

骨髄バンク事業への末梢血移植の導入について

平成 14 年 12 月 造血幹細胞移植委員会において、骨髄バンク事業への末梢血移植の導入に関して審議。

(結論)

- ・ 医薬品の審査で、短期間の安全性と有効性はある程度は担保されている。長期の安全性についてはデータがない。
- ・ 現在学会で短期と長期を合わせてフォローアップ中であるので、その結果報告を見て、次の点を検討する。
 - ① どの時点で非血縁者まで広げるか。
 - ② 広げるとして、限定的に広げるのか一斉に広げるのか。
最初は慎重に条件を付けた方がよいとの意見が強かった。
- ・ いずれにしても、安全性の評価は継続することが必要。

平成 15 年 2 月 末梢血移植（血縁者間：骨髄バンクを介しない）のドナーが白血病で死亡したとの報道。

平成 18 年 4 月 造血幹細胞移植委員会で、学会のフォローアップ状況を報告。

(結論)

- ・ 5 年間の新規登録と、それぞれの症例につき 5 年間健康診断を行う計 10 年間のプロジェクト（2005 年度が半ば）
- ・ 1 カ月以内の急性期の副作用については、ほぼデータが出た。
- ・ 中長期的には徐々に集まっている段階。学会では中長期の調査を 5 年間続ける。
- ・ 末梢血移植の拡大について、調査終了まで待つのか。来年～再来年に、中長期の例をもう一度報告して検討する。

平成 20 年 1 月 造血幹細胞移植学会から、調査結果に基づく提言。（3 月の造血幹細胞移植委員会に報告予定。）

(提言内容)

- ・ 7 年間にわたる調査研究が、末梢血幹細胞提供の際の G - C S F 投与に伴う急性期・中長期の重篤有害事象の種類と頻度につき、正確な情報をもたらしつつある。
- ・ G - C S F 投与が健常なドナーに白血病を発症させるかも知れないとの懸念は、ほぼ否定されたと考えられる。
- ・ 骨髄バンクでの実施に向け早急に準備を開始することが妥当。

