

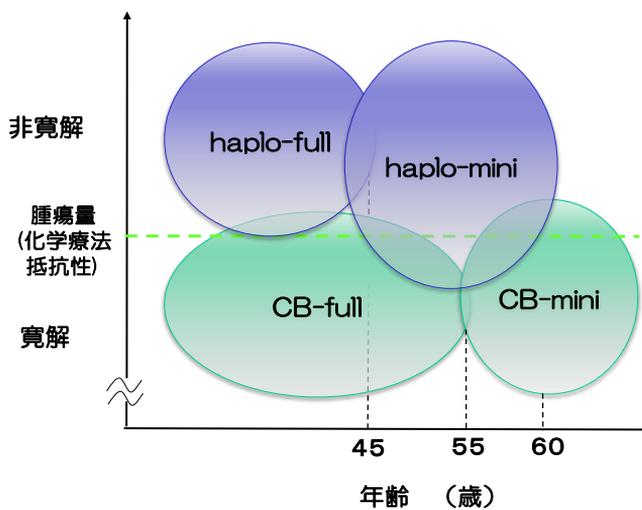
## 当科における臍帯血移植と新しい試み



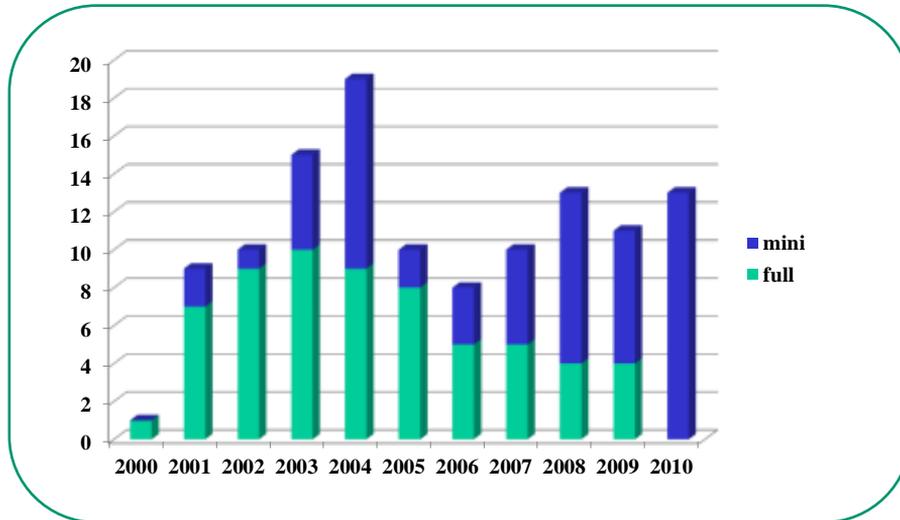
兵庫医科大学 血液内科 岡田昌也

第33回京阪血液研究会2011.10.8

## 兵庫医大における“alternative donor” の選択イメージ



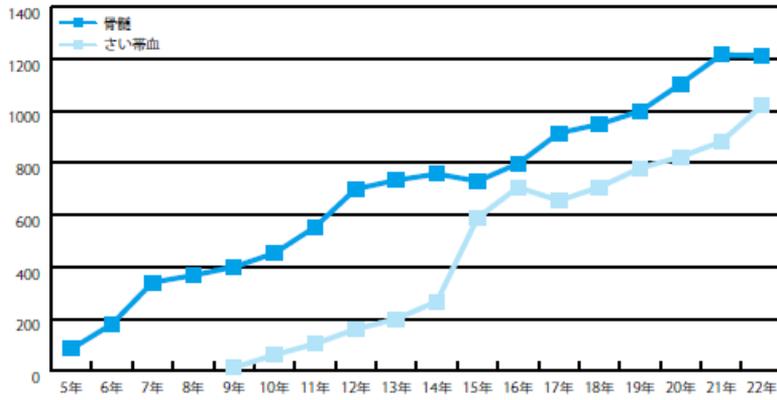
## 兵庫医大血液内科年度別移植症例数(全119例)



## 臍帯血移植

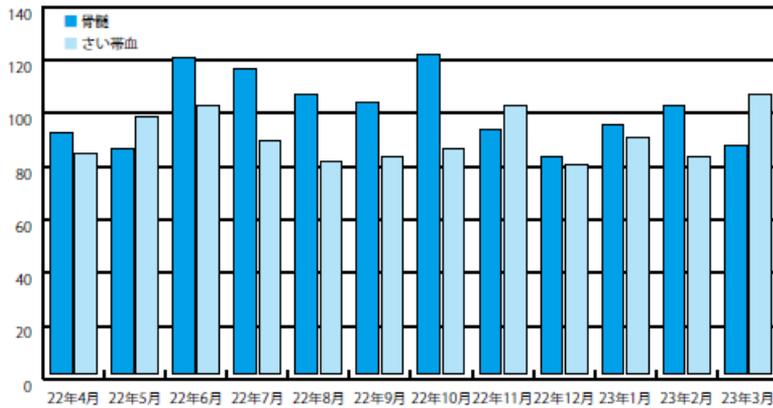
- 1988 GluckmanらによりFanconi貧血5歳男児にたいし血縁者間臍帯血移植を施行
- 1993 New York Blood Center 設立  
非血縁者間臍帯血移植が施行される
- 1995 神奈川臍帯血バンク、近畿臍帯血バンク設立
- 1997 神奈川臍帯血バンクで本邦初の非血縁者間臍帯血移植が施行
- 1999 日本臍帯血バンクネットワークが組織される

## 年間移植数推移



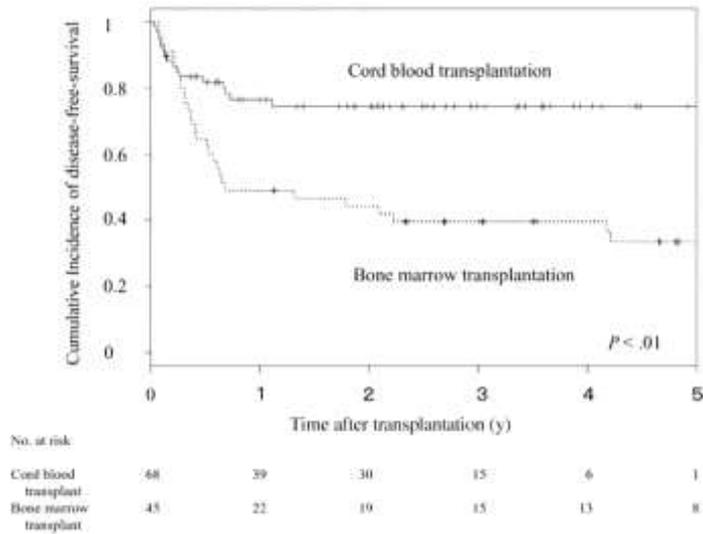
さい帯血バンクNOW60

## 月間移植数比較



さい帯血バンクNOW60

## 臍帯血移植と骨髄移植 生存率の比較



Takahashi, S. et al. Blood 2004;104:3813-3820

## 臍帯血移植の長所と短所

### 長所

ドナーの負担がない

ドナーサーチの時間短縮(4~181日 中央値49日)  
病状に合わせた移植時期を設定可能

HLA不一致でも移植可能  
GVHDのリスクが低い

### 短所

→ 感染症のリスクが高い?

