

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

2008, 1, 14

日本造血細胞移植学会ドナー委員会

厚生労働科学研究再生医療等研究事業

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植
の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー
及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に
関する研究」班

1. 史的展望：

海外では 1990 年代初めより、我が国では 1990 年代半ばより臨床応用が開始された G-CSF 動員同種末梢血幹細胞移植療法は、2000 年初頭までにそれぞれ 3000 例、300～500 例の経験が蓄積された。そして厚生労働省の造血細胞移植に関する研究班による我が国の実態調査により（1、2）ドナーと患者における本移植法の、少なくとも短期、中期の安全性が確認されたとして、海外の成績（3、4、5、6）も参照の上、2000 年 4 月日本造血細胞移植学会が殊にドナーの短、中、長期安全性を全例フォローアップすることを前提に健康保険の適用を受けた。健保適用後の血縁者間同種末梢血幹細胞移植療法の普及ぶりは目覚しく、造血細胞移植学会ドナー登録センターに 2000 年 4、5、6 月 3 ヶ月間に登録された数は 170 例であって、月 50 例強のペースで本移植（実際には採取であり、移植とは若干のタイムラグがあるが）が実施された。これは当初の関係者の予想を大きく上回るものであって、本移植、採取法が、様々な不確

定要素を蔵しつつも、患者、ドナー、医療チームにとって“馴染みやすい”治療法であることを物語るものであった。そしてこのことは本移植、採取法を血縁者間から非血縁者間へも広げる作業を急がせるものでもあった。同種末梢血幹細胞移植と非血縁者間造血細胞移植—骨髄バンクとの接点は、ドナーに関しては、この新しい造血幹細胞採取法によって、ドナーの負担の軽減—具体的には4—6日間のG-CSFの皮下投与に続く2—3日間、各2—4時間の成分採血を受ける代わりに、全身麻酔（又は、その他の麻酔）下の数—数十箇所にあぶ腸骨穿刺とそれに先立つ600ml前後の自己血預血から解放される—を図ることができるという点であると認識された。只、負担が軽減されるといってもそれは相対的なものであり、G-CSF投与中から投与直後の骨痛など急性期副作用は個体差があって無視できない場合もあるであろうし、アフレーシスに伴う有害事象もあり、又G-CSFの長期副作用の有無に関する情報は、それがヒトに用いられるようになってから当時はまだ10年程しか経ていないことから基本的には無いわけであったが、他方既に死亡事故が零ではないことが明らかになっている麻酔下骨髄造血幹細胞採取法を、一方に麻酔を必要とせず従ってその部分では確実にそれだけ安全な造血幹細胞採取法があるにも関わらずこのまま踏襲していくことは医学的にも社会的にもあまり長くは許されないことであると考えられた。患者に関しても、骨髄移植に比べ血液回復が速やかである一方、GVHDの頻度が高まるといった末梢血幹細胞移植が非血縁者間ではどのような様態を見せるかは未だ分からなかったわけであるが、この時点では、同種末梢血幹細胞移植、採取法の、健保適用のベースになったドナー安全に関わる国内外の情報、造血細胞移植学会ドナーフォローアップシステムの概要、海外における非血縁者間移植への応用状況を検証し、我が国における本療法、非血縁者間移植における実施にあたっての条件を主としてドナーサイドから考えることが必要であると認識された。

2. 我が国において 2000 年 4 月以前に行われた同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する情報－厚生労働省研究班の全国調査結果：

短期の安全性に関する全国調査は厚生労働省研究班により 1997 年に行われた。そこに集積された 94 例のまとめに拠れば(1)、自覚症状は WHO 基準で Grade-III の腰痛が一例に観察された以外は全て Grade-II 以下であった。検査値異常では、白血球の増加等は当然として、血小板 10 万/ μ L 以下への低下例が見られたことは注意を要する点であった。中、長期の安全性については平成 1999 年に主として上記例を対象に全国調査がなされた(7)。アンケートの約 50% という回収率は、主として施設協力の差と、患者が死亡した場合にはどうしてもドナーの協力が得にくいといった要因によるものであり、回答のあったドナーにおける健康上の変化としては、例えば胃がん罹患例等があったが、G-CSF やアフエーシスに係ると思われる明らかな中、長期有害事象はその時点では見られなかった。

