

医薬品全般事項	
<p>品質管理</p> <p>11条</p>	<p>品質部門は、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行う</p> <p>○製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査(当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む)を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に一年を加算した期間適切な保管条件の下で保管する(ロットを構成しない製品を除く)</p> <p>○試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告する</p> <p>○その他品質管理のために必要な業務</p> <p>○輸入先国における製造管理及び品質管理の基準…(略)</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認する</p>
<p>品質管理(生物由来製品)</p> <p>28条</p>	<p>特定生物由来製品又は細胞組織医薬品に係る製品について、第11条第一項第三号及び21条の規定にかかわらず、ロットごとに(ロットを構成しない特定生物由来製品は、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに)所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管する。ただし、ロットを構成しない特定生物由来製品に係る製品であって原材料採取業者等が当該原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が当該製品に係る製品にあっては、当該製品の有効期間に一年(放射性…(略))を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。</p> <p>○特定生物由来製品に係る製品にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p> <p>○細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあっては、適切な期間</p> <p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合、品質部門は、11条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行う</p> <p>○検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分する</p> <p>○品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施する</p> <p>○使用動物(試験検査に使用するものを)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用しない</p> <p>○微生物により汚染されたすべての物品(試験検査の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置する</p> <p>○試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管する</p> <p>イ. 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ. 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあっては、名称及び所在地)</p> <p>ハ. 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ. 継代培養の状況</p> <p>試験検査結果の記録を、製造する生物由来医薬品等に係る製品のロットごとに作成し、保管する</p>

医薬品全般事項

ロットを構成しない製品のた
め該当しない

該当しない

特定生物由来製品と想定

品質管理(生物由来製品)	<p>細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合、品質部門は、11条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行う</p> <p>○ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせる</p> <p>○前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管する</p> <p>前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録を、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管する</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行う</p> <p>前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者である</p> <p>製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにする</p> <p>製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない</p> <p>あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせる</p> <p>次に掲げる場合においてバリデーションを行う</p> <p>○当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合</p> <p>○製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p> <p>○その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告する</p> <p>バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p> <p>製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合は、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採る</p> <p>製造手順等からの逸脱が生じた場合、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○逸脱の内容を記録する</p> <p>○重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行う</p> <p>○逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採る</p> <p>○評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告する</p> <p>○報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受ける</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成し、保管するとともに、同号の記録とともに、製造管理者に文書で適切に報告する</p>	特定生物由来製品と想定
28条		
12条	製造所からの出荷	
13条	バリデーション	
14条	変更の管理	
15条	逸脱の管理	

品質等に関する情報及び品質不良等の処理	<p>16条</p> <p>製品に係る品質等に関する情報(品質情報を得たとき、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合を除き、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に關し改善が必要な場合においては、所要の措置を採る ○当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告する ○前号の報告により、品質部門の確認を受ける <p>前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合、品質部門は、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に文書で報告する</p>	
回収処理	<p>17条</p> <p>製品の品質等に関する理由により回収が行われるとき、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ○回収した製品を保管する場合は、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理する ○回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に文書で報告する(当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合を除く) 	
自己点検	<p>18条</p> <p>あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ○当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的自己点検を行う ○自己点検の結果を製造管理者に文書で報告する ○自己点検の結果の記録を作成し、保管する <p>自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に關し改善が必要な場合は、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p>	
教育訓練	<p>19条</p> <p>あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ○製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に關する必要な教育訓練を計画的に実施する ○教育訓練の実施状況を製造管理者に文書で報告する ○教育訓練の実施の記録を作成し、保管する <p>無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わなければならない</p>	無菌医薬品でないため該当しない
教育訓練(無菌医薬品)	<p>25条</p> <ul style="list-style-type: none"> ○製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他の必要な教育訓練を実施する ○清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施する 	
教育訓練(生物由来製品)	<p>29条</p> <p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、あらかじめ指定した者に、第十九条及び第二十五条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わなければならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ○生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施する ○無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施する 	生物由来医薬品 該当しない

文書及び記録の管理	20条	<p>あらかじめ指定した者は、この省令に規定する文書及び記録について、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行う</p> <p>○文書を作成し、又は改訂する場合は、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行う</p> <p>○手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等とその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管する</p> <p>○この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間)において、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管する</p>	
文書及び記録の管理(生物由来製品)	30条	<p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合は、20条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間)保管する</p> <p>○生物由来医薬品及び細胞組織医薬品(生物由来・細胞組織医薬品)以外の製品にあっては、五年間(ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合には、その有効期間に一年を加算した期間)</p> <p>○特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>○生物由来・細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	生物由来医薬品

厚生労働科学研究費補助金 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 成人における臍帯血移植の固形腫瘍への適応拡大に関する研究

分担研究者 坂巻 壽 都立駒込病院血液内科部長

研究要旨

固形腫瘍に対する臍帯血移植の適応拡大を検討するために、現在まで本邦で施行された固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査を実施した。また、固形腫瘍に対する同種移植の治療成績を解析し問題点を検討したうえで、固形腫瘍に対する臍帯血移植の安全性および有効性を評価することを目的とした臨床第 I 相試験を計画した。

A. 研究目的

固形腫瘍に対する臍帯血移植の適応拡大を検討するために、現在まで本邦で施行された固形腫瘍に対する同種移植の実態を把握する。また、固形腫瘍に対する同種移植の治療成績を解析し、問題点を検討する。その解析をふまえて、固形腫瘍に対する臍帯血移植の安全性および有効性を評価することを目的とし臨床第 I 相試験を計画、実施する。

