

第104回 北海道医学大会 プログラム・抄録

Program of the 104th Hokkaido Medical Congress

輸 血 分 科 会

(第68回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会)

日 時：令和6年10月26日(土) 13:30~16:30

会 場：日本赤十字社北海道ブロック血液センター (Web併用開催)

〒063-0802 札幌市西区二十四軒2条1丁目1番20号

TEL (011) 613-6121 FAX (011) 613-4131

会 長：札幌北楡病院 血液内科

副院長 太田 秀一

開催期間

総 会 令和6年10月5日(土)

分科会 自 令和6年8月31日(土)

至 令和6年11月16日(土)

会 頭 畠 山 鎮 次

主 催 北海道大学医学研究院

旭 川 医 科 大 学

札 幌 医 科 大 学

北 海 道 医 師 会

輸 血 分 科 会

(第68回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会)

日 時：令和6年10月26日(土) 13:30~16:30

会 場：日本赤十字社北海道ブロック血液センター (Web併用開催)
〒063-0802 札幌市西区二十四軒2条1丁目1番20号
TEL (011) 613-6121 FAX (011) 613-4131

会 長：札幌北楡病院 血液内科
副院長 太田 秀一

特別講演

「CAR-T療法におけるチーム医療～細胞療法運用学の観点からみた最適解」

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター・血液内科
新井 康之

-
1. 講演時間：7分 (一般演題)
 2. 討論時間：3分 (一般演題)
 3. 発表形式 PCプレゼンテーション
Microsoft Power Point/Windows標準フォントで作成し、USBメモリーに保存してご持参ください。
 4. 総会 13:30~14:00
-

総会 (13:30~14:00)

例会長挨拶 (14:00~14:05)

一般演題1 (14:05~14:35)

座長 伊藤 誠 (北海道大学病院検査・輸血部)

1. 抗Mを保有したMN型妊婦の1症例

○杉山 美穂, 山下 瑞月, 野手 健司, 須藤 英樹, 福西 雅俊, 三浦 一郎 (北海道社会事業協会 帯広病院 臨床検査科)

2. 自己対照陽性のため同定に苦慮した抗Chidoの1症例

○北崎 英晃¹, 鈴木理映子¹, 村上 悟¹, 武田 遥奈¹, 尾山 秀明¹, 三浦 邦彦¹, 森下 勝哉¹, 須田美喜子³, 竹内 幹也³, 生田 克哉², 鳥本 悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道赤十字血液センター², 札幌中央病院³)

3. 複数の不規則抗体により同定が困難であった1例

○寺島 広一¹, 小玉 諭¹, 天満 智佳¹, 八木橋蘭美¹, 須藤 豪太², 小堺 豊³ (函館五稜郭病院 検査科 臨床検査室¹, 函館五稜郭病院 消化器内科², 函館五稜郭病院 整形外科³)

一般演題2 (14:35~15:15)

座長 岡田 耕平 (札幌北楡病院血液内科)

4. 北海道献血者におけるALT高値検体の解析

○小林 悠¹, 坂田 秀勝¹, 岸本 信一¹, 森下 勝哉¹, 生田 克哉², 鳥本 悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道赤十字血液センター²)

5. 抗HLA抗体陽性血液疾患患者における同種造血幹細胞移植後の抗HLA抗体の推移

○禿 蘭子¹, 木田 実里¹, 柴田 貴太¹, 木田 秀幸¹, 岡田 耕平² (札幌北楡病院 臨床検査技術科¹, 札幌北楡病院 血液内科²)

6. 廃棄血液からのplatelet lysate の調製と性状評価に係る基礎的検討

○加藤 志歩¹, 若本志乃舞¹, 布施 久恵¹, 古川 友子², 川堀 真人², 秋野 光明¹, 鳥本 悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道大学 大学院医学研究院 脳神経外科²)

7. 血液バッグから製剤中へ溶出する可塑剤 (DEHP) について-DEHP規制に係る諸外国の最近の対応-

○内藤 祐, 菱沼 智子, 若本志乃舞, 秋野 光明, 鳥本 悦宏 (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター)

休憩 (15:15~15:30)

特別講演 (15:30~16:30)

座長 太田 秀一 (札幌北楡病院血液内科)

CAR-T療法におけるチーム医療~細胞療法運用学の観点からみた最適解

○新井 康之 (京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター・血液内科)

1. 抗Mを保有したMN型妊婦の1症例

○杉山美穂, 山下瑞月, 野手健司, 須藤英樹, 福西雅俊, 三浦一郎
(北海道社会事業協会帯広病院 臨床検査科)