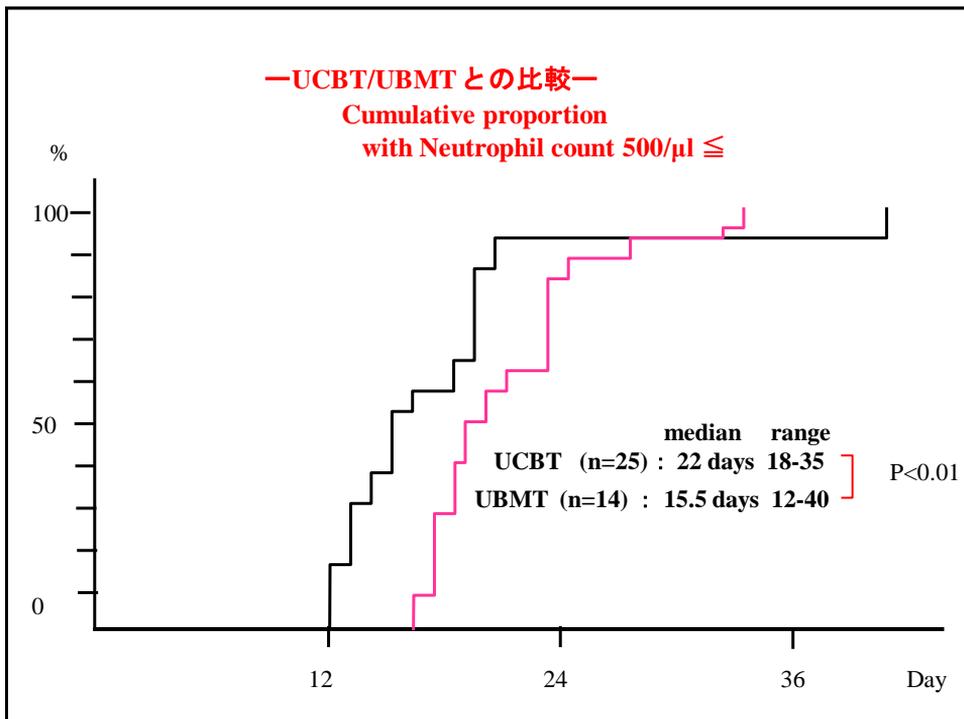
細胞数が少ない  
生着不全のリスクが高い  
血球減少期間が長い

リンパ球輸注が不可能  
遺伝性疾患伝播の可能性

## 造血幹細胞移植後の生着の有無

疾患名	生着	自家移植	血縁者間骨髄移植	非血縁者間骨髄移植	同種末梢血幹細胞移植	同種臍帯血移植
Diagnosis	Engraftment	Auto-transplant	Related BMT	Unrelated BMT	Allo-PBSCT	Allo-CBT
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>全疾患</b>						
All diseases	認めず	112 (1.6)	150 (3.5)	222 (4.9)	111 (4.8)	149 (23.5)
	した	6,886 (96.9)	4,083 (94.9)	4,137 (91.9)	2,097 (90.7)	456 (71.9)
	評価不能	0 (0.0)	0 (0.0)	129 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明・未記入	105 (1.5)	70 (1.6)	13 (0.3)	103 (4.5)	29 (4.6)
	合計	7,103 (100.0)	4,303 (100.0)	4,501 (100.0)	2,311 (100.0)	634 (100.0)

日本造血細胞移植学会平成18年度全国調査報告書



## 骨髓液大量採取の実際



ドナー両側後腸骨より採取



1回の吸引は5ml程度



採取速度は500ml/30分まで



患者体重(kg)あたり15mlの  
骨髓液

## 臍帯血移植



## 臍帯血移植の実際



20ml程度

38度で解凍

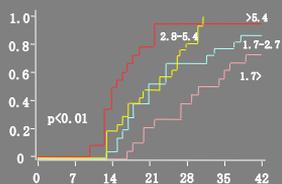
経静脈的に投与

### ● 移植有核細胞数、CD34細胞数は臍帯血移植の成績を左右する重要な因子

移植CD34陽性細胞数は多いほど

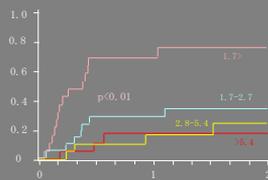
- 1) 好中球生着が早い
- 2) 移植関連死亡率が低い
- 3) 生存率が高い

好中球生着



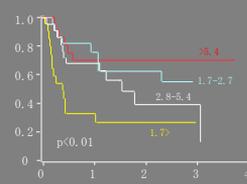
移植後の日数

移植関連死亡



移植後の年数

生存率

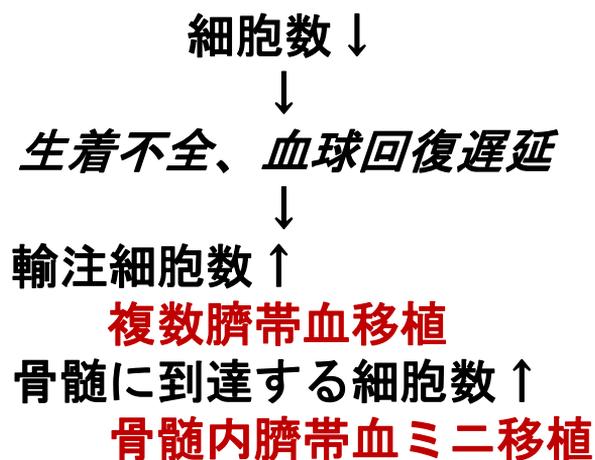


移植後の年数

好中球回復速度や生着率、生存率を  
決定する重要な因子

- 1) 凍結前有核細胞数
- 2) 移植細胞数
- 3) 移植CD34+細胞数
- 4) HLA適合度

臍帯血移植の欠点と当科での試み



## 成人複数臍帯血同時移植

### 成人に対する複数臍帯血同時移植の臨床研究 ～ 初期臨床試験 ～

目的：さい帯血移植が適応となるが、単一さい帯血では移植に必要な細胞数が不足する成人造血器悪性腫瘍患者を対象として、2つのさい帯血を同時移植し、その治療法の安全性と有効性を検討する。

目標症例：10例

参加施設：東京大学医科学研究所内科

東海大学医学部血液腫瘍リウマチ内科

大阪府立成人病センター第5内科

兵庫医科大学内科学、血液・腫瘍科（現血液内科）

## 複数臍帯血同時移植法の確立に関する研究 (臨床第II相試験)

### 【目的】

臍帯血移植が適応となるが、単一臍帯血では移植に必要な細胞数が十分でない成人および高体重小児造血器悪性腫瘍患者を対象として、2つの臍帯血を同時移植し、その治療法の有用性、有効性を検討する。

目標症例：70例

参加施設：東京大学医科学研究所内科

東海大学医学部血液腫瘍リウマチ内科

大阪府立成人病センター第5内科

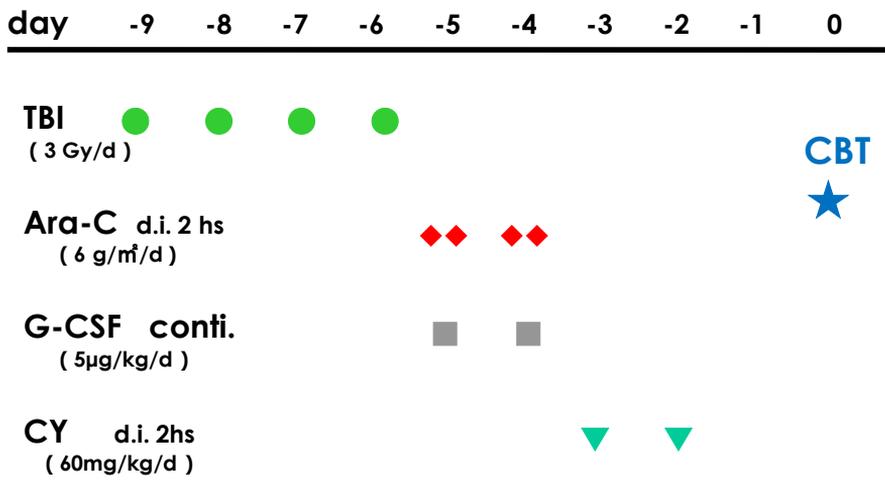
兵庫医科大学内科学 血液内科 ほか

臍帯血移植 内科10例、小児科7例以上の経験

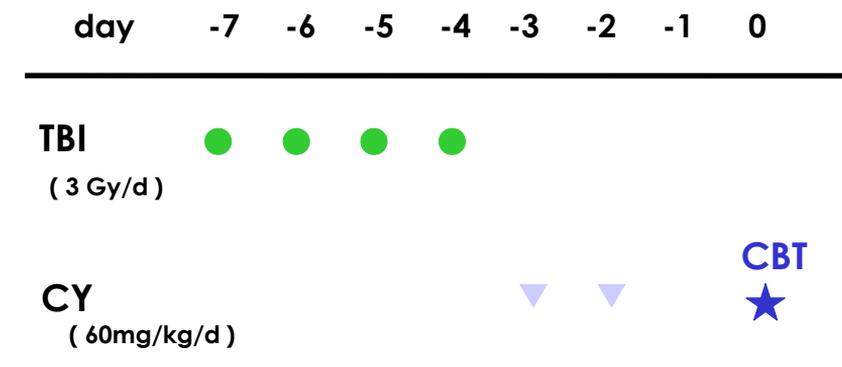
### 患者選択基準（抜粋）

- (1) 従来の治療では治癒が望めない造血器悪性腫瘍患者  
急性骨髄性白血病；初回寛解期以外  
急性リンパ性白血病；初回寛解期以外  
極めて予後不良の初回寛解期急性白血病（寛解導入に複数コースの化学療法を要した初回寛解急性白血病、Ph陽性急性白血病など）を含む  
慢性骨髄性白血病；移行期・急性転化期  
治療抵抗性悪性リンパ腫  
骨髄異形成症候群；RAEB-I、RAEB-II、  
および輸血依存性が高いあるいは高risk 染色体異常を有するRA
- (2) 初回造血幹細胞移植
- (3) 16歳以上、55歳未満の成人患者および高体重小児患者
- (4) 血縁者にHLA一致および1抗原不一致ドナーが得られない患者
- (5) 非血縁者にHLA一致ドナーが得られない患者、あるいはHLA一致ドナーがいても、患者の病態から早急に移植を必要とする患者
- (6) 患者体重あたり $2.5 \times 10^7$ /kg以上の細胞数を含むHLA2抗原不一致までの単一臍帯血がさい帯血バンクで見つからない患者