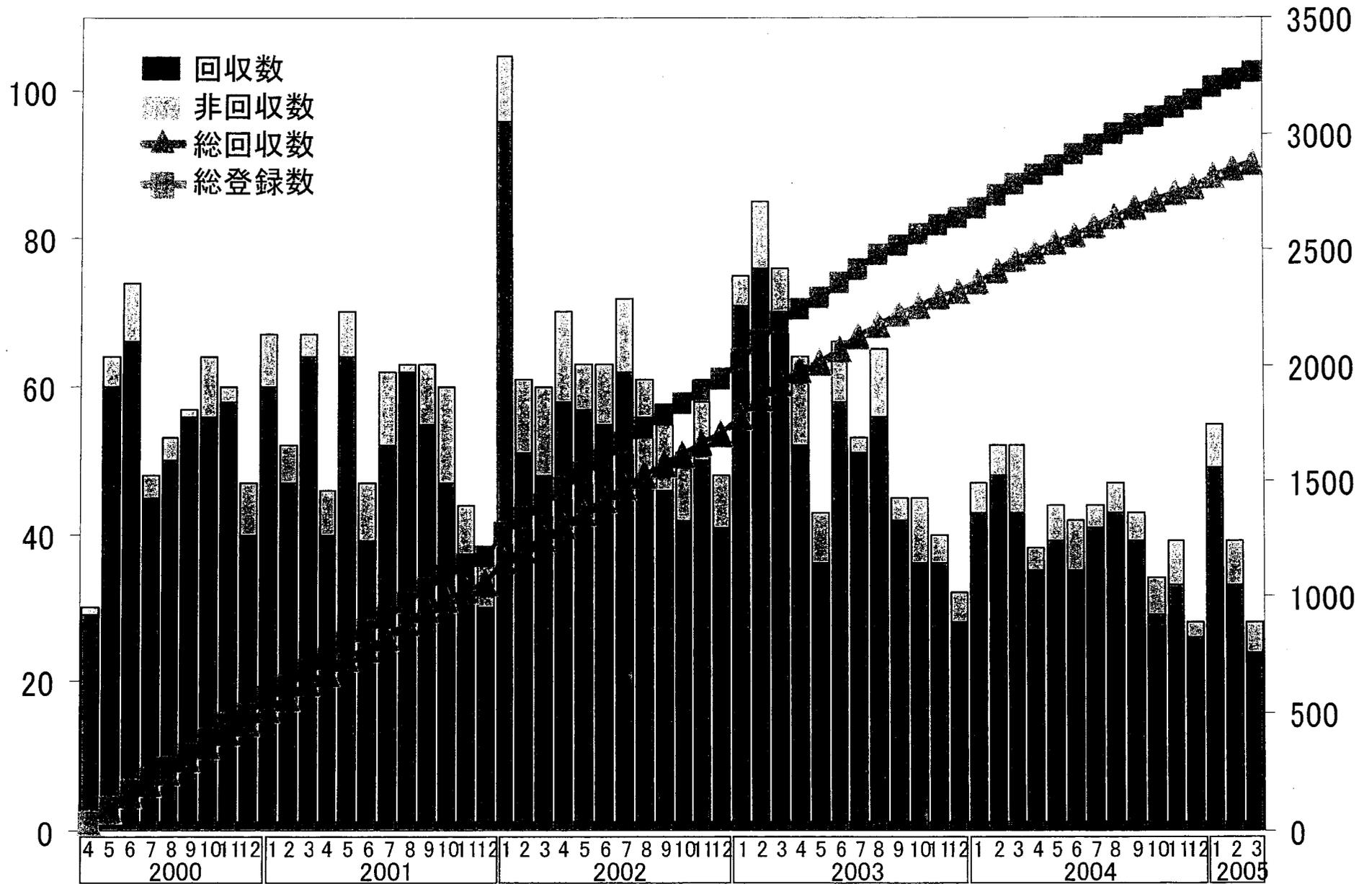
血縁末梢血幹細胞ドナー 安全情報と非血縁ドナーへの適用 に関して

厚生科学審議会
造血幹細胞移植委員会
平成20年3月7日資料

日本造血細胞移植学会ドナー委員会
厚生科学研究班
小寺良尚

我が国における同種末梢血幹細胞移植の状況 (2000年4月から2005年3月までの月別実施数)

累積(例)



(注)2006年9月30日までの回収完了まで

2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに報告された急性期比較的重篤有害事象

(): case numbers

初回のG-CSF投与日から起算した

発症日

消退日

明らかに重篤^{**}: 20 (/3,264=0.61%)

間質性肺炎 (2)	Day3~day25	Day6~Day70
狭心症様発作 (4)	Day2~Day4	Day4~Day6
腹水, 心嚢液貯留、全身浮腫	Day7	Day9
くも膜下血腫(手術)	Day23	Day48
後腹膜血腫/貧血(手術)	Day4	Day25
深部静脈血栓症	Day14	-
胆石胆嚢炎/痛風発作(手術)	Day2	Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7	Day12~Day32
血痰	Day3	Day5
椎間板ヘルニア(手術)	Day7	Day62
出血性胃潰瘍	Day8	Day16

恐らくG-CSF関連、一過性*: 21 (/3,264=0.64%)

血小板減少 (1.8~6.6x10 ⁴ /mL) (13)	Day2~Day6	Day8~Day11
幹機能異常 (7),	Day3~Day10	Day11~36
食欲不振、吐気、嘔吐	Day4	Day19

