

表 2 8 . TRALI 症例経験

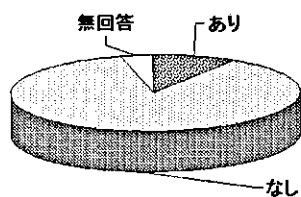


図28. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 症例経験

	施設数
あり	72
なし	676
無回答	29

72 施設で TRALI が経験されていた。

3) TRALI 経験症例数

TRALI を経験された施設に何例 TRALI を経験されたか質問した。その結果を表 2 9、図 2 9 に示す。

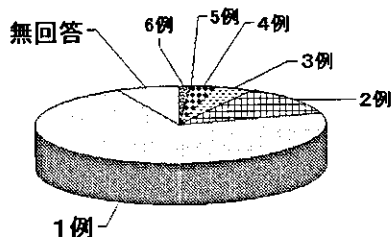


図29. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 経験症例数

表 2 9 . TRALI 症例経験数

症例数	施設数
6	1
5	0
4	2
3	3
2	9
1	52
無回答	5

多くの施設で TRALI 症例は 1 例経験という回答であったが、約 1/5 の施設では複数例経験されていた。

4) TRALI 症例を血液センターへ報告されたか

TRALI 症例を血液センターへ報告されたか否かを TRALI を経験された施設に質問した。結果を表 3 0、図 3 0 に示す。

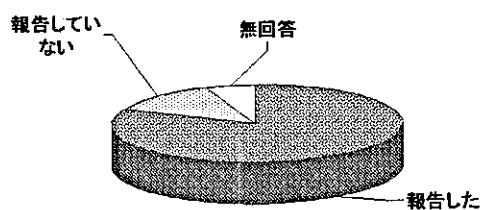


図30. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 血液センターへの報告

3 0 . TRALI を血液センターへ報告したか

	施設数
報告した	59
していない	9
無回答	4

多くの施設では TRALI を血液センターへ報告されていたが一部施設では報告されていない実態が明らかとなった。

7. 輸血後 GVHD について

照射済み血液製剤が血液センターから供給されるようになり輸血後 GVHD の発症はないであろうと考えられている。あえてアンケートで輸血後 GVHD の発症の有無を質問した。

1) 輸血後 GVHD 症例経験

過去5年間に輸血後 GVHD を経験されたか否か質問した。その結果を表3 1、図3 1に示す。

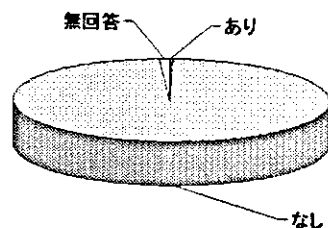


図31. 輸血後GVHD症例経験

表3 1. 輸血後GVHD経験

	施設数
あり	2
なし	766
無回答	9

2施設で合計3症例が経験されていた。2施設とも血液製剤はすべて照射済みの製剤を使用していると回答された施設であった。

2) 未照射血液製剤の使用の有無

未照射血液製剤を使用されている否か質問した。その結果を表3 2、図3 2に示す。

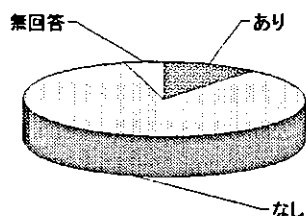


図32. 未照射血液製剤の使用

表3 2. 未照射血液製剤使用の有無

	施設数
あり	85
なし	658
無回答	34

一部の施設で未照射血液製剤を使用されているとの回答であったが、使用の理由は緊急時で照射する時間がなかったためと記載されている。使用量も1%未満とのことであった。

3) 血液製剤照射による副作用

血液製剤照射により輸血時に副作用があったか否かを質問した。その結果を表33、図33に示す。

表33. 照射製剤による副作用

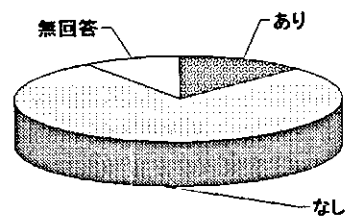


図33. 照射製剤による副作用

	施設数
あり	100
なし	603
無回答	74

4) 照射による副作用の種類

血液製剤照射により副作用があったと回答された施設にどのような副作用があったか質問した。その結果を表34、図34に示す。

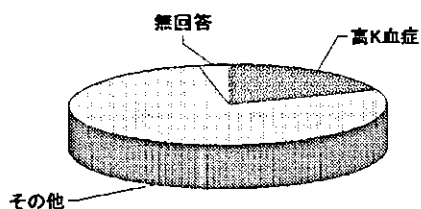


図34. 照射製剤による副作用の種類

表34. 副作用の種類

副作用	施設数
高カリウム血症	19
その他*	78
無回答	3

副作用の種類でその他と回答された副作用の内訳は発熱や蕁麻疹、かゆみなどで非溶血性輸血副作用であった。この副作用が照射によるものか否かの判断は今後の検討課題であると思われる。

8. ABO 不適合輸血

1) ABO 不適合輸血経験

過去5年間で ABO 不適合輸血を経験されたか否かを質問した。今回の調査では赤血球製剤の不適合輸血に絞って記載していただいた。緊急輸血時の O 型使用などは今回の不適合輸血には含めないとした。その結果を表35、図35に示す。

表35. ABO不適合輸血経験

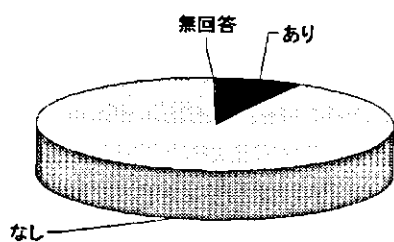


図35. ABO不適合輸血経験

	施設数
あり	60
なし	714
無回答	3

60施設が過去5年間にABO不適合輸血を経験していた。

2) ABO不適合輸血経験症例数

ABO不適合輸血を経験されている施設に施設での経験症例数を質問した。その結果を表36、図36に示す。

表36. ABO不適合輸血経験症例数

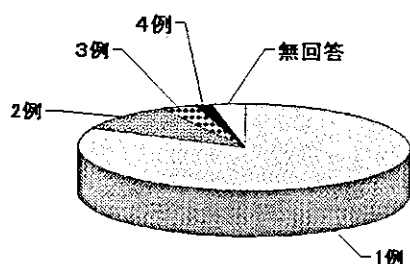


図36. ABO不適合輸血経験症例数

	施設数
1	49
2	6
3	2
4	1
無回答	2

多くの施設では1例であったが、数例経験されている施設もあった。

3) ABO不適合輸血が原因で死亡したと思われる症例数

ABO不適合輸血症例が多数報告されているが、それらの症例の中で死亡原因がABO不適合輸血であると考えられる症例を経験されているか否かを質問した。その結果を表37、図37に示す。

