

資料 4

重症アレルギーの診断基準

- ・輸血中・輸血後 24 時間以内に発症
- ・必須症状：血圧低下（輸血前より収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下）
- ・随伴症状：掻痒感・かゆみ、発赤・顔面紅潮、発疹・蕁麻疹などのアレルギー様症状
- ・参考症状：意識障害を来たす場合もある

表 1. TRALI および Possible TRALI の診断基準

1. TRALI
a. 輸血中・輸血後 6 時間以内に発症
b. 低酸素血症 PaO ₂ /FiO ₂ <300mmHg, or SpO ₂ <90% on room air
c. 胸部 X 線で両側肺浸潤影
d. 循環過負荷を認めない（表 3 を参照）
e. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子（表 2）を認めない
2. Possible TRALI
a. 輸血中・輸血後 6 時間以内に発症
b. 低酸素血症 PaO ₂ /FiO ₂ <300mmHg, or SpO ₂ <90% on room air
c. 胸部 X 線で両側肺浸潤影
d. 循環過負荷を認めない（表 3 を参照）
e. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子（表 2）を認める

表 2. 急性肺障害の危険因子

直接的肺障害	間接的肺障害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
毒物吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

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

研究分担者： 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）
 椿 和央（近畿大学医学部奈良病院血液内科）
 東 寛（北海道赤十字血液センター研究部）

研究要旨

【研究目的】 本研究では、輸血副作用について、副作用把握に積極的な特定施設を対象として、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。本年度も定点観測としての特定6施設を対象に、研究班で作成した2種類の項目表を基に、輸血副作用の集計を行った。集計には従来と同様、輸血バッグ数のみならず患者数からの集計を行い、本年度はさらに初回輸血患者、性差に関する検討も加えた。

【研究方法】 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）を対象に1年間（平成22年1月1日～12月31日）における輸血副作用を調査した。調査には研究班で作成した副作用の症状項目、診断項目ならびに感染症を取り入れた調査票を用いた。調査内容は血液製剤別の使用量、輸血副作用の発生件数および発生患者数（延べ患者、実患者、初回輸血患者、患者性別）ならびに副作用種類（症状・診断など）である。

【結果と考察】

1. 血液製剤の使用状況：総輸血バッグ数が67,911バッグ、総延べ患者数が42,826人、総実患者数が11,051人と全体にわずかな増加傾向はあったものの、平成21年次と大きな変化は認められなかった。また、初回輸血患者は5,311人（48.1%）であり、実患者の約半数に相当した。使用製剤の割合から見てもいずれの集計も昨年とほぼ同様であった。すなわち、輸血バッグ数では、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。延べ患者数ではRCCは約半数と同様であったが、FFPは13%と少なく、その分PCは35%と多かった。実患者数ではRCCは60%と多く、残りをFFPとPCは各20%と二分した。一方、初回輸血患者ではRCCは63%と若干多く、その分PCは16%と少なかった。

2. 輸血副作用発生率：副作用を発生した原因製剤の割合を見ると、PCが約半数を占め、PC>RCC>FFPの順となり、実患者ではPC: 49%、RCC: 35%、FFP: 16%であった。ただし、

初回輸血患者では RCC: 39%、PC: 31%、FFP: 30%と RCC がわずかに多いものの、ほぼ3分していた。全製剤におしなべた輸血バッグ当りの頻度は 1.12%であり、過去2年間の発生率に比べやや低かった。延べ患者当りの頻度は 1.59%とバッグ当りよりやや高く、さらに実患者当りでは 4.40%であり、バッグ当りの約4倍の高頻度であった。このことは輸血副作用が全輸血患者の約5%弱に、しかも繰り返し発生していることを示している。製剤別の副作用発生率を見ると、輸血バッグ当りでは、RCCの0.53%、FFPの0.96%に対し、PCは2.64%と高率であった。延べ患者当りでは全体にバッグ当りよりやや高めの値であり、実患者当りではさらに高率であり、RCCは2.54%、FFPは3.83%であり、特にPCでは10.11%と有意に高率であった。このことは昨年の調査結果とほぼ同様であり、PC輸血患者の約1割が副作用を発症したこととなる。また、初回輸血患者では全製剤おしなべた頻度は2.39%であった。製剤別ではRCC:1.08%、FFP:2.53%、PC:3.25%といずれも延べ患者と実患者の中間の値であり、PCで最も高率という傾向は同様であった。性別による発生率の差を検討した結果、RCCでは男性に比べ女性の副作用発生率の高いことが認められたものの、FFP、PCについては明確ではなく、今後の検討が必要と考えられた。

輸血副作用の内訳：副作用症状の製剤別の副作用種類の割合を見ると明らかに差が認められた。RCCはいずれの集計においても発熱、悪寒などの発熱反応が約30%を、蕁麻疹、発疹などのアレルギー反応が45%を、残りをその他が占めていた。一方、FFPとPCではアレルギー反応の占める割合が8割前後と高く、副作用の大半を占めていた。次に、副作用種類を製剤別の発生率から見ると、実患者当り、RCCでは発熱が0.67%、蕁麻疹が0.79%と他の症状に比べ高率であった。FFPでは、蕁麻疹、掻痒感の頻度が各々2.54%、1.53%と明らかに高く、PCでも、蕁麻疹、掻痒感が各々8.45%、4.08%と圧倒的に高率であった。一方、初回輸血患者における輸血副作用の種類に関しては、実患者に比べ頻度は低いものの、RCCでは発熱、蕁麻疹が、FFP、PCでは蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、全体の傾向としてはほぼ同様と考えられた。

