

なっているが、16年度の登録数に関しては17年9月の時点で103個がまだ登録待ちの段階にあり、現時点での319個より相当数増加する見込みである。もし将来、登録待ちの103個すべてが登録されたと仮定すると、16年度の登録数は422個、登録率55%となる。

(注；採取数とは採取病院で採取され臍帯血バンクに移送された臍帯血の数であり、採取はしたものの採取血液量がバンクの基準を満たさず、採取施設において廃棄されたものは含まれない。保存数とは採取施設からバンクへ移送された後、バンクでの幹細胞分離調製と感染症などの諸検査に合格し保存された臍帯血の数である。登録数とは保存調整後6ヶ月の経過観察で異常が認められず、また健康調査の返信も確認され、最終的に臍帯血バンクに登録された臍帯血の数である。)

2) 東京衛生病院での採取状況 (図2)

当院で採取された臍帯血に限った場合の採取数と保存数は、平成13年度で各々343/291、14年度452/401、15年度352/243、16年度395/277であった。採取数に対する保存成功率は13年度85%、14年度89%、15年度69%、16年度70%である。

また最終的に諸検査にパスし、臍帯血バンクに登録された臍帯血数は、13年度270個、14年度382個、15年度237個、16年度233個であり、採取数に対する登録率は

13年度79%、14年度84%、15年度67%、16年度59%（登録待ちは除く）となる。

(注；当院採取の臍帯血に限った登録待ち数に関するデータはない。)当院の保存成功率、登録率はバンク全体(図1)に比べやや高率であるが、15年度以降の落ち込みはバンク全体と同様である。

3) 臍帯血の採取数、保存数、登録数低下の原因

平成15年度(2003年4月)から日本さい帯血バンクネットワークは保存細胞数の最低基準を引き上げた。具体的数字を挙げると、採取された臍帯血中に含まれる幹細胞数が 7.5×10^8 個以上でないと保存しないこととした(それまでの最低許容基準は 5×10^8 個以上)。その理由は、実際の移植現場においては当然のことながら、幹細胞数の多い臍帯血から優先的に使用され、幹細胞数の少ない臍帯血はいつまでたっても“お声が掛からず”、使用されずに貯まっていく傾向が見られるからである。この決定を踏まえ、採取協力病院においても平成15年度より、バンクに送付する臍帯血の採取下限量を30mlから50mlへと引き上げた(49ml以下は採取病院にて廃棄処分とする)。

15年度以降にみられる臍帯血保存数・登録数の減少は、採取数全体が減少していることから、採取血液量の下限設定の引き上げが主な原因と思われる(図1、図2)。しかし保存率(保存数÷採取数)にも低下がみられることは、“採取量の引き上げ”以外

の原因が存在することを示唆している。少なくとも当バンクにおいては、クロット形成による保存不可検体の増加（後述）が原因の一つと考えられる。

C. 臍帯血採取の実際

1) 産科外来や病棟における臍帯血献血の案内

産科外来および病棟に臍帯血バンクのポスターと広報誌（さい帯血バンク now）を貼り、また外来や病棟に設置されているインフォメーションラックに臍帯血バンクのパンフレットを置いている。

また妊娠週数別に月 4 回行っている母親学級の、妊娠後期と分娩を扱う学級で臍帯血献血と臍帯血バンクについて簡潔に説明する。しかし決して強要ではなくボランティアであることも強調している。

通院中 32 週から 34 週の外来受診時に臍帯血バンクのパンフレットを妊婦全員に渡すことにしている。ただし最初から感染症などで適応外の妊婦は除いている。続いて 10 ヶ月検診の始まる 36 週の時点で臍帯血献血の意思の有無を尋ね、献血を希望、または興味を持った妊婦には詳細な説明パンフレットを渡すようにしている。この中には臍帯血献血に関する詳細な情報とともに妊婦の書く同意書と家族歴アンケート用紙が挟まれている。この 36 週で臍帯血献血の意思を尋ねてみる行為が、どうしようかと迷っている妊婦さんの気持ちを固めさせる一助となっているようである。

また当院はいわゆるキリスト教系の病院

であり、以前より各種のボランティア活動が盛んである。そのせいか、職員にも受診する患者にもボランティア活動に対する理解の深い人が多く、このことが臍帯血献血への理解や採取数の多さにつながっている可能性もあると思われる。

2) 当院における臍帯血採取の条件

当院では臍帯血の採取は一日 24 時間体制で行っている。ただし夜間の採取は当直体制に余裕のある場合に限っている。帝王切開時の採取は行わず、経膣分娩に限って行っている。

採取された臍帯血は採取後 24 時間以内に遠心分離操作を行う必要があるため、臍帯血バンクの閉まっている時間は採取できない。採取された臍帯血のバンクへの移送ピックアップは通常午前 9 時前後なので、金曜日の朝 9 時以降から日曜日の朝 9 時までの臍帯血採取は行っていない。

