

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）  
総括研究報告書

コロナ禍における骨髄移植の補完を目的とした臍帯血バンクにおける保存臍帯血の質の向上と提供数増加に向けた研究

研究代表者 加藤 剛二 中部さい帯血バンク管理監督技術者

研究要旨：2020年初頭からの全国的な新型コロナウイルス感染症蔓延によって国内の造血細胞移植は少なからぬ影響を受けた。すなわち骨髄移植件数の減少と臍帯血移植件数の増加であり、その結果、臍帯血バンクも大きな変革を迫られたためにその事象を検討して対応し、国内の造血細胞移植件数の維持に努めた。すなわち非血縁者間骨髄移植の骨髄ドナーからの骨髄提供が困難となったために臍帯血移植の申込みが急増した。その臍帯血申込理由を検討した結果、骨髄移植が困難な症例に対して臍帯血移植が実施され、骨髄移植を補完している現状が確認できた。また臍帯血移植成績に影響する細胞数に関する解析では有核細胞数やHLAではなく、CD34陽性細胞数が生着率および生存率に有意な影響を与えていることが判明したため臍帯血の保存業務においてはCD34陽性細胞数の多い臍帯血を保存することの重要性が確認された。さらに臍帯血保存時には有核細胞数はやや少なくとも一定数以上のCD34陽性細胞数を有する臍帯血を処理することでより質の高い臍帯血をバンクの目標する件数を保存することができると判明した。さらに臍帯血の保存件数を増加させるために遠隔地からの臍帯血運搬を検討し、血液センターの献血運搬便を利用することで運搬経費を減じながらも運搬件数を増加させるという効率的運用が可能と判明した。またコロナ禍においては採取施設との事務連絡や教育訓練のために全ての臍帯血採取施設にパソコンを配備することで対面することなく業務が遂行できた。以上のように未曾有のコロナ禍においても国内の造血細胞移植件数は維持されるべきであり、種々の手段によって単に臍帯血バンク事業は維持するのみならず、良質な臍帯血を移植病院に提供する業務を安全かつ効率的に実施することが可能であった。

## A. 研究目的

国内における血液疾患等の患者に対して非血縁者からは骨髄、末梢血幹細胞、および臍帯血が提供され、臍帯血は国内の6か所の臍帯血バンクから提供されている。国内の臍帯血移植は2021年現在その累積移植件数は20000件を越し、一国としては世界最多の件数であり、また年間の移植件数は約1500件と近年では非血縁者間骨髄移植（末梢血幹細胞移植を含む）の件数を凌駕している。これは臍帯血移植の有する利点、すなわち迅速な移植が可能で、患者との組織適合性抗原が不適合でも移植可能なこと、および移植後の移植片対宿主病が軽度なためであるが骨髄や末梢血幹細胞と比較してドナーに負担がないことも大きな利点である。そのため2020年は新型コロナウイルスの流行によってドナーからの移植細胞採取が困難となったためその代替としての臍帯血移植の需要が急速に高まった。そのため2020年前半特に4月は中部さい帯血バンクの月間の申込件数は通常の2.5倍に増加し、その申込は骨髄移植のバックアップの目的も多いため、患者側が移植細胞を変更するに至った過程を緊急的かつ詳細に検討することはコロナ禍における移植細胞源の選択決定の上で必要と考えられる。さらにコロナ禍において実際に臍帯血移植の需要が増大している現状から骨髄移植と同等の生着率が担保された、すなわち保存時核細胞数およびCD34陽性細胞数の多い臍帯血を保存するための方策の検討、および臍帯血ユニットが移植成績に及ぼす影響の解

明は早急に取り組むべき課題である。臍帯血の供給体制に関しては遠隔地からも臍帯血を運搬する必要があるためにその効率化も重要な課題である。また臍帯血採取、保存、運搬および調製保存の業務をコロナ禍において安全にかつ効率的に遂行するためにはバンク内の連絡および13の採取病院への情報伝達と教育研修のレベルを維持するためにリモートでの情報伝達システムを構築することが必須である。このリモートワークはバンク職員および採取病院における感染防止にも寄与すると考えられる。

