血小板輸血によるアナフィラキシー反応回避のために COBE Spectra Leukoreduction System による 白血球除去血小板製剤を使用した 2 症例

藤井 康彦¹⁾ 東野 洋一²⁾ 大久保正士³⁾ 大庭 雄三¹⁾ 岡 芳知⁴⁾

¹⁾山口大学医学部附属病院輸血部,²⁾山口労災病院血液内科,
³⁾厚生連周東総合病院内科,⁴⁾山口大学医学部第三内科

(平成 10 年 10 月 5 日受付) (平成 11 年 1 月 22 日受理)

LEUKOREDUCED PLATELET CONCENTRATES BY THE COBE SPECTRA LEUKOREDUCTION SYSTEM PREVENT SEVERE ANAPHYLACTIC REACTIONS ASSOCIATED WITH PLATELET TRANSFUSION THROUGH LEUKOCYTE REMOVAL FILTERS:

TWO CASE REPORTS

Yasuhiko Fujii¹⁾, Yoichi Azuno²⁾, Masasi Ookubo³⁾, Yuzou Ooba¹⁾and Yositomo Oka⁴⁾

¹⁾Department of Transfusion Service, Yamaguchi University School of Medicine

²⁾The Department of Internal Medicine, Yamaguchi Rosai Hospital

³⁾The Department of Internal Medicine, Shuto General Hospital

⁴⁾The Third Department of Internal Medicine, Yamaguchi University

School of Medicine, Yamaguchi, JAPAN

Life-threatening anaphylactic transfusion reaction, a rare side-effect of platelet transfusion, has been reported in patients who lack various plasma proteins such as IgA and the fourth complement component (C 4). However, the cause of these reactions has in most cases not been determined.

We experienced two patients with hematological disorders who developed severe anaphylactic reactions after several platelet transfusions with a leukocyte removal filter. C 3, C 4 and immunoglobulins A, G and M levels in their sera were normal. Anti-platelet, plasma anti-IgA, and C 4 and C 9 antibodies were negative.

The COBE Spectra Leukoreduction System (LRS) produces platelet concentrates (PC) that contain less than 0.5×10^6 residual white blood cells. Since anaphylactic reaction to plasma protein was unlikely in our cases, we transfused LRS-PC without a leukocyte removal filter. Both patients received frequent infusions of LRS-PC without further complications.

Although the cause of the anaphylactic reactions in these two cases remains unknown, LRS-PC transfusion was useful in avoiding anaphylactic reaction associated with platelet transfusions through leukocyte removal filters.

Key words: Anaphylactic transfusion reaction, Platelet transfusion, COBE Spectra leukoreduction system

はじめに

造血器悪性腫瘍の治療の進歩により強力な多剤 併用化学療法が行われるようになり、補助療法と しての輸血療法の重要性が増している. 血液疾患 では血小板輸血が頻回に行われるが, 血小板輸血 により生命を脅かすような重篤なアナフィラキ シー反応が出現することが報告されている1. 以 前より IgA 蛋白欠損症等でこのような副作用が 発生することが知られており、洗浄血小板輸血が 有効とされている².しかし,現在血液センターに 報告されている副作用発生例では IgA 蛋白欠損 等が認められず原因が不明の症例が大部分であ り、そのほとんどに白血球除去フィルターが使用 されている3.このためこれらの症例ではアナ フィラキシー反応の発生に白血球除去フィルター が関与している可能性が疑われている1/3/~5/. 一 方,成分採血装置 COBE Spectra の Leukoreduction System (LRS) では白血球の混入が 0.5×10⁶ 個以下の血小板製剤 (PC) が採血可能となり、免 疫感作等の予防に白血球除去フィルターが不要と なる6. このため白血球除去フィルターを使用し た血小板輸血によりアナフィラキシー反応を認め た2例に日赤血液センターの協力により LRS-PC 使用を試みた.

症例1

症例:25歳,女性. 主訴:胸痛,微熱.

既往歴, 家族歴:特記すべきことなし.

妊娠歴, 輸血歴:なし.

現病歴:1996年12月3日右胸部痛,および発熱のため近医を受診し,白血球減少を指摘され12月5日に紹介入院となる.

