

過去10年間における 骨髄バンクコーディネートの実態把握調査

難治性疾患等政策研究事業

平成28年度免疫アレルギー疾患等政策研究事業

(移植医療基盤整備研究分野)

「骨髄バンクコーディネート期間の短縮とドナープールの質向上による
造血幹細胞移植の最適な機会提供に関する研究」(福田班)

平成27年度 日本骨髄バンクデータ・試料利用申請

「骨髄バンクコーディネートにおける患者・ドナー側からみた
実情の把握を目的とした研究」

骨髄バンクコーディネートの実情把握

●HLA一致血縁ドナーがない場合

JMDPドナー

有効性・安全性が確立されている

コーディネート期間が問題
(中央値149日)

臍帯血

HLA半合致血縁ドナー

移植タイミングを患者に合わせてられる

合併症管理が問題

(生着不全、PIR、HHV6、GVHD等)



コーディネートの迅速化を目指すには基盤情報が必要

- ドナー側から見たコーディネート行程の把握
- 患者側から見たコーディネート行程の把握
- コーディネート終了理由の把握

対象

JMDPが有するコーディネートに関する情報（2004年1月から2013年12月）

- 日本骨髄バンクに登録された全患者（移植未到達症例も含む）
- コーディネートが開始された全ドナー（開始シートが送付されたドナー）

非血縁者間末梢血幹細胞移植
および
海外コーディネートは除く

- ドナー側から見た解析：のべ223,842件(総ドナー数171,750人)
- 患者側から見た解析：のべ18,487人

ドナー側から見た
骨髄バンクコーディネートにおける実情

ドナー背景

	平均	中央値
身長 (cm)	165.9	166 (140-202)
体重 (kg)	62.6	62 (40-150)
年齢 (歳)	36.3	36 (20-55)

	男性	女性
性別 (%)	125,955 (56.2)	97,887 (43.8)

	A型	B型	O型	AB型
血液型 (%)	87,541 (39.1)	46,227 (20.7)	69,194 (30.9)	19,456 (8.7)

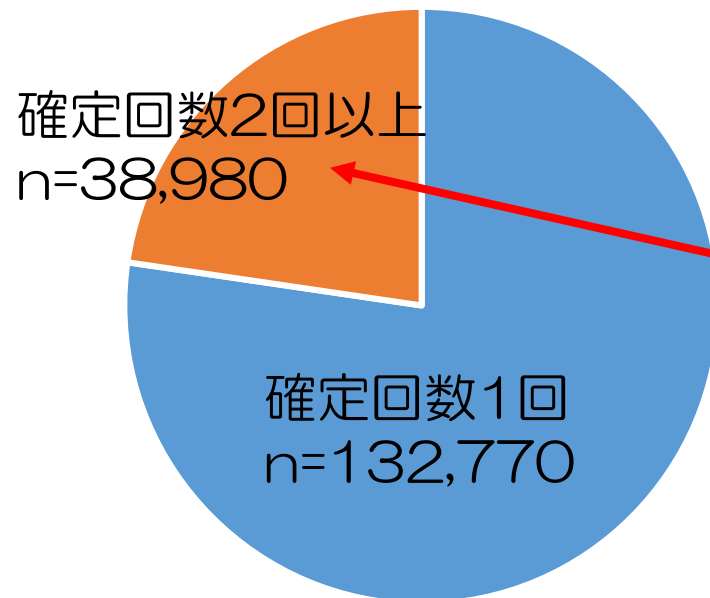
居住地 (%)	北海道	東北	関東	中部
	10,515 (4.7)	21,255 (9.5)	71,513 (32.0)	37,792 (16.9)
	近畿	中四国	九州沖縄	
	32,459 (14.5)	18,975 (8.48)	31,324 (14.0)	

	1992 - 1999年	2000 - 2006年	2007年 -
ドナー登録日 (%)	50,466 (22.6)	102,120 (45.6)	70,643 (31.6)