【結論】

1. 使用血液製剤の製剤別割合では RCC が過半数を占め、残りを FFP と PC が二分した。
2. 輸血副作用を発生した製剤別割合は、いずれの集計でも PC が約半数を占め、PC>RCC>FFP の順であった。
3. 全製剤におしなべた副作用発生率は、バッグ当りでは 1.12%であったが、延べ患者当りでは 1.59%とやや高く、さらに実患者当りでは 4.40%であった。製剤別ではいずれの集計でも RCC<FFP<PC の順で高率となり、特に実患者当りで PC は 10.11%と有意に高率であった。
4. 副作用症状の製剤別の副作用種類の割合を見ると明らかに差があり、RCC では発熱反応が約 30%を、アレルギー反応が 45%を占めたのに対し、FFP と PC ではアレルギー反応が 8 割前後と大半を占めた。副作用症状を製剤別発生率から見ると、RCC では発熱、蕁麻疹、FFP、PC では蕁麻疹、掻痒感が高率であった。
5. 初回輸血患者は実輸血患者の約半数を占めた。副作用の原因製剤としては RCC がやや高いものの、FFP、PC と 3 分した。副作用頻度は 2.39%であり、製剤別の発生頻度と共に延べ患者と実患者の中間の頻度であった。副作用の種類についても特徴はなかった。
6. 性別について、RCC で男性に比べ女性に多い傾向は見られたが他 2 剤では明確ではなく、

今後の更なる検討を要する。

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。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実施され、我々の研究でも一定の効果が示されていた¹⁾。一方、輸血関連急性肺障害 (Transfusion Related Acute Lung Injury: TRALI) や輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload: TACO) などの重篤な副作用に対しては未だ有効な予防策が実施されておらず、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、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、本研究班²⁾では17項目からなる症状項目、8項目からなる診断項目表を作成した。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の実態については従来、輸血バッグ数から見た集計がほとんどであり、患者数から算定した報告は見当たらない。副作用発症には血液製剤側のみならず患者側の要因も重要と考え、2年前より延べ患者数、重複を除いた実患者数からの算定を加えているが、今年度はさらに初回輸血患者および性差に関する集計も行った。

B. 研究方法 (表1)

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、輸血副作用に関する実態調査を行った。調査期間は平成22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、診断項目ならびに感染症を取り入れた調査票を用いた (表1)。表1にバッグ当りの調査票を示したが、同様な調査票を延べ患者、実患者および初回輸血患者についても集計した。調査内容は血液製剤別の使用量、輸血副作用の発生件数および発生患者数 (延べ患者、実患者、初回輸血患者) ならびに副作用種類 (症状・診断など) の内訳である。なお、本調査において、延べ患者数は1回に複数バッグを輸血しても1患者、実患者数は複数回の輸血でも同一患者の場合には1患者、初回輸血患者数は初回輸血日に複数バッグの輸血でも1患者と算定した。

C. 研究結果

1. 血液製剤の使用状況 (図1、表2)

平成 22 年次の使用状況については、総輸血バッグ数が 67,911 バッグ、総延べ患者数が 42,826 人、総実患者数が 11,051 人であった。また、初回輸血患者は 5,311 人であり、延べ患者の約 12%、実患者の約 48%に相当する。使用血液製剤の割合を見ると、図 1 に示すごとく、バッグ数、患者数のいずれの集計も過去 2 年間とほぼ同様であり、大きな変化は認められなかった。すなわち、輸血バッグ数から見ると、赤血球製剤 (RCC) が 54%と約半数を占め、残りを新鮮凍結血漿 (FFP) と血小板製剤 (PC) が各々 23%と二分していた (図 1A)。延べ患者数では、RCC が 53%、FFP が 13%、PC が 34%とバッグ数からの算定に比べ、PC の割合が増加した (図 1B)。さらに、実患者数から見ると、RCC が 60%、FFP が 19%、PC が 21%とバッグ数からの算定に比べ、RCC の割合が増加し、その分、FFP、PC の割合が減少した (図 1C)。一方、初回輸血患者数から見ると、RCC が 63%、FFP が 21%、PC が 16%と実患者数からの算定に比べ、RCC、FFP の割合がやや多く、PC はその分少なかった (図 1D)。いずれの算定からも使用製剤の割合としては、RCC が過半数を占め残りを FFP と PC が二分する形となっていた。

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 2 に示す様に、平均輸血バッグ数は RCC が 5.5 バッグ、FFP が 7.6 バッグ、PC が 6.7 バッグであり、FFP と PC が RCC に比べ 20~40%多く輸血されていた。また、平均輸血回数では、RCC の 3.4 回、FFP の 2.6 回に比べ、PC では 6.3 回と倍近く輸血されており、過去 2 年間と同様な傾向であった。

2. 輸血副作用発生率 (図 2、表 3)

輸血副作用を発生した製剤バッグ数は、758 バッグ、延べ患者数は 681 人、実患者数は 486 人であった。原因製剤別に見ると、図 2 に示すごとく、輸血バッグと延べ患者についてはほぼ同様の割合であり、RCC が約 25%、FFP が 16~20%であったのに対し、PC が 55~58%と半数以上を占めていた。一方、実患者では FFP はほぼ同じ割合であったが、RCC は 34.6%と多く、PC は 49%と少なめであり、平成 21 年次とほぼ同様の割合であった。

全製剤におしなべたバッグ当りの頻度は 1.12% (758/67911) であり、過去 2 年間の発生率に比べやや低い頻度であった。延べ患者数から見た頻度は 1.59% (681/42826) とバッグ当たりよりやや高頻度であり、さらに実患者数からの頻度は 4.40% (486/11051) と算定され、バッグ当りの約 4 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%弱を占め、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。

実際、製剤別の副作用発生率を検討した結果、表 3 のごとく、バッグ当たりでは、RCC の 0.53%、FFP の 0.96%に対し、PC は 2.64%と高率であった。延べ患者当たりでは RCC : 0.77%、FFP : 2.03%、PC : 2.68%と全体にバッグ当たりよりやや高めの値を示した。また、実患者当たりでは前 2 群に比べさらに高値を示し、RCC : 2.54%、FFP : 3.83%、特に PC では 10.11%と有意に高率であった。このことは昨年の調査結果とほぼ同様であり、PC 輸血患者の約 1 割が副作用を発症したこととなる。

