

『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』

研究代表者：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

コーディネート期間の短い非血縁者末梢血幹細胞移植 (UR-PBSCT) をさらに普及させ、最適な時期に最適なドナーから移植ができることで患者救命、移植成績の向上を目指すため、ドナー選択に資するエビデンスに基づいた情報発信、ドナーの安全性向上に資する体制の整備、コーディネートの効率化、採取の効率化、ドナーの負担軽減、ドナープール拡大に向けたドナー適格性の再評価を行い、安全で希望に添う負担が少ない提供体制を確立し、移植後患者の慢性 GVHD を含めた合併症対策、長期フォローアップ体制を確立するために研究を行なった。

1. 非血縁者間末梢血幹細胞採取の安全性向上と効率化によるドナー負担の軽減

R3 年度非血縁者骨髄採取 (UR-BMH) 866 件 (前年比 102%)、非血縁者末梢血幹細胞採取 (UR-PBSCH) 305 件 (前年比 116%) が実施され、UR-PBSCH は徐々に増加している。PBSCH 認定施設は新たに 5 施設認定され、佐賀県以外の 46 都道府県に 130 施設が設置された。重篤な有害事象は認めず、骨髄バンクが策定したドナー適格性判定基準およびマニュアルに従った UR-PBSCH は安全に実施可能であった。一方、多くの施設が原則入院で G-CSF を投与しており、理由は G-CSF 投与後の有害事象に対する対応体制など安全への懸念であった。安全、安心な採取を目指し、R2 年度作成したドナー安全のための教材を適宜アップデートし、採取責任医師および採取担当医師の安全講習受講の義務化に向けて、R3 年度から骨髄バンクおよび全国の造血幹細胞移植推進拠点病院でドナー安全研修を 14 回実施 (東北地区は e-learning として提供) し、1322 名が安全講習を受講した。R2 年度研究班で構築したドナー安全情報データベース、ドナー適格性判定基準システム、アフエーシストラブルシューティング動画の利用状況について全国の移植施設にアンケート調査を行い、それぞれ 58.4%、60.4%、14.3% の認知度であり、認知度の低いアフエーシストラブルシューティング動画はファイルを各施設に配布することとした。持続型 G-CSF の同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する適応拡大への対応として、安全性情報収集調査票の改訂を行うとともに、ドナー安全体制整備のため骨髄・末梢血幹細胞ドナー手帳の改訂を行い、G-CSF 投与後の症状登録モバイルアプリケーションを開発した。

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日本造血幹細胞移植データセンターへの登録遵守状況を調査し、H29 年の自家造血幹細胞移植数は 2612 例であったが、データセンターに登録された移植数は 2116 例であり、約 2 割が登録されていない可能性があることがわかった。

成人年齢引き下げに伴い、ドナーの提供年齢を引き下げることが可能かどうかを検討するため、18-19 歳の血縁ドナーと 20-24 歳の血縁ドナーの採取データを比較し、採取手技の遂行性とドナーの安全性に問題がないことを確認した。また、骨髄バンクに 20 歳未満で登録したドナーで提供に至ったドナーの割合は 3.1% (140 名) で、登録時年齢が 20-21 歳では 3.5% (149 名)、34-35 歳では 3.9% (121 名)、44-45 歳では 4.8% (115 名) と、登録時年齢が高くなるにつれて上昇した。提供までの中央値は登録時年齢 20 歳未満 115 日、20-21 歳 117 日、34-35 歳 119 日、44-45 歳 115 日で差はなかった。若年者に関しては、健康上以外の理由、特に、都合つかず・連絡とれずの割合が他年代と比較して高く、新入学や就職など人生にとって重要な時期と重なっていることを踏まえ、コーディネートを進行させる場合は特に配慮が必要であると思われる。

アフエーシスの実態をアンケート調査したところ、アフエーシス装置の操作を臨床工学技士が行ってい

る施設は2/3にとどまり、アフェレーシスナースがいる施設は27%のみで、アフェレーシスナースがPBSCH 関連業務を担当している医療機関は少なく、60%以上の施設で医師が血液成分採血装置の操作、採取中のモニタリングを担当しており、タスクシフトが十分に完了していない実態が明らかになった。PBSCH に関して外部からの人的支援を希望する職種の第一位はアフェレーシスナースであった。自家のみならず、血縁ドナーの末梢血幹細胞を全例凍結保存している施設は68%あり、凍結作業は、主に臨床検査技師(64%)と医師(49%)が当たっていた。R3年度、コロナ禍で許可された凍結に関するインシデントにより非血縁者造血幹細胞が廃棄された2事例を受け、移植施設に対して凍結保存に関するアンケート調査を行い、データを集積中である。年間アフェレーシス回数11-25件の15施設のうち8施設が、アフェレーシスや細胞調製保管を他施設に委託希望があり、アフェレーシス、細胞保存業務の質向上と均てん化、タスクシフトが重要な課題である。

2. 最適時期での造血幹細胞移植をめざした至適ドナー選択におけるUR-PBSCTの位置づけ

全国の移植施設に対して、「同じ条件の患者で血縁ドナーと非血縁ドナーでBMTとPBSCTのどちらを選ぶか」のアンケート調査を行い、小児科では共にBMT、成人科では血縁ドナーはPBSCT、非血縁ドナーはBMTを選ぶ施設が最も多く、UR-PBSCTに比してUR-BMTを優先する理由は慢性GVHDへの懸念が大半であった。慢性GVHDに対する新たな治療法が利用可能になりつつあるが、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性GVHDを対象とした体外フォトフェレーシス(extracorporeal photopheresis : ECP)による臨床試験の36週時の奏効率は60.0%であり、12例中7例でステロイドが50%以上減量され、12例で皮膚、口腔、眼の臓器別スコアが0.3ポイント以上改善、12例中4例で一般全身状態が改善、QOL(EQ-5Dスコア)は全体で0.2ポイント改善、身の回りの管理および痛み/不快感が0.3ポイント以上改善した。36週時の安全性プロファイルに変更はなかった。今後、各地域のニーズに合わせた配置を検討していく必要がある。

