

健常ドナーからの末梢血幹細胞採取における収量予測因子の同定

城 友泰^{1)~3)} 岡田 和也⁴⁾⁵⁾ 小尾 夏野⁶⁾ 秦 明日香⁶⁾ 諫田 淳也³⁾
 近藤 忠一³⁾ 高折 晃史¹⁾³⁾ 足立 壯一⁶⁾ 上田 恭典⁴⁾⁵⁾ 長尾 美紀¹⁾²⁾
 新井 康之^{1)~3)}

同種末梢血幹細胞移植において、ドナー負担を最小限に抑え、かつレシピエントに最適な幹細胞数を移植するには、幹細胞採取前に収量を正確に予測して採取計画をたてることが重要である。そこで健常ドナー 92 例に実施された末梢血幹細胞採取を後方視的に検討し、幹細胞収量に影響する因子を解析した。ドナーは女性 32 例 (34.8%) で、年齢と G-CSF 製剤投与開始前の血小板数の中央値は 41.5 歳 (14~61)、 $24.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (13.9~41.0) であった。添付文書に則った標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合は中央値 96.3% (56.4~109.0) であった。採取 1 日目 (G-CSF 開始 4 日目) の血液処理量と CD34⁺細胞収量の中央値は 10l (4.5~18)、 195.8×10^6 個 (43.1~622.7) で、14 例 (15.2%) で 2 日間以上の採取を要した。高齢ドナー、G-CSF 製剤投与開始前の血小板数低値、G-CSF 投与量低値が有意に CD34⁺細胞収量を低下させた。十分量の G-CSF 製剤を投与することの重要性と、ドナー背景に基づく収量予測により、日程延長を防ぎ、ドナー負担を軽減できる可能性が示唆された。

キーワード：アフエレーシス、健常ドナー、同種末梢血幹細胞移植、CD34⁺細胞

緒 言

同種造血幹細胞移植は再発・難治性造血器疾患に対して治療をもたらす有効な治療法である¹⁾。移植ソースの中で、末梢血幹細胞は骨髄と比較すると、レシピエントにおいて生着が早く、ドナーにおいては事前の自己血貯血や全身麻酔が不要で負担が軽く、採取計画が立てやすい。そのため近年、世界的には血縁者間、非血縁者間ともに末梢血幹細胞を用いた移植が大部分を占め²⁾³⁾、本邦でも件数が増加している⁴⁾⁵⁾。

末梢血幹細胞採取に際しては、顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 製剤をドナーに投与することにより、末梢血中に幹細胞を動員し、G-CSF 投与開始 4 日目または 5 日目に白血球アフエレーシスを開始して $2 \times 10^6 / \text{kg}$ レシピエント体重の CD34⁺細胞を得ることを目標にする⁶⁾。しかし、白血球アフエレーシスで得られる CD34⁺細胞収量にはドナー間で大きな相違がある⁷⁾。1 日のアフエレーシスで十分量の CD34⁺細胞を採取できない場合には、2 日間以上のアフエレーシスが必要となり、

採取スケジュール延長を強いられ、ドナー負担の増大やレシピエントへの移植細胞数減少につながる。

ドナー負担を最小限に抑え、かつレシピエントに必要な十分数の幹細胞を移植するには、採取前にドナー因子から幹細胞採取量を予測して採取計画をたてることが重要である。しかし、本邦における健常ドナーからの末梢血幹細胞採取量に影響する因子に関する知見は乏しい。本邦では速やかに CD34⁺細胞数を測定することが困難な環境での末梢血幹細胞採取も少なくないことから、末梢血 CD34⁺細胞数に依らず CD34⁺細胞収量を予測するドナー因子の同定が望まれる⁸⁾。

そこで、本研究では、同種造血幹細胞移植を目的とする健常ドナーからの末梢血幹細胞の採取計画の最適化を目的とし、G-CSF 投与開始 4 日目における CD34⁺細胞の収量に影響する因子の同定を行った。

