

図1. 赤血球製剤の非溶血性副作用の推移

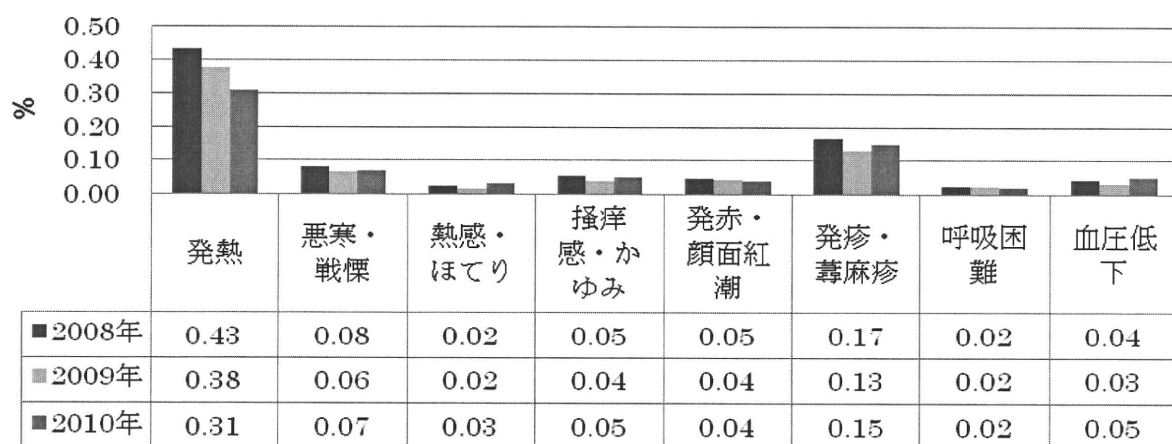


図2. 血小板製剤の非溶血性副作用の推移

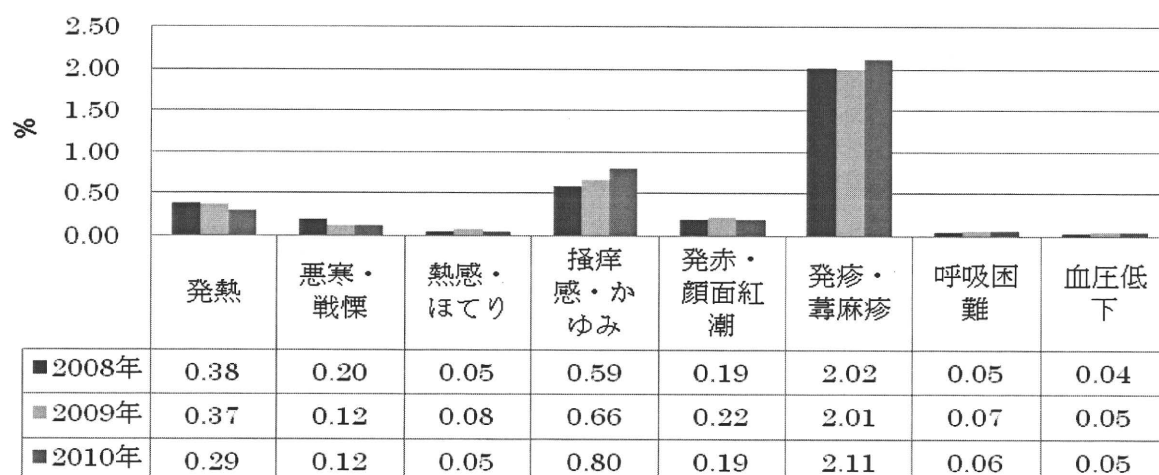


図3. 凍結血漿の非溶血性副作用の推移

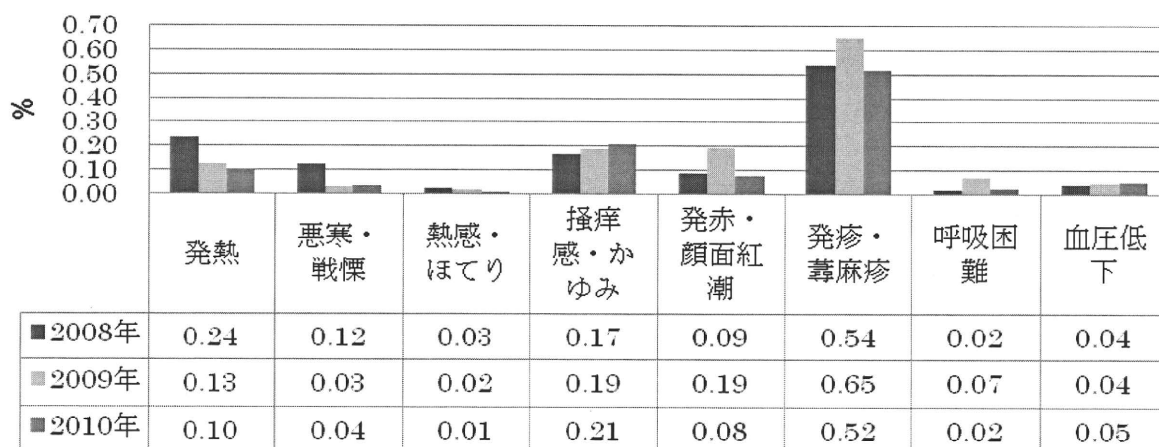


図4. 重篤副作用の推移 (赤血球製剤)

