

tamoxifen (ノルバデックス) は性別・年齢を問わずに有効である¹⁾。

鉄欠乏性貧血には鉄剤が投与されるが、出血の多い症例では鉄の大量静注や頻回輸血を必要とする。

処方例

- ①～④は保険適用外。
- ① ルナベル配合錠：1錠，分1
- ② ボンゾール (100 mg)：2錠，分2
- ③ ノルバデックス (10 mg)：2錠，分1～2
- ④ フェロミア(鉄として 50 mg)：2～4錠，分1～2

本症の発症機序に注目した治療の開発が進んでいる。抗血管新生薬として、bevacizumab (アバスタチン) の第 II 相臨床試験が最近報告された (TOPICS 参照)。同様な機序として thalidomide が有効との報告がある²⁾。選択的エストロゲン受容体モジュレーター薬である raloxifene (エビスタ) は本症の原因遺伝子である *ENG* と *ACVRL1* の転写活性を刺激する作用があり、今後の臨床試験が注目される。

肺 AVM には経カテーテル塞栓術が行われる。また、肺 AVM での右→左シャントに由来する脳膿瘍の発症を予防するために本症患者の抜歯時には必ず抗生剤を予防内服させる。脳 AVM は無症状でも致死性出血予防のために脳外科的治療を行う。肝 AVM は高拍出性心不全症状を有するとき治療対象となるが、塞栓術は肝壊死を起こすリスクが高いため禁忌であり、生体肝移植しか有効な治療はない。最近、前述した bevacizumab が肝 AVM の新たな治療オプションとして期待されている。

② Ehlers-Danlos 症候群

紫斑に対する有効な治療はない。血管型での大動脈破裂の予防薬として β_1 遮断薬である celiprolol (セレクトール) の無作為化比較試験が行われ、動脈破裂の発生を劇的に抑制することが示された³⁾。この試験で血圧は予想に反してむしろ上昇していたことから本剤の効果は降圧による心血管負荷軽減によるのではなく、本剤が有する内因性交感神経刺激作用 (β_2 受容体刺激作用) を介してのコラーゲン産生促進作用の関与が推測されている。

処方例

- セレクトール (100 mg)：1～4錠，分1

b 後天性血管障害

① Schönlein-Henoch 紫斑病

通常は自然治癒するので、特別な治療は必要なく安静を保って対症療法をするのでよい。tranexamic acid は血尿出現時には凝血塊による尿路閉塞をきたす恐れがあるため禁忌である。

消化管症状の強い場合はステロイド薬が投与されるが、その有用性は証明されていない。腹部・関節症状が強く、ステロイド薬が無効で凝固第Ⅻ因子が 90% 以下に低下している場合は第Ⅻ因子製剤 (フィプロガミン) が奏効することがある。

腎炎に対するステロイド薬の効果については否定的見解が多く、またステロイド薬早期投与による腎炎発症の予防効果は否定されている。しかし、重症例に対してはステロイド薬や免疫抑制薬の投与が経験的に行われており、ステロイドパルスと ciclosporin の効果を比較した試験では ciclosporin が勝っていた⁴⁾。また、rituximab が奏効した症例報告がある⁵⁾。

処方例

- フィプロガミン P：3～5 バイアル/日，1日1回
緩徐に静注もしくは点滴静注，3日間

② クリオグロブリン血症

B 細胞腫瘍や膠原病がある場合はそれらの治療を行う。HCV-RNA 陽性の場合には慢性 C 型肝炎の場合と同様にインターフェロンと ribavirin の併用療法を行って HCV の排除を目指す。ステロイド薬の有用性は証明されていないが、重篤な腎炎を起こしている場合はステロイド薬、cyclophosphamide、血漿交換の併用療法が行われる。また、rituximab の併用が有効との報告がある。日常生活では寒冷曝露を避ける。

処方例

- ベグイントロン：1.5 μ g/kg/回，週1回皮下注
- レベトール（200 mg）：6 カプセル，分2（朝2カプセル，夕4カプセル）（体重60 kg以下の患者）

文献

- 1) Yaniv E et al : 1. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia ; a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope* **119** : 284-288, 2009
- 2) Lebrin F et al : Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* **16** : 420-428, 2010
- 3) Ong KT et al : Effect of celiprolol of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome ; a prospective randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* **376** : 1476-1484, 2010
- 4) Jauhola O et al : Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis ; a randomized trial. *Pediatr Nephrol* **26** : 2159-2166, 2011
- 5) Pillebout E et al : Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schonlein purpura ; case report. *Nephrol Dial Transplant* **26** : 2044-2046, 2011

