

症 例

γ-グロブリン大量療法および脾臓摘出術により血小板輸血不応の 改善を認めた症例における血小板輸血動態の変化

吉尾 伸之

国立金沢病院内科

(平成 15 年 11 月 4 日受付)

(平成 16 年 2 月 4 日受理)

CHANGE IN THE KINETICS OF PLATELET TRANSFUSION IN A PATIENT RECEIVING COMBINATION THERAPY WITH HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMA GLOBULIN AND SPLENECTOMY : IMPROVEMENT IN REFRACTORINESS TO PLATELET TRANSFUSION

Nobuyuki Yoshio

Dept. of Internal Medicine, National Kanazawa Hospital

A 71-year-old woman with active hepatitis type C was admitted due to worsening thrombocytopenia. She was diagnosed with acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura (AATP). She was administered a course of platelet transfusions, but developed platelet transfusion refractoriness (PTR) due to the production of anti-HLA antibodies. The corrected platelet count increment (CCI) was very low, $0.71 \times 10^3/\mu l$. We therefore changed treatment to combination therapy with intravenous high-dose gamma globulin and splenectomy. Subsequent to the therapy, the CCI increased to $53.9 \times 10^3/\mu l$, and the response to random-donor platelets improved. As far as we are aware, this valuable case is the first reported use of combination therapy for PTR caused by alloimmunization.

Key words : PTR, AATP, high-dose gamma globulin, splenectomy

緒 言

輸血は血液疾患において、貧血および出血傾向の改善のためには必要不可欠な補充療法である。しかしながら、血液製剤に含まれる白血球によって惹起される副作用の中で同種免疫による輸血血小板無効 (PTR, platelet transfusion refractoriness) は、しばしば直面し重要な問題となっており、その多くは抗 HLA 抗体産生によるとされている¹⁾。今回我々は、抗 HLA 抗体産生による PTR に対し、γ-グロブリン大量療法および脾臓摘出術を施行し、PTR から離脱できた後天性無巨核球性血小板減少性紫斑病 (AATP, acquired athrombocytopenic purpura) 例を経験したが、その血小

板輸血動態の改善を中心に若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：71 歳，女性。

主 訴：血小板減少。

既往歴：27 歳時，子宮付属器手術にて輸血施行。
平成 4 年より活動性 C 型肝炎にて当院通院中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 13 年 2 月，血小板数 $6.25 \times 10^4/\mu l$ ，
3 月には $4.25 \times 10^4/\mu l$ と血小板値が漸減してきた。
そのため同年 4 月入院となった。

入院時現症：体温 36.4，血圧 120/60mmHg，
脈拍 64/分(整)，結膜：貧血(-)黄染(-)，肝

Table 1 Hematology on admission

< Peripheral Blood >	< Biochemistry >	< Bone Marrow >
WBC 6,800 / μ l	T-Bil 0.4 mg/dl	N.C.C 11.9 \times 10 ⁴ / μ l
Neut 42.0 %	GOT 53 IU/l	Megakaryocyte 0 / μ l
Eosin 0.0 %	GPT 73 IU/l	M/E ratio 4.65
Bas 0.0 %	γ -GTP 21 IU/l	myeloblast 0.2 %
Lymph 49.5 %	LDH 166 IU/l	promyelocyte 0.8 %
Mon 8.5 %	Vit B12 384 pg/ml	myelocyte 24.8 %
RBC 3.26 \times 10 ⁶ / μ l	folic acid 8.1 ng/ml	metamyelocyte 12.4 %
Hb 10.8 g/dl	< Serology >	neutrophil 31.2 %
MCV 100.9 fl	CRP (-) mg/dl	eosinophil 0.4 %
MCH 33.1 pg	HCV-Ab (+)	basophil 0.0 %
MCHC 32.8 %	HCV-RNA (PCR) 1.3 \times 10 ⁶ copy/ml	erythroblast 14.8 %
Reticulocyte 9 %	type 4 collagen 7s 3.6 ng/ml	monocyte 0.4 %
PLT 3.5 \times 10 ⁴ / μ l	AFP 2 ng/ml	lymphocyte 14.0 %
PA-IgG 78.4 ng/10 ⁷ cells	PIVKA-II < 40 mAU/ml	plasma cell 1.2 %
TPO 21.34 FMOL/ml	Parvovirus B19-IgM Ab (-)	< chromosome >
< Coagulation >	CMV-IgM Ab (-)	46, XX
PT 95.5 %	EBNA 40 (+)	
APTT 31.8 S	VCA-IgG 320 (+)	
FDP 2.3 μ g/ml	VCA-IgM < 10 (-)	
AT III 135 %	ANA (-)	
Fibrinogen 284 mg/dl	anti-DNA Ab (-)	
HPT 119 %	anti-platelet Ab (-)	

