

Upshaw-Schulman 症候群患者への小分け調製 FFP 投与の試み

竹山 佳織¹⁾ 辻 博之¹⁾ 永峰 知子¹⁾ 中村 恵子¹⁾ 玉井 普²⁾
 松本 雅則³⁾ 藤村 吉博³⁾ 谷 慶彦⁴⁾ 柴田 弘俊⁴⁾

Upshaw-Schulman 症候群(USS)は、von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13)の遺伝子変異により、ADAMTS13 活性が著減して発症する先天性血栓性血小板減少性紫斑病である。典型的な症例では新生児期から重症黄疸を呈し、しばしば交換輸血を要する。また、血小板減少症や細血管障害性溶血性貧血などを繰り返し、新鮮凍結血漿(FFP)投与が必要となる。多くの症例では、ADAMTS13を補充する目的で2~3週間ごとに新鮮凍結血漿の定期投与を続けている。このため、感染症やアレルギーなどの副作用を生じる場合がある。この問題を解決するため、シングルドナー由来の小分け FFP 投与を行った。過去にランダムドナー由来の FFP で2度蕁麻疹を発症した USS 症例において、小分け FFP を22カ月にわたり使用することで、治療継続が可能となった症例を経験した。

キーワード：USS, FFP, 蕁麻疹

はじめに

Upshaw-Schulman 症候群(USS)は、先天性の血栓性血小板減少性紫斑病(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : TTP)で、遺伝的にADAMTS13活性が欠損している疾患である¹⁾。USSの典型的な症例では、新生児期に重症黄疸にて交換輸血を受けているが、成人後に妊娠などによってTTP症状が明らかとなり、初めてUSSと診断される症例も存在する¹⁾⁶⁾。

USS患者の治療は、現段階では新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma : FFP)投与によるADAMTS13の補充のみである¹⁾⁷⁾。新生児期発症の多くのUSS症例は、FFP輸血を2~3週ごとに続ける必要があるため、肝炎などの感染症が問題である¹⁾。

また、FFP投与による蕁麻疹などのアレルギー反応が問題となることがある。

そこで、これらの副作用を出来る限り回避するため、当院ではシングルドナー由来のFFPを凍結前に小分け(1/2単位調整)して凍結した製剤をUSS患者に22カ月に渡り使用し、ドナー数を減らす試みを行ったので報告する。

症 例

1999年2月、在胎37週0日に当院にて帝王切開で出

生した男児(生下時体重2,350g)。生後10時間目頃より早発黄疸、無呼吸発作、筋緊張低下、溶血性貧血を認め交換輸血を施行された。一旦改善するも、生後30日に再度、貧血、血小板減少を認め交換輸血を施行された。その後も同様の発作を繰り返すため、ADAMTS13を検査し、同活性著減およびインヒビター陰性よりUSSと診断された(Table 1)。以後、2週間に1度のFFP1単位製剤の輸血を施行していた。

しかし、2002年5月と2003年9月にFFP投与後に蕁麻疹が出現したため、ランダムドナー由来のFFPではなく、ドナーを少なくする試みを検討した。

実施方法

小分けFFP製剤はTable 2のように調整し供給にあたり以下のことを行った。1)血液センターへ小分け製剤調製の依頼、2)調整依頼書および取り決めの作成を行い輸血療法委員会での承認、3)担当部署での分割製剤の入出庫に関する取り決め、4)製剤供給に関する電子カルテ記載の取り決め

以上の取り組みにより以下の問題点が判明した。

1) 分割製剤は定期的に献血に来られるドナーをピックアップし、ADAMTS13活性維持のため、液状にて分割し凍結した。FFPには6カ月貯留期間があり、副作

1) 淀川キリスト教病院臨床検査課

2) 淀川キリスト教病院小児科

3) 奈良県立医科大学輸血部

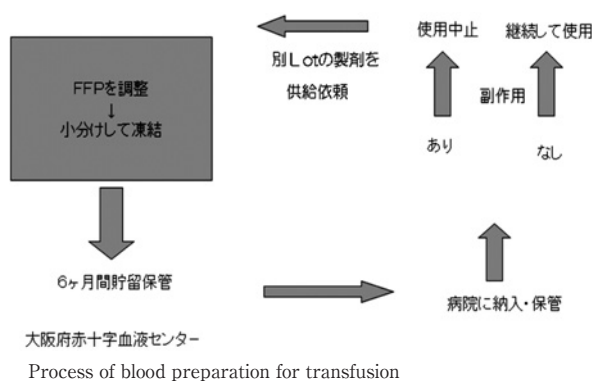
4) 大阪府赤十字血液センター

〔受付日：2008年8月7日，受理日：2009年9月4日〕

Table 1 Laboratory results

ABO & RhD	B, RhD (+)
Hb	6.0g/dl
Platelet	40,000/ μ l
PA-IgG	46.7ng
RBC osmotic fragility test	Negative
direct & indirect Coombs test	Negative (mother & patient)
Platelet antibody screening	Negative
HLA antibodies	Negative
Ultrasonography and thoracoabdominal CT	n.p
Blood and bone marrow examination	n.p
ADAMTS13 activity	< 0.5% No inhibitor
Urinary occult blood and decrease of haptoglobin level were noticed with hemolysis (day33 after birth)	