本研究は上述の課題について検討することによってコロナ禍において減少した非血縁者間骨髄移植を補完し、国内の非血縁者間移植件数維持のために良質な臍帯血の公開数を増加させ、臍帯血の供給と移植が円滑に行われる体制を構築することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究においては5つのテーマについて検討を加えた。それぞれのテーマと研究方法を以下に示す。

### 1. コロナ禍におけるバックアップ臍帯血申込に関する研究

第一に2018年1月から2020年12月までに中部さい帯血バンクに申し込まれた臍帯血の月別申込件数を調査し、次に2020年1年間の臍帯血申込理由別分類（①通常の申し込み、②コロナのために臍帯血移植申込、③他の移植のバックアップ、④当初臍帯血移植申込、その後他の移植実施）による年間および毎月の件数と最終的転帰につき調査した。

(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、中部さい帯血バンクの倫理審査委員会の承認を得た。

## 2. 臍帯血移植の成績解析に関する研究

適切な臍帯血を患者に提供するためにどのような臍帯血を用いた移植の成績が良好かと検討した。対象とした症例と解析方法は以下のものである。

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/ $\mu$ 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。

## 3. 良質な臍帯血の調製保存に関する研究

### -1 調製開始細胞数基準の見直し

良質な臍帯血をより多く調製保存するために調製開始細胞数基準の見直しを行ったがその際の対象となる臍帯血と調査方法は以下のものであった。

1) 対象: 2020年6月1日～2021年3月31

日に中部さい帯血バンクに到着し、受入基準を満たした臍帯血1,782本。

2) 方法: 有核細胞数(NC)は全臍帯血で測定(n=1,782)、CD34測定はNC $\geq$ 11.0 $\times$ 10<sup>8</sup>のみ(n=1,065)とした。

(倫理面への配慮) 臍帯血提供者情報とは切り離れた測定データのみを用いた。なお、当バンクの倫理審査委員会の承認を得た。

## 4. 良質な臍帯血の調製保存に関する研究

### -2 遠隔地からの臍帯血運搬について

遠隔地からの臍帯血運搬を実施するためにその運搬方法と運搬効率を以下の方法で検討した。

1) 採取施設: 恵愛みらいクリニック(石川県小松市)

2) 採取確認・搬送方法は献血運搬便の夜便と朝便を利用した。

#### ① 夜便の運搬スケジュール

17:00頃 採取確認  
19:00頃 採取施設で受け取り  
20:20頃 石川製造所で積み替え  
20:30 石川製造所出発  
23:30頃 東海北陸ブロックセンター着  
インキュベータ内で保管  
10:00頃 バンク職員が受け取り

#### ② 朝便の運搬スケジュール

5:30頃 採取確認(3:30までの採取)  
7:00頃 採取施設で受け取り  
10:00頃 バンク着

3) 夜便のみの搬送時期①と朝便を併用した時期②における臍帯血搬送回数、搬送本数、搬送費用を比較した。コロナ禍におい

て搬送数が減少したため、②のうち、コロナ禍の影響のない時期②\*についても別途比較した。

- ① 2020年5月～2020年8月、② 2020年9月～2021年3月、③\*2020年9月～2020年12月

## 5. 臍帯血バンクにおけるリモート環境の確立

コロナ禍においてリモートでの業務遂行のため臍帯血採取施設にパソコンを配備し、以下の検討を行った。

1) 連絡用パソコンの準備: 各施設のインターネット環境に影響を与えないよう、SIMカードを内蔵したLTE対応モデルのノートパソコンを選択し、バンク連絡用の固有メールアドレスも設定した。

2) パソコンの配備・動作確認: 中部さい帯血バンクの全採取施設に配備し、メール交換およびZOOMによる動作確認を行なった。

## C. 研究結果

### 1. コロナ禍におけるバックアップ臍帯血申込に関する研究

#### 1) 月別臍帯血申込件数

a) 図1に中部さい帯血バンクにおける2018年1月から2020年12月までの月別申込件数と移植件数を示す。この図に示すように2018年から年々申込件数は増加傾向にあり、2019年には毎月40～50件であったものが2020年4月には94件と約2.5倍に増加した。その後も変動はあるものの平均50件で推移した。また移植件数は2019年には毎月30件前後であったものが2020年には40件前後に増加した。申し込み件数の増加が直ちに移植件数には反映されては

