

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)

平成 17～19 年度 総合研究報告書

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)

清水 勝 (杏林大学医学部臨床検査医学)

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）
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）
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）
岡本真一郎（慶応義塾大学医学部血液内科）
嶋田英子（日本赤十字社血液事業本部中央血液センター）
高橋雅彦（東京都赤十字血液センター）
佐竹正博（東京都赤十字血液センター）
中島一格（東京都赤十字血液センター）
西村元子（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）
渡辺嘉久（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）
橋本志歩（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）
中澤春政（杏林大学医学部麻醉科学）
田口敦子（杏林大学医学部麻醉科学）

安田博之（杏林大学医学部麻醉科学）

堀田 一（杏林大学医学部臨床検査医学）

大西宏明（杏林大学医学部臨床検査医学）

渡邊 卓（杏林大学医学部臨床検査医学）

大川龍之介（東京大学医学部付属病院検査部）

矢富 裕（東京大学医学部付属病院検査部）

高梨美乃子（東京都赤十字血液センター）

（掲載順）

目次

I. 総括研究報告

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

II. 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)	17
---------------------------	----

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)	38
-----------------------------	----

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)	41
--------------------------------	----

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)	55
----------------------------------	----

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)	68
---------------------------	----

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)	82
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 90

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

平成 17～19 年度 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。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り、第二には、我が国の輸血副作用の実態を把握するために全国の医療施設に対する調査を実施するとともに保存前白血球除去処理の有用性を検討し、第三には、TRALI について、基礎的ならびに臨床的解析を進めることを研究課題とした。

【方法】1. 報告体制確立のための報告表の統一化：輸血副作用に関する 17 項目からなる症状項目表、8 項目からなる診断項目表を作成し、その有用性を検討した。

2. 輸血副作用の実態調査：1) 特定 5 施設、2) 全国 216 施設、3) 慶応義塾大学病院を対象とし、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した。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：1) 臨床症例の解析ならびに発症機序に関する基礎的検討：TRALI-163 例、possible TRALI-59 例、計 222 例について、製剤別の発症頻度、抗白血球抗体の陽性率、種類、特異性ならびに力価と発症との相関などについて検討した。また、基礎的検討として、TRALI を起こしたドナーの血液と特異性の合致した単球との反応を肺毛細血管内皮細胞との共培養下で行い、放出されるケミカルメディエーターを測定した。2) 抗白血球抗体検出用パネルの作成ならびに有用性の検討：抗白血球抗体の検出精度を改善するため、① 5 種血球同時測定可能な 5 cell-lineage IFT 法、②レトロウイルスベクターにより遺伝子発現させた 8 細胞株からなる好中球抗原パネルの 2 法を開発し、さらに TRALI を含む重症副作用例を対象にその有用性を検討した。3) 手術患者の輸血後呼吸障害に関する検討：手術患者、心臓外科手術患者を対象に、抗白血球抗体の有無、男性あるいは女性、由来の異なる FFP の投与による術後の呼吸障害に及ぼす影響について、後方視的ならびに前方視的に検討した。

【結果】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：症状項目

表について、項目内容、項目数、使い勝手などについて、全国 92 施設の 85%から支持が得られ、特定 5 施設からも積極的に支持する意見以外に特段の問題点は指摘されず、その有用性が評価された。診断項目表についても、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、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実際の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ならびに診断項目表を併用し、感染症を含めた報告書を利用することにより、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：製剤別使用単位数に関して赤血球製剤 (RCC)、新鮮凍結血漿 (FFP)、血小板製剤 (PC) のうち PC が過半数を、バッグ数では RCC が過半数を占め、各年度間に大きな相違はなかった。輸血副作用の発生件数は年度間で異なり、バッグ当りの頻度では平成 16 年度の 2.01%に対し、17 年度は 1.61%と減少したが、18 年度には 1.97%と再増加し、19 年度では 1.48%と有意に減少した。原因製剤別では RCC、FFP、PC は各々約 20%、15%、65%と PC が過半数を占め、各年度共同様であった。製剤別バッグ当りの発生頻度に関し、RCC は処理導入前の 3 年間に比べ、導入後の 19 年度は 0.60%と有意に低率であった。FFP では約 1.00%と年度による差は見られなかった。また、PC では導入前の平成 16 年度 (5.12%) に比べ 17 年度 (3.56%) では有意に減少したが、18 年度 (5.44%) では元に戻り、19 年度 (3.67%) には有意に減少した。これより、製剤全体としての 17 年度の減少は PC に、19 年度の減少は RCC と PC における減少に帰せられた。副作用の種類について溶血、感染症が僅かしか認められず、殆どが非溶血性免疫学的副作用と判断された。製剤別の副作用症状では、RCC で発熱、蕁麻疹が相対的に高率であり、発熱は導入前に比べ 19 年度では 0.17%と有意に減少したが、蕁麻疹は増加を認めた。本処理はアレルギー反応には無効であったが、発熱反応に対して有効であり、全体として RCC には有効と考えられた。FFP では蕁麻疹、掻痒感が相対的に高率であったが、年度間に差はなかった。PC では FFP と同様、蕁麻疹、掻痒感が相対的に高率であったが、導入後増減を示し、一定の傾向は認められなかった。その他、発熱、発赤が導入後持続して有意に減少した。本処理は PC に対し、発熱反応や一部のアレルギー反応など低頻度の副作用には有効であったが、高頻度のアレルギー症状に有効とは言い難く、全体として副作用軽減には不十分と考えられた。今後、PC の副作用軽減には保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿減量、血漿置換など新たな予防策が必要と判断される。

