

## 採取前日の末梢血 CD34 陽性細胞比率による末梢血幹細胞採取量の予測

横濱 章彦<sup>1)</sup> 関上 智美<sup>1)2)</sup> 入内島裕乃<sup>1)2)</sup> 橋本 陽子<sup>2)</sup> 滝沢 牧子<sup>2)</sup>  
 磯田 淳<sup>3)</sup> 三井 健揮<sup>2)</sup> 山根 有人<sup>2)</sup> 外山耕太郎<sup>4)</sup> 神保 貴宏<sup>4)</sup>  
 小倉 秀充<sup>5)</sup> 半田 寛<sup>2)</sup> 石川怜依奈<sup>1)</sup> 西本奈津美<sup>1)</sup> 須佐 梢<sup>1)</sup>  
 丸橋 隆行<sup>1)</sup> 唐沢 正光<sup>6)</sup>

末梢血幹細胞は造血幹細胞移植の移植ソースとして重要であり、採取の成否は患者の予後に大きく影響する。我々は自家末梢血幹細胞採取を行った 245 例、延べ 330 回の採取のうち、採取前日末梢血 CD34 陽性細胞数(前日 PBCD34)および当日の末梢血 CD34 陽性細胞数(当日 PBCD34)を測定できた 80 例、101 回の採取を解析し、前日 PBCD34 を用いて翌日の幹細胞採取量を予測できるか否かを検討した。採取前日までにわかる因子と前日 PBCD34、および前日白血球数との比(前日 PBCD34(%))を用いて多変量解析を行ったところ、 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$  以上の末梢血幹細胞採取に影響を与える因子として前日 PBCD34 と前日 PBCD34(%)が抽出された。前日 PBCD34(%)と採取 CD34 陽性細胞数( $\geq 1 \times 10^6/\text{kg}$ )の Receiver Operating Characteristic 曲線の解析では、area under the curve が 0.93 と前日 PBCD34(%)は有意に高い正確性をもって採取量を予測できた ( $p=0.025$ )。

キーワード：末梢血 CD34 陽性細胞，末梢血幹細胞採取，poor mobilizer

## 緒 言

末梢血幹細胞は造血幹細胞移植における移植ソースとして重要な位置を占めている。特に自家移植では現在そのほとんどが末梢血幹細胞を移植ソースとして行われている。採取した末梢血幹細胞数を評価する指標として CD34 陽性細胞数が広く用いられている。同種移植、自家移植とも一回の移植に必要な幹細胞数は CD34 陽性細胞数でレシピエントあたり  $2.0 \times 10^6$  個/kg とされている。採取日の末梢血中 CD34 陽性細胞数(当日 PBCD34)と採取された CD34 陽性細胞数には強い相関関係があり、 $10 \sim 50$  個/ $\mu\text{l}$  の当日 PBCD34 細胞があると移植可能な幹細胞が採取可能であるとされている<sup>1)~3)</sup>。

末梢血幹細胞採取は一回あたり 3~5 時間を要し、その準備、採取中の看護、採取後の細胞処理と保存、評価には多くの人的、物的な医療リソースが必要である。そして、何よりドナーは初めての医療行為を受けるため、精神的な負担は大きい。仮に採取前日に明日の幹細胞採取が可能かを予測できれば、医療者側の準備も

よりスムーズとなり、ドナーに対する配慮もより良いものになる。

一方、欧米からは十分量の幹細胞採取が困難なことが予想される症例には採取前日の夜に CXCR4 拮抗薬である plerixafor を投与することで必要量の末梢血幹細胞が採取できることが報告され、採取前日に採取の成否を予測することの重要性は増している<sup>4)5)</sup>。

今回我々は末梢血幹細胞採取前日の末梢血 CD34 陽性細胞数(前日 PBCD34)と採取した CD34 陽性細胞数の関係を明らかにし、採取前日における翌日の採取 CD34 陽性細胞数を予測できるか否かについて検討した。

## 対象と方法

2000 年 1 月から 2015 年 4 月までに当院で自家末梢血幹細胞採取を行った成人症例を後方視的に解析した。そのうち前日および当日 PBCD34 を連日測定できた群を解析群とし、前日 PBCD34 と採取 CD34 数との関連を解析した。末梢血中 CD34 陽性細胞数の測定は化学療

- 1) 群馬大学医学部附属病院輸血部
- 2) 群馬大学附属病院血液内科
- 3) 国立病院機構西群馬病院血液内科
- 4) 公立藤岡総合病院血液内科
- 5) 前橋赤十字病院血液内科
- 6) 公立碓氷病院内科

