

A. 血小板輸血と止血

血小板輸血が普及して、血小板減少時の出血死が減少し、血小板減少を呈する疾患群の予後の改善をもたらしたことは明らかである^{12,13)}。しかし、最適な血小板輸血がどのようなものかについては、いまだに明白になっていない。血小板は、互いに凝集して出血の原因となる創部を覆ういわゆる1次止血を担うが、一方で、止血系諸因子が2次止血を速やかに行う場を提供している¹⁴⁾。また、血小板数の著明な低下とともに血管内皮の菲薄化と内皮間の空隙の拡大が報告されており、血管内皮の統一性を保つ上で重要な役割をはたしていると思われる^{15,16)}。血小板寿命の検討から、ヒトで1日あたり7,100/ μ lの血小板が消費されているとの報告がある¹⁷⁾。本稿では、予防的血小板輸血の適応とその用量について、最近なされた報告を中心に紹介する。

B. 内科的疾患における血小板輸血の目的

内科的疾患における血小板輸血の目的は、多様な病状の疾患に対する、致死的な出血の回避であると考えられるが、この際に考慮すべき点として

1) 血小板輸血の有効性を評価する成果は、血小板数の増加ではなく、止血もしくは出血の回避であること。

2) 止血または出血の回避には、血小板数以外の止血系諸因子の関与も大きく、出血の病態自体が十分判明していないこと。

3) 血小板輸血が考慮される状況において、血小板輸血量と末梢血血小板数の増加やその後の低下との間に一定の関係を見出しがたいこと。

4) 出血という、致死的にもなりえる事象をPrimary endpointとする比較試験が行いにくいこと。

5) 血小板輸血によって、輸血不応状態が生じ

る可能性があること。

6) 血小板製剤を、常に時間的・量的制約なく入手することが困難であること。

7) 血小板低値のときの検査値の精度が安定しないこと¹⁸⁾、などがあげられる¹⁹⁾。

C. 血小板数と出血

血小板減少に伴う紫斑については、内皮間の空隙からの赤血球の漏出が一因と考えられるが¹⁶⁾、外傷によらない出血が生じる機序については十分に判明しておらず、このことが血小板輸血の適応を決定することを困難にしている。現在までにヒトでの成績として、放射性同位元素を用いた検討で、血小板数5,000/ μ l以下で、便への赤血球の漏出が著増するという報告がある²⁰⁾。血小板輸血の目的が、致死的な出血の回避であると考えた場合、どのような場合にリスクが高まるかを評価する必要がある。出血に関する評価の基準としては、WHOによる分類がしばしば用いられる²⁾。通常Grade Iをminor bleedingとして、臨床的には直ちに対応する必要のない出血、Grade II以上をmajor bleedingとして、臨床的に有意で何らかの対応が必要な出血として区別し、Grade II以上の出血をもって、出血のリスクとすることが多い。ただし、内容は非常に広範で、輸血の必要性など、主観的で施設間の差異が生じるものが含まれており、検討の余地が残されている¹⁾。血小板輸血と出血のリスクに関する現在までの報告をまとめると、minor bleedingの頻度は血小板数に逆相関するが、血小板数5,000/ μ lないし10,000/ μ l以上では、major bleedingに関しては、血小板数との相関は認められないとの報告が多い^{3,4,11)}。一方、たとえば血小板数10,000/ μ lを予防的投与のトリガーとした場合に、表1に示したような因子が危険因子として抽出されている²⁾。

D. 血小板減少時の炎症は出血をもたらす

血小板数低下時にどうして出血が生じるのか、表1²⁾に示したような、血小板数以外の出血を助長する要因に医学的根拠は存在するのかについては、明確な根拠を示せるものは少ない。最近 Goergeらは、マウスを用いた様々な炎症モデルを用いて、炎症並存時に血小板極低値で出血を生じ、血小板数正常では生じないことを報告している²¹⁾。彼らは、抗GPIIb/IIIa抗体を用いて、血小板数を通常の2.5%以下に低下させたマウスの背部にCroton oilを塗布して炎症を生じさせ、オリーブ油を塗布した対照群と比較、目視と組織中の出血によるHb濃度の上昇を検討し、血小板極低値かつ炎症惹起群でのみ出血を生じることを示した。また、免疫複合体を介した炎症による影響を、ウシ血清アルブミン (BSA) をマウスに注射後、背部の皮内に抗BSA抗体を注射することによって、逆受身Arthus (rpA) 反応を生じさせて検討している。コントロールにウサギ抗IgG抗体が用いられ、表皮上に設置されたガラスの観察窓を用いて観察された。図1に経過を示した。rpA血小板減少群で、注入後20分経過したところで、出

血斑が生じ始め、40分で増大した。rpA血小板正常群では、わずかの出血斑を認めるのみで、その後rpA血小板減少群での出血は、実験を終了する6時間まで続いた。主な出血源は、直径100 μ m以下の静脈系であった。FibrinogenやVWFの受容体を欠いた $\beta 3$ integrin^{-/-}や、IL4R α /GPIIb/IIIa-トランスジェニックマウスでも反応は同様に、皮膚炎モデルで行った血小板のintegrin欠乏やP-selectin, VWF, GPVI (Fc γ R^{-/-}) 欠失マウスでの実験も、同様の結果であり、古典的な接着を介した系が、炎症発症早期における出血を阻止するのではないことを示している。また、図2に示すように、抗GPIIb/IIIa抗体抵抗性の血小板を輸血する系では、血小板数が通常の2.5%以下から4~8%に回復するだけで、出血傾向は改善し、10~15%でコントロール群と有意差がなくなった。中大脳動脈を24時間結紮しその後開放する系でも、血小板著減群のみで出血が認められ、また、マウスの鼻腔よりエンドトキシンを注入、24時間後に気管支洗浄を行う系では、エンドトキシン注入血小板著減例のみに、著明な出血が認められた。経験的に示されてきた、血小板減少時に炎症が出血の危険因子となりうる事が実験的に確認され、少量の血小板輸血で阻止しうる事が示された意義は大きい。炎症による出血の機序については相変わらず不明のままである。

表1 血小板減少時の出血の危険因子
PLT 10,000/ μ lをトリガーとした場合
(文献2より抜粋)

- fever > 38.5°C
- septic syndrome
- invasive aspergillosis
- therapy with amphotericin B
- plasma coagulation disorders
- major headache
- altered consciousness
- neurological deficits
- alterations of vision
- recent minor bleeds
- rapid fall in the platelet count
- white blood cell count > 75,000/ μ l

E. 血小板輸注量について

血小板輸血を臨床的に行う場合の、適切な1回輸注量については、現在まで定まっていない¹⁾。各国におけるDonationの状況、供給体制、対象疾患の内容によって、適切な輸注量は変化して行く可能性がある。需給関係、医療経済的な問題からは総輸注血小板数が、輸血不応性や副作用出現の問題からは、輸血不応性についてはアフェレシ