表37. ABO不適合輸血による死亡症例数

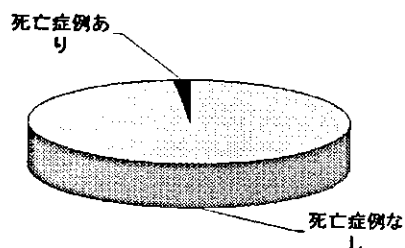


図37. ABO不適合輸血による死亡症例経験施設

	施設数
0	776
1	1

輸血副作用報告体制に関する調査票

1. 病院の概要

1) 病院の形態

①大学病院 ()、②国立病院 ()、③公立病院 ()、④私立病院 ()

2) 病床数 _____ 床

3) 血液製剤使用量 (年間使用単位数、2003 年度)

全血製剤 _____ 単位 (_____ 袋)

赤血球製剤 _____ 単位 (_____ 袋)

血小板製剤 _____ 単位 (_____ 袋)

新鮮凍結血漿 _____ 単位 (_____ 袋)

自己血 _____ 単位 (_____ 袋)

2. 輸血管理体制

1) 輸血療法委員会がありますか ①ある () ②ない ()
年開催回数 _____ 回

2) 輸血療法委員会の議事録がありますか ①ある () ②ない ()

3) 委員会で症例検討を実施していますか ①している () ②していない ()

4) 輸血責任医師がおられますか ①いる () ②いない ()
①専任 () ②兼任 ()

5) 輸血認定医がおられますか ①いる () _____ 名 ②いない ()

6) 輸血認定検査技師がおられますか ①いる () _____ 名 ②いない ()

7) 輸血検査・製剤を同一部署で一元管理する体制がとられていますか
①一元管理している () ②一元管理できていない ()

8) 血液製剤を管理されている部門についてお聞きます
①輸血部 (室) () ②検査部 (室) () ③薬剤部 () ④その他 ()

3. 輸血副作用発生時の報告体制についてお聞きます

1) 輸血副作用報告体制がありますか ①ある () ②ない ()

2) 輸血副作用報告体制がある施設にお伺いします

a) 報告条件について伺います

①副作用の有無にかかわらずすべて報告してもらう ()

②副作用があった症例はすべて報告してもらう ()

③中等度以上の副作用があった症例のみ報告してもらっている ()

b) 報告の方法について伺います

①用紙運用 () ②コンピュータ入力 () ③電話・FAX 対応 ()

④その他 ()

c) 報告の率は何%くらいでしょうか?

①ほぼ 100% ()、②81~99% ()、③61~80% ()、④

41~60% ()、⑤21~40% ()、⑥0~20% ()

3) すべての施設にお伺いします。重篤な副作用（例えば溶血性副作用やショック発生時など）発生時の報告体制について伺います

- ①電話などで輸血担当部署に連絡することとなっている ()
- ②主治医・診療科で対応し、緊急の連絡はない ()
- ③その他 _____

4) 重篤な副作用発生時、輸血責任者・担当者などの対応についてお聞きします

- ①病棟へ出向き主治医と対応策について協議することが多い ()
- ②主に電話で対応し、アドバイスなどをすることが多い ()
- ③特に対応せず主治医・診療科にまかせていることが多い ()

5) 輸血副作用発生症例を血液センターへ報告されているかお伺いします

- ①報告のあった症例は原則としてすべてセンターへ報告している ()
- ②中等度以上の副作用症例のみ報告している ()
- ③通常はセンターへ報告していない ()

4. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) についてお聞きします

1) 輸血関連急性肺障害をご存知でしたか?

- ①よく知っている ()
- ②少しは知っている ()
- ③聞いたことがある程度 ()
- ④聞いたことがない ()

2) 貴施設で過去5年間に輸血関連急性肺障害を経験されましたか?

- ①はい ()
- ②いいえ ()

3) 経験されたご施設にお伺いします

a) 経験症例数 _____ 症例

b) 血液センターへ報告されましたか。

- ①報告した ()
- ②報告していない ()

TRALI につきましては日本赤十字社のホームページに概要が紹介されております。
<http://www.jrc.or.jp/mr/transfusion.html> にアクセスしていただき輸血情報の
0201-68、0403-82 を参考にしてください。

5. 輸血後 GVHD についてお聞きします

1) 過去5年間に貴施設で輸血後 GVHD を経験されましたか?

- ①はい ()
- ②いいえ ()

1999年: _____ 例、2000年: _____ 例、2001年: _____ 例、2002年: _____ 例、2003年: _____ 例

2) 放射線未照射の輸血用血液製剤を使用することがありますか?

「はい」の場合は、理由と前使用量に対する割合(本数)を記載してください。

- ① () はい (理由: _____)
 - 赤血球製剤 _____ %
 - 血小板製剤 _____ %
 - その他 (_____) _____ %

② () いいえ

3) 照射済み血液製剤使用による副作用がありますか?

「はい」の場合は、副作用内容と件数を記載してください。

- ① () はい
高カリウム血症 件
その他 () 件
- ② () いいえ

6. ABO 不適合輸血についてお聞きします

1) 過去5年間に過誤による ABO 不適合輸血を貴施設で経験されましたか (赤血球製剤のみで結構です) ?

①はい () ②いいえ ()

2) 経験された施設は以下の質問にお答えください

a) 過誤件数 (該当する数字に○をつけてください)

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10件以上

b) うち輸血過誤が原因で死亡したと思われる症例数

0、1、2、3、4、5症例以上

回答者・連絡先

1. 病院名

2. 部署・所属

3. 回答者名

4. 電話番号

5. FAX 番号

6. E-mail

本調査票はわが国における輸血副作用報告システムを調査する目的でデータを収集しています。集計・報告するにあたっては個々の施設名は公表いたしません。記載されていますデータに不明な点があります際にお問い合わせする都合上、回答者欄にお名前などのご記入をお願いします。

調査にご協力いただきましてありがとうございます。後日、集計が終わりましたら集計結果をお送り申し上げます。

輸血副作用の実態調査

分担研究者：高本 滋（愛知医科大学病院輸血部）

研究協力者：加藤栄史（愛知医科大学病院輸血部）

倉田義之（大阪大学医学部附属病院輸血部）

比留間潔（東京都立駒込病院輸血科）

藤田 浩（東京都立墨東病院輸血科）

清水 勝（杏林大学医学部臨床検査医学）

研究要旨

【研究目的】我が国では核酸増幅検査（NAT）導入により血液製剤の感染症に対する安全性はさらに向上し、致命率の高い輸血後GVHDは放射線照射の普及により減少した。しかしながら、過誤輸血や免疫学的副作用の頻度については著明な減少が認められていない。最近では輸血関連肺障害（TRALI）などの新しい重篤な副作用も認識されている。この為、免疫学的輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対応が極めて重要となってきた。本研究では、積極的に輸血副作用を把握している数施設を対象にデータを集計、分析し、輸血副作用の種類と頻度を解析する事を目的とした。

