

	単価(円)	個数	総額	施設数		初年度減価償却費
無菌設備	15,000,000	1	15,000,000	1	定額償却	0.100
クリーンベンチ	2,000,000	2	4,000,000	1	定額償却	0.100
自動血球計算機	4,000,000	1	4,000,000	1	定率償却	0.438
チューブシーラー	500,000	1	500,000	1	定率償却	0.369
バックシーラー	500,000	1	500,000	1	定率償却	0.369
遠心機(血液バック用)	4,500,000	1	4,500,000	1	定額償却	0.100
遠心機(サンブルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	1	定額償却	0.100
冷蔵庫(-80℃)	2,500,000	1	2,500,000	1	定率償却	0.369
浮遊粒子測定機器	700,000	1	700,000	1	定率償却	0.369
培養器(31℃)	300,000	1	300,000	1	定率償却	0.369
オートクレーブ	500,000	1	500,000	1	定額償却	0.125
液体窒素槽(本保存)	7,000,000	1	7,000,000	1	定率償却	0.369
液体窒素槽(仮保存)	3,500,000	1	3,500,000	1	定率償却	0.369
液体窒素槽(検体用)	6,000,000	1	6,000,000	1	定率償却	0.369
冷蔵庫(-30℃)	1,000,000	1	1,000,000	1	定率償却	0.369
クリーンベンチ	2,000,000	1	2,000,000	1	定額償却	0.100
遠心機(サンブルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	1	定額償却	0.100
炭酸ガス培養器(加温37℃)	800,000	1	800,000	1	定率償却	0.438
フロアサイトメーター	15,000,000	1	15,000,000	1	定率償却	0.438
吸光度計	2,500,000	1	2,500,000	1	定率償却	0.369
ドライシッパ	700,000	3	2,100,000	1	定率償却	0.369
小計(2)						21,300,300

合計=小計(1)+小計(2)

¥240,918,947

採取1件当たりの費用

¥270,392

出庫1件当たりの費用

¥4,818,379

表 1 3 全臍帯血バンク

項目	単価(円)	数量	金額
謝金	5,400	9,707	52,417,800
採取			
採取バッグ	1,000	9,707	9,707,000
採取時消耗品	2,543	9,707	24,684,901
運搬			
さい帯血運搬費(医療施設→バンク)	1,352	9,707	13,123,864
調整・調整・保存費			
調整保存関連運送材料費	12,333	3,831	47,247,723
調整保存関連運送薬品費	1,949	3,831	7,466,619
液体窒素費	54,282	3,831	207,954,342
母体血検査	2,430	9,707	23,588,010
さい帯血検査	3,190	3,831	12,220,890
HLA検査	17,500	3,831	67,042,500
臍帯血(HBV, HCV) NAT	6,000	3,778	22,668,000
臍帯血(HIV) NAT	3,000	932	2,796,000
臍帯血HLA検査	17,500	3,778	66,115,000
移植前検査	32,000	2,871	91,872,000
検査関連材料費	1,593	3,831	6,102,783
検査関連運送薬品費	9,449	3,831	36,199,119
血球計算機関連運送薬品費	1,337	3,831	5,122,047
医師	15,046,432	33	496,532,256
薬利師	5,587,497	33	184,387,401
臨床検査技師	6,020,773	99	596,056,527
事務員	5,170,789	33	170,636,037
印刷製本費	381,500	11	4,196,500
通信運送費	113,425	198	22,458,150
旅費・交通費	107,515	198	21,287,970
消耗品費(事務関連)	68,227	198	13,508,946
会議費	11,382	198	2,253,636
修繕費	1,759,485	11	19,354,335
賃賃料	1,818	15,246	27,717,228
水道光熱費	3,650	15,246	55,647,900
臍帯血バンク事業賠償責任保険	12,483	11	137,313
ネットワーク会費	100,000	11	1,100,000
経費(定期点検、バリデーション費等)	1,424	9,707	13,822,768
調査研究費	2,139	9,707	20,763,273
その他	9,934,614	11	109,280,754
小計(1)			2,455,489,592

