

考案

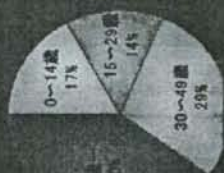
- ・ Thymic outputは成人と比較して小児で高い傾向にあった。
- ・ 造血細胞移植後の患者のThymic outputは低い傾向にあったが、このような患者におけるDCワクチン接種の有効性を検討する必要があると示唆された。

2020年産生血液や血小板、赤血球、白血球の減少と安全確保に関する研究
 「調製法を用いる造血細胞移植の高度化と安全確保に関する研究」
 研究代表者：加藤 賢一（東海大学病院）

臍帯血採取法の改良に関する研究

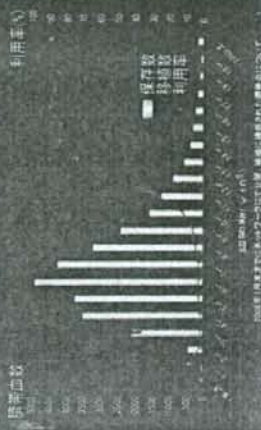
分科研究者
 日本大学医学部産婦人科学系産婦人科分野
 正岡直樹

最近の年齢別移植者分布の傾向



2004年1月～2004年9月までに移植された181例

保存臍帯血、移植臍帯血の細胞数分布と利用率



2004年1月～2004年9月までの移植例

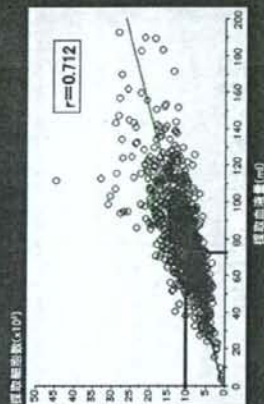
保存さい帯血の有核細胞数

- 保存最低限の細胞数(2003年春変更後)
 3×10^8 個以上 $\Rightarrow 6 \times 10^8$ (6億)個以上
- 体重15kg $\Rightarrow 30$ kg以上の患者に移植できる

移植に必要な細胞数

- 2×10^7 個/kg以上(患者体重あたり)
- 体重50kgの成人患者では 10×10^8 (10億)個以上が必要

採取血液量と有核細胞数



採取方法別の採取血液量検討



経管分岐で採血
 帝王切開時
 帝王切開後

採取方法別の細菌陽性率

細菌陽性率	
1回穿刺群 (n=450)	2.2%
複数回数穿刺群 (n=176)	11.0%
P<0.0001	

臍帯血採取増加のための工夫

1. 分娩直後に新生児を母親の腹部にのせる(カンガルーケア)
2. 新生児をおく分娩補助台の高さは、できるだけ母親に近い高さとする。
3. 臍帯出血、できるだけ速やかに臍帯クランプを行う。
4. 臍帯穿刺は可及的速やかに行う。そのとき受胎の腹入を避ける。
5. 臍帯血管が萎縮しないよう連続的にゆるやかに動かしつつ採取する。
6. 穿刺は1回を原則とする。
7. 徐々に圧力を減らし、抽出した血液を手で軽く圧迫する。
8. 採血バックは採血の高さにおき、逆血を防ぐため、ゆるやかに動かす。
9. 粘り強く最後の1滴まで採取する。
10. 採取に慣れた少人数の医師で行うと、採取量は増加する。

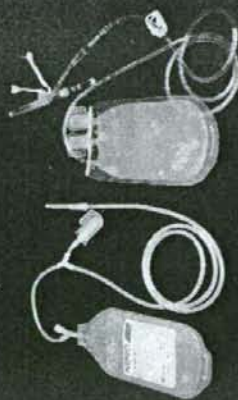
有核細胞数が多く、かつ無菌の臍帯血を得るためには、新生児を母体の腹部に挙上してから、複数回穿刺を避けて採取すること。および採取に慣れた少人数の医師で、可及的速やかに行うことが良いと考えられた。



平成20年度からの新しい試み

新型臍帯血採取バックの特徴

1. 留置針がソフトなものとなり、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、血液採取の効率化が期待できる。
3. 付属の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、臍帯を扱うことが容易となる。



平成20年度厚生労働科学研究免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

第1回会議 2008年6月6日

臍帯血の品質管理と評価

東京都赤十字血液センター
高梨 美乃子

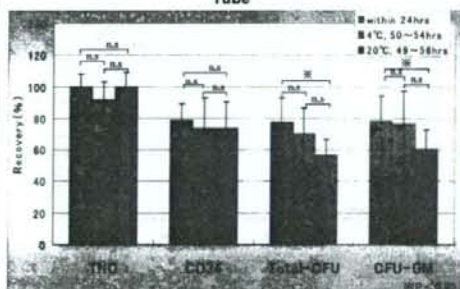
臍帯血バンク検査標準化

- (1) 再現性検討 NWとしては終了、各バンクでの教育訓練の一環
- (2) 凍結検体配布による多施設比較試験 継続
- (3) 無菌検査法の検討 検討中
標準品配布による感度、検体の選択
- (4) 臍帯血の品質基準 ? Colony assayの考え方
- (5) recipient抗HLA抗体

