

201034006B

厚生労働科学研究費補助金

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

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—

(H20 - 医薬 - 一般 - 009)

平成 20～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 高本 滋

(愛知医科大学医学部輸血部)

平成 23 年 (2011 年) 3 月

正誤表

報告書に以下の誤りがありました。
内容を訂正し、深くお詫び申し上げます。

<中表紙>

【誤】

倉田 義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

【正】

倉田 義之 (四天王寺大学 人間福祉学科)

<目次>

【誤】

Ⅱ. 分担研究報告

1. 非溶血性輸血副作用実態調査報告 (2008年～2010年)

倉田 義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

【正】

Ⅱ. 分担研究報告

1. 非溶血性輸血副作用実態調査報告 (2008年～2010年)

倉田 義之 (四天王寺大学 人間福祉学科)

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

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—
(H20—医薬—一般—009)

平成 20～22 年度 総合研究報告書

研究組織

研究代表者

高本 滋 (愛知医科大学医学部 輸血部)

研究分担者

倉田義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

半田 誠 (慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法部)

岡崎 仁 (日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所)

平山文也 (日本赤十字社大阪府赤十字血液センター 研究部)

飯島毅彦 (杏林大学医学部 麻酔科)

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)
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)
上 村 知 恵 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
松 橋 博 子 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
渡 邊 直 英 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
柳 沢 龍 (信州大学医学部附属病院 輸血部)
橋 本 志 歩 (日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所)
中 島 文 明 (日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所)
嶋 田 英 子 (日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所)
内 川 誠 (東京都赤十字社血液センター)
高 橋 孝 喜 (東京大学医学部 輸血医学)
津 野 寛 和 (東京大学医学部 輸血医学)
堀 川 あ ゆ み (東京大学医学部 輸血医学)
石 川 治 (東京大学医学部 脳外科学)
河 崎 伸 (東京大学医学部 呼吸器内科学)
齋 藤 朗 (東京大学医学部 呼吸器内科学)
清 河 信 敬 (独立行政法人国立成育医療研究センター)
藤 本 純 一 郎 (独立行政法人国立成育医療研究センター)
保 井 一 太 (大阪府赤十字血液センター)
松 山 宣 樹 (大阪府赤十字血液センター)
中 澤 春 政 (杏林大学医学部 麻酔科学)
金 井 理 一 郎 (杏林大学医学部 麻酔科学)
満 田 真 吾 (杏林大学医学部 麻酔科学)
大 西 宏 明 (杏林大学医学部 臨床検査医学)
堀 田 一 (杏林大学医学部 臨床検査医学)

渡 邊 卓 (杏林大学医学部 臨床検査医学)
高梨美乃子 (日本赤十字社東京都血液センター)
中 島 一 格 (日本赤十字社東京都血液センター)
中 村 圭 太 (日本赤十字社東京都血液センター)
矢 富 裕 (東京大学医学部医学系研究科臨床病態検査医学)
大川龍之介 (東京大学医学部医学系研究科臨床病態検査医学)
清 水 勝 (西城病院)

<掲載順>

目次

I. 総括研究報告

高本 滋 (愛知医科大学医学部 輸血部)	1
----------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 非溶血性輸血副作用実態調査報告 (2008年～2010年) 倉田義之 (大阪大学医学部付属病院 輸血部)	13
2. 特定施設における輸血副作用の実態調査 高本 滋 (愛知医科大学医学部 輸血部)	17
3. 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 東 寛 (北海道赤十字血液センター 研究部)	31
4. 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/置換洗浄血小板の臨床効果 半田 誠 (慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法部)	35
5. 小児を対象としたM-sol置換血小板輸血の安全性および有効性の検証 下平 滋隆 (信州大学医学部付属病院 輸血部)	45
6. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) に関する基礎的、臨床的研究 岡崎 仁 (日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所)	46
7-1. 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性	
7-2. Nak ^a 抗原発現細胞株の樹立	
7-3. アレルギー性輸血副作用の新たな検出系の開発 平山文也 (日本赤十字社大阪府赤十字血液センター 研究部)	61
8. 血漿製剤による輸血後呼吸障害に関する臨床的研究 飯島毅彦 (杏林大学医学部 麻酔科)	66
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	80