入院時現症:身長 $152 \,\mathrm{cm}$, 体重 $44 \,\mathrm{kg}$, 意識清明, 血圧 $108/49 \,\mathrm{mmHg}$, 脈拍 96/分, 体温 $36.5 \,^{\circ}$ $^{\circ}$ た 結膜貧血様,口腔内アフタ,大腿部に紫斑を認めた. 心雑音,肺雑音なく,肝脾腫や表在リンパ節の腫大はみられなかった.

入院時検査所見(Table 1):末梢血の白血球数 $1,200/\mu l$ (前骨髄球 6%),Hb 11.3 g/dl,血小板 8.7 万/ μl と減少.骨髄穿刺で,Auer 小体を有する前骨髄球が 92% を占め,染色体検査に τ + 8,t (15;

Table 1 Laboratory data on admission in patient 1

1 4310 1	Dasorator, aat	. 011 (1011110010	n m patient i
Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	$1,200 / \mu l$	TP	7.6 g/dl
Promyel	o 6 %	Alb	5.0 g/dl
Myelo	1 %	T-Bil	$1.0~\mathrm{mg/d}l$
Stab	3 %	GOT	14 IU/ <i>l</i>
Seg	36 %	GPT	19 IU/ <i>l</i>
Lympho	45 %	LDH	160 IU/ <i>l</i>
Mono	3 %	γ -GTP	16 IU/ <i>l</i>
RBC 3	$52 \times 10^4 / \mu l$	BUN	7.1 mg/dl
Hb	11.3 g/dl	Creat	0.6 mg/dl
PLT 8	$3.7 \times 10^4 / \mu l$	UA	3.5 mg/dl
Coagulation test		Na	$142~\mathrm{mEq}/l$
PT	13.2 sec	K	3.3 mEq/ <i>l</i>
aPTT	29.8 sec	Cl	$104~\mathrm{mEq}/l$
Fbg	148 mg/dl	Serological to	est
FDP	$40~\mu \mathrm{g/m}l$	CRP	1.38 mg/dl
Bone marrow		Chromosome	:
Marked Hypercellular		48, XX, + 8, t(15; 17)	
marrow		(q22; q11-21), + mar	
Myeloid	93.4 %	RT-PCR	
Myelobl 0 %		$BM:PML\text{-}RAR\alpha mRNA(+)$	
Promyelo 92 %			
Myelo	1.2 %		
Meta	0 %		
Stab	0.2 %		
Seg	0 %		
Eosino	0 %		
Baso	0 %		
Erythroid	0.2 %		
M/E	464:1		

17) (q 22; q 11-21), +mar を RT-PCR 法で PML-RARα キメラ mRNA を認めた.

臨床経過(Fig. 1):諸検査より APL と診断し、All-trans retinoic acid(ATRA)投与を開始したが、悪心嘔吐のため継続困難となった。このためdaunorubicin(DNR)、behenoyl-araC(BHAC)によるによる寛解導入療法を行い完全寛解となった。以後、地固め療法および維持療法を9コース行い寛解を維持し退院となった。

輸血副作用: 寛解導入療法開始後, PALL 社製白血球除去フィルター (PL 100 H) を使用して PC 10 U を 12 月 12 日, 13 日, 14 日の 3 回また赤血球MAP 2 U を PALL 社製白血球除去フィルターを使用して 13 日輸血したが副作用は認めなかった。この後に 16 日に白血球除去フィルターを使用して PC 10 U を輸血したところ軽度の蕁麻疹を認

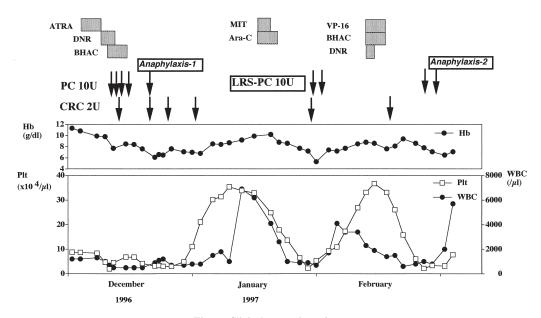


Fig. 1 Clinical course in patient 1
Anaphylaxis-1: Filter + PC 10, Anaphylaxis-2: Filter + LRS-PC 10

