

11. 緊急時の連絡先（電話番号、担当者氏名）

担当医：荒屋潤（東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科）

TEL 03 3433 1111（内線 3127）

担当医：矢野真吾（東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍血液内科）

TEL 03 3433 1111（内線 3251）

研究責任者：田崎哲典（東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部）

TEL 03 3433 1111（内線 3125）

12. 研究組織

学内においては、本院の輸血部、呼吸器内科、腫瘍・血液内科と共同で行う。

田崎哲典（東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部）

桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

新屋潤（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

相羽恵介（東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科）

矢野真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科）

但し、重大な輸血副作用が生じた場合は、如何なる診療科でも、原因検索と治療上、重要な検査は薬事法に基づき実施される。

なお、本研究は平成 24 年度、厚生労働科学研究（輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究（H24-医薬一般-005））の一環として行われ、研究班の組織は以下の如くである。

研究代表者

田崎哲典（東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部）

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 研究開発部）

稲田英一（順天堂大学 麻酔科・ペインクリニック）

塩野則次（東邦大学医療センター大森病院 心臓血管外科）

桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

荒屋潤（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

藤井康彦（山口大学医学部附属病院 再生細胞治療センター）

研究協力者

浜口功（国立感染症研究所 血液安全性研究部）

星順隆（国際医療福祉大学 保険医療学部）

飯島毅彦（昭和大学歯学部 歯科麻酔科）

相羽恵介（東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科）

矢野真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科）

13. 研究費について

研究に係わる費用は、厚生労働科学研究（輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究（H24-医薬一般

-005)) により、抛出される。

14. 利益相反について

本研究は企業や団体との利害関係はなく、利益の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれる状況は生じない。

15. 公的データベースへの登録（侵襲性を有する臨床研究）

本研究は侵襲性を伴うものではないので、必要としない。

16. 人権・プライバシー保護に関する配慮

本研究に係わる研究対象者の個人情報、「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」、及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して取り扱う。

本研究に係わる研究対象者の個人情報は第三者へ提供しない。但し、輸血後に重篤な副作用が生じ、直ちに精査を要する場合は BC に血液検体、及び疾患や治療内容等の情報が提供される。また厚生労働省へも報告義務が生じうるが、これらは何れも薬事法に沿って行われる。

本研究内容は厚生労働省研究班の報告書、或いは日本輸血・細胞治療学会などで提示の予定であるが、全てのデータは個人のプライバシーに十分に配慮して扱われ、被験者の氏名やイニシャルなど、個人が特定できる形で情報が公表されることはない。

研究対象者の個人情報の開示等の請求、苦情及び問い合わせは、研究責任者の他、次の通りである。

東京慈恵会医科大学付属病院 個人情報保護相談窓口

本院 TEL 03 5400 1272、午前 9 時～午後 5 時（休日を除く）

17. 情報の開示について

抗白血球抗体を含む血液を輸血された場合、或いは重大な輸血副作用（特に TRALI や TACO を示唆する呼吸困難）が生じた場合、その原因検索・結果は患者の今後の治療に有用だけでなく、救済制度や我が国の輸血医療の方向を規定する情報となりうることから、希望者には開示する。但し、現段階では輸血前に患者、および献血者の抗白血球抗体をスクリーニングしているわけではなく、この情報が将来においても患者の輸血副作用を確実に予防することを保証するものではないことにも言及する。

輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の関連

1. 患者識別番号		2. 診療科			
3. 性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	4. 年齢	5. 妊娠歴 <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 () 児数		
6. 身長		7. 体重	8. 輸血歴 <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 () 年頃		
9. 疾患					
a)		b)			
c)		d)			
10. 輸血・副作用情報 副作用 <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無					
①製剤名 製剤番号		単位数・保存期間	開始時	終了時	
②					
③					
④					
「有」の場合 (複数選択可)		<input type="checkbox"/> 呼吸器症状 (具体的に)			
<input type="checkbox"/> 胸痛、動悸		<input type="checkbox"/> 血圧、脈の変化 BP ~ HR ~			
<input type="checkbox"/> 体温の変化 ~		<input type="checkbox"/> 皮膚症状			
<input type="checkbox"/> 消化器症状 (悪心、etc)		<input type="checkbox"/> 疼痛 (背、頭、関節、etc)			
<input type="checkbox"/> その他					
発症・消失時刻 (製剤との関連を明確に) or 輸血開始後時間/持続時間					
対処法					
11. 検査 (輸血前値・所見は出来るだけ把握。後は検索可能な範囲で)					
	(前) 月 日	(後) 月 日	月 日	月 日	月 日
WBC					
Hb					
Plt					
SpO2					
BNP					
CRP					
BP(mmHg)					
BT (°C)					
胸部X P					
胸部CT					
その他 (備考)					
12. 日赤	(1) 抗体	患者	ドナー		
	(2) HLA/HNA(型)	患者	ドナー		

同意説明書

研究課題：輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の関連について

1. 研究の背景・目的

わが国の血液製剤の安全性は世界でも最高水準にありますが、極めて稀に呼吸困難を生ずることがあります。原因の一つに、輸血用血液に含まれる白血球に対する抗体が考えられております。抗体と患者さんの白血球が反応しますと、白血球から様々な化学物質が放出され、呼吸が苦しくなったりします。この病態を **TRALI** と称します。

しかし、どのくらいの頻度、重症度でこのようなことが起こっているのかは不明です。また、治療上、別の病態との鑑別も必要となります。そこで、平成24年度より厚生労働省の研究班が、「輸血療法における重篤な副作用である **TRALI・TACO** に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬-一般-005)」をスタートさせ、その一環として、この研究が計画されました。即ち、①献血者の白血球抗体の保有率、②抗体を有する血液を輸血された場合の臨床症状の有無と白血球型との関連、③輸血後に呼吸困難を呈した患者さんの抗体保有の有無と特徴、を明らかにしようと考えております。

2. 研究の方法

当院では年間、約 13,000 バッグの血液製剤が使用され、使用後は全ての空バッグが輸血部に回収されますので、先ずはそのバッグ内残血を冷凍保管しておきます。輸血後にこれらの保管検体を対象に白血球抗体を検査し、陽性となった場合、その血液の受血者に採血 (約 10mL) と診療情報の利用をお願いします。この採血は日常の治療で行われている検査以外の研究のためのもので、約 10mL 多く採血させて頂きたいと思っております。

他方、もし輸血で重大な副作用が生じた場合は、薬事法上、医療機関は厚生労働省へ報告を行わねばなりません。生物由来製品感染症等被害救済制度の適用になりうるので、原因を明らかにすべく、また今後の副作用対策のためにも抗白血球抗体など速やかな精査が必要となります。著しい呼吸障害もその範疇で、そのために、10ml の採血をさせて頂きたいと思っております。

