

研究報告書表紙

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備

平成 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 岡本 真一郎
慶應義塾大学・医学部内科学（血液）・教授

平成 30（2018）年 5 月

作成上の留意事項

分担研究報告書がある場合は、「総括・分担研究報告書」と表記すること。

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告	
非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備 非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集 岡本 真一郎	----- 9
. 分担研究報告	
1 . 非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備 豊嶋 崇徳	----- 17
2 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 日野 雅之	----- 19
3 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 上田 恭典	----- 23
4 . ドナー安全情報管理の一元化 中世古 知昭	----- 26
5 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する指標の作成 熱田 由子	----- 28
6 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 高梨 美乃子	----- 30
7 . ドナー安全情報管理の一元化 矢部 普正	----- 32
8 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討 長藤 宏司	----- 35
9 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討 非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性のGVHD対策と治療体制の整備 藤 重夫	----- 37
10 . 「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」に関連するテーマとして 海外におけるドナー安全情報の一元化 宮村 耕一	----- 39
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 43

厚生労働科学研究費補助金 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))
 平成 29 年度 総括研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
 至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

研究代表者 岡本 真一郎

慶應義塾大学医学部内科学(血液)教室 教授

研究要旨

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞の効率的提供、および非血縁者間末梢血幹細胞移植(UPBSCT)の安全性の両側面から、非血縁者間末梢血幹細胞移植の普及を促進する支援体制を構築することが本研究班の目的である。本年度は、慢性 GVHD 治療のための ECP 設置の効率的な配置、今後増加が予想される非血縁者末梢血幹細胞採取 (UPBSCC) に対応する潜在的採取 capacity の検討、1 日での末梢血幹細胞採取を可能とする採取方法 (採取日、処理血液量など) の検討、日本赤十字から採取機関への技術的支援、末梢血血縁ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実、少量 ATG を用いた末梢血幹細胞移植後の GVHD 予防の有用性の検討、海外における UPBSCC/ UPBSCT の現状調査を通して本研究の目的達成に取り組むと同時に、今後の具体的な研究の方向性を明らかにした。

所属機関名・職名	研究分担者名
北海道大学・大学院医学研究科 医学専攻内科学講座血液内科学 分野・教授	豊嶋 崇徳
大阪市立大学・大学院医学研究 科血液腫瘍制御学・教授	日野 雅之
倉敷中央病院・血液内科・主任 部長	上田 恭典
国際医療福祉大学三田病院・血 液内科・教授	中世古 知昭
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	熱田 由子
日本赤十字社・血液事業本部技 術部・次長	高梨 美乃子
東海大学・医学部再生医療科 学・教授	矢部 普正
久留米大学・医学部 内科学講 座血液・腫瘍内科部門・教授	長藤 宏司
大阪国際がんセンター・血液内 科・医長	藤 重夫

名古屋第一赤十字病院・造血細 胞移植センター・センター長	宮村 耕一
---------------------------------	-------

A. 研究目的

本研究の目的は、これまで UPBSCT の導入を検討してきた研究班の成果を踏まえ、造血幹細胞移植医療体制を支える様々な組織と連携し、包括的視点から非血縁者末梢血幹細胞の効率的提供と、その至適な利用率増加に繋がる様々な調査、解析を実施し、UPBSCT におけるドナーの安全担保と効率的な提供体制の構築と移植成績向上に役立てることである。

全身麻酔を必要としない末梢血幹細胞採取では、骨髓採取と比較してドナーの視点から見た身体的・心理的負担がより少ない。現在、海外諸国では、末梢血が非血縁者幹細胞採取の 70 ~ 100% を占めている。しかし、現状での我が国の非血縁者末梢血の利用率は数% と極めて低い。非血縁者間末梢血幹細胞移植後の生存率は、骨髓移植と同等であることが明らかにされている。しかし、CGVHD などの QOL を著しく低下させる移植後合併症の発症率・重症度が高まることが明らかにさ

れている。CGVHD の治療が限定される現状で、末梢血幹細胞の使用に懸念を示す移植医は少なくない。一方で、現状のドナー登録から末梢血幹細胞採取までのプロセスは、その安全性の確保を最優先とした規制の中で施行され、ドナーの身体的・心理的負担の軽減、コーディネーション期間の短縮には至っていない。さらに、移植施設が自家・血縁者に加え非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取を施行している現状が、採取の capacity 拡大を妨げる障壁となっている。

本研究では、これらの問題に対して、地域内及び地域間の採取施設の効率良い連携体制の確立、海外における末梢血幹細胞採取の効率化に関する具体的な情報の収集と我が国への導入の可能性、移植合併症の有効な予防法の開発、そして治療へのアクセスを担保する治療体制の整備、UPBSCT を受ける患者選択の最適化、血縁・非血縁ドナー安全情報の一元管理システムの構築などの視点から取り組み、目的を達成することを目指す。

B. 研究方法

1. UPBSCT における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備：

同種末梢血幹細胞移植後に、その頻度重症度が高まるものが懸念される慢性 GVHD の治療に関しては、ECP の有用性が確認されている。現在、ECP に関しては、臨床治験が終了し、本邦における有用性を確認した。ECP は、長期にわたって apheresis を必要とする治療である。従って、末梢血幹細胞採取 capacity と競合する可能性があり、その、至適な配置を行うことが不可欠である。そこで、北海道地域において、ECP 施行が可能と判断される施設を、造血幹細胞移植の施行状況や「UPBSCT を施行する診療科の認定基準（移植施設認定基準）」の認定状況、pheresis 施行が可能な施設分布、移植の activity、施設への交通のアクセスから総合的に評価した。同種移植の施行状況については平成 29 年度全国調査報告書（日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会）にて把握した。

慢性 GVHD の有効な予防法の確立も UPBSCT の普及促進には不可欠である。そこで、同種末梢血幹細胞移植の移植成績を後方視的に解析することで、ATG（抗胸腺グロブリン製剤）による、慢性 GVHD 予防の有用性を、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に施行された非血縁者間移植の成績を後方視的に解析した。また、UPBSCT 後の良好な

予後を予測できるスコアリングに関しては、移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された非血縁者間同種造血幹細胞移植の成績を、後方視的に解析し、GVHD free Relapse free Survival を endpoint として解析し、予後予測スコアを構築する検討を開始した。

2. ドナーコーディネートと UPBSCC 体制の効率化：

JMDP で作成された非血縁者末梢血幹細胞採取マニュアルを遵守することで、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円滑かつ安全に施行されているかを検証するために、髄バンクドナー安全委員会と連携し、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」を実施するとともに、骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナー負担を比較した。

次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、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検討した。具体的には、骨髄バンクで、2017 年 11 月までに、末梢血幹細胞移植が行われた 409 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を行った。

採取体制の効率化に関しては、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者として、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている日本赤十字社が UPBSCC に関与することが出来る。現時点で可能と考えられる具体的な連携にて検討を加えた。

3. ドナー安全情報管理の一元化：

これまで、末梢血幹細胞ドナーの安全性に関しては、末梢血ドナー登録センターを介して血縁ドナー登録が行われ、ドナー傷害保険加入適格性をもってドナー情報をチェックし、その適格性の判定が行われてきた。しかし、ドナー情報は個人情報であり、それを削除した形で継続性のある管理を行う必要が生じたことに対応して、今後のフォローアップを日本造血細胞移植デ

ータセンターに移行して継続する。具体的なプロセスを構築した。また、バイオシミラー-G-CSF を用いた健康人ドナーからの末梢血幹細胞採取についても、ドナーフォローアップ事業の短期フォローアップ調査を利用してドナー情報、臨床データの収集を図り、有効性と安全性を評価した。

4. UPBSCT 推進のための海外情報の収集

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査データより、国内での非血縁者間移植 activity を正確に把握するとともに、アジア太平洋造血細胞移植学会が実施する造血細胞移植活動性調査データにて亜諸国の activity との比較を実施した。

また、EBMT に参加し、EBMT donor outcome committee の代表からドナー安全性に関する情報を集めた。英国の Anthony Nolan /Donor and Transplantation Services から英国における URBSCT のドナーリクルート状況についての情報を収集した。

<倫理面への配慮>

本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」、「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学

会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」、「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。

C. 研究結果

1.非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備：
北海道をモデルとした ECP の至適な配置に関する検討では、小数例も含めると比較的広範囲に ECP 設置

可能なポテンシャルを有する施設は比較的多いと考えられた。しかし、実際に同種移植を施行している地域や実施件数を考慮した場合、ECP を一定頻度で運用可能な地域は札幌市のみであり、旭川市、函館市がそれに続く。また一方で、道東地域で同種移植が可能な施設は皆無であり、同種移植を要する症例が道東で発生した場合、ほとんどの場合において札幌市に紹介されて同種移植が施行され、退院後は道東地域の病院と移植施設が連携して治療を受けていることが多い。そのような症例に ECP を施行する場合、設置地域としては自家末梢血幹細胞採取・移植が施行可能である釧路市（釧路労災病院）が候補に挙がると考えられた。

