

臍帯血移植における輸血療法に関する検討：通常移植とミニ移植の比較

香西 康司¹⁾ 濱木 珠恵¹⁾ 山田 一成¹⁾ 木暮 勝広¹⁾ 梶原 耕一¹⁾
 星 恵子¹⁾ 鳥海 彩子²⁾ 中原美千代²⁾ 五十嵐朋子²⁾ 神白 和正²⁾
 幸道 秀樹¹⁾

臍帯血移植は大きな注目を集めており、その優れた成績も発表されている。しかし輸血療法については不明な点が多い。とりわけ前処置を減弱したミニ移植 mini-CBT が高齢者を中心に行われているが、血液製剤の需給状況が逼迫している今日、輸血療法についてこれまでの移植 conventional CBT と比較した検討が必要である。このために同時期に行った2種の臍帯血移植について比較検討を行った。

対象は5例の通常の臍帯血移植および6例の前処置を減弱した臍帯血移植である。観察項目は三系統の生着日、GVHD、輸血療法の回数、総単位数、最終輸血日である。その結果、全例が生着し、GVHDは軽度であり、赤血球輸血あるいは血小板輸血の総単位数および最終輸血日について大きな差はなかった。また、一部の例で5単位の血小板製剤を用いた。10単位の血小板製剤を用いた例に比して、輸血回数などに差はなかったが総使用量は大きく減少した。本研究において、臍帯血移植の方法によって輸血量に大差はなく血液製剤の消費量を増大させない可能性が示唆された。さらに症例を増やした研究が必要である。

キーワード：臍帯血移植、ミニ移植、赤血球輸血、血小板輸血、5単位血小板

緒 言

近年臍帯血移植は急速に症例数を増やし、成績も向上してきた¹⁾。また、患者の高齢化に伴い前処置を減弱した造血幹細胞移植²⁾も急速に増加している。骨髓移植と異なり、臍帯血移植はドナーに身体的、精神的および社会的負担をかけないため移植の決定を患者中心に行えることなどから、今後も増加することが予測される。しかしながら生着までに日数を要するといわれ³⁾、その間の感染症や輸血量の増大が危惧されている。しかし、その支持療法についてはほとんど言及されておらず、とくに輸血量についての報告は臍帯血移植の方法にかかわらずほとんどみられない。一方、社会の年齢構成の急速な変化に伴い、献血対象年齢層が減少しているため輸血製剤の需給状況は逼迫している。このような状況下では前処置を減弱した造血幹細胞移植を輸血療法の面からも検討することも重要である。

我々は、症例数は少ないが通常の臍帯血移植と減弱した前処置による臍帯血移植を経験し、輸血量について検討したので報告する。なお、近い将来の献血ドナーの減少の対策として5単位血小板投与についても若干検討したのであわせて報告する。

対象と方法

症例はこの14カ月の間に都立府中病院血液内科で実施した臍帯血移植11例である。内訳は、男女比は4/7、年齢の中央値51歳(17~64)、疾患はいずれも悪性疾患であり、1例を除きすべて化学療法に抵抗性であった。通常臍帯血移植(conventional CBT, C-CBT)は5例、減弱した前処置による臍帯血移植(Mini-CBT)は6例であった。前者の前処置はすべて医科研方式⁴⁾で行い、後者の前処置は全身放射線照射+fludarabine (FL)+busulphan (BU)であった。GVHD対策として前者は通常のcyclosporin (CyA)+短期methotrexate 後者はCyAに1カ月間のmycophenolate mofetilを加えた(Table 1)。

55歳以上をMini-CBT移植の対象としたが、全身状態が悪い場合やすで造血幹細胞移植を受けている場合は、若年者でもMini-CBT移植の対象とした。また、当科では血小板輸血に際し従来の10単位製剤に代わり5単位製剤の有効性に関する検討を行っており、2症例がその対象となった。