また商業ベースの臍帯血バンクやそれらの利用を希望する個人からの臍帯血採取は断っている。

3) 臍帯血採取の実際

注意すべき主な重要点は、1 パックあたりできるだけ多くの臍帯血を採取すること、細菌感染を起こさないようにすること、クロットを作らないようにすることである。

a) 臍帯血採取セット：

臍帯血採取のため分娩時に用意しておく臍帯血採取セットを写真 2 に示す。200ml 用の輸血バッグ、それぞれ消毒用

イソジン液（10%）と70%イソプロパノール液が入ったカップならびに綿球、クリップ用のコッヘル鉗子である。

- b) 出生後、新生児は直ちに母親のおなかの上に載せられ、母親と対面し、そこで臍帯の結紮と切断を行う。通常、本邦において行われている分娩直後の新生児処置は、母親より下位に位置する処置台で行われることが多いが、当院では産科開設当初からこの方法を採用している。新生児が母親（胎盤）より高い位置で処置を受けることが、当院で採取される臍帯血の平均採取量が他施設に較べて多い理由の1つかもしれない（後述）。
- c) 新生児をインファントウォーマーに移した後、臍帯血の採取に移る。穿刺予定箇所の臍帯部分を約10～15cm消毒用イソジン液、続いて70%イソプロパノール液で消毒し、できるだけ胎盤から遠い位置で臍帯を穿刺する。ペアン鉗子ごと臍帯を把持すると手ブレが少なく安定した採取ができる。
- d) 穿刺と同時に、臍帯血にクロットができないよう止血剤との混和を開始する。当院では当初、輸血バッグの混和を用手にて行っていたが、クロットの生成を減らすためと、臍帯血の採取中から採取後にかけて分娩室スタッフの1名がそれにかかりっきりになることから、2年前から自動混和機を採用している。参考までに記載すると、混和機の製品名はヘモクイックAC・183（テルモ社）である。価格は定価36万円とやや高価であるが、

血液バッグ専用の吸引式採血機で、血液と血液バッグ内の抗凝固剤を混和するとともに、重量を測定し採血量もコントロールできる。但し当科では吸引圧はゼロとし、高低差を利用した自然落下で採血している。

採取中は空気中の浮遊細菌による汚染を避けるため、なるべく空気が混入しないように注意する。そのため膨隆した血管を求めて何回も穿刺することは望ましくなく、可能な限り1回の臍帯穿刺で終了するように努力している。採取終了時には針を切り落とし、チューブを2カ所で結紮する。採取終了後も混和機はすぐに停止させず、約5分間混和を続ける。

採取が終了するまで子宮の氷冷、エルゴメトリンの静注は行わない。

- e) 母親からの採血
首尾よく臍帯血が採取され、その量もバンクに送れるだけの基準に達している場合（実質血液量として50g以上）、母親から採血を行い、臍帯血や書類とともにバンクへ送付し、母体の感染症の有無を検査する。
- f) 臍帯血の保管と搬送
採取された臍帯血は日の当たらない室内で通常の室温で保管する。臍帯血のバンクへの搬送には安全かつ個人情報を守る特別専用バッグを用いている。バッグに入れるものは臍帯血、母親の血液サンプル、書類（同意書と家族歴アンケート）、書類を入れる封筒の4点であ

る。

書類の不備により、せっかく採取できた臍帯血が使用できず廃棄せざるを得ない場合も稀にある。入院時に忘れず同意書と家族歴アンケート用紙を受け取り、移送前には記載事項に間違いや漏れのないことを再確認しておくのも大切である。

臍帯血の採取病院からバンクへの搬送は、ボランティアもしくは宅配業者が行っている。業者に依頼する場合は有料であるが、業者の好意により通常より廉価にて協力していただいている。

D. より良質な臍帯血を採取するためのヒント

1) より数多く採取する

外来にポスターを貼ったり母親学級で説明することに加え、外来診療時にもパンフレットなどを手渡しすることが潜在的ボランティアを掘り起こしていると思われる。ただし強制的、強要的にならないよう注意が必要である。

2) 1本の採取量をより多くする

採取しバンクへと移送された臍帯血が登録されない原因の第一位は幹細胞数の不足である(図1)。当院で採取される臍帯血の保存率が高いことは前述したが、その理由の1つとして1本の臍帯から採取される血液量の多さが考えられる。

採取血液量が多い理由についてはバンク内で様々な要因を検討したが、現時点では

出生直後で臍帯切断前の新生児を母親のお腹の上に載せること以外、説明可能な因子が見当たらない。すなわち、新生児を母親(胎盤)より高位に置くことが、臍帯血が胎盤方向へ移動するのを促し、結果として胎盤-臍帯に留まる血液量が増加するのではないかと推測される。

我々の方法では新生児に残るトータルの血液量が減少し、新生児貧血の頻度が増加するのでは?との懸念もあるが、当院では開院以来数十年この方法で分娩を行っており、当院で出生した新生児に貧血が多いとのデータはない。

3) 内容をより良質にする

細菌感染例は今のところ非常に少なく、細菌感染防止のための臍帯消毒操作は現状の方法(イソジン+イソプロパノール)で十分であろう。また空気中に浮遊する細菌からの感染を減らすため、バッグになるべく空気が混入しないよう、臍帯穿刺は可能な限り1回で済ませるようにする。

最近の研究により、まだ予備的なデータではあるが、新生児を胎盤の位置より高位に置くことで採取される臍帯血量が有意に増えること、1本の臍帯に対して行われる穿刺の回数が多いほど感染率が上昇することが証明されている。

この2-3年クロット形成による登録不可例が増加し、無視できない問題となりつつある。その詳細は次項にて述べるが、現時点で対応可能な予防策は、臍帯の穿刺と同時にバッグの振盪を開始することと、採取終了後も混和機はすぐに停止させずしば

らく混和を続けることぐらいである。

E. 現在の問題点（クロット形成）

クロット形成率の上昇が、現時点で大きな問題となっている。平成13年度前期はクロット形成の判定基準がまだ明確ではなかったため、13年度のデータは正確なものではないが、参考記録として述べると、東京都赤十字血液センター臍帯血バンクにおいて採取1133個に対しクロット形成は28個、クロット形成率は2.5%であった。

判定基準が明確に定義された14年度以降のクロット形成は、14年度で採取1274個に対しクロット形成76個で形成率6%、15年度は採取879個に対しクロット形成89個で形成率10%、16年度は採取764個に対しクロット形成70個で形成率9%と15年度から増加する傾向がみえる。

