

# 白血球除去フィルター (Sepacell R-500 A/Pall PL 50/100) 使用による抗血小板抗体産生に及ぼす効果

1) 奈良県立医科大学輸血部

2) 奈良県立医科大学第2内科学教室

下山丈人<sup>1)</sup>, 藤村吉博<sup>1)</sup>, 河本順雄<sup>1)</sup>, 西田幸世<sup>1)</sup>  
吉田英里<sup>2)</sup>, 水本保子<sup>2)</sup>, 八木秀男<sup>2)</sup>, 松本雅則<sup>2)</sup>  
山中貴世<sup>2)</sup>, 森井武志<sup>2)</sup>, 西川 潔<sup>2)</sup>, 成田亘啓<sup>2)</sup>

## EFFECTIVE PREVENTION AGAINST THE DEVELOPMENT OF PLATELET ALLO-ANTIBODIES USING FILTERED BLOOD PRODUCTS

TAKETO SHIMOYAMA<sup>1)</sup>, YOSHIHIRO FUJIMURA<sup>1)</sup>, YOSHIO KAWAMOTO<sup>1)</sup>,  
SACHIYO NISHIDA<sup>1)</sup>, ERI YOSHIDA<sup>2)</sup>, YASUKO MIZUMOTO<sup>2)</sup>, HIDEO YAGI<sup>2)</sup>,  
MASANORI MATSUMOTO<sup>2)</sup>, TAKAYO YAMANAKA<sup>2)</sup>, TAKESHI MORII<sup>2)</sup>,  
KIYOSHI NISHIKAWA<sup>2)</sup> and NOBUHIRO NARITA<sup>2)</sup>

*Blood Transfusion Service<sup>1)</sup>, 2nd Department of Internal Medicine<sup>2)</sup>, Nara Medical University*

Received November 30, 1992

*Summary*: To minimize various post-transfusion complications caused by white blood cell components, Sepacell R-500 A filters (Asahi Medical) for red blood cell products and PL 50/100 filters (Pall) for platelet products to remove white blood cells were clinically used in a total of 46 patients with leukemia and its allied disorders, and the results were compared with those of 19 patients with whom the filters were not used.

Platelet allo-antibodies, assayed by mixed passive haemagglutination (MPHA) method, developed in 10 patients out of 19 (52.6%) without use of the filters and in 8 patients out of 22 (36.4%) with whom the filters were partially used. However, development of such antibodies was significantly lower when pre-filtered blood products were used throughout; only two patients out of 24 (8.3%). Another common complication, a non-hemolytic febrile reaction, was also considerably reduced by using these filters. Therefore, we recommend that these filters should be used from the beginning of transfusion therapy, and that their use should never be interrupted throughout the treatment.

### Index Terms

platelet, platelet allo-antibody, filter

### 緒 言

白血病治療における今日の好成績をささえるものの1つに輸血療法の発達があげられる。血小板および赤血球の反復輸血によって、より強力な化学療法が可能となり、

長期生存率の向上をもたらした。しかし一方、それらの反復輸血によって、血小板輸血不応状態や非溶血性発熱反応といった治療上難渋する問題も出現してきた。これらの副作用は抗HLA抗体が主に関与し、血液製剤中に混入する白血球によって同種免疫が誘導されるために生

じると考えられている<sup>1)</sup>。近年血液製剤から白血球を除去するフィルターの開発がおこなわれ、広く臨床使用されつつある<sup>2)3)4)</sup>。今回我々は、白血球除去フィルターを用い、白血球を血液製剤から除去することによって、抗HLA抗体を含む広義の抗血小板抗体の産生と非溶血性発熱反応を含む輸血時の副作用がどの程度抑制されるかを検討したので報告する。

### 材料及び方法

1) 患者：1987年4月から1991年10月までに奈良県立医科大学第2内科に入院した後天性血液疾患計65例で、内訳は、急性非リンパ性白血病(ANLL)33例、急性リンパ性白血病(ALL)11例、骨髄異形成症候群(MDS)6例、慢性骨髄性白血病(CML)5例、悪性リンパ腫(ML)5例、再生不良性貧血(AA)3例、その他多発性骨髄腫(MM)と赤芽球癆(PRA)各1例である。これらの患者はいずれも初回スクリーニング時にすでに抗血小板抗体(後述)が陽性であった例、輸血歴が不明瞭な例は含まれていない。

