

末梢血幹細胞採取における Spectra Optia[®] MNC モードと CMNC モードの後方視的検討

伊藤 誠¹⁾ 早瀬 英子¹⁾²⁾ 渡邊 千秋¹⁾ 上床 貴代¹⁾ 魚住 諒¹⁾
 林 泰弘¹⁾ 早坂 光司¹⁾ 茂木 祐子³⁾ 加畑 馨²⁾³⁾ 高橋秀一郎²⁾
 宮下 直洋²⁾ 後藤 秀樹²⁾ 小野澤真弘²⁾ 白鳥 聡一²⁾ 杉田 純一²⁾
 橋本 大吾²⁾ 秋沢 宏次¹⁾ 佐藤 典宏³⁾ 豊嶋 崇徳¹⁾²⁾

背景：Spectra Optia[®]は、自動インターフェイス管理システムにより、簡便な操作での末梢血幹細胞採取を可能にした。今回我々は末梢血幹細胞採取において、Spectra Optia[®]のMNCモード(MNC群)とCMNCモード(CMNC群)の採取産物のCD34陽性細胞数およびCD34陽性細胞採取効率(採取効率)を後方視的に比較検討した。

対象：2013年8月から2018年2月までに当院で末梢血幹細胞採取を行った233例(自家103例, 同種130例)を対象とした。

結果：自家末梢血幹細胞採取における採取産物のCD34陽性細胞数および採取効率は、両群において有意差を認めなかった。同種末梢血幹細胞採取においてMNC群と比較してCMNC群の採取産物のCD34陽性細胞数は有意に高値であり、採取効率も有意に良好であった。同種末梢血幹細胞採取の採取効率に影響する因子として、末梢血血小板数と末梢血ヘモグロビン値が挙げられた。

結語：自家末梢血幹細胞採取においては両群ともに良好な成績であったが、同種末梢血幹細胞採取においては、CMNCモードを用いることでより効率的な採取を行える可能性が示唆された。

キーワード：末梢血幹細胞採取, Spectra Optia[®], CD34陽性細胞採取効率

はじめに

造血幹細胞移植は、大量化学療法後にあらかじめ採取・保存していた患者の造血幹細胞を移植する自家造血幹細胞移植¹⁾と、抗がん剤や大量化学療法や全身への放射線照射による移植前処置後にドナーから提供された造血幹細胞を移植する同種造血幹細胞移植²⁾に大別され、いずれも血液疾患の治療において欠くことのできない治療法である。末梢血幹細胞採取(Peripheral blood stem cell-collection: PBSC)は、G-CSFの投与により骨髓中の造血幹細胞を末梢血中に動員し、血液成分分離装置を用いて造血幹細胞を採取する³⁾。当院では2013年8月に血液成分分離装置Spectra Optia[®](TERUMO BCT)を導入し、PBSCを行っている。

Spectra Optia[®]には自動インターフェイス(IF)管理システムが搭載され、IFの位置を自動調整することができ⁴⁾、PBSCでは、MNCモードとCMNCモードが使用可能である。MNCモードは単核球をチャンバー内

に蓄積させ、チャンバー内が単核球で充満されるとバッグに採取される⁵⁾。一方CMNCモードは単核球をチャンバーに蓄積せず、直接バッグに採取する⁶⁾。今回我々は自家・同種PBSCにおけるMNCモードとCMNCモードの採取産物のCD34陽性(CD34⁺)細胞数とCD34⁺細胞採取効率(採取効率)について後方視的に比較検討を行ったので報告する。

なお本研究は当院の倫理審査委員会の承認(自主臨床研究番号:017-0129)を得ている。

対象と方法

対象症例

当院で2013年8月から2018年2月までにPBSCを行った233例(自家103例, 同種130例)について後方視的に検討を行った。2013年8月から2015年2月はSpectra Optia[®]のMNCモード(Software version 9)(MNC群)、2015年2月よりCMNCモード(Software

1) 北海道大学病院検査・輸血部

2) 北海道大学大学院医学研究院内科学講座血液内科学

3) 北海道大学病院臨床研究開発センター

[受付日:2018年7月24日, 受理日:2018年9月26日]

version 11) (CMNC 群) を用いて採取を行った。

CD34 陽性細胞数の測定と末梢血幹細胞採取

採取前の末梢血 CD34⁺細胞数は採取当日に採血した血液を用いて、当院検査室にてフローサイトメトリー法 (デュアルプラットフォーム法)⁷⁾で測定した。自家 PBSCC で化学療法後採取の場合は、採取予定前日の末梢血 CD34⁺細胞数 10/ μ l 以上を目安として採取日を決定した。自家 PBSCC で G-CSF 単独採取の場合と同種 PBSCC では、投与開始から 5 日目を採取日とした。

自家 PBSCC の目標 CD34⁺細胞数は、移植予定 1 回では 2×10^6 /kg、2 回では 4×10^6 /kg とし、2017 年 4 月以降は採取前日の末梢血 CD34⁺細胞数 20/ μ l 以下の症例ではプレリキサホルを使用した。同種 PBSCC の目標 CD34⁺細胞数は、HLA 一致では 2×10^6 /kg、HLA 半合致では 4×10^6 /kg とした。血液処理量は、採取前の末梢血 CD34⁺細胞数と目標 CD34⁺細胞数から、予測採取効率を 30%⁸⁾として算出した。ただし、最大血液処理量は体重あたり 250ml を超えないよう設定した。採取時間は、患者およびドナーの体調や状況を考慮し 3~4 時間を上限とした。自家 PBSCC は中心静脈カテーテル、同種 PBSCC は多くの症例で末梢血管から採取を行った。抗凝固剤 ACD-A 液は血液処理量に対し 12~15:1 の濃度に設定した。ACD-A 液による低カルシウム (Ca) 血症予防のため、循環血液量と採血流速に応じて、グルコン酸 Ca 注射液を投与しながら採取を行った。CMNC モードでは、バッグへの採取流速を 1 ml/min で開始し、採血流速や末梢血白血球濃度に応じて採取流速を増加させた。

