

小児科診療 UP-to-DATE

2016年10月26日放送

脳性麻痺に対する臍帯血移植の試み

倉敷中央病院 総合周産期母子医療センター
センター長 渡部 晋一

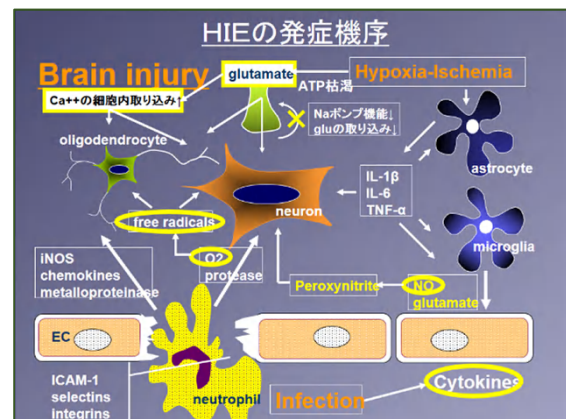
この度は、「脳性麻痺に対する臍帯血移植の試み」として、脳性麻痺を予防するための臍帯血造血幹細胞療法のお話をしたいと思います。

重症脳性麻痺の発症率は、出生 1,000 に対して 0.44 で、年間約 400~500 人の小児が重症脳性麻痺と診断されます。その主な原因の一つが、新生児低酸素性虚血性脳症です。新生児低酸素性虚血性脳症が医学的に重大であるという理由は、一つは突発的に発症し、その予見はほぼ不可能であること、二つ目に一旦発症すると生後 6 時間以内に開始する低体温療法以外には有効な治療は皆無であること、三つ目に死亡や脳性麻痺・精神遅滞・てんかんなど重い後遺症をきたす可能性が高いことが挙げられます。重症例を除く中等度の低酸素性虚血性脳症の児においても、生存例の約 30%が脳性麻痺となり、81%が認知機能障害を呈するとされていることから、その重大さが判ります。

この新生児低酸素性虚血性脳症の主たる原因は重症新生児仮死です。全出生の 1%が出生時に何ら

新生児低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy:HIE)

- 新生児脳症
 - 頻度 : 1000人出生に対し1-6人
 - HIE : 50-80%
 - 脳梗塞 : 5-10% (Volpe, Ann Neurol 2012)
- HIE
 - 予見はほぼ不可能
 - 有効な治療が限定
 - 死亡・重度後遺症 (脳性麻痺、精神遅滞、てんかん)
- HIE (中等症)
 - 生存児のうち、30%が脳性麻痺、81%が認知機能障害 (Lindstrom et al., Pediatr Neurol 2006)



かの蘇生を必要とし、その約 1 割が重症の新生児低酸素性虚血性脳症となり治療を必要とします。新生児低酸素性虚血性脳症に対する標準的治療は低体温療法です。しかし、低体温療法による 18 ヶ月後の死亡もしくは重い神経学的後遺症を減少させる NNT (Number Need to Treat) は 9 といわれています。「NNT 9」とは、低酸素性虚血性脳症による後遺症発症を 1 人減少させるのに、低体温療法を 9 人行わないといけないということを意味します。実は医療に精通されていない人にとって、NNT 9 と聞くと全く効果がない医療と感ずるかもしれません。しかし、中耳炎などのように直接死や後遺症に結びつかない疾病における NNT と新生児低酸素性虚血性脳症のように後遺症や死に結びつく病態に対する NNT の評価は異なります。このような重い状態に対する治療における NNT 9 は、医学的に十分効果のある治療とみなすことができます。一方で、NNT 9 ということは、低体温療法は医学的には十分効果がある治療法ではありますが、脳保護効果は不十分であるともいえます。一方、低体温療法以外にも様々な治療が試みられてきましたが、その効果は芳しいとはいえませんでした。

| (脳)低体温療法 (brain hypothermia therapy:BHT) の作用機序と課題 | |
|---|--------------------------------|
| 作用機序 | |
| 脳内熱貯溜の防止 | |
| 脳内興奮性アミノ酸の放出によるCaイオン濃度増加防止 | |
| シナプス機能抑制による遅発性神経細胞死の防止 | |
| 脳内毛細血管圧低下による脳浮腫の改善 | |
| 脳内毛細血管圧低下による脳浮腫の改善 | |
| フリーラジカルの産生抑制 | |
| number needed to treat (NNT) : 9 | |
| 課題 | |
| 適応外: | 帽状腱膜下出血など出血症状のある児 在胎34週未満の児 |
| 治療効果の制限: | 生後6時間以内 |

