

平成 19 年度 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

免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究
(H17- 医薬 - 一般 - 053)

総括・分担研究報告書

研究組織

主任研究者

高本 滋 (愛知医科大学医学部輸血部)

分担研究者

倉田義之 (大阪大学医学部附属病院輸血部)

半田 誠 (慶應義塾大学医学部輸血・細胞治療部)

岡崎 仁 (日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)

飯島毅彦 (杏林大学医学部麻酔科)

研究協力者

加藤栄史（愛知医科大学医学部輸血部）

宇留間元昭（愛知医科大学医学部輸血部）

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）

石田明（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）

上村知恵（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）

松橋博子（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）

西村元子（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

平山文也（大阪府赤十字血液センター）

清水 勝（杏林大学医学部臨床検査医学、西城病院）

堀田 一（杏林大学医学部臨床検査医学）

中澤春政（杏林大学医学部麻酔科学）

田口敦子（杏林大学医学部麻酔科学）

（掲載順）

目次

総括研究報告

高本 滋(愛知医科大学医学部輸血部).....	1
-------------------------	---

分担研究報告

1. 輸血副作用症状の基準項目作成と輸血副作用の実態調査	
高本 滋(愛知医科大学医学部輸血部).....	15
2. 免疫学的輸血副作用実態調査報告	
倉田義之(大阪大学医学部附属病院輸血部).....	32
3. 輸血後非溶血性急性副作用についての検討	
半田 誠(慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部).....	38
4. 輸血関連急性肺障害(TRALI)に関する基礎的、臨床的研究	
岡崎 仁(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所).....	48
5. TRALI 関連抗白血球抗体の新たな検出系の開発と TRALI 発症機序の解明	
平山文也(大阪府赤十字血液センター).....	57
6. 手術患者における抗白血球抗体の発現率と術後呼吸機能に 及ぼす影響	
飯島毅彦(杏林大学医学部麻酔科学).....	65

平成 19 年度 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

総括研究報告書

免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究

(H17 - 医薬 - 一般 - 053)

主任研究者 高本 滋 (愛知医科大学医学部輸血部)

研究要旨

【目的】本研究では、全国的な輸血副作用の報告体制を確立すると共に、輸血副作用の現状を把握し、さらに最近特に注目されている致死的な輸血副作用、輸血関連急性肺障害 (TRALI) などの免疫学的輸血副作用について、実態を把握し、治療ならびに予防法を追求することを目的とする。本年度は、第一には全国的な報告体制を確立するための一環として、副作用報告表の統一化を図るため、輸血副作用に関する症状項目表、さらに診断項目表の作成ならびにその有用性の検討を、第二には、全国の医療施設における輸血副作用の実態把握ならびに保存前白血球除去処理の有用性の検討を、第三には、最近特に注目されている TRALI について、臨床症例、基礎的ならびに臨床的研究などに関する解析を研究課題とした。

【方法】1. 輸血副作用に関する症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討：輸血副作用の症状項目表、診断項目表を作成し、特定 5 施設に対し有用性の評価を依頼すると共に班研究として最終的な項目表を作成した。

2. 輸血副作用の実態調査：1) 特定 5 施設、2) 全国 139 施設、3) 慶応義塾大学病院、を対象とし、本年度の輸血副作用の実態調査を行うと共に、保存前白血球除去導入前後の比較を行い、その副作用軽減効果について検討を加えた。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：1) 臨床症例の分析：ドナーに抗白血球抗体の認められた TRALI 症例に関して、その抗体の特異性について検討すると共に、一部の症例については抗体の力価と TRALI 発症との相関について検討した。2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討：HNA (Human Neutrophil Antigen) 抗体検出用パネル細胞作成のため、K562 細胞株を標的とし、5 種類の HNA 遺伝子をレトロウイルスベクターで導入し、遺伝子発現させ、パネル細胞としての有用性を検討した。また、これまで作製した抗体検出系を用い、TRALI を含む輸血副作用の重症例の患者およびドナー検体について検討した。3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響：心臓外科手術患者を対象に、男性由来の FFP のみを投与した群 (male 群) と由来を問わない FFP を投与した群 (mix 群) の 2 群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす因子を検討した。また、抗白血球抗体以外に TRALI

に關与する免疫学的な活性因子として、LysoPC (lysophosphatidyl choline) が指摘されているが、今回、FFP 中に含まれる LysoPC と呼吸機能との關連を檢討した。

【結果と考察】 1. 副作用の症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討：全国的な報告体制を確立するための一環として、副作用報告の統一化を図るため、輸血副作用に關する症状項目表、さらに診断項目表の作成ならびにその有用性の検討を行なった。症状項目表は、觀察者が簡便、迅速かつ容易に報告できるよう他覚的、自覚的な症状、所見に限定され、項目数としては17項目とやや多目ではあるものの、ほとんどの輸血副作用の症状をカバーできるものと考えられる。症状項目表について、17項目のうち、赤褐色尿（血色素尿）を除いた16項目が活用され、「その他」に分類される件数も減少し、対象施設から特段の問題点も指摘されなかったことより、項目数、項目内容については適切であり、臨床現場での使用に十分耐えられるものと判断された。また、本年度作成した8項目からなる診断項目表については、重症副作用の報告件数が増加し、診断が容易となったなど、運用上便利になったとの意見が寄せられた。今後、これら輸血副作用の症状、診断項目表を併用することにより、全国的に共通な症状、診断による輸血副作用の集計が可能となることから、我が国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと期待される。

2. 輸血副作用の実態調査：全国139施設、特定5施設、慶応大学病院の3つを対象とした輸血副作用の実態調査の結果、副作用頻度などにおいて比較的近似した成績が得られた。バッグ当たりの副作用頻度は、全国で1.48%、特定施設で1.48%、慶応で1.6%とほぼ同等の頻度であった。製剤別バッグ当りの頻度では、RCCに關して、全国で0.88%、特定施設で0.60%、慶応で0.42%、FFPでは同様に、0.79%、1.00%、0.94%、そしてPCでは3.88%、3.67%、4.39%であった。多少数字の差はあるものの、頻度としては $RCC \leq FFP < PC$ の順であり、PCでは3~5%と他の2剤に比べ明らかに高頻度であった。また、副作用症状としては、掻痒感、蕁麻疹などのアレルギー反応が2~3%と最も高頻度であり、大部分がPCによるものと推察される。また、保存前白血球除去の副作用軽減効果については多少ばらつきが認められた。導入により、全国ではほとんど変化が認められなかったが、特定施設では全体として副作用の減少傾向が認められ、発熱反応についてはRCCで有意に減少が認められている。ただ掻痒感、蕁麻疹などアレルギー反応についてはその効果は認められていない。また、慶応では全体に減少傾向が認められている。これらの差は施設間の輸血副作用に対する觀察力の相違による可能性が考えられるが、一因としては副作用項目表の全国的な不統一性も否定できず、今後、症状ならびに診断項目表の統一化により、明らかな結果の得られることが期待される。また、PCの副作用をさらに軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿の減量、血漿置換など新たな防止対策が必要と考えられ、事実一部の症例ではその有用性が明らかとなった。

