

洗浄・置換血小板の特徴と適応

石田 明

血小板輸血によって1~5%に蕁麻疹などのアレルギー症状が出現し、約1万回に1回の頻度でアナフィラキシー反応が生じる。このアレルギー性輸血副反応 (allergic transfusion reaction ; ATR) の発症には血漿因子の関与が大きく、その予防に洗浄血小板 (washed-platelet concentrates ; W-PC) が有効であることは疑う余地がない。本邦では、院内調製された W-PC が 1990 年代前半から一部の医療機関で臨床使用されていたが、2016 年 9 月に洗浄血小板「日赤」の供給が開始され、すべての医療機関で高品質の W-PC が使用可能となった。国外では、血漿成分を大部分除去した濃縮血小板製剤 (concentrated or plasma reduced PC ; C-PC) や血漿成分を一部血小板添加液 (platelet additive solution ; PAS 液) で置き換えた置換血小板製剤 (plasma replaced PC ; R-PC) の有効性について臨床的検討が重ねられており、アフエレーシスに PAS 液置換操作を組み込んで調製した R-PC が、一部の国ではすでに標準製剤として使用されている。

洗浄血小板「日赤」はアナフィラキシー反応等の重篤な副反応が観察された場合、および種々の薬剤前投与で予防が難しい蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下等の副反応が2回以上観察された場合に適応となる。日本赤十字社からの供給が可能となった現在、医療機関ではその適正使用が望まれる。本製剤の供給が開始されて現在まで重篤な有害事象は報告されていないが、今後さらに同製剤の臨床使用を蓄積し、有害事象のさらなる追跡が望まれる。

キーワード：洗浄血小板、置換血小板、濃縮血小板、アレルギー性輸血副反応、輸血後アナフィラキシー反応

はじめに

血小板輸血によって1~5%に蕁麻疹などのアレルギー症状が出現し、約1万回に1回の頻度でアナフィラキシー反応が生じる。このアレルギー性輸血副反応 (allergic transfusion reaction ; ATR) の発症には血漿因子が大きく関与し、その予防には洗浄血小板 (washed platelet concentrates ; W-PC) が有効である。

本邦で W-PC が最初に臨床使用されるようになったのは、今から四半世紀前の 1990 年前半である¹⁾²⁾。しかし、当時は日本赤十字社から供給された血小板製剤 (platelet concentrates ; PC) を施設内で調製する必要があったため、その使用は一部の医療施設に限られ、品質や適応はすべて医療施設の判断に委ねられていた。2000 年になって PC の血漿減量技術や血漿減量製剤の臨床的有用性を検討した研究成果が国内外で報告されるようになり^{3)~7)}、この気運に乗って W-PC の品質評価や製剤普及に向けての動きが活発になった。2008 年には日本輸血・細胞治療学会から『置換・洗浄血小板の適応およびその調製の指針』が提示された。2012 年には、W-PC の院内調製が保険診療として認可された。このように W-PC の院内製剤としての考え方が明文化されたこ

と、そして保険診療で認められたことは、製剤普及に向けての大きな一歩となった⁸⁾。

一方、日本赤十字社においても W-PC の製剤化に向けて前向きな検討が重ねられた。Azuma らは新たに開発された洗浄置換液 (M-sol) を用いた院内調製 W-PC が臨床的に有用であることを示した⁹⁾。Oikawa らは、市販薬の組み合わせで調製可能とする BRS-A 置換洗浄液を開発し、その品質が実用可能であることを報告した¹⁰⁾¹¹⁾。そして 2016 年 9 月、遂に世界的にも例を見ない高品質な洗浄血小板「日赤」が、すべての医療施設に向けて供給されることとなった。

国外では血小板製剤の血漿成分の大部分を除去した濃縮血小板製剤 (concentrated or plasma reduced PC ; C-PC) や、血漿成分を一部血小板添加液 (platelet additive solution ; PAS 液) で置き換えた置換血小板製剤 (plasma-replaced PC ; R-PC) について、その有効性に関する臨床的検討が重ねられ、一部の国では PAS 液置換操作をアフエレーシスに組み込んで製造した R-PC が標準製剤として臨床使用されている。

以下、W-PC と R-PC の特徴とその適応について解説し、国内外で行われた臨床研究の概要にも言及してい

表1 洗浄血小板「日赤」の血小板回収率と蛋白除去率 (日本赤十字社より提供)

	平均値	標準偏差	最大値	最小値
血小板回収率 (n=10)				
翌日洗浄	88.0%	2.1%	91.8%	83.6%
翌々日洗浄	86.6%	1.0%	88.5%	85.5%
蛋白除去率 (n=10)				
翌日洗浄	99.0%	0.1%	99.1%	98.8%
翌々日洗浄	98.9%	0.2%	99.3%	98.6%