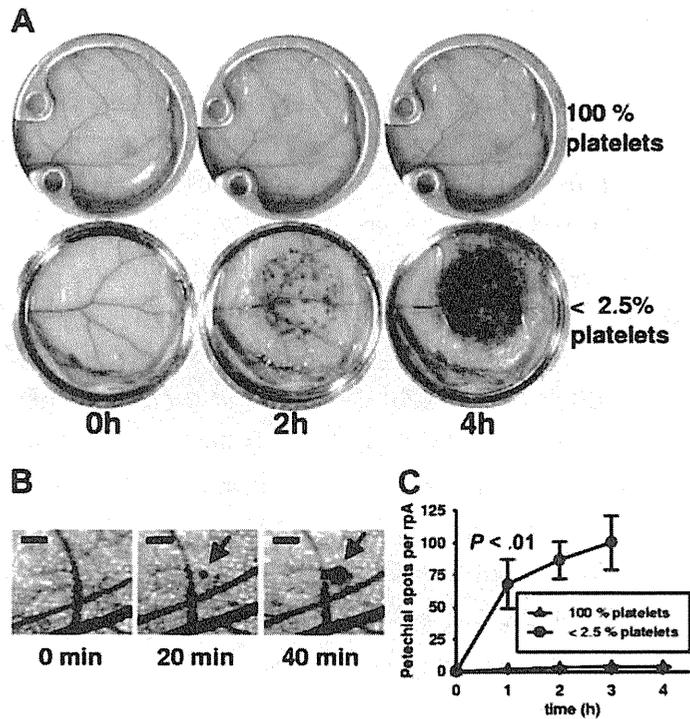


図1 Reverse passive Arthus反応による炎症に伴う出血の経時的变化 (文献21より抜粋, 解説を加えた)
 A: rpA反応によって, 2時間経過した時点で, 目視で血小板数極低値群で明らかに出血が確認できた.
 B: 顕微鏡下では, 20分後より出血斑が出現, 40分で増大している.
 C: 目視で径100 μ m以上の出血斑の数を計測すると, コントロール群に比して, 血小板極低値群では, 1時間経過した時点から有意に多かった.

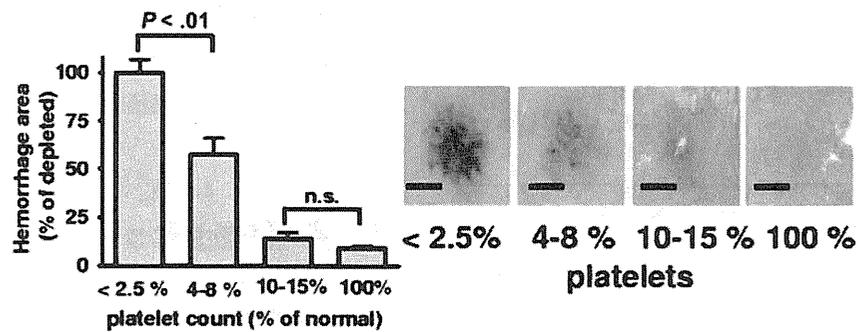


図2 少量の血小板輸血による炎症に伴う出血の回避 (文献21より抜粋, 解説を加えた)
 rPA反応で出血を生じる血小板数2.5%以下の群に, 抗GPIIb α 抗体の影響を受けないIL4 α /GPIIb α -トランスジェニックマウスの血小板を小量加えると出血は阻止された, 循環血小板数の10~15%で, コントロール群と同等となった. 黒線は5mm

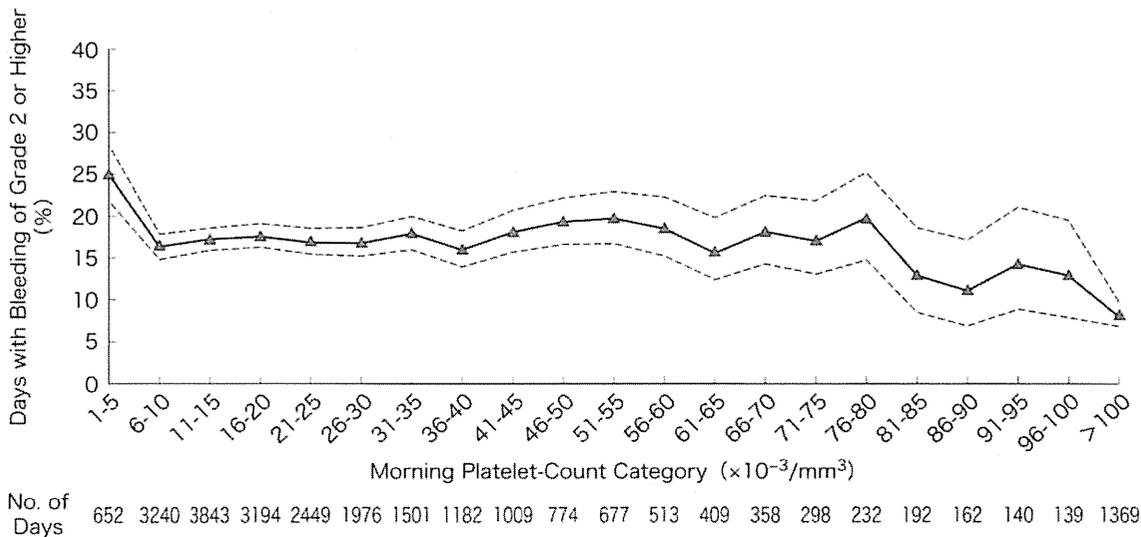


図3 朝の血小板数からみたWHO Grade II以上の出血発現割合 (文献11より抜粋, 解説を加えた)

朝の血小板数とWHO Grade II以上の出血発現割合を、95%信頼区間とともに示してある。血小板輸血量による差はなかったため、3群まとめて表示している。6,000/ μl ~80,000/ μl の間で出血の頻度はかわらない。

ス製剤の優位性は確立していないものの⁵⁾、輸注製剤数もしくは輸注ドナー数が検討されるべきである。また、1回輸注量の検討において、重篤な出血の頻度は、主にトリガー値に関連するものであり、副次的な検討課題となるものと考えられる。輸注量に関する最も大規模なランダム化比較試験は、最近報告されたPLADO (Optimal Platelet Dose Strategy for Management of Thrombocytopenia) Trialである¹¹⁾。この試験では、造血幹細胞移植 (自家, 同種), 化学療法 (造血器腫瘍, 固形腫瘍) の4群で、5日以上血小板数10,000/ μl 以下の状態が続くと予想される小児を含む患者を対象に行われた。当日朝の血小板数10,000/ μl 以下の場合に、あらかじめ振り分けられた各群に、 $1.1 \times 10^{11}/\text{m}^2$ (体表面積) (少量群), $2.2 \times 10^{11}/\text{m}^2$ (中等量群), $4.4 \times 10^{11}/\text{m}^2$ (大量群) の血小板を輸血し、Primary endpointをWHO Grade II以上の出血を生じた日数として行われた。評価可能であった1,272例のうちで、上記の出血を経験したのは、少量群の

71%, 中等量群の69%, 大量群の70%で有意差なく、経験した日数の中央値はいずれも1日であった。また出血死は1例で、大量群に属していた。輸注血小板総数中央値は、少量群からそれぞれ 9.25×10^{11} , 11.25×10^{11} , 19.63×10^{11} で有意差をもって少量になるほど少なく、総輸血日数中央値は、それぞれ5日, 3日, 3日で、少量群では有意に多かった。また図3に示すように、血小板数5,000/ μl 以下の日数の25%で出血を認めたのに対し、6,000/ μl から80,000/ μl の日々のうち出血を認めたのは17%と有意に少なく、この範囲で輸注血小板数や血小板数に関連した出血頻度の変化はなかった。これらの報告は、Major bleedingは血小板数5,000~10,000/ μl 以上では血小板数に依存しないという従来の報告^{3,4,22,23)}や、血小板数10,000/ μl を、予防的血小板輸血のトリガーとするという最近の傾向¹⁾と合致している。わが国での血小板輸血は、アフェレシスの10単位製剤が基本となって供給されているが²⁴⁾、10単位製剤は、血小板 2.0×10^{11} 個

