

## 分担研究報告書

### 輸血後非溶血性急性副作用についての検討

分担研究者：半田誠（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）

研究協力者：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）

#### 研究要旨

【目的】医療現場で発生している急性副作用の実態を経年的に比較し、我が国における輸血副作用監視の標準化作業の資料とする。

【方法】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急性反応の実態を経年的に調査した。また、血小板製剤による副作用予防に関して、濃縮・洗浄による血漿除去の有用性を検討した。

【結果】(1) 研究班の報告項目に基づく急性反応の発生状況（2007年）：総計214件（1.6%）の副反応のうち、アレルギー反応が185件、発熱反応が11件、呼吸困難が4件（重症アレルギー反応2件とTRALIは1件）であった。(2) 急性副作用の経年推移（2003-2007）：過去5年間の急性副作用の発生件数と頻度は、2003-2007まで、大きな変化はなかった。その中で、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た。2004年10月の成分PCへの導入を皮切りに、普遍的保存前白血球除去が2007年に完了した。非溶血性発熱反応の減少との関連は否定できないものと考えられた。また、8例の頻回輸血患者で濃縮・洗浄PCの急性反応予防効果が確かめられた。

【考案/まとめ】(1) 研究班の報告項目と診断分類を副作用監視の標準化に用いることは妥当と考えられた。しかし、報告者の主体的判断を示す、重症度や関連性についても報告すべきであると考えられた。(2) 保存白血球除去の影響は非溶血性発熱反応においては認められる可能性が指摘できた。(3) 総合的な洗浄血小板の供給体制確立が喫緊の課題であると考えられた。

#### A. 研究目的

輸血の安全性は、肝炎をはじめとする輸血感染症や致死性の輸血後GVHDの予防措置など、国家的な取り組みにより著しく向上した。しかしながら、輸血副作用として頻回輸血患者で日常的に観察される皮膚アレルギー反応などの非溶血急性反応に対しては未だに総合的な対策がなされていない。

実際、これらの副作用は、通常は軽症であるが、患者のQOLを著しく損ね、医療経済的にもインパクトが大きい。さらに、アレルギー反応は呼吸困難、血圧低下や意識障害など、全身症状（アナフィラキシー）へ発展することがあり、患者の生命にかか

わることも稀ではなく、欧米では既に積極的な対応策が講じられている重症副作用の輸血関連急性肺傷害（TRALI）すら、ようやく我が国では実態の一部が明らかとなってきたばかりである。

これらの急性反応への対応策を講じるためには、欧米で行われている輸血副作用の実態を把握するための輸血副作用監視（hemovigilance）体制の構築が急務であることは疑いようがない。

本研究は、当該研究班で設定された基準のもと、一医療施設内での急性輸血副作用の実態を経年的に調査し、しかして全国レベルの副作用報告基準の設定に資することと

した。

## B. 研究方法

輸血副作用の発生状況を、所定の副作用報告用紙（別紙 1-1）の記載をもとに集計した。本報告用紙は、2007 年度に設定された研究班の症状別報告項目に準じて従来の報告書（別紙 1-2）を改定したもので、2007 年 11 月より運用を開始した。輸血伝票に添付され、副作用の有無にかかわらず、必ず医師のチェックを経て、輸血後 24 時間以内に輸血部門に返送することになっている（院内輸血実施マニュアル）。また、重症の場合や疑問のある時は、輸血部門から、直ちに記載者（医師）へ電話で問い合わせるかあるいはカルテで確認作業を行った。院内副作用対応マニュアルに従って記載された報告書に基づいて報告医師が輸血副作用の可能性が確実もしくは高いものを抽出した（可能性の低いと記載されたものは除外した）。

血小板製剤の濃縮、洗浄処理は以下のように施行した。製剤へ ACD-A 液を 15% (V/W) 添加し、遠心処理後、残存血漿量が 100g になるよう上清の血漿を除去し、血小板を disperse して、濃縮血小板を作製した。洗浄血小板は、清水らの方法に準じ、上清の血漿を 1 回遠心除去後、Seto 液（ヴィーン D：50ml、蒸留水：500ml、ACD-A：500ml、メイロン：500ml）にて、再浮遊して作製した。院内副作用対応マニュアルに従って、濃縮製剤の適応の条件は、複数回の急性反応があり、前処置にて予防できない場合に、洗浄製剤の適応は、重症の副作用がみられた場合や濃縮製剤の効果がなく不十分な場合とした。

## C. 研究結果

（1）非溶血性急性反応の症状別発生頻度（2007）：研究班の症状別報告項目とカテゴリー分類基準に基づいた集計  
2007 年（1 月-12 月）、1 年間の症状別（17 項目）発生件数（延べ）と発生頻度を表 1

に示した。

総延べ件数は 214 件、発生頻度は 1.6% であった。最も多い症状は発疹・蕁麻疹（161 件、1.2%）、続いて掻痒感・かゆみ（84 件、0.6%）、発熱（12 件、0.09%）であった。製剤別では、それぞれ PC、FFP、RC/MAP でそれぞれ 162 件（4.4%）、19 件（0.9%）、33 件（0.4%）であった。PC では発疹・蕁麻疹と掻痒感・かゆみのアレルギー反応が多くを占め、それについて呼吸困難が 4 件と目立っていた。同様に、FFP においても、PC と同様、アレルギー反応を示す症状がほとんどを占めていた。これらの副反応の少なくとも一部は血漿によって引き起こされることを示唆している。一方、RC/MAP においては、副反応に伴う症状の中でアレルギー反応に由来するものの頻度が高いが、特徴的なのは発熱症状が次に多かったことである。

研究班の 2007 年診断基準（表 2）に基づき、2007 年の集計データを、副反応のカテゴリー分類（呼吸困難を加える）の発生延べ件数と頻度に再集計した（表 1）。急性輸血反応の多くがアレルギー反応であること、とくに PC ではその頻度が最も高かった。一方、非溶血性発熱反応は RC/MAP（11 件中 6 件）と PC で発生し、FFP で皆無であった。重症アレルギー反応（アナフィラキシー反応・ショック）は 2 件報告された。また、呼吸困難を認めた重症 4 症例（重症アレルギー反応の 2 例を含む）の中では、輸血関連循環過負荷（TACO）が 1 例、TRALI を示唆するものが 1 例であった（表 3）。

（2）主要な非溶血性急性反応のカテゴリー分類（非溶血性発熱反応とアレルギー反応）と呼吸困難症状の発生件数と発生頻度の経年（2003-2007）比較：保存前白血球除去導入の影響

2003 から 2007 までの 5 年間の年次推移を解析した。この間は、同一の形式のもと、報告体制が維持され、また報告伝票の回収率は 90% の後半（92.0%-99%）で経過し

た(表4)。アレルギー反応(重症型も含む)、非溶血性発熱反応、呼吸困難(アレルギー反応との重複あり)の発生件数(延べ)と頻度をそれぞれ表4、5に示した。

2007年から過去5年間での副作用のプロファイルはほぼ各年次間で比較した場合大きな変化はみられなかった(図1)。アレルギー反応が多くを占め、続いて非溶血性発熱反応が多く報告された。呼吸困難を呈したもののうち、重症アレルギー反応が2004に2件、2007年に2件発生した。また、TRALI (possible)は2004と2007にそれぞれ1件発生したのみであった。