自動血液混和器を使用している当院のみのデータでも13年度が採取343件に対しクロット形成12個で形成率2.9%、14年度は採取452個中21個で5%、15年度は352個中36個で10%、16年度は395個中32個で8%と、やはり15年度からクロット形成率の増加が見られる。

このクロット形成率上昇の原因は、いくつか検討された。1バッグに含まれる抗凝固剤の量は一定であることから、採取血液量が多すぎると相対的に抗凝固剤の量が不足してクロットを形成するという可能性については、クロットの形成と採取された臍帯血の量の間に関連関係は認められず、これが原因とは考えにくい。また、採取／保存の手技に関しては、この3年間大きな変更はなされておらず、テクニカルなものが原因とも考えにくい。現在当バンクおよび臍帯血採取協力病院にて精査中であるが、いまだ解明に至っておらず、今後の研究課題となっている。

謝辞

東京衛生病院産婦人科の伊藤武夫部長、原 澄子医長、大村伸一郎医師、早田弘美医師に感謝します。また同院産科外来、分娩室、産科病棟のスタッフに感謝します。彼女たちの献身的協力なしにこれだけの数の臍帯血採取を行うことは不可能でした。最後に快くデータの提供に応じてくださった東京都赤十字血液センター臍帯血バンクの高梨美乃子先生に感謝します。

東京都赤十字血液センター臍帯血バンクにおける 臍帯血採取数・登録数の状況

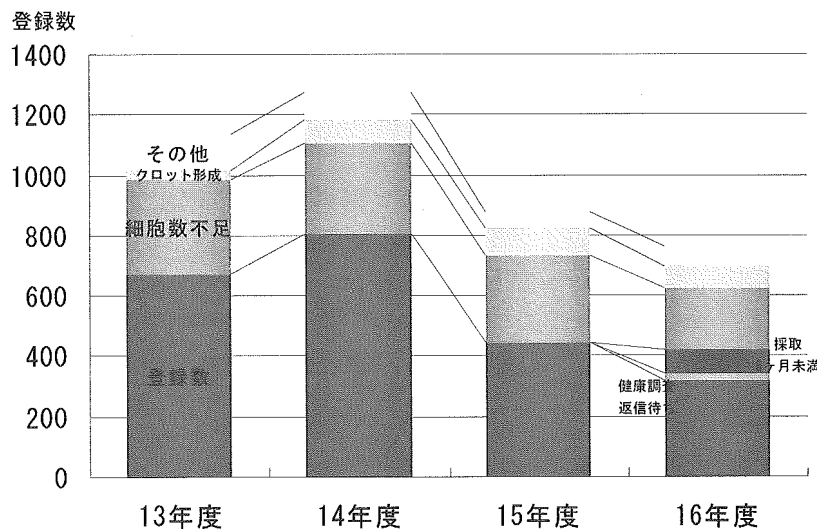


図1

東京衛生病院における 臍帯血採取数・保存数・登録数の状況

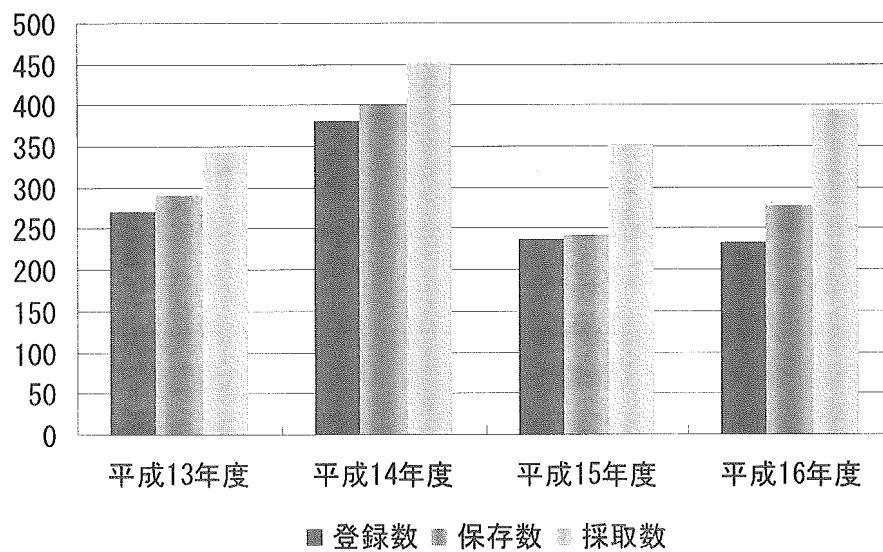


図2

厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業
分担研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 臍帯血移植成績登録システムの開発

分担研究者 浜島 信之 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学 教授

研究要旨

日本国内における造血幹細胞移植患者情報に関して、移植施設における実施件数・移植成績をより正確に、迅速に把握するためのシステムおよびツールをつくることを目的とし、現在存在する4つのレジストリー（日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、臍帯血バンク）各レジストリーからメンバーが集まり一元化WGを結成し、一元化事業に関して検討を重ね、活動を行った。一元化登録事業は現在の紙媒体での登録から電子登録に移行することとし、利便性・安全性に重視して入力プログラムの開発を行った。調査項目は4つのレジストリーが採用している調査票をベースに決定した。一元化登録事業を実際に運営していくための事項に関する事項についても検討された。

A. 研究目的

現在造血幹細胞移植症例の登録（患者情報報告）先は、日本造血細胞移植学会（JSHCT）全国集計事業のみでなく、日本骨髄バンク（非血縁者間骨髄移植）、臍帯血バンク（臍帯血移植）、小児血液学会（JSHCT 全国集計小児事務局）（すべての移植）、JSHCT 全国集計成人事務局（非血縁者間骨髄移植を除いたすべての移植）に分かれている。施設における登録作業は多大な労力を必要とするが、さらに多重登録の手間が生じている。また、それぞれのデータベースにて用いているコードが異なるため、複数のデータベースをまとめて解析を行う際に困難が生じているなどの問題点がある。