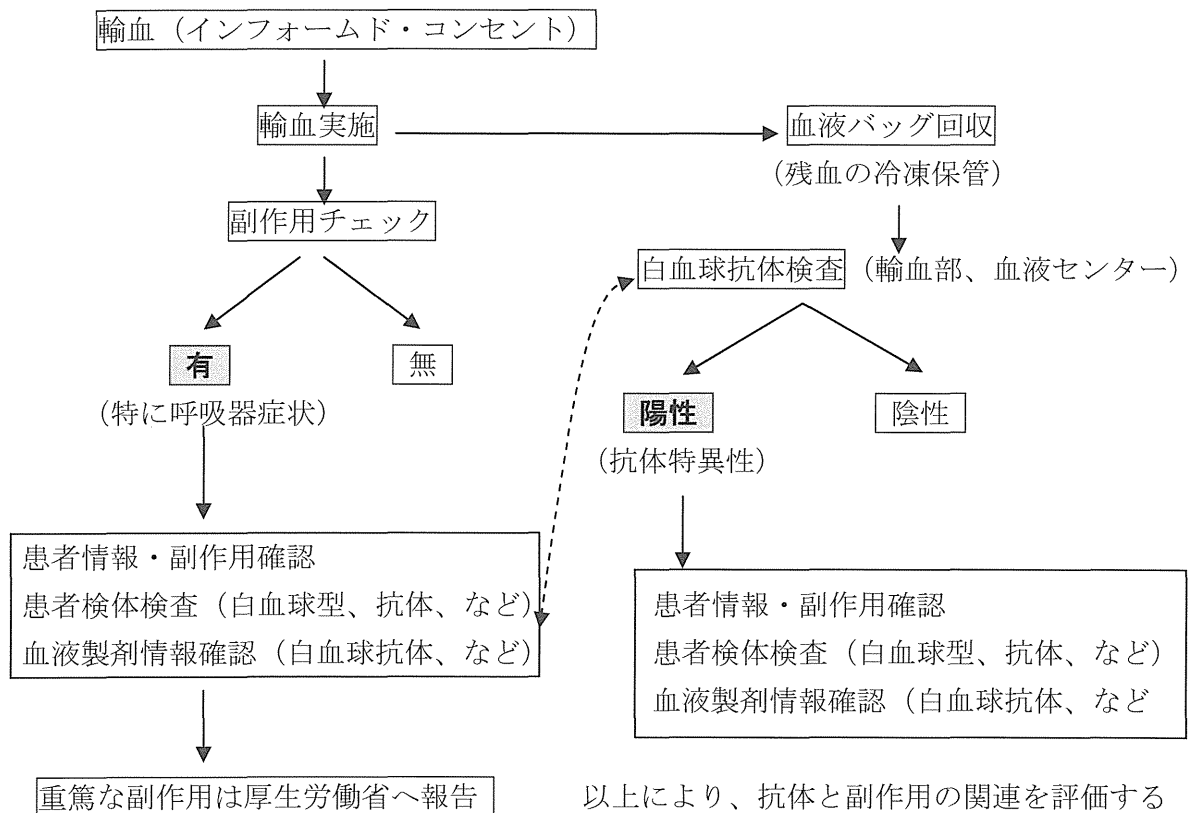
目標数は約 27 例と考えております。献血者の約 3% が抗体の保有者としますと、700 バッグの検査で 21 件が抗体陽性となるため、これに抗顆粒球抗体陽性例 (推定) を加えた例数です。

3. 参加の自由

対象はご本人の同意が可能な 20 歳以上の患者さんで、輸血の際に抗白血球

抗体を含む血液が輸血された患者さん、及び輸血後に呼吸困難を呈した患者さんです。参加により患者さんの白血球型、抗白血球抗体などを検査するために、約 10ml 採血をさせていただくことになりますが、あくまでも本研究への参加は任意であり、同意後も撤回することが出来ます。本研究に参加しない場合でも不利益を受けることは一切ありません。下図は全体の流れで、採血をお願いしたい患者さんを■で示しました。

【研究方法の全体の流れ】



4. 研究に参加される利益と不利益

輸血は今回の治療に不可欠であり、副作用に関しては既に輸血同意書を頂く際に提示いたしました通りです。

抗白血球抗体陽性の血液を輸血されても、通常は輸血副作用を起こすことは希ですが、本研究班の解析結果は今後の献血ドナーの適切な選択、わが国のより安全な血液製剤の使用に大きく貢献することでしょう。しかし、今回の患者さんにとって、抗体陽性血液の輸血がどのような問題を生じたのか、或いは生じなかった場合は、何故、生じなかったのかの推測は可能となりますが、直ちにご本人に直接的な利益はありません。但し、今回は副作用が無くても、過去の輸血で副作用があった場合や、今後、輸血を受ける場合の副作用発生時の原因として、この情報は参考になると考えられます。

一方、今回の輸血で副作用、特に呼吸器症状が生じた患者さんでは、白血球

型や抗白血球抗体の検査等で原因が明らかとなり、仮に今後、再び輸血する場合は、予防薬を投与する、赤血球製剤の場合は血漿を除去して輸血するなどの方策を講ずることが可能となります。不利益といえ、検査用に約10mlの採血があることです。

なお、検査用採血を拒否された場合でも、今後、もし輸血療法が必要な場合は従来どおり、慎重に実施し、副作用が生じた際には適切に対応致します。

5. 予想される副作用（危険性）

白血球型などの検査用として約10mlの血液を頂きたいと思いますが、これは日常診療で行われている検査の際と一緒に頂くものであり、採血は慎重に行いますので安全面での不利益は無いと考えられます。なお、輸血で重大な副作用が生じた場合は、薬事法上、厚生労働省に報告しなければなりません。速やかな対応を要するため、検査用の採血も急ぐ必要がありますので、別に採血させていただくことになります。

6. 費用

検査に要する費用は厚生労働科学研究費を使用しますので、本研究のために患者さんが負担することはありません。輸血、及びそれによる副作用については保険診療内で対応し、重篤な場合は審査により生物由来製品感染等被害救済制度の適応となり得ます。

7. 検体やデータの取り扱いについて

この調査を通して得られ、匿名化されたあなたの情報は、大学内に厳重に保管管理され、いかなる場合もあなたの名前や個人を識別する情報は一切公表されません。また、本研究の目的以外には使用いたしません。採血により得られた検体も、研究終了後には廃棄させていただきます。

8. 緊急時の連絡先

同意を撤回したい場合、疑問や質問があれば、担当医にご相談ください。

担当医：荒屋潤（東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科）

TEL 03 3433 1111（内線 3271）

担当医：矢野真吾（東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍・血液内科）

TEL 03 3433 1111（内線 3251）

なお、本研究の責任者は以下の如くです。

東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部 田崎哲典

TEL 03 3433 1111（内線 3125）

9. 個人情報の取り扱い

あなたのプライバシーを守ることは法律で義務付けられております。

当院における患者さんの個人情報保護についての一般的な考え方は、病院内掲示「患者さんの個人情報について」、および配布文書「患者さんの個人情報の保護に関するお知らせ」に示した通りです。

この研究で使用させていただくあなたの個人情報は、「学校法人慈恵大学個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」、及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して取り扱われます。あなたの個人情報を外部の機関等に提供することはありません。

