

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

(平成 17～19 年度 総合研究報告)

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)

比留間 潔 (東京都立駒込病院輸血・細胞治療科)

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)

研究要旨

【目的】本研究では、共通した認識の基に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求することを目的とする。第一に、副作用報告の項目の統一化を目標とし、症状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、積極的に輸血副作用を把握している特定施設に対し実態調査を行い、我国における輸血副作用の現状を把握するとともに、日本赤十字社が導入した保存前白血球除去処理の副作用に対する軽減効果を検討した。

【方法】1. 輸血副作用の症状ならびに診断項目表の作成と評価：副作用項目の統一化を目標とし、第一段階として17項目からなる症状項目表を、第二段階として8項目からなる診断項目表を作成し、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。また、全国の医療施設、副作用把握に積極的な特定施設を対象とし両項目表の有用性を検討した。2. 特定施設における輸血副作用の実態調査：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、同墨東病院の特定5施設を対象とし、平成16年から19年までの各1年間における輸血副作用の実態を調査した。調査内容は血液製剤の使用量、製剤別の輸血副作用件数、副作用症状などである。さらに、保存前白血球除去処理導入前後の調査結果を比較しその有用性を検討した。

【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：第一段階として、症状項目表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。

2. 特定施設における輸血副作用の実態調査：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 21%、約 14%、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。

【結論】 輸血副作用報告の項目の統一化を目標とし、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結果、副作用症状の詳細化、重症副作用診断への利便性など有用性が評価された。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。

輸血副作用の実態として、平成 19 年度の集計では、全製剤におしなべたバッグ当りの発生率は 1.48% と算定され、原因製剤別では PC が 65% と過半数を占めていた。製剤別の発生率では、RCC (0.60%) < FFP (1.00%) < PC (3.67%) の順に多く、特に PC で有意に高頻度であった。副作用の種類としては、溶血、感染症は僅かしか見られず、殆どが免疫学的副作用と判断され、中でも蕁麻疹、掻痒感などのアレルギー反応が主体であった。過去 4 年間の経緯を見ると、副作用の頻度は減少傾向にあり、一因として保存前白血球除去の導入が推察される。製剤別で見ると、RCC では導入により有意に減少したが、FFP では差はなく、PC では効果は明確ではなかった。副作用の種類に関し、保存前白血球除去の導入はアレルギー反応に対しては効果は明確ではなかったものの、発熱反応に対しては有効と考えられ

た。今後、特に副作用頻度の高いPCに対しては、保存前白血球除去だけでは効果は期待できず、血漿減量あるいは血漿置換などの新たな予防策が必要と判断される。

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。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。

一方、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。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。

第一に輸血副作用について共通な認識の基に報告、集計できるよう副作用項目の統一化を図った。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。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、症状項目表ならびに診断項目表の統一化を試みた。

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などで散見されるものの、副作用頻度あるいは副作用の症状など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現状にはない。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はいるものの、重症副作用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であり、勢い重症に偏りがちであり、副作用頻度も医療施設による集計の数十分の一に過ぎないとも言われている。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状況にある。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複数施設を対象とし、実態調査を行なった。

同時に、保存前白血球除去処理による副作用軽減効果の検討を行なった。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（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。欧米ではすでに本処理を導入したところも多いが、その有用性に関して Paglino ら¹⁾は発熱反応の防止に有効と報告してはいるものの、未だ議論の多いところである²⁻⁴⁾。我国では RCC、FFP に対しては導入からの時間も浅く、本処理の有効性を検証した報告は見当たらず、費用対効果を検討する上からも是非評価する必要がある。

B. 研究方法

1. 輸血副作用の症状ならびに診断項目表の作成および評価：

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)⁵⁾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. 特定施設における輸血副作用の実態調査

輸血副作用把握に積極的と評価される特定4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）、平成18、19年度では慶応義塾大学病院を加えた特定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、調査月については保存前白血球除去処理導入時期などの都合により若干変更を加えた。すなわち、平成16年度調査：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年度調査：平成16年11月～平成17年10月（PCに対する処理導入後）、平成18年度調査：平成18年1月～12月（RCC、FFPに対する処理導入前）、平成19年度調査：平成19年1月～12月（RCC、FFPに対する処理導入後）である。調査票は各年度で改善し、平成18年度は副作用症状項目を取り入れ、平成19年度は診断項目を追加した調査票を用いた（表4）。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、副作用の症状などである。

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、上記副作用実態調査と同じ資料を用いた。ただし、除去処理導入による変化を検討するため、PCに関しては平成16年度の調査結果を、RCC、FFPに関しては平成18年度の結果を処理導入前の資料とし、各々処理後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。

