

自己末梢血幹細胞移植における移植 CD34⁺細胞数と移植後の輸血量に関する検討

阿南 昌弘¹⁾ 大木 浩子¹⁾ 今井 厚子¹⁾ 鈴木 康文¹⁾ 野呂 光恵¹⁾
 植松 正将¹⁾ 前田 平生¹⁾ 田坂 大象¹⁾ 阿南 朋恵²⁾ 富川 武樹²⁾
 木崎 昌弘²⁾ 山本 晃士¹⁾

自己末梢血幹細胞移植 (Autologous peripheral blood stem cell transplantation : APBSCT) において、移植した CD34⁺細胞数が移植後の好中球生着や輸血量へ与える影響を後方視的に検討した。2006 年 1 月から 2017 年 12 月までの間に、当院血液内科で APBSCT を行った症例を対象とした。107 症例に対し 118 回の APBSCT が行われ、1 回あたりの CD34⁺細胞数は中央値 $4.24 \times 10^6/\text{kg}$ であった。CD34⁺細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満であったのは 11 回であったが、すべて生着が認められた。形質細胞腫瘍では、移植 CD34⁺細胞数が $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の群はそれ以上の群と比較して好中球生着までの日数が有意に長く、また $5.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の群と比較して PC の輸血量が有意に多かった。したがって形質細胞腫瘍では、移植に要する CD34⁺細胞数は $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上が理想であるが、細胞数を確保するために長時間アフエレーシスを行うことについては、アフエレーシスのリスクと好中球の生着遅延や PC 輸血のリスクを考量して慎重に対応すべきであると考えられた。

キーワード：自己末梢血幹細胞移植、輸血、CD34 陽性細胞数

はじめに

自己末梢血幹細胞移植 (Autologous peripheral blood stem cell transplantation : APBSCT) は、1980 年代より悪性リンパ腫や形質細胞腫瘍などに対する化学療法後の造血回復補助に用いられてきた¹⁾。APBSCT は骨髓移植と比較して、全身麻酔が不要で患者の負担が少なく、造血回復が早い利点がある²⁾。移植の際は造血幹細胞表面マーカーである CD34⁺細胞数が重要であるが、症例によっては十分な細胞数を確保できないことがあるため、移植細胞数が生着に及ぼす影響を調査することが重要である³⁾。また、APBSCT は強力な化学療法を前処置として行うため、骨髓抑制に伴う貧血や血小板減少症に対し同種輸血が必要となることがある⁴⁾。同種輸血は、輸血後感染症や様々な免疫学的、非免疫学的副作用を引き起こす可能性がある^{5)~8)}。そのため、輸血量は最小限にとどめるべきであり、移植 CD34⁺細胞数が移植後の輸血量へ及ぼす影響を検討する必要があると考えられる。今回、当院血液内科にて APBSCT が施行された症例において、移植した CD34⁺細胞数が輸血量や生着に影響するかどうかを後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2006 年 1 月から 2017 年 12 月までの間に、当院血液内科で APBSCT を行った症例を対象とした。対象症例について、電子診療録より患者情報 (年齢、性別、診断名)、採取レジメン、移植前処置のレジメンと開始年月日、移植したコースの入退院日、移植前後の末梢血算、LD (Lactate dehydrogenase)、病勢、生命予後を調査した。好中球の生着日は移植後好中球数が 3 日連続 $500/\mu\text{l}$ を超えた初日とした。また、輸血部門システムより、移植した CD34⁺細胞数、採取してから投与するまでの期間、赤血球製剤 (Red blood cells : RBC)、血小板製剤 (Platelet concentrate : PC) の輸血量を調査した。移植後輸血のトリガーは、RBC がヘモグロビン値 $8.0\text{g}/\text{dl}$ 未満で 1 回の輸血量を 2 単位、PC は血小板数 $3\text{万}/\mu\text{l}$ 未満で 1 回の輸血量を 10~15 単位として病態により適宜調整した。

2. CD34⁺細胞の採取・保存および解凍

CD34⁺細胞の採取は、2006 年 1 月から 2015 年 9 月までは COBE Spectra (Terumo BCT)、2015 年 10 月以降は Spectra Optia (Terumo BCT) により行った。採取した CD34⁺細胞の凍結は簡易法を用いて行った⁹⁾。ク

