

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／置換洗浄血小板の臨床効果

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】血小板（PC）輸血に伴うアレルギーなどの急性副作用は日常診療で頻度の高い合併症である。その予防策として、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、さらに近年では、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が、エビデンスのレベルは十分ではない。本研究では、PC輸血に伴う急性非溶血性副作用の予防に対して、前投薬や、我々が独自で行っている血漿減量、あるいは一般的に行われている血漿置換あるいは洗浄処理の有効性を施設内で検討した。【方法】1) 前方視的検討（平成 20 年度研究）：慶應義塾大学病院血液内科入院患者で、院内で運用されている副作用報告に基づいたレベル 2 以下の急性輸血反応が初めて出現したものを対象として、PC による副作用の予防に関して、予防措置（措置 1：ステロイド／抗ヒスタミン剤による前投薬、措置 2：45%血漿減量 PC の使用、措置 3：90%以上血漿減量洗浄 PC の使用を順次行い、その有用性を検討した。2) 後方視的検討（平成 21 年度）：血液内科や小児科の PC 輸血患者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。3) Before & After 解析（平成 22 年度）：血漿を可及的に除去後、洗浄操作を省き、置換液（G ソリューション）で置換するのみで作成した血漿置換 PC の有効性を、その全面導入（平成 22 年 2 月 13 日）前後で比較し、それまでの血漿減量 PC と比較検討した。【結果】1) 6 名の患者が登録されたが、予防措置 1 にもかかわらず、すべての患者で、輸血 2 回目から 25 回目でレベル 2 以上のアレルギー反応が再発し、以後の輸血は、予防措置 2 を行った。予防措置 2 により 5 人が、以後の輸血（8 回から 28 回）で副作用は認められなかったが、1 名で輸血 2 回目にアナフィラキシーショックが出現し、予防措置 3 を行った。2) 58 名の患者にアレルギー反応が出現し、処理なし PC のみを使用した群（45 人）のうち、前投薬の有無での副作用発生率は、それぞれ、9.0%と 8.9%であった。重症反応はいずれも前投薬なしの 4 例 4 回の輸血でのみ認められた。一方、処理 PC を使用したのは 14 例で、未処理 PC のみ、前投薬あり未処理 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。重症反応は前投薬あり未処理 PC の 1 例で発生した。3) 輸血副作用は、平成 21 年次では、血漿減量 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 6 症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】前投薬の予防効果は明らかでなかった。血漿減量（45%）は副作用のレベルを低下させるものの、その効果は限定的であった。血漿置換は洗浄処理に匹敵するほぼ 100%の予防効果を認め、院内製剤の処理法として最適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。そこで、本研究では、PC輸血に伴う急性非溶血性副作用の予防に対して、前投薬や、血漿減量、あるいは一般的に行われている血漿置換あるいは洗浄処理の有効性を施設内で検討した。

B. 研究方法

1) 前方視的検討：慶應義塾大学病院血液内科入院患者で、院内で運用されている副作用報告に基づいたレベル2（中等症）以下の急性輸血反応が始めて出現し、事前の説明によりと同意が得られたものを対象とした。そして、次の血小板輸血から以下の予防措置を講じ、その予防効果（発生件数とその重症度）を臨床的に観察評価した。血小板製剤による副作用予防に関して、予防措置（措置1：輸血30分前に、ハイドロコーチゾン50-100mg/クロールトリメトン10mg 静注による予防薬投与、措置2：措置1にもかかわらず副作用を認めたときは、次の輸血から予防措置1に加えて、45%血漿減量製剤の使用、措置3：措置2にもかかわらず副作用を認めたときは、次の輸血から予防措置1に加えて、90%以上血漿減量洗浄製剤の使用を行い、その有用性を順次検討した。収集する患者情報：

急性副作用の発現（種類と重症度レベル）の推移（高本班の症状項目、重症度はISBTの基準を改変し、レベル1-4を設定した：表1）を副作用報告書にもとづいて集計した。そして、原病、治療内容、妊娠歴、輸血前と翌日午前中（輸血後12-16時間）の末梢血データ、輸血関連合併症に対する予防処置の内容、製剤への処置（洗浄、濃縮、放射線照射など）。また、レベル2以上の副作用に関しては、日本赤十字社中央血液研究所に検体を依頼して原因調査を行った。

2) 後方視的検討：血小板輸血患者の副作用発生状況を副作用報告書から分析して、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。本報告用紙は、2007年度に設定された研究班（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、免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究）の症状別報告項目に基づき、輸血伝票に添付され、副作用の有無にかかわらず、必ず医師のチェックを経て、輸血後24時間以内に輸血部門に返送することになっている（院内輸血実施マニュアル）。また、重症の場合や疑問のある時は、輸血部門から、直ちに記載者（医師）へ電話で問い合わせるかあるいはカルテで確認作業を行った。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を抽出した（可能性の低いと記載されたものは除外した）。なお、処理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。

3) Before & After分析：血漿置換PCの有効性を、その全面導入（平成22年2月13日）前後のおよそ1年間で比較し、それまでの血漿減量PCと比較検討した。

4) 血小板製剤の血漿減量、置換、洗浄処理は以下のように施行した。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。置換あるいは洗浄血小板は、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)にて再浮遊したもの(置換)、あるいは、その後、再度遠心/再浮遊(洗浄)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)、置換処理(N=194)、洗浄処理(N=40)でそれぞれ、94.5%と45.2%、95.3%と95.1%、90.2%と93.6%であった。

C. 研究結果と考察

1) 平成 20 年 7 月 1 日から 12 月 31 日までに、新たにレベル 2 以下の急性副作用が発現し、検討対象となった患者は合計 6 名であった(表 1)。副作用はいずれも全身性のアレルギー反応(レベル 2)であった。次の輸血より予防薬前投与(予防措置 1)を行ったが、いずれも同様のアレルギー反応が再発し、そのレベルは 2 と 3 がそれぞれ 3 名ずつであった。再発までの輸血回数は 5 名が 2-5 回であったが、1 名は 25 回と多かった。いずれも、以後の輸血は血漿減量処理した血小板を使用し(予防措置 2)、そのうち 5 名では副作用の再発は全く認められなかった。しかしながら、1 名は、2 回目の輸血でアナフィラキシーショックが出現し、以後の輸血では洗浄血小板を使用した(予防措置 3)。しかしながら、予防措置 3 にもかかわらずレベル 2 の副作用が出現したため、洗浄操作を改変して(オリジナルの血小板製剤に洗浄液を 200ml 添加して、同様の洗浄操作を行い、平均血漿除去率を 93.6%から 99.3% (N=13) にあげた。以後の 13 回の輸血を行った。しかしながら、3 回目の輸血に際してレベル 4 の副作用が発生したが、その後の 10 回の輸血では副作用の再発は起こらなかった。以上の検討より、血小板輸血に伴うアレルギー反応は極めて