造血細胞移植患者手帳の運用状況やニーズに対するアンケート調査の結果、手帳の利用は移植医師と看護師で約3/4が利用していたのに対し、かかりつけ医では1/3と少なかった。患者では移植施設への持参は77%、かかりつけ医への持参は63%にとどまった。「手帳が役に立ったことがある」と回答したのは移植医師47%、かかりつけ医42%、看護師62%、患者47%であった。役に立った内容としては、医療者、患者ともワクチン接種に関するものが多かった。手帳への要望に対し、形態変更するなら「スマホのアプリにする」との回答が多かった。その他、手帳に対しては様々な要望があり、利用率を上げるには学会の手帳作成委員会と協働して手帳の改訂および使用方法に関する周知等が必要と考えられた。

研究分担者	所属研究機関名・職名
宮村耕一	中部臍帯血バンク・研究管理室・室長
上田恭典	倉敷中央病院・血液内科・主任部長
中世古知昭	国際医療福祉大学・医学部血液内科・主任教授
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
矢部普正	東海大学・医学部再生医療科学・教授
長藤宏司	久留米大学・医学部血液・腫瘍内科部門・教授
藤 重夫	大阪国際がんセンター・血液内科・副部長
矢野真吾	東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科・教授
杉田純一	北海道大学・検査・輸血部・講師
難波寛子	東京都赤十字血液センター・事業推進

	二部・医務課長
廣瀬朝生	大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師
梅本由香里	大阪市立大学医学部附属病院・看護部・学内連携研究員
折原勝己	公益財団法人日本骨髄バンク・総務部・主幹

研究協力者	所属研究機関名・職名
鍛塚八千代	名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部データセンター・病院講師
佐藤菊枝	名古屋大学医学部附属病院メディカルITセンター・病院助教
岡村浩史	大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師
小川みどり	公益財団法人日本骨髄バンク・事務局長

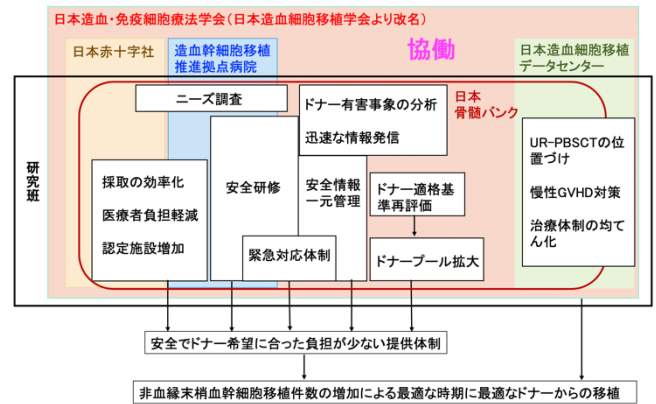
A. 研究目的

本研究の目的は、コーディネート期間の短い非血縁者末梢血幹細胞移植 (UR-PBSCT) をさらに普及させ、最適な時期に最適なドナーから移植ができることで患者救命、移植成績の向上を目指すため、ドナー選択に資するエビデンスに基づいた情報発信、ドナーの安全性向上に資する体制の整備、コーディネートの効率化、採取の効率化、ドナーの負担軽減、ドナープール拡大に向けたドナー適格性の再評価を行い、安全で既望に添う負担が少ない提供体制を確立すること、移植後患者の慢性 GVHD を含めた合併症対策、長期フォローアップ体制を確立することである。

諸外国では末梢血が非血縁者幹細胞採取の 70%以上を占めており、本邦でも血縁では同様の傾向である。UR-PBSCT が導入され、件数は増えているが、コーディネート期間が骨髄採取 (BMH) より短いにもかかわらず、GVHD、特に QOL を低下させる慢性 GVHD の発症率が高い懸念もあり、本邦での利用率は約 20%台と低い。日本骨髄バンク (骨髄バンク) の適切な規制下で非血縁者末梢血幹細胞採取 (UR-PBSCH) での重篤な有害事象はなく、厚生労働科学研究班で実施した非血縁ドナーを対象とした採取に伴う QOL 調査結果においても、PBSCH は BMH と比較して身体的負担がより少なかった。また、2020 年の UR-BMH は 2019 年に比し 84.2%に減少したが、UR-PBSCH は 105.1%と維持されており、コロナ禍においても許容される採取法であった。しかし、多くの施設で G-CSF の投与を入院で行い、入院期間が長いこと PBSCH を希望しないドナーが BMH を希望しないドナーの倍近くいる (R2 年度報告書)。また、採取における医療スタッフの負担も採取件数拡大を妨げる障壁となっており、認定施設がない地区も存在し、諸外国に比べコーディネート期間はまだまだ長く、PBSCT の利点が十分生かせていない。本研究では血縁・非血縁ドナー安全情報の一元管理システム構築、迅速な安全情報の共有、ドナー安全研修の必須化を行うことでさらなるドナーの安全性向上を図ることができる。加えて、関連する各機関の医師やスタッフの連携による地域の特性に応じたドナーの安全性向上に資する体制を整備することで採取医の不安を払拭し、ドナー希望に応じた外来での G-CSF 投与、効率的な採取方法の確立によるドナー負担の軽減をはかり、さらにコロナ禍においても効率的なコーディネート体制を確立し、医師およびスタッフの負担軽減による最適な移植時期の設定を行うことが可能となる。UR-PBSCT を含めた至適なドナー選択のための指標を提示することで移植成績の向上が期待できる。UR-PBSCT の普及に伴い増加が危惧されている慢性 GVHD 管理の最適化に貢献することが期待される。ドナー適格性の再評価によるドナープール拡大により移植機会の増加が期待できる。

資料作成、マニュアル改訂などにより実際に施策を実行する幹旋機関である骨髄バンクと移植・採取施設、その活動をさまざまな側面から統制・支援する組織で

ある日本造血・免疫細胞療学会、造血細胞移植推進拠点病院、日本赤十字社、日本造血細胞移植データセンターから分担研究者として参画していることで、厚生労働行政における課題と対策の提言・施策の迅速かつ効率的に実現化を期待することが出来る。



B. 研究方法

1. 非血縁者末梢血幹細胞採取の安全性向上と効率化によるドナー負担の軽減

(1) ドナー安全情報一元化 WEB システムを適正に改修し、迅速に安全情報を共有する。ドナー安全教育資料を随時改訂し、採取に関わる医師のドナー安全研修受講の必須化に向けて骨髄バンク、学会、拠点病院と協働して安全講習を実施する。コロナ禍における課題を抽出し、安全・安心なコーディネート体制を整備する。G-CSF 投与後から採取終了後までの有害事象の発現を分析し、高リスクドナーの早期発見と緊急対応体制を構築することで、ドナーおよび採取医が安心して外来でも G-CSF 投与を行い、ドナーの負担を軽減する体制を整備する。アフターケアの効率化によりドナーおよび医療スタッフの負担軽減を図り、必要な地域に認定施設を配置する。自家 PBSCH 時のリスク管理について調査する。