1) 埼玉医科大学総合医療センター輸血部

2) 埼玉医科大学総合医療センター血液内科

〔受付日：2020 年 11 月 9 日，受理日：2021 年 1 月 23 日〕

リーベンチ内で CP-1 (極東製薬) に 25% 人血清アルブミン液 32ml を添加し 100ml に調製した細胞凍害保護液を、採取した CD34⁺細胞浮遊液に等量加えクライオバッグに移したのち -80°C のフリーザーにて凍結した。

APBSC の解凍は、輸血部門スタッフが病棟スタッフステーションにて 37°C に設定した恒温槽を用いて行った。

3. CD34⁺細胞数の測定

CD34⁺細胞数は、凍結処理時に CD34⁺細胞浮遊液から 1ml を採取し、フローサイトメトリーにて測定した。フローサイトメトリーは FACS Calibur (Beckton-Dickinson) を用いた。CD34⁺細胞数の測定には 2006 年 1 月から 2015 年 9 月までは比重遠心法で単核細胞に分離後、FITC 標識 CD34 モノクローナル抗体を反応させたのち測定し、リンパ球数を乗じて算出した (Dual platform : DP 法)。2015 年 10 月からは BD Stem Cell Enumeration Kit (Beckton-Dickinson) を用いて測定した (Single platform : SP 法)。DP 法で測定した CD34⁺細胞数は、大木らの報告により補正して用いた¹⁰⁾。

4. 解析

移植した CD34⁺細胞数により 2.5×10⁶/kg 未満 (Low : L 群), 2.5 以上 5×10⁶/kg 未満 (Intermediate : I 群), 5×10⁶/kg 以上 (High : H 群) 及び疾患 (悪性リンパ腫 Malignant lymphoma : ML, 形質細胞腫瘍 Plasma cell neoplasms : PCN) に群分けした。急性前骨髄球性白血病 (Acute promyelocytic leukemia : APL) は症例数が 1 例のみであったため解析から除外した。移植後の好中球生着日数は Kaplan-Meier 法にて比較した。輸血量との相関性は Kruskal-Wallis 検定で解析後、Bonferroni の多重比較にて 3 群間の比較を行った。また、移植後退院するまでの輸血量について、RBC, PC それぞれの中央値から、RBC4 単位以上、PC50 単位以上を従属変数、CD34⁺細胞数が 2.5×10⁶/kg 未満、診断名 (ML vs PCN)、移植前処置前に RBC, PC 輸血歴あり、移植前処置直前の LD が 280U/l 以上、移植時の病勢、製剤保管日数 60 日以上、性別、年齢が 61 歳以上であることを独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。同様に、好中球生着までの日数が 14 日以上であることを従属変数とした解析を行った。LD はリンパ系腫瘍の予後因子であることから、当院での基準値 280U/l 未満を基準とした¹¹⁾。なお、統計にはフリーソフトの R を用いた。

なお、本研究は埼玉医科大学総合医療センターにおける倫理委員会の承認を得て実施された (承認番号 2069-②)。

Table 1 患者背景

項目	症例数
年齢	
Median (range)	53 (18 ~ 68)
性別	
男性 (%)	61 (57.0)
女性 (%)	46 (43.0)
疾患名 (%)	
悪性リンパ腫	83 (77.6)
形質細胞腫瘍	23 (21.5)
急性前骨髄球性白血病	1 (0.93)

結 果

1. 患者背景

調査期間中に、107 症例に対し 118 回の APBSC が行われた (Table 1)。原疾患は ML が最も多く 83 症例、次いで PCN が 23 例、APL が 1 例であった。APBSC の採取レジメンは、ML においては化学療法併用が 80 例で最も多く、plerixafor 使用例は 2 例、G-CSF 単独で採取した症例数は 1 であった。PCN では化学療法併用が 21 例、plerixafor 使用例と G-CSF 単独で採取した症例数はそれぞれ 1 であった。APL は 1 例が化学療法併用であった (Table 2)。PCN では 11 例でタンドム移植が行われた。移植前処置レジメンは、ML においては MCVAC が 80 回、MCE が 2 回、LEED が 1 回であった (Table 3)。PCN においては High-dose Melphalan (HD-ML) が 34 回であった。APL においては Busulfan 単剤投与が行われた。移植時の病勢は、ML においては CR (Complete remission) が 40 例 (33.9%)、PR (Partial remission) が 36 例 (30.5%)、PD (Progressive disease) が 7 例 (5.9%) であった。PCN では CR が 13 例 (11.0%)、PR が 21 例 (17.8%) であった。APL では PD が 1 例 (0.9%) であった。