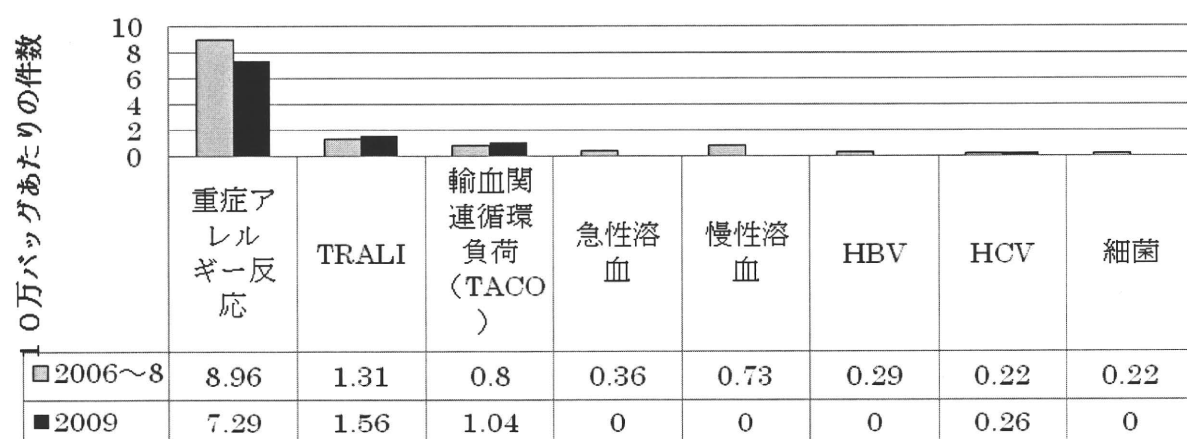


図5. 重篤副作用の推移 (血小板製剤)

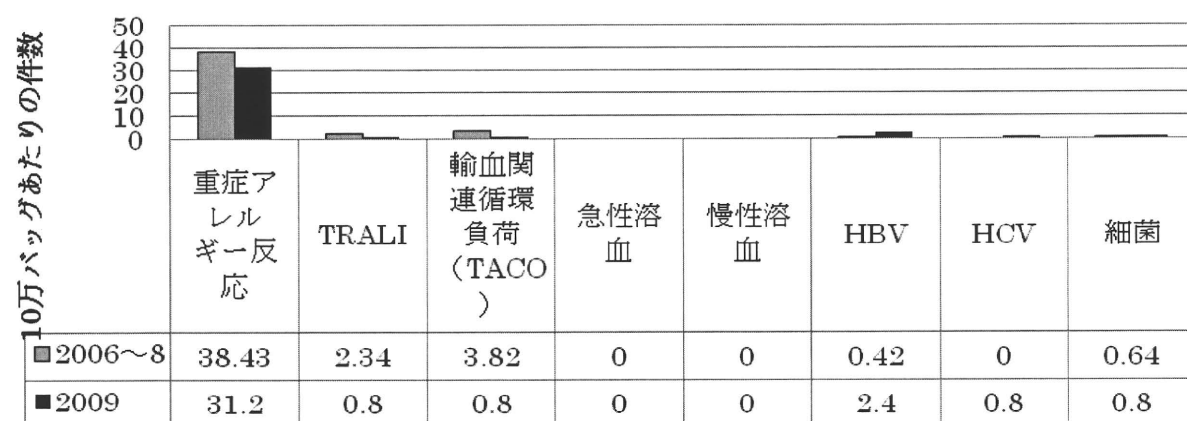


図6. 重篤副作用の推移 (凍結血漿)



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。過去3年間、定点観測拠点としての特定5施設（平成21年度より6施設）を対象とし、輸血副作用の集計を行った。集計には輸血バッグ数のみならず患者数（延べ患者、実患者）からの集計を行い、平成22年度は初回輸血患者、性差に関する検討も加えた。

【研究方法】 特定5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）、平成21年度以降は慶応義塾大学病院を加えた6施設を対象に年間の輸血副作用に関する実態調査を行った。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含めた調査票を用いた。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。なお、延べ患者数は1回に複数バッグを輸血しても1患者と算定し、実患者数は延べ患者から同一患者を除いた患者数を算定した。