各種項目の算出方法

採取効率、血小板減少率、ヘモグロビン (Hb) 減少率、IF 形成中の返血の影響を除いた補正採取効率は以下の計算式⁹⁾で算出した。

●採取効率 (%) = 採取産物 CD34⁺細胞数 (/ μ l) \times 採取産物液量 (ml) / (採取前 CD34⁺細胞数 (/ μ l) \times ACD-A 液を除いた血液処理量 (ml)) \times 100

●血小板減少率 (%) = $1 - (\text{採取後血小板数} (\times 10^3 / \mu\text{l}) / \text{採取前血小板数} (\times 10^3 / \mu\text{l})) \times 100$

●Hb 減少率 (%) = $1 - (\text{採取後 Hb 値} (\text{g/dl}) / \text{採取前 Hb 値} (\text{g/dl})) \times 100$

●補正採取効率 (%) = 採取産物 CD34⁺細胞濃度 (/ μ l) \times 採取産物液量 / [採取前末梢血 CD34⁺細胞濃度 (/ μ l) \times (ACD-A 液を除いた全血液処理量 - IF 形成中の血液処理量) (ml)] \times 100

採取効率に影響を与える因子の解析

MNC モードおよび CMNC モードで採取した自家・同種 PBSCC における採取前末梢血白血球数、CD34⁺細胞数、血小板数、Hb 値の採取効率に対する影響について単変量および多変量解析を行った。

統計学的解析

IBM SPSS Statistics Version 22.0 を用いて、MNC 群と CMNC 群の比較には Student の対応のない t 検定、 χ^2 検定および Fisher の正確確率検定を行った。採取効率に対する影響の解析には重回帰分析 (ステップワイズ法)、採取効率との相関には Pearson の相関分析を行った。有意水準 $p < 0.05$ とした。

結 果

対象症例の内訳

自家 103 例と同種 130 例の背景を表 1 に示す。症例背景のすべての項目において有意差を認めなかった。

自家 PBSCC

計 117 回 の PBSCC (MNC 群 27 回、CMNC 群 90 回、同一患者の複数回の採取を含む) における初回の採取での目標 CD34⁺細胞数の採取達成率を表 2 に、採取結果を表 3 に、動員レジメン別の採取結果を表 4 に示す。採取前末梢血 CD34⁺細胞数と血液処理量は両群で有意差を認めなかったが、採取時間は CMNC 群が有意に短かった。採取産物 CD34⁺細胞数、採取効率、採取産物の血小板総数、血小板減少率いずれも両群で有意差を認めず、動員レジメン別の解析においても同様の結果であった。採取産物 Hb 総量は MNC 群が有意に少なく、Hb 減少値と Hb 減少率も MNC 群が有意に少なかった。動員レジメン別の解析では Hb 減少値が MNC 群で有意に少なかった。

CMNC 群のみプレリキサホルを 10 例使用した。両群のプレリキサホル未使用症例、CMNC 群の G-CSF 単独とプレリキサホル併用いずれにおいても、採取産物 CD34⁺細胞数と採取効率に有意差を認めなかった。

同種 PBSCC

計 140 回 の PBSCC (MNC 群 45 回、CMNC 群 95 回、同一ドナーの複数回の採取を含む) における初回の採取での目標 CD34⁺細胞数の採取達成率を表 5 に、採取結果を表 6 に示す。採取前末梢血 CD34⁺細胞数と血液処理量は両群において有意差を認めなかったが、採取時間は CMNC 群が有意に短かった。採取産物 CD34⁺細胞数 (中央値) は MNC 群 3.8×10^6 /kg、CMNC 群 5.2×10^6 /kg と CMNC 群で有意に増加した。また、採取効率 (中央値) も MNC 群 39.1%、CMNC 群 56.1% と CMNC 群で有意に高かった。

採取産物血小板総数は MNC 群が有意に少なく、血小板減少率も MNC 群が有意に少なかった。採取産物 Hb 総量は MNC 群が有意に少なく、Hb 減少率も MNC 群が有意に少なかった。

CD34 陽性細胞採取効率に影響を与える因子

自家および同種 PBSCC における MNC 群および CMNC 群それぞれの採取効率に対する重回帰分析の結果を表

表1 症例背景

◎自家 PBSCC			
患者情報	MNC 群 (n=25)	CMNC 群 (n=78)	P values
疾患			0.817
悪性リンパ腫	n = 13	n = 35	
多発性骨髄腫	n = 7	n = 26	
その他	n = 5	n = 17	
年齢 (歳)	58 (3 ~ 67)	55 (2 ~ 69)	0.080
性別			0.961
男 (%)	n = 13 (52%)	n = 41 (53%)	
女 (%)	n = 12 (48%)	n = 37 (47%)	
体重 (kg)	58 (13 ~ 98)	56 (10 ~ 100)	0.781
目標 CD34 陽性細胞数			0.176
2×10 ⁶ /kg	n = 17	n = 47	
4×10 ⁶ /kg	n = 8	n = 31	
末梢血幹細胞動員レジメン			
G-CSF 単独	n = 5	n = 28	
G-CSF/化学療法併用	n = 20	n = 40	
G-CSF/プレリキサホル併用	n = 0	n = 10	
◎同種 PBSCC			
患者情報	MNC 群 (n=39)	CMNC 群 (n=91)	P values
年齢 (歳)	45 (18 ~ 66)	40 (18 ~ 64)	0.373
性別			0.674
男 (%)	n = 19 (49%)	n = 48 (53%)	
女 (%)	n = 20 (51%)	n = 43 (47%)	
ドナー体重 (kg)	58 (42 ~ 84)	62 (44 ~ 98)	0.599
レシピエント体重 (kg)	56 (21 ~ 96)	60 (32 ~ 101)	0.302
目標 CD34 陽性細胞数			0.876
2×10 ⁶ /kg	n = 16	n = 36	
4×10 ⁶ /kg	n = 23	n = 55	

