

『適切な末梢血幹細胞採取法の確立及びその効率的な普及による非血縁者間末梢血幹細胞移植の適切な提供体制構築と、それに伴う移植成績向上に資する研究』

分担課題名：コーディネートの効率化
非血縁者間末梢血幹細胞採取術の短期安全性に関する検討

研究分担者 折原勝己 公益財団法人日本骨髄バンク 総務部 主幹

研究要旨

本邦における非血縁者末梢血幹細胞移植は、平成22年(2010年)導入され、令和4年3月末現在、1529例が実施されている。

令和4年2月に持続型G-CSF製剤が追加薬事承認され、非血縁者間での導入に向け安全性・有効性に関する調査が開始されることとなっている。本研究においては、令和3年6月末までに実施された非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーを対象に従来型G-CSF製剤に関する短期安全性を調査した。その結果、疼痛およびその他の有害事象において、ドナーに対して重篤な有害事象の報告はなかった。また、採取CD34+細胞数は患者体重あたり $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満が28例(2.2%) (内、 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満は3例(0.2%))報告されている。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する情報管理を整備し、より安全かつ効率的なシステムを構築し、コーディネート期間短縮をはかる。

B. 研究方法

骨髄バンクドナーで実施した末梢血幹細胞採取の実態と有害事象データを解析し、コーディネートの問題点を検証し、ドナー安全の向上とコーディネート期間短縮を図る。

<倫理面への配慮>

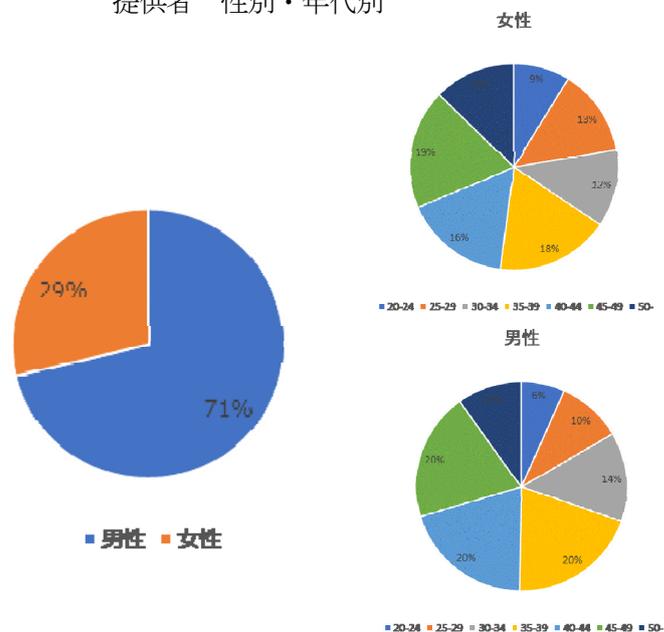
ドナー登録においては、ドナーへの同意説明文書を用いて書面での説明と同意の取得がなされた。

C. 研究結果

本邦における造血細胞移植のための非血縁者間末梢血幹細胞提供は平成22年より導入され、令和3年6月末までに実施された1263例について、全例Logistic regression法及びKruskal-Wallis test、Dann-Bonferroni法にて解析した。また、有害事象のグレードは、Common Terminology Criteria for Adverse