臍帯血バンク 調製保存 標準化

- (1) 採取後保管時間と温度 継続
原材料の条件
時間が経てば品質は劣化する・・・妥協点?
- (2) 調製保存手技の統一
赤血球除去、buffy coat層濃縮の手技
効率のvalidation
検査用検体、採取のタイミング
凍結融解後の回収率のvalidation

凍結融解後の回収率
現行24時間以内、4℃/20℃二日間保管の比較
Tube



患者抗HLA抗体についての解析

- (1) 検査法: FlowPRA, class I and class II, IgG
- (2) 移植条件: 初回単一臍帯血移植, 造血器腫瘍

CBB	検体数	解析例数
北海道	27	17
東京	170	130
日赤東京	475	337
東海大学	131	83
兵庫	52	27
福岡	46	34
京阪	42	35
計	943	663

移植歴: なし
原疾患: 固形癌
移植前性疾患は除外
生着日不明、最終観測日不明、移植当日に死亡: は除外

or NWの症例データベースに登録されている20080512
移植後情報をお送り頂いた

抗HLA抗体の検討

	抗class I (+)	抗class I (-)	計
抗class II (+)	496	105 (15.8%)	601
抗class II (-)	20 (3.0%)	42 (6.3%)	62
計	516	147	663

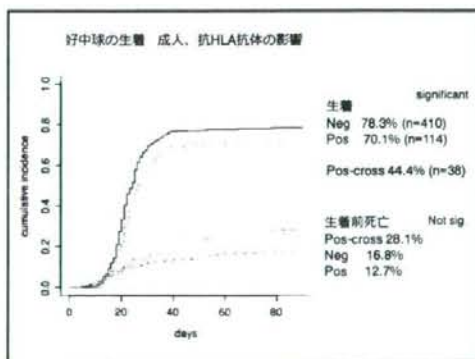
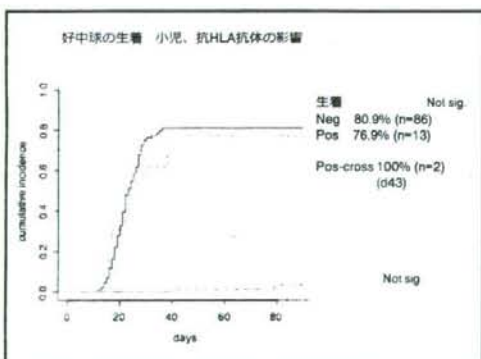
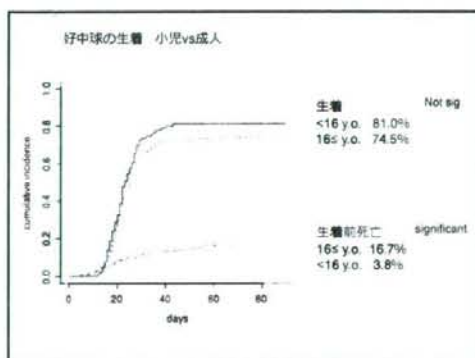
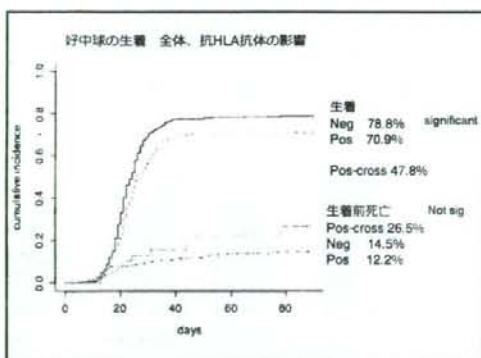
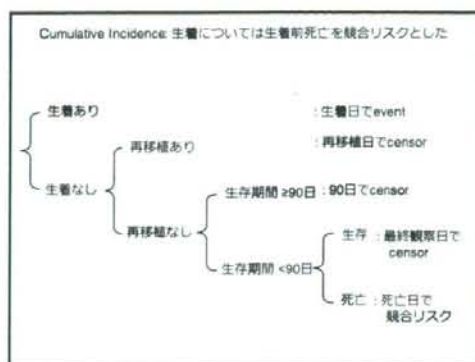
移植臍帯血との交差 (抗体特異性)

	なし	あり
抗class I (+)	82	23
抗class I (-)	18	2
抗class II (+)	27	15
抗class II (-)	127	40

うち1例は Class Iおよびclass IIIに反応性

	陽性	陰性	交差	計
小児	86	13	2	101
成人	410	114	38	562
計	496	127	40	663

全体					HLA抗体陽性群						
疾患名	16歳未満	16歳以上	男性	女性	計	疾患名	児	成	M	F	計
ALL	48	112	83	77	160	ALL	4	27	5	26	31
AML	32	204	111	125	236	AML	6	58	15	49	64
ATL	0	33	19	14	33	ATL	0	8	2	6	8
MDS	11	116	75	52	127	MDS	4	43	18	29	47
CML	0	25	13	12	25	CML	0	11	3	8	11
CLL	0	1	0	1	1	CLL	0	0	0	0	0
NHL	10	60	43	27	70	NHL	1	3	1	3	4
HD	0	5	5	0	5	HD	0	0	0	0	0
MM	0	6	2	4	6	MM	0	2	0	2	2
計	101	562	351	312	663	計	15	152	44	129	167