表のデータは、中央値と範囲を示す。

表2 自家 PBSCC における目標 CD34 陽性細胞数の採取達成率

◎目標 CD34 陽性細胞数：2×10 ⁶ /kg			
末梢血 CD34 陽性細胞数 (/ μ l)	MNC 群 (n=17)	CMNC 群 (n=47)	計 (n=64)
20>	0/3 (0%)	3/8 (38%)	3/11 (27%)
20 ~ 29	0/0	2/4 (50%)	2/4 (50%)
30 ~ 39	2/2 (100%)	5/6 (83%)	7/8 (88%)
40≤	12/12 (100%)	27/29 (93%)	39/41 (95%)
◎目標 CD34 陽性細胞数：4×10 ⁶ /kg			
末梢血 CD34 陽性細胞数 (/ μ l)	MNC 群 (n=8)	CMNC 群 (n=31)	計 (n=39)
20>	0/0	0/9 (0%)	0/9 (0%)
20 ~ 29	1/1 (100%)	0/5 (0%)	1/6 (17%)
30 ~ 39	1/1 (100%)	2/3 (67%)	3/4 (75%)
40≤	5/6 (86%)	12/14 (86%)	17/20 (85%)

7に示す。自家 PBSCC における採取効率と末梢血 CD34⁺細胞数、血小板数、Hb 値の相関を図 1A~C に示す。同種 PBSCC における採取効率と末梢血 CD34⁺細胞数、血小板数、Hb 値の相関を図 1D~F に示す。自家・同種ともに CMNC 群において採取効率と末梢血 CD34⁺細胞数に有意な負の相関が認められた。CMNC モードは、

IF 形成中は単核球を体内に返血し、IF 形成後にバッグへ採取する。CMNC 群で採取効率と末梢血 CD34⁺細胞数に負の相関が認められた理由として、末梢血 CD34⁺細胞数が高値の場合、目標血液処理量を低く設定するため全血液処理量に占める IF 形成中の血液処理量の割合が相対的に高くなることが考えられた。そこで、CMNC

表3 自家PBSCCの採取結果

	MNC群 (n=25)	CMNC群 (n=78)	P values
採取前の末梢血検査結果			
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	22.2 (3.6 ~ 75.2)	28.6 (2.2 ~ 99.5)	0.297
CD34陽性細胞数 ($/\mu\text{l}$)	66.3 (5.4 ~ 244.7)	38.6 (4.2 ~ 551.0)	0.979
CD34陽性細胞濃度 (%)	0.26 (0.01 ~ 3.22)	0.13 (0.01 ~ 2.9)	0.257
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	111 (42 ~ 240)	134 (30 ~ 649)	0.006
ヘモグロビン値 (g/dl)	9.8 (7.9 ~ 14.2)	10.7 (6.6 ~ 14.5)	0.066
採取情報			
総採取回数 (回)	n=27	n=90	
時間 (分)	176 (67 ~ 240)	135 (52 ~ 215)	0.003
血液処理量 (ml)	8,526 (2,095 ~ 14,788)	8,001 (2,617 ~ 16,699)	0.403
インターフェイス形成中の血液処理量 (ml)			
	NA	885 (228 ~ 1,947)	
CD34陽性細胞採取効率 (%)	48.4 (29.1 ~ 87.2)	54.9 (11.4 ~ 118.8)	0.480
血小板減少率 (%)	36.8 (14.4 ~ 54.1)	33.6 (-7.9 ~ 58.3)	0.326
血小板減少数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	42 (11 ~ 106)	47 (-8 ~ 207)	0.253
ヘモグロビン減少率 (%)	9.4 (0.0 ~ 21.0)	13.3 (-7.1 ~ 42.1)	0.004
ヘモグロビン減少値 (g/dl)	1.0 (0.0 ~ 2.1)	1.5 (-0.6 ~ 3.2)	<0.001
採取産物			
液量 (ml)	137 (39 ~ 290)	116.0 (26.7 ~ 207.5)	0.069
白血球総数 ($\times 10^{11}$)	268 (54 ~ 608)	247 (15 ~ 847)	0.734
CD34陽性細胞数 (%)	0.77 (0.09 ~ 5.59)	0.71 (0.12 ~ 6.00)	0.915
CD34陽性細胞数 ($\times 10^6$)	195.7 (22.0 ~ 588.6)	177.6 (8.1 ~ 1,085.4)	0.756
CD34陽性細胞数 ($\times 10^6/\text{kg}$)	4.0 (0.4 ~ 9.1)	3.4 (0.7 ~ 17.7)	0.707
血小板総数 ($\times 10^{11}$)	1.1 (0.2 ~ 3.3)	1.4 (0.1 ~ 10.5)	0.228
ヘモグロビン総量 (g)	0.5 (0.1 ~ 1.5)	0.7 (0.1 ~ 1.9)	0.007

表のデータは、中央値と範囲を示す。

群においてIF形成中の返血による影響を除いた補正採取効率を用いて同様に補正採取効率に対する重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、補正採取効率における末梢血CD34⁺細胞数の影響は認められなかった。また、補正採取効率と末梢血CD34⁺細胞数との相関結果を図2に示す。補正採取効率と末梢血CD34⁺細胞数の相関は認められなかった。

同種PBSCCにおいてMNC群、CMNC群ともに採取効率と末梢血血小板数に有意な負の相関が認められた。また、同種PBSCCのCMNC群において採取効率と末梢血Hb値に有意な正の相関が認められた。