患者を白血球除去フィルターの使用の有無によりI~III群に分類し比較検討した。I群は白血球除去フィルターを一度も使用していない非使用群、II群は白血球除去フィルターを一部の輸血の際に使用し、使用、非使用の両方の輸血歴を有する一部使用群、III群は輸血の際に全て白血球除去フィルターを使用した全使用群である。I~III群の症例数および対象疾患をTable 1に示す。

2) 使用血液製剤：赤血球製剤は主に洗浄赤血球を、血小板製剤は奈良県赤十字血液センターより供給された成分分離血小板を主に用いた。

3) 白血球除去フィルター：赤血球製剤にはSepacell R-500 A(旭メディカル)を、血小板製剤にはPall PL 50/100(ポール)を用いた。

4) 抗血小板抗体スクリーニング検査：抗HLA抗体を含む広義の抗血小板抗体の検出はOlympus社のMixed Passive Haemagglutination(MPHA)キット<sup>5)</sup>を用いて行った。

### 結果

1) 血液製剤使用量：血液製剤使用量をTable 2に示したが、赤血球および血小板製剤ともに各群で使用量、使用回数に有意差は認められなかった。

2) 抗血小板抗体陽性率：各群での抗血小板抗体陽性率をTable 3に示す。I群は19例中10例(52.6%)、II群は22例中8例(36.4%)、III群は24例中2例(8.3%)が抗血小板抗体陽性で、白血球除去フィルター全使用群

Table 1. Characteristics of patients

Group		I	II	III
Number of patients	Total	19	22	24
	Male	9	16	15
	Female	10	6	9
	(Pregnancy)	(8)	(6)	(9)
Age (Median)		17~73(53)	15~86(51)	17~77(48)
Diagnosis	ANLL	10	12	11
	ALL	3	3	5
	CML	2	2	1
	MDS	2	2	2
	ML	1	1	3
	MM	0	0	1
	AA	1	1	1
PRA	0	1	0	

Group I : filters unused

Group II : filters partially used

Group III : filters used

ANLL : Acute nonlymphocytic leukemia  
 ALL : Acute lymphoblastic leukemia  
 CML : Chronic myelogenous leukemia  
 ML : Malignant lymphoma  
 AA : Aplastic anemia  
 MDS : Myelodysplastic syndrome  
 MM : Multiple myeloma  
 PRA : Pure red cell aplasia

Table 2. Number and units of blood products

Group	I	II	III
Red blood cell products			
	Number of transfusion (median)	4~51(18)	1~45(20)
Units of transfusion (median)	8~102(35)	2~91(40)	4~99(22)
Platelet products			
	Number of transfusion (median)	0~120(25)	0~127(26)
units of transfusion (median)	0~1200(250)	0~1270(250)	0~1075(215)

Group I : filters unused

Group II : filters partially used

Group III : filters used

Table 3. Number of patients with platelet antibodies

Group	Number of patients	Number of patients with platelet antibodies (%)
I	19	10 (52.6)
II	22	8 (36.4)
III	24	2 (8.3)

\* p<0.01

\*\* p<0.05

Group I : filters unused

Group II : filters partially used

Group III : filters used

であるIII群は、非使用群であるI群および一部使用群であるII群と比較して有意に低率であった。

3) 輸血副作用の出現率：即時型の輸血副作用としては非溶血性発熱反応、発疹、搔痒感、悪心が認められた。輸血副作用の出現頻度を Table 4 に示した。輸血副作用のうち、非溶血性発熱反応の出現頻度は赤血球製剤では各群で有意差は認められなかったが、III群はI群と比較して出現頻度が低率である傾向を示した。一方、血小板製剤ではIII群はI群と比較して有意に低率であった。また、非溶血性発熱反応以外の輸血副作用の出現頻度は各群で有意差を認めなかった。

## 考 察

血液製剤に含まれる白血球により生じる輸血副作用としては、①抗血小板抗体(主に抗HLA抗体)の出現とそれによる血小板輸血不応状態、②移植片対宿主病(GVHD)、③HIV、HTLV-I及びCMVなどの感染症、④非溶血性発熱反応等が特に重要である。これらの輸血副作用の問題は、理論的には血液製剤中の白血球の混在を減少せしめることによって解決するものと推測される。血液製剤からの白血球除去の方法としては、①blood cell processorを用いる方法、②バッグを遠沈し白血球層を除去する方法、③白血球除去フィルターを用いる方法、④凍結製剤を作製し白血球を除去する方法などが試みられている<sup>1)</sup>。このうち前二者は、手間がかかる上に除去効率が悪い、操作が簡便な白血球除去フィルターの開発が待たれていた。従来、白血球除去フィルターとしてはcotton woolを用いたものが使用されていたが、近年、ポリエステル不織布をフィルターの素材として用い、高い白血球除去率と操作性の簡便さを特徴とした白血球除去フィルターが開発された<sup>2)3)4)</sup>。

