

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
 平成31年度/令和元年度 分担研究報告書
 研究課題：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
 課題番号：H29 難治等（免） 一般 101
 研究代表者：所属機関 慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室
 氏名 岡本 真一郎
 研究分担者：所属機関 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
 氏名 上田 恭典

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植（URPBCT）数は緩徐ながら増加傾向にあり、2019年には800例に達した。2019年11月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は847件で、1日で採取終了は699件、2日間採取例は142件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ $5.39 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、 $3.04 \times 10^6/\text{kg}$ 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回の採取当たりおおむね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445分、2日採取を要したドナーの割合は4日目採取開始で21%、5日目開始で7%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 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかった154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52例（33.7%）、血縁者間の上限300ml/kgまで採取すると79例（51.2%）がCD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ （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

我が国における末梢血幹細胞移植は2019年末までに858件で、非血縁ドナーからの同種移植の総数23,947件のわずか3.5%である。また、年間症例数は200件台で微増を続けているものの（図1）年間約4,000件実施されている米国の現状に比して明らかに少ない。非血縁者に対する日本骨髄バンクを介した末梢血幹細胞採取の2019年11月28日に時点での現状を調査し、より安全性が高く、負担の少ない採取の可能性について検討した。

図1



B. 研究方法

骨髄バンクで、2019年11月28日までに末梢血幹細胞採取が計画された847例中、実際に採取が行われた841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、採取開始日による採取CD34陽性細胞数の分布の差異、血液処理量を増加させた場合にどの程度のCD34陽性細胞が採取可能か、G-CSF投与開始後4日目からの採取に統一することの可能性について調査した。

（倫理面への配慮）

データの収集にあたって、骨髄バンクに正式に申請し、倫理委員会での審査を経て提供を承認された資料を用いて解析した。解析にあたり、採取施設

設、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

2019年11月28日までに採取が終了した841例中、G-CSF投与開始後4日目から採取を開始した例は604例(71.8%)であった。採取が1日で終了した例は699例(83.1%)、2日に及んだ例は142例(16.9%)であった(図2)。1日で終了した例の採取CD34陽性細胞数の中央値は $4.58 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)、2日を要した例の中央値は $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ であった(表1,2)。

図2



表1

項目	中央値(mg/kg)
総採血量(ml)	11802(9500-12600)
総採血量/ドナー体重(ml/kg)	186(147-202)
総採血量/患者体重(ml/kg)	192(152-234)
採取血液量(ml)	217(166-280)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)	2.7(2.04-4.08)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)患者体重	4.58(3.04-6.75)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)に必要と想定される採血量/ドナー体重(ml/kg)	162.3(106.1-234.5)
血中鉄(採取前)($\mu\text{g/l}$)	20.8(17.9-23.3)
血中鉄(採取後)($\mu\text{g/l}$)	12.9(11.0-15.4)
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)採取した場合は血中鉄低下($\mu\text{g/l}$)	13.8(11.0-16.7)

表2

項目	2日間採取例(例)	2日間採取例中央値(mg/kg)	2日間採取例中央値($\times 10^6/\text{kg}$)
総採血量(ml)	11200(9150-13148)	8570(7127-12000)	
総採血量/ドナー体重(ml/kg)	289(158-308)	141(122-200)	
総採血量/患者体重(ml/kg)	248(131-308)	145(102-190)	
採取血液量(ml)	205(140-240)	171(124-220)	
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)	0.800(0.2-0.94)	1.09(0.72-1.45)	
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)患者体重	1.22(0.36-1.34)	1.45(1.18-2.32)	
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)に必要と想定される採血量/ドナー体重(ml/kg)	274.1(201.7-373.0)	162.3(106.1-234.5)	
血中鉄(採取前)($\mu\text{g/l}$)	19.8(17.8-21.8)	13.9(11.9-16.1)	
血中鉄(採取後)($\mu\text{g/l}$)	13.2(11.0-15.4)	9.9(8.0-12.2)	
CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)採取した場合は血中鉄低下($\mu\text{g/l}$)	10.5(7.9-13.2)	9.3(8.4-12.2)	

2日間採取しても総採取量が $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ (患者

体重)に満たない例は3例(0.36%)のみであった。 $1.5 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)に満たない例は上記を合わせて11例(1.3%)であった(表3)。採取1日目の血液処理量の中央値は、1日採取終了例も2日間採取例も約200mlであった。骨髄バンクの標準的な処理量が遵守されていることがうかがえる。

