

様式A (8)

〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金研究報告書

令和 4 年 5 月 30 日

厚生労働大臣殿

(研究代表者)

| | |
|--------|-----------------------------|
| 研究者の住所 | 〒464-0028 名古屋市千種区東明町 3-30-4 |
| 所属機関名 | 一般社団法人中部さい帯血バンク |
| 部署・職名 | 管理監督技術者 |
| 氏名 | 加藤剛二 |

交付決定日及び文書番号：令和3年6月23日 厚生労働省発健0623第 14号

補助事業名：令和3年度〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金(移植医療基盤整備
研究事業)

研究課題名(課題番号)：良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用い
る臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究(21FF1002)

研究実施期間：令和3年4月1日から令和6年3月31日まで
(3)年計画の(1)年目

国庫補助金精算所要額：金 7,365,381円也
(うち間接経費 877,000円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程(平成10年4月9日厚生
省告示第130号)第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

| 所属機関・部署・職名 | 氏名 | 分担した研究項目及び研究成果の概要 | 研究実施期間 | 配分を受けた研究費 | 間接経費 |
|---------------------------|-------|---|---------------------|------------|----------|
| 中部さい帯血バンク・管理監督部・管理監督技術者 | 加藤剛二 | 研究の総括：8名の研究分担者に対して6つの研究テーマを定め、担当者と連携しながら班としての1年目の方向性を見出した。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 3,110,000円 | 877,000円 |
| 中部さい帯血バンク・管理監督部・理事長 | 森島泰雄 | 臍帯血移植成績の解析：過去の国内の臍帯血移植成績を解析し、臍帯血の有核細胞数、CD34陽性細胞数と移植成績との相関が確認できた。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 0円 | 0円 |
| 中部さい帯血バンク・採取推進部・部長 | 松本加代子 | 臍帯血採取調製保存マニュアルの作成：効率的な臍帯血の調製保存方法検討のために全臍帯血バンクにアンケート調査を行い、検討を行った。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 0円 | 0円 |
| 日本赤十字社・血液事業本部・技術部次長 | 高梨美乃子 | 臍帯血採取マニュアルの作成、品質管理ガイドラインの改訂：効率的な臍帯血採取方法につき全臍帯血バンクにアンケート調査を行い、検討を行った | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |
| 日本赤十字社近畿ブロック血液センター・製剤部・部長 | 木村貴文 | 臍帯血の調製保存マニュアルの作成：効率的な臍帯血の調製保存方法検討のために全臍帯血バンクにアンケート調査を行い、検討を行った。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |

| | | | | | |
|------------------------------|------|---|---------------------|----------|----|
| 愛知医科大学・輸血部・教授 | 加藤栄史 | 臍帯血移植合併症の検討：臍帯血移植直後の合併症の報告システムの策定のため移植施設にアンケート調査を行って解析した。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |
| 志聖会総合犬山中央病院・血液内科・副院長 | 宮村耕一 | 新規細胞療法の開発：臍帯血を用いた新規細胞療法が可能となるべく現在の法整備の問題点を抽出し、検討を加えた。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |
| 国立大学法人東京大学・医科学研究所・特任教授 | 高橋聡 | 新規細胞療法の開発：臍帯血の対外増幅の可能性につき諸外国の実績を踏まえ国内での導入の可能性につき検討した。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |
| 認定NPO法人兵庫さい帯血バンク・技術部・管理監督技術者 | 甲斐俊朗 | 臍帯血の品質管理ガイドラインの改訂：現行のガイドラインの問題点につき全バンクにアンケート調査を行い、改善に向けて検討を加えた。 | 令和3年4月1日から令和4年3月31日 | 700,000円 | 0円 |

(2) 研究実施日程

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|----|---------------------------|----------------------|----|-----|-----|----------------------|---------------------------|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 加藤剛二 | | | | 移植 合同 班会 議発 表 | 加藤 班班 会議 開催 | | | | 加藤 班班 会議 開催 | 移植 合同 班会 議発 表 | | |
| 研究の指示、統括 | → | | | | | | | | | | | |
| 森島泰雄 臍帯血移植成績の解析 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 初回移植症例の解析 | ← | | | | | | | | | | | |
| 2. 再移植症例の解析 | | | | | | | | | | | | → |
| 3. バンクデータの構築 | | | | | | | | | | | | → |
| 松本加代子 臍帯血採取調製保存マニ ュアルの作成 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 研究構想・事前準備 | → | | | | | | | | | | | |
| 2. 研究協力の依頼と担 当者人選、倫理委員会の 承認 | | | | → | | | | | | | | |
| 3. 研究方法・調査項目 に関する検討 | | | | | | | → | | | | | |
| 4. 検体分取フローチャ ート作成、検体量の比較 | | | | | | | | → | | | | |
| 5. 各バンクの臍帯血調 製保存状況に関する入力 フォームの検討・確定 | | | | | | | | | | → | | |
| 6. 各バンクにおける臍 帯血調製保存状況に関す る2016～2020年度分のデ ータ作成・提出 | | | | | | | | | | | | → |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|----------|----------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------|------------------------|
| 高梨美乃子 臍帯血採取マニュアルの作成、品質管理ガイドラインの改訂 | | | | 合同 研究 班 | 研究 計画 案の 作成 | 研究計画案の各 臍帯血バンクへ の送付とフィー ドバック | | | 研究 計画 案の 確定 | 日本 赤十 字社 倫理 審査 申請 書提 出 | | |
| 木村貴文 臍帯血採取調製保存マニ ュアルの作成 | | 事前 準備 | | | | | | | 協力 機関 への アン ケート (液量) | デー タの 集計 | デー タの 集計 | アン ケート (細胞 数) |
| | | | | | 研究協力依頼 | | | | | | | |
| | | | | | | 調査内容検討 | | | | | | |
| 加藤栄史 臍帯血移植直後の合併症 の把握システムの構築と その対策 | | | 研究 計画 作成 | 研究 班会 議 | 研究 協力 者選 出・ 分担 研究 会議 | アン ケート 案 作成 | | アン ケート 調 査開 始 | アン ケート 調 査票 収集 | アン ケート 調 査解 析 | 研究 班会 議 分担 研究 会議 | 報告 書作 成 |
| 宮村耕一 新規細胞療法の開発、臍 帯血移植後の合併症の検 討 | 研究体制の現状と課題 を整理し、関係者への アンケートを作成 | | | アンケートの実施と解 析 | | | アンケート結果に基づ く提言案を作成し、必 要な議論を実施。 | | | | | |
| 高橋聡 新規細胞療法の開発 | 通年に亘って新規細胞療法の開発の検討を行った。 | | | | | | | | | | | |
| 甲斐俊朗 「移植に用いる臍帯血の 品質確保のための基準に 関する省令の運用に関す る指針（ガイドライン）」 の改訂への提言 | | | | 調製 開始 基準 の検 討開 始 | | | | | 調査票作成 | | 調査票送 付 | |

(注) 研究代表者、研究分担者別に作成すること

(3) 研究成果の説明

【研究の目的】

国内の臍帯血移植は 2021 年 3 月の時点でその累積件数は 20000 件に到達し、一国としては世界最多の件数であり、また 2020 年は 1 年間の臍帯血移植件数が 1496 件と非血縁者間骨髄移植や末梢血幹細胞移植の件数を凌駕した。臍帯血が骨髄や末梢血よりも後発であるにもかかわらず現時点においてはこのように移植件数が増加していることはとりもなおさず移植細胞源として重要な位置を占めていることを象徴するものであり、また国民の福祉向上に少なからず寄与していると考えられる。そのためにこのように増大しつつある臍帯血に対する需要に対しては単にその保存件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備することが強く求められると考えられるために以下の 6 つのテーマにつき研究を計画し実行した。すなわち、1. よりよい移植臍帯血選択のためのマニュアルの作成：移植医が臍帯血を選択する際に患者との HLA 適合度、有核細胞数、CD34 陽性細胞数等の複数の指標を検討するがどの指標を最も重要視するかについては確たるデータがないため日本造血細胞データセンターに蓄積されている臍帯血移植成績に関するデータ (TRUMP データ) を解析して臍帯血移植成績に有意な結果をもたらす指標を明らかにすることが求められる。最終的にはこの臨床データを基に臍帯血選択方法のマニュアルを作成することを目的とした。

2. 質の高い臍帯血の調製保存：臍帯血は産科施設で採取された後に臍帯血バンクで処理保存されるが質の高い臍帯血を保存するためにはその調整保存方法の検討が国内の全臍帯血バンクで必要なため、各臍帯血バンクにおける調製保存の実態を把握した後に最適な調製保存方法の統一的理解をまとめ、最終的に調製保存および臍帯血選択のマニュアルを作成することを目的とした。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：現在国内において臍帯血は 97 か所の産科医療機関で採取され 6 か所の臍帯血バンクで調製保存されている。また移植患者の約 90%が成人のため有核細胞数および CD34 陽性細胞数がより多い臍帯血が求められるため、各バンクの採取病院での臍帯血採取の実態を把握し、効率的な採取方法の構築を行い、最終的に臍帯血採取マニュアルを作成することを目的とした。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策：臍帯血移植直後には頻度は少ないものの時に重篤な合併症が発生しているがそれを把握するシステムがないため臍帯血移植直後に重篤な合併症を生じた症例の実態調査を行うことが必要であるがそれ以前の段階として合併症を把握するシステムを整備することが必要と考えられたため、そのシステムを構築し、実際に運用してその効果を検証することを目的とした。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：臍帯血は造血細胞移植に有用であるがその臍帯血を加工してさらに移植成績を向上させる、もしくは造血細胞移植以外の再生医療への応用を検討するために臍帯血を用いた新規細胞療法の調査を行い、その際に現状の法的整備の状況を確認しつつ、新規細胞療法の導入を検討することを目的とした。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言：現在施行されている臍帯血の調製保存や移植に関するガイドラインはその制定から数年間経過しているため現下の状況に即しているかについて検討が必要と考えられたためその問題点を抽出し、各方面の意見を取り入れて改訂案を作成し、最終的にはガイドライン改訂のための提言をまとめることを目的とした。

【研究結果の概要】

1. よりよい移植臍帯血選択のためのマニュアルの作成：この研究は当研究班の分担研究者である森島泰雄が中心となって遂行した。すなわち1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例につき臍帯血移植データ（TRUMPデータ）を用いて生存率、生着率、再発率および移植片対宿主反応（GVHD）につきHLA適合度、臍帯血有核細胞数/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、移植情報を変数として単変量解析および多変量解析を行った。その結果、生存では有意な因子として患者年齢、前移植の有無、白血病病期、HCT C index score、GVHD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。また生着率については有核細胞数/kgに比べCD34陽性数/kgとCFU-GM数/kgはより高い生着群を検索するのに有用であった。そのため、臍帯血の選択としてCD34/kgを重視し、CFU-GM/kgも参考にすべきと考えられた。今後は臍帯血バンクとしてCD34/kgを重視した調整保存が重要であるという指針が示された。またHLA適合度に関しては2抗原以上不一致者間の移植においては生着率、白血病再発率、急性GVHDおよび慢性GVHDの発症率共に不適合数が増えても悪化することはなく、生存率にも影響を与えなかったがこれは臍帯血移植特有の現象と考えられた。
2. 質の高い臍帯血の調製保存：この研究は当研究班の研究分担者である松本加代子を中心となって遂行した。すなわち2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についてその到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データすなわち ①採取バッグの種類、②調製開始基準（有核細胞数、CD34⁺細胞数）、③検体量（mL：受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎）、④有核細胞数（×10⁸個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）⑤CD34⁺細胞数（×10⁶個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）につき全国の6臍帯血バンクにアンケートを送付して回答を得た。その結果、検査検体の量は0.8%から3.8%と大きく異なっており、バンクによってはサンプリングロスの大原因となっていた。また過去5年間では年間約12000件の臍帯血が6バンクに届けられ、その内の65-67%が受入可能であり、さらに保存件数はバンクへの到着件数の約20%であり全体では微増傾向であった。ただバンク間で到着数、受入合格数および保存数に大きな開きがあり、各バンクの事情を勘案しながらも今後は増加に転じることが期待される。以上のように初年度の研究においては2014年に日本さい帯血バンクネットワークが解散して以来、初となる各バンクの詳細な採取、および調製保存に関するデータが得られ、本研究班での臍帯血採取調製保存マニュアル作成の基本となる貴重なデータが得ら

れたと考えられる。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：本研究は分担研究者である高梨美乃子を中心となって遂行された。すなわち臍帯血バンクにとって、採取技術の向上は重要であり、採取時の技術的な要点を明らかにすることにより採取臍帯血から調製保存する臍帯血の割合が増えることが望ましいと考えられるために採取者の技術的な注意点と採取臍帯血の細胞数等とを対比させ、採取マニュアルの作成に結びつけることを目的としてアンケート調査を行う。臍帯血バンクでは採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、可能であればCD34陽性細胞数も測定する。また、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記の採取担当者名とともにデータベース化する。このデータを基に採取時の技術的な注意点と採取臍帯血のデータとを結合し、最適な採取法を明らかにするよう解析する。令和3年度は国内の6か所の臍帯血バンクと協議して採取技術アンケートの内容を取りまとめ、研究計画および手順について合意し、さらに日本赤十字社血液事業本部の倫理審査手順を進めている。
4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策：本研究は研究分担者の加藤栄史を中心として宮村耕一と共に遂行された。採取移植直後には頻度は少ないが時に重篤な合併症・副反応が発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度などが不明である。そのために移植施設において、臍帯血管管理ならびに臍帯血移植直後の合併症について現状を把握することを目的として造血細胞移植の実績があるカテゴリー1の126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。アンケート調査の回収率は62.7%と高率であり、臍帯血管管理に関しては、80%以上の施設が輸血部門で保管し、電子媒体での管理は約60%の施設で実施されていた。合併症・副反応の把握は血圧、脈拍などバイタルサインを中心とした項目が全症例に観察され、電子カルテに記録、保管されていた。また、全国的な合併症・副反応報告システムの構築に関しては、約80%の施設が必要との回答であった。報告症例としては、中等症以上との回答が約60%であった。本調査の結果、80%の施設が全国的な合併症報告システムの整備が必要と回答し、合併症の収集施設として、約半数が移植データセンター、約3割が臍帯血バンクとの回答であった。本研究の調査にて医療機関においては、臍帯血輸注時における観察システムならびに合併症・副反応を把握、記録するなど院内でのシステムはほぼ構築されていると考えられたが合併症・副反応項目の統一化、報告すべき重症度など解決すべき課題があると考えられた。
5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：本研究は研究分担者の宮村耕一および高橋聡が中心になって遂行された。まず臍帯血を利用した研究推進のための基盤整備を行うために令和3年度は臍帯血を利用した研究に関して現在の法律、指針、ガイドラインの確認並びに、各バンクでの実際の運用を調査し、現状で可能なこと、改定が必要なこと、今後さらなる調査や検討が必要なことなどの整理を行った。その結果、①臍帯血移植の

成績向上に帰する臍帯血の増幅などについては、移植病院での審査後に研究や治験のために使用することは可能。②臍帯血の再生医療への利用については、提供者の同意があれば、臍帯血バンクは細胞培養加工施設として研究機関に提供を行うことは可能であるが、現時点での研究同意では不十分。③ゲノム研究への対応については、臍帯血のゲノム情報は個人識別情報に当たることになったため、原則提供者の同意が必要であり、現時点での研究同意では不十分。④研究の説明同意を改定することは、提供者（母親）、採取施設（産科）の負担が増えることより、慎重な検討が必要であり、再生医療は臍帯血バンクとは別の道で行うことが合理的と考えられる。令和4年度は提供施設、移植施設、一般人の意見を調査し、人権が尊重された形での臍帯血の研究利用の促進について議論を深め、令和5年度に法律・指針の改訂への提言を行う予定である

次に臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用および新規細胞療法の実現可能性を検討した。具体的には臍帯血細胞の体外増幅につき調査研究を行った。臍帯血移植は他の移植細胞源と比較して種々の利点を有するが生着日数の遅延の克服が大きな課題となっている。このため種々の臍帯血細胞の体外増幅が試みられているがイスラエルで開発されたOmidubicelは臍帯血のCD133陽性分画をニコチンアミドを含むサイトカインで21日間ex vivoで増幅したものである。この増幅された細胞の有無でランダム化比較試験を行った結果、Omidubicel群で有意な生着日数の短縮が確認されたが生存率に有意な差は認められなかった。今後国内での増幅臍帯血を用いた臨床研究の開発につき有用性の検討と問題点の整理が必要と考えられた。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言：本研究は研究分担者の甲斐俊朗が中心となって高梨美乃子、宮村耕一、加藤剛二らによって遂行された。すなわち、まずより利用率の高い臍帯血の保存を目的とし調製開始基準にCD34+細胞数基準を導入し有核細胞数とCD34+細胞数の関係を検討した。その結果、臍帯血調製開始の有核細胞数基準を現在の概ね $12 \times 10^8 = <$ を $0.5 \times 10^8 = <$ に下げるとともにCD34+細胞数基準を導入することにより、採取量の少ない(50-60mL)臍帯血の中からも利用率の高いCD34+細胞数の多い臍帯血の保存ができることが明らかになった。次に「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針」の改訂への提言をまとめる過程に進んだ。今年度は全国256の日本造血・免疫細胞療法学会認定の非血縁者間造血幹細胞移植認定施設・診療科および臍帯血バンクに調査票を送付し、これまでに移植施設からは43%の移植施設から回答がありその集計を行った結果、以下の情報が得られた。1) 現在の臍帯血公開数に満足しているとの回答が62%、増やすことを希望するが36%、2) バンクにおける調製細胞基準にCD34+細胞数基準を導入することに関しては89%の施設が同意。3) 臍帯血HLAの6座タイピングは83%の施設から希望があった。4) 臍帯血申し込み時における臍帯血バンクでの患者HLA再検査実施に関し

ては、「骨髄バンク若しくは他の臍帯血供給事業者が当該患者のHLA確認検査を省略可と認定した場合も検査実施の代替とすることができる。HLA確認検査の省略可の認定とは、骨髄バンクが認定した検査機関においてNGS-SBT法により実施済みであり、且つ本人確認検査が実施済みであること。」で省略可とすることに賛成した施設は90%あった。5) 移植実施施設での臍帯血一時保管場所は、当該診療科での保管が12%、病院輸血部での保管が82%、その他、細胞療法センター等が6%であった。6) 保管機器は、臍帯血バンクが推奨している液体窒素タンク中あるいは-140°C以下超低温フリーザーがそれぞれ61%、23%であった。7) 臍帯血の選択に際して重要とする基準に関しては、体重当たりのCD34+細胞数、CD34+細胞数とHLA一致度を重視する施設が44%、TNCまたはTNCとHLAを重視する施設が39%であった。またCD34+細胞数の基準は小児科では $1 \times 10^5 = / \text{kg}$ とする施設が58%であり、成人を対象とする施設では $0.5 \times 10^5 = / \text{kg}$ とする施設が38%であった。有核細胞数基準は多くの施設で $2 \times 10^7 / \text{kg} = <$ であるが、小児科では $3 \times 10^7 = / \text{kg}$ とする施設が12%に見られた。これらの結果および臍帯血バンクに対する調査の結果も合わせたうえ「ガイドラインの改訂への提言」をまとめていく予定である。

【研究の実施経過】

1. よりよい移植臍帯血選択のためのマニュアルの作成：本研究の実施に際しては1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例の臍帯血移植データ（TRUMPデータ）を用いて移植後の全生存（5年生存）、移植後の生着不全（末梢血好中球数 $500/\mu\text{l}$ 到達）の有無を第1目標とし、疾患の再発と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STATA解析ソフトを用いて実施した。変数としてHLA適合度、臍帯血有核細胞数/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。
2. 質の高い臍帯血の調製保存：本研究の実施に関しては2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データ、すなわち1. 採取バッグの種類、2. 調製開始基準（有核細胞数、CD34⁺細胞数）、3. 検体量（mL：受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎）、4. 有核細胞数（ $\times 10^8$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）、5. CD34⁺細胞数（ $\times 10^6$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）のデータを得て各バンクにおける到着から保存までの各工程の実績を年度毎にまとめ、搬送された臍帯血の液量分布、保存された臍帯血の細胞数分布（有核細胞数、CD34⁺細胞数）、サンプリング・ロス、調製効率の等のデータをまとめてバンク間で比較して最適な方法を見出すこととした。
3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：本研究に関しては臍帯血バンクと契約している採取医療機関のうち、本検討に参加する医療機関の採取担当者に、臍帯血採取における技術的な注意点についてのアンケート調査を行う。また、通常の受入容量よりもやや低い採取量の臍帯血も臍帯血バンクへ送付するよう、研究期

間の送付条件を変更する。さらに臍帯血バンクでは採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、CD34陽性細胞数も測定する。また、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記の採取担当者名とともにデータベース化して解析に用いる。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策：本研究に関しては造血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行った。調査内容は臍帯血管理、臍帯血輸注時の観察、臍帯血輸注時に発生した合併症の把握・対応、全国的な臍帯血移植に伴う合併症報告システム構築などである。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：本研究に関しては移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律：移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律、個人情報保護法、厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会議事録、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、各バンクの規定を整理するとともに、各バンクでの研究者から研究同意の取り方や対応に関する実際の運用などを調査し、臍帯血を利用した研究推進のための、現状の一致点、研究推進のための課題などを明らかにした。とりわけ現状の喫緊の問題として、①臍帯血増幅など臍帯血移植の成績向上に帰する研究の進め方について、②臍帯血の再生医療への利用について、③ゲノム研究への対応について、に分けて整理した。

