

輸血シンポジウム 2023 in 九州

講演集

日 時 令和 5 年 8 月 26 日 (土)

開催場所 アクロス福岡イベントホール

開催方法 ハイブリット開催 (現地+Web 配信)

主 催 日本赤十字社九州ブロック血液センター

目 次

「輸血シンポジウム2023 in 九州」パンフレット	2
【開会挨拶】	4
日本赤十字社九州ブロック血液センター 武川 俊 明	
【講演_1】 造血幹細胞移植の現状と細胞治療のゆくえ	5
佐賀大学医学部 末岡 榮三朗	
【講演_2】 大きく変わった白血病治療の今	18
社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 輸血科 大崎 浩 一	
【講演_3】 移植後の輸血検査について ～異常反応？ どうする輸血～	35
久留米大学病院 臨床検査部 藤 好 麻 衣	
【講演_4】 当院における造血幹細胞移植と輸血・細胞管理の現状	45
国立病院機構熊本医療センター 血液内科 河 北 敏 郎	
【講演_5】 徹底解説！ CAR-T細胞療法の基礎から臨床まで	59
九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学分野 國 崎 祐 哉	
【閉会挨拶】	69
日本赤十字社九州ブロック血液センター 松崎 浩 史	
【アンケート】	70



令和5年度赤十字血液シンポジウム

輸血シンポジウム2023 in 九州

開催日時：令和5年8月26日（土）13:30～17:00

開催場所：アクロス福岡 イベントホール

開催方法：ハイブリッド形式（現地+WEB）

知ろう！血液疾患に対する移植療法・薬物療法の現状

座長：熊本県赤十字血液センター 米村 雄士

▷ 講演_1 造血幹細胞移植の現状と細胞治療のゆくえ

佐賀大学 医学部 末岡 榮三朗

▷ 講演_2 大きく変わった白血病治療の今

社会医療法人雪の聖母会 聖マリア病院 輸血科 大崎 浩一

▷ 講演_3 移植後の輸血検査について～異常反応？どうする輸血～

久留米大学病院 臨床検査部 藤好 麻衣

座長：福岡県赤十字血液センター 熊川 みどり

▷ 講演_4 当院における造血幹細胞移植と輸血・細胞管理の現状

国立病院機構 熊本医療センター 血液内科 河北 敏郎

▷ 講演_5 徹底解説！CAR-T細胞療法の基礎から臨床まで

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 平安山 知子

主催：日本赤十字社九州ブロック血液センター

後援：日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本看護協会
日本臨床衛生検査技師会、日本輸血・細胞治療学会

参加登録期間：令和5年6月5日（月）～8月6日（日）

登録方法の詳細については裏面をご覧ください。

*本シンポジウムでは認定制度の単位が取得できます。
取得できる単位、取得方法については裏面をご覧ください。



参加無料

事前の参加登録が必要です

【問い合わせ先】

日本赤十字社九州ブロック血液センター 学術情報課（〒839-0801 福岡県久留米市宮ノ陣3-4-12）
TEL：0942-31-8983（学術情報課直通） e-mail：gakujyutsu@qc.bbc.jrc.or.jp

【事前登録について】

九州ブロック血液センターのホームページ上の「輸血シンポジウムin九州」バナーもしくはQRコードからアクセスしてご登録ください。

定員になり次第、現地参加での登録を締切らせていただきますのでご了承ください。

【認定制度について】

本シンポジウムでは、以下の認定制度の単位が取得できます。

- ▷ 日本医師会生涯教育制度
- ▷ 日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師制度
- ▷ 日本輸血・細胞治療学会が指定する認定制度
(日本輸血・細胞治療学会認定医制度、学会認定・臨床輸血看護師制度、学会認定・アフレーシスナース制度、学会認定・自己血輸血医師看護師制度、認定輸血検査技師制度)



< 現地参加の方 >

- ▷ 日本医師会生涯教育制度制度の単位取得には医籍登録番号が必要です。
- ▷ 日本薬剤師研修センター認定薬剤師制度の単位取得には、PECS(薬剤師研修・認定電子システム)から取り出したQRコードが必要です。QRコードの取り出しについては、日本薬剤師研修センターのホームページをご確認ください。

< オンライン参加の方 >

- ▷ 各種参加証明書はオンラインアンケートより申請いただけます。
- ▷ 日本医師会生涯教育制度制度の申請には医籍登録番号が必要です。

【現地での参加をご希望される方への注意事項】

受付にて登録番号を確認しますので、事前登録後に返信された登録番号をご持参ください。

現地参加の事前登録がない場合、入場をお断りする場合がありますので事前のご登録をお勧めいたします。

マスク着用についてはご本人のご判断にお任せいたしますが、可能な限り「マスク着用」のご協力をお願いします。

会場内の温度設定には注意を払っておりますが、**空調の都合上、冷え過ぎる場合があります。**
寒いのが苦手な方は上着等の準備をお願いします。

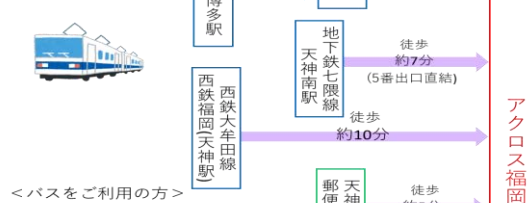
【会場へのアクセス】



< 飛行機をご利用の方 >



< 電車をご利用の方 >



< バスをご利用の方 >



【司会】

皆さま、大変お待たせいたしました。ただ今より、「輸血シンポジウム2023 in 九州」を開会いたします。開会にあたりまして、日本赤十字社九州ブロック血液センター総務部長 武川 俊明より皆さまへご挨拶を申し上げます。

【開会挨拶】



皆さま、こんにちは。九州ブロック血液センター総務部長の武川と申します。本日は、「輸血シンポジウム2023 in 九州」にご参加いただき、誠にありがとうございます。本シンポジウムは、輸血医療及び血液事業に関するテーマについて情報交換をし、医療機関と血液センターの連携強化、輸血医療の向上を図ることを目的として2012年から開催しております。これまで、様々なテーマを取り上げてまいりましたが、今年のテーマは、「知ろう!血液疾患に対する移植療法と薬物療法の現状」でございます。

日本赤十字社は、さい帯血供給事業者として4つのさい帯血バンクを運営していることに加えまして、国から指定された国内唯一の造血幹細胞提供支援機関といたしまして、関係事業者間の連絡調整や情報共有に係る支援のほか、骨髄・さい帯血等の造血幹細胞の提供に関して広く国民に理解を得られるよう普及啓発活動に取り組んでおります。

さて、本日は血液疾患に対する移植療法、薬物療法に関しまして、5名の先生にご講演をいただきます。大変貴重なお話を伺える機会ということで、事前にお申し込みいただいた事前参加登録者数は現地参加175名、Web 参加821名、合計996名となり、過去最高となった昨年を上回る参加人数となる見込みでございます。多数の皆さまにご参加いただきましたことを重ねてお礼申し上げます。

本シンポジウムを通じまして、関係者間の連携が強まり、輸血医療の活性化に繋がる場となりますことを希望しております。

皆さま、本日はどうぞよろしくお願いいたします。

【司会】

武川部長ありがとうございました。

講演の前にご参加の皆さまへお願いがございます。本シンポジウムの録音・録画・撮影等にご遠慮いただきますようお願い申し上げます。また、Web でご参加の皆さまで講演に関するご質問は随時 Q&A に書き込んでいただきますようお願い申し上げます。なお、お時間の都合上、すべてのご質問に回答できない場合もございます。回答できなかったご質問につきましては、後日回答させていただきますのでご了承ください。



お待たせしました。
今年もハイブリット



【司会】

それでは、これより講演を開始いたします。

本シンポジウムはテーマを「知ろう！血液疾患に対する移植療法、薬物療法の現状」として、5名の先生方にご講演をお願いしております。

講演1～3の座長は熊本県赤十字血液センター所長米村雄士先生です。

米村先生、よろしくお願いいたします。

【座長：米村先生】



皆さま、こんにちは。

熊本県赤十字血液センターの
米村です。よろしくお願いします。

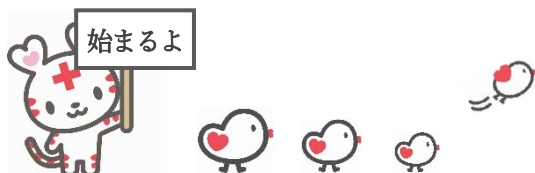
本日は、土曜日の午後という
お忙しい時間にお集まりいただき、

ありがとうございます。本シンポジウムには、1000名
近い方の事前参加申し込みをいただいています。

参集での開催は、実に3年ぶりということで、今日は
「血液疾患に対する移植療法、薬物療法の現状」と
いうテーマで、血液疾患に特化した話題になります
けれども、勉強して帰ってもらえればと思います。私も
血液内科出身ですので、血液疾患の治療は物凄く
色々な治療法ができて、新しい薬剤も出てきました。
移植療法でも最後に講演がありますが、CAR-T
療法も出てきて患者さんにとって朗報だと思います。

それでは、講演1「造血幹細胞移植の現状と細胞
治療のゆくえ」ということで、佐賀大学、末岡先生に
ご講演いただきたいと思います。講演の前に先生の
ご略歴を簡単に紹介したいと思います。末岡先生は、
1984年に佐賀医科大学をご卒業されまして、国立
がんセンター、埼玉がんセンターを経て佐賀大学に
戻られました。2013年から現在の臨床検査医学
講座の教授。また、2019年からは佐賀大学の医学
部長をされております。お忙しいところ講演して
いただきましてありがとうございます。

では末岡先生、よろしくお願いいたします。



【演者：末岡先生】

米村先生、ご紹介ありがとうございます。

ございます。皆さん、こんにちは。

佐賀大学の末岡と申します。

知っている方は知っていると思い

ますが、私は決して造血幹細胞

移植の専門家ではありませんが、今回、ご指名い
ただいたのは、アフエーシスナースの講習会でこの
幹細胞移植の講義を担当させていただいています
ので、そういった縁で今日ご指名いただいたのだと
思います。



造血幹細胞移植の現状と細胞治療のゆくえ



造血幹細胞移植情報サービスHPより

輸血シンポジウム2023 in 九州
佐賀大学医学部附属病院輸血部 末岡榮三朗

専門的には後ほど河北先生、國崎先生が詳細な
お話をされると思いますので、まずはイントロとして、
聞いていただければありがたいなと思います。

造血幹細胞移植の歴史

1950年代 マウスにおける骨髄移植
1957年 ED.Thomas博士が抗癌剤と全身放射線照射
による骨髄移植
1966年 日本における骨髄移植第1例？
1980年代後半 自己末梢血幹細胞移植
1988年 臍帯血移植の成功例
1991年 日本にて骨髄バンクの設立
1990年代後半 骨髄非破壊的処置による移植の開発
1998年頃 ハプロ移植の開発



ED.Thomas博士
(Wikipediaより)

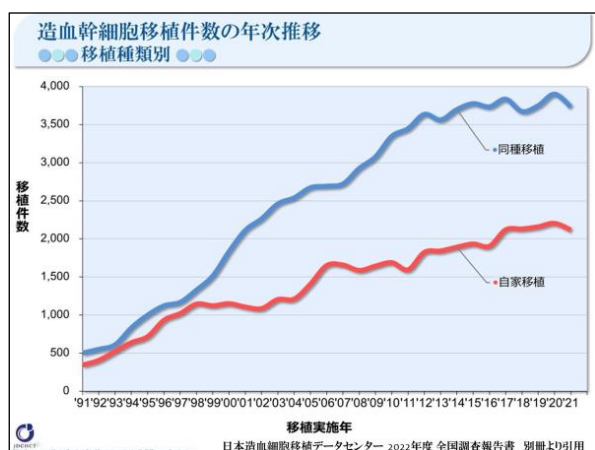


正岡 徹先生

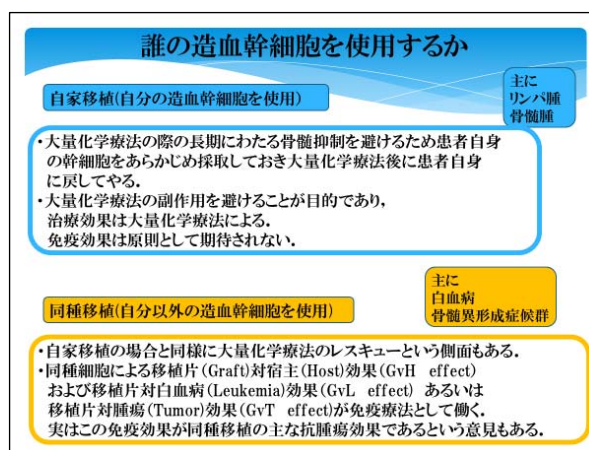
造血幹細胞の歴史を簡単に振り返ると、マウスでの
実験が1950年代になされて、1957年には有名な
エドワード・トーマス先生が、造血幹細胞移植を人
に行われました。トーマス先生はその開発、研究、そして

発展ということでノーベル賞を受賞されています。

日本における骨髄移植の第1例目は、1966年に
行われたという記録が残っていますが、特にスライドに
載せました、正岡徹先生や九大の原田実根先生など、
様々な先達の先生方が造血幹細胞移植を日本で
発展させて来られました。1980年代後半には、高上
先生らが自己末梢血幹細胞移植を国内に導入し、
広められました。1988年には臍帯血移植の成功例が
報告されました。1991年には日本に骨髄バンクが
設立されましたが、この時、九州でも骨髄バンクの
普及啓発に血液センターを中心とした活動が盛んに行
われました。今でも覚えています、原田実根先生
自ら九州各地を回られ、骨髄バンクの普及に非常に
尽力されたということを記憶しています。1990年代
後半には、いわゆる非破壊的処置による骨髄移植、
あるいは造血幹細胞移植が実際に開発され、発展
して、高齢者でも造血幹細胞移植の恩恵を受けら
れるという形になってきました。1998年頃からは、
ハプロ移植、いわゆる HLA の壁を乗り越える移植
ということで、さらにこの骨髄移植は新たな展開を
迎えたという形になっていると理解します。



ここから、日本の造血幹細胞移植の現状をデータ
として振り返り、まとめていきたいと思います。造血
幹細胞移植件数の年次推移を見ていくと、同種移植・
自家移植に分けた場合に、当初自家移植が急速に
伸びましたが、同種移植もその後非常に伸びて、現在
ではこのような件数が年間に行われているという
状況です。



造血幹細胞移植を大きく分けると、自家移植と同種
移植に分けるという形になります。

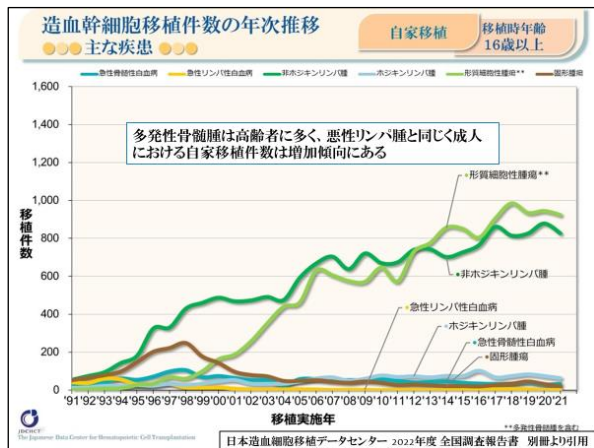
自家移植は、自分の造血幹細胞を化学療法や
放射線治療の後に、造血機能のレスキューとして戻す
という治療になります。この治療に関しては、今いた
ような大量化学療法、あるいは放射線の影響による
副作用を避けるということが目的ですので、これは
免疫効果に関しては期待されない。いわゆる自らの
血液の細胞を戻すという形になります。

同種移植はそれに対して、レスキューという意味は
もちろんありますが、これに加えていただいた造血
幹細胞あるいは免疫細胞の効果による免疫反応・
免疫作用の働きで、白血病あるいはその他の造血
がんの抗腫瘍効果を狙うといった免疫細胞治療でも
あります。

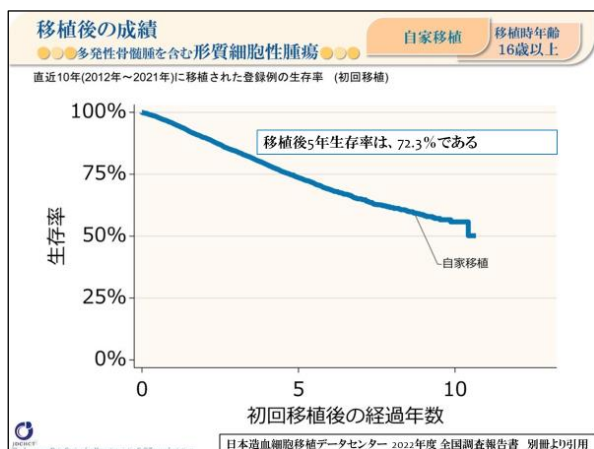


自家移植件数の年次推移を示したものです。

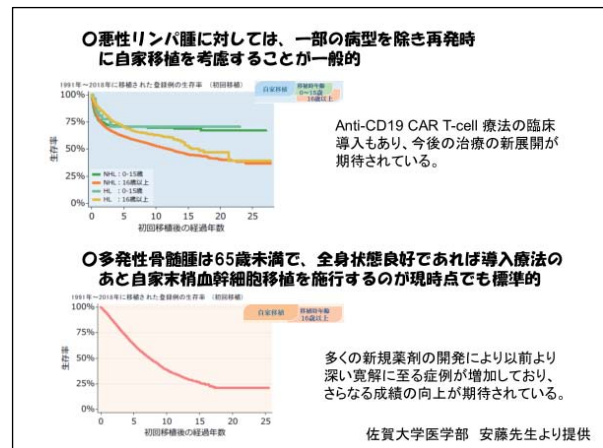
自家移植が行われるようになった当初は、骨髄移植が
行われていましたが、その後、末梢血幹細胞移植が
ほとんど自家造血幹細胞移植のソースとなっています。



自家移植の16歳以上、成人例と考えていただいてもいいと思いますが、その年次推移を主な疾患ごとに示したのがこのデータです。ここにありますように、ほとんどがリンパ腫、もしくは形質細胞性の腫瘍とありますが、多発性骨髄腫を中心とした形質細胞性腫瘍。そういったところに行われていて、特に高齢者に多い多発性骨髄腫に対する自家移植が、最近非常に伸びているという数値が示されています。



造血幹細胞移植をしない先生方、あるいは他科の先生方から、「そのような大変な治療をして実際に治っているの。」という質問が出ます。それに関しては、移植後の成績で答えを出すしかない訳ですけども、例えば、多発性骨髄腫を含む形質細胞性腫瘍に関してのデータを見ると、最近のデータでは移植後5年生存率が73%近くと報告されているということで、「一定の効果はしっかり出している」と言えるのではないかと思います。



自家移植に関しては、適応疾患は先ほどの疾患ごとの年次推移に表れているように、かなり絞られているのではないかと思います。特に、悪性リンパ腫、あるいは多発性骨髄腫。この2つに関しては、しっかり行われていますし、またその治療効果もしっかり出しているということを示唆していると思います。

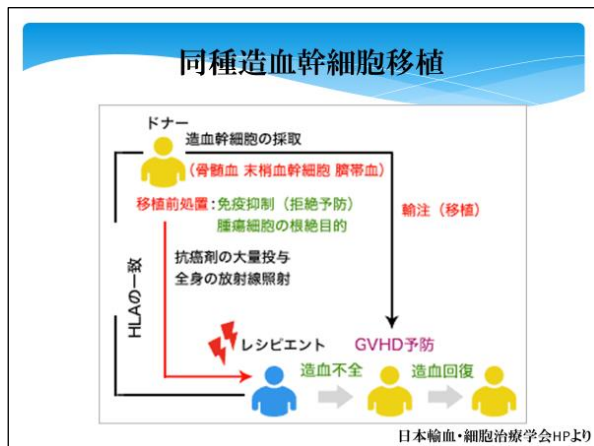
ただ最近では、様々な分子標的治療剤、あるいは免疫細胞治療ということがどんどん発展した結果、この自家移植とそれらの新しい治療をどのように組み合わせるのか、あるいはどのように選択するかということが、非常に臨床的なクリニカルクエストとして大きく浮かび上がってきますし、またこれから先の臨床研究に関しても、このようなことをどう明らかにしていくのか、ということが課題として出されているのではないかと思います。

同種移植について

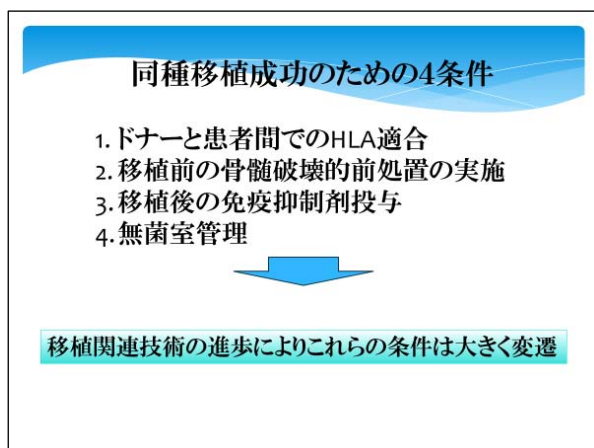
自家移植の効果に加え免疫学的抗腫瘍効果が期待でき再発が抑制される反面移植片対宿主病など合併症多い。

さて、これから同種移植に移ります。同種移植は先ほどいいましたように、免疫学的な抗腫瘍効果が期待できる免疫細胞治療であると捉えられます。

ただ、当然それに伴う免疫反応が過剰に起こるならば、これは当然患者さんにとっては負の影響ということになりますので、そのような合併症に対する対策も非常に重要になってきます。



同種造血幹細胞移植に関しては、患者さん自身ではない他人（これは家族・非家族も併せて、自らの体ではないということと他人とさせていただきますが）、その他人の造血幹細胞をいただいて、患者さんに前処置として、免疫抑制それから抗腫瘍効果を持つ抗がん剤、放射線療法をして、その後に造血幹細胞を入れる。その後、造血能が回復する時に様々な免疫反応が起こりますので、それに対する反応の予防ということで、免疫抑制剤の投与あるいは GVHD の予防対策ということが当然必要となってきます。これらをひっくるめて造血幹細胞移植ということになります。

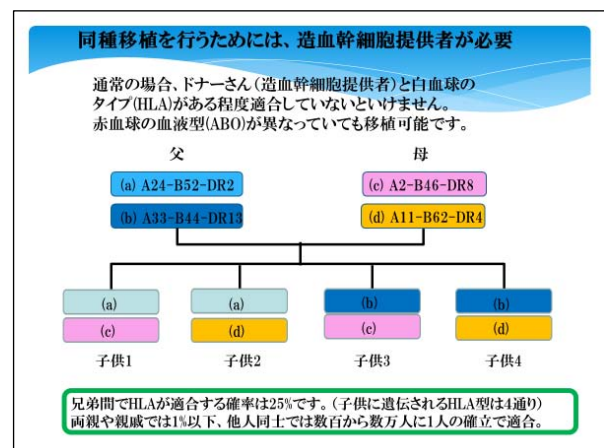


同種造血幹細胞移植がトーマス先生達によって開発され、そして発展していく過程の中で、同種移植

成功のための4条件がこのように示されていました。

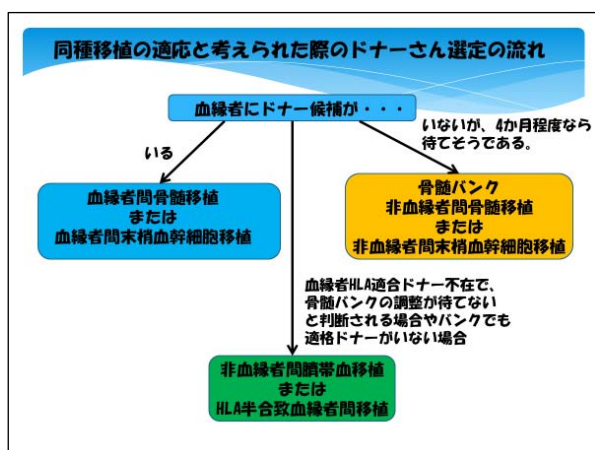
- 1 番目はドナーと患者さん間での HLA 適合。
- 2 番目が移植前の骨髄破壊的前処置の実施。
- 3 番目に移植後の免疫抑制剤の投与。
- 4 番目に無菌室管理になります。

このような条件が当初は設定され、これをすべて満たさないと同種移植に関しては、失敗してしまうということが懸念された訳ですが、その後様々な治療法、あるいは技術の開発によってこれらの条件が大きく変わって参りました。後ほど河北先生や國崎先生がおそらくお話されるだろうと思いますが、移植関連技術が大きく進歩しました。そして、これらの4つの条件は大きく変化することになっています。

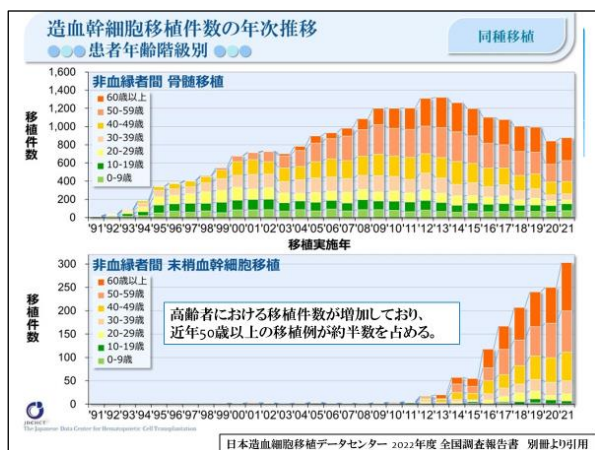


ひとつが HLA の適合度になります。ご存じのように、HLA のハプロタイプは、両親から2つあるうちの一方だけをセットで子供は受け取ることになります。子供の HLA ハプロタイプは4パターンあることになり、兄弟間で一致するのは $1/4$ 、25%ということになります。この HLA を適合させることが、造血幹細胞移植の成功条件だと、当初いわれていたことは間違いなく、この HLA が適合しない場合には、非常に重篤な免疫反応が起こり、患者さんがその免疫反応により命を落とすということも事実として起っています。



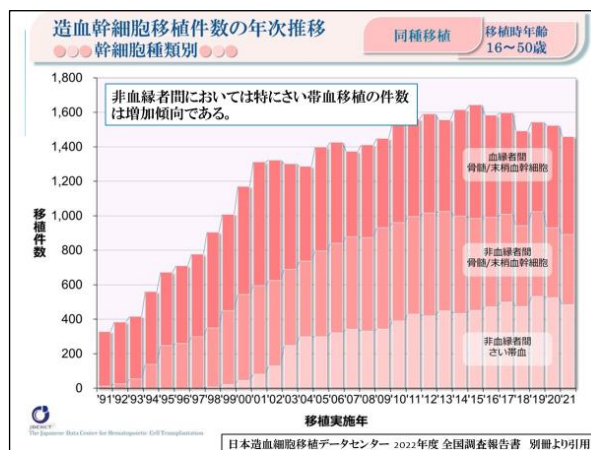


ただ、HLA を適合させることに関しては、最近の特に少子化の状況の中では、非常に難しいものがあります。私は64歳で昔の人間で、兄弟が4人おりますので、1/4の確率で合う兄弟を一応持っているのですが、最近では4人どころか1人っ子が非常に多くなると、この兄弟間で HLA を適合させることがなかなか難しい。そういった中で先ほど少しだけ述べましたが、骨髄バンクや臍帯血バンクの発展、そして最近のハプロ移植の技術開発ということが、この少子化の中で、同種移植を行っていくうえで非常に大きな条件だと考えられます。

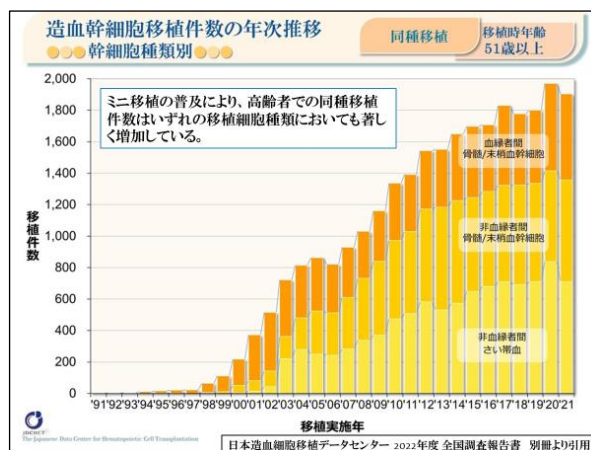


先ほどのデータと同じように、同種移植のデータを年次ごとに見るということで示していきます。非血縁者間、いわゆるバンクを利用した移植に関して、上段が骨髄移植で下段が末梢血幹細胞移植になりますが、両方とも移植症例はドンと伸びています。最近では、末梢血幹細胞移植の件数が急速に増えています。特に高齢者における移植件数が急速に増加して、50歳以上の移植例が約半数を占めるという

ことで、私が医者になって造血幹細胞移植に関わる時代には、まだ50歳以上の移植はしてはいけないというような風潮がありましたが、現在では50歳以上が半数を占めるということで、年齢の壁もかなりクリアしたという状況かもしれません。

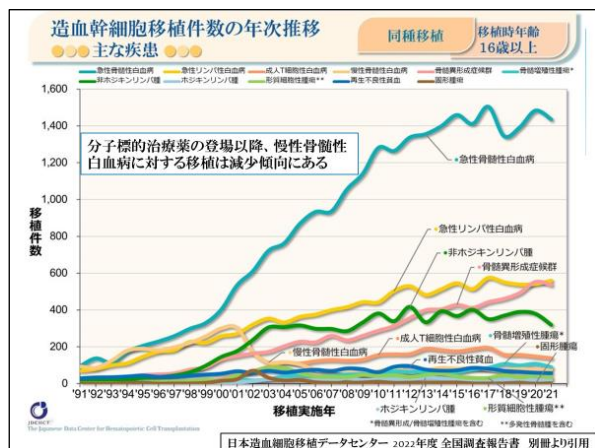


同種移植での16～50歳、いわゆる骨髄破壊的な移植ができるような年齢に関する、造血幹細胞のソースの件数を示しています。一番上は血縁者間の骨髄/末梢血幹細胞移植で、次の少し薄いピンクが非血縁者間の骨髄/末梢血幹細胞移植、一番下は臍帯血移植となります。非血縁者間の移植が2/3程度を占める訳ですが、その中でも臍帯血移植の件数は、近年急激に増加しています。

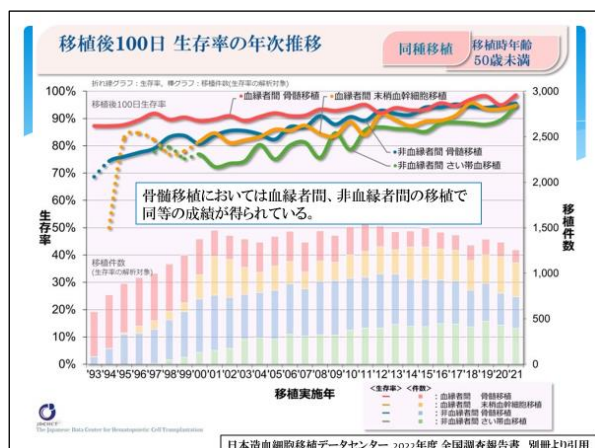


これは51歳以上、いわゆる高齢者に対する移植の件数です。高齢者に対する移植が出来るようになったのは、骨髄非破壊的前処置が普及し、そして技術的に確立されたということが大きい訳ですが、このミニ移植の普及によって、高齢者での同種移植は非常に

増えています。これは血縁者間での骨髓/末梢血、非血縁者間での骨髓/末梢血、それから臍帯血による移植件数の推移です。すべてのソースにおいてこのような形で増えています。

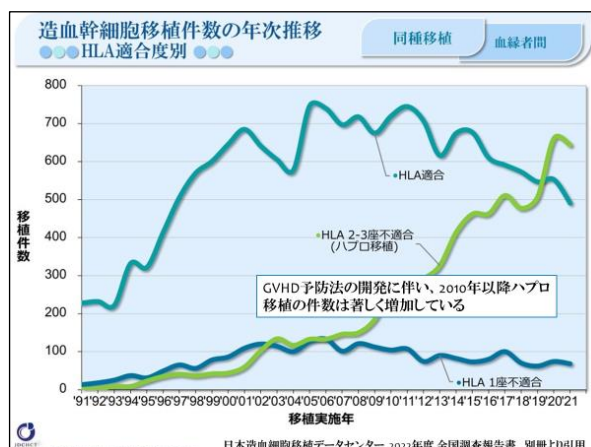


16歳以上の造血幹細胞移植件数をそれぞれの疾患に関して示していますが、1番多いのは当然かもしれませんが、急性骨髄性白血病に対する移植で、次いで急性リンパ性白血病に対する移植です。以前は造血幹細胞移植でしか恐らく根治できないだろうといわれていた、慢性骨髄性白血病に対する移植例が減少傾向にあります。これはご存じのように、分子標的治療薬が登場して、その素晴らしい治療効果によって治癒、あるいは治癒に近い状態が期待できるということから、このような状況になっていると思われます。これに関しては、後ほど大崎先生が詳しく述べられると思います。

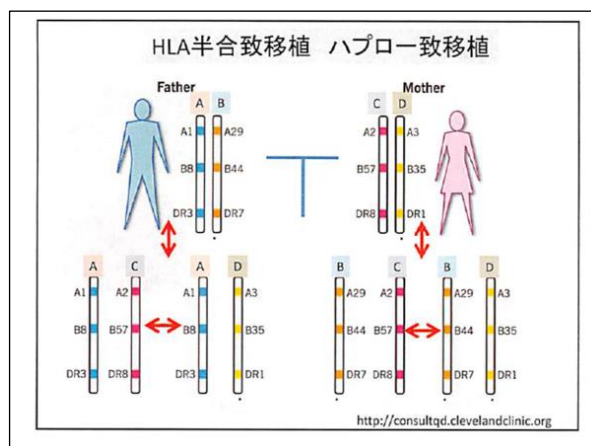


同種造血幹細胞移植に関して、果たしてどれ位の患者さんが治っていくのか、そして先ほどいいました

ように、免疫反応による副作用で亡くなる方もいらっしゃる中で成果を上げられているのか、ということですが、移植後100日の生存率を年次推移で見ますと、やはりどの移植に関しても、右肩上がりに治療成績が上がっています。これは造血幹細胞移植そのものの技術もちろん重要なのですが、それを支える支持療法の発達も非常に大きいと思われます。このような、様々な技術、様々な支持療法の開発あるいは進歩が、このような生存率の向上に繋がっているのは明らかです。



造血幹細胞移植の最近のトピックは、やはり HLA の半合致移植、いわゆるハプロ移植の登場とその急速な伸びではないかと思われます。同種移植の血縁者間での移植の例を見ても、一番上の緑のグラフが HLA 適合移植、そして急激に伸びてきている黄緑のグラフはハプロ移植です。ハプロ移植が開発されるようになった年代から急速に増え、現在はこのハプロ移植が HLA 適合移植の症例数を追い越しているという状況になってきています。