日本国内における造血幹細胞移植患者情報に関して、移植施設における実施件数・移植成績をより正確に、迅速に把握するためのシステムおよびツールをつくることを目的とした。

B. 研究方法

現在存在する4つのレジストリー（日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、臍帯血バンク）それぞれが数人ずつ参加し、「一元化 Working Group」を結成した。

以下の項目に関して、検討を重ねた。

1. 一元化登録事業の電子化
2. 入力プログラムの利便性・安全性の確保
3. 調査項目の選定と決定
4. 一元化登録事業の運営方法

（倫理面への配慮）

本研究は一元化登録を行うシステム構築に関する作業であり、倫理的な問題はない。構築するシステムは患者名が登録事務局に登録されないシステムであり、個人情報保護に関する配慮を行っている。

C. 研究結果

1. 一元化登録事業の電子化

現在存在する4つのレジストリーでは紙媒体による登録が行われている。紙媒体での登録から電子登録に一元化と同時に移行することとした。現在の登録の際に、施設側のデメリットとして登録した患者情報が施設に残らないという点があり、この点改善への要望が複数の施設から寄せられている。そのため、施設内で自施設の移植症例情報を管理できるプログラムを開発した。

2. 入力プログラムの利便性・安全性の確保

施設内においては、患者氏名や患者生年

月日などの個人識別情報を用いて管理できるプログラムとした。施設内での移植成績の解析等を行いやすくするために、CSV形式でのファイル出力機能を追加した。

入力後「登録」ボタンをクリックすると入力ミスや矛盾データを警告するために「エラー一覧」として表示される機能を追加し、登録データの正確性を上げるためのデータクリーニング機能を追加した。さらに入力支援機能として、定義などを表示するための「定義」「付表」ボタンの追加、あるいは自動計算・自動入力の機能を追加した。

患者情報の安全性を重視し、登録データセットを抽出する際には、ボタンをクリックするだけで簡単に匿名化され、さらに暗号化されたデータセットが作成できるようなプログラムとした。抽出データセットはCD-Rなどの電子媒体に入れ、施設から4つのレジストリーへの窓口を担当する一元化窓口事務局（JSHCT データセンター）に郵送される。

3. 調査項目の選定と決定

現在の4つのレジストリーが採用している調査票、また海外の2つの団体、International Blood and Marrow Transplantation registration (IBMTR)およびEuropean Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)の採用している調査票をもとに検討を重ね、調査項目や選択肢などの選定と決定を行った。

4. 一元化登録事業の運営方法

日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、および臍帯血バンクの共同事業として運用するために以下のように検討がなされた。

一次登録

毎年1月に前年1年間に行った移植症例の「一次登録」データの送付を各施設に依頼する。一次登録では移植の件数を把握するための最低項目数（移植日、移植時患者年齢、移植回数、幹細胞種類、ドナー種類、疾患名）を登録項目とする。現在日本骨髄バンク・臍帯血バンクネットワークも一次登録事業を行っているがこの事業も一元化する予定である。

督促・問い合わせ/ 二次調査

登録データセット提出の督促や、登録内容の問い合わせ等に関しては、それぞれのregistry から直接、あるいは一元化の窓口事務局（JSHCT データセンター）から直接、調査協力施設に行なわれる。データセットの提出に関しては、各レジストリーがもつデータベースに不整合が生じないように、必ず同じルートで行なう。

既に4つのregistry に登録された患者データの取り扱い

現在までに既に4つのregistry に登録された患者データに関しては、登録患者のデータベースをファイルとして持っていない施設が多く存在する。そのため、各registry が協力して新データ構造に合わせたデータセット（移植登録一元管理プログラムにインポートしやすい形式への変換）を作成し、登録施設にファイルとして返送することが検討されている。

各施設では入力プログラム内に「データ取り込み」ボタンでインポートできるような機能を移植登録一元管理プログラムは備えている。

データ利用時の承認機関

現在は各registry にそれぞれ「データ管理委員会」などのデータ利用時の承認機関が存在している。一元化事業運営開始後、例えばそれぞれのregistry にまたがるような移植患者データの解析を行う研究が企画された際などには、現在の体制では対応できないことが問題となる。そのためJSHCT に国内の造血幹細胞移植登録情報一元管理のためのデータ管理委員会をつくり、各registry の議席を確保することが検討されている。

造血幹細胞移植登録情報一元管理のためのデータ管理委員会の設置目的は以下である：「日本国内で行われている造血細胞移植に関する情報に関して、日本小児血液学会、日本骨髄バンク推進財団、日本臍帯血バンクネットワーク、日本造血細胞移植学会の4組織共同で管理することを目的とする」該当する機関が中心となって審議し、審議結果を一元管理のためのデータ管理委員会に報告する。該当する機関の代表者には、審議結果に対する拒否権がある。

D. 考察

疫学情報・人口統計学的情報は臨床研究を行ううえでの土台となるものであり、それらの情報収集体制の整備は極めて重要である。

実際に運用を開始するに際し、登録側の施設の負担をできる限り減らし、施設にとっての利便性を上げなければ事業としては成功しないと考えられる。また、この研究・事業は現在に既に存在し、活動をおこなっている4つのレジストリーの共同事業となるために、それぞれのレジストリーとの調整を今後さらに行っていく必要がある。

E. 結論

日本国内における造血細胞移植を把握するため日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、臍帯血バンクからメンバーが集まり一元化ワーキンググループを結成し、一元化事業として登録の標準化を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