慢性 GVHD の予防法に関する検討では、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に非血縁者間移植を施行された 232 例の UPBSCT の成績を解析した。幹細胞源は uBMT 199 例、uPBSCT 33 例であった。骨髄移植を施行された例（199 例）において ATG 投与例（46 例）は ATG 非投与例（153 例）と比して有意に慢性 GVHD の発症頻度が低かった。また、末梢血幹細胞移植を施行された例（33 例）において ATG 投与例（13 例）は ATG 非投与例（20 例）と比して有意に moderate/severe 慢性 GVHD の発症頻度が低い結果であった。これより、本邦においても、ATG 投与によって UPBSCT 後の重要な合併症の一つである慢性 GVHD を減らすことができる可能性が示唆された。

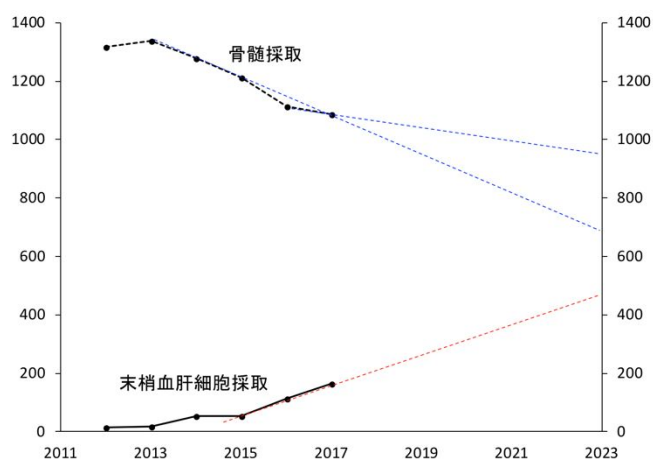
我が国では、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植 vs 末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による両者の移植成績の比較解析は、重要な臨床的意味を持つ。非血縁者間における造血幹細胞移植の選択を最適化することを目的に、今年度は移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討する後方視的解析と、その結果に立脚した UPBSCT によって非血縁者間骨髄移植と同等の移植成績を期待できる移植患者を選択するスコアリングシステム作成の準備を進めた。

2. ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化：

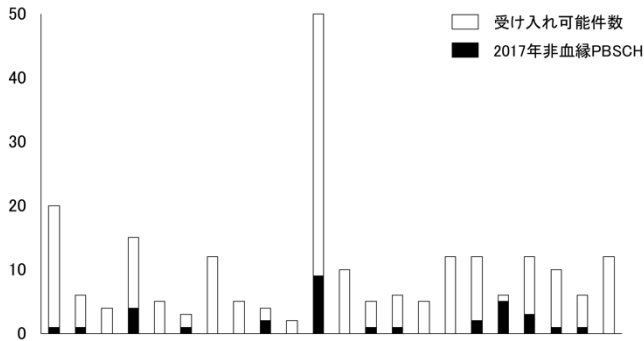
骨髄ドナーと末梢血幹細胞ドナーの負担の比較に関しては、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨

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、末梢血幹細胞提供ドナー107 例、骨髄提供ドナー110 例のアンケートを回収し、配布を終了した。(回答率 61%)。その結果では、72%は退院 3 日以内に日常生活に復帰していた。白血球数が 75,000 を超えて G-CSF 投与を中止した例は 1 例(77,170)であった。CD34 陽性細胞数は 96%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% (3 例)であった。98.5%は上肢からの採取が可能であったが、7 例は大腿静脈アクセスから採取が行われた(6 例は血管確保困難のためであったが、1 例はドナーの希望であった)。重度の有害事象は疼痛以外に不眠があった。比較的重症の有害事象として、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、治療している。また、G-CSF 投与 80 分後にアレルギーが出現し、ステロイドの投与を有した例が 1 例報告された。この結果より、骨髄と末梢血ドナーの負担に関してはほぼ同様であった。

UPBSCT の潜在的 capacity に関しては、近畿地区をモデルとして検討を加えた。下の図に示すように



2015 年 12 月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は 2016 年 115 例、2017 年 165 例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると 5 年後には年間約 500 例に達する見込みである。現在のキャパシティーを近畿の 22 施設で調査したところ、下の図に示すように、年間 222 例で、現在(32 例)の約 7 倍の受入が可能であることを確認した。



次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、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検討した。採取が終了した340例中63例で2日間の採取が必要であった。1日で終了した場合の採取CD34陽性細胞数の中央値は、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、2日採取の中央値は $2.60 \times 10^6/\text{kg}$ 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3例のみであった。

次にこの結果を処理総血液量から見てみると、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、各ドナーの採取状況ではなく、骨髄バンクの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伺えた。採取に要した時間の中央値は1日で採取が終了した場合242分、2日に及んだ場合444分かかっており、特に2日間採取では非常に長時間の拘束を受けていた。一方、409例中63例15.4%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 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の71例に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24例、血縁ドナーの上限とされる300ml/kgまで増加させると36例が1日で採取終了可能となると考えられた。

1日目CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ 未満の71例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数(うち2回採取)
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の症例	1.28	0.95 - 1.65	1.22	71(63)



CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)	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
$1.5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	45	53	58
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	24	36	48

日本赤十字社がUPBSCCを支援する可能性にしての検討では、日本輸血細胞治療学会の認定アフレーションスナースを160人以上擁しており、採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられた。また献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられた。従って、末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフレーションスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地が有ると考えられた。しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には5時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要があると教えられた。

3. ドナー安全情報管理の一元化：

日本造血細胞移植データセンターの機能を拡大し、2017年度をもってドナーの登録からドナー適格性の判定、短期フォローアップ調査とその後のドナー有害事象の把握など、フォローアップ調査を含めた事業を移管する準備を整え、2018年3月1日をもって、すべての移管を完了した。そして、新体制でのドナー登録、フォローアップ事業が順調に進んでいることを確認した。ドナーフォローアップ事業を用いたバイオシミラーG-CSFを用いた血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査が2014年4月より開始されていたが、2017年12月をもって終了した。また、2017年3月の日本造血細胞移植学会総会で69例における幹細胞の動員効率と副作用のデータを報告し、従来品G-CSFと有効性および安全性の点で遜色が無いことが示し、日本造血細胞移植学会として非血縁ドナーへのバイオ

シミラー-G-CSF の投与を容認するに至った。

4. 非血縁者間末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子のレジストリデータを用いて明らかとすることを本研究の目的とした。2016年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が250件を超え、移植後1年時点における全生存率は66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国にて末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本での stem cell source preference は、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

2013年に開始してから2016年までに血縁者を中心に1300人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが3割、非血縁ドナーが7割であった。末梢血幹細胞動員にG-CSF バイオシミラーやモゾピルの使用も増加していた。長期フォローアップで4件のSAEが報告された(0.3%)。内容はリンパ腫1例、骨髄増殖性疾患1例、心血管系イベント2例であった。

英国では末梢血、骨髄のどちらでもよいというドナーがほとんどで、移植側の要望で末梢血が多いの現状である。移植側の若いドナーへの要求を受け、5年前にドナー登録の上限を30歳とし、大学におけるリクルート推進の Marrow Program、中学、高校を含む学生対象の Hero Project を開始している。また、WEB サイトから登録すると簡易採取キットが送られてくる仕組みを確立し、現在半数の登録がなされている。これらの取り組みにより、ドナーの平均年齢は下がりつつあった。

D. 考察

今回の検討において、UPBSCT の件数は徐々に増加していたが、非血縁者間骨髄移植件数と比較すると、未だにその施行件数は低いといわざるを得ない。幾つかの理由が考えられるが、1つの理由は、移植施設側の幹細胞選択の preference にある。ドナーが骨髄・末梢血のいずれの提供も可能となった時点で、やく80%の移植施設が骨髄を選択しているのが現状である。この背景にあるのが、UPBSCT が盛んに施行されている欧米から報告されている、UPBSCT 後の慢性 GVHD 発症率の増加と、それに伴う QOL の低下に関する移植医

の不安感があると考えられる。

現在データ解析を進めている移植後の QOL を考慮に入れた非血縁者間末梢血幹細胞移植の至適な患者選択のための指標作成や、UPBSCT 後の CGVHD に有効な予防法の確立や治療へのアクセスの整備、我が国における UPBSCT の成績の update は、この移植医の UPBSCT に対する懸念を払拭する施策として有用であると考えられる。