【はじめに】不規則抗体は輸血や妊娠などで、自己が持っていない赤血球抗原に感作されることで産生することが知られている。今回当院でM抗原を持っているにもかかわらず抗Mを検出した症例を経験したので報告する。

【症例】20代の妊婦。第2子妊娠時の初期スクリーニング検査で不規則抗体陽性となった。

【結果・臨床経過】当院で実施した間接抗グロブリン試験（以下IAT）で陽性となり、特異性から抗Mが疑われた。しかし、患者赤血球は抗M血清試薬および抗N血清試薬に凝集を認めるMN型であった。また、直接抗グロブリン試験は陰性だった。抗Mではなく他の抗体が検出されている可能性を考え、検査センターに不規則抗体同定検査を依頼したが抗体の同定には至らなかった。後日血液センターに精査を依頼したところ、抗Mと同定された。血漿中の抗Mは反応増強剤無添加のIAT（37℃、60分）では陰性となった。抗Mの吸着試験を実施すると自己の赤血球には吸着されず、MM型赤血球には吸着された。抗Mの免疫グロブリンの種類は弱反応のため判定できなかった。その後、定期的に不規則抗体検査を実施したが、妊娠20週より抗Mは検出できなくなった。

【考察】今回検出された抗Mは自己の赤血球には吸着されず、直接抗グロブリン試験も陰性であったため、自己抗体は否定的だった。反応増強剤無添加のIAT（37℃、60分）は陰性であり臨床的意義は低いと思われたが、免疫グロブリンの種類が判定できず、まれに抗Mが胎児・新生児溶血性疾患の原因となることが知られているため、定期的な不規則抗体検査は有用であったと思われる。今回患者の血液型がMN型であるにもかかわらず抗Mを検出した理由については不明であるが、本症例と同様に患者の血液型がMN型で抗Mを検出した症例が国内でも数例報告されており、それらはM抗原の亜型を疑った症例である。以上のことから本症例はM抗原の亜型が示唆される稀な症例であったと思われる。

2. 自己対照陽性のため同定に苦慮した抗Chidoの1症例

○北崎英晃¹, 鈴木理映子¹, 村上 悟¹, 武田遥奈¹, 尾山秀明¹, 三浦邦彦¹, 森下勝哉¹, 須田美喜子³, 竹内幹也³, 生田克哉², 鳥本悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道赤十字血液センター², 札幌中央病院³)

【緒言】高頻度抗原に対する不規則抗体には間接抗グロブリン試験（IAT）で高力価低親和性（HTLA）の特徴を示すものがあり、抗Jr^a、抗JMH（CD108）、抗KANNO、抗Chido（Ch）、抗Rodgers（Rg）などがある。これらのうち抗JMHは自己対照が陽性となる自己抗体様の反応を示すものが多い。一方、Ch血液型抗原は補体成分であるC4Bに、Rg血液型抗原はC4Aに発現しており、抗Chや抗Rgにより自己対照が陽性となる可能性は少ないと考えられている。

【症例】医療機関から自己抗体様反応のため不規則抗体同定検査の依頼があった。患者は外科系の診療科に入院中の70代女性、検査提出の約2か月前に4単位のRBCを輸血している。

【結果】我々の不規則抗体検査結果も自己抗体様の汎反応性を示した（生食法陰性、IATですべてのパネル赤血球および自己赤血球と1+程度の凝集がみられた）。抗体価は1倍未満、スコアは10でありHTLA抗体の可能性が示唆された。Papain, trypsin, chymotrypsin処理赤血球との反応は陰性であったため、抗JMHを疑いフローサイトメトリーにより被検者赤血球のCD108抗原を測定したが抗原の減弱や陰性ヒストグラムは認められなかった。抗JMHは否定的と考えられたため、抗Ch/抗Rgもしくは抗KANNOを疑い、プール血漿を用いた抑制試験を行ったところ反応は陰性化した。また、被検者血漿とC4感作赤血球との反応は強陽性（IAT:3+）だった。さらに、この反応はCh+/Rg-血漿により抑制され、Ch-/Rg+血漿では抑制されなかったため抗Chと判定した。なお、被検者赤血球からの抗体解離試験は陰性だった。

【考察】本症例は自己対照が陽性であったため、自己抗体や抗JMHと誤認しかねなかった抗Chの症例を経験した。パネル赤血球の反応性のみから特異性を推定するのではなく、複数のアプローチ方法から抗体の特異性を総合的に決定する必要があると考えられた。

