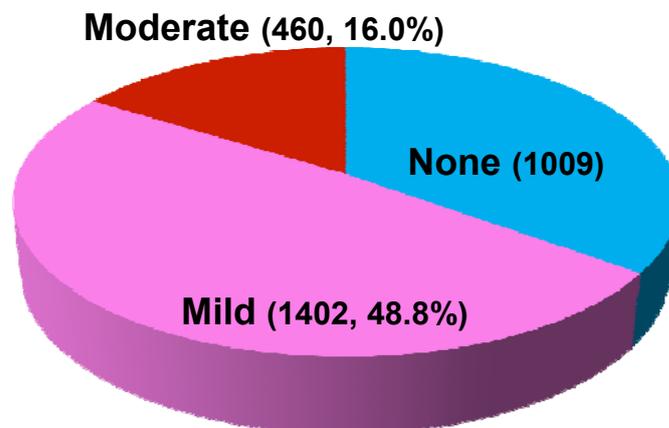


ドナー基本情報と入院期間

赤字:有意に危険性が高い

		相対危険度	95% 信頼区間
年齢	20-59	1.0	
	-19	0.98	0.54-1.69
	60-	2.21	1.43-3.32
性(女性)		1.37	1.00-1.88
体重	40-69	1.0	
	-39	2.24	2.90-5.10
	70-	0.68	0.43-1.05
G-CSF総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	1.16	0.75-1.81
	3000-3499	1.46	0.96-2.24
	3500-	2.09	1.32-3.33
過去の健康異常 (Yes)		1.55	1.12-2.14
現在の健康異常 (Yes)		1.70	1.17-2.43
過去の造血幹細胞提供歴 (Yes)		1.73	1.07-2.72

骨痛 (2871)

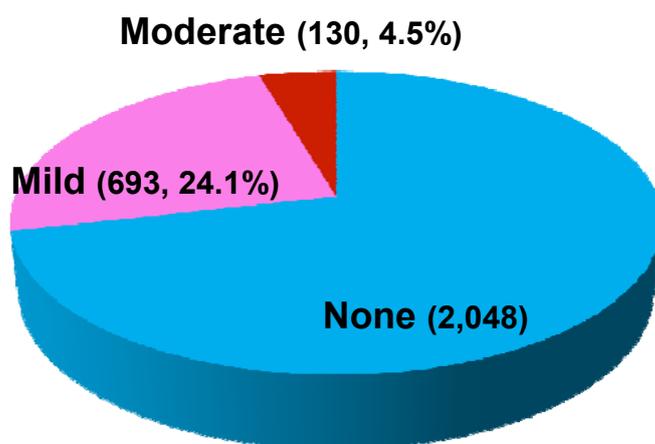


ドナー基本情報と骨痛

青字:有意に危険性が低い

	相対危険度	95% 信頼区間
年齢 20-59	1.0	
-19	0.86	0.55-1.33
60-	0.41	0.23-0.69
性(女性)	0.99	0.78-1.24
体重40-69	1.0	
-39	0.001	0.23
70-	1.13	0.84-1.51
G-CSF総投与量<2499	1.0	
2500-2999	1.03	0.77-1.39
3000-3499	1.03	0.77-1.38
3500-	0.95	0.67-1.34
過去の健康異常	(not observed)	
現在の健康異常	(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)	

倦怠感 (2871)

