

B-3. 試験参加医師を対象とした教育

B-2 で示したような手間のかかるデータ管理を実施する目的は、データのプロセスにおけるエラーを最小限にし、データの品質管理、および品質保証を実施するためである。データセンターが担当するデータ管理の内容を分かりやすく解説する。同時に、試験参加医師の意見も収集し、データ管理の実際に反映する。

C. 研究結果

C-1. TRUMP を用いた一元化・電子化登録の推進と TRUMP の臨床試験への応用

1. 登録施設数

成人領域施設の登録施設数の推移は下図のとおりであり、成人施設(2006年度より開始)、小児施設(2007年度より開始) いずれにおいても一元化・電子化登録開始後に登録施設数の増加が認められた。登録移植件数も特に自家移植において、一元化・電子化登録開始後に大幅な登録移植件数の増加が認められた。

2. TRUMP の臨床試験への応用

TRUMP への入力/紙調査票への記入を担当する医師の負担軽減のために臨床試験での患者情報収集は、TRUMP 電子データおよび紙調査票データの二本立て形式をとった。複数臍帯血試験では、2008年度までは12/36例で、提出の際に TRUMP 電子データ (CD-R) の同封がなされてなく、再度提出の督促をおこなっている。2形式に提出データがわかれているため、一方、特に電子データが忘れられやすい傾向があったため、提出案内の文書および督促文書の改善をおこなったところ、2009年度は同様の問題が見られたのは2例のみであった。

C-2. 臍帯血移植臨床試験におけるデータ管理

1. 登録・進捗管理

登録・進捗管理手順書および手順書に従ったプログラム作成により、登録患者の進捗管理は滞りなく行われた。患者情報の提出は、提出期限より遅れることが多く、調査票提出の督促の必要のない症例はまれであった。複数臍帯血同時移植の臨床第 II 相試験は 2010年1月に70例目の登録がなされ、2月末をもって登録終了となった。

2. モニタリング

複数臍帯血同時移植の臨床第 II 相試験においては、2008年6月にモニタリング検討会を実施し、試験進捗

状況、患者情報収集状況、安全性情報、逸脱患者情報の確認を中心とした会議を行った。結果はモニタリングレポートとしてまとめられ、参加各施設に配布された。患者情報収集におけるいくつかの問題点が明らかとなった。収集項目となっているもののうち、検査が実際に実施されなかったために情報収集が不可能であったものが20%程度であった項目が指摘され、参加施設にアナウンスされた。

C-3. 試験参加医師を対象とした教育

試験参加医師がデータ管理の意義を理解することにより、データの質の向上が期待できる。試験参加医師からの意見は、報告書の設計方法などに役立てられる。

D. 考察

臍帯血移植を含む造血幹細胞移植において、registry study を生み出す良質な移植データベースは重要であり、registry study が生み出す知見の重要性は欧 (the European Group of Blood and Marrow Transplantation) 米 (Center for International Blood & Marrow Transplant Research) からの報告からも明らかである。

登録を推進すると同時に、臨床試験の推進につなげられることを目的とし、TRUMP の臨床試験への応用を試みた。同じ調査項目を2度入力/記入する手間が減少するというメリットがあるが、一方、臨床試験において提出するデータが2種類になるというデメリットがあり、一方のみの提出がなされることが多いという問題も明らかとなった。参加施設において経験を積み重ねていくことにより、またデータセンターからの案内・督促の方法の改良によりこういった問題は改善していくことと予想される。

造血幹細胞移植を対象とした臨床試験は、収集が必要な調査項目が多いが、これらの項目に関しても経験を重ね、収集項目を最小限にする努力、収集方法の改善を検討し続ける必要がある。

E. 結論

日本国内における造血幹細胞移植患者情報をより正確に、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、4つの登録 (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) が協力して造血細胞移植登録の一元化・電

子化が 2006 年よりなされたが、このシステムを用いた臨床試験への応用と、臍帯血移植臨床試験のデータ管理の質の向上を研究課題とした。造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) を用いた一元化登録においては登録施設・登録症例数の増加を認めている。臍帯血移植臨床試験では、TRUMP 調査項目を電子データで、TRUMP 調査項目以外の項目を紙調査票で収集する方法を取り、収集患者情報の質の向上と同時に登録施設の負担を軽減する工夫を行った。臍帯血臨床試験データ管理では、試験進捗管理・患者情報データ管理において、各種手順書を作成し、手順に従ったデータ管理を行うことにより合理的に質の高いデータ管理を実施した。

また、海外の移植登録組織の情報収集、あるいは連携をおこなっていくことにより、データベースの構造を含め共同研究を行えるような体制の構築を目指していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Lobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, and Saito H. Incidence and Risk Factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:439-46.
2. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, and Kato S, 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*. 2009;113:1631-8.

2. 学会発表

Comparison of unrelated cord blood transplantation and human leucocyte antigen mismatched unrelated

bone marrow transplantation for adult patients with hematological malignancy.

Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Tokiko Nagamura-Inoue, Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Shunro Kai, Hisashi Sakamaki, Yasushi Kouzai, Masaharu Kasai, Takahiro Fukuda, Hiroshi Azuma, Minoko Takanashi, Shinichiro Okamoto, Masahiro Tsuchida, Keisei Kawa, Yoshihisa Kodera, Yasuo Morishima, and Shunichi Kato, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network.