同種PBSCCで採取効率にMNC群とCMNC群で有意差を認めており、同種PBSCCで採取効率に影響を与える因子として、MNC群で血小板数、同種CMNC群でHb値、CD34⁺細胞数、血小板数が挙げられた。さらに、最も採取効率に影響を与える因子を検討するため、同種PBSCC計140回の採取における採取効率に対する採取モード、末梢血白血球数、CD34⁺細胞数、血小板数、Hb値の影響について重回帰分析を行った結果、末梢血白血球数以外の項目が影響を与える因子として挙げられた(表8)。その中でも採取モードの影響が最も大きかった。一方、自家PBSCC計117回の採取において、同種PBSCCと同様の項目に関して重回帰分析を行ったが、採取効率に対する採取モードの影響は認められなかった。

考 察

自家PBSCCにおいて、採取産物CD34⁺細胞数および採取効率は両群において有意差を認めなかった。この結果はLisenkoらの報告⁶⁾と一致した。一方、同種PBSCCにおいて、採取産物CD34⁺細胞数および採取効率はCMNC群が優れていたが、Bartnikらの報告では、同等であったと報告されている¹⁰⁾。既報により採取効率の平均値はMNC群41.1%, 51%, 56.8%^{11)~13)}、CMNC群57%, 62.4%と報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。当院の採取効率の平均値はMNC群39.3%, CMNC群56.6%であり、これらの報告と比較しMNC群はやや劣り、CMNC群は同等であった。また、Bartnikらは、採取前の末梢血CD34⁺細胞数が100/ μl 未満かつレシピエントよりドナーの体重が小さい症例において、初回の採取で十分量のCD34⁺細胞数が確保できたのは、MNC群58%, CMNC群83%であり、CMNCモードは目標細胞数が確保できずに再採取となる症例を減らすことができ有用であったとしている。当院で同様の条件の症例について検討したところ、MNC群85%, CMNC群92%の症例で、初回の採取で十分量のCD34⁺細胞数が確保できていた。

本検討では、CMNC群のG-CSF単独とプレリキサホル併用において採取産物CD34⁺細胞数と採取効率に有意差を認めなかった。この理由として、当院では採取前日の末梢血CD34⁺細胞数20/ μl 以下の症例にのみプレリキサホルを使用しており、かつ65歳以上の症例が

表4 自家 PBSCC における末梢血幹細胞動員レジメン別の採取結果

◎ G-CSF 単独			
	MNC 群 (n=5)	CMNC 群 (n=28)	P values
採取前の末梢血検査結果			
CD34 陽性細胞数 (/μl)	41.1 (6.9 ~ 90.2)	25.1 (4.2 ~ 256.7)	0.857
血小板数 (×10 ³ /μl)	170 (102 ~ 240)	174 (50 ~ 649)	0.712
ヘモグロビン値 (g/dl)	10.8 (7.9 ~ 14.2)	10.9 (6.6 ~ 14.5)	0.808
採取情報			
総採取回数 (回)	n=6	n=36	
CD34 陽性細胞採取効率 (%)	45.5 (32.1 ~ 69.5)	57.8 (11.4 ~ 115.6)	0.495
血小板減少率 (%)	46.4 (33.1 ~ 53.9)	35.1 (15.3 ~ 55.5)	0.061
血小板減少数 (×10 ³ /μl)	70 (53 ~ 106)	69 (12 ~ 207)	0.681
ヘモグロビン減少率 (%)	6.9 (0.0 ~ 11.4)	12.2 (-7.1 ~ 42.1)	0.065
ヘモグロビン減少値 (g/dl)	0.8 (0.0 ~ 0.9)	1.4 (-0.6 ~ 3.2)	0.027
採取産物			
CD34 陽性細胞数 (×10 ⁶ /kg)	3.5 (0.8 ~ 8.4)	2.9 (0.7 ~ 8.4)	0.663
血小板総数 (×10 ¹¹)	2.4 (0.3 ~ 3.0)	2.1 (0.2 ~ 10.5)	0.833
ヘモグロビン総量 (g)	0.5 (0.1 ~ 0.8)	0.8 (0.3 ~ 1.9)	0.029
◎ G-CSF/化学療法併用			
	MNC 群 (n=20)	CMNC 群 (n=40)	P values
採取前の末梢血検査結果			
CD34 陽性細胞数 (/μl)	69.1 (5.4 ~ 244.7)	63.0 (6.4 ~ 551.0)	0.440
血小板数 (×10 ³ /μl)	104 (42 ~ 159)	108 (30 ~ 340)	0.201
ヘモグロビン値 (g/dl)	9.8 (8.0 ~ 11.7)	10.2 (7.5 ~ 13.3)	0.207
採取情報			
総採取回数 (回)	n=21	n=43	
CD34 陽性細胞採取効率 (%)	52.2 (29.1 ~ 87.2)	47.5 (17.0 ~ 94.9)	0.723
血小板減少率 (%)	36.2 (14.4 ~ 54.1)	32.8 (-7.9 ~ 56.5)	0.552
血小板減少数 (×10 ³ /μl)	36 (11 ~ 62)	35 (-8 ~ 83)	0.583
ヘモグロビン減少率 (%)	10.8 (0.0 ~ 21.0)	14.8 (4.2 ~ 29.4)	0.002
ヘモグロビン減少値 (g/dl)	1.0 (0.0 ~ 2.1)	1.6 (0.5 ~ 3.0)	0.001
採取産物			
CD34 陽性細胞数 (×10 ⁶ /kg)	4.7 (0.4 ~ 9.1)	4.3 (0.7 ~ 17.7)	0.558
血小板総数 (×10 ¹¹)	0.9 (0.2 ~ 3.3)	1.0 (0.1 ~ 3.3)	0.784
ヘモグロビン総量 (g)	0.4 (0.2 ~ 1.5)	0.6 (0.1 ~ 1.4)	0.256
◎ G-CSF/プレリキサホル併用			
	CMNC 群 (n=10)		
採取前の末梢血検査結果			
CD34 陽性細胞数 (/μl)	39.8 (11.3 ~ 133.7)		
血小板数 (×10 ³ /μl)	156 (80 ~ 317)		
ヘモグロビン値 (g/dl)	11.3 (9.4 ~ 12.6)		
採取情報			
総採取回数 (回)	n=11		
CD34 陽性細胞採取効率 (%)	57.3 (43.6 ~ 118.8)		
血小板減少率 (%)	33.3 (22.7 ~ 58.3)		
血小板減少数 (×10 ³ /μl)	67 (28 ~ 81)		
ヘモグロビン減少率 (%)	10.7 (3.9 ~ 14.2)		
ヘモグロビン減少値 (g/dl)	1.2 (0.4 ~ 1.6)		
採取産物			
CD34 陽性細胞数 (×10 ⁶ /kg)	2.5 (2.0 ~ 4.6)		
血小板総数 (×10 ¹¹)	1.9 (0.6 ~ 2.9)		
ヘモグロビン総量 (g)	0.7 (0.3 ~ 1.5)		

