

シンポジウム 1

PC-HLA 輸血の現状と課題

シンポジウム1 司会のことば

PC-HLA 輸血の現状と問題点

高橋雅彦(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)

佐藤進一郎(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)

今回は5名の演者にPC-HLA輸血の現状と問題点について講演をお願いした。最初は、医療機関を代表して、都立駒込病院輸血・細胞治療科の奥山美樹先生に「PC-HLA輸血適応患者の現状」の講演をいただいた。年々、造血幹細胞移植患者数の増加に伴い、PC-HLA供給数が増加している。輸血患者の性別は、当初女性が多数を占めたが、最近では男性患者数と女性患者数は半数程度になってきている。急いでPC-HLAが必要な場合には患者指定ランダムPCを供給してもらえるので大変助かっている。また、O型異型のPC-HLA供給も減少しているので、溶血リスクの低減化が図られていると思うとの内容であった。

続いて、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターの柏瀬貢一検査三課長から、「PC-HLA供給の全国の現状」の話が合った。全国で患者指定ランダムPC(交差試験未実施)の供給数がPC-HLA供給数に占める割合が12.7%と著しく増加していることが示された。この理由は、医療機関が急いでPC-HLAを必要としている場合など、供給在庫にあるランダムPCからHLA型の適合する製剤を検索して、交差試験を行わないで供給するため、医療機関にとってはメリットが大きいと考えられる。また、ABO異型PC-HLA供給率も各ブロックセンターで異なっており、とくに溶血性副作用リスクの高いO型異型PC-HLAの供給率は、2.3～13.9%と差が認められた。関東甲信越ブロック血液センターではO型異型PC-HLAの供給は原則中止することに取り組んだとのことで、全国のブロックセンターも同様の対応が必要と考えられる。ドナープールについても各ブロックセンターで差が見られ、今後の安定供給や適合検索の確率を高める上でも、ドナープールの増加対策が必要と考えられた。

日本赤十字社北海道ブロック血液センターの高橋大祐検査一課二係長は、HLA検査法が高感度に

なった利点にともない、非特異反応と思われる偽陽性例が増加していること、そのような場合には、主治医の了解で患者指定ランダムPCとして輸血に使用してもらい輸血効果をみてもらうと、大部分に効果が得られていることなどを報告した。今後、このようなデータを全国的に収集し、交差試験ICFA法等のカットオフ値の見直しなどに活用できればと考える。また、全国的にはPC-HLAの初回申し込み検査依頼から実際の供給までは約1週間を要している。このような時間を待てない医療機関も多く存在している。北海道センターではこのような緊急依頼時のPC-HLA供給対応は申し込みから2～3日後には供給できるようにしている。

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターの杉山朋邦需給管理課二係長は、PC-HLAの初回申し込み検査依頼から実際の供給までは約1週間を要していること、製造所の集約化で供給施設までの血液の輸送に時間がかかる等の問題点があり、緊急時のPC-HLA供給に問題がある。その対応とし、各供給課で持っている在庫の中から適合検索でHLA型の適合するものがあれば、患者指定適合PC供給で迅速に対応する例が増加していることの現状報告があった。

最後に、東京都赤十字血液センターの松崎浩史副所長より、追加発言として「HLA適合血小板の供給における交差試験についての考察」の話があった。現在の患者血清とドナーのリンパ球の交差試験を実施して供給するPC-HLA供給方式から、患者のHLAタイピングと抗体スクリーニングを実施してそれに適合するドナーの血小板を直接交差試験せずにバーチャル(コンピュータ)クロスで供給する方式に変更を考えてもいいのではという提言であった。この最大のメリットは、事前に患者のタイプ&スクリーンをきちんと実施して供給するので、交差試験に関する時間がなくなること

である。すなわち、現在運用で供給している患者指定適合PC方式でPC-HLA供給が可能となることである。これは既に臓器移植でも取り入れられているので、製造承認の申請は必須であるが、将来的に極めて有望な対策と考えられる。

座長はこれらの演題をまとめ、今後は是非とも推進すべき事項として、①ABO同型PC-HLA供給

の推進、とくにO型異型PC-HLA供給の停止または洗浄血小板での供給、②HLA登録ドナープールの拡大、③医療機関が急いでPC-HLAを必要としている場合の患者指定適合PC(交差試験未実施)の適正な運用、④将来的にはタイプ&スクリーンによるバーチャル(コンピュータ)クロスで供給する方式への変更等を確認した。

シンポジウム1

PC-HLA 輸血適応患者の現状

奥山美樹(がん・感染症センター都立駒込病院輸血・細胞治療科)

1. 駒込病院におけるPC-HLA製剤の使用状況

東京都立駒込病院は、稼働病床数801床(一般771床 感染症30床)で、35診療科をもち、入院患者1日は平均678.1人、外来患者は1日平均1,159.5人で年間手術件数は5,888件(2013年実績)という規模の病院である。また「都道府県がん診療連携拠点病院」であり、さらに「造血幹細胞移植推進拠点病院」に全国で初めて認定された3施設の一つである。がんと感染症、とくに造血幹細胞移植を得意とする特徴をもつ。実際、2013年の造血幹細胞移植症例数は106症例と、我が国有数の移植施設である。そして、以上のような背景の中、2013年度の血液製剤総使用量は、赤血球濃厚液10,252単位、新鮮凍結血漿854単位、血小板濃厚液42,915単位であった。

PC-HLA 適応患者数の推移を見ると、年々適応患者は増加傾向を示し、とくに2010年度以降はその増加がさらに著しくなり、2012年度はこれまで最大で313人中33人(血液内科158人中30人)であった(表1)。PC-HLA 使用患者のPC使用患者に占める割合を図1に示す。