2) 全国 216 施設に対する実態調査：過去 4 年間の回答率は、平成 16 年度から 74%、74%、73%、64%であった。バッグ当りの副作用頻度は各々 1.37%、1.43%、1.35%および 1.48%であり、年毎の明らかな変化は認められなかった。副作用の種類としては蕁麻疹、掻痒感が最も多く、PC で 3%前後、FFP で 0.4%前後、RCC で 0.2%前後みられた。続く症状は発熱で、RCC で 0.3~0.4%、PC でも 0.3%前後、FFP で 0.1%前後みられた。なお、4 年間の比較では輸血副作用頻度に有意な差は認められなかった。また、保存前白血球除去の導入前後で輸血副作用頻度に有意の差を認めず、本調査では導入による明らかな効果は認められなかった。

3) 慶応義塾大学病院における実態調査：平成 15 年から 19 年までの 5 年間、輸血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、発熱反応はここ 2 年間、いずれの製剤でも減少傾向を示し、保存前白血球除去の効果は否定できないものと考えられた。他に、

重症副作用として、重症アレルギー反応が4例（輸血10万回に8件）、TRALIが2例（輸血10万回に4件）認められた。また、血漿中の11種類の蛋白についてアレルギー症状と抗蛋白抗体との関連を検討したが、抗蛋白抗体の関与は否定的であった。さらに8例の頻回輸血患者で血漿減量あるいは洗浄によるアレルギー予防効果が確かめられた。

3. 輸血関連急性肺障害（TRALI）：1）臨床症例の解析ならびに発症機序に関する基礎的検討：平成9年～18年までに診断されたTRALIは163例、possible TRALI59例、計222例であり、ドナーの抗白血球抗体陽性事例は、TRALI以外15%、possible TRALI26%に対し、TRALIでは44%と高率であった。平成16年～18年までの症例で、製剤別のTRALI発症頻度をみると、PCでは100,000バッグ当り2.1、RBCとFFPでは各々0.48、0.42であった。抗白血球抗体のうち、抗HLA抗体の方が抗好中球抗体に比べ頻度が高く、HLA class I抗体とclass II抗体の間で差は認められなかった。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かった。さらにTRALIのドナーに検出された抗HLA抗体の特異性については一定の傾向は認められず、抗体の強さとTRALI発症の関係については今後検討する必要があると考えられた。また、TRALI発症機序解明のためのin vitro実験系を構築した。特異性の決定しているTRALIを生じたドナーの血清について、合致する抗原陽性の単球と肺毛細血管内皮細胞と共培養した結果、Leukotriene B₄およびTNF- α の培養上清への放出が短時間に確認され、TRALI発症のきっかけとなっている可能性が示唆された。