再発性が高いこと(今回の検討では 100%)、日常的に行われている予防薬投与の効果は極めて限定的であること(今回の検討では 100%が再発した)、45%の血漿減量措置(予防薬を併用しているものの)が予防措置として極めて有効であること(再発予防率 $5/6 \times 100\% = 83.3\%$)、が明らかとなったが、一方、90%以上の血漿減量を達成した洗浄処理の有効性は明らかにできなかった。2) 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。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 2-1、2-2)。処理血小板を観察期間中一回も使わなかった群(45 人:表 2-1)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 2-2)。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、平成 20 年度の検討と矛盾しない結果であった。3) そこで、平成 21 年次 (血漿減量 PC を使用) と平成 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 3-1 と表 3-2)。両年において、血小板輸血の件数は変化なかった (H21:3, 487 件と H22:3, 556 件) 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% (副作用の発生率が前年に比較して半減したのは、PC 輸血の件数と述べ患者数が変化ない (H21:3, 276 件と H22:3, 263 件) のに、実患者数が、422 人から 644 人に増加したためと推定できる) と統計学的に有意な差異 ($P < 0.01$) 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% (0/97) 予防されたことがわかった (表 4)。洗浄操作を加えないでより簡便に作成できる血漿置換 PC は、血小板に伴う急性副反応の予防手段として、医療機関における院内製剤の第一選択であると考えられる。

D. 結論

血小板輸血に伴うアレルギー反応の予防手段として、前投薬の予防効果は明らかでなかった。血漿減量 (血漿を平均 45%に減

量) は副作用のレベルを低下させるものの、その効果は限定的であった。血漿置換 (平均 95%に減量) は洗浄処理に匹敵するほぼ 100%の予防効果を認め、院内製剤の処理法として最適であることが示された。

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
- 2) 五十嵐靖浩、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、蛭田芽公美、千葉有希乃、渡邊直英、半田誠: 原因が究明できなかった輸血後溶血性貧血の一例. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会総会、平成 21 年 5 月、大宮
- 3) 松橋博子、上村知恵、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、蛭田芽公美、千葉有希乃、日田清香、石田明、半田誠: 一大学病院における即時型輸血副作用の現状: 第 4 報. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会、平成 20 年 4 月、福岡

G. 知的所有権の出願・登録

なし

表 1

| # | 原疾患 | 性別/年齢 | 副作用(レベル) | 同種抗体 | 予防措置1とその効果 | | 予防措置2とその効果 | | 予防措置3とその効果 | |
|---|-----|-------|----------|------|------------|----------|------------|----------|------------|-------------------|
| | | | | | 予防措置 | 副作用/輸血回数 | 予防措置 | 副作用/輸血回数 | 予防措置 | 副作用/輸血回数 |
| 1 | NHL | 59/F | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(3)/4 | → 血漿減量 | 消失/8 | | |
| 2 | NHL | 65/F | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(3)/3 | → 血漿減量 | 消失/28 | | |
| 3 | AML | 28/M | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(2)/5 | → 血漿減量 | 消失/12 | | |
| 4 | MDS | 67/M | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(2)/2 | → 血漿減量 | 消失/18 | | |
| 5 | ALL | 23/F | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(2)/4 | → 血漿減量 | 消失/10 | | |
| 6 | AML | 22/M | アレルギー(2) | - | 予防薬 | 再発(3)/25 | → 血漿減量 | 再発(4)/2 | → 洗浄 | 頻度↓/消失, 2(2,4)/14 |

副作用レベル: 1=軽症、局所的; 2=中等症、全身性、輸血継続; 3=重症、輸血中止、4=アナフィラキシーショック

予防薬: 輸血30 min前、ハイドロコチゾン(50-100 mg IV) + クロールトリメトン(10 mg IV)

同種抗体: 抗HLA抗体、抗血漿蛋白抗体(赤十字血液センターで検索)

表2-1 血小板輸血に伴うアレルギー反応*の発生状況:副作用あり、血小板処理なしグループ

*:発疹、蕁麻疹and/or掻痒感、かゆみ、輸血に関連が少ない症例は除外(主治医の判定)

期間:2009年1月1日~12月31日 **:重症副作用(#2、#28、#31、#44)

対象:血液内科/小児科,患者数:159名(F75名,M84名),輸血件数:2,637件(バッグ)(F1,182件,M1,455件)