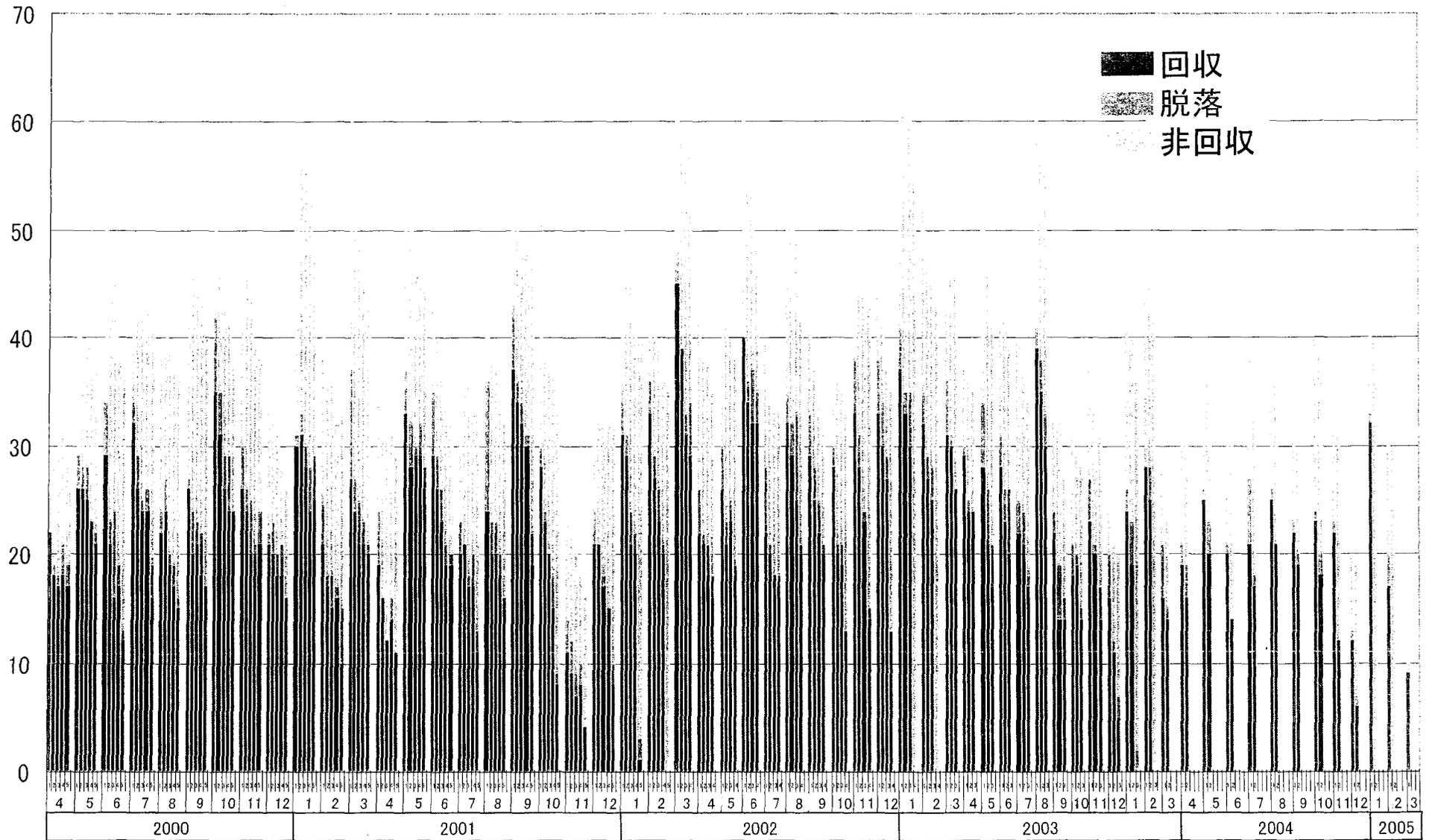
恐らくアフレーシス関連、一過性*: 6 (/3,264=0.18%)

迷走神経反射 (2)	Day4	Day4~Day5
テタニー	Day4	Day6
四肢知覚異常	Day4	Day6
刺入部血腫	Day7	Day13
偏頭痛	Day9	Day10

注1:これらの有害事象については、採取チームによる判定を行い、ドナーセンターによる分類(*)を行った。

注2:ここに掲げた事例は、G-CSF投与後に急性期比較的重篤有害事象を生じた
と報告された全例であり、G-CSF投与との間に因果関係が確認された訳では
ない。

長期追跡調査の状況



2006年12月末現在

年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(最長5年間、1,673人から得られた4,556 報告, 数字は人数,
一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

A. 異常なし:	1,252 (74.8%)
B. 異常あり:	421 (25.2%)
1. 提供前から在り:	95 (5.7%)
2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等、 (例: 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術 等):	140 (8.4%)
3. 提供後出現、2以外:	186 (11.1%)
1) 非腫瘍性:	175
2) 血液以外の腫瘍:	10
3) 血液腫瘍:	1

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象

(全て上記B-3に属した, (): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性:

甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo),
慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo),
くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo),
アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo),
気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo),
子宮内膜症 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),

血液以外の腫瘍:

乳がん. (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo),
脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo),

血液腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),

(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化:(1, 48 mo))

末梢血、骨髄ドナーの有害事象比較(日本側)

	末梢血	骨髄
30日以内死亡	0 / 3,264	(1)* / 5,921 p>0.99
30日以内重篤有害事象 (末梢血：“明らかに重篤”)	20 / 3,264	21 / 5,921 p<0.08
血液系悪性腫瘍	1** / 3,264	2*** / 5,921 p<0.94

*: 採取時発症、1年後死亡

** : 急性骨髄性白血病

***: 急性骨髄性白血病 x 2

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

	急性期有害事象	
	なし	あり
年齢因子も含めて		
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	164 (97.62%)	4 (2.38%)
	p=0.30	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	3,055 (98.90%)	34 (1.10%)
不適格	167 (99.40%)	1 (0.60%)
	p=0.55	