いないが増加傾向にある。

図1. 中部さい帯血バンクにおける過去3年間の臍帯血申込および移植件数の推移



b) 申込理由別の申込件数、取消件数および臍帯血移植件数を表1に示す。

2020年1年間の臍帯血申込件数は639件あったが移植医による申込時のコメントとその後の経過によって申込理由を4種に分類した結果、①通常の申込が517件、②コロナ禍のため骨髄移植が困難と判断して臍帯血が申し込まれたのが37件、③他の移植のバックアップが60件、④当初臍帯血移植として申し込まれたがその後他の移植が実施されたのが25件であった。それらの内、取消件数はそれぞれ115件、7件、51件および24件であり、最終的に臍帯血移植がなされたのはそれぞれ402件、27件、1件および0件であった。すなわち②のコロナ禍のため骨髄移植実施が困難と判断されて臍帯血移植が実施された27件および③の当初他の移植のバックアップとして臍帯血を申し込んだが最終的に臍帯血移植が実施された1件の計28件はコロナ禍において臍帯血移植が骨髄移植を補完したと考えられる。(なおこの表で申し込み件数と移植件数のそれぞれの合計が一致しないのは申し込まれても移植されていない症例が含まれるためである。)

表1. 2020年の臍帯血申込、取消および移植件数

当初の臍帯血申込理由	申込件数	取消件数	臍帯血移植件数
①通常の臍帯血申込	517	115	402
②コロナのために臍帯血移植申込	37	7	27
③他の移植のバックアップ	60	51	1
④当初臍帯血申込、その他の移植実施	25	24	0
計	639	197	430

c) 2020年の臍帯血申込、取消および移植件数の月別推移

上記の2020年の臍帯血申込、取消および移植件数の月別推移を図2に示す。

この図では申し込み件数は4月に急増した以降は40-50件/月で推移し、取消件数は7月にピークとなって以降減少した。また移植件数は5月以降増加に転じ、30-40件/月で推移した。また②のコロナのための臍帯血移植申込は4月と5月に集中し、移植は5月、6月に増加した。

図2. 2020年の臍帯血申込、取消および移植件数の月別推移



2. 臍帯血移植の成績解析に関する研究

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の検討: 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、GDHD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。ま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, DR B1）不適合数（GVH/HVG方向）が確認された。

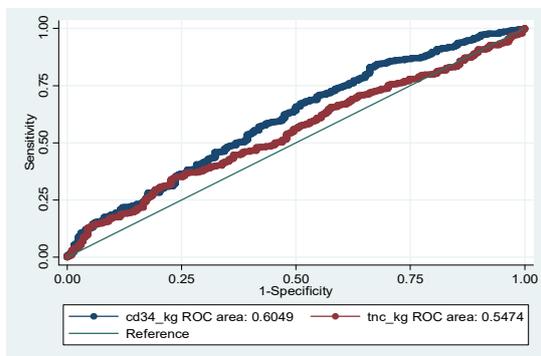
3) 好中球生着に及ぼす有核細胞数（TNC）/kgのリスク（HR）: 下表に示すようにTNC/kgが2および3（半数を占める）ではTNC/kgが増加しても生着率は上がらず、良好な生着の臍帯血を検索する指標として有核細胞数/kgは不十分である。

TNC/kg x 10E5	N	HR
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) : 下表に示すようにCD34陽性細胞数が増加すると、生着率が高くなる。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。

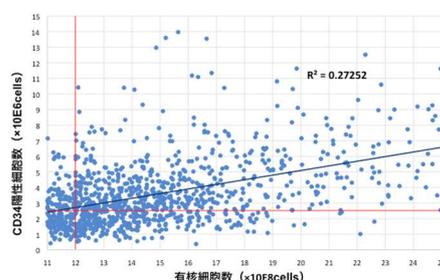
7) 好中球生着に及ぼすHLAアレル不適合数 (HVG方向) のリスクは0-1不適合に比べ

