

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り、試験参加医師はかかる手間の意義を十分理解する必要がある。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と同時に、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ている。

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。提出形式が2種類のため、どちらかのみ提出しかなされず督促を行うということが約1/3で認められたため、提出案内の文書および督促文書の改善を2009年度に行って以降改善した。

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。主要評価項目が、臍帯血移植後の1年無イベント生存率のため、2011年2月に最終登録症例の主要評価項目のための観察期間が終了となる。

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。2011年度は、調査票の提出案内と督促、および未記入・矛盾情報の問い合わせを中心に行った。2011年2月下旬以降に、全登録患者の最終生存・疾患状況の追跡調査を実施し、問い合わせ票の収集後データレビューを予定する。

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。2010年7月4日、および2011年1月29日の班会議の折に参加医師を対象として実施した。

C-4. 海外の移植登録組織の情報収集

2011年2月17日から22日までホノルル(ハワイ)で開催されたBMT Tandem Meetings 2011に参加した。CIBMTRのWorking Committeeの一つであるInternational Studies Working Committeeで、国際共同研究を今後行っていくことを想定した議論に参加した。また、WBMTに設置された5つのStanding Committeeの一つであるTransplant Center / Recipient Standing CommitteeにAPBMT代表のメンバーとして参加した。我が国での移植活動状況、あるいは移植成績を国際的視点で検討することは、今後より重要性を増すと考えられるが、その場合には、国際間で同じ基準で定義された同じ項目で情報が収集されていることが極めて重要である。今回のTransplant Center / Recipient Standing Committee会議では、基本調査項目の決定方法に関する一つのモデルを提案した。

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やすく、これを防ぐための工夫が必要であるということも明らかとなった。

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国際間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. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, Kohsaki M, Azuma H, Tanaka H, Ogawa A, Nakajima K, Kato S. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010;116:2839-46.
2. Yoshimi A, Suzuki R, Atsuta Y, Iida M, Lu DP, Tong W, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Lie AK, Liang R, Chan LL, Haipeng L, Tan PL, Hwang WY, Chiou TJ, Chen PM, Van Binh T, Minh NN, Min CK,

Hwang TJ, Kodera Y. Hematopoietic SCT activity in Asia: a report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1682-91.

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 教授

研究要旨

昨年度までに臍帯血移植後のヒト造血幹細胞の老化メカニズムを異種移植系を用いて明らかにしてきた。本年度は臨床検体を用いてドナー造血幹細胞の老化、および移植後幹細胞老化について検討し、現状のドナー年齢上限を 50 才とするのとの妥当性を初めて明らかにした。

A. 研究目的

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増大する。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。

本年度は臨床検体を用いて異種移植モデルで得られた知見の妥当性を検討する。

B. 研究方法

成人健常者 (44 to 56 y/o; median: 50 y/o, $n = 6$)、高齢健常者 (72 to 84 y/o; median: 79 y/o, $n = 10$)、移植後患者 (34 to 56 y/o; median: 48 y/o, $n = 8$) より CD34 陽性細胞を採取し、細胞の表現型、DNA 傷害、活性酸素蓄積、テロメア長、SRC 活性を比較した。

C. 研究結果と考察

臍帯血、高齢健常者、移植後患者の CD34+CD38⁻細胞比率はそれぞれ CD34+細胞中の 16.8、6.51、0.49% であり、それぞれ臍帯血に比較して優位に低下していた。γH2AX フォーカスを指標とした DNA 損傷は臍帯血、成人健常者、高齢健常者、移植後患者の CD34+CD38⁻細胞当たりそれぞれ、2.1、3.3、5.1、7.3 であり、臍帯血に比較して優位に増加していた。CD34+CD38⁻細胞の活性酸素種 (ROS) レベルは臍帯血を 1 とすると、高齢健常者、移植後患者はそれぞれ、1.8、2.3 と有意に上昇していた。SRC 活性は同数の CD34+細胞を移植して、臍帯血、成人健常者、高齢健常者、移植後患者それぞれで、65、18、8、1% であり、いずれも臍帯血に比較して有意に低下していた。最後にこれらの変化がテロメアの短縮に由来するものであるのか否かを Flow FISH により比較した。臍帯血を 1 とすると、高齢健常者のみ 0.5 と低下していた。以上より、50 才と 79 才の健常者で有意に DNA 損傷、ROS レベルは増加し、造血幹細胞活性が低下することが示された。また、移植後には顕著に高齢者と同様のパターンをとることが明らかにされた。