移植後初回退院時の予後は、延べ生存 113 例、死亡 5 例であった。死因は、感染症によるものが 4 例、現病再発によるものが 1 例であった。移植後好中球生着までに死亡した症例は 1 例で、移植後 10 日目に肺炎のため死亡した。

2. 移植 CD34⁺細胞数

移植された CD34⁺細胞数の中央値は 4.24×10⁶/kg であったが、ML においては 5.36×10⁶/kg であったのに対し、PCN では 3.14×10⁶/kg と有意に少なかった (p = 0.0051) (Fig. 1)。

3. 移植 CD34⁺細胞数と好中球生着

移植後好中球生着までの日数の中央値は、ML においては L 群で 12 日、I、H 群では 11 日であり有意差はなかった (Fig. 2)。PCN では L 群で 15 日、I、H 群では 12 日であり、I、H 群間では有意差はなかったが、L 群は I、H 群と比較して有意に長かった (p < 0.01)。移

Table 2 PBSCの採取レジメン

レジメン	症例数
ML	
ESHAP	75
HD-MTX/AraC	3
CHASER	2
plerixafor	2
G-CSF	1
	83
PCN	
HD-CY	21
plerixafor	1
G-CSF	1
	23
APL	
HD-AraC	1
総計	107

ML : Malignant lymphoma, PCN : Plasma cell neoplasms, APL : Acute promyelocytic leukemia, G-CSF : granulocyte colony stimulating factor, ESHAP : etoposide (40mg/m² on days 1-4), cisplatin (25mg/m² on days 1-4), cytarabine (2g/m² on day 5) and methyl-prednisolone (500mg on days 1-5), HD-MTX/AraC : methotrexate (1g/m² on day 1), cytarabine (2g/m² on days 2-3), CHASER : rituximab (375mg/m² on day 1), cyclophosphamide (1,200mg/m² on day 2), cytarabine (2g/m² on days 3-4), etoposide (100mg/m² on days 2-4) and dexamethasone (40mg on days 2-4), HD-CY : cyclophosphamide (2,000mg/m² on days 1-2), HD-AraC : cytarabine (3,400mg on days 1-4)

植 CD34⁺細胞数が 2.0×10^6 /kg 未満の回数は 11 回(9.3%)であったが、全例生着が認められた。また、移植 CD34⁺細胞数の最低値は 1.25×10^6 /kg であったが、移植後 13 日目に生着した。

4. 移植 CD34⁺細胞数と輸血量

移植後退院するまでの RBC 輸血量の中央値は、ML では L 群で 4 単位, I 群で 6 単位, H 群で 4 単位であり、各群間に有意差はなかった (Fig. 3)。PCN では L, I, H 群いずれも中央値が 0 単位であり、各群間に有意差はなかった。PC の輸血量は、ML では L 群で 55 単位, I 群で 65 単位, H 群で 52.5 単位であり、各群間に有意差はなかった (Fig. 4)。PCN では L 群で 80 単位, I 群で 20 単位, H 群で 27.5 単位であり、L 群は I 群と比較して有意に輸血量が多かった ($p=0.04$)。L 群と H 群, I 群と H 群では有意差はなかった。

5. 多変量解析

移植後退院するまでに RBC4 単位以上輸血、または PC を 50 単位以上輸血することを従属変数として多変量解析を行ったところ、RBC4 単位以上については、診断名が ML であることが PCN に対してオッズ比 23.1 倍 ($p<0.001$)、移植前処置前の LD が 280U/l 以上であることが 3.62 倍 ($p=0.023$)、病勢が PR、もしくは PD であることが 2.87 倍 ($p=0.044$) であった (Table 4)。PC50 単位以上については、診断名 ML が PCN に対し

Table 3 移植に関する情報

項目	件数 (%)
移植前処置	
ML	
MCVAC	80 (67.8)
MCE	2 (1.7)
LEED	1 (0.8)
PCN	
HD-MEL	34 (28.8)
APL	
BU	1 (0.8)
移植 CD34 ⁺ 細胞数 ($\times 10^6$ /kg)	
Median (range)	4.24 (1.25-23.2)
移植時の病勢	
ML	
CR	40 (33.9)
PR	36 (30.5)
PD	7 (5.9)
PCN	
CR	13 (11.0)
PR	21 (17.8)
APL	
PD	1 (0.9)
移植予後	
生存	113 (95.8)
死亡	5 (4.2)
感染	4 (3.4)
再発	1 (0.8)