【研究方法】愛知医科大学病院、大阪大学医学部附属病院、東京都立駒込病院、東京都立墨東病院の4病院を対象に、平成15年4月から平成16年3月までの1年間における輸血副作用をアンケート形式で調査した。調査内容は各血液製剤の使用量、各製剤毎の輸血副作用の種類ならびに発生件数などである。

【結果と考察】4施設における総輸血単位数は172,195単位であり、総バッグ数にして40,521バッグであった。このうち、輸血副作用の発生件数は816件であり、バッグ当たり2.0%と算定された。輸血副作用の内、輸血後感染症および溶血性副作用は4施設とも全く認められず、全例が免疫学的輸血副作用と判断された。

製剤毎のバッグ当たりの副作用発生頻度を検索した結果、MAP濃厚赤血球（RC）0.8%、新鮮凍結血漿（FFP）1.3%に対し、濃厚血小板（PC）では5.1%と相対的に高頻度であった。次に、製剤毎の副作用の種類を検討した結果、製剤により副作用の種類が異なっており、RCでは発熱や悪寒などの発熱反応が53%と過半数を示したのに対し、FFP、PCでは蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応が各々94.8%、80.3%と大多数を占めることが明らかとなった。

副作用が相対的にPCで高かったことの原因は明らかではないが、一因として、PCが他の2製剤に比べ患者当たりの輸血回数が頻回であることが考えられた。また、血小板製剤に関して、今回の調査期間は日赤での保存前白血球除去処理導入前であり、導入後の期間を対象とした次回の検討結果が大いに期待されることである。また、副作用の種類に関して、発熱反応は混入白血球に対する抗原抗体反応あるいは白血球から産生された炎症性

サイトカインによる可能性が指摘されており、RCの副作用として発熱反応が過半数認められたことは主に混入白血球によるものと推察された。一方、アレルギー反応は血漿中のタンパク、抗体、サイトカインなどに起因すると考えられているが、FFP、PCの蕁麻疹、発赤などの副作用は血漿中の液性因子による可能性が強いと考えられる。これら原因因子は保存前白血球除去処理によりある程度排除ないしは削減可能と考えられ、平成16年11月にPCのみに対して導入された本処理の効果が期待される場所である。

今回の我々の副作用発生頻度を2003年(平成15年)1年間における日本赤十字社の報告と比較すると、全体で約100倍、製剤毎でも60〜100倍強と明らかに高頻度であった。勿論、日本赤十字社の報告は各医療施設の自主報告を基本としており、しかも比較的重症事例に偏る傾向があるため、予想される結果ではあった。しかし、この差は極めて大きく、今後、我が国の輸血副作用を厳密に集計してゆくには、各医療施設における報告体制を確立してゆく必要性を如実に示しているものと判断される。

A. 研究目的

我が国では核酸増幅検査(Nucleic-acid Amplification Test : NAT)導入により血液製剤の感染症に対する安全性は一層向上した。また、致命率の高い輸血後GVHDは放射線照射の普及により著明に減少した。しかしながら、過誤輸血を含めた輸血副作用の大半を占める免疫学的副作用については、医療現場においても特段の減少は感じられない。特に、最近では輸血関連急性肺障害(Transfusion Related Acute Lung Injury : TRALI)などの新しい重篤な副作用も認識されている。この為、免疫学的輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対応が極めて重要となってきた。

現在、輸血副作用については日本赤十字社が全国集計を行っている。ただし、本集計は医療機関の自主報告に留まり、しかも比較的軽微なものまで含めた輸血副作用の実情を反映していない嫌いがある。本研究では、積極的に輸血副作用を把握している数施設を対象にデータを集計、分析し、輸血副作用の頻度と種類を解析する事を目的とした。

B. 研究方法

愛知医科大学病院、大阪大学医学部附属病

院、東京都立駒込病院、東京都立墨東病院の4病院を対象に、平成15年4月から平成16年3月までの1年間における輸血副作用をアンケート形式で調査した。ただし、墨東病院に関してはデータ利用の都合上、平成15年10月以降の半年間の輸血副作用について調査した。アンケート用紙(表1)は平成17年1月下旬に各施設に郵送し、平成17年2月19日を締切日とした。調査内容は血液製剤の使用量、各製剤の輸血副作用の発生件数、種類などである。

C. 研究結果

1. 輸血副作用の発生率

製剤別の使用単位数ならびに使用バッグ数の割合を検討した。その結果、総使用単位数は172,195単位であり、その内、MAP濃厚赤血球(RC)が23%、新鮮凍結血漿(FFP)が12%、濃厚血小板(PC)が65%と半数以上がPCであった(図1A)。また、バッグ数から見ると総数は40,521バッグであり、その内訳はRCが51%、FFPが24%、PCが25%であり、バッグ数ではRCが約半数を占めた(図1B)。

一方、総輸血副作用件数は816件であり、バッグ当たりで算定すると2%の頻度であった。これを原因製剤別に分けてみると、RCが21%、FFPが15%、PCが64%と半数以上が

PCによる副作用であった(図1C)。

次に、製剤毎のバッグ当たりの副作用発生率を検討した。その結果、表2に示す如く、施設間で多少の相違が認められるものの、概ね同様の発生率であった。具体的には、RCが0.8%、FFPが1.3%と共に1%前後であったが、PCは5.1%と他の2製剤に比較し有意に高率であった。

次に副作用発生頻度の比較のため、日本赤十字社から報告された2003年(平成15年)1年間の輸血副作用の実態を基に算定を行った。今回の調査と同様の3製剤に限ってみると、合計バッグ数は5,466,324バッグ、副作用件数は1,168件であり、発生頻度は0.02%と算定された。この頻度に比べ、今回の調査結果はほぼ100倍の頻度であった。製剤毎で見ると、RCが0.013%、FFPが0.012%、およびPCが0.08%であり、今回の調査結果はやはり60-100倍の高頻度であった。

2. 輸血副作用の内訳

調査対象期間中、4施設ともウイルス感染症ならびに過誤輸血などの溶血性副作用は1例も認められず、輸血副作用のほとんどが免疫学的副作用と判断された。

次に、各製剤について、副作用の種類を同定し、その発生率を検討した結果、図2に示す様に、RCでは発熱、悪寒がバッグ当たり0.33%、0.22%と他の症状に比して高率であり、FFPでは蕁麻疹、発赤、掻痒感が各々0.68%、0.62%、0.45%と高率であった。同様の結果がPCにも認められ、蕁麻疹、発赤、掻痒感が各々3.01%、1.02%、1.68%と高率であった。また、TRALIはRCの1例のみに認められた。