あなたの個人情報の開示等の請求、苦情及び問い合わせは、上記研究責任者の他、次の通りです。

東京慈恵会医科大学附属病院 個人情報保護相談窓口

本院 TEL 03 5400 1272、 午前 9 時～午後 5 時（休日を除く）

10. 研究組織

学内においては、本院の呼吸器内科、腫瘍・血液内科と共同で行われます。

田崎哲典（東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部、診療部長）

桑野和善（東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科、診療部長）

相羽恵介（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科、診療部長）

荒屋 潤（東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科、診療医長）

矢野真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科、診療医長）

但し、重大な輸血副作用が生じた場合は、如何なる診療科でも、原因検索と治療上、重要な検査は薬事法、更正労働省の指針に基づき実施されます。

11. 研究費

研究に係わる費用は、厚生労働科学研究（輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究）により、拠出されます。

12. 利益相反

本研究は企業や団体との利害関係はないため、利益の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれる状況は生じません。

13. 補償

血液は日常診療で行われている検査の際に一緒に頂くものであり、採血は慎重に行いますので安全面での不利益は無いと考えます。痛みが持続するような場合、誠意をもって対応いたします。

14. 研究成果

本研究により知り得たあなたのプライバシーは厳重に管理し、研究以外の目的で使用することはありません。但し、輸血後に重篤な副作用が生じ、精

査を要する場合は赤十字血液センターに血液検体、及び疾患や治療内容等の情報が提供され、また厚生労働省への報告義務も生じます（薬事法）。何れにしましても、対応は法律に則って行われます。

また結果は厚生労働省研究班の報告書や日本輸血・細胞治療学会などで発表を予定しておりますが、全てのデータは個人のプライバシーに十分に配慮して扱われ、被験者の氏名やイニシャルなど、個人が特定できる形で情報が公表されることはありません。

もし、本研究の計画や関連資料の閲覧、または入手をご希望の場合は、研究の独創性の確保、他の被験者へ支障を及ぼさない範囲で対応いたします。

以上

同意書

東京慈恵会医科大学附属病院長殿

このたび、私は「輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の関連について」に関する研究について、担当医から下記の項目につき十分な説明を受け、納得しましたので、研究に協力することに同意します。

- 1) 研究の背景・目的
- 2) 研究の方法
- 3) 参加の自由
- 4) 研究に参加される利益と不利益
- 5) 予想される副作用（危険性）
- 6) 費用
- 7) 検体やデータの取り扱い
- 8) 緊急時の連絡先
- 9) 個人情報の取り扱い
- 10) 研究組織
- 11) 研究費
- 12) 利益相反
- 13) 補償
- 14) 研究成果

説明担当医師名

平成 年 月 日

署名 または 記名捺印 Ⓔ

本人が署名困難な場合
代諾者署名 または 記名捺印 Ⓔ

(本人との関係：)

Ⅱ. 分担研究報告

平成24年度 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

血液製剤使用後の呼吸障害と白血球抗体輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬-一般-005)

研究課題

輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体
の関連について (第1報)

研究代表者 田崎哲典 東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部 診療部長
研究協力者 長谷川智子 東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部 技師長

研究要旨

- 1) TRALI、TACO の鑑別に有用なガイドラインの策定にあたり、①献血者の白血球抗体の保有率、②抗体を有する血液を輸血された場合の臨床症状の有無と白血球型との関連、③輸血後に呼吸困難を呈した患者の抗体保有の有無と特徴、を明らかにすべく、基礎的な研究を計画した。
- 2) 著者らの施設で正式な研究承認が得られるまで、パイロット的に副作用を呈した製剤などの保管検体の抗HLA抗体の有無をMPHA法でスクリーニングしたところ、陽性率は0.13%であった。
- 3) 実際に研究を進めるにあたっては、研究のデザイン、検査法、輸血後の副作用評価法、検査対象患者などについて、再検討を要する点が指摘され、それらを修正しつつ実施することになった。
- 4) TRALI、TACOと関連ある輸血副作用の件数等を、2007年11月より始まったインターネットを利用したオンラインによる副作用報告システムから入手し、著者らの施設と比較した。
- 5) TRALI については比較的正しく情報が収集されているが、TACO に関しては十分でなく、ガイドラインがそれらを啓蒙し、わが国の輸血量法の向上に繋がることが期待される。

1. 緒言

TRALI 発症例の約半数に輸血された血液製剤中に白血球抗体が検出される。また実験的にも白血球抗体が TRALI を発症させることが示されている。既に血漿のドナーを男性に限ることで、発症が抑制されていること自体が、その証明でもある。即ち TRALI の発症に白血球抗体の関与は疑いのない事実であるが、必ずしも抗体を含む血液の輸血が TRALI を発症させるわけではない。白血球の活性化は抗体（血漿）の量、抗体価、抗体と受血者の HLA 型の matching の度合い、などいくつかの因子が関連していると考えられるが、実際の臨床では輸血してみないと判らないというのが正直なところである。

現在、厚生労働省の研究班が、「輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究（H24-医薬一般-005）」をスタートさせ、ガイドラインの基準（補助）に白血球抗体を組み込むことを考えている。また、血液事業では輸血副作用への影響を考慮し、献血ドナーに対し抗体スクリーニングの導入や、陽性ドナーを献血者から除くことも視野に入れる必要がある。しかし、わが国においてこのような血液の頻度と発症に関し、客観的なデータが乏しいのが現状である。またスクリーニングといっても、適切な方法やコスト、また陽性血液を除くことの輸血用血液の確保への影響、などを総合的に考慮する必要がある。そこで、①献血者の白血球抗体の保有率、②抗体を有する血液を輸血された場合の臨床症状の有無と白血球型との関連、③輸血後に呼吸困難を呈した患者の抗体保有の有無と特徴、を明らかにすべく、この基礎的な研究が計画された。

同時に、当院における輸血副作用を、特に TRALI や TACO の視点で頻度などにつき調査

したので報告する。

2. 方法

2-1) 輸血用血液中の白血球抗体

研究代表者の施設では年間、約13,000バッグの製剤が使用され、使用後は全ての空バッグが輸血部に回収される。そのバッグ内残血を保管し、10件程度まとめて抗白血球抗体の有無を検査し、陽性の場合には製剤を特定し、一般の献血ドナーの抗体陽性率を推定する。また、陽性ドナーの情報（性別、年齢）は個人が特定できない形で赤十字血液センターから提供いただく。抗体陽性の血液が輸血された患者については診療録を閲覧し、輸血後に呼吸困難などの TRALI を示唆する症状がなかったかを後方向視的に調査し、抗体と臨床症状の関連を評価する。逆に、輸血後に呼吸器症状を呈した患者に対しては、抗体の有無など原因を検索する。この調査は少なくとも2年間実施し、最終年度に製剤中の抗体と臨床への影響を考察する。

<補足>

- 1) 本研究にあたっては院内の倫理委員会、臨床研究審査委員会の承認が必要であり、研究計画書、同意説明書などを準備した【資料1, 2, 3 (総括研究報告書に添付)】。
- 2) 研究初年度内に各委員会の承認が得られなかったため、研究班2年目の早々に検体の収集、抗体検査などを進める方針とした。
- 3) 承認が得られるまで、パイロット的に副作用を呈した製剤などの保管検体の抗 HLA 抗体の有無を、MPHA法でスクリーニングした。本法は通常、血小板抗体の検査に用いているものであるが、HLA class I 抗体も一部チェックできることから、試行した。

