

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

臍帯血移植の成績解析に関する研究

研究分担者 森島 泰雄 中部さい帯血バンク理事長

研究要旨:中部さい帯血バンクを介して提供した臍帯血移植の成績を解析することにより、どのような臍帯血ユニットが移植成績を向上させるかを明らかにし、臍帯血バンクにおける有用な調整方法を確立することを目的とした。良好な生着・生存を得るための臍帯血ユニットの選択として有核細胞数/kgではなく、第1にCD34陽性細胞数/kgの多いものを選択し、さらに、CFU-GM数/kgを考慮することが重要である。臍帯血バンクの調整開始基準としてもCD34陽性細胞数を主体とすることが有用である。

A. 研究目的

中部さい帯血バンクを介した移植データを用いて

- 1) 移植成績の概要: 初回移植症例と生着不全後の再移植の成績と患者年齢別の成績を把握する。
- 2) 良好な生着を得るための臍帯血の調製と選択、すなわち臍帯血有核細胞数 (TN C/kg) とCD34陽性細胞数 (CD34/kg) のどちらを重視すべきか、CFU-GMコロニー数をどのように選択に生かすかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 症例: 1997年～2018年に中部さい帯血バンクを介して臍帯血移植が実施された1454症例のTRUMP臍帯血移植データと中部さい帯血バンクにおける調製保存データを統合したデータベースを作成した。
- 2) 解析方法: 移植後の全生存、移植後の生

着不全 (末梢好中球数500/ μ l到達) の有無を第1目標とし、疾患の再発をGVHDのリスクを第2目標として、Cox regression 法 Competing risk regression法 Kaplan-Meier法などの多変量解析を解析ソフトSTATAにて実施した。変数としてHLA適合度、さい帯血有核細胞数/kg, CD34細胞数/kg、コロニー形成細胞数/kg, その他ドナー情報、患者情報、移植情報を用いた。

(倫理面への配慮)

患者と臍帯血提供者の同意が得られているデータを用い、当バンクの倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

- 1) 移植成績の概要

白血病標準リスク患者の初回移植では、16-39才の患者の長期生存は60%以上と良好である。60才以上でも30%以上であり、臍帯血移植は他の非血縁移植の代替移植

ではなく、第1適応の移植として選択できる可能性が示唆された。

前移植後生着不全症例で臍帯血移植を実施した場合、約70%の生着が得られた。また、前移植後再発した症例の生着率は初回（前移植のない）移植と同じであった。

2) 移植後生存（死亡）に影響を与える因子

有意な因子として患者年齢、前移植の有無、白血病病期、HCTC index score、GD HD予防法とともに臍帯血ユニットのCD34細胞数/kgが認められた。

有意でない因子として移植前治療法、移植年とともに臍帯血ユニットの有核細胞数/kgと患者ドナーのHLAアレル（HLA-A, B, C, DRB1）不適合数（GVH/HVG方向）が認められた。

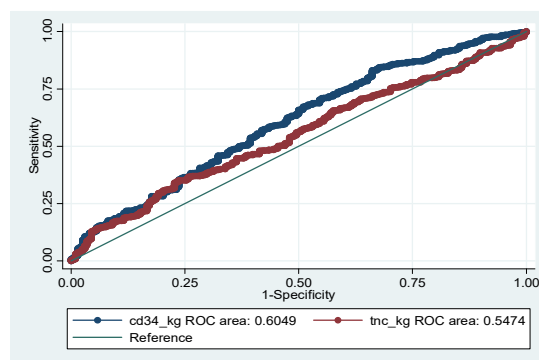
3) 好中球生着に及ぼす有核細胞数（TNC）/kgのリスク（HR）（下表）はTNC/kgが②③（半数を占める）ではTNC/kgが増加しても生着率は上がらず、。良好な生着の臍帯血を検索する指標として有核細胞数/kgは不十分である。

	TNC/kg x 10E5	N	H R
4	4.5>= - 40.0	251	1.96
3	3.5>= - 4.5	156	1.64
2	2.5>= - 3.5	504	1.62
1	2.0>= - 2.5	396	1.36
0	1.0>= - 2.0	79	1.00

4) 好中球生着に及ぼすCD34陽性細胞数/kgのリスク（HR）（下表）は細胞数が増加すると、生着率が高くなる（下表）。良好な生着の臍帯血を検索する指標としてCD34陽性細胞数は有用である。

	CD34/kg x 10E4	N	HR
5	2.0 - 15	137	3.33
4	1.5 - 2.0	116	2.18
3	1.0 - 1.5	298	2.00
2	0.75 - 1.0	283	1.82
1	0.5 - 0.75	271	1.47
0	0.1 - 0.5	88	1.00

