Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 62. No. 6　62(6)：733―739, 2016

―【症例報告】―――――――――――――――――――――――――――――――― Case Report ―

MPHA 法及び AHG-LCT 法にて検出不能な HLA 抗体に起因する血小板輸血不応

曳地　理絵[1)]　川畑　絹代[1)]　黒須由美子[1)]　安田　広康[1)]　赤井畑美津子[2)]
菊田　敦[2)]　大戸　斉[1)]

低力価 HLA 抗体により血小板輸血不応（PTR）を来たした，前感作のない 10 代女児症例を経験した．2011 年，前医にて再生不良性貧血疑いのため精査加療目的で当院へ転院となった．当初は濃厚血小板（PLT）輸血で良好な輸血効果を得ていたが，16 病日以降，PLT 輸血後にしばしば補正血小板増加数 1 時間値（CCI-1）が著明な低値を示し，免疫学的要因の PTR を疑った．22 病日の血清にて血小板抗体検査を実施したところ，混合受身凝集法（MPHA）と抗ヒトグロブリン–リンパ球細胞傷害試験（AHG-LCT）にて HLA 抗体，HPA 抗体いずれも陰性であったが，蛍光ビーズ法にて HLA 抗体（抗体特異性：anti-HLA-A31，B51）が検出された．その後，ドナー指定 PLT または HLA 適合 PLT 計 130 単位（12 bag）が輸血され，大部分で輸血効果が得られた．

前感作がなく PLT 輸血治療開始後比較的短期間でも HLA 抗体は産生される．さらに，この抗体が低力価であっても PTR を来たし得る．

キーワード：低力価 HLA 抗体，血小板輸血不応（PTR）

はじめに

血小板輸血不応（platelet transfusion refractoriness：PTR）とは濃厚血小板（PLT）輸血を行うも期待した血小板数の増加を認めない状態を指し，その原因には HLA 抗体や HPA 抗体等の免疫学的要因と，非免疫学的要因がある．PTR の際，補正血小板増加数（corrected count increment：CCI）を算出し，CCI-1 時間値（CCI-1）7,500/μ*l* 以上を有効，それ未満を免疫学的要因と推測する方法がある．CCI-24 時間値（CCI-24）は 4,500/μ*l* 以上を有効とする．HLA 抗体が関与する PTR の報告例は数多くあり[1)~3)]，迅速な血小板抗体検査の実施と HLA 適合血小板（HLA-PLT）への早急な切り替えが望ましい．

前感作がなく短期間で数回の PLT 輸血により産生された低力価 HLA 抗体が PTR に関与したと考えられる症例を輸血効果と併せて報告する．

症例と経過

10 代女児，A 型 RhD 陽性，前感作歴なし．2011 年 1 月頃から倦怠感を自覚し，5 月に近医小児科にて汎血球減少（WBC 2,200/μ*l*，Hb 8.1g/d*l*，Plt 3.6 万/μ*l*）を認めた．前医で施行された骨髄穿刺では，骨髄低形成（有核細胞数 24,250/μ*l*，巨核球数 0/μ*l*）を認め，白血病細胞や異形成はなく，血球貪食像もわずかであった．再生不良性貧血が疑われていたが，6 月中旬，発熱のため前医へ入院となった．貧血を認めたが，リンパ節腫脹や肝脾腫はなく，−4 病日に PLT 10 単位，赤血球濃厚液（以下 RCC）2 単位が輸血された（RCC の輸血日は不明）．発熱性好中球減少症と診断され，広域スペクトラムの抗生剤（アミカシン，セフォゾプラン，ピペラシリン/タゾバクタム）及び γ–グロブリンが投与されたが解熱せず，6 月末に精査加療目的で当院へ転院となった．転院後はセフォゾプランのみの投与であったが，感染症のスクリーニングにてアスペルギルス抗原を検出したため，転院後 4 病日より抗真菌薬のミカファンギンナトリウム（MCFG）を投与し，7 病日に完全解熱した．血小板の輸血トリガー値 1.0 万/μ*l* を基準にして，3，4，11，16，17，19，22，24，26 病日に PLT 各 10 単位が輸血された．輸血副作用予防のため，前投薬としてヒドロキシジン（抗ヒスタミン剤），22 病日はヒドロコルチゾン（ステロイド剤）が投与された．3，4，11 病日では臨床経過より輸血効果が得られたと思われるが，その後発熱が再燃し，感染症の再燃も懸念された．このため 16 病日から抗生剤の増量と γ–グロブリンの再投与が行われた．しかし 16 病日の PLT 輸血後，発熱とともに CCI-1 は 0/μ*l* と著明な低値を示した．発