2004年10月に成分由来PC製剤の、2005年9月に成分由来FFPに、そして2007年1月に赤血球製剤に、保存前白血球除去が完全導入された。白血球除去の効果は、理論的にも、また欧米での施行後調査でも、非溶血性発熱反応の予防に有用であるとされている。実際には、発熱反応の総件数はここ2年間で、それぞれ2006年:10件、2007年:11件と明らかに減少している。そして、発症頻度も同様に、それぞれ、ともに0.12%と半減以下になっている。製剤別でも、RC/MAPは導入前後で0.2%から0.13%へ、また、FFPでは0.15%から0% (2006年、2007年とも)へ、減少した。一方、PCにおいては、導入後に増加したが、ここ2年間は減少傾向にある。

(3) 血小板製剤の血漿除去ならびに洗浄の輸血アレルギー反応予防効果:副反応を生じる頻回輸血患者での経過観察

2007年、4例の頻回輸血患者での濃縮血小板製剤の効果を検討した(図2)。4例中2例では、使用後にアレルギー反応は完全にみられなくなった。また、他の2例では、使用後初期には反応が認められたが、いずれも程度は軽く、その後は完全に副反応は消失した。一方、洗浄製剤の予防効果についても4例で検討したが、3例では完全に症状は消失したが、1例のみ、その効果は完全ではなかった(101回の投与で2回反

応が出現(図3)。

#### D. 考察

(1) 非溶血性急性反応の報告体制:研究班の症状別項目による基準

われわれの施設では1996年より報告書による急性輸血副作用の報告監視体制を構築・維持している。その間、報告書の報告事項を改定し、輸血前投薬の有無(抗ヒスタミン剤やステロイド)、認められた副作用の輸血との関連性(確実、高い、低い)、自覚症状や他覚所見(sign & symptom)に基づいた副作用の記載、副作用に対する治療の有無、輸血治療への影響(継続か中止か)を、輸血実施マニュアルにて周知し、担当医が輸血終了後24時間以内に報告することを義務化した(院内輸血副作用対応マニュアル)。実際、報告書回収率は過去5年間95%以上を維持し、日常業務の中で報告制度の実施が院内で浸透していることを示している。

今回研究班より提示された17項のうち、1)発熱、2)悪寒・戦慄、4)掻痒感、6)蕁麻疹、7)呼吸困難、10)血圧低下、11)意識障害は、当該報告書の記載事項に含まれており、研究班で設定した副作用のカテゴリー(表2)への分類に関して何ら支障はなかった。当該報告書に含まれていない3)熱感・ほてり、5)発赤、顔面紅潮の項目は、発熱反応やアレルギー反応と関連すると考えられ、新たに独立したカテゴリー分類が抽出される可能性は極めて低くものと思われた。同様に、8)吐気・嘔吐、9)腹痛、13)動悸・頻脈、14)頭重感・頭痛、胸部圧迫感などの項目に関しては、当該報告書のなかでは時にその他の項目の中で記載されることがあるが、これらの項目のカテゴリー分類への貢献度に関しては疑問がある。我々の施設では報告書の記載は医師が行うことになっており、むしろ治療への影響(前投薬、投薬、輸血の中止など)や重症度などを解析する臨床的な目的で報告体制が構築された。ベ

ッドサイドにおける医師の判断を推進する目的では、症状に基づいたカテゴリー別の現場の医師が主体となった報告システムが重要とおもわれた。したがって、全国規模での血液監視体制を確立するために、今回の試みである報告者のレベルに左右されない症状別チェック項目の統一化は必須であるが、さらに、重症度や輸血との関連性の判断に関しても統一した基準を最終的には設定すべきであると考えられた。

## (2) 非溶血性輸血急性反応への保存前白血球除去導入の影響

2004年の10月の成分由来PCへの導入を皮切りに、すべての製剤での保存前白血球除去が2007年に完了した。この安全技術によりもっとも効果が期待されるのが非溶血性発熱反応である。しかし、多施設での検討では、判断基準の統一化が問題となり、その分析の信頼性に疑問がある。一方、当施設では1998年より、院内マニュアルに基づいた報告体制を構築している。そして、発熱症状に対しても一定の基準のもと、報告書に基づく統一された全数評価が維持されてきたので、経年的分析はある程度のインパクトがあると考えている。実際、非溶血性発熱反応はすべての製剤でその頻度が減少していることは明らかであり、保存前白血球除去導入の成果である可能性が指摘できた。

## (3) 血小板製剤の血漿除去ならびに洗浄の輸血アレルギー反応予防効果

血小板製剤によるアレルギー反応を予防するために、濃縮や洗浄操作による血漿の除去が有効な手段であることは、すでに多くの報告がある。当施設でも、2003年より

洗浄製剤の調整を開始した。実際の症例によっても、再度、その効果が確認された。血小板輸血は特定の患者(主に造血器疾患)に集中して頻回に使用され、報告によってはその3割でアレルギー反応が出現するといわれている。抗ヒスタミン剤やステロイドの前処置の効果は明白でなく、唯一の予防法は洗浄製剤の使用である。行政を巻き込んだ供給体制の構築が喫緊の課題である。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 論文発表

1) 半田誠：成分輸血の適正使用、臨床血液 48(12):1531-1538, 2007

### 学会発表

1) 金錦麗、上村知恵、松橋博子、石田明、半田誠、他9名：一大学病院における即時型輸血副作用の現状：第3報、第55回日本輸血細胞治療学会総会、平成19年6月1日、名古屋

## G. 知的所有権の出願・登録

なし

表1 非溶血性急性副作用の症状別発生頻度(2007年):研究班のsign & symptoms

| 副作用項目      |                 | RC-MAP(5,034件) |       | FFP(953件) |       | PC(3,375件) |       | 計(9,332件) |       |
|------------|-----------------|----------------|-------|-----------|-------|------------|-------|-----------|-------|
|            |                 | 件数             | 頻度(%) | 件数        | 頻度(%) | 件数         | 頻度(%) | 件数        | 頻度(%) |
| A) 非溶血性副作用 |                 | 33             | 0.42  | 19        | 0.94  | 162        | 4.39  | 214       | 1.58  |
| 症状項目       | 1)発熱            | 8              | 0.10  | 0         | 0.00  | 4          | 0.11  | 12        | 0.09  |
|            | 2)悪寒・戦慄         | 4              | 0.05  | 0         | 0.00  | 4          | 0.11  | 8         | 0.06  |
|            | 3)熱感・ほてり        | 1              | 0.01  | 0         | 0.00  | 2          | 0.05  | 3         | 0.02  |
|            | 4)掻痒感・かゆみ       | 9              | 0.12  | 5         | 0.25  | 70         | 1.90  | 84        | 0.62  |
|            | 5)発赤・顔面紅潮       | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 2          | 0.05  | 2         | 0.01  |
|            | 6)発疹・蕁麻疹        | 14             | 0.18  | 11        | 0.55  | 136        | 3.69  | 161       | 1.19  |
|            | 7)呼吸困難          | 0              | 0.00  | 3         | 0.15  | 1          | 0.03  | 4         | 0.03  |
|            | 8)嘔気・嘔吐         | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 2          | 0.05  | 2         | 0.01  |
|            | 9)胸痛・腹痛・腰背部痛    | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
|            | 10)頭痛・頭重感       | 2              | 0.03  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 2         | 0.01  |
|            | 11)血圧低下         | 1              | 0.01  | 0         | 0.00  | 1          | 0.03  | 2         | 0.01  |
|            | 12)血圧上昇         | 3              | 0.04  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 3         | 0.02  |
|            | 13)動悸・頻脈        | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
|            | 14)血管痛          | 1              | 0.01  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 1         | 0.01  |
|            | 15)意識障害         | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
|            | 16)血尿(ヘモグロビン尿)  | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
|            | 17)その他          | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 5          | 0.14  | 5         | 0.04  |
| カテゴリ・分類    | 非溶血性発熱反応        | 6              | 0.08  | 0         | 0.00  | 5          | 0.14  | 11        | 0.08  |
|            | アレルギー反応         | 20             | 0.26  | 16        | 0.79  | 149        | 4.04  | 185       | 1.37  |
|            | 重症アレルギー反応       | 0              | 0.00  | 1         | 0.05  | 1          | 0.03  | 2         | 0.01  |
|            | TRALI           | 1              | 0.01  | 1         | 0.05  | 0          | 0.00  | 1         | 0.01  |
|            | 輸血関連循環過負荷(TACO) | 0              | 0.00  | 3*        | 0.15  | 0          | 0.00  | 3         | 0.02  |
|            | 輸血後GVHD         | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
|            | 輸血関連紫斑病(PTP)    | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| B) 溶血性副作用  |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| 急性溶血       |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| 遅延性溶血      |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| C) 輸血後感染症  |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| HBV        |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| HCV        |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| HIV        |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| 細菌         |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| その他        |                 | 0              | 0.00  | 0         | 0.00  | 0          | 0.00  | 0         | 0.00  |
| 計          |                 | 33             | 0.42  | 19        | 0.94  | 162        | 4.39  | 214       | 1.58  |

