

## [教育講演1]

## HLA 適合血小板の輸血効果について

藤井伸治

岡山大学病院血液腫瘍内科・輸血部

## はじめに

造血器腫瘍に対する化学療法後にはNadirと呼ばれる好中球減少期がある。血小板数も好中球と同様に減少し、好中球の回復から少し遅れて回復するが、その間に出血するリスクを減らすため血小板数1万/ $\mu$ L前後で輸血を行うことになる。一般的に使用される10単位製剤を投与すると、通常の体重では3～4万/ $\mu$ Lの血小板数上昇が期待できる。血小板輸血不応は、そのような期待される血小板数の上昇を認めない場合に疑われる。主治医はHLA抗体の有無を検索し、陽性であればHLA適合血小板(PC-HLA)を依頼する。HLA抗体による免疫性血小板不応だけであればPC-HLAが有効であるが、実臨床においては出血や発熱など血小板が消費される非免疫性血小板輸血不応(以下、非免疫性不応)の原因が併存する場合が多く、PC-HLAの効果を実感できない場合が多い。

このような状況下で、PC-HLAをどのように使用していくべきか。PC-HLAはHLA適合度と保有するHLA抗体の結果から(バーチャルクロスマッチ)候補となった血小板を、最終的に直接クロスマッチをして陰性が確認されたものである。近年、とくに海外では直接クロスマッチを省略し、バーチャルクロスマッチのみで出庫する製剤も同等の効果が得られるとの報告が多い。本稿では、血小板輸血不応のエビデンスと岡山大学病院での経験もふまえて直接クロスマッチ省略の可否に関して考察する。

## 血小板輸血不応とは？

血小板輸血不応は、「繰り返し血小板輸血に対する十分な補充効果が得られない」状態と定義さ

れる。このような現象は古くは1950年代から報告があり、同種免疫によって輸注される血小板の寿命が短縮されることが知られていた。血小板輸血不応は患者の治療経過に大きな影響を及ぼす。Kerkhoffsらは、117例の患者患者を対象に血小板不応の有無が臨床経過に与える影響を検討し、出血のみならず生存率にも影響することを報告している<sup>1)</sup>。また、Meehanらは、血小板輸血不応と在院期間、医療費にも影響することを示している<sup>2)</sup>。これらの報告は、本邦における我々の臨床現場の印象と合致する。

血小板輸血不応の指標で最も頻用されるのはCorrected count increment (CCI)であり、輸血前後の血小板数の差に対表面積をかけたものを、輸注血小板数で割って計算され、1間値7,500/ $\mu$ L、24時間値4,500/ $\mu$ Lを有効な増加と定義される。これらの数値を下回った時に血小板輸血不応と考え、最も頻度の高い要因であるHLA抗体の有無を検索することになる。免疫性不応にはHPA抗体など、HLA抗体以外が関与することもある。一方、免疫性不応の他にも数多くの不応原因がある。非免疫性不応には発熱、感染、出血などがあり、その他にも播種性血管内凝固症候群(DIC)や造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)や肝類洞静脈閉塞症(SOS)など、血小板の消費の原因となるさまざまな病態が含まれる。臨床現場における血小板不応の原因は、約2/3が非免疫性不応のみで占められ、残り1/3のうち半数は免疫性と非免疫性を併せ持ち、残り半数が純粋な免疫性不応と考えられる。このような背景を考えると、血小板輸血不応に対するPC-HLAの効果が限定的であることが理解できる。

### HLA適合血小板と直接クロスマッチの省略

HLA適合血小板の効果は1969年のYankeeらによって報告された。彼らは5名の血小板不応患者のうち、4名は血縁ドナーからの血小板輸血に反応することを見出し、HLAの一致が重要であると報告した<sup>3)</sup>。さらにHLA一致非血縁者からの輸血でも同じ現象を観察した<sup>4)</sup>。今日において、我々は「濃厚血小板HLA-LR」としてPC-HLAを入手できる。本製剤はHLA抗体による免疫性血小板不応患者において、非免疫性不応理由がない場合には高率に血小板増加を期待できる。

一方、PC-HLA使用に際しての問題もある。本製剤は添付文書に「供血者のリンパ球と患者の血清との交差試験に適合する」ことが明記されている。この直接クロスマッチのために、原則1週間前の予約製剤となる。適正使用に際しては自ずと採血結果を確認後に必要な血小板製剤を発注することになることから、1週間前の予約は困難と言わざるを得ない。このような臨床現場の声に対応し、直接クロスマッチを省略した「患者指定適合」製剤での出庫での対応が行われてきた。いわゆるタイプ&スクリーンによるバーチャルクロスマッチでの供給である。血小板低値の患者を最前線で診る主治医にとって何より優先したいのは、必要時に迅速に入手できることであり、このシステムが使用できることで臨床現場は非常に助けられている。

