

令和5年度赤十字血液シンポジウム【中四国ブロック】
令和6年1月20日(土)13:00～16:10 かがわ国際会議場
講演4

血液疾患診療、血液治療の現況から今後の輸血需要を考える

倉敷中央病院

副院長

血液内科 血液治療センター 外来化学療法センター

上田恭典

令和5年度
赤十字血液シンポジウム
【中四国ブロック】
COI開示
上田恭典

講演に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、
サノフィ株式会社 講演料、アドバイザリーボード

病院の概要

- 岡山県南西部の拠点病院
JCI認定施設
日本医療機能評価機構認定病院
地域がん診療連携拠点病院
総合周産期母子医療センター
など
- 病床数 1,172床
うち精神病床5床、第2種感染症10床
- 37診療科
- 平均在院日数:11.5日(2022年度)



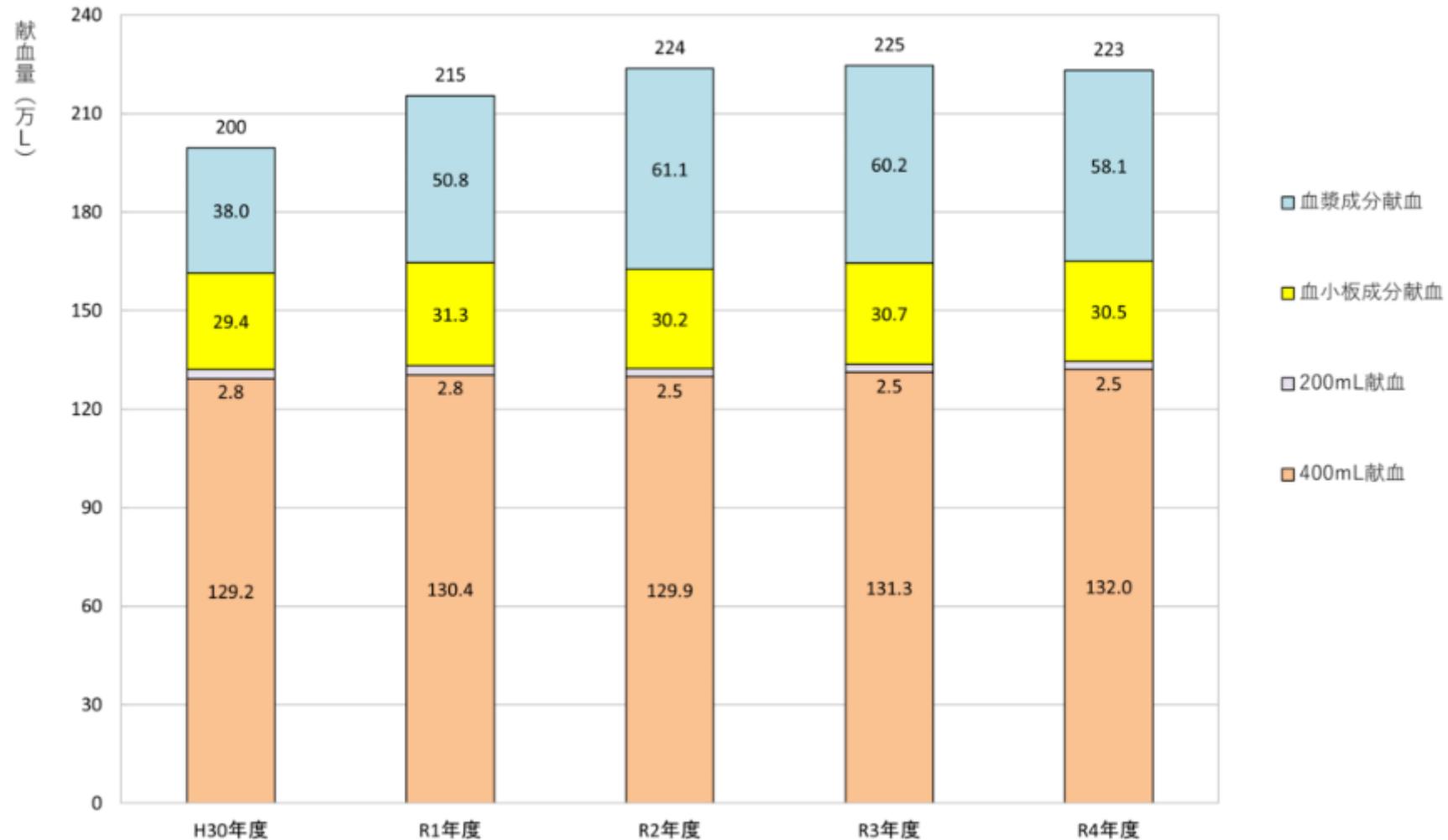
血液治療センターの概要

- あらゆる輸血関連業務を集約
輸血用血液製剤の検査、管理、供給
自己血貯血、管理、供給
輸血教育
- 透析以外のアフェシスを一元管理
- 末梢血幹細胞採取から保管・解凍までを一元管理・臍帯血の管理
- 間葉系幹細胞、CAR-T細胞の管理、採取
- 造血細胞移植コーディネーター
- ベッド数 3床

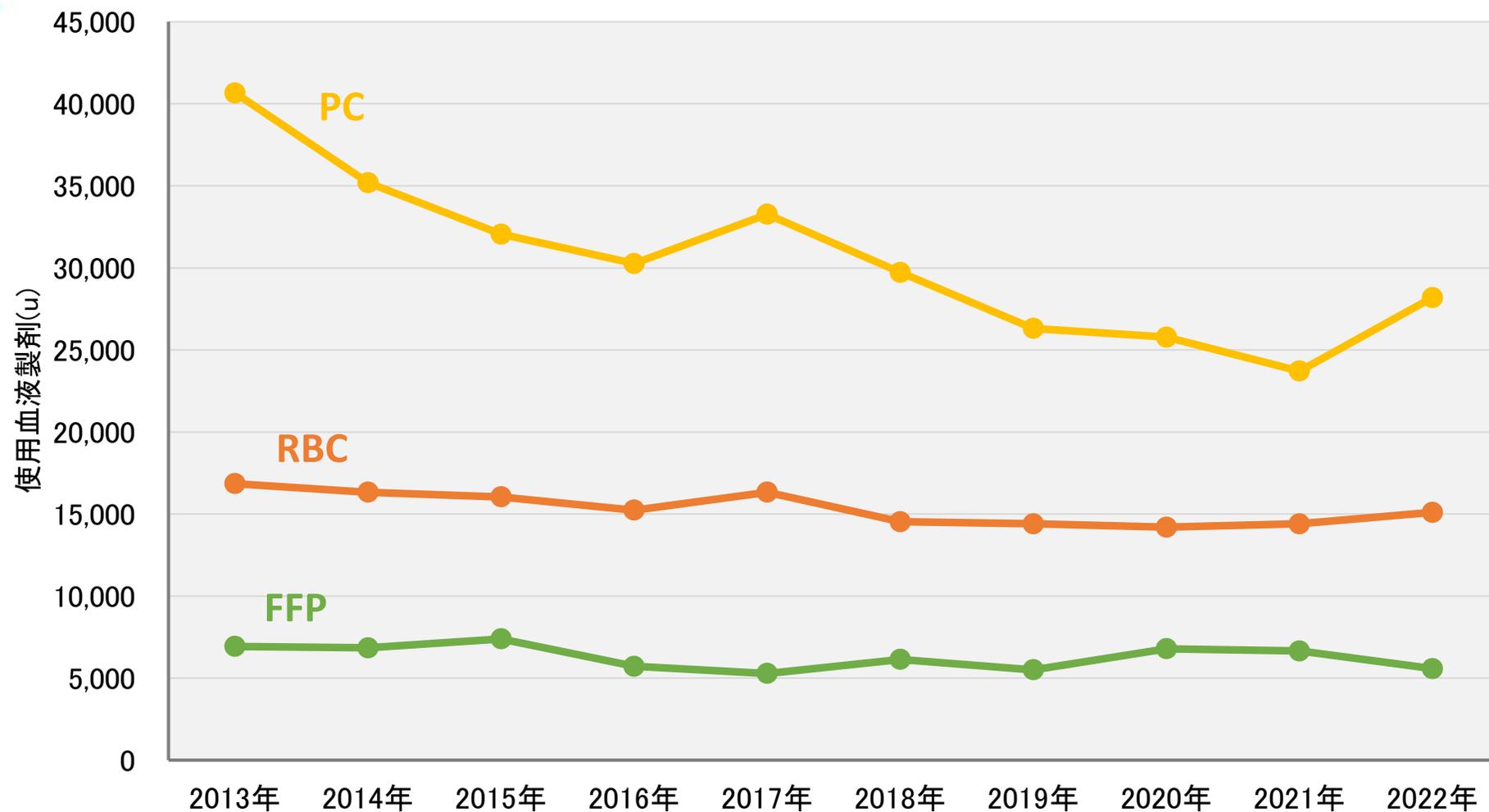
血液内科医師:14名 小児科医師:1名
看護師:2名
輸血管理薬剤師:1名
輸血検査技師:6名
造血細胞移植コーディネーター:2名

赤十字血液センター 献血量

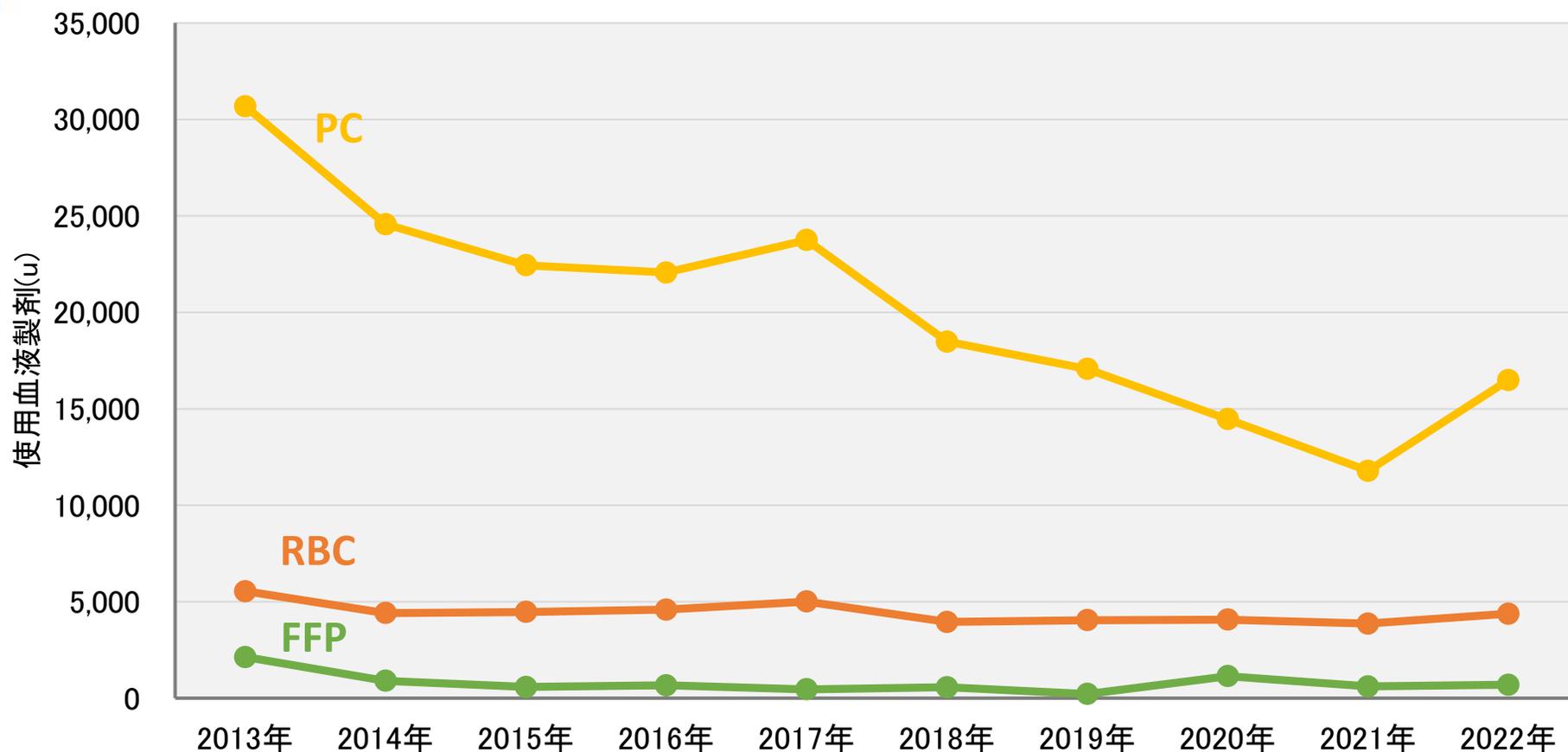
献血量の推移（H30年度～R4年度）



血液製剤使用状況(倉敷中央病院全体)

