

臍帯血移植の現状

高梨美乃子

キーワード：臍帯血移植，臍帯血バンク，造血幹細胞移植

はじめに

本邦の臍帯血バンクを介した非血縁者間臍帯血移植は1997年に開始され発展してきた。近年は年間1,300件を超える臍帯血移植が行われている(図1)。累計では2016年末に14,000件を超えた。2014年に施行された「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」により各臍帯血バンクは「臍帯血供給事業者」と定義され、厚生労働大臣より許可を得て活動している。

造血幹細胞移植の細胞源

現在、日本では世界一多く臍帯血移植を行い、また唯一、臍帯血移植数が増加している¹⁾²⁾。その特徴はすべて単一ユニットで、8割以上が成人に対する移植である(図2)。欧米では非血縁者間造血細胞移植の源は末梢血幹細胞が多く、臍帯血は小児科領域での移植に使われることが多い。また成人には2ユニットを同時に輸注することが多い²⁾³⁾。

HLA適合骨髄移植の代替ドナーとしての臍帯血であるが、HLA不適合を許容し、すでに保存されていることから、至適な移植時期を選択することができる。

最大の課題とされた生着不全は、患者側の免疫能についての解明がすすみ、またドナー特異的抗体を避けつつ品質を反映する細胞数等のデータから望ましい臍帯血ユニットを選択することで改善されつつある^{4)~6)}。長期的な移植成績についても骨髄移植と同等の成績が報告されている⁷⁾。

造血幹細胞提供推進法

2012年9月には「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」が成立し、2014年1月1日より全面施行された。各臍帯血バンクは、「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」、「移植に用いる臍帯血の品質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)」を遵守し、3事業

者6バンクが2014年4月1日に許可を得た。法制化に伴いバンク数の減少、品質基準の厳格化、公開期間を10年とする、などの理由により、公開臍帯血数が減少し、2014年以降の公開臍帯血は1万超である⁸⁾。しかしながら成人に使用できるであろう、総有核細胞数が 10×10^8 個以上の臍帯血の減少は軽微であったため、臍帯血移植数には影響しなかった(図3)。

移植用臍帯血の細胞数

移植に用いる臍帯血は、許容されるHLA適合の範囲で、細胞数の多いものから選択されている。本邦では通常、患者体重あたり $2 \times 10^7/\text{kg}$ の有核細胞数の臍帯血を選択する。公開された移植用臍帯血のうち、有核細胞数が 16×10^8 以上の臍帯血は9割以上が移植施設に提供されている。

各臍帯血バンクは、より細胞数の多い臍帯血を保存すべく努力しており、毎年公開される臍帯血の中では次第に有核細胞数が 12×10^8 以上の臍帯血の割合が増えている。また、実際に移植施設に提供された臍帯血について、公開登録から提供までの期間をみると、公開から提供までの割合は66%が1年以内、95%が5年以内であった(図4)。有核細胞数の多い臍帯血は速やかに移植施設へ提供されていき、有核細胞数が少ない臍帯血は提供までの期間が長かった。

本邦の臍帯血バンク間では検査法の統一、データ比較などが長期にわたり行われており、細胞数の値への信頼性が比較的高い。近年はCD34陽性細胞数に基づいて臍帯血を選択することも多くなってきた⁹⁾。

わが国の臍帯血移植は大多数がHLA-A, B, DR座の6抗原のうち2抗原不適合で行われている(図5)。これはHLA適合度よりも細胞数を重視して臍帯血を選択した結果と考えられる。