〔受付日：2016 年 1 月 19 日，受理日：2016 年 4 月 6 日〕

法からの骨髄抑制の回復期に白血球数が  $1,000/\mu\text{l}$  を超えた日から連日測定した。CD34 陽性細胞数の測定には、2007年8月以前は Procount kit (BD Biosciences, San Jose, CA) を、以降は Stem Cell Enumeration kit (BD Biosciences) を使用し、それぞれ添付のマニュアルに従って測定した。

### 末梢血幹細胞採取

ドナーは化学療法後、骨髄抑制を生じてからレノグララスチムなら  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 、フィルグララスチムであれば  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  の granulocyte stimulating factor (G-CSF) 製剤を朝と晩の2回に分けて投与した。白血球数  $1 \times 10^4/\mu\text{l}$  前後になった時点で幹細胞採取を開始した。2種類の G-CSF 製剤(レノグララスチム、フィルグララスチム)は主治医が選択した。検査データや臨床所見はカルテから抽出した。全ての採取は COBE Spectra version 6 AutoPBSC (TERUMO BCT, Tokyo) を用いて行い、ドナー体重あたり  $200\text{ml}$  を基準に血液処理量を決定した。採取は harvest  $4\text{ml}$ 、chase  $6\text{ml}$  で行った。2日間の連日採取を許容したとして、移植に必要とされる採取 CD34 細胞数  $2 \times 10^6/\text{kg}$  の半分 ( $1 \times 10^6$  個/kg) を1回の採取で確保できたとき採取成功とし解析した。また、1日から最大3日間の連日採取が行われており、これを一連の採取として合計  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上の採取ができた時も同時に解析した。

### 統計学的解析

採取前日までに判明する因子の末梢血幹細胞採取の成功に与える影響を多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。さらに因子と採取成功の関係は Receiver Operator Characteristics (ROC) 曲線を用い、area under the curve (AUC)、予測確率、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を計算した。  $p < 0.05$  を有意水準とした。計算には JMP version 9 (SAS Institute Inc, Cary, NC) を使用した。

本研究は群馬大学医学部の疫学研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った (受付番号 27-2)。

### 結 果

期間中に自家末梢血幹細胞採取は 245 例、延べ 330 回行われた。そのうち解析群とした症例は、採取前日および当日の CD34 陽性細胞数を連日測定できた 80 例で採取回数は 101 回だった。初回採取時とその前日 31 回、2日目とその前日 65 回、3日目とその前日 9 回が解析群の内訳だった。対象者の臨床的背景は Table 1 に示した。疾患では悪性リンパ腫が最大の疾患であり、その後の解析にもリンパ腫か否かを診断の因子とした。また、当院で末梢血幹細胞の動員不良の症例に対して

しばしば行い、また動員化学療法として最も症例数も多かった中等量エトポシド療法 ( $350\text{mg}/\text{m}^2$  4日間) かそれ以外の動員化学療法かを動員化学療法の因子とした。

#### 当日 PBCD34 と採取 CD34 陽性細胞数

最初に当院での末梢血幹細胞採取の採取そのものや CD34 の評価法などの技術的な妥当性を検証するため当日 PBCD34 を測定した 304 回の採取とその時採取された CD34 数の関係を解析した。結果は今までの多数の報告と同様であり、当日 PBCD34 と採取 CD34 細胞数の間には強い相関を認めた ( $r=0.92$ ,  $p < 0.0001$ ) (Fig. 1 A)。また、前日 PBCD34 と当日 PBCD34 にも有意な相関を認めた (Fig. 1B)。