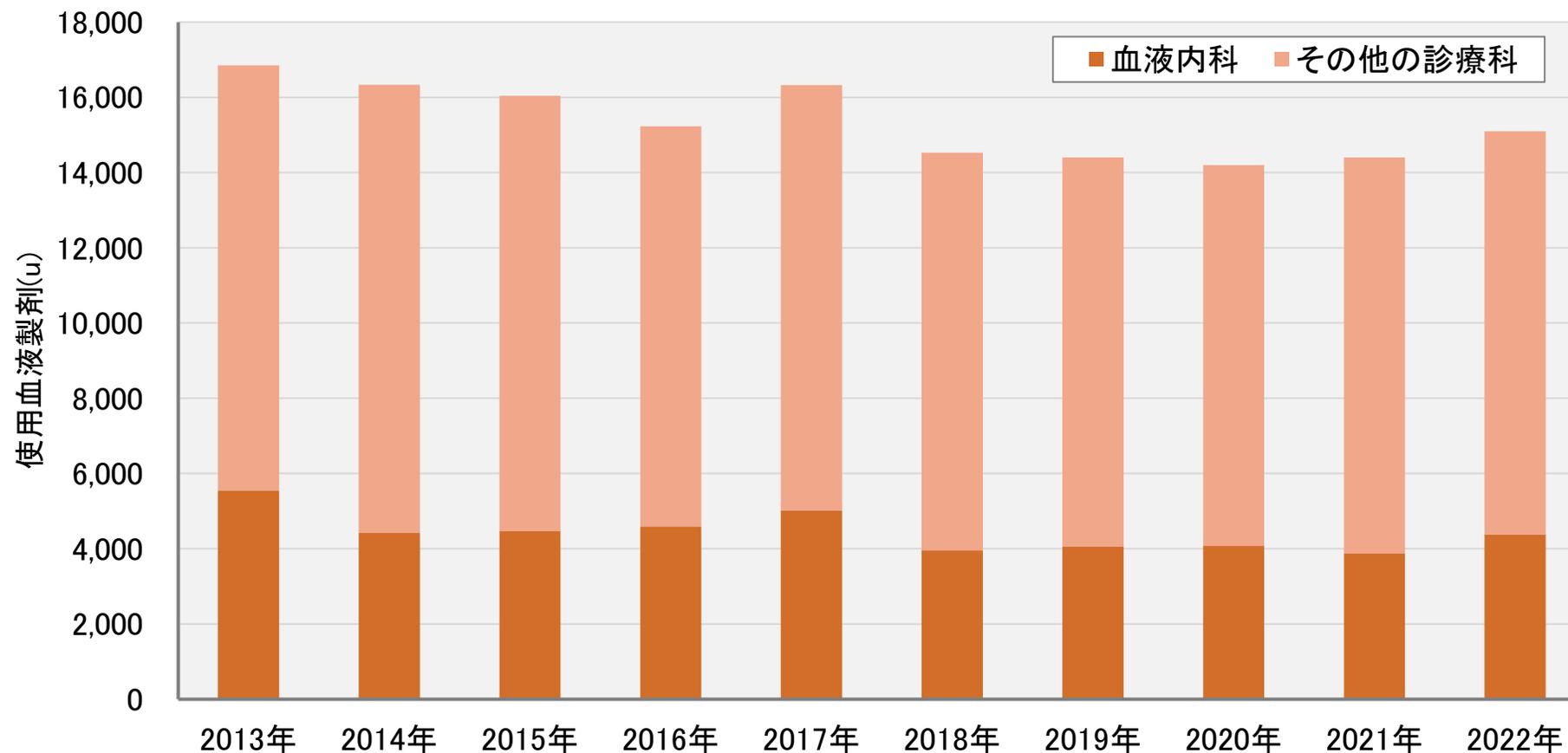


血液製剤使用状況(倉敷中央病院血液内科)



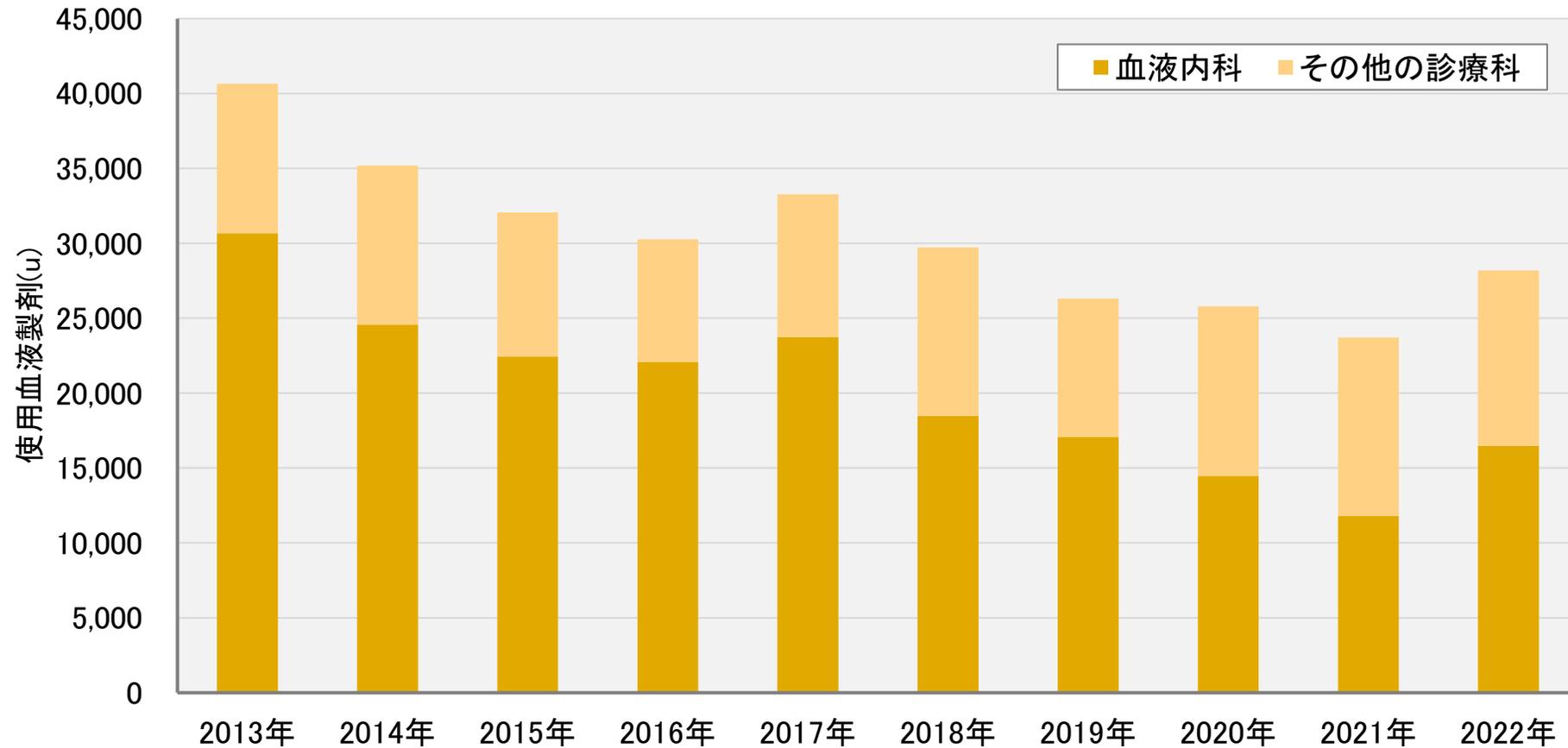
延べ入院患者(人)	1107	1082	1273	1181	1205	1202	1318	1319	1214	1491
新規入院患者(人)		385	426	411	365	385	369	389	408	492

血液製剤使用状況(RBC)



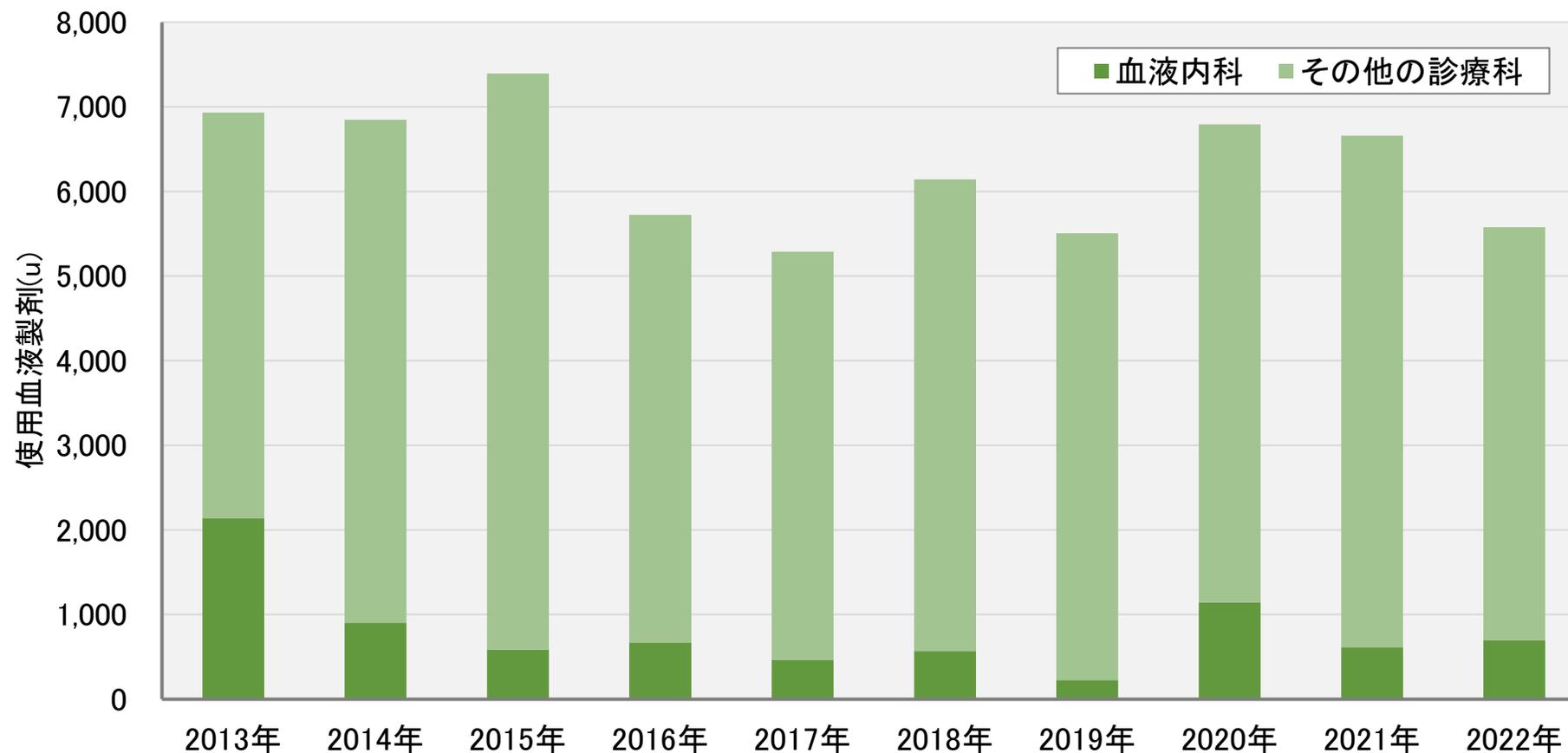
延べ入院患者(人)	1107	1082	1273	1181	1205	1202	1318	1319	1214	1491
新規入院患者(人)		385	426	411	365	385	369	389	408	492

血液製剤使用状況(PC)



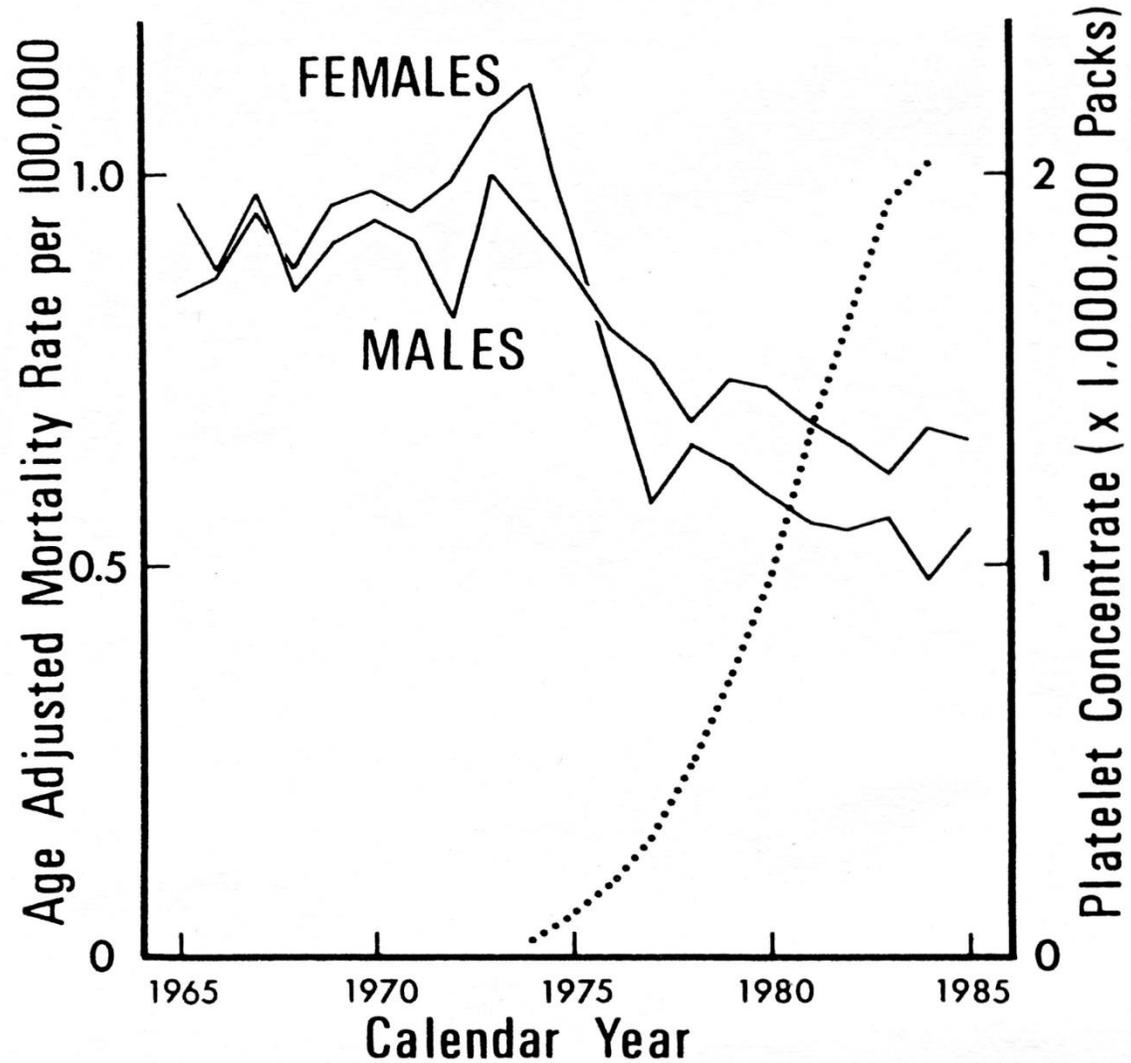
	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
延べ入院患者(人)	1107	1082	1273	1181	1205	1202	1318	1319	1214	1491
新規入院患者(人)		385	426	411	365	385	369	389	408	492