て2アレル不適合で生着率が低かった。

### 3. 良質な臍帯血の調製保存に関する研究 -1 調製開始細胞数基準の見直し

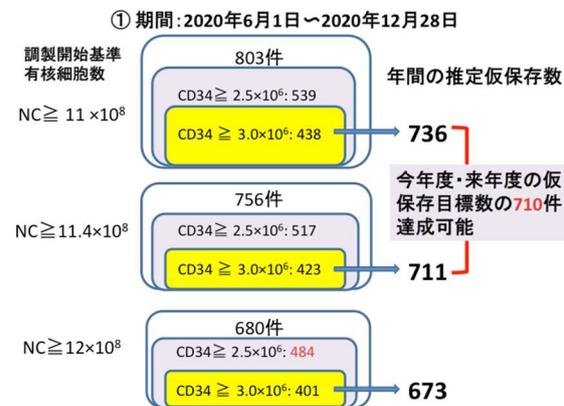
1) 有核細胞数(NC)およびCD34陽性細胞数の細胞数分布

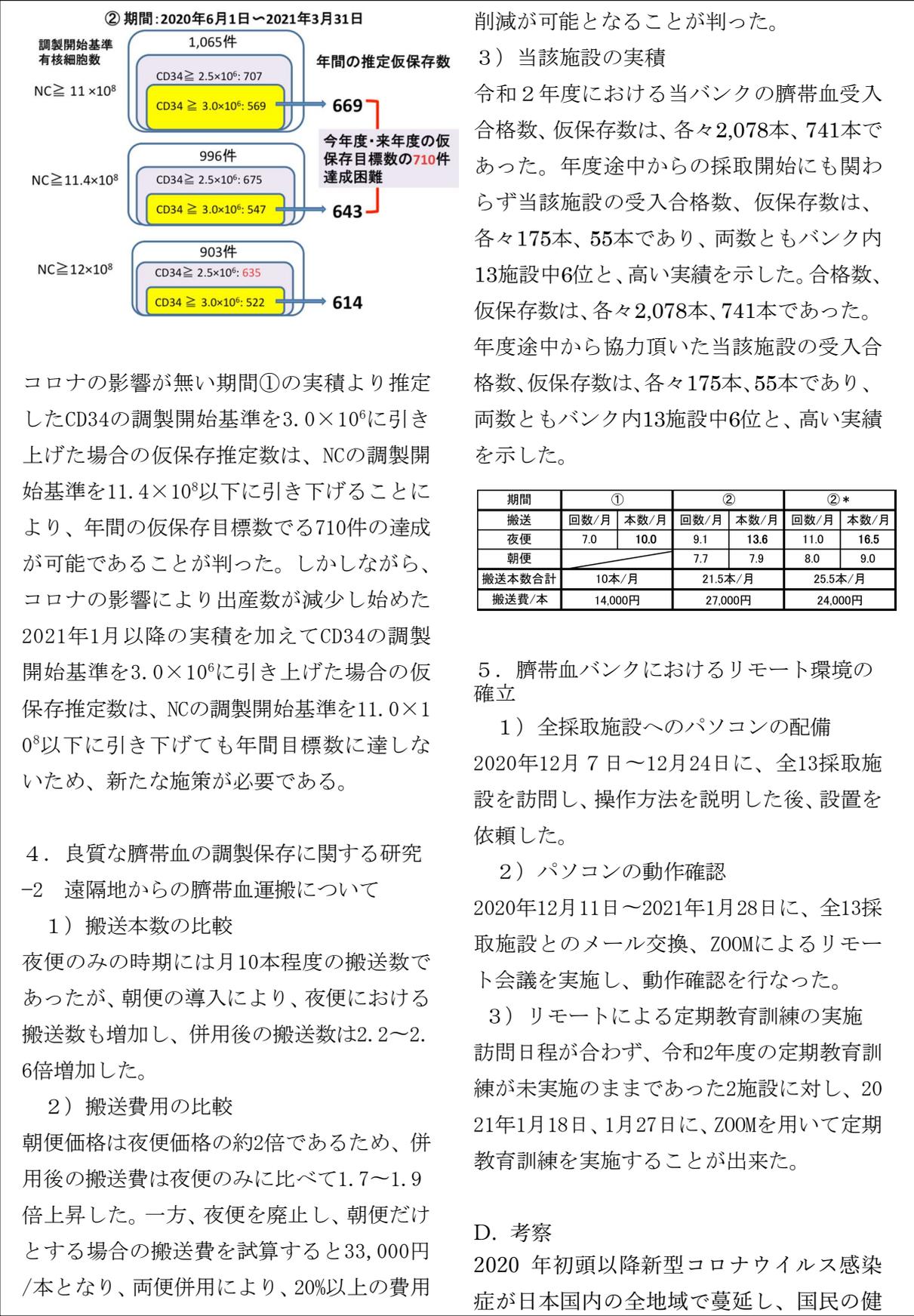
NC : 3.3~44.3×10<sup>8</sup> (中央値 : 11.8×10<sup>8</sup>)  
CD34 : 0.37~13.97×10<sup>6</sup> (中央値 : 3.28×10<sup>6</sup>)  
両者の分布は上記のようであり、両者に相関は認められなかった (R<sup>2</sup>=0.28521)。