#### 前日 PBCD34 と採取 CD34 陽性細胞数

採取前日までに分かっている因子として、ドナー年齢、性別、身長、体重、病状(再発・難治性か否か)、診断(リンパ腫か否か)、動員化学療法(中等量 VP16 か否か)および前日白血球数、前日 PBCD34、前日 PBCD34(%)を用いて翌日の採取で  $1 \times 10^6/\text{kg}$  以上採取できるか否かを多変量ロジスティック回帰分析で検討した (Table 2)。前日 PBCD34(%) に関しては、仮に前日 PBCD34 が同じ値でも採取前日の白血球数により採取の成否が異なることを経験的に感じており、また、最近では同様の因子を用いた報告もみられるため因子として加えた<sup>6)</sup>。検討した因子の中で単変量解析では、診断、動員化学療法、前日 PBCD34、前日 PBCD34(%) が有意に重要な因子として抽出された (Table 2)。さらに、その4つの因子を用いて多変量解析を行うと前日 PBCD34 と前日 PBCD34(%) が有意な因子(それぞれ  $p=0.0306$ ,  $p < 0.0001$ ) となった (Table 2)。2つの因子の  $p$  値が大きく異なるため、 $1 \times 10^6/\text{kg}$  以上採取できたか否かで ROC 曲線を描き、その AUC を比較した。すると前日 PBCD34 の AUC は 0.81、前日 PBCD34(%) の AUC は 0.93 であり、前日 PBCD34(%) が有意に正確性を持って採取の成功を予測できることがわかった ( $p=0.025$ ) (Fig. 2A)。一方、一連の採取で合計  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上の CD34 以上の採取ができたか否かに関しては、一連の採取開始前日の PBCD34 を測定できた 31 回の解析を行ったところ、それぞれ AUC は 0.88 と 0.99 であり、有意差はないものの前日 PBCD34(%) の AUC が大きい傾向にあった ( $p=0.106$ ) (Fig. 2B)。図には示さなかったが、この2つの因子の組み合わせによる ROC 解析を行っても AUC は 0.93 であり前日 PBCD34(%) とほぼ同じであったため、解析をよりシンプルにするため以後は前日 PBCD34(%) のみを用いて解析した。

#### 前日 PBCD34(%) による末梢血幹細胞採取の成否の確率

前述の ROC 曲線から、前日 PBCD34(%) の値に対し

Table 1 Characteristics of autologous stem cell donors

	ALL	Analyzed group
Patients, no	245	80
Median age, y (range)	54 (16-67)	56 (16-67)
Sex, Male, no (%)	146 (59.6)	45 (56.3)
Body Weight, kg (range)	57.5 (33-95)	54.0 (35-95)
Body Surface Area, m <sup>2</sup> (range)	1.58 (1.17-2.06)	1.54 (1.17-2.00)
Diagnosis, no (%)		
Lymphoma	145 (58.0)	49 (61.3)
MM, amyloidosis	65 (26.0)	18 (22.5)
Leukemia, MDS	13 (5.2)	9 (11.3)
Solid tumor	27 (10.8)	4 (5.0)
Relapse/refractory, no (%)	69 (27.2)	32 (40.0)
Apheresis regimen, no (%)		
VP16	110 (44.9)	25 (31.3)
HDCY	34 (13.9)	15 (18.8)
Others	29 (11.8)	5 (6.3)
Lymphoma salvage regimens	29 (11.8)	15 (18.8)
Lymphoma 1st line regimens	19 (7.8)	9 (11.25)
HDAC	12 (4.9)	7 (8.8)
Unknown	16 (6.5)	4 (5.0)
Total number of apheresis, no	330	101
Apheresis per mobilization attempt, no (%)		
1	168 (69.7)	19 (23.8)
2	62 (25.7)	52 (65.0)
3	11 (4.6)	9 (11.3)
Successful harvest ( $\geq 1 \times 10^6$ /kg), no (%)	247 (75.1)	65 (64.4)
Processed blood volume, L (range)	11.6 (4.1-17.5)	11.8 (4.1-16.6)
WBC at apheresis, / $\mu$ l (range)	19,750 (3,120-82,000)	20,725 (3,600-71,300)
PB CD34 at apheresis, / $\mu$ l (range)		19.6 (0.7-536.7)
WBC in previous day, / $\mu$ l (range)		10,100 (600-58,600)
PB CD34 in previous day, / $\mu$ l (range)		13.4 (0.9-220.7)

VP16 (Etoposide 350mg/m<sup>2</sup>×4 days), HDCY, High dose cyclophosphamide (2g/m<sup>2</sup>×2 days), HDAC, High dose cytarabine (2g/m<sup>2</sup>×10 doses)

Lymphoma 1st line regimens, CHOP and R-CHOP

Lymphoma salvage regimens, CHASE, CHASE plus rituximab and Mitoxantrone plus etoposide plus cytarabine plus prednisolone

