

intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol* 14: 29~33, 1987.

- 4) Arriagade, R., Le, Chevalier, T. and Pignon, JP., et al.: Initial chemotherapeutic doses and survival patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 329: 1848~1852, 1993.
- 5) Hryniuk, W. and Bush, H.: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2: 1281~1288, 1984.
- 6) Smith, IE., Perren, TJ. and Ashley, SA. et al.: Carboplatin, etoposide, and ifosfamide as intensive chemotherapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 8: 899~905, 1990.
- 7) Goto, K., Nishiwaki, Y., Takada M. and Fukuoka, M.: Final results of a phase III study of concurrent

versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: the japan clinical oncology group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 468, 1999.

司会 ありがとうございます。時間が延びてしまっていますが、質問ございませんか？比較的末梢血幹細胞移植をすることで安全に化学療法を行うことができるというお話だったと思います。一昔前ですと、癌で死ぬのか？化学療法で死ぬのか？これが大きい問題になりました。安全な化学療法を行わなければならない。そういう点この末梢血幹細胞移植は患者の予後を向上させたと思います。それでは先生ありがとうございました。それでは第三席、臍帯血移植、産婦人科の常木先生よろしく願います。

3) 臍帯血移植

新潟大学産科婦人科学教室 常木郁之輔・倉田 仁
高桑 好一・田中 憲一

Cord Blood Transplantation

Ikunosuke TSUNEMI, Hitoshi KURATA,
Koichi TAKAKUWA and Kenichi TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine*

Bone marrow transplantation from related or unrelated donors has increased in patients with hematologic disorders. However, it is limited by a lack of HLA matched donors. Since the first successful transplantation of umbilical-cord blood in a patient with Fanconi's anemia, cord blood has been used as a source of hematopoietic stem cells for transplantation to treat a variety of hematologic disorders. At first time, the cord

別刷請求先:

〒949-6623 新潟県南魚沼郡六日町大字六日町636-2
県立六日町病院産婦人科 常木郁之輔

blood bank has been established on 1995 and other banks have been established in Japan. Large scaled public cord blood bank should be established in near future.

Key words: Cord Blood Transplantation, Cord Blood Bank
臍帯血移植, 臍帯血バンク

近年, 白血病や再生不良性貧血などの血液疾患に対する根本的治療法として, 骨髄移植術が行われており, 血縁者間のみならず, 最近では, 骨髄バンク制度が発足し稼働し始め, 非血縁者間の移植の比重が重きをおくようになってきている。しかし, 全ての患者に HLA が適合するドナーを確保するためには相当数の登録が必要であり, 骨髄提供者数が不足しているのが現状である。また, 骨髄細胞採取が, ドナーにとって多少なりとも負担がかかることは避けられないところである。

このような現況のもと, 骨髄移植を補う造血幹細胞の供給源として最近注目を集めているものが臍帯血である。

臍帯血とは, 臍帯と胎盤に含まれている血液のことで,

従来, 臍帯血は全て破棄され, その価値に目を向ける者はいなかった。しかし, 1989 年, 臍帯血中より造血幹細胞が豊富に採取されることが報告され, 同年, Gluckman らにより, Fanconi 貧血男児に, 妹の凍結保存した臍帯血を世界で初めて輸注したことに端を発し, 臍帯血造血幹細胞移植の研究がなされるようになった(表1)。

臍帯血幹細胞移植の第一の利点として, 臍帯血中に含まれるリンパ球が非常に幼若で, レシピエントのリンパ球に対する反応性が低く, 移植後の GVHD が比較的軽度にするところにある。さらに, サイトメガロウイルス等の感染率が低いこと, 凍結保存により即座に使用することが可能であること, また, 採取する際に, 全身麻酔や G-CSF 投与等は不要であり, 母体, 新生児にとって非侵襲的で, コストもかからないこと等も利点にあげられる。一方, 臍帯血採取量には自ずと限界があり, 成人や体重の重い小児にとって十分な細胞数の確保が困難な場合があること, また, 移植後の血小板の回復が比較的遅いことなどの問題が指摘されている。

