

資料2

FAX 送付先：072-956-1320（四天王寺大学 倉田義之あて）
2008年11月30日までに送付をお願いします。

輸血副作用報告体制に関する調査票

1. 病院の概要

1) 病院の形態

①大学病院、 ②旧国立病院、 ③公立病院、 ④私立病院

2) 病床数 _____ 床、うち急性期病床 _____ 床

3) 血液製剤使用量（使用単位数、2008年1月～6月の半年間）

赤血球製剤 _____ 単位

血小板製剤 _____ 単位

新鮮凍結血漿 _____ 単位

2. 輸血管理体制

1) 輸血検査・製剤を同一部署で一元管理する体制がとられていますか

①一元管理している、 ②一元管理していない

2) 血液製剤を管理されている部門についてお聞きます

①輸血部（室）、 ②検査部（室）、 ③薬剤部、 ④その他

3) 輸血療法委員会がありますか

①ある 開催回数 _____ 回/年 ②ない

4) 輸血責任医師がおられますか

①いる 専任 兼任 ②いない

5) 輸血認定医がおられますか

①いる _____ 名 ②いない

6) 輸血認定検査技師がおられますか

①いる _____ 名 ②いない

3. 輸血副作用発生時の報告体制についてお聞きます

1) 輸血副作用報告体制がありますか ①ある、 ②ない

2) 輸血副作用報告体制がある施設にお伺いします

a) 報告条件について伺います

①副作用の有無にかかわらずすべて報告してもらう

②副作用があった症例はすべて報告してもらう

③中等度以上の副作用があった症例のみ報告してもらっている

b) 報告の方法について伺います

①用紙運用、 ②コンピュータ入力、 ③電話・FAX 対応

④その他 ()

c) 報告の率は何%くらいでしょうか？

①ほぼ100%、 ②81～99%、 ③61～80%、

④41～60%、 ⑤21～40%、 ⑥0～20%

- 3) すべての施設にお伺いします。重篤な副作用（例えば溶血性副作用やショック発生時など）発生時の報告体制について伺います
- ①電話などで輸血担当部署に連絡することとなっている
 - ②主治医・診療科で対応し、緊急の連絡はない
 - ③その他 _____
- 4) 重篤な副作用発生時、輸血責任者・担当者などの対応についてお聞きします
- ①病棟へ出向き主治医と対応策について協議することが多い
 - ②診療科のスタッフが輸血室・検査室へ来ることが多い
 - ③主に電話で対応し、アドバイスなどをすることが多い
 - ④特に対応せず主治医・診療科にまかせていることが多い
- 5) 輸血副作用発生症例を血液センターへ報告されているかお伺いします
- ①報告のあった症例は原則としてすべてセンターへ報告している
 - ②中等度以上の副作用症例のみ報告している
 - ③通常はセンターへ報告していない

4. 厚労省の当研究班では輸血副作用の項目を標準化したいと考えています。そのために同封別紙のような試案を提示しています。ご存知でしょうか？

- ①知っている、 ②見たことがある、 ③見たことがない
- ④その他、

本症状、診断項目表にご意見がありましたら、お聞かせ下さい

回答者・連絡先

1. 病院名

2. 部署・所属

3. 回答者名

4. 電話番号

5. FAX 番号

6. E-mail

本調査票はわが国における輸血副作用報告システムを調査する目的でデータを収集しています。集計・報告するにあたっては個々の施設名は公表いたしません。記載されていますデータに不明な点があります際にお問い合わせする都合上、回答者欄にお名前などのご記入をお願いします。

輸血副作用の症状項目

- | | |
|---|--|
| 1) 発熱(°C)
($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、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、呼吸状態悪化等) | 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)
 イタリアック項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

Dept. of Transfusion Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

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) 腹痛・胸痛・腰背部痛					○
10) 頭重感・頭痛					
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	
発症時間の目安	24時間以内	6時間以内	6時間以内	1~6週間	
参照検査項目					
参照留意事項		診断基準表-1, 2	診断基準表-3	診断基準表-4	

● 必須項目

○ 随伴項目

Dept. of Transfusion Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

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・麻疹疹					
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		輸血後紫斑病 (TTP)	急性溶血	遅延性溶血	細菌感染症
発症時間の目安		5~12日	24時間以内	1~28日以内	4時間以内
参照検査項目			(A)を参照	(A)を参照	(B)を参照
参照留意事項		診断基準表-5			

● 必須項目

○ 随伴項目

Dept. of Transfusion Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

分担研究報告書

免疫学的輸血副作用実態調査報告（2008年度）

分担研究者：倉田義之（四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科）

研究要旨

【目的】輸血の副作用で高頻度に経験される蕁麻疹や発熱などの免疫学的輸血副作用頻度を把握するとともに血小板製剤の有効期限が4日間に延長されたので、延長による副作用頻度の変化の有無も検討することを目的とした。

【方法】2008年度の輸血副作用報告体制の調査で輸血副作用を100%把握していると回答された430施設に輸血副作用頻度調査表を送付した。調査期間は2008年1月～6月の半年間で、調査項目は病院における血液製剤の使用量と免疫学的輸血副作用頻度である。

【結果と考察】回答は289施設（67%）から得られた。調査期間中の血液製剤輸血バッグ数は赤血球製剤が268,659バッグ、血小板製剤が98,114バッグ、新鮮凍結血漿が88,554バッグであった。

