

『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  
副院長 血液内科主任部長

### 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、2018年には600例に達した。2018年12月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は600件で、1日で採取終了は503件、2日間採取例は97件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ $5.25 \times 10^6$ /kg(患者体重)、 $3.99 \times 10^6$ /kgであり、2日採取でも $1.0 \times 10^6$ /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200ml/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244分、2回採取447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6%であった。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すると、1日採取で $2.0 \times 10^6$ /kgに満たなかった106例のうち、処理量を骨髄バンクの上限250ml/kgまで採取すると40例(37.7%)、血縁者間の上限300ml/kgまで採取すると56例(52.8%)がCD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6$ /kg(患者体重)以上となり、1日で採取終了可能と推測される。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。我々はこれまでの検討で、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。骨髄バンクでのURPBSCTは2018年12月で600例に達した。非血縁ドナーからのPBSCHの現状を把握するとともに、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、2018年12月までに、末梢血幹細胞移植が行われた600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陽性細胞数等のデータより、各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。このため、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503例の集計を表1-a、2日採取を要した97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、 $4.44 \times 10^6$ /kg(患者体重)、2日採取の中央値は $2.96 \times 10^6$ /kgであった。2日間採取してもCD34陽性細胞数が $1.0 \times 10^6$ /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 28.8%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おおむね 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 244 分、2 日に及んだ場合 447 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

	中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11846(9566-13746)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	196(148-202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	196(155-236)
採取血液量(ml)	209(160-280)
CD34陽性細胞絶対数( $10^6$ )	2.62(1.73-4.02)
CD34陽性細胞数( $10^6$ /患者体重kg)	4.44(3.00-6.60)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6$ /kgに必要な総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	171.4(109.1-243.4)
血小板(採取前)( $10^9$ / $\mu$ l)	20.4(17.9-23.3)
血小板(採取後)( $10^9$ / $\mu$ l)	12.9(11.0-15.4)
CD34陽性細胞数 $4.0 \times 10^6$ /kg採取した場合の血小板相対値( $10^9$ / $\mu$ l)	13.4(11.0-16.5)

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 1-b

	本施設での1日目 中央値(25%-75%)	本施設での2日目 中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11637(9012-13193)	9933(7132-12015)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	200(160-206)	162(123-200)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	178(131-212)	147(102-201)
採取血液量(ml)	198(123-239)	160(100-204)
CD34陽性細胞絶対数( $10^6$ )	0.82(0.66-1.05)	1.13(0.73-1.57)
CD34陽性細胞数( $10^6$ /患者体重kg)	1.25(0.96-1.60)	1.63(1.13-2.42)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6$ /kgに必要な総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	273.2(204.0-369.7)	162.3(108.2-277.3)
血小板(採取前)( $10^9$ / $\mu$ l)	19.8(17.8-21.8)	14.1(11.8-16.2)
血小板(採取後)( $10^9$ / $\mu$ l)	13.2(11.1-15.6)	10.3(8.0-11.9)
CD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6$ /kg採取した場合の血小板相対値( $10^9$ / $\mu$ l)	10.6(7.3-13.5)	9.3(6.7-12.0)

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 2

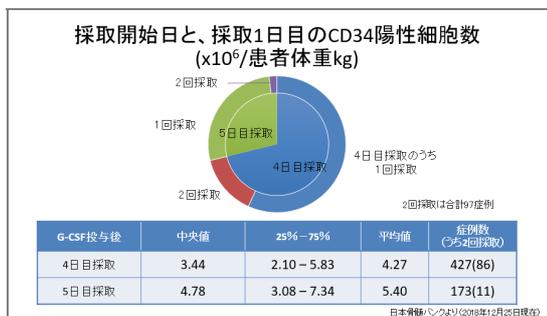


表 3

	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	196 (148 - 202)	503
2回採取 1日目	200 (160 - 206)	97
2回採取 2日目	162 (123 - 200)	97

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 4

	中央値	25% - 75%	平均値	症例数
1回のみ採取	244	207 - 285	246	479
2回採取 1日目	241	205 - 300	253	94
2回採取 2日目	210	180 - 253	216	92
2回採取 合計	447	398 - 540	471	91

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

## D. 考察

2日間採取で  $1.0 \times 10^6$ /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考えられる。一方、600 例中 97 例 16.2% 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  $2.0 \times 10^6$ /kg 未満の 106 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 250ml/kg まで増加させると 40 例、血縁ドナーの上限とされる 300ml/kg まで増加させると 56 例が 1 日で採取終了可能となる。

自施設でこれまでに検討した試験では、血縁者間も含め 50ml/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 single platform 法で測定し、最終処理量を決定する方法を用いることで、全例が 1 日採取で終了した。採取 CD34 陽性細胞数は骨髓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考えられる。

骨髓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、採取時間を必要最低限に短縮することができ、同時に不必要な 2 日間採取を減らすことが可能

となると考えられる。

表 5

1日目CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6$ /患者体重(kg)未満の106例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数 ( $\times 10^6$ /患者体重kg)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち35例採取)
2.0 $\times 10^6$ /kg未満の症例	1.28	0.97 - 1.67	1.26	106(98)

↓

CD34陽性細胞数( $\times 10^6$ /患者体重kg)	総処理量/ドナー体重(ml/kg)を下記した場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	70	82	90
2.0 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	40	56	76

日本骨髄バンクより(2018年12月25日現在)

## 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。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

- Konuma T, Yanada M, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Ota S, Hoshino T, Takahashi S, Kanda Y, Ueda Y, Takanashi M, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):245-250. doi: 10.1111/bjh.15399. Epub 2018 May 29.
- Koji Kawamura, Nobuhiro Tsukada, Yoshinobu Kanda, Takashi Ikeda, Akiyo Yoshida, Yasunori Ueda, Tadao Ishida, Kenshi Suzuki, Hirokazu Murakami. The Role of Allogeneic Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Study from the Japanese Society of Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Jul;24(7):1392-1398. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16.
- Matsue K, Kumagai K, Sugiura I, Ishikawa T, Igarashi T, Sato T, Uchiyama M, Miyamoto T, Ono T, Ueda Y, Kiguchi T, Sunaga Y, Sasaki T, Suzuki K. Plerixafor for mobilization and collection of haematopoietic stem cells for autologous transplantation in Japanese

patients with non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study. *Int J Hematol.* 2018 Nov;108(5):524-534.

doi:10.1007/s12185-018-2505-4. Epub 2018 Jul 24.

- Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K; Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2019 Feb;37(1):85-95. doi: 10.1002/hon.2566. Epub 2018 Nov 19.
- Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Sakura T, Ohno Y, Iwato K, Okumura H, Kondo T, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Miyazaki Y. Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00277-019-03653-7. [Epub ahead of print]
- 福田隆浩、上田恭典 造血細胞採取と採取合併症チーム医療のための造血細胞移植ガイドブックー移植チーム・造血細胞移植コーディネーター必携ー 日本造血細胞移植学会監修 株式会社医薬ジャーナル社 p.63-74

### 【2】学会発表

- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 上田恭典 末梢血幹細胞採取 第39回日本アフェリシス学会学術大会 岡山 教育講演

## 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