2010 BMT Tandem Meetings

Best Abstracts Plenary Session

February 26, 2010 (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究課題：臍帯血幹細胞骨髄内移植に関する研究

研究分担者 安藤 潔（東海大学医学部内科学系・教授）

研究要旨：本年度はヒト造血幹細胞のクローンレベルでの動態を解析するアッセイ系を用いて、臍帯血移植後の造血動態を明らかにした。移植された幹細胞は宿主骨髄ニッチに静止期で存在し、移植後には急激にクローンサイズを増大させて造血再構築を行うことがヒト造血幹細胞で初めて明らかにされた。

A. 研究目的

臍帯血移植や成人に対する複数臍帯血移植を安全に効率よく行っていくためには移植された臍帯血の動態を解析することが重要である。

臍帯血造血幹細胞（HSC）を免疫不全マウスに移植すると、マウス骨髄内にヒトの造血系が再構築する。移植されたHSCは盛んな増殖反応を伴う造血再生を行わなければならない。このHSCの過度の細胞分裂は酸化ストレスの蓄積などを誘導する。その結果、自己複製能の低下、すなわち、幹細胞の早期老化を誘導し、組織再生機構の破綻に至る危険性が增大する。このことは、移植した幹細胞の生着不全や白血病の再発などといった深刻な問題の大きな要因となる。したがって、より安全で有効な再生医療法の確立のためには、幹細胞の組織再生能力を最大限に引き出すことと同時に、幹細胞の老化機構の理解に基づいた幹細胞機能を長期的に維持する戦略の確立が重要である。

B. 研究方法

臍帯血造血幹細胞を免疫不全マウス（NOG）に移植する。

C. 研究結果と考察

ヒトHSCを免疫不全マウスに移植し、ヒト造血系を再構築させた後、再度別個体に移植を繰り返すことにより、ヒトHSCの幹細胞活

性が著しく低下し、多くのHSCが幹細胞プールから枯渇してしまういわゆる早期老化状態に陥ることを明らかにした。そこで、移植前、1次移植、2次移植の各段階におけるCD34+CD38-細胞の性状解析を行なった。その結果、移植の進行にともなってCD34+CD38-細胞の活性酸素種（ROS）レベルが上昇するとともに、 γ H2AXを指標としたDNA損傷が、特に2次移植骨髄に生着しているCD34+CD38-細胞において顕著に蓄積していることを見いだした。このDNA損傷の蓄積はCD34+CD38+の前駆細胞集団には認められなかった。DNA損傷は、不可逆的な細胞周期の停止状態、いわゆるセネッセンスを誘導することから、細胞老化の主因として注目されている。ROSの増加とDNA損傷の関係を明確にするために、試験管内においてCD34+CD38-細胞にL-Buthionine-sulfoximine（BSO）を添加して培養することにより細胞内ROSの蓄積を誘導したところ、BSOの濃度依存的にDNA損傷が引き起こされた。DNA損傷によってヒトHSCにおけるink4aなどのCDKIの発現が亢進し、細胞増殖停止状態に陥っていた。さらに、ROSによるDNA損傷を受けたヒトHSCの骨髄再建能が低下していた。ROSによるDNA損傷は抗酸化剤であるN-Acetyl-L-Cysteine（NAC）の添加によって抑制された。重要なことに、複数回移植実験系においてNACをマウスに投与することにより、ヒトHSCにおけるDNA損傷の蓄積が回避され、非常に高い自

己複製能を維持するということを明らかにした。

E. 結論

以上の結果から、長期造血再生反応を繰り返すと、ヒト HSC 内の ROS レベルの上昇し、DNA 損傷の蓄積によって誘導される senescence に至るために、ヒト HSC が造血再生能を失うということを見だし、抗酸化剤の投与によって改善可能であることを明らかにした。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsushita H, Ando K, et al. A novel aberrant form of e13a2 BCR-ABL1 transcript in chronic myelogenous leukemia undetectable with the standardized real-time quantitative polymerase chain reaction from the Europe Against Cancer Program. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47, 885-887, 2009

2) Hatanaka K, Ando K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders mimicking angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Pathology Research and Practice*. 2010 in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究課題：小児急性骨髄性白血病へ初回移植として行った非血縁臍帯血移植の長期予後について

研究分担者 磯山 恵一（昭和大学藤が丘病院小児科・教授）

研究要旨：造血細胞移植の一つとして非血縁臍帯血移植は重要な治療法の選択肢である。日本ではこれまでに約 6,000 例が日本さい帯血バンクネットワークを介して実施されてきた。今回、小児急性骨髄性白血病に対し初回移植として非血縁臍帯血移植を行った 141 例の長期予後について解析し成績と問題点を明らかにした。その結果予後不良因子である染色体異常を有する症例や、早期再発例の寛解期症例に対しては有用な治療選択肢であることが明らかになった（詳細は文献 1 を参照）。

A. 研究目的

目的：日本さい帯血バンクネットワークを介した移植は 6,000 例をこえるが、各疾患ごとの成績は報告されていない。特に、急性骨髄性白血病に対し行われた非血縁臍帯血移植の長期予後についての報告はない。今回、小児急性骨髄性白血病に対する非血縁臍帯血移植の成績を解析し問題点を明らかにすることを目的とした。

背景：臍帯血移植は、1988 年 Gluckman らにより世界で初めて行われた。2008 年末までに 6,000 例を越す臍帯血移植が行われている。臍帯血移植は、ドナーに負担がなく患者の状態に応じて移植時期を設定できる利点がある。また、成人ドナーに比較し感染症リスク低いことや、GVHD の発症率が低く HLA 不適合の移植が可能であるという利点を有している。一方、臍帯血移植では他の造血幹細胞移植に比較して生着の割合が低いことが問題点の一つである。今回、小児急性骨髄性白血病 (AML) に関する解析を、初回移植例¹⁾ で行い問題点を明らかにした。

B. 研究方法

対象および評価項目：1999 年 8 月から 2005 年 12 月までに日本さい帯血バンクネットワークの各さい帯血バンクを介して移植を行った年齢 16 歳未満の小児 AML を対象とする後方視的研究である。141 例のうち 39 例は初回寛解例 (CR1、14 例は予後不良核型、21 例は初期治療反応不良例を含む)、第二寛解例 (CR2) は 32 例、第三寛解例 (CR3) は 4 例、非寛解例 (noCR) 65 例である。評価項目は、移植後の好中球生着、血小板生着、無イベント生存率、全生存率、再発率、急性 GVHD 発生率、非再発移植関連死亡率である。各評価項目と患者および臍帯血の特性との関係について単変量解析を行った。統計解析：生存率は Kaplan-Meier 法を、累積発生率は逆 Kaplan-Meier 法を使用した。単変量解析は、Log-rank test を使用し $P < 0.05$ を有意として評価した。単変量解析で $P \leq 0.1$ を示した結果について Cox hazard model による多変量解析を行った。