PC-HLA 適応患者が増加傾向であるのは、適応患者が翌年も継続使用することで蓄積されていくためではないかと考え、新規に適応となった患者数と継続使用している患者数を調査した。すると、継続患者は変動があるものの微増程度で、新規適

応患者の方が大きく増加していることがわかった(図2)。

次に全国との比較をするため、「血液事業の現状平成25年統計表」より日赤全体でのPC供給全体におけるPC-HLA 供給の占める割合(単位数)と、当院のデータと比較した。すると、全国的にもPC-HLA の比率は増加傾向にあるものの、ここ5年程度は2%程度で推移しており当院の血液内科は10数%以上で、2012年は最大の32.5%を占めた。

この増加曲線は、駒込病院で造血幹細胞移植の件数の増加曲線に類似し(図3)、当院が造血細胞移植拠点病院となり移植数が年々増加していることが一因であることが示唆された。

2. PC-HLA 使用上の問題点

PC-HLA の特徴として、製剤が患者ごとのオーダーメイドであるため、急な入用や不要に対応しづらいことが挙げられる。したがって、あらかじめ計画的にオーダーする必要があるが、それでも急に出血をきたした場合など予想外に必要なときなどは対応に苦慮する。実際にはやむを得ずランダムPCを使用することも多い。また、当院は移植センターとして移植目的で転院してくる患者や、移植後に元の病院に転院する患者も多い。それがPC-HLA 適応患者である場合、継続してPC-HLA の供給を受けるためには医療機関同士も

表1 駒込病院におけるPC-HLA適応実患者数の推移(上段は全体、下段は血液内科)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
PC-HLA	7	14	10	18	16	17	23	33	30
PC	289	277	311	300	289	269	297	313	295

(人)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
PC-HLA	6	14	10	15	15	15	23	30	29
PC	161	166	165	169	161	141	163	158	176

(人)

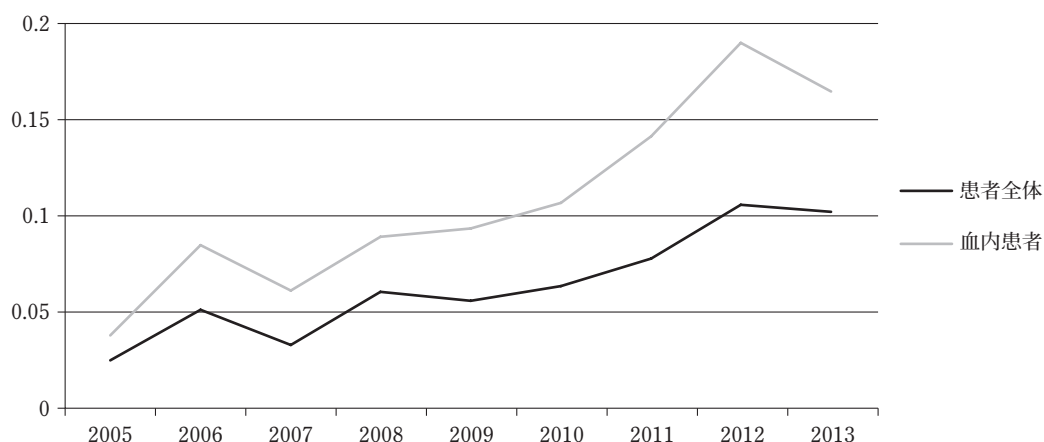


図1 駒込病院におけるPC-HLA適応患者割合の推移(PC-HLA使用患者数／PC使用患者数)

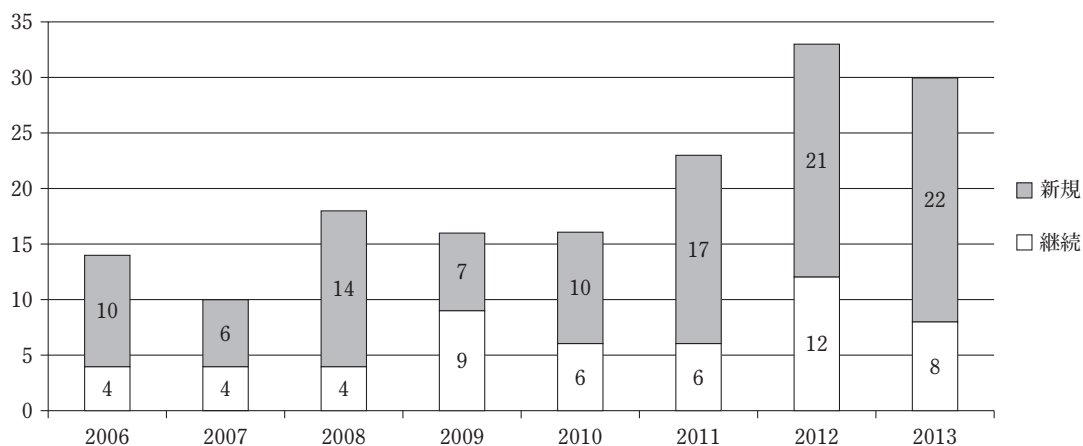


図2 新規適応患者状況

さることながら、血液センターとも情報を共有することが重要である。

PC-HLAの特徴のもうひとつは、血液型よりHLAが優先され、ときに血液型不一致の製剤を使用することである。マイナーミスマッチの場合は溶血性副作用が懸念され、メジャーミスマッチの際には輸血効果に乏しいとの報告もみられる。とくにO型の抗A、抗B抗体はA型、B型の抗体価よりも高いとの報告や、一方で抗体価が低くても溶血は見られ、抗体価は溶血反応の予測にはならないとの報告もある。いずれにしても、O型PCの

