

『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：非血縁末梢血幹細胞採取の効率化
末梢血幹細胞採取を支える体制の整備についての検討

研究分担者 上田恭典 倉敷中央病院 副院長 血液内科・主任部長

研究要旨

2020年度に、日本輸血細胞治療学会の細胞治療合同委員会の造血幹細胞移植関連委員会内の、Cytapheresisワーキングを中心に実施した、我が国のアフェレーシスを支える体制の現状についての調査結果を検討し、本研究班に関連した部分について、問題点の把握と改善方法の検討を試みた。血縁ドナー、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取件数は多くの施設で年間10件以下であった。機器の操作は2/3の施設で臨床工学技士が行っており、アフェレーシスナースが配置されているのは27%のみであった。ドナー採取を年間11-25件行っている施設の半数以上、全体の1/3の施設がアフェレーシスもしくは細胞調整保管を他の施設に委託することを希望していた。その理由として、人員、設備、専門性への不安が挙げられた。非血縁末梢血幹細胞採取の適切な提供のために、解決すべき課題と考える。アフェレーシスナースの増員、アフェレーシスに習熟した赤十字血液センターの積極的な関与、採取施設の集約化の検討等が検討課題としてあげられる。アフェレーシスと採取産物の調整、凍結保存にあたって準拠すべき基準の明確化、各施設での体制の整備の負担に対する財政的対応も併せて必要と思われた。

A. 研究目的

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取は、準備に要する期間も短く、ドナーの負担も少ない造血幹細胞採取法として、欧米では非血縁幹細胞採取の大半を占めているが、わが国では、2020年度においては、960例中200例を占めるに過ぎない。根底には、わが国では遠心分離によるアフェレーシスが、ほぼ造血幹細胞移植をはじめとする細胞療法に限られているため、体制、設備、手技、検査等が整備されておらず、習熟する機会も少ないことがあげられる。我々は従来、採取前、採取中のCD34陽性細胞測定による最も効率的な採取を行うことを提案してきたが、それに加えて、2020年度に、日本輸血細胞治療学会の細胞治療合同委員会の造血幹細胞移植関連委員会内のCytapheresisワーキングを中心に実施した、我が国のアフェレーシスを支える体制の現状についての調査結果を検討し、本研究班に関連した部分について、問題点の把握と改善方法の検討を試みた。

B. 研究方法

日本輸血・細胞治療学会のCytaheresisWGで作成した8項目100問からなる『細胞治療（造血幹細胞採取等）に関する実態調査』の調査票を日本造血細胞移植データセンターの作成した『2019年度日本における造血幹細胞移植の実績』に含まれる施設の中で2019年に造血幹細胞移植実績のある約350施設の代表者に、メールもしくは郵送で送り、159施設、診療科よりSurvey Monkeyもしくはメールで回答を得た。アンケートの結果については、2021年第69回輸血・細胞治療学会総会で、WGの委員である薬師神公和と吉原哲よりそれぞれ報告され、現在論文執筆中である。その中で、当研究班での研究に関連した部分について報告する。

<倫理面への配慮>

アンケート調査に関しては、研究計画書において、研究責任者(上田)の所属する倉敷中央病院 医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

末梢血幹細胞採取の実施件数の分布

図1に示すように各施設での各分類での採取件数の最も多いのは自家、各ドナー採取ともに月間1-2件で、各ドナー採取は大半の施設で年間10件以下であった。

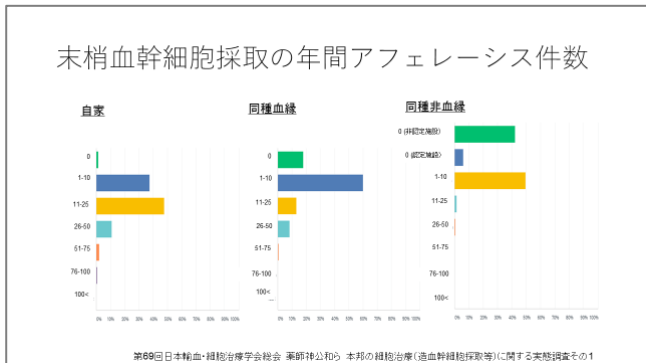


図1

図2に示すように、採取を行う場所は病棟が最も多く、採取に適した環境が十分確保されていないと思われる。アフゼーシス装置の操作は、2/3の施設で臨床工学技士が行っている。今回の調査では、アフゼーシスナースがいる施設は27%のみであった。図3にCD34陽性細胞測定の実況を示した。CD34陽性細胞数を採取前末梢血もしくは中間産物で測定している施設はそれぞれ約3割程度あり、それらの施設の8割は、その結果を血液処理量の決定に利用していた。自家のみならず、血縁ドナーの末梢血幹細胞を全例凍結保存している施設は68%あり、凍結作業は、主に臨床検査技師(64%)と医師(49%)が当たっていた。