| No. | 患者情報 | | 前処置なし** | | 前処置あり① | | 前処置あり② | | 前処置あり③ | | 疾患名 |
|-----|------|----|---------|------|--------|------|--------|------|--------|------|-----|
| | 性別 | 年齢 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | |
| 1 | F | 12 | 1 | 72 | 0 | 52 | 0 | 11 | | | RMS |
| 2 | F | 2 | 1 | 11 | 0 | 1 | 0 | 10 | 0 | 1 | AML |
| 3 | M | 2 | | | 1 | 6 | | | | | ALL |
| 4 | F | 15 | | | | | | | 1 | 3 | ALL |
| 5 | M | 9 | | | | | 0 | 5 | 0 | 1 | CML |
| 6 | F | 12 | 2 | 20 | | | | | | | ALL |
| 7 | F | 0 | 1 | 3 | 2 | 9 | 1 | 11 | 0 | 2 | AML |
| 8 | F | 10 | | | | | 1 | 6 | | | AA |
| 9 | F | 15 | | | 0 | 4 | 0 | 1 | 4 | 19 | AA |
| 10 | F | 11 | 1 | 17 | | | 1 | 8 | | | CML |
| 11 | M | 51 | 1 | 2 | 0 | 2 | | | | | AML |
| 12 | M | 66 | 1 | 10 | | | | | | | MDS |
| 13 | F | 69 | | | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 43 | AML |
| 14 | M | 67 | 2 | 36 | 0 | 2 | | | | | CLL |
| 15 | F | 52 | 4 | 68 | 0 | 1 | | | | | AML |
| 16 | F | 36 | | | 1 | 4 | 0 | | 0 | 22 | AA |
| 17 | M | 29 | 1 | 14 | | | | | 0 | 2 | MDS |
| 18 | M | 20 | | | | | 2 | 22 | | | AML |
| 19 | F | 66 | 1 | 26 | 0 | 1 | | | | | MM |
| 20 | M | 60 | | | 2 | 5 | | | 0 | 11 | AML |
| 21 | F | 52 | | | | | 0 | 11 | 1 | 2 | ML |
| 22 | F | 50 | 1 | 3 | 0 | 2 | | | 0 | 30 | MDS |
| 23 | M | 44 | 1 | 8 | | | | | 0 | 1 | ML |
| 24 | M | 62 | | | | | | | 2 | 2 | NHL |
| 25 | F | 50 | | | 0 | 4 | 1 | 84 | 1 | 13 | AML |
| 26 | M | 72 | | | 7 | 14 | 0 | 1 | 2 | 5 | MDS |
| 27 | F | 71 | | | 0 | 1 | | | 2 | 11 | AA |
| 28 | M | 64 | 1 | 4 | | | | | | | MDS |
| 29 | M | 60 | 1 | 14 | | | | | 0 | 7 | MDS |
| 30 | F | 57 | 2 | 3 | | | | | 0 | 3 | ML |
| 31 | F | 44 | 1 | 2 | | | | | 0 | 2 | MM |
| 32 | M | 66 | 1 | 5 | | | | | 0 | 5 | AML |
| 33 | M | 65 | 2 | 3 | 1 | 1 | | | 3 | 7 | MM |
| 34 | M | 31 | 1 | 1 | | | | | 2 | 3 | ML |
| 35 | M | 42 | 1 | 7 | 0 | 14 | | | | | MM |
| 36 | M | 52 | 1 | 3 | | | 0 | 1 | 0 | 8 | ALL |
| 37 | M | 26 | | | 6 | 11 | | | | | AML |
| 38 | F | 82 | 1 | 36 | | | | | | | AML |
| 39 | M | 70 | 1 | 1 | | | | | | | ML |
| 40 | M | 66 | 1 | 3 | 0 | 25 | 0 | 3 | 0 | 8 | ML |
| 41 | M | 41 | 1 | 2 | | | | | 0 | 2 | ML |
| 42 | F | 42 | 2 | 18 | 1 | 7 | | | 2 | 10 | CML |
| 43 | M | 34 | | | 0 | 4 | 0 | 3 | 5 | 49 | AML |
| 44 | F | 46 | 2 | 19 | | | | | 0 | 4 | ALL |
| 45 | M | 51 | | | 10 | 76 | 0 | 5 | | | AMI |
| 合計 | | | 37 | 411 | 31 | 249 | 6 | 183 | 26 | 276 | |
| 発生率 | | | 9.00% | | 12.45% | | 3.28% | | 9.42% | | |

前処置あり①:ステロイド剤,

前処置あり②:抗ヒスタミン剤,

前処置あり③:ステロイド剤+抗ヒスタミン剤

表2-2 血小板輸血に伴うアレルギー反応*の発生状況:血小板処理ありグループ

*:発疹、蕁麻疹and/or掻痒感・かゆみ、輸血に関連が少ない症例は除外(主治医の判定)

期間:2009年1月1日~12月31日

:重症副作用(#12)**

対象:血液内科/小児科, 患者数:159名(F 75名, M 84名), 輸血件数:2,637件(バッグ)(F 1,182件、M 1,455件)

| No. | 患者情報 | | 血小板未処理 | | 血小板未処理、前処置** | | 血漿減量血小板 | | 洗浄血小板 | | 疾患名 |
|-----|------|----|--------|------|--------------|------|---------|------|-------|------|-----|
| | 性別 | 年齢 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | 副作用回数 | 輸血回数 | |
| 1 | F | 20 | | | | | 1 | 13 | | | ET |
| 2 | M | 18 | | | 20 | 66 | 5 | 16 | | | AML |
| 3 | M | 22 | | | | | | | 0 | 9 | AML |
| 4 | F | 60 | | | 1 | 1 | | | 0 | 2 | MM |
| 5 | M | 41 | | | 4 | 81 | 7 | 54 | | | AML |
| 6 | F | 36 | | | 6 | 12 | 0 | 3 | | | AML |
| 7 | F | 38 | | | | | 0 | 13 | | | AML |
| 8 | M | 66 | | | | | 0 | 11 | | | MDS |
| 9 | M | 71 | | | | | 0 | 5 | | | PNH |
| 10 | F | 68 | | | | | 0 | 1 | | | MDS |
| 11 | M | 28 | | | | | 1 | 15 | | | AML |
| 12 | M | 23 | 1 | 3 | 1 | 4 | 2 | 8 | | | AML |
| 13 | F | 43 | | | 4 | 13 | 3 | 42 | | | CML |
| 14 | F | 68 | | | | | 2 | 27 | | | MDS |
| 合計 | | | 1 | 3 | 36 | 177 | 21 | 208 | 0 | 11 | |
| 発生率 | | | 33.33% | | 20.34% | | 10.10% | | 0.00% | | |

表3-1 2009年(年次)血小板製剤における副作用発生状況

| | | | |
|-----------------------|---------------|---------------|-----|
| 血小板輸血全件数 | 3276 | | |
| 副作用報告書回収件数 | 未回収 | 回収 | |
| | 47 1.4% | 3229 98.6% | |
| 副作用 | 無し | 有 | |
| | 3025 93.7% | 204 6.3% | |
| 前処置 | 無し | 有 | |
| | 1823 60.0% | 1452 44.8% | |
| 血小板処理 輸血回数 実患者数 | 濃縮PC使用件数 | 濃縮 | 洗浄 |
| | 180 | 169 | 11 |
| 副作用発生率 | 副作用無し | 副作用有 | |
| | 93.9% | 6.1% | |
| 副作用発生率 | 未処理PC使用件数 | 濃縮 | 洗浄 |
| | 3038 | 2845 | 193 |
| 副作用発生率 | 副作用無し | 副作用有 | |
| | 93.6% | 6.4% | |

| | | | |
|----|---------|-------|-------|
| 無し | 有 | | |
| 72 | 42 | 81 | 0 |
| | 抗ヒスタミン剤 | ステロイド | 2種類以上 |