表のデータは、中央値と範囲を示す。

半数を占めていたためと考えられた。

当院の自家・同種 PBSCC において血液処理量は両群で同等であったが、採取時間は MNC 群より CMNC

群が有意に短かった。Westbrook らの報告においても CMNC 群は MNC 群より採取時間が有意に短く¹⁶⁾、本検討と一致した。また、血液処理量が MNC 群より CMNC

表5 同種 PBSCC における目標 CD34 陽性細胞数の採取達成率

◎目標 CD34 陽性細胞数： 2×10^6 /kg

末梢血 CD34 陽性 細胞数 ($/\mu$ l)	症例数 (%)		
	MNC 群 (n=16)	CMNC 群 (n=36)	計 (n=52)
20>	0/0	0/1 (0%)	0/1 (0%)
20 ~ 29	1/1 (100%)	5/6 (83%)	6/7 (86%)
30 ~ 39	0/0	3/3 (100%)	3/3 (100%)
40 \leq	14/15 (93%)	25/26 (96%)	39/41 (95%)

◎目標 CD34 陽性細胞数： 4×10^6 /kg

末梢血 CD34 陽性 細胞数 ($/\mu$ l)	症例数 (%)		
	MNC 群 (n=23)	CMNC 群 (n=55)	計 (n=78)
20>	0/0	0/1 (0%)	0/1 (0%)
20 ~ 29	0/2 (0%)	1/4 (25%)	1/6 (17%)
30 ~ 39	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)
40 \leq	15/20 (75%)	44/48 (92%)	59/68 (87%)

表6 同種 PBSCC の採取結果

	MNC 群 (n=39)	CMNC 群 (n=91)	P values
採取前の末梢血検査結果			
白血球数 ($\times 10^3/\mu$ l)	43.6 (30.8 ~ 74.6)	47.2 (22.9 ~ 100.6)	0.354
CD34 陽性細胞数 ($/\mu$ l)	65.4 (20.5 ~ 274.2)	64.3 (8.9 ~ 245.5)	0.530
CD34 陽性細胞濃度 (%)	0.15 (0.06 ~ 0.57)	0.14 (0.02 ~ 0.44)	0.359
血小板数 ($\times 10^3/\mu$ l)	179 (95 ~ 309)	193 (77 ~ 488)	0.200
ヘモグロビン値 (g/dl)	13.6 (11.6 ~ 15.8)	13.9 (10.8 ~ 17.3)	0.357
採取情報			
総採取回数 (回)	n = 45	n = 95	
採取ルート			
末梢血管	n = 42	n = 84	
中心静脈カテーテル	n = 3	n = 11	
時間 (分)	163 (74 ~ 204)	139 (61 ~ 198)	0.017
血液処理量 (ml)	9,162 (3,864 ~ 12,647)	8,101 (3,542 ~ 15,916)	0.841
インターフェイス形成中の 血液処理量 (ml)	NA	753 (310 ~ 1,822)	
CD34 陽性細胞採取効率 (%)	39.1 (12.5 ~ 94.4)	56.1 (11.5 ~ 96.7)	<0.001
血小板減少率 (%)	34.0 (-10.5 ~ 49.2)	38.8 (13.7 ~ 60.7)	0.015
血小板減少数 ($\times 10^3/\mu$ l)	59 (-10 ~ 110)	73 (16 ~ 220)	0.017
ヘモグロビン減少率 (%)	8.7 (-0.7 ~ 15.7)	9.9 (2.9 ~ 18.4)	0.010
ヘモグロビン減少値 (g/dl)	1.2 (-0.1 ~ 2.1)	1.4 (0.4 ~ 2.6)	0.005
採取産物			
液量 (ml)	155 (59 ~ 371)	127 (41 ~ 271)	<0.001
白血球総数 ($\times 10^{11}$)	344 (144 ~ 734)	404 (156 ~ 784)	<0.001
CD34 陽性細胞数 (%)	0.68 (0.11 ~ 1.47)	0.72 (0.14 ~ 2.61)	0.106
CD34 陽性細胞数 ($\times 10^6$)	202.5 (41.2 ~ 656.1)	284.5 (84.6 ~ 752.6)	0.001
CD34 陽性細胞数 ($\times 10^6$ /kg)	3.8 (0.7 ~ 12.5)	5.2 (1.1 ~ 14.1)	0.041
血小板総数 ($\times 10^{11}$)	1.8 (1.1 ~ 3.0)	2.6 (0.8 ~ 6.9)	<0.001
ヘモグロビン総量 (g)	0.4 (0.0 ~ 0.8)	0.8 (0.1 ~ 3.2)	<0.001