3. 複数の不規則抗体により同定が困難であった1例

○寺島広一¹, 小玉 諭¹, 天満智佳¹, 八木橋蘭美¹, 須藤豪太², 小堺 豊³ (函館五稜郭病院 検査科 臨床検査室¹, 函館五稜郭病院 消化器内科², 函館五稜郭病院 整形外科³)

【はじめに】不規則抗体とは抗A、抗B以外の赤血球抗原に対する抗体の総称であり、溶血性輸血副反応や新生児溶血性疾患の原因となりうる。また不規則抗体検査において、複数の不規則抗体を有し、同定に難渋する場合がある。今回、複数の不規則抗体を保有した症例を経験したので報告する。

【症例】50歳代男性、A型Rh（D）陰性、dccEE、Fy（a+b-）、Jk（a+b-）、Le（a-b+）、MMSs、Di（a-）。原疾患は胃癌で、当院消化器内科にて加療を行っていた。

【経過】2018年に抗Dおよび抗Cが検出されていたが、この時点で輸血は行われなかった。2023年原疾患による貧血の進行を認め、同様に抗Dおよび抗Cが検出され、対応抗原陰性の交差適合試験適合血液を4単位輸血した。その後さらに輸血が必要となり、不規則抗体検査を行ったところ、PEG-IAT法で全ての同定赤血球に凝集が認められ、D-C-血球にも凝集が認められた。このとき、自己対照（-）、直接抗グロブリン試験（-）であり、自己抗体は否定された。追加の同定用赤血球を用い、抗eを検出した。また、dccEE、Jk（b+）血球による吸着解離試験を行い、解離液中に抗Jk^bの存在を確認した。血液センターにA型Rh（D）陰性、Ce-、Jk（b-）血液を発注し、交差適合試験を行ったところ適合となり、この製剤を輸血に使用した。輸血後、非溶血性の副反応（発熱、熱感・ほてり）があり、その後の輸血は行われなかった。患者は原疾患にて死亡した。

【まとめと考察】抗D、抗C、抗e、抗Jk^bを保有する患者を経験した。この患者の赤血球製剤の適合率は0.02%である。Hb値が4.4g/dlと低値であったため、適合する赤血球製剤の準備が急がれ、院内のみで検査を行った。今後、院内だけでは同定が困難なケースもあると考えられる。同定困難な患者の輸血対応について、血液センターへの精査依頼を考慮に入れた科内での手順の整備が必要と考えられた。

4. 北海道献血者におけるALT高値検体の解析

○小林 悠¹, 坂田秀勝¹, 岸本信一¹, 森下勝哉¹, 生田克哉², 鳥本悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道赤十字血液センター²)

【背景】血液センターでは、献血血液に対して各種の検査を実施しており、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が101 IU/L以上の血液は製品基準により除外される。近年、ALT不合格率が上昇しており、北海道は他地域と比較して不合格率が高いため、北海道のALT高値献血者検体を解析し、不合格に関連する要因を調査した。

【対象および方法】2023年4月から2024年1月までに、北海道ブロックでALTが101 IU/L以上となった献血者1,500名をALT不合格群、ALTが100 IU/L以下であった献血者1,283名（無作為抽出）を合格群とした。対象とした献血者に重複がなく、感染症検査がすべて陰性であることを確認した。各群の献血者情報（年齢、性別、BMI）を取得し、スクリーニング検査終了後に脂質項目（HDL、LDL、small dense LDL（sdLDL）コレステロール）を追加で測定した。また、献血者にアンケート用紙を配布し、飲酒習慣について調査した。

【結果】年齢の中央値は、ALT不合格群が34歳で合格群（48歳）よりも若く、男女比は不合格群が9：1で合格群（7：3）よりも男性の比率が高かった。また、不合格群の80%がBMI25以上で肥満に分類され、合格群（31%）よりも高い比率であった。さらに、不合格群は合格群よりもHDLが低く、LDLおよびsdLDLが高い傾向があり、特にsdLDLでは約1.5倍の差が認められた。飲酒習慣に係るアンケートの回収率は、不合格群が25%で合格群（47%）よりも低かった。飲酒習慣に関して、不合格群の46%がアルコールを摂取しない、また26%が週に1-2日のみ摂取すると回答し、これらの比率は合格群とほぼ同等であった。