を含んでいる²⁵⁾。PLADO Trialの少量投与は、体表面積1.5m²とすると約8単位、1.6m²とすると、約9単位に相当する。わが国の標準的な使用量を変更する必要はないものと思われる。

また、わが国の供給状況を見ると、北海道のみは、15単位20単位製剤が優位を占めており²⁴⁾、至適な投与量決定の困難さを示している。PLADO Trialと同時期に行われたSToP (Strategy for Transfusion of Platelets) Trial²⁶⁾は1.5~3.0×10¹¹個を少量血小板群、3.0~6.0×10¹¹個を標準血小板群として、血小板数10,000/ μ lをトリガーに予防的血小板投与を行い、WHO Grade II以上の出血をPrimary endpointとして、少量血小板群の非劣勢を明らかにしようとした。しかし、119例の時点で少量群3例でGrade IVの出血を認め、標準群では同様の例がなかったため、Trial自体が中止となっている。PLADO Trialに比して、輸注量の幅が大きく体表面積などでの補正がなされていない点、逸脱が多い点などの問題が指摘されているが、Primary endpointが出血の頻度である点に疑問が残る。EstcourtらはReview¹⁾の中で、血小板輸注量について検討したTrialのメタアナリシスを行い、輸注量の差によって出血のリスクは増さないと結論づけている。

むすび

内科的疾患における予防的血小板輸血は、急性期、不安定期、合併症を併発した血小板減少症患者で用いられる。そのトリガーは、現在のところ、10,000/ μ lに集約されつつある。生命を脅かすMajor bleedingの発生頻度は血小板数5,000~10,000/ μ l以上では、血小板数に依存しない。炎症が、血小板極低値のときに出血を生じさせ、少量の血小板輸注によって出血が回避されることがマウスを用いた実験で示されている。血小板の1回輸血量の多寡は、出血のリスクと関係ないこ

とが示された。血小板低下時の出血の機序が判明すれば、至適な投与方法は、さらに集約されてゆくものと思われる。

文献

- 1) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusion for patients with haematological malignancies; who need them? *Br J Haematol.* 2011; 154: 425-40.
- 2) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendation for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 2009; 7: 132-50.
- 3) Gmür J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet.* 1991; 338: 1223-6.
- 4) Lawrence JB, Yomtovian RA, Dillman C, et al. Reliability of automated platelet counts: comparison with manual method and utility for prediction of clinical bleeding. *Am J Hematol.* 1995; 48: 244-50.
- 5) The trial to reduce alloimmunization to platelet study group. Leucocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1861-9.
- 6) Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion.* 2009; 49: 440-52.
- 7) 藤村吉博. ADAMTS13-TMAの診断と治療の重要指標-. *日本血栓止血学会誌.* 2006; 17: 144-64.
- 8) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of chest physicians evidence based clinical practice guidelines(8th edition). *Chest.* 2008; 133: 340S-80S.
- 9) British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guideline: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Med.* 2003; 122: 10-3.
- 10) 血液製剤の使用にあたって. 第4版. 東京: じほう; 2009.

- 11) Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelets transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010; 362: 600-13.
- 12) Slichter SJ. Controversies in platelet transfusion therapy. *Annu Rev Med.* 1980; 31: 509-40.
- 13) Hamajima N, Sasaki R, Aoki K, et al. A notable change in mortality of aplastic anemia observed during the 1970s in Japan. *Blood.* 1988; 72: 995-9.
- 14) Saito H. Normal hemostatic mechanisms. In: Ratonoff OD, Forbes CD, editors. *Disorders of Hemostasis*, 3rd. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.23-52.
- 15) Slichter JS. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev.* 2004; 18: 153-67.
- 16) Nachman RL, Raffi S. Platelets, petechiae and preservation of vascular wall. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1261-70.
- 17) Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: Evidence for a fixed platelet requirement. *Blood.* 1985; 56: 1105-9.
- 18) Segal HC, Briggs C, Kunka S, et al. Accuracy of platelet counting haematology analyzers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion. *Br J Med.* 2005; 128: 520-5.
- 19) 上田恭典. 血液疾患における血小板輸血療法: 適応及びトリガーポイント. *臨床血液.* 2010; 51: 1523-30.
- 20) Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol.* 1978; 7: 523-39.
- 21) Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood.* 2008; 111: 4958-64.
- 22) Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, et al. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients: A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev.* 2002; 16: 34-45.
- 23) Diedrich B, Remberger M, Shanwell AS, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant patients. *Transfusion.* 2005; 45: 1064-72.
- 24) 血液事業の現状 平成22年度統計表. 日本赤十字社: <http://www.jrc.or.jp/blood/shiryo/index.html>
- 25) 血液製剤添付文書集. 日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課, 編. 2011.
- 26) Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood.* 2009; 113: 1564-73.

7. 血小板製剤の適応基準と輸血不応への対応

上田 恭典

Ceda Yasunori

倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター 主任部長

Summary 血小板数と重篤な出血との関係は明らかでない。化学療法や移植時の変動する血小板減少時には、 $10,000/\mu\text{L}$ がトリガーとされるが、出血時の治療的輸血も評価されつつある。出血傾向を助長するとされる因子の中で、炎症は、動物実験で血小板がごく低値のときに出血を生じる。わが国の代表的な血小板製剤である 2×10^{11} 個/バック、白血球除去アフェレシス製剤は、適切な設定と思われる。輸血不応状態では、HLA A座B座適合血小板などを用いる。血栓性血小板減少性紫斑病やヘパリン起因性白血球減少症は、原則輸血禁忌の病態である。

はじめに

血小板は、巨核球の細胞質の一部が血球となったものであり、止血に関与している。出血は通常、血管が破綻をきたし、血液がその部分から漏出することによって生じるが、血小板はその破綻した部分を凝集、粘着によって覆い、いわゆる一次止血を行う。凝固のカスケードの進行によって生じる二次止血によって止血は完成するが、血小板表面のリン脂質はこのカスケードの進展を加速させるため、二次止血にも無関係ではない¹⁾。一方、血小板は単に血管の破綻に対応するだけでなく、血管内皮の統一性を保つためにも重要である。血小板数が低下すると、血管内皮間に間隙が生じるとともに、血管内皮の菲薄化を生じる²⁾ことが示されている。血管内皮の間隙を埋め、統一性を保つために、毎日 $7,100 \mu\text{L}$ の血小板が消費されて

いるとの報告³⁾がある。血小板数の必要最低濃度を考える上で、再生不良性貧血患者への放射性同位元素を用いた検討で、血小板数 $5,000/\mu\text{L}$ 以下で、便中への血液の喪失が著明に増加するという報告⁴⁾は示唆に富んでいる(図1)。血小板輸血の有用性を示す報告として浜島らは、1970年代後半以降の時期に、わが国の再生不良性貧血患者の死亡者数が、血小板輸血のわが国における普及と逆相関したことを報告⁵⁾している。血小板輸血が出血の制御という生命を維持する上で最も重要な事象に関連した強力な治療手段であることは明らかであるが、そのためにかえってその適応を規定するには、臨床的な様々の困難が存在している。この論文では、内科的病態に対して血小板輸血を行う際に考慮すべき事柄とともに、その適応決定をさらに複雑にしている輸血不応性の獲得とその対策についても触れたい。

