

植医療の分野で臍帯血移植の役割がさらに大きく発展することが期待される。

E. 結論

神奈川臍帯血バンクを利用して非血縁者間臍帯血移植を国内で初めて実施し、平成10年10月までに白血病16例を含む合計22例の患者に臍帯血幹細胞移植をできた。生着率は約90%ときわめて良い成績である。また、HLA不一致でも重症GVHDの発症は少なく

移植が実施可能と思われた。移植後100日の生存率は60%であった。

わが国の臍帯血移植の現状を調査し、合計80例の臍帯血移植症例が集計された。非血縁者間移植55例の移植成績は無病生存率は60%で、国内の非血縁骨髄移植や欧米の非血縁者間臍帯血移植の成績と同様に成績が得られた臍帯血バンクを利用した非血縁者間の臍帯血移植をの手順を確立した。

発表論文

- 1) Nishihira H, et al: Unrelated umbilical cord blood stem cell transplantation, a report from Kanagawa Cord Blood Bank, Japan. International Journal of Hematology 68:193-202, 1998.
- 2) 西平浩一, 他: 臍帯血移植と臍帯血バンクの現況について. 日本醫事新報 3844: 6-13, 1997.
- 3) 西平浩一: 臍帯血移植と臍帯血バンク. 臨床麻酔 21(9):1409-1418, 1997.
- 4) 西平浩一: 臍帯血幹細胞移植 小児科 39: 31-38, 1998.
- 5) Ohnuma K, Toyoda Y, Nishihira H, et al: Fatal obstructive lung disease after haploidentical sibling cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant 21: 939-941, 1998.
- 6) Ohnuma K, Toyoda Y, Nishihira H, et al: Aggressive natural killer(NK) cell lymphoma report of a pediatric case and review of the literature. Leukemia and Lymphoma 25:387-392. 1997.
- 7) Ohnuma K, Toyoda Y, Nishihira H, et al: Successful engraftment of sibling cord-blood stem cell transplantation in a child with acute promyelocytic leukemia. Intl J Hemato 64:271-278, 1996.
- 8) Kato S, Nishihira H, Sako M, et al: Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. Intl J Hematol 67:389-396, 1998.
- 9) 大沼 圭, 西平浩一: 臍帯血移植の現状. 血液・腫瘍科 37:115-120, 1998.
- 10) 西平浩一: 臍帯血バンクの現状と展望. 原田実根, 他. (編), 新しい造血幹細胞移植 南江堂, 東京, 1998, 2. 学会発表
- 1) 西平浩一: 臍帯血移植の現状と将来展望. 第39回日本小児血液学会. サテライト シンポジウム. 1997. 9. 25. 東京.
- 2) 生田孝一郎, 西平浩一, ほか: 非血縁臍帯血移植を施行した急性白血病の1例. 第39回日本小児血液学会. 1997. 9. 25. 東京.
- 3) 大沼 圭, 西平浩一, ほか: 神奈川臍帯血バンクにおける非血縁者間臍帯血提供のプロセスについて. 第39回日本臨床血液学会. 1997. 10. 28. 東京.
- 4) 西平浩一: 非血縁者間臍帯血幹細胞移植 第37回 血液成分治療研究会 1997. 10. 26. 東京.
- 5) 大沼 圭, 西平浩一, ほか: 神奈川臍帯血バンクにおける非血縁者間臍帯血提供の試みについて. 第20回日本造血細胞移植学会. 1997. 12. 18. 東京.

- 6) 生田孝一郎、西平浩一、ほか：非血縁臍帯血幹細胞移植を施行した急性白血病の3例。第20回日本造血細胞移植学会。1997. 12. 18. 東京。
- 7) 西平浩一：臍帯血バンクを利用した非血縁者間臍帯血移植とバンクの全国ネットワークに向けて。第40回日本小児血液学会 1998. 9. 8. 広島市
- 8) 西平浩一：臍帯血バンクを利用した非血縁者間臍帯血移植の実際。第46回日本輸血学会。シンポジウム。1998. 5. 7. 京都市。
- 9) 大沼 圭，西平浩一，ほか：非血縁者間臍帯血移植15例の検討。第21回日本造血細胞移植学会。1998. 12. 19. 名古屋市。
- 10) 大沼 圭，西平浩一，ほか：臍帯血バンクを利用した非血縁者間臍帯血移植による白血病，難治性貧血，先天性免疫不全症の治療。第60回日本血液学会。1998. 4. 27. 大阪市。
- 11) 住江愛子，西平浩一，ほか：非血縁臍帯血移植を施行したムコ多糖症1型(Hurler syndrome)の1症例。第40回日本小児血液学会 1998. 9. 8. 広島市
- 12) 鈴木 孝，西平浩一，ほか：再発進行神経芽腫に臍帯血幹移植を行った1例。第40回日本小児血液学会。 1998. 9. 8. 広島市

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表 1 国内における臍帯血移植の現状

1998. 10. 31. 現在

期間	非血縁者間	同胞間	合計
	'97/2~98/10	'94/10~98/10	
急性白血病など 悪性腫瘍性疾患	38	15	53
非腫瘍性疾患 (代謝異常、免疫不全、貧血など)	17	10	27
合計	55	25	80

表 2 国内における臍帯血移植

-悪性腫瘍性疾患(白血病など)-

1998. 10. 31. 現在

疾患別	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
白血病	34	12
ALL	17	6
AML	12	6
CML	4	-
血球貪食症候群(FEL)	2	-
骨髄異形成症候群(MDS)	2	-
神経芽腫	-	3
合計	38	15

**表 3 国内における臍帯血移植
- 悪性腫瘍性疾患(白血病など) -
1998. 10. 31. 現在**

年齢別	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
6歳未満:	18	14
6-15歳:	17	1
16歳以上:	3	0
体重別		
10kg未満:	7	1
10-19kg:	11	12
20-39kg:	10	2
40kg以上:	9	0

表 4 悪性腫瘍性疾患

HLA適合度	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
完全一致	2(5%)	7(47%)
1 座不一致	29(78%)	2(13%)
2 "	6(16%)	3(20%)
3 "		3(20%)
4 "		

表 5 悪性腫瘍性疾患

移植前の状態	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
第1寛解	9(24%)	5(33%)
第2寛解	8(22%)	2(13%)
3 " 以上	5(14%)	0
再発時(寛解不能)	15(41%)	8(53%)
BMT後の既往	3	

表 6 国内における臍帯血移植
- 悪性腫瘍性疾患 (白血病など) -
 1998. 10. 31. 現在

生着率 (好中球数 500/ μ l以上)		
	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
総数	35/37(95%)	15/15(100%)
疾患別		
急性白血病	29/29(100%)	12/12(100%)
神経芽腫		3/3(100%)
その他 (CML, MDS, FEL)	6/8(75%)	

表 7 国内における臍帯血移植
- 非腫瘍性疾患 -
 1998. 10. 31. 現在

疾患別	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
先天性代謝異常	8(53%)	3(33%)
先天性免疫不全	3(20%)	1(11%)
先天性貧血	3(20%)	4(44%)
再生不良性貧血	1(7%)	1(11%)

表 8 非腫瘍性疾患
 1998. 10. 31. 現在

HLA適合度	臍帯血ドナー	
	非血縁	同胞
完全一致	1(7%)	8
1 座不一致	10(71%)	-
2 "	3(21%)	-
3 "	-	-
4 "	-	-

急性GVHD		
	非血縁	同胞
0 度	1	5
I 度	1	2
II "	1	
III "	3	
IV "		

表 9 臍帯血移植実施施設名

1998.10. (五十音順)