1）福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部
2）福島県立医科大学附属病院小児腫瘍内科
〔受付日：2016 年 3 月 31 日，受理日：2016 年 8 月 17 日〕

熱は19病日まで継続し，20病日に一旦解熱したが，24病日のPLT輸血後に再度発熱，翌日には解熱した．22病日のPLT輸血でも効果はなく（CCI-1 0/μl），免疫学的要因のPTRが疑われた．血小板抗体検査を実施したところ，混合受身凝集法（MPHA），抗ヒトグロブリン–リンパ球細胞傷害試験（AHG-LCT）はHLA抗体，HPA抗体いずれも陰性であったが，蛍光ビーズ法でHLA抗体が検出され，低力価の抗体の存在が示唆された．そこで，ドナー指定PLT（ランダムPLTのうち患者HLA型と一致したPLT）及びHLA-PLT計130単位（12 bag）を輸血したところ，大部分で効果を認めた．また，RCCも計22単位（11 bag）輸血された．30病日から5日間，ヒドロキシジン（抗ヒスタミン剤）とメチルプレドニゾロン（ステロイド剤）を前投薬として免疫抑制療法［抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）＋シクロスポリン（CyA）］を行った．その後病状は改善し，113病日のHLA-PLT輸血以降PLT輸血することなく，2012年3月に退院，現在，外来フォローとなっている．

検査方法

1．血小板抗体院内スクリーニング検査

1）抗ヒトグロブリン–リンパ球細胞傷害試験（anti-human globulin lymphocyte cytotoxicity test：AHG-LCT）[4]

院内で採取・分離した6人のHLA型既知パネルリンパ球（表1A），AHG（抗ヒトL鎖κ及びλウサギ抗体：Dako），補体（HLA Class I Rabbit Complement：One Lambda）を用い，実施した．

2）混合受身凝集法（mixed passive hemagglutination test：MPHA）[5]

anti-HPA・MPHA・パネル（BECKMAN COULTER社）を用い（表1B），添付文書に従ってクロロキン処理及び未処理パネルに患者血清を反応させた．また，プロゾーン現象確認のため，未処理パネルに1，2，4，8倍に希釈した患者血清を反応させた．

2．追加検査

1）Luminex®システムを利用した蛍光ビーズ法

日本赤十字社東北ブロック血液センター（センター）にて，WAKFlow®HLA抗体クラスI（MR）（湧永製薬株式会社）（MR）とLABScreen Single Antigen class I（One Lambda社）（LABScreen）を用いた，初回のHLA抗体スクリーニング検査及び特異性同定検査を実施した．また院内でも，MRを用い添付文書に従って，遡及的に患者凍結血清のHLA抗体反応強度（main reaction intensity：MRI）を確認した．MRIとは，蛍光ビーズ法にて最も強く反応した陽性抗原値の50%以上の反応値を持つ陽性抗原群の平均値である．なお，LABScreenの蛍光強度及びMRのMRIのカットオフ値はそれぞれ1,800，2,000とした．

2）患者HLAタイピング

ジェノサーチHLA kit（医学生物学研究所）を用い，polymerase chain reaction-reverse sequence specific oligonucleotide（PCR-rSSO）法でタイピングした．

3）抗B抗体価測定

患者凍結血清を2^n希釈し，ジチオトレイトール（dithiothreitol：DTT）処理血清及び未処理血清とB型血球試薬を混和し，室温で10分反応及び反応増強剤無添加–60分間接抗グロブリン試験にて，患者血清中の抗B抗体価（IgM及びIgG型）を測定した．

表1A　AHG-LCT用パネルリンパ球のHLA抗原型

Panel No.	HLA		
	A	B	Cw
1	24，31	55，56	4，9
2	24，26	54，35	1，9
3	2，3	52，7	1，7
4	2，—	39，62	7，4
5	24，26	61，51	10，15
6	11，33	54，44	1，14

