

令和4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

「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）

水野昌平（愛知医科大学病院 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。昨年度のアナログ調査により、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が判明した。本年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症・副反応の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。

臍帯血移植が実施されている4施設（北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）において、2017年から2021年までの5年間に実施された臍帯血移植症例について、患者基本情報、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時の全身状態を調査した。

本調査で239症例の臍帯血移植患者データを収集した。臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例（13.4%）であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例（6.3%）と最も多く、次いで呼吸困難が7例（2.9%）、頭痛・胸腹痛が6例（2.5%）などの症状が続いた。また、体温、血圧などバイタルサインに関しては、体温、脈拍、酸素飽和度が輸注前と大きな変化を認める事がなかった。一方、収縮期血圧は輸注前に比べ20mmHg以上の変化が認められた症例が20%弱であった。

臍帯血輸注時の観察項目として、体温、血圧などのバイタルサイン及び自覚症状が適切と考えられる。但し、症例間で相違があり、さらに、非重篤例であった事から、明確に項目を定義、選定する事は困難であった。輸注時の観察項目を統一するには、さらに多くのデータを収集して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。昨年度は、移植施設における臍帯血管理並びに臍帯血移植直後の合併症について現状を調査した。その結果、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が判明した。本年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。

B. 研究方法

臍帯血移植を実施している4施設（北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）を対象に、臍帯血移植時における輸注開始から輸注後24時間以内に発生した合併症について調査した。調査期間は2017年から2021年までの5年間とした。調査内容は、患者基本情報（年齢、性別、疾患名）、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時（前、輸注中、輸注直後、輸注後1～2時間）の全身状態（体温、血圧、脈拍、SpO₂、合併症の有無、合併症の症状・所見）である。

C. 研究結果

調査を実施した4施設から239症例の臍帯血移植患者データを収集した。収集した患者背景は表1に示す。性別は男性117例、女性122例とほぼ同数であった。平均年齢は47.8歳で3歳から70歳の広範囲であった。投与ルートは約9割（214例）が中心静脈（CV）であり、残り18例が末梢静脈（PV）、7例が骨髄内輸注（BM）であった。また、前投薬に関しては、過半数以上が抗ヒスタミン＋ステロイドであり、残りの89例がステロイド単独、4例がステロイ

ド＋アタP、1例が抗ヒスタミン単独であった。疾患は半数近く（114例）がAML、52例がALL、34例がMDS、10例がML、8例がATL、5例がCML、2例がAA、1例がMMで、13例がその他疾患であった。

1. 臍帯血輸注時・直後に発生した副反応（表2）

臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例（13.4%）であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例（6.3%）と最も多く、次いで呼吸困難が7例（2.9%）、頭痛・胸腹痛が6例（2.5%）などの症状が続いた。予想外に発熱反応、アレルギー反応は4例（1.7%）、2例（0.8%）と低頻度であった。

2. 臍帯血輸注前後のバイタル測定について（図1、図2、図3、図4）

バイタル測定頻度は、輸注前で体温、血圧、脈拍、SpO₂がほぼ全例に実施されていたが、輸注直後は脈拍SpO₂測定が約9割であった。一方、輸注中の測定は、血圧、脈拍、SpO₂が6割から7割の測定頻度に減少していた。また、輸注後1～2時間の測定も血圧はほぼ全例であったが、脈拍とSpO₂は8割強程度であった（図1）。

臍帯血輸注による体温変化は、中央値で輸注前が36.5℃、輸注直後が36.6℃であり、殆ど変化が認められなかった。但し、少数例で輸注後に発熱が認められた（図2）。一方、収縮期血圧に関しては、輸注前が中央値で120mmHg、輸注中が129mmHg、輸注直後が124mmHg、輸注後1～2時間が124mmHgと輸注前より上昇し、特に輸注中の上昇が顕著に認められた。また、輸注中の変化は症例毎に多種であり、一部の症例では輸注中に血圧低下を来した事例もあり、一方、一部では血圧上昇を認めた事例もあった（図3）。次に、脈拍数と酸素飽和度の変化については、中央値で見ると大きな変化が認められなかった（図4）。

