

HLA 適合血小板の使用ガイド

日本輸血・細胞治療学会 製剤委員会 血小板小委員会

藤原 孝記¹⁾ 李 悦子²⁾ 石田 明³⁾ 米村 雄士⁴⁾ 長井 一浩⁵⁾ 富山 佳昭⁶⁾
 松崎 浩史⁷⁾ 井関 徹⁸⁾ 秋野 光明⁹⁾ 柳沢 龍¹⁰⁾ 加藤 栄史¹¹⁾ 羽藤 高明¹²⁾

キーワード：HLA, 血小板輸血不応, ガイドライン

1. 背景と目的

Human Leukocyte Antigen (HLA) はヒト白血球抗原として同定され、移植医療において中心的役割を果たしていると共に、輸血後移植片対宿主病（輸血後GVHD）の発症にも極めて重要な役割を担っている。HLA は、HLA-A、-B、-C 抗原などからなるクラス I 抗原と、HLA-DR、-DQ、-DP 抗原などからなるクラス II 抗原に大別され、クラス I 抗原はほぼすべての有核細胞に発現しているのに対し、クラス II 抗原はリンパ球の B 細胞や活性化 T 細胞、単球など限定した細胞に発現している¹⁾。血小板上にはクラス I 抗原が発現しているが、クラス II 抗原は発現していない。HLA クラス I 抗原は血小板 1 個あたり少なくとも 20,000 分子発現していると考えられ、これを Human Platelet Antigen (HPA) の血小板での発現量と比較すると、HPA-1、-3、-4 抗原が血小板 1 個あたり約 80,000 分子、HPA-2 抗原が約 25,000 分子、HPA-5 抗原や HPA-15 抗原が約 2,000 分子であることから、血小板における HLA 抗原の発現量は決して少ないわけではなく、むしろ相当量の発現があると言える²⁾。HLA クラス I 抗原に対する抗体は血小板輸血不応状態に深く関与している。

血小板輸血不応状態とは、簡単に言うと血小板輸血を行っても予想どおりの血小板数の増加が認められない状態である。正確には輸血終了から 1 時間後および 24 時間後の補正血小板増加数（Corrected Count Increment : CCI）にて評価される。Slichter らは、TRAP 試験（The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets）における 5,000 例以上の臨床データを用いて血小板輸血不応状態に関する因子を解析し、血小板輸血不応状態の病態を明らかにした³⁾。この解析によると、血小板輸血不応状態には「非免疫性原因」と「免疫性原因」が関与している。非免疫性原因には、活動性出血、発熱、感染などがあり、血小板の消費亢進が血小板輸血不応状態を引き起こす。さらに、敗血症、播種性血管内凝固症候群（DIC）なども主要な非免疫性原因であり、血小板輸血不応状態の約 80% は非免疫性原因によると考えられている⁴⁾。一方、免疫性原因としては、そのほとんどが抗 HLA 抗体に起因しており、稀に抗 HPA 抗体が関与する。

本邦においては、免疫性原因による血小板輸血不応状態では輸血後 1 時間の CCI 値が低下するが、非免疫性原因による場合には 1 時間値は低下しないので非免疫性と免疫性の血小板輸血不応状態を鑑別することができると、ス

1) 帝京大学医学部附属病院輸血・細胞治療センター

2) 徳島大学病院輸血・細胞治療部

3) 埼玉医科大学国際医療センター輸血・細胞移植部

4) 熊本県赤十字血液センター

5) 長崎大学病院細胞療法部

6) 大阪大学医学部附属病院輸血部

7) 福岡県赤十字血液センター

8) 千葉大学医学部附属病院輸血・細胞療法部

9) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター製剤部

10) 信州大学医学部附属病院輸血部

11) 愛知医科大学病院輸血部・細胞治療センター

12) 愛媛県赤十字血液センター

〔受付日：2021 年 5 月 24 日，受理日：2021 年 8 月 16 日〕

タンダード輸血検査テキストを始め多くのテキストに記載されている⁵⁾。しかし、これに関しては賛否両論がある。前述の TRAP 試験の成績では 1 時間後の CCI 値は非免疫性でも免疫性でも低下しており、この成績からは両者を区別することはできないと考えられる³⁾。国際的にも 1 時間後の CCI 値で両者を区別できるとの考えが定着しているとは言えない^{4,6)}。このことから、実地医療において免疫性と非免疫性原因を鑑別することは容易でなく、1 時間後の CCI 値が低下しているからといって、すぐに HLA 適合血小板の適応と考えることはできない。

以下の章で詳しく述べられているとおり、抗 HLA 抗体の検査法は従来、「リンパ球細胞傷害試験 (lymphocyte cytotoxicity test : LCT)」によって検査されてきたが、近年はフローサイトメトリーの原理に基づく Luminex[®] 蛍光ビーズ測定装置を用いた検査法が用いられている。この方法は各種 HLA 抗原を結合した Luminex[®] 蛍光ビーズを用いて抗 HLA 抗体を検出する極めて高感度な方法であるため、血小板輸血不応状態と明らかに関連する高力価抗体だけでなく、低力価抗体や non-HLA 抗体も検出される。そのため、血小板輸血不応の病態と関連する抗体価の閾値 (カットオフ値) を設定する必要がある、そのカットオフ値以上の抗 HLA 抗体が検出されているかどうか臨床上重要なことになる。

このように、血小板輸血不応状態の病態では CCI 値や抗 HLA 抗体検査について注意しなければならないことがいくつかある。また、血小板輸血不応状態に対して HLA 適合血小板が用いられており、その適応については日本輸血・細胞治療学会から公表されている「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」⁷⁾に記されているが、HLA 適合血小板の供給から使用に至るまでを網羅した実践的なガイドは本邦になかった。そこで、日本輸血・細胞治療学会血小板小委員会では HLA 適合血小板の使用ガイドを作成した。本ガイドでは、まず HLA 適合血小板が血液センターから医療機関に供給されるまでの過程を系統的に紹介し、次いで HLA 適合血小板の適応、依頼の手順、使用上の注意といった具体的な臨床情報を記した。さらに、HLA 適合血小板に対する科学的エビデンスと診療上の疑問に対する回答を Q&A 形式で記載した。この使用ガイドが、日常診療において臨床医、検査技師、看護師など多くの方々の HLA 適合血小板輸血の理解ならびにその運用に役立つことを願っている。

2. HLA 適合血小板の製造から供給されるまでの過程

1) ドナーの登録

HLA 適合血小板の製造は、HLA 登録ドナーの確保から始まる。血小板成分献血者の中から血小板数、体格、採血する血管等を勘案し、献血者の同意を得て、献血時に HLA タイピング用検査検体を採取する。HLA タイピングの結果は血液センターの HLA 適合血小板献血者情報システムに登録される。血液センターでは円滑な HLA 適合血小板供給のために、日々ドナープールの拡大に努めており、最近の新規登録ドナー数は毎年約 25,000 人である。なお、2015 年における HLA タイピング済献血者の累積数は 436,911 人であった⁸⁾。実際に献血可能となるドナーは近接する数年間に献血履歴のある登録者に限られる。現在のドナープールにおいて、各ブロック血液センター内で平均 90.5% の患者に HLA 適合血小板を供給することが可能となっている⁹⁾。

2) HLA タイピング検査

ドナーの HLA タイピングは HLA クラス I 抗原 (HLA-A, B, C) を PCR-SSO (polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide) 法で行っている (図 1)。PCR-SSO 法はまず、ドナーの血液から抽出した DNA を鋳型とし、ビオチンを結合したプライマーを用いて各 HLA 遺伝子座の DNA を PCR で増幅する。その増幅産物は各 HLA タイプに特異的なオリゴヌクレオチド (プローブ) を固定した蛍光ビーズとフィコエリスリン (PE) 標識ストレプトアビジンを反応させ、蛍光標識する。これらビーズの特異的蛍光と PE 蛍光強度を測定することによって、HLA タイプを判定する。

3) 患者情報の登録

血小板輸血不応の患者に HLA 適合血小板の使用を考慮するときは、医療機関は血液センターに抗 HLA 抗体検査の依頼と患者基本情報を提供する。血液センターでの抗 HLA 抗体検査が陽性的場合は、血液センターの HLA 適合血小板患者情報システムに登録される。血液センターは提供された患者基本情報、抗 HLA 抗体の同定結果、医療機関もしくは血液センターで実施した患者 HLA タイピングの結果を登録する。患者登録が完了すると、適合する HLA ドナーの検索が可能となる。

4) 抗 HLA 抗体検査

①検査法の変遷

当初、抗 HLA 抗体は血清学的 HLA 検査の標準法として用いられていた LCT によって検査されており¹⁰⁾、その後、LCT の検出感度を上げるために抗ヒトグロブリンを応用した「抗ヒトグロブリン付加リンパ球細胞傷害試験