E. 結論

以上の結果から、ドナー年齢を 50 才以下とすることの妥当性が検証され、移植後造血幹細胞活性の増殖ストレスによる劣化が示された。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Muguruma Y, Matsushita H, Yahata T, Yumino S, Tanaka Y, Miyachi H, Ogawa Y, Kawada H, Ito M and **Ando K**. Establishment of xenograft model of human myelodysplastic syndromes. Hematologica, 2011, in press

2) Onizuka M, Kunii N, Toyosaki M, Machida S, Ohgiya D, Ogawa Y, Kawada H, Inoko H, Ando K. Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2011, 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の検討
臍帯血造血細胞の採取法および長期保存に関する検討

研究分担者 磯山 恵一 昭和大学藤が丘病院小児科 教授

研究協力者 池田 裕一 昭和大学藤が丘病院小児科 講師

研究要旨

①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。また、臍帯血採取法および凍結細胞の品質を改善する目的で研究を行った。②胎盤還流下で選択的 CXCR-4 阻害剤を用いて、CD34 陽性細胞を採取することに成功した。これにより採取できる胎盤血由来の CD34 陽性細胞数は、臍帯血の約 4-5 倍であり、胎盤由来造血幹細胞は今後造血幹細胞供給源のひとつとして期待される。③臍帯血の凍結ならびに凍結期間における未熟造血幹細胞の影響を検討し、臍帯血中の未熟な造血幹細胞ほど凍結により影響を受けやすいことが示された。

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

A. 研究目的

目的：小児の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 AML 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。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。

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、予後良好核型群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。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は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。

胎盤還流による胎盤由来造血幹細胞採取の検討

A. 研究目的

臍帯血移植は移植時期を患者の状態に合わせて設定することができること、CMV、EBV 感染の頻度が少ないこと、HLA 不一致に許容範囲が広く GVHD が少ないことが利点である。しかし、一つの臍帯と胎盤から採取できる細胞数に上限があり、体重が大きい患者など全ての移植対象者が利用できない欠点がある。今回、臍帯血採取時に充分回収されていなかった胎盤血中の造血幹細胞を効率良く採取し、採取された胎盤由来造血幹細胞の特性を検討する。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを取得後、健康な妊婦から帝王切開で娩出された臍帯を含む胎盤を利用した。胎盤娩出後、ニューヨーク血液センター (NYC) の方法に準じて臍帯血を採取した。臍帯血採取後、室温下にて臍帯静脈から抗凝固・血管拡張剤を投与し、臍帯動静脈にカニューレションを行い、ヒートエクスチェンジャーとローラーポンプ、リザーバーを含むサーキットに接続した。リザーバーには 500mL の alfa-MEM、5% アルブミン、10U/ml のヘパリンを注入した。還流開始後すぐにサンプルを回収し、その

後選択的 CXCR-4 阻害剤を投与し、5 から 6 時間ほど還流を行った。Procount 法にて臍帯血と還流直後 (CXCR-4 阻害剤注入前)、還流 6 時間後の胎盤還流血中の CD34 陽性細胞数を測定した。その後、臍帯血ならびに胎盤還流血を磁気ソーティングにて CD34 陽性細胞に単離した後に MethoCult 培地で 14 日間培養を行った。培養後コロニー数をカウントし、さらに各種細胞表面マーカー (CD25, CD45, CD51/61, CD235a) を用いて培養された細胞の性質を評価した。

(倫理面への配慮)

胎盤採取ならびに本研究に対して、Alta Beta Hospital ならびに Children's Hospital Oakland Research Institute の倫理委員会で承認を受けた。本来破棄される胎盤を用いての検討であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

Procount 法による CD34⁺CD45^{dim} 細胞数は、臍帯血 7.3 ± 6.1 、胎盤還流血 (直後) 1.6 ± 1.8 、還流 6 時間後は 5.2 ± 2.0 であった。CFU, CFU-E, BFU-E, CFU-GM のいずれも臍帯血と胎盤還流血の間に有意な差は認められなかった。培養後の表面マーカーの解析では、CD24, CD45, CD51/61, CD235 陽性領域が認められ、各系統への分化が確認された。

D. 考察

今回、我々は選択的 CXCR-4 阻害剤を用いて、胎盤還流血から CD34 陽性細胞を採取することに成功した。胎盤から造血幹細胞を採取する試みは以前から行われてきたが、今回の実験では臍帯血とほぼ同等の分量 ($1 \mu\text{l}$ あたり) の造血幹細胞が採取できた。今回採取可能であった臍帯血は平均 70ml であり、胎盤還流血が 500ml であることを考慮すると、ひとつの臍帯と胎盤から採取できる胎盤血由来の CD34 陽性細胞数は、臍帯血の約 4-5 倍であることが確認された。

