血小板輸血の諸問題

—輸血効果を左右する因子を中心に—

原 田 契 一

(市立川崎病院内科)

PROBLEMS OF PLATELET TRANSFUSIONS

Factors Affecting the Results of Platelet Transfusions

Keiichi HARADA, M.D.

(Department of Medicine, Kawasaki City Hospital)

Factors affecting the results of platelet transfusions are classified in three groups: A. factors related to platelets include. kinds of platelet preparations (PRP, PC, AC), dose, freshness and presence of white cells and ABO incompatible red cells. B. factors related to conditions of recipients include. fever, presence of alloantibodies and underlying diseases (ITP, Splenomegaly, DIC, etc.) C. others include effect of drugs such as Aspirin.

In this review, these factors were discussed in detail. Average dose of platelet concentrates used in Japan is from about 1000 ml of whole blood, and is too low to produce effective hemostatic effect. It is

urged that platelet concentrates from at least 4000 ml of whole blood is used for each platelet transfusion. Platelet rich plasma may be substituted to platelet concentrates when supply of donors are insufficient.

It is also urged that indications for platelet transfusions should be carefully selected, and thoughtless habit of using whole blood should be switched to use of packed red cells to minimize the chance of alloimmunization. Use of HL-A identical donors should be considered in the case of allo-immunized patients.

はじめに

近年我国でも血小板輸血の利用が急速に普及し、日赤の輸血事業の中に血小板輸血の占める位置は次第に重要となって来た。連続成分採血装置が米国より輸入され一部の施設ではかなり使用されてこれに関する研究が学会を賑わせるようになった。この装置では1人の供血者より大量の血小板を採取できる大きな利点がある半面、諸費用が高くて簡単にどの施設でも利用できるわけに行かない難点がある。日赤によって代表される血液銀行でマニュアルで作られる血小板製剤は安価で医師の手を煩わせることがなく、将来も我国の血小板輸血の主役を果たすと思われるが、その品質や供給状態及び利用の面で改良すべき点が非常に多い。本論文では血小板輸血効果を左右する因子を

多角的に検討し、我国に於ける血小板輸血の改良すべき諸問題をさぐってみたい。表1は血小板輸

表1 血小板輸血効果を左右する因子

A. 血小板製剤側の因子
1. 血小板製剤の種類による相違
血小板浮遊液 PRP
血小板濃縮液 PC
酸性血小板濃縮液 AC
2. 投与量
3. 新鮮度
4. 混在白血球及びABO不適合赤血球
B. 受血者側の因子
1. 発熱
2. 抗血小板同種抗体 HL-A型
3. 基礎疾患 ITP
脾腫
DIC
C. その他
薬剤の影響 アスピリン等

血効果を左右する因子と考えられるものを筆者が分類したものである。これは今後の研究の進歩により改訂されるべきものであることをお断りしておく。まず血小板製剤側の因子としては血小板製剤の種類による相違、血小板の投与量、新鮮度があり、その他に白血球混入の多少や ABO 不適合の供血者を使用した場合の赤血球混入が問題となる。受血者側の因子としては発熱、抗血小板同種抗体と HLA 型、基礎疾患では ITP、脾腫、DIC などがある。その他としてはアスピリンなどの薬剤の影響がある。以下この順序に沿って検討をすすめる。

血小板輸血効果の判定法

血小板輸血効果の判定には輸血による患者の血小板数の上昇が最も広く用いられる。血小板の算定は原則として位相差法を使用し、輸血前と輸血後1時間又は24時間が最もよく使用される。研究目的によっては諸条件を一定にするために投与血小板数 10^{11} 個当たり、患者の体表面積 $1m^2$ 当りの上昇値や理論的に計算した血小板回収率がよく使用されるが、実際的には輸血翌朝の血小板数が2万以上上昇(但し輸血前の血小板数が5万以下)の場合を有効と考えてよい¹⁾。Cr⁵¹ 標識血小板による動態検査は技術が難しいが精密な変動を捉えることができる。臨床的に止血効果の判定をするには自然止血を鑑別する必要がある、この目的には Djerassi の判定規準²⁾(表2)が最も良い。皮下出血は消褪するまでに数日かかるため判定には使用できない。なお血小板輸血効果の判定に輸血前後の出血時間の短縮を用いる人もあるが、この場