| | | | |
|----|---------|-------|-------|
| 無し | 有 | | |
| 72 | 42 | 81 | 0 |
| | 抗ヒスタミン剤 | ステロイド | 2種類以上 |

| | | | |
|----|---------|-------|-------|
| 無し | 有 | | |
| 72 | 42 | 81 | 0 |
| | 抗ヒスタミン剤 | ステロイド | 2種類以上 |

| | | |
|-----|----|----|
| 未処理 | 濃縮 | 洗浄 |
| 193 | 11 | 0 |
| 74 | 6 | 0 |

| | | |
|------|-----|----|
| 未処理 | 濃縮 | 洗浄 |
| 2845 | 169 | 11 |
| 401 | 10 | 2 |

| | |
|-----------|------|
| 濃縮PC使用件数 | 180 |
| 副作用無し | 169 |
| 副作用有 | 11 |
| 副作用発生率 | 6.1% |
| 未処理PC使用件数 | 3038 |
| 副作用無し | 2845 |
| 副作用有 | 193 |
| 副作用発生率 | 6.4% |

副作用発生率

表3-2 2010年(年次)血小板輸血における副作用発生状況 (2010.2.13より濃縮/洗浄から置換に全面変更)

| | | |
|------------|------------|---------------|
| 血小板輸血全件数 | 3263 | |
| 副作用報告書回収件数 | 未回収 | 回収 |
| | 57 1.7% | 3206 98.3% |

| | | |
|-----|---------------|-------------|
| 副作用 | 無し | 有 |
| | 3095 96.5% | 111 3.5% |

| | | | | | |
|-----|------|---------|-------|-------|-----|
| 前処置 | 無し | 有 | | | |
| | 1968 | 抗ヒスタミン剤 | ステロイド | 2種類以上 | 強ミノ |
| | 480 | 230 | 414 | 2 | 1 |

血漿置換は2010.2.21以降実施

| | |
|-------|--|
| 血小板処理 | |
| 輸血回数 | |
| 実患者数 | |

| | | | | |
|------|----|-----|----|--------|
| 未処理 | 濃縮 | 置換 | 置換 | |
| | | | PC | HLA-PC |
| 3016 | 14 | 174 | 96 | 78 |
| | 4 | 14 | 6 | 8 |
| | | | 14 | |

↑
ABO不適合HLA-PCの血漿置換

| | |
|------------|--------------|
| 血漿置換PC使用件数 | 175 |
| 副作用無し | 174 99.4% |
| 副作用有 | 1 0.6% |

| | |
|-----------|---------------|
| 未処理PC使用件数 | 3031 |
| 副作用無し | 2931 96.7% |
| 副作用有 | 110 3.6% |

← 処理件数での副作用発生率

| | | | |
|-----|----|--------|---|
| 未処理 | 濃縮 | 置換 | |
| | | HLA-PC | |
| 110 | 1 | 1 | 1 |

↑
軽度:首に発疹がいくつか見られた

表4 2010年(年次)血漿置換血小板製剤使用患者リスト

| 患者# | 疾患/診療科 | ID/性別 | 使用期間 | 処理 | 副作用発生件数 | 割合 | 副作用 |
|-----|--------|-------|-----------------------|-----|---------|-------|---------------------|
| 1 | AML/血内 | AF/F | 2006.8.25～2006.12.29 | 未処理 | 3/21 | 14.3% | 荨麻疹 |
| | | | 2007.1.12～2010.2.19 | 濃縮 | 7/91 | 7.7% | 荨麻疹 |
| | | | 2010.3.5～2010.6.4 | 置換 | 0/7 | 0.0% | |
| 2 | ALL/小児 | OM/M | 2010.9.26以降 | 未処理 | 0/12 | | |
| | | | 2010.6.26～2010.8.21 | 無し | 2/8 | 25.0% | 荨麻疹他 2回とも輸血中止 |
| 3 | AML/血内 | SN/M | 2010.8.23～2010.12.31 | 置換 | 0/7 | 0.0% | |
| | | | 2008.8.25～2008.12.10 | 未処理 | 3/11 | 27.3% | 搔痒感×2、荨麻疹と発熱 |
| | | | 2008.12.15～2010.1.7 | 濃縮 | 1/18 | 5.6% | 荨麻疹 |
| 4 | AML/血内 | NY/M | 2010.2.17～2010.11.2 | 置換 | 0/13 | 0.0% | |
| | | | 2009.11.11～2009.11.20 | 未処理 | 2/7 | 28.6% | 荨麻疹搔痒感、荨麻疹発熱etc輸血中止 |
| | | | 2009.11.21～2010.2.7 | 濃縮 | 2/12 | 16.7% | 荨麻疹×2 |
| 5 | AML/血内 | NS/M | 2010.3.26～2010.6.14 | 置換 | 0/21 | 0.0% | |
| | | | 2010.1.23～2010.2.16 | 未処理 | 8/16 | 50.0% | 荨麻疹×7、搔痒感×1 |
| 6 | MDS/血内 | MS/M | 2010.2.23～2010.4.9 | 置換 | 0/33 | 0.0% | |
| | | | 2009.7.12～2010.9.2 | 未処理 | 4/31 | 12.9% | 荨麻疹×4 |
| | | | 2010.9.4～2010.9.30 | 置換 | 0/16 | 0.0% | |

分担研究報告書

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

研究分担者：下平 滋隆、柳沢 龍（信州大学医学部附属病院 輸血部）

背景：血小板濃厚液（P-PC）は急性輸血副作用（ATR）の頻度が高く、輸血医療では重要な課題となっている。血漿成分による要因が多いと考えられ、洗浄/置換血小板が ATR 防止に有効であり、置換液として M-sol が推奨されている。洗浄置換を行わずとも置換血小板（R-PC）で十分な血漿除去が可能であり、二次製剤としての血小板の品質が保たれると報告されている。しかし、小児を対象とした M-sol R-PC の臨床的な有効性及び安全性の報告はない。

対象と方法：北海道赤十字血液センターの技術協力を得て、2010 年 1 月から小児を対象として副作用の有無に関わらず M-sol R-PC を院内導入した。輸血副作用の発生率、輸血効果に関して 1 年間データ集積を行い、コントロールとして、導入以前の 2009 年 1 年間の P-PC との比較分析を行った。輸血を受ける患者 1 例あたりの観察期間は 6 ヶ月とした。尚、本学医倫理委員会承認後、臨床研究登録を行い実施した。