茨城こども病院	千葉大学小児科
大阪市立総合医療センター小児科	東海大学 小児科
大阪大学 小児科, 血液腫瘍内科	東京大学医科学研究所
大阪母子保健医療総合センター小児科	東京大学小児科
神奈川県立こども医療センター	東京都立清瀬小児病院
慶応大学 小児科	東北大学加齢研究所小児科
京都市立病院 小児科	名古屋市大 小児科
九州大学小児科	名古屋第一赤十字病院
国立がんセンター小児科	名古屋第二赤十字病院
国立九州がんセンター小児科	奈良医大 小児科
国立熊本病院 内科	日本大学板橋病院小児科
国立香川病院 小児科	広島赤十字病院小児科
昭和大学藤が丘病院小児科	松下記念病院小児科
静岡こども病院	三重大学小児科
信州大学小児科	山梨医大 小児科
千葉県こども病院	横浜市大 小児科

図 1 好中球数500/ μ l到達日

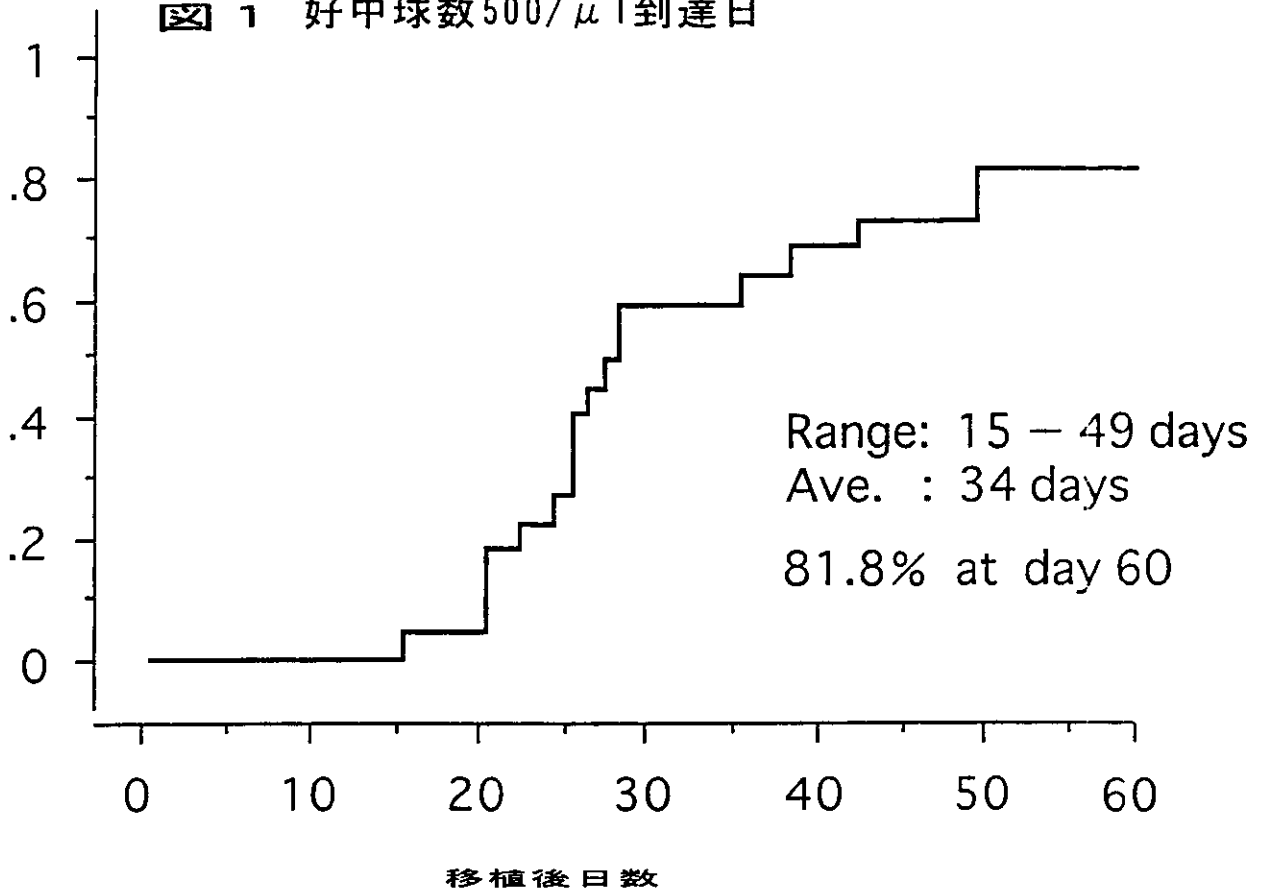


図 2 生存率