C. 研究結果

1. 輸血副作用の症状ならびに診断項目表の作成と評価（表1、2、3）：

全国216施設に対する有用性調査の結果、有効回答率は42.6%（92/216施設）であった。輸血副作用の症状項目表（案）（表1）に対しては、大多数（78/92=84.8%）が原案のままでよいと回答した。また、血管痛や出血班を削除すべき（各1）、あるいはショック、胸痛、下痢、アナフィラキシー反応、TRALI

を追加すべき(各1)との意見も認められた。その他、頻脈の定義、輸血開始から副作用発症までの時間が必要との意見も提案された。班会議における検討の結果、17項目からなる症状項目表(最終案、表2)が作成された。特定5施設を対象に最終案の有用性を検討した結果、症状項目によって件数の偏りが見られたものの、赤褐色尿を除いた16項目全てに報告例が認められ、選択項目数の増加に伴い「その他」項目の件数が減少した。また、発熱や血圧低下などに対し数量的な定義を定めたことから、より客観的な記載が増加したものと考えられた。対象5施設からは症状項目表の項目内容、項目数、使い勝手などについて上記以外、特段の問題点は指摘されず、その有用性が評価されたものと判断された。

一方、8項目からなる診断項目表(表3)についても特定5施設に対し有用性の評価を依頼した結果、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、実際の運用に当たって便利になったとの意見が寄せられた。

2. 特定施設における輸血副作用の実態調査

1) 特定4施設と特定5施設との比較(図1)

平成17年度までの4施設と平成18年度以降、慶応義塾大学病院を加えた5施設との集計について統計上の差の有無を検討した。慶応義塾大学病院の参加により、実際の使用単位数、バッグ数および副作用発生件数は30%強増加した。しかしながら、図1に示すごとく、製剤別の割合から見る限り、いずれの項目においても両者間に大きな相違は認められず、さらに、バッグ当りの副作用発生率から見ても著明な偏位は認められなかった。このことから、平成18年度以降の結果は慶応義塾大学病院を加えた特定5施設の算定値を示すこととした。

2) 副作用発生率(表5、6、図2)

総使用単位数、バッグ数ならびに製剤別の

割合を検討した。総使用単位数は平成16年度の172,195単位から平成19年度の241,282単位に徐々に増加しているものの、製剤別の割合としては余り著変は見られず、RCCが24%前後、FFPが13%前後であり、PCが63%前後と使用単位数の半数以上を占めた(図2A)。また、総使用バッグ数に関しても同様に40,521バッグから55,032バッグに増加しているものの、製剤別の割合として著変は見られず、RCCが52%前後と半数強を占め、FFPが22%前後、PCが26%強であった(図2B)。

一方、総輸血副作用件数は、図2Cに示すように、715件から1024件の範囲にあり、各年度間で相違が認められた。バッグ当りの頻度では、平成16年度の2.01%から平成17年度の1.61%と有意な減少($p<0.01$)を示したが、平成18年度に1.97%と再度増加し、平成19年度では1.48%と過去3年間に比し有意な減少($p<0.01$)を示した(図2C)。原因製剤別に見ると、全年度を通じ、RCCが20%前後、FFPが10%強であったのに対し、PCでは60%強と半数以上を占めた。ただし、平成18年度のみ、PCの割合が70%を占めた。

次に、製剤別のバッグ当りの副作用発生率を検討した結果、表5に示すごとく、施設間で多少の相違が見られたものの、概ね同様の発生率であった。製剤別で見ると、RCCに関し、平成16~18年度間では有意な差は認められなかったが、平成19年度の平均値は0.60%と過去3年間に比較して有意に低率($p<0.01$)であった。一方、FFPの平均値は約1.00%前後と各年度ほぼ同様の頻度であった。また、PCの平均値は3%以上であり、他の2製剤に比較し有意に高率であった。さらに、PCの平成17、19年度の平均値は各々3.56%、3.67%と平成16年度の5.12%より有意な減少($p<0.01$)を示したが、平成18年度は5.44%と平成16年度と同様の頻度であった(表5)。

さらに、製剤別のバッグ当りの副作用発生率に関して、同時期(平成18年度)における

本調査と日本赤十字社の報告とを比較したところ、RCCは日赤の0.019%に対し、本調査が0.713%と約38倍、FFPは日赤の0.018%に対し、本調査が0.962%と約53倍、PCでは日赤の0.092%に対し、本調査が5.439%と約59倍と大きな差が認められた(表6)。

3) 輸血副作用の種類(図3、4、5、6)

調査期間中、特定施設において輸血過誤以外の原因による溶血性副作用が平成17年度に4件、平成18年度に1件認められたが、感染症は認められず、輸血副作用の殆どが非溶血性免疫学的副作用と判断された。