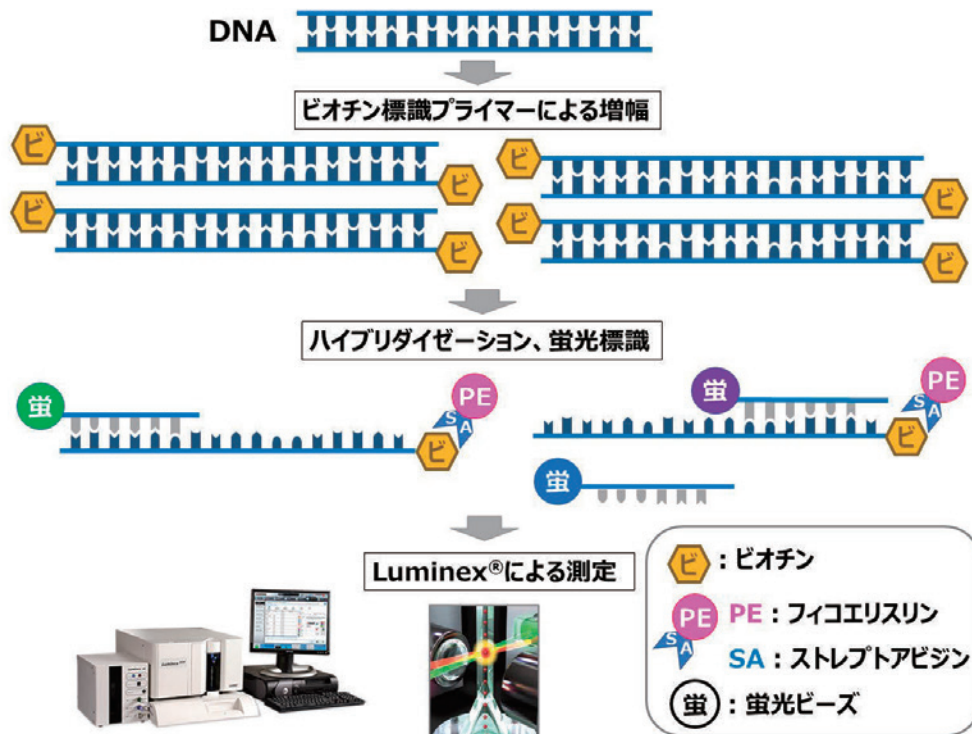


図1 HLA タイピング (PCR-SSO 法) の原理

抽出した DNA を鋳型とし、HLA 遺伝子特異的のビオチン標識プライマーを用いて PCR で増幅する。次いで、増幅産物を変性処理で一本鎖にし、各 HLA タイプに特異的なオリゴヌクレオチド (プローブ) を固定した蛍光ビーズを加えることによって、それぞれに相補的な DNA が存在している場合 (緑と紫色のビーズ) は、ハイブリダイズされてビオチン標識 DNA は蛍光ビーズと結合する。さらに、フィコエリスリン (PE) 標識ストレプトアビジンを加えることによって、ハイブリダイズされた DNA は蛍光ビーズと PE の2つの蛍光を発することになる。またビーズはそれぞれ固有の蛍光を持っているので、その蛍光特異性からビーズを特定できる。ビーズの蛍光と PE 蛍光を Luminex® 蛍光ビーズ測定装置で同時測定し、その反応パターンから HLA タイプを判定する。

(anti-human immunoglobulin-LCT : AHG-LCT)』が長年用いられてきた¹¹⁾。これらの方法では、HLA 型の出現頻度を考慮した10種類以上の生きたリンパ球を事前に準備する必要があり、煩雑で経験に基づく高い技術力が必要とされてきた。その後、リンパ球間接蛍光抗体法 (lymphocyte indirect-immune fluorescence test : LIFT) や精製 HLA 抗原を用いた高感度な検査法が開発され、AHG-LCT では検出できない低力価の抗 HLA 抗体に起因した血小板輸血不応症例が報告されたことから、より高感度な検査法が必要となった¹²⁾。

②現在の検査法の特徴

FlowPRA (panel reactive antibody) は高感度な検査法の一つであり、リンパ球の代わりに精製 HLA 抗原が固相されたビーズを用いて被検検体と反応させた後、FITC (fluorescein isothiocyanate) 標識抗ヒト IgG で蛍光標識して、フローサイトメトリーで測定する方法である (図2)。近年は、フローサイトメトリーの代わりに蛍光ビーズアレイ技術 (xMAP® テクノロジー) を用いた Luminex® 蛍光ビーズ測定装置が用いられるようになってきている (図2)。xMAP® テクノロジーは2種類の蛍光染色で着色されたポリスチレンビーズを用いることにより識別子と固相の両方として機能し、この2種類の蛍光色素で着色された計100種類の蛍光ビーズを用いて、1反応で100項目の同時解析が可能である。また、1プレートで最大96検体が同時測定できる。反応させたビーズはフローサイトメトリーの技術によりビーズ識別と同時に蛍光値測定が行われ、専用の解析ソフトにより100種類のビーズを蛍光色素で識別し、各ビーズの蛍光強度を測定可能としたことで、高感度かつ大量検体の測定が可能となった。

精製 HLA 抗原が固相された蛍光ビーズは目的に応じた解像度の製品が市販されており、1つのビーズに対して、数種類の白血球から HLA 抗原を精製して結合した『抗体スクリーニング試薬』、1種類の白血球から HLA 抗原を精製して結合した『抗体スクリーニング・特異性検査試薬』、遺伝子工学的に作成した単一 HLA 抗原を結合した『特異性解析試薬』の3種類がある。これらは市販化された検査キットであることから品質管理が容易であることも

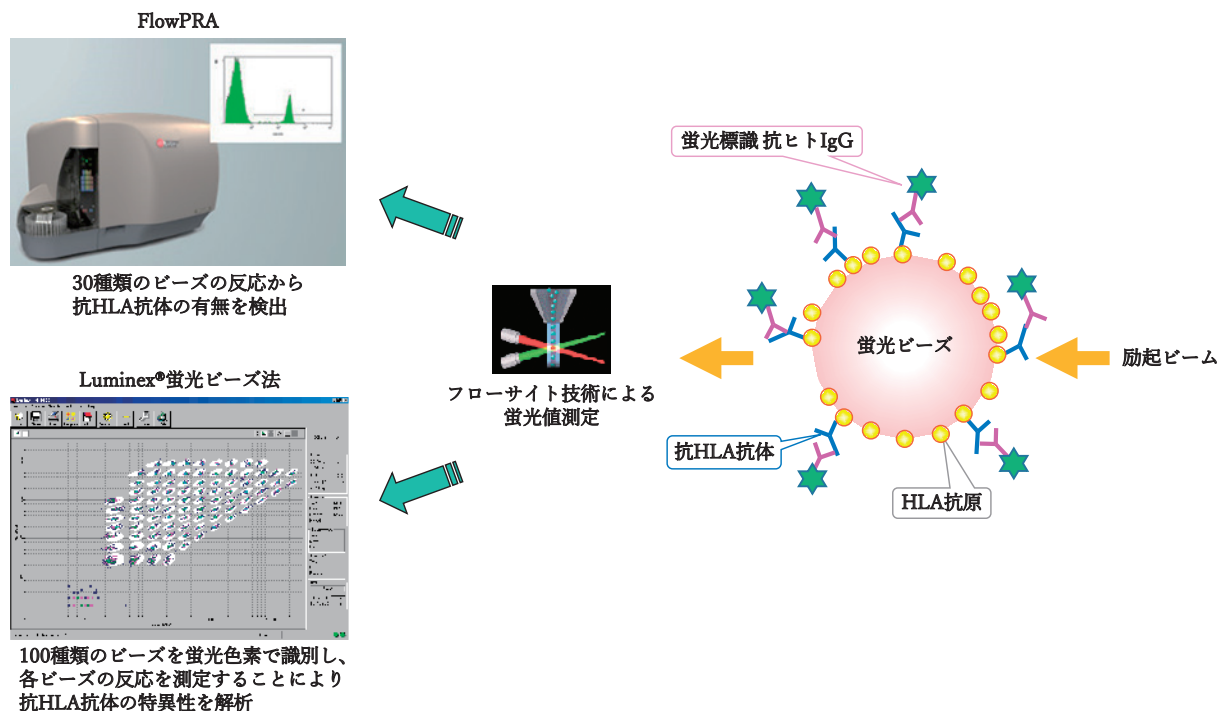


図2 精製 HLA 抗原を用いた高感度抗 HLA 抗体検査法 (間接蛍光抗体法)

蛍光ビーズ表面に固相された精製 HLA 抗原に検体血清を 1 次反応させ、抗 HLA 抗体が存在する場合、抗原抗体反応により結合する。洗浄後、2 次反応として蛍光標識抗ヒト IgG を反応させ、フローサイトメトリー (FCM) 技術によって蛍光強度を測定して抗 HLA 抗体を検出する (間接蛍光抗体法)。FlowPRA は、精製 HLA 抗原を固相した 30 種類の蛍光ビーズとの反応を FCM で蛍光強度を測定して抗 HLA 抗体の有無を検出する。Luminex® 蛍光ビーズ法は、精製 HLA 抗原が固相された 100 種類の蛍光ビーズと検体血清を同時に反応させ、Luminex® 蛍光ビーズ測定装置を用いて 100 種類のビーズを蛍光色素で識別し、各ビーズの蛍光強度を測定することによって抗 HLA 抗体の特異性を解析する。