Events (CTCAE)を用いて評価した。

提供者 性別・年代別



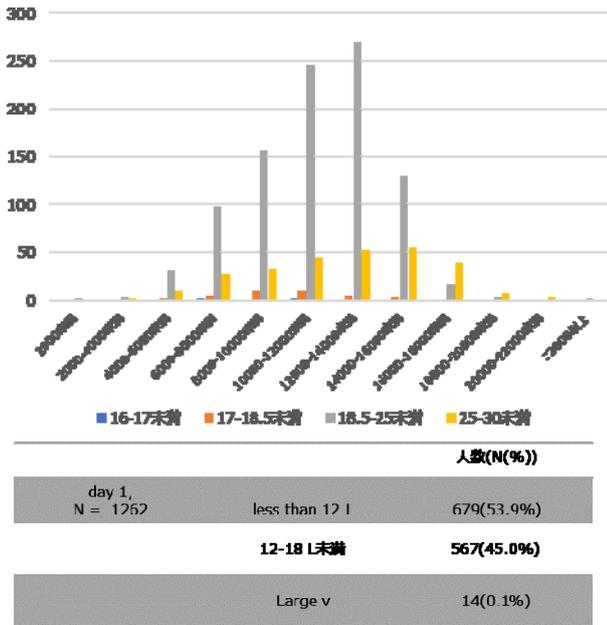
提供者の性別は、男性900名(71%)・女性363名(29%)、年代別は、男性20-24歳60名(6%)・25-29歳89名(10%)・30-34歳125名(14%)・35-39歳179名(20%)・40-44歳180名(20%)・45-49歳178名(20%)・50歳以上は89名(10%)。女性は20-24歳32名(9%)・25-29歳49名(13%)・

30-34 歳 44 名 (12%)・35-39 歳 64 名 (18%)・40-44 歳 60 名 (16%)・45-49 歳 68 名 (19%)・50 歳以上は 46 名 (13%) であった。

