

初回寛解導入療法前から抗 HPA-5a 同種抗体による血小板輸血不応状態を認めた急性骨髄性白血病の 1 例

山口 公平¹⁾ 間山 恒¹⁾ 石黒 陽¹⁾ 鎌田 耕輔²⁾ 櫻庭 裕丈²⁾
久保 恒明³⁾ 玉井 佳子⁴⁾

免疫学的機序による血小板輸血不応状態 (platelet transfusion refractory : PTR) はヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) に対する同種抗体が主要因で血小板特異抗原 (human platelet antigen : HPA) への同種抗体の関与は稀である。今回、抗 HPA-5a 抗体による PTR 合併急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) を経験した。症例は 38 歳女性。初回輸血時から血小板輸血に反応不良で、抗 HLA 抗体は認めず抗 HPA-5a 抗体のみ検出され同抗体による PTR と診断。PTR 合併造血器腫瘍は予後不良であるが HPA 抗原は本人が HPA-5b/b、HLA 一致同胞は HPA-5a/a であり第一寛解期での造血幹細胞移植は見合わせた。寛解導入療法 2 回で完全寛解となり、その後 HPA 適合血小板輸血とガンマグロブリン静注療法を施行し出血合併症なく治療を完遂した。極めて稀な抗体を保有する PTR では適合血小板輸血の供給が難しく治療方針にも影響を及ぼす。将来的な iPS 細胞由来適合血小板製剤等の開発が望まれる。

キーワード：血小板輸血不応状態、急性骨髄性白血病、抗 HPA-5a 抗体

はじめに

血小板輸血不応状態 (platelet transfusion refractoriness : PTR) の原因には非免疫性機序と免疫学的機序がある^{1)~3)}。後者の多くはヒト白血球型抗原 (human leukocyte antigen : HLA) 抗体が原因であり、血小板特異抗原 (human platelet antigen : HPA) 抗体によるものは稀である^{1)~4)}。また PTR を合併した造血器悪性腫瘍は予後不良であることが報告されている^{5)~7)}。今回、極めて稀な抗 HPA-5a 抗体による PTR^{8)~11)} を合併したが HPA 適合血小板輸血により重大な出血事象なく強力化学療法を完遂した急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) を経験した。HLA 一致同胞ドナーとの同種造血幹細胞移植も検討したが HPA 不適合のため実施しなかった⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾ 経過も含め考察を加え報告する。

症 例

症 例：38 歳、女性。

主 訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

妊娠・出産歴：1 妊 1 産 (31 歳時)。

現病歴：X 年 11 月下旬、持続する発熱で近医受診。対症的に治療されていたが末梢血中芽球を認め 12 月 28 日当科紹介入院。

入院時現症：身長 165cm、体重 59.0kg、体温 36.5°C、SpO₂ 97%、ECOG performance status 0、意識清明、胸腹部に異常所見なし。表在リンパ節触知せず、歯肉腫脹なし。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査では WBC 3,200/ μ l (芽球 49%)、Hb 10.6g/dl と末梢血中芽球増加と貧血を認め、LDH は 213U/l と基準範囲内だった。末梢血 WT-1mRNA は 17 万コピー/ μ gRNA だった。この時の抗血小板抗体 (外注 A 社、mixed passive hemagglutination test ; MPHA 法) は陰性だった。骨髄は過形成でミエロペルオキシダーゼ陽性芽球を 83.6% に認め、G-Band 法で 47,XX,add (7) (q32), +8 [19/20 cells] の染色体異常を認めた (図 1)。Type A の NPM1 遺伝子変異が陽性、FLT3-ITD 遺伝子変異は陰性だった。