ML : Malignant lymphoma, PCN : Plasma cell neoplasms, APL : Acute promyelocytic leukemia, MCVAC : ranimustine (250mg/m² on day -9 and 200mg/m² on day -4), cytarabine (2.0g/m² twice daily on days -8 to -5), etoposide (200mg/m² twice daily on days -8 to -5) and cyclophosphamide (50mg/kg on days -3 and -2), MCE : cyclophosphamide (60mg/kg on days -7 and -6), mesna (24mg/kg on days -7 and -6), etoposide (500mg/m² on days -6 to -4) and ranimustine (250mg/m² on days -3 and -2), LEED : cyclophosphamide (60mg/kg on days -4 and -3), mesna (72mg/kg on days -4 and -3), etoposide (500mg/m² on days -4 to -2) and dexamethasone (40mg/body on days -4 to -1), melphalan (130mg/m² on day -1), HD-MEL : melphalan (100mg/m² on days -3 and -2), BU : busulfan (100mg on days -5 to -1), CR : Complete remission, PR : Partial remission, PD : Progressive disease

オッズ比 7.78 倍 ($p<0.001$) であった。CD34⁺細胞数が 2.5×10^6 /kg 未満であること、移植前の RBC, PC 輸血の有無、製剤保管日数が 60 日以上であること、性別、年齢が 61 歳以上であることに関して有意差はなかった。

また、移植後好中球生着までの日数が 14 日以上であることを従属変数とした解析の結果、移植 CD34⁺細胞数が 2.5×10^6 /kg 未満であることが、オッズ比 24.6 倍 ($p=0.004$) であった。