ドナーの確定回数

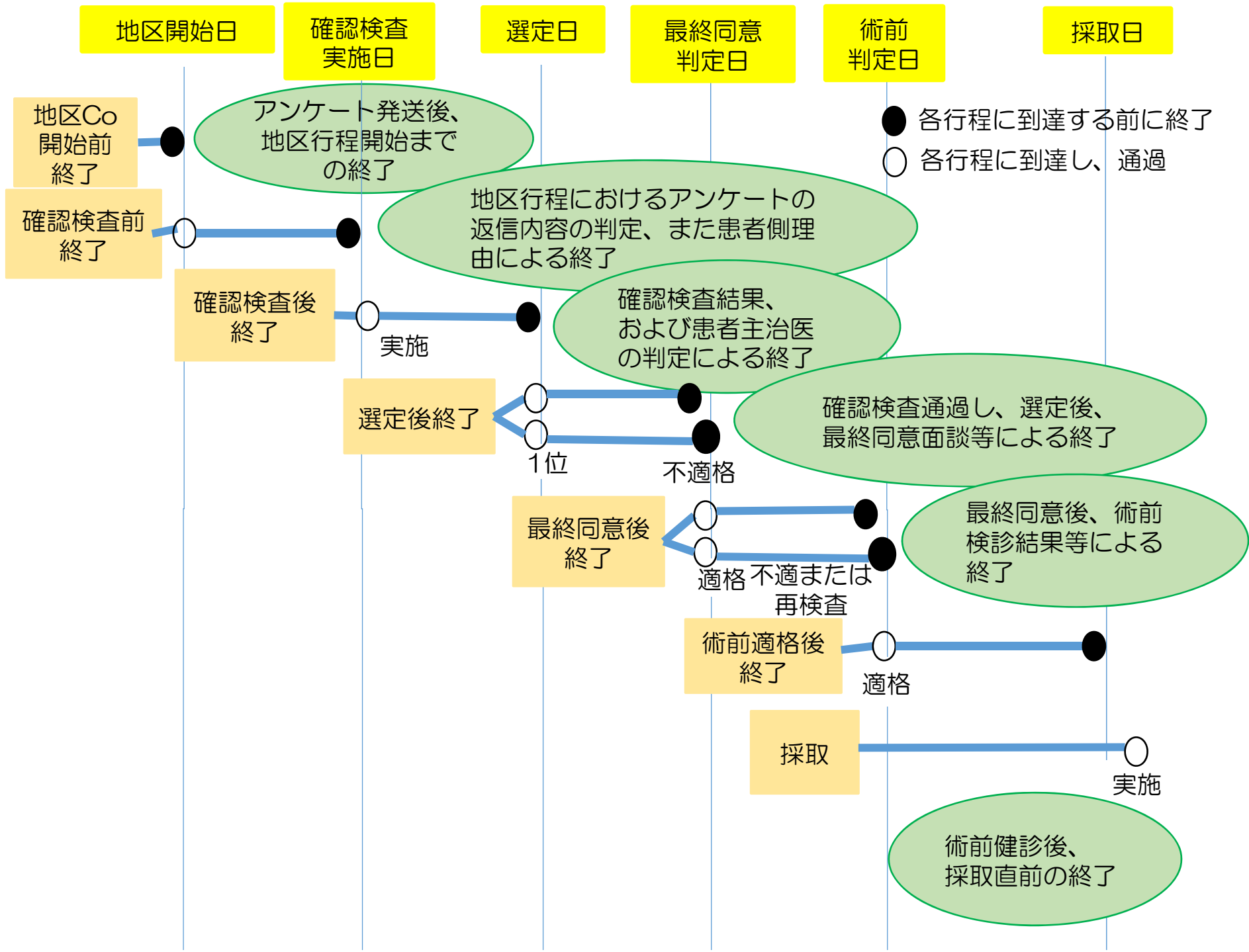
ドナー確定回数（個々のドナーデータより抽出：n=171,750）

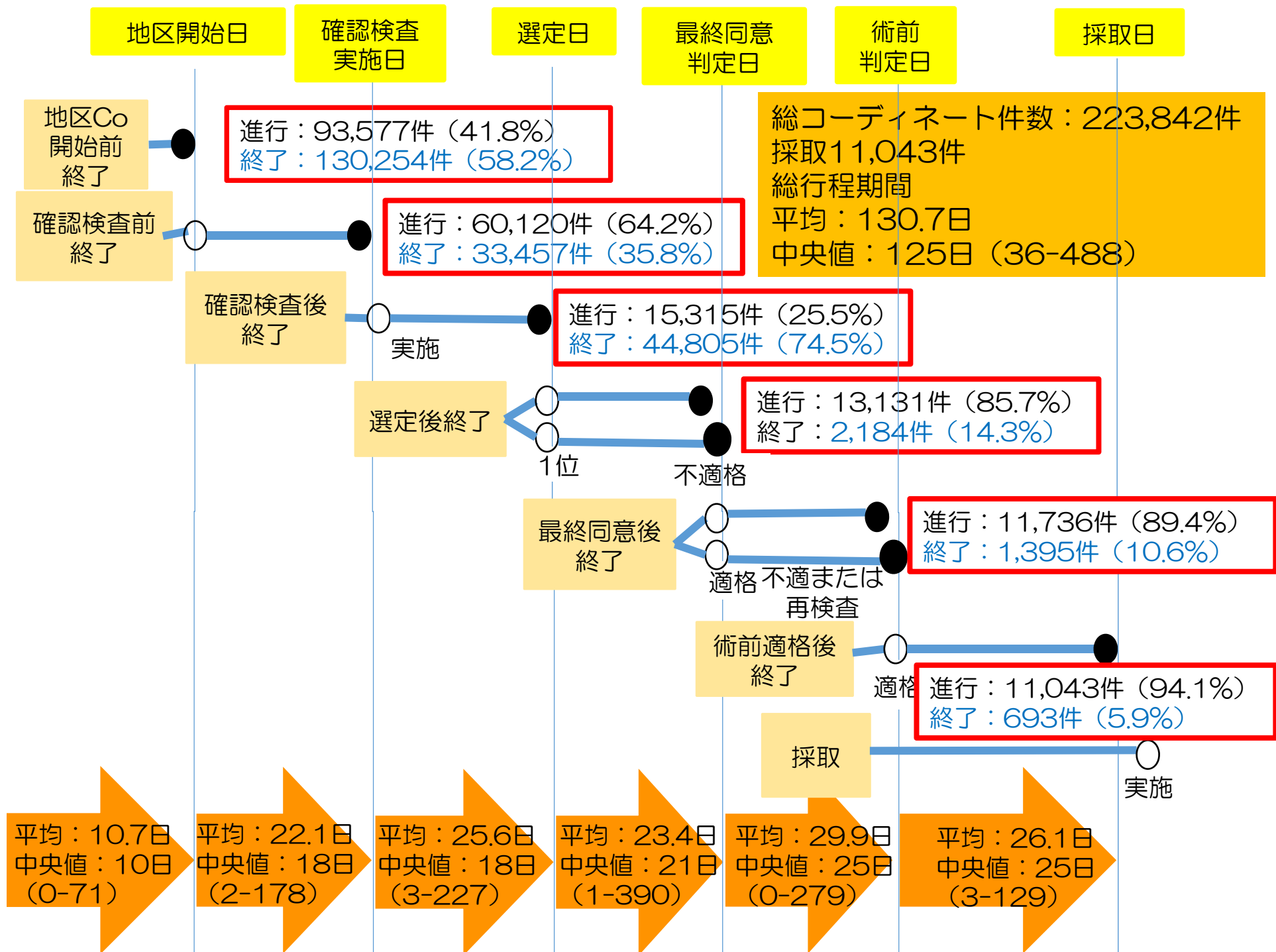
	平均	中央値
選定回数（回）	1.3	1（1-19）



- 確定回数が2回以上のドナーは全体の22.7%であった。
- 5回以上確定されたドナーは803人（全体の0.5%）であった。

確認検査まで実施された回数の中央値は1回（1-15）であり、2回以上は9,266人（19.5%）であった。





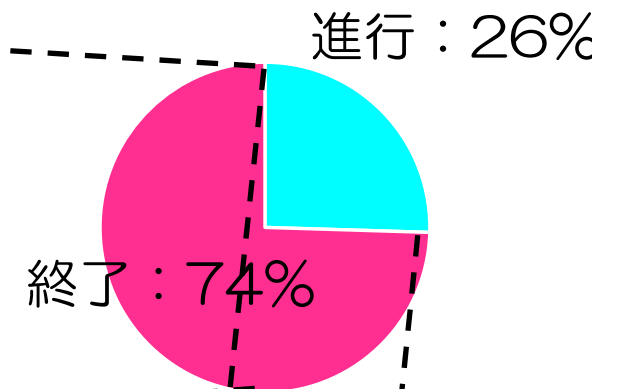
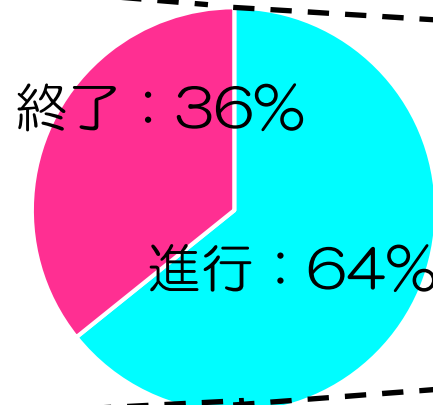
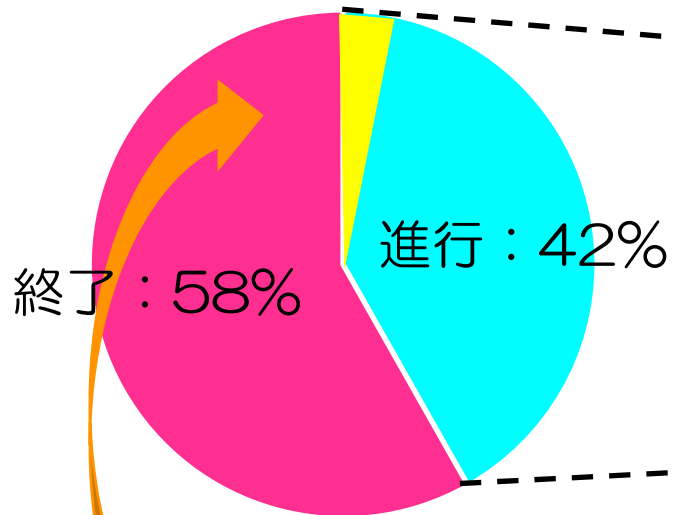
各行程におけるコーディネート終了率

総コーディネート件数：223,842件

①地区コーディネート
開始前終了

②確認検査前終了

③確認検査後終了



⑥術前適格後終了

⑤最終同意後終了

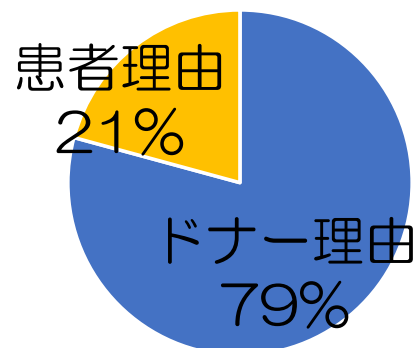
④選定後終了



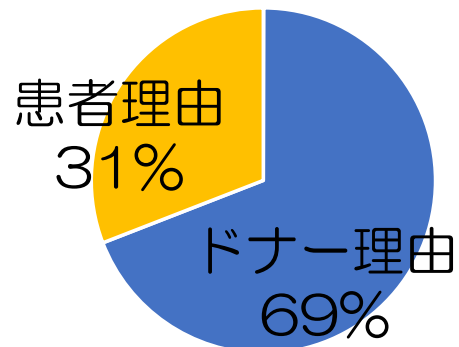
約5%のドナーが採取まで到達している（11,043人）

各行程における終了理由(患者・ドナー理由)