\*すべて同時投与

表2 非溶血性急性副作用の症状別発生頻度(2007年):研究班のカテゴリ分類

|           |               |
|-----------|---------------|
| 非溶血性発熱反応  | 1)~3)         |
| アレルギー反応   | 4)~7)         |
| 重症アレルギー反応 | 11)+4)~7)、15) |
| TRALI     | 7)+1)、11)     |
| TACO      | 7)、12)、13)    |

表4 非溶血性急性副作用の発生件数の年次推移(2003年～2007年)

| 年        | RC-MAP |       |       |       |       | FFP   |       |       |     |     | PC    |       |       |       |       | 計      |        |        |       |       |
|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
|          | 03     | 04    | 05    | 06    | 07    | 03    | 04    | 05    | 06  | 07  | 03    | 04    | 05    | 06    | 07    | 03     | 04     | 05     | 06    | 07    |
| 非溶血性発熱反応 | 16     | 8     | 14    | 9     | 6     | 1     | 1     | 2     | 0   | 0   | 14    | 7     | 20    | 1     | 5     | 31     | 16     | 36     | 10    | 11    |
| アレルギー反応  | 15     | 15    | 12    | 27    | 20    | 14    | 9     | 17    | 25  | 16  | 135   | 148   | 130   | 157   | 149   | 164    | 172    | 159    | 209   | 185   |
| 呼吸困難     | 0      | 2     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0   | 3   | 0     | 2     | 0     | 7     | 1     | 0      | 4      | 1      | 7     | 4     |
| 計        | 31     | 25    | 27    | 36    | 26    | 15    | 10    | 19    | 25  | 19  | 149   | 157   | 150   | 165   | 155   | 195    | 192    | 196    | 226   | 200   |
| 回収率(%)   | 96     | 92    | 96    | 96    | 96    | 96    | 97    | 97    | 94  | 94  | 98    | 98    | 98    | 99    | 97    | 97     | 95     | 97     | 97    | 94    |
| 調査件数     | 5,770  | 5,409 | 5,180 | 4,526 | 4,796 | 1,367 | 1,186 | 1,343 | 996 | 900 | 4,563 | 4,384 | 4,088 | 2,907 | 3,288 | 11,700 | 10,979 | 10,611 | 8,429 | 8,984 |

表5 非溶血性急性副作用の発生頻度の年次推移(2003年～2007年)

| 年        | RC-MAP |      |      |      |      | FFP  |      |      |      |      | PC   |      |      |      |      | 計    |      |      |      |      |
|----------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|          | 03     | 04   | 05   | 06   | 07   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   |
| 非溶血性発熱反応 | 0.28   | 0.15 | 0.27 | 0.20 | 0.13 | 0.07 | 0.08 | 0.15 | 0.00 | 0.00 | 0.31 | 0.16 | 0.49 | 0.03 | 0.15 | 0.26 | 0.15 | 0.34 | 0.12 | 0.12 |
| アレルギー反応  | 0.26   | 0.28 | 0.23 | 0.60 | 0.42 | 1.02 | 0.76 | 1.27 | 2.51 | 1.78 | 2.96 | 3.38 | 3.18 | 5.40 | 4.53 | 1.40 | 1.57 | 1.50 | 2.48 | 2.06 |
| 呼吸困難     | 0.00   | 0.04 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.33 | 0.00 | 0.05 | 0.00 | 0.24 | 0.03 | 0.00 | 0.04 | 0.01 | 0.08 | 0.04 |
| 計        | 0.54   | 0.46 | 0.52 | 0.80 | 0.54 | 1.10 | 0.84 | 1.41 | 2.51 | 2.11 | 3.27 | 3.58 | 3.67 | 5.68 | 4.71 | 1.67 | 1.75 | 1.85 | 2.68 | 2.23 |

図1 非溶血性急性副作用の発生頻度の年次推移(2003年～2007年)