(2) 血縁および非血縁ドナーデータ、有害事象を解析し、年齢を含めたドナー適格性の再検討を行い、ドナープールを拡大する。

2. 最適時期での造血幹細胞移植をめざした至適ドナー選択における UR-PBSCT の位置づけ

UR-PBSCT の懸念である慢性 GVHD (欠点) とコーディネート期間短縮による最適時期での移植 (利点) を総合的に評価し、患者の状態に合わせた至適ドナー選択における UR-PBSCT の位置づけを明らかにする。移植後長期フォローアップの実態を調査し、既存治療の改善や新たな慢性 GVHD 治療 (ECP など) の効率的な利用と配置を検討し、UR-PBSCT 患者の長期フォローアップ体制の確立を目指す。コロナ禍における UR-PBSCT の位置づけを検討する。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、「人を対象とする医

学系研究に関する倫理指針」に則り、研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て行った。対象者の人権を最大限に尊重し、氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守した。「厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針」の規定を遵守し、「被験者が不当な不利益を被らないこと」を第一に考え、客観性や公平性を損なうという印象を社会へ与えることがないように管理を行った。特に公平かつ適正な判断が妨げられた状態とならないように、科学的な客観性を保証するよう監視し、透明性の確保について第三者から懸念されないよう注意した。

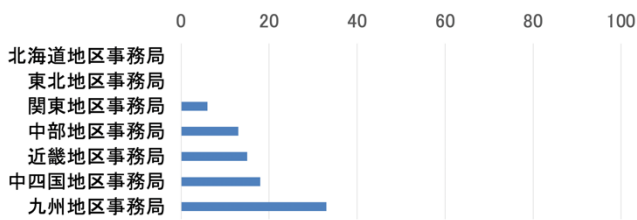
C. 研究結果

1. 非血縁者間末梢血幹細胞採取の安全性向上と効率化によるドナー負担の軽減

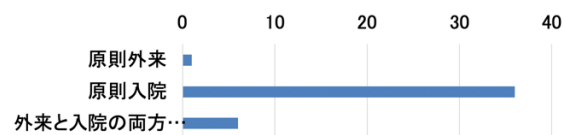
R3 年度非血縁者骨髄採取 866 件（前年比 102%）、非血縁者末梢血幹細胞採取 (UR-PBSCH) 305 件（前年比 116%）実施され、PBSCH は徐々に増加している。PBSCH 認定施設は新たに 5 施設認定され、佐賀県以外の 46 都道府県に 130 施設が設置された。

(1) 末梢血幹細胞採取における G-CSF 投与の実態調査

R3 年度骨髄バンク各地区事務局に行ったアンケート調査では、外来で G-CSF 投与可能な施設の割合は 13% と少なく（17 施設/127 施設中）、地域差もあった。



近畿地区での調査では血縁 PBSCH においてもほとんどの施設が原則入院で G-CSF を投与していた。



理由は G-CSF 投与後の有害事象に対する対応体制など安全への懸念であった。

久留米大学で 2011 年から 2019 年までに外来で G-CSF を投与し、PBSCH を行った 74 例（全 84 例中）は安全に採取することが出来た。41.9%の症例で白血球数増加による G-CSF 投与量減量が行われていた。骨髄

バンクで 2011 年から 2020 年に行われた末梢血幹細胞ドナー625 例中、白血球増加による G-CSF 減量は 15.4%で行われたが、血小板減少による G-CSF 減量の症例はなかった。

(2) 持続型 G-CSF 適応拡大に伴う体制整備

持続型 G-CSF の同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する適応拡大への対応として、R3 年度安全性情報収集調査票の改訂を行い、骨髄・末梢血幹細胞ドナー手帳の改訂を行った。ドナー手帳の改訂では、単にペグフィルグラスチムの記載を追加するのみでなく、説明内容の見直しや、より理解しやすいように平易な表現への変更を行い、記載しやすいような字間のバランスにも配慮して改訂した。改訂後のドナー手帳は骨髄バンクドナー委員会、日本造血・免疫細胞療法学会ドナー委員会に回覧して得た意見を反映し、最終版を作成し、日本造血細胞移植データセンターにおいて運用を開始した。

(3) ドナーアプリの開発

持続型 G-CSF の適応拡大に伴い、外来で G-CSF を投与する場合は、連日の受診が不要となり、ドナーの利便性は向上する一方、ドナーの安全確認のため、医師や HCTC、コーディネーターが架電し、電話を介した症状確認を行い、ドナー、コーディネーター双方に時間的、精神的な負担となる可能性がある。そこで、ドナーが自ら、自覚症状など QOL に関連する事項の情報を都合の良い時間に入力することで精神的負担や時間的制約を受けることなく、コーディネーターと情報共有することができるモバイルアプリケーションソフト（ドナーアプリ）を R3 年度開発した。