E. 結論

胎盤由来造血幹細胞は本検討で用いた胎盤還流法により効率よく採取できることが確認された。今後造血幹細胞供給源のひとつとして期待される。

臍帯血の凍結における未熟造血幹細胞の影響についての検討

A. 研究目的

基本的に全ての非血縁臍帯血移植は凍結細胞を用いるため、凍結臍帯血の造血機能評価は重要である。私たちは10年間凍結保存された移植用臍帯血を用いて、凍結前後での有核細胞数、CD34陽性細胞数、CFU-GM数の検討を行い、いずれの項目も有意な低下が認められないことを報告した。一方で、凍結による未熟な幹細胞、特 Lineage⁻CD34⁺に代表される造血幹細胞の評価は十分に行われていない。今回、臍帯血の凍結ならびに凍結期間における未熟造血幹細胞の影響を検討する。

B. 研究方法 神奈川臍帯血バンクで採取された計11検体の臍帯血を凍結前、凍結2週間後、6ヶ月後の各時点で評価した。各時点の臍帯血を磁気分離法により Lineage陰性 (Lin⁻) 細胞集団に単離後、aldehyde dehydrogenase (ALDH), CD34, CD38の各マーカーを用いてフローサイトメトリーにより解析した。また Lin⁻細胞ならびに Lin⁻CD34⁺細胞数を ISHAGE 法 (一部変更) により解析した。さらに Lin⁻細胞を CD34 マイクロビーズで再分離し、Line⁻CD34⁺細胞のコロニー形成能ならびにアポトーシス解析を行った。

(倫理面への配慮)

臍帯血採取ならびに本研究に対して、神奈川さい帯血バンクならびに昭和大学藤が丘病院の倫理委員会で承認を受けた。本来破棄される臍帯血を用いての検討であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

Lin⁻生細胞数は凍結前、2週間後、6ヶ月

後で 4.31 ± 3.12 から 2.11 ± 4.55 , $2.4 \pm 1.7 (\times 10^8)$ と有意な減少は無かったが、Lin⁻CD34⁺生細胞数は、凍結前、2週間後、6ヶ月後では 3.65 ± 0.37 から 0.94 ± 0.14 , $1.13 \pm 0.15 (\times 10^6)$ と有意に減少していた。CD34陽性細胞のうち ALDHが陽性 (Line⁻CD34⁺ALDH⁺) の割合は 78.91 ± 9.94 から 24.4 ± 10.12 , 11.45 ± 10.3 (%) と低下した。総 CFU 数は凍結前、2週間後、6ヶ月後で 170 ± 56 から 62 ± 26 , 26 ± 32 と著明に減少し、アポトーシス細胞の割合は凍結期間に比例して増加していた。

D. 考察

造血幹細胞は液体窒素中で半永久的に保存が可能であると考えられてきたが、未熟な造血幹細胞の凍結による影響は十分に検討されていない。今回の検討では、臍帯血の凍結により、Lin⁻CD34⁺を代表とする未熟な造血幹細胞数は著明に減少したが、凍結期間による影響は観察されなかった。一方で、ALDH陽性分画ならびに Lin⁻CD34⁺のコロニー形成能は凍結と凍結期間の両者の影響を受けた。以上より、凍結期間による Lin⁻CD34⁺のコロニー形成能の低下は臍帯血中の未熟な幹細胞分画の減少が影響を与えたと考えた。

E. 結論

今回の検討から、臍帯血中の未熟な造血幹細胞ほど凍結により影響を受けやすいことが示された。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

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 臍帯血の骨髄内移植に関する研究

研究分担者 小川 啓恭 兵庫医科大学 教授

研究要旨

関西医科大学の池原らによって考案された「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」は、膨大な量の動物実験より、その安全性と有効性が示されている。この新規移植法を臨床に応用し、安全性と有効性を検討することを目的にしている。

