

血小板輸血によるアナフィラキシーショック回避に洗浄血小板が有用であった同種移植例

蒸野 寿紀¹⁾ 堀 善和¹⁾ 瀧上 淳也¹⁾ 弘井 孝幸¹⁾ 大岩 健洋¹⁾
 小畑 裕史¹⁾ 山下 友佑¹⁾ 細井 裕樹¹⁾ 村田 祥吾¹⁾ 井本 翔平²⁾
 富坂 竜矢²⁾ 中島 志保²⁾ 堀端 容子²⁾ 松浪美佐子²⁾ 西川 彰則¹⁾²⁾
 田村 志宣¹⁾ 園木 孝志¹⁾²⁾

〔緒言〕アナフィラキシーショックは、赤十字血液センターに報告される年間 1,500 例の非溶血性輸血副作用の 20% を占める。洗浄血小板輸血によりアナフィラキシーショックを回避できた症例を経験した。〔症例〕41 歳男性。骨髓異形成症候群に対し、血縁者間末梢血幹細胞移植を行った。抗 HLA 抗体により、移植後早期に血小板輸血不応となった。移植後 19 日目、血小板輸血開始 15 分後に口唇浮腫・呼吸困難・血圧低下を認め、アナフィラキシーショックと診断し、輸血を中止した。出血傾向を伴ったため、翌日もステロイド・抗ヒスタミン薬の前投薬後 HLA 適合血小板を輸血したが、開始 15 分後に同様の状態となった。近畿ブロック血液センターの協力により、移植後 24 日目より洗浄血小板が供給され、アナフィラキシーショックは回避された。輸血前投薬も徐々に中止できた。〔考察〕洗浄血小板製剤により、アレルギー反応の頻度が減少する。洗浄過程での血小板数減少が懸念されるが、止血効果も十分得られた。2016 年 9 月より洗浄血小板製剤の供給が開始され、アレルギーを来す症例には積極的な適応と考えられた。

キーワード：アナフィラキシーショック，洗浄血小板輸血，同種造血幹細胞移植

緒 言

非溶血性輸血副作用は、輸血に伴い最も多くみられる有害事象であり、輸血関連急性肺障害 (TRALI) や輸血関連循環負荷 (TACO)、アレルギー反応、発熱反応、輸血後紫斑や輸血後移植片対宿主病 (GVHD) が知られている。また、アナフィラキシーショックは、赤十字血液センターに報告される年間約 1,500 例の非溶血性輸血副作用の約 20% を占めている¹⁾。血小板製剤の輸血関連有害反応の頻度は 2~5% で他の製剤と比較し、高いとされている²⁾。アナフィラキシーは血漿成分が原因となるため、IgA 欠損者³⁾⁴⁾や、ハプトグロビン欠損者⁵⁾でのアナフィラキシー発症が知られているが、これらの欠損者の頻度は高くないため、原因の特定されない症例が大多数を占めている⁶⁾。アレルギー反応の予防としては、輸血前のアセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬の前投与が行われているが⁷⁾、その予防効果は明確ではない。Kennedy らの報告では、アセトアミノフェンとジフェンヒドラミンの予防投薬とプラセボとの比較により、輸血後反応に差がなかったとされている⁸⁾。また、渡邊らは、抗アレルギー薬やステロイドの予防

投与は皮疹および掻痒感の副作用予防に有効である可能性がある⁹⁾と報告しているが、これまでアナフィラキシー予防効果について一定の見解は得られていないため、前投薬の意義についての詳細は明らかではない。一方、洗浄血小板製剤は輸血時のアレルギー反応の予防効果があり、非溶血性副作用の防止に有効な手段とされている¹⁰⁾。本邦では 2016 年 9 月から洗浄血小板製剤が供給されるようになった。洗浄血小板製剤の問題点としては、洗浄過程での血小板数低下が挙げられており⁷⁾、その輸血効果については、今後の検討課題であると考えられる。今回、我々は、ステロイドや抗ヒスタミン薬の予防的前投薬を行ったものの、濃厚血小板製剤でアナフィラキシーショックを来した一例を経験した。洗浄血小板製剤を使用することで、アナフィラキシーショックを回避でき、血小板数も維持することができた。その臨床経過について報告する。