【結果と考察】

1. 血液製剤の使用状況：平成21年次以降、慶応義塾大学病院の参入により輸血バッグ、患者数など実数では約2~3割の増加があったものの、製剤別の割合では平成20年次と大きな変化は認められなかった。使用製剤の内訳では、バッグ数から見て赤血球製剤（RCC）が54%を占め、残りを新鮮凍結血漿（FFP）と血小板製剤（PC）が各23%と二分していた。他の集計でも同様な傾向にあるが、延べ患者ではFFPが10%強に対し、PCが35%とやや多く、実患者ではRCCが60%とやや多く、その分FFPとPCが共に少なかった。初回輸血患者は実患者の約半数に相当した。初回輸血患者ではPCの割合が若干低いものの、実患者とほぼ同様の割合であった。次に、輸血バッグ数と輸血回数を実患者当りで見るとバッグ数は6~8バッグで大差はないものの、回数はRCC、FFPに比べPCが倍近く輸血され

ていた。

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、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りの副作用発生頻度は1.38%であった。延べ患者当りの頻度は1.84%とバッグ当りよりやや高く、さらに実患者当りでは4.88%と高率であり、バッグ当りの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%前後であるのに対し、PCは4%弱と高率であった。さらに、実患者当りで見ると明らかに高率となり、RCCが2.55%、FFPが4.10%に対して、PCが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を検討した結果、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。

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。すなわち、製剤により副作用の種類は異なり、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、FFP、PCではアレルギー反応が大部分を占めていた。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。

【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1.38%であったが、延べ患者当りでは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12.15%と有意に高率であった。
4. 副作用種類の製剤別割合を見ると明らかに差があり、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。副作用症状を製剤別発生率から見ると、RCCでは1%未満ではあるが発熱、

蕁麻疹が、FFP、PC では蕁麻疹（各 2.7%、9.1%）、掻痒感（各 1.6%、5.1%）が相対的に高率であった。

5. 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。
6. 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。
7. 副作用発症の性別については、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関する明確な情報はなく、また有効な予防策も図られていない。すなわち、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（haemovigilance）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

を行っているが、重症例に偏りがちであり、必ずしも輸血副作用全体が反映されているとは言い難い。我国の輸血副作用全体を把握するためには可及的速やかな副作用報告体制の確立が望まれる。本研究班¹⁾では全国の輸血副作用を把握することを目的とし、全国的に統一された記載形式および副作用項目を使用すべく、17項目からなる症状項目表、8項目からなる診断項目表を作成した。現在、上記2表は日本輸血・細胞治療学会により標準的な報告形式として認証され、その活用が推奨されている。さらに、厚生労働科研、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、医療施設からの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、副作用の集計を実施した。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)

特定 5 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)、平成 21 年度以降は慶応義塾大学病院を加えた 6 施設を対象に年間の輸血副作用に関する実態調査を行った。調査期間は原則的に 1 年間とし、3 年間調査を継続した。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加えた調査票を用いた。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 回に複数バッグの輸血を受けても 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 21 年次以降、慶応義塾大学病院の参入により輸血バッグ、患者数など実数では約 2~3 割の増加が認められた。しかしながら、図 1 に示すごとく、製剤別の割合では 20 年次と大きな変化は認められなかった。使用製剤の割合は、輸血バッグ数から見るといずれの年次でも赤血球製剤 (RCC) が 53~54% 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 23%

と二分していた (図 1A)。他の集計でも同様な傾向にあるが、延べ患者では FFP が 10%強に対し、PC が 35%とやや多く (図 1B)、実患者では RCC が 60%とやや多く、その分 FFP が 19%、PC が 21%と共に少なかった (図 1C)。初回輸血患者は 5,311 人 (48.1%) であり、実患者 11,051 人の約半数に相当した。初回輸血患者では RCC が 63%、FFP が 21%、PC が 16%と RCC の割合がやや高く、PC が若干低いものの、実患者とほぼ同様の割合であった (図 1D)。

次に、輸血バッグ数と輸血回数を実患者当りで見ると、表 2 に示す様に、3 年間の平均では、輸血バッグ数は RCC が 5.6 バッグ、FFP が 8.0 バッグ、PC が 7.4 バッグであり、製剤間に大きな差は見られなかった。しかし、平均輸血回数では、RCC の 3.6 回、FFP の 3.1 回に比べ、PC では 7.1 回と倍近く輸血されていた。

2. 輸血副作用発生率 (図 2、表 3、4)

図 2 に見られるように、いずれの集計にでも割合として RCC が増えると共に PC の減る傾向が認められる。平成 21 年次より 1 施設が加わり、バッグ数、患者数ともに 2 割強ほど増加した影響も否定しきれないが、全体としてその傾向は変わっておらず、6 施設における平成 21、22 年次の結果を中心に分析する。