臨床経過 (図 2)：各種検査で AML と診断。X+1

1) 独立行政法人国立病院機構弘前総合医療センター消化器・血液内科

2) 弘前大学大学院医学研究科消化器血液免疫内科学講座

3) 青森県立中央病院血液内科

4) 弘前大学大学院医学研究科輸血・再生医学講座

連絡責任者：山口 公平, E-mail : yamayuge0825@outlook.jp

〔受付日：2024 年 3 月 29 日、受理日：2024 年 6 月 8 日〕

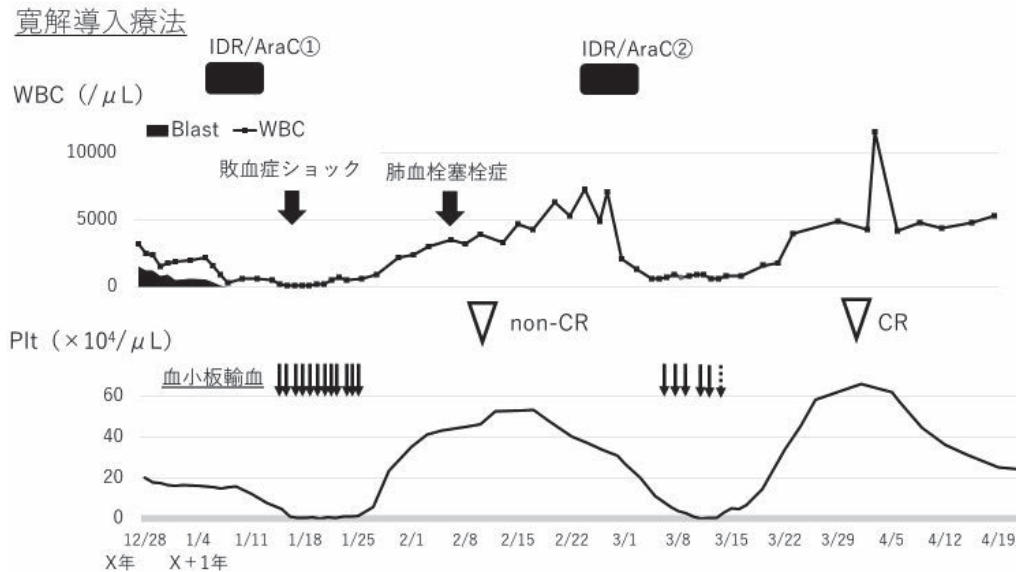


図2 寛解導入療法2コースの経過

矢印はランダム血小板輸血，点線矢印は HPA 適合血小板，矢頭は骨髄検査，IDR イダルビシン，AraC シタラビン

加数 (CCI) が低値だった (表 2) ことから PTR を疑い，日本赤十字社東北ブロック血液センターに精査依頼。精製抗原蛍光ビーズ法での抗 HLA 抗体は陰性，MPHA 法での抗 HPA 抗体は判定不能だったが，精製抗原蛍光ビーズ法 (PakLx 法) で抗 HPA-5a 抗体が検出された。さらに，初回輸血前の保存血漿検体でも抗 HPA-5a 抗体が検出された。

それまでランダム PC で対応したが再寛解導入療法 Day18 に HPA 適合血小板輸血を施行したところ CCI 1 時間値は 38,701/ μ l だった (表 2)。Grade3 以上の出血合併症なく経過し，4 月 1 日の骨髄検査で芽球 2.2%，trisomy8 は 0.0% (FISH 法)，NPM1 遺伝子変異陰性，末梢血 WT-1mRNA 50 コピー/ μ gRNA 未満となり完全寛解と判定し 4 月 19 日から地固め療法を開始。抗 HPA-5a 抗体による PTR に対して HPA 適合血小板輸血に加えて，ガンマグロブリン静注療法 (intravenous gammaglobulin : IVIg) を毎回施行 (400mg/kg/day を Day 6~10 の 5 日間投与)。各地固め療法で平均 5 回の血小板輸血を施行したが HPA 適合血小板輸血で有効な血小板数増加が得られ重篤な出血事象なく地固め療法 4 コースを完遂した (表 2)。