2-2) TRALI、TACO と関連ある輸血副作用

ヘモビジランス (Hemovigilance; 血液安全監視体制) はフランスで提唱されヨーロッパ諸国で構築されたシステムで、わが国でも 1993 年に日本赤十字社が医薬情報システムを組織した。2007 年、日本輸血細胞治療学会はヘモビジランス委員会を立ち上げ、2007 年 11 月よりインターネットを利用したオンラインによる副作用報告システムが、全国の 7 大学病院でスタートした。その後、大学病院以外の施設も加わり、現在、55 施設から症状の重軽を問わず、輸血副作用情報が 2 ヶ月毎に国立感染症研究所に集められ、解析されている。

当院もそれに参画し副作用を報告しているが、今回、特に TRALI、TACO に関連する症状である、血圧上昇、頻脈 (動悸)、呼吸障害、胸痛を経年的に追跡した。

3. 結果

3-1) 輸血用血液中の白血球抗体

対象検体総数 1,545 のうち、陽性となったのは 2 検体 (赤血球製剤) のみであった (陽性率 0.13%)。この抗体を含む製剤の輸血による副作用は診療録上、確認できず、従って特異性の検討も行われなかった。しかし、そのドナー由来の新鮮凍結血漿は、血漿量も多く副作用の原因となる可能性も高まることが危惧されたが、追跡的な調査は行ってない。何れにしても抗体の陽性率は 0.13% と稀であったが、MPHA での陽性率は抗体保有の頻度のみならず、検出感度

や抗原の特異性の問題も影響しているものと思われる、考察に記載の対応が今後の課題として挙げられた。

3-2) TRALI、TACO と関連ある輸血副作用

各血液製剤のバッグ当たりの副作用件数は、この制度が始まって 3 年間はやや変動があったが、その後、参加施設数が増え大きな変動は無くなった (図 1 ~ 図 4)。即ち、赤血球製剤では約 0.5%、血小板製剤が約 3%、新鮮凍結血漿が約 0.8% で、全体では 1% 程度となっている。TRALI、TACO と関連ある輸血副作用として、呼吸障害、血圧上昇、胸痛、動悸を抽出すると、図 5 ~ 図 8 の如く、やや変動はあるものの、2 ヶ月毎ではほぼ 20 件 (胸痛は 10 件) であった。この 4 症状の積算の頻度は、呼吸障害 > 血圧上昇 > 動悸 > 胸痛の順で、製剤別では、血圧上昇が RCC で多いのに対し、呼吸障害は血小板製剤が多かった (図 9)。著者の施設で呼吸障害として報告された件数を年度別に集計すると、2011 年は 11 件と多かったが、ほぼ 3 件程度であり、バッグ数当たりの頻度では、0.05% 程度と計算された (図 10)。