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 20～22 年度 総括研究報告書

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—

(H20 - 医薬 - 一般 - 009)

研究代表者 高本 滋 (愛知医科大学医学部輸血部)

研究要旨

【目的】 本研究では、全国的な輸血副作用の報告体制を確立すると共に、輸血副作用、特に致死的な副作用、輸血関連急性肺障害 (TRALI) などの免疫学的輸血副作用について実態を把握し、その対応を検討することを目的とする。3 年度に亘り、第一には、全国の医療施設における輸血副作用ならびに重症輸血副作用を把握するためのアンケート調査を、第二には、定点観測拠点としての特定施設における輸血副作用の実態調査を、第三には、血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板などの対応の検討を、第四には、TRALI に関して基礎的ならびに臨床的に検討を加えることを研究課題とした。

【方法】 1. 全国医療施設における輸血副作用の把握：輸血副作用を 100%把握していると回答した 430 施設に対し、過去 3 年間、1 月からの半年間における使用血液製剤、製剤別の輸血副作用発生件数、症状ならびに重症輸血副作用についてアンケート調査を行った。

2. 特定 6 施設における輸血副作用の実態調査：副作用把握に積極的な特定 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) を対象とし、過去 3 年間、年間の使用血液製剤、製剤別の副作用発生件数、症状など (重症副作用を含む) の調査を行った。なお、本調査では重症副作用にも注目すると共に、従来の輸血バッグ数のみならず実患者数からも検討を行い、さらに平成 22 年度には初回輸血患者、性差に関する検討も加えた。

3. 血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板による対応の検討：1) 頻回輸血を要する血液疾患患者を中心に、輸血副作用に対するステロイド剤などの前投薬、血漿減量および血漿置換血小板の有用性を検討した。2) 副作用発症例に対して洗浄 (M-sol 置換)、未洗浄血小板を交互に投与する臨床比較試験を計画した。3) 小児を対象とし、M-sol 置換血小板輸血の安全性および有効性の検証を行なった。

4. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：1) 過去 3 年間における TRALI 例 (possible 例も含む) と抗白血球抗体との相関および抗白血球抗体スクリーニング法の検討、2) ミニブタを用いた TRALI 動物モデル作製の試み：動物モデルとしてはすでにマウス、ラット、羊などがあ

るが、よりヒトに近く、治療につながるモデルの作製を試みた。3) 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性：通常、白血球（免疫担当細胞）表面上に Siglec-14（シアル酸受容体）が発現しているが、Siglec-14 抗体が TRALI の原因となる可能性を追究した。4) Nak^a 抗原発現株の樹立：抗白血球抗体検出用に Nak^a 抗原を発現する細胞株を樹立した。5) アレルギー性輸血副作用の新たな検出系の開発：アレルギー特定のために用いられる好塩基球活性化試験を輸血副作用の解析に転用可能か検討した。6) 血漿製剤による輸血後呼吸障害に関する臨床的研究：手術患者を対象とし、呼吸機能低下に及ぼす新鮮凍結血漿（FFP）および血小板濃厚液（PC）輸血の影響ならびに血漿中の免疫学的活性物質（抗白血球抗体、Lysophosphatidylcholine: LPC）との相関について検討した。