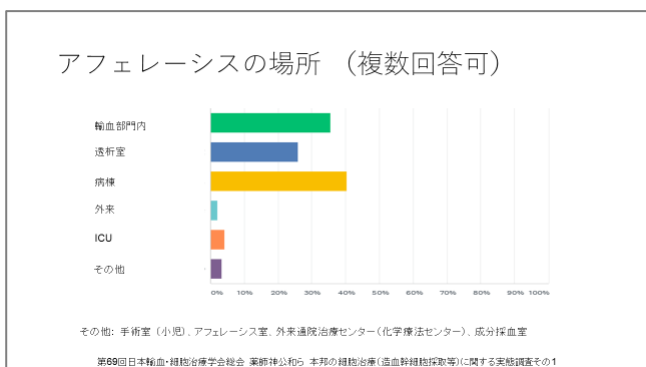
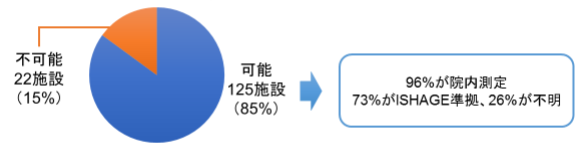


図2

CD34陽性細胞測定

Q. CD34陽性細胞数の迅速な測定の可否(当日のうち)



回答	割合
採取当日の末梢血CD34陽性細胞数で処理量を検討	30%
採取中のグラフトから中間検査 (CD34 83%, HPC 7%)	34%
この値により処理量を変更	81%

第69回日本輸血・細胞治療学会総会 薬師神公和 本邦の細胞治療(造血幹細胞採取等)に関する実態調査その1

図3

アフゼーシスや細胞調製保管を他施設に委託したいかという問いには図4に示すように、特に年間アフゼーシス回数11-25件の15施設のうち、8施設に委託希望があった。その理由としては図5に示すように、人員、体制、設備、専門性等の面での不安が示されている。現実に他施設のための採取については、図6に示すように、自家末梢血12施設、血縁骨髄18施設、血縁末梢血14施設が行っていた。

アフゼーシスand/or 細胞調製保管を他施設に委託したいか (同種幹細胞採取件数により分類)

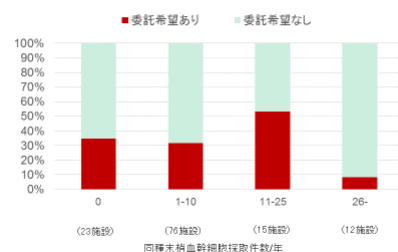


図4

委託したい理由 (複数回答可)

