

20050123A

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

『輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究』

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 星 順隆

(東京慈恵会医科大学輸血部)

平成18(2006)年 3月

目次

1. 総括研究報告	
輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究	1P
星 順隆	
II 分担研究報告	
1. 細菌感染症（TRALI を含む）等の前方視的調査	5p
藤井 康彦	
資料 1	
資料 2	
資料 3	
2. 輸血用血液用製剤の病原因子不活化の欧州における現状	46p
佐竹 正博	
3. 細胞提供者を安全に管理するために	53p
甲斐 俊朗	
資料 1 調査協力施設一覧	58p
4. 細胞治療・再生医療の安全性に関する調査研究とガイドライン作成	61p
塩原信太郎	
資料 1 輸血、細胞治療の流れ	64p
5. 細胞療法に用いる細胞の品質管理に関する研究	68p
浜口 功	

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

『輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究』

総括研究報告書

主任研究者 星 順隆 東京慈恵会医科大学

(研究要旨) 医療機関内で行われている輸血医療のうち、次の3つの柱について調査し、安全な輸血に寄与する対策を講じる。

柱1：輸血用同種血の副作用発症状況の調査と対策

輸血用血液による細菌感染およびTRALI(輸血関連急性肺障害)について、前方視的調査を行い、実態を把握し予防対策を講じる。同時に、輸血時の副反応の頻度を調査する。この調査は、調査可能な施設を限定して、前方視的に実施する。

柱2：細胞療法の安全性に関する調査と対策

細胞療法について、同種細胞治療(幹細胞移植、リンパ球輸注療法、顆粒球輸血)の実態調査を実施する。また、患者や健常ドナーのアフェシスにおける、合併症、副反応の発症調査を実施して、問題点を検討するとともに、輸血部門における管理のポイントを明確にする。さらに、安全な管理体制に必要な事項を検討し、ガイドライン作成の原資とする。

柱3：細胞療法に用いる細胞の品質管理に関する研究

細胞治療の成績向上を図るために、造血幹細胞数の正確な把握と、品質の評価法を確立する。本研究課題で開発したHE4発現量を指標にした新しい評価法により、造血幹細胞の品質の管理を、さらに高いレベルで実現する。

分担研究者

藤井 康彦 (山口大学輸血部 講師)

浅井 隆善 (静岡赤十字血液センター 所長)

佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター 副所長)

塩原 信太郎 (金沢大学附属病院輸血部 助教授)

甲斐 俊朗 (兵庫医科大学輸血部 教授)

前川 平 (京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部 教授)

浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

A. 研究目的

柱1:輸血用血液のリスクは、肝炎等のウイルス感染が検査法の確立により軽減したが、反面、細菌感染および免疫副作用がクローズアップされてきた。今日まで、細菌感染による輸血副作用の実態調査は十分に行われてこなかった。正確な実態把握には、血液センターにおける、細菌の混入率の測定に加え、臨床現場における、臨床症状の観察とともに、患者血液の細菌培養、輸血用血液の検査が不可欠である。細菌感染汚による輸血副作用、およびTRALIの実態調査を中心に、輸血副作用の前方視的実態調査を実施し発症頻度を正確に把握する。ま

た、輸血実施中の観察方法や検体の取り扱い方法を検討するとともに、現状で選択しうる病原体の不活化についても、情報収集を行い、対応を検討する。

柱2:造血細胞を用いた再生医療やドナーリンパ球輸注療法などの同種細胞療法が臨床応用され、輸血血液に存在する造血細胞や免疫細胞を用いた積極的な輸血細胞療法が広く実施されるようになった。

治療に用いる細胞は患者だけでなく健常人ドナーからも採取し、処理・保存するため、供血者と細胞を安全に管理できる輸血部が細胞療法のベースキャンプとして国民から信頼され細胞療法を付託される部署になる必要がある。

このような理由から(1)アフエシス、ドナーの副作用調査を行い、ドナーの安全性を再確認する。(2)積極的な輸血細胞療法の現状調査を行い、血液新法の第8条の三;研究開発等における血液製剤の使用に関する基準の策定に関する資料として指針作りに資するものとする。

柱3:移植をはじめとした細胞治療の成績向上を図るには、造血幹細胞数の正確な把握と、これに基づく緻密な治療戦略が要求される。現在 CD34 陽性細胞数を指標に造血幹細胞数を評価しているが、この分画には幹細胞以外の細胞が含まれており、幹細胞を正確にモニターしているとは言い難い。

少量でしかも正確な方法を開発することにより、造血幹細胞の品質管理の実用化をはかる。

B. 研究方法

柱1:1)輸血副作用監視指定施設の依頼

輸血学会認定施設を中心として、副作用調査の実施が可能な特定機能病院規模の施設に副作用監視指定施設として参加を働きかけた。平成16年度は17施設で調査を開始したが、平成17年度に33施設が新た

に加わり、合計50施設での調査を行った。

2)輸血副作用調査体制の整備

副作用の原因究明のための、臨床の場における、症状の観察、患者血液の細菌培養、輸血用血液の検査が不可欠である。調査の実施に必要な要件をとりまとめ、参加施設に提示し、調査体制の整備を促した。

3)細菌感染症(TRLIを含む)等の前方視的調査

平成16年度は、調査票を各施設に送付し、平成17年1月から、前方視的調査を実施した。調査は原因製剤の回収基準に合致する重症輸血副作用例の製剤番号の登録と確定診断の報告および調査期間中の製剤使用量、軽症例含めた全輸血副作用症例数の報告から成る。(藤井)

なお、本研究は、日本赤十字血液センターが実施している副作用調査を補完する役割があり、協力体制を強化するために、日本赤十字社血液事業本部安全管理課長に研究協力者として参加を依頼した。