Table 2 Blood preparation process



用が出た場合にその期間供給が滞る危険がある。

2) 分割製剤出庫に際し、使用日が輸血システムに1回しか記録できない。

3) 分割製剤には製剤シールのみが貼られているため、小分け製剤への患者氏名の表記方法。

上記の解決策として、

1) 6カ月貯留保管を考慮し5単位製剤8分割とは別に、他ドナーで2単位製剤の4分割を調製し、副作用の発生で1つの製剤が使用できなくなっても供給が滞ることがないようにバックアップした。

2) 使用日は最初の1回を輸血システムに登録し、残りは台帳を作成し記載して管理した。

3) 小分け製剤には「交差適合票」(氏名・ID・使用期限・製剤番号)を1度に8枚(または4枚)発行保管し、使用ごとに1枚ずつ製剤に貼り付けた。

当院での使用システムは、電子カルテ：富士通・HOPE/EGMAIN-EX, 検査室システム：富士通・Labott II, 輸血システム：麻生情報システム・血液管理システム ブラッドであった。

結 果

5単位製剤を8分割,もしくは2単位製剤を4分割する小分け調製FFPを作成し,2004年11月から2005年9月の1年10カ月間,1回にFFP1/2単位を投与した。1回のFFP輸注量は,1/2単位(約40ml)で,約30分で輸注した。当初,投与量は1単位の輸血で3週間であったが,学童期にさしかかり患者の受診サイクルに合わせ約2週間に1度,当院の小児科外来を受診し,血算・尿生化学的検査・血液型確認・交差適合試験の後,輸血を施行した。

受診は患者の体調により予定より早まる事もあったが,頻回に輸血が必要な為,採血量も最少量で済むように各部連携して協力した。

ランダム FFP 投与中は,中等度の蕁麻疹が1回,軽微なものが1回認められたが,小分け FFP 使用時は40回の輸注で一度も蕁麻疹は出現しなかった。

また,液状の状態で分割してから凍結する為,有効期限は通常の製剤と同じであり ADAMTS13 の活性も維持できた。

当院での輸血システムは麻生情報システムの血液管理システムブラッドを使用した。この管理システムには分割製剤管理の設定がある。しかし実際使用すると使用日が1回しか記録できないことが判明し,台帳に記載し管理した。

考 察

ADAMTS13は, von Willebrand 因子 (VWF) を特異的に切断する酵素で,主として肝臓の星細胞で産生されていることが明らかとなった¹⁾。VWFは,血管内皮細胞から分泌され,分泌直後のVWFは分子量が非常に大きく,超高分子VWF(unusually large-VWF multimers:UL-VWFM)と呼ばれている³⁾⁴⁾。UL-VWFMは,血小板との反応性が高いため血小板血栓を作りやすく,健常人では血液中に分泌されたUL-VWFMはADAMTS13によって瞬時に切断される³⁾⁴⁾。

USS患者ではADAMTS13活性が欠損しているため,UL-VWFMが切断されずに血管内に存在するため,血小板血栓が形成されTTP症状が引き起こされる⁵⁾。

今回我々は,稀な疾患であるUSSに対するFFP定期施行適応症例に遭遇した。

USSの診断には,ADAMTS13活性とインヒビターの測定が必要であるが,患者が転院するまでの期間はまだ検査方法が確立しておらず,モニタリングはTTPを示唆するPLTの低下等で診断していた。現在ではADAMTS13活性測定が外注検査として検査可能となり,どの病院でも診断可能である⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾。

これまでの報告例は本邦では28家系33症例であるが,今までは診断することができなかったUSSが的確



Fig. 1 5 units fresh frozen plasma and 1/8 subdivided product
5 units fresh frozen plasma (left)
1/8 subdivided product (right)

に診断されるようになり、今後症例数が増加することが予想される³⁾⁴⁾。USS患者の治療法は、現在のところADAMTS13の補充目的のFFPの輸注しかなく、遺伝子組み換え製剤などの治療法が期待されているが、実現までには、まだ数年を要することが予想される¹⁾⁷⁾。

この間USS患者では、定期的なFFPによる治療が長期間行われることになるため、肝炎などの輸血感染症が問題となっている。現在、輸血感染症の頻度は極めて少なくなりつつある。輸血感染症のリスクはわが国において使用される全製剤のデータではHCV感染はNAT導入後は4年間で1例程度、HBV感染も減少し自発報告と献血後の情報を合わせると年間13~17例、HIVの感染は0例である⁸⁾⁹⁾。また、2003年~2006年に行われた「医療機関での全数調査」ではさらに低い結果となっている¹⁰⁾。