UPBSCT 後の慢性 GVHD の予防に関しては、少量の ATG を移植直前に投与することで、移植後の慢性 GVHD の頻度と重症度を非血縁者間骨髄移植と同等のレベルまで低下させることを明らかにし、今後慢性 GVHD のリスクを減らして安全な UPBSCT を施行する為に ATG 投与が有効である可能性を確認した。今後は、他の研究班と連携し、多数の症例での解析で、この結果を確認する予定である。また今回は、北海道をモデルとした場合の慢性 GVHD 治療のための ECP の効率的な配備について検討を加えた。次年度は、地域を拡大し同様の検討を予定している。その場合に大切なことは、行政の規定する地域にこだわることなく、現状で既に構築されている移植医療連携体制を視野に入れて、その配備を検討することが必要と考える。

UPBSCT の普及に関しては、非血縁ドナーの利便性についても検討を加える必要があると考える。今回の、非血縁者ドナーからの骨髄採取と末梢血幹細胞採取の比較に関しては、ドナーの負担に関しては、両者ほぼ同等であることが確認された。また、非血縁者末梢血幹細胞採取に伴う比較的重症の有害事象として、発熱性、採取後心房細動、G-CSF によるアレルギーがみられたものの、死亡に至る重篤な有害事象は発生しておらず、末梢血幹細胞採取476例の解析結果から、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁者末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。と考えられた。

2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間500例に達する見込みで、各施設平均5例の実施が求められる。現在のキャパシティを近畿の22施設で調査したところ受け入れが可能であるとの結果であった。しかし、骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設は41都道府県で配置されたものの、山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未だ施設がな意ことも事実である。従って今後は、交通の整備やドナーの

利便性や地域性を検討して施設を増やすことが必要と考えられる。

採取の安全性が確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、その見直しを計ることも必要と考える。欧米では、G-CSF の投与は外来で、場合によっては採取も外来で行われている。また、G-CSF の投与も、採取施設で施行するのではなく、地元のクリニックや自宅で self injection で施行される場合もある。我が国では、未だに多くの施設で、入院で G-CSF の投与や連日の検査が施行されており、骨髄採取と比較して拘束時間が少ないというメリットが生かされていないのが現状である。この課題に関しては、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要な G-CSF 投与中の検査項目の見直しを行うことが必要である。

末梢血採取に関しても、その安全性を担保して効率を高めることで、今回の検討でドナーの負担軽減に繋がる可能性を明らかにした。血縁者間も含め 50ml/kg(ドナー体重) 処理時に採取 CD34 陽性細胞数を国際標準である singleplatform 法で測定し、最終処理量を決定する自施設の方法では、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。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、同時に不必要な 2 日間採取を減らすことが可能となることが示唆された。

非血縁者ドナーからの骨髄採取が安全に、年間多い件数実施され、非血縁者間移植成績が国際的にみても良好である現状は評価すべきであると考えられる。本邦での非血縁者間造血細胞移植における stem cell source preference は、国際的にみても特徴的である。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。

ドナー安全情報の収集については従来、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の主導でドナー登録センターを介して行われてきたが、管理主体が委託企業であるために有機的、効率的なドナー安全性情報データベースの構築・利用に支障を生じていた。今後は日本造血細胞移植データセンターと日本造血細胞移植学会ドナー

委員会が連携し、有害事象報告に対する追加調査や解析、対応策の検討、ガイドラインへの反映などが円滑に施行できるものと考えられる。バイオシミラー G-CSF を用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員についてもその有効性と安全性が確認され、医療費の抑制への貢献が期待される。

E. 結論

UPBSCT の安全性と成績向上について、その合併症（特に慢性 GVHD）対策として、移植前少量 ATG 投与重症慢性 GVHD の頻度は有意に低下し GRFS が改善することを示した。

慢性 GVHD に有効な治療法としての ECP 承認後の ECP 施行施設について、その効率よい配置には、地域の PBSCC 採取 capacity、施設へのアクセスの視点が不可欠であることを確認した。今後は全国レベルでの検討を進める。

UPBSCT の体制の安全性は確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要な G-CSF 投与中の検査項目や採取の方法の見直しを計ることも必要と考える。

血縁・非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性に関して、biosimilar G-CSF を用いた採取の短期的安全性を評価、その内容を学会声明文に反映し、JDCHCT と連携して血縁・非血縁同種末梢血ドナーの長期安全情報一元化管理体制を新たに構築した。QOL に配慮した移植施設からみた非血縁者間末梢血幹細胞移植を受ける患者選択の最適化に関しては、現在 400 近く施行された移植データを解析し、GRFS をエンドポイントとして、UPBSCT 後の QOL を保った生存率に影響を及ぼす因子を抽出する準備を進めている。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

【1】論文発表

Mahlich J, Okamoto S, Tsubota A. Cost of Illness of Japanese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), and Budget Impact of the Market Intro

duction of Ibrutinib. *Pharmacoecon Open*. 2017 Sep; 1(3):195-202.

Saito H, Ito M, Kato S, Kodera Y, Okamoto S, Taniguchi S, Takanashi M, Kanamori H, Masaoka T, Takaku F; JMDP. The Japan Marrow Donor Program, 25 years of experience in achieving 20,000 bone marrow transplantations: organization structure, activity, and financial basis. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jan 24. Epub ahead of print

Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K.

Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol*. 2018 Feb; 107(2):211-221.

Namkoong H, Ishii M, Mori T, Sugiura H, Tasaka S, Sakurai M, Koda Y, Kato J, Hasegawa N, Okamoto S, Betsuyaku T. Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Pulm Med*. 2017 Sep 7; 17(1):123. 12.

He J, Ogawa Y, Mukai S, Saijo-Ban Y, Kamoi M, Uchino M, Yamane M, Ozawa N, Fukui M, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation of Ocular Surface with Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye Disease. *Sci Rep*. 2017 Sep 6; 7(1):10720.

Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Dec; 10(4):178-183.

Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y.

Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct; 23(10):1749-1758.

【2】学会発表

The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai, Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Kodera, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外

Shinichiro Okamoto, Takanori Teshima, Koichi Miyamura: Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese chronic Graft-vs-Host Disease (GVHD) Patients: 第79回日本血液学会学術集会、東京、10月20～22日、2017年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

【1】特許取得

該当せず。

【2】実用新案登録

該当せず。

【3】その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備

研究分担者 豊嶋 崇徳
北海道大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座血液内科学分野・教授

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植後に問題となる CGVHD の有効な治療 Extracorporeal Photopheresis (ECP) への効率的なアクセスについて検討する。ECP は体外循環を用いる治療法で、同種末梢血幹細胞の採取を施行する部門で施行されることが多い。そこで、地域の末梢血幹細胞採取の capacity から、地域性に配慮した効率の良い ECP 設置を検討する。

A. 研究目的

北海道地域における ECP 施行可能地域を評価する。

B. 研究方法

北海道地域において、ECP 施行が可能と判断される施設を、造血幹細胞移植の施行状況や「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科の認定基準(移植施設認定基準)」の認定状況から総合的に評価した。同種移植の施行状況については平成 29 年度全国調査報告書(日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会)にて把握した。

また広大な免疫を有する北海道の特性からも、効率的な ECP を設置する地域を検討した。

<倫理面への配慮>

倫理面において本研究は問題ないと考えられる。

C. 研究結果

2016 年に北海道地域において、同種移植が施行された地域は札幌市(北海道大学病院、札幌北榆病院、札幌医科大学病院、市立札幌病院、北海道がんセンター)、旭川市(旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、市立旭川病院)、函館市(市立函館病院)、室蘭市(製鉄記念

室蘭病院)で、自家移植を含めると釧路市(釧路労災病院)、苫小牧市(王子総合病院)が挙げられた。

移植件数(同種+自家)では、札幌市(182 件)、旭川市(37 件)、函館市(26 件)、室蘭市(6 件)、釧路市(1 件)、苫小牧市(3 件)であった。

一方で移植施設認定基準においてカテゴリー 1 に区分された診療科を有する地域は札幌市(北海道大学病院、札幌北榆病院)のみであった。

D. 考察

北海道の現状は、少数例も含めると比較的広範囲に造血幹細胞移植施行(可能)施設が分布しており、その多くで末梢血幹細胞採取も可能であることから、ECP においても設置可能なポテンシャルを有する施設は比較的多いと考えられる。しかしながら、実際に同種移植を施行している地域や実施件数を考慮した場合、ECP を一定頻度で運用可能な地域は札幌市のみであり、旭川市、函館市がそれに続く。また一方で、道東地域で同種移植が可能な施設は皆無であり、同種移植を要する症例が道東で発生した場合、ほとんどの場合において札幌市に紹介されて同種移植が施行され、退院後は道東地域の病院と移植施設が連携して治療を受