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

河原 和夫（東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座 政策科学分野）

臍帯血を医薬品化するかどうか、あるいは第三の類型を認めるかについては議論があるところである。将来、医薬品化される場合を想定して、GMP 基準に則って臍帯血を製造する場合のコストの算定は重要である。そこで、臍帯血施設に準じる施設として実際に血液製剤を製造している日本赤十字社や企業の協力を得て「臍帯血バンク及び日本臍帯血バンクネットワークの事業・運営評価に関する分析調査（東京医科歯科大学大学院：河原和夫）平成 14、15 年実施」と「臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書（株式会社 野村総合研究所 平成 18 年）」のデータをもとに、臍帯血の出庫に関する費用を計算した。

その結果、GMP 適用となった場合、採取 1 件あたりの費用は 492,106 円となり、出庫 1 件あたりの費用は、8,829,705 円となる。

採取 1 件あたりの費用でみると、GMP 適用となった場合にはコストが約 10 倍に跳ね上がる。これは、GMP を遵守することによる人員配置の強化や事務量の増大、今まで所属主体と共有空間や試料などを利用することによりコストが低減していたことが挙げられる。加えて人的配置は所属主体との兼務などの形態により曖昧になっている人件費などのコストが GMP の厳格な基準を適用すると明らかに増大することによる。加えて、設備投資についても共有形態を取る場合も見受けられることで、原価償却などの会計ルールを受け入れる意識が希薄であったことも関係すると思われる。

医薬品化を考えるに当たっては、経済的には現在よりコストが跳ね上がることから、バンクの統廃合も視野に入れたシステムの効率化を図らねばならない。具体的には、以下の事柄が必要となる。

(1) 全国的な見地からの効率的・効果的な体制・支援形態の構築

業務プロセスおよび品質に関するベストプラクティスを他のバンクへ技術移転できるよう詳細に調査する。これら調査に基づき、地域のバンクおよびバンクネットワークにおける新たな機能（役割）を明確にし、「安全で細胞数の多い臍帯血を生細胞数が多い形で、早く多く保存し、速やかに公開できる」効率的・効果的な体制の構築を図らねばならない。

(2) 造血幹細胞移植の体系化

「臍帯血移植」の医学的適応評価や「骨髄移植」や「造血幹細胞移植」との有効性、経済性比較を行い、造血幹細胞移植の体系化を図り、基盤整備に向けた方策をまとめる必要がある。

(3) 人的負担の解消

前述の支援形態とも関連するが、臍帯血事業の全工程を精査して人件費等の問題がバンク事業の財政的負担とならないような配慮が必要がある。

(4) 造血幹細胞移植における「臍帯血移植事業」の位置付け

近年の医学医療のめざましい発展は、幹細胞研究などに急激な進歩をもたらした。各国が生命科学を 21 世紀の国家戦略の主要な柱に位置づける中、造血幹細胞移植を構成している「臍帯血バンク」と「骨髄バンク」を二元的に捉える実益は急速に失われつつある。幹細胞を中心とした生命科学の進展を絶えず注視しながら、これらバンクの一体化も考えた組織・体制の柔軟な改廃が必要であろう。その際、21 世紀の先端医療・産業として期待される生命科学の一翼を担う造血幹細胞移植については、財政的な手立ても含めて政府が積極的・指導的役割を果たしていくべきである。

平成 20 年度 加藤班分担研究 (案)

研究課題：DEA を用いた臍帯血バンクの運営効率に関する研究

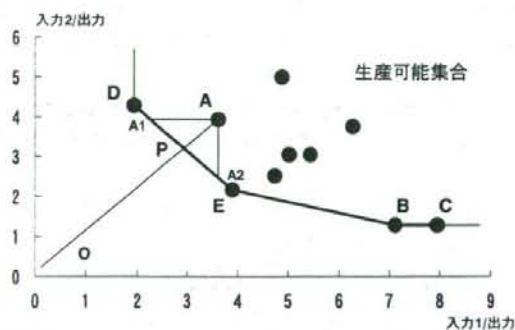
河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座 政策科学分野)

Data Envelopment analysis (データ・エンベロップメント・アナリシス；以下 DEA) により臍帯血バンクの効率性を測定する。

DEA は、ある組織体の入力と産出の比率 (複数の入力・産出がある場合には加重和) を測定することによって効率性を推計する (これを D 効率値と呼ぶ)。

DEA とは意思決定単位 (decision making unit : DMU) の集合において複数の資源の投入と成果の産出がある時の、線形計画法を用いた効率性の推計手法である。DEA には複数の投入項目、産出項目を同時に単位に関わりなく評価することができ、それぞれの DMU の効率が効率的と評価された対象を基準とした相対的な評価 (D 効率) として表現される。

下図の線上に位置する●がベストプラクティス・モデルである。



(図1) 2入力1出力のDEAの概念図。それぞれの●はDMUを示している。効率的と考えられるDMUを結んだ効率的フロンティア内に全てのDMUが存在している。例えばAの効率値は OP/OA で現される。