異型輸血は注意が必要であり、当院でも抗体価に応じて血漿除去(置換)を行っている。当院に供給されたPC-HLAのマイナーミスマッチの頻度と、O型以外の患者にO型が供給された頻度を調査した。すると、ミスマッチ、とくにO型以外の患者へO型が供給される例が2013年激減していることがわかった(表2)。

3. 結 語

PC-HLAの適応となる血小板輸血不応患者は増加傾向にあり、その一因として造血幹細胞移植の

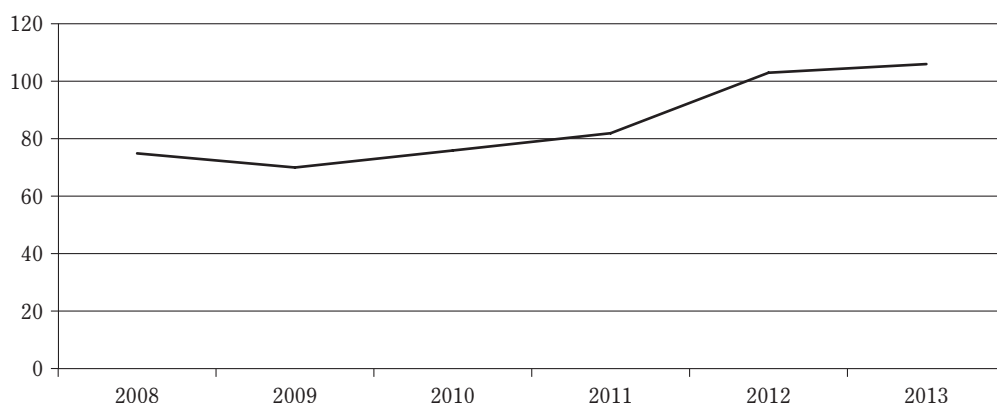


図3 駒込病院の造血細胞移植数の推移

表2 駒込病院に供給されたPC-HLA

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
総バッグ数	162	228	255	328	367	305	377	817	569
マイナー	54	95	77	91	108	71	80	139	103
ミスマッチ	(0.33)	(0.41)	(0.31)	(0.28)	(0.29)	(0.23)	(0.21)	(0.17)	(0.18)
O型以外に	8/157	25/186	21/204	30/277	56/264	40/196	38/208	58/355	13/462
O型供給	(0.05)	(0.13)	(0.10)	(0.11)	(0.21)	(0.20)	(0.18)	(0.16)	(0.028)

増加が考えられる。今後も移植医療は推進され、PC-HLAの需要はますます増加する可能性がある。血液センターには、迅速な供給の可能性、血漿除去(置換)製剤の供給、血液型一致製剤供給の全国

的な展開などの検討をお願いしたい。PC-HLA使用にはいくつかの問題点が存在するが、解決のために、医療機関と血液センターの綿密な連絡、情報共有、良好なコミュニケーションが重要である。

シンポジウム 1

PC-HLA 供給の全国状況

柏瀬貢一(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)

1990年7月に濃厚血小板HLA(以下PC-HLA)の供給が開始されてから、もうすぐ四半世紀が経とうとしている。実績が積み重なり、統計値が確立した1998年には、全国で11,686本のPC-HLAが供給されるようになった。その後も年々増加の一途をたどった。2004年に白血球除去血小板の供給が開始され、PC-HLAの供給は減少するのではないかとの予想がされた。しかしながら、2004年の12,509本の供給に対し、2012年は19,228本と5割近く増加していた(図1)。造血幹細胞移植数の増加とPC-HLA供給増が連動するかの如く推移している。その要因は現在のところ明確にできておらず、今後分析・調査が求められるところである。

PC-HLAの供給状況を把握するため2013年度について全国的な実態調査を行った。その結果は以下の通りであった。

1) 現在、PC-HLAは以下の4方法により確保されている(図2)。

- ①要請献血由来
- ②血小板予約献血由来
- ③製剤在庫からのパターン変更由来
- ④患者指定適合血小板(クロスマッチ未実施)
辰巳では血小板予約献血由来が多く、中四国では患者指定適合血小板が多いのが特徴的であった。

2) HLAタイピング済ドナー数は全国で約43万人であった(図3a)。

1本のPC-HLAを供給するため平均15.7人のドナープールが用いられていたが、中四国の5.2人から東海北陸の23.0人とブロック間差が大きかった(図3b)。

3) PC-HLAのABO同型率は平均62%で中四国の40%から東海北陸の76%とブロック間差が大きかった(図4a)。その要因は前述のHLAタイピング済ドナープール規模の違いが考えられた。また、O型異型供給率は全国平均5.3%で辰巳の2.3%から北海道の13.9%とブロック間差が大きかった(図4b)。