*** 本研究費の補助によることが明記されている論文

加藤 俊一

1. 加藤 俊一：小児造血幹細胞移植とシクロスポリン、免疫の進化—シクロスポリン 20年の軌跡、医薬ジャーナル社、東京、126-133、2006
2. Kanda Y, Sakamaki H, Sao H, Okimoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Kasai M, Hiraoka A, Takahashi S, Miyawaki S, Kawase T, Morishima Y, Kato S; Japan Marrow Donor Program.: Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11(11): 881-9, 2005
3. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, Kato S, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S: Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain & Development* 27: 353-7, 2005
4. Kato S: Cord blood transplantation and cord blood banking. *Hematology* 10: 113-4, 2005
5. Yabe H, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, Kato S, Shimamura K, Yabe M: Fatal adenovirus infection indistinguishable from thrombotic microangiopathy after allogeneic CD34+ peripheral progenitor cell transplantation. *Tokai J Exp Clin Med.* 30(1): 71-75, 2005
6. Yabe H, Yabe M, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, Kato S: Secondary G-CSF mobilized blood stem cell transplantation without preconditioning in a patient with Gaucher disease: Report of a new approach which resulted incomplete reversal of severeskeletal involvement. *Tokai J Exp Clin Med.* 30(1): 77-82, 2005
7. Tsuboi K, Kawada H, Toh E, Lee YH, Tsuma M, Nakamura Y, Sato T, Ando K, Mochida J, Kato S, Hotta T: Potential and origin of the hematopoietic population in human skeletal muscle. *Leuk Res.* 29(3): 317-24, 2005
8. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato S: Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodys-plastic syndrome. *Leukemia* 19(3): 396-401, 2005
9. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y: Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *International Journal of Hematology* 83(2): 164-78, 2006

10. Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, Kato S, Ito M, Hotta T, Ando K: Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment

derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. Blood 107(5): 1878-87, 2006

11. Ando K, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, Kato S, Hotta T: Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. Blood, Epub ahead of print, 2006

東 英一

1. Hirayama M, Azuma E, et al.: Discrimination of acute graft-versus-host disease from infections by enumeration of peripheral blood IFN- α spot-forming cells. Transplantation 81, 632-5, 2006
2. Hirayama M, Azuma E, et al.: Prediction of acute graft-versus-host disease and detection of distinct end-organ targets by enumeration of peripheral blood cytokine spot-forming cells. Transplantation 80: 58-65, 2005

安藤 潔

1. Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, Kato S, Ito M, Hotta T, Ando K: Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. Blood 107(5): 1878-87, 2006

2. Ando K, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, Kato S, Hotta T: Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. Blood, Epub ahead of print, 2006

甲斐 俊朗

1. Misawa M, Kai S, et al.: Reduced-intensity conditioning followed by unrelated umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies: Rapid engraftment in bone marrow. Int J Hematol. 83(1): 74-9, 2006
2. 甲斐俊朗: 複数臍帯血移植、移植、60 卷 (印刷中)、2005
3. 甲斐俊朗、原 宏: 成人における臍帯血移植-複数臍帯血移植、血液・腫瘍科、50 卷 2 号、135-40、2005

高梨 美乃子

1. 原 宏、高梨 美乃子他: 臍帯血造血幹細胞の評価方法とその標準化、臍帯血移植」、新興出版社、東京、47-56、2006

2. 小川 篤子、高梨 美乃子：臍帯血の提供前検査—解凍前後の造血細胞検査—、血液・腫瘍科、51 巻、127-132、2005

高橋 聡

1. Kanda Y, Takahashi S, et al.: Effect of Conditioning Regimen on the Outcome of Bone Marrow Transplantation from an Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11: 881-9, 2005
2. Takahashi S: Cord blood transplants for adults using myeloablative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11: 928-9, 2005
3. Tomonari A, Takahashi S, et al.: Human herpesvirus 6 variant A infection with fever, skin rash, and liver dysfunction in a patient after unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 36: 1109-10, 2005
4. Tomonari A, Takahashi S, et al.: Human herpesvirus 6 variant B infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation. *Int J Hematol.* May; 81: 352-5, 2005
5. Tomonari A, Takahashi S, et al.: Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 36: 261-2, 2005
6. Ooi J, Takahashi S, et al.: Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning for patients with refractory anemia. *Int J Hematol.* 81: 424-7, 2005
7. Yanada M, Takahashi S, et al.: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 36: 867-72, 2005
8. Teshima T, Takahashi S, et al.: Impact of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 130: 575-87, 2005
9. Nakai K, Takahashi S, et al.: Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 19: 396-401, 2005

高橋 恒夫

1. Zhang X, Mitsuru A, Igura K, Takahashi K, Ichinose S, Yamaguchi S, Tsuneo A. Takahashi: Mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta for cartilage tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 340 : 944-52, 2006

2. Okada H, Nagamura-Inoue T, Mori Y, Takahashi TA : Expansion of V α 24+V β 11+ NKT cells expanded from Cord blood mononuclear cells under Interleukin-15, IL-7 and Flt3-L depend on monocytes. *Eur. J. Immunol.* 36: 236-44, 2006
3. Yasurake M, Zheng Y, Nagamura-Inoue T, Akagawa E, Tokushima Y, Terashima S and Takahashi TA : SCID repopulating activity of human umbilical cord blood derived hematopoietic stem and progenitor cells in a nonobese diabetic/Shi SCID mice serial xenotransplantation model and immune cell activities in vitro: a comparative study of the filter method and the hydroxyethyl starch method. *Transfusion* 45: 1899-1908, 2005