さらに各製剤毎に、副作用の各症状が占める割合を検討した結果、図3に示す様に、RCでは発熱が31.6%、悪寒が21.4%であり、発熱反応が53.0%と過半数を占めた。一方、FFPでは蕁麻疹が36.9%、発赤が33.5%、掻

痒感が24.4%とアレルギー反応が94.8%と大多数を占めており、PCでもFFPと同様、蕁麻疹が42.3%、発赤が14.3%、掻痒感が23.7%とアレルギー反応が80.3%を占めた。この様に、製剤間により多少症状の相違が認められ、RCでは発熱、悪寒の発熱反応が、FFPやPCでは蕁麻疹、発赤などのアレルギー反応が主体であった。

D. 考察

日本赤十字社の報告¹⁾では輸血副作用の報告件数が年々、増加し、2003年は1606件であった。また、2003年の副作用報告の内訳は非溶血性副作用が1307件(81.4%)と大多数を占めていた。実際、本調査でも過誤輸血などの溶血性副作用は認められず、全例が非溶血性副作用であり、輸血後感染症も全く認められなかったことから、この内多くが免疫学的機序によるものと考えられ、副作用のほとんどが免疫学的副作用であると判断された。

今回、副作用の起因する製剤種類についてその割合を検討した結果、PCが圧倒的に多く、過半数の64%を占めており、RC、FFPは各々21%、15%に留まっていた。また、製剤毎のバッグ当たりの副作用発生率に関しても、PCが5.1%と明らかに高率であり、RCの0.8%、FFPの1.3%に比較しても4-6倍の高頻度であった。一因として、患者当たりの輸血回数が考えられる。血小板輸血は血液疾患患者に対して行われる場合が多く、しかもRCやFFPと異なり、繰り返し、頻回に輸血される場合が殆どである。事実、安藤らは輸血回数が頻回である患者に副作用の発生率が高い事を報告している²⁾。今回の4施設は血液疾患を積極的な治療対象としている施設であり、このような背景がデータに反映されたものと推察される。またこのような頻回輸血に起因する副作用には多くの場合免疫学的機序が働いているものと考えられる。

次に、各製剤における副作用の各症状の占

める割合を検討した結果、RCでは発熱や悪寒などの発熱反応の頻度が高い一方、FFP、PCでは蕁麻疹、発赤などのアレルギー反応の頻度が高い事が明らかとなった。輸血副作用としての発熱反応は、混入白血球に対する抗原抗体反応および白血球から産生される炎症性サイトカインによる可能性が指摘されている。事実、輸血時に白血球除去フィルターを用いる事により発熱反応を予防できたとの報告もなされている³⁾。現在、我が国のRCには、処理過程の中である程度の白血球除去が行われているものの、白血球の混入数がバッグ当たり 10^{8-9} 個と他の2製剤より明らかに多く、同時に血漿成分については僅かしか含まれていない事から、副作用の主な原因は混入白血球によるものと推察される。すなわち、RCによる発熱性の副作用の予防については、今後、RCに対する保存前白血球除去処理の早期導入が望まれるところである。

一方、アレルギー反応は血漿中に存在するさまざまなタンパク、抗体、サイトカインなどに起因すると考えられている。この事から、FFP、PCにおける副作用は主に血漿中に含まれる液性因子によると考えられる。最近、PC輸血に際しては、抗HLA抗体産生などによる輸血不応を予防する為、ベッドサイドで白血球除去フィルターが用いられており、輸注白血球数は激減しているはずである。しかしながら、PCによる副作用の発生頻度が他の2製剤に比べて明らかに高いことは、少なくともベッドサイドでの白血球除去が有効ではないことを示している。これに対し、平成16年11月から、PCに関しては保存前白血球除去処理が導入されている。もし、この保存前予防策の効果が大きければ、製剤中の白血球から産生されるサイトカインなどがアレルギー反応などの輸血副作用の主因である可能性を証明することとなり、今後、輸血副作用を予防する観点から極めて重要な証拠となり得る。来年度、該当4施設での副作用調査の実施を

予定しているが、その結果が大いに期待されるところである。

最後に、副作用頻度について、今回の調査結果を日本赤十字社の報告と比較した結果、3製剤全体で約100倍、各製剤毎でも約60-100倍の高頻度であった。勿論、日本赤十字社の報告は各医療施設の自主報告を基本としており、しかも比較的重症事例に偏る傾向があるため、予想される結果ではあった。しかし、この差は極めて大きく、今後、我が国の輸血副作用を厳密に集計してゆくには、各医療施設における報告体制を確立してゆく必要性を如実に示しているものと判断される。

また、今回の成績は、病院規模、輸血管理体制、副作用報告体制など一定の条件がそろった4施設での調査結果である。今後、我が国における輸血副作用の平均的な実態を把握するには、各施設の報告体制を確立するとともに、大幅な調査対象施設の拡大が必要と考えられる。

参考文献

1. 日本赤十字社中央血液センター 医薬情報部：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用-2003-。2004
2. 安藤高宣、加藤井久子、林恵美、野村靖子、片井明子、丹羽玲子、加藤栄史、高本滋：実患者数に基づいた輸血副作用の頻度。第51回日本輸血学会総会、49、327、2003
3. Sirchia G et al: Evaluation of three procedures for the preparation of three procedures for the prevention of leukocyte-poor and leukocyte-free red blood cells for transfusion. Vox Sang 38, 197-204, 1980

表 1.

愛知医科大学・輸血部宛 FAX 番号：0561-61-3125

調査票

調査期間：平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日（平成 15 年度、1 年間）

調査締切日：平成 17 年 2 月 19 日

1：血液製剤の使用量（バッグ数）

MAP 濃厚赤血球；_____単位（_____本）（輸血件数；_____件）

FFP；_____単位（_____本）（輸血件数；_____件）

PC；_____単位（_____本）（輸血件数；_____件）

2：副作用の発生件数

a：MAP 濃厚赤血球

1) 感染症：_____件（下記に内訳件数を記入、重複可）

HBV；_____件、HCV；_____件、HIV；_____件、

細菌感染；_____件、その他感染症（_____）；_____件

2) 非溶血性副作用：_____件（下記に内訳件数を記入、重複可）

蕁麻疹；_____件、発赤；_____件、掻痒感；_____件、

発熱；_____件、悪寒；_____件、血圧低下；_____件、

呼吸困難；_____件（内 TRALI：_____件）、

嘔気；_____件、血尿；_____件

その他（_____）；_____件、（_____）；_____件、

（_____）；_____件、（_____）；_____件、

3) 溶血性副作用

溶血性副作用；_____件、輸血過誤；_____件、

b：FFP

1) 感染症：_____件（下記に内訳件数を記入、重複可）

HBV；_____件、HCV；_____件、HIV；_____件、

細菌感染；_____件、その他感染症（_____）；_____件

2) 非溶血性副作用：_____件（下記に内訳件数を記入、重複可）

蕁麻疹；_____件、発赤；_____件、掻痒感；_____件、

発熱；_____件、悪寒；_____件、血圧低下；_____件、

呼吸困難；_____件（内 TRALI：_____件）、

嘔気；_____件、血尿；_____件

その他（_____）；_____件、（_____）；_____件、

（_____）；_____件、（_____）；_____件、

3) 溶血性副作用

溶血性副作用；_____件、輸血過誤；_____件、

c:PC

1) 感染症: _____ 件 (下記に内訳件数を記入、重複可)