輸血副作用を生じた製剤別割合に大きな変化はなく、バッグ当りでは RCC が 25%、FFP が 20%に対し、PC は 55%と過半数を占めた (図 2A)。延べ患者では同様な傾向ではあったが、FFP が 15%とやや低く、その分 PC が高かった (図 2B)。実患者では RCC が 35%と高く、FFP が 15%であり、その分 PC は 50%と低かった (図 2C)。ただ、いずれの集計でも PC が約半数を占めており、

割合からは PC>RCC>FFP の順であった。なお、初回輸血患者では RCC が 39.4%とやや高い割合を示したが、3 製剤がほぼ 3 分していた (図 2D)。

全製剤におしなべた副作用発生率を 3 年間の平均で見ると、表 3 最下段に示すように、バッグ当りの 1.38%、延べ患者当りの 1.84%に対し、実患者当りでは 4.88%とバッグ当りの 3.5 倍の高率であった。このことは副作用を発症する患者は全輸血患者の約 5%を占め、しかも発症する患者では繰り返し発症していることを示している。なお、初回輸血患者では 2.39%であった。

製剤別の発生率を検討した結果、表 3 のごとく、3 年間の平均値を見ると、バッグ当りでは RCC の 0.57%、FFP の 1.16%に対し、PC は 3.42%と明らかに高率であった。延べ患者当りではバッグ当りに比べ同等ないしはやや高めであり、RCC の 0.78%、FFP の 1.92%に対し、PC は 3.48%とやはり高率であった。次に、実患者当りでは、前 2 者に比べ明らかに高率となり、RCC は 2.55%、FFP は 4.10%であり、特に PC は 12.15%と有意に高率であった。このことは、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。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。

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、全ての集計で男性に比べ女性の発生率が高率であった。一方、FFP と PC に関しては、平均値では同じ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、結論を出すには今後のより詳細な検討が必要と考えられた。

3. 輸血副作用の種類 (図 3、4、5、表 5)

調査期間中 (3 年間)、重症輸血副作用としては 39 例が報告されたのみであり (詳細は後述)、輸血副作用の殆どが中等度以下の非溶血性免疫学的副作用と判断された。

輸血副作用の種類については研究班で 17 項目に分類しているが、ここでは集計の都合上、発熱、悪寒、戦慄などの発熱反応と蕁麻疹、発赤、掻痒感などのアレルギー反応およびその他の 3 群に分け、製剤別にその割合を検討した。年間の比較ではほとんど差が認められなかったため、図 3 に平成 22 年次の結果を示した。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 30%、アレルギー反応は 45%、残り 25%はその他が占めていた。この割合は延べ患者、実患者および初回輸血患者に関しても全く変わらなかった。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 10%強を占めた。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 についても図 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%と大半を占めており、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 ではアレルギー反応が大半を占めていた。

次に、各副作用症状の発生率について製剤別に検討した。製剤毎の副作用症状の発

生率について実患者当たりで算定した3年間の平均値を図4に示した。まず、RCCに関しては、頻度は1%未満ではあるが、実患者当たりで発熱が0.74%、蕁麻疹が0.90%と他の症状に比べ相対的に高率であった(図4A)。FFPでは、蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、各々2.73%、1.57%であった(図4B)。また、PCに関しては、FFPと同様、蕁麻疹、掻痒感が相対的に高率であり、各々9.11%、5.14%であり(図4C)、PC輸血患者の0.5~1割がこれらの症状を発症していると考えられた。

初回輸血患者における副作用症状の製剤別発生率を検討した結果、図5のごとく、RCCでは頻度は低率であるものの、発熱が0.32%、蕁麻疹が0.47%と他の症状に比べ相対的に高率であった。一方、FFPでは、蕁麻疹、掻痒感の頻度が高く、各1.73%、0.86%であった。また、PCに関しては、FFPに比べ僅かながら高率であったが、同様に蕁麻疹、掻痒感が各2.34%、1.00%と相対的に高率であった。

重症輸血副作用としては3年間で39例が報告された。この数字は全輸血バッグ数(183,900バッグ)の0.02%、全実患者数(28,961人)の0.13%、そして副作用を発症した実患者(1,390人)の2.8%に相当する。重症副作用の内訳を製剤別に集計した結果を表5に示した。全39例の内、29例(74%)と3/4を重症アレルギーが占めており、いずれの製剤でも最も高率な重症副作用であった。次にTACOと過誤輸血以外の原因による溶血が共に4例(10%)と続き、それ以外にはTRALIとHBV感染が共に1例(2.6%)報告された。製剤間の比較は症例数が少なく困難であった。