結果：P-PC は 26 例、272 本使用し、ATR 6 例（23%）、10 本（3.7%）の頻度で、アレルギー反応（Grade 1, 9 例；grade 2, 1 例）であった。M-sol R-PC は 26 例に実施、ATR 1 例（3.8%）、361 本に対して 1 本（0.3%）に Grade 1 のアレルギー反応を認め、有意な減少（ $p=0.001$ ）を認めた。M-sol R-PC 使用群では、副作用防止のために予防的に行われていたステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与を要さなかった。

輸血 24 時間後の補正血小板増加数（CCI）は、P-PC、M-sol R-PC は、それぞれ $1.56 \pm 0.75 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、 $1.65 \pm 1.17 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と有意差を認めず、輸血効果は同等であった。また、M-sol R-PC 使用群での製剤と因果関係のある有害な事象はみられなかった。

結語：小児を対象とした M-sol R-PC による ATR 防止と輸血の有効性が示され、日本赤十字社血液センターから R-PC の供給は困難な現状において、標準として院内調製による M-sol R-PC が普及すると期待される。

分担研究報告書

輸血関連急性肺障害 (TRALI) に関する基礎的、臨床的研究

分担研究者：岡崎 仁（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

研究協力者：橋本志歩・中島文明・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（東京都赤十字血液センター）

高橋孝喜・津野寛和・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）

飯島毅彦（杏林大学医学部麻酔科学）

河崎 伸・齋藤 朗（東京大学医学部呼吸器内科学）

清河信敬・藤本純一郎（独立行政法人国立成育医療研究センター）

研究要旨

【背景・目的】 輸血関連急性肺障害 (TRALI) は重篤な非溶血性輸血副作用のひとつであり、時として致命的となることがある。これまで導入されてきた TRALI の予防策として、男性由来の血漿製剤の優先製造、経産婦献血者の排除や、女性献血者の白血球抗体 (主として HLA 抗体) スクリーニングなどいくつかの方法があるが、完全に TRALI を予防するには至っていない。

抗白血球抗体は経産婦に多く認められることから、イギリスをはじめとするヨーロッパ諸国やアメリカでは血漿成分を多く含む製剤 (新鮮凍結血漿など) において女性献血者からの血液をできるだけ使用しないようにして、TRALI の予防策としており、一定の効果を上げている。我が国においては使用量の多い 400ml 献血由来の新鮮凍結血漿は男性の献血者の比率が約 4 分の 3 を占めており、この比率を上げる方策を検討中である。しかし、我が国の血小板製剤はすべて成分採血由来であり、女性献血者からの採血をなくすことは、安定供給に支障を来すことになる。前回までの研究において強度が高い抗体が TRALI を引き起こしやすい傾向が認められたため、強い抗体を持っている献血者から血小板製剤を作らないようにすることは血小板製剤による TRALI の予防に有益な可能性がある。実際特定の献血者に対する白血球抗体スクリーニングはすでに欧米では導入されている。

HLA 抗体の測定には鋭敏なビーズ法を現在使用しているが、TRALI 予防のために献血者をスクリーニングする目的で使用するには感度がよすぎることで、多量検体の処理に適していないこと、比較的高価であることなどの理由から、ビーズ法に変わる方法として自

動化された ELISA 法が方法として適しており、その評価を行い、現時点における性別・年代別の HLA 抗体保有率を算出し、今後の血小板製剤による TRALI 対策についての基礎データを報告する。

また、TRALI はその発症頻度も低いため、その治療法が比較的予後の悪い ALI/ARDS と同じでよいのか等の情報も不足している。そのため TRALI の治療法に関しては、いまだ確立されていない。頻度の低さからヒトにおける臨床研究が難しいため動物モデルの研究がこれまで行われてきたが、げっ歯類のモデルが大半であり、ヒトに応用できるような治療につながるモデルは開発が遅れている。in vivo の TRALI 動物モデルとして確立された報告は、Matthay らのグループのマウスモデル、Silliman らのラットのモデル、大型動物としては Australian Red Cross の羊のモデルがあるが、ヒトに近くしかも SLA

(Swine Leukocyte Antigen) の解析が進んでいるミニブタモデルは TRALI の機序を解明し、治療法の開発をする上でも汎用性、有用性が高い。

【方法】 副作用を起こした検体のうち TRALI 症例、その他の副作用を起こした症例のうち、供血者の HLA 抗体が陽性と判定された症例を選択し、ビーズ法で測定した抗体の強度と、ELISA 法 (AbScreen-HLA) を使用して測定した抗体の強度に相関があるかどうかを検討した。また東京都赤十字血液センターにおける献血者につき、ELISA 法 (DONORSCREEN-HLA) を用いて、抗 HLA 抗体をスクリーニングした。動物モデルとしては SLA 解析が進んでおり、純系のミニブタも飼育されているクラウン系ミニブタを用い、抗ブタ SLA 抗原モノクローナル抗体を輸注することにより TRALI を実験的に作成した。

【結果と考察】 HLA Class I 抗体、HLA Class II 抗体ともに LABScreen Mixed を用いたビーズ法と ELISA 法を比較したところ、良い相関を示した。

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% の陽性者がいた。この男性での陽性反応は、非特異的なものと考えられるので、女性献血者の本当の HLA 抗体の陽性率もやや多く見積もっている可能性がある。これまでの日本での TRALI (特に献血者の HLA 抗体の特異性が患者の HLA 抗原に一致したいわゆる immune TRALI の例では 30 代より上の女性の血液が原因となっている症例が多いこととも合致する結果である。

動物実験ではまず LPS によるミニブタの急性肺障害を作成した。次いで、抗 SLA class I モノクローナル抗体 4G8 を経静脈的に投与することによりミニブタの肺障害モデルの作成を試みた。末梢血白血球および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) が認められるも、レントゲン上は明らかな肺浸潤影は認められな

った。肺病理所見は、肺毛細血管内に白血球の集簇が認められていた。肺浸潤影を伴う肺障害の形成にはLPSによる priming を必要とする可能性があるため、LPSによる前処置を行い、その後 4G8 を投与する方法を検討したが、肺障害を来す前にショック状態となったため、投与条件の調整が必要と考えられた。肺の病理像は肺毛細血管内の白血球集簇を認め、ヒトの TRALI に酷似した病理所見が得られた。