また新規細胞療法の臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況については世界的な動向について論文調査および代表研究者への質問調査をおこなった。とりわけ臍帯血移植後の生着日数短縮を可能とする臍帯血の体外増幅の成功例につき詳細に検討した。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言：臍帯血調製保存開始細胞基準の変更と保存状況に関する研究に関しては以下のように実施した。令和3年7月5日より調製開始前CD34+細胞数基準を $2.5 \times 10^6 = <$ に変更し、TNCの調製開始基準は $12 \times 10^8 = <$ であったが、調製開始前にCD34+細胞を測定する臍帯血のTNC基準を順次11.5, 11.0, $10.5 \times 10^{10} = <$ と引き下げCD34+細胞が $2.5 \times 10^6 = <$ の臍帯血の件数を調査し、ガイドラインにある臍帯血調製開始の有核細胞数基準を下げながらもCD34+細胞数基準を導入することを検討した。

またガイドライン改訂に関しては臍帯血供給業務を行っている各臍帯血バンクおよび移植施設に対する調査票を作成および送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望点を収集した。収集した事項に関し他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つであるNetCordやFact等を参考に検討してガイドライン改訂案を作成し、厚生労働省造血細胞移植審議会へ改訂の提言案を提出する。

【研究成果の刊行に関する一覧表：刊行書籍又は雑誌名（雑誌の時は、雑誌名、巻数、論文名）、刊行年月日、刊行書店名、執筆者氏名】

雑誌

1. **Morishima Y**, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. Available online 8 April 2022
2. Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, **Kato K**, **Kai S**, Mori T, Morishima S, **Takanashi M**, Nakajima K, Nakamura M, **Morishima Y**. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cordblood transplantation in adults. *Leukemia and Lymphoma* 62(11), 2737-2746, 2021
3. Kurosawa S, Yamaguchi T, Nakabayashi S, Kasane M, Tsubokura M, Iwashita N, Minakawa Y, Ohtake R, Kawamura K, Nishioka Y, Takeda W, Hirakawa T, Aoki J, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kim SW, Kojima M, **Takanashi M**, Fukuda T. Effect of donor type on volume of blood transfusions required after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol*. 113 (4), 518-529, 2021
4. Yasui K, Enami T, Okamura-Shiki I, Ueda T, Fukushima K, Matsuyama N, Kimura T, **Takanashi M**, Hosen N, Ikeda T, Takihara Y, Hirayama F. *Vox Sang*. 117(1), 119-127, 2022
5. **Kato H**, Hayashi M, Ohashi W, Yamaguchi T, Tanaka S, Kozono A, Gao S, Katai A, Niwa R, Matsuo T, Ishiyama K, Ando T, Ogawa M, Nakayama T.: A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion. *Frontiers in Immunology*. 2021. 12: 740517. September 15, doi: 10.3389/fimmun.2021.740517.
6. Matsuura H, Sugiura Y, Matsuno T, Tomiya Y, Shiraki M, Kato C, Ishihara K, Fukami H, Niwa R, Hayashi M, Matushita T, **Kato H**, Watarai Y, Ito T, Kenmochi T, Fujii S, Miura Y.: Feasibility of the automated column agglutination technique for titration of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible living kidney transplantation. *Ther Apher Dial*. 2021; 1-9. Doi:10.1111/1744-9987.13764.
7. 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、**加藤栄史**：自己のI抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗I陽性の寒冷凝集素症. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 516-521.
8. 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、**加藤栄史**、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第6版（2021年改訂）. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 509-515.

9. 加藤栄史：やりっぱなしにしない輸血. レジデント. 2021; 14: 61-68.
- 1 0. Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, Tanaka J, Imai K, Kanda J et al. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(3): 161
- 1 1. Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M et al. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(8): 664
- 1 2. Morishita T, Matsumoto R, Naito T, Domon Y, Takeda K, Ishigiwa K et al. Pretransplant increasing rate of lactate dehydrogenase as a predictor of transplant outcomes for patients with myeloid hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(7): 1732-1736
- 1 3. Okabe M, Morishita T, Yasuda T, Sakaguchi H, Sanada M, Kataoka K et al. Targeted deep next generation sequencing identifies potential somatic and germline variants for predisposition to familial Burkitt lymphoma. *Eur J Haematol* 2021; 107(1): 166-169
- 1 4. Sato T, Goto M, Ohbiki M, Goto T, Morishita T, Seto A et al. Assessment of cellular response to mitogens in long-term allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Int J Hematol* 2021; 114(6): 682-690
- 1 5. Usui Y, Matsuo K, Atsuta Y, Igarashi A, Fukuda T et al. Impact of the combination of donor age and HLA disparity on the outcomes of unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(10): 2410-2422
- 1 6. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kaito Y, Isobe M, Okabe M, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Early-Phase Peripheral Blood Eosinophilia Predicts Lower Overall and Non-Relapse Mortality After Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021 Apr;27(4):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.027. Epub 2021 Feb 4.
- 1 7. Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jun;56(6):1352-1363. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. Epub 2021 Jan 8.
- 1 8. Nakasone H, Kako S, Mori T, Takahashi S, Onizuka M, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Yokota A, Aotsuka N, Hagihara M, Tsukada N, Hatta Y, Usuki K, Watanabe R, Gotoh M, Fujisawa S, Yano S, Kanamori H, Okamoto S, Kanda Y. Stopping tyrosine kinase inhibitors started after allogeneic HCT in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jun;56(6):1402-1412. doi: 10.1038/s41409-020-01206-5. Epub 2021 Jan 8.

- 1 9 . Okabe M, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Isobe M, **Takahashi S**, Tojo A. Impact of a prior history of cancer on prognosis after myeloablative single-unit cord blood transplantation. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Apr 1;51(4):657-660. doi: 10.1093/jjco/hyaa250.
- 2 0 . Heissig B, Salama Y, **Takahashi S**, Okumura K, Hattori K. The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
- 2 1 . Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Clinical Benefits of Preconditioning Intervention in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Kanto Study of Group for Cell Therapy Multicenter Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021 Jan;27(1):70.e1-70.e8. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.025. Epub 2020 Sep 30.
- 2 2 . Nakasone H, Kako S, Tachibana T, Tanaka M, Onizuka M, **Takahashi S**, Yokota A, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Fujisawa S, Yamazaki R, Gotoh M, Hagihara M, Aotsuka N, Tsukada N, Hatta Y, Shimizu H, Usuki K, Watanabe R, Mori T, Yano S, Kanamori H, Kanda Y. Novel indicators of transplant outcomes for PhALL: "current molecular-relapse-free survival". *Transplant Cell Ther*. 2021 Sep;27(9):800.e1-800.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.020. Epub 2021 Jun 24.
- 2 3 . Shimomura Y, Hara M, Konuma T, Itonaga H, Doki N, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Aoki J, Kato J, Onishi Y, **Takahashi S**, Fukushima K, Nakamae H, Kawakita T, Tanaka J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2510-2517. doi: 10.1038/s41409-021-01324-8. Epub 2021 May 15
- 2 4 . Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Okabe M, **Takahashi S**, Tojo A. Radiation-free myeloablative conditioning consisting of fludarabine added to full-dose busulfan and cyclophosphamide in single-unit cord blood transplantation for adults. *Eur J Haematol*. 2021 Sep;107(3):374-376. doi: 10.1111/ejh.13669. Epub 2021 May 30.
- 2 5 . Kaito Y, Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Okabe M, Imai Y, **Takahashi S**, Tojo A. Prognostic impacts of peripheral blood erythroblasts after single-unit cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1437-1442. doi: 10.1111/ijlh.13622. Epub 2021 Jun 12
- 2 6 . Takahashi H, Okayama N, Yamaguchi N, Nomura M, Miyahara Y, Mahbub MH, Hase R, Morishima Y, Suehiro Y, Yamasaki T, Tamada K, **Takahashi S**, Tojo A, Tanabe T. Analysis of Relationships between Immune Checkpoint and Methylase Gene Polymorphisms and Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 1;13(11):2752. doi: 10.3390/cancers13112752. PMID: 3420608
- 2 7 . Isobe M, Konuma T, Monna-Oiwa M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Momentum of neutrophil recovery using an exponential growth model predicts the prognosis of single cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1465-1471. doi: 10.1111/ijlh.13636. Epub 2021 Jun 29.

- 2 8 . Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, **Takahashi S**, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2021 Jun;113(6):840-850. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611725
- 2 9 . Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, **Takahashi S**, Nannya Y, Tojo A. Hematological effects on peri-transplant use of linezolid in adults undergoing single-unit cord blood transplantation. *Ann Hematol*. 2021 Nov;100(11):2867-2869. doi: 10.1007/s00277-021-04597-7. Epub 2021 Jul 17.
- 3 0 . Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, **Takahashi S**, Atsuta Y, Ogawa A, Minemoto M, Kashiwase K, Azuma F, Ito M, Isoyama K, Kobayashi T, Ohashi K, Nakajima F, Hiruma K, Makino S, Mugishima H, Namba N, Tsuno H, Nagai T, Muroi K, Nakajima K; Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Cord Blood Bank. Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Nov;56(11):2771-2778. doi: 10.1038/s41409-021-01406-7. Epub 2021 Jul 15.
- 3 1 . Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Pre-conditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2021 Nov;100(11):2763-2771. doi: 10.1007/s00277-021-04607-8. Epub 2021 Aug 6.
- 3 2 . Konuma T, Ooi J, Nagayama H, Tomonari A, Tsukada N, Seiko Kato S, Kawakita T, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Iseki T, **Takahashi S**. Long-term outcomes following the addition of granulocyte colony-stimulating factor-combined high dose cytarabine to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning in single-unit cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Ann Hematol*. 101(1):177-189. 2021 Sep 30. doi: 10.1007/s00277-021-04676-9. Online ahead of print
- 3 3 . Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, **Takahashi S**, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jan;57(1):57-64. 2021 Oct 11. doi: 10.1038/s41409-021-01479-4.
- 3 4 . Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, Inamoto Y, Matsumoto K, Uchida N, Ikegame K, Miyamoto T, Doki N, Nakamae H, Katayama Y, **Takahashi S**, Shiratori S, Saito S, Kawakita T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Kimura F. Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jan;57(1):43-50. doi: 10.1038/s41409-021-01485-6. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625663

- 3 5 . Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, **Takahashi S**, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1132-1138. doi: 10.1038/s41375-021-01474-0. Epub 2021 Nov 24.
- 3 6 . Konuma T, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS-CoV-2 outbreak. *eJHaem*. First published: 04 December 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.351>
- 3 7 . Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, **Takahashi S**. Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec 23;1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Online ahead of print.
- 3 8 . Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, **Takahashi S**, Fukuda T, Nakano N, Sawa M, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol*. 2022 Jan 3. 97(3):311-321. doi: 10.1002/ajh.26446.
- 3 9 . Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A, Nannya Y. Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2022 Feb 7. doi: 10.1111/ijlh.13803. Online ahead of print.
- 4 0 . Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, **Takahashi S**, Nannya Y. Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Mar 29;S2666-6367(22)01187-3. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022. Online ahead of print.
- 4 1 . Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, **Takahashi S**, Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, On-Behalf-Of-The-Adult-Cmlmpn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy. The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Mar 13;S2666-6367(22)00156-7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009. Online ahead of print.
- 4 2 . Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults. *eJHaem*. First published: 29 December 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.372>

刊行書籍

1. **加藤栄史**：がん患者の化学療法後に生じた貧血に対して、赤血球輸血の適応となる Hb

値はどれくらいか。がん患者の化学療法後に生じた血小板減少症に対して、血小板輸血の適応となる血小板数はどれくらいか。痔核の慢性的な出血により生じた貧血は、赤血球輸血の適応となるか。播種性血管内凝固（DIC）を併発した白血病患者の血小板減少症は、血小板輸血の適応となるか。実践 輸血療法 Q&A. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 76-83.

2. **加藤栄史**：赤血球輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止すべきか。血小板製剤を輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止すべきか。実践 輸血療法 Q&A. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 88-92.
3. **加藤栄史**：腹水を伴う肝硬変患者において、血清アルブミン値（1.9g/dL）と低い場合にアルブミン製剤投与の適応となるか。実践 輸血療法 Q&A. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 111-1113.

【研究成果による知的財産権の出願・取得状況：知的財産の内容、種類、番号、出願年月日、取得年月日、権利者】

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

【研究により得られた成果の今後の活用・提供】

本研究班においては臍帯血移植および臍帯血バンクに関する 6 つのテーマの研究を開始した。令和 3 年度に遂行された研究成果については研究班の初年度のためテーマ毎の進捗に差異を認めるがその成果の活用と提供について以下に述べる。

1. 「よりよい移植臍帯血選択のためのマニュアルの作成」の研究については臍帯血移植成績向上のための臍帯血側の条件としてその生存率や生着率に関して有核細胞数よりも CD34 陽性細胞数やコロニー数(CFU-GM/kg)が重要であることが明確に示されたため今後の臍帯血選択に重要な指針が与えられたと考えられ、マニュアル化されることによって臍帯血移植の治療成績が向上することが期待される。また患者と臍帯血との HLA 適合度に関しては成人に関しては不適合数が 2 以上の場合は不適合数が増えても治療成績に変化がなかったことも判明し、HLA 一致度の観点から臍帯血を選択する際の判断に有用な情報となりうるため臍帯血選択の範囲が拡がり、また保存臍帯血がより有効に活用されることが期待されると考えられる。
2. 「質の高い臍帯血の調製保存」に研究に関しては臍帯血の調製保存のマニュアル作

成のための資料としてのアンケートを収集した段階であるが6か所の臍帯血バンクで臍帯血採取に使用するバッグのサイズが異なることや検査検体のための分取液量に大きな違いがあることなどが判明した。これらの情報は臍帯血の効率的な調整保存方法の策定には必須なものであるが2014年に日本さい帯血バンクネットワークが解散して以来初めてとなる全国の臍帯血バンクでの調整保存に関する貴重な情報である。これらの情報を用いて効率よく調整保存を行っているバンクの方式を明らかにし、それをマニュアル化することによって国内すべての臍帯血バンクの調整保存効率が向上する可能性があり、ひいては質の高い臍帯血が保存および公開されるため臍帯血移植成績の向上に寄与することが期待される。

3. 「採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成」については調査のためのアンケート発送前の段階であるが臍帯血バンクでの採取に関する重要な情報の取得を目的としており、臍帯血バンクにおける臍帯血の保存に関しては調整保存と両輪をなす重要な情報が得られると期待される。すなわち産科施設での臍帯血採取は医師、助産師等複数の職種で実施されるためその採取量は個人の技量に左右される傾向がある。そのために総数として約100か所の臍帯血採取施設に対して採取を依頼している全国6バンクに対するアンケート調査によって最良の採取方法を見出し、マニュアル化することで採取液量のみならず採取細胞数の向上が期待でき、ひいては臍帯血移植成績の向上が期待できると考えられる。
4. 「臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策」の研究に関しては臍帯血移植直後に発生する重篤な移植関連合併症の把握とその発生予防を最終的な目的としているが基本的な事項として全国の移植施設における合併症の把握システムの構築の有無に関してはこれまで情報がなかったために本研究では全国126の移植施設に対してアンケート調査を行い、その実態を明らかにした。その結果、臍帯血の管理部署、臍帯血の保管環境、有害事象の報告等に関する各施設の基準等が明らかになった。この結果を基にして有害事象の把握システムを構築できると考えられ、その次の段階として有害事象に対する原因の解明や対策の策定を目指すことで安全な移植に向けての一步が築かれると考えられる。
5. 「臍帯血を利用した新しい事業への取り組み」の研究に関しては新たに臍帯血を利用して再生医療等に用いる場合にその法的並びに倫理的環境、具体的には移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律、個人情報保護法、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針につき整理し、課題を明らかにした。その結果、臍帯血バンクから臍帯血を研究機関には提供できるが営利企業に提供することは不可、また提供者の同意があれば細胞培養加工施設として研究機関に提供すること可能であることが明らかになり、今後この制約を遵守しながら臍帯血バンクとしての方向性を見出すことが求められると考えられた。なお具体的な新規細胞療法としては臍帯血の体外増幅につき諸外国の現状を調査した結果、有用な臨床試験の結果が確認で

きたので本邦での実施に向けて検討する必要があると考えられた。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言の研究に関しては全国臍帯血バンクおよび256の移植施設にアンケートを送付し、臍帯血供給業務の実情とガイドライン改訂の要望を把握した。その結果、移植施設からはバンクにおける臍帯血の調製開始基準にCD34陽性細胞数を導入すること、6座のHLAタイピング等の要望の他、臍帯血の選択方法や細胞数の閾値等に関する情報が得られた。これらは移植を実際に行っている現場からの声であり、これらの意見を集約してガイドラインを改訂することで、将来に向けて適切な移植医療の環境整備に結びつけることができると考えられる。
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
8. 健康危険情報
なし
9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考：別添6)

別添 1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

別添 2

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

別添 3

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

別添 4

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

別添 6

厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告

別紙 1

研究報告書表紙レイアウト

厚生労働科学研究費補助金 移植医療基盤整備研究事業
良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用
に関する研究

令和 3 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 剛二

令和 4 (2022) 年 5 月

研究報告書目次レイアウト

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I. 総括研究報告 | | |
| 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関する運用に関する研究 | ----- | 1 |
| 加藤剛二 | | |
| II. 分担研究報告 | | |
| 1. 臍帯血移植成績の解析に関する研究 | ----- | 12 |
| 森島泰雄 | | |
| 2. 臍帯血採取調製保存マニュアルの作成に関する研究 | ----- | 20 |
| 松本加代子、木村貴文、森島泰雄 | | |
| (資料) アンケート調査結果 | | |
| 3. 臍帯血採取マニュアルの作成、品質管理ガイドラインの改訂に関する研究 | --- | 30 |
| 高梨美乃子 | | |
| (資料) 臍帯血バンクに対するアンケート調査用紙 | | |
| 4. 臍帯血移植合併症の検討に関する研究 | ----- | 34 |
| 加藤栄史、宮村耕一 | | |
| (資料) アンケート調査用紙、調査結果 | | |
| 5. 新規細胞療法の開発に関する研究 | ----- | 40 |
| 宮村耕一 | | |
| 6. 新規細胞療法の開発に関する研究 | ----- | 42 |
| 高橋聡 | | |
| 7. 臍帯血の品質管理ガイドラインの改訂に関する研究 (1) | ----- | 48 |
| 臍帯血調製保存開始細胞基準の変更と保存状況に関する研究 | | |
| 甲斐俊朗 | | |
| 8. 臍帯血の品質管理ガイドラインの改訂に関する研究 (2) | ----- | 51 |
| 甲斐俊朗、高梨美乃子、宮村耕一、加藤剛二 | | |
| (資料) アンケート調査用紙 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 60 |

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

I. 総括研究報告書

良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究

研究代表者 加藤 剛二 一般社団法人 中部さい帯血バンク 管理監督技術者

研究要旨

国内で増大しつつある造血細胞移植細胞源としての臍帯血に対する需要に対してその保存件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備することが強く求められるために以下のテーマにつき研究を実施した。すなわち、至適臍帯血の選択基準としては有核細胞数よりも CD34 陽性細胞数や CFU-GM 数が治療成績により有意な結果を与えるために重視すべきであることが判明し、また臍帯血の採取および調製保存方法につき各臍帯血バンクでの実態を明らかにして公開件数の増加と良質な臍帯血の公開に寄与する調査を行った。さらに臍帯血移植直後の有害事象の把握システム構築のためのアンケート調査を行い、安全な移植環境の整備に寄与する体制確立のための準備を行った。同様に現行の臍帯血移植および臍帯血バンクに関するガイドラインの見直しのためのアンケート調査を行い、今後の改善の提言の準備を行った。また将来の臍帯血を用いた細胞療法の実施に向けて調査を行いその可能性につき検討した。

A. 研究目的

国内において2020年は1年間の臍帯血移植件数が1496件と非血縁者間骨髄移植や末梢血幹細胞移植の件数を凌駕しており、増大する臍帯血移植に対するニーズに応需するのみならず安全でかつ効率的な臍帯血の採取、保存および移植の実施ができるよう国内の臍帯血バンクおよび臍帯血移植の環境を整えることを目的として以下の6つのテーマで研究を行った。すなわち、1. 臍帯血選択基準策定を目的とした移植成績の解析、2. 臍帯血の効率的な調整保存を目的としたアンケート調査、3. 同様に臍帯血の効率的な採取方法策定を目的としたアンケート調査、4. 臍帯血移植の有害事象を把握するためのシステム構築を目的としたアンケート調査とその解析、5. 臍帯血の発展的利用方法の開発を目的とした新規細胞療法の調査および現行の臍帯血バンクおよび6. 臍帯血移植に関連するガイドライン改訂を目的としたアンケート調査を行った。

B. 研究方法

研究方法は以下の通りである。

1. に関しては1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例のTRUMP臍帯血移植データを用いて移植後の全生存(5年生存)、移植後の生着不全(末梢血好中球数 $500/\mu\text{l}$ 到達)の有無を第1目標とし、疾患の再発と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STATA解析ソフトを用いて実施した。変数としてHLA適合度、臍帯血有核細胞数/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。

2. に関しては2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データ、すなわち

1. 採取バッグの種類、2. 調製開始基準(有核細胞数、CD34⁺細胞数)、3. 検体量(mL:受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎)、4. 有核細胞数($\times 10^8$ 個:受入時、調製開始時、濃縮時、保存時)、5. CD34⁺細胞数($\times 10^6$ 個:受入時、調製開始時、濃縮時、保存時)のデータを各バンクにおける到着から保存までの各工程の実績を年度毎にまとめる。すなわち搬送された臍帯血の液量分布、保存された臍帯血の細胞数分布(有核細胞数、CD34⁺細胞数)、サンプリング・ロス、調製効率の等のデータをまとめてバンク間で比較して最適な方法を見出す。