【結果】 1. 全国医療施設における輸血副作用の把握：3年間の平均回収率は66%であり、年間の差は殆ど認められなかった。平成22年度は275施設（65%）から回答が得られた。半年間の輸血副作用：期間中の使用血液製剤は、赤血球製剤（RCC）がおおよそ28万、FFPが9万、PCが9万、計46万バッグであった。副作用発生率は全製剤におしなべるとバッグ当たり1.51%であった。製剤別で見るとRCCの0.89%、FFPの1.09%に比べPCでは3.82%と高率であった。輸血副作用の種類では蕁麻疹、搔痒感が最も多く、PCで2%前後、FFPで0.5~0.6%、RCCで0.15%前後みられた。次いで多かった副作用は発熱で、RCCで0.3~0.4%、PCで0.3%前後、FFPで0.1~0.2%みられた。この3年間で輸血副作用頻度に有意な差は認められなかった。重篤な輸血副作用：重症アレルギーが最も多く、血小板製剤では10万バッグ当たり35件前後、新鮮凍結血漿で12件前後、赤血球製剤で8件みられた。2006~2008年と2009年を比べると2009年においていずれの製剤においても減少の傾向を示した。他の副作用（TRALIやTACOなど）は重症アレルギーに比べると発生件数は少なく、10万バッグ当たり1~3件程度であった。

2. 特定6施設における輸血副作用の実態調査：1) 輸血副作用の発生率：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、副作用の主な原因製剤であることが示された。製剤間ではPC>RCC>FFPの順となり、実患者当たりでは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たりの発生頻度は1.38%であった。延べ患者当たりでは1.84%とバッグ当たりよりやや高く、さらに実患者当たりでは4.88%と高率であり、バッグ当たりの3.5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。製剤別の発生率を見ると、バッグ当たりと延べ患者当たりはほぼ同頻度であり、RCCが1%弱、FFPが2%前後であるのに対し、PCは4%弱と高率であった。さらに、実患者当たりで見ると明らかに高率となり、RCCの2.55%、FFPの4.10%に対して、PCは12.15%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。以上、製剤間の比較ではPCの頻度が明らかに高く、いずれの集計でもPC>FFP>RCCの順であった。なお、初回輸血患者ではRCCは1.08%、FFPは2.53%、PCは3.25%であり、全製剤におしなべた頻度は2.39%であった。性別による副作用発生率の差に関して、RCCでは男性より女性に高い傾向が見られたものの、他2剤では差は明確ではなく、今後の検討が必要と考えられた。2) 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、RCCでは発熱反応が30%、アレルギー反応が45%そしてその他が25%を占めていた。一

方、FFP と PC ではアレルギー反応の占める割合が 80%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、副作用種類の発生頻度を製剤別に実患者当りで見ると、RCC では発熱 (0.74%)、蕁麻疹 (0.90%) が、FFP と PC では蕁麻疹 (各 2.73%、9.11%)、掻痒感 (各 1.57%、5.14%) が相対的に高率であった。初回輸血患者に関しても実患者と同様な結果であった。また、重症副作用患者は 3 年間で 39 例あり、全輸血バッグの 0.02%、全実患者の 0.13%、副作用を発症した実患者の 2.8%に相当する。内訳では重症アレルギーが 74%を占め、TACO、過誤輸血以外の溶血が各 10%で続いた。なお、過誤輸血、輸血後 GVHD および HIV 感染例の報告はなかった。また、北海道センターからは患者の原疾患 (例えば血液疾患) により副作用頻度、原因製剤がかなり異なるとの報告がなされたが、今後はこのような患者背景も考慮に入れ分析してゆく必要があると考えられる。

