

厚生科学審議会疾病対策部会
造血幹細胞移植委員会
平成18年4月14日
資料

同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討

平成17年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・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
報告より

平成17年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・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

同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討

ー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事業の
前期総括報告及びEBMTとの共同作業総括報告ー

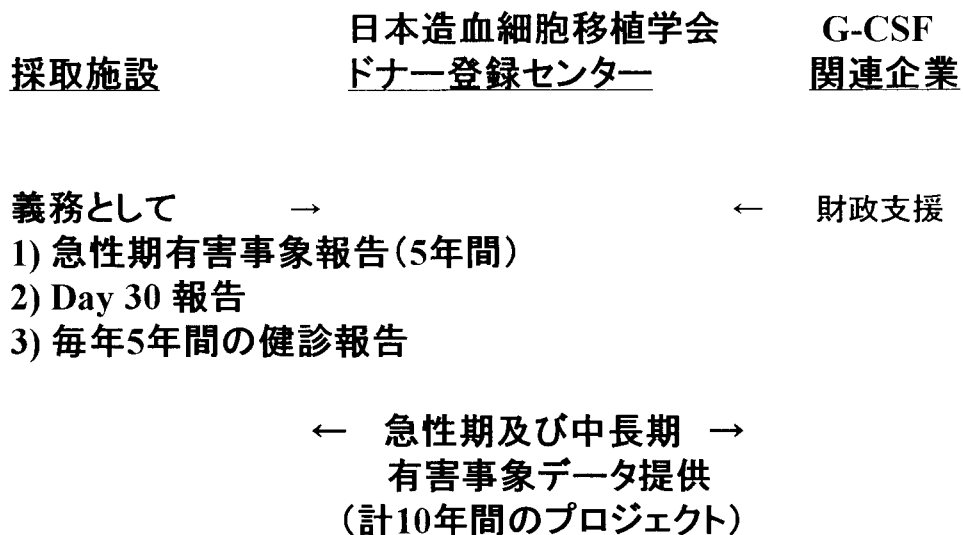
分担研究者:小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河敬世、神田善伸、
塩原信太郎、高上洋一、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、
原田実根、三田村真、森島泰雄、山本一仁
2007,1,27,28、東京

背景と目的

同種末梢血幹細胞移植(PBSCT)は、2000年4月の健康保険適用以降、急速に普及してきている。

しかしながらこの時点で、我々はPBSCTドナーの安全性は必ずしも確立されていないと考え、日本造血細胞移植学会を中心に、全ての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講じ、実施するシステムを構築した。

ドナーフォローアップシステムの仕組み



日本造血細胞移植学会
同種末梢血幹細胞ドナー適格基準

A. ドナー候補者は下記の疾患を有してはならない:

- 1) G-CSFに対するアレルギー
- 2) 妊娠
- 3) 高血圧, 冠動脈疾患, 脳血管障害, 糖尿病, 高脂血症,
- 4) 脾腫,
- 5) 血液学的異常
- 6) 間質性肺炎の既往,
- 7) 癌の既往,
- 8) 治療を必要とする心, 肺、腎疾患
- 9) 自己免疫病
- 10) 肝疾患
- 11) 神経疾患

B. 原則として年齢は 19-54歳であること

5年間の登録総数

(2005年3月現在)

3,262 例 (74 例 の2回提供数を含む)

233 診療科

Day 30 check報告数

2,798 例 (85.8%)

ドナーの適格基準充足状況

2000、4 – 2005、3

身体条件

適格基準を満たしていた： 98.0%

満たしていなかった： 2.0%

年齢条件

適格基準を満たしていた： 74.5%

満たしていなかった： 25.5%

比較的重篤な急性期有害事象率：

50/3,262 persons = 1.5%

A) 採取中又は採取後30日以内に発生した有害事象で比較的危害として緊急に採取施設より学会に報告されたもの： 49例

B) 上記以外に、Day 30 check報告より学会が重篤と判定したもの： 1例

急性期有害事象の内訳

明らかに重篤: 7 (/3,262=0.21%)

間質性肺炎 (2), 狭心症発作, くも膜下出血,
胆石胆のう炎・痛風発作, 静脈血栓症
後腹膜血腫

G-CSFに関連の可能性, 一過性: 26 (/3,262=0.80%)

血小板減少 ($1.8\sim 6.6 \times 10^4/\text{mL}$)(13),
肝機能異常 (10),
腹水・心嚢水・全身浮腫
血痰, 食欲不振・悪心・嘔吐

アフレーシスに関連の可能性, 一過性: 17 (/3,262=0.52%)

発熱・感染 (6), 迷走神経反射 (2), テタニー,
胸部苦悶, 四肢知覚低下, 背部痛, 下肢血腫,
偏頭痛, 椎間板ヘルニア, 胃潰瘍, 低酸素症

年次健診状況

2000年4月～2004年3月の4年間に提供したドナーの内、
同意を得て年次健診を実施した件数と人数:

2,849 件 (1,370 人)

年次健診実施率

件数宛: $2,849 / 683 \times 4 + 717 \times 3 + 779 \times 2 + 604 = 40.4\%$

人数宛: $1,370 / 683 + 717 + 779 + 604 = 49.2\%$

年次健診結果(2001,4～2005,3)

(1,370人, 複数の事象があった人では主たるものを採用)