3. に関しては本研究に関しては臍帯血バンクと契約している採取医療機関のうち、本検討に参加する医療機関の採取担当者に、臍帯血採取における技術的な注意点についてのアンケート調査を行う。また、通常受入容量よりもやや低い採取量の臍帯血も臍帯血バンクへ送付するよう、研究医療機関での送付条件を変更する。さらに臍帯血バンクでは採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、CD34陽性細胞数も測定する。また、分娩時情報か

ら児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記の採取担当者名とともにデータベース化して解析に用いる。

4. に関しては血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療学会認定施設カテゴリー1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行った。調査内容は臍帯血管理、臍帯血輸注時の観察、臍帯血輸注時に発生した合併症の把握・対応、全国的な臍帯血移植に伴う合併症報告システム構築などである。

5. に関しては移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律：移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（移植法）、個人情報保護法（個情法）、厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会議事録（審議会）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（研究指針）、各バンクの規定を整理するとともに、各バンクでの研究者から研究同意の取り方や対応に関する実際の運用などを調査し、臍帯血を利用した研究推進のための、現状の一致点、研究推進のための課題などを明らかにした。また新規細胞療法の臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況とりわけ臍帯血細胞の増幅については世界的な動向について論文調査および代表研究者への質問調査をおこなった。

6. に関してはガイドライン改訂に関しては臍帯血供給業務を行っている各臍

帯血バンクおよび移植施設に対する調査票を作成・送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望点を収集する。収集した事項に関し他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つであるNetCordやFact等を参考に検討しガイドライン改訂案を作成し、厚生労働省造血細胞移植審議会へ改訂の提言案を提出する。

（倫理面への配慮）本研究においては臍帯血採取においては同意書が得られており、また移植データは匿名化されているので倫理的な問題はないと考える。また中部さい帯血バンクの倫理委員会にて本研究は承認された。

C. 研究結果

研究結果は以下の通りである。

1. 1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例につきTRUMP臍帯血移植データを用いて解析を行った。その結果、生存では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。また生着率については有核細胞数/kgに比べCD34陽性数/kgとCFU-GM数/kgはより高い生着群を検索するのに有用であった。またHLA適合度に関しては2抗原以上不一致者間の移植においては生着率、白血病再発率、急性GVHDおよび慢性GVHDの発症率共に不適合数が増えても悪

化することではなく、生存率にも影響を与えなかったがこれは臍帯血移植特有の現象と考えられた。

2. 6バンクに対するアンケート調査の結果、検査検体の量は0.8%から3.8%と大きく異なっており、バンクによってはサンプリングロスが大きき原因となっていた。また過去5年間では年間約12000件の臍帯血が6バンクに届けられ、その内の65-67%が受入可能であり、さらに保存件数はバンクへの到着件数の約20%であり全体では微増傾向であった。
3. 現在は倫理審査委員会の審議中であるが臍帯血バンクに対するアンケート調査にて採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、可能であればCD34陽性細胞数のデータを得る。また、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記の採取担当者名とともにデータベース化する。令和3年度は国内の6か所の臍帯血バンクと協議して採取技術アンケートの内容を取りまとめ、研究計画および手順について合意し、さらに日本赤十字社血液事業本部の倫理審査手順に進めていく。
4. 造血細胞移植を積極的かつ実績があるカテゴリ1の126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。アンケート調査の回収率は62.7%

と高率であった。臍帯血管理に関しては、80%以上の施設が輸血部門で保管し、電子媒体での管理は約60%の施設で実施されていた。合併症・副反応の把握は血圧、脈拍などバイタルサインを中心とした項目が全症例に観察され、電子カルテに記録、保管されていた。また、全国的な合併症・副反応報告システムの構築に関しては、約80%の施設が必要との回答であった。報告症例としては、中等症以上の回答が約60%であった。本調査の結果、80%の施設が全国的な合併症報告システムが必要と回答した。合併症の収集施設として、約半数が移植データセンター、約3割が臍帯血バンクとの回答であった。

5. 臍帯血を利用した研究推進のための基盤整備を行うために令和3年度は臍帯血を利用した研究に関して現在の法律、指針、ガイドラインの確認並びに、各バンクでの実際の運用を調査し、現状で可能なこと、改定が必要なこと、今後さらなる調査や検討が必要なことなど整理を行った。その結果、①臍帯血移植の成績向上に帰する臍帯血の増幅などについては、移植病院での審査後に研究や治験のために使用することは可能。②臍帯血の再生医療への利用については、提供者の同意があれば、臍帯血バンクは細胞培養加工施設として研究機関に提供を行うことは可能であるが、現時点での研究同意では不十分。

③ゲノム研究への対応については、臍帯血のゲノム情報は個人識別情報に当たることになったため、原則提供者の同意が必要であり、現時点での研究同意では不十分。④研究の説明同意を改定することは、提供者（母親）、採取施設（産科）の負担が増えることより、慎重な検討が必要であり、再生医療は臍帯血バンクとは別の道で行うことが合理的と考えられた。

また、新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用および新規細胞療法の実現可能性を検討した。臍帯血細胞の体外増幅に関してはイスラエルで開発されたOmidubicelは臍帯血のCD133陽性分画をニコチンアミドを含むサイトカインで21日間ex vivoで増幅したものである。この増幅された細胞の有無でランダム化比較試験を行った結果、Omidubicel群が有意な生着日数の短縮が確認されたが生存率に有意な差は認められなかったという結果が判明した。

6. 全国256の日本造血・免疫細胞療法学会認定の非血縁者間造血幹細胞移植認定施設・診療科および臍帯血バンクに調査票を送付し、これまでに移植施設からは43%の移植施設から回答がありその集計を行った結果、以下の情報が得られた。1)現在の臍帯血公開数に満足しているとの回答が62%、増やすことを希望するが36%、2)バンクにおける調製細胞基準にCD34

+細胞数基準を導入することに関しては89%の施設が同意。3)臍帯血HLAの6座タイピングは83%の施設から希望があった。4)臍帯血申し込み時における臍帯血バンクでの患者HLA再検査実施に関しては、「骨髄バンク若しくは他の臍帯血供給事業者が当該患者のHLA確認検査を省略可と認定した場合も検査実施の代替とすることができる。HLA確認検査の省略可の認定とは、骨髄バンクが認定した検査機関においてNGS-SBT法により実施済みであり、且つ本人確認検査が実施済みであること。」で省略可とすることに賛成した施設は90%あった。5)移植実施施設での臍帯血一時保管場所は、当該診療科での保管が12%、病院輸血部での保管が82%、その他、細胞療法センター等が6%であった。6)保管機器は、臍帯血バンクが推奨している液体窒素タンク中あるいは-140°C以下超低温フリーザーがそれぞれ61%、23%であった。7)臍帯血選択当たり重要とする基準に関しては、体重当たりのCD34+細胞数、CD34+細胞数とHLA一致度を重視する施設が44%、有核細胞数(TNC)またはTNCとHLAを重視する施設が39%であった。またCD34+細胞数の基準は小児科では $1 \times 10^5 = </kg$ とする施設が58%であり、成人を対象とする施設では $0.5 \times 10^5 = </kg$ とする施設が38%であった。TNC基準は多くの施設で

$2 \times 10^7 / \text{kg} = <$ であるが、小児科では $3 \times 10^7 = < / \text{kg}$ とする施設が12%に見られた。

D. 考察

本研究班は3年計画の初年度であるため6つのテーマの中にはまだ準備段階のテーマもあるが遂行されたテーマも含めて今後の臍帯血バンク事業および臍帯血移植の環境整備に向けてある程度方向性が見いだされたと考えられる。すなわち1.の研究においては移植医が臍帯血を選択する上で有核細胞数よりもCD34陽性細胞数を第一に、またCFU-GM数も参考にすることが重要との結論が得られたため臍帯血選択に関して重要な指針が与えられたと考えられたのみならず、臍帯血バンクとしてもCD34陽性細胞の多い臍帯血の保存に努めることが重要と明確になったことは意義深いと考える。また臍帯血の採取および調製保存のアンケート調査に関しては2014年の日本さい帯血バンクネットワーク解散以来の貴重な情報が得られることになり、国内の臍帯血バンクが足並みを揃えて臍帯血の採取及び調製保存を行う基礎データが得られることになるため日本の臍帯血バンク事業の質的向上に寄与することが期待される。また臍帯血移植直後の有害事象の把握システムの構築に関してはこれまで盲点であった移植後超急性期の有害事象を網羅的に把握することが可能となり、今後の安全対策に結びつけることができると考えられる。さらに臍帯血を用いた新規細胞療法の開発に関しては諸外国と比較して本邦は大きく遅れている

ためその実践に向けて臍帯血バンクを取り巻く法的環境の確認が重要であり、その中で最もニーズの高い治療手段につき初外国の状況を調査することは今後のこの方面への進展に必須と考えられる。また同様に現行の臍帯血バンクおよび臍帯血移植に関するガイドラインは臍帯血バンク事業者のみならず移植医の要望も取り入れて新たな状況に対応が可能な柔軟性を得るためにもその検討は重要であり、今後各方面からの意見をまとめて厚生労働省に提言するための根拠とする。

E. 結論

国内においては血液悪性腫瘍に対する主要な治療手段である同種造血細胞移植の移植細胞源として臍帯血が最も多く選択されるようになった現在、その採取および調製保存作業のみならず移植医に対してより安全で質の高い環境を整備することは国民の健康福祉上極めて重要なことと考える。令和3年度に実施された当研究班の研究成果はこのような環境整備に少なからず貢献しているものと考えられるが初年度のため甚だ不十分であり、次年度に向けて更なる努力を積み重ねたいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Morishima Y**, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. Transplantation and Cellular Therapy. Available online 8 April 2022

2. Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, **Kato K**, **Kai S**, Mori T, Morishima S, **Takanashi M**, Nakajima K, Nakamura M, **Morishima Y**. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cordblood transplantation in adults. *Leukemia and Lymphoma* 62(11), 2737-2746, 2021
3. Kurosawa S, Yamaguchi T, Nakabayashi S, Kasane M, Tsubokura M, Iwashita N, Minakawa Y, Ohtake R, Kawamura K, Nishioka Y, Takeda W, Hirakawa T, Aoki J, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kim SW, Kojima M, **Takanashi M**, Fukuda T. Effect of donor type on volume of blood transfusions required after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol.* 113 (4), 518-529, 2021
4. Yasui K, Enami T, Okamura-Shiki I, Ueda T, Fukushima K, Matsuyama N, Kimura T, **Takanashi M**, Hosen N, Ikeda T, Takihara Y, Hirayama F. *Vox Sang.* 117(1), 119-127, 2022
5. **Kato H**, Hayashi M, Ohashi W, Yamaguchi T, Tanaka S, Kozono A, Gao S, Katai A, Niwa R, Matsuo T, Ishiyama K, Ando T, Ogawa M, Nakayama T.: A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion. *Frontiers in Immunology.* 2021. 12: 740517. September 15, doi: 10.3389/fimmun.2021.740517.
6. Kako S, Hayakawa F, **Miyamura K**, Tanaka J, Imai K, Kanda J et al. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(3): 161
7. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kaito Y, Isobe M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Early-Phase Peripheral Blood Eosinophilia Predicts Lower Overall and Non-Relapse Mortality After Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr;27(4):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.027. Epub 2021 Feb 4.
8. Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, **Takahashi S**, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jun;56(6):1352-1363. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. Epub 2021 Jan 8.
9. Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Okabe M, **Takahashi S**, Tojo A. Radiation-free myeloablative conditioning consisting of fludarabine added to full-dose busulfan and cyclophosphamide in

- single-unit cord blood transplantation for adults. *Eur J Haematol.* 2021 Sep;107(3):374-376. doi: 10.1111/ejh.13669. Epub 2021 May 30.
- 1 0 . Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, **Takahashi S**, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2021 Jun;113(6):840-850. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611725
- 1 1 . Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, **Takahashi S**, Atsuta Y, Ogawa A, Minemoto M, Kashiwase K, Azuma F, Ito M, Isoyama K, Kobayashi T, Ohashi K, Nakajima F, Hiruma K, Makino S, Mugishima H, Namba N, Tsuno H, Nagai T, Muroi K, Nakajima K; Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Cord Blood Bank. Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Nov;56(11):2771-2778. doi: 10.1038/s41409-021-01406-7. Epub 2021 Jul 15.
- 1 2 . Konuma T, Ooi J, Nagayama H, Tomonari A, Tsukada N, Seiko Kato S, Kawakita T, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Iseki T, **Takahashi S**. Long-term outcomes following the addition of granulocyte colony-stimulating factor-combined high dose cytarabine to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning in single-unit cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Ann Hematol.* 101(1):177-189. 2021 Sep 30. doi: 10.1007/s00277-021-04676-9. Online ahead of print
- 1 3 . Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, **Takahashi S**, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan;57(1):57-64. 2021 Oct 11. doi: 10.1038/s41409-021-01479-4.
- 1 4 . Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, **Takahashi S**, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia.* 2022 Apr;36(4):1132-1138. doi:

10.1038/s41375-021-01474-0. Epub 2021
Nov 24

- 1 5. Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, **Takahashi S**. Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec 23;1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Online ahead of print.
- 1 6. Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, **Takahashi S**, Fukuda T, Nakano N, Sawa M, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol*. 2022 Jan 3. 97(3):311-321. doi: 10.1002/ajh.26446.
- 1 7. Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A, Nannya Y. Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2022 Feb 7. doi: 10.1111/ijlh.13803. Online ahead of print.
- 1 8. Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**,

Nannya Y. Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults. *eJHaem*. First published: 29 December 2021
<https://doi.org/10.1002/jha2.372>

2. 学会発表

1. 鈴木 進悟 森島 泰雄 椎名 隆 他。H LAテロメア側ゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索。第29回 日本組織適合性学会大会 2021年9月 京都市
2. Fumiya Wada, Mizuki Watanabe, Takaaki Konuma, Motohito Okab, Shinichi Kobayashi, Naoyuki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Masatsugu Tanaka, Tokunari Ohta, Noriko Doki, Makoto Onizuka, Toshiro Kawakita, Tetsuya Eto, **Satoshi Takahashi**, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. Comparison of cord blood and HLA mismatched related transplantation using antithymocyte globulin. 第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)
3. Takaaki Konuma, Jun Ooi, Hitomi Nagayama, Nobuhiro Tsukada, Seiko Kato, Toshiro Kawakita, Masamichi Isobe, Maki Oiwa, Arinobu Tojo, Tohru Iseki, **Satoshi Takahashi**. Long-term outcomes of G-CSF-combined conditioning in single cord blood transplantation.第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)

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

なし

3. その他

令和4年 5月 20日

厚生労働大臣 殿

機関名 一般社団法人中部さい帯血バンク

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 森島泰雄

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和3年度厚生労働科学研究費補助金移植医療基盤整備研究事業
2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 管理監督技術者
(氏名・フリガナ) 加藤剛二・カトウコウジ
4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

II. 分担研究報告

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(移植医療基盤整備研究事業)
分担研究報告書
「良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究」

分担研究課題：臍帯血移植成績の解析に関する研究

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

1. 臍帯血移植の成績は近年向上し、第1選択の移植法の一つと考えられた。
2. 臍帯血の選択成分として有核細胞数 (TNC)/kg よりもCD43/kgを重視し、CFU-GM/kgも参考にすべきと考えられた。また、臍帯血バンクにとりCD 34/kgを重視した調整保存が重要であろう。
3. 臍帯血移植におけるHLA適合数が0-1不適合症例では移植免疫反応をよく反映していたが、HLA不適合数2以上では適合数が増えても移植免疫反応の増加は認められなかった。このHLA不適合数の耐性機序は臍帯血移植に特徴的なものと考えられた。

A. 研究目的

我が国の臍帯血バンクを介した移植成績と各バンクデータを用いて

- 1) 移植成績の概要、とくに最新の臍帯血バンクの成績を解析し、造血細胞移植のドナー選択における臍帯血の選択アルゴリズムを明らかにする。
- 2) 良好な生着と生存を得るための臍帯血の調製と選択を明らかにする。
- 3) 臍帯血移植におけるHLA適合性の成績を解析し、その意義を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 症例：1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例のTRUMP臍帯血移植デ

ータを用いた (表1)

- 2) 解析方法：移植後の全生存 (5年生存)、移植後の生着不全 (末梢血好中球数500/ μ l 到達) の有無を第1目標とし、疾患の再発と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STATA解析ソフトを用いて実施した。変数としてHLA適合度、臍帯血有核細胞数/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)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和3年文部科学省・厚生労

働省・経済産業省告示第1号)に基づき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

2015年～2019年の疾患別の生存率を表2に示した。1例を示すと、AMLで1CR、2CRで移植例の5年生存率は15-39才で78%、40-59才で64%、60才以上でも49%と良好な成績であった。

2) 移植後生存に影響を与える因子

生存、生着、白血病再発、急性GVHD(Ⅲ-Ⅳ度)及び慢性GVHDに関与する因子につき図式化した(図1)。基準とする群に比べ有意($P < 0.01$)な因子を◎とした。

生存では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。

3) 好中球生着に及ぼす有核細胞数(TNC)/kg、CD34陽性数/kg、CFU-GMコロニー数/kgにつきその生着曲線と生着のリスクを各々6群に分けて解析した(図2)。どの細胞成分も細胞数が増すにつれて良好な生着が得られたが、TNC/kgに比べCD34陽性数/kgとCFU-GM数/kgはより6群の生着率の幅が広く、とくに高い生着群を検索するのに有用であった。

4) 有核細胞数(TNC)/kg、CD34陽性数/kg、CFU-GMコロニー数/kgの関連を明らかにするためinteraction(交互作用)解析を実施した(表3)。TNC/kgとCD34/kgとの間ならびにTNC/kgとCFU-GM/kgとの間のinteractonのp値はそれぞれ0.013と0.019と交互作用が認められた。CD34/kgとCFU-GM/kgとの間は $P = 0.314$ と独立した変数

であった。この結果から多変量解析にはCD34/kgとCFU-GM/kgを用いた。

5) 患者と臍帯血間のHLA不適合数(アレルレベル)と生存(死亡)、移植免疫反応との関連解析(図3)。

不適合数が0-1の症例ではより不適合数が多い症例に比べ良好な生着、白血病の再発が多い、急性GVHDが低率、慢性GVHDが低率であり、この結果生存(死亡)率は不適合数が多い症例より良いとは言えなかった。

不適合数が2以上の症例では生着、白血病、急性GVHD、慢性GVHDともに不適合数が増えても悪化することはなく、したがって生存もかわりなかった。

小児と成人とに分けて解析すると小児では5-8HLA不適合症例では生存が悪かった。ただしこの症例は71例と少数であった。成人では生存が有意なHLA不適合数はなかった。

D. 考察

1. 臍帯血移植の成績は近年向上し、第1選択の移植法の一つと考えられた。

2. 臍帯血の選択としてCD34/kgを重視し、CFU-GM/kgも参考にすべきと考えられた。臍帯血バンクにとりCD34/kgを重視した調整保存が重要である。

3. 臍帯血移植におけるHLA適合数が0-1不適合症例では移植免疫反応が2以上の不適合とは異なっていた。HLA不適合数2以上では適合数が増えても移植免疫反応は変わらなかった。このHLA耐性機序は臍帯血移植に特徴的なものと考えられた。

E. 結論

我が国における臍帯血移植の増加と成績の向上は著しく、欧米諸国におけるトレンドとは異なるものである。またCD34/kgの科学的な重要性が示されるとともに、臍帯血移植におけるHLAの耐性機序という新たな知見が得られ、臍帯血移植のさらなる成績の向上に資すると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Morishima Y, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. Transplantation and

Cellular Therapy. Available online 8 April 2022

2. 学会発表

鈴木 進悟 森島 泰雄 椎名 隆 他。HLAテロメア側ゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索。第29回 日本組織適合性学会大会 2021年9月 京都市

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

表1

Table 1. Patient characteristics

| | N |
|--------------------------------------|--------|
| Transplanted year | |
| 1996 – 2004 | 1,578 |
| 2005 – 2009 | 2,684 |
| 2010 – 2014 | 4,190 |
| 2015 – 2019 | 5,050 |
| Patient age | |
| 0 - 88 years old (med. 44) | 13,502 |
| Sex combination (Donor to recipient) | |
| Male to Male | 3,163 |
| Female to Female | 2,207 |
| Male to Female | 3,529 |
| Female to Male | 2,721 |
| missing | 1,882 |
| Disease | |
| Acute myeloblastic leukemia | 5,852 |
| Acute lymphoblastic leukemia | 2,486 |
| Myelo-dysplastic disorder | 1,370 |
| Other hematological malignancy | 2,842 |
| Other hematological disease | 952 |
| Leukemia status** | |
| Standard | 4,428 |
| Advanced | 5,527 |
| NA | 3,547 |
| HCTCI score | |
| 0 | 6,519 |
| 1-2 | 2,606 |
| 3-11 | 1,931 |
| NA | 2,446 |
| Conditioning | |
| Myeloablative conditioning | 8,178 |
| Reduced intensity conditioning | 5,275 |
| NA | 49 |
| GVHD prophylaxis | |
| Cyclosporin-based | 4,197 |
| Tacrolimus-based | 9,045 |
| NA | 260 |

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

**Advanced: all others

表2 Overall survival rate by disease and its stage in 2015 – 2019

| Survivor Function | | | | | |
|--------------------------|----------|-----|--------|--------|--------|
| disease | age (yo) | N | 1 year | 3 year | 5 year |
| AML /1CR 2CR | | | | | |
| | 0 - | 82 | 0.949 | 0.676 | 0.676 |
| | 15- | 216 | 0.861 | 0.778 | 0.778 |
| | 40- | 460 | 0.753 | 0.656 | 0.635 |
| | 60- | 365 | 0.683 | 0.570 | 0.490 |
| AML/more advanced stage | | | | | |
| | 0 - | 52 | 0.563 | 0.334 | 0.100 |
| | 15- | 153 | 0.644 | 0.417 | 0.372 |
| | 40- | 435 | 0.476 | 0.339 | 0.283 |
| | 60- | 536 | 0.401 | 0.262 | 0.240 |
| ALL /1CR | | | | | |
| | 0 - | 81 | 0.869 | 0.838 | 0.802 |
| | 15- | 130 | 0.909 | 0.875 | 0.875 |
| | 40- | 189 | 0.773 | 0.665 | 0.630 |
| | 60- | 91 | 0.761 | 0.623 | 0.592 |
| ALL /more advanced stage | | | | | |
| | 0 - | 105 | 0.785 | 0.681 | 0.681 |
| | 15- | 84 | 0.615 | 0.452 | 0.310 |
| | 40- | 87 | 0.499 | 0.310 | |
| | 60- | 52 | 0.441 | 0.249 | |
| MDS/RA RAS | | | | | |
| | 0 - | 6 | 0.833 | 0.833 | |
| | 15- | 16 | 0.933 | 0.840 | 0.840 |
| | 40- | 65 | 0.688 | 0.624 | 0.624 |
| | 60- | 98 | 0.590 | 0.445 | 0.408 |
| MDS/more advanced stage | | | | | |
| | 0 - | 10 | 0.778 | 0.778 | 0.778 |
| | 15- | 21 | 0.695 | 0.573 | |
| | 40- | 135 | 0.669 | 0.522 | 0.522 |
| | 60- | 216 | 0.552 | 0.429 | 0.320 |

表 3.