表2 Djerassi の判定規準
(下記に該当する場合を有効とする)

鼻出血及び歯ぎん出血	輸血後1時間以内に止血し、8時間再出血なし (持続的出血の場合) 24時間再出血なし (間歇的出血の場合)
血尿	輸血後2回以内の排尿に尿の透明化又は半透明化あり、24時間以上血尿なし
血便	輸血後48時間以内に正常色の糞便あり、その後2回以上正常色の糞便がある
吐血	輸血後24時間以内に吐血なし

合必ず Ivy 法を使用する必要がある、Duke 法は不正確であるから使用に堪えない³⁾。

血小板製剤側の因子

1. 血小板製剤の種類による相違 図1は3種類の血小板製剤の製法を示したものである。遠心のスピードと時間は種々の方法があるが、ここに示したのは Freireich や筆者らが用いている方法である。ACD バッグに採血した血液を直ちに

図1 各種血小板製剤の製法

1,500Gで3分間遠心して分離したものが血小板浮遊液 (PRP) であり、我々の成績では血小板輸血効果は最も良いが、我国では何故かその価値が知られておらず日赤の血液成分製剤のリストにもならないような扱いを受けている。PRP をさらに1,500Gで20分遠心して血小板を濃縮したものが血小板濃縮液 (PC) であり、現在日赤で供給されているものである。PC では濃縮の操作中に血小板が互にくっつき合い clumping を起こしてバッグやフィルターに附着し、輸血効果を著しく低下させる。酸性血小板濃縮液 (AC) は濃縮の前に ACD を追加して PH を約6.5にしたものであり、血小板の clumping が阻止されている。上記の3種類の血小板製剤を clumping の少ない順に並べるとPRP, AC, PCの順であり、輸血の効果もこの順に良い。(図2) 即ち AC は PRP の80~90%の効果があるが、PC は PRP の3分の

図2 PP, PC, AC の輸血効果

1 以下の効果しかない⁴⁾。

2. 血小板の投与量

血小板の投与量と輸血効果としての血小板上昇値が比例的関係にあることは Freireich⁵⁾ のデータ (図3) より明らかである。

3. 日赤血小板輸血の実態調査

我国の日赤血小板輸血の実態を知るために筆者らが行った調査の一部を紹介する。図4は昭和51年8～9月の神奈川日赤血液センターに於ける統計であるが、1回の血小板輸血量は5単位 (1単位は 200ml の血液からとった血小板の量を指

図3 血小板投与量と輸血効果

図4 日赤実態調査による血小板濃縮液1回使用量

図5 日赤 PC および PRP の各投与量使用群に於ける血小板輸血効果の比較 (血小板数の上昇と臨床的止血効果)

す) を使用している施設がもっとも多いようである。図5は日赤 PC 及び PRP を使用している数施設に於ける成績をまとめたものであるが、症例は急性白血病及び再生不良性貧血である。日赤 PC をそれぞれ1回1～5単位、10単位、20単位の各投与群に分け、PRP 投与群は全例市立川崎病院の症例であり、筆者らは神奈川日赤に特別に依頼して PRP を供給していただき、成人に一律10単位を使用した。輸血効果の指標としては翌朝に於ける血小板数の上昇値と Djerassi の判定規準による臨床的止血効果の有無を示している。効果判定不能例は出血傾向が無い、又は皮下出血のみがあった症例である。PC 5単位以下の投与群では血小板上昇は殆んどゼロであり、臨床的に止血効果の有効と認められた症例は皆無であった。PRP 10単位投与群は血小板上昇値が最高10万に達するものもあり、止血効果の著明な症例も多く PC の20単位よりも良い効果がある。図6は日