脾触知せず，表在リンパ節触れず，出血斑なし．

入院時検査成績：WBC 6,800/ μ l で芽球の出現なし．RBC 3.26 \times 10⁶/ μ l，Hb 10.8g/dl と軽度貧血あり．PLT は 3.5 \times 10⁴/ μ l と減少．凝固系はPT，ヘパラスチンテストともに正常．肝機能はGOT 53 IU/L，GPT 73 IU/L で，HCV のRNA (PCR) は 1.3 \times 10⁶ copies/ml と上昇していたが，4型コラーゲンは正常．腹部CT 上肝脾腫なく，肝硬変を示唆する所見は認めなかった．血清学的には，platelet associated-IgG (PA-IgG) は 78.4ng/10⁷個と正常であった．なお抗血小板抗体等自己抗体はなく，また Parvovirus 等のウイルス感染は否定的であった (Table 1)．骨髄は，NCC は 11.9 \times 10⁴/ μ l で正形成．巨核球数は0で，顕鏡上も確認できなかった (Fig. 1)．

以上より本例を AATP と診断した．本症は骨髄異形成症候群 (MDS, myelodysplastic syndrome) の亜型として分類され³⁾，ステロイド等の免疫抑制療法が試みられているが，いまだ確立された治療法はない³⁾．患者は活動性のC型肝炎に罹患しており，上記治療による劇症肝炎発症の懸念⁴⁾が過

分にあったため，当初より AATP に対する治療は施行しなかった．

入院経過：入院後も血小板数は漸減し，入院20日目に点状出血を来した．そのため濃厚血小板 (PC) の輸血を行い症状は改善した．以後同治療を繰り返したが，4回目の輸血以降期待されるほど血小板値は上昇しなくなった．血小板輸血の効果の指標として補正血小板増加数 (CCI, corrected platelet count increment, 計算式は CCI (/ μ l) = 血小板増加数 (/ μ l) \times 体表面積 (m²) / 輸血血小板総数 (\times 10¹¹) で求められる) があり，American Association of Blood Banks (AABB) の指針では，輸血後1時間のCCI (1-hour CCI) が 0.75 \times 10⁴/ μ l 以上を有効としているが^{2,5)}，本例でのCCIは 0.07 \times 10⁴/ μ l と極度に低下していた．経過より血小板輸血における同種免疫によるPTRが疑われ，患者血清から抗HLA抗体 (A2 + A11 + A26 + A33 患者HLAはA24, B51, B52) が検出された．患者はその後，口腔出血をはじめとする出血症状により貧血が進行し，MAP添加濃厚赤血球 (RC-MAP) の輸血が必要となった (Fig. 2)．このような場合，

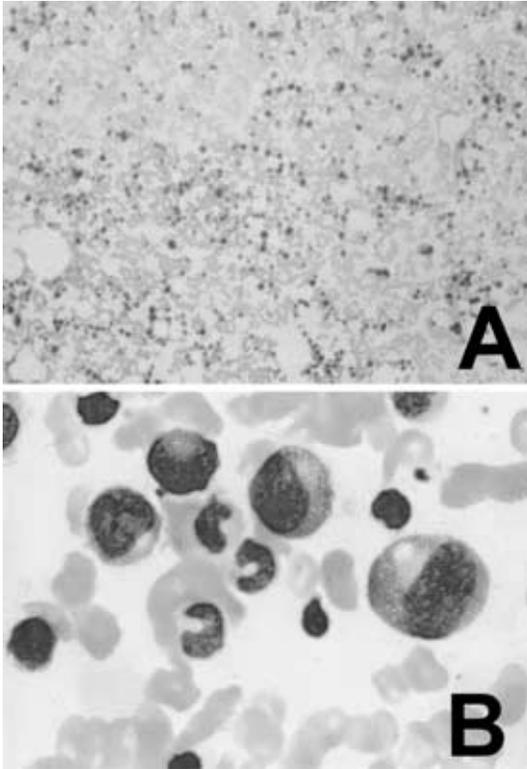


Fig. 1 Bone marrow findings on admission

The bone marrow appears normocellular and no megakaryocytes are seen. (Wright-Giemsa stain. A : $\times 100$, B : $\times 1,000$)