3. 血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板による対応の検討：1-1) 前投薬の有用性：輸血副作用に対するステロイド/抗ヒスタミン剤などの前投薬にもかかわらず、6名の患者全てで副作用が再発し、前投薬の有効性は一過性のものと判断された。1-2) 血漿減量および血漿置換血小板の有用性：期間を定め血漿減量 (45%) PC から血漿置換 PC (G-sol による) に移行し、これら期間中における輸血副作用頻度を比較した。前者の期間中、血漿減量 PC により当初は副作用が減少したものの、回数が増すに従い再発し、おしなべると血漿減量 PC と未処理 PC よる頻度は各々 6.1%と 6.4%とほとんど差は認められなかった。一方、後者の期間中では、血漿置換 PC による副作用頻度は 0.6%と激減し、未処理 PC の 3.6%と大きな差が認められた。確認の意味も含め、血漿置換 PC を使用した 6 症例を詳細に調査した結果、これら患者に発症していたアレルギー症状は血漿置換 PC の使用により 100%予防された。すなわち、血小板の輸血副作用の予防には血漿置換 PC が最も有用と判断された。2) 成人の輸血副作用患者を対象とした、M-sol 置換による洗浄、未洗浄血小板を交互に 2 回ずつ投与する臨床比較試験を開始し、4 例が登録され、洗浄の有用性が示されたが、症例数が未だ十分ではなく、結論を得るにはさらなる症例の蓄積が必須と考えられる。3) 小児を対象とした M-sol 置換血小板輸血の安全性および有効性の検証：信大病院小児科において、2010 年次、IRB 承認の下、副作用の有無にかかわらず M-sol 置換血小板を導入し、2009 年次 (通常血小板使用) と輸血効果および副作用予防効果について比較した。2009 年次、26 例に対する 272 バッグの輸血中、副作用は 6 例 (23%)、10 バッグ (3.7%) に発生したのに対し、2010 年次、26 例に対する 361 バッグ中、副作用は 1 例 (3.8%)、1 バッグ (0.3%) のみであり、M-sol 置換血小板の有用性が明らかとなった。なお、輸血効果について 2 群に差はなく効果が認められた。

4. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：1-1) 過去 3 年間ににおける TRALI 例 (possible 例も含む) と抗白血球抗体との相関：我国における過去 3 年間の TRALI 例、possible TRALI 例は各々 46 例、45 例であった。これら患者のドナーにおける抗白血球抗体の頻度は 37%、44%であった。(ただし、2010 年度分に関しては検討中の症例もあり、数値は暫定である。) 1-2) 抗白血球体スクリーニング法の検討：抗 HLA 抗体について、ビーズ法と ELISA 法の強度を比較したところ、Class I 抗体、Class II 抗体のいずれに関しても 2 法は $R^2=0.914$ 、 0.812 と比較的良い相関を示した。また、ELISA 法を用い、献血者 727 人 (男性 548 人、女性 179 人) について HLA 抗体の陽性率を検討した。女性の献血者では 20 代 30 代では約 5%、40 代では約 20%と上昇するが、50 代では約 10%と逆に減少していた。これに対し、男性献