2) 基準変更による年間仮保存数の推定  
コロナ禍での妊娠控えの影響が出産数低下をもたらし、2021年1月から臍帯血到着数が激減したため、以下の2期間のデータを各々まとめて推定した。

- ① 2020年6月1日~2020年12月28日到着数 : 1,407本
- ② 2020年6月1日~2021年3月31日到着数 : 1,782本





康状態に脅威をもたらしている。その結果、非血縁者間骨髄移植を受ける予定の患者に対するドナーからの骨髄提供が非常に困難な状況となった。とりわけ4月7日から5月25日には緊急事態宣言が発令されたため骨髄ドナーの骨髄採取病院へのアクセスや病院での骨髄採取が中止もしくは延期となった。そのため臍帯血移植への振り替えや骨髄移植実施予定の患者においてもそれが中止になる可能性もあるため臍帯血の申込が急増した。その結果、上述したように臍帯血申込の増加およびそれに引き続いての移植数の増加となった。2020年1年間では非血縁者間骨髄移植（末梢血幹細胞移植を含む）は1092件と前年の1243件から151件減少したのに対して、臍帯血移植は1496件と前年の1379件から117件増加し、その差は136件から404件に拡大した。これは臍帯血移植の特質であるドナーの状況に左右されず、また緊急的移植に対応可能であることが実証されたと考えられる。

また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、以下の選択方法が推奨されると考えられた。

- ① CD34/kgが $0.5 \times 10^5$ 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 $1.0 \times 10^5$ 以下の場合にはCFU-GM/kgが $18 \times 10^3$ 以上のものがあれば選択する。
- ③ ①、②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。

また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ことが推奨され、現在、中部さい帯血バンクでは有核細胞数 $12.0 \times 10^8$ 以上、CD34陽性細胞数が $2.5 \times 10^6$ 個以上で調製開始しているが、今後、CD34陽性細胞数 $3.0 \times 10^6$ 個以上に見直すことも検討中である。

今後は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ことが必要と考えられる。

さらに臍帯血調製開始基準に関しては本研究の結果により、臍帯血到着数が通常状態であれば、有核細胞数の調製開始基準を $11.4 \times 10^8$ 個、CD34陽性細胞数の基準を $3.0 \times 10^6$ 個とすることにより、保存件数を減ずることなく、平均体重（50kg）の患者に適合するCD34を有する臍帯血の割合を100%に近づけることが可能になることが確認できた。コロナの影響により到着数が激減した状態において保存件数を低下させること無くCD34適合割合を100%に近づけるには、NC調製開始基準をさらに下げるか、新規採取施設を開拓して到着数を増加させる施策が必要と考えられる。