2 血小板輸血の適応とそのピットフォール

1 予防的血小板輸血

血小板輸血には、活動性出血に対して止血目的で行われる治療的輸血と血小板減少による重篤な出血を未然に防ぐための予防的輸血の2種類がある。現在、血小板輸血の大部分は予防的輸血として行われており、強力な癌化学療法後の血小板減少症が対象となることが多い。とくに、急性白血病や造血幹細胞移植での使用量が多く、わが国における血小板輸血量の約2/3は血液内科で使用されている。

a 輸血トリガー値

これまでに予防的血小板輸血のトリガー値を2万/ μL から1万/ μL に下げても出血予防効果は変わらないことが、急性白血病・造血幹細胞移植患者を対象とした複数の無作為対照試験によって証明されてきた。ただし、これらの試験において、発熱、軽微でも新たな出血症状の出現、または侵襲的処置前のいずれかに該当する患者は1万/ μL 群でもそれ以上の値で輸血が行われたという点に注意しなければならない。すなわち、輸血トリガー値1万/ μL の適応となるのは発熱や新たな紫斑もない安定した患者のみであり、わが国を含め世界各国の輸血ガイドラインにこの付帯条件が記されていて、すべての患者でトリガー値1万/ μL を遵守せよとの内容ではない。欧米では毎朝、血小板数を測定して輸血適応であれば血小板輸血が当日に行われているが、わが国では輸血トリガー値確認のために患者から毎日採血することは一般に行われておらず、また血小板製剤を血液センターに予約する必要があるために、血小板値がトリガー値に到達しても当日中に血小板製剤を入手できるとは限らない。このため、わが国では2万/ μL を目標に輸血することはやむをえないと思われる。なお、再生不良性貧血や骨髓異形成症候群のような慢性的に血小板が減少している患者では血小板数を5,000/ μL 以上に保てば出血症状をコントロールできることが観察研究で示されている。

b 1 回投与量

血小板輸血での1回投与量はどのくらいが適切かについて、最近、米国で大規模な無作為比較試験（PLADO試験）が実施された。1,272例の造血器腫瘍患者への血小板輸血量を低・中・高用量（中用量が米国標準投与量で低用量はその半分、高用量はその2倍）に振り分けて、出血症状（WHOグレード2以上）を評価したところ、