さらに、血液センターにおける、細菌混入率の情報収集を行う。(浅井)

諸外国の対応や情報収集、文献検索により、病原体の不活化の現況を把握する。(佐竹)

柱2:1)細胞治療、再生医療の安全性に関する調査研究、2)アフエーシスドナーの安全管理に関する調査研究、3)同種細胞療法の安全性と効果に関する調査研究を実施した。これは輸血学会の細胞治療委員会と有機的に連携して行なった。具体的には、1)は再生医療小委員会(委員長:前川)、2)はアフエーシスドナーの安全管理小委員会(委員長:甲斐)、3)は同種細胞療法小委員会(委員長:塩原)が担当し輸血学会の計画する、年次調査と、日本骨髄移植推進財団認定移植病院、日本さい帯血バンクネットワーク登録医療機関、および以前に顆粒球輸血研究会において顆粒球採取に関する調査を施行した全国406の医療機

関を対象にアンケート調査を行った。

柱3:造血幹細胞数を正確に把握するために、造血幹細胞に特異的に発現する分子を同定し、遺伝子発現をもとに定量化を試みた。

C. 研究結果

柱1:1)協力施設の整備

前方視的調査を開始するために調査項目および調査用紙を作成し、同種血輸血副作用調査の参加施設(全症例報告可能)を募集し、平成16年度に参加した施設に加え、平成17年度に新たな施設が加わり、計50施設が参加することとなった。

2)急性輸血副作用対応手順書の作成

副作用調査精度の向上のために、英国の Serious Hazards of Transfusion (SHOT): (<http://www.shotuk.org>)に準拠したチェックリスト:急性輸血副作用対応手順書を作成し、協力施設に配布した。

3)細菌感染症(TRALIを含む)等の前方視的調査

調査期間(平成17年1月~12月)の間で、19症例に発生した22副作用と原因となった26製剤が登録された。

柱2:輸血学会細胞治療委員会委員の協力を得て、以下の検討を行なった。

1)造血細胞の取り扱い規定の策定

造血細胞移植学会のガイドライン委員会と共同で細胞分離・処理・凍結保存のガイドライン作成をめざしている。平成18年度中に共同で指針を作成する。

2)院内採血・細胞プロセッシングの安全性

DLIと顆粒球輸血ドナーの副作用調査を全国規模で行い、ドナーアフエレーシスの登録、副作用把握のための定点モニタリングおよびドナーへの説明と同意、患者主治医以外の医師の関与、倫理面への配慮を検討する必要があることを明らかにした。

さらに、血縁ドナーは非血縁ドナーに比べ、

心理的な圧迫を示唆する結果も示され、血縁ドナーへの心理的援助の必要性が示された。

3)組織適合性の差異や移植片の種類により惹起される同種免疫を利用し、新しい細胞輸血療法の開発を目指している。

日本赤十字社に集積されている輸血副作用を同種抗原の差異による移植免疫反応という観点からも解析し、治療法開発に還元出来る可能性を示した。

柱3:1)造血幹細胞特異分子HE4の同定:篠原ら(Kanatsu-Shinohara et. al. Cell 2004 119: 1001-1012)により樹立されたマウス生殖幹細胞に特異的に発現する分子をスクリーニングし、約50個の遺伝子を同定した。このうち造血幹細胞にも発現しているHE4を新たに同定した。

2)造血幹細胞特異遺伝子の発現解析:

ヒトHE4が造血幹細胞に特異的に発現していることを明らかにした。

3)HE4を用いた臍帯血中の造血幹細胞の定量:細胞集団(それぞれ0、0.01、0.1、0.5%含有率)の、RNA抽出後cDNAを作製し、HE4の発現量をリアルタイムPCRを用いて解析した。幹細胞含有率が極めて少ないサンプルにおいても、鋭敏に定量できることが判明した。

D. 考察

柱1:1)調査の前提となる副作用調査体制の整備が、各施設で進んだ。特に参加施設を対象とした調査説明会の開催が有意義であり、今後登録数が増加すると予測される。登録された製剤に起因すると思われる副作用の原因確定のためには、副作用発生時に適切な手順で、鑑別診断を進める必要があり、SHOTに準拠した「急性輸血副作用対応手順書」は調査制度の向上に寄与すると思われる。調査精度に向上と参加施設の追加により、将来的には、英国におけるSHOTに

相当する調査組織を構築し、輸血時の副反応の頻度の正確に把握できるものと思われる。

柱2：単なるリスクの調査研究ではなく、国民が新しい輸血・細胞療法を受容するために必要な仕組みはなにかとの観点からの調査研究は初めてであった。移植医療には、ドナーを向いた医療者が提供者を取り扱う仕組みが必要と考えられる。

細胞療法の安全性に関する3つの委員会（輸血学会）においては、さらに、調査研究を継続し、特にアフェレーシスドナーの安全管理に関しては、ドナーに対して守るべき倫理指針を早急に策定する必要があると考える。

柱3：細胞治療の成功の秘訣は造血幹細胞数の十分な含有である。今日まで、CD34陽性細胞の確認で評価してきたが本研究課題で開発したHE4発現量を指標にした新しい評価法が、簡便に行なわれることにより、造血幹細胞の品質の管理がさらに高いレベルで実現できるものと考えられる。

E. 結論

本研究は、輸血部門で取り扱う事項の3つの異なった業務に関して、安全性の確保を確立するために必要な課題を抽出することができた。すなわち、輸血医療においては、副作用を性格に把握するための施設整備と人材育成が必要であること。細胞治療では、ドナーの安全を保証するための、体制整備とともに倫理規定の早急な策定が必要なこと。また、造血細胞の品質評価の標準的方法の確立が、十分行われていないことがあきらかとなった。