考 察

末梢血幹細胞移植において CD34⁺細胞の採取は、化

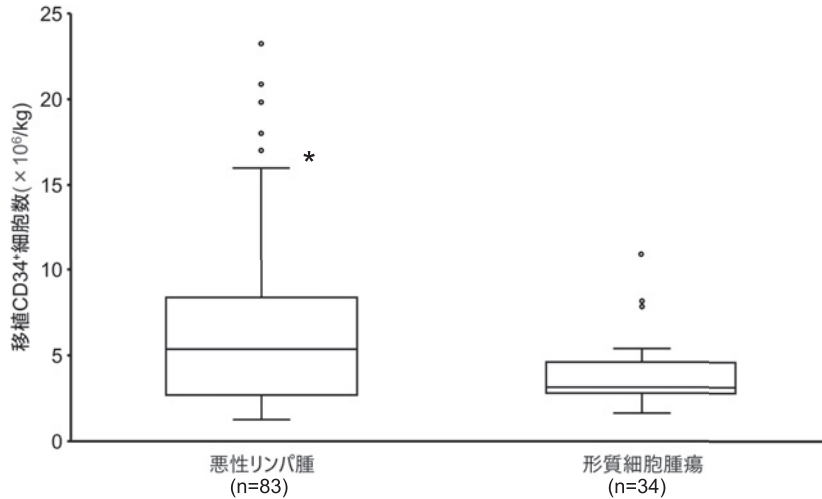


Fig. 1 悪性リンパ腫と形質細胞腫瘍における移植 CD34⁺細胞数の比較
* : p=0.0051

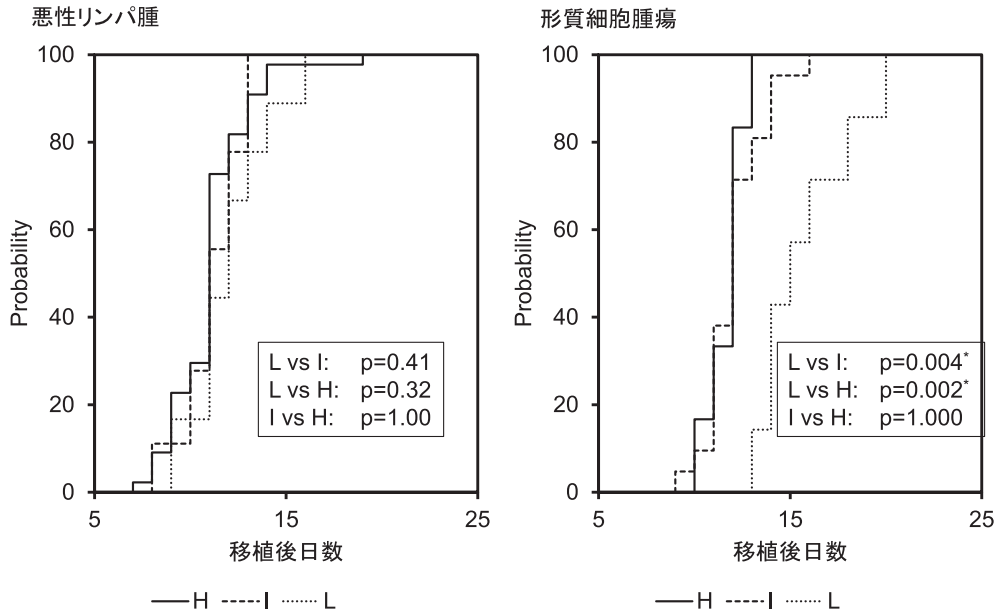


Fig. 2 移植後好中球生着 (好中球数 $0.5 \times 10^9/l$ が3日間継続した初日) までの日数
実線 : CD34⁺細胞数 $\geq 5.0 \times 10^6/kg$ (H群), 長破線 : $\geq 2.5 - 5.0 \times 10^6/kg$ (I群), 短破線 : $< 2.5 \times 10^6/kg$ (L群), * : p<0.01

学療法や顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor : G-CSF) 製剤の投与, あるいは CXCR 4 (C-X-C chemokine receptor type 4) ケモカイン受容体拮抗剤を併用することにより末梢循環血液中に動員された CD34⁺細胞を, 連続式血液成分分離装置を用いて回収することにより行われる^{12)~14)}. しかしながら, いわゆる poor mobilizer とよばれる CD34⁺細胞が動員できない症例が一定の割合で存在する³⁾. 末梢血幹細胞移植治療において生着に必要な造血幹細胞数は明らかにされていないが, 「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガ

イドライン」によれば, 速やかな造血回復を得るには CD34⁺細胞数が患者体重あたり $2.0 \times 10^6/kg$ 以上必要であるとされている¹⁵⁾. また, APBSCT においても明確な規定がなく, 一般的に $2.0 \times 10^6/kg$ とされているが, それ以上, もしくはそれ未満の細胞数を推奨する報告もある^{16)~18)}. 本検討では好中球生着において移植細胞数が多いことによる優位性が示されたが, ML と PCN で差が認められた. びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫においては, 骨髄に浸潤がみられた症例は 16% 程度であったことが報告されている¹⁹⁾. 一方で多発性骨髄腫においては, 症例の 73% で骨髄での造血異常や腎不全