血縁者の HLA と HPA 精査

血縁者 HLA 検査で一致同胞の存在が判明し日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターに HPA 抗原検査を依頼。患者本人の HPA 抗原は HPA-5b/b で HLA 一致同胞は HPA-5a/a であり完全不一致であった (表 3)。このことから地固め療法 4 コース終了時点で完全

寛解の状態であり出血等の合併症リスクを考え第一寛解期での造血幹細胞移植は実施しなかった。この際，非血縁者間移植の可能性も検討したが HPA-5a 抗原陰性ドナーの検索は困難だった。

最終経過

その後経過観察していたが治療終了 2 カ月後に再発。HPA 適合血小板輸血を用いながら化学療法を行うも治療抵抗性で全身状態も悪化し同種造血幹細胞移植は施行不能であった。最終的に初診から 18 カ月で病勢悪化により永眠された。HPA 適合血小板輸血の供給により全経過を通じて重篤な出血事象は認めなかった。

考 察

PTR の原因には非免疫性と免疫性の要因があり非免疫性の要因としては感染・発熱・DIC・出血・脾腫などがあげられる。一方，免疫性主要因は抗 HLA 同種抗体によるもので，一部抗 HPA 同種抗体によるものがある。免疫性 PTR は輸血による感作，妊娠・出産や移植の既往などで同種抗体が産生され生じる^{1)~4)}。抗 HPA 抗体と PTR との関連に否定的な報告もあるが¹⁾³⁾⁴⁾，本症例では抗 HLA 抗体は検出されず抗 HPA-5a 抗体のみ検出され，さらに HPA 適合血小板輸血効果が明白であり抗 HPA 抗体が原因と考えた。なお，本症例では輸血前の保存検体でも抗 HPA 抗体が検出され妊娠・出産による産生と考えられた。

HPA 抗原は 7 つの血小板膜上の糖蛋白に局在しており (<https://versiti.org/products-services/human-plat>

表2 血小板製剤の種類と輸血効果

血小板製剤輸血日 (化学療法開始日 = Day1)	血小板製剤の 種類	輸血単位数	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)			CCI ($/\mu\text{l}$)	
			輸血前	輸血後		1 時間値	24 時間値
				1 時間	24 時間		
寛解導入療法 1 コース目							
Day11	ランダム PC	10 単位	1.3	—	0.5	—	0
Day12	ランダム PC	10 単位	0.5	—	0.4	—	0
Day13	ランダム PC	10 単位	0.4	—	0.9	—	4,117
Day14	ランダム PC	10 単位	0.9	—	0.2	—	0
Day15	ランダム PC	10 単位	0.2	—	0.7	—	4,117
Day16	ランダム PC	10 単位	0.7	—	0.6	—	0
Day17	ランダム PC	10 単位	0.6	—	1.1	—	4,117
Day18	ランダム PC	10 単位	1.1	—	1.3	—	1,647
Day19	ランダム PC	10 単位	1.3	—	1.5	—	1,647
Day20	ランダム PC	10 単位	1.5	—	—	—	—
Day21	ランダム PC	10 単位	1.5	—	5.7	—	34,584
Day22	ランダム PC	10 単位	5.7	—	—	—	—
寛解導入療法 2 コース目							
Day12	ランダム PC	10 単位	5.9	—	4.0	—	0
Day13	ランダム PC	10 単位	4.0	—	2.7	—	0
Day14	ランダム PC	10 単位	2.7	1.1	1.0	0	0
Day16	ランダム PC	10 単位	0.3	—	0.5	—	1,647
Day17	ランダム PC	10 単位	0.5	—	0.5	—	0
Day18	HPA 適合血	10 単位	0.5	5.2	—	38,701	—
地固め療法 1 コース目							
Day9	HPA 適合血	10 単位	8.2	—	9.0	—	6,587
Day12	HPA 適合血	10 単位	5.1	—	5.6	—	4,117
Day14	HPA 適合血	10 単位	3.8	—	5.3	—	16,469
Day15	HPA 適合血	10 単位	5.3	—	—	—	—
Day18	HPA 適合血	10 単位	4.8	—	8.1	—	27,173
Day21	HPA 適合血	10 単位	10	—	13.4	—	27,996
地固め療法 2 コース目							
Day10	HPA 適合血	10 単位	4.8	—	5.6	—	6,587
Day13	HPA 適合血	10 単位	—	—	—	—	—
Day16	HPA 適合血	10 単位	—	—	3.9	—	—
Day19	ランダム PC	10 単位	2.4	—	2.2	—	0
Day20	HPA 適合血	10 単位	2.2	—	4.0	—	14,822
Day23	HPA 適合血	10 単位	—	—	5.4	—	—
地固め療法 3 コース目							
Day11	HPA 適合血	10 単位	—	—	6.8	—	—
Day14	HPA 適合血	10 単位	1.7	—	3.6	—	15,645
Day17	HPA 適合血	10 単位	3.3	—	—	—	—
Day21	HPA 適合血	10 単位	8.8	—	12.2	—	27,996
地固め療法 4 コース目							
Day10	HPA 適合血	10 単位	5.8	—	—	—	—
Day13	HPA 適合血	10 単位	1.8	—	5.1	—	27,173
Day16	ランダム PC	10 単位	—	—	3.1	—	—
Day19	HPA 適合血	10 単位	2.3	—	5.2	—	23,879
Day22	HPA 適合血	10 単位	6.9	—	8.9	—	16,469

