当科における血縁ドナー選定過程についての後方視的検討

五井理恵^{1,2}, 梅田雄嗣¹, 川口晃司¹, 岩井 篤¹, 三上真充¹, 納富誠司郎¹, 才田 聡¹, 平松英文¹, 平家俊男¹, 足立壯一³¹京都大学医学部附属病院小児科²京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部³京都大学大学院医学研究科人間健康科学

1995年から2015年の間に当科で血縁ドナーを第一候補として計画された造血幹細胞移植についてHLA検査の実施状況、最終的なドナー選択、第一候補ドナーから移植しなかった症例の経緯、臨床経過を後方視的に検討した。対象59件の内訳は同胞35件、親24件で、54件が最終的にドナーとなった。一方、第一候補ドナー5件（同胞4件、親1件）のうち4件はドナーの健康上の問題、ドナー本人または家族の希望、遺伝性疾患のキャリアからの移植の回避などの理由で代替ドナーに変更となり、1件は患者の希望により移植が中止されたため、最終的に採取が施行されなかった。さらに、2件のドナー候補は健康上の理由で骨髄から末梢血幹細胞採取に変更となった。ドナー候補への不必要な苦痛を避けるため、HLA検索前に年齢に応じた身体的・精神的適格性の判定とドナー候補・家族へのインフォームド・コンセントを十分に行う必要があると考えられた。（日本造血細胞移植学会誌 5(3): 82-86, 2016.）

緒言

造血幹細胞移植は白血病・悪性リンパ腫などの血液悪性疾患や再生不良性貧血・遺伝性疾患の根治治療として有力な治療選択肢である。家族内でHLA完全一致または1座不一致の適合ドナーが得られる確率は1/4程度である。血縁者適合ドナーがいない場合も、骨髄バンク・臍帯血バンクから得られたドナーからの非血縁者間移植が施行できれば血縁者間移植と遜色ない治療成績が期待できることが報告されている¹。一方、近年の移植技術の進歩によりHLA2座以上不一致の血縁ドナーからの造血幹細胞移植も比較的 safely に施行できるようになり²、血縁ドナーの必要性は依然として高い。

健常ドナーからの造血幹細胞移植法には骨髄移植と末梢血幹細胞移植があるが、前者は全身麻酔下における骨髄採取、後者はG-CSFなどのサイトカイン投与やブラッドアクセスに伴う重篤な有害事象が0.1~1.0%程度起こり得るリスクのある医療行為である^{3,4}。そのため、非血縁ドナーの場合はドナーおよび患者両方の安全を最優先し、調整医師・コーディネーターによる厳正な適格性判定と十分なインフォームド・コンセントが行われている。一方、血縁ドナーが第一候補となった場合は患者の救命が最優先され、

ドナーの安全性や特に小児ドナーに対する説明・意志確認などへの配慮は不十分な事がある^{5,6}。

今回、われわれは当科で行われた造血幹細胞移植におけるドナー選定過程と臨床経過を振り返り、特に血縁ドナーとして選定されながら方針を変更した症例を検討したので報告する。

材料および方法

1995年から2015年の間に当科で血縁ドナーからの造血幹細胞移植を計画した59件(57例)について患者とドナーの背景、HLA検査の実施状況、最終的なドナー選択、第一候補ドナーから移植しなかった症例の経緯、臨床経過を後方視的に検討した。ドナーへの説明はレシピエントの担当医とは異なる小児科ドナー外来担当医師が行い、移植コーディネーターが随時説明を補足した。説明に同意が得られた場合は、本人または代諾者から書面で同意を取得した。骨髄および末梢血幹細胞ドナーの適格性は、日本骨髄バンクの「ドナー適格性判定基準」⁷に則り、移植コーディネーターの立ち会いのもと小児科ドナー外来担当医師、血液腫瘍内科医師、輸血部医師からなる院内のドナー判定委員会で判定した。また、日本小児血液・がん学会の「健常小児

Submitted December 12, 2015; Accepted January 24, 2016. (Handling Editor: Akio Kohno, Konan Kosei Hospital)

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, related donor, eligibility, pediatric, informed consent

Correspondence: Katsutsugu Umeda 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyou-ku, Kyoto, 606-8507, Japan. E-mail: umeume@kuhp.kyoto-u.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct.5.82 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table1. Characteristics of recipient and donor