*Conditioning regimen (Myeloid)*



*Conditioning regimen (Lymphoid)*



### 移植片対宿主病予防

シクロスポリン(CSA) : 3mg/kg/日 (day -1~)  
内服可能となった時点から経口投与切替え  
投与量は持続投与量の2.5倍量を12時間毎投与  
day60を越えてGVHDの発症が認められなければ10-20%/週の割合で減量する

メソトレキセート(MTX) : 15mg/m<sup>2</sup> (day+1)  
10mg/m<sup>2</sup> (day+3およびday+6)

MTX投与終了後のロイコボリン投与  
day+1には12, 18, 24時間後に各15mg/m<sup>2</sup>、  
day+3には12, 18, 24時間後に各10mg/m<sup>2</sup>、  
day+6には24, 33, 36時間後に各10mg/m<sup>2</sup>

### 移植後のG-CSF投与

移植後5日目から好中球数5000/ $\mu$ l以上に達するまで

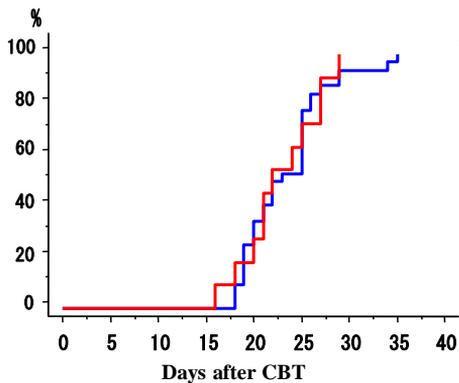
### *Patients characteristics*

No.	Diagnosis	Clinical stage	Sex	Age(Ys)	BW( kg)	
1	AML(M4)	CR2 standard	F	26	48.0	
2	MLL	CR1 standard	F	33	66.4	
3	MLL	CR1 standard	F	28	48.6	
4	AML(M4)	CR2 standard	M	47	76.0	
5	LBL	Refr high	M	19	58.0	
6	ALL	CR1 standard	M	30	74.8	
7	ALL	CR1 standard	M	26	80.8	
8	AML (M2)	CR2 standard	F	24	48.0	
9	AML (M2)	Refr high	M	39	71.0	
10	MDS overt	Refr high	F	53	42.0	
11	MDS overt	Refr high	M	39	74.8	
12	MDS RA	standard	F	35	68.0	
13	AML (M2)	Refr high	M	20	80.7	
				<b>Median</b>	<b>30</b>	<b>68.0</b>

### *Double Units Cord Blood*

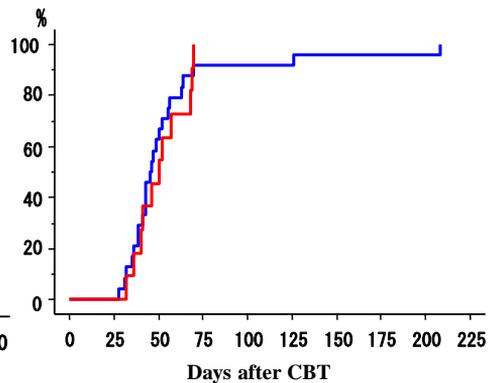
No.	ABO Pt/CB-1/CB-2	HLA compatibility		Cell dose (Cryoreserved)	
		CB-1/ GVH	CB-2 HVG	CB-1 / CB-2 (total) NCC(x107/kg)	CD34+(x105/kg)
1	B/O/A	5/4	6/4 (4)	2.37/1.48 (3.92)	0.32/0.59 (0.91)
2	AB/A/AB	4/5	5/6 (4)	2.38/1.96 (4.28)	0.45/0.40 (0.85)
3	A/O/A	5/4	6/4 (4)	2.87/1.86 (4.73)	1.81/0.79 (2.60)
4	A/A/A	3/5	3/6 (3)	2.08/1.67 (3.75)	0.36/0.55 (0.91)
5	A/O/B	6/5	6/5 (5)	2.15/1.96 (4.11)	1.06/0.60 (1.68)
6	A/B/B	4/4	4/4 (3)	1.64/1.68 (3.32)	0.41/0.29 (0.70)
7	A/A/A	4/4	4/4 (3)	1.98/1.97 (3.95)	0.37/0.16 (0.53)
8	O/A/O	4/4	4/5 (1)	2.59/1.98 (4.57)	1.51/0.28 (1.79)
9	A/AB/A	4/5	5/5 (4)	1.90/1.73 (3.63)	2.51/0.28 (2.79)
10	A/O/O	6/5	5/6 (3)	2.15/0.79 (2.99)	1.46/0.32 (1.78)
11	O/O/O	4/4	4/4 (2)	1.58/1.07 (2.65)	0.91/0.16(2.79)
12	O/O/AB	4/4	4/4 (4)	2.17/1.60 (3.77)	0.62/0.60(1.22)
13	O/A/B	5/4	5/4 (2)	1.57/1.14 (2.71)	0.30/0.33(0.63)
<b>Median</b>				<b>3.77</b>	<b>1.22</b>

**Cumulative proportion  
with Neutrophil count  $500/\mu\text{l} \leq$**



	<b>Median</b>	<b>Range</b>	
Single(N=32):	22days	18-35	} NS
Multi(N=12):	21days	16-28	

**Cumulative proportion  
with Platelet count  $50,000/\mu\text{l} \leq$**



	<b>Median</b>	<b>Range</b>	
Single(N=32):	44days	28-208	} NS
Multi(N=12):	50days	32-70	

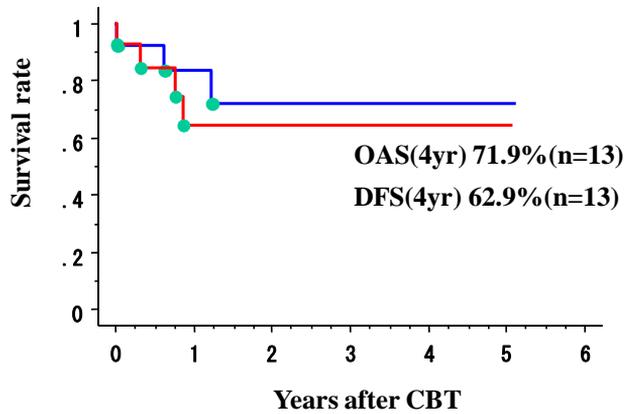
### *Incidence of GVHD*

aGVHD (n=12)		cGVHD (n=10)	
0	2	No	6
I	7	Limited	4
II	2	Extensive	0
III	1		
IV	0		

### *Clinical Results*

Death	3
within 35days	1
36-100days	0
Relapse/DP	3
Survivor	10
Cause of death	Relapse2, Bleeding 1 (cerebral 1)

### *Survival*



### *Detection of chimerism at day 14*

	CB-1 / CB-2 / Recipient (PB)	day28
1	<b>86.6%</b> / 8.0% / 5.4%	<b>100%</b> / 0% / 0%
2	0% / <b>100%</b> / 0%	0% / <b>100%</b> / 0%
3	<b>86.4%</b> / 7.0% / ND	<b>100%</b> / 0% / 0%
4	0% / <b>100%</b> / 0%	0% / <b>100%</b> / 0%
5	<b>88.2%</b> / 4.7% / ND	<b>100%</b> / 0% / 0%
6	<b>88.1%</b> / 6.4% / ND	0% / <b>100%</b> / 0%
7	<b>95.9%</b> / 0% / ND	<b>100%</b> / 0% / 0%
8	51.0% / <b>42.2%</b> / ND	0% / <b>100%</b> / 0%
9	40.2 / <b>59.8%</b> / ND	0% / <b>100%</b> / 0%
10	ND / <b>94.0%</b> / ND	0% / <b>100%</b> / 0%
11	<b>87.7%</b> / 6.5 / ND	<b>100%</b> / 0% / 0%
13	<b>51.1%</b> / 35.3 / 13.6	<b>100%</b> / 0% / 0%