	単価(円)	個数	総額	施設数	定額償却	初年度減価償却費
無菌設備	15,000,000	1	15,000,000	11	定額償却	0.100
クリーンベンチ	2,000,000	2	4,000,000	11	定額償却	0.100
自動血球計算機	4,000,000	1	4,000,000	11	定率償却	0.438
チューブシラー	500,000	1	500,000	11	定率償却	0.369
バックシラー	500,000	1	500,000	11	定率償却	0.369
遠心機 (血液バック用)	4,500,000	1	4,500,000	11	定額償却	0.100
遠心機 (サンプルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	11	定額償却	0.100
冷蔵庫 (-80℃)	2,500,000	1	2,500,000	11	定率償却	0.369
浮遊粒子測定機器	700,000	1	700,000	11	定率償却	0.369
培養器 (31℃)	300,000	1	300,000	11	定率償却	0.369
オートクレーブ	500,000	1	500,000	11	定額償却	0.125
液体窒素槽 (本保存)	7,000,000	1	7,000,000	11	定率償却	0.369
液体窒素槽 (仮保存)	3,500,000	1	3,500,000	11	定率償却	0.369
液体窒素槽 (検体用)	6,000,000	1	6,000,000	11	定率償却	0.369
冷蔵庫 (-30℃)	1,000,000	1	1,000,000	11	定率償却	0.369
クリーンベンチ	2,000,000	1	2,000,000	11	定額償却	0.100
遠心機 (サンプルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	11	定額償却	0.100
炭酸ガス培養器 (加温37℃)	800,000	1	800,000	11	定率償却	0.438
フロアサイトメーター	15,000,000	1	15,000,000	11	定率償却	0.438
吸光度計	2,500,000	1	2,500,000	11	定率償却	0.369
ドライシツパー	700,000	3	2,100,000	11	定率償却	0.369
小計(2)						234,303,300

設備・機器

合計=小計(1)+小計(2)

¥2,689,772,892

採取1件当たりの費用
出庫1件当たりの費用

¥276,726

¥4,981,061

表 1 4 出庫 1 件当たりの総費用

人件費	単価	金額
医師	15,046,432	15,046,432
薬剤師	5,587,497	5,587,497
臨床検査技師	6,020,773	15,051,933
事務員	5,170,789	2,585,395
施設、スペースに関するもの		
賃貸料	1,818	126 × 12 か月
保守管理費(清掃・警備等)	500,000	1 × 12 か月
設備、機器に関するもの		
減価償却費	6,553,609	1
備品費	500,000	1
修繕費	150,000	1
管理費		
光熱水道費		
光熱水道費	3,650	462
通信運搬費	113,425	61
旅費・交通費	107,515	61
消耗品費(事務関連)	68,227	61
会議費	11,382	61
印刷製本費	300,000	1
臍帯血バンク事業賠償責任保険	12,483	541
ネットワーク会費	100,000	1
		1,686,300
		6,918,925
		6,558,415
		4,161,847
		694,302
		300,000
		6,753,303
		100,000

参考文献

- 1 株式会社 野村総合研究所 臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書 平成18年.
- 2 KPMG ビジネスアシュアランス株式会社.
日本臍帯血バンクネットワーク 会計数値及びプロセスの評価に関する報告書.
2002年5月17日.
- 3 厚生労働科学研究費補助金 中畑班研究
臍帯血医薬品化に関する調査研究
第2回アドバイザリー会議 資料1 海外調査結果.
- 4 河原和夫、他. さい帯血事業の評価とさい帯血療法の経済分析に関する報告. 2003年
- 5 河原和夫、他. さい帯血の移植件数の推計と供給コスト算定に関する参考資料. 2004年
- 6 河原和夫、他. GMPを適用した場合の臍帯血の製剤化に要する費用の研究 平成19年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業研究事業)
分担研究報告書.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1.論文発表
予定あり
- 2.学会発表
予定あり

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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

臍帯血の品質管理と評価

研究分担者 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、14カ所の調製保存施設にて活動している。臍帯血の品質標準化を目指し、その指標となる検査についての手技の統一を進めている。同一の凍結検体を配布し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。無菌検査の評価を行い、新基準を準備中である。抗 HLA 抗体の移植結果に及ぼす意義について6バンクの協力を得て解析した。

