

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
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

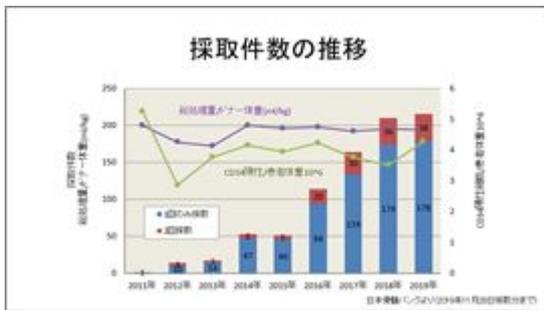
大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科

氏名 上田 恭典

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、2017年、2018年に行った調査との比較を行いながら、より安全性が高く、負担の少ない採取の可能性について考察を加えた。

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、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 × 10⁶/kg（患者体重）、2日を要した例の中央値は2.96 × 10⁶/kgであった（表1,2）。

図2

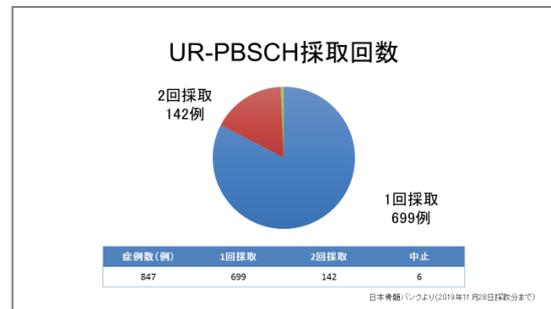


表1

骨髄バンクPBDナー
1回採取699例の採取状況

	中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	11802(9508-13600)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	196(147-202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	192(152-234)
採取血液量(ml)	217(166-280)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	2.71(1.84-4.08)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	4.58(3.06-6.75)
CD34陽性細胞数4.0x10 ⁶ /kgに必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	162.3(106.1-234.5)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	20.4(17.9-23.3)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	12.9(11.0-15.4)
CD34陽性細胞数4.0x10 ⁶ /kg採取した場合の血小板推定値(x10 ⁹ /μl)	13.6(11.0-16.7)

表2

骨髄バンクPBDナー
2日間採取142例の採取状況

	2日採取の1日目 中央値(25%-75%)	2日採取の2日目 中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11020(9190-13149)	9573(7127-12000)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	199(158-206)	161(122-200)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	168(131-208)	145(102-190)
採取血液量(ml)	205(140-240)	171(116-210)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	0.80(0.62-1.04)	1.09(0.72-1.45)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	1.22(0.96-1.56)	1.61(1.18-2.32)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kgに必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	274.1(201.7-373.0)	162.3(116.3-259.2)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	19.8(17.8-21.8)	13.9(11.5-16.1)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	13.2(11.0-15.6)	9.9(8.0-12.1)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kg採取した場合の血小板推定値(x10 ⁹ /μl)	10.5(7.3-13.2)	9.3(6.4-12.2)

2日間採取しても総採取量が1.0 × 10⁶/kg（患者体重）に満たない例は3例（0.36%）のみであった。1.5 × 10⁶/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窺える。

表3

症例番号	CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)			G-CSFから何日目採取か
	2日採取 1日目	2日採取 2日目	合計	
1	0.41	0.79	1.19	4
2	0.32	0.29	0.61	4
3	0.23	1.06	1.29	4
4	0.11	0.50	0.61	4
5	0.28	0.50	0.78	4
6	0.30	0.86	1.16	4
7	0.54	0.95	1.49	4
8	0.65	0.78	1.43	4
9	0.93	0.49	1.42	5
10	0.77	0.69	1.45	4
11	0.44	0.82	1.26	4

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)が<1.5の症例 11例
CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)が<1.0の症例 3例

日本骨髄バンクより(2019年11月8日採取分まで)

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 2.0×10^6 /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250 ml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 2.0×10^6 /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 3.49×10^6 /kg、5日目採取開始例は 4.81×10^6 /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 1.21×10^6 /kg、5日目採取開始例が 1.24×10^6 /kgとほぼ同等であった (図4,5)。