1) 京都大学医学部附属病院細胞療法センター
 2) 京都大学医学部附属病院検査部
 3) 京都大学医学部附属病院血液内科
 4) 倉敷中央病院血液内科
 5) 倉敷中央病院血液治療センター
 6) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
 [受付日：2022 年 3 月 24 日，受理日：2022 年 5 月 4 日]

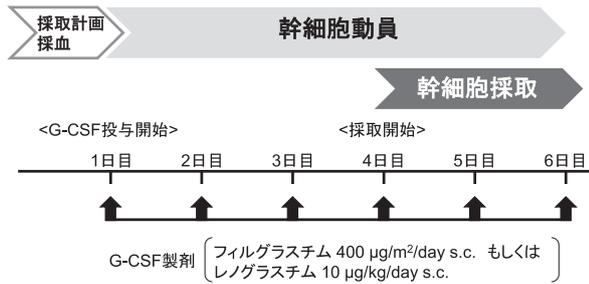


図1 末梢血幹細胞動員と幹細胞採取の流れ図

対象と方法

1. 対象

2011年6月から2021年8月までに、倉敷中央病院(KCH)と京都大学医学部附属病院(KUHP)で血縁者間および非血縁者間同種末梢血幹細胞移植を目的に末梢血幹細胞採取を実施された健常ドナーを対象に後方視的に診療情報を解析した。本研究は両施設の倫理委員会にて承認を受け実施した。

2. 末梢血幹細胞動員

G-CSFの初回投与日を1日目と定義した(図1)。G-CSF製剤は、フィルグラスチム(グラン[®][Kyowa Kirin Co., Ltd.]とフィルグラスチムBS[Fuji Pharma Co., Ltd.あるいはMochida Pharmaceutical Co., Ltd.])もしくはレノグラスチム(ノイトロジン[®] Chugai Pharma)のいずれかをランダムに使用した。添付文書に記載された投与基準に則り、1日の投与量は、フィルグラスチムは400µg/m²ドナー体表面積、ノイトロジンは10µg/kgドナー体重とし、いずれも1日1回又は2回に分割し、アフエレーシスが終了する時点まで連日皮下投与を行った。ドナー体表面積は体重と身長から藤本式に則り算出した⁹⁾。また、G-CSF製剤投与量はアフエレーシス終了前に白血球数が50,000/µlに増加した場合や血小板数が10×10⁴/µl未満に減少した場合には半量に減量し、白血球数が75,000/µlに達した場合や血小板数が5×10⁴/µl未満に減少した場合には投与を中止した。標準量に対する実際のG-CSF投与量割合(%)は、アフエレーシス開始までの4日間において標準総投与量に対する割合であり、以下の式によって定義した。

フィルグラスチムの場合：標準量に対する実際のG-CSF投与量割合(%)

$$= (4 \text{ 日間の総投与量 } [\mu\text{g}]) \times 100 / (400 [\mu\text{g}/\text{m}^2] \times \text{ドナー体表面積 } [\text{m}^2] \times 4 [\text{日間}])$$

レノグラスチムの場合：標準量に対する実際のG-CSF投与量割合(%)

$$= (4 \text{ 日間の総投与量 } [\mu\text{g}]) \times 100 / (10 [\mu\text{g}] \times \text{ドナー体重 } [\text{kg}] \times 4 [\text{日間}])$$

3. 末梢血幹細胞採取

G-CSF製剤投与開始4日目に末梢血幹細胞採取を開始した(図1)。白血球アフエレーシスは全例Spectra Optia[®](Terumo BCT)を用い、MNCまたはCMNCモードで行った。抗凝固はクエン酸デキストロース溶液Aを用いた。採取産物のCD34⁺細胞数は、各施設にてBD Stem Cell Enumeration Kit(BD Biosciences)で染色後にFACS Cant II(BD Biosciences)を用いてシングルプラットフォーム法で測定した¹⁰⁾。白血球アフエレーシスは、レシピエント体重あたり2.0×10⁶個のCD34⁺細胞が得られるまで最大3日間連続して実施した。