First donor candidate	Sibling		Parent		Total
Number of donor candidates (cases)	35 (33)		24 (24)		59 (57)
Median age of donor (range), years	10 (1-30)		38 (27-51)		
Median age of recipient (range), years	10 (0-28)		11 (0-19)		
Relationship for recipient, n	Elder brother	14	Father	6	
	Elder sister	7	Mother	18	
	Yonger brother	10			
	Yonger sister	4			
Disease, n					
Hematological malignancies	23		21		44
Solid tumor	1		1		2
Non-malignant disease	11		2		13
HLA-compatibility (GVHD direction), n					
HLA-matched	31		0		31
1-locus mismatch	1		13		14
≥2-loci mismatch	3		11		14

Table2. Final decision for transplantation

First donor candidate	Sibling	Parent	Total
Number of donor candidates	35	24	59
Number of transplants from the first donor candidate, n (%)	31 (88.6%)	23 (95.8%)	54 (91.5%)
Stem cell source, n (%)			
Bone marrow	24 (77.4%)	10 (43.5%)	34 (63.0%)
Peripheral blood stem cell	6 (19.4%)	13 (56.5%)	19 (35.2%)
Bone marrow+cord blood	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (1.8%)
Number of cases who did not undergo transplants from the first donor candidate, n (%)	4 (11.4%)	1 (4.2%)	5 (8.5%)
Switch to alternative donor	3	1	4
Discontinuance of transplantation	1	0	1

ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針¹⁸⁾に従い、ドナー年齢の下限は骨髓採取1歳、末梢血幹細胞採取10歳とした。HLA一致度はHLA-A、-B、-DRの6座を対象としてGVHD方向のみの血清型不適合数を数えた。

結果

1. 患者とドナーの背景 (Table 1)

対象は59件で、うち同胞35件（年齢：1～30歳、中央値10歳）、親24件（年齢：27～51歳、中央値38歳）であった。疾患の内訳は血液悪性疾患44件、固形腫瘍2件、非悪性疾患13件であった。第一候補となった血縁ドナーのHLA一致度（GVHD方向）は同胞ドナーでは完全一致31件、1座不一致1件、2座以上不一致3件と大半が完全一致であったが、親ドナーでは1座不一致13件、2座以上不一致11件であった。

2. 最終的なドナー選択 (Table 2)

59例中54例（91.5%）が最終的にドナーとなり、骨髓移植34件、末梢血幹細胞移植19件、骨髓+臍帯血移植1件が施行された。骨髓採取は同胞ドナーの80.6%、親ドナーの43.5%に施行された。骨髓+臍帯血移植を施行した症例は再生不良性貧血の6歳男児で、出産時に保存した臍帯血のHLA検査で妹がHLA完全一致と判明したが有核細胞数が 2.0×10^7 個/kgと若干少なかったため、1歳時に240 mLの自己血を準備して210 mL（20 mL/kg、有核細胞数 1.35×10^8 個/kg）の骨髓を採取し、保存していた臍帯血と一緒に患者に輸注した⁹⁾。骨髓採取、末梢血幹細胞採取を行った全件において重篤な有害事象は認めなかった。

最終的に第一ドナー候補から移植しなかった症例は5件（8.5%）で、同胞ドナー4件（11.4%）、親ドナー1件（4.2%）であった。なお、同胞ドナー1件（気管支喘息）、親ドナー1件（腰椎ヘルニア）は健康上の理由で骨髓から末梢血幹細胞採取に変更となった。

Table3. Clinical details of 5 patients who did not undergo transplantation from the first donor candidate

Patient No.	Gender	Age at HSCT (year)	Disease	Relationship and age of the first donor candidate	Alternative donor source	Cause of donor change	Outcome
1	M	11	AML	Yonger brother/7	Cord blood	Bronchial asthma	DOO
2	F	0	ALL	Elder brother/2	Cord blood	Intention of the family	DOD
3	F	6	ALL	Elder brother/2	Bone marrow (Father)	Intention of the donor	NED (following retransplantation)
4	M	8	ALD	Mother/36	Cord blood	Carrier of the disease	NED
5	F	15	NHL	Yonger brother/7	None	Intention of the patient	NED

M, male; F, female; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoid leukemia; ALD, adrenoleukodystrophy; NHL, non-Hodgkin lymphoma; DOO, dead of other causes; DOD, dead of disease; NED no evidence of disease.