A. 研究目的

輸血関連急性肺障害 (TRALI: Transfusion-related acute lung injury) は重篤な非溶血性副作用のひとつであり、本邦の報告、海外の報告からすると、死亡率は約 10-15%と推定されている。輸血中もしくは輸血後数時間で発症する急性の呼吸不全を特徴とし、臨床的には acute lung injury (ALI) /acute respiratory distress syndrome (ARDS) の概念の中に含まれる病態である。原因についてはすべてが解明されたわけではないが、これまでわかっていることは、血液製剤中の抗白血球抗体特に HLA 抗体は主要な原因の一つとされている。しかし、HLA 抗体を含むすべての血液製剤が TRALI を引き起こすわけではなく、抗原と抗体の特異性が一致した場合に何らかの免疫反応の結果として肺障害が起こると考えられている。抗体の強さと肺障害の発生の相関については詳細な結果を Transfusion 誌に報告したが、抗原抗体の一致のみで起きているのか、それともまた別の要因が必要なのかについて、患者側の危険因子などをふくめ、臨床的な研究が行われ、敗血症や肝障害が認められたとする報告もある。

2008年から2010年までの我が国のTRALIの発生はTRALI46例、possible TRALI45例

であり、ドナーに見られた白血球抗体の陽性率はそれぞれ37%、44%であった。ただし、2010年の症例はすべて解析がすすんでいないため数値は暫定である。(図1)

TRALIの予防に関して、男性由来のFFPの優先使用はすでに諸外国で導入され、一定の効果を挙げており、わが国でも導入が進んでいる。しかし、血小板により起こるTRALIに関しては対策が立っていない。HLA抗体のスクリーニングはその効果に関してはいまだはっきりとした結論は出ていないものの、すでに方法論的には確立しており、諸外国では導入しているところもある。

また、TRALIが比較的まれな病態であることを考えると、臨床的研究に加え、動物モデルでの解析も発生の機序、およびいったん起こってしまったTRALIの治療を考えるうえで、有用なものとなる。齧歯類での報告はこれまで数例報告例があるが、大型動物での報告例は少なく、羊のモデルが2010年に報告されたのが唯一の報告例である。ARDSのモデルとして以前よりブタは多用されており、とくにLPSによる肺障害モデルは解析がかなり進んでいる。TRALIはARDSと病態的に似ているところがあるため、ブタを使用してのTRALIの解析は、以前の研究との比較などができ、さらに、移植の

研究用の SLA 純系のブタの使用もできるため、抗原抗体反応が原因の一つと考えられている TRALI のモデルとしても有用であると考えられる。

B. 研究方法

1) 副作用を起こした検体のうち TRALI 症例、その他の副作用を起こした症例のうち、供血者の HLA 抗体が陽性と判定された症例を選択し、ビーズ法の抗体の強度 (LABScreen Mixed による Intensity) を ELISA Kit (AbScreen-HLA) による OD 値と比較し、HLA 抗体 Class I, Class II それぞれにつき、測定値に相関があるかどうかを検討した。ELISA 法は一つのウェルに数十種類の細胞からとった HLA 抗原をコートしてあり、Sample OD/negative control OD の Ratio を AbScreen で測定した抗体の強度とした。LABScreen Mixed は一つのビーズに 3-7 個のセルライン由来の HLA 抗原がコートされているので、それぞれから (Sample Fluorescence Intensity (FI) - Sample background (BG)) / (Negative control FI - Negative control BG) を計算しその総和をビーズ法で測定した抗体の強度とした。献血者のスクリーニングに関しては、東京都赤十字血液センターにおける献血者につき、残余検体を用い自動化された ELISA 法で AbSCREEN-HLA (Biotest) を用いて、抗 HLA 抗体をスクリーニングした。

2) TRALI 動物モデルの作成には、月齢約 9-10 ヶ月程度の体重約 25kg の健康なクラウン系ミニブタ (ジャパンファームクラウ

ン研究所) を用い、isoflurane 全身麻酔下にて、左頸部より A line, V line を確保し、耳介静脈より末梢ラインを確保する。心電図、直腸温モニター、経皮的酸素飽和度モニターを装着し、観血的血圧モニター、スワングアンツカテーテルによる肺動脈圧モニター、肺動脈楔入圧測定、冷水希釈法による心拍出量モニター、レントゲン透視による肺障害の経時的確認、胸部レントゲン写真の撮影、気管支鏡による気管内観察および肺胞洗浄 (BAL)、血算、動脈血液ガス分析の経時的測定などにより、全身状態の把握をおこなう。

抗 SLA class I モノクローナル抗体 4G8 は独立行政法人成育医療研究センター清河信敬先生より御供与いただいたハイブリドーマから精製し (2.8mg/ml)、エンドトキシンの混入のないことを確認した後、1mg/kg の量を 30 分間で経静脈投与した。

a) 陽性コントロールとして LPS によるミニブタの肺障害を作成する。

大腸菌由来 Lipopolysaccharide (E. coli 055:B5, Sigma) を経静脈的に投与し、肺障害モデルを作成する。

b) 抗 SLA モノクローナル抗体投与によるミニブタの反応性を検討する。

c) LPS 前処置後に抗 SLA モノクローナル抗体を投与し、two hit モデルの作成を試みる。

C. 研究結果

1) 図 2, 図 3 に示すとおり、HLA Class I 抗体、HLA Class II 抗体ともに LABScreen

Mixed を用いたビーズ法と ELISA 法を比較したところ、だいたいにおいて良い相関を示していることがわかった。また、図 4 のグラフに示すとおり、AbSCREEN を用い東京都赤十字血液センターから提供された献血者血液 727 人分の血液について、自動化 ELISA の機械を使用し解析した。今回はメーカーの推奨する検査のカットオフ値 OD 比=2.0 をカットオフとして用い、男性 548 人、女性 179 人の献血者を解析し、年代別に陽性率を算出した。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% の陽性者がいた。

2) a) LPS 60 μ g/kg/hr にて 30min 投与するも肺動脈圧の上昇、全身の血圧上昇は認められるが、呼吸状態の悪化は認められず、ミニブタの LPS に対する耐用量は、かなり多量である可能性があり、Schmidhammer らの方法に準じて徐々に LPS のドースアップを行う方法にて、若干ではあるがレントゲン上肺浸潤影の増強が認められ、病理でも肺毛細血管内の白血球集簇像とともに肺胞への浸出液漏出が認められ急性の肺障害を惹起できた。