## *Double Units Cord Blood Transplantation*

No.	ABO Pt/CB-1/CB-2	HLA compatibility		(each)	Cell dose (Cryoreserved)	
		CB-1/ GVH	CB-2/ HVG		CB-1 / CB-2 (total) NCC(x10e7/kg)	CD34+(x10e5/kg)
1	B/O/A	5/4	6/4	(4)	2.37/1.48 (3.92)	0.32/0.59 (0.91)
2	AB/A/AB	4/5	5/6	(4)	2.38/1.96 (4.28)	0.45/0.40 (0.85)
3	A/O/A	5/4	6/4	(4)	2.87/1.86 (4.73)	1.81/0.79 (2.60)
4	A/A/A	3/5	3/6	(3)	2.08/1.67 (3.75)	0.36/0.55 (0.91)
5	A/O/B	6/5	6/5	(5)	2.15/1.96 (4.11)	1.06/0.60 (1.68)
6	A/B/B	4/4	4/4	(3)	1.64/1.68 (3.32)	0.41/0.29 (0.70)
7	A/A/A	4/4	4/4	(3)	1.98/1.97 (3.95)	0.37/0.16 (0.53)
8	O/A/O	3/4	3/5	(1)	2.59/1.98 (4.57)	1.51/0.28 (1.79)
9	A/AB/A	4/5	5/5	(4)	1.90/1.73 (3.63)	2.51/0.28 (2.79)
10	A/O/O	6/5	5/6	(3)	2.15/0.79 (2.99)	1.46/0.32 (1.78)
11	O/O/O	4/4	4/4	(2)	1.58/1.07 (2.65)	0.91/0.16(2.79)
12	O/O/AB	4/4	4/4	(4)	2.17/1.60 (3.77)	0.62/0.60(1.22)
13	O/A/B	5/4	5/4	(2)	1.57/1.14 (2.71)	0.30/0.33(0.63)

### *Characteristics of dominant and non-dominant cord blood units*

Patients	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8
<b>TNC(10<sup>7</sup>/kg)</b>								
DU	1.33	2.27	2.59	3.56	1.23	1.79	2.24	2.37
NDU	1.42	2.21	2.80	2.95	1.80	2.44	2.93	2.50
<b>CD34<sup>+</sup>cells(10<sup>5</sup>/kg)</b>								
DU	0.49	0.57	1.38	1.40	0.25	0.46	1.27	1.29
NDU	0.18	1.15	0.94	0.39	0.28	1.10	1.87	0.65
<b>CD3<sup>+</sup>cells(10<sup>7</sup>/kg)</b>								
DU	0.50	0.30	0.50	0.98	0.13	0.41	0.19	0.18
NDU	N/A	0.36	0.22	0.51	0.21	0.28	0.31	0.39
<b>Serotype(HLA-A,-B)and low-resolution genotype (HLA-DR) mismath</b>								
DU	1/6	0/6	1/6	1/6	0/6	1/6	0/6	1/6
NDU	2/6	1/6	1/6	2/6	1/6	1/6	1/6	1/6
<b>High-resolution genotype (HLA-A,-B,-C,-DR,and-DQ) mismath</b>								
DU	N/A	5/10	3/10	6/10	0/10	4/10	0/10	1/10
NDU	N/A	5/10	3/10	3/10	1/10	5/10	3/10	4/10

Dominant unit:DU  
Non-dominant unit:NDU

Kang HJ, et al.  
Early engraftment kinetics of two units cord blood transplantation.  
Bone Marrow Transplant. 2006

## *Multiple Cords in Adult UCB transplantation*

	Barker et al.	Ballen et al.	Brunstein et al.
	Cy-TBI	Flu-Mel-ATG	Flu-Cy-TBI(200cGy)
Number of patients	23	21	95
TNC(10 <sup>7</sup> /kg)	4.8	4.0	3.6
Time toANC engraftment (days)	23	20	12
Graft failure(%)	0	14	Not AV
Acute GVHD II- IV (%)	65	21	61
Chronic GVHD (%)	23	25	25
OAS(1 year)	57	79	44 (2year)

Schoemans H, et al.  
Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review.  
Bone Marrow Transplant 2006

## 複数臍帯血同時移植法の確立 に関する研究 (臨床第II相試験)

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

## 患者背景

---

症例数	61
性(M/F)	53/8
年齢	37歳(10-54)
体重	70.5kg(50.1-129.8)
疾患	
AML	29
ALL	17
CML	6
MDS	6
NHL	3
移植病期	
Standard risk	27
High risk	34

---

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

## 臍帯血

---

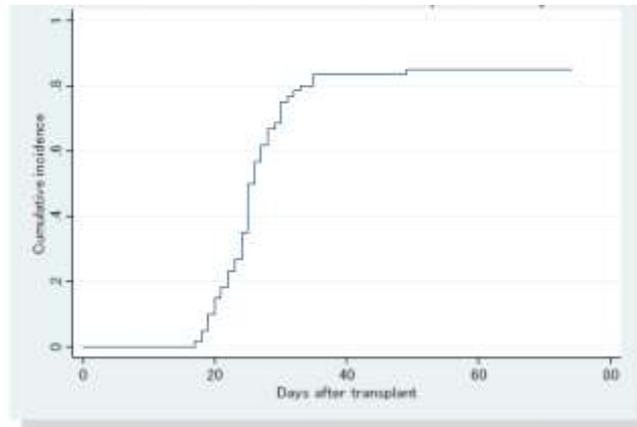
有核細胞数( $\times 10^7/\text{kg}$ )	
大ユニット	1.92 (1.51-2.48)
小ユニット	1.58(0.78-1.98)
計	3.58(2.36-4.43)
CD34陽性細胞数( $\times 10^5/\text{kg}$ )	
大ユニット	0.50 (0.18-4.62)
小ユニット	0.50(0.04-3.02)
計	1.10(0.43-7.32)

---

**有核細胞数 $<2.00 \times 10^7/\text{kg}$  38例 (62%)**

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

**Cumulative proportion  
with Neutrophil count  $500/\mu\text{l} \leq$**



Time	CI of neutrophil recovery
day 28	67% 53-77%
day 50	85% 73-92%
day100	85% 73-92%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

**aGVHD**

急性 GVHD 発症の有無		発症部位	stage		最高 grade		
評価不能	6 症例 (9.8%)						
無	22 症例 (36.1%)						
有	33 症例 (54.1%)	皮膚 31 症例 (50.8%)	stage1	9 症例 (14.8%)	grade I	18 症例 (29.5%)	
			stage2	12 症例 (19.7%)			
			stage3	9 症例 (14.8%)			
			stage4	1 症例 (1.6%)			
		肝臓 2 症例 (3.3%)	stage1	2 症例 (3.3%)	grade II	11 症例 (18.0%)	
			stage2	0 症例 (0.0%)			
			stage3	0 症例 (0.0%)			
			stage4	0 症例 (0.0%)			
		腸管 7 症例 (11.3%)	stage1	4 症例 (6.6%)	grade III	3 症例 (4.9%)	
			stage2	2 症例 (3.3%)			
			stage3	1 症例 (1.6%)			
			stage4	0 症例 (0.0%)			
					gradeIV	1 症例 (1.6%)	

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

# cGVHD

慢性 GVHD 発症の有無		重症度	病型	発症部位	
評価不能	11 症例 (18.0%)				
無	32 症例 (52.5%)				
有	18 症例 (29.5%)	limited 9 症例 (14.8%)	progressive 3 症例 (4.9%)	皮膚 8 症例 (13.1%) 眼結膜 7 症例 (11.5%) 口腔 4 症例 (6.9%) 口腔 4 症例 (6.9%) 肺 1 症例 (1.6%) 肝臓 6 症例 (9.5%) 毛髪 1 症例 (1.6%) 結核 0 症例 (0.0%) 関節障害 1 症例 (1.6%)	
		extensive 9 症例 (14.8%)	quiescent 10 症例 (16.4%)	その他 2 症例 (3.3%) 消化管 - 消化管に出現。NIH criteria では late acute GVHD と考へます。	
			de novo 5 症例 (8.2%)		

