

表1

輸血副作用報告書(バッグ用)(FAX:0561-61-3125)

施設名: _____ 報告年月日:平成21年1月31日まで

報告者: 部署・所属: _____ 氏名: _____

電話: _____ FAX: _____ E-mail: _____

調査期間: 平成20年 1月 1日～平成20年 12月 31日(12ヶ月間)

1:血液製剤の使用量

| | バッグ数 |
|--------|------|
| RC-MAP | 本 |
| FFP | 本 |
| PC | 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2

輸血副作用報告書(実患者・延べ患者用)(FAX:0561-61-3125)

施設名: _____ FAX: _____ 報告年月日:平成21年1月31日まで

調査期間:平成20年 1月 1日～平成20年 12月 31日(12ヶ月間)

1:血液製剤の患者数

| | 実患者数 | 延べ患者数 |
|--------|------|-------|
| RC-MAP | 人 | 人 |
| FFP | 人 | 人 |
| PC | 人 | 人 |

2:副作用の発生患者数

| 副作用項目 | 副作用件数 | | | | | |
|------------------|--------|-----|----|---------|-----|----|
| | 実患者数当り | | | 延べ患者数当り | | |
| | RC-MAP | FFP | PC | RC-MAP | FFP | PC |
| A)非溶血性副作用(発生患者数) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 1)発熱 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 2)悪寒・戦慄 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 3)熱感・ほてり | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 4)掻痒感・かゆみ | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 5)発赤・顔面紅潮 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 6)発疹・蕁麻疹 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 7)呼吸困難 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 8)嘔気・嘔吐 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 9)胸痛・腹痛・腰背部痛 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 10)頭痛・頭重感 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 11)血圧低下 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 12)血圧上昇 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 13)動悸・頻脈 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 14)血管痛 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 15)意識障害 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 16)赤褐色尿(血色素尿) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 17)その他 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 重症アレルギー反応 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| TRALI | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 輸血関連循環過負荷(TACO) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 輸血後GVHD | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 輸血関連紫斑病(PTP) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| B)溶血性副作用(発生患者数) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 急性溶血 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 遅延性溶血 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| C)輸血後感染症(発生患者数) | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| HBV | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| HCV | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| HIV | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| 細菌 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| その他 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |
| D)副作用総発生患者数 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 | 人 |

注: 人数は実患者当り、延べ患者当りとして。

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. ただし、実患者当りの場合、診断が確定した輸血時での症状は除きますが、診断が確定しない輸血時での症状はA)の症状項目に人数を記入して下さい。

(例:蕁麻疹が1回目は診断が確定せず、2回目の輸血時で蕁麻疹が重症アレルギーと診断された場合、蕁麻疹で1人、重症アレルギーで1人となります。)

図1. 製剤別の輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数、副作用発生件数 (H20年次)

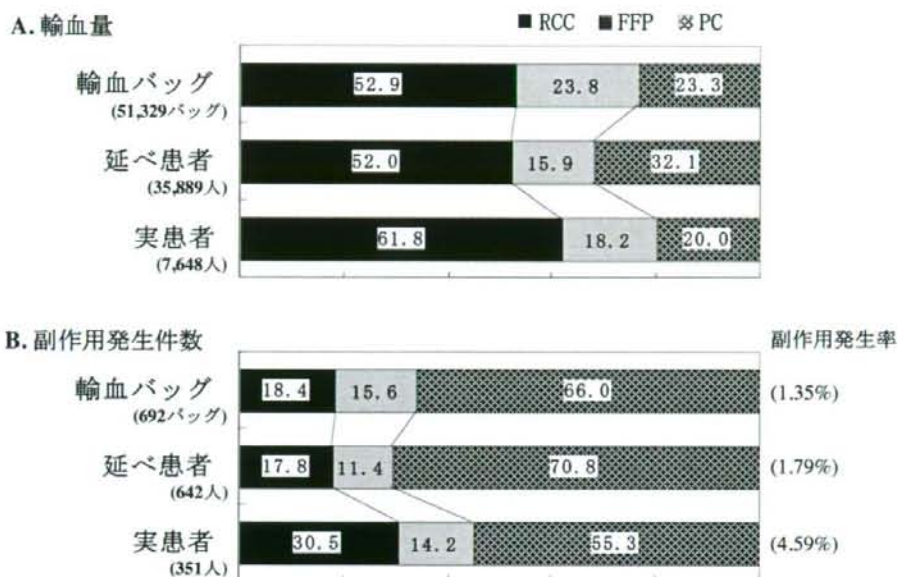


表3. 実患者当りの輸血バッグ数と輸血回数 (H20年次)

| 施設 | RCC | | FFP | | PC | | 全体 | |
|----|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| | 輸血バッグ数 | 輸血回数 | 輸血バッグ数 | 輸血回数 | 輸血バッグ数 | 輸血回数 | 輸血バッグ数 | 輸血回数 |
| A | 5.3 | 4.1 | 5.8 | 2.3 | 8.7 | 8.5 | 6.0 | 4.6 |
| B | 7.3 | 3.5 | 9.4 | 2.4 | 7.3 | 6.7 | 7.8 | 4.0 |
| C | 5.3 | 4.6 | 9.7 | 4.8 | 12.0 | 12.0 | 7.1 | 6.4 |
| D | 4.5 | 2.8 | 5.4 | 2.3 | 6.1 | 5.9 | 4.8 | 3.2 |
| E | 6.1 | 5.2 | 12.0 | 8.7 | 5.2 | 5.1 | 7.3 | 6.1 |
| 全数 | 5.7 | 3.9 | 8.8 | 4.1 | 7.8 | 7.5 | 6.7 | 4.7 |

輸血バッグ数/回: RCC; 1.5バッグ、FFP; 2.1バッグ、PC; 1.0バッグ、全体; 1.4バッグ

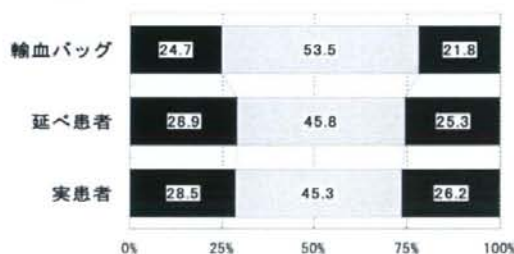
表4. 製剤別の副作用発生率 (H20年次)

| 施設 | RCC | | | FFP | | | PC | | | 全体 | | |
|----|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|-------|-----------|----------|------|
| | 輸血 バッグ | 延べ 患者 | 実患者 | 輸血 バッグ | 延べ 患者 | 実患者 | 輸血 バッグ | 延べ 患者 | 実患者 | 輸血 バッグ | 延べ 患者 | 実患者 |
| A | 0.78 | 1.01 | 3.73 | 0.96 | 2.40 | 3.87 | 6.00 | 6.13 | 19.05 | 2.17 | 2.83 | 6.51 |
| B | 0.42 | 0.55 | 1.85 | 1.04 | 1.20 | 2.53 | 1.72 | 1.81 | 7.34 | 0.86 | 1.12 | 3.22 |
| C | 0.44 | 0.51 | 2.34 | 1.80 | 3.64 | 8.70 | 3.87 | 3.89 | 23.26 | 1.92 | 2.15 | 7.66 |
| D | 0.49 | 0.77 | 2.02 | 0.88 | 2.11 | 4.03 | 6.29 | 6.49 | 12.88 | 1.63 | 2.49 | 3.94 |
| E | 0.30 | 0.34 | 1.66 | 0.54 | 0.74 | 3.68 | 3.58 | 3.67 | 6.21 | 0.89 | 1.07 | 3.13 |
| 全数 | 0.47 | 0.61 | 2.26 | 0.88 | 1.28 | 3.60 | 3.82 | 3.95 | 12.70 | 1.35 | 1.79 | 4.59 |