表1B　MPHAパネルプレートのHPA及びHLA抗原型

Panel Initial	HPA-1		HPA-2		HPA-3		HPA-4		HPA-5		HPA-6		Nak[a]	HLA		
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b		A	B	Cw
A	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	24，—	7，44	5，7
B	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	2，26	35，39	9，7
C	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	2，31	35，52	4，12
D	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	2，24	60，61	10，—
E	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	2，2	39，54	1，7
F	+	0	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	11，26	61，54	1，10
G	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	26，33	61，44	10，14
H	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	2，26	62，71	1，7

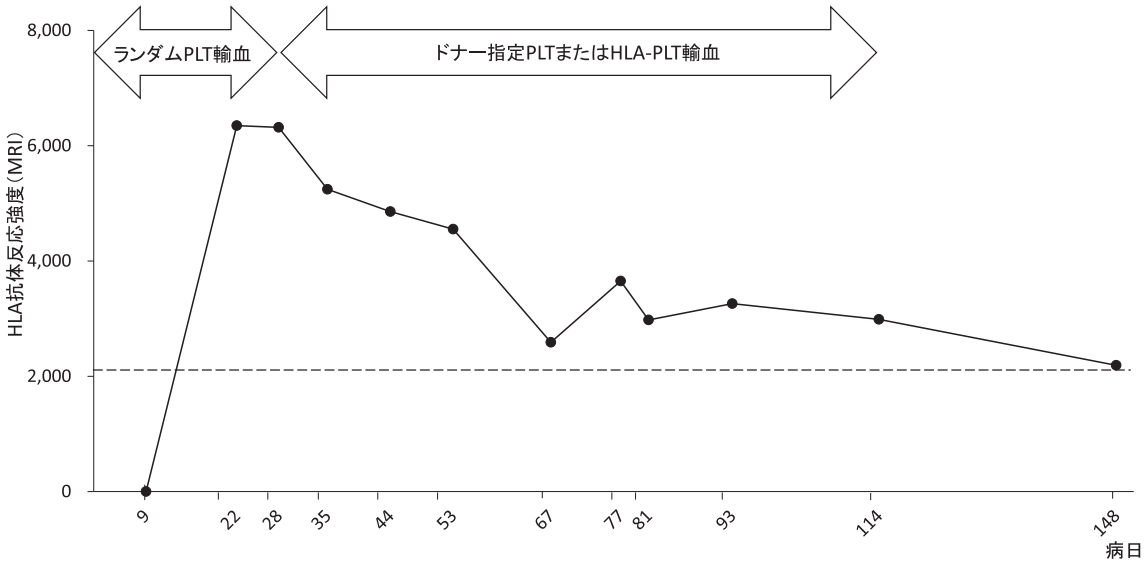

図1　MRによる患者血清中のHLA抗体反応強度（MRI）の経時的変化
MRIのカットオフ値を2,000とする
9病日は蛍光ビーズ法にてHLA抗体未検出のため，MRIは0とする

結　果

22病日の患者血清で，AHG-LCT陰性，MPHAクロロキン処理及び未処理パネル陰性であり，HLA抗体，HPA抗体はいずれも陰性であった．しかし，MR及びLABScreenによりHLA抗体(抗体特異性：anti-HLA-A31，B51）の存在が確認された（表3A）．C抗原に対する抗体は検出されなかった．また，MPHAでのプロゾーン現象の確認検査を行ったが，すべて陰性であった．MRを用いた9，22，53，81，93，114，148病日の凍結血清のMRIは22病日をピークとし次第に低下した(表3B，図1)．また，81，93，114病日の血清ではHLA-B39，B60に対しても弱陽性を示した（データなし）．その後，約2週に1回の頻度で血小板抗体検査(MPHA及びAHG-LCT)を行ったが，全期間を通して1度も陽転しなかった．

患者HLA抗原型はHLA-A2，A24，B55，B61，Cw1，Cw10であった．77，134病日の患者抗B抗体価は，IgM型各256倍，128倍，IgG型各16倍，8倍であった．

考　察

各血小板抗体検査法のHLA抗体の検出感度について，MRはFlowPRAと同程度[6]，FlowPRAはM-MPHAの4倍[1]，M-MPHAはMPHAより高感度[7]，MPHAはAHG-LCTの8倍[2]との報告がある．以上より，HLA抗体の検出感度は，蛍光ビーズ法はFlowPRAと同程度で最も優れ，次いでM-MPHA，MPHA，AHG-LCTの順である．