Table 2 Laboratory data on admission in patient 2

Peripheral blood		Blood chemistry	,
WBC	3,800 /µl	TP	7.4 g/dl
Blast	5 %	Alb	4.4 g/dl
Myelo	0 %	T-Bil	$1.0~\mathrm{mg/d}l$
Stab	20 %	GOT	46 IU/ <i>l</i>
Seg	26 %	GPT	74 IU/ <i>l</i>
Lympho	46 %	LDH	473 IU/ <i>l</i>
Mono	3 %	y -GTP	26 IU/ <i>l</i>
RBC 2	$57 \times 10^4 / \mu l$	BUN	16 mg/dl
Hb	8.8 g/d <i>l</i>	Creat	0.8 mg/dl
PLT 7	$7.7 \times 10^4 / \mu l$	UA	5.0 mg/dl
Bone marrow		Na	140 mEq/ <i>l</i>
Marked Hypercellular		K	$4.4~\mathrm{mEq}/l$
marrow		Cl	$100~\mathrm{mEq}/l$
Myeloid	46.2 %	Serological test	
Myelobl	26.4 %	CRP	0.27 mg/dl
Promyel	0 %	Chromosome	
Myelo	19 %	46XY	
Meta	8 %		
Stab	6.4 %		
Seg	12.8 %		
Eosino	0 %		
Baso	0 %		
Erythroid	13.4 %		
M/E	3.45:1		

めた. さらに 21 日白血球除去フィルターを使用して PC 10 Uの輸血を行った. 輸血開始後 25 分で

全身掻痒感出現したため,強ミノ C 20 ml 静注し, 輸血を続けたところ, 輸血終了後に呼吸困難, 腹 痛を訴え、蕁麻疹が全身に広がった。血圧は100 /50 mmHg で、聴診にて喘息音を認めた. サクシ ゾン 300 mg 静注し, O₂吸入 3 L/分を開始し, 約 1時間後に症状改善した.このため1月31日よ り、LRS-PC 10 U を白血球除去フィルターを使用 せずに輸血したところ副作用は発生しなかった. 退院まで28回のLRS-PCの輸血を白血球除去 フィルターを使用せずに行ったが、副作用を認め なかった.しかし、間違ってLRS-PC 10 Uの輸血 に際して使用する必要のない PALL 社白血球除 去フィルターを使用した3月1日の輸血では同様 の副作用が発生した. 副作用発生直後に血液セン ターに依頼した抗血漿蛋白質抗体, HLA 抗体, 血 小板抗体等は陰性であり、IgA 等血漿タンパク質 の欠損も認めなかった (Table 3). また, 29回の LRS-PC 輸血を行った後で測定した HLA 抗体検 査, 血小板抗体検査は陰性であった. 症例 1 は angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor は使用していなかった.

症例2

症例:53歳,男性.

Antibodies & serum levels of proteins	Patient 1	Patient 2
anti-plasma protein antibodies		
anti-IgA antibody	(—)	(—)
anti-C4 antibody	(—)	(—)
anti-C9 antibody	(—)	(—)
anti-transferrin antibody	(—)	(—)
anti- α1-antitrypsin antibody	(—)	(—)
anti- α1-acidglycoprotein antibody	(—)	(—)
anti-HS-glycoprotein antibody	(—)	(—)
anti-haptoglobin antibody	(—)	(—)
serum levels of proteins	no deficiency	no deficiency
IgG, IgA, IgM, C3, C4, transferrin, α1-antitrypsin, α1-acidglycoprotein, haptoglobin		
anti-HLA antibodies	(—)	(—)
anti-platelet antibodies	(—)	(—)
total IgE :(normal range : $< 250 \text{ U/m}l$)	150 U/ml	not tested
specific IgE : ethylene oxide	0 Ua/ml	not tested
latex	0 U _A /ml	not tested

Table 3 Antibodies in serum and serum levels of proteins

主訴:貧血

既往歴, 家族歴:特記すべきことなし.

輸血歴:なし.

現病歴: 貧血のため近医を受診し,末梢血中の 芽球, 貧血を指摘され,1996年5月28日に紹介入 院となる.

入院時現症:身長 161 cm, 体重 67.5 kg, 意識清明, 血圧 140/70 mmHg, 脈拍 64/分整, 体温 36.5 °C. 結膜貧血様, 出血傾向なし. 心雑音, 肺雑音なし. 表在リンパ節は触知せず, 肝脾腫なし.