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子を除外して
(10~65歳で)

適格

不適格

急性期有害事象
なし

あり

3,053 (98.61%)

43 (1.39%)

75 (96.15%)

3 (3.85%)

p=0.09

中長期有害事象

なし

あり

適格

不適格

3,055 (98.90%)

34 (1.10%)

77 (98.72%)

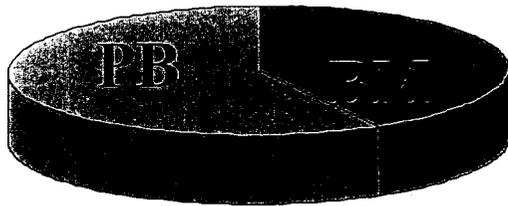
1 (1.28%)

p=0.88

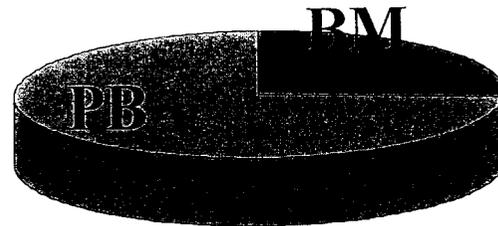
末梢血幹細胞採取(PB) VS 骨髓採取(BM)

2005, 4～2007, 12 (日本造血細胞移植学会調べ)