Others, mainly regimens for solid tumors

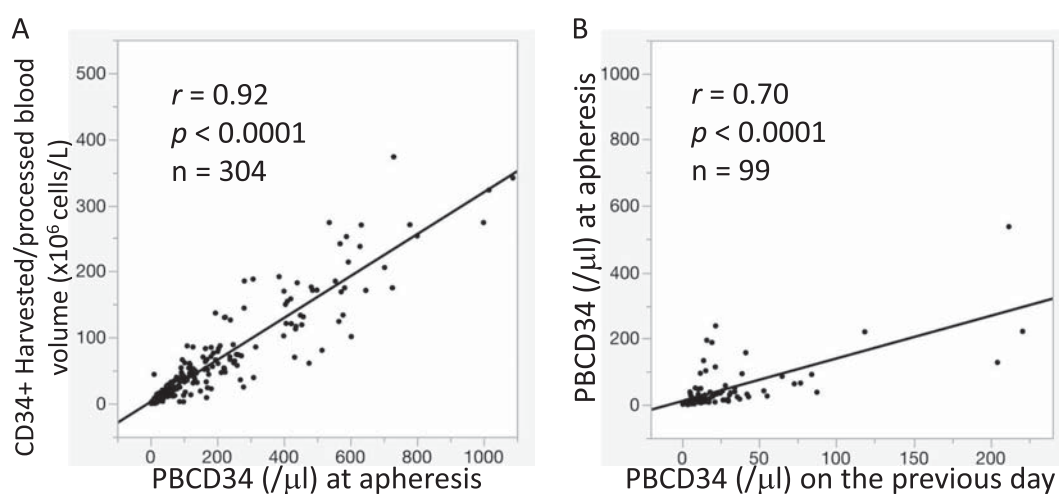


Fig. 1 A. Correlation between peripheral blood CD34+ (PBCD34) counts (/ $\mu$ l) at apheresis and harvested CD34+ numbers. B. Correlation between PBCD34+ counts at apheresis and PBCD34+ counts on the previous day (prePBCD34).

Table 2 Statistical analysis of successful harvest of peripheral blood stem cell (PBSC)

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
Age	0.9768	0.9363-1.0145	0.2314			
Sex (male)	0.8867	0.4963-2.5965	0.7745			
Height	1.0050	0.9577-1.0546	0.8380			
Body weight	0.9946	0.9589-1.0320	0.7708			
relapse/refractory	0.6000	0.2606-1.3705	0.2251			
Apheresis regimen (VP16 or not)	0.4081	0.1697-0.9685	0.042	1.2818	0.1634-3.3314	0.7404
Diagnosis (Lymphoma or not)	0.2449	0.0922-0.5965	0.002	0.3358	0.0726-1.3987	0.1347
PreWBC	1.0000	1.0000-1.0000	0.2358			
PrePBCD34 (abs)	1.1333	1.0674-1.2239	<0.0001	1.0751	1.0061-1.1670	0.0306
PrePBCD34 (%)	$2.62 \times 10^{11}$	$4.68 \times 10^6$ - $8.08 \times 10^{17}$	<0.0001	$1.35 \times 10^9$	$2.41 \times 10^4$ - $4.47 \times 10^{15}$	<0.0001

PreWBC, WBC on the previous day of harvest

PrePBCD34, peripheral blood CD34-positive cell number on the previous day of harvest

