

『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：ドナー有害事象の予測・予防法の確立、非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集に関する研究

研究分担者 西本光孝

大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学 講師

研究要旨

本邦では欧米に比較して非血縁者間移植において末梢血幹細胞採取の割合が著しく低い。ドナープール拡大のためのドナー適格年齢の引き上げも検討されるが、高齢ドナーの有害事象増加も懸念される。本邦での血縁者間移植における末梢血幹細胞採取の研究結果では高齢ドナーは健康上の理由で採取中止となることが多いことが判明した。また、海外における過去の報告ではドナー年齢が移植成績に影響を与える因子となりうる研究結果が散見された。以上の研究成果を踏まえ、本邦におけるドナープール拡大の検討およびドナー有害事象の予測・予防法の確立を目指し、さらなる研究を進めていく必要がある。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植推進のため、ドナープール拡大を目指しつつも、ドナー有害事象の予測・予防法を確立し、安全かつ適格なドナー選定事業を進め、また、本邦よりも歴史が長く、経験の豊富な海外における非血縁者間末梢血幹細胞移植に関する情報を収集することである。

B. 研究方法

本邦における非血縁者間移植コーディネートの現状および海外のドナー年齢による移植成績への影響についての報告について調査した。

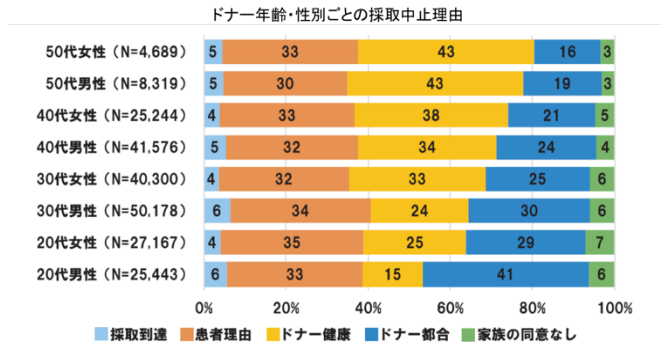
<倫理面への配慮>

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

本邦での血縁者間移植における末梢血幹細胞採取の研究結果では高齢ドナーは健康上の理由で採取中止となることが多いことが判明した。また、海外における過去の報告からは高齢ドナーからの移植が成績に悪影響を与える因子となりうる研究結果が散見

された。



ドナー年齢による移植成績への影響に関する主な既報告

掲載年	患者数	疾患	ドナー種類	ドナー年齢区分	主な結果 (若年群に対して)
Shaw B et al BBMT 2018	10462 (CIBMTR)	血液疾患	非血縁	18-32, 33-49, 50≤	全生存率: HR 1.13 (1.07-1.19) 全死亡率: HR 1.29 (1.14-1.46) 非再発死亡率: HR 1.2 (1.05-1.40) 再発率: HR 1.17 (0.95-1.42)
Kollman C et al Blood 2016	11039 (CIBMTR)	血液疾患	非血縁	18-32, 33-50, 50<	急性GVHD II-IV: HR 1.17 (1.03-1.33) 全死亡率: HR 1.64 (1.15-2.35) 感染性死亡率: 7.5% vs 13.7% 生着不全: 5.0% vs 9.7%, P<0.01 急性GVHD II-IV: HR 1.56 (1.04-2.37)
新井ら Haematologica 2016	427 (TRUMP)	再生不良性貧血	非血縁	≤39, 40≤	全生存率: HR 1.66 (1.10-2.51) 急性GVHD III-IV: HR 2.57 (1.27-5.21) 慢性GVHD extensive: HR 2.06 (1.12-3.79)
Finke J et al BBMT 2012	201 (NCT00655343)	血液疾患	非血縁	<40, 40≤	全生存率: HR 1.99 (1.22-3.25)
Fabre C et al Haematologica 2012	146 (SFGM-TC)	多発性骨髄腫	血縁、非血縁	<50, 51<	全生存率: RR 0.39 (0.19-0.77) 非再発死亡率: RR 3.1 (1.4-19.7) 再発率: RR 2.7 (1.3-5.7)
Mehta J et al BMT 2006	63	血液疾患	血縁	<45, 45≤	無病生存率: RR 0.27 (0.14-0.53)
Carreras E et al BMT 2006	92 (REDMO)	慢性骨髄性白血病	非血縁	≤36, 36<	全生存率: RR 3.1 (1.3-7.1)
Kollman C et al Blood 2001	6978 (NWMP)	血液疾患	非血縁	18-30, 31-45, 46<	全生存率: RR 1.1 (1.06-1.14) 無病生存率: RR 1.09 (1.05-1.13) 急性GVHD III-IV: RR 1.08 (1.03-1.14) 慢性GVHD: RR 1.08 (1.02-1.14) 5年全生存率: 33% vs 29% vs 25%, P=0.0002

D. 考察

ドナーの有害事象の発症には年齢による影響が大きい可能性が推測されるが、高齢ドナーにおいては

健康上の理由で骨髄採取中止となるケースが多く、ドナー年齢の引き上げはドナープールの拡大に寄与しない可能性が高く、また、海外においてはドナーが高齢であることは移植成績に悪影響を及ぼす可能性もあり、本邦においても慎重に検討すべき課題と考えられた。

#### E. 結論

本邦におけるドナープール拡大の検討およびドナー有害事象の予測・予防法の確立を目指し、さらなる研究を進めていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 【1】論文発表

1. Harada N, Okamura H, Nakane T, Koh S, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H. Pretransplant plasma brain natriuretic peptide and N-terminal probrain natriuretic peptide are more useful prognostic markers of overall survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation than echocardiography. Bone Marrow Transplant (Epub) . doi: 10.1038/s41409-021-01224-x.
2. Ido K, Koh H, Hirose A, Okamura H, Koh S, Nanno S, Nishimoto M, Nakamae M, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H. Donor KIR2DS1-Mediated Decreased Relapse and Improved Survival Depending on Remission Status at HLA-Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Apr;26(4):723-733
3. Harada N, Nakane T, Nakamae M, Hashimoto Y, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H.

Pretransplant serum beta-2 microglobulin level is a potential novel prognostic marker of overall survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation - a retrospective observational study. Transpl Int. 2020 Apr;33(4):391-401

##### 【2】学会発表

1. 原田尚憲、岡村浩史、中根孝彦、康 史朗、南野 智、西本光孝、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、康 秀男、日野雅之、中前博久. BNPとNTproBNPは心臓超音波検査より有用な同種造血幹細胞移植後全生存率に対する予後予測因子である. 第43回日本造血細胞移植学会総会 東京 3月5日-7日、2021年
2. Harada N, Okamura H, Nakane T, Koh S, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H. Pretransplant Plasma Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Are More Useful Prognostic Markers of Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Than Echocardiography. 62th ASH meeting Nov 2, 2020.
3. 井戸健太郎、西本光孝、久野雅智、高桑輝人、岡村浩史、南野 智、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、康 秀男、日野雅之、中前博久. 急性GVHDバイオマーカーの同種造血細胞移植後予後への影響. 第82回日本血液学会 京都 10月10日-11日、2020年

#### H. 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