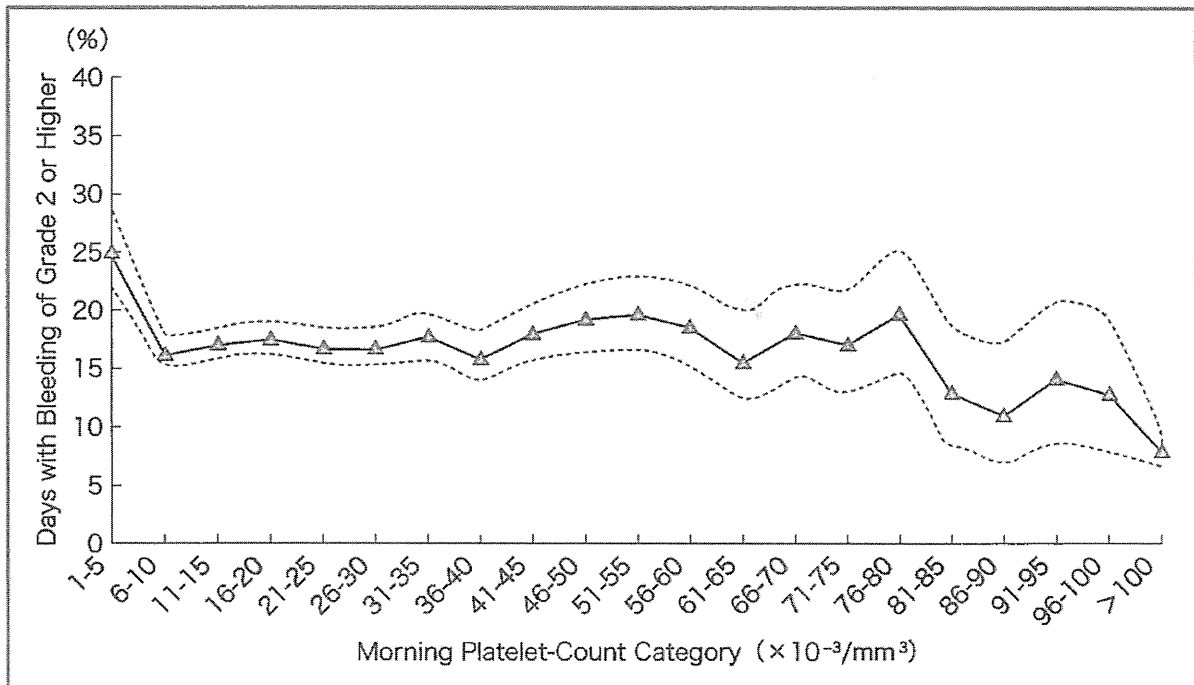


図1 血小板数と出血症状の相関

血小板数 5,000 未満および 80,000 を超える患者の出血頻度は 6,000~80,000 までの患者と有意差あり
点線は 95%信頼区間を示す。

[Slichter SJ, et al : N Engl J Med 362 : 600-613, 2010 より引用]

どの群も 70%前後で有意差はみられなかった。本試験ではトリガー値 1 万/ μL で輸血が行われた結果、低用量群は輸血血小板総量をもっとも少なかったものの輸血回数
は中・高用量群の平均 3 回と比べて 5 回と有意に多く、輸血間隔も低・中・高用量群
でそれぞれ 1.1, 1.9, 2.9 日と有意差があった。これらの結果から、低用量の血小板
輸血でも十分な止血効果は得られて製剤の節約になるが、輸血回数は多くなると結論
している。血小板輸血時には蕁麻疹などの不快な副作用が出やすく、またわが国では
血小板製剤の予約制もあり、輸血回数は少ないほうが望まれるので、低ないし中用量
がよいのではないと思われる。中用量はわが国での濃厚血小板製剤 (PC) 15 単位
にほぼ相当するので 1 回 10~15 単位の投与が適切と思われる。

C 血小板数と出血症状はどこまで相関するか

血小板減少の程度と出血症状の出現がある程度相関することは最近行われた
PLADO 試験でも観察されており、出血症状は血小板数 5,000/ μL 以下で明らかに増
加し、それ以上ではあまり変わらないものの 8 万/ μL 以上で有意に減少した (図 1)。
ただし、血小板数が出血リスクのマーカーではあるものの、出血症状が血小板数単独
によって規定されているわけではないことは臨床でよく経験する。従来から出血リスク
を高める要因として、発熱、感染症、凝固異常、局所的組織破壊 (肺炎、胃潰瘍、ウ
イルス性膀胱炎など) が挙げられており、発熱もしくは感染症の存在は血小板数とは
別の出血リスク要因として同定されている。また同じ程度の血小板減少でも正常組織
では出血しないが、炎症や癌組織では出血することが動物実験で実証されていて、そ

の機序の解明が進んでいる。出血症状の発現には多岐にわたる要因が絡んでおり、その要因別にトリガー輸血の適応基準を決める必要がある。

d 予防的血小板輸血は本当に必要か

上述した背景から血小板数のみを指標とした現在の予防的輸血がベストの手段であるかどうかは一概にいえなくなる。最近、造血器腫瘍患者をトリガー値 $1\text{万}/\mu\text{L}$ での予防的輸血群と出血症状を呈したときのみ輸血する治療的輸血群に無作為に振り分けて輸血量と出血症状を評価する2つの臨床試験が報告された。両試験とも治療的輸血群の出血エピソードは予防的輸血群よりも多かった。自己移植患者に限定すると出血頻度は変わらなかったが、治療的輸血群でも発熱や凝固障害のあるときは予防的輸血をしていることもあり、総じて現在行われている造血器腫瘍患者への予防的輸血の必要性が証明されたことになる。

e 観血的処置前の予防的血小板輸血

手術や観血的処置の前に行われる予防的輸血では、血小板数 $5\text{万}/\mu\text{L}$ を目標に輸血を行うのが望ましい。肝生検では $3\text{万}/\mu\text{L}$ 、中心静脈カテーテル挿入では $2\text{万}/\mu\text{L}$ 、腰椎穿刺では $1\text{万}/\mu\text{L}$ の基準で問題ないとの報告があるが、無作為対照試験はいまだ実施されていない。実際のところ、観血的処置局所からの出血は、血小板数よりも処置手技の拙劣によってより大きく左右されるので、血小板輸血よりも術者にこだわったほうがよい。

