血小板輸血によるアナフィラキシー反応回避のために COBE Spectra Leukoreduction System による 白血球除去血小板製剤を使用した 2 症例

藤井 康彦¹⁾ 東野 洋一²⁾ 大久保正士³⁾
大庭 雄三¹⁾ 岡 芳知⁴⁾

¹⁾山口大学医学部附属病院輸血部, ²⁾山口労災病院血液内科,

³⁾厚生連周東総合病院内科, ⁴⁾山口大学医学部第三内科

(平成 10 年 10 月 5 日受付)

(平成 11 年 1 月 22 日受理)

LEUKOREDUCTION PLATELET CONCENTRATES BY THE COBE SPECTRA LEUKOREDUCTION SYSTEM PREVENT SEVERE ANAPHYLACTIC REACTIONS ASSOCIATED WITH PLATELET TRANSFUSION THROUGH LEUKOCYTE REMOVAL FILTERS : TWO CASE REPORTS

Yasuhiko Fujii¹⁾, Yoichi Azuno²⁾, Masasi Ookubo³⁾, Yuzou Ooba¹⁾ and Yositemo Oka⁴⁾

¹⁾Department of Transfusion Service, Yamaguchi University School of Medicine

²⁾The Department of Internal Medicine, Yamaguchi Rosai Hospital

³⁾The Department of Internal Medicine, Shuto General Hospital

⁴⁾The Third Department of Internal Medicine, Yamaguchi University
School of Medicine, Yamaguchi, JAPAN

Life-threatening anaphylactic transfusion reaction, a rare side-effect of platelet transfusion, has been reported in patients who lack various plasma proteins such as IgA and the fourth complement component (C 4). However, the cause of these reactions has in most cases not been determined.

We experienced two patients with hematological disorders who developed severe anaphylactic reactions after several platelet transfusions with a leukocyte removal filter. C 3, C 4 and immunoglobulins A, G and M levels in their sera were normal. Anti-platelet, plasma anti-IgA, and C 4 and C 9 antibodies were negative.

The COBE Spectra Leukoreduction System (LRS) produces platelet concentrates (PC) that contain less than 0.5×10^6 residual white blood cells. Since anaphylactic reaction to plasma protein was unlikely in our cases, we transfused LRS-PC without a leukocyte removal filter. Both patients received frequent infusions of LRS-PC without further complications.

Although the cause of the anaphylactic reactions in these two cases remains unknown, LRS-PC transfusion was useful in avoiding anaphylactic reaction associated with platelet transfusions through leukocyte removal filters.

Key words : Anaphylactic transfusion reaction, Platelet transfusion, COBE Spectra leukoreduction system

はじめに

造血器悪性腫瘍の治療の進歩により強力な多剤併用化学療法が行われるようになり、補助療法としての輸血療法の重要性が増している。血液疾患では血小板輸血が頻回に行われるが、血小板輸血により生命を脅かすような重篤なアナフィラキシー反応が出現することが報告されている¹⁾。以前より IgA 蛋白欠損症等でこのような副作用が発生することが知られており、洗浄血小板輸血が有効とされている²⁾。しかし、現在血液センターに報告されている副作用発生例では IgA 蛋白欠損等が認められず原因が不明の症例が大部分であり、そのほとんどに白血球除去フィルターが使用されている³⁾。このためこれらの症例ではアナフィラキシー反応の発生に白血球除去フィルターが関与している可能性が疑われている^{1)3)~5)}。一方、成分採血装置 COBE Spectra の Leukoreduction System (LRS) では白血球の混入が 0.5×10^6 個以下の血小板製剤 (PC) が採血可能となり、免疫感作等の予防に白血球除去フィルターが不要となる⁶⁾。このため白血球除去フィルターを使用した血小板輸血によりアナフィラキシー反応を認めた2例に日赤血液センターの協力により LRS-PC 使用を試みた。