K.Y. age 69 aplastic anemia

図6 日赤 PRP 10単位による著明な止血効果

赤 PRP の代表的症例で69歳男の再生不良性貧血の症例である。PRP10単位の輸血により血尿が直ちに止り、血小板数は1万から11万に上昇している。

4. 血小板の新鮮度と保存

血小板は採血後6時間以内に使用するのが原則とされているがもっと長時間の保存も必要であり、夜間や休日に緊急に必要なこともあるから血小板の保存法は重要なテーマである。血小板は採血後直ちに分離すれば24時間後にも3分の2程度の輸血効果を得ることができると言われている。最近米国では血小板を静置するよりも持続的に流動を起こさせる (agitation) 方がよいことが広く認められている⁶⁾。血小板保存のための最適温度に関しては Murphy ら⁷⁾が0°C保存よりも22°C保存の方が血小板の回収率及び寿命が良いことを報告して以来一時は室温保存が常識となったが、最近室温保存した血小板は出血時間を短縮する効果が悪いと言う報告⁸⁾とこれに真向から反対の意見⁹⁾とがあり、今後の研究の進展に注目したい。

5. 混在白血球及び ABO 不適合赤血球

最近 Herzig ら¹⁰⁾は血小板濃縮液に混在する白血球を除去することにより血小板輸血効果を改良できることを報告した。この混在白血球は後述する HL-A とは異なる白血球の抗原抗体反応を起こし、血小板は間接的にその影響を受けるものようである。これと同様なことが ABO 不適合赤血球の混在する場合にも言える。後述する HLA

型適合の供血者を選択する場合に ABO 不適合を無視しなければならないことがある。この場合に輸血された血小板の寿命は正常であるが、回収率は少し悪くとくにA型又はAB型の供血者の血小板をO型の患者に輸血した場合に回収率が悪いが、充分使用可能で危険はない¹¹⁾。この ABO 不適合赤血球は血小板濃縮液に混在して抗原抗体反応を起こし、白血球の場合と同様に血小板は間接的な影響を受けるものらしい。

受血者側の因子

1. 発熱

血小板輸血時に患者に発熱があると血小板の上昇が悪くなることはすでに定説となっている。Freireich⁵⁾の成績(図7)によると血小板輸血後の回収率は患者の体温が高い程悪い傾向があ

EFFECT OF FEVER ON RECOVERY OF PLATELETS

図7 発熱が血小板輸血効果に及ぼす影響

り、敗血症の場合は最も悪い。筆者らが^{Cr⁵¹} 標識血小板で調べたところでは高熱の患者に輸血した血小板は回収率は不良であるが寿命は正常に近く(図8)、後述する抗血小板抗体の存在する場合と異なり血小板輸血はある程度有効である。

2. 抗血小板同種抗体と HL-A 型

抗血小板同種抗体の生じた患者に血小板輸血をしても血小板の回収は輸血直後から非常に不良である。(図9) 抗血小板同種抗体を in vitro で証

注) 斜線は正常範囲を示す

図8 S.M. 38才 男 AML
高熱時(>39°C)に Cr^{51} 標識血小板(他人)
を輸血したところ

図9 抗血小板同種抗体陽性者に於ける Random
Donor の Cr^{51} 標識血小板輸血

明することは古くより試みられており、補体結合反応をはじめ多くの種類の方法があるがまだ完全なものはないとされている。最近柴田らは非常に鋭敏な検出法である混合間接赤血球凝集反応を開発し大変有望視されている。筆者らはO型健康人数名の血小板をプールしたものを抗原として使用し補体結合反応(マイクロタイター法)と柴田法により検出した患者の血清中の抗体の有無と血小板輸血効果との間に相関関係をみたが不一致もかなり存在する(図10)。血小板輸血供血者選択を目的とする抗血小板抗体検査は手技が難しくすぎて現在のところは実用の段階ではない。筆者の考えでは血小板輸血の効果判定を毎回確実にやっていたら抗体が生じると直ちに無効となるからわかるものであり、緊急を要する血小板輸血の前に煩雑

HARADA et al. 1976

図10 患者血清中の抗血小板抗体の有無と血小板輸血効果との関係
false positive (抗体陽性で有効), false negative
(抗体陰性で無効)の症例がかなりある。