B. 研究方法

1. 固形腫瘍に対する同種移植に関する

全国調査

全国の同種移植を施行している主な施設に調査協力を依頼し、以下の調査項目についてアンケート調査を実施した。

a. 患者背景：がん腫、病期、転移臓器、前治療

b. 移植方法：ドナー、幹細胞ソース、前処置、GVHD予防

2. 固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験

固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査の結果をふまえて、プロトコールを作成し、安全性および有効性を評価することを目的とし臨床第 I 相試験を計画、実施する。

倫理面への配慮

固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査の実施にあたっては、まず駒込病院倫理委員会の承認を得たうえで施行している。アンケート調査にあたっては、個人情報特定されないように厳格な配慮をおこない、その情報管理は厳密に取り扱う

ものとした。また、各施設において必要に応じ倫理委員会の承認を得るものとした。固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験の実施に当たっては、プロトコールを各施設倫理委員会で承認を得たうえでこれを施行することとしている。

C. 研究結果

1. 全国 439 施設にアンケート調査依頼をし、このうち 236 施設より回答を得た。成人固形腫瘍の同種移植実績があるのは 43 施設 50 診療科で、移植症例数は合計 174 例だった。施設毎の移植実績は 50 例以上が 1 施設、10-19 例が 3 施設、7 例 2 施設、4 例 3 施設、3 例 5 施設、2 例 8 施設、1 例 28 施設だった。移植細胞ソースは骨髄 16 例 (10.7%)、末梢血 130 例 (86.7%)、臍帯血 4 例 (2.7%) だった。固形腫瘍の種類の内訳は腎がん 49 例、膵がん 19 例、乳がん、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫各 9 例、胚細胞腫 8 例、大腸がん、肺がん各 5 例、胃がん 4 例、神経鞘腫、胆管がん各 2 例、卵巣がん、骨肉腫、胆嚢がん各 1 例だった。

2. 固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験のプロトコールを作成した。

対象は標準的治療が無効となった

年齢 20 歳以上 55 歳未満、PS0-1、組織学的確定診断の得られた固形腫瘍患者である。

主要評価項目は、移植後 100 日の生存率で、副次的評価項目は生着率、GVHD 発症率、前処置毒性、キメリズム解析、抗腫瘍効果

(GVT 効果) である。移植前処置は

fludarabine	25mg/m ²	day-7-day-3
melphalan	40mg/m ²	day-2, -1
TBI	4 Gy	day-1
臍帯血移植		day 0
cyclosporine	3mg/kg	day-1-
methotrexate	10mg/m ²	day 1
	7mg/m ²	SDday3,6

である。目標症例数は 26 例で登録期間は 2 年の計画である。

D. 考察

これまで本邦における成人固形腫瘍に対する同種移植の全国的な実態調査は行われておらず、本研究によって初めて本邦における 174 例の同種移植実績が明らかになった。対象のがん腫は腎がん、膵がんが多いが、腎がんはミニ移植の有効性が報告されて以降多く試みられたこと、膵がんは難治がんであり、移植治療研究の対象疾患になったことが背景にあると思われる。本研究で計画している固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験においては、これらのがん腫が対象となる可能性が高い。

都立駒込病院においては、2001 年 3 月倫理委員会の承認を得て、固形腫瘍に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床第 II 相試験を施行し、安全性と有効性の検討をしてきた。現在までに難治性消化器がん 11 例に実施した。内訳は膵がん 6 例、胃がん 2 例、大腸がん 1 例、胆のうがん 1 例、胆管がん 1 例だった。このうち、腫瘍マーカーの低下が 6 例で、明らかな腫瘍縮小が 2 例で確認され、同種免疫反応による Graft versus tumor (GVT)effect と判断された。移植後生存期間は 52-568 日、中央値 155.5 日であり、全身状態が良く、比較的若い、腫瘍量の少ない患者であれば、標準的化学療法が無効となった状況においても、GVT 効果による抗腫瘍効果が期待できることが示された。一方で grade II 以上の急性 GVHD が 50%で認められ、移植関連合併症への対処が重要であり、また、慢性 GVHD にともなう QOL の低下をいかに管理するかという移植補助療法の重要性が認識されている。

また、固形腫瘍患者は比較的高齢であり、同胞と HLA が一致しない例、あるいは一致しても提供に至らない例も多く、同種移植に必要なドナーの確保が困難という現

実の壁がある。このドナーの問題に関しては、臍帯血移植を行うことによって大きな進展が期待されている。

D. 結論

今年度は本研究の固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験の研究計画書を作成し、施設倫理委員会に提出した。研究実施の倫理的妥当性についての審議結果を得たのちに、実施の計画である。

固形腫瘍に対する臍帯血移植は、化学療法無効の難治性固形腫瘍に対する新たな治療戦略として期待されている。臨床試験において、その安全性と有効性を科学的に示すことが重要である。

厚生労働科学研究費補助金 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 臍帯血の品質管理に関する研究