4. 統計解析

ドナー因子および幹細胞採取に関わる因子とCD34⁺細胞収量との相関は単回帰分析で評価を行った。重回帰分析は、単回帰分析でp<0.2を示す因子と既報で指摘されている因子を含めて行い、有意水準p<0.05を満たさない因子を段階的に除去して最終的な重回帰モデルを作成した。統計解析はStata Ver.17(Stata Corp.)を用い、p値<0.05を統計学的有意とした。

結 果

(1) ドナー背景と末梢血幹細胞採取に関わる因子

対象はKCH 55例、KUHP 37例の計92例で、年齢の中央値は41.5歳(範囲：14~61)、男性60例(65.2%)、女性32例(34.8%)であった。身長、体重、体表面積の中央値はそれぞれ、171.1cm(148.7~182.5)、62.5kg(41~100.9)、1.67m²(1.28~2.11)であった。また、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、白血球数、体重差(ドナー体重-レシピエント体重)の中央値はそれぞれ、24.7×10⁴/µl(13.9~41.0)、14.5g/dl(10.9~17.2)、42.4%(34.7~50.8)、5.6×10³/µl(3.7~12.1)、3.0kg(-32.2~50.0)であった(表1)。

末梢血幹細胞の動員と採取に関して、用いたG-CSF製剤はフィルグラスチム48例(52.2%)、レノグラスチム44例(47.7%)であった(表2)。初回白血球アフエレーシスまでに投与されたG-CSF製剤総投与量の中央値は2,400µg(1,500~3,400)であった。18例(19.6%)では、G-CSF製剤投与中にアフエレーシス終了前に白血球数が50,000/µlに増加したため、添付文書に則り、初期投与量から50%の減量が行われた。また白血球数増加を原因とした減量が行われなかった74症例中18例において、G-CSFの製剤規格を理由にG-CSF1日投与量が、体重あるいは体表面積から算出されるG-CSF標準投与量の90%未満に設定されていた。その結果、G-CSF標準量に対する実際のG-CSF投与量割合は中央値96.3%(56.4~109.0)であった。また、Spectra Optiaの採取モードの種類はMNCモード71例(77.2%)、CMNCモード21例(22.8%)であった。G-CSF投与開始4

日目の白血球アフェレーシスの血液処理量, CD34⁺細胞収量の中央値はそれぞれ 10.0l (4.5~18.0), 195.8×10⁶個 (43.1~622.7) で, 血液処理量 10l あたりに換算した CD34⁺細胞収量の中央値は 212.6×10⁶個 (43.1~754.8) であった. 必要細胞数の採取完了までに要した日数は, 1 日間 78 例 (84.8%), 2 日間 13 例 (14.1%), 3 日間 1 例 (1.1%) であった.

(2) G-CSF 投与開始 4 日目の CD34⁺細胞収量に影響する因子

G-CSF 投与開始 4 日目における血液処理量 10l あたりの CD34⁺細胞収量は最小値 43.1×10⁶個, 最大値 754.8×10⁶個と, 採取毎の大きな相違が認められた(図 2). そこで, CD34⁺細胞収量に影響する因子を同定するため, 目的変数を G-CSF 投与開始 4 日目の白血球アフェレー

シスにおいて血液処理量 10l あたりに換算した CD34⁺細胞収量に対して, ドナー背景および採取法に関する各因子について単回帰分析を行った. その結果, ドナー背景因子については女性, 低身長, 低体重, 体表面積低値, G-CSF 投与開始前のヘモグロビンあるいはヘマトクリット低値, 血小板数低値が収量を有意に減少させた(表 3). また, 統計学的有意水準は満たさないものの, 高齢であること, G-CSF 投与開始前の白血球数