3. 第一候補ドナーから移植しなかった症例の経緯 (Table 3)

最終的に第一ドナー候補から移植しなかった5件のうち4件は代替ドナーからの移植に変更となったが、その内訳は非血縁臍帯血3件、他の血縁ドナー1件であった。患者1は同胞ドナーの健康上の問題（気管支喘息）より、小児アレルギー専門医の意見を参考にドナー判定委員会が不適格と判定した。患者2は同胞ドナーが2歳と幼少なため、家族の希望により臍帯血移植に変更した。患者3は急性リンパ性白血病の女兒で、HLA完全一致の兄は手術に対する恐怖心が強いことから不適格と判断し、第2寛解期に1座不一致の父から骨髓移植を施行した。症例4は第一候補ドナーが遺伝性疾患のキャリアであることが判明し、不適格と判定した。症例5は患者本人の希望により移植が中止され、化学療法と放射線照射を継続する方針になった。5件の転帰は無病生存中3件、原病死1件、合併病死1件であった。

考察

今回の検討では、HLA検査結果で第一ドナー候補にあげられた血縁者の8.5%が様々な理由で最終的な移植ドナーにならなかった。当科では2005年にドナー選定過程を倫理的視点から見直し、HLA検査を行う前にドナーの身体的・精神的適格性を十分に行うことを徹底することになった。その結果、第一候補ドナーから移植しない方針はすべて2005年以降に決定されており、それ以前は十分な血縁ドナーの身体的・精神的適格性判定が実施されていなかった可能性が考えられた。

海外の報告では非血縁成人ドナーの8.8%が骨髓または末梢血幹細胞採取について健康上不適格と判定され、その理由としては皮膚疾患、内分泌疾患、血液・凝固疾患が上位を占めていた¹⁰。一方、小児ドナーに対する身体的適格性についての報告はないが、われわれの検討では気管支喘息のため1例は代替ドナーに変更となり、もう1例は骨髓

から末梢血幹細胞採取に変更となった。さらに、小児ドナーの場合はレシピエントの体重差があまりにも大きく、十分な自己血を準備していても日本骨髓バンクの「骨髓採取マニュアル」¹¹で定められた採取量では不十分であるケースも想定される。このような場合には過剰な骨髓採取や同種輸血は当然避けるべきであり^{5,6}、代替ドナーからの移植も考慮する必要がある。また、小児期に造血幹細胞移植の適応となる事が多い遺伝性疾患のキャリアは疾患毎にドナーとしての適格性が異なるため、迅速な保因者診断と適切な遺伝カウンセリングを含めた入念なドナー検索が必要となる。以上より、小児ドナー候補における身体的適格性については、非血縁ドナーの判定基準に加えて小児特有の背景も考慮した検討が必要と考えられた。

今回の検討ではドナー本人または家族の希望により3人のHLA一致同胞ドナー候補からの骨髓採取が中止となり、家族の希望により2例の同胞ドナー候補のHLA検査が実施されなかった。骨髓採取、末梢血幹細胞採取はいずれも安全性の確立した採取法であるが、ドナーに無償の身体的・精神的負担を求めることによる心理社会的な影響は看過できない^{6,12}。一方、ドナーにならなかった同胞にも疎外感・絶望など多大な精神的影響を及ぼすことも報告されている¹³。そのため、非血縁ドナーの場合は本人だけでなく配偶者や親権者などの近親者の同意の確認が必須となっているが、小児ドナーの場合は自己決定権が保障されず、本人の同意が未確認のまま採取計画が進行する場合も多い。また、両親は患者の方に関心が向きやすいため、同胞ドナーの代理人として不十分である可能性も指摘されている⁵。さらに、10歳未満のドナー場合は本人に対する説明・同意のプロセスを経ること自体が困難であり、日本小児血液・がん学会の「健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針」⁸では適格性が認められているものの、両親の同意のみでドナーとして選定される倫理的問題が残る。以上より、HLA検査を行う前に採取に関連した倫理的問題点を両親に十分に説明して同胞の権利擁護に努める共

に、年齢に応じた同胞ドナー自身へ十分なインフォームド・コンセントを行う必要があると考えられた。

第一ドナー候補から移植しなかった症例の中には、患者・ドナー・家族の意思に沿う結果として代替ドナーからの移植を選択したケース（患者3）や移植以外の治療を選択したケース（患者5）が認められた。また、これら2件を含めて第一ドナー候補から移植しなかった5件中3件が無病生存中であった。そのため、複数の治療選択肢が考えられる患者に対しては各治療法の治療成績や合併症などを十分説明し、HLA検索を進める前に移植を受けることについてしっかりと同意を得ておく必要があると考えられた。