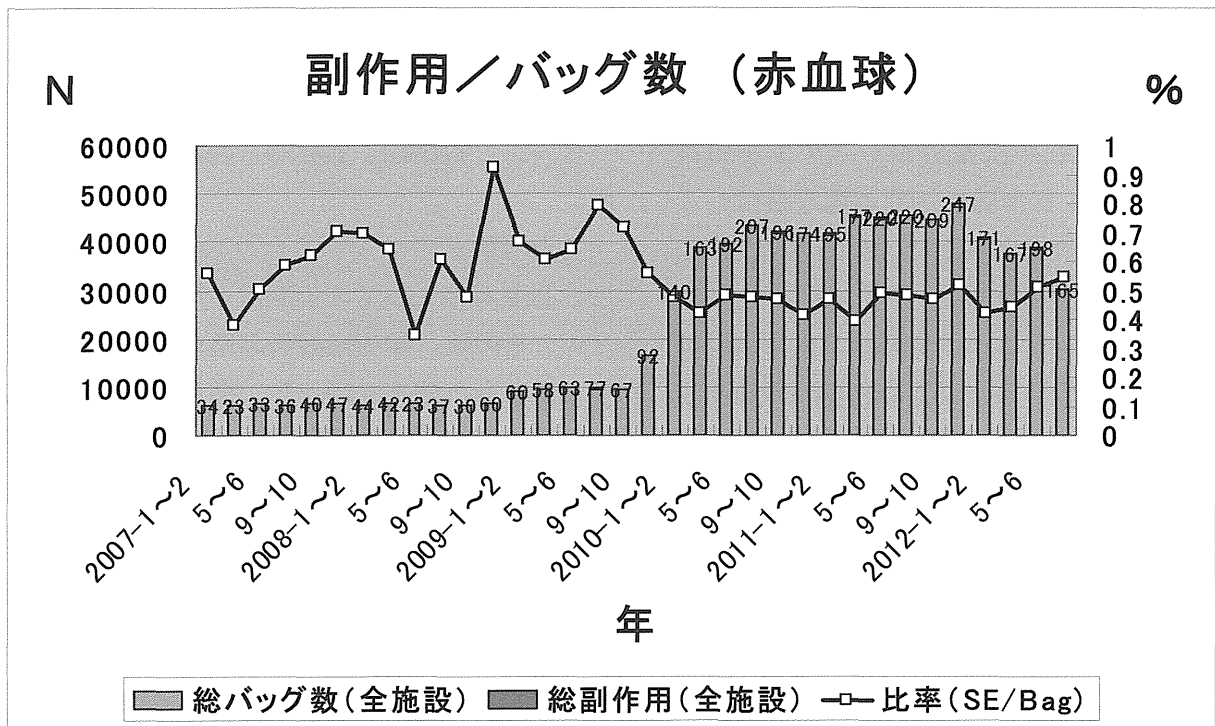


図1. バッグ数あたりの副作用（赤血球製剤）

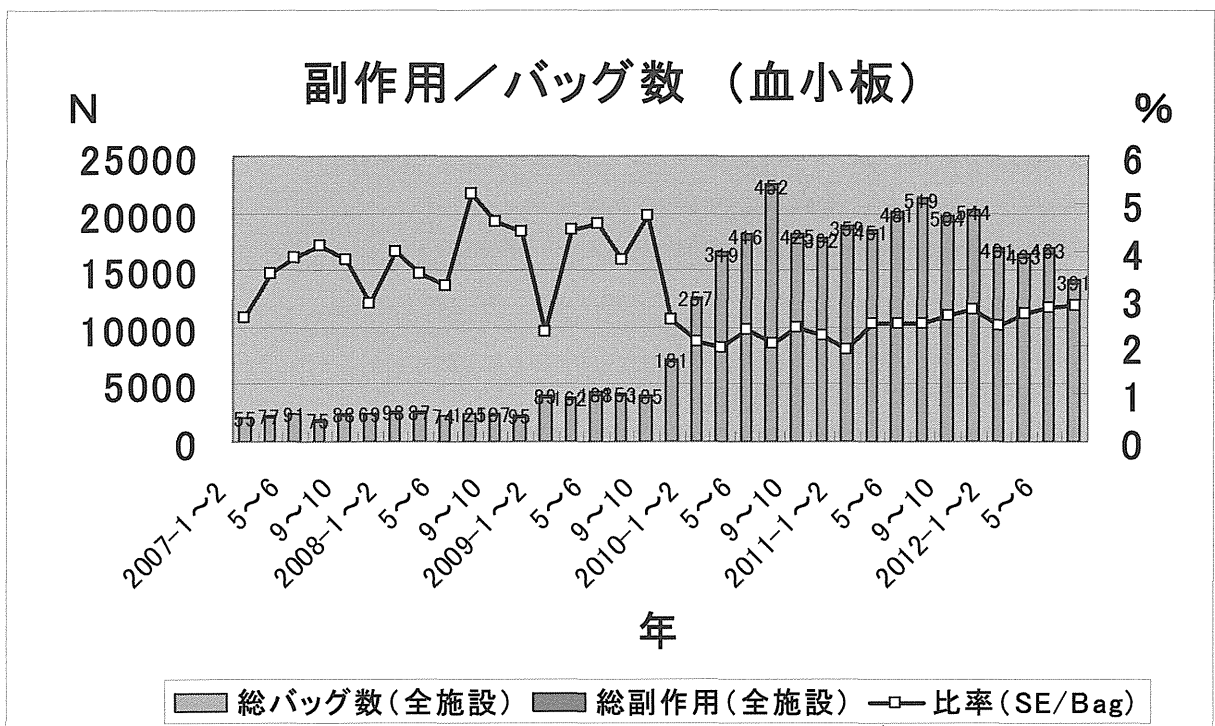


図2. バッグ数あたりの副作用（血小板製剤）

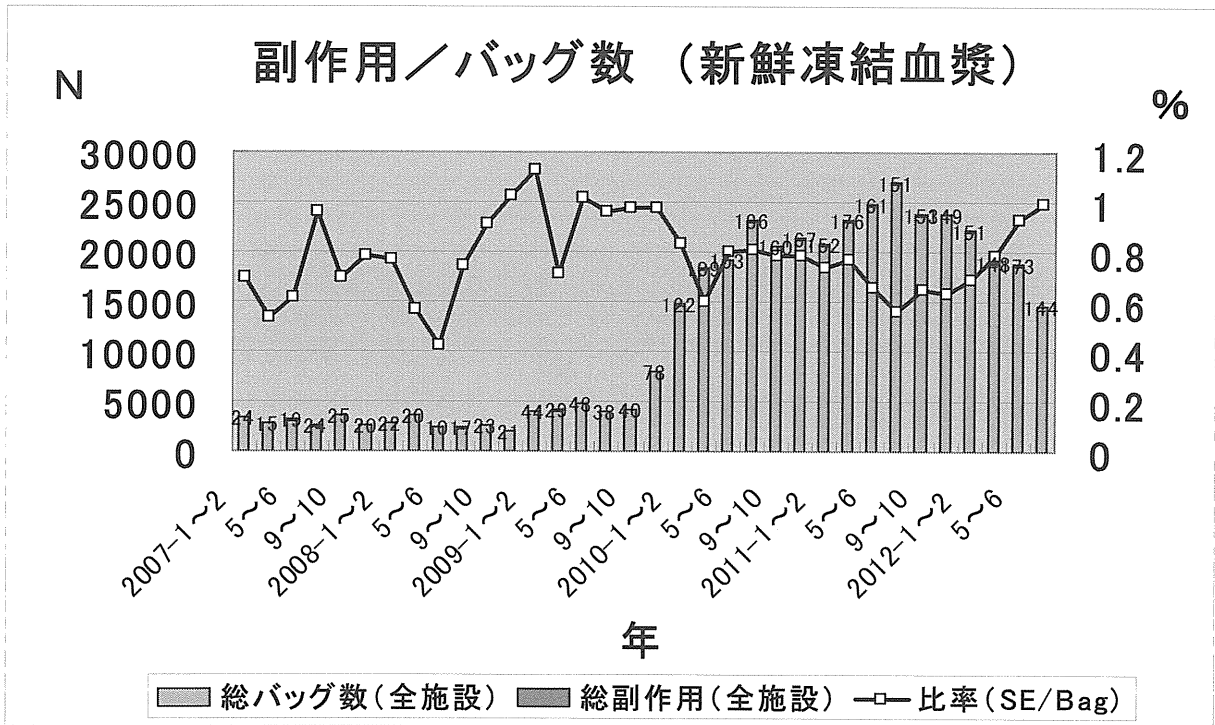