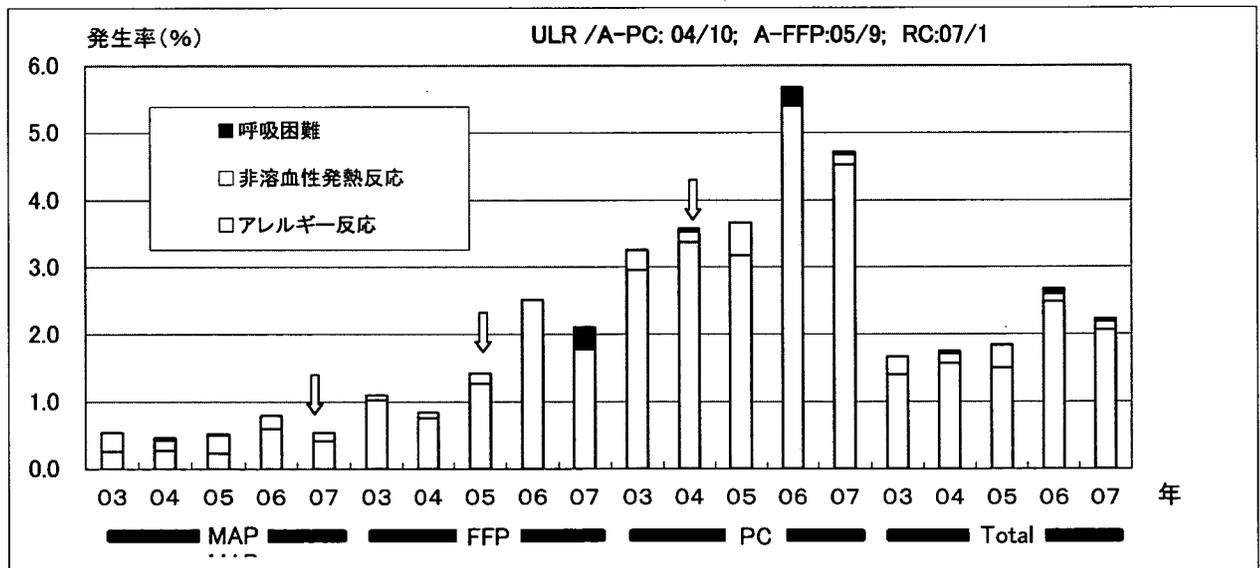
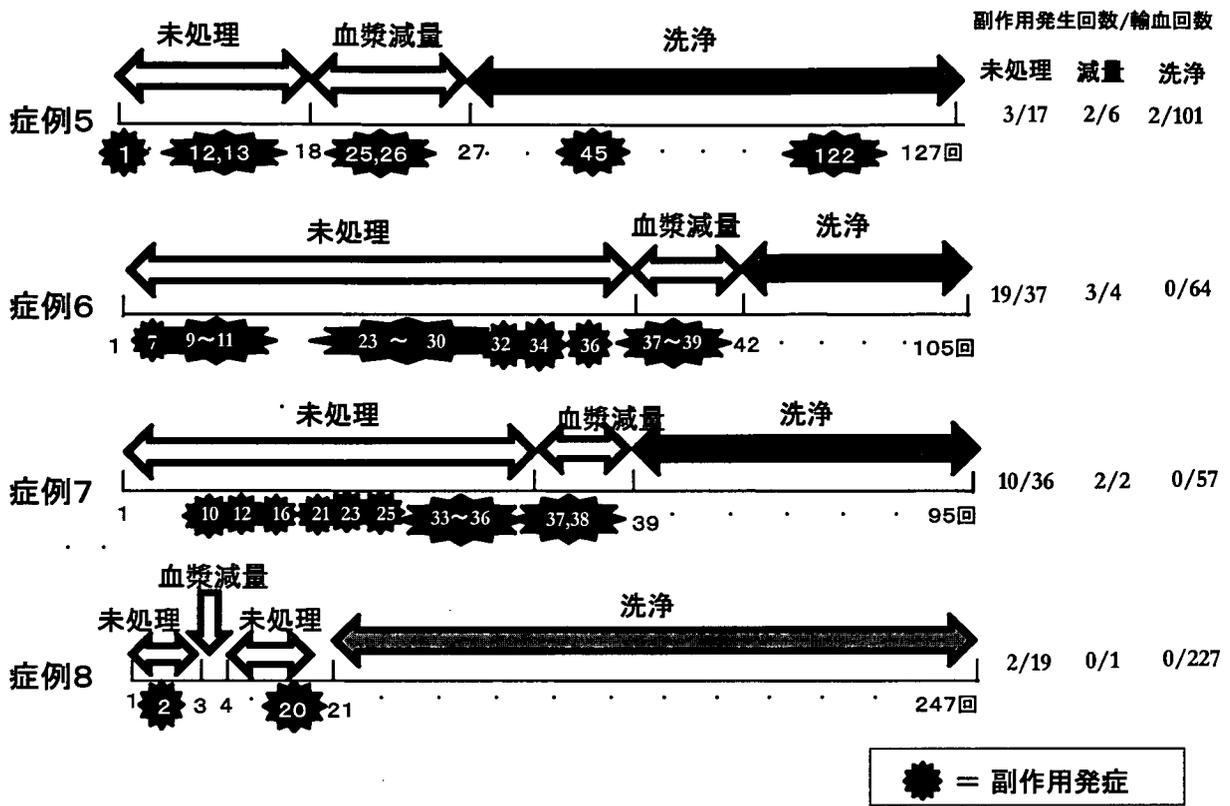




図3 血小板製剤の洗浄による即時型副作用の軽減効果



# 別紙 1-1

## 医事(026) 輸血用血液・アルブミン使用(副作用)報告書 輸血・細胞療法部

|           |  |              |  |
|-----------|--|--------------|--|
| 科名        |  | 依頼元<br>病棟/外来 |  |
| カルテNo     |  |              |  |
| 患者氏名      |  |              |  |
| 生年月日      |  |              |  |
| 処方<br>医師名 |  | 処方<br>入力日    |  |

入院カルテNo \_\_\_\_\_

患者氏名(漢字) \_\_\_\_\_

|           |        |
|-----------|--------|
| ABO血液型    | Rho(D) |
| 抗体スクリーニング | 不規則抗体名 |

使用場所 \_\_\_\_\_

使用月日 \_\_\_\_\_ 使用目的 \_\_\_\_\_

輸血同意書 \_\_\_\_\_ 診断名 \_\_\_\_\_ 術式 \_\_\_\_\_

HBs抗原 ( ) HCV抗体 ( ) ガラス板法 ( ) その他 ( )

Hb \_\_\_\_\_ g/dL ( ) WBC \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\mu\text{L}$  ( ) Plt \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\mu\text{L}$  ( )

PT \_\_\_\_\_ % ( ) APTT \_\_\_\_\_ sec. ( ) フィブリノゲン \_\_\_\_\_ mg/dL ( )

TP \_\_\_\_\_ g/dL ( ) ALB \_\_\_\_\_ g/dL ( ) CRP \_\_\_\_\_ mg/dL ( )

あてはまる項目をチェックし必要事項を記載下さい。

**報告医師** \_\_\_\_\_

○輸血前投薬の有無 なし あり(抗ヒスタミン剤・ステロイド剤・その他) \_\_\_\_\_

○輸血副作用の有無 なし あり( 確実・高い・低い ) \_\_\_\_\_

・ありの場合

発熱( \_\_\_\_\_  $^{\circ}\text{C}$ )( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 上昇) 悪寒・戦慄 熱感・ほてり 掻痒感・かゆみ

発赤・顔面紅潮 発疹・じんま疹 呼吸困難(チアノーゼ、喘鳴、呼吸状態悪化等) 嘔気・嘔吐

腰痛・胸痛・腰部痛 頭重感・頭痛 血圧低下(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下)

血圧上昇(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の上昇) 動悸・頻脈(成人:100回/分以上)

血管痛 意識障害 血尿(ヘモグロビン尿) その他( \_\_\_\_\_ )

・上記の初発症状の発症時間: 輸血開始後 \_\_\_\_\_ 分

・輸血は 継続(全量実施)した 中止した(開始 \_\_\_\_\_ 分後、使用量約 \_\_\_\_\_ mL)

上記の項目を記載の上、輸血終了後24時間以内に輸血・細胞療法部までご提出下さい。

副作用が重篤な場合は直ちに輸血・細胞療法部にご連絡下さい。検体採取、血液製剤の保管、さらに詳細の記載をお願いする事があります。

### 交差適合試験報告

| 血液型                                | Lot No. | 単位 | 交差適合  | 備考 | 払出確認 | 準備時確認 | 実施医 |
|------------------------------------|---------|----|-------|----|------|-------|-----|
|                                    |         |    |       |    |      |       |     |
|                                    |         |    |       |    |      |       |     |
|                                    |         |    |       |    |      |       |     |
|                                    |         |    |       |    |      |       |     |
| 05513-(400mlごと)<br>放射線照射 15 Gy 済 未 |         |    | 検査年月日 |    |      | 検査担当者 |     |

病棟・手術室で輸血用血液製剤の保存はしないで下さい。  
直ちに使用しない場合は、輸血・細胞療法部に返却して下さい。

# 別紙 1-2

医事(026)

## 輸血用血液使用(副作用)報告書

輸血・細胞療法部

|           |              |
|-----------|--------------|
| 科名        | 依頼元<br>病棟/外来 |
| カルテNo     |              |
| 患者氏名      |              |
| 生年月日      |              |
| 処方<br>医師名 | オーダー<br>入力日  |

外来カルテNo

患者氏名(漢字)

|           |            |
|-----------|------------|
| ABO血液型    | Rho(D)     |
| 抗体スクリーニング | 不規則<br>抗体名 |