分担研究者 高梨美乃子 東京都赤十字血液センター製剤部長

研究要旨

本邦には11の臍帯血バンクがあり、15カ所の調製保存施設にて活動している。臍帯血の品質の指標となる検査についての手技はすべての施設で統一されていない。同一の凍結検体を用いて多施設比較試験を行った。同一機種による白血球数、数種類の手技による生細胞率、死細胞除去 gating をいれた標準法による CD34+細胞数について施設間差は期待される範囲内であった。コロニー形成数は30-40%も変動した。抗 HLA 抗体の移植結果に及ぼす意義について5バンクの協力を得て解析した。無菌検査の検査感度検討を行いつつある。

A. 研究目的

臍帯血の品質を示唆する検査について多施設比較試験を行い、臍帯血バンクのデータに対する信頼を得る。臍帯血の造血細胞関連検査についてある程度の基準を提案する。また臍帯血移植の安全性向上の為にレシピエント抗 HLA 抗体と移植結果について後方視的検討を行いその意義を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 凍結検体による多施設比較試験：同一凍結臍帯血検体を各調製保存施設へ送付し、白血球数、有核赤血球率、生細胞率、CD34+細胞数、およびコロニー形成細胞数 (CFU 数) を算定した。(2) 一定の有核細胞数に対する造血細胞関連検査データを検証した。(3) レシピエント抗 HLA 抗体が移植結果に及ぼす

影響について、臍帯血バンクにて保管している患者血漿を用いて後方視的検討を行った。抗 HLA class I および class II 抗体を間接蛍光抗体法にて測定し、その特異性と臍帯血 HLA 抗原との交差反応性までを判定し移植結果を解析した。(4) 国立感染症研究所より標準菌を供与頂き、検体種類と容量を振って数種類の無菌検査の方法を比較検討している。

C. 研究結果

(1) 凍結検体による多施設比較試験：8月に凍結検体を配布した。CV 値は同一機種であれば白血球数 5.9%、生細胞率の TB 法 11.0%、AO/EB 法 2.1%、7AAD 法 12.3%、CD34+細胞数は通常の CD34+/45+分画に加え標準ビーズから測定容量を算出し、かつ死細胞除去 gating をかける方法であれば CV 値が 15.1%であつ

た。総コロニー形成細胞は 34.0%、CFU-GM は 49.2%であった。

(2) 臍帯血の造血細胞関連検査の基準：各施設の測定方法が揃いつつあった過去 2 回の多施設比較試験の平均値は以下のような比を示した。

凍結後検体	2007年8月	2006年12月
白血球数	1000	1000
CD34+数	4.1	2.0
総 CFU	2.0	1.1
CFU-GM	1.0	0.6

東京都赤十字血液センターにおいて 1400 件以上の保存臍帯血について分娩週数別に検討した所、37 週から 40 週まで分娩週数が短い程凍結 CD34+細胞数、CFU 数が有意に多かった。凍結前の有核細胞数、CD34+数、総 CFU、CFU-GM の比は凡そ 1000-2000 : 4-5 : 2 : 1 であった。一定の有核細胞数に対しての CD34+細胞、総 CFU、CFU-GM の下限値を提案し、多施設の意見を集積すべきであろう。

(3) 抗 HLA 抗体の生着に及ぼす影響：北海道、東海大学、兵庫、京阪、福岡県および東京都赤十字血液センター臍帯血バンクにて保管した移植患者血清を用いてレシピエント抗 HLA class I または class II 抗体の有無とその特異性を判定した。血液腫瘍性疾患の初回単一臍帯血移植 425 例の生着を解析した。抗 HLA 抗体陰性(-)は 310 例、陽性(+) (抗 class I and/or 抗 class II) 115 例 (うち臍帯血抗原との交差反応性あり 24 例) であった。抗体陽性群は女性、疾患では MDS が多かった。多変量解析では抗体陽性、特に交差反応性あり群での

Hazard ratio が低く、その他 MDS と低 CD34 値が有意な変数であった。抗体のうち Class I 抗原に対する抗体が有意に影響した。血小板の回復についての多変量解析では、抗 HLA 抗体が交差反応性である事、低 CD34+値が有意な変数であった。

(4) 無菌検査の評価：国立感染症研究所の協力により標準菌を 3 施設に配布し、検出感度評価を行っている。

D. 考察

臍帯血バンクの検査手技は施設によって異なる場合がある。同一検体を配布する多施設比較試験は昨年度に引き続き凍結検体を配布した。

臍帯血の検索に使われる公開データは凍結前の検査結果である。有核細胞数算定と CD34+数は機器管理用の標準血球測定と同様の精度で安定していると考えられる。ただし凍結融解後の CD34+数測定には CD34, CD45 に死細胞除去を加え適正な gating を行うべきである。コロニー形成細胞数測定は凍結の有無に関わらず施設間では 4 割ほども変動する。生細胞率については数種類の方法が使われており、方法の集約が今後の課題である。

レシピエント抗 HLA 抗体については、他バンクの協力を得て症例数を集積し、多変量解析にて生着への影響を評価した。抗体特異性と臍帯血抗原とが一致する場合については、有意に生着に不利であることが示された。同時に輸注 CD34+数の重要性も示された。