4) 抗A、抗B抗体価は、O型製剤の抗A抗体価が他とかけ離れ高かった(図5)。

まとめ

患者指定適合血小板、所謂バーチャルクロスマッチ済PC-HLAが12.7%とすでに多くの製剤が供給されており、安全性や有効性、効率性について議論が必要と思われる。

今後もHLAタイピング済登録者を増やすとともに、O型異型の供給が極力なくなるよう登録関係者、供給関係者と協力して取り組んでいきたい。

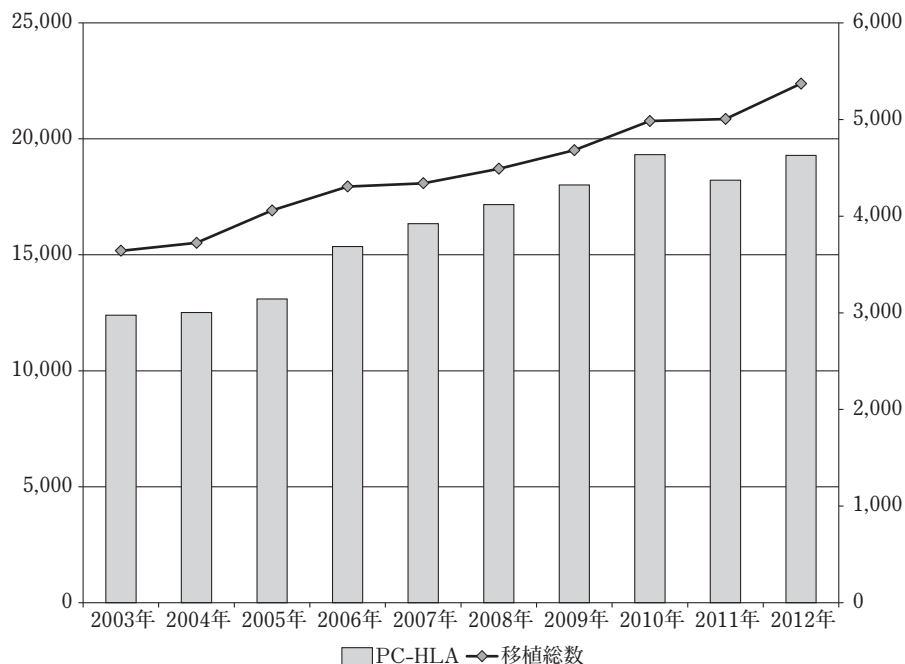


図1 PC-HLA 供給数と造血細胞移植総数

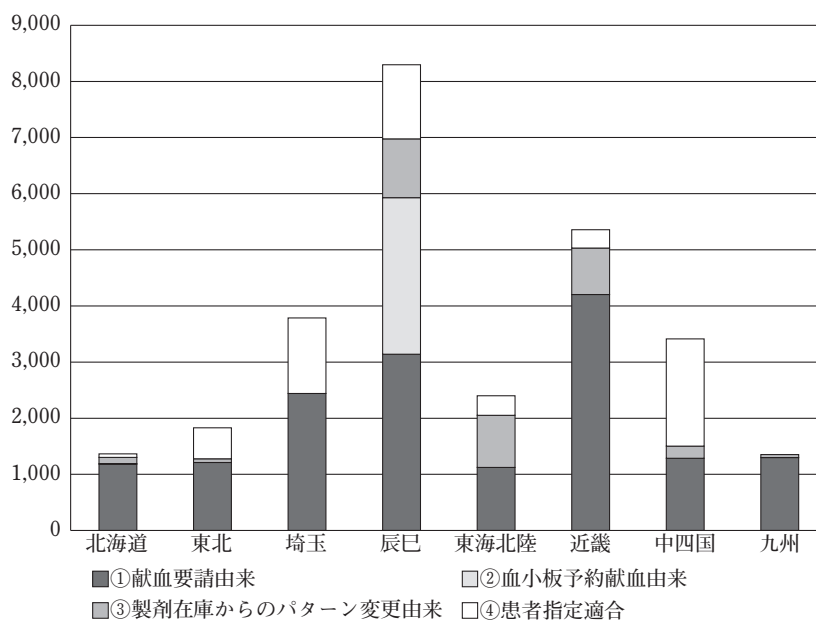


図2 PC-HLA 供給数(由来別)

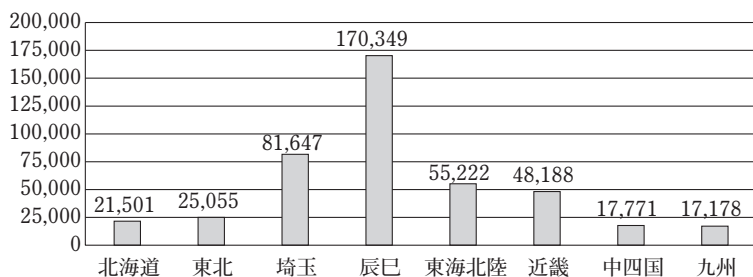


図3a HLAタイピング済献血者数(全国合計436,911人)

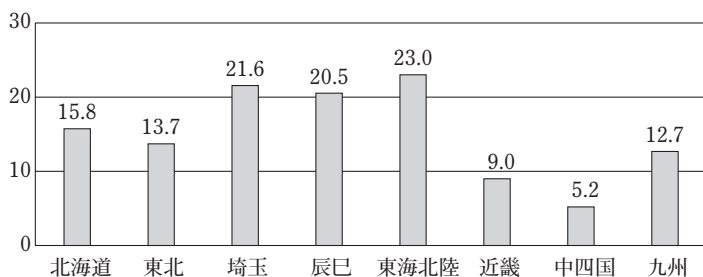


図3b HLA登録者/PC-HLA供給数(全国平均15.7人)

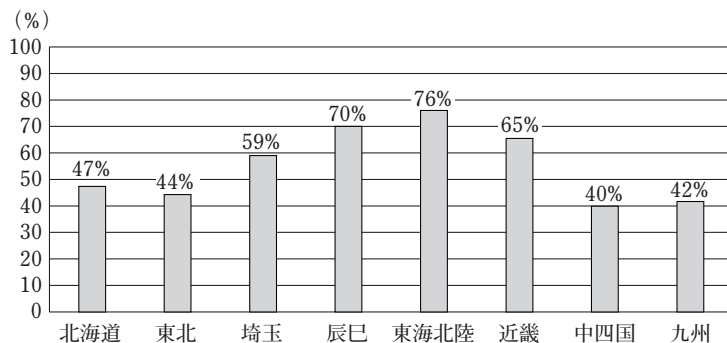


図4a ABO同型率(全国平均62%)