症例 1

症例：25 歳，女性。

主訴：胸痛，微熱。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

妊娠歴，輸血歴：なし。

現病歴：1996 年 12 月 3 日右胸部痛，および発熱のため近医を受診し，白血球減少を指摘され 12 月 5 日に紹介入院となる。

入院時現症：身長 152 cm，体重 44 kg，意識清明，血圧 108/49 mmHg，脈拍 96/分，体温 36.5℃。結膜貧血様，口腔内アフタ，大腿部に紫斑を認めた。心雑音，肺雑音なく，肝脾腫や表在リンパ節の腫大はみられなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血の白血球数 $1,200/\mu\text{l}$ (前骨髓球 6%)，Hb 11.3 g/dl，血小板 $8.7 \text{万}/\mu\text{l}$ と減少。骨髓穿刺で，Auer 小体を有する前骨髓球が 92% を占め，染色体検査にて +8, t(15;

Table 1 Laboratory data on admission in patient 1

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	$1,200/\mu\text{l}$	TP	7.6 g/dl
Promyelo	6 %	Alb	5.0 g/dl
Myelo	1 %	T-Bil	1.0 mg/dl
Stab	3 %	GOT	14 IU/l
Seg	36 %	GPT	19 IU/l
Lympho	45 %	LDH	160 IU/l
Mono	3 %	γ -GTP	16 IU/l
RBC	$352 \times 10^4/\mu\text{l}$	BUN	7.1 mg/dl
Hb	11.3 g/dl	Creat	0.6 mg/dl
PLT	$8.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	UA	3.5 mg/dl
Coagulation test		Na	142 mEq/l
PT	13.2 sec	K	3.3 mEq/l
aPTT	29.8 sec	Cl	104 mEq/l
Fbg	148 mg/dl	Serological test	
FDP	40 $\mu\text{g}/\text{ml}$	CRP	1.38 mg/dl
Bone marrow		Chromosome	
Marked Hypercellular marrow		48, XX, + 8, t(15; 17) (q22; q11-21), + mar	
Myeloid	93.4 %	RT-PCR	
Myelobl	0 %	BM: PML-RAR α mRNA (+)	
Promyelo	92 %		
Myelo	1.2 %		
Meta	0 %		
Stab	0.2 %		
Seg	0 %		
Eosino	0 %		
Baso	0 %		
Erythroid	0.2 %		
M/E	464 : 1		

17) (q 22 ; q 11-21), + mar を RT-PCR 法で PML-RAR α キメラ mRNA を認めた。

臨床経過 (Fig. 1)：諸検査より APL と診断し，All-trans retinoic acid (ATRA) 投与を開始したが，悪心嘔吐のため継続困難となった。このため daunorubicin (DNR)，behenoyl-araC (BHAC) による寛解導入療法を行い完全寛解となった。以後，地固め療法および維持療法を 9 コース行い寛解を維持し退院となった。

輸血副作用：寛解導入療法開始後，PALL 社製白血球除去フィルター (PL 100 H) を使用して PC 10 U を 12 月 12 日，13 日，14 日の 3 回また赤血球 MAP 2 U を PALL 社製白血球除去フィルターを使用して 13 日輸血したが副作用は認めなかった。この後に 16 日に白血球除去フィルターを使用し PC 10 U を輸血したところ軽度の蕁麻疹を認

Fig. 1 Clinical course in patient 1
Anaphylaxis-1 : Filter + PC 10, Anaphylaxis-2 : Filter + LRS-PC 10