症 例

患者：41 歳，男性。
 主訴：貧血。

1) 和歌山県立医科大学医学部血液内科学講座

2) 和歌山県立医科大学附属病院輸血部

〔受付日：2017 年 9 月 26 日，受理日：2018 年 1 月 15 日〕

Table 1 入院時血液検査結果

Complete Blood Count			
White Blood Cells	5,800 / μ l	Calcium	9.6 mg/dl
Blasts	1.0 %	Aspartate Transaminase	30 IU/l
Myelocytes	1.0 %	Alanine Transaminase	37 IU/l
Neutrophils	75.0 %	Alkaline Phosphatase	290 IU/l
Lymphocytes	18.0 %	γ -glutamyl Transpeptidase	35 IU/l
Monocytes	3.0 %	Total Bilirubin	0.9 mg/dl
Eosinophils	0.0 %	Lactate Dehydrogenase	193 IU/l
Basophils	2.0 %	Creatine Kinase	82 IU/l
Red Blood Cells	511×10^4 / μ l	Total Protein	7.9 g/dl
Hemoglobin	14.2 g/dl	Albumin	5.1 g/dl
Hematocrit	42.5 %	C-reactive Protein	0.20 mg/dl
Reticulocyte	16.8×10^4 / μ l	β 2-microglobulin	28.7 mg/dl
MCV	83.2 fl	IgG	1,355 mg/dl
Platelets	3.7×10^4 / μ l	IgA	284 mg/dl
		IgM	230 mg/dl
		Ferritin	230 ng/ml
Blood Chemistry			
Creatinine	0.84 mg/dl	WT-1 mRNA	10,000 copies / μ gRNA
Blood Urea Nitrogen	16 mg/dl		
Sodium	140 mEq/l		
Potassium	4.1 mEq/l		
Chloride	104 mEq/l		

Ig : immunoglobulin ; MCV : mean corpuscular volume

Table 2 ドナー情報

	HLA-A		HLA-B		HLA-Cw		HLA-DRB1	
Recipient	31	-	61	-	10	-	8	14
	31 : 01	-	40 : 02	-	03 : 04	-	08 : 02	14 : 06
Donor	24	31	61	-	10	-	11	14
	24 : 02	31 : 01	40 : 02	-	03 : 04	-	11 : 01	14 : 06

既往歴：痔核と高尿酸血症。

輸血歴：なし。

アレルギー歴：食物・薬剤ともになし。

内服薬：なし。

X-4年6月の健康診断で貧血を指摘された。X-3年6月、貧血進行に加え、血小板減少も認められたため、他院血液内科を受診した。同院で骨髓穿刺による精査の結果、3系統の異形成を認め、骨髓異形成症候群(WHO分類：RCMD)と診断された。国際予後判定システム(IPSS)では低リスクであったため、外来で経過観察となった。同年12月より末梢血 WT-1 mRNA が上昇傾向に転じたため、X-1年3月下旬に再度骨髓穿刺を施行されたところ、RAEB-1への進行を認めた。同種造血幹細胞移植について十分な説明を行い、移植治療を受けることを希望されたが、HLA完全一致同胞はなく、骨髓バンクからも適切なドナーが得られなかったため、異父兄をドナーとした血縁者間同種末梢血幹細胞移植を計画した。X年5月中旬、当科に入院となった。入院時の血液検査所見を Table 1 に示す。また、移植後の臨床経過を Fig. 1 に示す。入院時 Hb 値は正常範囲内であったが、血小板数の低下を認めた。また、末梢血 WT-

1 mRNA 定量が著明な高値を示していた。

移植14日前、血小板4.1万/ μ lと低値であり、中心静脈カテーテル挿入のため、血小板輸血を行った。輸血終了時点で、アレルギー症状と考えられる、上腕、前胸部および下肢への膨隆疹の出現を認めたが、ジフェンヒドラミン外用のみで軽快した。

移植7日前より静注ブスルファン(3.2mg/kg, day-7~-4)、大量シクロフォスファミド(60mg/kg, day-3, -2)による移植前治療を開始した。移植前治療開始後、徐々に血小板数は減少傾向となった。免疫抑制剤はタクロリムスと短期メソトレキセート(15mg/body, day1, 10mg/body, day3, 6)に加え、抗胸腺ヒト細胞免疫グロブリン(サイモグロブリン® 1.25mg/kg, day-2, -1)を用いた。CD34陽性細胞は 2.3×10^6 /kgを輸注した。ドナー情報は Table 2 に示した。ドナーにはアレルギー素因およびアレルギー歴はなかった。また、本症例の移植前における抗HLA抗体スクリーニングは陰性であった。移植12日後に好中球生着が得られたが、抗HLA抗体により血小板輸血不応となった。移植9日後に確認した血小板輸血後1時間後の補正血小板増加数CCI(corrected count increment)は4,518/