遠隔地からの臍帯血運搬についてであるが石川県小松市の産科施設から当バンクに臍帯血採取協力の連絡を頂いた際の搬送費用を民間の搬送業者で検討した結果、他の施設同様に当日午前中搬送便を使用する場合の費用は1回あたり約10万円と、非現実的な数字であった。搬送費低減策を検討し、最終的に、夕刻採取施設から臍帯血を回収し、隣接する東海北陸ブロック血液センターへ深夜に到着する献血運搬便で搬送を依頼することにより、岐阜県や三重県からの搬送よりやや安価な価格での搬送が実現した。し

かしながら、調製スケジュールの関係もあり、採取確認を行なう17:00から翌朝3:30までの出産には対応出来なかった（約10時間30分は採取不能時間帯）。そのため、積極的なドナーリクルートが難しかった。夜便搬送業者と交渉を重ね、朝便（直送便）価格の大幅な低減が可能になり、開始4ヵ月後より朝便導入が可能となった。朝便導入により、夜便時間帯の採取も増加し、夜便のみでは月あたり10本程度であった搬送数が倍以上に増加した。

臍帯血バンク事業におけるリモートワークに関しては本研究により、メールおよびZOOMによる全採取施設との情報交換が可能となった。

今後は、毎月各施設に郵送していた採取～保存実績等の書類をメールの添付文書として送付することにより情報伝達を効率化するとともに、詳細情報の提供に努め、ZOOMによるオンライン会議を毎月開催するなどして、各施設との情報交換をより充実させ、活性化を図りたいと考えている。

#### E. 結論

本研究によって得られた結論は以下のようであった。

1) 2020年の新型コロナウイルス感染症蔓延によって4月の緊急事態宣言発令以降骨髓バンクからの移植が困難になったため臍帯血移植のバックアップの申込が急増し、5月以降の臍帯血移植件数が増加した。また臍帯血移植の申込の一部は取消となったが臍帯血移植に変更された症例では移植が実施され、骨髓バンクを部分的に補完することによって国内の非血縁者間造血細胞件数が維持された。

2) 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。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。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。

3) 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。臍帯血移植成績にはNCよりもCD34の影響が大きい。NCの調製開始基準を現行より引き下げて $11.4 \times 10^8$ 個とし、CD34の同基準を引き上げて $3.0 \times 10^6$ 個とすることにより、保存数にあまり影響なく、平均体重(50kg)の患者に適合する良質な臍帯血の保存につながる。

4) バンクに隣接する日本赤十字社東海北陸ブロック血液センターに深夜到着する石川製造所からの献血運搬便への同乗・夜間保管により、遠隔地(石川県小松市)からの臍帯血搬送を2020年5月から開始した。採取不能時間帯(10時間30分)解消のために同年9月から朝便(直行便)を導入することにより、搬送数は倍以上に増加し、順調な協力が得られている。

5) SIMカードを内蔵したLTE対応のモデルのノートパソコンを全採取施設に配備することにより、メールを通じた情報交換、リモート形式での会議開催が可能となり、情報提供活動が充実した。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表

1) 吉村 美千子, 松本 加代子, 富永 千絵、加藤 将大, 鈴木 艶枝, 畑佐 鎮代, 加藤 栄史、矢崎 信、濱 麻人, 宮村 耕一、加藤剛二、森島 泰雄「コロナ禍における非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞のバックアップ対応と臍帯血提供事業への影響：第43回日本造血細胞移植学会総会、2021年3月 東京