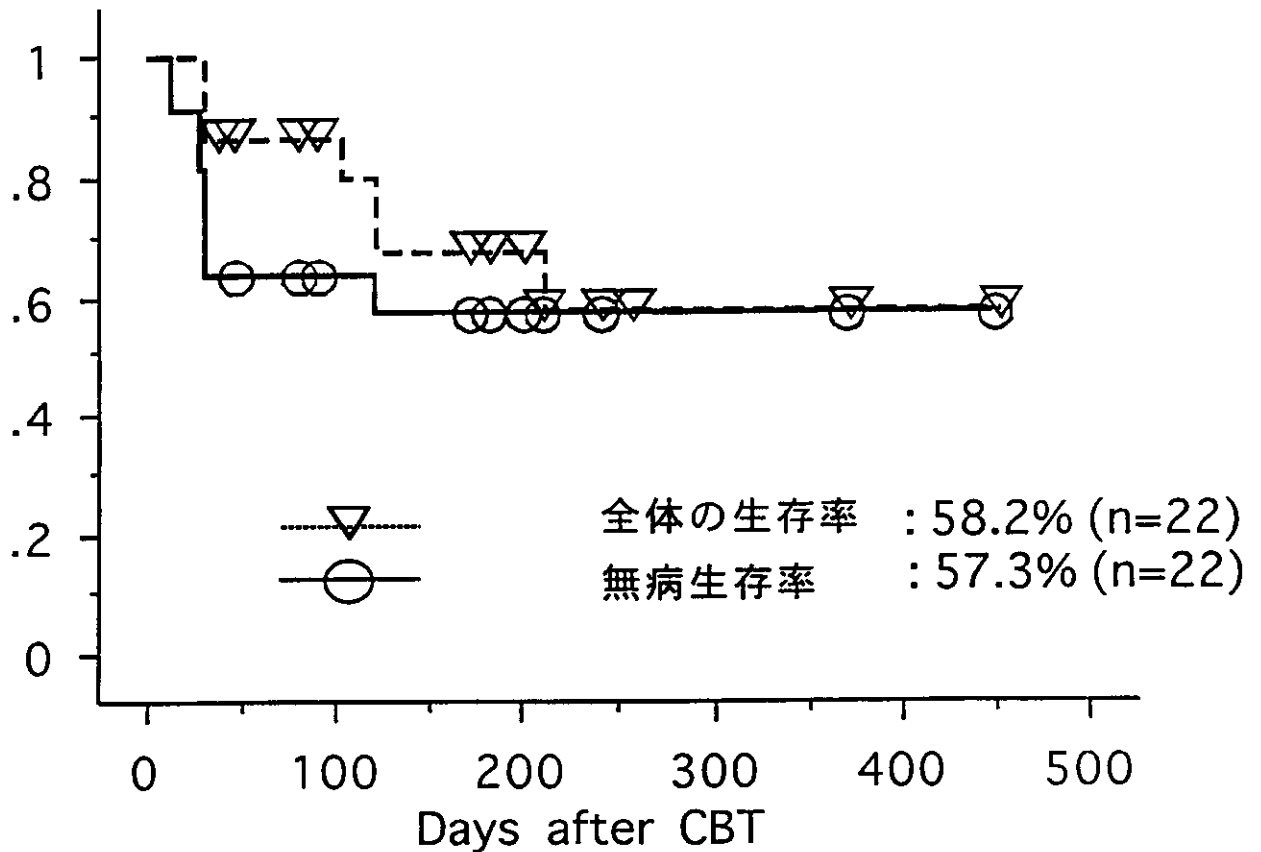


图 3 造血能回復
 —好中球數 500/ μ l 以上—
 Actuarial Probability of Neutrophil Recovery

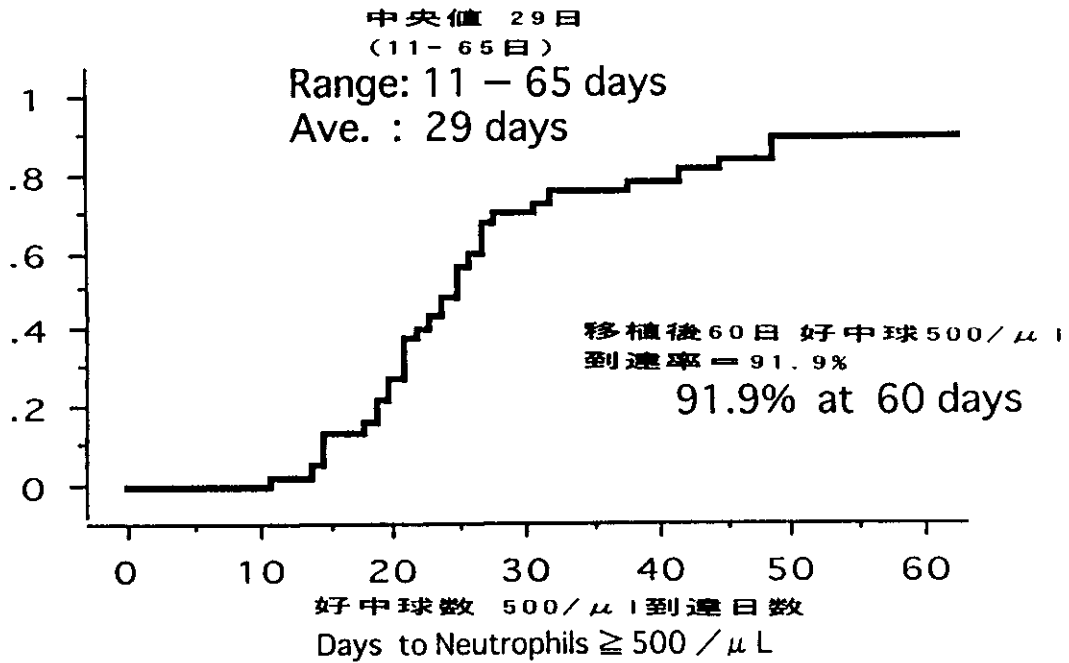


图 4 造血能回復
 —血小板數 20,000/ μ l 以上—
 Actuarial Probability of Platelet Recovery

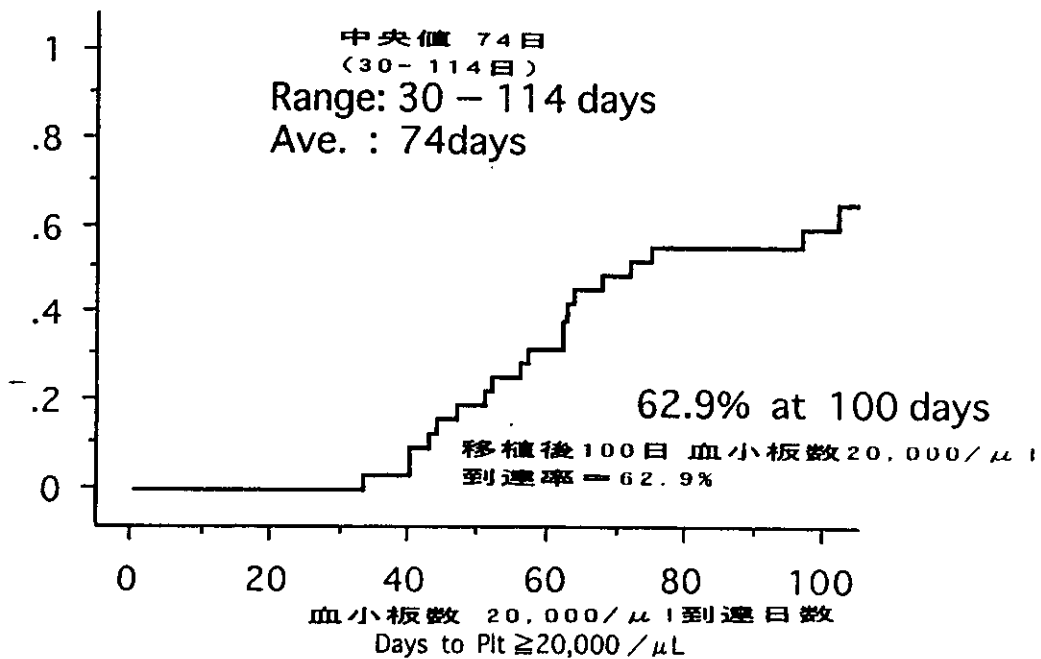


図 5 白血病など腫瘍性疾患の無病生存率(非血縁/同胞)
Donor Type (Unrelated / Sibling)

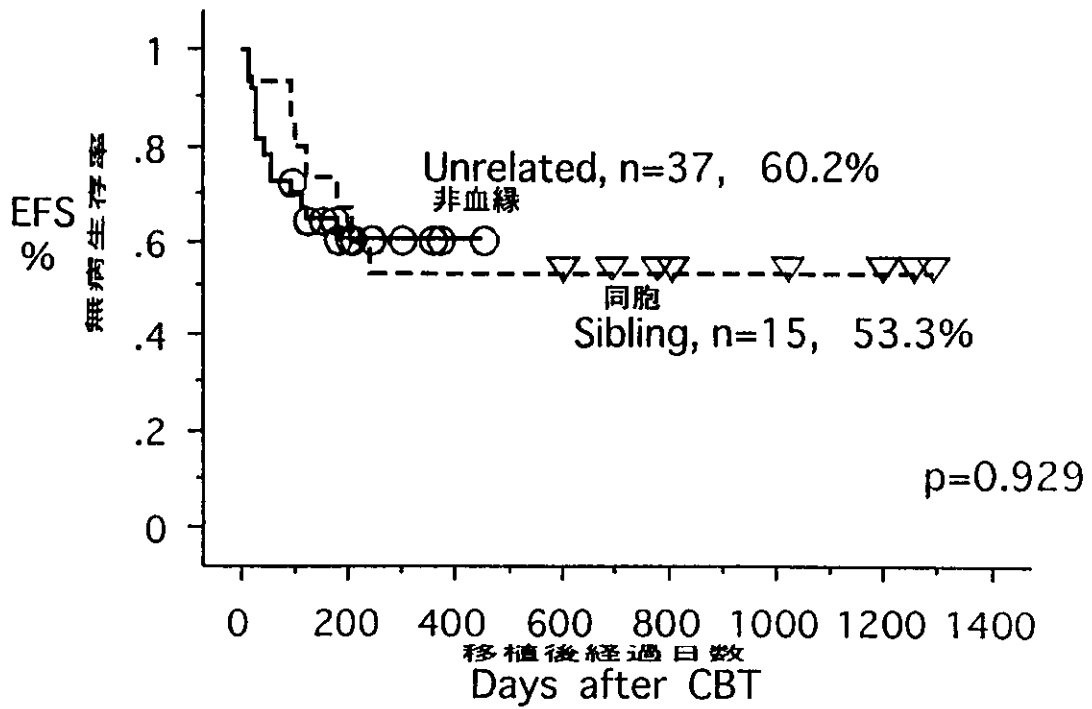


図 6 白血病など腫瘍性疾患の無病生存率(非血縁者間臍帯血移植)

1998.10.31.