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

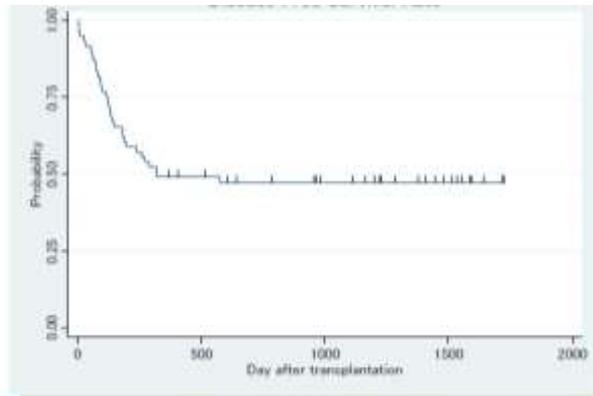
# Event free survival



Time	Survival Rate (%)	90%CI
day 100	74%	63-82%
day 365 (1y)	49%	37-58%
day 730 (2y)	40%	35-50%
day1095 (3y)	40%	35-50%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

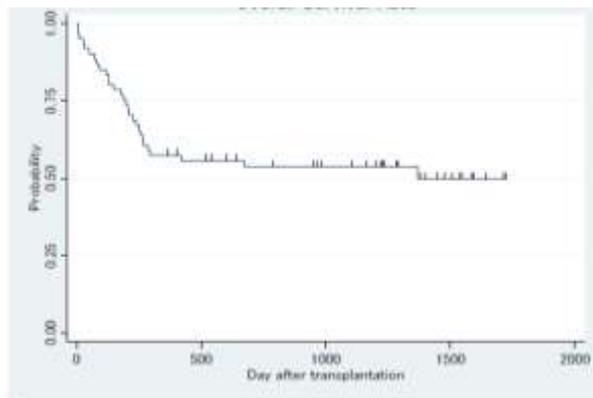
## Disease free survival



Time	Survival Rate (%)	95% C.I.
day 100	77%	64-86%
day 365 (1y.)	49%	36-61%
day 730 (2y.)	47%	34-59%
day1095 (3y.)	47%	34-59%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

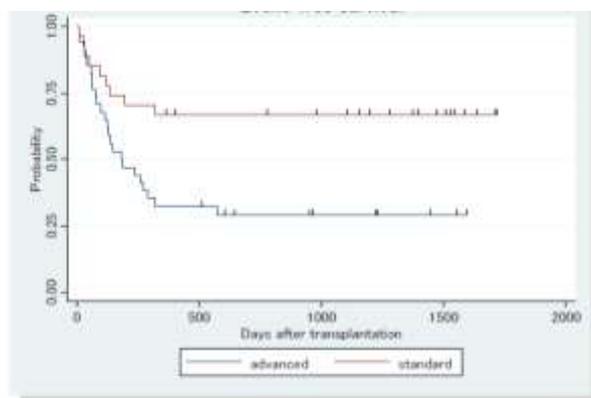
## Overall survival



Time	Survival Rate (%)	95% C.I.
day 100	85%	74-92%
day 365	57%	44-69%
day 730	54%	40-65%
day1095	54%	40-65%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

## Event free survival



Time	advanced		standard	
	Survival Rate (%)	95%CI	Survival Rate (%)	95%CI
day 100	68%	49-81%	51%	61-92%
day 365 (1y.)	32%	18-48%	67%	46-81%
day 730 (2y.)	29%	15-45%	67%	46-81%
day1095 (3y.)	29%	15-45%	67%	46-81%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全確保に関する研究  
平成20-22年度 総合研究報告書

## 複数臍帯血移植

- 1) 複数臍帯血輸注による重篤な副反応は認めなかった。
- 2) 本邦臨床試験ではGVHD頻度の増加は観察されなかった。
- 3) 生着臍帯血に優位な因子は認めなかった。
- 4) 有核細胞数 $<2.00 \times 10^7$ /kg症例が62%含まれていたが生着率、EFS、RFS、OSは細胞数が多い従来成績と同等の結果が得られた。

## 臍帯血移植の欠点と当科での試み

細胞数 ↓



生着不全、血球回復遅延



輸注細胞数 ↑

**複数臍帯血移植**

骨髓に到達する細胞数 ↑

**骨髓内臍帯血ミニ移植**

**成人骨髓内臍帯血ミニ移植**



# 骨髓内臍帯血ミニ移植 臨床I相試験

## 主要評価項目

第 I 相試験では、骨髓内への臍帯血移植の安全性をprimary endpointとする。

目標症例: 第 I 相試験10例

参加施設: 兵庫医科大学内科学 血液内科

## 患者選択基準（抜粋）

- (1) 従来の治療では治癒が望めない造血器悪性腫瘍患者  
急性骨髄性白血病; 初回寛解期以外  
急性リンパ性白血病; 初回寛解期以外  
極めて予後不良の初回寛解期急性白血病(寛解導入に複数コースの化学療法を要した初回寛解急性白血病、Ph陽性急性白血病など)を含む  
慢性骨髄性白血病; 第一慢性期以外  
治療抵抗性悪性リンパ腫  
骨髄異形成症候群; int-2以降、寛解後再発
- (2) 初回造血幹細胞移植
- (3) 55歳以上、70歳未満の成人患者  
55歳未満で臓器障害などにより骨髄破壊的前処置が適応と成ならない患者
- (4) 非血縁者にHLA一致ドナーが得られない患者、あるいはHLA一致ドナーがいても、患者の病態から早急に移植を必要とする患者

## 前処置

	Day -6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (3Gy /day)						↓	CBT
Fludarabine (40 mg/m <sup>2</sup> /day)	↓	↓	↓	↓	↓		★
CY (50 mg/kg/day)	↓						

## GVHD予防

### シクロスポリン

移植3日前(day -3)よりシクロスポリン3mg/kgを24時間持続点滴する。目標血中濃度は、250~450  $\mu$ g/mlとする。生着後、内服が可能であれば経口投与に切り替え(持続投与時の2.5倍量を分割投与)、GVHDがなければ漸減する。

### ミコフェノール酸モフェチル

移植前3日(day -3)より、移植後30日まで、15 mg/kg/day (分2ないし分3)で経口投与する。

**支持療法** 4例目より  
30mg/kg/day  
に増量

### G-CSF

移植後day 1ないしday5よりG-CSFを投与する。

## 骨髓内臍帯血移植法

### 移植前投薬

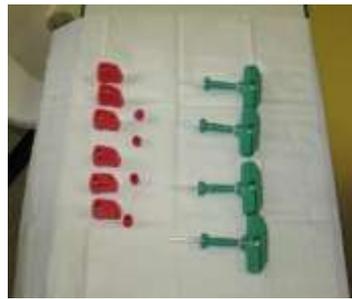
移植前投薬として、ヒドロコルチゾン100mg、塩酸ヒドロキシジン（アタラックス-P®）25mg等の投与を行う。移植時に必要に応じてミダゾラム（ドルミカム®）等による鎮静を行う。

