

# 細胞療法における白血球アフェレーシスの最適化

## —安全な白血球アフェレーシスを目指して—

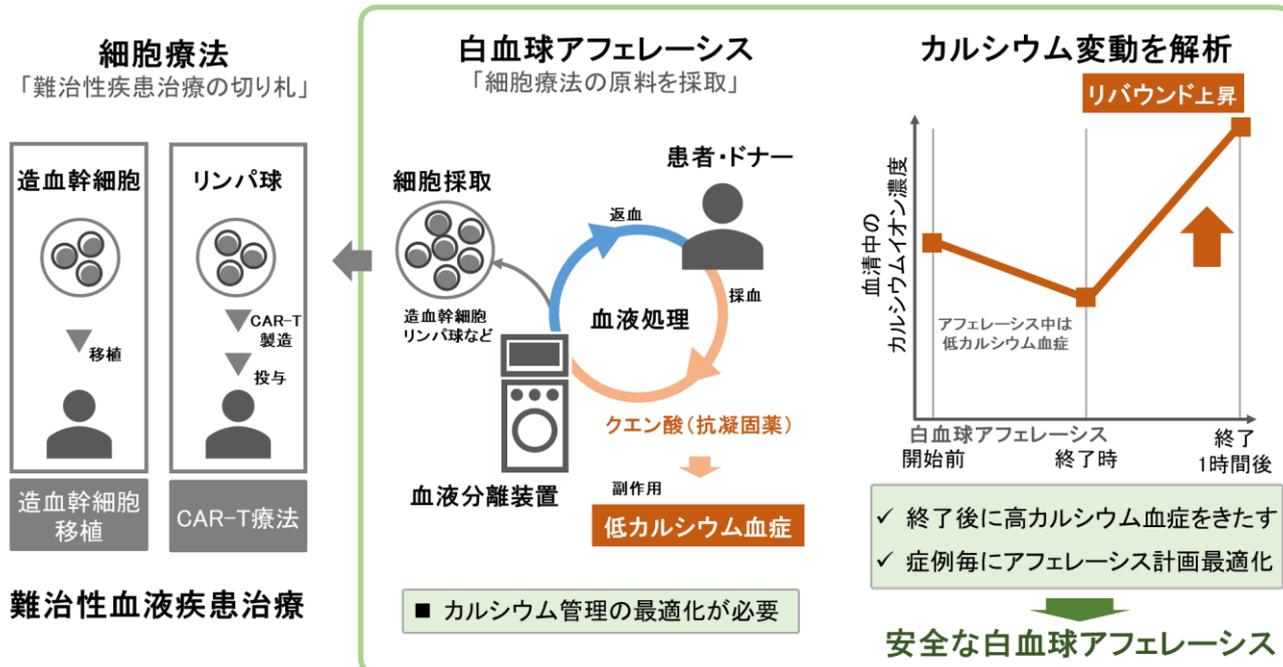
### 概要

造血幹細胞移植やキメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞療法が臨床でひろく実施されるようになり、治療に使用するための造血幹細胞や T 細胞を患者さん自身や健常ドナーさんから採取する目的で実施する白血球アフェレーシスの件数が増加しています。そのため、白血球アフェレーシスの安全確保が益々重要になっています。白血球アフェレーシスの際にはしばしば低カルシウム血症を来すことから、低カルシウム血症の管理の最適化が必要です。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センターの城友泰助教、新井康之同助教（病院講師、副センター長）、長尾美紀教授（センター長）、血液内科の北脇年雄助教、山下浩平准教授、高折晃史教授らの研究グループは、細胞療法を目的とした白血球アフェレーシスを受けた 76 症例を対象に、白血球アフェレーシス中と終了後の血清カルシウム値の変動を詳しく解析しました。その結果、多くの症例では、白血球アフェレーシス終了後には、むしろイオン化カルシウムが上昇し高カルシウム血症を来す、「リバウンド上昇」が確認されました。またリバウンド上昇の程度は、体重や処理する血液量、カルシウム補充速度や白血球アフェレーシス中のカルシウム濃度によって症例毎に予測可能であることが分かりました。これらの解析に基づいて、白血球アフェレーシス後のカルシウムの「リバウンド上昇」を正確に予測し、症例毎に白血球アフェレーシス計画を最適化することが可能になりました。

本成果は、2023 年 9 月 11 日に、国際学術誌「Scientific Reports」にオンライン掲載されました。細胞療法に不可欠な細胞採取をより安全に実施することに役立つことが、期待されます。