輸血、細胞治療がより安全に実施されることは、輸血および移植を必要とする患者にとって大きな利益となる。引き続き、問題点を明らかにし、対応策を策定することが

望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

各分担研究報告を参照

厚生労働科学研究費補助金
医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業
輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究
分担研究報告書

研究課題 細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査

-重篤な急性輸血副作用の臨床的対応に関する多施設共同研究-

分担研究者	藤井 康彦	山口大学輸血部 副部長
	浅井 隆善	静岡赤十字血液センター 所長
	佐竹 正博	東京都赤十字血液センター 副所長兼検査部長
研究協力者	岡崎 仁	日本赤十字社中央血液研究所
	日野 学	日本赤十字社 血液事業本部安全管理課

研究要旨

赤十字血液センターに報告される重篤な急性輸血副作用の多くは原因が不明のままである。これは、病院内での原因製剤の回収を含む調査体制の不備が大きな要因となっている。本調査は、施設を限定し、副作用調査体制の整備指針、原因製剤回収の具体的な手順を作成し、前方視的に実施することにより、調査精度の向上を計画した。調査結果に基づき、重篤な急性輸血副作用である細菌感染症、TRALI（輸血関連急性肺障害）、アナフィラキシー反応などの輸血専門医による原因検索ための手順書を作成した。調査期間中に、19症例に発生した22副作用と原因となった26製剤が登録された。13症例で患者血液培養が実施され、2症例が陽性であったが、合併する感染症によるものと判断されたが、継続的な調査が重要である。TRALIの2症例以外に、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が輸血により悪化を認めた症例が報告され、類似症例の蓄積が必要と判断された。

A. 研究目的

重篤な輸血副作用の実態を正確に把握し、有効な対策を実施することは、血液行政上極めて重要と思われる。しかし、重篤な急性輸血副作用である細菌感染症、さらにTRALIなどの輸血副作用については原因製剤を確保して、原因製剤の検査を実施しな

れば、診断が不可能であり、これまで、その実態が明らかになっていない。本研究では、これら重篤な輸血副作用の実態を明らかにし、有効な対策を検討することを目的としたが、輸血副作用調査体制の整備が目的達成のために、重要であることから平成16年度より各参加施設の調査体制の整備

方法について検討を行ってきた。今年度は、参加施設を倍増するとともに、細菌感染症、TRALI(輸血関連急性肺障害)、アナフィラキシー反応などの原因検索のための手順書を作成し、さらに、調査精度を向上させることを意図した。

B. 研究方法

1. 輸血副作用監視指定施設

輸血学会認定施設を中心として、副作用調査の実施が可能な特定機能病院規模の施設に副作用監視指定施設として参加を働きかけた。平成16年度は17施設で調査を開始したが、平成17年度に33施設が新たに加わり、合計50施設での調査を行っ

た(表1:参加施設)。

2. 輸血副作用調査体制の整備

副作用の原因究明のためには、臨床の場において、症状の観察とともに、患者血液の細菌培養、輸血用血液の検査が不可欠である。このため、以下に示す調査の実施に必要な要件をとりまとめ、参加施設に提示し、調査体制の整備を促した。(1. 日本輸血学会認定医制度指定施設、または申請予定、2. 院内での非溶血性輸血副作用等に関する調査の実施、3. 輸血副作用発生時に輸血専門医によるコンサルテーションの実施、4. 輸血副作用対策のための輸血療法委員会活動)(別紙資料:参加施設要件)。

表1. 参加施設(輸血副作用監視指定施設)

H16年度参加(17施設)

秋田大学医学部附属病院	山形大学医学部附属病院	福島県立医科大学附属病院
群馬大学医学部附属病院	千葉大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学
東京大学医学部附属病院	慶應義塾大学医学部附属病院	国立がんセンター中央病院
国立国際医療センター	都立駒込病院	金沢大学医学部附属病院
三重大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院部	名古屋大学医学部附属病院
山口大学医学部附属病院	信州大学医学部附属病院	

H17年度参加(33施設)

北海道大学医学部附属病院	岐阜大学医学部附属病院	大阪大学医学部附属病院
広島大学医学部附属病院	愛媛大学医学部附属病院	東北大学医学部附属病院
岡山大学医学部附属病院	熊本大学医学部附属病院	新潟大学医学部附属病院
福井大学医学部附属病院	神戸大学医学部附属病院	倉敷中央病院
香川大学医学部附属病院	久留米大学病院	産業医科大学病院
大阪循環器病センター	埼玉医大学総合医療センター	虎の門病院
長崎大学医学部附属病院	関西医科大学附属病院	愛知医科大学附属病院
石川県立中央病院	北里大学病院	岩手医科大学附属病院
兵庫医科大学病院	大阪市立大学医学部附属病院	東京都立墨東病院
埼玉医科大学附属病院	旭川医科大学医学部附属病院	東京女子医大附属病院
東京医科歯科大学附属病院	東邦大学医学部附属大森病院	札幌北楡病院

3. 細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査

平成16年度は、調査票を各施設に送付し、平成17年1月～3月まで、前方視的調査を行ったが、平成17年度は、昨年の調査に引き続き平成17年4月より、調査を実施した。平成17年度の調査票（別紙資料）は、調査概要、参加施設要件、原因製剤回収手順、登録票などを含む。

調査は原因製剤の回収基準（表2）に合致する重症輸血副作用例の製剤番号の登録と確定診断の報告および調査期間中の製剤使用量、軽症例を含めた全輸血副作用症例数の報告から成っている。

平成17年度より原因製剤回収後の保管温度に関して、血小板製剤については室温とする変更を行った。これは、これまでの細菌検出の基礎的な検討結果を反映したものである。また、調査精度の向上のためには急性輸血副作用の原因検索、鑑別診断の手順の標準化が必要となり、検討を行った。