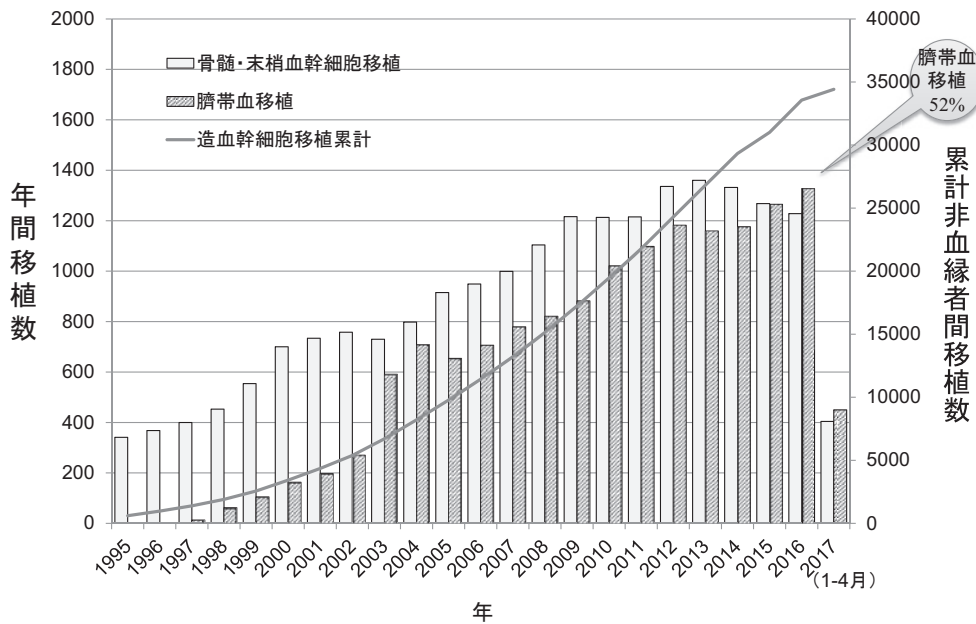


図1 本邦の非血縁者間造血細胞移植の推移
日本骨髓バンクを介する非血縁者間移植には293例の末梢血幹細胞移植を含む。

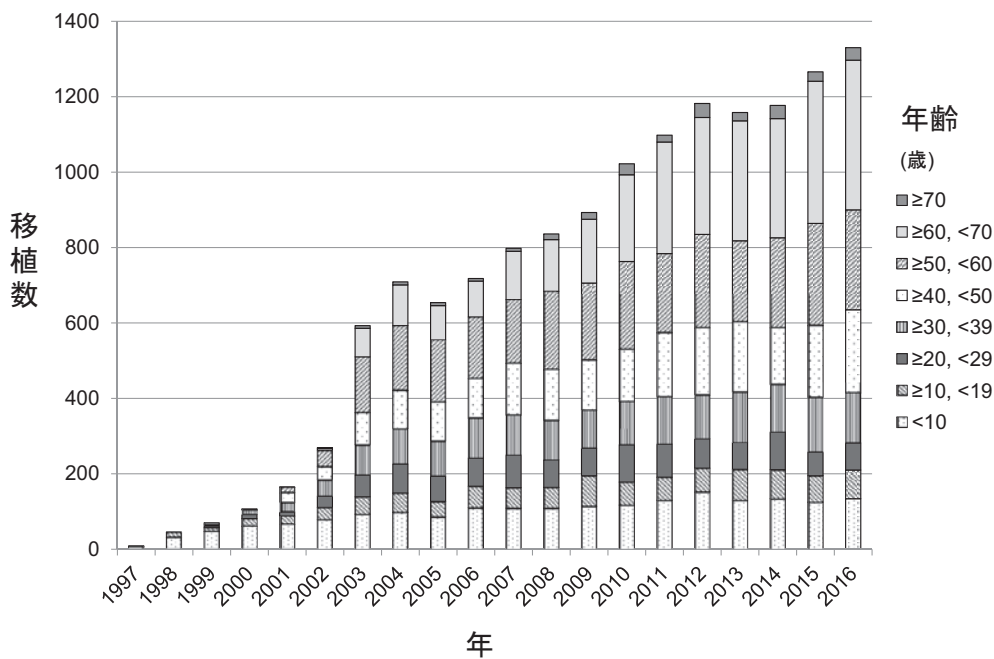


図2 臍帯血移植患者の年齢

移植成績

移植例の転帰は、各移植施設の協力により日本造血細胞移植データセンターの移植症例登録一元管理プログラム TRUMP に入力されている。各年の全国調査のまとめが公開されている¹⁰⁾。造血細胞移植の細胞源によって患者の背景が異なる場合もあるので比較には注意が必要である。多くの研究者により移植成績に影響のある因子が評価されている。

臍帯血移植の歴史の中で早期の成功体験を共有することができ、日本は臍帯血移植が増加した。欧米に比べて患者体重が低いこと、費用設定が受け入れられたこと、必要なバンクサイズが小さいことも幸運であった。近年、移植前処置の抗胸腺細胞グロブリンが低量または投与なし群の方が免疫能再構築に有利であり生存率が高いと報告された¹¹⁾。わが国では移植前処置の抗胸腺細胞グロブリンが一般的ではなかったことも幸運