く。

院内製剤の W-PC と洗浄血小板「日赤」

院内製剤の W-PC

W-PC の ATR 予防効果についてエビデンスの高い研究成果はないが、有用であることは我々医療従事者が日常臨床の中で実感するところである。過去の症例検討によると、血小板の回収率と蛋白除去率は日本赤十字社から供給された PC を院内で調製するため施設によって異なるが、各々概ね 80~90%、94~97% であり、ATR の発生率は院内調製の W-PC 使用によって概ね 1/10 以下に軽減される¹⁾²⁾⁶⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾。

先述の院内調製の指針は順次改訂され、現在日本輸血・細胞治療学会 HP から閲覧できるものは 2016 年 4 月に改訂された第 5 版である。指針には洗浄置換液の選択と洗浄について分かりやすくまとめられている。洗浄置換液は酢酸リンゲルあるいは生理食塩水を基本液とし、細菌増殖の心配があるので可能な限り速やかに投与する。すぐに使用できない場合は血小板機能への影響が少ないものが望ましく、翌日使用する場合は M-sol のように重炭酸が添加されている組成液が望ましい。当日使用する場合はブドウ糖加リンゲル液が、また調製後速やかに投与する場合は抗凝固剤を添加した生理食塩水が使用可能である。洗浄せずに血漿の大部分を置換するだけで副反応を十分予防できる。

洗浄血小板「日赤」

洗浄血小板「日赤」は、PC を自動血球洗浄装置 ACP215 によって BRS-A 置換洗浄液で洗浄後、再浮遊させた製剤であり、照射洗浄血小板-LR「日赤」(10 単位)と照射洗浄血小板 HLA-LR (10 単位)の 2 種類からなる。20~24℃ で振盪しながら保管し、製造後 48 時間以内 (ただし、採血後 4 日間を超えない) に使用する。血小板の回収率は、採血翌日に洗浄した製剤で 88.0±2.1 (83.6~91.8) %、採血翌々日に洗浄した製剤で 86.6±1.0 (85.0~88.5) %、蛋白除去率は翌日洗浄で 99.0±0.1 (98.8~99.1) %、翌々日洗浄で 98.9±0.2 (98.6~99.3) % である¹⁴⁾ (表 1)。洗浄血小板「日赤」は高い蛋白除去率を誇り、最低でも 2×10¹¹ 個以上の血小板数が

表2 ATR に関与すると想定される血漿因子¹⁴⁾

<ul style="list-style-type: none"> 血漿蛋白 <ul style="list-style-type: none"> IgA, ハプトグロビン, 補体, von Willebrand 因子, 凝固因子 血漿中に含まれる炎症性サイトカイン <ul style="list-style-type: none"> IL-1α, IL-6 血小板から放出される物質 <ul style="list-style-type: none"> RANTES, sCD40L 血漿成分に含まれる供血者由来の抗体 <ul style="list-style-type: none"> 抗血漿蛋白抗体, IgE, 抗 HLA 抗体, 抗 A, 抗 B 抗体

保証されており、臨床医の期待をはるかに上回る製剤であるが、調製行程の問題から 2 日前に申し込む必要があり、急な使用に対応できないという課題が残されている。

ATR と血漿成分

血漿成分が原因となる ATR

ATR は血小板輸血副反応の中でも最も頻度の高い急性輸血副反応であり、稀ではあるがアナフィラキシー反応を起こすと致死的になり得る。また ATR は血漿を洗浄し除去した製剤を使用すればほぼ回避できることから、その主たる原因が血漿成分にあると考えられる^{3)4)15)~17)}。血漿成分の中でも、特に血漿蛋白は同種免疫を惹起して ATR やアナフィラキシー反応を引き起こすことが古くから知られている。先天性血漿蛋白欠損症では、妊娠や輸血によって欠損蛋白に曝露されると感作され、欠損蛋白に対する抗体が産生される。そのため、感作後に輸血を受けると、供血者血液中の血漿蛋白と反応して重篤なアナフィラキシー反応を起こす。IgA 欠損症患者が輸血によってアナフィラキシー反応を起こすことは良く知られているが^{18)~22)}、IgA 以外にもハプトグロビン²³⁾、補体²⁴⁾、凝固因子²⁵⁾、von Willebrand 因子²⁶⁾の欠損例でも同様の反応が起こる。また食物アレルギーが引き起こした輸血後アナフィラキシー反応症例も報告されている²⁷⁾。ピーナッツアレルギーのある患者が輸血後アナフィラキシー反応を起こし、後ほど製剤の血漿成分を調べるとピーナッツ抗原が検出されたことから、供血者が食したピーナッツが製剤中に混入してアナフィラキシー反応を起こしたものと考えられた。