Neut. 500/cmm CD34+ cell/kg and CFU-GM/kg are independent risk factors, but not TNC/kg :

Interaction analysis

| Interaction analysis | | | | | |
|-----------------------|-------|-------------|------------|------|--------------|
| | N | SHR | [95% C.I.] | | P |
| TNC/kg x 10E7 | | | | | |
| 0.1 - | 978 | 1 | | | |
| 2.0 - | 3,718 | 1.01 | 0.93 | 1.09 | 0.861 |
| 2.5 - | 3,050 | 1.04 | 0.95 | 1.13 | 0.413 |
| 3.0 - | 2,836 | 1.03 | 0.93 | 1.14 | 0.534 |
| 4.0 - | 1,176 | 0.92 | 0.79 | 1.06 | 0.262 |
| 6.0 - 20.0 | 1,046 | 0.79 | 0.64 | 0.97 | 0.028 |
| CD34/kg x 10E5 | | | | | |
| 0.1 - | 1,574 | 1 | | | |
| 0.5 - | 3,073 | 1.30 | 1.22 | 1.38 | 0.000 |
| 0.75 - | 2,731 | 1.43 | 1.33 | 1.54 | 0.000 |
| 1.0 - | 2,862 | 1.57 | 1.44 | 1.72 | 0.000 |
| 1.5 - | 1,105 | 1.70 | 1.49 | 1.94 | 0.000 |
| 2.0 - 15.0 | 1,365 | 1.80 | 1.49 | 2.16 | 0.000 |
| Interaction | | 1.02 | 1.00 | 1.03 | 0.013 |

| Interaction analysis | | | | | |
|-------------------------|-------|-------------|------------|------|--------------|
| | N | SHR | [95% C.I.] | | P |
| TNC/kg x 10E7 | | | | | |
| 0.1 - | 978 | 1 | | | |
| 2.0 - | 3,718 | 0.99 | 0.92 | 1.07 | 0.837 |
| 2.5 - | 3,050 | 1.00 | 0.92 | 1.10 | 0.933 |
| 3.0 - | 2,836 | 0.99 | 0.89 | 1.11 | 0.889 |
| 4.0 - | 1,176 | 0.93 | 0.80 | 1.09 | 0.365 |
| 6.0 - 20.0 | 1,046 | 0.82 | 0.66 | 1.01 | 0.067 |
| CFU-GM/kg x 10E3 | | | | | |
| 1 - | 760 | 1 | | | |
| 10 - | 3,012 | 1.26 | 1.16 | 1.38 | 0.000 |
| 20 - | 3,102 | 1.45 | 1.32 | 1.59 | 0.000 |
| 30 - | 1,883 | 1.63 | 1.46 | 1.82 | 0.000 |
| 40 - | 1,535 | 1.61 | 1.39 | 1.85 | 0.000 |
| 60 - 160 | 1,017 | 1.80 | 1.47 | 2.21 | 0.000 |
| Interaction | | 1.02 | 1.00 | 1.03 | 0.019 |

| Interaction analysis | | | | | |
|-------------------------|-------|-------------|----------|------|--------------|
| | N | SHR | 5% C.I.] | | P |
| CD34/kg x 10E5 | | | | | |
| 0.1 - | 1,574 | 1 | | | |
| 0.5 - | 3,073 | 1.23 | 1.15 | 1.31 | 0.000 |
| 0.75 - | 2,731 | 1.29 | 1.19 | 1.40 | 0.000 |
| 1.0 - | 2,862 | 1.43 | 1.28 | 1.60 | 0.000 |
| 1.5 - | 1,105 | 1.46 | 1.23 | 1.73 | 0.000 |
| 2.0 - 15.0 | 1,365 | 1.49 | 1.18 | 1.89 | 0.001 |
| CFU-GM/kg x 10E3 | | | | | |
| 1 - | 760 | 1 | | | |
| 10 - | 3,012 | 1.24 | 1.13 | 1.35 | 0.000 |
| 20 - | 3,102 | 1.34 | 1.21 | 1.48 | 0.000 |
| 30 - | 1,883 | 1.44 | 1.26 | 1.64 | 0.000 |
| 40 - | 1,535 | 1.37 | 1.14 | 1.65 | 0.001 |
| 60 - 160 | 1,017 | 1.46 | 1.11 | 1.91 | 0.007 |
| Interaction | | 1.01 | 0.99 | 1.03 | 0.314 |

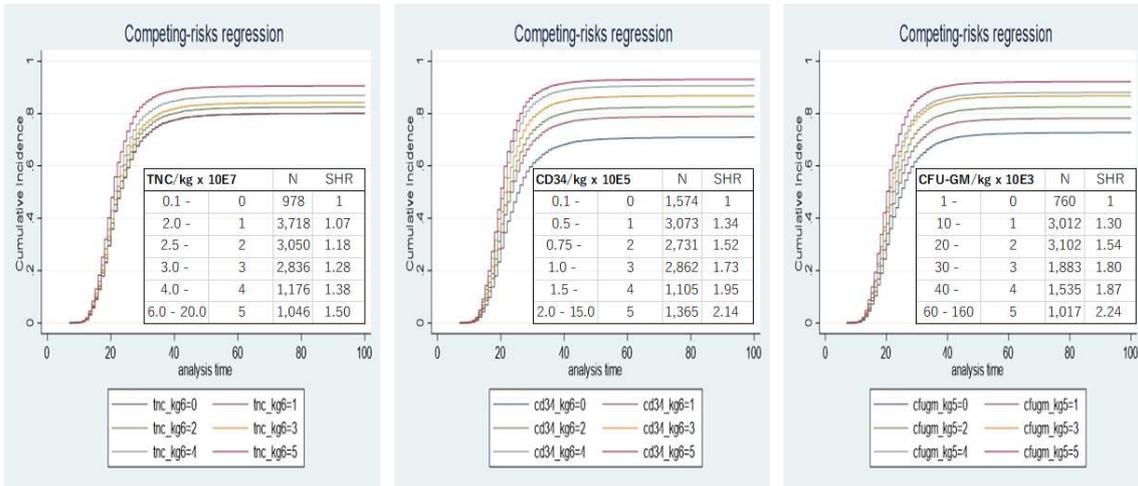
図 1

| Multivariate analysis for hazard ratio of transplant outcomes by clinical factors | | | Mortality | Engraftment | Leukemia | Acute GVHD | Chronic GVHD |
|---|------------------|----------|-----------|----------------------|---------------|-----------------|--------------|
| Clinical factor | Bases | Grouping | | Neutro.>500/ μ l | relapse | (III-IV degree) | |
| Transplanted year | 2005-2009 | 4 group | ⊙ ↓ | — ~ ⊙ ↑ | — | — | — |
| Patient age | 0-14 y.o. | 5 group | ⊙ ↑ | ○ ↑ ~ ⊙ ↑ | — | — | ⊙ ↑ |
| Disease | AML | ALL | — | ⊙ ↑ | ⊙ ↓ | — | — |
| Leukemia status | Standard | Advanced | ⊙ ↑ | ⊙ ↓ | ⊙ ↑ | — | — |
| HCTC score | Low | 3 group | ⊙ ↑ | ⊙ ↓ | ⊙ ↓ | — | — |
| GVHD prophylaxis | CSP | TAC | ○ ↓ | ⊙ ↑ | — | ⊙ ↓ | ⊙ ↑ |
| Conditioning | MAC | RIC | — | — | — | — | ⊙ ↓ |
| | TBI | non-TBI | ⊙ ↓ | — | — | ○ ↓ | — |
| Sex combination | Male to Male | 4 group | — ~ ⊙ ↓ | — / ⊙ ↑ / ⊙ ↓ | — | ○ ↓ ~ ⊙ ↓ | — |
| ABO matching | minor | major | — | — ~ ⊙ ↑ | — | — | — |
| CD34/kg no. | 0.1 -0.5 (x10E5) | 6 group | ⊙ ↓ | ⊙ ↑ | — | — | — |
| CFU-GM/kg no. | | 6 group | — | ⊙ ↑ | — | — | — |
| HLA mismatch no. | 0 mismatch | 9 group | — * | ⊙ ↑ ** | ○ ↓ ~ ⊙ ↓ *** | — ~ ⊙ ↑ *** | — ~ ⊙ ↑ *** |

⊙ P<0.01 ○ P<0.05 — n. s. ↑ higher hazard ratio than bases ↓ lower hazard ratio than bases
 * HVG &/or GVH direction ** HVG direction *** GVH direction
 Detailed data were shown in the Supplemental table 1.

図2 好中球生着 (500/ μ l) 累積曲線

: 有核細胞数 (TNC)/kg、 CD34細胞数/kg、 CFU-GM数/kg別



☒3 HLA-A, B, C, DRB1 allele mismatch number and clinical outcome

| | Overall survival | | | | | Engraftment | | | | | Relapse (AML, ALL, MDS) | | | | |
|--|-------------------------|-------------|----------|------|-------|--------------------------|-------------|----------|-------|-------|-------------------------|-------------|----------|------|-------|
| | N | HR | 95% C.I. | | p | N | HR | 95% C.I. | | p | N | HR | 95% C.I. | | p |
| HLA-A, B, C, DRB1 allele mismatch number | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 - 1 | 1,007 | 0.98 | 0.89 | 1.08 | 0.670 | 1,335 | 1.20 | 1.12 | 1.29 | 0.000 | 881 | 1.27 | 1.10 | 1.46 | 0.001 |
| 2 | 1,285 | 0.94 | 0.86 | 1.03 | 0.189 | 1,458 | 1.05 | 0.98 | 1.13 | 0.136 | 1,046 | 0.96 | 0.83 | 1.11 | 0.616 |
| 3 | 2,659 | 1.00 | | | | 2,483 | 1.00 | | | | 1,823 | 1.00 | | | |
| 4 | 1,967 | 0.93 | 0.86 | 1.01 | 0.091 | 1,780 | 0.99 | 0.92 | 1.05 | 0.706 | 1,330 | 0.95 | 0.83 | 1.08 | 0.420 |
| 5 - 8 | 1,705 | 0.96 | 0.88 | 1.04 | 0.318 | 1,485 | 0.97 | 0.91 | 1.04 | 0.379 | 1,128 | 0.90 | 0.78 | 1.03 | 0.126 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A-GVHD (II - IV) | | | | | A-GVHD (III - IV) | | | | | C-GVHD | | | | |
| | N | HR | 95% C.I. | | p | HR | 95% C.I. | | p | | N | HR | 95% C.I. | | p |
| 0 - 1 | 1,261 | 0.73 | 0.64 | 0.83 | 0.000 | 0.51 | 0.40 | 0.66 | 0.000 | | 980 | 0.77 | 0.65 | 0.92 | 0.004 |
| 2 | 1,487 | 0.98 | 0.88 | 1.09 | 0.667 | 0.95 | 0.78 | 1.14 | 0.554 | | 1,133 | 0.92 | 0.79 | 1.07 | 0.301 |
| 3 | 2,503 | 1.00 | | | | 1.00 | | | | | 1,845 | 1.00 | | | |
| 4 | 1,800 | 1.03 | 0.94 | 1.14 | 0.504 | 0.95 | 0.80 | 1.14 | 0.593 | | 1,325 | 1.03 | 0.90 | 1.18 | 0.690 |
| 5 - 8 | 1,464 | 1.09 | 0.98 | 1.21 | 0.102 | 1.08 | 0.90 | 1.29 | 0.392 | | 1,062 | 1.15 | 1.00 | 1.33 | 0.050 |

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(移植医療基盤整備研究事業)
分担研究報告書

「良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究」

分担研究課題 臍帯血採取調製保存マニュアルの作成に関する研究

研究分担者：松本加代子 一般社団法人中部さい帯血バンク採取推進部長
木村 貴文 日本赤十字社近畿ブロック血液センター副所長
森島 泰雄 一般社団法人中部さい帯血バンク理事長

A. 研究目的

造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する唯一の根治療法である。日本においては臍帯血移植件数の伸びが著しく、ここ数年の移植件数は非血縁者間骨髄移植・末梢血幹細胞移植の件数を上回っている。移植に用いられる臍帯血は国内6カ所の公的さい帯血バンク（以下、6バンクと略す）から提供されたものであり、各バンクでは品質管理はもとより、調製開始細胞数基準を上げるなどして細胞数の多い臍帯血の調製保存に努めてきた。その結果が移植成績の向上につながり、それにより移植件数が増大したと考えられる。しかしながら、国内の出産数は年々減少しており、コロナ禍での妊娠控えがさらに拍車をかけている。そのため、良質な臍帯血を安定確保するためには採取施設の増設や採取技術の向上のみならず、バンクに届いた臍帯血が保存に至るまでの工程を見直して細胞数の目減りを減らす対策を講じることも重要である。本研究は、6バンクにおける受入から保存まで現状を明らかにし、各工程のアセスメントを通してより効率の良い臍帯血調製法を見出し、保存臍帯血の品質を向上させることを目的としている。

B. 研究方法

1) 対象

2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データ

2) 調査項目

- ① 採取バッグの種類
- ② 調製開始基準（有核細胞数、CD34⁺細胞数）
- ③ 検体量（mL：受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎）
- ④ 有核細胞数（ $\times 10^8$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）
- ⑤ CD34⁺細胞数（ $\times 10^6$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）
- ⑥ その他

3) 方法

- ① 上記調査項目①～③を中心に、各バンクにおける到着から保存までの各工程の実績を年度毎にまとめる。
- ② 搬送された臍帯血の液量分布、保存された臍帯血の細胞数分布（有核細胞数、CD34⁺細胞数）、サンプリング・ロス、調製効率の等のデータをまとめる。
- ③ 上記についてバンク間での比較を行なう。
- ④ 効率の良いバンクの方法を提示する。

⑤ 上記をもとに各バンクは調製保存工程を見直し、効率の良い方法を取り入れることにより、保存臍帯血のさらなる品質向上を目指す。

(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る。なお、担当バンクの倫理審査委員会の承認も得た上で実施する。

C. 研究結果

1) 検体量と使用バッグ

各バンクにおいて調製開始前に分取する検体量と使用している採取バッグを表1.に示す。

検体量は最大3.7倍の差があった。採取液量、バッグ内の抗凝固剤液量の違いが検体採取段階でのサンプリングロスに影響し、採取液量が60mLの場合、バンクCにおけるサンプリングロスが0.8%であるが、バンクFでは3.8%と、その差は大きい。

表1.検体量と使用バッグ

| バンク | 検体量 | バッグ容量 |
|-----|--------|-------------|
| A | 1.05mL | 200mL |
| B | 1.2 mL | 200mL |
| C | 0.9 mL | 400mL |
| D | 1.05mL | 200mL/400mL |
| E | 0.95mL | 400mL |
| F | 3.3 mL | 200mL |

2) 臍帯血調製保存状況

各バンクにおける年度毎の臍帯血到着数、受入合格数、仮保存数を表2、図1に示す。到着数に関しては、2バンク (D、F) で減少傾向であったが、他の4バンクでは増加傾向にあり、全体としては微増傾向で、5年間を

通じて年間約12,000本の臍帯血が6バンクに届けられた。

受入合格数は到着臍帯血数から書類、液量、凝固、採取後の時間等において問題のある不適臍帯血数を差し引いたものである。全体の受入合格率は65~67%で、受入合格数の増減傾向は到着数とほぼ同様であったが、Dバンクでの減少傾向、Cバンクでの増加傾向が顕著であった。

保存数は受入合格臍帯血のうち細胞数が調製開始基準を満たしたものについて調製し、感染症検査や無菌試験も問題なく保存されている臍帯血数である。Eバンクの増加傾向、Dバンクの減少傾向が顕著であった。保存数は全体では微増しており、到着数に対する割合は5年間を通じて20%であった。

D. 考察

臍帯血調製工程においては、調製開始前、濃縮後、凍結バッグ注入前の3段階でサンプリングを行う。濃縮後以降の2段階でのサンプリング量は6バンクにおいてほぼ同量であったが、調製開始前のサンプリング量はかなり異なり、最大3.7倍の差があった。使用バッグの違いもあり、そのサンプリングロスには採取液量が少ない場合 (60mL) には、バンクCでは0.8%、バンクFでは3.8%と、その差は大きい。また、調製開始細胞数は、バッグ全体の重量を測定し、風袋重量を差し引いた後、比重で割って液量に換算し、そこからサンプリング量を差し引いた値に細胞濃度を乗じて算出することから、サンプリング量の違いは調製開始判定にも影響する。採取時に 12.1×10^8 個の有核細胞数を有した臍帯血の場合、バンクCでは調製開始時点の細胞数は 12.0×10^8 個で基準合格となるが、バンクFでは 11.6×10^8 個で不合格となる。な

お、バンクFでは採取時核細胞数が 12.4×10^8 個でも基準不合格となるので、サンプリング量の見直しが望ましいと考えられる。本研究の対象期間においては、出産数の減少、コロナ禍での妊娠控え等、採取数減少をもたらす要因の増加に加えてバンクEでは移転のため4ヶ月間調製作業が出来なかったが、当該期間中6バンクの臍帯血保存数は減少せず、むしろ微増していた。新規採取施設の開拓、個々の施設の活性化等、バンクの採取推進努力が保存実績を支えたものと考えられる。保存された臍帯血の品質（細胞数）について今後解析を行い、品質に影響を及ぼす要因を明らかにし、さらなる品質向上に努めたいと考えている。

E. 結論

1) 達成度

本年度については当該研究の準備期間の位置付けで、担当バンクの倫理委員会の承認、各バンクからの研究協力者の人選、研究内容（検討項目等）についての確認を行うとともに、ベースを揃えた比較ができるよう、統一記入様式の作成までを目標としていたが、様式確定後、2022年度に予定していた全バンクの5年分（2016年度から2020年度まで）の到着数から保存数に関するデータ（一部バンクにおいては細胞数分布データまで）まで収集することが出来た。

2) 研究成果の意義

各バンクが公開した臍帯血、移植医療機関へ提供された臍帯血、移植に用いられた臍帯血に関するデータについては、支援機関が年度毎にまとめ、それらの情報は公表されている。しかしながら、それ以前の工程に関するデータ（到着数、受入合格数、保存数

等）については、2014年に日本さい帯血バンクネットワークが解散した以降は明らかにされておらず、今回収集したデータは、臍帯血移植医療を支える日本の臍帯血バンクの現状把握という点で極めて有用であると考えられる。

4) 今後の展望

次に、各バンクの臍帯血到着から保存までの各工程における液量や細胞数分布データをもとに、詳細な解析を行い、細胞数増大に寄与する要因を明らかにしたいと考えている。そしてそれらの情報を6バンクで共有することにより、保存臍帯血のさらなる品質向上を目指したい。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記載）