HBV; _____ 件、HCV; _____ 件、HIV; _____ 件、
細菌感染; _____ 件、その他感染症 (_____); _____ 件

2) 非溶血性副作用: _____ 件 (下記に内訳件数を記入、重複可)

蕁麻疹; _____ 件、発赤; _____ 件、掻痒感; _____ 件、

発熱; _____ 件、悪寒; _____ 件、血圧低下; _____ 件、

呼吸困難; _____ 件 (内 TRALI: _____ 件)、

嘔気; _____ 件、血尿; _____ 件

その他 (_____); _____ 件、(_____); _____ 件、

(_____); _____ 件、(_____); _____ 件、

3) 溶血性副作用

溶血性副作用; _____ 件、輸血過誤; _____ 件、

回答者・連絡先

1: 病院名; _____

2: 部署・所属; _____

3: 氏名; _____

4: 電話番号; _____

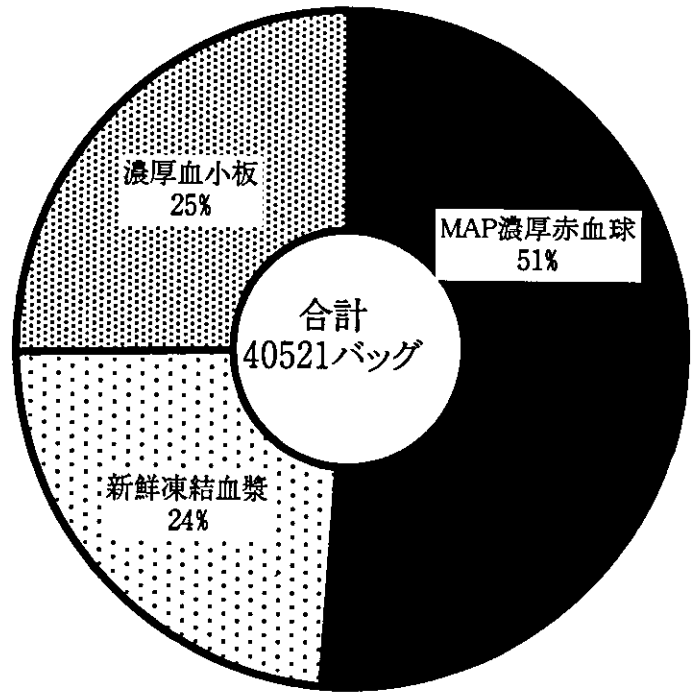
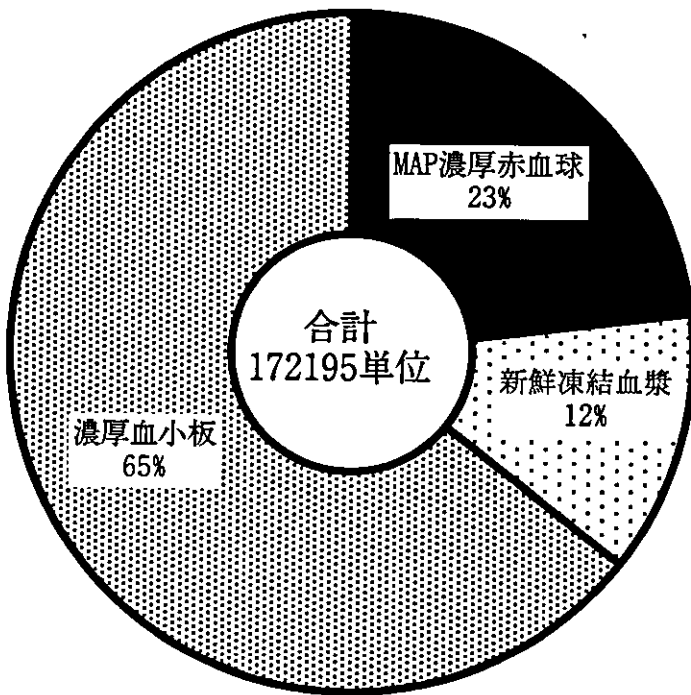
5: FAX 番号; _____

6: E-mail; _____

図1.

A. 製剤別の使用単位数

B. 製剤別の使用バッグ数



C. 製剤別の副作用発生件数

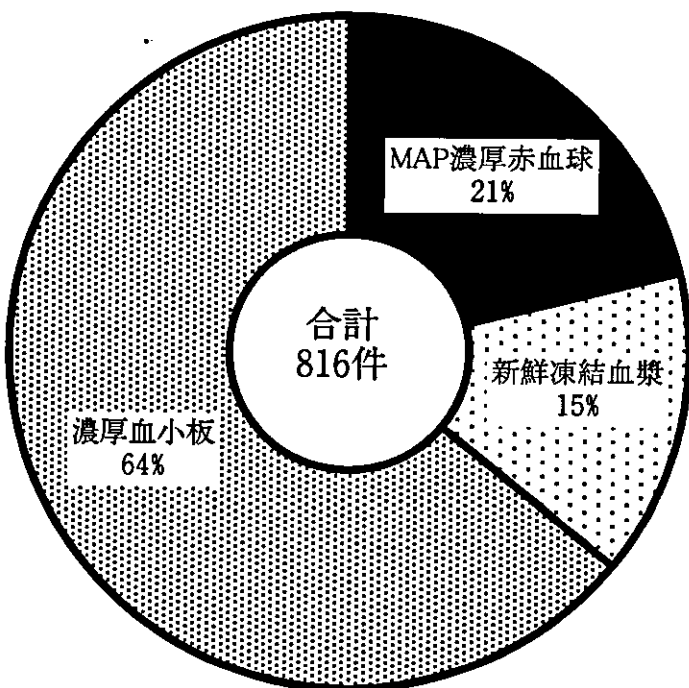


表2. 各製剤別の副作用発生率

施設名	MAP濃厚赤血球	新鮮凍結血漿	濃厚血小板
A	24件/2289* (1.0%**)	17件/993 (1.7%)	51件/947 (5.4%)
B	49件/6308 (0.8%)	7件/1565 (0.4%)	141件/3268 (4.3%)
C	50件/8592 (0.6%)	83件/6071 (1.4%)	199件/4312 (4.6%)
D	50件/3568 (1.4%)	13件/924 (1.4%)	132件/1684 (7.8%)
合計	173件/20757 (0.8%)	120件/9553 (1.3%)	523件/10211 (5.1%)