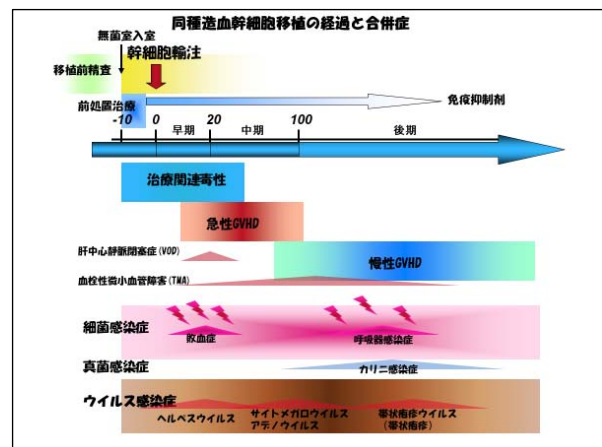


HLA 半合致移植、ハプロ移植ですけれども、ハプロ移植は兄弟間でも行われますし、親子間でも行われます。半分の HLA ハプロタイプが合えばいいということなので、圧倒的にドナーの対象者が増えるということで、この少子化の状況をクリアする意味では、非常に大きな技術の進歩だと思います。

移植医療を支える技術の進歩

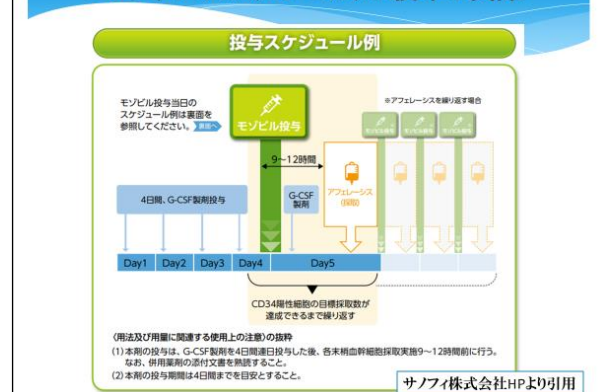
- 造血幹細胞の動員
- 移植前処置
- GVHD 予防
- 再発予防
- 支持療法

さて時間も限られていますので、次に移植医療を支える技術の進歩というところに入っていきますが、先ほどいいました、造血幹細胞移植そのものの技術や実際に関しては、後ほどお話いただけたと思いますが、移植医療を支える技術の進歩に関しても、ここで概要だけ述べさせていただきます。造血幹細胞の動員、それから移植前処置、GVHD 予防、再発予防、支持療法、これらすべて造血幹細胞そのものの治療全体から考えれば、非常に重要な要素となります。それぞれの技術の進歩があってこそ、先ほど述べましたような造血幹細胞移植の治療成績、患者さんの生存率の向上ということに繋がっているだろうと思います。単に生存率の向上だけではなく、患者さんの QOL や副作用で苦しむ期間、あるいはその程度、そういったところもすべてこの移植医療を支える技術の進歩によって支えられている訳で、決してこのどれひとつ無視することはできない、そして重要な問題だと思います。



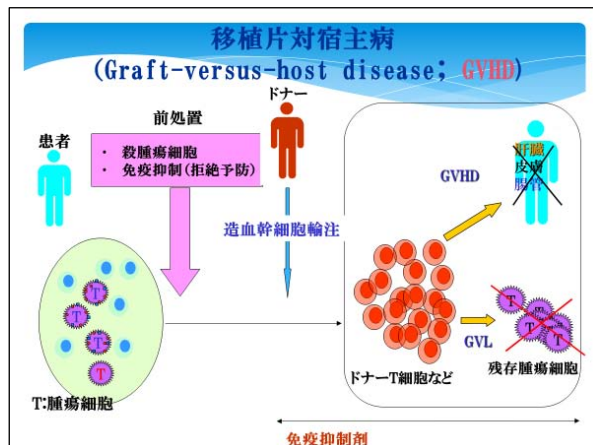
同種造血幹細胞移植の経過を見ると、幹細胞を輸注する前に前処置があります。前処置は抗がん剤であったり、あるいは放射線を併用だったり、そういった形で行われますが、この前処置による治療関連毒性ということも非常に重要です。特に高齢者、あるいは合併症のある患者さんにとっては、この前処置の重さということは非常に重要な問題となります。その後造血幹細胞を輸注する訳ですけど免疫抑制剤を投与します。その間、急性 GVHD とか慢性 GVHD、あるいは様々な感染症、そういった合併症と常に戦っていかないといけないというのが患者さんの状況です。また、それらの合併症以外にも血管の障害性による TMA や VOD、こういったものがやはり患者さんにとっては非常に大きな問題となっていきます。これらすべてが造血幹細胞移植を支える支持療法として対象のテーマとなってくると考えられます。

プレリキサホル(モズビル)の投与の実際



少し話は変わりますが、先ほど一番に述べました幹細胞の動員という意味で大きな技術の進歩は、モズビルの登場だと思われる。これは自家末梢血

幹細胞移植に限られるものかもしれませんが、このモゾビルは大まかにいえば、骨髓にある造血幹細胞を骨髓に張り付いてるニッチから剥がして、末梢血に動員するというような薬剤ですが、これによって患者さんの末梢血から造血幹細胞をしっかりと採取することが可能になっています。これも非常に大きな技術の進歩だろうと思います。



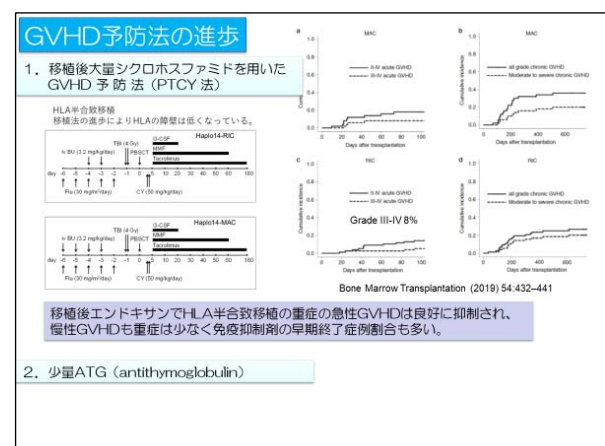
GVHD 対策も大きな進歩があります。詳細は省きますが、この GVHD はいただいた造血幹細胞の中に含まれる免疫細胞そのものと、それから造血作用が再構築される中で出てくる免疫細胞、患者さんにとっては他人の免疫細胞ですが、この免疫細胞が患者さんの体を攻撃するという反応になります。患者さんの細胞には正常な患者さんの細胞もありますが、もうひとつは患者さんが持つる患者さんの中で増えた腫瘍細胞、これもいただいた他人の免疫細胞にとっては敵となりますので、この両方を攻撃することになります。

患者さんの腫瘍細胞(がん細胞)を攻撃すれば、これは治癒につながりますので、非常にいい効果となります。これが GVL 効果あるいは GVT 効果となりますが、逆に患者さんの正常な細胞を攻撃し過ぎると、これが GVHD ということになります。この GVHD は患者さんにとってはつらい反応です。実は私の義理の姉も白血病になって造血幹細胞移植、ハプロ移植を受けまして、造血機能は順調に回復しましたが、残念ながら GVHD が悪化して亡くなってしまいました。このようにこれが過剰に起こってくると、患者さんは命を落とすという危険も伴うというような、この諸刃の

刃の反応が GVHD あるいは GVT 効果という形になります。



GVHD の種類と症状に関して、詳しく述べませんが、急性と慢性という形で大きく分けるという形になります。



最近の大きなトピックは、GVHD 予防法の進歩になると思いますが、これは北海道大学の豊嶋先生の資料等を見ながら提示するものですが、ハプロ移植等で行われる移植後の大量シクロホスファミドを用いた GVHD 予防法で PTCY という治療法です。これはハプロ移植等の免疫反応が強い造血幹細胞移植にとっての GVHD 予防の方法として開発され、そして発展している。GVHD 予防法にとって非常に進歩だと思います。

それから少量の ATG。これに関しても当初は、この ATG を使った GVHD 予防は、中国で広まったというふうに資料に書いてありましたが、ATG の量を少なくして、実際に GVHD を予防する方法も非常に有効だといわれてました。

同種移植後再発に対する治療

可能な限り免疫反応(移植片対白血病効果:GVL効果)を
温存・強化しつつ病勢コントロールを図る。

- ① 免疫療法
 - 免疫抑制剤減量・中止
 - ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion: DLI)
 - 再移植
- ② 分子標的薬や抗体療法

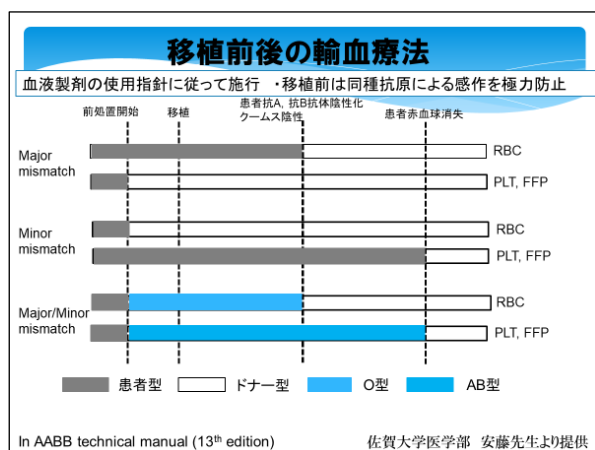
(GVLは薬剤により、強化することも減弱することもある)

 - 脱メチル化剤、FLT3-TKI、BCR-ABL-TKI、レナリドミドなど
 - ゲムツマブオゾガマイシン、プリナツモマブ、
 - イノツマブオゾガマイシン、モガムズマブなど
- ③ 化学療法(殺細胞性) GVLは基本的に減弱
- ④ 放射線療法 (局所療法)
- ⑤ 緩和ケア

これらの治療を組み合わせ
て行うことを検討

佐賀大学医学部 安藤先生より提供

それ以外、同種移植後再発に対する治療という
ことで、免疫療法や分子標的治療薬、あるいは化学
療法、放射線療法、緩和ケア、これらを上手く組み
合わせることで、再発した後も患者さんの QOL を
なるべく保つ、あるいは長期にいい状態を維持する
ということも患者さんにとっては重要な治療かなと
思います。



移植前後の輸血療法。これは藤好さんが後ほど
お話されると思いますが、私たち輸血管理部門にいる
人間にとっては、移植における輸血療法と造血幹細胞
移植後の血液型の変化等、あるいは血液型の管理
等に関しては、非常にナーバスになります。こういった
ことも決して忘れてはならないですし、また患者さんが
これから先基幹病院から小規模、あるいは中規模の
病院に行かれるときにも、この情報連携ということは
非常に重要な問題となります。

細胞治療の現状と展望

- ・ 再生医療等製品の開発の現状
- ・ 今後の臨床導入の方向性
- ・ 標的となる疾患分野

このような状況をすべて考えながら、造血移植の
臨床ということを行っていかないといけないだろうと
思います。最後にもうひとつのテーマであります「細胞
治療の現状と展望」ということで、少し紹介させて
いただきます。今、輸血細胞治療部門は大きな課題を
突き付けられています。再生医療等製品の管理や
あるいは運用を輸血部門としてどのように行うのか
という課題は、おそらく多くの病院で投げかけられて
いるんじゃないかと思います。再生医療等製品が様々
出てきて、それらは決して単一ではない性質で、適応
疾患やあるいは処理方法、管理方法も違います。
そのような様々出てくる再生医療等製品に対して、
私たちはどのように管理・運用していけばいいのか
ということも考えていかないといけないと思っています。
今日は、その中で再生医療等製品の開発の現状、
今後の臨床導入の方向性、標的となる疾患分野等を
少し触れながら、私たちは何を考えていくのかとい
うことを少しお話ししたいと思います。

再生医療等製品とは

再生医療等製品	再生医療製品	人又は動物の身体の一部の構造又は機能の再建、修復又は形成に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの。
	細胞治療製品	人又は動物の疾病又は予防に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養又はその他の加工を施したもの。
	遺伝子治療製品	人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの。

再生医療等製品の承認項目 (令和5年5月現在、遺伝子治療用製品を除く)		
製品名	特徴、効果又は性能	製造販売業者
ジェノス(株)(自)表皮由来細胞シート(一)	皮膚細胞 皮膚再生に大規模な皮膚再生 皮膚治療	ジェンシー・バイオ・ファウンデーション・エンゼル(株)
シヤブシ(株)(自)表皮由来細胞シート	皮膚細胞 皮膚再生に大規模な皮膚再生 皮膚治療	
ジェノス(株)(自)角膜細胞由来角膜上皮細胞シート	角膜細胞 角膜再生に大規模な角膜再生 角膜治療	
オキナクス(株)(自)口腔粘膜細胞由来上皮細胞シート	口腔上皮細胞 口腔粘膜再生	
ジェノス(株)(自)骨髄脂肪細胞由来脂肪細胞シート	脂肪細胞 脂肪再生に大規模な脂肪再生 脂肪治療	エス・エス・エス(株)(同)各製剤由東京電気系統研究所(株)
デムセルHS(株)(同)各製剤由東京電気系統研究所(株)	脂肪細胞 脂肪再生に大規模な脂肪再生 脂肪治療	
ハーブシート(株)(自)肝臓細胞由来肝臓細胞シート	肝臓細胞 肝臓再生	
メテリファ(株)(自)骨髄脂肪細胞由来脂肪細胞シート	脂肪細胞 脂肪再生に大規模な脂肪再生 脂肪治療	
キムリア吉岡製剤(チナダゲルナル・ユーセル)	腎臓上皮細胞由来の上皮細胞の移植による腎臓再生 腎臓再生に大規模な腎臓再生 腎臓治療	バイオ・メクス(株)一橋式会社 第一三共株式会社 アズノ・バイオ・マテリアル(株)一橋式会社
(エス・カバ・タカ製剤(アキシナダゲルナル・ユーセル)	腎臓上皮細胞由来の上皮細胞の移植による腎臓再生 腎臓再生に大規模な腎臓再生 腎臓治療	
ブレイン・シールド(チナダゲルナル・ユーセル)	腎臓上皮細胞由来の上皮細胞の移植による腎臓再生 腎臓再生に大規模な腎臓再生 腎臓治療	
アベクマ・タカ製剤(イデオナダゲルナル・ユーセル)	腎臓上皮細胞由来の上皮細胞の移植による腎臓再生 腎臓再生に大規模な腎臓再生 腎臓治療	
アフィニタ(株)(自)骨髄脂肪細胞	脂肪細胞 脂肪再生に大規模な脂肪再生 脂肪治療	武田薬品工業株式会社 ひふみん株式会社 モンテ・ファーマ株式会社
サタラシ(一)肝臓細胞由来肝臓細胞シート	肝臓細胞 肝臓再生に大規模な肝臓再生 肝臓治療	
カーベキティ・タカ製剤(シムカバダゲルナル・ユーセル)	腎臓上皮細胞由来の上皮細胞の移植による腎臓再生 腎臓再生に大規模な腎臓再生 腎臓治療	

再生医療等製品の承認状況（2023年5月末）

組織機能加工製品 (16)	販売名	製品数	
ヒト体細胞加工製品 (9) *	シニス	6	ヒトシバ
	シマク		
	キムノミ点膜移植		カービクティ
	ヒト角膜点膜移植	4	
	プレシジ移植		サクラノア
	アブマ点膜移植	2	オホシキタル
	ヒトアブマ点膜移植		アブマフェル
	シヤン	2	アブマク
	シバ		アリタクト *
	ヒト骨細胞細胞加工製品 (7)	ヒトホースト *	6
	ヒトヒトHS移植		骨髄細胞
	スプラック *		
	オビク		
	オキナ		
	アブマ移植		
	サウラシ		
ヒト工多能性細胞加工製品 (0)	---		
ヒト性幹細胞加工製品 (1)	---		
遺伝子治療製品 (3)	販売名		
遺伝子治療 *	コラジシ移植用Amplig *		遺伝細胞
ウイルスベクター製品 (1)	コラジシマ点膜移植		
遺伝子発現治療製品 (1)	アリタクト *		

※ 遺伝子改変細胞であるCAR-T製品はヒト体細胞加工製品に分類

シニス
シヤク
骨髄細胞
骨髄細胞

キムノミ
コラジシ
スミラシ

オホシキタル
アリタクト *

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク
アリタクト *

プレシジ
イスクル
骨髄細胞
骨髄細胞

シバ
シヤスエン
カービクティ

サクラノア
オホシキタル
アブマフェル
アブマク

この再生医療等製品の承認状況を見てみると、19

再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量化分析

「1」がん

- ✓ 臨床試験の約60%が血液がんを対象とし、残りが固形がん
- ✓ 固形がんは、中枢神経系腫瘍、メラノーマ、肝がん、肉腫、肺がんなどが多い

疾患分類の内訳
[1995～2021]

「1. がん」の内訳
[1995～2021]

疾患分類	割合 (%)
1. がん	57%
2. その他臓器病	16%
3. 精神・神経疾患	1%
4. 皮膚病・関節病	4%
5. 血液病	1%
6. 皮膚病	1%
7. 感染症	1%
8. 呼吸器病	1%
9. 消化器病	1%
10. 泌尿器病	1%
11. 内分泌病	1%
12. 免疫系疾患	1%
13. その他	1%

がんの種類	割合 (%)
血液がん	57%
その他がん	43%
大腸がん	1%
胃・食道がん	1%
肝がん	1%
膵臓がん	1%
胆嚢がん	1%
膵臓がん	1%
胃がん	1%
肺がん	1%
乳がん	1%
子宮がん	1%
膀胱がん	1%
腎臓がん	1%
メラノーマ	1%
中枢神経系腫瘍	1%

出典: Clinicaltrials.govデータベースを元にCRDSが解析し作成 (分析対象は4月現在)

CRDS

世界市場規模予測 疾患領域別市場規模推計

がんだけでなく中枢神経や眼、内分泌・代謝領域が市場拡大を牽引し、2030年には7.5兆円、2040年には1.2兆円の市場規模に達すると推計

グローバル市場規模推計（疾患別）

実行バイプライブス

Year	がん	中枢神経	眼	内分泌・代謝	心血管	消化器	泌尿生殖器	血液	感染症	免疫	耳鼻科	呼吸器	その他
2020	6,300	2,227	6,370	39,042	2,226	3,914	1,231	17,375	42,458	2,226	3,914	1,231	17,375
2030	29,311	3,670	11,107	4,661	6,855	74,830	11,107	4,661	6,855	74,830	11,107	4,661	6,855
2035	34,393	9,597	10,025	2,630	13,779	100,785	34,393	9,597	10,025	2,630	13,779	100,785	34,393
2040	30,616	16,851	12,833	10,893	12,908	116,606	30,616	16,851	12,833	10,893	12,908	116,606	30,616

出所：ADL 各バイプライブスより「ディ・リポート」作成

© Arthur D. Little Japan

「実行バイプライブ」をベースとして算出。実数は更に成長する可能性がある

Arthur D. Little

第1回厚生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会資料4より抜粋

世界的な市場がこれからどのような形で出てくるのか、あるいはどのような疾患が対象になってくるのかということなんですけども、これまではがんが中心となって、再生医療等製品開発あるいは臨床研究は行われてきました。ところが、国もこれまでがんゲノム、

あるいは遺伝性疾患に対するゲノム医療が先行してきたのですが、ホールゲノム解析の時代になり、あらゆる疾患、例えば循環器や神経疾患だったりという形でどんどんゲノム医療というのが広がっています。同様に再生医療等製品の開発対象も広がっています。これから先、中枢神経系や眼科疾患、内分泌代謝疾患、こういったところが市場の中に入ってくるだろうといわれています。2030年で7.5兆円、2040年で12兆円という推計になっています。このようになかなか大規模な市場を持つ再生医療等製品ですが、これがいろんな企業の思惑によって、どんどん世の中に出て行くということが想定される訳です。

再生医療等製品の価格：高い？ 妥当？				
製品名	種別	収載時適応症	保険収載年月	収載時薬価(円)
ゾルゲンスマ	遺伝子治療	脊髄性筋萎縮症	2020年5月	167,077,222
イエスカルタ	細胞治療	再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫	2021年4月	34,113,655
キムリア	細胞治療	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 再発または難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	2019年5月	33,493,407
ステミラック	細胞治療	脊髄損傷に伴う神経症候および機能障害の改善	2019年2月	14,957,755
スピナラザ	核酸医薬	乳児型脊髄性筋萎縮症	2017年8月	9,320,424

その中で重要だと思われるのが(実際には懐が痛む訳ではないんですけど)、再生医療等製品の価格です。

例えば、先ほどのゾルゲンスマの保険収載時の薬価は約1億6700万円です。1本、1億6700万円という莫大な医療費を投入せざるを得ない状況になっています。これは非常に高額な例のひとつですが、その他にオプジーボのような免疫チェックポイント阻害剤でも、複数回を投与せざるを得ない薬剤に関しては、1人の患者さんが年間に薬剤費だけで1000万円以上の費用を要するわけです。このような治療法が次々と出てくると当然医療費もどんどん嵩んでくるということで、これから先、薬剤がどのくらいの価格、どのような形で登場していくのか、適応疾患は何なのかがかなり重要になってきますし、私たちはそれを慎重に見ないといけないと思います。適用をしっかりと、そして治療効果をしっかりと評価する姿勢を私たち医療者・医療スタッフは全員、念頭に

置いておかないといけないとも思っています。

再生医療等製品の院内導入における 輸血部門が抱える課題

- ・管理体制のすみわけ：
細胞治療製品と遺伝子治療製品
- ・保管管理の設備整備
- ・キャンセルポリシーや保管管理の責任の所在
- ・カルタヘナ法への対応
- ・人材育成：特に細胞処理関連技術

これから輸血部門が再生医療等製品にどのように関わっていくのか、ということも重要なテーマとなっています。少なくとも私たちの病院では、重要なテーマとして捉えています。例えば、管理体制をどうするのか、細胞治療製品と遺伝子治療製品を同率に扱うのか。それから保管管理設備やその他の機器等をしっかり準備しないとイケないのかどうか。先ほどの約1億6000万円の薬剤が、途中何らかのトラブルで患者さんに投与できなくなった場合の責任は誰が持つのか。キャンセルポリシーをどうするのか、ということをおあらかじめしっかり決めておかないと、投与できない、あるいはこれは使えないとなった時に、責任の所在がはっきりしなかったら、病院が1億何千万円を負担するということにもなります。それからカルタヘナ法です。これは遺伝子治療に対する対象となるテーマですけど、次のスライドでお話します。それから人材育成、特に細胞処理関係の技術というのは、複数の細胞治療部門、あるいは輸血部門のスタッフは共有しないとイケないですし、また、それができる体制を取っておかないといけないということで、人材育成も非常に重要なテーマとなっています。



時に払い戻すというような形で受託をしています。
ハーベストは、それぞれの病院でしていただいている
ので、沖縄県とは少し違うかもしれません。

【座長：米村先生】



私も2年前までは熊本大学に
いましたが、先生の施設と同じで、
他病院でハーベストしたものを
熊本大学で保存、管理して払い
出すということをしております。

国立熊本医療センターは、ご自身の施設でされる
ようになりました。

長井先生、よろしければ長崎県の現状をお話し
いただけますでしょうか。

【フロアー：長井先生】

NHO 長崎医療センター、長井
でございます。前任の長崎大学
でも、両大学と同じで他病院で
ハーベストした産物を処理、保管
して、また再出庫するというところ
でございます。



実はこの問題はとても重要で、沖縄のように患者
さんを受け入れて、ハーベストしてまた戻す。移植を
どこでするかは分からないですけども。何がいい
のかというと、トレーサビリティの問題だと思います。
患者さんと細胞製品を異なる医療機関でやり取り
するという事の中には、とりわけ CAR-T、キムリアが
そうだと思いますけれども、やはりトレーサビリティを
しっかりして、安全で確実な細胞治療を進めるという
ところが、非常に重要なファクターになってくるので、
とても重要な課題をはらんでいるんじゃないかなと
思っています。以上です。

【座長：米村先生】



長井先生、ありがとうございます。
他に何かご質問はないでしょうか。
では、私からひとつ、細胞治療から
再生医療、また遺伝子治療までの
お話がありましたけれども、今後

造血細胞治療は、先ほど先生がお話されましたように、
少子化で50歳以下の方は頭打ちになって、ちょっと
減ってくるかもしれないですけども、50歳以上はまだ
どんどん移植が増えておりますよね。理想は薬剤で
解決できればいいんですけど、まだまだ血液疾患は、
薬剤だけでは完治に追い込めないで、最終的に
再発する例とか、完全に寛解を維持するために移植
というのがあると思いますけれど、それ以外に免疫療法、
後でお話のある CAR-T 療法ですね、全体的に見ると
細胞治療、再生医療は、やっぱり増えていくだろうと。
それに関与するのが検査部とか輸血部だと思うんです
けれども、今後は先ほどいわれたように金額等々も
再生医療は増えていく予定ですから、そのあたりを
どう見て行くか、なかなか想像自体つき難いと思います。
そういった診療、いわゆる検査とか関与していくとい
うことに関して、先生はどのようなお考えでしょうか。

【演者：末岡先生】

おそらくは立場によって答えが
違うと思っています。治療する側と
しては、河北先生や國崎先生の
お立場からのお答えがあると思
いますが、輸血管理部門からすると、



これから先も臨床側の要請によって、非常に多様な
対応をして行かないといけないだろうと思っています。
CAR-T だけ捉えても各々の製剤によって、輸血部門の
関わる内容は変わってくるので、色々な要求に応じる
体制、それから知識、そして技術、これを輸血部門、
輸血細胞治療部門で持っておく必要があると思っ
ますので、いろんな可能性を踏まえて準備し、その
対策を練る。そして本当はもっともっと必要な人材を
確保するため、病院等に要請していかないといけない
と思っています。恥ずかしながら佐賀大学の場合は、
まだまだスタッフが非常に少なく、スタッフにかなりの
荷重が掛かっている状況がありますので、これでは
やがて破綻をきたすということを病院の中枢部にも
わかっていただけるような働きかけもしないといけない
だろうというように思っています。

【座長:米村先生】



ありがとうございます。現状と将来に見合うだけの人材を投入し、計画的に行かないといけないということだと思います。

お時間となりましたので、末岡先生、本日はどうもありがとうございました。

次の講演は「大きく変わった白血病治療の今」という演題で、雪の聖母会聖マリア病院 輸血科の大崎先生をお願いいたします。ご講演の前に大崎先生のご略歴を簡単に紹介させていただきます。大崎先生は1992年に九州大学医学部をご卒業され、原三信病院、九州大学病院の第一内科、輸血部を経て、一度米国のOklahoma Medical Research Foundationで研究員をされ、帰国後の2005年からは久留米大学病院第二内科、臨床検査部、2021年からは現在の聖マリア病院輸血科診療部長をされておられます。

それでは、大崎先生よろしくお願いいたします。

【演者:大崎先生】

米村先生、ご紹介ありがとうございます。皆さん、こんにちは。久留米市にありますが、社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 輸血科の大崎と申します。



今日は、「大きく変わった白血病治療の今」というテーマで、皆さまに白血病治療がどのように変わってきているかということについて、お話させていただきたいと思います。

さて皆さん、白血病という言葉聞いて、どういったイメージをお持ちになるでしょうか。私は血液内科医なのですが、白血病という言葉聞くと少し身構えるところがあります。皆さんは、いかがですか。

白血病と聞くと…

血液のガン

命を脅かす恐ろしい病気…

不治の病？

若い人に多い病気？

まれな病気？

抗がん剤を使う辛い治療…

骨髄移植が必要？

ドラマに出てくる悲劇のヒロインと言えば…

白血病と聞くと、血液のがんとお考えになると思います。命を脅かす恐ろしい病気じゃないか。不治の病で治療しても治らないんじゃないか。若い人に多いがんじゃないか。まれな病気じゃないか。治療では抗がん剤を使って、髪の毛が抜けたり、ゲージ吐いたり、きつ辛い治療なんだろう。骨髄移植をしないと治らない病気じゃないか。そして、よくドラマに出てくる悲劇のヒロインが侵される病気といえば、なぜか白血病です。2004年、結構前になりますが、「世界の中心で、愛をさけぶ」という、白血病をテーマにした映画がありました。白血病という言葉に漂う悲壮感がドラマの題材になりやすいんだと思います。

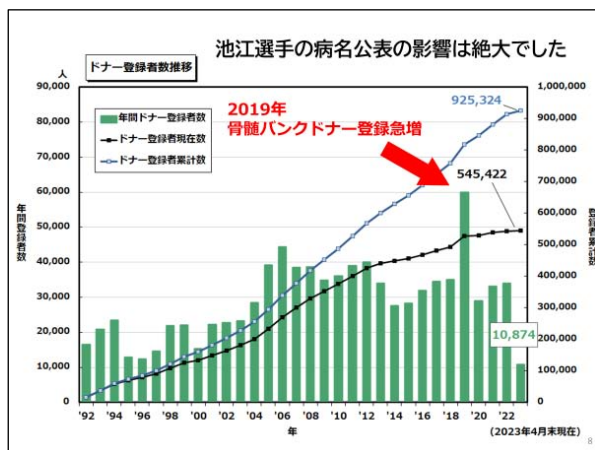
例えば、主人公が生活習慣病で HbA_{1c} が8.5で、BMI30では、ドラマにはなりにくいですね。

白血病になられた有名人は、若い方はご存じないかもしれませんが、女優の夏目雅子さん。もう40年近く前になりますが、1985年に急性白血病と診断されました。40年前ですから、治療も今とはずいぶん違います。7ヶ月間の闘病の後、残念ながら27歳の若さでお亡くなりになりました。その他にも白血病で命を落とされた有名人は、歌手の本田美奈子さんがいらっしゃる。皆さんもご存じではないかと思いますが。

治療を受けて回復した有名人もおられます。渡辺謙さんです。渡辺謙さんが白血病だったということをご存知ない方もいらっしゃるかもしれません。

渡辺謙さんは、1989年に映画の撮影中に倒れて、検査の結果、白血病と診断されました。治療を受け、一度は回復されましたが、5年後に再発しました。しかし、再度の治療で回復され、現在も活躍されているのは、皆さんよくご存知だと思います。

それから、白血病を公表している有名人と聞いて、最も皆さんの記憶にあるのは、水泳の池江璃花子さんではないかと思います。もう4年も前になりますが、コロナ禍前に東京オリンピックが開催されるはずだった2020年の前年2019年2月に、自身が白血病であると公表されました。このニュースはインパクトがものすごく大きいものでした。



これは骨髄バンクドナー登録者の推移のグラフですが、2019年に骨髄バンクドナー登録者が大きく増えています。この骨髄バンクドナー登録者が急増したのは、池江選手のニュースの影響が非常に大きかったのだと思います。

白血病とは

白血病は**血液細胞のがん**

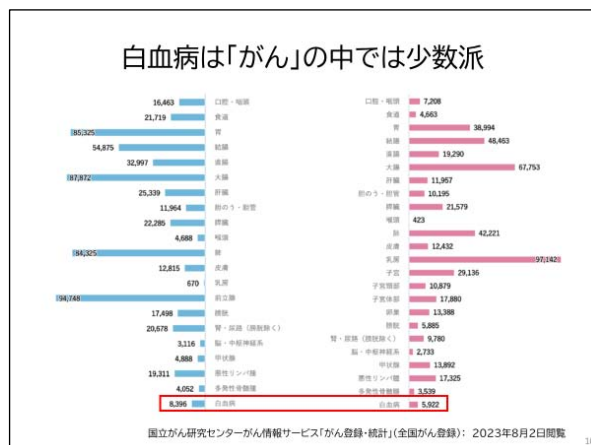
血液中には白血球、赤血球、血小板の3つの血球が存在し、全ての血球は造血幹細胞から産生される

これらの血球が骨髄内で産生される際に、分化・成熟の様々な過程でがん化し、異常増殖する疾患

分化能を失い幼若細胞が増加する急性白血病と分化した細胞が増加する慢性白血病とに分けられる

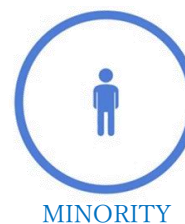
症状は白血病細胞(がん細胞)の増加・浸潤によるものと正常血球産生の抑制・減少によるものがある

白血病の詳しい話をするの前に、まずどんな病気なのかを簡単にまとめておきたいと思います。繰り返しますが白血病は血液のがんです。血液の中には白血球、赤血球、血小板の3種類の血球があります。これらの血球は各々バラバラに作られるわけではなく、造血幹細胞と呼ばれる1種類の細胞から作られます。これらの血球が、骨髄の中で産生される際の分化・成熟の様々な過程で、がん化して異常増殖する疾患が白血病です。分化能を失って幼若細胞が増加する急性白血病と、分化しながら細胞がどんどん増えていく慢性白血病に分けられます。同じ白血病といっても急性白血病と慢性白血病とでは、病態が全く異なります。症状は白血病細胞(がん細胞)の増加・浸潤によるものと正常血球産生の抑制・減少によるものがあります。



白血病は、がんの中でも決して多い病気ではありません。男性の場合は胃がんや大腸がん、肺がん、前立腺がんが多く、女性の場合だと圧倒的に多いのは乳がんです。

白血病はグラフの1番下のここです。ですから他のがんに比べると非常に少ないんですが、ものすごく少ないかということ



白血病の年間診断数・死亡数

診断される数	14,318例 (2019年)
死亡者数	8,983人 (2020年)

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)：2023年8月2日閲覧

2019年の統計では、年間14000人ほどの方が白血病と診断されています。また2020年の統計では白血病で亡くなった方は9000人弱です。ですから、他のがん腫に比べて決して多くはないけれど、非常にまれな病気でもないのです。

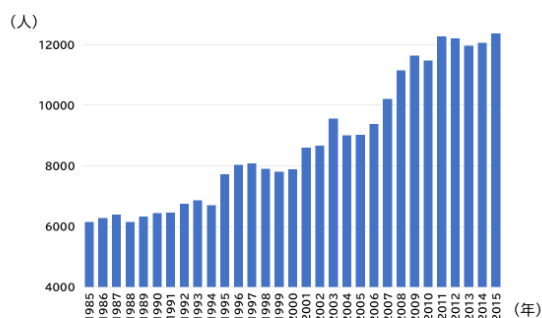
白血病罹患患者数の推移



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)より作成：2023年8月2日閲覧

このように右肩上がりに増えています。今では年間、1万4000人を超えますから、30年前と比べると、患者数は倍以上に増えているわけです。

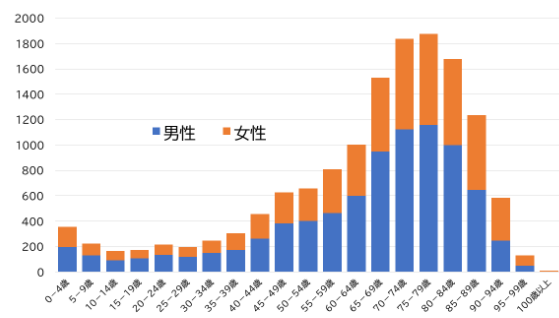
白血病罹患患者数の推移



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)より作成：2023年8月2日閲覧

白血病罹患患者数も毎年増える傾向にあります。これは人口の高齢化によるところが大きいと思われます。皆さんは、白血病を若い人の病気と思ってられるかもしれませんが、やはり他のがん腫と同様に、高齢になればなるほど多くなる病気です。ですから、人口が高齢化すれば当然、白血病患者さんも増えるというわけです。今から40年前、1980年代は年間、約6000人の方が白血病と診断されていましたが、