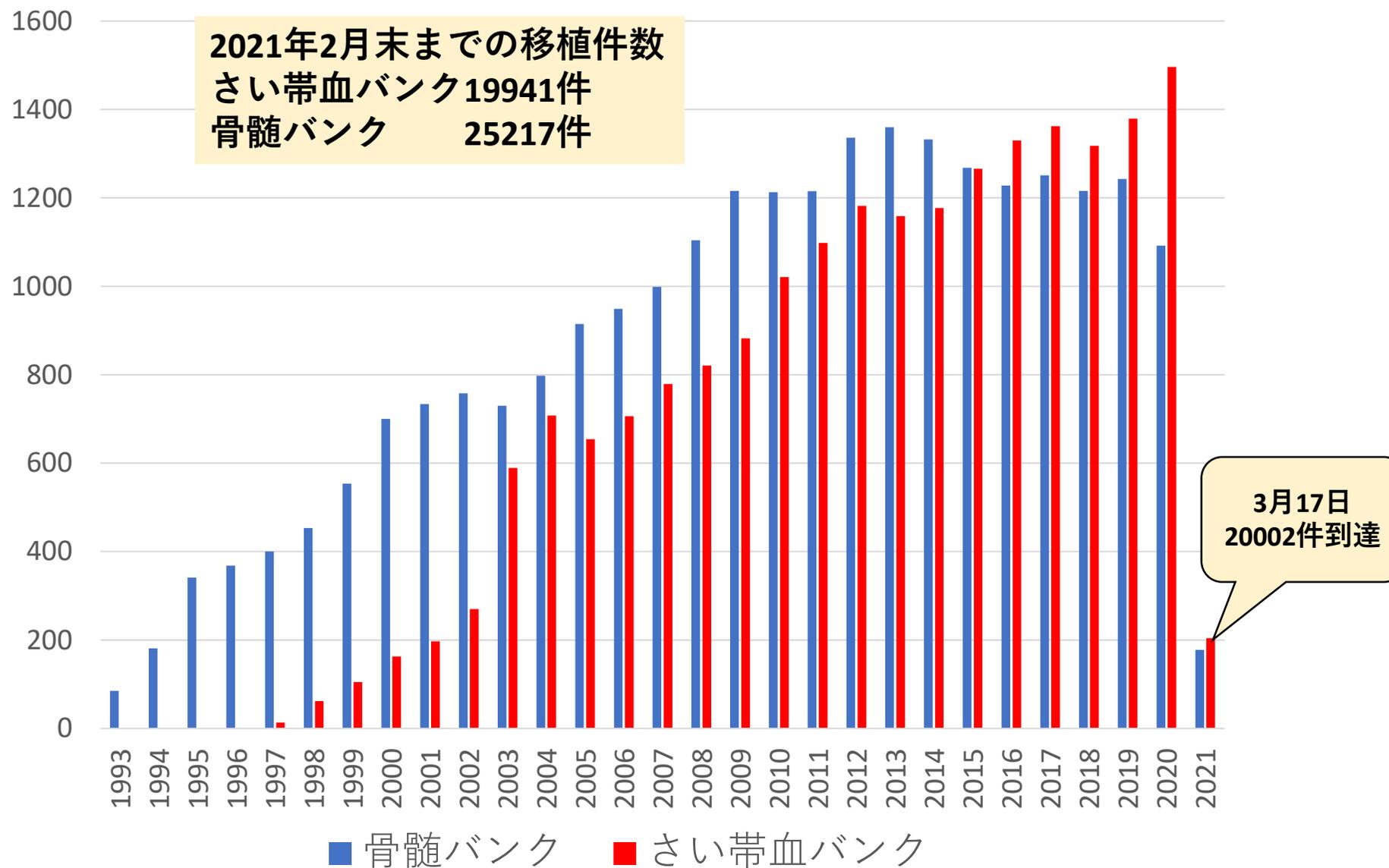
2) 森島 泰雄, 畑佐 鎮代, 吉村 美千子, 鈴木 艶枝, 富永 千絵, 加藤 将大, 鏡山 由紀子, 加藤 百合子, 川本 京子, 加藤 千恵, 濱 麻人, 宮村 耕一, 加藤 栄史, 矢崎 信, 松本 加代子, 加藤剛二：中部さい帯血バンク。中部さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：より有効な臍帯血の調製と供給を目指して：第43回日本造血細胞移植学会総会 2021年3月 東京

3) 加藤 将大、松本 加代子、加藤 剛二、森島泰雄「より良い臍帯血の保存公開に向けた中部さい帯血バンクの取り組み」ワークショップ2【臍帯血バンクの現状と課題】：第43回日本造血細胞移植学会総会 2021年3月 東京