血者では20代で約3%、30代では約1%の陽性者が見られた。男性の陽性反応は非特異的なものと考えられ、女性の陽性率も若干多めに見積もられている可能性が残る。2) ミニブタを用いた TRALI 動物モデル作製の試み：SLA (Swine Leukocyte Antigen) の解析が進んでいるクラウン系ミニブタを用い、まず Lipopolysaccharide (LPS) による急性肺障害を作製し、次いで、抗 SLA class I モノクローナル抗体 (4G8) の経静脈投与によりミニブタの肺障害モデルの作製を試みた。投与方法を種々調整した結果、LPS による priming、引き続き 4G8 の投与により、末梢血白血球、血小板の著明な低下、肺動脈圧の上昇、呼吸状態の悪化 (PF ratio<300)、レントゲン上の肺浸潤影、さらに病理学的にも肺毛細血管内の白血球集簇が認められ、ヒトの TRALI に近似した肺障害モデルを作製することができた。今後、本モデルの病因解明、治療法開発への応用が期待される。3) 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性：通常、白血球 (免疫担当細胞) 表面上に Siglec-14 (シアル酸受容体) が発現しているが、白血球抗体としての Siglec-14 抗体が TRALI の原因となる可能性を追究した。献血者において、①10.8% (54/502) で Siglec-14 を欠損し、②0.8% (4/500) が Siglec-14 抗体を保有し、③非溶血性輸血副作用原因製剤の 5.3% (11/207) が Siglec-14 抗体陽性で、④TRALI 事例ではその陽性率が 17.2% (5/29) と有意に高く、TRALI 以外の事例では 3.4% (6/178) と低いことが明らかとなった。また、⑤Siglec-14 抗体陽性の TRALI 事例の 3 例の内、1 例で好中球の活性化が認められた。以上より、Siglec-14 抗体は非溶血性輸血副作用、特に TRALI の一因となる可能性が示唆された。4) Nak^a 抗原発現株の樹立：日本では Nak^a 抗体に起因する TRALI やショックなどの非溶血性輸血副作用が認められる。そこで、抗白血球抗体の一つである Nak^a 抗体を特異的に検出できる Nak^a 抗原発現細胞株を樹立した。今後、抗白血球抗体の検出に有用と考えられる。5) アレルギー性輸血副作用の新たな検出系の開発：非溶血性輸血副作用の内、最も高頻度なアレルギー性副作用の新たな検査方法を樹立するため、喘息やアトピーなどのアレルギー疾患の領域でアレルゲン特定のために用いられる「好塩基球活性化試験」が非溶血性輸血副作用の解析に転用できるか否かを検討し、可能であることが明らかとなった。6) 血漿製剤による輸血後呼吸障害に関する臨床的研究：手術患者を対象とし、呼吸機能低下に及ぼす FFP および PC 輸血の影響ならびに血漿中の免疫学的活性物質 (抗白血球抗体、Lysophosphatidylcholine: LysoPC) との相関について検討した。6-1) 男性由来 FFP の安全性に関する臨床研究：男性由来のみの FFP を投与された (male) 群 55 例、女性由来も混じた FFP を投与された (mix) 群 27 例を対象に、輸血後に呼吸障害 (P/F<300) を生じるリスクを検討した。FFP 中の HLA Class I 抗体の陽性率は male 群で 9.6%、mix 群で 22.2%であった。呼吸障害 (P/F<300) を生じた患者は 19 例あり、mix 群で有意に多かった (male 群 16.3%、mix 群 37%)。LysoPC 値と呼吸機能の間には関連は認められなかった。「輸血後 P/F<300」を従属因子、患者因子、血液製剤因子を独立因子としてロジスティック回帰分析を行った結果、人工心肺の有無、肝機能障害の有無および男性由来の FFP が有意な因子として抽出された。6-2) PC の輸血後呼吸障害と免疫活性物質に関する臨床研究：対象症例 86 例 (心臓外科 69 例、その他 17 例、男性 56 名、女性 30 名) 中、輸血後に P/F<300 となった症例は 54 例、うち胸部レントゲン像から正常範囲内 26 例、心原性肺水腫 23 例、浸潤性肺水腫 5 例であった。群間に有意差があったものは年齢 (P<0.05) のみであった。呼吸不全を従属因子としてのロジスティック回帰分析による分析では、possible TRALI を起こす有意な因子は抗顆粒球抗体 (オッズ

比 13.0) であった。

【まとめ】

1. 全国医療施設における輸血副作用の把握：

副作用発生率は全製剤におしなべるとバッグ当り 1.5%であった。製剤別で見ると RCC < FFP < PC の順に高率であった。副作用種類では蕁麻疹、搔痒感が最も多く、次に発熱が続いた。重篤な輸血副作用としては重症アレルギーが最も多く、10 万バッグ当り PC で 35 件前後であり、他の副作用 (TRALI や TACO など) の発生件数は少なく、10 万バッグ当り 1~3 件程度であった。