3. 輸血關連急性肺障害 (TRALI)：1) 臨床症例の分析：TRALI 症例のうち、ドナーに抗白血球抗体の認められた34症例に關して検索した結果、次の事項が把握された。抗白血球抗体については患者側よりはドナー側（血液製剤側）の抗体がより発症に關与している模様である。抗白血球抗体のうち、抗 HLA 抗体の方が抗顆粒球抗体に比べ頻度が高い。HLA class I 抗体と class II 抗体の間で差は認められない。TRALI 症例の抗白血球抗体陽性のドナーに關しては圧倒的に女性が多い。抗 HLA 抗体の特異性について、特定の抗原 (HLA) に關与している可能性は低い。抗体の力価が TRALI の発症と相関する可能性は否

定しきれない。2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討：国際的に公認されている9つのヒト好中球抗原 (Human Neutrophil Antigen: HNA) の内、遺伝子未同定のHNA-3aを除く8つのHNAを各々発現するようレトロウィルスベクターで遺伝子発現させ、細胞株を樹立した。さらに、これらを用いて抗好中球抗体を検出する検査系を開発した。輸血副作用を示した患者検体(81例)、ドナー検体(66例)を本検査系で検索した結果、抗HLA抗体以外の抗白血球抗体は比較的高頻度に検出されたものの、これら抗白血球抗体のほとんどは既存のHNA以外の抗原を認識する抗体であった。すなわち、抗白血球抗体検査が陰性のドナーでも、検出できない抗白血球抗体をもっている可能性を示している。TRALIと抗白血球抗体の関連については今後さらなる症例の蓄積ならびに検出法の改善が必要と考えられる。3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響：男性に比べ経産婦の女性に抗白血球抗体陽性率の高いことから、英国では2004年以降、女性由来の血漿製剤の製造を中止し、TRALI発症率が減少している。本年度、心臓外科手術患者を対象とし、投与するFFPの種類により患者を2群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす影響について検討した。FFPは男性由来のみを投与する群(male群)と由来を問わない(男性と女性由来の混合)群(mix群)の2群である。その結果、両群間において、術前後のP/F比の変化、P/F比300mmHg以下の症例数、いずれも差は認められず、由来を問わないFFPの投与は危険因子として抽出されなかった。すなわち、男性由来のFFPが、由来を問わないFFPと比較して術後の呼吸機能に対して有利に働くという結果は得られなかった。

【結論】 1. 副作用の症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討：全国的な報告体制を確立するための一環として、副作用報告の統一化を図るため、輸血副作用に関する症状項目表、さらに診断項目表を作成し、さらにその有用性の検討を行なった。検討対象とした特定5施設からは、いずれの項目表についても症状の詳細化、重症例診断への利便性などその有用性が評価された。今後、これら症状ならびに診断項目表を併用することにより、全国的に共通な症状、診断に基づく輸血副作用の集計が可能となることから、我国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと大いに期待される。

2. 輸血副作用の実態調査：全国139施設、特定5施設、慶応大学病院の3つを対象とした輸血副作用の実態調査の結果、バッグ当たりの副作用頻度は1.48%~1.6%とほぼ同等の頻度であった。製剤別バッグ当たりの頻度は、RCCでは0.42%~0.88%、FFPでは0.79%~1.00%、そしてPCでは3.67%~4.39%と多少差はあるものの、 $RCC \leq FFP < PC$ の順であり、特にPCでは3~5%と他の2剤に比べ明らかに高頻度であった。また、副作用症状としては、掻痒感、蕁麻疹などのアレルギー反応が2~3%と最も高頻度であり、大部分がPCによるものと推察される。また、保存前白血球除去の副作用軽減効果については多少ばらつきが認められた。導入により、全国ではほとんど変化が認められなかったが、特定施設では全体として副作用の減少傾向が認められ、特に発熱反応についてはRCCで有意な減少が認められている。ただ掻痒感、蕁麻疹などアレルギー反応についてはその効果は認められていない。また、慶応では全体に減少傾向が認められている。これらの差は施設間の輸血副作用に対する観察力の相違による可能性が考えられるが、一因としては副作用項目表の全国的な不統一性も否定できず、今後、症状ならびに診断項目表の統一化により、明確な結果の得られることが期待される。また、PCの副作用をさらに軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿の減量、血漿置換など新たな防止対策が必要と考えら

れ、事実一部の症例ではその有用性が明らかとなった。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) : 1) 臨床症例の分析 : TRALI 症例のうち、ドナーに抗白血球抗体の認められた症例に関してその特異性を検索した結果、TRALI の発症と関連する HLA 抗体の特異性は多様であり、特定の HLA 抗原が関連しているとの結論には至らなかった。また、抗体の力価が TRALI の発症に相関する可能性が示されたが、結論を得るには症例の蓄積が必要と考えられた。2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討 : ヒト好中球抗原 (HNA) の 9 公認抗原の内、8 つの HNA を発現する各細胞株を樹立し、抗好中球抗体の検出系を開発した。輸血副作用を示した患者検体、ドナー検体を本検出系で検索した結果、抗 HLA 抗体以外の抗白血球抗体が比較的高頻度に検出されたものの、ほとんどは既存の HNA 以外の抗原を認識する抗体であった。すなわち、ドナーが抗白血球抗体陰性でも検出できない抗白血球抗体をもっている可能性を示している。TRALI と抗白血球抗体の関連については今後さらなる症例の蓄積ならびに検出法の改善が必要と考えられる。3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響 : 心臓外科手術患者を対象とし、FFP 投与に関して男性由来のみの群と由来を問わない (男性と女性由来の混合) 群の 2 群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす影響について検討した結果、両群間で呼吸障害に関して差は認められず、また由来を問わない FFP の投与は危険因子として抽出されなかった。すなわち、男性由来の FFP が由来を問わない FFP に比べ術後の呼吸機能に対して有利に働くという結果は得られなかった。

