

『適切な末梢血幹細胞採取法の確立及びその効率的な普及による非血縁者間末  
梢血幹細胞移植の適切な提供体制構築と、それに伴う移植成績向上に資する研究』

分担課題名：ドナー安全情報管理の一元化、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：宮村耕一

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

### 研究要旨

海外のデータでは自家造血幹細胞移植数が同種造血幹細胞移植より、1.5～2 倍多いのに対して、我が国では6割しかないと、未登録の症例があると考えられた。登録していない症例がどのようなものを明らかにするために、DPCデータと学会登録データの比較を行う「DPCデータを利用したリアルワールドにおける造血幹細胞移植の実態に関する研究」について、研究計画書を作成し倫理委員会の承認を受けるとともに、DPCデータの利用申請書の作成を研究協力者と5回の打合を行い、1月にDPCデータ提供窓口申請した。合わせて有害事象の報告遵守、再発防止を目的に、移植数に加えて、昇圧剤の投与、入院期間なども併せてデータ利用申請を行った。非血縁者間末梢血幹細胞移植の研究班における継続的な課題である慢性GVHDの抑制については、ECP(Extracorporeal Photopheresis)の我が国への導入を10年にわたり行っているが、今回治験が成功し、5月にPMDAへの審査受理がなされたことにより、令和4年度には使用できる見込みとなった。国内でどのような施設に同機器を置き、どのような運用していくのかについて、造血幹細胞移植推進拠点病院を中心に、導入に向けてのタスクフォースを立ち上げた。

### A. 研究目的

自家末梢血幹細胞採取時の2例目の死亡が報告されている。このことは自家造血幹細胞移植患者に留まらず血縁・非血縁者の末梢血幹細胞採取ドナーにも関わる重大なことと考え、分担研究課題「ドナー安全情報管理の一元化」として、DPCデータと学会登録データを比較し、自家造血幹細胞移植の登録状況を調査する。合わせて血縁者間造血細胞移植の有害事象についてもDPCデータから解析する。非血縁者間末梢血幹細胞移植が我が国では増加しない原因である慢性GVHDについて、すでに欧米では広く使われているECPの導入に向けて、危機の配置場所、適応などを、移植病院の意向を調査するとともに、学会、企業、厚生労働省と調整する。

### B. 研究方法

#### <DPC研究>

1) 自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植、臍帯血移植の地域別、年齢性別、疾病別、診療科別の件数を求める。これらの結果を公表後、日本造血細胞移植データセンターから刊行されている2019年度版全国調査報告

書(以下「全国調査」と)の比較を行う。全国調査によると2018年の移植数は、自家移植(骨髄、末梢血幹細胞合計)2031件、同種骨髄移植1241件、同種末梢血幹細胞移植1081件、臍帯血移植1315件である。DPCデータを利用したリアルワールドのデータと実際に登録されているデータの間には差があることが想定され、登録義務不遵守の要因を都道府県別、年齢性別、疾患別、診療科別のDPCデータと比較することにより検討する。

2) 自家骨髄採取、自家末梢血幹細胞採取における、有害事象を調べる。自家造血幹細胞採取においては術中、術後の昇圧剤の使用、退院転機、入院期間などを調べることにより、有害事象の実態を把握する。

利用する方法と作成する資料は以下のようである：DPCデータ 様式1、EFファイル、Hファイルより電算処理システムコード 150266410(自家骨髄移植)、150266310(自家末梢血幹細胞移植)、150225910(同種骨髄移植)、150297810(同種末梢血幹細胞移植)、150349810(臍帯血移植)ごとの、①総件数・地域別、②年齢性別、③疾病別、④診療科別の件数など基本的数値、並びに、⑤入院期間、