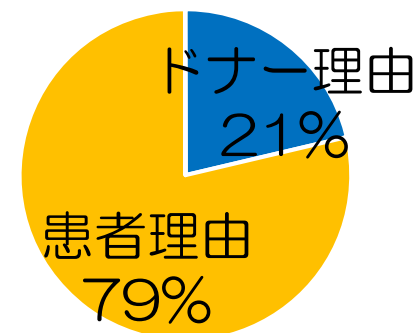
①地区コーディネート
開始前終了



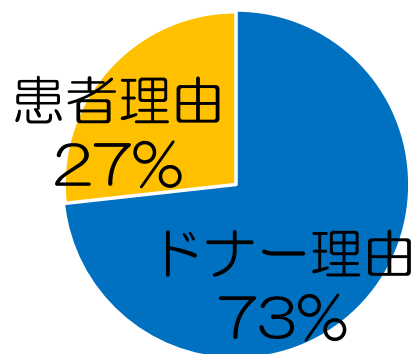
②確認検査前終了



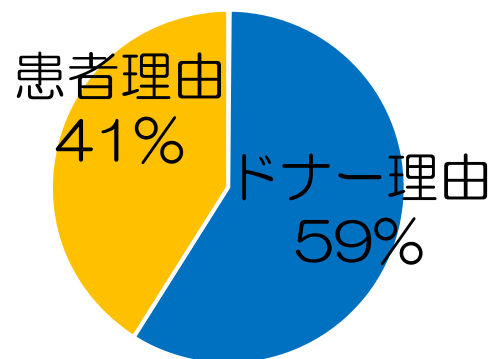
③確認検査後終了



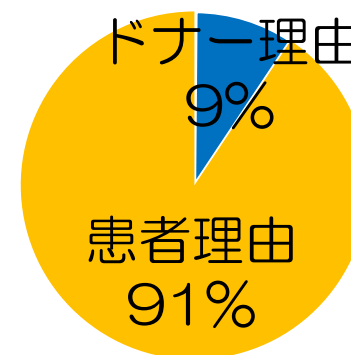
④選定後終了



⑤最終同意後終了



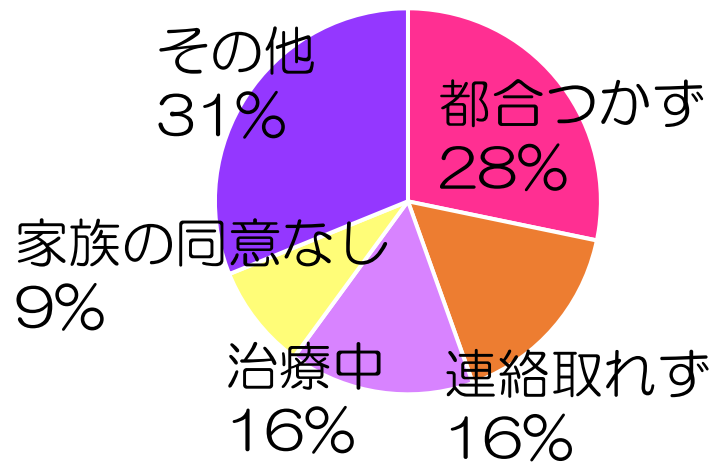
⑥術前適格後終了



- ①, ②, ④, ⑤ : ドナー理由が多い
③, ⑥ : 患者理由が多い

ドナー終了理由の内訳①

・地区コーディネーター開始前終了

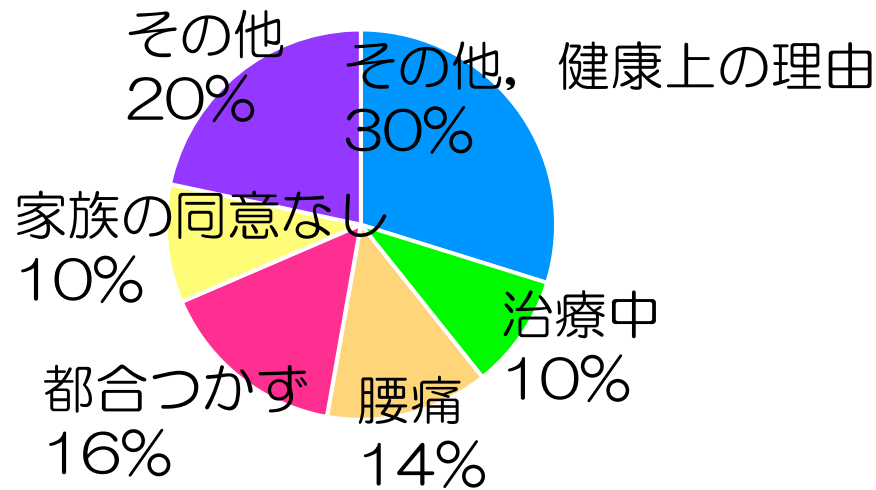


	件数	割合 (%)
総件数	103,169	
健康理由		
治療中	16,023	15.5
既往歴	5,383	5.2
妊娠・出産・授乳	5,046	4.9
腰痛	3,216	3.1
血圧	1,873	1.8
感染症の可能性	1,186	1.1
貧血	1,154	1.1
その他（健康上の理由）	5,817	5.6
健康理由以外		
都合つかず	29,145	28.2
連絡取れず	16,802	16.3
家族の同意なし	9,056	8.8
住所不明	1,268	1.2
本人の不安や迷い	1,015	1.0
意思なし	434	0.4
その他（ドナー理由）	5,723	5.5
不明	28	0.1

アンケートへ“都合つかず”という回答、または返答無し

ドナー終了理由の内訳②

・ 確認検査前終了

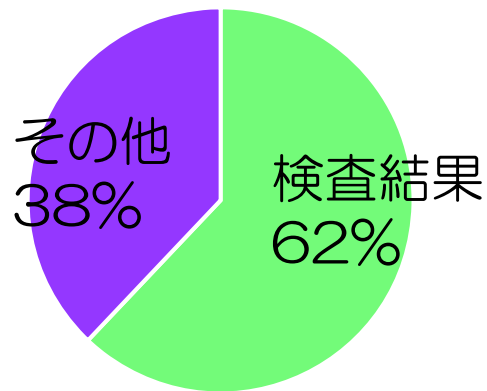


	件数	割合 (%)
総件数	23,119	
健康理由		
腰痛	3,119	13.5
治療中	2,192	9.5
血圧	1,347	5.8
既往歴	1,000	4.3
貧血	866	3.7
妊娠・出産・授乳	112	0.5
感染症の可能性	96	0.4
検査結果	85	0.4
その他（健康上の理由）	6,892	29.8
健康理由以外		
都合つかず	3,641	15.7
家族の同意なし	2,264	9.8
本人の不安や迷い	348	1.5
連絡取れず	224	1.0
意思なし	71	0.3
その他（ドナー理由）	862	3.7