A. 研究目的

臍帯血移植の最大の問題点は、生着不全と移植後の造血回復の遅延である。その原因の1つとして、臍帯血に含まれる造血幹細胞数の不足が挙げられており、*in vitro*での造血幹細胞の増幅や複数臍帯血移植などの方法が検討されている。一方、マウスの移植実験において、静脈内に移植された造血幹細胞の多くは、肺などの組織にトラップされ、10%程度のみが、骨髄に到達すると報告されている。したがって、骨髄に到達する幹細胞を増やすことができれば、臍帯血移植における生着不全や造血回復遅延の問題を解決できる可能性があり、イタリアのFrassoniらや米国のBrunsteinらは、直接、骨髄内へ臍帯血を移植する試みを行っている。Frassoniらは、骨髄内へ移植することで、生着不全やGVHDに関して、

positiveな効果が得られたと報告したのに対して、Brunsteinらの結果は、negativeなものであった。彼らは、DMSOを除くため、臍帯血を洗浄した後、移植を行っている。洗浄することによって、貴重な臍帯血の一部を失われてしまう。そこで、我々は、臍帯血を洗浄することなく、骨髄内へ移植することを考えた。本研究の目的は、洗浄することなく臍帯血を直接骨髄内へ移植することの安全性の検討、さらには、臍帯血を骨髄内へ移植することの有用性の検討である。

B. 研究方法

ミニ移植の形で、骨髄内臍帯血移植の安全性を検討する第1相試験(10例)を前方向で実施した。対象は、同種造血幹細胞移植を必要とする55歳から70歳の患者であるが、それより若年者でも、臓器障

害などのより、骨髄破壊的前処置をかけられない患者も可能とした。HLA1 抗原不適合までの血縁ドナーが存在しないこと、HLA-A、HLA-B のアレルタイプマッチで HLA-DRB1 1 ミスマッチまでの非血縁骨髄ドナーが存在しないか、病勢が速く待てないことを条件とした。移植前処置は、Fludarabine 40 mg/m²/day x 5 (day -6 to -2)、Cyclophosphamide 50 mg/kg x 1 (day -6)、全身放射線照射 3 Gy (day -1) とした。GVH 予防は、cyclosporine とミコフェノール酸モフェチル (MMF: 15 mg/kg) とした。MMF 量は、4 例目より、30 mg/kg に増量した。骨髄内への移植は、臍帯血はベッドサイドで溶かされ、両側の腸骨の 2 か所ずつに輸注された。1 か所当りの臍帯血の volume は 6 ml であった。移植前投薬として、ヒドロコルチゾン 100mg、塩酸ヒドロキシジン (アタラックス-P®) 25mg 等の投与を行った。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言の理念に従うものであり、患者の自由意思による同意に基づいて行われた。試験の実施に先立ち、患者本人に下記の項目に関する説明を行い、文書による承諾を得た。プロトコルは、兵庫医科大学の倫理委員会のみならず、日本臍帯血移植ネットワークの倫理委員会の承認を得た後、施行された。

C. 研究結果

MDA 1 名、MDS からの overt leukemia 3

名、AML 2 名、ALL 2 名、NHL 2 名の計 10 名が登録された。移植前病期は、非寛解症例 5 名、寛解症例 5 名であった。寛解症例 5 名中 4 名は、MRD 陽性であった。10 名全員で、骨髄内への臍帯血の移植時、脂肪塞栓などの問題となる副作用が認められなかった。移植時の骨髄痛も許容範囲内であった。10 人中 9 人で、ドナー由来の生着が得られた。生着した 9 人の解析では、好中球の回復 (>500/ml) の中央値は day 17 であった。血小板は 8 人で回復したが、2 万/ml への回復は、day 41 であった。急性 GVHD は、生着した全員で認められ、grade I 5 名、grade II 3 名、grade III 1 名であった。重症 GVHD の 4 名は、ステロイド剤に対する反応は良好であった。5 名が移植関連毒性のため、死亡した。死因は、アスペルギルス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、TMA、MRSA 敗血症と拒絶し再移植後の GVHD であった。再発は、1 名にみであったが、salvage chemotherapy により、完全寛解を得た。2010 年 12 月 31 日現在、観察期間の中央値 392 日で、5 名が、生存している。1 年生存は、46.7% である。現在のところ、Extensive 慢性 GVHD は 1 名のみであった。

D. 考察

洗浄することなく、直接、骨髄内へ臍帯血を移植することの安全性が示されたと考える。また、10 例中 9 例で、ドナー由来の生着を認め、さらに、好中球回復 17 日、血小板回復 41 日と良好な成績が得

られたことから、臍帯血を骨髄内へ移植することによって、生着率や移植後の血球回復が、改善する可能性が示唆された。急性 GVHD に関しては、II 度以上の GVHD が評価可能な 9 名中 4 名で認められたが、cyclosporine+MMF 30 mg/kg で GVHD 予防が行われた症例においては、少量のステロイド剤の投与により、容易にコントロールされた。今後は、第 II 相試験において、骨髄内臍帯血移植の有効性について、検討を進めたい。