2. 特定 6 施設における輸血副作用の実態調査：

- ① 副作用を発生した製剤別割合は PC が約半数を占め、PC > RCC > FFP の順であった。
- ② 全製剤におしなべた発生率は、バッグ当り 1.38%、延べ患者当り 1.84%とやや高く、さらに実患者当りでは 4.88%であった。製剤別では RCC < FFP < PC の順で高率となり、特に実患者当りで PC は 12.15%と有意に高率であった。
- ③ 副作用種類の製剤別割合には明らかに差があり、RCC では発熱反応が約 30%、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 80%前後と大部分を占めた。製剤別発生率では、RCC では発熱、蕁麻疹が、FFP、PC では蕁麻疹、搔痒感が相対的に高率であった。
- ④ 重症副作用患者は 39 例 (3 年間) あり、全輸血バッグの 0.02%、全実患者の 0.13%、副作用を発症した実患者の 2.8%に相当する。内訳では重症アレルギーが大部分を占め、TACO、過誤輸血以外の溶血が続いた。なお、過誤輸血、輸血後 GVHD および HIV 感染例の報告はなかった。
- ⑤ 初回輸血患者は実輸血患者の約半数を占め、副作用頻度は 2.39%であった。
- ⑥ 副作用の性差では、男性に比べ女性に多い傾向は見られたが、今後の検討を要する。

3. 血小板輸血副作用に対する対応：

輸血副作用のうち最も頻度の高い血小板輸血に関し、予防策としてのステロイド剤などの前投薬、あるいは血漿減量の効果は一過性であり、血漿置換血小板の有用性が明らかとなりつつある。

4. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：

- ① 過去 3 年間、TRALI、possible TRALI は各々 46 例、45 例報告された。これら患者のドナーにおける抗白血球抗体の頻度は各 37%、44%であった。抗白血球抗体が TRALI の一因であることは受け入れられているが、未だに TRALI 全体の病因は明らかでない。
- ② ミニブタに対する Lipopolysaccharide、次いで抗 SLA class I モノクローナル抗体投与によりヒトの TRALI に近似した肺障害モデルを作製した。今後、病因解明、治療法開発への応用が期待される。
- ③ 基礎的な実験により、TRALI に関与する抗白血球抗体、抗白血球抗体の検出系、あるいは非溶血性輸血副作用の解析法などが開発されている。
- ④ 手術患者を対象に、FFP および PC による TRALI あるいは呼吸障害発症に及ぼす影響に関し、女性由来製剤の関与を検討した結果、前者ではその可能性が示された。一方、後者については未だ明確な結論は導き出されていない。

添付資料として、研究班で作成した輸血副作用の症状項目表、診断項目表、輸血副作用の集計表を含めた関連資料を以下に記す。

添付資料

表 1-1：輸血副作用の症状項目

表 1-2：症状項目の補足説明

表 2-1：輸血副作用の診断項目表

表 2-2：診断項目表の参照検査項目

表 2-3：重症アレルギーの診断基準

表 2-4：TRALI および Possible TRALI の診断基準

表 2-5：急性肺障害の危険因子

表 2-6：輸血関連循環過負荷

表 2-7：輸血後 GVHD

表 2-8：輸血後紫斑病（PTP）

表 3-1：輸血副作用の集計表

表1-1

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) 頭痛・頭重感
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)
イタリック項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

表1-2

症状項目の補足説明

発熱: 輸血開始後、 38°C 以上に上昇した場合、輸血前から発熱している場合は輸血開始後に 1°C 以上の上昇が認められた場合	呼吸困難: 努力性呼吸などの呼吸困難、チアノーゼ、喘鳴などの症状、 SpO_2 の低下などが認められた場合
悪寒・戦慄: 寒い感じ、体の震え感	血圧低下: 輸血開始後、収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下を認めた場合
熱感・ほてり: 体が熱い・ほてった感じ	血圧上昇: 輸血開始後、正常血圧より収縮期血圧が 30mmHg 以上の上昇を認めた場合
掻痒感・かゆみ: 体がかゆい・かゆい感じ	動悸・頻脈: ドキドキとした感じ、成人の場合は脈拍数が100回/分以上上昇した場合、小児に関しては対象年齢による頻脈の定義に従う
発赤・顔面紅潮: 膨隆を伴わない皮膚の赤い皮疹、顔面が赤くなった場合	
発疹・蕁麻疹: 膨隆を伴った皮疹	
	意識障害: 意識低下、意識消失などの場合