同期間における輸血副作用頻度は赤血球製剤で1.01%、血小板製剤で3.70%、新鮮凍結血漿で1.34%であった。副作用症状で最も多かったのは血小板輸血による蕁麻疹・発疹で2.02%、新鮮凍結血漿で0.54%、赤血球製剤で0.17%であった。次いで多かったのは血小板製剤での掻痒感・かゆみで0.59%であった。そのほか発熱が赤血球製剤で0.43%、血小板製剤で0.38%、新鮮凍結血漿では0.24%などであった。

2007年11月より血小板製剤の有効期限が4日間に延長されたが血小板製剤の輸血副作用頻度は2007年と差を認めなかった。

A. 研究目的

輸血による副作用には溶血性副作用やアナフィラキシーショック、輸血後GVHD、輸血関連急性肺障害（TRALI）など重篤な輸血副作用と重篤ではないが日常の輸血現場でしばしば経験される蕁麻疹や発熱などの非溶血性輸血副作用がある。当研究班では蕁麻疹や発熱などの正確な頻度を把握する目的で2004年に各病院における輸血副作用報告体制を調査した¹⁾。輸血副作用を100%把握していると回答された施設を対象に2004年より毎年、免疫学的輸血副作用頻度調査を実施してきた。今回は輸血副作用報告体制調査を再度、実施

し、そのデータをもとに輸血副作用を100%把握されている施設を対象に2008年度の免疫学的輸血副作用頻度を調査した。

B. 研究方法

1. 調査表の送付

2008年に当研究班が実施した輸血副作用報告体制アンケート調査において、1)輸血副作用報告体制がある、2)報告条件として副作用がなくてもすべて報告する体制である、3)報告率はほぼ100%である、と回答された430病院に対し、副作用アンケート調査を実施した。

2008年12月にアンケート用紙を送付し、2009年1月末日締め切りで回答を得た。回答は289病院よりあり回答率は67%であった。

2. 調査項目

調査用紙を巻末に資料1、2として示す。質問項目は、赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿の輸血バッグ数(2008年1~6月)、同期間における輸血副作用件数である。

C. 研究結果

1. 血液製剤使用量

各病院における調査期間中の血液製剤使用量を図1に示す。使用量はバッグ数で示している。赤血球製剤は多くの病院(40%)が500バッグ数までであった。血小板製剤、新鮮凍結血漿も100バッグまでの施設が48%、43%と多かった。

2007年と2008年を比較すると明らかに2008年のほうが輸血量の少ない施設が増加していた。赤血球製剤では500バッグまでの施設が2007年、27%より2008年40%に、血小板製剤も100バッグまでの施設が2007年は36%であったが2008年では48%、新鮮凍結血漿においても2007年は29%であったが2008年には43%と増加していた。

2. 免疫学的副作用頻度

調査期間(2008年1~6月)中の血液製剤輸血バッグ数は赤血球製剤が268,659バッグ、血小板製剤が98,114バッグ、新鮮凍結血漿が88,554バッグであった。

製剤別の副作用件数をみると赤血球製剤では2,690件(1.01%)、血小板製剤では3,624件(3.70%)、新鮮凍結血漿では1,179件(1.34%)起こっていた。

免疫学的副作用頻度を症状別、製剤別に検討した成績を表1に示す。頻度は1バッグあたりで示している。免疫学的副作用では発疹・蕁麻疹がもっとも頻度高く、血小板製剤で2.02%、新鮮凍結血漿で0.54%、赤血球製剤で0.17%であった。次いで多い副作用は発

熱で、赤血球製剤で0.43%、血小板製剤で0.38%、新鮮凍結血漿で0.24%であった。そのほか掻痒感・かゆみが血小板製剤で0.59%、新鮮凍結血漿で0.17%、赤血球製剤で0.05%であった。

図2に頻度の高い輸血副作用頻度を2007年の頻度と比較しグラフを示す。新鮮凍結血漿で発熱やかゆみ、発疹・蕁麻疹の頻度が増加していたが赤血球製剤、血小板製剤では差を認めなかった。発熱を除きすべての副作用で血小板製剤が最も副作用頻度が高い。発熱は赤血球製剤で最も頻度が高かった。

3. 血小板製剤の有効期限が採血後4日間に延長になったことによる免疫学的副作用頻度の変化について

2007年11月より血小板製剤の有効期限が採血後4日間に延長された。その前後で血小板製剤の免疫学的輸血副作用頻度に変化が起きたか否か検討した。

図2に示すように血小板製剤の発疹・蕁麻疹、掻痒感・かゆみ、発熱、そのほかの副作用頻度すべてで有意の変化はみられなかった。

D. 考察

今回の輸血副作用頻度調査では調査対象施設を見直した。2007年度までは当研究班が2004年に実施した輸血副作用報告体制調査で、確実に輸血副作用を把握していると回答された病院を対象としていた。2004年の輸血副作用報告体制調査においては病床数300床以上の病院1,308病院に調査表を送付した。777病院から回答があり、うち217病院が輸血副作用を確実に把握しているとの回答であった。二次調査としてこれらの217病院に輸血副作用件数調査用紙を郵送してきた。

今回は、年間に赤血球製剤を1,000単位以上購入している病院1,830施設を対象に輸血副作用報告体制を再調査した。945病院から回答があり、うち430病院が確実に輸血副作用を把握しているとの回答であった。上記

430 病院に対し、二次調査としての輸血副作用件数調査を実施した。回答は 289 病院から得られた。

2004 年から 2007 年までの調査は 300 床以上で輸血副作用を確実に把握されている 217 病院、今回の 2008 年の調査は年間の赤血球製剤の購入量が 1,000 単位以上で輸血副作用を確実に把握されている 430 病院と対象病院の数が倍増した。また 300 床以上という条件から赤血球製剤 1,000 単位以上購入している病院へと条件を変更した。2004 年～2007 年の調査では病床数が多くても輸血がほとんど実施されていない施設が多数含まれており、調査対象施設としては問題があった。そのため今回の調査では赤血球製剤の使用量で対象施設を絞ることとした。今回の調査では前回に比べ対象病院数は大幅に増加した。

