

## 教育講演 1

血漿連産品を用いた止血治療と抗体薬による補完療法



## [教育講演1]

## 血漿連産品を用いた止血治療と抗体薬による補完療法

藤村吉博

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

分子標的療法や乏出血手術の進歩により、総輸血量は減少傾向にあるが、不慮の大出血時には効果的止血療法が必要となる。大量輸血プロトコール (MTP) はこの目的で作成されたが、希釈性凝固障害を伴う場合は、新鮮凍結血漿 (FFP) 単独での補正は困難で、止血の「最終相」で働くフィブリノゲン (Fg) 補充の必要性から、Fg 製剤やクリオ沈殿の使用が望まれている。

クリオ沈殿は1964年にJudith G. Poolが凝固VIII因子を多量に含むことを発見したことから、先天性VIII因子活性欠損症である血友病Aや、また同活性の部分欠損症を示すvon Willebrand病 (VWD) の補充療法剤として用いられてきた。しかし、これら患者にABO血型非同型のクリオ沈殿輸血を行うと、その後1～2週間を経て抗A (B) 抗体凝集価が上昇することが報告された (McShine, *et al.* Vox Sang 1970; 18: 435-440)。当時この説明として、「血漿中の糖脂質などの可溶性ABO血液型抗原の存在」が示唆されていたが、後述のように、「VIIIと同因子のキャリア蛋白質であるvon Willebrand因子 (VWF) が共にABO型抗原を持つ糖蛋白質である」ことが明らかにされたことも重要な要因であると考えられる。

1970年代後半には、VWDに見られるVIII因子活性の部分欠損は、同因子の安定化作用を持つVWFの分子異常症に基づくことが示された。さらに、1980年代の後半には、病原体不活化処理されたVIII-VWF複合体濃縮製剤や、その後の遺伝子発現VIII因子製剤の登場によって、同不活化処理がされていないクリオ沈殿の前記二疾患に対する適応は失われた。しかし、「クリオ沈殿には大量のFgも含まれている」こと、また本邦では、「血漿由来であるが病原体不活性化処理されてい

る精製Fg製剤の先天性Fg欠損症への適応は承認されているが、後天性Fg欠損症に対しては適応外となっている」ことから、クリオ沈殿がFg製剤の代替として用いられてきた。しかしながら、これら両製剤はその構成成分が大きく異なるので、それぞれの薬効にも大きな違いがあると想定される。

このような状況下で、これ迄に大量出血に対する両製剤の止血効果の比較が数多く報告されているが、結果として、「Fg製剤がクリオ沈殿と同等に有効である」という報告と「Fg製剤がクリオ沈殿に劣る」という説が相拮抗してきた。しかし最も新しいカナダからの報告 (Callum *et al.* JAMA 2019; 322: 1966-1976) では、「バイパス術を用いた心臓手術時の術後24時間までの輸血量についてはFg製剤使用例 (n = 415例) とクリオ沈殿使用例 (n = 412) ではほぼ互角とのコホート研究結果」が示されている。しかし、一概に大量出血と言っても、その状況は疾患、病態、治療法によって大きく影響を受けることから、それぞれの状況を個別に評価することが重要である。これより、本発表では以下の4疾患に焦点を当てて、大量輸血における血漿連産品の止血治療と抗体薬による補完療法を評価することにした。

1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) —血液疾患：TTPは血中のVWF切断酵素 (ADAMTS13) 活性が、正常の10%以下と著減する病態である。これにはADAMTS13遺伝子異常による先天性と、同酵素に対するインヒビター (主にIgG抗体) の出現による後天性のものがある。ADAMTS13活性が欠損すると、超巨大VWFマルチマー (M) が分解されず、血中に蓄積し、末梢微小血管など、

高ずり応力が生じるところで、血小板過凝集が起こり、全身に血小板血栓が形成され、多臓器不全となる。TTP患者のほぼ95%は後天性で、この治療には従来、血漿交換療法とインヒビター産生を抑制するステロイド(パルス)療法が行われてきた。近年は抗CD20キメラ抗体(リツキシマブ)の併用によって強力にIgG型インヒビター産生を阻害することができ、死亡率は患者全体の20%と大きく低下した。しかし、この死亡例の多くは治療開始早期の血小板過凝集をうまくコントロールできていないことが原因とされている。この過凝集を防止するために、血小板凝集の初期相でのVWFA1ドメインと血小板GPIIbの結合を特異的に阻害する「抗VWF-A1抗体(カプラシツマブ)」が開発された。本製剤は南米ラマ由来の遺伝子改変抗体であるが、これが欧米で臨床導入されたことによって、早期死亡例の減少、血漿交換療法の実施日数や血漿使用量の激減につながっている(Scully, *et al.* NEJM 2019; 380: 335-346)。一方、「TTPの血漿交換には全血漿よりも、ADAMTS13を原血漿の93%含み、しかも高分子量VWFMを欠いているクリオ上清が優れている」との指摘もある(Hori *et al.* Transfusion 2013; 53: 3192-3202)。しかし、より最近には血漿交換を回避し、カプラシツマブで寛解に持ち込めたエホバ証人のTTP患者治療成功例(Chander, *et al.* NEJM 2019; 381: 92-94)もあり、今後は血漿交換そのものが減少することが見込まれる。

2) 分娩後大量出血—産婦人科領域：現状では極端なFg低下(2 g/L以下)を来した症例にはFg製剤がoff-label使用されている例が多いと考えられる。しかし、「極端なFg低下例ではない場合には、Fg製剤の先行投与をおこなっても、その後の総輸血量を減じることはできない」と報告されている(Wikkelsoe *et al.* Br J Anaesthesia 2015; 114: 623-633 and Collins *et al.* Br J Anaesthesia 2017; 119: 411-421)。この説明として、「妊娠末期は血液中の止血因子—とくに、VIII因子、Fg、そしてVWF活性—が著しく増加しているのので、本来は、希釈性止血障害を起こしにくい」、点が指摘されている。実際、妊娠末期妊婦の2倍希釈血

