましい（指針 6.4.6 および 7.1.1）。製剤番号も、輸血と同様のラベルおよびシステムを用いて、凍結・保管から解凍、出庫、移植実施まで、一貫した ID にて運用できる体制となっている点は、高く評価できる。これによって、電子カルテシステムと連動できている（指針 6.5 および 7）。保管体制、警報に関しては、部内に輸血当直者も常駐しており、万一の場合には対応できる体制である。施設の必要性については、今後検討されたい（指針 8.1.1）。保管期間に関しては、1 年とのことであったが、今後の同意書にも反映することであった（指針 8.2）。今回の査察において、概ね、細胞調製体制は良好であると考えられた。一部、上記の点についてさらなる改善が期待される。」であった。

東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部への監査結果の総評は、「東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部の業務は、輸血検査、造血幹細胞移植関連業務（末梢血幹細胞採取、骨髄採取、細胞処理・調製、凍結保管、細胞培養、解凍、出庫）を担っている。今回の監査は、「院内における血液細胞処理のための指針・第 1 版」に従い、院内血液細胞製剤の製造工程の安全性と品質の製造・管理など査察を実施した。貴院の造血幹細胞移植状況は、昨年が 23 件実施され、その中で臍帯血移植が 18 件と約 80% を占めている。近年の特徴としては、他施設から自家末梢血幹細胞の採取から凍結保存の依頼を受け、移植時の細胞搬送まで行っているとのこと。この管理は難しいと思われるが、安全に対応されていると思われる。細胞採取については、ドナーに対する詳細なデータチェックリストも作成され安全な体制が整っている（指針 3 および 6.4.2）。血液細胞製剤の責任者と作業員に関しては、総括責任者を部長とし、細胞採取責任者を医師 2 名を配置し 1 名が骨髄、1 名が末梢血幹細胞採取としており問題はない。しかし、細胞処理責任者を検査技師としているため、医師を任命して頂きたい（指針 4.3.1）。他に作業員として検査技師 5 名、医師 3 名の 8 名を配置し役割分担も明確な体制を整え、細胞治療認定管理者も部長を入れて 4 名取得しており、細胞処理技術は高く維持できていると思われる（指針 4.5）。細胞処理に関わる設備・機器も高い水準を維持している（指針 5）。しかし、COBE spectra を用いているため、定期保守点検・修理、処理用の専用回路キット共に 2018 年 3 月末で終了となる。こ

れに代わる機種準備をお願いしたい（指針 5.1）。細胞処理の環境については換気や給排水など十分に清潔区域が専用として整備されている（指針 6.2.1）。感染症陽性者の末梢血幹細胞の保存場所は、別の冷凍庫で管理されており、細かい部分にも配慮され感染防止が強化されている（指針 6.2.4.1）。危険物の取扱いや暴露した場合の病院マニュアルも整備されている（指針 6.2.5）。細胞処理の部屋・クリーンベンチ・安全キャビネット内も空気中の菌、粉じん量等を計測できる体制を整備し、整理整頓もされ清潔に維持されている（指針 6.2.7 および 6.4.7.1）。作業中は手袋、ヘアキャップ、マスク等を装着し安全におこなっている（指針 6.2.8）。作業 SOP、工程記録は緻密に記載されており、各責任者の署名等も問題はない（指針 6.3.1）。しかし、作業操作手順書にチェック欄を設けることで、より操作手順の誤りの防止が可能であるため、今後検討されたい（指針 6.3）。細胞処理後の検体の細菌・真菌検査を実施し安全性の確保がなされている（指針 6.4.8）。血液細胞製剤に関わる必要な検査法や機器は、ピペット校正など適正におこなわれている（指針 6.4.11）。ラベルは輸血製剤と同様に電子カルテシステムを用いた一連の運用がされており、投与時の患者と血液細胞製剤も電子照合で安全におこなわれている（指針 6.5、7 および 10.2）。ラベルの情報にダミー使用予定日の記載があるが、正確性が低いのであれば移植関連は印字できないようにシステム改修が望ましいと思われる。血液細胞製剤の保存温度管理は、警報システムの設置とスタッフ全員に定時メールで温度の状況報告がされるとのこと、しっかりとした安心なシステム構築がされており高く評価できる（指針 8.3、8.4 および 8.5）。血液細胞製剤の移植時の解凍は、病棟が輸血部門から距離があるとのこと、輸血部スタッフが病棟に搬送し、病棟スタッフが恒温槽を用いておこなっている（指針 8.7）。但し、解凍時の恒温槽の温度設定が適正でない場合も否定できないため、移植時の温度チェック記録は必要と考える。また、恒温槽の清潔を維持するために、定期的な清掃も必須と思われる。採取細胞の保管期間に関しては特に設定されていないが、細胞採取時の同意書に「様々な理由で私には使用不能と判断された場合、廃棄または所有権の移譲」とした形で記載し対応しているとのことだった（指針 8.2 および 11）。今回の査察では、品質の高い血液細胞製剤の製造に関わる環境が整備されていると思われた。また、他施設からの末梢血幹細胞の処理操作が増加するものと思われるため、その取扱いに対し安全な体制の強化を図って頂きたい。」であった。