その他、今年度の新しい試みとして、初回輸血患者および性差に注目し分析を行った。初回輸血患者に関しては、輸血副作用

を発生した患者は5,311人中127人で、初回輸血患者1人当りの頻度は2.39%と算定された。原因製剤の割合を見ると、図2に示すごとく、バッグあるいは実患者当りと異なり、RCCが39.4%と最も多く、残りをFFPとPCが各々約30%と二分していた。すなわち、PCの割合が顕著に少なく、その分、RCCとFFPの割合が相対的に多かった。製剤別の副作用発生率を見てみると、表3に示すごとく、全体では2.39%であり、製剤別ではRCC:1.08%、FFP:2.53%、PC:3.25%といずれも延べ患者に比べやや高め、実患者に比べ低めの値であり、PCで最も高率という傾向は従来と同様であった。

次に、性別による副作用発生率を検討した結果、表4に示すごとく、RCCについては、バッグ当りで男性0.38%に比べ女性は0.75%と高率であった。この傾向は延べ患者、実患者、初回輸血患者の全ての集計で認められ、男性に比べ女性の方が高率であった。一方、FFPとPCに関しては、平均値ではいずれの集計でも男性に比べ女性に高い傾向が認められたものの、施設によっては逆の結果も示されており、今回の調査では一定の結論は得られなかった。

3. 輸血副作用の種類 (図3、4、5)

調査期間中、重症輸血副作用としては、重症アレルギー10例および輸血過誤以外の原因による溶血性副作用が1例の計11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。

輸血副作用の種類を発熱、悪寒、戦慄などの発熱反応、蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応およびその他に大別し、製剤別にその割合を見ると、まずRCCでは図3Aのごとく、輸血バッグに関して、発熱

反応は29.1%と約1/3を、アレルギー反応は45.7%とほぼ半数を占め、残りはその他であった。延べ患者、実患者、初回輸血患者に関しても、輸血バッグとほぼ同様の割合であった。次に、FFPでは図3Bのごとく、輸血バッグに関して、アレルギー反応の占める割合が78.2%と約8割を占め、残りを発熱反応とその他が二分し、各々約11%を占めた。延べ患者、実患者、初回輸血患者に関しても、ほぼ同様の割合であった。また、PCでも図3Cのごとく、輸血バッグに関して、FFPと同様にアレルギー反応が82.5%と高率であり、延べ患者、実患者、初回輸血患者に関しても同様の割合であった。以上、製剤によって副作用の種類は異なっており、RCCでは発熱反応が3割、アレルギー反応が5割弱を示すのに対し、血漿が大部分を占めるFFP、PCでは大半をアレルギー反応が占めていた。

次に、各副作用種類について、発生率を実患者当りで検討した結果、図4のごとく、RCCでは発熱が0.67%、蕁麻疹が0.79%と他の症状に比べ高率であった。一方、FFPでは、蕁麻疹、掻痒感の頻度が明らかに高く、各々2.54%、1.53%であった。また、PCに関しても、蕁麻疹、掻痒感が各々8.45%、4.08%と圧倒的に高率であり、FFPに比べ約3倍であった。すなわち、PC輸血患者の約0.5~1割がこれらの症状を発症していると考えられた。

最後に、初回輸血患者における副作用の種類を製剤毎に検討した結果、図5のごとく、RCCでは発熱が0.32%、蕁麻疹が0.47%と実患者当りと同様に他の症状に比べ高率であった。一方、FFPでは、蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、初回輸血患者当りで各々1.73%、0.86%であった。また、PCに関し

ては、蕁麻疹、掻痒感が初回輸血患者当りで各々2.34%、1.00%と相対的に高率であり、FFP に比べ僅かながら高かった。すなわち、初回輸血患者における輸血副作用の種類に関しては、実患者に比べ頻度は低いものの、全体の傾向としてはほぼ同様と考えられた。また、重症アレルギーなどの重症副作用は初回輸血患者にも認められ、RCC で0.06%、FFP で0.20%の頻度であった。

D. 考察

本年度の調査では、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過去2年間と大きな変化は認められず、特定6施設における血液製剤の使用状況に著変はないと考えられた。本年度調査における輸血副作用発生率はバッグ当りで1.12%、延べ患者当りで1.59%、実患者当りで4.40%であり、前年度に比べ僅かに減少傾向は認められるものの、これまでの本研究班の報告³⁾とほぼ同様の結果であった。

本年度は従来 of 調査に加え男女別に集計を行った。一般に、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ている。一方、患者側の要因として、妊娠や輸血歴など同種免疫の関与が推察されている。確かに、副作用を発症するリスク因子として、非白血球除去製剤の輸血と共に女性患者を挙げる報告がある⁴⁾。さらに、初回輸血に比べ、輸血歴がある患者に副作用が発症する危険性が高いとの報告もある^{5, 6)}。事実、本調査においてもRCCでは全ての算定で男性に比

べ女性の発症率の高いことが認められた。ただし、FFPとPCに関しては、男性に比べ女性に高い傾向はあるものの、施設によっては逆の結果も示されており、一定の結論を導くことはできず、今後、さらなる検討が必要と考えられた。

また、本年度は初回輸血患者にも注目し、集計を行った。昨年次1年間輸血を受けた実患者11,051人中5,311人(48.1%)、すなわち半数近くが初回輸血患者であった。使用した製剤については、実患者に比べ若干RCCが多く、PCが少なかった。このうち、127人(2.39%)に副作用が発症した。原因製剤の割合では、バッグ、実患者当りではPCが過半数を示したが、初回輸血患者ではRCC、FFP、PCが各4、3、3割であった。このことは頻回輸血例では血液疾患およびPC輸血例が多いこと、またPCでは副作用頻度が他の2剤に比べ高いことを逆に反映していると考えられた。製剤別発症率では延べおよび実患者からの算定と同様、RCC<FFP<PCの順に頻度が高かったが、初回輸血患者の頻度は延べおよび実患者における頻度の中間の値を示した。本結果の解釈については今後の更なる詳細な検討が必要と考えられる。いずれにしても初回輸血患者においては3%弱の頻度で、原因製剤の割合としてはRCCに僅か多い傾向はあるものの3製剤いずれによっても、さらにRCC<FFP<PCの順で輸血副作用の発症することが明らかとなった。

