

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(移植医療基盤整備研究分野))  
平成 29 年度 分担研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と  
至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取の効率化

研究分担者 上田 恭典  
公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院  
血液内科・血液治療センター 外来化学療法センター・主任部長

**研究要旨**

非血縁者間末梢血幹細胞移植(URPBSCT)数は緩徐ながら増加傾向にあり、2017年には400例を超えた。2017年11月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は409件で、1日で採取終了は340件、2日間採取例は63件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)  $2.60 \times 10^6/\text{kg}$ であり、2日採取でも $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかったのは3例のみであった。血液処理量の中央値は、1回の採取あたりおおむね $200\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)であった。採取に要した時間の中央値は、1回採取242分、2回採取444分、2日採取を要したドナーの割合は4日目採取開始で20%、5日目開始で5%であった。2日採取を要した71例のうち、処理量を骨髄バンクの上限 $250\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると24例、血縁者間の上限 $300\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると36例が1日で採取可能と推測された。ドナー、採取施設、移植施設の負担の大きい2日採取を避けるために、骨髄採取と同様の概念で、採取CD34陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することを検討する必要がある。

**A. 研究目的**

末梢血幹細胞採取(PBSCH)はドナーに連日G-CSFを投与し、通常4日目ないし5日目に、遠心式血液成分分離装置で幹細胞採取を行い、不十分であれば翌日も採取を繰り返す。特にボランティアドナーから採取し、採取施設と移植施設が異なる非血縁者間の採取においては、採取方法を標準化し、できる限り1日で採取が終了出来るような設定を行うことは重要である。我々は昨年までの検討で、採取途中に採取CD34陽性細胞数を測定することで、目標血液処理量の設定が可能になることを示してきた。今年度は骨髄バンクでのURPBSCTが400例を超えた機会に、非血縁ドナーからのPBSCHの現状を把握するとともに、PBSCHにおいて、ドナーの負担を減らし、1日で採取が終了する件数を増加させるための方策について検討した。

**B. 研究方法**

骨髄バンクで、2017年11月までに、末梢血幹細胞移植が行われた409例について、採取施設から骨髄バンクへの報告書に基づいて得られた患者体重、ドナーの体重、性別、採取所要時間、血液処理量、採取CD34陽性細胞数などのDataより、そのドナーの対象患者あたりの採取CD34陽性細胞数の分布、血液処理量、採取所要時間の分布、Poor mobilizerの数、血液処理量を増加させた場合にどの程度のCD34陽性細胞採取が採取可能かについて調査した。

**<倫理面への配慮>**

解析にあたり、採取施設、採取日、移植日等の個人を特定する可能性のある情報はあらかじめ削除した上で、骨髄バンクから提供を受けたため、倫理面の問題は生じ得ない。

**C. 研究結果**

1日で採取が終了した340例の集計を表1-a、2日採取

を要した 63 例の集計を表 1-b に示した。1 日で終了した場合の採取 CD34 陽性細胞数の中央値は、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$  (患者体重) 2 日採取の中央値は  $2.60 \times 10^6/\text{kg}$  であった。2 日間採取しても CD34 陽性細胞数が  $1.0 \times 10^6/\text{kg}$  未満の例は 3 例のみであった。G-CSF 投与開始 4 日目に採取を開始した場合と 5 日目に採取を開始した場合の 1 日目の採取量を表 2 に示した。5 日目採取開始例は 32.0% であった。

処理総血液量を表 3 に示す。1 日目の採取も 2 日を要した場合の採取も、1 回の採取量の中央値は 200ml/kg であり、各ドナーの採取状況ではなく、骨髓バンクの PBSCH に関するマニュアルに記載された標準的血液処理量が意識されていることがわかる。表 4 に採取に要した時間をまとめたが、中央値は 1 日で採取が終了した場合 242 分、2 日に及んだ場合 444 分かかっており、特に 2 日間採取では非常に長時間の拘束を受けていた。

表 1-a

骨髓バンクPBドナー 1回採取340例の採取状況	
	中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	12031 (9859 - 14000)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	197 (150 - 202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	200 (156 - 236)
採取血液量(ml)	202 (151 - 278)
CD34陽性細胞絶対数( $10^6$ )	2.63 (1.75 - 4.05)
CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重kg}$ )	4.50 (2.99 - 6.59)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6/\text{kg}$ に必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	171 (111 - 251)
血小板(採取前) ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	20.3 (17.7 - 23.0)
血小板(採取後) ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	12.7 (10.7 - 15.3)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6/\text{kg}$ 採取した場合の血小板推定値( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	13.3 (10.9 - 16.4)