◇血液処理量

血液処理量(1 日目)は平均値 11370.48ml、中央値 11497.5ml (Max 22578ml~Min 1147ml) であった。

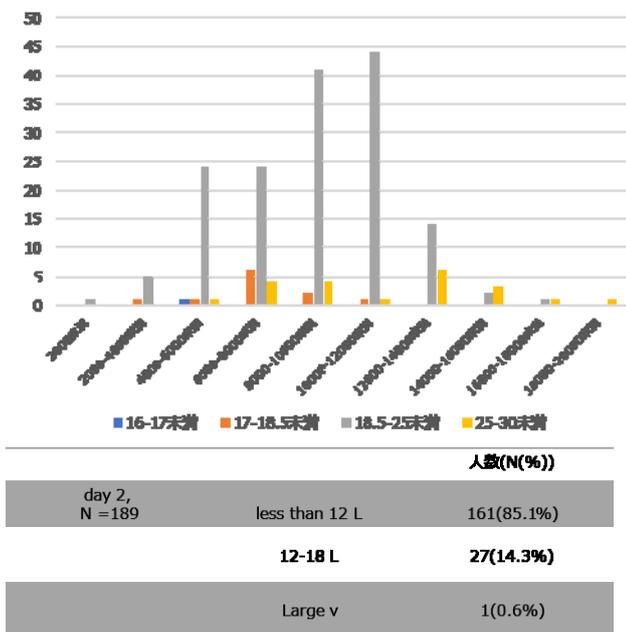
血液処理量 vs ドナーBMI



1138 名 (90.1%) でカルシウム製剤が投与された。

血液処理量(2 日目)は平均値 10796.5 ml、中央値 10956ml (Max 20250ml~Min 1608ml) であった。

血液処理量 vs ドナーBMI



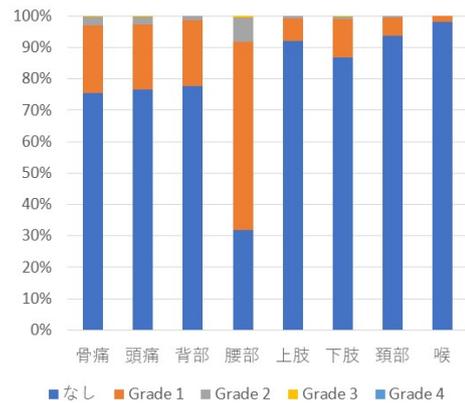
163 名 (89.9%) でカルシウム製剤が投与された。

◇疼痛

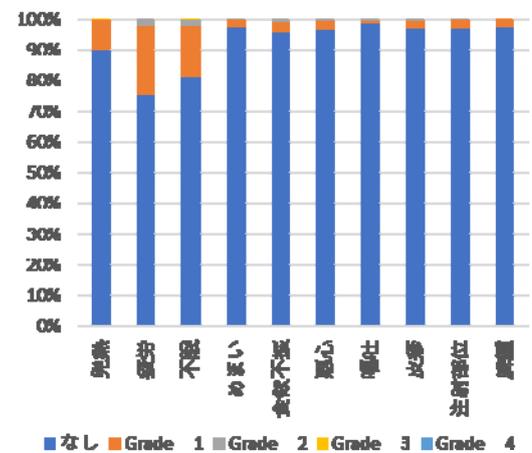
疼痛の年齢別の発現率は、20-24 歳 10.6%、25-29 歳 11.5%、30-34 歳 13.6%、35-39 歳 20.2%、40-44 歳 18.9%、45-49 歳 7.4%、50 歳以上 7.4% であった。性別では、女性 69.9%、男性 30.1% であり、女性で発現率が高かった。

性別(SEX)	人数(n)	発現率 (No.of events (%))	オッズ比 (Odds rate)	信頼区間 (95%CI)	有意差 (P-value)
男性(Men)	900	30.1%	1.00		
女性(Female)	363	69.9%	1.42	1.03 to 1.95	< .05

部位別では骨痛 311 名 (24.6%) (Grade I-II 310 名、Grade III 1 名)、頭痛 296 名 (23.4%) (Grade I-II 293 名、Grade III 3 名)、背部痛 281 名 (22.2%) (Grade I-II 281 名、Grade III 0 名)、腰部痛 862 名 (68.2%) (Grade I-II 857 名、Grade III 5 名)、上肢 99 名 (0.7%) (Grade I-II 99 名、Grade III 0 名)、下肢 166 名 (13.1%) (Grade I-II 166 名、Grade III 0 名)、頸部 79 名 (0.6%) (Grade I-II 79 名、Grade III 0 名)、喉 22 名 (0.1%) (Grade I-II 22 名、Grade III 0 名) であった。



◇その他の有害事象



疼痛以外の症状は発熱 126 名 (9.9%) (Grade I-II 125 名、Grade III 1 名)、疲労 315 名 (24.9%) (Grade I-II 315 名、Grade III 0 名)、不眠 238 名 (18.8%) (Grade I-II 238 名、Grade III 0 名)、めまい 31 名 (2.4%) (Grade I-II 31

名、GradeⅢ 0名)、食欲不振56名(4.4%) (Grade I-II 56名、GradeⅢ 0名)、悪心49名(3.8%) (Grade I-II 49名、GradeⅢ 0名)、嘔吐16名(1.2%) (Grade I-II 16名、GradeⅢ 0名)、皮疹36名(2.8%) (Grade I-II 36名、GradeⅢ 0名)、注射部位39名(3.0%) (Grade I-II 39名、GradeⅢ 0名)、脾腫35名(2.7%) (Grade I-II 35名、GradeⅢ 0名)であった。

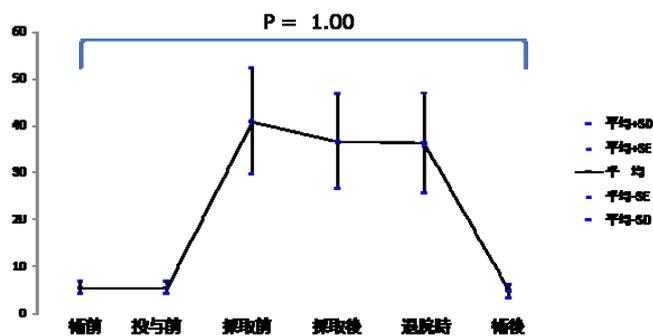
G-CSF投与(1回目)後、アレルギー反応とそれに伴う一過性の低酸素症を生じた事例が報告され、アフターコースは中止となった事例が1例報告されているが、重篤化することなく、軽快している。

