

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）

－ 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：受入臍帯血の採取量を従来の 60mL 以上から 50mL 以上とし、調製開始の有核細胞数基準を概ね 12×10^8 から 10.5×10^8 に下げるとともに CD34+細胞数基準 (2.5×10^6) を導入することにより、採取量の少ないものからも基準を満たした臍帯血の保存が可能であることが明らかになった。また、CD34+細胞が 2×10^6 の利用率の低い臍帯血の保存は著減するが、 3×10^6 の保存数の減少は認めなかった。受入数の増加による細胞数測定 (TNC や CD34+細胞数) の負担は増えるが、調製数の減少による費用節減効果も得られた。

A、研究目的

ガイドラインには、「臍帯血調製開始細胞数基準は概ね 12×10^8 以上の有核細胞 (TNC) を含むもの」と記されている。現在、移植を受ける患者の 90% は成人であること、造血・免疫細胞療学会から出された臍帯血移植ガイドラインには、少なくとも患者体重当たり 0.5×10^5 /kg 以上の、できれば 0.8×10^8 /kg < CD34+細胞を含むものを選択することが望ましいと記載されている。従って臍帯血バンクはより多くの CD34+細胞を含む臍帯血を保存することが求められ、また、利用率の向上はバンクの運営上に大きな影響を生じる。我々は、臍帯血採取量が 50-60mL のものや調製開始前 TNC が $10.5-12 \times 10^8$ 個とガイドラインの基準以下のものの中にも CD34+細胞数の多く含

まれるものがあることを明らかにしてきた。今回は、調製開始基準導入前と導入後のおよそ3年間の臍帯血保存状況を検討し、バンクの財政基盤にもどの程度の影響を及ぼしているかを検討した。

B. 研究方法

調製開始基準の変更前の令和2年1月から令和3年7月4日までとそれ以後の令和4年12月末までに採取搬送された臍帯血で検討を行った。変更点は、①従来 60mL 以上採取の臍帯血の搬送依頼を個々であったが 50mL 以上に下げたこと、②調製開始前の CD34+細胞数基準 (2.5×10^6) を新たに導入、TNC の調製開始基準を 12×10^8 から 順次 11.5, 11.0, 10.5×10^8 と引き下げかつ CD34+数基準を満足したものについて調製を開始する

ようにした(表2)。

(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に際し連絡を行った。

C. 研究結果

調製開始基準に CD34+細胞数を導入した前後各々約1年半に搬送されてきた臍帯血本数と採取量を表1に示した。基準導入前は計2004本、導入後は2080本で、採取量が80mL<、90mL<の本数は導入後には775本、419本と若干増加していたが、100mL=<の本数は、217本(10.4%)と基準導入前の228本(11.4%)から減少していた。バンクに到着後、外観試験(凝固やバッグからの漏出、シールの異常のチェック)や書類(問診票・分娩記録・家族歴調査票)に問題なく採取後36時間以内に凍結が可能な臍帯血(以下、受入臍帯血という)は、各々、1344本、1650本(306本増)であった。これらの臍帯血に対しTNCやCD34+細胞数を測定し、細胞数基準を満足し調製開始を行った臍帯血数、凍結保存数、本保存数(無菌検査や母体血・臍帯血感染症結果に問題なく母児健康状況調査を待つ液体窒素液相中の保存臍帯血数)は、基準導入後には547本、529本、505本と導入前に比べそれぞれ168本、117本、95本減少した(図1)。一方、本保存した臍帯血を保存時CD34+細胞数別にみると、 2×10^6 個>の臍帯血が著減(118本から9本)し、 3×10^6 個以上の臍帯血数は294本から335本と増加した(図2)。

採取量別に見た新たな調製開始基準の充足度(図3)

