

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
令和5年度 分担研究報告書
効率的でドナーの負担軽減に資する末梢血幹細胞採取法の確立と
非血縁者間末梢血幹細胞移植の治療成績向上のための研究

分担課題名： 非血縁末梢血幹細胞採取の効率化
研究分担者 上田恭典 倉敷中央病院 血液内科 主任部長

研究要旨 骨髄バンクのDataを用いて2022年11月29日での非血縁者間同種末梢血幹細胞採取の採取状況を調査し、COVID19感染の影響を受けるようになった2020年以前と以降での採取状況の変化を比較するとともに、採取血液処理量と患者体重当たりの採取CD34陽性細胞数の分布を調査した。全体で1704例あり、1日で採取が終了した1451例について比較したところ、2019年までと2020年以降でドナー体重(kg)あたりの血液処理量、患者体重当たりの採取CD34陽性細胞数に変化はなかった。2020年1月から2022年11月29日までの血液処理量と採取CD34陽性細胞数の推移をみると、120-140ml/kg(ドナー体重)にピークを持つ集団と180-200ml/kg(ドナー体重)にピークを持つ集団が存在するものの、患者体重当たりの採取CD34陽性細胞数は両者の間で大きく差がなかった。処理血液量の少ない群は、処理量の決定に、経過中のCD34陽性細胞数の測定を利用していることが推測され、その利用はドナー、採取施設の負担を軽減する可能性がある。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞採取(URPBSCH)の状況を確認するとともに、COVID19感染蔓延下で変化を生じていないか、次第に採取件数が増加する中で、採取CD34陽性細胞数、血液処理量がどのように収束しているかを確認し、安定した採取を行い、ドナー、採取施設、ひいては移植施設への負担を軽減する方向を探る。

B. 研究方法

日本骨髄バンクに申請し、倫理委員会の許可を得て、採取開始時から、2022年11月19日までの末梢血幹細胞採取に関する採取ごとのDataを入手し検討した。COVID19感染が日本で始まった2020年1月を境にそれ以前とそれ以降の変化も含めて検討した。血液処理量、採取CD34陽性細胞数などの基本的なDataの全体像を検討するとともに、最終血液処理量の分布と各処理量区分でのCD34陽性細胞採取量の分布についても検討した。
<倫理面への配慮>

日本骨髄バンクの倫理委員会の許可を得ており、完全に匿名化されたDataを用いている。骨髄バンクドナーには、匿名化された成績が利用される可能性についてはあらかじめ説明し同意が得られている。

C. 研究結果

2022年11月29日までに、URPBSCHを行ったのは1704例で、1日採取1451例、2日採取247例、中止6例であった。図1に示すように、URPBSCHは年々増加

傾向であった。1日で採取終了した1451例の血液処理量中央値はドナー体重当たり195ml/kg、採取CD34陽性細胞数の中央値は、患者体重当たり 4.47×10^6 /kgであった(表1)。2019年末以前と2020年1月以降を比較したが、有意な差は無かった(表2)。採取に2日間を要した例の結果を示した(表3)。解析可能であった1668例中、採取CD34陽性細胞数が、患者体重当たり 1.5×10^6 /kg未満の例が17例、うち 1.0×10^6 /kg満の例が6例であった(表4)。最も汎用されているSpectra Optiaを用いた採取では、2020年から2022年の検討では、120-140ml/kg(ドナー体重)にピークを持つ集団と180-200ml/kg(ドナー体重)にピークを持つ集団が存在するものの、患者体重当たりの採取CD34陽性細胞数は両者の間で大きく差がなかった(図2)。2017年から2019年についても同様の傾向であった(図3)。