◇血算・生化学

【白血球数】

白血球数は術前健診時中央値 $54.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (Max $98.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ -Min $30.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$)、採取前中央値 $41.170 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (Max $853.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ -Min $155.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$)、術後健診時中央値 $46.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (Max $148.90 \times 10^6 / \mu\text{L}$ -Min $19.90 \times 10^6 / \mu\text{L}$)であった。
 $500.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 以上は252例、 $750.00 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 以上は2例であった。

Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U testにて解析した結果、術前健診時と術後健診時で白血球数の有意差は認められなかった。

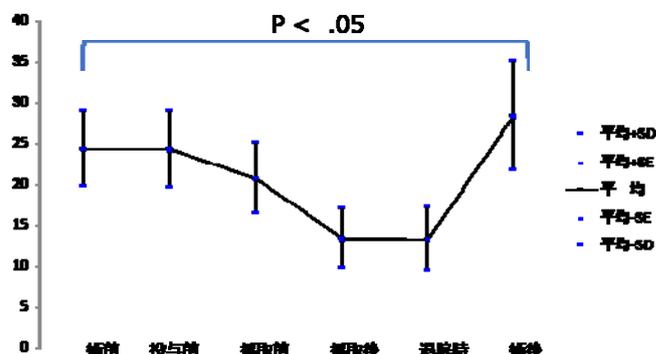


	人数(n)	平均(Mean)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
術前	1263	55.34		
投与前	1262	55.83	-11.36 to 10.25	1.00
採取前	1220	41.729	-372.83 to -351.07	< .05
術後	1257	46.21	-3.04 to 17.94	1.00

【血小板数】

血小板数は術前健診時中央値 $24 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (Max $40.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ -Min $13.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、採取前中央値 $20.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (Max $40 \times 10^4 / \mu\text{L}$ -Min $8.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、術後健診時中央値 $27.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (Max $49.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ -Min $6.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$)であった。 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下は、5例であった。

Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U testにて解析した結果、血小板数は術前健診時と採取前、術後健診時で有意差が認められたが、健康被害は報告されていない。

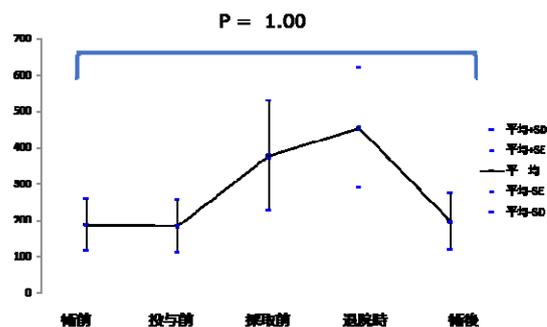


	人数(n)	平均(Mean)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
術前	1263	24.43		
投与前	1261	24.37	-0.49 to 0.61	1.00
採取前	1227	20.78	3.089 to 4.202	< .05
術後	1256	28.45	-4.57 to -3.46	< .05

【アルカリホスファターゼ(ALP)】

アルカリホスファターゼ(ALP)は術前健診時中央値 187 U/L (Max 887 U/L -Min 16 U/L)、採取前中央値 377 U/L (Max 1721 U/L -Min 36 U/L)、術後健診時中央値 199 U/L (Max 858 U/L -Min 38 U/L)であった。

Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U testにて解析した結果、術前健診時と術後健診時でアルカリホスファターゼ(ALP)値の有意差は認められなかった。

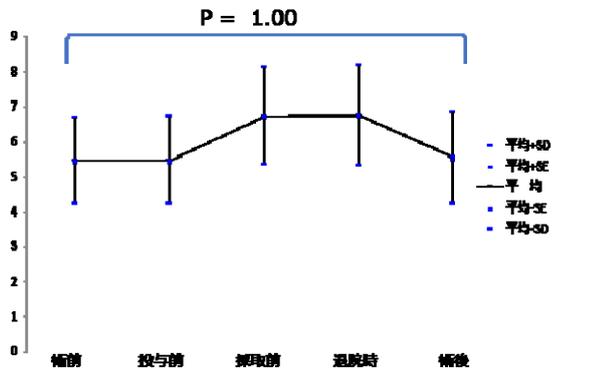


	人数(n)	平均(Mean)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
術前	1262	187.92		
投与前	1247	184.45	-9.44 to 16.39	1.00
採取前	1219	378.78	-205.84 to -177.86	< .05
退院時	1246	455.39	-287.38 to -254.54	< .05
術後	1249	197.80	-22.78 to 3.04	1.00