この他、製剤中に含まれる抗血漿蛋白抗体、抗 HLA 抗体²⁸⁾、抗 IgE 抗体、抗 A 抗 B 抗体、血漿中に含まれる炎症性サイトカインや製剤保管中に血小板から放出された物質²⁹⁾など、さまざまな血漿成分が ATR の原因因子として想定されている。ATR に関与すると想定される血漿因子を表 2 にまとめた。

一方、患者血清自体のヒスタミン遊離活性因子 (histamine-releasing activity; HRA) が ATR の原因となる可能性を示す報告もある³⁰⁾。しかしながら、現在のところ ATR 発症例の多くはその原因を特定することが

表3 ATRを惹起するのは輸血の量ではなく反復である³¹⁾

	%ATR		P-value
	PC	FFP	
初回輸血	2.82%	≒ 2.67%	0.72
男	2.60%	≒ 2.02%	0.30
女	3.13%	≒ 3.59%	0.61
2回目以降の輸血	2.51%	> 1.68%	<0.0001
男	2.46%	> 1.58%	<0.007
女	2.61%	> 1.87%	<0.029

難しく、ATRのメカニズム解明にはさらなる研究が望まれる。

抗血漿蛋白抗体のATRへの関与

半田らは、抗血漿蛋白抗体ATR発症との関連を明らかにする目的で、以下の3つの検討を行った³¹⁾。

検討1：直近3カ月以内に輸血歴のある血液疾患患者40例について、抗血漿蛋白抗体の有無とATRの有無との関係について検討した。抗血漿蛋白抗体のスクリーニングは二重免疫拡散法(オクタロニー法)で行った。ATRの有無については、過去3カ月間に遡って輸血副反応記録用紙から直接集計した。抗血漿蛋白抗体陽性例は40例中5例(12.5%)であった。次に、ATRを発症した患者は40例中20例(50%)であった。抗血漿蛋白陽性例と陰性例の各々についてATR発症例をみると、陽性例は5例中4例(80%)でATRを発症していたのに対し、陰性例は35例中16例(46%)の発症にとどまり、抗血漿蛋白抗体陽性例で有意にATR発症率が高かった。一方、ATR発症例に限って抗血漿蛋白抗体の有無をみると、陽性であったのは20例中わずか4例(20%)であった(表3)。以上の結果から、抗血漿蛋白抗体陽性例でATR発症率が高くなる可能性はあるものの、抗血漿蛋白抗体がATR発症にどの程度関与しているかは明らかにされなかった。

検討2：急性輸血副反応例のうち、輸血中止した中等症および重症例20例を対象として、発症後1週間以内に採取した患者血漿を用いて抗血漿蛋白抗体の有無をオクタロニー法で調べ、ATRと抗血漿蛋白抗体との関連を検討した。副反応の内訳は、アナフィラキシー反応6例、全身蕁麻疹13例、輸血関連急性肺障害疑い1例であった。結果として抗血漿蛋白抗体は全例で陰性であり、ATRを含む中等症・重症急性輸血副反応発症と抗血漿蛋白抗体との関連は見出されなかった。

検討3：新たに診断された輸血歴のない血液疾患でかつ輸血が必要と判断された患者を登録し、ATRの有無と抗血漿蛋白抗体の有無を前方視的に観察して、抗血漿蛋白抗体のATRへの関与について検討した。目標症例を20例とし、輸血前および輸血後に複数回採取した患者血清を一度凍結し、後日解凍してオクタロニー法

表4 抗血漿蛋白抗体とATRとの関連

		抗血漿蛋白抗体		計
		+	-	
ATR	あり	4 (80%)	16 (46%)	20 (50%)
	なし	1	19	20
	計	5 (12.5%)	35	40

で抗血漿蛋白抗体を調べた。輸血前検体では、20例中4例で抗血漿蛋白抗体が陽性であったが、いずれも蛋白欠損は確認されなかった。観察期間中の全血小板輸血において20例中6例でATRを発症したが、ATR発症例において輸血後検体から抗血漿蛋白抗体が陽性となった症例は1例もなかった。一方、輸血前検体で抗血漿蛋白抗体が陽性であった4例はいずれも、観察期間中のPC輸血において一度もATRを発症しなかった。以上の結果から、ATR発症と抗血漿蛋白抗体との関連は見出されなかった。

以上の3つの検討結果から、抗血漿蛋白抗体陽性例でATRが発症しやすい可能性は残されたが、血漿蛋白非欠損例において産生される同種抗体はATR発症に関与しない可能性が示唆された。