白血病の年齢別罹患数(2019年)



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)より作成：2023年8月2日閲覧

2019年の年齢別分布を見ると、若いところにもピークはありますが圧倒的に60代以降の患者さんが多いです。白血病は若い人に多い病気かと思いきや、

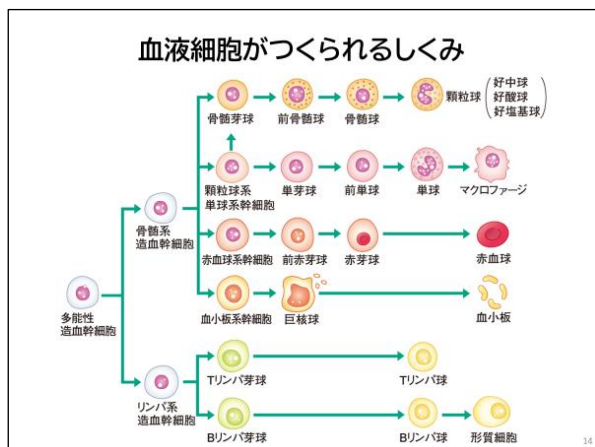
白血病の年齢別罹患数(2019年)



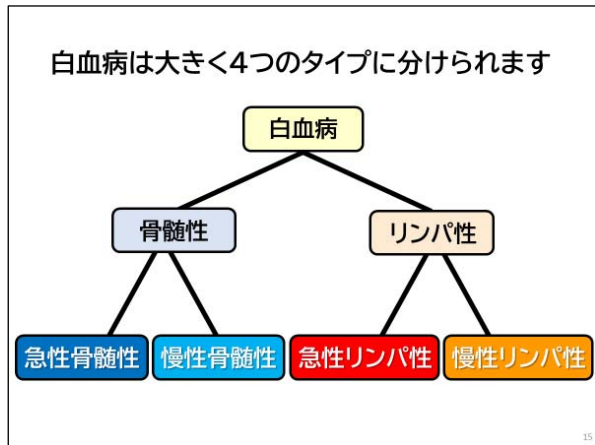
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)より作成：2023年8月2日閲覧

そうではなく、60代以降が全体の約7割を占めていますので、やはり高齢者に多い病気なんです。





先ほどお話したとおり、血液細胞が作られるしくみというのは、赤血球も白血球も血小板もすべて造血幹細胞と呼ばれる1個の細胞が成長して、骨髄系とリンパ系に分かれ、骨髄系からは好中球や好酸球、好塩基球、顆粒球と呼ばれる白血球、そして単球、赤血球、血小板が作られます。一方、リンパ系からはTリンパ球や形質細胞が作られるわけですが、この分化の過程のどこかで細胞のがん化が起こり、増殖するようになると白血病になるわけです。



白血病は、大きく4つのタイプに分けられます。先ほどの分化のイラストを思い出していただきたいのですが、白血病も正常の白血球と同様、骨髄性とリンパ性に分かれます。さらに骨髄性、リンパ性ともに急性と慢性があります。今日はそれぞれの疾患について、新しい治療のお話をさせていただきますが、慢性リンパ性白血病は、日本では極めて少ない疾患なので割愛させていただき、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、それから急性リンパ性白血病の治療についてお話ししたいと思います。

急性骨髄性白血病

Acute myelogenous leukemia : AML

まず、急性骨髄性白血病からです。

急性骨髄性白血病の診断・分類の変遷

FAB分類(1976年)
French-American-British(FAB)グループにより提唱
基本的な細胞形態学的所見により分類
通常の骨髄塗抹標本染色(ギムザ染色)と
若干の特殊染色のみで鑑別ができる

WHO分類第3版(2001年)および第4版(2008年)
生物学的に区別できる真の病型分類を目指して
細胞遺伝学・分子生物学的観点の導入
診断根拠となる芽球比率を30%→20%に引き下げ
特異的遺伝子(染色体)異常を有する白血病は独立したカテゴリーに分類

WHO分類第5版(2022年)
病理医が主体となって作られた分類
細胞遺伝学・分子生物学的分類のさらなる進化
特定の遺伝子異常を持つ白血病は診断に必要な芽球比率が引き下げられた

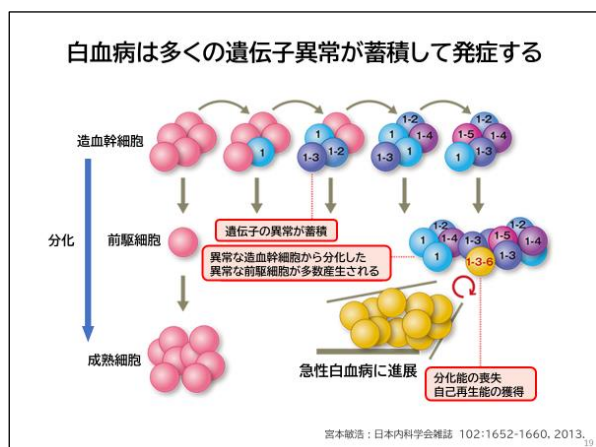
ICC分類(2022年)
臨床家により提唱された分類

まず、白血病の診断についてお話しますが、50年近く前になりますけれども、FAB 分類という診断分類が出ました。検査技師の方はご存知だと思いますが、French-American-British の頭文字をとって FAB 分類です。この分類は基本的な細胞の形態学的所見により分類するものです。ギムザ染色と若干の特殊染色のみで形態的な診断を行いますので、専門的な設備が整っていない病院でもできる、簡便で非常に汎用性の高い検査でした。ですが見た目だけで分類するにはどうしても無理がある訳です。見た目はそっくりだけれども、病気としては全然違うものというのはやっぱりあり得る訳です。見た目だけの分類には限界があります。そうすると、その後の色々な検査法の進歩によってまた違う分類が出てきます。

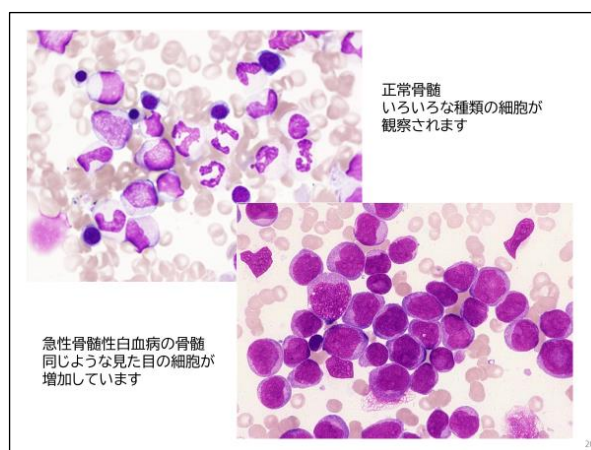
次に2001年に、WHO 分類第3版が出ました。FAB 分類からの何十年かの間に、検査の技術・知見が段々蓄積され、生物学的に区別できる真の病型分類を目指して、細胞遺伝学的、それから分子生物学的な

観点が導入されました。そして FAB 分類の時には、骨髄の中の芽球が30%を超えた時に急性白血病と診断すると定義されていましたが、WHO 分類では、この芽球比率が引き下げられまして、芽球が20%を超えたら急性白血病として良いということになりました。また、特異的な遺伝子(染色体)異常を有する白血病は、独立したカテゴリーとして分類されました。

さらに20年経って、昨年 WHO 分類第5版、そしてこれと一緒に ICC 分類という別の分類が出ました。WHO 分類というのは、主に病理医が主体となって作られた分類、一方 ICC 分類は、臨床医が中心となって作られた分類になります。細胞遺伝学・分子生物学的分類がさらに進歩して、特定の遺伝子異常を持つ白血病は、診断に必要な芽球比率がさらに引き下げられました。芽球比率が20%を越えていなくても、特徴的な遺伝子異常があれば、急性骨髄性白血病と診断して良いと基準が改まりました。



白血病はどうやって起こるのかを説明しますと、がんとは、すべて遺伝子の異常によって起こる病気ですが、血液を作る源になる造血幹細胞が本来であれば、分化して前駆細胞になり、そこから色々な成熟細胞が作られる訳ですが、そこに少しずつ遺伝子の異常が蓄積していきます。遺伝子異常が細胞にとって問題になればいいのですが、遺伝子異常が蓄積した、異常な造血幹細胞から分化した異常な前駆細胞が多数産生され、さらにそこで分化能の喪失、自己再生能の獲得が加わると、急性白血病に進展していくことになります。



正常な骨髄では、造血幹細胞から色々な種類の細胞が作られますので、このように様々な形、様々な見た目の細胞が観察されます。赤血球のもとになる細胞や血小板のもとになる細胞、白血球もあります。白血球は色々な分化・成熟段階の細胞が観察されるというのが本来のあるべき骨髄の姿です。

これが急性白血病になると、このように同じような見た目の細胞ばかりが増えているのがお分かりいただけると思います。

白血病治療の基本コンセプト

体内の白血病細胞をゼロにする
= Total cell kill (白血病細胞を皆殺しにする)

白血病細胞が1個でも残っていると再び増加して再発してしまう
そのため、白血病細胞を「ゼロ」にすることが目標

薬物療法	分子標的治療	造血細胞移植	免疫治療
------	--------	--------	------

支持療法

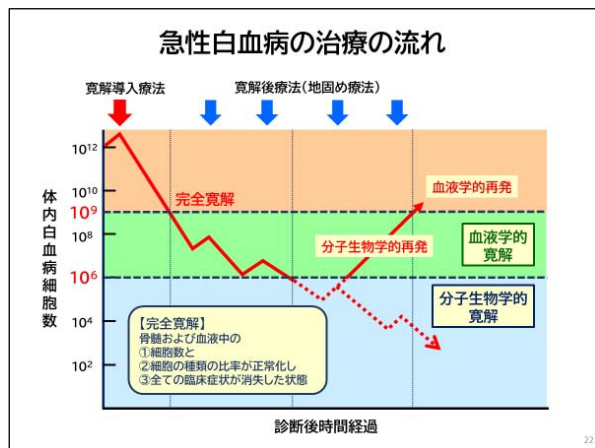
感染症、貧血、出血、消化器症状などに対する対策

21

白血病治療の基本コンセプトは、体内の白血病細胞をゼロにする (Total cell kill)。白血病細胞を皆殺しにする。最後の1個まで完膚なきまで叩きのめすというものです。白血病細胞が1個でも残っていると、それがいつか再び増加して病気の再発につながる訳です。ですから、最後の1個まで許すことなく白血病細胞をやっつけなければいけないのです。

そのために何をするのかというと、抗がん剤を使った薬物療法(化学療法)や分子標的薬を使った分子標的療法、先ほど末岡先生がお話された造血細胞

移植、最近では CAR-T 療法に代表される細胞免疫治療もここに加わってきました。そして病気そのものの治療に加えて、病気に伴って起こる様々な合併症、治療による有害事象にも対応しなければいけません。これが支持療法です。感染症、貧血、出血、消化器症状などに対する対策も必要になってきます。この貧血、出血に対しては輸血療法が必要で、この点についてはこの後、藤好先生からお話があると思います。



急性白血病の治療の流れです。患者さんが急性白血病と診断された時点で、患者さんの体内にある白血病細胞の量は一般に 10^{12} 個（1兆個）、重さにして約1Kgといわれています。1Kgの白血病細胞ってすごいですね。これだけの量の白血病細胞を1回の治療でゼロにするのは不可能です。ものすごく大量の抗がん剤を使わないといけませんし、患者さんの体はそんなに大量の抗がん剤にはとても耐えられない訳です。ですから、治療を何度も繰り返して、少しずつ体内の白血病細胞の量を減らしていきます。

最初に行う治療のことを、寛解導入療法と呼びます。寛解導入療法を行って、体の中の白血病細胞の数が当初の $1/1000$ （ 10^9 個）よりも少なくなると、血液学的な完全寛解といわれます。完全寛解の定義は、「骨髓及び血液中の細胞の数、細胞の種類の比率が正常化し、すべての臨床症状が消失した状態」です。とはいえ完全寛解といっても、まだ体の中には 10^9 個の白血病細胞が残っていますので、ここで治療を止めれば、当然再発する訳です。ですから白血病細胞が増えてくる前に次の治療を行います。これが寛解後療法・地固め療法と呼ばれる治療です。この寛解後

療法を何回も繰り返して、白血病細胞を徐々にゼロに近づけていきますが、白血病細胞の数が 10^6 個よりも少なくなると、核酸増幅試験（PCR）などの感度の高い検査を用いても白血病細胞が検出できなくなります。これは体内の白血病細胞が極めて少なくなった状態を意味し、分子生物学的寛解と呼んでいます。この状態がずっと続いていけばいいのですが、そう上手くいかないケースもあり、白血病細胞が再び増加して 10^6 個を上回ると、分子生物学的な再発、そして 10^9 個を上回って骨髓中あるいは血液中に白血病細胞が観察されるようになると、血液学的な再発ということになるわけです。

急性前骨髄球性白血病

Acute Promyelocytic Leukemia; APL

FAB分類: APL M3
WHO分類: 反復性遺伝子異常を有するAML t(15;17) または融合遺伝子 PML-RAR α

線溶亢進型DIC(播種性血管内凝固)による高度の出血症状
化学療法感受性は高いが、DICおよび致命的な出血のため病初期の死亡が多かった

画期的な治療薬の登場 レチノイン酸(活性型ビタミンA)
分子標的治療の先駆け

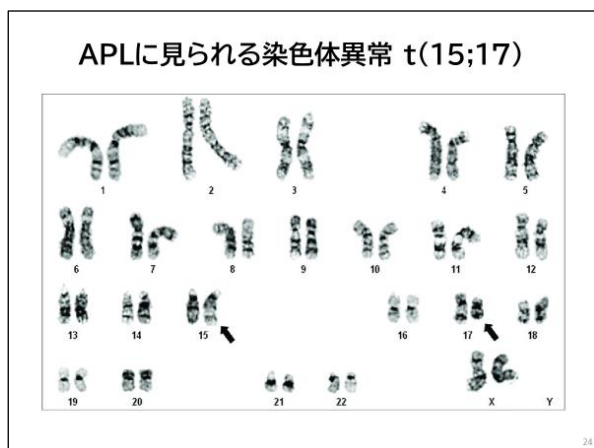
APLでは、レチノイン酸受容体 α 遺伝子(RAR α)が関与する異常な融合遺伝子ができることによりビタミンA受容体の作用が抑えられ、細胞が分化・成熟できなくなっているが、体内にある濃度の100倍近い大量のビタミンAを使うと、この白血病細胞を無理やり分化・成熟させて、アポトーシス(自然細胞死)を誘導できる

抗がん剤で白血病細胞が一度に大量に破壊されるとDICが悪化するが、分化誘導療法で白血病細胞がアポトーシスに陥る場合は細胞が徐々に死んでいくのでDICの悪化が抑えられる→病初期の出血死が激減

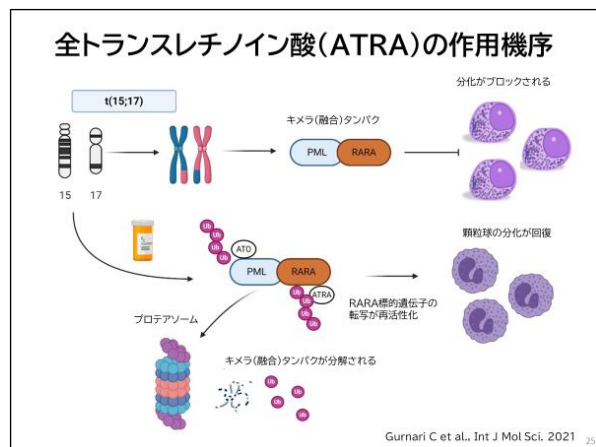
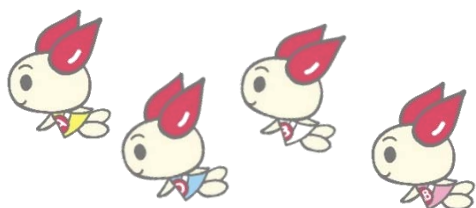
具体的な治療のお話の最初として、急性骨髄性白血病の中のひとつ、急性前骨髄球性白血病（APL）という病気の治療についてお話したいと思います。

APLは、FAB分類ではM3と呼ばれていて、WHO分類では反復性遺伝子異常を有するAML、15番・17番染色体の転座で知られています。また、PML-RARAという特徴的なキメラ遺伝子(融合遺伝子)が検出されます。APLの臨床的な特徴は、線溶が亢進するDIC(播種性血管内凝固症候群)によって極めて重篤な出血症状を呈することです。APLの白血病細胞は抗がん剤の感受性が非常に高いので、治療がうまくいけば、高い確率で治癒が期待できる疾患なのですが、いかんせんDICによる出血症状が激しいので、病初期の死亡が非常に多いことが問題でした。今から20年ほど前になりますが、格闘家のアンディ・フグさんという方を皆さんは覚えておられるでしょうか。アンディ・フグさんはこの病気で亡くなられています。

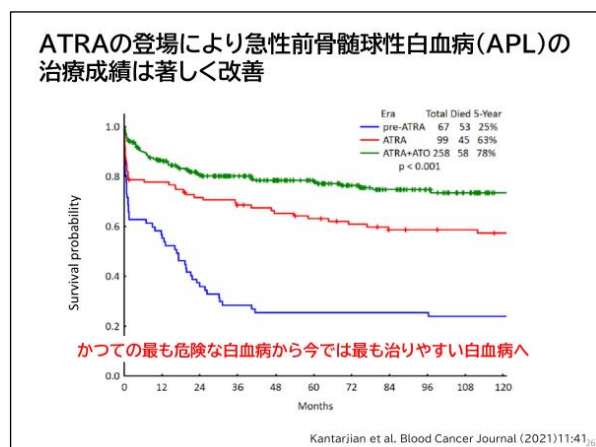
この APL の治療、昔は非常に難渋していましたが、1980年代後半に画期的な治療薬が登場しました。レチノイン酸(活性型のビタミン A)です。抗がん剤を使わずに、ビタミンだけで急性白血病が落ち着くというのはすごく不思議なんです、この薬は画期的でした。レチノイン酸による治療は分子標的治療の先駆けといえるでしょう。APL はレチノイン酸受容体の α 遺伝子が関与する異常な融合遺伝子ができることによって、ビタミン A 受容体の作用が抑えられ、細胞の分化・成熟ができなくなり、前骨髄球の段階で分化が止まってしまいます。そこに体内の通常濃度の100倍近い大量のビタミン A を投与すると、白血病細胞を無理やり分化・成熟させて、アポトーシス(自然細胞死)に導くことができます。抗がん剤を使って、白血病細胞が一気に死ぬと、細胞の死骸が DIC を悪化させ、患者出血によって死に至る可能性がある訳ですが、分化誘導療法によって白血病細胞が成熟してアポトーシスに陥る場合には、一気にではなく徐々に死んでいきますから、DIC の悪化が抑えられるわけです。これにより、病初期の出血が少なくなって、APL の治療成績は大きく向上しました。



APL に見られる15番・17番の染色体転座です。15番と17番の染色体に転座が起こり、遺伝子の一部が入れ替わります。



そして PML-RARA というキメラ(融合)遺伝子から異常なキメラタンパクが作られる結果、細胞の分化がブロックされて異常な前骨髄球が増えるというのが APL の病態ですが、そこに活性型ビタミン A を投与すると、この RARA の部分に ATRA (全トランスレチノイン酸) がくっ付き、キメラタンパクの分解が促されます。その結果、血液細胞の分化が回復します。



ATRA の登場により、急性前骨髄性白血病の治療成績がどれだけ良くなったかという、このグラフの一番下の青い線が、ATRA が登場する前の生存曲線です。最初の数ヶ月で生存曲線が急に下がっているのがお分かりいただけると思います。ここで4割位の患者さんが亡くなるんです。最終的に3割程の患者さんは助かるのですが、最初の1~2ヶ月でこれだけの患者さんの命が失われていました。ATRA が登場して、病初期の死亡が減ったことで、一気に治療成績が向上して6割位が助かるようになりました。

最近では、さらに亜ヒ酸という新しい薬も使われるようになり、今や8割位の患者さんが助かるようになり

ました。新しい治療薬の登場によりかつて最も危険だった白血病・APL は、今や最も治りやすい白血病になったという訳です。

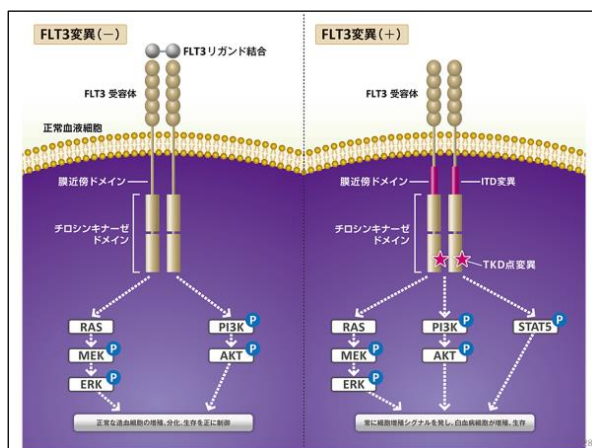
急性骨髄性白血病(AML)治療の近年の流れ

- 近年のAML治療は遺伝子変異検査を行い、治療介入可能な変異に対して分子標的治療を行うことが広まりつつある
- FLT3遺伝子変異はAMLに最も多く認められる遺伝子変異
FLT3変異は細胞増殖や不死化に関与すると考えられており、分子標的治療を行う上で重要な遺伝子変異
→ FLT3阻害剤 ギルテリチニブ(2018年)、キザルチニブ(2019年)
- 急性骨髄性白血病細胞には抗アポトーシス(細胞死)蛋白であるBCL-2が高発現しており、BCL-2を阻害することで白血病細胞の死滅を誘導できる
→ BCL-2阻害剤 ベネトクラクス(2021年)

27

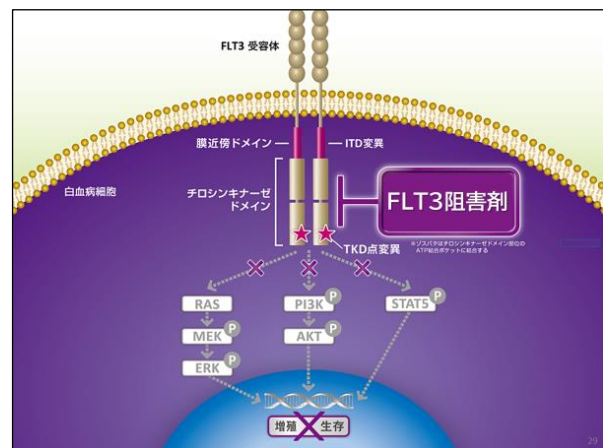
では次に、一般的な急性骨髄性白血病(AML)治療の近年の流れについてお話したいと思います。分子標的薬は色々な疾患に対して、次々に臨床応用されていますが、AML では分子標的薬の導入は少々遅れていました。近年 AML の治療は、まず遺伝子検査を行って治療介入可能な変異があれば、それに対する分子標的薬を使うという治療戦略が徐々に広まりつつある状況です。

特に FLT3という遺伝子変異は、AML に最も多く認められる遺伝子異常ですが、この FLT3は細胞の増殖や不死化に関与しており、分子標的治療の非常に良いターゲットになります。そして現在、FLT3変異に対する薬が使えるようになりました。ギルテリチニブとキザルチニブという2種類の FLT3阻害薬が、本邦でも使用可能です。



アステラス製薬・ゾスバタ医療従事者向け安全性ガイドより引用

これは FLT3が、細胞の中でどのような役割をしているかを表したイラストです。細胞の内側に FLT3があり、FLT3の下流に細胞の増殖を伝えるシグナルが伝わります。正常な細胞の場合には、この「細胞よ、増えろ」というシグナルは、体に必要な分だけにコントロールされていますが、FLT3分子に異常が起こると、体が必要とする、しないに関わらず細胞を増殖させるシグナルが常に出っぱなしになってしまい、その結果、細胞が異常増殖して白血病の発症につながる訳です。



アステラス製薬・ゾスバタ医療従事者向け安全性ガイドより引用

FLT3阻害剤は、この異常なシグナルを抑える薬です。これで細胞の異常増殖のメカニズムを根本的に抑えることができるようになり、臨床応用されるようになりました。これがAMLの新しい治療のひとつということになります。

BCL-2の働きと治療応用

正常細胞がダメージや傷を負った場合、そのまま放置されると異常細胞になったりがん化するリスクがある

細胞には「アポトーシス」と呼ばれる自然細胞死の機能があり、異常細胞はアポトーシスにより自然に消滅

白血病細胞にはBCL-2という抗アポトーシスタンパク質が過剰に発現

BCL-2は通常、細胞内のミトコンドリアに存在
白血病細胞にBCL-2が過剰発現するとアポトーシスが抑制され、細胞が不死化
→ BCL-2の働きを抑えることで白血病細胞をアポトーシスに導くことが可能

BCL-2阻害剤であるベネトクラクスが2021年3月より本邦でも使用可能に

年齢や合併症、全身状態不良などにより標準的な化学療法が実施できない症例に対して新たな治療選択肢に

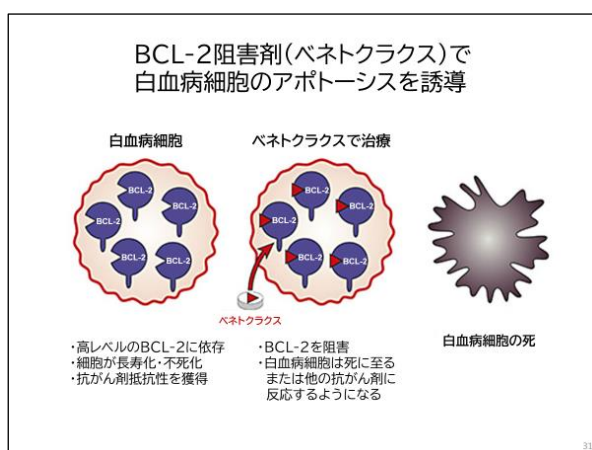
30

次に BCL-2の話をして。急性骨髄性白血病の腫瘍細胞には、BCL-2という抗アポトーシス(細胞死)タンパク質が高発現していますが、この BCL-2も分子

標的療法のターゲットになっており、BCL-2の働きを抑えるベネトクラクスという薬もすでに使えるようになっています。

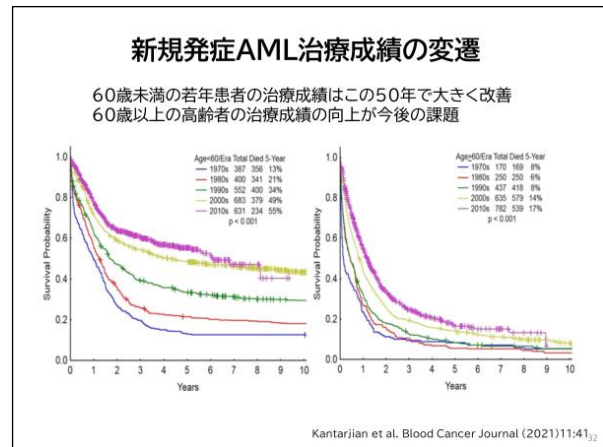
BCL-2の働きについて説明します。正常細胞がダメージや傷を負った時、それがそのまま放置されると異常細胞になったり、がん化したりするリスクがありますので、こういった細胞にはさっさと死んでもらった方がいい訳です。細胞にはアポトーシスと呼ばれる自然細胞死の機能があります。体の仕組みは、実にうまくできていて、本来であれば異常をきたした細胞はアポトーシスによって、自然に消滅するようになっています。しかし、白血病細胞にはアポトーシスの働きを抑える、BCL-2というタンパク質が過剰に発現しています。通常 BCL-2は細胞の中のミトコンドリアにあります。白血病細胞に BCL-2が過剰に発現すると、アポトーシスが抑えられて細胞が死ななくなってしまいます。そこでこの BCL-2の働きを抑える薬を使うと白血病細胞をアポトーシスに導いて殺すことができると考えられます。

そこで開発されたのが、BCL-2阻害剤のベネトクラクスです。2年前から急性骨髄性白血病に対して、本邦でも使えるようになりました。年齢や合併症、全身状態などの理由で標準的な化学療法が実施できない症例に対して、新たな治療の選択肢となっています。



白血病細胞には、この BCL-2がたくさん発現していて、細胞が長寿化・不死化しており、抗がん剤への抵抗性を獲得しているのですが、ベネトクラクスを使って、この BCL-2の働きを抑えると白血病細胞が死に至る、あるいは他の抗がん剤治療への反応性が

よくなります。こういった新しい治療薬の登場により、AML の治療成績がどう向上しているかという、



これは1970年代、80年代、90年代、2000年代、そして2010年代の AML の治療成績を比較したグラフです。左側が比較的若い 60 歳未満の患者さんの治療成績です。かつては急性骨髄性白血病で長期生存できる人は2割もいなくて、文字通り不治の病だったわけです。それが治療法の進歩により、治療成績が次第に向上してきて、今では全体の約半分程度は治療が期待できる疾患になってきています。ただし、この治療成績の向上は若年患者に限られており、右側のグラフ、60 歳以上の患者さんでは生存率がまだ低いところに留まっています。

こういった高齢者の白血病をどう治療していくかは、残された課題ということになります。

慢性骨髄性白血病

Chronic myelogenous leukemia : CML

33

次に慢性骨髄性白血病 (CML) のお話をしたいと思います。

CML の有名人では摂津正さんという、元ソフトバンクホークスの投手です。2012年には、沢村賞を受賞された大投手で、現役を引退なさった2021年の1月に、ご自分のインスタで慢性骨髄性白血病であることを公表していらっしゃいます。

慢性骨髄性白血病(CML)

急性白血病と異なり、**CMLの腫瘍細胞は分化能を維持している**
→いろいろな種類の白血球が増加する(好酸球増加、好塩基球増加)

病因 **フィラデルフィア染色体**(9番と22番染色体の相互転座)
BCR-ABL融合遺伝子に由来する異常タンパク

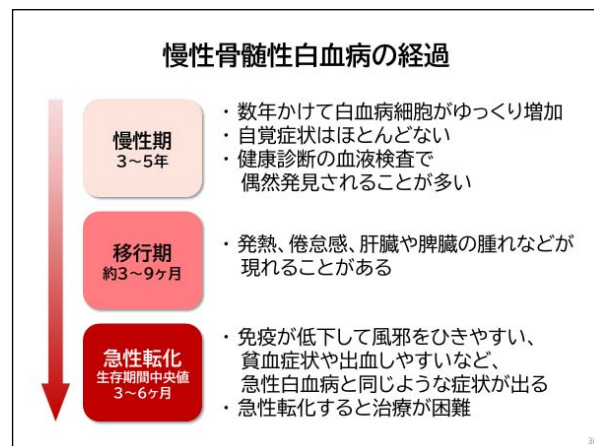
数年間の慢性期、その後の移行期を経て急性転化(急性白血病に進展)
急性転化すると治療抵抗性となり予後不良

過去の治療戦略:50代までの比較的若年の患者はインターフェロンで慢性期を維持し、できるだけ早期に同種造血細胞移植を実施

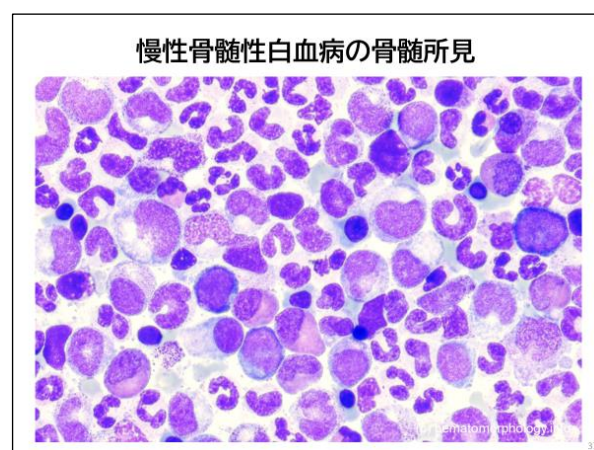
同種造血細胞移植が唯一長期生存が期待できる治療ではあったが、一定の割合で合併症による早期死亡が起こるというジレンマがあった

CML はどういう病気かというと、急性白血病とは異なり腫瘍細胞は分化能を維持しています。ですから、幼若な段階で分化が止まって増殖する病気ではなく、色々な種類の白血球が増加します。特に好酸球や好塩基球が増加するのがこの疾患の特徴です。CML では、フィラデルフィア染色体という特徴的な染色体が検出されます。これは9番染色体と22番染色体の相互転座です。この結果、BCR-ABL という、本来、体の中には存在しない異常な融合遺伝子ができて、その異常な遺伝子から異常なタンパク質が作られます。この異常なタンパク質が細胞を増やせというシグナルを伝え続けることが CML の原因です。臨床的には数年間の慢性期、その後の移行期を経て最終的に急性転化し、急性白血病と同じ状態になります。急性転化すると治療抵抗性となり、予後は極めて不良です。以前は、50代までの比較的若い患者さんでは、慢性期の間インターフェロンを使って慢性期を維持し、できるだけ早期に同種造血細胞移植を行うというのが、唯一完治が期待できる治療でした。ただし、これにも問題があり、同種造血細胞移植は唯一長期生存が期待できる効果的な治療ではあるのですが、以前の移植前処置は骨髄破壊の前処置といって、大量の抗ガン剤治療や放射線治療をしなければならませんでした。ですので患者さんの身体的

負担は非常に大きく、一定の割合で合併症などによる早期死亡がありました。長生きするには同種移植をするしかないけれども、移植をすれば早死にするかもしれないという大きなジレンマがありました。



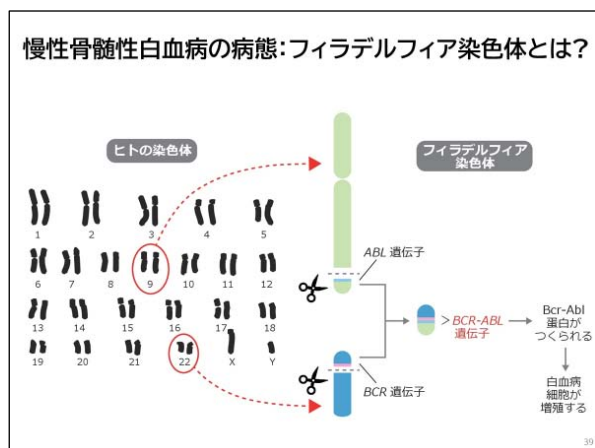
慢性骨髄性白血病は、慢性期の3年～5年の間は、数年かけて白血病細胞がゆっくり増加しますが、自覚症状はほとんどありません。健康診断の血液検査で偶然発見されることも少なくありません。それから段々病気が進んでくると、移行期という状態になり、発熱、倦怠感、肝臓・脾臓の腫れなどが現れてきます。そして数ヶ月の移行期を経て、最終的に急性転化します。急性転化しますと、生存期間中央値は3ヶ月～6ヶ月、非常に厳しい状態になる訳です。この状態になると免疫が低下し、風邪をひきやすかったり、正常造血が抑制されることで、貧血・出血などの症状が起こったりします。CML が急性転化すると、通常の急性白血病よりも治療が難しい状態になります。