谷口 修一

1. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y: Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 36: 205-13, 2005
2. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, Kishi Y, Kobayashi K, Kusumi E, Narimatsu H, Hamaki T, Matsumura T, Kami M, Fukuda T, Masuo S, Masuoka K, Wake A, Ueyama J, Yoneyama A, Miyamoto K, Nagoshi H, Matsuzaki M, Morinaga S, Muto Y, Takeue Y, Taniguchi S: Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11: 314-8, 2005
3. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K, Nakayama I, Murashige N, Abe Y, Ueda Y, Hino M, Inoue T, Ago H, Hidaka M, Hayashi T, Yamane T, Uoshima N, Miyakoshi S, Taniguchi S: Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant.* 35: 549-56, 2005
4. Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S: Bloodstream infection after umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity stem cell transplantation for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11: 429-36, 2005
5. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, Kanda Y, Murashige N, Teshima T, Kusumi E, Hara S, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Morinaga S, Kanemaru M, Hayashi T, Tanaka Y, Taniguchi S: Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 15: 34-40, 2005
6. Narimatsu H, Kami M, Hara S, Matsumura T, Miyakoshi S, Kusumi E, Kakugawa Y, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S: Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 36: 517-23, 2005

IV. 參考資料

わが国における臍帯血バンク事業と臍帯血移植の現況

1. 臍帯血バンク事業

わが国における臍帯血バンクは1995～96年に数カ所に誕生し、公的な臍帯血バンク事業は1999年の日本さい帯血バンクネットワークの設立と同時に開始された。1999年の発足当初は8つの臍帯血バンクが加盟し、以後順次3つの臍帯血バンクが加わり、現在は11の臍帯血バンクによって構成されている。

各バンク毎の公開臍帯血数（2006年3月末時点）と臍帯血提供数、移植数の年次推移は以下に示すとおりである。提供数と移植数に解離があるのは、提供された臍帯血が直ちに移植されずに年末から年始にまたがった場合や、患者状態の悪化などによって急遽中止になった場合などがあるためである。

表1. 臍帯血バンク毎の臍帯血公開数と提供数・移植数の年次別推移

バンク名	臍帯血公開数*	提供数（上段）／移植数（下段）										合計
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006*	
北海道	2,371		3	17	34	39	63	97	117	86	7	463
			3	17	33	37	62	95	115	84	5	451
宮城	639						1	3	11	12	5	32
							1	3	11	12	4	31
東京	4,731		3	22	38	38	42	99	100	111	29	482
			3	20	39	38	41	97	98	105	25	466
日赤東京	2,579			9	12	9	21	109	121	104	24	409
				9	11	8	21	101	121	102	26	390
神奈川	1,288	7	16	21	10	6	6	18	28	28	9	149
		7	16	21	9	7	6	14	25	30	8	143
東海大学	3,344	1	9	6	10	32	46	121	159	102	45	531
		1	8	6	11	31	42	117	150	93	36	495
東海	2,359	4	12	18	35	31	31	54	46	37	8	276
		4	12	18	35	31	30	52	45	37	6	270
京阪	736							3	13	51	16	83
								2	14	49	14	79
兵庫	2,424	1	19	10	15	39	48	86	74	87	25	404
		1	19	10	14	35	49	80	74	87	22	391
中国四国	2,095				4	6	8	27	33	36	8	122
					4	6	8	25	34	32	9	118
福岡	1,827		1	4	7	7	8	11	24	27	3	92
			1	4	5	7	8	10	24	27	2	88
合計	24,393	13	63	107	165	207	274	628	726	681	179	3,043
		13	62	105	161	200	268	596	711	658	157	2,931

*2006年3月末

2. 臍帯血移植実施状況

年次毎の非血縁者間臍帯血移植総数と、小児、若年成人、高齢成人別の移植数の推移を図1に示す。当初の臍帯血移植は小児患者を中心に行われていたが、2000年頃から成人患者でも実施数が増加するようになり、2003年頃からは50歳以上の高齢者における臍帯血移植が急速に増加している。さらに年齢階層別により詳細にみると、2002年以降の急速な増加は50歳台のいわゆる団塊の世代における移植の増加によるものであることが分かる。また、小児期の年齢の中では、0～5歳未満において着実に増加している。

