



## 国内初の新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)に対するさい帯血を用いた第I相臨床研究の結果が論文発表されました

これまでにさい帯血情報Vol.90, 93でご紹介してきました臨床試験の結果が発表されましたのでご紹介致します。

文献: Masahiro Tsuji et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. Sci Rep. 2020 Mar 12; 10(1):4603.

### 緒言

HIEで産まれる赤ちゃんの多くは、脳性麻痺や知的障害といった神経障害を発症するため、有効な治療法の開発が求められています。動物を用いた研究では、さい帯血投与がHIEに対して有効であることが示されていることから、大阪市立大学の新宅治夫教授を代表とする研究グループは、HIEに対する自家さい帯血細胞投与の安全性と実行性を確認する単群臨床研究を実施しました。

### 方法

仮死で生まれた新生児よりさい帯血を採取し、3回分の投与になるよう調製を行い、出生後12~24時間、36~48時間および60~72時間のタイミングで投与が行われました。対象児は出生後6時間以内に低体温療法が行われています。

図1 臨床研究のスキーム

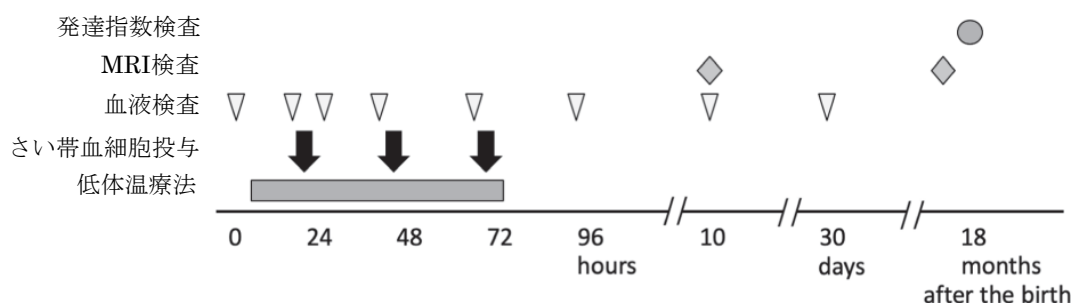


表1 出生児の臨床データ

性別	ケース 1 男児	ケース 2 男児	ケース 3 女児	ケース 4 男児	ケース 5 男児	ケース 6 女児
妊娠期間 (週/日)	38w0d	40w0d	41w4d	39w5d	38w5d	39w5d
出生時体重 (g)	2436	2507	3024	4086	2723	2727
アプガースコア(1分/5分/10分)	2/5/(15分) 8	0/0/1	2/2/3	5/6/9	2/7/7	1/3/5
蘇生必要性(10分以上の)	+	+	+	+	+	+
窒息の原因	胎盤剥離	臍帯脱出	母親心肺停止	胎児機能不全	胎児機能不全	母親意識障害
さい帯血検査(動脈)		*(静脈血)				
pH	7.225	6.963	7.132	7.23	7.195	7.065
塩基欠損(mmol/L)	7.4	20	9.3	5.1	10.3	6
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.2	69.5	59.6	53.7	45.1	84.5
乳酸(mmol/L)	6	15	9	5.7	9	3.5
サーナット分類	II	III	II	II	II	II
aEEG	中等度抑制	高度抑制	高度抑制	中等度抑制	中等度抑制	中等度抑制
発作	-	-	+	+	-	-
*出生26分後の静脈血						

表2 さい帯血のデータ

		ケース 1	ケース 2	ケース 3	ケース 4	ケース 5	ケース 6
採取時さい帯血	採取量(mL)	107	40	53	113	65	64.6
	総細胞数(×10 <sup>6</sup> )	1,530	410	1,170	2,070	1,250	650
	CD34陽性細胞数(×10 <sup>6</sup> )	5.5	0.9	3.1	10.5	6.7	1.8
分離後さい帯血	総細胞数(×10 <sup>6</sup> )	1,400	240	680	1,090	950	640
	CD34陽性細胞数(×10 <sup>6</sup> )	1.8	0.3	2.4	9.7	6.6	2.2
	リンパ球(%)	31	49	46	35	8	41
	好中球(%)	61	40	47	49	51	46
	単球(%)	8	7	5	10	8	11
さい帯血投与量(分割)	総細胞濃度(/μL)	77,800	13,300	37,800	60,600	52,800	35,600
	CD34陽性細胞濃度(/μL)	100	17	133	539	367	122

## 結果

生理学的検査及び血液検査のデータは、自家さい帯血細胞の投与前後において差はなく、さい帯血投与に関連する重大な有害事象はありませんでした。また、生後30日の時点で、すべての対象児は人工呼吸器なしで生存しており、生後18ヶ月の時点では、2名については脳性麻痺の症状が見られたものの、4名については脳神経の発達に異常は確認されませんでした。本研究グループは、この第I相臨床研究の結果を踏まえ、第II相臨床研究を計画しており、弊社はこの研究の進展をサポートしています。

表3 アウトカムと考えられる有害事象

		ケース 1	ケース 2	ケース 3	ケース 4	ケース 5	ケース 6
3回目の投与から 24時間後	呼吸サポート	+	+	+	+	+	-
	酸素の使用	+	-	-	-	-	-
生後91~95時間	昇圧剤の使用	no	no	no	+	+	+
	トンプソンスコア	12	15	9	12	15	0
	発作	なし	+	なし	なし	なし	なし
	その他有害事象	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	呼吸サポート	-	-	-	-	-	-
生後10~13日	酸素の使用	+	+	-	-	-	-
	昇圧剤の使用	no	no	no	no	no	no
	脳MRI	正常	T2高輝度(両側) 大脳基底核と視床	中等度T1高輝度(両側) 大脳基底核と視床	正常	軽度脳室内出血 及び硬膜下出血	正常
	トンプソンスコア	0	11	3	0	0	0
	発作	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	その他有害事象	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	呼吸サポート	-	-	-	-	-	-
生後30日	酸素の使用	-	-	-	-	-	-
	昇圧剤の使用	no	no	no	no	no	no
	授乳	経口	経管栄養	経口	経口	経口	経口
	発作	no	no	no	no	no	no
	抗けいれん薬	no	no	no	no	no	no
	その他有害事象	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	退院	生後30日	入院中	生後34日	生後20日	生後14日	生後16日
	治療	なし	経管栄養 酸素の使用	なし	なし	なし	なし
	発作	-	点頭てんかん (ウェスト症候群)	-	-	-	-
	抗けいれん薬	-	+	-	-	-	-
18か月	脳性麻痺	-	+	+	-	-	-
	MRI / CT	未検査	両側性。 大脳基底核と視床病変 脳萎縮	両側性。 大脳基底核と視床病変	正常	正常	正常
	発達指数スコア	88	頭の持ち上げ不可 知覚的追跡不可	55	110	109	108
	姿勢運動	102	47	47	109	95	131
	認知適応	85	58	58	107	109	96
	言語・社会領域	89	48	48	117	116	122

## 考察

今回の臨床研究では、HIEを伴う新生児に対する低体温療法および自家さい帯血細胞投与の実行可能性と安全性が示されました。次のステップでは、より多くのお子さんを対象とする無作為化比較対照試験を行い、この治療法の安全性と有効性を調べる、と論文は結んでいます。

※研究責任者である大阪市立大学 新宅治夫 教授は、2018年2月の特定認定再生医療等委員会において、臨床研究の継続可能判定を受け、第II相臨床研究開始の準備をされています。第II相臨床研究は症例数が増えるため、全国規模の研究グループとして実施される計画です。