大きな利点である。

検査感度が非常に高くなり、AHG-LCT では検出できなかった低力価の抗 HLA 抗体までも検出されるようになったため、血小板輸血不応と相関のある力価を蛍光強度のカットオフ値として設定することが重要になっている¹³⁾。また、ビーズに結合している精製 HLA 抗原の量が多くて極めて高感度なことや精製の過程で HLA 抗原が変性し、立体構造が変化している可能性があるため、実際の白血球とは反応しない非特異的な反応と考えられる過剰反応現象が報告されている¹⁴⁾。さらに、高力価の抗 HLA 抗体がビーズに結合し、過剰に補体が結合することにより二次抗体の結合が妨げられて偽陰性化する抑制反応現象 (プロゾーン様現象) の報告もあり、注意が必要である¹⁵⁾。新鮮な血漿検体を用いる場合、検体を DTT (dithiothreitol) や EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) などで前処理を行うことによって補体の関与による偽陰性化を回避できる。

③抗体の交差反応性

抗 HLA 抗体はいくつかの HLA 抗原と交差反応性を有しており、それらは「交差反応群 (cross reactive group : CREG)」として分類されている (図 3)¹⁶⁾。抗 HLA 抗体は HLA 抗原上の数個のアミノ酸を認識して結合することから、異なる HLA 抗原でも共通するアミノ酸配列を保有する場合は単一クローンの抗 HLA 抗体であっても免疫原となった HLA 抗原以外に『共通するアミノ酸配列を保有する HLA 抗原』と反応する。例えば、HLA-B7, B48, B60 は 178 番目のアミノ酸がリジンであることを共通とした交差反応性を示し、HLA-B7, B27, B60, B61, B13 は 163 番目のアミノ酸がグルタミン酸であることを共通とした交差反応性を示す¹⁶⁾。したがって、ある HLA 抗原に対して産生された抗 HLA 抗体は CREG 内の HLA 抗原とも交差反応するため、その抗体を持つ患者は、かなり広範囲の HLA 抗原を持つドナー血小板に対して血小板輸血不応状態を呈することになる。抗体が結合する抗原の構造単位をエピトープ (epitope) と呼び、より詳細なエピトープ解析が行われるようになってきた¹²⁾。現在ではこのエピトープ解析から HLA 適合血小板を選択する方法の臨床的有用性が検討されている¹⁷⁾。

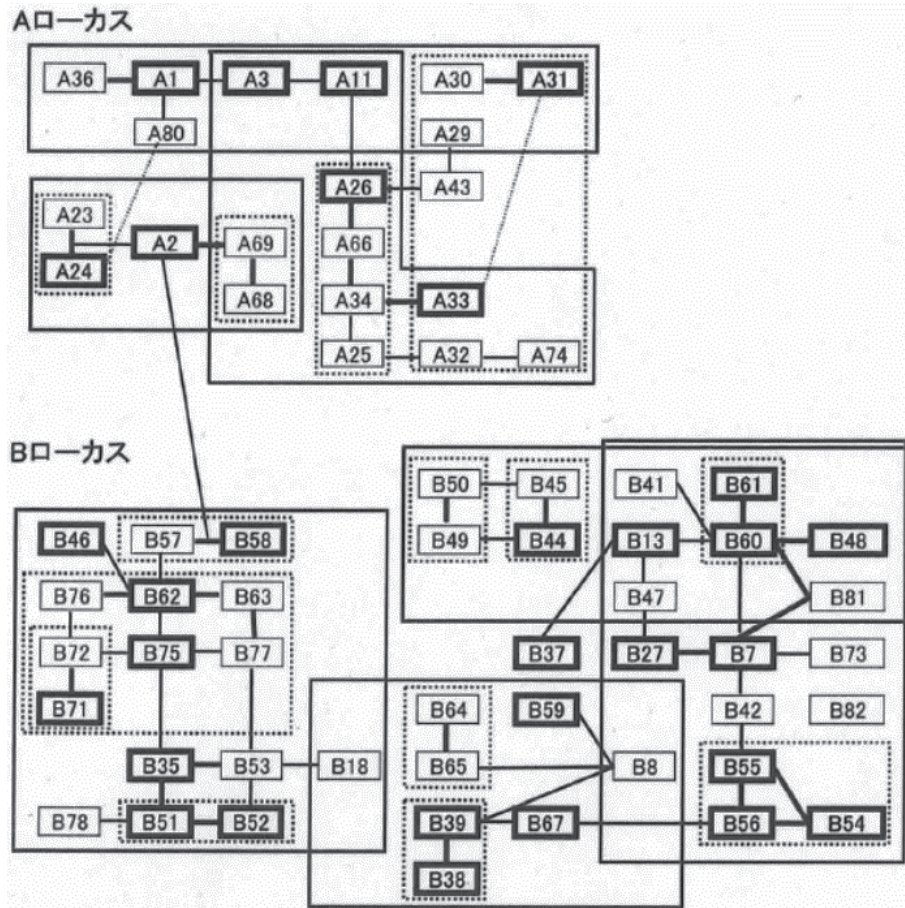


図3 HLAの交差反応性(文献16)より引用)

HLA抗原のAローカスとBローカスにおける各抗原間の交差反応性を示す。太字は日本人に検出される抗原であり、線の太さは関係の強さを表している。複数のHLA抗原に対する交差反応が幾つかのグループ(四角い外枠で囲んだ)に分けられ、CREG(cross reactive group)と呼ばれる。

5) HLA 適合ドナーからの血小板採取

①ドナーの選択

前述したHLAタイピングおよび抗HLA抗体検査の結果を基に血液センターは同一ブロック内に居住するHLA登録ドナーを検索し、もし適合ドナーが見つからなかった場合は、他の地域のブロック血液センターにドナーの検索を依頼する。

ドナーは、以下の条件を基に選択する。

- (1) 患者のHLA型と完全に一致
 - (2) ホモ接合のHLA型を含む
 - (3) 交差反応性を考慮して抗原性が類似したHLA型(交差抗原:CREG)を含む
 - (4) 交差反応性を問わず患者の抗体と反応しないHLA型(許容抗原)を含む
- 以上のうち、適合性の高い(1)から優先的に登録者を選択していく(表1)。

現在の精製HLA抗原を用いた高感度抗HLA抗体検査結果に基づく献血者の選択および次項で述べるLuminex®蛍光ビーズ法による高感度HLA交差適合試験の結果が陰性の場合、表1に示したHLA適合度の違いによってHLA適合血小板の輸血効果に差が生じることは考えにくくなっている。ただし、許容抗原を含む血小板を輸血した場合、患者は抗原性の違い(立体構造やアミノ酸配列の違い)を認識し、新たな抗HLA抗体を産生する可能性があるため(1)(2)が優先される。