C. 結果

1. 初回移植例について

1) 患者の特徴：症例数は 141 例であった。

患者および臍帯血の特徴は移植時患者年齢中央値 4.0y(0-15)歳、患者体重中央値 14.9kg(5-65kg)であった。移植細胞数(臍帯血凍結時)中央値は 5.03(1.85-15.1)、移植 CD34 陽性細胞数中央値は $1.43 \times 10^5/\text{kg}$ (0.06-38.3 $\times 10^5/\text{kg}$)、移植時の患者の状態と症例数は、第1寛解(CR1)39例、第2寛解(CR2)33例、第3寛解(CR3)4例、非寛解(non CR)65例であった。診断時のリスク分類では、予後良好核型 39例、中間群 45例、予後不良核型群 33例で、24例は染色体結果が得られなかった。GVH 方向 HLA 適合度は、完全一致 32例、1不一致 91例、2不一致 17例であった。GVHD 予防として短期 MTX 使用群は 80例、非使用群は 61例であった。

2) 成績

好中球生着率(移植 90日):82.4%、中央値 28日であった(28日以内の死亡例を除く)。多変量解析では、CD34 陽性細胞数が生着に影響を与える因子となった(CD34 陽性細胞数 $< 1.35 \times 10^5/\text{kg}$:HR=0.46, 95%CI 0.31-0.76, P=0.0016)。血小板生着(移植 180日)は 62.5%で中央値は 78日である。多変量解析では、移植時の患者状態(CR1-3群 : HR 2.24 (95%CI: 1.32-3.81, P=0.0028)と CD34 陽性細胞数 ($< 1.35 \times 10^5/\text{kg}$:HR3.55 (95%CI:2.02-6.25, P<0.0001)が独立した予後因子となった。

再発:6年再発率は 41.3%であった。多変量解析では、移植時 nonCR 群、4歳未満例が独立した予後不良因子であった(HR=0.25, 95%CI 0.14-0.49, P<0.0001, HR=0.46, 95%CI 0.23-0.91, P=0.028)。GVH 方向 HLA 不一致度は再発率に影響を与えなかった。

急性 GVHD:grade 2-4の急性 GVHD 発生率は、40.1%であった。GVH 方向 HLA 適合度、TBIの有無、GVH 予防法による発生率に差は認められなかった。多変量解析でも独立した発生因子は認められなかった。

慢性 GVHD:2年発生率は 13.1%(limited type 10例、extensive type 5例)、判定困難例が 24例認められた。

早期移植関連死亡:早期(100日以内)移植関連死亡(TRM)は 10.8%であった。死因は、感染症 11件、出血が 6件、その他が 13件(いずれも重複例あり)であった。最も多かったものは間質性肺炎であった。単変量解析では、短期 MTX の使用 3.8%(非使用 19.9%, p=0.0026)、2000年1月以降の移植 7.0%(1999年12月以前の移植 26.9%, p=0.003)で有意に 100日 TRM が低かった。多変量解析では、短期 MTX の使用が TRM の発生を低下させる因子となっていた。

生存率:6年全生存率(OS)および無病生存率(DFS)は、46.1%、39.3%であった。DSFでは、寛解期の移植は非寛解期移植に比較し有意に予後良好であった(53.8% vs 0%, p<0.0001)。DFS 詳細は CR1 は 67.6%、CR2 は 49.6%、CR3 は 75.0%、non-CR は 0%である。他に DFS に影響を与える因子は見いだせなかった。特に、予後因子である核型異常による DFS の差は認められなかった。OSでも DFS 同様に寛解期の移植例では、非寛解期の移植に比較し有意に予後が良かった。また、有意差は認められなかったものの短期 MTX 使用群は非使用群に比較し、生存率が高い傾向が示された。

D. 考察

本邦における小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植の長期成績の報告は本校が最初のものである。生着率はこれまでの報告と同様骨髄移植に比較し低いことが示されたが、CD34 陽性細胞数が影響を及ぼすことが明らかにされた。非血縁臍帯血移植における CD34 陽性細胞数と生着率の関係では、小児のみでなく成人例でも報告が散見される。造血細胞を示す細胞数と生着との関係が明らかにされたことは、今後小児 AML の臍帯血移植のドナー選択に際し考慮すべ

き重要な因子となると考えられる。初回移植の場合には、生存率では骨髄移植などの従来の移植成績にほぼ匹敵するものであった。生存率に影響する因子では、染色体核型の種類など他の危険因子の有無に関わらず、移植時寛解状態にあることが生存率を向上させることが示された。早期移植関連死亡では、非血縁臍帯血移植に関する他の過去の報告と同様、感染症が問題であった。この要因として、非血縁臍帯血移植における好中球回復の遅延が一因と考えられてきた。今後、CD34 陽性細胞数を考慮したドナーを選択することによって感染症の発症を防ぐことが可能になるかもしれない。また、短期 MTX の使用が早期 TRM の発症を減少させていることも明らかにされた。非血縁臍帯血移植が開始された初期の時期は、MTX 不用例が多かったことが一因であり、他の細胞源と同様に初期免疫反応の予防が必要であったことが改めて示された結果であると考えられた。今後は、生着率の向上や前処置の工夫を行うことで成績の改善を行ってゆく必要がある。

文献

1. Isoyama K, et al. Long-term Outcome of Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors as an Initial Transplantation Procedure for Children with Acute Myeloid Leukemia in Japan. Bone Marrow Transplant. 2010;45:69-77.