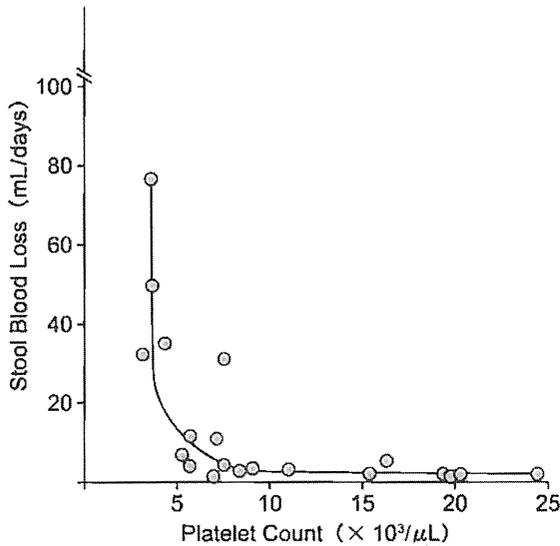


図1 血小板減少患者の便中への血液の喪失

1日の便からの血液喪失(mL/day)を、20人の再生不良性貧血患者で測定した。血小板数 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ では5mL以下、 $5 \sim 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ では $9\text{mL} \pm 7\text{mL}$ ($\pm 1\text{SD}$)、 $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満では $50\text{mL} \pm 20\text{mL}$ ($\pm 1\text{SD}$)と著増した
(文献4より)

1. 総論

1) 血小板輸血療法の考え方

血小板輸血は、血小板低下が出血の原因、もしくは切迫した危険因子と考えられる場合に考慮される。血小板機能異常症が関連する場合は、血小板数は参考にならない。ただし、血小板輸血はリスクや副作用を伴う治療であり、常に効果と危険性を斟酌する必要がある。血小板輸血を行う場合に考慮すべき点について、WHOは出血についてのGradingを示している^{*)}(表1)。従来の報告では、Minor BleedingにあたるGrade Iの出血の発生頻度は血小板数に逆相関しているが、Grade II~IVのMajor Bleedingの発生頻度は、血小板数 $10,000/\mu\text{L}$ 以上では必ずしも血小板数に相関しない^{*)}。単に血小板数のみではなく、薬剤の

NSAID(非ステロイド系消炎鎮痛剤)

表1 WHOの出血の重症度に関する基準

<p>Grade 0</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>Grade I (minor bleeding)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・紫斑/斑状出血 ・鼻出血 もしくは咽頭口腔出血 < 1時間 ・便潜血(痕跡もしくは1+) ・ヘモグロビン尿(痕跡もしくは1+) ・網膜出血(視野の異常なし) ・性器出血(少量) <p>Grade II (mild bleeding)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下血、吐血、咯血、血尿、血便 不正性器出血(輸血の増量や新たな輸血を必要としない) ・鼻出血 もしくは咽頭口腔出血 > 1時間 ・便潜血(中等度もしくは2+以上) ・ヘモグロビン尿(中等度もしくは2+以上) <p>Grade III (major bleeding)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下血、吐血、咯血、血尿、血便 不正性器出血、鼻出血 もしくは咽頭口腔出血(1日1単位以上の赤血球輸血を必要とする) ・中枢神経系の出血(CTでのみ確認し得る) ・穿刺部位やカテーテル挿入部位からの出血(輸血を要する) <p>Grade IV (disabling bleeding)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・網膜出血(視力の低下を伴う) ・中枢神経系への出血(神経症状を伴う) ・重要部位への出血(腹腔内出血や肺出血) ・大量出血(循環動態を脅かす) ・致命的な出血(出血部位を問わない)

(文献6より改変)

使用、感染症の有無、炎症の有無、止血系の変化等によっても影響を受ける。例えば、アスピリンに代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAID)の使用によって血小板凝集能が低下することは、出血を助長すると考えられ、1980年代まで標準的な血小板輸血のトリガー値として推奨された $20,000/\mu\text{L}$ の根拠となったGaydosらの報告^{*)}の問題点として指摘されている。その他にも、例えば抗真菌薬であるアムホテリシンBの使用は出血のリスクファクターとされる^{*)}。

George らはマウスの動物実験で、血小板数が標準値の 2.5% 以下の場合には、様々な炎症の出現によって出血が生じることを報告している¹⁾。また、血小板輸血は輸血後の血小板数が増加しない、いわゆる不応状態を生じやすい。原因として、ヒト白血球抗体 (抗 HLA 抗体) や、ヒト血小板抗体 (抗 HPA 抗体) の存在と、非免疫的な機序が考えられる¹²⁾。また、重篤なアナフィラキシー等の輸血副作用を最も生じやすいのも血小板輸血である¹³⁾。

さらに、供給面では、わが国ではほぼアフェシス製剤が使用されているが、血小板の期限が 72 時間強と短いこともあり、一部の大都市周辺を除いて、必ずしも供給体制は血小板輸血の緊急性に対応できる状態になっていない。したがって、欧米のエビデンスとして報告される研究で行われているように、必要時に数時間以内に輸血を行うといった条件¹⁴⁾を常に設定できない困難さがあり、血小板輸血の適応を述べる場合にさらに困難な状況となっている。

2) 予防的輸血と治療的輸血

血小板輸血には予防的輸血と治療的輸血の考え方がある¹⁵⁾。予防的輸血とは、出血の有無に関わらず、あるトリガー値を決めて、それに従って輸血時期を決定する方法である。その前提として、出血と血小板数との間に相関があり、特に重篤な出血を回避するためには、ある値以上あればかなりの確率で出血が回避できるという考え方がある。一方で、血小板の供給との関係で、わが国のように、予約して血小板を入手する必要がある場合には、予防的な輸血が主体にならざるを得ない。また、非常に強力な治療を行うことの多い今日の医療状況の中では、患者や患者家族に対して、診療経過中、出血を回避する努力を行っているという姿勢を示す意味で、特に化学療法や造血

幹細胞移植といった血小板数が著減する治療を行っている場合には、予防的投与は理解を得やすい。ただし、現在輸血開始のトリガーとして推奨されている 10,000 μL を下回った場合、計測値の信頼性が必ずしも万全でない可能性がある¹⁶⁾。

一方、現実に出血症状が出現した際に血小板輸血を行う治療的輸血の場合、血小板数が出血に関してクリティカルな時期には、丹念な出血に関する観察が行われることが前提になるとともに、必要時に比較的迅速に血小板製剤が入手できることが必要になる。患者や患者家族との関係では、慢性的に持続する血小板減少については治療的投与が理解を得やすい。

3) 輸血副作用と輸血不応性

血小板輸血を考える場合に考慮すべき点として、輸血の効果の他に副作用の問題がある。広い意味での副作用として、輸血不応性 (Refractoriness) の獲得がある。特に慢性的な血小板減少の場合、輸血不応性の回避は重要である。その他、室温での長期間保存による細菌感染の可能性があり、アナフィラキシーを生じやすく、TRALI (Transfusion related acute lung injury) は赤血球製剤の 8 倍も生じやすい¹⁷⁾。過剰な血小板輸血は、医療経済的問題にとどまらず、患者に有害であるという認識が必要である。

4) 血小板輸血の目的

そもそも、血小板輸血の有効性を何を持って評価するかについては研究によって異なっているが、血小板輸血の目的は血小板数を維持することではなく、重篤な出血を回避することであり、この点をアウトカムとした検討が重要である。出血の評価に統一性をもちたせることは困難を伴う。現在は表 1 に示した WHO の重症度分類が用いられているが、さらに使用しやすいものに改変することで評価の質が改善する可能性がある。

TRALI (Transfusion related acute lung injury)