②血小板採血

ドナーが選択されると血液センターはそのドナーにHLA適合血小板の献血を依頼する。ドナーの同意が得られ

表1 HLA 適合度

①患者の HLA 型と一致	
適合度：A	適合抗原：4 (HLA-A 座, B 座が完全適合)
②ホモ接合の HLA 型を含む	
適合度：BIU	適合抗原：3, ホモ接合：1 (A 座, B 座どちらかがホモ接合)
適合度：B2U	適合抗原：2, ホモ接合：2 (A 座, B 座どちらもホモ接合)
~~~~以上, HLA 同型 (患者の HLA 型以外の抗原を含まない)~~~~	
③交差反応性を考慮して抗原性が類似した HLA 型 (交差抗原) を含む	
適合度：B1X	適合抗原：3, ホモ接合：0, 交差抗原：1
適合度：B1U1X	適合抗原：2, ホモ接合：1, 交差抗原：1
適合度：B2U1X	適合抗原：1, ホモ接合：2, 交差抗原：1
適合度：B2X	適合抗原：2, ホモ接合：0, 交差抗原：2
適合度：B1U2X	適合抗原：1, ホモ接合：1, 交差抗原：2
適合度：B2U2X	適合抗原：0, ホモ接合：2, 交差抗原：2
適合度：B3X	適合抗原：1, ホモ接合：0, 交差抗原：3
適合度：B1U3X	適合抗原：0, ホモ接合：1, 交差抗原：3
適合度：B4X	適合抗原：0, ホモ接合：0, 交差抗原：4
④交差反応性を問わず患者の抗体と反応しない HLA 型 (許容抗原) を含む	
適合度：C	交差抗原以外の許容抗原：1, 適合抗原または交差抗原：3
適合度：D	交差抗原以外の許容抗原：2, 適合抗原または交差抗原：2
適合度：E	交差抗原以外の許容抗原：3, 適合抗原または交差抗原：1
適合度：F	交差抗原以外の許容抗原：4, 適合抗原または交差抗原：0

れば、ドナーは都合のよい日時を決めて最寄りの献血ルームに来所し、通常の成分献血の方法で血小板採取が行われる。

#### 6) HLA 交差適合試験

成分採血にて血小板を採取した後、献血者の白血球と患者血清を用いて HLA 交差適合試験を行い、その結果、適合が確認されれば HLA 適合血小板として医療機関に供給される。

従来の AHG-LCT による交差適合試験¹¹⁾では、低力価の抗 HLA 抗体を確認できないなどの問題があったが、現在では Luminex[®] 蛍光ビーズ法を応用した ICFA (immunocomplex capture fluorescence analysis) の開発により、高感度に交差適合試験を実施することが可能になった¹⁸⁾。

ICFA による交差適合試験は、2種類の HLA クラス I 分子に対するモノクローナル抗体を結合した Luminex[®] 蛍光ビーズを用いて、可溶化したドナー白血球から HLA クラス I 分子を単離 (捕捉・精製) するものである。患者血清と反応させた白血球から HLA クラス I 分子を単離すると、血清中に抗 HLA クラス I 抗体が存在している場合、抗体が抗原と結合した状態 (抗原抗体複合物 = 免疫複合体) でビーズに捕捉されることから、R-phycoerythrin 標識抗ヒト IgG でそれぞれ HLA クラス I 抗原に特異的な抗体を検出することが可能である (図4)。HLA クラス I 分子を含む免疫複合体を特異的に捕捉することによって抗 HLA クラス I 抗体を検出する原理から非特異的な反応が少なく、処理速度も約2時間でハイスループットな方法であり、抗 HLA クラス I 抗体の検出感度は AHG-LCT の8倍以上である¹⁸⁾。

最近、英国の研究グループから HLA 抗原のアミノ酸配列と立体構造から抗体が認識するエピトープを推定する検索エンジン：HLA Match maker を応用した HLA 適合血小板に関する報告があり、従来の抗 HLA 抗体検査および HLA 交差適合試験を実施して供給された「HLA 適合血小板」と、これらの検査をしないで HLA Match maker による virtual crossmatch で選択された「HLA エピトープ適合血小板」の輸血効果を二重盲検非劣性クロスオーバー試験によって比較し、双方の輸血効果が同等であることが証明された¹⁷⁾。Virtual crossmatch は HLA 適合献血者の選択方法として、わが国でも将来、応用される可能性がある。

#### 7) HLA 適合血小板供給の現状

HLA 適合血小板の製造・供給には上記1)~6)の段階を踏む必要があることから、その供給には時間がかかる。現在のところ、輸血実施までに1週間以上の余裕があればほぼ円滑な供給が可能である。ただし、稀な HLA 型ではさらに時間を要する。しかし、重篤な出血をきたして緊急の血小板輸血を要する患者には、血液センターですでに製品化された照射濃厚血小板-LR「日赤」の中から HLA が適合した血小板製剤を探すことによって供給され

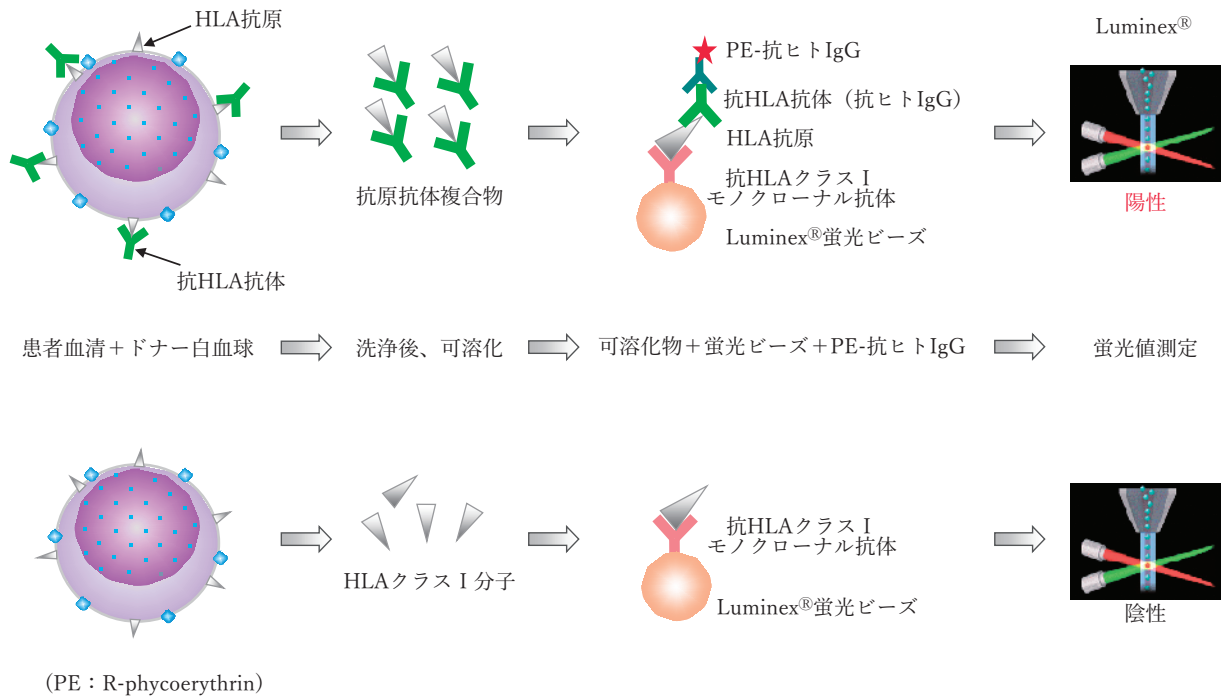


図4 ICFA (immunocomplex capture fluorescence analysis) の原理

患者血清と反応させたドナーの白血球を洗浄後、可溶化してHLAクラスI分子を単離すると、患者血清中にドナーの白血球上のHLAクラスI抗原と反応する抗HLA抗体が存在している場合、抗体が抗原と結合した状態(抗原抗体複合物=免疫複合体)でビーズに捕捉されることから、PE-抗ヒトIgGでHLAクラスI分子に特異的な抗体を検出できる。PEの蛍光が検出されなければ交差適合試験は陰性と判断される。

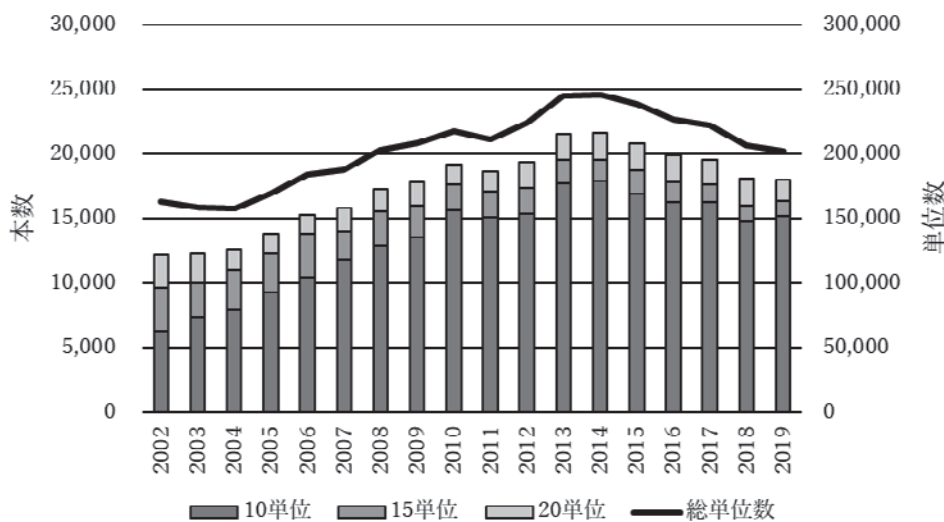


図5 HLA 適合血小板製剤の年次供給推移  
日本赤十字社：血液事業年度報のデータを基に作成

る場合がある。緊急を要することからHLA交差適合試験は実施されないため、基本的にHLA同型(患者のHLA型以外の抗原を含まない)の血小板製剤から優先的に選択され、次いでHLA許容抗原を含む製剤が考慮される。ただし、HLAが適合した血小板製剤が偶然見つかった場合に限られる。また、これらはHLA適合血小板としてではなく、通常の濃厚血小板製剤として供給される。

全国の血液センターから供給されたHLA適合血小板数は2014年まで増加し続けていたが、その後減少に転じている(図5)。全ての輸血用血液製剤が血液センターで白血球除去されるようになったのは2007年であり、白血球

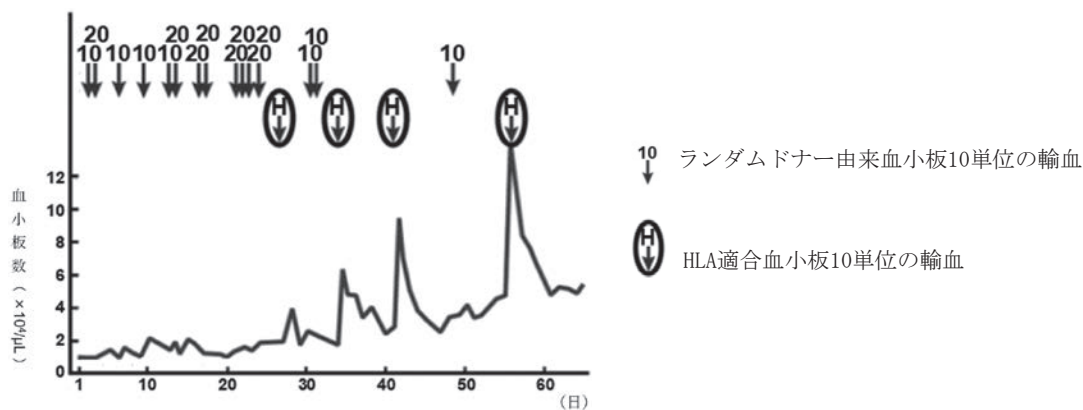


図6 HLA 適合血小板製剤輸血の一例

患者が保有する抗 HLA 抗体に起因した血小板輸血不応症例では、抗体特異性の検査を行い、抗体と反応しない HLA 型の血小板製剤 (HLA 適合血小板, 製剤名: 照射濃厚血小板 HLA-LR 「日赤」) を輸血することにより、輸血効果が期待できる。

除去によって免疫性血小板輸血不応状態が減少するとそれに伴って HLA 適合血小板の供給量も減少すると思われた。しかし、HLA 適合血小板の供給数はその後も増加し続け、2015 年以降に減少してきている。この増減の理由は定かではなく、今後の動向が注目される。

### 3. 臨床適応

HLA 適合血小板の適応は、血小板減少を伴う疾患があり、抗 HLA 抗体による血小板輸血不応状態が存在する場合である。通常血小板輸血では効果が見られないが、HLA 適合血小板を輸血することにより、十分な輸血効果が期待できる (図 6)。HLA 適合血小板の適応を決める際には、血小板輸血不応状態を的確に診断し、その原因を明らかにすることが重要である。また、HLA 適合血小板の使用手順と使用時の注意点についても知っておく必要がある。

#### 1) 血小板輸血不応状態の診断と原因

血小板輸血不応状態の診断には CCI が用いられ、次式により算出される。

$$CCI (\mu L) = \frac{\text{輸血血小板増加数} (\mu L) \times \text{体表面積} (m^2) *}{\text{輸血血小板総数} (\times 10^{11}) **}$$

*体表面積 (m²): 71.8 × 身長 (cm)^{0.725} × 体重 (kg)^{0.426} × 10⁻⁴

**輸血血小板総数: 10 単位の血小板製剤の場合は 2 × 10¹¹ 個として計算

(参考) 体表面積早見表

体重 (kg)	体表面積 (m ² )						
体重 (kg)	30	40	50	60	70	80	90
140	1.10	1.24	1.36	1.47	1.57	1.66	1.75
150	1.15	1.30	1.43	1.55	1.65	1.75	1.84
160	1.21	1.37	1.50	1.62	1.73	1.83	1.93
170	1.26	1.43	1.57	1.69	1.81	1.92	2.01
180	1.32	1.49	1.63	1.77	1.89	2.00	2.10

CCI が輸血終了 10 分～1 時間後で 7,500/μl 未満あるいは 18～24 時間後で 5,000/μl 未満であることが 2 回以上の輸血で見られた場合は血小板輸血不応状態と診断する。

血小板輸血不応状態の原因には免疫性原因と非免疫性原因がある (表 2 参照)。免疫性原因の占める割合は 10～20% と少ないが、このうち抗 HLA 抗体に起因するものが 80～90% を占め、抗 HPA 抗体が関与するものは 10～20%、両者が関与するものは約 5% である^{19)~21)}。その他、自己抗体 (特発性血小板減少性紫斑病) やイソ抗体 (CD36 欠損症, 血小板無力症, ベルナルル・スーリエ症候群などの先天性血小板抗原欠損症) によるものがある²⁾。免疫性



表2 血小板輸血不応状態の原因

免疫学的原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同種免疫 (抗 HLA 抗体, 抗 HPA 抗体)</li> <li>・イソ免疫 (血小板無力症, ベルナルル・スーリエ症候群など)</li> <li>・自己免疫 (ITP)</li> </ul>
非免疫学的原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾腫</li> <li>・発熱を伴う感染症</li> <li>・活動性出血</li> <li>・播種性血管内凝固 (DIC)</li> <li>・薬剤性 (アンホテリシン B など)</li> <li>・肝静脈閉塞症 (VOD)</li> <li>・移植片対宿主病 (GVHD)</li> </ul>