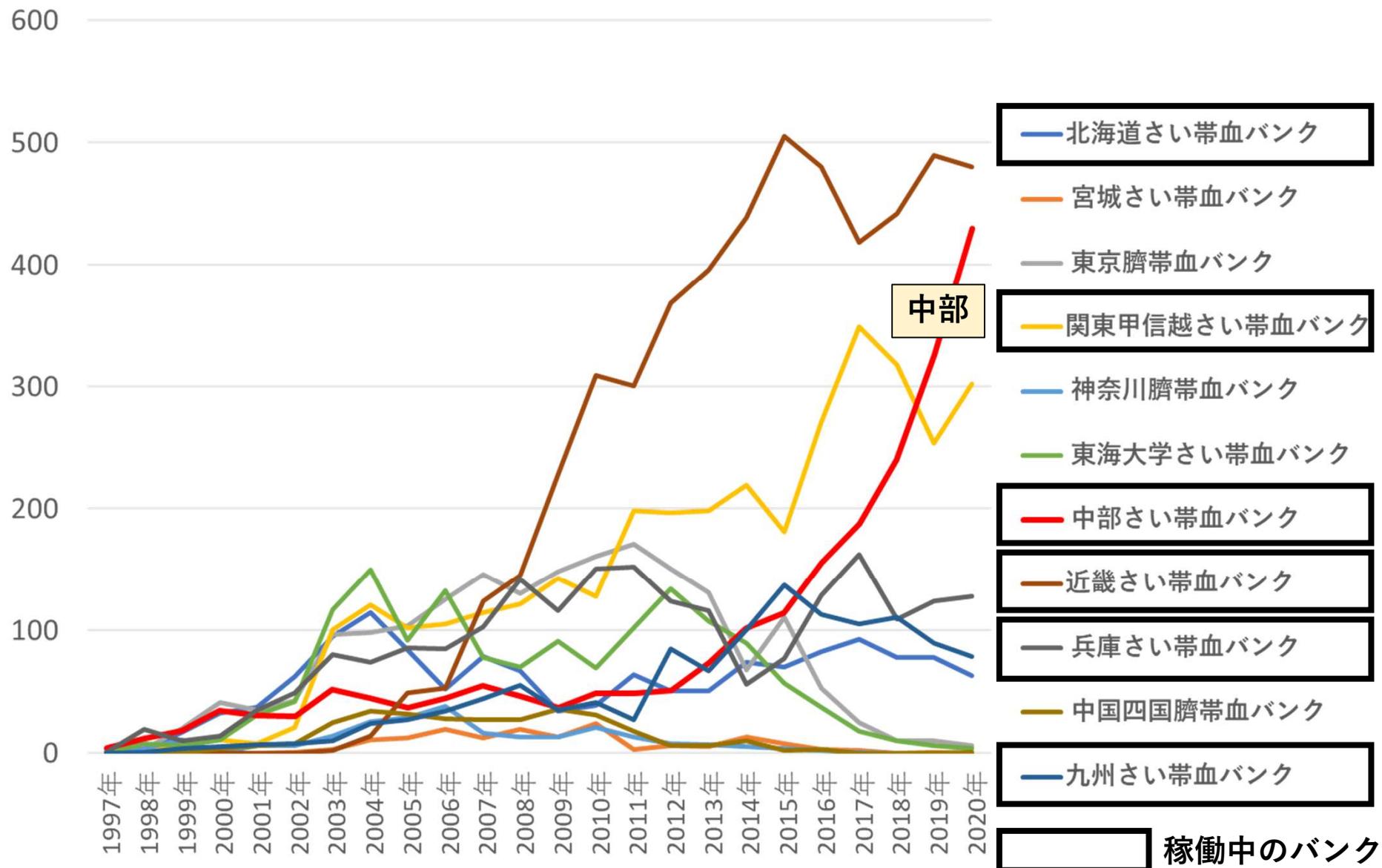
#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

## さい帯血バンク、骨髄バンクの移植件数の年次推移



# 国内の臍帯血バンク別移植件数の年次推移



# 中部さい帯血バンクの臍帯血採取施設 東海北陸4県に13か所