【尿酸(UA)】

尿酸(UA)は術前健診時中央値 5.5 mg/dL (Max 8.7 mg/dL -Min 1.8 mg/dL)、採取前中央値 6.7 mg/dL (Max 11.2 mg/dL -Min 3 mg/dL)、術後健診時中央値 5.6 mg/dL

(Max 12mg/dL-Min 1.8mg/dL)であった。Kruskal-Wallis test, Dann-Bonferroni 法にて解析した結果、術前健診時と術後健診時の尿酸(UA)値の有意差は認められなかった。

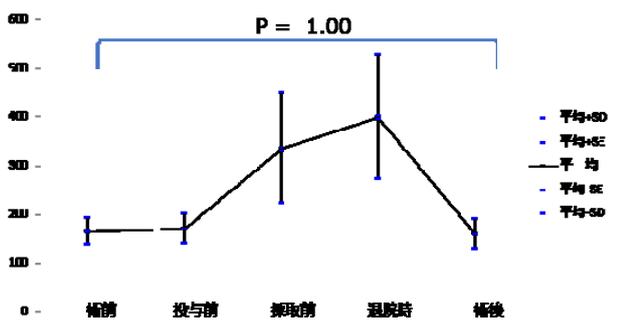


	人数(n)	平均(Mean)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
術前	1262	5.46546		
投与前	1255	5.478287	-0.16143 to 0.13578	1.00
採取前	1219	6.740705	-1.42495 to -1.12554	< 0.05
退院時	1239	6.762211	-1.44584 to -1.14768	< 0.05
術後	1248	5.649663	-0.23302 to 0.064612	1.00

【血清乳酸脱水素酵素(LDH)】

血清乳酸脱水素酵素(LDH)は術前健診時中央値 162 U/L (Max 360 U/L-Min 63 U/L), 採取前中央値 313 U/L (Max 1135 U/L-Min 117 U/L)、術後健診時中央値 157 U/L (Max 392U/L-Min 53U/L)であった。

Kruskal-Wallis test, Dann-Bonferroni 法にて解析した結果、血術前健診時と術後健診時で血清乳酸脱水素酵素(LDH)値の有意差は認められなかった。



	人数(n)	平均(Mean)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
術前	1263	165.04		
投与前	1260	171.17	-15 to 2.65	0.509
採取前	1223	335.7	-180 to -162	< .05
退院時	1248	399.71	-244 to -226	< .05
術後	1256	160.17	-3.9 to 13.7	1.00

◇CD34+細胞数

【1日目】

採取1日目のCD34+細胞数は、患者体重あたり平均値

4.78x10⁶/kg、中央値 3.93x10⁶/kg (Max 36.2x10⁶/kg -Min 0.112x10⁶/kg)であった。

Logistic regression 法にて解析した結果、年齢別の平均値は20-24歳 5.12x10⁶/kg、25-29歳 5.16x10⁶/kg、30-34歳 4.69x10⁶/kg、35-39歳 5.34x10⁶/kg、40-44歳 4.54x10⁶/kg、45-49歳 4.66x10⁶/kg、50歳以上 3.94x10⁶/kgであった。

性別では、女性 3.64x10⁶/kg、男性 5.25 x10⁶/kgであった。

体重別(BMI)では、16.00~16.99以下 4.53x10⁶/kg、17.00~18.49以下 3.12x10⁶/kg、18.50~24.99以下 4.54x10⁶/kg、25.00~29.99以下 5.84x10⁶/kgであった。1日目の採取で患者体重あたり 2.0x10⁶/kg未滿 216例(17.1%) (内、1.0x10⁶/kg未滿は57例(4.5%))報告されている。

CD34 dose (x10e6/kg)