A. 研究目的

臍帯血の調製保存手技や検査について、基礎データを示しつつ、11バンクの合意を得て手順を統一し、臍帯血の品質標準化を目指す。造血細胞関連検査については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。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) 臍帯血バンク技術者によるコロニーアッセイについての研修を

行った。(3) 国立感染症研究所より供与頂いた標準菌を用い、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た。

(4) 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。

C. 研究結果

(1) 凍結検体による多施設比較試験：11月に凍結検体を配布した。CV 値は白血球数 4.1%、生細胞率の TB 法 15.6%、AO/EB 法 8.8%、7AAD 法 18.7%、CD34+細胞数は通常の CD34+/45+分画に加え標準ピ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 15.8%であった。総コロニー形成細胞は 40.7%、CFU-GM は 44.5%であった。

(2) コロニーアッセイ研修会: 15 施設 (提供前検査担当の施設を含む) の検査担当者により、画像による座学研修の後、同じ検体のコロニー算定を行った。Dish 1 と 2 の算定値の CV 値はそれぞれ、総コロニー形成細胞は 15.3%、13.3%、CFU-GM は 22.6%、18.5%であった。

(3) 無菌検査法の評価: BSL2 設定をした 3 施設において培地と接種容量の検討を行った。最終産物である凍結前臍帯血は最低摂取量 0.5mL とし、更に、調製過程で除去される赤血球層 5mL を用いて無菌検査を行うことで感度を補完することを提案することとした。

(4) 抗 HLA 抗体の生着に及ぼす影響: 北海道、東京、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 663 例のうちより前処置、GVHD 予防のない症例を除き、648 について生着を含む予後を解析した。抗 HLA 抗体 (抗 class I and/or 抗 class II) 陰性(neg)493 例、陽性(pos)だが抗体特異性が移植臍帯血 HLA 抗原に対応しない 117 例、陽性かつ抗体特異性が移植臍帯血 HLA 抗原に対応(pos+corresponding)38 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 pos 群、特に

pos+corresponding 群での生着率が低かった。多変量解析にて好中球回復には pos 群と pos+corresponding 群、血小板回復には pos+corresponding 群にて有意に hazard ratio が低かったが、急性 GVHD 発症、再発、生存にあたる HLA 抗体の影響は明らかではなかった。患者血清中 HLA 抗体の生着にあたる影響は、移植造血細胞数、即ち CD34 数が少ない場合により顕著であった。その他、好中球回復に不利な因子は、MDS と多系統異常のある AML、進行した移植時病期、輸注細胞数 $2.56 \times 10^7/\text{kg}$ 未満、輸注 CD34+細胞数 $0.84 \times 10^5/\text{kg}$ 未満であった。血小板回復に不利な因子は、進行した移植時病期、輸注 CD34+細胞数 $0.84 \times 10^5/\text{kg}$ 未満であった。

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 割ほど変動する。担当者の計数の指標を統一する努力は行ったが、その後も施設間差が認められた。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。

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。検出感度をあげる為に臍帯血の最終産物以外に赤血球層 5mL を用いて無菌検査を行うことが望ましいと結論し「日本さい帯血バンクネットワーク」の基準書の改訂を提案する。

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。抗体が陽性であれば有意に生着に不利であることが示され、患者 HLA 抗体が陽性である場合には、臍帯血との HLA 不適合抗原がその抗体と反応しないように臍帯血を選択して移植を施行することにより、生着不全の危険性を回避することが期待できると考えられた。同時に輸注 CD34+数の重要性も示された。HLA 抗体の検出率は検査室間差が大きいため、検査推進は慎重に行うべきである。

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。無菌検査の感度評価試験が終了し、基準の改定を提案する予定である。今後は検査法のみならず調製保存手技についても統一を進めるべきと考える。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。抗 HLA 抗体が陽性の場合には抗体特異性によって、同時に細胞数 (CD34+細胞数) を重視して臍帯血を選択することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