D. 考察

輸血副作用に関しては、従来の我々の研究¹⁾から、全製剤におしなべた輸血バッグ当りの副作用発生率は1.5%前後であると報告している。本研究でもバッグ当りの頻度は3年間の平均で1.38%とほぼ同様な値であった。これは、調査期間中での血液製剤の製造方法、内容量、品質などに関し大きな変更がないことによるものと考えられる。また、本研究では、輸血副作用に関し、従来の輸血バッグ数からの集計のみならず、患者数からも検討を加えた。その結果、延べ患者当りの副作用頻度は1.84%とバッグ当りに比べやや高い頻度であった。さらに実患者当たりでは4.88%と高率であり、バッグ当りの3.5倍の高頻度であった。一方、副作用を発症した年間の平均延べ患者数は745人であったが、これを実患者数として集計すると463人と6割強に減少した。これらのことは、輸血患者の約5%に副作用が発症し、しかも同一患者に複数回発生していることを示している。

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る。確かに、副作用を発症するリスクとして、非白血球除去製剤と共に女性患者を挙げる報告がある²⁾。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いう報告もある^{3,4)}。事実、本調査においてもRCCでは男性に比べ女性の副作用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、最終年度は初回輸血患者にも注目し、集計を行った。平成22年次1年間輸血を受けた実患者中半数近くが初回輸血患者であり、このうち、2.39%に副作用が発症した。この値は延べ患者と実患者の中間の頻度である。原因製剤の割合では、RCC、FFP、PCが各4、3、3割であり、製剤別発症率では実患者と同様、RCC<FFP<PCの順に頻度が高かった。すなわち、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

製剤別の副作用発生率を見ると、実患者当りの発生率はRCCの2.55%、FFPの4.1%に比べ、PCでは12.15%と明らかに高率であった。すなわち、PC輸血患者の内、1割強の患者が何らかの副作用を発症していることとなる。海外でも、PC輸血患者の22%に副作用を発症したとの報告がある³⁾。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。安藤ら⁵⁾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、実患者当りの年間の平均輸血回数はRCCの3.6回、FFPの3.1回に対して、PCでは7.1回と倍近く輸血されていた。また、頻回輸血患者には血液疾患症例が多く、従ってPC輸血を受ける機会が多いことも一因と考えられる。その他、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⁾。

輸血副作用種類の割合に関して、輸血バッグ数、患者数、いずれの算定でも、RCCでは発熱反応が30%、アレルギー反応が45%、その他が25%を占めるのに対し、FFPとPCではアレルギー反応が約8割を占めた。すなわち、製剤により副作用症状の種類の割合が明らかに異なっていた。前者は、発熱反応におけるRCCの重要性、発熱反応に対する保存前白血球除去処理の有用性^{1, 7, 8)}により裏付けされていると思われる。一方、アレルギー反応に関して、実患者当りの蕁麻疹、掻痒感の発生率がPCでは各々9.11%、5.14%であるのに対し、RCCでは各々0.90%、0.35%と1/10以下であることから理解される。アレルギー反応は製剤中の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、事実、我々¹⁾やPaglinoら⁷⁾は保存前白血球除去処理がアレルギー反応に対して無効であることを報告した。また、Heddleら⁹⁾も血漿除去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。これらのことから、輸血副作用患者の半数以上を占めるPCについて、副作用を削減するには、洗浄血小板など血漿を除去することが有力な対応策の一つと考えられる。

我国ではNATなどの導入により輸血後感染症は激減したが、今回の調査でも僅かながら重症アレルギーやTACO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7年間の調査でHBV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。本調査

では、3年間の重症副作用は39例であり、年間平均が13例と算定される。この数字は全輸血バッグ数の0.02%、全実患者数の0.13%、そして副作用を発症した実患者の2.8%に相当する。重症副作用の内訳を見ると、重症アレルギーが74.4%と高頻度であったが、これまでの報告¹⁰⁾とも一致する。当該報告¹⁰⁾によれば、製剤別頻度に関し、10万バッグ中RCCの0.8バッグに対し、PCでは1.3バッグと相対的に高頻度であるとされる。実際、本調査でも、重症アレルギーの発生頻度はRCCの0.05%に対し、FFPの0.18%、PCの0.24%と高頻度であった。重症副作用に関しては、今後、対象施設を拡大するなど十分な症例数を重ねた上で、詳細かつ注意深い検討を加え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、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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hendrickson JE, Hillyer CD: Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759-69.
7. 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.
8. 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.
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