各製剤について副作用の種類別割合を見ると、まずRCCに関して、平成16年度では発熱、悪寒、戦慄などの発熱反応が53.0%と約半数を占め、次いで、蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応が28.3%と約1/3を占めていた。ただし、発熱反応の占める割合が年々、減少傾向を示し、特に平成19年度では29.9%と有意な減少を示した(図3A)。一方、アレルギー反応は発熱反応の割合が減少した分、増加し、平成19年度では46.8%と半数弱を占めた。また、FFPおよびPCに関しては、アレルギー反応が80%以上を占めており、各年度の調査で大きな相違は認められなかった(図3B、3C)。

次に、各製剤の副作用の種類について、バッグ当りの発生率を検討した結果、まずRCCについて、平成16年度では発熱が0.33%、蕁麻疹が0.17%と他の症状に比して高率であり、各年度においても同様の傾向であった(図4)。ただし、RCCに対する保存前白血球除去処理導入後の平成19年度においては、発熱が0.17%と処理導入前(平成16~18年度)に比して有意な減少を示したが、蕁麻疹は0.26%と逆に有意な増加を認めた(図4)。一方、FFPに関しては、蕁麻疹が約0.68%、掻痒感が0.23%~0.59%と他の症状に比して高率であったが、各年度ともほぼ同様の頻度であった(図5)。また、PCに関しても、FFP

と同様に、蕁麻疹や掻痒感が相対的に高率であり、各々0.92%~1.68%、2.64%~3.55%であった(図6)。さらに、保存前白血球除去処理導入前(平成16年度)と後(平成17~19年度)の結果を比較すると、図6に示すごとく、蕁麻疹は平成16年度の3.01%から平成18年度の3.55%と有意な増加を示したが、平成19年度では2.64%と逆に有意な減少を示した。また、掻痒感は平成16年度の1.68%に比し、平成17、19年度が各々0.92%、1.30%と有意な減少を示したが、平成18年度はほぼ同頻度であった(図6)。一方、発熱は平成17、18、19年度が各々0.24%、0.24%、0.21%と本処理導入前の平成16年度の0.39%に比較して有意な減少を示した(図6)。

4) 保存前白血球除去処理の副作用軽減効果

上記のごとく、副作用発生率全体としては減少傾向にある(図2、表5)。その要因として、FFPでは頻度の減少が見られないことから、RCC、PCにおける減少によるものと考えられる。詳細に見ると、RCCでは保存前白血球除去処理により明らかに発生率が減少しており($p<0.01$)、原因としては発熱反応の減少に帰せられる。一方、PCでは、導入前(平成16年度)の5.12%に比べ平成19年度では3.67%と明らかに減少している($p<0.01$)。ただし、導入後の平成17、18年度には一過性に増減しており、明確な除去処理効果とは言い切れない。しかしながら、発熱、蕁麻疹などの副作用症状全体としては確かに減少傾向にあり、特に除去処理はアレルギー反応より、むしろ発熱反応に有効と判断された。

D. 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:

輸血副作用には、発熱、悪寒、蕁麻疹などの症状のみで軽症に終始するものから、ABO型不適合輸血、輸血後GVHD、TRALIなど症状、検査所見などから総合的に診断される致命的

なもの、さらに感染症、同種抗体産生など症状としては出現しないものの、一定期間後の検査所見として検出されるものまで種々のものが含まれる。しかしながら、日本赤十字社の副作用報告、本研究のこれまでの調査結果を見ても、その大部分が症状のみに終始する軽症の非溶血性免疫学的副作用である。さらに、一部の致命的な副作用を含め、発症の発端は輸血中ないし輸血後早期にベッドサイドで観察される受血者の症状に他ならない。すなわち、輸血副作用を速やかに、見逃すことなく把握し、対処するには受血者の症状をいち早く観察することが必須となる。

本研究では、第一段階としてベッドサイドにおいて観察者が簡便かつ容易に報告することが出来るよう、他覚的ならびに自覚的な症状、所見に限定した17項目からなる副作用の症状項目表を作成した。そ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ものと判断された。

一方、輸血後GVHDやTRALIなどの重症の副作用は症状、検査所見などを含めた総合的な診断が必要となる。既に、ヨーロッパでは英国のSHOTやEuropean Haemovigilance Network (EHN)⁶⁾などの報告体制システムにおいて症状、検査所見などを含めた診断基準を定めている。本研究では、第二段階として、前述の症状項目から診断を推察することが出来る診断項目表を作成した。本診断項目表はSHOTに準じた7項目にTACOを加えた8項目からなり、臨床現場から報告された副作用症状を基に、簡便かつ統一された基準で診断することが可能である。事実、特定施設を対象に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、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. 特定施設における輸血副作用の実態調査：