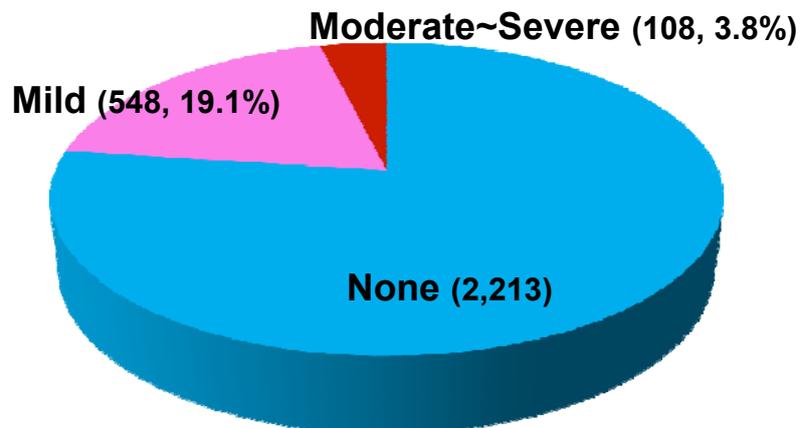


ドナー基本情報と倦怠感

赤字:有意に危険性が高い 青字:有意に危険性が低い

		相対危険度	95% 信頼区間
年齢	20-59	1.0	
	-19	0.95	0.44-1.81
	60-	0.50	0.18-1.14
性 (女性)		1.84	1.24-2.78
体重	40-69	1.0	
	-39	0.71	0.11-2.59
	70-	0.44	0.21-0.84
G-CSF総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	1.09	0.65-1.83
	3000-3499	1.32	0.81-2.18
	3500-	1.39	0.77-2.48
過去の健康異常		(not observed)	
現在の健康異常		(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴		(not observed)	

頭痛 (2871)

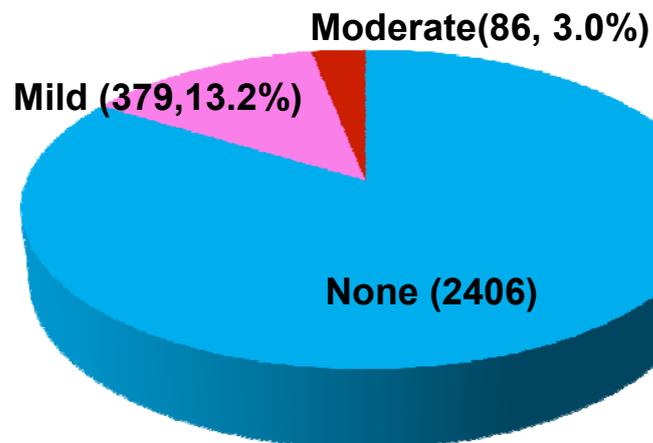


ドナーの基本情報と頭痛

赤字:有意に危険性が高い 青字:有意に危険性が低い

	相対危険度	95% 信頼区間	
年齢	20-59	1.0	
	-19	1.11	0.49-2.21
	60-	0.24	0.04-0.77
性 (女性)	2.01	1.29-3.22	
体重	40-69	1.0	
	-39	2.16	0.58-6.40
	70-	1.17	0.63-2.08
G-CSF総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	1.11	0.63-1.99
	3000-3499	1.53	0.89-2.66
	3500-	1.21	0.61-2.37
過去の健康異常	(not observed)		
現在の健康異常	(not observed)		
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)		

不眠 (2871)

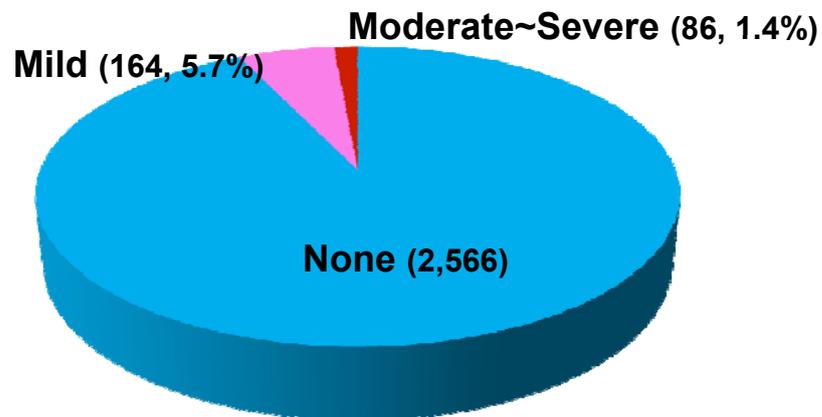


ドナーの基本情報と不眠

赤字:有意に危険性が高い

	相対危険度	95% 信頼区間
年齢	1.0	
20-59	0.001	0.37
-19	1.14	0.51-2.27
60-		
性 (女性)	2.17	1.29-3.74
体重	1.0	
40-69	1.64	0.09-9.00
-39	1.37	0.70-2.58
70-		
G-CSF総投与量	1.0	
-2499	0.89	0.46-1.72
2500-2999	1.11	0.60-2.10
3000-3499	1.97	1.01-3.87
3500-		
過去の健康異常	(not observed)	
現在の健康異常	(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)	