5) 生着に関するCD34陽性細胞数/kgと総細胞数/kgのROC曲線の比較図を以下に示す。Prob>chi2 = 0.009とCD34陽性細胞数/kgの方が有意に生着と関連していた。



6) 好中球生着に及ぼすCFU-GM数/kgのリスクはCFU-GM/kgは細胞数が増加するにつれて、良好な生着率が得られた。良好な生着の臍帯血を検索する指標としてCD34陽性細胞数に加えてCFU-GM数/kgを考慮することが有用である。

7) 好中球生着に及ぼすHLAアレル不適合数 (HVG方向) のリスクは0-1不適合に比べて2アレル不適合で生着率が低かった。

D. 考察

本研究解析結果から良好な生着を得るための臍帯血ユニット選択方法を考察すると、

① CD34/kgが 0.5×10^5 以上で、できるだけ多いユニットを選択する。総有核細胞数/kgは参考とする。

② ①で選択し可能ユニット複数あればCFU-GM/kgが多いものを選択する。例えば、CD34/kgが 1.0×10^5 以下の場合にはCFU-GM/kgが 1.8×10^3 以上のものがあれば選択する。

③ ①②で選択した上で、HLAアレル不適合数 (HVG方向) が0-1のユニットがあれば選択する。

臍帯血バンクにおける臍帯血ユニットの調整開始基準はCD34陽性細胞数を主体とする。現在、中部さい帯血バンクでは有核細胞数 12.0×10^8 以上、CD34陽性細胞数が 2.5×10^6 個以上で調製開始しているが、今後、CCD34陽性細胞数 3.0×10^6 個以上に見直すことが考えられる。

上記解析結果と選択基準を全国の臍帯血バンクを介した多数例の移植データで確認する。

E. 結論

1. 全生存率から見ると、臍帯血移植は兄弟間HLA適合ドナーがいない場合に第1選択の移植となり得る可能性がある。

2. 前移植が生着不全の場合の再移植の生着率は約70%であり、臍帯血移植は良い適応となる。

3. 良好な生着を得るための臍帯血ユニッ

トとして有核細胞数/kgではなく、第1にCD34陽性細胞数/kgの多いものを選択する。さらに、CFU-GM数/kgを考慮する。

4. さい帯血バンクの調整開始基準としてCD34陽性細胞数を主体とする。

G. 研究発表

1. 論文発表

作成中

2. 学会発表

森島 泰雄，畑佐 鎮代，吉村 美千子，鈴木 艶枝，富永 千絵，加藤 将大，鏡山 由紀子，加藤 百合子，川本 京子，加藤 千恵，濱 麻人，宮村 耕一，加藤 栄史，矢崎 信，松本 加代子，加藤剛二：中部さい帯血バンク。中部さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：より有効な臍帯血の調製と供給を目指して。第43回日本造血細胞移植学会総会
2021年3月 東京

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

移植後生存に影響を与える因子

1454症例 多変量解析

結果

	N	HR	95% C.I.	p-value		N	HR	95% C.I.	p-value
患者年齢					前移植の有無				
0-15	487	1.00			なし	1109	1.00		
16-39	355	0.43	0.32 0.57	0.000	自家移植	82	1.38	1.02 1.89	0.039
40-59	279	0.73	0.60 0.90	0.002	同種移植	263	1.77	1.46 2.14	0.000
60-	333	1.28	1.07 1.54	0.007	GVHD予防法				
病期(Leukemia)					CSP-based	412	1.00		
Standard	407	1.00			Tac-based	994	0.74	0.63 0.88	0.001
Advanced	641	1.89	1.57 2.28	0.000	CD34/kg (x 10E5)				
Others disease	406	2.02	1.64 2.49	0.000	0.1 - <0.5	103	1.00		
HCTC index score					0.5 - <1.0	580	0.65	0.50 0.84	0.001
0	654	1.00			1.0 - <2.0	431	0.64	0.48 0.85	0.002
1,2	284	1.40	1.16 1.70	0.001	2.0 - <3.0	98	0.45	0.30 0.67	0.000
3-11	214	1.72	1.39 2.12	0.000	3.0 - <10	52	0.56	0.33 0.96	0.036