MPHAにおいて抗体過剰によるプロゾーン現象の可能性を疑い，希釈血清を用いてMPHAを実施したが陰性であったことから，これは否定された．なお，血清は不活化処理しておらず，補体関与のプロゾーン現象は否定できない．

PTRの非免疫学的要因として，出血，発熱，感染症，脾腫，播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome：DIC)，薬剤(アムホテリシンBやバンコマイシン）等がある．明らかに輸血効果がみられなかった16，22病日において，臨床症状より活動性の出血や脾腫，DICは認めなかった．16病日は発熱があったが37℃台の微熱であり，さほど影響はないものと思われる．また，2病日の患者検体よりEIA法にてアスペルギルス抗原が検出されたが，カットオフインデックス0.5に対し，最大が2病日の0.5であった本症例では，感染は軽度であったと言える．また，PTRにかかわる抗真菌薬の使用はなかった．以上の理由により，非免疫学的要因のPTRは否定された．

輸血PLTのHLA抗原型と輸血効果との関連性について検討した（表2A，B，図2A，B）．22病日の血清より検出されたanti-HLA-A31，B51に対応する抗原は，HLA-A31が3病日の当院初回輸血とCCI-1の著明な低値を認めた16，22病日の輸血PLTに，また，HLA-A51も3，22病日の輸血PLTに発現されていた．したがって，これらはドナー特異HLA抗体(donor specific antibody：DSA)であると考えられ，3病日に感作・抗体産生された可能性が高い．

また，DSAとの反応を呈したHLA-A31，B51以外のいくつかの抗原ビーズでも高い反応性を示した(表3A)．

表 2A　HLA 抗原型とランダム PLT 輸血の関連性

PLT 輸血日（病日）	血液型	単位	HLA 抗原型			実際の輸血血小板総数（×10^{11}）	血小板数（×10^4/μl）			CCI（/μl）	
							輸血前	輸血後			
			A	B	Cw			1 時間	24 時間	CCI-1	CCI-24
（患者）	A（+）	—	2，24	61，55	1，10	—	—	—	—	—	—
（前医）−4	A（+）	10		UN		UN	0.8	—	—	—	—
① 3	A（+）	10	24，[31]	7，[51]	7，14	2.27	0.9	—	3.9	—	13,877
② 4	A（+）	10		NT		2.58	3.9	—	—	—	—
③ 11	A（+）	10	24，—	7，61	7，10	2.59	0.4	—	—	—	—
④ 16	A（+）	10	2，[31]	39，61	7，8	2.23	0.6	0.6	—	0	—
⑤ 17	A（+）	10	2，—	46，54	1，—	2.28	0.2	4.3	—	18,882	—
⑥ 19	A（+）	10		NT		2.65	0.2	—	—	—	—
⑦ 22	A（+）	10	24，[31]	7，[51]	7，—	2.43	0.3	0.3	—	0	—
⑧ 24	A（+）	10	11，26	56，61	1，10	2.76	0.2	2.6	—	9,130	—
⑨ 26	A（+）	10	2，26	60，62	4，10	2.28	0.3	1.4	—	5,066	—

CCI（/μl）＝血小板増加数（/μl）×体表面積（m^2）÷輸血血小板総数（×10^{11}）
NT：not tested，UN：unknown
□：蛍光ビーズ法にて 22 病日の患者血清より検出された HLA 抗体に対応する抗原
CCI は実際の輸血血小板総数に基づいて算出