現在, 既に, 欧米では大規模な臍帯血バンクが稼働しており, 多くの血液・腫瘍疾患患者の治療に貢献している。

表1 臍帯血移植

臍 帯 血:	臍帯と, 胎盤に含まれる血液。 造血幹細胞を成人の骨髄液よりも多量に含む。
臍帯血移植:	臍帯血から分離した造血幹細胞を白血病や再生不良性貧血等の血液疾患患者に移植し, 造血機能を再生させる方法。

表2 日本における臍帯血バンク

バン ク 名	設 立 母 体	設立年月日
北海道臍帯血バンク	北海道赤十字血液センター	平成9年2月
東京臍帯血バンク	(財) 献血供給事業団	平成9年9月
日本赤十字中央血液センター・ 臍帯血バンクプロジェクト	日本赤十字社中央血液センター	平成7年4月
神奈川臍帯血バンク	任意団体	平成7年9月
東海大学臍帯血バンク	東海大学医学部	平成8年4月
静岡臍帯血バンク		平成8年9月
東海臍帯血バンク	東海骨髄バンク	平成8年3月
近畿臍帯血バンク	研究者団体の集合体	平成7年11月
福岡県赤十字血液センター・ 臍帯血バンクプロジェクト	福岡県赤十字血液センター	平成8年10月

表3 採取協力施設

バンク名	採取協力施設数	採取協力施設名	
北海道臍帯血バンク	3	北海道大学病院 市立札幌病院	ふかざわ病院
東京臍帯血バンク	4	慶応大学病院 順天堂大学病院	浜田病院 都立墨東病院
日本赤十字中央血液センター 臍帯血バンクプロジェクト	2	日本赤十字社医療センター 愛育病院	
神奈川臍帯血バンク	5	神奈川県立こども医療センター 昭和大学藤が丘病院 横浜市立大学病院	横浜市立愛児センター 国際親善病院
東海大学臍帯血バンク	3	東海大学病院 伊勢原協同病院（予定）	平塚市民病院（予定）
静岡臍帯血バンク	2	静岡県立総合病院	かぬき岩端病院
東海臍帯血バンク	4	名古屋第一赤十字病院 西山産婦人科	星ヶ丘マタニティ病院 紀平病院
近畿臍帯血バンク	7	兵庫医大 京都府立医科大学 奈良県立医科大学 大阪大学	尼崎医療生協病院 岡レディースクリニック 京都赤十字血液センター
福岡県赤十字血液センター 臍帯血バンクプロジェクト	4	福岡通信病院 西尾産婦人科	浜の町病院 永川産婦人科

表4 保存施設

バンク名	保存施設名	保存臍帯血数	保存可能検体数
北海道臍帯血バンク	北海道赤十字血液センター	220	4000
東京臍帯血バンク	東京大学医科学研究所	250	4200
日本赤十字中央血液センター 臍帯血バンクプロジェクト	日本赤十字中央血液センター	155	3000
神奈川臍帯血バンク	神奈川県立こども医療センター	200	300
	昭和大学藤が丘病院	350	400
	横浜市立大学病院	100	200
東海大学臍帯血バンク	東海大学病院	350	2000
静岡臍帯血バンク	静岡県立こども病院	100	120
東海臍帯血バンク	名古屋第一赤十字病院	276	480
	名古屋市立大学病院	369	480
	三重大学病院	31	160
近畿臍帯血バンク	兵庫医科大学	107	350
	京都府立医科大学	13	75
	京都赤十字血液センター	12	100
	大阪大学医学部	60	500
福岡県赤十字血液センター 臍帯血バンクプロジェクト	福岡県赤十字血液センター	150	700