血液製剤使用状況 (FFP)



延べ入院患者(人)	1107	1082	1273	1181	1205	1202	1318	1319	1214	1491
新規入院患者(人)		385	426	411	365	385	369	389	408	492

Production amount of platelet concentrates supplied by the Japanese Red Cross Society (dotted line) and trends in age adjusted mortality rate of aplastic anemia by sex (solid lines).



方法

- 2008年2月から8月までの7ヶ月間に、倉敷中央病院血液内科にて血小板輸血をおこなった、101人 914回の血小板輸血について、輸血日前後の血小板値を中心に解析した。
- 各輸血から最も近い血小板数を抽出し、当日、1日前、2日前、3日前の値について検討した。
- 月別、疾患別、曜日別、主治医別に検討した。
- 輸血後の血小板数についても検討した。

血液内科における血小板輸血

- 治療関連の血小板減少(化学療法、移植)
血小板数1万/ μ l 維持を目標
- 翌日1万/ μ l未満となる可能性が高い時
当日輸血
- 翌日1万/ μ l付近となる可能性が高い時
翌日輸血
- 原則としてに日曜日の予定輸血は行わない。

PC輸血前後の血小板値

輸血回数914回 輸血人数101人		2日前	前日	輸血 当日	翌日	2日後	3日後
血小板値 ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	平均値	2.07	1.87	1.38	3.11	2.40	2.16
	中央値	2.20	1.90	1.20	2.90	2.20	1.80
輸血回数		13	218	620	344	376	132
検査率(%)		1.4	23.9	67.8	37.6	41.1	14.4

輸血前後で輸血日に最も近い検査値を示した

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月～8月統計)

PC輸血日の血小板数

		2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	2~8月
輸血当日 血小板値 ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	平均値	1.46	1.17	1.13	1.21	1.56	1.66	1.51	1.38
	中央値	1.50	1.10	0.90	1.00	1.30	1.60	1.30	1.20
輸血当日検査 実施率(%)		72.5	72.6	62.9	62.6	77.3	62.7	56.1	67.8

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月~8月統計)

疾患別のPC輸血前後の血小板値

	輸血患者数	輸血回数	血小板値 ($\times 10^4 / \mu\text{l}$) 平均値 (中央値)			
			前日	輸血当日	翌日	2日後
ALL	4	26	1.83 (2.00)	1.80 (1.90)	3.83 (3.90)	2.99 (2.20)
AML	35	340	2.13 (2.20)	1.51 (1.40)	3.43 (3.20)	2.57 (2.40)
MDS/AML	19	119	1.76 (1.80)	1.21 (1.10)	3.85 (3.35)	2.75 (2.60)
MDS	4	16	1.70 (1.70)	1.06 (1.00)	1.52 (1.50)	2.63 (1.05)
ML	17	118	1.44 (1.35)	1.29 (0.90)	2.74 (2.90)	1.98 (2.00)
MM	8	43	1.75 (1.70)	1.53 (1.35)	3.71 (3.20)	2.17 (1.95)
allo SCT	10	116	1.40 (1.60)	1.49 (1.10)	2.68 (2.40)	1.43 (1.40)

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月～8月統計)

疾患別のPC輸血前後の検査日

	検査率(%)			
	前日	輸血当日	翌日	2日後
ALL	15.4	84.6	50.0	42.3
AML	28.8	70.3	34.7	50.6
MDS/AML	36.1	60.5	30.8	50.4
MDS	6.3	93.8	75.0	25.0
ML	20.3	77.1	41.5	43.2
MM	30.2	62.8	25.6	39.5
allo SCT	7.8	91.4	61.5	28.2

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月～8月統計)

曜日別PC輸血時の血小板値

	輸血回数	血小板値($\times 10^4 / \mu\text{l}$) 平均値(中央値)			検査率(%)		
		2日前	前日	輸血当日	2日前	前日	輸血当日
日	21	1.88(2.00)	1.63(1.90)	3.27(2.40)	19.1	33.3	47.6
月	195	2.30(2.30)	0.80(0.80)	1.31(1.10)	1.0	0.5	98.0
火	122	1.90(1.90)	1.76(1.65)	1.62(1.35)	0.8	47.5	50.8
水	132	2.50(2.50)	1.23(1.10)	1.29(1.20)	1.5	5.3	93.2
木	97		1.80(1.80)	1.34(1.30)		56.7	43.3
金	141	2.30(2.30)	2.13(2.20)	1.36(1.40)	2.1	4.3	93.6
土	145	1.00(1.00)	2.06(2.20)	1.57(1.50)	0.7	57.9	41.4

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月～8月統計)

医師の経験年数とPC輸血日血小板値

血液内科経験年数	輸血当日血小板値($\times 10^4/\mu\text{l}$)	当日検査率(%)
	平均値(中央値)	
1年	1.87(1.65)	69.8
2年	1.23(1.00)	81.9
2年	1.18(0.90)	70.9
3年	1.82(1.60)	78.9
5年	0.92(0.80)	66.7
6年	0.85(0.70)	80.0
10年以上	1.46(1.40)	71.6
15年以上	1.16(0.90)	57.8

(倉敷中央病院血液内科入院2008年2月～8月統計)

まとめ

- PC輸血日の血小板値は1.38万/ μ lであり、67.8%で当日血小板値が測定されていた。
- 治療中輸血時の血小板数について、疾患による大きな差は認めなかった。
- 血小板輸血件数は、月曜日に多く木曜日に少ないが特徴的な偏りはなく、輸血日の血小板数は、曜日による差異を認めなかった。
- 輸血時血小板数は、医師による若干の差を認めるが、当科指針の範囲内と考えられた。

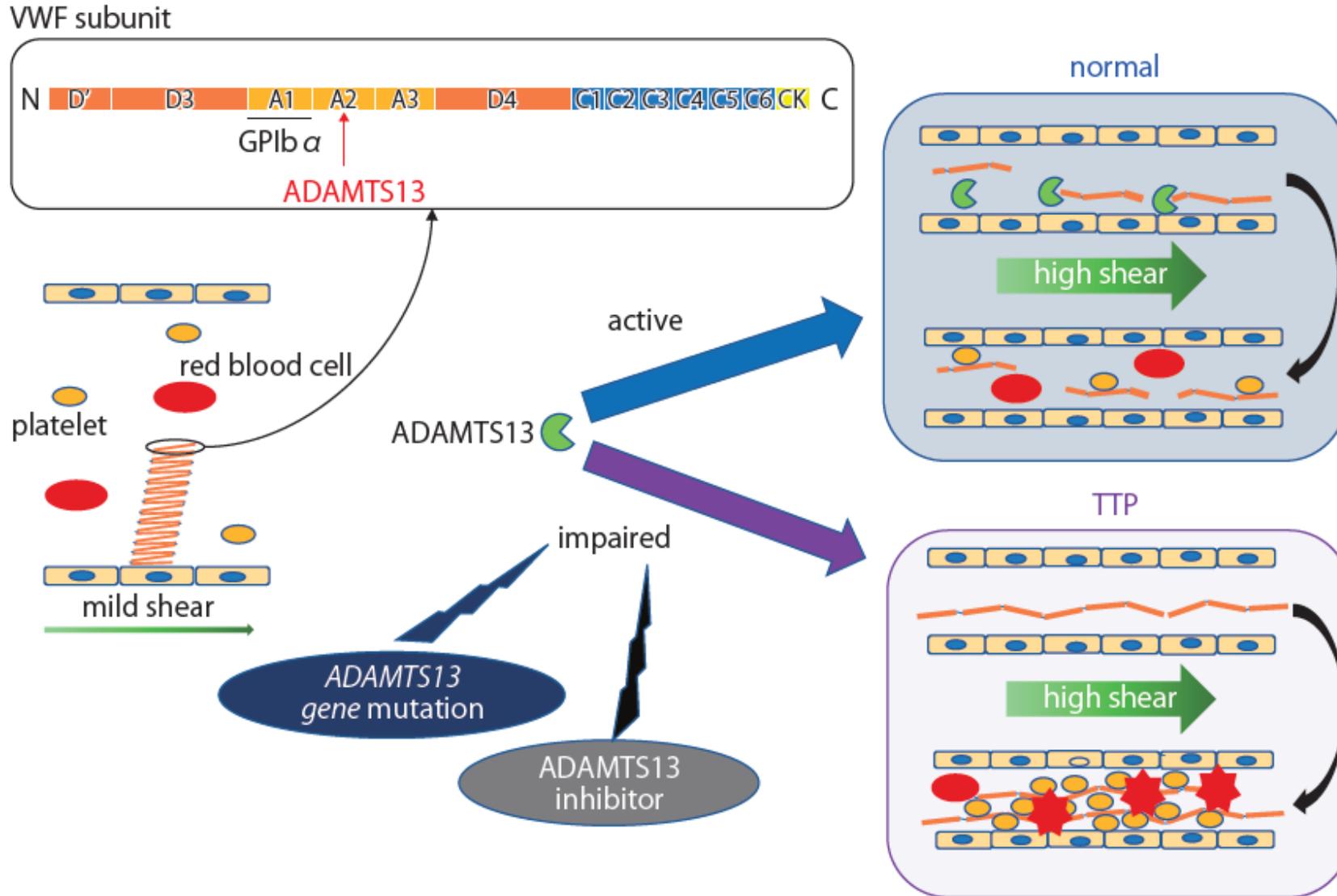
ヒトiPS細胞由来HLAホモ接合体血小板 (MEG-002)

- HLA Class I ホモ接合体ドナー由来の血小板
- 再生不良性貧血患者に輸注 0.6×10^{11} 個 (3単位)
- 再生不良性貧血患者でiPS細胞由来の血小板増加を確認

ヒトIPS細胞由来血小板の臨床応用

- 血小板輸血不応への効果
- 輸血不応発症の回避
- ドナープールの縮小への対策
- 費用対効果によって対象の拡大が規定される

VWFとADAMTS13からみたTTPの病態



後天性TTPの従来の治療戦略

ADAMTS13に対する中和・結合抗体産生による活性低下にともなう、
ULVWFMの出現に起因するVWF血小板血栓の形成



血漿交換

抗ADAMTS13抗体の除去 ULVWFMの除去 ADAMTS13の補充



免疫抑制療法による更なる抗体産生の抑制

bolus mPSL もしくは PSL1mg/kg/day Rituximab(再発難治)