Event-free Survival Rate

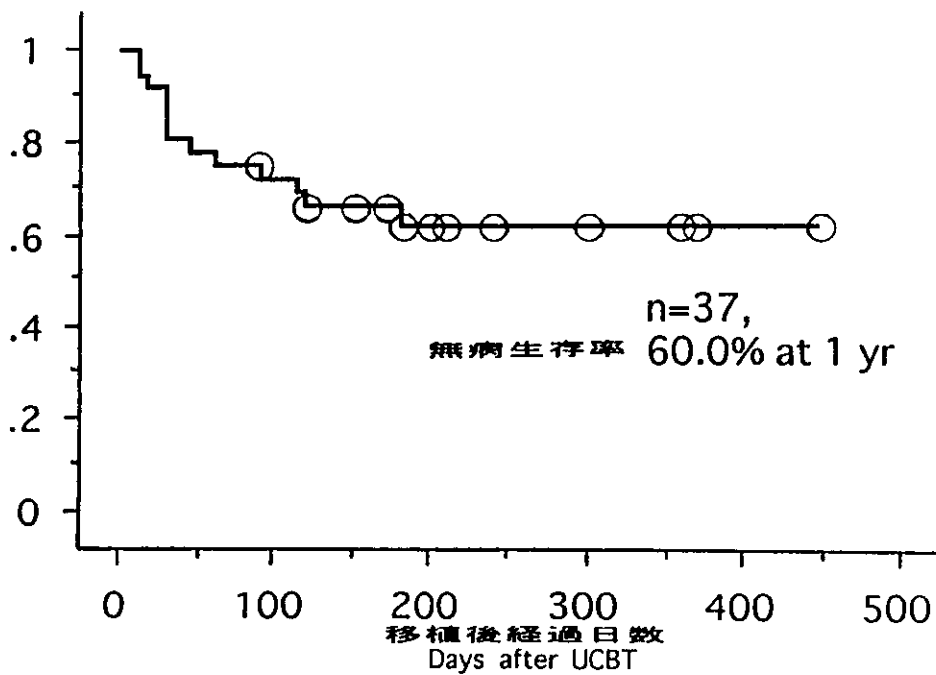


図 7 急性白血病(低/高危険群, 非血縁)
CBT Risk Group (Low / High)

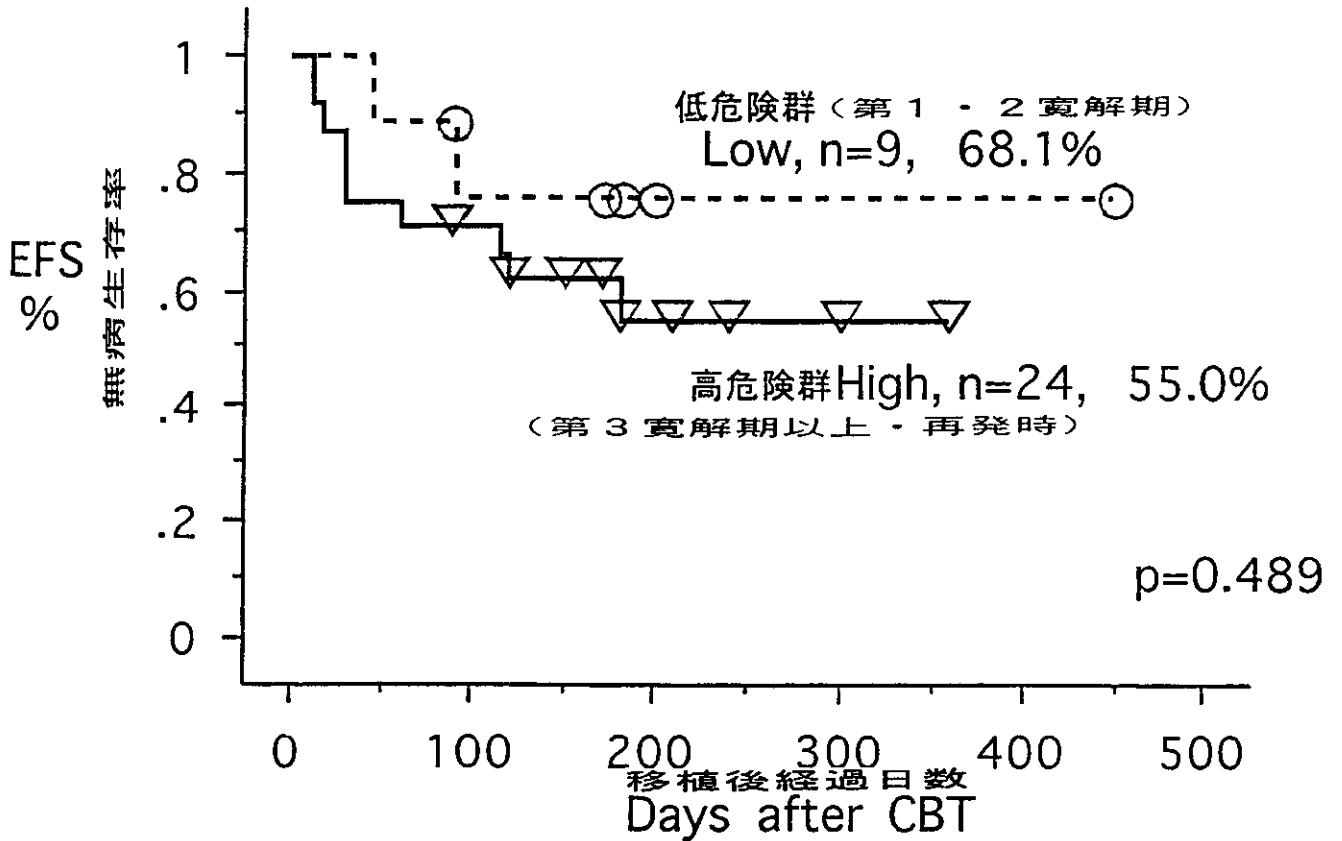
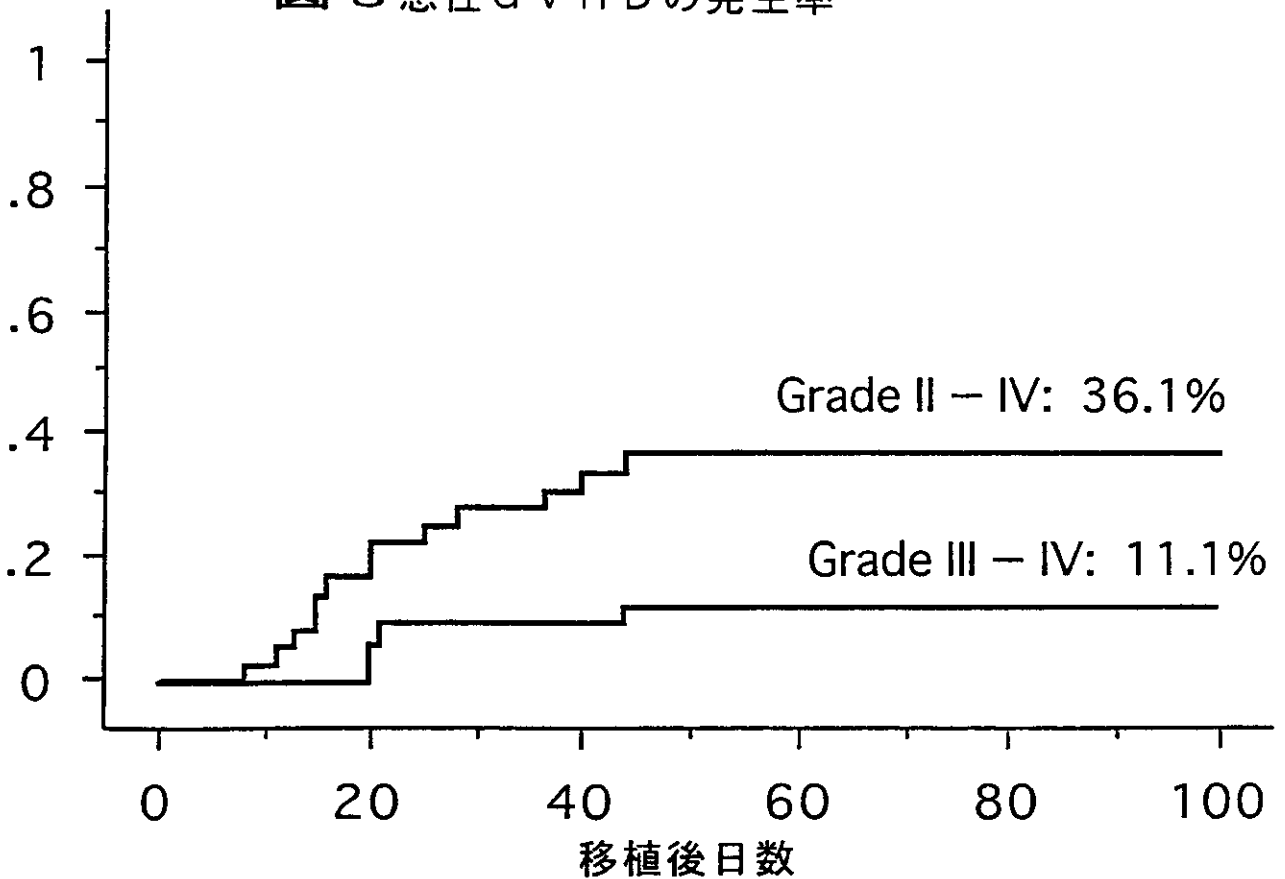