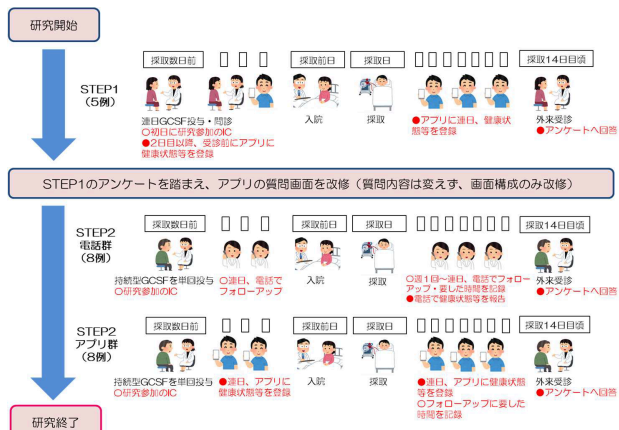
質問事項（入力項目）の展開（ドナー用画面）



主な医療者用画面

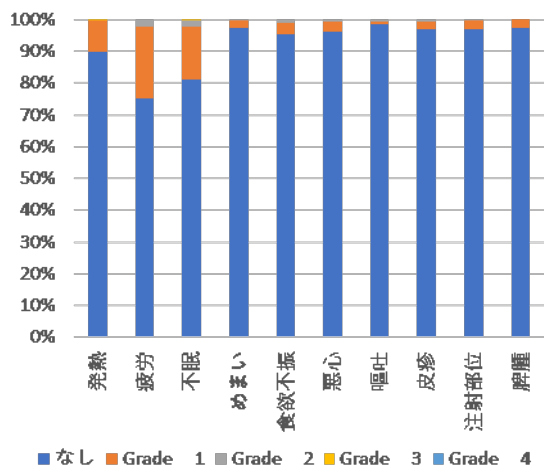
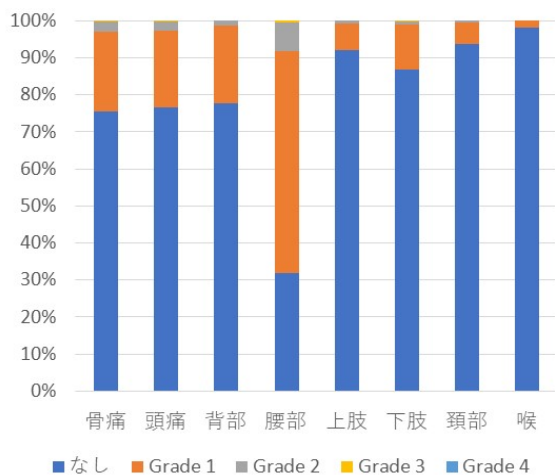


血縁ドナーを対象に前方視的検討を行い、有用性の検証、今後、骨髄バンクドナーに利用可能になった場合に備えた改修などを行う。



(4) 非血縁者間末梢血幹細胞採取術の短期安全性の検証

本邦における UR-PBSCT は、H22 年(2010 年)に導入され、R4 年 3 月末現在、1529 例が実施されている。UR-PBSCH ドナーを対象に従来型 G-CSF 製剤に関する短期安全性を調査した結果、疼痛およびその他の有害事象において重篤な有害事象の報告はなかった。



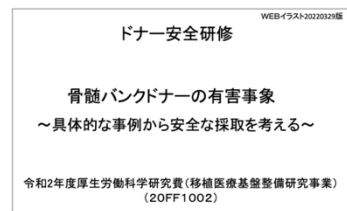
G-CSF 投与(1 回目)後、アレルギー反応とそれに伴う

一過性の低酸素症を生じた事例が報告され、アフエレーシスが中止となった事例が 1 例報告されているが、重篤化することなく、軽快している。骨髄バンクが策定したドナー適格性判定基準およびマニュアルに従った UR-PBSCH は、安全に実施可能であった。

また、採取 CD34+細胞数が患者体重あたり $2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満の例は 28 例(2.2%) (内、 $1.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満は 3 例(0.2%))報告されている。

(5) ドナー安全研修の確立

R2 年度作成したドナー安全のための教材を適宜アップデート(最新版は R4 年 3 月 29 日改訂)し、R5 年度から採取責任医師および採取担当医師の安全講習受講の義務化に向けて、骨髄バンクおよび全国の造血幹細胞移植推進拠点病院でドナー安全研修を 14 回実施(東北地区は e-learning として提供)し、R3 年度 1322 名が研修を受講した。



(6) ドナー安全情報管理の一元化

R2 年度構築したドナー安全情報データベース、ドナー適格性判定基準システム、アフエレーシストラブルシューティング動画について R3 年度全国の移植施設にアンケート調査を行い、568 (採取責任医師または採取担当医師 34.4%、採取経験のある調整医師 29.5%、採取経験のない調整医師 2.6%、HCTC20.1%、骨髄バンクコーディネーターおよびコーディネーションスタッフ 11.1%、その他 13, 2.3%) の回答を得た。ドナー安全情報データベースの存在は 58.4%に知られていたが、使用経験は 25.5%であり、ドナーの有害事象が起こった際 14.2%、ドナーに説明する際 37.3%であった。86.7%で使いやすいと評価された。使用経験がない理由は知らなかった 50.7%、必要がなかった 47.6%であった。ドナー適格性判定基準システムの存在は 60.4%に知られており、使用経験は 42.4%であり、ドナー適格性判定の際 85.5%、ドナーに説明する際 23.7%であった。86.1%で使いやすいと評価された。使用経験がない理由は知らなかった 60.7%、必要がなかった 36.2%であった。一方、アフエレーシストラブルシューティング動画の存在は 14.3%と認知度は低かったため、全国の移植施設に直接配布することとした。

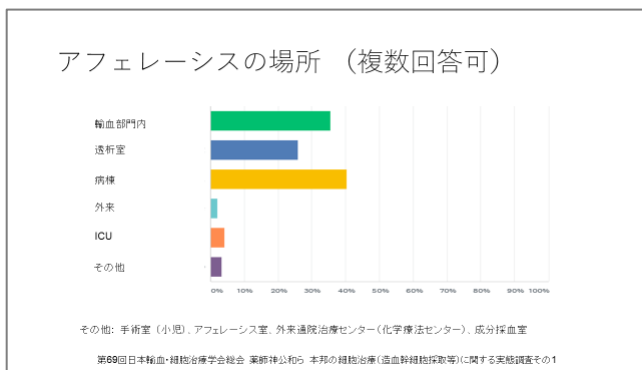
R3 年度骨髄バンクドナー安全委員会で 4 件の安全情報(ドナーの有害事象 3 事例、冷凍庫機器 1 事例)を発信し、ドナー適格性基準は、新型コロナウイルス感

感染症、先天性心疾患の扱い、確認検査時AST、ALTについての3項目の変更を行った。また、凍結に伴うインシデントによる造血幹細胞の廃棄事例が2例発生したため、移植施設に対して凍結保存に関するアンケート調査を行った。