免疫性TTPに対する血漿交換療法のパラドックス

- 免疫性TTPの病態

抗ADAMTS13抗体 産生 Bリンパ球の出現

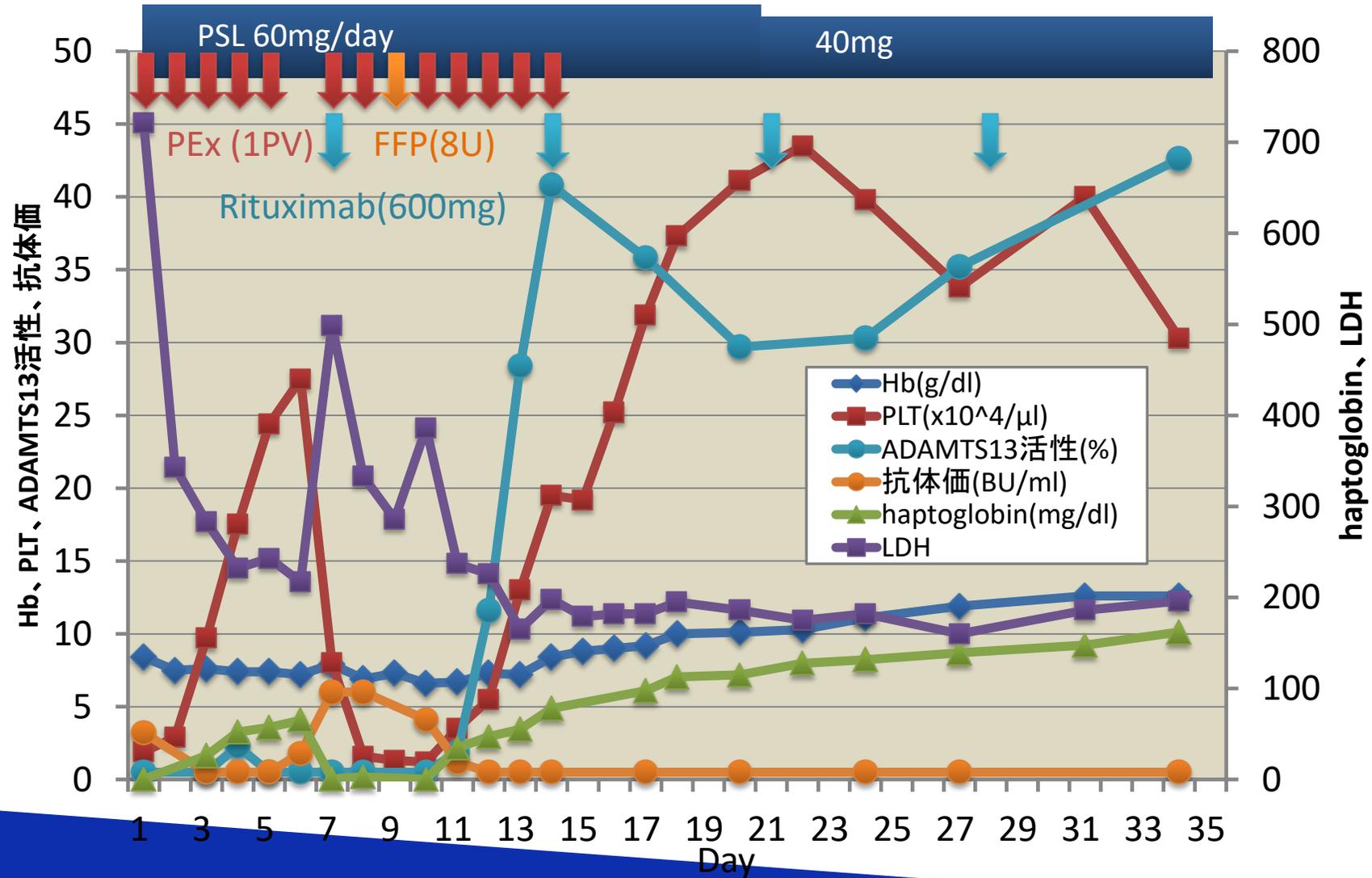
- FFPを用いたPExの目的

自己抗体の除去

欠乏するADAMTS13の補充

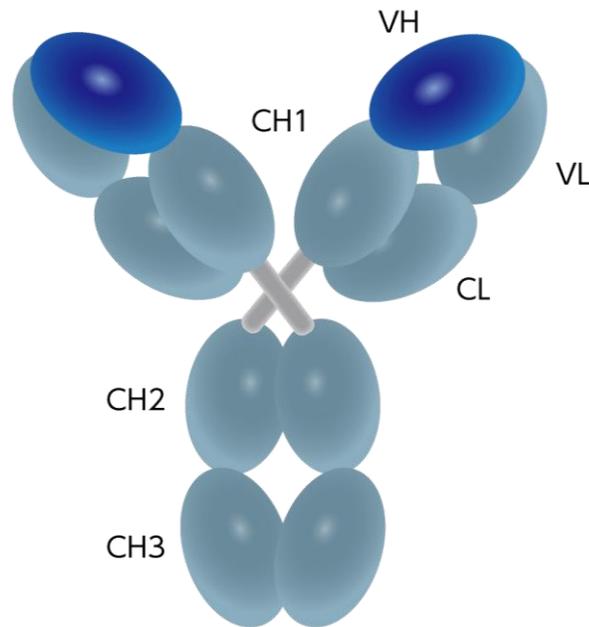
- ADAMTS 13 は病因となる抗ADAMTS13抗体産生Bリンパ球の対応抗原
- PExはしばしばInhibitor boosting (抗体産生再活性化)をともなう

入院中の経過



世界初のナノボディによるTTPの治療 (Caplacizumab)

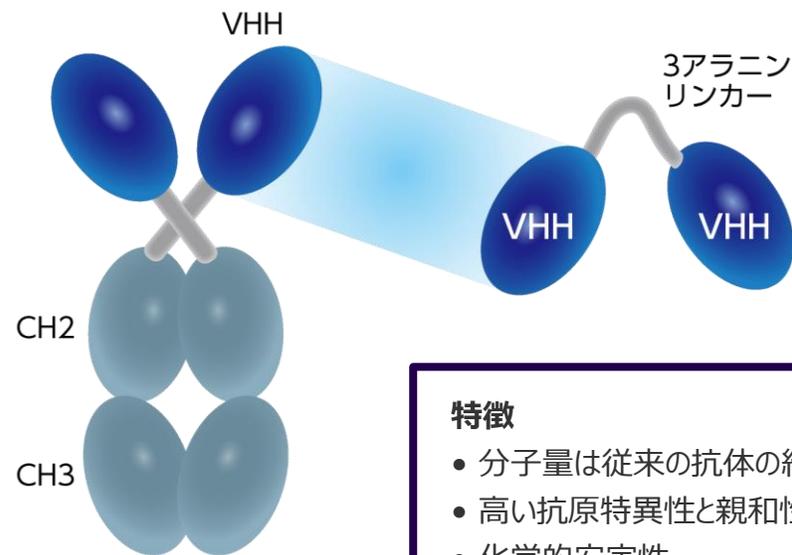
ラクダ科のラマが持つ抗体をヒト化した分子量約28kDaのナノボディで、VWFA1domainに対する抗体。従来の抗体と同様に高い抗原特異性と親和性を持つ薬剤である。化学的にも安定



150kDa

従来の抗体

CH : 重鎖の定常領域 VH : 重鎖の可変領域
CL : 軽鎖の定常領域 VL : 軽鎖の可変領域



~90kDa

ラクダ科が持つ
重鎖のみの抗体

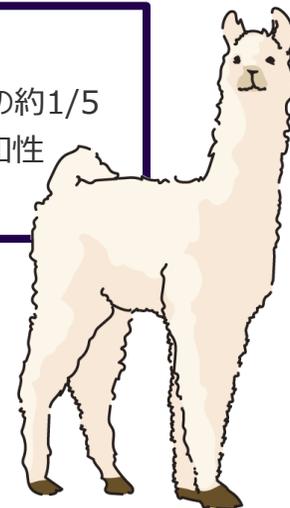
カブリビ

特徴

- 分子量は従来の抗体の約1/5
- 高い抗原特異性と親和性
- 化学的安定性

28kDa

ナノボディ



TTP治療のパラダイムシフト

- TTPは、抗体産生によるADAMTS13の活性低下でVWFの重合体が適切に切断されないため生じたVWF血小板血栓による血栓症である。
- CaplacizumabはVWFのA1domainに結合し 血小板の結合を阻止する。
- Caplacizumab使用中は、ADAMTS13活性低値でもVWF血小板血栓形成は抑制され血小板数は維持される。
- 現在、**血漿交換を行わず**、Caplacizumabと免疫抑制療法のみでの初期治療の治験が進行中である。

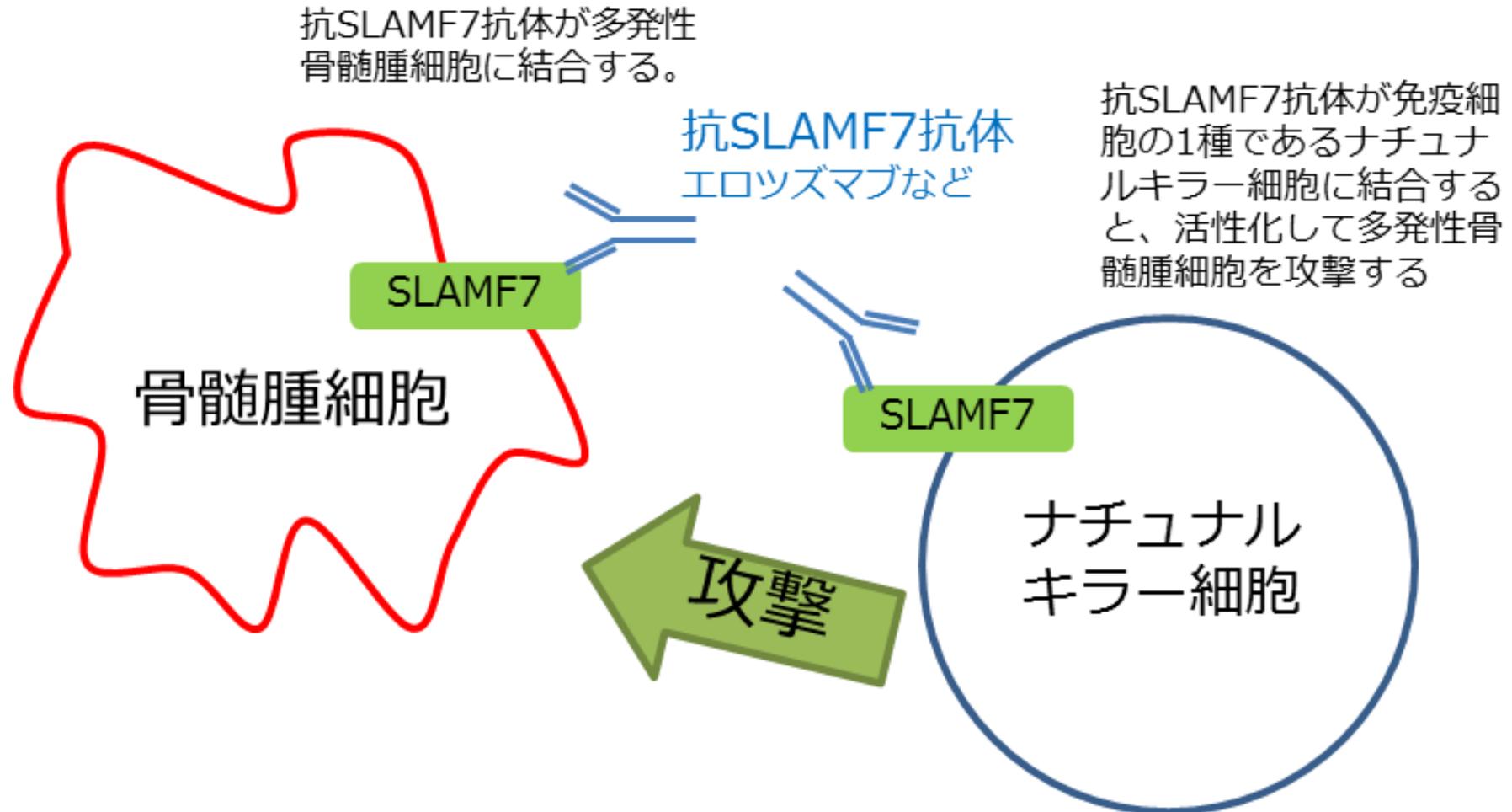
血液疾患で用いる分子標的薬一覧

分子標的薬	標的となる疾患
レチノイン酸	急性前骨髄球性白血病
亜ヒ酸	急性前骨髄球性白血病
FLT3阻害薬	急性骨髄性白血病
BCR/ABLチロシンリン酸化酵素阻害薬	慢性骨髄性白血病、慢性好酸球性白血病
ブルトン型チロシンリン酸化酵素阻害薬	慢性リンパ性白血病 慢性GVHD
JAK1/JAK2阻害薬	骨髄線維症、真性多血症
メチル化阻害薬	骨髄異形成症候群
ヒストン脱アセチル化阻害薬	多発性骨髄腫、皮膚T細胞性リンパ腫
プロテアゾーム阻害薬	多発性骨髄腫
トロンボポエチン受容体作動薬	特発性血小板減少性紫斑病 再生不良性貧血

血液疾患で用いる抗体薬一覧

抗体薬	標的となる疾患
抗CD20抗体	B細胞性リンパ腫、免疫疾患
イットリウム標識抗CD20抗体	B細胞性リンパ腫
抗CD30抗体	ホジキンリンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫
カリケアマイシン結合抗CD33抗体	急性骨髄性白血病
カリケアマイシン結合抗CD22抗体	急性リンパ性白血病
抗PD-1抗体	ホジキンリンパ腫
抗CCR4抗体	成人T細胞性白血病、リンパ腫、T細胞性リンパ腫
抗CD52抗体	慢性リンパ性白血病、同種移植前処置
抗SLAMF7抗体	多発性骨髄腫
抗CD38抗体	多発性骨髄腫
抗IL6受容体抗体	キャスルマン病
抗RANKL抗体	多発性骨髄腫