使用月日 \_\_\_\_\_ 使用目的 \_\_\_\_\_ 使用場所 \_\_\_\_\_

輸血同意書 \_\_\_\_\_ 診断名 \_\_\_\_\_ 術式 \_\_\_\_\_

HBs抗原 ( ) HCV抗体 ( ) ガラス板法 ( ) その他 ( )

Hb \_\_\_\_\_ g/dl ( ) Plt \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\mu\text{L}$  ( ) PT \_\_\_\_\_ % ( )

APTT \_\_\_\_\_ sec. ( ) フィブリノゲン \_\_\_\_\_ mg/dL ( )

あてはまる項目をチェックし必要事項を記載下さい。

報告医師 \_\_\_\_\_

- 輸血前投薬の有無  なし  あり (抗ヒスタミン剤・ステロイド剤・その他 )
- 輸血副作用の有無  なし  あり ( 確実・高い・低い )
- ありの場合  溶血性副作用(異型輸血等による)
- 非溶血性発熱反応: 悪寒・戦慄・熱感・発熱( ) $^{\circ}\text{C}$ 上昇
- アレルギー症状: 掻痒感・蕁麻疹・喘息様症状・その他( )
- ショック症状: チアノーゼ・意識低下・血圧低下( mmHg低下)・呼吸困難
- その他 ( )

- 副作用に対する治療の有無  なし  あり (抗ヒスタミン剤・ステロイド剤・その他 )
- 輸血は  継続(全量実施)した  中止した(開始 \_\_\_\_\_ 分後、使用量約 \_\_\_\_\_ mL)

上記の項目を記載の上、輸血終了後24時間以内に輸血・細胞療法部までご提出下さい。

副作用が重篤な場合は直ちに輸血・細胞療法部にご連絡下さい。検体採取、血液製剤の保管、さらに詳細の記載をお願いする事があります。

### 交差適合試験報告

| 血液型             | Lot No. | 単位 | 交差適合 | 備考    | 払出確認  | 準備時確認 | 実施医 |
|-----------------|---------|----|------|-------|-------|-------|-----|
|                 |         |    |      |       |       |       |     |
|                 |         |    |      |       |       |       |     |
|                 |         |    |      |       |       |       |     |
|                 |         |    |      |       |       |       |     |
| 05513~(400mlごと) |         |    |      |       |       |       |     |
| 放射線照射 15 Gy     |         | 済  | 未    | 検査年月日 | 検査担当者 |       |     |

病棟・手術室で輸血用血液製剤の保存はしないで下さい。

直ちに使用しない場合は、輸血・細胞療法部に返却して下さい。

## 分担研究報告書

### 輸血関連急性肺障害(TRALI)に関する基礎的、臨床的研究

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：橋本志歩（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）  
中島文明（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）  
西村元子（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

#### 研究要旨

【目的】輸血関連急性肺障害（TRALI）は重篤な非溶血性輸血副作用のひとつであり、時として致命的となることがある。原因の解明は未だ道半ばであり、抗白血球抗体が原因の一つといわれているが、すべての抗体陽性の血液が TRALI を引き起こすわけではなく、何らかの別の要因が想定される。今回は TRALI を起こしたと考えられるドナー血液中の抗白血球抗体の特異性と患者の白血球抗原の一致した例についての詳細な検討を行い、また抗体の強さについても若干の検討を行った。

【方法】1. 2004 年から 2006 年の間に TRALI を起こしたドナーの血液に含まれる抗白血球抗体のうち、抗 HLA 抗体の特異性は感度の高いビーズ法で測定し、その特異性に関して何らかの傾向があるかどうかについて検討した。

2. 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、検査可能であった症例について、抗体の強度と TRALI 発症との関連があるかどうかについて検討した。

【結果と考察】1. 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すぎると考えられた。

2. TRALI の症例では抗体の強度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、今後も検討を続ける必要がある。

#### A. 研究目的

輸血関連急性肺障害 (TRALI : Transfusion-related acute lung injury) は近年注目され始めている重篤な非溶血性副作用のひとつであり、本邦の報告、海外の報告からすると、死亡率は約 10-15% と推定されている。輸血中もしくは輸血後数時間で発症する急性の呼吸不全を特徴とし、臨床的には acute lung injury (ALI) /acute respiratory distress syndrome (ARDS) の概念の中に含まれる病態である。原因についてはすべてが解明されたわけでは

ないが、これまでわかっていることは、血液製剤中の抗白血球抗体、活性脂質、CD40L などの生理活性物質が、患者血液中の白血球を活性化し、肺毛細血管内皮細胞の透過性を亢進させ、急性肺障害を引き起こすというものである。抗白血球抗体は一般的には同種輸血を受けて感作されたり、妊娠出産を契機に母体が胎児の抗原により感作されたり、することで生じる抗体であり、活性脂質、CD40L は保存された血液製剤中に蓄積されてくる物質である。一昨年報告書にも示した通り、

TRALI を起こした患者に輸血されたドナーの血液中に抗白血球抗体が検出される頻度は、統計的に有意に高いことがわかっており、海外の報告でも抗白血球抗体が TRALI 発症に関与していることはまず間違いないと考えられている。実験的にも TRALI を惹起した抗白血球抗体陽性のドナーの血液を用いた実験系で、特異性の一致した単球を用い、活性化が見られることを報告しており、TRALI の initiation に抗白血球抗体が関与している傍証を示した。しかし、妊婦の 2-3 割程度に抗白血球抗体が認められるという報告もあり、患者抗原とドナーの抗体が一致する確率は、TRALI の発生率と比べるとかなり高く、すべての抗白血球抗体が TRALI を惹起するとは考えられない。TRALI を起こしたと考えられるドナー血液中の抗白血球抗体の特異性と患者の白血球抗原の一致した例についての詳細な検討は、例数がそれほど多くないことから、報告例も少なく、その検討が必要と考えられた。また incompatibility (クロスマッチ陽性もしくは paper cross match 陽性) が認められたケースについて、詳細な解析を行うことが、より正確なデータを出すために不可欠である。TRALI の対策として、抗白血球抗体のスクリーニングを行う可能性も視野に入れた検討が今後必要であり、現在までに集積された症例において、抗 HLA 抗体の強さについてどのような傾向が見られるかを検討する必要がある。

## B. 研究方法

1. 2004 年から 2006 年の間に TRALI を起こしたドナーの血液に含まれる抗白血球抗体のうち、抗 HLA 抗体の特異性は感度の高いビーズ法で測定し、抗顆粒球抗体も同時に測定した。ドナーの抗白血球抗体が陽性となった TRALI の症例について、患者の HLA のタイピングを行い、一致が見られるかどうか、またその特異性に関して何らかの傾向があるか

どうか、一致した抗原と抗体のペアの数に関して何らかの傾向があるかについて検討した。2. 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、検査可能であった症例について、抗体の強度をビーズ法 (single antigen 法) の intensity (normalized reaction value) として表し、クロスリアクティビティーがあった特異性の抗体の intensity の中での最高値を、TRALI 発症との関連があるかどうかについて検討した。