患者全体を対象に製剤別の副作用発生率を見ると、実患者当りではRCC:2.54%、FFP:3.83%に比べ、PCは10.11%と極めて高率であり、過去2年間の調査結果とほぼ同様の傾向であった。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⁵⁾。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。実際、初回輸血患者では患者当りの発生率が血漿成分を主体とする FFP と PC で各々 2.53%、3.25% と僅かに後者が高い程度であった。さらに、実患者当りの平均輸血回数は RCC の 3.4 回、FFP の 2.6 回に比べ、PC では 6.3 回と約 2 倍頻回であった。すなわち、各製剤の輸血毎の副作用発生率がほぼ同率であるが、輸血回数によって実患者の頻度が影響されると推察された。

副作用種類の内訳に関して、初回輸血患者においても、RCC は発熱反応とアレルギー反応、FFP と PC ではアレルギー反応が主体であった。これは、輸血バッグ、延べ患者、実患者での算定と同様の結果であり、これまでの報告^{1, 2, 7-9)}にある様に、発熱反応に対しては保存前白血球除去処理が一定の副作用予防効果が得られていると考えられる。ただし、アレルギー反応に関しては、初回輸血患者においても、PC の搔痒感、蕁麻疹の発生率が各々 1.00%、2.34% と他の症状に比べ、極めて高率であった。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¹⁰⁾ 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。これらの事から、副作用発症患者数の半数以上を占める 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であり、今後、副作用予防策の一環としてさらに検討する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. 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 21 年度報告書 2010：18-33.
4. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Tsang P, Hogge DE: Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103: 333-39.
5. 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.
6. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont

- M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, Tardivel R, et al.: An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang* 2008; 94: 315-23.
7. Vamvakas E, Blajchman MA: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; 21: 327-48.
8. 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.
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. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al.: A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999; 39: 231-38.

表1

輸血副作用報告書(バッグ用)(FAX:0561-61-3125)

施設名: _____ 報告年月日:平成23年1月8日まで

報告者:部署・所属; _____ 氏名; _____

電話; _____ FAX; _____

調査期間:平成22年 1月 1日～平成22年 12月 31日(1年間)

1:血液製剤の使用量(バッグ数)

	男性	女性	合計
RC-MAP	本	本	本
FFP	本	本	本
PC	本	本	本

2:副作用の発生件数

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

図1. 使用血液製剤の製剤別割合

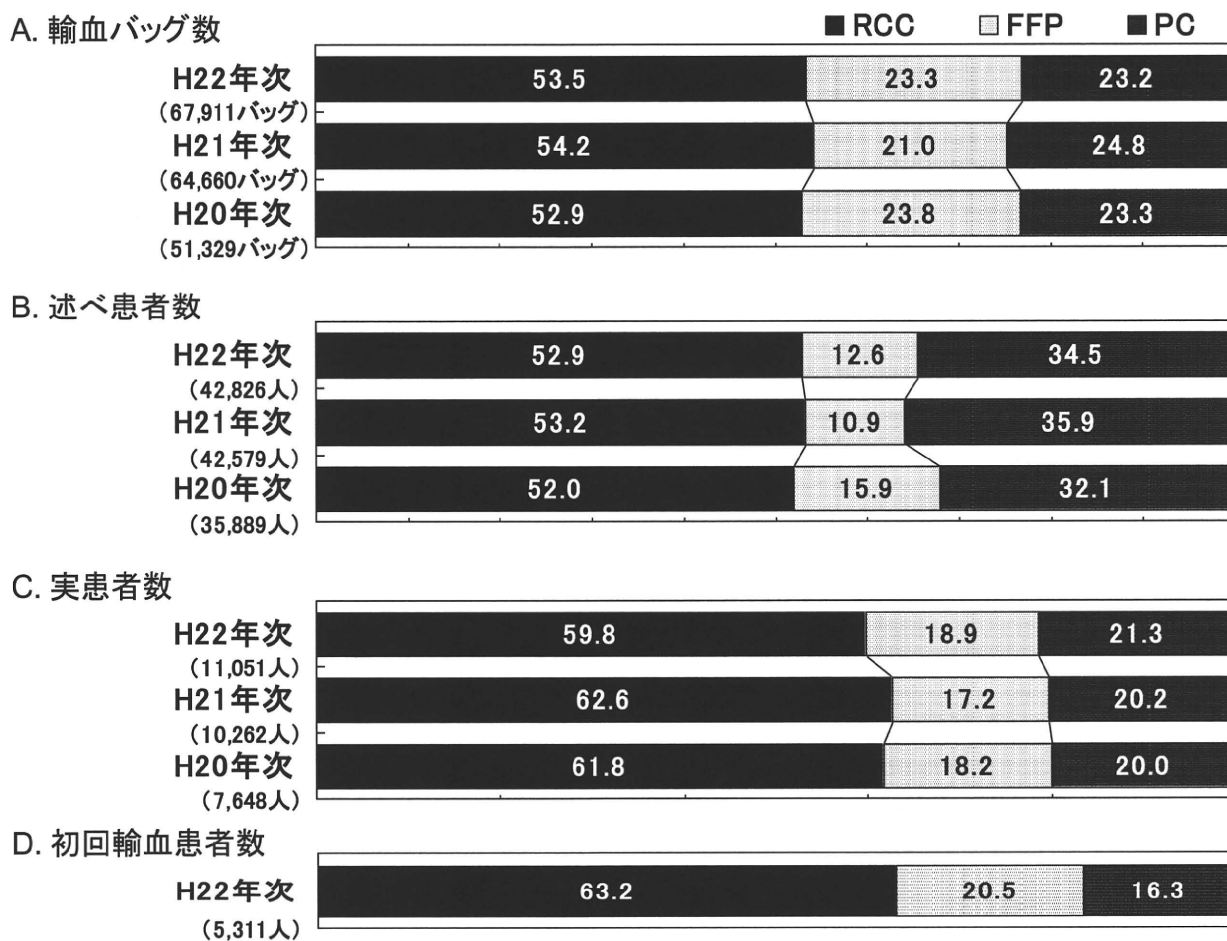


表2. 実患者当りの輸血バッグ数と輸血回数(H22年次)