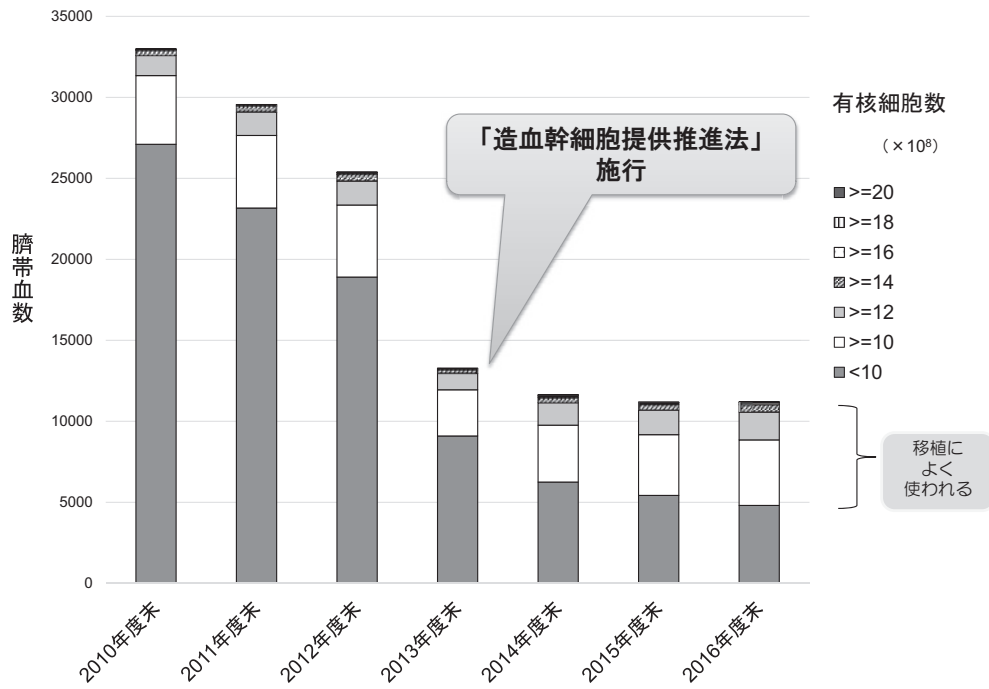


図3 本邦の脐帯血バンクサイズ

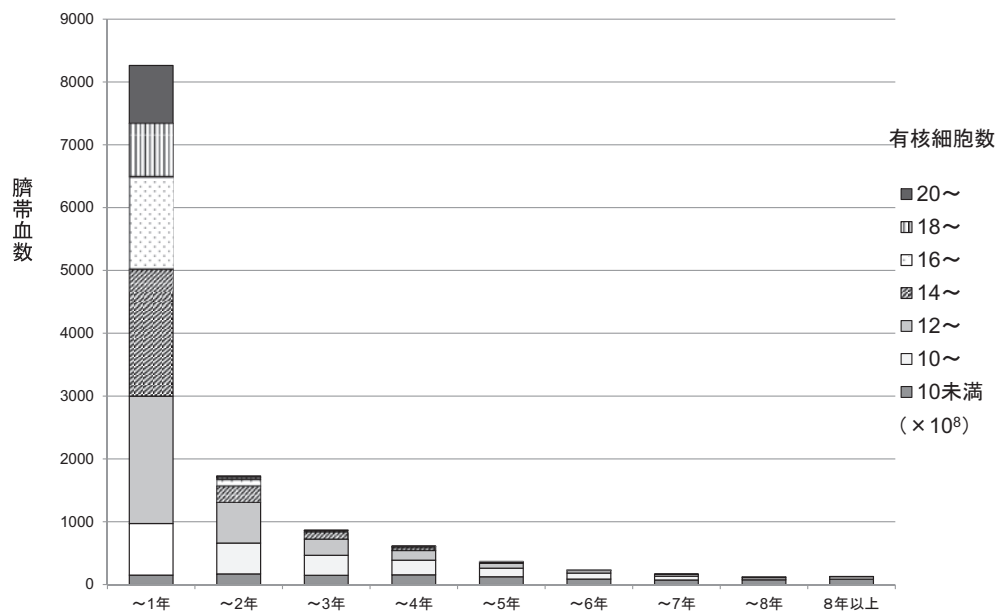


図4 公開登録から提供までの期間
平成16年以降に提供した12,482本を対象とした。

であったのかもしれない。

脐帯血バンクの課題

現在活動する脐帯血供給事業者は、それぞれが地域の産科施設と提携し、脐帯血の調製保存、検査、公開登録、移植手続き、等の業務を担っている。検査・調製保存の技術の向上と統一を目指し、研修会などを通

して情報を共有している。

脐帯血移植は、脐帯血採取施設と脐帯血バンク、脐帯血公開登録・検索システムにより可能となる。細胞数をはじめとする脐帯血の品質の殆どが脐帯血採取時に定まるので、採取施設への支援が重要である。