E. 結論

洗浄することなく、臍帯血を直接骨髄内へ移植する「臍帯血ミニ移植療法」の安全性が示された。今後、本移植法の有効性につき、これから行う第 II 相試験において、明らかにしていきたい。

F. 健康危険情報

本研究において認められた移植関連毒性は、通常と同種造血幹細胞移植で認められる範囲内のものであった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Satake A, Inoue T, Kubo S, Taniguchi Y, Imado T, Fujioka T, Horiuchi M, Xu Y, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Tamaki H, Okada M, Okamura H, Ogawa H. Separation of antileukemic effects from graft-versus-host disease in

MHC-haploidentical murine bone marrow transplantation: participation of host immune cells. *International Journal of Hematology*, 91: 485-497, 2010.

- 2) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*, in press.
- 3) Tamaki H, Yoshihara S, Fujioka T, Kawakami M, Oka Y, Ogawa H. Molecular detection of AML1-MTG8-positive cells in peripheral blood from a patient with isolated extramedullary relapse of t(8;21) acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 23: 424-426, 2009.
- 4) Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda, K,

- Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8:21) and inv(16) represent different clinical outcomes, *Blood*, 113: 2096-2103, 2009.
- 5) 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. Incidence and Risk factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 439-446, 2009.
- 6) Taniguchi Y, Yoshihara S, Hoshida Y, Inoue T, Fujioka T, Ikegame K, Kawakami M, Masuda T, Aozasa K, Kawase I, Ogawa H. Recovery from established graft-versus-host disease achieved by bone marrow transplantation from a third-party allogeneic donor. *Experimental Hematology*, 36:1216-1225, 2008.
- 7) Okada M, Fujimori Y, Misawa M, Kai S, Nakajima T, Okikawa Y, Satake A, Itoi H, Takastuka H, Itsukuma T, Nishioka K, Tamaki H, Ikegame K, Hara H, Ogawa H. Unrelated umbilical cord blood transplantation using a TBI/FLAG conditioning regimen for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14: 896-903, 2008.
- 8) Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujioka T, Taniguchi Y, Tamaki H, Inoue T, Hasei H, Iiboshi Y, Tazuke Y, Kawakami M, Kim EH, Soma T, Inoue T and Kawase I. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Experimental Hematology*, 36: 1-8, 2008.
2. 学会発表
- 1) 岡田昌也、中田 潤、谷口享子、海田勝仁、吉原 哲、藤岡龍哉、池亀和博、玉置広哉、藤盛好啓、甲斐俊朗、小川啓恭：当科における成人骨髄内臍帯血ミニ移植(静脈内輸注法との比較)、第32回日本造血細胞移植学会総会、浜松、2010年2月20日
- 2) 吉原 哲、丸谷悦子、海田勝仁、谷口享子、加藤るり、井上貴之、藤岡龍哉、池亀和博、玉置広哉、岡田昌也、相馬俊裕、楠 Yasushi、林 koji、佐治博夫、小川啓恭：High risk of

graft rejection in cases with HLA
antibodies undergoing
haploidentical SCT without TCD、
第 72 回日本血液学会学術集会、横
浜、2010 年 9 月 25 日

- 3) 池亀和博、吉原 哲、海田勝仁、加
藤るり、井上貴之、中田 潤、藤岡
龍哉、谷口裕紀、沖川佳子、中島利
幸、高塚広行、川上 学、佐竹敦志、
藤盛好啓、岡田昌也、玉置広哉、小
川啓恭：当科における HLA 半合致移
植の治療成績 (update)、第 31 回日
本造血細胞移植学会総会、札幌、
2009 年 2 月 5 日
- 4) 岡田昌也、中田 潤、加藤るり、海
田勝仁、井上貴之、佐竹敦志、吉原
哲、谷口裕紀、藤岡龍哉、玉置広哉、
池亀和博、藤盛好啓、甲斐俊朗、小
川啓恭：成人骨髄内臍帯血ミニ移植
を施行した 3 例の検討、第 31 回日
本造血細胞移植学会総会、札幌、
2009 年 2 月 5 日

5) 池亀和博、海田勝仁、吉原 哲、加
藤るり、中田 潤、谷口享子、井上
貴之、佐竹敦志、藤岡龍哉、谷口裕
紀、岡田昌也、玉置広哉、高塚広行、
沖川佳子、中島利幸、小川啓恭、Our
experience of multiple (three
times and more) allogeneic stem
cell transplantation、第 71 回日
本血液学会学術集会、京都、2009 年
10 月 25 日