*: バッグ数を示す

** : 1バッグ当たりの発生率を示す

図2. 各製剤における副作用症状の発生率

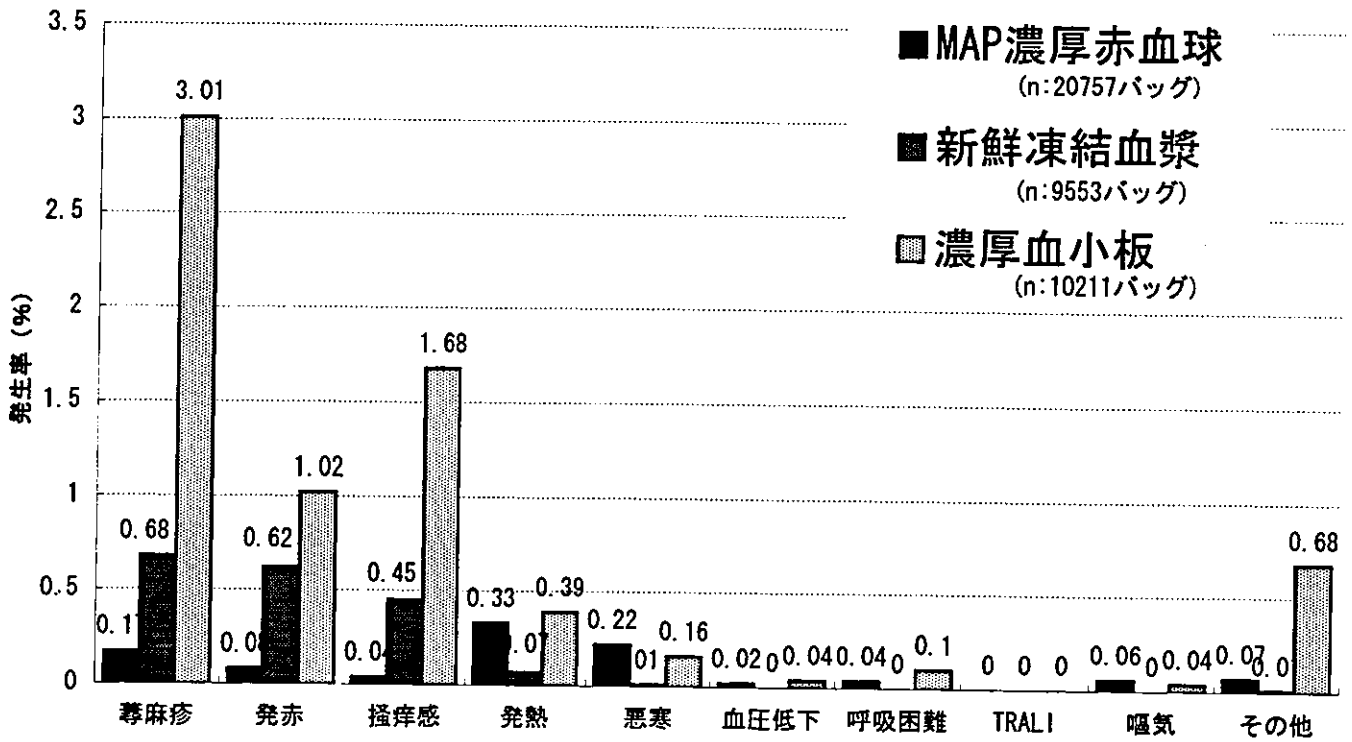
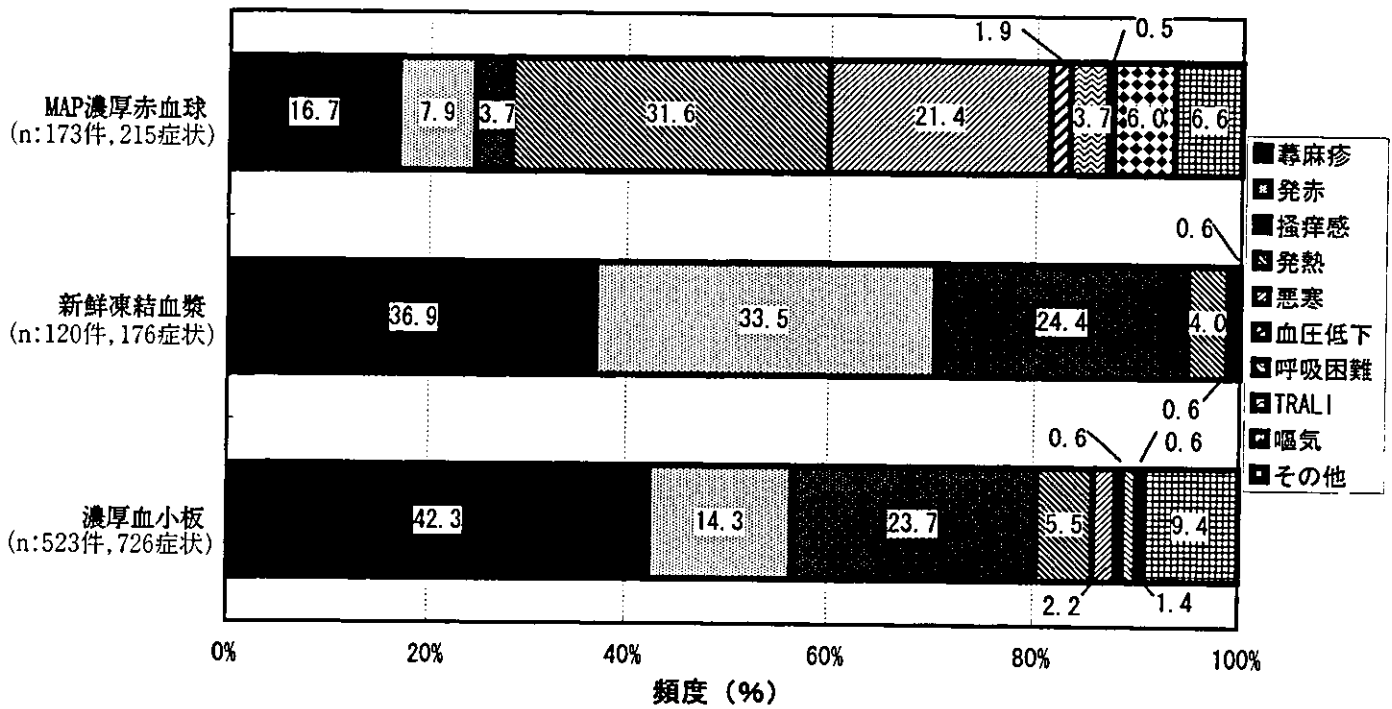