無菌検査には日本薬局方収載のものから多数検体自動判定システムまで多くの方法があ

り、各バンクによって異なる。3施設にBSL2設定をして国立感染症研究所より標準菌を配布して頂いた。今年度中の検討を目指している。

E. 結論

白血球数、凍結前CD34+数測定の方法は統一され、精度は許容範囲と考えられる。CFU数は精度が低いもののCD34+数との相関があり品質基準を設定の上では有用と考えられる。無菌検査の感度評価試験は切迫した課題である。移植成績に及ぼすレシピエント抗HLA抗体の意義については、抗体、特にその特異性が臍帯血抗原と一致する場合には更に、生着に不利であった。Class IとClass IIに対する抗体の影響では、Class Iに対する抗体が好中球回復（生着）に影響した。他にはCD34+数と疾患がMDSである場合が有意な影響因子であった。血小板の回復については、抗体特異性と臍帯血抗原が一致する場合、およびCD34+数が有意であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

Management of frozen products in a cord blood bank. 第34回日本低温医学会総会シンポジウム (2007年11月16-17日、札幌、北大)
新しい血液分離装置 AXP による臍帯血調製の検討。第30回日本造血細胞移植学会総会

論文発表

Letter to the Editor: The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. Transfusion (accepted)

H. 知的所有権の出願・取得情報

なし

厚生労働科学研究費補助金 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 わが国におけるMDS（2次性AMLを含む）に対する非血縁BMTとCBTの成績比較

分担研究者 高橋 聡 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 血液腫瘍内科 准教授

研究要旨

わが国における骨髄異形性症候群に対する臍帯血移植と骨髄移植の成績について比較検討を行った。この結果を基に多施設での前方視的臨床試験を計画・実行し、同種移植療法の中における臍帯血移植の位置づけを検討する予定である。

A. 研究目的

わが国におけるMDS患者に対する非血縁骨髄移植および臍帯血移植の安全性と治療効果を評価し、その成績に影響を与える因子を検討するために、各移植施設から日本骨髄移植推進財団および日本臍帯血バンクネットワークへ報告されたデータを基に解析をおこなった。

B. 研究方法

1993年から2006年までに移植を行った骨髄移植532例、および臍帯血移植433例の合計965例を対象として解析をおこなった。生存者の中央追跡期間は骨髄移植で21ヶ月、臍帯血移植で21ヶ月であった。これらの臨床データを用いて、移植後の造血回復、GVHDの発症率、TRMおよび再発の危険度、無病生存率に関して、Cox回帰モデルを用いて、多変量解析をおこなった。データセンターからの臨床情報送付から解析までに以下のような問題を解決するために約8ヶ月を要した。すなわち、①統一フォーマットへの入力、②不足データの確認、③疾患名・エンドポイントに関する基準の統一化、④データクリーニング（矛盾データに関する確認、除外または修正）、である。

C. 研究結果

骨髄移植では、31例（7%）が28日以内の早期死亡、29日以上生存した490例のうち14例に生着（好中球500）不全を認めた（3%）が、臍帯血移植では61例（14%）が28日以内に死亡し、29日以上生存した371例のうち105例に生着不全を認めた（28%）。

また、造血回復は有意に骨髄移植後が速かったが、急性および慢性GVHDの発症率には、骨髄・臍

帯血移植の両群間で差を認めなかった。一方、TRM（移植後1年で骨髄25%、臍帯血38%、 $P<0.01$ ）、再

発（移植後3年で骨髄15%、臍帯血26%、 $P<0.01$ ）およびDFS（移植後3年で骨髄57%、臍帯血29%、 $P<0.01$ ）のいずれも、骨髄移植が勝っていた。

次に、TBI（ $>8\text{ Gy}$ ）を用いた標準強度の移植前処置とCsAまたはFK506とMTXをGVHD予防に用いた初回移植患者498例（BMT:370例；CBT:128例）を対象として、同様の解析をおこなった。この群では、DFS（57% and 51% at 3 years; HR:1.34; 95% CI: 0.89-2.01; $P=0.16$ ）およびTRM（25% at 1 year after BMT and 23% at 1 year after CBT; HR: 0.90; 95%CI: 0.58-1.39; $P=0.64$ ）において、BMTとCBTの間に差は認めなかった。しかし、再発に関しては、BMTに比べCBTで高率に認めた（16% and 21% at 3 years; HR: 1.90; 95%CI: 1.12-3.22; $P=0.017$ ）。

D. 考察

わが国におけるMDSに対する非血縁ドナーからの移植成績は、臍帯血移植に比べて骨髄移植が勝っていた。一方で、移植方法を選択すると、臍帯血移植は骨髄移植と同等の安全性と効果が期待される。

E. 結論

TBIを用いた標準前処置法およびカルシニューリン阻害剤とMTXによるGVHD予防を用いた方法を用いた臍帯血移植について、前方視的臨床試験を行うことは妥当であると考えられる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 発表

Takahashi S, Yamaguchi T, Ooi J, Tomonari A,

Tsukada N, Konuma T, Nagamura T, Kato S, Kawase T, Morishima Y, and Asano S. on behalf of the Japan Marrow Donor Program (JMDP) and the Japan Cord Blood Bank Network (JCBBN) The comparative analysis of bone marrow transplantation and cord blood transplantation from unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome in Japan. *Blood 110 (11):599 a, 2007.*

Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Konuma T, Tukada N, Tojo A, Ymaguchi T, Asano S. Post-transplant engraftment and safety of cord blood transplantation with grafts containing relatively low cell doses in adults. *Int J Hematol, 84: 359-362, 2006*

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金 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 ヒト胎盤・臍帯血を用いた再生医療に関する研究