通常 HLA 適合血小板の輸血が考えられるが、本例は将来にわたり血小板数の回復が見込めない造血器疾患であり、PTR の改善がなければ、今後とも HLA 適合血小板の輸血を続けなければならないため、PTR そのものに対する治療法がないか検討した。肝臓に重大な影響を及ぼさないとされる治療を念頭に置いたが、比較的多くの報告例がある γ -グロブリン大量療法を考えた。しかしながら、この治療による効果は一時的であると考えられており、そのため同治療に脾臓摘出術を併用する治療を選択した。患者および家族へのインフォームド・コンセントを充分に行った後、同治療を施行した。実際の治療であるが、手術の 7 日前より静注用スルホ化 γ -グロブリン 20g/日を連続 5 日間投与した。さらに、ここで HLA 適合 PC の輸血を行ったが、果たして血小板数は上昇した。その後

脾臓摘出術を施行したが、出血による合併症はなかった (Fig. 2)。治療後、HLA 非適合 PC を輸血したが、期待される血小板値の上昇を認めた。その後も HLA 非適合 PC の輸血を行い、輸血に対する反応は良好であったため、入院 150 日目に退院することができた。患者は現在も輸血療法を受けているが、約 10 日ごとの血小板輸血 (1 回 10 単位) にて維持できている (Fig. 2)。

治療前後における血小板輸血動態の変化：治療後の HLA 非適合 PC の輸血で、1-hour CCI は $0.07 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $5.92 \times 10^4/\mu\text{l}$ に、また輸血後 24 時間の CCI (24-hour CCI) は $0.14 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $3.03 \times 10^4/\mu\text{l}$ とともに上昇した。以後 1-hour CCI は常に有効域を示した (Fig. 3)。この治療後早期に 24-hour CCI が改善したが、脾摘の効果が考えられた。その他として、輸血に用いた PC の HLA 適合・非適合による CCI の違いには、有意差は認められなかった (Table 2)。Hussein ら⁶⁾は血小板の輸血効率について、platelet survival の観点からも評価しているが、本例において簡易的に (24-hour CCI) (1-hour CCI) を用いてその評価を行ったが、その平均値は 0.59 と血小板寿命の延長が確認された。

考 察

患者が抗 HLA 抗体により PTR となった場合、HLA 適合血小板輸血が施行され、80~90% の症例で有効である⁷⁾。しかしながら供血者ならびに血液センターにかかる負担は決して少なくない。同種免疫による PTR そのものに対する治療としては、血漿交換、cyclosporin A、vincristin 等の投与の試みもあるが、その有効性は乏しい⁸⁾。

Kekomaki ら⁹⁾は同種免疫による PTR に対し γ -グロブリン大量療法を施行し、血小板輸血に対する反応の改善例を報告している。その後同様の治療が国内外にて、主として急性白血病患者で行われたが、同治療がすべての症例で効果があるわけではなく、またその高額な費用が問題であるとの指摘もあった^{10,11)}。一方 PTR 例における脾摘であるが、その報告例は少なく、Hogge ら¹²⁾は否定的な立場ではあるが、同種免疫による PTR を来した急性骨髄性白血病患者に対して、また Kawai ら¹³⁾は、血小板減少を伴う MDS 患者の