### 移植手技

臍帯血を37℃の恒温槽で解凍後、通常の骨髓穿刺と同様の手技で腸骨の1-2ヶ所に穿刺を行い、臍帯血を注射する。臍帯血の洗浄は行わない。

### 予防的抗生剤投与

手技に伴う骨髓炎を予防するため、移植日には抗生剤を経静脈投与する。

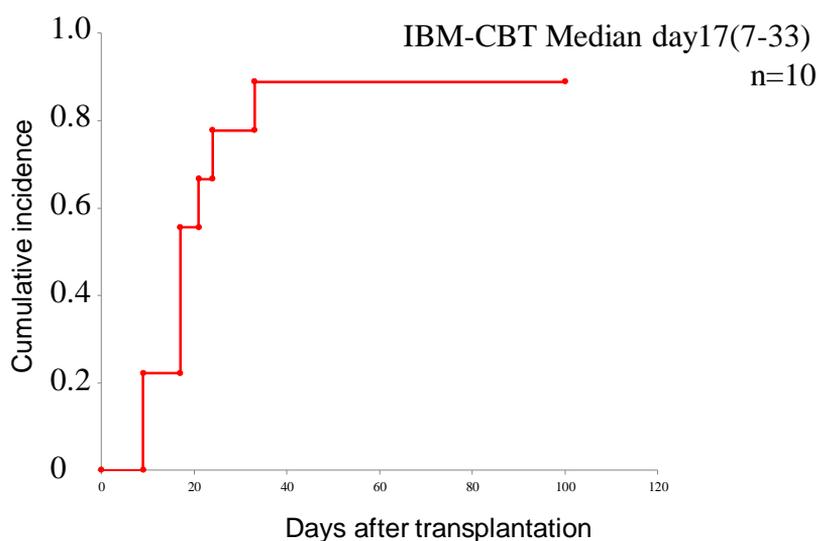


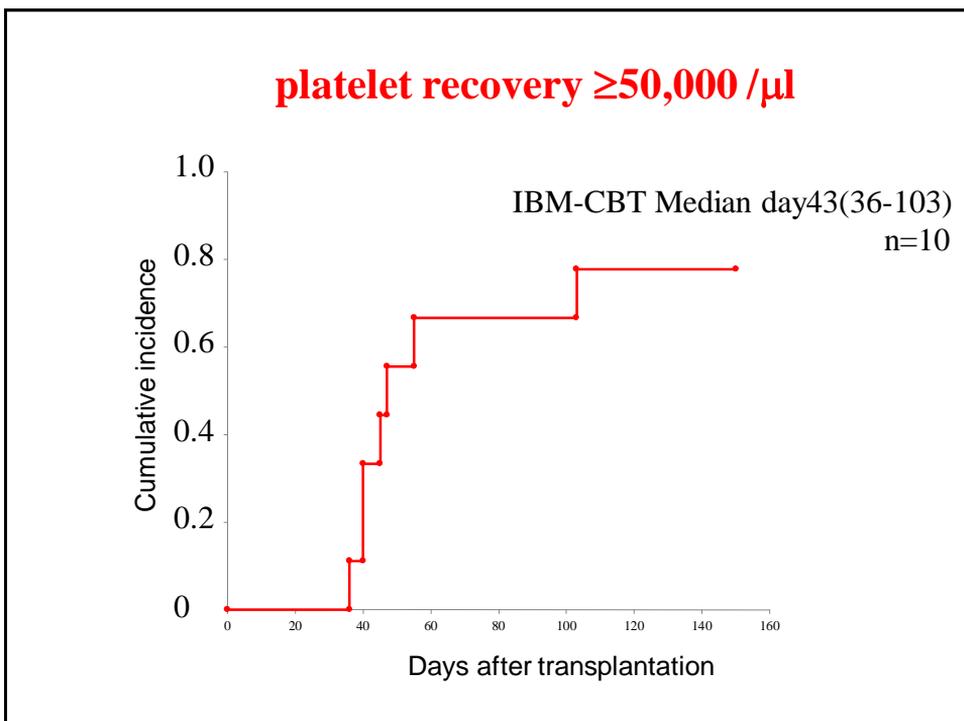
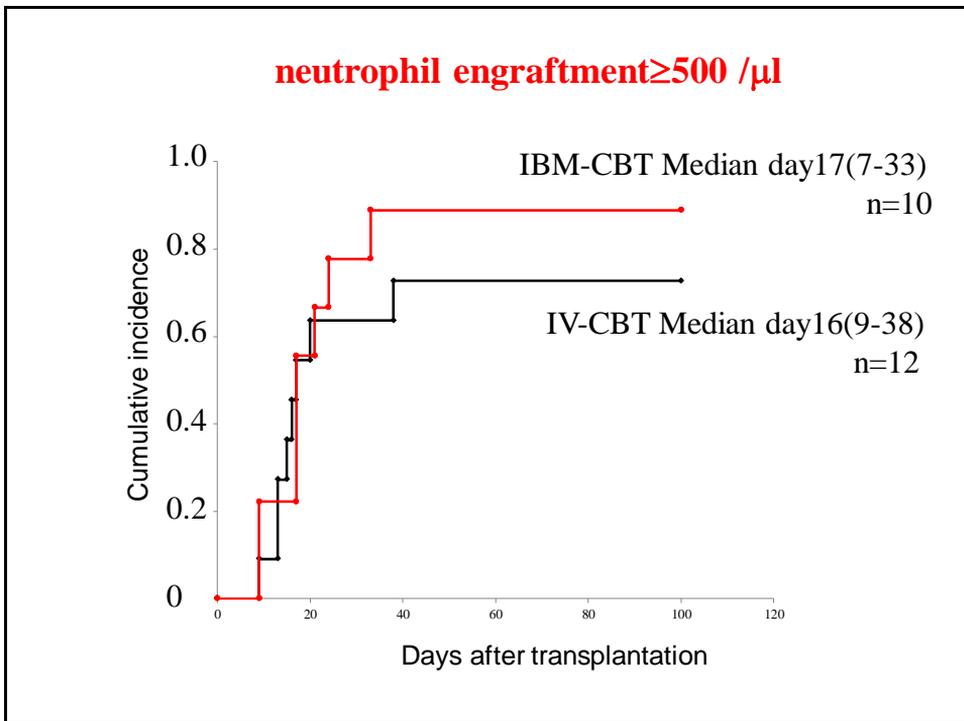


## Patient and graft characteristics

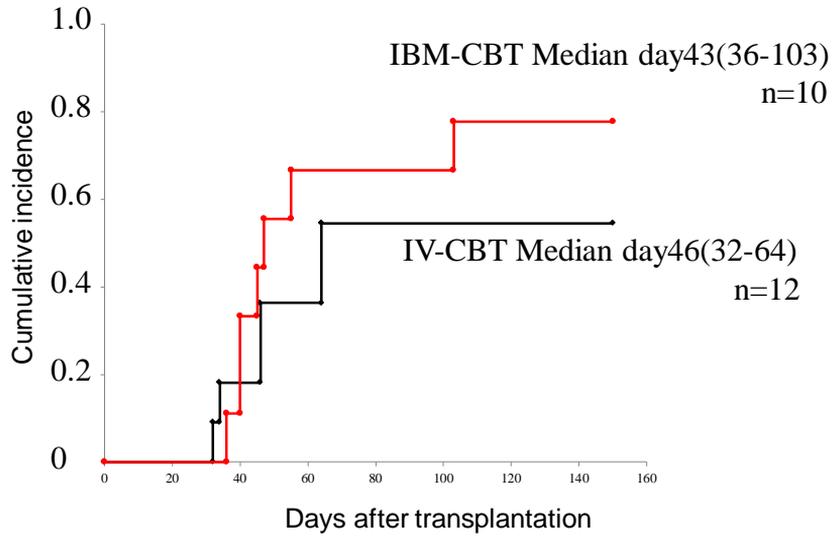
Patient No.	Age (years) /Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Disease stage	HLA match		Cord blood unit		GVHD prophylaxis	No. of injection sites
					GVH vector	HVG vector	NCD ( $\times 10^7/\text{kg}$ )	CD34 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )		
1	64/M	48.4	MDS-AML	Untreated	4/6	4/6	3.05	0.88	CsA/MMMF (15)	4
2	58/F	43.0	MDS-AML	CR5, MRD+	4/6	4/6	3.50	0.69	CsA/MMMF (15)	4
3	60/M	56.5	ALL, Ph+	CR1, MRD+	5/6	6/6	3.27	0.99	CsA/MMMF (15)	4
4	66/F	47.1	AML, M4	Refractory	5/6	5/6	2.05	0.45	CsA/MMMF (30)	4
5	51/M	62.4	MDS	Refractory	5/6	5/6	2.58	0.45	CsA/MMMF (30)	4
6	62/M	66.0	ALL	CR1	5/6	5/6	2.71	0.30	CsA/MMMF (30)	4
7	57/M	86.3	NHL (FL)	Refractory (Re Auto)	4/6	4/6	2.04	0.63	CsA/MMMF (30)	4
8	63/M	70.0	AML, M4	CR2, MRD+	4/6	4/6	2.24	0.56	CsA/MMMF (30)	2
9	61/M	57.3	MDS-AML	CR1, MRD+	4/6	4/6	3.00	0.70	CsA/MMMF (30)	4
10	57/M	56.8	NHL (PTCL)	Refractory	5/6	5/6	2.72	0.57	CsA/MMMF (30)	4
<b>Median 61(51-66)</b>					<b>57.1(43.0-86.3)</b>		<b>2.72(2.04-3.50)</b>		<b>0.60(0.30-0.99)</b>	