3. 臍帯血輸注前からの収縮期血圧の変動（図5）

本調査の結果、臍帯血輸注により収縮期血圧が変化する可能性が高い事が認められた。よって、輸注前からの収縮期血圧の変動について解析した結果、輸

注前より血圧が 20mmHg 以上低下した症例が、輸注中で 3 例 (1.7%)、輸注直後で 3 例 (1.3%)、輸注後 1～2 時間で 6 例 (2.6%) であった。一方、20mmHg 以上上昇した症例は、輸注中で 26 例 (15.1%)、輸注直後で 34 例 (14.5%)、輸注後 1～2 時間で 27 例 (11.5%) であった。

D. 考察

本調査結果から臍帯血輸注に伴う副反応症状の発生頻度は、13.4%であった。これまでの報告²⁾では、造血幹細胞輸注に伴う副反応頻度が 50%であった。この頻度の相違は、造血幹細胞の由来による物か、各医療機関で副反応を正確に把握されていない事が要因かは不明である。但し、小児例を対象とした調査であるが、臍帯血移植は骨髄移植に比べ、造血細胞輸注反応の発生頻度が 7.3 倍高いとの報告がある³⁾。副反応頻度が臍帯血で高い要因として、一つは凍害防止剤 (DMSO) による物である。これまでに投与される DMSO 量と副反応との相関が認められている⁴⁾。別な要因として臍帯血中の赤血球溶血が要因として考えられている。本調査でも嘔気・嘔吐が最も多い症状であり、DMSO や赤血球溶血によって発生すると考えられる。但し、本調査は、報告された研究調査 (小児を対象) と異なり、成人が大多数であることから、臍帯血のような少量の投与量では、DMSO や溶血による副反応が発生するリスクが低いと考えられる。事実、本調査において、発生頻度は 10%程度であった。

輸注時における副反応を把握していない可能性については、臍帯血が少量で投与中の観察時間が短い事、発熱やアレルギー反応の様な明らかな症状が出現されていない事などで軽症の副反応を把握する事が困難と考える。事実、本調査でも輸血副反応とは異なり、発熱は 1.7%、アレルギー反応は 0.8%に留まっている。多くは、嘔気・嘔吐、頭痛・胸腹痛、呼吸困難など臍帯血輸注に起因する明らかな症状とは言い難いのが現状である。

臍帯血輸注時の副反応は、輸血副反応とは異なり、発生する症状・所見を元に把握する事は困難であり、血圧、脈拍、酸素飽和度などのバイタルサインの変

化をモニターする事が重要と考えられた。これまでの報告でも細胞輸注時の副反応として、嘔気・嘔吐と血圧上昇が認められている²⁾。本調査では、体温、脈拍数、酸素飽和度に関しては、輸注前から輸注後 1～2 時間において著明な変化が認められなかった。一方、収縮期血圧に関しては、輸注前より 20mmHg 以上の低下が認められた症例が、輸注中で 1.7%、輸注直後で 1.3%、輸注後 1～2 時間で 2.6%に認められた。また、輸注前より 20mmHg 以上の上昇を認められた症例は、輸注中で 15.1%、輸注直後で 14.5%、輸注後 1～2 時間で 11.5%に認められた。これらの事から、輸注中から血圧変動をモニターする事が、安全な臍帯血移植を実施することが可能と推察された。

今後は、臍帯血輸注における副反応を把握するには、輸注中から血圧、脈拍などバイタルサインを中心としたモニタリングが重要と推察される。即ち、把握する項目としては、体温、血圧、脈拍、酸素飽和度、自覚症状 (嘔気・嘔吐など) が的確と考える。

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. 移植種類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) Mulay SB, Greiner CW, Mohr A, et al. Infusion technique of hematopoietic progenitor cells and related adverse events. **Transfusion**. 2014; 54: 1997-2003.
- 3) Truong TH, Moorjani R, Dewey D, et al. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**. 2016; 51: 680-686.
- 4) Morris C, de Wreede L, Scholten M, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective non-interventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. **Transfusion**. 2014; 54: 2514-

2522.