## 白血球アフェレーシスにおけるカルシウム管理の最適化



難治性血液疾患治療

## 1. 背景

造血幹細胞移植<sup>※1</sup>やキメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞療法<sup>※2</sup>など細胞療法は、難治性白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患の患者さんに治癒をもたらす治療として臨床でひろく実施されるようになってきました。これらの細胞療法を実施するためには、移植に用いる造血幹細胞や、CAR-T 細胞の原料となる T リンパ球を患者さん自身や、提供ドナーから採取する必要があります。これらの細胞を採取する目的で、白血球アフェレーシス<sup>※3</sup>を行います。白血球アフェレーシスでは、患者さんやドナーから血液を連続的に取り出し、血液成分分離装置を用いて血液処理を行い、血液に含まれる造血幹細胞やリンパ球を採取し、残りの血液は患者さんもしくはドナーさんに返します。この際に、体外に取り出した血液が凝固するのを防ぐ目的で、抗凝固薬としてクエン酸を用いますが、クエン酸は体内でカルシウムを吸着（キレート）する働きがあります。そのため白血球アフェレーシスでは低カルシウム血症<sup>※4</sup>が副作用として生じます。カルシウムは体内で重要な機能を有しているため、低カルシウム血症は様々な症状を引き起こし、軽症では手指や口周囲のしびれを、重篤化すると不整脈など重篤な症状につながります。この低カルシウム血症を予防する目的で、白血球アフェレーシス中にはカルシウム補充が行われますが、補充が過剰になると逆に高カルシウム血症<sup>※5</sup>を引き起こし、嘔気、食欲低下や重症では意識障害の原因となるため、白血球アフェレーシスにおいてカルシウム管理の最適化が必要です。

## 2. 研究手法・成果

我々は、京都大学医学部附属病院で自家/同種造血幹細胞移植もしくは CAR-T 細胞療法を目的に白血球アフェレーシスを実施された 76 例を対象に、白血球アフェレーシス前、終了時、終了 1 時間後のカルシウム値を計測して、その変動と、変動に関わる因子を検討しました。その結果、多くの症例では、白血球アフェレーシス実施中には低カルシウム血症を来しているものの、白血球アフェレーシス終了後には一転して高カルシウム血症（リバウンド上昇）を来していることが分かりました。また、特に、①体重が小さい患者やドナー、②血液処理量が多い白血球アフェレーシス、③白血球アフェレーシス中のカルシウム補充速度が速いにも関わらず、③白血球アフェレーシス終了時にカルシウム低下の程度が強い、といった特徴を有すると、白血球アフェレーシス終了後のカルシウムリバウンド上昇が顕著であることが分かりました。さらに、我々はこれらの要素を基に、事前にリバウンド上昇の程度を予測できる予測モデルを作成しました。体重が小さい対象者に、多くの血液を処理する白血球アフェレーシスを計画する場合には、リバウンド上昇が大きくなるのが懸念され、そのような場合には、アフェレーシス中のカルシウム補充速度を上昇させるのではなく、緩徐に血液処理を行い、カルシウム補充速度を上げ過ぎないなどの工夫により、白血球アフェレーシス終了後の高カルシウム血症を防ぎ、安全な白血球アフェレーシスにつながる可能性が示唆されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、白血球アフェレーシスの最中のみならず、白血球アフェレーシス終了後のカルシウム変動を考慮したカルシウム管理を行うことが可能となり、細胞採取を受ける患者さんとドナーの安全につながり、最終的には細胞療法をより円滑に行うことに寄与することが期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 血液内科、検査部・細胞療法センターが前向き研究として計画して、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」より資金的支援を受けて実施されました。

## <用語解説>

※1 **造血幹細胞移植**：大量の抗がん剤投与や全身放射線照射による前処置後に、患者自身（自家）もしくはドナー（同種）の造血幹細胞を移植する治療で、難治性の造血器疾患の治療目的に実施されている。患者自身やドナーから白血球アフェレーシスで採取した末梢血幹細胞を使用することが増えている。

※2 **キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法**：キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、T細胞受容体由来の細胞傷害性機能部分を結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識できる受容体である。患者さん自身のT細胞を取り出し、遺伝子改変技術によりCARを発現させたT細胞（CAR-T細胞）を患者さんに投与することで、難治性のがんを治療するのがCAR-T細胞療法である。

※3 **白血球アフェレーシス**：患者あるいはドナーから血液を連続的に体外に取り出し、血液成分分離装置を用いて、造血幹細胞やリンパ球を採取する手技であり、これを用いて造血幹細胞に用いる造血幹細胞やCAR-T細胞の原料となるT細胞を採取する。

※4 **低カルシウム血症**：血清中のカルシウムイオン濃度が低下する状態で、手指や口周囲の感覚異常、筋痙攣、重症例では全身の痙攣、不整脈や血圧低下をきたす。

※5 **高カルシウム血症**：血清中のカルシウムイオン濃度が上昇する状態で、食欲不振、嘔吐、便秘、口喝などの原因となり、重症例では意識障害をきたす。

## <研究者のコメント>

細胞療法は難治性血液疾患に対して有効な治療法ですが、治療に用いる細胞を安全に採取する必要があります。今回の検討では、細胞採取を行う白血球アフェレーシス前後のカルシウム変動に着目し、特に白血球アフェレーシス終了後にカルシウムがリバウンド上昇することを見出し、症例毎に最適なカルシウム管理を行う方法を提案しました。より安全な細胞療法につながると期待しています。（城友泰、新井康之）。

## <論文タイトルと著者>

タイトル：Risk analysis of fluctuating hypercalcemia after leukapheresis in cellular therapy.（白血球アフェレーシス後の変動する高カルシウム血症のリスク因子の検討）

著者：城友泰<sup>1,2</sup>、新井康之<sup>1,2</sup>、北脇年雄<sup>2</sup>、錦織桃子<sup>2</sup>、水本智咲<sup>2</sup>、諫田淳也<sup>2</sup>、山下浩平<sup>2</sup>、長尾美紀<sup>1</sup>、高折晃史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院 細胞療法センター

<sup>2</sup> 同 血液内科

掲載誌：Scientific Reports DOI：10.1038/s41598-023-42159-1