下記の工程について、各バンクの効率性を算出して比較し、ベストプラクティス・モデルを同定する。

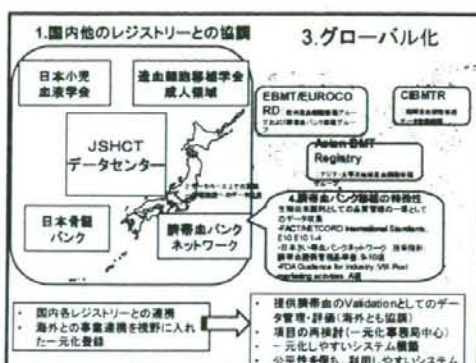
1. さい帯血の採取・分離
2. 分離・調整
3. 仮保存
4. 検査
5. 保存
6. 提供の決定
7. 搬送
8. 情報の提供・管理
9. 全体

そして、各バンクの効率性向上のための改善点を提示する。

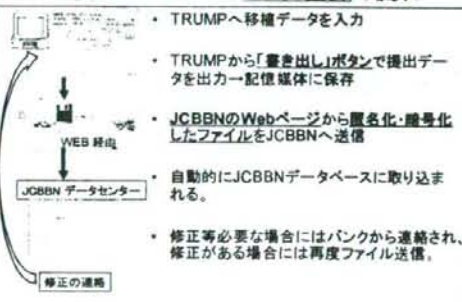
TRUMPの導入と臍帯血移植データベースの充実化

長村 登紀子¹、熱田由子²

¹ 東大 医科研
² 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学



今後のJCBBNへの100日登録の流れ



①日本さい帯血バンクネットワークのホームページを開きます。



まとめと今後の方向性

- 新規webを用いたTRUMPからJCBBN web経由のアップロードシステムの確立(今年度中)。
- 臍帯血品質管理としてJCBBN移植データの充実化:Validationおよび解析
- JCBBNの過去移植データのTRUMP形式への変換(データベースどうし)を行い、TRUMPを介して一旦移植施設へ返還
- データ利用しやすいシステム構築(一元化)
- 国際協調の必要性:項目の再検討(一元化)

謝辞

- 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
 - 事務局
- 日本造血細胞移植学会
 - 造血細胞移植登録一元管理委員会
 - JSHCTデータセンター

「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」班

第一回班会議 平成 20 年 6 月 6 日

臍帯血移植時の早期細菌感染症のリスク因子の解析と対策

研究分担者 加藤剛二 名古屋第一日赤小児科

研究協力者 矢崎 信 名古屋市立東部医療センター
熱田由子 名古屋大学造血細胞移植情報管理学

研究要旨

1997年9月から2005年9月までの8年間に、日本さい帯血バンクネットワークを介して臍帯血移植を行った症例のうち移植後100日目の報告書のある1872例を対象にして解析した。

1872例のうち337例(18%)で早期細菌感染症が起きた。

移植後100日の細菌感染症の cumulative incidence は、小児で11%、成人で21%であった($p < 0.0001$)。Bacteremia の74%で gram 陽性菌が検出された。抗生剤に自然耐性を有する *Stenotrophomonas maltophilia* が成人の肺炎の35%で検出された。

成人では早期細菌感染症に罹患すると生存率が有意に低下した($P < 0.0001$)。

成人の早期細菌感染症の発病の中央値は移植後10日、小児では8日であった。これらの結果から前処置中および移植早期の細菌感染症の予防が非常に重要であることが示唆された。

A.研究目的

細菌感染症は非血縁者間臍帯血移植時の非再発死亡の原因の約30%を占め、支持療法の進歩にもかかわらず未だに臍帯血移植時の重大な合併症の一つである。

臍帯血移植の成績の向上をさせるため今回は臍帯血移植後の早期細菌感染症を解析した。

B.研究対象および方法

1997年9月から2005年9月までの8年間に、日本さい帯血バンクネットワークを介して臍帯血移植を行った症例のうち移植後100日目の報告書のある1872例の早期細菌感染症を解析した。

成人1208例と小児664例を別けて早期細菌感染症のリスク因子があるかを Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。単変量解析の結果が有意 ($P < 0.05$) もしくはマー ジナル ($0.05 \leq P < 0.10$) に有意なものをステップワイズ法を用いて多変量解析を行った。リスク因

子は少なくとも解析対象の10%を含む変数とした。早期細菌感染症の生存に与える影響は、細菌感染症を時間依存性因子として検討した。

C. 結果

移植後100日の細菌感染症の cumulative incidence は、小児で11%、成人で21%であった ($p < 0.0001$)。成人の早期細菌感染症の発病の中央値は移植後10日、小児では8日であった。

Bacteremia の74%で gram 陽性菌が検出された。抗生剤に自然耐性を有する *Stenotrophomonas maltophilia* が成人の肺炎の35%で検出された。

小児の多変量解析では0-5歳未満に比較して5-10未満、10-15歳の例は有意に早期細菌感染症の頻度が増加した ($P=0.02$, $P=0.002$)。成人では早期細菌感染症のリスク因子はなかった。

成人では早期細菌感染症に罹患すると生存率が有意に低下した ($P < 0.0001$)。

D. 考察

得られた結果から前処置中および移植早期の細菌感染症の予防が非常に重要であることが示唆された。

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」
「幹細胞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」班
平成20年度第1回報告会 2008.6.6. 名古屋

