

財団法人 骨髄移植推進財団 P B S C Tに関する委員会

第 2 回 議事録

日 時： 平成 21 年 8 月 15 日（土）16：00～19：00

場 所： 廣瀬第一ビル 2 F 会議室

出席委員： 伊藤 雅治（委員長）

宇都木 伸、 田野崎 隆二、 豊嶋 崇徳、 新田 恭平、

日野 雅之、 簀 正広、 宮村 耕一、 森 慎一郎、 結城 康郎

欠席委員： 三枝 真理、 坂巻 壽、 鈴木 伸彦 （以上、敬称略、順不同）

陪 席 者： なし

事 務 局： 平井 全（常務理事） 木村 成雄（事務局長兼総務部長）

大久保 英彦（広報渉外部長） 小瀧 美加（移植調整部長）

坂田 薫代（ドナーコーディネート部長） 他 3 名

傍 聴 者： なし

1．開 会

（ 1 ）議事録の公開について

第 1 回本委員会の議事録について、会議終了までに各委員で内容の最終確認を行うこととした。会議終了前に、各委員に確認を行ったところ、ご意見がなかったため、財団ホームページに公開することとされた。

2．検討に際して

審議に入る前に、第 1 回本委員会にて各委員より提出された質問事項計 8 項目の回答時期について、平井常務理事より資料に基づき説明があった。そのうち、1 から 3 項目までの回答が以下のようなされた。なお、4 項目目以降の質問については、第 3 回から第 6 回までの本委員会で回答されることとなった。

質問 1 世界各国での非血縁者間骨髄採取と非血縁者間末梢血幹細胞移植（以下、P B S C T という）のドナー登録年齢基準についての現状

標題の質問に対して、小瀧移植調整部長より説明があった。それによると、NMD P（全

米骨髄バンク、以下同) KMDP(韓国骨髄バンク)等、14カ国について調査したところ、骨髄採取か、PBSC採取かによってドナー提供可能年齢が異なるバンクはなかったが、登録年齢と提供年齢が異なる国は7カ国に見られた、とのことだった。

質問2 事務局が提示しているPBSCドナー適格性案が骨髄ドナーに準じた基準なのか、あるいは過去の血縁者間PBSCドナーの事例をもとに設定された基準なのか。

標題の質問に対して、坂田ドナーコーディネーター部長より説明があった。それによると、本案は非血縁者間骨髄ドナーの適格性基準を原案にした上で、血縁者間PBSCドナーの事例をもとに検討し、PBSCドナーのみに適用すべき項目を追加している、とのことだった。

質問3 顆粒球コロニー刺激因子(以下、「G-CSF」という)製剤に対するアレルギー反応の判定方法について

標題の質問に対して、日野委員より説明があった。それによると、血縁者間では、2回PBSC提供するドナーもいるため、2回目提供ドナーの場合はG-CSFアレルギー情報を持っていることがある。非血縁者間の場合、PBSC提供は何回まで可とするか未定だが、2回提供が可ということになれば、2回目提供ドナーにおいてはアレルギー反応の有無が問題になることがあるかも知れない、とのことだった。

また、薬剤には添加物が含まれており、同じ添加物を含む薬剤に対して過去にアレルギー反応があった場合には事前に判断可能である、とのこと。

なお、投与前にアレルギー反応テストをするべきかどうか、については、これまでの事例から鑑みて正確な結果が出ない場合が多く、テストをすることでかえってアレルギー反応が発現してしまうケースもあり、事前テストは好ましくないと考えている、とした。むしろ、そうした事前のテストよりも投与後の経過観察を注意深くすることを重視するべきである、とのことだった。

3. 審 議

本日は、(1)「G-CSFの投与」、および(2)「PBSC採取について」を審議することとなった。

(1) G-CSFの投与

標題の審議事項について検討すべき8項目について、坂田ドナーコーディネーター部長が資料に基づいて以下のような説明を行った。

1) G-CSFの投与施設について

非血縁者間PBSCドナーは、採取前にPBSC動員のため高容量のG-CSFを3~4

日投与される。G - C S F 投与を行う施設については、導入当初は財団のP B S C 採取認定施設において行うことを前提とする。P B S C 採取・移植認定施設の基準については、次回以降、審議をお願いしたい。将来は近隣の調整医師施設やその他の医療機関等において投与する体制を整備できるか、検討することとしたい。

以上の説明のあと、審議が行われた。

導入段階でG - C S F 投与のできる施設数、施設の地域的な偏りについて、質問がなされたが、審議の結果、本日出された意見を加味したうえで、基本的に事務局案を了承することとなった。

(主な意見等)

<宇都木> 認定施設の数ほどのくらいを想定しているのか。

<坂田> 導入時は、約20施設から始めたいと考えている。厚生労働科学研究班(以下、研究班という)で認定施設にアンケートを行ったところ、現時点でP B S C 採取が可能な基準を満たす施設が23施設あった。将来は、段階的に増やしていき、全国に100施設くらい、または現在の骨髓採取認定施設の160施設まで増やしていきたいと考えている。

<新田> 20施設については、地域的な偏在はないのか。

<坂田> 北海道から九州まで各地域をカバーしている。ただし、北海道は札幌、九州は福岡市といったように、ある程度地域が限定されているのが現状だ。

2) G - C S F 投与からP B S C 採取までのスケジュールとドナーの管理体制

G - C S F 投与に当たって、ドナーは採取前健康診断を行ったあと、G - C S F を3~4日投与し、4~5日目の午前中にP B S C を採取(入院)し、細胞が十分採取できた場合は翌日退院となる。もしこの時に採取した細胞量が少なかった場合には、再度翌日G - C S F を投与、再採取を行い退院する。その後、フォローアップを行い、ドナーの健康状態を確認していく。

この期間のドナーの管理体制について、外来主体とするか、入院主体とするか、審議をお願いしたい。

G - C S F 外来投与については、小寺良尚先生の「同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査」(2008年度)により、入院せずに外来でG - C S F 投与が可能であることが示されている。この研究結果を踏まえたうえで、「将来的に原則とする体制」と「導入時の実施体制」の両方について検討してほしい。