6) 玉置広哉、中田 潤、吉原 哲、海
田勝仁、加藤るり、谷口裕紀、藤岡
龍哉、井上貴之、佐竹敦志、藤盛好
啓、甲斐俊朗、岡田昌也、池亀和博、
小川啓恭、HLA 不適合血縁移植、臍
帯血移植 54 例における HHV-6 血症
の解析、第 71 回日本血液学会学術
集会、京都、2009 年 10 月 23 日

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含
む)
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 複数臍帯血移植臨床第II相試験

研究分担者 甲斐 俊朗 兵庫医科大学輸血学 教授

研究要旨

複数臍帯血移植の安全性、有用性・有効性を検討する臨床第 II 相試験を実施した。2006 年 4 月から 2010 年 1 月にかけて目標症例 70 例の登録があり 61 例に移植が実施された。有害事象報告によると、早期死亡 3 例の他 7 例の 1 次生着不全が見られた。最終登録症例の移植(2010 年 2 月)後 1 年の経過観察後、症例検討・データ固定を行い 1 年無イベント生存率主たる評価項目として解析を行う。

A. 研究目的

造血幹細胞移植が適応であるが、単一では十分な細胞数を含む臍帯血が見つからない造血器悪性腫瘍患者を対象として、2つの臍帯血を同時移植する複数臍帯血移植療法の安全性、有用性、有効性を検討する。

B. 研究方法

対象は予後不良の造血器悪性疾患症例で HLA 一致血縁ドナー、HLA 適合非血縁骨髄ドナー、HLA 4/6 以上適合の $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ の細胞数を含む単一臍帯血のみいだせない症例である。臍帯血の選択は患者との HLA 適合度 4/6 以上、臍帯血間はできるだけ近いもの、但し、同一の HLA を有する臍帯血、 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の細胞数を含む臍帯血を 2 つ選択しないこととした。施設の倫理委員会の承認を得、単一で臍帯血移植が可能な unit (2.0×10^7 以上で $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 未満) を含む場合には単一で実施するか複数で実施するか十分に説明し同意を得て行う。移植前処置は、骨髄系造血器悪性腫瘍に対しては、12Gy の全身放射線照射 (TBI) + cyclophosphamide (CY) 120mg/kg + G-CSF 併用 cytosine arabinoside (ara-C) 12000mg/m²を、リンパ系

造血器悪性腫瘍に対しては、12Gy TBI+CY を用い、GVHD 予防は Cyclosporine A + methotrexate (MTX)で行った。基準を満たすように選択した 2 つの臍帯血を day0(移植日)に 37°C の恒温槽で解凍後、順次輸注した。

移植後 1 年の無イベント生存率を主たる評価項目とし、また、生着率・生着速度、急性 GVHD および慢性 GVHD の発症頻度・重症度、無病生存率、全生存率、100 日生存率、免疫能回復状況、感染症合併頻度、治療関連毒性を副次的評価項目として成績を解析する。

C. 研究結果

2010 年 2 月に最終登録が終了 (26 診療科から目標症例数の 70 例が登録)、24 診療科で 61 例の移植が実施された。最終症例の移植後 1 年の追跡期間を置き、報告症例の検討・データ固定を実施の後解析を行う。従って、本報告書作成時にはデータの検討がなされていない。

本臨床試験では、1) 前処置開始から移植後 100 日までに発生した全ての死亡、2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性、3) 不生着あるいは二次性不生着のいずれかに該当

する有害事象発症時には急送報告を、また、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すべての死亡(明らかな原病死は該当せず)、2) 予期される Grade 4 の非血液毒性、3) 予期されない Grade 3 非血縁毒性、4) 永続的または顕著な障害(二次癌等)、5) その他重大な医学的事象の発症時には通常報告が行うことになっており、2010 年 1 月現在 27 例(36 件)の有害事象報告があった。

不生着、二次不生着、生着遷延例がそれぞれ 7 例(不生着 7 例中 5 例が 100 日以内に死亡)、1 例、3 例、また、生着前早期死亡が 3 例(小脳出血 1 例; day 7、前処置関連 2 例; day 7, 22)、生着後 100 日以内の死亡が 1 例(肺臓炎; day 72) があった。100 日以降の死亡報告は 9 例(再発・原病による呼吸不全; day 151、エンドキサン心筋症に続く多臓器不全に; day 132、capillary leak 症候群・心不全とその後の頻発する感染症による多臓器不全; day 183、再発・肺臓炎/ARDS; day 266、間質性肺炎疑い; day 289、間質性肺炎; day 115、急性肺障害; day 188、再発; day 197、薬剤性腎不全; day 272 各 1 例) があった。予期されない grade 4 の非血液毒性による急送報告は 1 件、通常報告対象の予期される grade 4 の非血液毒性が 5 件あった。