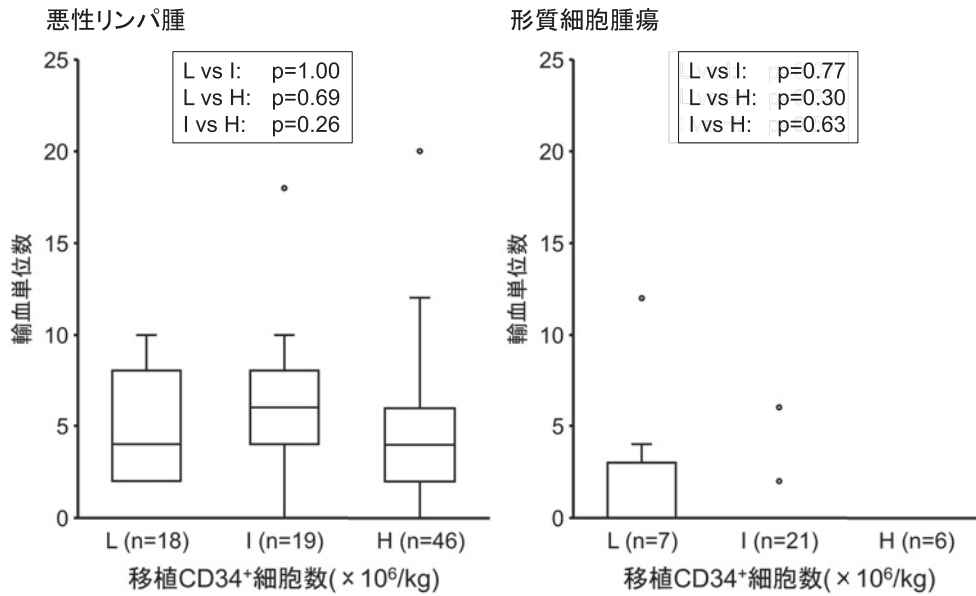


Fig. 3 移植後退院するまでのRBC輸血量

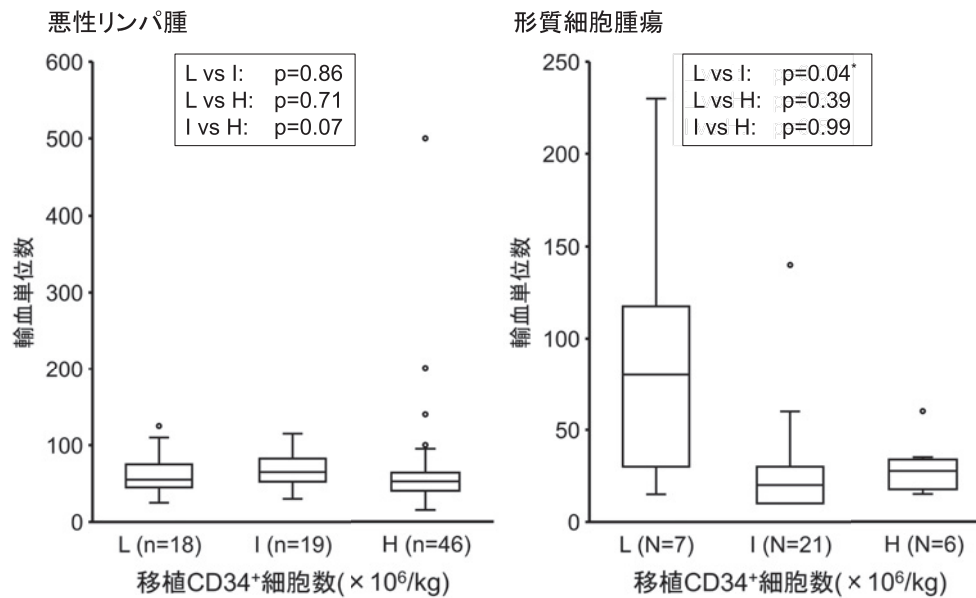


Fig. 4 移植後退院するまでのPC輸血量

* : p<0.05

に伴うエリスロポエチン産生低下による貧血を呈することが報告されている²⁰⁾。本検討ではMLの83例のうち、移植時に骨髓浸潤が認められた症例は2例で、全体の2.4%であった。MLとPCNでは病態が異なり、PCNは骨髓の病変が主体であることに起因するものと思われた。

好中球生着までの日数は移植CD34⁺細胞数により変化した。赤血球や血小板の生着も移植細胞数に影響される可能性がある。赤血球や血小板は、移植後骨髓抑制により血球数が減少すれば輸血が行われるため、生着までの正確な期間を調査することが困難である。

多変量解析の結果から、MLの方がPCNよりも輸血量が多くなる可能性が示唆され、移植CD34⁺細胞数よりもむしろ病態あるいは移植前処置の違いにより変化する可能性が考えられた。疾患別に検討を行った結果、MLではRBC、PCの輸血量は移植CD34⁺細胞数の違いにより有意差がなかった。PCNではRBCの輸血量は移植CD34⁺細胞数の違いにより有意差がなかったのに対し、PCの輸血量はL群がI群と比較して有意に多かった (Fig. 3, 4)。L群には、移植前のPC輸血量が230単位、移植後は155単位と特に多い1例が含まれていた。該当の症例は、移植前のRBC輸血量が20単位、

Table 4 移植後輸血量に関する多変量解析

項目 (件数)	移植後 RBC4 単位以上輸血			移植後 PC50 単位以上輸血			好中球生着まで 14 日以上		
	オッズ比	95% 信頼区間	P 値	オッズ比	95% 信頼区間	P 値	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
CD34 ⁺ 細胞数 <2.5×10 ⁶ /kg (25)	0.819	0.236 ~ 2.84	0.753	1.39	0.466 ~ 4.12	0.558	24.6	2.85 ~ 212	0.004
診断名 悪性リンパ腫 (83)	23.1	5.72 ~ 93.4	<0.001	7.78	2.75 ~ 22.1	<0.001	0.143	0.0177 ~ 1.15	0.067
移植前処置前 RBC 輸血歴あり (53)	2.29	0.752 ~ 6.99	0.145	1.37	0.519 ~ 3.62	0.526	2.33	0.306 ~ 17.7	0.414
移植前処置前 PC 輸血歴あり (72)	1.09	0.359 ~ 3.33	0.875	0.903	0.348 ~ 2.34	0.834	0.569	0.0747 ~ 4.33	0.586
移植前処置直前 LD ≥280U/l (36)	3.62	1.19 ~ 11.0	0.023	1.62	0.606 ~ 4.36	0.335	0.254	0.0203 ~ 3.18	0.287
移植時の病勢 PR/PD (64)	2.87	1.03 ~ 8.00	0.044	2.16	0.869 ~ 5.37	0.0974	0.788	0.102 ~ 6.08	0.819
製剤保管日数 ≥60 日 (32)	1.20	0.410 ~ 3.52	0.739	0.537	0.208 ~ 1.39	0.200	0.599	0.0620 ~ 5.79	0.658
性別 男性 (67)	1.03	0.383 ~ 2.77	0.952	1.40	0.575 ~ 3.39	0.461	1.17	0.197 ~ 6.94	0.864
年齢 >60 (28)	1.31	0.402 ~ 4.29	0.652	0.420	0.150 ~ 1.18	0.100	1.10	0.152 ~ 7.91	0.927