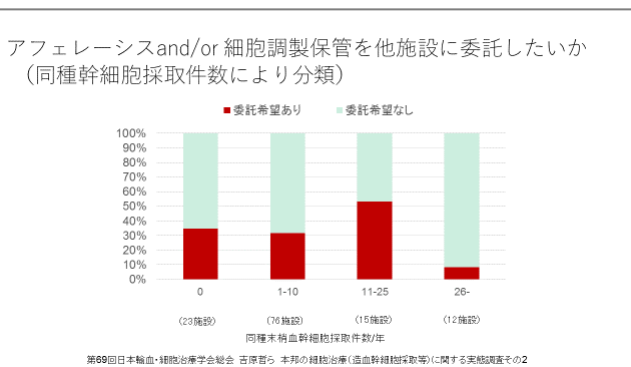
DPCデータと学会登録データを比較し、自家造血幹細胞移植の日本造血幹細胞移植データセンターへの登録遵守状況を調査し、H29年の自家造血幹細胞移植数は2612例であったが、データセンターに登録された移植数は2116例であり、約2割が登録されていない可能性があった。

(7) 細胞治療（造血幹細胞採取等）に関する実態調査

末梢血幹細胞採取を行う場所は病棟が最も多く、採取に適した環境が十分確保されていないと思われた。



アフェレーシス装置の操作は、2/3の施設で臨床工学技士が行っており、アフェレーシスナースがいる施設は27%のみであった。自家のみならず、血縁ドナーの末梢血幹細胞を全例凍結保存している施設は68%あり、凍結作業は、主に臨床検査技師(64%)と医師(49%)が当たっていた。年間アフェレーシス回数11-25件の15施設のうち8施設が、アフェレーシスや細胞調製保管を他施設に委託希望があった。



その理由としては人員、体制、設備、専門性等の面での不安が示されている。他施設のための採取を自家末梢血幹細胞採取12施設、血縁骨髄採取18施設、血縁末梢血幹細胞採取14施設が行っていた。

(9) アフェレーシスナースについてのアンケート

R3年度末梢血幹細胞採取施設の採取責任医師に対してアンケートを行い、67人から回答を得た。アフェレーシスナースが在籍しておりPBSCH関連業務を担当している医療機関は多くないことがわかった。末梢血幹細胞採取の際に医師が血液成分採血装置を操作している医療機関は全体の64.2%だった。採取中のモニタリングを医師が担当している医療機関も64.2%に上り、タスクシフトが十分に完了していない実態が明らかになった。末梢血幹細胞採取に関して外部からの人的支援を希望する職種の第一位はアフェレーシスナースであった。

(8) 成人年齢引き下げに伴うドナーの提供年齢の検討

成人年齢引き下げに伴い、18~19歳血縁ドナー（骨髄ドナー102例、末梢血幹細胞ドナー259例）の採取データと20~24歳の血縁ドナー（骨髄316例、末梢血幹細胞960例）のうち361例（男性197例、女性164例）の採取データを比較し、採取手技の遂行性とドナーの安全性に問題がないことを確認した。

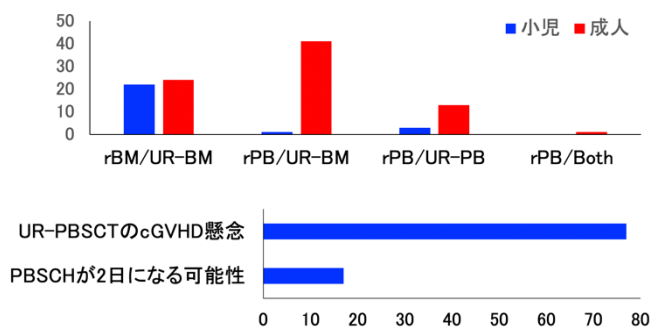
骨髄バンクに20歳未満で登録したドナーにおける初回確定時の年齢は20-21歳2010名(47%)、22-23歳881名(21%)、24-25歳496名(12%)、26-27歳364名(8%)、28-29歳270名(6%)、30-31歳172名(4%)、32-33歳77名(2%)で、登録から初回確定日までの平均値4.3年、中央値3.1年で、初回確定時年齢は平均値26.2歳、中央値23.7歳であった。提供に至ったドナーの割合は3.1%（140名）で、登録時年齢20-21歳では3.5%（149名）、34-35歳では3.9%（121名）、44-45歳では4.8%（115名）と登録時年齢が高くなるにつれて上昇した。提供までの中央値は登録時年齢20歳未満115日、20-21歳117日、34-35歳119日、44-45歳115日で差はなかった。若年者に関しては、健康上以外の理由、特に、都合つかず・連絡とれずの割合が他年代と比較して高かった。

2. 最適時期での造血幹細胞移植をめざした至適ドナー選択におけるUR-PBSCTの位置づけ

(1) 非血縁末梢血幹細胞移植に対する移植施設の懸念の発掘

R3年度、全国の移植施設に対して「同じ条件の患者で血縁ドナーと非血縁ドナーでBMTとPBSCTのどちらを選ぶか」のアンケート調査を行い、105診療科より回答を得た。小児科では血縁ドナー、非血縁ドナー共にBMT、成人科では血縁ドナーはPBSCT、非血縁ドナーはBMTを

選ぶ施設が最も多かった。



非血縁 UR-BMT を優先する理由は UR-PBSCT における慢性 GVHD への懸念が大半であった。

(2) 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

Grade II-IV急性GVHD発症後の予後に関しては血縁、非血縁いずれにおいてもPBSCTの方がBMTよりも予後が不良で、移植源によってはHLA不適合があるほうが予後不良であったが(R2年度報告)、慢性GVHDに関してはpreliminaryにはHLA不適合は影響しない可能性がある。

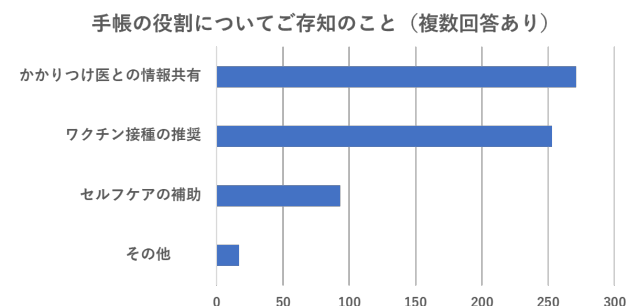
(3) 本邦における ECP 導入に関わる整備

UR-PBSCT では慢性 GVHD が増加するため、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD を対象とした ECP 導入に向けて臨床試験が実施された。解析対象となった 15 例を対象に ECP 治療完了後のフォローアップ 36 週までの治療効果および安全性について R3 年度検討した。36 週時の奏効率は 60.0%、ステロイド投与量は 36 週時に 12 例中 7 例で 50%以上減量された。12 例での臓器別スコアの ECP 開始時からの平均変化量は 24 週以降、皮膚、口腔、眼で 0.3 ポイント以上改善し、肺で 0.1 ポイント以上悪化した。36 週時の一般全身状態(KPS)は、12 例中 4 例が改善、7 例が治療開始時の状態を維持、1 例が悪化した。36 週時の QOL (EQ-5D スコア)は、全体で 0.2 ポイント改善し、身の回りの管理および痛み/不快感が 0.3 ポイント以上改善した。治療効果が認められた 12 例の慢性 GVHD 罹患期間は 1.0 年(中央値)であり、治療効果が不変であった 2 例の罹患期間はそれぞれ 7.0 年および 8.5 年であった。血液パラメーターの中で 14 例中 10 例の患者で緩やかな血小板数の増加傾向が認められた。36 週時の安全性プロファイルに変更はなかった。