3. 2000 年 3 月末に発生した我が国におけるドナー－過性心停止事例：

2000 年 3 月末、健保適用直前に、有病の 63 歳の父をドナーとした末梢血幹細胞採取中に、主としてアフエーシスの副作用によると思われる心停止を来した事例が発生した。幸い医療チームの迅速な対応により、ドナーはほとんど後遺症を残すことなく社会復帰されたと聴いているが、これは末梢血幹細胞採取には骨髓採取とは別のドナーの生命予後に重大な影響を及ぼしかねない危険性が潜んでいるとの警告であった(8)。

4. 2000 年 4 月時点の海外におけるドナーの安全性に関する有害事象(短期・急性期) 報告：

文献－16 より転載(基礎資料：文献－10, 11, 12, 13, 14, 15)し、資料－1 とした。尚、ここには現れていない死亡事例に関して

は次項を参照されたい。

5. 海外における採取中並びに採取後間もなくのドナー死亡事例の検証：

2001年時点で一部海外文献から読み取る事が出来、その他は企業報告から、海外において末梢血幹細胞ドナーの採取中あるいは採取後間もなくの死亡事例が複数存在する事が窺われたので、それらを整理、検証した結果、不幸にして8名のドナーが、幹細胞動員、採取中或いは直後に死亡していること、そして死亡した原因として、末梢血幹細胞の動員、採取との関連を強く疑わざるを得ないことが明らかになった。この数字は衝撃的ではあったが、他方死亡したドナーの大部分が健常人ではなかったことから、仮に血縁者といえども“造血幹細胞ドナーは健常人であることを原則とする”という不文律を守る事が重要である事を教えてくれるものでもあった(17) (その後EBMTの調査で更に3例の死亡事例が明らかになっている)。

6. わが国におけるドナーの白血病罹患例：

次の第7項において述べるドナーフォローアップ事業実施中の2002年に、末梢血幹細胞提供後14ヶ月目にドナーが急性白血病に罹患した例が学会によって捕捉された。本事例は論文発表され、又学会として声明を出した(18、資料-2)。

7. 日本造血細胞移植学会ドナーフォローアップ事業の7年目総括(資料-3)：

G-CSFが健康なドナーに及ぼす短、中、長期的な影響の有無を明らかにする目的で学会は自主的にドナー長期フォローアップシステムを構築した(19)。本システムの特徴は採取予定が確定した段階でドナーを前方登録し、ドナーに固有の登録番号を付けることによってその後のドナー安全に関するフォローアップを洩れなく行な

えるようにしたことと、G-CSF製造企業（2社）の市販後調査を兼ねることにより、短期有害事象報告から長期のフォローアップに至るまでの事業の完成度を高めるべく企画したことである。尚、採取に当っては日本造血細胞移植学会のガイドライン（20）を遵守することが義務づけた。7年を経た今、同種造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一施設のドナー安全に対する自覚を新たにする一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。末梢血幹細胞提供と骨髄提供の安全性に関する日欧共同調査の結果（末梢血：日本；事前登録、欧州；後方視調査、骨髄：日本、欧州とも後方視調査）は、提供後30日以内の死亡事例に関しては日欧に乖離が見られ（日本：0、欧州：3）、30日以内の有害事象は日欧とも末梢血提供に多い傾向が見られること、血液学的悪性腫瘍の発生率は日欧とも末梢血、骨髄で差が無いことを示した。即ち、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（このことは、採取に用いられるG-CSFの開発過程においても否定されていること、白血病以外の患者において化学療法後等にG-CSFを用いた場合でも、それら患者に白血病が有意差をもって多発したという事実が無いこと、によっても支持されるものである）。同種末梢血幹細胞採取の問題点はむしろ“もっと足元”即ち採取中又は採取直後に存在していたのであり、海外では恐らくそれに関連すると思われる死亡事例も出ているのが現実であるが、採取を全件事前登録とし、ドナーの適格基準を設けてそれを遵守することにより、それらは回避可能であると思われる。提供の事前登録制並びに中・長期フォローウ