分担研究者 高橋 恒夫 東京大学医科学研究所細胞プロセッシング研究部門 客員教授

研究要旨

間葉系幹細胞は骨、軟骨、脂肪などに分化することが知られており、さまざまな細胞・組織に存在することが報告されている。実際、ヒト骨髄間葉系細胞では分離後に増殖して、目的とする組織細胞に *in vitro* で分化させて移植し、再生医療に供する方法が行われている。しかし自己の骨髄採取は患者への負担があり、年齢が高い場合や遺伝性疾患などからつねに自己の骨髄由来間葉系細胞を用いることは難しい。非自己(アロ)細胞の移植が可能になればその適応は飛躍的に拡大し、臍帯血から間葉系細胞を回収して分化誘導することで安全性の高いアロの細胞ソースに成りうると考えられる。臍帯血由来間葉系細胞も骨髄由来間葉系細胞と同様な手法が可能と考えられるが、臍帯血に多分化能を有する間葉系細胞の存在かは相反する報告出されていた。臍帯血由来細胞はドナーへの負担や危険性がなく、また間葉系細胞の免疫源性も低いとされる。今回われわれは臍帯血から間葉系幹細胞を効率良く分離するための条件を検討し、特に間葉系細胞の増殖は生体内の環境に近い低酸素での培養を検討した。さらに増殖細胞の安全性、免疫特性に関して、臍帯血由来間葉系幹細胞が再生医療におけるアロの間葉系細胞ソースとしての可能性について調べた。

A. 研究目的

間葉系幹細胞は骨、軟骨、脂肪などに分化することが知られている。臍帯血から間葉系幹細胞を回収して分化誘導することで安全性の高い細胞ソースになりうると考えられる。最近臍帯血の20-40%の確立で得られるという報告が多いが、われわれは臍帯血由来間葉系細胞を効率的に得るには採取から分離までの時間と臍帯血の容量に影響をうける結果を得

た。今回われわれは間葉系細胞の単離と増殖を生体内の環境に近い低酸素で培養を検討した。さらに免疫特性に注目し、臍帯血由来分離した細胞の安全性の指標として、増幅細胞の核分析を行った。

B. 研究方法

臍帯血は移植に不適な臍帯血のインフォームドコンセントを得て使用した。臍帯血をフィコール

に重層し、比重遠心後に単核球層を回収した。WBC の数が 2×10^8 以上の場合には2枚の100mmシャーレ上に接種し、20%と5%酸素の培養条件でそれぞれ培養した。WBC の数が 2×10^8 以下の場合には、1枚の100mmシャーレに接種し5%酸素条件下で培養した。培養3-4週間後、形成コロニーを回収して計数後、増殖細胞の形態を観察し、5%酸素濃度で培養後、*in vitro* での骨、軟骨分化能を調べた。また、臍血由来間葉系細胞の骨・軟骨分化に関連する遺伝子発現を調べ、骨髄および脂肪由来間葉系細胞と比較した。

免疫抑制能については、マイトジェン(PHA)で処理したヒト末梢血由来 T 細胞と臍血由来間葉系細胞と共培養し、活性化した T 細胞の増殖を³H-チミジンの取り込みにより調べた。さらに40PDLまで増殖した間葉系細胞の核分析を行い染色体異常の有無を調べた。

倫理面への配慮

本研究は実際に際して「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、その内容を本研究所倫理審査委員会に申請し、審査承認を受けている。研究に用いる臍帯血は本研究施設と資料譲渡契約と結んでいる採取医療機関1施設(東京臍帯血バンク採取医療機関)において、正常産の妊婦より提供目的と研究内容について説明と同意を得た上で分娩後に採取している。分娩後の採取のため、採取に際してドナーの安全性は完全に確保されている。また、研究に用いる臍帯血は東京臍帯血バンクの規定において細胞数等の面から移植としては適さない臍帯血について、ドナーの同意を得た上で提供を受けている。なお、提供を受けるにあたっては、東京

臍帯血バンクの倫理委員会の審査承認を受けている。また、採取に際しては、東京臍帯血バンクにおいてドナーに対して問診および家族歴の調査を行っており、感染症等の既往歴のあるドナーからの臍帯血の採取は行わない。臍帯血は東京臍帯血バンクにおいて感染症検査を行っており、安全性の確認された臍帯血の提供を受けている。なお、問診および家族歴等の個人情報は東京臍帯血バンクにおいて管理し、匿名化の処置を講じている。以上より、提供を受けた試料は個人のプライバシーが完全に保護されていると同時に研究従事者の安全性も確保されている。

C. 研究結果

臍帯血由来間葉系細胞の骨・軟骨への分化に関わる遺伝子発現は Oct4, Runx-2, PPAR- γ 1, BMP receptor, Smad などは骨髄あるいは脂肪由来間葉系細胞と同様に発現していたが、軟骨細胞分化関連遺伝子 SOX9 の発現は高かった。5%酸素の培養条件で培養した場合、コロニーを形成する間葉系幹細胞の回収は採取した臍帯血ユニットの42%から可能であり、20%酸素の通常の培養条件に比べ高い傾向が見られた。また同じ臍帯血ユニット由来の間葉系細胞では5%酸素培養は20%培養より良く増殖した。この5%酸素の培養条件で得られ細胞は *in vitro* での骨、軟骨細胞へ分化能も維持していた。免疫寛容実験において、臍帯血由来間葉系細胞を PHA 刺激リンパ球に添加、間葉系細胞はリンパ球増幅を濃度依存的に抑制し、また ConA 刺激、混合リンパ球培養試験でも同様な増殖抑制効果が示された。増殖間葉系細胞の安全性について40PDL まで増殖した間葉系細胞に染色体の異

常は見られなかった。

D. 考察

今回の検討により臍帯血由来間葉系細胞の最適な採取要因として採取から分離までの時間、臍帯血の容量が明らかにされた。また高いSOX9の遺伝子発現はこの細胞が軟骨細胞へ分化しやすいことと関連する可能性が考えられた。低酸素培養条件は臍帯血由来間葉系細胞の単離と増殖へある程度影響するこがわかった。また臍帯血由来間葉系細胞は骨髓由来細胞と同じように免疫抑制能を示し、長期間培養後にも染色体の異常がみられなかった。今後 in vivo での分化能実験を追加するとともに、臍帯血間葉系細胞を恒常的に分離増幅し凍結保存するシステムを開発し、既存の臍帯血バンクを利用して臍帯血が再生医療におけるアロの細胞ソースにするよう検討をすすめていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Bühring HJ, Evangelista M, Hennerbichler S, Liu B, Magatti M, Mao N, Miki T, Marongiu F, Nakajima H, Nikaido T, Portmann-Lanz CB, Sankar V, Soncini M, Stadler G, Surbek D, Takahashi TA, Redl H, Sakuragawa N, Wolbank S, Zeisberger S, Zisch A, and Strom SC. Isolation and characterization of cell from human term placenta: outcome of the first international

workshop on placenta derived stem cell. Stem Cell. Online, Nov. 8, 2007.

2. 学会発表

Takahashi TA.

Mesenchymal stem cell derived from human placenta and cord blood. 2nd Korea Mesenchymal Stem Cell Symposium Nov..2007 Seoul, Korea.

Zhang X, Mitsuru A, Igura K, Takahashi K, Ichinose S, Yamaguchi S, and Takahashi TA.

Mesenchymal progenitor cells derived from chorionic villi of human placenta for cartilage tissue engineering. International Workshop on Placenta Derived Stem Cells. March 2007, Brescia, Italy.

Zhang X, Soda Y, Takahashi K, Bai Y, Misturu A, Satoh H, Yamaguchi S, Tani K, Tojo A, and Takahashi TA.

Successful immortalization of mesenchymal progenitor cells derived from human placenta and the differentiation abilities of immortalized cells. International Workshop on Placenta Derived Stem Cells. March 2007, Brescia, Italy.

張曉紅、平井雅子、伊倉宏一、高橋恒夫.

ALDEFLUOR Kit による臍帯血の造血幹、前駆細胞の同定. 第29回日本造血細胞移植学会総会, p173 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 高齢者における臍帯血移植（骨髄非破壊的前処置法の標準化）に関する研究

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨

臍帯血ミニ移植は、高齢者造血器疾患患者に治癒をもたらさうる有望な治療法であるが、移植後早期の非再発死亡が高頻度であることが問題である。その原因として、臍帯血移植後特有の生着前免疫反応が負に影響することが示され、免疫抑制療法の強化が移植後短期の予後改善に必要である。そこで、虎の門病院で臍帯血ミニ移植を実施した 55 歳以上の高齢者、もしくは全身状態不良の 55 歳以下の患者を含む 18 例に対して、移植片対宿主病 (GVHD) 予防としてミコフェノール酸モフェチル (MMF) をタクロリムスと併用投与した。MMF 投与による明らかな毒性の増加や感染症の増加は認められなかった。17 例 (94%) で好中球生着を達成し、移植後 28 日以内の早期死亡は 0%、100 日までの累積非再発死亡率は 17% と、従来の Calcineurin inhibitor 単独による GVHD 予防よりも良好な結果が得られた。移植後短期予後の改善に、GVHD 予防の強化が重要であり、MMF は有望な薬剤であることが示された。本結果を踏まえ、多施設共同臨床第 I 相試験を計画中である。

A. 研究目的

非血縁臍帯血を用いたミニ移植は、適切なドナーが得られない造血器疾患患者に治癒をもたらさうる治療法として急速に広がっている。高齢者に対しても一定の治療効果が得られる有望な治療法である一方、移植後早期の非再発死亡が高いことが問題とされている。虎の門病院で 55 歳以上を対象とする calcineurin inhibitor (CI) 単剤による移植片対宿主病 (GVHD) 予防法を用いた臍帯血ミニ移植において、移植後 100 日以内の累積非再発死亡率が 43% と極めて高いことが示された。この原因として、臍帯血ミニ移植後 9 日目を中央値とする生着前に高頻度に認められる、発熱・皮疹・黄疸・下痢・腎障害・体重増加などで特徴付けられる生着前免疫反応 (Pre-engraftment immune reactions; PIR) と定義される一種の GVH 反応が、GVHD や感染症、臓器障害を引き起こし、移植後早期の非再発死亡と密接に関連することが報告されており、PIR や GVHD 予防の強化が重要であることが示唆される。国内では、臍帯血ミニ移植後の GVHD 予防法として、従来の