表2-1

輸血副作用の診断項目表

患者名：

患者ID：

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)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									
					血性下痢	出血斑			
診断名(疑い)	アレルギー反応(重症)	TRALI	輸血関連循環過負荷(TACO)	輸血後GVHD	輸血後紫斑病(PTP)	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染症	
発症時間の目安(輸血開始後)	24時間以内	6時間以内	6時間以内	1~6週間	5~12日	24時間以内	1~28日以内	4時間以内	
検査項目	トリプターゼ	抗白血球抗体				(A)を参照	(A)を参照	(B)を参照	
留意事項	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠				

■：必須項目、▨：随伴項目

表2-2

診断項目表の参照検査項目

参照	検査項目
(A)	Hb値（低下： $\geq 2\text{g/dl}$ ） LDH（上昇： ≥ 1.5 倍） ハプトグロビン値（低下） 間接ビリルビン値（上昇： ≥ 1.5 倍） 直接グロブリン試験（陽性） 交差適合試験（陽性）
(B)	血液培養（陽性）

表2-3

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 2-4. TRALI および Possible TRALI の診断基準

1. TRALI
 - a. 低酸素血症
PaO₂/FiO₂ <300mmHg, or SpO₂ <90% on room air
 - b. 胸部 X 線で両側肺浸潤影
 - c. 循環過負荷を認めない (表 3 を参照)
 - d. 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. 低酸素血症
PaO₂/FiO₂ <300mmHg, or SpO₂ <90% on room air
 - b. 胸部 X 線で両側肺浸潤影
 - c. 循環過負荷を認めない (表 3 を参照)
 - d. 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 2-5. 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 2-6. 輸血関連循環過負荷 (TACO)

1. 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 2-7. 輸血後 GVHD

- ・ 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 2-8. 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
-

表-3-1

輸血副作用の集計表

報告年月日: 年 月 日
 集計者: 部署・所属: 氏名:
 電話: FAX: E-mail:
 調査期間: 年 月 日 ~ 年 月 日 (ヶ月間)

1: 血液製剤の使用量

	単位数	バッグ数
RC-MAP	単位	本
FFP	単位	本
PC	単位	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
輸血後紫斑病(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。ただし、A) の症状項目のみは重複可とします。

分担研究報告書

非溶血性輸血副作用実態調査報告（2008年～2010年）

研究分担者：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】本研究では、輸血副作用のうち頻度は高いが軽症のため十分把握されていない免疫学的な非溶血性輸血副作用頻度を毎年実態調査し、正確な副作用頻度を把握・記録するとともに、その年次推移を検討することを目的としている。

【方法】1. 輸血副作用を100%把握していると回答された全国の430病院へ毎年輸血副作用実態調査表を送付し、回答を依頼した。
2. 依頼項目は調査年の1月～6月の半年間の血液製剤使用量と免疫学的非溶血性輸血副作用件数および重篤副作用件数である。

【結果と考察】輸血副作用では蕁麻疹、掻痒感が最も多く、血小板製剤で2%前後、新鮮凍結血漿で0.5～0.6%、赤血球製剤で0.15%前後みられた。次いで多かった副作用は発熱で、赤血球製剤で0.3～0.4%、血小板製剤で0.3%前後、新鮮凍結血漿で0.1～0.2%みられた。この3年間で輸血副作用頻度に有意な差は認められなかった。重篤な輸血副作用では重症アレルギーが最も多く、血小板製剤では10万バッグあたり35件前後、新鮮凍結血漿で12件前後、赤血球製剤で8件みられた。2006～2008年と2009年を比べると2009年においていずれの製剤においても減少の傾向を示した。他の副作用（TRALIやTACOなど）は重症アレルギーに比べると発生件数は少なく、1～3件程度であった。