表 2B　HLA 抗原型とドナー指定 PLT または HLA-PLT 輸血の関連性

PLT 輸血日（病日）	血液型	単位	HLA 抗原型			実際の輸血血小板総数（×10^{11}）	血小板数（×10^4/μl）			CCI（/μl）	
							輸血前	輸血後			
			A	B	Cw			1 時間	24 時間	CCI-1	CCI-24
（患者）	A（+）	—	2，24	61，55	1，10	—	—	—	—	—	—
⑩ 28	A（+）	15	2，24	61，—	9，—	3.52	0.3	5.8	—	16,406	—
⑪ 30	A（+）	10	2，24	54，61	10，—	2.89	4.0	—	7.5	—	12,716
⑫ 33	A（+）	10	2，24	61，—	10，—	2.81	3.9	—	6.8	—	10,836
⑬ 37	A（+）	15	2，24	61，—	10，—	2.99	—	—	6.2	—	—
⑭ 49	A（+）	10	2，—	60，61	10，—	2.44	0.4	—	5.8	—	23,238
⑮ 56	B（+）	10	2，24	54，61	10，—	2.66	1.3	7.9	—	26,053	—
⑯ 64	B（+）	10	2，24	61，—	NT	2.63	1.5	6.8	—	21,160	—
⑰ 73	O（+）	10	2，24	61，—	10，—	2.94	0.9	5.9	—	17,857	—
⑱ 81	A（+）	10	2，24	54，61	1，—	UN	1.1	5.3	—	22,050＊	—
⑲ 91	B（+）	10	24，—	60，61	7，10	2.04	1.5	5.1	—	18,529	—
⑳ 99	O（+）	10	24，—	54，—	1，—	2.74	1.8	6.9	—	19,544	—
㉑ 113	B（+）	10	2，—	61，—	9，—	2.41	1.7	3.1	—	6,100	—

CCI（/μl）＝血小板増加数（/μl）×体表面積（m^2）÷輸血血小板総数（×10^{11}）
NT：not tested
CCI は実際の輸血血小板総数に基づいて算出
＊：実際の輸血血小板総数不明のため，2.0×10^{11} 個として推定の CCI を算出

表 3A の◎で示す抗原は HLA-A31 と，▲で示す抗原は HLA-B51 と抗原間に共通エピトープを有する抗原であるため[8]，LABScreen にて anti-HLA-A31，B51 と交差反応を示したと考える．ちなみに，81 病日以降に弱陽性を示した HLA-B39，B60 抗原も，HLA-B51 と共通のエピトープを持つ．24，26 病日には HLA-A31 と共通エピトープを持つ HLA-A26 を有する PLT が輸血されたが，24 病日は有効，26 病日では CCI-1 は基準を少し下回ったものの，ある程度の効果を示した．

PLT 切り替え後，28 病日にドナー指定 PLT 15 単位（1 bag），その後 113 病日までに HLA-PLT 計 115 単位（11 bag）が輸血され，CCI による評価において大部分で良好な輸血効果を認めた．また，MR にて HLA 抗体は継続して検出されたが，初回検出の 22 病日をピークに MRI は低下傾向を示し抗体の力価上昇がなかったことからも（図 1），HLA-PLT の有用性が認められた．したがって，患者血清中の HLA 抗体により PTR を来たしたと考えられる．

113 病日では CCI-1 が 6,100 と，HLA-PLT 輸血で唯一基準を少し下回った．日本人の 7% は血小板表面上の ABO 抗原が非常に強く発現し[9]，さらに，O 型や A 型患者での ABO 不適合 PLT 輸血による PTR の報告例