図3. バッグ数あたりの副作用（新鮮凍結血漿）

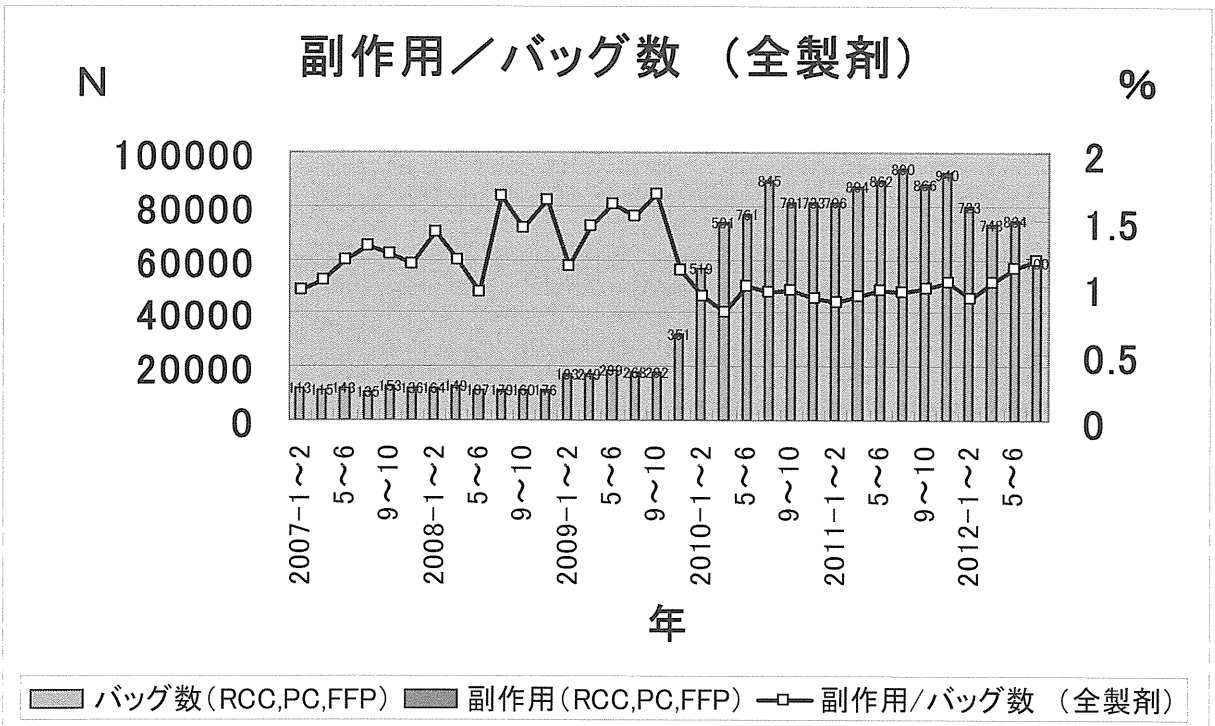


図4. バッグ数あたりの副作用（全製剤）

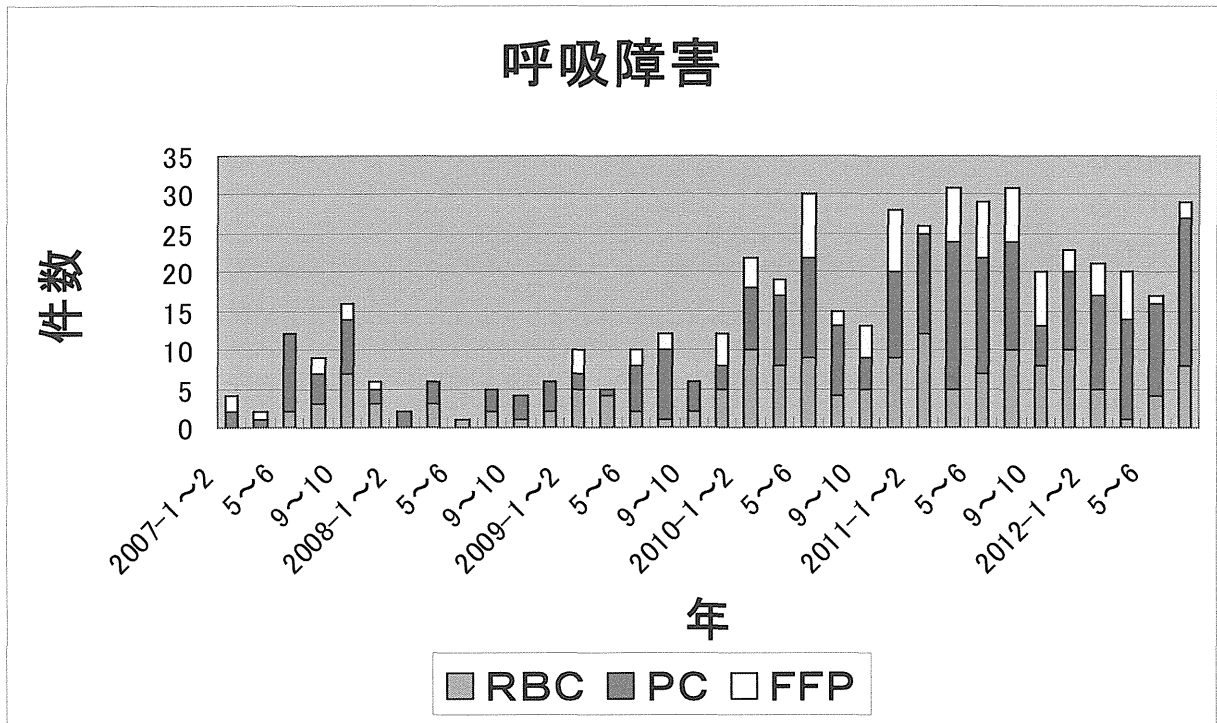


図5. 輸血副作用の報告数の推移（呼吸障害）