な抗体検査を行なってその適否を決めることは実際上不可能に近い。問題はむしろ抗体発生予防対策にあり、その発生頻度をまず知る必要がある。ここで忘れてならないことは抗血小板同種抗体は血小板製剤のみならず全血の輸血によっても発生することである。Shulman の報告¹²⁾によると輸血1~10回までで抗体発生頻度は5%とされているが、筆者らの成績では鋭敏な柴田法で32%、比較的鈍感な補体結合反応法でも11%陽性であり、輸血10~25回では50~61%であった(図11)輸血の回数が増えれば抗体発生頻度も増加するから血小板や全血の輸血は適応を慎重に選んで回数をなるべく減らすべきである。また安易に全血を使用している我国の輸血の習慣を改めて欧米のように赤血球濃厚液を主として使用し、連続成分採血装置などを利用して血小板輸血の供血者の数を減らせば抗体発生頻度も下げることができると思われる。次に抗血小板抗体のできってしまった場合の対策を考える。このような症例には血小板の型の一致した供血者をさがすことが唯一の対策であるが、現在のところ血小板の型を調べることは実施が困難である。最近血小板の抗原とリンパ球の抗原とが一致しているものが多いところから HL-A 型の利用が注目されている。抗血小板抗体の生じた患者にとって HL-A 型の一致した

Transfusions	Mixed Passive Hemagglutination (Shibata)		Complement Fixation (Microtiter)		Shulman 1966
	No.	%	No.	%	
1~10	9/25	32	2/17	11	5
10~25	11/18	61	6/12	50	16
25~50	4/5	80	2/3	66	24
> 50	6/7	86	5/7	71	37~80

Harada et al. 1976

図11 輸血の回数と血小板同種抗体発生頻度との関係
(参考として Shulman による成績と比較した)

図12 抗血小板抗体陽性症例に於ける HLA 一致 (B) 及び不一致 (A) Cr⁵¹ 標識血小板の輸血効果の比較

図13 抗血小板抗体陽性再生不良性貧血症例に於ける HLA 一致血小板輸血下の人工股関節置換術の手術経過

供血者の血小板は自分と同じ型の血小板であるからこれに対する抗体はないと考えてほぼ間違いはないようである。Yankee ら¹³⁾は1969年に HL-A 型の一致した兄弟の血小板が有効で、他のすべての供血者の血小板は無効であった症例を発表して以来、多くの症例でこの事実が証明され、血縁関係のない供血者でも同様の結果が報告されている¹⁴⁾。我々の経験した症例(図12)は56歳再生不良性貧血の女性で過去に80回以上の輸血歴があり、プール血小板抗原に対する抗体は強陽性であった。この患者に HLA 型の異なる息子の血

小板を輸血したところ無効であったが、HL-A 型の完全に一致した弟の血小板は非常に有効であった。この患者は激しい疼痛を伴う無腐性大腿骨頭壊死があり、患者の強い希望により弟の血小板を輸血しながら左の人工股関節置換術を施行して成功した。(図13)

3. 基礎疾患

基礎疾患ではまず抗血小板自己抗体を有する ITP が問題となる。図14は ITP 患者の3例に Cr⁵¹ で標識した血小板を輸血したものであるが、血小板は輸血後急速に破壊され、大部分は通

図14 ITP 患者に於ける Random Donor の Cr^{51} 標識血小板輸血

図15 脾機能亢進症患者に於ける Cr^{51} 標識血小板の輸血効果

常3時間以内に流血中から消失してしまう。したがって ITP では血小板輸血の適応は殆んどないと考えるべきである。例外的にもしあるとすれば手術の際に2時間以内程度の止血効果を目的とする場合であり、この場合血小板輸血は手術開始の直前にスタートしなければ意味がない。次に門脈圧亢進症などのように巨大な脾腫のある場合も患者の血小板数は低くなるが、血小板輸血の適応は慎重を要する。このような患者に血小板を輸血してもその大部分が脾にプールされ、実際に止血のために使用されるのは僅かにすぎない(図15)¹⁵⁾。DIC では血小板輸血の可否についてまだ定説がない。筆者の経験では血小板輸血により

血小板数の上昇は当然みられないが、臨床的に有効と思われた症例もあった。しかし血小板輸血が血栓の形成を促進してかえって危険ではないかと言う考えも否定できない¹⁶⁾ので今後の検討を要する問題である。

その他

アスピリン及び類似の薬剤は血小板の凝集やADP、セロトニン、血小板第4因子の release などの機能を阻害し¹⁷⁾、出血時間を延長させる¹⁸⁾ので血小板輸血に悪影響がある。