（倫理面の配慮）

輸血副作用の原因検索には、患者採血等を伴うために、輸血前に、輸血の同意書に追加する形で副作用発生時の原因検索のための同意とすることとし、各参加施設の輸血同意書を改善することとした。平成17年度はこの点について特に調査票に明記し、各施設での対応を促した。

なお、本調査研究は診療情報の2次利用にあたり、かつ患者個人情報については収集しないため、本研究自体に対する同意書は必要ないと考えられる。

4. 調査説明会

各施設での調査体制の整備を目指し、調査説明会を平成17年9月17日および1

1月11日に実施した。第一回目は平成16年度よりの参加施設を対象とし、第二回目は平成17年度よりの参加施設を含めた説明会を行った。説明会資料としてNews Letter 1&2（別紙資料）を作成した第1回説明会では、“News Letter 1”に基づき、主として、原因製剤の回収基準と製剤の具体的な回収方法について説明を行ったが、病棟の看護師・医師への周知方法について参加者より質問があった。第2回説明会では“News Letter 2”に基づき、輸血副作用の判断と原因製剤の確保に関する注意点の説明を行った。質疑として、血圧低下につき質問があり、他の原因が除外される場合を判断の基準とすることにした。原因製剤の確保状況は施設によって異なっていたが、輸血副作用が否定されるまでは可能な限り保管することが確認された。原因製剤の回収方法について、「ハザードシール」を貼付した通常ビニール袋に入れて回収している施設（信州大）の紹介を行った。

5. 日本赤十字血液センターとの調査協力体制の確立

本研究は、日本赤十字血液センターが実施している副作用調査を補完する役割があり、協力体制の確立を平成16年度より行ってきたが、平成17年度調査では、さらに、協力体制を強化するために、日本赤十字社血液事業本部安全管理課長に研究協力者として参加を依頼した。

表 2. 原因製剤回収基準

輸血開始後 2 4 時間以内に以下の 1 項目以上の変化が認められた症例の原因製剤。

- 1) 血圧：30 mmHg 以上の低下または上昇
- 2) 発熱：2℃以上の上昇、または 39℃以上に上昇
- 3) 酸素飽和度 (SpO₂)：90%以下に低下 (room air)
- 4) 胸部レントゲン：肺水腫
- 5) 協力施設で上記 4 項目と同等の重症度と判断した項目。

ただし、登録時点では溶血合併例、容量負荷疑い例を除外しない

C. 研究成果

1. 急性輸血副作用対応手順書

副作用調査精度の向上のために、英国の Serious Hazards of Transfusion (SHOT): MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS (<http://www.shotuk.org>) に準拠したチェックリストを作成し、「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版)に示された副作用発生時の輸血専門医によるコンサルテーションのうち、急性副作用の原因検索に関するコンサルテーションの詳細について示した急性輸血副作用対応手順書(別紙資料)を作成した。輸血副作用の血液センターへの報告、厚生労働省への直接報告、輸血学会調査への報告等には、これらの手順書に示された項目が検索されていることが期待される。

2. 細菌感染症 (TRALIを含む) 等の前方視的調査

調査期間(平成17年1月~12月)の間で、19症例に発生した22副作用と原因となった26製剤が登録された。(表3-1, 3-2)

9症例では細菌感染症を疑われ4症例では除外診断のために患者血液培養が実施され、2症例でStr. Oralis, Bac. Fragilis

がそれぞれ検出されたが、合併する感染症によるものと判断された。原因製剤の細菌培養はすべて陰性であった。possible TRALIの診断基準に1例が適合すると判断されたが、抗白血球抗体等は検出されていない。他の1例では臨床症状よりTRALIが疑われ、原因製剤よりHLA抗体(Class I&II)が検出されている。

ARDSの治療中の輸血により、臨床症状の悪化を認めた症例が報告されたが、抗白血球抗体等は検出されていない。TRALIの診断基準では除外されるが、臨床的に重要な問題であり、今後類似症例の蓄積が重要と判断される。

血圧低下およびSpO₂低下など症状を認め、アナフィラキシー反応が疑われた症例あるが、抗血漿蛋白抗体が検出された症例はなく、1例でβ-トリプターゼの明らかな上昇を認め、4例で軽度の上昇を認めた。これらの症例で、副作用発生時に全身発赤を認めた症例は3例のみであった。副作用発生時には、細菌感染症など他の副作用との鑑別が必要となり、β-トリプターゼの測定は有用と思われる。しかし、輸血以外の原因も想定され、輸血専門医による臨床的調査が不可欠と思われる。

<副作用の概要>

副作用 1

Ir-RC-MAP2により発症し、Possible TRALIの臨床的診断基準に適合すると思われる。Risk factor for ALIとしては、臨床的に原疾患（血液疾患）の治療のために行われた自己末梢血幹細胞移植後に敗血症が疑われ抗生剤投与がなされていた点が、“indirect lung injury: severe sepsis”に相当すると判断した。

中央血液センターで行った検査では、輸血された製剤からは、抗HLA-Class I抗体、抗HLA-Class II抗体、抗顆粒球抗体のいずれも検出されず。また、抗血漿蛋白抗体も検出されなかった。また、血漿成分の輸血を避けて、その後に行った洗浄赤血球の輸血時にも呼吸困難を認めていることから、血漿成分に対する抗体やサイトカインの関与の可能性も低いと思われる。自己末梢血幹細胞移植からの造血回復後は輸血が不要となった。

TRALIの臨床的診断基準を満足するが、白血球抗体が検出されない症例の解析も重要と考えられる。

副作用 2

Ir-PC10によって輸血開始後1時間で重篤な呼吸障害・発熱が出現した。O₂ 10Lマスク、デカドロン4mg、ソルメドロール250mg投与にて軽快。副作用発生の2ヶ月後には原疾患（肺悪性腫瘍）により死亡。