A. 研究目的

輸血療法は極めて有効かつ必須の治療法である。しかしながら、血液製剤は他人の血液を原料とするため、感染症、免疫反応などの輸血副作用を完全には回避しきれない。輸血副作用についてはエイズ感染以降、ヨーロッパでは輸血副作用を監視するヘモビジランス (hemovigilance) という体制が確立され、国レベルで対応がなされている。我国でも日本赤十字社が集計を行なっているものの、重症例に偏りがちであり、必ずしも輸血副作用全体が把握されているとは言い難い。救命、治療のための輸血により、かえって患者の状況を悪化させることは社会的にも受け入れ難い問題であり、全国的な輸血副作用の把握とその対応が重要かつ急務と考えられる。

我国では、輸血副作用の内、感染症に対しては核酸増幅検査の導入により安全性は向上し、被害者救済制度も確立された。また、致命率の高い輸血後 GVHD は放射線照

射の普及により明らかに減少した。しかしながら、過誤輸血や輸血副作用の大多数を占める免疫学的副作用の頻度については著明な減少は認められず、むしろ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められており、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必須となってきた。本研究では、全国的な輸血副作用の報告体制を確立すると共に、免疫学的副作用の実態を把握し、治療ならびに予防法を追求することを目的とする。

本年度は、第一に従来追求してきた輸血報告体制の確立を、第二には免疫学的な輸血副作用の実態の把握と共に、保存前白血球除去の有用性の検討を、そして第三には重篤な免疫学的副作用である TRALI について基礎的、臨床的な解析を目標とした。

第一の輸血報告体制の確立について、従来、輸血副作用報告については全国的に統

一された記載形式はなく、各施設に任されており、報告対象さらに報告内容についても施設によりまちまちであった。このような背景の下、全国的な副作用の報告体制を確立するためにはまず、副作用項目の統一化が是非必要と考えられる。ただし、報告内容に関して、記載の容易な症状項目のみならず、医師が数日かけ、場合によっては検査項目も含め総合的な判断を要する診断項目の両項目を併記したままで、輸血後早期に記入、報告を要求することは困難と判断される。このため第一段階としては症状項目に限定した副作用報告書の提出を依頼し、診断を要する重症例については診断報告書の提出を依頼する二段階方式を想定し、症状項目表ならびに診断項目表の作成とその有用性の検討を行なった。

第二の免疫学的な輸血副作用の実態把握と保存前白血球除去の有用性の検討について、特定5施設、全国139施設、および慶応大学病院における副作用の実態調査を行なうとともに、日本赤十字社による保存前白血球除去処理前後の結果を比較し、その有用性の検討を行なった。

第三のTRALIに関する基礎的、臨床的な解析については、1) 臨床症例の分析：TRALI症例のうち、ドナーに抗白血球抗体の認められた症例に対して、その抗体の特異性について検討すると共に、一部の症例については抗体の力価とTRALI発症との相関について検討した。2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討：HNA (Human Neutrophil Antigen) 抗体検出用パネル細胞作成のため、K562細胞株を標的とし、国際的に公認されている好中球抗原遺伝子をレトロウイルスベクターで導入し、遺伝子発現させ、パネル細胞としての有用性を検討した。また、これまで作製した抗体検出系を用い、TRALIを含む輸血副作用の重症例の検体についてその有用性を

検討した。3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響：心臓外科手術患者を対象に男性由来のFFPのみを投与した群と由来を問わないFFPを投与した群の2群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす因子を検討した。

B. 研究方法

1. 副作用の症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討：

平成18年度は第一段階として17項目からなる症状項目表を作成した。19年度は第二段階として、重症副作用について英国のSerious Hazards of Transfusion (SHOT)⁷⁾に準じた7項目に輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload: TACO) を加えた8項目からなる診断項目表の作成を試み、両項目表の有用性を検討した。特定5施設 (愛知医科大学病院、大阪大学医学部付属病院、慶応義塾大学病院、東京都立駒込病院、同墨東病院) を対象に、副作用の症状項目表および診断項目表について使用を依頼し、使い勝手、有用性などを検討した。

2. 輸血副作用の実態調査ならびに保存前白血球除去の有用性の検討：

日本赤十字社は輸血副作用、特に免疫学的輸血副作用の予防策として、保存前白血球除去処理を導入した (PC：平成16年11月より、RCC、FFP：平成19年1月より)。PCに関してはすでに本研究班で導入前後の検討を行なっているが、本年度は、特にRCC、FFPに注目し、導入前後の副作用発生率を比較し、その副作用軽減効果を検討した。

1) 特定5施設に対する実態調査

特定5施設を対象に輸血副作用の調査を行った。調査期間はRCC、FFPに対しても保存前白血球除去処理が導入された平成19年1月1日から12月31日までの1年間

とした。調査内容は血液製剤の使用量（使用単位数、バッグ数）、製剤別の副作用の発生件数などである。さらに、PC に関しては平成 16 年度（処理導入前）、RCC、FFP に関しては平成 18 年度（処理導入前）の調査結果と比較検討し、カイ二乗検定を用いて有意差検定を行った。

2) 全国 139 施設に対する実態調査

2004 年度の当研究班調査で輸血副作用を 100% 把握していると回答した全国の 216 施設に対し、輸血副作用に関するアンケート調査を行なった。調査期間は 2007 年 1~6 月の半年間で、調査項目は病院における診療活動、血液製剤の使用量と輸血副作用頻度である。

3) 慶応義塾大学病院における実態調査

慶応義塾大学病院で運用されている副作用報告に基づいた輸血副作用、特に急性反応の実態を 2003-2007 の 5 年間、経年的に調査した。さらに輸血副作用症例に対する血漿減量あるいは洗浄処理の効果も検討した。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

1) 臨床症例の分析:

2004 年から 2006 年の間に TRALI を発症した 34 症例について、ドナー (39 例) の血液に含まれる抗白血球抗体について、抗 HLA 抗体、抗顆粒球抗体などの特異性を検索すると共に、特に抗 HLA 抗体に対しては感度の高いビーズ法で測定し、その特異性に関して一定の傾向があるかどうか検討した。

また、2002 年から 2007 年の間に抗原と抗体の特異性が一致した TRALI、possible TRALI、その他の副作用症例のうち、検査可能であった 20 症例について、抗体の力価と TRALI 発症との関連があるかどうかについて検討した。