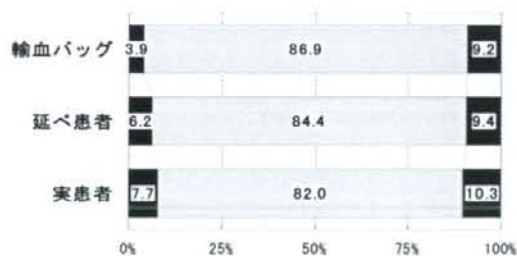
数値は発生率 (%) を示す。

図2. 製剤別の副作用の内訳 (H20年次)

A. RCC ■ 発熱反応 ■ アレルギー反応 □ その他



B. FFP



C. PC

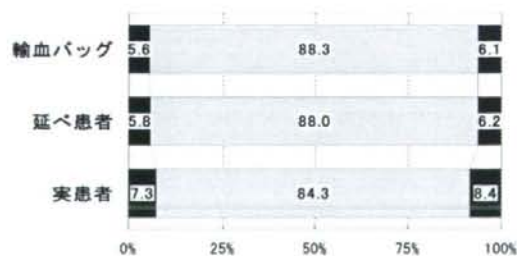


図3. RCCにおける副作用症状の発生率 (H20年次)

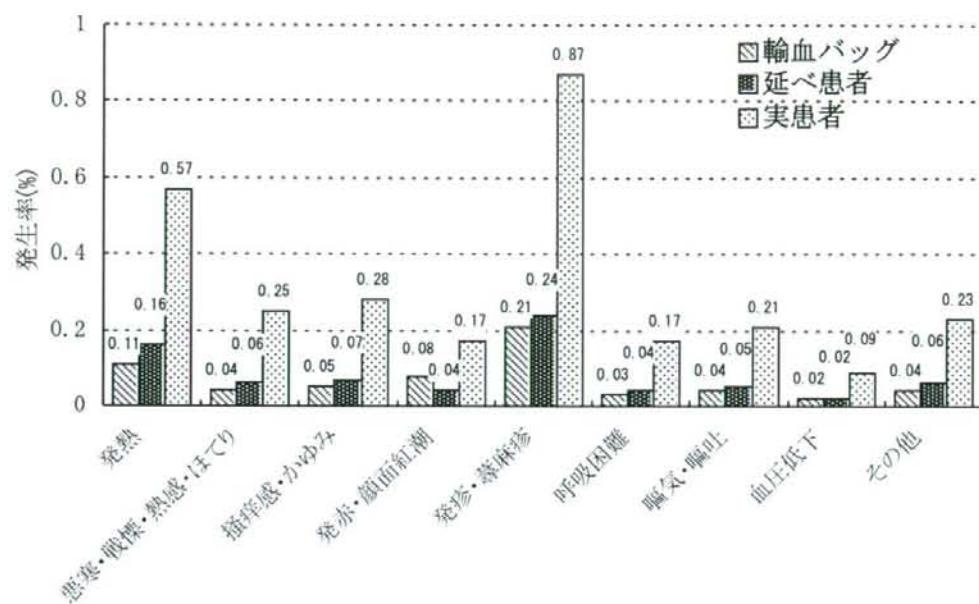


図4. FFPにおける副作用症状の発生率 (H20年次)

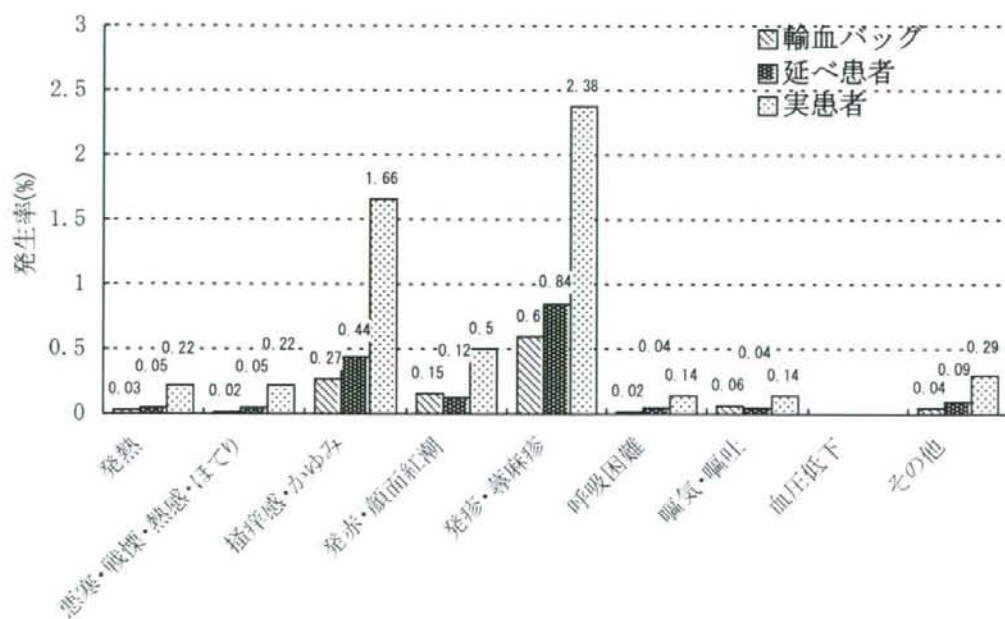


図5. PCにおける副作用症状の発生率 (H20年次)

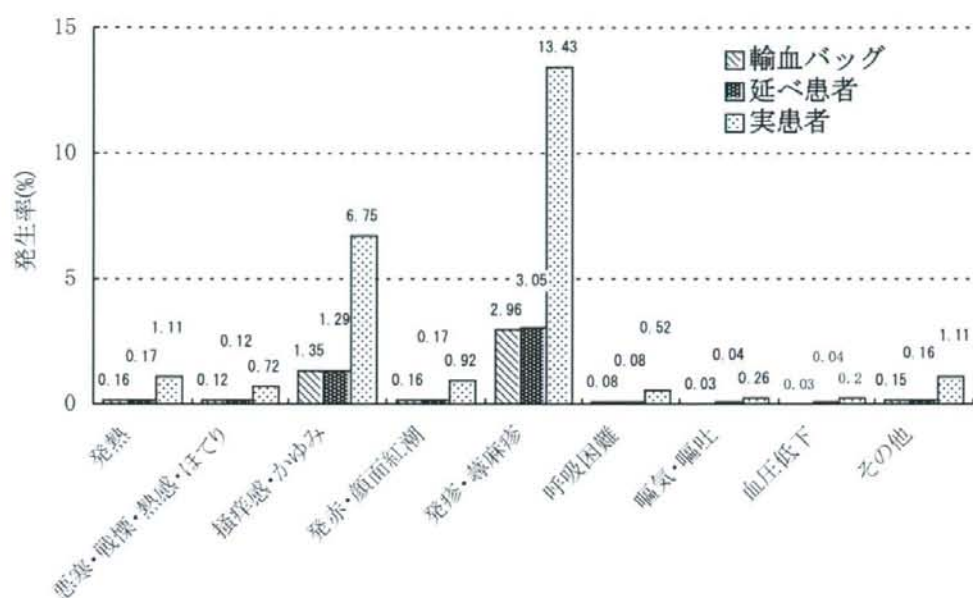


図6. 輸血バッグ数と副作用発生件数の比較 (H15年度 vs H20年次)