臍帯血採取後調製までの保管温度と時間の検討。第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2008 年 4 月 25-27 日、福岡) 日本輸血細胞治療学会誌 54(2):209, 2008

東京都赤十字血液センター臍帯血バンクにおける移植例追跡調査について。第 32 回日本血液事業学会総会 (2008 年 10 月 2-4 日、大阪) 血液事業 31 (2) :236, 2008

臍帯血移植における輸注時即時反応について。第 70 回日本血液学会総会 (2008 年 10 月 10-12 日、京都) 臨床血液 49 (9) :276, 2008
Quality control of cord blood banking. 第 35 回日本低温医学会総会シンポジウム (2008 年 11 月 22-23 日、東京)

臍帯血移植における抗 HLA 抗体の影響。第 31 回日本造血細胞移植学会総会 (2009 年 2 月 5、6 日、札幌)

論文発表

Letter to the Editor: The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. Transfusion 48:791-792

H. 知的所有権の出願・取得情報

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 新規キメリズム解析法 (HLA-Flow 法) に使用するアリル特異的抗 HLA
モノクローナル抗体 (ASHmAb) の作製

研究分担者 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：我々は、HLA 血清学タイピング用に作製されたアリル特異的抗 HLA モノクローナル抗体 (ASHmAb) がフローサイトメトリーで利用できることに注目し、HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法 (HLA-Flow 法) を開発した。本法は、生着不全や再発の早期診断に極めて有用である (1)。一方、ASHmAb はその作製が極めて困難で、市販の抗体だけではその数は不十分である。また、これらの抗体はリンパ球傷害テスト用に開発された IgM 型抗体で、フローサイトメトリーにおける染色性は不良である。したがって、HLA-Flow 法には優れた特徴があるにもかかわらず、未だ臨床検査法として定着するには至っていない。

A. 研究目的

我々は、ASHmAb に関する問題を解決する目的で、新たに ASHmAb を作製する方法を開発し、我が国で比較的頻度の高い HLA に対する抗体の作製を試み、HLA-Flow 法の適応率と解析能の向上を目指した。

B. 研究方法

ヒト HLA 分子上の異種タンパク・エピトープに対する抗体産生を抑制するため、ヒト HLA-B51 トランスジェニックマウスに異なるヒト HLA のテトラマーを免疫した。マウスの B 細胞からハイブリドーマを樹立し、産生する抗体を HLA 抗原コーティングビーズに吸着させ、フローサイトメーターでスクリーニングした。選択された ASHmAb は、さらにヒトリンパ球に対する染色性をフローサイトメーターで確認した。

C. 研究結果

HLA-A2 と HLA-B35 のテトラマーで免疫した結果、それぞれ 672 個と 288 個のハイ

ブリドーマが樹立された。ビーズを用いたスクリーニングの結果、HLA-A2 では 3/672 個が、HLA-B35 では 1/288 個が目的とする特異抗体であった。ヒトリンパ球を用いてフローサイトメーターでの染色性を確認したところ、いずれの抗体も良好な特異性と染色性を示した。

D. 考察および結論

我々が新規に開発した方法で ASHmAb の作製を試みたところ、普通のマウスに直接ヒト HLA を免疫した場合に比べ、極めて効率よく抗体を作製することに成功した。

E. 結論

今後、本抗体作製法により、我が国で頻度が高い HLA でまだ ASHmAb が作製されていない A33、B61、B48/60、B22、B16、B46 に対する抗体を順次作製する計画である。これらの抗体が利用可能になれば、我が国における HLA-Flow 法の適応率および解析能が大幅に向上することが期待される。

F. 研究危険情報

特になし

G. 発表

1. **Takahashi S**, N Watanabe, Ishige M, Ishi Y, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Kato S, Sato A, Tojo A, Nakauchi H. Dynamic analysis of chimerism after HLA-mismatched cord blood transplantation elucidated by 9-color FACS: implications for early detection of engraftment failure and relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14(6):693-701, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