けていることが多い。そのような症例に ECP を施行する場合、設置地域としては自家末梢血幹細胞採取・移植が施行可能である釧路市（釧路労災病院）が候補に挙がると考えられた。

E. 結論

ECP の運用頻度を考慮すると、現時点で設置が妥当な地域は札幌市のみと判断される。札幌市での ECP の運用状況を評価した上で、旭川市、函館市といった地域への拡大を模索していくのが妥当である。

F. 研究発表

【1】論文発表

論文作成中（*Article Title: Extracorporeal Photopheresis with TC-V in Japanese Patients with*

Steroid-Resistant Chronic Graft-versus-Host Disease）

【2】学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

本研究については特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

特になし

【2】実用新案登録

特になし

【3】その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化

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

2018 年 4 月 30 日までに 41 都道府県(山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で 108 の非血縁者間末梢血幹細胞採取施設が認定され、476 例(男性 74%、女性 26%)の非血縁ドナーから末梢血幹細胞採取(1 日 83%、2 日 17%)が実施された。7 例で大腿静脈アクセスが実施され、発熱、心房細動、G-CSF 投与後のアレルギーなど比較的重症の合併症は散見されたものの生命を脅かすような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。2017 年度の末梢血幹細胞移植のコーディネート期間は登録から移植まで 106.5 日と短縮した。2015 年 12 月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は 2016 年 115 例、2017 年 165 例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると 5 年後には年間 500 例に達する見込みで、各施設平均 5 例の実施が求められる。現在のキャパシティーを近畿の 22 施設で調査したところ年間 222 例で、現在(32 例)の約 7 倍の受け入れが可能であり、今後はドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

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末梢血幹細胞提供ドナー 107 例、骨髄提供ドナー 110 例のアンケートを回収し、配布を終了した。

A. 研究目的

骨髄バンクと協力し、末梢血幹細胞採取ドナーの安全情報を公開するとともに、「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. 研究方法

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。

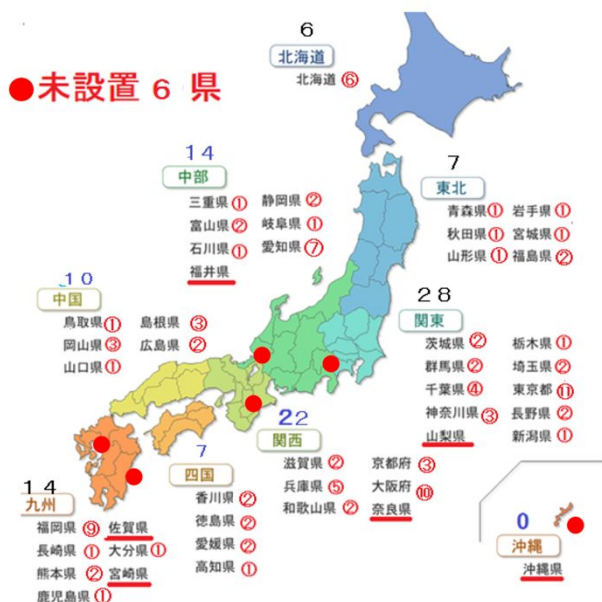
<倫理面への配慮>

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。

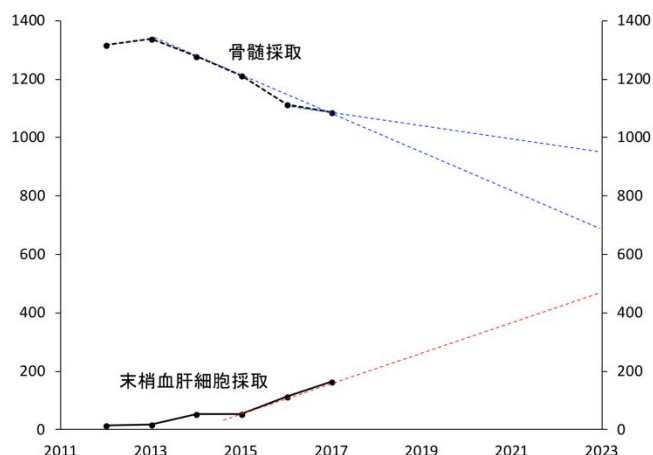
C. 研究結果

2018 年 4 月 30 日までに 41 都道府県(山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で非血縁者間

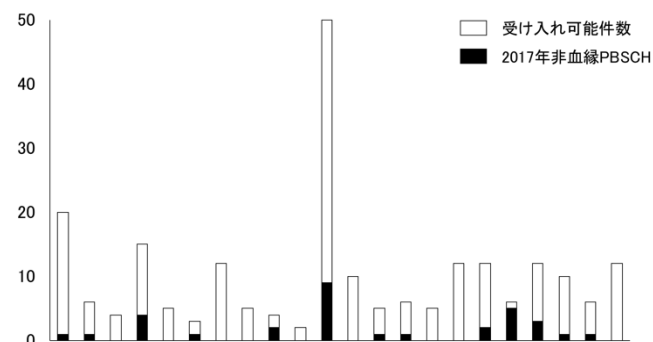
末梢血幹細胞採取施設が認定され、476 例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。性別では男性74%、女性26%、年齢別では20歳以上30歳未満14%、30歳以上40歳未満36%、40歳以上50歳未満40%、50歳以上10%であった。採取日数は1日83%、2日17%であった。



3ヶ月アンケート（回答率61%）の結果、72%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。白血球数が75,000を超えてG-CSF投与を中止した例は1例（77,170）であった。CD34陽性細胞数は96%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%（3例）であった。98.5%は上肢からの採取が可能であったが、7例は大腿静脈アクセスから採取が行われた（6例は血管確保困難のためであったが、1例はドナーの希望であった）。重度の有害事象は疼痛以外に不眠があった。比較的重症の有害事象として、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、治療している。また、G-CSF投与80分後にアレルギーが出現し、ステロイドの投与を有した例が1例報告された。



骨髄移植に比し、末梢血幹細胞移植はコーディネート期間が短く、2017年度の末梢血幹細胞移植のコーディネート期間は登録から移植まで106.5日と短縮した。2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は2016年115例、2017年165例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間約500例に達する見込みである。現在のキャパシティーを近畿の22施設で調査したところ年間222例で、現在（32例）の約7倍の受入が可能であった。



「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、末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例のアンケートを回収し、配布を終了した。

D. 考察

骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設は41都道府県で配置されたものの、山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未だ施設がなく、ドナーの利便性のため、設置に向けて働きかけが必要である。非血縁者末梢血幹細胞採取に伴う比較的重症の有害事象として、発熱性、採取後心房細動、G-CSFによるアレ

ルギーがみられたものの、死亡に至る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。

2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は順調に増加している一方、骨髓採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間500例に達する見込みで、各施設平均5例の実施が求められる。現在のキャパシティーを近畿の22施設で調査したところ受け入れが可能であり、今後はドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

E. 結論

末梢血幹細胞採取476例の解析結果から、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁者末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。

現在の末梢血幹細胞採取認定施設で5年後の採取も受け入れ可能で、今後は採取施設が無い県などドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが重要と思われる。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K: Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol* 107:211-221, 2018
2. Koh H, Nanno S, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues. *Leuk Lymphoma* 59:772-773, 2018
3. 小林 武, 大橋一輝, 原口京子, 奥山美樹, 日野雅之, 田中淳司, 上田恭典, 西田徹也, 熱田由子, 高梨美乃子, 飯田美奈子, 室井一男, 矢部普正, 宮村耕一: 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. *臨床血液*

58:2205-2212, 2017

4. Fuji S, Kim SW, Kamiya S, Nakane T, Matsumoto K, Onishi Y, Yakushijin K, Yamazaki E, Hino M, Kurosawa S, Yoshimura KI, Fukuda T: A multi-center prospective study randomizing the use of fat emulsion in intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Clin Nutr* : S0261-5614(17)30305-9, 2017
5. Nakane T, Nakamae M, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H: Autonomic nervous system pretransplant malfunction is a powerful predictor of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 101: 2801-2809, 2017
6. 折原勝己, 吾郷浩厚, 奥山美樹, 落合亮一, 澤正史, 田野崎隆二, 玉井佳子, 豊嶋崇徳, 中尾康夫, 日野雅之, 宮崎泰司, 神田善伸, 金森平和: 日本骨髓バンクドナーの2回骨髓提供に関する検討. *日本造血細胞移植学会雑誌* 6: 108-114, 2017
7. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nanno S, Nakamae M, Hirose A, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 83:2000-2007, 2017
8. Nanno S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakamae M, Hirose A, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and the risk factors and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 58:1664-1672, 2017
9. 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 105:485-496, 2017