D. 考察

本邦における骨髄破壊的前処置による複数臍帯血移植の成績はこの臨床試験の解析を待たねばならないが、その安全性は第 I 相試験で確認され、また、本試験における有害事象報告でも通常の造血細胞移植に見られるもので試験は続行され目標症例を完遂した。データ固定がなされておらず確定できないが、登録時のデータを参考にと、この臨床試験に登録され移植を受けた

症例 61 例の体重は 50.1-129.8kg(中央値; 70.5kg) であり、 $2.36-4.43 \times 10^7/\text{kg}$ (中央値; $3.58 \times 10^7/\text{kg}$) の細胞が輸注されている。38 例は単一で現在の JCBBN の移植細胞数基準である $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の細胞を含む臍帯血がなかった症例である。

現在、欧米では成人臍帯血移植の多くが 2 ユニットの臍帯血を用いて行われており、2 ユニットの選択で細胞数を増やすことにより高体重の成人においても殆どすべての患者で移植が可能になり、80-90 数%に生着が得られている。本試験では有害事象報告からみると、1 次生着不全は 7 例であり早期 3 例も含め、61 例中 51 例(84%) に生着が得られたことになる。また、複数臍帯血移植では急性 GVHD の発症率が高くなるものの重症 GVHD の発症率は変わらず、移植後の再発率が低いと報告されている。更に、最近では HLA 一致同胞や HLA 一致非血縁者、HLA 不一致非血縁者からの骨髄や末梢血幹細胞等、他の幹細胞ソースとの成績の比較がなされ、成人白血病症例に対してそれらの幹細胞ソースの間で無再発生存率に差がないとの報告がみられる。

本邦では、この臨床第 II 相試験だけが実施されたが、骨髄非破壊的前処置や再移植に対する複数臍帯血移植、ex vivo 増幅臍帯血や純化 CD34+細胞と無処理臍帯血との複数移植、骨髄内と静脈内投与の複数移植など複数臍帯血移植にも様々な方法があり、また、体重当たりの細胞数の多い臍帯血を用いた複数移植と単一臍帯血移植の比較等今後検討する課題は多い。保険適応など医療経済の問題も含め検討する必要がある。

E. 結論

データ解析が進行中の段階で結論は出せないが、総合研究報告書において本邦における複数臍帯血移植の成績を明らかにする

予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, Ohara A, Ishida A, Osada K, Tasaki T, Kamitamari A, Iwai A, Kai S, Maekawa T, Hoshi Y; Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Granulocyte Transfusion Task Force. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *Int J Hematol.* 2010, 91:201-208.

2) Isoyama K, Oda M, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kigasawa H, Kobayashi R, Mimaya J, Inoue M, Kikuchi A, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2010, 45:69-77.

3) Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. *Transfus Med.* 2010 Nov 30.

4) Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, Kohsaki M, Azuma H, Tanaka H, Ogawa A, Nakajima K, Kato S. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood

transplantations. *Blood* 2010,116: 2839-46.

2. 学会発表

1) Kai S, Araki N, Kawagishi M, Murata R, Tanihara C, Itoh S, Kobayashi T, Kokubunji A, Hara H. Effect of KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host (GVH) direction on cord blood transplant (CBT) outcomes ; a report from Hyogo Cord Blood Bank in Japan. 31st International Congress of the International Society of Blood Transfusion. 2010.6-7. Berlin.

2) 池本純子,藤田典子,井上玲子,村田理恵,前田和宏,松下恵子,郡谷哲男,国分寺晃,甲斐俊朗(2010)同種末梢血幹細胞採取血液に含まれる赤血球量の検討. 第32回日本造血細胞移植学会総会,2.19-20,浜松.

3) 岡田昌也、中田潤、谷口享子、海田勝仁、吉原哲、藤岡龍哉、池亀和博、玉置広哉、藤盛好啓、甲斐俊朗、小川啓恭. 当科における骨髄内臍帯血ミニ移植(静脈内輸注法との比較). 第32回日本造血細胞移植学会総会,2.19-20,浜松.