将来的には、G - C S F 外来投与を原則とし、採取は入院、またはそれに準じた環境において経過観察する。採取は原則1泊2日とする。ただし細胞数が確保でき、ドナーの希望があった場合においては、ドナーの身体状況を判断の上、帰宅も可とする。導入時には、G - C S F 外来投与を原則、G - C S F 投与から採取終了まで入院、施設数が少ないため個々の状況に応じて施設判断、とする。

ただし、については、緊急時のベッドの確保が困難であること、また外来投与の経験が少ない施設の場合の対応、についてはドナーの日程面での拘束、差額ベッド代の患者の費用負担等、考慮すべき点があることを追加しておく。

以上の説明のあと、審議が行われた。

G - C S F 投与のスケジュールについては、移植施設の事情もあるため柔軟性を持たせて施設同士の話し合いで決めることとした。また、外来、入院のどちらの体制で投与するか案については、導入時は施設数が限られているため、施設の事情とドナーの希望を考慮した上で決めること等の意見が出た。審議の結果、本日出された意見を加味したうえで、案の「施設数が少ないため個々の状況に応じて施設判断とする」を了承することとなった。

(主な意見等)

- <豊嶋> ドナーの管理体制について。中心静脈にカテーテルを入れた場合の一番危険な合併症として、後出血がある。その場合は即日、帰宅というのは危険である。
- <宮村> 研究班では、中心静脈から採血する場合の安全管理を含めたガイドラインを作る等、議論を進めているところである。次回以降の検討事項として提出させていただくと思う。
- <新田> 採取前の健康診断の検査項目について。骨髓採取とP B S C採取の場合では、内容が異なるのか。
- <日野> G - C S F を投与すると脾臓が大きくなる場合があるため、P B S C ドナーの健康診断には、脾臓検査(理学的所見)は必要になる。ドナー安全委員会では骨髓ドナーとP B S C ドナーの検査項目を共通のものにするよう準備を進めている。ただし、前述した脾臓検査については、P B S C T だけの検査項目になると思われる。
- <田野崎> 採取の時間帯について。4~5日目の午前中にG - C S F を投与して、午後にP B S C を採取する、というふうに時間がきっちり決められているが、ここまで決めてしまうと移植施設が遠方にある場合には、P B S C が届く時間まで限定されてしまう。できれば、採取施設と移植施設との話し合いで、採取の時間を決定できたほうがいいのではないか。
- <宮村> G - C S F 投与については、さまざまな時間帯を想定、検討している。引き続き時間を変動できる案についても検討させていただきたい。
- <伊藤> 導入時のG - C S F 投与に関する案についてはどうか。
- <宮村> ドナーの入院費用の患者負担や、ドナーの利便性を考慮したうえで、当初、研究班では外来のみとしていたが、P B S C 採取の経験がある医師から、安全管理については慎重に行ったほうがいい、という指摘を受けた。また、施設によっては外来投与の経験が少ない場合もある。このため、施設判断とした。ただし外来投与を否定するものではない。ドナーの安全管理が万全な施設であれば、外来投与の実施も可としてよいか。
- <田野崎> 「ドナーを入院させずに外来でG - C S F 投与することが可能である」ことが、外来投与が安全に実施できることの根拠のようにになっているが、有害事象の発生率、すなわちどのくらいの確率で発生するかが安全性の根拠になると思う。個人的には、案の施設判断で外来か入院かを決める、というのでよいと思う。
- <坂田> 前述の外来投与が可能である、ということの根拠となるデータについて、補足説明をする。調査対象施設 233 施設(3,264 例のうち 2,873 例が解析対象)のうち、G - C S F 投与からP B S C 採取までを入院せずに行ったケース(72 例)において、「入院すればよかった」と回答したドナーが2%、さらに採取医師へのアンケートで

は、「入院させればよかった」と回答した医師が 2%という結果だった。ただし、医師からは「外来でまったく問題ない」という意見と「ドナーの安全のためには、入院が望ましい」という意見等、様々な意見である。

<宮村> この調査で報告された G - C S F 投与中およびアフエレーシス中の、またはその後、入院でしか対応できないような不測の事態のうち、低酸素血症とソ径からの出血はアフエレーシスに関連した事例と考えられる。発熱・頭痛・腰痛に関しては、夜中の緊急外来に対応できるか等、施設の安全管理体制について検討をお願いしていく。

<日野> G - C S F 投与が 100%安全である、とは言い切れない。一定の確率で有害事象が発生することも事実。今後、ドナーフォローアップで判明した有害事象の発生率を提示して、客観的なデータで外来か入院かを判断したほうがいい。資料に出ている施設へのアンケートだけでは、客観的なデータとは言い難い。

<簗> 外来投与することで、自動車の運転等、日常生活の制限事項はあるのか。

<宮村> 制限事項はないと思う。

<豊嶋> 導入当初は施設数が限られているので、案 でいくしかない。入院するか外来で投与するかは、ドナーの施設への距離等、ドナーの事情で決めること。施設から遠距離のドナーが、近くのホテルに宿泊して外来投与するのか、施設に入院して投与するのか、ドナーが決めることだと思う。導入時に施設数を絞るのであれば、ドナーの希望に添って決めたほうがいい。

<森> 案 の内容で、「ドナーの都合」ではなく、「ドナーの希望」としたほうがいい。採取施設の G - C S F 投与の対応について、入院、外来のいずれか、事前に調査してドナーに情報提供しておくのが望ましい。