図 8 急性GVHDの発生率



分担研究報告書

研究課題：臍帯血移植における HLA 適合性に関する研究
- HLA 適合度と GVHD 並びに生存率の関係 -

分担研究者	原 宏	(兵庫医科大学 輸血学 教授)
研究協力者	甲斐 俊朗	(兵庫医科大学 輸血部助教授)
	緒方 肇	(関西医科大学 小児科講師)
	小川 啓恭	(大阪大学医学部 第3内科助教授)
	河 敬世	(大阪府立母子健康総合医療センター 小児内科部長)
	迫 正廣	(大阪市立総合医療センター 小児内科部長)
	菌田 精昭	(京都府立医科大学衛生学 助教授)
	藤村 吉博	(奈良医科大学 輸血部教授)
	山本 益嗣	(兵庫医科大学 小児科助教授)
	横山 繁樹	(京都府赤十字血液センター 所長)

研究要旨 わが国において施行された非血縁者間臍帯血移植症例の集計報告をもとに、HLA 適合度と GVHD の発症、生着不全並びに生存率の関係について解析した。その結果、HLA の不一致度が多くなれば AGVHD の発症頻度が高くなる傾向があるが有意差は認めなかったこと、クラス I 抗原不一致を含む移植例に有意に急性 GVHD の発症頻度が高いこと、非悪性疾患に対する移植例では 53% の高頻度に生着不全が認められ今後その対策が重要であること、HLA 適合度・不適合抗原の種類と生着不全の頻度、生存率の間には有意の関連を認めなかったこと等が明らかになった。

A. 研究目的

わが国において施行された非血縁者間臍帯血移植症例を対象として HLA 適合度と GVHD の発症並びに生存率に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

1997年2月から1998年11月末までに本邦の各地域臍帯血バンクから供給された臍帯血標本(表1)を用いて移植され、厚生省厚生科学研究小寺班に報告された症例53例(55回)を対象として解析した。現在、各臍帯血バンクは原則として HLA 適合度が1抗

原不一致まででかつ $2 \times 10^7 / \text{kg}$ (患者体重)以上の有核細胞を含む臍帯血標本が見いだされた場合に供給している。しかし、近畿臍帯血バンクでは資料1に示したようなプロトコールを作成し、患者あるいはその家族に対して十分な説明がなされ同意が得られた症例でかつ近畿臍帯血バンク臨床評価委員会の承認の得られた症例に対しては、HLA 2抗原不一致の臍帯血標本も供給し、HLA 一致ならびに1抗原不一致移植との成績を比較する臨床研究を行っている。今回の、53例の中にはこれらの症例も含まれている。

対象症例の内訳は表2に示した。造血器悪性腫瘍38例(白血病34例;急性骨髄性白血病(AML)9例,急性リンパ性白血病(ALL)21例,慢性骨髄性白血病(CML)4例、骨髄異形成症候群2例、Familial erythro-phagocytic lymphohistiocytosis (FEL);2例)、非悪性疾患15例(移植回数;17回)である。白血病症例の移植病期は、急性白血病初回あるいは第2寛解期、あるいはCML初回慢性期移植の予後良好群が16例、それ以外の病期移植の予後不良群が17例であった。年齢の中央値は5歳(7カ月~28歳)、体重の中央値は20kg(6~55kg)、輸注細胞数は $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ ($0.6 \sim 10.4 \times 10^7/\text{kg}$)であった。急性移植片対宿主病(AGVHD)の予防法は表3に示したように、シクロスポリン(CSA)とメソトレキセート(MTX)の併用が34例、CSAとコルチコステロイド(CS)の併用が10例、CSA単独およびCSAとMTXとCSの3剤併用が各3例、タクロリムス(FK-506)とCSの併用が4例であった。前処置には種々の抗腫瘍剤・免疫抑制剤が投与されているが、放射線照射が併用されている症例が31例、またATGが併用された症例が21例あった。

レシピエントと臍帯血のHLA適合度は、HLA-A,B血清学的検査,DR血清学的あるいはDNA low resolution typing (<>内はDRB1 high resolution typing)では、6/6一致が5<3>例、5/6一致42<27>例、4/6一致8<13>例、3/6一致<6>例、不明0<6>例であった(表4)。

移植後好中球絶対数が $500/\mu\text{l}$ 以上に回復し3日以上持続した最初の日を生着日とした。45日以上生存し好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に到達しなかった例、および自己造血回復例を生着不全例とし、また、45日以降に好中球が $500/\mu\text{l}$ 以上に到達した例を生着遷延例とした。

死亡、白血病再発、生着不全、自己造血

回復をeventとし、Kaplan-Meier法によりevent free survival(EFS)を求めた。

C. 研究結果

1) AGVHDの発症頻度

評価可能症例は48例で1度が14例(29.2%),2度11例(22.9%),3度3例(6.2%),4度2例(4.2%)であり、2度以上のGVHDが33.3%,3度以上の重症GVHDが10.4%にみられた(表5)。

HLA適合度と2度以上のAGVHDの発症頻度を表6および7に示した。すなわちHLA-A,B血清学的検査,DR血清学的あるいはlow resolution DNA typingによる6/6および5/6一致移植例と4/6一致移植例を比較すると2抗原不一致移植例の方が有意にGVHDの発症頻度が高かったが(41例中11例 vs 7例中5例、 $\chi^2=3.533$ 、 $p<0.05$)、HLA-A,B血清学的検査,DRB1 high resolution DNA typingによる6/6、5/6、4/6および3/6一致移植例の2度以上のAGVHDの発症頻度は、5/6一致、4/6一致、3/6一致移植例でそれぞれ20.8%(5/24)、27.3%(3/11)および66.7%(4/6)でありHLAの不一致度が多くなればAGVHDの発症頻度が高くなる傾向があるが有意差は認めなかった。6/6および5/6一致と、4/6および3/6一致移植群を比較しても両群の間に有意差を認めなかった(7/26 vs 7/17、 $\chi^2=0.413$)。

class I抗原(A,B)不一致移植例(n=33)と一致移植例(n=15)の2度以上のAGVHDの発症頻度を検討すると、前者では33例中14例(42%)に2度以上AGVHDの発症がみられ後者では13%でありclass I抗原不一致を含む移植例の方が有意にAGVHDの発症頻度が高かった(表8)。