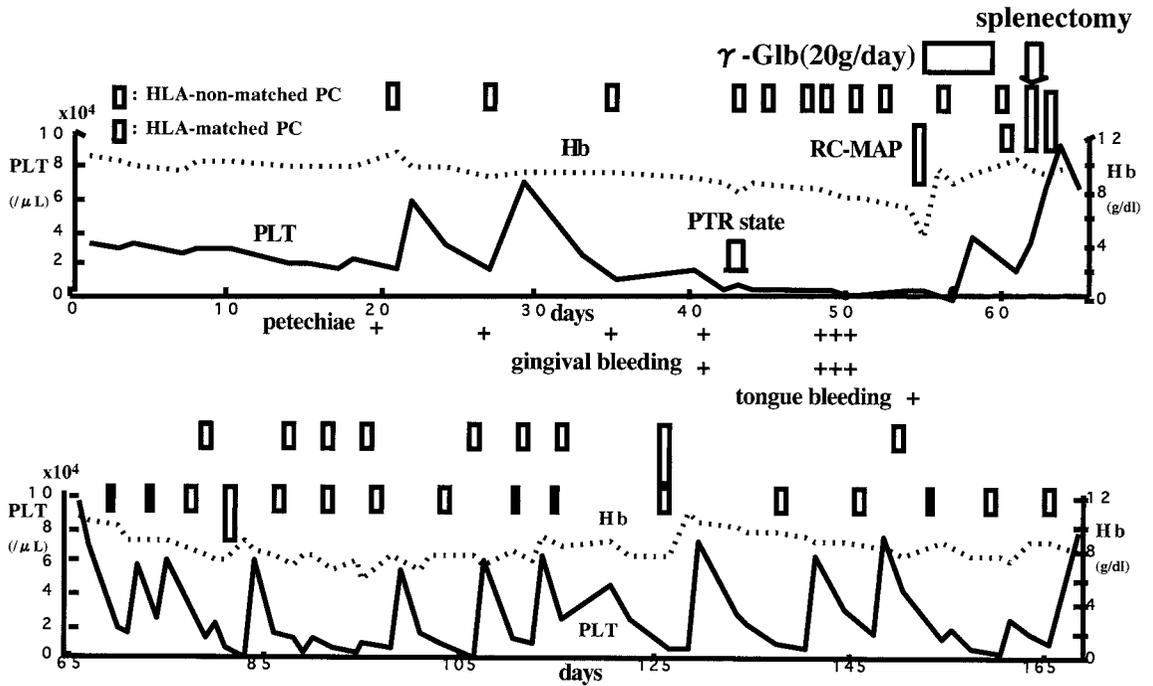
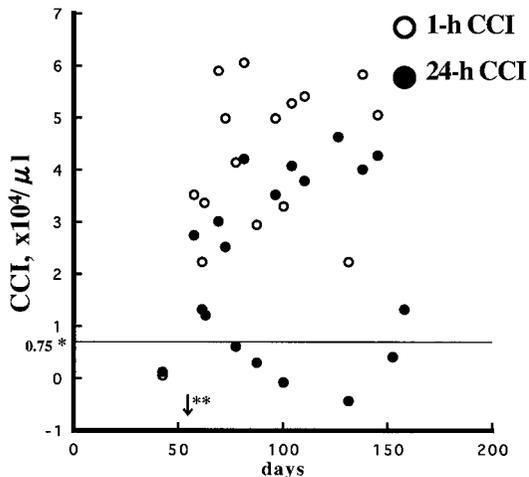


Fig. 2 Clinical course before and after combination therapy with high-dose intravenous gamma globulin and splenectomy



* AABB Guideline regards more than 0.75×10^4 CCI as effective transfusion
 ** Splenectomy was performed

Fig. 3 Change in corrected platelet count increment (CCI) before and after combination therapy with high-dose intravenous gamma globulin and splenectomy. Splenectomy was performed on day 56 after admission. The patient's CCI was improved after therapy. (Open circles show 1-h CGI and closed circles show 24-h CCI.)

Table 2 Comparison of CCI using HLA-matched or non-matched platelet concentrates (PC)

	1-h CCI *	24-h CCI *
total	4.10 ± 1.82	2.20 ± 1.74
HLA-matched (n = 3)	3.54 ± 1.13	1.96 ± 0.79
HLA-non-matched (n = 19 **)	4.28 ± 1.82	2.27 ± 1.94
P value	0.46	0.76

* $\times 10^4 / \mu l$

** no PC transfusion before therapy

PTR に対し脾摘を行い、PTR が改善した例を報告している。本例は活動性 C 型肝炎を有し、治療の選択に制限がある造血器疾患の患者であったが、 γ -グロブリン大量療法および脾臓摘出併用療法を施行し、PTR の状態から離脱できた。我々が検索し得た限り、同種免疫による PTR に対してこのような治療を行い、効果を認めたという報告はなく、貴重な症例と考えられる。