<宇都木> 導入時というのは、どのくらいの件数までを言うのか。

<宮村> 最初の 100 例と考えている。この 100 例で検討を重ねる。

<伊藤> 案 でいくこととして、財団としてホテル代、差額ベッド代等、費用負担をどうするかが検討課題になる。また、案 について、ドナーに十分な説明が必要だろう。

3) G - C S F の投与回数および量

G - C S F の 1 日の投与回数、および量については、日本造血細胞移植学会のガイドラインおよび、研究班の見解により、G - C S F の投与は 1 日 1 回とし、「ノイトロジン」(販売名、以下同)は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (マイクログラム・パー・キログラム: 体重あたりの量)とする。「グラン」(販売名、以下同)は $400\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (マイクログラム・パー・平方メートル: 体表面積あたりの量: ドナーによってはそれ以下の用量)とする。

保険診療で認められている G - C S F の投与量は、「ノイトロジン」が $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、「グラン」は $400\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

以上の説明のあと、審議が行われ、基本的に事務局案を了承することとなった。

(主な意見等)

<伊藤> この 2 つの薬剤は、別のものなのか。

<宮村> リコピタントという遺伝子を利用して作っている。大腸菌から作っているか、

哺乳類から作っているかの違いで、効能は同じ。

<伊藤> 投与量の単位が両方で異なるのはなぜか。

<森> 製薬会社の開発方法の違いであって、科学的な根拠があるわけではない。

<結城> 実際はどのくらいの量なのか。

<宮村> 1回あたり3~5cc くらいである。

4) G - C S F を投与する時間帯

G - C S F を投与する1日の時間帯については、投与1~3日目までは、細胞の分化の段階であるため、投与する時間帯は問題とはならない。ただし、4日目以降は、同時間に投与することが望ましい。

以上の説明のあと審議が行われ、本来、4日目以降のG - C S F投与については、採取時刻を決めた上で投与時間を決定すべきである、という意見が出され、「同時間帯に投与する」という表現を変更した上で、基本的に事務局案を了承することとなった。

(主な意見等)

<伊藤> 4日目以降、同時間帯に投与することは、それほど重要なことなのか。

<宮村> 過去のデータからこの4日目以降は同じ時間帯がよしとされている。投与と投与の間隔は24時間というのが望ましい。

<豊嶋> 採取時刻に合わせて4日目以降の投与時間帯を設定することになるのではないかと。たとえば、4日目には午前中にG - C S Fを投与して、採取を午後に行うと、5日目は早朝G - C S Fを投与して採取は午前に行なうことになる。そうすると、4日目以降のG - C S F投与時間は同じにはならない。採取時刻が投与時間を規定することになる。

<伊藤> そうすると、「ただし、4日目以降は、同時間に投与することが望ましい」という表現が変わる。

<坂田> 「4日目以降の投与は、採取時刻に合わせて投与時刻を決定する」という表現でよいか。

<伊藤> 表現については、財団で検討することとする。

<平井> 外来投与の場合、ドナー本人の都合で来院できなかった場合等、このスケジュールどおりに投与できなくなったとして、問題はるか。

<宮村> 非常に問題である。あってはならない問題であり、そういったことがないようにするのが大前提である。どう対応するかは、まだ検討されていない。

5) G - C S F の量、中止の基準

研究班の「非血縁者間末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究」に基づき、G - C S Fの投与量と中止の基準について、以下のようにしたい。

G - C S Fを投与後、白血球5万/ μ l以上、血小板10万/ μ l以下になった場合は投与の量を減量する。また、白血球7万/ μ l以上、血小板5万/ μ l以下になった場合は、いったん投与を中止とする。投与中、ドナーに副作用が発生した場合は、状態に応じて中止もしくは減量を検討する。

以上の説明のあと、ドナーに副作用が発生した場合、G - C S F 投与の減量や中止を判断する基準を設けるかどうかについて、ある程度の副作用の目安を財団が設ける、個々のドナーの状況により、採取医師判断とする、の2案について審議が行われた。

参考資料として、NMDPの「G - C S F 減少・中止基準」が提示されたが、痛みといった感覚が主観的なものであること、細部まで決めた基準を提示すると現場の医師が混乱すること等の意見が出された。ただし、ドナー安全管理上、最低限の基準値は必要であるとし、白血球および血小板の数値は減量・中止基準として明文化し、副作用等による減量・中止の判断は、NMDPの基準を情報として提供し、担当医師判断とするということで、提案されたものが修正された案でまとめ、審議は終了した。

(主な意見等)

- <宮村> 説明のとおり、減量、中止の基準値は、血球数のみ明確に数値にしているが、NMDPの「G - C S F 減少・中止基準」を参考資料として提出する。ここでは副作用の具体的な症状に応じて、基準が細かく決められている。現場の医師が迷ったときに、こうした細かいNMDPのような判断基準を設けたほうがいいのか、それとも医師の判断に任せほうがいいのか、実際の医師の方々のご意見をうかがいたい。
- <田野崎> 疑問に思うのは、NMDPで実際にこの基準が使われているのかどうか。痛みといった感覚は主観的なものが多いので、客観的な基準にはなりえないと思う。今まで当施設でドナーの採取を途中で中止したことはほとんどない。頭痛等があったとしても、医師が管理することによりドナーの意思で続行できる。こうした基準を設けて採取を中止するケースが多くなると、患者の救命に関わってくる。スムーズに運用していくには、基準を設けないほうが良いと考える。
- <日野> ドナーのリスクを回避するため、安全を確保する基準は必要だと考える。ただし、症状まで細かく決めると現場の医師が混乱をきたす。最低限、白血球数と血小板数の数値による基準を決めておいて、NMDPの挙げている症例については、現場の医師の判断に任せるほうが良いと考える。
- <宇都木> 検討事項として挙げられている案の「ある程度の副作用の目安」については提示しないということか。
- <日野> 血小板の数値等の減量・中止に関する基準値は設けて、症状については参考情報として提供するということ。
- <豊嶋> 現場の医師に情報提供することは良いと思う。G - C S F 投与の減量・中止基準は、薬剤の添付文書に記載されている内容である。非常に重要な数値だと考える。
- <結城> G - C S F 投与を減量した場合、その後、回復すればもとの量に戻すのか。それで効果は同じなのか。また、総量を同じにすれば、複数回に分けて投与しても、効果は同じなのか。安全性においてはどうか。
- <宮村> 減量したときや、いったん投与を中止した場合の対処、効果等については、検討する。
- <日野> NMDPのように、目安としてどこまで細かく規定するのか。財団の絶対基準としては、白血球数と血小板のみだろう。
- <豊嶋> 現状では、科学的にここまでの基準を作ることはできない。現場の医師に参考情報として提供して、あとは医師の判断に任せるしかないと思う。それと、NMD