### neutrophil engraftment $\geq 500 /\mu\text{l}$



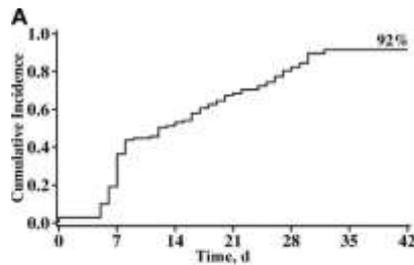


**platelet recovery  $\geq 50,000 /\mu\text{l}$**



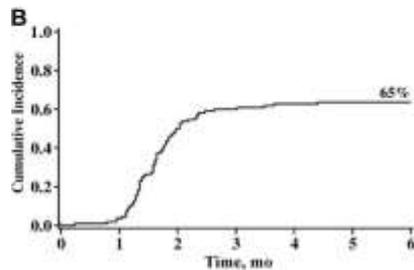
**Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease**

*Claudio G. Brunstein et al BLOOD, 15 OCTOBER 2007*



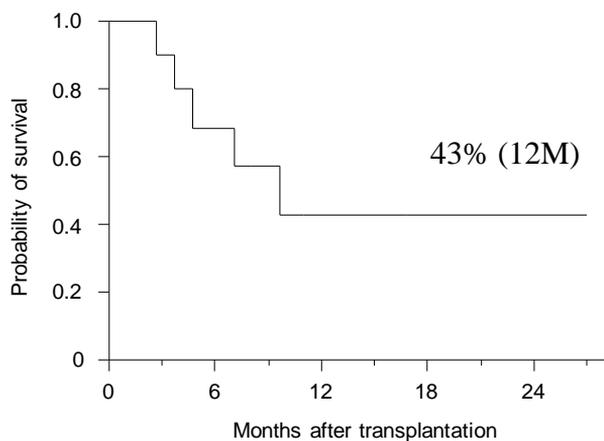
**(A) Neutrophil recovery.**

Age	51
Stage	50% not early disease
	85% 2 CBU
TNC 1CBU	3.3 (1.1-5.3)
TNC 2CBU	3.7 (1.5-6.8)



**(B) Unsupported platelet recovery  
platelet recovery greater than  $50 \times 10^9/L$  at 6 months**

## Kaplan-Meier estimates of overall survival

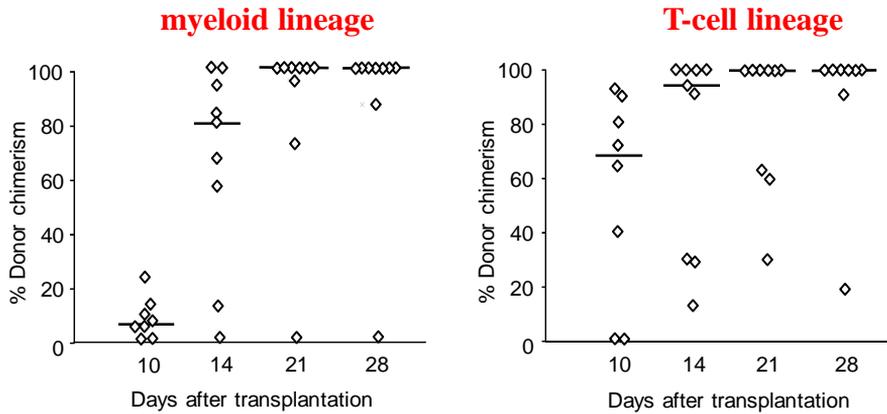


## Outcomes after intra-bone marrow injection of unwashed cord blood following reduced-intensity conditioning

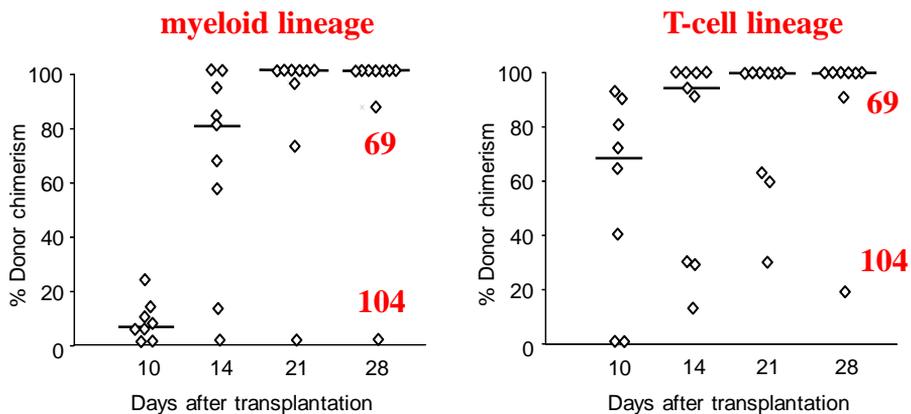
Patient No.	Time to recovery (days)			GVHD		Relapse	Current status	Cause of death
	Neutrophil	Platelet $\geq$ 20,000/ $\mu$ l	Platelet $\geq$ 50,000/ $\mu$ l	Acute	Chronic			
1	7	12	39	II	None	NA	Dead, day 214	Sepsis
2	9	Not reached	Not reached	III	NA	NA	Dead, day 81	TMA
3	9	42	45	I	None	No	Alive, day 809	
4	24	55	103	I	None	No	Alive, day 505	
5	17	35	40	II	None	NA	Dead, day 111	CMV pneumonia
6	33	49	55	I	None	No	Dead, day 291	<i>Aspergillus</i> pneumonia
7	17	40	40	I	None	No	Alive, day 330	
8	21	36	36	I	None	Yes, day 166	Alive, day 239	
9	Rejected	Rejected	Rejected	NA	None	NA	Dead, day 143	GVHD after second transplantation
10	17	47	47	II	None	No	Alive, day 141	

Abbreviations: NA = not applicable; TMA = thrombotic microangiopathy

## Peripheral blood donor chimerism



## Peripheral blood donor chimerism



## 骨髓内臍帯血ミニ移植

骨髓内に造血幹細胞を直接輸注する。

臍帯血を洗浄せずに輸注する。

## 骨髓内臍帯血移植の報告

	<i>Frasconi et al. Lancet Onc 2008 EBMT 2009</i>	<i>Burnstein et al. BMT 2009</i>
安全性	良	良
生着	良好(評価可能例全例好中球生着)	IVとの同時移植ではIBMの優位性なし
血球回復	血小板回復が良?	優位なし
GVHD	軽度?→優位なし?(ATGの影響)	優位なし
特徴	少量(5ml)分割輸注 洗浄後輸注	20ml輸注 x 2→早期に 静脈へ移行? 洗浄後輸注



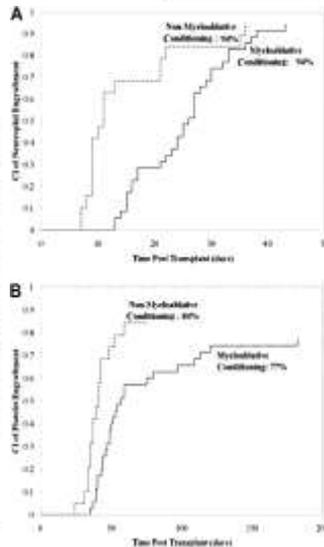
## A "No-wash" Albumin-Dextran Dilution Strategy for Cord Blood Unit Thaw: High Rate of Engraftment and a Low Incidence of Serious Infusion Reactions

Juliet N. Barker,<sup>1</sup> Michelle Abboud,<sup>2</sup> Robert D. Rice,<sup>2</sup> Rebecca Hawke,<sup>1</sup> Allison Schable,<sup>3</sup> Glenn Heller,<sup>4</sup> Vincent La Russa,<sup>3</sup> Andromachi Scaradavou<sup>5</sup>

Preparation of cord blood (CB) units for infusion by albumin-dextran dilution without centrifugation may be advantageous for adult patients to minimize cell loss and, unlike a bedside thaw, is still conducted in the controlled laboratory environment. Therefore, we studied CB transplantation (CBT) using this technique in 54 consecutive CBT recipients  $>20$  kg. Patients (median age=42 years [range: 7-66 years]; median weight=71 kg [range: 24-109]) were transplanted for high-risk hematologic malignancies with myeloablative (n=35) or nonmyeloablative (n=19) conditioning and 4-6% human leukocyte antigen (HLA)-matched double-unit grafts. One hundred seven units were thawed with dilution, whereas 1 red blood cell (RBC)-replete unit was washed. A 3:1 dextran 40%/25% albumin solution was used. RBC-depleted units (n=104) were diluted  $\approx 5.5$ -fold (median final volume 200 mL [range: 200-500]), whereas RBC-replete units (n=3) were diluted  $\approx 4$ -fold (median final volume 400 mL [range: 400-535]). Total nucleated cell (TNC) recovery was 86%; the median infused TNC dose was  $2.17 \times 10^7$ /kg/unit. Although 35 patients (65%) had a total of 45 infusion reactions (6 nausea, 31 hypertension, 3 pain, 1 rigors/fever, 2 transient hypoxia, 2 renal impairment) requiring additional therapy, there were no infusion-related serious adverse events, and reactions were not related to dimethyl sulfoxide (DMSO) dose/kg. Cumulative incidence of sustained donor engraftment was 94% (95% cumulative incidence [CI]: 87-100) with neutrophil recovery occurring at a median of 25 days (range: 13-43) in myeloablative and 10 days (range: 7-36) in nonmyeloablative recipients. CB thaw with albumin-dextran dilution reduces unit manipulation, and minimizes cell loss, speeds time to infusion, is associated with a tolerable infusion reaction profile, and a high rate of sustained engraftment in CBT recipients  $\geq 20$  kg.