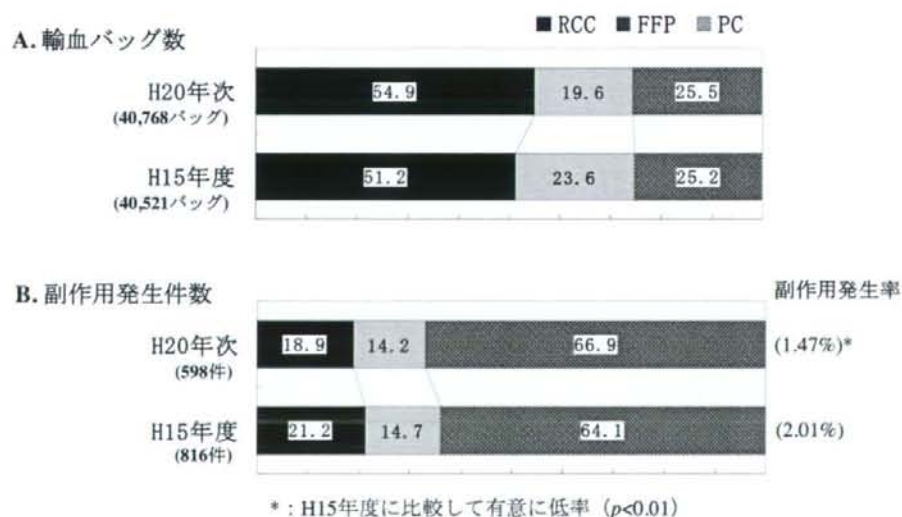


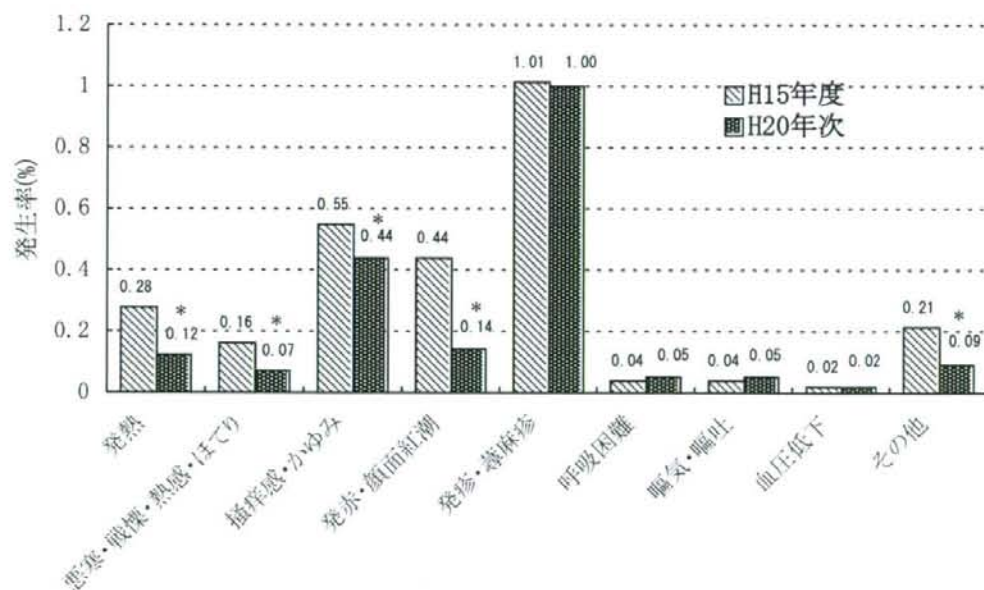
表5. 製剤別の副作用発生率の比較 (H15年度 vs H20年次)

| 施設 | RCC | | FFP | | PC | | 全体 | |
|----|------|-------|------|------|------|-------|------|-------|
| | H15 | H20 | H15 | H20 | H15 | H20 | H15 | H20 |
| A | 1.40 | 0.78 | 1.41 | 0.96 | 7.84 | 6.00 | 3.16 | 2.17 |
| B | 0.58 | 0.42 | 1.37 | 1.04 | 4.62 | 1.72 | 1.75 | 0.86 |
| C | 0.78 | 0.44 | 0.45 | 1.80 | 1.77 | 3.87 | 1.77 | 1.92 |
| D | 1.05 | 0.49 | 1.71 | 0.88 | 5.39 | 6.29 | 2.18 | 1.63 |
| 全数 | 0.83 | 0.50* | 1.26 | 1.06 | 5.12 | 3.86* | 2.01 | 1.47* |

数値は発生率 (%) を示す。

*: H15年度に比較して有意に低率 ($p<0.01$)

図7. 全製剤における副作用症状発生率の比較 (H15年度 vs H20年次)



*: H15年度に比較して有意に低率 ($p<0.01$)

分担研究報告書

血小板輸血に伴う非溶血性即時型副作用の予防対策： 血漿減量／洗浄血小板の臨床効果

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：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）
渡邊直英（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）
森毅彦（慶応義塾大学医学部血液内科）
岡本真一郎（慶応義塾大学医学部血液内科）

研究要旨

【目的】血小板輸血に伴うアレルギーなどの急性副作用は日常診療で頻度の高い合併症である。その予防策として、ステロイドホルモンなどの予防薬の前投与が経験的に広く行われ、さらに近年では、主要な原因である血漿成分の置換、洗浄除去の有効性が明らかとなってきた。しかし、いずれも、予防措置としての有効性を明確にすべきエビデンスのレベルは十分ではない。

【方法】前方視的検討：慶応義塾大学病院血液内科入院患者で、院内で運用されている副作用報告に基づいたレベル2以下の急性輸血反応が始めて出現したものを対象として、血小板製剤による副作用予防に関して、予防措置（措置1：ステロイド／抗ヒスタミン剤による予防薬投与、措置2：45%血漿減量製剤の使用、措置3：90%以上血漿減量洗浄製剤の使用を順次行い、その有用性を検討した（図1）。後方視的検討：血液内科の血小板輸血患者の副作用発生状況を副作用報告書から分析して、予防措置の効果を検討した。