移植後は 12 単位と多かった。この症例を除外して解析したところ、移植後の PC 輸血量において L 群と I 群で有意差は認められなかった。移植 CD34⁺細胞数は 1.9×10⁶/kg とやや少なかったものの、好中球は 13 日目に生着していた。PCN は症例数が少なかったため、該当の症例を除外した解析が妥当であるか検証することが困難であるが、移植前から輸血量が多い症例は、移植した CD34⁺細胞数にかかわらずその後の輸血量も増加する可能性がある。今後は症例数を拡大してさらに解析する必要があると思われる。

また、予後因子である移植前処置前の LD 高値と、輸血量増加の関連性については、以下のように考察する。LD は解糖系においてピルビン酸を乳酸に変換する酵素であり、腫瘍細胞では細胞の増殖が活性化しているため上昇する²¹⁾。そのため悪性疾患においては病勢の進行を示す指標になるほか²²⁾²³⁾、心筋梗塞や肝障害、溶血などによっても上昇する。本検討でも、非寛解での移植では RBC の使用量が増加する傾向が認められたため、病勢の進行や種々の合併症などにより LD が移植前に高値を示していた場合は、移植後の RBC 使用量が増加する可能性があると考えられた。

APBSCT においては、好中球数が減少している期間を短縮させることにより感染症のリスクを軽減できるため、特に PCN においては 2.5×10⁶/kg 以上の CD34⁺細胞数を確保し移植することが望ましいと考えられた。また、本検討と同様に移植 CD34⁺細胞数が 5.0×10⁶/kg 以上の群では 2.5×10⁶/kg 未満と比較して RBC の輸血量に変化はなかったものの、PC の輸血量が少なかった報告がある²⁴⁾。別の報告では、15.0×10⁶/kg 以上の群で

は 2.5×10⁶/kg 未満の群と比較して PC の輸血回数が有意に少なかったとされているが²⁵⁾、造血幹細胞移植においては、非制限輸血に対する制限輸血の優位性は明らかになっていない²⁶⁾²⁷⁾。

以上のことから、移植に必要な CD34⁺細胞数は、PCN において ML より多く必要であろうことが推察された。しかしながら、poor mobilizer においては十分な細胞数を確保しようとした場合、長時間のアフェレーシスが必要となるため、患者への負担が増大することに配慮する必要があると思われる。

結 語

APBSCT において、PCN では移植 CD34⁺細胞数が 2.5×10⁶/kg 未満の群はそれ以上の群と比較して好中球生着までの日数が有意に長く、5.0×10⁶/kg 以上の群と比較して PC の輸血量が有意に多かった。一方で、ML では移植 CD34⁺細胞数の違いにより好中球生着までの日数、RBC、PC の輸血量に有意差はなかった。PCN では移植に必要な CD34⁺細胞数は 2.5×10⁶/kg 以上が望ましいが、細胞数を確保するために長時間アフェレーシスを行うことについては、患者に対する配慮が必要であると考えられた。