表のデータは、中央値と範囲を示す。

表7 CD34 陽性細胞採取効率に影響を与える末梢血検査項目

	検査項目	標準化係数	P values
自家 MNC	なし		
自家 CMNC	CD34 陽性細胞数	-0.271	0.010
同種 MNC	血小板数	-0.308	0.039
同種 CMNC	ヘモグロビン値	0.411	<0.001
	CD34 陽性細胞数	-0.240	0.013
	血小板数	-0.203	0.035

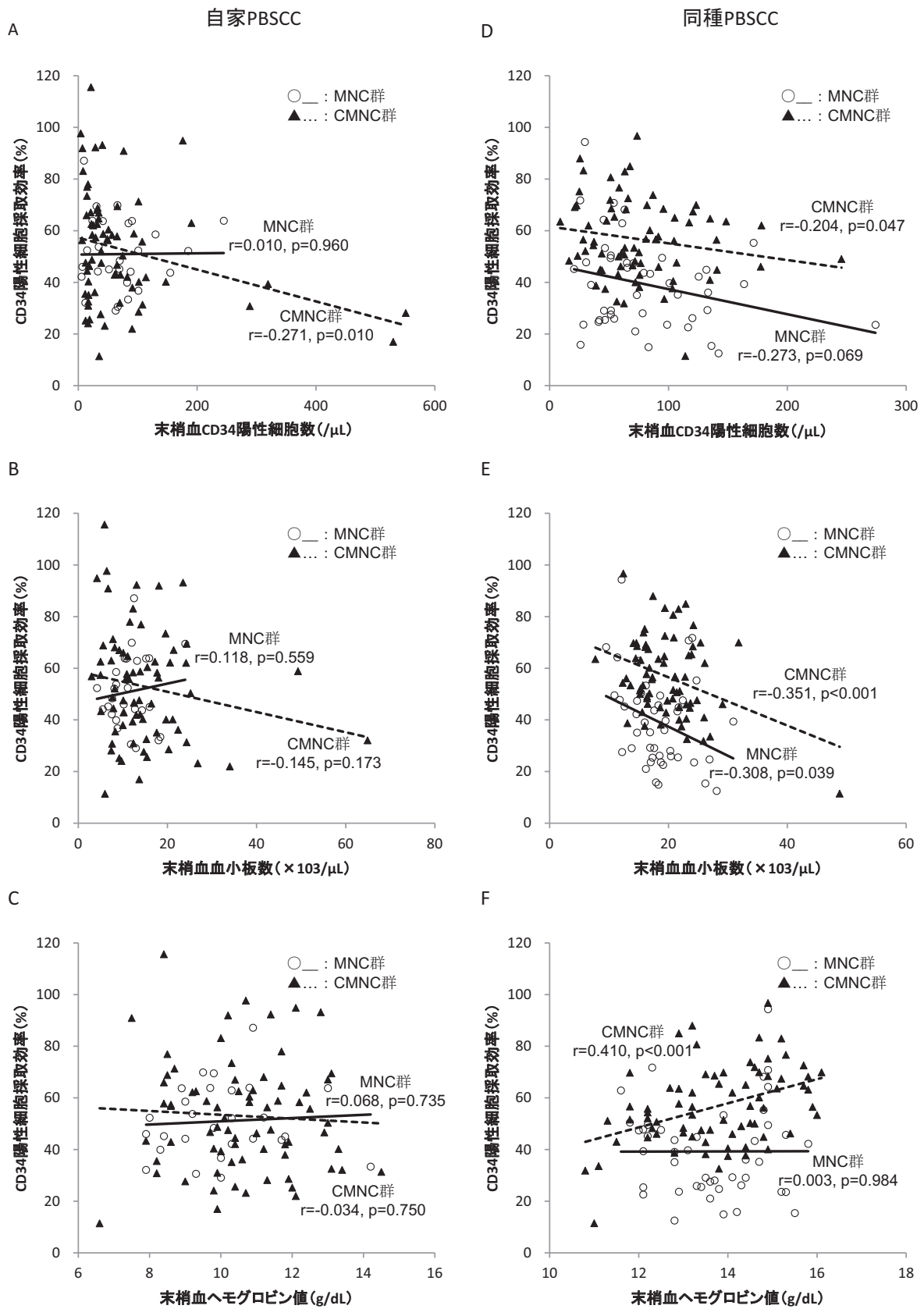


図 1

自家 PBSC における MNC 群および CMNC 群の末梢血 CD34 陽性細胞数と採取効率の相関 (A). 末梢血血小板数と採取効率の相関 (B). 末梢血ヘモグロビン値と採取効率の相関 (C). 同種 PBSC における MNC 群および CMNC 群の末梢血 CD34 陽性細胞数と採取効率の相関 (D). 末梢血血小板数と採取効率の相関 (E). ヘモグロビン値と採取効率の相関 (F).