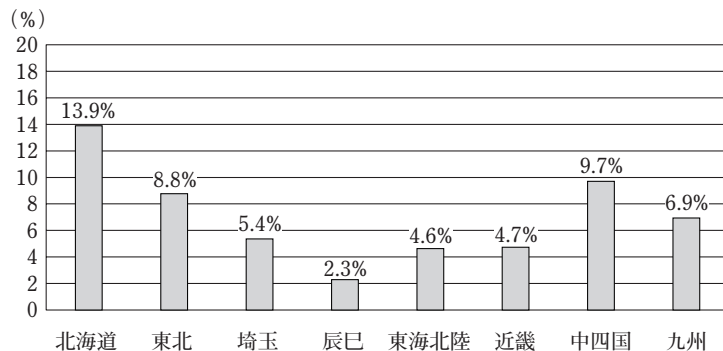


図4b O型異型供給率(全国平均5.3%)

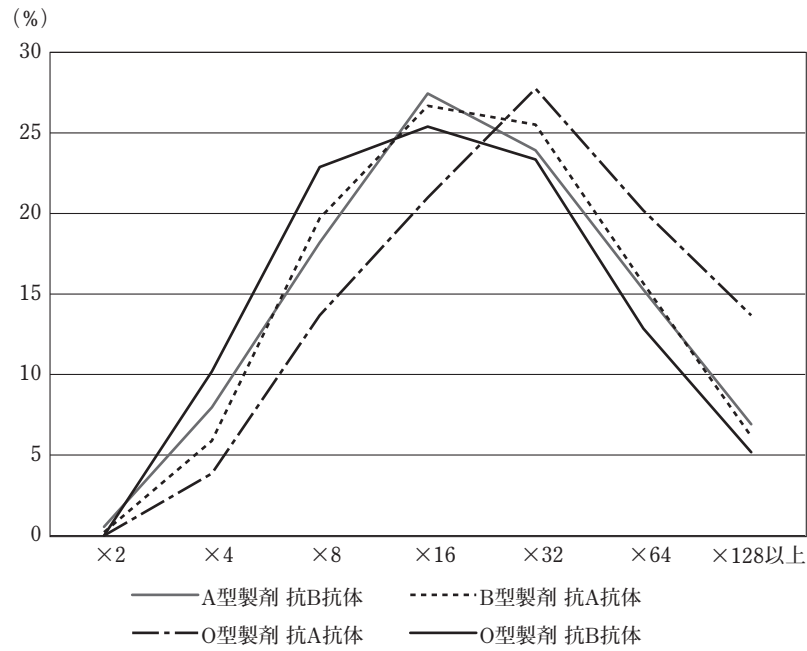


図5 抗A, 抗B抗体価

シンポジウム 1

PC-HLA 供給に係る検査の問題点

高橋大輔(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)

現在日赤で行われているHLA抗体スクリーニング検査には抽出精製抗原を用いたWAKFlowを、許容抗原の検索や出庫前の交差適合試験には、LABScreen Single AntigenやICFA法が用いられている。いずれの方法も蛍光ビーズを用いた高感度検査法であり、低力価抗体による輸血不応の抑制に十分な効果を果たしている。しかしながら精製抗原やリコンビナント蛋白を用いた高感度化試薬に特有の弱点が近年明らかになってきている。とくにPC-HLA供給に係る検査において、臨床的意義に乏しいと考えられる低力価抗体や自然抗体の検出、あるいは交差試験の非特異反応といった問題が指摘されている。これによって供給可能な適合ドナーの減少や自然抗体による不必要なPC-HLAを供給している可能性、あるいは交差適

合試験が陽性となることによる出庫遅延といったことが発生している。このような検査の問題によって発生するPC-HLAの出庫遅延などの北海道ブロックでの対応について述べる。

図1は交差試験が陽性となった場合の北海道ブロックでの対応について示した。通常供給日に余裕がある場合はドナーの再要請、あるいは製剤在庫適合検索を行うことで対応可能である。しかし、当日に供給しなければならぬ場合や遠隔地への出庫など供給時間に余裕がなく、かつ供給在庫にも適合した製剤がないケースが日常的に発生する。このような場合、ドナーの再要請や製剤在庫のパターン変更などの対応が一般的であるが、北海道ブロックでは、再要請などで供給を遅らせるのではなく、輸血効果が見込める場合は、交差適