PC : platelet concentrates, HPA : Human platelet antigen, CCI : corrected count increment

表3 HPA 抗原検査

	HPA 抗原型								
	1	2	3	4	5	6	7	15	21
患者	a/a	a/a	a/b	a/a	b/b	a/a	a/a	a/b	a/a
同胞	a/a	a/a	a/a	a/a	a/a	a/a	a/a	a/b	a/a
父親	a/a	a/a	a/a	a/a	a/b	a/a	a/a	a/b	a/a
母親	a/a	a/a	a/b	a/a	a/b	a/a	a/a	a/b	a/a

elet-antigen-hpa-database). 高頻度抗原を a, 低頻度抗原は b と表記する¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. 臨床上重要な抗 HPA 抗体は HPA-1, -2, -3, -4, -5 および HPA-15 に対する抗体で¹⁴⁾, 本症例では抗 HPA-5a 抗体が検出された. HPA-5 抗原は血小板膜糖蛋白 GPIa 上に発現するが血小板 1 個あたりの抗原発現量は少ないとされ抗 HPA-5 抗体による血小板減少の重症度は強くないとされる¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が, 抗 HPA-5a 抗体による新生児同種免疫性血小板減少症で高度の血小板減少を示した報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾. なお本邦における HPA-5a 抗体の頻度については Ohto らが日本人を主とした 24,630 人の妊婦に MPHA 法による血小板同種抗体のスクリーニングを施行し 0.91% (24,630 人中 223 人) で HPA に対する抗体が検出され HPA-5a 抗体保有者は 3 例のみであったと報告している¹¹⁾.

PTR を合併した AML については, Thibault らが 897 例の AML 患者 (PTR 41 例 vs. no PTR 856 例) を後方視的に解析し, 出血による早期死亡, 化学療法時の出血による死亡も PTR 群で有意に多く予後不良であったと報告している (PTR 群 vs. no PTR 群: 12.2% vs. 1.4%, $p=0.0006$, PTR 群 vs. no PTR 群: 36.7% vs. 8.1%, $p<0.0001$)⁹⁾.