【考察】ALT不合格群でsdLDLが高かったことから、ALT不合格群は脂肪肝やメタボリックシンドロームと密接な関係にあると考えられた。また、アンケート調査結果から、飲酒はALT不合格率上昇の主な要因ではないと考えられた。今後、ALT高値献血者への受診勧奨や健康管理に係る啓蒙活動などの対応策が重要である。

5. 抗HLA抗体陽性血液疾患患者における同種造血幹細胞移植後の抗HLA抗体の推移

○禿 蘭子¹, 木田実里¹, 柴田貴太¹, 木田秀幸¹, 岡田耕平² (札幌北極病院 臨床検査技術科¹, 札幌北極病院 血液内科²)

【目的】同種造血幹細胞移植(同種移植)患者において抗HLA抗体の有無は、PC-HLA適応の有無やドナー選定に影響するため重要な情報である。当院では同種移植前に抗HLA抗体を測定しており、この機会に抗HLA抗体が検出され、PC-HLAの供給を血液センターに申し込む例も散見されている。同種移植後はドナー免疫に置き換わるため、抗HLA抗体陽性症例において抗体が低下・消失することが推測される。我々は同種移植を施行された抗HLA抗体陽性血液疾患患者において抗HLA抗体の定期的なモニタリングを行ったため報告する。

【方法】対象は当院で同種移植を実施した抗HLA抗体陽性血液疾患患者37例。LABScreen Single Antigen (One Lambda)を用いて、移植前、移植1か月後、3か月後その後は約3か月毎に抗HLA抗体を測定し、抗体の推移・消失までの期間を検討した。抗HLA抗体陽性の基準はnMFI 1,000以上とし、Class1・Class2とも陽性であった場合はClass1のみ測定した。

【結果】移植後3か月まで測定できたのは27例、抗体の消失まで追跡できたのは20例であった。また、移植後1年以上抗体陽性を持続していたのは5例、全てClass1、PC-HLA使用例、女性であった。抗体の特異性は移植前と変化していなかったが、移植後キメリズム検査では骨髄はほぼドナー細胞に置き換わっていた。

【結論】抗HLA抗体の消失を確認できた例がある一方、長期間保有している例があることも判明した

6. 廃棄血液からのplatelet lysateの調製と性状評価に係る基礎的検討

○加藤志歩¹, 若本志乃舞¹, 布施久恵¹, 古川友子², 川堀真人², 秋野光明¹, 鳥本悦宏¹ (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター¹, 北海道大学 大学院医学研究院 脳神経外科²)

【背景】Platelet lysate (PL)は血小板を溶解・遠心した後の上清であり、血小板由来の成長因子を豊富に含むため、再生医療で使用される間葉系幹細胞(MSC)のヒト由来培養添加剤として有用とされる。PLは培養添加剤として汎用されているウシ胎児血清(FBS)の免疫原性や感染性等の問題を克服できると期待される。我々はPLの原料に期限切れ血小板製剤を利用できることを報告しているが、今回、血液製剤の製造工程で廃棄される白血球除去(白除)フィルター内の残余血を用いたPLの調製法とその性能を検討した。

【方法】1 lotのPLの調製に白除フィルター15個を使用した(226.4±17.2 mL/lot, 3 lot)。白除フィルター内残余血から回収した血小板と血漿の混合液を凍結融解して血小板を溶解した後、遠心上清を採取し、滅菌フィルター処理してPLとした。PLの骨髄由来MSC(n=3)の増幅能(培養後生細胞数/播種細胞数)をMEM-αにPL(10%)、ゲンタシン、ヘパリンを添加した培地で培養して測定した。比較対照としてFBS(n=2)を添加した培地を使用した。MSCの表面抗原の発現をフローサイトメトリーで測定した。

【結果】PL 3 lotのMSC増幅能はそれぞれ、19.1±1.3、20.3±3.6、20.1±2.9倍で、FBSの4.4±1.4、4.0±1.4倍よりも高値であった。増幅したMSCの表面抗原の発現(陽性細胞率)は、いずれのPLで培養した場合にも、陽性抗原(CD90, CD105, CD73)は90%以上、陰性抗原(CD34, CD45, CD14, CD19, HLA-DR)は2%以下で、国際細胞・遺伝子治療学会(ISCT)の基準を満たした。

【考察】白除フィルター内残余血を原料として調製したPLはMSC増幅能がFBSよりも高く、MSCの表面抗原の発現はISCTの基準を満たしたことから、MSCの体外増幅に有用であると考えられた。廃棄血液の再生医療への利活用はSDGs活動に貢献すると考え、現在、1 lotの調製量を約4Lとした実製造規模でのPLの調製と性状評価を進めている。