2 治療的血小板輸血

治療的輸血は点状出血や紫斑などの軽微な出血症状でなく、消化管、肺、脳からの出血のような重大な出血に対して行うものを指す。治療的輸血を行う場合に重要なことは止血を得るのに血小板輸血だけでよいのかどうかを症例ごとに検討することである。血小板数が減少していることだけが原因で重篤な臓器出血をきたすことはむしろまれであり、炎症や抗癌薬による局所組織障害が大出血の原因であることは多い。治療的輸血では現在進行中の出血を止める効果を期待しなくてはならず、血小板数 $5\text{万}/\mu\text{L}$ を目標とした輸血が経験的に行われている。

3 血小板輸血禁忌の病態

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) およびヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) では、血小板減少の原因が血小板血栓の多発による消費にあるので、血小板輸血は病態を悪化させることが理論的に考えられる。実際、血小

血小板輸血後に TTP, HUS もしくは HIT 症状が悪化した症例が報告されている。しかし、最近、これらの患者に手術や重篤な出血のために血小板輸血を行っても意外と病態は悪化せず止血効果が得られて有用であったとの報告があり、今後の検証が必要である。ただし、高度の血小板減少があるので今は出血症状がなくても予防的輸血をしておくといった安易な判断をしてはならない。

4 血小板輸血不応状態

血小板輸血を行っても予期したほどの血小板数増加が得られない場合を血小板輸血不応状態と呼んでいる。不応状態に陥る原因には、免疫性と非免疫性の要因がある(表 1)。免疫性要因のほとんどは抗 HLA 抗体によるものであり、輸血製剤に混入している白血球が抗 HLA 抗体産生の原因である。現在は白血球除去フィルターを通過させた製剤が日本赤十字社から供給されているため HLA 抗体による輸血不応は著減している。しかし、白血球除去フィルターは HLA 抗体の産生を完全阻害するものではなく、急性白血病患者の 3% は寛解導入療法時に HLA 抗体による輸血不応を呈する。

抗 HLA・HPA 抗体検査

輸血不応状態が確認されたら原因検索のため HLA 抗体の検索を行う。HLA 抗体の検査法としてはリンパ球傷害活性を指標にした LCT 法が用いられてきたが、近年は精製 HLA 抗原を固層化したマイクロビーズへの結合性をフローサイトメーターで測定する蛍光ビーズ法 (FlowPRA[®], LABScreen[®]) が高感度で簡便なため、検査の主流になっている。この方法では HLA 抗体の抗原特異性を決定しやすいので HLA 適合血小板の選択に有用であり、また移植患者では拒絶につながりやすいドナー HLA 抗原に対する抗体保有状況がわかる。その他、血小板やリンパ球への結合性をフローサイトメーターでみる PIPT, LIFT 法や HLA 抗原固層化プレートを用いた ELISA 法 (QuickScreen[®], PAKPLUS[®])、血小板抽出抗原固層化プレートへの抗体結

表 1 血小板輸血不応症の原因

- 免疫性
 - HLA 抗体
 - HPA 抗体
- 非免疫性
 - 発熱
 - 感染症
 - 脾腫
 - DIC
 - 造血幹細胞移植
 - TBI, GVHD, CMV 感染, TMA
 - 薬剤性
 - アムホテリシン B, バンコマイシンなど

合性を抗ヒト IgG 抗体感作赤血球の凝集反応で検出する混合受身凝集法 (anti-PLT・MPHA・スクリーン[®]) などがある。HLA 抗体が検出されれば、それが血小板輸血不応の原因である可能性が高いが、HLA 抗体は必ずしも輸血不応状態を誘発するとは限らない点に注意が必要であり、HLA 抗体が産生された患者の約 1/3 にしか輸血不応はみられない。また、HLA 抗体は経過中に消失することがあり、消失例では再び通常の血小板輸血が有効となるので、定期的に検査を行なうことは価値がある。