食思不振 (n: 2,816)

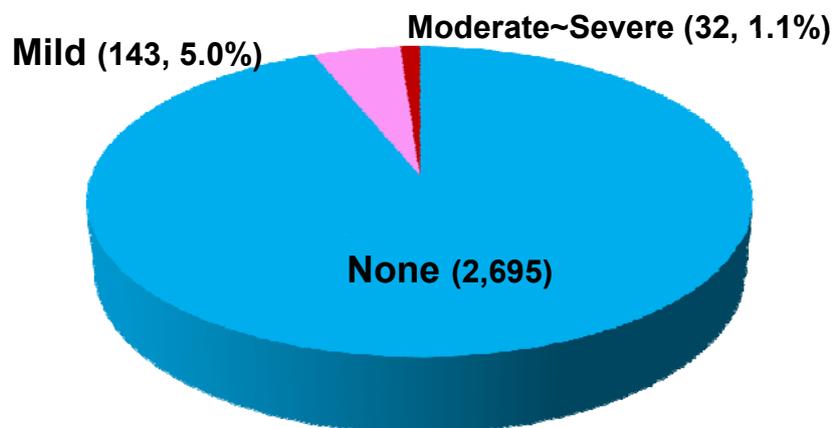


ドナーの基本情報と食欲不振

赤字:有意に危険性が高い

	相対危険度	95% 信頼区間
年齢	20-59	1.0
	-19	1.37
	60-	0.35
性 (女性)	4.10	1.77-11.25
体重	40-69	1.0
	-39	2.26
	70-	0.51
G-CSF総投与量	-2499	1.0
	2500-2999	1.50
	3000-3499	1.21
	3500-	0.70
過去の健康異常	(not observed)	
現在の健康異常	(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)	

吐気 (2,870)



ドナーの基本情報と吐気

赤字:有意に危険性が高い

	相対危険度	95% 信頼区間	
年齢	20-59	1.0	
	-19	0.21	0.01-1.29
	60-	0.95	0.15-3.30
性 (女性)	2.71	1.14-7.35	
体重	40-69	1.0	
	-39	5.90	0.80-26.51
	70-	0.76	0.17-2.48
G-CSF 総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	0.78	0.27-2.17
	3000-3499	0.77	0.27-2.16
	3500-	1.34	0.43-3.97
過去の健康異常	(not observed)		
現在の健康異常	(not observed)		
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)		

嘔吐 (2,871)

Mild (39, 1.4%)

Moderate~Severe (14, 0.5%)