臍帯血を用いる造血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

研究分担者 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 これまで我々は、高齢者造血器疾患患者に対する臍帯血ミニ移植後早期の高い非再発死亡の克服に、免疫抑制療法を強化して、臍帯血移植後特有の生着前免疫反応を制御することが移植後短期の予後改善に有効であることを示してきた。今回は、更に症例数を増やして45名を対象に検討した。虎の門病院で臍帯血ミニ移植を実施した55歳以上に対して、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。生着不全は2名のみで、累積好中球生着率は84.4%であった。移植後28日以内の早期死亡は2%に留まり、100日までの累積非再発死亡率は22%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、本薬剤の同種移植後の保険適応承認を目指した臨床第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療をもたらす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。平成19年度の本研究において、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17例を対象にタクロリムス（TAC）とMMFをGVHD予防に用いた臍帯血ミニ移植を解析し、その移植後早期の安全性を示した。今回は更

に症例数を増やし、かつ 55 歳以上の高齢者に絞って、本方法の安全性・有効性を検討した。

B. 研究方法

2005 年 12 月から 2008 年 12 月の間に当院で臍帯血ミニ移植を行った 55 歳以上の造血器疾患患者に対して、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日前日から移植後 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データ取得後直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該研究分担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 45 例に投与した。年齢中央値 64 (57-72) 歳、男性 33 例、女性 12 例、診断名は AML/MDS 35 例、ALL 2 例、ML 3 名、CML 2 例、SAA 3 例で、高リスク疾患が 34 例 (76%) であった。移植前処置は Fludarabine (Flu) + Melphalan (Mel) + 全身放射線照射 (Total body irradiation:TBI) が 26 例、Flu+ 静注 Busulfan (ivBu) +TBI が 8 例、Flu+ivBu+Mel が 9 例、Flu+Mel が 2 例であった。39 例で好中球生着を達成した (中央値 21 日、13-43 日)。生存者の観察期間中央値 153 (26-954) 日で、23 例が死亡した。うち非再発死亡は 12 例 (GVHD 3 例、肺合併症 7 例、感染症 1 例、生着不全 1 例)、再発が 11 例であった。血球貪食症候群は認めなかった。移植後 28

日以内の早期死亡は 1 例のみであった。100 日までの全累積非再発死亡率が 22%、累積再発率は 19%であった。今回は症例数が増加し、55 歳以上の高齢者に限定した解析であるが、前回までの報告同様、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。具体的なデータは提示しないが、Calcineurin inhibitor との併用で、本邦で最も多く使われている MTX と比べて生着までの期間は同等かやや短く、かつ粘膜毒性も軽微であり、MMF が MTX に代わる有望な薬剤である可能性が示唆された。移植後早期の安全性は向上しているものの、生着後の GVHD や非感染性肺合併症による死亡が依然あり、結果的に死因の 52%が非再発死亡であった点から、MMF のその後の GVHD の発症や重症度の抑制効果に関しては依然検討する必要がある。

E. 結論

MMF を用いた GVHD 予防法は、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ことが追認されたと考えられる。しかしながら依然 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の臨床第 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, Matsuhashi 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.* 14:583-590, 2008.
- 2) Uchida N, Wake A, Takagi S, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Mycophenolate mofetil and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis reduces early mortality after transplant and improves survival for elderly patients with hematologic diseases. submitted.
- 3) Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Postmortem

examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 87:225-230, 2008.

2. 学会発表

- 1) 内田直之、石綿一哉、辻正徳、高木伸介、山本久史、加登大介、瀬尾幸子、松野直史、増岡和宏、和気敦、内田ゆみ子、伊藤忠明、米山彰子、牧野茂義、谷口修一「静注ブスルファンを用いた臍帯血ミニ移植成績の単施設後方視的検討」第70回日本血液学会総会（京都）
- 2) Uchida N, Yamamoto H, Matsuno N, Ishiwata K, Tsuji M, Takagi S, Araoka H, Kato D, Yoshimi M, Seo S, Masuoka K, Wake A, Narita M, Sagawa K, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. "Pre-Transplant Conditioning Using Intravenous Busulfan Is a Feasible and Effective Option in Reduced-Intensity Cord Blood Transplantation." American Society of Hematology, 50th annual meeting (San Francisco, California)