細菌感染症が疑われ、登録施設で、患者血液培養、製剤の細菌培養が行われたが、陰性であった。患者血清中から抗HLA (Flow) が検出されているが、白血球除去製剤であることから関連については不明とした。また、アナフィラキシー反応の鑑別のため患

者血中のトリプターゼが測定されていたが、上昇を認めていない。

細菌感染症が疑われた症例であるが、確定診断は困難であった。重篤であり、類似の副作用データを蓄積することが重要と思われる。

副作用 3

Ir-PC10により著しい血圧低下を認めアナフィラキシー反応が疑われた。輸血前より38°Cの発熱を認めているが、副作用発生後も同様であり、実施された患者血液培養は陰性であった。各種の抗体検査はすべて陰性で原因は特定できなかったが、トリプターゼの上昇を認めた。

血圧低下例での鑑別診断としてトリプターゼ測定の有用性が示された。現時点での日赤血液センターでの抗血漿蛋白抗体などの陽性率は低いため補完として有用である。しかし、アナフィラキシー反応と輸血との直接的な因果関係を示すものではなく、同時に投与された薬剤等の影響も考慮する必要があり、輸血専門医による臨床的調査が不可欠と思われる。

副作用 4

副作用を認めた症例は同種骨髄移植を受け、生着が確認されているが、肺炎を合併し、GVHDを認めていた。骨髄生着2日後のIrPC10の輸血直後からの発熱、悪寒、呼吸困難を認め、輸血を中止、酸素マスク5L/minおよびソルコーテフ50mg投与にて、1時間後より症状軽快、4時間後の体温37.8°C、血圧152/80mmHg、SpO₂ 98%と改善していた。血液センター調査依頼結果より、患者検体および輸血血液について、抗顆粒球抗体、抗HLAクラスI、クラスII抗体ともに陰性。血液培養陰性であった。尚、40日後

に、GVHDのため永眠されている。

細菌感染症が疑われた症例であるが、確定診断は困難であった。重篤であり、類似の副作用データを蓄積することが重要と思われる。副作用2との類似性を認める。

副作用5

Ir-RC-MAP2により39.4度の発熱を認めたが、この時点では血液培養は実施されていない。輸血後翌日には熱もなく平常に戻ったが、3日後より再び39℃台の発熱、4日目に入院し、血液培養からstr. oralisが認められた。本人は以前から、歯肉炎（重症の再生不良性貧血のため）を起こしていたので因果関係は不明。

血液培養から検出された菌は歯肉炎から進展した敗血症によるものと思われる。輸血後の発熱の原因は不明であり、副作用発生時点での検査実施が重要と思われる。

副作用6

Ir-PC10により血圧低下、低酸素血症、全身発赤を認め、臨床症状から、アナフィラキシー様ショックが疑われた。また、副作用発生時には細菌感染症、輸血関連急性肺障害の除外必要判断し、原因検索を行った。しかし、中央血液センターで行った検査では、輸血された製剤、患者血清のいずれも有意な結果が得られず、また院内で行った患者血液培養も陰性であり、副作用の原因確定はできませんでした。併用薬はあるが、いずれも以前から継続使用されており、原因とは考えられない。

今回副作用発生直後に患者検体の採血（血清）が行われていれば、アナフィラキシー反応に関連したトリプターゼの測定が可能であり、有意の結果が得られたかも知れません。副作用発生時点では、細菌感染

症、輸血関連急性肺障害の鑑別が必要と考えられた。

副作用7

Ir-RC-MAP2の輸血直後から、悪寒、戦慄を発症し、発熱もあったことから細菌感染を疑った。ARDSの合併を輸血前より認めた。輸血後の酸素飽和度に変化はないが、PaO₂は輸血前71.2 (FiO₂ 45%)が輸血後60.3 (FiO₂ 100%)と悪化した。しかし、輸血以外に原疾患からくる、肺炎増悪の方も考えられる。患者血液培養、製剤の細菌培養はいずれも陰性であった。酸素化の悪化が認められたことから、製剤中の白血球抗体の検索(Flow)が行われたがいずれも陰性であった。

酸素化の悪化が認められるが、輸血前よりARDSを合併した症例であり、TRALIの診断基準では除外される症例である。同様な症例を蓄積し、輸血との関連について慎重に検討する必要があると思われる。

副作用8

Ir-PC10輸血後に、両肺に喘息様ラ音を認め、経度のSpO₂の低下を認めた。細菌感染症の疑いで、当該施設において、患者血液培養、製剤の細菌培養が実施されたが、陰性であった。また、製剤中の白血球抗体の検索(Flow)が行われたがいずれも陰性であった。また、トリプターゼの上昇も認めていない。

SpO₂の低下が登録基準以下であったが、当該施設にて細菌感染症が疑われ、検索が行われたが、原因の確定はできなかった。

副作用9

TRALIの疑いが強いが、胸部X Pが未実施のため確定できない。HLA抗体Class I&II（製剤）が副作用の原因と思われる。製剤

の培養は院内で実施した。患者血液培養陽性であるが、 β ラクタマーゼ産生菌である。

(感染経路は肺炎と腹膜透析の手技に関連したものが考慮される。) ソルメドロールI VにてSpO₂改善した。

TRALIが疑われた症例であるが、発症直後の胸部X線検査が実施されていないため確定診断に到らなかった症例である。

副作用10

血液疾患に対する化学療法後で、好中球減少により感染症を起こしている、抗生物質、抗真菌剤が投与され、感染症は抑まりつつある状態であった。赤血球輸血 (Ir-MAP2:白血球除去フィルター使用、旭化成セパセル) 開始後、30分後に急激に悪寒、発熱38.8℃まで上昇、皮診などはなくロキソニン内服にても解熱せず、ステロイド剤の点滴を行った。翌日は輸血前の状態に軽快した。輸血製剤による細菌感染症が疑われ、患者血液培養、製剤の細菌培養が実施されたが、陰性であった。