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 臍帯血移植データ一元化事業

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 講師

研究要旨

臍帯血移植は近年増加傾向にあり、臍帯血移植を含む国内で実施された自家および同種のすべての造血細胞移植データは日本造血細胞移植学会内に設置されたデータセンターに集約されることが同学会で決定されている。国内で施行された非血縁者間臍帯血移植データは日本さい帯血バンクネットワーク内での検討を経て、2010年度に一元化が開始された。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が一元化されることによって国内の造血細胞移植成績が向上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、とりわけ2003年以降に前年の2倍の件数となり、2011年1月には累積7000例に到達した。また年間の移植件数は2010年には1020件となり、同年に実施された非血縁者間骨髄移植1213件の84.0%に相当する。このように増加する造血幹細胞移植の移植データ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集積され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されることで国内のすべての移植データの一元化が完成する。非血縁者間臍帯血移植データに関してもこの一元化へ向けての実務作業がなされた結果、2010年7月1日にその稼動が可能となった。

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移植医療機関から日本造血細胞移植学会データセンター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. 臍帯血移植データの一元化

1. 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ネットワークへ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て了承された。またこの学会経由でデータを送付することはネットワーク内での倫理委員会にて承認された。

2. 一元化への実務作業：日本さい帯血バンクネットワーク移植データ管理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が実施された。まず臍帯血申込時に症例番号の自動付与が行われる。そして移植後 100 日を経過した時点で移植施設にて 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 回の頻度で学会データセンターに集約された移植データをネットワーク事務局に郵送。その後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。なお帰属の不明な臍帯血移植データは全臍帯血バンク閲覧にて帰属を決定する。各臍帯血バンクは自バンクのデータをダウンロードしてデータの確認や解析を行う。その後この手順に沿ってシミュレーションを実施し、種々の問題点を解決して、2010 年 7 月 1 日稼動となった。稼動後は大きな問題なく推移しているが細部の調整は必要であり、今後改善の必要がある。なおこの一元化を機に各移植施設のコードの整理を行った。すなわち移植施設のコードは従来日本造血細胞移植学会が使用しているコードに揃えることとし、これまで内科と小児科合同で登録病院として申請されている場合は内科、小児科別々に学会コードで運用することとし、今後は新規の合同診療科は認めないこととした。

D. 考察

今年度稼動を開始した臍帯血移植データ一元化システム上の特徴を要約する。1) 症例番号自動付与：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症例番号が自動的に付与される。2) 移植データの集約：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) データの送付は web でも可能になった。4) データ督促方法の統一：100 日報告の督促はすべての症例に対して 2 ヶ月毎に自動的になされる。なお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。5) 移植医の負担軽減

減：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が容易になる。

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効率的になされ、今後の移植データの解析および治療成績向上に大きく貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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.

2. 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.

3. 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; Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009, 15:439-46.

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
研究分担報告書

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とより適正なコスト計算をするために
解決すべき課題について

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
研究協力者 井出 健二郎 和光大学経営経済学部 教授
研究協力者 菅河 真紀子 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 講師

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。

11 臍帯血バンクの公開データをもとに、DEA(Data Envelope Analysis ; 包絡分析法)を用い各バンクの業務効率性を測定した。

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、事業費と労働時間を多く投入しているにも関わらず効率が悪いバンク、逆に少ない投入量で成果を上げている効率が良いバンクがあることが分かった。

また、本年度の研究では、平成 19、20 年度の研究では GMP を適用したと仮定してさい帯血の原価計算を行ったが、その計算の限界と今後原価計算をする場合に考慮すべき論点を精査した。

本研究成果は、さい帯血バンクの業務効率を高めるのに必要な条件を解明するための糸口となるものである。同時により正確な原価計算をするに当たっての方向性を示すものである。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. 目的

さい帯血バンクの事業効率を測定するために本年度は、さい帯血バンクに投入した「さい帯血受入れ数」、「事業費」と「労働量」を投入項目とし、業務の成果と考えられる「データ公開数」「さい帯血申込受付数」「出庫数」「移植実施数」を算出項目としてそれぞれの項目について事業の効率性を DEA(Data Envelope Analysis ; 包絡分析法)を用いてバンクごとに分析した。

B. 方法

DEAとは似たような意思決定団体(decision

making unit : DMU) において複数の資源の投入と成果の産出があるため、効率性の比較が難しい場合に適用される線形計画法である。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 効率という)として表現され、非効率と評価された対象に改善のための情報を与える、という特色がある。DEA は米国などで病院の経営効率性の研究に利用されてきた。