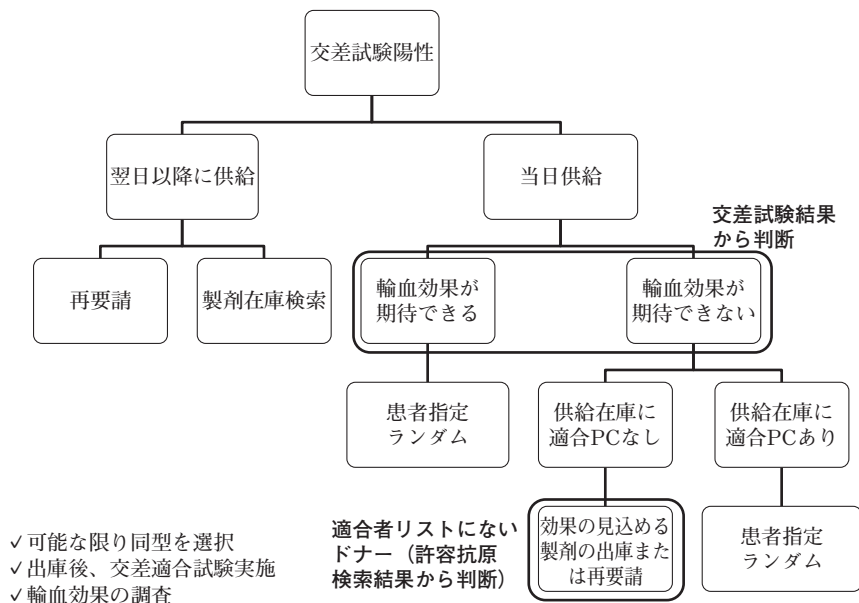


図1 北海道ブロックにおける交差試験陽性時の対応

合試験が陽性となった製剤であってもランダム血小板として出庫している。また、輸血効果が見込めない製剤の場合は、許容抗原検索結果を参考にし、供給在庫から適合者リストにない製剤を選択・出庫し、供給日の遅延を最小限にしている。ただし、このような製剤の供給には、主治医の了解や可能な限りABO型が同型のものを選択することや、出庫後の交差適合試験の実施などが必要と考えられる。このような事例の発生件数を調査したところ、北海道ブロックで2013年から2014年8月までの交差試験数2,368件に対して44例(1.86%)に交差試験陽性で供給遅延が発生しうるケースがみられた。陽性の内訳は、明らかに非特異反応と思われるのが4例、C-locusに対する特異性を含むHLA抗体によるもの、または非特異反応が疑われるものが40例であったが、その多くは輸血効果が期待できると考えられ、医療機関の要望があったためランダムPCとして供給していた。交差適合試験が陽性であった44例のうち、実際に供給し、かつ輸血効果の確認が可能であった16例についての輸血効果と交差試験結果との関連について評価を行ったところ、交差適合試験のIndex値が明らかに強いものでは輸血効果を認めなかったが、現在、

交差試験で規定されているカットオフ値2.0以上の場合でも反応性が微弱な場合は十分な輸血効果を認めた。

また、緊急時の対応として北海道ブロックでの対応を示した(図2)。通常、緊急時のオーダーに対しては、供給在庫で適合している製剤があれば、そのまま供給しているが、適合在庫がない場合は需給管理課からHLA検査室に連絡してもらい、許容抗原検索結果から輸血効果が見込める製剤をピックアップし、患者指定ランダムPCとして供給している。このような事例について調査を行ったところ、北海道ブロックで2013年から2014年8月までに受注したPC-HLA製剤、2432例中、64本(2.6%)で通常のドナー要請では間に合わないことから患者指定ランダムPCで対応していた。このうち、約半数の31例において適合者リストにない製剤を供給していたが、これらのうち輸血効果の判定が可能であった23症例中19例(82.6%)に輸血効果が認められた。このように北海道ブロックでは適合者リストにない製剤を供給在庫から出庫する場合があるが、製剤を選択する際にはLABScreen Single Antigen(LS-SA)による許容抗原検索結果を参考としている。LS-SAと輸血効果

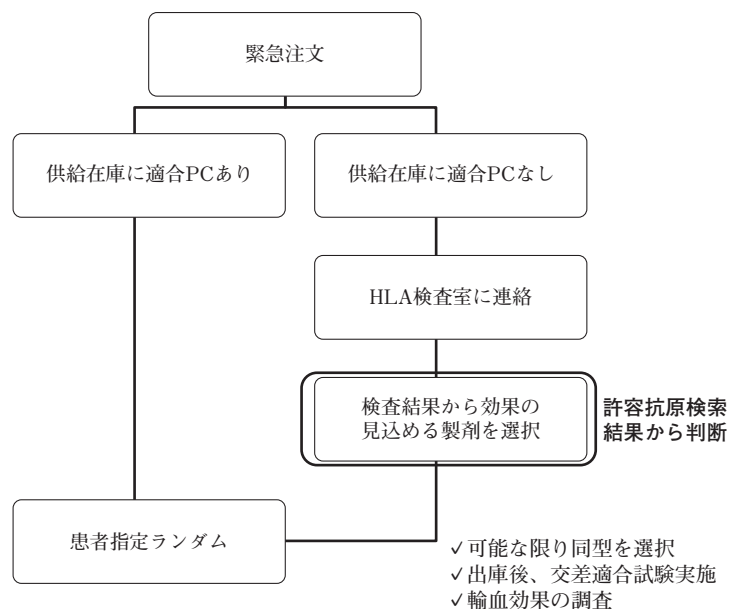


図2 北海道ブロックにおける緊急時の対応

との関連は不明な点が多く判断が難しいとされるが、我々の検討では不適合抗原に対するBNVの総和が6,000程度であれば輸血効果が得られる可能性が高いという結果を得ている。こういったデータを集積し活用することで、緊急時でも効果的な血液製剤を迅速に供給することが可能と考えられる。

近年、高感度検査の問題点の一つに自然抗体を検出しているという問題点も指摘されている。北海道ブロックにおける自然抗体の検出頻度を調べたところ、2013年から2014年の8月まで、医療機関からHLA抗体検査の依頼のあった366例中122例が陽性であった。これらのうち、自然抗体に特徴的な単一特異性を持つ抗体やインタクトな細胞と反応しない例が7例(5.7%)に認められた。自然抗体が疑われるケースでは、可能な限りインタクトな細胞との反応性をICFA法などで確認し、不必要なPC-HLAの供給を避けることがドナーの有効利用という点からも重要と考える。

近年のHLA抗体検査の高感度化により低力価抗体の抑止といった恩恵を受けている半面、上述のような問題点も存在しているというのが現在のPC-HLA供給に係る検査の現状である。このような問題点を改善するためには、高感度検査による結果の妥当性の検証、つまりどれくらいの抗体価までは、輸血効果が得られるのかといった臨床的意義についてデータの蓄積が必要であろうと思われる。また、アロ抗体と自然抗体の鑑別は困難と考えられるが、自然抗体に特徴的な特異性が知られていることや生の細胞との反応性をチェックすることである程度の鑑別は可能と考えられる。また、補体結合性の有無を調べることも有効な手段と考えられる。本稿では触れなかったが、PC-HLAのABO不適合輸血も重要な課題の一つと考えられ、今後はABO同型率の向上やO型血小板をO型以外の患者に輸血することを避けるなどの対応に取り組んでいくことが必要と思われる。