抗 HLA 抗体と抗 HPA-5a 抗体を有する AML 患者に HLA 一致・HPA 半合致 (HPA-5a/b) 同胞からの同種末梢血造血幹細胞移植例を Arber ら⁹⁾が報告している. 報告例はクロスマッチ分析により厳密な数名の HLA・HPA 適合ドナーを集め, さらに自家血小板の凍結保存, HLA および HPA 不適合の血小板輸血による抗体吸着, 移植前日の血漿交換, 抗 HPA-5a 抗体濃度の経時的測定等の多段階アプローチにより施行された. 同様の方策を本邦で施行するのは極めて困難で, さらに我々の症例の同胞は HPA-5b/b, 両親は HPA-5a/b で半合致だったが高齢でドナー候補としては難しかった. また Juji らは本邦の非血縁者間同種移植でドナー・レシピエント間の HPA-5 抗原ミスマッチを有する場合に無病生存率の有意な低下を報告している¹³⁾. これらから総合的に勘案し本症例では第一寛解期での造血幹細胞移植は実施しなかった.

いまだ PTR に対しては早期診断と適合血輸血以外には有効な治療法といえるものはない^{1)~4)18)}. Zhou らは PTR 患者に対する IVIg の効果を後方視的に検証しその有効性を報告している¹⁸⁾が PTR に対する IVIg の効果を否定する報告もあり¹⁹⁾, PTR に対する IVIg についても十分な検証はない. 本症例では IVIg の使用下での地固め療法時のランダム PC 投与時 CCI は低値であり効果は否定的と考えられた (表 2). 最近, 抗 HPA-1a 抗体による PTR 合併再生不良性貧血患者を対象に iPS 細胞由来血小板製剤の自家輸血の臨床研究が行われ安全性が確認された²⁰⁾. 将来的な iPS 細胞由来適合血小板製剤

等の開発が望まれる.

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: 抗 HLA 抗体, 抗 HPA 抗体は日本赤十字東北ブロック血液センター, HPA 抗原検査は関東甲信越ブロック血液センターで施行していただきました. また適合血小板供給に際しては, 青森県赤十字血液センターをはじめ全国の血液センターの皆様にご尽力いただきました. 心より深謝いたします.

文 献

- 1) Eldad Hod, Joseph Schwartz: Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*, 142: 348—360, 2008.
- 2) Simon J. Stanworth, Cristina Navarrete, Judith Marsh, et al: Platelet refractoriness - practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol*, 171: 297—305, 2015.
- 3) Stefanie K. Forest, Eldad A. Hod: Management of the Platelet Refractory Patient. *Hematol Oncol Clin North Am*, 30: 665—677, 2016.
- 4) Catherine F. Prodger, Alexandros Rampotas, Michael F. Murphy, et al: Platelet transfusion: Alloimmunization and refractoriness. *Semin Hematol*, 57: 92—99, 2020.
- 5) A.A. Torr, S.Y. Choo, J.A. Little: Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 26: 315—320, 2000.
- 6) Thibault Comont, Suzanne Tavitian, Sarah Bertoli, et al: Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy. *Leuk Res*, 61: 62—67, 2017.
- 7) Pilar Solves, Jaime Sanz, Nelly Carplo, et al: Factors influencing platelet transfusion refractoriness in patients undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 97: 161—167, 2018.
- 8) Kei Saito, Satoshi Icikawa, Tohru Izumi, et al: Severe platelet transfusion refractoriness due to anti-HPA-5a antibody during induction chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*, 101: 2103—2105, 2022.
- 9) Caroline Arber, Gerald Bertrand, Alois Gratwohl, et al: Platelet refractoriness due to combined anti HLA-and anti HPA-5a alloantibodies: clinical management during myeloablative allogenic HSCT and development of a quantitative MAIPA assay. *Br J Haematol*, 139: 159—161, 2007.
- 10) B.R. Curtis, J.G. McFarland: Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*, 106: 93—102, 2014.