分担研究

複数臍帯血移植の進捗状況

兵庫医科大学輸血部
甲斐敬明

複数臍帯血移植臨床第2相試験の進捗状況

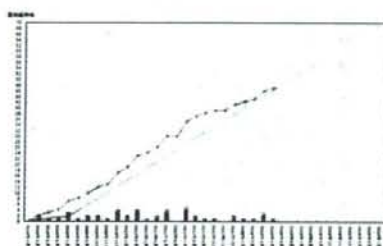
IRB承認施設数：35施設
申込症例数：52症例(507-001~052)
1：9施設
2：5施設
3：2施設
4：1施設
6：1施設
7：1施設
9：1施設
登録症例数：51例
登録不可：1例
登録取消：1例

移植実施(実施報告書受領)：39症例
実施報告書未受領：1症例
移植中止：6症例

初回報告済：31症例
初回報告未：8症例
プロトコル中止：15症例
(移植未実施のためプロトコル中止：6例)

(2008.4.未現在、登録症例0507-1~47まで)

登録状況



移植中止/登録取消/登録不可

移植中止理由(6例)

再発、全身状態の悪化(4)
再発-血縁移植(1)
JMDPドナー見つかり中止(1)

登録不可(1例)

登録基準を満たさず(臓器機能検査)

登録取消(1例)

登録後臓器機能基準不適合と判明-取消
時間をおき再登録で基準を満足したため登録、移植

データ収集(報告書)

1. 複数臍帯血実施報告書-移植後72時間以内
2. 症例報告書①: 移植後100日から14日以内に
臍帯血バンク初回報告書の写しとともに
データセンターへ送付
3. 症例報告書②: 移植後1年から1ヶ月以内に
臍帯血バンク1年報告書の写しとともに
データセンターへ送付

報告義務のある有害事象

急送報告義務のある有害事象

1. 移植前処置開始から移植後100日以内に発症した全ての死亡
2. 予期されないGrade 4 (life threatening)の非血液毒性
3. 生存者あるいは2次生着不全

通常報告義務のある有害事象

1. 移植後101日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない全ての死亡、明らかな原病死は除く。
2. 予期されるGrade 4 (life threatening)の非血液毒性
3. 予期されないGrade 3非血液毒性
4. 永続的または顕著な障害、-2次生着等
5. その他重大な医学的事象。

有害事象報告 0507-01~0507-014

0507-01~0507-008は既報告

0507-001~0507-014は新規有害事象報告

0507-01~0507-008の既報告

- 生存遅延 (2例)
- 拒絶
- 非血液毒性 grade 4
(カリニ又は真菌性肺炎に対する人工呼吸管理-改善)
- 100日以内の死亡 (非血液毒性 grade 5)
- 移植前処置等の治療関連毒性の1つと考えられる
- 100日以内の非血液毒性 grade 4 (Capillary leak syndrome)
- 100日以降の死亡 (播種性トリコスポロン症)
- 100日以降の死亡 (再発、原病による呼吸不全)

新規有害事象報告 (0507-001~0507-014)

(ADR-009, 登録番号0507-42) 非血液毒性 grade 5 (小脳出血)

34歳、女性、BW 68kg, MDS-RA 輸血依存性, 2008.2.27 DCBT

day 4 意識レベル低下, day 5 CTにて小脳出血と診断, 脳脊液ドレナージ施行するも脳圧コントロールできず day 7死亡, 前処置に伴う血小板減少に対し速日血小板輸血を施行するも不応性 (抗血小板抗体, 抗HLA抗体陰性) であった。

- 血小板輸血不応性による出血が原因と考えられるのでプロトコールの修正はせず試験は継続。

(ADR-010, 登録番号0507-33)

非血液毒性 grade 4 (エンドキサン心筋症)

54歳、男性、BW 60kg, AML-M6 (MDS-over1), 2007.11.1 DCBT

day 20前後より重症の心不全出現, 心エコー上EF 15%, 左室、右室とも著しく壁運動低下, 経過よりエンドキサン心筋症によると考えられた, 人工呼吸器管理, 循環管理により徐々に心機能回復 (2008.1.11, EF 40%), ADLの改善もみられたが経過中の全身消耗著しく, 肺炎, 帯状疱疹, CMV感染を合併, 心不全の再燃を繰り返しMDFにてday 132死亡。

- 造血細胞移植後に起こりうる合併症であり, 本試験においてその頻度が高くなっているとは思えないので試験は継続。

(ADR-011, 登録番号0507-43) 不生育
45歳, 男性, BW68kg, CML-BC, 移植117

プロトコルに従いday28まで経過観察, 一時WBC 190まで上昇するも徐々に低下しWBC 10となったため生着不全と診断, 4/22よりFLT/MELの前処置にて臍帯血再移植を施行,

- 本試験における2例目の生着不全 (1例目は2次生着不全) 1次生着不全であるが, 全体 (30例以上) 中での頻度は高くなく試験の継続は可。

(ADR-012, 登録番号0507-34)
100日以降の死亡, grade4 肺臓炎/ARDS
53歳, 男性, RAEB-2, 2007.8.1 DCBT

移植後順調に経過し, day73に退院, その後外来でフォロー, 軽度皮膚GVHDが存在するものの, PS 0で仕事もしていた, Day252 (2008.4.9) より40℃台の発熱あり, day257緊急入院, Day258の骨髄穿刺で再発 (AMLの形でMDSの再発), 汎血球減少も存在, 同日よりCsAを180mgから100mg/日に減量, 4.21から再寛解導入療法予定であったが, 4.18より急激な低酸素血症, 咳, 胸痛が出現, CTにおいても左下肺野中心の気管支肺炎像を認めたため化学療法は一旦見送った, 各種抗生剤, 抗真菌剤等で治療を行なうも低酸素血症は進行し4.20から人工呼吸管理開始, その後ARDS, 循環不全が進行し4.23 (day266) 死亡,