Table 3 アナフィラキシーショック前後の対応の比較

	アナフィラキシー 1 回目 (移植後 19 日目)	アナフィラキシー 2 回目 (移植後 20 日目)	洗浄血小板輸血 1 回目 (移植後 24 日目)
輸血直前の血小板数	1.2×10 ⁴ /μl	1.0×10 ⁴ /μl	0.7×10 ⁴ /μl
血小板製剤	ランダム PC	HLA-PC	ランダム PC (洗浄)
前投薬	クロルフェニラミン 5mg ヒドロコルチゾン 100mg	クロルフェニラミン 5mg ヒドロコルチゾン 200mg	クロルフェニラミン 5mg デキサメタゾン 19.8mg
輸血開始から副作用発現	15 分後	15 分後	なし
副作用の症状	口唇腫脹・鼻汁 顔面浮腫・紅潮 呼吸困難・末梢冷感	口唇腫脹・咳嗽 全身紅潮 呼吸困難・喘鳴	なし
血圧の変化	148/90 → 99/67mmHg	135/72 → 94/55mmHg	変化なし
SpO ₂ の変化	98% (室内気) → 90% (経鼻 3l)	99% (室内気) → 87% (室内気)	変化なし
最大酸素流量	マスク 6l	リザーバーマスク 8l	必要なし
治療	細胞外液輸液 クロルフェニラミン 5mg ヒドロコルチゾン 100mg	細胞外液輸液 クロルフェニラミン 5mg ヒドロコルチゾン 100mg アドレナリン 0.3mg 筋注	-
改善までの時間	1.5 時間	1 時間	-
次の輸血時の対応	ヒドロコルチゾン増量	洗浄血小板輸血 デキサメタゾンに変更	洗浄血小板輸血継続 前投薬は漸減

ランダム PC : HLA を適合させていないシングルドナー由来の血小板製剤

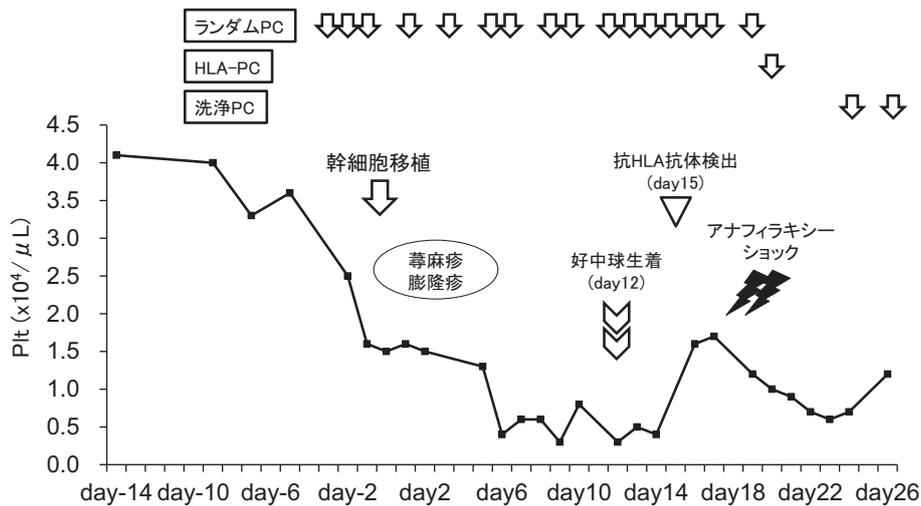


Fig. 1 臨床経過

μl であり、この頃から血小板輸血不応状態があったと考えられた。抗 HLA 抗体の抗原特異性については、HLA-A2, 11, 23, 24, 68 および HLA-Cw12 が高力価で陽性となっていた。移植 19 日後、ヒドロコルチゾン 100 mg の投与後、血小板輸血を開始したが、開始 15 分後に口唇腫脹・呼吸困難・血圧低下を認めたため、アナフィラキシーショックと診断し、速やかに輸血を中止した。出血傾向を伴っていたため、翌日移植 20 日後、ヒドロコルチゾン 200mg の投与後、HLA 適合血小板を輸血したが、同じく 15 分後にショックとなった。アドレナリン 0.3mg の筋肉内注射により、アナフィラキシー症状は速やかに改善した。アナフィラキシーへの対応については、Table 3 に示した。紫斑や点状出血など、出血傾向は持続していたが、さらなる血小板輸血によ