表5 日本における非血縁者間臍帯血移植

No	移植患者			HLA	移植日	転帰	臍帯血バンク
	Age	BW (kg)	Disease				
1	1	8.0	AML	1 不一致	97. 2. 28	3 M D	神 奈 川
2	2	13.0	Hurler 病	1 不一致	97. 7. 28	10M A	東 海 大
3	0	6.8	ALL	1 不一致	97. 8. 2	7 M D	神 奈 川
4	2	12.2	AML	1 不一致	97. 8. 12	9 M A	神 奈 川
5	12	37.0	ALL	1 不一致	97. 8. 15	9 M A	神 奈 川
6	4	15.0	PNP 欠損症	一致	97. 8. 18	3 M D	神 奈 川
7	3	17.2	FEL	一致	97. 9. 4	8 M A	近 畿
8	10	30.0	副腎白質ジストロフィー	1 不一致	97. 9. 24	2 M D	東 海
9	3	14.0	ALL	1 不一致	97. 10. 8	3 M D	東 海
10	5	18.0	骨髄異形成症候群	1 不一致	97. 10. 29	7 M A	神 奈 川
11	11	48.0	骨髄異形成症候群	1 不一致	97. 11. 19	0 M D	東 海
12	2	8.3	ALL	1 不一致	97. 11. 27	2 M D	東 海
13	6	17.0	ALL	1 不一致	97. 12	5 M A	神 奈 川
14	0	6.0	ALL	1 不一致	98. 2. 2	3 M A	近 畿
15	1	8.0	FEL	1 不一致	98. 3. 12	2 M A	近 畿
16	7	19.0	J-CML	1 不一致	98. 3. 17	2 M A	東 海 大
17	3	13.0	AML	1 不一致	98. 3. 18	2 M D	東 海
18	19	60.0	T-ALL	2 不一致	98. 3. 27	2 M A	近 畿
19	0	17.0	Hurler 病	1 不一致	98. 4. 1	2 M A	神 奈 川
20	8	25.0	ALL	1 不一致	98. 4. 2	2 M A	神 奈 川
21	10	40.0	ALL	1 不一致	98. 4. 13	1 M A	東 海
22	1	9.0	ALL	1 不一致	98. 5. 18	0 M A	神 奈 川
23	14	31.0	AML	1 不一致	98. 5. 21	0 M A	東 海
24	9	27.0	ALL	1 不一致	98. 5. 28	0 M A	神 奈 川
25	5	20.0	Hurler 病	1 不一致	98. 5. 30	0 M A	神 奈 川
26	2	12.0	ALL	1 不一致	98. 6. 1	0 M A	神 奈 川
27	8	29.0	再生不良性貧血	1 不一致	98. 6. 1	0 M A	近 畿

しかしながら本邦では、歴史は浅く最初に臍帯血バンクが設立されたのは、平成7年であり、現在までで9つの組織が運営されている。しかし、各臍帯血バンクは、各々独自の基準で臍帯血を保存しており、その臍帯血の多くは各地域内で利用されているのが現状であり、全国的なネットワークの整備はない(表2)。そこで、平成11年3月に、臍帯血移植検討会が、各地域の臍帯血バンク事業に関する共同事業を円滑に行うためガイドラインを策定した。

臍帯血バンクガイドラインとして、5年間で概ね2万個程度の臍帯血保存を目標としており、年間4000個程度収集することが求められる。そのためには、仮に10ヶ所の臍帯血バンクが共同事業に参加するとして、1バン

ク当たり、年間概ね400個以上の利用可能な臍帯血保存が見込まれねばならず、各臍帯血バンクで、幾つかの地域病院が採取協力をする必要がある(表3)。

各臍帯血バンクの臍帯血保存施設を示す(表4)。表に示した保存臍帯血数は平成10年10月時点のものであるが、各施設によってばらつきがみられる。また、情報管理及び情報公開に関しても一定しておらず、ガイドラインに基づく整備が急務である。

わが国における非血縁者間臍帯血移植例は、平成10年6月の時点で27例に行われた(表5)。そのうち、HLAの完全一致例は2例であり、1座不一致は24例、2座不一致は1例であった。移植患者の平均年齢は5.5才、平均体重は20.3Kgであった。

