

ドナーリンパ球採取と輸注における現状と課題：単施設の後方視解析

黒澤 修兵¹⁾ 原口 京子¹⁾ 名島 悠峰²⁾ 内堀 雄介²⁾ 石和田萌笑¹⁾
本間柚乃香¹⁾ 河合美由子¹⁾ 渡邊 玲¹⁾ 飯村 稜子¹⁾ 石橋小百合¹⁾
佐久間香枝¹⁾ 成島 清美¹⁾ 西村美佐子¹⁾ 大内 史彦²⁾ 島袋 将志²⁾
神宮寺敦史²⁾ 遠矢 嵩²⁾ 清水 啓明²⁾ 土岐 典子²⁾ 奥山 美樹¹⁾

緒言：ドナーリンパ球輸注 (Donor lymphocyte infusion, DLI) は、同種造血幹細胞移植後の再発に対する予防と治療に用いられるが、ドナーリンパ球採取 (Donor lymphocyte apheresis, DLA) に関する報告は限られている。

方法：DLI を受けた 26 例の患者およびその血縁ドナー (HLA 一致 9 例, HLA 半合致 17 例) を後方視的に解析した。

結果：採取された CD3 陽性細胞数の中央値は 6.71×10^7 cells/kg (範囲 3.55–19.74 cells/kg) であり、採取前のリンパ球数と有意な正の相関 (相関係数 0.78) を認めた。HLA 一致 DLI における輸注された CD3 陽性細胞の中央値は 1 回あたり 1.19×10^7 /kg, 合計 4.56×10^7 cells/kg であった。HLA 半合致 DLI では、それぞれ 0.25×10^7 cells/kg および 0.44×10^7 cells/kg であった。採取 CD3 陽性細胞数に対する輸注 CD3 陽性細胞数の割合は、HLA 一致 DLI で 26.3% (範囲 2.7–100%), HLA 半合致 DLI で 4.5% (範囲 1.4–26.0%) であった。

結論：本研究では採取された CD3 陽性細胞数が採取前のリンパ球数と相関することを示した。HLA 半合致 DLI は HLA 一致 DLI より輸注量が少なく、採取細胞の使用率が低かった。HLA 半合致移植の普及に伴い、より個別化された DLA の実施が求められる。

キーワード：ドナーリンパ球採取, ドナーリンパ球輸注, CD3 陽性細胞数

本稿は『Therapeutic Apheresis and Dialysis』誌にて報告された論文の二次掲載である。doi : 10.1111/1744-9987.70053. Online ahead of print.

緒 言

同種造血細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) は血液悪性疾患に対する根治療法であるが、移植後再発は依然として克服すべき課題である¹⁾²⁾。ドナーリンパ球輸注 (Donor lymphocyte infusion, DLI) は、移植後再発に対する治療選択肢の一つである³⁾⁴⁾。近年、同種 HSCT のドナーソースは多様化しており、従来のヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 適合ドナーに加え、臍帯血や HLA 半合致ドナーも増加している⁵⁾⁶⁾。加えて分子標的薬の普及により、再発難治例に対する治療選択肢は増加している⁷⁾⁸⁾。これに伴い、DLI のドナーソース、輸注 CD3 陽性細胞数、DLI に併用される化学療法も変化している⁹⁾。

DLI に関しては、輸注 CD3 陽性細胞数の影響など、

これまで様々な研究が報告されてきた^{10)–15)}。しかし、DLI の前段階であるドナーリンパ球採取 (Donor lymphocyte apheresis, DLA) に関しては報告が限られている^{16)–18)}。効率的な DLA 計画はドナー負担軽減の観点から重要である。本研究では、単一施設における血縁ドナーからの DLA について後方視的に解析し、今後の DLA 計画の最適化に資する知見を得ることを目的とした。

方 法

対象と評価項目

本研究はがん・感染症センター都立駒込病院の倫理委員会の承認を得て実施した (受付番号 : 3358)。対象は 2016 年 1 月から 2024 年 12 月までに HSCT 後再発に対して施行された血縁者間 DLI のドナーとレシピエント

1) がん・感染症センター都立駒込病院輸血・細胞治療科

2) がん・感染症センター都立駒込病院血液内科

連絡責任者：黒澤 修兵, E-mail : shuhei_kurosawa@tmhp.jp

〔受付日：2025 年 7 月 2 日, 受理日：2025 年 8 月 12 日〕

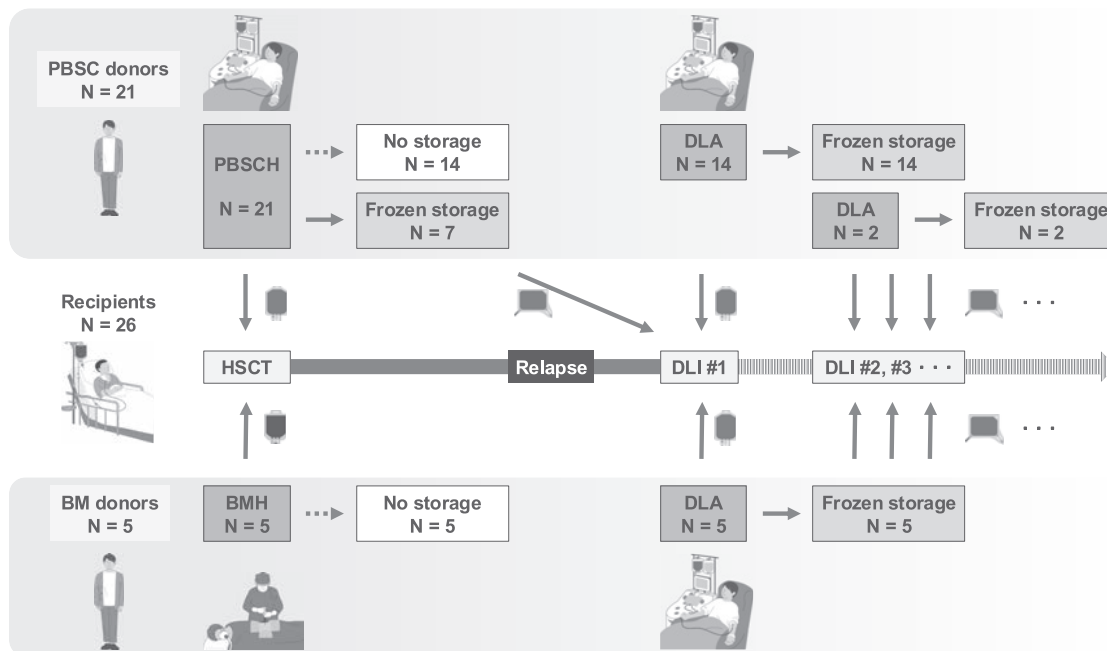


Fig. 1 Schematic overview of donor lymphocyte infusion process following hematopoietic stem cell transplantation at our institution

Donor lymphocyte infusion (DLI) is administered in response to hematological, cytogenetic, molecular, or extra-medullary relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Donor lymphocyte apheresis (DLA) was conducted in related donors who had previously provided bone marrow (BM) or peripheral blood stem cells (PBSCs) for HSCT. When the residual cells from PBSCs were cryopreserved, they were preferentially used for DLI before considering DLA. Among the seven donors whose cryopreserved PBSCs were used for DLI, five did not undergo DLA and DLI was performed solely using their stored material. In the remaining two donors, DLA was performed after their stored cells were used for the initial DLI.

トとした。非血縁者間 DLI を施行された症例は、採取施設と輸注施設が異なるため除外した。

主要評価項目は DLA の採取物 CD3 陽性細胞数、および DLI で輸注に使用された CD3 陽性細胞数とした。採取物 CD3 陽性細胞数に関しては DLA 前の臨床情報との相関係数を算出した。副次評価項目として、血液処理量、採取時間、採取量、凍結保存バッグ数、凍結保存バッグあたりの CD3 陽性細胞数、DLI 回数、凍結保存バッグ使用率を評価した。

ドナーリンパ球輸注とドナーリンパ球採取

当院の DLI の方法については既報で報告されている⁹⁾。当院における血縁者間 HSCT から DLA、そして DLI 施行までの模式図を Fig.1 に示す。HSCT 後再発に対して、主治医の判断で DLI が施行された。予防的 DLI は実施されなかった。DLA は骨髓採取もしくは末梢血幹細胞採取 (Peripheral blood stem cell harvest, PBSC) と同じドナーに対して施行された。PBSC で残余物が凍結保存されていた場合、DLA の前にまず凍結物が DLI に使用された。当院では PBSC の採取物が全て HSCT に使用されなかった場合のみ、残余物が凍結保存された。HSCT の輸注量は採取物の CD34 陽性細胞数に基づいて、主治医の判断で決定された。

当院の PBSC の方法については既報で報告されている¹⁹⁾。CD34 と同じ採取物で CD3 陽性細胞数が測定された。CD3 陽性細胞数は、フローサイトメーター (BD FACSCanto™ II; BD Biosciences) で抗 CD3 抗体 (クローン SK7; BD Biosciences) を用いて測定された。

DLA には Terumo BCT 社の血液成分分離装置 Spectra Optia® の連続的単核球採取を使用した (<https://www.terumobct.com/spectra-optia/protocols>)。DLA の前に顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) を投与されたドナーはいなかった。血管確保は末梢静脈のみを使用し、肘静脈を第一選択とした。DLA の手順は Optia の画面指示に従った。血液処理量はドナー体重あたり 75ml/kg を標準としたが、DLA 前の血液検査所見、ドナーとレシピエントの体重比、脱血不良の有無、アフェレーシス関連有害事象、DLA に伴うドナーの苦痛を考慮して調整された。クエン酸中毒予防のため、DLA 開始から返血終了まで 8.5% グルコン酸カルシウム (15ml/hour) が持続静注され、ドナーの症状に応じて適宜増減された。

DLA 後に採取物の CD3 陽性細胞数が測定された。DLA 当日に一部の細胞は初回 DLI に使用され、残余物は DLI 回数に応じて分割して凍結保存された。凍結保存では

Table 1 Baseline characteristics of recipients

Factor	Group	N (%)
Total number of recipients		26 (100.0%)
Age, years [range]		49 [20–70]
Sex	Female	8 (30.8%)
	Male	18 (69.2%)
Underlying disease	AML	17 (65.4%)
	ALL/LBL	3 (11.5%)
	MDS	2 (7.7%)
	CML	2 (7.7%)
	MPN	2 (7.7%)
Number of HSCT before DLI	1	16 (61.5%)
	2	9 (34.6%)
	3	1 (3.8%)
Graft source at HSCT	HLA-matched related BM	3 (11.5%)
	HLA-matched related PBSC	6 (23.1%)
	HLA-haploidentical related BM	2 (7.7%)
	HLA-haploidentical related PBSC	15 (57.7%)
Interval from HSCT to relapse, days [range]		153 [32–1,740]
Interval from relapse to first DLI, days [range]		39 [7–520]
Relapse type	Hematological relapse	8 (30.8%)
	Extramedullary relapse	4 (15.4%)
	Molecular or cytogenetic relapse	14 (53.8%)
Receiving subsequent HSCT after DLI	Yes	8 (30.8%)
	No	18 (69.2%)

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; BM, bone marrow; CML, chronic myeloid leukemia; DLI, donor lymphocyte infusion; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LBL, lymphoblastic lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; MPN, myeloproliferative neoplasm; PBSC, peripheral blood stem cells.

NIPRO の細胞凍結保存用バッグ F-100 が使用された (https://med.nipro.co.jp/med_eq_category_detail?id=a1U1000000b535IEAQ). 容量とバッグ数に関しては 1 バッグあたりの通常使用容量である 50～100ml の範囲内で、主治医の判断で決定された。細胞凍害保護液はアルブミン加 CP-1 を使用した²⁰⁾。2 回目以降の DLI では凍結保存バッグが解凍されて、必要分のみシリンジに分注されて DLI に使用された。各 DLI の投与量、DLI 回数は、採取された CD3 陽性細胞数に基づいて、主治医の判断で決定された。初回 DLI 後に移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease, GVHD) の兆候が認められない場合、CD3 陽性細胞数を漸増する方針を基本とした。

統計解析

各評価項目に関しては、中央値(範囲)を計算した。相関係数 (Corr) は既報で述べられた方法に従って算出した²¹⁾。採取物 CD3 陽性細胞数との相関を検証する因子の分布を視覚化するため、散布図に加えてカーネル密度推定法による密度プロットを作成した。統計ソフトウェアに関しては R version 4.4.1 (<https://www.r-project.org/>) を利用した。

結 果

レシピエントとドナーの臨床情報

当院で血縁者間 DLI を施行されたレシピエントは 26 例であった (Table 1)。初回 DLI 施行時の年齢は中央値 49 歳 (範囲 20～70 歳) であった。基礎疾患として最も多かったのは急性骨髄性白血病 (17 例, 65.4%) であった。DLI 施行前の HSCT 回数は、1 回が 16 例 (61.5%)、2 回が 9 例 (34.6%)、3 回が 1 例 (3.8%) であった。ドナーソースとしては、HLA 適合骨髄が 3 例 (11.5%)、HLA 適合末梢血幹細胞が 6 例 (23.1%)、HLA 半合致骨髄が 2 例 (7.7%)、HLA 半合致末梢血幹細胞が 15 例 (57.7%) であった。HSCT から再発までの日数は 153 日 (範囲 32～1,740 日)、再発から初回 DLI 施行までの日数は 39 日 (範囲 7～520 日) であった。再発の種類に関しては、血液学的再発が 8 例 (30.8%)、髄外再発が 4 例 (15.4%)、細胞遺伝学的・分子遺伝学的再発が 14 例 (53.8%) であった。DLI 施行後に 8 例 (30.8%) が再び HSCT を施行された。

HSCT 時に PBSCH を施行した 21 例のドナーのうち、7 例は採取物の残余が凍結保存されており、DLI に使用された。DLA を施行した 21 例のドナーの臨床情報を

Table 2 Baseline characteristics of donors

Factor	Group	N (%)
Total number of donors in DLA		21 (100.0%)
Age, years	Median [range]	41 [18–67]
Sex	Female	7 (33.3%)
	Male	14 (66.7%)
Body weight, kg [range]		61.5 [42.0–91.0]
Donor-to-recipient weight ratio [range]		1.07 [0.78–1.80]
HLA disparity	Match	7 (33.3%)
	Haploidentical	14 (66.7%)
CBC prior to first DLA	White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	4.90 [2.50–7.40]
	Lymphocyte count, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	2.21 [1.13–3.33]
	Hemoglobin, g/dl [range]	14.4 [11.6–16.9]
	Hematocrit, % [range]	42.4 [36.3–46.0]
	Platelet, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	23.3 [16.1–32.9]
CBC after first DLA	White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	4.20 [3.00–6.00]
	Lymphocyte count, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	1.07 [0.89–2.54]
	Hemoglobin, g/dl [range]	13.2 [9.8–15.9]
	Hematocrit, % [range]	38.8 [30.3–41.3]
	Platelet, $\times 10^3/\mu\text{l}$ [range]	17.9 [12.7–26.2]

CBC, complete blood count; DLA, donor lymphocyte apheresis; HLA, human leukocyte antigen; N, number.

Table 3 First donor lymphocyte apheresis information

Factor	Median [range]
Total number of donors in DLA	21
Processed blood volume, ml/kg (donor)	75 [41–100]
Harvest duration (minutes)	87 [67–136]
Collect volume, ml	81 [61–124]
Harvested CD3-positive cells, $\times 10^3/\mu\text{l}$	44.0 [15.8–102.3]
Harvested CD3-positive cells, $\times 10^7$ cells/kg (recipient)	6.71 [3.55–19.74]
Number of cryopreserved bags	4 [2–7]
Cryopreserved CD3-positive cells, $\times 10^7$ cells/kg/bag	1.87 [0.95–4.89]

Table 2 に示す. DLA 回数は 20 例 (95.2%) が 1 回, DLI 回数追加のため 1 例 (4.8%) が 2 回 DLA を施行された. 初回 DLA 施行時の年齢は中央値 41 歳 (範囲 18–67 歳) であった. ドナー体重は 61.5kg (範囲 42.0–91.0 kg) で, レシピエント体重に対する比率は 1.07 (範囲 0.78–1.80) であった. 初回 DLA 前の血液検査では, 白血球数 $4,900/\mu\text{l}$ (範囲 $2,500\sim 7,400/\mu\text{l}$), リンパ球数 $2,205/\mu\text{l}$ (範囲 $1,125\sim 3,330/\mu\text{l}$), ヘモグロビン 14.4g/dl (範囲 $11.6\sim 16.9\text{g/dl}$), 血小板数 23.3 万/ μl (範囲 16.1 万– 32.9 万/ μl) であった.

ドナーリンパ球採取と凍結保存の結果

初回 DLA の結果を Table 3 に示す. ドナー体重あたりの血液処理量は中央値 75ml/kg (範囲 $41\sim 100\text{ml/kg}$), 採取時間は 87 分 (範囲 67–136 分), 採取量は 81ml (範囲 $61\sim 124\text{ml}$) であった. 採取物 CD3 陽性細胞数は $43,993\text{ cells}/\mu\text{l}$ (範囲 $15,785\sim 102,284\text{ cells}/\mu\text{l}$), レシピエント体重あたり $6.71 \times 10^7\text{ cells/kg}$ (範囲 $3.55\sim 19.74$

$\times 10^7\text{ cells/kg}$) であった. 1 例 (4.8%) で軽度の血管迷走神経反射, 5 例 (23.8%) でクエン酸中毒による口唇のしびれを認めたが, いずれも自然軽快した. DLA を施行した全例で採取当日に採取物が初回 DLI に使用され, 残余物が凍結保存された. 分割された凍結保存バッグ数の中央値は 4 バッグ (範囲 2–7 バッグ), 1 バッグあたりの凍結 CD3 陽性細胞数はレシピエント体重あたり $1.87 \times 10^7\text{ cells/kg}$ (範囲 $0.95\sim 4.89 \times 10^7\text{ cells/kg}$) であった.

ドナーリンパ球採取前の臨床情報と採取物 CD3 陽性細胞数の相関

DLA 前の臨床情報と採取物 CD3 陽性細胞数 ($\text{cells}/\mu\text{l}$) の関連を検証するために相関係数を算出した. DLA 前の臨床情報として, ドナー年齢, DLA 前の白血球数 ($/\mu\text{l}$), リンパ球数 ($/\mu\text{l}$), ヘモグロビン値 (g/dl), 血小板数 ($/\mu\text{l}$) を検証した. 採取物 CD3 陽性細胞数と DLA 前のリンパ球数の間には強い相関が認められた

($\text{Corr} = 0.78$; Fig. 2A). DLA 前の白血球数には中程度の相関が認められた($\text{Corr} = 0.54$; Fig. 2B). ドナー年齢, DLA 前のヘモグロビン値, DLA 前の血小板数との Corr はそれぞれ -0.39 (Fig. 2C), 0.38 (Fig. 2D), 0.13 (Fig. 2E) であった.

ドナーリンパ球輸注で使用された CD3 陽性細胞数

PBSCH の残余物が DLI に使用されたドナー 7 例のうち, 5 例は DLA を施行されず, 残余物のみが DLI に使用された. 2 例は残余物が全て DLI に使用された後, 追加で DLA を施行された (Fig. 1). PBSCH の残余物を使用した 7 例では 3 例で急性 GVHD (Grade II 2 例, Grade III 1 例) を認め, 残り 4 例では GVHD は発生しなかった²²⁾.

DLI の情報および輸注に使用された CD3 陽性細胞数を Table 4 と Fig. 3 に示す. 報告時点で 4 例 (Case 23~26) が DLI 継続中であった. DLI を終了した 22 例のうち, HLA 適合ドナーからの初回 DLI, 各 DLI の平均, 累計 CD3 陽性細胞数は, それぞれレシピエント体重あたり中央値 1.00×10^7 cells/kg (範囲 $0.08 \sim 8.45$ cells/kg), 1 サイクルあたり中央値 1.19×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 8.45$ cells/kg), 累積投与量中央値 4.56×10^7 cells/kg (範囲 $0.20 \sim 12.28$ cells/kg) であった. HLA 半合致 DLI では, それぞれ 0.15×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 1.06$ cells/kg), 0.25×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 1.06$ cells/kg), 0.44×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 1.97$ cells/kg) であった.

再発の種類別に初回 DLI の CD3 陽性細胞数を検証したところ, 細胞遺伝学的・分子遺伝学的再発では HLA 一致 DLI 0.55×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 8.45$ cells/kg), 半合致 DLI 0.12×10^7 cells/kg (範囲 $0.06 \sim 0.43$ cells/kg), 血液学的・髄外再発では HLA 一致 DLI 1.00×10^7 cells/kg (範囲 $0.08 \sim 4.00$ cells/kg), 半合致 DLI 0.23×10^7 cells/kg (範囲 $0.10 \sim 1.06$ cells/kg) であった.

採取 CD3 陽性細胞数に対する輸注 CD3 陽性細胞数の割合は, HLA 一致 DLI で 26.3% (範囲 2.7~100%), 半合致 DLI で 4.5% (範囲 1.4~26.0%) であった. DLI 施行回数は中央値 2 回 (範囲 1~6 回), 凍結保存バッグの使用率は中央値 50% (範囲 0~100%) であった. DLI を終了した 22 例のうち (DLA 施行は 18 例), 14 例で凍結保存バッグが未使用であった. 未使用の理由は, 代替ドナーからの再移植が 6 例 (27.3%), 病勢進行が 6 例 (27.3%), その他が 2 例 (9.1%) であった.

考 察

本研究では, 血縁者間 DLI を目的とした DLA について, 施設経験を詳述した. 日本骨髄バンクのマニュアルによると, DLA における血液処理量はドナー体重あたり 100ml が上限となっている (<https://www.jmdp.or.jp/medical/physicians/manual.html>). 血縁者間 DLA

を対象とした本研究における血液処理量は中央値 75 ml/kg であったものの, 凍結保存バッグの使用率, 採取物に対して輸注された CD3 陽性細胞数の割合は低値であった. 凍結保存バッグが未使用の理由は, 病勢進行もしくは別ドナーからの HSCT 実施が多くを占めていた. DLA 実施時点では再度 HSCT を実施するか決断していない場合が多く, この点が PBSCH と異なり, 採取目標の設定を困難にしている. 加えて, 採取物 CD3 陽性細胞数に関してドナー間で差異 ($15,785 \sim 102,284$ cells/ μ l) が認められており, DLA 適正化のためには様々な要因を加味した採取目標の設定が必要と考えられる.

今回 HLA 半合致ドナーからの DLI が 65.4% を占めており, 輸注 CD3 陽性細胞数は HLA 適合ドナーに比較して低値であった. 近年の DLI に関する単施設研究, 特に HLA 半合致ドナーからの DLI では, 投与細胞数や投与スケジュールは施設間で異なっていた^{23)~27)}. HLA 半合致ドナーからの DLI に関しては未だ指針が少ない²⁸⁾. 最近 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から発表された勧告では, DLI の適応 (予防的, 先制的, 治療的) とドナーソース (HLA 適合血縁, HLA 適合非血縁, HLA 不適合), および投与時期 (HSCT 後 3 カ月, 6 カ月以降) に応じて輸注 CD3 陽性細胞数の推奨量が規定された²⁹⁾. 本研究は主に EBMT の勧告が発表される以前に DLA が実施されたが, 再発の種類 (細胞遺伝学的・分子遺伝学的再発, 血液学的・髄外再発) と HLA 適合度 (HLA 一致, HLA 半合致) で CD3 陽性細胞数を検証したところ, 概ね EBMT の推奨範囲内であった. 一方で, こうした DLI の個別化を支える DLA の指針は未だ報告されていない. ドナー負担の軽減および医療資源の有効活用のため, 今後は DLI と並行して DLA の適正化も求められる.

本研究では DLA 前のリンパ球数と採取物 CD3 陽性細胞数に強い相関が認められた. 同様の手法で自家リンパ球を採取する Chimeric antigen receptor (CAR)-T 細胞療法における研究では, 採取物 CD3 陽性細胞数の採取効率 (collection efficiency 2) に影響する因子として, 多変量解析でアフェレーシス前の末梢血 CD3 陽性細胞数, ヘモグロビン値, 血小板数が抽出された³⁰⁾. 別の研究では原疾患や年齢の影響も報告された³¹⁾. 本研究では採取効率を測定していないが, 今後健常人ドナーにおける採取物 CD3 陽性細胞数の予測因子が確立されれば, より効率的な DLA 計画の立案につながるかもしれない.

本研究では 7 例で PBSC 残余物が DLI に使用された. 既報では G-CSF 動員 DLI が従来型 DLI と同等の有効性および GVHD 発症率を示した研究や, G-CSF 動員 DLI がキメラリズムの改善および再発抑制を示した研究が報告されている³²⁾³³⁾. PBSC 残余物の使用を含む DLI の治

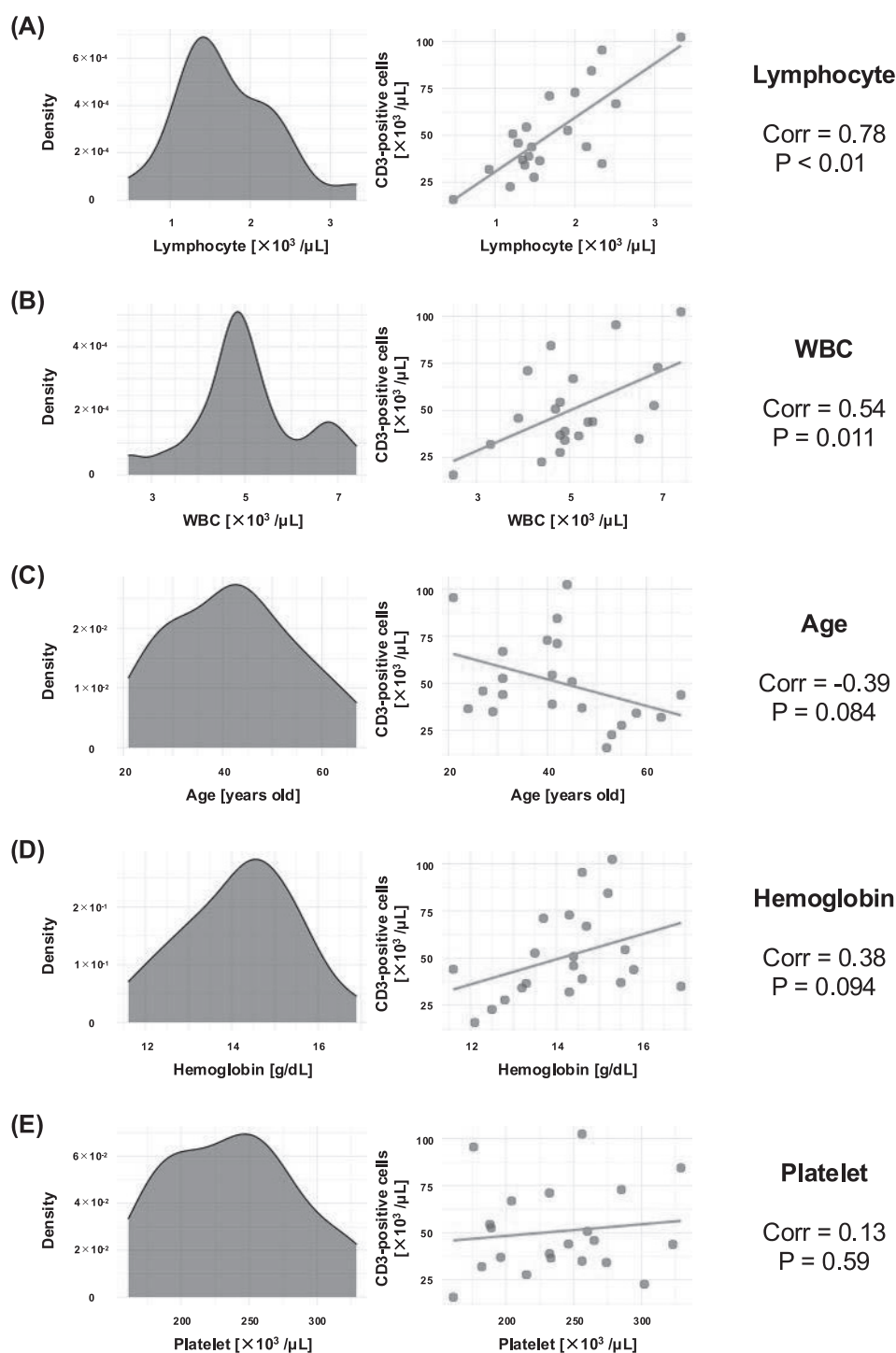


Fig. 2 Correlation between harvested CD3-positive cell counts and donor peripheral blood parameters

Scatter plots (middle panels) are shown for each donor variable in relation to the infused CD3-positive cell counts: (A) absolute lymphocyte counts, (B) white blood cell counts (WBC), (C) donor age, (D) hemoglobin, and (E) platelet counts. The lines in the scatter plots represent the linear regression fit. The density plots (left panels) display the distribution of each variable, with the Y-axis representing probability density (unitless). The area under each curve is normalized to 1. The right panels show the Pearson's correlation coefficient (Corr) and associated P-values.

療成績を検証した我々の先行研究では、初回 DLI 後 100 日以内に GVHD を発症した症例は血縁者間では 24 例中

6 例であり、死因が GVHD の症例はいなかった⁹⁾。再発リスクの高いレシピエントに対しては、計画的な PBSC

Table 4 Donor lymphocyte infusion information

Factor	Group	N (%)
Total number of recipients who completed DLI		22 (100.0%)
Infused CD3-positive cell counts, $\times 10^7$ cells/kg	Initial dose	All 0.25 [0.08–8.45]
		HLA-matched 1.00 [0.08–8.45]
		HLA-haploidentical 0.15 [0.10–1.06]
	Mean dose per DLI	All 0.49 [0.10–8.45]
		HLA-matched 1.19 [0.10–8.45]
		HLA-haploidentical 0.25 [0.10–1.06]
	Total dose	All 0.87 [0.10–12.28]
		HLA-matched 4.56 [0.20–12.28]
		HLA-haploidentical 0.44 [0.10–1.97]
CD3-positive cell utilization rate, % [range] *	All	13.1 [1.4–100.0]
	HLA-matched	26.3 [2.7–100.0]
	HLA-haploidentical	4.1 [1.4–26.0]
Number of DLIs [range]		2 [1–6]
Utilization rate of cryopreserved bags, % [range]		50.0 [0.0–100.0]
Remaining cryopreserved bags	None	4 (18.2%)
	Present	
	Subsequent HSCT	6 (27.3%)
	Disease progression	6 (27.3%)
	Other reasons	2 (9.1%)

* The CD3-positive cell utilization rate was calculated as the percentage of CD3-positive cells infused out of those collected during the first donor lymphocyte apheresis.

DLI, donor lymphocyte infusion; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; N, number.

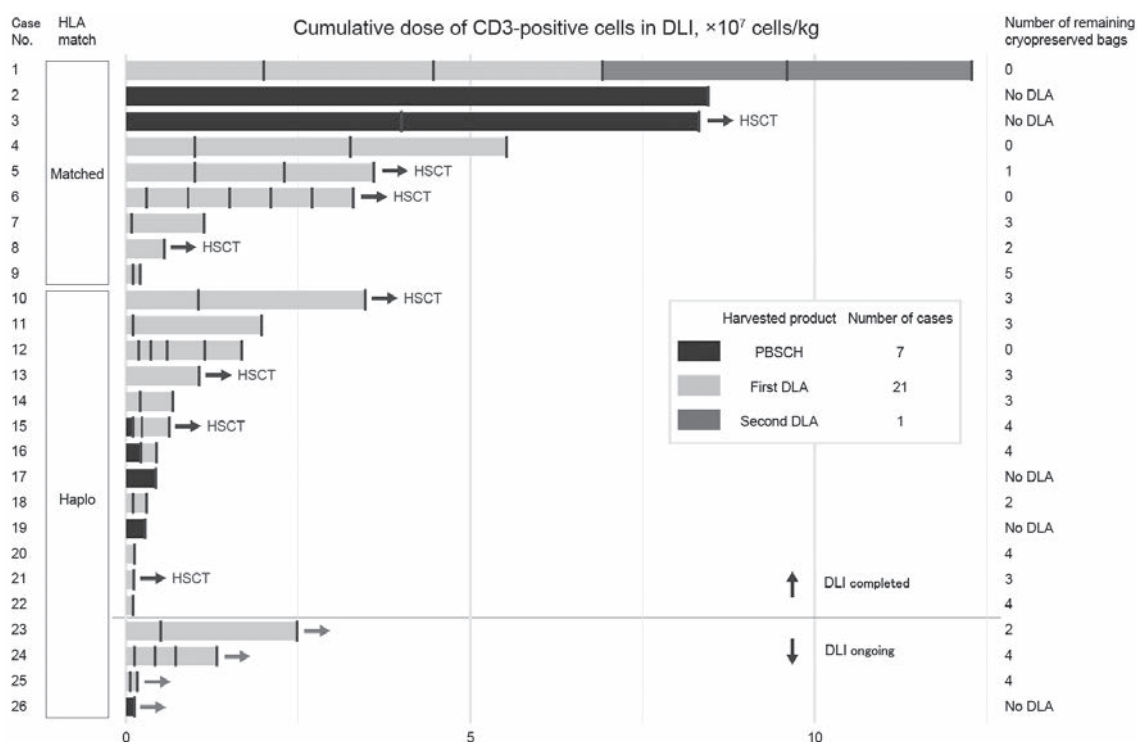


Fig. 3 Infusion status of donor lymphocyte apheresis products in individual cases

Each line indicates lymphocyte products derived from harvested PBSCs or from harvested LYMs. Vertical lines indicate DLI. Case numbers 23 to 26 are ongoing DLI with cryopreserved products reserved for future infusions. DLA, donor lymphocyte apheresis; DLI, donor lymphocyte infusion; HLA, human leukocyte antigen; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LYM, lymphocyte; N, number; PBSCH, peripheral blood stem cell harvest.

残余物の保存と DLI への活用は検討に値するかもしれないが、有効性を検証するには今後前向き研究が必要である。

本研究では重篤な有害事象は認められなかったが、軽度の血管迷走神経反射およびクエン酸中毒が観察された。DLA に関する先行研究では、有害事象として血管迷走神経反射、クエン酸中毒、リンパ球・単球減少が報告されている^{16)~18)}。いずれも軽症であったと報告されているが、ドナー安全性の確保は重要な課題である。採取プロトコルの標準化は、手技時間の短縮や合併症頻度の低下にも寄与する可能性がある。

本研究にはいくつかの限界点がある。第一に、DLI の適応、開始時期、輸注 CD3 陽性細胞数、および DLI 回数は主治医の裁量に委ねられており、本研究の結果に影響した可能性がある。第二に、本研究は様々な基礎疾患に対する DLI を対象としており、各疾患に対する治療方針の違いが本研究の結果に影響した可能性も否定できない。第三に、本研究では非血縁ドナーからの DLI を除外しているため、結果の外的妥当性には一定の制約がある。これらの課題を克服するためには、多施設共同研究による DLA プロトコルの標準化と、前向き研究による有用性の検証が不可欠である。

結論として、本研究はより効率的な DLA 計画の確立に向けた基盤的知見を提供するものである。HLA 半合致移植の普及に伴い、HLA 適合度に応じて DLI の輸注 CD3 陽性細胞数が推奨されるようになり、今後は DLA 計画の見直しも求められる。DLA 前の臨床情報は、採取時間の適正化に寄与し、効率性およびドナー安全性の向上に資する可能性がある。今後さらなるエビデンスの蓄積と臨床的妥当性の検証が期待される。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

謝辞：本論文のイラストは、合同会社あかでみあーと（秋田市）のご協力を頂きました。

文 献

- McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al: Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003-2007 Versus 2013-2017 Cohorts. *Annals of Internal Medicine*, 172, 2020.
- Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, et al: Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical features and outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 56: 1126—1133, 2021.
- Castagna L, Sarina B, Bramanti S, et al: Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 54: 345—355, 2016.
- Falkenburg JHF, Schmid C, Kolb HJ, et al: Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) 2.0. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al, eds, *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*, Cham (CH), 2024, 531—539.
- Atsuta Y, Baldomero H, Neumann D, et al: Continuous and differential improvement in worldwide access to hematopoietic cell transplantation: activity has doubled in a decade with a notable increase in unrelated and non-identical related donors. *Haematologica*, 109: 3282—3294, 2024.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, et al: One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*, 107: 1045—1053, 2022.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 383: 617—629, 2020.
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*, 381: 1728—1740, 2019.
- Uchibori Y, Kurosawa S, Najima Y, et al: Changes in donor lymphocyte infusion for relapsed patients post-hematopoietic stem cell transplantation: a 30-year single-center experience. *Frontiers in Immunology*, 16: 1521895, 2025.
- Yan C-H, Liu D-H, Liu K-Y, et al: Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 119: 3256—3262, 2012.
- Takami A, Yano S, Yokoyama H, et al: Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20: 1785—1790, 2014.
- Chalandon Y, Passweg JR, Guglielmi C, et al: Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 99: 1492—1498, 2014.

- 13) Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, et al: Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncology*, 4: 2018.
- 14) Schmid C, Labopin M, Schaap N, et al: Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 57: 215—223, 2021.
- 15) Yang L, Lai X, Yang T, et al: Prophylactic versus Preemptive modified donor lymphocyte infusion for high-risk acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplantation*, 59: 85—92, 2023.
- 16) Sato H, Shiobara S, Yasue S, et al: Lymphocyte collection for donor leucocyte infusion from normal donors: estimation of the minimum processed blood volume and safety of the procedure. *Vox Sang*, 81: 124—127, 2001.
- 17) Nicolini FE, Wattel E, Michallet AS, et al: Long-term persistent lymphopenia in hematopoietic stem cell donors after donation for donor lymphocyte infusion. *Exp Hematol*, 32: 1033—1039, 2004.
- 18) Anyanwu A, Sitzmann N, Hetjens S, et al: Low-Volume Leukapheresis in Non-Cytokine-Stimulated Donors for the Collection of Mononuclear Cells. *Transfus Med Hemother*, 45: 323—330, 2018.
- 19) Kurosawa S, Haraguchi K, Honma Y, et al: Improving cellular therapy operations through pre-harvest measurement of peripheral CD34-positive cell counts in allogeneic stem cell harvest. *Ther Apher Dial*, 1: 131—140, 2025.
- 20) Katayama Y, Yano T, Bessho A, et al: The effects of a simplified method for cryopreservation and thawing procedures on peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant*, 19: 283—287, 1997.
- 21) Schober P, Boer C, Schwarte LA: Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126: 1763—1768, 2018.
- 22) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al: 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*, 15: 825—828, 1995.
- 23) Kerbage F, Sakr R, Lapiere V, et al: Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Transplantation: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 20: 209—211, 2020.
- 24) Park S, Kim TY, Lee JH, et al: Differential effects of donor lymphocyte infusion upon treatment response and GVHD according to relapse level and donor sources in patients with myelodysplastic syndrome. *Therapeutic Advances in Hematology*, 12: 2021.
- 25) van der Zouwen B, Koster EAS, von dem Borne PA, et al: Feasibility, safety, and efficacy of early prophylactic donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in acute leukemia patients. *Annals of Hematology*, 102: 1203—1213, 2023.
- 26) Ogasawara M, Nozu R, Miki K, et al: Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Institute Retrospective Analysis. *Internal Medicine*, 63: 197—205, 2024.
- 27) Koster EAS, von dem Borne PA, van Balen P, et al: Risk factors for graft-versus-host-disease after donor lymphocyte infusion following T-cell depleted allogeneic stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*, 15: 1335341, 2024.
- 28) Dholaria B, Savani BN, Labopin M, et al: Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Hematologica*, 105: 47—58, 2020.
- 29) Pagliuca S, Schmid C, Santoro N, et al: Donor lymphocyte infusion after allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematological malignancies: basic considerations and best practice recommendations from the EBMT. *Lancet Haematol*, 11: e448—e458, 2024.
- 30) Jo T, Yoshihara S, Hada A, et al: A Clinically Applicable Prediction Model to Improve T Cell Collection in Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther*, 28: 365 e361—365 e367, 2022.
- 31) Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al: Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion*, 59: 1773—1780, 2019.
- 32) Abbi KK, Zhu J, Ehmann WC, et al: G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 48: 357—362, 2013.
- 33) Schneidawind C, Jahnke S, Schober-Melms I, et al: G-CSF administration prior to donor lymphocyte apheresis promotes anti-leukaemic effects in allogeneic HCT patients. *Br J Haematol*, 186: 60—71, 2019.

REAL-WORLD PRACTICE AND CHALLENGES OF DONOR LYMPHOCYTE APHERESIS AND INFUSION: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Shuhei Kurosawa¹⁾, Kyoko Haraguchi¹⁾, Yuho Najima²⁾, Yusuke Uchibori²⁾, Moemi Ishiwada¹⁾, Yunoka Honma¹⁾, Fuyuko Kawai¹⁾, Rei Watanabe¹⁾, Ryoko Iimura¹⁾, Sayuri Ishibashi¹⁾, Kae Sakuma¹⁾, Kiyomi Narishima¹⁾, Misako Nishimura¹⁾, Fumihiko Ouchi²⁾, Masashi Shimabukuro²⁾, Atsushi Jinguji²⁾, Takashi Toya²⁾, Hiroaki Shimizu²⁾, Noriko Doki²⁾ and Yoshiki Okuyama¹⁾

¹⁾Division of Transfusion and Cell Therapy, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

²⁾Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

Keywords:

donor lymphocyte apheresis, donor lymphocyte infusion, hematopoietic stem cell transplantation

This article is a secondary publication of a paper originally reported in the journal “Therapeutic Apheresis and Dialysis”. The original publication can be accessed at doi: 10.1111/1744-9987.70053. Online ahead of print.