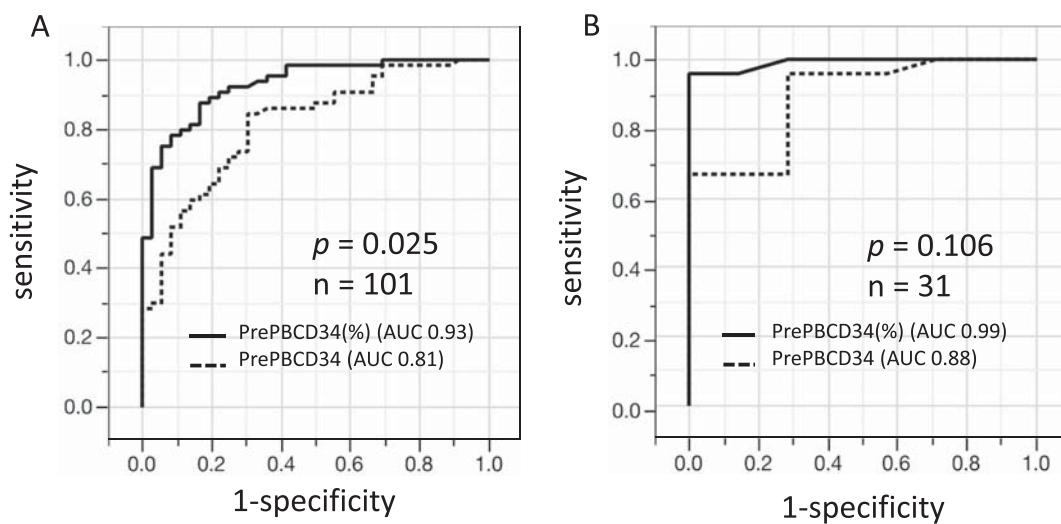


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves of successful CD34+ peripheral blood stem cell (PBSC) harvest. A. ROC curves for apheresis yield  $\geq 1 \times 10^6$ /kg using prePBCD34 and prePBCD34/WBC (PrePBCD34(%)). Area under the curve (AUC) comparison was significantly different ( $p = 0.025$ ). B. ROC curves for total apheresis yield  $\geq 2 \times 10^6$ /kg using prePBCD34 and PrePBCD34(%), from serial harvests in one apheresis attempt. AUC comparisons were not statistically significant, although PrePBCD34(%) showed a trend towards a greater AUC.

翌日  $1 \times 10^6$ /kg 以上の CD34 陽性細胞が採取できる確率を求めると、前日 PBCD34(%) が 0.3% 以上あれば 99% の確率で翌日の採取が成功し、陽性的中率も 100% であり、逆に 0.04% 以下になると 17% となり、陰性的中率 100% となることがわかった (Table 3).

一方、前日 PBCD34(%) は前日白血球数との比であるため、白血球数により採取の成否の予測の正確性が変化することも考えられたため、より白血球数の低い採取初日 (白血球数中央値  $3,700/\mu l$ ) と 2 日目以降 (白血球数中央値  $13,470/\mu l$ ) の採取を分けて解析した (Fig. 3). 1 日目の採取に関しては、十分な症例数とは言えないが AUC 0.99 (Fig. 3A), 2 日目以降の採取に対しても AUC 0.89 であり (Fig. 3B), 2 日目以降の AUC はやや小さいもののいずれの場合も十分な正確性を持って予

測が可能であると思われた。

### 考 察

末梢血幹細胞採取における採取幹細胞数の予測は 20 年以上前から行われ、大きく分けて 2 つの方向性で研究されている。1 つ目は、末梢血幹細胞採取の的確なタイミングを捉えるといった切り口の研究であり、臨床検査データが活用される。末梢血幹細胞採取の場合 CD34 数を評価の指標にしているため、採取当日の PBCD34 陽性細胞数が強力な予測因子となり、 $10 \sim 50$  個/ $\mu l$  の当日 PBCD34 があれば一回の幹細胞採取で一回の移植に必要な造血幹細胞が採取できるとされている。本研究でも同様に当日 PBCD34 と採取された CD34 細胞数には強い相関関係にあり、図には相関式を示さなかつ

Table 3 ROC accuracy indices for successful PBSC harvest according to prePBCD34 (%)

PrePBCD34 (%)	Probability	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
0.7	1.00	0.22	1.00	1.00	0.42
0.6	1.00	0.27	1.00	1.00	0.43
0.5	1.00	0.30	1.00	1.00	0.44
0.4	1.00	0.33	1.00	1.00	0.46
0.3	0.99	0.47	1.00	1.00	0.51
0.2	0.92	0.63	0.97	0.98	0.59
0.1	0.49	0.84	0.83	0.90	0.75
0.09	0.43	0.88	0.81	0.89	0.78
0.08	0.37	0.91	0.75	0.87	0.82
0.07	0.32	0.94	0.67	0.83	0.86
0.06	0.27	0.95	0.58	0.80	0.88
0.05	0.22	0.98	0.39	0.74	0.93
0.04	0.17	1.00	0.31	0.72	1.00
0.03	0.14	1.00	0.14	0.67	1.00