G. 研究発表

1) 論文発表

準備中

2) 学会発表

準備中

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

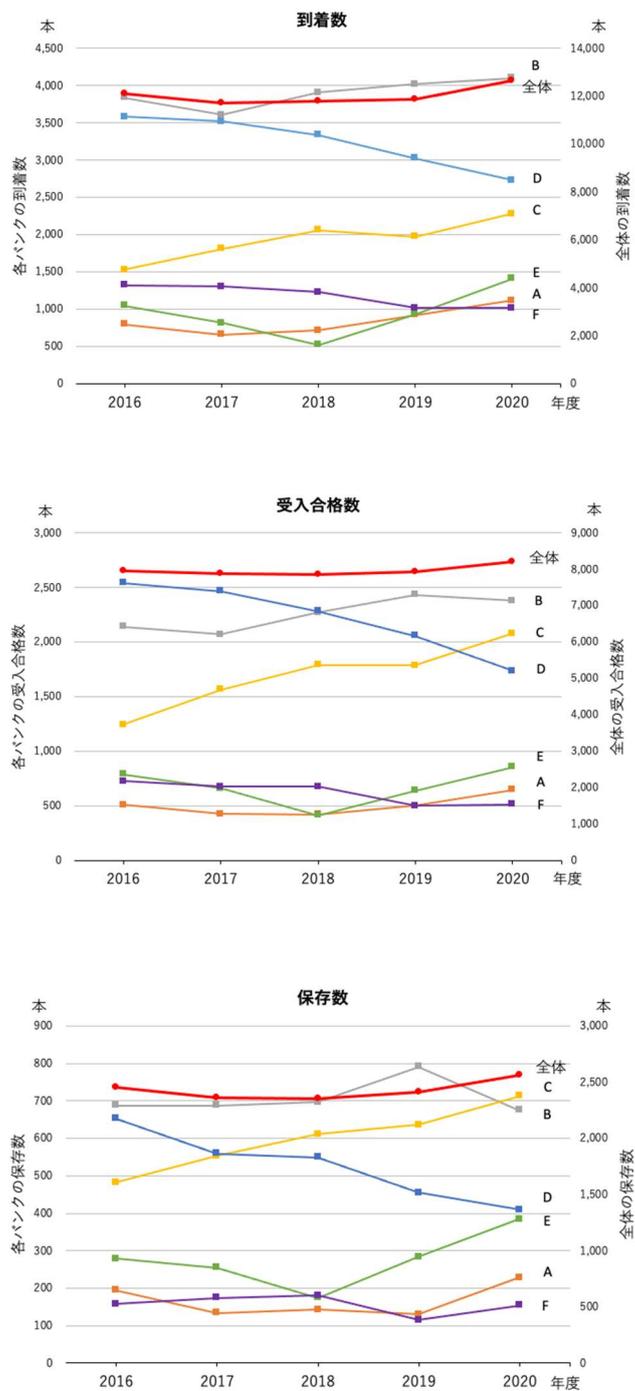
3) その他

なし

表 2. 臍帯血調製保存状況

| 年度 | バンク | 到着数 | 受入 | 保存数 |
|------|-----|--------|-------|-------|
| | | | 合格数 | |
| 2016 | A | 799 | 513 | 194 |
| | B | 3,840 | 2,141 | 688 |
| | C | 1,529 | 1,247 | 483 |
| | D | 3,582 | 2,542 | 653 |
| | E | 1,046 | 790 | 279 |
| | F | 1,326 | 729 | 158 |
| | 全体 | 12,122 | 7,962 | 2,455 |
| 2017 | A | 659 | 428 | 134 |
| | B | 3,607 | 2,070 | 688 |
| | C | 1,809 | 1,568 | 553 |
| | D | 3,516 | 2,466 | 559 |
| | E | 818 | 660 | 254 |
| | F | 1,307 | 679 | 174 |
| | 全体 | 11,716 | 7,871 | 2,362 |
| 2018 | A | 718 | 424 | 143 |
| | B | 3,908 | 2,269 | 697 |
| | C | 2,061 | 1,791 | 611 |
| | D | 3,338 | 2,283 | 549 |
| | E | 522 | 417 | 174 |
| | F | 1,230 | 679 | 180 |
| | 全体 | 11,777 | 7,863 | 2,354 |
| 2019 | A | 920 | 505 | 130 |
| | B | 4,016 | 2,433 | 791 |
| | C | 1,976 | 1,787 | 636 |
| | D | 3,027 | 2,057 | 455 |
| | E | 934 | 641 | 284 |
| | F | 1,016 | 505 | 115 |
| | 全体 | 11,889 | 7,928 | 2,411 |
| 2020 | A | 1,117 | 649 | 228 |
| | B | 4,102 | 2,380 | 675 |
| | C | 2,280 | 2,078 | 713 |
| | D | 2,728 | 1,735 | 409 |
| | E | 1,410 | 856 | 384 |
| | F | 1,016 | 514 | 154 |
| | 全体 | 12,653 | 8,212 | 2,563 |

図 1. 臍帯血調製保存状況



資料 各バンクのアンケート調査結果

臍帯血調製保存状況

バンク名 北海道さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 799 | 513 | 248 | 238 | 194 | 207 |
| 2017 | 659 | 428 | 171 | 166 | 134 | 182 |
| 2018 | 718 | 424 | 158 | 153 | 143 | 149 |
| 2019 | 920 | 505 | 177 | 168 | 130 | 125 |
| 2020 | 1117 | 649 | 267 | 256 | 228 | 148 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | 2021/3/31 | 50 | 1.05 | ○ | - |
| | | | | | |
| | | | | | |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|----|------|----|-----|-----|
| 2016 | 1 | 242 | 30 | 13 | 286 |
| 2017 | 0 | 207 | 20 | 4 | 231 |
| 2018 | 1 | 257 | 29 | 7 | 294 |
| 2019 | 3 | 367 | 34 | 11 | 415 |
| 2020 | 4 | 406 | 44 | 14 | 468 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2017/6/30 | 11.4≦ | - | - | - |
| 2017/7/1 | 2020/12/31 | 12.0≦ | - | - | - |
| 2021/1/1 | 2021/3/31 | 12.0≦、14.0< | 2.5≦ | 14.0≦ | - |

臍帯血調製保存状況

バンク名 関東甲信越さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 3840 | 2141 | 830 | 754 | 688 | 778 |
| 2017 | 3607 | 2070 | 799 | 746 | 688 | 702 |
| 2018 | 3908 | 2269 | 767 | 734 | 697 | 627 |
| 2019 | 4016 | 2433 | 887 | 841 | 791 | 545 |
| 2020 | 4102 | 2380 | 794 | 745 | 675 | 727 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | | 60 | 1.2 | ○ | - |
| | | | | | |
| | | | | | |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|-----|------|-----|-----|------|
| 2016 | 100 | 658 | 922 | 19 | 1699 |
| 2017 | 99 | 625 | 797 | 16 | 1537 |
| 2018 | 125 | 773 | 726 | 15 | 1639 |
| 2019 | 123 | 894 | 555 | 11 | 1583 |
| 2020 | 122 | 1006 | 584 | 10 | 1722 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2021/1/17 | 12.0 ≤ | - | - | - |
| 2021/1/18 | 2021/7/4 | 12.0 ≤、14.0 > | 2.5 ≤ ^{*1} | 14 ≤ | - |
| 2021/7/5 | | 12.0 ≤、14.0 > | 2.5 ≤ ^{*2} | 14 ≤ | - |

*1 2021年1月18日～2月7日：バンク到着10：30までの臍帯血対象(土日は除く)
ただし、状況を見て調製保存責任者が判断する。

臍帯血調製保存状況

バンク名 中部さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 1,529 | 1,247 | 540 | 516 | 483 | 492 |
| 2017 | 1,809 | 1,568 | 589 | 579 | 553 | 487 |
| 2018 | 2,061 | 1,791 | 645 | 642 | 611 | 536 |
| 2019 | 1,976 | 1,787 | 668 | 667 | 636 | 585 |
| 2020 | 2,280 | 2,078 | 747 | 741 | 713 | 659 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | 2017/3/31 | 60 | 4.8 | ○ | - |
| 2017/4/1 | 2018/1/31 | 60 | 4.8 | ○ | ○ |
| 2018/2/1 | 2019/8/31 | 60 | 0.9 | ○ | ○ |
| 2019/9/1 | 2021/3/31 | 60 | 0.9 | - | ○ |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|----|------|-----|-----|-----|
| 2016 | 80 | 28 | 160 | 14 | 282 |
| 2017 | 67 | 26 | 145 | 3 | 241 |
| 2018 | 48 | 33 | 181 | 8 | 270 |
| 2019 | 36 | 56 | 89 | 8 | 189 |
| 2020 | 43 | 72 | 82 | 5 | 202 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2016/6/30 | 11.0≦ | - | - | - |
| 2016/7/1 | 2016/9/30 | 12.0≦ | - | - | - |
| 2016/10/1 | 2017/12/31 | 12.0≦ | 2.0≦ | - | - |
| 2018/1/1 | 2021/3/31 | 12.0≦ | 2.5≦ | - | - |

④ # 保存細胞数分布 (有核細胞数、CD34+細胞数) (年度毎)

臍帯血調製保存状況

バンク名 近畿さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 3582 | 2542 | 689 | 688 | 653 | 562 |
| 2017 | 3516 | 2466 | 588 | 580 | 559 | 509 |
| 2018 | 3338 | 2283 | 594 | 589 | 549 | 476 |
| 2019 | 3027 | 2057 | 498 | 490 | 455 | 660 |
| 2020 | 2728 | 1735 | 459 | 453 | 409 | 564 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | 2021/3/31 | 65 | 1.1 | ○ | - |
| 2016/4/1 | 2021/3/31 | 64 | 1.1 | - | ○ |
| | | | | | |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|----|------|-----|-----|------|
| 2016 | 77 | 125 | 810 | 28 | 1040 |
| 2017 | 64 | 148 | 809 | 29 | 1050 |
| 2018 | 45 | 170 | 804 | 36 | 1055 |
| 2019 | 56 | 168 | 714 | 32 | 970 |
| 2020 | 66 | 197 | 705 | 25 | 993 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2018/12/31 | 12.0≦ | 3.0≦ | - | - |
| 2019/1/1 | 2020/9/30 | 12.0≦ | 2.7≦ | - | - |
| 2020/10/1 | 2021/2/28 | 12.0≦、18.0< | 2.5≦ | 18.0≦ | - |
| 2021/3/1 | 2021/3/31 | 12.0≦、16.0< | 2.5≦ | 16.0≦ | - |

臍帯血調製保存状況

バンク名 兵庫さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 1046 | 790 | 341 | 293 | 279 | 372 |
| 2017 | 818 | 660 | 303 | 266 | 254 | 291 |
| 2018 | 522 | 417 | 210 | 190 | 174 | 228 |
| 2019 | 934 | 641 | 351 | 302 | 284 | 199 |
| 2020 | 1410 | 856 | 462 | 413 | 384 | 308 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | 2019/1/31 | 60 | 0.95 | ○ | - |
| 2019/2/1 | 2021/3/31 | 60 | 0.95 | - | ○ |
| | | | | | |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|----|------|-----|-----|-----|
| 2016 | 40 | 128 | 77 | 11 | 256 |
| 2017 | 41 | 40 | 74 | 3 | 158 |
| 2018 | 14 | 32 | 58 | 1 | 105 |
| 2019 | 40 | 152 | 100 | 1 | 293 |
| 2020 | 45 | 340 | 169 | 0 | 554 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2019/10/31 | 13.0≦ | - | | |
| 2019/11/1 | 2021/3/31 | 12.0≦ | - | | |
| | | | | | |

④ # 保存細胞数分布 (有核細胞数、CD34+細胞数) (年度毎)

臍帯血調製保存状況

バンク名 日本赤十字社九州さい帯血バンク

| 年度 | ① 到着数 | ② 受入 基準合格数 | ③ 調製開始 基準合格数 | ④ 仮保存数 | ⑤ 保存数 | ⑥ 公開数 |
|------|----------|------------------|--------------------|-----------|----------|----------|
| 2016 | 1326 | 729 | 172 | 169 | 158 | 70 |
| 2017 | 1307 | 679 | 183 | 182 | 174 | 162 |
| 2018 | 1230 | 679 | 193 | 193 | 180 | 152 |
| 2019 | 1016 | 505 | 136 | 132 | 115 | 157 |
| 2020 | 1016 | 514 | 162 | 159 | 154 | 166 |

① 搬送液量・検体量・採取バッグ

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 搬送液量(mL) (mL) | 検体量(mL) (mL) | 採取バッグ | |
|---------------|-------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| | | | | 200mL | 400mL |
| 2016/4/1 | 2019/3/31 | 約50 | 2.9 | ○ | - |
| 2019/4/1 | | 約50 | 3.3 | ○ | - |
| | | | | | |

液量分布 (年度毎)

② 受入不合格理由 (左から順に該当する項目を一つのみ選択)

| 年度 | 書類 | 液量不足 | 凝固 | その他 | 計* |
|------|----|------|-----|-----|-----|
| 2016 | 43 | 286 | 103 | 165 | 597 |
| 2017 | 37 | 337 | 83 | 171 | 628 |
| 2018 | 32 | 300 | 73 | 146 | 551 |
| 2019 | 42 | 259 | 63 | 147 | 511 |
| 2020 | 11 | 245 | 103 | 143 | 502 |

* ①-②

③ 調製開始基準

| 年月日 (from) | 年月日 (to) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) | 有核細胞数 (×10E8 cells) | CD34+細胞数 (×10E6 cells) |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2016/4/1 | 2017/10/31 | 11.4≦、15.0> | 3.0≦ | 15.0≦ | - |
| 2017/11/1 | 2019/1/31 | 12.0≦、15.0> | 3.0≦ | 15.0≦ | - |
| 2019/2/1 | 2019/3/31 | 12.0≦、14.0> | 3.0≦ | 14.0≦ | - |
| 2019/4/1 | 2020/9/30 | 12.0≦、14.0> | 2.7≦ | 14.0≦ | - |
| 2020/10/1 | | 12.0≦、14.0> | 2.5≦ | 14.0≦ | - |

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(移植医療基盤整備研究事業)
令和3年度分担研究報告書

『良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究』

分担課題名：採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成

研究分担者 高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部技術部次長

研究要旨

移植に用いる臍帯血の品質は採取時にそのほとんどが決まっている。「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」に基づき許可を得ている6か所の臍帯血バンクにとって、採取技術の向上は重要であり、採取時の技術的な要点を明らかにすることにより採取臍帯血から調製保存する臍帯血の割合が増えることが望ましい。臍帯血バンクと契約する採取施設において、採取者の技術的な注意点と臍帯血バンクでの検査結果から、高品質な臍帯血を採取するための要点を抽出する。その結果をもって採取マニュアルを作成することを目的とする。

A. 研究目的

移植に用いるのに適する臍帯血をより効率的に保存するために、採取者の技術的な注意点と採取臍帯血の細胞数等とを対比させ、採取マニュアルの作成につなげることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 臍帯血採取施設における採取者へのアンケート

臍帯血バンクと契約している採取医療機関のうち、本検討に参加する医療機関の採取担当者に、臍帯血採取における技術的な注意点についてのアンケート調査を行う。また、通常の受入容量よりもやや低い採取量の臍帯血も臍帯血バンクへ送付するよう、研究期間の送付条件を変更する。

(2) 臍帯血細胞数等の臍帯血受け入れ時データと解析

臍帯血バンクでは採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、場合によってCD34陽性細胞数も測定する。また、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記の採取担当者名とともにデータベース化する。採取時の技術的な注意点と採取臍帯血のデータとを結合し、最適な採取法を明らかにするよう解析する。

<倫理面への配慮>

臍帯血および採取担当者の技術的検討には個人情報を用いない。

C. 研究結果

本邦の6か所の臍帯血バンクと協議し、採取技術アンケートの内容を取りまとめた。

研究計画、手順について合意し、日本赤十字社血液事業本部の倫理審査手順を進めている。

D. 考察

本調査は採取医療機関の協力とともに、臍帯血バンクでのデータ入力等の負荷が高い。また、採取医療機関から臍帯血バンクへ搬送される臍帯血数の増加が見込まれており、経済的負荷も伴う研究計画である。しかしながら本研究の結果は大変貴重なものになると予想される。効率的な採取技術が特定できれば、将来の教育訓練資材の作成等にも反映させる事ができ、本邦の臍帯血バンク事業への貢献が期待される。

E. 結論

採取技術についての研究計画を6か所の臍帯血バンクと合意する事ができた。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 【1】特許取得
 - 【2】実用新案登録
 - 【3】その他
- 該当事項なし

資料 臍帯血バンクに対するアンケート調査用紙

臍帯血採取技術調査 - 厚労科学研究 加藤班 -

臍帯血採取量が約 50mL を超える場合に臍帯血バンクまで搬送をお願いします。

採取施設名： 「分娩の記録」と同じ
臍帯血採取者名： 「分娩の記録」と同じ
分娩形式： 「分娩の記録」と同じ

過去 2 カ月間の臍帯血採取数： 本
うち 臍帯血バンクへの送付数： 本

臍帯血採取に従事してからの期間： 1 年未満、1 年以上-3 年未満、3 年以上

臍帯血採取で心がけていることにマルをつけてご教示ください。

- (1) 児を母体より高い位置にして臍帯血結紮する はい・いいえ
- (2) 児の娩出後できるだけ早期に臍帯血結紮する はい・いいえ
- (3) 採血バッグに空気が入らないように工夫している
特に工夫なし・コッヘル等でクランプする・チューブを折り曲げて穿刺する・
その他()
- (4) 針穴の向きを
上に向けて穿刺する・下に向けて穿刺する・気にしない
- (5) 中央より胎盤側で穿刺する はい・いいえ
- (6) ワルトンジェリーがあるところで穿刺する はい・いいえ
- (7) 穿刺は 1 回のみ はい・いいえ(複数回穿刺)
- (8) 穿刺中に子宮底等をマッサージする はい・いいえ
- (9) 穿刺中に臍帯をしごく
最初からしごく・最後の方でしごく・しごかない
- (10) 胎盤娩出後にも臍帯血採取を試みる はい・いいえ
- (11) 穿刺中は採取バッグを混和し続ける はい・いいえ
- (12) 穿刺中の混和は
用手的混和・足で踏む・自動混和器・
その他()

有難うございました。

⑪ 穿刺中は臍帯血バックを混和し続ける

はい・いいえ

⑫ 穿刺中の混和は、

用手的に混和する・足で踏む・自動混和器を使用する

その他（

）

ご協力ありがとうございました。FAX：03-3694-8725までご返信ください。

令和3年度厚生労働省研究費補助金 移植医療基盤整備研究事業
分担研究報告書

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究

分担研究課題「臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策」に関する研究

研究分担者：加藤栄史（愛知医科大学 輸血部・細胞治療センター）

宮村耕一（総合犬山中央病院 血液内科）

研究協力者：池田和彦（福島県立医科大学 輸血・移植免疫講座）

荒 隆英（北海道大学病院 血液内科）

西田徹也（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

後藤辰徳（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

研究要旨

臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。移植施設において、臍帯血管理ならびに臍帯血移植直後の合併症について現状を把握することを目的としてアンケート調査を行った。

造血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。

アンケート調査の回収率は62.7%と高率であった。臍帯血管理に関しては、80%以上の施設が輸血部門で保管し、電子媒体での管理は約60%の施設で実施されていた。合併症・副反応の把握は血圧、脈拍などバイタルサインを中心とした項目が全症例に観察され、電子カルテに記録、保管されていた。また、全国的な合併症・副反応報告システムの構築に関しは、約80%の施設が必要との回答であった。報告症例としては、中等症以上との回答が約60%であった。

臍帯血輸注に関連する合併症・副反応は、移植診療に影響を与える可能性があり、医療機関で把握する項目の統一化ないし全国的な報告システムの内容など具体的な方法を検討する必要がある。

A. 研究目的

国内の臍帯血移植は2020年現在その累積件数は19,720件と一国としては世界最多の件数であり、また2020年は1,497件と非血縁者間骨髄移植や末梢血幹細胞移植の件数を凌駕している。この様に、臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生し

ている。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。さらに、これらの合併症を把握するシステムが移植施設内に構築されているかも不明である。今後、安全な臍帯血移植を実施する上で、臍帯血輸注中ないし直後の合併症に対する対策が必要であり、対策には合併症の実態を把握する必要がある。本年度は、移植施設において、臍帯血管理ならびに臍帯血移植直後の合併症について

現状を把握することを目的としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

造血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。調査票は本研究班で作成した調査票を用いた(表1)。調査内容は臍帯血管理、臍帯血輸注時の観察、臍帯血輸注時に発生した合併症の把握・対応、全国的な臍帯血移植に伴う合併症報告システム構築などである。

C. 研究結果

我が国において、造血細胞移植を積極的に実施し、診療体制が最も充実している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1の126診療科を対象にアンケート調査を実施した結果、79診療科(62.7%)から回答を得た。

1. 臍帯血管理について(図1、図2)

臍帯血管理については、臍帯血を輸血部門に保管している施設が80%以上であり、電子カルテなど電子媒体での管理を実施している施設が約60%であった。また、電子媒体で管理している施設で臍帯血を輸注する際、認証システムを活用しているのは約80%であり、認証は認証者、患者、臍帯血の3点認証が用いられていた。

2. 臍帯血輸注時の観察について(図3、図4)

臍帯血輸注開始前に患者の状態は把握するため、体温、血圧、脈拍などのバイタルサインの確認が行われていた。輸注中および輸注後の患者観察に輸血副反応項目を活用している施設が半数に認められた。一方、独自項目を活用においても体温、血圧、脈拍などのバイタルサインが中心的に使用されていた。また、輸注時の観察記録は殆どが電子カルテに記録、保管されていた。

合併症については、殆ど施設で発生症例全例を把握し、記録、保管されていた。ただし、外部施設への報

告は約70%強の施設のみであり(図3)、報告先も殆どが臍帯血バンクであった。また、報告された合併症も約2/3の施設が中等症以上の合併症のみを報告していた(図4)。合併症の記録、保管については、85%の施設が発生症例全例を電子カルテに記録・保管していた。

3. 全国的な合併症報告システムの構築について(図5、図6)

本調査の結果、80%の施設が全国的な合併症報告システムが必要と回答した(図5)。合併症の収集施設として、約半数が移植データセンター、約3割が臍帯血バンクとの回答であった。また、報告症例としては、移植症例全例の観察記録を報告すると回答とした施設は1/3であり、2/3の施設は合併症発生症例のみの報告との回答であった。合併症発生症例についても1/3の施設が全発生例、1/3が中等症以上、残り1/3が重症例であった(図6)。

D. 考察

本アンケート調査は、我が国で臍帯血移植を頻回かつ適正に実施されている施設を対象とし、6割強の施設から回答を得られた。よって、本調査結果は、我が国における臍帯血移植での合併症・副反応などの把握体制を示したものと考える。

