

『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

研究分担者 矢部普正 東海大学医学部医学科・客員教授

### 研究要旨

末梢血幹細胞ドナーの安全性評価として、血縁末梢血幹細胞ドナーの採取データを元に重篤有害事象（SAE）について解析し、同時に骨髄ドナーとも比較検討した。2005年～2021年に採取された血縁ドナーのうち、短期SAEを認めたのは末梢血幹細胞ドナーの0.51%、骨髄ドナーの0.32%で、死亡はなかった。SAEのリスク因子として既往歴（末梢血幹細胞ドナー、骨髄ドナー）、および60歳以上、女性（末梢血幹細胞ドナー）が抽出された。またCovid-19パンデミックに際し、末梢血幹細胞や骨髄の凍結保存が行われるようになったため、その安全性を検証した。凍結保存は骨髄移植後の好中球生着には影響しないが、末梢血幹細胞移植では好中球生着が遅延し、血小板の生着は骨髄移植、末梢血幹細胞移植で遅延したものの、生着不全の頻度については許容範囲であった。

### A. 研究目的

非血縁末梢血幹細胞移植（PBSCT）の普及には末梢血幹細胞（PBSC）ドナーの安全性維持が必須であり、すでに採取実績の豊富な血縁PBSCドナーの採取記録を解析し、採取後早期の重篤有害事象（SAE）の頻度とリスク因子を解析する。また、ドナー自身が骨髄（BM）採取を希望した場合のために両者のSAE頻度についても比較する。

Covid-19パンデミックに際して、ドナーが安全に幹細胞を採取できるタイミングで採取し、凍結保存後に移植する例が増えており、凍結保存がPBSCTあるいは骨髄移植（BMT）後の生着に与える影響について解析する。

### B. 研究方法

2005年～2021年に日本造血細胞移植データセンターに登録された血縁ドナー16,630例のうち、患者理由あるいはドナー理由で採取が中止になった例を除いたPBSCドナー10,986例、BMドナー412例を対象とし、採取後30日以内の重篤有害事象（SAE）について解析し、SAEのリスク因子を抽出した。

非血縁ドナーのPBSC、BMの凍結保存については全例について骨髄バンクにて審査され、承認後に採取施設で採取された造血幹細胞が移植施設に搬送され、移植施設にて凍結保存～移植が行われた。凍結保存されたPBSCT、

BMTの臨床データは2020年4月～2021年10月に行われた例を対象に、移植施設への調査票で集められた。

### <倫理面への配慮>

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。また、研究倫理教育を受講し、利益相反状況については当該研究施設の利益相反審査委員会による管理を受けた。

### C. 研究結果

採取後30日以内の短期SAEを認めたのはPBSCドナー10,684例中54例（0.51%）、BMドナー4,339例中14例（0.32%）であった。死亡例はなかった。SAEのリスク因子として、「何らかの既往歴」はPBSCドナー、BMドナーのいずれにおいても抽出された。PBSCドナーにおいては「60歳以上」と「女性」がリスク因子として抽出された。11例のドナーにおいて、末梢血幹細胞が十分に増加せず、採取が中止されたが、この poor mobilization のリスク因子としては「女性」のみが抽出された。

非血縁BMTの1,342例中242例（18.0%）、非血縁PBSCTの435例中118例（27.1%）において、造血幹細胞の凍結保存が行われ、非凍結保存のBMT 4,133例、PBSCT 720例と比較検討された。BMTの10例（4.3%）、PBSCT

の3例(2.5%)で生着不全を認め、好中球生着日の中央値は凍結BMTで18日、凍結PBSCTで16日であった。非凍結保存移植との比較ではPBSCTにおいて有意に好中球生着が遅延し、血小板生着はBMT、PBSCTのいずれにおいても遅延したが、生着不全の頻度は許容範囲であった。

#### D. 考察

採取後の短期SAEについてはその頻度、内容とも特に問題とはならなかったが、ドナーの安全性維持のためには今回抽出されたリスク因子を基にドナーの選択条件を検討し、さらに長期のフォローアップを行うことが重要と考えられた。

造血幹細胞の凍結保存は好中球や血小板の生着遅延をもたらすが、生着不全の頻度については許容範囲内であり、Covid-19パンデミックにおいては感染による突然の幹細胞採取中止というリスクを避ける方法としては妥当であると考えられた。

#### E. 結論

非血縁PBSCの採取はドナーの選択条件を遵守することで安全に施行可能であり、またCovid-19パンデミックにおいては安全に幹細胞採取可能な時期を選択して凍結保存するという方法も妥当であると結論された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 【1】論文発表

- Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. *Int J Hematol.* 2023; 117(3): 421-427
- Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe

Childhood Aplastic Anemia. *Tokai J Exp Clin Med.* 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285

- Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. *Int J Hematol.* 2022 116(5): 787-797.
- Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Atsuta Y, Koderu Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 28(10): 677.e1-677.e6.
- Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VII<sup>th</sup>, IX<sup>th</sup>, and X<sup>th</sup> Cranial Nerve Paralysis. *Tokai J Exp Clin Med.* 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554
- Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Int J Hematol.* 2022 116(1): 28-40.
- Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. *Int J Hematol.* 2022 115(6): 882-889.
- Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe

Combined Immunodeficiency in Japan:  
Retrospective Analysis for 1985–2016. J Clin  
Immunol. 2022 42(3): 529–545.

## 【2】学会発表

1. 外山大輔、秋山康介、杉下友美子、藤田祥央、小池隆志、山本将平、内山 温、矢部みはる、矢部普正 ハプロロー致移植を施行したファンconi貧血の3例 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2023年2月
2. ○秋山康介、外山大輔、杉下友美子、藤田祥央、小池隆志、山本将平、内山 温、矢部みはる、矢部普正 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2023年2月
3. 杉下友美子、柴田真由子、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山温、高田 穰、矢部みはる、矢部普正 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD)症候群の2例 第84回日本血液学会学術集会 2022年10月
4. ○柴田真由子、杉下友美子、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山 温、高田 穰、矢部みはる、矢部普正 進行速度が異なる2例の若年型 Krabbe 病に対する造血幹細胞移植 第84回日本血液学会学術集会 2022年10月

## H. 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