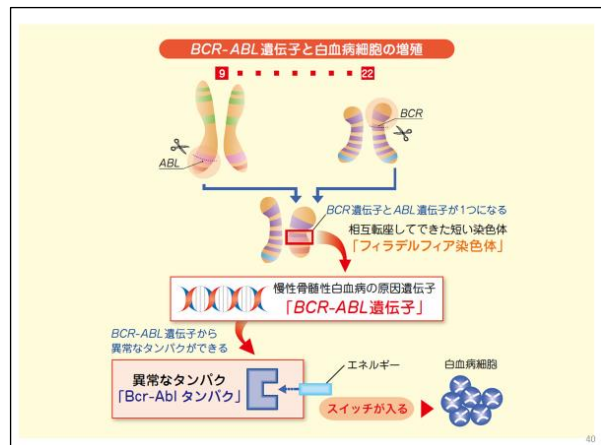
慢性骨髄性白血病の骨髄所見です。先ほどお見せした急性白血病的骨髄像とは全く違うということがお分かりいただけると思います。細胞数が多いことはもちろん、一種類の細胞だけではなく色々な種類の細胞が増加しています。これが慢性骨髄性白血病の骨髄所見です。



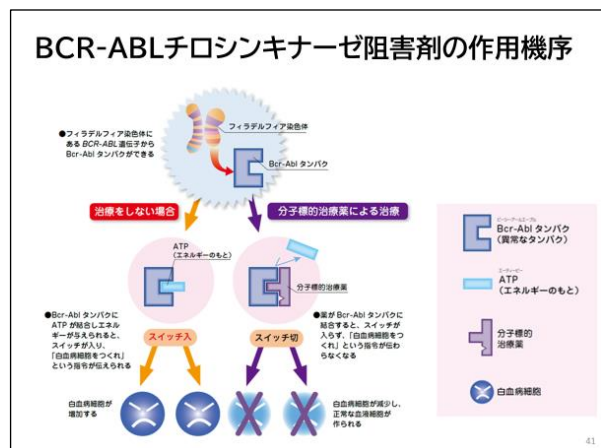
慢性骨髄性白血病の特徴は、9番、22番染色体の相互転座が起こることです。9番染色体の片方が少し長くなっています。逆に22番染色体は片方が少し短くなっています。



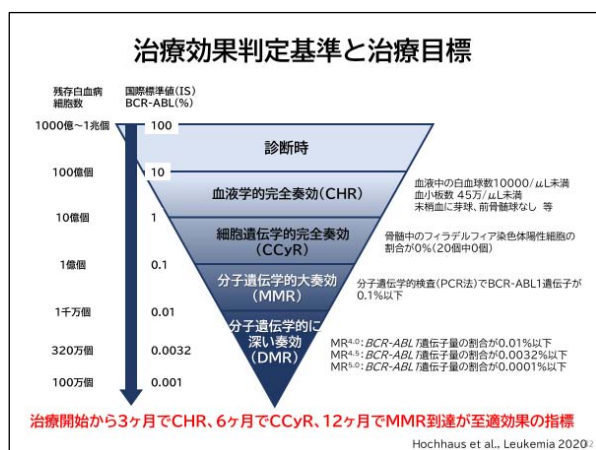
何が起きているかという、9番染色体の長腕の一部が切れる。一方、22番染色体の短腕の一部も切れて、9番染色体の長腕の断片とくっ付いてしまい *BCR-ABL* という異常な融合遺伝子ができる訳です。ここから Bcr-Abl という異常なタンパクが作られることで CML が発症する訳ですが、では、この Bcr-Abl は何をしていますのでしょうか。



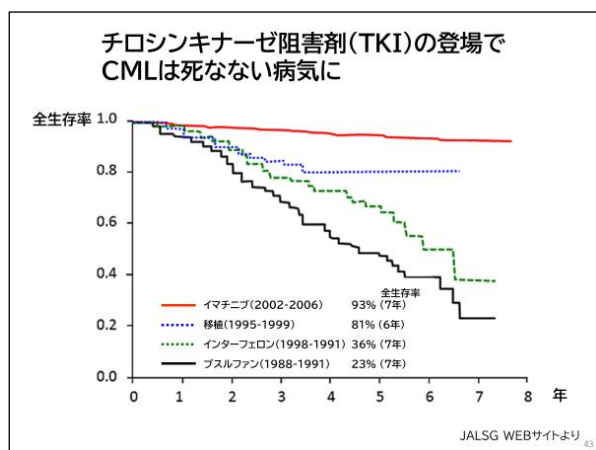
BCR-ABL 融合遺伝子から異常な Bcr-Abl タンパク質が作られます。分かりやすくするために、異常タンパクはカタカナのコの字のような形をしていると思ってください。コの字の凹んだところにエネルギー源になるものがはまり込むとスイッチが入って、白血病細胞に増えろという命令を伝えます。命令が出っぱなしになって、白血病細胞がどんどん増えていくというのが慢性骨髄性白血病の病態です。ならばこの病気を治すためには、この異常タンパク質の働きを抑えればいけないということになります。



これが *BCR-ABL* チロシンキナーゼ阻害剤という特効薬です。コの字の形をしたタンパク質の凹みに、ATP というエネルギー源がはまり込んでスイッチが入らないように蓋をしてしまう訳です。これがチロシンキナーゼ阻害剤の作用機序です。スイッチが入りませんから、細胞を増やすシグナルが伝わらなくなり、病気が落ち着くわけです。これは画期的なお薬でした。



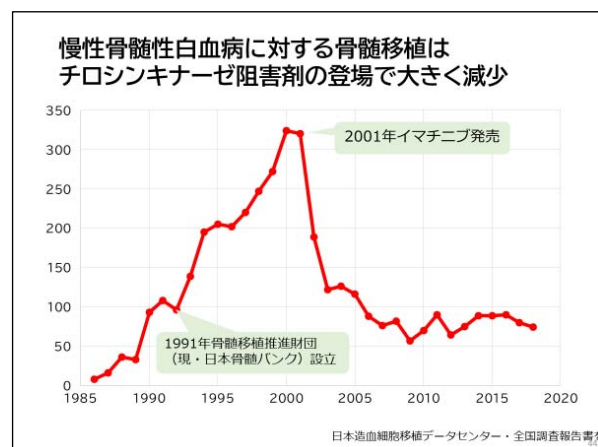
このお薬を使うと、白血球の数が減って病気が落ちていきます。最初の状態を100として、1/10以下になると血液学的完全奏効と呼ばれる状態です。さらに1/100以下になると細胞遺伝学的完全奏効。そして1/1000以下になると、分子遺伝学的大奏効という状態になります。ここまでくると、病気は非常に落ち着いた状態となりますが、これは BCR-ABL mRNA をモニターして、治療効果を判定します。治療開始から3ヶ月までに血液学的完全奏効、6ヶ月までに細胞遺伝学的完全奏効、そして12ヶ月までに分子遺伝学的大奏効を得るとというのが至適効果の指標になります。



チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の登場により、慢性骨髄性白血病はもはや死なない病気になりました。チロシンキナーゼ阻害剤が登場する前のブスルファン時代やインターフェロン時代の生存曲線はこんな感じです。生存率は右肩下がりで落ちていました。

同種移植が導入されて一定数の長期生存、治療を得られるようにはなりましたが、移植による早期死亡、

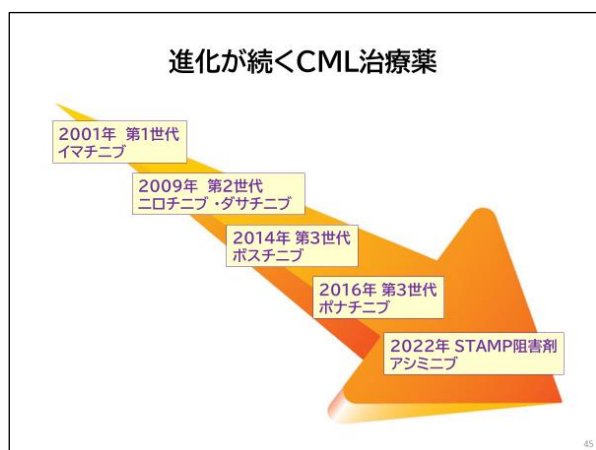
合併症による死亡はどうしても避けられませんでした。最初のチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが登場した後の生存曲線を見てください。なんと慢性骨髄性白血病の患者さんの9割に長期生存が得られるんです。この死亡1割の中には他の病気で亡くなる患者も含まれているので、CML 自体で亡くなる患者さんは極めて少なくなっています。飲み薬だけでこれだけの治療成績が得られるのは、本当に画期的です。



慢性骨髄性白血病に対する骨髄移植は、チロシンキナーゼ阻害剤の登場で大きく減少しました。昔は長期生存が期待できる治療は同種移植しかなかったもので、1991年に骨髄バンクが設立されたあと、慢性骨髄性白血病に対する骨髄移植はこのようにグッと増えていきました。

ところが、2001年にイマチニブが発売され、もはや同種移植をしなくて良くなったので、2002年以降は骨髄移植を受ける患者さんが急激に減りました。チロシンキナーゼ阻害剤の効果が十分ではないとか、有害事象のために継続できないとか、そのような患者さんにはまだ同種移植が行われていますので、完全にゼロになっていませんが、以前のように若い患者さんは、できるだけ同種移植を実施するという時代ではなくなっています。





CML 治療薬の進化は、まだまだ続いていまして、2001年に第1世代のイマチニブが最初に出まして、その8年後の2009年に第2世代のニロチニブ・ダサチニブという2種類の薬が出ました。さらに第3世代のボスチニブ、ポナチニブが出て、そして去年 Bcr-Abl をこれまでとは違った機序で抑える、STAMP 阻害剤アシミニブという薬が使えるようになりました。ということで、CML の治療もまだまだ進歩が続いています。

生命予後に関しては、既に極めて良好な結果が得られるようになっていますが、治療上の問題が全くないかというとそうではありません。基本的に生涯、薬を飲み続けなければいけませんので、薬による有害事象の問題があります。また、高額な薬を続けることによる経済的な負担もあります。現在、薬については、一部ジェネリック医薬品が使用できるようになっていますので、経済的な負担が少しは軽くなっているとはいえ、若い患者さんが高額な薬を長い間飲み続けるというのは色々な問題があります。そこで一定期間深い奏効が得られた患者さんには、内服を中止して経過を見るという研究が世界各地で行なわれていますが、どんな患者さんが内服をやめても大丈夫なのかという条件がまだ明確に提示されていません。

これは CML 治療における今後の課題です。



急性リンパ性白血病

Acute lymphoblastic leukemia : ALL

最後に急性リンパ性白血病の治療のお話をしたいと思います。

急性リンパ性白血病

小児に多い白血病(小児がんの中では最多)だが、成人、高齢者での発症もある

フィラデルフィア染色体陽性例と陰性例では治療方針が異なる

年齢が上がるほどフィラデルフィア染色体陽性症例が増加
かつてフィラデルフィア染色体陽性ALLは絶対的に予後不良だったが
チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の登場で状況が一変

思春期・若年成人(Adolescent & Young Adult: AYA世代)のALLは
小児プロトコルで治療した方が成績がよい

微小残存病変(MRD)が予後因子→治療経過中のモニタリングによる
治療戦略の個別化が進んでいる

抗体薬、CAR-T療法などの新規治療薬も登場し、治療選択肢が拡大

47

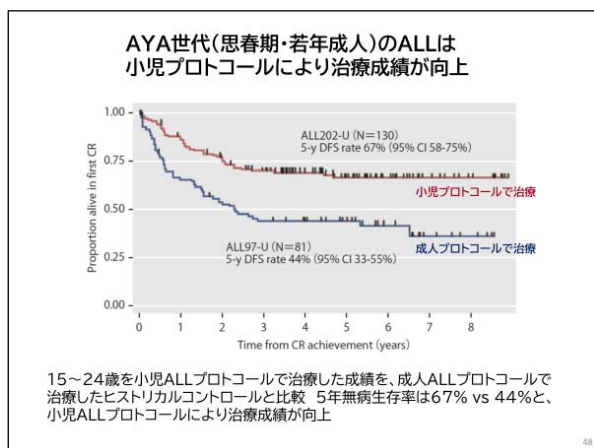
急性リンパ性白血病は、白血病の中でも比較的小児に多い疾患で、小児がんの中では最多です。しかし、成人や高齢者での発症も見られます。

慢性骨髄性白血病の特徴であるフィラデルフィア染色体ですが、急性リンパ性白血病でもフィラデルフィア染色体陽性例があり、高齢になればなるほどフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病は多くなります。以前はフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病は圧倒的に予後が悪い疾患で、診断が確定した時点でちょっとお手上げみたいな感じだったんですが、チロシンキナーゼ阻害剤の登場で状況が一変しており、フィラデルフィア染色体陽性は、もはや急性リンパ性白血病のリスク因子と考えなくてもいいのではとさえいわれています。

急性白血病を含めたがんにおいて、注目されているキーワードのひとつに AYA 世代があります。思春期・若年成人(Adolescent&Young Adult の頭文字を

とって AYA)。例えていうならば、15(10代後半)～20代前半くらいまでの患者さんです。この年齢層は小児科で対応するのか、それとも内科で対応するのか、ちょうど別れ目になるところですが、実はこの AYA 世代の急性リンパ性白血病は、小児プロトコルで治療した方が、治療成績が良いということが分っています。これについては後で詳しくお話します。

それから急性リンパ性白血病では、微小残存病変(MRD)が予後因子であるということがはっきりしており、治療経過中に MRD をモニターすることによる治療戦略の個別化・層別化が進んでいます。また、抗体薬や CAR-T 療法などの新規治療薬も登場しており、治療選択肢が広がっている状況です。



AYA 世代(思春期・若年成人)の ALL は、小児プロトコルにより治療成績が向上します。これは、15歳～24歳の AYA 世代の ALL 患者を小児プロトコルで治療した成績と、過去に成人プロトコルで治療した患者さんのヒストリカルコントロールの成績を比較したものです。

一目瞭然ですが、小児プロトコルで治療をした群の生存曲線が上にあります。5年無病生存率は、67%対44%と小児プロトコルで治療した方が、治療成績が良くなった訳です。同じ病気なのに何が違うのかということなのですが、



なぜ小児プロトコルの方が治療成績がいい？

急性リンパ性白血病は小児にも成人にも発症する疾患

治療に関する基本的な考え方は同じだが、小児の急性リンパ性白血病の方が化学療法が効きやすい場合が多い

小児の方が強い化学療法に耐えられるため、相対的に強力な化学療法が行われることなどから、成人に比べ小児の方が長期生存率が高い

最近の国内外の臨床研究の結果からは、15-25歳の「思春期・若年成人」の急性リンパ性白血病は、小児の急性リンパ性白血病で行われるような強力な化学療法を行った方が長期生存率が高いことが分かった

急性リンパ性白血病においては、20-25歳までは「小児の急性リンパ性白血病」と扱って治療に望んだほうが良いと考えられている

急性リンパ性白血病は大人にも子供にも見られる病気だというのは先ほどお話したとおりです。治療に関する基本的な考え方は一緒なのですが、そもそも若い患者さんの方が、白血病細胞のキャラクターとして化学療法が効きやすいことが多いということがひとつあります。また、小児の方が成人よりも身体的に強い化学療法に耐えられるため、治療プロトコルで使われる抗がん剤の量が成人よりもずっと多いんです。結果、相対的に強力な化学療法が行われることもあって、成人に比べて小児の方が長期生存率が高い結果になっています。ひとつ前のスライドでお見せしたとおり、国内外の最近の臨床研究の結果から、AYA 世代の急性リンパ性白血病は、小児の急性リンパ性白血病に行われるような強力な化学療法を行った方が、長期生存率が高いことが分っています。

ということで、若年成人は小児のプロトコルに準じて治療することが、最近では一般的になってきました。

急性リンパ性白血病における微小残存病変(minimal residual disease;MRD)の意義

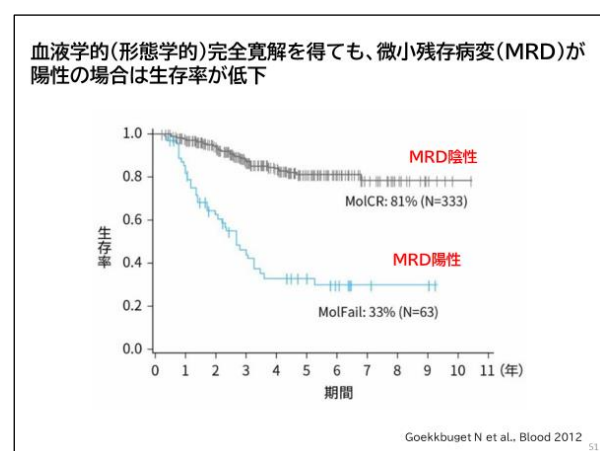
白血病細胞特異的な抗原を有する細胞を検出できるフローサイトメーターや、白血病特異的なDNA・キメラmRNAを検出するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)などの開発により、多数の成人急性リンパ性白血病症例で 10^{-5} の感度で白血病細胞を検出可能となった。

このような高感度の方法によっても白血病細胞が検出されない状態を、それぞれ、immunophenotypic CR(complete remission), molecular CRと呼ぶ。

血液学的CRとimmunophenotypic/molecular CRの間に存在する白血病を、微小残存病変(minimal/measurable residual disease, MRD)と呼ぶ。MRDの意義は、患者が受けている治療、測定時期、測定方法などにより異なる。

治療開始後早期のMRD反応は、最も強い予後因子であり、寛解後療法の選択(同種造血幹細胞移植 vs 化学療法継続)に有用である。

微小残存病変 (MRD) のことについても、お話しておきたいと思います。白血病細胞が持つ特異的な抗原を検出するフローサイトメーター、あるいは白血病細胞特異的な遺伝子を検出する PCR、核酸増幅検査といった新しい検査手技の開発により、 10^{-5} の感度ですから、10万細胞に1個ぐらいのわずかな白血病細胞の混入も検出できるようになりました。肉眼での検出では1000個に1個の混入の同定も厳しいところですから、このような新しい検査で白血病細胞の検出感度を上げることができる訳です。このような高感度の方法でも白血病細胞が検出されない状態をフローサイトメトリーの場合には、Immune phenotypic CR (complete remission)、同じく核酸増幅検査の場合は molecular CR と呼びます。血液学的 CR と immunophenotypic/molecular CR の間、 10^{-7} から 10^{-6} の間の残存白血病細胞のことを微小残存病変 (minimal residual disease、最近では measurable residual disease、いずれにしても MRD と呼んでいます。MRD の意義は、患者さんが受けている治療内容や測定時期などによって解釈が異なりますが、治療開始後早期に MRD が陰性化するかは最も強い予後因子であり、寛解後療法の選択、例えば化学療法をそのまま続けていくのか、あるいは化学療法のみでは高率に再発が予想されるため早々に同種移植を行うべきなのかを見極めるのに非常に有用です。



血液学的(形態学的)完全寛解を得ていても、微小残存病変 (MRD) が陽性の場合は生存率が低下することが明らかになっています。

MRD が陰性であれば、長期生存率が 80%ですから、非常に高い確率で長期生存を得られます。一方、MRD 陽性では33%ですから、これだけの大きな開きが出る訳です。

MRDをモニタすることの意味

造血幹細胞移植は非常に強力な治療だが有害事象も多い

これまで移植しなくていい人まで移植をしていたかも
→ over-treatmentによる早期死亡、QoL低下のリスク

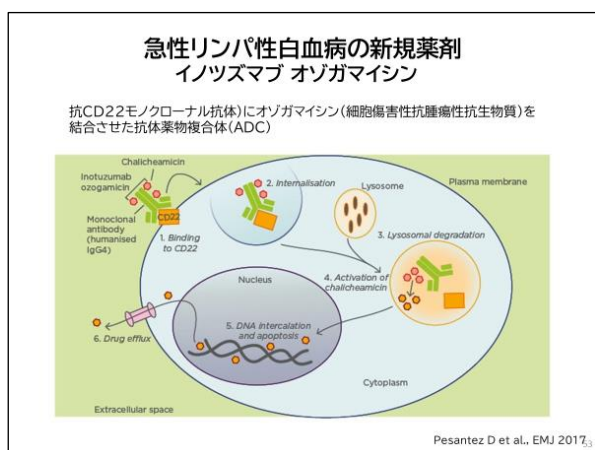
治療経過中のMRDをモニタすることで、本当に移植が必要な
高リスク群には移植を実施
化学療法のみで治癒が期待できる人は移植を回避

治療戦略のより適切な個別化・層別化が可能となった

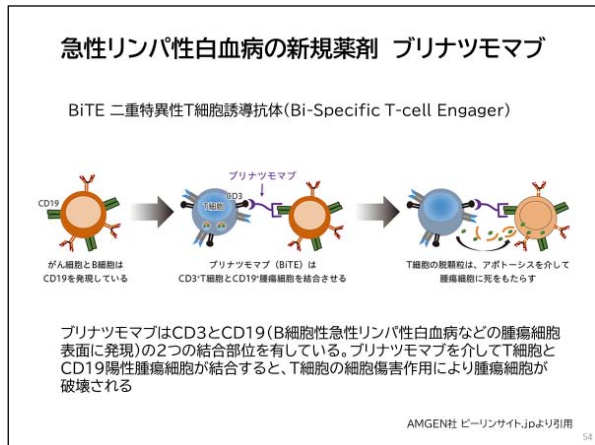
MRD をモニターすることの意味は、先ほどお話したように、同種造血細胞移植の適用を見極める上では非常に重要です。CML の時もそうでしたが、同種移植は非常に強力な治療ですが、有害事象も多く、身体的な負担も大きい訳です。若年成人患者では、まだ体力もあり実施できますが、高齢患者の場合には、治療によるマイナス面も十分に考慮しなければなりません。これまで成人の急性リンパ性白血病は、一般的に予後が不良な疾患だと考えられていたので、化学療法だけでは治癒が期待できないので、早期の同種移植が必要だとされてきた訳ですが、実際には移植しなくていい患者さんにまで移植を行っていた可能性があった訳です。over-treatment (治療のやり過ぎ) による早期死亡や QoL 低下を招いていたかもしれません。

治療経過中の MRD をモニターすることで、本当に同種移植が必要な高リスク群には移植を実施し、化学療法のみで治癒が期待できる人は移植を回避することができます。治療戦略のより適切な個別化・層別化ができるようになったメリットは非常に大きいといえます。





新薬の話もいくつかしておきたいと思います。急性リンパ性白血病の新規薬剤として抗体薬のイノツマブ、オゾガマイシンという薬を紹介します。これは、白血病細胞が持っている CD22という分子に対するモノクローナル抗体に抗がん剤をくっ付けた薬、抗体薬物複合体です。細胞表面の CD22に抗体が付いて白血病細胞の中に取り込まれると、加水分解を受けて抗がん剤が放出され、殺細胞効果を発揮するというメカニズムです。



もうひとつ、新規製剤のブリナツモマブを紹介します。新規製剤は舌を噛みそうな名前ものばかりですが、これは二重特異性 T 細胞誘導抗体、BiTE (Bi-Specific T-cell Engager)と呼ばれるタイプの薬です。抗体は、普通一種類の抗原を認識して抗原に結合するのですが、この薬は2つの異なる抗原を認識できるようになっており、T 細胞がもっている CD3と、白血病細胞がもっている CD19を認識する薬です。いわば免疫を担当する T 細胞と白血病細胞を無理やり引き合わせるような働きをする薬です。その結果、

T リンパ球が白血病細胞に対して細胞傷害作用を発揮するという薬です。ただ、こういった新しい薬の常ですけれども、この薬は非常に高価で、1サイクルの治療で、およそ800万円かかります。

こんな症例がありました

74歳女性 汎血球減少で受診
Hb 7.6g/dl, WBC 1950/ μ L, PLT 13.3×10^4 / μ L
骨髓異形成症候群かな…?
骨髓検査をしたところ、芽球80% 急性白血病だった！
MPO-, CD10+, CD19+, CD20-, CD22+, CD79+, TdT+
→B前駆細胞急性リンパ性白血病(B-ALL)
ところがこの患者さん、大きな問題がありました

55

私がつい最近経験した、このブリナツモマブを使った症例を提示させていただきます。

74歳女性、汎血球減少の精査目的で受診され、血液検査の結果、Hb 7.6g/dL、WBC 1950/ μ L、PLT 13.3×10^4 / μ Lでした。血小板減少はそんなに強くありませんが、74 歳と高齢女性の汎血球減少なので骨髓異形成症候群を疑い、骨髓検査で調べましようということになりました。検査の結果、予想に反して芽球が80%と著明に増加していました。急性白血病だったんです。表面抗原を調べると、ミエロペルオキシダーゼは陰性で、CD10陽性、CD19陽性、CD20陰性、CD22陽性、CD79陽性。そして幼若なリンパ前駆細胞マーカーである TdT が陽性でした。

この結果から、B 前駆細胞急性リンパ性白血病と診断されました。次はどのように治療するかと、なる訳ですが、この患者さんには非常に大きな問題がありました。どんな問題かというと、



こんな症例がありました

74歳女性 汎血球減少で受診

Hb 7.6g/dl, WBC 1950/ μ L, PLT $13.3 \times 10^4/\mu$ L

骨髓異形成症候群かな…?

骨髓検査をしたところ、芽球80% 急性白血病だった！

MPO-, CD10+, CD19+, CD20-, CD22+, CD79+, TdT+
→B前駆細胞急性リンパ性白血病(B-ALL)

ところがこの患者さん、大きな問題がありました

血液型 O(-), Fy(a-b+) だったのです…

55

血液型が O(-) の Fy(a-) だったのです。検査技師の方は分かると思いますが、ものすごくまれな血液型です。ですから、輸血の際に適合血を見つけることがまずできません。しかもこの方、自身がまれ血のドナーとして、以前から定期的に献血をしていたという方でした。化学療法を行ってさらに貧血が進んだ時に輸血をどうすればいいのかということになる訳です。残念ながらこの患者さん、当院が満床で入院できなかったのも、他の病院に入院・治療をお願いしました。

その後の経過

幸い全身状態は良好で臓器障害もなかったため、直ちに強力な化学療法が必要な状況ではなかった

O(-), Fy(a-b+) の保存血 全国に50パックあった 適合ドナーも数名確認

しかし輸血に大きな制限があることは事実

初回治療として強力な多剤併用化学療法は回避して、プリナツモマブによる治療を選択

大きな有害事象なく、貧血も次第に改善して血液学的完全寛解に到達
治療経過中、1度も赤血球輸血を行わずに済んだ(すごい！)

今後は同種造血幹細胞移植を予定(血液型を変えちゃえばいいのだ！)

新規分子標的薬、移植マネジメントの進歩があったからこそできた治療

56

先方にその後の経過をお聞きしたところ、幸いなことに全身状態は良好で、臓器障害もなかったため、直ちに抗がん剤治療が必要な状況ではありませんでした。輸血に関しては、O(-)、Fy(a-) の保存血が全国に50パックほどあることが確認できましたし、適合ドナーもいらっしゃいました。ですが輸血に大きな制限があることには変わりありません。

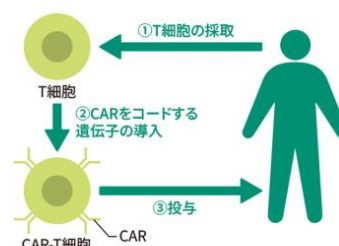
初回治療として、強力な多剤併用化学療法をすることは回避し、先ほど紹介したプリナツモマブによる治療が選択されましたが、大きな合併症、有害事象を

来たすことなく貧血も次第に改善し、血液学的完全寛解に到達しました。治療経過中は一度も赤血球輸血を行わずに済んだということです。すごいことです。化学療法しかない時代だったら考えられないことです。そして、この患者さんは74歳と高齢ではありますが、今後は同種造血幹細胞移植が予定されているということです。まれな血液型の患者さんだから同種移植で血液型を変えてしまえば、輸血しやすくなるということです。これは新規分子標的薬、それから移植マネジメントの進歩があったからこそできた治療です。

74歳の同種移植は、昔なら絶対無理だったでしょう。でも今は、骨髓非破壊的前処置、強度減弱前処置が選択できます。74歳という高齢でも体の負担をかなり少なくした移植ができる訳です。

こうした新しい治療法があったからこそ、この患者さんは良い結果を得ることができた訳です。

急性リンパ性白血病に対するCAR-T療法



CAR:キメラ抗原受容体とは、遺伝子操作で工学的に作られた人工の受容体。急性リンパ性白血病治療の場合、白血病が持つCD19という抗原に対するキメラ受容体遺伝子を患者T細胞に導入しCAR-T細胞を作成する

57

最後に CAR-T 療法に触れておきます。CAR-T 療法については、國崎先生の方から詳しくお話があると思いますが、既に急性リンパ性白血病では CAR-T 療法が実施できます。簡単に説明しますと、患者さんから T リンパ球を採取し、その T リンパ球に白血病細胞が持っている抗原を認識する受容体の遺伝子を導入して、患者さんに戻します。キメラ受容体抗原とは、遺伝子工学操作で工学的に作られた人工の受容体ですが、急性リンパ性白血病治療の場合、白血病細胞が持つ CD19 抗原に対するキメラ受容体遺伝子を T リンパ球に導入して、CAR-T 細胞を作成し、患者さんに戻すという治療です。

この CAR-T 療法も極めて高額で何千万単位でお金がかかりますが、このような新しい治療も登場しています。

おわりに

白血病はこの50年で診断法も治療法も大きく進歩し、「不治の病」というイメージは払拭されつつあります。

今後新たな治療法や新薬の開発により、白血病の治療成績はさらに向上していくことが期待されます。

いつか「白血病はドラマの題材にするにはつまらない」と言われる日が来るかもしれません。

58

白血病はこの50年間で、診断法も治療法も大きく進歩し、不治の病というイメージは徐々に払拭されつつあります。今後、新たな治療法、新薬の開発により、白血病の治療成績はさらに向上して行くと期待されます。

いつか「白血病は簡単に治る病気だから、ドラマの題材としてはつまらない」といわれる日が来るかもしれませんが、血液内科医としてはそうなることを願ってやみません。

私の話は以上です。ご静聴ありがとうございました。

【座長：米村先生】

大崎先生、大変分かり易く説明いただきまして、ありがとうございました。

ちょっと残念ですけど時間がオーバーになってしまったので、休憩時間に質問していただければと思います。どうもありがとうございました。

では続いて、講演3「移植後の輸血検査について」、久留米大学病院臨床検査部、藤好先生お願いします。最初に、藤好先生のご略歴を紹介したいと思います。2011年に久留米大学医学部附属臨床検査専門学校を卒業されまして、同年に久留米大学病院の臨床検査部に入られ、2019年には臨床検査部の副主任になられています。もちろん輸血の認定検査



技師の資格を持っておられます。

移植の輸血に関しては結構難しいところがありますので、解説していただきたいと思います。

それでは、藤好先生よろしくお願いします。

【演者：藤好先生】



米村先生、ご紹介ありがとうございます。久留米大学病院の臨床検査部、藤好と申します。

本日はこのような機会を与えていただきました関係者の皆さま、誠にありがとうございます。私自身、このような場でお話させていただくのは初めてですし、コロナ禍を経て対面式でお話させていただくのが、非常に久しぶりなので少し緊張しております。お聞き苦しいところあるかと思いますが、少しお付き合いいただければと思います。よろしくお願いします。

移植後の輸血検査について ～異常反応？ どうする輸血～

久留米大学病院 臨床検査部 藤好 麻衣
2023年08月26日 輸血シンポジウム2023 IN 九州

私からは「移植後の輸血検査について～異常反応？ どうする輸血～」ということで、検査技師の立場からお話させていただきます。

本日の内容

1. ABO血液型検査と予期せぬ反応
2. 予期せぬ反応に遭遇したら…
3. 造血幹細胞移植…どうする輸血？

最初にABO血液型検査と予期せぬ反応について、輸血検査においてABO血液型が重要であるという

ことは、皆さんご存じのことかと思いますが。検査結果を見たときに、まずそのまま判定していいものかどうか、もしくは追加検査が必要なものかどうか、判断するところからのスタートかと思いますが。移植における輸血検査と考えたときに、今回このような機会をいただきましたので、少し勉強させていただいたのですが、移植においても、血液型検査は基本的な検査で、すごく大切な検査であるということには変わらないと思いましたので、少しおさらいをさせていただきます。

その後、実際に予期せぬ反応に遭遇したらどうするのか、それから実際に移植とわかった時に輸血はどうすればいいのか、というところをお話させていただきます。

本日の内容

1. ABO血液型検査と予期せぬ反応
2. 予期せぬ反応に遭遇したら…
3. 造血幹細胞移植…どうする輸血？

まず、ABO 血液型検査と予期せぬ反応についてです。

Landsteinerの法則

	A型	B型	O型	AB型
赤血球	A抗原	B抗原	—	A抗原 B抗原
血漿(血清)	抗B	抗A	抗A 抗B	—

ABO 血液型の基本である、Landsteiner の法則です。血液型は、この Landsteiner の法則に従って判定をしていきます。

赤血球膜上に A 抗原を保有し、血漿中に抗 B があれば A 型、赤血球膜上に B 抗原を保有し、血漿中に抗 A があれば B 型、赤血球膜上に A 抗原・B 抗原がなく、血漿中に抗 A・抗 B があれば O 型、それ

から赤血球膜上に A 抗原・B 抗原を保有し、血漿中に抗 A・抗 B がなければ AB 型ということになります。

Landsteinerの法則とABO血液型判定

血液型	オモテ検査		ウラ検査		※オモテ検査 赤血球膜上のA抗原・ B抗原の有無を確認	※ウラ検査 血漿中の抗A・抗Bの 有無を確認
	抗A	抗B	A ₁ 赤血球	B赤血球		
A型	+	0	0	+		
B型	0	+	+	0		
O型	0	0	+	+		
AB型	+	+	0	0		

Landsteinerの法則に従い、オモテ・ウラが一致した場合、血液型を判定できる。
オモテ・ウラ不一致の場合には、判定保留とし、原因を精査する。

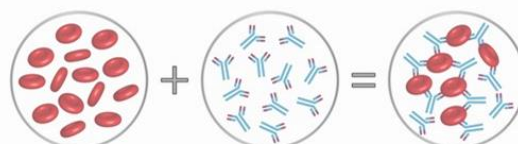
血液型検査は、赤血球膜上の A 抗原・B 抗原の有無を確認するオモテ検査と、血漿中の抗 A・抗 B の有無を確認するウラ検査を実施して、オモテ・ウラの検査結果が Landsteiner の法則に従って、一致した時に初めて判定が可能です。

例えば A 型ですと、赤血球膜上に A 抗原を有していますので、抗 A 血清とのみ反応がプラス、血漿中には抗 B があるので、B 赤血球とのみ反応がプラスといった感じです。もし、オモテ・ウラの法則が不一致となった時には、判定保留として、原因の精査をしなければなりません。

試験管法における凝集反応の分類

反応強度	スコア	特徴と外観	背景の色調
4+	12	1個の大きな凝集塊	透明
3+	10	数個の大きな凝集塊	透明
2+	8	中程度の凝集塊	透明
1+	5	小さな凝集塊	赤く濁る
w+	2	ごくわずかな微小凝集	赤く濁る
0	0	凝集も溶血もみられない	赤く濁る
mf		部分凝集	赤く濁る
H(PH)		完全溶血(部分凝集)	赤く透明(濁る)

検査をするにあたっては、プラスかマイナスかだけではなく、凝集の強さをしっかり観察しながら検査を行います。凝集の大きさであったり、背景が赤く濁るか濁らないかを観察しながら、日々検査を行っております。



ABO血液型検査						
オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	結果	A ₁ 赤血球	B赤血球	結果	
4+	0	A型	0	4+	A型	A型
0	4+	B型	4+	0	B型	B型
0	0	O型	4+	4+	O型	O型
4+	4+	AB型	0	0	AB型	AB型

 KANSAI
UNIVERSITY

ということで実際には、プラス、マイナスの表記ではなく、このような形で表記し、オモテ検査 A 型、ウラ検査 A 型、オモテ・ウラ検査が一致しているので総合判定 A 型、というように判定を行っております。

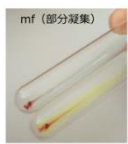
ABO血液型における予期せぬ反応とは？

☑オモテ・ウラ不一致の場合は判定保留

☑それ以外に判定保留にすべき反応は？

オモテ検査
「4+」「0」以外の反応
「mf: mixed field (部分凝集)」

ウラ検査
弱反応: 「2+」? 「1+」?