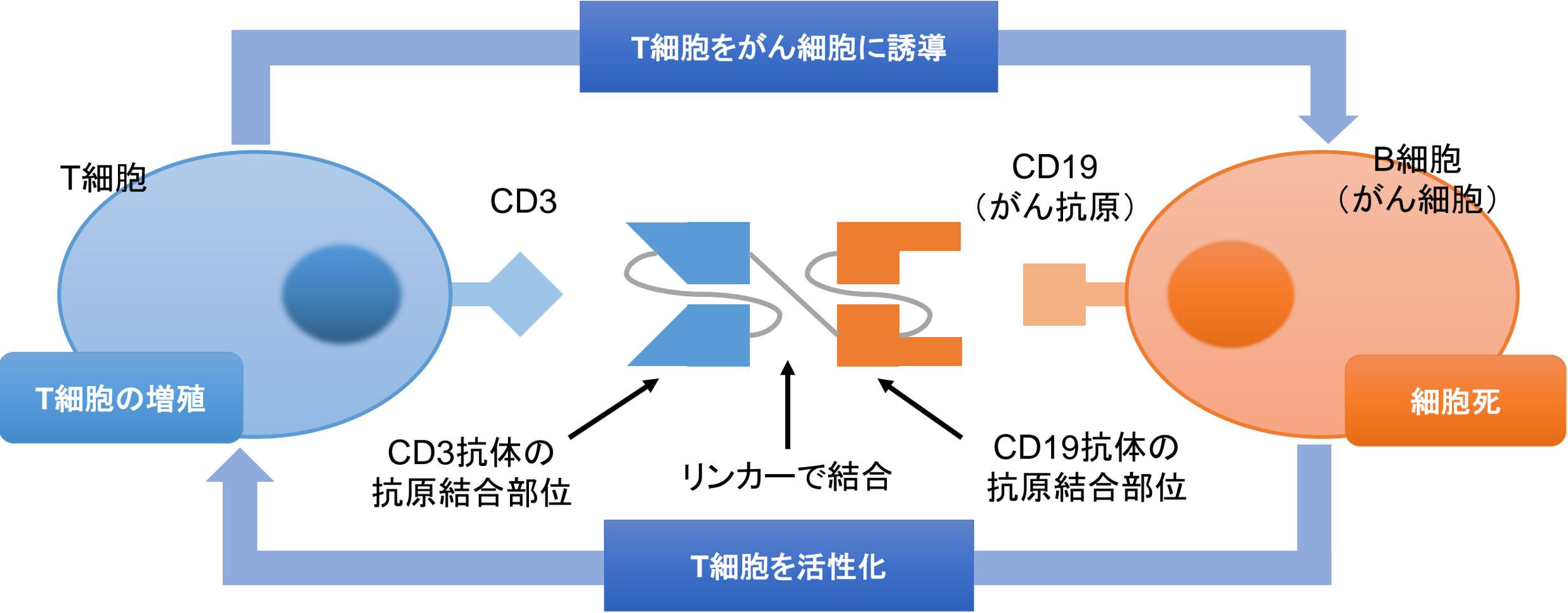
抗SLAMF7抗体のメカニズム



血液内科で用いる2重特異性抗体一覧

2重特異性抗体	対象疾患
抗血液凝固第IXa / X因子	血友病A 後天性血友病A
抗CD19 / 抗CD3	急性リンパ性白血病
抗CD20 / 抗CD3	B細胞性リンパ腫

ブリナツモマブの作用機序



アステラス・アムジェン・バイオフーマの資料をもとに作成

急性骨髄性白血病

従来の強力化学療法

にくわえて

- レチノイン酸
- 亜ヒ酸
- アザシチジン（メチル化阻害薬）
- ベネトクラクス（BCL2阻害薬）
- ゲムツズマブ オゾガマイシン（抗体薬物複合体）

急性リンパ性白血病

従来の強力化学療法

に、くわえて

- チロシンキナーゼ阻害薬（Ph ALL対象）
- ブリナツモマブ（2重特異性抗体）
- イノツズマブオゾガマイシン（抗体薬物複合体）
- チサゲンレクルユーセル（CAR-T細胞療法）

造血不全

骨髓異形成症候群

- 免疫抑制薬
- ダルベポエチン アルファ
- ルスパテルセプト(国内未承認)

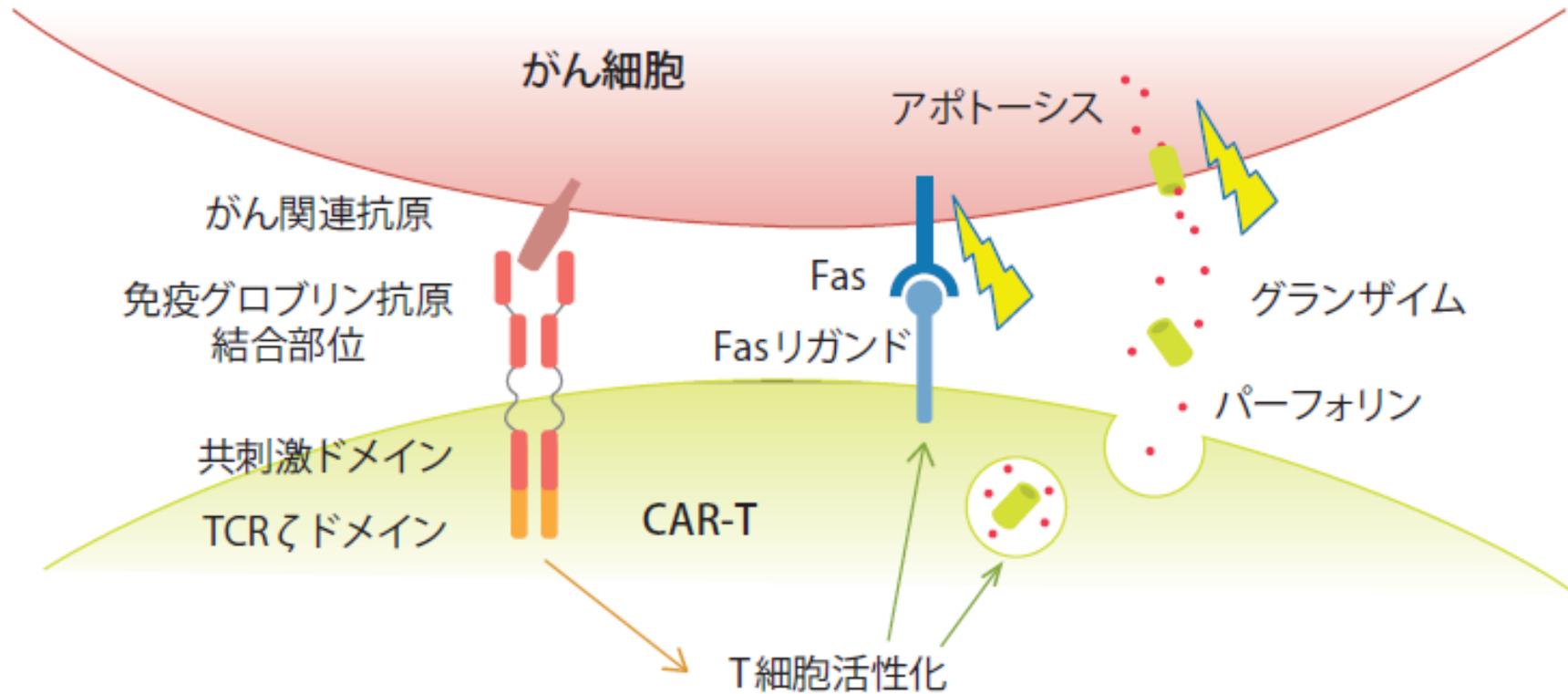
再生不良性貧血

- 免疫抑制薬
- TPO受容体作動薬

血液内科で用いるその他の抗体薬

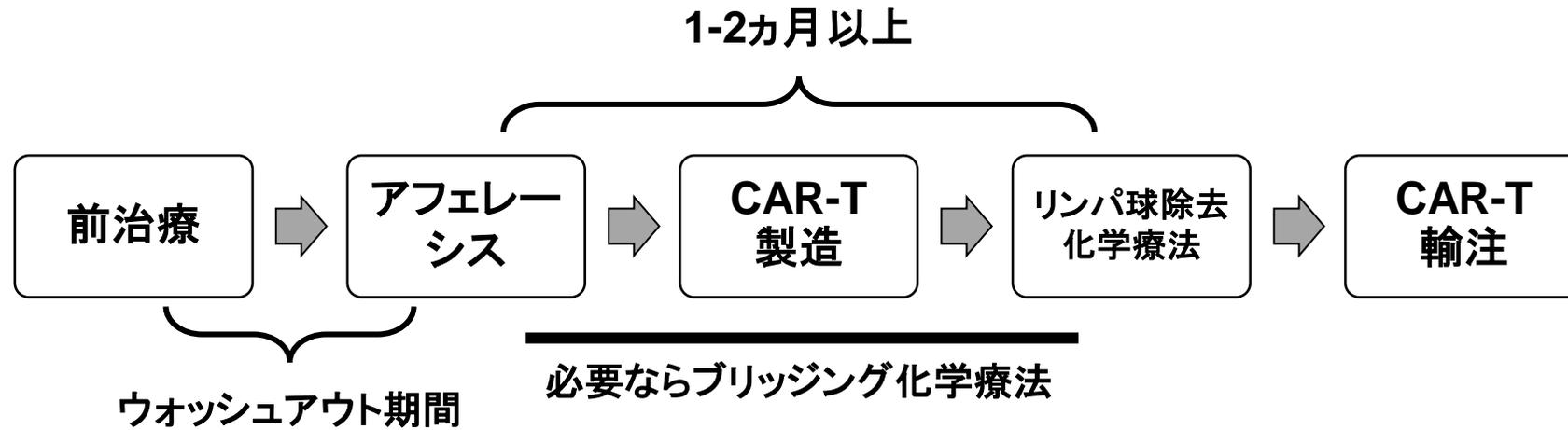
その他の抗体	対象疾患
抗C5抗体	PNH、aHUS
抗VWFA1ドメイン抗体	TTP
抗C1s抗体	寒冷凝集素症

CAR-T療法の作用機序

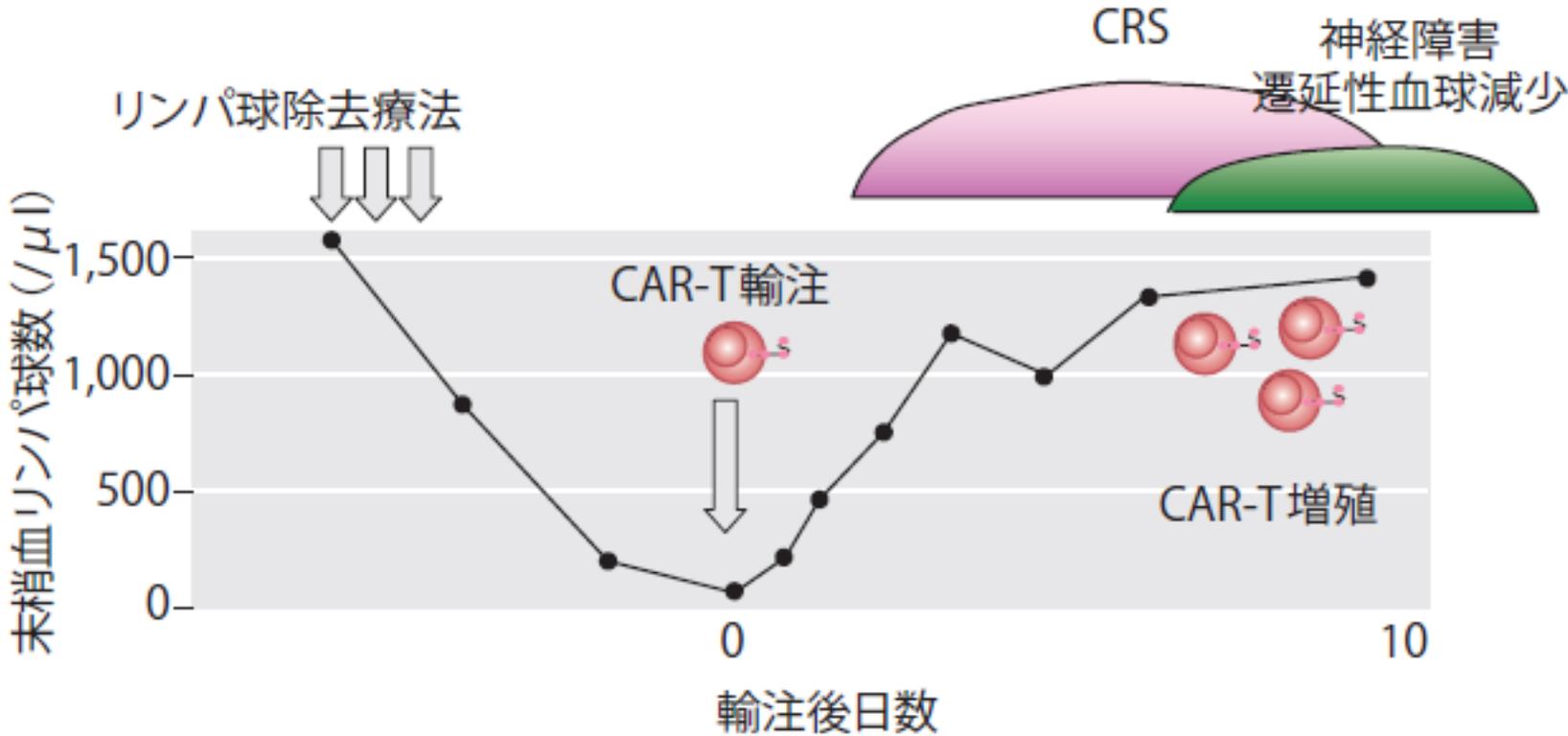


CARの構造は抗体の抗原結合部位、共刺激部位とT細胞受容体のCD3 ζ からなる。CAR-Tががん関連抗原を認識するとTCRシグナルと共刺激シグナルによって活性化され、Fasリガンドやパーフォリン、グランザイムによってがん細胞をアポトーシスさせる。