2）抗白血球抗体検出用パネルの作成ならびに有用性の検討：抗白血球抗体検出用として、全血試料を対象に低バックグラウンドで、Fc γ R I除去操作が不要で、かつ5系統の血球細胞を同時に測定できるフローサイトメトリー（FCM）法（5 cell-lineage IFT法）を確立した。また、レトロウィルスベクターにより遺伝子発現させた8細胞株（HNA-1a、-1b、-1c、-2a、-4a、-4b、-5a、-5b）を樹立し、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の樹立に成功した。さらに、これら2法にLABScreen Bead法を加えた3法を用い、TRALIを含む重症副作用85例の患者およびドナー検体について抗白血球抗体の有無を検討した結果、抗HLA抗体に比べHLA以外の抗白血球抗体がより高頻度に検出された。これら抗体は1例を除き上記8種以外の抗原を認識する抗体であり、既知のHNA抗原以外に多数の未同定HNAが存在すると推察された。さらに、抗HLA class I抗体もしくは擬似免疫複合体の刺激により放出される液性因子のうち、とりわけHBPの急激な放出が観察され、Fc γ レセプターIIIbとFc γ レセプターIIaの両方をブロックすることでその放出は有意に抑制された。HBPは血管内皮細胞の血管透過性亢進、単球の活性化を誘発すると考えられており、TRALIをはじめとする非溶血性輸血副作用発症の重要な因子の1つになると考えられる。3）手術患者の輸血後呼吸障害に関する検討：手術患者（n=54）における抗白血球抗体の頻度について、抗HLA class I抗体は9.3%、class II抗体は5.6%であった。妊娠歴のある患者のclass I抗体は19.0%、class II抗体は14.3%であった。男性患者のclass I抗体は3.3%、輸血歴のある患者のclass I抗体は21.1%であった。また、輸血後の抗白血球抗体陽転例が2例観察された。輸血後呼吸障害に影響する因子を後方視的に検討した結果、術後P/F比300mmHg以下の発生数に関して、女性由来の血液製剤を使用した群（F群）が、使用しない群（NF群）に比べ有意に多かった。ロジスティック回帰モデルによる分析では、術後P/F比の低下因子として抽出されたのは、年齢、身長、体重、術前P/F比、女性由来の血漿製剤の使用であり、特に女性由来の血漿

製剤の使用はオッズ比にして 13 倍であった。さらに、男性由来のみの FFP 投与群 (male 群) と由来を問わない群 (mix 群) の二群に分け、前方視的に輸血後呼吸障害に対する FFP の影響を検討した結果、P/F 比の平均値の変化について両群に差は見られず、ロジスティック回帰分析にても 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。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。

【考察】

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、本研究班で作成した輸血副作用に関する症状項目表ならびに診断項目表についてはその有用性が評価された。今後、これら二つの項目表を併用し、さらに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。

輸血副作用の実態に関しては勿論施設間差が認められるものと想定されるが、本研究班の 3 グループを対象とした調査では比較的近似した成績が得られている。因みに、副作用把握に積極的な特定 5 施設に対する平成 19 年度の集計では、全製剤におしなべたバッグ当たりの副作用頻度は 1.48%、原因製剤の割合では、RCC が約 20%、FFP が約 15%そして PC が約 65%と過半数を占めていた。製剤別バッグ当りの頻度では、RCC で 0.60%、FFP で 1.00%、PC では 3.67%と算定され、頻度としては RCC<FFP<PC の順であり、特に PC は他の 2 製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、大部分が PC によるものであり、続いて RCC によると考えられる発熱、熱感などの発熱反応が続いた。

日本赤十字社が導入し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、全国集計ではほとんど変化が認められなかったが、特定 5 施設では全体として副作用の減少傾向が認められた。製剤別では FFP で殆ど変化はなかったが、RCC では特に発熱反応について有意な減少が認められた。一方、PC では掻痒感、蕁麻疹などのアレルギー反応が中心であることから、その効果は明確ではないものの、全体として減少傾向が認められた。これらの差は施設間の輸血副作用に対する観察力の差によるものと判断されるが、その他、副作用項目の不統一性も一因として否定しきれず、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、特に頻度の高い 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予防策が必要と考えられる。

一方、TRALI については、日本赤十字社への報告が徐々に増加し、全国的に認識が深まりつつある。発症機序としては、血液製剤、すなわちドナー血液中の抗白血球抗体、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考えられており、本研究班の基礎的検討からも支持する結果が得られているものの、詳細は未だ不明である。生理活性物質の中心となるのは抗白血球抗体と考えられるが、その内、抗好中球抗体については未だ検出系に問題が残されている。本研究班では FCM による 5 cell-lineage IFT 法および HNA 抗原発現パネル法の二つの検出法が開発されたが、本検出系で検出された抗好中球抗体は殆どが既