現在の調製開始TNC基準を

(10.5×10^8 個=<)を充足する比率を採

取量別に検討すると50-60mL>採取量で17.3%(TNC基準充足数/TNC測定件数;42/243)、60-70mL>、70-80mL>、80-90mL>で各々34.3%(142/414)、51%(178/349)、67.1%(198/295)であり、90mL=<では85.2%(313/365)であった。また、TNC基準を充足したもののうち、CD34+基準(2.5×10^6 =<)を充足したものは、50-60mL>で40.5%(CD34+細胞数基準充足数/TNC基準充足数;17/42)、60-70mL>、70-80mL>、80-90mL>でそれぞれ57.7%(82/142) %、55.6%(99/178)、60.1%(119/198)であり、90mL=<で74.8%(234/313)であった。TNCの測定を行った件数に占めるCD34+細胞数基準を満たしたものの割合は、それぞれ、7.0%、19.8%、28.4%、40.3%で、90mL=<の採取量のものでは64.1%であった。これらの臍帯血の中で本保存に至ったものは、505本でありそのうちCD34+細胞数が 3×10^6 =<のものが335本であり、この中には採取量が50mL未満であったものから1本、50-60mL>のものから8本保存できている。

費用節減効果

新基準導入により50-60mL>の臍帯血でのTNC測定、TNC基準を満たしたもののCD34+細胞数測定費用の増加費用が約48万円、60mL=<でTNC測定基準を満たしCD34+細胞数を測定する費用増加が約330万円、受入数増加に伴う作業費用の増加が約52万円と増加分は計430万円であった。一方、基準導入前に比べ受入数は300本程度増加しているが、CD34+細胞基準を満たして細胞調製を行った本数は168本減少、凍結保存数は117本減少しており、これらによる費用節減効果(調製開始数減少で約1270万円、凍結保存

減による検査費用の節減が約 510 万円) は約 1780 万円であった。費用増加分を差し引いても、1 年半で約 1350 万、年間当たり約 900 万円の費用節減効果が見られた。

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る。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%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。50mL=<採取され外観試験や書類上の不適項目等ない臍帯血の TNC を測定し 10.5×10^8 =<あるものに対し CD34+細胞を測定し CD34+細胞数が 2.5×10^6 =<のものを調製開始することにより、若干の本保存数の減少は見られたが、その減少分の多くは CD34+細胞数が 2×10^6 未満の利用率の低いものであり、 3×10^6 =<の本保存臍帯血は増加した。また、調製本数、利用率の低い保存本数の減少による調製保存・検査の節減効果は我々のバンクで約 900 万円見込まれた。

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

論文発表

1) Hashimoto S, Kato K, Kai S, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, Kimura T, Miyata S, Satake M, Takanashi M. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Vox Sangunis. 2023

Jan. 118(1) : 84-92

学会発表

- 1) 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗 臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の関連について。日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(1), 65.
- 2) 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか。日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(2), 326.
- 3) 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について。日本組織適合性学会誌 2023; 30, 34.
- 4) 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析。日本組織適合性学会誌 2023; 30, 39
- 5) 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023. 2 月、p279.

G. 知的財産権の出願・登録状況

な

表 1. 搬送臍帯血件数と採取量

	従来の基準 (2020401- 20210704)	新基準導入後 (2021. 7. 5- 2022. 12. 31)
40-50mL>	114	109
50-60mL>	233	296
60-70mL>	436	481
70-80mL>	460	419
80-90mL>	348	356
90-100mL>	185	202
100-110mL>	109	102
110-120mL>	49	49
120-130mL>	29	34
130-140mL>	17	16
140-150mL>	10	8
150mL=<	14	8
	2004	2080

表 2 臍帯血調製開始基準

		調製開始前細胞数	保存時細胞数
変更前	有核細胞	概ね 12 億個以上	10 億個以上
	CD34+細胞	測定せず	125 万個以上
		11.5 億個以上 (R3. 7. 5~)	
変更後	有核細胞	11 億個以上 (R3. 9. 2~)	基準設定(-)
		10.5 億個以上 (R3. 12. 1~)	
	CD34+細胞	250 万個以上	基準設定(-)*