輸血を行う目安として赤血球輸血ではHbレベル7g/dlを、血小板輸血では血小板レベル2万/uIを用い

1) 多摩総合医療センター血液内科

2) 多摩総合医療センター輸血検査室

〔受付日：2010年2月16日、受理日：2011年1月5日〕

Table 1 Patient characteristics and engraftment of cord blood cells

	Age	Sex (M/F)	Transplanted Cell Number ($\times 10^7/\text{kg}$)	ABO Mismatch to Donor		ABO Mismatch to Recipient		The Day of Engraftment		
								WBC	RBC	Platelet
C-CBT	32 (17-52)	3/2	2.26 (1.37-2.45)	Major 3 Minor 1 Match 1	Major 1 Minor 3 Match 1	26 (22-30)	34 (23-55)	22.5 (20-33)		
Mini-CBT	59 (18-64)	1/5	2.38 (2.16-3.45)	Major 3 Minor 0 Match 3	Major 1 Minor 2 Match 3	27 (25-30)	36.5 (15-41)	23 (15-30)		

Table 2 Results of Transfusion

	Concentrated RBC			Concentrated Platelet		
	No. of Transfusion	Total Units	Final Day	No. of Transfusion	Total Units	Final Day
C-CBT	13.0 (6-13)	26.0 (12-36)	43.0 (32-63)	22.5 (20-30)	217.5 (200-340)	43.5 (20-58)
Mini-CBT	7.5 (1-12)	15.0 (2-24)	36.5 (23-43)	23.0 (15-30)	230.0 (150-300)	42.0 (36-43)

Table 3 The Difference of 10-Unit and 5-Unit Platelet Transfusion

Transfusion	N	No. of Transfusion	Total Units	Final Day
10-Unit Platelet	9	23.0 (15-33)	230 (100-340)	41.0 (20-50)
5-Unit Platelet	2	17.5 (13-22)	97.5 (65-130)	35.0 (32-38)

た. 赤血球輸血は赤血球濃厚液 LR 血を用い, 1 回の輸血で 2 単位を輸血した. 血小板輸血では通常例では 1 回の輸血で 10 単位を, 5 単位例では 5 単位を輸血した. すべて放射線照射した白血球除去製剤を使用した. 輸血療法の指標としては成分毎の輸血回数, 最終の輸血日および総輸血単位数とした. 一回の輸血量は一定のことが多いので, おおむね赤血球輸血の場合輸血回数 $\times 2 =$ 総輸血単位数, 血小板輸血の場合輸血回数 $\times 10 =$ 総輸血単位数となる.

結果は, すべて中央値 (最小値~最大値) median (minimum~maximum) で表した. 統計学的にはコンピュータソフト JMP5.1 (SAS Institute Inc.) を用いて, 有意差検定には t 検定を用いた.

結 果

移植方法にかかわらず, 全例に生着をみた. そのため生着率に関する比較検討はできなかった. 好中球が 500/uI 以上を超えたのは中央値で C-CBT では day 26.0 であり, Mini-CBT で day 27.0 であった. 網状赤血球が 1.0% を超えたのはそれぞれ day 34.0 と day 36.6 であり, 血小板が 2 万/uI を超えたのが day 39.0 と day 39.5 であった. この結果を Table 1 に示す. いずれの項目も大きな差はなかった. また, 急性 GVHD はいずれも軽症であ

り, 臨床的に問題になるほどではなかった.

輸血の結果を検討すると (Table 2) 赤血球輸血回数では C-CBT 13 回, Mini-CBT では 7.5 回, 総単位数はそれぞれ 26 と 15 単位, 輸血最終日は day 43.0 と day 36.5 であり, いずれも大きな差はなかった. 血小板輸血回数では C-CBT 22.5 回で Mini-CBT 23 回であった. 総単位数ではそれぞれ 217.5 単位と 230 単位であり, 血小板輸血の最終日は day 43.5 と day 42 であった. いずれの項目も大きな差はなかった. これらの結果を 10 単位製剤と 5 単位血小板を用いた例で比較した (Table 3). 血小板製剤の輸血回数, 最終輸血日には差が見られないが, 総単位数は 230 単位に對 97.5 単位と著明に減少した. なお, 経過中血小板輸血により出血は防止され, 出血性合併症はみられなかった.