ABO 血液型検査における予期せぬ反応には、どういふことがあるかといいますと、先ほど紹介しました、オモテ・ウラ不一致の他、オモテ検査で「4+」、「0」以外の反応であったり、mixed field(mf:部分凝集)といわれるような、凝集している赤血球としていない赤血球が混在するものが観察された場合も、判定保留にすべき反応になりますし、ウラ検査においても、凝集が弱い場合も、予期せぬ反応と考えて対応していかなければいけません。

本日の内容

1. ABO血液型検査と予期せぬ反応
2. 予期せぬ反応に遭遇したら…
3. 造血幹細胞移植…どうする輸血？

では、実際に予期せぬ反応に遭遇したらどうするのか、見ていきたいと思います。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～



左から順に抗A、抗B、A₁赤血球、B赤血球との反応

こちらは試験管法における、ABO 血液型検査の検査結果です。左から順に抗 A、抗 B、A₁ 赤血球、B 赤血球との反応を示しております。よろしければ皆さまご自身で判定していただきたいと思うのですが、

こちら(左側)の症例ですと、抗 A・抗 B との反応は「0」で陰性、A₁ 赤血球との反応は「3+」で陽性、B 赤血球との反応は「0」で陰性と判定できるかなと思います。

こちら(右側)の症例は、抗 A との反応が「0」で陰性、抗 B との反応は凝集している部分としていない部分が混在していますので、部分凝集といわれる「mf」ものとなり、A₁ 赤血球との反応は「4+」で陽性、B 赤血球との反応は「0」で陰性ということになります。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	結果	A ₁ 赤血球	B赤血球	結果	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

オモテウラ不一致！？

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	結果	A ₁ 赤血球	B赤血球	結果	
0	mf	保留	4+	0	B型	判定保留

mf (部分凝集) ! ?

ということで、左側の症例に関しては、オモテ O 型、ウラ B 型となり、オモテ・ウラ不一致で判定保留。右側の症例は、オモテに mf があるので保留、ウラは B 型と判定できますけれども、総合判定としては判定保留とすべき症例になります。

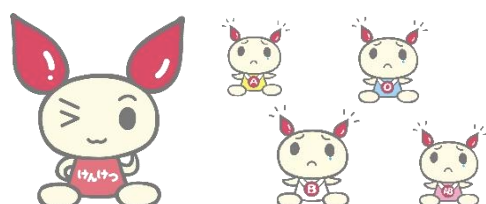
もし、皆さまがこういった症例に遭遇された場合、この後どのように検査を進められるでしょうか。私だったら、まず「自分が間違えたのかな」と自分を疑い、そのあと「この人は今日輸血が必要なのかな、輸血急ぐのかな」というところから大体スタートします。

予期せぬ反応が認められたら…

1. 手技や事務的エラーがないか確認
 - ☐ 試薬や検体の入れ忘れ、入れ間違い
 - ☐ 試薬の有効期限切れや劣化
 - ☐ 赤血球浮遊液の濃度
 - ☐ 遠心条件
 - ☐ 反応温度と時間
 - ☐ フィブリンの析出
 - ☐ 判定、記入ミス
2. 再検査（赤血球浮遊液作製からやり直し）
3. 患者情報を入手し、異常反応の原因を精査

一般的に予期せぬ反応が認められたら、まず、ご自身の手技であったり、事務的なエラーがないかを確認してください。具体的には、試薬や検体の入れ忘れ、入れ間違い。それから使っている試薬の有効期限切れもしくは劣化。赤血球浮遊液の濃度、今回は時間の都合上、検査の詳しいところまでお伝えできませんが、試験管法では3～5%の赤血球浮遊液にしますので濃度が適切か。あとは判定する際の遠心条件。反応温度や時間。それからフィブリンの析出、フィブリンが析出しているものは、凝集を見誤ることがあります。それからご自身の判定や記入にミスがないかを確認していただければと思います。

その後、再検査になるわけですがそれでも、再検査する場合はゼロ（赤血球浮遊液の作製）からやり直してみてください。それでも同じ結果であれば、予期せぬ反応ということで精査をしていくことになります。その際は是非、患者情報を入手しつつ精査にあたっていただければと思います。この患者情報というものが、このあとの一番のキーになってきますので、注目してお話を聞いていただければと思います。



予期せぬ反応の原因	
オモテ検査	ウラ検査
●反応がない、弱い 亜型、新生児、疾患による抗原減弱、異型造血幹細胞移植後、型物質の異常増加による抗A、抗B試薬の中和 ●部分凝集 異型輸血後、異型造血幹細胞移植後、亜型、新生児、キメラ・モザイク、疾患による抗原減弱 ●異常な凝集 自己抗体による赤血球の感作（温式自己抗体、寒冷凝集素）、赤血球膜の変化（汎赤血球凝集反応、後天性B）	●反応がない、弱い 年齢（新生児、高齢者）、低・無カンマグロブリン血症、異型造血幹細胞移植後 ●異常な凝集 不規則抗体、寒冷凝集素、連鎖形成、移行（受動）抗体（母親由来の抗A・抗Bなど）

こちらは、予期せぬ反応が起きた時の主な原因になるのですが、予期せぬ反応が起きたときには、まず亜型を疑ってしまうというお話を耳にすることが少なくありません。しかし、実際にはご覧のように亜型以外にもたくさんの原因があるということは、皆さん覚えていただければと思います。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

オモテ（O型）が正しいとすると・・・
ウラ検査でB赤血球との反応を認めないことが異常

【考えられる原因】

- 規則抗体（抗B）の低下・欠損
年齢→ウラ検査における反応時間を延長後再判定・血漿量を増加
低・無γグロブリン血症→免疫グロブリン定量
- 異型造血幹細胞移植後→移植歴は？

オモテウラ不一致！？
原因は？
再検査しても同じ結果。

では先ほどの症例をひとつ抜粋して、見ていきます。オモテ O 型、ウラ B 型とオモテ・ウラ不一致で総合判定「保留」となったもので、再検査しても結果は同じだったという症例です。

まず、オモテ・ウラ不一致症例に遭遇した場合は、オモテ検査が正しいとするならば、ウラ検査のどこがおかしいのか。また、ウラ検査が正しいとするならば、オモテ検査のどこがおかしいのかと、ひとつひとつ分解して考えていただくと、頭の整理にもつながるかと思いますので、そういった形で考えてみたいと思います。

オモテ検査の O 型が正しいと仮定した場合です。オモテ検査が正しいとすると、ウラ検査での B 赤血球との反応を認めないということがおかしいということになりますので、そういった時に考えられる原因としては、抗 B の低下・欠損、それから移植というところになってきます。ですので追加検査としては、ウラ検査に

おける反応時間の延長や血漿量の増加。ウラ検査は血漿2滴に対して、A₁赤血球やB赤血球を1滴加えて直ちに遠心・判定する検査ですけれども、そこを室温で少し時間をおいて判定、もしくは血漿2滴のところを3～4滴に増やして実施するという方法も有効かと思ひますし、免疫グロブリンの定量も考慮すべき追加検査のひとつになるかと思ひます。移植に関しては、移植歴があるかどうかの確認が最大のキーになってきます。後は既往歴です。既往歴に血液疾患がないかどうか、そういったところも含めて患者の情報を収集していただければと思ひます。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

オモテウラ不一致！？
原因は？
再検査しても同じ結果。

ウラ（B型）が正しいとすると・・・
オモテ検査で抗Bとの反応を認めないことが異常
【考えられる原因】

- 亜型
→抗Bを用いた吸着解離試験、型物質検査、糖転移酵素活性測定
- 異型造血幹細胞移植後→移植歴は？

など

次にウラ検査B型が正しいと仮定した場合です。ウラ検査が正しいとすると、オモテ検査で抗Bとの反応を認めないことが異常ということになりますので、考えられる原因としては、亜型であったり、移植というところも考えなければならぬ原因のひとつになってきます。追加検査としましては、抗Bを使った吸着解離試験であったり、型物質検査、糖転移酵素（トランスフェラーゼ）の活性を測定してみたりですとか、移植というところでは、先ほども説明しましたが、移植歴、既往歴といった情報を収集していく形になります。

ここで抗Bを用いた吸着解離試験について、少しだけ説明をさせていただきます。

吸着解離試験というのは、先ほど少しお伝えした、オモテ検査の直後判定で凝集を認めなかったということで、患者さんが本当にB抗原を持っていないのかどうか、というところを確認することができる検査です。B抗原の有無を確認したいので、患者さんの血球を洗ったものに、抗B血清を一杯入れて冷蔵庫で反応させます。もし、患者さんがB抗原を保有しているのであればここで抗Bの試薬が反応します。その後、生理食塩液でよく洗って、その血球に生理食塩液を加えて温めます。温めると反応していた抗体が解離してきますので、解離してきた抗体を集めた解離液といわれるものを、A₁赤血球、B赤血球、O赤血球と反応させて、凝集の有無を確認する検査になります。もし、ここでB赤血球との凝集を認めるのであれば、解離液中にB抗体があるということになります。解離液中にB抗体があるということは、患者さんがB抗原を保有していることとなりますので、間接的に患者さんがB抗原を保有していることが確認できるという検査です。

ご覧のとおり、この検査は特殊な試薬を必要としないので、是非チャレンジしてもらってもいいのかなと思う検査のひとつになります。注意点として、患者さんの検体だけではなく、陰性対照や陽性対照と一緒に検査していただきたいのが一点と、冷やしたり温めたりする条件が、使う抗血清によって条件が違ってくるので、添付文書やメーカーさんにきちんと確認をしていただいて、実施していただければと思ひます。

抗A・抗Bを用いた吸着解離試験

※陽性対照と陰性対照を被検者赤血球と共に実施するのが望ましい。
※試薬や機種の差は、使用する試薬によって異なるため確認が必要

患者赤血球 約1mL (520洗浄したもの)

対照する抗血清

患者赤血球

4～5℃/50分～1時間 反応 (操作)

生理食塩液で 5～7回洗浄

※凝集を認めない場合は、生理食塩液を2滴ずつ追加し、再度反応を確認してください。

生理食塩液を赤血球と等量加えて混濁

50～55℃ (56℃) / 3～10分で熱解離

遠心し上清 (解離液) を採取

解離液 2滴とA₁・B・O赤血球 1滴をそれぞれ反応させ15分間判定

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

<ウラ検査>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
直後判定	4+	0	0
室温15分放置後	4+	0	0
4℃5分放置後	4+	0	0

<抗体による吸着解離>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
患者	0	0	0
陰性対照	0	3+	0
陽性対照	0	0	0

<B型糖転移酵素活性>
患者 1:32 (対照 1:64)

先ほどの症例に戻りたいと思います。オモテ検査が正しいとして、ウラ検査の B 赤血球との反応がないというところで、抗 B の欠損・低下を疑って反応時間を延長したりしてみたのですが、このように B 赤血球との反応はなしということで、次にウラ検査が正しいと仮定したときを考えてみます。ウラ検査が正しいと仮定すると、オモテ検査で抗 B との反応を認めないのがおかしいということで、B 型の糖転移酵素活性、先ほどお話しした吸着解離をやったんですが、トランスフェラーゼは認めるが、吸着解離では B 抗原は確認できなかったというような結果でした。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

??? 変型ではない???

<ウラ検査>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
直接判定	4+	0	0
室温15分放置後	4+	0	0
4℃5分放置後	4+	0	0

<抗Bによる吸着解離>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
患者	0	0	0
陰性対照	0	3+	0
陽性対照	0	0	0

??? 変型ではない???

<B型糖転移酵素活性>
患者 1:32 (対照 1:64)

ここで B 赤血球との反応を認めれば、日本でよく知られている、Bm という垂型がこういった反応パターンを呈しますので垂型かな、どうかなということで、検査を進めていくことになると思うのですが、ここが認めないということで、矛盾が生じてきます。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

??? 変型ではない???

<ウラ検査>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
直接判定	4+	0	0
室温15分放置後	4+	0	0
4℃5分放置後	4+	0	0

<抗Bによる吸着解離>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
患者	0	0	0
陰性対照	0	3+	0
陽性対照	0	0	0

??? 変型ではない???

<B型糖転移酵素活性>
患者 1:32 (対照 1:64)

移植歴はありますか？

前医で血縁の造血幹細胞移植を実施しています。元々患者さんはB型で、O型のお兄さんの末梢血幹細胞を移植しているとのこと。

その際、少し考えて欲しいのが移植です。この「移植歴はありますか」という一言で、一気に問題が解決する場合もありますので、是非こういった症例に当たった場合には、患者情報を収集するということを常に頭に置いていただきたいと思います。

この患者さんですと、もともと B 型で O 型のドナーさんの細胞を移植されているということでした。

予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	3+	0	B型	判定保留

??? 変型ではない???

<抗Bによる吸着解離>

	A ₁ 赤血球	B赤血球	O赤血球
患者	0	0	0
陰性対照	0	3+	0
陽性対照	0	0	0

移植歴はありますか？

前医で血縁の造血幹細胞移植を実施しています。元々患者さんはB型で、O型のお兄さんの末梢血幹細胞を移植しているとのこと。

一点注意して欲しいのが吸着解離の B 赤血球との反応ですが、今回は認められなかったパターンだったのですが、生着後も吸着解離してみると B 赤血球との反応を認めてしまうような症例も報告されています。いずれにしても、移植歴があるかどうかといった患者情報の収集は必須になってくるなと今回勉強してみて感じたところです。

ということで繰り返しになりますが、検査と並行して患者情報の収集に努めていただければと思います。

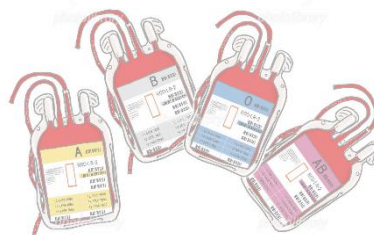
移植後の血液型検査の経時的変化

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A ₁ 赤血球	B赤血球	判定	
0	4+	B型	3+	0	B型	B型 (移植前)
0	mf	保留	3+	0	B型	判定保留 (移植後)

ドナー由来の造血が開始されると、レシピエント由来の血球も、ドナー由来の血球もまた、移植後は輸血を実施する症例も多く、輸血したRBC由来の血球も体内に混在していることも考慮

※輸血歴確認

本症例は B 型の患者さんに、O 型のドナーさんの幹細胞を移植されたということですので、B 型から徐々に変化していったという症例になります。



主副不適合に関しては、それぞれがそれぞれに反応する抗原、抗体をもっていますので、RBC は O 型、PC・FFP は AB 型を選択いたします。

ABO不適合同種造血幹細胞移植後の輸血

移植後造血幹細胞が生着すると徐々にドナー由来の赤血球に置換される
下記の場合ドナー型への切り替えが可能となる

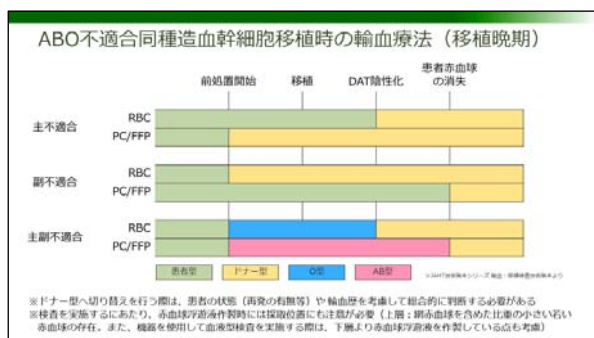
- ① 主不適合（メジャーミスマッチ）
原則として、RBCは患者由来のIgG型抗A、抗Bの低下に伴い、直接抗グロブリン試験（以下DAT）が陰性化、溶血所見がない場合
- ② 副不適合（マイナーミスマッチ）
原則として、PCやFFPは患者型赤血球が検出されなくなった場合
- ③ 主副不適合（メジャーマイナーミスマッチ）
原則として、RBCは患者由来のIgG型抗A、抗Bの低下に伴いDATが陰性化し、溶血所見がない場合、PCとFFPは患者型赤血球が検出されなくなった場合

その後のドナー型への切り替えなんですけど、移植後に造血幹細胞が生着すると徐々にドナー由来の赤血球に置換されていきます。

ですので主不適合の場合は、原則として RBC は患者由来の IgG 型抗 A、抗 B の低下に伴い、直接抗グロブリン試験といわれる検査があるのですが、その検査が陰性化し、溶血所見がない場合にドナー型への切り替えが可能ですよ、といわれています。

対して副不適合の場合には、原則として PC・FFP は患者型赤血球が検出されなくなった場合にドナー型への切り替えが可能となっております。

そして主副不適合の場合は、これを組み合わせた形です。RBC は患者由来の IgG 型抗 A、抗 B の低下に伴い直接抗グロブリン試験が陰性化し、溶血所見がない場合で、PC・FFP は患者型赤血球が検出されなくなった場合に切り替えが可能です。



こちらは、先ほど末岡先生が提示されていたものと同じものになります。

ご覧のように患者さんとドナーさんの組み合わせによって、ドナー型への切り替え時期というのは様々です。実際にドナー型へ切り替えを行われる際は、原則、先ほどお伝えした形で検討していいと思うのですが、それ以外にも再発の有無、そういったところを含めた患者さんの状態や輸血歴、というところを考慮しながら総合的に判断する必要があるかなと思います。

また、検査技師として検査を実施するにあたっては、赤血球浮遊液作製時の位置もちょっと注意が必要だろうと思います。例えば、網赤血球を含めた比重の小さい若い赤血球というのは、遠心分離をした時に赤血球層の上部に存在していると思いますし、もし、試験管法ではなくカラム凝集法等全自動輸血検査機器を用いて検査をされているご施設があれば、下層から赤血球浮遊液を作製するかと思いますので、赤血球浮遊液作製時の採取位置にも考慮しつつ、それを踏まえた上で、検査結果を見ないといけないのかなと感じております。

緊急時に予期せぬ反応～こんな時どうする？～

オモテ検査			ウラ検査			総合判定
抗A	抗B	判定	A赤血球	B赤血球	判定	
0	0	O型	4+	0	B型	判定保留

血液型の判定にお時間がかかりそうです。
患者さんの既往歴や移植歴、輸血歴等前医での情報を念めて何かご存知でしたら教えて下さい。

輸血歴とか移植歴？
うーん、●●病院に以前通院されていたんだけど、詳細は今のところわからない。
急いで輸血したいんだけど、輸血できないってこと？困ったな、いまず輸血したいんだけど。

血液型の確定までにはお時間がかかりますので、お急ぎ場合には、
RBCはO型、FFP/PCはAB型を選択してください。
何かわかりましたら輸血検査までご連絡いただくと助かります。よろしくお願いします。

ちなみにですが、もし緊急時や精査前でどうしても輸血が必要となった場合は、ご存知の方もたくさんいらっしゃると思うんですけども、RBC は O 型、PC・FFP は AB 型を選択して下さい。

輸血検査における患者情報の収集と共有

輸血検査において患者情報は非常に重要

☐ 移植歴 ☐ 輸血歴 ☐ 既往歴 ☐ 年齢 ☐ 家族歴 ☐ 検査データ
☐ 投薬歴（ダラツムマブ・イサツキシマブ）

※ダラツムマブ（ダラゲレックス・ダルクエーロ）・イサツキシマブ（サークリサ）
多発性骨髄腫の治療薬（抗CD38モノクローナル抗体）。
CD38抗原が赤血球に発現しているため、間接抗グロブリン試験（IAT）にて偽陽性を呈する。

	I	II	III
IAT	1+	1+	1+

→IATにて強陽性なく全てに凝集

また、こちらは移植に限らずのお話にはなってしまいますが、本日お話をした移植歴、輸血歴、既往歴こういったところ以外にも、患者さんの情報としては例えば、年齢や家族歴、検査データ、あと投薬歴も輸血検査においては、非常に重要になってきますので、こういったところを中心に患者情報を集めていただければと思いますし、この情報というのは、部門システム等を用いて誰もが分かるように共有していくべき情報になるかと思います。

移植の話からは逸れるのですが、多発性骨髄腫の治療薬にダラツムマブ、イサツキシマブといわれるものがありますが、こういったお薬は移植と同様に患者情報が重要で、投薬歴の有無でその後の検査内容が変わってくるお薬のひとつです。今回はお話できていないんですけど、不規則抗体検査を実施する際に重要な間接抗グロブリン試験で、こういったお薬を投薬されている患者さんでは、不規則抗体検査をしようとすると、全てに凝集を呈してしまいます。そうすると、これが不規則抗体なのかどうかと、いうのがわからなくなってしまいます。通常の検査では区別が付きにくいのですが、この投薬情報があれば、お薬の影響じゃないかなと考えることも可能で、移植同様に、情報が非常に重要なもののひとつとなっております。

今回ご紹介した移植やダラツムマブ等の投薬歴は、自施設だけではなく、前医での情報も非常に重要で、参考になることもあると思います。当院のような病院は、どちらかというと投薬後、移植後の患者さんを送る側になりますので、前医が久留米大学病院だったら、ちょっと疑いの目を持ってもらって聞いていただければと思いますので、患者情報を収集する際には前医の情報も併せて注目していただければと思います。



病床機能	高度急性期	急性期	回復期	慢性期	合計
2018年度 (前年度)	174,654 (13.6%)	587,494 (46.7%)	139,725 (11.1%)	359,123 (28.6%)	1,257,996 (100%)
2022年度 (必要病床)	130,452 (11.0%)	400,630 (33.6%)	357,244 (31.5%)	284,487 (23.9%)	1,190,813 (100%)
差	-41,202	-186,864	235,519	-74,636	-67,183

* 2018年7月1日時点病床数：各診療科病床数（ベッド）記載。11月30日時点2018年度病床数報告より
 * 2022年度必要病床：各診療科必要病床（ベッド）記載。11月30日時点2022年度必要病床報告より

高度急性期：急性期の患者に対し、状態の早期安定化に向けて、診療密度が特に高い医療を提供する機能
 急性期：急性期の患者に対し、状態の早期安定化に向けて、医療を提供する機能
 回復期：急性期を経過した患者への在宅復帰に向けた医療やリハビリを提供する機能
 慢性期：長期にわたる療養が必要な患者を入院させる機能

福岡県赤十字血液センター様よりスライド提供

こちらは、福岡県赤十字血液センター様よりいただいたスライドです。各機能別予想病床数の比較ということですが、回復期の必要病床数が増加しているというところで、急性期での治療が終わられた患者さんが回復期病院の方に転院して、今後は回復期での輸血が増加する可能性もこちらから予想できるかと思います。

今後はこういった病院も移植後の症例に遭遇することも想定されますので、前医の情報含めてまずは患者情報の収集に努めていただければと思います。

まとめ

- **患者情報は非常に重要。検査と並行して情報収集に努める。**
- 予期せぬ反応を認めた場合
自分の手技や事務的エラーがないか確認→再検査→精査（患者情報収集を含む）
亜型を疑うような症例に遭遇した際にも移植も考慮して情報収集
- 造血幹細胞移植に関する輸血検査や適合血の選択
普段実施している血液型検査やクロスマッチを基に、患者とドナーの関係を考慮し選択
- 本シンポジウムが、日常業務の一助となれば幸いです

繰り返しになりますが、輸血検査にとって患者の情報は非常に重要ですので、検査と並行して患者情報の収集に努めていただければと思います。予期せぬ反応を認めた場合は、まずはご自身の手技、それから事務的エラーがないかを確認し、その後に再検査、患者情報収集を含む精査にあたってください。一見、亜型を疑うような症例に遭遇した際も、移植というところを考慮して、情報収集していただければと思いますし、造血幹細胞移植に関する輸血検査であったり、適合血の選択といった面においては、普段実施している ABO 血液型検査やクロスマッチ検査というのがやっぱり根本にあると感じております。

そういうところをしっかりと理解していただいて、それを基に患者さんとドナーさんの関係性を考慮して選択していただければいいのかなと思います。

本シンポジウムが日常業務の一助となれば幸いです。以上になります。

ご清聴ありがとうございました。

【座長：米村先生】

藤好先生、わかりやすい説明ありがとうございました。

移植だけではなく、血液型とか色々な薬剤とかそういったもので変わる可能性があるということを教えていただきました。何かご質問はないでしょうか。

最後から3枚目のスライドですが、藤好先生の大学では、患者さんの移植歴や輸血歴、投薬歴などは、主治医の先生が聞いて、チェックしたら見れるという状態になっているということでしょうか。

【演者：藤好先生】



ご質問ありがとうございます。
当院で移植する場合には、電子カルテ上に「何時いつ、この患者さんとこの血液型のドナーさんで移植が行われますよ」という形で

移植連絡票を作成いただいて、事前に送っていただき、検査部の中でも入力して共有しています。

他院で移植された患者さんについても、「いつ移植しました」という連絡票をいただき共有していますので当院では、先生方にお尋ねして情報収集し、検査を進めているような状況です。

【座長：米村先生】

今後、血液型や不規則抗体の結果を情報として引き継げたら、マイナカードもありますので、医療情報の中に入っていて、次の病院とかで見れたりするとすごく有用



だなと最近ずっと思っていますけれど、移植に関しても、全ての輸血関係の情報がコンパクトにあって、それが見れたら、患者さんに聞いてあやふやな情報を引き継がなくていいのかなと思っています。

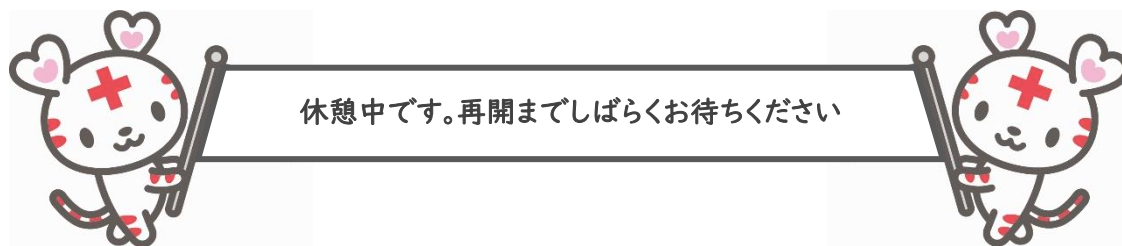
藤好先生、今日は本当にありがとうございました。

前半、3つの講演とも、非常に分かりやすく解説していただいたと思います。少々時間が過ぎましたが、今一度、3名の演者の先生方に拍手をお願いします。これで、前半の講演を終了します。

【司会】

ご講演いただきました末岡先生、大崎先生、藤好先生、そして座長の米村先生、ありがとうございました。

それではこれより休憩に入ります。この後、後半は午後3時50分より再開いたします。3時50分までには、お席にお戻りになりますようお願いいたします。



【司会】

お時間となりました。これより、講演を再開させていただきます。

講演4～5の座長は、福岡県赤十字血液センター所長熊川みどり先生です。熊川先生よろしくお願いします。

【座長:熊川先生】

皆さま、こんにちは。

講演4～5の座長を務めます、福岡県赤十字血液センターの熊川と申します。よろしくお願いいたします。



講演4は、国立病院機構熊本医療センター血液内科の河北敏郎先生にご講演お願いいたします。

先生のご略歴をご紹介します。平成10年に熊本大学医学部を卒業され、その後、熊本県内で臨床研修を積まれた後、平成21年には東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍科で臨床をされ、その後、幹細胞治療研究センターにて研究をされておられます。平成25年には国立病院機構熊本医療センター血液内科医長に就任され、その後血液内科部長に昇任され、現在では、同時に臨床検査科長、輸血室長、造血幹細胞移植センター長を併任されていらっしゃいます。

先生には、「当院における造血幹細胞移植と輸血細胞管理の現状について」というタイトルで、ご講演いただきます。

それではよろしくお願いいたします。

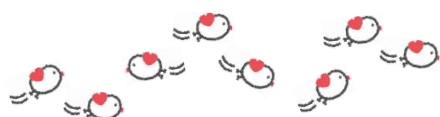
【演者:河北先生】



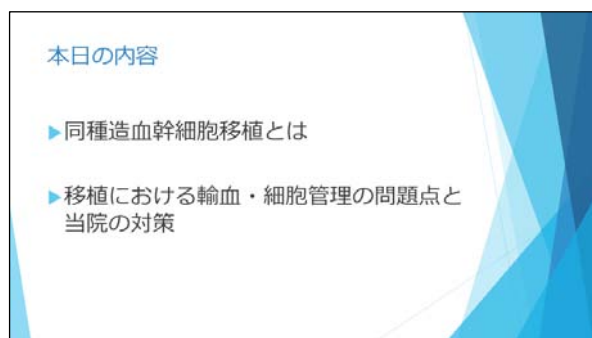
熊川先生、ご紹介ありがとうございます。熊本医療センターの河北と申します。

本日はこのような場にお招きいただき、ありがとうございます。

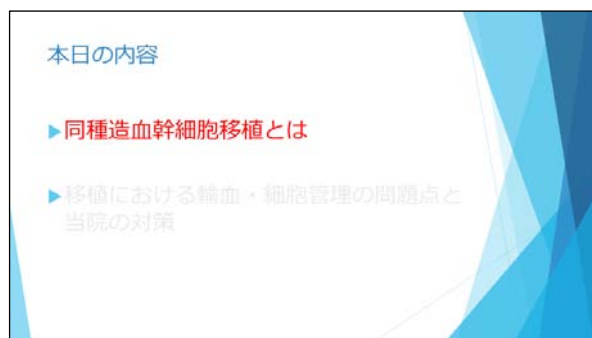
九州ブロック血液センターの方々に心より感謝申し上げます。



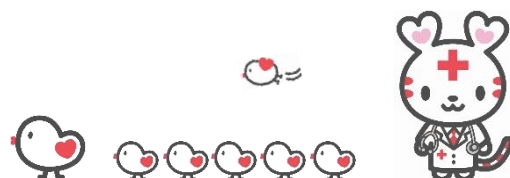
本日は、「当院における造血幹細胞移植と輸血細胞管理の現状」についてお話をさせていただきます。

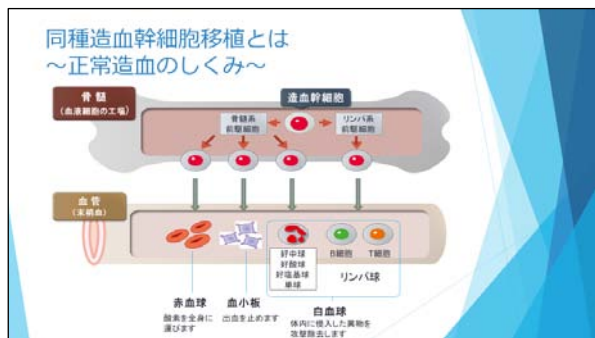


お話としては、前半で少し移植について、後半で移植における輸血細胞管理の問題点と当院の対策ということでお話をします。前半部分は他の先生方が詳細にお話しされましたので、オーバーラップするところもありますが、気軽にお付き合いいただければと思います。



まず最初に、移植に関して簡単にお話します。

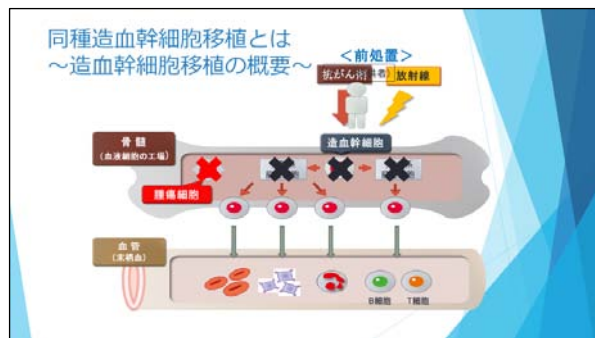




造血幹細胞移植は、最初からお話されていますが、造血器腫瘍に対する根治的な治療という位置付けです。その中で正常な造血はどうなっているのか。これも釈迦に説法だと思いますけれど、造血幹細胞というのが骨髓の中にあって、それから骨髓系前駆細胞、リンパ系前駆細胞に分かれます。骨髓の中で分化・成熟が行われ、十分育った後に末梢血管に送り出されます。最終的には赤血球、血小板、白血球というところで役割を果たすということになります。

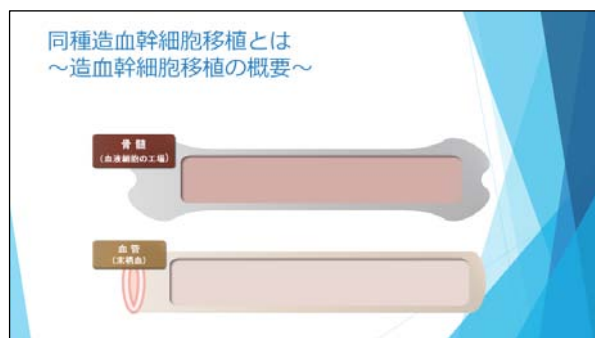


移植治療はどういう治療かといいますと、移植を必要とする疾患、特に白血病です。それから、骨髓異形成症候群などは、骨髓の中に幹細胞だけではなくて腫瘍細胞もあります。腫瘍細胞が化学療法だけで根絶できれば、移植治療はいらないわけですが、残念ながら移植を要する疾患というのは、化学療法だけで根治ができません。なぜかというと、これを全部根絶するような抗がん剤を使いますと、造血幹細胞までやられてしまうぐらいに手強いので、そうすると通常の化学療法ではこの腫瘍細胞が残ってしまう疾患に対して、移植が行われます。

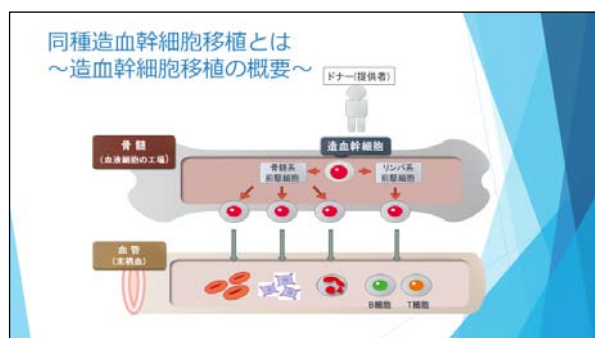


移植の最初のステップとしては、前処置といって、大量の抗がん剤、あるいは放射線を体に浴びせて、腫瘍細胞、手強い腫瘍細胞もしっかりやっつけます。しかし、同時に造血幹細胞まですべて根絶されてしまうというのが問題点となります。