2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討:

HNA (Human Neutrophil Antigen) 抗体検出用パネル細胞作成のため、K562 細胞株を標的とし、HNA-1c、-4a、-4b、-5a、-5b 遺伝子をレトロウイルスベクターで導入し、遺伝子発現させ、パネル細胞としての有用性を検討した。また、これまで作成した抗体検出系 (5 cell-lineage IFT 法、パネル細胞株、および LABScreen) を用い、TRALI を含む輸血副作用の重症 85 例の患者およびドナー検体について検討した。

3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響: 心臓外科手術患者を対象に、① 男性由来の FFP のみを投与した群 (male 群、n=25、2007.10.1-2008.1.31) と②由来を問わない FFP を投与した群 (mix 群、n=24) の 2 群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす因子を検討した。また、抗白血球抗体以外に TRALI に関与する免疫学的な活性因子として、LysoPC (lysophosphatidyl choline) が指摘されているが、今回、FFP 中に含まれる LysoPC と呼吸機能との関連を検討した。

C. 研究結果と考察

1. 副作用の症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討:

昨年度に作成した症状項目表 (表 1) について、17 項目のうち、赤褐色尿 (血色素尿) を除いた 16 項目が活用されており、「その他」に分類される件数も減少していた。また対象施設から特段の問題点も指摘されなかったことより、症状項目表の項目数ならびに項目内容については適切であり、臨床現場における使用に十分耐えられるものと判断された。

本年度は 8 項目からなる診断項目表 (表 2) を作成した。本システムでは第一段階として症状項目表にて副作用報告を受け、第二段階として重症あるいは診断の必要な副作用については項目表を基に診断を決定する過程を経る。このため二段階は経るもの

の、臨床現場から報告された副作用症状のみならず、重症例では診断を含めた形で集計が可能となり、実際の運用に当たっても大変有用と考えられる。実際、その有用性を検討した結果、TRALI や重症アレルギーなどの重症副作用の報告件数が増加した、また、これまで把握されていなかった TACO などの診断が容易となったなどの返答があり、実際の運用上便利となったとの意見が寄せられた。今後、これら輸血副作用の症状ならびに診断項目表を併用することにより、全国的に共通な症状、診断による輸血副作用の集計が可能となることから、我が国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと期待される。

2. 輸血副作用の実態調査

1) 特定5施設に対する実態調査

5施設全体の総使用単位数は241,282単位、製剤別ではPCが63.0%と過半数を占め、総バッグ数では55,032バッグ、製剤別でRCCが53.2%と過半数を占めており、いずれも過去3年間の調査と大きな相違はなかった。一方、輸血副作用の総発生件数は813件、バッグ当りの総発生率は1.48%と過去3年間より有意に低頻度であった。製剤別にみると、FFPでは1.00%と過去3年間ほぼ同頻度であったものの、RCCでは0.60%と過去3年間のいずれとも、PCでは3.67%と平成16、18年度に比べ有意な減少を示し、総発生率の減少がこれら2剤における減少によるものと判断された。次に、輸血副作用の種類について、感染症および溶血性副作用は認められず、殆どの副作用が非溶血性免疫学的副作用と判断された。製剤別では、保存前白血球除去処理は、RCCにおいて副作用の約1/3を占めるアレルギー反応に対しては無効であったが、約半数を占める発熱反応に対して有効であり、全体として副作用軽減に有効と考えられた。FFPでは蕁麻疹、掻痒感が他の症状に比し

高頻度であったが、導入前の結果とほぼ同様であり、処理による改善は見られなかった。また、PCでは蕁麻疹、掻痒感が相対的に高頻度であり、導入前の平成16年度に比べれば有意に減少したが、過去2年間との比較では不変ないし増加傾向であった。その他、発熱、発赤が導入前と比較し有意に減少した。すなわち、PCにおいて本処理は発熱などの低頻度の副作用には有効であったものの、蕁麻疹、掻痒感などの高頻度のアレルギー反応に対して明確な効果は示さなかった。以上、本処理は副作用軽減に関し、RCCでは有効であったものの、FFPでは効果は認められず、PCでは有効性は一部の副作用に限定され、全体としては不十分と判断された。今後、PCの副作用をさらに軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿の減量、除去あるいは血漿置換など新たな防止対策が必要と考えられる。

2) 全国139施設に対する実態調査

216施設中、139施設(64.4%)から回答が得られた。調査期間中の血液製剤輸血バッグ総数は294,662バッグであり、製剤別では赤血球製剤が168,867バッグ(57.3%)、血小板製剤が60,029バッグ(20.4%)、新鮮凍結血漿が65,766バッグ(22.3%)であった。

同期間における免疫学的副作用総件数は4,334件であり、バッグ当りの頻度は1.48%と算定された。製剤別頻度は赤血球製剤で0.88%、血小板製剤で3.88%、新鮮凍結血漿で0.79%であった。副作用症状で最も多かったのは血小板輸血による蕁麻疹・発疹で2.28%、新鮮凍結血漿で0.36%、赤血球製剤で0.16%であった。次いで発熱で、赤血球製剤で0.36%、血小板製剤で0.32%であった。

2007年1月より赤血球製剤の保存前白血球除去が実施されるようになったが、赤血

球製剤の輸血副作用頻度は 2006 年度の頻度 (0.74%) と明らかな差を認めなかった。

3) 慶応義塾大学病院における実態調査調査期間 (2007 年) における副作用は総計 214 件であり、バッグ当りの頻度は 1.6% と算定された。製剤別頻度は赤血球製剤で 0.42%、血小板製剤で 4.39%、新鮮凍結血漿で 0.94% であった。副作用のうち、アレルギー反応が 185 件 (86.4%)、発熱反応が 11 件 (5.1%)、呼吸困難が 4 件 (1.9%、重症アレルギー反応 2 件と TRALI は 1 件) であった。また、過去 5 年間 (2003-2007) における急性副作用の発生件数と頻度に大きな変化はなかった。ただし、非溶血性発熱反応はここ 2 年間、いずれの製剤においても減少傾向が見られ、保存前白血球除去導入による可能性は否定できないものと考えられた。また、頻回輸血患者でアレルギー反応など輸血副作用を示す症例 8 例に対し、PC 投与前に血漿の減量あるいは洗浄処理を行なった結果、処理による副作用予防効果が確かめられた。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

1) 臨床症例の分析:

TRALI 34 例のうち、ドナーの抗 HLA class I 抗体のみ陽性が 8 例、抗 HLA class II 抗体のみ陽性が 9 例、抗 HLA class I および class II の双方陽性が 11 例、抗 HLA class I 抗体と抗 HNA 抗体陽性が 1 例、抗 HNA 抗体のみ陽性が 3 例、抗白血球抗体ではないが、抗血小板抗体 (CD36 抗体) 陽性が 2 例認められた。全 34 例中、白血球抗体陽性のドナーは 39 例あり、うち 3 例のみが男性で HLA class I 抗体が陽性、他はすべて女性であり、特に HLA class II 陽性はすべて女性であった。抗体の特異性に関しては、HLA class I では A2, A33, B7, B13, B44, B51, B57, B61, HLA class II では DR2, DR4, DR8, DR9, DR10, DR14, DR15, DR53, DQ5、HNA では HNA-3a が 1 例、特異性不明が 3 例、

CD36 抗体が 2 例 (同一ドナー) となっている。ドナーに抗 HLA 抗体が認められた症例のうち、クロスリアクティビティーが認められた 16 例中、8 例において患者のもつ二つ以上の HLA 抗原との一致が見られた。以上、TRALI の発症と関連のある HLA 抗体特異性は多様であり、特定の HLA 抗原が関連しているとの結論を出すのは早急と考えられた。

抗体の力価に関しては、検査が可能であった症例のうち、抗体と抗原の特異性が一致した 14 例の TRALI の症例と、4 例の possible TRALI 症例、2 例のその他の副作用症例において、抗体の力価は TRALI 症例 median intensity: 10265 (3668-20178)、possible TRALI とその他の副作用症例 median intensity: 4457 (1997-9468) であり、Mann-Whitney 検定を行ったところ、 $p=0.026$ と有意差が認められた。ただし、TRALI の症例では抗体の力価がより強いという結論を出すためには、もう少し症例数を増やし、検討を続ける必要がある。

2) 抗体検出用パネル細胞の作成ならびに有用性の検討:

従来と同様、K562 細胞を親株とし、レトロウイルスベクターを用いて HNA-1c、-4a、-4b、-5a、-5b 遺伝子を導入し、パネル細胞を作成した (KY-1c、KY-4a、KY-4b、KY-5a、KY-5b 細胞)。現在、各抗原を認識するモノクローナル抗体が存在しないため、KY-1c 細胞には HNA-1 抗体を、その他の細胞には HNA-4 抗体、HNA-5 抗体、CD18 抗体 (共通の β 鎖を認識する抗体) を反応させ、それぞれの抗原発現を確認し、さらに、それぞれのパネル細胞株での多形性を RNA レベルで確認した。また各種実験結果から、作製したパネル細胞は低バックグラウンドで、RNA レベル、タンパク質レベルで安定して導入遺伝子を発現しており、実用的なものと考えられた。

これまで作製した各種抗白血球抗体の検出系（5 cell-lineage IFT 法、パネル細胞株、および LABScreen）を用いて、85 例の非溶血性輸血副作用症例（TRALI 15 例〔確診 9 例、疑診 6 例〕、呼吸困難 37 例、呼吸困難および血圧低下 18 例、血圧低下 9 例、アナフィラキシー反応 6 例）について、患者血清（81 例）あるいは製剤中（66 例）に含まれる抗体の有無について検討した。その結果、抗 HLA 抗体陽性は患者 21 例（26%）、製剤 4 例（6%）であったのに対し、HLA 以外の抗白血球抗体は患者 29 例（36%）、製剤 12 例（18%）であった。5-cell lineage IFT で検出された抗 HLA 抗体以外の抗白血球抗体 41 例の多くは好中球単独もしくは好中球と他の細胞に反応した。これらについて、KY 細胞を用いて特異性の同定を行なったが、1 例を除き、HNA-1a、-1b、-1c、-2a、-4a、-4b、-5a、-5b に特異性を示すものはなかった。また反応性から HNA-3a の可能性も否定された。すなわち、今回検出された HLA 以外の白血球抗体の多くは国際的に公認されている HNA-1a、-1b、-1c、-2a、-3a、-4a、-4b、-5a、-5b 以外の特異性を持つ抗体である事が判明し、既知の HNA 抗原以外にも多数の未同定 HNA が存在すると推察された。また、検出された抗体は患者由来のものは様々なパターンが存在しているが、製剤由来の抗体は 12 例中 11 例が好中球のみに反応している。TRALI を含めた非溶血性輸血副作用の発症においては、患者血液中に存在する抗体より、むしろ製剤中に存在する抗体が重要であると考えられる。

3) 輸血後呼吸障害に対する新鮮凍結血漿の影響：

対象症例の術前後の呼吸機能として、P/F 比の平均値の変化は、male 群(n=25) (432 ± 75mmHg から 341 ± 128mmHg) と mix 群 (n=24) (451 ± 87mmHg から 385 ±

128mmHg) であり、両群に差は見られなかった。また、TRALI の診断基準に相当する P/F 比 300mmHg 以下の症例数では、male 群 7 例/25 例、mix 群 6 例/24 例であり、違いは見られなかった。ロジスティック回帰分析にて輸血後 P/F 比 300mmHg 以下に影響を与える因子として抽出されたのは、FFP 使用量 (オッズ比 0.38)、性別(31968)、出血量 (0.997)、身長 (2.29)、尿量 (0.996) であった。P/F が 300mmHg 以下に低下した女性は 9 名、男性は 4 名であった。Donor の性別を問わない FFP の投与は危険因子としては抽出されなかった。また、FFP に含まれる Lyso PC および抗白血球抗体と輸血後の呼吸機能には有意な関係は認められなかった。以上、本年度の研究では、男性由来の FFP が由来を問わない (男性、女性由来混合) FFP と比較して術後の呼吸機能に対して有利に働くという結果は得られなかった。また、FFP 中に含まれる LysoPC と呼吸機能との関連を検討した結果、有意な相関は認められなかった。

D. 結論

1. 輸血副作用に関する症状および診断項目表の作成ならびにその有用性の検討：

本年度は、全国的な報告体制を確立するための一環として、副作用報告の統一化を図るため、輸血副作用に関する症状項目表、さらに診断項目表の作成ならびにその有用性の検討を行なった。