変更後は搬送臍帯血量が 50mL 以上あるものについては有核細胞数を測定 (変更前は 60mL 以上)。

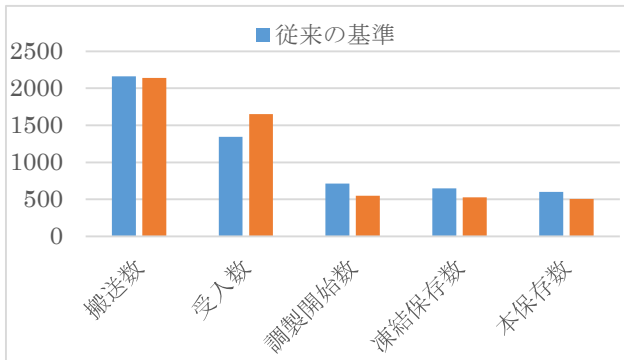


図1, 調製開始基準変更前後の臍帯血の搬送・受入・調製開始・凍結保存・本保存数の比較

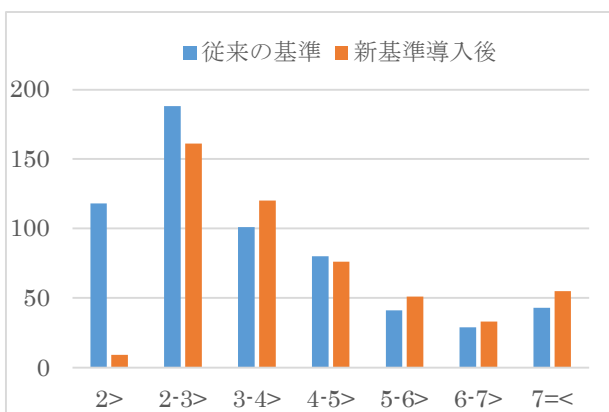


図2, 調製開始基準変更前後の CD34+細胞数別本保存数

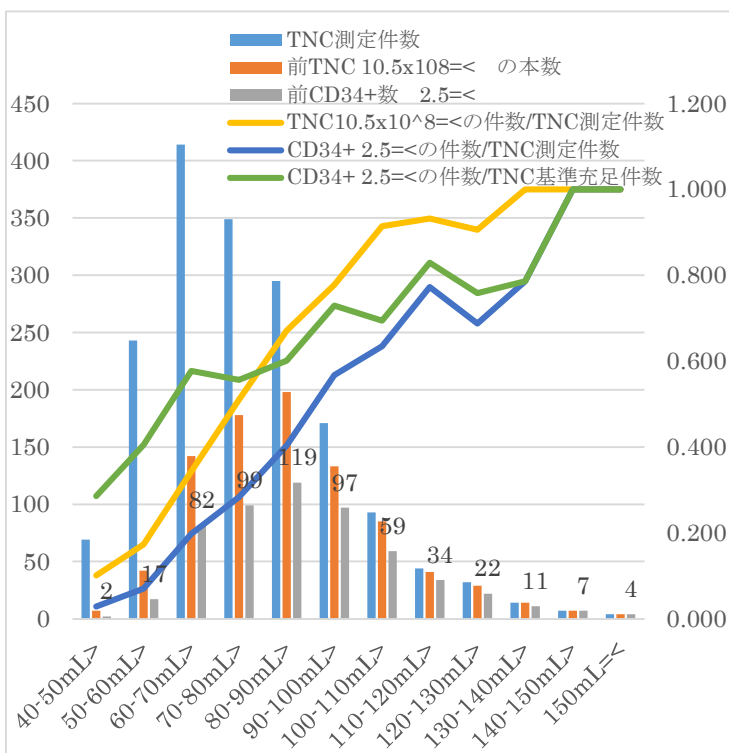


図3, 採取量と調製開始前 TNC 及び CD34+陽性細胞数基準(新基準)を充足する本数の割合.