表3

日数	CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)患者体重	CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{kg}$)患者体重	合計	合計/全例(%)
1	0.41	0.79	1.20	4
2	0.57	0.79	0.69	4
3	0.23	0.46	1.29	4
4	0.31	0.30	0.61	4
5	0.28	0.28	0.78	4
7	0.16	0.16	1.05	4
8	0.05	0.19	1.03	4
9	0.10	0.09	1.67	5
20	0.77	0.09	1.65	4
21	0.44	0.42	1.26	4

我々は以前より、この程度の血液処理量では、採取CD34陽性細胞数は血液処理量におおむね比例することを示してきたが、1日目の採取CD34陽性細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)に満たない154例の1日目の処理量を個々の症例ごとに、骨髄バンクドナーの上限とされる250mlに増すと53例(34.4%)、血縁ドナー採取の上限とされる300mlまで増すと、79例(51.3%)が1日で $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 採取可能となる(図3)。4日目採取開始例の1日目のCD34陽性細胞採取量中央値は $3.49 \times 10^6/\text{kg}$ 、5日目採取開始例は $4.81 \times 10^6/\text{kg}$ で、5日目採取開始例の方がやや多いが、2日間採取例の1日目採取量は、4日目採取開始例が $1.21 \times 10^6/\text{kg}$ 、5日目採取開始例が $1.24 \times 10^6/\text{kg}$ とほぼ同等であった(図4,5)。

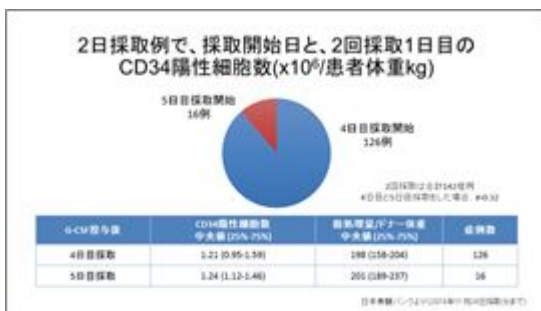
図3



図 4



図 5



1 日で採取が終了した例の採取時間の中央値は 244 分であったが、2 日採取を要した場合の採取時間の中央値は 445 分であった。

D. 考察

1 日採取で終了した割合は 2017 年度、2018 年度とほぼ同等で、現在のような手法での採取の標準的な結果と考えられる。現在の採取施設の血液処理量は、骨髄バンクの目標血液処理量をどのドナーに対しても一律に踏襲していることがうかがえる。前回までの報告書に述べたように、採取途中で採取 CD34 陽性細胞数を測定するなどして、ドナーごとに適切な目標血液処理量を設定することが可能で、 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満であったドナーのうち血液処理量をバンクドナーの上限である $250\text{ml}/\text{kg}$ まで増やすことで約 3 分の 1、血縁ドナーの上限である $300\text{ml}/\text{kg}$ まで増やすことで約 2 分の 1 が 1 日で CD34 陽性細胞を $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取することが可能になる。この結果も過去 2 回の調査と同様であった。採取途中での CD34 陽性細胞数の測定は目標処理量設定に重要である。必要でかつ問題な

い採取経過の場合、血縁ドナー採取の上限である $300\text{ml}/\text{kg}$ まで許容することを検討する必要がある。

G-CSF 投与開始 5 日目採開始の方が、4 日目採取開始に比して採取開始採取 1 日目の採取 CD34 陽性細胞数が多いが、2 日採取が必要であったドナーに限るとほぼ同等である。2 日採取が必要であったドナーの採取 CD34 陽性細胞数は、1 日で採取可能であったドナーに比して明らかに低く、採取開始日の問題ではないことがわかる。採取開始を G-CSF 開始 4 日目に統一することで、CD34 陽性細胞数の下限 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ の確保に影響することなく、ドナー、採取施設ともに採取の安全性を向上させ、負担を軽減することが可能になり、また休日を含まないスケジュール調整が可能となり、外来投与の推進にも役立つと思われる。今後検討すべき課題である。