一方HLA-DRは、抗原あるいはアリルレベルにおいて不一致であってもそれが単独でありHLA-A,Bが一致していれば2度以上

の AGVHD は発症しなかった。

2) 慢性 GVHD

慢性 GVHD の発症頻度は評価可能症例 24 例中 2 例(8.3%)であった。

3) 生着不全および拒絶・自己造血の回復

生着の判断ができずに早期死亡した症例が 2 例(19 日および 1 か月)、45 日以上生存し好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に到達しなかった例が 7 例、自己造血回復例が 4 例あった。また、好中球の回復が遅延し 45 日以降に $500/\mu\text{l}$ 以上に到達した例が 4 例(48,49,56 および 65 日)あった。

45 日以上生存し好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に到達しなかった例および自己造血回復例を生着不全とすると、造血器悪性腫瘍 38 例中 2 例(5%)、非悪性疾患 15 例、17 回の移植中 9 回(53%)に生着不全が認められた。非悪性疾患における生着不全例について HLA 適合度との関連を見ると 5/6 および 4/6 一致移植各 6 例のうちそれぞれで 4 例に生着不全が見られており HLA 不一致数とは関係がないようである。また、AGVHD の発症頻度でみられたような HLA-A、B の不一致を含む組み合わせの移植と不一致を含まない組み合わせ移植の間に生着不全の頻度に差は見られなかった(前者 vs 後者; 54% vs 50%)(表 9)。

4) 生存率

造血器悪性疾患および非悪性疾患の移植後 300 日における event free survival(EFS) は 59% および 37%、白血病の予後良好群、不良群の EFS はそれぞれ 63%,46% でありそれぞれ両群の間に有意差は認めなかった。

HLA-A,B 血清学的検査, DR 血清学的あるいは DNA low resolution typing における 6/6 一致(n=5), 5/6(n=42),4/6 一致(n=8)の EFS はそれぞれ 60%,53% および

37% であり、不一致抗原数が多くなるほど EFS が低下する傾向にあるが有意差は認めなかった。また、HLA-A,B 血清学的検査, DRB1 high resolution typing における 6/6 あるいは 5/6 一致移植群(n=30)と 4/6 あるいは 3/6 一致移植群(n=19)の EFS はそれぞれ 62% および 41% であり有意差は認めなかった(図 1 a,b)。

class I および class II 抗原の違いと生存率の関連を見ると HLA-A あるいは HLA-B の不一致を認めた症例(n=32)、および A あるいは B に不一致を認めない症例(n=17)の EFS はそれぞれ 59% および 52% であった(図 1c)。

D. 考察

非血縁臍帯血移植の多くは HLA 不一致移植例である。我が国の各地域臍帯血バンクは、現在の所、原則的に HLA 1 抗原不一致移植までの臍帯血が供給されているが欧米では 2~3 抗原不一致の移植も数多く行われている。Rubinstein らの報告(Rubinstein P, et al. New Engl J Med 339:1565-1577,1998.)によると、3~4 度の重症急性 GVHD の発症は 6/6 一致移植例では 9% であるのに対し 5/6 一致移植例では 22%、4/6 以下の一致移植例では 25% と HLA 不一致移植例では有意に高くなっている。しかし 5/6 一致と 4/6,3/6 一致移植とでは有意差は認められなかったという。一方 Eurocord の報告では小児、成人移植例とも重症 GVHD の発症と HLA 不一致の間には有意の関連は認められていない(E. Gluckman, et al. ASH, 1998)。今回のわが国における集計成績では、HLA-A、B、DR の抗原レベルでの 6/6 一致移植例、および HLA-A,-B 抗原および DRB1 allele レベルでの 6/6 一致移植例はそれぞれ 4 および 2 例と少なく一致例と不一致例での解析が困難であったが、HLA-A,B 抗原および

DRB1 allele レベルで 5/6 一致、4/6 一致、3/6 一致移植の重症 GVHD の頻度はそれぞれ 8.3%(2/24)、0%(0/11) および 16.7%(1/6) であり (表 7) 欧米における頻度よりも少なく、また、6/6 および 5/6 一致移植と 4/6 および 3/6 一致移植例を比較した場合 2 度以上の GVHD 発症頻度が後者で 17 例中 7 例 (41%)、前者で 26 例中 7 例 (27%) と 4/6 以下の一致移植の方が GVHD 発症頻度が高い傾向にあるが有意差は認めず、3 度以上の重症 GVHD 発症も HLA 不一致の程度と関連を認めなかった。

不一致 HLA の種類と GVHD の関連の検討では、HLA-A あるいは B 抗原の不一致を含む組み合わせの移植では HLA-A、B 抗原不一致を含まない組み合わせの移植より有意に 2 度以上の GVHD の発症が高くなり (表 8) その対策を講じておくことが必要と考えられる。一方、HLA-DR は抗原レベルあるいは allele レベルに置いてその不一致が単独であり A、B の不一致を含んでいなければ重症の GVHD の発症は認めておらず、GVHD に関してみればクラス I の一致を優先させた方がよいようである (表 6,7)。

慢性 GVHD は移植後の経過が短い症例が多く症例数が少ないが、評価可能症例 24 例中 2 例 (8.3%) の発症であり欧米の報告と同様その発症頻度は低いことが確認できた。

臍帯血移植では一般に、骨髄移植と比較して生着不全の頻度が高いといわれている。今回の集計結果でも 55 回の移植中 11 回 (20%) に生着不全が認められており、特に非悪性疾患に対する移植では 17 回の移植のうち 9 回 (53%) と非常に高かった。生着不全には、輸注細胞数・輸注幹細胞数、HLA 適合度、移植前処置、輸血歴など種々の因子が関係していることが考えられるが、HLA 適合度だけを見ると非悪性疾患で 5/6 および 4/6 一致移植各 6 例のうちそれぞれで 4 例に生着不全が見られ HLA 不一致数とは関係が

ないようである。また、AGVHD の発症頻度でみられたような HLA-A、B の不一致を含む組み合わせの移植と不一致を含まない組み合わせ移植の間に生着不全の頻度に差は見られなかった。

通常、非悪性疾患に対する移植前処置は悪性腫瘍に対する移植前処置よりも弱い。しかし、今回の非血縁臍帯血移植で生着不全を来した症例の中には悪性腫瘍に対する前処置と同様強力な前処置が行われている症例もあり、今後非悪性疾患に対する臍帯血移植の生着不全・拒絶対策として、移植のかなり前から免疫抑制をかけておく等の工夫を要すると思われる。

HLA 適合度と生存率の関係をみると、不一致の数が増すほど成績が低下する傾向にあるが有意差を認めず、また、HLA-A あるいは B 抗原の不一致を含んだ組み合わせの移植と含まない組み合わせの移植でも有意差を認めなかった (図 1,2)。

非血縁者間骨髄移植では HLA クラス I, II 抗原を支配する遺伝子の allele の違いと移植成績の関係が検討されており、米国と日本では異なった成績が報告されている (Petersdorf EW et al. Blood 92,3515-3520,1998、Sasazuki T et al. N Engl J Med 339,1177-85,1998)。すなわち、米国ではクラス II 不一致の骨髄移植の方がクラス I 不一致の移植よりも重症 GVHD の発症頻度が高く、生存率では 1 つの allele 不一致であればクラス I でもクラス II でも allele 一致と同じであり、クラス I が 2 つ以上あるいはクラス I とクラス II の不一致があれば有意に生存率が低下するという。一方、日本人では HLA-A および C の allele 不一致が多変量解析により重症 GVHD の発症と有意に相関し、HLA-A の allele 不一致が生存率に悪影響を及ぼすという。そして、クラス II の allele 不一致は重症 GVHD の発症および生存率には有意の影響は及ぼしていないという。