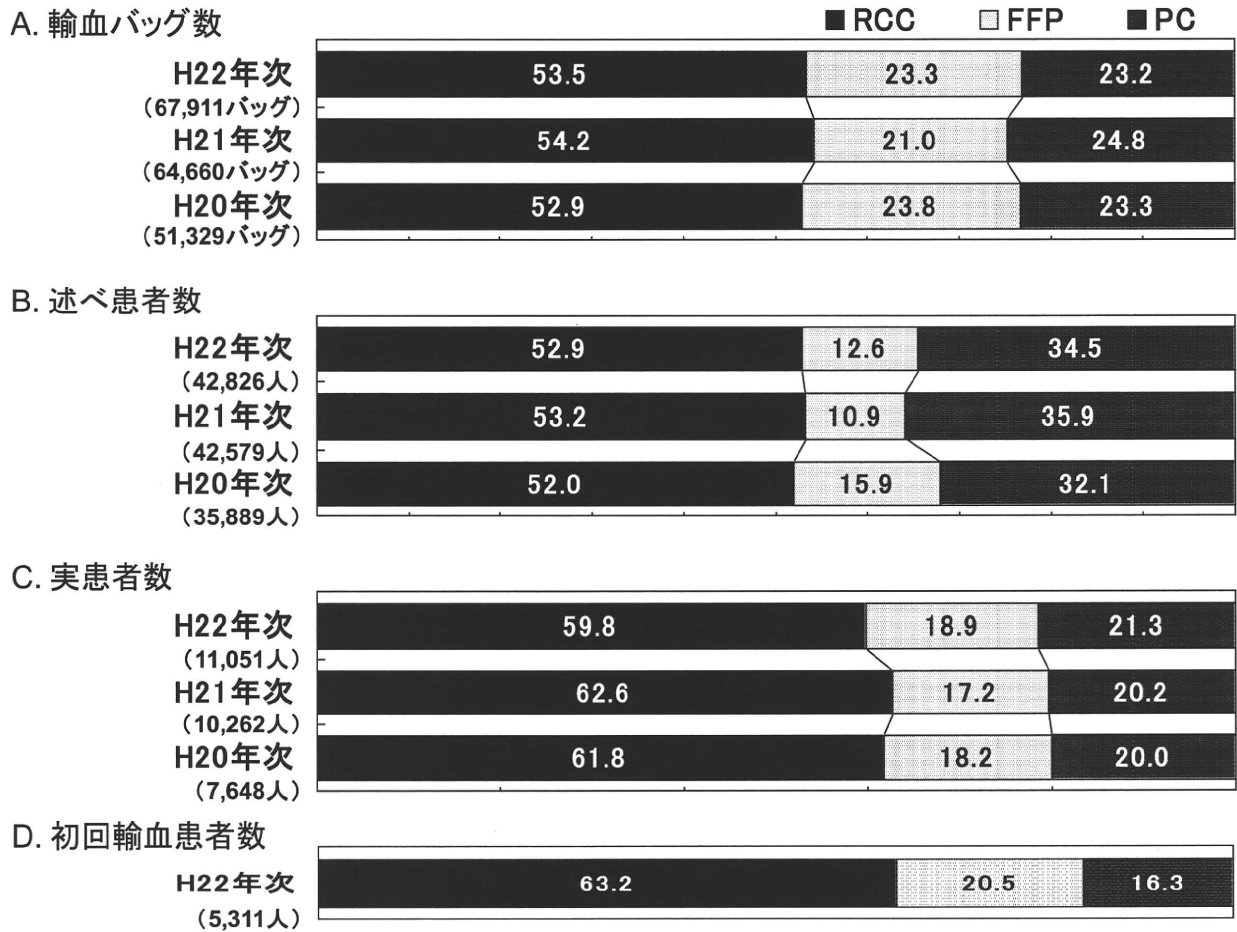


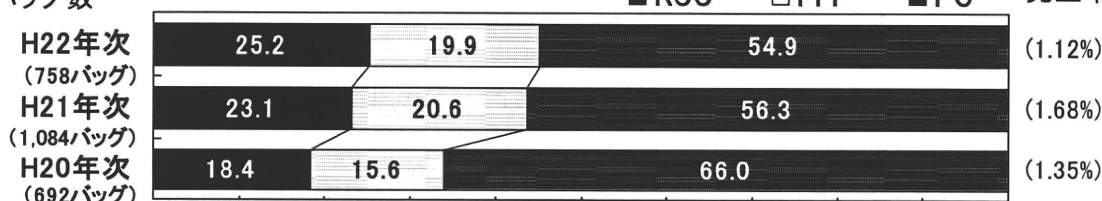
表2. 実患者当りの輸血バッグ数と輸血回数

製剤	輸血バッグ数				輸血回数			
	H20	H21	H22	平均	H20	H21	H22	平均
RCC	5.7	5.5	5.5	5.6	3.9	3.5	3.4	3.6
FFP	8.8	7.7	7.6	8.0	4.1	2.6	2.6	3.1
PC	7.8	7.7	6.7	7.4	7.5	7.4	6.3	7.1