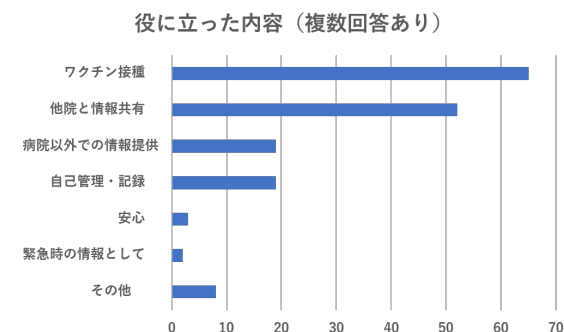
(4) 造血細胞移植患者手帳の運用状況についての実態調査

造血細胞移植患者手帳の運用状況やニーズを把握

し、改訂の必要性を検討するため、造血幹細胞移植後患者や医療機関関係者へのアンケート調査を行った。移植施設アンケートには 119 施設が、各対象者別アンケートでは移植医師 195 人、かかりつけ医 17 人、看護師 134 人、患者 405 人より有効回答を得た。患者では 95%が手帳をもらっていると回答したが、移植施設への持参は 77%、かかりつけ医への持参は 63%にとどまった。手帳の役割については、「かかりつけ医との情報共有」と回答したのが 271 人、「ワクチン接種の推奨」253 人、「セルフケアの補助」93 人、「その他」17 人であった。

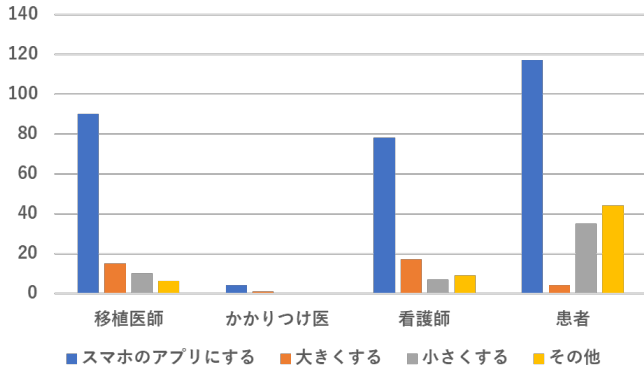


「看護師による LTFU 外来を受診しているか」との問いに 301 人(74%)が「はい」と答えた。「いいえ」(88 人、22%)と答えた理由について「LTFU 外来がない」28 人、「知らなかった・勧められていない」17 人、「以前受けていたが今は受けていない」14 人、「勧められたが断った」8 人であった。「定期的な歯科受診、眼科受診、婦人科受診」について、各々 253 人(62%)、181 人(45%)、84 人(44%)が「している」と回答した。「手帳が役に立ったことがある」と回答したのは移植医師 47%、かかりつけ医 42%、看護師 62%、患者 47%であった。役に立った内容としては、医療者、患者ともワクチン接種に関するものが多かった。



手帳の大きさについては、医療者、患者とも 80%以上が丁度いいと回答し、手帳への要望に対し、形態変更するなら「スマホのアプリにする」との回答が多かった。その他、手帳に対しては様々な要望があった。

手帳の形態変更するなら



D. 考察

R3年度UR-BMHは前年比94%、UR-PBSCHは前年比116%実施され、昨年同様PBSCHは徐々に増加している。コロナ禍における施設の手術制限で各施設の骨髄採取のキャパシティが減った可能性やコロナ禍で特別に凍結が許可され、BMTの18.0%、PBSCTの27.1%が凍結されており、PBSCTでの凍結割合が多く、各移植施設が凍結操作に慣れているPBSCTが選択された可能性などがあるものの、BMTと同様に通常の選択肢として浸透してきていると考えられる。一方で、R3年度凍結に伴うインシデントにより採取された幹細胞が移植に用いられず、破棄されてしまった事例が2例発生したため、ドナー安全講習の内容に加えると共に、各移植施設への注意喚起も兼ねて、凍結保存に関するアンケート調査を行った。

福井県にPBSCH施設が認定され、佐賀県以外の46都道府県に130施設が設置された。佐賀県には骨髄バンク認定施設が1施設しかなく、担当地区の拠点病院とも連携して、ドナーの利便性向上のため、設置に向けて働きかけが必要である。

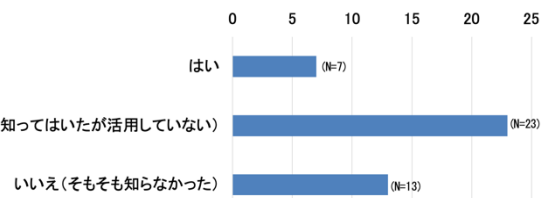
末梢血幹細胞提供ドナーには重篤な有害事象は認めず、骨髄バンクが策定したドナー適格性判定基準およびマニュアルに従ったUR-PBSCHは、安全に実施可能であった。

ドナー安全性の更なる向上のため、R2年度構築し、ホームページで公開しているドナー安全情報データベース、ドナー適格性判定基準システムの認知度は、それぞれ58.4%、60.4%であったが、アフェレーシストラブルシューティング動画は14.3%と低かったため、全国の移植施設に動画データを配布することとした。ドナー安全のための教材を適宜アップデートし、R5年度の更新時(R4年12月調査予定)から採取責任医師および採取担当医師の安全講習受講が必須要件となった