図1 採取件数の推移

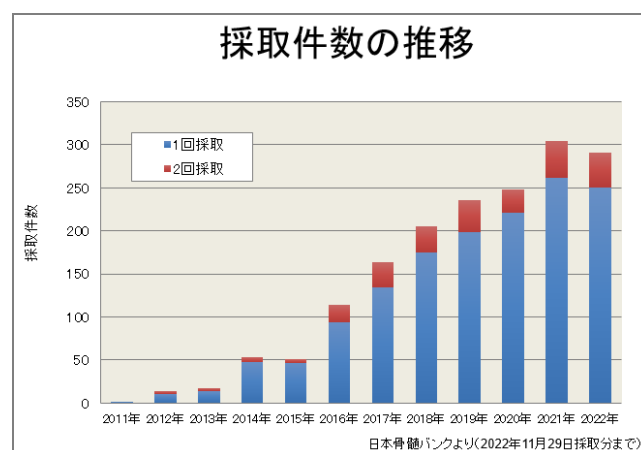


表 1 1回採取 1451 例の採取状況

1回採取1451例の採取状況	
中央値(25%-75%)	
採取時間(分)	245(205-283)
総処理血液量(ml)	11599(9442-13597)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	195(144-202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	188(149-231)
採取血液量(ml)	220(175-273)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	2.73(1.85-4.10)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	4.47(3.02-6.86)
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)	161.6(105.4-235.1)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	20.6(18.0-23.6)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	13.1(11.1-15.6)
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)	13.8(11.0-16.9)

日本骨髄バンクより(2022年11月29日採取分まで)

表 2 2日間採取 247 例の採取状況

2日間採取247例の採取状況		
中央値(25%-75%)		
	1日目	2日目
採取時間(分)	245(212-300)	215(175-255)
総処理血液量(ml)	11000(8910-13000)	9500(7087-11503)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	197(152-206)	161(118-200)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	163(126-204)	142(102-178)
採取血液量(ml)	208(173-258)	181(137-225)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	0.83(0.60-1.10)	1.11(0.77-1.59)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	1.30(0.96-1.60)	1.70(1.19-2.41)
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)	262.6(186.1-373.2)	157.4(105.1-227.8)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	19.8(17.7-22.4)	13.8(12.0-16.3)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	13.1(11.3-15.6)	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)	10.7(7.2-13.5)	9.3(7.0-11.8)

日本骨髄バンクより(2022年11月29日採取分まで)

表 3 1回採取 1451 例の採取状況

1回採取1451例の採取状況	
中央値(25%-75%)	
~2019年12月	
2020年1月~	
採取時間(分)	244(204-286)
総処理血液量(ml)	11645(9468-13600)
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)	191(152-233)
採取血液量(ml)	216(167-280)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	2.70(1.83-4.05)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	4.50(3.03-6.70)
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)	164.2(106.6-236.3)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	20.4(17.8-23.3)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	12.9(10.9-15.4)
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)	13.5(10.9-16.7)

日本骨髄バンクより(2022年11月29日採取分まで)

表 4 Poor Mobilizer (1689 例中)

Poor Mobilizer (1689例中)			
採取施行日	CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)		合計
	2019年	2020年	
2014年	0.41	0.79	1.19
2014年	0.32	0.29	0.61
2015年	0.23	1.06	1.29
2016年	0.11	0.50	0.61
2017年	0.28	0.50	0.78
2017年	0.30	0.86	1.16
2019年	0.54	0.95	1.49
2019年	0.93	0.49	1.42
2019年	0.77	0.69	1.46
2019年	0.44	0.82	1.26
2020年	0.66	0.65	1.31
2021年	0.40	0.66	1.06
2021年	0.45	0.24	0.69
2021年	0.83	0.64	1.47
2021年	0.47	0.40	0.87
2022年	0.40	0.12	0.52
2022年	0.49	0.94	1.43
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)が<1.50の症例			17
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)が<1.00の症例			6

日本骨髄バンクより(2022年11月29日採取分まで)