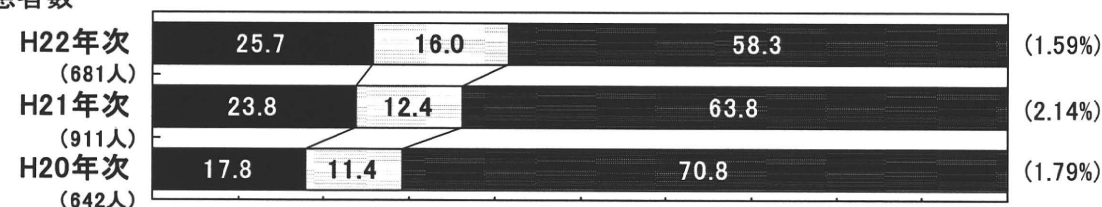
図2. 輸血副作用の製剤別割合

副作用
発生率

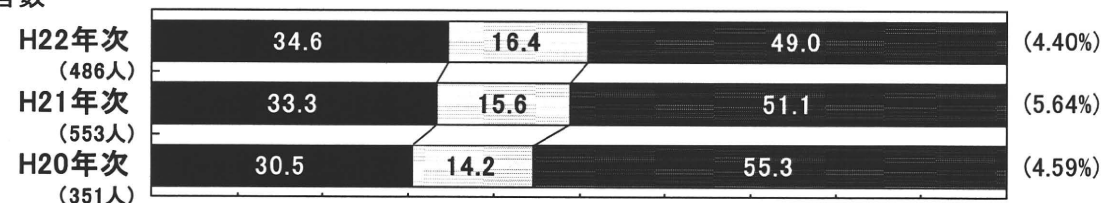
A. 輸血バッグ数



B. 述べ患者数



C. 実患者数



D. 初回輸血患者数



表3. 製剤別の副作用発生率

製剤	輸血バッグ				延べ患者				実患者				初回輸血患者 H22
	H20	H21	H22	平均	H20	H21	H22	平均	H20	H21	H22	平均	
RCC	0.47	0.71	0.53	0.57	0.61	0.96	0.77	0.78	2.26	2.86	2.54	2.55	1.08
FFP	0.88	1.65	0.96	1.16	1.28	2.44	2.03	1.92	3.60	4.88	3.83	4.10	2.53
PC	3.82	3.81	2.64	3.42	3.95	3.80	2.68	3.48	12.70	13.63	10.11	12.15	3.25
全体	1.35	1.68	1.12	1.38	1.79	2.14	1.59	1.84	4.59	5.64	4.40	4.88	2.39

数値は発生率(%)を示す。

表4. 性別による副作用発生率の比較 (H22年次)

製剤	輸血バッグ		延べ患者		実患者		初回輸血	
	男	女	男	女	男	女	男	女
RCC	0.38	0.75	0.59	1.06	2.05	3.18	0.81	1.41
FFP	0.94	0.98	1.94	2.16	3.38	4.46	2.15	3.06
PC	2.45	2.98	2.52	2.98	9.52	11.11	2.77	3.97
全体	1.02	1.28	1.45	1.82	4.03	4.91	2.00	2.91

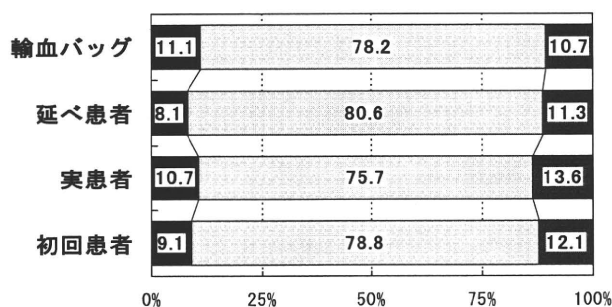
数値は発生率(%)を示す。

図3. 製剤別の副作用種類の割合 (H22年次)

A. RCC ■ 発熱反応 □ アレルギー反応 ■ その他



B. FFP



C. PC

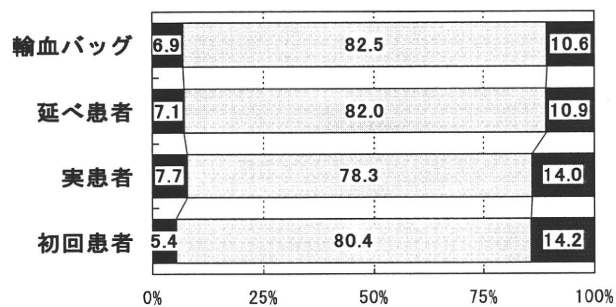
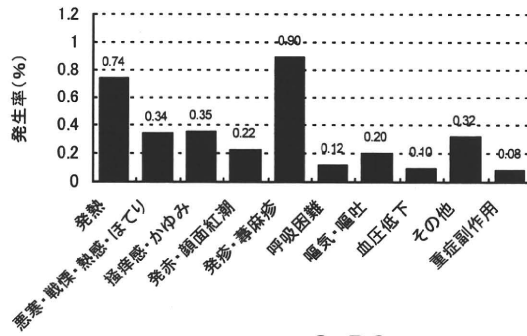
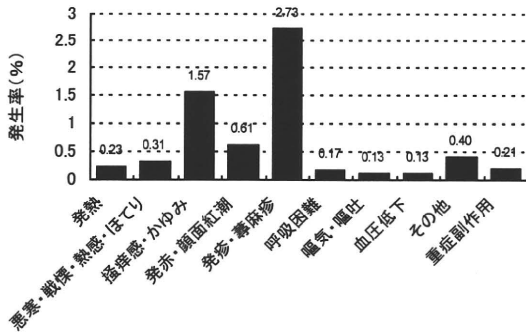