輸血副作用について、日本赤十字社の報告⁷⁾では2006年の1828件のうち、非溶血性免疫学的副作用が1591件(87.0%)と大多数を占めていた。事実、本調査でも輸血過誤以外の原因による溶血性副作用が数件認められたが、感染症は認められず、この内多くが免疫学的機序によるものと考えられ、輸血副作用の殆どが非溶血性免疫学的輸血副作用であると判断された。

本調査で、輸血副作用の原因となる血液製剤の割合を検討した結果、PCが約65%と過半数を占めており、RCC、FFPは各々約20%、約15%に留まっていた。また、製剤別のバッグ当りの副作用発生率に関しても、PCが3.56%～5.44%と明らかに高率であり、RCCの0.60%～0.83%、FFPの0.96%～1.26%に比較し3～7倍の高頻度であった。一因として、頻回輸血に伴う同種抗体の産生など免疫学的機序の関与が推察される。血小板輸血は血液疾患患者に対して行われる場合が多く、しかも繰り返し、頻回に投与される場合が殆どである。事実、安藤ら⁸⁾は頻回輸血患者に副作用の発生率が高い事を報告している。特定5施設はいずれも血液疾患を積極的に治療している施設であり、本調査ではこのような背景が反映されたものと推察される。

非溶血性免疫学的副作用には、発熱や悪寒を中心とした発熱反応、蕁麻疹や掻痒感などのアレルギー反応、さらに血小板輸血不応症、TRALIなどが含まれる。この内、発熱反応は

主として血液製剤中に混入している白血球に、アレルギー反応は血漿中に存在する様々なタンパク、サイトカイン、抗体などに起因すると考えられている。実際、本調査でも、他の2製剤に比べ白血球の混入の多いRCCでは発熱反応の割合の多いことが認められ、血漿成分が主体であるFFPやPCではアレルギー反応が中心であった。

これまで輸血副作用の予防対策の1つとして、白血球除去フィルターが開発され、造血器疾患などの頻回輸血症例を対象にベッドサイドで使用されてきた。その結果、発熱反応や血小板輸血不応症などに有効との報告^{8,9)}が見られたものの、必ずしも十分な予防効果は得られていない。一因として、血液製剤保存中に混入白血球から産生されるサイトカインや白血球の死滅断片などが考えられている。このため、2000年前後より、欧米では全ての製剤に対して保存前白血球除去処理が導入され、一部では副作用防止に有効であると報告されている^{1,10)}。

我国でも日本赤十字社が平成16年11月からPCに、平成19年1月からはRCC、FFPに対して保存前白血球除去処理を導入した。その結果、平成19年度の本調査では、血液製剤全体として、バッグ当りの副作用発生率が導入前(平成16年度調査)の2.01%から1.48%へと有意に減少した。この発生率の減少は、FFPでは認められなかったことより、主に、RCC(0.83%から0.60%)およびPC(5.12%から3.67%)における減少によるものと考えられた。

特に、RCCでの副作用発生率は導入前の過去3年間と比較しても有意な減少を示し、本処理の有効性が認められた。さらに、RCCにおける副作用症状を詳細に検討した結果、発熱が本処理導入前の3年間に比し有意な減少を示し、発熱や悪寒などの発熱反応に対して本処理は有効と考えられた。しかし、蕁麻疹、掻痒感などのアレルギー反応については逆に

増加傾向が認められ、アレルギー反応に対しては無効と考えられた。実際、Paglinoら¹¹⁾は本処理が発熱反応には有効であるが、アレルギー反応には無効であると報告している。さらに、前方視的な無作為試験において、本処理がRCCにおける発熱反応を防止することが報告されている¹¹⁾。特に本研究でも示された様に、RCCの副作用では発熱反応が約半数を占めることから、本処理はRCCの副作用軽減に有効であると考えられた。

一方、PCの副作用発生率に関して、本処理導入前のH16年度に比べ本年度は有意な減少を示したが、昨年度の調査では導入前とほぼ同頻度であり、本処理による明確な有効性は認められなかった。ただし、各副作用症状を詳細に検討した結果、発熱や発赤などに関しては導入前に比較して、有意な減少が認められた。この減少は導入以降の3年間に継続して認められたことより、これら症状に対しては本処理が有効と考えられた。しかしながら、掻痒感や蕁麻疹などのアレルギー反応の主要症状は導入前に比較して、本年度では減少を示したものの、過去2年間では不変ないし有意な増加を示し、一定の傾向は認められなかった。Heddleら¹²⁾は血漿除去PCが白血球除去に比較して、アレルギー反応を含めた副作用を有意に減少させるとの報告をしている。この様に、アレルギー反応は血漿中に存在する様々なタンパクに起因すると考えられ、保存前白血球除去処理では対応は困難と考えられる。すなわち、本処理は白血球に起因する発熱反応や発赤など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は有効とは言い難く、全体としてPCの副作用軽減は不十分と判断された。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、血漿の減量、除去あるいは血漿置換など新たな予防策が必要と考えられる。また、FFPによる副作用もPCと同様、アレル

ギー反応が主体であり、血漿中の蛋白が原因と考えられることから、本処理が有効とは考え難く、実際、本研究でも導入による副作用軽減は認められなかった。

最後に、副作用頻度について、本調査結果を日本赤十字社の報告と比較した結果、製剤ごとに多少の差は認められたものの、約40～60倍の高頻度であった。勿論、日本赤十字社の集計は各医療機関からの重症例の原因検索を目的とした自主報告を基本としており、勢い重症例に偏る嫌いがあり、予想される結果であった。しかしながら、この差は極めて大きく、今後、我国の輸血副作用を厳密に把握するには、全国の医療機関における報告体制を是非確立してゆく必要があると判断された。全国的に共通な症状、診断に基づいた輸血副作用の集計を行なうためにも、本研究で提示した症状項目表ならびに診断項目表が普及し、我国における輸血副作用の報告体制の確立に繋がることを期待される。

参考文献

1. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, et al.: Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44: 16-24.
2. Goldfinger D, Klapper E, Pepkowitz SH, et al.: Universal WBC reduction and patient advocacy. *Transfusion* 2000; 40: 1545-46.
3. Sherman LA: Universal leukocyte reduction: state of the art and the nature of decision making. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 220-22.
4. Thurer RL, Luban NL, AuBuchon JP, et al.: Universal WBC reduction. *Transfusion* 2000; 40: 751-52.
5. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al.: Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 273-82.
6. Faber JC: Work of the European haemovigilance network (EHN). *Transfus Clin Biol* 2004; 11: 2-10.
7. 日本赤十字社血液事業本部 医薬情報課: 赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用-2006-. 2007.
8. 安藤高宣、加藤井久子、林恵美、野村靖子、片井明子、丹羽玲子、加藤栄史、高本滋: 実患者数に基づいた輸血副作用の頻度。日本輸血学会誌、2003; 49: 327.
9. Sirchia G, Parravicini A, Rebulli P. et al.: Evaluation of three procedures for the preparation leukocyte-poor and leukocyte-free red blood cells for transfusion. *Vox Sang* 1980; 38: 197-204.
10. Landmark J, Schafer D, Warkentin PI: Effect of universal prestorage leukocyte-reduced transfusions on transfusion reaction rates in a tertiary care hospital (abstract). *Transfusion* 2001; 41 (Suppl): 113S.
11. Dzik WH, Anderson JK, O' Neill EM, et al.: A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion* 2002; 42: 1114-22.
12. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al.: A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999; 39: 231-38.

表1. 輸血副作用の症状項目 (案)

1) 発熱 (°C) ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 上昇)	9) 腹痛
2) 悪寒・戦慄	10) 血圧低下 (収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下)
3) 熱感・ほてり	11) 意識障害
4) 掻痒感・かゆみ	12) ヘモグロビン尿
5) 発赤・顔面紅潮	13) 動悸・頻脈
6) 発疹・蕁麻疹	14) 頭重感・頭痛
7) 呼吸困難 (チアノーゼ、喘鳴等)	15) 血管痛
8) 嘔気・嘔吐	16) 出血斑
	17) その他

表2. 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	

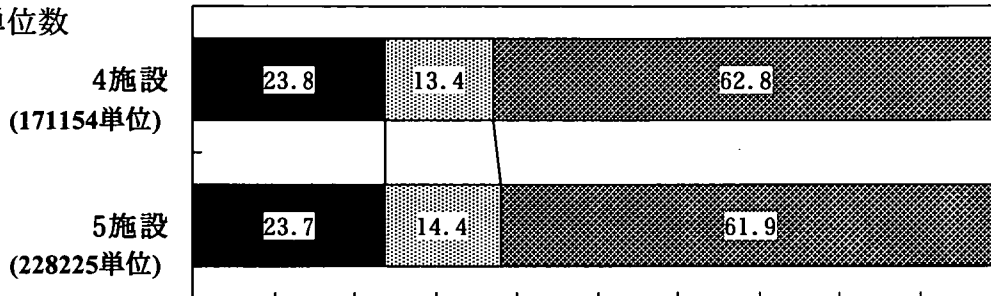
上記症状の初発の発症時間（輸血開始後 分）

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

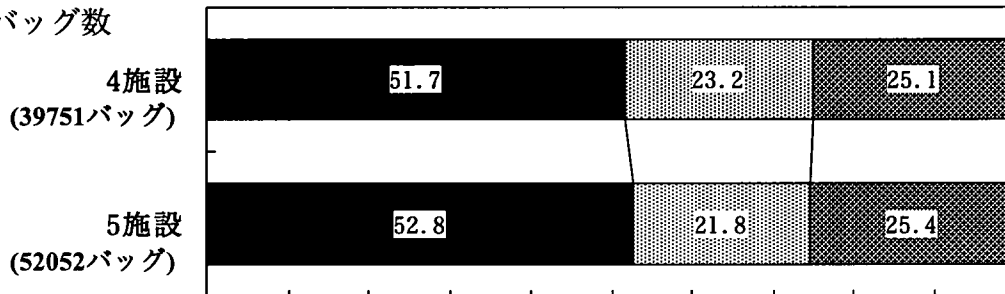
図1. 特定4施設と5施設との比較 (平成18年度)

■ RCC ■ FFP ■ PC

A. 使用単位数



B. 使用バッグ数



C. 副作用発生件数

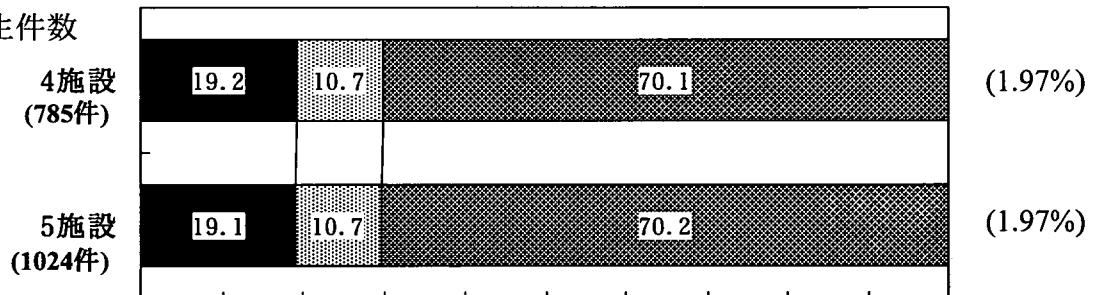
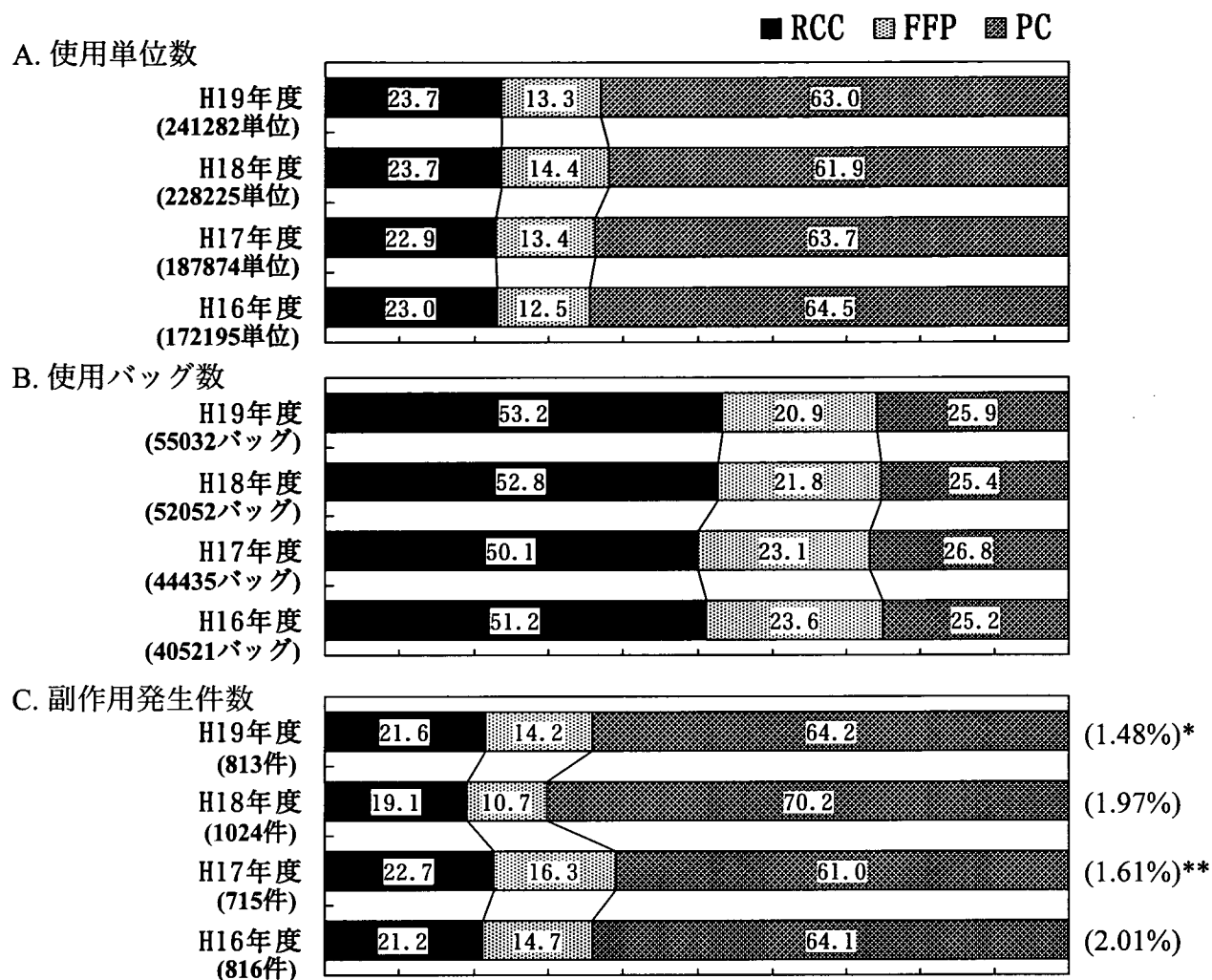


図2. 製剤別の使用単位数、使用バッグ数、副作用発生件数



* : H16年度からH18年度までの各年度と比較して有意に低率 ($p < 0.01$)

** : H16年度に比較して有意に低率 ($p < 0.01$)

表3. 副作用症状からの診断基準 (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								
発症時間の目安 (輸血開始後)								
検査項目								
留意事項								

■: 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4.

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。

表5.製剤別の副作用発生率

施設	RCC				FFP				PC				合計			
	H16	H17	H18	H19	H16	H17	H18	H19	H16	H17	H18	H19	H16	H17	H18	H19
A	1.05	1.17	0.57	0.50	1.71	0.56	0.60	0.38	5.39	3.34	4.13	4.09	2.18	1.63	2.37	1.18
B	0.78	0.62	1.17	0.81	0.45	0.74	1.16	1.68	1.77	1.81	3.01	2.95	1.77	1.81	3.01	1.80
C	0.58	0.44	0.51	0.58	1.37	1.31	0.81	0.99	4.62	1.76	5.56	2.71	1.75	1.03	1.55	1.09
D	1.40	1.10	0.82	0.89	1.41	1.65	1.80	1.35	7.84	7.09	5.87	5.44	3.16	2.90	2.37	2.11
E			0.65	0.42			1.18	0.94			5.20	4.39			1.94	1.58
合計	0.83	0.73	0.71	0.60*	1.26	1.14	0.96	1.00	5.12	3.56 [#]	5.44	3.67**	2.01	1.61 [#]	1.97	1.48*

数値は発生率（％）を示す。

*：H16~H18年度に比較して有意に低率（ $p<0.01$ ）

**：H16ならびにH18年度に比較して有意に低率（ $p<0.01$ ）

[#]：H16年度に比較して有意に低率（ $p<0.01$ ）

表6.血液製剤別の輸血副作用発生率の比較（平成18年度）

	RCC	FFP	PC
平成18年度調査	196/27506*	109/11326	719/13220
	0.713%**	0.962%	5.439%
日本赤十字社# (2006年)	618/3292493	211/1168659	642/699022
	0.019%	0.018%	0.092%
調査／日赤	37.5倍	53.4倍	59.1倍

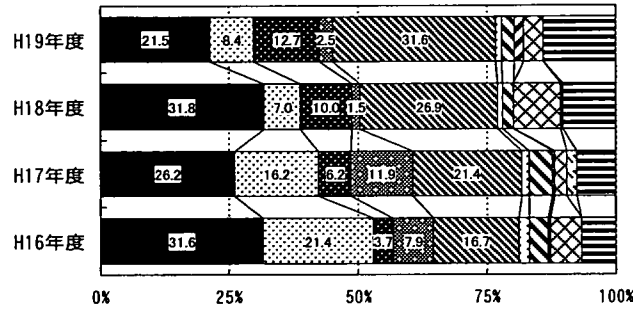
*：件数／バッグ数を示す、**：1バッグ当りの発生率

#：日本赤十字社資料一部改変（輸血情報：0707－109）

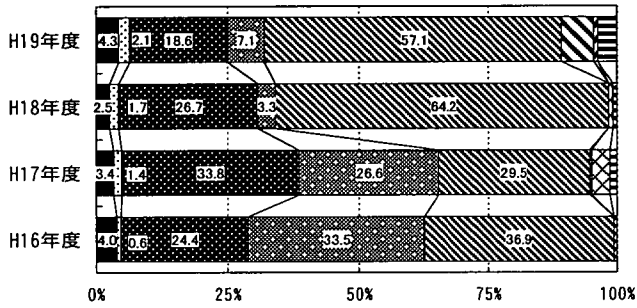
図3.製剤別の副作用の内訳

A. RCC

- 発熱
- ▨ 悪寒
- ▩ 掻痒感
- ▧ 発赤
- ▤ 蕁麻疹
- ▥ 血圧低下
- ▦ 呼吸困難
- ▨ TRALI
- ▩ 嘔気
- ▧ 溶血
- ▥ その他



B. FFP



C. PC

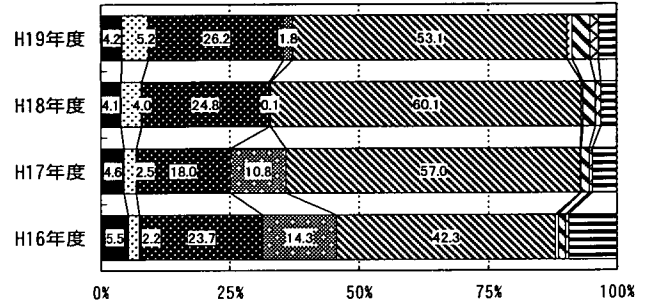
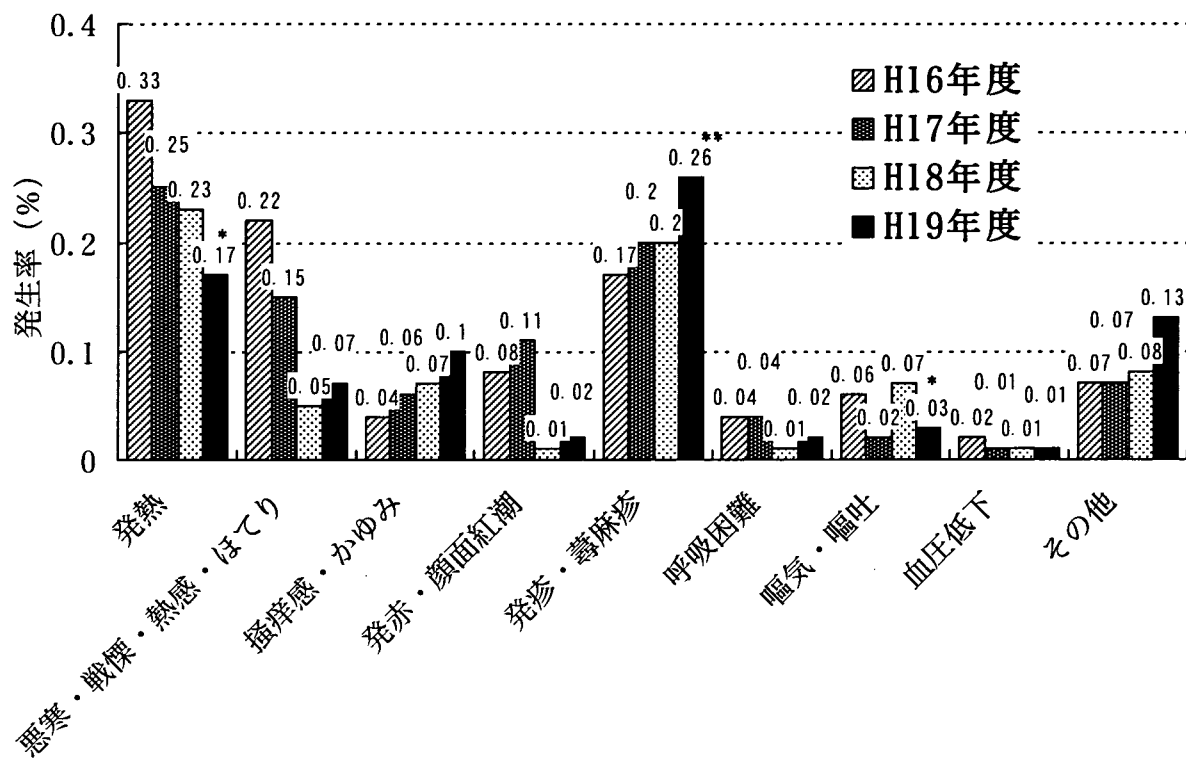


図4. RCCにおける各年度の副作用発生率



* : H18年度に比較して有意に低率 ($p < 0.01$)、** : H18年度に比較して有意に高率 ($p < 0.05$)

図5. FFPにおける各年度の副作用発生率