表 1 に示すごとく症状項目表は、観察者が簡便、迅速かつ容易に報告できるよう他覚的、自覚的な症状、所見に限定されている。項目数としては、「その他」を含め 17 項目とやや多目ではあるものの、ほとんどの輸血副作用の症状をカバーできるものと考えられ、また発熱、血圧低下については数量的な定義を加えたことから、より客観性が増したものと考えられる。一方、表 2

に示す診断項目表は、症状項目表を基に、いわゆる重症な副作用と考えられている 8 つの輸血副作用の診断を推察できるシステムとなっている。いずれの項目表についても症状の詳細化、重症例診断への利便性などその有用性が評価されている。さらに、表3に示すように、上記のように調査した輸血副作用を感染症も含めた形で報告できるよう報告書も班研究用として使用し始めている。

今後、これら症状ならびに診断項目表を併用すること、さらには報告書を使用することにより、全国的に共通な症状、診断に基づく輸血副作用の集計が可能となることから、我国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと大いに期待される。

2. 輸血副作用の実態調査：

全国 139 施設、特定 5 施設、慶応大学病院の 3 つを対象とした輸血副作用の実態調査の結果、副作用頻度などにおいて比較的近似した成績が得られた。

バッグ当たりの副作用頻度では、全国で 1.48%、特定施設で 1.48%、慶応で 1.6% とほぼ同等の頻度であった。製剤別バッグ当たりの頻度では、まず RCC に関して、全国で 0.88%、特定施設で 0.60%、慶応で 0.42%、FFP では同様に、0.79%、1.00%、0.94%、そして PC では 3.88%、3.67%、4.39% であった。多少数字の差はあるものの、頻度としては $RCC \leq FFP < PC$ の順であり、PC では 3~5% と他の 2 剤に比べ明らかに高頻度であった。また、副作用症状としては、掻痒感、蕁麻疹などのアレルギー反応が 2~3% と最も高頻度であり、大部分が PC によるものと推察される。

また、保存前白血球除去の副作用軽減効果については多少ばらつきが認められた。すなわち、導入により、全国ではほとんど変化が認められなかったが、特定施設では全体として副作用の減少傾向が認められ、

発熱反応については RCC で有意に減少が認められている。ただ掻痒感、蕁麻疹などアレルギー反応についてはその効果は認められていない。また、慶応では全体に減少傾向が認められている。これらの差は施設間の輸血副作用に対する観察力の相違による可能性が考えられるが、一因としては副作用項目表の全国的な不統一性も否定できず、今後、症状ならびに診断項目表の統一化により、明らかな結果の得られることが期待される。また、PC の副作用をさらに軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿の減量、血漿置換など新たな防止対策が必要と考えられ、事実一部の症例ではその有用性が明らかとなった。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

TRALI 症例のうち、ドナーに抗白血球抗体の認められた症例に関してその特異性を検索した結果、少なくとも下記の事項が認識されている。

抗白血球抗体については患者側よりはドナー側、すなわち血液製剤側の抗体の方がより発症に関与している模様である。抗白血球抗体のうち、抗 HLA 抗体の方が抗顆粒球抗体に比べ頻度が高い。HLA class I 抗体と class II 抗体の間で差は認められない。TRALI 症例の抗白血球抗体陽性のドナーに関しては圧倒的に女性が多い。抗体の特異性について、特定の抗原 (HLA) に関与している可能性は低い。抗体の力価が TRALI の発症と相関する可能性は否定しきれない。

国際的に公認されている 9 つのヒト好中球抗原 (Human Neutrophil Antigen: HNA) の内、HNA-3a を除く 8 つの HNA を各々発現するようレトロウィルスベクターで遺伝子発現させ、細胞株を樹立した。さらに、これらを用いて好中球抗体を検出する検査系を開発した。しかしながら、輸血副作用を示した患者検体、ドナー検体を本検査系

で検索した結果、抗 HLA 抗体以外の抗白血球抗体は比較的高頻度に検出されたものの、これら抗白血球抗体のほとんどは既存の HNA 以外の抗原を認識する抗体であった。すなわち、現行の検出系だけでは検出できない多くの抗好中球抗体の存在が示唆された。このことは、抗白血球抗体が陰性のドナーでも、検出できない抗白血球抗体をもっている可能性を示している。TRALI と抗白血球抗体の関連については今後さらなる症例の蓄積ならびに検出法の改善が必要と考えられる。

男性に比べ経産婦の女性に抗白血球抗体陽性率の高いことから、英国では 2004 年以降、女性由来の血漿製剤の製造を中止し、その結果として TRALI 発症率の減少を報

告している。本年度、心臓外科手術患者を対象とし、投与する FFP の種類により患者を 2 群に分け、術後の呼吸障害に及ぼす影響について検討した。FFP は男性由来のみを投与する群 (male 群) と由来を問わない、すなわち男性と女性由来の混合群 (mix 群) の 2 群である。しかしながら、両群間において、術前後の P/F 比の変化、P/F 比 300mmHg 以下の症例数、いずれも差は認められず、また、由来を問わない FFP の投与は危険因子として抽出されなかった。すなわち、男性由来の FFP が、由来を問わない FFP と比較して術後の呼吸機能に対して有利に働くという結果は得られなかった。

表1. 輸血副作用の症状項目（最終案）

1) 発熱（℃） （ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 上昇）	10) 頭重感・頭痛
2) 悪寒・戦慄	11) 血圧低下 （収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下）
3) 熱感・ほてり	12) 血圧上昇 （収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の上昇）
4) 掻痒感・かゆみ	13) 動悸・頻脈 （成人：100回/分以上）
5) 発赤・顔面紅潮	14) 血管痛
6) 発疹・蕁麻疹	15) 意識障害
7) 呼吸困難 （チアノーゼ、喘鳴等）	16) 赤褐色尿（血色素尿）
8) 嘔気・嘔吐	17) その他
9) 腹痛・胸痛・腰背部痛	

上記症状の初発の発症時間（輸血開始後 分）

太字、イタリック項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

表2. 輸血副作用の診断項目表 (案)

患者名 :

患者ID :

項目	患者症状								
1) 発熱									
2) 悪寒・戦慄									
3) 熱感・ほてり									
4) 掻痒感・かゆみ									
5) 発赤・顔面紅潮									
6) 発疹・蕁麻疹									
7) 呼吸困難									
8) 嘔気・嘔吐									
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛									
10) 頭痛・頭重感									
11) 血圧低下									
12) 血圧上昇									
13) 動悸・頻脈									
14) 血管痛									
15) 意識障害									
16) 赤褐色尿 (血色素尿)									
17) その他									
診断名		アレルギー反応 (重症)	TRALI	輸血関連循環過負荷 (TACO)	輸血後GVHD	輸血後紫斑病 (PTP)	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染症
発症時間の目安 (輸血開始後)		24時間以内	6時間以内	6時間以内	1~6週間	5~12日	24時間以内	1~28日以内	4時間以内
検査項目							(A)を参照	(A)を参照	(B)を参照
留意事項			診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠			

■ : 必須項目、▨ : 随伴項目

検査項目 (参照)

(A)	Hb値 (低下: ≥ 2 g/dl)、LDH (上昇: ≥ 1.5 倍)、 ハプトグロビン値 (低下)、間接ビリルビン (上昇: ≥ 1.5 倍)、 直接グロブリン試験 (陽性)、交差適合試験 (陽性)
(B)	血液培養 (陽性)

表3.