図4. 製剤別の副作用症状発生率(実患者)

A. RCC



B. FFP



C. PC

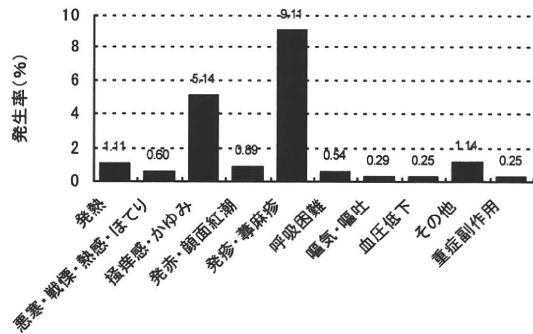


図5. 初回輸血患者における副作用症状の製剤別発生率(H22年次)

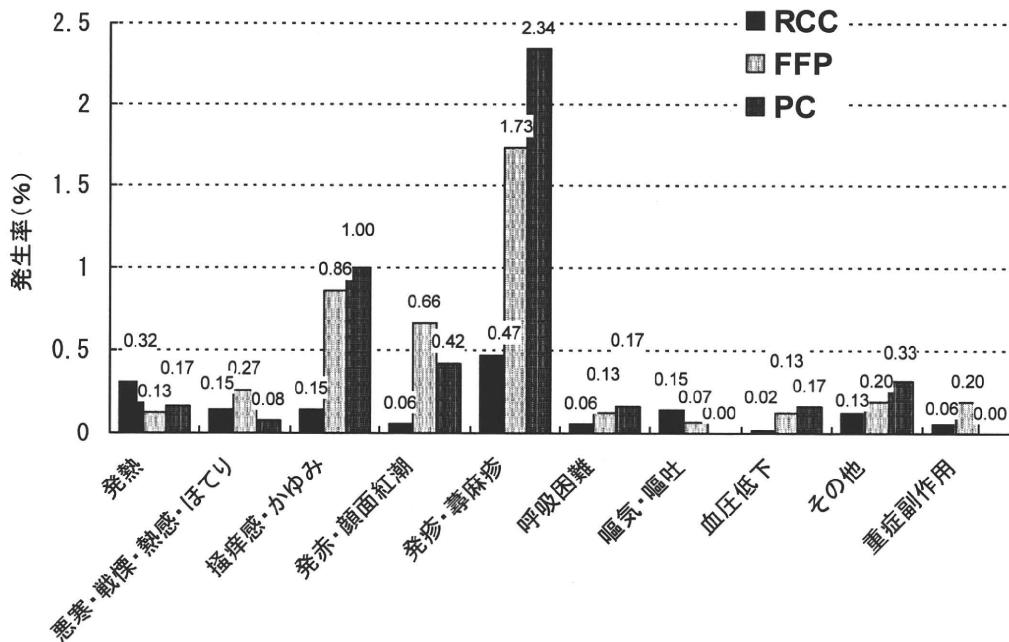


表5. 重症副作用の製剤別内訳
(3年間の実患者数)

	重症アレルギー	TRALI	TACO	溶血	HBV	合計
RCC	6	0	3	4	0	13
FFP	9	1	1	0	0	11
PC	14	0	0	0	1	15
全体	29	1	4	4	1	39

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+RCC 7 例、FFP+PC 1 例、RCC+PC 3 例、FFP+RCC+PC 3 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 FFP 124333、RCC 425909、PC 74005 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	217136	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, 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

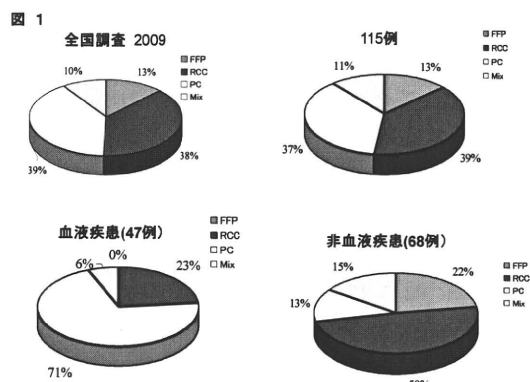
疾患別にみた原因製剤の内訳

	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ろう。

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つよいと思われるが、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なることが示された。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