現時点では欧米においては 1 抗原不一致臍帯血標本が複数見いだせればクラス II よりもクラス I 不一致の標本が優先的に選ばれているようであるが、わが国では骨髄移植の成績の解析から見ても明らかなように欧米とは異なり、クラス I の一致を優先させた方がよいようである。しかし、臍帯血移植では現在ドナー標本の選択に allele レベルでのマッチング(特に HLA クラス I)は行われていず、1-2 抗原不一致移植例の中には allele レベルでみると 3-4 個の allele 不一致移植例が含まれている可能性がある。多くの臍帯血移植例においては、患者および移植臍帯血の細胞あるいは DNA が保存されており今後の解析が急がれるが、特に複数の標本が見いだされる臍帯血移植例においては、ドナー選択の段階で有核細胞数と共に allele レベルで HLA が明かになっている標本の間での選択が望まれるところである。

E. 結論

1. 約 1/3 の症例に 2 度以上の急性 GVHD がみられ、HLA の不一致度が多くなれば AGVHD の発症頻度が高くなる傾向があるが有意差は認めなかった。
2. class I 抗原不一致を含む移植例に AGVHD の発症頻度が有意に高かった。
3. 慢性 GVHD の発症は 8.3%であり非血縁 BMT に比較して低かった。
4. 生着不全は 20%の症例に見られ、特に非悪性疾患に対する移植例では 53%の高頻度に認められた。HLA 適合度と生着不全、不適合抗原の種類と生着不全の間には有意の関連を認めなかった。
5. 造血器悪性疾患および非悪性疾患の移植後 300 日における event free survival (EFS) は 59%および 37%であった。非血縁臍帯血移植では、HLA 不一致数が多くなるほど EFS が低下する傾向にあるが有意差は認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 甲斐俊朗、原 宏；臍帯血移植の展開、日本内科学会雑誌、Vol 87,1516-1521,1998.
- 2) 原 宏、甲斐俊朗；臍帯血移植の現状と将来—臍帯血バンク元年をむかえたわが国の現状—、Biotherapy 12,370- ,1998.
- 3) 甲斐俊朗；臍帯血バンクの現状、血液・腫瘍科,Vol 37,121-126,1998.
- 4) 甲斐俊朗、原 宏；臍帯血幹細胞移植、Bio Clinica Vol 13,57-60,1998.
- 5) 甲斐俊朗、原 宏；日本における臍帯血バンク、低温医学、vol 24,157-160,1998.
- 6) Tanaka Y, Hosoi G, Shimoyama T, Fujimura Y, Sako M : Successful engraftment of unrelated cord blood stem cells for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Kinki Cord Blood Bank. Bone Marrow Transplantation 22,511-3,1998.

2. 学会発表

- 1) 甲斐俊朗、原 宏：臍帯血バンクの現状と未来像、シンポジウム「臍帯血移植の実現と成功を目指して—基礎から非血縁者間移植まで—」第 46 回日本輸血学会総会 1998 年 5 月(京都)
- 2) 迫 正廣、江村麻子、細井 岳、園府寺 美、近畿臍帯血バンク(代表 原宏)：再発時に非血縁者間臍帯血移植を行った乳児白血病の一例、第 40 回日本小児血液学会 1998 年 9 月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表 1. 非血縁臍帯血移植

神奈川臍帯血バンク	19 標本
近畿臍帯血バンク	15 標本
東海臍帯血バンク	11 標本
東海大学臍帯血バンク	7 標本
東京臍帯血バンク	2 標本
福岡臍帯血バンク	1 標本
55 標本 ; 53 例に移植	

平成 10 年 11 月末現在

表 3. Prophylaxis of AGVHD

CSA alone;	3
CSA/corticosteroids(CS);	10
CSA/MTX ;	34
CSA/MTX/CS;	3
FK-506/CS;	4
unclear;	1

表 2. PATIENTS CHARACTERISTICS

No. of Patients	53 cases(55 transplants)
Age;	7Mo-28yr (median: 5yr)
Body Weight;	6-55kg (median: 20kg)
Infused celldose.	0.6-10.4x10 ⁷ /kg (median:3.0x10 ⁷ /kg)
Diagnosis:	
Malignant disease ;	38
Leukemia	34
AML, 9, ALL; 21, CML; 4	
good risk group	16
high risk group	17
unclear	1
MDS	2
FEL	2
non-malignant disease	15(17)
bone marrow failure syndrome	4(6)
inborn errors	11
immunodeficiency	2
metabolic & storage disease	9
Conditioning regimen	
radiation(+)	33
(TBI, 28, TAI, 4, TLI, 1)	
radiation(-)	22
unclear;	4
ATG(+);	21
ATG(-);	33
unclear;	1

表 5. Incidence of Acute GVHD

AGVHD	n (%)
0	18 (37.5%)
I	14 (29.2%)
II	11 (22.9%)
III	3 (6.2%)
IV	2 (4.2%)
NE	7

II-IV; 33.3%, III-IV; 10.4%
CGVHD の発症頻度 ; 2/24(8.3%)

表 4.HLA disparities

	A	B
6/6 match	5	3
5/6 match	42	27
class I mismatch	(30)	(15)
class II mismatch	(12)	(12)
4/6 match	8	13
class I mismatches	(2)	(0)
class I and II mismatches	(6)	(11)
class II mismatch	(2)	(2)
3/6 match	6	6
unclear	0	6
total	55	55

A, class I (A and B) (serological typing), class II(DR)(serological or DNA low resolutio typing) - GVH direction
B, class I (A and B) (serological typing), class II(DRB1) (DNA high resolution typing)

表 6. HLA disparities and AGVHD

HLA disparities	AGVHD	
	II ≦	III ≦
6/6 match	2/4 (50%)	1/4 (25%)
5/6 match	9/37(24.3%)	2/37(5.4%)
class I mismatch	9/26(35.0%)	2/26(7.7%)
class II mismatch	0/11	0/11
4/6 match	5/7 (71.4%)	2/7(28.6%)
class I mismatches	2/2 (100%)	1/2(50%)
class I and II mismatches	3/5 (60%)	1/5(20%)

class I (A and B) (serological typing) , class II(DR) (DNA low resolution typing)
 No. of evaluable patients; n=48

表 7. HLA disparities and AGVHD

HLA disparities	AGVHD	
	II ≦	III ≦
6/6 match	2/2 (100%)	1/2 (50%)
5/6 match	5/24(20.8%)	2/24(8.3%)
class I mismatch	5/13(38.5%)	2/13(15.4%)
class II mismatch	0/11	0/11
4/6 match	3/11(27.3%)	0/11
class I and II mismatches	3/9 (33.3%)	0/9
class II mismatches	0/2	0/2
3/6 match	4/6 (66.7%)	1/6 (16.7%)

class I (A and B) (serological typing) , class II(DRB1) (DNA high resolution typing)
 No. of evaluable patients. n=43

表 8. HLA class I Ag mismatch and GVHD

HLA	AGVHD		total
	0-1	II ≦	
Class I mismatch	19(16)	14(12)	33(28)
Class I match	13(13)	2(2)	15(15)

class I (A and B) (serological typing) ,
 class II(DR)(serological or DNA low resolution typing)
 - GVH direction, $\chi^2=2.727, p<0.05$
 (); class I (A and B) (serological typing) ,
 class II(DRB1) (DNA high resolution typing),
 $\chi^2=2.649, p<0.05$