臍帯血管理に関しては、約6割の施設が電子カルテなどの電子媒体で管理・記録・保管されているが、残り4割が紙ベースでの管理の可能性があった。今後、臍帯血輸注を含む臍帯血移植関連診療に関する情報を経時的に収集する事を考えた場合、全ての施設において電子媒体での管理が望まれる。一方、臍帯血輸注時の患者観察は殆どの施設で実施され、発生した合併症等に関しては、軽症も含め把握し、記録・保管している事が明らかとなった。即ち、各医療機関では、臍帯血輸注時に発生する合併症等に対して迅速に対応し、重症化を防止し、安全な臍帯血移植医療を実践していると考えられる。

一方、輸注時の観察項目に関しては、同じ細胞・生物製剤である血液製剤の輸血時に一般的に活用されている輸血副反応項目を用いている施設が半数に留まっていた。但し、独自項目でも輸血副反応項目と

似た項目を活用していた。今後、臍帯血輸注の合併症・副反応に関する全国的な報告システム（バイオビジランス）の構築を考えた場合、集計・リスク解析の観点から各医療機関から報告される項目は統一することが賢明と考える。これらの事から、輸血副反応項目を基にして、実際に活用される副反応項目を調査、精査し、臍帯血輸注に適した項目を設定する事が必要と考えられる。特に、合併症を把握する医療者の約半数が看護師であり、簡潔かつ見逃しが無いようにすることが重要と考えられる。

この様に、医療機関においては、臍帯血輸注時における観察システムならびに合併症・副反応を把握、記録するなど院内でのシステムはほぼ構築されていると考える。但し、前述の様に、合併症・副反応項目の統一化、報告すべき重症度など解決すべき課題がある。来年度以降はこれらの課題について、研究協力が得られる施設を対象に、臍帯血輸注時の合併症・副反応に対する調査（パイロット研究）を行い、課題の解決策を検討する予定である。

本研究課題である臍帯血輸注時での合併症・副反応について全国的な報告システム（バイオビジランス）を構築する必要性に関しては、約8割の施設が必要であるとの回答であった。現在、臍帯血輸注関連の合併症などは、医療機関から各臍帯血バンクに報告され、各バンクから1年間のまとめを日本赤十字社の支援機関に報告、集計されている。この場合、医療機関では合併症の原因検索や移植への影響などを知る目的にて報告事例が選択される事が多い。さらに、各バンクでは、臍帯血移植に影響を及ぼす可能性が高い事例を選択、報告する傾向がある。即ち、現在の臍帯血輸注時の合併症・副反応に関する報告システムはバイアスリスクが存在する可能性を否定できない。事実、支援機関から毎年報告されている内容は、重症例が多く、発熱、血圧上昇や軽度の呼吸困難など軽症、中等症の報告事例が少ないと考える。特に、臍帯血輸注時で注意すべき合併症である輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload: TACO)²⁾ に関しては、血圧上昇、呼吸困難、SpO₂低下などの症状・所見が認められる。これらの症状から胸部 X-P や BNP (brain natriuretic peptide)な

どの血液検査を行うことで診断される。この様に、軽症、中等症と思われる症状、所見でも、その後、重症化ないし軽度での TACO が発生している可能性がある。今後のリスク解析する上で、軽症を含めた全例の合併症・副反応の報告が必要かと考える。しかしながら、本調査では、中等症以上の合併症報告で十分と認識している施設が約半数に認められた。この点に関しては、パイロット研究などを行なって検討する必要がある。

参考文献

- 1) 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 移植種別報告件数の年次推移. 日本における造血細胞移植. 2021 年度全国調査報告書 (2021).
- 2) ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with INH and AABB. Transfusion-associated circular overload (TACO) Definition (2018).

E. 結論

臍帯血輸注に関連する有害事象は、製剤製造元（臍帯血バンク）に報告する義務があるが、安全な臍帯血輸注を実践するには、輸注に伴うリスク解析し、対応策を考察する必須である。また、想定外の合併症・副反応が発生し、緊急に対応が必要な場合、医療機関に対して迅速にアラートを発出する必要がある。その意味で、医療施設および臍帯血バンクでの選択バイアスがなく、正確かつ必要十分な報告事例を直接収集できるシステムを考える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤栄史：がん患者の化学療法後に生じた貧血に対して、赤血球輸血の適応となる Hb 値はどれくらいか。がん患者の化学療法後に生じた血小板減少症に対して、血小板輸血の適応となる血小板数はどれくらいか。痔核の慢性的な出血により生じた貧血は、赤血球輸血の適応となるか。播種性血管内凝固 (DIC) を併発した白血病患者

- の血小板減少症は、血小板輸血の適応となるか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 76-83.
- 2) 加藤栄史：赤血球輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止するべきか。血小板製剤を輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止するべきか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 88-92.
- 3) 加藤栄史：腹水を伴う肝硬変患者において、血清アルブミン値 (1.9g/dL) と低い場合にアルブミン製剤投与の適応となるか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 111-1113.
- 4) Kato H, Hayashi M, Ohashi W, Yamaguchi T, Tanaka S, Kozono A, Gao S, Katai A, Niwa R, Matsuo T, Ishiyama K, Ando T, Ogawa M, Nakayama T.: A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion. **Frontiers in Immunology**. 2021. 12: 740517. September 15, doi: 10.3389/fimmu.2021.740517.
- 5) Matsuura H, Sugiura Y, Matsuno T, Tomiya Y, Shiraki M, Kato C, Ishihara K, Fukami H, Niwa R, Hayashi M, Matushita T, Kato H, Watarai Y, Ito T, Kenmochi T, Fujii S, Miura Y.: Feasibility of the automated column agglutination technique for titration of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible living kidney transplantation. **Ther Apher Dial**. 2021; 1-9. Doi:10.1111/1744-9987.13764.
- 6) 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、加藤栄史：自己の I 抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗 I 陽性の寒冷凝集素症。 **日本輸血・細胞治療学会誌**. 2021; 67: 516-521.
- 7) 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、加藤栄史、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第 6 版 (2021 年改訂) . **日本輸血・細胞治療学会誌**. 2021; 67: 509-515.
- 8) 加藤栄史：やりっぱなしにしない輸血。 **レジデント**. 2021; 14: 61-68.
2. 学会発表
- 1) 加藤栄史：教育セミナー コロナ禍における試験制度の変遷. **第 69 回日本輸血細胞治療学会学術総会** 東京 2021 年 5 月.
- 2) 加藤栄史：教育講演 輸血副反応を見据えた IC 取得. **第 28 回日本輸血細胞治療学会秋季シンポジウム** 浜松 2021 年 10 月.
- G. 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
3. その他
なし

表 1. 調査票

| |
|--|
| <p>1. 臍帯血管管理について</p> <p>1) 臍帯血の保管場所（部署）はどこですか。該当項目を○で囲んで下さい。 血液内科（移植センター等）病棟・輸血部門・その他（ ）</p> <p>2) 臍帯血管管理システム（電子カルテなど）で管理していますか。該当項目を○で囲んで下さい。 無（具体的な管理方法： ） (3.に移動して下さい) 有</p> <p>3) 臍帯血管管理システムの内容について、該当項目に○を付けて下さい。 臍帯血：ロット番号（ ）、性別（ ）、血液型（ ）、細胞数（ ）、CD34 陽性細胞数（ ）、 バンク名（ ） 臍帯血認証（バーコード認証）： 無（ ） 有（ ）；3点認証（輸注者、患者、製剤）（ ）、輸注開始認証（ ）、 終了認証（ ）、輸注時・直後の副反応の有無（ ）</p> <p>2. 臍帯血輸注時の観察について</p> <p>1) 臍帯血輸注前に実施する観察項目、該当項目に○を付けて下さい。 観察しない（ ）、体温（ ）、血圧（ ）、脈拍（ ）、SpO₂（ ）、 その他（具体的に ）</p> <p>2) 臍帯血輸注中～終了時での観察について、該当項目に○を付けて下さい。 観察しない（ ） 輸血副反応症状項目を活用している（ ） 独自項目を活用（ ）：具体的な項目を下記から選択して下さい（重複可） 体温（ ）、血圧（ ）、脈拍（ ）、SpO₂（ ）、悪寒・戦慄（ ）、顔面紅潮（ ）、 皮膚の発赤（ ）、搔痒感（ ）、蕁麻疹（ ）、呼吸困難（ ）、その他（ ）</p> <p>3) 臍帯血輸注時の観察記録・保管について、該当項目に○を付けて下さい。 記録しない（ ） 記録・保管する（ ）： 記録場所；電子カルテ（ ）、血液内科（移植センターなど）PC（ ）、 輸血部門システム（ ）、その他（ ）</p> <p>3. 臍帯血輸注時に発生した合併症について</p> <p>1) 臍帯血輸注時に発生した合併症の把握について、該当項目に○を付けて下さい。 把握事例：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ） 把握者：主治医（ ）、看護師（ ）、検査技師（ ）、その他（ ）</p> <p>2) 合併症の報告について、該当項目に○を付けて下さい。 報告しない（ ） 報告する（ ）： 報告先：臍帯血バンク（ ）、移植データセンター（ ）、その他（ ） 報告事例の重症度：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ）</p> <p>3) 合併症の記録・保存について、該当項目に○を付けて下さい。 記録・保存しない（ ） 記録・保存する（ ）： 事例：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ） 記録場所：電子カルテ（ ）、血液内科（移植センターなど）PC（ ）、 輸血部門システム（ ）、その他（ ）</p> <p>4. 全国的な臍帯血移植に伴う合併症の報告システムについて</p> <p>1) 全国的な合併症報告システムについて、該当項目に○を付けて下さい。 必要ない（ ）（以上で終了です。）</p> |
|--|

必要ある () (以下の質問に回答して下さい。)

- 2) 合併症の報告先として適切と考えられる場所は、該当項目に○を付けて下さい。
 日本造血細胞移植データセンター () 日本赤十字社 () 各臍帯血バンク ()
 新たなデータセンター () その他 ()
- 3) 報告対象となる症例はどれか、該当項目に○を付けて下さい。
 全症例 (合併症がない症例も含む) ()
 合併症発症例のみ：発症例全例 ()、中等症以上 ()、重症例のみ ()

2. 調査結果

図1. 臍帯血の保管場所

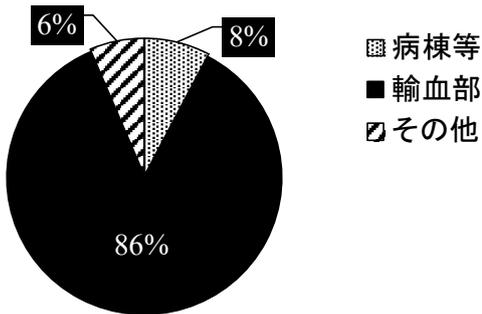


図2. 電子媒体の管理について

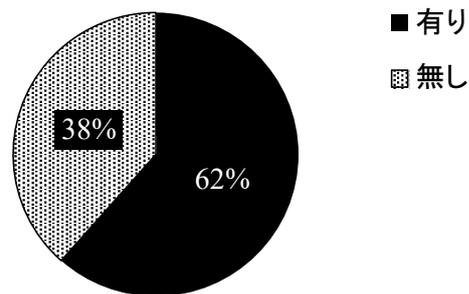


図3. 合併症の報告

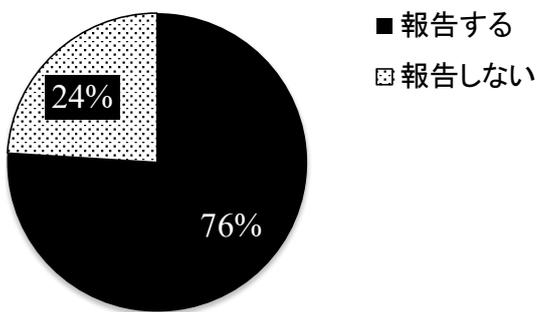


図4. 報告する合併症の重症度

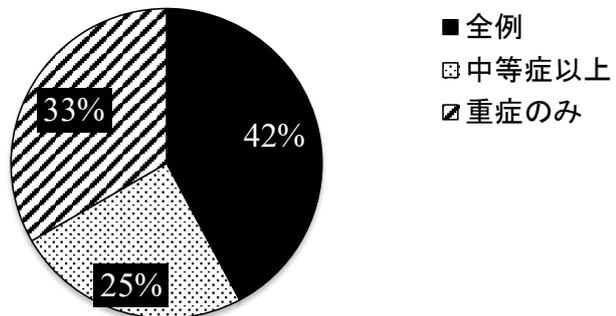


図5. 全国的な合併症報告システムの必要性

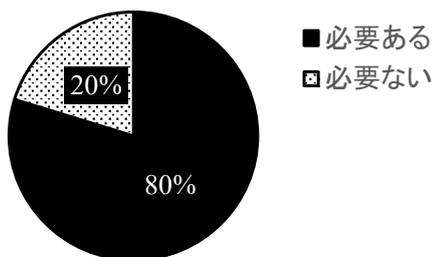
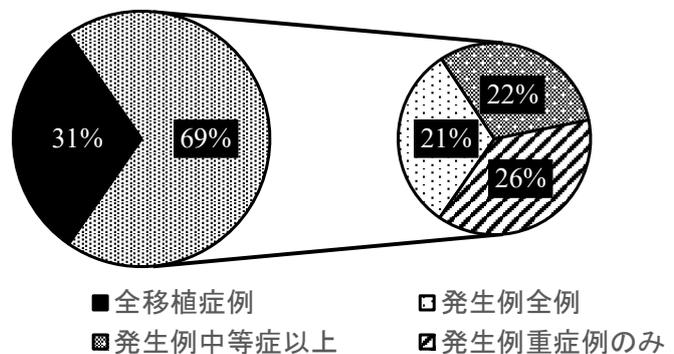


図6. 合併症の報告症例について



『良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究』

分担課題名：臍帯血を利用した新しい事業への取り組み

研究分担者 宮村 耕一 志聖会総合犬山中央病院

研究要旨

研究目的は「臍帯血を利用した研究推進のための基盤整備」である。令和3年度は臍帯血を利用した研究に関する、現在ある法律、指針、ガイドラインの確認並びに、各バンクでの実際の運用を調査し、現状で可能なこと、改定が必要なこと、今後さらなる調査や検討が必要なことなど整理を行った。

- ① 臍帯血移植の成績向上に帰する臍帯血の増幅などについては、移植病院での審査後に研究や治験のために使用することは可能。
- ② 臍帯血の再生医療への利用については、提供者の同意があれば、臍帯血バンクは細胞培養加工施設として研究機関に提供を行うことは可能であるが、現時点での研究同意では不十分。
- ③ ゲノム研究への対応については、臍帯血のゲノム情報は個人識別情報に当たることになったため、原則提供者の同意が必要となった。現時点での研究同意では不十分。
- ④ 研究の説明同意を改定することは、提供者（母親）、採取施設（産科）の負担が増えることより、慎重な検討が必要であろう。再生医療は臍帯血バンクとは別の道で行うことは合理的ではないか。臍帯血移植の向上が期待される社会的に重要性の高い研究においては、現在の説明同意で行える可能性はある。

A. 研究目的

令和3年度は臍帯血を利用した研究に関する、現在ある法律、指針、ガイドライン、各バンクでの実際の運用を調査し、研究の推進の基盤整備のための整理を行う。

B. 研究方法

令和3年は移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律：移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（移植法）、個人情報保護法（個人情報法）、厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会議事録（審議会）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（研究指針）、各バンクの規定を整理するとともに、各バンクでの研究者から研究同意の取り方や対応に関する実際の運用などを調査し、臍帯血を利用した研究推進のための、現状の一致点、研究推進のための課題などを明らかにする。現状の喫緊の問題として、①臍帯血増幅など臍帯血移

植の成績向上に帰する研究の進め方について、②臍帯血の再生医療への利用について、③ゲノム研究への対応について、に分けて整理する。

<倫理面への配慮>

令和3年度は、移植法、個人情報法、研究指針を遵守した形で研究を推進する。

C. 研究結果

以下のように整理された

- ① 臍帯血増幅など臍帯血移植の成績向上に帰する研究の進め方について（以下可能=一定の条件のもとに可能）
 1. 研究機関への臍帯血の提供は可能である。
 2. 移植病院に提供された臍帯血を増幅し移植に用いることは可能。同じく治験に参加することは可能。
 3. 臍帯血を営利企業に提供することは、研究ではないので、不可能。
- ② 臍帯血の再生医療への利用について

1. 提供者の同意があれば、臍帯血バンクは細胞培養加工施設として研究機関に提供を行うことは可能。
2. 現時点での同意書の研究同意では不十分。(同意書の改訂が必要)
- ③ ゲノム研究への対応について
 1. 臍帯血のゲノム情報は個人識別情報に当たることになったため、原則提供者の同意が必要となった。現時点での同意書の研究同意では不可能である。
 2. 臍帯血移植の向上が期待される社会的に重要性の高いゲノム研究においては、現在の説明同意で行える可能性はある。
 3. 残余検体のゲノム解析の利用、臍帯血バンクに保存される提供された臍帯血の一部（セグメント）の利用については規定されていない。

D. 考察

臍帯血は造血幹細胞移植が必要な患者に、迅速に提供できること、他の移植ソースと同等な成績をもたらすことから、近年本法における同種造血幹細胞移植で最も多く使用されている。また臍帯血細胞の研究利用は、臍帯血移植の成績向上に寄与するだけでなく、今後広がる再生医療の魅力的なソースである。しかし再生医療やゲノム解析への利用については指針等では現在の説明同意では不十分であり、新たな説明をするか、説明同意の改定が必要である。臍帯血は提供者（母親）の善意、採取施設（産科病院）の理解と尽力で行われているが、研究の説明同意を改定することは、彼らの負担が増えることより、慎重な検討が必要であろう。再生医療は臍帯血バンクとは別の道で行うことは可能である。臍帯血移植の向上が期待されるただ臍帯血移植の向上が期待される社会的に重要性の高いゲノム解析研究においては、現在の説明同意の中で指針上は可能かもしれない。

E. 結論

令和3年度においては、現状の法令・指針について整理を行い、各臍帯血バンクの現状の対応について整理できた。令和4年度は提供施設、移植施設、一般人の意見を調査し、人権が尊重された形での臍帯血の研究利用の促進について議論を深め、令和5年度に法律・指針の改訂への提言を行う。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】 論文発表

1. Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, Tanaka J, Imai K, Kanda J *et al.* Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in

First Complete Remission. *Transplant Cell Ther* 2022; **28**(3): 161

2. Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M *et al.* Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther* 2021; **27**(8): 664
3. Morishita T, Matsumoto R, Naito T, Domon Y, Takeda K, Ishigiwa K *et al.* Pretransplant increasing rate of lactate dehydrogenase as a predictor of transplant outcomes for patients with myeloid hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2021; **56**(7): 1732-1736
4. Okabe M, Morishita T, Yasuda T, Sakaguchi H, Sanada M, Kataoka K *et al.* Targeted deep next generation sequencing identifies potential somatic and germline variants for predisposition to familial Burkitt lymphoma. *Eur J Haematol* 2021; **107**(1): 166-169
5. Sato T, Goto M, Ohbiki M, Goto T, Morishita T, Seto A *et al.* Assessment of cellular response to mitogens in long-term allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Int J Hematol* 2021; **114**(6): 682-690
6. Usui Y, Matsuo K, Atsuta Y, Igarashi A, Fukuda T *et al.* Impact of the combination of donor age and HLA disparity on the outcomes of unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; **56**(10): 2410-2422

【2】 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】 特許取得

なし

【2】 実用新案登録

なし

【3】 その他

なし

厚労省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
免疫アレルギー疾患等政策研究事業（移植医療基盤整備研究分野）
令和 3 年度研究分担報告書
研究分担者 東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門
特任教授 高橋 聡

研究課題名：良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

研究要旨：

臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用を検討した。令和 4 年度は新規細胞療法の実現可能性につき検討した。また、臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況について、世界的な動向について、調査をおこなった。

A. 研究目的

臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用、および新規細胞療法の実現可能性につき検討を試みるのが今年度の本研究の目的である。

B. 研究方法

臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況について、世界的な動向について、論文調査および代表研究者への質問調査をおこなった。

C. 研究結果

ニコチンアミドで増幅した臍帯血細胞製剤であるオミドバイセルは、2つの細胞分画からなる。CD133+を選択した後、T細胞を含む陰性画分を凍結保存する。CD133+画分は、ニコチンアミドと他のサイトカインの存在下で21日間 ex vivo で増幅され、凍結保存される。両分画は移植施設に移送され、輸注の直前に解凍される。第2相試験で、この方法の実行可能性、CIBMTR 対照群との比較でより速い生着、および耐久性のある生着

が証明された。高リスクの血液悪性腫瘍患者125人（オミドバイセル62人、対照群63人）において、オミドバイセルと標準的な臍帯血移植を比較した国際多施設無作為第3相臨床試験の結果では、オミドバイセルを投与された患者には、中央値で 9×10^6 個の CD34+細胞が投与された。intention-to-treat および per protocol-treat 集団において、オミドバイセル投与患者は好中球（中央値 10 vs 21 日、 $P < 0.001$ ）および血小板（中央値 37 vs 50 日、 $P = 0.023$ ）生着までの時間が短く、移植後 100 日間の入院日数が少なく、重度の細菌、真菌およびウイルス感染症が少なかったことが示された。急性および慢性 GVHD の発生率や再発のリスクには有意な差は認められなかった。オミドバイセルを投与された患者は、移植関連死亡率が低い傾向を示しました（ $P = 0.09$ ）が、無病生存率および全生存率の差は、統計学的に有意ではありませんでした。

D. 考察

これまでも、複数の増幅臍帯血細胞を用いた臨床研究は欧米で行われていたが、オミドバイセルを用いた臨床試験は、国際共同多施設ランダム化第3相臨床試験として施行され、その結果が報告されている。造血回

復は有意に早く、移植関連死亡率の低下が認められたが、生存率の向上にはつながらなかった。日本は世界で有数の臍帯血移植の経験をもっているが、増幅臍帯血を用いた臨床研究はまだ、行われていない。わが国における臨床研究の有用性の有無、試行に向けての問題点の整理は、今後の細胞療法の開発に向けて必要であると考えられる。

E. 結論

オミドピセルを用いた臨床第3相試験が行われているが、その有用性についての結論はいまだ出ていない。日本の現状に合わせた増幅臍帯血を用いた臨床研究を進めるためにも、有用性の検討と現段階での問題点の整理が必要である。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kaito Y, Isobe M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Early-Phase Peripheral Blood Eosinophilia Predicts Lower Overall and Non-Relapse Mortality After Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr;27(4):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.027. Epub 2021 Feb 4.
2. Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, **Takahashi S**, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jun;56(6):1352-1363.

doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. Epub 2021 Jan 8.