(図 5, 6)

b) 抗 SLA class I モノクローナル抗体の投与のみでは、末梢血白血球数の減少が著明に起こり、投与中より肺動脈圧の著明な上昇が観察されるも、レントゲン上の肺浸潤影の出現には至らず、呼吸状態の悪化も一過性のものであった。

病理所見上は肺毛細血管内の白血球集簇像は認められた。(図 7)

c) LPS 前投与後 30 分で 2) と同様に抗 SLA モノクローナル抗体の投与を試みるも、全身の血圧低下を伴うショック症状を呈してしまい、はっきりとした肺障害の観察は出来なかった。病理所見上は 2) の結果と同等の所見がみられた。(図 8) その後の検討で抗体の投与速度を緩やかにしたところ、レントゲン上浸潤影が認められ、極めてヒトの TRALI に近似したモデルが確立できた。

D. 考察

HLA 抗体の検査法は従来の LCT 法にかわり、生の細胞を用いないビーズ法による鋭敏な検査方法が主流になりつつある。検査方法におけるビーズ法の優位性は、ほぼ確立されてはいるが、検査にかかる費用などの面において、献血者のスクリーニング検査として適当かどうかは、検討されていない。また、以前の報告で Intensity が高い抗体は比較的 TRALI を起こしやすい傾向も見られたため、強い抗体を持っている献血者に関して TRALI を起こす可能性が高い群として献血をご遠慮頂く方法も、血小板製剤の安定供給を保ちながら安全性をより高くするためには、今後選択すべき方法の一つと考えることができる。そのためには、より安価で簡便な方法で、ビーズ法における抗体の強さを反映出来る HLA 抗体スクリーニングの方法が必要であり、自動化された ELISA 法はその一つの候補となる。

女性での HLA 抗体陽性率は海外で報告

されている値とそれほど差異はないが、妊娠出産の回数の違い、HLA 抗原の diversity の広がりなどにより国によって差が出る可能性がある。また、男性での陽性反応は、非特異的なものと考えられるので、女性献血者の本当の HLA 抗体の陽性率もやや多く見積もっている可能性がある。これまでの日本での TRALI (特に献血者の HLA 抗体の特異性が患者の HLA 抗原に一致したいわゆる immune TRALI) の例では 30 代以上の女性の血液が原因となっている例が多いこととも合致する結果である。今後検体数を増やして、地域差なども考慮に入れ、日本の HLA 抗体保有者の率を調べ、どのくらいのカットオフ値を定めれば、有効に TRALI の予防に役立ち、血液 (特に血小板製剤) の安定供給に及ぼす影響を最小限に抑えることができるのかの検証を行う必要があると考えられる。

動物モデルに関しては、現段階では抗 SLA モノクローナル抗体投与によるレントゲン上明らかな肺障害の作成には至っていないが、病理には肺毛細血管内に多数の白血球が集簇している像が見られており、また、呼吸状態としては検査上 P/F ratio<300 となっており、肺障害の基準を満たしている。その後の検討で、投与方法を調整したところ、臨床的なレントゲン上の肺浸潤影を伴うヒトの TRALI に近似した肺障害モデルが作成できた。

E. 結論

HLA 抗体測定に関して、ELISA 法とビーズ

法の相関が比較的良いものと判断され、ELISA 法を用いた献血者のスクリーニングは有用性が高いと判断された。

ミニブタを用い、抗 SLA class I モノクローナル抗体を静脈投与することにより、病理学的には肺毛細血管内の白血球集簇を伴う肺障害モデルが確立できた。ヒトの TRALI と同様のレントゲン上の浸潤影をきたすような条件が判明したので、今後再現性を含め、データを集積する予定である。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakajima F, Nishimura M, Hashimoto S, Okazaki H, Tadokoro K: Role of anti-Naka antibody, monocytes and platelets in the development of transfusion-related acute lung injury Vox Sang 95: 4: 318-323, 2008
2. Nakazawa H, Ohnishi H, Okazaki H, Hashimoto S, Hotta H, Watanabe T, Ohkawa R, Yatomi Y, Nakajima K, Iwao Y, Takamoto S, Shimizu M, Iijima T: 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 49: 2434-41, 2009:
3. Okazaki H: Fight against TRALI (Recent

- advances). Vox Sang ISBT Science Series 4: 375-382, 2009
4. Reesink HW, Panzer S, Gonzalez CA, Lena N, Muntaabski P, Gimbatti S, Wood E, Lambermont M, Deneys V, Sondag D, Alport T, Towns D, Devine D, Turek P, Auvinen M-K, Koski T, Lin CK, Lee CK, Tsoi WC, Lawlor E, Grazzini G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Kato H, Takamoto S, Okazaki H, Hamaguchi I, Wiersum-Osselton JC, van Tilborgh AJW, Zijlker-Jansen PY, Mangundap KM, Schipperus MR, Dinesh D, Flanagan P, Flesland Ø, Steinsvåg CT, Espinosa A, Letowska M, Rosiek A, Antoniewicz-Papis J, Lachert E, Koh MBC, Alcantara R, Corral Alonso M & Muñiz-Diaz E: Haemovigilance for the optimal use of blood products in the hospital. Vox Sang 99: 278-293, 2010
 5. Imoto S, Kawamura K, Tokumine Y, Araki N, Akita S, Nishimura C, Inaba H, Saigo K, Mabuchi O, Okazaki H: Acute non-hemolytic transfusion reactions and HLA class I antibody: advantages of solid phase assay compared with conventional complement-dependent assay. Transfus Med 20: 95-103, 2010
 6. Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, Kawamura K, Satake M, Tadokoro K, Okazaki H: Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. Transfusion 50: 2582-2591, 2010
 7. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害(傷害): 日本集中治療医学会雑誌 15: 291-300, 2008
 8. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害: 呼吸 27: 225-233, 2008
 9. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害: 現在の輸血療法 適正な輸血療法の実施に向けて: 稲葉頌一編 真興交易医書出版部 143-151, 2008
 10. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害: 臨床検査 52: 205-209, 2008
 11. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害 (TRALI): 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.9 呼吸器症候群(第2版) II-その他の呼吸器疾患を含めて-V 肺循環の異常 A. 肺障害 210-213, 2009 日本臨床社
 12. 岡崎 仁: 顆粒球抗原・抗体と TRALI (輸血関連急性肺障害): 月刊 Medical Technology 別冊: 血小板/顆粒球 抗原・抗体検査標準マニュアル: 233-239, 2009
 13. 岡崎 仁: TRALI の診断と対策-白血球抗体-: 臨床病理レビュー 特集第 145 号 臨床検査 Yearbook 2010 臨床に役立つ検査のポイント 47-51, 2010
 14. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害: The Word on Hematology No.1:4-5, 2010
 15. 岡崎 仁: 先端医学講座: 輸血によるアレルギーの新しいメカニズム: アレルギーの臨床 30:78-82, 2010
 16. 岡崎 仁: 輸血関連肺障害と輸血関連