図1. 非血縁者間臍帯血移植総数と小児・成人別移植数の年次別推移

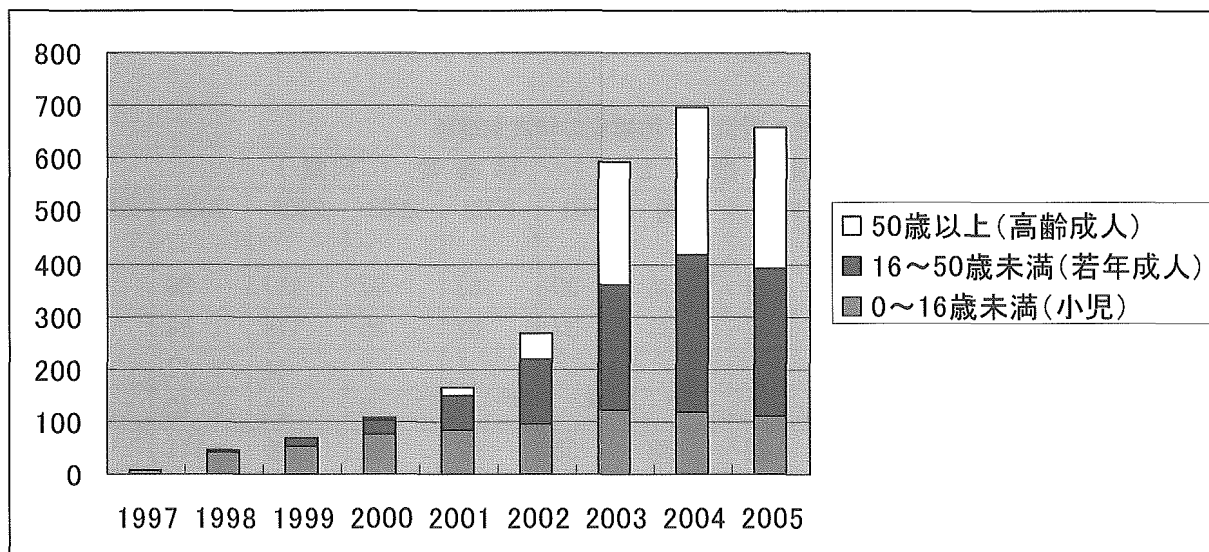
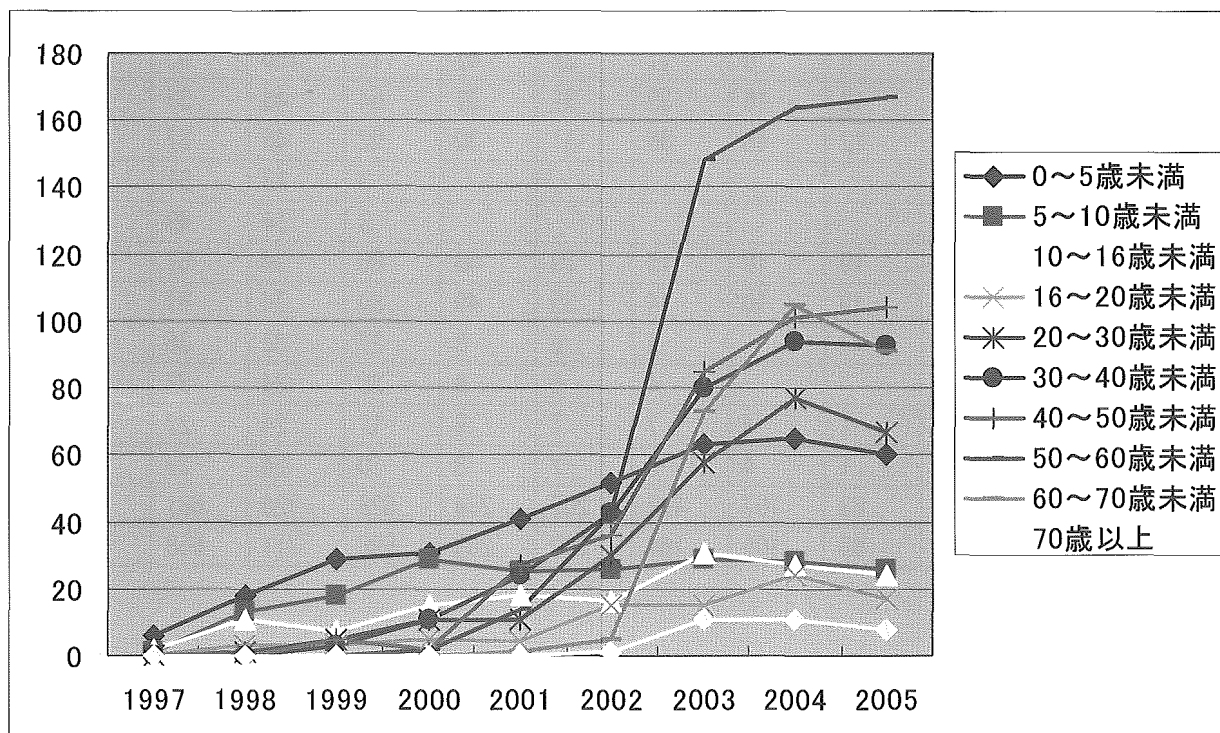


図2. 年齢階層別にみた非血縁者間臍帯血移植年次別推移



3. 移植成績

甲斐俊朗分担研究者により解析され、加藤班・小寺班合同公開シンポジウムにおいて発表された移植成績を次頁以降に示す。

本解析においては、生存率を無イベント生存率(EFS)で表示した。死亡、原病の再発、生着不全をイベントとし、EFSとは「移植された臍帯血が生着をし、原病の再発がない状態での生存」を意味している。