しかし未だFFP使用における蕁麻疹やアナフィラキシーショックなどの副作用の頻度は副作用報告数で0.0014%程度あり、実際はこれ以上に発生していると推測される⁹⁾。

その防止のために、我々はドナー数を少なくする試みを行った。その結果、蕁麻疹の頻度は劇的に少なくなり、小分けFFPの有用性が示された。

同時に輸血感染症の回避にも有効であると考えている。

しかし小分けをすることにより以下の点が危惧される。

1. 製剤使用量を考慮した製剤の確保
 2. 患者の生活の質に配慮した投与量の設定
 3. 小分け作業による人的(製剤手配)・経済的負担
- 今後、USSでの小分けFFP使用の経験をもとに、新生児の赤血球分割製剤などへ応用を試みたいと考えて

いる。

結 論

非常に稀な疾患であるUSS患者へのFFP定期輸注に、FFP5単位製剤を小分けにして、ドナー数を減らすことで、蕁麻疹の出現を回避することができた。病院と赤十字血液センターの協力により、輸血副作用をさらに減少させることが可能であると思われた。また、システム環境は後追いで導入するのは非常に難しいことが予想される。小児科を併設の場合は分割製剤の対応もシステムの変更や導入時に考慮しておくことが有用と思われる。

本論文の要旨は第55回日本輸血・細胞治療学会総会(名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 松本雅則, 石指宏通, 八木秀男, 他: ADAMTS13解析によるTTP/HUS診断. *Journal of Nara Medical Association*, 57 (1): 1-10, 2006.
- 2) 松本雅則: von Willebrand因子切断酵素(ADAMTS13)と血栓性血小板減少性紫斑病. *日本検査血液学会*, 6 (2): 280-287, 2005.
- 3) Yagi H, Konno M, Kinoshita S, et al: Plasma of patients with Upshaw-Schulman syndrome, a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease activity, enhances the aggregation of normal platelets under high shear stress. *Br J Haematol*, 115: 991-997, 2001.
- 4) Sudour H, Rouabah M, Mansuy L, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a newborn. *Arch Pediatr*, 14 (1): 39-42, 2007.
- 5) Loirat C, Veyradier A, Girma JP, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) deficiency in children. *Semin Thromb Hemost*, 32 (2): 90-97, 2006.
- 6) 松本雅則, 藤村吉博: 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診断におけるADAMTS13解析. *日本検査血液学会誌*, 8 (3): 383-391, 2007.
- 7) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 輸血情報 0506-89 遡及調査および感染症報告の解析を基礎とした輸血後感染症(HBV, HCV, HIV)の感染リスクについて, 日本赤十字社, 2005.
- 8) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 輸血情報 0804-112 医療機関での輸血後感染症に関する全数調査, 日本赤十字社, 2008.
- 9) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 輸血情報輸血情報 0404-83 新鮮凍結血漿の貯留保管について, 日本赤十字社, 2004.

- 10) 松本雅則：フォン・ビルブランド因子の測定. 検査と技術, 36 (6) : 489—494, 2008.

SUBDIVISION ADJUSTMENT OF FRESH FROZEN PLASMA FOR A PATIENT WITH UPSHAW-SCHULMAN SYNDROME

*Kaori Takeyama*¹⁾, *Hiroyuki Tsuji*¹⁾, *Tomoko Nagamine*¹⁾, *Keiko Nakamura*¹⁾, *Hiroshi Tamai*²⁾,
*Masanori Matsumoto*³⁾, *Yoshihiro Fujimura*³⁾, *Yoshihiko Tani*⁴⁾ and *Hirotooshi Shibata*⁴⁾

¹⁾Clinical Examination Division, Yodogawa Christian Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

⁴⁾Osaka Red Cross Blood Center

Abstract:

Upshaw-Schulman syndrome (USS) is a congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) caused by a deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity due to genetic mutations. The most striking clinical picture of USS is severe neonatal jaundice soon after birth that often requires exchange blood transfusion. These patients subsequently have repeated episodes of thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) that are reversed by infusions of fresh-frozen plasma (FFP). Therefore, most patients with USS require FFP infusion every 2 to 3 weeks to preserve ADAMTS13 activity levels. However, FFP infusions from random donors sometimes cause side effects such as viral infections and allergic reactions. To prevent these issues, we investigated the use of divided FFP from single donor unit for a patient with USS. The patient in this report had two episodes of urticaria after FFP infusion from a random donor. After using the subdivided FFP, however, the patient did not experience urticaria in 40 FFP infusions over 22 months.

Keywords:

Upshaw-Schulman syndrome, fresh frozen plasma, urticaria