表 9. Graft failure and Rejection

HLA disparities	No.
malignant disease;	2/38
non-malignant disease	9/17(53%)
6/6 match	0/1
5/6 match	4/6
class I mismatch	2/4
class II mismatch	2/2
4/6 match	4/6
class I & II mismatches	4/5
class II mismatches	0/1
3/6 match	0/1
unclear	1/3**

**, **の2 および3例ともHLAクラスI抗原の不一致を含む

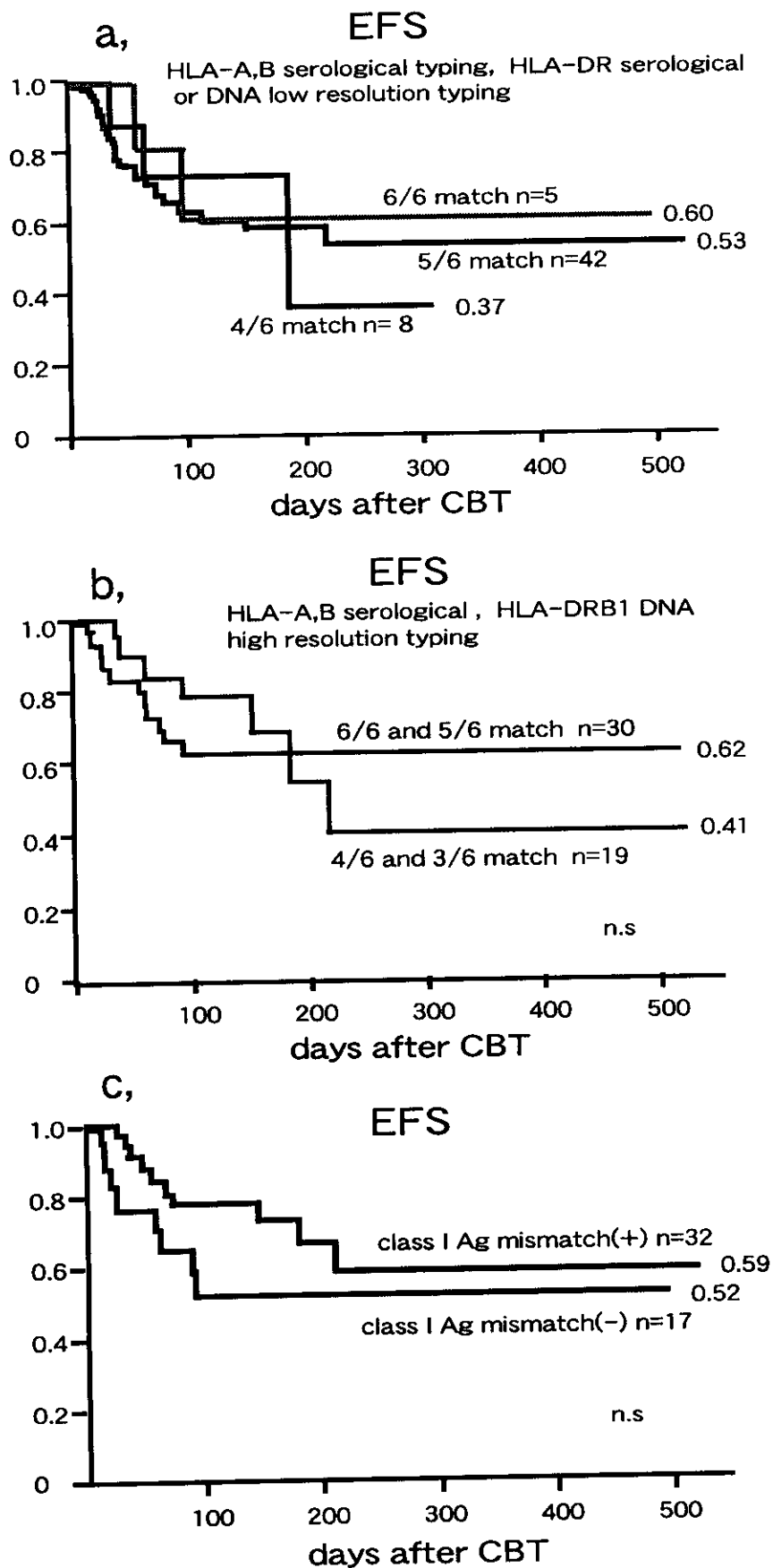


図 1. HLA 適合度 (a,b) および HLA クラス I 抗原の不一致 (c) と Event free survival

非血縁臍帯血移植 (UR-CBT) ; 2 抗原不一致移植のプロトコール (近畿臍帯血バンク)

I. 目的

HLA 2 抗原不一致臍帯血移植の臨床成績 (造血回復能・生着・移植片対宿主病・生存) を HLA 一致および 1 抗原不一致非血縁臍帯血移植例と比較検討する。

II. 移植実施施設

近畿臍帯血バンク臨床評価委員会で認定された移植実施施設であること。
移植施設内の倫理委員会の承認が得られていること。

III. ドナー選択の基準

- (1) 近畿臍帯血バンクに保存されている臍帯血標本を用いる。
- (2) HLA の class I (多型性の認められる抗原) *および class II 抗原の DNA typing が行われた、あるいはその為のサンプルの保存されている標本のみを用いる。
- (3) HLA class I (HLA-A,B)は血清学的検査、class II (HLA-DRB1)は DNA 検査 (high resolution) で 2 抗原不一致の標本からの移植を行う。HLA-C 抗原および DQA1, DQB1, DP 抗原に関しては可能な限り検査を行って後の解析を行う。
- (4) 細胞数は、有核細胞として患者体重当たり $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上を含む臍帯血標本を用いる。現在の所、CFU-GM 数、CD34 陽性細胞数は規定しない。但し生着、造血能の回復と輸注前駆細胞数の比較検討を行うため、凍結保存前および融解後の CFU-GM 数、CD34 陽性細胞数を測定しておく。
また、できれば輸注臍帯血中のリンパ球サブセット (T3, T4, T8, CD57, CD20) を検索しておく。

IV. 移植の適応

- (1) 臨床評価委員会の承認を得た疾患ないし症例である*。
- (2) 利用可能な血縁者ドナー、および初回検索で JMDP のドナー候補者がいない。但し、早急に造血幹細胞移植を必要とする症例の場合はこの限りではない。
- (3) 近畿臍帯血バンクおよび本邦における他の臍帯血バンクに HLA6/6,5/6

一致の利用可能な臍帯血標本がない。

:

年齢 ; 50歳以下

疾患 ;

a) AML

初回再発、第2または第3寛解期

b) ALL

初回再発、第2または第3寛解期

予後不良因子かつ/または t(9;22),t(4;11)を有する小児 ALL 初回寛解期

予後不良因子を有する成人 ALL または AML 初回寛解期

c) CML

6ヶ月のインターフェロン療法により血液学的または細胞遺伝学的反応の認められない第1慢性期または、インターフェロン療法後の major 細胞遺伝学的反応後の再発

移行期または急性転化後の第2慢性期

若年性慢性骨髄性白血病

d) 骨髄異型性症候群

2次性白血病の完全寛解期または部分寛解期、RAEB-T、RAEB、CMML

e) 重症再生不良性貧血

免疫療法 (ATG, CSA, methyl-PSL bolus) やサイトカイン療法により反応の見られない重症再生不良性貧血

f) 悪性リンパ腫

High grade NHL in good or partial response

low grade in 2nd or 3rd line therapy

g) 遺伝性疾患

免疫不全症、代謝異常症

その他 ; 3ヶ月以上の生命予後が期待される

Karnofsky score 80-100%

腎・心・肺など主要臓器の障害を認めない

前処置前に重篤なコントロールできない感染症を有していない

レシピエントまたは小児の場合親権者に対し十分な説明がなされ同意が得られていること