### 岡山大学病院血液腫瘍内科での検討

直接クロスマッチの省略による現場の影響に関して、自施設での後方視的に検討を行った。岡山大学病院全体でのPC-HLA依頼本数は過去10年において1,592件で、近年は年間40～100件程度の依頼がある。そのほとんどが血液腫瘍内科、および小児科の血液疾患に対して使用されている。今回、2010年から2017年に岡山大学病院血液腫瘍内科でPC-HLAが依頼され、PC-HLAと患者指定適合製剤の両方を最低1回は使用した患者を対象とした。造血器腫瘍で同種造血幹細胞移植を受けた16名の患者の計241回の血小板輸血において、輸血前後のCBCと非免疫性不応理由の有無をカルテより抽出し、CCIを計算してPC-HLA

と患者指定適合製剤の2群間での効果の差を検討した。その結果、非免疫性不応理由のない状況下での血小板輸血効果については2群間での差を認めなかった。また、発熱や出血など非免疫性不応理由のある状況下においても、直接クロスマッチ省略による血小板輸血効果へのネガティブな影響を確認できなかった。

### HLA適合血小板に関する既報

直接クロスマッチ適合血小板やバーチャルクロスマッチ適合血小板の効果に関しては、それぞれシステマティックレビューがある<sup>5), 6)</sup>。いずれにおいても、致死率や出血率に関する解析はされていないが、血小板増加率の改善においては、ランダム血小板製剤に対して一定の有効率が報告されている。しかしながら、いずれにもかなり古い報告が含まれることで、HLAタイピングやHLA抗体検出方法、直接クロスマッチの方法がさまざまであることに注意を要する。

直接クロスマッチ適合血小板は、いわゆるバーチャルクロスマッチ製剤と比べて有効率に差があるのか。Rioux-Masseらは、これらの2製剤およびランダムPCも加え、3製剤での血小板輸血有効率を比較検討している。その結果、ランダム製剤と比べて他2製剤における血小板輸血有効率は高い傾向にあるものの有意差には至らないこと、直接クロスマッチ製剤とバーチャルクロスマッチ製剤にも差がないことを報告している<sup>7)</sup>。

### まとめ

PC-HLAを必要とする患者の多くは非免疫性不応理由の併せ持つ場合が多く、血小板増加率においてはその効果を十分に感じられないことも多い。一方、血小板増加率が期待通りではない症例においても、それが理由で出血や致死的な状況に至ったと感じることはほとんど経験しない。投与された血小板は炎症や出血の局所で消費されるとしても、一定の出血を予防する一定の効果があるように感じられる。このような理由から、少なくとも免疫性不応理由を排除した製剤を、必要時にタイムリーに使用したいというのが主治医の思いである。バーチャルクロスマッチ適合かつ直接ク

ロスマッチ不適合の製剤がどのような不利益を患者にもたらすかを検討した上で、将来的には、直

接クロスマッチの省略が可能であると考ええる。

## 引用文献

- 1) The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, van de Watering LM, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. *Transfusion*. 2008 Sep; 48(9): 1959-65.
- 2) Platelet transfusions: utilization and associated costs in a tertiary care hospital. Meehan KR, Matias CO, Rathore SS, Sandler SG, Kallich J, LaBrecque J, Erder H, Schulman KA. *Am J Hematol*. 2000 Aug; 64(4): 251-6.
- 3) Platelet transfusion therapy; the selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocyte HL-A typing. Yankee RA, Grumet FC, Rogentine GN. *N Engl J Med*. 1969 Nov 27; 281(22): 1208-12.
- 4) Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HL-A matching. Yankee RA, Graff KS, Dowling R, Henderson ES. *N. Engl J Med*. 1973 Apr 12; 288(15): 760-4.
- 5) Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. Vassallo RR, Fung M, Rebutta P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, Tanael S, Shehata N; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies *Transfusion*. 2014 Apr; 54(4): 1180-91.
- 6) Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. Pavenski K, Rebutta P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, Tanael S, Shehata N; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies (ICTMG) Collaborators *Transfusion*. 2013 Oct; 53(10): 2230-42.
- 7) Utilization of cross-matched or HLA-matched platelets for patients refractory to platelet transfusion. Rioux-Massé B, Cohn C, Lindgren B, Pulkrabek S, McCullough J. *Transfusion*. 2014 Dec; 54(12): 3080-7.