このまま放って置くとどうなるかというと、



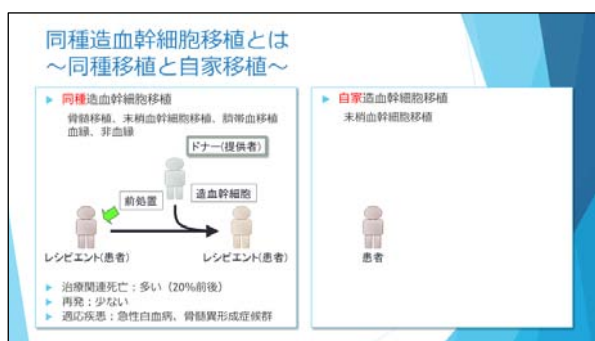
造血幹細胞が消えた結果、すべての造血がなくなりスッカスカになってしまいます。この状況では、人間は生きて行けないということになります。



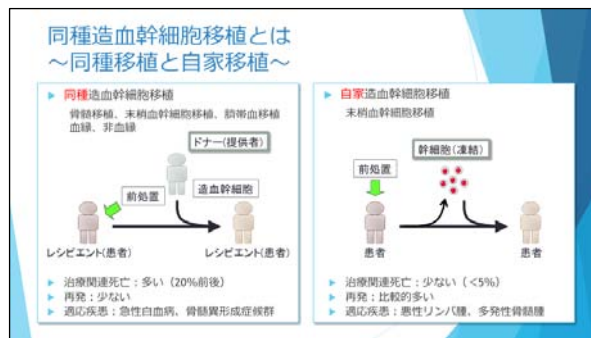
こちらは同種移植ですが、ドナーさんから造血幹細胞をもらい、造血を再構築することで生命を維持するというのが移植治療ということになります。



これまでも出てきましたが、移植治療には、同種移植と自家移植の2種類あります。同種移植では骨髄移植が一番有名だと思いますが、ほかに末梢血幹細胞移植、臍帯血移植があります。あとは血縁からもらうか、非血縁からもらうか。要するに他人(自分ではない人)からもらうのが同種移植で、自家移植は自分の物をもらう(取って置く)ということになります。



同種移植では、患者さん(レシピエント)がいて、そこに前処置を加え、スッカラカンになったところで、ドナーさんの造血幹細胞をもらって造血を回復させます。問題点としては、治療関連死亡が多いということで、今は段々よくなってきていますが、概ね20%程度は移植そのものの、もしくは合併症で命を落としてしまうという、非常にハイリスクな治療になります。一方、再発は自家移植と比べると少なく、ハイリスク・ハイリターンの治療で、適応疾患は急性白血病とか骨髄異形成症候群が代表です。



対して自家移植では、自分の造血幹細胞をまず凍結保存(体の外に出して凍結)します。その後に前処置を加えると、造血幹細胞が自分の体からなくなってしまうので、保存していた造血幹細胞を戻すので治療関連死亡は5%未満と少ないが、再発は比較的多くなります。適応疾患は悪性リンパ腫とか多発性骨髄腫が代表疾患になります。

同種移植と自家移植、似たようなネーミングですけども、全く違う治療とっていいようなもので、私自身はこの同種移植を専門としています。

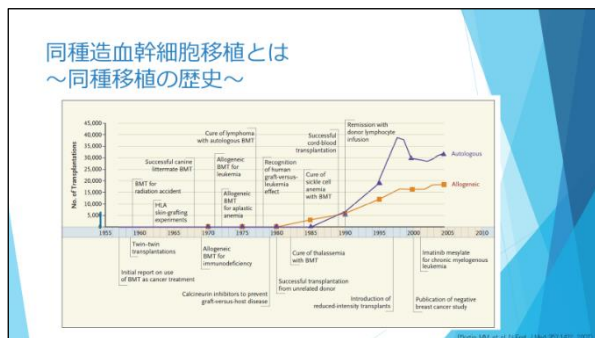
**同種造血幹細胞移植とは
～同種移植の歴史～**

	年代(年)	出来事(発行者)
前近代 骨髄移植	19世紀末	経口的な骨髄投与 (Brown-Sequard, d'Arsonval)
	1937年	マラリア・寄生虫患者への筋肉内骨髄投与 (Schretzenmayer)
	1939年	白血病・再生不良性貧血患者への骨髄輸注の試み (10-15ml)
動物実験	1950年	マウスにおける脾臓細胞移植の成功 (Jacobson)
	1951年	マウスにおける骨髄移植の成功 (Lorenz)
骨髄移植後の細胞がドナー由来であることを証明	1957年	骨髄移植後の細胞がドナー由来であることを証明 (Barnes)
	1957年	抗がん剤と全身放射線照射 (TBI) による前処置で骨髄移植の臨床応用

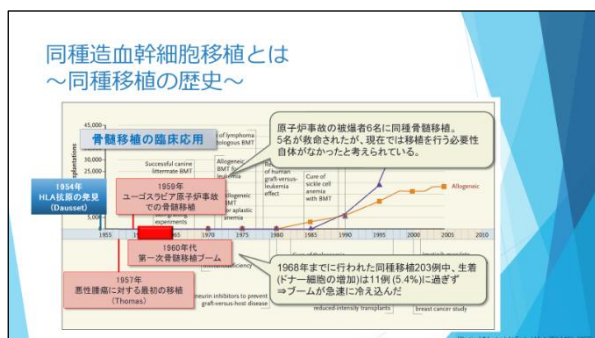
(知能位一、造血細胞移植, 2003, 医学文庫)

次に同種移植の歴史です。先ほどからお話されていますので簡単にお話しますが、これは同種移植の歴史に含めていいのかわからないですけども、19世紀末はるか昔ですけど、経口的な骨髄投与がされたという報告が残っています。こんなものが効くわけではないんですけども、そういったことが実験的に行なわれたり、マラリアや寄生虫患者の筋肉内に骨髄投与したという報告、あるいは白血病とか再生不良性貧血に骨髄輸注をしたという報告があります。これは今の移植に近いように見えますが、本来は1L位投与しないといけないんですけども、投与量が15mLとか10mLと、こういったちょっとやってみました的な報告が以前からパラパラとあっています。

そういった中でまともな移植に向けて、マウスの実験で脾臓細胞移植に成功したとか、マウスで骨髄移植に成功したという報告があって、少しずつ現在の移植に近づいてきて、1957年には抗がん剤と全身放射線照射、すなわち今の形の前処置で骨髄移植をしたというのが、少しずつ移植が前進していった歴史になります。



これは1955年から2010年までの歴史を示していますけれども、1980年ぐらいから少しずつ同種移植が増えてきて、自家移植もドンと増えたという、世界的な動きになります。



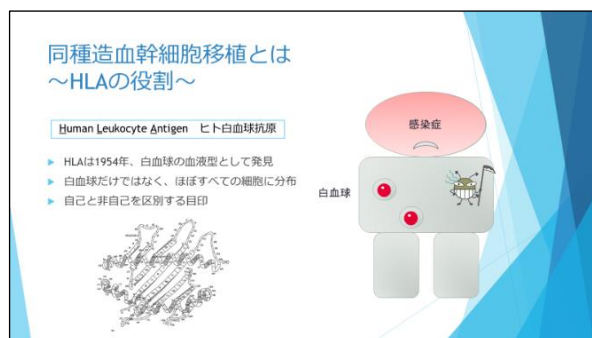
ここに当てはめていくと、骨髄移植の臨床応用というのは、1950年代にトーマス先生が悪性腫瘍に対する移植をされたのが最初です。その後、昔日本でもありましたけれども、原子炉の原発事故で骨髄移植がされています。そういった社会背景もあって、1960年代に最初の移植ブーム、第一次骨髄移植ブームがきたというのがあります。ユーゴスラビアの原子炉事故というのは、被爆者の6名をレスキューするため同種骨髄移植が行われ、5名救命されたということになっていますけれど、この移植の状況を考えるに、今ではその同種骨髄移植自体が必要では

なかった。要するに移植をしなくても救命できる位の放射線量しかなかったんだろと考えられています。それから1960年代になって、移植が少しずつ少しずつ行われました。ただ、1968年までに行われた同種移植203例中の生着(ドナー細胞がちゃんと増えた)は5%に過ぎず、結局うまく行かないということで、一旦ブームが冷え込んだ歴史があります。

ただ、トーマス先生はそこであきらめずに進めていったのですが、その進めていたより所というのがこの HLA の発見になります。

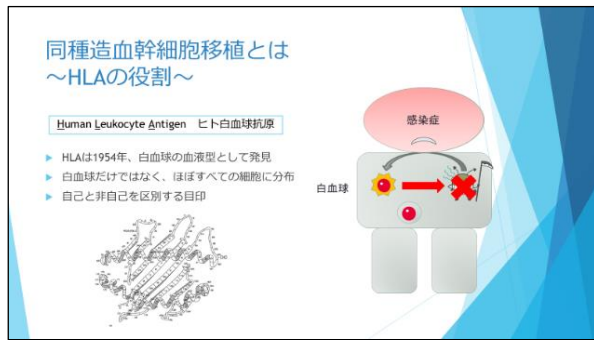


HLA は Human Leukocyte Antigen、白血球抗原と呼ばれ、1954年に白血球の血液型のようなものとして発見されました。その後、白血球だけではなく、全ての細胞に分布しているということが分っています。主な目的は自己と非自己を区別するための目印ということになります。

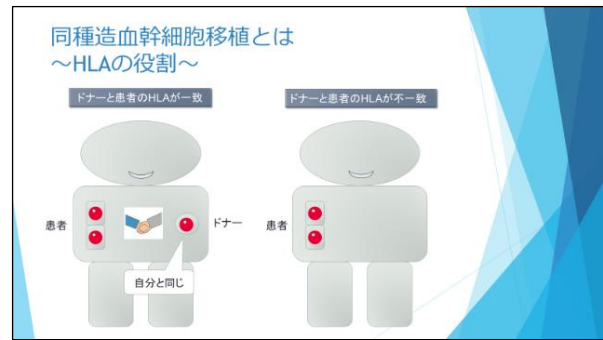


こちらに人の絵を書いてますが、感染症病原体が体内に入ってくると感染症になりますが、感染症になった時に人間の体がどう反応するかという、





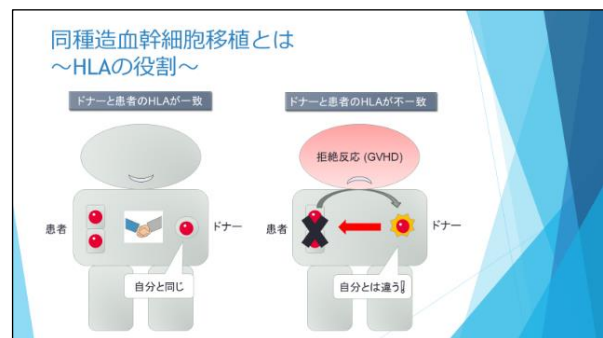
白血球は、感染症病原体を見てこいつは自分じゃないということを認識して活性化し、感染症病原体を攻撃します。これが免疫の大雑把な成り立ちになります。この非自己を認識するメインの人間の武器が HLA ということになります。



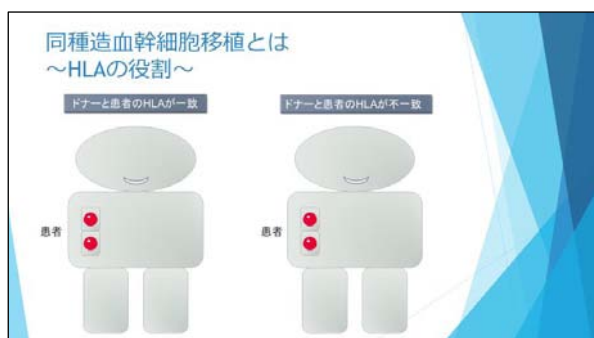
まず、ドナーと患者の HLA が一致している場合、もしくは一致させた場合というのは、ドナーの細胞が患者の体内に入ってきた時に、ドナーのリンパ球は患者の体細胞を見て、HLA が同じであれば自分と同じで外敵じゃないと認識して仲良くしてくれます。



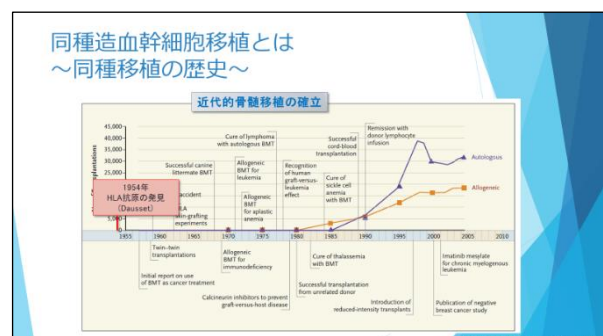
こうして、感染症が治るわけです。



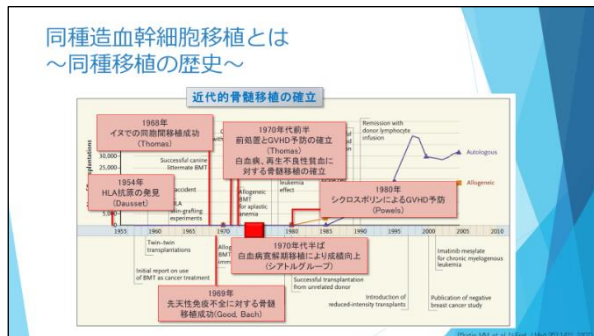
ただ、HLA が不一致の場合には、ドナー細胞が患者の体細胞を見て、これは自分と違うと認識してばい菌と同じように攻撃してしまうといった反応が起こります。これを GVHD (拒絶反応) と呼びます。移植というのは、特に初期に関して、この GVHD をどうコントロールするのが非常に重要な問題点となっておりまして、HLA が良く分かっていない状態で移植を行っていたことは、我々にとっては信じられない時代ではあったんですけども、



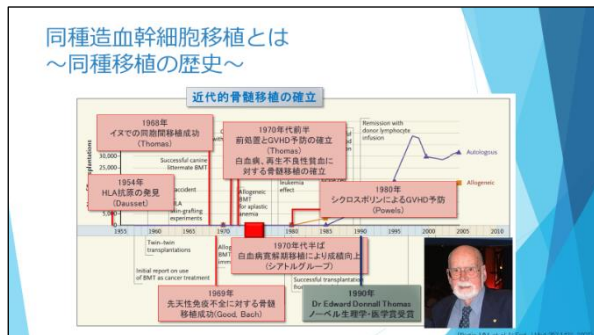
では HLA が、移植の時にどういう役割を果たすのかというと、



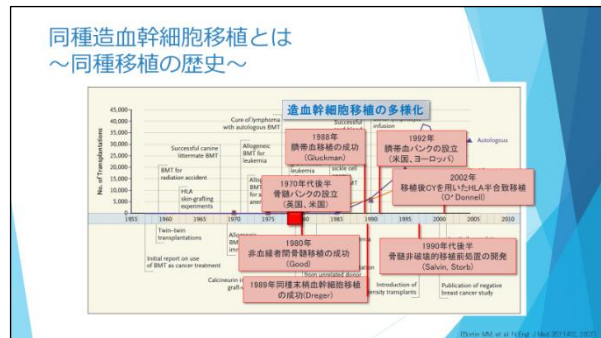
この1960年代前半の移植というのは、そういう意味で、まだ HLA がはっきり分かっていない移植ということになります。



そこから HLA が分かって、HLA を上手く合わせたら大丈夫じゃないかということで、犬で実験の後、人に応用して、1970年代前半から半ばまでには、今の前処置と GVHD 予防法が確立して参りました。白血病とか再生不良性貧血に対する骨髄移植が確立して、寛解期移植の成績が向上して、1980年にはシクロスポリンによるGVHD予防の報告があり、GVHD 予防も、今の形がだいたい完成してきたというのがこの時代になります。



先ほどもありましたけれども、トーマス先生はこのため移植医療の発展に寄与したということで、ノーベル賞を受賞されています。



その後、1990年代から2000年代にかけては、造血幹細胞移植多様化の時代で、様々なドナーが得られるようになりました。当初は、血縁での HLA 完全一致の方だけだったのが、欧米で骨髄バンクができて、日本でも1990年代にできました。さらに臍帯血移植もできて、ドナーが世界的に広がっていきながら、日本でも広がっていています。

あとは骨髄非血縁者間の骨髄移植や末梢血幹細胞移植ができるようになってきました。それと骨髄非破壊的前処置です。前処置の強さを弱めることで高齢者、高齢者といっても50代・60代ですけれども、移植ができるような時代になってきました。

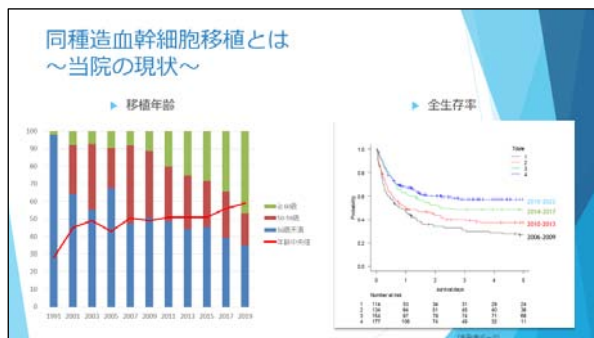
2000年代には、移植後にシクロフォスファミドを用いることで、HLA が半分ズレていても移植できる (HLA 半合致移植) という報告がでてきます。日本でも、数年前からこの移植方法がどんどんできるようになってきて、我々が医者になった頃は、ドナーが得られなくて移植できないという方が一定数いらっしゃいましたけれども、今ではドナーがいなくて移植できないという方は、ほとんどいらっしゃらないという時代になってきています。



そういう中で、簡単に当院の移植の歴史を説明します。1970年代から80年代にかけて日本で少し

ずつ移植が増えてきましたが、熊本は移植の出発が少し遅れました。熊本での移植は、当院が最初で1991年から行っています。その後、2000年前後からグッと移植数が増えています。この青色が血縁の移植です。それから1990年代から2000年代の前半にかけて、骨髄バンクドナーの充実がありましたので緑色の骨髄バンクが増え、その後赤色の臍帯血が増えていくというところです。

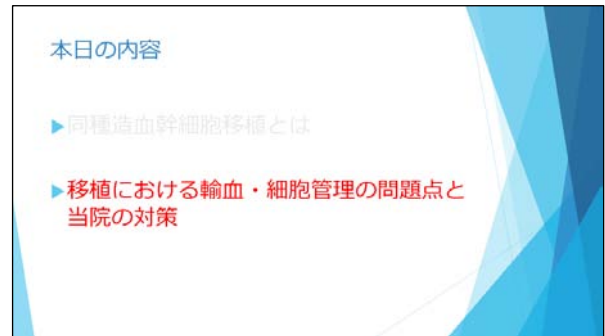
この時代というのは、九大病院さんと浜の町病院さんと当院の3施設が九州で同種移植が多い病院ということになっていましたが、熊本大学病院さんが2015年から移植を始めてくれましたので、一部は熊本大学病院さんの方でされるようになったので、当院の移植数としては、だいたい年間30~40件という状況です。



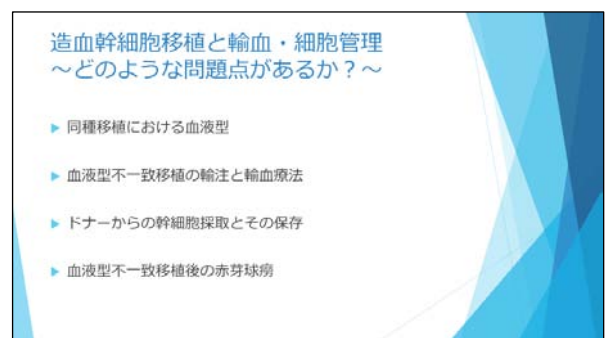
そういった中で何が変わったのかというと、一番変わったのは移植の年齢かなと思います。これは2000年から2019年にかけての年齢の分布です。2000年までは、青色の50歳未満ばかりだったのですけれども、2000年以降は赤色の50代が増えてきて、2010年以降は緑色の60歳以上が増えてきています。今では中央値が60歳ぐらいで、70代前半までは移植ができる時代になってきています。昔は60代では予後が悪いと思って諦めていた方々にも、移植という治療法を提供できる時代になってます。

そういった中でこれは移植の生存率です。ちょっとお見せするのもあれなんですけど、15年ぐらい前は、熊本に移植を知っている先生が少なかったということもあるし、非常に悪い状態での紹介も多かったですし、一番は我々のテクニカルな問題だと思っています

けれども、長期生存率がトータルで30%程度しかなかったのが、今では大体、寛解と非寛解が半分位ですけれども、60%を超えるような生存率になってきて寛解だと、だいたい7~8割位、非寛解でも4割位になってきて、随分前に進んでいるといった状況です。ここまでが移植の簡単なご説明でになります。

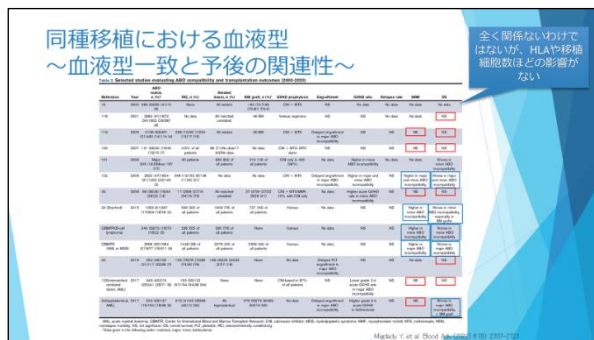


ここからは、当院での「移植における輸血・細胞管理の問題点と対策」ということをお示したいと思います。



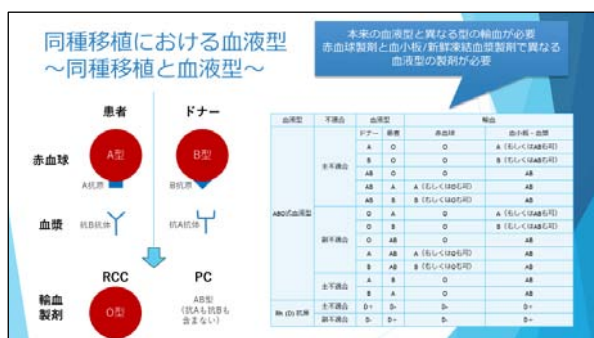
移植に関しては今までもありましたが、輸血とか細胞管理に関わるような問題点がたくさんあります。ひとつは先程ありましたが血液型の問題。それから血液型不一致移植の輸注とその後の輸血療法。それからドナーからの幹細胞採取とその保存にもやはり輸血・細胞管理が関わってきますし、赤芽球病という病態もおこってくるので、こういったことをお話していこうと思います。



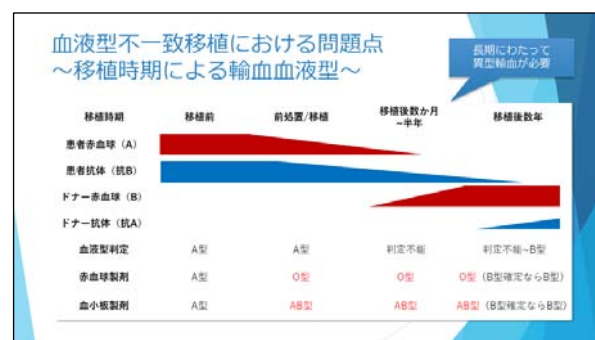


まず血液型です。文字が小さくて申し訳ないですが、今までの血液型不適合移植です。血液型不一致の移植の移植成績の報告一覧表になります。この右から2列目は、治療関連死亡に対する血液型不一致のインパクトがどうなのか。右から1列目は、全生存率に対する不一致のインパクトがどうなのか。赤枠は変化なしということです。青枠は予後が落ちますということです。

それぞれの報告でかなりバラツキがありますけれども、一部の報告では「治療関連死亡が少し増えて予後が少し落ちます」という報告もあれば、「全然有意差がありません」という報告もあります。なので、血液型の一致というのは、移植成績に全く関係ないわけではないです。ドナーが同等の条件であれば、血液型は一致させた方がいいというのは間違いありません。ただし、先ほどの HLA とか、臍帯血移植であれば移植の細胞数、こういったものはこのような報告によって差があるのではなくて、明らかにどの報告でも差があるというぐらいのインパクトがあり、そういったものに比べると血液型のインパクトというのは少なくなります。ですから、血液型の優先順位がかなり低い分、血液型不一致の移植というのもどうしても増えてしまうということになります。

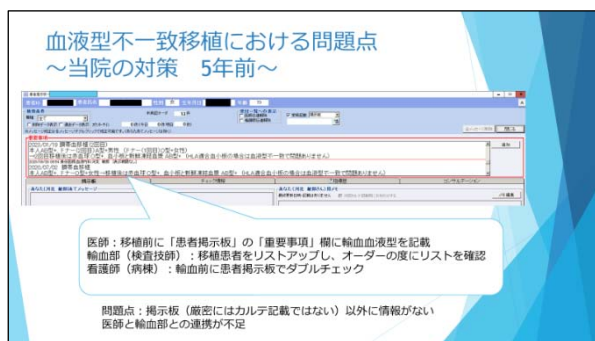


同種移植における血液型の違いですけど、これも先ほどありましたので簡単に説明しますが、例えば患者さんの血液型が A 型、ドナーさんの血液型が B 型とします。そうすると、患者さんの赤血球表面に A 抗原があって、血漿に抗 B 抗体を持っています。ドナーさんは赤血球表面に B 抗原を持っていて、血漿中に抗 A 抗体があるということになります。移植の場合には、この2つが混ざり合ったところに入れても無難な輸血製剤を選択するということになりますので、この2つが混ざり合うと抗 B 抗体も抗 A 抗体もありますので、安全な赤血球は O 型ということになりますし、A 型赤血球も B 型赤血球もあるということになるので、安全な血小板、血漿は、抗 B も抗 A も含まない AB 型ということになります。そういう形で、それぞれに血液型が組み合わせによって決まっているわけですけども、問題点として、本来の血液型とは異なる型の輸血が必要ということと、赤血球と血小板・FFP で血液型を変えないといけない。インシデントの温床みたいな輸血をしないといけないということが大きな問題になります。



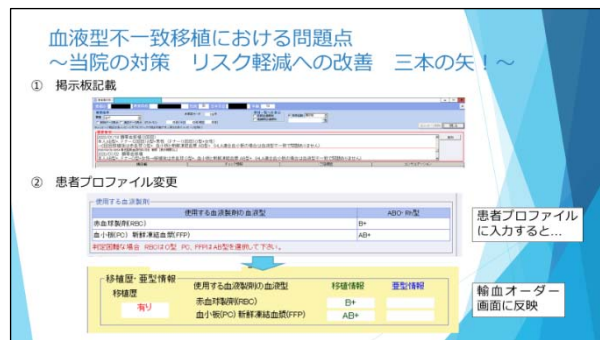
これも先ほどからでてますけれども、時期によって変わってきます。患者さん A 型とドナーさん B 型の組み合わせであれば、移植前は患者さんの中には A 型赤血球と抗 B 抗体しかありませんが、移植後はそれが少しずつ減っていきます。その後ドナーさんの B 型赤血球と抗 B 抗体が少しずつ出てくるので、この間にどういった輸血の組み合わせになるかということ、血液型判定は、移植前は A 型です。前処置中ぐらいまでは A 型でいいんですけども、移植後1か月~2か月で造血によって赤血球が出来てくるので、A 型と B 型の赤血球が混在します。この時点で血液

型は判定不能・判定保留ということになりますので、その間どちらが来てでもいいように、赤血球は O 型、血小板は AB 型を輸血します。そこから数年経つと、今度は患者さん由来の赤血球が、だいたい移植後数ヶ月から半年ぐらいで消え、最終的には数年で、赤血球は全てドナーさん由来のものになります。ドナーさんの抗体も、さっさと増えてくれればいいんですけども、数年経っても抗体をなかなか作ってくれない方も多いので、長期間ずっとオモテ・ウラ不一致が続いて、判定不能・判定保留になる方も多いですが、最終的には完全にひっくり返り、完全にドナー型になる方もいらっしゃいます。そのあたりを見ながら輸血製剤を選んでいかなければいけないという流れになります。

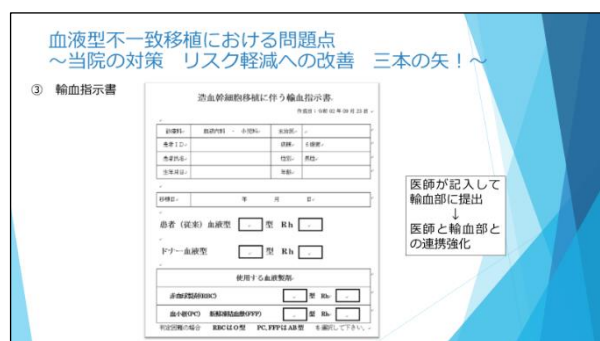


ここで、当院での取り組みを少しご紹介します。恐らく、各病院でそれぞれ異なった対応を試行錯誤しながらされている内容だと思いますので、本当に参考までにということになります。

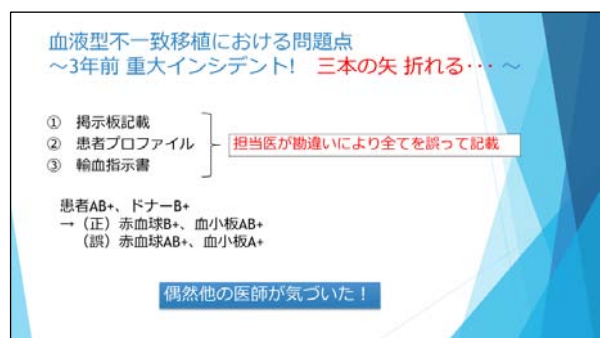
当院では富士通の電子カルテを使っていますが、元々この患者掲示板に移植日、どういう移植をした、患者とドナー血液型、移植後に輸血する血液型等を書くようにしていました。この一箇所だけ書いていたんですけども、医師が掲示板に書いて、検査技師さんは輸血部で移植患者をリストアップして、オーダーの度にリストをしっかりと確認しながら払い出しをして、看護師さんは病棟でこの患者掲示板を見ながらダブルチェックをしていたということです。問題点は、掲示板は厳密には電子カルテ記載ではないので、「そこ以外の情報がない」ということと、「しっかりした連絡体制が不十分であった」ということがありました。



ですので、リスクを軽減させるための改善として、「三本の矢」と書いていますけれども、まず掲示板記載という従来のやり方は残しつつ、使用する血液製剤の血液型は、患者プロフィールに入力するように変更しました。患者プロフィールに入力すると、輸血オーダー画面に反映されますが、これを使っている医師と使っていない医師が混在していたので、これを徹底してしっかり使うようなシステムにすることと、



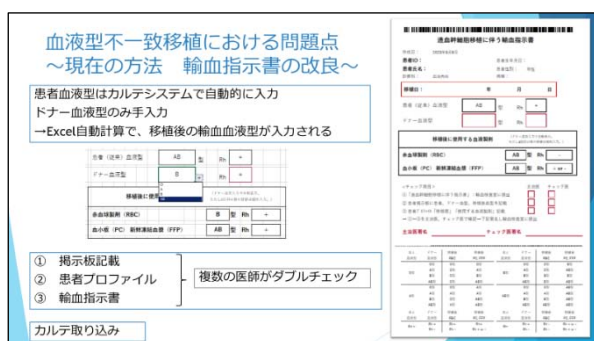
もう一つは、輸血指示書をしっかりと確立させて、ちゃんと患者血液型、ドナー血液型、それから使用する血液型を紙媒体にして、各部署で共有する取り組みをしました。



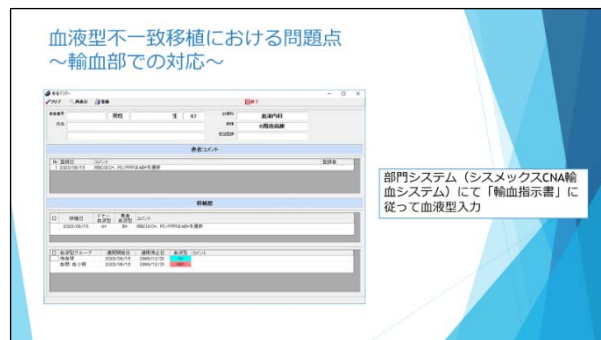
これでリスクは減らせたと思ったんですけども、始めて2年ぐらいで、あっさり重大なインシデントが

起こって、「三本の矢」が簡単に折れてしまうという事件がありました。

ここにある患者掲示板と患者プロフィール、輸血指示書は主治医がしっかり書くということをしていました。以前の当院は、かなりのベテラン医師ばかりで、移植経験の豊富な医師が多かったのですが、間違いがなかったんですけども、若い医者が増えてきたことによって、移植経験が少なくなってしまったということで、患者さんが AB 型、ドナーさんが B 型の場合には、赤血球は B 型、血小板は AB 型を使うということは、我々、移植医は考える前に分かるのですけれども、主治医が全部勘違いして、逆に書いてしまったという事件がありました。私自身もダブルチェックするようには心掛けていたんですけども、抜けてしまって、偶然他の医師が気付いてくれたということがありました。

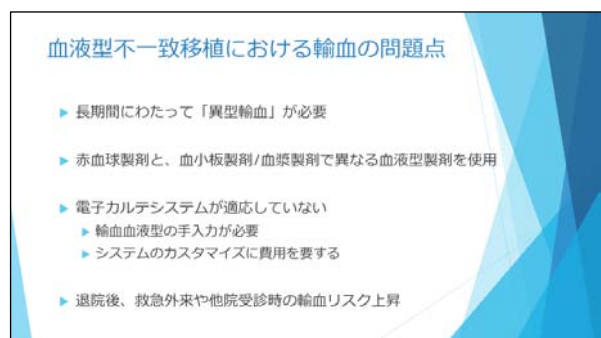


これをどうにかしないといけないということで、その後、現在では輸血指示書を改定し、エクセルで作り込みました。患者さんの血液型は手動ではなく、電子カルテに自動で飛ぶようにして、ドナーさんの血液型はドロップダウンで選択、ここは手入力ですけれども、そうすると輸血する血液型を IF 関数で作上げて、自動的に反映されるようにシステム化すると、下の方には組み合わせの表も作るということで、誰がやっても間違えないようなシステムを作りました。それからもうひとつ、主治医が指示書、掲示板、患者プロフィールを記載し、ダブルチェックで別の医師がこれらをチェックして署名をする。これを輸血部に提出することで、カルテに取り込むところまで含めて、情報共有ということを徹底いたしました。



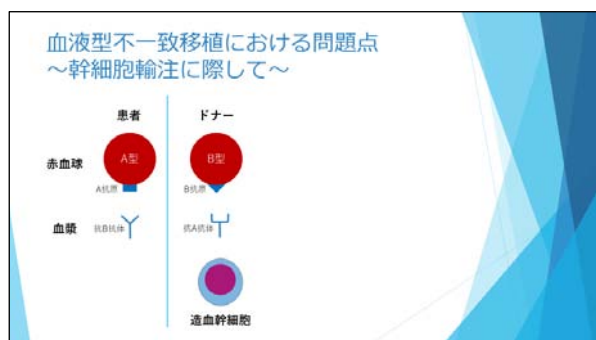
どこまで対策をしても「ミスをゼロにする」ことはできないと思うんですけども、やはり異型輸血という通常してはいけない輸血をするということで、様々な取り組みをしないといけないと思い知らされたところです。

それから当院では、輸血部の部門システムとして「シスメックス CAN 輸血システム」というのを使っていますけれども、そこでも輸血指示書に従って患者さんの輸血する血液型をしっかりと登録をして、そこでちゃんとアラートがかかるという体制も作っております。