アップシステムは採取チームにドナーの安全に対する自覚を新たにさせ、ドナーに発生する有害事象を正確に把握して、それに対する早期対策を可能にするものであり、同種造血幹細胞ドナー全て（骨髄、末梢血）を対象とするシステムに拡張されることが望まれたので、2005年4月から新たに血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血）ドナー事前登録事業が開始された。尚、これらの要旨は欧州造血細胞移植学会、米国血液学会において発表された（22, 23）。

8. 海外における非血縁者間移植への応用状況：

Bone Marrow Donor Worldwide のホームページより転載し資料—4とした。この内NMDPでは、1994年に同採取・移植法を先ず再提供事例に対して採用し、この度新たに初回提供事例も対象とするに当たってのプロトコールを作成しているが、これは参考になるものなので別途資料—5に示した（23）。又、NMDPにおける骨髄、末梢血幹細胞採取の変遷につき、NMDPのホームページより転載し資料—6とした。

9. 我が国における非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施の妥当性に関する見解：

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、第7項において述べた如く、造血細胞移植学会の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、骨髄ドナーと比べ有意差は見られておらず（21, 22）、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはない。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ふことになる。海外では一般化している外来ベースでの G-CSF 投与とアフエ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。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（2、24）、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。ドナー、患者双方の短、中、長期の安全性（健康状態）に関わるフォローアップは、造血細胞移植学会の現存するシステムを日本骨髄バンクが委託利用することが効率の上で良いと思われるが、非血縁者間末梢血幹細胞移植のための特別項目等を追加し、安全性の確保には万全を期すべきである。具体的には、資料—5 に掲げた NMDP のプロトコールを参考にするなどして、背景、目的、目標症例数、ストップグループ等を明記した日本骨髄バンク独自のプロトコールを作成し、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ことが望ましい。幸い日本骨髄バンクのドナー安全委員会、医療委員会、コーディネート業務体制等の諸機能は充実しており、プロトコールの比較的速やかな作成とその実施は可能であると考ええる。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。そして第 8 項において述べた如く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、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ドナー委員会並びに厚生労働省研究班は、別添のプロトコール(規準)(案)を遵守する限りにおいて骨髄移植推進財団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であると考える。

10. 追記：

1) 各種規準の必要性の根拠

①ドナー適格基準の必要性。

海外における 6/11 死亡例→健常人ではない、2/11 死亡例→記載無し(即ち健常人ではない可能性あり)、という事実から、これらをドナーにしないような適格基準が必要である。

②施設・採取規準の必要性。

死亡事例：11－非健常と不明：8＝3→2/3 死亡例→技術上の問題が明らか、という事実から、施設・採取規準を設け、I & Aを定期的に行う必要がある。

③登録基準の必要性

事前登録制有り(日本血縁、海外の各バンク)：死亡事例無し
事前登録制無し(海外血縁)：死亡事例 11 例

以上の事実は、ドナー事前登録制が極めて重篤な有害事象を抑止する作用を有することを示している。

2) 以前の有害事象から分かったこと、実施すべきこと

①「完全な健常人」をドナーとすること(前記1)－①より)。

②採取法の規準を作り守ること(前記1)－②より)。

③事前登録制を採ること(前記1)－③より)。

④G－CSF投与開始日から起算して28日目までは、急性

期有害事象が発生しやすいので、ドナーに周知し、異常発生時には即応できる体制を作ること(プロトコールに詳記)。

⑤ 中長期有害事象報告システムを作ること。

3) 採取の規準 (ドナーの適格性・採取施設)