輸血副作用報告書(FAX:0561-61-3125)

施設名: _____ 報告年月日:平成20年2月2日まで
 報告者:部署・所属: _____ 氏名: _____
 電話: _____ FAX: _____ E-mail: _____

調査期間: 平成19年 1月 1日～平成19年 12月 31日(12ヶ月間)

1:血液製剤の使用量

	単位数	バッグ数
RC-MAP	単位	本
FFP	単位	本
PC	単位	本

2:副作用の発生件数

副作用項目	副作用件数		
	RC-MAP	FFP	PC
A)非溶血性副作用(発生件数)	件	件	件
1)発熱	件	件	件
2)悪寒・戦慄	件	件	件
3)熱感・ほてり	件	件	件
4)掻痒感・かゆみ	件	件	件
5)発赤・顔面紅潮	件	件	件
6)発疹・蕁麻疹	件	件	件
7)呼吸困難	件	件	件
8)嘔気・嘔吐	件	件	件
9)胸痛・腹痛・腰背部痛	件	件	件
10)頭痛・頭重感	件	件	件
11)血圧低下	件	件	件
12)血圧上昇	件	件	件
13)動悸・頻脈	件	件	件
14)血管痛	件	件	件
15)意識障害	件	件	件
16)赤褐色尿(血色素尿)	— 件	— 件	— 件
17)その他	件	件	件
重症アレルギー反応	件	件	件
TRALI	件	件	件
輸血関連循環過負荷(TACO)	件	件	件
輸血後GVHD	件	件	件
輸血関連紫斑病(PTP)	件	件	件
B)溶血性副作用(発生件数)	件	件	件
急性溶血	件	件	件
遅延性溶血	件	件	件
C)輸血後感染症(発生件数)	件	件	件
HBV	件	件	件
HCV	件	件	件
HIV	件	件	件
細菌	件	件	件
その他	件	件	件
D)副作用総発生件数	件	件	件

注: 件数は全てバッグ当たりとします。

1. A)の症状項目のみは重複可とします。

2. A)の症状項目について、診断が確定した症例の症状分は除いて下さい。

(例:発熱、呼吸困難でTRALIと診断された場合、発熱、呼吸困難を症状項目から除いて下さい)

3. 従って、症状項目以外については1バッグ当たり1件に限定されることになります。

分担研究報告書

輸血副作用の症状および診断項目表作成と輸血副作用の実態調査

分担研究者：高本 滋（愛知医科大学医学部輸血部）

研究協力者：加藤栄史（愛知医科大学医学部輸血部）

宇留間元昭（愛知医科大学医学部輸血部）

倉田義之（四天王寺国際仏教大学人間福祉学科）

半田 誠（慶応義塾大学病院輸血・細胞療法部）

奥山美樹（東京都立駒込病院輸血・細胞治療科）

藤田 浩（東京都立墨東病院輸血科）

研究要旨

【目的】本研究では、全国的な輸血副作用の報告体制を確立するとともに、免疫学的副作用の実態を把握し、さらに治療ならびに予防法を追及することを目的とする。本年度は昨年度作成した副作用の症状項目表に加え、重症副作用について英国の Serious Hazards of Transfusion (SHOT) に準じた診断項目表を作成し、その有用性を検討した。すなわち、積極的に輸血副作用を把握している特定5施設を対象に、症状ならびに診断項目表の有用性を検討するとともに、平成19年1月から導入されたRCCやFFPに対する保存前白血球除去処理の輸血副作用軽減に対する有効性を検討した。

【方法】特定5施設を対象とし輸血副作用の症状ならびに診断項目表の有用性を検討した。さらに、同施設における1年間（平成19年1月1日～12月31日）の輸血副作用を調査し、従前（保存前白血球除去処理導入前）の調査結果と比較検討した。調査内容は血液製剤の使用量、製剤別の輸血副作用の発生件数、症状項目などである。

【結果と考察】1. 輸血副作用の症状ならびに診断項目表の作成と評価：昨年度に作成した症状項目表について、17項目のうち、赤褐色尿（血色素尿）を除いた16項目が活用されており、また「その他」に分類される件数も減少していた。また対象施設から特段の問題点も指摘されなかったことより、症状項目表の項目数ならびに項目内容については適切であり、臨床現場における使用に十分耐えられるものと判断された。また、本年度SHOTに準じた7項目に輸血関連循環過負荷（transfusion-associated circulatory overload: TACO）を加えた8項目からなる診断項目表を作成した。本システムでは第一段階として症状項目表にて副作用報告を受け、第二段階として重症あるいは診断の必要な副作用については項目表を基に診断を決定する過程を経る。このため二段階は経るものの、臨床現場から報告された副作用症状のみならず、重症例では診断を含めた形で集計が可能となり、実際の運用に当たっても大変有用と考えられる。実際、その有用性を検討した結果、TRALIや重症アレルギーなどの重症副作用の報告件数が増加した、また、これまで把握されていなかったTACOなどの診断が容易となったなどの返答があり、実際の運用上便利となったとの意見が寄せられた。今後、これら輸血副作用の症状ならびに診断項目表を併用することにより、

全国的に共通な症状、診断による輸血副作用の集計が可能となることから、我が国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと期待される。