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

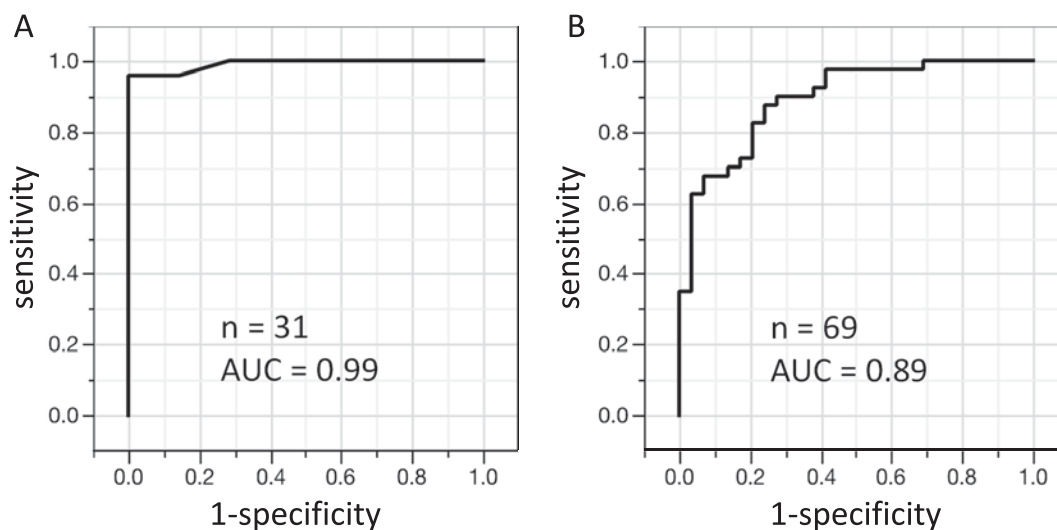


Fig. 3 ROC curves of successful PBSC harvest ( $\geq 1 \times 10^6/\text{kg}$ ) relative to apheresis frequency. A. First apheresis only. B. Second and third harvests from serial apheresis.

たが、ドナー体重 50kg と仮定すれば採取当日 16.4 個/ $\mu\text{l}$  の当日 PBCD34 があれば必要量は 1 回で採取可能であり既報の結果とも一致した<sup>1)2)7)</sup>。本邦では採取当日 PBCD34 以外の surrogate marker の研究も盛んである。例えば自動血球分析装置で測定できる immature information (IMI) や hematopoietic progenitor cell (HPC), あるいは幼若顆粒球と赤芽球の和、芽球の出現である<sup>8)~10)</sup>。しかし、こうした検査データは、統計学的に見れば採取幹細胞数とよい相関関係を示すものの、相関係数を比べてしまうと当日 PBCD34 ほどではない。2 つ目は、いわゆる poor mobilizer を同定する目的で、採取前の複数の因子について統計学的に解析している。年齢、採取前化学療法の回数や放射線治療の有無、抗がん剤としてはメルファラン、シスプラチン、フルダラビンりん酸エステル、レナリドミド水和物の使用の

有無、再発例か否などが末梢血幹細胞採取に影響を与える因子といわれ、これらの因子を用いてスコア化する報告もあるが<sup>11)12)</sup>、やはり当日 PBCD34 ほどのインパクトはない。今回の解析では化学療法の回数とも関連する再発難治例は単変量解析でも有意な因子とならなかった。当院では、化学療法を重ねた再発症例に対して自家移植の選択肢を取ることが少ないため結果に反映しなかった可能性がある。さらにこうした報告の中には幹細胞動員治療開始前の PBCD34 数が採取量の予想に重要な因子であることを示す報告もある<sup>13)</sup>。このように採取当日はもちろんのことその他の適切なタイミングでの PBCD34 数の測定は、末梢血幹細胞採取の成否、適切な採取時期を決定するためにもっとも重要な因子の 1 つであると言える。

末梢血幹細胞採取前日の PBCD34 で幹細胞採取量を

予測する試みもかなり古くから報告されている。Elliottらの報告の中では採取前日の白血球数は中央値 10,000/ $\mu$ l, その時の PBCD34 が 10/ $\mu$ l 以上だと  $1.0 \times 10^6$ /kg 以上の採取成功率は 93% と報告している<sup>7)</sup>。この場合、単純に我々が今回使った前日 PBCD34(%) を計算すれば 0.1% であり、陽性的中率は 90% (Table 3) であることから似たようなデータとなる。plerixafor が開発されたためか、欧米を中心に最近再び採取前の PBCD34 数が注目されている<sup>6)14)15)</sup>。これらの報告は、化学療法からの日数、あるいは白血球数と採取数日前の PBCD34 を組み合わせることでアルゴリズムを構築したり、スコア化を行い、採取前日に幹細胞採取の成功が望めないことが予想される場合に preemptive に plerixafor の投与を推奨するものである。Sorasio らの報告<sup>6)</sup> は本研究と同様に採取前の PBCD34 と白血球数との比 (CD34%) を因子とし、その値が 0.5% 以上であるとき陽性的中率 100% と報告しており、本研究でも同じ結果である。Farina らの報告<sup>15)</sup> は白血球数 10,000/ $\mu$ l のとき、PBCD34  $\leq 10$ / $\mu$ l で採取失敗が 2.7 倍に増加するとしている。Milone らは、白血球数ではなく動員化学療法開始からの日数を PBCD34 と共に因子として扱っているが、この報告は多発性骨髄腫患者に対して大量シクロフォスファミド療法を行った極めて均一な患者集団を扱っており、化学療法からの日数が白血球数の代わりになっている可能性がある<sup>14)</sup>。このように本研究や前出の Elliott らの研究を合わせるとすでに 5 つの研究で採取前の白血球数、PBCD34 やその比が末梢血幹細胞採取に強力な影響を及ぼす因子であることが報告されているが、果たしてこれらの因子のうちどれが最も予測に有用であるかという疑問に直接言及した論文はない。今回の解析では前日 PBCD34 も有意な因子として抽出され、AUC も悪い数字ではない。その点において本研究ではそれらの因子を直接比較し、前日 PBCD34(%) がより良い因子であることを証明することができた。また、幹細胞採取と前日 PBCD34 との関連を検討したこと自体も我々が調べた範囲では本邦で初めてと思われる。