CAR-T治療の流れ



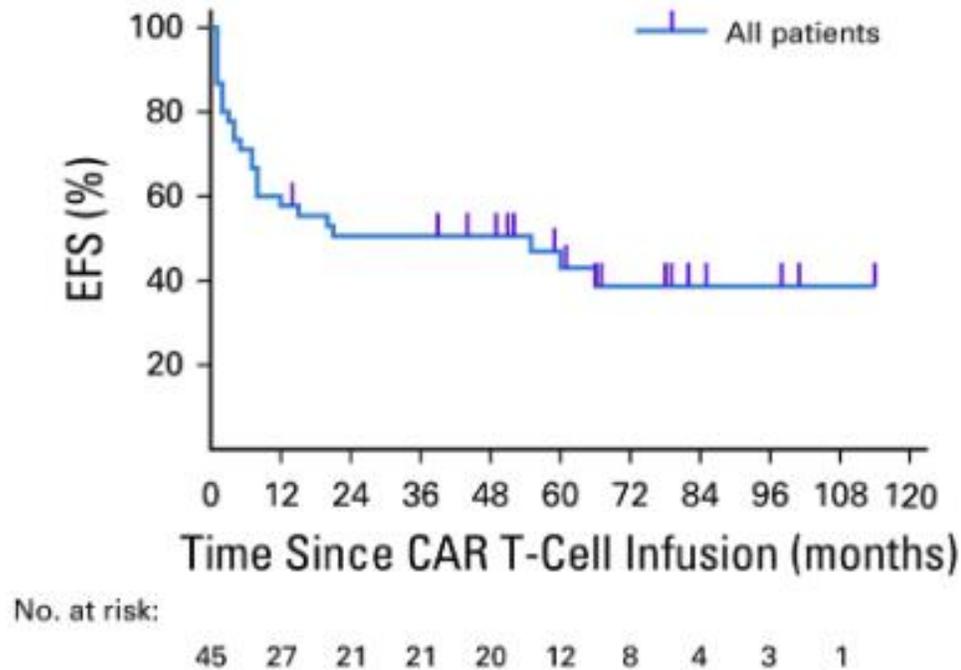
CAR-T治療の流れ



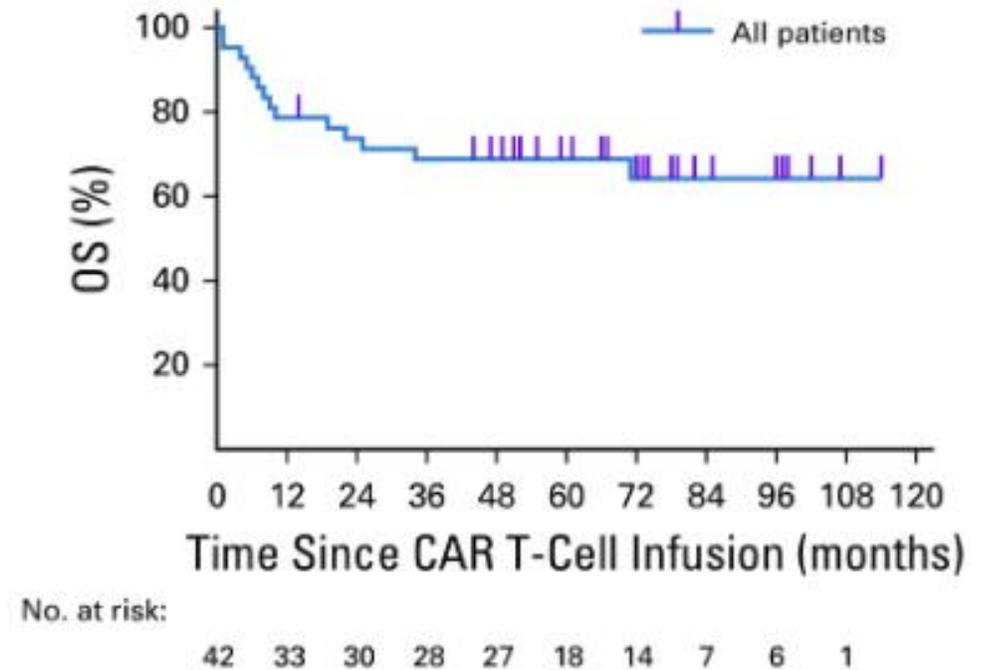
リンパ球除去療法によるリンパ球減少環境下にCAR-Tが輸注され、体内で増殖を始めると、リンパ球数の増加、発熱やCRSがみられる場合がある。さらに神経障害や遷延性血球減少が発症する場合もある。

Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cells generated long-term complete remissions (CRs)

A

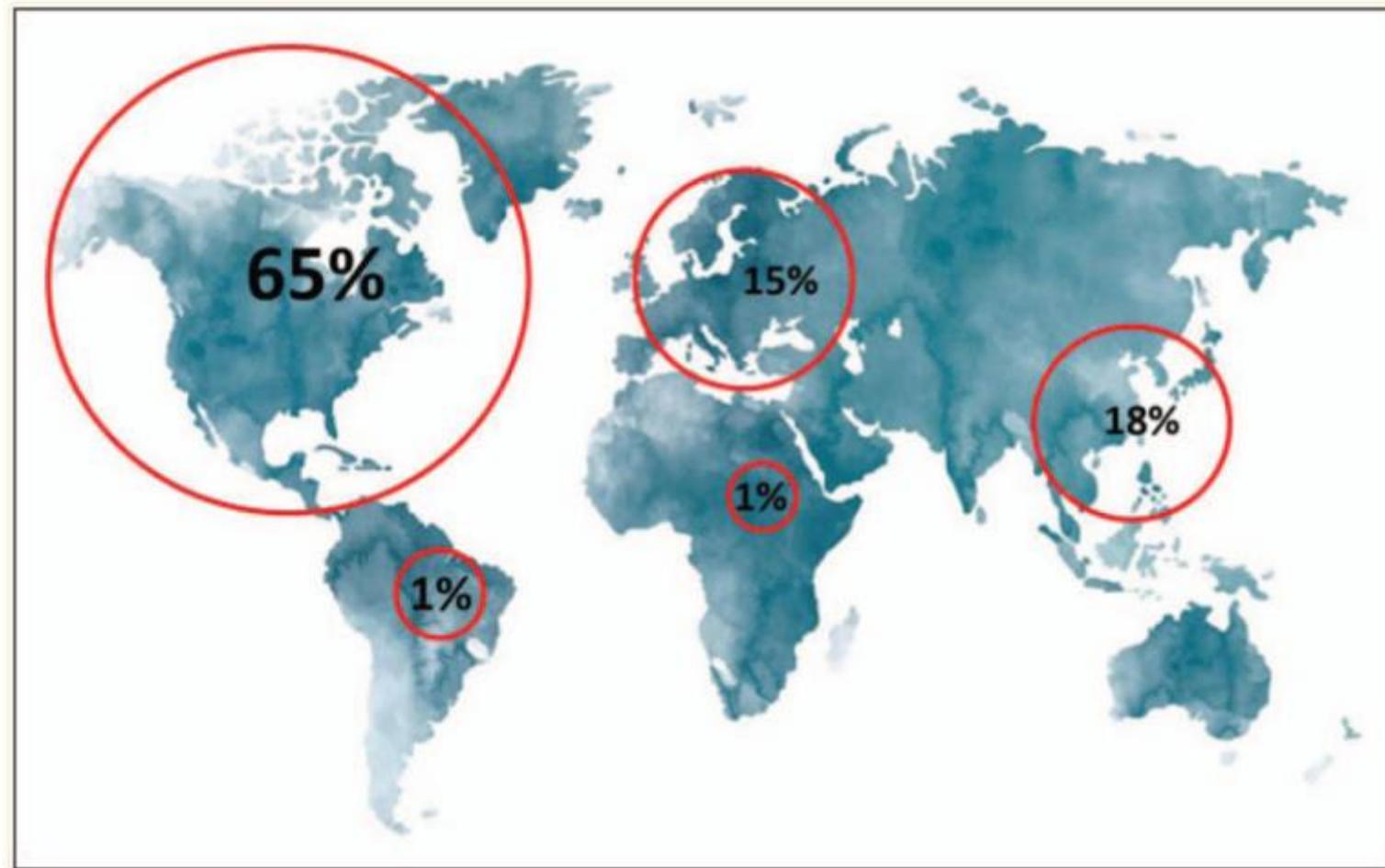


B



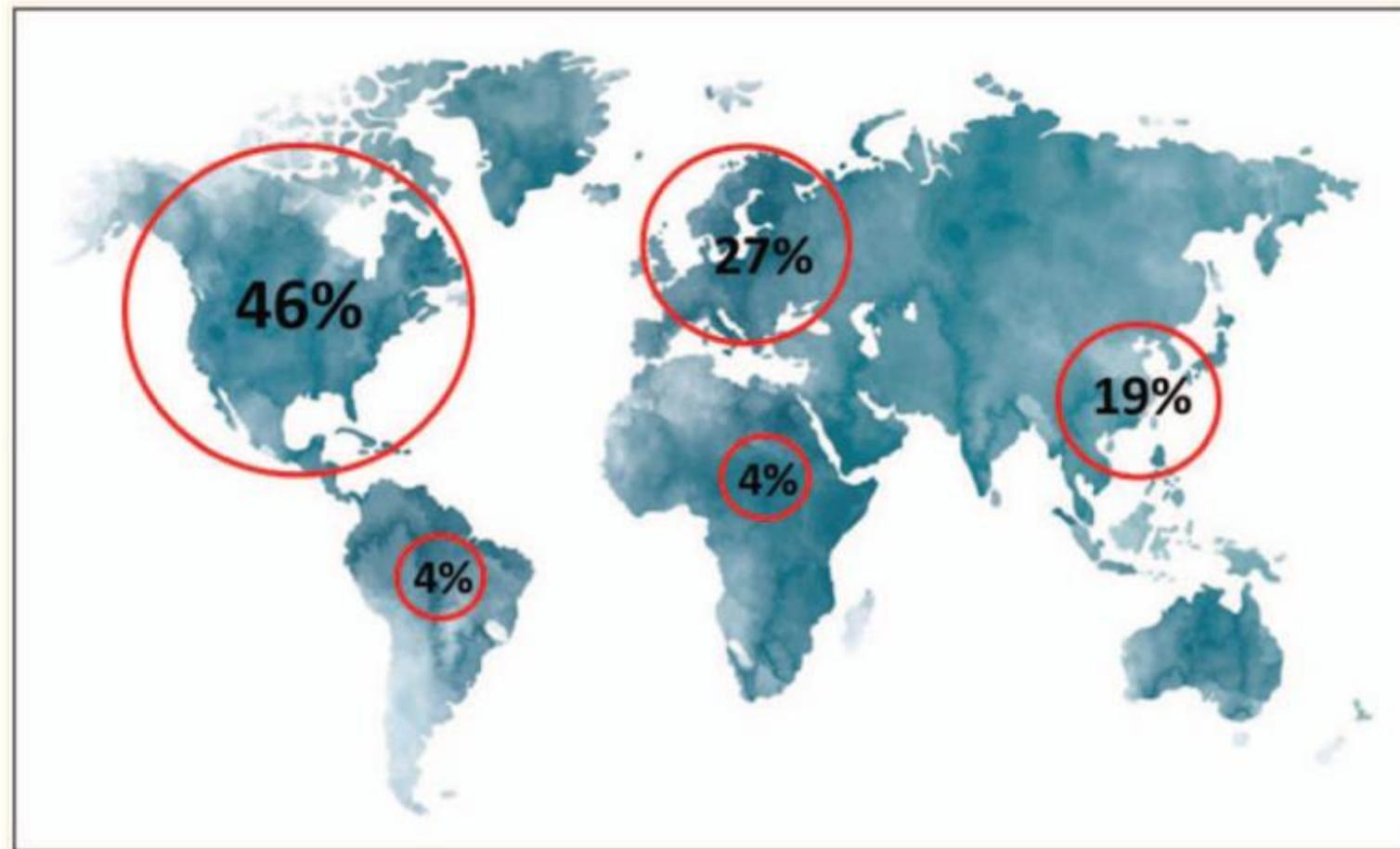
(A) Event-free survival (EFS) curves of all 45 evaluable CAR T-cell treatments. For the three patients who received two CAR T-cell treatments, both treatments are included separately on this plot. The median EFS was 55 months. (B) Overall survival (OS) of all 42 evaluable patients. For patients who received second CAR T-cell treatments, the OS from the time of the second CAR T-cell infusion is shown. Median OS was not reached.

免疫グロブリンの供給量



The global distribution of plasma (source and recovered) collection (based on data from the Marketing Research Bureau) showing the current world reliance on the United States-based plasma collection.

免疫グロブリンの使用量



Global immunoglobulin sales (based on data from the Marketing Research Bureau 2018) showing the currently low levels of sales per head and potential for growth in areas, such as Latin America and Africa alongside European sales dependent on the United States plasma collection.