E. 結論

臍帯血輸注に伴う副反応は、体温、血圧、脈拍、酸素飽和度などのバイタルサインを中心として、輸血中も含めて観察する事が副反応の重症化などを防止する事が可能と考える。従って、臍帯血輸注時の観察項目は、体温、血圧などのバイタルサイン及び自覚症状とする。但し、明確に項目を定義、選定する事は困難であり、さらにデータを収集して検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, Kato H, Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Nguyen P, Simoni Y, Nardin A, Newell E, Fhlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H. NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e003811.doi: 10.1136/jitc-2021-003811.
- 2) 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.
- 3) 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.

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. 患者背景

性別		疾患	
男性	117	AML	114
女性	122	ALL	52
年齢(平均:範囲)	47.8 (3-70)	MDS	34
投与ルート		ML	10
PV	18	ATL	8
CV	214	CML	5
BM	7	AA	2
前投薬		MM	1
抗ヒスタミン	1	Others	13
ステロイド	89		
抗ヒスタミン+ステロイド	145		
ステロイド+アタP	4		

表2. 臍帯血輸注時・直後に発生した副反応

副反応症状・所見の発生頻度: 32例/239例(13.4%)

発生した症状・所見別の頻度

症状・所見	症例数	頻度(%)	症状・所見	症例数	頻度(%)
発熱反応	4	1.7	頭痛・胸痛・ 腹痛	6	2.5
アレルギー 反応	2	0.8	呼吸困難	7	2.9
嘔気・悪心・ 嘔吐	15	6.3	尿潜血	5	2.1

