

中文題目：顆粒球的輸注治療

英文題目：Granulocyte Transfusion Therapy

講座：林炯熙

服務單位：台北榮民總醫院 內科部輸血醫學科

嗜中性白血球減少症仍是癌症化學治療發生感染的重要因素。當骨髓開始恢復，顆粒球雖僅有少許增加時，臨床上常開始有顯著的進步；所以對於嚴重嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球功能異常時所發生的感染，提供正常有功能的嗜中性白血球應是合理的。嗜中性白血球輸血，常稱為顆粒球輸血，始於1963年，當時從慢性骨髓球性白血病的病人收集大量嗜中性白血球¹。於1966起，利用血液分離儀做白血球分離術收集顆粒球²。但於1985年至1993年臨床上不常使用。主要是因為臨床上的效果不顯著，其可能原因有二：顆粒球的劑量不足、收集的顆粒球迅速的凋亡。1994年起，給予捐者 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 以增加所能收集到的細胞，重振顆粒球輸血的應用^{3,4}。G-CSF也抑制嗜中性白血球的凋亡，使這些細胞於體外及體內的存活期延長。目前還不能完全確定從G-CSF刺激的捐者所收集的嗜中性白血球能成功的預防或治療嗜中性白血球嚴重減少病人之感染。然而有一些臨床試驗顯示其有臨床效力^{5,6}。本文將討論顆粒球的收集、儲存、輸血注意事項、臨床效果等。

隨機捐血者白血球濃厚液 (white blood cell concentrate)

隨機捐血者白血球濃厚液係由室溫存放的新鮮血液於採血後6小時內經離心分離出的血沉棕黃層製成。每1單位白血球濃厚液含 $0.6-1 \times 10^9$ 顆粒球(未離心分離的250 mL全血含 $1-2 \times 10^9$ 白血球)，混含少量紅血球和血小板⁷。

分離術白血球 (顆粒球)

由單一捐血者，利用自動血液分離儀以白血球分離術 (leukapheresis) 處理7,000至10,000 mL血液。所收集之顆粒球(主要含顆粒球，混含淋巴球及10~30 mL紅血球和 $1-6 \times 10^{11}$ 血小板。捐血中心稱分離術白血球)，懸於200~300 mL血漿中。若從未接受G-CSF及/或類固醇刺激的捐血者所收集，每袋含有顆粒球約 1×10^{10} 。若捐血者於收集顆粒球前12小時接受G-CSF 300 µg皮下注射及dexamethasone 10 mg口服或肌肉注射，則可收集到約含 4×10^{10} 白血球(約含 3×10^{10} 顆粒球)懸浮於約200-250 mL的血漿中。

顆粒球的儲存

顆粒球收集後要儘快輸予。若不能立即輸，顆粒球應儲存於室溫下，不要振盪。顆粒球不能儲存超過24小時。

分離術白血球（顆粒球）捐者的條件

捐者必須健康且符合一般捐血者的條件。捐者的 ABO 血型須與受血者相合。無論有無血親關係均可⁸。若病人尚未發生異體免疫(alloimmunization)，不需要根據 HLA 或顆粒球分型選擇捐者，不需要執行白血球配合試驗。異體免疫的受血者(alloimmunized recipients)輸不相合的白血球較容易發生不良肺反應或發燒輸血反應⁹，所輸的顆粒球也很快從循環中清除而無效¹⁰。接受顆粒球輸血者常變成異體免疫，最好能在輸顆粒球期間或發生不良反應時，篩檢白血球抗體(HLA 抗體、顆粒球抗體)。若發現白血球抗體，捐者必須為 HLA 及/或嗜中性白血球抗原相合的¹¹。然而大多數的醫學中心沒白血球抗體檢驗項目，則常根據下列資訊猜測之：曾有發燒反應、對於隨機捐血者血小板輸血的效果、淋巴細胞毒殺試驗抗體篩檢(lymphocytotoxic antibody screen)。若這些結果正常，則該病人不太可能已發生異體免疫。若這些結果異常，則該病人接受顆粒球輸血未必有危險，但要慎重考慮、小心進行。

顆粒球輸血適應症

同時符合下列三項：(1) 顆粒球少於 500/ μ L 且預期將持續 5 天以上。(2) 病人患有敗血症或培養證實的嚴重細菌或黴菌感染，經適當抗生素或抗黴菌藥物治療 48 小時後仍無法穩定，持續發燒或感染仍無法控制。(3) 病人骨髓造血機能低下，可能於短期內恢復者。例如接受化學治療的病人，其造血機能低下在短期內有恢復的可能。但病人有顆粒球功能異常發生嚴重感染時，不必考慮前三項^{7,12}。

