

『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

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**

同種末梢血幹細胞採取に当たっては、標準的な採取必要量は CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6/\text{kg}$  (患者体重) となっており、特に日本骨髄バンクにおける非血縁ボランティアドナーよりの採取に当たっては、標準血液処理量  $200\text{ml}/\text{kg}$  (ドナー体重)、最大血液処理量  $250\text{ml}/\text{kg}$  (ドナー体重)、G-CSF 投与 4 日目から 6 日目で最大 2 日間採取と定められている。ドナーの負担を最小限に抑えつつ、確実に十分量の採取を行うためには、何らかの終了以前の Data 解析が必要と考えられる。以前より骨髄バンクのドナー採取の Data の解析を行っているが、2017 年から 2019 年 11 月までの採取関連 Data を解析した。血液処理量の分布は、 $180\text{--}220\text{ml}/\text{kg}$  に集団があるものの、 $120\text{--}160\text{ml}/\text{kg}$  にも第 2 の集団があり、採取 CD34 陽性細胞数の分布は、後者でも平均  $4.26 \times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$ 、前者では  $4.98 \times 10^6/\text{患者体重}(\text{kg})$  となっており、両方で大きな患者体重差はなく、処理量の少ない集団でも、十分量の採取が行われていた。採取前もしくは採取中に血中もしくは採取産物中の CD34 陽性細胞数が確認されているものと思われる。採取中に CD34 陽性細胞数を確認している自験例 31 例のドナー採取でも中央値  $133\text{ml}/\text{kg}$  (ドナー体重) の血液処理で、中央値  $4.4 \times 10^6/\text{kg}$  (患者体重) の CD34 陽性細胞が採取されている。開始時や採取中の CD34 陽性細胞数測定により、血液処理量を適切に管理することで、70 分程度の採取時間短縮が予想され、ドナーの CD34 陽性細胞採取状況によって処理量を調節することは、ドナー、患者、採取施設、移植施設にとっても望ましい方向と考えられる。

**A. 研究目的**

日本骨髄バンク (JMDP) では、非血縁ドナーよりの末梢血幹細胞採取 (PBSCH) に当たっては、末梢血幹細胞移植における輸注幹細胞の必要量は、CD34 陽性細胞数として  $2 \times 10^6/\text{kg}$  (患者体重) となっており、標準血液処理量  $200\text{ml}/\text{kg}$  (ドナー体重)、最大処理量  $250\text{ml}/\text{kg}$  (ドナー体重)、G-CSF 投与 4 日目から 6 日目で最大 2 日間採取と定められている。以前平成 29 年度岡本班分担研究報告書で報告したように、JMDP の 2019 年 11 月 29 日までの PBSCH ドナー Data の解析では、採取に要する時間が 1 日採取終了者で 244 分、2 日採取ドナーで 445 分となっておりドナーの負担は大きい。ドナーの負担を最小限に抑えつつ、十分量の採取を行うためには、何らかの中間での Data 解析が必要と考えられる。JMDP の PBSCH の血液処理量と患者体重当たり採取 CD34 陽性細胞数の関係を調査し、PBSCH 施行時の採取の効率化の方向について検討した。

**B. 研究方法**

JMDP の倫理委員会の承認のもとに入手した JMDP の

PBSCH が開始された 2011 年から 2019 年 11 月 29 日までの PBSCH 関連の情報のうち、採取条件が最も安定していると思われる 2017 年から 2019 年 11 月 29 日までの 35 か月間について、基本的な Data の解析を行うとともに、採取過程における、終了時のドナー体重当たりの血液処理量と患者体重当たりの CD34 陽性細胞数の分布を中心に検討を加えた。

**<倫理面への配慮>**

解析のために用いた Data は、2019 年に、日野班の前身である、岡本班での同様の検討のため、日本骨髄バンクの倫理委員会の承認を得て入手した Data を用いて新たな項目について解析しており、全くドナー個人、採取施設に紐づけられない検討である。

**C. 研究結果**

JMDP の PBSCH が開始されて、2019 年 11 月 29 日までの採取例 847 例のうち 1 日採取例は 699 例、2 日間採取は 142 例、中止は 6 例であった。また採取に要した時間は、1 日のみで採取が終了した例では中央値 244 分、2 日間要した例では中央値 445 分であった。また 2 日間の採取 CD

34陽性細胞数が、 $1.5 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の例は11例で、のうち $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の例は3例であった。

2017年から2019年11月29日までの採取例は842例あった。採取1日目について血液処理量(ml/kg (ドナー体重))と採取CD34陽性細胞/(患者体重)の関係について、年次別成績とともに図1に示した。血液処理量180ml/kg以上220ml/kg未満に症例数のピークがあるが、120ml/kg以上160ml/kg未満にもピークが存在した。採取CD34陽性細胞数の分布は、後者でも平均 $4.26 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ 、前者では $4.98 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ となっており、ドナー体重当たり処理量の少ない集団でも、十分量の採取が行われていた。また患者体重は両集団間でほぼ差はなかったが、220ml/kgを超える部分では、患者体重がドナー体重を上回る傾向を認めた。

#### D. 考察

JMDPにおけるドナーからのPBSCHでは、標準血液処理量として、200ml/kg(ドナー体重)、最大処理量として250ml/kg(ドナー体重)がさだめられ、それぞれ、各採取施設が事前にJMDPに提出する採取計画書の中で明記される。今回はJMDPから入手した2019年11月までの全ドナー関連Dataのうち、手技が最も安定していると考えられる2017年以降の35か月に絞って検討したが、血液処理量の分布は、180ml/kg(ドナー体重)から220ml/kg(ドナー体重)未満に集中しており、604例中302例50%が該当した。一方120ml/kgから160ml/kg未満にも、集団があり、109例18%を占めた。前者の平均CD34陽性細胞採取量は $4.98 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ であったが、処理量の少ない後者でも平均 $4.26 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ という十分なCD34陽性細胞が採取できており、何らかの形で採取CD34陽性細胞を終了までに測定して最終血液処理量を決定していたものと思われた。また、図1に提示した患者、ドナー体重の分布より、対象区間で、ドナー、患者の体重差により処理血液量の差が生じたことは考え難い。図2は、自験例での血液処理量50ml/kgでCD34陽性細胞数を測定し、最終血液処理量を決定してSpectra Optiaで採取したドナー31例の採取状況である。採取CD34陽性細胞の中央値は、 $4.41 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ 血液処理量は、133.9ml/ドナー体重であり、採取時間の中央値は171分であった。このDataは、今回検討した対象の、処理量の少ないピークにほぼ匹敵する成績であり興味深い。JMDPの採取においても少ない処理量で終了可能となることで、第一のピークに比較して採取時間が約70分程度短縮できる

可能性があると思われる。

図1

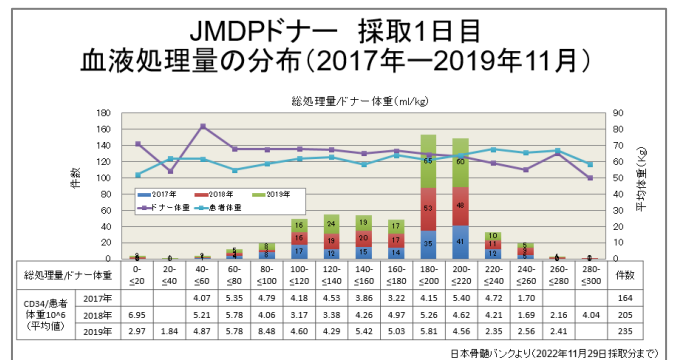


図2

#### PBドナー31症例の採取成績(自験例)

	中央値(最小値-最大値)	平均値
年齢	40(14-61)	37.8
体重(kg)	63.0(41-87.2)	63.7
総処理量(ml)	8216(4512-16068)	8856
総処理量/ドナー体重(ml/kg)	133.9(77.79-226.31)	142.1
採取時間(min)	171(101-250)	176
採取量(ml)	160(100-260)	170
ACD Volume (ml)	754(451-1200)	805
CD34陽性細胞数( $\times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ )	4.4(1.89-13.0)	5.0
CD34/μl(採取前、末梢血)	44(15-125)	53
CD34/μl(バッグ内サンプリング)(50ml/kg処理)	1532(620-5090)	1814
CD34/μl(終了時/バッグ内)	1273(454-4406)	1596
収率%(バッグ内サンプリング)(50ml/kg処理)	55.1(28.56-85.84)	57.5
収率%(終了時/バッグ内)	68.8(42.48-107.32)	72.8
収率(終了時/バッグ内)/収率(バッグ内サンプリング)	1.3(0.64-2.01)	1.3

#### E. 結論

JMDPのドナーPBSCHにおいては、標準採取量前後で採取を終了する集団のほかにも、70%程度の少ない処理量で十分量採取して終了している集団があり、採取に当たって、施設判断で採取前、もしくは採取中に、血液中心もしくは採取産物のCD34陽性細胞数を測定していると思われる。現在、採取に関連したCD34陽性細胞数測定は単独では保険収載されていないが、ドナーの負担軽減と、確実な必要量の末梢血幹細胞採取を行う上で極めて重要な検討と思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 【1】論文発表

- 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) Yasunori Ueda, Kensuke Usuki, Jiro Fujita, Itaru Matsumura, Nobuyuki Aotsuka, Naohiro Sekiguchi, Tomonori Nakazato, Hiromi Iwasaki, Mariko Takahara-Matsubara, Saori Sugimoto, Masashi Goto, Tomoki Naoe, Masahiro Kizaki, Yasushi Miyazaki, Koichi Aakashi. Phase 1/2 study evaluating the safety and efficacy of DSP-7888 dosing emulsion in myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2022 Apr;113(4):1377-1392.
- 3) Iemura T, Arai Y, Kitawaki T, Kanda J, Kondo T, Ueda Y, Mori T, Imada K, Yonezawa A, Yago K, Anzai N, Kotani S, Nohgawa M, Kitano T, Itoh M, Arima N, Moriguchi T, Watanabe M, Tsuji M, Yamashita K, Takaori-Kondo A; Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG). Coexistence of HLA and KIR ligand mismatches as a risk factor for viral infection early after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022 May;57(5):781-789.
- 4) Iida H, Imada K, Ueda Y, Kubo K, Yokota A, Ito Y, Kiguchi T, Hata T, Nawa Y, Ikezoe T, Uchida T, Morita Y, Kawashima I, Chiba M, Morimoto K, Hirooka S, Miyazaki Y, Ohno R, Naoe T; Study Group. A phase II randomized study evaluating azacitidine versus conventional care regimens in newly diagnosed elderly Japanese patients with unfavorable acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2022 May;115(5):694-703.
- 5) Wada F, Kanda J, Yoshioka S, Ishikawa T, Akasaka T, Ueda Y, Hirata H, Arai Y, Yago K, Anzai N, Watanabe M, Ikeda T, Yonezawa A, Imada K, Itoh M, Kitano T, Takeoka T, Hishizawa M, Nohgawa M, Arima N, Asagoe K, Kondo T, Takaori-Kondo A; Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG). Single Cord Blood Transplantation Versus HLA-Haploidentical-related Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide in Patients With Hematological Malignancies. *Transplantation.* 2022 Jun 1;106(6):1279-1287.
- 6) Ishizawa K, Yokoyama M, Kato H, Yamamoto K, Makita M, Ando K, Ueda Y, Tachikawa Y, Suehiro Y, Kurosawa M, Kameoka Y, Nagai H, Uoshima N, Ishikawa T, Hidaka M, Ito Y, Utsunomiya A, Fukushima K, Ogura M. A phase I/II study of 10-min dosing of bendamustine hydrochloride (rapid infusion formulation) in patients with previously untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma, mantle cell lymphoma, or relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 Jul;90(1):83-95.
- 7) Itonaga H, Kida M, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Kataoka K, Katayama Y, Ota S, Matsuoka KI, Kondo T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y, Ishiyama K. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2022 Oct;40(4):752-762.
- 8) Konuma T, Shimomura Y, Ishiyama K, Ara T, Nakamae H, Hiramoto N, Eto T, Maruyama Y, Nagafuji K, Ishikawa J, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Ueda Y, Anzai N, Kimura T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus single cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome: A retrospective study from the Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy (JSTCT). *Am J Hematol.* 2022 Dec;97(12):E447-E450.

## 【2】学会発表

なし

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