今回我々は、ポリエステル不織布を用いた白血球除去フィルターとして、赤血球製剤に対してはSepacell R-500 A(旭メディカル)を、血小板製剤に対してはPall PL 50/100(ポール)を用い、抗血小板抗体産生および輸血副作用の出現がどの程度抑制されるかを検討した。抗血小板抗体陽性率は、除去フィルター全使用群では8.3%であり、非使用群の52.6%と比較して有意に低率であった。また、非溶血性発熱反応は白血球除去フィルターの使用によって出現率の低下を認め、臨床上的有用性が確認された。

Sirchiaら<sup>5)</sup>は濃厚赤血球2単位をSepacell R-500で処理すると白血球残存数は $6.1 \times 10^6$ であったと報告しており、またTakahashiら<sup>7)</sup>は血小板20単位をPall PLフィルターで処理すると白血球残存数は $1.17 \times 10^6$ であ

Table 4. Incidence of transfusion complications

Group	I	II	III
Red blood cell products			
Total units of transfusion	781	886	630
Incidence of NHFR frequency/unit	17 0.022	8 0.009	4 0.006
Incidence of other complications frequency/unit	8 0.010	1 0.001	2 0.002
Platelet products			
Total units of transfusion	6590	8325	5920
Incidence of NHFR frequency/unit	24 0.004	31 0.004	6 0.001*
Incidence of other complications frequency/unit	55 0.008	46 0.006	32 0.005

\*P<0.02 : compared with group I ;

NHFR : non-hemolytic febrile reaction

Group I : filters unused

Group II : filters partially used

Group III : filters used

ったと報告している。白血球の混入数が $1 \sim 10 \times 10^6$ 以下であれば抗血小板抗体の産生や非溶血性発熱反応はほぼ認められなくなる<sup>8)9)10)11)</sup>とされており、Sepacell R-500およびPall PLフィルターともにこのレベルまで白血球除去が可能と考えられる。

しかし、本検討では白血球除去フィルターを使用しても抗血小板抗体は2例、8.3%で陽性であり、また諸家の報告でも白血球除去フィルターを使用しても抗血小板抗体の産生は完全には抑制されていない<sup>8)12)13)14)15)</sup>。この原因としては除去される白血球数がこれらのフィルターの使用のみでは必ずしも充分ではない可能性と、輸注する血小板膜表面に吸着されているHLA抗原による抗体産生の可能性が考えられ、除去率の向上と共に、輸注血小板からのHLA抗原の解離について、さらに検討を積み重ねる必要があると思われる。

また、白血球除去輸血によって、抗血小板抗体の出現率の低下のみならず、その出現時期を遅延させるという報告<sup>6)</sup>も見られるが、今回の検討ではTable 5に示すように、フィルターの使用によって抗体の出現時期の遅延は認められず、かえって、使用製剤量での比較ではフィルター使用群では少量の輸血によって抗体が陽性となっている。

しかしながら、本白血球除去フィルターの使用によって抗血小板抗体の産生頻度が抑制され、さらに、非溶血性発熱反応の出現頻度も減少したこと、また、除去フィルター一部使用群では抗体陽性率は非使用群と大きな差異がみられなかったことから、フィルター及び輸注血液製剤の改善の余地は残しているものの、血液疾患に対し

Table 5. Units and duration of blood products used before positive conversion of platelet antibodies

Group	I	II	III
Number of patients with platelet antibodies	10	8	2
Units and duration of blood products used			
Red blood cell products, units (median)	0~70(10)	2~49(10)	8, 4
Platelet products, units (median)	0~520(120)	0~400(175)	0, 140
Duration of transfusion (month)	1~18(8)	1~14(2)	7, 1

Group I : filters unused

Group II : filters partially used

Group III : filters used

ては、当面、輸血開始時から積極的にこれらのフィルターを使用していくことが望ましいと考えられる。

## 結 語

1. 後天性血液疾患 65 例を対象として白血球除去フィルター(赤血球製剤には Sepacell R-500 A, 血小板製剤には Pall PL 50/100)を使用し, MPHA 法による抗血小板抗体の出現率を検討した。