図3. 各製剤別の副作用の内訳



輸血関連急性肺障害 (TRALI) の発生機序に関する研究調査

分担研究者：岡崎 仁 (日本赤十字社血液事業本部

中央血液研究所)

研究協力者：西村元子 (東京都赤十字血液センター)

研究要旨

【研究目的】 輸血関連急性肺障害 (TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury) は、近年、重篤な輸血副作用として認識されつつある。TRALI は、輸血開始後、数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難と低酸素血症を呈することで特徴づけられる重篤な輸血副作用である。典型的症状および臨床所見としては急性の呼吸困難、重篤な低酸素血症、血圧低下、発熱、その他にも多呼吸、チアノーゼ、胸部聴診上湿性ラ音などがある。これらの症状は一般的には一過性であり、早期発見と適切な酸素療法、呼吸補助療法により回復することが多いが、時として致死的経過をたどる場合もある。日本赤十字社では、1997年から現在まで、この副作用に関する情報を収集してきている。報告数は2004年10月の時点で約150件に達し、決して無視できない副作用となっている。本研究は、この重篤な非溶血性輸血副作用に対し、若干の文献的考察を加えながら、日本赤十字社に自発報告された症例の検討を行い、原因と推定される抗白血球抗体の頻度を調査するとともに、その発生機序について、TRALIの実験モデルを用い検討することを目的とする。

【研究方法】 1. 日本赤十字社に全国より寄せられる副作用自発報告の中で、1997年より2004年半ばまでに報告された非溶血性副作用のうちTRALIの疑いのある症例において供血者および受血者の抗白血球抗体の有無について検査を行った。また同時期にTRALIではない非溶血性副作用(蕁麻疹、低血圧、アナフィラキシー、発熱など)の症例で抗白血球抗体検査の依頼の合った症例についても検査を行い、比較検討した。

2. TRALI機序の解明のための*in vitro*の実験系を構築し、その詳細について検討した。傷害を受ける可能性がある側の細胞として肺毛細血管内皮細胞を、傷害を起こす可能性がある側の細胞として好中球を用い、ヒト血清の存在下で共培養を行い、好中球の活性化、血管内皮細胞への傷害性を指標に検討を行った。

【結果と考察】 1997年より2004年までの間に、輸血後数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難を呈した症例をTRALIと定義し、集積を行った結果、2004年10月までに約150例の症例が報告された。1997年以降、変動はあるが症例数の増加が見られており、最近では年間約20から30例程度の報告例がある。

これら症例のうち、検体が入手できたTRALI症例64例とTRALI以外の非溶血輸血副作用の症例103例について、供血者、受血者の抗白血球抗体(抗HLA class Iおよびclass II抗体、抗顆粒球抗体)を測定した。TRALIを起こした患者に輸血された供血者の血液中には28%の症例で抗白血球抗体が検出された。TRALI以外の副作用を起こした患者に輸血された血液中には8%の症例しか抗白血球抗体が検出されず、TRALIに関与した供血者では有意

に抗白血球抗体保有率が高かった。また患者側の検査では抗白血球抗体保有率に差は見られなかった。

TRALI における発症機序についての細胞レベルの検討に関しては、好中球と肺毛細血管内皮細胞の共培養系を用いた今回のわれわれの実験で、一定の条件下での好中球の内皮細胞に対する傷害性が証明された。すなわち、免疫複合体の形成、もしくは適切な濃度の IgM を含んだ血清の存在下で好中球の肺毛細血管内皮細胞の傷害が認められた。TRALI 発症の機序として肺毛細血管内皮細胞傷害と透過性亢進に対する好中球の関与が示唆された。

A. 研究目的

輸血関連急性肺障害 (TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury) は、近年、重篤な輸血副作用として認識されつつある。TRALI は、輸血開始後、数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難と低酸素血症を呈することで特徴づけられる重篤な輸血副作用である。同種血輸血による非心原性肺水腫は Barnard, RD により 1951 年に報告されて以来、その後も報告が散見されるが、1983 年に Popovsky らにより TRALI との呼称が提唱され、1985 年には彼らの 36 例の症例の報告により、独立した一つの病態として認識されるようになった。¹⁻³

典型的症状および臨床所見としては急性の呼吸困難、重篤な低酸素血症、血圧低下、発熱、その他にも多呼吸、チアノーゼ、胸部聴診上湿性ラ音などがある。これらの症状は一般的には一過性であり、早期発見と適切な酸素療法、呼吸補助療法により回復することが多いが、時として致死的経過をたどる場合もある。

日本赤十字社では、1997 年から現在まで、この副作用に関係する情報を収集してきている。報告数は 2004 年 10 月の時点で約 150 件に達し、決して無視できない副作用となっている。

本研究は、この重篤な非溶血性輸血副作用に対し、若干の文献的考察を加えながら、日本赤十字社に自発報告として寄せられた症例の検討を行い、原因と推定される抗白血球抗体の頻度を調査するとともに、その発生機序

について、TRALI の実験モデルを用い検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 日本赤十字社に全国より寄せられる副作用自発報告のうち、1997 年より 2004 年までに報告された非溶血性副作用のうち TRALI の疑いのある症例において供血者および受血者の抗白血球抗体の有無について検査を行った。また同時期に TRALI ではない非溶血性副作用 (蕁麻疹、低血圧、アナフィラキシー、発熱など) の症例で抗白血球抗体検査の依頼の合った症例についても検査を行い、比較検討した。

2. TRALI 機序の解明のための *in vitro* の実験系を構築し、その詳細について検討した。傷害を受ける可能性がある側の細胞として肺毛細血管内皮細胞を、傷害を起こす可能性がある側の細胞として好中球を用い、ヒト血清の存在下で共培養を行い、好中球の活性化、血管内皮細胞への傷害性を指標に検討を行った。

C. 研究結果

1. TRALI はその診断基準が最近まで明確になっておらず、2004 年の 12 月に国際的に推奨される診断基準がようやく発表されたばかりである。その診断基準の和訳を表 1 に示す。⁴ 日本赤十字社で集積したこれまでの症例はすべてこの診断基準と合致するものではないが、今後さらに詳細な検討を行っていく予定である。TRALI の診断が、

