

と減産は 5.4%にとどまる[5]。このように血小板濃厚液の供給を保ちながら、疑いのある製剤の生産を中止するには、血小板濃厚液における抗白血球抗体による呼吸不全の発生頻度とその原因因子の特定が必要である。現在、血小板濃厚液の血漿を置換液に置き換える方法も検討されているが導入には至っていない。

昨年まで行っていた FFP の安全性についての研究では、男性由来製剤を選択的に投与し、呼吸機能に及ぼす影響を調査した[6]が、血小板濃厚液では供血者が限られているため選択的にドナーの性別の明らかな製剤を投与する研究を計画することはできなかった。そのため、今回の血小板製剤の臨床研究では、選択的な特定の製剤の投与ではなく、前向きではあるが、観察研究を選ばざるを得なかった。しかしながら、製剤中の免疫活性物質について検査し、その関連を検討した。その結果、ロジスティック回帰分析では、抗顆粒球抗体が TRALI と診断される呼吸不全の原因因子として抽出された。これは統計的に有意ではあるものの、実際に患者血清と含まれていた抗顆粒球抗体に交差反応が見られるかを確認しなければならない。TACO の疑いと診断された症例においては抗 HLAclassII が有意な原因因子として抽出された。これは TACO の病態としては原因因子として抽出されるものではないが、免疫学的メカニズムにより発症している呼吸不全が、心臓負荷の所見も伴っており、TACO と診断されたものが含まれている可能性もある。本研究の症例は心臓血管外科症例が大半であり、多くの症例の胸部レントゲン写真では心拡大がみられるため、両者を区別するのは困難であり、TRALI+心臓負荷の所見は TACO と診断される可能性は高いと考えられる。これらの症例でも患者血清との交差反応により免疫学的な関連がないかを追跡調査する必要がある。血小板濃厚液には抗白血球抗体のほかに、常温

保存で出現する LysoPC も TRALI 発症の原因と考えられている[7]。LysoPC は貯蔵中に増加してくるので血漿製剤よりも血小板濃厚液の方が濃度が高い。今回の測定でも $359 \pm 59 \mu\text{mol/L}$ であり、FFP における濃度（男性由来のみ： $258 \pm 44 \mu\text{mol/L}$ 、男性女性両者の区別なし： $270 \pm 53 \mu\text{mol/L}$ ）と比較しても有意に高い値であった。LysoPC は dose-dependent に白血球を prime することは示されているが[8]、実際のどの程度の濃度の LysoPC を含む製剤が TRALI を発症させるかは明らかではない。Gajic の前向き研究では血小板濃厚液中の LysoPC が輸血後呼吸機能低下の有意な因子として抽出されている[9]が、その際の LysoPC の測定レンジは $180 \sim 1090 \mu\text{mol/L}$ であった。これまでのところ今回の症例では LysoPC 濃度と呼吸不全の関係は得られていないが、今後症例を加えることにより関係が見出されるかもしれない。

LPC は東京大学検査部にて液体クロマトグラフィーにより測定されており、その測定誤差は 3%以内である。現在、製剤に付属しているセグメント内のサンプル液体とバッグ内に使用後残存した液体サンプルの測定値を比較した。これらの液体の測定値はどちらが一定して高いわけではないが、両者はよく相関しており、どちらの測定値を採用するかを現在検討している。

血小板濃厚液を使用する症例は、大量出血症例であるか、あるいは心臓外科症例も含めた血小板減少による凝固異常の症例である。このような症例では人工心肺の使用などの呼吸不全の原因となる処置や状態を含むことが多いため、輸血に関する因子の影響が強くない限り回帰分析により有意な因子として検出されないかもしれない。今後の症例の蓄積と統計により検討を加えていきたい。

参考文献

1. 岡崎 仁, 西.元., 渡辺 嘉久, 中島 文明, 橋本 志歩 輸血関連急性肺障害 (TRALI) に関する基礎的、臨床的研究 (H17-医薬-一般-053) 平成 17-19 年度報告書 厚生労働省科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 2007.
2. Eder, A.F., et al., Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion*, 2007. **47**(4): p. 599-607.
3. Norda, R., E. Tynell, and O. Akerblom, Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma*, 2006. **60**(6 Suppl): p. S41-5.
4. Chapman, C.E., et al., Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*, 2009. **49**(3): p. 440-52.
5. Rios, J.A., et al., Blood donations from previously transfused or pregnant donors: a multicenter study to determine the frequency of alloexposure. *Transfusion*, 2010.
6. Nakazawa, H., et al., Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: a prospective case-controlled study. *Transfusion*, 2009. **49**(11): p. 2434-41.
7. Silliman, C.C., et al., Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion*, 2003. **43**(5): p. 633-40.
8. Silliman, C.C., et al., Lysophosphatidylcholines prime the NADPH oxidase and stimulate multiple neutrophil functions through changes in cytosolic calcium. *J Leukoc Biol*, 2003. **73**(4): p. 511-24.
9. Gajic, O., et al., Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med*, 2007. **35**(7): p. 1645-8.

表 1 呼吸障害別の各パラメータ

	呼吸障害なし	呼吸障害あり Xp 所見なし	TACO 疑い	TRALI 疑い
n	32	26	23	5
年齢*	61±17	72±7	71±11	72±9
身長	157±19	161±9	163±9	161±11
体重	56±12	57±12	62±12	62±9
心臓外科/以外	13/8	14/1	20/3	4/1
手術時間(min)	447±234	393±130	478±202	500±269
麻酔時間(min)	533±246	493±144	550±215	648±330
輸液量 (ml)	5787±4351	4369±3572	5481±5196	2496±1441
輸血量 (ml)	5562±5824	3463±2091	4678±5581	5760±2807
出血量 (ml)	5811±8002	2350±2073	3995±6899	2807±2835
尿量 (ml)	1358±1283	1321±1079	1968±3279	848±695
輸液バランス	4430±3841	3114±3415	3544±4426	2630±3043
人工心肺 (y/n)	18/14	18/8	16/7	4/1
LPC (μ M)	405±89	367±47	406±74	362±73
MAP (ml)	1794±2048	883±416	1212±1403	1456±668
FFP (ml)	1391±839	991±783	1294±1417	1854±1063
PC (ml)	383±255	355±202	355±223	450±206
術前腎疾患 (y/n)	15/17	12/14	12/11	2/3
術前肝疾患(y/n)	11/21	10/16	8/15	0/5
術前感染症(y/n)	19/13	16/10	12/11	3/2
抗 HLAclassI(y/n)	6/21	4/17	5/11	2/3
抗 HLAclassII(y/n)	3/24	1/20	4/12	0/5
抗顆粒球抗体(y/n)	2/25	2/19	0/16	2/3

*群間に有意差あり p<0.05

図1 血小板に含まれる LysoPC と P/F 低下度

P/F 低下度 (mmHg)