液を用いた*in vitro*実験では、その止血機能回復はFg単独添加では難しく、クリオ沈殿も効果は限定的で、画期的な回復は精製VWF添加で示された(Tanaka *et al.* Br J Anaesthesia 2019; 122: 751-759)。

3) Heyde症候群—心臓疾患：Heyde症候群は高齢者の大動脈狭窄症に見られる出血傾向で、血中の高分子VWFMの欠損と、大腸に異所性血管腫が生じる病態である(Loscalzo *et al.* NEJM 2012; 367: 1954-1956)。類似病態が第2世代の軸流型人工心臓装着時にも見られる(Sakatsume *et al.* J Artif Organ 2016; 19: 289-292)。これらは「生じた高ずり応力下にVWFの分子が伸展型に変化し、ADAMTS13による易切断形状となったために高分子VWFMが過剰に分解された結果」と説明されている。これらの病態は今日、「後天性von Willebrand (VW) 症候群」と呼ばれている。かかる出血傾向時の補充治療剤としては、Fg製剤単独では説明困難で、高分子VWFMを含むクリオ沈殿や精製VWF製剤が推奨される。一方、生体投与可能な「ADAMTS13活性阻害抗体」が完成すれば、その併用はより効果的になると考えられている。

4) 交換輸血—新生児期重症黄疸：新生児期重症黄疸は母子間のRh-ABO血液型不適合妊娠によるものが最もよく知られており、これらは母体に生じたIgG型抗体の胎盤通過によるもので、通常「Coombs試験陽性」である。一方、「Coombs試験陰性」で、母子間血液型不適合がないにもかかわらず、生後まもなく急激な重症黄疸を呈し、これが交換輸血で劇的に改善する疾患群があることが知られている。最近、この中には先天性ADAMTS13欠損症(Upshaw-Schulman症候群)が含まれること、そしてこの原因は「生後、動脈管を通じて大動脈から肺動脈への高酸素血流入(L→Rシャント)によって、生理的な動脈管の攣縮と狭窄が起こり、ここで生じた高ずり応力でVWFが過伸展して活性型となり、血小板過凝集が引き起こされる」ことが示された(Fujimura *et al.* Blood advances 2019; 3: 3191-3195)。動脈管

は、この後48時間以内に完全閉塞し、器質化するので、新生児期のこの溶血発作が再発することは通常はない。かかる症例に遭遇した場合は迅速なADAMTS13活性の測定後、交換輸血に加えて、(遺伝子発現) ADAMTS13製剤の投与が有用となる。

一方、ADAMTS13活性が正常な新生児で、かかる動脈管開存症を合併している場合には、しばしば、VWFが過剰切断されて出血傾向を発来し、「後天性VW症候群」となる(Rauch *et al.* Thromb Res 2001; 102: 407-409)。

**結語：**血管損傷部位での止血において、まず傷害血管壁での「血小板血栓」形成が必須で、これにはVWFが分子糊として重要な役割を演じる。この血小板血栓に強度を持たせるには、Fgを主体とする「凝固血栓」の形成が必須である。これより、「大量出血時の止血にはFg製剤単独よりもVWFとの共存製剤」によって、より効果的な止血が図られると考えられる。

VWFは高分子で、特有なマルチマー構造のため、血中の同分子量は500kD~15,000kDに及ぶ。この分子量の大きいものほど止血能は高い。VWFMは「伸展型」に変化するとADAMTS13にて分解されるが、VWFMのこの伸展型への変化はin vitroでは、「低イオン強度」、「界面活性剤」、「蛋白変性剤(尿素など)」,そして「高ずり応力」で起こり、また「凍結乾燥操作」などでも起こる。また、高分子量故に、「分子篩を基盤とするウイル

ス除去膜をVWFが通過し難い」という問題もある。この点、液状のまま凍結保存されるクリオ沈殿中のVWFMは高分子量構造を保ち、高い止血能を有するが、現状では病原体低減化方法が課題として残っている。さらに、クリオ沈殿中にはVIII因子、VWF、Fg、XIII因子、の他にフィブロネクチン(FN)も含まれている。FNは黄色ブドウ球菌に対するオプソニン効果があり、またXIII因子とFNは共に創傷治癒促進効果があるので、クリオ沈殿には「止血」、「感染防御」、「創傷治癒」、の3点の効果が期待される。これに加えて、最近、VWFには創傷治癒過程での「血管新生効果」があることが指摘されている(Ishihara *et al.* Blood 2019; 133: 2559-2569)。一方、マイクロパーティクル(MP)などの「望まれない」血栓誘発物質も含まれている。また、クリオ沈殿のVIII因子とVWFにはAsp結合型糖鎖があり、これには個人特有のABO型物質(Matsui *et al.* Blood 1993; 82: 663-668)が含まれている。冒頭に述べたように、1970年代に「ABO血型非同型のクリオ沈殿輸血にて、その1~2週間後に抗A(B)抗体凝集価が上昇する」ことが報告されており、またそれを裏づけるように、その後の多くの論文報告で「ABO同型のクリオ沈殿輸血では、非同型輸血よりも良い臨床効果」が報告されている(Refaai, *et al.* Vox Sang 2010; 101: 55-60)。製剤開発については以上の点を十分に考慮する必要がある。因みに遺伝子発現VWF製剤にはABO糖鎖はないとされている(personal communication)。