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

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(H20-免疫一般-015)
研究課題：成人における臍帯血移植（骨髄破壊的前処置の標準化）

研究分担者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院・医長 厚生労働技官

研究要旨

成人における骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植技術の標準化を目的に「成人における骨髄破壊的前処置による非血縁者間臍帯血移植の移植方法に関する研究（東京大学医科学研究所附属病院の移植法を用いた多施設第II相臨床試験）」を進行中である。現時点において17施設が各施設倫理委員会(IRB)の承認を得て、平成20年8月から本登録3例（他に仮登録2例）で移植が進行中である。今後、臍帯血移植技術の向上と均てん化を図ることが期待できる。

A. 研究目的

成人の造血器腫瘍に対する臍帯血移植の成績はこれまでの他の移植法に比べて劣ることが報告されているが、まとまった成績としては唯一東京大学医科学研究所（以下、東大医科研）の報告が突出して優れている。本試験の目的は、同施設の移植法を多施設で追試・検証することにより、移植技術の向上と均てん化を図ることである。

B. 研究方法

対象は同種造血幹細胞移植の適応となる成人造血器悪性腫瘍で、東大医科研と同様の患者選択基準を設定した。移植前処置は全身放射線照射とシクロホスファミド大量および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)併用キロサイド大量療法で、GVHD予防や支持療法は可能な限り東大医科研と同様の方法とし、症例ごとに同施設の医師が相談にのり、その方法を研究計画書などに反映させることとした。主要評価項目は移植後1年における無イベント生存割合とし、予定症例数28例、登録期間3年間の多施設第II相臨床試験とした。

C. 研究結果

現在までのところ、17施設が各施設倫理委員会(IRB)の承認を得て、平成20年8月から本登録3例（他に仮登録2例）において移植が進行中である。これまでに重篤な有害事象の報告はない。また、患者に抗HLA抗体が存在する場合には移植片が拒絶される可能性

が高いとしてこれまで臍帯血移植の適応がないとされていたが、相反する見解もあるため、当該研究においても移植臍帯血と反応しない抗HLA抗体が患者にある場合も適応にすることについて検討を進めている。

D. 考察

登録開始がやや遅かったものの、現時点において当初の予定登録ペースののりについて、初期の計画と大きく外れることなく臨床試験が進行中と考えられる。今後さらに症例登録が進むように参加施設に促すとともに、抗HLA抗体保有例への適応拡大などが必要と考えられる。

E. 結論

成人の造血器腫瘍患者を対象に、東大医科研の臍帯血移植法の追試・検証が初期の計画どおりに進行中である。

F. 健康危険情報

これまでのところ重篤な有害事象の報告はない。

G. 研究発表

これまでに当該研究に関連した発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

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
分担課題名：「臍帯血バンクにおける移植データ管理」

研究分担者 長村登紀子 東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部 講師

研究要旨：臍帯血バンクにおける品質管理と安全性確保の一環として、移植後の情報の把握と解析は重要である。これまで収集された移植データを用いて後方視的解析が行われ、臍帯血移植における移植成績が論文化され予後因子がいくつか特定された。今回さらに日本造血細胞移植学会が遂行している移植報告一元管理システム(TRUMP)を用いた移植病院からの移植データ収集システムを導入し、日本さい帯血バンクネットワーク(JCBBN)の移植データベースを充実させ品質管理に役立てるとともにデータの解析により移植成績の更なる向上を目指す。種々の方法が議論されたが、最終的には移植施設から TRUMP に入力したデータを学会データセンターに提出する過程までを一本化しその後学会データセンターから JCBBN へデータ送付されるシステムの方向となった。なお各臍帯血バンクからは web 上で閲覧可能なシステムを構築した。

A. 研究目的

日本造血細胞移植学会が中心となって遂行している移植報告一元管理システム (TRUMP)を導入した移植病院からの臍帯血バンクへの情報収集システムを構築し、同時に日本さい帯血バンクネットワーク (JCBBN) の移植データ管理システムを充実させ品質管理や安全性確保に役立てるとともにデータ解析により移植成績の更なる向上を目指すことを目的とする。造血細胞移植データの一元化とは 造血細胞移植学会、小児血液学会、日本骨髄バンク、JCBBN からなる各組織の移植データの一元化を図ることを目的としている。