於下列情況，不適合輸顆粒球：(1) 嚴重呼吸異常(respiratory abnormalities)，如使用呼吸機的病人；(2) 可能當受血者的造血幹細胞或器官捐贈者的家人；(3) 已產生 HLA 抗體者，不宜輸顆粒球，要輸也應選 HLA-相合的顆粒球捐血者，且要小心監護，注意不良反應的發生、追蹤白血球增加數及持續性^{12,13}。

用量

每天須使用超過 $2-3 \times 10^{10}$ (20-30 單位隨機捐血者白血球濃厚液) 以上之顆粒球，連續使用數天，至感染的臨床症狀改善或至骨髓恢復(不輸顆粒球時，周邊血中的顆粒球數 $> 500/ \mu$ L)，或至病人病情惡化其主治醫師認為輸顆粒球無效時。

使用法

因製品含少量紅血球，輸用前須進行交叉試驗。捐血中心提供之白血球濃厚液(WBC Concentrate)及分離術顆粒球(Apheresis Granulocytes)一律須照放射線，以預防其中所含之大量淋巴球引起移植物抗宿主疾病。

但為治療移植後癌症復發或預防復發，以血液分離術從骨髓捐者或「周邊血

幹細胞」捐者所收集，用於「捐者淋巴球輸注」(donor lymphocyte infusion, DLI)的「捐者淋巴球」，要使用標準輸血過濾器(170 μm)，但不能照放射線。因為此病人需要「捐者淋巴球輸注」產生的移植物抗白血病效應(graft versus leukemia effect)。

輸顆粒球要使用標準輸血過濾器(170 μm)，此標準輸血過濾器只會保留(retain)1%到3%的顆粒球¹⁴。可輔以生理鹽水以利輸注。不可使用微凝體過濾器或白血球過濾器。以1到2小時輸注。

對於曾有發冷發燒輸血反應者，輸顆粒球前30分鐘可給予類固醇及退燒藥。曾有過敏症狀者可加上抗組織胺。

與抗黴菌藥物 amphotericin-B 要間隔8小時，因為同時使用時 amphotericin B 會增加顆粒球的凝集加重肺反應合併肺部症狀，須特別注意。

輸顆粒球前、輸顆粒球期間每隔15分鐘及輸後1和2小時，須測生理徵象(體溫、血壓、脈搏、呼吸)並以 pulse oximetry 監測血氧飽和度(oxygen saturation)。

輸注後顆粒球增加量可於輸後1小時或4小時或次日上午檢測CBC、DC得知。

副作用

發燒輸血反應與急性肺損傷(呼吸困難、肢端發紺、低血氧、胸部 x-ray 顯示肺部有浸潤現象)的發生率與異體免疫有關。雖然肺浸潤現象的真確機轉不明，但知道所輸的顆粒球起初回到肺部，且這現象會在細胞激素存在時加強。因此起初回到肺部輸入的顆粒球，加上肺炎時局部釋放的細胞激素，可能造成白血球在肺內過度積聚，而造成肺損傷。顆粒球不宜輸給罹患肺炎的病人。肺部浸潤現象於發生異體免疫的病人較常見，因為異體抗體可引起嗜中性白血球活化或凝集。

Stroncek 報告18位患 chronic granulomatous disease 常接受顆粒球輸血的病人，有11位發生發燒輸血反應，這11位均有HLA抗體，其中6位有顆粒球特异性抗體；發燒輸血反應病人中有7位發生肺反應¹¹。未發生異體免疫者約10%發生發熱輸血反應¹⁵。約5%的病人發生急性肺損傷¹⁶。約40%-73%接受顆粒球輸血的病人發生異體免疫反應，可測到白血球抗體^{17,18}。

Amphotericin B 會增加顆粒球的凝集，加重肺反應¹⁹。Wright 等人的研究發現合併使用 amphotericin B 和顆粒球輸血與致命肺反應有關²⁰：在總共57次顆粒球輸血中，22次合併使用 amphotericin B 者有14次(64%)發生急性呼吸惡化；35次未併用 amphotericin B 者有2次(6%)發生急性呼吸惡化。雖有些研究發現輸顆粒球產生呼吸困難的發生率，於併用 amphotericin B 組與未使用 amphotericin B 組相近²¹。大多數的醫療群仍建議間隔顆粒球輸血與 amphotericin B 的給予8小時⁶。

輸注顆粒球比其他血品容易傳染CMV，因為潛伏的病毒住在白血球內。

臨床效果

顆粒球輸血無效的重要原因是細胞量不足。Morse 等人²觀察到病人嗜中性白血球增加數與所輸的細胞量有關，且要在劑量大於 $1 \times 10^{10}/m^2$ 才觀察得到。退燒率與顆粒球劑量成比例。