【2】学会発表

1. 南野 智、康 秀男、西本光孝、中根孝彦、中嶋康博、武岡康信、中前美佳、廣瀬朝生、日野雅之、中前博久：同種移植後の深在性真菌症の発症予測マーカーとしてのトランスフェリン飽和. 第40回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2月1日・3日、2018年
2. 康 史朗、西本光孝、武岡康信、中嶋康博、康 秀男、中根孝彦、廣瀬朝生、中前美佳、日野雅之、中前博久：同種造血幹細胞移植後患者のIgGサブクラスと慢性期感染症の関連性の解析. 第40回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2月1日・3

日、2018年

3. Nanno S, Koh H, Nishimoto M, Nakane T, Nakashima Y, Takeoka Y, Nakamae M, Hirose A, Hino M, Nakamae H : Pre-Transplant Transferrin Saturation Levels As a Predictive Marker for Invasive Fungal Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 59th American Society of Hematology. Atlanta 12月9日-12日、2017年

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取の効率化

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、2017年には400例を超えた。2017年11月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は409件で、1日で採取終了は340件、2日間採取例は63件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重) $2.60 \times 10^6/\text{kg}$ であり、2日採取でも $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかったのは3例のみであった。血液処理量の中央値は、1回の採取あたりおおむね $200\text{ml}/\text{kg}$ (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242分、2回採取444分、2日採取を要したドナーの割合は4日目採取開始で20%、5日目開始で5%であった。2日採取を要した71例のうち、処理量を骨髄バンクの上限 $250\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると24例、血縁者間の上限 $300\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると36例が1日で採取可能と推測された。ドナー、採取施設、移植施設の負担の大きい2日採取を避けるために、骨髄採取と同様の概念で、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を検討する必要がある。

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。今年度は骨髄バンクでのURPBSCTが400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検討した。

B. 研究方法

骨髄バンクで、2017年11月までに、末梢血幹細胞移植が行われた409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。

<倫理面への配慮>

解析にあたり、採取施設、採取日、移植日等の個人を特定する可能性のある情報はあらかじめ削除した上で、骨髄バンクから提供を受けたため、倫理面の問題は生じ得ない。

C. 研究結果

1日で採取が終了した340例の集計を表1-a、2日採取

を要した 63 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、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重) 2 日採取の中央値は $2.60 \times 10^6/\text{kg}$ 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 3 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 32.0% であった。

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、各ドナーの採取状況ではなく、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 242 分、2 日に及んだ場合 444 分かかっており、特に 2 日間採取では非常に長時間の拘束を受けていた。

表 1-a

骨髓バンクPBドナー 1回採取340例の採取状況	
	中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	12031 (9859 - 14000)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	197 (150 - 202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	200 (156 - 236)
採取血液量(ml)	202 (151 - 278)
CD34陽性細胞絶対数(10^6)	2.63 (1.75 - 4.05)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)	4.50 (2.99 - 6.59)
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)	171 (111 - 251)
血小板(採取前) ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	20.3 (17.7 - 23.0)
血小板(採取後) ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	12.7 (10.7 - 15.3)
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($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13.3 (10.9 - 16.4)

表 1-b

骨髓バンクPBドナー 2日間採取63例の採取状況		
	2回採取の1日目 中央値 (25%-75%)	2回採取の2日目 中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	12000 (9576 - 13732)	10218 (8588 - 12800)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	200 (173 - 206)	181 (137 - 201)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	190 (136 - 225)	167 (121 - 221)
採取血液量(ml)	187 (117 - 222)	160 (99 - 200)
CD34陽性細胞絶対数(10^6)	0.73 (0.61 - 1.03)	1.10 (0.73 - 1.59)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)	1.20 (0.87 - 1.45)	1.57 (1.06 - 2.65)
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)	311 (215 - 398)	172 (124 - 309)
血小板(採取前) ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	19.7 (17.8 - 21.8)	14.1 (11.7 - 16.2)
血小板(採取後) ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13.8 (11.1 - 15.5)	9.8 (7.4 - 11.4)
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($\times 10^4/\mu\text{l}$)	10.5 (5.9 - 13.4)	9.3 (5.8 - 11.8)

表 2

採取開始日と、採取1日目の CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)				
G-CSF投与後	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち2回採取)
4日目採取	3.47	2.06 - 5.84	4.31	274(56)
5日目採取	4.78	3.12 - 6.80	5.41	131(7)

表 3

総血液処理量		
	総処理血液量/ドナー体重(ml/kg) 中央値 (25%-75%)	症例数
1回のみ採取	197 (150 - 202)	340
2回採取 1日目	200 (173 - 206)	63
2回採取 2日目	181 (137 - 201)	63

表 4

バンクドナー採取時間(分)				
	中央値	25% - 75%	平均値	症例数
1回のみ採取	242	206 - 284	244	320
2回採取 1日目	242	205 - 275	248	61
2回採取 2日目	219	190 - 249	220	60
2回採取 合計	444	406 - 527	471	59

D. 考察

今回の検討では、2 日間採取で $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満しか採取できなかった例は 3 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、大きな問題は生じていないと思われる。一方、409 例中 63 例 15.4% 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 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の71例について個別に検討した結果を表5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 $250\text{ml}/\text{kg}$ まで増加させると24例、血縁ドナーの上限とされる $300\text{ml}/\text{kg}$ まで増加させると36例が1日で採取終了可能となる。昨年度に検討した、血縁者間も含め $50\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)処理時に採取CD34陽性細胞数を国際標準であるsingleplatform法で測定し、最終処理量を決定する自施設の方法では、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、同時に不必要な2日間採取を減らすことが可能となると思われる。

表5

1日目CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$ 未満の71例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数(うち2回採取)
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の症例	1.28	0.95 - 1.65	1.22	71(63)

↓

CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$)	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
$1.5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	45	53	58
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	24	36	48

E. 結論

骨髄バンクでのボランティアドナーから末梢血幹細胞採取では、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。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Tsuchiya S, Ohyashiki K, Miyazaki Y. Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci.* 2017 Dec;108(12):2445-2453. 2017年
2. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):3-15. 2017年
3. 高橋典子、田野崎隆二、酒井紫緒、岸本光司、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年
4. 松本雅則、藤村吉博、和田英夫、小亀浩市、宮川義隆、上田恭典、日笠 聡、森木隆典、八木秀男、宮田敏行、村田満 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド 2017 臨床血液 58(2017):4:271-281 2017年

【2】学会発表

上田恭典 Spectra Optia による末梢血幹細胞採取MNCモードとCMNCモード 第38回日本アフェレシス学会学術大会 千葉 シンポジウム

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナー安全情報管理の一元化に関する研究

研究分担者 中世古 知昭
千葉大学大学院医学研究院血液内科学・特任教授

研究要旨

本研究では非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する情報管理を整備し、より安全かつ効率的なシステムを構築すること、さらに血縁ドナーと非血縁ドナーの安全性に関する情報管理の一元化を行い、移植施設への feedback システムを確立することを目的とする。2018 年 4 月末現在、日本骨髄バンク(JMDP)非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は 108 施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は 476 件施行されている。2017 年は 165 例の移植が行われており、年々増加傾向にある。JMDP を介する非血縁者ドナーコーディネートにおいてはこれまで報告用紙への記載と FAX を用いて情報伝達を行って来たが、より効率的かつ安全に運用するため、収集項目を見直すとともに、現在オンラインによるドナーコーディネートシステムを構築中である。今後本システムを血縁ドナーにも運用するべく、日本造血細胞移植学会・データセンター及び日本赤十字社とともに検討を進めている。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する情報管理を整備し、より安全かつ効率的なシステムを構築する。さらに血縁ドナーと非血縁ドナーの安全性に関する情報管理の一元化を行い、移植施設への feedback システムを確立する。

B. 研究方法

1. 日本骨髄バンク(JMDP)においてこれまで行われてきたドナーコーディネート方法及びドナー安全性に関する情報を総括し、収集する情報を再検討する。
2. これまで紙文書を用いてFAXにて連絡・情報管理を行ってきたが、新たにオンラインによるドナーコーディネートシステムを構築し、より安全かつ効率的なコーディネートシステム及び安全管理体制を構築する。
3. これまで独立して行なわれてきた血縁ドナーと非血縁ドナーの安全情報の管理の一元化について、JMDPドナー安全委員会、日本造血細胞移植学会ドナー委員会、造

血細胞移植データセンター、日本赤十字社の4者が協力して情報管理の一元化システムを構築する。具体的にはJMDPが現在構築しているドナーコーディネートシステム及び安全管理システムと学会・データセンターのデータ管理を一体化して日本赤十字社の協力のもとに運用を目指す。