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

研究課題：HLA-C, KIR-L 適合性と臍帯血移植成績

研究分担者 甲斐 俊朗（兵庫医科大学輸血部・教授）

研究協力者 荒木 延夫（兵庫県赤十字血液センター）

原 宏（樹徳会上ヶ原病院）

研究要旨：HLA-C 適合性、GVH 方向の KIR リガンド(KIR-L)適合性と臍帯血移植成績に関する検討を行ったところ、KIR-L 不適合(GVH 方向)と移植成績の間には有意差がみられなかった。HLA-C 適合度に関しては血清学的に A, B, DR 1-2 抗原不一致移植例については C の適合性を考慮しなくても良いが、HLA-A, B, DR 一致臍帯血を選択する場合には HLA-C も一致している方の生存率が良いとの結果が得られた。臍帯血の選択に当たり、KIR-L 適合性は考慮しなくて良いのではないかと考えられるが、KIR-L 適合性, HLA-C 適合性をどのように考えるかについては、今後、症例数を蓄積し多数例での更なる解析が必要である。

A. 研究目的

HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と臍帯血移植成績に関する報告は少ない。KIR-L が GVH 方向に不適合のドナーからの移植が KIR-L 適合ドナーからの移植に比べ生存率、非再発生存率が有意に高く再発率が低いとの報告がある一方、骨髄非破壊的前処置(RIC)による移植では KIR-L 不適合移植の生存率が低く、骨髄破壊的移植(MAC)では KIR-L の適合・不適合は生存率に影響を及ぼさないとの報告がある。今回、我々は、兵庫さい帯血バンクから提供した移植例について HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と移植成績について解析した。

B. 対象および方法

対象は 1997.9 から 2009.8 までに移植を行った初回臍帯血移植症例 378 例

(AML;152, ALL;108, CML;35, MDS;83)で、複数臍帯血移植、骨髄内臍帯血移植例は除いた。年齢の中央値 38 歳(5ヶ月-72歳)、16歳未満の小児 87、成人 291 例、体重の中央値 52kg(4.4-82kg)、MAC 245、RIC 132 例、移植病期は standard risk 群(acute leukemia 初回寛解期移植、CML 初回慢性期移植、MDS-RA 移植)151、中間群(acute leukemia 第2寛解期移植、CML 第2慢性期、移行期移植、MDS-RAEB 期移植) 53、high risk 群(それ以外の病期) 174 例である。移植前処置は MAC245 例、RIC132 例、不明 1 例、移植細胞数(凍結保存時)は、NCC 中央値が $2.61 \times 10^7 / \text{kg}$ (1.41-26.3)、CD34+ 細胞 $0.94 \times 10^5 / \text{kg}$ (0.16-38.31)であった。

HLA 適合度は、血清学的に HLA-A, B, DR 適合(0 mismatch; 0mm)が 36 例、1 抗原

不一致(1 mm)が 125 例、2 抗原不一致(2mm)が 198 例 であり、HLA-A, B, DR 0mm, 1mm, 2mm 例で HLA-C 抗原が HVG あるいは GVH 方向いずれかあるいは両方向で不一致の症例はそれぞれ 15 例、87 例および 173 例であった。

抑制性NK細胞レセプター(KIRs)によって認識されるドナーの HLA クラス I アリルがレシピエントに存在しないものを GVH 方向の KIR リガンド不適合(KIR-L 不適合)とした。KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR3DL1 および KIR3DL2 のリガンドはそれぞれ HLA-C group 2 (HLA-Cw2, w4, w5, w6 および関連アリル)、HLA-C group 1 (HLA-Cw1, w3, w7, w8 および関連アリル), Bw4 関連抗原および HLA-A3, 11 である。GVH 方向の KIR-L 不適合移植例は、HLA-C group 1 または group 2 が 37 例(10%)、Bw4 関連抗原が 26 例(7%)、A3, 11 が 12 例(3%)、いずれかの KIR-L 不適合例が 57 例(16%)であった。

HLA-C 適合性および GVH 方向の KIR-L 適合性と生存率、移植関連死亡、再発、急性GVHD発症頻度について比較検討した。

C. 結果

血清学的に HLA-A, B, DR 0mm, 1mm, 2mm の症例について HLA-C の不一致(拒絶方向、GVH 方向のいずれかあるいは両方向)の有無が生存に及ぼす影響について検討した。血清学的 0mm, 1mm, 2mm の EFS はそれぞれ 33%, 28%, 16%であり、各群それぞれ HLA-C 不一致の有無の EFS は 0mm で 44% vs 18% ($p=0.0181$), 1mm で 23% vs 30% (ns), 2mm で 37% vs 33% (ns) で A, B, DR 0mm の症例では単変量解析ではあるが HLA-C の不適合があると有意に生存率が低下していた(表1, 図1)。

GVH 方向の KIR-L 適合性と生存率をみると、KIR-L 不適合例の生存率(OS)、無病生存率(DFS)、無イベント生存率(EFS)は 35%, 33%, 24%、適合例は 33%, 28%, 22% であり有意差はなかった(図2)。移植関連死亡率(TRM), 再発(REL), AGVHD(2度以上および3度以上)発症率についても両群で差を認めなかった(表2)。移植前処置 MAC および RIC 別に解析しても GVH 方向の KIR-L 不適合・適合と移植成績には有意差を認めなかった。移植病期のリスク別に解析しても、両群間で OS, DFS, EFS に有意差を認めなかったが、standard risk 群移植では KIR-L 不適合移植の生存率が低い傾向にあった(OS, DFS, EFS それぞれ 47% vs 18%, 43% vs 20%, 31% vs 16%)(図3)。また、100日以上生存した症例を対象として両群で比較すると、KIR-L 適合群の3年生存率44%に比較して KIR-L 不適合群では24%と DFS は低い傾向にあったが有意差は認めなかった(図2右)。AML と MDS だけで解析しても両群間で DFS に有意差はなかった。

D. 結語

今回の解析からは、KIR-L 不適合(GVH 方向)と移植成績の間には有意差がみられなかった。HLA-C 適合度に関しては血清学的に A, B, DR 1-2 抗原不一致移植例については C の適合性を考慮しなくても良いが、HLA-A, B, DR 一致臍帯血を選択する場合には HLA-C も一致しているものを選択する方が良いとの結果が得られた。臍帯血の選択に当たり KIR-L 適合性, HLA-C 適合性をどのように考えるかについては症例数を増やした更なる解析が必要である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 著書

- 1、甲斐俊朗、ガイドラインパースペクティブ、造血幹細胞移植（豊嶋崇徳編）（分担、11、ABO不適合移植と輸血、p122-131）、医薬ジャーナル社、2009年6月、大阪）
- 2、甲斐俊朗、内科学書（改訂第7版）Vol.6 血液・造血器疾患、神経疾患（総編集 小川聡、部門編集、小澤敬也、祖父江元）（分担、血液型と輸血、p48-55、中山書店、2009年11月、東京）

2. 論文発表

1. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M,

Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H for the Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 15; 439-446, 2009.

2. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S (2009) Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. Blood. 113; 1631-1638.

表1. Impact of HLA-C match on EFS

No. of HLA-A,B,DR mismatch	n	HLA-C match	n	HLA-C mismatch	p
0	21	44%	15	18%	0.0181
1	38	23%	87	30%	0.8101
2	25	9%	173	18%	0.0611

表2. Impact of KIR-L mismatch in GVH direction on clinical outcomes in CBT

	KIR-L mismatch	match	p
N	57	307	
TRM	30%	34%	0.4764
REL	50%	50%	0.4445
AGVHD 2=<	45%	41%	0.4961
AGVHD 3=<	14%	14%	0.9315
Neutrophil engraftment	83%	85%	0.4107

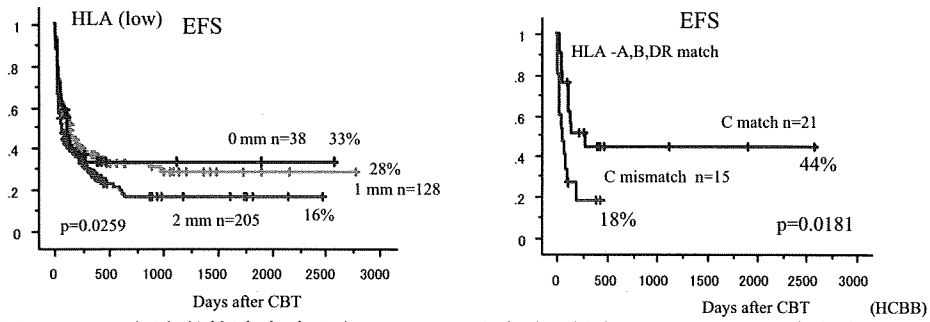


図 1. HLA 血清学的適合度と無イベント生存率 (左). HLA-A, B, DR 適合症例での HLA-C 抗原一致の有無と無イベント生存率(右).

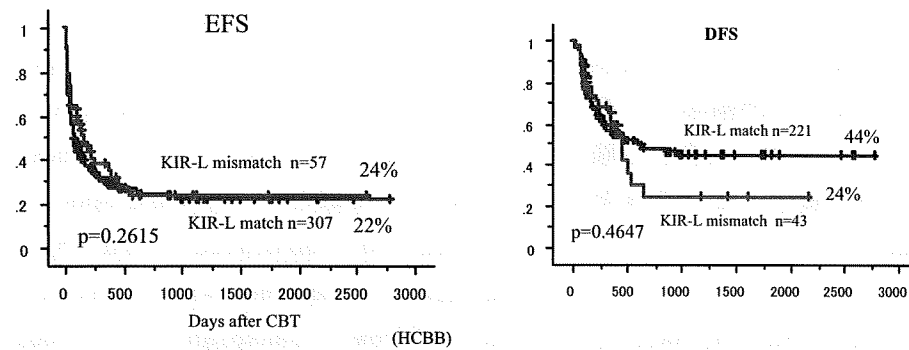


図 2. KIR-L 不適合 (GVH 方向) と無イベント生存率(左)および非再発生存率(右). 右は 100 日以上生存した症例を対象に解析した.

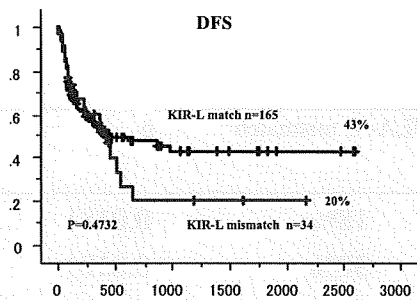


図 3. KIR-L 不適合 (GVH 方向) と非再発生存率. Standard risk 群および中間群の症例を対象として解析した.

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
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：臍帯血移植データ一元化の進捗状況

研究分担者 加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科・部長)
研究分担者 長村 登紀子 (東京大学医科学研究所輸血部・講師)

研究要旨：国内で実施されているすべての造血細胞移植データについては日本造血細胞移植学会内に設置された造血幹細胞移植登録一元管理委員会にてデータベースを一元化することが確認されている。非血縁者間臍帯血移植データに関しても日本さい帯血バンクネットワーク内での検討を経て、一元化への実現のための実務作業がなされている。非血縁者間臍帯血移植データを含むすべての造血幹細胞移植データの一元化は国内の造血細胞移植成績向上に寄与することが期待される。

A. 研究目的

国内における非血縁者間臍帯血移植は1997年に実施されて以来、毎年増加傾向にあり、2010年1月には累積6000例に到達した。また年間の移植件数は2009年には891件となり、同年に実施された非血縁者間骨髄移植1216件の73.3%に相当する。このように増加する造血幹細胞移植の移植後成績の集積はその解析に必須であり、現在日本造血細胞移植学会データセンター内にそのデータベースが構築されている。すなわち移植医がこれまで国内の造血細胞移植に関する四組織であるところの日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団、日本小児血液学会、日本さい帯血バンクネットワークのそれぞれに個別に入力していた移植データは現在日本造血細胞移植学会データセンターによって作成されたTRUMPと呼ばれる共通のプログラムに入力することで国

内のすべての移植データの一元化が形成されつつある。非血縁者間臍帯血移植データに関してもこの一元化に向けての努力がなされている。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