- 11) H. Ohto, S. Miura, S. Morita, et al: The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. *Transfus Med*, 14: 399—408, 2004.
- 12) Susumu Tanoue, Takaaki Konuma, Arinobu Tojo, et al: Platelet Transfusion Refractoriness in Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adult: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24: 1873—1880, 2018.
- 13) T. Juji, Y. Watanabe, F. Takaku, et al: Human platelet alloantigen (HPA)-5a/b mismatch decreases disease-free survival in unrelated bone marrow transplantation. *Tissue Antigens*, 54: 229—234, 1999.
- 14) 富山佳昭：抗血小板抗体を検出とその臨床的意義. *日本輸血学会雑誌*, 64 : 681—687, 2018.
- 15) Darko Zdravic, Issaka Yougbare, Heyu Ni, et al: Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Seminars in Neonatology*, 21: 19—27, 2016.
- 16) Yukako Yoshikane, Yasuhiko Takahashi, Kunitaka Jouo, et al: Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura associated with HPA-5a. *Pediatrics International*, 46: 363—365, 2004.
- 17) 清川知子, 木村 正, 富山佳昭, 他：3種類のHPA抗体, HPA-4b, HPA-5a, HPA-15b抗体を有したNAIT症例. *日本輸血学会雑誌*, 64 : 597—601, 2018.
- 18) Zhenhai Zhou, Yixin Gao, Juan Li, et al: The Clinical characteristics of patients with acute leukemia or stem cell transplantation exhibiting immune based platelet refractoriness. *Transfus Apher Sci*, 59: 102725, 2020.
- 19) Charles A. Schiffer, Donna E. Hogge, Dottie Papenberg, et al: High-Dose Intravenous Gammaglobulin in Alloimmunized Platelet Transfusion Recipients. *Blood*, 64: 937—940, 1984.
- 20) 杉本直志, 江藤浩之：iPS細胞由来血小板の臨床応用. *臨床血液*, 63 : 1430—1439, 2022.

A CASE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH PLATELET TRANSFUSION IN A REFRACTORY STATE DUE TO ANTI-HPA-5a ANTIBODY BEFORE INITIAL REMISSION INDUCTION THERAPY

Kohei Yamaguchi¹⁾, Ko Mayama¹⁾, Yoh Ishiguro¹⁾, Kosuke Kamata²⁾, Hirotake Sakuraba²⁾, Kohmei Kubo³⁾ and Yoshiko Tamai⁴⁾

¹⁾Department of Gastroenterology and Hematology, Hirosaki General Medical Center

²⁾Gastroenterology, Hematology and Clinical Immunology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Hematology, Aomori Prefectural Central Hospital

⁴⁾Department of Transfusion and Cell Therapy Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Abstract:

Immune-mediated platelet transfusion refractoriness (PTR) is mainly caused by alloantibodies against human leukocyte antigen (HLA), and rarely by human platelet-specific antigen (HPA). Here, we report a case of acute myeloid leukemia (AML) associated with PTR caused by anti-HPA-5a antibody. The patient was a 38-year-old female who responded poorly to platelet transfusion since the initial transfusion. Only anti-HPA-5a antibody was detected, without any anti-HLA antibodies, leading to the diagnosis of PTR caused by anti-HPA-5a antibody. Patients with hematologic malignancy with PTR have a poor prognosis. HPA antigen testing revealed the patient to be HPA-5b/b, while the HLA-matched sibling was HPA-5a/a. Therefore, hematopoietic stem cell transplantation was not performed during the first remission setting. Complete remission was achieved after two cycles of induction therapy and managed with HPA-matched platelet transfusions and intravenous gammaglobulin without any bleeding complications.

In patients with PTR caused by rare antibodies, finding compatible platelet transfusions can be very challenging and could potentially impact treatment decisions. Future development of HPA-matched platelet products derived from induced pluripotent stem (iPS) cells is desirable.

Keywords:

platelet transfusion refractoriness, acute myeloid leukemia, anti-human platelet antigen (HPA)-5a antibody