

末梢血幹細胞移植(PBSCT)の非血縁者間への導入について

財団法人骨髓移植推進財団
理事長 正岡 徹

このたび、骨髓移植推進財団では、本年10月からを目処に、非血縁者間で末梢血幹細胞移植(PBSCT)を導入します。

造血幹細胞(骨髓・臍帯血・末梢血幹細胞)移植医療において、末梢血幹細胞移植(PBSCT)は、現在、世界的には最も多く実施され、わが国では血縁者間で既に導入されています。

わが国で非血縁者間で末梢血幹細胞移植(PBSCT)を導入することについては、日本造血細胞移植学会での血縁者間末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業等を通じ、その安全性の点検が行われてきました。その結果、本年8月5日に開催された、国の第31回厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会において、骨髓バンク事業への導入が確認されたところです。

末梢血幹細胞移植(PBSCT)は、患者さんには、造血幹細胞が多く得られることにより生着しやすく造血回復が早いこと、骨髓採取におけるドナーの自己血貯血が不要なことから骨髓移植と比べてコーディネート期間の短縮が期待できること等の利点があります。

ドナーの方々には、骨髓提供ができない条件の方や全身麻酔下での手術に不安を感じる方に、機会や選択肢を提供することが可能となります。

末梢血幹細胞移植・採取の導入にあたっては、拙速な実施を避け、安全かつ確実な導入を図るべく施設調査を行って、基準に適合する施設において、かつ限定したドナーについて実施していきます。

末梢血幹細胞移植(PBSCT)が非血縁者間に導入されることにより、ドナーと患者双方に選択の機会が確保され、より多くの患者救命に貢献します。

非血縁者間での末梢血幹細胞移植(PBSCT)の導入における 安全な実施体制について

○厚生労働科学研究「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行なう場合等の
医学、医療、社会的基盤に関する研究事業」研究代表者
○骨髄移植推進財団「PBSCTに関する委員会」委員
宮村 耕一

1. 末梢血幹細胞移植(PBSCT)とは

- (1) 末梢血幹細胞移植(PBSCT)とは、ドナーにG-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)という、白血球を増やす薬を通院か入院で3~4日皮下注射したあと、4または5日目に通常1泊2日の入院により、アフエレーシスという成分献血と同様の方法で血液中に流れ出した造血幹細胞をドナーから採取し、これを患者に移植する方法です。
ドナーが提供の1~3週間前に自己血を1~2回貯血したあと3泊4日程度入院し、全身麻酔下の手術により造血幹細胞を採取し、これを患者に移植する骨髄移植とは異なります。
- (2) 末梢血幹細胞移植(PBSCT)は、骨髄移植等と比較して造血幹細胞、リンパ球が多く含まれることが特徴であり、これを必要とする患者は多くいます。
- (3) 患者にとっては、生着しやすく造血回復が早いこと、今後増える高齢者へのミニ移植において有効な移植片であること、骨髄採取における骨髄採取施設の制約(採取時の手術室や麻酔医の確保)の緩和が期待できること、骨髄採取におけるドナーの自己血貯血が不要なことから骨髄移植と比べてコーディネート期間の短縮が期待できるなどの利点があります。
- (4) ドナーにとっては、骨髄提供ができない条件の方や全身麻酔下の手術に不安を感じる方の提供を可能にしたり、希望しない提供方法を避けることを可能にします。

2. 末梢血幹細胞移植(PBSCT)の安全な実施体制について

- (1) 末梢血幹細胞移植(PBSCT)を実施するにあたり、以下の措置を講じドナーの安全性を確保します。
なお、これは、厚生労働科学研究(代表者 宮村耕一)及び骨髄移植推進財団「PBSCTに関する委員会」で検討され、本年8月5日に開催された国の第31回厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会において確認されています。

●G-CSF投与に関する安全管理体制について

ドナーには事前に「ドナー手帳」を配布し、G-CSF投与で起こり得る症状について、コーディネーター及び担当医師から十分に説明を行い、緊急時の連絡先等を確認していただきます。