日本さい帯血バンクネットワーク(以下ネットワーク)における移植データ一元化への過程と今後の課題につき検討した。なおネットワークへの移植データ登録に際しては各臍帯血バンクからネットワークおよび日本造血細胞移植学会に送付される段階で匿名化されており、倫理面での配慮がなされていると考えられている。

C. 研究結果

1. 臍帯血移植データ一元化への過程

1. ネットワーク発足時のデータ集積方法：従来、国内の非血縁者間臍帯血移植デ

ータは臍帯血を提供した臍帯血バンクから移植施設に対して移植後 100 日を経過した時点で 100 日報告提出を依頼。それに対して移植施設は臍帯血バンクから送付された報告用紙に記載し返送する。そのデータを臍帯血バンクはネットワークの web システムにアップロードしてネットワーク内でデータベースの集積を行った。

2. 臍帯血移植データを日本造血細胞移植学会経由で臍帯血バンクに送付することへの転換：日本造血細胞移植学会内に造血細胞移植登録一元管理委員会が設置され、臍帯血移植データはネットワークに構築された web システムに入力されたデータを日本造血細胞移植学会データセンターに送付すべく検討中であったが 2009 年 1 月の本班会議にて得られた移植医からの要望を受け、日本造血細胞移植学会のデータセンター経由で移植データをネットワークが受理する方式への転換につきネットワーク内部で検討し了承された。

3. 一元化への実務作業：現在、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およびバンク連絡調整委員会と日本造血細胞移植学会データセンターとの協力にて実務作業を実施中。具体的には移植施設にて TRUMP のプログラムに移植データを入力し、学会データセンターへ web 送信もしくは CD-R を郵送。その後毎月 1 回の頻度で移植データをまとめてネットワーク事務局に送付。ネットワーク事務局では臍帯血番号と臍帯血バンク名の 2 つの項目 (key 項目) を自動的に判別することで臍帯血移植データの帰属を確認する。その後帰属の明らかな臍帯血移植データはネットワークの web システムに公開され、各臍帯

血バンクでの閲覧が可能になる。各臍帯血バンクは自バンクのデータをダウンロードし、データの確認や解析を行う。現在この手順に沿ってシミュレーションを実施中であり、2010 年 4 月稼働予定である。

D. 考察

臍帯血移植データ一元化を実現することによって臍帯血バンクと移植施設との連絡につき以下の 4 点において均一化が期待できると考えられる。1) 患者登録：全国の移植施設から患者登録がなされた時点で個々の患者に対して自動的に登録番号が付与される。2) 移植データ送付：移植データはこれまでのように各臍帯血バンクへ送付するのではなくすべて日本造血細胞移植学会データセンターへの送付に一本化される。3) データ督促：100 日報告の督促はすべての症例に対して 2 ヶ月毎になされる。4) データ修正：移植データに修正を要する場合はデータベースの二重化を防ぐために発生源、すなわち移植施設に修正を依頼して学会データセンターへ送付されることでデータ修正がなされる。

また、移植医にとって過重となるデータ送付の手間が軽減され、かつ移植病院での移植細胞源の異なる移植成績のデータベース構築にも寄与すると考えられる。

E. 結論

造血細胞移植登録一元化事業に日本さい帯血バンクネットワークが参画することで臨床現場での移植医にとって有用な造血細胞移植データベースの構築がなされ、極めて有意義と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K,
Ito M, Yoshikawa T, Kato K, Kojima S.

Primary infection of human herpesvirus-6 in
an infant who received cord blood SCT.

Bone Marrow Transplant. 2009 ;43:83-4.

Oda M, Isoyama K, Ito E, Inoue M, Tsuchida
M, Kigasawa H, Kato K, Kato S.

Survival after cord blood transplantation
from unrelated donor as a second
hematopoietic stem cell transplantation for
recurrent pediatric acute myeloid leukemia.

Int J Hematol. 2009;89:374-82.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

研究課題：臍帯血バンクの効率性について

研究分担者 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・教授）

研究要旨

臍帯血に GMP を適用する際に品質管理と収率の向上は重要なポイントとなることから、本研究を実施した。

平成 20 年度の 11 臍帯血バンクの公開データをもとに、プロセスと品質の 2 点について比較を行い、ベストプラクティスとパフォーマンスの推定を行った。

その結果、細胞数が多い臍帯血を多く採取しているものの、作業プロセスの効率性が悪いバンク、あるいは作業プロセスの効率性は良いものの細胞数が多い臍帯血を確保する必要があるなど品質面の改善を行わなければならないバンクなど、それぞれのバンクの位置づけと改善点が明らかとなった。

本研究成果は、臍帯血の品質を高め、バンク自体の活性化を図るための基礎資料となると考える。

A. 研究目的

全国の 11 か所の臍帯血バンクについて、臍帯血公開に至るプロセスベンチマーキングを行い、わが国における臍帯血バンク事業の質の向上に資する資料を提供する。

臍帯血に GMP を適用する際に品質管理と収率の向上は重要なポイントとなることから、本研究を実施した。

B. 方法

平成 20 年度の 11 臍帯血バンクの公開データをもとに、プロセスと品質の 2 点について比較を行い、ベストプラクティスとパフォーマンスの推定を行った。

1. プロセスの比較

臍帯血の採取から公開に至る各プロセスにおける廃棄理由をマッピングし、プロセス毎に廃棄の割合を比較した。各バンクの

廃棄基準は、臍帯血の細胞数、採取量を除きほぼ同じであると考えられることから、個々のプロセスに分解、比較することにより、改善すべき問題点が把握できる。プロセス指標としては、以下のものを用いた。

○プロセス指標

(1)到着数から保存に至る過程における不採用数と要因

- ① 時間超過（採取後 24 時間以上）
- ② 液量不足
- ③ 書類の不備・不適格
- ④ 外観異常
- ⑤ 細胞数不足（基準値： 8×10^8 個以上）
- ⑥ 調製不良
- ⑦ 検査不合格
- ⑧ 健康調査
- ⑨ その他