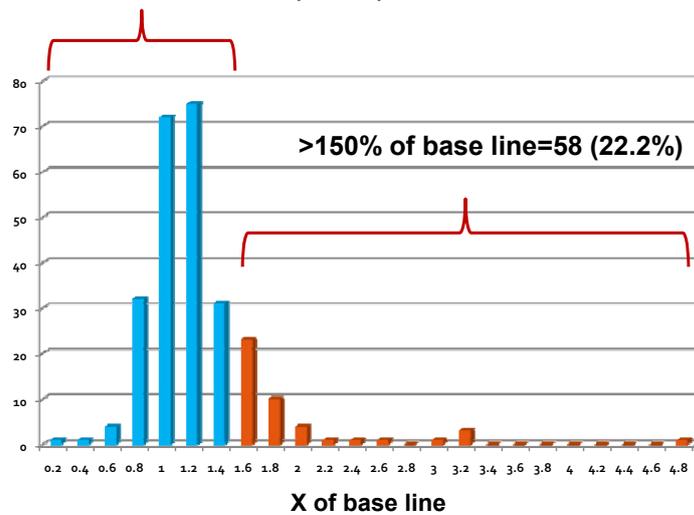


ドナーの基本情報と嘔吐

	相対危険度	95% 信頼区間	
年齢	20-59	1.0	
	-19	0.001	0.91
	60-	1.02	0.06-5.41
性 (女性)	2.94	0.76-15.17	
体重	40-69	1.0	
	-39	9.38	0.48-59.26
	70-	1.61	0.22-7.57
G-CSF 総投与量	<2499	1.0	
	2500-2999	0.69	0.14-3.18
	3000-3499	0.93	0.22-4.10
	3500-	0.44	0.02-3.20
過去の健康異常	(not observed)		
現在の健康異常	(not observed)		
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)		

ECHOで追跡された脾臓のサイズ (n: 261)

<150% of base line=203 (77.8%)



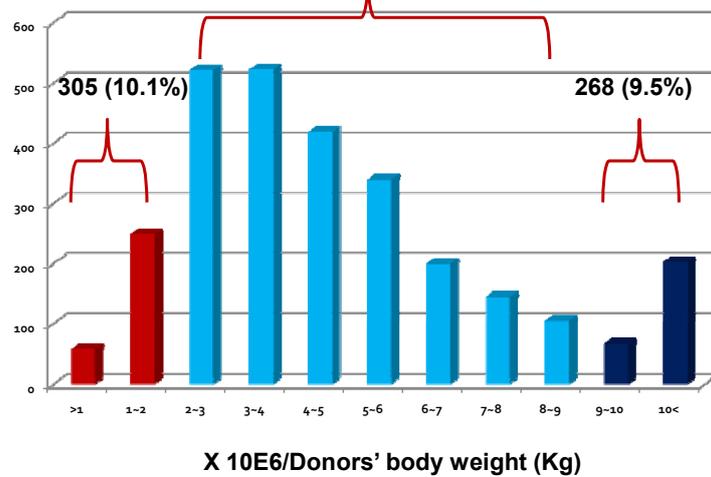
ドナーの基本情報と脾腫 N: 261

赤字:有意に危険性が高い 青字:有意に危険性が低い

	相対危険度	95% 信頼区間
年齢 20-59	1.0	
-19	0.72	0.21-2.04
60-	3.06	1.10-8.48
性 (女性)	0.65	0.34-1.27
体重 40-69	1.0	
-39	1.60	0.20-9.00
70-	0.30	0.09-0.79
G-CSF総投与量 -2499	1.0	
2500-2999	1.30	0.51-3.36
3000-3499	2.61	1.15-6.23
3500-	1.36	0.50-3.68
過去の健康異常	(not observed)	
現在の健康異常	(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴	(not observed)	

CD-34+ 細胞採取数 (n:2820)

2,247 (79.7%)



ドナーの基本情報とCD34+採取数 —採取過少—

赤字:有意に危険性が高い 青字:有意に危険性が低い

		相対危険度	95% 信頼区間
年齢	20-59	1.0	
	-19	0.44	0.23-0.77
	60-	2.62	1.81-3.72
性 (女性)		1.58	1.21-2.08
体重	40-69	1.0	
	-39	1.35	0.51-3.15
	70-	1.23	0.88-1.72
G-CSF総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	0.64	0.44-0.92
	3000-3499	0.96	0.69-1.39
	3500-	1.35	0.93-1.94
過去の健康異常		(not observed)	
現在の健康異常		(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴 (Yes)		3.03	2.09-4.32

ドナーの基本情報とCD34+採取数 —採取過多—

赤字:有意に危険性が高い 青字:有意に危険性が低い

		相対危険度	95% 信頼区間
年齢	20-59	1.0	
	-19	2.60	1.78-3.75
	60-	0.41	0.18-0.81
性 (女性)		0.67	0.51-0.89
体重	40-69	1.0	
	-39	1.90	0.96-3.62
	70-	0.99	0.68-1.40
G-CSF総投与量	-2499	1.0	
	2500-2999	1.41	0.98-2.04
	3000-3499	1.09	0.75-1.59
	3500-	1.21	0.79-1.84
過去の健康異常		(not observed)	
現在の健康異常		(not observed)	
過去の造血幹細胞提供歴		(not observed)	