- 現病再発後の死亡であり, 本プロトコルとの直接的な因果関係の可能性は低く試験継続可。

(ADR-013, 登録番号0507-44) 緊急報告- 1次生着不全
37歳, 男性, CML-AP, BW 80kg, 2008.4.10 CBT

day12頃から38℃を超える発熱再出現,
Day14 WBC 100, donor (1) 36.6%, donor (2) 46.5%
Day15 CRE 1.73と上昇, day18 CRE 3.09, WBC 200 (gra 77%),
Day20, CRE 3.07 T-Bil 8.8, LDH 250, AST 25, フェリチン8044,
HPSを疑いソルメド 500mg/day x3days開始,
Day22 WBC 400 (15% 96%) BM NCC 0.06万, HPS認めず,
Day27 WBC 300 (15% 100)
Day28 (5/8) BMA NCC 0.07万, HPS認めず, 造血細胞無し,
生着不全と診断,

- 1次生着不全としては2例目, プロトコルの定めでは研究中止とはならずこのまま継続,

(ADR-014, 登録番号0507-45) 緊急報告- 1次生着不全
24歳, 男性, AML-M2, CR2, BW 129.8kg

プロトコルに従いday28まで経過観察するもWBCは50までしか上昇なく, day28のキメリズムにて95%レシビエントタイプあったため生着不全と判断,

- 本試験における3例目の1次生着不全,

臍帯血移植後の CD4-DLI

東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・発生発達病態学分野
同・医学部附属病院・細胞治療センター

森尾友宏

臍帯血移植においては、その他の造血細胞移植と同様に、原疾患の再発、難治性感染症に苦勞することがあると共に、移植片拒絶や生着遅延・混合キメラなどが問題となる。様々な利点のある臍帯血移植であるが、生着不全や移植後二次性免疫不全などに起因する病態に対して、ドナーリンパ球輸注(DLI)を行うことができないことは、不利な点の1つである。

私たちはDLIに代わる治療法として、生着細胞から、あるいはバッグに残った臍帯血からCD4T細胞を活性化増殖して用いるCD4-DLI療法についての基礎的研究、探索的臨床研究を進めてきた(厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班-研究代表者:小寺良尚、政策創薬総合研究事業 KHC2032「臍帯血 DLI の実用化と細胞治療剤の医薬品化へ向けてのトランスレーショナルリサーチ」-研究代表者:藤原成悦)。

基礎的検討からは、東京臍帯血バンクから研究用として提供された保存臍帯血を用いて培養を行い、約2-3週間にCD4陽性細胞はT細胞レパートアを保持したまま300倍程度増殖させることが可能であることが明らかになった。調製した細胞のプロファイリングについても上記研究事業にて研究が進み、産生する生物活性物質や、特徴的な細胞亜群についての情報集積しつつある。

移植・輸注後にバッグに残った細胞を洗浄して回収する形での培養においても、同様に良好な細胞増殖を得た。しかし、増殖培養に関しては施設間差(調製作業員間差)があり、同ロットの培地・フラスコで解決はされず、より詳細なSOPの統一が必要である可能性が示唆されている。調製できた細胞ではウイルスの検出はほとんどなく(20例中1例にてEBVが陽性:健康ドナーからでは44例中5例でEBVが陽性-定量感度以下、4例でHHV7が陽性-1例は定量感度以下)、その点でも有利であると考えられる。

一方、CD4-DLIを必要とする患者に生着したリンパ球からの細胞培養は困難である場合が多く、HIV感染患者からでは培養可能なCD4陽性細胞:10個/ μ Lレベルでの培養は困難を極めると共に、培養後のウイルス検出も問題になる。さらには原疾患によっては白血球細胞の混在などへの最大限の留意が必要になる。

今までの探索的臨床研究からは、臍帯血移植後のガンシクロビル抵抗性CMV感染症、重症コクサッキーウイルス感染症などに、臍帯血より増幅したCD4T細胞の輸注が有効であることが示されている。

臍帯血から調製したCD4T細胞のCD4-DLIでは、臍帯血リンパ球が抗原にさらされていないnaive細胞であるため、輸注した増殖CD4T細胞は、レシピエントに生着した免疫担当細胞の機能を、サイトカインあるいは細胞間相互作用によって増強しているものと推察される。抗原特異的CD4T細胞輸注は抗原特異的CD8T細胞輸注より少ない量で効果が高いとされているが、この細胞群を直接入れていないにも関わらず、効果を認める症例があることは注目に値する。

ハイリスク移植時の生着不全、移植後再発、移植後感染症を懸念しての(予めの)調製依頼などの要望が多い中、本研究の中で対象とすべき疾患群の選定が重要である。調製した細胞の品質管理に関しては、品質管理・安全保証・製品規格化に関する厚生労働省班研究で検証しつつ、本研究班の中で臨床試験を進めたいと考えている。