ため、R3年度より骨髄バンクおよび全国の造血幹細胞移植推進拠点病院でドナー安全研修を14回実施(東北地区はe-learningとして提供)し、のべ1322名が研修を受講し、ドナー安全への関心が高いことがわかった。R4年度中には対象者全員の受講を完了することを目指す。採取医の世代交代やコーディネート期間短縮のためコーディネートの効率化をはかる一方で採取件数の施設間格差も生じており、採取経験の少ない医師に対する教育、啓発のため、今後もドナー安全教育の継続は重要と考える。

PBSCHはBMHに比し、採取後1週間目の身体的なQOL低下が少ないにもかかわらず、入院期間の中央値がBMHで4日、PBSCHで6日のため、73%のコーディネーターがPBSCH調整において入院期間が長いことコーディネート終了となった経験があり、確認検査においてPBSCHを希望しないドナーは13%で、BMHを希望しないドナーは7%の2倍近い(R2年度報告書)。G-CSF投与に際しての重篤な有害事象はなく、ドナー利便性の向上が求められるが、多くの施設がG-CSF投与後の有害事象に対する対応体制など安全への懸念により、原則入院でG-CSFを投与している。持続型G-CSFの同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する適応拡大により、注射の負担と来院回数の減少によりドナーの利便性は非常に向上する可能性があるが、ドナーの安全、安心のためG-CSFによる有害事象への対応策の確立が重要な課題であり、安全性情報収集調査票の改訂を行うとともに、ドナー安全体制整備のため骨髄・末梢血幹細胞ドナー手帳の改訂を行った。一方、ドナー手帳に関するアンケートでは、多くのドナーが入院でG-CSFが投与されていることもあり、84%で活用されておらず、内30%は存在を知らなかったと回答した。

血縁ドナーの連日型G-CSF製剤投与(day1)以降のday2,3,4にドナーの緊急時の対策としてドナー手帳は活用されていますか



非血縁ドナーの場合は、術前検査前後に骨髄バンクコーディネーターから直接ドナーに送付されており、また、血縁ドナーの場合は、日本造血細胞移植データセンターに登録後に送付されてくるため、直接、手帳を目にしたことがない医療スタッフもあり、存在を知らな

かったという回答も少なからずあったため、全施設に配布し、存在を認識してもらうこととした。また、今回の改訂においては、説明内容の見直しや、より理解しやすいように平易な表現への変更を行い、記載しやすいような字間のバランスにも配慮し、使いやすくした。

持続型 G-CSF の適応拡大に伴い、外来で G-CSF を投与する場合は連日の受診が不要となり、ドナーの利便性は大きく向上し、PBSCH を希望するドナーが増加する可能性がある。一方で連日の様子観察をしないことによる不安もあり、ドナーの安全確認のため医師や HCTC、コーディネーターが毎日架電し、電話を介した症状確認を行うことが予想される。電話による確認はドナー、コーディネーター双方に時間的、精神的な負担となる可能性があることから R3 年度ドナーアプリを開発した。今後、血縁ドナーを対象に前方視的検討を行い、有用性が確認できれば、骨髄バンクドナーへの利用拡大を検討し、必要な改修などを行い、コーディネーター等の業務負担を増やすことなく、ドナーにとってより負担の少なく満足度の高い、フォローアップ手法を確立する。

アフエレーシスを支える体制の現状は専門性の高い領域にもかかわらず、各施設はそれに見合う人員、体制、設備が不十分なまま、必要性の高まりに対応せざるを得ない状況で、年間アフエレーシス回数 11-25 件の 15 施設のうち 8 施設が、アフエレーシスや細胞調製保管を他施設に委託希望がある。末梢血幹細胞採取の際に医師が血液成分採血装置を操作している医療機関は全体の 64.2%、採取中のモニタリングを医師が担当している医療機関も 64.2% に上り、タスクシフトが十分に完了しておらず、末梢血幹細胞採取に関して外部からの人的支援を希望する職種の第一位はアフエレーシスナースであった。骨髄バンクでは臨床工学技士と熟練した看護師(日本輸血・細胞治療学会認定アフエレーシスナースが望ましい)による実施を推奨しているが、アフエレーシスナースを配置している施設は 27% と少なく、アフエレーシスナースを積極的に養成し配置することが、ドナーの安全性の確保のため望まれる。アフエレーシスを日常的に行い、多くの学会認定アフエレーシスナースが活動している日本赤十字血液センターの積極的な関与も、問題点を解決する方策として検討が望まれる。一方で、各施設の実施件数は 12 施設を除いて年間 25 件以下で作業に習熟するのは困難な状況があり、アフエレーシス、細胞保存業務の質向上と均てん化、タスクシフトが

重要な課題である。アフエレーシスの負担の軽減と安全性の確保の両面から対策が必要である。また、アフエレーシスと採取産物の凍結保存にあたって準拠すべき基準の明確化、各施設での体制の整備の負担に対する財政的対応も併せて必要と思われる。

若年ドナーからの移植の方が良い結果が得られること (R2 年度報告書) 及び成人年齢引き下げに伴い、ドナー年齢を引き下げるかどうかを検討するため、18~19 歳の血縁ドナーと 20~24 歳の血縁ドナーの採取データを比較し、採取手技の遂行性とドナーの安全性に問題がないことを確認した。骨髄バンクに 20 歳未満で登録したドナーで提供に至ったドナーの割合は 3.1% で、登録時年齢が高くなるにつれて上昇した。提供までの中央値は登録時年齢 20 歳未満 115 日で差はなかった。ドナー安全の点からは、ドナー年齢を引き下げることは可能と考えられるが、若年者に関しては、健康上以外の理由、特に、都合つかず・連絡とれずの割合が他年代と比較して高く、新入学や就職など人生にとって重要な時期と重なってすることを踏まえ、コーディネートを進行させる場合は特に配慮が必要である。

血縁ドナーは PBSCT、非血縁ドナーは BMT を選ぶ施設が最も多く、非血縁 UR-BMT を優先する理由は UR-PBSCT に伴う慢性 GVHD への懸念が大半であり、UR-PBSCT を増加させるためには、慢性 GVHD 対策が重要であることがわかった。慢性 GVHD に対しては新たに BTK 阻害薬の使用が可能となり、今後 JAK2 阻害薬、ECP が利用可能になり、その他の分子標的薬の開発も行われている。ECP によるステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD を対象とした臨床試験の 36 週時の奏効率は 60.0% でステロイド減量が可能で、皮膚、口腔、眼の臓器別スコアが改善、一般全身状態 (KPS) の改善、QOL (EQ-5D スコア) 改善、身の回りの管理および痛み/不快感も改善しており、有望な治療法の 1 つであった。今後、各地域のニーズに合わせて、どこにどれくらいの設備を配置するかなどを検討していく必要がある。