造血幹細胞移植の標準的 GVHD 予防法である CI に methotrexate (MTX) が併用される場合が多いが、高齢者では MTX による粘膜障害やそれに伴う感染症、骨髄毒性による生着遅延が致命的となりうる。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、主に海外で同種造血幹細胞移植における GVHD 予防薬として広く使用されているが、MTX よりも粘膜毒性が少なく、血球回復に影響が少ないと考えられ、高齢者に対する GVHD 予防法として有望である。そこで、虎の門病院で 55 歳以上の高齢者、もしくは全身状態不良の 55 歳以下の患者を含む症例に対する臍帯血ミニ移植において、GVHD 予防としてタクロリムス (TAC) に MMF を併用し、その安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

2005 年 12 月から 2007 年 7 月の間に当院で臍帯血ミニ移植を行った造血器疾患患者で、55 歳以上もしくは 55 歳未満でも臓器障害などで移植後早期の TRM が高いと予想される症例、及び非腫瘍性疾患に対して、TAC と

MMFによるGVHD予防法を行った。MMFは2g/日を2分割経口で原則的に移植前日から移植後30日目もしくは生着後1週間まで連日投与した。

<倫理面への配慮>

解析対象例すべてから文書によるインフォームドコンセントを取得した。対象患者の個人情報にはデータ取得後直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳格に管理された。

C. 研究結果

同意が得られた18例に投与した。年齢中央値62(52-68)歳、男性13例、女性5例、診断名はAML/MDS13例、CML1例、SAA1例、ML2例、ALL1例で、高リスク疾患が11例であった。1例は1回目の臍帯血移植不生着のため救援目的のRICBTであった。移植前処置はFludarabine(Flu) 125mg/m² + Melphalan(Mel) 80-140mg/m² + Total body irradiation(TBI) 4-8Gyが10例と最も多く、続いてFlu+Melが4例、Flu+静注Busulfan 6.4-12.8mg/kg+TBI 2-4Gyが3例、Flu+経口Busulfan 8mg/kg+VP16 450mg/m²が1例であった。MMFは14例(78%)で予定量の100%の内服が可能で、50~100%が3例(17%)、<50%が1例(6%)であった。17例(94%)で好中球生着を達成した(中央値19日、15-31日)。血小板は12例で2万/u1以上となった(中央値41日、24-131日)。口内炎はgrade IIが2例、grade IIIが1例であった。生存者の観察期間中央値130(78-614)日で、10例が死亡した(56%)。うち非再発死亡は4例(GVHD 2例、IPS 2例)、再発が6例であった。移植後28日以内の早期死亡は認めなかった。100日までの全累積死亡率が33%で、非再発死亡は17%であった。PIRは17例(83%)に認めたが、重症例で見られる高度な体重増加・クレアチニン上昇・ビリルビン上昇や血球貪食症候群を来した例は各4・3・3・1例で、PIRの重症度の軽減は達成できたと考えられた。血中のサイトメガロウイルス抗原陽性化は12例(67%)、血中のHHV-6再活性化は6例(33%)に認められたが、MMFを加えないhistorical controlと比べて明らかな増加は認めなかった。その後、2007年11月までにさらに7例が追加された。計25例で解析すると、23例で生着達成した。移植後28日までの死亡は0%で、100日までの非再発死

亡も18.2%と、calcineurin inhibitor単独による臍帯血ミニ移植の成績よりも改善傾向を認めている。

D. 考察

TACとMMFによるGVHD予防法により、高い生着率と生着前死亡の減少を認め、明らかな毒性の増加も認めないことが示された。TACにMMFを加えたGVHD予防法は、臍帯血ミニ移植後早期の致命的な臓器障害を防ぐ有効な方法であることが示唆された。Calcineurin inhibitorとの併用薬で、本邦で最も多く使われているMTXでみられる生着までの期間の延長や高度な粘膜毒性も、今回の検討では軽微であり、特に全身状態が不良な例や高齢者において、MMFがMTXに代わる有望な薬剤である可能性が示唆された。MMFは現在内服剤のみが入手可能であるが、90%以上でほぼ予定量の90%以上の内服が達成できた。重症の口内炎の副作用が軽微であったことも内服コンプライアンスが良好であった一因と考えられた。免疫抑制の強化に伴うGVHDへの影響、後期の感染症・再発の助長の有無については、今後のフォローアップで明らかにする必要がある。

E. 結論

MMFを用いたGVHD予防法は、全身状態不良例や高齢者に対する臍帯血ミニ移植の、移植後短期の安全性を向上させる有望な治療法であると考えられた。しかしながら現時点でMMFは造血幹細胞移植に対しては健康保険未収載であり、かつ国内では経口製剤のみ入手可能であり、海外で使用されている静注製剤は使用できない。内服MMFのbioavailabilityは個人差が比較的大きいことが言われており、至適な投与方法・投与量などの検討が必要である。今後、本結果を踏まえ、当研究班で高齢者臍帯血ミニ移植におけるMMFの有効性と安全性を検討するために多施設共同臨床第I相試験を計画中である。

F. 研究発表

1, 論文発表

- 1) Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsushashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S.