< 倫理面への配慮 >

本研究は効率的かつ安全なドナーコーディネートシステムの確立を目指すものであり、特定の被験者を対象としないため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 非血縁者間ドナーコーディネート及び採取の現状
2018年4月末現在、日本骨髄バンク非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は108施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は476件施行されている。2017年は165例の移植が行われており、年々増加傾向にある。平均のコーディネート期間は、2014年113.5日、2017年106.5

日であり、短縮傾向にあるが、依然100日を超えている。2017年においては2件の重篤な有害事象が発生した。

2. JMDPにおけるドナーコーディネートシステムの再検討とオンラインシステムの構築

JMDP ドナー安全委員会において、収集しているドナー情報項目について見直しを行った結果、幾つかの項目については今後収集する必要はないと判断した。それらを元にオンラインコーディネートシステムのプログラムの構築を進めている。JMDPのコーディネーターはタブレット型端末を用いて情報を入力する。患者担当医師はインターネットにアクセスしてドナー候補者の選択を行い、またコーディネート状況を確認できる。これにより大幅な業務量の減少と効率化、コーディネート期間の短縮が期待出来る。

D. 考察

我が国において非血縁者間末梢血幹細胞移植件数は増加しているものの、欧米と比較して依然全体に占める割合は低く、コーディネート期間も長い。しかしJMDPにおいて安全管理体制が整備され、情報管理も行われてきた。今後はオンラインシステムの稼働により一層の効率的な運用が可能となる。さらに本システムを血縁ドナーにも適用して用いることにより血縁ドナーに対しても安全管理体制を構築できるものと考えられる。

E. 結論

JMDPにおけるオンラインドナーコーディネートシステムを構築し、業務量の減少と効率化によりコーディネート期間の短縮とより厳密な安全情報管理を目指している。さらに血縁ドナーに対しても同一基盤での運用を行い、安全管理体制の構築を目指す。

F. 研究発表

【1】論文発表

特になし

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

特になし

【2】実用新案登録

特になし

【3】その他

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する指標の作成、非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

研究分担者 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

研究要旨

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子のレジストリデータを用いて明らかとすることを本研究の目的とした。2016 年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が 250 件を超え、移植後 1 年時点における全生存率は 66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国にて末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本での stem cell source preference は、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

A. 研究目的

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子のレジストリデータを用いて明らかとすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査データより国内での非血縁者間移植 activity を正確に把握するとともに、アジア太平洋造血細胞移植学会が実施する造血細胞移植活動性調査データにて亜諸国の activity との比較を実施する。

<倫理面への配慮>

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査は日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンター倫理審査委員会による承認を得ている。

C. 研究結果

2016 年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が 250 件を超えた。初回移植に限った場合における 254 件を対象とした移植後 1 年時点における全生存率は 66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国にて、末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本の特徴（骨髄が有意であること、臍帯血移植実施件数が多いこと）は、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

D. 考察

非血縁者ドナーからの骨髄採取が安全に、年間多い件数実施され、非血縁者間移植成績が国際的にみても良好である現状は評価すべきであると考えます。

E. 結論

本邦での非血縁者間造血細胞移植における stem cell source preference は、国際的にみても特徴的である。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Kobayashi T, Ohashi K, Haraguchi K, Okuyama Y, Hino M, Tanaka J, Ueda Y, Nishida T, Atsuta Y, Takanashi M, Iida M, Muroi K, Yabe H, Miyamura K., [Prior harvesting and cryopreservation of peripheral blood stem cells from related donors: current situations in Japan], Rinsho Ketsueki., 58(11), 2205-2212., 2017, doi: 10.11406/rinketsu.58.2205.

2. Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka KI, Eto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y., Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation., Biol Blood Marrow Transplant. , 24(4), 708-716., 2018, doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.043.

3. Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K., Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan., Int J Hematol., 107(2), 211-221., 2018, doi:

10.1007/s12185-017-2341-y.

4. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y., Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease., Biol Blood Marrow Transplant., 23(10), 1749-1758., 2017, doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.011.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

【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

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁者間末梢血幹細胞採取体制の効率化

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

非血縁成人ドナーからの末梢血幹細胞採取は(公財)日本骨髄バンクの認定採取医療施設にて行われている。2017年の非血縁者間末梢血幹細胞移植は165件であった。本邦の非血縁者間幹細胞移植は全非血縁者間造血細胞移植の6%である。

末梢血幹細胞採取体制を構築することにより非血縁者間末梢血幹細胞移植の推進の可能性があることから、日本赤十字社の関与の可能性について考察した。日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフェレーシスナースを160人以上擁していた。採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられる。また献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられる。一方、末梢血幹細胞採取の集約化に当たっては解決すべき課題が多い。

A. 研究目的

非血縁成人ドナーからの末梢血幹細胞採取は(公財)日本骨髄バンクの認定採取医療施設にて行われている。2017年の非血縁者間末梢血幹細胞移植は165件であった。本邦の非血縁者間幹細胞移植は全非血縁者間造血細胞移植の6%である。

末梢血幹細胞採取体制を整備することによる非血縁者間末梢血幹細胞移植の推進の可能性を考察し、それに伴うコーディネート期間の短縮を目的とする。

B. 研究方法

日本赤十字社は「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者であり、日々、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている。

これらの背景から、日本赤十字社が末梢血幹細胞採取に関与することが出来るか、その可能性について情報収集した。

<倫理面への配慮>

当年度は個人情報扱わず、特に倫理的配慮はなし。

C. 研究結果

日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフェレーシスナースを160人以上擁していた。採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられる。また献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられる。

D. 考察

末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフェレーシスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地が有ると考えられた。

しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には5時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要があるであろう。

E. 結論

採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられる。一方、末梢血幹細胞採取の集約化に当たっては解決すべき課題が多い。

F. 研究発表

【1】論文発表

なし

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナー安全情報管理の一元化

研究分担者 矢部 普正
東海大学医学部再生医療科学・教授

研究要旨

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が必須であり、造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にするような対策が必要である。従来のドナー登録センターは管理主体が委託企業で日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携に多少の問題があったため、日本造血細胞移植データセンターの機能を拡充し、ドナー登録事業を移管した。今後はドナー安全性情報の一元化とドナー委員会との連携、協同によりドナー安全により貢献できるものと期待される。また、バイオシミラー-G-CSF を用いた健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員について、ドナー委員会による短期フォローアップ調査を行い、その有効性と安全性を明らかにすることができた。

A. 研究目的

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が前提となっている治療であり、ドナーリクルートは重要なテーマである。健康なボランティアにドナーとさせていただくためには、造血幹細胞採取の安全性が保証されなければならない。採取に伴う有害事象報告などドナー安全情報の確実な収集を行うことを目的とし、安全性対策の確立につなげる。また、医療経済の点で有利なバイオシミラー-G-CSF を用いた場合の、健康人ドナーにおける末梢血幹細胞採取の有効性と安全性の評価を行う。

B. 研究方法

従来ドナー登録センターを介して血縁ドナー登録が行われ、ドナー傷害保険加入適格性をもってドナー情報をチェックし、ドナー適格性の判定を行ってきた。ドナー情報は個人情報削除した形で継続性のある管理を行う必要があり、今後は造血細胞移植データセンターへの移行を行う。

バイオシミラー-G-CSF を用いた健康人ドナーから

の末梢血幹細胞採取については、ドナーフォローアップ事業の短期フォローアップ調査を利用してドナー情報、臨床データの収集を図り、有効性と安全性を評価する。

< 倫理面への配慮 >

ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針あるいは疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

日本造血細胞移植データセンターの機能を拡大し、2017 年度をもってドナーの登録からドナー適格性の判定、短期フォローアップ調査とその後のドナー有害事象の把握など、フォローアップ調査を含めた事業を移管する準備を整え、2018 年 3 月 1 日をもって、すべての移管を完了した。すでに新体制でのドナー登録、フォローアップ事業が開始されているが、さしたる問題もなく、順調に進んでいる。

ドナーフォローアップ事業を用いたバイオシミラー-G-CSF を用いた血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査が 2014 年 4 月より開始されていたが、2017

年12月をもって終了した。この間、2017年3月の日本造血細胞移植学会総会で69例における幹細胞の動員効率と副作用のデータが報告され、従来品 G-CSF と有効性および安全性の点で遜色が無いことが示され、日本造血細胞移植学会として非血縁ドナーへのバイオシミラーG-CSF の投与を容認するに至った。その後、2018年3月には106例における有効性、安全性のデータが第44回ヨーロッパ造血細胞移植学会で報告された。

D. 考察

ドナー安全情報の収集については従来、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の主導でドナー登録センターを介して行われてきたが、管理主体が委託企業であるために有機的、効率的なドナー安全性情報データベースの構築・利用に支障を生じていた。今後は日本造血細胞移植データセンターと日本造血細胞移植学会ドナー委員会が連携し、有害事象報告に対する追加調査や解析、対応策の検討、ガイドラインへの反映などが円滑に施行できるものと考えられる。

バイオシミラーG-CSF を用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員についてもその有効性と安全性が確認され、医療費の抑制への貢献が期待される。

E. 結論

日本造血細胞移植データセンターにドナー登録機能移すことでドナー安全性情報の一元化が可能となり、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の連携により、ドナー有害事象の解析と対応策の検討が効率的に行える体制が完成した。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulfraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation,

transplantation and outcome. *Blood*. 2017, 129, 2928-38, doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

2. Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga 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*. 2017,64 (5). doi: 10.1002/pbc.26305. Epub 2016 Nov 3
3. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol*. 2017, 37(5), 434-44. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
4. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dūng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montaña AM, Orii K, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017, 23(10), 1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1
5. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017, 23(12), 2137-42. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020.