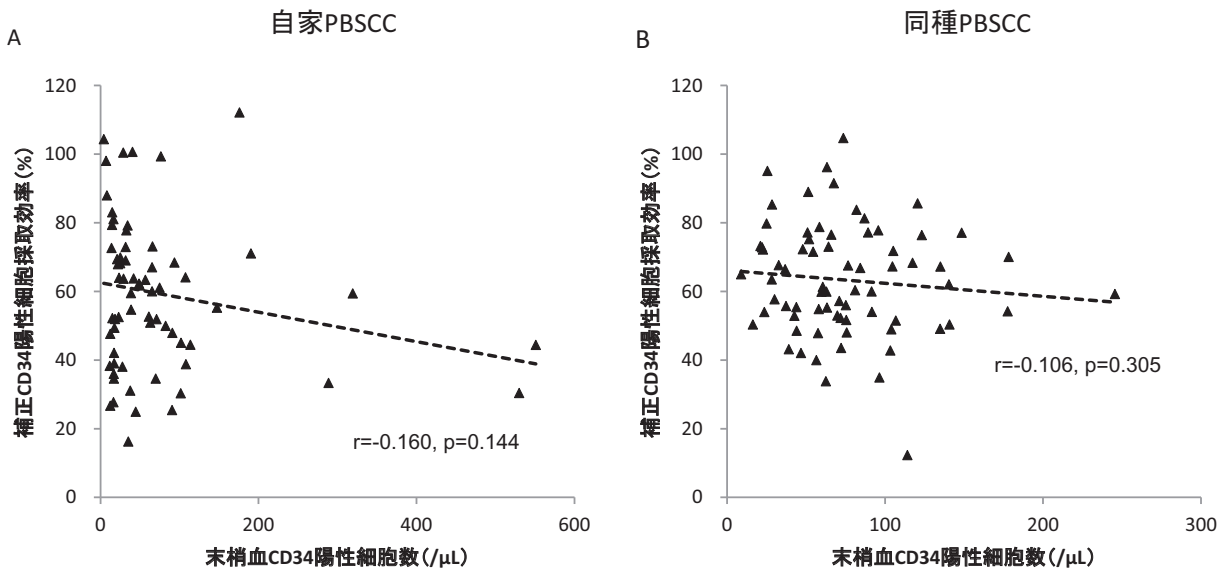


図2

自家PBSCCにおけるCMNC群の末梢血CD34陽性細胞数と補正採取効率の相関(A)、同種PBSCCにおけるCMNC群の末梢血CD34陽性細胞数と補正採取効率の相関(B)。

表8 同種PBSCCにおけるCD34陽性細胞採取効率に影響を与える因子

影響因子	標準化係数	P values
採取モード	0.451	<0.001
末梢血ヘモグロビン値	0.259	<0.001
末梢血CD34陽性細胞数	-0.204	0.007
末梢血血小板数	-0.198	0.008

群が有意に多かったが、採取時間に有意差を認めないという報告もある¹⁰⁾。MNCモードはバッグに採取する工程では採血流速が遅くなるが、CMNCモードはバッグに連続的に採取するため、採血流速が遅くなることはない。この採取機構の違いが採取時間に有意差を認めた一因と考えられた。しかし、採血流速は採血圧に応じて調整するため、採取中の採血流速が一定ではない。そのため、MNC群とCMNC群で採血流速を比較できず、採血流速が採取時間に影響を与えた可能性は否定できなかった。

MNC群は、バッグ内への血小板混入は有意に少なかった。これは、MNCモードはチャンパー内に充填した血小板を返血するためと考えられ、その結果同種PBSCCでは末梢血の血小板減少が少なかった。自家PBSCCではMNC群とCMNC群で血小板減少に有意差が認められなかったが、この理由の一つとして患者の末梢血血小板数が同種ドナーに比べ有意に少なかったためと考えられた。また、Hb減少について両群間で同等⁷⁾¹¹⁾とされているが、当院では自家・同種PBSCCともにMNC群はCMNC群よりHb減少が有意に少ないという利点

が確認された。当院では、CMNCモードで採取層を設定する際、デフォルト設定より赤血球が多い層を採取層に設定しているため、バッグへの赤血球の混入が増加し、その結果Hb減少が有意に多かったと考えられた。

これまで採取効率との相関が報告されている末梢血検査項目^{5)6)17)~20)}について採取効率への影響を検討した結果、自家CMNC群ではCD34⁺細胞数、同種MNC群では血小板数、同種CMNC群ではCD34⁺細胞数、血小板数、Hb値の影響が挙げられた。自家・同種MNC群では採取効率とCD34⁺細胞数との相関を認めなかったが、自家・同種CMNC群においてCD34⁺細胞数と負の相関が認められた。当院では目標血液処理量を算出する際、予測採取効率を30%としているが、CMNCモードにおいて末梢血CD34⁺細胞数が高値の場合、採取効率が30%を下回る可能性がある。そこで、予測補正採取効率により、IF形成中の血液処理量を考慮し、目標血液処理量を設定することで、末梢血CD34⁺細胞数の影響を受けずに血液処理量を設定できると思われる。同種MNC群では、採取効率と末梢血血小板数と負の相関を認め、同種CMNC群では、採取効率と末梢血血小板数と負の相関、末梢血Hb値と正の相関を認めた。末梢血血小板数が高値の症例や末梢血Hb値が低値の症例では、採取効率が不良となる可能性⁵⁾²⁰⁾があるため、採取効率を低めに想定し、目標血液処理量を多く設定する必要性が考えられた。

