

## 『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 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 西田徹也 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科部長

**研究要旨**

非血縁者間末梢血幹細胞移植では、慢性移植片対宿主病（GVHD）の増加・重症化の懸念があるが、我が国におけるステロイド抵抗性慢性GVHDに対する治療の選択肢は限られている。令和5年3月に Extracorporeal Photopheresis（ECP）が保険適用となり、新たな治療選択肢となった。全国の移植施設へのアンケート調査により、ECPの治療対象患者数は多くないことが明らかとなり、各施設のcapacityなどを考慮して、地域毎にECPの効率的な利用について検討していく必要がある。

保険診療と結びつく匿名診療等関連情報（DPC）データを用いて移植のリアルワールドを調査した結果、移植登録一元管理プログラム（TRUMP）に登録された自家移植数がDPCデータより少なく、自家移植に関してはTRUMPへの登録による全数把握は困難であり、登録方法の検討が必要と考えられた。一方、DPCは、症例数だけでなく、入退院データなど造血細胞移植分野における実態把握にも有用なソースである。

**A. 研究目的**

非血縁者間末梢血幹細胞移植（UR-PBSCT）は、ドナーの自己血保存を必要としないことなどから、骨髄移植と比べてコーディネート期間が短いものの、諸外国に比べてその利用率は低く、その要因の一つとして慢性移植片対宿主病（GVHD）の増加・重症化が考えられる。慢性GVHDに対しては、令和3年にイブルチニブが新たな治療薬として承認され、さらにExtracorporeal Photopheresis（ECP）も利用可能となることが予想されたことから、UR-PBSCTの普及に伴い増加が懸念されている慢性GVHD管理の最適化のために、ECPの効率的な利用について各施設のcapacityを加味した配置を検討した。

また、我が国において、自家末梢血幹細胞採取（auto-PBSCH）時の死亡が2例報告されており、この事実は自家末梢血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移植ドナーにも関わる重大なことである。末梢血幹細胞採取の安全性を検討する上で、正確なデータ収集が重要である。日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム（TRUMP）での非血縁者間移植登録数は骨髄バンクの公開実績数とも概ね一致しており、ほぼ全数が捕捉できていると考えられるが、TRUMPにおける自家移植の報

告数は同種移植数よりも少なく、欧米とは比率が逆転していることから、自家末梢血幹細胞移植のTRUMP登録数は実際の移植数よりも少ない可能性が考えられ、保険診療と結びつく匿名診療等関連情報（DPC）データを用いて移植のリアルワールドを調査した。

**B. 研究方法**

## &lt;慢性GVHD・ECP&gt;

保険適用前の令和4年12月にステロイド抵抗性または不耐容の慢性GVHD患者数、ECP治療対象となる予想患者数やECP導入の準備状況について、全国の移植施設にアンケート調査を行った。

## &lt;DPC&gt;

厚生労働省よりDPCにおける平成29-30年度の自家幹細胞採取、自家/同種移植例の年齢、性別、ICD-10コード、診療科、入院日数、退院時転帰、薬剤/昇圧剤使用の件数の提供を受け集計を行った。

なお、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（鋤塚八千代宇（研究協力者））。

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い、厚労省の实地監査後、データ受領となった。また、移植実施症例数をTRUMPデータと比較した。

#### <倫理面への配慮>

「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」は、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院と名古屋大学医学部附属病院の倫理審査委員会にて承認を得て実施した。DPCデータは個人が特定されない形で提供されるため、説明・同意、オプトアウトの対象とはならない。

### C. 研究結果

#### <慢性GVHD・ECP>

全国 134 施設・診療科（小児科 31、血液内科 99、輸血細胞治療部 4）より回答を得た。

・ステロイド抵抗性または不耐容の慢性 GVHD の年間患者数：小児科 0-2 人 83%、

内科 0-2 人 41%、3-5 人 46%

・ECP 治療対象となる年間予想患者数：内科、小児科ともに約 6 割の施設で 0-1 人。

・ECP 導入の準備状況：予定あり 2 施設、前向きに検討中 39 施設・診療科

・ECP 導入に向けて必要な情報としては、機器の費用 (51 施設)、診療報酬 (49 施設)、手順書 (42 施設) などが挙げられた。

#### <DPC>

平成 30 年度の全国における移植実施症例数は、自家移植：骨髄 23 例/末梢血 2,590 例、同種移植：骨髄 1,238 例/末梢血 1,072 例/臍帯血 1,353 例であった。一方、TRUMP での登録は年度ではなく 1~12 月の実施数ではあるが、自家移植：骨髄・末梢血 2,107 例、同種移植：骨髄 1,225 例/末梢血 1095 例/臍帯血 1,317 例であった。

平成 29 年度集計でもほぼ同数の結果であった。

DPC は 4 月から翌年 3 月まで、TRUMP は 1~12 月までと調査期間が異なるものの、同種移植数は DPC と TRUMP での差はわずかであるのに対して、自家移植は約 500 例の差が見られた。

同種移植における入院日数最頻値は、骨髄 78-84 日、末梢血 64-70 日、臍帯血 85-91 および 92-98 日と PBSCT が最も短かった。

退院時の転帰に関する検討では、死亡退院が骨髄 13%、末梢血 17%、臍帯血 26%であった。

### D. 考察

#### <慢性GVHD・ECP>

ステロイド抵抗性・不耐容の慢性GVHDに対する標準的治療法は確立されておらず、また、我が国において保険適応のある薬剤は限られている。今後、新たな治療薬が承認されることが予想されるものの、慢性GVHDに対するECPの有効性を示す報告は多く、また、ECPが免疫力低下を引き起こす可能性を示唆する報告はない。アンケートから対象患者は少ないと考えられるが、ECPは慢性GVHDに対する治療選択の一つとして、患者に提供できる体制を整える必要がある。

#### <DPC>

自家移植症例数は、TRUMP の登録件数が DPC データより少ないことが明らかとなり、TRUMP 登録方法の検討が必要と考えられる。一方、DPC データは、自家移植など研究者ベースでは全数捕捉が難しい症例数の把握のために有用なソースであり、入退院データや、薬剤データの一部は造血細胞移植分野における実態把握にも活用可能である。

### E. 結論

#### <慢性GVHD・ECP>

ECP の治療対象患者数は多くはなく、費用や労力などの面から多くの移植施設が ECP を導入することは難しいと考えられ、各施設の capacityなどを考慮して、地域毎に ECP の効率的な利用について検討していく必要がある。

#### <DPC>

同種移植数は DPC と TRUMP でほぼ同数であったものの、自家移植については、年間 500 例ほど DPC データの方が多く、現在の TRUMP では自家移植の全数把握が困難である。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 【1】論文発表

・西田徹也

造血幹細胞移植後の合併症と長期フォローアップ  
日本内科学会雑誌 2022, 111(7), 1392-1398

#### 【2】学会発表

・鍬塚 八千代、佐藤 菊枝、熱田 由子、西田 徹也

小澤 幸泰、日野 雅之、宮村 耕一. DPC データ  
を利用した本邦リアルワールドにおける造血幹細胞  
移植の実態調査. 第 45 回日本造血・免疫細胞  
療法学会総会 2023 年 2 月 11 日 名古屋

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