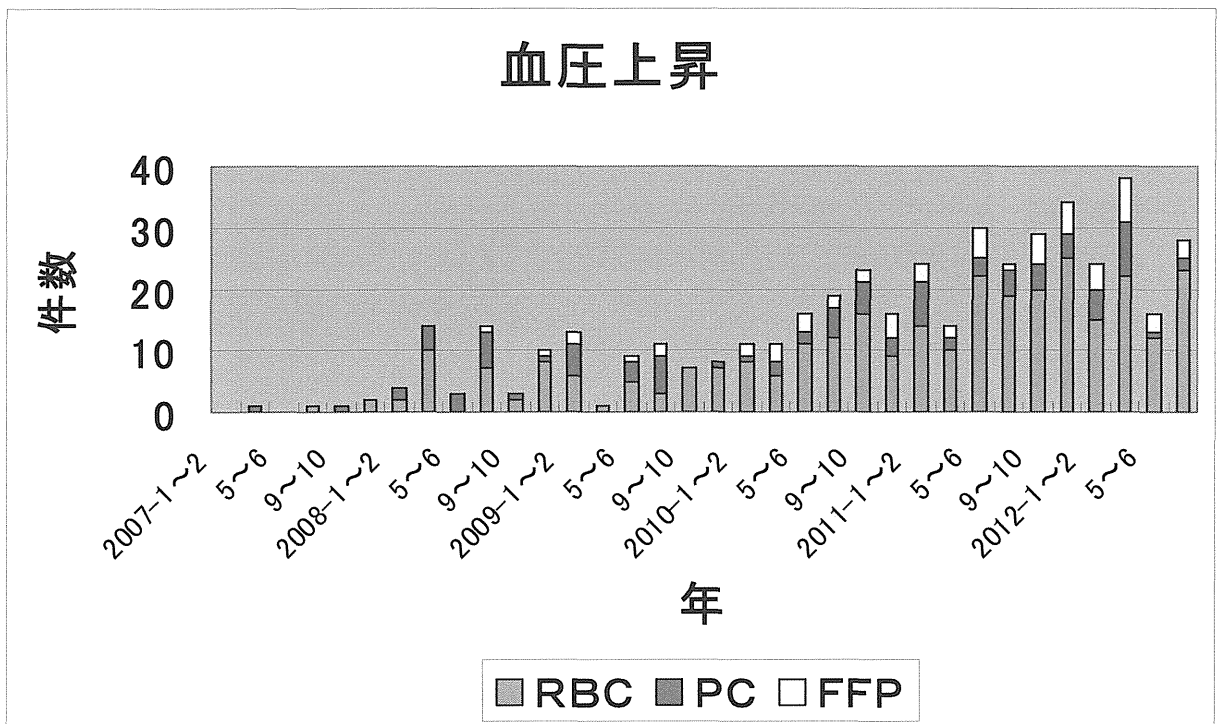


図6. 輸血副作用の報告数の推移（血圧上昇）

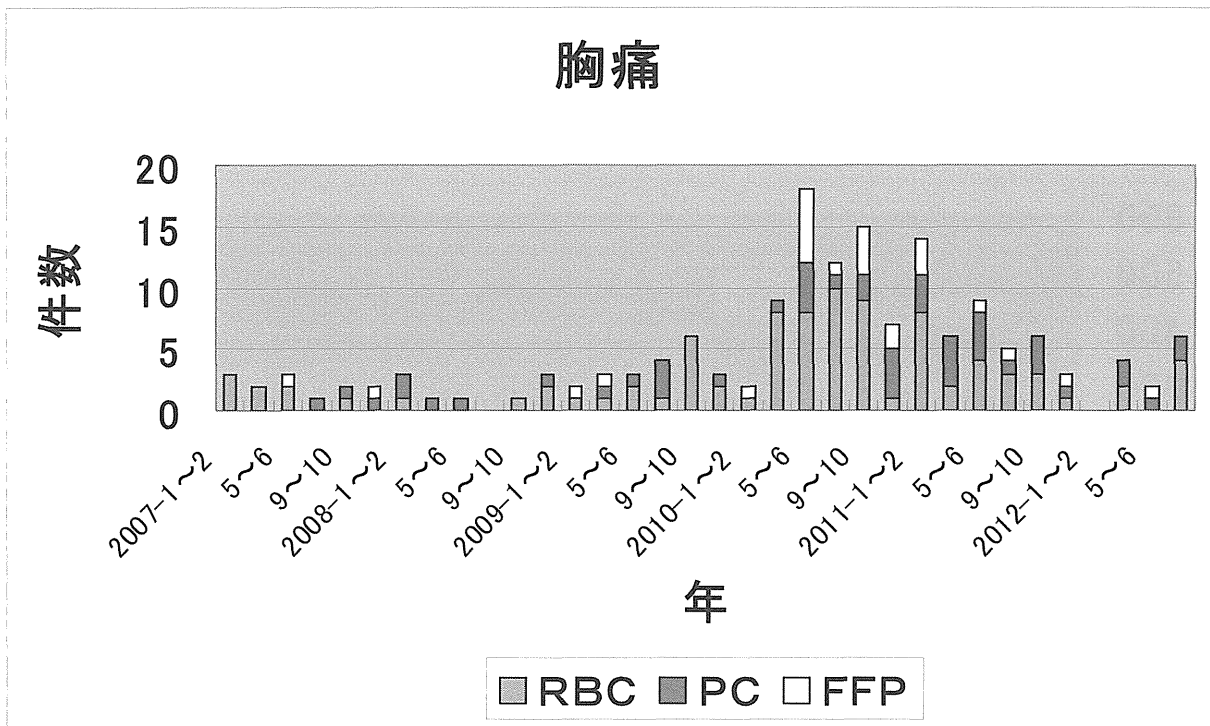


図7. 輸血副作用の報告数の推移 (胸痛)

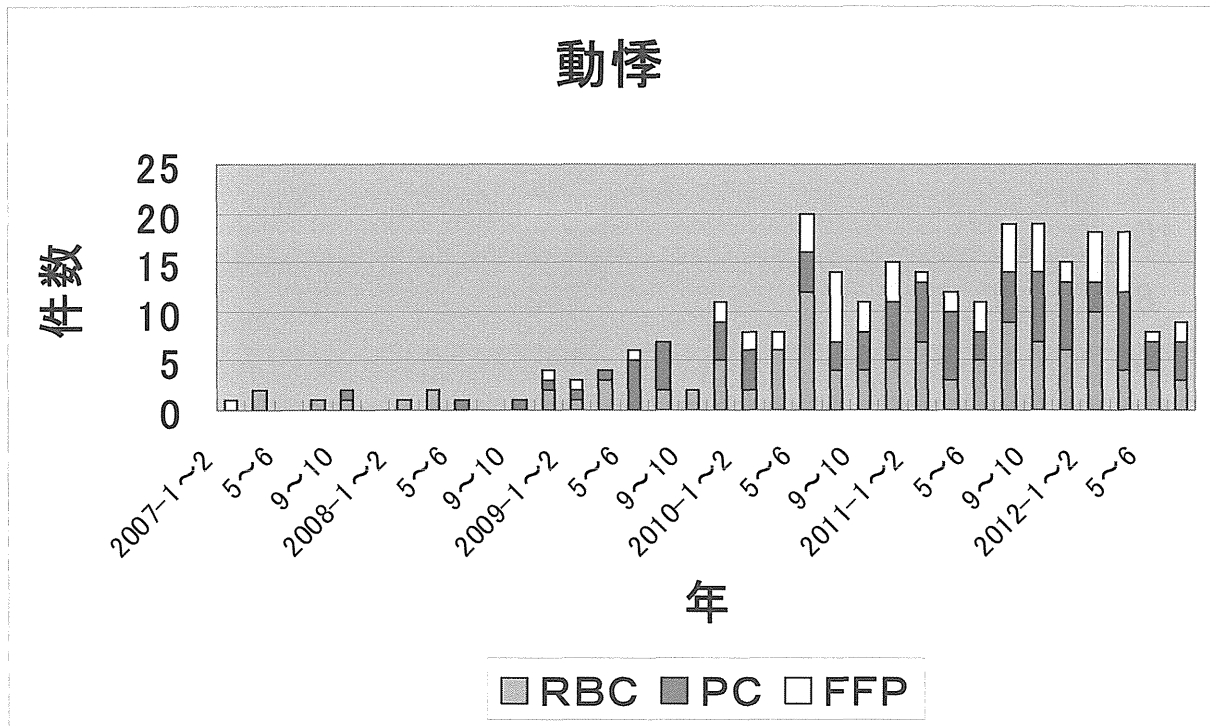


図8. 輸血副作用の報告数の推移 (動悸)