細菌感染症が疑い例であるが、原因が特定されなかった例である。類似例の蓄積が重要と思われる。

副作用11

FFP投与後30分で血圧低下を認めた。時間的経過からは因果関係が推定できる。FFP中止、ステロイドパルス、ドパミン、ジギタリス投与により回復。肥大型心筋症と発作性心房細動を合併していたため断定はできない。

皮疹などの合併はなく、アナフィラキシー反応との鑑別にはトリプターゼの測定が有用であったかもしれない。患者血中、製剤中にHLA抗体との関連は不明である。

副作用12

肝硬変、慢性腎不全、難治性浮腫で血液透析中の患者。全身状態は不良。もともと透析中の循環動態は不安定で血圧低下が頻発する状態。今回は透析中にMAP (白血球除去フィルター使用せず) を開始し約15分後に血圧低下 (脈拍触知不能)、一時的に意識消失、無呼吸状態となった。アンビューバッグによる呼吸アシスト、輸液、アルブミン製剤輸注で速やかに回復し後遺症全くなし。患者に抗HLA抗体がありMAPによる副作用も否定はできないが、発熱、蕁麻疹、呼吸困難、肺水腫所見もなく、臨床経過も考慮すると血圧低下の原因は血液透析による循環動態の悪化によるものの可能性が強いと思われる。

トリプターゼの値の変化を認めなかったが、鑑別診断上測定は有用と思われた。

副作用13

Ir-PC10輸血中より発熱をみとめ、翌日も発熱は持続し、LDH (723IU/L)、CRP (peak 21.9 mg/dl)、d-dimer (57.7)の増加が認められた。しかし、T-Bilは変化なく、明らかな溶血所見は見られなかった。その後も同様の症状が持続するため、ステロイドパルス療法と抗凝固療法が開始され、その後解熱すると共に検査データも改善した。以後は、輸血前にソルメドロール125 mgの投与がなされ、輸血に伴う副作用は出現していない。この輸血のあと、LDHが上昇している時期に赤血球輸血がなされているが、不規則抗体は認めていない。PC内の検体を用いた抗HLA抗体検査は行っていない。患者血圧は2回行ってはいますがいずれも陰性でした (但し2回目は抗生剤投与がなされた後です)。ただ、発熱、検査値異常のすべてはmethylprednisoloneのパルス療法後から急

速に改善しており、感染症ともいいかねるところがある。

細菌感染症が疑われる症例であり、製剤の血液培養などが実施されていれば良かったと思われる。

副作用 1 4

元来アレルギー体質で、点滴のためにサーフローを留置するだけでも血管炎を起こしていた。そのため、これまでは、輸血の前にはステロイド点滴をしていたが、たまたまこの時は投与していなかった。Ir-MAP 2輸血中に、発熱とSpO₂低下(86%)を認めたが、ソルコーテフ100mgのみ投与し、3時間後に症状はすべて軽快した(一時的には酸素マスク8L/min 35%が必要であったが)。SpO₂は発熱が治まると同時に急速に改善した。胸部レントゲンは症状が軽快しだしてから撮影したものだが、全く所見はなかった。患者血中から抗HLA抗体(class I-Flow)が検出され、トリプターゼの上昇は認められなかった。

白血球抗体の関与やアレルギー反応の疑われる症例であるが、検査所見上は、患者血液中の白血球抗体の関与が疑われる。

副作用 1 5

以前よりPC輸血により蕁麻疹様発疹が散見されていた。今回、Ir-PC5では不変であったが、Ir-PC15 開始後5分より頸部に皮疹が出現、その後、8分後に意識消失を来した(血圧低下、SpO₂低下)。直ちに輸血を中止、O₂ 5L開始して、意識回復する。血圧も正常に戻る。今回の副作用はPC輸血によるものと考えられる。血圧低下の原因として細菌感染症が疑われたため、患者血液培養および血液製剤の細菌培養が実施されたが陰性であった。トリプターゼ値の軽度の上

昇を認めた。

検査結果より、アナフィラキシー反応と判断される。時間経過から輸血との因果関係があると判断される。

副作用 1 6、1 7、1 8

同一症例で発生した3回の副作用が登録された。いずれも、血圧低下とSpO₂の低下を認めた。副作用16(Ir-RC-MAP2)、副作用17(洗浄赤血球)、副作用18(洗浄赤血球)

RC-MAPにテルモ社の白除フィルターを添付し、投与した最初の輸血では副作用もなく輸血が実施できました。その後、同一条件で出庫したRC-MAPで重篤なショック状態が起きました(副作用16)。翌日と翌々日は洗浄赤血球にて対応し、テルモ社の白除フィルターも添付しましたが問題はありませんでした。翌月、洗浄赤血球にテルモ社の白除フィルターを添付し出庫しましたら重篤な副作用(アナフィラキシーショック、血圧低下、喘鳴)が発生し中止となりました(副作用17、18)。以後の白血球除去赤血球に輸血セットを使用した輸血では副作用は起きていません。顆粒球抗体を患者の血清中より検出した。

抗顆粒球抗体を患者血中に認めたが白血球を除去した製剤を輸血した場合は、影響は少ないと考えられる。副作用16、17では翌日測定されたマスト細胞トリプターゼ値は軽度の上昇を認めるのみであった。