同種免疫による PTR からの回復の機序についてであるが、大量の γ -グロブリンを投与した場合、

1)患者の血中の PA-IgG を低下¹⁴⁾, 2)単球・マクロファージ系の機能の抑制, 3)高濃度の IgG が非特異的に血小板表面を覆う, もしくは結合していた同種血小板抗体を血小板表面より遊離させるため, 輸注血小板が破壊から免れる, 4)高濃度の IgG が同種血小板抗体産生を抑制するなど報告され, 推測されている¹¹⁾. ただしこれらは免疫グロブリンが体内で作用している期間の PTR の改善については説明できるが, 投与後時間が経った状態での改善について説明することはできない. ところで Atlas ら¹⁵⁾は, 血液系悪性疾患に罹患した患者で頻回な輸血にもかかわらず, 抗 HLA 抗体の産生が少ないことに注目し, ランダムドナーからの頻回な血小板輸血が, 抗 HLA 抗体産生に対しある種の down regulation を行わせていると報告している. 本例も頻回な血小板輸血を行ったが, 治療後 2 カ月目には抗 HLA 抗体は検出されなくなっており, 同様の機序が働いた可能性が考えられる. なお脾臓摘出の同種免疫に対する直接的な機序は, 現在のところよく分かってはいない.

まとめ

抗 HLA 抗体産生による PTR に対し γ -グロブリン大量療法および脾臓摘出術を施行し, PTR から離脱ができ, さらにその改善前後における輸血動態の変化を詳細に観察できた AATP 例を経験した. 同種免疫による PTR に対する根本的な治療は未だないのが現状であり, 今後の検討が大いに望まれるところである. 今回行った治療は, 非常に高額な上に侵襲を伴うものであり, 本稿は同治療を推奨しているものではないということを最後に述べておく.

(本例の要旨は第 43 回日本臨床血液学会総会において発表した.)

文 献

- 1) Yasuda, H., et al. : Effective Prophylaxis Against The Development of Alloantibodies with Leukocyte-Depleted Blood Components by Filtration. *Jpn. J. Trans. Med.*, 37 (4) : 501-505, 1991.
- 2) 吉田弥太郎 : 改訂 MDS の臨床, 新興医学出版社, 東京, 1999, 148-149.
- 3) Sakurai, T., et al. : Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus successfully treated by a high-dose prednisolone therapy. *Jpn. J. Med.*, 23 (2) : 135-138, 1984.
- 4) Nakajima, T., et al. : A case of fulminant hepatic failure followed by fatal aplastic anemia after administration of danazol. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 82 : 2129-2133, 1985.
- 5) 森田庄司, ほか : 第 II 章輸血検査の専門知識 4 血小板に存在する型抗原, 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会, スタンダード輸血検査テキスト, 1 版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1999, 76-77.
- 6) Hussein, M.A., et al. : Platelet transfusions administered to patients with splenomegaly. *Transfusion*, 30 : 508-510, 1990.
- 7) 尾形正裕, ほか : 第 IV 章様々な臨床状況における輸血療法 10 輸血副作用対策, 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会, スタンダード輸血検査テキスト, 1 版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1999, 192-194.
- 8) 色摩弥生ら : 血小板輸血の問題点. *臨床医*, 25 (1) : 50-52, 1999.
- 9) Kekomaki, R., et al. : Improved response of patients refractory to random-donor platelet transfusions by intravenous gamma globulin. *Am. J. Med.*, 76 : 199-203, 1984.
- 10) Junghans, R.P., et al. : High-dose intravenous gamma globulin to suppress alloimmune destruction of donor platelets. *Am. J. Med.*, 76 : 204-208, 1984.
- 11) Fujii, H., et al. : High-dose Intravenous Immunglobulin Therapy in HLA-immunized Patients Refractory to Platelet Transfusions. *J. Jpn. Society Blood transfusions*, 33 (4) : 339-348, 1987.
- 12) Hogge, D.E., et al. : The ineffectiveness of random donor platelet transfusion in splenectomized, alloimmunized recipients. *Blood*, 64 : 253-256, 1984.
- 13) Kawai, Y., et al. : Improvement of bleeding tendency and normalized platelet count increment following splenectomy in a patient with refractory anemia. *Rinsho Ketsueki*, 38 : 532-538, 1997.
- 14) Zeigler, Z.R., et al. : Intravenous gamma globulin decreases platelet-associated IgG and improves transfusion responses in platelet refractory states. *Am. J. Hematol.*, 38 : 15-23, 1991.
- 15) Atlas, E., et al. : Downregulation of the anti-HLA alloimmune response by variable region-reactive (anti-idiotypic) antibodies in leukemic patients transfused with platelet concentrates. *Blood*, 81 : 538-542, 1993.