輸注從 G-CSF 刺激的捐血者所收集大量顆粒球的臨床效果限於小型而無對照組的研究^{13,22,23}

。Hester 等人給 15 位黴菌感染的患者輸顆粒球，有 9 位（60%）有效¹⁴。Taylor 等人給 18 位嚴重嗜中性白血球減少合併細菌或黴菌感染的患者輸顆粒球，有 15 位（83%）有效²²。Lee 等人給 25 位嚴重嗜中性白血球減少合併細菌或黴菌感染的患者輸顆粒球，結果發現顆粒球輸血對黴菌感染者或格蘭氏陰性細菌感染者較格蘭氏陽性細菌感染者有效²³。

結論

顆粒球輸血對於有些臨床病情有效，但也有相當危險。評估後認為對病人的益處超過危險時才輸用之。

參考文獻

1. Freireich EJ, Levin RH, Whang J, et al. Function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leukopenic recipients Ann NY Acad Sci 1963;113:1081-9.
2. Morse EE, Carbone PP, Freireich EJ, et al. Repeated leukapheresis of patients with chronic myelocytic leukemia. Transfusion 1966;6:175-92.
3. Strauss RG. Granulocyte transfusion therapy. Hemat-Oncol Clin N Am 1994;8:1159-66.
4. Dale DC, Liles WC, Price TH. renewed interest in granulocyte transfusion therapy. Br J Haematol 1997;98:497-501.
5. Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Use of G-CSF for granulocyte transfusion therapy. Cytokines Cell Mol Ther 2000;6:89-95.
6. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2000;95:3302-9.
7. 林國信。血液成分精要。台北：中華血液基金會 2000; 23-7。
8. Hubel K, Carter RA, Liles WC, et al. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. Transfusion 2002;42:1414-21.
9. Dutcher JP, Riggs JR, FoxJJ, et al. Effect of histocompatibility factors on

- pulmonary retention of indium-111-labeled granulocytes. *Am J Hematol* 1990;33:238-43.
10. McCullough J, Clay M, Hurd D, et al. Effect of leukocyte antibodies and HLA matching on the intravascular recovery, survival, and tissue localization of 111-indium granulocytes. *Blood* 1986;67:522-8.
 11. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G. et al. Alloimmunization after granulocyte transfusion. *Transfusion* 1996;36:1009-15.
 12. Engelfriet CP, Reesink HW. Granulocyte transfusions. *Vox Sang* 2000;79:59-66.
 13. Yeghen T, Devereux S. Granulocyte transfusion: a review. *Vox Sang* 2001;81:87-92.
 14. Snyder EL, Root RK, Hezzey A, Metcalf J, Palermo G. Effect of microaggregate blood filtration on granulocyte concentrates in vitro. *Transfusion* 1983;23:25-9.
 15. Bowden R, Price T, Boeckh M, et al. Phase I/II study of granulocyte transfusions from G-CSF-stimulated unrelated donors for treatment infections in neutropenic blood and marrow transplant (BMT) patients [abstract] . *Blood* 1997;90(suppl 1):435A.
 16. Hester JP, Dignani MC, Anaissie EJ, Kantarjian HM, O'Brien S, Freireich EJ. Collection and transfusion of granulocyte concentrates from donors primed with granulocyte stimulating factor and response of myelosuppressed patients with established infection. *J Clin Apheresis* 1995;10:188-93.
 17. Arnold R, Goldmann SF, Pflieger H. Lymphocytotoxic antibodies in patients receiving granulocyte transfusions. *Vox Sang* 1980;38:250-8.
 18. Pegels JG, Bruynes EC, Engelriet CP, von dem Borne AE. Serological studies in patients on platelet- and granulocyte-substitution therapy. *Br J Haematol* 1982;52:59-68.
 19. Herzig RH. Granulocyte transfusion therapy: Past, present and future. In: Garratty G, ed. *Current concepts in transfusion therapy*. Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1985:267-94.
 20. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *NEJM* 1981;304:1185-9.
 21. Dana BW, Durie BG, White RH, Huestis DW. Concomitant administration of granulocyte transfusions and amphotericin B in neutropenic patients: absence of significant pulmonary toxicity. *Blood* 1981;57:90-4.
 22. Taylor K, Moore D, Kelly C, et al. Safety and logistical use of filgrastim mobilised granulocytes in early management of severe neutropenic sepsis in acute leukemia autograft [abstract] . *Blood* 1996;88(Suppl 1):349A.
 23. Lee IJ, Chung IJ, Park MR, et al. Clinical efficacy of granulocyte transfusion

therapy in patients with neutropenia-related infections. *Leukemia* 2001;15:203-7.