白血球除去フィルターの関与が疑われたが、因果関係を特定するには再現性に関するデータが不十分であった。

副作用 1 9、2 0

同一症例に発症した2回の副作用が登録された。副作用19(PC10)、副作用20(P

C10)。Ir-PC10（貯血前白血球除去製剤）によりアナフィラキシーショックを認めた。血圧低下、SpO₂低下に口唇浮腫、全身紅潮を伴っていた。血液センターではポール社製血小板製剤用白血球除去フィルターを使用。4日後にもポール社製の同じフィルター処理製剤でアナフィラキシーショックになりました。3回目の輸血はガンプロ社のトリマを用いて準備した製剤（フィルターを使用しないで白血球除去した製剤）をセンターに依頼して輸血したところ、副作用は全く見られませんでした。トリプターゼ値は、輸血前 <1.0 μg/L から輸血後 5.9 μg/L に上昇しています（副作用19）。以上のことから、白血球除去フィルターによるアナフィラキシーショックと考えています。

副作用21

Ir-PC10の輸血の終了前に発熱、血圧上昇を認めた。当初、細菌汚染を疑いましたが、製剤の細菌培養、エンドトキシンともに陰性でした。患者血清中に抗HLAクラスI抗体が検出され、再度のランダムドナー由来PC輸血では全く同じ反応がみられましたが、HLA適合血小板製剤を輸血したところ、副作用は全く観察されませんでした。この患者さんは、ランダムPC製剤の輸血後、HLA抗体のため血小板数の増加は得られませんでした。むしろ血小板数がさらに下がって出血症状が顕在化しました。おそらく自分の血小板も抗原抗体反応に巻き込まれての血小板破壊が起こったのではないのでしょうか。このような急激な血小板破壊の時に発熱反応が生じたのかと思っていましたが、本当にこのような血小板破壊で発熱が生じるものなのかどうか知りません。HLA適合血小板

を輸血したのは1回のみですが、その時は期待値通りの血小板増加が得られて発熱反応も見られませんでした。以上より抗HLA抗体による発熱反応と考えています。

副作用22

Ir-RC-MAP2の4製剤の術中輸血後に急激な血圧低下と全身皮膚の紅潮が見られた。トリプターゼ値は輸血前1.9 μg/Lでしたが、輸血直後には9.8 μg/Lと増加していました。細菌感染症の鑑別のため、患者血液培養、製剤培養が実施されたが、いずれも陰性であった。アナフィラキシーショックと判断されるが、手術中であり、輸血以外の原因も考慮する必要があるかもしれない。

D. 考察

調査の前提となる副作用調査体制の整備が、各施設で進んだ。特に参加施設を対象とした調査説明会の開催が有意義であり、今後登録数が増加すると予測される。登録された製剤に起因すると思われる副作用の原因確定のためには、副作用発生時に適切な手順で、鑑別診断を進める必要があり、SHOTに準拠した「急性輸血副作用対応手順書」は調査制度の向上に寄与すると思われる。また、今後は登録された製剤に起因する副作用の検討会も予定している。このような調査精度に向上と参加施設の追加により、将来的には、英国におけるSHOTに、相当する調査組織を構築し、輸血時の副反応の頻度の正確に把握できるものと思われる。今回の調査はパイロット研究として極めて意義のあるものと考えられる。

表3-1 登録された副作用のまとめ(1)

症例 No	副作用 No	製剤		登録項目				臨床的診断				患者血中				
		No	種類	血圧変化	発熱	SpO2低下	肺水腫	全身発赤	発現時間(時)		抗血漿蛋白	蛋白欠損	抗血小板	抗HLA(LCT)	抗HLA(Flow)	抗顆粒球
1	1	1	MAP2	×	×	○	○		2	possible TRALI	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	2	2	PC10	×	○	○	×		1	細菌感染症疑い	(-)	(-)	(-)	(+)	クラスI	NT
3	3	3	PC10	○	×	×	×		0.25	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	4	4	PC10	○	○	○	×		0.25	細菌感染症疑い	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)
5	5	5	MAP2	×	○	×	×		1.5	細菌感染症疑い	(-)	(-)	(-)	NT	(-)	NT
6	6	6	PC10	○	×	○	×	○	1	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	7	7	MAP2	×	○	□	○		0.5	細菌感染症疑い(輸血前よりARDS合併)	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)
8	8	8	PC10	×	×	△	×		0.5	細菌感染症疑い	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)
9	9	9	PC10	×	○	○	△		0.5	TRALI疑い(肺炎合併)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	10	10	MAP2	×	△	×	×		0.5	細菌感染症疑い(輸血前より発熱あり)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11	11	11	FFP2	○	×	×	×		0.5	アレルギー反応疑い(心筋症合併)	(-)	(-)	(-)	(+)	クラスI	NT
12	12	12	MAP2	○	×	○	×		0.15	循環動態悪化(呼吸停止、血液透析中)	(-)	(-)	(-)	(+)	クラスI	NT
13	13	13	PC10	×	○	×	×		0.8	細菌感染症疑い	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NT
14	14	14	MAP2	×	○	○	×		3	発熱性輸血副作用	(-)	(-)	(-)	(+)	クラスI	NT
15	15	15	PC5	○	×	○	×	△	0.6	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NT
16	16	16	PC15													
17	17	17	MAP2	○	△	△	×		0.2	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT
18	18	18	WRC	○	×	○	×		0.3	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	19	19	WRC	○	×	○	×		0.25	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
20	20	20	PC10	○	×	○	×	○	0.1	アナフィラキシー反応(貯血前白除製剤)	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT
21	21	21	PC10	○	×	○	×	△	0.5	アナフィラキシー反応(貯血前白除製剤)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	22	22	PC10	△	○	×	×		1	細菌感染症疑い	(-)	(-)	(+)	(+)	クラスI	NT
23	23	23	MAP2	○	×	□	×	○	1	アナフィラキシー反応	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	NT
24	24	24	MAP2													
25	25	25	MAP2													
26	26	26	MAP2													

表3-2 登録された副作用のまとめ(2)