2. 各論

1) 出血と血小板数

先にも述べたように、臨床上問題となる重篤な出血（例えばWHO分類でのGrade II以上）について血小板数との関係についてみると、血小板 $5,000/\mu\text{L}$ 以下ではそのリスクは高まることが考えられるが、 $5,000/\mu\text{L}$ 以上での血小板数と出血のリスクについては明らかではない。ただし、血小板数と出血に関する過去の報告を調査すると、血小板数 $10,000/\mu\text{L}$ 以下ではMajor Bleedingの発症頻度が高まる可能性があり¹⁰⁾、血小板測定精度、血小板製剤の入手事情を総合的に考えると、わが国においてはトリガー値 $10,000/\mu\text{L}$ は一つの目安となる。

2) 出血を助長する要因

血小板低値のときに出血傾向を助長する因子として、様々の要因が指摘されている。止血系の異常や抗血小板薬の使用は予想されるが、発熱、敗血症、急激な血小板低下、侵襲性アスヘルギルス症、白血球増多も出血の危険因子とされ、最近の小出血の他、激しい頭痛、意識障害、神経学的変化などが危険因子として報告されている¹¹⁾。医学的根拠が明白でない項目も多いが、炎症については正常値の2.5%以下という著明な血小板時には、エンドトキシン等で惹起した炎症により血小板正常値の時には生じない出血が生じ、少量の血小板輸血で回避されることがマウスで示されている¹²⁾。ただしその他の項目については、血小板輸血によって回避されるのかは明らかでない。また、Friedmanらは、2,942例の移植を含む血液疾患や悪性腫瘍患者の後方視的解析で、表2に示すような因子が出血傾向を助長するが、血小板数との関連は無かったと述べている¹³⁾。後ろ向き研究の限界はあるが興味深い。Diedrichらも、同種移植症例でトリガー値を $10,000/\mu\text{L}$ としても、重篤な出血のリスクは増大せず、重篤な出血と血

表2 Major bleedingに影響する因子（後方視的検討）

・対象 2,942例 血液疾患（含移植）悪性腫瘍
・影響する因子
尿毒症
低アルブミン血症
100日以内の骨髄移植
5日以内の出血歴
・血小板数には相関しない

（文献15より改変）

小板数は関連が無かったと報告している¹⁴⁾。

3) 予防的輸血におけるトリガー値

このような報告を総合すると、現状では、あるトリガー値を決めた上での予防的輸血が、出血時に治療的に行なう輸血に比べて有用であるという根拠は乏しい。

一方で、血小板数が大きく変動したり、全身状態が大きく変動する状態では、出血症状を助長する可能性があると考えられる諸因子がほとんどの場合並存しており、臨床上トリガー値を決めて対応せざるを得ないと考えられ、その値としては $10,000/\mu\text{L}$ が目安となるものと思われる。免疫抑制療法を併用せず、比較的短期間で確実な造血回復が期待される自家末梢血幹細胞移植に関しては、原則として治療的投与を行うことで対応可能であるという報告が見られる¹⁵⁾。一方、再生不良性貧血や造血不全が主体となる骨髓異形成症候群などの、全身状態や血小板数の比較的安定している慢性的な血小板減少においては、治療的輸血、もしくは予防的輸血を行う場合には、 $5,000/\mu\text{L}$ がトリガー値となるものと考えられる。免疫性血小板減少症については、治療的投与が原則となる。輸血不応を呈することも多いが、その際には静注用免疫グロブリン大量療法を併用することで回避できる可能性がある¹⁶⁾。

4) 血小板製剤の投与量

投与量に関して検討する場合には、予防的輸血が前提になる。最近報告された最も大規模な検討

である。PLADO Trialでは造血幹細胞移植患者を含む造血器悪性腫瘍や固形腫瘍に対する化学療法を行った患者を対象に、前向きに、WHO Grade II以上の出血の頻度をprimary end pointとして、血小板数10,000 μL をトリガーにして、体表面積1 m^2 あたり 1.1×10^{11} 個、 2.2×10^{11} 個、 4.4×10^{11} 個の血小板を輸注した場合の比較検討を行っている¹⁹。Major Bleedingの回避という点では、三者に有意差は無かった。総輸血量は有意に 1.1×10^{11} 群で少なかったが、輸血回数は 1.1×10^{11} 群が有意に多かった。また、当然ではあるが、輸注後の血小板数の増加は 4.4×10^{11} 群に有意に多く、次回輸血までの間隔も長かった。わが国での血小板輸血は、アフェレシスの10単位製剤が基本になるが、10単位製剤は血小板数 2.0×10^{11} 個が基準になっている。PLADO Trialでの少量投与は、体表面積1.5 m^2 とすると約8単位、1.6 m^2 とすると約9単位となる。現在わが国では10単位のアフェレシス製剤を中心に供給されているが、わが国の標準的な使用製剤を変更する必要は無いものと思われる。

5) 輸血不応性の獲得

血小板輸血の最も大きな問題は、血小板輸血不応性の獲得である。血小板輸血不応は表3²⁰⁾に示すように、通常は、輸血後1時間、もしくは20～24時間目の血小板増加の状態を判断する。放射線で標識した血小板による検討では、輸血後分布が安定するのに1時間かかるとされており²¹⁾、通常は次に血小板を測定する。16～24時間後には、1時間値の約60%に減少する²²⁾。ただし、輸血後24時間のうちに様々な要因が血小板数に関与する可能性があるため、免疫性の輸血不応状態を診断するには輸血後1時間で測定するのが望ましい。輸血不応性の獲得について、移植例を含む急性骨髄性白血病患者を対象に、前向きに検討

表3 血小板輸血不応状態

CCI (Corrected Count Increment)
= $\frac{\text{血小板増加数} (\mu\text{L}) \times \text{体表面積} (\text{m}^2)}{\text{輸血血小板総数} (\times 10^{11})}$
< 5,000 (1 hr) …文献 19
< 7,500 (1 hr), < 4,500 (24 hr) …文献 6

したTRAP Trial²³⁾では、不応性の診断はできるだけ新鮮な血小板(少なくとも1回は採取後48時間以内)で、ABO血液型の一致した製剤を用いて2回検討して決定された。輸血不応の原因には、免疫学的機序によるものと、非免疫学的なものがある²⁴⁾。TRAP Trialでは非免疫学的な要因として、発熱、敗血症、脾腫、播種性血管内凝固症候群、出血、肝静脈閉塞症、移植片対宿主病や薬剤があげられている。治療の方法として、これらの基礎疾患の解決が必要であるのはいうまでもない。一方、免疫学的機序としては、抗HLA抗体や抗HPA抗体が産生される場合がある²⁵⁾。臨床的に問題となるのは、ほとんどが抗HLA抗体である。逆に、HLA抗体を持っていても、輸血不応を生じるのは一部であることも興味深い²⁶⁾。紫外線照射(UVB)や白血球除去によって発生頻度は減少する。理論的には、アフェレシス製剤を用いることで輸血ドナー数は減少し、輸血不応性の回避につながると考えられるが、TRAP Trialでは検証できなかった²⁷⁾。

6) 血小板輸血不応状態への対応

抗HLA抗体による輸血不応状態になった場合の対応として、1)HLA適合血小板の使用、2)交差試験適合製剤の使用、3)抗HLA抗体対応抗原回避製剤の使用がある²⁸⁾。

1)の場合、血小板表面にはHLA A、B、C座が存在するが、D、DR座は存在しない。この他、血漿中の遊離抗原の血小板表面への吸着もある。C

UVB (紫外線照射) TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) HIT (ヘパリン起因性血小板減少症)

薬の関与した不応状態の報告もあるが、通常はHLA A座B座の一致したドナーを検索する。現在、赤十字血液センターでは、あらかじめ登録されたドナープールを確保し、HLA 適合血小板の依頼に対応している。

2) 血小板クロスマッチの利点は、迅速な検討により、すでに存在するランダムドナー血小板製剤より選べることである。患者検体は抗体が変化する可能性があるため、検査前3日以内のものが望ましい。