## C. 研究結果

1. 表 1 に示すとおり、抗白血球抗体陽性のドナーが少なくとも一人認められた TRALI 症例の 34 例のうち抗 HLA class I 抗体のみ陽性のドナーが認められた症例が 8 例、抗 HLA class II 抗体のみ陽性のドナーが認められた症例が 9 例、抗 HLA class I および class II の双方がドナー (複数の場合もあり) に認められた症例が 11 例、抗 HLA class I 抗体と抗 HNA 抗体が陽性のドナーが認められた症例が 1 例、抗 HNA 抗体のみ陽性のドナーが認められた症例が 3 例、抗白血球抗体ではないが、抗血小板抗体 (CD36 抗体) が認められた症例が 2 例認められた。34 例の TRALI 症例で、白血球抗体陽性のドナーは 39 例あり、そのうち 3 例のみが男性で HLA class I 抗体が陽性、ほかはすべて女性ドナーであり、特に HLA class II 陽性のドナーはすべて女性であった。抗体の特異性に関しては、クロスマッチが陽性のものから原因となったと思われる HLA 抗原の種類を挙げると、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。

2. 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、抗体の強度は 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 (表 2)。

#### D. 考察

1. TRALI に関係する抗白血球抗体の特異性に関しては、現在まで HLA-A2 CREG、B12、HNA-3a 抗体の危険性は 2003 年に Transfusion に掲載された Kopko らの論文をもとにして議論されているが、この論文の中の報告数は HLA-A2 CREG で 4 例、B12 は 1 例、5b は 1 例、クロスリアクティビティーが見られた症例は 12 例だけの報告である<sup>1</sup>。ほかにも症例報告は認められるが、まとまった報告がないためにこの論文をもとにした議論が一人歩きしている。今回のわれわれの検討で、確かに A2 CREG は 2 例みとめたが、A33 の特異性のある抗体を持つドナーの輸血でも TRALI が生じており、HLA 抗体特異性が TRALI の発症と強く関連しているとの結論を出すのは早急すぎると考えられる。B locus に関しては 12 CREG だけでなくである B51、B57(5 CREG)、B7(7 CREG)でもクロスリアクティビティーを認めるものもあり、多様であるといったほうが適切である。HLA class II 抗体に関しては、class II 抗原の多様性が class I より少ないためか、ドナーの抗体と患者抗原の特異性が一致する確率が高いと考えられ、例数は多く認められ、どちらかというドナーの抗体が陽性の TRALI 症例の中では、目だつて多い傾向がある。特にそれらが認められるのが女性の FFP、PC がほとんどであり、これらのことか

ら、HLA class II 抗体の重要性についてももう少し検討が行われるべきである。さらに、TRALI の症例では患者の複数の HLA 抗原と一致する抗体をドナーが持っている場合も少なからず認められ、発症の機序との関係において興味深い。

2. 特異性の一致する症例は TRALI 以外の症例では調べるのが難しい。輸血の副作用のなかった症例に対して、抗体陽性ドナーの血液が輸血されたからといって、患者の HLA のタイピングまで行うのはなかなか同意を得るのが難しい。また、抗体陽性とわかっている血液を患者に輸血することには倫理的に問題点がある。そのため、症例を集めるのはかなり困難である。それゆえ、TRALI 以外の症例数がかなり少なくなってしまう。この統計処理には possible TRALI をその他の副作用と一緒にして、TRALI 症例と比較することにより、統計的な有意差が出てはいるが、かなり解釈には慎重になるべきであり、これをもって TRALI の症例では抗体の強度がより強いという結論を出すのはためらわれるところである。もう少し症例数を増やし、今後の検討課題としたい。

#### E. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Nishimura M, Hashimoto S, Satake M, Okazaki H, Tadokoro K: Interference with TRALI-causing anti-HLA DR alloantibody induction of human pulmonary microvascular endothelial cell injury by purified soluble HLA DR. *Vox Sang* 93(1): 78-82, 2007

2. Nishimura M, Hashimoto S, Takanashi M, Okazaki H, Satake M, Nakajima K: Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med* 17: 129-34, 2007

3. Nishimura M, Takanashi M, Okazaki H, Satake M: Detection of anti-CD32 alloantibody in donor plasma implicated in development of transfusion-related acute lung injury. **Cell Biochem Funct** 25: 179-83, 2007
4. Nishimura M, Takanashi M, Okazaki H, Satake M, Nakajima K: A model of transfusion-related acute lung injury-Roles of IL-8, RANTES, IL-18, and histamine in the development of cultured human lung microvascular endothelial cell injury in vitro. **Allergy Clin Immunol Int** 19: 2: 65-69, 2007
5. Okazaki H: The benefits of the Japanese haemovigilance system for better patient care. **Vox Sang** ISBT Science Series 2(2):104-109, 2007
6. Imoto S, Araki N, Shimada E, Saigo K, Nishimura K, Nose Y, Bouike Y, Hashimoto M, Mito H, Okazaki H: Comparison of acute non-haemolytic transfusion reactions in female and male patients receiving female or male blood components. **Transfusion Med** 17: 455-65, 2007
7. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害: 臨床検査、医学書院 52: 205-209, 2008

## 2) 学会、研究会発表

1. Okazaki H, Hashimoto S, Kamada H, Kawamura K, Nakajima F, Fujiwara K, Tanaka H, Tadokoro K: Detailed Analysis of Donor's HLA Antibody Specificity in TRALI Cases in Japan (2004-2006). AABB annual meeting and TXPO (Anaheim, CA, USA) (Oct/20/2007)
2. Watanabe Y, Odagiri M, Kamada H, Taniguchi K, Shimada E, Mazda T, Okazaki H, Juji T, Tadokoro K: Human Neutrophil Antigen (HNA) -2a Deficiency Caused by a Nonsense Mutation in the Carboxyl-Terminal Signal for GPI Modification. AABB annual meeting and TXPO (Anaheim, CA, USA) (Oct/20/2007)

3. Okazaki H: The Benefit of the Japanese Haemovigilance System for Better Patient Care. XVIII<sup>th</sup> Regional Congress of the ISBT, Asia (Hanoi, Vietnam) (Nov/12/2007)
4. Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, Kawamura K, Okazaki H, Tadokoro K: Strength of HLA Antibody with Positive Cross Match Test in the Donors of TRALI. XVIII<sup>th</sup> Regional Congress of the ISBT, Asia (Hanoi, Vietnam) (Nov/12/2007)
5. 岡崎 仁: 一般演題 輸血関連急性肺障害の発生動向と白血球抗体の詳細解析. 第47回日本呼吸器学会学術講演会(東京)(平成19年5月10日)
6. 岡崎 仁: 教育講演IV わが国におけるTRALI(輸血関連急性肺障害)の現状. 第56回日本医学検査学会(宮崎)(平成19年5月18日)
7. 阿部高秋, 渡辺嘉久, 松田利夫, 岡崎 仁, 稲葉頌一, 十字猛夫, 田所憲治: 一般演題 HNA-3a 抗原タンパク質の解析. 第54回日本細胞治療・輸血学会総会(名古屋)(平成19年5月31日)
8. 松本千恵子, 岡崎 仁, 田所憲治: 一般演題 顆粒球のポア通過能評価法の検討. 第54回日本細胞治療・輸血学会総会(名古屋)(平成19年6月1日)
9. 岡崎 仁, 橋本志歩, 鎌田裕美, 河村久美子, 中島文明, 田所憲治, 十字猛夫: 一般演題 輸血関連急性肺障害の派生動向と白血球抗体の詳細解析. 第54回日本細胞治療・輸血学会総会(名古屋)(平成19年5月31日)
10. 岡崎 仁: シンポジウム1 TRALI総論. 第31回日本血液事業学会総会(高松)(平成19年10月3日)
11. 中島文明, 橋本志歩, 鎌田裕美, 河村久美子, 松田利夫, 岡崎 仁, 田所憲治: 一般演題 発熱性副作用症例におけるHLA抗体の検出率と反応陽性率について. 第31回日本血液事業学会総会(高松)(平成19年

10月4日)