D. 考察

「院内における細胞処理のための指針」の遵守状況を、チェックリストをもとに造血細胞処理施設

間で相互監査することによって、造血細胞の採取、処理、保管、凍結、解凍、出庫の一連の過程の不備な点が明らかとなり、不備な点を改善することによって質の高い造血細胞が製造され、造血幹細胞移植の安全性に寄与することが判明した。

E. 結論

造血細胞処理施設間での相互監査は、造血幹細胞移植の安全性に寄与する。

F. 研究発表

1. 論文発表

細胞の採取、処理、保存、輸注の実際．室井一男．日本造血細胞移植学会雑誌 6(1): 22-35, 2017.

2. 学会発表

- 1) 輸血細胞治療の新たな展開と血液事業．室井一男．第40回日本血液事業学会総会、2016年10月6日、血液事業、39(2):294, 2016.
- 2) 2. 造血幹細胞の採取、処理、保存、輸注について．室井一男．第34回日本輸血・
- 3) 細胞治療学会北陸支部例会、2016年11月12日、抄録集・プログラム集、p.24, 2016.

細胞治療学会北陸支部例会、2016年11月12日、抄録集・プログラム集、p.24, 2016.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

資料1 院内における血液細胞処理のための指針のためのチェックリスト

1 組織構成						
病院名:						
科名:						
住所:	骨髄バンク 採取登録施設	<input type="checkbox"/>				
	非血縁者間骨髄移植登録施設	<input type="checkbox"/>				
電話番号:						
FAX番号:						
輸血部長						コメント
	肩書き:		<input type="checkbox"/> 兼任	<input type="checkbox"/> 専任	<input type="checkbox"/> 専従	
	氏名:					
	資格取得:	輸血認定医	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
細胞処理における総括責任者						
	肩書き:					
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
細胞採取責任者						
	肩書き:					
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
細胞処理責任者						
	肩書き:					
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
品質管理責任者:						
	肩書き:					
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
細胞処理 保存に関する作業						
	肩書き:		役割			
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	肩書き:		役割			
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	肩書き:		役割			
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	肩書き:		役割			
	氏名:					
	資格取得:	細胞治療認定管理師	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		

資料1 院内における血液細胞処理のための指針のためのチェックリスト

3採取

** D = Deficiency
 V = Variance
 I = Information

院内における血液細胞処理のための指針

		** APPLICANT				INSPECTOR			
		Y	N	NA	コメント	Y	N	NA	コメント
3	細胞の採取								
3.1.1	骨髄採取において: 非血縁者骨髄採取の適応、責任体制および採取方法については「ドナー適格性判定基準」(骨髄移植推進財団第5版 2007年4月1日)および「骨髄採取マニュアル」(骨髄移植推進財団第4版 2011年4月1日)は遵守していますか?								
3.1.1									
	採取責任者名(医師)	氏名				肩書き			
	採取者・肩書き	氏名				肩書き			
	資格	<input type="checkbox"/> 医師 <input type="checkbox"/> 看護師							
	採取器具	<input type="checkbox"/>	キット名:			<input type="checkbox"/>	その他:		
	採取場所	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	その他:		
3.1.2	末梢血幹細胞採取について: 末梢血幹細胞採取の適応、責任体制および採取方法については「末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(改訂第4版 2010年6月30日)を遵守していますか?								
	その責任体制について	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
	採取責任者名(医師)	氏名				肩書き			
	採取者・肩書き	氏名				肩書き			
	資格	<input type="checkbox"/> 医師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> 臨床検査技師 <input type="checkbox"/> 臨床工学士							
	採取器具	<input type="checkbox"/>	キット名:			<input type="checkbox"/>	その他:		
	採取場所	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	その他:		
3.1.3	非血縁者ドナーのDLIのためのリンパ球採取の適応、責任体制および採取方法については「ドナーリンパ球輸注(DLI)コーディネートマニュアル」(骨髄移植推進財団第2版 2003年11月1日)を遵守していますか?								
3.2	血縁者ドナーからの採取の場合には 必ず採取前に「血縁造血幹細胞ドナー(骨髄/末梢血)団体傷害保険」の説明を行っていますか?								