シンポジウム 1

HLA 適合血小板の供給時における交差適合試験についての考察

松崎浩史(東京都赤十字血液センター)

【はじめに】

PC-HLA 供給の課題は、安定供給の観点からはドナー確保であり、安全性の観点からは異型 PC-HLA の供給体制である。また、PC-HLA の有効性については HLA 交差適合試験が問題となるが、これらは互に関連もする。

【ドナー確保】

東京都センターでは常時数十名の患者に PC-HLA を供給している。2014 年のある時点での PC-HLA 供給患者数は 89 名で、1,000 人以上の適合ドナーを持つ患者は 49 名、55% であった (図 1)。従来、PC-HLA の確保は HLA ドナープールから適合献血者を検索し、応諾者を得ることから

始まっていた。しかし、ドナープールが拡大すると、HLA 既知の献血者は日々献血に来ており、適合ドナーが 1,000 人以上もいる (あるいはそれ以下でも) 患者では、適合者をわざわざ呼び出すまでもなく、献血に来ている献血者や予約者の中から PC-HLA を得ることができる場合が多い。とくに、PC 献血予約者に適合者を見出すことができれば、依頼応諾者と同様に PC-HLA を採血、製造できる¹⁾。一方、図 2 に示すように、PC として採血した製品を供給する方法もあり、それは HLA 交差適合試験と製剤構成パターン変更 (パターン変更) を行い PC-HLA として供給する方法と、それらを行わないで通常の PC 製剤 (患者指定適合 PC) として供給する方法である。

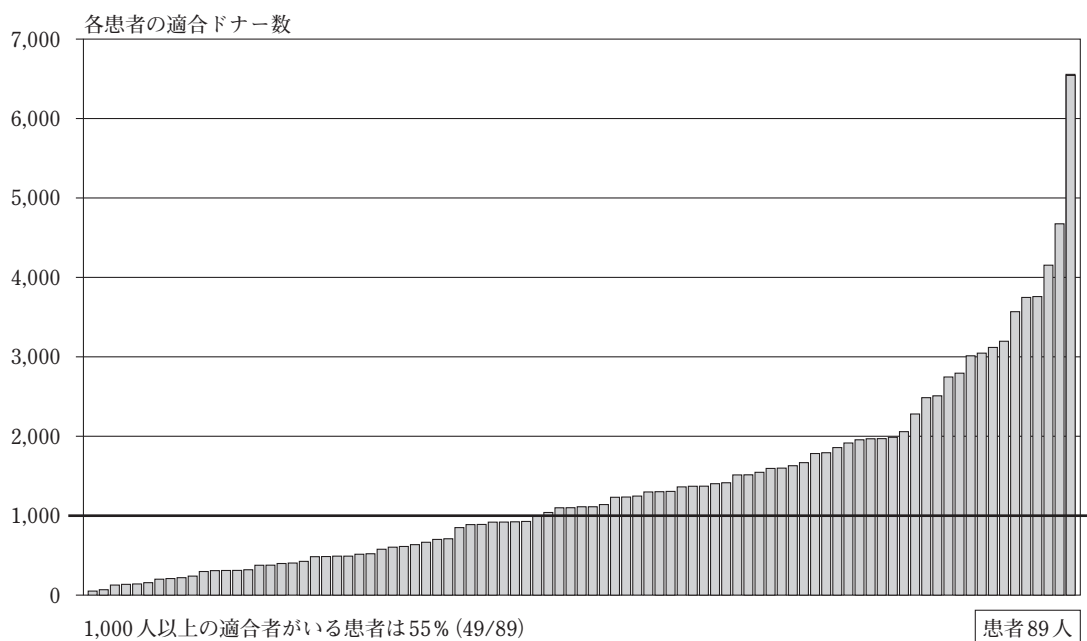


図 1 患者別の HLA 適合ドナー数

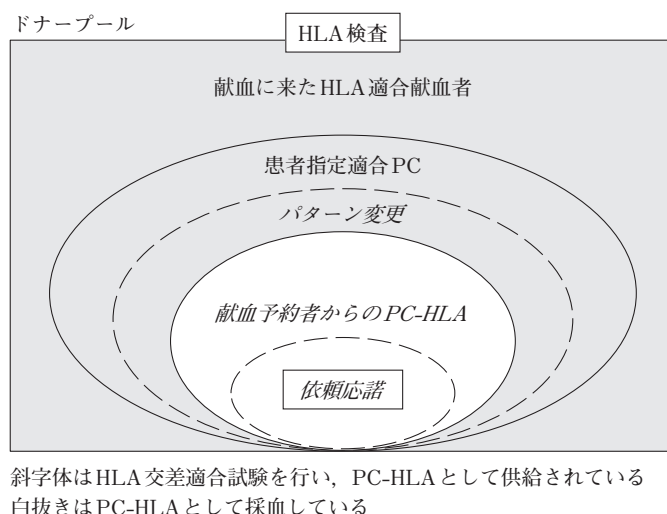


図2 ドナー数と検査

【異型PC】

異型PC-HLAは、溶血性副作用の有無が患者にとってリスクとなる。危機的出血への対応ガイドラインでは異型PCの適応について、O型PCの選択肢はない²⁾。Larssonらの報告³⁾では、溶血性副作用の原因となるPC製剤はすべてO型異型製剤であり、O型異型PCの供給は回避することが望ましい。東京都センターでは、ドナープールを拡大すると同時に2012年11月からO型異型PCの供給を回避することに努めており、医療機関ではPC-HLAの洗浄頻度が減少したと聞いている（図3）。