アンケート回答内容より地区行程にて健康上不適格と判定

ドナー終了理由の内訳③

• 確認検査後終了

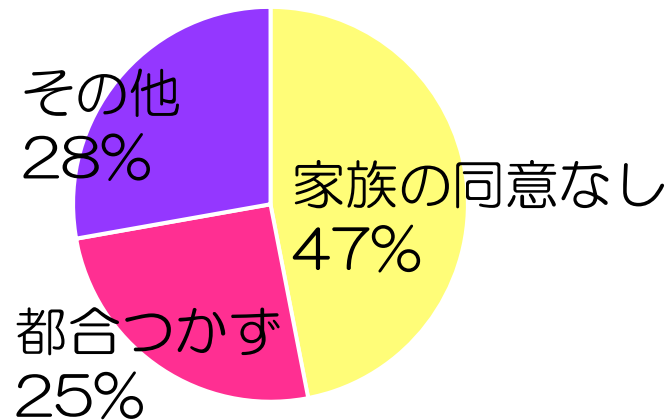


	件数	割合 (%)
総件数	9,547	
健康理由		
検査結果	5,926	62.1
貧血	845	8.9
感染症の可能性	343	3.6
治療中	197	2.1
腰痛	153	1.6
既往歴	104	1.1
妊娠・出産・授乳	43	0.5
血圧	30	0.3
その他（健康上の理由）	700	7.3
健康理由以外		
都合つかず	623	6.5
家族の同意なし	197	2.1
連絡取れず	79	0.8
本人の不安や迷い	21	0.2
意思なし	19	0.2
住所不明	2	0
その他（ドナー理由）	265	2.8

確認検査結果による不適格判定

ドナー終了理由の内訳④

- 選定後終了

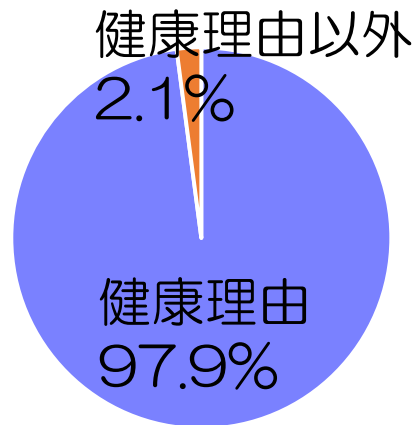


	件数	割合 (%)
総件数	1,598	
健康理由		
治療中	58	3.6
腰痛	28	1.8
既往歴	21	1.3
妊娠・出産・授乳	14	0.9
血圧	4	0
感染症の可能性	2	0
貧血	1	0
その他（健康上の理由）	135	8.4
健康理由以外		
家族の同意なし	750	46.9
都合つかず	404	25.3
本人の不安や迷い	65	4.1
連絡取れず	23	1.4
意思なし	13	0.8
その他（ドナー理由）	79	4.9
不明	1	0

最終同意面談時の家族の反対

ドナー終了理由の内訳⑤

- 最終同意後終了

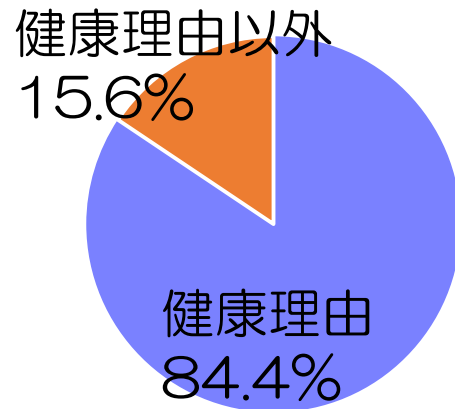


	件数	割合 (%)
総件数	816	
健康理由		
検査結果	454	55.6
貧血	51	6.3
血圧	34	4.2
治療中	28	3.4
既往歴	17	2.1
腰痛	13	1.6
妊娠・出産・授乳	6	0.7
感染症の可能性	3	0.4
その他（健康上の理由）	193	23.7
健康理由以外		
家族の同意なし	3	0.4
都合つかず	2	0.2
本人の不安や迷い	2	0.2
意思なし	1	0.1
その他（ドナー理由）	9	1.1

術前健診結果による不適格判定

ドナー終了理由の内訳⑥

- 術前適格後終了



	件数	割合 (%)
総件数	64	
健康理由		
腰痛	7	10.9
治療中	6	9.4
検査結果	2	3.1
血圧	1	1.6
既往歴	1	1.6
その他（健康上の理由）	37	57.8
健康理由以外		
都合つかず	3	4.7
家族の同意なし	1	1.6
本人の不安や迷い	1	1.6
その他（ドナー理由）	5	7.8

採取直前の健康理由

初期行程では連絡つかず/住所不明などのドナー都合の割合が多かったが、確認検査以降は選定後終了（最終同意面談）以外はドナーの健康状態が占める割合が多く、次いで家族の同意無しが多かった。

各行程からのドナー理由による終了率①

確認検査実施以降(確認検査結果、および患者主治医の判定による終了)

60,120件→ 採取11,043件
終了49,077件

※採取までの総終了理由
ドナー理由12,025件(24.5%)
患者理由37,052件(75.5%)

➡ ドナー理由による採取までの終了率は20.0%

選定日以降(確認検査通過し、選定後、最終同意面談等による終了)

15,315件→ 採取11,043件
終了4,272件

※採取までの総終了理由
ドナー理由2,478件(58.0%)
患者理由1,794件(42.0%)

➡ ドナー理由による採取までの終了率は16.2%

最終同意判定日以降(最終同意後、術前検診結果等による終了)

13,131件→ 採取11,043件
終了2,088件

※採取までの総終了理由
ドナー理由880件(42.1%)
患者理由1,208件(57.9%)

➡ ドナー理由による採取までの終了率は6.7%

各行程からのドナー理由による終了率②

術前判定日以降(術前健診後、採取直前の終了)