資料1 院内における血液細胞処理のための指針のためのチェックリスト

4 作業者と作業員

D = Deficiency
 V = Variance
 I = Information

4	責任者と作業員	APPLICANT				INSPECTOR			
		Y	N	NA	コメント	Y	N	NA	コメント
4.1	総括責任者								
4.1.1	総括責任者は医師ですか？								
4.2	細胞採取責任者								
4.2.1	細胞採取責任者は細胞採取に習熟した医師ですか？								
4.2.3	細胞採取責任者は作業員の教育、採取実施に対して適切に対応していますか？								
4.3	細胞処理責任者								
4.3.1	細胞処理責任者は細胞処理に習熟した医師ですか？								
4.3.1	細胞処理責任者は品質管理責任者と異なる人ですか？								
	細胞処理責任者は作業員の教育、処理実施に対して適切に対応していますか？								
4.4	品質管理責任者								
4.4.1	品質管理責任者は細胞処理責任者と異なりますか？								
	品質管理責任者は本指針を理解していますか？								
	品質管理責任者は作業員の教育に関して適切に対応していますか？								
4.5	他の作業員								
4.5.1	作業員は細胞プロセッシングに関わる教育を受けましたか？								
4.5.1	作業員は担当する全ての工程に習熟していますか？								

資料1 院内における血液細胞処理のための指針のチェックリスト

8保存と解凍

D = Deficiency
 V = Variance
 I = Information

8	保存と解凍	APPLICANT				INSPECTOR			
		Y	N	NA	コメント	Y	N	NA	コメント
8.1	保存場所								
8.1.1	血液細胞製剤を保存する場所は 必要に応じて施錠するなどして管理されていますか？								
8.1.1	保存する場所は 部外者が自由に出入りできる場所ですか？								
8.1.1	血液製剤を保存している超低温冷凍庫、液体窒素タンク、気相式窒素タンク等は施錠されていますか？								
8.1.2	交差汚染を最小限にする手段は講じられていますか？								
8.1.3	輸血・細胞処理部門には部外者の立ち入りは制限されていますか？								
8.2	保存期間								
8.2.1	血液細胞製剤に関して保管期間は定められていますか？								
8.2.2	新鮮製剤の使用期限は定められていますか？(必要に応じて)								
8.2.2	血液細胞製剤を凍結解凍後の使用期限を定めていますか？(必要に応じて)								
8.3	温度								
8.3.1	各製剤に適した保存温度(範囲)をSOPに定めていますか？(必要に応じて)								
8.4	モニタリング								
8.4.1	血液細胞製剤の保存のための冷蔵庫や冷凍庫は温度を継続的に(少なくとも4時間毎に)モニターし記録するシステムを備えていますか？(液体窒素はその限りではない)								
8.5	警報装置								
8.5.1	保存庫には継続的な警報システムが設置されていますか？								
8.5.2	警報システムは警告音または効果的な連絡方法を備えていますか？								
8.5.3	警報発生時、24時間体制で誰かが対応できる体制ですか？								
8.5.4	警報の設定は十分な安全域が保たれていますか？								
8.5.5	万一保管容器が故障した場合に、血液細胞製剤が安全な温度に保てるような手段はありますか？								
8.6	払い出しと搬送								
8.6.1	細胞処理が終了した生細胞または凍結細胞の搬送手段は確立していますか？								
8.7	解凍								
8.7.2	解凍のためのSOPはありますか？								
8.7.2	解凍に関する工程は記録されていますか？								
8.7.3	必要に応じて解凍サンプルの検査を行う体制はとっていますか？								
8.7.4	その検査結果は患者に報告できる体制になっていますか？								

総評

監査・文責:

ドナー安全情報に基づく改善施策の作成に関する研究

矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 教授

研究要旨：ドナーの安全維持のためには、一連の造血幹細胞採取手技に伴う有害事象の把握、その原因究明と再発防止策の確立が重要である。現在、ドナー適格性の判定から有害事象の把握に至るまで、血縁骨髄・末梢血ドナーの場合は日本造血細胞移植学会によるドナー登録事業として行われ、非血縁骨髄・末梢血ドナーの場合には日本骨髄バンクによって行われている。本来、血縁ドナーと非血縁ドナーで、ドナーとしての安全性に差があってはならず、今後はドナー有害事象の取り扱いと対応について一元化したシステムの構築が求められ、その実現に向けて検討した。

A．研究目的

同種造血細胞移植（HSCT）は難治性白血病や他の治療が無効な重症再生不良性貧血、予後不良な原発性免疫不全や一部の先天代謝異常などの治療として広く行われている。HSCTを行ううえでドナーの協力は不可欠であり、血縁、非血縁を含めて広くドナーをリクルートし、ドナーの協力を得られやすくするためには、ドナーの人権と安全の確保大前提となる。本研究ではドナーの登録システムの開発と同時にドナー有害事象を集積し、解析と検討を加えてドナー安全性の向上のための方策を作成することを目的とする。

B．研究方法

血縁ドナーの有害事象については、日本造血細胞移植学会に報告され、ホームページで公開されている末梢血幹細胞ドナー有害事象報告（2000年4月～2005年3月および2005年4月～2014年5月15日）、骨髄ドナー有害事象報告（2005年4月～2014年5月15日）を元に、有害事象を病態別に分類した。末梢血幹細胞採取における有害事象は 出血・血腫・血栓（重篤、カテ関連）、G-CSFの副作用、アフェレーシス関連、感染症、その他、検査値異常（血小板減少を除く）に分類し、骨髄採取における有害事象は 採取手技関連、麻酔関連、感染症、その他、検査値異常に分類し、それぞれの頻度と予見性、対応策を検討した。

非血縁ドナーの有害事象は日本骨髄バンクドナー委員会へと報告され、すでにホームページに公開されているものを、血縁ドナーと同様な分類に基づき、解析を行った。続いて、血縁ドナー、非血縁ドナーの有害事象の分類別頻度を比較し、その差違の原因となっている有害事象の収集方法についても比較し、有害事象の収集システムのあるべき姿を検討した。

（倫理面への配慮）

造血幹細胞の採取は一般診療として、然るべき

説明同意を経てそれぞれの施設の責任の元に行われ、特に非血縁ドナーでは日本骨髄バンクおよびバンク医療委員会が承認した認定施設のみで採取されることから、一定レベルの安全性は確保されている。収集されたドナー有害事象は、血縁、非血縁とも匿名化され、すでに日本造血細胞移植学会ホームページでも公開されており、個人情報漏洩の懸念はない。

C．研究結果

1．ドナー登録；非血縁ドナーにおいては骨髄バンク登録ドナーが対象であることから、全例についての有害事象の把握が、採取担当医および骨髄バンク移植コーディネーターによって行われるが、血縁ドナーにおいては、特にドナー傷害保険加入を希望しない小児ドナーにおいて、全例が登録されていない。

2．ドナー適格性の判定；ドナー適格性基準は血縁、非血縁で若干異なり、血縁ドナーにおいてはレシピエントへの感情移入も強く、レシピエントが適切な時期に適切な移植を受けられる機会を逸しないように弾力的に運用されている。非血縁ドナーでは適格性判定基準に従って判定される。

3．採取前後の報告事項；非血縁ドナーにおいては幹細胞採取（麻酔法、採取針、輸血情報等）、退院時報告（採取時、採取後合併症、血液検査所見等）、退院後フォローアップ報告（自覚症状、血液検査所見等）が行われているが、血縁ドナーにおいては定められた報告書式はない。

4．有害事象報告基準；非血縁ドナーの有害事象報告基準はアクシデントの全例（グレード2以上）であるが、血縁ドナー有害事象の報告基準は一部が担当医の判断で左右される可能性があり、原則的にグレード3以上が対象となっている。