入院時検査所見(Table 2):末梢血の白血球数 3,800/ μ l (骨髄芽球 5%),Hb 8.8 g/dl,血小板 8.8 万/ μ l と減少.骨髄穿刺で,Auer 小体を有する骨髄芽球が 26.4% を占めた.染色体の異常は認めなかった.

臨床経過 (Fig. 2):諸検査より骨髄異形成症候群, RAEB in transformation (RAEB in T)と診断し, cytosine arabinoside (Ara-C), Aclarubicin (ACR) 少量併用療法 (Ara-C 40 mg/day 持続点滴, ACR 20 mg/day 静注)を14日間行ったが, 芽球の減少が認められなかった.このため, mitoxantrone, etoposide, BHAC を用いた併用化学療法を行ない寛解となった.この後 DNR, BHAC による化学療法の追加後 1996年 10月2日一旦退院となったが, 1997年2月12日から4月28日に第2

回目の入院, さらに 1997 年 8 月 5 日から 10 月 20 日まで第 3 回目の入院にて各 2 コースの化学療法 の行い寛解を維持した.

輸血副作用:初回入院の化学療法開始後, PALL 社製白血球除去フィルター(PL 100 H)を使 用して PC 10 U を 1996 年 6 月 28 日に 1 回, 白血 球除去赤血球 (LPRC) を6月21日, 22日, 28 日,7月6日の4回輸血したが副作用は認めな かった. この後9月7日に白血球除去フィルター を使用して PC 10 U の輸血を行ったところ、輸血 開始5分後より全身の熱感を訴えたため輸血を中 止したが,冷汗,顔面蒼白,発語困難となり血圧 低下 (BP 80/40 mmHg) を認めた. ソルコーテフ 100 mgIV, O₂ 吸入 2 L/分を行い約 30 分後に症状 は改善した.この後第二回目の入院中1997年4月 8日にLRS-PC 10 U, 第3回目の入院中 1997年8 月 27 日に LRS-PC 20 U の輸血を行ったが副作用 を認めなかった. 副作用発生直後に血液センター に依頼した抗血漿蛋白質抗体, HLA 抗体, 血小板 抗体等の検査は陰性であり、IgA 等血漿タンパク 質の欠損も認めなかった(Table 3). またエンドト キシンも陰性であった.2回のLRS-PC輸血を 行った後で測定した血小板抗体, HLA 抗体は陰性 であった. 症例2も ACE inhibitor は使用してい なかった.

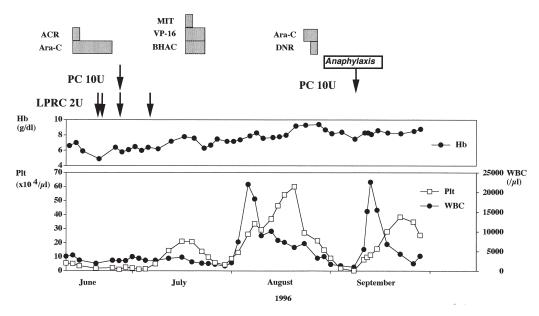


Fig. 2 Clinical course in patient 2

血小板輸血の白血球除去フィルター使用:症例 1,2 ともにベッドサイドにて使用した.

LRS-PC:成分採血装置 COBE Spectra の Leukoreduction System により、山口県赤十字血液センターで採血を行い、山口県内の各医療機関に供給された.

考 察

輸血副作用のなかで非溶血性副作用は血液センターへの報告件数が最も多く、アナフィラキシーショック等の重篤なものが含まれているため、その原因究明および対策が急務となっている³³. 血小板輸血では赤血球輸血に比較して非溶血性副作用の発生頻度が高く、輸血開始早期に副作用が発生する傾向があり、輸血歴および妊娠歴のない患者が数回の血小板輸血後に発症することが報告されている¹³. これらの血小板輸血に伴う非溶血性副作用の中で重症例の臨床的な特徴として、全身性蕁麻疹、呼吸困難、消化器症状、低血圧等のアナフィラキシー反応に類似した臨床症状を呈することが報告されている¹³. 今回の症例はこれら報告例の臨床的な特徴に一致している.

副作用発生の原因として、患者血清中の抗 IgA 抗体・抗 Chido 抗体等の種々の抗体および血小 板製剤中の種々のサイトカイン・ヒスタミン・セロトニン・ブラディキニンの関与などが報告されている¹⁾²⁾³⁷⁷.最近では陰性荷電フィルター使用例でブラディキニンが原因と考えられる血圧低下のみでアナフィラキシー症状を伴わない副作用例も報告されている³⁾.