7. 血液バッグから製剤中へ溶出する可塑剤(DEHP)について-DEHP規制に係る諸外国の最近の対応-

○内藤 祐, 菱沼智子, 若本志乃舞, 秋野光明, 鳥本悦宏 (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター)

【目的】血液バッグはポリ塩化ビニル製であり、柔軟性と伸縮性をもたすために可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)が使用されている。DEHPは赤血球膜保護作用を有するとして長年血液バッグに汎用されてきたが、先般、欧州では毒性学的研究から生体への影響を懸念して医療機器への使用規制が強化されている。我々はDEHP規制について本邦、米国、欧州の対応状況を調査した。

【方法】国内外のDEHP規制はインターネットを通じて調査した。諸外国の対応として、論文や学会報告からDEHP代替血液バッグを用いた血液製剤の評価試験を検索した。DEHP代替血液バッグの販売状況は血液バッグ製造会社のウェブサイトから調べた。

【結果】本邦では2002年に厚生労働省が血液バッグのDEHP代替品への切り替えを必須としないが、溶出量を抑える配慮を要すると注意喚起していた。米国では米国食品医薬品局が生物学的製品にDEHPを使用しないよう推奨していた。欧州では2020年にDEHPが欧州医療機器規則の有害物質に登録され、2030年7月1日以降の使用を禁止とする通知を発出していた。DEHP代替血液バッグは赤血球膜保護作用を補完する保存液(AS)の選択が重要との論文報告があった。2023年の国際輸血学会では、DEHP代替血液バッグで保存したRBCのin vitro評価の結果として、最適なASを組み合わせることで溶血を抑制できたとの報告があった。本年の同学会では、DEHP代替血液バッグで保存したRBCの放射線照射や洗浄操作の影響、輸血時の副反応を調査した結果が報告されていた。Fresenius Kabi社はDEHP代替血液バッグとASにPAGGSM液を組み合わせたバッグシステムを販売していた。

【考察】諸外国ではDEHPの生殖毒性や精巣毒性を懸念し、DEHP代替血液バッグの検討が進められていた。本邦では血液バッグに対してもDEHPの使用が禁止される可能性が考えられる。引き続き、国内外の対応や代替品に関する情報に注視し、輸血の安全性向上に繋げていきたい。

特別講演. CAR-T療法におけるチーム医療～細胞療法運用学の観点からみた最適解

○新井康之 (京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター・血液内科)

CAR-T細胞療法が上市されてから約5年が経過し、多数の実臨床での経験が日本で蓄積されてきました。この間、CD19-CARに関しては、当初のびまん性大細胞型リンパ腫に加えて、濾胞性リンパ腫へも適応が拡大され、また、BCMA-CARが多発性骨髄腫に対して承認を取得しました。これ以外にも、複数のCAR-Tが臨床開発段階にあり、ますますCAR-T細胞療法に対する期待が高まっています。CAR-Tの治療成績をよくするにはどうしたらよいのでしょうか？腫瘍特異的な抗原選択、高アフィニティの抗体検索、副作用とのバランスが取れた共刺激ドメインのデザイン、サイトカイン産生などのアクセサリ蛋白の搭載、安価で効率的な製造の実現は、その方法の一つであり、実際、多くの研究競争がなされています。だが、それだけで十分なのでしょうか？

これまでの様々な臨床データの解析により、同スペックのCAR-T細胞でも最大限に「活かせる」かどうかで、治療効果や合併症が大きく異なることが分かってきました。リンパ球採取(アフエレシス)のタイミング、CAR-T投与までのブリッジング治療、投与のタイミングなど、スケジュール担当者が運用上の都合で機械的に(=「適当に」)決めていたことが、実は予後を大きく左右していることが分かってきました。

では、どのパラメータがCAR-Tを活かすために重要で、どう最適化すべきなのでしょうか？

我々は「細胞療法運用学」という呼び声のもと、製剤毎の比較、あるいは同一製剤内での症例比較を通じて、最適解を求めるための解の公式を帰納法的に作り上げてきました。本講演では、実臨床の現場にすぐに還元しうる最適解の導き方をご説明することで、CAR-T細胞療法の現状とさらなる発展の糸口を紹介いたします。

また、多くの施設で「輸血部」がCAR-Tを取り扱っている状況です。輸血を専門とする医師や臨床検査技師が、既存の業務と細胞療法関連業務の棲み分けをどのように最適化するかも、自験例をもとに議論したいと思います。