さて、赤ちゃんとお母さんは、体内でへその緒、すなわち臍帯によって繋がっています。この臍帯血中には造血幹細胞が多く含まれます。造血幹細胞は血液を造る幹の細胞と書きます。白血球・赤血球・血小板など、全ての血液のもとになる細胞です。この造血幹細胞には脳血流を改善したり、脳血管を保護したり、新しく造ったり、神経線維を成長させる様々な成長因子の分泌を促したり、神経細胞を栄養する細胞を調整したりする作用があることが判っています。更に炎症を抑える作用や、神経の根にあたる神経軸索の発芽を促す作用もあることが判ってきました。

自己臍帯血幹細胞療法

- 臍帯血には造血幹細胞(CD34)が多数含まれる
- HIEに対する作用
 - 脳血流改善
 - 血管保護・新生
 - 各種成長因子分泌
 - 抗炎症作用
 - 神経軸索の発芽促進作用
- 拒絶反応のリスクも回避される

Yu G. Neurosci Biobehav Rev 2005;28:803
 Portmann-Lenz CB. Am J Obstet Gynecol 2006;194:664
 Borlongan CV. Stroke 2009;40:S146
 Wechsler L. Stroke 2009;40:510

新生児低酸素性虚血性脳症に対する臍帯血造血幹細胞療法は、赤ちゃん自身の臍帯血中の造血幹細胞を赤ちゃんに直接投与する治療法で、脳性麻痺の予防効果が期待されます。他人から採取した造血肝細胞を使った移植では、患者が移植された細胞を拒絶する拒絶反応や、移植した造血肝細胞が移植された患者自身の組織・臓器を攻撃する反応、すなわち GVHD (graft-versus-host disease : 移植片対宿主病) が起こることがあります。しかし、臍帯血造血幹細胞療法では赤ちゃん自身の臍帯血を用いるために、拒絶反応や GVHD などの危険がありません。

米国 Duke 大学の Cotton 医師らは、2014 年に新生児仮死による低酸素性虚血性脳症の赤ちゃんに対する臍帯血造血幹細胞療法の結果を報告しました。その報告によると、臍帯血造血幹細胞

療法を併用した方が、低体温療法だけの治療に比べ、神経学的予後の改善が見られました。

本邦では大阪市立大学の新宅治夫教授により臨床応用への取組みが始まり、2014年8月にヒト幹細胞臨床研究実施計画が厚生労働省により承認され、同年12月に厚生労働科学研究として認められました。方法は、中等症以上の低酸素性虚血性脳症の新生児が出生した場合、家族の同意を得て臍帯血から造血幹細胞を取り出し、生後24、48、72時間に静脈内点滴輸注するというものです。すでに第I相臨床試験が始まり、安全性と実施可能性の検討が始まりました。本研究は、大阪市立大学、倉敷中央病院など国内6施設で実施されています。

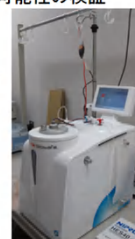
当院では、臍帯血造血幹細胞療法実施にあたって、入念な準備を行いました。重症新生児仮死で出生した赤ちゃん全員を対象としたいところですが、安全性・確実性を考慮し、在胎36週以上で出生体重1800g以上かつ全身麻酔下帝王切開例かつ院内出生の赤ちゃんを対象にすることとしました。

さて、実際に臍帯血を採取するのは当院の産科医師です。重症新生児仮死の赤ちゃんは、胎内で胎児の状態が悪くなる、いわゆる胎児機能不全がその前兆として見られ、緊急帝王切開となることがあります。夜間・休日など産科医師が少ない時にも、赤ちゃんに胎児機能不全がみられ緊急帝王切開が必要なことがあります。どの産科医師が行っても、確実・安全に臍帯血を採取するためには、産科医師の臍帯血採取の技術を統一する必要があります。そのために、院内倫理委員会の承認を得て、事前に全産科医師による帝王切開時の臍帯血採取の訓練を繰り返しました。さらに、試験採取した臍帯血を用いて実際に自動細胞分離装置を試験運転して造血幹細胞を分離しました。半年間かけて、以上の準備を徹底したところで本邦第1例を経験しました。