繰り返し輸血によるATRへの影響

PC輸血は輸血を繰り返し行くとATRの発症頻度が高くなる。Katoらは、この点をPC輸血と新鮮凍結血漿(frozen fresh plasma; FFP)輸血におけるATR発症率の違いから検討し報告した³²⁾。初回輸血におけるATRの発症率はPCとFFPで差がなかったが、2回目以降の輸血においては、輸血回数が多いPCの方が1回の輸血量が多いFFPと比べて有意にATR発症率が高かった(表4)。このことは、輸血量よりも輸血頻度の方がATR発症に影響することを示唆するものである。また、この違いは女性よりも男性においてより顕著であった。妊娠によって同種抗原への曝露の機会が多い女性は輸血による曝露による同種抗原への曝露の影響が少ないことを考えると、この結果は大変興味深い。

W-PCの適応とATR予防フローチャート

W-PCの適応

W-PCは、アナフィラキシーショック等の重篤な副作用が一度でも観察された場合や、種々の薬剤の前投与の処置で予防できない、蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下等のいわゆるATRが2回以上観察された場合に適応となる。また、HLA適合血小板などABO適合血の供給が難しく、ABO不適合PCをやむを得ず輸血する場合、製剤の抗A抗B抗体価が128倍を超えるか、または低年齢で循環血液量(赤血球量)が少ないケースでは、可能な限りW-PCを考慮する。日本赤十字社

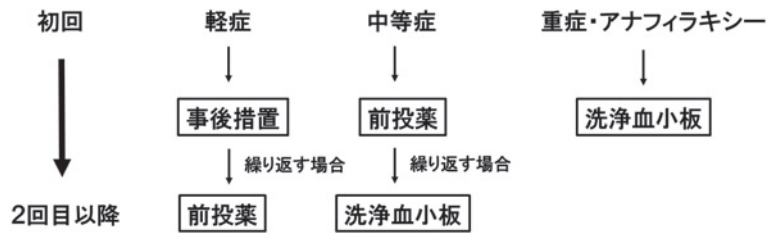


図1 ATRの予防策フローチャート

ATRが認められても軽症である場合は、抗ヒスタミン薬やステロイド剤などの前投薬で対応する。前投薬無効例や、輸血中止が必要となるような中等度以上のATRを繰り返す症例にはW-PCへの変更を検討する。重症例やアナフィラキシー反応例については、可及的速やかにW-PCに変更する。

表5 洗浄血小板 (W-PC) および濃縮血小板 (C-PC) のATR予防効果

研究手法	置換液	血漿除去率 (%)	ATR 発症率 (%)			CCI (/ μ l)		
			未処理	濃縮	洗浄	未処理	濃縮	洗浄
Asada et al ⁶⁾ (2002)	前方視観察 ACD-S MSS	96.8 \pm 1.3 64.2 \pm 2.9	50.4		2.2 RR 0.04	記載なし		
Azuma et al ⁹⁾ (2009)	前方視観察 M-sol	96.5 \pm 2.0	42		0.64 RR 0.04	22,400 (1時間値) 15,400 (24時間値)		
Tobian et al ¹²⁾ (2011)	後方視 AS-1 AS-3	濃縮: >67 洗浄: 81.0	5.5	1.7 RR 0.31	0.5 RR 0.09			
Karafin et al ¹³⁾ (2012)	後方視 AS-5 CPDA	濃縮: >67 洗浄: 81.0				未処理 6,017.7	濃縮 5,224.7	洗浄 3,963.6
Yanagisawa et al ¹⁴⁾ (2013)	後方視 M-sol G-sol	92.6 \pm 1.0	17.9		4.1 RR 0.23	未処理 15,100		

からの供給が可能となった現在、医療機関ではその適正使用が望まれる。

W-PCによる有害事象

院内で調整されたW-PCについては、調整手順や調整から使用までの期間などが一定していないことから、製剤の品質が損なわれたり細菌汚染される可能性がある。もっとも、これまで院内調製W-PCによる重篤な有害事象の報告はない。一方、洗浄血小板「日赤」については、供給が開始されて現在まで重篤な有害事象は報告されていないが、今後さらに同製剤の臨床使用を蓄積し、有害事象のさらなる追跡が望まれる。

PC輸血におけるATR予防フローチャート

PC輸血時のATR予防フローチャートを図1に示す。ATRが認められても軽症である場合は、抗ヒスタミン薬やステロイド剤などの前投薬で対応する。前投薬無効例や、輸血中止が必要となるような中等度以上のATRを繰り返す症例についてはW-PCへの変更を検討する。重症例やアナフィラキシー反応例については、可及的速やかにW-PCに変更する。