表6 非血縁者間臍帯血移植の成績

日本：造血細胞移植と免疫応答に関する研究班			
平成10年度6月1日時点で移植後6ヶ月以上経過した症例について			
症例数	12例		
生存率	50%（6ヶ月生存数 6例）		
海外：			
ユーロコード			
（ヨーロッパにおける国際間の臍帯血ネットワーク）			
症例数	65例（小児白血病のみ）		
生存率	29%（1年経過）		
デューク大学			
症例数	143例		
生存率	50%（1年経過）		
	44%（2年経過）		

非血縁者間臍帯血移植の成績を示す（表6）。海外の成績をみると、ユーロコードでは小児白血病のみ65例の、移植後1年経過した時点での生存率は29%であり、デューク大学では143例中、移植後1年経過時点での生存率は50%、2年経過時点での生存率は44%である。一方、日本では、平成10年6月の時点で非血縁者間臍帯血移植が施行され6ヶ月以上を経過した症例は12例存在し、その生存率は50%であり、ほぼ同等の成績を得ているが、今後、疾患、病期、観察期間をそろえた検討が必要である。

当科においても新潟大学医学部倫理委員会に申請し、大学附属病院分娩部で、平成10年7月より臍帯血採取・保存を開始した。平成11年7月までの1年間に、84例の臍帯血採取を行い、61検体を保存している。

臍帯血採取の対象は、正期産、正常妊娠分娩例で、事前に文書をもとにインフォームドコンセントを行い、同意書に署名捺印してもらうことを原則としている。除外基準は、輸血歴のあるもの、糖尿病、内分泌疾患、SLE等の慢性疾患、感染症、早産あるいは過期産例であり、帝王切開例は原則として除外している。また、当科では原則として胎盤娩出後に臍帯血の採取を行っている（表7）。

採取した臍帯血量を計測し、40ml以上を確認、24時間以内に分離・凍結を開始する。一部はコロニーアッセイ、HLA、血型、細胞数、細菌培養に提出する。赤血球凝集剤を加え遠心し、凝集した赤血球を分離、さらに遠心し有核細胞を沈降させ、凍結保護剤を加え凍結バックに移し、-80℃フリーザーに2時間以上入れた後、液体

表7 臍帯血採取

対象：正期産、正常妊娠分娩
（事前にインフォームドコンセントがなされ同意が必要）
除外基準：合併症妊娠（薬剤投与例）
輸血歴
糖尿病、内分泌疾患、SLEなどの慢性疾患
感染症
早産、過期産
帝王切開例は原則として除外
臍帯血採取は原則として胎盤娩出後に行う

表8 臍帯血造血幹細胞の分離・凍結保存

目安：臍帯血採取量が40ml以上
 かつ保存有核細胞数が 3×10^8 個以上
 臍帯血採取後、24時間以内に分離・凍結を開始
 一部検査へ：コロニーアッセイ、HLA、血型、検血
 6% HESを加え遠心分離（血漿→ウイルス検査）
 DMSOを加えた後→-80℃冷凍庫→液体窒素内へ

窒素内で保存する（表8）。

具体的な手技を示す。

- （1）胎盤娩出後、胎盤及び臍帯を無菌的に胎盤シートに装着しスタンドにつり下げ、臍帯を下方に垂らす。
- （2）臍帯表面に付着した母体血を75%エタノールで拭きとり、穿刺部位をイソジン消毒綿で消毒し、臍帯静脈を穿刺し、臍帯血を抗凝固剤、CPD（citrate phosphate dextrose）液入りの採血バック内に流下させる。
- （3）臍帯血量を計測。
- （4）クリーンベンチ内で、アダプターを付け、検査用にシリンジで血液を少量採取する。
- （5）6% HESを最終濃度1%となるように加える。
- （6）細胞分離バックを装着する。
- （7）遠心し、凝集した赤血球を分離する。
- （8）さらに遠心し有核細胞を沈降させ、上層の血漿を親バックから子バックに移し、最終的に親バック内の重量を20mlに調整する。分離した血漿からウイルス検査に提出する。
- （9）細胞分離バックを低温に保ちつつ、凍結保護剤としてDMSOをゆっくりシリンジポンプとロー