N = 1262

1回目

Mean (SD) 4.78

Median (Range) 3.93

5-10 371

<5 801

採供年齢 (Age at donation,y)	人数(n)	オッズ比(Odds rate)	信頼区間(95%CI)	有意差(P-value)
20-24	92	1.00		
25-29	138	1.00	0.93 to 1.08	0.928
30-34	169	0.96	0.93 to 1.04	0.333
35-39	243	1.02	0.95 to 1.08	0.642
40-44	240	0.95	0.89 to 1.02	0.147
45-49	246	0.96	0.90 to 1.03	0.258
50-	135	0.88	0.81 to 0.86	< .05

【2日目】

採取2日目のCD34+細胞数は、患者体重あたり平均値 1.87x10⁶/kg、中央値 1.7x10⁶/kg (Max 9.38x10⁶/kg-Min 0.29x10⁶/kg)であった。

CD34 dose (x10e6/kg)

N = 191

2回目

Mean (SD) 1.87

Median (Range) 1.7

5-10 2

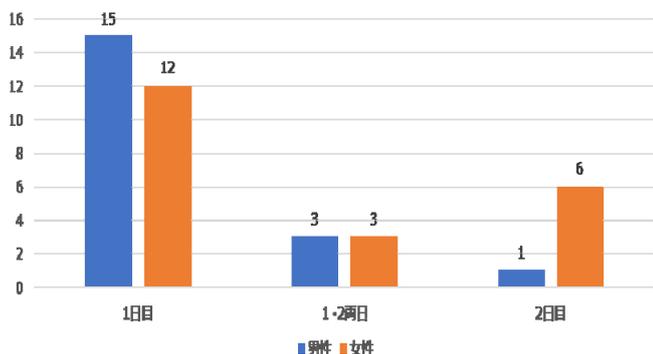
<5 186

1日目と合算して患者体重あたり 2.0x10⁶/kg未滿は28例(2.2%) (内、1.0x10⁶/kg未滿は3例(0.2%))報告されている。

◇大腿静脈アクセス

大腿静脈アクセスを実施した症例は、男性(1日目15名、

2日目1名、両日3名、女性(1日目12名、2日目6名、両日3名であった。大腿静脈アクセスに伴う健康被害は報告されていない。



D. 考察

末梢血幹細胞採取における短期的な有害事象は、主にG-CSF投与に伴う疼痛であり、ほとんどはGradeⅡ以下であるが、GradeⅢの例のものべ9例みられた。疼痛以外では発熱でGradeⅢが1例みられた。なお、G-CSF投与(1回目)後、アレルギー反応とそれに伴う一過性の低酸素症を生じた事例が報告され、アフエレーシスは中止となった事例が1例報告されているが、重篤化することなく、軽快している。末梢血管からの採取が不十分で大腿静脈アクセスを実施した症例は、1日目27例、2日目7名、両日6名あったが、健康被害は報告されていない。クエン酸デキストロース(ACD)使用による低カルシウム血症については採取中にカルシウムを補充している施設が多く、軽度の症状はあるものの、健康被害は報告されていない。

E. 結論

疼痛およびその他の有害事象において、ドナーに対し、重篤な有害事象は報告されていない。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】論文発表

1. 日野雅之、梅本由香里、幕内陽介、岡村浩史、康秀男、萩山恵子、折原勝己、中尾隆文、岡田昌也、魚嶋伸彦、伊藤 満、薬師神公和、西川彰則、石川 淳、水野石一、石川隆之、福田隆浩. WEBを用いた採取可能日情報の事前入力によるコーディネート期間短縮の

試み. 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌
2022;11(2):114-121

【2】学会発表

1. 折原勝己、矢野真吾、日野雅之、吉川亜子、古川久美子、佐藤めぐみ、関 由夏、谷澤魅帆子、中谷邦子、松浦裕子、吉岡亜沙子. 非血縁ドナーコーディネートの検証: COVID-19 パンデミック禍での影響. 第43回日本造血細胞移植学会総会(2021年3月) 東京

H. 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