増加した病院の内訳を検討する目的で対象病院の血液製剤使用量を検討してみると増加した病院は血液製剤使用量が少ない施設が増加していた。今回の調査では大病院だけでなく中小病院まで調査が広がったためと思われる。

対象病院に大幅な変更はあったが輸血副作用頻度には大きな変化はなかった。図 2 や表 2 に示すように 2007 年と 2008 年で副作用頻度に差はなかった。このことは輸血副作用実態調査の成績は病院の規模、血液製剤の使用量にかかわらず全国の輸血現場の実情をほぼ正確に捉えているのではないかと考えられた。

今回の調査においても血小板製剤が最も副作用頻度が高かった。表 1 や図 2 に示すように発疹・蕁麻疹が 2.02%、掻痒感・かゆみが 0.59% と赤血球製剤や新鮮凍結血漿に比べ明らかに高率であった。これらの数字は 2004 年から同じ成績が得られている。

血小板製剤の有効期限が 4 日間に変更になったが図 2 に示すように血小板製剤の輸血副作用頻度に差はみられなかった。血小板製剤を保存しているとサイトカインが産生され、発熱や蕁麻疹などが増えるのではないかと懸念されたが血小板製剤での副作用頻度に変化はなかった。副作用頻度が上昇しなかった理由は、一つには白血球除去製剤であるためサイトカイン産生が起きにくいこと、それと延長期間が 1 日であることなどが考えられた。

今回の調査では新しく重篤な輸血副作用である TRALI や輸血関連循環負荷、溶血や感染症も加えた。しかしながら報告件数が少なく、頻度を算出するまでには至らなかった。今回のような調査法は非常に頻度の低い副作用を調査するには限界があると思われた。

参考文献

1. 倉田義之：輸血副作用報告体制アンケート調査結果。厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 免疫学的輸血副作用の実態把握とその対応に関する研究 平成 16 年度報告書、p6-24、2005.

表 1. 製剤別の輸血副作用件数と副作用頻度

副作用項目		赤血球製剤		血小板製剤		新鮮凍結血漿		
		総件数	頻度 (%)	総件数	頻度 (%)	総件数	頻度 (%)	
非 溶 血 性 輸 血 副 作 用	1) 発熱	1,161	0.43	376	0.38	210	0.24	
	2) 悪寒・戦慄	218	0.08	192	0.20	110	0.12	
	3) 熱感・ほてり	65	0.02	51	0.05	22	0.02	
	4) 掻痒感・かゆみ	144	0.05	580	0.59	148	0.17	
	5) 発赤・顔面紅潮	123	0.05	189	0.19	79	0.09	
	6) 発疹・蕁麻疹	456	0.17	1,978	2.02	476	0.54	
	7) 呼吸困難	59	0.02	53	0.05	18	0.02	
	8) 嘔気・嘔吐	99	0.04	59	0.06	20	0.02	
	9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	34	0.01	21	0.02	14	0.02	
	10) 頭痛・頭重感	19	0.01	8	0.01	3	0.00	
	11) 血圧低下	114	0.04	38	0.04	35	0.04	
	12) 血圧上昇	71	0.03	7	0.01	10	0.01	
	13) 動悸・頻脈	27	0.01	13	0.01	9	0.01	
	14) 血管痛	22	0.01	1	0.00	3	0.00	
	15) 意識障害	3	0.00	0	0.00	2	0.00	
	16) 赤褐色尿 (血色素尿)	4	0.00	1	0.00	0	0.00	
	17) その他	71	0.03	57	0.06	20	0.02	
		重症アレルギー反応	7		5		4	
		TRALI	2					
		輸血関連循環負荷 (TACO)	3					
		輸血後 GVHD						
		輸血後紫斑病 (PTP)						
溶 血	急性溶血							
	慢性溶血	3						
輸 血 感 染 症	HBV			1				
	HCV	1		1		1		
	HIV							
	細菌							
	その他	1						
総件数		2,707	1.01	3,631	3.70	1,184	1.34	

表2. 輸血副作用の年次比較 (2007年と2008年)

副作用項目		赤血球製剤 (%)		血小板製剤 (%)		新鮮凍結血漿 (%)	
		2007年	2008年	2007年	2008年	2007年	2008年
非 溶 血 性 輸 血 副 作 用	1) 発熱	0.36	0.43	0.32	0.38	0.12	0.24
	2) 悪寒・戦慄	0.09	0.08	0.12	0.20	0.02	0.12
	3) 熱感・ほてり	0.01	0.02	0.01	0.05	0.00	0.02
	4) 掻痒感・かゆみ	0.05	0.05	0.63	0.59	0.10	0.17
	5) 発赤・顔面紅潮	0.03	0.05	0.15	0.19	0.08	0.09
	6) 発疹・蕁麻疹	0.16	0.17	2.28	2.02	0.36	0.54
	7) 呼吸困難	0.02	0.02	0.12	0.05	0.01	0.02
	8) 嘔気・嘔吐	0.03	0.04	0.04	0.06	0.01	0.02
	9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	0.01	0.01	0.02	0.02	0.00	0.02
	10) 頭痛・頭重感	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00
	11) 血圧低下	0.04	0.04	0.06	0.04	0.03	0.04
	12) 血圧上昇	0.02	0.03	0.01	0.01	0.00	0.01
	13) 動悸・頻脈	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	14) 血管痛	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
	15) 意識障害	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	16) 赤褐色尿 (血色素尿)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	17) その他	0.04	0.03	0.11	0.06	0.04	0.02