図1. 臍帯血輸注前後のバイタル測定頻度

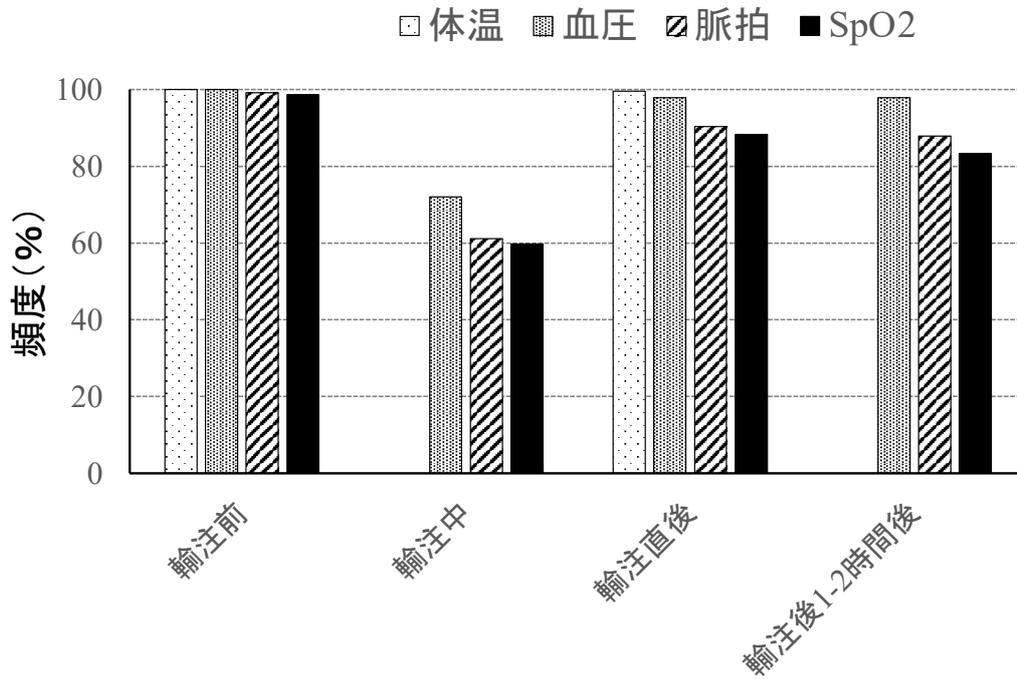


図2. 臍帯血輸注前後の体温変化

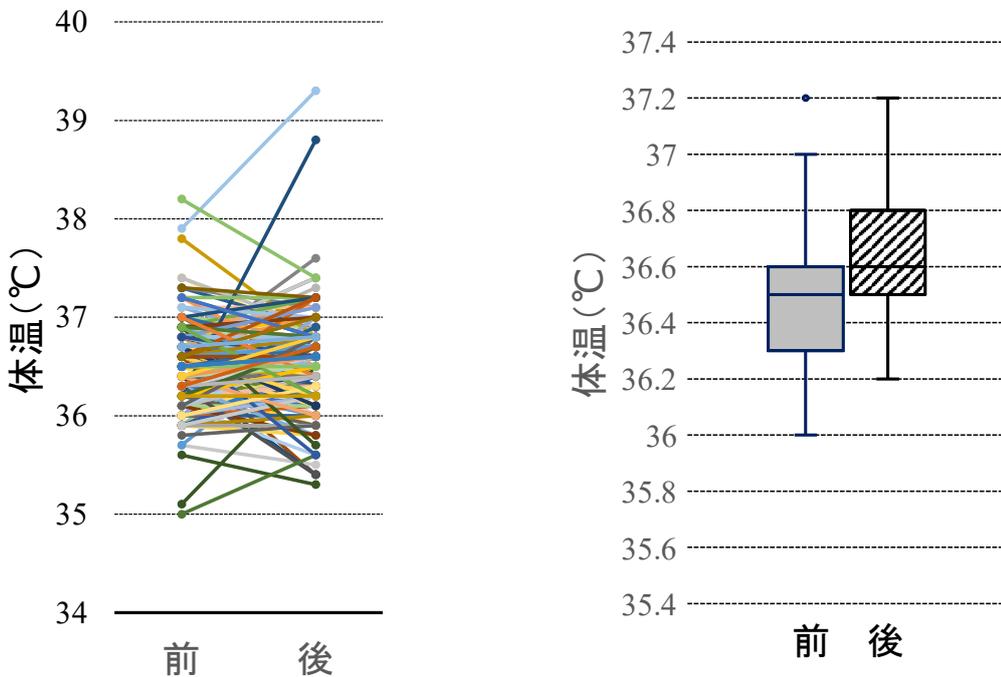


図3. 臍帯血輸注前後の収縮期血圧変化