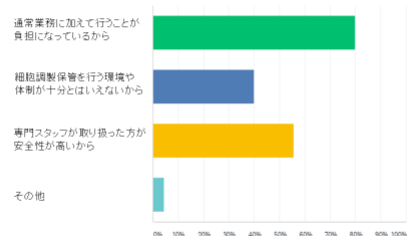


図5

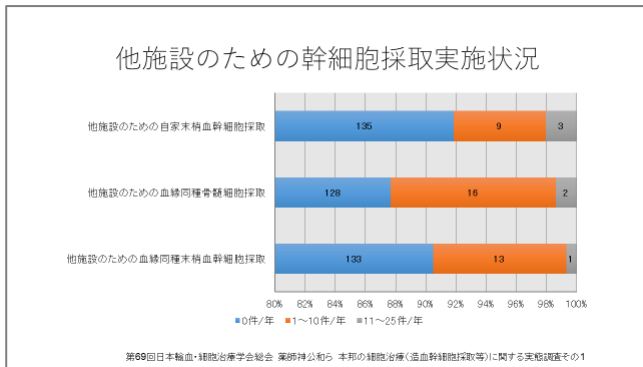


図6

D. 考察

今回のアンケート調査では、専門性の高い領域にもかかわらず、それに見合う人員、体制、設備が不十分なまま、必要性の高まりに対応せざるを得ない各施設の状況が示された。一方で、各施設の実施件数は12施設を除いて、年間25件以下であり、細胞採取以外のアフエレーシスの大部分で遠心分離が用いられない日本の現状では、作業に習熟するのは困難な状況がある。このような点から、採取施設をある程度集約するという考え方も生じる。また、臨床工学技士は、ドナーの直接の看護には当たれない。骨髄バンクでは、臨床工学技士と熟練した看護師(日本輸血・細胞治療学会認定アフエレーシスナースが望ましい)による実施を推奨しているが、今回の調査では、アフエレーシスナースを配置している施設は27%と少なく、アフエレーシスナースを積極的に養成し配置することが、ドナーの安全性の確保のため望まれる。アフエレーシスを日常的に行い、多くの学会認定アフエレーシスナースが活動している、

赤十字血液センターの積極的な関与も、問題点を解決する方策として検討が望まれる。2021年に、訓練を受けた臨床検査技師も、アフエレーシスの機器の操作に携わることが法律で認められた。アフエレーシスの負担の軽減と安全性の確保の両面から動向を注視する必要がある。また、アフエレーシスと採取産物の凍結保存にあたって準拠すべき基準の明確化、各施設での体制の整備の負担に対する財政的対応も併せて必要と思われた。

E. 結論

多くの施設で、特にドナーからの採取と細胞処理保存という専門性が高く、高度の安全性の確保が必要な分野にも関わらず、設備、人員、専門性の確保等に多く

の不安を抱えながら採取が行われている実態が明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】論文発表

- 1) Shin-Ichi Fuchida, Koji Kawamura, Kazutaka Sunami, Nobuhiro Tsukada, Shiro Fujii, Hiroshi Ohkawara, Kensuke Usuki, Atsushi Wake, Shinya Endo, Ken Ishiyama, Yasunori Ueda, Yukinori Nakamura, Toshihiro Miyamoto, Takahiro Fukuda, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Hiroyuki Takamatsu. Retrospective Analysis of Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis: A Study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Feb;28(2):76-82.
- 2) Noriko Doki, Masako Toyosaki, Souichi Shiratori, Tomoo Osumi, Masaya Okada, Toshiro Kawakita, Masashi Sawa, Takayuki Ishikawa, Yasunori Ueda, Nozomi Yoshinari, Susumu Nakahara. An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Ibrutinib in Japanese Patients With Steroid-dependent/Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther.* 2021 Oct;27(10):867.e1-867.e9.
- 3) Yoshiko Tamai, Hitoshi Ohto, Hiroyasu Yasuda, Akihiro Takeshita, Nobuharu Fujii, Hiroaki Ogo, Yurika Yazawa, Takaaki Hato, Kinuko Mitani, Keijiro Suzuki, Akihiko Yokohama, Yoko Kato, Misao Abe, Midori Kumagawa, Yasunori Ueda, Kenneth E Nollet, Laura Cooling, Junichi Kitazawa, Pediatric RBC Alloimmunization Consortium. Allo-anti-M: Detection peaks around 2 years of age, but may be attenuated by red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2021 Sep;61(9):2718-2726.
- 4) Yasuhito Terui, Shinya Rai, Koji Izutsu, Motoko Yamaguchi, Jun Takizawa, Junya Kuroda,

Takayuki Ishikawa, Koji Kato, Youko Suehiro, Noriko Fukuhara, Ken Ohmine, Hideki Goto, Kazuhito Yamamoto, Nobuhiro Kanemura, Yasunori Ueda, Kenichi Ishizawa, Kyoya Kumagai, Atsuko Kawasaki, Tomohisa Saito, Misato Hashizume, Hirohiko Shibayama. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021 May 4. doi: 10.1111/cas.14937. Online ahead of print. Cancer Sci. 2021 Jul;112(7):2845-2854.

- 5) Tanaka A, Yokohama A, Fujiwara SI, Fujii Y, Kaneko M, Ueda Y, Abe T, Kato Y, Hasegawa Y, Ikeda K, Fujino K, Matsumoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K. Transfusion-associated circulatory overload and high blood pressure: A multicentre retrospective study in Japan. Vox Sang. 2021 Aug;116(7):785-792.

【2】学会発表

- 1) 上田恭典. 細胞治療における輸血・細胞治療部門の役割. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 共催シンポジウム. 2021年6月4日～6日. 東京.
- 2) 上田恭典. 末梢血幹細胞採取を1日で終わらせるために一倉敷中央病院での取り組み. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 指定教育セミナー. 2021年6月4日～6日. 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