2. 特定5施設における輸血副作用の実態調査：5施設全体の総使用単位数は241,282単位、製剤別ではPCが63.0%と過半数を占め、総バッグ数では55,032バッグ、製剤別でRCCが53.2%と過半数を占めており、いずれも過去3年間の調査と大きな相違はなかった。一方、輸血副作用の総発生件数は813件、バッグ当りの総発生率は1.48%と過去3年間より有意に低頻度であった。製剤別にみると、FFPでは1.00%と過去3年間ほぼ同頻度であったものの、RCCでは0.60%と過去3年間のいずれとも、PCでは3.67%と平成16、18年度に比べ有意な減少を示し、総発生率の減少がこれら2剤における減少によるものと判断された。次に、輸血副作用の種類について、感染症および溶血性副作用は認められず、殆どの副作用が非溶血性免疫学的副作用と判断された。製剤別では、保存前白血球除去処理は、RCCにおいて副作用の約1/3を占めるアレルギー反応に対しては無効であったが、約半数を占める発熱反応に対して有効であり、全体として副作用軽減に有効と考えられた。FFPでは蕁麻疹、掻痒感が他の症状に比し高頻度であったが、導入前の結果とほぼ同様であり、処理による効果は見られなかった。また、PCでは蕁麻疹、掻痒感が相対的に高頻度であり、導入前の平成16年度に比べれば有意に減少したが、過去2年間との比較では不変ないし増加傾向であった。その他、発熱、発赤が導入前と比較し有意に減少した。すなわち、PCにおいて本処理は発熱などの低頻度の副作用には有効であったものの、蕁麻疹、掻痒感などの高頻度のアレルギー反応に対して明確な効果は示さなかった。以上、本処理は副作用軽減に関し、RCCでは有効であったものの、FFPでは効果は認められず、PCでは有効性は一部の副作用に限定され、全体としては不十分と判断された。今後、PCの副作用をさらに軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿の減量、除去あるいは血漿置換など新たな防止対策が必要と考えられる。

【結論】全国的な輸血副作用の報告体制を確立するための一環として、副作用報告表の統一化を図った。第一段階として観察者が簡便、迅速かつ容易に報告できるよう他覚的、自覚的な症状、所見に限定した副作用の症状項目表を作成し、第二段階として8項目からなる診断項目表を作成し、前述の症状項目表から重症例の診断を推察できるシステムを構築した。これら2種類の項目表の有用性について、特定5施設を対象に検討した結果、症状の詳細化、重症例診断への利便性などその有用性が評価された。今後、これら症状、診断項目表を併用することにより、全国的に共通な症状、診断による輸血副作用の集計が可能となることから、我が国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がるものと期待される。

一方、特定5施設を対象とした輸血副作用調査の結果、H19年度では、全製剤におしなべたバッグ当たりの発生率は1.48%であり、製剤別ではRCCの0.60%、FFPの1.00%に対し、PCは3.67%と明らかに高頻度であった。保存前白血球除去処理前後の発生率の比較では全製剤で過去3年間に比べ有意に減少し、副作用軽減効果が認められた。製剤別ではFFPは不変であったものの、RCC、PCは有意に減少しており、これが全体としての減少に影響したものと推察された。副作用症状から見ると発熱、発赤などの発熱反応に対してはある程度の軽減効果が認められたものの、蕁麻疹、掻痒感などのアレルギー反応に対しては明確な効果は認められなかった。特に副作用頻度の高いPCに対しては、今後、血漿の置換などさらなる軽減対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

我国では核酸増幅検査（Nucleic-acid Amplification Test: NAT）の導入により輸血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明らかに減少した。しかしながら、過誤輸血や輸血副作用の大多数を占める免疫学的副作用の頻度について著明な減少は認められず、むしろ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められている。このため、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、全国的な輸血副作用の報告体制を確立するとともに、免疫学的副作用の実態を把握し、さらに治療ならびに予防法を追究することを目的とする。

平成 18 年度までの本研究から、輸血副作用の頻度は全体として 2%前後と算定され、製剤別では赤血球製剤（RCC）、新鮮凍結血漿（FFP）の 1%前後に対し、血小板製剤（PC）が 3~6%と明らかに高頻度であった。また、この頻度は日本赤十字社の集計に比較して、約 60~100 倍の高頻度であった。日本赤十字社の集計は輸血副作用の原因検索を目的とした医療機関の自主的な報告であるため重症例に偏る傾向があり、発赤、発疹などの軽微な副作用はほとんど含まれず、実際の輸血副作用の全体を反映しているとは言い難い現状にある。我国の輸血副作用の現状を詳細に把握するには全国的な輸血副作用の報告体制を確立する必要がある。

従来、輸血副作用報告については全国的に統一された記載形式はなく、各施設に任されており、報告対象も重症例のみの場合、軽微な副作用も含む場合、副作用がなくとも必ず報告を求める場合など様々であった。しかも重症例については原因検索をかねて日本赤十字社に報告する施設が多かったと想定される。

さらに報告内容についても、症状項目のみの場合、診断項目のみの場合、あるいは両者の混合している場合など一定せず、項目の内容についても施設によりまちまちであった。このような背景の下、全国的な副作用の報告体制を確立するためにはまず、副作用報告の項目の統一化が必要と判断される。ただし、報告内容に関して、症状項目については看護師、医師が容易に記入できるものの、診断項目については医師が数日かけ、場合によっては検査項目も含め総合的に判断する場合も少なくない。すなわち両項目を併記したままで、輸血後早期に記入、報告を要求することは困難と判断し、第一段階としては症状項目に限定した副作用報告書の提出を依頼し、診断を要する重症例については診断報告書の提出を依頼する二段階方式を想定し、報告書の統一化を試みた。

平成 18 年度は第一段階として、17 項目からなる症状項目表の作成を試み、その有用性を検討すると共に、19 年度は重症副作用について英国の Serious Hazards of Transfusion（SHOT）⁷⁾ に準じた 7 項目および輸血関連循環過負荷（transfusion-associated circulatory overload: TACO）を加えた 8 項目からなる診断項目表の作成を試み、積極的に輸血副作用を把握している特定 5 施設を対象に両項目表の有用性を検討した。

一方、日本赤十字社は輸血副作用、特に免疫学的輸血副作用の予防策として、保存前白血球除去処理を導入した（PC：平成 16 年 11 月より、RCC、FFP：平成 19 年 1 月より）。既に、欧米では本処理を導入したところも多いが、有効性については未だ議論の多いところである¹⁴⁾。本研究においても PC に関して同処理導入前後の副作用頻度を検索した結果、昨年度の特定 5 施設を対象とした調査では発熱など低頻度の副作用に対しては有効であったが、蕁麻疹など高頻度のアレルギー反応に対して無効であり、全体として副作用の軽減