る重篤なアレルギー反応の出現により、致命的な状態となる懸念されたため、洗浄血小板輸血を行う方針とした。しかしながら、当時、洗浄血小板製剤は製剤として発売前であり、院内調整の体制がなかったため、日本赤十字社近畿ブロック血液センターに緊急の技術協力を依頼した。移植 24 日後より洗浄血小板が供給され、安全に血小板輸血が可能となった。その後二次性生着不全の状態となったため、HLA 一致洗浄血小板の継続的な輸血を要したが、重篤な輸血副作用はみられなかった。また、止血効果も得られた。洗浄血小板輸血製剤導入時はデキサメタゾンを投与したが、安全に輸血を施行できることを確認後、前投薬は漸減し、中止した。

和歌山県赤十字血液センターにおいて輸血後患者検

体の精査が行われたが、抗血漿タンパク抗体検査(ELISA法)では、抗IgA抗体、抗C4抗体、抗C9抗体、抗ハプトグロビン抗体、抗セルロプラスミン抗体、抗 α 2-マクログロブリン抗体は認めなかった。IgA血漿タンパク質欠損検査(ネフェロメトリー法)では、IgA、C4、ハプトグロビン、セルロプラスミン、 α 2-マクログロブリンの欠損は認めなかった。また、トリプターゼ、総IgEの上昇は認めなかったが、検体採取時間は2回目のアナフィラキシー発症後、約10時間経過後であった。最終的に、アナフィラキシーショックの原因は特定できなかった。

考 察

本症例は、骨髓異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植後の血小板輸血により、2度のアナフィラキシーショックを来した症例である。洗浄血小板輸血により、重篤な輸血副作用、アナフィラキシーショックは回避できた。

輸血に伴うアナフィラキシーショックは、赤十字血液センターに報告される年間約1,500例の非溶血性輸血副作用の約20%を占めるとされており¹⁾、重要な輸血合併症の一つである。しかし、アナフィラキシーショック予防のための輸血前投薬などについては、これまで一定の見解が得られていない。本症例では、血小板輸血前にヒドロコルチゾンなどの輸血前投薬を行ったが、アナフィラキシーショックを回避できなかった。ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンが発熱性非溶血性副作用を減少させるかもしれないとする報告⁸⁾や、血小板輸血の際、抗アレルギー薬・ステロイド投与が発疹・掻痒感の予防に有用とする報告⁹⁾もあるが、アナフィラキシーショックについて詳細に触れた報告はないため、適切な輸血前投薬については不明である。本症例は、これらの前投薬を行ったにも関わらず、アナフィラキシーショックを回避できなかったが、洗浄血小板製剤導入後より安全に輸血可能となり、重篤な輸血副作用は認めなくなった。この理由としては、製剤中の血漿成分減量によるアレルギー反応のリスク低下⁷⁾が一因と思われる。2016年9月より洗浄血小板製剤が供給開始となったが、重篤な副作用1回、薬剤の前投与の処置等で予防できない副作用が2回以上、がその適応とされている¹¹⁾。本症例では、1回目のアナフィラキシーショック発症前からジフェンヒドラミンによる前投与を行っていたが、膨隆疹出現を複数回認めていた。前投与による予防効果は十分とは言えず、膨隆疹の出現を認めていたため、洗浄血小板製剤が使用可能な現在の状況であれば、1回目のアナフィラキシーショックの前からその適応と考えられる症例である。また、洗浄血小板輸血時の前投薬については、今後さらなる症例集積や

多数例での解析が必要である。

洗浄血小板製剤では、製剤中の血小板数低下が問題となる⁷⁾。本症例では、血小板回復遅延により、定期的な洗浄血小板輸血を要した。臨床的には止血効果が得られていると判断していたが、頻回採血も困難であったため、補正血小板増加数(CCI)の評価が十分行えなかった。この点については、今後の検討課題であると考えられる。

本症例の血小板輸血不応の原因としては、抗HLA抗体による免疫学的血小板輸血不応と判断した。発熱は認めたが、明らかな感染症や脾腫、DIC、出血などはなく、非免疫学的血小板輸血不応を来す病態の関与は少ないと考えた。