2. 白血球除去フィルター全使用群は 24 例中 2 例(8.3%)に抗血小板抗体の出現を認め, 非使用群の 19 例中 10 例(52.6%)および一部使用群の 22 例中 8 例(36.4%)と比較して有意に低率であった。

3. 非溶血性発熱反応もフィルターの使用によって出現率が低下し, これらのフィルターの臨床的有用性が確認された。

4. 以上より, これらの白血球除去フィルターを積極的に輸血開始時から使用していくことが望ましいと考えられる。

## 文 献

- 1) 池田康夫, 半田 誠: 血液製剤からの白血球除去. *Immunohaematology* **11** : 145-152, 1989.
- 2) 長谷川秀弥, 関口定美, 堺 栄治: 白血球除去フィルター Sepacell R 500 の白血球除去能・赤血球通過能の分析. *血液事業* **13** : 17-23, 1990.
- 3) 宮本正樹, 石川善英, 小川篤子, 笹川 滋, 西村隆雄, 黒田 徹: 血小板輸血用白血球除去フィルターの開発, *日本輸血学会雑誌* **35** : 370-374, 1989.
- 4) Kicker, T. S., Bell, W., Ness, P. M., Drew, H. and Pall, D. : Depletion of white cells from platelet concentrates with a new adsorption fil-

ter. *Transfusion* **29** : 411-414, 1989.

- 5) Shibata, Y., Juji, T., Nishizawa, Y., Sakamoto, H. and Ozawa, N. : Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. *Vox Sang* **41** : 25-31, 1981.
- 6) Sirchia, G., Rebulla, P., Parravicini, A., Carnelli, V., Gianotti, G. A. and Bertolini, F. : Leukocyte depletion of red cell units at the bedside by transfusion through a new filter. *Transfusion* **27** : 402-405, 1987.
- 7) 高橋恒夫, 細田真理, 関口定美: フィルターによる濃厚血小板製剤からの白血球除去-Pall PL 100 および Pall PL 50 の評価. *医器学* **60** : 351-357, 1990.
- 8) Sniecinski, I., O'Donnell, M. R., Nowicki, B. and Hill, L. R. : Prevention of refractoriness and HLA-alloimmunization using filtered blood products. *Blood* **71** : 1402-1407, 1988.
- 9) Fisher, M., Chapman, J. R., Ting, A. and Morris, P. J. : Alloimmunization to HLA antigens following transfusion with leukocyte-poor and purified platelet suspensions. *Vox Sang* **49** : 331-335, 1985.
- 10) Synder, E. L. : Clinical use of white cell-poor blood components. *Transfusion* **29** : 568-571, 1989.
- 11) Saarinen, U. M., Kekomäki, R., Siimes, M. A. and Myllylä, G. : Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leukocyte-free blood components. *Blood* **75** : 512-517, 1990.
- 12) Andreu, G., Dewailly, J., Leberre, C., Quarre, M. C., Bidet, M. L., Tardivel, R., Devers, D., Lam, Y., Soreau, E., Boccaccio, C, Piard, N, Bidet, J. M., Genetet, B. and Fauchet, R. : Prevention of HLA immunization with leukocyte-poor packed red cells and platelet concentrates obtained by filtration. *Blood* **72** : 964-969, 1988.
- 13) van Marwijk Kooy, M., van Prooijen, H. C., Moes, M., Bosma-Stants, I. and Akkerman, J-W. N. : Use of leukocyte-depleted platelet concentrates for the prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization : a prospective, randomized trial. *Blood* **77** : 201-205, 1991.
- 14) 安田広康, 大戸 斉, 遠山ゆり子, 阿部力哉, 菊田

敦, 丸山幸夫, 大河原千恵, 神林裕行, 松田 信 :  
同種抗体産生予防における白血球除去フィルターの  
効果について. 日本輸血学会雑誌 37 : 501-505,  
1991.

- 15) 半田 誠, 池田康夫, 倉田義之, 樺 和央, 堀内  
篤, 降旗謙一, 木村之彦, 外山圭助, 高本 滋, 月  
本一郎, 吉田 尚, 浅井隆善, 伊藤武善, 馬場真澄,

新倉春男, 寺田秀夫, 宮本正樹, 笹川 滋, 関口定  
美, 二之宮景光, 増田道彦, 溝口秀昭, 高梨美乃子,  
清水 勝 : 白血球除去血小板輸血の抗 HLA 同種抗  
体発現予防効果について—白血球除去血小板製剤専  
用フィルターを用いた多施設共同プロスペクティブ  
スタディー. 臨床血液 33 : 451-460, 1992.