考 察

最近の我が国の臍帯血移植の成績⁵⁾はすばらしいものがあり, その治療法としての意義は確立されたと言ってよい. しかしながら輸血療法については言及されていないのが現状である. 今回, この 14 カ月の間に行った臍帯血移植について生着とその輸血量について検討した. 従来の骨髄移植との経験的な比較では, 生着率に関しては問題がないが, 生着が遅いようであった.

また、臍帯血移植の中ではC-CBTであってもMini-CBTであってもとくに問題はないと言う結果を得た。

臍帯血移植は、骨髄移植と比較して生着不全が多いと言われている。しかし、本報告では生着率には問題はなく、Mini-CBTでも問題はなかった。本報告で用いたMini-CBTの前処置法は基本的にはMinnesota大学の方法⁶⁾に準じているが若干の変更を行った。我々の経験から現法で推奨しているFL+cyclophosphamideでは生着不全が多く見られるので、FL+BUにしたことである。この変更によって、生着率は改善し、今回の成績につながったと考えられる。また、他の造血幹細胞移植との比較も重要と考えられたが、残念ながら今回の検討では行えなかった。

近年国民全体の高齢化に伴って、高齢の血学的悪性疾患患者が急速に増加してきている。このような症例に広く行われているのがMini-CBTである⁷⁾。これまでの多くの報告では多くは骨髄を移植されて来た。しかし高齢者の同胞もまた高齢であり、ドナーとするには問題が多い。臍帯血移植では細胞数が少なく、これまでの報告では、生着率は7~9割と言われている⁸⁾。本研究での最低移植細胞数は $1.37 \times 10^7/\text{kg}$ であり、細胞数が少ない⁹⁾ことが直接生着不全をもたらすことはなく、輸血量の増加にはつながらない¹⁰⁾と考える。C-CBTでもMini-CBTでも生着率、輸血回数、最終輸血日、総輸血量に関しては差がないことが観察された。このことは、高齢者を対象としたMini-CBT移植であっても輸血療法の観点からみれば特に不利なことはなく、また、社会的影響に関してもとくに深刻な問題はないことが明らかになった。また、製剤における違いも見られなかった。差が見られない原因について断定はできないが、基本的な生着率や生着に要する日数に差がないことが主因と考えられる。

Mini-CBTでは患者年齢やこれまでの化学療法や移植療法などからC-CBTと比較して条件が悪いと考えられる。しかしながら、赤血球製剤、血小板製剤ともに増加することはなく、症例によっては赤血球輸血が一度しか行われなかった例もあった。したがって、Mini-CBT例で輸血使用量が少ないのは、前処置の減弱により骨髄の急速な破壊が防がれており、輸血量の減少がもたらされていることも一因と考えられる。

2例で5単位製剤の血小板輸血を行った。輸血回数は他と変わりが無いものの、輸血量が半分になっている。結果的に血小板輸血に関与する社会的および経済的負担が半分になったことになる。一方、出血や感染症などについて他の臍帯血移植例と臨床的に異なる点は観察されなかった。Toronto大学のグループ¹⁰⁾は自家移植例に低用量の血小板製剤と通常量の血小板製剤のrandomized controlled trialを行い、低用量の血小板製剤の

有効性と安全性を報告している。本報告のように5単位製剤でも臍帯血移植を安全に施行できることは、これからの血小板輸血のあり方に重要な意味があると考えられる。

以上のように少数例の検討ではあるが、高齢者などへのMini-CBTが増加しても現在の輸血使用量が大きく増加する傾向は認められなかった。また、5単位血小板製剤を用いることで血小板製剤の使用量が減少することが示唆された。今後は症例を増やした検討が必要である。