さて、ここで臍帯血造血幹細胞療法の本邦第1例について簡単にご報告いたします。お母さんは初産婦、既往歴なし、妊娠38週0日に激しい下腹部痛を訴え近くの産婦人科受診。上位胎盤早期剥離、胎児機能不全の診断で、当院に緊急母体搬送されました。直ちに緊急帝王切開を施行。赤ちゃんは体重2000g台の男の子でした。新生児仮死の指標であるアプガー・スコアから重症新生児仮死と診断され、蘇生後NICUに入室。低酸素性虚血性脳症のスコアは12点で、中等度の低酸素性虚血性脳症と診断されました。循環不全やショックの指標である乳酸値は高値で、重症仮死の時に高値となるクレアチン・キナーゼなどの酵素も高値でした。脳波でも中等度の抑制が見られました。中等度以上の低酸素性虚血性脳症の診断で、人工呼吸管理下に低体温療法を開始しました。

新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療

- 臨床試験の目的: 本試験の安全性と実施可能性の検証
- 症例数: 6例
- 適応基準:
 - HIEに対する低体温療法の導入基準に準ずる
 - 重度仮死出生で、重症から中等症のHIEの児
- 実施方法:
 - 出生後、直ちに臍帯血を採取
 - 臍帯血に赤血球沈降剤(HES)を加え、供血用遠心器で赤血球と血漿を取り除き、造血幹細胞を多く含む富白血球液を得る
 - 冷凍保存の後、臍帯血細胞液を生後24時間、48時間、72時間の3回点滴で投与する



供血用遠心器

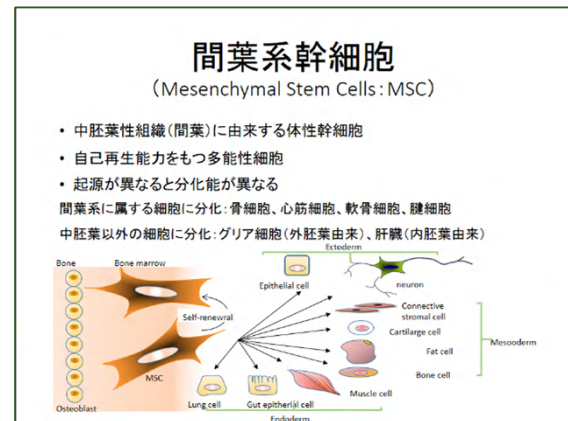
本邦第一例のまとめ

- (部分)胎盤早期剥離
- 緊急母体搬送
- 緊急帝王切開
- 正期産児
- 中等度以上のHIE
- 自己臍帯血幹細胞療法+BHT施行
- 著変なく終了し、元気に退院した



同時にご家族の同意を取得の後、臍帯血造血幹細胞療法を併用しました。方法は、まず赤ちゃんが娩出された後、産科医により清潔に臍帯血が採取されました。採取された臍帯血を自動細胞分離装置で処理し、造血幹細胞を分離しました。分離後得られた造血幹細胞を3つのバックに分注し、1日1回1時間で3日間点滴投与しました。その後、赤ちゃんは自発呼吸が出現し、人工呼吸器から離脱、経口哺乳も開始しました。退院前に行った頭部MRI検査、脳波検査では異常は見られませんでした。また、退院後の精神運動発達は順調です。今後も外来でお子さんの成長・発育を見守りながら、同時に9歳になるまで知能検査などで発達の評価を行う予定です。

脳性麻痺に対しては、低体温療法が有効とされますが、脳性麻痺の抑制効果としてはまだまだ不十分です。新生児低酸素性虚血性脳症に対する幹細胞療法には、その他、間葉系幹細胞による治療も検討されており、今後臨床応用が期待されますが、研究の承認などの壁をクリアしないとけません。臍帯血造血幹細胞療法は、脳性麻痺の発症を更に減少する効果が期待されます。今回、新生児の低酸素性虚血性脳症に対する臍帯血造血幹細胞療法の本邦第1例を経験しました。この多施設の共同研究は、まだ第I相であり、さらに多くの症例が蓄積され、新生児低酸素性虚血性脳症に対する有効な治療として普及することを祈念します。



結語

- 我が国の新生児医療は世界最高水準であるが、脳性麻痺、発達障がい、精神遅滞などの後遺症の問題がある。
- HIEに対する、(脳)低体温療法は唯一有効性が証明されている。
- 国内で初めて新生児に対する臍帯血幹細胞療法を行った。
- 間葉系幹細胞移植はHIE治療への応用が期待される。
- 障がいを防ぎ、支えることこそ必要である。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>