E. 結論

日本骨髄バンクより提供を受けた末梢血幹細胞提供ドナーの採取関連データの解析で、血液処理を骨髄バンクドナーの上限、もしくは血縁ドナーの上限まで行うことで、2 日採取を要したドナーの、それぞれ 3 分の 1、もしくは 2 分の 1 の採取が 1 日で終了可能なことが推測された。また採取開始を、G-CSF 開始 4 日目に統一しても採取上の問題は生じないことが推測された。ドナー、採取施設の安全性の向上、負担の軽減に向けて検討すべき課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Izumi K, Kanda J, Nishikori M, Arai Y, Ishikawa T, Yoshioka S, Ueda Y, Maeda T, Yonezawa A, Anzai N, Moriguchi T, Imada K, Akasaka T, Nohgawa M, Itoh M, Aiba A, Tsunemine H, Watanabe M, Kondo T, Takaori-Kondo A. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a

- multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. *Ann Hematol.* 2019 Dec;98(12):2815-2823.
- 2) Ikeda T, Mori K, Kawamura K, Mori T, Hagiwara S, Ueda Y, Kahata K, Uchida N, Tsukada N, Murakami S, Yamamoto M, Takahashi T, Ichinohe T, Onizuka M, Atsuta Y, Kanda Y, Okamoto S, Sunami K, Takamatsu H. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2019 Dec;37(5):586-594.
 - 3) Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, Sunami K, Mori T, Nakamura F, Iida S, Nakazawa H, Makita M, Kako S, Sawa M, Ueda Y, Takahashi H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Takamatsu H, Takami A. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged ≥ 65 years with multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Oct;54(10):1595-1604.
 - 4) Fujiwara SI, Kanda J, Tatara R, Ogawa H, Fukuda T, Okumura H, Ohashi K, Iwato K, Ueda Y, Ishiyama K, Eto T, Matsuoka KI, Nakamae H, Onizuka M, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Aug;54(8):1327-1336.
 - 5) Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, Kobayashi H, Kondo E, Doki N, Nakao T, Kanda Y, Kosugi N, Kosugi H, Kumagai T, Harada H, Shikami M, Maeda Y, Sakura T, Inokuchi K, Saito A, Nawa Y, Ogasawara M, Nishida J, Kondo T, Yoshida C, Kuroda H, Tabe Y, Maeda Y, Imajo K, Kojima K, Morita S, Komukai S, Kawaguchi A, Sakamoto J, Kimura S. Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial). *Int J Clin Oncol.* 2019 Apr;24(4):445-453.
 - 6) Takamatsu H, Yamashita T, Kurahashi S, Saitoh T, Kondo T, Maeda T, Nakazawa H, Murata M, Narita T, Kuroda J, Hashimoto H, Kawamura K, Miyamoto T, Honda S, Ichinohe T, Atsuta Y, Sunami K. Clinical Implications of t(11;14) in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Mar;25(3):474-479.
 - 7) 上田恭典 血液異常における JSFA アフェレシスガイドラインの臨床応用 日本アフェレシス学会雑誌 38(3):220-226, 2019
 - 8) 上田恭典 V-2-5 採血機器 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム改訂第 4 版 p.128-130
 - 9) 上田恭典 IX-1 基本概念 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム改訂第 4 版 p.248-250
 - 10) 上田恭典 IX-2-1 プラズマフェレーシスの種類と適応 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム改訂第 4 版 p.250-252
 - 11) 上田恭典 IX-2-2 サイトフェレーシスの種類と適応 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム改訂第 4 版 p.253-255
 - 12) 上田恭典 IX-3 実施方法 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム改訂第 4 版 p.255-257

2.学会発表

- 1) 上田恭典、芦田明、前田猛、岡田和也 Clinical application of JSFA apheresis guidelines for hematological disorders the 12th World Congress of International Society for Apheresis ガイドラインセッション 京都
- 2) 上田恭典 Plasmapheresis for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura 第40回日本アフエレシス学会学術大会 シンポジウム 京都
- 3) 上田恭典 同種造血幹細胞移植術におけるWT1mRNAの有用性 第81回日本血液学会学術集会 モーニングセミナー 東京
- 4) 上田恭典 移植現場での造血幹細胞にまつわる諸問題 第20回日本検査血液学会学術集会 ワークショップ 奈良
- 5) 上田恭典 骨髄・末梢血幹細胞の凍結～輸注・看護 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会 教育セミナー 熊本

G..知的財産権の出願・登録状況

なし