ATRに再発予防策としてPCからW-PCに変更した場合は、血漿蛋白欠損の有無などATRの原因検索を行う。明らかな原因が認められなかった場合は、輸血以外の原因でアレルギー反応が生じた可能性がないかどうかを再度検討する必要がある。また、経過中にATR

の程度が軽くなる例やATRがみられなくなる例もあるので、実臨床に沿った供給が容易なPC製剤に切り替えられないかどうかを随時検討することが大切である。

PCの洗浄・置換・濃縮によるATR予防効果

W-PCに関する報告

W-PCのATR予防効果について検討した主な報告を表5に示す。麻田らはPC投与後にATRを発症した症例に対してW-PC輸血を行い、ATRの予防効果を前方視的に観察した。その結果、ATR発症率が50.4%から2.2%に減少し、相対リスク(Relative Risk; RR)は0.04であったことを報告した⁶⁾。Azumaらは同様の検討をM-sol液で調製したW-PCを用いて行い、ATRは42%から0.64%に減少し、RRは0.015であったことを報告した⁹⁾。TobianらはATR発症例に対してC-PCまたはW-PCを使用し、さらにC-PC無効例に対してW-PCを使用するプロトコールにしたがって血小板輸血を行った患者を対象として、C-PCおよびWPCのATR予防効果を後方視的に検討した¹²⁾。C-PC輸血によってATR発症が5.0%から1.7%に減少し、C-PC無効例にW-PC輸血を行ってATR発症が5.0%から0.4%に減少した。またPCによる重症ATR例にW-PC輸血を行ってATRが5.9%から0.7%に減少した。YanagisawaらはG-solまたはM-solで置換または洗浄したW-PCを小児

表6 置換血小板 (R-PC) の ATR 予防効果

	研究手法	置換液	血漿除去率 (%)	ATR 発症率 (%)		CCI (/ μ l)	
				未処理	置換	未処理	置換
de Wildt-Eggenn et al ³⁾ (2009)	無作為比較	PAS-2	70	12	5.3 RR 0.40	20,700 (1hr) 11,500 (24hr)	17,100* (1hr) 9,500** (24hr)
Tobian et al ³³⁾ (2014)	後方視	PAS-3	67	1.85	1.01 RR 0.54	4,932 (1~4hr) 2,135 (12~24hr)	3,766* (1~4hr) 1,745 (12~24hr)
Cohn et al ³⁴⁾ (2014)	後方視	PAS-3	65	1.37	0.55 RR 0.40	記載なし	