また脐帯血バンクは移植臨床に求められる脐帯血ユニットを保存するために、細胞数の多い脐帯血を選択

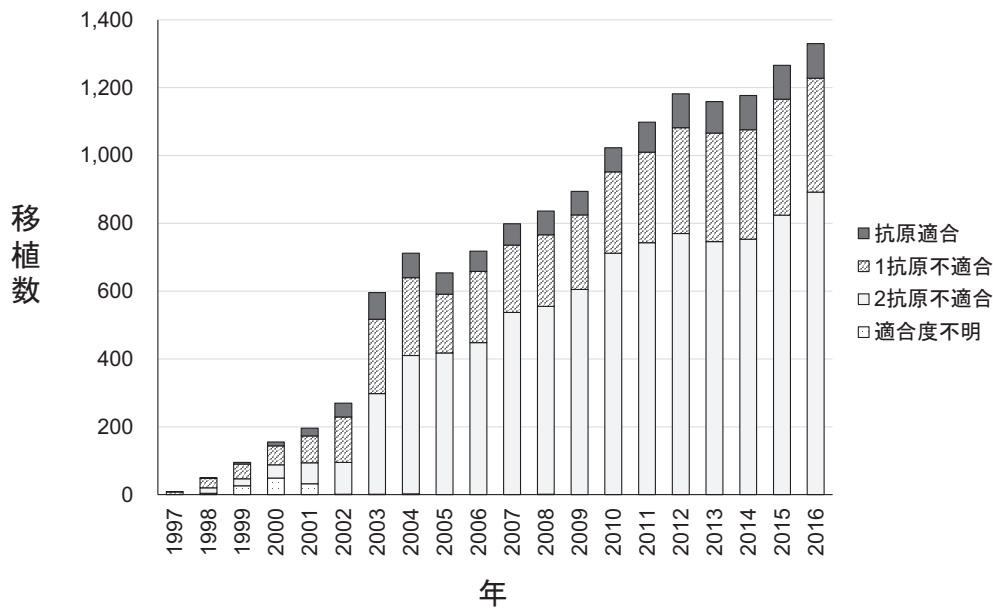


図5 臍帯血移植におけるHLA適合
HLA-A, B, DR座の6抗原のうち不適合が2抗原以下である臍帯血が検索され移植に使われている。

している。実務では、年間2万件以上の臍帯血採取を産科にて採取いただいているが、うち、3千ほどの臍帯血を選択して調製、凍結保存している。臍帯血の採取数と保存数の差を、ドナーを含む社会に理解いただくことが重要である。また、本邦のHLA型の偏りのために、年間臍帯血保存数が3千程度あれば、1万件ほどのバンクサイズを維持することができ、移植に必要な臍帯血を見つけることができるであろうと考えられる。事業の推進には普及啓発が重要であるが、大規模な広報の結果はむしろ臍帯血提供の希望に応えるのが困難になるであろうという認識もあり、そのバランスに苦慮している。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) National Marrow Donor Program 米国骨髄バンク, 臨床情報 <https://bethematchclinical.org/transplant-therapy-and-donor-matching/cell-sources/> (2017年9月6日確認).
- 2) Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al: Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation*, 52: 811—817, 2017.
- 3) Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological malignancy: Relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood*, 116 (22): 4693—4699, 2010.
- 4) Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al: High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*, 147 (4): 543—553, 2009.
- 5) Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al: Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation*, 80 (1): 34—40, 2005.
- 6) Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al: The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*, 116 (15): 2839—2846, 2010.
- 7) Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, et al: Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*, 101 (12): 1592—1602, 2016.
- 8) 造血幹細胞移植情報サービス <http://www.bmdc.jrc.or.jp/> (2017年9月6日確認).
- 9) Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, et al: Cryopreserved CD34+Cell Dose, but Not Total Nucleated Cell Dose, Influences Hematopoietic Recovery and Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease after Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23 (7): 1142—1150, 2017.
- 10) 日本造血細胞移植データセンター <http://www.jdchc.tor.jp/> (2017年9月6日確認).

- 11) Admiraal R, Lindemans CA, van Kesteren C, et al: Excellent T-cell reconstitution and survival depend on low ATG exposure after pediatric cord blood transplantation. *Blood*, 128 (23): 2734–2741, 2016.

CURRENT CORD BLOOD TRANSPLANTATION IN JAPAN

Minoko Takanashi

Japanese Red Cross Society Blood Service Headquarters

Keywords:

cord blood transplantation, cord blood bank, hematopoietic stem cell transplantation

©2017 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>