以上の結果、特に麻酔関連の有害事象は非血縁ドナーで多く末梢血幹細胞ドナーの有害事象は歴史が長く、施行例の多い血縁ドナーで多かった。

D．考察

現在、骨髄ドナーの有害事象報告は血縁、非血

縁で同一基準ではなく、特に麻酔関連の有害事象については血縁ドナーで十分に把握されていない。有害事象対策には、血縁、非血縁ドナーとも同一基準による把握が必要であり、ドナー委員会として学会全体の安全策の啓蒙を図るとともに、原因によっては麻酔科学会とも連携して対策を講じる必要がある。血縁ドナーにおいてもドナー適格性判定の検査項目を規定し、造血幹細胞採取前後の報告事項を揃え、有害事象の報告基準をグレード2以上に統一することが必要であろう。血縁ドナーの情報収集は造血細胞移植データセンターに移行するため、ドナー傷害保険加入と分離した個人情報扱わない報告システムの確立が必要である。従来は採取後5年までのアンケートを実施してきたが、ドナーが高齢になると自然歴の発がんの頻度が増加するため、長期のフォローアップについては再検討を要する。一方、ドナーが抱える諸問題の対応に向けては現状と異なる情報収集も必要となり、ドナーフォローアップ手帳の利用や地域の移植推進拠点病院との連携を踏まえた対応策の構築が必要である。

E . 結論

造血細胞移植ドナーは、血縁ドナー、非血縁ドナーに関わらず、安全性の確保と人権の保護において差違が存在してはならず、ドナー安全性向上に向けた方策確立のための有害事象の収集は同等の基準で行うことが必要である。

F . 健康危険情報 該当なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shim YJ, Kim HS, Do YR, Ha JS, Yabe H. Sequential strategy for umbilical cord blood transplantation in a Korean Fanconi anemia girl with refractory acute myelomonocytic leukemia and complex karyotype. *Pediatr Transplant*. 2016 Dec 15. doi: 10.1111/ptr.12871. [Epub ahead of print]
- 2) Imai J, Suzuki T, Yoshikawa M, Dekiden M, Nakae H, Nakahara F, Tsuda S, Mizukami H, Koike J, Igarashi M, Yabe H, Mine T. Fatal Hemorrhagic Gastrointestinal Angiectasia after Bone Marrow Transplantation for Dyskeratosis Congenita. *Intern Med*. 2016; 55(23): 3441-3444.
- 3) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohgas S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov 3. doi: 10.1002/pbc.26305. [Epub ahead of print]
- 4) Ohtsubo K, Yabe M, Yabe H, Fukumura A, Morimoto T, Kato M, Mochizuki H. Successful acute lymphoblastic leukemia-type therapy in two children with mixed-phenotype acute leukemia. *Pediatr Int*. 2016 Oct;58(10): 1072-1076. doi: 10.1111/ped.13045.
- 5) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited diseases. *Rinsho Ketsueki*. 2016;57(10):2199-2207.
- 6) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol*. 2016 Nov; 175(3): 457-461. doi: 10.1111/bjh.14243.
- 7) Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Miki M, Okada K, Hashii Y, Inoue M, Cho Y, Koh K, Goto H, Kajiwara R, Hyakuna N, Kato K, Morio T, Yabe H; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of second transplantation and donor lymphocyte infusion for donor mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Dec;63(12): 2221-2229. doi: 10.1002/pbc.26141.
- 8) Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12): 2226-2234. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.020.
- 9) Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T; Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep; 22(9): 1702-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.019.
- 10) Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Xie L, Miller F, Rahman T, Kecskemethy HH, Nagao K, Morlet T, Shaffer TH, Chinen Y, Yabe H, Tanaka A, Shintaku H, Orii KE, Orii KO, Mason RW, Montaña AM, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016 Jun; 118(2): 111-22. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.005.
- 11) Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn

Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2016 Mar 20(2): 203-14. doi: 10.1111/ptr.12672. 10.1111/ptr.12672. [Epub ahead of print]

- 12) 矢部みはる, 矢部普正. Fanconi貧血 臨床診断・検査・治療. *日本臨床* 2017;75(増刊1):414-417.
- 13) 矢部普正, 矢部みはる. 成人のFanconi貧血の特徴と管理. *日本臨床* 2017;75(増刊1):418-421.