通院によるG-CSF投与の場合は、投与期間中、コーディネーターがチェックシートを用いて、毎日電話でドナーの体調を確認します。

また、採取施設においては、ドナーが確実に担当医師と連絡が取れる体制を整えることを義務付けます。

●採取後のフォローアップについて

末梢血幹細胞採取後は、1~4週間後に健康診断を実施することとし、コーディネーターによる電話フォローアップを週1回、採取後4週間目まで実施し、問題があればフォローアップを継続します。さらに、採取3ヵ月後、および毎年1年ごとに5年間、アンケートによる中・長期有害事象の把握および調査を行います。

ドナーが採取後、医療機関を受診する際には、「ドナー手帳」を提示することで末梢血幹細胞提供者であることを情報提供できるようにします。

(2) 末梢血幹細胞移植(PBSCT)は諸外国では約10年前から広く行われており、国内でも、血縁者間では既に行われています。

(注1)平成21年の世界骨髄バンク機構(WMDA)の報告によると、世界で実施された非血縁者間造血幹細胞移植15,356件のうち、末梢血幹細胞移植(PBSCT)が8,162件、骨髄移植は3,445件、さい帯血移植が3,749件となっています。

3.末梢血幹細胞移植(PBSCT)の導入について

骨髄移植推進財団では、本年10月からを目処に、非血縁者間での末梢血幹細胞移植(PBSCT)を導入しますが、導入は安全かつ確実に進めていきます。

- 1) サイトビジットを行って末梢血幹細胞採取・移植施設認定が完了した施設から非血縁者間での末梢血幹細胞移植(PBSCT)を導入していきます。
- 2) 対象ドナーは、①骨髄の提供履歴があること、②HLAが遺伝子レベルで8/8一致していること、③末梢血幹細胞採取施設に通院可能なこと、を条件として限定的に実施していく予定です。
対象ドナーの方には、患者さんとのコーディネートが開始されると、コーディネーターや医師から採取方法について詳しく説明し、末梢血幹細胞採取と骨髄採取のうち希望しない提供方法や進行の可否について選択していただくこととなります。

報道各位

非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の開始にあたって

一般社団法人 日本造血細胞移植学会
学会会長 小寺 良尚

この度、造血細胞移植療法（血縁者間同種骨髄移植、血縁者間同種末梢血幹細胞移植、非血縁者間同種骨髄移植、非血縁者間同種臍帯血移植、自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植、骨髄・末梢血・臍帯血幹細胞ドナーリンパ球輸注療法）に携わる関係者の学会である日本造血細胞移植学会の、長年にわたる念願であった非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植（PBSCT）が骨髄移植推進財団を介して可能となることは、学会にとって大きな喜びであります。ご存知のように造血幹細胞移植療法は血液難病を始めとする様々な疾患に対し治癒を望みうる治療法として今なお普及の一途をたどっておりますが、この度の非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植開始は、その普及を加速させ、移植を必要とする患者さんのより多くに移植の機会を与える契機になるものと考えております。この同種末梢血幹細胞移植は、2000 年 4 月の健康保険適用以降、血縁者間では急速に普及しました。しかしながらこの時点で、我々は同種末梢血幹細胞ドナーの安全性は必ずしも確立されていないと考え、学会独自の事業として、全ての血縁末梢血幹細胞ドナーの採取に関わる急性期及び中長期有害事象の実態を把握し、もし発生した場合にはそれを速やかに情報伝達すると共に、それらに対する予防策を策定・実施するシステムを構築いたしました。それは 5 年間、その間に末梢血幹細胞採取の対象となった血縁ドナーを全例採取前に登録し、それぞれのドナーを 5 年間毎年健康チェックするという、計 10 年間のプロジェクトであります。今年 3 月そのプロジェクトは無事終了し、その結果を先の厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会に本学会の見解として報告したところでありますが、それを以下にご紹介いたします。

- 1．血縁同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業は、提供に伴う急性期有害事象並びに中長期健康異常の種類と頻度に付き、多くの情報をもたらした。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が“施設がドナー安全に対する自覚を新たにする”効果であろうと考える。ドナー適格基準の設定とその遵守は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果がある可能性が示唆された。
- 2．急性期の比較的重篤な有害事象の多くは提供中及び提供後 30 日以内に発生するので、この間は特にドナーの緊密なフォローアップが必要であろう。又、これらの有害事象の中にはドナーの基本情報から予測できるものもあるので、発生の可能性をドナーにあらかじめ伝えるとともに、発生時の対応準備を怠らないことが必要である。