3) の利点は、輸血可能血小板プールが非常に増大することにより、ドナーの確保が容易になることである。

輸血不応が確認された場合の対応はきわめて困難であるが、原則は変わらない。理論的には、輸血回数を減らすため適合血小板の治療的輸血が望ましいが、短時間での入手は困難であり、臨床症状をみながら予防的輸血を行わざるを得ない。病状的に禁忌でない場合は、トラネキサム酸などの線溶阻止剤の併用も行われることが多い。

7) 輸血禁忌の病態

血小板輸血は既に述べたように、副作用に重篤なものが多く、輸血不応状態とあわせて不必要な輸血を制限する必要があるが、その他にも、病因論的に血小板輸血が病状を悪化させる可能性がある病態がある。

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : von Willebrand Factor の切断酵素である ADAMTS13 の欠乏 (先天性) や抗体産生 (後天性) により vWF 血小板血栓が生じることが、この疾患の典型例の本質である²⁰⁾。血小板輸血は火に油を注ぐ可能性がある。元来、出血が危機的になることは少ない病態であり、予防投与は行わない。血小板減少時の出血に際しては最低限度の血小板輸血を、先天性の場合は2単位程度のFFP輸注後、後天性の場合はFFPを用いた血漿交換や大量投与後に行うことが望ましい²¹⁾。

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) : ヘパリン・PF4 (血小板第4因子) 複合体と、それに対する HIT 抗体によってできた免疫複合体のFc部分が血小板のFcレセプターに結合し血小板を活性化、トロンビンの過剰産生をもたらす。血小板活性化と血栓塞栓症を惹起する病態である²²⁾。出血を生じることが少ないが、血小板減少に起因する出血に際しては血小板製剤の予防的投与は行わず、できればヘパリン中止数時間後に行う²³⁾。

3. 結 語

以上、血小板輸血に関しては、基本的に条件が整えば、多くの場合、治療的輸血で対応可能と考えられ、血小板数以外で出血を助長し、しかも血小板輸血にて出血が回避できる因子の同定が重要である。治療関連の変動する血小板減少に関しては、現状では10,000/ μ Lをトリガーとした輸血が基準となろう。当院では血小板製剤の入手状況も考慮し、血小板数10,000/ μ L維持を目標とした管理を行っている。一方、慢性的な血小板減少に関しては、治療的、もしくは5,000/ μ Lをトリガーとした対応が可能である。また、輸血不応性の獲得や重篤な副作用の観点より、安易な血小板輸血は慎む必要がある。わが国で最も供給されているアフレスイス由来の白血球除去10単位製剤は、総合的に適切な製剤と考えられる。

最後に、病態的に血小板輸血を回避すべき病態が存在していることに留意し、救急的な場面においても、血小板減少の原因を把握した上で、その後の治療方針を検討する必要があることを強調したい。

文 献

- 1) Saito H : Normal hemostatic mechanisms. In : Ratonoff OD, Forbes CD, eds : Disorders of He-

- mostasis. 3rd. Philadelphia WB Saunders : 1996 : p23-52.
- 2) Slichter JS : Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* **18** : 153-167. 2004.
 - 3) Hanson SR, Slichter SJ : Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia : Evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* **56** : 1105-1109. 1985.
 - 4) Slichter SJ, Harker LA : Thrombocytopenia : Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* **7** : 523-539. 1978.
 - 5) Hamajima N, Sasaki R, Aoki K, et al : A notable change in mortality of aplastic anemia observed during the 1970s in Japan. *Blood* **72** : 995-999. 1988.
 - 6) Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al : Recommendation for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* **7** : 132-150. 2009.
 - 7) Gmur J, Burger J, Schanz U, et al : Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* **338** : 1223-1226. 1991.
 - 8) Lawrence JB, Yomotoivan RA, Dillman C, et al : Reliability of automated platelet counts : Comparison with manual method and utility for prediction of clinical bleeding. *Am J Hematol* **48** : 244-250. 1995.
 - 9) Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N : The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* **266** : 905-909. 1962.
 - 10) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF : Platelet transfusions for patients with haematological malignancies : who needs them? *Br J Haematol* 2011 May 25. doi : 10.1111/j.1365-2141.2010.08483.x. [Epub ahead of print]
 - 11) George T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al : Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* **111** : 4958-4964. 2008.
 - 12) Hod E, Schwartz J : Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* **142** : 348-360. 2008.
 - 13) Wandt H, Shaefer-Eskart K, Frank M, et al : A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone-Marrow Transplant* **37** : 387-392. 2006.
 - 14) Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al : Ten years of hemovigilance reports of transfusion related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor Plasma. *Transfusion* **49** : 440-452. 2009.
 - 15) Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, et al : Do basic laboratory tests or Clinical Observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients : A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* **16** : 34-45. 2002.
 - 16) Diedrich B, Remberger M, Shanwell AS, et al : A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogenic hematopoietic progenitor cell transplant patients. *Transfusion* **45** : 1064-1072. 2005.
 - 17) British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guideline : Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Med* **122** : 10-13. 2003.
 - 18) Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al : Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* **36** : 600-613. 2010.
 - 19) Slichter SJ : The trial to reduce alloimmunization to platelet study group : Leucocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* **337** : 1861-1869. 1997.
 - 20) 上田恭典 : 後天性疾患の診断と治療 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群. *日本内科学会雑誌* **98** : 77-83. 2009.
 - 21) 上田恭典 : 血液疾患における血小板輸血療法 : 適応およびトリカーポイント. *臨床血液* **51** : 1523-1530. 2010.
 - 22) Keeling D, Davidson S, Watson H : The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Society for Haematology* **133** : 259-269. 2006.

I. 輸血細胞治療における アフェレーシスの役割

— 過去から現在 —

はじめに

成分輸血が標準的に行われ、造血細胞移植、造血細胞分画を用いた再生医療、免疫関連細胞を素材とした細胞治療等が、さまざまな自家(自己)もしくは同種造血細胞を利用して行われている。今日、アフェレーシスはこれらの治療のインフラストラクチャーとして、日常臨床から、トランスレーショナルリサーチに至る広い分野で利用されている。本章では、その歴史的な展開に触れ、輸血療法におけるドナーアフェレーシスや、治療的ヘムアフェレーシスの今日までの展開について述べるとともに、造血細胞移植を中心とした、細胞治療におけるアフェレーシスの展開について触れたい。

1 輸血関連のアフェレーシスと 治療的ヘムアフェレーシス

1) アフェレーシスの夜明け

アフェレーシス (apheresis) という言葉は、分けるというギリシャ語にその語源を発している¹⁾。プラズマフェレーシス (plasmapheresis) という用語が最初に記載されたのは1914年 Abel らによってであった²⁾。血液を分画し、医療に応用していく作業をヘムアフェレーシス (hemapheresis) と呼ぶ。ヘムアフェレーシスと輸血は密接な関係にあるが、輸血やヘムアフェレーシスに理論的根拠を与えたのは1616年の William Harvey の血液循環論であった³⁾。その後、Blundell が1818年には血液型の知識もないままではあるが、ヒトからヒトへの同種輸血

による救命の報告を行っている⁴⁾。1900年にLandsteinerによりABO血液型が発見され⁵⁾、1902年にはAB型が発見された⁶⁾。アフェレーシスにとっても、輸血医学にとっても重要なのは、1914年の抗凝固剤としてのクエン酸ソーダの開発である⁷⁾。1933年にはヘパリンが精製された。その後1943年に、血液保存液としてACD液が開発され⁸⁾、これによって、血液の保存と、遠心分離法による体外循環が容易になった。