製剤	輸血バッグ数	輸血回数
RCC	5.5	3.4
FFP	7.6	2.6
PC	6.7	6.3

図2. 輸血副作用の製剤別割合 (H22年次)

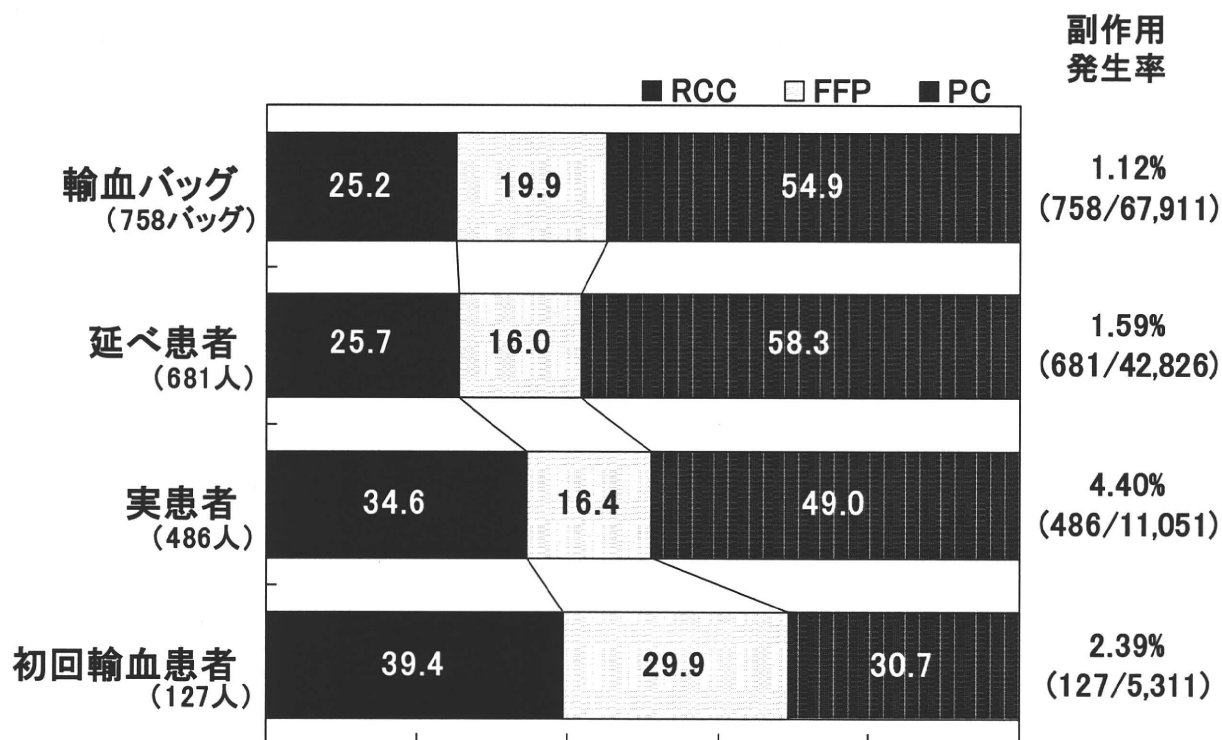


表3. 製剤別の副作用発生率 (H22年次)

製剤	輸血バッグ	延べ患者	実患者	初回輸血
RCC	0.53	0.77	2.54	1.08
FFP	0.96	2.03	3.83	2.53
PC	2.64	2.68	10.11	3.25
全体	1.12	1.59	4.40	2.39

数値は発生率(%)を示す。

表3. 製剤別の副作用発生の比較 (H22年次)

製剤	輸血バッグ	延べ患者	実患者	初回輸血
RCC	0.53	0.77	2.54	1.08
FFP	0.96	2.03	3.83	2.53
PC	2.64	2.68	10.11	3.25
全体	1.12	1.59	4.40	2.39

数値は発生率(%)を示す。

図3. 副作用症状の製剤別の副作用種類の割合 (H22年次)