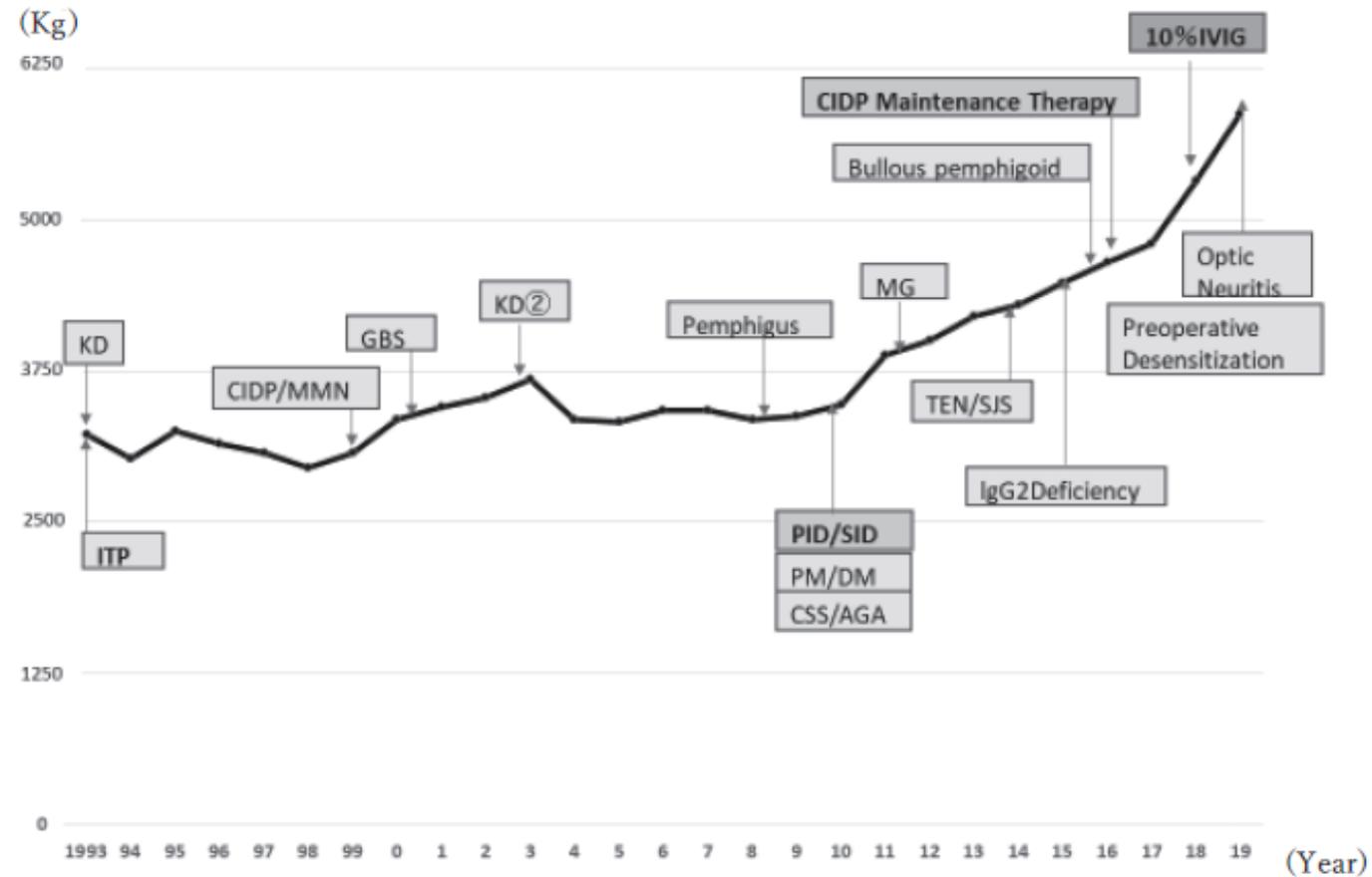
免疫グロブリン大量投与の適応疾患

- 特発性血小板減少性紫斑病
- 川崎病
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
- ギランバレー症候群
- 天疱瘡
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
- 多発性筋炎、皮膚筋炎
- 重症筋無力症
- 多巣性運動ニューロパチー
- 視神経炎
- スティーブンスジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症
- 水疱性類天疱瘡

免疫グロブリン大量療法と血漿交換療法

- 免疫グロブリン大量療法の適応疾患は 血漿交換療法の適応疾患でもある。
- 網内系へのアプローチ？
- 血漿交換療法と免疫グロブリン大量療法の順番
- さらに標的を絞った選択的治療への検討が必要

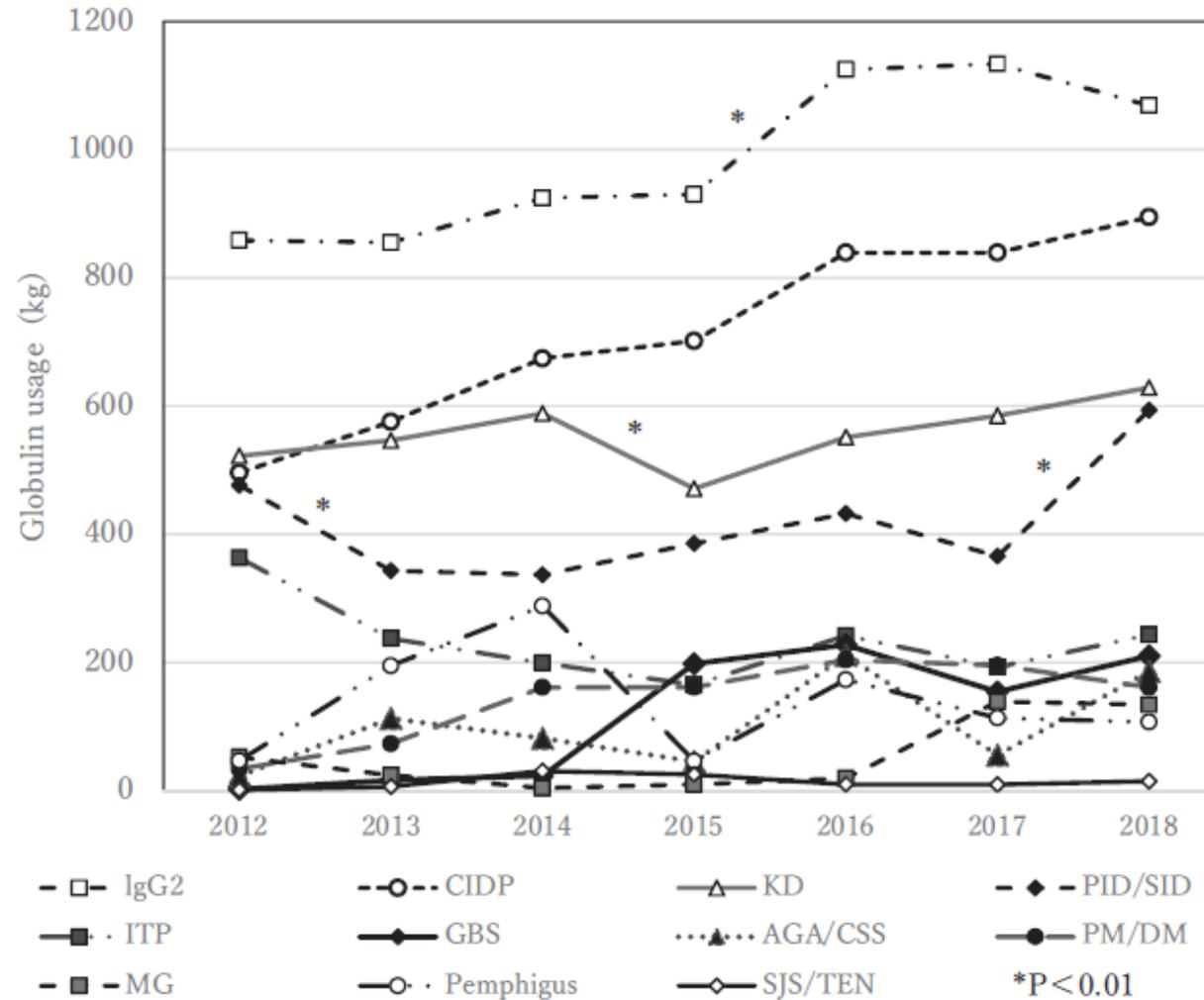
Supply of IVIG/SGIG



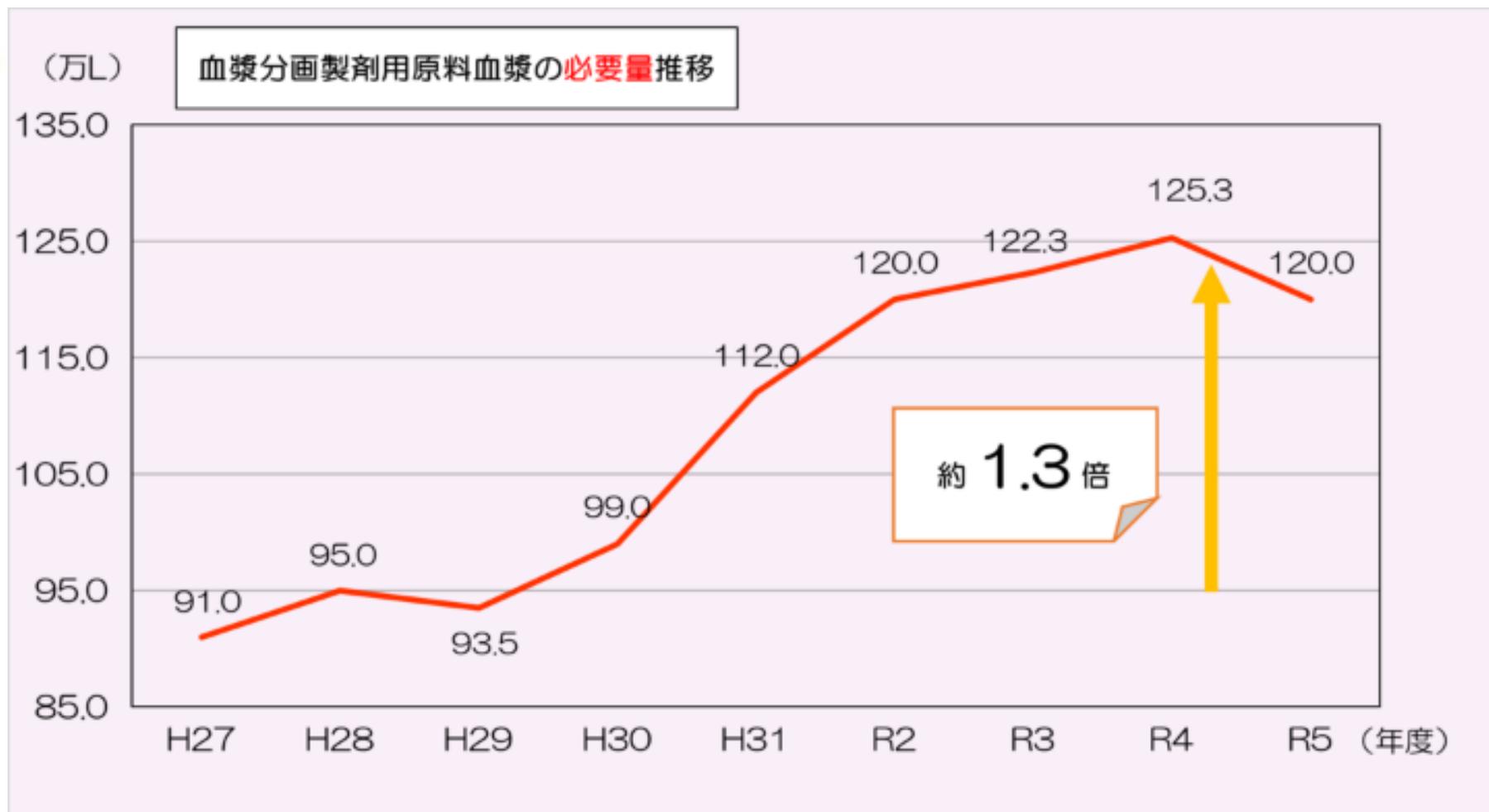
Since 2010, the use of immunoglobulin preparations has increased as additional indications have been approved.

There was no significant increase in the year of treatment for the prevention of CIDP progression was approved, but there was a significant increase in the year when 10% concentration preparations were approved.