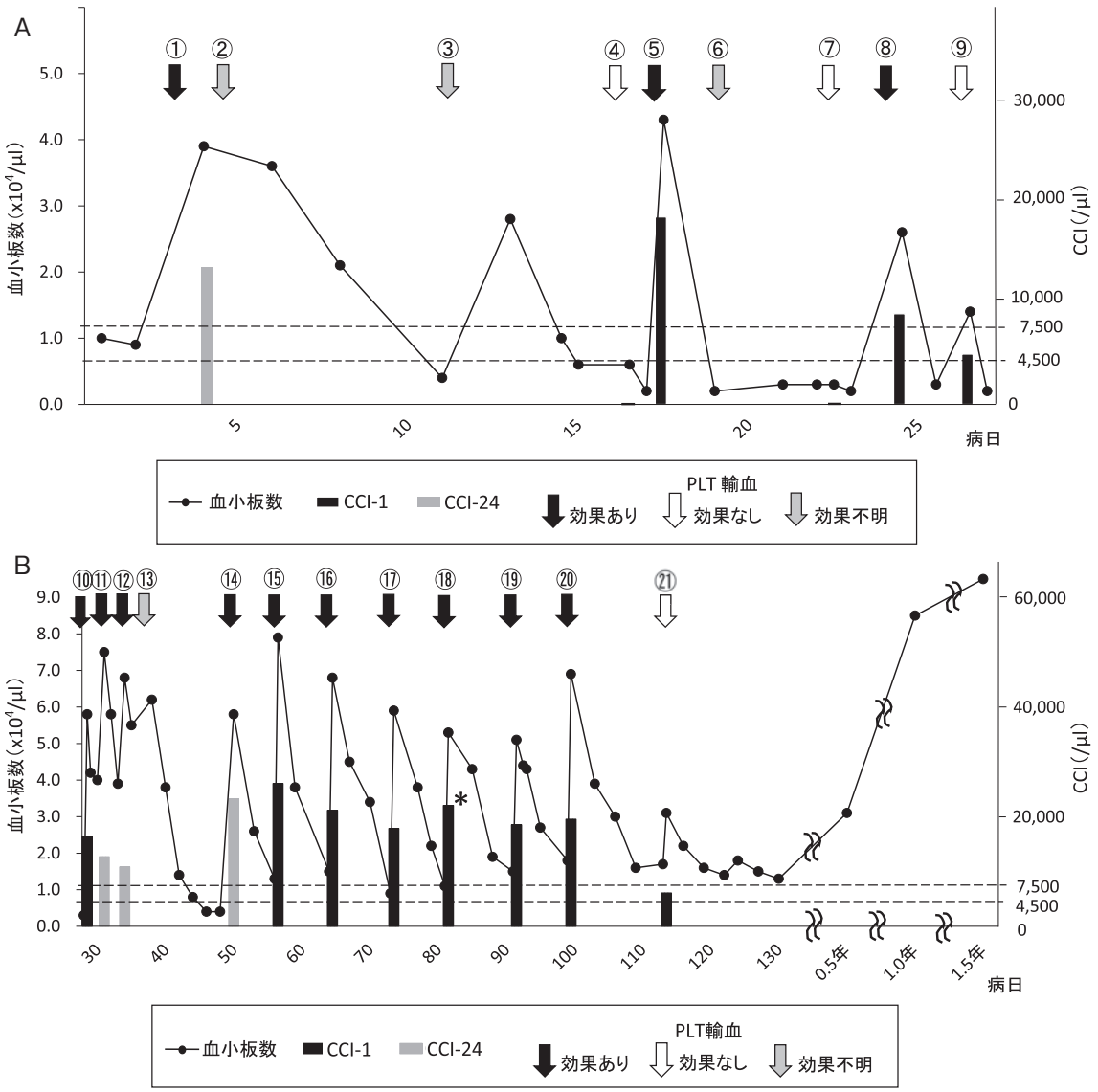

図2

A）ランダム PLT 輸血後の血小板数の推移と輸血効果，B）ドナー指定 PLT または HLA-PLT 輸血後の血小板数の推移と輸血効果
CCI（/μl）＝血小板増加数（/μl）×体表面積（m^2）÷輸血血小板総数（$\times 10^{11}$）
CCI は実際の輸血血小板総数に基づいて算出
＊：実際の輸血血小板総数不明のため，2.0×10^{11} 個として推定の CCI を算出

もあることから[10]，抗 A，抗 B 抗体による PTR を疑った．113 病日の輸血は A 型患者に対し B 型 HLA-PLT であった．患者の抗 B 抗体価は IgM 型 128～256 倍，IgG 型 8～16 倍と，IgG 型は低力価であるが，ドナー血小板表面上の B 抗原と反応し，PTR を来たした可能性も否定できない．また，抗血漿蛋白抗体による HLA-PLT 輸血無効疑いの報告例もあり[11]，その場合には輸血開始数分後から発赤，蕁麻疹等の輸血副作用を伴うことがあるが，PLT 輸血の際に前投薬で予防され，抗血漿蛋白抗体検査も未実施のため不明である．

ドナー指定 PLT は，いわゆる HLA type＆screen（T＆S）にて供給される PLT と同等と考えられる[12]．今回は 1 回のみの供給ではあったが，HLA-PLT 同様，良好な輸血効果を認めたことから，急を要する場合あるいはクロスマッチ用患者血清が入手困難な場合には有用であり，患者負担やコストの軽減にもつながるであろう．しかし，HPA 抗体を含む新たな抗体産生も懸念されるため，万全を期するにはやはりクロスマッチを実施すべきと思われる．

PLT 10 単位中の含有血小板数（以下含有数）の規格は 2.0×10^{11} 個以上であるが，実際の含有数は bag ごとに異なる．通常，実際の含有数はわからないため，輸血血小板総数 2.0×10^{11} 個として CCI を算出する．その結果，実際の CCI と大きく乖離することがあり，この鑑別は実用的ではないとする意見もある[13]．我々は，センターより輸血 PLT の HLA 抗原型及び実際の含有数