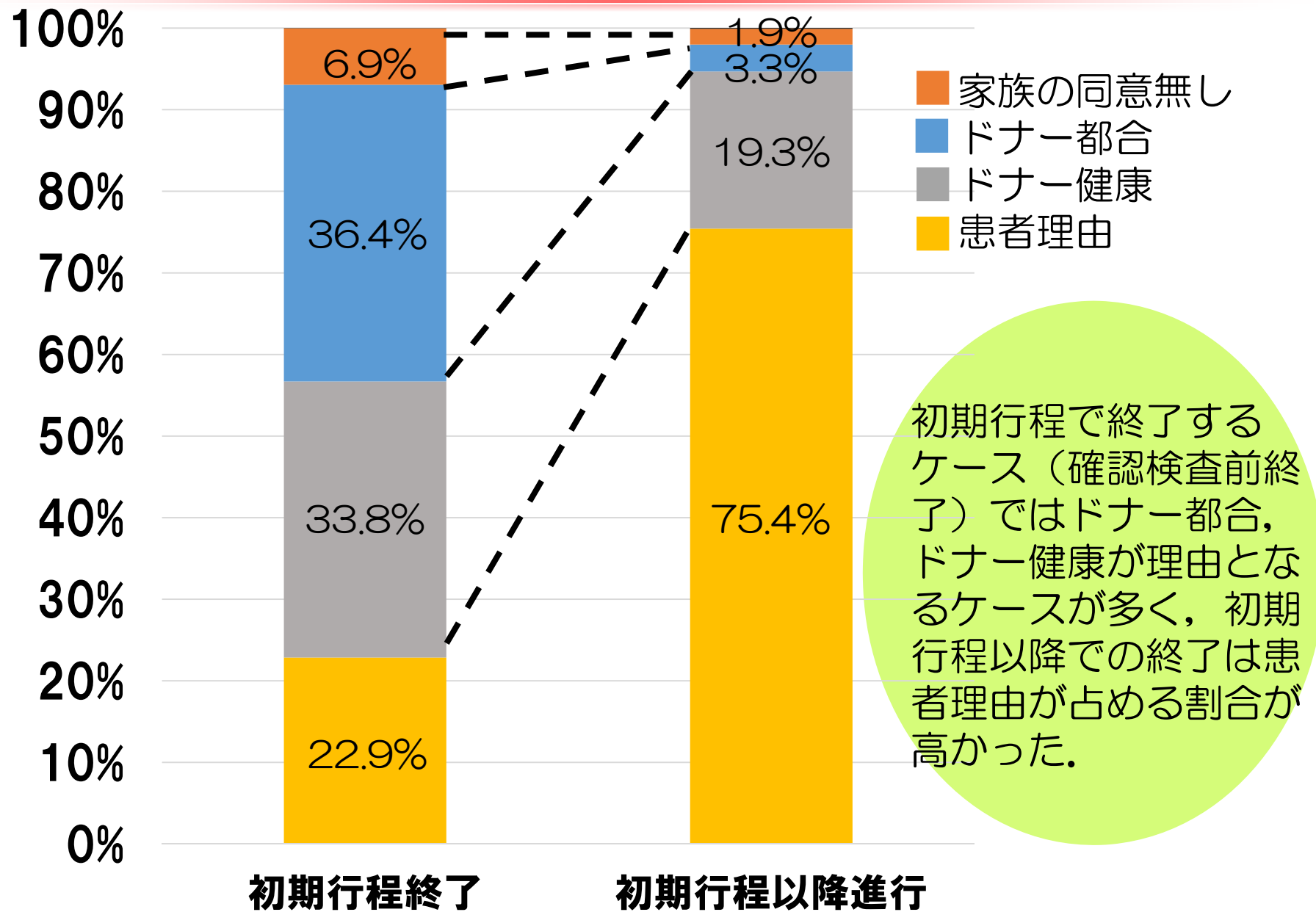
11,736件→ 採取11,043件
終了693件

※採取までの総終了理由
ドナー理由64件(10.2%)
患者理由629件(89.8%)

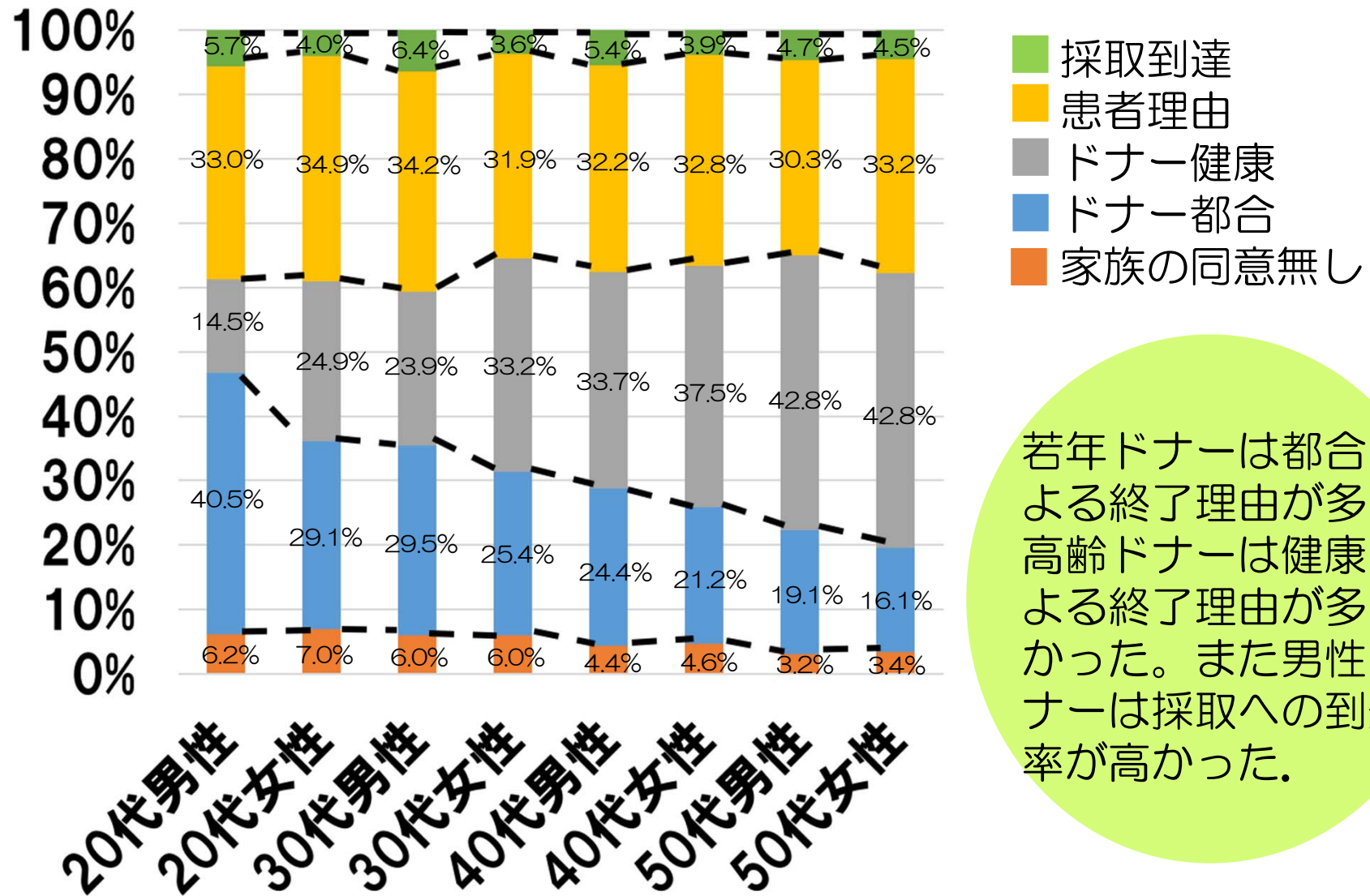
➡ ドナー理由による採取までの終了率は0.6%

各行程における終了理由は初期行程以降は患者理由が多くなっている。
またドナー選定以降、ドナー理由で終了になる確率は16.2%であり、
特に採取直前のドナー終了の確率は0.6%程であった。

行程におけるコーディネート終了理由の背景



ドナー年齢・性別，各群における終了理由



若年ドナーは都合による終了理由が多く、高齢ドナーは健康による終了理由が多かった。また男性ドナーは採取への到達率が高かった。

患者側から見た
骨髄バンクコーディネーターにおける実情

患者背景①

	平均	中央値
患者体重(kg)	56.0	57(2-146)
患者登録年齢(歳)	41.6	46(0-77)

疾患(%)	急性骨髄性白血病	急性リンパ性白血病	慢性骨髄性白血病
	6,638(35.9)	3,351(18.1)	529(2.9)
	悪性リンパ腫	再生不良性貧血	その他
	2,291(12.4)	829(4.5)	2,107(11.4)
	骨髄異形性症候群		
2,742(14.8)			

(不明26件)