表 1-b

骨髓バンクPBドナー 2日間採取63例の採取状況		
	2回採取の1日目 中央値 (25%-75%)	2回採取の2日目 中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	12000 (9576 - 13732)	10218 (8588 - 12800)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	200 (173 - 206)	181 (137 - 201)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	190 (136 - 225)	167 (121 - 221)
採取血液量(ml)	187 (117 - 222)	160 (99 - 200)
CD34陽性細胞絶対数( $10^6$ )	0.73 (0.61 - 1.03)	1.10 (0.73 - 1.59)
CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重kg}$ )	1.20 (0.87 - 1.45)	1.57 (1.06 - 2.65)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	311 (215 - 398)	172 (124 - 309)
血小板(採取前) ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	19.7 (17.8 - 21.8)	14.1 (11.7 - 16.2)
血小板(採取後) ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	13.8 (11.1 - 15.5)	9.8 (7.4 - 11.4)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 採取した場合の血小板推定値( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	10.5 (5.9 - 13.4)	9.3 (5.8 - 11.8)

表 2

採取開始日と、採取1日目の CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重kg}$ )				
G-CSF投与後	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち2回採取)
4日目採取	3.47	2.06 - 5.84	4.31	274(56)
5日目採取	4.78	3.12 - 6.80	5.41	131(7)

表 3

総血液処理量		
	総処理血液量/ドナー体重(ml/kg) 中央値 (25%-75%)	症例数
1回のみ採取	197 (150 - 202)	340
2回採取 1日目	200 (173 - 206)	63
2回採取 2日目	181 (137 - 201)	63

表 4

バンクドナー採取時間(分)				
	中央値	25% - 75%	平均値	症例数
1回のみ採取	242	206 - 284	244	320
2回採取 1日目	242	205 - 275	248	61
2回採取 2日目	219	190 - 249	220	60
2回採取 合計	444	406 - 527	471	59

## D. 考察

今回の検討では、2 日間採取で  $1.0 \times 10^6/\text{kg}$  未満しか採取できなかった例は 3 例のみであり、凍結保存せず採取に引き続いて移植する現在の方法は、レシピエントへの幹細胞提供という面では、大きな問題は生じていないと思われる。一方、409 例中 63 例 15.4% の例が 2 日間採取を要した。血液処理量に比例して採取 CD34

陽性細胞数が増加すると仮定した場合、1日目の採取CD34陽性細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の71例について個別に検討した結果を表5に示す。すなわち、血液処理量を非血縁ドナーの上限である $250\text{ml}/\text{kg}$ まで増加させると24例、血縁ドナーの上限とされる $300\text{ml}/\text{kg}$ まで増加させると36例が1日で採取終了可能となる。昨年度に検討した、血縁者間も含め $50\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)処理時に採取CD34陽性細胞数を国際標準であるsingleplatform法で測定し、最終処理量を決定する自施設の方法では、全例が1日採取で終了しており、採取CD34陽性細胞数は骨髄バンクの結果とほぼ同程度であるが、処理血液量は約7割、採取時間は約6割であった。これは採取CD34陽性細胞数を途中で測定することで、十分採取できている場合に、適切な時期に採取を終了することが可能であったためと思われる。

骨髄採取での採取中の有核細胞数測定と同様に、採取CD34陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することで、不必要な長時間採取を行わず、同時に不必要な2日間採取を減らすことが可能となると思われる。

表5

1日目CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$ 未満の71例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$ )	中央値	25% - 75%	平均値	症例数(うち2回採取)
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の症例	1.28	0.95 - 1.65	1.22	71(63)

↓

CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$ )	総処理量/ドナー体重( $\text{ml}/\text{kg}$ )を下記とした場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
$1.5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	45	53	58
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となる症例数	24	36	48

## E. 結論

骨髄バンクでのボランティアドナーから末梢血幹細胞採取では、おおむね順調に患者への幹細胞提供が行われているが、採取CD34陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することで、ドナーの負担を大幅に軽減出来る可能性がある。

## F. 研究発表

### 【1】論文発表

1. Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Tsuchiya S, Ohyashiki K, Miyazaki Y. Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci.* 2017 Dec;108(12):2445-2453. 2017年
2. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):3-15. 2017年
3. 高橋典子、田野崎隆二、酒井紫緒、岸本光司、梶原道子、伊藤経夫、池田和彦、原口京子、渡邊直英、上田恭典、松本真弓、高梨美乃子 骨髄移植片に含まれる有核細胞数測定法の施設間差の検討 日本輸血細胞治療学会誌 63(2) 120-125 2017年
4. 松本雅則、藤村吉博、和田英夫、小亀浩市、宮川義隆、上田恭典、日笠 聡、森木隆典、八木秀男、宮田敏行、村田満 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド 2017 臨床血液 58(2017):4:271-281 2017年

### 【2】学会発表

上田恭典 Spectra Optia による末梢血幹細胞採取MNCモードとCMNCモード 第38回日本アフェレシス学会学術大会 千葉 シンポジウム

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

### 【1】特許取得

なし

### 【2】実用新案登録

なし

### 【3】その他

なし