A. 健康上の問題なし: 1,021 (75.6%)

B. 何らかの健康上の問題あり: 348 (25.4%)

1. 提供前からあり:	97 (7.0%)
2. 提供後発生し 3.以外のもの:	132(9.6%)
1) 明らかに一過性:	45 (3.3%)
2) 事故:	4 (0.3%)
3) 妊娠:	11 (0.8%)
4) 高血圧, 糖尿病, 他:	21 (1.5%)
5) 手術, 精神神経疾患:	51 (3.7%)
3. 提供後発生し 2以外のもの.:	119 (8.7%)
1) 非悪性腫瘍:	110 (8.1%)
2) 非血液系悪性腫瘍:	8 (0.5%)
3) 血液系悪性腫瘍:	1 (0.07%)

比較的重篤な中長期有害事象率

$28 / 1,370 \text{ persons} = 2.0\%$

年次健診で明らかになった中長期有害事象の内、比較的重篤と採取チーム又は学会ドナー登録センターで判定されたもの。全て前表のB-3に属した。

中長期有害事象の内訳

血液学的悪性腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1)

その他の悪性腫瘍:

乳がん (4), 胃がん (1), 子宮がん (1),

脳腫瘍 (1), 咽頭癌 (1)

非腫瘍性疾患: 甲状腺機能異常 (6), 子宮筋腫 (3),

慢性関節リウマチ (2), 脳梗塞 (2),

くも膜下出血 (1), 白内障 (1), 眼底出血 (1),

アトピー性皮膚炎 (1), 葡萄膜炎 (1), 気管支喘息 (1)

学会のドナー適格基準と急性期及び中長期有害事象発生との関係

	急性期有害事象	中長期有害事象
適格基準を満たす 3,196 例	44 例 1.4%	35 例 1.1%
適格を基準を満たさない 66 例	3 例 4.5%	0 例 0%

同種造血幹細胞ドナー(骨髄・末梢血)の提供後 有害事象に関する日欧共同後方視的*調査

調査項目

- 提供後30日以内のドナー死亡
- 提供後30日以内の重篤な有害事象
- 提供後今日に至るまでに発生した血液学的悪性腫瘍

*:日本の末梢血データに関しては、これまでに示した
前方視的データを用いた。

結果: 回収率

日本	欧州
(血縁からの骨髄採取)	(同種骨髄採取)
286 施設	338/624 同種移植実施施設
191 回答: 67% 回答率	221 回答: 65% 回答率
血縁骨髄採取; 5,921	同種骨髄採取; 28,134
~2000 ; 4,100	1990~2003
2000~2003 ; 1,821	
血縁末梢血幹細胞採取;	同種末梢血幹細胞採取;
3,262	16,431
2000~2005	1990~2003

採取後30日以内死亡

	日本	欧州	
末梢血採取	0/3,262	3/16,432	
		67歳m, くも膜下血腫,	Day29
		52歳m, 肺水腫,	Day17
		43歳m, 心停止,	Day15
骨髄採取	1/5,921	1/44,566	
35歳m, 呼吸不全,		38歳m, 肺梗塞,	
Day 0 (死亡1年後)			Day15

提供後30以内の重篤有害事象

	日本	欧州
末梢血採取 (絶対的)	50/3,262 7/3,260)	16/1,6432
骨髄採取	21/5,921	12/44,566

提供後30日以内の重篤有害事象の内訳

-末梢血幹細胞採取-

日本: (前出)

欧州: 心筋梗塞 (2), PE/DVT (3), 高血圧 (1), 頻脈 (1),
感染 (2), 脾破裂 (3), その他 (4)

-骨髄採取-

日本: 呼吸不全(1), ショック(1), 悪性高熱症(1), 肺水腫(1),
心房細動(1), 徐脈(1), 血圧低下(2), 血腫(1), 穿刺
部位の強く遷延する疼痛 (9), 胸痛 (2), 尿道損傷 (1),
発熱(2), 腎機能低下 (1), 心電図異常 (1)

欧州: 心停止(1), 椎間板ヘルニア(1), その他(10)

血液系悪性腫瘍

	日本	欧州
末梢血幹細胞採取	1/3,262	5/1,6432
	白血病 1	リンパ腫 2 その他 3
骨髄採取	2/5,921	9/44,566
	白血病 2	白血病 2 骨髄腫 3 リンパ腫 3 その他 1

末梢血採取(PB) 対 骨髓採取(BM) 日本

- 提供後30日以内の死亡
 - 0 in 3,262 to 1 in 5,921, 10,000件あたり= 0 : 1.7
 - **PB ≒ BM**
- 提供後30日以内の重篤有害事象(SAE)
 - 50 in 3,260 to 21 in 5,921, 10,000件あたり= 153.0 : 35.5
 - 絶対的 SAE: 7 in 3,260 to 4 in 5,921, 10,000件あたり = 21.5 : 6.8
 - **PB > BM**
- 今日に至るまでの血液学的悪性腫瘍
 - 1 in 3,262 (登録数を基準) to 2 in 5,921, 10,000件あたり = 3.1 : 3.4
 - or in 1,370 (年次健診数を基準), 10,000件あたり = 7.30 : 3.4
 - **PB ≒ BM**

末梢血採取(PB) 対 骨髓採取(BM) 欧州

- 提供後30日以内の死亡
 - 3 in 16,432 to 1 in 44,566, 10,000件当たり = 1.83 : 0.22
 - **PB > BM**
- 提供後30日以内の重篤有害事象(SAE)
 - 16 in 16,432 to 12 in 44,566, 10,000件当たり = 9.7 : 2.7
 - **PB > BM**
- 今日に至るまでの血液学的悪性腫瘍
 - 5 in 16,432 to 9 in 44,566, 10,000件当たり = 3.0 : 2.0
 - **PB ≒ BM**

考案 (1)

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。

考案 (2)

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<欧州)、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。

考案 (3)

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。

考案 (4)

提供の事前登録制並びに長期フォロー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る。