造血細胞移植患者手帳の運用状況やニーズに対するアンケート調査の結果、かりつけ医からの回答は 17 人と少なく、血液内科医が半数を占めていた。移植施設医師を介しての依頼であったため、時間的な余裕がなかったり、かかりつけ医への負担を躊躇され、アンケートが渡されていない可能性もあるが、手帳の主な目的が、かかりつけ医との情報共有であることを考えると移植施設と血液内科以外の地域の医療機関との手帳を介した連携は容易ではないことが推

測される。患者は様々な疾患で受診しており、慢性GVHD以外の合併症では、眼疾患の総数は多く、眼科との連携は重要である。その他、内科以外では歯科、婦人科の他、皮膚科や整形外科も多く、これらの科との連携も必要と考えられた。このことより、手帳の対象範囲を再検討し、内容を見直す必要があるかもしれない。一方、移植医師へのアンケートでは15%が「手帳を配布していない」と回答し、その理由として「情報共有するかかりつけ医がない」との理由が多かった。回答の選択肢が少なかったことによるバイアスもあると考えられるが、患者アンケート結果から、病院以外での情報提供など、手帳の役割がかかりつけ医との情報共有以外にもあることを周知する必要があると考えられる。さらに移植医師のうち「かかりつけ医からレスポンスを受けたことがある」と回答したのはわずか4%のみであった。これらのことから、移植後という特殊な状態の患者を手帳を介して連携することの難しさがうかがえる。患者は必ずしも手帳を持参していない場合もあることから、手帳と診療情報提供書をどう使い分けるかについて検討する必要がある。一方、看護師は医師よりも手帳が役に立ったと回答している割合が高く(62%)、患者との情報共有や確認に役立つとの回答が多いことから、LTFU 外来等で看護師を介して手帳を活用することが期待される。さらに、手帳の配布や記載に HCTC が関与している施設も多く、HCTC は手帳活用の重要な支援者となる可能性がある。ワクチン接種については、医療者、患者とも手帳が役に立っていると答えており、手帳が重要な記録ツールとして認識されている。

手帳への要望に対し、医療者・患者とも形態変更するなら「スマホアプリにする」が圧倒的に多く、昨今のSNS普及に伴い、利便性が求められていると考えられる。一方、セキュリティ面や費用、管理運用など、アプリ化には多くの課題があると考えられる。その他、手帳に対しては様々な要望があり、利用率を上げるには学会の手帳作成委員会と協働して手帳の改訂および使用法に関する周知等が必要と考えられた。

E. 結論

骨髄バンクが策定したドナー適格性判定基準およびマニュアルに従った UR-PBSCH は、重篤な有害事象は認めず、安全に実施可能であった。さらに安全性を向上

させるため、R5 年度の認定更新より採取責任医師、採取担当医師にドナー安全研修受講を義務化することに備えて、1322 名がドナー安全講習を受講した。R2 年度構築したドナー安全情報一元化 WEB データベース検索システム、ドナー適格性判定基準検索システム、PBSCH 時のトラブルシューティング動画の認知度はそれぞれ 58.4%、60.4%、14.3%であったため、動画ファイルを各施設に配布することとした。UR-PBSCH 認定施設がない県は佐賀県 1 県のみとなり、ドナーの利便性のため、設置に向けてさらに働きかけが必要である。PBSCH に際して多くの施設が、緊急時の対応体制に対する不安のため、原則入院で G-CSF を投与しており、持続型 G-CSF の同種 PBSCH への適応拡大を受け、ドナー安全体制整備のため骨髄・末梢血幹細胞ドナー手帳の改訂を行い、G-CSF 投与後の症状登録ドナーアプリを開発した。

成人年齢引き下げに伴い、18~19 歳の血縁ドナーと 20~24 歳の血縁ドナーの採取データを比較し、採取手技の遂行性とドナーの安全性に問題がないことを確認した。骨髄バンクに 20 歳未満で登録したドナーで提供に至ったドナーの割合は 3.1% で、登録時年齢が高くなるにつれて上昇した。提供までの中央値は登録時年齢で差はなかった。ドナー安全の点からは、ドナー年齢を引き下げることは可能と考えられる。

アフエレーシスナースがいる施設は 27% のみで、60% 以上の施設で医師が血液成分採血装置の操作、採取中のモニタリングを担当しており、タスクシフトのための人材育成、配置が重要な課題である。

非血縁 UR-BMT を優先する理由は UR-PBSCT による慢性 GVHD への懸念が大半であり、分子標的薬に加えて、ECP など慢性 GVHD に対する治療戦略が重要である。造血細胞移植患者手帳の運用状況やニーズに対するアンケート調査の結果、医療者、患者ともワクチン接種に有用であった。手帳への要望に対し、形態変更するなら「スマホのアプリにする」との回答が多く、その他様々な要望があり、利用率を上げるには学会の手帳作成委員会と協働して手帳の改訂および使用法に関する周知等が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】論文発表

1. 日野雅之、梅本由香里、幕内陽介、岡村浩史、康 秀男、萩山恵子、折原勝己、中尾隆文、岡田昌也、魚嶋伸彦、伊藤 満、薬師神公和、西川彰則、石川 淳、水野石一、石川隆之、福田隆浩. WEB を用いた採取可能日情報の事前入力によるコーディネート期間短縮の試み. 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌 2022;11(2):114-121
2. Osaki K, Morishige S, Nakamura T, Takagi Y, Yamasaki Y, Oya S, Yamaguchi M, Egashira K, Imai T, Hazama T, Murotani K, Aoyama K, Mouri F, Nagafuji K. Safety and efficacy of outpatient-based administration of granulocyte colony-stimulating factor in collection of allogeneic peripheral blood stem cells: 10 years of single-center experience in 86 donors. Journal of Hematopoietic Cell Transplantation. 2021;10(3):129-35.
3. Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori S, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. Transplant Cell Ther 2021; **27**(8): 664. e1-664. e6

【2】学会発表

なし

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