⑥採取までの期間、⑦薬剤使用件数、⑧退院転機（原病以外の死亡）、⑨昇圧剤使用件数など安全に関する件数を集計した集計表を作成する。

＜ECPの導入に関して＞

造血幹細胞移植推進拠点病院並びに日本造血・免疫細胞療法学会（日本造血細胞移植学会より改名）社保委員会と検討する。

＜倫理面への配慮＞

当該年度の検討内容は医学系倫理指針の対象外であり、個人情報も含まないことから該当なし。

## C. 研究結果

＜DPC 研究＞

DPC データの利用については、データ抽出条件の作成は名古屋大学医学部附属病院メディカル IT センターの佐藤菊枝（研究協力者）が行い、厳格なデータの保管基準があり、保管は名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部とした（鍛塚八千代宇（研究協力者））。データ抽出条件の作成は、DPC データが年度、学会データが年によること、DPC データでは患者の退院日で、学会データでは移植日で集計されることなど、齟齬は多く、この作業に対面、WEB での打合を計 5 回行った。DPC データの保存場所の安全の保障のためには、リスク対応表、自己点検票など多数の新規書類の作成を行った。申請は令和 3 年 1 月に行い、現在審査中である。

＜ECP の導入に関して＞

2018 年に治験はエンドポイントを達成する形で終了したが、機器の改修、追加データの提出を企業は PMDA から求められ、2020 年 4 月に正式に申請が受理された。これを受け、全国の推進拠点病院に ECP 機器を配置することも視野に、造血幹細胞移植推進拠点病院で 6 月、9 月に会議を行い、治験施設の北海道大学、名古屋第一赤十字病院、慢性 GVHD の専門家、本研究班代表者からなるタスクフォースを立ち上げた。

## D. 考察

これまでの研究で、同種移植の登録数と比較した自家移植の登録数には国により大きな差が認められた。この原因は、国によって様々な要因が推測された。日本においては造血細胞移植データセンターへの登録数ができていない症例が多数あると推測された。この中には固形腫瘍やアミロイドーシス、

POEMS などが血液内科以外の診療科で行われている可能性もある。また現在施設ホームページで自家造血幹細胞を行っていると記されているにもかかわらず、データセンターの報告書に施設名がないものがあり、今後はこのような施設へ登録を促すことが必要である。今回 DPC データを利用し、どのような診療科が自家移植を行っているのか検討することが期待される。

採取によるインシデント・アクシデント（IA）の報告は院内で行われているものと考えられるが、その事故調査報告書は多くの場合、院内の改善に留まっているが、H25 年の事例については、H30 年に報告されている。教育研修体制、各種マニュアル、資格体制の改善など再発防止への対策が詳細に記載されている。しかしこれが造血幹細胞移植施設への周知は行われておらず、学会員との情報共有が望まれる。同種移植においては日本骨髄バンクならびに日本造血・免疫細胞療法学会（日本造血細胞移植学会より改名）より重篤な有害事象について報告がなされているが、自家移植では IA の報告の一元化された受け皿はない。死亡事故のような重大なイベントは 30 回の軽微な IA に起こるというハインリッヒの法則から、自家移植のレベル 3a 以上の IA の報告制度を確立し、自家採取の情報が加わることにより、同種を含めた造血幹細胞の採取全体の安全性の向上に役立つと考えられるため、これを推進していくことが求められる。DPC データの H ファイルより昇圧剤の使用症例数の抽出を申請しているが、DPC データの医療安全への利用としては、新規の利用として期待される。ECP に対して、造血幹細胞移植推進拠点病院へ導入の見込みを伝えるとともに、タスクフォースを立ち上げた。

## E. 結論

本邦では自家末梢血幹細胞採取並びに移植については各施設で努力のもと安全に行われていると考えられてきた。しかし死亡例を経験するにあたり、その報告体制、マニュアル、施設基準、採取をするスタッフの資格、教育研修体制は未整備であることが明らかになった。各施設で発生した有害事象を共有するプラットフォームがなく、データセンターへの登録も十分でない。IA 事例の蓄積は同種末梢血幹細胞採取の健常ドナー安全にも資すると期待されるため、今後これらのことを進めていくための一つの手

段として、DPC データを利用した「DPC データを利用したリアルワールドにおける造血幹細胞移植の実態に関する研究」の申請書を作成し、令和3年1月に申請し、現在審査中である。ECP については、全国の慢性 GVHD 患者と移植医が適正に利用できる体制を、本研究班を通じて進めていくことが必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 【1】論文発表