の血小板輸血不応では輸血終了 10 分～1 時間後の CCI が低下している一方、非免疫性ではこの時間枠での CCI は正常であることを基に両者を鑑別できるとする報告²²⁾²³⁾もあるが、その特異性は乏しいことが判明し、CCI 値から血小板輸血不応の原因を判断することは難しいとされている^{2)~4)6)}。

非免疫性原因としては、脾腫、発熱を伴う感染症、活動性出血、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC)、薬剤 (アンホテリシン B、ヘパリン、バンコマイシンなど)、移植後移植片対宿主病 (graft-versus host disease : GVHD)、肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease : VOD) などがある (表 2)^{3)24)~26)}。これら非免疫性原因による血小板輸血不応状態は HLA 適合血小板の適応にならないが、血小板輸血が多く行われる造血器腫瘍患者において非免疫性原因と抗 HLA 抗体による免疫性原因を併せ持つことはしばしばみられることに注意して、HLA 適合血小板の適応と効果を判断する必要がある。

## 2) HLA 適合血小板の使用手順

図 7 に血小板輸血不応状態の診断から HLA 適合血小板の使用までの具体的な手順をフローチャートで示している。血小板輸血を行っても血小板数が思ったほど上昇しない場合、まず輸血翌日 (輸血終了 18～24 時間後) の血小板数を測定する。血小板数の増加が 10,000/μl 未満であれば CCI を算出する。連続して CCI が 5,000/μl 未満であれば血小板輸血不応と判断する。次に血小板輸血不応の原因を検索する。非免疫性原因の検索には現在の所見 (発熱、出血症状、脾腫など) や輸血歴、妊娠歴、移植歴、投与中薬剤の確認が重要になる。また必要に応じて血算、凝固、生化学などの血液検査および腹部エコーや CT などの画像検査を行って、感染症、DIC、脾腫などの合併症を探る。血小板輸血終了 10 分～1 時間後の CCI 値低下 (7,500/μl 未満) は免疫性原因を疑う所見といわれているが、前述したように特異的ではない。非免疫性原因による血小板輸血不応ではその原因の治療が優先される。免疫性原因が疑われ、血小板輸血が必要である場合は、抗 HLA 抗体検査とともに HLA 適合血小板を血液センターに依頼する。血液センターで行った抗 HLA 抗体検査が陽性であった場合は HLA 適合血小板製剤の供給が可能となるので輸血のスケジュールを血液センターと相談する。ただし、抗 HLA 抗体が陽性でも非免疫性原因が併存していれば HLA 適合血小板の輸血効果が乏しくなる²⁷⁾。また、抗 HLA 抗体陰性の場合は医療機関の希望に応じて抗 HPA 抗体検査を行う。抗 HPA 抗体陽性の場合は HPA が適合した血小板の使用について血液センターと相談する。

## 3) 使用上の注意点

前述したように、特定の HLA 登録献血ドナーとスケジュール調整をして成分献血を行う必要があるため、HLA 適合血小板は事前予約制になっている。申し込む際は輸血頻度や投与期間をあらかじめ予測して輸血計画を立て、使用予定日の 1 週間前までに血液センターに連絡して患者情報と使用予定日を伝える。なお、HLA 適合血小板の輸血手順は通常の血小板製剤と同じである。

HLA 適合血小板は HLA 適合性を優先するため、ABO 血液型の異なる製剤が供給される場合がある。ABO 不一致血小板製剤の使用は許容されるが²⁸⁾、輸血後に溶血性副反応が起こる可能性があり、特に O 型由来の製剤に多い²⁹⁾。製剤中の抗 A、抗 B 抗体価が 128 倍以上の場合は洗浄血小板の使用を検討する³⁰⁾。製剤中の抗 A・抗 B 抗体価は血液センターにて検査しており、高力価の場合には医療機関に事前連絡がある。溶血が懸念される場合、洗浄血小板の使用を考慮する。日本赤十字社からは照射洗浄血小板 HLA-LR「日赤」が供給されている。

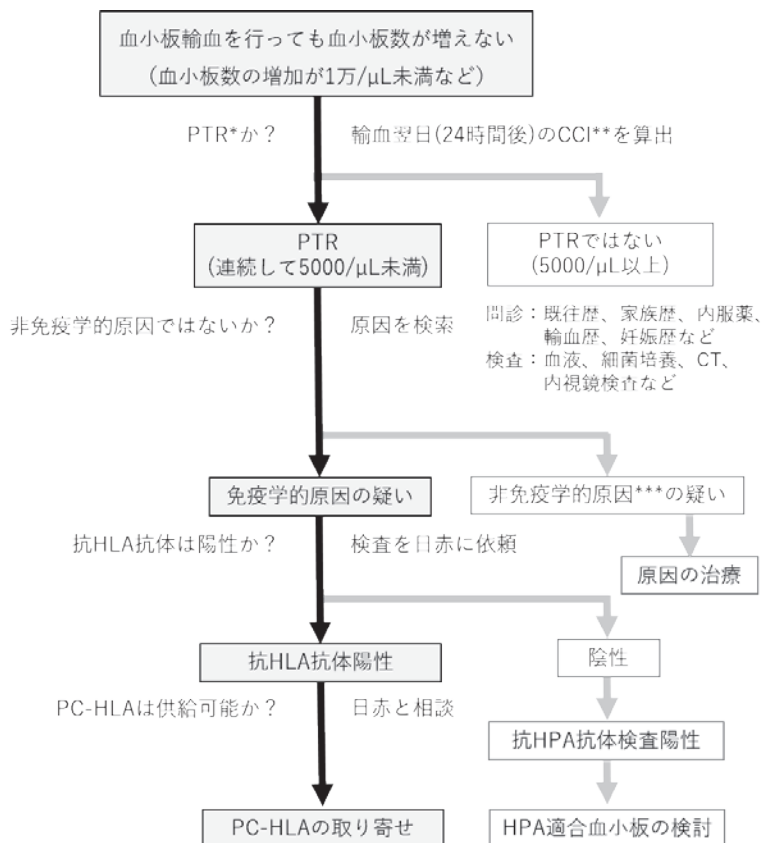


図7 血小板輸血不応状態の診断から HLA 適合血小板の使用までの手順  
 * PTR: 血小板輸血不応状態 (platelet transfusion refractoriness)  
 ** CCI: 補正血小板増加数 (corrected count increment)  
 ***非免疫学的原因: 脾腫, 発熱を伴う感染, 活動性出血, 播種性血管内凝固 (DIC), 肝静脈閉塞症 (VOD), 移植片対宿主病 (GVHD), 薬剤 (アンホテリシン B など)

#### 4. 有効性の評価

HLA 適合血小板が投与されたとしても血小板数が増加するとは限らず、今後の輸血で同じ HLA 適合血小板を使い続けることの妥当性を検証するためにも HLA 適合血小板を使用した場合は必ず有効性の評価を行う。有効性は CCI で判断するのがよいが、少なくとも輸血翌日の血小板数は測定する。明らかな効果が得られない場合は非免疫性要因への対策を検討する。また、抗 HLA 抗体は経過中に陰性化して通常の血小板製剤が有効となることがあるので、抗 HLA 抗体を経時的に検査し、陰性化した場合は通常の血小板製剤に戻すことを検討する³¹⁾。

#### 5. 有効性に関するエビデンス

血小板輸血不応患者に対して HLA 適合血小板製剤が有効であることがわかったのは、1969 年、偶然にも血縁ドナーから行った輸血にて血小板が増加したことの観察をもとに、HLA の一致が重要であることが判明したからであった³²⁾。その 4 年後には、非血縁ドナー由来の血小板であっても、HLA 一致が同じ結果をもたらすことが報告されている³³⁾。

その後、血小板輸血不応患者に HLA 適合血小板が広く用いられるようになったが、HLA が完全に一致している血小板だけでなく、許容抗原を持つ血小板も HLA 適合血小板として供給されているので 100% 有効というわけではない³⁴⁾。さらに重要なことは、血小板輸血不応の原因が、抗 HLA 抗体だけでなく、実際には、その他の原因 (発熱, 感染, 出血, 抗 HPA 抗体など) が併存している場合も多くあるので HLA 適合血小板の有効性を評価することは案外難しい^{3)19)~21)24)27)}。HLA 適合血小板の有効性に関するエビデンスとして以下の 4 つの論文を紹介する。

##### 1) 日本における HLA 適合血小板の有効性

論文: Mishima Y et al. Transfusion and Apheresis Science 52: 112—121, 2015³⁵⁾

目的：本来の研究目的は貯血前白血球除去とベッドサイドでの白血球除去の有効性を比較した研究であるが、本邦で行われているHLAまたはHPA適合血小板の有効性をランダムドナー由来血小板と比較した成績が示されている。

方法：抗HLAまたは抗HPA抗体を保有した血小板輸血不応状態の患者に対し、HLA適合血小板またはHPA適合血小板の有効性をCCI 16～24時間値で判定した。

結果：抗HLA抗体保有患者に対する322回のHLA適合血小板輸血の有効率は434回のランダム血小板輸血と比較して55.6%対42.4% ( $P<0.01$ )と有意に高かったが、その差はさほど大きくなかった。抗HPA抗体単独保有患者におけるHPA適合血小板の有効率はランダム血小板と比べて100%対15.4% ( $P<0.01$ )と高かったが、HPA適合およびランダム血小板輸血回数はそれぞれ2回、13回と少なかった。

結論：本邦でのHLA適合血小板の有効率は55.6%であり、ランダムドナー由来血小板と比べて有意に高かった。

## 2) 血小板クロスマッチ検査の重要性

論文：Friedberg RC et al. Blood 81: 3428—3434, 1993²⁵⁾

目的：血小板輸血不応は免疫性および非免疫性の様々な因子によって生じるが、最も関与の大きい因子の同定を試みた。

方法：血小板輸血不応患者71名に962回の血小板輸血を行い、CCI 1時間値を測定し、7,500/ $\mu$ l以上を有効と判断した。

結果：重回帰解析の結果、血小板クロスマッチ検査の適合がCCI 1時間値の有意な上昇と最も相関していた。7名の免疫性血小板輸血不応患者に44回のHLA適合血小板と158回のランダム血小板が輸血されたが、どちらの血小板輸血においても血小板クロスマッチが適合した血小板の有効率は48～52%とほぼ同じであったが、クロスマッチ不適合血小板の有効率はHLA適合血小板でもランダム血小板でも0%であった。

結論：血小板クロスマッチ検査の適合が、HLA適合よりも有効性に大きく関与していた。

## 3) HLA適合血小板、クロスマッチ適合血小板、ランダム血小板の有効性の比較

論文：Rioux-Masse B et al. Transfusion 54: 3080—3087, 2014²⁷⁾

目的：HLA適合血小板とクロスマッチ適合血小板の有効性をランダム血小板と比較した。

方法：32例の血小板輸血不応患者に計354回の血小板輸血を行った。その内訳はランダム血小板161回、クロスマッチ適合血小板152回、HLA適合血小板41回であった。血小板輸血の有効性はCCI 1～4時間値で行い、5,000/ $\mu$ l以上を有効と判定した。

結果：ランダム血小板、クロスマッチ適合血小板、HLA適合血小板の有効率はそれぞれ12%、25%、30%であったが、各群間に統計学的有意差はなかった。

結論：HLA適合血小板またはクロスマッチ適合血小板の有用性は証明されなかったが、これらの有効率はいずれも低かった。これは患者の血小板輸血不応に免疫性よりも非免疫性の原因が、より大きく関わっていたためと考えられた。

## 4) HLA適合血小板の有効性に対するHLA適合度およびABO不一致の影響

論文：Kreuger AL et al. Transfusion 59: 3303—3307, 2019²⁸⁾

目的：血小板輸血不応患者に対するHLA同型（患者HLA抗原以外の抗原を含んでいない）のHLA適合血小板と、抗原性が類似したHLA型（交差抗原）を含むHLA適合血小板の有効性の違いを検討した。また、ABO不一致HLA適合血小板の有効性についても検討した。