Table 2 Laboratory data on admission in patient 2

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	3,800 / μ l	TP	7.4 g/dl
Blast	5 %	Alb	4.4 g/dl
Myelo	0 %	T-Bil	1.0 mg/dl
Stab	20 %	GOT	46 IU/l
Seg	26 %	GPT	74 IU/l
Lympho	46 %	LDH	473 IU/l
Mono	3 %	γ -GTP	26 IU/l
RBC	257 $\times 10^4$ / μ l	BUN	16 mg/dl
Hb	8.8 g/dl	Creat	0.8 mg/dl
PLT	7.7 $\times 10^4$ / μ l	UA	5.0 mg/dl
Bone marrow		Na	140 mEq/l
Marked Hypercellular marrow		K	4.4 mEq/l
Myeloid	46.2 %	Cl	100 mEq/l
Myelobl	26.4 %	Serological test	
Promyelo	0 %	CRP	0.27 mg/dl
Myelo	19 %	Chromosome	
Meta	8 %	46XY	
Stab	6.4 %		
Seg	12.8 %		
Eosino	0 %		
Baso	0 %		
Erythroid	13.4 %		
M/E	3.45 : 1		

全身掻痒感出現したため、強ミノ C 20 ml 静注し、輸血を続けたところ、輸血終了後に呼吸困難、腹痛を訴え、蕁麻疹が全身に広がった。血圧は 100 / 50 mmHg で、聴診にて喘息音を認めた。サクシゾン 300 mg 静注し、O₂ 吸入 3 L/分を開始し、約 1 時間後に症状改善した。このため 1 月 31 日より、LRS-PC 10 U を白血球除去フィルターを使用せずに輸血したところ副作用は発生しなかった。退院まで 28 回の LRS-PC の輸血を白血球除去フィルターを使用せずに行ったが、副作用を認めなかった。しかし、間違って LRS-PC 10 U の輸血に際して使用する必要のない PALL 社白血球除去フィルターを使用した 3 月 1 日の輸血では同様の副作用が発生した。副作用発生直後に血液センターに依頼した抗血漿蛋白質抗体、HLA 抗体、血小板抗体等は陰性であり、IgA 等血漿タンパク質の欠損も認めなかった (Table 3)。また、29 回の LRS-PC 輸血を行った後で測定した HLA 抗体検査、血小板抗体検査は陰性であった。症例 1 は angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor は使用していなかった。

症例 2

症例 : 53 歳、男性。

めた。さらに 21 日白血球除去フィルターを使用して PC 10 U の輸血を行った。輸血開始後 25 分で

Fig. 2 Clinical course in patient 2

血小板輸血の白血球除去フィルター使用：症例1, 2ともにベッドサイドにて使用した。

LRS-PC：成分採血装置 COBE Spectra の Leukoreduction System により，山口県赤十字血液センターで採血を行い，山口県内の各医療機関に供給された。

考 察

輸血副作用のなかで非溶血性副作用は血液センターへの報告件数が最も多く，アナフィラキシーショック等の重篤なものが含まれているため，その原因究明および対策が急務となっている³⁾。血小板輸血では赤血球輸血に比較して非溶血性副作用の発生頻度が高く，輸血開始早期に副作用が発生する傾向があり，輸血歴および妊娠歴のない患者が数回の血小板輸血後に発症することが報告されている¹⁾。これらの血小板輸血に伴う非溶血性副作用の中で重症例の臨床的な特徴として，全身性蕁麻疹，呼吸困難，消化器症状，低血圧等のアナフィラキシー反応に類似した臨床症状を呈することが報告されている¹⁾。今回の症例はこれら報告例の臨床的な特徴に一致している。

副作用発生の原因として，患者血清中の抗 IgA 抗体・抗 Chido 抗体等の種々の抗体および血小

板製剤中の種々のサイトカイン・ヒスタミン・セロトニン・ブラディキニンの関与などが報告されている¹⁾²⁾³⁾⁷⁾。最近では陰性荷電フィルター使用例でブラディキニンが原因と考えられる血圧低下のみでアナフィラキシー症状を伴わない副作用例も報告されている³⁾。

副作用対策としては，血漿成分が原因と考えられる症例に対して，洗浄血小板輸血が行われて一定の効果がみられている¹⁾。しかし，洗浄血小板輸血有効例のなかには，患者血清中の抗体は検出されず，ブラディキニンの関与も確定されない例が含まれている。また血小板の洗浄操作による血漿除去も完全ではない例が含まれており，澤登らは血漿除去率 67% であっても洗浄血小板輸血有効であったと報告している⁸⁾。