存の好中球抗原に反応せず、既知の好中球抗原以外に多数の未同定好中球抗原が存在することを示唆しており、抗好中球抗体に対する今後の更なる解析が待たれるところである。

また妊娠などにより抗白血球抗体陽性率の高い女性由来の血漿製剤を排除する意義については、英国での排除による TRALI 発症率の軽減効果、海外の女性由来製剤による術後呼吸機能低下の報告、さらに本研究班での後方視的な検索による、女性由来製剤のみを投与された症例群における明らかな輸血後の呼吸機能の低下など肯定的な資料が集まりつつある。しかしながら、本対応策を推進するにはさらなる事実の蓄積が必要と考えられ、さらに我国における発症率の低さ、女性排除によるドナー数減少などの諸問題を考慮に入れた今後の慎重な検討が必要と考えられる。

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がたい。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 (Nucleic-acid Amplification Test: NAT) 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

いる。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。

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り、第二には、我が国の輸血副作用の実態を把握するために全国の医療施設に対する調査を実施するとともに保存前白血球除去処理の有用性を検討し、第三には、TRALI について、基礎的ならびに臨床的解析を進めることを研究課題とした。

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、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判断された。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を作成し、その有用性を検討した。

第二に、我国における輸血副作用の実態

について、施設毎の集計は学会等で散見されるものの、副作用頻度、症状等に関して全国的な集計はなく、標準的な資料も入手できる状況にはない。確かに、日本赤十字社が1993年より全国集計として報告しているものの、重症例の原因検索依頼を兼ねた医療施設からの自主報告が中心となるため重症に偏りがちであり、頻度も各医療施設の数十分の一とも言われている。すなわち我国における輸血副作用については全く把握できていない現状にある。本研究では、我国における輸血副作用の実態を把握することを目的とし、副作用の把握に積極的な特定5施設、全国216施設、慶応義塾大学病院の3者を対象とし、実態調査を行った。

同時に、保存前白血球除去処理による副作用軽減効果を検討した。日本赤十字社は輸血副作用、特に免疫学的副作用の予防策として、保存前白血球除去処理〔血小板製剤(PC)に対しては平成16年11月から、赤血球製剤(RCC)、新鮮凍結血漿(FFP)に対しては平成19年1月から〕を導入した。欧米ではすでに一部で導入されているが、その有用性に関して発熱反応に有効との報告はあるものの、未だ議論の多いところである。我国ではRCC、FFPに対しては導入からの時間も浅いが、是非評価する必要がある。

第三に、TRALI に関しては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する重症の副作用で、死亡率は約10-15%と推定されている。発症機序としては、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考えられているが、未だ不明な点も多く、特に抗白血球抗体の検出系も未だ確立された訳ではない。また予防策として英

国では女性由来血漿製剤の排除により発症率が減少したと報告されているが是非検証する必要がある。

本研究では日本赤十字社に報告されたTRALI 確診および疑診例を対象とし、製剤別の発症頻度、抗白血球抗体の陽性率、疾患との相関などについて解析を進めると共に invitro 実験系を用い発症機序解明への検索を行った。また、抗白血球抗体の検出精度を改善するため、フローサイトメトリーを用いた5種血球同時測定法、遺伝子発現させた8細胞株からなる好中球抗原パネルなど新検出法を開発し、TRALI を含む重症副作用例を対象としてその有用性を検討した。さらに、手術患者、心臓外科手術患者を対象とし、男性あるいは女性、由来の異なるFFPを投与することにより、術後の呼吸障害に及ぼす影響を検討した。

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：

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た。第二段階として重症副作用に対し、英国の Serious Hazards of Transfusion (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、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。

両項目表作成に当っては、本研究班全体で協議を重ねると共に、アンケート調査にて輸血副作用をほぼ100%把握していると回答した全国216施設、あるいは副作用把握に積極的な特定5施設(愛知医科大学病

院、大阪大学病院、慶応義塾大学病院、東京都立駒込病院、同墨東病院)を対象として、有用性、実用性、問題点などについて検討を依頼した。

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：

特定5施設、全国139施設、慶応義塾大学病院の3者を対象とし、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した。

1) 特定5施設に対する実態調査

輸血副作用把握に積極的と評価される特定5施設(平成16、17年度、愛知医科大学病院、大阪大学病院、東京都立駒込病院、同墨東病院の4施設、平成18、19年度では慶応義塾大学病院を加えた5施設)を対象とし、年間の輸血副作用に関する実態調査を行った。調査期間は原則1年間とし、具体的には平成16年度：平成15年10月～平成16年9月(PCに対する処理導入前)、平成17年度：平成16年11月～平成17年10月(導入後)、平成18年度：平成18年1月～12月(RCC、FFPに対する処理導入前)、平成19年度：平成19年1月～12月(導入後)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、副作用の種類などである。さらに、保存前白血球除去処理による副作用軽減効果を検討するため、処理前後の結果を比較検討し、カイ二乗検定を用いて有意差検定を行った。

2) 全国216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。調査期間は平成16～19年の1～6月の半年間で、調査項目は病院における診療活動、血液製剤使用量、輸血副作用件数ならびに副作用種類である。

また、保存前白血球除去処理による効果も合わせて検討した。

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平成15～19年の5年間、経年的に調査した。また、アレルギー症状の発現と抗蛋白抗体との関連について、血漿中の11種類の蛋白について欠損および抗体の有無を、前方視、後方視的に検討した。さらに、血小板製剤による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を検討した。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：

1) 臨床症例の解析ならびに発症機序に関する基礎的検討：日本赤十字社に報告されたTRALI-163例、possible TRALI-59例、計222例について、製剤別の発症頻度、ドナーおよび患者の抗白血球抗体の陽性率、種類、特異性ならびに力価と発症との相関などについて検討した。また、基礎的検討としては、TRALIを起こした抗HLA抗体陽性のドナーの血液を用い、特異性の合致した抗原を持つ単球との反応を、肺毛細血管内皮細胞との共培養下で行い、早期に放出されるケミカルメディエーターを測定した。

2) 抗白血球抗体検出用パネルの作成ならびに有用性の検討：抗白血球抗体の検出精度を改善するため、①好中球、単球、T/Bリンパ球および血小板の5種血球をフローサイトメトリーにより同時測定できる5 cell-lineage IFT法、②レトロウイルスベクターにより遺伝子発現させた8細胞株(HNA-1a、-1b、1c、-2a、-4a、-4b、-5a、-5b)からなる好中球抗原パネルの2法を開発した。さらに、これら2法にLABScreen Bead法を加えた3法を用い、TRALIを含む重症副作用85例の患者およびドナー検体を対象にその有用性を検討した。また、TRALIの発症機序を検索する目的で、健常

人血液に HLA class I 抗体もしくは擬似免疫複合体を反応させ、上清中の各種液性因子を測定した。

3) 手術患者の輸血後呼吸障害に関する検討：手術患者を対象に抗白血球抗体の有無ならびに特異性を検索した。また、心臓外科手術患者を対象に、女性由来の血液製剤を使用した群 (F 群、n=42) と使用しない群 (NF 群、n=23) の 2 群については後方視的に、男性由来の FFP を使用した群 (male 群、n=25) と由来を問わない群 (mix 群、n=24) の 2 群については前方視的に、各々の術後の呼吸機能に及ぼす影響を検討した。また、抗白血球抗体以外に TRALI に関与する可能性のある免疫学的な活性因子 LysoPC (lysophosphatidyl choline) に関して、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

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 (表 1～3)：

第一段階として、症状項目表 (表 1) の有用性を検討した結果、全国 92 施設のうち、85% の施設から支持が得られ、特定 5 施設からも積極的に支持する意見以外に、症状項目表の項目内容、項目数、使い勝手などについて、特段の問題点は指摘されず、その有用性が評価された。第二段階として、特定 5 施設を対象に診断項目表 (表 2) 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、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回答があり、実際の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ならびに診断項目表を併用し、感染症を含めた報告書 (表 3) を利用することにより、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

製剤別使用単位数に関して、赤血球製剤 (RCC)、新鮮凍結血漿 (FFP)、血小板製剤 (PC) の割合は各々約 24%、約 13%、約 63% であり、PC が過半数を占めていた。バッグ数では各々約 52%、約 22%、約 26% であり、RCC が過半数を占めており、いずれも各年度間に大きな相違はなかった。一方、輸血副作用の発生件数は年度間で異なり、バッグ当りの頻度から見ると、平成 16 年度の 2.01% に対し、平成 17 年度は 1.61% と有意な減少を示したが、平成 18 年度には 1.97% と再増加し、平成 19 年度では 1.48% と過去 3 年間に比べ有意な減少を示した。原因製剤別に見ると、RCC、FFP、PC の割合は各々約 20%、約 15%、約 65% と PC が過半数を占めており、この割合は各年度で同様であった。製剤別のバッグ当りの発生頻度に関し、RCC は処理導入前の過去 3 年間に比べ、導入後の平成 19 年度は 0.60% と有意に低率であった。FFP では約 1.00% と年度間による相違は見られなかった。また、PC では導入前の平成 16 年度 (5.12%) に比べ平成 17 年度 (3.56%) では有意に減少したものの、平成 18 年度 (5.44%) では元に戻り、平成 19 年度 (3.67%) には再び有意な減少を示した。このことから、製剤全体としての平成 17 年度の有意な減少は PC に、平成 19 年度の減少は RCC と PC における減少によるものと判断された。副作用の種類については溶血、感染症が僅かしか認められなかったことから殆どが非溶血性免疫学的副作用と判断された。製剤別では、RCC で発熱、蕁麻疹が他症状に比べ高率であった。発熱は平成 19 年度が 0.17% と処理導入前に比べ有意な減少を示したが、蕁

麻疹は増加を認めた。すなわち、本処理は副作用の約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RCCの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率であったが、年度間に有意な差は認められなかった。また、PCはFFPと同様、蕁麻疹、掻痒感が相対的に高率であった。導入前の平成16年度と比較し、蕁麻疹、掻痒感は導入後増減を示し、一定の傾向は認められなかった。その他の症状では、発熱、発赤が導入前に比べ導入後では持続して有意な減少を示した。すなわち、本処理は発熱反応や一部のアレルギー反応などPCによる低頻度の副作用に対しては確かに有効であったが、高頻度を占めるアレルギー反応の主要症状に対して有効とは言い難く、全体としてPCの副作用軽減には不十分であると考えられた。今後、PCの副作用を軽減するには保存前白血球除去のみでは不十分であり、血漿減量、血漿置換など新たな予防策が必要と判断される。

2) 全国216施設に対する実態調査

過去4年間の回答率は、平成16年度は74%、17年度74%、18年度73%および19年度は64%であった。バッグ当りの副作用頻度は各々1.37%、1.43%、1.35%および1.48%であり、年毎の明らかな変化は認められなかった。副作用の種類としては蕁麻疹、掻痒感が最も多く、PCで3%前後、FFPで0.4%前後、RCCで0.2%前後みられた。次いで多かった副作用は発熱で、RCCで0.3~0.4%、PCでも0.3%前後、FFPで0.1%前後みられた。なお、4年間の比較では輸血副作用頻度に有意な差は認められなかった。また、平成16年10月からはPCに対して、平成19年1月からはRCC、FFPに対し保存前白血球除去が導入されたが、その前後で輸血副作用頻度に有意の差を認めず、保存前白血球除

去については輸血副作用軽減に対する明らかな効果は認められなかった。

3) 慶応義塾大学病院における実態調査

平成15年から平成19年までの5年間、輸血副作用の発生件数と頻度に大きな変化はなかった。その中で、発熱反応はここ2年間、いずれの製剤でも減少傾向を示し、保存前白血球除去との関連は否定できないものと考えられた。重症副作用として、ショックを伴うアレルギー反応(重症アレルギー反応)が4例(輸血10万回に8件)、TRALIが2例(輸血10万回に4件)認められた。また、血漿中の11種類の蛋白について、アレルギー症状と抗蛋白抗体との関連を検討したが、抗蛋白抗体のアレルギーへの関与は否定的であった。さらに8例の頻回輸血患者で血漿減量あるいは洗浄によるアレルギー予防効果が確かめられ、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。

3. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) :

1) 臨床症例の解析ならびに発症機序に関する基礎的検討(図1):平成9年~18年までに診断されたTRALIは163例、possible TRALI59例、計222例であり、ドナーの抗白血球抗体陽性事例は、TRALI以外15%、possible TRALI26%に対し、TRALIでは44%と高率であった(図1)。平成16年~18年までの症例で、製剤別のTRALI発症頻度をみると、PCでは100,000バッグ当り2.1、RBCとFFPではそれぞれ0.48、0.42であった。抗白血球抗体のうち、抗HLA抗体の方が抗好中球抗体に比べ頻度が高く、HLA class I抗体とclass II抗体の間で差は認められなかった。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かった。またTRALIのドナーに検出された抗HLA抗体の特異性については一定の傾向は見いだされず、抗体の強さとTRALI発症の関係については今後さらに検討する

必要があると考えられた。

TRALI の発症機序解明のための *in vitro* の実験系を構築した。特異性の決定している TRALI を起こしたドナーの血清について、合致する抗原を発現している単球と肺毛細血管内皮細胞と共培養した結果、Leukotriene B₄ および TNF- α の培養上清への放出が 1 時間以内に確認され、TRALI 発症の initiation となっている可能性が示唆された。

2) 抗白血球抗体検出用パネルの作成ならびに有用性の検討：

抗白血球抗体検出用として、全血試料を使って、低バックグラウンドで、Fc γ R I 除去操作が不要で、かつ 5 系統の血球細胞を同時に測定できるフローサイトメトリー (FCM) 法 (5 cell-lineage IFT 法) を確立した。また、レトロウィルスベクターにより遺伝子発現させた 8 細胞株 (HNA-1a、-1b、1c、-2a、-4a、-4b、-5a、-5b) を樹立し、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の樹立に成功した。さらに、これら 2 法に LABScreen Bead 法を加えた 3 法を用い、TRALI を含む重症副作用 85 例の患者およびドナー検体について抗白血球抗体の有無を検討した結果、抗 HLA 抗体が患者 26%、ドナー 6% に検出されたのに対し、HLA 以外の抗白血球抗体は患者 36%、ドナー 18% と予想外に多く検出された。これら非 HLA 抗白血球抗体は 1 例を除き上記 8 種以外の抗原を認識する抗体であり、既知の HNA 抗原以外に多数の未同定 HNA が存在すると推察された。さらに、抗 HLA class I 抗体もしくは擬似免疫複合体の刺激により放出される液性因子のうち、とりわけ HBP の急激な放出が観察され、Fc γ レセプター IIb と Fc γ レセプター IIa の両方をブロックすることで、その放出は有意に抑制された。HBP は、血管内皮細胞の血管透過性亢進、単球

の活性化を誘発すると考えられており、TRALI をはじめとする非溶血性輸血副作用発症の重要な因子の 1 つになると考えられる。

3) 手術患者の輸血後呼吸障害に関する検討：

手術患者における抗白血球抗体の頻度について、抗 HLA class I 抗体は 5/54 例 (9.3%)、class II 抗体は 3/54 例 (5.6%) であった。妊娠歴のある患者の class I 抗体陽性率は 4/21 例 (19.0%) であり、class II 抗体陽性率は 3/21 例 (14.3%) であった。男性患者の class I 抗体陽性率は 1/30 例 (3.3%) であった。一方、輸血歴のある患者の class I 抗体陽性率は 4/19 例 (21.1%) であった。また、輸血後の抗白血球抗体陽転例が 2 例観察された。

輸血後呼吸障害の原因因子を後方視的に検討した結果、術後 P/F300 以下の発生数に関して、女性由来の血液製剤を使用した群 (F 群) が、使用しない群 (NF 群) に比べ有意に多かった。ロジスティック回帰モデルによる分析では、術後 P/F 比の低下因子として抽出されたのは、年齢、身長、体重、術前 P/F 比、女性由来の血漿製剤の使用であり、特に女性由来の血漿製剤の使用はオッズ比にして 13 倍であった。さらに、男性由来のみの FFP 投与群 (male 群) と由来を問わない群 (mix 群) の二群に分け、前方視的に輸血後呼吸障害に対する FFP の影響を検討した結果、P/F 比の平均値の変化について両群に差は見られず、ロジスティック回帰分析にても 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。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。

D. 考察

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：

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および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に示すごとく、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使用され始めている。

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。因みに、平成19年度の集計では、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、特に頻度の高い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予防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。

2. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：

最近特に注目されている致死免疫学的輸血副作用、TRALIについては、全国的に認識が深まりつつあるものの、未だ不明な部分が多い。

我国においても日本赤十字社への報告が徐々に増加しており(図1)、本疾患に対す

る認識が着実に拡大されていることが窺われる。発症機序としては、血液製剤、すなわちドナー血液中の抗白血球抗体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考えられているが、ドナーの抗白血球抗体陽性率は、図1に示すごとく、TRALI 関連以外の15%、possible TRALI の26%に比べ、TRALI では44%と明らかに高頻度である。また、疑診を含むTRALI222例の検索では、ドナーに検出された抗白血球抗体に関して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抗体の方が抗好中球抗体に比べ頻度が高く、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。さらに、海外では特定のHLAの関与を示唆する報告もあるが、抗体の特異性について検索した結果、特定の抗原(HLA)に関与している可能性は低いと判断された。また、抗体の強さ(力価)がTRALIの発症と相関する可能性は否定しきれなかった。

一方、抗白血球抗体、特に抗好中球抗体に関して、二つの新しい検出法が開発され、今後の抗白血球抗体の検出率の改善に大きな期待が寄せられる。ただし、これら2法を用いて重症輸血副作用症例85例を検索した結果、これまで国際的に公認されているヒト好中球抗原に対する抗体は1件しか検出されず、既知の好中球抗原以外に多数の未同定好中球抗原が存在するものと推察された。このことは、TRALI 症例のうち約半数で、ドナーに抗白血球抗体が検出されていないこととも関連し、今後の更なる解析が待たれるところである。

また妊娠などにより抗白血球抗体陽性率

の高い女性由来の血漿製剤を排除する意義について、後方視的な検索では、女性由来製剤のみを投与された症例群で明らかな輸血後の呼吸機能の低下が認められた。しかしながら、前方視的な検索では、女性由来製剤投与群、すなわち不利益を被る群を設定することは倫理的に問題があり、男性由来製剤投与群とそれ以外の群の2群を設定した。この課題については倫理的な問題、ドナー数減少の可能性といった大きな問題も含まれており、これらの問題を考慮に入れた今後の慎重な検討が必要と考えられる。

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・腰痛・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									
■: 必須項目、▨: 随伴項目 診断基準に準拠 診断基準に準拠 診断基準に準拠									

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。

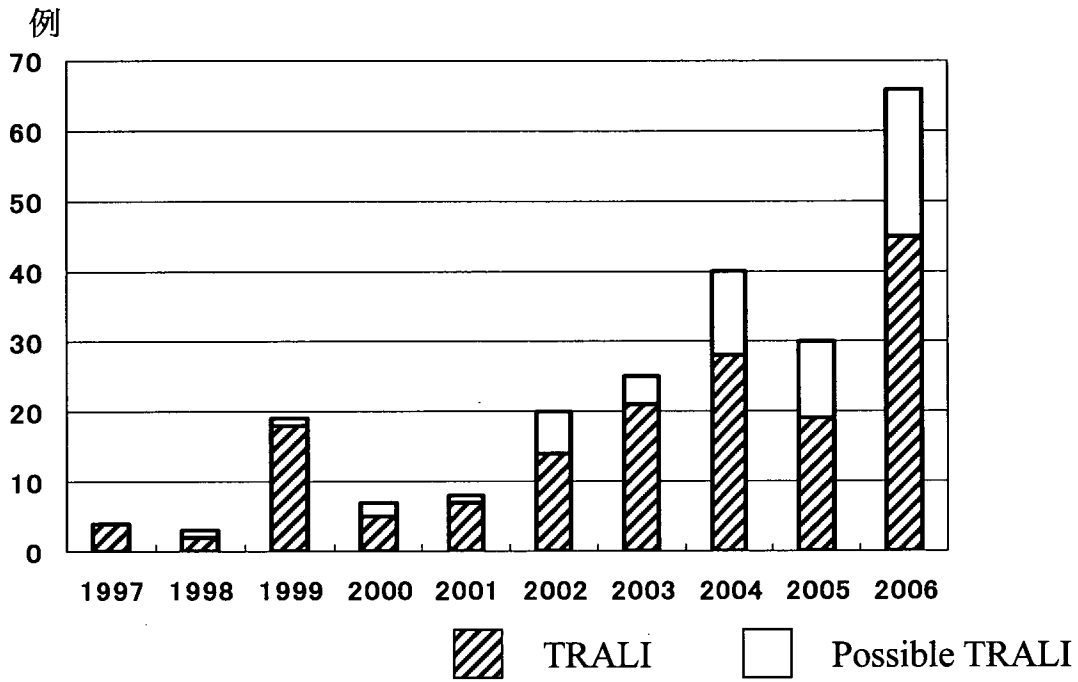
1. A)の症状項目のみは重複可とします。

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。

図 1. TRALI と possible TRALI 症例の年次推移と抗白血球抗体陽性率



	TRALI	Possible TRALI	Other transfusion reactions
Donor の抗白血球抗体陽性率	69/156(44%)	15/58(26%)	52/352(15%)

(検査可能であったものについての結果)