表3A　22病日の患者血清における LABScreenにて陽性を示した抗原ビーズの特異性と反応性

Allele Specificity	Specificity	蛍光強度
B*15：12	▲ B76	9,556
B*44：03	▲ B44	9,090
B*44：02	▲ B44	7,782
B*45：01	▲ B45	7,384
A*30：02	◎ A30	6,291
B*78：01	▲ B78	5,718
A*30：01	◎ A30	5,644
B*51：01	B51	5,579
A*31：01	A31	5,424
A*66：01	◎ A66	5,309
A*25：01	◎ A25	5,277
A*26：01	◎ A26	5,223
B*52：01	▲ B52	4,922
B*51：02	B51	4,707
B*53：01	▲ B53	3,980
B*15：11	▲ B75	2,781
B*15：13	▲ B77	2,646
B*15：02	▲ B75	2,614
B*35：01	▲ B35	2,535
B*82：01	▲ B82	1,997
B*37：01	▲ B37	1,890
A*33：03	◎ A33	1,834

蛍光強度のカットオフ値を1,800とする
□：DSAとの反応を呈した抗原
◎：HLA-A31と共通の抗原エピトープを有する交差反応抗原
▲：HLA-B51と共通の抗原エピトープを有する交差反応抗原

の情報提供を受け，正確なCCIを算出し評価できた（表2A，B，図2A，B）．今回輸血した10単位PLT 18 bagの含有数は2.04～2.94×10^{11}個と，bag間で大きな差があった．24病日の10単位PLTの場合，含有数2.76×10^{11}個で実際のCCI-1 9,130/μ*l*であるのに対し，推測のCCI-1 12,585/μ*l*と，両者間に相当な乖離がみられた．

白血球除去製剤（白除製剤）の導入により非溶血性副作用をもたらす白血球の混入は激減したが，なおも前感作を有する患者ではHLA抗体の上昇を抑制できないこともある[14]．前感作のない患者は，それを有する患者に比べ白除製剤輸血によるHLA抗体の陽転率が有意に低く，HLA抗体産生はまれである[15)～17)]．今回，PLT輸血は前医分を含め5回目，初回輸血から20日と，比較的短期間でPTRを来たした．以前にも，妊娠歴のない血液疾患の女性患者2例で各3回目，4回目のPLT輸血でのHLA抗体によるPTRの報告があり[18]，前感作のない患者でも白除製剤の輸血で同種免疫感作が起こること，また，蛍光ビーズ法でのみ検出可能な低力価のHLA抗体でもPTRを来たし得ることが示唆された．

本症例以降，当院ではPTRを来たした患者に対し，

表3B　MRによる患者血清中のHLA抗体反応強度（MRI）の経時的変化

病日	MRI
9	0
22	6,349
28	6,319
35	5,244
44	4,857
53	4,552
67	2,589
77	3,652
81	2,977
93	3,261
114	2,987
148	2,302

MRIのカットオフ値を2,000とする
9病日は蛍光ビーズ法にてHLA抗体未検出のため，MRIは0とする

MPHA及びAHG-LCTと同時にMRも実施している．

結　語

前感作のないPLT輸血治療開始後比較的短期間の患者において，低力価のHLA抗体が検出されPTRを来たした．

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：輸血PLT及びHLA-PLTについての情報提供及び血小板抗体検査にご協力いただいた日本赤十字社東北ブロック血液センターに深謝いたします．

文　献

1）斉藤　敏：HLA class I抗体検出法と免疫学的血小板輸血不応症例の解析，編者　日本組織適合性学会・組織適合性技術者認定制度委員会教育部会，平成18年度日本組織適合性学会　認定HLA検査技術者講習会テキスト，日本組織適合性学会，2006, 21―30.

2）安田広康，加藤久美子，色摩弥生，他：血小板混合受身凝集法（MPHA）で検出される低力価抗HLA抗体による血小板輸血不応．医学検査，48：1007―1014, 1999.

3）斉藤　敏，小松由美，大田　智，他：免疫学的血小板輸血不応症例の解析―血小板輸血効果の向上のために．日本輸血学会誌，51：520―529, 2005.

4）Johnson AH, Rossen RD, Butler WT: Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. Tissue Antigens, 2: 215―226, 1972.