表9 臍帯血移植の実施

臍帯血移植の適応及び時期

原則として骨髄移植に準ずるもの及び特に移植実施基準書に規定したもの

患者の状態

患者体重は50kg以下であることが望ましいが、移植臍帯血の細胞数が 2×10^7 個/kg以上の場合はこの限りでない。

原則として骨髄バンクでHLA適合ドナーが得られない場合、またはドナーが得られても患者病状から骨髄移植の実施を待てない場合に臍帯血移植を行う。

テーターを用いて注入。

(10) サンプルを採取した後、凍結バックに移す。

(11) 凍結バックをキャニスターに入れ、2時間以上-80℃フリーザーに保管する。

(12) その後、液体窒素を充填した試料凍結保存容器へ移し保存する。これは施設のかかる部屋に設置してある。

(13) 我々は、採取した造血幹細胞の評価のために、臍帯血の有核細胞数のカウント、及びメチルセルロース法によるコロニーアッセイを行ない、顆粒球単球の前駆細胞のコロニー、CFU-GM (colony forming unit granulocyte, macrophage)、赤血球の前駆細胞のコロニー、BFU-E (burst forming unit erythroid)、混合コロニー、CFU-mixnのカウントを行っている。

我々の結果を示す。

N=48例の検討では、臍帯血採取量は平均51.4mlであった。現在までに計84例の臍帯血採取を試みたが、40ml以上あり凍結保存できたのは61例である。他の施設と比較すると少ない傾向にあるが、経験不足、胎盤娩出時の工夫、胎盤娩出後から臍帯血採取までの時間の短縮、人員の確保などの検討が必要と考えられる。

N=28例の検討では、採取した有核細胞数は平均 5.78×10^8 個であった。N=35例の検討では、採取したCFU-GM数は平均 1.73×10^5 個、total CFU数は平均 4.61×10^5 個であった。すなわちCFU-GMは臍帯血1ml当たり平均3365個採取されている。

臍帯血移植の適応は原則として骨髄移植に準じ、骨髄バンクでHLA適合ドナーが得られない場合、あるいはドナーが得られても、患者病状から骨髄移植の実施を待てない場合に臍帯血移植を考慮する(表9)。

表10 移植臍帯血の決定

(1) 移植臍帯血；原則として保存細胞数 2×10^7 /kg以上

(2) HLAの適合度

①原則として血清学的なHLA型の完全一致及び1座不一致の臍帯血を使用

②同一の優先順位の臍帯血が複数存在する場合には細胞数の多いものを優先

③HLA2座以上不一致の臍帯血は判定委員会(仮称)の承認を得る

臍帯血移植は、移植臍帯血の有核細胞数が 2×10^7 /Kg以上であり、原則として、血清学的なHLA型の完全一致及び1座不一致の場合に行う(表10)。

当科では、CD8欠損症の1才5ヶ月の女児に対し、平成11年1月出生した妹の臍帯血を採取保存し、同胞間臍帯血移植を施行した経験をもつ。HLAは2座不一致であった。しかしながら、非血縁者間臍帯血移植の経験はまだ無い。

平成10年7月より当科でも臍帯血バンクを設立した。しかし、現在その体制の整備中であり、当科の臍帯血バンクの情報はまだ公開しておらず、今後、共同事業への参加を検討中である。

今後、非血縁者間臍帯血移植の推進には、各バンクの整備発展が望まれるが、そのためには、産科医の理解及び協力が是非とも必要であることは言うまでもなく、バンク維持のための公的資金援助の早急な検討が待たれるところである。