アフェレーシスの最も初期の形態は瀉血である。古来、瀉血はさまざまな疾患の治療法として用いられてきた⁹⁾。その後、抗凝固剤の開発により、治療の範囲は広がり、同種血の輸血と交換輸血(全血交換)が施行可能となった。血液を抗凝固剤並存下に遠心分離すると、**図**に示すように、比重によって、血漿を最も中心にして各種血球層が重なり合いながら重層する。各層をターゲットにすることで、各血液成分の採取や除去が可能になる。このように遠心分離法を用いて、血液を比重によって分画することが始まり、輸血用血液を全血のみならず各成分に分画することにより、必要な成分のみを利用する成分輸血が可能となった。これにより輸血用血液の有効利用と、必要な成分のみの十分量の輸血が可能となり、輸血療法の有効性は高まった。

輸血用血液の血液成分の分離は、血液バッグを用いた遠心分離が行われている。その概要は、多重連結バッグを用いて、採取した全血を、最終的に赤血球濃厚液、血小板濃厚液、血漿に分離する。まず低速遠心で、多血小板血漿を作りそこから各製剤を作る方法(米国等)と、高速

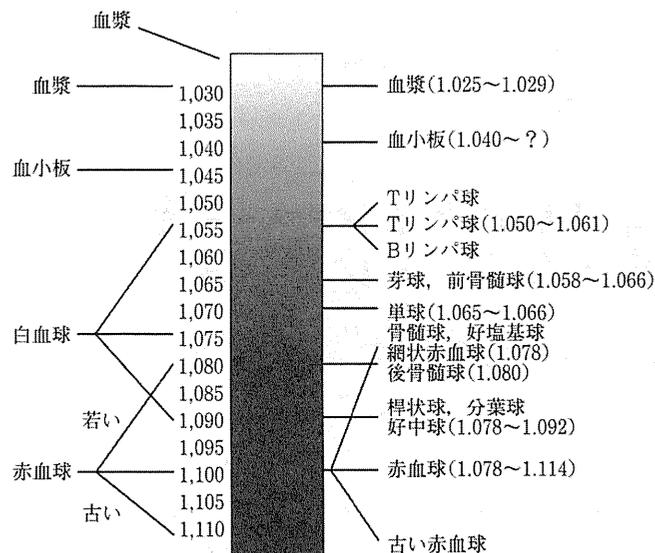


図 血液成分の比重による分画

血液を遠心分離すると比重によって各血液成分に分かれる。
(フレゼニウス社のカタログより抜粋)

遠心でパフィーコート層を分離し、そこから各製剤を作る方法(ヨーロッパ)とがある¹⁰⁾。このような形での成分血液製剤の作成は今日まで継続されている。ついで、以下に述べる遠心式の血液成分分離装置の誕生により、アフエレーシスを用いることで、大量の血液成分が単一ドナーから確保可能となり、移植や大規模な手術における輸血療法が非常に容易になった。当初、治療的アフエレーシスは多重連結バッグを利用することで、batch方式で不要な血液成分の廃棄と、それに相当する置換血漿の補充を行うことにより可能となったが¹¹⁾、効率、手間、所要時間の問題があった。

2) 遠心式血液成分分離装置の開発

生体と直接連続させて、オンラインで処理が可能となる遠心式の血液成分分離装置の誕生によって、治療としてのアフエレーシスの実施が無理なく行えるようになった^表。その原型は1940年代に考案されたCohn ADL blood fractionator¹²⁾と呼ばれるもので、間歇的に採血と分離、返血を繰り返すものであった。間歇式の血液成分分離装置は、1973年にHaemonetics Model 30 (HM30)¹³⁾が、ヘモネティクス社によって製作されたが、装着の容易な滅菌済で使い捨ての遠心回路をもち、ドナーアフエレーシス、治療的アフエレーシス両面で普及していった。現在では、同じタイプの後継機は、血液成分分離に特化する形で、主に赤十字血液センターでドナーアフエレーシスに用いられている。一方、ドナー、患者への負担の少ない、連続式血液成分分離装置については、1960年代にFreireichらが、Aminco (NCI/IBM) Celltrifugeを作成した。Celltrifugeは、遠心ボウルが使い捨てではなく、洗浄、消毒、滅菌が必要でプライミングに長時間を要し56～60回の使用にしか耐えなかったが¹²⁾、改良型Celltrifuge IIになり、使い捨ての体外循環回路が初めて採用された。Celltrifugeの改良型といえるIBM2997や、

表 体外循環によるアフエレーシスの歴史

1914年	抗凝固剤としてのクエン酸ソーダの発見
1933年	ヘパリンの精製
1943年	ACD液による血液保存
1940年代後半	Cohn ADL blood fractionator (間歇式遠心式血液成分分離装置の原型)
1960年代	Aminco (NCI/IBM) Celltrifuge (滅菌消毒要) (連続式遠心式血液成分分離装置の原型)
1970年	連続濾過式白血球アフエレーシス
1973年	Haemonetics Model 30 (滅菌済使い捨て遠心回路) (間歇式)
1970年代後半～	IBM2997, Fennwal CS3000, Celltrifuge II (滅菌済使い捨て遠心回路) (連続式)

Fenwal CS3000 が連続式血液成分分離装置として開発され、連続式であるため、長時間使用してもドナーや患者の負担が少なく、所要時間も短いため、ヘムアフェレーシスは普及していった。

3) 連続濾過式アフェレーシス

遠心分離以外の方法としては、連続濾過式白血球アフェレーシス (continuous flow filtration leukapheresis) が生まれた。最初に Djerassi らによって 1970 年に報告された方法で¹⁴⁾、全身ヘパリン化したドナーの血液をナイロンやテロン繊維を充填したカラムを通過させ、顆粒球や一部の単球や血小板を吸着させ、他の成分は返血するとともに、最終的にカラムに吸着した顆粒球を、特別な溶出液を使用しつつカラムを叩いて回収し顆粒球輸血に利用する。安価な方法ではあるが、顆粒球の細胞膜の障害が強く、有効性を確保するには遠心式に比して3倍以上の顆粒球が必要ともいわれ、補体活性化等による、ドナーの副作用も強い因此次第に用いられなくなった。

2 治療的ヘムアフェレーシス

1) 治療的プラズマフェレーシス

治療的ヘムアフェレーシスの中で最も頻繁に行われるプラズマフェレーシスについては、対象として最初に施行されたのは、原発性マクログロブリン血症による過粘稠症候群に対するものであった¹⁵⁾。初めて、プラズマフェレーシスがランダム化比較試験 (RCT) で優位性を示した疾患として、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) があげられるが¹⁶⁾、その後病因が、主に vWF (von Willebrand factor) の切断酵素である ADAMTS13 に対する抗体産生とそれによる ADAMTS13 欠乏によることが判明したのは RCT の数年後であった¹⁷⁾。

2) 血球増多等に対する治療的ヘムアフェレーシス

赤血球増多、白血球増多¹⁸⁾、血小板増多¹⁹⁾を改善させる必要がある場合には、遠心分離によるアフェレーシスが行われることがある。また、たとえば急性メトヘモグロビン血症等、病態の速やかな改善が必要な場合には、赤血球交換が行われることがある²⁰⁾。

3) 治療的白血球除去

現在わが国では、ポリエチレンテレフタレート素材とした不織布による白血球吸着カラム

(セルソーバ[®]), と酢酸セルロース製ビーズを素材とした、顆粒球, 単球吸着カラム (アダナラム[®])²¹⁾が, 前者は関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎²²⁾, 後者は, 2 疾患に加えてクローン病にも保険診療として用いられ一定の成果をあげている。ただしその作用機序については十分明らかになっていない。このようなカラムでは, 吸着した白血球の機能や viability (生物活性) を傷害されない形での回収と利用はできない。白血球除去は遠心式血液成分分離装置を用いても実施可能である。