- “Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases” Biol Blood Marrow Transplant. in press.
- 2) Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, Yuji K, Kusumi E, Hori A, Murashige N, Tanaka Y, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Kanda Y, Taniguchi S. “Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients.” Biol Blood Marrow Transplant. 13:577-583, 2007.
- 3) Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S. “Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases.” Transplantation 84:316-322, 2007.
- 4) Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, Hori A, Murashige N, Hamaki T, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Kanda Y, Kami M, Tanaka Y, Taniguchi S. “Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases.” Biol Blood Marrow Transplant 13:771-777, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 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 臍帯血採取方法の検討

分担研究者: 中林 正雄 母子愛育会愛育病院 院長

研究要旨

臍帯血バンクへのアンケート調査により、臍帯血採取方法による採取量の差について検討した。経膣分娩時に児を分娩補助台に下げて臍帯を結紮する通常法から、児を母体腹壁上に乗せてから臍帯を結紮するカンガルーケアに変更した 2 施設では、採取量が平均 4.3～12.0ml(4.9～12.2%)増加した。経膣分娩通常法、カンガルーケア、帝王切開時の臍帯血採取量の比較成績から、臍帯血採取量は臍帯を結紮する時の新生児と子宮・胎盤の高低差が関係することが示された。

カンガルーケアは母児の愛着形成に有用であるのみならず、臍帯血採取量の増加のために有用なことが示された。

A. 研究目的

臍帯血移植の成績向上および対象患者増加のためには、可及的に多数の幹細胞(有核細胞)を得ることが求められている。

本研究では、初年度の研究成果から、①臍帯血の採取量を増加させるための方法として、カンガルーケアが有効であること、②帝王切開時には、カンガルーケアとほぼ同量の採取が可能なこと、③臍帯血の採取量は、臍帯を結紮する時の新生児と子宮・胎盤の高低差が関係する可能性などが示された。

2 年目は「より細胞数の多いさい帯血のために」のDVDを全国の臍帯血採取関係者に配布し、また、全国各地の臍帯血バンクにおいて、採取施設の担当者に向けて講演し、周知啓発を行った。

本年度は、経膣分娩時に従来の採取方法

(通常法)からカンガルーケアに変更した採取施設について、変更前後の臍帯血採取量の変化について検討した。さらに、通常法、カンガルーケア、帝王切開時の臍帯血採取量について多施設において比較検討した。

B. 研究方法

全国 11 のさい帯血バンクネットワークにアンケート調査を行い、従来の経膣分娩時に児を分娩補助台に下げて臍帯を結紮する通常法から、児を母体の腹壁上に乗せてから臍帯を結紮するカンガルーケアに変更した採取施設について、カンガルーケアへ変更前後の臍帯血採取量の変化について比較検討した。さらに、通常法、カンガルーケア、帝王切開の採取方法が明らかな採取施設について採取方法による臍帯血採取量を比較検討した。

C. 研究結果

- 1) 今回のアンケート調査では、経膣分娩時に通常法からカンガルーケアに変更した採取施設は2施設であった。カンガルーケアへ変更前と変更後の採取量を比較したところ、2施設ともカンガルーケアに変更してからの採取量が平均 4.3～12.0 ml(4.9～12.2%)増加した(表 1)。
- 2) 臍帯血の採取方法が明らかな採取 3 施設について採取量を検討したところ、3施設ともカンガルーケアが最も多く、ついで帝王切開、そして通常法の順であった。

通常法とカンガルーケアの採取量の差は平均値で 5.0～6.9mlであり、通常法と帝王切開の採取量の差は平均 0.1～4.3mlであった(表 2)。

D. 考察

臍帯血採取方法は産科施設によって異なるが、これまでの研究によって、経膣分娩ではカンガルーケアでより多くの臍帯血が採取できることが示された。また、帝王切開では経膣分娩時のカンガルーケアとほぼ同量が採取できることも複数の施設の成績から示された。この機序について考察したところ、①カンガルーケアや帝王切開では、臍帯結紮時の新生児の位置は母体腹壁上であり、子宮・胎盤より高い位置にあること。②経験的には、通常法でも新生児を置く分娩補助台が母親と同じ高さの方が臍帯血が多く採取できること。③カンガルーケアを行っている施設でも、臍帯結紮を分娩補助台で行ってから新生児を母体腹壁上に乗せている場合には、臍帯血採取量は通常法と変わらないことなどが知られている。これらの成績から、臍帯血採取量は臍帯を結紮する時の新生児と

子宮・胎盤の高低差が関係する可能性が高いことが示された。

一方、今回のアンケート調査から、臍帯血採取の現場である産科施設においては、分娩介助方法を通常法からカンガルーケアに変更するためには、医療チーム内での周知および同意が必要であるため、かなりの時間が必要であり、今回の調査では多施設のデータを収集することができなかった。今後一定期間後に再調査をすることが必要と考えられた。また今回の調査では採取臍帯血の全例を比較しているのではなく、十分な量が採取できた症例を比較しているため、厳密な意味での通常法とカンガルーケアの採取量の比較ではないことも留意すべきであろう。

しかしこれまでの成績から明らかなように、成熟児においては、経膣分娩時のカンガルーケアは多血による高ビリルビン血症を予防し、母児の早期接触による愛着形成にも有用であるだけでなく、臍帯血採取に関しても有用であることが示された。

E. 結論

成熟児においては、出生直後に新生児を母親の腹部に乗せてから臍帯結紮を行うカンガルーケアは、多血による高ビリルビン血症を防ぎ、母児の早期接触による愛着形成を促進するのみでなく、臍帯血採取に関しても有用であることが示された。

F. 講演

1. さい帯血移植～過去から未来の夢に向けて～. マタニティフェスタ 2007, 横浜, 2007.04.08
2. さい帯血移植～過去から未来の夢に向けて～. 第113回日本産科婦人科学会関東