血小板輸血不応状態の原因となる同種抗体としては HLA 抗体のほかに血小板膜蛋白の遺伝的多型を認識する HPA 抗体がある。これは血小板自体が免疫原なので白血球除去フィルターは無効であり、よい予防策がないが、幸いなことに頻度はきわめて少ない。HPA 抗体の検査法として、上述の蛍光ビーズ法や混合受身凝集法のほか、血小板膜蛋白に特異的なモノクローナル抗体を用いた MAIPA 法が感度の高い方法として用いられている。ただし、HPA 抗体が検出されても輸血不応の原因となることはまれであり、さらに HPA 適合血小板の供給体制がまだ確立されていないので輸血不応における HPA 抗体検査の臨床的意義については不明瞭な点がある。

b 抗血小板抗体検査

血小板抗体検査は患者血清中に血小板を認識する抗体が存在するかどうかを調べる検査で HLA 抗体と HPA 抗体のどちらの同種抗体も検出できるが、特発性血小板減少性紫斑病などでみられる自己抗体も検出するので特異性はない。一般に混合受身凝集法が使われている。患者血清中でなく循環血小板表面に結合している抗体を測定する血小板関連 IgG (PAIgG) 検査は自己抗体の検出感度は高いが、原因は何であれ血小板減少患者の多くが陽性となってしまう特異性が乏しい。

C 治療

血小板輸血不応状態と診断され、HLA 抗体が検出された場合は HLA 適合血小板を輸血することが現在もっとも確実な対応策である。HLA 適合血小板の輸血によって、60~70%の患者で血小板数の上昇が期待できる。HLA 適合血小板は、HLA 完全一致血小板という意味ではなく、患者 HLA-A, B 抗原について交差反応抗原も考慮して選択された血小板製剤である。しかし、この条件下でも HLA 適合ドナーが数少ないことは容易に想像でき、限られた献血登録ドナーから化学療法のサイクルごとにタイミングよく HLA 適合血小板を供給し続けることは困難を極める。強力な化学療法や移植療法を施行予定の患者では、血小板輸血が必要となる時期を予測してオーダーせざるをえないのが現状である。

HLA 適合血小板を投与しても血小板数の上昇が得られない場合はまず非免疫性要因の影響を考える (表 1)。血小板輸血不応患者への γ グロブリン大量療法は無効であり、正当化されていない。また、血小板数の増加が得られないにもかかわらず通常の血小板製剤を輸血し続けることが止血に有効であるのか否かは明らかでない。米国 (ASCO) と英国 (BCSH) の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通常の血小板製剤を予防的に輸血することの有用性は不明であるので止めるべきであり、出血イベントが生じたときにのみ輸血する方針を推奨している。

文 献

- 1) Slichter SJ, et al : Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 362 : 600-613, 2010
- 2) Wandt H, et al : Therapeutic platelet transfusion versus prophylactic transfusion in patients with hematological malignancies : an open-label, multicentre, randomized study. *Lancet* 380 : 1309-1316, 2012
- 3) Stanworth SJ, et al : A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368 : 1771-1780, 2013
- 4) Schiffer CA, et al : Platelet transfusion for patients with cancer : Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19 : 1519-1538, 2001
- 5) British Committee for Standards in Hematology, blood transfusion task force : Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122 : 10-23, 2003

新鮮凍結血漿の適応と そのピットフォール

1 新鮮凍結血漿 (FFP) の規格

日本赤十字社が製造・販売している FFP 製剤は 2013 年 9 月以降の供給分から従来の単位表記を廃止した。これまで全血採血由来の FFP 製剤には 120 mL を 1 単位とする 1 単位製剤 (120 mL) と 2 単位製剤 (240 mL) があつた。しかし、成分採血由来の FFP 製剤は 5 単位製剤 (450 mL) として扱われており、単位と mL の関係が製剤間で異なつていた。そこで、成分採血由来 FFP 製剤を 450 mL から 480 mL に増量して FFP-LR480 の表記とし、すべての FFP 製剤容量を 120 mL の倍数に統一した。製剤の単位表記は廃止し、従来の FFP-LR1 単位、2 単位製剤はそれぞれ FFP-LR120、FFP-LR240 の表記とした。