今回の2症例のアナフィラキシーの原因としては，白血球除去フィルターを使用しない LRS-PC 輸血で副作用が回避できており，また患者血漿中の各種抗体検査は陰性であったことから従来報告されている蛋白抗体等が関与している可能性は低いと考えられる。しかし，臨床経過からの推測ではあるが，白血球除去フィルターを使用して PC を輸血することにより，特定はできないが，通常

の血小板輸血では感作されない抗原に患者がしだいに感作されショックを起こした可能性はあると考えられる。またブラディキニンの関与の可能性については今回の症例はアナフィラキシー症状を伴い、ACE inhibitor の使用がないことから可能性は低いと考えられる。

今回の症例ではLRS以外の成分採血PCを白血球除去フィルターを使用しないで輸血しても副作用の発生は予防できると思われたが、白血病等の造血器疾患ではHLA抗体産生による血小板不応状態の発生を防ぐために輸血製剤からの白血球除去は不可欠と考えられたのでLRS-PCの輸血のみを行った。またLRS-PC中の残存白血球数の測定は今回行っていないが、LRS-PC輸血後に行った血小板抗体およびHLA抗体の検査は両症例とも陰性であった。LRS-PCは山口県赤十字血液センターで採血を行っているが、その採血のためには採血側と返血側の2ルートを確認する必要があるために、献血者の協力が不可欠であった。

まとめ

LRS-PCはHLA抗体産生の予防といった点からは白血球除去フィルターを使用せずにほぼ同等の効果が得られると考えられるので、アナフィラキシー反応の原因としてIgA蛋白欠損等が認められず白血球除去フィルターの関与が疑われる症例には有効な対策と考えられる。

謝辞：LRS-PCの供給に御協力を頂いた山口県赤十字血液センターならびに副作用の原因検索のために御協力を頂いた中央血液センターの方々に深謝いたします。

本論文の要旨は第46回日本輸血学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hume, H.A., Popovsky, M.A., Benson, K., et al. : Hypotensive reactions : A previously uncharacterized complication of platelet transfusion ? *Transfusion*, 36 (10) : 904—909, 1996.
- 2) Greeberger, P.A. : Plasma anaphylaxis and immediate type reactions. In : *Principles of Transfusion Medicine*, Rossi, E.C., Simon, T.L., Moss, G. S., eds. Baltimore, William & Wilkins ; p. 635—639.
- 3) 栗原勝彦, 田所憲治 : 副作用報告からみた非溶血性反応の背景因子. *日輸血会誌*, 44 (3) : 380—383, 1998.
- 4) 倉田雅之, 河野誠治, 川上恵基, 林 考昌, 尼川龍一, 天野博之, 今中考信, 大野陽一朗 : 血小板輸血時にアナフィラキシーショックの発現に白血球除去フィルターの関与を証明し得た1例. *臨床血液*, 37 (10) : 1101, 1996.
- 5) Sano, H., Koga, Y., Hamasaki, K., Furuyama, H., Itami, N. : Anaphylaxis associated with white cell reduction filter. *Lancet*, 347 : 1053, 1996.
- 6) Fournel, J.J., Zingsem, J., Muylle, N., Muller, M., Kohler, M., Beaumont, J.L., Baeten, M., Eckstein, R., van Waeg, G. : A multicenter evaluation of the routine use of a new white cell-reduction apheresis system for collection of platelets. *Transfusion*, 37 (5) : 487—492, 1997.
- 7) Shiba, M., Tadokoro, K., Sawanobori, M., Nakajima, K., Suzuki, K., Juji, T. : Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. *Transfusion*, 37 (5) : 457—462, 1997.
- 8) 澤登雅一, 鈴木憲史 : 濃厚血小板の洗浄によりアナフィラキシーショックを防止し得た症例. *治療学*, 31 (6) : 645—648, 1997.