結 語

自家PBSCCにおいては両群ともに良好な成績であっ

たが、同種 PBSCC においては、CMNC モードを用いることでより効率的な採取を行える可能性が示唆された。

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) 内野慶人：多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植. 日大医学雑誌, 74 : 219—221, 2015.
- 2) 岡本真一郎, 宮村耕一：同種造血幹細胞移植. 診断と治療, 102 : 1535—1541, 2014.
- 3) 室井一男：細胞の採取, 処理, 保存, 輸注の実際. 日本造血細胞移植学会雑誌, 6 : 22—35, 2017.
- 4) TERUMO BCT 株式会社ホームページ：製品紹介 Spectra Optia®. <https://www.terumbct.com/location/japan/products-services/Pages/spectraoptia-how-it-works.aspx#> (2018 年 7 月現在).
- 5) Reinhardt P, Brauninger S, Bialleck H, et al: Automatic interface-controlled apheresis collection of stem/progenitor cells: results from an autologous donor validation trial of novel stem cell apheresis device. *Transfusion*, 51: 1321—1330, 2011.
- 6) Lisenko K, Pavel P, Bruckner T, et al: Comparison Between Intermittent and Continuous Spectra Optia Leukapheresis Systems for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Collection. *Journal of Clinical Apheresis*, 32: 27—34, 2017.
- 7) 日本臨床検査標準協議会 血液検査標準化検討委員会 フローサイトメトリーワーキンググループ：フローサイトメトリーによる CD34 陽性細胞検出に関するガイドライン (JCCLS H3-A V2.0).
- 8) Rosenbaum ER, O'Connell B, Cottler-Fox M: Validation of a formula for predicting daily CD34(+) cell collection by leukapheresis. *Cytotherapy*, 14: 461—466, 2012.
- 9) Ford CD, Greenwood J, Strupp A, et al: Change in CD34+ cell concentration during peripheral blood progenitor cell collection: effects on collection efficiency and efficacy. *Transfusion*, 42: 904—911, 2002.
- 10) Bartnik K, Maciejewska M, Farhan R, et al: Continuous Mononuclear Cell Collection (cMNC) protocol impact on hematopoietic stem cell collections in donors with negative collection predictors. *Transfusion and Apheresis Science*, 57: 401—405, 2018.
- 11) Drezet A, Granata A, Lemarie C, et al: An intra-patient comparison of blood cell separators Spectra and Optia in patients and donors undergoing blood mononuclear cell collections at a single institution for subsequent autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation reveals comparable collection efficiencies. *Bone Marrow Transplantation*, 51: 1007—1009, 2016.
- 12) Brauninger S, Bialleck H, Thoraus K, et al: Allogeneic donor peripheral blood "stem cell" apheresis: prospective comparison of two apheresis systems. *Transfusion*, 52: 1137—1145, 2012.
- 13) Brauninger S, Bialleck H, Thoraus K, et al: Mobilized allogeneic peripheral stem/progenitor cell apheresis with Spectra Optia v.5.0, a novel, automatic interface-controlled apheresis system: results from the first feasibility trial. *Vox Sanguinis*, 101: 237—246, 2011.
- 14) Cancelas JA, Scott EP, Bill JR: Continuous CD34+ cell collection by a new device is safe and more efficient than by a standard collection procedure: results of a two-center, crossover, randomized trial. *Transfusion*, 56: 2824—2832, 2016.
- 15) Spoerl S, Wäscher D, Nagel S, et al: Evaluation of the new continuous mononuclear cell collection protocol versus an older version on two different apheresis machines. *Transfusion*, 58: 1772—1780, 2018.
- 16) Westbrook L, Roig J, Bagamasbad N, et al: Comparison of the terumo BCT MNC and cmnc protocols for peripheral blood stem cell collections. *Blood*, 128: 5731, 2016.
- 17) Sanderson F, Poullin P, Smith R, et al: Peripheral blood stem cells collection on spectra optia apheresis system using the continuous mononuclear cell collection protocol: A single center report of 39 procedures. *Journal of Clinical Apheresis*, 32: 182—190, 2017.
- 18) Even-Or E, Eden-Walker A, Di Mola M, et al: Comparison of two apheresis systems for autologous stem cell collections in pediatric oncology patients. *Transfusion*, 57: 122—130, 2017.
- 19) Ikeda K, Minakawa K, Muroi K, et al: Prospective randomized and crossover comparison of two apheresis machines for peripheral blood stem cell collection: a multicenter study. *Transfusion*, 56: 2839—2847, 2016.
- 20) Cherqaoui B, Rouel N, Auvrignon A, et al: Peripheral blood stem cell collection in low-weight children: retrospective comparison of two apheresis devices. *Transfusion*, 54: 1371—1378, 2014.

FUNCTIONAL COMPARISON BETWEEN Spectra Optia[®] MNC AND CMNC MODES FOR PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION

Makoto Ito¹⁾, Eiko Hayase¹⁾²⁾, Chiaki Watanabe¹⁾, Takayo Uwatoko¹⁾, Ryo Uozumi¹⁾, Yasuhiro Hayashi¹⁾, Koji Hayasaka¹⁾, Yuko Mogi³⁾, Kaoru Kahata²⁾³⁾, Syuichiro Takahashi²⁾, Naohiro Miyashita²⁾, Hideki Goto²⁾, Masahiro Onozawa²⁾, Souichi Shiratori²⁾, Junichi Sugita²⁾, Daigo Hashimoto²⁾, Koji Akizawa¹⁾, Norihiro Sato³⁾ and Takanori Teshima¹⁾²⁾

¹⁾Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital

²⁾Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine

³⁾Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Abstract:

Background: Spectra Optia[®] is an apheresis system that enables peripheral blood stem cell collection (PBSCC) to be easily conducted due to its unique automated interface management system. We retrospectively analyzed the number for CD34-positive cells in collected products and the collection efficiency for CD34-positive cells between the Spectra Optia[®] MNC mode (MNC group) and CMNC mode (CMNC group) for PBSCC.

Methods: We retrospectively analyzed 233 cases of PBSCC (autologous PBSCC : 103 cases, allogeneic PBSCC : 130 cases), which were performed in our institution between August 2013 and February 2018.

Results: In autologous PBSCC, there was no significant difference in the number of CD34-positive cells in collected products or the collection efficiency for CD34-positive cells between the two groups. In allogeneic PBSCC, the number of CD34-positive cells in collected products and the collection efficiency for CD34-positive cells in the CMNC group were significantly higher than those in the MNC group. Peripheral blood platelet count and hemoglobin concentration were identified as the factors influencing the collection efficiency for CD34-positive cells.

Conclusion: In autologous PBSCC, the number and collection efficiency for CD34-positive cells were not significantly different between the two modes, whereas in allogeneic PBSCC, the CMNC mode was more efficient for PBSCC than the MNC mode.

Keywords:

peripheral blood stem cell collection, Spectra Optia[®], collection efficiency for CD34-positive cells