洗浄血小板製剤開始後、供給実臨床における本製剤の使用状況についての報告は多くない。特に本症例では血小板輸血により2度のアナフィラキシーショックを来したが、洗浄血小板製剤使用によりアナフィラキシーショックを回避できており、洗浄血小板製剤の適応について検討する上で、興味深い症例であると考えられる。今回、各種検査でアナフィラキシーショックの原因は特定できなかった。洗浄血小板使用開始以降は、アナフィラキシーショックを含め輸血副作用を認めなくなった。洗浄血小板使用により、輸血前投薬を簡素化できたことも本症例の注目すべき点であると考えられる。現在、洗浄血小板製剤が安定供給されるようになったが、症例を集積することで、適応・前投薬などについてはさらに検討を行っていく必要がある。

結 語

血小板輸血による2度のアナフィラキシーショックを来した症例を経験した。洗浄血小板輸血により、安全に血小板輸血が可能となった。

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：原因検索および製剤供給にご協力頂いた日本赤十字社近畿ブロック血液センター、和歌山県赤十字血液センターの関係各位に深謝する。

本論文の要旨は、第60回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会にて発表した。

文 献

- 1) 日本赤十字社：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2014年—。(http://www.jrc.or.jp/mr/news/pdf/【校了】1509-142.pdf). Accessed 2017 Sep 11.
- 2) 牧野茂義：輸血療法の実際。臨床血液, 57: 2232—2240, 2016.

- 3) Vyas GN, Perkins HA, Fudenburg HH, et al: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet*, 292: 312—315, 1968.
- 4) Schmidt AP, Taswell HF, Gleich GJ: Anaphylactic Transfusion Reactions Associated with Anti-IgA Antibody. *N Engl J Med*, 280: 188—193, 1969.
- 5) Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, et al: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*, 42: 766—773, 2002.
- 6) 岡崎 仁：血液事業の現状と問題点 免疫学的副作用の克服に向けて—重篤輸血副作用対策の現状. *医学のあゆみ*, 247 : 267—271, 2013.
- 7) Hirayama F: Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *British Journal of Haematology*, 160: 434—444, 2013.
- 8) Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al: A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion*, 48: 2285—2291, 2008.
- 9) 渡邊純一, 佐藤 謙, 堀内俊克, 他：血小板輸血副作用に対する予防投与の有用性の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 61 : 8—13, 2015.
- 10) Azuma H, Hirayama J, Akino M, et al: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*, 49: 214—218, 2009.
- 11) 日本輸血・細胞治療学会：洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針（Version IV）. (<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/Ref9-1-150127.pdf>). Accessed 2017 Sep 11.

A CASE OF ANAPHYLACTIC SHOCK CAUSED BY PLATELET TRANSFUSION: WASHED PLATELETS ARE USEFUL FOR PREVENTING ANAPHYLAXIS

Toshiki Mushino¹, Yoshikazu Hori¹, Junya Fuchigami¹, Takayuki Hiroi¹, Takehiro Oiwa¹, Hiroshi Kobata¹, Yusuke Yamashita¹, Hiroki Hosoi¹, Shogo Murata¹, Syohei Imoto², Ryuya Tomisaka², Shiho Nakajima², Yoko Horibata², Misako Matsunami², Akinori Nishikawa^{1,2}, Shinobu Tamura¹ and Takashi Sonoki^{1,2}

¹Department of Hematology/Oncology, Wakayama Medical University

²Department of Transfusion Medicine, Wakayama Medical University Hospital

Abstract:

Introduction: Anaphylactic shock accounts for 20% of the 1,500 non-hemolytic transfusion reactions reported annually in Japan. Here, we report a case of anaphylactic shock that was prevented following the transfusion of washed platelets. **Case:** A 41-year-old man received an allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and became resistant to platelet transfusion soon after transplantation due to anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies. On the 19th day after transplantation, he developed lip edema and dyspnea, and his blood pressure decreased 15 minutes after the start of platelet transfusion. He was diagnosed with anaphylactic shock and transfusion was discontinued. Bleeding tendency continued, after premedication, HLA-matched platelets were transfused the next day; however, he again exhibited anaphylactic shock 15 minutes after the start of transfusion. We received washed platelets from the Japanese Red Cross Society and transfusion of the washed platelets on the 24th day did not result in anaphylactic shock; pre-transfusion medication therefore became unnecessary. **Discussion:** Transfusion of washed platelets prevented the occurrence of allergic reactions. While loss of platelets during washing was a concern, the hemostatic effects were sufficient. Washed platelets became available in Japan in September 2016, and should be used for patients with anaphylaxis.

Keywords:

Anaphylactic shock, washed platelet transfusion, allogeneic stem cell transplantation