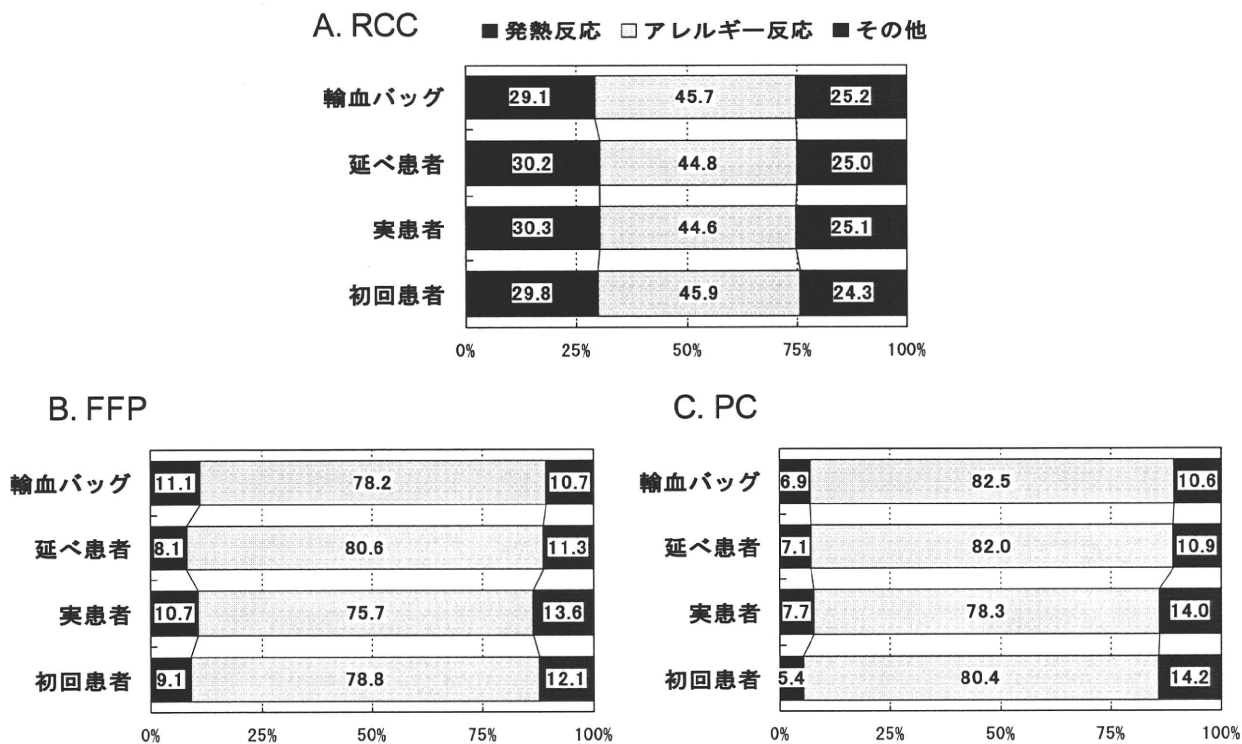


図4. 実患者における副作用症状の製剤別発生率(H22年次)

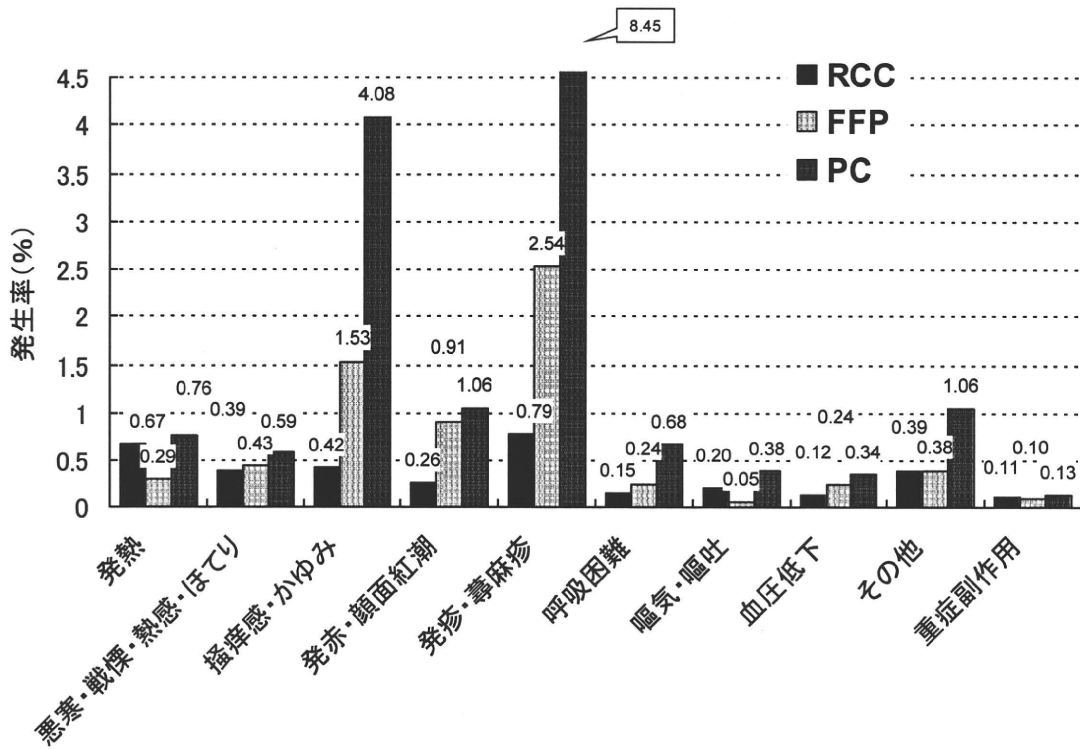
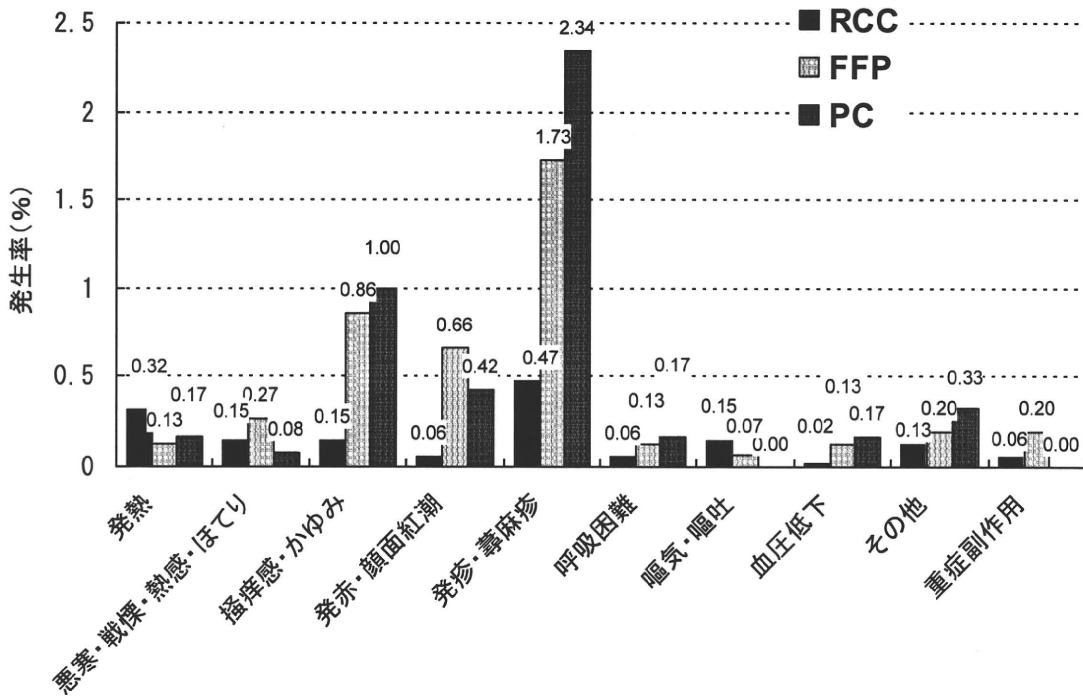