1. Kamoshita S, Murata M, Koyama D, Julamanee J, Okuno S, Takagi E, Miyao K, Goto T, Ozawa Y, Miyamura K, Terakura S, Nishida T, Kiyoi H. Donor single nucleotide polymorphism in ACAT1 affects the incidence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2020; 111(1): 112-119
2. Miyao K, Terakura S, Kimura F, Konuma T, Miyamura K, Yanada M, Kako S, Morhishima S, Uchida N, Toya T, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Sawa M, Takada S, Yoshida S, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J. Updated Comparison of 7/8 HLA Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation as Alternative Donors in Adults with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(11): 2105-2114
3. Morishita T, Matsumoto R, Naito T, Domon Y, Takeda K, Ishigiwa K, Ichiki T, Okabe M, Eguchi M, Kawaguchi Y, Ohbiki M, Goto T, Ozawa Y, Miyamura K. Pretransplant increasing rate of lactate dehydrogenase as a predictor of transplant outcomes for patients with myeloid hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant Epub*. doi:10.1038/s41409-021-01241-w
4. 中島麻梨絵, 尾崎正英, 後藤辰徳, 加賀谷裕介, 川島直実, 森下喬允, 小澤幸泰, 宮村耕一: 血液疾患患者において発症した *Bacillus cereus* 菌血症の後方視的解析。 *臨床血液* 2021;62(3):157-162
5. Nishiwaki S, Miyamura K, Kanda Y, Takanashi M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Ohashi K, Eto T, Ozawa Y, Shiratori S, Iwato K, Matsuoka KI, Hidaka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Koderia Y, Okamoto S. A consideration for efficient unrelated hematopoietic stem cell source acquisition—from an experience of Japan. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(3): 657-660.
6. Okabe M, Morishita T, Ichiki T, Kawaguchi Y, Lee Y, Ohbiki M, Goto M, Osaki M, Araie H, Goto T, Ozawa Y, Miyamura K. The stability of initial tacrolimus concentration following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation reduces the risk of acute GVHD. *Clin Transplant* 2020; 34(10): e14052
7. Terakura S, Nishida T, Sawa M, Kato T, Miyao K, Ozawa Y, Goto T, Kohno A, Ozeki K, Onishi Y, Fukuhara N, Fujii N, Yokoyama H, Kasai M, Iida H, Kanemura N, Endo T, Ago H, Onizuka M, Iyama S, Nawa Y, Nakamae M, Nagata Y, Kurahashi S, Tomiya Y, Yanagisawa A, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Miyamura K, Murata M. Prospective evaluation of alternative donor from unrelated donor and cord blood in adult acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(7): 1399-1409.
8. Terakura S, Nishida T, Sawa M, Kato T, Miyao K, Ozawa Y, Kohno A, Onishi Y, Fukuhara N, Kasai M, Fujii N, Yokoyama H, Iida H, Kanemura N, Fujieda A, Ago H, Tsutsumi Y, Nakamura F, Yago K, Moriuchi Y, Ota S, Ohashi H, Yanagisawa A, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Miyamura K, Murata M. Prospective Phase 2 Study of Umbilical Cord Blood Transplantation in Adult Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(1): 139-144.
9. Terakura S, Onizuka M, Fukumoto M, Kuwatsuka Y, Kohno A, Ozawa Y, Miyamura K, Inagaki Y, Sawa M, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T, Morishita Y, Murata M. Analysis of glutathione S-transferase and cytochrome P450 gene polymorphism in recipients of dose-adjusted

busulfan-cyclophosphamide conditioning. Int J Hematol 2020; 111(1): 84-92.

10. Terakura S, Onizuka M, Fukumoto M, Kuwatsuka Y, Kohno A, Ozawa Y, Miyamura K, Inagaki Y, Sawa M, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T, Morishita Y, Murata M. Correction to: Analysis of glutathione S-transferase and cytochrome P450 gene polymorphism in recipients of dose-adjusted busulfan-cyclophosphamide conditioning. Int J Hematol 2020; 111(1): 159-160.

**【2】学会発表**

1. Miyamura K, Kawaguchi Y, Goto T, Morishita

T, Ohbiki M, Ichiki T, Matsumoto R, Ishigiwa K, Takeda K, Domon Y, Ozawa Y: Decreased deaths from sepsis due to resistant Pseudomonas aeruginosa: 20 years experience. 2020年日本血液学会総会 OS-109-6

**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