血小板輸血の供血者には採血前48時間はアスピリンの服用を控えさせるべきである。

総括

血小板輸血の主な適応は血小板の生成不良による血小板減少症で血小板数2万以下を原則とし、致命的な出血が予想される場合である。血小板数は低くても出血の恐れがない場合は抗体発生の予防のため血小板輸血はさけるべきである。また全血輸血は抗血小板抗体発生の機会を増加させるからできるかぎり全血を使用せず、赤血球濃厚液を使用すべきである。日本人成人では血小板浮遊液を1回約20単位(血小板浮遊液では10単位)を使用し、必要に応じて週に1~2回輸血する。血小板輸血当日朝と、輸血後1時間又は翌朝の患者の血小板数になるべく位相差法で測定し、輸血により血小板数が2万以上上昇したことを確認する。もしこの上昇がみられない時は適応の誤り、血小板投与量の不足、患者の発熱、又は抗血小板抗体の発生などの原因を検討する。抗血小板抗体の発生があると思われる時は患者の家族でHL-Aの一致した供血者を捜し、連続成分採血装置によって有効な血小板輸血が可能である。

(本論文の一部は昭和51年12月10日第18回日本臨床血液学会総会シンポジウムにて発表した)

(稿を終えるにあたり本研究のために多大のご援助をいただいた次の各氏に深謝の意を表します。市立川崎病院内科 安達正則、富井正邦、同血液センター脇久子、高村真知子、東大輸血部 十字猛夫、柴田洋一、神奈川血液センター 横田敏和、日大内科 雨宮洋一(順不同、敬称略)

References

- 1) 原田契一 他: 血小板輸血の臨床. 日本医事新報, **2688**: 22~26, 1975.
- 2) Djerassi, I., et al.: Transfusions of fresh platelet concentrates to patients with secondary thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, **268**: 221—226, 1963.
- 3) Nilsson, I.M., et al.: The Duke and Ivy methods for determination of the bleeding time. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **10**: 223, 1963.
- 4) Flatow, A.F., et al.: The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma. *Blood*, **27**: 449—459, 1966.
- 5) Freireich, E.J., et al.: Response to repeated platelet transfusion from the same donor. *Ann. Intern. Med.*, **59**: 277—287, 1963.
- 6) Mourad, N.: A simple method for obtaining platelet concentrates free of aggregates. *Transfusion*, **8**: 48, 1968.
- 7) Murphy, S., et al.: Platelet preservation; Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability; Deterious effect of refrigerated storage. *N. Engl. J. Med.*, **280**: 1094—1098, 1969.
- 8) Becker, M., et al.: Studies of platelet concentrates stored at 22°C and 4°C. *Transfusion*, **13**: 61—67, 1973.
- 9) Slichter, S.J., et al.: Preparation and storage of platelet concentrates. *Transfusion*, **16**: 8—12, 1976.
- 10) Herzig, R.H., et al.: Correction of poor platelet transfusion responses with leukocyte poor HL-A matched platelet concentrates. *Blood*, **46**: 743—750, 1975.
- 11) Aster, R.H.: Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood*, **26**: 732—743, 1965.
- 12) Shulman, N.R.: Immunological considerations attending platelet transfusion. *Transfusion*, **6**: 39—49, 1966.
- 13) Yankee, R.A.: 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.
- 14) Lohrman, H.P., et al.: Platelet transfusions from HL-A compatible unrelated donors to allo-immunized patients. *Ann. Intern. Med.*, **80**: 9—14, 1974.
- 15) Aster, R.H., et al.: Platelet sequestration in man; II. Immunological and clinical studies. *J. Clin. Invest.*, **43**: 856—869, 1964.
- 16) Becker, G.A., et al.: Platelet transfusion therapy. *Med. Clin. Nor. Amer.*, **56**: 81—94, 1972.
- 17) Harada, K., et al.: Simultaneous development of platelet factor 4 activity and release of ¹⁴C-serotonin. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **25**: 41—46, 1971.
- 18) Mielke, C.H., et al.: The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood*, **34**: 204—215, 1969.