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) Anne K, James OA, James DL, et al: Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, 71: 723—727, 1988.
- 2) Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al: Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*, 347: 353—357, 1996.
- 3) Patrick W, Dan R, Thomas B, et al: Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16: 490—499, 2010.
- 4) Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG, et al: A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*, 112: 3036—3047, 2008.
- 5) 川畑絹代, 大戸 斉, 前田平生, 他: 第V章 輸血反応, 編者 前田平生, 大戸 斉, 岡崎 仁, 輸血学, 改訂第4版, 中外医学社, 東京, 2018, 615—696.
- 6) Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*, 388: 2825—2836, 2016.
- 7) Bihl F, Castelli D, Marincola F, et al: Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med*, 5: 25, 2007.
- 8) Atilla E, Toprak SK, Demirel T: Current review of iron overload and related complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Haematol*, 34: 1—9, 2017.
- 9) Makino S, Harada M, Akashi K, et al: A simplified method for cryopreservation of peripheral blood stem cells at -80 degrees C without rate-controlled freezing. *Bone Marrow Transplant*, 8: 239—244, 1991.
- 10) 大木浩子, 今井厚子, 野呂光恵, 他: CD34 陽性細胞測定法の比較検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 65: 587—589, 2019.
- 11) 檀原幹生, 鎌田浩稔, 翁 祖誠: リンパ球系腫瘍の予後・予後因子. 日本内科学会雑誌, 100: 1898—1908, 2011.
- 12) Watts MJ, Ings SJ, Leverett D, et al: ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g m^{-2} and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *Br J Cancer*, 82: 278—282, 2000.
- 13) Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, et al: Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide and G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 17: 691—697, 1996.
- 14) Jantunen E, Kuittinen T, Mahlamaki E, et al: Efficacy of pre-emptively used plerixafor in patients mobilizing poorly after chemomobilization: a single centre experience. *Eur J Hematol*, 86: 299—304, 2011.
- 15) 日本造血細胞移植学会・日本輸血学会: 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン. 日本輸血学会雑誌, 49: 525—535, 2003.
- 16) To LB, Haylock DN, Simmons PJ, et al: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*, 89: 2233—2258, 1997.
- 17) Gary S, Robert V, Cesar F, et al: Transplantation of CD34⁺ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, 86: 390—397, 1995.
- 18) Scheid C, Draube A, Reiser M, et al: Using at least 5×10^6 /kg CD34⁺ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 23: 1177—1181, 1999.
- 19) Laurie HS, David WS, Mukesh C, et al: Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 29: 1452—1457, 2011.
- 20) Robert AK, Morie AG, Thomas EW, et al: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78: 21—33, 2003.
- 21) Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science*, 123: 309—314, 1956.
- 22) Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, et al: Serum LDH concentration in non-Hodgkin's lymphomas. Relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features. *Acta Haematol*, 72: 231—238, 1984.
- 23) Simonsson B, Brenning G, Källander C, et al: Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*, 17: 336—339, 1987.
- 24) Ashihara E, Shimazaki C, Okano A, et al: Infusion of a high number of CD34⁺ cells provides a rapid hematopoietic recovery and cost savings in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Jpn J Clin Oncol*, 32: 135—139, 2002.
- 25) Ketterer N, Salles G, Raba M, et al: High CD34⁺ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*, 91: 3148—3155, 1998.

- 26) Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, et al: Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database of Syst Rev*, 1: CD011305, 2017.
- 27) Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al: Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, CD010984, 2015.

NUMBER OF TRANSPLANTED CD34⁺ CELLS AND BLOOD TRANSFUSION REQUIREMENTS AFTER TRANSPLANTATION IN AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION

Masahiro Anan¹⁾, Hiroko Oki¹⁾, Atsuko Imai¹⁾, Yasufumi Suzuki¹⁾, Mitsue Noro¹⁾, Seisho Uematsu¹⁾, Hiroo Maeda¹⁾, Taizo Tasaka¹⁾, Tomoe Anan²⁾, Takeki Tomikawa²⁾, Masahiro Kizaki²⁾ and Koji Yamamoto¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²⁾Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Abstract:

The effect of the number of transplanted CD34⁺ cells on post-transplant neutrophil engraftment and blood transfusion requirements in autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) was retrospectively examined. We targeted patients who underwent APBSCT in our department from January 2006 to December 2017. APBSCT was performed 118 times in 107 cases. The median number of CD34⁺ cells was $4.24 \times 10^6/\text{kg}$. Transplants with fewer than $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ cells occurred 11 times, but engraftment was observed in all cases. For plasma cell neoplasms, the number of days until neutrophil engraftment was significantly greater in the group transplanted with fewer than $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ cells than in those receiving more than $2.5 \times 10^6/\text{kg}$, while transfused PC volume was significantly higher compared with the group transplanted with more than $5.0 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ cells. Therefore, for plasma cell neoplasms, the ideal number of CD34⁺ cells required for transplantation is $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ or more. However, the risk of longer apheresis time to secure a suitable number of cells, and that of delayed engraftment of neutrophils and of PC transfusion should be carefully considered.

Keywords:

autologous peripheral blood stem cell transplantation, blood transfusion, CD34-positive cells