図1. 血液製剤使用量

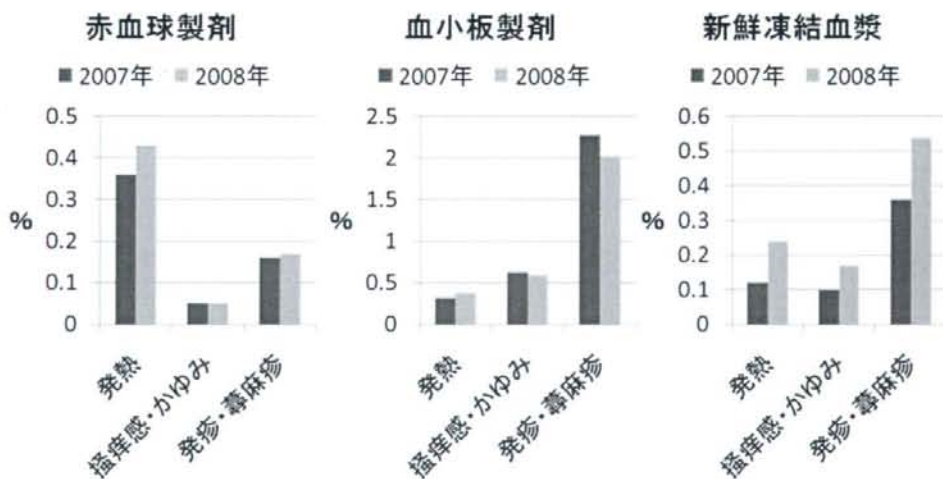


図2. 主な非溶血性輸血副作用の年次比較(2007年と2008年)

資料 1

平成 20 年 12 月 18 日

病 院 長 殿
輸血管理担当者 殿

厚生労働科学特別研究事業

免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究班

分担研究者 倉田義之

飯島毅彦

清水 勝

岡崎 仁

半田 誠

主任研究者 高本 滋

厚生労働省医薬食品局血液対策課課長補佐 秋野公造

拝啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

毎年、私どもの輸血副作用に関するアンケート調査に御協力を賜り誠に有り難うございます。

本年 11 月には一次調査としての輸血副作用報告体制に関するアンケート調査にご協力頂き有難うございました。お陰様で、年間、赤血球製剤を 1,000 単位以上使用されている病院における輸血副作用報告体制を調査することができました。ご参考までに今回の一次調査の結果の一部を同封させていただきます。

今回、二次調査として輸血副作用頻度を調査したく調査表をお送りさせていただきました。今回の調査も例年どおり一次調査で輸血副作用を 100%把握していると回答された施設を対象に実施しております。

この調査によりわが国における経年的な蕁麻疹や発熱などの軽度の輸血副作用頻度も含めての輸血副作用頻度を正確に把握することができると考えております。

ご多忙中とは思いますが、今年度も免疫学的輸血副作用を主とした輸血副作用頻度調査にご協力をお願いいたします。

輸血副作用件数調査期間：平成 20 年 1 月 1 日～平成 20 年 6 月 30 日

アンケート調査締切日：2009 年 1 月末日

アンケート調査回答送付先 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科

倉田義之 **FAX: 072-956-1320**

質問先： **倉田義之** (E-mail: ykurata@shitennoji.ac.jp)

ご多用中、誠に恐縮ではございますが、大意ご賢察の上、本調査にご協力賜りますようお願い申し上げます。

末筆ながら、院長先生はじめ貴病院の皆様方の益々のご活躍を祈念申し上げます。

敬具

資料2

FAX 送付先：072-956-1320 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科 倉田義之

平成21年1月31日までにお送りください

輸血副作用調査表

施設名：_____

報告者：部署・所属 _____

氏名：_____

連絡先 (FAX 番号)：_____

血液製剤の使用量 (平成20年1月1日～平成20年6月30日の半年間)

	バッグ数
赤血球製剤 (自己血を除く)	バッグ
血小板製剤	バッグ
新鮮凍結血漿	バッグ

副作用の発生件数

調査期間：平成20年1月1日～平成20年6月30日

副作用項目	副作用件数		
	赤血球製剤	血小板製剤	凍結血漿
1. 非溶血性 輸血副作用	1) 発熱		
	2) 悪寒・戦慄		
	3) 熱感・ほてり		
	4) 掻痒感・かゆみ		
	5) 発赤・顔面紅潮		
	6) 発疹・蕁麻疹		
	7) 呼吸困難		
	8) 嘔気・嘔吐		
	9) 胸痛・腹痛・腰背部痛		
	10) 頭痛・頭重感		
	11) 血圧低下		
	12) 血圧上昇		
	13) 動悸・頻脈		
	14) 血管痛		
	15) 意識障害		
	16) 赤褐色尿 (血色素尿)		
	17) その他		
	重症アレルギー反応		
	TRALI		
	輸血関連循環負荷 (TACO)		
輸血後 GVHD			
輸血後紫斑病 (PTP)			
2. 溶血性 副作用	急性溶血		
	慢性溶血		
3. 輸血後 感染症	HBV		
	HCV		
	HIV		
	細菌		
	その他		

件数はすべてバッグあたりとします。

1の1)～17)の症状が2項目以上ある場合は両項目に件数をあげてください。

分担研究報告書

特定施設における輸血副作用の実態調査

分担研究者： 高本 滋（愛知医科大学医学部輸血部）
研究協力者： 加藤栄史（愛知医科大学医学部輸血部）
半田 誠（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）
奥山美樹（東京都立駒込病院輸血・細胞治療科）
藤田 浩（東京都立墨東病院輸血科）
富山佳昭（大阪大学医学部輸血部）
下平滋隆（信州大学医学部輸血部）

研究要旨

【目的】本研究では、輸血副作用、特に免疫学的輸血副作用について、副作用集計に積極的な特定施設を対象とし、我国における輸血副作用の実態を把握し、さらにその対応を検討することを目的とする。本年度は特定5施設を対象に、我々の作成した副作用症状項目、診断項目を取り入れた調査票を用い、輸血副作用の集計を行なった。特に、本年度は従来の輸血バッグ数に加え、患者数から見た集計も行った。さらに、保存前白血球除去処理導入前後の副作用発生状況を比較し、その副作用軽減効果を検討した。

【方法】定点観測拠点としての特定5施設（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、信州大学病院）を対象に、平成20年次1年間における輸血副作用を調査した。調査内容は血液製剤別の使用量、製剤別の副作用発生件数、症状などである。本調査では輸血バッグ数から集計を行ったが、さらに延べ患者数に加え、実患者数からも検討を加えた。また、本調査では輸血副作用について、保存前白血球除去処理導入前（平成15年度調査）と導入後（本年度調査、信州大学病院を除く4年前と同じ特定4施設）を比較し、副作用軽減効果を検討した。

【結果と考察】

1. 血液製剤の使用状況：輸血バッグ数は51,329バッグ、延べ患者数は35,889人、実患者数は7,648人であり、延べ患者数は実患者数の4.7倍であった。使用製剤の内訳では赤血球製剤（RCC）が約半数を占め、残りを新鮮凍結血漿（FFP）と血小板製剤（PC）が二分していた。延べ患者では割合に差はなかったが、実患者当りで見るとRCCの割合が僅か増えていた。また、実患者当りで見ると、輸血バッグ数ではRCCに比べFFPとPCが40%前後多く、また輸血回数ではRCC、FFPに比べPCで倍近く輸血されていた。

2. 輸血副作用発生率：全製剤におしなべたバッグ当りの発生頻度は1.35%であり、従来の発生率に比べ明らかに減少傾向にある。患者数から見ると、副作用を発症した延べ患者642人に対し、同一患者を除いた実患者は351人と約半数に減少した。実患者一人当りの発生頻度は4.59%であり、バッグ当りに比べ3.4倍の高頻度であった。このことは副作用が全患者の約5%に発生し、しかも発症例では繰り返し発生していることを示している。原

因製剤別に見ると、何れの算定からも PC が過半数を占め、副作用の主な原因製剤として同定される。次に、製剤別の副作用発生率をみると、バッグ当りと延べ患者当りはほぼ同頻度であり、RCC は 0.5%前後、FFP は 1%前後であるのに比べ、PC は 4%弱と高率であった。さらに、実患者当りで見ると RCC の 2.26%、FFP の 3.60%に対し、PC は 12.70%と有意に高率であり、PC 輸血患者の 1 割強が何らかの副作用を発症したこととなる。

3. 輸血副作用の種類：製剤別に副作用種類の割合を見ると明らかに差が見られる。RCC では何れの算定においても発熱、悪寒、戦慄などの発熱反応が 1/4 強を占め、蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応がほぼ半数を占めていた。一方、FFP と PC では何れの算定でもアレルギー反応の占める割合が 9 割弱と高く、副作用の殆どがアレルギー反応であった。次に、副作用種類の詳細について見ると、まず RCC ではバッグ当りで発熱(0.11%)、蕁麻疹(0.21%)が他の症状に比べ高率で、実患者当りで増加する傾向(<1%)にあった。一方、FFP では蕁麻疹(0.60%)、掻痒感(0.27%)が高率であり、実患者当りでは 2.38%、1.66%とさらに増加した。PC に関しては FFP と同様、蕁麻疹(2.96%)、掻痒感(1.35%)が相対的に高率であり、特に、実患者当りでは 13.43%、6.75%と極めて高率となり、PC 輸血患者の 1 割前後がこれらの症状を発症していると考えられた。

4. 保存前白血球除去処理による輸血副作用の軽減効果：使用製剤の背景として、バッグ数は導入前の 40,521 バッグに対し、導入後の 40,768 バッグとほとんど変わりはないが、製剤別割合では RCC が増加傾向を、逆に FFP は減少傾向を示し、PC は大きな変化を示さなかった。一方、全製剤の副作用発生率は 1.47%と導入前の 2.01%に比して有意な減少を示した。製剤別の発生率について、導入前後を比較すると、RCC および PC では有意な減少を示し、FFP でも明らかな減少傾向を示した。すなわち、保存前白血球除去処理の導入により全体の副作用発生率は有意に減少したが、特定の製剤における発生率の減少というよりは製剤全体における減少によるものと考えられた。また、全製剤における副作用症状の発生率について比較した結果、発熱、悪寒など発熱反応の減少が主となっており、掻痒感、発赤などアレルギー反応の中に減少したものも見られたが、蕁麻疹、呼吸困難、嘔気などは不変であった。

保存前白血球除去処理の導入により輸血副作用は明らかに減少した。しかしながら、製剤別では RCC、FFP による副作用発生率が 1%前後であるのに対し、PC ではなお約 4%と明らかに高頻度であった。また、患者数から算定すると、実患者当りの発生率は約 5%と相対的に頻度が高く、さらに製剤別に見ると PC では 12.7%と極めて高い値を示した。今後、血小板輸血患者における高率な輸血副作用の発生を軽減してゆくには、保存前白血球除去のみでは不十分であり、洗浄血小板など、より積極的な対応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。我国では核酸増幅検査(Nucleic-acid Amplification Test: NAT)の導入により輸血

感染症に対する安全性はさらに向上し、致命率の高い輸血後 GVHD は放射線照射の普及により減少した。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、最近では輸血関連急性肺障害(Transfusion Related Acute Lung Injury:

TRALI) などの新しい重篤な副作用も認められている。このため、輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対応が極めて重要となってきている。

輸血副作用の実態把握に関し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を把握されているとは言い難い。実際、これまでの研究¹⁾から、日本赤十字社の集計に比較して、約 60-100 倍の高頻度で副作用が発症していることが明らかとなっている。すなわち、我国の輸血副作用を厳密に把握するには、全国的な副作用の報告体制を確立する事が必須と考えられる。しかしながら、従来、副作用報告については、全国的に統一された記載形式、副作用項目はなく、施設によっては症状項目と診断項目が混在しており、現場の担当者にとっては使いにくい一面もあった。この様な背景の下、本研究班では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。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結果、副作用症状の詳細化、利便性など有用であると評価された¹⁾。本研究では、我国における輸血副作用の実態を把握するため、副作用把握に積極的な特定 5 施設を対象とし、我々が作成した 2 種類の項目表を基に、1 年間の副作用集計を行った。

また、我国における輸血副作用の実態については従来、輸血バッグ数から見た集計が多く、実際に輸血を受ける患者から見た集計、報告はほとんど見当たらない。すな

わち、輸血を受けた患者の内、何人が副作用を発症しているかは不明であり、副作用に対する治療あるいは予防策を検討する上でも、患者当りの副作用頻度を把握する必要がある。本年度は副作用について、従来の輸血バッグ数からの集計に加え、患者数からの集計も行った。

一方、日本赤十字社は輸血副作用、特に免疫学的輸血副作用の防止策として、血小板製剤 (PC) に対して平成 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 月から保存前白血球除去処理を導入した。既に、欧米では本処理を導入している国も多いが、その効果に関しては発熱反応に有効との報告²⁾もあるものの、未だ議論の多いところである³⁻⁵⁾。我々の研究¹⁾でも、特定施設を対象とした調査では RCC と PC による一部の症状に対しては軽減効果が認められたが、輸血副作用全般に対して明確な有効性を示すに至っていない。また、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殆ど無く、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。このため、特定施設における輸血副作用について白血球除去処理導入前後の頻度を比較した。

B. 研究方法

輸血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、東京都立駒込病院、同墨東病院、信州大学病院) 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。調査期間は平成 20 年 1 月から 12 月までの 1 年間とした。調査票は我々が作成した副作用の症状項目、診断項目を取り入れた調査票を用いた (表 1、2)。調査内容は使用血液製剤の輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数および製剤別の輸血副作用の発生件数、発症した患者数 (延べ

患者と実患者)、副作用の症状・診断などである。なお、本調査において、実患者数は延べ患者数から同一患者分を差し引いた人数として算定した。

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、本処理導入前である平成15年度(平成15年4月1日～平成16年3月31日)の調査結果を対照とし、導入後の平成20年次の結果と比較した。なお、平成15年度調査では4施設を対象とした輸血バッグ数に関する調査であったため、平成20年次も信州大学病院を除く4施設を対象とし、輸血バッグ当りの副作用について解析し、カイニ乗検定を用いて有意差の検定を行った。

C. 研究結果

1. 血液製剤の使用状況(図1A、表3)

平成20年次の血液製剤の使用状況については、輸血バッグ数は51,329バッグ、延べ患者数は35,889人、実患者数は7,648人であり、延べ患者数は実患者数の4.7倍であった。製剤別の内訳に関しては、輸血バッグ数から見ると、RCCが52.9%と約半数を占め、残りをFFPとPCが各々23.8%、23.3%と約1/4を占めていた(図1A)。延べ患者数では、RCCがバッグ数と同等の割合であったが、PCが32.1%とバッグ数に比し割合が増加し、その分、FFPの割合が減少した。一方、実患者数では、RCCが61.8%とバッグ数の割合より増加し、FFP、PCの占める割合が減少した(図1A)。すなわち、輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数から見た製剤別の内訳に相違が認められた。使用状況を探る目的で、実患者当りの輸血バッグ数、輸血回数を製剤別に検討した。その結果、表3のごとく、平均輸血バッグ数はRCCが5.7、FFPが8.8、PCが7.8であり、FFPとPCがRCCに比べバッグ数にして40%前後多く輸血されていた。また、平

均輸血回数では、RCCの3.9回、FFPの4.1回に比べ、PCでは7.5回と倍近く輸血されていた。さらに、1回あたりの輸血バッグ数では、RCCの1.5、FFPの2.1に比べ、PCでは1.0バッグと少なかった。

2. 輸血副作用発生率(図1B、表4)

輸血副作用を発生した製剤バッグ数は692、全製剤におしなべた輸血バッグ当りの頻度は1.35%であり、従来の発生率に比べ明らかに減少傾向にある。延べ患者数は642人で、延べ患者当りの頻度は1.79%とバッグ当たりよりやや高頻度であった。ところが、同一患者を除いた実患者数は351人で、実患者当りの頻度は4.59%と算定され、バッグ当りに比べ3.4倍の高頻度であった(図1B)。このことは副作用を発症する患者は全患者の約5%を占め、しかも発症する患者では繰り返し発生していることを示している。

原因製剤別に見ると、バッグ数と延べ患者数については同様の割合であり、RCCが約18%、FFPが11～16%であったのに対し、PCが65～70%と半数以上を占めていた(図1B)。一方、実患者数ではFFPが14.2%とバッグ数や延べ患者数と同じ割合であったが、RCCは30.5%、PCは55.3%であった(図1B)。このことは、先の実患者当りの輸血量を考慮に入れると、RCCで発症する患者は少なく、PCで発症する患者の多いことを示唆している。

実際、製剤別の副作用発生率を検討してみると、表4の如く、施設間で多少の相違が認められた。輸血バッグ当たりと延べ患者当りの発生率は僅かながら後者が高いものの、各製剤ともほぼ同頻度であり、RCCの全数での割合は0.47%、0.61%、FFPは0.88%、1.28%、PCは3.82%、3.95%であった。なお、PCの頻度は他の2剤に比べ明らかに高率であった。一方、実患者当りの発生率を見ると、RCCの2.26%、FFPの

3.60%に対し、PCは12.70%と有意に高率であり、PC輸血患者の1割強が何らかの副作用を発症したこととなる。

3. 輸血副作用の種類 (図2、3、4、5)

調査期間中、5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1件、輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload: TACO) が2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。

製剤別に副作用種類の割合を見ると、まずRCCでは図2Aのごとく、輸血バッグ数に関して、発熱、悪寒、戦慄などの発熱反応が24.7%と約1/4を占め、蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応は53.5%とほぼ半数を占めていた。次に、延べ患者数および実患者数に関しては、発熱反応が約30%と輸血バッグ数より高い割合であり、その分、アレルギー反応の占める割合が約45%と減少した。

一方、FFPとPCでは図2B、2Cのごとく、輸血バッグ数に関して、アレルギー反応の占める割合が各々86.9%、88.3%と高く、副作用の殆どがアレルギー反応であった。延べ患者数および実患者数に関しても、2製剤とも輸血バッグ数と同様の割合で、副作用の殆どがアレルギー反応であった。

次に、各製剤の副作用の種類について、まずRCCにおける副作用症状の発生率を検討した結果、図3のごとく、輸血バッグ当りでは発熱が0.11%、蕁麻疹が0.21%と他の症状に比べ高率であった。この傾向は延べ患者当り、実患者当りの発生率に関しても同様であり、発熱が各々0.16%、0.57%、蕁麻疹が0.24%、0.87%であり、特に実患者当りで高率であった。一方、FFPでは、図4のごとく、蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、輸血バッグ当りで各々0.60%、0.27%、延べ患者当りで0.84%、0.44%であったが、

実患者当りでは2.38%、1.66%と高率であった。また、PCに関しては、図5のごとく、FFPと同様、蕁麻疹、掻痒感が相対的に高率であり、輸血バッグ当りで各々2.96%、1.35%、延べ患者当りで3.05%、1.29%、特に、実患者当りでは13.43%、6.75%とPC輸血患者の1割前後がこれらの症状を発症していると考えられた。

4. 保存前白血球除去処理の輸血副作用軽減効果 (図6、7、表5)

保存前白血球除去処理による輸血副作用の軽減効果を見るため、本処理導入前である平成15年度を対照に導入後となる本年度調査結果と輸血バッグに関して比較検討を行った。本調査 (信州大学病院を除く4施設) での総輸血バッグ数は40,768バッグであり、平成15年度の40,521バッグとほとんど変わりはないが、製剤別割合ではRCCが増加傾向を、逆にFFPは減少傾向を示し、PCは大きな変化を示さなかった (図6A)。一方、全製剤の副作用発生率は1.47%と平成15年度の2.01%に比して有意な減少を示した (図6B)。製剤別の副作用発生率について、導入前後を比較すると、表5のごとく、RCCで0.83%から0.50% ($p < 0.01$)、PCでは5.12%から3.86% ($p < 0.01$)へと有意な減少を示し、FFPでも1.26%から1.06% ($p = 0.055$)へと減少傾向を示した。すなわち、全体の副作用発生率の減少は、特定の製剤における減少というよりは製剤全体における減少によるものと考えられた。また、全製剤における副作用症状の発生率について比較した結果、図7のごとく、発熱が0.28%から0.12%、悪寒が0.16%から0.07%、掻痒感が0.55%から0.44%、発赤が0.44%から0.14%、その他の症状が0.21%から0.09%へと有意な減少を示した ($p < 0.01$)。ただし、蕁麻疹、呼吸困難、嘔気など是不変であった。

D. 考察

輸血副作用について、日本赤十字社の報告⁶⁾では2007年の1,814件のうち、非溶血性免疫学的副作用が1,626件(89.6%)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1件、TACOが2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輸血副作用であると判断された。

本年度の調査では、輸血バッグ数の製剤別割合はRCC 52.9%、FFP 23.8%、PC 23.3%であり、平成19年度調査の各々53.2%、20.9%、25.9%と大きな変化は認められない。また、副作用発生件数の製剤別割合もRCC 18.4%、FFP 15.6%、PC 66.0%であり、平成19年度調査の各々21.6%、14.2%、64.2%と著明な差は見られない。ただ、バッグ当りの副作用発生率は1.35%であり、昨年度の1.48%と比べても低下傾向にある。製剤別に見ると、RCCの0.47%、FFPの0.88%に比べPCでは3.82%と高率であり、この傾向は従来と余り変わらない。すなわち平成20年次の調査では副作用発生率に減少傾向が認められた。しかしながら、内訳では大きな変化はなく、全製剤で少しずつ減少傾向が認められた。

本年度は輸血副作用に関し、バッグ数に加え、患者数からも検討を加えた。延べ患者数642人に対し、実患者数は351人(54.7%)と約半数となり、同一患者に複数回発症している可能性が示唆された。また、実患者一人当りの副作用発生率は4.59%であり、バッグ当りの3.4倍の高頻度であった。製剤別の発生率を見ると、実患者当りの発生率はRCCの2.26%、FFPの3.60%に比べ、PCでは12.70%と極めて高率であり、3.5~5.6倍の頻度であった。すなわち、100人のPC輸血患者の内、約13人が何らかの副作用を発症していることとなる。一因として、患者当りの輸血回数に

よる影響が考えられるが、実際、実患者当りの平均輸血回数はFFPの4.1回、RCCの3.9回に比べ、PCでは7.5回と倍近く輸血されていた。さらに、PCに関しては、調査対象の各施設において、輸血回数と実患者当りの副作用発生率との相関($R^2=0.83$)が認められ、安藤ら⁷⁾も頻回輸血患者に副作用の発生率が高いことを報告している。このことから、PCによる副作用発生率を軽減するには、極力輸血回数を少なくする努力をすると共に、一度発症した患者には洗浄血小板などで対応することも一つの方法と考えられる。

今回の調査では保存前白血球除去処理導入前後の副作用を比較し、同処理による副作用軽減効果を検討した。通常、非溶血性免疫学的副作用には発熱や悪寒などの発熱反応、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、これらの副作用は主として製剤中に混入する白血球、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。副作用予防対策の1つとして、白血球除去フィルターが開発され、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^{7,8)}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、製剤保存中に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。このため欧米では2000年前後より、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^{2,9)}、抗HLA抗体などの同種抗体産生の防止¹⁰⁾、輸血によるサイトメガロウイルス感染の防止¹¹⁾、さらに、輸血患者における手術後感染症の減少¹²⁾などに有効であったと報告されている。

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ている。今回の4施設における導入前後の比較の結果、輸血バッグ当りの副作用発生率は導入前(平成15年度)の2.01%から1.47%へと有意に($P < 0.01$)減少した。この発生率減少の内訳を見ると、FFP($p = 0.055$)では有意差が見られなかったものの、RCC、PCでは有意に($P < 0.01$)減少しており、特殊な製剤における減少ではなく、全製剤での減少によるものと考えられた。さらに、副作用症状について検討した結果、各製剤とも、熱感などの発熱反応は有意な減少を示したが、蕁麻疹などのアレルギー反応に関しては有意な減少は認められなかった。事実、Paglinoら²⁾は本処理は発熱反応の防止に有効であるが、アレルギー反応には無効との報告をしている。さらに、前方視的な無作為試験で、本処理がRCCにおける発熱反応を防止する傾向にあることが報告されている¹³⁾。このことから、本処理は発熱反応を主体とするRCCの副作用軽減に関して特に有効であり、さらに他の2製剤においても発熱反応の予防に関しては有効と考えられた。しかしながら、アレルギー反応を主体とするFFP、PCの副作用に関しては明らかな軽減効果は認められなかった。実際、実患者当りで見ると、掻痒感や蕁麻疹がFFPでは各1.7%、2.4%、さらに、PCに関しては、掻痒感が6.8%、蕁麻疹では13.4%と高頻度に発症していた。Heddleら¹⁴⁾は血漿除去PCが輸血時の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、白血球除去処理だけでは対応が困難と考えられる。今後、輸血副作用をさらに軽減するには血漿成分を除く洗浄血小板製剤など新たな防止対策が必要と考えられる。

本調査で2症例に認められたTACOは輸

血開始6時間以内に呼吸困難、血圧上昇、動悸などの症状を呈し、胸部XPで両側の肺浸潤像が認められる輸血副作用であり、TRALIとの鑑別診断上でも極めて重要である。原因として輸血による循環過負荷が考えられ、発症頻度は輸血患者708人当たり1人(0.14%)と報告されている¹⁵⁾。本調査では輸血患者3824人当たり1人(0.03%)と低頻度であったが、このことは輸血量、輸血速度を含めた輸血療法が適切に実施されていることによるのか、臨床現場での認識度が低く、単に過少申告となっているのか、TACOに関する情報を広く提供してゆくと共に、今後とも注意深く観察してゆく必要があると考えられる。

参考文献

1. 高本滋、加藤栄史、宇留間元昭、倉田義之、半田誠、比留間潔、奥山美樹、藤田浩：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。厚生労働省科学研究費補助金「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」総合研究報告書 2008：H17-医薬-一般-053。
2. 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.
3. Goldfinger D, Klapper E, Pepkowitz SH, et al.: Universal WBC reduction and patient advocacy. *Transfusion* 2000; 40: 1545-46.
4. Sherman LA: Universal leukocyte reduction: state of the art and the nature of decision making. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 220-22.
5. Thurer RL, Luban NL, AuBuchon JP, et al.: Universal WBC reduction. *Transfusion* 2000; 40: 751-52.

6. 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—2007年—。2008.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997; 337: 1861-69.
11. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al.: Comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603.
12. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, et al.: Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348: 841-45
13. Dzik WH, Anderson JK, O'Neill EM, et al.: A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion* 2002; 42: 1114-22.
14. 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.
15. Popovsky MA: Breathlessness and blood: A combustible combination. *Vox Sang* 2002; 83 (Suppl 1): 147-50.