参 考 文 献

- 1) 倉田 仁, 常木郁之輔, 高桑好一, 田中憲一: 造血幹細胞移植を目的とした臍帯血バンクの設立. 日本産科婦人科学会新潟地方部会誌, 80: 1~3, 1998.
- 2) 高桑好一, 倉田 仁, 幡谷 功, 田中憲一: 臍帯血の医療への応用新技術-臍帯血バンク. 周産期医学, 25: 817~819, 1995.
- 3) 西平浩一, 大沼 圭, 豊田恭徳: 臍帯血幹細胞移植の現状. 癌と化学療法, 24: 650~656, 1997.
- 4) 斎藤健一, 安武幹智, 芹澤 領, 丸山みどり, 竹内久彌, 小尾俊一, 他: 臍帯血バンクにおける臍帯血処理方法の検討. 日本輸血学会雑誌, 44: 12~19, 1998.
- 5) Gluckman, E., Broxmeyer, HE. and Auerbach AD. et al: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord

- blood from an HLA-indetical siblings. *New Engl J Med* 321: 1174~1178, 1989.
- 6) **Gluckman, E., Wagner, J. and Hows, J., et al:** Cord blood banking for hematopoietic stem cell transplantation: an international cord blood transplant registry. *Bone Marrow Transplant* 14: 261~263, 1994.
- 7) **Kurtzberg, J., Laughlin, M., Graham, M.L. and Smith, C. et al:** Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl J Med* 335: 157~166, 1996.
- 8) **Gluckman, E., Rocha, V., Boyer-Chamard A. and Locatelli, F., et al:** Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *New Engl J Med* 337: 373~381, 1997.
- 9) **Kurata, H., Takawuwa, K. and Tanaka, K.:** Vitrification of hematopoietic progenitor cells obtained from human cord blood. *Bone Marrow Transplantation* 14: 261, 1994.
- 10) **Rubinstein, P., Carrier, C. and Adamson, J. et al:** New York Blood Center's program for unrelated placental/umbilical cord blood (PCB) transplantation: 243 transplants in the first 3 years. *Blood* 88: 142, 1996.
- 11) **Wagner, J.E., Kerman, N.A. and Steinbuch, M. et al.:** Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 346: 214~219, 1995.

司会 ありがとうございます。何かご質問ございませんか？先生だいたい-70, 80℃くらいで保存でどれくらいまで保存期間が可能なのでしょうか？

常木 実際には-80℃で二時間程度凍結した後で最終的には液体窒素の方にいれるんですが、それがどれくらいまで保存しておいて、回収率にどれくらい差が出てくるかというのは、まだ検討されていないんですけど、5年以上は可能だとは考えています。

司会 結構大変ですね、あの操作をするのは。

常木 やはり分娩が夜中にもあるものですからなかなか分娩例の全例から集めるということはできないのが現状です。**司会** この方は幹細胞が多そうとか、そういうことはわからないのですか？

常木 それはわかりません。

司会 どうぞ先生。

高橋 将来的には全国的な臍帯血バンクのネットワークが必要だと思うのですが、その場合はどのような組織を想定されていますか？例えば赤十字センターを中核としてとかですね。そういう全国的なネットワークに関してはどういようにお考えですか？

常木 今のところ新潟ではまだですが既に今年に入ってから厚生省が支援をいたしておりまして各地方自治体の方でそのようなバンクを作ってそれで機能的なネットワークをつくろうというような動きがありますが、特に新潟では例えば年間1万件くらいのお産があるんですが、中越地方、上越地方の臍帯血まで新潟に持ってくるのは困難です。その辺は適宜大学だけではなく長岡赤十字センター等に頼むのが一番よいのかなと思いますが、それらを合わせても新潟で年間臍帯血を100例集められるかどうかと考えられます。一応バンクとして登録が必要なのは年間400例くらいですから、もう少し他の施設の協力が必要になってくると考えています。

司会 その他何かございませんか？先生どうもありがとうございました。それでは第四席、組織関節移植ということで柴田先生よろしくお願いします。