

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	小 嶋 俊 介
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 栗 田 浩 ・ 関 島 良 樹
論 文 題 目 Comparison of administration of platelet concentrates suspended in M-sol or BRS-A for pediatric patients (小児患者における M-sol または BRS-A に浮遊させた血小板製剤投与の比較)	
(論文の内容の要旨) <p>【背景】血小板輸血によるアレルギー反応（以下、ATR とする）などを含めた非溶血性輸血副作用を軽減する目的で洗浄血小板が調製されており、その効果は明らかである。洗浄血小板調製において良質な添加液（以下、PAS とする）は必要不可欠であり、様々な国でその報告がなされているが、日本では未だに標準化され市販されている PAS が無い。</p> <p>近年、M-sol と BRS-A が新たな PAS として報告されており、それらは市販の輸液を混和して調製され、臨床応用されている。日本輸血・細胞治療学会の洗浄血小板に関するガイドラインでは、M-sol または BRS-A のように重炭酸を含む PAS を推奨しているが、どちらが優先されるべきか明確にされていない。それゆえに、2つの PAS による洗浄血小板について比較し明らかにすることが必要である。</p> <p>【対象および方法】2013年4月から2018年3月までに治療や疾患により血小板減少を来し血小板輸血を実施した19歳以下の血液腫瘍小児患者を対象とした。なお、2013年4月から2015年9月まではM-solを用いた血漿置換法による洗浄血小板を提供（以下、RPC-M群とする）し、2015年10月から2018年3月までは同様にBRS-Aを用いて提供（以下、RPC-B群とする）した。また、全期間内で非洗浄の血小板（以下、P-PC群とする）をコントロール群とした。</p> <p>血小板輸血後のATR発症頻度は、对患者における頻度と対製剤バッグ数における頻度を算出し、3群間で評価した。輸血効果は、輸血前後の血算値より補正血小板増加数（以下、CCIとする）を算出し、3群間で評価した。なお、CCIにおいて、免疫学的輸血不応、感染、移植後GVHD、血管内凝集、脾腫大、出血等を来していた患者は除外した。また、洗浄血小板の機能や品質について、調製前後のサンプルを用いて評価した。検定は、いずれもEZR softwareを用い、有意水準5%で検証した。</p> <p>【結果】P-PC群では、84患者に対して679本が輸血され、ATR発症は12患者（14.3%）において12本（1.8%）であった。同様にRPC-M群およびRPC-B群では、それぞれ59患者に対して1182本、58患者に対して1044本が輸血され、ATR発症は1患者（1.7%）において5本（0.4%）、4患者（6.9%）において4本（0.4%）であった。P-PC群とRPC-M群およびRPC-B群では有意にATR頻度が低下していた。なお、3群は、年齢、性別、診断名の構成要素において群間での有意差を認めなかった。また、各群のCCIの中央値は、それぞれ$1.50 \times 10^{10} / L$、$1.38 \times 10^{10} / L$、$1.40 \times 10^{10} / L$であり、いずれも有意差を認めなかった。さらに、血小板の機能および品質の評価においては、血小板活性化の指標であるCD62Pの陽性率の平均値は、それぞれ4.37%、3.92%、3.97%であり、洗浄操作による血小板の活性化を認めなかった。また、各洗浄血小板の操作における血小板回収率と蛋白除去率については、RPC-M群が90.56%、95.78%であり、RPC-B群が88.49%、95.90%であり、PASに違いによる操作の影響はなかった。その他の品質項目に関しては、PASの組成の相違による差のみであった。以上より、M-solとBRS-AにおいてPASの違いによるATR予防効果および輸血効果への影響はないことが示された。</p>	

【考察】今回の用手法による洗浄は血漿蛋白除去率が90–95%程度であり、約99%の血漿蛋白を除去する自動化法ほどの蛋白除去率を得ることは難しかったが、同様の報告より、PASや調製方法の違いによらずATRを効果的に予防することができたと考えられる。当院で洗浄血小板を使用している患者において、軽微な副作用を発症した患者はいたが、重篤なATRのために輸血を中止せざるを得なかった小児の経験はない。このことで改めて洗浄血小板の有効性が示された。

一方で、洗浄血小板は洗浄操作や血小板の活性化に伴う短寿命化による輸血効果の低下が懸念されている。今回、異なるPASに関して、同一方法で洗浄したところ、CCIに重大な違いは生じなかったことより、この2つのPASの選択においては輸血効果に影響を与えないと考えられる。洗浄血小板において、血小板機能を維持するためには様々な電解質等の組成が重要であり、2つのPASにおいて異なる組成の輸液を用いていることより、それらは同じではない。しかし、*in vitro*での血小板機能の品質評価より、実臨床において2つのPASによる血小板機能は同等であると考えられる。

従来のPASと比較して、M-solは優れているPASであることが多数報告されている。M-solに比較して、BRS-Aは調製が容易であり、その非劣勢性についてはRPC-B群の投与により確認された。しかし、BRS-Aに浮遊させた洗浄血小板輸血の効果と安全性は見られたが、十分な証拠は確認されていないままである。今後は、適応疾患の拡大や成人症例における検証を行うための大規模な前向き研究が必要である。

【結語】小児患者において、異なる2つのPASを用いた洗浄血小板は、いずれも臨床上、同等の血小板として輸血効果が期待でき、ATR予防に有用であることが示された。