また、今までの報告は採取開始前の PBCD34 数と採取量の関係性を評価していたが、本研究では連日の採取を含めた毎回の採取において  $1.0 \times 10^6$ /kg 以上採取できたか否かについても解析を行っている。2 日目以降の採取量は前日の採取の影響を受けることが考えられるが、結果は Fig. 3B に示したように 1 日目に比べると AUC はやや低いものの 2 日目以降であっても前日 PBCD34(%) で採取量を予想でき、やはり前日 PBCD34(%) と採取量に密接な関係があることが示された。

今回計算された前日 PBCD34(%) があらゆる施設であらゆる対象患者にも使える一般的なものになれば理想的なのだが、これには問題がある。1 つはデータとし

て再現性。2 つ目は施設間のばらつきである。データの再現性に関しては、患者背景を揃えるほど正確な予測が可能になり再現性も改善するであろうが、対象患者という点において汎用性はなくなる。施設間のばらつきに関しては、国内では進んでいない CD34 測定方法の標準化が欠かせない。また、上記 2 つに関して共通した課題としては患者ごと、連続血液分離装置ごとに幅がある末梢血幹細胞の採取効率がある<sup>16)17)</sup>。現実的にはこうした技術的な背景、分離装置などを含めた施設的な背景までもすべて揃えることは困難であり、むしろ今までの報告でも指摘されているように、まずは疾患頻度や行われる動員化学療法、分離装置や採取手順に一定の傾向が見られるであろう施設ごとの適切な数字を出すべく採取前の PBCD34 を調べ、カットオフ値を作ることが重要であろう<sup>4)6)</sup>。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Schots R, Van Riet I, Damiaens S, et al: The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant*, 17: 509—515, 1996.
- 2) Schwella N, Beyer J, Schwaner I, et al: Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol*, 14: 1114—1121, 1996.
- 3) Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, et al: Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol*, 91: 1073—1079, 2012.
- 4) To LB, Levesque JP, Herbert KE: How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*, 118: 4530—4540, 2011.
- 5) Jantunen E, Lemoli RM: Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion*, 52: 906—914, 2012.
- 6) Sorasio R, Bonferroni M, Grasso M, et al: Peripheral blood CD34+ percentage at hematological recovery after chemotherapy is a good early predictor of harvest: a single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20: 717—723, 2014.
- 7) Elliott C, Samson DM, Armitage S, et al: When to harvest peripheral-blood stem cells after mobilization therapy: prediction of CD34-positive cell yield by preceding day CD34-positive concentration in peripheral blood. *J Clin Oncol*, 14: 970—973, 1996.