Pの減量減少・中止基準から、血小板減少の項目はわが国の基準とダブるためはずしたほうがいい。

<伊藤> すなわち、G - C S Fの減量・中止基準については、白血球と血小板のみ明文化する。副作用等による減量・中止の判断については、NMDPのガイドラインを情報として現場に提供して、医師の判断に任せることとする。つまり、案、案でもないということになる。

6) G - C S F投与中のドナーのフォローアップ体制

G - C S F投与開始日から28日後までの間は、急性期有害事象が発生する可能性がある。このため、ドナーの安全を確保するために、G - C S F投与中のフォローアップ体制を整備する必要がある。これには、事前にドナーに対してG - C S F投与中に起こり得る副作用について十分説明すると同時に、G - C S F投与を外来で行う場合には、投与後の帰宅までの移動中を含めて、十分に注意するよう喚起することとし、ドナーへの説明用資料に詳しく記載する。

また、外来でG - C S Fを投与する場合のドナーの帰宅後のフォローアップ方法について、財団の事務局員あるいは、コーディネーターがチェックシート等を用いて質問する、採取施設の医療スタッフが連絡する、採取施設の医師が連絡する、以上の3案の審議をお願いしたい。なお、研究班では、案を推奨している。

以上の説明のあと、審議が行われた。医療従事者がフォローを行う案、案については、現場の負荷が増えるため対応は困難である、とはいっても、案で医療従事者ではない財団職員やコーディネーターが正確に判断できるか不安、という意見が出された。しかし、財団としてNMDPの「G - C S F減少・中止基準」と同様のガイドラインを作成するためにも、導入当初の100例についてコーディネーター等がドナーのフォローアップデータを管理して解析することが重要である、とし、「チェックシート」の内容を検討することを条件として、案の「財団の事務局員あるいは、コーディネーターがチェックシート等を用いて質問」を了承することとなった。

(主な意見等)

<伊藤> 案の場合、コーディネーターへの事前研修はどのくらいの時間が必要か。

<坂田> P B S C T導入当初は、認定施設数も件数も少ないと思われるため、全コーディネーターを対象にP B S C Tの研修およびコーディネートを実施するかどうかは未定。定期的なP B S C Tの研修は、来年の4月から12月ごろまでと考えている。P B S C Tに関する知識とコーディネートの対応方法について、時間をかけて行いたいと考えている。

<伊藤> 案についてはどうか。

<田野崎> 案では、現場の医療スタッフは対応できない。できれば、案が望ましい。案の場合は、現場の医師が対応するということになるので、負担が大きくなるため、難しいと思う。ただし、案、案の場合は何らかのインセンティブが必要だと思う。

<日野> 血縁P B S Cドナーの場合、こうした対応はしていなかった。非血縁ドナーと血縁ドナーで対応が異なると、施設の現場が混乱するのではないかと危惧する。

- <新田> 外来投与でドナーをフォローするのは、G - C S F 投与中か、それともP B S C 採取後の有害事象が発生する恐れのある 28 日後までか。
- <坂田> G - C S F 投与中は毎日フォローアップを行う。ただし、28 日後までの期間、どの程度の間隔でフォローアップを行っていくかは今後審議する。採取後は、アフエーシス（P B S C 採取のための成分採血）のフォローもあるため、いずれにしても必要だと考える。
- <平井> 案 を採用するとしても、チェックシートの内容次第だと考える。医療従事者ではないコーディネーターや財団職員が症状等について判断し、G - C S F 投与施設に正確に伝えられるかどうか不安材料である。
- <森> 医療スタッフが毎日チェックしなくてはならないのであれば、それはG - C S F 投与は入院でしかできないということになる。本来ならば、チェックシートをドナー本人に渡し、自己チェックしてもらうべきである。しかし、ドナーによっては、チェックシートを見忘れたり、自己判断で済ませてしまうケースもあると思われるので、毎日、継続的に管理できる体制が可能であるという点から、コーディネーターや財団職員が行うのがいいと考える。また、さきほどのNMD P のG - C S F 投与の減量・中止基準について、同様のものを財団で作成するためにも案 の体制は必要。導入当初の 100 例について、コーディネーターがデータを管理し、あとで解析して財団の基準を作ることができる。

7) 外来でのG - C S F 投与期間中に、ドナーに自制不可能な副作用が起きたり、不安が増大した場合の対応方法について

標題の件について、ドナーから採取施設へ直接連絡する、ドナー コーディネーター 地区事務局 採取施設へと連絡し、指示を仰ぐ、の2案の審議をお願いしたい。G - C S F 投与期間中は、担当医師の緊急連絡先（携帯電話）を把握しておくこと、その連絡先はドナーの家族へも伝えておくことを提案したい。

以上の説明のあと、審議が行われた。担当医師の緊急連絡先を教えることは現実的に不可能であるが、休日、夜間に連絡が取れない施設もある、という意見が出された。このため、各施設でドナーが確実に担当医師と連絡が取れる体制を作ることを条件に、案の「ドナーから採取施設へ直接連絡する」ことで了承された。

（主な意見等）

- <日野> 案 は「伝言ゲーム」のようで正確に事実が伝わらないと思われるため、論外。案 で担当医師の緊急連絡先を教えることになっているが、個人情報の観点からしても難しいと思われる。財団から携帯電話を貸与することは可能か。
- <田野崎> 案 に近い内容がいいと考える。ドナーから医師に直接連絡が取れなくては、医学的な対応は不可能。施設ごとの体制があると思うが、たとえば当施設では、ドナーから移植病棟の連絡先に電話、病棟から責任担当医師に連絡をして医師から直接、ドナーにコールバックをする方法をとっている。なんらかの手段で責任担当医師にドナーが連絡をとることができる体制を作るべきだと考える。
- <日野> 施設によって、体制が違うことが問題。24 時間体制で血液内科の医師が常駐している大学病院のような施設もあれば、そうでない施設もある。そのような事情が