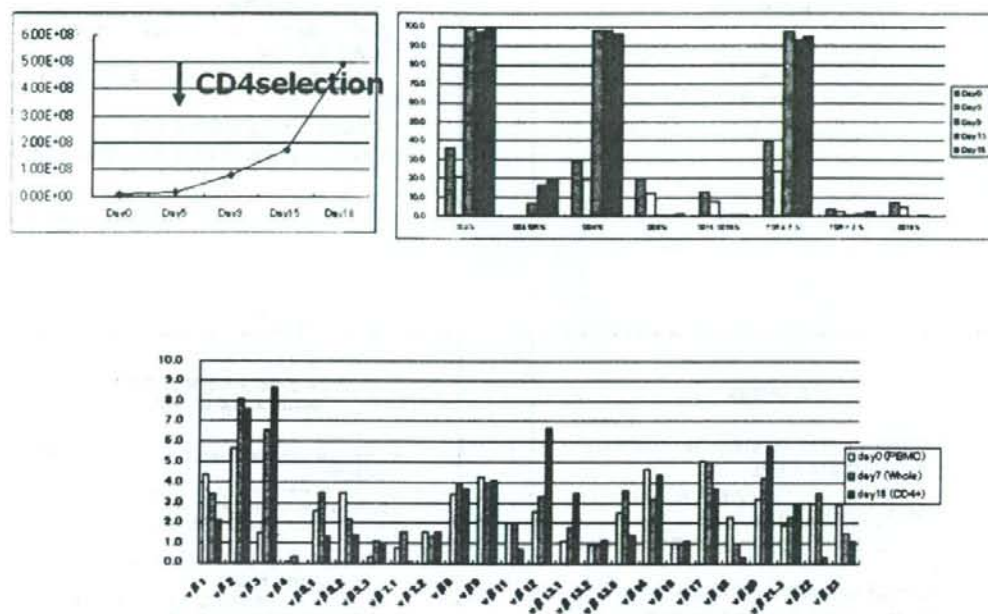


図1 臍帯血からのCD4T細胞培養

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」班班会報告資料

小児臍帯血移植に関する研究

平成20年6月6日

磯山 亨一
昭和大学幕が丘病院小児科

検討課題

- 1 小児さい帯血移植に対するリン酸フルダラピンを用いた前処置法の確立
- 2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての適応拡大申請について
- 3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績
初回移植としての臍帯血移植成績
再移植として臍帯血移植を使用した場合の成績

検討課題

- 1 小児さい帯血移植に対するリン酸フルダラピンを用いた前処置法の確立
- 2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての適応拡大申請について
- 3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績
初回移植としての臍帯血移植成績
再移植として臍帯血移植を使用した場合の成績

2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての適応拡大の承認について

- ・ 成人領域と同時に小児領域の移植前処置としての適応拡大申請への協力を行なった。
- ・ 日本小児血液学会のデータベースから、リン酸フルダラピンを使用した造血幹細胞移植の実績調査を行ない資料として提出
- ・ 日本シエーリング社が医薬品総合機構へ申請
- ・ 結果
適応疾患: AML, MDS, CML, CLL, ML, MM
小児への使用制限はない
ALL, SAA, 先天性免疫不全症, 先天性代謝異常疾患などに
対する移植前処置薬としては承認

3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績

初回移植としての臍帯血移植について: BJRへ投稿中
Title: Long-term Outcome of Cord Blood Transplantation From Unrelated Donors as an Initial Transplantation Procedure for Children with Acute Myeloid Leukemia in Japan

小児急性骨髄性白血病140例の臍帯血移植後6年の成績
初回寛解期ではDFS 67.7%、OS 70.4%であった。
移植CD34陽性細胞数 1.35×10^9 以上では生着率が高い。
GVHD予防としてMTXの未使用は成績を低下させる。

3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績

再移植として臍帯血移植を使用した成績
: Bone Marrow Transplantationへ投稿中
Title: Survival after Cord Blood Transplantation from Unrelated Donor as a Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recurrent Pediatric Acute Myeloid Leukemia.

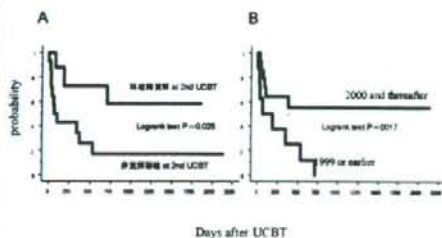
小児AML: 再移植としての臍帯血移植成績

- ・ 期間: 1997-2005年
- ・ 症例数: 22例
- ・ 年齢: 2-14歳
- ・ 性別: 女児12例, 男児10例
- ・ 初回移植の種類
- ・ 自家移植: 8例
- ・ 非血腫臍帯血移植: 7例
- ・ 非血腫骨髓移植: 7例
- ・ 移植時の状態
- ・ 移植時状態 CR/NCR=9/14(例)
- ・ 再移植時の前処置
- ・ RIC(reduced intensity conditioning): 12例
- ・ MAC(myeloablative conditioning): 10例