なお、到着数から現時点の保存数を引いたものが「不採用数」となるが、2バンクがこの数値がわずかながら合致しなかったため補正した。

(2)保存から公開に至る不採用数と要因

- ① 追加調査
- ② フォロー中
- ③ 判定保留・判定中
- ④ 転居先不明
- ⑤ 不適合
- ⑥ 回収不能
- ⑦ その他

2.細胞数に着目した品質指標

近年、臍帯血中の細胞数が多いものが採取されている。細胞数の多少は移植の成否や予後にも影響する因子であり、臍帯血の品質管理上も重要な問題である。細胞数不足により不採用となるケースが出現することは、品質面で大きな影響を及ぼす。そこで、到着数に対して 8×10^8 個以上の細胞数を有する臍帯血が占める割合を求め、その数値を品質の指標とした。

3.ベストプラクティスとパフォーマンスの推定

プロセスと品質の比較データから、臍帯血バンク事業のベストプラクティスを推定し、各バンクのパフォーマンスを指標化した。

C. 結果

表1には臍帯血がバンクに到着してから保存に至るまでの各工程で、臍帯血が基準を満たさないために不採用となる率を示し

ている。これらは、①時間超過（採取後24時間以上）、②液量不足、③書類の不備・不適合、④外観異常、⑤細胞数不足、⑥調製不良、⑦検査不合格、⑧健康調査、⑨その他のプロセスから成り立っている。そのうち⑤の「細胞数不足」については、臍帯血の採取に関する技術的問題で質の評価につながる。一方、①～④と⑥～⑨は工程管理を徹底することにより、不採用率を減少させていくことが業務改善の主体となる。

臍帯血がバンクに到着してから保存に至るまでの工程で「細胞数不足」による不採用が存しないものとして上記①～④と⑥～⑨の工程においてのみ不採用があるものとして「現時点での保存数」を求めた。現時点での保存率は、表1に示している。

表2は「健康調査」等により保存から公開に至る過程の不採用数と要因である。それらの内容は、①追加調査、②フォロー中、③判定保留・判定中、④転居先不明、⑤不適合、⑥回収不能、等から構成されている。ここで「バンクG」のデータが保存数より公開数が多いことになっていることから除外した。同じく表2の右に各バンクの保存数に対する「公開率」を示している。

「保存率」と「現時点での保存数に対する公開率」を乗ずることにより、「到着数に対する公開率」が算定される。それを表3に示している。

表1に記すベスト値（90.7%）と表2に示しているベスト値（91.3%）を乗じた“82.8%”を到着数に対する公開率のベスト値とした。この値を分母にして各バンクの実績値である公開数を分子として除したものが「ベスト値を用いた場合の到達率」である。最も値が良いバンクが、臍帯血事

業の工程管理の“ベストプラクティスモデル”となる。通常、ベストプラクティスモデルの効率値は1であることから、各バンクのベスト値を用いた場合の到達率をこの効率値=1を用いて換算した。この数値は同じく表3に示している。

品質の指標である各バンクで保存している臍帯血の細胞数分布を表4に示している。先にも述べたように、細胞数が多い臍帯血が各バンクとも保存されている(図1)。一方、細胞数不足により不採用となったものと合せて、細胞数が 8×10^8 個以上のものが採用されたとして到達率を算定した。その結果を表5に示している。「バンクF」が最も値が高いことから、ここをベストプラクティスモデルに選定した。そしてこのバンクの値を1に換算して各バンクの到達率(効率性値)を算出した。

表6には、表3に示す「ベスト値を1としたときの到達率(効率性値)」を示している。これら表5と表6の「プロセス指標」と「品質指標」をもとにして、各臍帯血バンク事業の“パフォーマンスマッピング”を行った(図2)。

「バンクF」は、細胞数が多い臍帯血を多く採取しているものの、作業プロセスの効率性が悪い結果となった。「バンクC」についても同様である。「バンクG」「バンクE」「バンクH」はその対極にあり、作業プロセスの効率性は良いものの細胞数が多い臍帯血を確保する必要があるなど品質面の改善が必要である。両者のバランスが取れているところは、「バンクD」である。次いで「バンクA」「バンクI」「バンクB」が位置している。逆に両者の改善が必要なところは「バンクJ」である。

臍帯血事業で最も重要なプロセスは、臍帯血が到着してからの作業工程である。この作業工程に由来する不採用事由には前述のように、①時間超過、②液量不足、③書類の不備・不適格、④外観異常、⑤調製不良、⑥検査不合格、⑦健康調査、⑧その他がある。表7には、①～⑧についての各バンクの不採用率を示している。そして図3-1、2、3、4、5、6、7、8には、各バンクの発生確率を図示している。

表1 到着数から保存に至る過程における不採用数と要因

バンク名	到着数	到着数から保存に至る過程における不採用率と要因								現時点での 保存率
		①時間超過 (採取後24時 間以上)	②液量不 足	③書類の 不備・不適 格	④外観異 常	⑤調製不 良	⑦検査不合 格	⑧健康調 査	⑨その他	
A	612	1.5%	29.6%	2.6%	0.0%	2.6%	1.6%	0.2%	0.0%	61.9%
B	339	0.0%	27.1%	8.6%	0.0%	1.5%	1.8%	1.2%	6.2%	53.6%
C	1,141	7.3%	26.8%	7.8%	0.1%	0.1%	2.7%	0.1%	1.2%	53.9%
D	1,099	0.7%	16.8%	3.1%	7.8%	0.0%	1.6%	0.1%	0.0%	69.9%
E	560	5.7%	4.5%	0.4%	0.0%	8.2%	2.5%	1.3%	0.0%	77.4%
F	2,624	60.0%	11.3%	0.7%	0.1%	0.1%	0.6%	0.1%	0.3%	26.8%
G	761	2.8%	47.4%	5.8%	0.4%	1.1%	1.4%	0.1%	0.8%	40.2%
H	2,565	0.1%	6.8%	3.0%	8.1%	0.1%	0.7%	0.1%	0.8%	80.3%
I	1,144	4.1%	11.4%	6.5%	4.5%	4.2%	4.1%	1.0%	1.3%	62.9%
J	758	3.7%	14.9%	2.0%	5.1%	1.1%	0.4%	0.1%	0.0%	72.7%
K	587	0.2%	0.0%	4.3%	0.0%	2.4%	2.4%	0.0%	0.0%	90.7%
全国	14,755	12.3%	13.8%	3.4%	4.0%	1.0%	1.4%	0.2%	0.7%	63.2%
ベスト値		0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	90.7%