【結果】(1)6名の患者が登録され、副作用の内容はいずれもレベル2のアレルギー反応であった（表1、図2）。予防措置1にもかかわらず、すべての患者で、輸血2回目から25回目でレベル2以上（レベル2：3人、レベル3：3人）のアレルギー反応が再発し、以後の輸血は、予防措置2を行った。予防措置2により5人が、以後の輸血（8回から28回）で副作用は認められなかったが、1名で輸血2回目にアナフィラキシーショックが出現し、予防措置3を行った。しかしながら、1回目の輸血でレベル2の反応は出現したため、洗浄法を改定した（表2）。以後13回の輸血が追加されたが、そのうち1回はショック症状を伴った。(2)平成20年7月1日から12月31日までの6ヶ月間に、血小板輸血を行った血液内科患者は82名で、輸血件数（バッグ数）は1,196件であった。そのうち、副作用を認めた患者は35人（42.7%）、予防薬のみで輸血を行ったのが22人で、処理血小板（血漿減量もしくは洗浄）を使用したのは13人（検討症例6人を含む）であった。前者の群での副作用発生率は、予防薬無し、有りそれぞれ、20.9%と16.3%であった（表2-1）。一方、後者では、前投薬のみ、血漿減量製剤、洗浄製剤それぞれ、19.4%、3.9%、2.6%の副作用発生率であった（表2-2）。

【考案／まとめ】(1)血小板輸血に伴う急性副作用に対して血漿減量の予防効果が明らかであったが、洗浄処理のさらなる有効性は明らかにできなかった。一方、予防薬の投与単独の有効性は明らかでなかった。(2)(1)と同様の結果が示唆された。置換洗浄血小板製剤の有効性を検討する臨床研究の基礎的データが得られた。

A. 研究目的

輸血の安全性が著しく向上したなかで、残された大きな課題の一つが血小板輸血に伴うアレルギー反応などの非溶血急性副作用への対策である。多くの実態調査により、その頻度は輸血バッグ当たり 3-5%で、頻回輸血患者の実に 30-40%で発現するとされる(厚生労働科学研究費、医薬品・医療機器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、主任研究者：高本滋、平成 17-19 年度総合研究報告書)。

実際、これらの副作用は蕁麻疹等の皮膚アレルギーがほとんどで、通常は軽症であるが、患者の QOL を著しく損ね、医療経済的にもインパクトが大きい。さらに、アレルギー反応は呼吸困難、血圧低下や意識障害など、全身症状(アナフィラキシー)へ発展することがあり、ショックにより患者の生命にかかわることも稀ではない。

アレルギー反応の予防措置としては、従来からステロイドや抗ヒスタミン薬の前投薬が経験的に用いられてきたが、その有効性に関して科学的根拠に乏しい。一方、その主要な原因と考えられる血小板製剤中の血漿成分を、置換液で置換・洗浄処置(置換洗浄血小板)することの有効性が報告されてきた(Azuma H, et al: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution. *Transfusion* 49: 214-18, 2009)。実際、我々の医療施設での後方視的検討でも、血小板製剤から血漿を減量したり、あるいは置換液により洗浄除去することで、アレルギー反応の発生率を著しく低下させることを報告した(免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究、分担研究者：半田誠、平成 17-19 年度総合研究報告書)。

そこで今回、上記予防措置の有効性について、さらなるエビデンスを得るため、血液疾患を対象として前方視的、後方視的検討を行った。

B. 研究方法

前方視的検討：慶應義塾大学病院血液内科入院患者で、院内で運用されている副作用報告に基づいたレベル 2 (中等症)以下の急性輸血反応が初めて出現し、事前の説明によりと同意が得られたものを対象とした。そして、次回の血小板輸血から以下の予防措置を講じ、その予防効果(発生件数とその重症度)を臨床的に観察評価した。血小板製剤による副作用予防に関して、予防措置(措置 1: 輸血 30 分前に、ハイドロコチゾン 50-100 mg/クローロトリメトン 10 mg 静注による予防薬投与、措置 2: 措置 1 にもかかわらず副作用を認めたときは、次回の輸血から予防措置 1 に加えて、45%血漿減量製剤の使用、措置 3: 措置 2 にもかかわらず副作用を認めたときは、次回の輸血から予防措置 1 に加えて、90%以上血漿減量洗浄製剤の使用を行い、その有用性を順次検討した。収集する患者情報：急性副作用の発現(種類と重症度レベル)の推移(高本班の症状項目、重症度は ISBT の基準を改変し、レベル 1-4 を設定した：表 1)を副作用報告書にもとづいて集計した。そして、原病、治療内容、妊娠歴、輸血前と翌日午前中(輸血後 12-16 時間)の末梢血データ、輸血関連合併症に対する予防処置の内容、製剤への処置(洗浄、濃縮、放射線照射など)。また、レベル 2 以上の副作用に関しては、日本赤十字社中央血液研究所に検体を依頼して原因調査を行った。

後方視的検討：平成 20 年 7 月 1 日から 12 月 31 日までの 6 ヶ月間における血液内科の血小板輸血患者の副作用発生状況を副作用報告書から分析して、行われている予防措置の有無やその発生状況を、所定の副作用報告用紙の記載をもとに集計した。本報告用紙は、2007 年度に設定された研究班(厚生労働科学研究費、医薬品・医療機器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)の症状別報告項目に基づき、輸血伝票に添付され、副作用の有無にかかわらず、必ず医師のチェックを経て、輸血後 2 4 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)

ル)。また、重症の場合や疑問のある時は、輸血部門から、直ちに記載者（医師）へ電話で問い合わせるかあるいはカルテで確認作業を行った。院内副作用対応マニュアルに従って記載された報告書に基づいて報告医師が輸血副作用の可能性が確実もしくは高いものを抽出した（可能性の低いと記載されたものは除外した）。

血小板製剤の血漿減量、洗浄処理は以下のように施行した。製剤へACD-A液を10% (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、10-15分間の水平震盪により血小板をdisperseして、血漿減量血小板を作製した。洗浄血小板は、清水らの方法に準じ、ACD-A液存在下上清の血漿を1回遠心除去後、Seto液/G-ソリューション（ヴィーンD:50ml、蒸留水:500ml、ACD-A:500ml、メイロン:500ml）にて再浮遊後、再度遠心/再浮遊して作製した。上記処理により、血小板の平均回収率と血漿の平均除去率は、血漿減量 (N=48) と洗浄処理 (N=40) でそれぞれ、94.5%と45.2%、90.2%と93.6%であった（図1）。

C. 研究結果と考察

(1) 前方視的検討

2008年7月1日から12月31日までに、新たにレベル2以下の急性副作用が発現し、検討対象となった患者は合計6名であった（表1）。副作用はいずれも全身性のアレルギー反応（レベル2）であった。次回の輸血より予防薬前投与（予防措置1）を行ったが、いずれも同様のアレルギー反応が再発し、そのレベルは2と3がそれぞれ3名ずつであった。再発までの輸血回数は5名が2-5回であったが、1名は25回と多かった。いずれも、以後の輸血は血漿減量処理した血小板を使用し（予防措置2）、そのうち5名では副作用の再発は全く認められなかった。しかしながら、1名は、2回目の輸血でアナフィラキシーショックが出現し、以後の輸血では洗浄血小板を使用した（予防措置3）。しかしながら、予防措置3にもかかわらずレベル2の副作用が出現した

ため、洗浄操作を改変して（オリジナルの血小板製剤に洗浄液を200ml添加して、同様の洗浄操作を行い、平均血漿除去率を93.6%から99.3% (N=13) にあげた。表1) 以後の13回の輸血を行った。しかしながら、3回目の輸血に際してレベル4の副作用が発生したが、その後の10回の輸血では副作用の再発は起こらなかった（表1、図1）。以上の検討より、血小板輸血に伴うアレルギー反応は極めて再発性が高いこと（今回の検討では100%）、日常的に行われている予防薬投与の効果は極めて限定的であること（今回の検討では100%が再発した）、45%の血漿減量措置（予防薬を併用しているものの）が予防措置として極めて有効であること（再発予防率 $5/6 \times 100\% = 83.3\%$ ）、が明らかとなったが、一方、90%以上の血漿減量を達成した洗浄処理の有効性は明らかにできなかった。

(2) 後方視的検討

平成20年7月1日による6ヶ月間で血小板輸血を行った患者（入院、外来を含む）は82名で、輸血件数は合計1,196回であった。そのうち、副作用があったにもかかわらず血漿減量・洗浄処理を行った血小板を1回も使用しなかった患者は合計22名で、予防薬前処置の有無での副作用発現率はそれぞれ、20.9% ($=22/105 \times 100\%$) と16.3% ($=24/147 \times 100\%$) であった（表2-1）。一方、副作用があり一回でも処理血小板を使用したのは13名（前方視的検討の対象者6名、網かけ、を含む）で、未処理（予防薬未投与）、未処理（予防薬前投与）、血漿減量（予防薬未投与、投与を含む）、洗浄処理（予防薬未投与、投与を含む）それぞれの副作用発生率は、22.3%、19.4%、3.9%、2.6%であった（表2-2）。以上のことは、前方視的検討で得られた結果を指示するものであった。すなわち、予防薬投与の再発予防効果は明らかでないこと、血小板製剤からの血漿成分の減量処理は急性副作用の再発予防に対して極めて有効であること、がわかった。洗浄処理はさらに有効であることが予想されたが、今回の検討では以前報告したような血漿減量処理以上の効果は確認できなかった

(免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究、分担研究者：半田誠、平成 17-19 年度総合研究報告書)。しかしながら、2名の慢性輸血患者(表 2-2、No. 12, 13)では、合計 63 回の輸血で一度も副作用を合併しなかったのは注目に値する。

D. 結論

(1) 前方視的検討: 血小板輸血に伴う急性副作用に対して血漿減量の予防効果が明らかであったが、洗浄処理のさらなる有効性は明らかでできなかった。一方、予防薬の投与単独の有効性は明らかでなかった。(2) 後方視的検討: (1)と同様の結果が示唆された。

(2) 後方視的検討: (1)と同様の結果が示唆された。

以上のことから、血漿減量、置換洗浄血小板処理の有効性を検討する臨床研究において、効率的なプロトコール作成上参考となる基礎的データが得られた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1) 松橋博子、上村知恵、持田範之、五十嵐靖浩、奥山馨、鳥海綾子、太田香保里、杉山裕美子、小林芳美、金錦麗、蛭田芽公美、千葉有希乃、日田清香、石田明、半田誠: 一大学病院における即時型輸血副作用の現状: 第4報. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会、平成20年4月、福岡

G. 知的所有権の出願・登録

なし

表 1 登録患者の輸血副作用予防措置とその効果

| | 原疾患 | 性別／年齢 | 副作用 (レベル) | 同種抗体 | 予防措置 1 とその効果 | | | 予防措置 2 とその効果 | | | 予防措置 3 とその効果 | |
|---|-----|-------|--------------|------|--------------|----------|---|--------------|----------|---|------------------------------|----------|
| | | | | | 予防措置 | 副作用／輸血回数 | | 予防措置 | 副作用／輸血回数 | | 予防措置 | 副作用／輸血回数 |
| 1 | NHL | 59/F | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(3)／4 | → | 血漿減量 | 消失／8 | | | |
| 2 | NHL | 65/F | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(3)／3 | → | 血漿減量 | 消失／28 | | | |
| 3 | AML | 28/M | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(2)／5 | → | 血漿減量 | 消失／12 | | | |
| 4 | MDS | 67/M | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(2)／2 | → | 血漿減量 | 消失／18 | | | |
| 5 | ALL | 23/F | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(2)／4 | → | 血漿減量 | 消失／10 | | | |
| 6 | AML | 22/M | アレルギー(2) | — | 予防薬 | 再発(3)／25 | → | 血漿減量 | 再発(4)／2 | → | 洗浄 頻度↓ ／消失, 2(2, 4)/14 | |

副作用レベル：1＝軽症、局所的； 2＝中等症、全身性、輸血継続； 3＝重症、輸血中止、4＝アナフィラキシーショック

予防薬：輸血 30 min 前、ヒドロコチゾン (50-100 mg IV) + クロールトリメトン (10 mg IV)

同種抗体：抗 HLA 抗体、抗血漿蛋白抗体 (赤十字血液センターで検索)

表 2-1 血小板輸血に伴い急性副作用の発生状況：副作用あり、血小板処理なしグループ

期間：2008年7月～12月

対象：血液内科，患者数：82名，輸血件数：1,196件（バッグ）

| No. | 患者情報 | | 前処置なし | | 前処置あり① | | 前処置あり② | | 前処置あり③ | | 血小板処理 | 疾患名 |
|-----|------|----|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|-------|------|
| | 性別 | 年齢 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | | |
| 1 | M | 40 | 1 | 2 | | | | | | | なし | AA |
| 2 | F | 5 | | | 3 | 3 | | | | | なし | NHL |
| 3 | M | 19 | | | | | 1 | 3 | | | なし | AA |
| 4 | F | 52 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | | なし | NHL |
| 5 | F | 43 | 3 | 5 | | | | | | | なし | NHL |
| 6 | M | 64 | 2 | 3 | 1 | 2 | | | | | なし | NHL |
| 7 | M | 44 | 1 | 6 | | | | | | | なし | NHL |
| 8 | M | 63 | | | 1 | 7 | | | | | なし | CML |
| 9 | F | 63 | 1 | 2 | | | 1 | 5 | 0 | 1 | なし | MM |
| 10 | F | 58 | 1 | 1 | | | 3 | 3 | 2 | 4 | なし | MM |
| 11 | M | 71 | 0 | 2 | 1 | 2 | | | 0 | 4 | なし | MDS |
| 13 | F | 69 | 1 | 1 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | なし | NHL |
| 14 | F | 58 | 1 | 10 | | | | | | | なし | NHL |
| 16 | M | 26 | 4 | 9 | 1 | 1 | | | 0 | 1 | なし | CMPD |
| 17 | M | 34 | 0 | 1 | | | 0 | 1 | 1 | 18 | なし | NHL |
| 19 | M | 52 | 3 | 19 | 0 | 1 | 0 | 2 | | | なし | CMPD |
| 20 | F | 50 | 1 | 33 | 0 | 2 | | | 0 | 1 | なし | MDS |
| 21 | F | 44 | 1 | 4 | 4 | 33 | | | 0 | 3 | なし | AML |
| 22 | M | 45 | 1 | 5 | 4 | 39 | | | 0 | 2 | なし | CMPD |
| 合計 | | | 22 | 105 | 16 | 97 | 5 | 15 | 3 | 35 | | |
| 発生率 | | | 20.90% | | 16.50% | | 33.30% | | 8.60% | | | |

前処置あり①：ステロイド剤，前処置あり②：抗ヒスタミン剤，前処置あり③：ステロイド剤＋抗ヒスタミン剤

表 2-2 血小板輸血に伴い急性副作用の発生状況：副作用あり、血小板処理ありグループ

期間：2008年7月～12月

対象：血液内科、患者数：82名、輸血件数：1,196件（バッグ）

| No. | 患者情報 | | 血小板未処理 | | 血小板未処理, 前処置 | | 血漿減量血小板 | | 洗浄血小板 | | 疾患名 |
|-----|------|----|--------|------|-------------|------|---------|------|-------|------|-----|
| | 性別 | 年齢 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | |
| 1 | F | 66 | 1 | 3 | | | 0 | 30 | | | NHL |
| 2 | M | 28 | 1 | 3 | 1 | 5 | 0 | 12 | | | AML |
| 3 | M | 66 | | | 4 | 15 | 2 | 3 | | | AML |
| 4 | F | 23 | 1 | 3 | 1 | 4 | 0 | 10 | | | ALL |
| 5 | M | 65 | 1 | 3 | 1 | 2 | 0 | 28 | | | MDS |
| 6 | F | 38 | | | 1 | 1 | 0 | 7 | | | AML |
| 7 | M | 45 | | | | | 0 | 1 | | | MM |
| 8 | F | 59 | 1 | 5 | 1 | 4 | 0 | 8 | | | NHL |
| 9 | M | 85 | | | 16 | 76 | 1 | 9 | | | AML |
| 10 | F | 67 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 18 | | | MDS |
| 11 | M | 22 | 1 | 8 | 1 | 25 | 1 | 2 | 2 | 14 | AML |
| 12 | F | 79 | 0 | 1 | 0 | 1 | | | 0 | 29 | AA |
| 13 | F | 65 | | | 0 | 4 | | | 0 | 34 | MDS |
| 合計 | | | 7 | 30 | 27 | 139 | 5 | 128 | 2 | 77 | |
| 発生率 | | | 23.30% | | 19.40% | | 3.90% | | 2.60% | | |

図1 処理血小板の品質：血小板回収率と血漿蛋白除去率

血漿減量 (N=48)

洗浄血小板 (N=40)

洗浄置換血小板 (N=13)

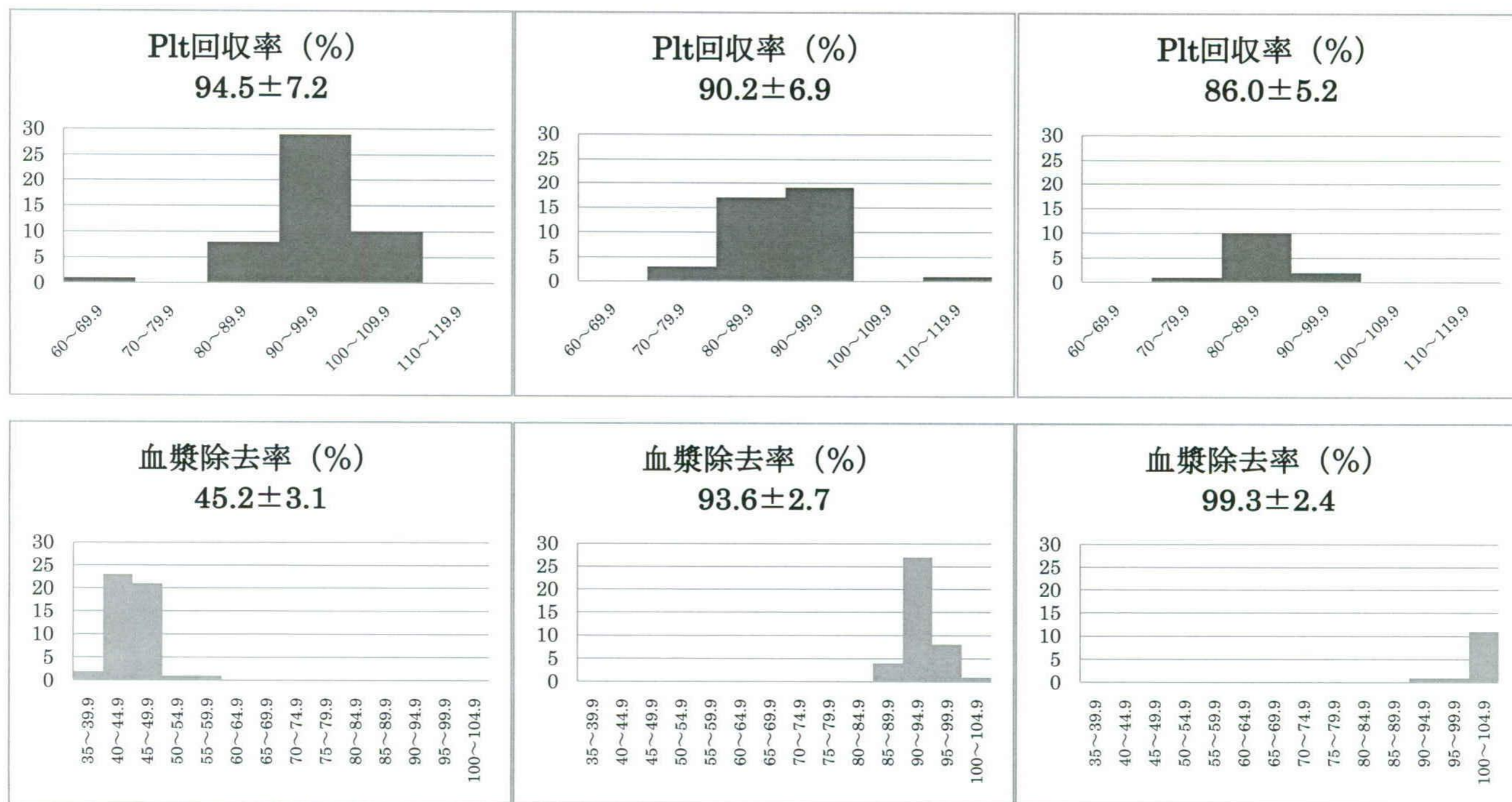
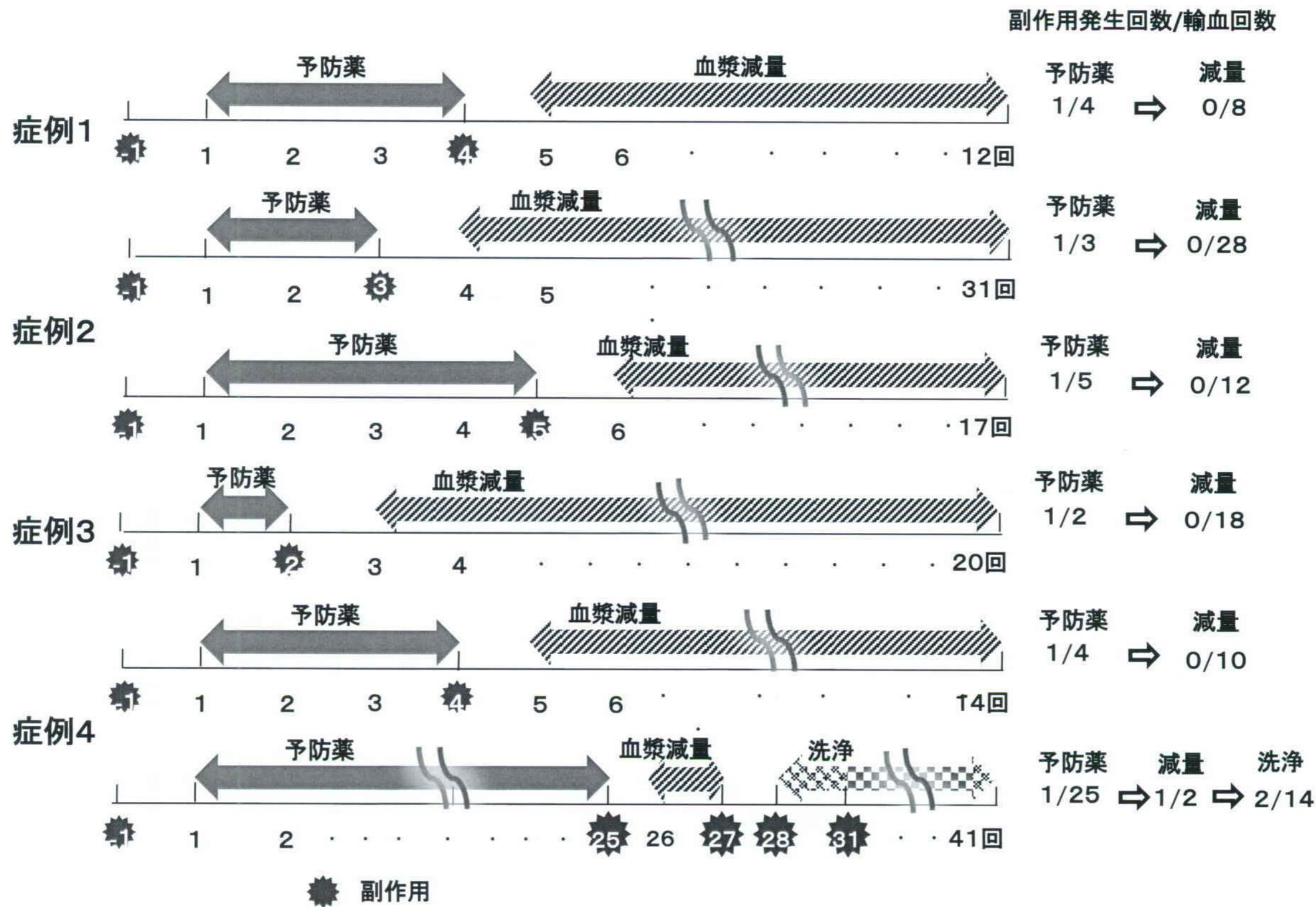


図2 登録患者の経過と輸血副作用発生状況



分担研究報告書

洗浄血小板による輸血副作用予防に関する検討

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）
安藤高宣（愛知医科大学医学部輸血部）
仁田正和（愛知医科大学医学部血液内科）
三輪啓志（愛知医科大学医学部血液内科）
渡会雅也（愛知医科大学医学部血液内科）
半田 誠（慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部）
東 寛（北海道赤十字血液センター技術部）
下平滋隆（信州大学医学部輸血部）
椿 和央（近畿大学医学部奈良病院血液内科）

研究要旨

【目的】本研究は、血液製剤中最も輸血副作用発生頻度の高い血小板製剤について、原因と考えられる血漿成分を除去し、置換液に置き換える（洗浄血小板）ことにより輸血副作用を予防することを目的とする。

【方法】頻回に血小板輸血を必要とする血液疾患患者を中心に、過去に2回以上輸血副作用を発症した患者を対象とする。洗浄血小板と未洗浄血小板製剤を交互に2回ずつ投与するクロスオーバー様式の前方視的臨床比較試験を実施し、輸血副作用に対する洗浄血小板の有用性を検討する。なお、血小板置換液としては、最近開発された **M-solution (M-sol)** を使用する。本研究のプライマリーエンドポイントは洗浄血小板による輸血副作用発症率の低下、セカンダリーエンドポイントは洗浄血小板による輸血効果、および洗浄血小板の血小板数、血漿除去率など品質の検討とする。研究期間としては平成21年度から2年間を予定し、目標症例数としては最大50例を見込んでいる。研究は当初愛知医科大学病院で開始するが、その後、研究協力機関を拡大してゆきたいと考えている。

【意義】現在、輸血副作用の治療あるいは予防として抗ヒスタミン剤、ステロイド剤が投与され、症状の消失、軽減化が図られる場合もあるが、症例によっては殆ど効果が認められず、さらにはアナフィラキシーショックなど重篤な症状を呈する症例も少なくない。このような症例には血漿の減量ないしは洗浄が有効との報告が散見されるが、残念ながら前方視的な臨床研究を基にした有効性の報告は行なわれていない。本研究によりその有用性が検証されれば、副作用発症患者にとって直接的な利益となるばかりでなく、将来、日本赤十字社が洗浄血小板を供給するようになれば、血小板による輸血副作用の頻度を低下させ、ひいては全国の輸血副作用発症患者にとって大きな福音になるものと期待される。

研究計画書（プロトコール）

研究課題名：洗浄血小板による輸血副作用予防に関する検討

研究責任者：愛知医科大学病院輸血部（助教）宇留間元昭（内線2846）

【研究背景】近年、輸血用血液製剤の安全性に関しては、核酸増幅検査（NAT）の導入、放射線照射などの普及により感染症、輸血後GVHDなど重篤な輸血副作用は明らかに減少している。しかしながら、蕁麻疹などの軽度な副作用を含めると必ずしも激減しているとは言い難い。2007年の赤十字血液センターの報告¹⁾によると、輸血副作用は全国で1,814件あり、内1,626件（90%）を蕁麻疹などの非溶血性副作用が占めている。また、本数（バッグ数）当たりの副作用発生頻度は0.1%であり、製剤別では血小板製剤（platelet concentrate：PC）が40%を占めている。一方、厚生労働科学特別研究事業の「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」（高本班、平成17～19年度総合研究報告書）²⁾によると、副作用報告に積極的な大学、総合病院の特定5施設における輸血副作用の頻度はバッグ当たり1.48%と血液センターに比べかなり高頻度である。この差は前者が各医療施設から原因検索を兼ねて依頼された報告の集計であり、勢い重症例に偏るのに対し、後者では軽微なものも含め全副作用を集計しているためと考えられる。製剤別では特定施設でもPCが65%と過半数を占めており、製剤別バッグ当たりの発生率を見ても、赤血球製剤（red cell concentrate：RCC）、新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma：FFP）の0.6%、1%に比べ、PCでは3.7%と明らかに高頻度である。また、当院の19年度調査³⁾でも、RCC、FFPの0.9%、1.1%に比べPCは5.5%と高率である。さらに、患者当たりで見ると5.7%でバッグ当たりと同等であるが、重複を除く実患者当たりでは15.3%と極めて高い頻度である。いずれにしてもPCによる副作用が他の製剤に比べ高頻度であり、副作用全体の過半数を占めていることが分かる。

一方、輸血副作用の主な症状としては、発疹、蕁麻疹、掻痒感、アナフィラキシーなどの血漿蛋白に由来するアレルギー反応と、発熱、悪寒などの白血球に由来するものとに分類される。高本班の報告では、17年度以降、保存前白血球除去製剤が供給されて以降、副作用頻度も全体で2.01%から1.48%に、PCに限っても5.12%から3.67%に減少する傾向が認められる。しかしながら、症状の詳細を見ると、本処理により発熱反応などには有効であったものの、高頻度のアレルギー症状には有効と言えず、全体として副作用軽減の効果としては不十分であるとしている。すなわち、保存前白血球除去導入後も引き続き輸血副作用、特にPCによる副作用対策が重要と考えられる。

一般的に輸血副作用の対策としては、特に非溶血性副作用の治療として抗ヒスタミン剤、ステロイド剤が使用されている。また、頻回発症者に対しては予防的に投与される場合もある。これら投与により症状の消失、軽減化が図られる場合もあるが、症例によっては殆ど効果が認められず、さらにはアナフィラキシーショックなど重篤な症状を呈する症例も少なくない。このような症例には血漿の減量ないしは洗浄が有効との報告が散見される^{2,4-6)}。しかし、残念ながら前方視的な臨床研究を基にした有効性の報告は行なわれていない。

PCに対する血漿の減量、洗浄には置換液が必須であり、その条件として、現在の使用期限

である4日間以上、血漿と同等もしくはそれ以上血小板機能を維持できなくてはならない⁷⁾。1985年にRockら⁵⁾が洗浄血小板 (washed platelet concentrate : W-PC) の有用性を報告して以来、我が国でも1993年に清水⁸⁾によるSeto-solutionが開発され、それ以降、CompoSol, PASII, PAS IIIなど多くの置換液、洗浄液が開発され検討されている⁹⁻¹²⁾。特に最近、北海道赤十字血液センターでは、すべて市販薬で調整され、血小板機能を14日間維持可能なM-solution (M-sol)が開発された¹³⁾。本置換液によるW-PCでは目立った副作用も殆ど見られず、また輸血効果も未洗浄血小板とほぼ同等と報告されている¹³⁾。

本研究では、血小板洗浄液としてM-solを選択し、頻回輸血、特に血小板輸血を必要とする血液疾患患者の中から、2回以上の輸血副作用の既往をもつ症例を対象とし、W-PC、未洗浄血小板製剤を交互に2回投与する、クロスオーバー様式の前方視的臨床比較試験を実施し、輸血副作用に対する洗浄血小板の有用性を検討する。

【研究目的】 PCに対して輸血副作用を発症する患者に対して、血小板置換液 (M-sol) で洗浄、置換した製剤を投与し、輸血副作用に対するW-PCの有用性を検討する。

1. 第一義的目標 : W-PCによる輸血副作用の発症率の低下
2. 第二義的目標 :
 - 1) W-PCによる輸血効果
 - 2) W-PCにおける血小板数、血漿除去率など品質の検討

【研究対象及び方法】

(1) 対象患者・目標症例数 :

1. 血液疾患患者で、2回以上輸血副作用の既往がある患者。
2. 本研究に同意をした患者。
3. 年齢20歳以上の患者。性別は問わない。
4. 重篤な心、腎、肝疾患、感染症を伴わない患者。
5. 担当医により臨床試験参加が可能と判断された患者。

(除外基準)

1. アナフィラキシーショックなど重篤な副作用の既往のある患者。
2. 抗血小板抗体を有する血小板輸血不応患者。
3. 抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの常用患者。
4. 担当医により臨床試験参加が困難と判断された患者。

目標症例数 35例 (最大50例) : 本研究では未洗浄、洗浄血小板の投与でそれぞれの副作用発生率が20%、5%と想定され、これを基に有意差を検証するためには35例が必要と算定される。ただし、IC取得時などの脱落症例を考慮すると最大50例は必要と考えられる。

(2) 実施項目 :

1. 実施方法 洗浄、置換液にはM-sol (注射用蒸留水、硫酸マグネシウム、ACD-A液、7%炭酸水素ナトリウム、酢酸リンゲルで調整し、除菌フィルターに通した

のち、真空パックで保存。PHは6.4-7.1に保つ)を用い、輸血に用いるPC(10-20単位)は採血後4日以内で、さらに洗浄後速やかに患者に投与する。洗浄液の調整には標準作業手順書(SOP)を作成し、輸血用無菌接合装置を使って、対応の分離バッグに移す。さらに洗浄後製剤のサンプルを保管する。投与方法は同一患者に対して、W-PCと未洗浄血小板製剤をそれぞれ交互に2回ずつ投与する(計4回)。尚、副作用発生時には抗ヒスタミン剤等を投与しても良いこととする。

2. 投与方法 同一患者



3. 評価内容 患者

- ①. 副作用の評価には副作用症状17項目を用いる。
- ②. 当日輸血前 血小板値
- ③. 輸血後翌朝 補正血小板増加数(CCI)

製剤

- ①. 洗浄前 血小板数(血液センターからの資料)
- ②. 洗浄後 PH、血小板数、MPV、製剤の容量、血漿除去率(TP)

(3) 予想される臨床上の不利益及び危険性:

洗浄液(M-sol)はすべて許可されている薬剤及び輸液製剤からなっており、調整方法も確立しているため、危険性はほとんどないと考えられ、事実他施設でM-solを使用した経験では重篤な副作用は報告されていない。万一、アナフィラキシー反応、ショック、敗血症などの重篤な副作用発生時には直ちに投与を中止し、ステロイド剤、抗生物質投与等の適切な処置を行う。

洗浄処理による血小板数の減少、機能低下は可能性として否定しきれないが、報告¹³⁾では前者は10%前後、後者は殆どなしとされており、临床上問題は生じないと考えられる。念のため、本研究においても洗浄後製剤の血小板数、血漿除去率などを評価し検証する。患者に輸血以外の健康被害が生じた場合は健康保険の範囲内で最善の治療を行う。

(4) 研究の参加・不参加:

治療の有効性、副作用、合併症を十分説明した上で文書にて同意を得る。血小板輸血時の輸血副作用に対しては抗ヒスタミン剤、ステロイド剤投与が標準治療となっており、本研究参加によっても同様な治療を受けることになっていることから、患者の不利益となることはなく、むしろ洗浄血小板投与により副作用軽減の利益を受けることが可能で