2. 学会発表

- 1) 矢部普正, 遺伝性疾患に対する同種造血細胞移植. 第78回日本血液学会学術集会 教育講演 (2016年10月15日横浜)
- 2) Yabe M, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Shimizu T, Takakura H, Koh K, Ito E, Kojima S, Hira A, Takata M, Yabe H. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. 28th Annual Fanconi anemia research fund scientific symposium (September 2016, Seattle, USA)
- 3) Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Shimizu T, Takakura H, Nakae S, Mochizuki H, Morimoto T, Kato S, Yabe M, and Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndrome. 第39回日本造血細胞移植学会総会 (2017年3月3日松江)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
日野雅之、西本光孝、梅本由香里、中前博久	自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法、ドナーの安全管理	神田善伸	みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床	医薬ジャーナル	東京	2016	175-283
上田恭典	血液製剤の使用指針	阿南英明	Emergency Care 2017年新春増刊(通巻382号)看護師・研修医必携 救急・ICUですぐに役立つガイドラインこれだけBOOK	メディカ出版	日本	2017年	224-229

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terakura S, Atsuta Y, Tsukadama N, Kobayashi T, Tanaka M, Kanda J, Miyamura K, et al.	Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia.	<i>Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.</i>	22(2)	330-8	2016
Arima N, Nakamura F, Yabeta T, Tanaka J, Fujisaki S, Ohashi K, Miyamura K, et al.	Influence of Differently Licensed KIR2DL1-Positive Natural Killer Cells in Transplant Recipients with Acute Leukemia: A Japanese National Registry Study.	<i>Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.</i>	22(3)	423-31	2016
Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, et al.	Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study.	<i>International journal of hematology.</i>	103(2)	243-50	2016

Kurosawa S, Do ki N, Hino Y, S akaguchi M, Fu kushima K, Shi ngai N, Hattori K, Watanabe K, Hagino T, Ig arashi A, Najimi a Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K.	Occurrence of Donor Cell-derived Lymph oid Blast Crisis 24 Y ears Following Relat ed Bone Marrow Tra nsplantation for Chr onic Myeloid Leukem ia.	<i>Intern Med.</i>	55(4)	395-7.	2016
Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, S akabe M, Okami ura H, Yoshimu ra T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nak ane T, Nakama e H, Ohsawa M, Hino M.	Plasma Kinetics of T h1, Th2 and Th17 C ytokines in Polymyo sitis Related to Chron ic Graft-versus-Host Disease.	<i>Intern Med.</i>	55(16)	2265-70.	2016
Miyamura K.	Insurance approval of mesenchymal stem cell for acute GVH D in Japan: need of follow up for some r emaining concerns.	<i>International journal of hematology.</i>	103(2)	155-64	2016
Kumar R, Kimu ra F, Ahn KW, Hu ZH, Kuwat suka Y, Klein J P, Miyamura K, et al.	Comparing Outcomes with Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells as Graft Source for Matched Sibling Transplants i n Severe Aplastic An emia across Different Economic Regions.	<i>Biology of bl ood and ma rrow transpl antation : jo urnal of the American S ociety for Bl ood and Ma rrow Transp lantation.</i>	22(5)	932-40.	2016
Konuma T, Tsu kada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y, Miyake oshi S, Miyamu ra K, et al.	Comparison of trans plant outcomes from matched sibling bon e marrow or periphe ral blood stem cell a nd unrelated cord bl ood in patients 50 y ears or older.	<i>American jo urnal of he matology.</i>	91(5)	E284-92.	2016
Kanda J, Braza uskas R, Hu Z H, Kuwatsuka Y, Nagafuji K, Kanamori H, M iyamura K, et al.	Graft-versus-Host Di sease after HLA-Mat ched Sibling Bone M arrow or Peripheral Blood Stem Cell Tra nsplantation: Compar ison of North Americ an Caucasian and Ja panese Populations.	<i>Biology of bl ood and ma rrow transpl antation : jo urnal of the American S ociety for Bl ood and Ma rrow Transp lantation.</i>	22(4)	744-51.	2016

Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Imawato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T	Donor cell-derived hematological malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	<i>Leukemia.</i>	30(8)	1742-5.	2016
Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julanane J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, Nishida T, Murata M, Kiyoi H.	A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration.	<i>Cancer Immunol Res.</i>	4(8)	658-68.	2016
Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T.	Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i>	<i>Biol Blood Marrow Transplant.</i>	22(9)	1702-9.	2016
Goto T, Nishida T, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H.	Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy.	<i>J Immunother.</i>	39(8)	306-15.	2016
Yamamoto K, Doi N, Senoo Y, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Haraguchi K, Okuyama Y, Sakamaki H, Ohashi K.	Severe hypoxemia in a healthy donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after only the first administration of granulocyte-colony stimulating factor.	<i>Transfus Med Hemother.</i>	43(6)	433-435.	2016