3. Nakasone H, Kako S, Mori T, **Takahashi S**, Onizuka M, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Yokota A, Aotsuka N, Hagihara M, Tsukada N, Hatta Y, Usuki K, Watanabe R, Gotoh M, Fujisawa S, Yano S, Kanamori H, Okamoto S, Kanda Y. Stopping tyrosine kinase inhibitors started after allogeneic HCT in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jun;56(6):1402-1412. doi: 10.1038/s41409-020-01206-5. Epub 2021 Jan 8.
4. Okabe M, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Isobe M, **Takahashi S**, Tojo A. Impact of a prior history of cancer on prognosis after myeloablative single-unit cord blood transplantation. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Apr 1;51(4):657-660. doi: 10.1093/jjco/hyaa250.
5. Heissig B, Salama Y, **Takahashi S**, Okumura K, Hattori K. The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 1;13(5):1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
6. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Clinical Benefits of Preconditioning Intervention in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Kanto Study of Group for Cell Therapy Multicenter Analysis.

- Transplant Cell Ther. 2021 Jan;27(1):70.e1-70.e8. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.025. Epub 2020 Sep 30.
7. Nakasone H, Kako S, Tachibana T, Tanaka M, Onizuka M, **Takahashi S**, Yokota A, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Fujisawa S, Yamazaki R, Gotoh M, Hagihara M, Aotsuka N, Tsukada N, Hatta Y, Shimizu H, Usuki K, Watanabe R, Mori T, Yano S, Kanamori H, Kanda Y. Novel indicators of transplant outcomes for PhALL: "current molecular-relapse-free survival". *Transplant Cell Ther.* 2021 Sep;27(9):800.e1-800.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.020. Epub 2021 Jun 24.
 8. Shimomura Y, Hara M, Konuma T, Itonaga H, Doki N, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Aoki J, Kato J, Onishi Y, **Takahashi S**, Fukushima K, Nakamae H, Kawakita T, Tanaka J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2510-2517. doi: 10.1038/s41409-021-01324-8. Epub 2021 May 15
 9. Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Okabe M, **Takahashi S**, Tojo A. Radiation-free myeloablative conditioning consisting of fludarabine added to full-dose busulfan and cyclophosphamide in single-unit cord blood transplantation for adults. *Eur J Haematol.* 2021 Sep;107(3):374-376. doi: 10.1111/ejh.13669. Epub 2021 May 30.
 10. Kaito Y, Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Okabe M, Imai Y, **Takahashi S**, Tojo A. Prognostic impacts of peripheral blood erythroblasts after single-unit cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2021 Dec;43(6):1437-1442. doi: 10.1111/ijlh.13622. Epub 2021 Jun 12
 11. Takahashi H, Okayama N, Yamaguchi N, Nomura M, Miyahara Y, Mahbub MH, Hase R, Morishima Y, Suehiro Y, Yamasaki T, Tamada K, **Takahashi S**, Tojo A, Tanabe T. Analysis of Relationships between Immune Checkpoint and Methyase Gene Polymorphisms and Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 1;13(11):2752. doi: 10.3390/cancers13112752. PMID: 3420608
 12. Isobe M, Konuma T, Monna-Oiwa M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Momentum of neutrophil recovery using an exponential growth model predicts the prognosis of single cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2021 Dec;43(6):1465-1471. doi: 10.1111/ijlh.13636. Epub 2021 Jun 29.
 13. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, **Takahashi S**, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2021 Jun;113(6):840-850. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611725
 14. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, **Takahashi S**, Nannya Y, Tojo A. Hematological effects on peri-transplant use of linezolid in adults undergoing single-unit cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2021 Nov;100(11):2867-2869.

- doi: 10.1007/s00277-021-04597-7. Epub 2021 Jul 17.
15. Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, **Takahashi S**, Atsuta Y, Ogawa A, Minemoto M, Kashiwase K, Azuma F, Ito M, Isoyama K, Kobayashi T, Ohashi K, Nakajima F, Hiruma K, Makino S, Mugishima H, Namba N, Tsuno H, Nagai T, Muroi K, Nakajima K; Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Cord Blood Bank. Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Nov;56(11):2771-2778. doi: 10.1038/s41409-021-01406-7. Epub 2021 Jul 15.
 16. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Pre-conditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2021 Nov;100(11):2763-2771. doi: 10.1007/s00277-021-04607-8. Epub 2021 Aug 6.
 17. Konuma T, Ooi J, Nagayama H, Tomonari A, Tsukada N, Seiko Kato S, Kawakita T, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Iseki T, **Takahashi S**. Long-term outcomes following the addition of granulocyte colony-stimulating factor-combined high dose cytarabine to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning in single-unit cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Ann Hematol.* 2021 Sep 30. doi: 10.1007/s00277-021-04676-9. Online ahead of print
 18. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, **Takahashi S**, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan;57(1):57-64. 2021 Oct 11. doi: 10.1038/s41409-021-01479-4.
 19. Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, Inamoto Y, Matsumoto K, Uchida N, Ikegame K, Miyamoto T, Doki N, Nakamae H, Katayama Y, **Takahashi S**, Shiratori S, Saito S, Kawakita T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Kimura F. Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan;57(1):43-50. doi: 10.1038/s41409-021-01485-6. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625663
 20. Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, **Takahashi S**, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia.* 2022 Apr;36(4):1132-1138. doi: 10.1038/s41375-021-01474-0. Epub 2021 Nov 24.

21. Konuma T, Isobe M, Kato S, Takahashi T, Nannya Y. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS-CoV-2 outbreak. *eJHaem*. First published: 04 December 2021
<https://doi.org/10.1002/jha2.351>
 22. Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, **Takahashi S**. Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec 23;1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Online ahead of print.
 23. Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, **Takahashi S**, Fukuda T, Nakano N, Sawa M, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol*. 2022 Jan 3. 97(3):311-321. doi: 10.1002/ajh.26446.
 24. Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A, Nannya Y. Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2022 Feb 7. doi: 10.1111/ijlh.13803. Online ahead of print.
 25. Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, **Takahashi S**, Nannya Y. Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Mar 29;S2666-6367(22)01187-3. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022. Online ahead of print.
 26. Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, **Takahashi S**, Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, On-Behalf-Of-The-Adult-Cmlmpn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy. The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Mar 13;S2666-6367(22)00156-7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009. Online ahead of print.
 27. Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults. *eJHaem*. First published: 29 December 2021
<https://doi.org/10.1002/jha2.372>
 28. Konuma T, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS - CoV - 2 outbreak. *eJHaem*. First published: 04 December 2021
<https://doi.org/10.1002/jha2.351>
2. 学会発表
 1. Fumiya Wada, Mizuki Watanabe , Takaaki Konuma, Motohito Okab, Shinichi Kobayashi, Naoyuki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Masatsugu Tanaka, Tokunari Ohta, Noriko Doki, Makoto Onizuka, Toshiro Kawakita, Tetsuya

- Eto, Satoshi Takahashi, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. Comparison of cord blood and HLA mismatched related transplantation using antithymocyte globulin. 第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)
2. Takaaki Konuma, Jun Ooi, Hitomi Nagayama, Nobuhiro Tsukada, Seiko Kato, Toshiro Kawakita, Masamichi Isobe, Maki Oiwa, Arinobu Tojo, Tohru Iseki, Satoshi Takahashi. Long-term outcomes of G-CSF-combined conditioning in single cord blood transplantation. 第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)
 3. 南谷泰仁、磯部優理、加藤せい子、小沼貴晶、兼村信宏、笠原千嗣、平本展大、千葉滋、高橋聡、小川 誠司. NGSを用いた移植後キメラリズムの評価。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 4. 高野昂佑、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、高橋聡、南谷泰仁。臍帯血移植における予後因子としてのリンパ球数回復の最適な評価時期と閾値。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 5. 福司佳穂里、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、黒田誠一郎、高橋聡、南谷泰仁。臍帯血移植後の水痘・带状疱疹ウイルスの再活性化に関する後方視的解析。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 6. 安田真章、竹谷英之、大野久美子、野口恵、浅野佳代子、大岩真希、加藤せい子、高橋聡。当院における臍帯血移植患者に対するリハビリテーションのこれまでと現状、そして今後の展望について。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 7. 磯部優理、小沼貴晶、加藤せい子、高橋聡、南谷泰仁。臍帯血移植後のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病治療中に生じた播種性フサリウム症。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 8. 宮下 英太、小沼貴晶、杉原望、田中美穂、岩崎宏美、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、高橋聡、南谷泰仁、都留由香里。同種造血細胞移植後無病生存者におけるポリファーマシーの実態調査。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
3. 特許取得
なし
 4. 実用新案登録
なし
 5. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備事業）

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに 移植に用いる臍帯血の選択と安全に関わる運用に関する研究

分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて（1）

－ 臍帯血調製保存開始細胞基準の変更と保存状況に関する研究 －

分担研究者：甲斐 俊朗 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者

研究協力者：荒木 延夫 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 品質管理部門責任者

蘆田 和也 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 技師長

研究要旨：臍帯血調製開始の有核細胞数基準を現在の概ね $12 \times 10^8 = <$ を $10.5 \times 10^8 = <$ に下げるとともに CD34+細胞数基準を導入することにより、採取量の少ない(50-60mL)臍帯血の中からも利用率の高いCD34+細胞数の多い臍帯血の保存ができることが明らかになった。

A、研究目的

ガイドラインは臍帯血調製開始細胞数基準を概ね 12×10^8 以上の有核細胞(TNC)を含むものとしている。現在移植を受ける患者の 90%は成人であり、CD34+細胞数を多い臍帯血の利用率は高く、CD34+細胞数が 2×10^6 未満の臍帯血の利用率は極めて低い。より利用率の高い臍帯血の保存を目的とし調製開始基準にCD34+細胞数基準を導入し TNC と CD34+細胞数の関係を検討すると同時に臍帯血採取量と保存率の関係を検討し従来廃棄されていた臍帯血の中からも少しでも多くの良質な臍帯血の保存を目的とした。

B、研究方法

令和 3 年 7 月 5 日より調製開始前 CD34+細胞数基準を $2.5 \times 10^6 = <$ とした。TNC の調製開始基準は

$12 \times 10^8 = <$ であったが、TNC が 12×10^8 をぎりぎり満たす臍帯血の中に CD34+が非常に多いものもあるため調製開始前に CD34+細胞を測定する臍帯血の TNC 基準を順次 11.5, 11.0, $10.5 \times 10^8 = <$ と引き下げ CD34+細胞が $2.5 \times 10^6 = <$ のものに関し調製保存を行った。

（倫理面への配慮）

臍帯血提供妊婦には通常の「臍帯血提供の同意」を取得しており、採取医療施設には基準の変更の際に連絡を行った。

C、研究結果

採取量が 50mL 以上あり、調製開始 TNC 基準を満足し CD34+細胞数を測定した臍帯血本数は 403 本であった。TNC と CD34+細胞数の相関は $R=0.496$ 、調製開始前 TNC が $10.5-11 \times 10^8 >$, $11-11.5 >$, $11.5-12 >$,

12=<で CD34+細胞数が $2.5 \times 10^6 = <$ の基準を満たしたものはそれぞれ 9(37.5%), 11(30.6%), 18(43.9%), 218(72.2%)本あった。10.5-11.0>で CD34+が $2.5 \times 10^6 = <$ であった 9 本中 5 本は $4 \times 10^6 = <$ であり、保存時も 3=<を望める利用率の高い臍帯血であった。

臍帯血採取量と TNC の関係を見ると 50-60mL>の採取量では TNC 基準を満たす比率は 20.7%, 採取量の増加とともにその比率は増え、60-70mL>, 70-80mL> 80-90mL>, 90-100mL>でそれぞれ 32.4%, 48.2%, 66.7%, 79.5%であり、100mL 以上では 90%以上であった。CD34+細胞数との関係は、50-60mL>の採取量で TNC を測定した本数の内 CD34+細胞数基準を満たしたものは 6.3%(TNC 基準を満たしたもののうち CD34+細胞数基準を満たしたものは 30.4%)であり、60-70mL>, 70-80mL> 80-90mL>, 90-100mL>でそれぞれ、14.3%(44.1%), 24.6%(51.1%), 37.8% (56.7%), 54.2%(68.2%)であり、100mL 以上では 70.8%(75.6%)であった。なお、40-50mL>で TNC を測定した 42 本のうち 11.9% (5 本)が $10.5 \times 10^8 = <$ であったが CD34+細胞数基準を満たしたものはなかった。

D、考察

設定した調製開始基準を満たすには 50mL 以上の採取が必要であり、量が多いほど調製開始率(調製開始件数/

受入件数)は上昇する。40-50%以上の調製開始率を得るには 80-90mL 以上の採取量が必要である。採取技術の向上による採取量増を図ることが、利用率の高い良質の臍帯血保存につながることは論を待たないが、一方、善意の提供であり且つ採取施設の協力で得られた臍帯血の中から 1 本でも多く利用率の高いものを保存するためには、現在のガイドラインにある調製開始細胞数基準を下げ、且つ CD34+細胞数基準を導入することが有効と考えられる。

E、結論

ガイドラインにある臍帯血調製開始の有核細胞数基準を下げ、CD34+細胞数基準を導入することを提案したい。

F、研究発表

1, 論文発表

- 1) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, **Kai S**, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:2737-2746.

- 2) Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Nakajima K, Morishima Y; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation. *Leukemia*. 2018 Jan;32:168-175.

2, 学会発表

- 1) 佐藤匠、谷原知香、柏木駿悟、栃本香澄、吉富壮平、蘆田和也、荒木延夫、甲斐俊朗. DSAにより申し込みが中止となった症例の LABScreen Single Antigen 閾値について。日本組織適合性学会誌 2022; 29,71.
- 2) 谷原知香、佐藤匠、柏木駿悟、栃本香澄、吉富壮平、蘆田和也、荒木延夫、甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における ambiguity 判定不能例に対する NGS 法の有用性。日本組織適合性学会誌 2022;29,72

G、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（移植医療基盤整備事業）

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全に関
わる運用に関する研究

分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する
指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて（2）

分担研究者：甲斐 俊朗 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者

高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部

宮村 耕一 総合犬山中央病院

加藤 剛二 一般社団法人中部さい帯血バンク

研究要旨： 移植施設および臍帯血バンク・採取施設に対する調査を行うとともに、加藤班
における他の分担研究の結果をもとに「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関
する省令の運用に関する指針」の改訂への提言をまとめていく。今年度は、移植施設・各臍
帯血バンクに対する調査票を作成し調査依頼を行った。現在 43%の移植施設から回答があ
りその集計を行った。

H、 研究目的

臍帯血バンクおよび臍帯血採取施
設・移植施設の実情を調査し、「移植
に用いる臍帯血の品質確保のための
基準に関する省令（品質確保省令）の
運用に関する指針（ガイドライン）」
との関連においてその問題点を整理
することにより改訂の提言を行う。

I、 研究方法

臍帯血供給業務を行っている各臍
帯血バンクおよび移植施設に対する
調査票を作成・送付することにより臍
帯血供給業務の実情を把握し、ガイド
ライン改訂の要望点を収集する。収集
した事項に関し他の分担研究の成果
や臍帯血バンクの国際基準の一つで
ある NetCordFact 等を参考に検討し
ガイドライン改訂案を作成、厚生労働

省造血細胞移植審議会へ改訂の提言
案を提出する。

（倫理面への配慮）

特になし。

J、 研究結果

6つの公的バンク、全国 256 の日本
造血・免疫細胞療法学会認定の非血
縁者間造血幹細胞移植認定施設・診
療科に調査票を送付した。各バンク
からの回答は現在（令和 4 年 4 月
末）のところなし。移植医療施設は
109 診療科（42.6%）から回答があ
り、その認定カテゴリーは 1, 2, お
よび 3（LVC）が 57%,33%,および
9%であった。

調査内容に関し、1）現在の臍帯血
公開数に満足しているとの回答が
62%、増やすことを希望するが

36%、その他、特に CD34+細胞数の多いものを増やして欲しい、あまり気にしてはいなかったとの回答が見られた。2) CD34+細胞数を多く含む臍帯血を保存するためにバンクにおける調製細胞基準に CD34+細胞数基準を導入することに関しては 89%の施設が同意、現状のままの TNC 細胞基準のみでよいとの回答が 10%であった。3) 臍帯血 HLA の 6 座タイピングは 83%の施設から希望があったが、費用面で可能であれば、あるいはオプションとして移植側に費用負担を課す、また、コストや煩雑さのために提供数やバンクが減少する可能性がないことが前提との付加意見が添えられているものもあった。4) 臍帯血申し込み時における臍帯血バンクでの患者 HLA 再検査実施に関しては、「骨髄バンク若しくは他の臍帯血供給事業者が当該患者の HLA 確認検査を省略可と認定した場合も検査実施の代替とすることができる。HLA 確認検査の省略可の認定とは、骨髄バンクが認定した検査機関において NGS-SBT 法により実施済みであり、且つ本人確認検査（蛍光ビーズ法で HLA-A、B を検査し検体の取り違えがないことを確認する検査）が実施済みであること。その場合も主治医と相談の上決定する。」で省略可とすることに賛成した施設は 90%あった。5) 移植実施施設での臍帯血一時保管場所は、当該診療科での保管が 12%、病院輸血部での保管が 82%、その他、細胞

療法センター等が 6%であった。また、6) 保管機器は、臍帯血バンクが推奨している液体窒素タンク中あるいは -140°C 以下超低温フリーザーがそれぞれ 61%、23%であったが、-135°C 以上のフリーザー内保管が 16.5%であり、特に -80°C フリーザー内で保管している施設が 14 診療科 (13%)に見られた。7) 臍帯血バッグの問題事例として 109 施設中 19 施設から、バッグ破損・チューブ破損 (17 件)、臍帯血融解 (1 件)、赤血球溶血 (1 件)の報告があった。8) 移植実施施設への臍帯血搬送は 97%の施設が搬送業者に依頼しており、搬送中の事故の報告はなかったが、費用が高額である、到着が夜勤帯にかかることがある、バンクにより対応に違いがあるとの等の意見があった。9) 臍帯血選択当たり重要とする基準に関しては、体重当たりの CD34+細胞数、CD34+細胞数と HLA 一致度を重視する施設が 44%、TNC または TNC と HLA を重視する施設が 39%、CD34+細胞数と TNC を同様に重視する施設が 9%、HLA を重視する施設が 2%、全て同様に重視するとの施設が 6%であった。10) CD34+細胞数の基準は小児科では $1 \times 10^5 = </\text{kg}$ とする施設が 58%、 $2 \times 10^5 = </\text{kg}$ とする施設が 15%あった。成人を対象とする施設では $0.5 \times 10^5 = </\text{kg}$ とする施設が 38%、0.7、0.8、 $1.0 \times 10^5 = <$ とする施設が各々 13%、11%、21%であった。TNC 基準は

多くの施設で $2 \times 10^7 / \text{kg} = <$ であるが、小児科では $3 \times 10^7 = < / \text{kg}$ とする施設が 12%に見られた。HLA 一致度 (アレル) は HLA-A,B,C,DRB1 の 4 座で $5/8 = <$ 一致を選択する施設が最も多く 28%、 $6/8 = <$ 、 $4/8 = <$ 、 $3/8 = <$ 一致が 24%、17%、4%であった。また、HLA-A,B,DR 抗原レベルで $4/6 = <$ 一致が 5 施設 (5%)、HLA-A,B,抗原レベル、DRB1 アレルレベルで $4/6 = <$ 一致のものを選択する施設が 3 施設 (3%) であり、回答なしが 19%あった。

K、考察

「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針 (ガイドライン)」に記載されている項目の内、移植施設に関連のある項目に関する調査票を作成し、全国 256 の非血縁者間造血幹細胞移植認定施設にアンケート調査を実施、43% (5 月 2 日現在) の回収を得た。

60 数%の施設が現在の臍帯血公開数に満足しているとの回答であったが、臍帯血バンクが臍帯血の調製開始に CD34+細胞数基準を設けより多くの CD34+細胞数を含む臍帯血を増やすことには 90%近くの賛意が示された。公開臍帯血の HLA typing には 6 座 typing の希望が多かった。また、臍帯血バンクでの患者 HLA typing に関し、骨髄バンクや他の臍帯血バンクで省略可と認定した場合 (骨髄バンクが認定した検査機関で NGS-SBT 法により検査実施済でありダブルチェックがなされている場合) には当該臍

帯血バンクでの再検査は省略可とすることに 90%の施設が賛意を示した。

移植施設における臍帯血の一時保管は 82%が輸血部門で行っていたが、臍帯血バンクが推奨する -140°C 以下の保存を行っている施設は 84%であり、 -80°C での保管が 13%に見られ移植施設における臍帯血の品質の劣化が危惧される。

臍帯血の選択基準として、TNC よりも CD34+細胞数を重視する施設が若干多くみられた (44% vs 39%)。TNC の基準は多くの施設が $2 \times 10^7 / \text{kg} = <$ であるが、CD34+細胞数は成人の移植施設では $0.5 \times 10^5 / \text{kg} = <$ 小児科では $1.0 \times 10^5 / \text{kg} = <$ とする施設が多かった。

L、結論

利用率の高い良質の臍帯血の保存を増やし、品質確保に努めることは臍帯血バンクに課せられた大きな使命であるが、単に臍帯血バンクのみならず採取施設、検査機関、搬送業者、移植施設における一時保管から移植実施に至るまで種々の要因が品質に影響を及ぼす。

現在、加藤班の他の分担研究課題で移植成績とその関連因子の解析や採取量を増やすための臍帯血採取法の改良、臍帯血バンクにおける細胞調製効率等が検討されている。これらの結果とともに、移植施設や臍帯血バンクに対する調査の結果も合わせたうえ「ガイドラインの改訂への提言」をまとめていく予定である。

M、研究発表

3, 論文発表

- 1) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, **Kai S**, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:2737-2746.
- 2) Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, **Kai S**, Mori T, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Nakajima K, Morishima Y; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. HLA-DPB1

mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation. *Leukemia*. 2018 Jan;32:168-175.