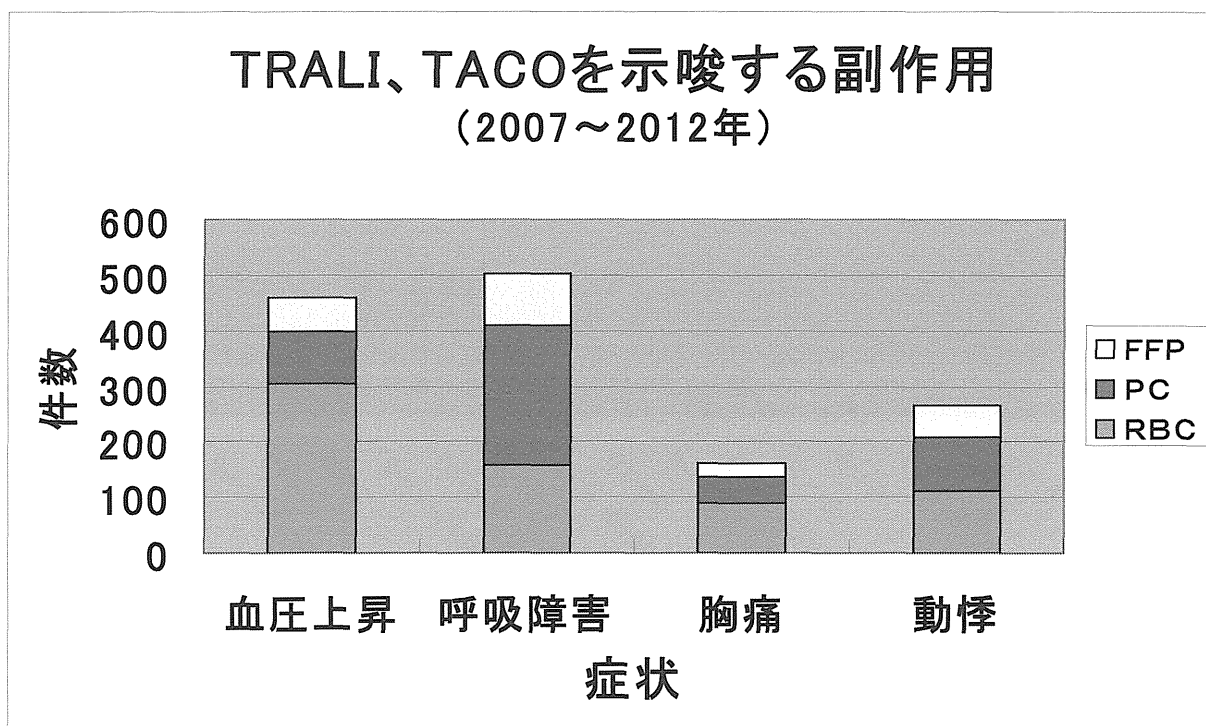


図9. TRALI、TACO を示唆する副作用のまとめ

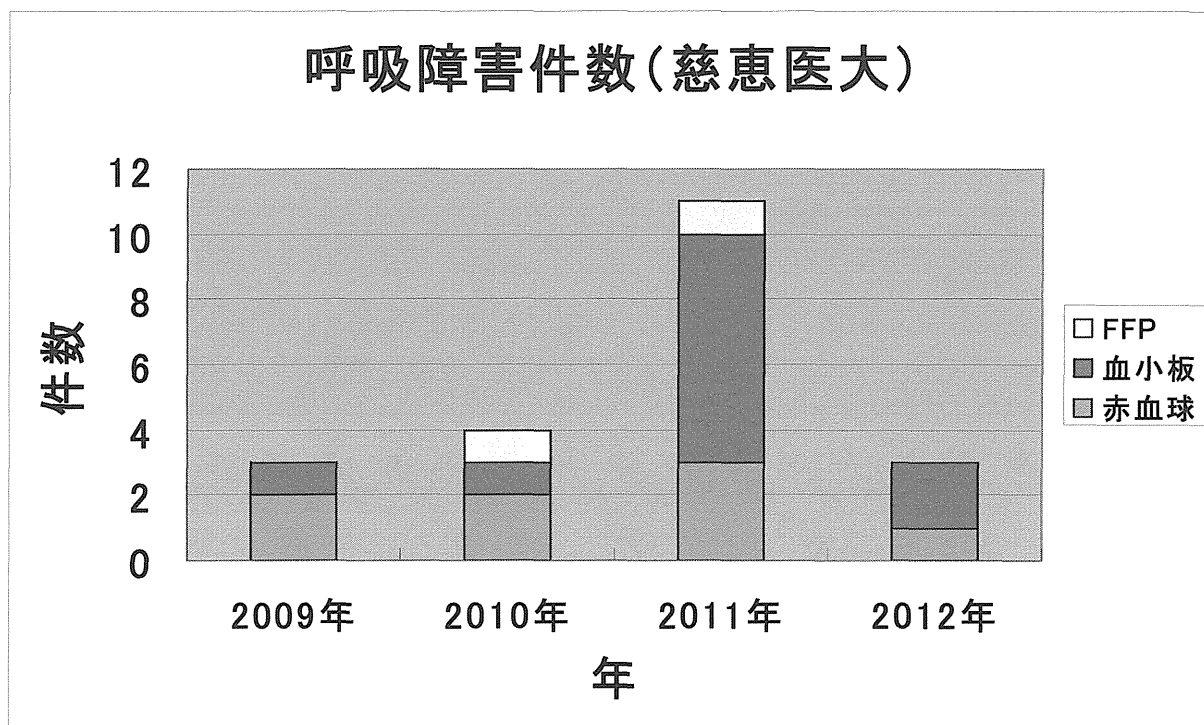


図10. 輸血に関連した呼吸障害の報告件数の推移 (東京慈恵大)

4. 考察

まだ、委員会からの承認が得られてなかったため、検査対象を副作用を呈した製剤などの保管検体として、MPHA法で抗体の有無を検査した。単に陽性か否かを、しかも通常は血小板抗体のスクリーニング検査で使用しているキットを用いて検査したものであり、臨床的な意義も不明である。実際、受血者においては明らかな臨床的副作用は認められなかった。この研究に対してはいくつかの問題点が班会議、及び倫理委員会の口頭質問で指摘された。

1) 研究のデザイン

最も望ましい研究方法としては、ランダム化比較試験 (RCT) である。もし事前に輸血用血液中の白血球抗体の有無が判っていれば、それらの受血者の臨床、血清生化学検査値、画像などを前向きに比較することで、両群の評価が可能となる。しかし、現在、血液センターでは白血球抗体のスクリーニングは行ってないため、まずはドナー検体を全て保管し、それらを後で検査し、陽性になった血液の受血者の状況 (臨床、検査値) を評価するという手順とせざるを得ない。欠点としては、臨床所見が正しく捉えられているか、評価項目が不均一とならないか (検査等が実施されていないケースの存在) が挙げられた。

2) 検査法

白血球抗体、HLA抗体の検査方法については、コストも含めて検討の余地がある。MPHA法は簡易で比較的安価であるが、そもそも血小板抗体の検査用である。2年目に実際に検査を行う場合は、血液センターにて、FlowPRAなど、ビーズ法で検査することが望ましい。但し、コストがかかるので、現時点でTRALIの原因として確認されている、或いは検出頻度の高いものをターゲットに検査を組み、カットオフ値を定めるなど、効率よい検出が求められる。

3) 輸血後の副作用評価法

前向きの研究でないので、データに穴が生ずる可能性がある。特に呼吸障害の指標としてのSpO₂であるが、班会議では更に血ガスの重要性が指摘された。術後であれば基本的検査項目、臨床評価は類似していると思われるが、病棟入院患者では差が生じやすく、特に血ガスがKeyになるとの指摘があった。強い呼吸障害があれば、病棟患者ではSpO₂の他に、血ガスも測定すると思われるが、術後では酸素が投与されていることが多いので、例えばSpO₂が97あれば血ガスまではチェックしない。P/Fが300以下のケースでもフェイスマスクで酸素を投与すると、パルスオキシメータだけでは検出できないといことである。倫理委員会に提出した計画書、同意説明書には、血ガスまでは言及しておらず、血ガス測定を軽症例に行うには問題がある。桑野・荒屋班員の提案された、輸血開始前後での酸素飽和度の低下度が指標にならないか、再検討すべきである。

4) 検査対象患者

抗体保有者が男性に比し女性に多いこと、TRALIの原因製剤として血漿製剤に多いことより、検査対象をこれらの製剤に限定して行うのが効率よいと考えられる。

5) 多施設での検討

著者の施設のみでは検体数の確保が不十分である可能性があり、特に呼吸器障害は年に3件程度であり (図10)、東邦大 (塩野班員) でも実施可能かを検討いただく予定である。

なお、オンラインによる報告システム (全国) の結果は既に論文として報告され¹⁾、それによれば呼吸障害の頻度は血小板製剤で最も多く、バッグ当たり約0.1%で、4年間 (2007~2010年) のTRALI、TACOの総報告件数はそれぞれ、10件、5件であった。このシステムに参加している施設数、及び使用製剤単位数からは、

全国の約 1/10 をモニターしていると考えられ、TRALI に関しては岡崎班員の報告と一致しているが、TACO に関しては少なく、やはり報告されていない、或いは TRALI として評価されている可能性が高いと思われた。中には軽症例の見逃しや、そもそも観察者が TRALI や TACO という病態に認識が及ばないことが一因とも考えられ、啓蒙の必要性がある。

5. 結語

血液製剤の白血球抗体を MPHA 法でスクリーニングしたところ、陽性率は 0.13%であった。本研究に対し院内の倫理委員会等の承認が得られれば、直ちに検討を始めるが、抗体検査の実施にあたってはいくつかの点で修正が必要であり、班会議に於ける意見を取り入れながら、また倫理面でも十分に配慮しながら進めねばならない。この結果がガイドラインの策定に有用で、オンラインによる報告システムなどに、目に見える形で反映されることが期待される。そして最終的には、わが国の輸血療法の向上に繋がるのが重要である。

6. 文献

1) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose SY, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2013 ;48(1):95-102.

7. 研究発表

該当無し