方法：1994年から2017年までの24年間、オランダでHLA適合血小板が581名の血小板輸血不応患者（CCI 1時間値が7,500/ $\mu$ l以下）に1,068回輸血された。抗HLA抗体がある場合とない場合に群分けし、HLA同型と交差抗原型に分けたHLA適合血小板の有効性をCCI 1時間値で測定した。さらに、ABO一致とABO不一致のHLA同型血小板輸血後のCCI 1時間値を比較した。

結果：HLA同型血小板のCCI 1時間値は平均14,100/ $\mu$ l (95% CI: 1,100～29,900)と有効性が示された。抗HLA抗体保有患者において、HLA交差抗原を含む血小板のCCI 1時間値はHLA同型より22%低くなるものの、血小板輸血不応状態を脱する有効性を示した。抗HLA抗体を持たない患者ではHLA同型とHLA許容抗原を含む血小板でのCCI 1時間値に差は見られなかった。ABO型が不一致のHLA同型血小板のCCI 1時間値は10,400/ $\mu$ lであり、ABO一致製剤よりも26%低かったが、まだ十分な有効性が見られた。

結論：HLA適合度が高い製剤の方がより有効であったが、許容抗原を含むHLA適合血小板でも臨床的に十分な有効性が見られた。また、HLA適合血小板の有効性に対するABO型不一致の影響は少なかった。一方、抗HLA

抗体を持たない血小板輸血不応患者に対して HLA 同型血小板を輸血するメリットはなかった。

#### 5) エビデンス関連論文に対するコメント

血小板輸血不応症に関連した大規模無作為対照試験は、白血球除去フィルターと紫外線照射の発症予防効果を示した TRAP 試験¹⁰⁾以外に、ここにあげた論文も観察研究である。したがって、エビデンスのレベルは高くないが、これらの研究は血小板輸血不応患者の診療に役立つ情報を含んでいる。

1) の論文では本邦で供給されている HLA 適合血小板の有効率が示されている点で重要であり、この規模で本邦での有効率を検討した論文は他にない。ランダム血小板と比べて統計学的有意差が証明されているが、その差はさほど大きくない。今後、全国レベルでの調査が必要であろう。

2) では、HLA 適合血小板の有効性は HLA 型の適合度よりも血小板クロスマッチ検査結果と相関していたことを示している。血小板クロスマッチ検査の重要性は最近のシステムティックレビューでも報告されている³⁴⁾。本邦の HLA 適合血小板はクロスマッチ適合の製剤のみが HLA 適合血小板として供給されている。

3) では、HLA 適合およびクロスマッチ適合血小板の有効性は証明されなかったが、その原因はこれらの有効率があまり高くなかったことにあり、実臨床での患者では抗 HLA 抗体以外の非免疫性機序がより大きく関与しているため、CCI で免疫性血小板輸血不応を評価することが困難になってきている現状がある。最近では白血球除去製剤の普及と同種移植症例の増加などがあって血小板輸血不応に関与する非免疫性要因の割合が高くなっている²¹⁾。抗 HLA 抗体陽性の免疫性血小板輸血不応患者でもこれら非免疫性要因を有している割合が増えているので、HLA 適合血小板による血小板増加が得られにくい患者が増加していることは HLA 適合血小板の有効性を評価する上で注意すべき点である²⁷⁾。

4) では HLA 交差抗原を含めた HLA 適合血小板の供給方針が妥当であることが示されている。本邦では、HLA 適合度だけでなく、血小板交差適合試験の結果も加味して供給しているので HLA 適合度の違いによる HLA 適合血小板の有効性の差はさらに小さいと思われる。また、ABO 不一致の HLA 適合血小板も有効であることが示されており、実臨床、重要なエビデンスである。一方、抗 HLA 抗体陰性の血小板輸血不応患者に対して HLA 適合血小板を投与するメリットがないことが明らかにされており、本邦でも抗 HLA 抗体陽性患者のみに HLA 適合血小板が供給されている。

## 6. 血小板輸血不応および HLA 適合血小板に関する Q & A

### Q1. CCI 1 時間値の低下が見られれば免疫性の血小板輸血不応があると考えてよいか？

血小板輸血不応の原因を CCI に基づいて検討した結果、免疫性の場合 10 分～1 時間後の CCI、非免疫性の場合 18～24 時間後の CCI の低下が特徴的であるという報告²²⁾²³⁾がある一方、この方法では非免疫学的と免疫学的原因の鑑別はできないとする報告³⁴⁾もあり、確立した手段とはいえない。さらに、輸血後 4 時間以内の CCI が低値であった血小板輸血不応患者のうち、抗 HLA 抗体が検出されたのは 8% しかなかったことから、輸血後早期の CCI 値が低下していても、多くは非免疫性原因によるものと考えられる²¹⁾。また、CCI の増加を指標とした HLA 適合血小板の輸血効果がランダムドナー由来血小板と差が無かったとの報告²⁷⁾があり、非免疫性と免疫性の原因が同時に存在する例も少なからず存在すると考えられ、CCI 値のみから両者を鑑別することは困難である。1 時間後の CCI が低下していても免疫性原因による血小板輸血不応と決めつけず、抗 HLA 抗体の検査を行うとともにいくつもの臨床的な要因を多角的に検討することによって血小板輸血不応の原因となっている病態を同定していく必要がある。

### Q2. 日赤から供給されている輸血用血液製剤は白血球除去されているので、それらを用いれば免疫性血小板輸血不応を防止できるのではないか？

輸血用血液製剤の製造工程における白血球除去が、HLA 同種免疫および血小板輸血不応性の頻度を減少させることは無作為対照試験 (TRAP 試験) で証明されている³⁶⁾。この試験において、抗 HLA 抗体の産生率および抗 HLA 抗体に起因する血小板輸血不応状態の発生率は非白血球除去血小板の輸血患者でそれぞれ 45%、13%であったが、白血球除去血小板製剤の輸血患者ではそれぞれ 18%、3%と有意に減少していた。これは、主に輸血製剤中に混在しているドナー抗原提示細胞が除去されることによって、免疫学的にナイーブな患者における同種免疫のリスクが低減されるためと考えられている。しかし、白血球除去製剤は  $1 \times 10^6$  個以下の白血球を含んでおり、現在でも輸血患者の中に免疫性血小板輸血不応状態が発生していることから、白血球除去は完全な予防策ではない。また、ドナー白血球だけでなく、受血者 CD4 陽性 T 細胞が同種抗体の産生を大きく促進する機序³⁷⁾も知られており、さらに、過去の妊娠や輸血によってすでに一次免疫感作が成立している患者では白血球除去製剤投与による免疫二次応答を防止することは困難と考えられている。特に、再生不良性貧血患者ではこのような機序による HLA 同種免疫の発生

率が高いことが報告されている³⁸⁾。

### Q3. 抗 HLA 抗体は必ず血小板輸血不応を引き起こすのか？

Q2で述べた TRAP 試験の成績では、抗 HLA 抗体の産生率は輸血不応性の発生率よりも3~6倍も高かったことから、すべての抗 HLA 抗体が輸血不応を惹起することはないと考えられる³⁹⁾。また、低力価の抗 HLA 抗体は臨床的な血小板輸血不応と相関しないという報告¹³⁾があり、低力価抗体や抗 non-HLA 抗体を検出し得る高感度な Luminex® 蛍光ビーズ法による検査結果の解釈には注意が必要で、検出されたすべての抗体を血小板輸血不応の原因と結びつけることはできない。

### Q4. 抗 HLA 抗体が検出された後も定期的に抗体検査をしていく必要があるのか？

ランダムドナー由来血小板輸血患者において、抗 HLA 抗体は輸血開始後6~8週間以内に検出されることが多いと言われているが、一旦検出されても次第に検出されなくなる症例や、逆に別の HLA 抗原に対する新たな抗体が産生される場合もある。HLA 抗体の産生と輸血単位数との間に明らかな用量反応関係はない。臨床的に重要なことは、抗 HLA 抗体が経過中に陰性化した場合は、再び通常のランダム血小板が有効となる症例があることである³¹⁾。したがって、血小板輸血を反復して行う予定の患者においては抗 HLA 抗体を経時的に検査することが望まれる。

### Q5. ABO 型不一致の HLA 適合血小板製剤はどのような問題があるのか？

HLA 適合ドナーは限られた数しかいないので、ABO 不一致のドナーから血小板採血を行わざるを得ないことがあり、HLA の適合性を優先させて供給されている。ABO 不一致の場合、製剤中の抗 A および抗 B 抗体による患者赤血球の溶血が起こる可能性があり、特に O 型ドナー由来血小板では溶血リスクが高くなる²⁹⁾。血液センターでは HLA 適合血小板製剤中の抗 A および抗 B 抗体の抗体価を測定しており、抗体価が高い場合には医療機関に通知している。その場合は洗浄血小板の使用を考慮する。もう一つの問題は、製剤の血小板上に発現している A、B 抗原に対して患者の抗 A、抗 B 抗体が結合し、血小板輸血不応が生じる可能性がある³⁹⁾。ABO 型不一致血小板の輸血後血小板数増加については ABO 同型と比べて有意に低いとする報告が多いが、臨床的に問題となるほどの差ではないとされている^{28)40)~42)}。実際、ABO 型不一致血小板の使用は自家造血幹細胞移植患者の臨床転帰に影響を及ぼさなかった⁴³⁾。しかし、脳出血患者には悪影響を及ぼすことが最近報告されており、可能な限りは ABO 同型血小板を用いるのがよい⁴⁴⁾。

### Q6. HLA 適合血小板の輸血効果が得られない場合、どのようなことを考えていけばよいのか？

抗 HLA 抗体以外の原因が併存していることをまず考える必要がある。最も多いのは、感染症、DIC、脾腫などの非免疫性原因である。移植例では GVHD、VOD も原因となる。非免疫性以外の原因としては、通常は検査されない抗 HLA-C 抗体が血小板輸血不応の原因となっている症例が報告されていて、HLA-A と HLA-B だけでなく、HLA-C も適合させた血小板輸血で効果が得られることがある⁴⁵⁾。また、抗 HPA 抗体が関与する血小板輸血不応の可能性もあり、HPA 適合血小板が有効であった報告³⁵⁾⁴⁶⁾もあるので血液センターと相談するのがよい。抗 HPA 抗体の発生頻度は報告によってまちまちで、8%³⁹⁾から20~25%⁴⁷⁾というデータがあるが、抗 HPA 抗体と血小板輸血不応との相関関係は明らかでないとする報告⁴⁸⁾⁴⁹⁾もあるため、HPA 適合血小板の有用性が確立されているとは言えない。その他、ヘパリン起因性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病など血小板消費・破壊亢進を起こす病態があれば血小板輸血不応となる。