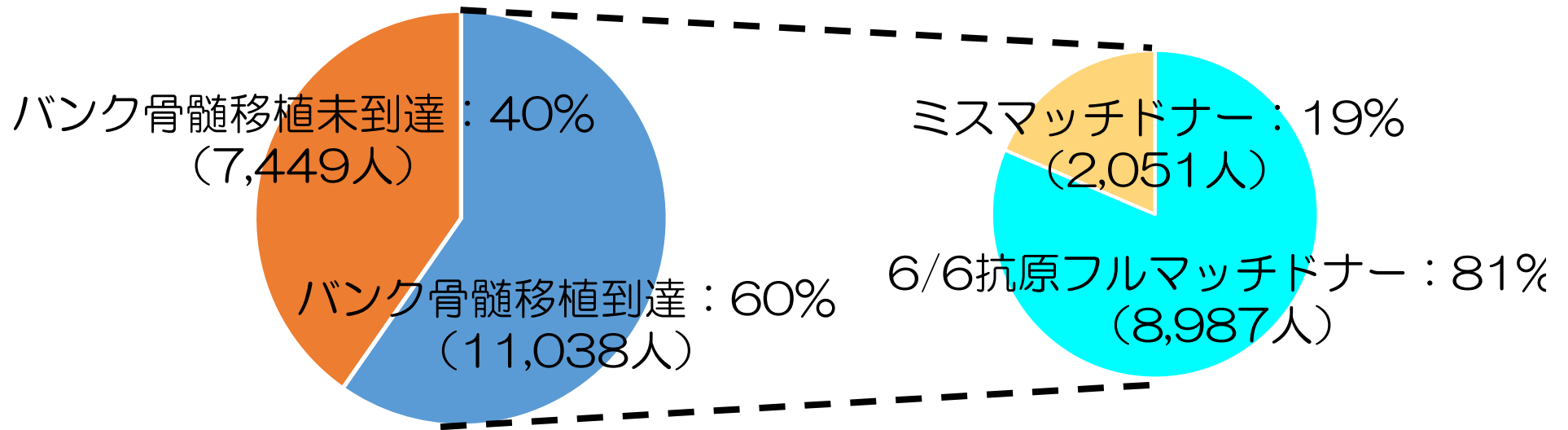
患者背景②

	女性	男性
性別(%)	7,267(39.3)	11,220(60.7)

	A型	B型	O型	AB型
血液型(%)	7,135(38.6)	3,946(21.3)	5,519(29.9)	1,861(10.1)

居住地(%)	北海道	東北	関東	中部
	892(4.8)	1,006(5.4)	5,957(32.2)	3,210(17.4)
	近畿	中四国	九州	
	3,081(16.7)	2,027(11.0)	2,314(12.5)	

移植到達率

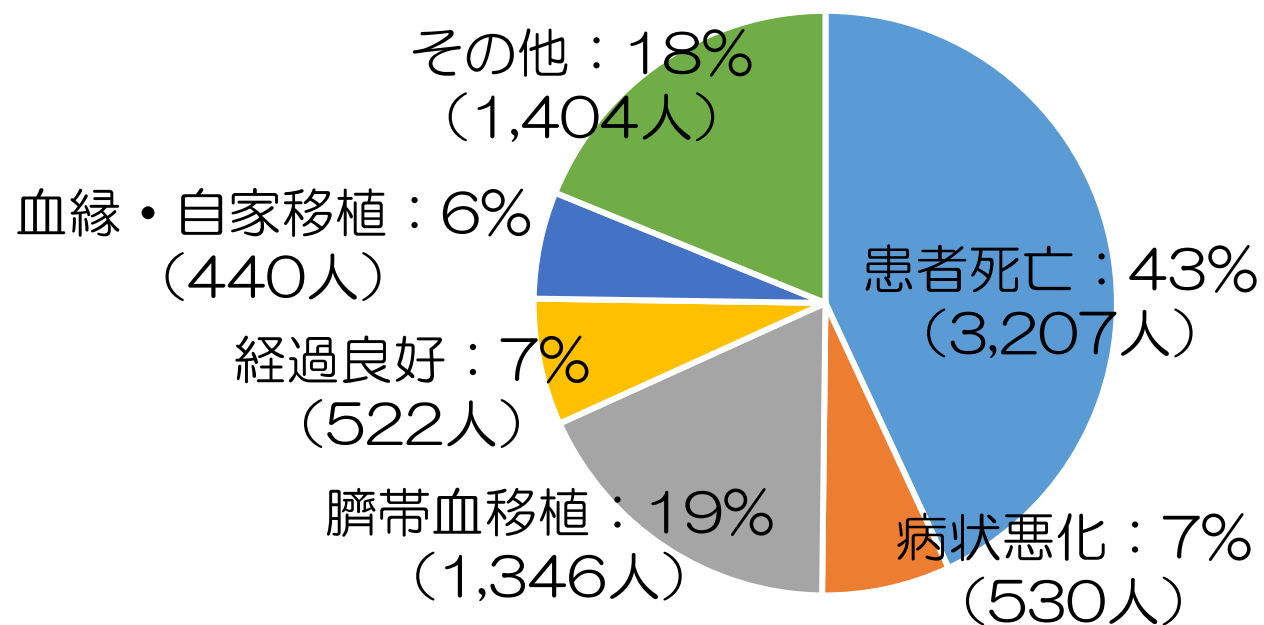


	平均	中央値
コーディネートドナー数 (件)	12.1	11 (1-158)
移植到達までの日数 (日)	168.5	146 (54-2,606)