30日報告結果のまとめと考案(1)

1. 血小板減少(10万/ μ L以下)の危険因子は、
1) G-CSF総投与量の増加と、2) 加齢、であった。
2. 入院期間延長(11日以上)の危険因子は、
1) G-CSF総投与量の増加、2) 加齢、3) 過去又は現在の健康上の問題の存在、4) 低体重、5) 過去における造血幹細胞提供歴の存在、であった。

30日報告結果のまとめと考案(2)

3. 骨痛の危険因子は明らかではなかった。
4. 倦怠の危険因子は女性であった。
5. 不眠の危険因子は女性であった。
6. 食思不振の危険因子は女性であった。
7. 吐気の危険因子は女性であった。
8. 嘔吐の危険因子は明らかではなかった。

30日報告結果のまとめと考案(3)

9. 脾腫大(G-CSF投与前を基準値として150%以上の腫大)の危険因子は、1)G-CSF総投与量の増加と、2)加齢、であった。
10. CD34+細胞ドナー体重が過少となる危険因子は、1)加齢、2)女性、3)過去における造血幹細胞提供歴、であった。
11. CD34+細胞ドナー体重が過多となる危険因子は、若年であった。

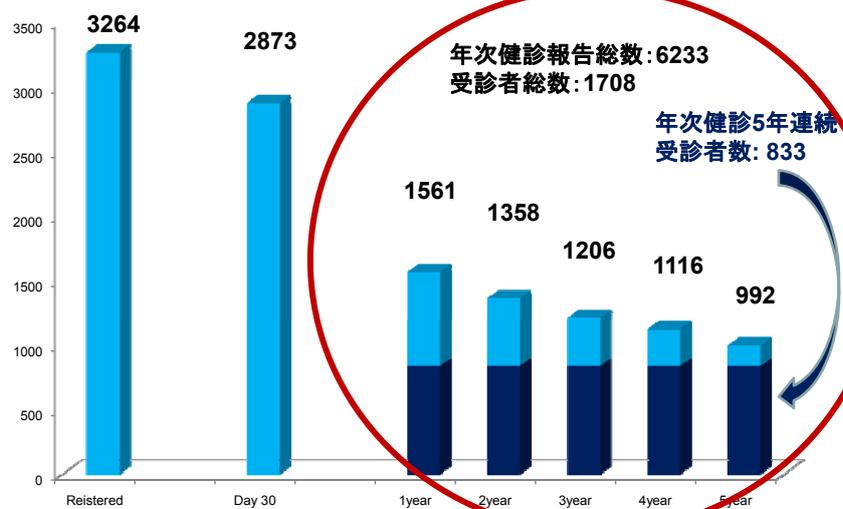
30日報告結果のまとめと考案(4)

末梢血幹細胞ドナーにおいて提供後30日以内に発生する有害事象並びにCD34+細胞採取量は、ドナーの基本情報並びに動員・採取法からある程度予測可能である。これらを予測し、それをドナーに伝え、又それらに対しあらかじめ準備しておくことは、ドナーの安全と安心を高めることに貢献し、牽いては造血幹細胞移植の更なる発展に寄与すると考える。

年次健康診断からの情報 並びに 短・中・長期有害事象に関する 骨髄ドナーとの比較

5年間の年次健康診断報告
並びに
日欧共同調査報告より

事前登録ドナー数、30日報告ドナー数並びに年次健康 診断受診ドナー数 (2010, 3現在)



年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(5年間、1,708人から得られた6,233 報告, 数字は人数,
一人が複数の異常があった場合は主たるものを採用)