副作用対策としては、血漿成分が原因と考えられる症例に対して、洗浄血小板輸血が行われて一定の効果がみられている¹⁾.しかし、洗浄血小板輸血有効例のなかには、患者血清中の抗体は検出されず、ブラディキニンの関与も確定されない例が含まれている。また血小板の洗浄操作による血漿除去も完全ではない例が含まれており、澤登らは血漿除去率 67% であっても洗浄血小板輸血有効であったと報告している⁸⁾.

今回の2症例のアナフィラキシーの原因としては、白血球除去フィルターを使用しないLRS-PC 輸血で副作用が回避できており、また患者血漿中の各種抗体検査は陰性であったことから従来報告されている蛋白抗体等が関与している可能性は低いと考えられる。しかし、臨床経過からの推測ではあるが、白血球除去フィルターを使用してPCを輸血することにより、特定はできないが、通常

の血小板輸血では感作されない抗原に患者がしだいに感作されショックを起こした可能性はあると考えられる。またブラディキニンの関与の可能性については今回の症例はアナフィラキシー症状を伴い、ACE inhibitor の使用がないことから可能性は低いと考えられる。

今回の症例ではLRS以外の成分採血PCを白血球除去フィルターを使用しないで輸血しても副作用の発生は予防できると思われたが、白血病等の造血器疾患ではHLA抗体産生による血小板不応状態の発生を防ぐために輸血製剤からの白血球除去は不可欠と考えられたのでLRS-PCの輸血のみを行った。またLRS-PC中の残存白血球数の測定は今回行っていないが、LRS-PC輸血後に行った血小板抗体およびHLA抗体の検査は両症例とも陰性であった。LRS-PCは山口県赤十字血液センターで採血を行っているが、その採血のためには採血側と返血側の2ルートを確保する必要があるために、献血者の協力が不可欠であった。

まとめ

LRS-PC は HLA 抗体産生の予防といった点からは白血球除去フィルターを使用せずにほぼ同等の効果が得られると考えられるので、アナフィラキー反応の原因として IgA 蛋白欠損等が認められず白血球除去フィルターの関与が疑われる症例には有効な対策と考えられる.

謝辞:LRS-PCの供給に御協力を頂いた山口県赤十字血液センターならびに副作用の原因検索のために御協力を頂いた中央血液センターの方々に深謝いたします.

本論文の要旨は第46回日本輸血学会総会において発表 した.

文 献

- Hume, H.A., Popovsky, M.A., Benson, K., et al.: Hypotensive reactions: A previously uncharacterized complication of platelet transfusion? Transfusion, 36 (10): 904—909, 1996.
- Greeberger, P.A.: Plasma anaphylaxis and immediate type reactions. In: Principles of Transfusion Medicine, Rossi, E.C., Simon, T.L., Moss, G. S., eds. Baltimore, William & Wilkins; p. 635—639.
- 栗原勝彦,田所憲治:副作用報告からみた非溶血性反応の背景因子.日輸血会誌,44(3):380-383, 1998.
- 4) 倉田雅之,河野誠治,川上恵基,林 考昌,尼川龍一,天野博之,今中考信,大野陽一朗:血小板輸血時にアナフィラキシーショックの発現に白血球除去フィルターの関与を証明し得た1例.臨床血液,37 (10):1101,1996.
- 5) Sano, H., Koga, Y., Hamasaki, K., Furuyama, H., Itami, N.: Anaphylaxis associated with white cell reduction filter. Lancet, 347: 1053, 1996.
- 6) Fournel, J.J., Zingsem, J., Muylle, N., Muller, M., Kohler, M., Beaumont, J.L., Baeten, M., Eckstein, R., van Waeg, G.: A multicenter evaluation of the routine use of a new white cell-reduction apheresis system for collection of platelets. Transfusion, 37(5): 487—492, 1997.
- 7) Shiba, M., Tadokoro, K., Sawanobori, M., Nakajima, K., Suzuki, K., Juji, T.: Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cellremoval filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. Transfusion, 37 (5): 457—462, 1997.
- 8) 澤登雅一,鈴木憲史:濃厚血小板の洗浄によりアナフィラキシーショックを防止し得た症例.治療学,31(6):645—648,1997.