循環負荷の診断：検査と技術 増刊号、免疫反応と臨床検査 2010 38:861-865, 2010

17. 岡崎 仁：輸血とARDS (TRALI)：医学のあゆみ 別冊 最新 ARDS のすべて 164-169, 2010

18. 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害 (TRALI) の病態解明と対策：医学の歩み 輸血医療・細胞治療一現状と課題 235:37-42, 2010

2) 学会、研究会発表

1. Okazaki H, Hashimoto S, Nakajima F, Tadokoro K: The Role of HLA Antibody Specificity and Strength in Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). American Thoracic Society annual meeting (Toronto, Canada) (May/20/2008)
2. Okazaki H, Hashimoto S, Nakajima F, Tadokoro K: NT-pro BNP as a marker for differential diagnosis between TRALI and TACO. European Haemovigilance Seminar (Rome, Italy) (Feb/26/2009)
3. Okazaki H, Hashimoto S, Nakajima F, Tadokoro K: NT-pro BNP as a marker for differential diagnosis between TRALI and TACO. XIXth Regional Congress Eastern Mediterranean & Europe ISBT (Cairo, Egypt) (Mar/23/2009)
4. Iijima T, Nakazawa H, Okazaki H, Hashimoto S, Hotta H, Ohkawa R, Yatomi Y, Takamoto S, Shimizu M, Ohnishi H. AABB annual meeting and TXPO 2009, (New Orleans, USA) (Oct/24/2009)
5. Okazaki H: Fight against TRALI. XXth Regional Congress of ISBT, Asia (Nagoya, Japan) (Nov/14-18/2009)
6. Hirata Y, Ishimaru F, Nakajima F, Hashimoto S, Tanabe N, Chikayuki M, Naoki K, Okazaki H, Toki H: anti-major histocompatibility complex class I-related chain A antibodies in blood components implicated in TRALI and volunteer blood donors in Japan. XXth Regional Congress of ISBT, Asia (Nagoya, Japan) (Nov/14-18/2009)
7. Momose S, Taira R, Muraoka M, Goto N, Uchida S, Okazaki H, Hino S, Tadokoro K: Haemovigilance data for five years by Japanese Red Cross blood service: transfusion-related adverse reactions and infections from 2004 to 2008. XXth Regional Congress of ISBT, Asia (Nagoya, Japan) (Nov/14-18/2009)
8. Hashimoto S, Nakajima F, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. XXXIst International Congress of the ISBT, Berlin, Germany, Jun 26-July 1, 2010
9. Okazaki H: Current status of TRALI in Japan. Joint meeting of Korean hematology society, Seoul, Korea, May 28, 2010:
10. Okazaki H: Leukocyte antibodies in

- TRALI. XIth European symposium on platelet and granulocyte immunology, Beaune, France, Oct 24, 2010:
11. Okazaki H: Country report V; Japan. The Sixth Red Cross & Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region. Securing Stable Supply of Safe Blood (I), Tokyo, Japan, Nov 26, 2010
 12. 岡崎 仁: 一般演題 輸血関連急性肺障害における供血者白血球抗体強度と発症の関連. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 (神戸) (平成 20 年 6 月 16 日)
 13. 岡崎 仁: 教育講演 3 TRALI の新知見. 第 56 回日本輸血細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 25 日)
 14. 岡崎 仁, 橋本志歩, 中島文明, 田所憲治: ワークショップ 2 非溶血性輸血副作用: TRALI の鑑別診断のための NT-pro BNP 測定の有用性. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 26 日)
 15. 岡崎 仁: シンポジウム 4 日本のヘモビジランスの新しい展開 世界のヘモビジランスと日本の今後. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 25 日)
 16. 橋本志歩, 中島文明, 鎌田裕美, 河村久美子, 岡崎 仁, 田所憲治: 一般演題 輸血関連急性肺障害 TRALI と輸血製剤中の HLA 抗体反応性との関係. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会 (福岡) (平成 20 年 4 月 25 日)
 17. 阿部高秋, 玉井豊広, 渡辺嘉久, 谷口菊代, 松田利夫, 岡崎 仁, 田所憲治: 一般演題 M-MPHA 法による顆粒球抗原のタイピング. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 26 日)
 18. 氏家和明, 石川 泉, 岡崎 仁, 中島文明, 橋本志歩: 輸血血液製剤中の抗 HLA 抗体が原因と考えられた輸血関連急性肺障害の 1 例. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 26 日)
 19. 平田康司, 石丸文彦, 中島文明, 橋本志歩, 田邊奈美子, 近行正昭, 直木恭子, 岡崎 仁, 土岐博信: 一般演題 TRALI 症例由来検体にみられた抗 MICA 抗体について. 第 32 回日本血液事業学会総会 (大阪) (平成 20 年 10 月 3 日)
 20. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害—TRALI—について. 広島県輸血懇話会 (広島) (平成 20 年 11 月 22 日)
 21. 岡崎 仁: 教育講演 11 輸血のアレルギー (TRALI を中心として). 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京) (平成 20 年 11 月 28 日)
 22. 岡崎 仁: TRALI 日本の現状. 第 23 回 Transfusion Medicine Conference (神奈川) (平成 21 年 1 月 30 日)
 23. 岡崎 仁: 海外におけるヘモビジランス. 第 17 回赤十字血液シンポジウム (福岡) (平成 21 年 2 月 14 日)
 24. 岡崎 仁: 教育講演 TRALI・TACO の病態と診断. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会 (大宮) (平成 21 年 5 月 30 日)
 25. 岡崎 仁: TRALI 診断と対策～白血球抗体～. 大学病院臨床技術者研修 (東京) (平成 21 年 6 月 11 日)
 26. 岡崎 仁: TRALI の鑑別診断のための