4, 学会発表

- 3) 佐藤匠、谷原知香、柏木駿悟、栃本香澄、吉富壮平、蘆田和也、荒木延夫、甲斐俊朗. DSAにより申し込みが中止となった症例の LABScreen Single Antigen 閾値について。日本組織適合性学会誌 2022;29,71.
- 4) 谷原知香、佐藤匠、柏木駿悟、栃本香澄、吉富壮平、蘆田和也、荒木延夫、甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における ambiguity 判定不能例に対する NGS 法の有用性。日本組織適合性学会誌 2022;29,72

N、知的財産権の出願・登録状況
なし

資料：アンケート調査票

「移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令（品質確保省令）の運用に関する指針（ガイドライン）」に関するアンケート調査票

回答バンク： _____ さい帯血バンク

回答者： _____

- 管理監督技術者 品質管理責任者 調製保存責任者
 その他（ _____ ）

ガイドライン

第1 組織及び職員に関する事項に関して

設問

1. 管理監督技術者の資格について

臍帯血基準省令第3条第1項で「医学、最近学的知識を有する者その他の技術者」について(1) 医師、医学の学位を持つ者 (2) 歯科医師であって細菌学を専攻した者 (3) 細菌学を専攻した修士課程を修めた者 (4) 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、習得した後、3年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等（治験薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者 (5) 移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（平成24年法律第90号。以下「法」という。）の施行時点において、移植に用いる臍帯血の調製・保存等の実務経験を通算5年以上有する者、と規定されていますが、貴バンクの状況を教えていただければと存じます。

- (1) (2) (3) (4) (5) その他

上記(5)については、当分の間の措置とすると記載されていますが削除になってもバンク運営に問題はないでしょうか。

- 問題はない。 問題が生じる可能性あり。

その他、管理監督技術者の資格について、ご意見がありましたら自由に記載ください。

2. 管理監督技術者は、調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者のいずれかを兼任することができること、となっていますが、貴バンクの現状をお教えいただければと存じます。

- 調製・保存業務の責任者と兼任 品質管理に係る責任者と兼任
 他の業務・業種との兼任（ _____ ） 専任である。

3. 調製・保存に係る業務の責任者と品質管理に係る業務の責任者は、兼任しないことが望ましいこと。と記載されていますが貴バンク現状をお教えいただければと存じます。

- 兼任していない。 兼任している。

4. 品質管理責任者についてはその資格について規定がありません。例えば、「品質管理に係る業務の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これに類する業務に通算3年以上従事した者等とすること」等の規定を設けることについてご意見を伺えればと存じます。

- 資格の規定は必要ない。
- 必要である。(具体的に記載ください)

5, 貴バンクの品質管理責任者の資格を記載ください。

- 薬剤師、 医師、 その他 ()

6, 品質管理者の兼任について

- バンク内他業務 () と兼任している。
- 他業種と兼任している。 専任である。

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項について

設問

1, 移植に用いる臍帯血の採取の体制について

(1) 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託し 行うこと。と記載されていますが、自ら採取を行うことがありますか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。

2, 移植に用いる臍帯血を提供しようとする妊婦に対する説明及び同意の取得の取組に関する事項に、「妊婦に対する説明及び同意の取得は、自ら又は採取施設に委託して行うこと。」と記載されていますが、臍帯血供給事業者が自ら説明および同意を行うことがありますでしょうか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。
- 同意取得の補助(母親学級などへのバンクからの出向等)

3, 採取について、第2、(2) 移植に用いる臍帯血の採取の手順の詳細に関する事項

②イ、採取に用いる用具の規定で、臍帯血に直接接触する部分が滅菌されたものでなければならない。採取用具は全体が滅菌されたものを用いるのが望ましい。(臍帯血採取セットの準備)と記載されていますが、貴バンク採取施設では全体が滅菌された採取セットを準備されていますでしょうか。

- 全採取施設で準備されている。 一部の採取施設で準備されている。
- 全採取施設で準備されていない。

4, ガイドライン 第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご記載ください。

第3、移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項について

設問

1, 第3、4, 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項 (1) 問診等の措置 ② ア、献血時の基準に準じた問診票判断基準及びマラリア流行地域判断基準に照らし、感染症が疑われる場合の臍帯血採取中止が記載されています。

臍帯血の採取に関して独自の問診票判断基準の作成についてお尋ねします。

- 必要と考える。 従来通り、献血時の基準が良い。

献血時の判断基準の運用で問題になったケースがあれば具体的に記載いただければと存じます。

2, 第3、4, (2) 試験等の措置②イ (ア) に、HLA DNA 検査が記載されています。
移植医から HLA-A,B,C,DRB1 以外の検査のための検体提供依頼があることがあります。また、臍帯血の HLA typing で ambiguity を認めた場合、当該臍帯血は公開できなくなります。

この項を、HLA タイピングは、HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1 の第 2 区域までの DNA アレルタイピングを行う、とすることは如何でしょうか。

賛成。 不要。

また。上記のような事例の生じた場合、貴バンクは現在どのように対応されているでしょうか。

3-1, 第3、6、移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項について (1)
②移植に用いる造血幹細胞の処理・保存を適切に行える体制がととのっていることとの記載がありますが、貴バンクではどのように確認をされているでしょうか。

出庫時に取扱い注意書きを渡す。
 施設ごとに確認を行っている。

3-2 上記②に液体窒素タンクあるいは -140℃以下の超低温保冷库を備えており、臍帯血の受入から移植までの間、適切に保存・管理が行える体制が整っていることと追加記載することは如何でしょうか (この文言は、日本臍帯血バンクネットワークの「臍帯血移植実施のための技術指針」には記載されていました)。バンクは臍帯血提供施設が非血縁者間移植認定施設かどうかを確認するだけとし、保存・管理体制は日本造血・免疫細胞療学会での移植認定施設の認定時にチェックしてもらうこととなります。

賛成。 不要。
 その他 ()

4, 貴バンクの解凍検査に基づく臍帯血の出庫基準をお教えてください。

| | | | |
|--------------|-----|--------------|---|
| 有核細胞回収率 | % | CD34+細胞回収率 | % |
| CD34+細胞 生細胞率 | % | CD45+細胞 生細胞率 | % |
| コロニー形成細胞回収率 | % | | |
| その他 | () | | |

また、出庫基準をガイドラインに追加記載することは如何でしょうか。

賛成。 不要。
 その他 ()

5, 臍帯血の確保期間 (3 か月) について、ガイドラインには記載されていません。

記載することについて如何でしょうか。

賛成。 不要。

6, 臍帯血出庫後当該臍帯血での移植が中止になった場合、その臍帯血の管理費用(408,000 円)は現在バンクの負担になっています。移植医療機関の負担で臍帯血バンクに支払うものとする、との考えについてご意見を頂ければと存じます。

7、 第3、8、移植に用いる臍帯血の情報管理に関する事項、
(3),② 貴バンクでは、ISBT128 に定義された符号等を用いて臍帯血採取から引渡しまでの管理体制が構築されてますでしょうか。

出来ている。 出来ていない。

出来ていない場合の問題点を何でしょうか。

8、 第3、9、臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項、(2),②、ア、
(エ)、臍帯血の調製開始基準として、有核細胞数が、おおむね 12.0×10^8 個以上であることと記載されています。調製開始基準について、CD34+細胞数の基準をガイドラインに追加記載することは如何でしょうか。

賛成。 不要。

賛成の場合、基準はどれほどとお考えでしょうか。(CD34+細胞数 $\times 10^6$ 個)

9、 第3、9、臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項に (9) その他の手順に関する事項として、

- ① 臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順
 - ② 感染性廃棄物処理に関する手順
 - ③ 災害等緊急時における対応の手順等
- を追加することは如何でしょうか。

賛成。 不要

その他

10、 ガイドライン 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由にご記載ください。

4、その他の事項

設問

1、 第4、1、移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する事項について、

(4) 搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送記録の要件を定めて手順書に記載することとされています。移植病院が搬送業者に依頼する場合、その業者における教育訓練について、貴バンクで実施されていますか。

実施している。 実施していない。

実施されている場合、どのように行っておられるでしょうか。

実施されていない場合、業者での教育訓練に関し、把握されているでしょうか。

把握している。 把握していない。

2, ガイドライン 第4 その他の事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由に記載ください。

ガイドライン別添に関して

1, 「臍帯血提供にご協力いただける方々へ」に関して

臍帯血の品質、また、提供者の安全性を考慮したうえで、修正や追加のご意見があれば具体的に記載ください。

2, その他、別添 「臍帯血提供についての説明」、「同意書の同意項目についての説明」、「さい帯血提供の同意書」、「さい帯血提供の同意の撤回書」に関しご意見があれば記載ください。

ガイドラインへの新規追加事項の要望がありましたらご意見を記載ください。

ご協力ありがとうございました。

それぞれのご意見を集約して、またご相談させていただく予定です。

今後ともよろしく願いいたします。

各バンクには、File でも送らせていただきますのでメールでお送りいただいても結構です。

できましたら 5月中旬頃までにご回答いただければ幸甚に存じます。

担当者 兵庫さい帯血バンク
管理監督技術者 甲斐 俊朗
TEL; 078-221-0280 FAX: 078-221-0282
e-mail: shunkai@saitaiketū.org

III. 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル 名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------------|---|-----------|------|
| Morishima Y , Petersdorf EW, et al. | Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. | Transplant Cell Immunother | April 8, 2022 Available on line | | |
| Yabe T, Satake M, Okajima T, Watanabe-Oguchi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K , Kai S , Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Nakamura M, Morishima Y . | Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adult recipients. | Leuk Lymphoma | 62(11) | 2737-2746 | 2021 |
| Kurosawa S, Yamaguchi T, Nakabayashi S, Kasane M, Tsubokura M, Iwashita N, Minakawa Y, Ohtake R, Kanehisa Y, Nishioka Y, Takeda W, Hirakawa T, Aoki J, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kim SW, Kojima M, Takanashi M , Fukuda T. | Effect of donor type on volume of blood transfusions required after allogeneic hematopoietic cell transplantation. | Int J Hematol | 113 (4) | 518-529 | 2021 |
| Yasui K, Enami T, Okamura-Shiki I, Ueda T, Fukushima K, Matsuyama N, Kimura T, Takanashi M , Hosono N, Ikeda T, Takihara Y, Hirayama F. | Passive immune basophil activation test for the identification of allergic episodes from various adverse events elicited by hematopoietic cell transplantation: a pilot study. | Vox Sang | 117(1) | 119-127 | 2022 |
| Kato H . et al. | A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion. | Frontiers in Immunology. | 12: 740517. September 15, doi: 10.3389/fimmu.2021.740517. | | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|------------------------------|-----------|------|
| Matsuura H, <u>Kato H</u> , Miura Y. et al. | Feasibility of the automated column agglutination technique for titration of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible living kidney transplantation. | Ther Apher Dial. | Doi:10.1111/1744-9987.13764. | | 2021 |
| 石山和樹、 <u>加藤栄史</u> 、他 | 自己のI抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗I陽性の寒冷凝集素症. | 日本輸血・細胞治療学会誌. | 67 | 516-521 | 2021 |
| 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、 <u>加藤栄史</u> 、他 | 洗浄血小板の使用ガイド第6版（2021年改訂）. | 日本輸血・細胞治療学会誌. | 67 | 509-515 | 2021 |
| <u>加藤栄史</u> | やりっぱなしにしない輸血 | レジデント | 14 | 61-68 | 2021 |
| Kako S, Hayakawa F, <u>Miyamura K</u> , Tanaka J, Imai K, Kanda J et al | Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission | Transplant Cell Ther | 28(3) | 161 | 2022 |
| Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M et al | Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. | Transplant Cell Ther | 27(8) | 664 | 2021 |
| Morishita T, Matsumoto R, Naito T, Domon Y, Takeda K, Ishigiwa K et al. Pretransplant increasing rate of lactate dehydrogenase as a predictor of transplant outcomes for patients with myeloid hematological malignancies. | Pretransplant increasing rate of lactate dehydrogenase as a predictor of transplant outcomes for patients with myeloid hematological malignancies. | Bone Marrow Transplant | 56(7) | 1732-1736 | 2021 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|--------------------------|--|------|
| Okabe M, Morishita T, Yasuda T, Sakaguchi H, Sanada M, Kataoka K et al. | Targeted deep next generation sequencing identifies potential somatic and germline variants for predisposition to familial Burkitt lymphoma | Eur J Haematol | 107(1) | 166-169 | 2021 |
| Sato T, Goto M, Ohbiki M, Goto T, Morishita T, Seto A et al | Assessment of cellular response to mitogens in long-term allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors. | Int J Hematol | 114(6) | 682-690 | 2021 |
| Usui Y, Matsuo K, Atsuta Y, Igarashi A, Fukuda T et al. Impact of the combination of donor age and HLA disparity on the outcomes of unrelated bone marrow transplantation. | Impact of the combination of donor age and HLA disparity on the outcomes of unrelated bone marrow transplantation. | Bone Marrow Transplant | 56(10) | 2410-2422 | 2021 |
| Konuma T, Monna-Oiwa M, Kaito Y, Isobe M, Okabe M, Kato S, Takahashi S , Tojo A | Early-Phase Peripheral Blood Eosinophilia Predicts Lower Overall and Non-Relapse Mortality After Single-Unit Cord Blood Transplantation. | Transplant Cell Ther | Apr;27(4):336.e1-336.e9. | doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.027 . Epub 2021 Feb 4. | 2021 |
| Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S , Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kamada Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. | Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation | Bone Marrow Transplant | 56(6) | 1352-1363 | 2021 |
| Nakasone H, Kako S, Mori T, Takahashi S , Onizuka M, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Yokota A, Aotsuka N, Hagihara M, Tsukada N, Hata Y, Usuki K, Watanabe R, Gotoh M, Fujisawa S, Yano S, Kanamori H, Okamoto S, Kanda Y | Stopping tyrosine kinase inhibitors started after allogeneic HCT in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia | Bone Marrow Transplant | 56(6) | 1402-1412 | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------|---|-----------|------|
| Okabe M, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Isobe M, Takahashi S , Tojo A | Impact of a prior history of cancer on prognosis after myeloablative single-unit cord blood transplantation. | Jpn J Clin Oncol. | 51(4) | 657-660 | 2021 |
| Heissig B, Salama Y, Takahashi S , Okumura K, Hattori K | The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance | Cancers (Basel) | 13(5) | 1014 | 2021 |
| Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, Takahashi S , Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kandou Y, Okamoto S; Kanyo Study Group for Cell Therapy (KSGCT) | Clinical Benefits of Preconditioning Intervention in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized Study of Group for Cell Therapy Multicenter Analysis | Transplant Cell Ther | 70.e1-70.e8. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.025. Epub 2020 Sep 30. | | 2021 |
| Nakasone H, Kako S, Tachibana T, Tanaka M, Onizuka M, Takahashi S , Yokota A, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Fujisawa S, Yamazaki R, Gotoh M, Hagihara M, Aotsuka N, Tsukada N, Hattori Y, Shimizu H, Usuki K, Watanabe R, Mori T, Yano S, Kanamori H, Kimura Y | Novel indicators of transplant outcomes for PhALL: "current molecular-relapse-free survival". | Transplant Cell Ther | 800.e1-800.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.020. Epub 2021 Jun 24. | | 2021 |
| Shimomura Y, Hara M, Konuma T, Itonaga H, Doki N, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Aoki J, Kato J, Onishi Y, Takahashi S , Fukushima K, Nakamae H, Kawakita T, Tanaka J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K | Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. | Bone Marrow Transplant. | 56(10) | 2510-2517 | 2021 |
| Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Okabe M, Takahashi S , Tojo A | Radiation-free myeloablative conditioning consisting of fludarabine added to full-dose busulfan and cyclophosphamide in single-unit cord blood transplantation for adults | Eur J Haematol | 107(3) | 374-376 | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|-----------|------|
| Kaito Y, Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Okabe M, Imai Y, Takahashi S , Tojo A | Prognostic impacts of peripheral blood erythroblasts after single-unit cord blood transplantation | Int J Lab Hematol | 43(6) | 1437-1442 | 2021 |
| Takahashi H, Okayama N, Yamaguchi N, Nomura M, Miyahara Y, Mahbub MH, Hasegawa R, Morishima Y, Suehiro Y, Yamasaki T, Tamada K, Takahashi S , Tojo A, Tanabe T. | Analysis of Relationships between Immune Checkpoint and Methylase Gene Polymorphisms and Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation | Cancers (Basel) | 13(11) | 2752 | 2021 |
| Isobe M, Konuma T, Monna-Oiwa M, Okabe M, Kato S, Takahashi S , Tojo A. | Momentum of neutrophil recovery using an exponential growth model predicts the prognosis of single cord blood transplantation | Int J Lab Hematol | 43(6) | 1465-1471 | 2021 |
| Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, Takahashi S , Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T | Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia | Int J Hematol | 113(6) | 840-850 | 2021 |
| Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Takahashi S , Nannya Y, Tojo A | Hematological effects on peri-transplant use of linezolid in adults undergoing single-unit cord blood transplantation | Ann Hematol | 100(11) | 2867-2869 | 2021 |
| Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, Takahashi S , Atsuta Y, Ogawa A, Minemoto M, Kashiwase K, Azuma F, Itano M, Isoyama K, Kobayashi T, Ohashi K, Nakajima F, Hiruma K, Makino S, Mugishima H, Namba N, Tsunoda H, Nagai T, Muroi K, Nakajima K, Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Cord Blood Bank | Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation | Bone Marrow Transplant | 56(11) | 2771-2778 | 2021 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------|---------|-----------|-----------|
| Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, Takahashi S , Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT) | Pre-conditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter retrospective analysis | Ann Hematol | 100(11) | 2763-2771 | 2021 |
| Konuma T, Ooi J, Nagayama H, Tomonari A, Tsukada N, Seiko Kato S, Kawakita T, Itobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Iseki T, Takahashi S | Long-term outcomes following the addition of granulocyte colony-stimulating factor-combined high dose cytarabine to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning in single-unit cord blood transplantation for myeloid malignancies | Ann Hematol | 101(1) | 177-189 | 2021 |
| Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S , Kako S, Tozatto-Maiorani K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E | The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations | Bone Marrow Transplant | 57(1) | 557-64 | 202157-64 |
| Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, Inamoto Y, Matsumoto K, Uchida N, Ikegame K, Miyamoto T, Doki N, Nakamae H, Katayama Y, Takahashi S , Shiratori S, Saito S, Kawakita T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Kimura F | Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation | Bone Marrow Transplant | 57(1) | 43-50 | 2022 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|--|-----------|------|
| Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Konoda T, Mizuno S, Kaneda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, Takahashi S , Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M | Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-relapsed Acute Myeloid Leukemia | Leukemia | 36(4):1132-1138 | 1132-1138 | 2022 |
| Konuma T, Isobe M, Kato S, Takahashi S , Nannya Y | Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS-CoV-2 outbreak | JHaem | 04 December 2021 https://doi.org/10.1002/jha2.351 | | |
| Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tanojo A, Takahashi S | Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults | Leuk Lymphoma | 2021 Dec 23;1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. | | |
| Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, Takahashi S , Fukuda T, Nakano N, Sawamoto M, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation | HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation | Am J Hematol | 97(3) | 311-321 | 2022 |
| Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S , Tanojo A, Nannya Y | Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation | Int J Lab Hematol | doi: 10.1111/ijlh.13803 | | 2022 |
| Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, Takahashi S , Nannya Y | Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation | Transplant Cell Ther | S2666-6367(22)01187-3. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022 | | 2022 |

| | | | | |
|--|---|----------------------|---|------|
| Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, Takahashi S , Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Ono T, et al. Behalf-Of-The-Adult-Collaborative-Group. Impn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy | The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. | Transplant Cell Ther | S2666-6367(22)00156-7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009 | 2022 |
| Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isono M, Kato S, Takahashi S , Nannya Y. Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults | Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults | JHaem | 29 December 2021 https://doi.org/10.1002/jha.2.372 | 2021 |

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|--|-----------|-------------|-------|-----|------|-------|
| 加藤栄史 | がん患者の化学療法後に生じた貧血に対して、赤血球輸血の適応となるHb値はどれくらいか。がん患者の化学療法後に生じた血小板減少症に対して、血小板輸血の適応となる血小板数はどれくらいか。痔核の慢性的な出血により生じた貧血は、赤血球輸血の適応となるか。播種性血管内凝固 (DIC) を併発した白血病患者の血小板減少症は、血小板輸血の適応となるか。 | 大坂顯通 | 実践 輸血療法 Q&A | 中外医学社 | 東京 | 2021 | 76-83 |