図 2 JMDP ドナーOptia 例 血液処理量の分布

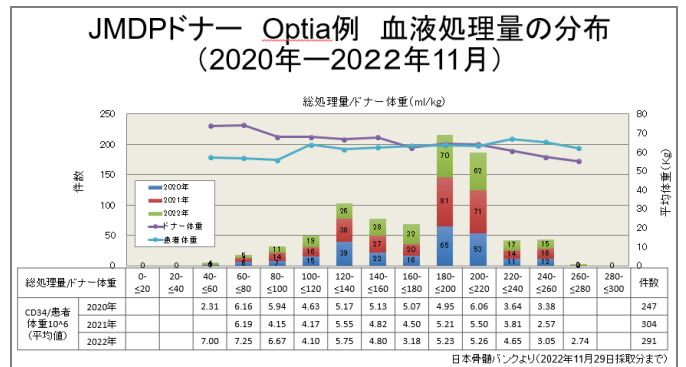
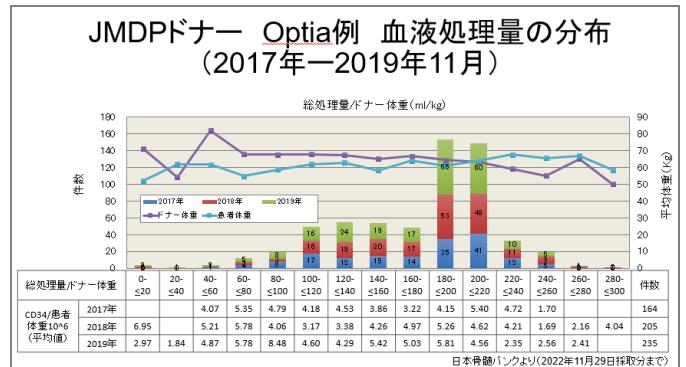


図 3 JMDP ドナーOptia 例 血液処理量の分布



D. 考察

COVID19感染症蔓延による、URPBSCHの採取自体への影響は認めなかった。日本骨髄バンクでの骨髄採取数は低下傾向であったことを考えると、また、一時的な凍結保存が認められた状況、肺機能検査が行えない状況下で、PBSCHが選択され易かった可能性がある。処理血液量が120-140ml/kg(ドナー体重)にピークを持つ集団が、バンクの規定の200ml/kg前後の集団とともに存在しており、しかも採取CD34陽性細胞数が両者で変わらないことは非常に興味深い。日本輸血細胞治療学会で我々が行った調査では、30%の施設では採取中に何らかの形でCD34陽性細胞数を測定しており、そのことで、少ない処理量で有効な採取が可能であったことが推測される。またPoor mobilizerは6例ごく少数であり、原則として凍結を認めない方針はこの面からは問題ないものと思われる。

E. 結論

URPBSCH に関しては、幸いに COVID19 感染蔓延による悪影響は認められなかった。むしろ骨髄採取より選択され易かった可能性がある。同一機器を用いながら少ない処理量で十分な採取が可能であった群があり、採取の過程で CD34 陽性細胞数を測定して、

処理血液量を決定していたことが推測される。採取中のCD34陽性細胞測定が、保険診療として認められることは、ドナー、採取施設ひいては移植施設の負担軽減につながると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Long-term Use of Ibrutinib in Japanese Patients with Steroid Dependent/Refractory cGVHD: Final Analysis of Multicenter Study. Toyosaki M, Doki N, Shiratori S, Osumi T, Okada M, Kawakita T, Sawa M, Ishikawa T, Ueda Y, Hatayama T, Yoshinari N, Fujikawa E. Blood Cell Ther. 2023 Nov 10;6(4):104-113. doi: 10.31547/bct-2023-010. eCollection 2023 Nov 25.
- 2) Allogeneic transplantation of bone marrow versus peripheral blood stem cells from HLA-identical relatives in patients with myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia: a propensity score analysis of a nationwide database. Itonaga H, Miyazaki Y, Aoki K, Shingai N, Ozawa Y, Fukuda T, Kataoka K, Kawakita T, Ueda Y, Ara T, Tanaka M, Katayama Y, Sawa M, Eto T, Kanda J, Atsuta Y, Ishiyama K. Ann Hematol. 2023 May;102(5):1215-1227. doi: 10.1007/s00277-023-05167-9. Epub 2023 Mar 15.
- 3) Progress in survival following three decades of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: A real-world registry study in Japan. Konuma T, Itonaga H, Ishiyama K, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Katayama Y, Sakurai M, Ueda Y, Matsuoka KI, Kawakita T, Eto T, Ara T, Kanda J, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y. Am J Hematol. 2023 Apr;98(4):E68-E71. doi: 10.1002/ajh.26839. Epub 2023 Jan 24.
- 4) 本邦における造血幹細胞採取等のアフエレーションの実態調査 薬師神公和、吉原哲、池本純子、

池田和彦、石田明、大戸齊、小原明、梶原道子、菊田敦、原口京子、藤原慎一郎、藤原実名美、山崎理絵、長村登紀子、田野崎隆二、奥山美樹、藤盛好啓、上田恭典 日輪細治会誌 69巻6号 641-647 2023

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

特になし