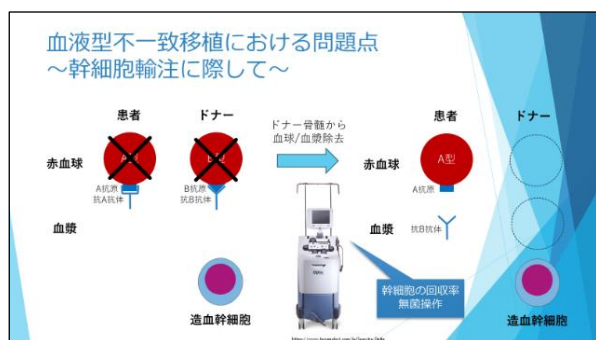


血液型不一致移植における輸血の問題点として、長期間にわたって異型輸血が必要であるということ。それから赤血球製剤と血小板、血漿製剤で異なる血液型製剤を使用しないといけないということ。それからこれは本当に問題だと思えますけれども、電子カルテがこういった変な輸血に適応していないので、輸血する血液型をどこかで手入力しないといけないということが必ず起こるということ。それからお金をたくさんかければシステムのカスタマイズはできるんですが、相当掛かりますので現実的に当院みたいな一般病院は難しいということ。それから退院後、救急外来とか退院受診時に輸血を必要とする場合にはリスクが上昇するということがあります。当院では、

先ほどの輸血指示書を、紹介がある場合には付けるということ、あとは今、移植患者手帳というのがありますので、それを退院時に渡して患者さんが持てさえいけば、相手に伝わるような体制で血液型の管理を行っています。



もうひとつ、血液型不一致移植における問題点として、幹細胞輸注に関しても少し問題があります。結局、幹細胞輸注も異型輸血と同じで、A型の患者さんであればA抗原や抗B抗体を持っていますし、ドナーさんがB型だと、骨髓液にはB型赤血球が大量に入ってますし、抗A抗体も大量に入っていて、造血幹細胞も入っているということになります。



これらを混ぜ合わせると、異型輸血と同じように抗A抗体・抗B抗体がそれぞれの血球にくっついて、溶血するということが起こりますので、これらを除去する必要があります。例えば、両方を除去するのであれば、このスペクトラオプティアという分離装置を使って分離をします。この辺りはおそらく血液内科の医師がやっている病院と輸血検査の方が関わっていらっしゃる病院等があると思いますが、当院では透析技師さんに結構関わっていただいています。病院ごとで色々な工夫をしながらかれているところ

だと思いますが、これによってしっかりドナーさん側の赤血球と血漿を除去することで、溶血反応が起こらないようにして、造血幹細胞のみ入れるということになります。ただ、この操作でもやはり造血幹細胞の回収率がどうかということ、また無菌操作をきちんとできるかということがありますので、本当に輸血部、あるいは様々な部署に協力をいただきながら、成り立つのが移植治療という治療になります。

それから幹細胞採取も血液内科が中心となっていて輸血細胞管理部門が中心となっていてところがあるのではないかと思います。血縁ドナーからの採取は、先ほどのスペクトラオプティアを使って体外循環で、成分献血みたいな形で採取しますが、ドナーの調整、健康診断や日程調整、それから体外循環用のルート確保、採取中のドナー管理は各々の部署部門でしっかりとやっていただいているという状況です。当院では、ドナーの調整と体外循環用のルート確保は血液内科医がやりますが、採取中のドナー管理は透析室の技師さんをお願いしています。

骨髓バンク移植の場合には、血球、血漿の除去もしていただいています。

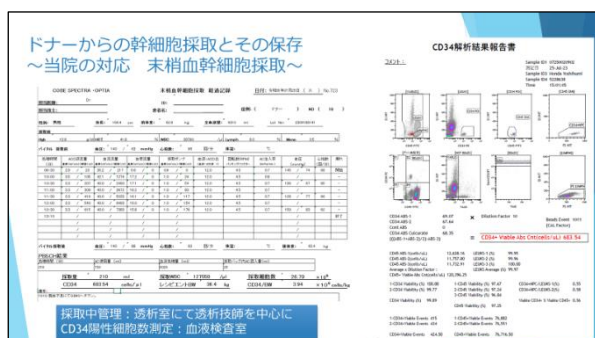
臍帯血移植に関しては、臍帯血の液体窒素での保管も輸血細胞部門の管理として行っていただいています。

あと、幹細胞の凍結保存と払い出しです。

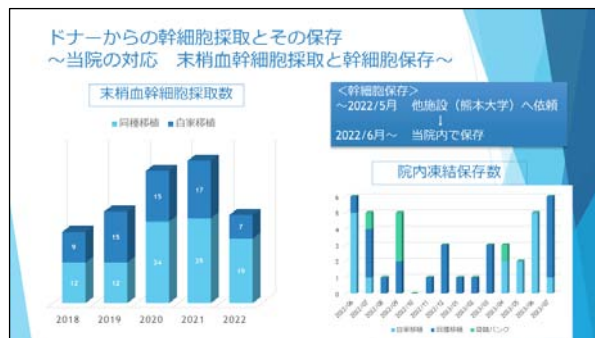




先ほども少し話題に出しましたが、当院での対応として、ひとつは色々な部門が関わってきますので、移植カンファレンスを週1回しています。患者さんの名前は抜いていますが、名前やドナー情報などそういった、今行っている移植の一覧と、それから今後の予定表ですが、この赤枠で括っているのが末梢血幹細胞採取の予定ですけども、採取の予定を血液検査室あるいは輸血検査室、それから透析室などと情報共有するために、こういった一覧表を毎週更新して、カンファレンスを開いています。



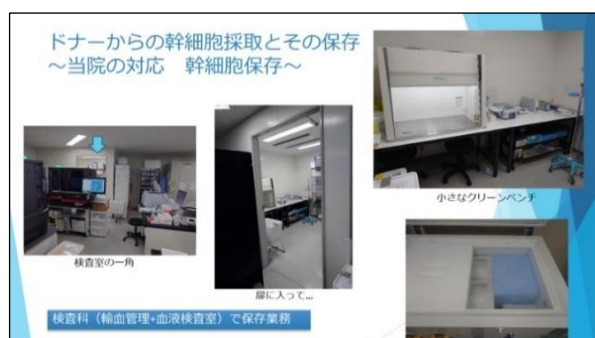
それから採取時には、末梢血幹細胞採取の経過記録を作っています。血圧とか血液の流量・流速、ポンプの設定、それから採取量などを全一覧表にしています。最終的には CD34 の数が末梢血幹細胞採取では必要になってきますので、そういった数が打ち込めるような経過記録です。この経過記録は透析技師さんを中心に記載をしていただいています。同種移植施設では、院内で CD34 の解析をされているところが多いかと思いますが、当院でも血液検査室の方を中心に CD34 を測定していただいて、同日中に返していただくといったシステムを作っております。



先ほど米村先生からも、末梢血幹細胞の採取と保存を当院で行っているとご紹介いただきましたが、実は1年ちょっと前までは、熊本大学病院に末梢血幹細胞の保存をお願いしていました。

これは当院の採取数ですけども、ハプロ移植が増え、末梢血幹細胞採取が増えたということもあって、かなりの採取数がありました。当時、熊本大学病院で全部保存していただいていたんですけども、熊本大学病院の保存数よりも当院のものが多いう状況が続いて、あまりにも心苦しいところと、やはり移植をこれだけやっている施設は、自前で保存できないといけないということで、2022年6月から院内で保存できる体制がようやく整いました。

これは院内の保存数ですけども、少ない時は月に1~2件ですけども、だいたいは月に5~6件ぐらい院内で凍結保存を行っています。



この凍結保存の体制ができたというのは、国立病院機構でご勤務の先生方はお分かりになると思いますが、国立病院機構では、検査技師さんも九州内での異動が多く、自前でプロフェッショナルを育てようと思っても、3~5年すると次の病院に異動されてしまいます。そうすると国立病院機構で移植をしている病院はそんなに多くないので、その技術の

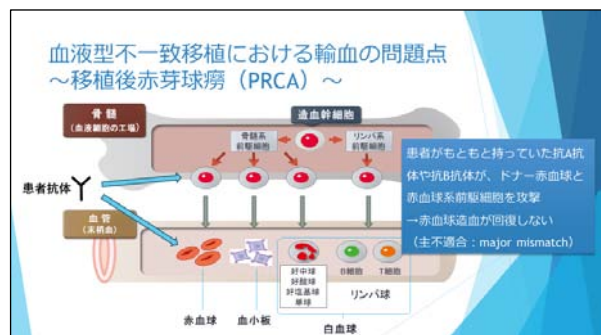
継承が難しいという問題があります。ですので、この体制を作るためには、本当にその時のリーダーがどういう方かというのは非常に大事です。ちょうど2年前ぐらいに当院に異動してこられた検査技師長さんが、血液検査のスペシャリストだったので、僕らも今しかないと思い、その方にグッと入っていただいて院内の保存体制を整えて、マニュアル化して、それを継続できるような体制を構築しました。ただ、急遽作ったということもあり、もともと倉庫だった検査室の一角を借りて、その中に小さなクリーンベンチと-80℃のディープフリーザーを置かせていただき、検査技師さんが保存、分離等の保存業務をしていただいている状況です。

移植治療は、特に当院みたいな一般病院だと、例えば、輸血検査室の室長は僕ですけども、正直僕が手を動かせることはないのです、いろんな部署の方の手を借り、ご協力を仰ぎつつ成り立つ治療ということで、本当に助かっています。

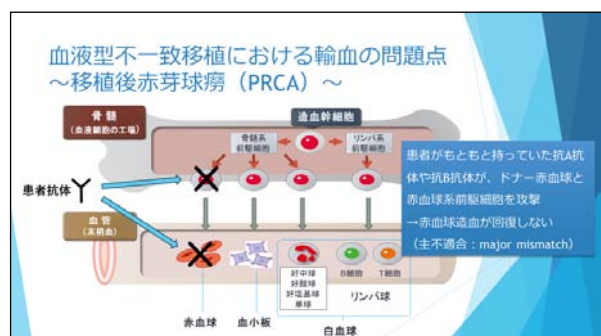
もう一つは払い出しです。実際に保存した細胞をどうやって払い出すか、これもなかなかトリッキーで、各病院で色んな工夫をされてるのかなと思います。当院では、末梢血幹細胞保存依頼書を出して、採取予定日を何時いつにする、ドナーさんと患者さんの名前、ID を記入します。ここだけは紙媒体で輸血室との情報交換をしています。それから払い出しは輸血システムの下の方に、自家移植とか同種移植とか、そういう項目を作って輸血オーダーとして、凍結した製剤を払い出すという体制を作っています。



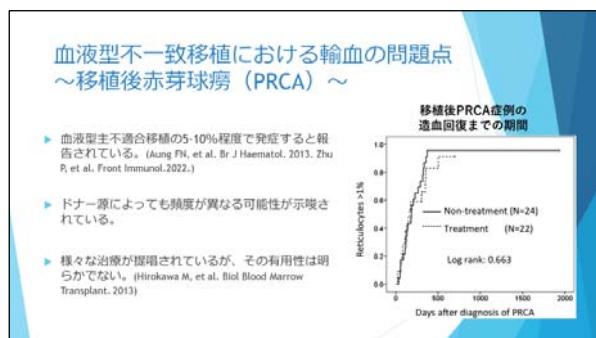
あとひとつ、血液型不一致移植における輸血の問題点として、移植後の赤芽球癆 (PRCA) という病態があります。例えば、移植が A 型と B 型の組み合わせであれば、患者由来の赤血球が段々減って、患者由来の抗体も減っていった、ドナー由来が増えていきます。抗体の力価は落ちるのが結構遅く、後ろの方まで残る事があって、そのなかでドナー赤血球が上がってくる丁度このポイント。このポイントはドナー赤血球は B 型だけれども、抗 B 抗体が体の中に残っている状況ができます。こういった時に起こってくるのが「赤芽球癆」という病態です。



赤芽球癆というのは、できあがった赤血球に対して抗体が反応して溶血するというわけではなく、もっと手前です。

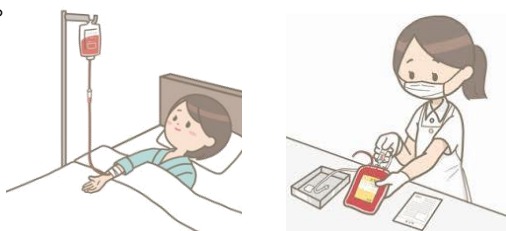


骨髓の中の幼若な細胞から抗原が出てしますので、患者抗体がこの幼若な血球から全部壊してしまうということが起こります。そうしますと前駆細胞を攻撃することによって、赤血球の造血自体が回復しないということになります。これは主不適合（メジャーミスマッチ）という組み合わせで起こってきます。



赤芽球癆は、血液型不適合移植の5～10%位で、そんなに多くないんですけれども、時々起こってくるというものです。例えば、再生不良性貧血に対して移植をした結果 PRCA になって、患者さんは輸血をしなくて必死で移植をしたのに、可哀想に輸血しなければいけなくなったということで、患者さんにとって非常に苦痛です。あと、場合によってはドナー源（ドナーソース）によっても頻度が異なるかもしれないといわれています。

こちらは日本からの報告のひとつですが、どの位で赤血球造血が回復したかという後方視的検討です。横軸は「日」ですけれど、長い方では400～500 日、赤血球造血が回復しないということになりますので、かなりの長期間に渡って定期的（1～2週間ごと）な輸血が必要ということになります。今のところ様々な治療法が提唱されていますけれども、これで確実に良くなるという治療法はなく、ひたすら抗体が落ちるのを待つというのが中心的な治療になっております。これも不適合移植の一つの問題点ということになります。



Take Home Message

- ▶ 造血幹細胞移植は、医師、病棟看護師のみならず、薬剤師、検査技師（輸血、細胞管理、検査部門）との協力で初めて成り立つ治療である
- ▶ 独特な管理を要する治療であり、インシデント/アクシデントのリスクが高い
- ▶ 他施設とも情報交換を行いながら、それぞれの施設に応じた管理体制の構築が必要となる



ご清聴ありがとうございました。

最後のスライドです。

造血幹細胞移植は医師、病棟看護師のみならず、薬剤師、検査技師、輸血細胞管理検査部門などの協力で初めて成り立つ治療で、独特な管理を有する治療でインシデント/アクシデントのリスクが高いという問題点があります。色々な施設で情報の交換をしながら、各々の施設に応じた管理体制が必要になると思います。

これで終了します。ご清聴ありがとうございました。

【座長：熊川先生】

河北先生、大変分かりやすい講演、ありがとうございました。フロアの方から、どなたかご質問ありませんか。



【質問者】



ご講演ありがとうございました。NHO 長崎医療センターの長井と申します。

血液型不一致移植の患者に対する輸血指示書のことで確認ですが、少し触れられたと思うのですが、血液内科以外の診療科の先生方で、例えば外科で全く別のご病気、大きい外科手術で入院されて輸血が必要となった場合には、外科の先生方は先ほどの指示書にアクセスして、適切な血液型の製剤を選択するということが可能であるという仕組みだと理解したんですが、間違いないでしょうか。

【演者:河北先生】

ご質問ありがとうございます。
そうですね、一番見やすいのは
患者掲示板に出てきますので、
その時点で見えるということに
なります。指示書も電子カルテ
上には反映されていますけれども、確かに外科の
先生方がどこを見ればいいのかというのは、なかなか
分からないです。院内でそういった場合には、
「輸血した」ということが表に出てますので、僕らの
ところにご連絡いただき、口頭で聞くということが
現実的には多いかもしれません。



【座長:熊川先生】



では、お時間となりましたので、
河北先生ありがとうございました。
続きまして講演5、九州大学
大学院医学研究院臨床検査
医学分野教授、國崎祐哉先生に
ご講演をお願いいたします。

先生のご略歴を紹介いたします。2000年に九州
大学医学部を卒業されまして、第一内科に入局され、
その後臨床研究の研鑽を積み、2007年に Mount
Sinai 医科大学に留学されています。2010年には
Albert Einstein 医科大学の研究員となられて、
日本に戻られてからは、2014年に九州大学病院
遺伝子細胞療法部助教、それから講師、准教授と
昇任されて、今年4月に臨床検査医学分野教授に
ご就任されておられます。

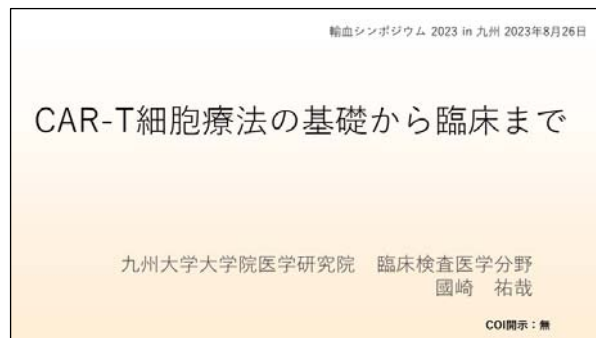
先生には、「徹底解説!CAR-T 細胞療法の基礎
から臨床まで」と題してご講演いただきます。

それでは、よろしくお願いいたします。

【演者:國崎先生】



熊川先生、ご紹介ありがとう
ございます。皆さん、こんにちは。
九州大学の國崎と申します。



本日は、「CAR-T 細胞療法の基礎から臨床」と
いうことでお話をさせていただきます。

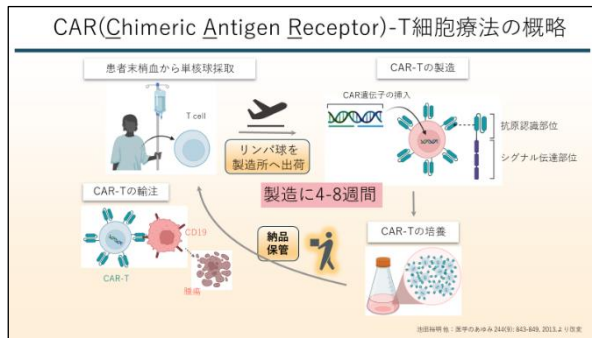
現在、臨床医学部門の責任者として、検査部の
責任者をしておりますので、始めに九州大学の検査
体制のご紹介をさせていただきたいと思います。



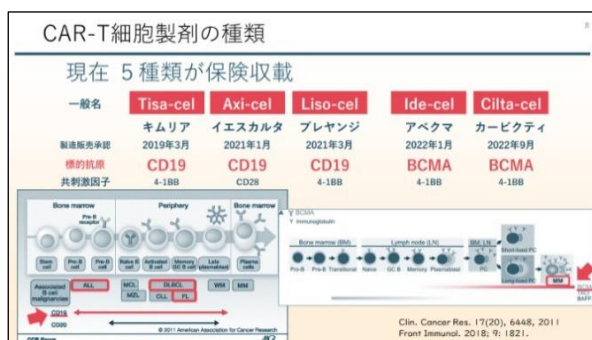
九州大学の検査部門は大きく分けると、検査部と
遺伝子細胞療法部の2つの部からなり、この検査部
というのが皆さんの病院にもある、いわゆる一般の
中央検査室にあたる部分だと思います。それに加え、
遺伝子細胞療法部という特殊検査部門で、特殊な
検査を行う、特に移植関連の検査やフローサイト
メトリーを行う検査室が独立して存在しております。
この2つの検査室が九州大学の検査体制を支えて
おります。技師さんの数としては検査部に約80名、
それに対して遺伝子細胞療法部には6名と非常に
少ないのですが、ローテーションしながらお互いの
技術を高めあうという体制をとっております。

この遺伝子細胞療法部が、当院での細胞採取を
行っている部門でありまして、その紹介をさせてい
だきます。





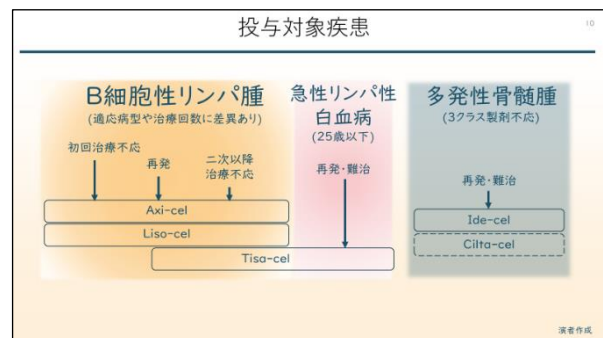
その製造過程というのは、まず患者さんの末梢血から T 細胞を含めた単核球を採取します。それを一旦製造所、これはどこの施設でも作れるものではないので、各製薬会社の工場に送りまして、そこで CAR 遺伝子を導入して CAR-T を作成し、それを増殖させることにより製造されます。できた製剤を凍結したものを投与施設に運んで、それを溶かして患者さんに投与するという治療になりますので、採取してから投与するまでに約4~8週間かかるような治療になります。



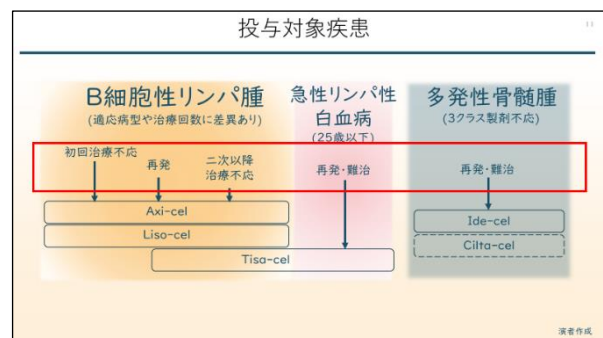
先ほど、腫瘍を特異的に認識するということをお話しましたが、現在、その標的抗原としては CD19と BCMA の2種類が実臨床で使われており、CD19に対する CAR-T 製剤として、一番最初に出たのがキムリアという製剤です。その後にイエスカルタ、ブレヤンジが出て3製剤。BCMA(B 細胞成熟抗原)、多発性骨髄腫に対する CAR-T 製剤は、アベクマ、カービクティの2種類で、現在5種類の製剤が保険で使用することが可能となっております。



次に CAR-T 療法の適応疾患・効果について、お話をさせていただきます。

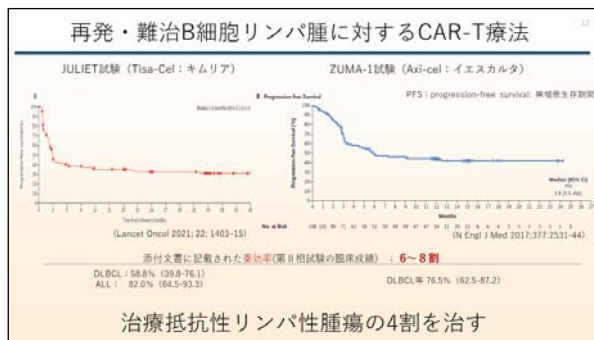


適応疾患は先ほどいいましたように、CD19を発現する B 細胞性リンパ腫、急性リンパ性白血病、BCMA という抗原を発現する多発性骨髄腫、この3疾患になります。リンパ腫は色々な亜型がありますが、詳しいことはいわずに B 細胞性リンパ腫として、まとめてお話しします。

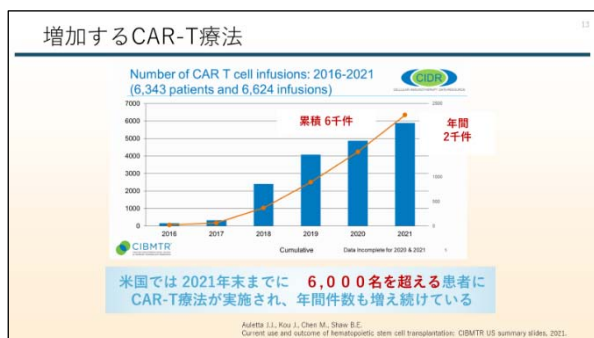


いずれも注目していただきたいのが、ここに書いてある初回治療不応、再発、再発・難治、再発・難治とあることで、通常の治療ではなかなか治りづらい方が対象となっております。





その効果としては、先ほど述べました再発・難治 B 細胞リンパ腫を代表にあげて説明します。再発・難治の B 細胞リンパ腫は、ほとんど治療が得られない疾患ではありますが、約4割を治す可能性がある治療として、非常に注目されている治療となっております。

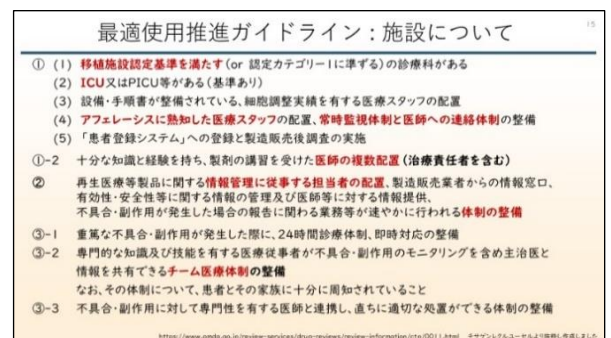


これはアメリカのデータですが、2016年以来投与している、使用されている患者数はどんどんどんどん増えていて、米国では年間2000例、累計6000例の患者さんに CAR-T 療法が実施されているという状況で、世界的にも非常に注目の高い治療となっております。



次に CAR-T 細胞製造の実際ということで、お話させていただきます。

CAR-T 細胞を作るには、CAR-T 細胞製造施設として、製薬会社の製造施設としての認証が必要となりますが、認証についてお話させていただきます。



こちらはキムリアの適正使用ガイドラインですが、「施設について」というところで、このようにたくさんの施設認定基準を満たす必要があります。その中には、「移植施設であること」であったり、「ICU をもつこと」であったり、「アフェレーシスに熟知したスタッフがいること」であったり、「このようなチーム医療体制の整備」など、非常にたくさんの要件が含まれます。



この理由としましては、いわゆる末梢血幹細胞採取というのが、患者さんの細胞を採取する手技として非常に近いものでありますが、これと対比して末梢血幹細胞というのは、おそらく製剤・医薬品としての取り扱いがないために、移植ガイドラインであったり、採取マニュアルであったり、指針であったり、そういうものを遵守するということで行われますが、CAR-T に関しては、製薬会社に出荷しそこで製造したものを受け取って投与するということで、医薬品の扱いになります。

そこで医薬品の製造施設として GMP (医薬品の製造管理及び品質管理の基準) や、GCTP (再生

製剤保管

細胞採取

細胞保管

製剤化

投与

輸血診療部門

発注細胞調整センター

細胞分譲協業

保存液・凍結による細胞保存

細胞製剤保管

製造全行程でGMP基準を満たすことが必要

CAR-T療法の施設監査

医薬品の原材料としてのリンパ球採取施設

監査で求められる事項

- QMS : Quality Management System
- SOP: Standard Operating Procedures
- 文書体系・文書管理（一次文書・二次文書）
- 責任者：品質管理責任者・技術管理者
- 教育訓練管理・記録
- 温湿度管理・清掃管理の手順や記録・契約
- 変更・逸脱管理、内部監査・記録

フローチャートのラベル:

- 投与 (Injection)
- 細胞採取 (Cell Collection)
- 細胞保管 (Cell Storage)
- 製剤化 (Formulation)
- 製剤保管 (Formulation Storage)
- 細胞製造部門 (Cell Production Department)
- 分子細胞製造センター (Molecular Cell Production Center)
- (国内外の製造工場へ搬送して製造) (Transport to manufacturing plants for production)

おそらく今日は、検査技師の方もいらっしゃると思いますが、ISO15189 認定と非常に似ています。ISO15189 認定で求められる事項が非常に近いということで、CAR-T は医薬品の製造所としての認定を受けるにあたって、このようなマニュアル管理や

CAR-T療法が可能な医療機関				
T: Tisao-001 A: Axi-cel L: Liso-cel T: Liso-cel				
近畿・11施設				
大阪大学医療センター	T	北海道・東北4施設	T	TAL1
大阪赤十字病院	T	札幌医科大学病院	T	T
大阪公立大学医学部附属病院	T	東北大学病院	T	L
大阪大学医学部附属病院	T, LI			
京都大学病院	T			
京都府立医科大学附属病院	T			
大阪大学医学部附属病院	TAL1			
兵庫県立こども病院	T			
神戸市立中央医療センター中央市民病院	T, LI			
徳島県立大学病院	T, LI			
岡山大学医学部附属病院	T			
中部・8施設				
名古屋大学医学部附属病院	T			
金沢大学附属病院	T, LI			
徳島大学医学部附属病院	T			
岐阜大学医学部附属病院	T			
奈良県立大学医学部附属病院	T			
奈良県立医科大学附属病院	T			
岐阜市立大学病院	T, LI			
三正大学医学部附属病院	T			
中国・四国・5施設				
広島大学医学部附属病院	T			
広島県立大学附属病院	TAL1			
山口大学病院	T			
広島市立病院	T			
広島県立大学病院	T, LI			
香川県立大学医学部附属病院	T			

九州大学病院に相談があった医療機関

2019年10月以降
紹介や相談があった施設 45施設

福岡	18	沖縄	5
佐賀	2	山口	2
長崎	4	広島	2
大分	2	愛媛	3
熊本	2		
鹿児島	3		
宮崎	2		

九州大学病院での実施件数

リンパ球
採取件数

2023年3月まで
積算141件

5
4
3
2
1
0

2019年10月 2021年 2022年 2023年

CAR-T
投与件数

2023年3月
積算112件

5
4
3
2
1
0

2019年11月 2021年 2022年 2023年

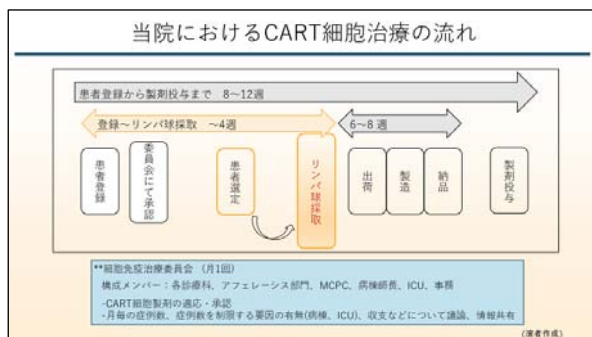
※2023年4月1日現在

63

最初、2019年にキムリア製剤が市販されるようになった頃、リンパ球採取、投与は月1例だったのが、どんどん増えておりまして、最近では月に6~8件のリンパ球採取を行って、それを製造にまわしまして、同数の投与を行っているという状況で、この3年間で約140件のアフエーシスと、約110件のCAR-T製剤の投与を行っているのが当院の現状です。



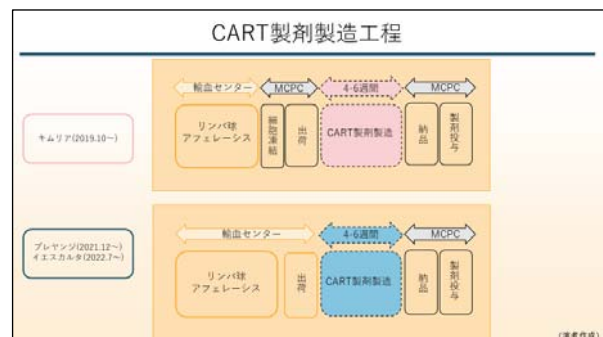
次に私が昨年まで従事しておりました、CAR-T細胞製造のための細胞採取についてお話をさせていただきますと思います。



これは、当院におけるCAR-T細胞治療の流れになります。まず必要な患者さんを登録していただき、その後に月1で開催される細胞免疫治療委員会で承認します。これはやはり適用が非常に複雑であること。また、やはりどんな患者さんでもCAR-Tということではなく、適用を厳格に守ること、もしくは優先順位や病院にかかるコストを踏まえ議論しています。1製剤で約3000万円かかるため、病院の収支も考慮する必要がありますので、委員会で「この患者さんのアフエーシスを行う、治療を行う」ということを承認した上で患者さんの選定を行って、その後にリンパ球の採取を行います。だいたい登録から採取

までに4週間ぐらいかかることが通常です。その後、リンパ球採取を行って、その後に出荷、製造、納品、製剤投与。やはり製造に4~6週間かかりますので、製剤投与までには6~8週間かかることが多いので、患者登録から製剤投与までは、8~12週間ぐらいかかるというのが通例です。

細胞免疫治療委員会の構成メンバーとしては、各診療科、アフエーシス部門、MCPC といって細胞凍結とか細胞管理をするCPC部門の各代表者、それから病棟の師長さん、ICU、あとは先ほどお話ししたように病院の支払いにも関係してくるので事務も含めたメンバーになります。月1回、このメンバーで集まり適用・承認はもちろん、月毎の症例数を確認したり、コロナ禍やその他、症例数を制限する要因はないか、ICUはこのペースで患者さんの受け入れは可能か、病棟は切迫していないか、病院の収支、年度末なので何例までにして欲しいとか、そういうものも含めて議論しながら、情報共有しているということになります。



アフエーシスから出荷までの間は、このB細胞性リンパ腫に対するキムリアと、ブレヤンジ・イエスカルタという別の製剤で、製造工程はほとんど同じですが、ひとつ違うところがあります。それは院内で細胞凍結を必要とする製剤か、そうではないかという点です。この2製剤に関しては、細胞採取を行って、そのままできたものを直接製造工場に送りますので、院内で凍結管理をする必要がない製剤に分けられます。ただ、送ってから製剤が出来るまでの期間は大きく変わらないので、凍結をするかしないかだけの違いですが、ここも後でちょっとだけお話しする、患者さんの選択等に少し関係するので、これからCAR-Tを

院内で準備するという時には、ちょっと考えておいたほうがいい点かなと思います。



これは CAR-T 製剤製造のための設備になります。私が昨年までいました輸血センターというところで、リンパ球アフェレーシスを行う時に使用するものが、SPECTRA OPTIA です。これで末梢血のリンパ球採取を行ないます。現在は、先ほど説明したように毎週2例の CAR-T アフェレーシスと、他の移植のための細胞採取を行うために、我々の施設では、SPECTRA OPTIA を3台運用しております。また、細胞凍結や製品の保管に関しては、九州大学病院には、元々分子・細胞調整センター (MCPC) という、無菌操作や細胞の保管を専門に行う施設がありましたので、CAR-T 製剤を含めてこの再生医療等製品の製造・管理に関しては、MCPC のご協力を得て行っております。

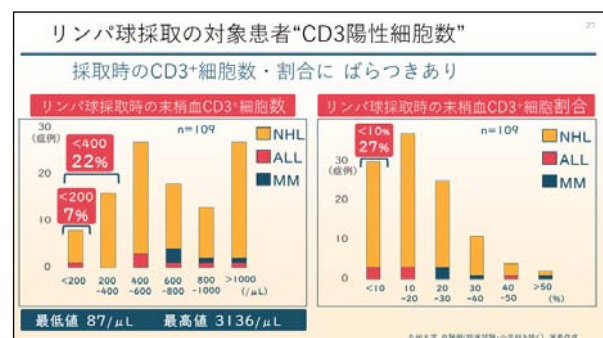
	適応疾患	目標細胞数	血液処理量	凍結処理 (採取施設での)	採取日程の自由度
キムリア	急性リンパ性白血病 B細胞リンパ腫	CD3陽性 1.0-2.0 x 10 ⁹	規定なし (5-15 L)	要	高
ブレヤンジ	B細胞リンパ腫	規定なし	7 or 12 L	不要	低
イエスカルタ	B細胞リンパ腫	全単核球 5.0-9.0 x 10 ⁹	12-15 L	不要	低