- ・ 年次毎の移植数については前述したとおりで、解析の対象となった報告数の推移をみると2003年移植分まではほぼ全例で報告がなされているが、直近の1～2年では未報告の例が少なからずある。(図4)
- ・ 成人と小児での移植数と年齢分布については前述したとおりである。(図5, 6)
- ・ 疾患毎の分布では、急性リンパ性白血病(ALL)と急性骨髄性白血病(AML)がほぼ同数で両者を併せた急性白血病が全体の半数を占めている。次いで、骨髄異形成症候群(MDS)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、慢性骨髄性白血病(CML)などとなっていた。(図7)
- ・ 移植された有核細胞数と好中球生着の関係をみると、 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 未満の場合には2以上の場合と比較して有意に生着が遅れ、生着不全の率が高い。2以上におけるドーズ依存性は認められなかった。(図9)
- ・ CD34陽性細胞数についてはドーズ依存性が認められ、数が多いほど好中球生着が早いという傾向があった。
- ・ EFSと移植された有核細胞数あるいはCD34陽性細胞数との相関をみると、有核細胞数において $4 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の場合のEFSが高かったが、この差が単に細胞数のみによるものか、移植時の年齢や体重を反映しているかについてはより詳細な検討が必要と考えられる。(図10, 11)
- ・ HLAの適合度が生着に及ぼす影響については、従来GVHD方向での適合度との関連で検討されることが多かったが、拒絶方向でみると3抗原不一致症例ではその他の症例よりも有意に生着速度が遅いことが示された。(図12)
- ・ HLAの適合度とEFSの関係をみると、HVG方向、GVH方向ともに、一致例での生存率が優れており、とくに小児において有意であった。この結果はわが国における従来の報告と一致しない点があり、今後の詳細な解析が必要である。(図13-15)
- ・ 腫瘍性疾患と非腫瘍性疾患でEFSを比較すると、非腫瘍性疾患の方が高かった。(図16)
- ・ 非腫瘍性疾患の中では移植歴を有する症例や成人では、初回の移植例や小児と比較して成績が劣っていた。(図17)
- ・ 非腫瘍性疾患をさらに疾患毎に分けてEFSをみると、先天性免疫不全症や血球貪食症候群(HPS)では50%前後であるのに対して、先天性代謝異常疾患や再生不良性貧血では30%未満であった。(図18)
- ・ 急性白血病におけるEFSはALLとAMLの間では差が無かったが、以前に他の移植歴を有する症例では有意に劣っていた。(図19)
- ・ 急性白血病において骨髄破壊的前処置(Full)と骨髄非破壊的前処置(RIST)のEFSを比較すると、Full移植の方が優れていたが、対象となる患者の年齢構成によるところが大きい可能性がある。また、小児では成人よりも有意にEFSが高かった。(図20)
- ・ 急性白血病以外の腫瘍性疾患における疾患毎のEFSを図21, 22に示した。
- ・ 小児急性白血病において移植時期(病期)によるEFSをみると、1CRと2CRの間には差がなく、その他の病期においては有意に低いEFSとなっていた。(図23)
- ・ 成人急性白血病においては、Full移植がRISTよりもEFSが優れていたが、前述のように対象年齢の差によるものかもしれない。(図24)
- ・ Full移植、RISTのいずれにおいても移植病期はEFSに有意に影響していた。(図25)
- ・ 成人MDSにおいてはFull移植の方がRISTよりも優れたEFSであり、Full移植の中でも標準危険群のEFSは80%程度であり、高危険群においても43%程度のEFSがえられていた。(図26)
- ・ CMLにおいてはFull移植とRISTの間に差はなく、1CP, 2CPでは移植後2年でのEFSは60%程度であった。(図27)
- ・ 成人非ホジキン悪性リンパ腫における成績は不良であった。(図28)

図3.

(2006年1月28日)

加藤班、小寺班合同公開シンポジウム

非血縁者間臍帯血移植の現況

兵庫医科大学輸血部 甲斐俊朗
日本さい帯血バンクネットワーク移植データ管理小委員会
中林正雄、東 寛、磯山恵一、加藤剛二、加藤俊一、
神前昌敏、高梨美乃子、谷口修一、長村登紀子、
森山弘子

図4.

年ごとの移植数の推移

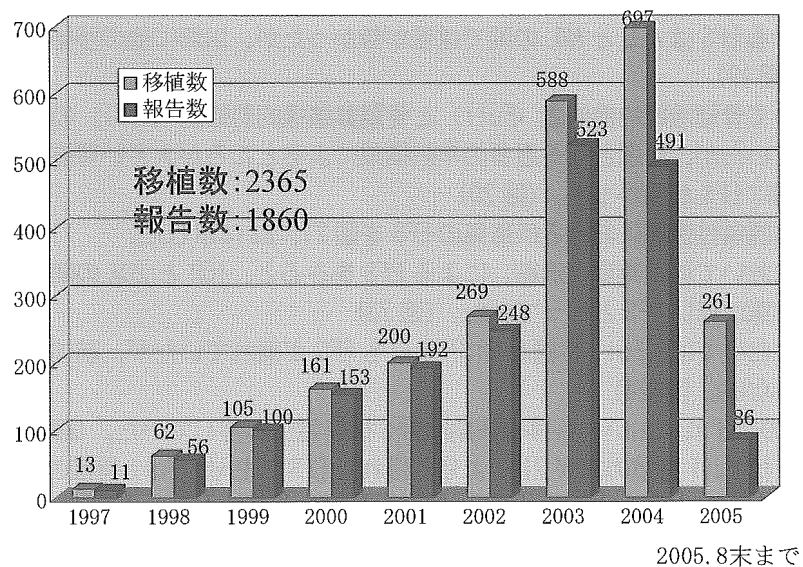


図5.

件数

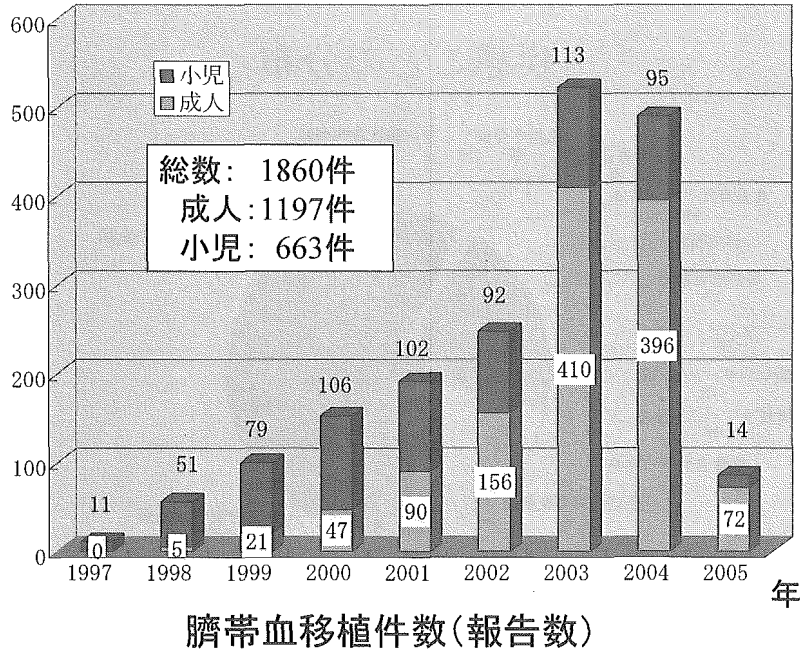


図6.

移植症例の年齢分布

