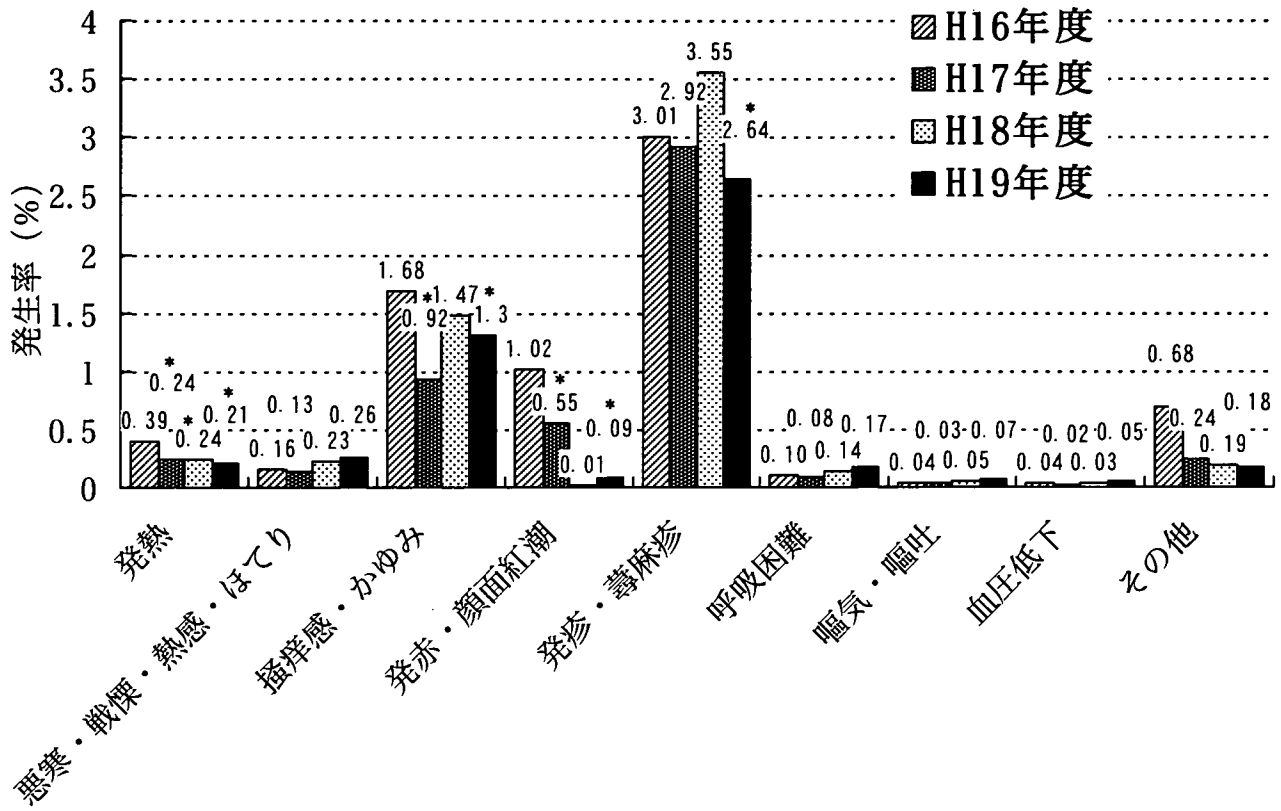


図6. PCにおける各年度の副作用発生率



\* : H16年度に比較して有意に低率 ( $p < 0.05$ )

# 分担研究報告書

## 非溶血性輸血副作用実態調査報告

(平成 17～19 年度 総合研究報告)

分担研究者：倉田義之（四天王寺国際仏教大学人文社会学部人間福祉学科）

### 研究要旨

【目的】本研究では、輸血副作用のうち頻度は高いが軽症のため十分把握されていない免疫学的な非溶血性輸血副作用頻度を毎年実態調査し、正確な副作用頻度を把握・記録するとともに、その年次推移を検討することを目的としている。さらにこの3年間では血液センターにおいて血液製剤の保存前白血球除去が導入されてきているので、保存前白血球除去が非溶血性輸血副作用を軽減させるのか、その有効性についても検討した。

【方法】1. 輸血副作用を100%把握していると回答された全国の216病院へ毎年輸血副作用実態調査表を送付し、回答を依頼した。

2. 依頼項目は調査年の1月～6月の半年間の血液製剤使用量と免疫学的非溶血性輸血副作用件数である。

【結果と考察】1. 輸血副作用では蕁麻疹、掻痒感が最も多く、血小板製剤で3%前後、新鮮凍結血漿で0.4%前後、赤血球製剤で0.2%前後みられた。次いで多かった副作用は発熱で、赤血球製剤で0.3～0.4%、血小板製剤でも0.3%前後、新鮮凍結血漿で0.1%前後みられた。この3年間で輸血副作用頻度に有意な差は認められなかった。

2. 2004年10月から血小板製剤の保存前白血球除去、2007年1月から赤血球製剤の保存前白血球除去が血液センターにて施行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、保存前白血球除去は輸血副作用軽減に効果はないと考えられた。

### A. 研究目的

本研究では、輸血副作用のうちしばしば経験される頻度が高い副作用、蕁麻疹や発熱といった日常の臨床現場でしばしば遭遇する輸血副作用の実態を調べるのが第一の目的である。これらの副作用は軽症故に輸血部や血液センターに報告されることなく病棟で処理され、正確な実態は把握されていないのが実情である。われわれの研究班ではこのような軽症の副作用も正確に把握する必要があるとの判断のもと実態調査を計画した。

これらの副作用を正確に把握しておくことは今後の血液製剤の開発、導入などを検討するにあたって基礎的なデータとして非

常に有用であると考えている。

さらに2004年10月から血小板製剤の保存前白血球除去、2007年1月からは赤血球製剤の保存前白血球除去が実施されているのでその前後での輸血副作用頻度を検討し、保存前白血球除去が非溶血性輸血副作用を軽減させるのか、その有効性についても検討することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 調査表送付

輸血副作用実態調査は調査施設へ輸血副作用実態調査表を送付することにより行った。当研究班では2004年に予備調査として全国

の病院に対して輸血副作用報告体制の調査を実施した。その調査で輸血副作用報告体制があり、各製剤について100%報告されている、輸血副作用がなくてもすべて報告する体制である、と回答された全国の216病院に対して毎年輸血副作用実態調査表を送付し、回答を依頼した。回答率は2005年度が74%、2006年度が73%、2007年度が64%であった。

## 2. 依頼項目

依頼項目は病院のベッド数、調査年の1月～6月の半年間の血液製剤使用量(バッグ数)と免疫学的非溶血性輸血副作用件数である。

## C. 研究結果

### 1. 赤血球製剤の副作用頻度

赤血球製剤の副作用頻度を図1に示す。赤血球製剤では発熱が最も多く、0.3-0.4%、蕁麻疹・掻痒感が0.2%前後であった。次いで寒気・ふるえなどであった。この3年間で副作用頻度に有意の差を認めなかった。

### 2. 血小板製剤の副作用頻度

血小板製剤の副作用頻度を図2に示す。血小板製剤では蕁麻疹・掻痒感が最も多く、3%前後に認められた。次いで発熱で0.3%前後に認められた。この3年間で副作用頻度に有意の差を認めなかった。

### 3. 新鮮凍結血漿の副作用頻度

新鮮凍結血漿の副作用頻度を図3に示す。新鮮凍結血漿では蕁麻疹・掻痒感が最も多く、0.4%前後の発生率であった。次いで発熱と顔面紅潮・熱感・ほてりが続いていた。この3年間で副作用頻度に有意の差を認めなかった。

### 4. 血小板製剤保存前白血球除去の効果

2004年10月から血液センターにおいて血小板製剤の保存前白血球除去が実施された。図2に2004年(白血球除去実施前)と2005年(白血球除去実施後)の副作用頻度を示している。すべての副作用で、白血球除去前後で有意の増減を認めていない。

### 5. 赤血球製剤保存前白血球除去の効果

赤血球製剤の保存前白血球除去が2007年1月から実施された。その前後での結果を図1に示す。2006年が実施前、2007年が実施後である。発熱、蕁麻疹・掻痒感ともに白血球除去前後で有意の差を認めなかった。

## D. 考察

### 1. 輸血副作用頻度の変遷

この3年間の調査では非溶血性輸血副作用頻度に大きな変動はみられなかった。今回の調査においては全国の216病院を調査対象とした。副作用頻度を正確に把握していると申告されている病院である。調査対象病院が一定であることもデータの信頼を確保していると思われる。血小板製剤による蕁麻疹・掻痒感、赤血球製剤による発熱などの頻度が年度によって変動することなく正確に報告されていると考えている。

### 2. 保存前白血球除去の効果

血液製剤中の白血球は発熱などの輸血副作用の原因であると云われている<sup>1)</sup>。血液製剤保存中に白血球がサイトカインを産生するため保存期間が3日を過ぎるとバッグ中に発熱性サイトカインが蓄積し、輸血すると発熱反応を引き起こすと云われている。

しかし今回の調査では血小板製剤、赤血球製剤ともに保存前白血球除去を行っても発熱や蕁麻疹などの輸血副作用の頻度低下はみられなかった。その理由は、1)我が国においては血小板製剤の有効期限が3日間と短いため発熱性サイトカインの蓄積が少ない、2)保存前白血球除去が実施される前からベッドサイドで白血球除去フィルターが使用されていた、などが考えられる。

血液製剤中の白血球除去は抗HLA抗体などの同種抗体産生防止効果もあるので輸血副作用低減効果のみで評価すべきことがらではない。しかし費用対効果を考えると再考に値する事柄であると思われる。

参考文献

1. Muylle L, Joos M, Wouters E, et al: Increased tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored

platelet concentrates: relationship between TNF  $\alpha$  and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. Transfusion, 33: 195-199, 1993.

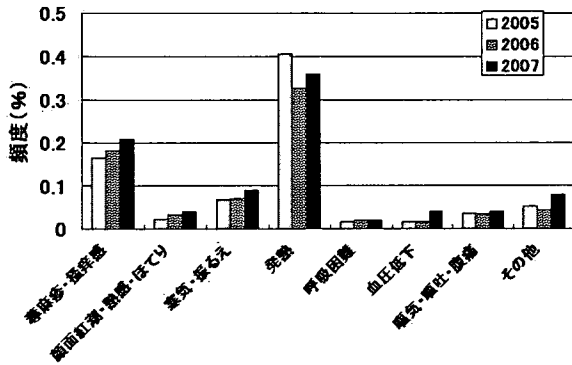


図1. 赤血球製剤副作用年次推移

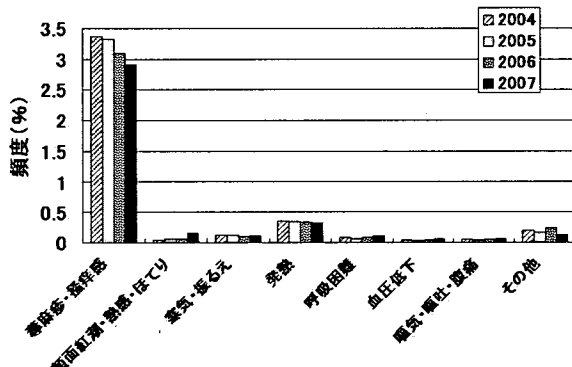


図2. 血小板製剤副作用年次推移

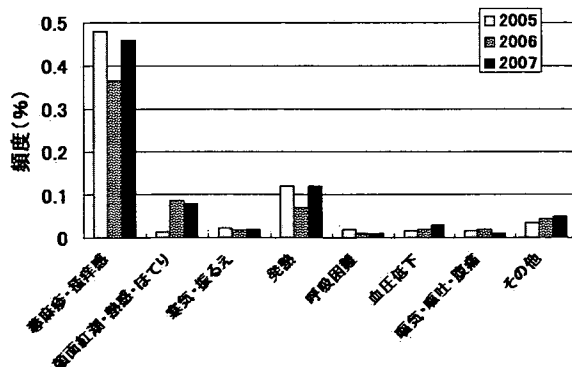


図3. 新鮮凍結血漿副作用年次推移

## 分担研究報告

### 免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究

(平成 17～19 年度 総合研究報告)

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）  
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）  
岡崎仁（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）

#### 研究要旨

【目的】輸血に伴う急性副反応について、1) 一医療施設で発生している急性副作用の実態を経年的に比較し、保存前は血球除去の影響など、我が国での現状について考察した。2) 頻回輸血患者にみられるアレルギー症状（以下輸血アレルギー）への抗血漿蛋白抗体（以下蛋白抗体）の関与を検討し、3) アレルギー症状の予防法として血漿濃縮・洗浄血小板の臨床効果を評価した。

【方法】1) 慶應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、2) 患者から同意を得て、アレルギー症状の発現と蛋白抗体との関連について、日本赤十字社中央血液研究所で 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、3) 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患者で検討した。

【結果】1) 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。本安全技術の導入と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。重症副作用のうち、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）であった。2) 頻回輸血患者では蛋白抗体陽性例で輸血アレルギーが多い傾向にあったものの、今回調べた蛋白抗体の輸血アレルギーへの関与は否定的と考えられた。3) 8 例の頻回輸血患者で濃縮・洗浄 PC の輸血アレルギー予防効果が確かめられた。

【考案】輸血に伴う急性副反応の多くが輸血アレルギーであったが、その発生率は保存前白血球除去の導入に影響を受けなかった。一方、非溶血性発熱反応においては本安全技術の効果が認められる可能性が指摘できた。既知の蛋白抗体と輸血アレルギーとの関連性は否定的であった。輸血アレルギーは血漿に含まれる因子を原因としていることから、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

輸血の安全性を確保するためには、全国レベルでの輸血監視 (hemovigilance) システムの構築が不可欠である。感染症や重症免疫反応 (輸血後 GVHD) などへの安全措置はすでに大きな成功をおさめたことは周知のことである。しかし、輸血副作用として頻度が高いにもかかわらずいまだに的確な対応策が講じられていないのが非溶血性急性反応である。その理由の一つとして、標準化された基準のもとでの全国にわたる実態調査がなされていないことが挙げられる。

この非溶血性急性反応は、蕁麻疹などの比較的軽症の皮膚アレルギー反応から、血圧低下や意識障害、呼吸困難などを伴う全身性重症副作用 (アナフィラキシーや輸血関連急性肺傷害 (TRALI) など) まで、その臨床像は多彩であり、原因がいまだに不明なものが多く、有効な予防策が見出されていない。

その中で、非溶血性急性反応のうちアレルギー反応は出現頻度が高く、その大部分は血漿に原因があるものの、どのような因子が実際にかかわっているかは不明である。一方、先天性 IgA 欠損症などの先天的蛋白欠損症では、輸血等で感作されて産生された欠損蛋白への同種抗体が重篤なアレルギーを引き起こす原因となることが知られている。しかし、アレルギーと後天的に獲得した抗血漿蛋白抗体との関連に関して十分な検討がなされていない。

そこで、本研究では、1) 医療現場で発生している輸血に伴う急性副作用の実態を経年的に分析し、よって、近い将来計画されている我が国における輸血副作用監視の標準化作業の資料とした (平成 17, 18, 19 年度)。また、とくに、安全技術として導入が図られた保存前白血球除去の影響について検討を加えた。2) 頻回輸血患者において抗血漿蛋白抗体の有無ならびにその推移を検討し、抗体の産生状況と輸血アレルギーとの関連性を検討した (平成 17 年度)。3) 血小板輸血に伴うアレルギー反応の予防法として期待されている血漿濃縮・洗浄製剤について、その臨床効果を、頻回輸血患者を対象に検討した (平成 17, 19 年度)。

## B. 研究方法

### 1) 副作用調査

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、1-2) の記載をもとに集計した。本報告用紙は、研究班の症状別報告項目に準じて従来のもの (別紙 1-2) を改定し、改定版 (別紙 1-1) は 2007 年 11 月より運用を開始した。報告用紙は、輸血依頼伝票に綴じられ、副作用の有無にかかわらず、輸血終了時に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、重症の場合や記載内容に疑問のある時は、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の確認作業を行った。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)。また、重症反応等は適宜カルテで確認作業を行った。

### 2) 抗血漿蛋白抗体と急性輸血副作用

(1) 輸血歴があり、かつ今後も輸血を繰り返す予定である症例について、抗血漿蛋白抗体の陽性率と輸血アレルギーの発症頻度を定点で検討した (輸血患者の定点観察)。次に、(2) 輸血歴がなく、近い将来に複数回の輸血が必要となる症例について、抗血漿蛋白抗体の有無と輸血アレルギーの発症状況を経時的に観察し評価した (輸血予定患者の前方視観察)。さらに、(3) 輸血実施中に中等度以上の輸血副作用を呈した症例について抗血漿蛋白抗体の有無を検討し、輸血副作用と抗血漿蛋白抗体との関連性を評価した (輸血副作用患者の解析)。なお、本研究は倫理委員会において承認された実験計画書に基づいて施行された (平成 17 年報告書参照)。

**対象患者** 慶応義塾大学病院血液内科に通院加療中の血液疾患患者のうち、(1) については、輸血歴があつて今後も輸血を繰り返す予定である患者を対象として、(2) については、輸血歴がなく近い将来に複数回の輸血が必要となる患者を対象として、文書で直接同

意を得て登録した。(3)については、慶応義塾大学病院において輸血実施中に中等度以上の輸血副作用が出現し、同種抗体スクリーニング検査を実施した患者を対象とした。なお、観察期間は2002年10月から2005年9月までの3年間とした。

**検体採取と保存** (1)と(2)については、輸血オーダー時に提出されたクロスマッチ用検体の一部を採血後6時間以内に遠心分離して、得られた血清をセラムチューブに分注して-20°C以下に冷凍保存し、後日日本赤十字血液センターへ搬送した。(3)については、患者から検体を採血後、6時間以内に日本赤十字血液センターへ搬送して、-20°C以下に冷凍保存した。

**抗血漿蛋白抗体の検査** 抗血漿蛋白抗体は、後日凍結検体を解凍して日本赤十字血液センターで測定した。方法は、オクタロニー法(スクリーニング)、ELISAによる抗体の同定(ハプトグロビン、トランスフェリン、AAG、IGA、C4、C9、セルロプラスミン、フェイブリノーゲン、 $\alpha 2$ -マクログロブリン、プロテインC、プロテインS、プラスミノーゲン、抗トロンビンIII、 $\beta 2$ -グリコプロテイン、 $\alpha 2$ -HS-グリコプロテイン)、ELISA法で繰り返し陽性であった場合は確認検査としてウエスタンブロット法を行い、ウエスタンブロット法で陽性であった場合に、最終的に陽性と判断した。

**血漿蛋白** 初回から抗体が陽性であった例については、ピークレートネフェロメトリー法を用いて血漿蛋白(IgG、IgA、IgM、C3、C4、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン、トランスフェリン、 $\alpha 1$ -AAG、ハプトグロビン、セルロプラスミン、 $\alpha 2$ -マクログロブリン)の質量を測定した。ピークレートネフェロメトリー法で検出感度以下であった場合は、さらにELISA法によって血漿蛋白欠損の有無を確認した。

### 3) 濃縮・洗浄血小板の臨床効果

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:500ml、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) 副作用調査

主要な非溶血性急性反応のカテゴリ分類(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年から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1)。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(重症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1、2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(5年間の頻度:4/50,703=0.0079%)。また、TRALI(possible)は2004と2007にそれぞれ1件発生した(5年間の頻度:2/50,703=0.0039%)のみであった。

2004年10月に成分由来PC製剤に、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、それぞれ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た。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、保存前白血球除去導入後に一時増加したが、ここ 2 年間は減少傾向にあった。

## 2) 抗血漿蛋白抗体と急性輸血副作用

### (1) 輸血患者の定点観察

対象患者情報と抗体検査の結果を表 3 に示す。

登録患者は 40 例、男性 26 例、女性 14 例であり、全て造血器腫瘍患者であった。血漿蛋白欠損例は 1 例もみられなかった。抗血漿蛋白抗体を患者 1 人当たり 2-14 回測定し、少なくとも 1 回以上陽性であった例を抗体陽性と判断したところ、5/40 例 (12.5%) で抗体陽性であった。陽性抗体の内訳は、抗 C9 抗体 (3 例)、抗 haptoglobin 抗体 (1 例)、抗 ceruloplasmin 抗体 (1 例)、抗  $\beta$  2-microglobulin 抗体 (1 例) であった。輸血アレルギーは 20 例 (50%) にみられ、抗蛋白抗体陽性例の 80%、陰性例の 46%であった。

### (2) 輸血予定患者の前方視観察

輸血回数とアレルギーや蛋白抗体との関係を表 4 に示す。登録患者は 20 例、男性 9 例、女性 11 例であった。血漿蛋白欠損例は 1 例もなかった。抗血漿蛋白抗体を経時的に (患者 1 人当たり 2-21 回) 測定したところ、患者 5 例 (25%)、5 抗体について陽性になった。その内訳は、抗 C9 抗体 (2 例)、抗 IgA 抗体 (1 例)、抗 haptoglobin 抗体 (1 例)、抗 plasminogen 抗体 (1 例) であった。初回輸血実施前に抗血漿蛋白抗体が陽性となった例が 4 例 (4 抗体) 認められた。抗体測定期間中に 3-38 回/患者の輸血が実施され、輸血アレルギーは 6 例 (30%) にみられた。うち、初回輸血でみられた例が 3 例認められた。抗体陽性例のうち、輸血アレルギーが出現した例は 1 例もなかった。

### (3) 輸血副作用患者の解析

中等度以上の輸血合併症を認めた患者の抗体検査を表 5 に示す。2002 年 10 月から 2005

年 9 月までの 3 年間に、当院で中等度以上の輸血合併症 (TRALI、ショック、アナフィラキシー様反応、全身性蕁麻疹、その他輸血中止を要したもの) を呈し、日本赤十字血液センターに抗体検査を依頼した 20 例を対象とした。対象の内訳は、男性 12 例、女性 8 例 (うち妊娠歴あり 4 例)、疾患別では血液疾患 17 例、骨肉腫、絨毛癌、食道癌が各々 1 例であった。起因製剤は PC19 例、MAP1 例であった。

重症例は 3 例、アナフィラキシーショック (研究班カテゴリー分類: 重症アレルギー反応) 1 例、TRALI1 例、TRALI 疑い 1 例であった。中等症は 17 例、アナフィラキシー様反応 (研究班カテゴリー分類: アレルギー反応) 4 例、蕁麻疹 13 例であった。全例で改善が確認された。TRALI の 1 例は、PC 輸血終了時に発熱、呼吸困難、低酸素血症を呈し、さらに急性肺水腫のレントゲン像を認めたため TRALI と診断した。ただし、抗顆粒球抗体および抗血漿蛋白抗体は陰性であった。TRALI 疑いの 1 例は、外来での MAP 輸血開始後早期に発熱、呼吸困難、低酸素血症を呈した例で、輸血中止後ステロイド投与によってすみやかに改善し、入院を要さなかった。肺水腫は証明されていないが、臨床的に TRALI 疑いと診断した。なお、患者において抗顆粒球抗体が陽性であった。アナフィラキシーショックの 1 例は、輸血開始後すぐに全身性蕁麻疹と血圧低下 (60/-) を呈し、すぐに輸血を中止してステロイドを投与し、すみやかに改善した。輸血アレルギー (アナフィラキシーまたは蕁麻疹) がみられた 18 例については、抗血漿蛋白抗体が全例陰性であった。うち 10 例に対して、輸血アレルギー予防策として血小板製剤の血漿除去処理 (濃縮血小板) を行ったところ、3 例でアレルギー症状が消失し、4 例で症状の軽減が得られた。濃縮血小板の投与で改善が得られなかった 3 例のうち、1 例 (抗 HLA 抗体陽性例) は HLA 製剤の使用により、また別の 1 例は洗浄血小板の使用によって症状が消失したが、残りの 1 例は濃縮血小板と HLA 製剤の使用では効果が得られなかった。予防策として洗浄血小板を使用した 1 例は、その後



症状が消失した。HLA 抗体陽性例は5例であった。HLA 製剤に変更した3例のうち2例でアレルギー症状が消失したが、1例は全く軽減しなかった。

### 3) 濃縮・洗浄血小板の臨床効果

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が、症状の程度は軽減された(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現状調査

一大学病院での輸血に伴う非溶血性急性反応現状について2003年から5年間、経年的に調査した。その結果、副作用のプロファイルに大きな変化はなく、各製剤のバッグ当りの出現頻度は、赤血球、FFP、PCでそれぞれ、およそ0.5-0.8%、0.8-2.5%、3.6-5.7%で、合計で1.7-2.7%であった(表1、図1)。そのなかで、発熱反応は、それぞれ、0.1-0.3%、0.1-0.2%、0.1-0.5%で、各製剤で発現頻度に大きな差はなく、もともと副作用の発現頻度が低い赤血球でその割合が多いことが特徴であった。一方、アレルギー反応は急性反応の多くを占め、赤血球で少なく、FFPとPCで多く、血漿に含まれる因子が関与していることを示唆していた。重症副作用(重症アレルギー反応やTRALI)は2004年に2例(それぞれ1例)、2007年に3例(それぞれ1例と2例:平成19年度報告参照)のみであったが、これらの重症副作用の発現頻度(リスク)を推定する場合の目安を提供するものと考えられた。

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(報告書回収率は92-99%:表1)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傾向にあり、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。一方、アレルギー反応に関しては、保存前白血球除去の効果は確認できなかった。

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。

2007年、研究班より提示された症状別副作用報告項目17項(別紙1-1)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(別紙1-2)に含まれており、研究班で設定した副作用のカテゴリー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ついても統一した基準の設定が必要かもしれない。

## 2) 抗血漿蛋白抗体と急性輸血反応との関連

### (1) 抗血漿蛋白抗体の意義（献血者の検出頻度との関連）

健常人献血者100人を対象とした日本赤十字社の抗血漿蛋白抗体の検討では、抗体保有率は男性1.8%、女性2.4%であり、若干女性で頻度が高かった。さらに年齢別に見てみると、男性は20才以下で0.0%、年齢が進むにつれて陽性頻度が増すのに対し、女性は20才以下ですでに3.1%認められており、その後頻度が増す傾向はみられなかった。このように、抗血漿蛋白抗体の産生は若干の性差はあるものの、妊娠の有無による影響は高くないものと推定された。

今回実施した輸血予定患者の前方視検討では、初回輸血実施前に抗血漿蛋白抗体が陽性となった例は4/20例(20%)であった。また、輸血患者の定点観察の結果では、輸血患者の5/40例(12.5%)で抗体陽性であった。これらの結果から、血液疾患患者は献血者のデータに比べて抗体陽性頻度が高い可能性があるかと推察された。一方、前方視検討において輸血後に新たに抗体が陽性化した例は1例もなく、さらに、初回輸血実施前に陽性と判断された4例は全て輸血後に陰性化した。この結果から、輸血による新たな血漿蛋白抗原への感作は決して多くなく、むしろ原疾患あるいは免疫抑制効果のある抗癌剤の投与によ

り、治療経過中は、抗体産生能は低下している可能性があるかと推察された。

輸血副作用と抗血漿蛋白抗体との関連については、3つの観点から観察を行った。まず、輸血患者の定点観察においては、輸血アレルギーが50%の症例に認められた。より詳細に検討したところ、このアレルギー発症例は抗血漿蛋白抗体陽性例の80%、陰性例の46%に認められたことから、抗体陽性例でより輸血アレルギーの発生頻度が高い可能性があるかと推察された。一方、前方視観察においては、輸血アレルギーが30%の例で認められたものの、これらのうち抗血漿蛋白抗体が陽性となった例はなかった。このことから、輸血アレルギーの発症に抗血漿蛋白抗体が関与する可能性は少ないものと推察された。また、中等度以上の輸血合併症例20例を対象として、副作用発症時の抗血漿蛋白抗体について検討したところ、陽性例は1例もみられなかった。

今回の検討では、輸血副作用（特にアレルギー）と抗血漿蛋白抗体との関連性を導き出すことは困難であった。ただし、15種の抗血漿蛋白抗体をウエスタンブロット法で検索した結果であり、血漿蛋白に対する抗体全てを反映している訳ではない。また、抗血漿蛋白抗体の産生能や抗体価は年齢、性別（妊娠歴）、原疾患、治療内容といった種々の要因に影響され得ると考えられた。輸血副作用における抗血漿蛋白抗体の役割については、多数例での多変量解析あるいはランダム化コントロール試験によってのみ明らかにされるものと考えられた。

### 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（平成17、19年度報告参照）。血小板輸血は特定の患者（主に造血器疾患）に集中して頻回で使用され、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(表5、図3)、唯一の有効な予防法は洗浄製剤の使用である。したがって、その出現頻度からいっても、また、重症化する(ショックや呼吸困難)リスクからいっても、輸血安全上第一に対応すべく、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
- 2) 加藤栄史、半田誠、高本滋：造血器疾患における血小板輸血の現状と問題点-アンケート調査結果より-、臨床血液 47(12):1514-1520, 2006
- 3) 半田誠：輸血の現状と課題、内科系疾患の

輸血療法. 医学のあゆみ 218(6):579-584、2006

**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
- 2) 松橋博子、上村知恵、石田明、岡本真一郎、半田誠、他15名：抗血漿蛋白抗体の頻回輸血患者におけるアレルギー症状への関与についての検討、第54回日本輸血細胞治療学会総会、平成18年5月29日、大阪
- 2) 半田誠：適正使用の推進：施策と対応 (シンポジウム：輸血用血液、血漿分画製剤の適正使用) 第53回日本輸血学会総会、平成17年5月26日、浦安

**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発生病数の年次推移(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2 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

表3 対象患者情報と抗体検査結果

対象患者情報		
患者数		40
年齢		48.0±18.0 (16-82)
男/女 (妊娠歴あり)		26/14
輸血回数	1- 5	5
	6-10	2
	11-	27
	不明	6
診断名	AML	15
	ALL	9
	CML	1
	MDS	9
	NHL	6
移植後	Allo	12
	Auto	4
抗血漿蛋白抗体		
測定回数/人		2-14
検出人数 (検出率)		5 (12.5%)
検出抗体	C9	3
	HPT	1
	CER	1
	βMG	1
アレルギー性副作用		
副作用人数 (発生率)		20 (50.0%)

		抗血漿蛋白抗体		計
		+	-	
副作用	あり	4 (80%)	16 (46%)	20
	なし	1 (20%)	19 (54%)	20
	計	5 (100%)	35 (100%)	40

表4 輸血患者におけるアレルギー性副作用と抗血漿蛋白抗体の推移

患者情報						蛋白抗体	輸血回数																												
UPN	年齢	性別	診断名	妊娠歴	移植日		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	計	
001	53	M	NHL	/	02/11/25	-	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP																				10
002	53	F	NHL			-	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	MAP	26
006	32	F	ALL		03/11/28	-	PC	MAP	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	FFP	MAP	PC	FFP	MAP	PC	FFP	FFP	MAP	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	59	
007	54	M	MDS	/		-	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	MAP	PC	PC	PC	PC	MAP	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	86	
008	66	M	MDS	/	-	HP/C9	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	MAP	?
009	50	M	NHL	/	02/12/14	03/04/26	-	PC	PC	MAP	PC	MAP	MAP	PC	MAP	MAP	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	?
011	68	M	CML	/	-	HP/C9	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	MAP	MAP	MAP	37	
013	51	M	NHL	/	03/08/06	-	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	WLRG	PC	PC	WLRG	PC	PC	PC	MAP														16
014	24	M	AML	/	-	-	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	18	
015	69	F	AML			C9	MAP	MAP	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	44	
016	34	F	NHL	/	03/08/14	-	PC	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	MAP	MAP																			11
017	55	M	AML	/	-	IgA	MAP	PC	MAP	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	MAP	MAP	MAP	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	18
019	34	F	AML			-	PC	FFP	MAP	FFP	MAP	PC	MAP	PC	FFP	FFP	MAP	FFP	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	FFP	MAP	PC	FFP	MAP	MAP	PC	30	
020	61	F	AML			HP	MAP	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	MAP	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	PC	19	
021	32	M	ALL	/		-	PC	PC	PC																									3	
022	51	F	ITP			IgA	MAP	PC	PC																									3	
023	24	F	AML			PLNG	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	PC	PC	PC	MAP																	6	
024	56	F	MDS			-	MAP	MAP	PC	MAP	MAP	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	28	
025	63	F	ALL		-	-	PC	MAP	PC	MAP	PC	FFP	PC	FFP	MAP	FFP	PC	FFP	MAP	FFP	PC	PC	MAP	FFP	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	9	
026	53	F	NHL			-	PC	PC	PC	PC	MAP	PC	MAP	PC	MAP	MAP	PC	PC	PC	MAP	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC						8	

\*ぬりつぶしは副作用例      \*\*太枠は観察期間

表5 中等度以上の輸血合併症と同種抗体の発現状況

患者情報				輸血副作用情報								治療関連情報			抗体検査			長期的対応策と効果					
UPN	年齢	性別	診断	妊娠歴	輸血症	副作用型	使用薬剤	前処置	副作用の種類	発熱	アレルギー	アナフィラキシー	ショック	輸血	ステロイド	NSAID	その他	転帰	自己抗体	HLA抗体	その他抗体	対応策	効果
001	51	M	AML	/	多数	PC	ステロイド	ステロイド	アナフィラキシー	発熱	アレルギー			中止	○			軽快	-	-	-	濃縮	頻度↓
002	72	F	APL	2	多数	-	PC	なし	アレルギー		全身発疹			完了	○			軽快	-	-	-	前処置+濃縮	消失
003	62	F	APL	2	多数	蕁麻疹	PC	ステロイド	アレルギー		全身発疹			完了	○	○		軽快	-	-	-	/	/
004	29	F	AML	0	多数	蕁麻疹	PC	プレミスタメン	アナフィラキシー		呼吸困難			中止	○	○		軽快	-	-	-	/	/
005	16	M	骨肉腫	/	3回	蕁麻疹	PC	なし	アレルギー	悪寒	全身発疹			中止	○			軽快	-	+	-	前処置	消失
006	35	F	ALL	0	多数	PC	ステロイド	ステロイド	アレルギー		広範囲発疹			中止	○			軽快	-	+	-	洗浄	消失
007	39	F	絨毛癌	3	多数	蕁麻疹	PC	なし	アレルギー		全身発疹			完了		○		軽快	-	-	-	前処置+濃縮	消失
009	82	M	AA	/	多数	蕁麻疹	PC	なし	アレルギー		全身発疹			完了	○	○		軽快	-	-	-	前処置+濃縮	消失
010	36	F	MDS	0	多数	-	PC	あり	アレルギー	発熱	広範囲発疹			完了				軽快	-	+	-	HLA	消失?
011	72	M	AML	/	多数	蕁麻疹	PC	ステロイド	アレルギー		広範囲発疹			完了	○			軽快	-	+	-	濃縮+HLA	濃縮で+, 洗浄で消失
012	32	M	CML	/	多数	蕁麻疹	PC	ステロイド	アレルギー	発熱		呼吸困難	なし	完了	○			軽快	-	-	-	前処置	消失
013	76	M	食道癌	/	5回	-	PC	なし	アレルギー		全身発疹			中止		○		軽快	-	-	-	なし	副作用なし
014	78	M	AML	/	多数	蕁麻疹	PC	なし	アナフィラキシー		呼吸困難	なし		完了	○	○		軽快	-	-	-	前処置	消失
015	75	M	MDS	/	多数	-	MAP	なし	アナフィラキシー	悪寒	全身発疹		なし	中止	○	○	酸素	軽快	-	-	+	/	/
016	67	M	AML	/	多数	蕁麻疹	PC	あり	アレルギー	発熱	蕁麻疹			完了			NSAID	軽快	-	-	-	濃縮→洗浄	濃縮で+, 洗浄で消失
018	61	M	AML	/	多数	蕁麻疹	PC	あり	アナフィラキシー		蕁麻疹		60/-/75	中止	○			軽快	-	-	-	濃縮	頻度↓
019	53	F	MDS	2	多数	蕁麻疹	PC	あり	アレルギー		蕁麻疹			中止	○	○		軽快	/	+	/	前処置+濃縮+HLA	すべて効果なし
020	35	F	AML	0	多数	蕁麻疹	PC	あり	アレルギー		広範囲発疹			中止	○	○		軽快	-	-	-	濃縮	頻度↓
021	50	M	MDS	/	多数	蕁麻疹	PC	あり	TRALI	発熱		呼吸困難	80/-/40	完了	○			軽快	-	-	-	洗浄→濃縮	副作用なし
022	29	M	AML	/	8回	蕁麻疹	PC	あり	アナフィラキシー		呼吸困難			中止	○	○		軽快	-	-	-	濃縮	頻度↓

\*ELISA; C4+, C9+, WB; (-)

図2 血小板製剤の血漿減量による即時型副作用の軽減効果

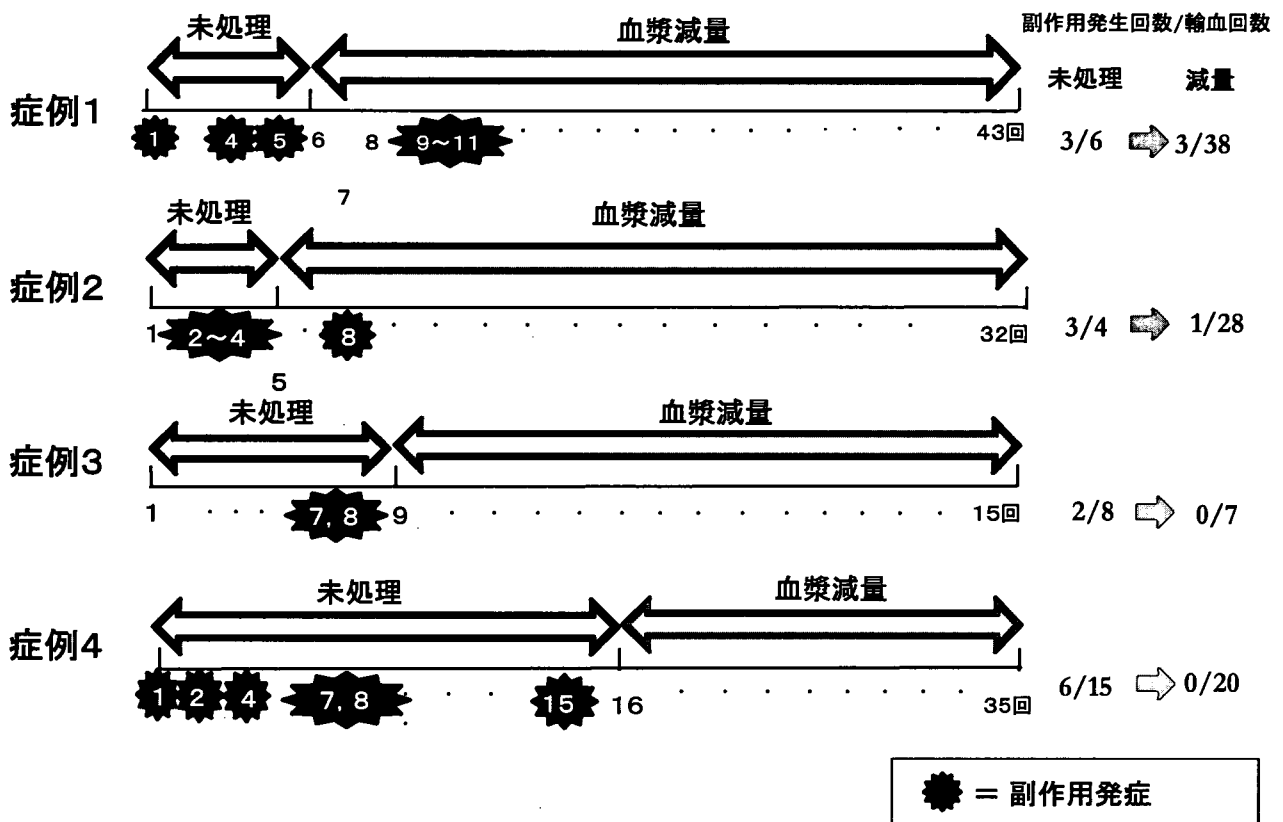
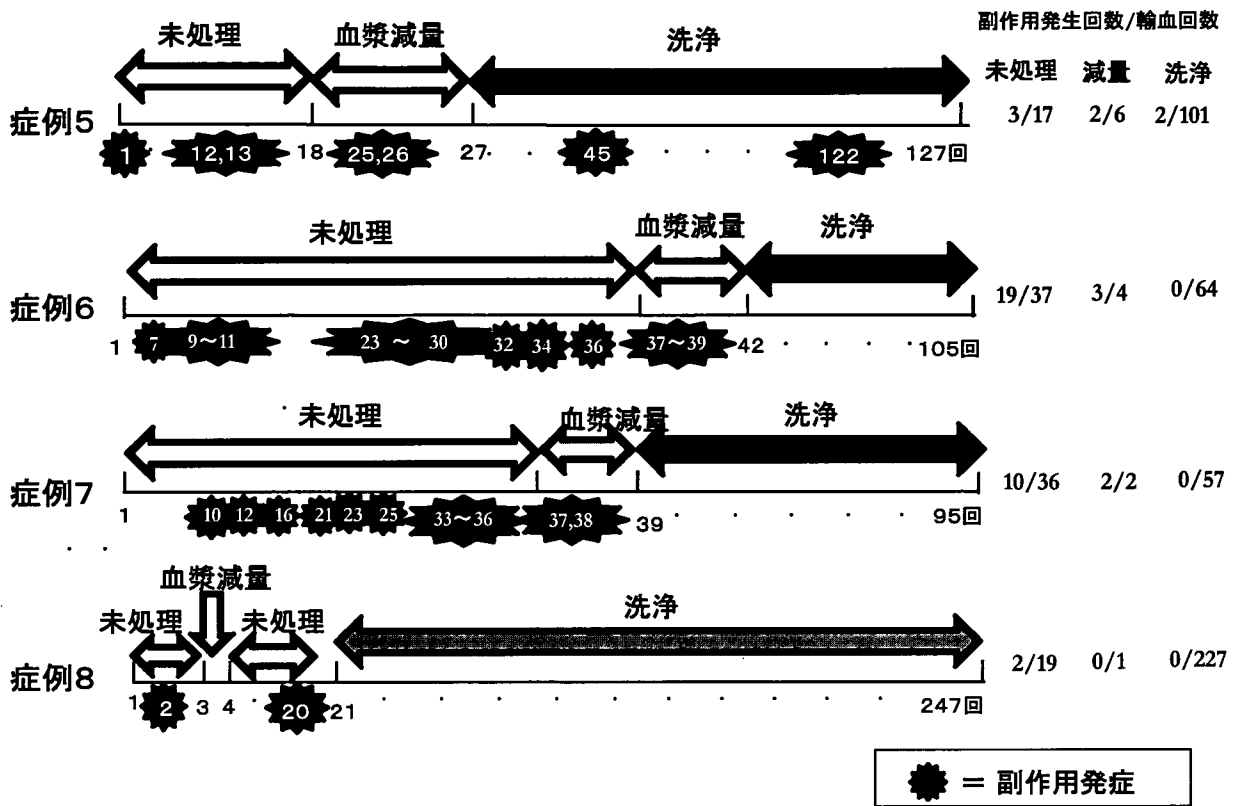


図3 血小板製剤の洗浄による即時型副作用の軽減効果





# 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 病棟/外来	
カルテNo			
患者氏名			
生年月日			
処方 医師名		処方 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(℃)( $\geq 38^\circ\text{C}$ 、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・腰背部痛 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 尿量障害 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) 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 病棟/外来
カルテNo	
患者氏名	
生年月日	
処方 医師名	オーダー 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 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

(平成 17~19 年度 総合研究報告)

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：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)

#### 研究要旨

【目的】本研究では、輸血による重篤な副作用として注目されている輸血関連急性肺障害 (TRALI) に対して、その原因の究明に関する基礎的な検討から、発生頻度などを含めた臨床的検討まで、TRALI 予防のための現実的な対応策を立てるために必要なデータの集積を行うことを目的とした。

【方法】1. 臨床的検討としては、日本赤十字社に寄せられた副作用報告の中で、呼吸困難を呈した症例を検討し、診断基準に合う症例を TRALI、Possible TRALI として分類し、ドナーおよび患者の抗白血球抗体について詳細に調べた。

2. 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。

【結果と考察】1. 1997年~2006年までに診断された TRALI の総数は 163 例、possible TRALI は 59 例、計 222 例となった。このうちドナーの抗白血球抗体が陽性だったものは、TRALI で 44%、possible TRALI で 26%であった。2004 年~2006 年までの症例で製剤別の TRALI 発症頻度をみると、PC で 100,000 バッグあたり 2.1、RBC と FFP ではそれぞれ 0.48、0.42 となっていた。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。

2. TRALI の発症機序についての *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、Leukotriene B<sub>4</sub> および TNF- $\alpha$  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。

#### 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血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。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。

## B. 研究方法

1. 臨床的検討としては、日本赤十字社に寄せられた副作用報告の中で、呼吸困難を呈した症例を検討し、診断基準に合う症例を TRALI、Possible TRALI として分類し、ドナーおよび患者の抗白血球抗体について詳細に調べた。

2. 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。

## C. 研究結果

1. 1997 年～2006 年までに診断された TRALI の総数は 163 例、possible TRALI は 59 例、計 222 例となった。このうちドナーの抗白血

球抗体が陽性だったものは、TRALI で 44%、possible TRALI で 26%であった (Figure 1)。2004 年～2006 年までの症例で製剤別の TRALI 発症頻度をみると、PC で 100,000 バッグあたり 2.1、RBC と FFP ではそれぞれ 0.48、0.42 となっていた (Figure 2)。TRALI の原因と考えられた抗白血球抗体の特異性に関しては、一定の傾向は見いだされなかった。抗体の強度に関しては、TRALI 症例と possible TRALI を含むその他の輸血副作用症例との間に一応の有意差は認められた (Figure 3)。

2. TRALI の発症機序についての *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、Leukotriene B<sub>4</sub> および TNF- $\alpha$  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。さらに他の抗体陽性の血清についても同様の現象が起こりうるかどうか検討した。培養ヒト肺毛細血管内皮細胞、単球、TRALI を惹起した抗 HLA DR 抗体 (broadly reactive, anti-DR53) を持つ血清の共培養 37°C 1 時間で、LTB<sub>4</sub>、TNF  $\alpha$  の産生がみとめられた (Figure 4)。また、37°C 1 時間共培養後、培養ヒト肺毛細血管内皮細胞のアポトーシスが認められた (Figure 5)。さらに、培養ヒト肺毛細血管内皮細胞、単球、TRALI を惹起した抗 HLA DR 抗体を持つ血清の共培養 37°C 1 時間で、血管内皮細胞の恒常性を維持する上で重要な役割を果たす NO の産生抑制が認められた。可溶性 HLA DR を多く含む血清から、可溶性 HLA DR を精製した。培養ヒト肺毛細血管内皮細胞、単球、TRALI を惹起した抗 HLA DR 抗体を持つ血清の共培養に上記の精製可溶性 HLA DR を添加すると、異なる 2 種のドナー血清 DS-1、DS-2 で誘導される LTB<sub>4</sub>、TNF  $\alpha$  の産生が有意に阻害された (Figure 6)。