(参考作成)

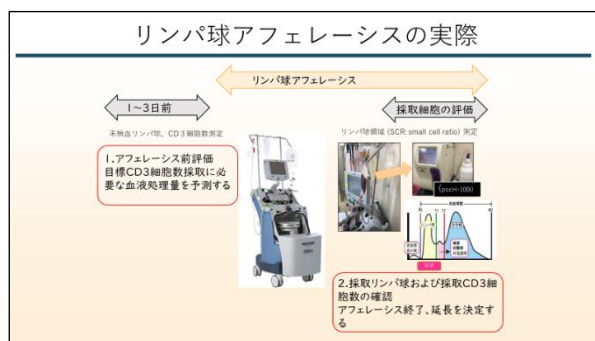
B 細胞性リンパ腫に対するキムリア、ブレヤンジ、イエスカルタの3製剤では、それぞれに採取要件が異なります。適応疾患は、CD19 を発現している B 細胞性の悪性腫瘍なんですけど、B 細胞リンパ腫であるかと、B 細胞性の白血病が入るかなのですが、採取要件である、目標細胞数が CD3 陽性細胞で

あったり、全単核球であったり。また、血液処理量が規定されていたりとバラバラです。しかし、この点はどの施設においてもクリアできると思いますが、凍結処理に関しては、導入時に考慮すべき点があります。凍結不要の製剤の方がすぐに送れるのでいいじゃないかということもあるかと思うのですが、採取日の自由度という面では不便です。院内での凍結保管が必要ない・できない製剤に関しては、採取当日に直接送らなければならないので、急な日程変更に対応ができません。なぜなら1~2週間前に製造施設の枠を抑えて、その日に合わせてアフェレーシスを行って、その日に送るということになりますが、院内での凍結処理ができる・しなければいけない製剤に関しては、例えば、アフェレーシスの前日に患者さんの状態が悪くて、1週間待てば採取が可能になるという状況であれば、こちらの都合というか送る日 (採取日) を遅らせて、製造所の枠に関係なく、院内で凍結して保管しておけるので、そういう日程の自由度、急な日程調整が可能ということになります。

なので、これから CAR-T の導入を考えられてる場合には、その辺の日程の融通であるとかを考えて、どの製剤を優先して導入して行くのかというのは、検討されてもいいのかなと思います。

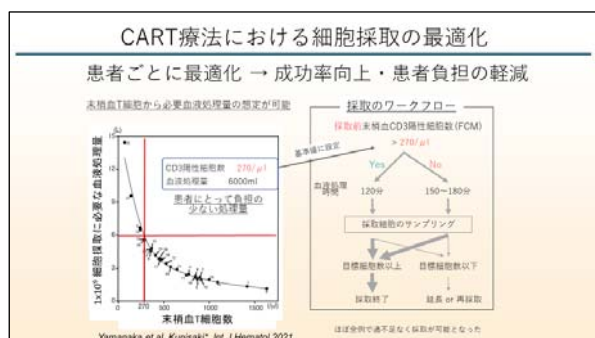


また別の話題になりますが、リンパ球採取に関して、やはり採取時の CD3、患者さんの末梢血中を循環する CD3 の数によって、その採取の時間であったり、難しさというのが変わります。やはり患者さんによって末梢血の CD3 陽性細胞数が非常に違います。それは、前治療だったり、疾患の種類だったりとかで違うので、患者さんごとに適正なアフェレーシスの条件を決めることが重要ではないかと考えております。



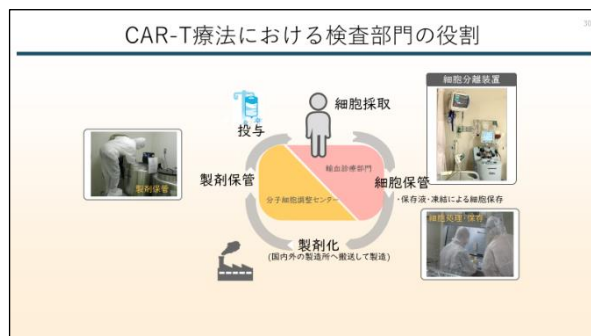
そこで我々は、実際のアフェレーシスの1~3日前に末梢血のCD3陽性細胞数を測定することによって、患者さんにとって、どの位の血液処理数が必要かを計算して、アフェレーシスを行っております。

やはり、それは予測値ですので、終わるかどうかを判断するには、そのプロダクトを1回評価して、その中に十分な単核球数、それにCD3の割合をかければ大体の採取されたリンパ球のCD3陽性細胞数というのを概算できますので、それで採取の終了や追加、延長を決めているというのが現状です。

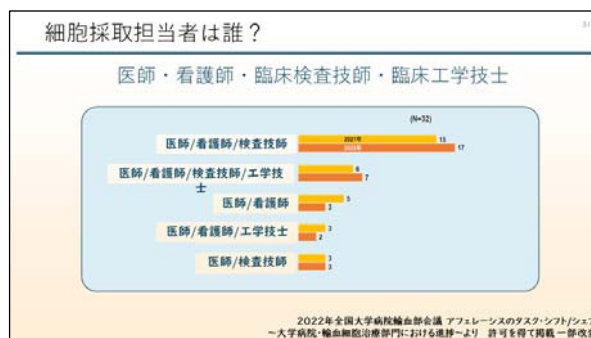


こちらがそのフローチャートです。これまでに行ってきた末梢血 T 細胞数と、 1×10^9 の T 細胞採取に必要な血液処理量をプロットするときれいな相関が得られます。この相関曲線から、患者さんにとって負担の少ない処理量というものが6000mL。これは大体50mL/分で処理して、2時間行った場合に換算されるのですが、それを考えると、大体末梢血のCD3細胞が270/μL あれば足りるだろうということで、これをひとつの目安にして、ワークフローを作って、それで270/μL 以上あれば120分でサンプリングします。それ以下であれば150分とか180分でサンプリングして、採取終了や延長を決めるという運用を行っております。 1×10^9 というのは、非常に初期の

段階の目標値で、現在はB細胞リンパ腫のアフェレーシスに関しては、もうちょっと多い細胞数の方が失敗率というか、製造失敗例が少ないと言われておりますので、この倍ぐらいの数を目標とした数にここを改定して、我々はアフェレーシスを行っております。

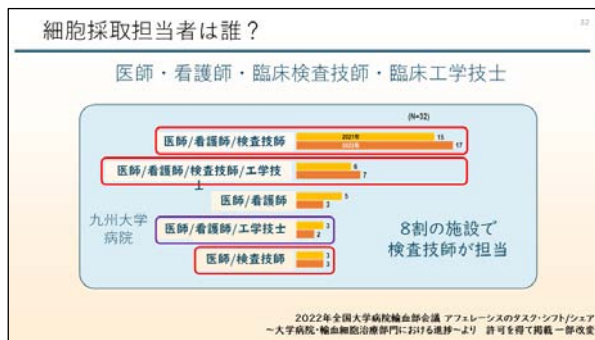


最後に、CAR-T 療法における検査部門の役割ということでお話させていただきますが、この細胞採取、細胞保管、細胞の送り出し、製剤の保管が必要となりますが、これは非常に末梢血の幹細胞採取、幹細胞移植における流れと非常に似ていることがお分かりかと思えます。



これは、2022年の全国大学病院輸血部会議のアフェレーシスのタスク・シフトの資料から転載していますが、どのような職種の方が細胞採取を担当しているかを32施設に聞いた結果です。結果としては、医師、看護師、検査技師、臨床工学士の4職種の方々がそれぞれの組み合わせで行っているということが多いということが分かります。





我々、九州大学では、医師、看護師、工学技士で行っておりますが、約8割の施設は検査技師が担当しているということが分かりますので、やはり全国的には、検査技師さんの仕事であるところが多いと思われる。



そこで、やはり CAR-T 療法においても、



検査部門の役割というのが、今後も重要になってくるのではないかと考えております。

以上です。ご清聴ありがとうございました。



謝辞

九州大学病院 血液腫瘍科・血液内科 赤司 浩一 加藤 光次 森 康雄 島 隆宏 安藤 悠太 山内 拓司 藤之内 文昭 迫田 哲平	遺伝子・細胞療法部 宮本 京子 清島 久美 龍井 美沙 前田 裕亮 大田 竜誠
小児科 大賀 正一 古賀 友紀	分子・細胞調整センター 田中 芳浩 木次 和子 久保 奈美子 大和田 梓 寺川 しのぶ
遺伝子細胞療法部・輸血センター 前田 高宏 平安山 知子 仙波 謙一郎 山中 育未 今永 博 石原 大輔	看護部のみなさま 細胞免疫治療委員会委員のみなさま
MEセンター 三島 博之 佐々野 浩一 徳本 裕哉 瀬戸口 秀徳	

【座長：熊川先生】



國崎先生、ご講演ありがとうございました。フロアからご質問ありませんか。

【質問者】

熊本県赤十字血液センター、米村です。今日は本当に詳細な報告ありがとうございました。

先生のご施設では CAR-T が月6～8例で、あと移植の例数を考えるとその倍近くあるので、OPTIA は3台ぐらいあるのかな、と想像したのですが、実際は何台あるのですか。それから検査技師さんが6名ということですが、採取と保存は、こういった業種の方が関わられているのかと、看護師さんはこういった形で関わられているのかを教えてください。

【演者：國崎先生】



ご質問ありがとうございます。OPTIA は3台です。あと我々の施設は特殊だと思うのですが、細胞採取に関しては、医師が3～4名おります。そこに看護師1名、

臨床工学技士1名という体制で採取を行っています。検査技師は入っておりません。看護師は血液内科病棟から今後アフェレーシスナースを目指している、輸血業務に特化した方が1人降りてきて、お手伝いいただいているという状況で、その方がいない時は

外来から1人お手伝いに来ていただいています。

細胞保存に関しては、我々の施設では MCPC で
行っていて、MCPC にいる専属のスタッフが細胞の
凍結保存、払い出しから受け取り、管理まですべて
してくださっています。

【質問者】

MCPC のスタッフさんですが、
輸血部門の検査技師さんでは
ないのですか。

それから、OPTIA は3台ある
とのことでしたが、3台が同時に
稼働することもありますか。



【演者：國崎先生】



MCPC のスタッフは、輸血
部門の検査技師さんとは別です。

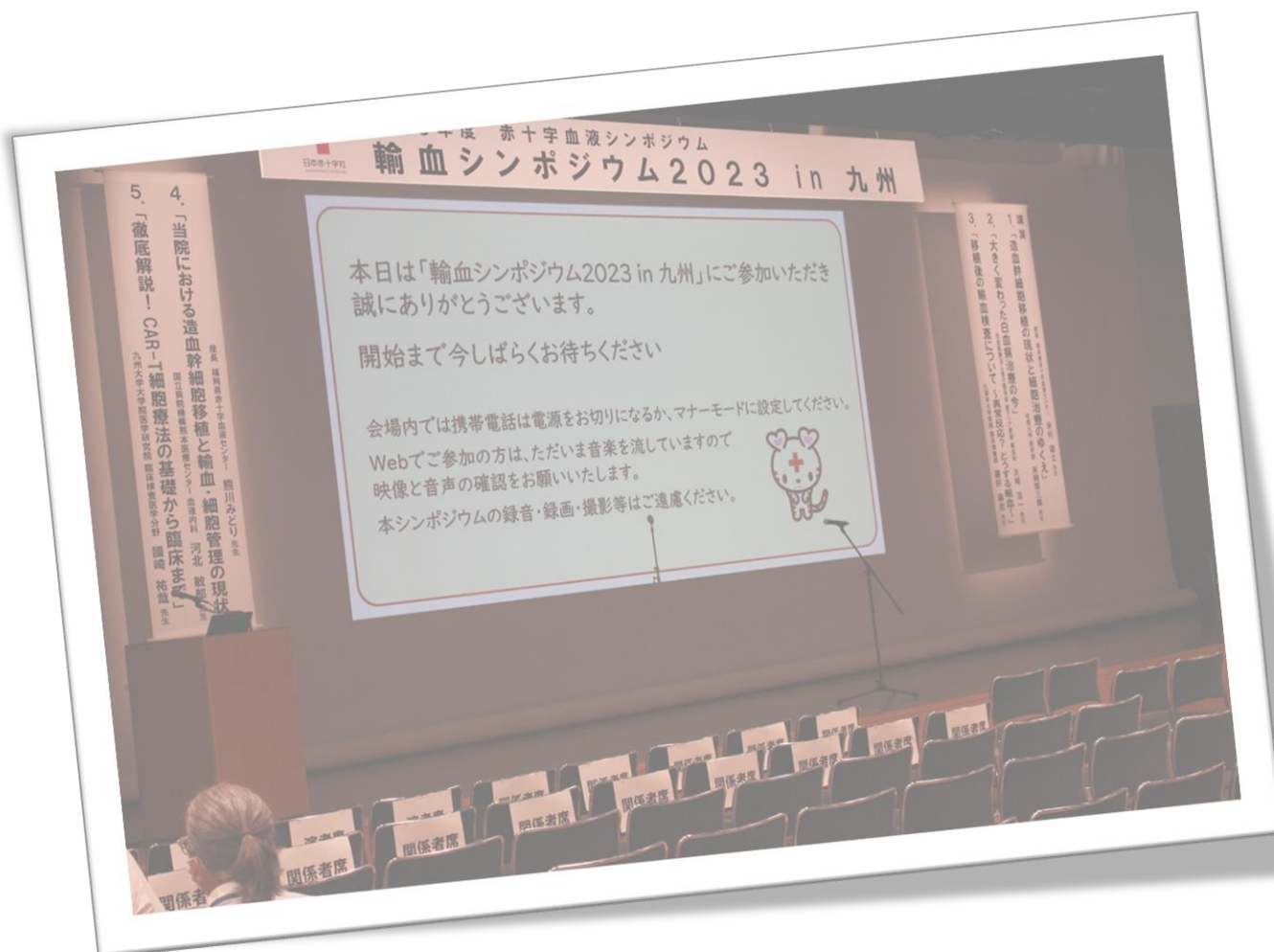
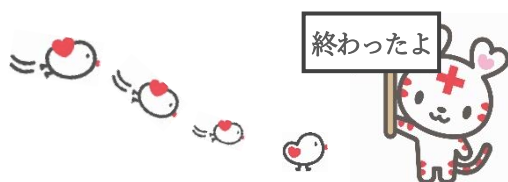
OPTIA を3台同時に動かすこ
うことは、あまりありませんが、
2台は常時稼働しており、何か
不備があった時のバックアップとして1台追加して
いるという状況です。

【座長：熊川先生】

はい、それでは時間になりましたので、國崎先生
ありがとうございました。

【司会】

ご講演いただきました、河北先生、國崎先生、そして
座長の熊川先生ありがとうございました。



【司会】

それでは、これより閉会の挨拶に移ります。閉会の挨拶は日本赤十字社九州ブロック血液センター所長松崎浩史が行います。松崎所長、お願いいたします。

【閉会挨拶】



皆さま、いかがだったでしょうか。本日はたくさんの方が Web を通じて視聴していただいたと思います。ご講演いただいた先生方ありがとうございました。

本日は、血液疾患に対する移植療法、薬物療法ということで現状をお話いただきました。私が医者になった頃は、血液疾患、白血病というのは不治の病で血液内科に行かれる先生は勇気のある先生だと思っておりましたが、これだけ治療が進歩して、ビタミン A で本当に白血病が治るのかと思ったり、飲み薬で治るのかと思っていましたが、今日、お話を聞いてよく分かりました。CAR-T 療法も最近よく耳にしますが、実際どういうものか分かっていませんでしたが、色々大変なことがあることがよく分かりました。赤芽球癆というお話もありましたが、血液型が異なる移植を行って、溶血反応など起こらないのかということもずっと疑問だったのですが、そこも解決できました。私にとっては非常に有意義なご講演ばかりだったと思います。皆さんにもそのような有意義な時間であつたら良いなと思います。

本日はたくさんの聴衆の方、5 名の先生方、改めてお礼を申し上げます。本日はありがとうございました。

【司会】

松崎所長ありがとうございました。

以上で「輸血シンポジウム2023 in 九州」を終了いたします。本日はお忙しい中ご参加いただきまして誠にありがとうございました。お帰りの際にはお忘れ物などございませんよう、どうぞお気を付けてお帰り下さい。なお、お出口にてアンケートの回収を行なっておりますので、皆さまのご協力をお願いいたします。また、Web でご参加の方は、チャットに表示しておりますアンケートの URL より、アンケートへのご協力をお願いいたします。参加証明書ならびに認定制度への申請もアンケートからの申請となりますのでどうぞお気を付けください。

本日は、「輸血シンポジウム2023 in 九州」にご参加いただき、誠にありがとうございました。



「輸血シンポジウム2023 in 九州」アンケート集計結果

参加者内訳

施設/職種		現地参加	Web参加	回答数	回答率
医療機関	医師	5	16	15	71.4%
	薬剤師	2	50	52	100.0%
	看護師	44	69	82	72.6%
	検査技師	47	284	242	73.1%
	事務職	0	2	1	50.0%
	その他	0	4	1	25.0%
メーカー		14	9	8	34.8%
その他		4	40	40	90.9%
外部参加者合計		116	474	441	74.7%
血液センター	医師	6	10	7	43.8%
	薬剤師	4	12	12	75.0%
	看護師	5	8	10	76.9%
	検査技師	17	24	17	41.5%
	事務職	12	9	9	42.9%
	その他	1	2	2	66.7%
血液センター合計		45	65	57	51.8%
未記入		6	4	2	20.0%
合 計		167	543	500	70.4%

1. 本シンポジウムの開催をどのようにして知りましたか(複数回答可)

	総数	医療機関						メーカー	血液センター	その他	未記入
		医師	薬剤師	看護師	検査技師	事務職	その他				
☐ 医療機関への開催案内を見て	214	9	23	38	130	0	0	2	5	7	0
☐ 日赤MRを通して	85	1	4	4	58	1	0	1	15	1	0
☐ 職場の上司、同僚から聞いて	94	5	5	28	29	0	0	0	20	6	1
☐ ホームページを見て(BC9、学会等)	139	4	17	19	58	1	0	3	16	20	1
☐ その他	35	0	8	3	7	0	1	1	6	9	0

<その他> 薬剤師 薬剤師会からの案内(2)、開催案内メール(6)
 看護師 開催案内メール、家族からの勧め、島根県血液センターからの案内
 検査技師 輸血学会からの案内(2)、開催案内メール(4)、メーカーからの情報
 その他 メーカーからの情報
 メーカー 開催案内メール
 血液センター 開催案内メール、所内の案内・連絡(4)、血液センター職員からの声掛け
 その他 開催案内メール(2)、血液センター職員からの声掛け、案内資料を見て
 薬剤師会からの案内(3)、Webによる案内、両親から聞いて

2. 本シンポジウムへ参加した動機は何ですか(複数回答可)

	総数	医療機関						メーカー	血液センター	その他	未記入
		医師	薬剤師	看護師	検査技師	事務職	その他				
☐ 毎年参加しているため	192	3	18	19	112	0	0	4	21	14	1
☐ 認定制度の単位取得のため	273	6	28	63	133	1	0	1	17	24	0
☐ 自己研鑽のため	283	12	32	45	137	1	1	4	27	23	1
☐ 演題に興味・関心があった	241	8	15	32	135	1	0	5	26	18	1
☐ 演者に興味・関心があった	13	0	0	1	8	0	0	1	1	1	1
☐ 勤務先・上司からの命令(出張)	5	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0
☐ その他	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

<その他> 薬剤師 知人から勧められて

3. 本シンポジウムはあなたにとって有益でしたか

	総数	医療機関						メーカー	血液センター	その他	未記入
		医師	薬剤師	看護師	検査技師	事務職	その他				
☐ 有益だった	489	15	51	78	239	1	1	8	55	39	2
☐ どちらでもない	11	0	1	4	3	0	0	0	2	1	0
☐ 有益ではない	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4. 通信状態はいかがでしたか(Web参加者のみ)

	総数	医療機関						メーカー	血液センター	その他	未記入
		医師	薬剤師	看護師	検査技師	事務職	その他				
☐ 良好だった	362	12	46	52	182	1	1	4	37	27	0
☐ 一部通信の乱れがあった	47	0	4	6	26	0	0	0	5	6	0
☐ 全体を通じて通信の乱れがあった	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0

5. 今後のシンポジウムの開催形式について（複数回答あり）

	総数	医療機関						メーカー	血液センター	その他	未記入
		医師	薬剤師	看護師	検査技師	事務職	その他				
☐ 参集での開催を希望する	21	1	0	5	8	0	0	1	5	0	1
☐ オンラインでの開催を希望する	82	3	14	15	36	0	0	0	8	6	0
☐ ハイブリットでの開催を希望する	376	11	36	56	190	1	1	6	41	33	1
☐ どちらでもよい	21	0	2	6	8	0	0	1	3	1	0

6. 今後、シンポジウムで取り上げて欲しい内容がありましたらご記入ください。

職種	No	取り上げて欲しい内容
医師	1	新規血液製剤
	2	献血者確保の戦略（特に若年層）、災害・有事における血液事業の展開
	3	clonal haematopoiesis(CHIP)
	4	小児がんに関して
	5	移植関連
	6	細胞治療に関する内容
薬剤師	1	小児の血液疾患
	2	医薬品
	3	輸血の基礎知識
	4	血友病患者に関する輸血療法の関わり
	5	新薬情報
	6	白血病に対する化学療法
	7	輸血感染症についての最新技術及び最新知見
	8	心臓血管外科手術と血液製剤の使用について
	9	今回の演題のような輸血可、不可の具体的な話や検査技師さんからの話、もっと聞きたいです。
	10	臨床検査結果からわかる病気と対策について
看護師	1	今回の血液疾患に対する治療に関する演題は、とても興味深く勉強になりました。今回のような治療や疾患に対する内容は毎年1例程度は取りあげていただきたいです。
	2	輸血療法と看護（実際に輸血をして、副作用の観察を患者の一番近いところするのは看護師なので、臨床の実際や看護で役立つことも教えていただきたいです。）
	3	輸血製剤の確保の状況と献血推進のとり組み
	4	悪性リンパ腫、MM、MDSなどの疾患の勉強もしてみたい。
	5	導入し始めた治療に関しては、文献が少ないため講演があると嬉しい。
	6	アフエーシスをしていない病院勤務なので、細胞免疫治療など以外のテーマが少し入るといいです。
	7	輸血製剤投与の副反応の実際のご経験や、対応についてなど症例を用いて聞いてみたいです。
	8	CAR-T細胞療法の応用編。講演5 國崎先生のCAR-T細胞療法の概略のところを具体的に教えていただきたいです。
	9	PCの有効期限の変更について
	10	輸血に伴うアクシデント、有害事象
	11	テムセルなどの比較的新しい製剤のことについて詳しく知りたいです。現場でどのように扱っているかなども含めて知りたいです。
検査技師	1	災害時の対応、災害時等の供給対応
	2	タスクシフトにより業務を拡大した施設や、予定している施設の現状を教えていただけると嬉しいです。
	3	病院間の情報共有と個人情報情報のジレンマ。（今回もちらっと話題になってましたが…）技師同士で情報交換（移植情報等）できれば早いですが、個人情報保護の問題でできない。もどかしい。何とかならないか。
	4	緊急輸血・大量出血時の対応について等
	5	自己血採血・管理についての運用の仕方
	6	講演3のような異常反応の時の考え方や輸血検査に関する演題を1題は入れていただけると嬉しいです。
	7	HLA適合血小板製剤の供給について
	8	輸血検査に関する内容や細胞治療の最新情報
	9	在宅輸血について
	12	血液製剤の安全対策
	13	自己免疫疾患の患者への輸血等
	14	当直技師の輸血トレーニングについて
	15	細胞治療に関しては、今後も取り上げてほしいです。
	16	輸血検査における実際の症例提示。（判断に苦慮する検査の内容、同定のための検査法）
	17	検査部から排出された血液製剤の返却の扱いやルールについて
	18	輸血業務を始めたばかりで日々書籍等で勉強していますが、細胞療法に関してはあまり詳しく記載がなかったため、今回の講演はとても有意義でした。また、移植やCAR-T療法の講演を期待しております。
	19	分子標的抗47抗体のこと、人工赤血球やips細胞からのHLA血小板製剤など開発状況など最新情報があれば聞いてみたいです。
	20	最新の輸血、移植、血液センターの情報
	21	今回の血液疾患だけでなく、輸血を必要とする診療科の疾患やOPEなど輸血を依頼する目安や状況などの話が聞きたいです。
	22	インシデントなど輸血業に関するマネジメント
	23	今回の様な、治療に関わる輸血療法についての講演
	24	移植について、移植関連検査について
	25	輸血関連（検査、製剤、献血、輸血副作用など）
	26	危機的出血への対応（病院規模の違いでの対応や立地条件での違い）

職種	No	取り上げて欲しい内容
検査技師	27	中小規模の病院での輸血関連への取り組みや日常業務における問題点等を挙げて頂けたら、勉強になります。
	28	現在の血液センターでの血液製剤供給状況や検査依頼受付状況、血液センターで検査を行う事になった特殊な事例など。
	29	中小規模病院と、日赤さんとの連携に関する内容。 大学病院は、中小規模病院とどう協力して行ける（技術や、知識のご教授してもらえるのか）等
	30	九州におけるブラッドローテーションの現状と課題。血小板製剤の安全性向上対策について。人工血小板、人工赤血球について。
その他	1	血中エクソソームについて
	2	安全な輸血の為の取り組み、仕組み、災害時の体制
	3	心臓血管外科手術での輸血、肝・腎移植での輸血

7. 本シンポジウムについて、ご意見・ご要望がありましたらご記入ください。

職種	No	ご意見・ご要望
医師	1	参集よりもハイブリッドが良い。
	2	今回コロナ禍中の開催でハイブリッド開催になったと思いますが、九州内でも遠隔地からの参加だと、時間的、経済的に負担となる場合もあり、ハイブリッドだと参加し易くなるのではないかと思います。
	3	大変勉強になりました。
薬剤師	1	白血病治療について勉強になりました。（特に造血幹細胞移植について）
	2	また、このようなシンポジウムを開催してほしい。
	3	日頃接しない内容があり、今後も研鑽が必要であると思っています。
	4	大変勉強になりました。ありがとうございました。
	5	とても興味深い内容でした。
	6	非常に興味深く、更にはわかりやすい講演で面白く視聴できました。どの先生方も良かったです。再度聴きたいくらいです。
	7	参加しやすい講演会でありがたい。
	8	毎年興味ある内容の提供ありがとうございます。
	9	講演2大崎先生のご講演は大変わかりやすく、よかったです。
	10	CAR-Tについて知れてよかった。移植した後の輸血の話が良かった。とても、参考になりました。
	11	今後も研鑽が必要だと思いました。
	12	土曜よりは日曜に開催するか、もしくは両日開催していただけたら助かります。
看護師	1	看護師の講演がききたい。臨床においての内容。
	2	貴重な講演をありがとうございました。日々、看護師として輸血製剤を使用している身として、多くの知識を身に着けることができました。CAR-Tや異型輸血についても、血液内科に従事する者だけではなく、広く多くの医療者が知識を持っておくことで安全な医療を提供しなければいけないと思いました。
	3	とても勉強になりました
	4	今回、初めて参加させていただきました。当院には血液内科がないため移植についてはわからないことも多くありましたが、知らないことも多く学びとなりました。
	5	血液内科、同種移植に携わる看護師として、最近の治療傾向や疾患について知ることができ、とても良かったです。また、血液型・輸血に関して聞くことができ良かったです。
	6	今回アフェーレンシスナースの資格取得後の参加となりました。各講演、とても興味深く、視聴することができました。ありがとうございました。
	7	大崎先生のご口語がとても興味深く拝聴しました。ありがとうございました。
	8	勤務する医療機関にて5名のハイブリッド形式を受講させて頂き、ありがとうございます。自己輸血認定看護師の単位取得申請書を3名分希望します。
	9	Zoomのチャットが有効にならずアンケートが画面にならず、個別にメールしました。即座に対応していただきありがとうございます。
検査技師	1	久しぶりに現地開催に参加しましたが、Webより印象に残りそうです。
	2	どの先生のお話もとても分かりやすく勉強になりました。
	3	当院では移植歴のある患者への輸血を実施したことはありませんが、輸血指示書の改良は大変参考になりました。
	4	血液疾患に対しての移植がテーマだったので、移植医療を実施していない施設からすると少し難しい内容でした。
	5	オンライン参加でも、直接声で質問できる環境を整えて欲しいです。
	6	ハイブリッド開催により遠方からでも参加することができ、大変ありがたいです。とても勉強になりました。
	7	大変参考になる演題でした。
	8	とてもよい企画で大変勉強になりました。ありがとうございました。
	9	小さい子供を持つ親としてはハイブリッド開催はとてもありがたいです。
	10	大崎先生の御講演が非常にわかりやすく、聞きやすく、興味深く聴くことができました。ありがとうございました。
	11	大変勉強になりました。ありがとうございました。
	12	白血病の治療についての知識が全くなかったが、初心者にもわかりやすい内容で、とても勉強になりました。
	13	ハイブリッド開催は非常に助かります。NHO施設で転勤があり、現在輸血、移植に関わる技師の育成に苦慮しています。また、採取されたドナー血がタ方に届くため、非常に限られたスタッフで工学技士による濃縮、検査技師による細胞保存を実施しており、現状を続ける難しさを感じました。
	14	造血幹細胞移植の現状について理解を深める機会になり大変勉強になりました。
	15	今回はWeb参加しました。次回もハイブリッド開催を希望します。
	16	開催方法は、他ブロックの内容で興味があるときにハイブリッド式だと聴講できるので今後お願いしたいです。
	17	今回の講演はどれも分かりやすく勉強になった。
	18	通信状態が非常に良く、講演内容もとても充実しており勉強になりました。
	19	最新の輸血副作用や輸血療法についての最新トピックスの講演を希望します。
	20	どの演題も分かりやすく解説していただき、大変有意義でした。

職種	No	ご意見・ご要望
検査技師	21	複数講演ありがとうございました。次回も臨床検査技師の先生の講演、楽しみにしています。
	22	各分野からの現状等、分かり易い講演で大変勉強になりました。ありがとうございました。
	23	大変勉強になりました。まだまだ勉強不足な点が多く、来年はもう少し成長して講演を聴けるよう努めたいと思います。有難うございました。
	24	Web視聴だと、遠くでも視聴できるので良かったです。会場の活発な質問がもっとあれば、なをよかったと思います。
	25	とてもどの演題も聞きやすく、飽きずに聞く事が出来ました。ありがとうございました。
	26	それぞれのテーマについて、難しい内容を講師の先生方がとても分かりやすく話してくださり、とても勉強になりました。企画、運営に関わりました皆さまに感謝申し上げます。
その他	27	白血病の治療の進歩に関してはこれまで研究に携わり、臨床で実用化されるまでの並々ならぬ努力を想い、感動しました。講演を聴けて良かったです。
	28	関東在住ながらwebから関心の強い演題を聴講できて非常に有益であった。移植に関連する血液疾患の臨床について多くを学ぶことができた。
	29	総合司会の女性の方が、終了時に”チャットからアンケートに答え、受講票を取得してください”と言っていましたが、私には、そのチャットがどこにあるのか、やり方がわかりませんでした。北海道でのシンポの様に単純明快なやり方にしていただけると助かります。 ☞(回答) 貴重なご意見ありがとうございます。次回の開催までにはわかりやすくするように検討させていただきます。
	3	基礎から最新情報まで分かりやすく学べて勉強になりました。

8. 血液センターに対するご意見等がありましたらご記入ください。

職種	No	ご意見・ご要望
医師	1	今回はテーマが絞られ、わかり易く、勉強になりました。ハンドアウトは帰った後、見返すのに大変便利で助かります。
薬剤師	1	今回のシンポジウムで出されたQ&Aをまとめたものを出される事は考えていらっしゃるでしょうか？出されたら嬉しいです。 ☞(回答) ご講演いただいた先生方のご厚意で講演集を作成しますので、そちらで確認していただければと思います。
	2	いつもありがとうございます。今後ともよろしくお願いいたします。
	3	供給・配送等お世話になり、ありがとうございます。
	4	献血パスではなく、サテライト会場が欲しい。(佐賀県)
	5	来年も参加したく、ご案内いただけると幸いです。
	6	研修会、ありがとうございました。
看護師	1	県内でのどの施設が、輸血件数が多いかなどを知る方法とインシデント内容などを知る方法がありますか？ ☞(回答) 各県医療機関での供給件数等は血液センターで把握していますので、最寄りの血液センターにご確認ください。また、医療機関におけるインシデントの詳細は分かり兼ねますが、よくある事例等については関しては、MRにお問い合わせください。
	2	今回、臨床輸血看護師の認定試験を受けるのですが、その過去問があればありがたいなと思いました。難しいかもしれませんが、アフエーシスナースなど、自施設では達しておらず受けられない資格も他の施設での研修などで受けられる資格などが増えたら輸血への学習の理解や意欲ももっと上がるなと感じています。
	3	色々な講習をして頂き、感謝しております。
検査技師	1	センターの大変さも理解しているのですが、今後も院内で断定できない症例の検査などで手助けしていただきたいです。 ☞(回答) 輸血検査等、輸血に関する疑問等ございましたら最寄りの血液センターもしくは九州ブロック血液センターまでご相談ください。
	2	web発注システム内の赤血球抗原検索の検索期間を延ばしてほしい。赤血球液の有効期限も伸びたので。
	3	沖縄県への製造所設置
	4	いつもどのようなときにでも、迅速に対応していただき感謝しています。今後よろしくお願いいたします。
	5	いつもご協力いただきありがとうございます。
	6	参加させていただきありがとうございました。会社のパソコンで接続できなかった時間がありました。接続後は問題なく視聴できました。
	7	静岡東部の沼津血液センターより案内いただきました。ありがとうございました。次回もオンライン開催よろしくお願いいたします。
	8	いつも大変お世話になっております。MRさんやWebを通じて、最新のニュースを提供して下さるようこれからも宜しくお願い致します。
	9	今後も情報提供、お願いします。
	10	MRさんにはいつもお世話になっており、ありがとうございます。
	11	これから新しい情報提供を積極的によりしくお願いします。集約化の前に行われた実技研修を毎年、もしくは実技や予期せぬ検査結果への対応をYouTubeなどで公開してほしいです。有益なシンポジウムをありがとうございました。 ☞(回答) 貴重なご意見ありがとうございます。実技研修等につきましては、検討させていただきます。
	12	参加後アンケートURLがチャット内に表示されず、受講後に問い合わせさせて頂いた。
	13	細胞治療にかかわる内容を含むシンポジウムの場合には、細胞治療認定管理師制度の申請・更新に係る点数を取得できるようにしてほしい。 ☞(回答) 貴重なご意見ありがとうございます。今後検討させていただきます。
	14	数年前より、コロナ禍にも関わらず、シンポやセミナーをWebにて企画していただき本当に感謝しています。今後とも宜しくお願いいたします。

輸血シンポジウム 2023 in 九州
講 演 集

編集・発行

日本赤十字社九州ブロック血液センター

所 長 松 崎 浩 史

〒839-0801 福岡県久留米市宮ノ陣3丁目4番12号

TEL 0942-31-8900 FAX 0942-31-8911

発行日 2023年12月

担 当 事業部 学術情報課