A. 研究目的

本研究では、輸血副作用のうちしばしば経験される頻度が高い副作用、蕁麻疹や発熱といった日常の臨床現場でしばしば遭遇する輸血副作用の実態、年次的推移を調べることが第一の目的である。これらの副作用は軽症故に輸血部や血液センターに報告されることなく病棟で処理され、正確な実態は把握されていないのが実情である。われわれの研究班ではこのような軽症の副作用も正確に把握する必要があるとの判断のもと実態調査を計画した。

これらの副作用を正確に把握しておくことは今後の血液製剤の開発、導入などを検討するにあたって基礎的なデータとして非常に有用であると考えている。

B. 研究方法

1. 調査表送付

輸血副作用実態調査は調査施設へ輸血副作用実態調査表を送付することにより行った。当研究班では2008年に予備調査として全国の病院に対して輸血副作用報告体制の調査を実施した。その調査で輸血副作用報告体制があり、各製剤について100%報告されている、輸血副作用がなくてもすべて報告する体制である、と回答された全国の430病院に対して毎年輸血副作用実態調査表を送付し、回答を依頼した。回答率は2008年度が67%、2009年度が66%、2010年度が65%であった。

2. 依頼項目

依頼項目は、調査年の1月～6月の半年間の血液製剤使用量（バッグ数）と免疫学的非

溶血性輸血副作用件数および重篤な輸血副作用件数（2009年より）である。

C. 研究結果

1. 赤血球製剤の副作用頻度

赤血球製剤の副作用の推移を図1に示す。赤血球製剤では発熱が最も多く、0.3～0.4%、発疹・蕁麻疹が0.15%前後であった。次いで悪寒・戦慄などであった。この3年間では発熱が減少傾向であった。

2. 血小板製剤の副作用頻度

血小板製剤の副作用の推移を図2に示す。血小板製剤では発疹・蕁麻疹が最も多く、2%前後に認められた。次いで掻痒感・かゆみで0.5～0.8%にみられた。発熱も0.3%前後に認められた。この3年間で副作用頻度に有意の差を認めなかった。

3. 新鮮凍結血漿の副作用頻度

新鮮凍結血漿の副作用の推移を図3に示す。新鮮凍結血漿では発疹・蕁麻疹が最も多く、0.5～0.6%前後の発生率であった。次いで掻痒感・かゆみで0.2%前後、発熱と発赤・顔面紅潮が続いていた。この3年間で副作用頻度に有意の差を認めなかった。

4. 重篤な副作用の推移

重篤な副作用の推移を図4～6に示す。重症アレルギー反応が最も多かった。血小板製剤で10万バッグあたり31～38件、赤血球製剤

で8件前後、凍結血漿で10～14件みられた。2006～2008年に比べ2009年は少し減少の傾向を示した。次いで多かったのは輸血関連循環障害（TACO）、TRALIであった。いずれも2～3件と少なかった。

D. 考察

この3年間の調査では非溶血性輸血副作用頻度に大きな変動はみられなかった。非溶血性副作用では発疹・蕁麻疹がもっとも多かったが、血小板製剤でこの3年間2%前後、新鮮凍結血漿で0.5～0.6%と頻度は不変であった。一方、発熱は赤血球製剤で2008年、0.43%から2010年には0.31%と減少の傾向を示していた。また血小板製剤、新鮮凍結血漿においても同様の傾向がみられた。減少傾向の原因は不明であるが、今後も推移を見守る必要があると思われる。

重篤な副作用では重症アレルギーが最も多かった。血小板製剤で10万バッグあたり31～38件、新鮮凍結血漿で10～14件、赤血球製剤で8件前後であった。2009年は少し減少傾向であった。その他の副作用については件数が少なく、減少あるいは増加などの変化は不明であった。