図3

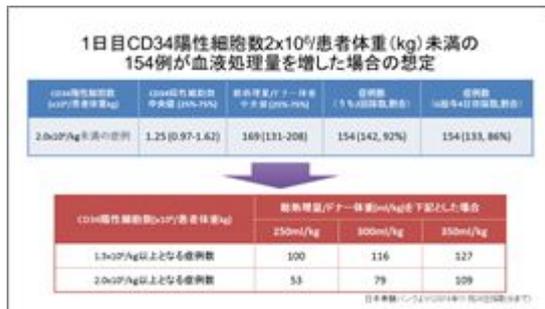


図4

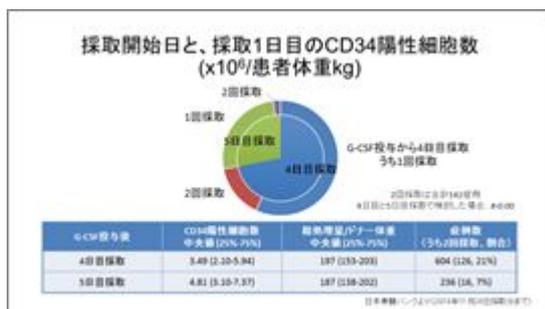
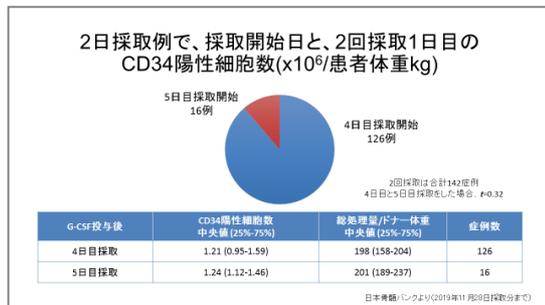


図5



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思われる。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、 2.0×10^6 /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250ml/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300ml/kgまで増やすことで約2分の1が1日でCD34陽性細胞を 2.0×10^6 /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300ml/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日目採取開始の方が、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 2.0×10^6 /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。

評価

1) 達成度について

目標としていた、採取中にCD34陽性細胞を測定し、必要な場合に処理量を変化させることで、1日での目標量達成が可能になる集団が存在することを示すことができた。G-CSF投与4日目採取開始と5日目採取開始で、CD34陽性細胞の目標量採取達成に差がないことを示すことができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ドナーの末梢血幹細胞採取を現在よりも負担の少ないものにするための具体的方策を提示できた。また米国骨髄バンクでは、一律5日目採取開始となっており、我が国のドナーで、一律4日間採取開始で問題がないことを示せたことは、ドナーの負担の軽減とともに、国際的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

末梢血幹細胞採取中のCD34陽性細胞数の確認とその結果による処理血液量の決定、骨髄バンクドナーの採取をG-CSF投与4日目開始に統一することを、関係者に提起し、コンセンサスが得られれば骨髄バンクに働きかける。

4) 研究内容の効率性について

日本骨髄バンクから正式の手順を踏んで提供されたデータを用いた解析であり、効率的に行えた。

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) 国内

口頭発表	9件
原著論文による発表	6件
それ以外（レビュー等）の発表	1件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 福田隆浩、上田恭典 7. 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-移植チーム・造血細胞移植コーディネーター必携- 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 2018年
- 2) 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

学会発表

- 1) 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 2019年
- 2) 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 2019年
- 3) 上田恭典 末梢血幹細胞採取 第39回日本アフェレシス学会学術大会 教育講演 岡山 2018年
- 4) 上田恭典 自験例から見たわが国における非血縁者間同種末梢血幹細胞移植について 第39回日本造血細胞移植学会総会 島根 ワークショップ 2017年
- 5) 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 シンポジウム 千葉 2017年

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	7件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 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 Jun;98(6):1367-1381.

2) 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.

3) 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.

4) 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 hematopoietic 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 Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):245-250.

5) Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol.* 2018 Feb;107(2):211-221.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし