

自家末梢血幹細胞採取における標準的中心静脈カテーテルの使用

藤原慎一郎¹⁾ 佐藤 一也¹⁾ 平田 裕二¹⁾²⁾ 山本 千鶴¹⁾²⁾ 松山 智洋¹⁾²⁾
 尾崎 勝俊¹⁾ 森 政樹¹⁾²⁾ 柳沼かおり²⁾ 菅野 直子²⁾ 中木 陽子²⁾
 岸野 光司²⁾ 小澤 敬也¹⁾²⁾ 室井 一男¹⁾²⁾

自家末梢血幹細胞（末梢血幹細胞）採取においては、透析用の中心静脈カテーテル（dCVC）の使用が推奨されている。本研究では、動員化学療法前に鎖骨下静脈に、標準的なCVC（sCVC）を留置し末梢血幹細胞採取を行った造血器悪性腫瘍36例、計74採取について検討した。sCVC留置から末梢血幹細胞採取までの中央値は25日であった。末梢血幹細胞採取は、Spectraを用い、処理量中央値8.8l、流量中央値48.5ml/minの体外循環を行った。末梢血幹細胞動員不足を6例に認めた。採取したCD34+細胞数の中央値は、 1.1×10^6 /kg/採取、 3×10^6 /kg/患者であった。CVC感染症を2例、CVC血栓症を1例認めたが、sCVCを再挿入し採取は可能であった。アフエレーシス中の血流不足を21回認めたが、19回は血流速度の調節等にて継続可能であった。sCVCを用いた末梢血幹細胞採取は、充分量のCD34+細胞の採取が可能であり、安全に施行できると考えられる。

キーワード：自家末梢血幹細胞採取，中心静脈カテーテル，アフエレーシス

緒 言

大量化学療法後の自家末梢血幹細胞(peripheral blood stem cell, 末梢血幹細胞)移植は、造血器腫瘍や固形腫瘍に対して施行されており、疾患や状態によっては標準的治療とみなされている¹⁾。自家末梢血幹細胞移植適応例で、前治療の影響でアフエレーシスに適した末梢血管の確保が困難な場合、採取のために中心静脈(central vein, CV)を確保することが多い。CVからの末梢血幹細胞採取においては、アフエレーシスに必要な血流を確保するため、また、カテーテルの虚脱を予防するため、血液透析に使用される内径の大きい中心静脈カテーテル(dialysis central venous catheter, dCVC)の使用が推奨されている²⁾³⁾。また、CVC穿刺部位は、内頸、鎖骨下、大腿静脈とあるが、それぞれ、動脈穿刺、気胸・血胸、感染・血栓などの生命に関わる深刻な合併症が報告されている⁴⁾。さらに、CVC挿入時期について、長期留置ではカテーテル関連血流感染症(CV-related bloodstream infection, CRBSI)の危険性を³⁾、また、末梢血幹細胞採取直前では動員化学療法後の血小板減少による出血の危険性を考慮しなければならない。このような末梢血幹細胞採取に伴う問題を解決するために、われわれは、化学療法前に標準的な中心静脈カテーテル(standard CVC, sCVC)を鎖骨下静脈に

留置し、骨髄回復後に同じsCVCを用いて末梢血幹細胞採取を行っている。sCVCからの末梢血幹細胞採取について、後方視的に検討した。

対象と方法

対象は、2000年1月から2010年10月に自治医科大学附属病院でsCVCを介して末梢血幹細胞採取を行った造血器悪性腫瘍36例(Table 1)。症例の内訳は、非ホジキンリンパ腫30例、ホジキンリンパ腫4例、多発性骨髄腫1例、急性骨髄性白血病1例であった。症例の男女比は19:17、年齢の中央値は54.5歳(23~67歳)、体重の中央値は56.6kg(41~84kg)であった。

sCVCは、マイクロニードルセルジンガー®(ダブルルーメン、外径12G(2.5mm)、長さ20cm、日本シャーウッド社)、あるいは、アロー中心静脈カテーテル®(ダブルルーメン、外径7Fr(2.4mm)、長さ20cm、テレフレックスメディカルジャパン社)を使用した。末梢静脈(peripheral vein, PV)確保には、ハッピーキャス®(18G、メディキット社)を使用した。

全例、化学療法施行前に鎖骨下静脈にsCVCを留置し、動員化学療法を施行した。好中球減少を確認後、保険適応に従い顆粒球コロニー刺激因子を採取日まで投与し、末梢血幹細胞採取を行った。採取時の血小板

1) 自治医科大学附属病院血液科

2) 自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部

[受付日：2010年12月17日，受理日：2011年4月4日]

Table 1 Patient characteristics

	n	%
Number of patients	36	
Male/female	19/17	
Age (years), median (range)	54.5 (23-67)	
Weight (kg), median (range)	56.6 (41-84)	
Diagnosis		
Non-Hodgkin lymphoma	30	83.3
Hodgkin lymphoma	4	11.1
Multiple myeloma	1	2.8
Acute myeloid leukemia	1	2.8
Poor mobilization	6	16.7
Number of CVC insertions*	38	
Type of CVC		
Argyle (double lumen, 12G)	32	84.2
Allo (double lumen, 7Fr)	6	15.8
Site of CVC insertion		
Subclavian vein	38	100
Duration in site (days), median (range)	25 (3-88)	
Complications		
Infection (%)	2	5.3
Thrombosis (%)	1	2.6

*Two patients received two cycles of mobilization chemotherapy for inadequate CD34+ cell harvest.
CVC, central venous catheter.

数の中央値は $9.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ ($2.3 \sim 46.4 \times 10^4/\mu\text{l}$), 白血球数の中央値は $15.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($3.5 \sim 57.3 \times 10^3/\mu\text{l}$) であった。末梢血幹細胞採取は、COBE Spectra[®](COBE社)を使用し、フローサイトメーター(FACSCalibur[®], ベクトン社)により CD34+細胞数を測定した。処理血液量は $150 \sim 250\text{ml/kg}$, 血流速度 $50 \sim 80\text{ml/分}$, 採取時間4時間前後にてアフエレーシスを施行した。2008年までは、主にCVCとPVをアフエレーシスの採血と返血ルートにしていたが、大きな有害事象を認めなかったため、2009年以降は、CVCのみを採血と返血ルートに使用した。動員化学療法後2日間末梢血幹細胞採取を施行し、CD34+細胞が不十分であった場合は3日目にも末梢血幹細胞採取を施行した。2例では採取CD34+細胞が不十分であったため、次の化学療法後にも末梢血幹細胞採取を行った。sCVC留置から末梢血幹細胞採取までの期間の中央値は、25日(18~88日)であった。

2群間の比較において、連続変数に関してはt検定を、2値変数に関してはカイ2乗検定を用い、両側検定でP値0.05未満を有意とした。

結 果

36例に対して合計74回のアフエレーシスが行われた(Table 2)。アフエレーシスの回数については、1回実施が2例、2回実施が31例、3回実施が2例、4回実施が1例であった。アフエレーシス時の血管ルートは、

採血、返血ともにsCVCであったのが22回、採血、返血がsCVCとPVであったのが52回であった。アフエレーシスの処理血液量の中央値は 8.8l ($3.2 \sim 10.9\text{l}$), 血流速度の中央値は 48.5ml/min ($20.9 \sim 64.6\text{ml/min}$) (Fig. 1A, B), 所要時間の中央値は177分(118~218分)であった。採取されたCD34+細胞は、採取毎では、中央値 $1.1 \times 10^6/\text{kg/採取}$ ($0.1 \sim 16.7 \times 10^6/\text{kg/採取}$), 患者毎では、 $3 \times 10^6/\text{kg/患者}$ ($0.8 \sim 26.8 \times 10^6/\text{kg/患者}$) であった (Fig. 1C)。36例中、6例(16.7%)に末梢血幹細胞動員不足を認めた (Table 1)。

38回の動員化学療法中に、CVC感染症を2回(5.2%), CVC血栓症を1回(2.6%)認めたが、3回ともカテーテルを入れ替えて末梢血幹細胞採取を施行した (Table 1)。長期間のsCVC留置に関して、違和感などの患者からの訴えは認められなかった。74回のアフエレーシスにおいて、血流不足を21回(28.4%)認めた (Table 2)。血流不足に対して、11回は血液流量を減らして継続、8回は掌握運動、駆血帯の使用、体位変換、ラインの交換にて流量が改善した。2回は血液流量の低下や対症療法では改善せず、末梢血管の確保も困難でありアフエレーシスを一時中止した。再開の同意が得られず採取は中止となった。アフエレーシス後に血圧低下を1回認めたが輸液にて改善を認めた。

26例では、採取したCD34+細胞を用いて自家末梢血幹細胞移植を施行した。移植CD34+細胞の中央値は、 $3.0 \times 10^6/\text{kg/患者}$ ($0.8 \sim 26.8 \times 10^6/\text{kg/患者}$) であった。全例で生着を認め、好中球の生着までの中央値は11日であった。輸注細胞に関する副作用はなかった。

本研究で解析した36症例を、sCVCとPVにて採取した24症例(アフエレーシス52回)とsCVCのみで採取した12症例(アフエレーシス22回)に分けて比較した。また、当院でdCVCを使用して末梢血幹細胞を採取した4症例(アフエレーシス9回)とも比較した (Table 3)。処理血液量、採取CD34+細胞数など、それぞれの群間に有意な差を認めなかった。dCVCによるアフエレーシスでは、sCVCのみのアフエレーシスに比べて、アフエレーシス中の血流不足は少ない傾向にあった ($P=0.15$)。

考 察

sCVCは、dCVCに比べカテーテル内径が小さく、血流不足によるアフエレーシスの継続が困難なため、末梢血幹細胞採取には推奨されていない²⁾³⁾。欧米を中心とした移植施設へのアンケート調査では、80%以上の施設で自家末梢血幹細胞採取にdCVCを使用していた⁵⁾。本研究では、74回のアフエレーシスにおいて、血流不足を21回(CVC関係を12回)認めたが、そのほとんどが血流速度の調節あるいは対症療法で継続可能

Table 2 PBSC collection

	n	%
Number of aphereses in total	74	
Number of aphereses per patient, median (range)	2 (1-4)	
Vascular access		
CVC	22	29.7
CVC+PV	52	70.3
Collection volume (l), median (range)	8.8 (3.2-10.9)	
Collection volume (ml/kg), median (range)	146.1 (38-193)	
Flow rate (ml/min), median (range)	48.5 (20.9-64.6)	
Duration of apheresis (min), median (range)	177 (118-218)	
Apheresis products		
CD34+ cells ($\times 10^6$ /kg/apheresis), median (range)	1.1 (0.1-16.7)	
CD34+ cells/($\times 10^6$ /kg/patient), median (range)	3 (0.8-26.8)	
Complications		
Inadequate blood flow	21	28.4
CVC-related	12	16.2
PV-related	9	12.2
Low blood pressure	1	1.4

CVC, central venous catheter; PV, peripheral vein.

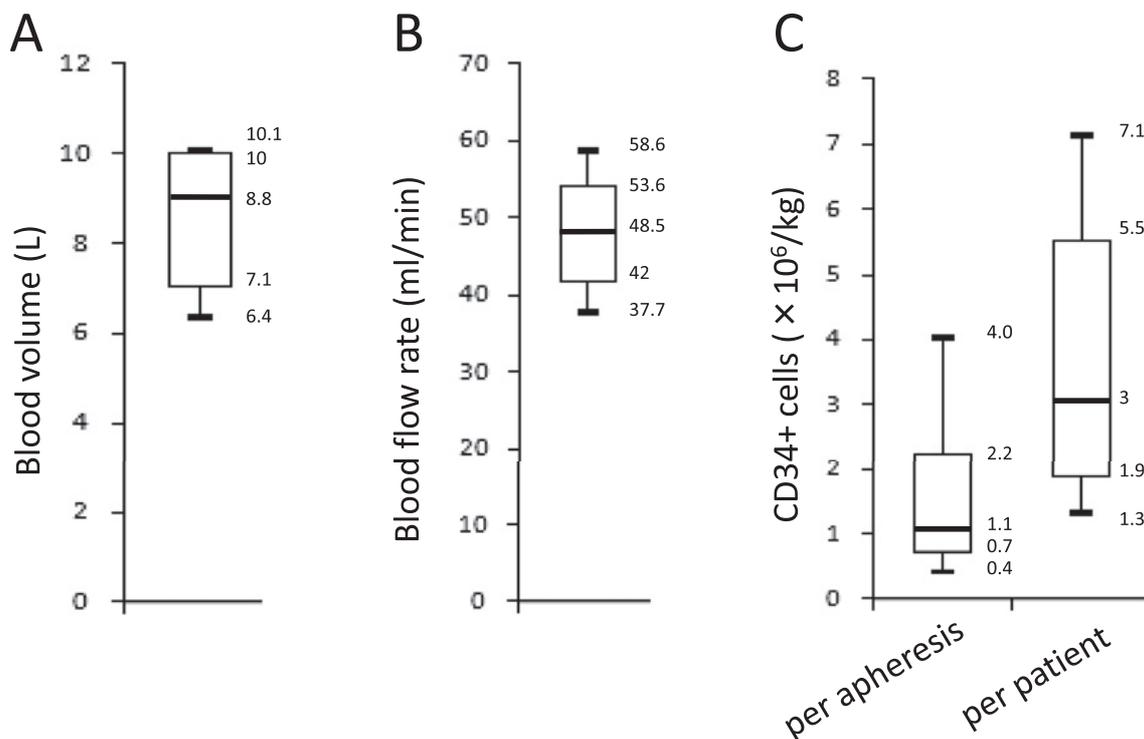


Fig. 1 Results of apheresis with a standard central venous catheter. (A) Processed blood volume, (B) blood flow rate and (C) collected CD34+ cells are shown using the box-and-whisker plot method. The bottom and top of the box correspond to the 25% and 75% percentiles, respectively. The line within the box indicates the 50% percentile (median). The whiskers extend to the 10% or 90% percentiles.

であった。しかし、アフエーシスの中止を2回(2.7%)認めており、sCVCによるアフエーシスが困難な場合は、末梢血管の確保やdCVCの挿入を検討する必要があると思われる。

本研究では、処理血液量の中央値は8.8lで、大量処理(処理血液量15l以上)ではなかったが、標準的なア

フェーシス(処理血液量8~12l)であった。標準的アフエーシスは、大量処理アフエーシスと比べると採取細胞数では劣ると報告されているが(動員が充分であれば、前者と後者のCD34+細胞は各々 3.8×10^6 /kg/患者と 6.0×10^6 /kg/患者)、充分なCD34+細胞数の確保は可能である⁶⁾。本研究では、採取されたCD34+

Table 3 Comparison of PBSCH by each vascular access type

Vascular access	sCVC+PV	sCVC	dCVC
Number of patients	24	12	4
Number of aphereses in total	52	22	9
Collection volume (l), median (range)	9 (3.2-10.1)	9 (3.4-10.9)	8.7 (7.5-11.3)
Flow rate (ml/min), median (range)	48 (21-60.2)	49.2 (22.2-59.4)	45.5 (42.6-63)
Duration of apheresis (min), median (range)	174 (118-210)	181 (123-218)	174 (165-220)
Apheresis products			
CD34+ cells ($\times 10^6$ /kg/apheresis), median (range)	1.1 (0.2-4.6)	2 (0.5-16.7)	0.5 (0.1-22.8)
CD34+ cells/ $(\times 10^6$ /kg/patient), median (range)	2.9 (0.8-6.6)	3.6 (1.2-26.8)	4.6 (0.92-27.8)
Complications, number (%)			
CRBSI	0	2	0
Thrombosis	0	1	0
Inadequate blood flow	14 (27)	7 (32)	0
Low blood pressure	1	0	0

sCVC, standard central venous catheter; PV, peripheral vein; dCVC, dialysis central venous catheter; CRBSI, central venous-related bloodstream infection

細胞数の中央値は、 3×10^6 /kg/患者であり、自家末梢血幹細胞移植に必要な細胞数 (1×10^6 /kg/患者) の採取は可能であった。実際に 26 例に施行された自家末梢血幹細胞移植では、全例で生着を認め、輸注細胞に起因する有害事象を認めなかった。このように、sCVC を用いた末梢血幹細胞採取を目的としたアフエーシスは可能であり、生着に必要な CD34+細胞数の採取も可能であった。

自家末梢血幹細胞採取に用いられる dCVC の外径は、11~13.5Fr (3.6~4.5mm) で^{7)~10)}、sCVC の外径 2.4~2.5 mm に比べると大きく、dCVC 挿入時の動脈損傷による出血や血腫が危惧される¹¹⁾。特に、末梢血幹細胞採取直前は、血小板減少を来しており注意が必要である。また、カテーテル径が大きくなるほど、CRBSI¹²⁾¹³⁾ およびカテーテル血栓症¹⁴⁾ の合併率が増加することが報告されている。以上から、dCVC よりも sCVC を用いた方が、CVC 穿刺に関する合併症を軽減させることができると考えられる。

長期間 dCVC を留置して自家末梢血幹細胞採取を行った報告では、合併症から 50% の症例で dCVC を抜去していた。ゆえに、自家末梢血幹細胞採取のための dCVC 留置は短期間が推奨されている³⁾。Sadler らは、末梢血幹細胞採取直前に、内頸静脈に dCVC を挿入し末梢血幹細胞採取を行い、動脈穿刺を 3% 認めたが重篤なものではなかったと報告している⁷⁾。Donmez らは、末梢血幹細胞採取直前に、大腿静脈に dCVC を留置し末梢血幹細胞採取を行い、有害事象は 10.9% (出血/血腫 4.7%) であったと報告している⁸⁾。同様の採取法で、Moreiras-Plaza らは合併症を認めなかったが⁹⁾、乳癌例の報告では 10.6% に血栓症を認めている¹⁰⁾。出血/血腫の合併は数%であったが、末梢血幹細胞採取直前 (血小板減少時) の穿刺は出血のリスクを伴い、合併症により末梢血幹細胞採取自体の機会を失うリスクも考慮しなけれ

ばならない。また、大腿静脈への CVC 留置は、CRBSI や血栓のリスクからガイドラインでは推奨をされていない¹²⁾ ことも考慮すべきである。

sCVC を用いた末梢血幹細胞採取法で、最も懸念されることは、長期 CVC 留置 (7 日以上) による CRBSI のリスク¹³⁾ である。留置部位では、リスクが最少の鎖骨下静脈¹²⁾ を使用したが、CRBSI を 5.3% 認めた (CRBSI を認めた 2 例はいずれも sCVC を再挿入し末梢血幹細胞採取が可能であった)。近年、CDC ガイドライン¹²⁾ が普及してきており CRBSI の減少が期待できる。sCVC を用いた末梢血幹細胞採取法は、ダブルルーメンから採血と返血が可能であること、動員化学療法と末梢血幹細胞採取と同じ sCVC で実施できる利便性を考慮すると、実地臨床において本採取法は有用と考えられる。ただし、本研究は後方視的研究であり、直前に sCVC あるいは dCVC を挿入して末梢血幹細胞採取する方法と前方視的に比較して、有効性、安全性の比較が必要であると思われる。

結 語

化学療法前に鎖骨下静脈に sCVC を留置し、sCVC を介して末梢血幹細胞を採取することは、安全にかつ生着に必要な CD34+細胞を得ることができる。

文 献

- 1) 日本造血細胞移植学会：造血幹細胞移植の適応ガイドライン。2002。
- 2) Hahn U, Goldschmidt H, Salwender H, et al: Large-bore central venous catheters for the collection of peripheral blood stem cells. J Clin Apher, 10: 12-16, 1995.

- 3) Johansson E, Sollen Hansson M, Nilson A, et al: Vascular devices used during harvest of peripheral blood stem-cells: high complication rate in patients with long-term dialysiscentral venous catheter. *Bone Marrow Transplant*, 24: 793—797, 1999.
- 4) McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*, 348: 1123—1133, 2003.
- 5) Toro JJ, Morales M, Loberiza F, et al: Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer*, 15: 1375—1383, 2007.
- 6) Gasová Z, Marinov I, Vodvářková S, et al: PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus Apher Sci*, 32: 167—176, 2005.
- 7) Sadler DJ, Gordon AC, Klassen J, et al: Image-guided central venous catheters for apheresis. *Bone Marrow Transplant*, 23: 179—182, 1999.
- 8) Donmez A, Cagirgan S, Tombuloglu M: Short-term femoral venous dialysis catheters for autologous peripheral blood progenitor cell collection: retrospective evaluation in 276 catheter practice from a single center. *Transfus Apher Sci*, 37: 165—169, 2007.
- 9) Moreiras-Plaza M, Albo C, Ares C: Efficacy and safety of femoral vascular access for peripheral blood stem cell (PBSC) collection. *Bone Marrow Transplant*, 33: 347—350, 2004.
- 10) Saif MW, Leitman SF, Cusack G, et al: Thromboembolism following removal of femoral venous apheresis catheters in patients with breast cancer. *Ann Oncol*, 15: 1366—1372, 2004.
- 11) Bambauer R, Schneidewind-Müller JM, Schiel R, et al: Side-effects and complications in large-bore catheters for apheresis. *Ther Apher Dial*, 7: 221—224, 2003.
- 12) O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. Pediatrics, 110: e51, 2002.
- 13) Safdar N, Kluger DM, Maki DG: A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)*, 81: 466—479, 2002.
- 14) Grove JR, Pevac WC: Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 11: 837—840, 2000.

USE OF A STANDARD CENTRAL VENOUS CATHETER FOR AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION

*Shin-ichiro Fujiwara*¹⁾, *Kazuya Sato*¹⁾, *Yuji Hirata*¹⁾²⁾, *Chizuru Yamamoto*¹⁾²⁾, *Tomohiro Matsuyama*¹⁾²⁾, *Katsutoshi Ozaki*¹⁾, *Masaki Mori*¹⁾²⁾, *Kaori Yaginuma*²⁾, *Naoko Sugano*²⁾, *Yoko Nakaki*²⁾, *Koji Kishino*²⁾, *Keiya Ozawa*¹⁾²⁾ and *Kazuo Muroi*¹⁾²⁾

¹⁾Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University Hospital

²⁾Division of Cell Transplantation and Transfusion, Jichi Medical University Hospital

Abstract:

Peripheral blood stem cell harvest (PBSCH) is recommended to be done using a dialysis central venous catheter (dCVC) to maintain constant high blood flow rates. We retrospectively evaluated PBSCH with standard CVC (sCVC) in a total of 36 patients with hematopoietic malignancy and 74 aphereses. All catheters (standard double-lumen, 7Fr or 12G) were inserted into the subclavian vein prior to mobilization chemotherapy in order to minimize CV-related bloodstream infection and bleeding/hematoma during thrombocytopenia. Median period from CVC insertion to collection was 25 days. Spectra (COBE) was used for all aphereses. Result shows that the median blood volume processed was 8.8 l (range, 3.2-10.9) and median flow rate was 48.5 ml/min (range, 20.9-64.6). Poor mobilization was shown in six patients (16.7%). The median number of CD34+ cells harvested per apheresis and per patient were 1.1×10^6 /kg (range, 0.1-16.7) and 3×10^6 /kg (range, 0.8-26.8), respectively. CVC-related complications were infection (n = 2) and thrombosis (n = 1); reinsertion of the CVC and continuous PBSCH were successfully performed in all three cases. When inadequate blood flow during apheresis procedures (n = 21) occurred, this was mostly resolved by reducing the blood flow rate and symptomatic therapies such as the use of a handgrip. In conclusion, PBSCH using long-term subclavian sCVC appears to be safe and effective.

Keywords:

peripheral blood stem cell collection, central venous catheter, apheresis