全症例の60%が移植に到達し、そのうち81%が6/6フルマッチドナーからの移植であった。

患者終了理由の内訳

- 移植未到達患者：7,449人

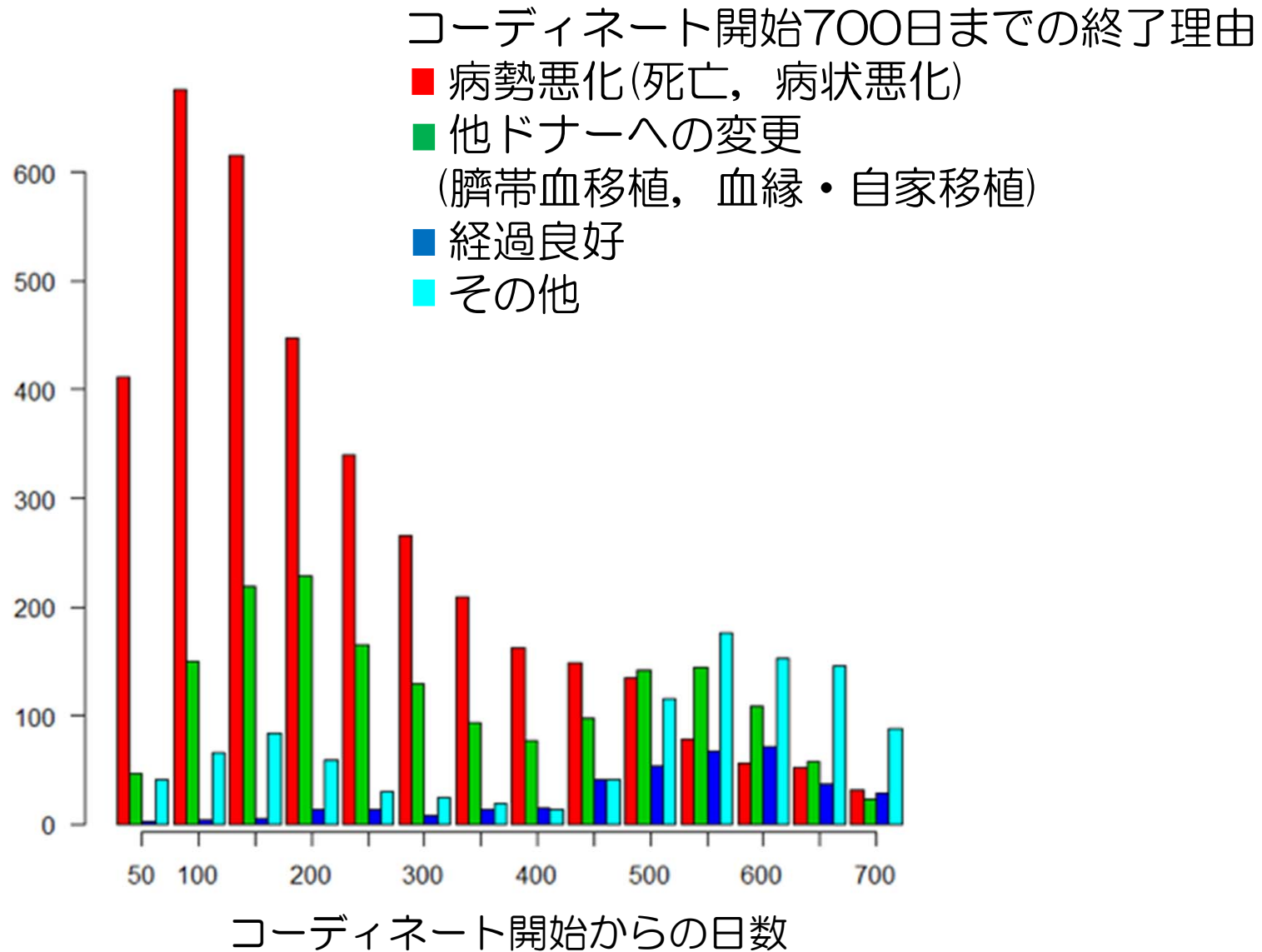


- 患者死亡、病状悪化が全体の50%を占めている。
- ドナーの変更は25%を占めている。
- 経過良好につき移植が中止となったケースは7%であった。



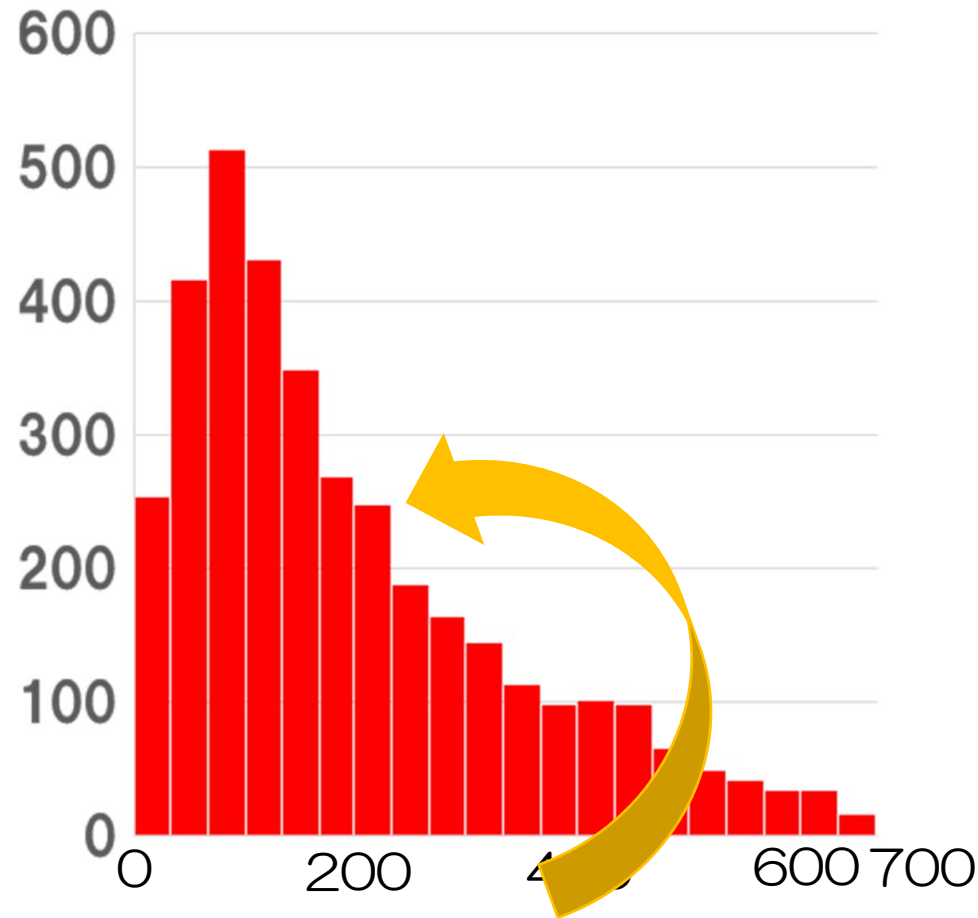
患者病勢によるコーディネートの中止が最も多い理由と考えられる

ドナー取り消しタイミングの分布①



ドナー取り消しタイミングの分布②

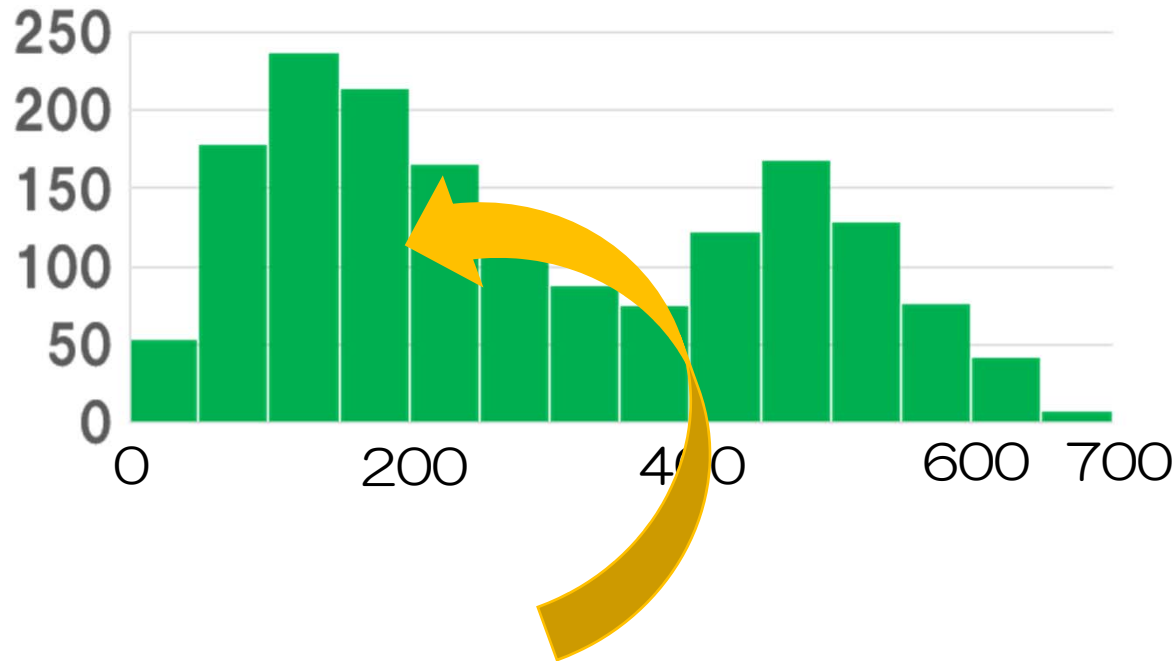
病勢悪化(死亡, 病状悪化)



病勢悪化によるコーディネート終了は開始後200日までに集中(59.2%)していた。

ドナー取り消しタイミングの分布③

ドナー変更(臍帯血移植, 血縁・自家移植)



ドナー変更によるコーディネート終了は開始後200日まで(38.3%)と400日以降, 2峰性であった.