B. 方法

収集された臍帯血移植データの確認および修正作業を行いデータベースの質の向上を図った。また TRUMP におけるデータ項目照合等によりバンク側の必要項目の追加依頼等により移植病院におけるデータ入力項目の一本化を図った。移植データの収集方法の一元化については各バンク、JCBBN 移植データ管理小委員会、運営委員会、学会一元管理委員会等で議論した。移植データの収集することに関しては移植同意書にて記載されている。

C. 結果および考察

2006年10月までのデータセットからの解

析が進み、論文化された。現在 JCBBN の移植データベースとして初回登録完了数：

4,012units (初回 3,039 移植歴 973)、1年目：1,597 units、2年目：803 units が収集された。疾患内訳は ALL:730, AML:939, ATL:131, MDS:488, CML:113, CLL:5, NHL:303, Hodgekin:13, MM:23, Solid tumor:39, AA:47, Hemoglopathy:2, Immune.Def.:78, Metabolite:34, Others:94

(n=3,039)であり、2008/11/10 までで中央観察期間：191日 (0-3,999日)であった。今後 TRUMP へのデータ変換を経て移植病院へのデータ返還を実施する。

移植データ収集方法の確立：次年度からの移植データの収集は以下の方法となる。

- ①100日報告および1年目以降の報告、
- ②TRUMPに入力、③移植施設から学会データセンターへ提出 (送付・送信) ④学会データセンターからネットワークへデータを送付

D. 研究発表

論文発表：

1. Atsuta Y., Nagamura-Inoue, T et al, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network; Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. Blood, in press.

2. Yoshimi A, Nagamura-Inoue T, et al; Japan

Cord Blood Bank Network., Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 9, 1057-63. 2008

3. Nagamura-Inoue T, et al; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. Bone Marrow Transplant. 42, 241-51., 2008

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
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

研究代表者 加藤俊一 東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学

研究課題 臍帯血採取法の改良に関する研究

研究分担者 正岡 直樹 東京女子医科大学 准教授

東京女子医科大学附属八千代医療センター婦人科 科長

研究要旨

わが国において臍帯血幹細胞移植は成人領域でも増加し、骨髄バンクの移植数に匹敵するものとなってきている。しかし成人の移植にあたっては十分な臍帯血の有核細胞数、ひいては十分な臍帯血採取が必要となる。これまでの検討で分娩時に新生児を母体腹部に挙上する（カンガルーケア）ことにより、採血量が増加するとの報告がなされた。今回、さらに効果的かつ安全に採血量を増加することを目的に採取バックの改良を試みた。

A. 研究目的

効果的かつ安全に臍帯血採取量を増加させるため、新臍帯血採取バックを考案、作製し、その有効性を検討する。

B. 研究方法

従来から臍帯血採取バックを作製していたニプロ（株）に協力を依頼し、現行のものの問題点を指摘し、それらを改良した試作品を作製してもらい、実際に採血を行い、その効果を検討し、さらなる改良を考案する。

C. 研究結果

写真のごとくの新採取バック（右側）が作製された。新バックの特徴として、

- ① 針の外套（留置針）がソフトなものとなり、臍帯血採取中に臍帯を穿通したり、針刺し事故を防止できる。
- ② 針先が多孔性になっており、臍帯血採取の効率化が期待できる。
- ③ 付属している留置針を固定する器具を使用することによって、両手が自由となり、臍帯を抜くことが容易となる。

- ④ 針とバッグを繋ぐ管に空気の混入を防ぐシステムを採用した。

といった点が挙げられる。

D. 考察

いまだ数例の経験であり、採取量については未だ判断できないが、留置針固定器具の強度がいまだ不十分で、留置針の滑脱、刺入部よりの血液漏出がみられた。また採血中に留置針中、接続管中で凝固する傾向がみられ、問題点と考えられた。

E. 結論

採血時留置針固定、血液凝固に対し、更なる改良が必要である。



新採取バック (右側)