表 1 ドナー背景

変数	
ドナー背景	
年齢 (歳)	41.5 (14 ~ 61)
性別 男/女 (%)	60/32 (65.2/34.8)
身長 (cm)	171.1 (148.7 ~ 182.5)
体重 (kg)	62.5 (41.0 ~ 100.9)
体表面積 (m ²)	1.67 (1.28 ~ 2.11)
体重差 (ドナー-レシピエント) (kg)	3.0 (-32.2 ~ 50.0)
G-CSF 開始前血算	
白血球数 (10 ³ /μl)	5.6 (3.7 ~ 12.1)
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	14.5 (10.9 ~ 17.2)
ヘマトクリット (%)	42.4 (34.7 ~ 50.8)
血小板数 (10 ⁴ /μl)	24.7 (13.9 ~ 41.0)

表のデータは中央値 (範囲) を示す

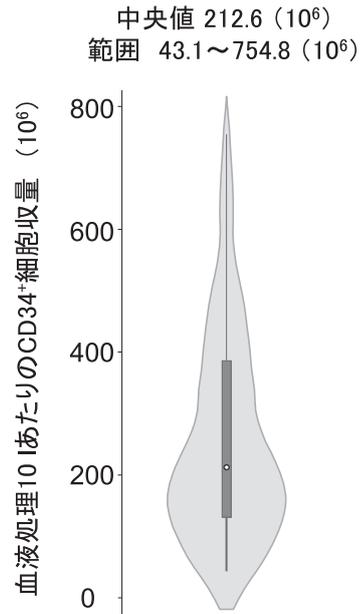


図 2 G-CSF 開始 4 日目の白血球アフェレーシスにおける血液処理 10l あたりの CD34⁺細胞収量の分布

表 2 幹細胞採取に関する因子

変数	
G-CSF 製剤の種類 n (%)	
フィルグラスチム	48 (52.2)
レノグラスチム	44 (47.7)
G-CSF 製剤減量の有無 n (%)	
無	74 (80.4)
有	18 (19.6)
G-CSF 総投与量 (μg)	
フィルグラスチム	2,400 (1,500 ~ 3,000)
レノグラスチム	2,400 (1,500 ~ 3,400)
標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合 (%)	96.3 (56.4 ~ 109.0)
採取モード	
MNC	71 (77.2)
CMNC	21 (22.8)
血液処理量 (l)	10.0 (4.5 ~ 18.0)
G-CSF 開始 4 日目の CD34 ⁺ 細胞収量 (10 ⁶ 個)	195.8 (43.1 ~ 622.7)
血液処理量 10l あたりの CD34 ⁺ 細胞収量 (10 ⁶ 個)	212.6 (43.1 ~ 754.8)
アフェレーシス日数 n (%)	
1 日	78 (84.8)
2 日	13 (14.1)
3 日	1 (1.1)

表のデータは中央値 (範囲) もしくは n (%) を示す.

表3 血液処理量 10l あたりの CD34⁺細胞数に関する回帰分析

	単回帰			重回帰		
	回帰係数	95%CI	p 値	回帰係数	95%CI	p 値
ドナー背景						
年齢 (/歳)	-2.65	-5.30 ~ 0.01	0.051	-3.29	-5.80 ~ -0.78	0.011*
性別 男 vs. 女	105.39	34.54 ~ 176.24	0.004*			
身長 (/cm)	5.39	0.79 ~ 9.99	0.022*			
体重 (/kg)	2.97	0.032 ~ 5.91	0.048*			
体表面積 (/m ²)	225.07	25.61 ~ 424.54	0.027*	264.28	73.64 ~ 454.92	0.007*
G-CSF 開始前血算						
白血球数 (/10 ³ /μl)	8.33	-12.45 ~ 29.12	0.428			
ヘモグロビン濃度 (/g/dl)	31.23	6.13 ~ 56.33	0.015*			
ヘマトクリット (%)	13.25	3.73 ~ 22.78	0.007*			
血小板数 (/10 ⁴ /μl)	7.80	0.96 ~ 14.64	0.026*	10.02	3.32 ~ 16.71	0.004*
採取法						
モード MNC vs. CMNC	56.92	-26.44 ~ -140.29	0.178			
フィルグラスチム vs. レノグラスチム	27.78	-42.73 ~ 98.30	0.436	53.98	-11.51 ~ 119.48	0.105
標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合 (%)	1.31	-1.46 ~ 4.08	0.349	2.74	0.07 ~ 5.40	0.044*

*は p 値<0.05 を示す。

低値, 採取法が MNC モードであること, 標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合高値が収量を増加させる傾向を認めた. 重回帰分析の結果, 高齢であることと, 体表面積が小さいこと, G-CSF 投与前血小板数が少ないこと, 標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合低値が, 血液処理量 10l あたりの CD34⁺細胞収量を有意に減少させる因子として残った (表3).