Harada K, Yamada Y, Konishi T, Nagata A, Takezaki T, Kaito S, Kurosawa S, Sakaguchi M, Yasuda S, Yoshioka K, Wakabe-Inamoto K, Igarashi A, Najima Y, Hagi no T, Muto H, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K.	Comparison of transplant outcomes and economic costs between biosimilar and originator filgrastim in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	<i>Int J Hematol.</i>	104(6)	709-719	2016
Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Kishino K, Yoshida N, Kato K, Chono Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K	Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study.	<i>Biol Blood Marrow Transplant. Donor/Source Working Group of Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation.</i>	22(12)	2226-2234.	2016
Kakihana K, Fujioka Y, Sudaw W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toyota T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K.	Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut.	<i>blood</i>	128(16)	2083-2088	2016
Hattori K, Doki N, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Harada K, Ikegawa S, Shingai N, Senoo Y, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K.	Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	<i>Ann Hematol.</i>	96(2)	319-321	2017

Nakamae M, Yamashita M, Koh H, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakashima Y, Hirose A, Hino	Lung function score including a parameter of small airway disease as a highly predictive indicator of survival after allogeneic hematopoietic cell	Transplant International	29	707-714	2016
Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Sakabe M, Okamura H, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M	Plasma Kinetics of Th1, Th2 and Th17 Cytokines in Polymyositis Related to Chronic Graft-versus-Host Disease	Internal Medicine	55	2265-2270	2016
Nishiwaki S, Tanaka J, et al.	Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the Adult ALL WG of the JSHCT.	BMT	51(1)	43-50	2016
Arima N, Tanaka J, et al.	Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study.	BBMT	22(3)	423-431	2016
Mori J, Tanaka J, et al.	Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with biphenotypic acute leukemia.	Annals of Hematology	95	295-300	2016
Muroi K, Tanaka J, et al.	Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study.	Int J Hematology	103(2)	243-250	2016
Mitsuhashi K, Tanaka J, et al.	Comparison of cyclophosphamide combined with TBI, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic transplantation in adult patients with ALL.	BBMT	22	2194-2200	2016

上田恭典	Ph陽性急性リンパ性白血病	日本臨牀	74(10)	264-269	2016年
上田恭典	造血幹細胞移植	血栓と循環	24(1)	53-58	2016年
Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julamanee J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, Nishida T, Murata M, Kiyoi H.	A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration.	Cancer Immunol Res.	4(8)	658-68	2016
Goto T, Nishida T, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H.	Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy.	J Immunother.	39(8)	306-15	2016
Yokoyama H, Kanda J, Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Najima Y, Ohno H, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Iwato K, Kobayashi H, Ozawa Y, Kondo T, Ichinohara T, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impact of Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch in Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning Regimen.	Biol Blood Marrow Transplant.	23(2)	300-309.	2017

<p>Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study.</p>	<p>Biol Blood Marrow Transplant.</p>	<p>22(12)</p>	<p>2226-2234.</p>	<p>2016</p>
<p>Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, Sugita J, Ikegami K, Nakai sone H, Nannya a Y, Uchida N, Fukuda T, Yoshioka K, Ozawa Y, Kawano I, Atsuta Y, Kato K, Ichinohe T, Inoue M, Teshima T.</p>	<p>Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups.</p>	<p>Haematologica.</p>	<p>101(12)</p>	<p>1592-1602.</p>	<p>2016</p>
<p>Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T; Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation.</p>	<p>Biol Blood Marrow Transplant.</p>	<p>22(9)</p>	<p>1702-9.</p>	<p>2016</p>

<p>Konuma T, Tsukada N, Kandamatsu J, Uchida N, Ohno Y, Miyakeoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, Onizuka M, Kobayashi N, Sawada M, Eto T, Matsuhashi Y, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older.</p>	<p>Am J Hematol.</p>	<p>91(5)</p>	<p>E284-92.</p>	<p>2016</p>
<p>Nakasone H, Shigeo F, Yakushiji K, Onizuka M, Shinohara A, Ohashi K, Miyamura K, Uchida N, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T, Ogata M; Complication Working Group of Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation</p>	<p>Impact of total body irradiation on successful neutrophil engraftment in unrelated bone marrow or cord blood transplantation</p>	<p>Am J Hematol.</p>	<p>92(2)</p>	<p>171-178</p>	<p>2017</p>
<p>Fujiwara H, Fuji S, Wake A, Kato K, Takatsuka Y, Fukuda T, Taguchi J, Uchida N, Miyamoto T, Hidaka M, Miyazaki Y, Tomoyose T, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation</p>	<p>Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nationwide study</p>	<p>Bone Marrow Transplantation</p>	<p>52(3)</p>	<p>484-488</p>	<p>2017</p>