患者条件における移植到達率と到達までの日数①

	到達率(%)	到達日数	
		平均	中央値
患者年齢(歳)			
<20	63.0	182.2	154(58-2,606)
<30	57.9	176.7	147(62-1,966)
<40	61.9	174.0	148(69-1,856)
<50	61.9	169.3	148(60-1,343)
<60	59.2	161.7	143(54-1,276)
>=60	54.2	153.4	139(55-1,514)
患者体重(kg)			
<30	62.5	183.7	153(58-2,606)
<40	62.5	169.6	147(70-1,088)
<50	58.4	168.5	143(54-1,643)
<60	58.7	165.1	143(64-1,966)
<70	60.2	165.3	146(55-1,514)
>=70	61.0	172.3	150(69-1,692)
性別			
男性	59.0	169.4	144(54-2,606)
女性	60.8	167.1	147(55-1,692)

患者条件における移植到達率と到達までの日数②

	到達率(%)	到達日数	
		平均	中央値
疾患			
急性骨髄性白血病	58.6	158.4	141 (55-1,692)
急性リンパ性白血病	62.3	159.6	143 (66-1,338)
慢性骨髄性白血病	58.0	187.0	151 (84-1,253)
骨髄異形成症候群	60.8	176.9	153 (54-1,248)
悪性リンパ腫	55.8	162.8	145 (62-1,514)
再生不良性貧血	63.8	233.6	182 (62-2,606)
その他	61.0	177.0	149 (66-1,856)
患者居住地			
北海道	61.5	170.5	149 (62-2,606)
東北	52.4	179.0	156 (71-820)
関東	59.4	172.3	150 (60-1,856)
中部	58.7	167.5	144 (55-1,692)
近畿	58.4	167.6	144 (59-1,402)
中四国	66.3	162.3	141 (61-1,021)
九州沖縄	60.2	162.4	141 (54-1,966)

ハプロタイプの推定方法

HLA適合者の推定はアレルの頻度ではなく、ハプロタイプの頻度に依存する。

患者HLA

HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1	
24:02 ▼	33:03 ▼	52:01 ▼	44:03 ▼	12:02 ▼	14:03 ▼	15:02 ▼	13:02 ▼

①

	ABR	ハプロタイプ頻度	順位
組み合わせ1	A*24:02-B*52:01-DRB1*15:02	8.437%	1
組み合わせ2	A*33:03-B*52:01-DRB1*15:02	0.092%	217
組み合わせ3	A*33:03-B*44:03-DRB1*15:02	0.076%	244
組み合わせ4	A*24:02-B*44:03-DRB1*15:02	0.001%	

	ABR	ハプロタイプ頻度	順位	頻度
	A*33:03-B*44:03-DRB1*13:02	4.448%	2	0.375277769
	A*24:02-B*44:03-DRB1*13:02	0.210%	69	0.000193209
	A*24:02-B*52:01-DRB1*13:02	0.032%	495	0.000024329
	A*33:03-B*52:01-DRB1*13:02	0.001%		0.000000019

頻度合計 : 0.75099058%

バンクドナー適合推定人数 : 2628.46人

②

③

(HLA研究所ホームページ、ハプロタイプ推定ツール使用)

- ① . . . ハプロタイプの全組み合わせを抽出
- ② . . . 各組合せの表現頻度の総和
- ③ . . . ②×35万(人) = 適合者数

推定ドナー数と移植到達率, 日数①

- 移植到達率

		Total	移植なし		移植あり		
		18,478	7,440		11,038		
			n	%	n	%	P値
フルマッチドナー	なし	582	357	61.3	225	38.7	< 0.01
	あり	17,896	7,083	39.6	10,813	60.4	

フルマッチドナーのいる群で移植到達率が高かった。

- 移植到達日数

	平均	中央値	P値
フルマッチドナーなし	198.6	156 (75-1,692)	< 0.01
フルマッチドナーあり	167.9	146 (54-2,606)	

フルマッチドナーのいる群で移植到達日数が短かった。

推定ドナー数と移植到達率, 日数②

- 推定ドナー人数

	平均	中央値	P値
Total	206.2	30 (0-5,127)	
移植なし	135.0	17 (0-5,127)	< 0.01
移植あり	254.2	44 (0-5,127)	

移植に到達している群でフルマッチドナー数が多かった。

フルマッチ候補者数グループ別移植到達率①

推定ドナー人数	移植到達	
	n	%
0-9	2,340	45.9
10-19	1,416	54.3
20-29	894	59.8
30-39	623	61.5
40-49	525	65.1
50-99	1,608	66.0
100-149	872	71.0
150-199	534	70.4
200-299	567	71.0
300-393	325	72.4
406-488	263	71.9
512-934	352	73.5
1,031-1,751	321	76.6
2,308 2,670 5,127	398	77.0

移植到達率 46%



ドナー人数の増加に伴い、移植到達率が上昇している。
 $P < 0.01$

移植到達率 77%

フルマッチ候補者数グループ別移植到達率②

6/6抗原フルマッチドナー人数を50人区切りで分けた場合

	移植到達	
	n	%
6/6抗原フルマッチドナー50人未満	5,798	52.6
6/6抗原フルマッチドナー50人以上	1,608	66.0
6/6抗原フルマッチドナー100人以上	872	71.0
6/6抗原フルマッチドナー150人以上	2,760	72.9

6/6抗原フルマッチドナー人数が多い群で移植への到達率が高かった。

フルマッチ候補者数グループ別移植到達日数①

推定ドナー人数	中央値
0-9	150(70-2,606)
10-19	154(70-1,643)
20-29	147(64-1,343)
30-39	150(58-960)
40-49	147(71-882)
50-99	148(66-995)
100-149	143(60-1,048)
150-199	148(67-749)
200-299	138(69-1,104)
300-393	136(59-1,248)
406-488	138(69-1,514)
512-934	134(55-520)
1,031-1,751	137(78-779)
2,308 2,670 5,127	133(54-673)

移植までの日数

150日



移植までの日数

133日

フルマッチドナー数が増えると移植到達までの中央値が短縮される。
Kruskal-Wallis検定 $P < 0.01$

フルマッチ候補者数グループ別移植到達日数②

6/6抗原フルマッチドナー人数を50人区切りで分けた場合

	中央値	P値
6/6抗原フルマッチドナー50人未満	150 (58-2,606)	< 0.01
6/6抗原フルマッチドナー50人以上	148 (66-995)	
6/6抗原フルマッチドナー100人以上	143 (60-1,048)	
6/6抗原フルマッチドナー150人以上	139 (54-1,514)	

6/6抗原フルマッチドナー人数が多い群で移植への到達日数が短かった

まとめ（ドナー側）

- ドナー一人当たりの選定回数の中央値は1回であった。
- 全コーディネート件数のうち、約5%が最終的に造血幹細胞の提供まで至っていた。
- 初期行程で終了するケースではドナー都合、ドナー健康が理由となるケースが多く、初期行程以降での終了は患者理由が占める割合が高かった。
- ドナー終了理由として、初期行程では連絡つかず/住所不明などのドナー都合の割合が多かったが、確認検査以降はドナーの健康状態が占める割合が多く、次いで家族の同意無しが多かった。
- ドナー年齢・性別、各群における終了理由の頻度は、若年ドナーでドナー都合による終了が多く、高齢ドナーは健康による終了理由が多かった。

まとめ（患者側）

- 全症例のうち約60%が非血縁者骨髄移植に到達していた。
- 患者一人当たりのコーディネートドナー件数の中央値は11件であった。
- 患者終了理由は死亡が最も多かった。病状悪化と合わせるとコーディネート終了の約半数が病勢であった。
- 病勢悪化によるコーディネート終了のうち約60%が患者登録後200日以内の終了であった。
- HLA研究所のデータより推定したドナー人数を用いた解析では、移植到達症例におけるドナー人数の中央値は44人であり、未到達患者と比較して多い結果となった。
- ドナー候補者数が多い患者ほど移植到達率が高く、移植到達までの日数も短かった。