12. 岡崎 仁：シンポジウム 2 ヘモビジ  
ランスー採血から輸血まで一。第14回日本  
細胞治療・輸血学会秋季シンポジウム（高松）  
（平成19年10月6日）

#### 参考文献

1. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA,  
Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV.  
TRALI: correlation of antigen-antibody and  
monocyte activation in donor-recipient pairs.  
**Transfusion** 43: 177-184, 2003

表1 抗体陽性供血者の抗白血球抗体特異性（下線は患者のHLAと一致した特異性）

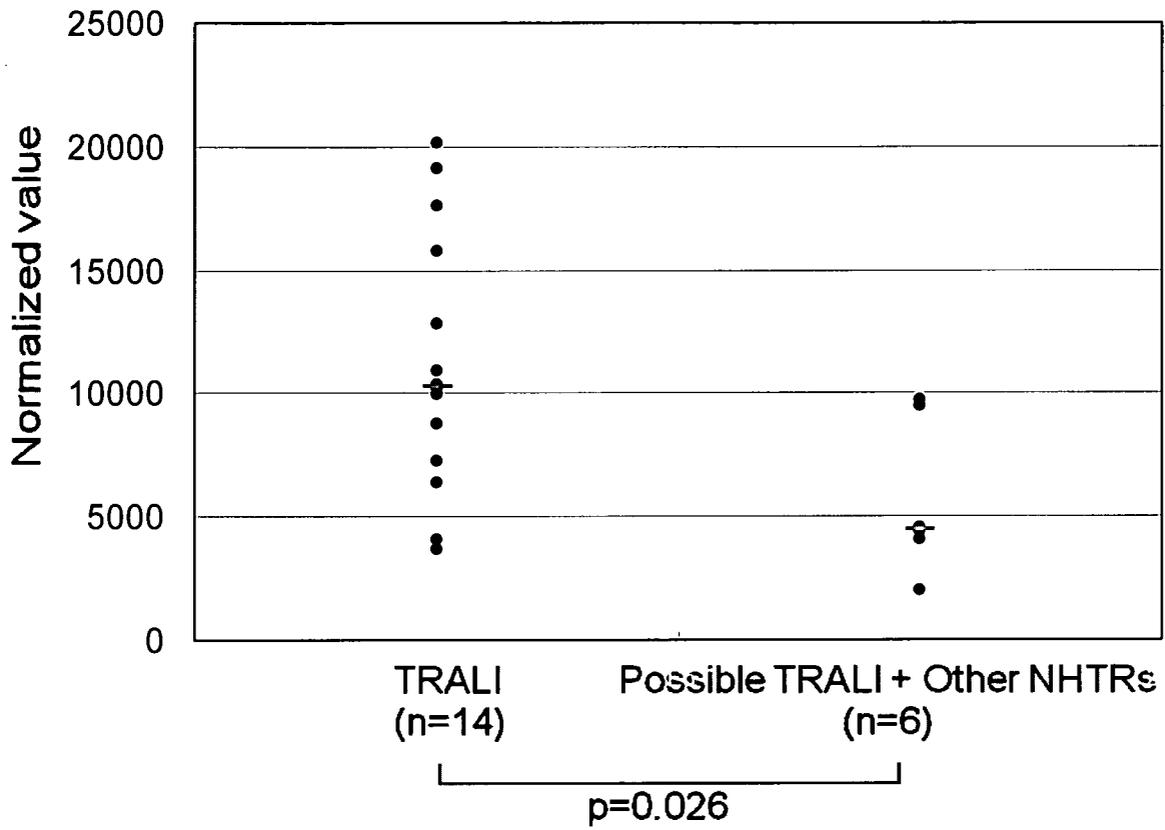
| 症例 | 患者の年齢・性別・原疾患      | 患者の抗白血球抗体   | ドナーの年齢・性別・輸血された製剤 | ドナーの抗体           | ドナーの抗体の特異性                                 |              |            | Crossmatch Test | Ag-Ab reactivity |
|----|-------------------|-------------|-------------------|------------------|--|--------------|------------|-----------------|------------------|
|    |                   |             |                   |                  | HLA Class I                                | HLA Class II | HNA/others |                 |                  |
| 1  | 64M・消化管出血         |             | 39M・RBC           | HLA class I 抗体のみ | A26, 66, 34, 25                            | -            | -          | -(I)            |                  |
| 2  | 72M・出血性胃潰瘍        |             | 39F・RBC           | HLA class I 抗体のみ | A10  | -            | -          | -(I)            |                  |
| 3  | 48M・脊髄損傷          | HLA class I | 68F・FFP           | HLA class I 抗体のみ | B67, 56, 7, 42/ A1                         | -            | -          | -(I)            |                  |
| 4  | 30F・子宮外妊娠 腹腔内出血   | HLA class I | 59M・RBC           | HLA class I 抗体のみ | B8   | -            | -          |                 |                  |
| 5  | 82M・骨髄異形成症候群      | HLA class I | 31F・RBC           | HLA class I 抗体のみ | A2, 34, 68/ B54, 39, 8201                  | -            | -          |                 |                  |
| 6  | 65M・膵体部腫瘍         |             | 36F・RBC           | HLA class I 抗体のみ | <u>B7</u> , 27, 42, 81, 55, 54, 56, 67, 82 | -            | -          | +(I)            | +(I)             |
| 7  | 50M・原発性マクログロブリン血症 |             | 35F・FFP           | HLA class I 抗体のみ | Broad                                      | -            | -          |                 |                  |
| 8  | 80F・消化管出血         | HNA         | 39F・RBC           | HLA class I 抗体のみ | <u>A2</u>                                  | -            | -          | +(I)            | +(I)             |

| 症例 | 患者の年齢・性別・原疾患      | 患者の抗白血球抗体          | ドナーの年齢・性別・輸血された製剤 | ドナーの抗体            | ドナーの抗体の特異性  |                                   |            | Crossmatch Test | Ag-Ab reactivity |
|----|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------|-----------------------------------|------------|-----------------|------------------|
|    |                   |                    |                   |                   | HLA Class I | HLA Class II                      | HNA/others |                 |                  |
| 9  | 76M・悪性リンパ腫        |                    | 50F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR4, 1, 9, 12, 7, 18, 53          | -          |                 |                  |
| 10 | 78M・胃癌            |                    | 68F・FFP           | HLA class II 抗体のみ | -           | <u>DR53, 4</u>                    | -          | -(II)           | +(II)            |
| 11 | 95F・骨髄異形成症候群      |                    | 39F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR51, 15, 16, 1, 103, 13, 11      | -          | -(II)           |                  |
| 12 | 75F・骨髄異形成症候群      |                    | 51F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR10                              | -          |                 |                  |
| 13 | 40F・慢性糸球体腎炎 (透析中) | HLA class I<br>HNA | 63F・FFP           | HLA class II 抗体のみ | -           | DR3, 5, 6, 52                     | -          |                 |                  |
| 14 | 83F・骨髄異形成症候群      | HLA class I        | 35F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR7, <u>9</u> , 12, 13, 11, 8, 14 | -          | +(II)           | +(II)            |
| 15 | 63F・AML(M2)       |                    | 32F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR53                              | -          |                 |                  |
| 16 | 58F・悪性リンパ腫        |                    | 42F・PC            | HLA class II 抗体のみ | -           | DR53, 4, <u>9</u> , 7, <u>10</u>  | -          |                 | +(II)            |
| 17 | 69M・肺癌            |                    | 30F・FFP           | HLA class II 抗体のみ | -           | <u>DR8</u> , 11, 14, 13, 17       | -          | +(II)           | +(II)            |

| 症例 | 患者の年齢・性別・原疾患          | 患者の抗白血球抗体   | ドナーの年齢・性別・輸血された製剤 | ドナーの抗体                    | ドナーの抗体の特異性   |  |            | Crossmatch Test | Ag-Ab reactivity |
|----|-----------------------|-------------|-------------------|---------------------------|--|--|------------|-----------------|------------------|
|    |                       |             |                   |                           | HLA Class I  | HLA Class II                           | HNA/others |                 |                  |
| 18 | 64F・骨髄腫、くも膜下出血        |             | 42M・PC            | HLA class I & class II 抗体 | A36  | -                                      | -          |                 |                  |
|    |                       |             | 53F・PC            |                           | -  | DR10                                   | -          |                 |                  |
| 19 | 71M・骨髄異形成症候群          | HLA class I | 46F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | A25, 26, 66 33   | DR53, 4, 7, 9, 10                      | -          | -(I), +(II)     | +(II)            |
| 20 | 69才・骨髄異形成症候群, RAEB    |             | 39F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | A33, 10  | DR52                                   | -          |                 |                  |
| 21 | 70F・形質細胞性白血病          |             | 35F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | A2/ B57  | DR8, 11, 4, 13, 53                     | -          | +(I)            | +(I&II)          |
| 22 | 80M・骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病 |             | 35F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | B61, 60, 13, 21, 48, 27, 41, 47                                | DR53, DR7, DR9, DQ7, DQ8, DQ9          | -          |                 | +(I&II)          |
| 23 | 72M・前立腺癌              |             | 51F・FFP           | HLA class I & class II 抗体 | Bw4  | -                                      | -          | -(I)            |                  |
|    |                       |             | 34F・FFP           |                           | A31, 33, 74, 68, B51, 4005, 56, 18, 62, 21, 72, 53, 39, 75, 35 | Broad(DQ5, DR14)                       | -          | +(I&II)         | +(I&II)          |
|    |                       |             | 56F・FFP           |                           | B7, 81, 40, 48, 27, 47   | -                                      | -          | -(I)            |                  |
| 24 | 70F・卵巣癌               |             | 32F・RBC           | HLA class I & class II 抗体 | B62, 76, 75  | -                                      | -          | -(I)            |                  |
|    |                       |             | 43F・FFP           |                           | B5, 53, 49, 17, 67, 62, 62, 81, 7, 60, 39                      | DR2, 1, 4, 7                           | -          | -(I), +(II)     | +(II)            |
|    |                       |             | 53F・RBC           |                           | B60, 27, 7, 81, 39, 61/ A11                                    | DR4, 9, 12, 18                         | -          | +(I), -(II)     | +(I)             |
| 25 | 17F・血栓性血小板減少症         |             | 39F・FFP           | HLA class I & class II 抗体 | B7, 81, 60, 41, 42, 48, 8, 45                                  | DR11, 17, 8, 12, 13, 15, 14, 18, 16    | -          | -(I)            | +(II)            |
| 26 | 77M・再生不良性貧血           |             | 50F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | A80  | DR4, 13, 15, 14, 18, 12, 8, 17, 16, 11 | -          |                 | +(II)            |
| 27 | 60F・再生不良性貧血           | HLA class I | 31F・PC            | HLA class I & class II 抗体 | B51, 52, 35  | DR4                                    | -          | +(II)           | +(II)            |
| 28 | 77F・胃潰瘍術後吻合部狭窄        | HNA         | 49F・RBC           | HLA class I & class II 抗体 | Broad(A33, B44)  | DR11, 12, 13, 7, 18, 52                | -          | +(I), -(II)     | +(I)             |

| 症例 | 患者の年齢・性別・原疾患 | 原患者の抗白血球抗体 | ドナーの年齢・性別・輸血された製剤 | ドナーの抗体               | ドナーの抗体の特異性                   |              |            | Crossmatch Test | Ag-Ab reactivity |
|----|--------------|------------|-------------------|----------------------|------------------------------|--------------|------------|-----------------|------------------|
|    |              |            |                   |                      | HLA Class I                  | HLA Class II | HNA/others |                 |                  |
| 29 | 66M・膵臓癌      |            | 46F・PC            | HLA class I & HNA 抗体 | B18, 62, 75/ A25, 34, 11, 66 | -            | HNA-3a     | -(I), +(N)      |                  |
| 30 | 86M・腎不全、貧血   |            | 51F・RBC           | HNA 抗体のみ             | -                            | -            | HNA        |                 |                  |
| 31 | 64M・肝硬変、肝臓癌  | HNA        | 27F・FFP           | HNA 抗体のみ             | -                            | -            | HNA        | +(N)            |                  |
| 32 | 58M・急性骨髄性白血病 |            | 46F・PC            | HNA 抗体のみ             | -                            | -            | HNA        |                 |                  |
| 33 | 71F・骨髄異形成症候群 |            | 21F・PC            | 白血球抗体以外の抗体           | -                            | -            | HPA        |                 |                  |
| 34 | 69F・肝硬変      |            | 21F・PC            | 白血球抗体以外の抗体           | -                            | -            | HPA        |                 |                  |

表2 患者抗原と特異性が合致した抗白血球抗体の intensity (TRALI と possible TRALI を含むその他の非溶血性副作用との比較)



## 分担研究報告書

### 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

研究協力者：平山 文也（大阪府赤十字血液センター）

#### 研究要旨

【目的】非溶血性輸血副作用の発症に抗体分子（白血球抗体、血小板抗体、免疫複合体など）が関与するという報告があるが、抗体分子の検出方法や詳細な発症機序については不明な部分が多い。我々は、非溶血性輸血副作用の原因となり臨床的意義の高い HNA-1a、-1b、-2a 抗体の検出用パネル細胞株として、特定の HNA のみを発現し、半永久的に使用可能な細胞株の開発を行い報告している。今年度は、(1) 同様の方法を用いて、HNA-1c、-4a、-4b、-5a、-5b 抗体の検出用パネル細胞株の樹立を試みた。また、(2) ビーズ法により HLA 抗体の測定を行い、それに加え前述パネル細胞株と初年度に樹立した 5 cell-lineage IFT 法により HLA 抗体以外の白血球抗体の特異性の同定を行うことにより、重篤な非溶血性輸血副作用症例で HLA 抗体および HLA 抗体以外の白血球抗体がどの程度検出されるかを検討した。

【方法】(1) 抗体検出用パネル細胞：HLA、HNA の発現がなく、正常血清との反応性も極めて低い K562（ヒト赤白血球細胞株）細胞を標的とし、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、その発現 mRNA の発現を RT-PCR で、また抗原の発現をモノクローナル抗体でそれぞれ調べた。(2) TRALI、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシー反応を起こした 85 例の非溶血性輸血副作用症例の患者血清および製剤中に存在する HLA 抗体を含めた白血球抗体を 5 cell-lineage IFT 法、パネル細胞株、および LABScreen で測定した。

【結果および考察】(1) HNA-1c、-4a、-4b、-5a、-5b の遺伝子導入した細胞株は低バックグラウンドで、細胞を長期間培養しても発現抗原の低下はなかった。既に樹立しているパネル細胞株も併せると、その遺伝子が同定されていない HNA-3a 以外の全ての HNA に関して抗原発現パネル細胞株が樹立されたことになる。(2) 85 件の重篤な非溶血性輸血副作用症例の患者および製剤中の白血球抗体の有無を検討したところ（症例の内訳は、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 例であり、検体数は