【HLA交差適合試験】

現在供給されているPC-HLAにHLA交差適合試験が必要かどうかは、臓器移植での考え方が参考になる。高精度のDNA-HLAタイピングと高感度のHLA抗体検査が可能となった今日、臓器移植ではVirtual crossmatchが実施され、供給にまつわる問題が回避されている。PC-HLAも同様に考えるのがよい。Petsらの報告⁴⁾ではHLA交差適合試験は、ランダムPCを使用する場合にのみ行われており、その方法は一度に10バッグのランダム

PCにHLA交差適合試験を行い、適切な製剤がなければ40バッグまで同じことを繰り返すというものである。一方、HLA 4抗原が一致（A matched）あるいは1抗原不明かブランク（BU matched）の場合や抗体と反応するHLA抗原を持たない場合（ASP：antibody specificity prediction）には、HLA交差適合試験を行わずに使用している。それでもこれら三者の血小板回収率に差はなく、ASPで得られるドナー数はA matched、BU matchedよりも格段に多いとしている。これらのことは、供給体制も含めて、HLA交差適合試験がPC-HLAに必須なのか検討する必要性を感じさせる。

【まとめ】

現状および上記のことを考慮して、HLA交差適合試験をVirtual crossmatchに変更した場合の患者と血液センターのメリット、課題を表に示した（表1）。

明後日届く検査の完璧なPC-HLAよりも、適合性に多少の危惧があっても、今、使用できるPC-HLAがどれだけ患者の救いになるかを考えると、私たちが向かう方向は自ずと定まるであろう。

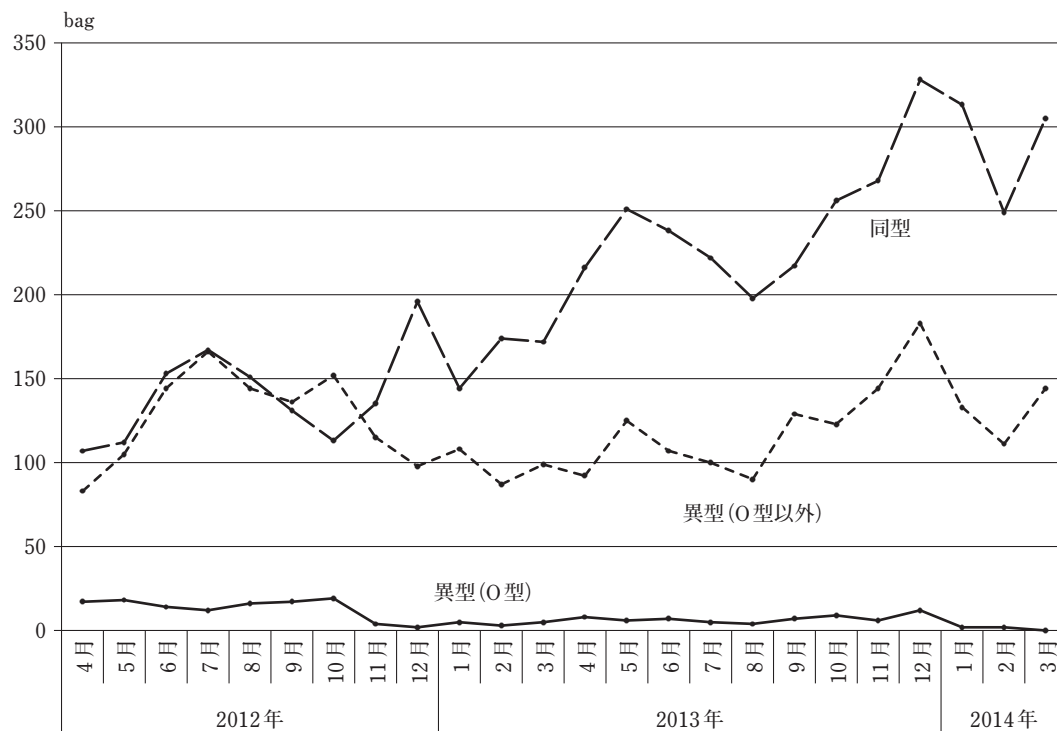


図3 異型PC-HLA(東京都センター)

表1 HLA交差適合試験をVirtual Crossmatchにするメリットと課題

	患者	血液センター
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ・ドナー選択範囲が広がる ・迅速に製剤が供給できる ・非特異反応とされる製剤が使用できるようになる 	<ul style="list-style-type: none"> ・試薬、労力が削減される ・パターン変更の作業がなくなる
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・交差試験陽性例を見逃す可能性がある ・異型PC使用時に溶血性副作用の危惧がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・PC-HLAの薬価が請求できない
解決案	<ul style="list-style-type: none"> ・HLAタイピング、HLA抗体検査の精度を上げる ・患者のHLA抗体検査をたびたび(定期的)に行う ・O型製剤を異型で使用しない ・抗A、抗B抗体価を測定する 	<ul style="list-style-type: none"> ・試薬、作業減でコストが相殺できる? ・承認申請を一部変更する

引用文献

- 1) 堤康子, 他: 血小板献血予約者からのPC-HLA採血, 血液事業(投稿中)
- 2) 危機的出血への対応ガイドライン, 2007年04月制定, 2007年11月改訂
<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref4-1.pdf>
- 3) Larsson LG, Weish VJ, Ladd DJ: Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion, Transfusion, 40 (8), 902-6, 2000
- 4) Pets LD, et al: Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity, Transfusion, 40 (12), 1446-56, 2000