A. 異常なし:	1,223 (71.6%)
B. 異常あり:	485 (28.4%)
1. 提供前から在り:	109 (6.4%)
2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等、 (例: 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術 等):	133 (7.8%)
3. 提供後出現、2以外:	
1) 非腫瘍性・非重篤:	204 (11.9%)
2) 非腫瘍性・重篤:	26 (1.5%)
2) 血液以外の腫瘍:	12 (0.7%)
3) 血液腫瘍:	1 (0.06%)

2010, 3現在

年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(5年間、1,708人から得られた6,233 報告, 数字は人数,
一人が複数の異常があった場合は主たるものを採用)

A. 異常なし:	1,223 (71.6%)
B. 異常あり:	485 (28.4%)
1. 提供前から在り:	109 (6.4%)
2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等、 (例: 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術 等):	133 (7.8%)
3. 提供後出現、2以外:	
1) 非腫瘍性・非重篤:	204 (11.9%)
2) 非腫瘍性・重篤:	26 (1.5%)
2) 血液以外の腫瘍:	12 (0.7%)
3) 血液腫瘍:	1 (0.06%)

2010, 3現在

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象
(全て前記B-3に属した, (): 人数と提供後発症月、2010, 3現在)

非腫瘍性: 26例

甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo),
慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo),
くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo),
アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo),
気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo),
子宮内膜症 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),
膝のう胞性腫瘍(1, 49 mo), IgA腎症 (1, 44 mo)

血液以外の腫瘍: 12例

乳がん. (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo),
脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo), 肺がん(1,54mo)、
前立腺がん(1, 55mo)

血液腫瘍: 1例

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),
(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化:(1, 48 mo))

学会ドナー適格規準の有害事象予測性
(年齢因子も含めて)

	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	164 (97.62%)	4 (2.38%)
	p=0.30	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	73 (98.65%)	1 (1.35%)
	p=0.62	

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子を除外して (10~65歳で)	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	75 (96.15%)	3 (3.85%)
	p=0.09	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	22 (100.0%)	0 (0.0%)
	p=0.33	

末梢血、骨髓ドナーの有害事象比較 (日欧共同、日本側)

	末梢血	骨髓
30日以内死亡	0 / 3,264	(1)* / 5,921 p=0.99
30日以内重篤有害事象 (末梢血: “明らかに重篤”)	19 / 3,264	25 / 5,921 p=0.29
血液系悪性腫瘍	1** / 1,708	2*** / 5,921 p=0.53

*: 採取時発症、1年後死亡

** : 急性骨髄性白血病

***: 急性骨髄性白血病 x 2

年次健康診断結果等のまとめと 考案

- 採取当時は健康であった血縁ドナーにも、5年間の間には様々な健康異常が発生するが、その中で末梢血幹細胞提供との因果関係が否定はしきれないものの、明らかなものは無い。
- 血縁骨髄ドナーと比較して、短期重篤有害事象、血液学的悪性腫瘍の発症頻度に差は見られない。

全体のまとめと考案

全体のまとめと考案－(1)－

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。

全体のまとめと考案－(2)－

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。

全体のまとめと考案－(3)－

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することが明らかになったが、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、その後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。しかしながらこれらの結果は“今後はドナーの中長期フォローアップが不必要である”ことを意味するものではない。

全体のまとめと考案－(4)－

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・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。

全体のまとめと考案－(5)－

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、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又採取に先立つ自己血貯血を必要としない点から、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。

Collaborators

- **Donor Committee JSHCT 2000~2007**
Kodera Y, Asano S, Ikeda Y, Imamura M, Kato S, Kawa K, Tanimoto M, Dohy H, Nakahata T, Harada M, Morishima Y, Kanda Y, Shiobara S, Tanosaki R, Mitamura M, Yamamoto K
- **Donor Committee JSHCT 2008~**
Suzuki R, Miyamura K, Nagafuji K, Hino M, Kim S, Mitamura M, Isogawa E, Kanemoto M
- **Donor Registration Center**
EPS Co.
- **Grant-in-aid for Human genome, Tissue engineering and Regenerative medicine , 2000~2007, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan**