

表 3. 輸血関連循環過負荷 (TACO)

-
1. 輸血中・輸血後 6 時間以内に発症
 2. 下記の内、4 症状を認める
 - a. 急性呼吸不全
 - b. 頻脈
 - c. 血圧上昇
 - d. 胸部 X 線で肺浸潤影
 - e. 輸液・輸血過負荷を認める
-

表 4. 輸血後 GVHD

-
- ・ 輸血後 1～6 週間に発症
 - ・ 臨床症状
 - 発熱、赤斑、肝障害、下痢、汎血球減少
 - ・ 発症後の受血者の体組織や血液中に供血者由来リンパ球の存在を証明する。
 1. Possible
臨床症状を認めるが、体組織や血液でキメリズムを認めない
 2. Probable
臨床症状を認め、皮膚や骨髄で供血者リンパ球を認める
 3. Definite
臨床症状を認め、皮膚や骨髄で供血者リンパ球およびキメリズムを認める
-

表 5. 輸血後紫斑病 (PTP)

-
- ・ 赤血球製剤の輸血 5～12 日後に、血小板減少を認める
 - ・ 受血者の血清中に抗血小板抗体 (抗 HPA 抗体) を認める
 1. Possible
血小板減少を認める。
 2. Probable/Definite
受血者の血清中に抗血小板抗体 (抗 HPA 抗体) を認める
-

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（愛知医科大学病院輸血部）
研究協力者： 加藤栄史（愛知医科大学病院輸血部）
宇留間元昭（愛知医科大学病院輸血部）
半田 誠（慶応義塾大学病院輸血・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（大阪大学医学部附属病院輸血部）
下平滋隆（信州大学医学部附属病院輸血部）

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 6 施設を対象に、本研究班で作成した副作用症状項目、診断項目を取り入れた 2 種類の調査票を用い、輸血副作用の集計を行なった。本年度は、昨年度と同様、輸血バッグ数に加え、患者数からの集計も行い、昨年度の結果と比較検討した。

【方法】定点観測拠点としての特定 6 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、慶應義塾大学病院）を対象に、平成 21 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。特に、本年度は重症副作用にも注目し、集計を行なった。また、本調査では輸血バッグ数に加え、延べ患者数、および実患者数からも検討を加えた。

【結果と考察】

1. 血液製剤の使用状況：慶応義塾大学病院 1 施設を加えた集計のため、輸血バッグ数は 64,660 バッグ、述べ患者数は 46,688 人、実患者数は 10,262 人と、平成 20 年次（5 施設）に比べ、約 30% 純増した。ただし、製剤別などの割合から見る限り、輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数の全てにおいて前年次と大きな相違は認められず、解析に問題は生じないものと判断された。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 RCC の割合に差はなかったが、PC の割合が 33% と多少多かった。実患者で見ると RCC の割合が 62.6% と多く、FFP と PC の割合が少なかった。また、実患者当りの輸血バッグ数は RCC に比べ FFP と PC が約 40% 多く、輸血回数では RCC、FFP に比べ PC が倍近く輸血されており、前年次と同様の結果であった。

2. 輸血副作用発生率：全製剤におしなべたバッグ当りの副作用発生率は 1.68% であり、前年次の発生率 1.35% に比べ明らかに高率であった。患者数から見ると、副作用を発症した延べ患者 989 人に対し、同一患者を除いた実患者は 553 人と約半数であり、また、実患者

当りの頻度は 5.39%と算定され、バッグ当りの 3.2 倍の高頻度であった。このことは副作用を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。副作用の製剤別割合では全ての項目で、PC が過半数を占め、副作用の主な原因製剤であることが示された。製剤別の副作用発生率を見ると、バッグ当りと延べ患者当りはほぼ同頻度であり、RCC が 1%弱、FFP が 2%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 が 2.86%、FFP が 4.88%に対して、PC は 13.63%と極めて高率であり、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。平成 20 年次と比べると、副作用発生率は全ての項目で高率であった。ただ、製剤別の発生率から見ると、PC による発生率に大きな変化は見られないものの、RCC と FFP による発生率は明らかに上昇しており、副作用発生率上昇の原因は RCC と FFP にあると考えられた。ただし、両製剤に関して調査両年次間に保存前白血球除去を含めた差は認められず、発生率上昇の原因は明らかではない。

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認められる。RCC は何れの項目においても発熱、悪寒などの発熱反応が約 1/3 を占め、蕁麻疹、発疹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 はアレルギー反応の占める割合が 8 割前後と高く、副作用の殆どがアレルギー反応であった。次に、副作用種類を詳細に見ると、RCC では実患者当りで発熱 (0.95%)、蕁麻疹 (1.03%) が他の症状に比べ高率であった。一方、FFP では蕁麻疹 (3.24%)、掻痒感 (1.53%) が高率であり、PC に関しては蕁麻疹 (9.34%)、掻痒感 (5.78%) が特に高率であり、PC 輸血患者の 1 割弱がこれらの症状を発症していた。また、平成 20 年次と比べると、実患者当りで RCC による発熱 (0.57%から 0.95%)、FFP による蕁麻疹 (2.38%から 3.24%) が明らかに高率となった。すなわち、RCC と FFP の副作用発生率の上昇は、RCC の発熱、FFP の蕁麻疹の増加によるものと考えられた。これらの原因については、RCC における採血から白血球除去処理までの時間、FFP における血漿量の増量などが可能性として挙げられるが、今後、さらなる調査研究が必要と考えられる。

また、副作用発症例中、重症副作用は実患者数で 23 例 (4.16%) であり、製剤別に見ると、RCC が 0.06%に対し、FFP と PC が約 0.5%と約 10 倍の頻度であった。さらに、重症副作用の内訳を見ると、重症アレルギーが 17 例と大部分を占め、主に、FFP と PC で発症していた。すなわち、重症アレルギーが血漿を多く含む製剤で高率に発症していることは事実であり、今後さらに注意深く観察してゆく必要があると考えられる。

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、致死率の高い輸血後 GVHD は放射線照射の普及

により減少した。さらに、免疫学的副作用の防止策として保存前白血球除去処理が平成 19 年次より全製剤に導入されたが、特定施設では一定の効果が見られたものの、全国調査では明らかな効果は認められていない¹⁾。このような免疫学的副作用を中心とする比較的軽症な輸血副作用、および輸血関連急性肺障害 (Transfusion Related Acute Lung Injury: TRALI) や過誤輸血などの重篤な副

作用について詳細な状況は必ずしも明確になっておらず、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た。

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が把握されているとは言い難い。このため本研究班²⁾においては、全国的に統一した記載形式および副作用項目を用いることにより副作用報告を全国的に普及すべく、17項目からなる症状項目表 (表1)、8項目からなる診断項目表 (表2) を作成した。現在、浜口班 (日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立に関する研究、H20-医薬一般-010) とも協力し、オンライン報告を推進すると同時に上記2表の普及を図っており、多くの施設に受け入れられつつある。本研究では、我国における輸血副作用の実態を把握するため、副作用把握に積極的な特定6施設を対象とし、上記2表を基に、副作用集計を実施した。

また、我国における輸血副作用については従来、輸血バッグ数から見た集計が多く、輸血を受けた患者から算定した報告はほとんど見当たらない。すなわち、輸血患者における発症頻度を把握する上で、また副作用に対する治療、予防策を検討する上でも、患者当りの頻度を把握する必要がある。この観点から、本年度も昨年度と同様、輸血バッグ数に加え、患者数からの集計も行った。さらに、重症アレルギー、TRALI、輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload: TACO)、過誤輸血などの重症副作用の発生頻度についても検討した。

B. 研究方法

輸血副作用把握について積極的に取り組んでいる特定6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、慶応義塾大学病院) 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21年1月から12月までの1年間とした。調査票は本研究班で作成した副作用の症状項目表、診断項目表の2種類の調査票を用いた (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事件数、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、本調査では、実患者数は延べ患者数から同一患者分を除いた人数として算定した。

C. 研究結果

1. 血液製剤の使用状況 (図1、表3)

血液製剤の使用状況について、今年次は、慶応義塾大学病院を加えた6施設の集計のため、輸血バッグ数は64,660バッグ、延べ患者数は46,688人、実患者数は10,262人と平成20年次 (5施設の集計) に比べ約30%純増した。しかしながら、製剤別の割合から見る限り、図1に示すごとく、いずれの項目においても20年次に比べ大きな差は認められなかった。すなわち、輸血バッグ数からみると、濃厚赤血球製剤 (red cell concentrates: RCC) が54.2%と約半数を占め、残りを新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) と濃厚血小板 (platelet concentrates: PC) が各々21.0%、24.8%と約1/4を占めていた (図1A)。延べ患者数では、RCCは同等の割合であったが、PCが33.0%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 (図1B)。一方、実患者数では、RCCが62.6%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1C)。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。

各製剤の使用状況を見る目的で、実患者当りの輸血バッグ数、輸血回数を検討した。その結果、表 3 に示す様に、平均輸血バッグ数は RCC が 5.5 バッグ、FFP が 7.7 バッグ、PC が 7.7 バッグであり、FFP と PC が RCC に比べバッグ数にして 40%多く輸血されていた。また、平均輸血回数では、RCC の 3.8 回、FFP の 3.9 回に比べ、PC では 7.4 回と倍近く輸血されていた。さらに、平成 20 年次との比較では、FFP の平均輸血バッグ数のみが 1.1 バッグの減少を示したが、これ以外に大きな変化は認められなかった。

2. 輸血副作用発生率 (図 2、3、4、5、6、表 4、5)

図 2 に示すごとく、輸血副作用を発生した製剤バッグ数は 1,084 バッグ、輸血バッグ当りの頻度は 1.68%であり、昨年度の発生率に比べ増加傾向にある。延べ患者数は 989 人で、延べ患者当りの頻度は 2.12%とバッグ当りより高頻度であった。同一患者を除いた実患者数は 553 人で、実患者当りの頻度は 5.39%と算定され、バッグ当りの 3.2 倍の高頻度であった (図 2)。このことは輸血副作用を発症する患者は全輸血患者の約 5%強を占め、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。一方、平成 20 年次と比較をすると、輸血副作用発生率はいずれの項目でも明らかな増加 ($p < 0.01$) を示した。

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 24%、FFP が 16~21%であったのに対し、PC が 56~59%と半数以上を占めていた (図 2A, B)。一方、実患者数では FFP はほぼ同じ割合であったが、RCC は 33.3%と多く、PC は 51.1%と少なめであった (図 2C)。さらに、平成 20 年次と比較すると、全ての項目で RCC と FFP の占める割合が増え、相対的に PC の割合が減少した。

実際、製剤別の副作用発生率を検討した結

果、表 4 のごとく、バッグ当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 は 0.72%、0.99%、FFP は 1.65%、2.36%、PC は 3.81%、3.80%であった。なお、PC の頻度は他の 2 製剤に対し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 2.86%、FFP の 4.88%に対し、PC は 13.63%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。

また、平成 20 年次との比較を表 5 に示したが、バッグ、延べ患者、実患者当りの全てに関して同じ傾向にあり、RCC と FFP が各々 1.3~1.6 倍、1.4~1.9 倍と明らかに増加していた ($p < 0.01$)。一方、PC に関しては大きな変化は認められなかった。すなわち、全項目について副作用発生率が上昇した製剤は RCC と FFP であることが示された。

過去 6 年間の製剤別の副作用発生率の推移を検討した結果、施設間で変動の相違が認められた。ただし、平成 20 年次から 21 年次にかけての増加傾向は、RCC では 5 施設中 4 施設、FFP では 5 施設中全てで認められた (図 3, 4)。ただし、PC に関しては大きな変化は見られなかった (図 5)。

3. 輸血副作用の種類 (図 6、7、8、9、表 6)

調査期間中、重症輸血副作用としては、TRALI 1 例、TACO 2 例、輸血過誤以外の原因による溶血性副作用 2 例、B 型肝炎ウイルスの感染症 1 例および重症アレルギー 17 例の計 23 例が報告されたのみであり、輸血副作用の殆どが相対的に軽症な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 6A 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 36.4%と約 1/3 を占め、蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応は 46.6%とほぼ半数を占めていた。延べ患者数および実患者数に関しても、輸血バッグ数と同様の割合で

あった。次に、FFPでは図6B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77.5%と高く、発熱反応とアレルギー反応を除いたその他の副作用が17.2%を占めた。延べ患者数および実患者数に関しても、同様の割合であった。一方、PCでは図6Cのごとく、輸血バッグ数に関して、アレルギー反応が85.9%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ほぼ同様の割合であった。

次に、各製剤毎の副作用の種類について、RCCにおける副作用症状の発生率を検討した結果、図7のごとく、実患者当りでは発熱が0.95%、蕁麻疹が1.03%と他の症状に比べ高率であった。また、平成20年次に比べ、発熱が0.57%から0.95%と約2倍の増加を示した($p<0.01$)。さらに、重症アレルギーなどの重症副作用の頻度が0.06%であった。一方、FFPでは、図8のごとく、蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、実患者当りで各々3.24%、1.53%であった。特に、蕁麻疹は平成20年次に比して約1.4倍の増加を認めた($p<0.05$)。また、重症副作用については0.46%とRCCより高率であり、前年次より有意に高かった($p<0.01$)。また、PCに関しては、図9のごとく、蕁麻疹、掻痒感が実患者当りで各々9.34%、5.78%と相対的に高率であった。前年次よりは減少したものの、PC輸血患者の約0.5-1割がこれらの症状を発症していた。重症副作用についても、FFPと同様、0.53%とRCCより高率であった。

重症副作用の診断別の実患者数を検討した結果、表6のごとく、重症アレルギーについてはRCCが1例であるのに対し、FFPとPCでは各々6例、10例と圧倒的に多数であった。その他、TRALIがFFPで1例、TACOがRCCとFFPで1例ずつ、過誤輸血以外の原因による急性溶血がRCCで2例、およびB型肝炎ウイルス感染症がPCで1例であっ

た。これらを合わせると23例であり、副作用実患者553例中4.16%、輸血実患者10,262例中の0.22%に相当する。

D. 考察

本年度の調査では、慶応義塾大学病院を加え、6施設を対象としたことにより、輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数が前年次より約30%純増した。しかし、輸血バッグ数、延べ患者数、実患者数の製剤別割合、さらに、1患者当りの輸血バッグ数および輸血回数に関しては前年次と大きな変化は認められず、本年度の解析に影響を与えた可能性は少ないと考えられる。

本年度調査における輸血副作用発生率はバッグ当りで1.68%、延べ患者当りで2.12%、実患者当りで5.64%と全ての項目において、前年次より有意に高率であった($p<0.01$)。また、輸血副作用の製剤別割合でもRCCとFFPの割合が前年次に比べ増加し、相対的にPCの割合が減少していた。製剤別の発生率を見ると、PCではほぼ同頻度であったが、RCCならびにFFPの発生率が前年次より有意に高率であった($p<0.01$)。この発生率の上昇に関し、追加された慶応義塾大学病院における発生率はむしろ低く、前述の理由も考慮に入れると1施設追加による影響はほとんどないものと判断される。

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などがあり、これらの副作用は主に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、特に、発熱反応に関しては、白血球から産生されるサイトカインなどの活性因子が原因と考えられている。また、白血球除去未処理RCCでは採血後の保存期間とサイトカインなどの活性因子の蓄積量との間に正の相関が認められるとの報告がある³⁾。これらの背景を基に、欧米ならびに我国では、副作用予

防策の一環として、保存前白血球除去処理が導入され、一定の効果が得られている^{1,4,5)}。

今回の調査では平成 21 年次における副作用発生率が 20 年次に比べ有意に上昇していたが、我国では平成 19 年次より全製剤に対し保存前白血球除去処理が導入されており、こと白血球除去に関する限り、両年次の間に製剤の変化はない。残る可能性として、血液センターの集約化に伴う採血から白血球除去処理までの時間延長が考えられるが、時間単位の差であり、両年次間の製剤の大きな差とは考えにくい。

一方、蕁麻疹や掻痒感などのアレルギー反応は可溶抗原などのタンパクなどに起因すると考えられており、輸血量依存性に発生率が高くなるとの報告もある⁶⁾。日本赤十字社は FFP に関し、平成 19 年 8 月より 1 バッグ中の血漿量を 1.5 倍に増量し供給している。実際、本調査においても蕁麻疹や重症アレルギーなどのアレルギー反応の発生率が平成 20 年次に比べ、高率であった。ただし、20 年次にはすでに 1.5 倍の増量が行われており、21 年次における発生率上昇の原因とは考えにくい。いずれにしても両年次間における RCC、FFP の明らかな製剤間差は認められず、副作用発生率上昇の原因については今後、さらなる調査研究が必要と考えられる。

輸血副作用に関し、本年度も昨年度と同様、バッグ数に加え、患者数からも検討を加えた。延べ患者数 989 人に対し、実患者数は 553 人 (55.9%) と約半数になり、同一患者に複数回発生しているものと考えられた。実患者一人当たりの副作用発生率は 5.64% であり、バッグ当たり 1.68% の 3.4 倍の高頻度であった。製剤別の発生率を見ると、実患者当たりの発生率は RCC の 2.86%、FFP の 4.88% に比べ、PC では 13.63% と極めて高率であり、平成 20 年次の 12.70% と同様の値であった。海外でも、PC 輸血患者の 22% に副作用を発症したとの報告もある⁷⁾。一因として、患者当り

の輸血回数による影響が考えられ、実際、安藤ら⁸⁾は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。本調査でも実患者当たりの平均輸血回数は RCC の 3.8 回、FFP の 3.9 回に比べ、PC では 7.4 回と約 2 倍頻回であった。PC の主な副作用であるアレルギー反応は製剤中の可溶抗原などのタンパクに起因すると考えられており、事実、本研究でも保存前白血球除去処理はアレルギー反応に対して無効である事を報告した¹⁾。Heddle ら⁹⁾は血漿除去 PC が白血球除去に比較し、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。今後、PC による副作用発生率を軽減するには、洗浄血小板など血漿を除去することも有力な対応策の一つと考えられた。

NAT などの導入により輸血後感染症は激減したが、本調査でも依然として TRALI や重症アレルギーなどの重症副作用が認められている。感染症以外の重症副作用の発生率は輸血後感染症の約 1000 倍であるとの報告もある⁶⁾。事実、我々の過去 6 年間の調査で B 型肝炎ウイルス感染症は 1 例のみであり、重症副作用の殆どが重症アレルギー、TRALI、TACO などであった。本年度の調査では、年間の重症副作用は、総副作用実患者数 10,262 例中 23 例 (0.22%) であり、製剤別に見ると、実患者当たり RCC の 0.06% に対し、FFP では 0.46%、PC では 0.53% と 10 倍近い頻度であった。さらに、重症副作用の内訳を見ると、重症アレルギーが 17 例 (73.9%) と高頻度であったが、確かに重症副作用の多くは TRALI と重症アレルギーであるとの報告もある¹⁰⁾。また、製剤別に関して、重症アレルギーの発生頻度は、10 万バッグ中、RCC の 7.8 バッグに対して、PC では 13 バッグと相対的に高頻度であると報告されている¹⁰⁾。本調査における製剤別ほどの差ではないものの、重症アレルギーが FFP と PC など血漿を多く含む製剤で高率に発症していること

は事実であり、今後さらに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、半田誠、奥山美樹、藤田浩、富山佳昭、下平滋隆：特定施設における輸血副作用の実態調査。厚生労働省科学研究費補助金「輸血副作用把握体制の確立—特に免疫学的副作用の実態把握とその対応—」平成20年度報告書2009：28-35.
2. 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2008：17-37.
3. Vamvakas E, Blajchman MA: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; 21: 327-48.
4. 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.
5. 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.
6. Hendrickson JE, Hillyer CD: Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759-69.
7. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, et al.: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion* 2003; 43: 1545-52.
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. 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.
10. Keller-Stanislawski B, Lohmann A, Gunay S, et al.: The German haemovigilance system –reports of serious adverse transfusion reactions between 1997 and 2007. *Transfusion Med* 2009; 19: 340-49.

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22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21年 1月 1日～平成21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22年1月31日まで
 調査期間:平成21年 1月 1日～平成21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。

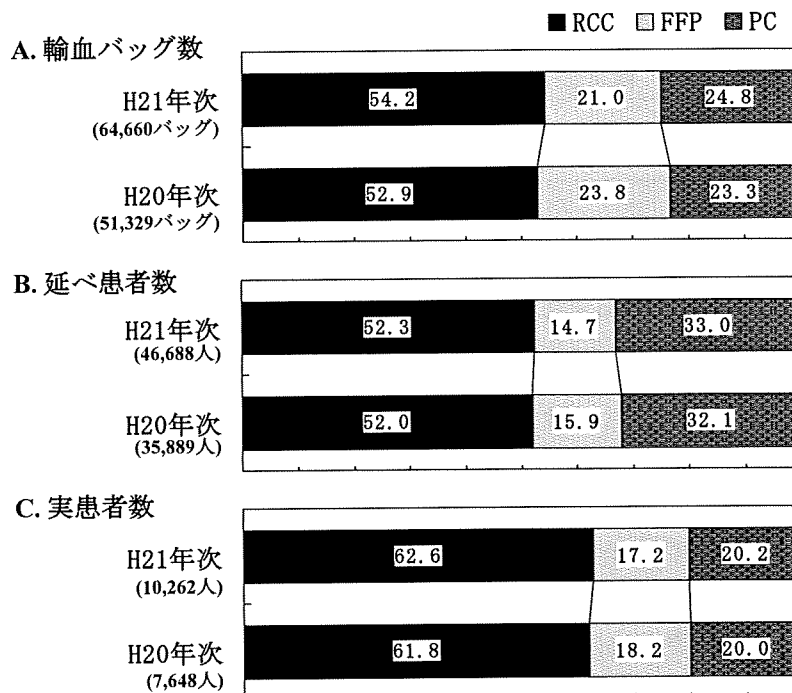
2. A)の症状項目について、診断が確定した症例の症状分は除いて下さい。

(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. 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. 製剤別の輸血量の比較 (H20年次 vs H21年次)



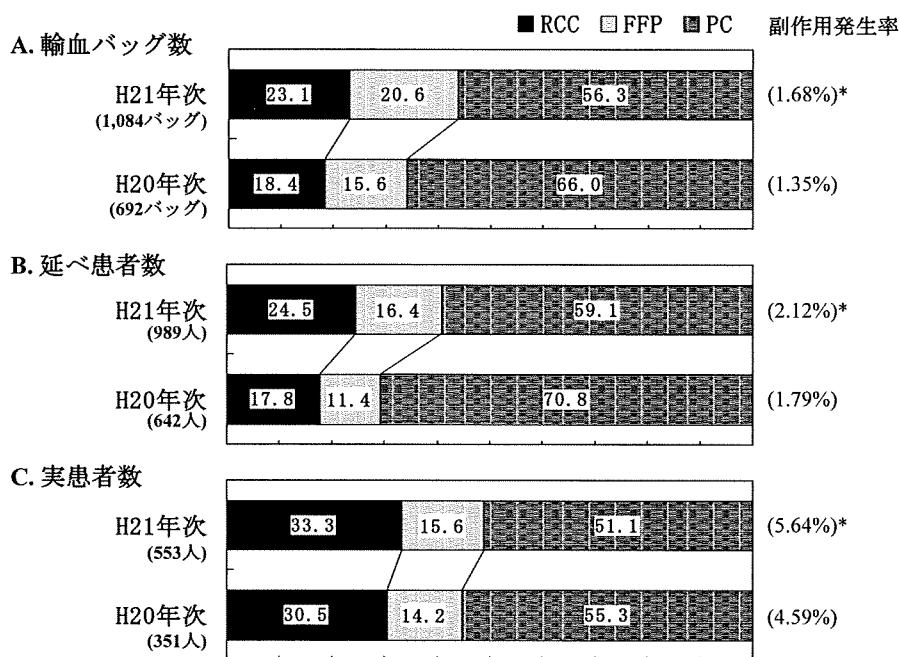
※H20年次は5施設、H21年次は6施設

表3. 実患者当りの輸血バッグ数と輸血回数

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	
	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21
A	5.3	5.1	4.1	3.8	5.8	6.6	2.3	2.9	8.7	8.7	8.5	8.4	6.0	6.0	4.6	4.5
B	7.3	7.4	3.5	3.6	9.4	9.8	2.4	2.6	7.3	6.6	6.7	5.9	7.8	7.7	4.0	3.9
C	5.3	5.5	4.6	4.8	9.7	8.7	4.8	4.6	12.0	12.8	12.0	12.6	7.1	7.3	6.4	6.6
D	4.5	4.9	2.8	3.2	5.4	6.3	2.3	2.4	6.1	6.9	5.9	6.9	4.8	5.5	3.2	3.6
E	6.1	3.7	5.2	3.7	12.0	8.9	8.7	8.9	5.2	4.9	5.1	4.9	7.3	5.0	6.1	5.0
F		5.7		3.9		5.3		2.4		8.3		7.8		6.2		4.3
平均	5.7	5.5	3.9	3.8	8.8	7.7	4.1	3.9	7.8	7.7	7.5	7.4	6.7	6.3	4.7	4.5

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 (H20年次)
RCC; 1.4バッグ、FFP; 2.0バッグ、PC; 1.0バッグ、全体; 1.4バッグ (H21年次)

図2. 製剤別の輸血副作用の比較 (H20年次 vs H21年次)



※H20年次は5施設、H21年次は6施設
 * : H20年次に比較して有意に高率 ($p < 0.01$)

表4. 製剤別の副作用発生率 (H21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	0.94	1.27	3.57	1.84	4.22	8.16	4.72	4.90	14.98	2.05	2.71	6.17
B	0.43	0.57	2.04	1.79	2.52	5.36	2.18	1.75	6.87	1.16	1.28	3.91
C	0.83	0.96	4.29	2.02	3.83	9.80	2.93	2.97	18.28	1.73	1.92	7.69
D	1.14	1.92	4.98	1.07	1.95	4.64	5.54	5.16	21.19	1.97	2.88	7.40
E	1.11	1.11	1.50	2.24	2.24	4.68	3.35	3.35	11.56	1.96	1.96	5.56
F	0.34	0.50	1.70	0.77	1.67	2.88	5.33	5.68	15.88	1.73	2.46	4.73
平均	0.72	0.99	2.86	1.65	2.36	4.88	3.81	3.80	13.63	1.68	2.12	5.64

数値は発生率 (%) を示す。

表5. 製剤別の副作用発生率の比較 (H20年次 vs H21年次)

A. 輸血バッグ

施設	RCC		FFP		PC		全体	
	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21
A	0.78	0.94	0.96	1.84	6.00	4.72	2.17	2.05
B	0.42	0.43	1.04	1.79	1.72	2.18	0.86	1.16
C	0.44	0.83	1.80	2.02	3.87	2.93	1.92	1.73
D	0.49	1.14	0.88	1.07	6.29	5.54	1.63	1.97
E	0.30	1.11	0.54	2.24	3.58	3.35	0.89	1.96
F		0.34		0.77		5.33		1.73
平均	0.47	0.71*	0.88	1.65*	3.82	3.81	1.35	1.68*

B. 延べ患者

施設	RCC		FFP		PC		全体	
	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21
A	1.01	1.27	2.40	4.22	6.13	4.90	2.83	2.71
B	0.55	0.57	1.20	2.52	1.81	1.75	1.12	1.28
C	0.51	0.96	3.64	3.83	3.89	2.97	2.15	1.92
D	0.77	1.92	2.11	1.95	6.49	5.16	2.49	2.88
E	0.34	1.11	0.74	2.24	3.67	3.35	1.07	1.96
F		0.50		1.67		5.68		2.46
平均	0.61	0.99*	1.28	2.36*	3.95	3.81	1.79	2.12*

C. 実患者

施設	RCC		FFP		PC		全体	
	H20	H21	H20	H21	H20	H21	H20	H21
A	3.73	3.57	3.87	8.16	19.05	14.98	6.51	6.17
B	1.85	2.04	2.53	5.36	7.34	6.87	3.22	3.91
C	2.34	4.29	8.70	9.80	23.26	18.28	7.66	7.69
D	2.02	4.98	4.03	4.64	12.88	21.19	3.94	7.40
E	1.66	1.50	3.68	4.68	6.21	11.56	3.13	5.56
F		1.70		2.88		15.88		4.73
平均	2.26	2.86*	3.60	4.88*	12.70	13.63	4.59	5.64*

数値は発生率 (%) を示す。
* : H20年次に比較して有意に高率 ($p < 0.01$)

図3. RCCにおける副作用発生率の推移 (バッグ当たり)

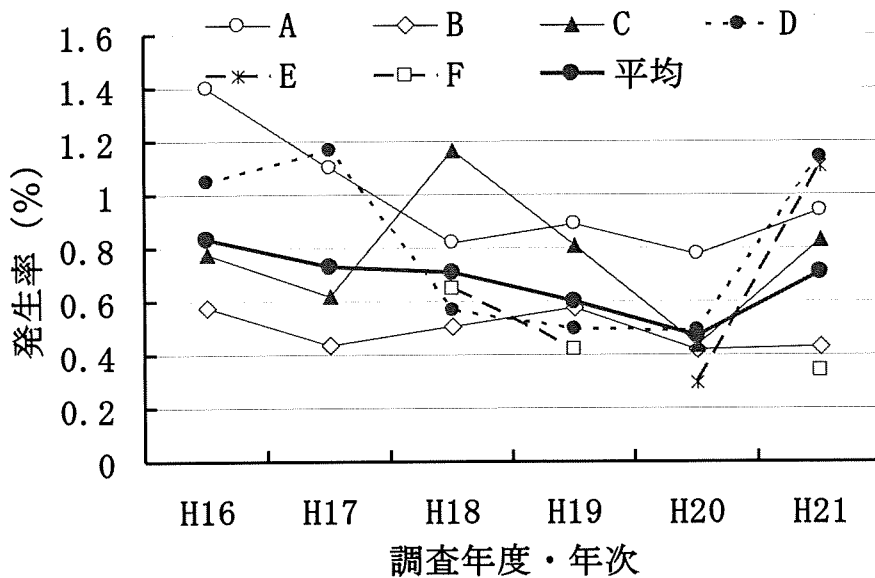


図4. FFPにおける副作用発生率の推移（バッグ当たり）

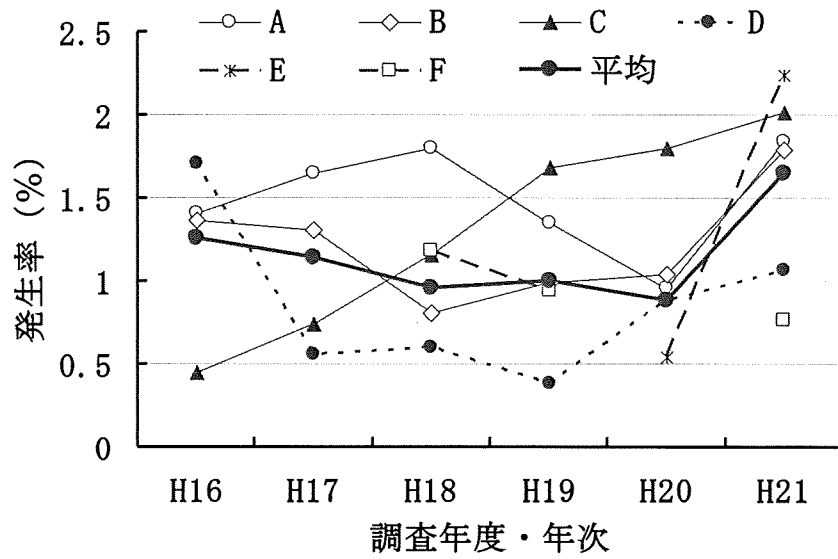


図5. PCにおける副作用発生率の推移（バッグ当たり）

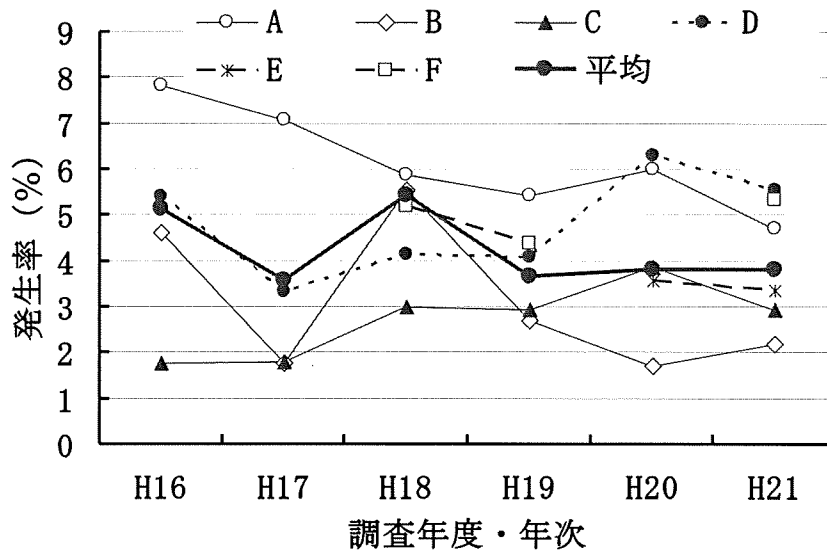


図6. 製剤別の副作用の内訳 (H21年次)

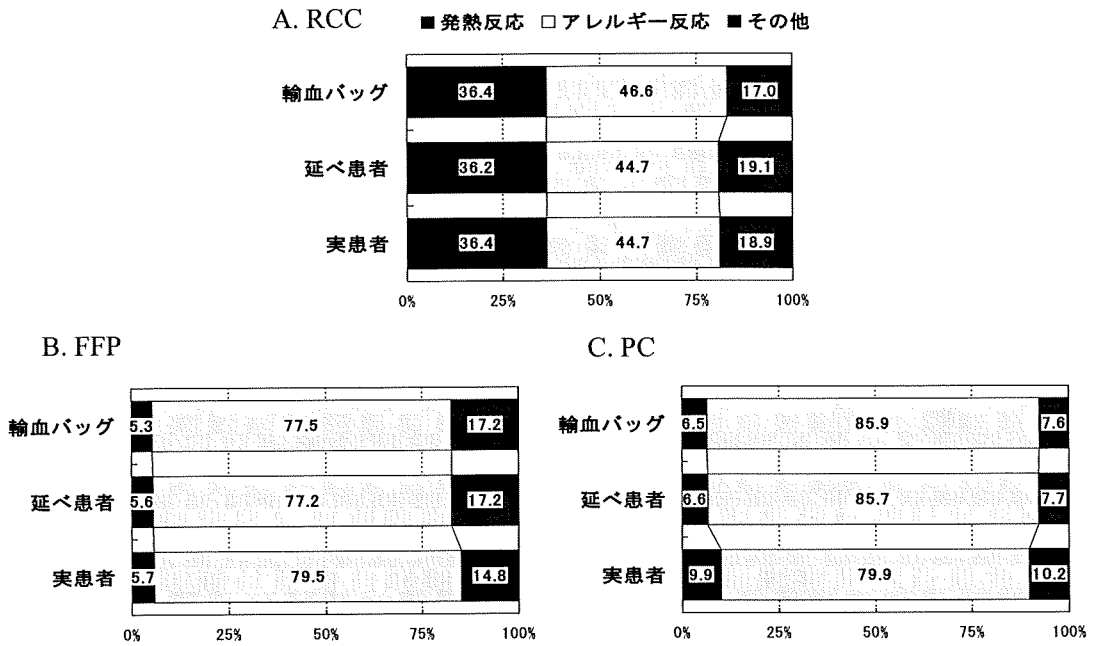
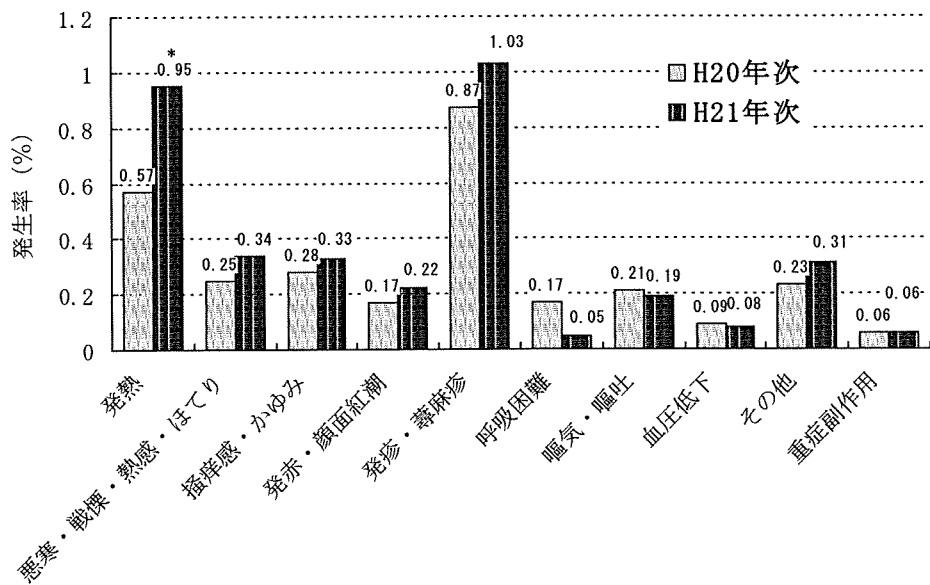
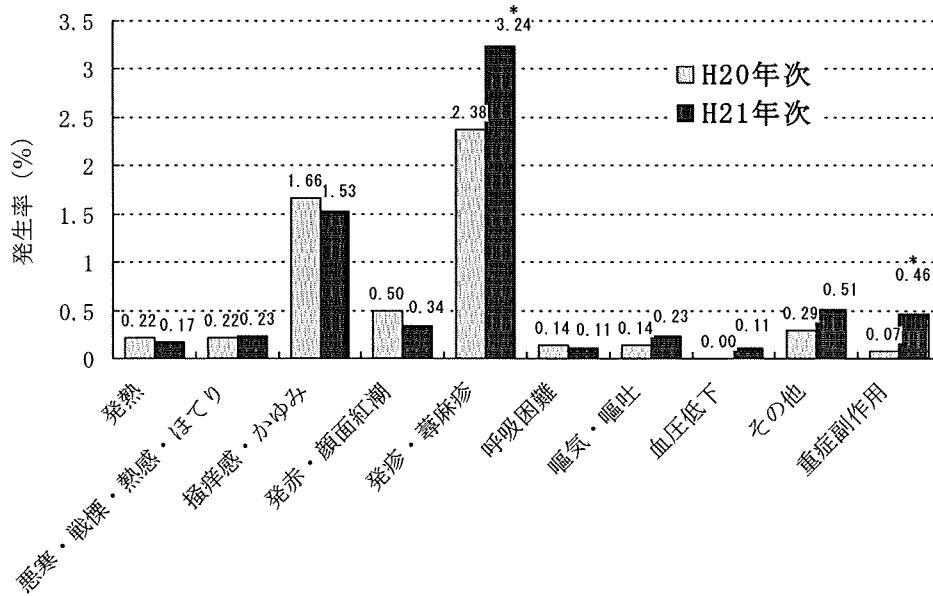


図7. RCCにおける副作用症状発生率 (実患者)



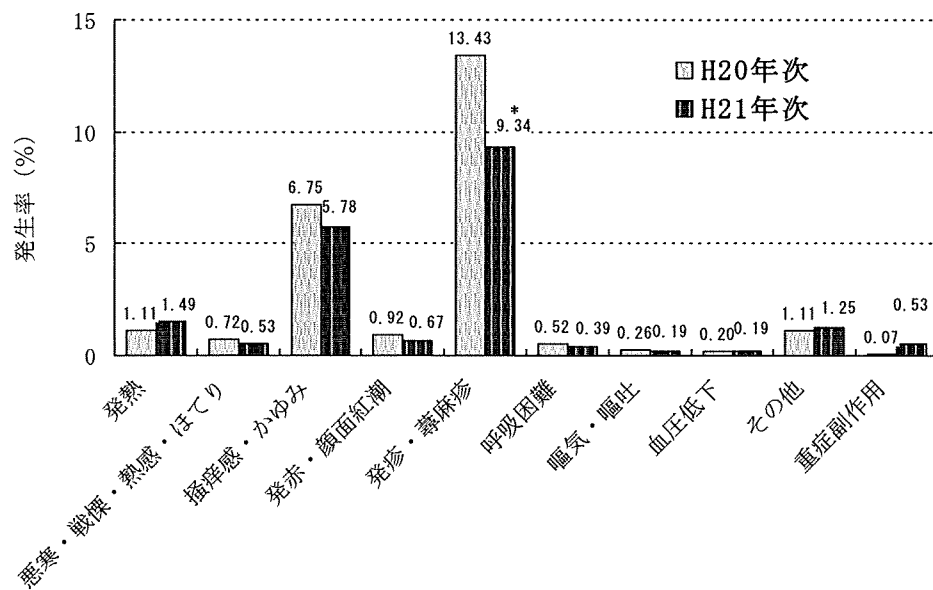
* : H20年次に比較して有意に高率 ($p < 0.01$)

図8. FFPにおける副作用症状発生率（実患者）



* : H20年次に比較して有意に高率 ($p < 0.05$)

図9. PCにおける副作用症状発生率（実患者）



* : H20年次に比較して有意に低率 ($p < 0.05$)

表6. 重症副作用における診断別の症例数
(H21年次の実患者数)

	重症アレルギー	TRALI	TACO	急性溶血	HBV	合計
RCC	1	0	1	2	0	4
FFP	6	1	1	0	0	8
PC	10	0	0	0	1	11
全体	17	1	2	2	1	23

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：血漿減量血小板の臨床効果

分担研究者：半田誠（慶応義塾大学 輸血・細胞療法部）

研究協力者：上村知恵、松橋博子、渡邊直英（慶応義塾大学 輸血・細胞療法部）
森毅彦、岡本真一郎（慶応義塾大学 血液内科）

研究要旨

【目的と方法】血小板輸血に合併するアレルギー反応の予防策として、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、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。しかしながら、院内製剤である置換、洗浄血小板の普及は未だ限定的である。我々の施設では以前より、血漿を45%程度に減量した血小板製剤（血漿減量PC）を作製して、主に血液疾患患者に使用してきた。そして、平成20年度の前方視的検討で、そのアレルギー反応予防効果を初回治療患者6例中5例で認めた。そこで、その有効性をさらに確認する目的で、血液疾患（血液内科、小児科）を対象として、平成21年次、1年間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年間に輸血された各製剤（RC-MAP、FFP、PC）のバック数と実患者数はそれぞれ、7,444本、2,219本、3,487本、ならびに、1,296人、417人、422人であった。そのうち、アレルギー反応の主要症状である発疹・蕁麻疹を認めたのは、24本（0.3%）、12本（0.5%）、151本（4.3%）、ならびに、21人（1.6%）、8人（1.9%）、53（12.6%）人であった（表1-1、-2）。そのうち、重症アレルギーが、FFPとPCでそれぞれ、3バック（3人）、7バック（7人）認めた。PCの総使用数と使用実人数のうち、血液疾患患者の占める割合は、それぞれ、75.6%と37.7%であった。また、アレルギー反応（発疹・蕁麻疹 and/or 掻痒感・かゆみ）は全体で、172バックと63人で、そのうち、血液疾患患者の割合は、それぞれ、91.9%（158バック）と93.7%（59人）と大部分を占めた（表2）。58人の患者のうち、前処置なしで未処理PC、前処置ありで未処理PC、前処置ありで血漿減量PC、前処置ありで置換洗浄PCを使用したのが、それぞれ、3人、42人、12人、1人であった。そこで、アレルギー反応の発生状況と前処置の有無、使用PCの処理法について、個々の症例について解析した。処理なしPCのみを使用した群（45人）のうち、前処置なし、ステロイドホルモン、抗ヒスタミン薬、両者併用処置を行った場合の副作用発生率は、それぞれ、9.0%、12.45%、3.28%、9.42%であった。重症反応はいずれも前処置なしの4例4回の輸血でのみ認めた（表3-1）。一方、処理PCを使用したのは13例で、前年までの副作用で継続的に洗浄PCを使用している1例を加えた14例での分析では、未処理PCのみ、前処置あり未処理PC、血漿減量PC、洗浄PCでの副作用発生率は、それぞれ、33.33%、20.34%、10.10%、0%であった（表3-2）。重症反応は前処置あり未処理PCの1例で発生した。

【考案/まとめ】アレルギー反応に対する血漿減量PCの予防効果を示すデータが得られたが、その有効性は洗浄PCに比較して不十分であることが示唆された。一方、前投薬の予防効果は明らかでないものの、その重症度をさげることには貢献している可能性が示唆された。今後は、血漿減量PCから血漿置換PCに全面的に転換して、血液疾患における副作用発生率を今後1年間モニターし（Before and after スタディ）、その臨床的効果を検証してゆく。

A. 研究目的

血小板輸血に合併するアレルギー反応は日常診療でしばしば遭遇する副作用で、ときにアナフィラキシーやショックなどの重篤な反応に発展する。その予防策として、ステロイドホルモンや抗ヒスタミン剤などの予防薬の前投与が経験的に広く行われ、さらに、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。しかしながら、手間と費用がかかり、かつ、品質を保証するための設備と技術を要することから、院内製剤である置換、洗浄血小板の普及は未だ限定的である。我々の施設では以前より、置換洗浄液を準備しないで、遠心操作だけで血漿を45%程度に減量した血小板製剤（血漿減量PC）を作製して、主に血液疾患患者に使用してきた。そして、平成20年度の前方視的検討では、そのアレルギー反応予防効果を初回治療患者6例中5例で確認することができた（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、輸血副作用把握体制の確立-とくに免疫学的副作用の実態把握とその対応-、主任研究者：高本滋、平成20年度総合研究報告書）。そこで、その有効性をさらに確認する目的で、血液疾患（血液内科、小児科）を対象として、平成21年次、1年間の副作用発生状況を副作用報告書から後方視的に分析して、予防薬の前投与も含めて、予防措置の効果をあらためて評価した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院では、輸血用血液製剤に伴う急性の副作用報告書の提出（原則、輸血後24時間以内）を副作用の有無にかかわらずすべての輸血で義務づけている。そして、提出された報告書は輸血部門で一元的に集計し、問題となる副作用報告は直接担当医に連絡してその評価を行い、原因の精査や対応策を提案実施している。そこで、平成21年1月1日から12月31日までの1年間における輸血用血液製剤の副作用報告書を分析して、研究班の基準に基づいて症状別、診断名別に

集計した（表1-1、1-2）。そして、その中で、ハイリスクグループである血液疾患患者（血液内科と小児科）に限定して、血小板輸血に伴うアレルギー反応を分析して、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。なお、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のみを抽出した（可能性の低いと記載されたものは除外した）。

血液内科での予防薬の前投与は、通常、輸血30分前に、ハイドロコチゾン50-100mg / クロールトリメトン10mg 静注を行った。

血小板製剤の血漿減量、洗浄処理は前回報告の通り施行した。すなわち、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（平成20年度総合報告書）。

C. 研究結果と考察

1年間に輸血された各製剤（RC-MAP、FFP、PC）のバック数と実患者数はそれぞれ、7,444本、2,219本、3,487本、ならびに、1,296人、417人、422人であった（また、副作用報告書回収率は、それぞれ、99.2%、97.3%、100%：データは表に未提示）。そのうち、アレルギー反応に起因した症状がいずれの製剤とも最も多く、その主要症状である発疹・蕁麻疹を認めたのは、24本（0.3%）、12本（0.5%）、151本（4.3%）、ならびに、21人（1.6%）、8人（1.9%）、53（12.6%）人であった（表1-1、

-2)。以前、RC-MAP で最も多かった発熱反応は、わずか3人(3本)で確認されたのみであった。診断できた副作用は重症アレルギーが、FFPとPCでのみ、それぞれ、3バック(3人)、7バック(7人)認めしたが、TRALIやTACOは皆無であった。

そこで、ハイリスクグループである血液疾患患者(血液内科、小児科)を対象として血小板輸血に伴うアレルギー反応の発生状況について検討を加えた(表2)。血液疾患に使用された血小板の本数と患者数は、それぞれ、2,637本と159人で、それぞれ全体の、75.6%と37.7%であった。そのうち、アレルギー反応(発疹・蕁麻疹 and/or 掻痒感・かゆみ)を認めたのは、それぞれ、158本と58人で、全体のそれぞれ、91.8% ($:158/172 \times 100$) と 92.0% ($:58/63 \times 100$) とそのほとんどを血液疾患が占めていた。そして、同様に、重症反応を認めた7人(7本)のうち、5人が血液疾患であった。副作用を認めた58人の患者のうち、その多く(42人)が予防薬の前投薬を行い、血漿減量PCと洗浄PCを使用したのは、それぞれ、12人と1人と多くはなかった。そこで、副作用を認めた患者について、その血小板輸血ならびに副作用発生の状況を、処理血小板使用の有無で分けて集計した(表3-1、3-2)。処理血小板を観察期間中一回も使わなかった群(45人:表3-1)において、前投薬の有無でのアレルギー症状の出現率は、前投薬なし、前投薬あり:副腎皮質ステロイド、前投薬あり:抗ヒスタミン薬、前投薬あり:二剤併用で、それぞれ、9.00%、12.45%、3.29%、9.42%であった。4人(4本:#2、#28、#31、#44)の重症反応はすべて前投薬なしで出現したことは特筆すべきであった。以上から、前投薬の予防効果は明らかでないものの、少なくともアレルギー反応の重症度を下げることには貢献している可能性が示唆された。一方、処理血小板を使用した13人と前年から洗浄血小板を継続使用している1人(#3:副作用は期間中に認めていない)の合計14人の発生状況を検討したところ、血小板未処理で前投薬なし、血小板未処理で前投薬あり、血漿減量PCを使用、洗浄PCを使用し

た場合の輸血での副作用発生率は、それぞれ、33.33%、20.34%、10.10%と0.00%であった(表3-2)。この群での重症副作用は血小板未処理・前投薬ありで、1回のみ(#12)であった。以上から、我々の血漿減量PCのアレルギー予防効果は、少なくとも洗浄PCに比較して、不確実であることが示唆され、前年までの検討と矛盾しない結果であった。

D. 結論

(1)血小板輸血に伴う急性副作用の多くを占めるのがアレルギー反応で、重症反応も含めて血液疾患がこの副作用のハイリスクグループであることがあらためて確認された。

(2)アレルギー反応の予防として経験的に使用されてきた前投薬(副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬)の効果は明らかでなかったが、その重症度をさげることには貢献する可能性が示唆された。

(3)一方、含まれる血漿を平均45%減量した血漿減量PCの予防効果は、洗浄PC(94%減量)に比較して、不確実であった。

(4)今後は、血漿減量PCから血漿置換PCに全面的に転換して、血液疾患における副作用発生率を今後1年間モニターし(Before and after スタディ)、その臨床的効果を検証してゆく(平成22年2月より検証を開始した)。

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) 蛭田芽公美、上村知恵、松橋博子、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、千葉有希乃、渡邊直英、半田誠: 一大学病院における即時型輸血副作用の現状(第5報): 保存前白血球除去の影響と血漿減量/洗浄血小板の効果について. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会、平成21年5月、大宮