2 FFP の投与基準

FFP の主な投与目的は凝固因子の補充である。したがって、凝固因子がどのくらい不足しているのかをプロトロンビン時間 (PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 検査で投与前に確認しておくのが原則であり、その結果と出血症状をもとに FFP の適応を決定する。厚生労働省ガイドラインでは凝固検査異常はあつても出血症状のない患者には FFP を予防的には投与しないことになっている (表 1)。FFP 投与に関する質の高い大規模無作為試験はまだ行われていないので、この基準は確立したものとはいえないが、現時点でもっとも確からしいエビデンスは、これまでの小規模無作為比較試験がいかなる患者を対象にしても FFP の予防的投与の有用性を常に否定し続けていることである。

FFP の不適切な使用例として、①循環血漿量減少に対する補充、②栄養状態改善、

表 1 FFP 投与開始基準

- A. 止血すべき出血症状がある。
 - 1. 活動性の出血症状
 - 2. 観血的処置に伴う局所出血の危険
- B. 凝固異常がある。
 - 1. プロトロンビン時間 (PT) 30%以下 (INR 2.0 以上)
 - 2. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 各医療機関における基準値上限の 2 倍以上
 - 3. フィブリノゲン値 100 mg/dL 未満

上記 A の 1 項目かつ B の 1 項目を満たす場合に FFP の投与を開始する。

厚生労働省ガイドライン「血液製剤の使用指針」に準拠して作成。

【羽藤高明：出血性疾患に対する補充療法の基本 出血性疾患の実地診療。Med Pract 24：2161-2164, 2007 より引用】

③創傷治療の促進などがある。循環血漿量の補充にはより安全で有効な人工膠質液や等張アルブミン製剤を用いる。また、FFP中の血漿蛋白質は輸注されても分解・消費されるだけで患者の蛋白質源とはならず、栄養補給のためには中心静脈栄養や経管栄養を行う。また、血漿蛋白質が創傷治療に関与していることは知られているが、FFPを投与して創傷治療が促進したとのエビデンスはない。

3 FFPの投与量

止血効果が期待できる凝固因子活性は正常値の20~30%以上である。このレベルの上昇に必要なFFP投与量はFFP中の凝固因子が80%回収されると仮定すれば約10 mL/kgである。すなわち体重50 kgの患者にFFP 480 mLを投与すると凝固因子は約20%上昇する(表2)。しかし、生体内回収率は凝固因子ごとに異なり、第IX因子と第X因子の回収率は50%と低く、また第VII因子と第VIII因子の半減期は8時間前後と短い(表3)。さらに、凝固異常のある患者では凝固因子の産生低下や消費亢進などの病態が存在する。実際に、凝固異常のみられるICU患者10例を対象に平均12.2 mL/kgのFFPを投与したときの各凝固因子活性の上昇は10%程度にとどまっていた(表4)。したがって、凝固因子を止血レベルまで確実に上昇させるために必要なFFP投与量は理論値の2倍である20 mL/kg程度と推測され、体重50 kgの患者では約1,000 mLのFFPが必要ということになる。大量のFFP投与はNa 負荷と循環血液量増加による心不全を惹起しかねない。FFP投与前のPTやAPTTが明らかに延

表2 FFP輸注時の凝固因子活性上昇予測値(%)

体重(kg)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90	
補充凝固因子の血中回収率を80%とした場合															
輸血数(本)	1	96	48	32	24	19	16	14	12	11	10	8	7	6	5
	2		96	64	48	38	32	27	24	21	19	16	14	12	11
	3			96	72	58	48	41	36	32	29	24	21	18	16
	4				96	77	64	55	48	43	38	32	27	24	21
	5					96	80	69	60	53	48	40	34	30	27
補充凝固因子の血中回収率を60%とした場合															
1	72	36	24	18	14	12	10	9	8	7	6	5	5	4	
2	144	72	48	36	29	24	21	18	16	14	12	10	9	8	
3		108	72	54	43	36	31	27	24	22	18	15	14	12	
4			96	72	58	48	41	36	32	29	24	21	18	16	
5				90	72	60	51	45	40	36	30	26	23	20	

1本の血漿量は240 mL; FFP-LR240(旧2単位製剤)

投与FFP量(mL)=投与FFP単位数×240 mL, 循環血漿量(mL)=体重(kg)×40(mL/kg)

凝固因子レベル上昇期待値(%)=投与FFP投与量(mL)×血中回収率(%) / 循環血漿量(mL)

[日本輸血・細胞治療学会編:輸血療法マニュアル 改訂5版, テルモ・テルモBCT, 東京, 2013より引用]