プロトコールに詳述したものの根拠は以下のものである

①ドナー適格性基準。

ア) J S H C T の血縁 P B S C ドナー規準とバンク骨髓ドナー規準の最小公倍数を採る。

イ) ア) から、血管系異常、凝固系異常が示唆されるドナーを更に不適格とする。

② 採取施設基準。

ア) 財団認定施設の中から、採取施設を公募する。

イ) 応募した施設を I & A する(輸血学会に委託しても良い)。

ウ) I & A の規準は学会規準に、ドナーの利便性、フォローアップの利便性を加味して定める。

4) ドナーの利便性を上げるため、外来のみで採取できるようにするための方策。

① G - C S F 注：採取施設、採取施設関連施設(採取施設から紹介してもらい財団が委託する)にて行う。

② G - C S F 開始日から 28 日目まで、携帯電話による 24 時間ホットラインを、ドナー、採取主治医、コーディネーターの間で構築しておく。

③ 緊急事態発生時、どの医療機関にかかっても緊急対応が出来るだけの説明書をドナーに渡しておく。

④ 以上を条件に外来採取は可とする。

文献

1. Murata M et al: Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant. 24: 1065-1071, 1999.
2. 原田実根 他: 本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査: 現状と問題点. 臨床血液 40: 1160-1166, 1999.
3. Kessinger A, et al: Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 4: 643, 1989.
4. Dreger P, et al: G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of graft. British J of haematol. 87: 609, 1994.
5. Russell NH, et al: Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation. Lancet 341: 1482, 1993.
6. Weaver CH, et al: Syngeneic transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 82: 1981, 1993.
7. 笠井雅信 他: Allo-PBSCT ドナー長期安全性についての全国調査. 平成12年度厚生省がん研究「非血縁者間の同種血液幹細胞移植法による悪性腫瘍の治癒率向上に関する研究」班報告書. 2000年、6月17日、名古屋.
8. 平成12年度日本造血細胞移植学会理事会報告書、2000年5月6日、名古屋.
9. Anderlini P, et al: Biologic and clinical effects of granulocyte

colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 88: 2819, 1996.

10. Cleaver SA and Goldman JM: Use of G-CSF to mobilise PBSC in normal healthy donors-an international survey. *Bone Marrow Transplant.* 21: s29-s31, 1998.

11. Anderlini et al: Allogeneic blood stem cell transfusion: Considerations for donors. *Blood* 90: 903-908, 1997.

12. Parkkali et al: Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplantation* 17: 433-434, 1996.

13. Spitzer T et al: Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor.

14. Becker PS et al: Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF): Occurrence in allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 3: 45-49, 1997.

15. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *The Lancet* 353: 555, 1999.

16. 小寺良尚: 非血縁者間同種末梢血幹細胞移植実現のための課題. *Progress in Medicine* 20: 1570-1578、2000.

17. 日本造血細胞移植学会: 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員. 採取に関するガイドライン (改訂第3版). 2003年4月21日

18. Makita K et al: Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplantation*: 2004, 33: 661-665.

19. 日本造血細胞移植学会: 同種末梢血幹細胞ドナーフォローア

ップ実施要綱. 2000年4月1日.

20. 日本造血細胞移植学会：同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員. 採取に関するガイドライン.

2000年4月1日.

21. Kodera Y et al: Severe adverse events of allogeneic peripheral blood stem cell donors-results of nation-wide 2,784 prospectively registered case survey and its comparison to bone marrow donors in Japan. Bone Marrow Transplant 35, Suuple.2: s3, 2005.

22. Kodera Y et al: Severe adverse events of allogeneic related peripheral blood stem cell donors-results of nation-wide 3,262 consecutively and prospectively registered case-survey in Japan and of its comparison to the outcome of retrospective survey shared with EBMT for stem cell donors. Blood, 106: 326a, 2005.

23. Confer DL: Filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells for primary allogeneic transplantation with unrelated donors - A protocol of The National Marrow Donor Program. 2000,1,27.

24. 日本造血細胞移植学会：平成16年度全国調査報告書、2005：78-79.