高橋典子、田野崎隆二、酒井紫緒、岸野光司、梶原道子、伊藤経夫、池田和彦、原口京子、渡邊直英、上田恭典、松本真弓、高梨美乃子	骨髓移植片に含まれる有核細胞数測定法の施設間差の検討	日本輸血細胞治療学会誌	63(2)	120-125	2017
Shim YJ, Kim HS, Do YR, Ha JS, Yabe H.	Sequential strategy for umbilical cord blood transplantation in a Korean Fanconi anemia girl with refractory acute myelomonocytic leukemia and complex karyotype.	Pediatr Transplant.	Dec 15. doi: 10.1111/ptr.12871. [Epub ahead of print]		2016
Nishikawa E, Yagasaki H, Hamada A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohno S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S.	Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine.	Pediatr Blood Cancer.	Nov 3. doi: 10.1002/pbc.26305. [Epub ahead of print]		2016
Yabe H	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited diseases.	Rinsho Ketsueki	57(10)	2199-2207	2016
Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Itano E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M.	The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype.	Br J Haematol	175(3)	457-461	2016
Yabe H, Morimoto T, Takakura H, Okuya M, Ikegaya R, Kato S, Sugimoto T, Tsuchida F, Murakami M, Mochizuki H, and Yabe M.	Post-transplantation-emerging anti-HLA DQA1/DQB1 antibody possibly responsible for graft rejection after myeloablative-unrelated marrow grafting.	Bone Marrow Transplant	51(4)	601-603	2016

Senoo Y, Yoshio ka K, Kaito S, Kurosawa S, H arada K, Yama moto K, Hino Y, Sakaguchi M, Ikegawa S, Watanabe D, W atakabe K, Hag ino T, Igarashi A, Najima Y, D oki N, Kobayas hi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K	Retrospective analysi s of clinical outcome s of the patients wit h chronic myeloid le ukemia who stopped administration of ty rosine kinase inhibit ors: a single instituti on experience.	Rinsho Ketsueki.	57(12):	2481-9	2016
Ikegawa S, Dok i N, Kaito S, K urosawa S, Sak aguchi M, Hara da K, Yamamot o K, Hino Y, S hingai N, Senoo Y, Watanabe D, Hagino T, Y oshioka K, Wat akabe K, Igaras hi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sa kamaki H, Oha shi K	Central Nervous Sys tem Involvement at the Time of Allogene ic Hematopoietic Ste m Cell Transplantati on Is Associated wit h a Poor Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia.	Pathol Oncol Res.	doi: 10.100 7/s12253-01 6-0162-6. [Epub ahea d of print].	doi: 10.100 7/s12253-0 16-0162-6. [Epub ahe ad of prin t].	2016 Dec 21.
Harada K, Yam ada Y, Konishi T, Nagata A, T akezaki T, Kait o S, Kurosawa S, Sakaguchi M, Yasuda S, Y oshioka K, Wat akabe-Inamoto K, Igarashi A, Najima Y, Hagi no T, Muto H, Kobayashi T, D oki N, Kakihan a K, Sakamaki H, Ohashi K.	Comparison of trans plant outcomes and economic costs betwe en biosimilar and ori ginator filgrastim in allogeneic hematopoi etic stem cell transpl antation.	Int J Hematol.	104(6)	709-19	2016
Kurosawa S, Doki N, Sekiya N, Senoo Y, Ikuta S, Takaki Y, Ohashi K.	Pyomyositis caused b y Streptococcus pneu moniae after allogene ic hematopoietic ste m cell transplantatio n.	J Infect Chemother.	. pii: S1341 -321X(16)30 197-0. doi: 10.1016/j.ji ac.2016.10. 001.	. pii: S134 1-321X(16) 30197-0. d oi: 10.1016 /j.jiac.2016. 10.001.	2016

Yamamoto K, Doki N, Senoo Y, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Haraguchi K, Okuyama Y, Sakamaki H, Ohashi K.	Severe Hypoxemia in a Healthy Donor for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Only the First Administration of Granulocyte-Colony Stimulating Factor.	Transfus Med Hemother.	43(6).	433-5.	2016
室井一男	細胞の採取、処理、保存、輸注の実際	日本造血細胞移植学会雑誌	6巻1号	22-35	2017