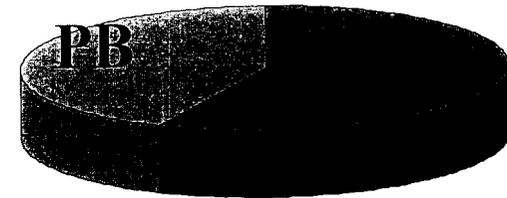
登録数



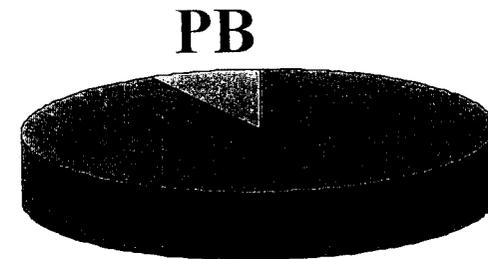
報告有害事象数



傷害保険発動数



傷害保険支払い金額



海外における非血縁者間への応用状況 -BMDWのホームページより-

バンク数： 57

全面的に採取可： 52

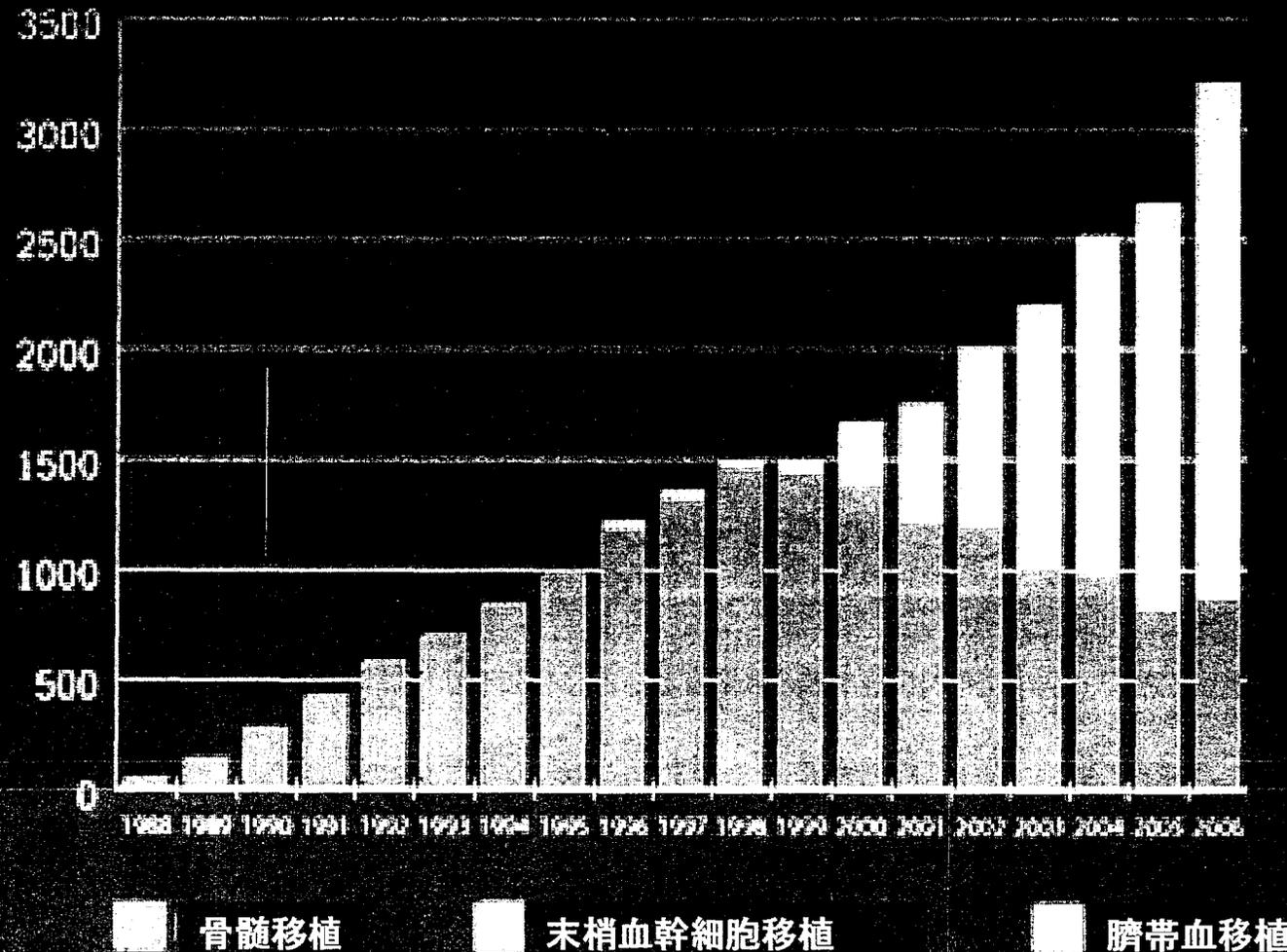
一定の条件で採取可： 2

(ニュージーランド、アイルランド)

採取不可： 3

(日本、ブルガリア、アラブ連合)

全米骨髓バンク(NMMDP)における種別移植実施数



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM®

Creating Connections. Saving Lives.™

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して —これまでの経験とそれに基づく提言(1)—

同種末梢血幹細胞ドナー事前登録システムは、提供に伴う急性期並びに中長期重篤有害事象の種類と頻度に付き、正確な情報をもたらしつつある。本事業を通じ、末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すような事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。これは提供の事前登録制—施設のドナー安全に対する自覚を新たにする—の成果の一つと考える。ドナー適格基準の設定は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果があったと考える。

同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の”健常ドナーに後年、白血病等を発症させるかもしれない”という懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考えられる。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して —これまでの経験とそれに基づく提言(2)—

わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当っては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・輸血学会の定めたガイドラインを遵守する限りにおいて、短期(急性期、採取時・採取直後)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ると考える。中・長期(~5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現することが明らかになったが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髄ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはない。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して —これまでの経験とそれに基づく提言(3)—

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。

具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップングルール等を明記した日本骨髓バンク独自のプロトコール(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して —これまでの経験とそれに基づく提言(4)—

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に急速に普及している技術であり、血縁、非血縁間を問わず、骨髄採取・移植を凌駕しつつある。そして今や世界の骨髄バンクの中で本方法を採用していないバンクはほとんど無いのが現状である。本技術はドナーの自己血採血、全身麻酔、骨髄穿刺を必要とせず、患者においては移植後の血液回復が速やかであって、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又緊急に造血幹細胞移植を必要とするような事態等にも適している。以上より、日本造血細胞移植学会並びに厚生科学研究班は、日本骨髄バンクが非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の実施に向けて早急に準備を開始することは妥当且つ必要であると考えらる。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して — 班長見解 —

これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフレーシス終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髄提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなってしまうことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフレーシスが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ない得るシステム（高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等）を構築しておくことが必要である。

血縁末梢血幹細胞ドナー入院期間 (N:2864)

入院日数	数	(%)	入院日数	数	(%)
0	73	(2.5%)	13	18	(0.6%)
1	2	(0.1%)	14	10	(0.3%)
2	43	(1.5%)	15	7	(0.2%)
3	111	(3.9%)	16	5	(0.2%)
4	130	(4.5%)	17	6	(0.2%)
5	261	(9.1%)	18	2	(0.1%)
6	668	(23.3%)	19	1	(0.0%)
7	713	(24.8%)	20~	10	(0.3%)
8	467	(16.3%)	不明	9	(0.3%)
9	185	(6.4%)			
10	62	(2.2%)			
11	59	(2.1%)			
12	31	(1.1%)			