- 8) 西郷 勝, 杉本 健, 成田 浩, 他: 末梢血幹細胞採取時期決定における多項目自動血球分析装置 SE-9000 の有用性. 日本輸血学会雑誌, 44: 605—609, 1998.
- 9) 野村 努, 窪田 良, 馬場 夏, 他: 多項目自動血球分析装置 SE-9000 の IMI チャンネルを用いた造血幹細胞測定条件の検討. 日本輸血学会雑誌, 47: 639—645, 2001.
- 10) Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, et al: Predictive value of circulating immature cell counts in peripheral blood for timing of peripheral blood progenitor cell collection after G-CSF plus chemotherapy-induced mobilization. *Transfusion*, 42: 1514—1522, 2002.
- 11) Yoshizato T, Watanabe-Okochi N, Nannya Y, et al: Prediction model for CD34 positive cell yield in peripheral blood stem cell collection on the fourth day after G-CSF administration in healthy donors. *Int J Hematol*, 98: 56—65, 2013.
- 12) Costa LJ, Nista EJ, Buadi FK, et al: Prediction of poor mobilization of autologous CD34+ cells with growth factor in multiple myeloma patients: implications for risk-stratification. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20: 222—228, 2014.
- 13) Fu P, Bagai RK, Meyerson H, et al: Pre-mobilization therapy blood CD34+ cell count predicts the likelihood of successful hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*, 38: 189—196, 2006.
- 14) Milone G, Tripepi G, Martino M, et al: Early measurement of CD34+ cells in peripheral blood after cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor treatment predicts later CD34+ mobilisation failure and is a possible criterion for guiding “on demand” use of plerixafor. *Blood Transfus*, 11: 94—101, 2013.
- 15) Farina L, Spina F, Guidetti A, et al: Peripheral blood CD34+ cell monitoring after cyclophosphamide and granulocyte-colony-stimulating factor: an algorithm for the pre-emptive use of plerixafor. *Leuk Lymphoma*, 55: 331—336, 2014.
- 16) Sohn SK, Kim JG, Chae YS, et al: Large-volume leukapheresis using femoral venous access for harvesting peripheral blood stem cells with the Fenwal CS 3000 Plus from normal healthy donors: predictors of CD34+ cell yield and collection efficiency. *J Clin Apher*, 18: 10—15, 2003.
- 17) Kim SR, Choung HK, Kim DW, et al: Evaluation of a new cell separator for collection of peripheral blood CD34+ progenitor cells in pediatric patients. *Transfusion*, 51: 306—312, 2011.

## SUCCESSFUL PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION CAN BE PREDICTED ON THE DAY BEFORE APHERESIS

Akihiko Yokohama<sup>1)</sup>, Tomomi Sekigami<sup>1)2)</sup>, Hirono Iriuchijima<sup>1)2)</sup>, Yoko Hashimoto<sup>2)</sup>, Makiko Takizawa<sup>2)</sup>,  
Atsushi Isoda<sup>3)</sup>, Takeki Mitsui<sup>2)</sup>, Arito Yamane<sup>2)</sup>, Kohtaro Toyama<sup>4)</sup>, Takahiro Jimbo<sup>4)</sup>,  
Hidemi Ogura<sup>5)</sup>, Hiroshi Handa<sup>2)</sup>, Reina Ishikawa<sup>1)</sup>, Natsumi Nishimoto<sup>1)</sup>,  
Kozue Susa<sup>1)</sup>, Takayuki Maruhashi<sup>1)</sup> and Masamitsu Karasawa<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Blood Transfusion Service, Gunma University Hospital, Faculty of Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Hematology, National Organization Nishigunma Hospital

<sup>4)</sup>Department of Hematology, Fujioka General Hospital

<sup>5)</sup>Department of Hematology, Maebashi Red Cross Hospital

<sup>6)</sup>Internal Medicine, Usui Hospital

### **Abstract:**

Successful autologous stem cell isolation and transplantation is associated with a significantly improved outcome for many cancer patients, particularly those with hematologic malignancies. We retrospectively analyzed 80 cancer patients who were autologous stem cell donors, whose CD34+ peripheral blood stem cell counts on the day before harvest (prePBCD34) were available. The aim of this study was to investigate the influence of prePBCD34 on CD34+ PBSC harvest the next day. Correlation data and multivariate analyses showed that the ratio of prePBCD34 to white blood cell (WBC) count (prePBCD34%) significantly influenced the successful harvest of CD34+ PBSCs ( $\geq 1 \times 10^6/\text{kg}$ ) ( $p < 0.0001$ ). Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated that prePBCD34% predicted successful harvest on the next day with higher accuracy (area under the curve (AUC), 0.93) than prePBCD34 itself. According to the ROC curve, successful harvest is expected from the donors with prePBCD34%  $\geq 0.3\%$  (probability 99%, positive predictive value 100%). Donors with prePBCD34%  $\leq 0.04\%$  are predicted to have harvest failure on the next day (probability 17%, negative predictive value 100%). Overall, our data suggest that prePBCD34% is an accurate predictor of successful CD34+ PBSC harvest on the next day.

### **Keywords:**

peripheral blood CD34+ cell, peripheral blood stem cell harvest, poor mobilizer