臨床的診断であるために、診断を下すにあたって、呼吸困難を呈する他の病態との鑑別をすることが重要であり、輸血関連循環過負荷 (Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO)、輸血以外の原因による心不全、アナフィラキシーショック、汚染された血液製剤による細菌感染などを念頭におき鑑別診断をすすめねばならない。

1997年より2004年半ばまでの間に、輸血後数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難を呈した症例をTRALI疑い症例とし、集積を行った結果を表2に示す。1997年以降、変動はあるが症例数の増加が見られており、最近では年間約20から30例程度の報告例がある。

これら症例のうち、検体が入手できたTRALI症例64例とTRALI以外の非溶血輸血副作用の症例103例について、供血者、受血者の抗白血球抗体 (抗HLA class I および class II 抗体、抗顆粒球抗体) を測定し、その頻度を示したものを表3に示す。TRALIを起こした患者に輸血された供血者の血液中には28%の症例で抗白血球抗体が検出された。TRALI以外の副作用を起こした患者に輸血された血液中には8%の症例しか抗白血球抗体が検出されず、TRALIに関与した供血者では有意に抗白血球抗体保有率が高かった。

2. TRALIの肺水腫発生のメカニズムとして、好中球と肺毛細血管内皮細胞の相互作用による血管透過性の亢進が重要であると考えられており、実験モデルとして、培養肺毛細血管内皮細胞と好中球の共培養の実験系を用い、解析を行った。

本年度までに以下の二項目について検討し、新たな知見が得られた。⁵⁻⁷

1) 免疫複合体による好中球の活性化：輸血関連急性肺障害への関与。

ドナー由来の抗体と、それに対応するレ

シピエントの抗原、あるいはレシピエントが持つ抗体と、それに対応するドナー由来の抗原により偶発的に形成される免疫複合体が好中球細胞表面上のCD16/CD32 [イムノグロブリンG (IgG) の低親和性Fcレセプター：Fc γ RIII/ Fc γ RII] に結合し、好中球の活性化を誘発することが分かった (抗CD16/CD32モノクローナル抗体を使った阻害実験の結果)。免疫複合体により活性化された好中球は、刺激後30分以内に過酸化水素を (Figure 1)、刺激後4時間以内に炎症性、細胞傷害性因子に属するtumor necrosis factor α (TNF α)、およびセリンプロテアーゼに属するperforinを産生することが分かった (Figure 2)。また、⁵¹Cr-release assayにて、免疫複合体と好中球との共培養上清はLMEに対する細胞傷害活性を持つことが分かった (Figure 3)。以上の結果より、生体での肺毛細血管内皮細胞のアポトーシスが肺機能障害の誘引となることが示唆された。(Schema 1)

2) イムノグロブリンM (IgM) を介する、好中球と培養ヒト肺毛細血管内皮細胞株 (lung microvasacular endothelial cells: LME) の相互作用：LMEの細胞傷害の誘導。

LMEに適度な濃度のIgM (specific concentration IgM: 以下sIgMと略す) を含む健常人由来血清と好中球を加えた共培養で、4時間以内にLMEの有意な細胞傷害が認められた (Figure 4)。また、

a) CD7 (sIgMのFcレセプター：Fc μ R) に対するモノクローナル抗体によるLMEの前処理

b) CD16/CD32に対するモノクローナル抗体による好中球の前処理

c) セリンプロテアーゼ阻害剤添加 (Figure 5)

d) エラスターゼ阻害剤添加 (Figure 5)

のいずれかの処理でLME細胞傷害の有意な抑制が認められた。即ち、血清中のsIgMは、そのFc部位がLME上のCD7に、そのF(ab')₂が好中球細胞表面上のCD16/CD32に結合し、LMEと好中球の接着を効率よく誘導することが示唆された。さらに、sIgMが結合することにより活性化された好中球から放出されるプロテアーゼ、エラスターゼがLME細胞傷害を引き起こす因子と成り得ることが示唆された。(Schema2)

D. 考察

日本赤十字社への報告は副作用の中でも重篤なものに限られる傾向があり、軽微な副作用は報告として上がってこない。しかしTRALIについては発症したときにはかなり重篤な症状を呈することが多く、臨床の現場でTRALIが認識されていない場合、および副作用の報告に熱心でない場合を除けば多くの症例が報告されている可能性が高いと思われる。

諸外国の報告を見ると、いずれの国においても本副作用を重要視してきていることがわかる。発症状況に関する報告は副作用の報告体制の整備度の違いによりさまざまではあるが、米国では過去三年間における輸血関連死亡のなかでTRALIが一番の原因となっている。⁸ 米国FDAに対する報告は輸血関連死亡の場合のみであり、すべてのTRALI症例のうち致死的なものの割合はわからない。英国では最新のSHOT(Serious Hazard of Transfusion)の報告によると1996年から2003年の過去8年間に139例のTRALIが報告され、32例が死亡している。⁹ フランスでは2003年には15例のTRALIのうち3例が死亡している。¹⁰

日本赤十字社に報告された副作用のうちTRALIと考えられた症例は図1のように増加しており、今後もTRALIに対する臨床の場での認知度が高まるにつれ報告数は増

加していくものと思われる。

TRALIの病因として抗白血球抗体などが関与するとする抗体説と保存血中の活性脂質が患者の状態と相まって発症に関与するという説が今までに提唱されている。我々も副作用を起こした症例の、供血者側および受血者側の抗白血球抗体を測定しその頻度をTRALI症例とTRALI以外の副作用の症例とを比較して、抗体の陽性頻度を測定してみると、TRALI症例ではドナー側の抗体保有率が高い傾向が見られた。患者側の検査では抗体保有率に差は見られなかった。(表3) この結果は、抗白血球抗体だけではすべてのTRALI症例を説明できないが、抗体説を部分的に支持するものと考えられる。しかし、抗体が検出されない症例も多数存在するため、これらの結果の意味するところが、抗体の関与しないTRALIの発症仮説を支持するものなのか、それとも症例の中にTRALIではない症例が含まれているためなのか、もしくは未知の抗体が関与していたり、抗体の検出技術が確立されていなかったりするためなのかについては、現在のところはっきりしない。TRALIの診断基準が現在のところ、臨床診断であり、特別なマーカーなどの存在が知られていないため、鑑別診断に苦慮することもあり、今回提唱された診断基準に基づく症例の再検討や、診断の補助となるであろう抗体検査などの技術の向上が急務と思われる。

免疫学的機序によるTRALIの動物モデルも作成されており、Seegerらによるex vivoのrabbit lungを用いたanti-5b(抗HNA-3a抗体)と5b陽性の白血球を用いた系ではrabbit plasmaの存在下に肺水腫モデルを作成している。¹¹ またBuxらはrat lungを用い、mouse monoclonal抗HNA-2a抗体とHNA-2a陽性率70%以上の白血球を環流することにより補体など他の液性因子な