### Q7. HLA 適合血小板製剤がすぐに入手出来ない場合、通常のランダムドナー由来血小板の輸血を継続する意義はあるのか？

HLA 同種免疫による血小板輸血不応患者に対して、通常のランダムドナー由来血小板を予防的に投与することのベネフィットは明らかでない。ランダム血小板でも血栓形成過程で凝固能を亢進させるように働くとする *ex vivo* study はあるが、生体内で同様のことが起こっているかはわからない⁵⁰⁾。最近、米国で発表された血小板輸血ガイドラインでは、HLA 適合血小板が使用できない状況にある血小板輸血不応患者にランダム血小板製剤を輸血するのは現に出血イベントが生じた時のみであるとされている⁵¹⁾。

著者の COI 開示：米村雄士、松崎浩史、秋野光明、羽藤高明は HLA 適合血小板製剤を製造・販売している日本赤十字社の職員である。

## 文 献

- 1) 小川公明：HLA の基礎知識 I. Major Histocompatibility Complex, 23: 115—122, 2016.
- 2) 富山佳昭：抗血小板抗体の検出とその臨床的意義。日本輸血細胞治療学会誌, 64: 681—687, 2018.

- 3) Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, 105: 4106—4114, 2005.
- 4) Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*, 142: 348—360, 2008.
- 5) 高橋大輔：血小板輸血不応における HLA 抗体の臨床的意義。 *Major Histocompatibility Complex*, 23: 96—107, 2016.
- 6) Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, et al: Platelet refractoriness—practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol*, 171: 297—305, 2015.
- 7) 高見昭良, 松下 正, 緒方正男, 他：科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019 年改訂版。 *日本輸血細胞治療学会誌*, 65: 544—561, 2019.
- 8) 柏瀬貢一：PC-HLA 供給の全国状況。 *血液事業*, 37: 740—743, 2015.
- 9) 高橋大輔：PC-HLA ドナーの適正数について。 *日本赤十字社 2020 年度血液事業研究 白血球・血小板ワークショップ W02a*, 2021.
- 10) Terasaki PI, McClelland JD: Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins. *Nature*, 204: 998—1000, 1964.
- 11) 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.
- 12) 佐治博夫：移植における液性免疫制御の重要性と HLA 血清学—直接クロスマッチから HLA タイプ&スクリーンへ—。 *Major Histocompatibility Complex*, 18: 31—46, 2011.
- 13) Jackman RP, Deng X, Bolgiano D, et al: Low-level HLA antibodies do not predict platelet transfusion failure in TRAP study participants. *Blood*, 121: 3261—3266; quiz 3299, 2013.
- 14) 宮崎 孔：高感度抗 HLA 抗体検査法（蛍光ビーズ法）のピットフォール。 *検査と技術*, 47: 68—72, 2019.
- 15) 黒田ゆかり, 平田康司, 永吉裕二, 他：蛍光ビーズ抗体検査法によるプロゾーン様現象への補体の関与—非働化による検証—。 *Major Histocompatibility Complex*, 19: 33—41, 2012.
- 16) 中島文明：HLA 抗体の解析手法。 *Major Histocompatibility Complex*, 13: 131—137, 2006.
- 17) Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, et al: An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a non-inferiority crossover randomized trial. *Blood*, 137: 310—322, 2021.
- 18) Fujiwara K, Shimano K, Tanaka H, et al: Application of bead array technology to simultaneous detection of human leucocyte antigen and human platelet antigen antibodies. *Vox Sang*, 96: 244—251, 2009.
- 19) Pavenski K, Freedman J, Semple JW: HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens*, 79: 237—245, 2012.
- 20) Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, et al: Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang*, 66: 200—205, 1994.
- 21) Hess JR, Trachtenberg FL, Assmann SF, et al: Clinical and laboratory correlates of platelet alloimmunization and refractoriness in the PLADO trial. *Vox Sang*, 111: 281—291, 2016.
- 22) Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, et al: Platelet transfusion therapy. One-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA*, 243: 435—438, 1980.
- 23) Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al: Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*, 29: 3—13, 2015.
- 24) Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, et al: Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood*, 71: 383—387, 1988.
- 25) Friedberg RC, Donnelly SF, Boyd JC, et al: Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood*, 81: 3428—3434, 1993.
- 26) Ishida A, Handa M, Wakui M, et al: Clinical factors influencing posttransfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation—a prospective analysis. *Transfusion*, 38: 839—847, 1998.
- 27) Rioux-Masse B, Cohn C, Lindgren B, et al: Utilization of cross-matched or HLA-matched platelets for patients refractory to platelet transfusion. *Transfusion*, 54: 3080—3087, 2014.
- 28) Kreuger AL, Makelburg ABU, Somers JAE, et al: HLA-matched platelet transfusions are effective only in refractory patients with positive HLA antibody screening. *Transfusion*, 59: 3303—3307, 2019.
- 29) Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, et al: ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci*, 42: 83—88, 2010.

- 30) Berseus O, Boman K, Nessen SC, et al: Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion* 53 (Suppl 1): 114S—123S, 2013.
- 31) Lee EJ, Schiffer CA: Serial measurement of lymphocytotoxic antibody and response to nonmatched platelet transfusions in alloimmunized patients. *Blood*, 70: 1727—1729, 1987.
- 32) Yankee RA, Grumet FC, Rogentine GN: Platelet transfusion therapy; the selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocyte HL-A typing. *N Engl J Med*, 281: 1208—1212, 1969.