*p<0.001 **p<0.05

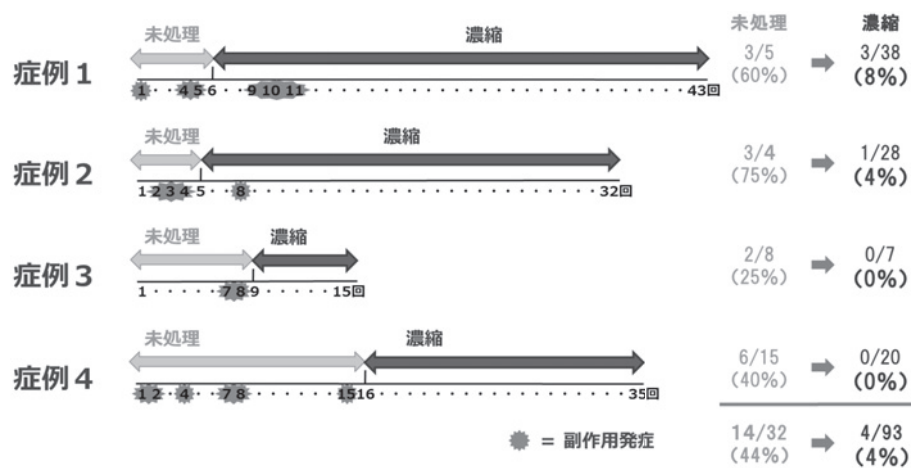


図2 濃縮血小板の ATR 再発予防効果

ATR を繰り返す症例に対して院内調製の濃縮（血漿を 40～50% 減量した）血小板製剤を使用したところ、ATR の発現率が著明に改善した。

患者に輸血し、ATR が明らかに減少したことを報告した¹³⁾。

R-PC に関する報告

次に、R-PC における ATR 予防効果について検討した主な報告を表 6 に示す。de Wildt-Eggenn らは PC の血漿成分を 70% 除去して PAS-2 液で置換した C-PC と PC について ATR 発生率と補正血小板増加量 (collected platelet count increment; CCI) を無作為比較試験で比較し報告した³⁾。製剤でみた ATR 発生率は PC で 12%、C-PC で 5.3% (RR0.40)、患者でみた発生率は PC で 83%、R-PC で 56% (RR0.40) であった。CCI は輸血後 1 時間では各々 20,700/ μ l と 17,100/ μ l と R-PC において有意に低かったが (P<0.001)、輸血後 20 時間では 11,500/ μ l と 9,500/ μ l (P=0.05) であり、C-PC において低い傾向にあったものの有意差は得られなかった。Tobian ら³³⁾と Cohn ら³⁴⁾は、PC によって ATR を発症した症例を対象としてアフエレーシス時に 65% の血漿を PAS-3 液に置換した R-PC を投与した結果を後方視的に検討し、R-PC の使用によって各々 ATR 発生リスクは 0.54、0.40 に減少したことを報告した。

C-PC および W-PC の有効性に関する検討

半田らは、C-PC と W-PC の ATR 予防効果を明らかにする目的で、PC 輸血によって ATR を発症した患者を対象に、C-PC または W-PC 使用前後の ATR 発生状況を観察し検討を行った³⁵⁾。

ATR を重症、中等症、軽症の三つに分け、アナフィラキシー反応や喉頭浮腫がみられるものを重症、皮膚症状が広範に及ぶものや粘膜浮腫、呼吸器症状、循環動態の異常がみられるものを中等症、その他を軽症とした。重症例には W-PC を、中等症には C-PC を使用した。また、C-PC で症状の改善が得られない場合は W-PC に変更した。軽症には前投薬投与を原則とし、C-PC、W-PC は使用しなかった。

中等症と判断した症例の多くは、C-PC 使用によって半数程度の症例は ATR が回避可能であり、回避できない症例も W-PC 使用によってほぼ 100% 回避可能であった。また重症で W-PC を使用した症例はすべて ATR が回避可能であった。

図 2 は C-PC が有効であった 4 例について、輸血の回数と ATR の有無を示したものである。症例 1 は、PC

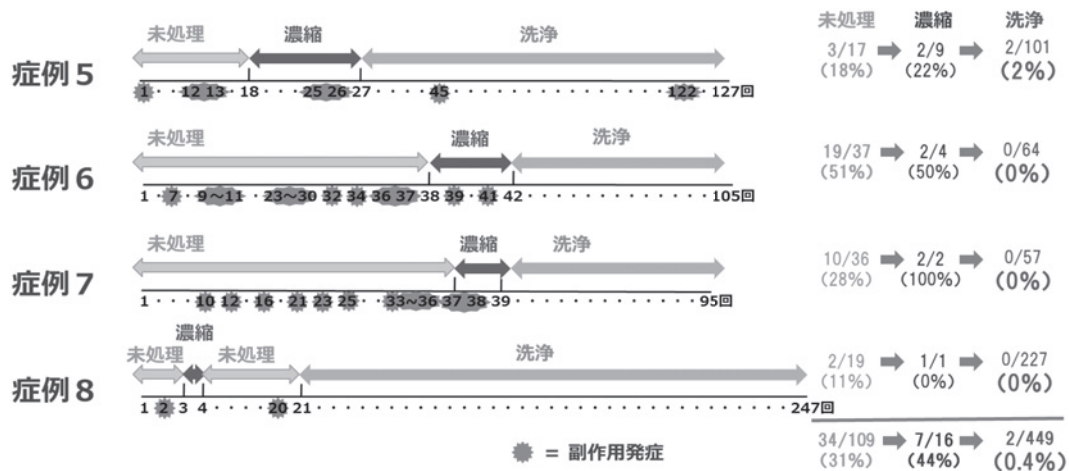


図3 濃縮血小板無効例における洗浄血小板の ATR 再発予防効果
 ATRを繰り返す症例に対して濃縮血小板を使用したが無効であったため、洗浄（血漿を80～90%減量した）血小板製剤を使用した。洗浄血小板製剤により ATR はほぼ消失した。

によって5回の輸血のうち3回(3/5=60%)に中等度の ATR が出現したため、6回目の輸血で C-PC に変更した。変更後は38回のうちアレルギー性副作用が3回(3/38=8%)に減少した。以後の症例についても同様に、症例2では未処理例で3/4=75%からC-PC例で1/28=4%に、症例3では2/8=25%から0/7=0%に、症例4では6/15=40%から0/20=0%に各々減少し、全体では14/32=44%から4/93=4%、RR0.09にまで減少した。