あるため、担当医師の緊急連絡先を教える、という案が出たのではないかと。

<伊藤> 案を基本にして、施設ごとに可能で確実な体制を決める。そして、ドナーにその連絡体制を伝える、ということではいかがだろうか。医師の緊急連絡先を教える、という記述は削除したほうがいい。

<宮村> 夜間や休日にG - C S F投与による副作用があった場合の対応について、研究班が施設にアンケート調査をしたところ、17%が「外来対応不可」だった。この事実を踏まえて、ドナーが緊急時に担当医師だけでなく、コーディネーターにも連絡が確実に取れる体制を作るべきである、と考える。

8) 外来でのG - C S F投与期間中に、極めて稀だが重篤な副作用が現れたときの対応方法
極めて稀だが重篤な副作用の症状として、アレルギーショック(呼吸困難、意識障害、貧血様症状等)、脳血管障害(激しい頭痛、麻痺症状等)、心筋梗塞(しめつけられる胸の痛み等)が現れる場合がある。

上記のような症状が出現したときは、救急車を呼ぶ。ドナーには「ドナー手帳(案)」を配布し、G - C S F投与の過程を記載して、G - C S F投与施設以外の医療機関でもドナーの状況を把握できるようにしておく。

以上のような説明のあと、審議が行われた。「ドナー手帳(案)」が後日、本委員会で審議することを前提に、基本的に事務局案が了承された。

(主な意見等)

<伊藤> 「ドナー手帳(案)」については、具体的に検討しているか。

<坂田> 現在、研究班で検討中。ドナーと担当医師が、「緊急連絡先」や「G - C S F投与日数」等を記入できるような作りにする予定。

<日野> 骨髄ドナーにも同様のものを作ってほしい。採取して退院後、採取施設とは別の医療機関に緊急搬送された場合を想定すると、PBSCドナーと同様の状況である。

<坂田> 第5回の本委員会で「ドナー手帳(案)」を提出する予定である。

<新田> 本件の前の検討案のケースは、レアケースではない症状だったが、それでも採取病院に行くべきなのか。最寄りの病院を選択してもよいのか。どちらに行くべきなのか。

<宮村> ドナーの症状や、採取施設との距離等、ドナーの状況によって担当医師が判断できる体制を作るべきだと考える。

<田野崎> 本委員会を聞いていると、G - C S F投与については、なるべく外来での投与を実施することを推奨しているような印象を受けるが、極力外来としたほうがよいのか? 医師からすれば、ドナーが体調不良を訴えた場合には、それが低程度でも入院させたほうが管理はしやすい。

<宮村> ドナーの安全管理と希望を第一に考えている。将来的には、原則外来投与としたい、と考えているが、柔軟に対応するべきだと考える。

(2) PBSC採取について

標題の審議事項について検討すべき5項目について、坂田ドナーコーディネーター部長が資料に基づいて以下のような説明を行った。

1) P B S C 採取前健康診断について

健康診断のタイミングについて、以下の案の審議をお願いしたい。

ドナー適格性基準を満たさない項目は再検査を実施する。再検査が必要となる場合も想定し、術前健診はG - C S F 投与開始日の7~14日前とすることでよい。(感染症検査結果に1週間前後を要する)なお、術前健診後、採取施設は採取計画書を提出し、採取施設および地区代表協力医師が「適格」と判定した後、G - C S F 投与を開始する。

また、健康診断は、P B S C 採取施設において実施する。健康診断の検査項目については、骨髄ドナー術前健診項目の上に、P B S C T のみの検査項目として、L D H、総コレステロールを追加。日野委員から提案のあった脾臓の理学所見を追加することも予定している。

以上の説明のあと、審議が行われ、一部の誤解を受ける文言を削除することを条件として、基本的に事務局案が了承された。

(主な意見等)

<森> 7日から14日前の根拠は、感染症検査結果が出るまで2週間前後を要するためか。当日に検査結果が出る施設の場合は、7日と決める必要はないのでは。

<田野崎> 凍結保存をしないで移植する場合、患者の前処置を開始する日程から逆算すると、健康診断は前処置開始日の12日から19日前ということになるため、ちょうどいいスケジュールではないか、と考える。感染症検査という文言を入れると、誤解を受ける可能性があるため、削除したほうがいい。

2) P B S C 採取について

採取日の決定について

まず、採取日の決定(以下、G - C S F 投与1日目 = Day1 とする)については、10 μ g/kg/日(または400 μ g/m²/日)のG - C S F を4~6日間投与した場合、末梢血中のC D 3 4 陽性細胞はG - C S F 投与の5~6日目にピークに達するという報告が多い。

P B S C の採取1日目はDay4 とするか Day5 とするかについて、以下の案の審議をお願いしたい。

案1: Day4、Day5 どちらとするかは採取施設判断とする。(研究班の見解)

案2: Day4 とする。(C D 3 4 陽性細胞 2×10^6 以上採取できる割合は約75%)

案3: Day5 とする。(C D 3 4 陽性細胞 2×10^6 以上採取できる割合は約90%)

以上の説明のあと、審議された結果、案1の「Day4、Day5 どちらとするかは採取施設判断とする」が了承された。

(主な意見等)

<田野崎> 案2と案3の細胞が採取できる割合について記載されているが、何日間採取

するかで変化するのではないか。私たちの施設では、Day4で採取を開始し、最大でDay6まで採取を行う。こうすれば、最大3日間採取できるので、必要細胞数を確保できる可能性が高く、成功率が高い。この資料の説明によると、Day4から開始すると成功率が低いと誤解される恐れがある。

<坂田> これは、Day4 1日のみで必要な細胞数を採取できる割合が75%という意味。つまり、Day4とDay5の2日間採取すると、細胞をより確保できるということになる。

<田野崎> 3日間採取すれば成功率は高くなるということになるので、Day4から採取を開始するかどうか合わせて議論をお願いしたい。

<宮村> 研究班では、2日間以上の採取は想定していない。海外では、Day5、Day6、国内の血縁者間ではDay4、Day5が標準的。研究班でDay4、Day5とDay5、Day6で検討した結果、1日で採取が終了する可能性はDay5が高いのでDay5を採取1日目とすることを考えていたが、各施設によって、G-CSF投与や採取を実施できる曜日等、事情が異なるため、案1の施設判断とした。

<日野> たとえば、月曜日からG-CSF投与を開始した場合、Day5、Day6で実施すると土曜日をはさむことになるので、施設によっては対応が難しくなる。案1でよいと考える。

P B S C 採取当日の開始時間について

日本造血細胞移植学会のガイドラインに基づき、採取を開始するのはG-CSF投与後4時間以降が望ましい。

P B S C 採取ルートについて

採取ルートについては、可能な限り太い静脈ラインで両側前肘部の静脈を用いるが、上肢である程度太い血管(正中静脈)が確保できることがドナー適格の基準となる。ただし、採取当日、血管が充分確保できない場合は、大腿静脈からの採血は可とする。ドナーに対して、P B S C採取についての説明時に大腿静脈アクセスの可能性があることを説明し、同意を得ておく。

一方を採血、他方を返血とするダブル(両腕法)を推奨、採血ルートはより太い留置針(側孔付きの16-18G針など)で血管確保を行う。返血ルートは、必ずしも前肘部静脈でなくてもよいが、18G以上の針でルート確保ができる血管を選ぶ。

採血および返血ラインの確保に際しては、穿刺部位の消毒を十分に行い、細菌感染などを防止する。

以上の中で、大腿静脈アクセスのガイドラインを財団が示す必要はないか、審議をお願いしたい。事務局としては、財団がガイドラインは作成せず、各施設の中心静脈カテーテル挿入マニュアルに従うこととしたい。

以上の説明のあと、大腿静脈アクセスに使用するカテーテル、後出血への注意喚起等については財団のマニュアルに記載し、既存のガイドラインを施設に紹介する、ということで審議は終了した。

審議事項について

(主な意見等)

- <宮村> 研究班では施設の判断に任せるという意見。ただし、基本になるガイドラインを作ったほうがいいと考える。
- <伊藤> 大腿静脈アクセスは、P B S C採取に限らず、医療現場において様々な処置として行っていると思うが、P B S C採取において、特に留意する点はあるか。
- <宮村> ない。熟練した者が実施する等、注釈をつける要素はある。
- <新田> コーディネーターがドナーに大腿静脈アクセスについて、説明する必要があるか。
- <宮村> その点が最も重要である。たとえば、若い女性が意識のある状態で大腿静脈から採血される状態は、センシティブな問題。このため、ドナーに事前にこういった可能性があるということを説明した上で、個別に同意をとる必要がある。
- <日野> ドナー安全委員会では、骨髄採取と同様、P B S C Tについてもマニュアルを作成する予定である。マニュアルには、大腿静脈の方法を紹介という形で記載することになると思う。
- <森> 骨髄採取マニュアルは採取現場では非常に重宝している。大腿静脈アクセスに使用するカテーテルについては、言及する必要があるのでは。例えば、透析用カテーテルは採取しやすいが太い。どの程度のものまで使用してよいか決めておくべきである。
- <田野崎> 留置針の件と同様で、カテーテルの仕様については、改めて記載せずに、施設判断に任せるということでいいのではないか。

審議事項以外の項目について
(主な意見等)

- <田野崎> P B S C採取ルートの「ダブル(両腕法)を推奨」、「採血ルートはより太い留置針(側孔付きの16-18G針など)で血管確保を行う」について。両腕法を推奨しているのは、両腕法の機械のシェアが多くなっているという理由からだと思うが、片腕法の機械を使用している施設がこれに準じようとする、買い替えが必要になる。改めて記載は必要ないと思う。それと、「採血ルートはより太い留置針で血管確保を行う」については、細い留置針のできるのであれば、合併症も少なくよりドナーにとっては好ましいので、あえて記載しないほうがいい。
- <豊嶋> この「両腕法」や「16-18G針」といった書き方は、昔のマニュアルの記載方法ではないかと思う。
- <宮村> たとえば、「留置針が細い仕様でも大丈夫であればそれも可」と記載することを、検討課題とさせていただく。

P B S Cの採取変更について

P B S Cの採取ができない場合の、骨髄採取への切り替えは不可とする。

3) P B S C採取のための成分採血(アフエーシス)操作について

アフエーシスとは、供血者の血液を連続血球分離装置に通し、必要に応じて血小板、赤血球、白血球、血漿の各成分を取り出したうえで、残りを供血者に戻す処理のことをいう。アフエーシスによって採取した造血幹細胞(P B S C)を移植する治療法が末梢血幹細胞移植(P B S C T)である。

P B S C 採取のためのアフエーシスでは、赤十字血液センターで実施されている血小板アフエーシスに比べて、数倍の処理血液量を要する対外循環が必要とされるため、成分献血以上のリスクがあることを認識し、ドナーの安全を確保する。

アフエーシスに関する注意

(1) アフエーシス当日、体調について問診するとともにバイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数、体温等）をチェックし、採取困難な体調不良が無いことを確認して採取を開始する。(2) アフエーシス中に中等度以上の副作用が発生した場合はP B S C 採取を中止する。(3) アフエーシス前、終了直後、約1ヶ月後には全血球計算、生化学、バイタルサインのチェックを行い、安全性を確認する。異常値があれば、正常化するまでフォローする。また、アフエーシス中はE C G（心電図）、脈拍などの適切なモニターを必ず行い、記録を保存する。

(2) のドナーの副作用の症状等により、採取中止と判断する場合の目安を財団が設けるかについて、以下の2案について審議をお願いしたい。

案1：ある程度の目安（鎮痛剤投与などの対症療法にもかかわらず、症状に耐えられないとドナーが訴えた場合等）は財団が決める。ただし細かい点は採取医判断とする。

案2：基準として明文化することは困難なため、ドナーの身体状況等により採取医判断とする。

以上の説明のあと、審議が行われ、案1については、骨髄採取についても中止基準がないこと、現状では基準を明文化することは困難であるとして、案2で了承された。

（主な意見等）

< 田野崎 > 採取中止と判断する目安を決めるのは考え方として正しいと思うが、難しいと思う。現実的には、施設で判断することになると思う。それと、アフエーシスの説明の文言で、「血液を連続血球分離装置に通し...」とう記載があるが、「連続」かどうかは機械によって違うので、あえて記載しないほうがいいと思う。「連続」でない機械を使用することについては、問題ないと思われる。

< 日野 > 骨髄採取の場合でも、中止基準は設けていないので、P B S C 採取についても基準を設けるのは難しいと思う。

< 伊藤 > では、本件については、案2の採取医師判断を採用する。

血液処理量

宮村班の「非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究」を踏まえて、ドナー体重あたり200ml/kg、かつ、1日あたりの処理量は12Lを上限とする。血流速度は50~80ml/分で行う。（アフエーシスの所要時間は4時間程度である。）

CD34陽性細胞の測定と目標細胞数

(1) 採取1日目終了後、採取施設または外注(採取当日に結果が得られる場合)にてCD34陽性細胞をカウントし、2日目採取の可否を決定する。(2) CD34陽性細胞目標量は、患者体重あたり、 2×10^6 /kgとし、これに満たないときは2日目採取を実施する。

(2) に関して、採取は2日目(2回)までとすることでよいか、審議をお願いしたい。

以上の説明のあと、審議が行われた。3日目まで採取したというのは血縁者間の事例を見てもレアケースである等の意見があり、導入当初は採取は2日目までとし、導入後、症例を検討していくこととして、基本的に「採取は2日目(2回)までとする」という事務局案が了承された。

(主な意見等)

- < 田野崎 > 当施設では、採取には3日間スケジュールで実施して、許容範囲のCD34陽性細胞数が採取できている。今まで約400例のPBC採取をして、CD34陽性細胞数が目標数に至らなかったドナーはほとんどいない。採取に3日間必要というのは、レアケースだと思う。3日目も採取するかどうかは、施設判断でいいのではないか。または、ドナーの体格を考慮し、特殊な場合においては3日目採取を可とする方法も考えられる。いずれにせよ、採取スケジュールは多めにしておくのはどうか。
- < 日野 > 骨髄採取の場合、移植の際に細胞数が多いほうがいい、という提言が宮村先生からあったため、採取量が多くなる傾向にある。3日目に採取をするのであれば、その基準を決めてほしい。
- < 豊嶋 > 当施設の九州大学の場合、採取200例のうち、3日目に採取したのは2例。これは、CD34陽性細胞目標数の患者体重あたりの基準値が $2 \times 10^6/\text{kg}$ に達することができなかったため。CD34陽性細胞目標数が $1 \times 10^6/\text{kg}$ であれば、3日目採取は必要なかった。
- < 伊藤 > 3日目採取を可とする条件を設定できるか。
- < 豊嶋 > できるとすれば、1つ目はドナー本人がよいと言ったとき。2つ目はもう1日採取が必要な理由が明確なとき。ただ細胞数が多いほうがいいだろうという理由だけで、根拠のない3日目採取が増えることを危惧している
- < 宮村 > 3日目も採取していいということにすると、土、日に医師が必要になる可能性が高い。土日には対応できない施設もあるため、問題が出る。
- < 伊藤 > 基本的に導入当初は、2日間までとして、今後の症例によって検討していくことにしたい。

2日目採取の場合

G-CSFによる脾腫を考慮して、Day6に採取を行うときは触診もしくはエコーを実施する。

Poor mobilizationの場合

一部の健常人ドナー(5~10%)ではPBC動員の至適条件でも十分なPBCが採取できない場合がある。これをPoor mobilizationという。研究班ではその定義をCD34陽性細胞がドナー体重当たり $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満としている。日本造血細胞移植学会の全国集計で、CD34がドナー体重当たり $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以下の割合は2.1%であった。(骨髄では、有核細胞数 $1.0 \times 10^8/\text{kg}$ 以下の割合は1%)

現在のところ、Poor mobilizationを予測する確実な方法はない。

そこで、以下の4件について、審議をお願いしたい。

審議1

採取1日目にまったく細胞が採れないことが判明した場合、2日目採取を行うか否かの判断基準を財団が設けるか。

案1： 基準は設けず、ドナーの身体状況を考慮した上で、採取医の判断とする。

案2： 財団が基準を設ける（2日目採取を行わない場合の細胞数の基準）

A案：0.1×10E6未満

B案：0.3×10E6未満

以上の説明のあと、審議が行われ、基準を作ることは現状では困難という意見が出された。案1を基本として、考慮する点を参考資料として施設に提供することで了承された。

（主な意見等）

< 田野崎 > 採取1日目に細胞が採れないからといって止めてしまうと、患者にとっては命に関わること。安易なことで中止の基準を設けてはいけないと思う。導入当初は案1で運用して、参考資料として案2のB案を添付する。最終的には、採取医師と移植施設の担当医師が相談して決めることとするのが、よいと思う。

< 豊嶋 > B案は、機械で測定できる細胞数の閾値から考えられた案であるが、閾値は検査機器によって異なる。案1がよいと思う。

< 日野 > 現実的には、基準を作ることができない。また、P B S Cを凍結するか否かによって、採取施設と移植施設の判断も変わり、状況も複雑になる。

< 森 > 案2のA案の場合、明らかに細胞が採れないので、採取を中止してもよいのでは。基準がまったくないと、2日目に採取しても採れそうもないと思っても、採取施設としては1日目にやめてしまうことに心理的抵抗があるので、2日目の採取を行うケースが出てくるのではないか。

< 伊藤 > 案1を支持する委員が多いようである。ただし、考慮する条件はドナーの身体状況だけではない。その条件例を参考として施設に提供するという事で案1としたい。

審議2

Poor mobilizationの場合、採取したP B S Cの扱い（移植に使用するか否か）に関して財団が規定を設けるか。

案1：医療機関ではない財団が規定するべき事項ではないため、移植施設判断とする。

案2：財団が規定を設ける。

A案：2日間採取終了した場合はたとえ少なくとも使用する。ただし、1日目で終了した場合は使用しない。また、何らかの理由で1日しか採取できなかった、あるいは途中で採取をやめざるを得なかった場合は移植施設が適宜判断する。

B案：細胞数の如何に関わらず必ず移植に使用することとする。

C案：移植に使用しないこととする。

以上の説明のあと、審議が行われた。患者ごとの状況を考慮する必要があるため現実的には案1しかできない等の意見が出され、案1の「医療機関ではない財団が規定するべき事項ではないため、移植施設判断とする」を了承することとした。

(主な意見等)

- < 田野崎 > 凍結保存するか、ミニ移植を行うかによって、移植施設が可とする細胞数が異なるため、案1でよいと思う。
- < 日野 > 現実的には、案1しかできない。ただし、ドナー安全委員会としては、移植するかどうかの判断が担当医師によって異なるということを懸念している。
- < 伊藤 > 案1を採用する。ただし、採取したP B S Cを使用しなかった場合の費用負担や保管場所については、今後の財団の課題とする。

審議 3

Poor mobilization で移植に使用しないと判断された場合、採取したP B S Cの取り扱いをどうするか。

- 案1: 運搬せず、採取施設で廃棄する
- 案2: 運搬後、移植施設で廃棄する
- 案3: 2日目まで採取して、移植施設の判断で中止となった場合は、移植施設が廃棄する。

以上の説明のあと、将来は使用しなかった細胞を凍結保存し、有効利用する体制の構築を検討課題とすることとして、導入時は移植施設の判断で廃棄するという案1、案2のふたつが了承された。

(主な意見等)

- < 豊嶋 > 採取したP B S Cの扱いについて移植施設が決めるということであれば、案2になる。
- < 田野崎 > 使用しないと決まっているのであれば、さい帯血バンクと同様な方法で凍結保存をすれば、少ない細胞数でも将来小児患者に移植できる可能性が出てくる。導入時の課題ではないが、将来の課題としてほしい。
- < 宮村 > 豊嶋委員の意見だと、案1と案2がいずれも可となる。移植施設が使用しないと判断すれば、採取施設は運搬することなく廃棄することになる。
- < 日野 > 将来、凍結保存ができることになった場合、使用しない凍結P B S Cが増えることを懸念しているので、検討課題としてほしい。
- < 宇都木 > 廃棄することはドナーに説明しているのか。
- < 小瀧 > 骨髄ドナーに対しては「廃棄する場合がある」と説明している。廃棄したかどうか、使用したかどうかは個別に説明はしない。
- < 宇都木 > その理由は？
- < 日野 > 使用されなかった場合、ドナーが自分の細胞が役に立たなかった、と考えて精神的な負担が大きいから等である。
- < 伊藤 > では、本件は案1、案2のいずれの場合も了承ということになる。

審議 4

Poor mobilization とは逆に、採取した細胞数が多い場合、P B S Cの取り扱いはどうするか。

案：移植施設判断でD L Iや再移植が必要な場合に用いるために凍結保存したり、G V H Dの頻度の上昇が報告されているくらいの高用量が採取された場合に限り、一部不使用とすることを認める。

以上の説明のあと、審議が行われた。凍結保存に関しては、慎重論が多かったため、本件の審議については、保留とすることとなった。

(主な意見等)

<宮村> この案では、採取した細胞が多い場合、D L Iや再移植のために凍結保存する計画になっている。施設単位で凍結するがどうかを判断してもよいのではないか。

<森> 多すぎるとして一部不使用になった場合、凍結保存を認めるかどうか。個人的には、廃棄したほうがいいと思う。品質管理のことや、P B S Cの所有権等、難しい問題が多い。凍結保存を認めるにしても「D L Iや再移植が必要ないと判断し次第、速やかに廃棄する」と明記する必要があると考える。

<日野> 献血の場合、所有権はドナーから日本赤十字社に移行すると認識していたが、P B S Cも同様ではないのか。

<宇都木> 死亡した患者の臓器の返却をめぐり、遺族が施設を訴訟した裁判によると、第一審では臓器は施設側に「贈与」されたと判断されたが、高裁では「贈与」ではなく「寄託契約と解するとしても」と述べ、「所有権は移転しないという考え方もあり得る」という判断を示している。

<日野> 十分な細胞が採取されて余った場合、D L Iや再移植のために限れば凍結保存が認められるのか、それともすべて廃棄なのか。条件がはっきりしない。もし、D L Iのために凍結保存できるのであれば、ドナーの負担が減る。

<宮村> 安易に凍結保存を許可するべきではない。法律的な問題等、検討すべき課題が多いので、再度、本委員会で検討すべき。

<伊藤> 本件については、凍結保存と関連する問題が挙げられているため、結論は保留としたい。

以上の審議のあと、本委員会で予定されていたP B S C採取に関して審議できなかった以下の検討事項については、次回以降、審議することとなった。

検討事項 3) P B S C採取のための成分採血(アフエレーシス)操作について
アフエレーシスに伴う副作用と対策

検討事項 4) P B S Cの運搬について(温度と方法)

検討事項 5) P B S C提供の回数/D L I等

4．今後の予定

今後の日程について、以下のとおり開催することが確認・決定された。

「第3回 委員会」 9月13日(日) 14:00 ~ (3時間程度)
第4回の日程については、後日、各委員にメールで日程調整することとした。