表2 保存から公開に至る過程の不採用数と要因

保存から公開に至る不採用数と要因			
バンク名	現時点での 保存数	健康調査等により不合 格となった率	データ公開率
A	160	8.7%	91.3%
B	99	26.3%	73.7%
C	241	71.0%	29.0%
D	412	27.2%	72.8%
E	138	31.9%	68.1%
F	613	75.2%	24.8%
G	122	-50.0%	150.0%
H	598	35.5%	64.5%
I	362	9.7%	90.3%
J	125	43.2%	56.8%
K	223	54.3%	45.7%
全国	3691	38.0%	62.0%
全国(Gを除	3,569	41.0%	59.0%
ベスト値		8.7%	91.3%

表3 到着から保存に至るまでのプロセスのベストプラクティスマodel (到達率=1)

バンク名	到着数	⑤細胞数 不足(基準 値: 8×10^8 個以上)	現時点での 保存数	細胞数不 足を除外し た時の現 時点での	細胞数不 足を除外し た時の現 時点での	公開率	公開率 (ベスト値)	ベスト値を 用いた場 合の到達 率	ベスト値を1とし たときの到達率
A	612	220	160	380	347	56.7%	82.8%	0.685	0.941
B	339	84	98	182	134	39.5%	82.8%	0.477	0.655
C	1,141	375	240	615	178	15.6%	82.8%	0.188	0.258
D	1,099	368	380	748	545	49.6%	82.8%	0.599	0.823
E	560	303	138	441	300	53.6%	82.8%	0.647	0.889
F	2,624	89	613	702	174	6.6%	82.8%	0.080	0.110
G	761	184	122	306	459	60.3%	82.8%	0.728	1
H	2,565	1,461	598	2,059	1,328	51.8%	82.8%	0.625	0.859
I	1,144	376	344	720	650	56.8%	82.8%	0.686	0.942
J	758	426	125	551	313	41.3%	82.8%	0.499	0.685
K	587	310	223	533	244	41.6%	82.8%	0.502	0.690
全国	14,755	5,657	3,639	9,296	5,764	39.1%	82.8%	0.472	0.648

表4 各バンクで保存している臍帯血の細胞数分布

細胞数階層	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	全国
1未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1~2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2~3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3~4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4~5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
5~6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6~7	0	0	0	3	0	4	0	0	0	0	0	7
7~8	0	0	0	13	0	22	0	0	0	2	0	37
8~9	39	20	46	73	31	32	15	7	19	18	33	333
9~10	30	17	61	63	20	23	21	22	51	22	28	358
10~11	14	14	38	58	8	14	15	48	48	9	16	282
11~12	19	7	50	34	11	15	10	59	36	10	11	262
12~13	12	5	33	29	6	15	4	51	29	3	8	195
13~14	10	4	17	31	2	8	2	53	24	3	6	160
14~15	5	2	13	17	1	6	2	35	10	4	1	96
15~16	8	2	15	14	2	3	2	48	7	1	4	106
16~17	1	1	9	5	4	2	1	26	12	1	5	67
17~18	6	1	12	4	0	2	1	26	8	0	4	64
18~19	2	0	3	3	0	2	1	14	4	0	1	30
19~20	0	0	2	4	0	1	0	12	3	0	1	23
20以上	0	0	9	2	0	1	0	26	10	1	1	50
年度計	146	73	308	353	85	151	74	427	261	74	119	2,071

図1 細胞数の分布

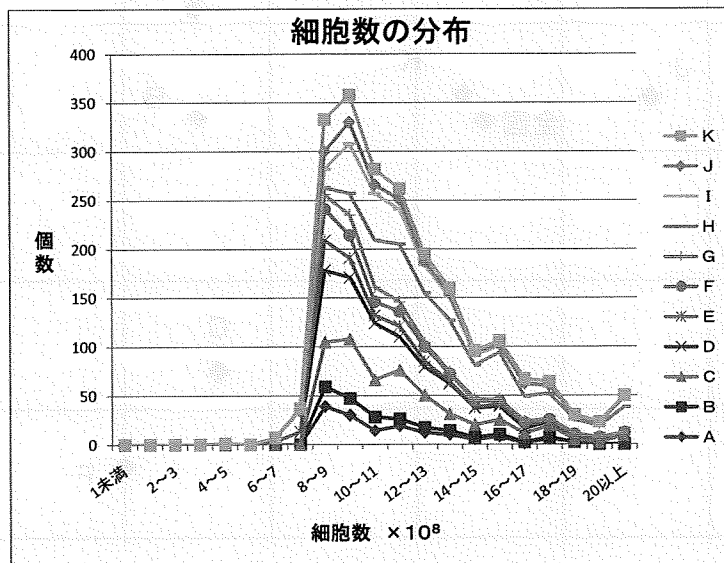


表5 ベストプラクティスマodelを1としたときの品質の到達率（効率性値）

細胞数	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	全国
8~9以上(a)	146	73	308	337	85	124	74	427	261	72	119	2,026
合計(b)	366	157	683	721	388	240	258	1,888	637	500	429	7,728
到達率(c)=a/b	0.399	0.465	0.451	0.467	0.219	0.517	0.287	0.226	0.410	0.144	0.277	0.262
ベスト値を1としたときの到達率	0.772	0.899	0.872	0.903	0.424	1	0.555	0.437	0.793	0.279	0.536	0.507

表6 ベストプラクティスマodelを1としたときのプロセスの到達率（効率性値）

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	全国
ベスト値を1としたときの到達率	0.772	0.899	0.872	0.903	0.424	1	0.555	0.437	0.793	0.279	0.536	0.507

図2 プロセスと品質の到達率（効率性値）のパフォーマンスマッピング