有意でない
因子

移植前治療 強度

TBIの有無

性適合度

有核細胞数/体重

HLA血清型適合数

ABO血液型適合度

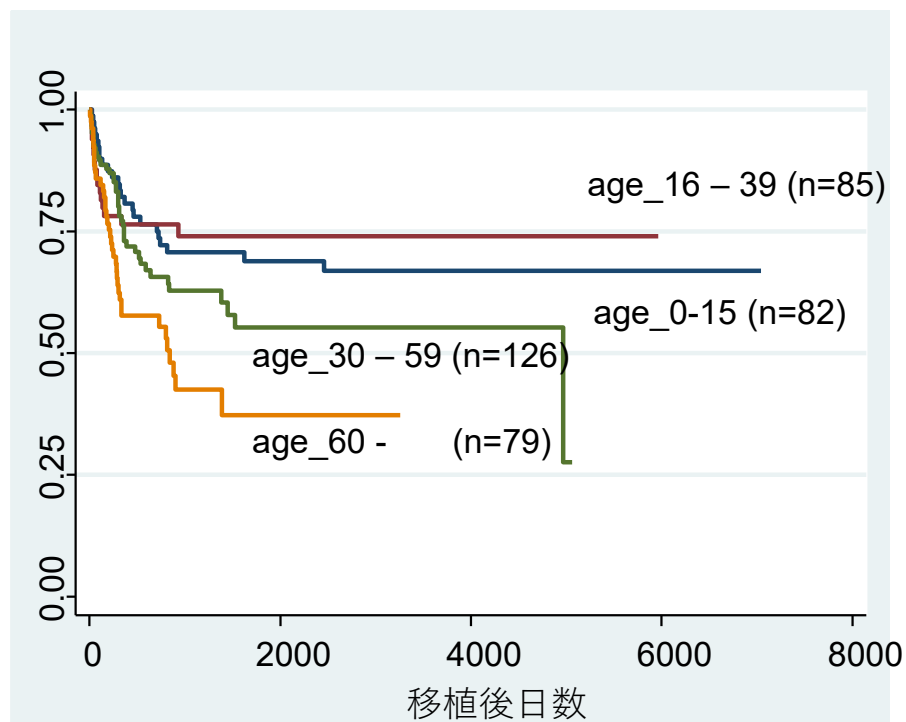
移植年

CD34は有意な予後因子であるが有核細胞数は有意でない

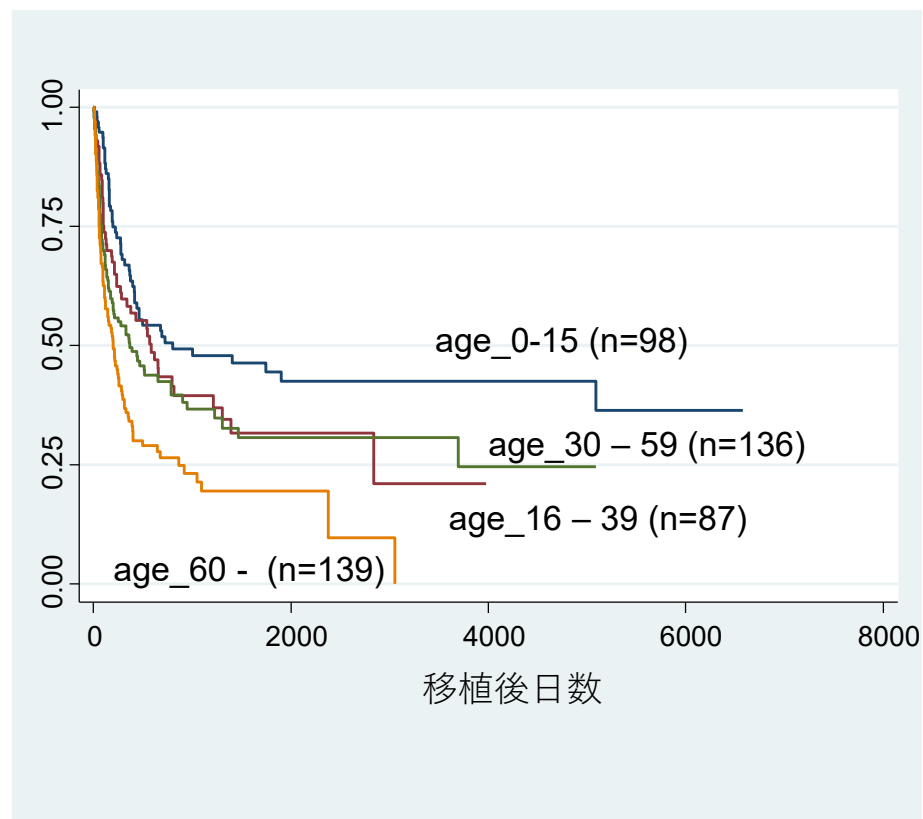
患者年齢別臍帯血移植後の生存（初回移植）

白血病 標準リスク*

AML 1CR/2CR, ALL 1CR, CML 1CP, MDS RA/RARS



白血病 高リスク



移植理由別移植後生存率

	N	1年生存率	5年生存率
初回移植症例	1084	57%	47%
移植後生着不全症例	99	33%	29%
移植後再発症例	191	37%	19%