図3はC-PCが無効であった4例について、輸血の回数と ATR の有無を示したものである。症例5は、PCによって17回の輸血のうち3回(3/17=18%)に中等度の ATR が出現したため、18回目の輸血で C-PC に変更した。しかしながら依然として9回の輸血のうち2回(2/9=22%)に副作用が出現したため、27回目の輸血で WPC に変更した。変更後は101回の輸血のうち ATR が2回(2/101=2%)に減少した。同様に、症例6ではPCで19/37=51%、C-PCで2/4=50%であったがW-PCで0/64=0%に、症例7ではPCで10/36=28%、C-PCで2/2=100%であったがW-PCで0/57=0%に、症例8ではPCで2/19=11%、C-PCで1/1=100%であったがW-PCで0/227=0%に、全体ではPCで34/109=31%、C-PCで7/16=44%であったがW-PCで2/449=0.4%に減少した。

W-PC, R-PC および C-PC による ATR に対する予防効果

先に述べたように、W-PCが ATR の再発予防において有用であることについては、エビデンスの高い研究こそないものの、これまでの報告からみる限りにおいて、ほぼ疑う余地はない。ただし、どの程度有効であるかは明確にされていない。例えば、洗浄血小板にお

ける ATR 発生率は、Azuma ら⁹⁾の報告では0.64%、Tobian ら¹²⁾の報告では0.5%、半田らの報告では0.4%と近似しているが、Yanagisawa ら¹³⁾の報告では4.1%と10倍であった。また、ATRの診断や重症度の基準がないため、どの患者に適応とするのが適切なのか見解が一定していない。これまでの検討では血漿成分の除去率や血小板の回収率など洗浄血小板の質的評価が十分なされていなかったが、このたび日本赤十字社から高品質の洗浄血小板製剤が供給されるようになったことから、W-PCの臨床的有用性について改めて詳細に評価し、その適応を再度検討していくことが重要と考える。

Tobian ら³³⁾やCohn ら³⁴⁾の報告によってR-PCの ATR 予防効果が明確にされ、米国ではR-PCが標準的PCとして供給されるようになった。しかしながら、Tobian らの報告によれば、R-PCにおける ATR 発生率は1.7%であり、PCの ATR 発生率0.5%の3倍以上であった。また半田らの検討をみる限り、血漿を約45%除去したC-PCでは回避できずW-PCで回避可能な ATR があることも事実である。一方、ATR発生例においてR-PCの再発予防効果があることは明らかであるが、ATR非発生例でもR-PCの使用が適切であるのかどうか十分に検討する必要がある。

まとめ

日本赤十字社から洗浄血小板「日赤」が供給されるようになったことにより、PCによる副作用のさらなる軽減が期待されている。しかしながら、W-PCの適応をきちんと見極め、適応外の使用を慎み、計画的に使用するべきである。また使用時は、その有効性と必要性を適宜評価し、漫然とした使用を避けるよう心掛けることが大切である。

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：本論文は、厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」(H17-医薬一般-053)の内容を含むものです。また内容の一部は第53回日本輸血・細胞治療学会総会、第55回日本輸血・細胞治療学会総会、第56回日本輸血・細胞治療学会総会、第57回日本輸血・細胞治療学会総会で発表した。

論文投稿にあたり、研究成果をご提供下さいました慶應義塾大学輸血・細胞療法センター半田誠先生ならびに日本赤十字社血液事業本部の皆様へ深謝申し上げます。また、W-PCに関してさまざまな情報を提供して下さいました日本赤十字社学術情報部の皆様へ御礼申し上げます。