[Epub ahead of print]

7. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). Expert Opin Orphan Drugs. 2017, 5(4), 295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
8. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. Stem Cells Transl Med. 2018, 7(2), 173-79. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
9. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2018, 40(2), 137-140. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
10. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito M. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. Biochem Biophys Res Commun. 2018, 497(2), 719-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb

17.

11. 小林 武, 大橋 一輝, 原口 京子, 奥山 美樹, 日野 雅之, 田中 淳司, 上田 恭典, 西田 徹也, 熱田 由子, 高梨 美乃子, 飯田 美奈子, 室井 一男, 矢部 普正, 宮村 耕一. 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. 臨床血液 2017, 58(11), 2205-12 doi: 10.11406/rinketsu.58.2205.
12. 小池 隆志, 矢部 普正. ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植—ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価. 医学のあゆみ 2018; 264: 779-784.

【2】学会発表

The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai, Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Koderu, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外
バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取. 口頭, 矢部普正. 第40回日本造血細胞移植学会総会, 2018/2/3, 国内

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討

研究分担者 長藤 宏司
久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門・教授

研究要旨

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討することで、非血縁者間における造血幹細胞移植を最適化する。移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植の移植の成績を、後方視的に解析することを予定している。

本邦において、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植 vs 末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の成績解析は、重要な臨床的意味を持つ。

A. 研究目的

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討することで、非血縁者間における造血幹細胞移植を最適化する。

B. 研究方法

移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植において、骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、後方視的に解析する。

<倫理面への配慮>

TRUMPデータは、匿名化されている。

C. 研究結果

症例蓄積を重ねている。

D. 考察

本邦において、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植 vs 末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の成績解析は、

重要な臨床的意味を持つ。

E. 結論

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、幹細胞ソースによる移植成績への影響について、継続的に検討する必要がある。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. Int J Hematol. 2017;105:92-99.
2. Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K,

Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol.* 2018;107:211-221.

3. Harada K, Doki N, Aoki J, Mori J, Machida S, Masuko M, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Kanamori H, Ogawa H, Ota S, Ogawa K, Takahashi S, Kasai M, Maeda A, Nagafuji K, Kawakita T, Ichinohe T, Atsuta Y. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15). *Haematologica.* 2018;103:e69-e72.

4. Ogata M, Takano K, Moriuchi Y, Kondo T, Ueki T, Nakano N, Mori T, Uoshima N, Nagafuji K, Yamasaki S, Shibasaki Y, Sakai R, Kato K, Choi I, Jo Y, Eto T, Kako S, Oshima K, Fukuda T. Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.

5. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T,

Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A, Transplantation ATLWGotJSfHC. Risk Assessment in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:832-839.

【 2 】 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

【 1 】 特許取得

なし

【 2 】 実用新案登録

なし

【 3 】 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討、
非血縁者間末梢血幹細胞
移植における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備

研究分担者 藤 重夫
大阪国際がんセンター血液内科・医長

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植における ATG の慢性 GVHD 発症頻度に与える影響に関して検討を行った。国立がん研究センター中央病院で 2012 年～2016 年に非血縁者間移植を施行された例を解析対象とした。骨髄移植を施行された例(199 例)において ATG 投与例(46 例)は ATG 非投与例(153 例)と比して有意に慢性 GVHD の発症頻度が低かった。また、末梢血幹細胞移植を施行された例(33 例)において ATG 投与例(13 例)は ATG 非投与例(20 例)と比して有意に moderate/severe 慢性 GVHD の発症頻度が低い結果であった。本邦において非血縁者間末梢血幹細胞移植例は限られているが、骨髄移植と同様に ATG 投与において重要な合併症の一つである慢性 GVHD を減らすことができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植(uPBSCT)が本邦でも承認されて施行可能となった。欧米からの報告で uPBSCT は骨髄移植(uBMT)とほぼ同等の成績とされているが、その一方で慢性 GVHD の発症率が高くなる可能性が報告されている。その合併症を減らす手段があれば uPBSCT がより広く利用されることにつながると考えられる。本研究では国立がん研究センター中央病院における移植成績を後方視的に解析することで、慢性 GVHD のリスクに影響する因子を、特に GVHD 予防薬、ATG(抗胸腺グロブリン製剤)の影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に施行された非血縁者間移植の成績を後方視的に解析した。

<倫理面への配慮>

国立がん研究センター倫理審査委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に非血縁者間移植を施行された 232 例を解析対象とした。幹細胞源は uBMT 199 例、uPBSCT 33 例であった。骨髄移植を施行された例(199 例)において ATG 投与例(46 例)は ATG 非投与例(153 例)と比して有意に慢性 GVHD の発症頻度が低かった。また、末梢血幹細胞移植を施行された例(33 例)において ATG 投与例(13 例)は ATG 非投与例(20 例)と比して有意に moderate/severe 慢性 GVHD の発症頻度が低い結果であった。

D. 考察

uPBSCT においては ATG 非投与例では moderate/severe 慢性 GVHD の頻度が非常に高かったが、ATG 投与例においてはその頻度を有意に低下させ、uBMT と同等であった。今後慢性 GVHD のリス

クを減らして安全な uPBSCT を施行する為に ATG 投与が有効である可能性が示唆された。今後本邦でもより大規模な症例での解析が望まれる。

E. 結論

uPBSCT において ATG 投与が重篤な慢性 GVHD のリスクを減少させる可能性が示唆された。

F. 研究発表

【1】論文発表

Shichijo T, *Fuji S*, Tajima K, Kubo H, Nozaki K, Honda T, Yamaguchi J, Kawashima I, Kawajiri A, Takemura T, Onishi A, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kurosawa S, Kim SW, Fukuda T. Beneficial impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: focusing on difference between stem cell sources. Bone Marrow Transplant. 2018 Jan 15. doi: 10.1038/s41409-017-0045-9. [Epub ahead of print]

No abstract available.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

非血縁者間末梢血幹細胞移植における少量 ATG 使用の有益性の検討 第 79 回日本血液学会学術集会 七條 敬文、藤 重夫ら、2017 年 10 月 20 日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」に関連するテーマとして
「海外におけるドナー安全情報の一元化」

研究分担者 宮村 耕一
名古屋第一赤十字造血細胞移植センター・センター長

研究要旨

本研究は海外の「相互監査」、「品質管理」、「安全システムの調査」の調査の中で、今年度は「海外におけるドナー安全情報の一元化」として、ヨーロッパのシステムを調査した。スイスでは法律によりドナー安全のフォローアップが義務付けられているが、他のEU諸国ではドナーフォローアップは進んでいない現状が確認できた。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。さらに血縁ドナーと非血縁ドナーの情報の一元化を推進する必要がある。

A. 研究目的

「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」
に関連するテーマとして「海外におけるドナー安全情報
の一元化」

B. 研究方法

EBMT に参加し、EBMT donor outcome committee
の代表である Basel 大学の Jorg Halter 教授からドナ
ー安全性に関することを中心に情報を集めた。英国の
Anthony Nolan /Donor and Transplantation
Services の O'Leary 氏に英国における URPBSCT の
ドナーリクルート状況について聞き取り調査をした。

<倫理面への配慮>

現在のところ人を対象とした医学系研究に該当するも
のではないが、今後研究を進めるにあたり必要な場合は
倫理指針にしたがって行う。

C. 研究結果

2013 年に開始してから 2016 年までに血縁者を中心に
1300 人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが 3
割、非血縁ドナーが 7 割であった。末梢血幹細胞動員

に G-CSF バイオシミラーやモゾピルの使用も増えて
きていた。長期フォローアップで 4 件の SAE が報告
された(0.3%)。内容はリンパ腫 1 例、骨髄増殖性疾患
1 例、心血管系イベント 2 例であった。背景となる
EBMT グループにおける同種移植数と比較して少数
のドナー情報が登録されている。スイスだけが義務化
されている。77 センターは登録することに同意し
ており、今後増加すると予想される。ハプロ移植の増
加に伴い、血縁のドナー情報を確実に集めることが重
要である。