今回、血縁ドナーからの造血幹細胞移植を計画した症例のドナー選定過程を解析し、身体的または精神的に不適格なドナー候補がHLA検査を受けていたことが明らかになった。ドナー候補への不要な負担をできる限り減らすため、医師・看護師・コーディネーター・心理士・ソーシャルワーカーなどの多職種の綿密な連携による十分なドナー適格性の検討が必要不可欠と考えられた。

著者役割

五井理恵と梅田雄嗣がデータの解析および論文執筆を行った。五井理恵と川口晃司が図表の作成を行った。岩井篤、三上真充、納富誠司郎、才田聡、平松英文がデータの収集および本研究内容の科学的助言を行った。梅田雄嗣、平家俊男、足立壮一が研究を統括した。

利益相反の開示

本研究において、開示すべき利益相反は存在しない。

参考文献

1. Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; **18**: 505-522.
2. 杉田純一, 小杉端葉, 豊嶋崇徳. 移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植の現状と課題. *日本造血細胞移植学会雑誌*. 2015; **4**: 9-22.
3. Halter J, Koder J, Adamson J, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica*. 2009; **94**: 94-101.
4. McCullough J, Kahl J, Adamson J, et al. Hematopoietic growth factors-use in normal blood and stem cell donors. *Transfusion*. 2008; **48**: 2008-2025.
5. Chan KW, Gajewski JL, Supkins D Jr, et al. Use of minors as bone marrow donors: current attitude and management. A survey of 56 pediatric transplant centers. *J Pediatr*. 1996; **128**: 644-648.
6. van Walraven SM, Straathof LM, Switzer et al. Immediate and long-term somatic effects, and health-related quality of life of BM donation during early childhood. A single-center report in 210 pediatric donors. *Bone Marrow Transplant*. 2013; **48**: 40-45.
7. 「ドナー適格性判定基準」日本骨髄バンク 2014年9月15日第二版.
8. 「健常小児ドナーからの造血幹細胞採取の関する倫理指針」. 日本小児血液・がん学会 造血幹細胞委員会 2002年4月20日.
9. Umeda K, Adachi S, Wakanabe K, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia following living-related liver transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **30**: 531-534.
10. Bräuninger S, Thorausch K, Luxembourg B, et al. Deferral of volunteer stem cell donors referred for evaluation for matched-unrelated stem cell donation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; **49**: 1419.
11. 「骨髄採取マニュアル」. 日本骨髄バンク ドナー安全委員会 2011年4月1日第四版.
12. Shama WI. The experience and preparation of pediatric sibling bone marrow donors. *Soc Work Health Care*. 1998; **27**: 89-99.
13. Packman WL. Psychosocial impact on pediatric BMT on sibling. *Bone Marrow Transplant*. 1999; **24**: 701-706.

Retrospective analysis of the related donor selection process: a single-institution experience

Rie Goi^{1,2}, Katsutsugu Umeda¹, Koji Kawaguchi¹, Atsushi Iwai¹, Masamitsu Mikami¹, Seishiro Noudomi¹, Satoshi Saida¹, Hidefumi Hiramatsu¹, Toshio Heike¹ and Souichi Adachi³

¹Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital

²Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kyoto University Hospital

³Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Abstract

We retrospectively analyzed the arrangement of human leukocyte antigen (HLA) testing, the final decision about donation, and the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which was planned to be performed from a related donor as the first candidate between 1995 and 2015 in our hospital. Of fifty-nine candidates (35 siblings and 24 parents), 54 were eventually selected as HSCT donors. However, HSCT was not performed from four siblings (11.4%) and one parents (4.2%). Four candidates were replaced by alternative donors due to the donor health problems, intention of the donors or their family members, or to avoid HSCT from a carrier of a congenital disease. HSCT from the other candidate was canceled because the patient did not consent to HSCT. Peripheral blood stem cell harvesting was performed instead of bone marrow harvesting in two other donors due to their health problems. The physical and psychological eligibility of donor candidates, appropriate for their age, should be sufficiently examined. Furthermore, informed consent should be obtained from pediatric donor candidates and their family before HLA testing to avoid the unnecessary pain. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 5 (3): 82-86, 2016.)