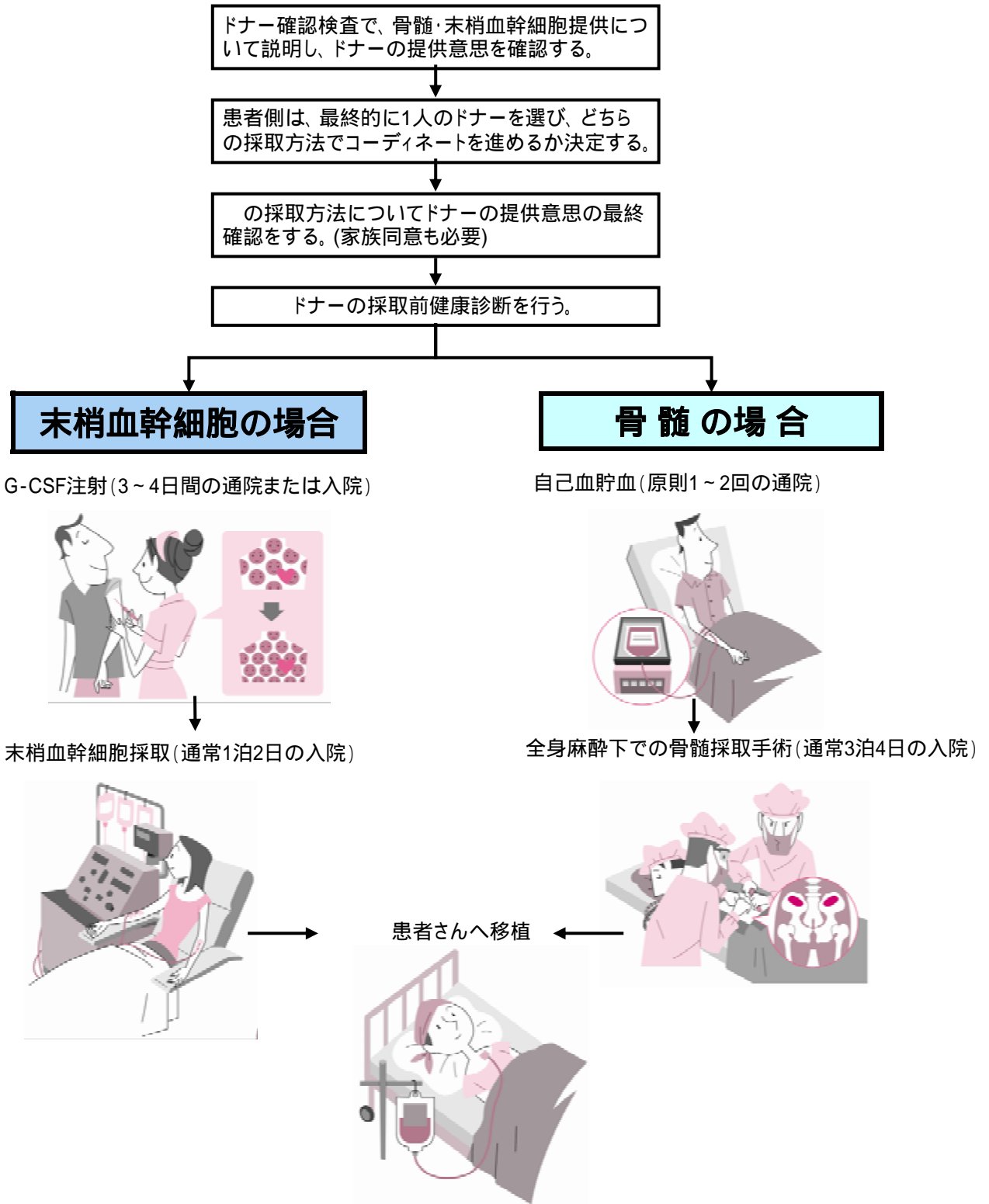
- 3 . 中・長期(~5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現したが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髄ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはなかった。即ち、同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の”健常ドナーに後年、白血病等を発症させるかもしれない”という懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考える
- 4 . わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当っては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・厚生科学研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・日本輸血・細胞治療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~採取後30日以内)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ること並びに中・長期健康異常に関しても、末梢血幹細胞提供との因果関係が明らかなものは無いことが確認された。
- 5 . 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貯血、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、又採取に先立つ一月前の自己血貯血を必要としないという特性は、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ます。