3 ドナーアフエレーシス

ドナーアフエレーシスとして, 血小板アフエレーシス, 血漿アフエレーシス, 顆粒球アフエレーシス, リンパ球アフエレーシスがある。

1) 血小板アフエレーシス

遠心式血液成分分離装置を用いたアフエレーシスによる血小板製剤が, わが国では赤十字血液センターの努力もあり標準的に用いられている。単一ドナーから, 十分量の血小板製剤が確保できるため, アフエレーシス製剤は, 感染の回避とともに血小板輸血で最も問題になる輸血不応性獲得の回避に重要と理論的には考えられるが, 輸血不応性の回避に関しては, 現在までに一般採血由来の血小板濃厚液との比較では, 有意差は示されていない²³⁾。

2) 顆粒球採取

顆粒球輸血は, 遠心式血液成分分離装置を用いたアフエレーシスによる採取でも, 効果発現のための十分な細胞数の確保が困難なため, 特に成人に対しては, あまり行われたい状態が維持していたが, ドナーへの G-CSF の併用により, 有効な採取細胞数を確保することが可能になり, わが国でも一部の施設で積極的に行われるようになった。

手技的には, バッグを用いる方法と, 遠心式血液成分分離装置によるアフエレーシスを用いる方法がある。保険診療として承認されていないこと, 健常ドナーに G-CSF や副腎皮質ホルモンを投与する必要があること, HES などを赤沈促進剤として用いることが多いこと等, ドナーの安全性の確保について問題点も残っている。国内において, ガイドラインが提示されている²⁴⁾。

4 造血細胞移植や細胞治療とアフエレーシス

末梢血中に造血前駆細胞が含まれていることは以前から知られていた。動物や人間で実験

に、パフィーコートを集めて造血を再構築できることが示されていたが、臨床的に、安定して、通常の末梢血より移植幹細胞源としての十分量の造血前駆細胞を得ることは困難であった。その後、化学療法後の造血回復期に、一時的に末梢血中の造血前駆細胞の濃度が上昇することが示され、その時期の細胞をアフエーシスにて採取することで移植可能な細胞数を確保できる場合があることが確認された²⁵⁾。1980年代前半の、条件設定の不十分なままでのパフィーコートの輸注による拒絶²⁶⁾や生着遅延の報告²⁷⁾ののちに、1985年に Kessinger らによって、steady state (定常状態)での末梢血の単核球分画のアフエーシスによって得られた自家(自己)末梢血造血前駆細胞を用いた自家(自己)末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : auto PBSCT) が初めて報告された²⁸⁾。その後1986年には、化学療法後の動員された末梢血造血前駆細胞を採取凍結保存して移植細胞源として用いた PBSCT の報告が相次いでなされている²⁹⁻³³⁾。さらにその後、G-CSF や GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) といった造血刺激因子の単独投与で、末梢血中に造血前駆細胞が動員されることが知られ³⁴⁾、化学療法との併用でさらに採取効率を高めうることが確認され、移植用の造血前駆細胞採取のための動員療法に利用されるようになった^{35,36)}。これによって、自家(自己)末梢血幹細胞移植は、汎用性のある治療手段として確立するとともに、抗腫瘍剤を使わずに動員が可能なることから³⁷⁻³⁹⁾、ドナーからの末梢血幹細胞採取への道が開け⁴⁰⁾、同種末梢血幹細胞移植が可能であることが示された⁴¹⁾。1995年には相次いで、G-CSF で動員された末梢血中の造血前駆細胞を用いた同種移植の報告がなされ、治療手段として確立していった⁴²⁻⁴⁴⁾。一方、得られた骨髓液を移植するに際して、血液型が主不適合の組み合わせである場合には、骨髓液中から、Ficoll-PaqueTM等を用いた比重遠心法で単核球を分離したり⁴⁵⁾、比重の差を用いて赤血球を除去したり⁴⁶⁾、プラズマアフエーシスにより、患者血中の対応抗体価を下げて移植を行っていたが⁴⁷⁾、採取した骨髓液から、血液成分分離装置を用いて、末梢血単核球採取と同様の手技で造血細胞分画を分離することで、閉鎖回路の中で、簡便、効率的な、幹細胞分画の濃縮が可能となった^{48,49)}。

以前、ABO 不適合造血幹細胞移植の際に、患者血中の血液型抗体を除去するため使用されていた、石英に血液型物質を固相化した Biosynsorb[®] 50) は最近 ABO 不適合臓器移植における抗体除去でわが国で承認申請がなされている。

造血細胞移植関連の細胞治療では、移植後の再発時⁵¹⁾、骨髓非破壊的移植での、混合キメラ時の完全キメラ獲得のためや⁵²⁾、移植後のウイルス疾患進展時の免疫療法としてのドナーリンパ球輸注 (DLI)⁵³⁾ のためのドナー末梢血リンパ球分画の採取が行われる。

5 細胞治療とアフェレーシス

遠心分離法による血球の採取は、血球の viability と機能を維持しやすい反面、比重により各層は重層しているため、標的細胞を単独で確保することは困難であることを理解する必要がある。

1) 再生医療

血管新生や心筋新生を目指す再生医療では、細胞源として骨髄造血細胞^{54,55)}(単核球分画)や、末梢血単核細胞(定常時もしくは、G-CSF 動員時⁵⁶⁾)が用いられ、batch もしくはオンラインで、採取細胞を濃縮する。HLA 不適合造血幹細胞移植でも行われているが、Isorex[®] や CliniMACS[®] で、抗 CD34 抗体結合磁化ビーズを用いて CD34 陽性細胞を選別し投与することも行われている。

2) 免疫療法

LAK (lymphokine activated killer cell) 療法は、悪性腫瘍患者において患者リンパ球をアフェレーシスで採取し、IL-2 で培養したあと、患者に輸注する⁵⁷⁾。樹状細胞療法⁵⁸⁾においては、やはり、患者単核球をアフェレーシスで採取し、途中で腫瘍抗原を付与しつつさまざまなサイトカインで培養し、患者の皮下、皮内もしくは局所に投与する⁵⁹⁾。

6 わが国の輸血細胞治療領域のアフェレーシスの問題点

欧米でのヘムアフェレーシスは、大部分が遠心分離で行われているが、わが国では、大半が膜分離法で行われ、赤十字血液センターでの成分採血を除けば、幹細胞採取に限って遠心式血液成分分離装置を使用している施設が多い。また、赤十字血液センターにおけるアフェレーシスは大部分が、成分採血専用器で行われている⁶⁰⁾。ドナーからの末梢血幹細胞採取において、日常的に遠心分離によるアフェレーシスが行われている欧米で、少なくとも 11 件の死亡例の報告があるが⁶¹⁾、日常的に遠心器を用いたアフェレーシスが行われていないわが国では、さらにリスクが高まる可能性がある。非血縁ドナーに限れば、骨髄採取では、全身麻酔を担当する医師は、麻酔科専門医もしくは指導医が望ましいとされているが⁶²⁾、遠心式アフェレーシスにおいては、操作者の資格自体が存在していないため、安全を担保する仕組みがないのが現状である。このため、日本輸血・細胞治療学会では、2010 年より、学会認定・アフェレーシスナーズの認定を開始している⁶³⁾。特に非血縁者間の同種末梢血幹細胞移植が始まり、非血縁ドナー