図5. 初回輸血患者における副作用症状の製剤別発生率(H22年次)



分担研究報告書

過去2年間に北海道赤十字血液センターが報告を受けた

非溶血性輸血副作用症例の解析

研究分担者：東 寛（北海道赤十字血液センター 研究部）

研究要旨

日本赤十字社が把握している輸血副作用の報告件数を製剤別に比較すると、血小板製剤(PC)による副作用報告は新鮮凍結人血漿製剤(FFP)によるそれのおおよそ4倍の報告数を占めている。しかしながら、PC輸血を必要とする患者の背景とFFP輸血を必要とする患者の背景は必ずしも同じとは限らない。副作用報告例を血液疾患患者と非血液疾患患者に分けると、前者では、PC、FFPによる副作用の割合はそれぞれ71%、0%であったのに対し、後者ではそれぞれ、13%、22%と、その内訳が大きく異なっていた。血液製剤の副作用誘発性の差については輸血を受ける患者の背景を考慮したより詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

日本赤十字社から報告されている輸血副作用のバッグ毎の発生報告頻度は、血小板血液製剤(PC)、赤血球製剤(RCC)、新鮮凍結ヒト血漿(FFP)の順に高いと報告されている。しかし、この解析は患者の疾患別に行っているものではない。疾患別にみると副作用発生報告頻度が大きく異なっている可能性がある。本研究は、この点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成20年4月1日から平成21年3月31日の2年間に、北海道赤十字血液センターに非溶血性輸血副作用として報告された全ての症例(115例)の報告書をもとに、患者を、血液疾患、白血病を除く悪性腫瘍、およびその他の3群に分類し、それぞれに

於いて、どの血液製剤で輸血副作用が誘発されたかを解析した。

C. 結果

1. 輸血された原因製剤の内訳(表1, 2)
輸血された製剤の内訳は、FFP単独15例、RCC単独44例、PC単独42例、FFP+RCC7例、FFP+PC1例、RCC+PC3例、FFP+RCC+PC3例であった(表1)。平成20年から21年の2年間で出庫されたバッグ数はFFP124333、RCC425909、PC74005である。これから、各製剤の副作用発生頻度を算出するとPC、FFP、RCCでそれぞれ、1:1789、1:8333、1:1000となり、これは2009年の日赤の全国調査の結果とほぼ等しいと思われる(表2)。

表 1

2年間に報告された副作用115症例に輸血された製剤の内訳

FFP単独	15例	FFP+RCC	7例
RCC単独	44例	FFP+PC	1例
PC単独	42例	RCC+PC	3例
		FFP+RCC+PC	3例

表 2

供給本数と副作用発生頻度

供給本数	H20	H21	合計	副作用報告数	頻度(%)	全国(2009)
PC	35731	38274	74005	42	1 vs 1785	1 vs 1250
FFP	59514	64819	124333	15	1 vs 8333	1 vs 5000
RCC	208773	217138	425909	44	1 vs 10000	1 vs 5700

(2種類以上の製剤が使用されたものは除外した)

2. 患者の疾患別にみた原因製剤の内訳 (表 3, 4, 5, 図 1)

患者疾患別に分類すると a) 血液疾患 47 例, b) 血液疾患以外の悪性腫瘍 24 例, c) a, b 以外 44 例であった(表 3)。それぞれについてどの製剤で副作用が誘発されたかを検討した(表 4)。FFP, RCC, PC, mix の順で標記すると, a) 血液疾患では 0, 11, 33, 3; b) 血液疾患以外の悪性腫瘍では 7, 7, 4, 6; c) a, b 以外では 8, 26, 5, 4 であった。そこで, 疾患を血液疾患とそれ以外の二つの分類し, 原因製剤の割合を算出して(表 5)および(図 1)に示した。疾患を考慮しない場合には, 各製剤の占める割合は, 2009 年の全国調査における割合に類似していた。しかしながら, 血液疾患と非血液疾患に分けて, それぞれの製剤の占める割合をみると, 全国調査とは明らかに異なる結果が得られた。血液疾患に焦点をあてた場合には, PC による副作用が報告全体の 70%を占めており FFP は

0%であった。一方, 非血液疾患に焦点をあてると PC による副作用は全体のわずかに 13%であり, その値は FFP の 15%より低い値となった。RCC の占める割合は 50%にも達した。

表 3

115例の疾患別内訳と輸血歴

a: 血液疾患	47例
b: 悪性腫瘍	24例
c: a,b 以外	44例

輸血歴あり	73例(63%)	{ a:血液疾患 33/47(70%) b:血液疾患以外 40/68(59%)
輸血歴なし	20例(17%)	
輸血歴不明	22例(19%)	

表 4

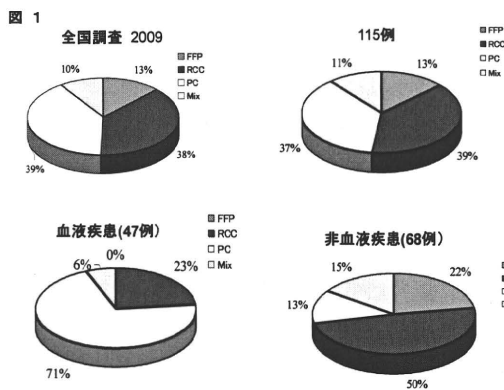
疾患別にみた原因製剤の内訳

	例数	FFP	RCC	PC	Mix
a)血液疾患	47	0	11	33	3
b)悪性腫瘍	24	7	7	4	6
c) a,b 以外	44	8	26	5	5

表 5

副作用報告に占める各々の製剤の割合(%)