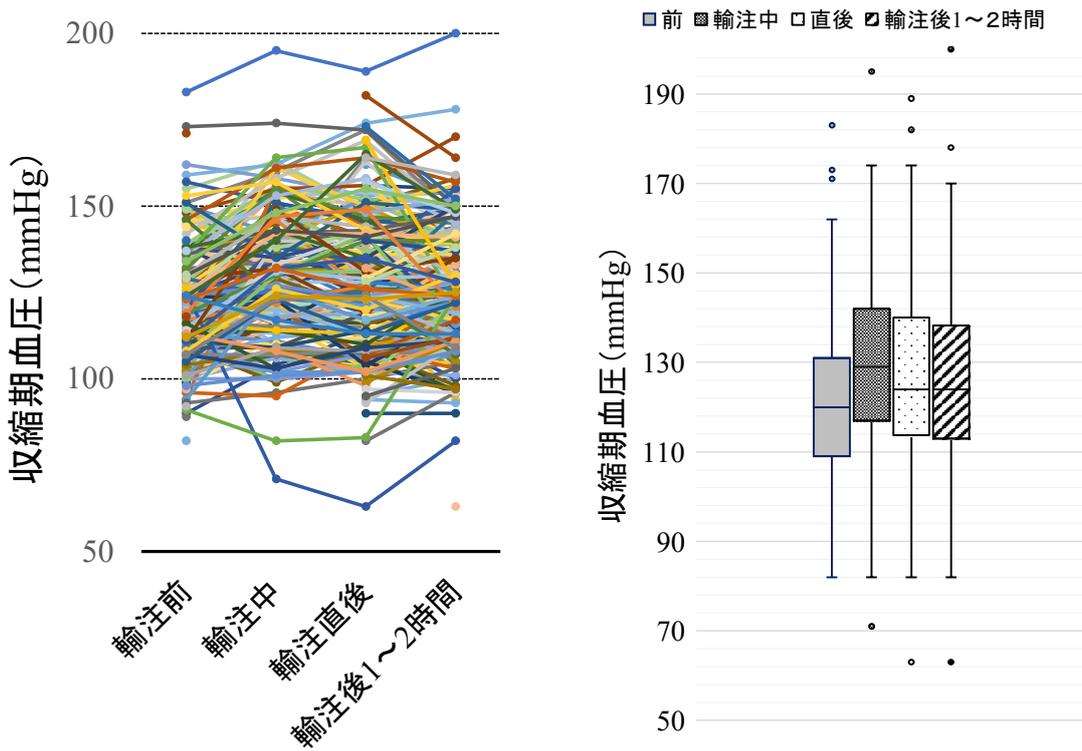


図4. 臍帯血輸注前後の脈拍数、血中酸素飽和度の変化

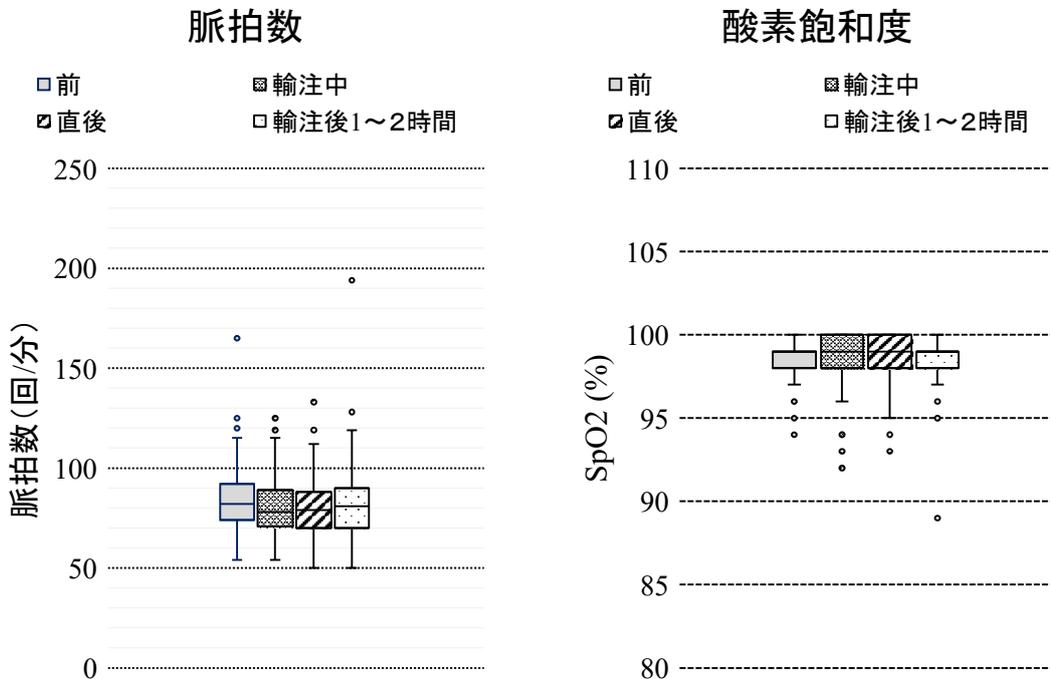


図5. 臍帯血輸注前からの収縮期血圧の変動