考 察

本研究では, 2施設で健常ドナー 92 例を対象に実施された同種末梢血幹細胞採取を後方視的に解析し, CD34⁺細胞の収量を減少させる因子として, 高齢ドナー, 体表面積低値, G-CSF 投与開始前の血小板数低値, 標準投与量に対する実際の G-CSF 投与量割合低値, の 4 つの因子を同定した.

ドナー年齢の CD34⁺細胞収量への影響に関しては, 影響がないとする報告¹¹⁾もみられる一方, 高齢ドナーでは細胞収量が低下するとの報告が多く^{12)~14)}, 本検討でも高齢ドナーでの収量低下が確認された. 既報では, 年齢に閾値 (例えば 50 歳や 55 歳) を設けて, カテゴリー変数として扱われており, 具体的な年齢に対応した収量への影響の程度を解釈することが困難であったのに対して, 本検討では年齢を連続変数として扱い, 他の因子と重回帰分析を行うことで年齢の収量への影響がより具体的に推定可能となった. 骨髓造血能は加齢により低下することが指摘されており¹⁵⁾, 骨髓前駆細胞の末梢血への動員に関して, 高齢者では G-CSF 製剤に対する感受性が低下していることが報告されており¹⁶⁾¹⁷⁾, 加齢による幹細胞動員不良が CD34⁺細胞収量低下の背景にあると推測される. 高齢ドナーからの同種

移植では若年ドナーからの移植と比較して生着不全が多いことも報告されており¹⁸⁾, ドナー年齢が末梢血幹細胞移植に及ぼす影響については今後も評価が必要である.

体格が小さいドナーでは, 採取可能な造血幹細胞総数が少ないことが想定される. 既報では, 体格の指標としてドナー体重を用い, 体重が小さいと十分な収量が得られないと報告されている¹⁹⁾. しかし, 体重のみでは身長を反映しないことから, 体重と身長の両方を反映する体格指標を用いることが望ましいと考えられた. 本検討では, 体重と身長の両者を反映する体表面積を体格に関わる因子として解析に組み込み, その結果, 体表面積が小さいと CD34⁺細胞収量が有意に減少させることが示された.

本検討では G-CSF 投与開始前の血小板数は, CD34⁺細胞収量と正に相関し, 過去の報告と一致した²⁰⁾²¹⁾. 骨髓において SDF1a と CXCR4 を介した骨髓ニッチと造血幹細胞の相互作用は, 巨核球成熟と血小板産生に適した環境を供しており²²⁾, 末梢血血小板数と骨髓幹細胞遊走能の正の相関が報告²³⁾²⁴⁾されていることから, 末梢血幹細胞採取においても血小板数は末梢血幹細胞動員効率の指標になり得る.

標準量に対する実際の G-CSF 投与量割合と CD34⁺細胞収量の正の相関が認められた. 過去に実施された G-CSF 投与量と CD34⁺細胞収量に関する報告は²⁵⁾²⁶⁾ G-CSF 初期投与量の算出について複数の群 (例えば 10μg/kg 群と 5μg/kg の比較) を設けた比較検討結果であるのに対して, 本検討では実臨床において添付文書に則った同一の投与量算出法を採用しており, その範囲においても, 少ない G-CSF 投与量では, CD34⁺細胞収量が減

少することが示された。また本研究では G-CSF 製剤の種類については収量への有意な影響は認めなかった。G-CSF 製剤の種類と CD34⁺細胞収量との関連については、過去において相異なる結果が報告されており^{27)~29)}、採取法や動員方法の違いを反映している可能性がある。

重回帰分析の結果から、各因子の CD34⁺細胞収量への影響の程度が示された。ドナー年齢については1歳高齢だと血液処理量 10l あたりの CD34⁺細胞収量が 3.29×10^6 個少なくなり、例えば 50 歳ドナーでは 40 歳ドナーと比較すると、レシピエント体重を 60kg と仮定すると、CD34⁺細胞収量が 0.55×10^6 個/kg レシピエント体重少なくなることが見込まれる。同様に、ドナー体表面積が 0.1m^2 小さいと 0.44×10^6 個/kg レシピエント体重の、G-CSF 投与開始前の血小板数が $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 少ないと 0.84×10^6 個/kg レシピエント体重の CD34⁺細胞収量減少が見込まれる。ドナー候補に余裕がある場合には、採取不良因子を有するドナーを避けることが望ましいが、やむを得ずこれら因子を有するドナーから採取を行う場合には、採取不良に備えて事前に十分な血液処理量と2日間以上にわたる採取計画をたてる必要がある。また、介入可能な因子として G-CSF 投与量が同定され、標準投与量に対する実際の G-CSF 投与量割合が 10% 増加すると、レシピエント体重を 60kg と仮定した場合、 0.46×10^6 個/kg レシピエント体重の CD34⁺細胞が多く採取できる計算となる。したがって、G-CSF 製剤投与量決定時に、算出された標準投与量から製剤規格に合わせて切り捨てて投与量を設定するのではなく、切り上げて投与量を設定することで標準投与量を確実に投与することでも収量増加が期待できる。

本検討は様々な背景因子を有するドナーを対象とした実臨床データを基づく研究であることに強みがあるが、いくつかの限界もある。CD34⁺細胞収量について施設間での有意差は認めなかったが、幹細胞採取法の施設間の違いが CD34⁺細胞収量に潜在的に影響した可能性がある。末梢血 CD34⁺細胞数は収量と強く相関することが知られているが²¹⁾、測定手技の煩雑で、すべての臨床状況においてタイムリーに採取計画に反映することが困難であることから、今回の検討では、末梢血 CD34⁺細胞数の収量への影響は解析していない。本コホートでは2日間以上の採取を要した症例では G-CSF 開始4日目よりも5日目の採取で多くの CD34⁺細胞が得られた（データは表示していない）ことから、採取開始日を G-CSF 開始4日目から5日目にする事でドナー負担を軽減できる集団がいることが示唆されたが、全症例が G-CSF 開始4日目で採取開始しており、最適な採取開始日については今後の検討が必要である。健常ドナーに対する幹細胞動員について持続型 G-CSF 製剤であるベグフィルグラスチムが本邦で 2022 年 2 月に認可

された³⁰⁾。またケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニストであるプレリキサホルの自家末梢血幹細胞採取における有効性³¹⁾³²⁾が報告されており、健常ドナーに対する臨床試験が実施されている³³⁾。今後はこれら新規薬剤を用いた動員方法の変化に応じた収量予測が必要である。

以上、本研究では高齢ドナー、体表面積低値、G-CSF 製剤開始前の血小板数低値、G-CSF 投与量低値が健常ドナーからの CD34⁺細胞収量を減少させることを見いだした。本結果は十分量の G-CSF 製剤を投与することの重要性を示すととともに、ドナー背景に基づいた収量予測により、予定外の採取日数延長を防ぎ、ドナー負担を軽減できる可能性を示唆し、末梢血幹細胞採取の適正な運用に資するものと考えられる。

謝辞：本研究を進めるにあたり、幹細胞採取に関わった臨床検査技師、臨床工学技士、看護師、移植コーディネーターと、本研究に貢献した倉敷中央病院と京都大学医学部附属病院のすべての臨床スタッフとドナーに心から感謝いたします。

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) Gale RP, Champlin RE: How does bone-marrow transplantation cure leukaemia? *Lancet*, 2 (8393): 28–30, 1984.
- 2) Phelan R, Arora M, Chen M: Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides, 2020.
<https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx> (2022/3/20 accessed).
- 3) Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al: Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*, 56 (7): 1651–1664, 2021.
- 4) Goto T, Tanaka T, Sawa M, et al: Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol*, 107 (2): 211–221, 2018.
- 5) Hematopoietic Cell Transplantation in Japan. Annual Report of Nationwide Survey 2020.
<http://www.jdchct.or.jp/data/report/2020/> (2022/3/20 accessed).
- 6) Guideline for allogeneic peripheral blood stem cell collection from unrelated donors. 2019.
https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/fup03a-201908.pdf (2022/3/20 accessed).
- 7) Takeyama K, Ohto H: PBSC mobilization. *Transfus Apher Sci*, 31 (3): 233–243, 2004.

- 8) 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 (1): 56—65, 2013.
- 9) 藤本薫喜, 渡辺 孟, 坂本 淳, 他: 日本人の体表面積に関する研究 第18篇 三期にまとめた算出式. *日衛誌*, 23 (5): 443—450, 1968.
- 10) Keeney M, Chin-Yee I, Weir K, et al: Single platform flow cytometric absolute CD34+ cell counts based on the ISHAGE guidelines. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. Cytometry*, 34 (2): 61—70, 1998.
- 11) de Lavallade H, Ladaique P, Lemarie C, et al: Older age does not influence allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in a donor population of mostly white ethnic origin. *Blood*, 113 (8): 1868—1869, 2009.
- 12) Ings SJ, Balsa C, Leverett D, et al: Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *Br J Haematol*, 134 (5): 517—525, 2006.
- 13) Martino M, Bonizzoni E, Moscato T, et al: Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in healthy donors: efficacy and safety analysis according to donor age. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (5): 881—888, 2015.
- 14) Pulsipher MA, Logan BR, Chitphakdithai P, et al: Effect of Aging and Predonation Comorbidities on the Related Peripheral Blood Stem Cell Donor Experience: Report from the Related Donor Safety Study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25 (4): 699—711, 2019.
- 15) Chatta GS, Andrews RG, Rodger E, et al: Hematopoietic progenitors and aging: alterations in granulocytic precursors and responsiveness to recombinant human G-CSF, GM-CSF, and IL-3. *J Gerontol*, 48 (5): M207—M212, 1993.
- 16) Chatta GS, Price TH, Allen RC, et al: Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood*, 84 (9): 2923—2929, 1994.
- 17) Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al: Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. *Transfusion*, 52 (11): 2387—2394, 2012.
- 18) Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, et al: Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica*, 101 (5): 644—652, 2016.
- 19) Almeida-Neto C, Rocha V, Moreira FR, et al: Validation of a formula predictive of peripheral blood stem cell yield and successful collection in healthy allogeneic donors. *Hematol Transfus Cell Ther*, 42 (2): 164—165 e165, 2020.
- 20) Suzuya H, Watanabe T, Nakagawa R, et al: Factors associated with granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell yield in healthy donors. *Vox Sang*, 89 (4): 229—235, 2005.
- 21) Martino M, Gori M, Moscato T, et al: Challenge to Predict Mobilized Peripheral Blood Stem Cells on the Fourth Day of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Treatment in Healthy Donors: Predictive Value of Basal CD34 (+) Cell and Platelet Counts. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25 (8): 1586—1591, 2019.
- 22) Perez LE, Alpdogan O, Shieh JH, et al: Increased plasma levels of stromal-derived factor-1 (SDF-1/CXCL12) enhance human thrombopoiesis and mobilize human colony-forming cells (CFC) in NOD/SCID mice. *Exp Hematol*, 32 (3): 300—307, 2004.
- 23) Avecilla ST, Hattori K, Heissig B, et al: Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med*, 10 (1): 64—71, 2004.
- 24) Nomura S, Inami N, Kanazawa S, et al: Elevation of platelet activation markers and chemokines during peripheral blood stem cell harvest with G-CSF. *Stem Cells*, 22 (5): 696—703, 2004.
- 25) Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al: Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood*, 86 (12): 4437—4445, 1995.
- 26) Waller CF, Bertz H, Wenger MK, et al: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: efficacy and toxicity of a high-dose rhG-CSF regimen. *Bone Marrow Transplant*, 18 (2): 279—283, 1996.
- 27) Hoglund M, Smedmyr B, Bengtsson M, et al: Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and nonglycosylated G-CSF in healthy volunteers—a comparative study. *Eur J Haematol*, 59 (3): 177—183, 1997.

- 28) Perez-Lopez O, Martin-Sanchez J, Parody-Porras R, et al: Lenograstim compared to filgrastim for the mobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors. *Transfusion*, 53 (12): 3240—3242, 2013.
- 29) Bertani G, Santoleri L, Martino M, et al: Identification of hematopoietic progenitor cell donor characteristics predicting successful mobilization: results of an Italian multicenter study. *Transfusion*, 54 (8): 2028—2033, 2014.
- 30) ベグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 審査報告書 (2022年02月25日).
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220214002/230124000_22600AMX01304_A100_1.pdf (2022年3月20日現在).
- 31) D'Addio A, Curti A, Worel N, et al: The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant*, 46 (3): 356—363, 2011.
- 32) Ishii A, Jo T, Arai Y, et al: Development of a quantitative prediction model for peripheral blood stem cell collection yield in the plerixafor era. *Cytotherapy*, 24 (1): 49—58, 2022.
- 33) Schroeder MA, Rettig MP, Lopez S, et al: Mobilization of allogeneic peripheral blood stem cell donors with intravenous plerixafor mobilizes a unique graft. *Blood*, 129 (19): 2680—2692, 2017.

FACTORS PREDICTIVE OF CD34-POSITIVE CELL YIELD IN PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION FROM HEALTHY DONORS

Tomoyasu T^{1)~3)}, Kazuya Okada⁴⁾⁵⁾, Natsuno Obi⁶⁾, Asuka Hada⁶⁾, Junya Kanda³⁾, Tadakazu Kondo³⁾, Akifumi Takaori-Kondo¹⁾³⁾, Souichi Adachi⁶⁾, Yasunori Ueda⁴⁾⁵⁾, Miki Nagao¹⁾²⁾ and Yasuyuki Arai^{1)~3)}

¹⁾ Center for Research and Application of Cellular Therapy, Kyoto University Hospital

²⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Hospital

³⁾ Department of Hematology and Oncology, Kyoto University Hospital

⁴⁾ Department of Hematology and Oncology, Kurashiki Central Hospital

⁵⁾ Transfusion and Apheresis Center, Kurashiki Central Hospital

⁶⁾ Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Abstract:

In allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, it is essential to accurately predict stem cell yield before collection in order to minimize burden on the donor and to ensure optimal cell dose for recipients. Therefore, we retrospectively examined allogeneic peripheral blood stem cell collection in 92 healthy donors, and analyzed factors that affect stem cell collection yield. Donors included 32 women (34.8%), and median age and platelet count before G-CSF administration were 41.5 years (14-61) and $24.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ (13.9-41.0). Median ratio of actual G-CSF dose to the standard dose according to the package insert was 96.3% (56.4-109.0). Median blood throughput and CD34⁺ cell yield on day 1 of collection (day 4 of G-CSF initiation) were 10 l (4.5-18) and 1.96×10^8 cells (0.43-6.23), and 14 patients (15.2%) required collection for at least 2 days. Older age, lower platelet count before starting G-CSF administration, and lower G-CSF dose in donors were associated with a significantly reduced yield of CD34⁺ cells. Our results suggest the importance of administering an adequate dose of G-CSF, and that reliable yield prediction based on pre-collection factors may help reduce the donor burden by preventing extension of the collection schedule.

Keywords:

apheresis, CD34⁺ cells, healthy donor, peripheral blood stem cell transplantation