	FFP	RCC	PC	Mix
血液疾患(47)	0	23	70	6
非血液疾患(68)	22	48	13	15
Total(115)	13	38	36	11
2009(1541)	12.5	38.1	39.5	9.5
2008(1544)	15.1	54.6	40.2	9.1



3. 輸血歴の有無での分類(表 3)

過去の輸血歴の有無で患者を分類すると、輸血歴有り 73 例、輸血歴無し 20 例、輸血歴不明(未記載) 20 例であった。輸血歴有り 73 例中 20 例は副作用歴有りであった。73 例の疾患別内訳は a) 血液疾患 33 例、b) 血液疾患以外の悪性腫瘍 14 例、c) a, b 以外 2 例であった。

D. 考案

PC と RCC ではほぼ同等の副作用報告数であった。これは従来の日赤の報告と一致していた。115 例中の 73 例(63%) が過去の輸血歴を有していたという結果は、過去の輸血が副作用発生頻度を高めていることを示唆しているものと思われる。また、血液疾患 47 例では、FFP が原因となった副作用報告は 1 例も無かったのに対して血液疾患以外の患者 68 例では FFP が原因と考えられる例が 15 例あり、この違いは注目すべきと思われる。血液疾患では非血液疾患と比較すると、FFP の使用頻度が少ないことを反映している可能性がある。

この点は、今後明らかにする必要がある。

今回の解析で、特記すべきは、血液疾患と

非血液疾患に分けて、副作用の原因製剤の割合を検討した結果、両者ではその様相が明らかに異なった点である。両者を別けることなく解析すると、従来の日赤の全国集計結果と同等になることもわかった。

輸血副作用の実態の把握には、疾患別の解析が必要なことを念頭に置くべきであろう。

また、PC による副作用頻度が最も高いと言われているが、今回の解析結果からは、血液疾患では確かにこの傾向が強いと思われるが、非血液疾患では、必ずしもそうとは言えないことになる。血液疾患で PC による副作用の発生頻度が高い原因としては、患者側の要因や使用される血液製剤の方よりも関与している可能性も考えなくてはならないと思われる。

E. 結論

血液製剤による副作用の発生状況は患者の疾患によりその様相が大きくことが示された。輸血副作用の実態の解明に際しては、血液疾患を有する患者群は非血液疾患を有する患者群とは区別して解析することが望ましい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

- Hirayama J, Azuma H, Fujihara M, Akino M, Homma C, Kato T, Ikeda H. Comparison between in vitro qualities of platelets washed with commercially available additive solutions and those washed with M-sol.

Vox Sang 99: 131-135, 2010

2. Hirayama J, Azuma H, Fujihara M, Akino M, Homma C, Kato T, Ikeda H. Comparison between bacterial growth in platelets washed with M-sol and that in platelet rich plasma. Transfusion (in print).

学会発表

1. 内藤友紀, 田村 暁, 勝俣雅子, 秋野光明, 平山順一, 藤原満博, 東 寛, 本間稚広, 加藤俊明, 池田久實 複数回洗浄した洗浄血小板の性状 第58回日本輸血細胞治療学会総会 2010年5月, 名古屋
2. 平山順一, 東 寛, 藤原満博, 秋野光明, 本間稚広, 加藤俊明, 池田久實 M-sol で調製した洗浄血小板の保存における振とう中断の影響第58回日本輸血細胞治療学会総会 2010年5月, 名古屋

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： 血漿置換血小板の臨床効果

研究分担者：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、渡辺直英（慶応義塾大学 輸血・細胞療法部）

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、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。昨年度までの検討により、アレルギー反応の程度を軽減する手段として簡便かつ有効であるものの、その効果は限定的であることが明らかとなった。そこで、平成22年2月13日より、血漿減量（濃縮）PCに代わり血漿置換PC（Gソリューション）を導入し、その効果を検証した。なお、血漿置換PCの適応は、1) 2回以上のアレルギー反応、2) 重症の反応、3) 主治医が希望した場合、4) ABO不適合（マイナーミスマッチ）HLA適合PC、とした。

【結果】 平成21年次、22年次の年間に輸血された各製剤（RC-MAP、FFP、PC）のバッグ数（表1-1）と、延べ患者数と実患者数（表1-2）を比較すると、RC-MAPはそれぞれの指標に大きな増減はなかったが、FFPはバッグ数と延べ患者数が大幅に増加した。また、PCはバッグ数や延べ患者数で増減はなかったが、実患者数が大幅に増加した。これらの背景のもと、実際の輸血副作用症状項目では、とくに発疹・蕁麻疹の項目では、FFPでバッグ数、延べ患者数、実患者数ともかなり増加したのに比較して、RC-MAPやPCでは著しく減少した。また、重症アレルギーも顕著に減少した。そこで、平成21年次（血漿減量PCを使用）と22年次（2月13日より血漿置換PCを使用）の副作用報告内容を比較することで血漿減量PCと血漿置換PCの効果を検証した（表2-1と2-2）。既に記したように、血小板輸血の件数は変化なかったにもかかわらず、輸血副作用は、平成21年次では、血漿減量（濃縮）PCで6.1%と未処理PCで6.4%と変化なかったが、平成22年次では、血漿置換PCで0.6%と未処理PCで3.6%と大きな違いがあることがわかった。そこで、実際の血漿置換PC使用症例（6例）を調査したところ、血漿置換PCの使用でアレルギー症状は100%予防されたことがわかった。

【考案／まとめ】 H21年までの検討で、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。今回のbefore and after検討により、洗浄PCと同様に、血漿置換PCがアレルギー反応の予防に大変有効（ほぼ100%の予防効果）であることが示された。

A. 研究目的

血小板輸血に合併するアレルギー反応の予防策として、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。昨年度までの検討により、

アレルギー反応の程度を軽減する手段として簡便かつ有効であるものの、その効果は限定的であることが明らかとなった。そこで、平成22年2月13日より、血漿減量（濃縮）PCに代わり血漿置換PC（Gソリューション）を導入し、その効果を検証した。