症例 No	副作用 No	製剤 No	患者血中				原因製剤								
			総IgE* (IU/mL)	Latex** (UA/mL)	トリプターゼ*** 輸血(前→後)	細菌培養 施設実施	エントキシン 施設実施	抗血小板	抗HLA (LCT)	抗HLA (Flow)	抗顆粒球	細菌培養	エントキシン	細菌培養 施設実施	エントキシン 施設実施
1		1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2		2	NT	NT	7.2→5.0	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3		3	NT	NT	17.1→40.3	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4		4	NT	NT	<1.0→8.8	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	(-)
5		5	NT	NT	NT	Str. oralis				NT	NT	NT	NT	NT	NT
6		6	NT	NT	NT	(-)	1.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<0.8
7		7	NT	NT	5.8→5.2	(-)	NT	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	<0.8
8		8	NT	NT	<1.0→<1.0	(-)	NT	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	(-)
9		9	NT	NT	NT	Bac. fragilis	NT	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10		10	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
11		11	260	0.05	NT					(-)	(+)	クラスI	NT	NT	NT
12		12	17.7	0.34	4.0→3.59					(-)	NT	NT	NT	NT	NT
13		13	15.9	0.02	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
14		14	NT	NT	5.1→4.0	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15		15	157	0.06	2.3→8.7	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
16		16	39	0.13	6.6→7.6					NT	NT	NT	NT	NT	NT
17		17	33	0.02	7.7→9.1					NT	NT	NT	NT	NT	NT
18		18	31	0.06	NT					NT	NT	NT	NT	NT	NT
19		19	44	0.06	<1.0→5.9					NT	NT	NT	NT	NT	NT
20		20	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
21		21	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22		22	18	0.09	1.9→9.8	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
23		23	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
24		24	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
25		25	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8
26		26	NT	NT	NT	(-)	NT	NT	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)	<0.8

*:総IgE(参考基準値:173IU/mL以下)

**::Latex:特異的IgE(参考判定基準)

***:トリプターゼ(参考基準値:2.1~9.0 μg/L)

UA/mL	クラス	判定
100以上	6	
50.0 - 99.9	5	
17.5 - 49.9	4	陽性
3.50 - 17.4	3	
0.70 - 3.49	2	
0.35 - 0.69	1	疑陽性
0.34以下	0	陰性

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 藤井康彦、浅井隆善、佐竹正博、岡崎 仁、星 順隆：シンポジウム「輸血感染症；細菌汚染とその対策」、細菌汚染による輸血副作用に対する医療施設の対策-厚生労働省「輸血用血液および細胞療法の安全性に関する研究」班調査より、第53回日本輸血学会総会（平成17年5月東京）

2) 藤井康彦、下平滋隆、他：シンポジウム「免疫性輸血副作用について」、全国国立大学附属病院輸血部会議副作用ワーキング報告-呼吸不全を認めた輸血副作用症例の解析-輸血関連急性肺障害（TRALI）について、第53回日本輸血学会総会（平成17年5月東京）

3) 藤井康彦：シンポジウム「安全な輸血体制の普及」、輸血学会による新規輸血事故調査の概要、第53回日本輸血学会総会（平成17年5月東京）

4) 下平滋隆、藤井康彦、他：シンポジウム「安全な輸血体制の普及」、輸血副作用の原因製剤回収・保管についての調査報告-全国国立大学(法人)附属病院輸血部会議副作用ワーキンググループから、第53回日本輸血学会総会（平成17年5月東

京）

5) 藤井康彦、下平滋隆、藤井康彦、浅井隆善、佐竹正博、岡崎 仁、日野学、星 順隆：シンポジウム「重篤な非溶血性副作用：発症機序と対応策」、非溶血性副作用の原因検索の進め方」、第54回日本輸血学会総会発表予定（平成18年6月）

6) 下平滋隆、藤井康彦、星順隆、高橋幸喜、佐川公矯、高松純樹：シンポジウム「重篤な非溶血性副作用：発生機序と対応策」、輸血学会総合的アンケート調査および国公立大学病院輸血部会議アンケート調査報告、第54回日本輸血学会総会発表予定（平成18年6月）

2. 論文発表

1) 藤井康彦：EBM指向輸血検査・治療IV. 総論～非溶血性輸血副作用を中心に、P 208-210. (大戸斉、他 編集) 医歯薬出版社、東京2005.

2) 藤井康彦：小児輸血学（17）輸血副作用と合併症. (遠山博、大戸斉編集) 中外医学社、*in press*.

3) 下平滋隆、藤井康彦、他：全国国立大学附属病院における輸血副作用調査体制-輸血副作用の原因製剤回収・保管についての調査報告. 日本輸血学会雑誌投稿中.

急性輸血副作用対応手順書(1)

	日付	署名
輸血学会承認		
輸血安全・適正使用委員会		
原案作成（輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究班）		

改訂履歴

2006.1.15 第一版原案作成

目次

1	適用範囲	19
2	コンサルテーション概要	19
3	フローチャート	19
4	改廃	19
5	運用	19
6	施行	19
7	義務	19
8	安全確保のための警告	19
9	コンサルテーション手順	19
9.1	急性副作用発生の連絡	19
9.2	臨床症状の確認	19
9.3	輸血の中止を含む一時的な対応	20
9.4	原因製剤の確認	20
9.5	原因製剤の確認	20
9.6	原因製剤からの検査検体採取	20
9.7	急性副作用の原因検索	20
9.8	赤十字血液センターへの原因検索依頼	20
9.9	副作用発生後の輸血療法	20
10	副作用原因確定後のコンサルテーション	20
付表1	フローチャート	21
付表2	急性輸血副作用原因検索リスト	22
付表3	一次調査表	25
付表4	原因製剤の細菌培養などの検査を院内で実施する場合の検体採取	26
付表5	日本赤十字血液センターへの副作用調査依頼	26