5）Shibata Y, Juji T, Nishizawa Y, et al: Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. Vox Sanguinis, 41: 25―31, 1981.

6）内村大祐，宮崎　孔，直原　寛，他：Luminex システムを使用した新たな HLA 抗体検出用試薬の評価．血液事業　第32回日本血液事業学会総会抄録集, 31：204, 2008.
7）森田庄治，井上　進，飯野美穂，他：血小板輸血不応答（PTR）患者における anti-PLT・MPHA・スクリーンを用いた MPHA 法と M-MPHA 法の陽性率及び抗体価の比較．日本輸血細胞治療学会誌，56：692―696, 2010.
8）El-Awar N, Terasaki PI., Cai J, et al: Epitopes of HLA-A, B, C, DR, DQ, DP and MICA antigens. Clinical transplants, 295―321, 2009.
9）Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, et al: Study on the expression of ABH antigens on platelets. Blood, 82: 993―999, 1993.
10）宮崎　孔，伊井田果苗，佐藤進一郎，他：患者抗 A・抗 B 抗体による HLA 適合血小板輸血不応例の解析．血液事業，29：291, 2006.
11）安田広康，大戸　斉，遠山ゆり子，他：適合血小板輸血における非溶血性非発熱性副作用と血小板輸血無効の関連性．日本輸血学会誌，40：644―649, 1994.
12）佐治博夫：移植と HLA 抗体：HLA タイプ＆スクリーンと移植後抗体モニタリング．日本移植学会誌, 45：494―504, 2010.
13）Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. British Journal of Haematology, 142: 348―360, 2008.
14）大戸　斉：輸血医療における最近の進歩：特に白血球除去フィルター関連の進化．日本内科学会誌, 103：1706―1711, 2014.
15）Sintnicolaas K, van Marwijk Kooij M, van Prooijen HC, et al: Leukocyte depletion of random single-donor platelet transfusions does not prevent secondary human leukocyte antigen-alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. Blood, 85: 824―828, 1995.
16）安田広康，大戸　斉，遠山ゆり子，他：同種抗体産生予防における白血球除去フィルターの効果について．日本輸血学会誌，37：501―505, 1991.
17）安田広康，大戸　斉，色摩弥生，他：白血球除去フィルター使用輸血における同種免疫感作の頻度と危険因子：プロスペクティブ研究．日本輸血学会誌，46：7―11, 2000.
18）山田俊樹，鶴見　寿，兼村信宏，他：当科における HLA 抗体陽性症例の臨床的検討．日本輸血細胞治療学会誌，54：447―448, 2008.

PLATELET TRANSFUSION REFRACTORINESS DUE TO LOW-TITER HLA ANTIBODIES BELOW THE DETECTION LIMIT OF MPHA OR AHG-LCT

Rie Hikichi[1)], *Kinuyo Kawabata*[1)], *Yumiko Kurosu*[1)], *Hiroyasu Yasuda*[1)], *Mitsuko Akaihata*[2)], *Atsushi Kikuta*[2)] *and Hitoshi Ohto*[1)]

[1)]Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital

[2)]Department of Pediatric Oncology, Fukushima Medical University Hospital

Abstract:

We encountered a case of platelet transfusion refractoriness (PTR) due to low-titer anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies. The patient was a teenage girl with aplastic anemia admitted to our hospital in June 2011. Initially, good responses were obtained with random apheresis platelets (PLT), but from day 16 (the fifth platelet transfusion), we often observed low 1-hour post-transfusion corrected platelet count increments (CCI-1). We suspected immunologic PTR. We detected low-titer HLA antibodies (specificity: anti-HLA-A31, B51) by bead array technology in patient serum obtained on day 22, although we did not detect any anti-HLA or anti-human platelet antigen (HPA) antibodies by the mixed-passive hemagglutination test (MPHA) or anti-human globulin lymphocyte cytotoxicity test (AHG-LCT). Generally good increments were subsequently obtained by directed-donor and HLA-matched PLTs (HLA-PLT). HLA antibodies developed in spite of no presensitization, in a relatively short period after starting PLT transfusion therapy. Moreover, the antibodies caused PTR even at a low titer.

Keywords:

low-titer anti-human leukocyte antigen (HLA) antibody, platelet transfusion refractoriness (PTR)

©2016 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: http://yuketsu.jstmct.or.jp/