Changes in usage by disease

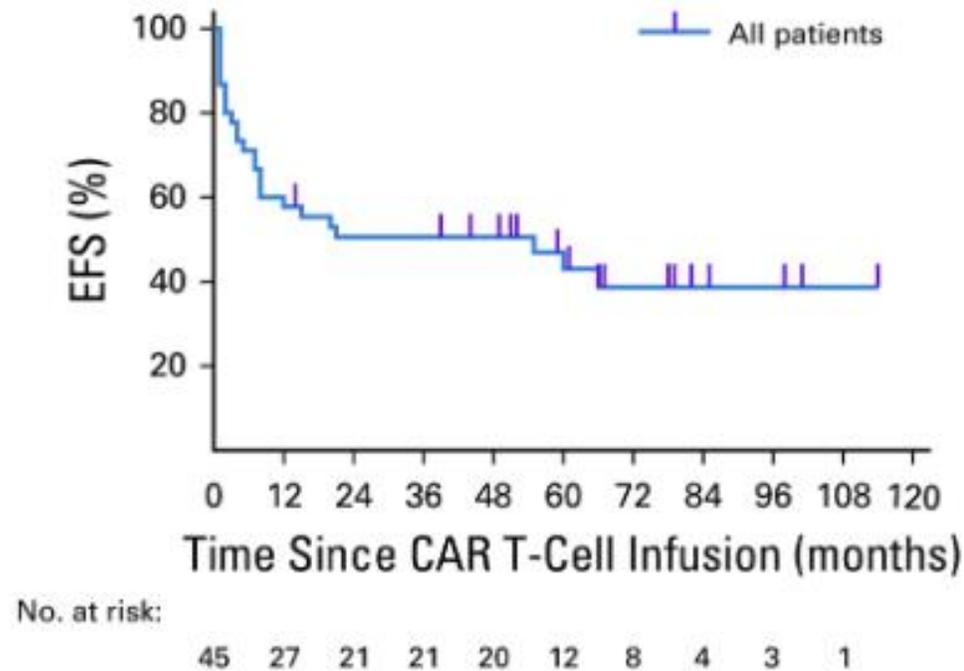


High usage for IgG2, CIDP, KD, and PID/SID. Focusing on these four diseases, especially the used for PID/SID treatment increased significantly (* P<0.01) in the year when the 10% preparation became available on the market.

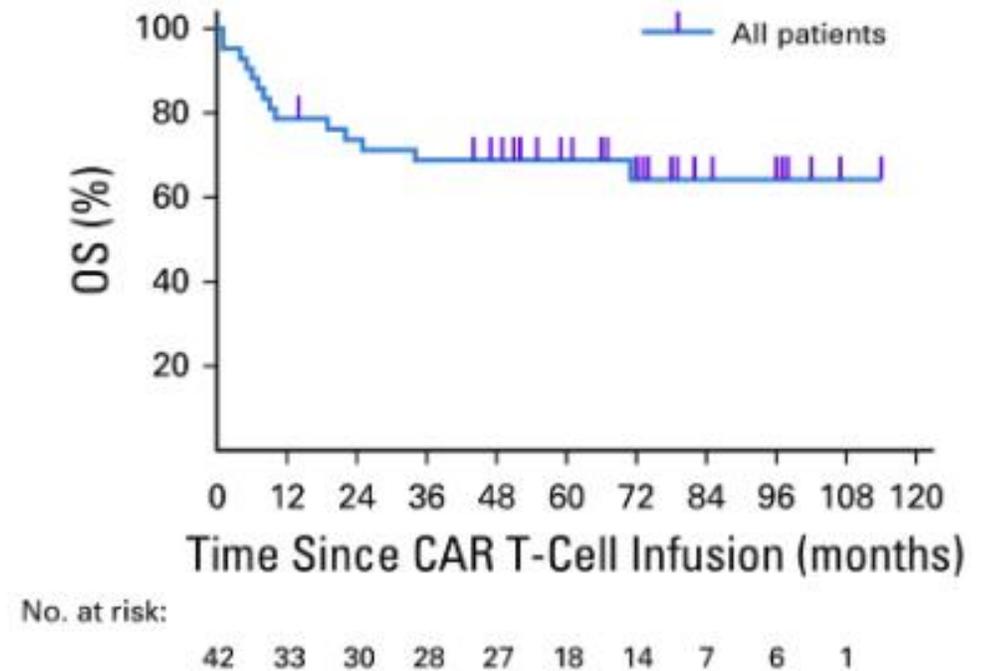


Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cells generated long-term complete remissions (CRs)

A

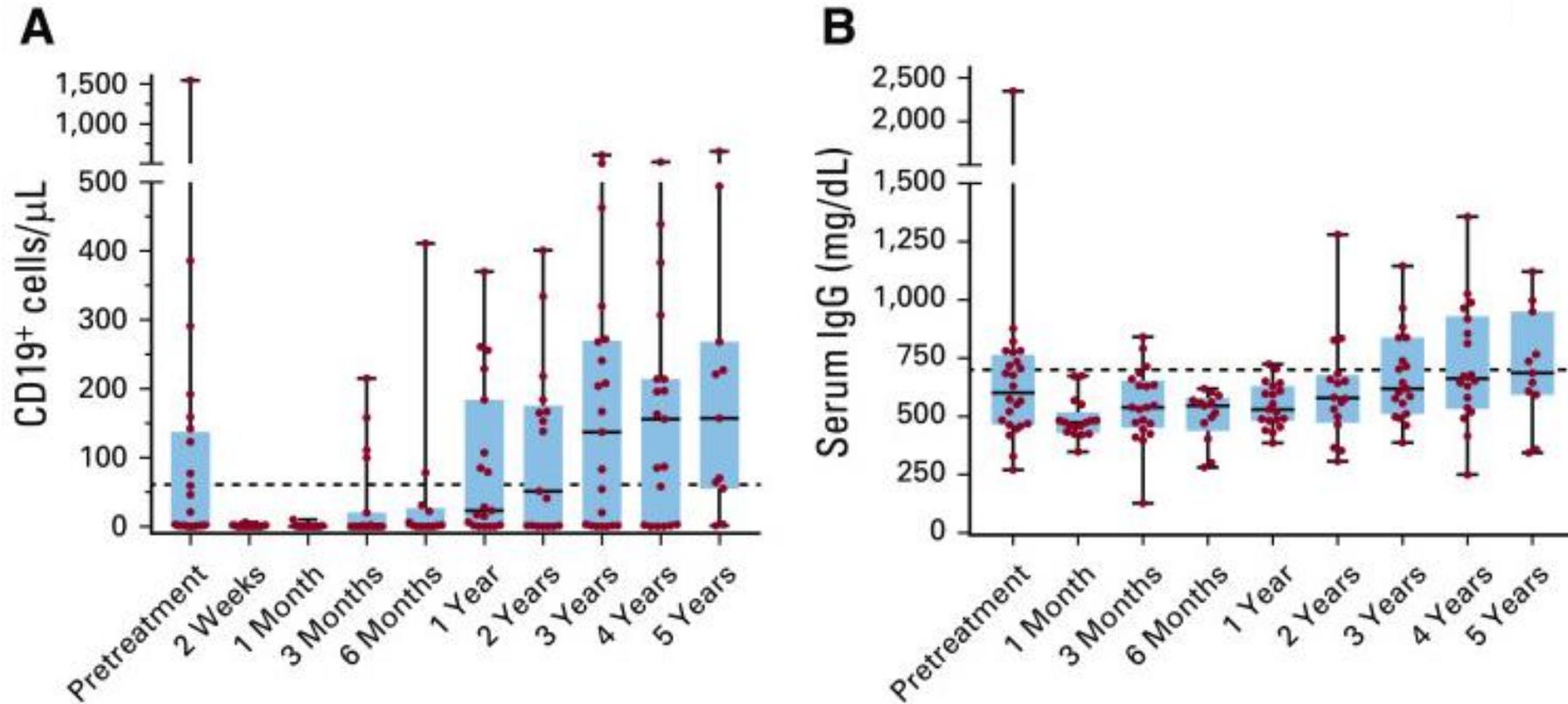


B



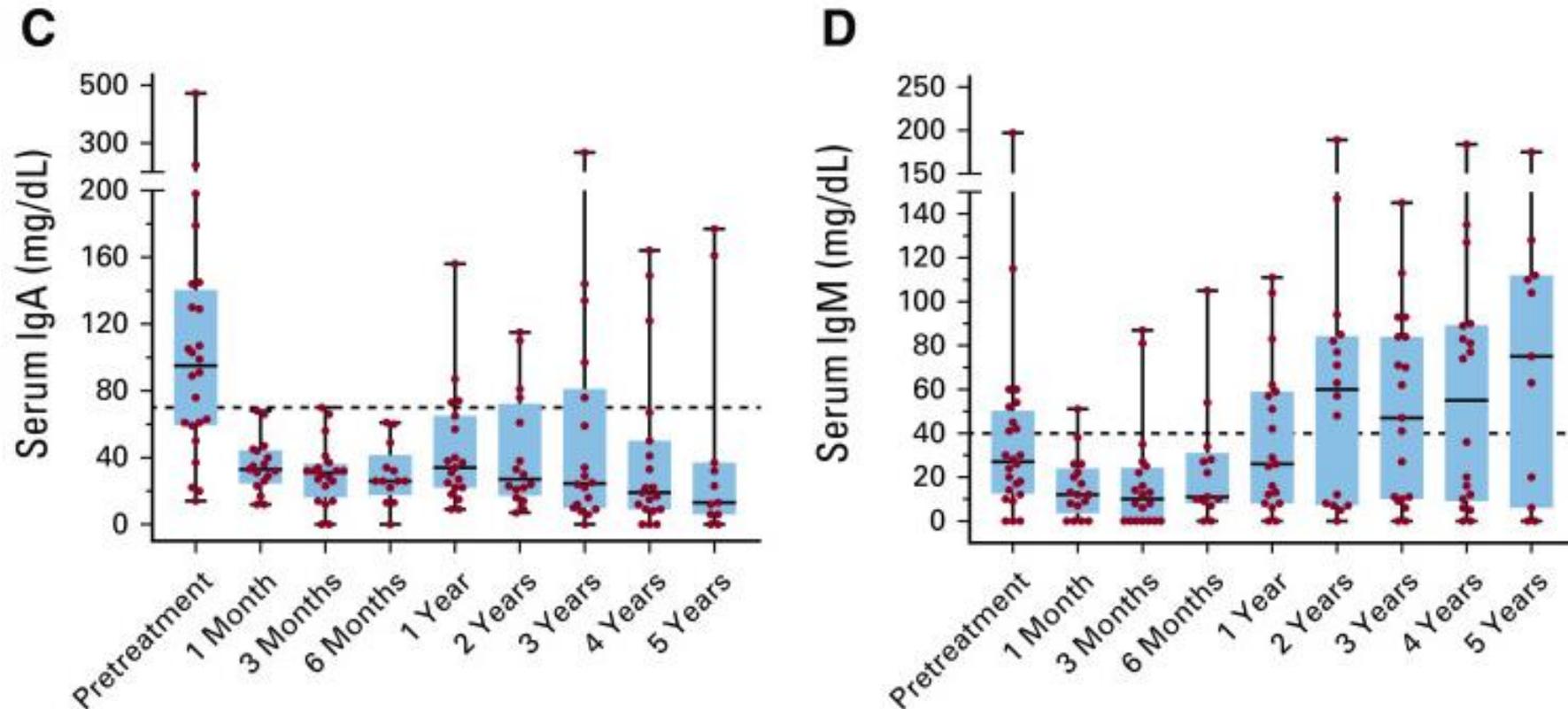
(A) Event-free survival (EFS) curves of all 45 evaluable CAR T-cell treatments. For the three patients who received two CAR T-cell treatments, both treatments are included separately on this plot. The median EFS was 55 months. (B) Overall survival (OS) of all 42 evaluable patients. For patients who received second CAR T-cell treatments, the OS from the time of the second CAR T-cell infusion is shown. Median OS was not reached.

Time to recovery of B cells and immunoglobulins after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell infusion



(A) The number of blood CD19⁺ cells was determined by flow cytometry before conditioning chemotherapy and at the indicated time points after CAR T-cell infusion (normal range, 61-321 cells/ μ L). (B) Serum immunoglobulin (Ig) G levels (normal range, 700-1,600 mg/dL) were determined before treatment and at the indicated time points after CAR T-cell infusion.

Time to recovery of B cells and immunoglobulins after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell infusion



(C) Serum IgA levels (normal range, 70-400 mg/dL) were determined before treatment and at the indicated time points after CAR T-cell infusion. (D) Serum IgM levels (normal range, 40-230 mg/dL) were determined before treatment and at the indicated time points after CAR T-cell infusion.

血液疾患領域における今後の輸血需要

- 献血者層の高齢化、COVID-19感染の蔓延等の中でも、献血量は、維持されてきた。
- 医療技術の進歩により、治療可能な領域は拡大しており、輸血需要の増大も予想される。
- 造血器疾患においては、病態の解析が進むとともに、病因を直接ターゲットにした分子標的薬、抗体薬などが開発され、造血障害、免疫疾患においては造血回復の促進、腫瘍性疾患においては治療中の造血抑制の減弱が図られており、治療技術の進展は、むしろ、輸血回避の方向に向かっており、今後極端な輸血需要の増加は生じないと思われる。

- CAR-T細胞や2重特異性抗体を用いた、B細胞をターゲットとしたT細胞療法が可能となった。治療の有効性が確認されるとともに、長期間にわたるB細胞の枯渇による免疫グロブリン欠乏が生じるため、免疫グロブリン製剤の補充のための需要の増加が予想される。
- 免疫グロブリン大量療法の各種神経疾患や免疫疾患に対する有効性が確認され、需要が増大し、原料血漿の供給がひっ迫している。これらの疾患は、同時に血漿交換療法の対象疾患でもあり、将来的には、個々の標的の解明による使用量の減少に期待したい。

An abstract graphic at the top of the page consists of overlapping, semi-transparent blue triangles and polygons of various shades, creating a textured, crystalline effect. The colors range from light sky blue to deep navy blue.

ご清聴ありがとうございました