文 献

- 1) 清水哲夫, 打桐千都子, 石川裕子, 他：市販の輸液を調合した液にて洗浄した血小板の品質および臨床使用経験. 日本輸血学会雑誌, 40 : 390, 1994.
- 2) 吉田久博, 万木紀美子, 伊藤和彦, 他：血小板保存液“セト液”の臨床使用. 日本輸血学会雑誌, 40 : 589—592, 1994.
- 3) de Wildt-Eggen J, Schrijver SNJG, van Marwijk Kooy M, et al: Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective randomized study. *Transfusion*, 40: 398—403, 2000.
- 4) Vo TD, Cowles J, Heal JM, et al: Platelet washing to prevent recurrent febrile reactions to leukocyte-reduced transfusions. *Transfus Medicine*, 11: 45—47, 2001.
- 5) Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al: A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelet. *Transfusion*, 42: 556—566, 2002.
- 6) 麻田真由美, 菅野知恵美, 川本佳代, 他：洗浄血小板による輸血副作用の防止. 日本輸血・細胞治療学会雑誌, 48 : 32—36, 2002.
- 7) Kerkhoffs JLH, Eikenboom JC, Schipperus MS, et al: A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood*, 108: 3210—3215, 2006.
- 8) 日本輸血・細胞治療学会ホームページ <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/05/96cdc072ad4370a5c012729b39e465cb.pdf> (2017年10月現在).
- 9) Azuma H, Hirayama J, Akino M, et al: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and re-suspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*, 49: 214—218, 2009.
- 10) Oikawa S, Sasaki D, Kikuchi M, et al: Comparative in vitro evaluation of apheresis platelets stored with 100% plasma versus bicarbonated Ringer's solution with less than 5% plasma. *Transfusion*, 53: 655—660, 2013.
- 11) Kobayashi J, Yanagisawa R, Ono T, et al: Administration of platelet concentrates suspended in bicarbonate Ringer's solution in children who had platelet transfusion reactions. *Vox Sang*, 2017 doi: 10.1111/vox.12608. [Epub ahead of print].
- 12) Tobian AAR, Savage WJ, Tisch DJ, et al: Prevention of allergic transfusion reaction to platelets and red blood cell through plasma reduction. *Transfusion*, 51: 1676—1683, 2011.
- 13) Karafin M, Fuller AK, Savage WJ, et al: The impact of apheresis platelet manipulation on corrected count increment. *Transfusion*, 52: 1221—1227, 2011.
- 14) Yanagisawa R, Shimodaira S, Kojima S, et al: Replaced platelet concentrates containing a new additive solution, M-sol: safety and efficacy for pediatric patients. *Transfusion*, 53: 2053—2060, 2013.
- 15) 洗浄血小板製剤-LR「日赤」の安定性試験成績 (日本赤十字社から提供).
- 16) Heddle NM, et al: The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reaction. *N Engl J Med*, 331: 625—628, 1994.
- 17) Chambers LA, Kruskall MS, Pscini DG, et al: Febrile reactions after platelet transfusion: the effect of single versus multiple donors. *Transfusion*, 30: 219—221, 1990.
- 18) Hirayama F: Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol*, 160: 434—444, 2013.
- 19) Schmidt AP, Taswell HF, Gleich GJ: Anaphylactic transfusion reactions associated with Anti-IgA antibody. *N Engl J Med*, 280: 188—193, 1969.
- 20) Ropars C, Muller A, Paint N, et al: Large scale detection of IgA deficient blood donors. *J Immunol Methods*, 54: 183—189, 1982.
- 21) Sandler SG, Mallory D, Malamut D, et al: IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion Med Rev*, 9: 1—8, 1995.
- 22) Sandler SG: How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion*, 46: 10—13, 2006.

- 23) Koda Y, Watanabe Y, Soejima M, et al: Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaploglobinemic patients with anti-haptoglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. *Blood*, 95: 1138—1143, 2000.
- 24) Lambin P, Le Pennec PY, Hauptmann G, et al: Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rogers specificity. *Vox Sang*, 47: 242—249, 1984.
- 25) Warrar I, Lusher JM: Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coag Fib*, 9 (suppl. 1): S125—S128, 1998.
- 26) Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al: Post-transfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med*, 125: 348—355, 1995.
- 27) Untermayr E, Jensen-Jarolim E: The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcome. *J Allergy Clin Immunol*, 121: 1301—1310, 2008.
- 28) Novotny VMJ, van Doon R, Witvliet MD, et al: Occurrence of allogeneic HLA and non HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelet and red cell: a prospective study. *Blood*, 85: 1736—1741, 1995.
- 29) Stack G, Snyder EL: Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion*, 34: 20—25, 1994.
- 30) Azuma H, Yamaguchi M, Takahashi D, et al: Elevated Ca^{2+} influx-inducing activity toward mast cells in pretransfusion sera from patients who developed transfusion-related adverse reactions. *Transfusion*, 49: 1754—1761, 2009.
- 31) 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」(H17-医薬一般-053), 平成17年度報告書.
- 32) Kato H, Nakayama T, Uruma M, et al: Repeated exposure rather than the total volume of transfused components may influence the incidence of allergic transfusion reactions. *Transfusion*, 55: 2576—2581, 2015.
- 33) Tobian AAR, Fuller AK, Ugluk Kristin, et al: The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment. *Transfusion*, 54: 1523—1529, 2014.
- 34) Cohn CS, Stubbs J, Schwartz J, et al: A comparison of adverse reaction rates for PAC C versus plasma platelet units. *Transfusion*, 54: 1927—1934, 2014.
- 35) 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」(H17-医薬一般-053), 平成19年度報告書.

CHARACTERISTICS AND INDICATIONS OF WASHED-PLATELET CONCENTRATES AND PLASMA-REDUCED PLATELET CONCENTRATES

Akaru Ishida

Division of Transfusion Medicine and Cell Transplantation, Saitama Medical University International Medical Center

Keywords:

washed PC, concentrated or plasma reduced PC, plasma replaced PC, allergic transfusion reaction, anaphylactic transfusion reaction