*Biol Blood Marrow Transplant* 15:1596-602 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

**KEY WORDS:** Cord Blood, Hematopoietic stem cell transplantation, Cryopreservation



Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Dec;15(12):1596-602

公開さい帯血の採取年度別細胞数階層 (今年7月末現在) (x10<sup>8</sup>cell)

細胞数 (年度)	2003	2004	2005	2006	2007
1未満	0	0	0	0	0
1~2	0	0	0	0	0
2~3	1	0	0	0	0
3~4	3	1	2	4	0
4~5	38	52	92	18	0
5~6	183	113	180	105	0
6~7	883	717	644	413	7
7~8	809	737	681	557	52
8~9	602	634	571	530	174
9~10	434	453	433	454	172
10~11	227	286	266	363	143
11~12	129	147	173	205	122
12~13	43	42	67	128	83
13~14	4	9	21	55	50
14~15	0	2	8	29	34
15~16	0	0	2	11	25
16~17	1	0	0	5	14
17~18	0	0	0	3	4
18~19	0	0	1	1	3
19~20	0	0	0	1	6
20以上	0	1	1	1	5
年度計	3357	3194	3142	2883	894

BW=50kg  
 1.0x10<sup>7</sup>/kg  
 2.0x10<sup>7</sup>/kg

臍帯血バンクNOW  
 第43号

## **骨髓内臍帯血移植**

洗淨しない臍帯血を骨髓内輸注することによる  
安全性が認められた。

## **骨髓内臍帯血ミニ移植**

**臨床第Ⅱ相試験  
試験実施計画書**

### 試験の目的

## 骨髄非破壊的前処置を用いた骨髄内臍帯血移植の有効性の検討

### 2-1 主要評価項目

2-1-1 第Ⅱ相試験は、ドナー型生着率をprimary endpointとする。

### 2-2 副次的評価項目

2-2-1 急性GVHDの頻度と重症度

2-2-2 慢性GVHDの頻度と重症度

2-2-3 移植後1年の時点での生存率

2-2-4 移植後1年の時点での無病生存率

2-2-5 移植後1年以内の治療関連死

2-2-6 感染症(細菌・真菌・ウイルス・その他)の発生頻度

2-2-7 移植後の免疫回復

### 4-1 対象疾患

4-1-1 慢性骨髄性白血病: 以下の2つの基準をともに満たす症例

1) 病期: 第2慢性期以降の慢性期、移行期および急性転化期、非慢性期再発

2) 病状: 骨髄における芽球が登録時に30%未満

4-1-2 急性骨髄性白血病: 以下の2つの基準をともに満たす症例

1) 病期: 初回寛解期以外(ただし、高リスク染色体を有する症例、骨髄異形成症候群からの移行例、寛解導入に複数コースの化学療法を要した症例は初回寛解期でも可)

2) 病状: 骨髄における芽球が登録時に30%未満

4-1-3 急性リンパ性白血病: 以下の2つの基準をともに満たす症例

1) 病期: 初回寛解期以外(ただし、フィラデルフィア染色体ないしMLL再構成を有する症例、寛解導入に複数コースの化学療法を要した症例は初回寛解期でも可)

2) 病状: 骨髄における芽球が登録時に30%未満

4-1-3 骨髄異形成症候群・骨髄異形成/増殖性疾患: IPSS(International Prognostic Factor Scoring System)にてintermediate-IIまたはhighに分類される症例、または寛解後の再発(移植後を含む)

4-1-4 悪性リンパ腫

1) 低悪性度リンパ腫(マントル細胞リンパ腫を含む): 化学療法抵抗性の症例

2) 中悪性度リンパ腫: 化学療法抵抗性の症例

3) 高悪性度リンパ腫: 初回寛解期以外

#### 4-2 適格条件

- 4-1の条件を満たし、かつ以下の全ての項目を満たす症例を適格とする。
- 4-2-1 登録時の年齢が55歳以上70歳以下の症例。または、55歳未満で、臓器障害、感染症の既往などの理由により、骨髄破壊的前処置による移植の適応とならないと判断された症例。
- 4-2-2 再移植症例も可能とする。
- 4-2-3 本臨床試験につき、説明のうえ文書による同意が得られた被験者
- 4-2-4 HLA-A,B,DR血清型一致またはGVH方向1抗原以内不一致の血縁ドナーを有さない症例。
- 4-2-5 骨髄バンク(JMDP)においてHLA-A,B,DR血清型一致かつ遺伝子型でHLA-A,B,DRB1の不一致が1座以内の非血縁ドナーを有さないか、病勢が強く早期の移植が必要であると考えられる症例。
- 4-2-6 日本臍帯血バンクネットワークに参加している臍帯血バンクに、患者体重あたり $2.0 \times 10^7$ /kg以上の細胞数を含むHLA-A,B,DR血清型一致ないし2抗原以内不一致の臍帯血が存在する症例
- 4-2-7 Performance statusがECOGの基準(付表1)で0または1の症例。
- 4-2-8 心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な臓器障害がなく、以下の基準をみたす症例。
- 1) 心臓超音波検査で、安静時のEjection Fractionが50%以上
  - 2) 酸素非投与下の動脈血酸素飽和度が93%以上
  - 3) 血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以下かつ血清AST値が施設正常上限の2.5倍以下
  - 4) 血清クレアチニン値が施設正常上限の1.5倍以下

#### 移植前処置

		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
フルダラビン	40mg/m <sup>2</sup> /day	↓	↓	↓	↓	↓		
シクロフォスファミド	50mg/kg/day	↓						
TBI	3Gy						↓	
臍帯血移植								↓

### **骨髓内臍帯血移植**

#### **8-5-1 移植前投薬**

移植前投薬として、ヒドロコルチゾン100mg、塩酸ヒドロキシジン(アタラックス-P®)25mg等の投与を行う。移植時に必要に応じてミダゾラム(ドルミカム®)等による鎮静を行う。

#### **8-5-2 移植手技**

臍帯血を37°Cの恒温槽で解凍後、通常の骨髓穿刺と同様の手技で片側に1-2ヶ所で両側腸骨に穿刺を行い、臍帯血を注射する。臍帯血の洗浄は行わない。

### **GVHD予防**

**GVHD予防として、シクロスポリンおよびミコフェノール酸モフェチルを用いる。**

#### **8-6-1 シクロスポリン**

移植3日前(day -3)よりシクロスポリン3mg/kgを**24時間持続点滴**する。目標血中濃度は、250~450µg/mlとする。生着後、内服が可能であれば経口投与に切り替え(持続投与時の2.5倍量を分割投与)、GVHDがなければ漸減する。

#### **8-6-2 ミコフェノール酸モフェチル(MMF)**

移植前3日(day -3)より、移植後30日まで、**30 mg/kg/day** (分2ないし分3)で経口投与する。

## 10. 研究期間および目標登録数

### 10-1 研究期間

本試験の登録期間は、2011年1月1日から2015年12月31日までとし、追跡期間は移植実施後1年とする。

### 10-3 第Ⅱ相試験の目標登録数

第Ⅱ相試験における目標登録症例数は、**30例**とする。

## まとめ

### 1) 臍帯血移植成績向上のため

複数臍帯血移植第Ⅰ/Ⅱ相試験

骨髄内臍帯血移植第Ⅰ相試験

臨床研究を行った。

### 2) 優位な副反応は観察されていない。

### 3) 有用性検証のため今後も症例蓄積が必要と考える。