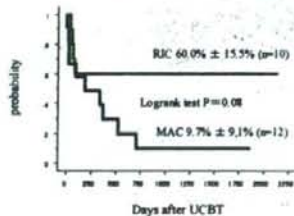
小児AML: 再移植としての臍帯血移植成績

Case #	Age (years)	Sex	Initial therapy	Transplant type	CR	CR2	CR3	CR4	CR5	CR6	CR7	CR8	CR9	CR10	CR11	CR12	CR13	CR14	CR15	CR16	CR17	CR18	CR19	CR20	CR21	CR22
001	2	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
002	3	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
003	4	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
004	5	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
005	6	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
006	7	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
007	8	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
008	9	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
009	10	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
010	11	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
011	12	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
012	13	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
013	14	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
014	15	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
015	16	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
016	17	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
017	18	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
018	19	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
019	20	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
020	21	F	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
021	22	M	MAC	UCBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

小児AML: 再移植としての臍帯血移植成績



小児AML: 再移植としての臍帯血移植成績



小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討 (2時間点滴のTDM)

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
足立壮一, 松原 央, 中畑龍俊

【背景】

日本造血幹細胞移植学会の「造血幹細胞移植ガイドライン GVHDの診断と治療に関するガイドライン」では、各施設に一任されており、シクロスポリンの目標血中濃度、至適使用量および点滴静注時間等の方法は、各施設の経験に基づき行なわれている。我が国では、24時間持続点滴、1日2回点滴（または3時間）、1日1回点滴（4時間または10時間）などがおこなわれているが、薬物体内動態について検討されているのは1日2回3時間点滴法だけである。また、海外からの報告は1日2回2時間点滴法で、その有効性やC2値について検討したものである。

【目的】

小児臍帯血移植において、シクロスポリン注射液を1.5mg/kgの2時間点滴を1日2回行ない、投与前値(トラフ値:C0)を目標値としてCyA使用量を調節して、急性GVHDの抑制効果を検討し、CyAの標準的な使い方を確立する。また、CyAの血中濃度の定期的な6ポイントモニタリングを実施し、急性GVHDの抑制効果に適切な血中濃度を検討する。

【方法】

- 1) 前処置法は、各施設に一任する。
- 2) GVHD予防のためにシクロスポリンをDay-1より1.5mg/kgの2時間点滴を1日2回行う。MTXは、原則として、10mg/m²をDay1に7mg/m²をDay3、6に併用する。
- 3) 点滴静注は、原則移植後4週までとし、5週目以降は経口摂取が可能となった場合、すみやかにCyA-MEPCによる経口摂取に切り替え治療を行う。切り替えの目安は、点滴静注時の2倍量とする。
- 4) 用量調節について CyA-IV、あるいは、CyA-MEPC投与開始後、約3日後に、血中濃度を測定し、C0値(トラフ値)が150~250ng/mLを目安に維持する。
- 5) 減量・中止について 移植後50日までは目標血中濃度を維持する。移植後50日からは各施設のregimenに従って減量を開始する。また、GVHDがなければ、6ヵ月を目安に減量・中止する。
- 6) シクロスポリン血中濃度値の測定について 移植後約3日後にC0値を測定する。また、CyA開始後から移植後42日まで1週間に2回、C0値を測定する。それ以降についても、可能な限り1週間に1回C0値を測定する。また、移植後、7日目、14日目、21日目、28日目、内服に切り替え後1週目に、C0値、C1値、C2値、C4値、C6値、C12値の6ポイントを測定する。

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）の進捗状況

研究分担者 国立がんセンター中央病院 田野崎隆二

プロトコール概要

【目的】

東京大学医科学研究所附属病院の方法を用いて、同種造血幹細胞移植の適応となる成人造血器悪性腫瘍患者に対する骨髄破壊的非血縁者間同種臍帯血移植の有効性と安全性を評価する。

【対象】

同種造血幹細胞移植の適応があり、HLA 適合または 1 抗原不適合の血縁者ドナーが存在せず、本研究の適応基準を満たす以下の 20～54 歳の造血器悪性腫瘍患者

- 1) 初回寛解期でない de novo 急性骨髄性白血病
- 2) 急性リンパ性白血病; 第 2 回目以降の寛解期
- 3) 予後不良な初回寛解期の急性白血病
- 4) 慢性骨髄性白血病; 第 2 回目以降の慢性期、および移行期
- 5) 骨髄異形成症候群 (RAEB-1、RAEB-2 および輸血依存性が高いあるいは高リスク染色体異常を有する RA) および骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病

登録

☆登録後は研究調整医師と連絡を取り、原則として医科研の方法を再現するように努めて移植を施行する。

【臍帯血移植】 移植至適時期に遅滞なく移植

day		-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI	12 Gy	↓	↓	↓						
G-CSF*	5 μg/kg				←	→				
Ara-C	3 g/m ²				↓	↓	↓	↓		
CPA	60 mg/kg							↓	↓	
臍帯血移植										×
シクロスポリン	3 mg/kg 10 時間点滴									
MTX**										

*骨髄系造血器腫瘍に対しては、G-CSF 5 μg/kg/day をシタラビン開始 12 時間前より持続投与。終了は 2 日目 2 回目のシタラビンの投与終了時刻とする。

移植後 100 日 プロトコール治療終了
移植後 1 年 観察終了