英国では末梢血、骨髄のどちらでもよいというドナー
がほとんどで、移植側の要望で末梢血が多いの現状で
ある。移植側の若いドナーへの要求を受け、5 年前に
ドナー登録の上限を 30 歳とした。これは多くの苦難
を伴う変革であった。大学におけるリクルート推進の
Marrow Program、中学、高校を含む学生対象の Hero
Project を開始している。WEB サイトから登録すると
簡易採取キットが送られてくる仕組みを確立し、現在
半数の登録がなされている。これらの取り組みにより、
ドナーの平均年齢は下がりつつある。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Horio T¹, Mizuno S², Uchino K³, Mizutani M⁴, Hanamura I⁵, Espinoza JL⁶, Onizuka M⁷, Kashiwase K⁸, Morishima Y⁹, Fukuda T¹⁰, Kodera Y¹¹, Doki N¹², Miyamura K¹³, Mori T¹⁴, Takami A¹⁵. The recipient CCR5 variation predicts survival outcomes after bone marrow transplantation. *Transpl Immunol.* 2017 Jun;42:34-9.
2. Uchino K¹, Mizuno S¹, Sato-Otsubo A², Nannya Y², Mizutani M¹, Horio T¹, Hanamura I¹, Espinoza JL³, Onizuka M⁴, Kashiwase K⁵, Morishima Y⁶, Fukuda T⁷, Kodera Y⁸, Doki N⁹, Miyamura K¹⁰, Mori T¹¹, Ogawa S², Takami A¹. Toll-like receptor genetic variations in bone marrow transplantation. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):45670-86.
3. Kawamura K¹, Kako S¹, Mizuta S², Ishiyama K³, Aoki J⁴, Yano S⁵, Fukuda T⁶, Uchida N⁷, Ozawa Y⁸, Eto T⁹, Iwato K¹⁰, Kanamori H⁴, Kahata K¹¹, Kondo T¹², Sawa M¹³, Ichinohe T¹⁴, Atsuta Y¹⁵, Kanda Y¹⁶. Comparison of

Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2017 Dec;23(12):2079-87.

4. Goto T¹, Tanaka T², Sawa M³, Ueda Y⁴, Ago H⁵, Chiba S⁶, Kanamori H⁷, Nishikawa A⁸, Nougawa M⁹, Ohashi K¹⁰, Okumura H¹¹, Tanimoto M¹², Fukuda T², Kawashima N¹, Kato T³, Okada K⁴, Nagafuji K¹³, Okamoto SI¹⁴, Atsuta Y¹⁵, Hino M¹⁶, Tanaka J¹⁷, Miyamura K¹⁸. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *International journal of hematology.* 2018 Feb;107(2):211-21.
5. Naomi Kawashima, Satoshi Nishiwaki, Naoko Shimizu, Sonoko Kamoshita, Kyoko Watakabe, Emi Yokohata, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura. Outcomes of strategic alternative donor selection or suspending donor search based on Japan Marrow Donor Program coordination status: International Journal of Hematology (2018) 107:551-558

【2】学会発表

1. Takanobu Morishita Higher peak tacrolimus concentrations after allogeneic transplantation increase the risk of endothelial cell damage complications. 22nd Congress of European Hematology Association, 21-26 June 2017, Madrid, Spain.
2. 慢性 GVHD の慢性安定経過中に誘引なく心嚢水貯留、腹膜炎による急性増悪を呈した1例、岡部基人、森下喬允、川口裕佳、李尹河、大引真理恵、尾崎正英、吉野実世、新家裕朗、池野世新、佐藤貴彦、加賀谷祐介、小澤幸泰、宮村耕一、名古屋第一赤十字病院、第40回日本造血細胞移植学会、2018年2月、札幌市
3. 同種造血幹細胞移植前の軽度腎機能障害と予後の後方視的解析、尾崎正英、岡部基人、川口裕佳、

李尹河、大引真理恵、吉野実世、新家裕朗、池野世新、佐藤貴彦、加賀谷祐介、森下喬允、小澤幸泰、宮村耕一、名古屋第一赤十字病院、第 40 回日本造血細胞移植学会、2018 年 2 月、札幌市

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【 1 】特許取得

無し

【 2 】実用新案登録

無し

【 3 】その他

無し

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
無し							

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto S, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K	Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan.	Int J Hematol	107	211-221	2018
小林 武, 大橋一輝, 原口京子, 奥山美樹, 日野雅之, 田中淳司, 上田恭典, 西田徹也, 熱田由子, 高梨美乃子, 飯田美奈子, 室井一男, 矢部普正, 宮村耕一	本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状.	臨床血液	58	2205-2212	2017
折原勝己, 吾郷浩厚, 奥山美樹, 落合亮一, 澤 正史, 田野崎隆二, 玉井佳子, 豊嶋崇徳, 中尾康夫, 日野雅之, 宮崎泰司, 神田善伸, 金森平和	日本骨髄バンクドナーの2回骨髄提供に関する検討	日本造血細胞移植学会雑誌	6	108-114	2017
高橋典子, 田野崎隆二, 酒井紫緒, 岸本光司, 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
Kobayashi T, Ohashi K, Haraguchi K, Okuyama Y, Hino M, Tanaka J, Ueda Y, Nishida T, Atsuta Y, Takanashi M, Iida M, Muroi K, Yabe H, Miyamura K.	[Prior harvesting and cryopreservation of peripheral blood stem cells from related donors: current situations in Japan].	Rinsho Ketsueki.	58(11)	2205-2212.	2017

Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka KI, Eto T, Ichinohe T, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y.	Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	24(4)	708-716	2018
Goto T, Tanaka T, Sawa M, <u>Ueda Y</u> , Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, <u>Nagafuji K</u> , <u>Okamoto S</u> , <u>Atsuta Y</u> , <u>Hino M</u> , Tanaka J, Miyamura K.	Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan.	Int J Hematol.	107(2)	211-221	2018
Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, <u>Miyamura K</u> , Umemoto Y, <u>Teshima T</u> , Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, <u>Okamoto S</u> , <u>Atsuta Y</u> .	Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease.	Biol Blood Marrow Transplant.	23(10)	1749-1758.	2017
Saito H, Ito M, Kato S, Kodera Y, <u>Okamoto S</u> , Taniguchi S, <u>Takanashi M</u> , Kanamori H, Masaoka T, Takaku F; JMDP.	The Japan Marrow Donor Program, 25 years of experience in achieving 20,000 bone marrow transplantations: organization structure, activity, and financial basis.	Bone Marrow Transplant.		doi: 10.1038/s41409-017-0084-2.	2018 Jan 24.
小林武、大橋一輝、原口京子、奥山美樹、 <u>日野雅之</u> 、田中淳司、 <u>上田恭典</u> 、西田徹也、 <u>熱田由子</u> 、 <u>高梨美乃子</u> 、 <u>飯田美奈子</u> 、 <u>室井一男</u> 、 <u>矢部晋正</u> 、 <u>宮村耕一</u>	本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状.	臨床血液	58	2205-2212	2017

Kawamura K1, Kako S1, Mizuta S2, Ishiyama K3, Aoki J4, Yano S5, Fukuda T6, Uchida N7, Ozawa Y8, Eto T9, Iwato K10, Kanamori H4, Kahata K11, Kondo T12, Sawa M13, Ichinohe T14, <u>Atsuta Y15</u> , Kanda Y16	Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. Biology of blood and marrow transplantation	journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation	23(12)	2079-87	2017 Dec
Goto T1, Tanaka T2, Sawa M3, <u>Ueda Y4</u> , Ago H5, Chiba S6, Kanamori H7, Nishikawa A8, Nougawa M9, Ohashi K10, Okumura H11, Tanimoto M12, Fukuda T2, Kawashima N1, Kato T3, Okada K4, <u>Nagafuji K13</u> , <u>Okamoto S14</u> , <u>Atsuta Y15</u> , <u>Hino M16</u> , Tanaka J17, <u>Miyamura K18</u>	Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan	International journal of hematology	107(2)	211-21	2018 Feb
Naomi Kawashima, Satoshi Nishiwaki, Naoko Shimizu, Sonoko Kamoshita, Kyoko Watakabe, Emi Yokohata, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, <u>Koichi Miyamura</u>	Outcomes of strategic alternative donor selection or suspending donor search based on Japan Marrow Donor Program coordination status	International Journal of Hematology	107	551- 558	2018
<u>Shinichiro Okamoto</u> , <u>Takanori Teshima</u> , <u>Koichi Miyamura</u>	Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese chronic Graft-vs-Host Disease(GVHD)Patients	The Japanese Journal of Clinical Hematology	Vol.58	616	2017