日本造血細胞移植学会は以上の見解が誤りではないことを検証するために、これからも血縁、非血縁、骨髄、末梢血全てのドナーの事前登録、長期フォローアップ事業を、骨髄移植推進財団と協力して継続する所存であり、こうした、“医療行為に対する絶えざる警戒と監視”こそが、ドナーの安全を担保するための基本であると考えております。関係各位に引き続きご理解とご協力を賜りますようお願いし、日本造血細胞移植学会からの報告といたします。

末梢血幹細胞移植(PBSCT)導入に関する資料

1. 末梢血幹細胞移植・骨髄移植のコーディネートの流れ

(注: 認定を受けた施設で実施。当初対象ドナーを限定)



2. 末梢血幹細胞移植(PBSCT)と骨髄移植の比較

		末梢血幹細胞移植(PBSCT)	骨髄移植
ドナーさん	長所	<ul style="list-style-type: none"> 国内では血縁者間で多くの経験がある 自己血貯血や全身麻酔下の手術が不要 採取後早期に社会生活に復帰できる 	<ul style="list-style-type: none"> 血縁および非血縁者間で多くの経験がある G-CSFの投与やアフレシスが不要
	短所	<ul style="list-style-type: none"> G-CSFの副作用、アフレシスに伴う合併症に注意が必要であり、またG-CSF投与の長期間にわたる安全性は不明である 	<ul style="list-style-type: none"> 全身麻酔による合併症、腸骨に針を刺すことによる痛みや出血が問題となり、術後の安静が必要で、長期の腰痛がまれに起こる 自己血貯血を要することが多い
患者さん	長所	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞が多く含まれるため生着しやすく、造血回復が早い。また今後増える高齢者へのミニ移植において必要な移植片である リンパ球が多く含まれるためGVL効果(1)が強く、進行期白血病、感染を持つ患者に選択される 	<ul style="list-style-type: none"> 再生不良性貧血、小児患者で選択される傾向にある
	短所	<ul style="list-style-type: none"> 急性GVHD(2)がわずかに増加する可能性がある 慢性GVHDが増加する 	<ul style="list-style-type: none"> ドナーの自己血貯血の必要があること、麻酔医、手術室の不足から、末梢血幹細胞移植(PBSCT)と比べてコーディネート期間が長くなる可能性がある

1ドナーのリンパ球が白血病細胞を攻撃すること
2ドナーのリンパ球が患者の身体を攻撃する病気

3. 末梢血幹細胞移植(PBSCT)と骨髄移植の件数(2009年)

は2008年

	末梢血幹細胞移植(PBSCT)	骨髄移植
世界	8,162 (非血縁者間)	3,445 (非血縁者間)
日本	517 (血縁者間)	1,216 (非血縁者間)

平成21年度全国調査報告書(日本造血細胞移植学会)、骨髄バンク事業の現状(骨髄移植推進財団)、2009年世界骨髄バンク機構(WMDA)報告 より

4. 末梢血幹細胞採取において起こり得る主な副作用と対処方法

	G-CSF投与	末梢血幹細胞採取(アフレシス)
起こり得る副作用等	腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、肝機能異常、発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸値上昇、血清クレアチニン値上昇、CPR値上昇など	全身倦怠感、手足や口の周りの痺れ(低カルシウム血症)、血管迷走神経反射(VVR)に伴うめまい、吐き気、嘔吐、血圧低下
対処方法	<ul style="list-style-type: none"> いずれもG-CSF投与期間終了後、数日で回復する。 痛みについては必要に応じて鎮痛剤などが処方される。 	<ul style="list-style-type: none"> 低カルシウム血症は、カルシウム剤を投与することで改善する。 VVR発生時は、採血・返血スピードを落とす。 採取終了後の血液検査で血小板数が基準以下の場合は、採取した末梢血幹細胞の中から血小板成分を分離して、点滴注射で返血することを推奨。