文 献

- 1) Gluckman E, Rocha V: Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol*, 18: 565—570, 2006.
- 2) Wong R, Giralt SA, Martin T, et al: Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood*, 102: 3052—3059, 2003.
- 3) Rocha V, Gluckman E: Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12 (1Suppl 1): 34—41, 2006.
- 4) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al: Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*, 103: 3813—3820, 2004.
- 5) Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, et al: Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood*, 109: 1322—1330, 2007.
- 6) Barker JN, Weisdorf DJ, Defor TE, et al: Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood*, 102: 1915—1919, 2003.
- 7) Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res*, 10: 3586—3592, 2004.
- 8) Schoemans H, Theunissen K, Maerens J, et al: Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant*, 38: 83—93, 2006.

- 9) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al: Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplantation from unrelated donors. *N Eng J Med*, 339: 1565—1577, 1998.
- 10) Tinmouth A, Tannic IF, Crump M, et al: Low-dose prophylactic platelet transfusion in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion*, 44: 1711—1719, 2004.

THE STUDY OF TRANSFUSION THERAPY IN CORD BLOOD TRANSPLANTATION: COMPARISON OF CONVENTIONAL CORD BLOOD TRANSPLANTATION AND MINI-CORD BLOOD TRANSPLANTATION

*Yasuji Kouzai*¹⁾, *Tamae Hamaki*¹⁾, *Kazunari Yamada*¹⁾, *Katsuhiko Kogure*¹⁾, *Kouichi Kajiwara*¹⁾, *Keiko Hoshi*¹⁾, *Ayako Toriumi*²⁾, *Michiyo Nakahara*²⁾, *Tomoko Igarashi*²⁾, *Kazumasa Kajiro*²⁾ and *Hideki Kodo*¹⁾

¹⁾Department of Hematology, Tama Medical Center

²⁾Laboratory of Transfusion, Tama Medical Center

Abstract:

Recently, reduced-intensity cord blood transplantation (Mini-CBT) has been focused at many transplantation centers and it has been performed mainly for elderly patients. Although we find some reports that discuss transplantation results, there are still few papers that research transfusion medicine in CBT.

We have performed cord blood transplants to 11 patients with hematologically malignant disease. Five patients were conditioned by 12 Gy of TBI (Total body irradiation) and high-dose chemotherapy (Full-CBT) and 6 patients were transplanted as Mini-CBT (2 Gy of TBI, Fludarabine and Busulfan). Post-transplant immunosuppressive regimen consists of cyclosporin + short term Methotrexate for Full-CBT and cyclosporin + mycophenolate mofetil for Mini-CBT. As post-transplant courses were uneventful in most cases and engrafted in all cases exhibiting less than mild GVHD, we could not observe significant differences in the transplantation results of both CBT groups. Regarding RBC transfusion in Full-CBT group, the frequency, total units, and final day of transfusion were 13.0, 26.0 and 43.0 respectively, and those in Mini-CBT group were 7.5, 15.0 and 36.5 respectively, resulting in no significant difference between the two groups. Regarding platelet transfusion, the frequency, total unit and final day of transfusion in Full-CBT group were 22.5, 217.5 and 43.5 respectively and those in Mini-CBT group were 23.0, 230.0 and 42.0 respectively, showing no significant differences. For trial, we used 5 unit-platelet concentrates in 2 cases, resulting in the large decrease of the amount of transfused platelets, but the frequency of transfusion showed no differences. No bleeding was observed in these cases.

As a conclusion Mini-CBT does not increase the quantity of consumed blood transfusions. However the number of case studies is still so small, further investigation is needed to reach final conclusions.

Keywords:

Cord Blood Transplantation, Mini-CBT, RBC Transfusion, Platelet Transfusion, 5-Unit Platelet Transfusion