- 33) Yankee RA, Graff KS, Dowling R, et al: Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HL-A matching. *N Engl J Med*, 288: 760—764, 1973.
- 34) Vassallo RR, Fung M, Rebullia P, et al: Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*, 54: 1180—1191, 2014.
- 35) Mishima Y, Tsuno NH, Matsuhashi M, et al: Effects of universal vs bedside leukoreductions on the alloimmunization to platelets and the platelet transfusion refractoriness. *Transfus Apher Sci*, 52: 112—121, 2015.
- 36) Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study G: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med*, 337: 1861—1869, 1997.
- 37) Gilson CR, Zimring JC: Alloimmunization to transfused platelets requires priming of CD4+ T cells in the splenic microenvironment in a murine model. *Transfusion*, 52: 849—859, 2012.
- 38) Laundry GJ, Bradley BA, Rees BM, et al: Incidence and specificity of HLA antibodies in multitransfused patients with acquired aplastic anemia. *Transfusion*, 44: 814—825, 2004.
- 39) Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, et al: Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood*, 82: 993—999, 1993.
- 40) Pavenski K, Warkentin TE, Shen H, et al: Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: an observational study. *Transfusion*, 50: 1552—1560, 2010.
- 41) Julmy F, Ammann RA, Taleghani BM, et al: Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. *Transfusion*, 49: 21—33, 2009.
- 42) Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, et al: ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review. *Transfusion*, 49: 2442—2453, 2009.
- 43) Solves P, Carpio N, Balaguer A, et al: Transfusion of ABO non-identical platelets does not influence the clinical outcome of patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfus*, 13: 411—416, 2015.
- 44) Magid-Bernstein J, Beaman CB, Carvalho-Poyraz F, et al: Impacts of ABO-incompatible platelet transfusions on platelet recovery and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Blood*, 137: 2699—2703, 2021.
- 45) Saito S, Ota S, Seshimo H, et al: Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion*, 42: 302—308, 2002.
- 46) Kekomaki S, Volin L, Koistinen P, et al: Successful treatment of platelet transfusion refractoriness: the use of platelet transfusions matched for both human leucocyte antigens (HLA) and human platelet alloantigens (HPA) in alloimmunized patients with leukaemia. *Eur J Haematol*, 60: 112—118, 1998.
- 47) Murphy MF, Waters AH: Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol*, 60: 409—414, 1985.
- 48) Meenaghan M, Judson PA, Yousaf K, et al: Antibodies to platelet glycoprotein V in polytransfused patients with haematological disease. *Vox Sang*, 64: 167—170, 1993.
- 49) Godeau B, Fromont P, Seror T, et al: Platelet alloimmunization after multiple transfusions: a prospective study of 50 patients. *Br J Haematol*, 81: 395—400, 1992.
- 50) Mazzara R, Escolar G, Garrido M, et al: Procoagulant effect of incompatible platelet transfusions in alloimmunized refractory patients. *Vox Sang*, 71: 84—89, 1996.
- 51) Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al: Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36: 283—299, 2018.

## REFERENCE GUIDE FOR THE USE OF HLA-MATCHED PLATELET CONCENTRATES

*Platelet subcommittee, Blood product committee, the Japan society of transfusion medicine and cell therapy*  
Koki Fujiwara¹⁾, Etsuko Lee²⁾, Akaru Ishida³⁾, Yuji Yonemura⁴⁾, Kazuhiro Nagai⁵⁾, Yoshiaki Tomiyama⁶⁾,  
Koji Matsuzaki⁷⁾, Tohru Iseki⁸⁾, Mitsuaki Akino⁹⁾, Ryu Yanagisawa¹⁰⁾, Hidefumi Kato¹¹⁾ and Takaaki Hato¹²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell-processing, Teikyo University School of Medicine

²⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital

³⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Transplantation, Saitama Medical University International Medical Center

⁴⁾Japanese Red Cross Kumamoto Blood Center

⁵⁾Transfusion and Cell Therapy Unit, Nagasaki University Hospital

⁶⁾Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital

⁷⁾Japanese Red Cross Fukuoka Blood Center

⁸⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Chiba University Hospital

⁹⁾Department of Blood Products, Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

¹⁰⁾Division of Blood Transfusion, Shinshu University Hospital

¹¹⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University Hospital

¹²⁾Japanese Red Cross Ehime Blood Center

### **Key words:**

HLA, platelet transfusion refractoriness, guidelines