

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2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
研究分担者 岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部部長
塩野則次 東邦大学医療センター大森病院 心臓血管外科、輸血部副部長
研究協力者 中島文明 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所研究開発部 参事
佐竹正博 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 副所長
矢野真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍血液内科 講師
相羽恵介 東京慈恵会医科大学腫瘍血液内科 教授
名取一彦 東邦大学医療センター大森病院血液腫瘍科 診療部長
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. 献血ドナー(女性)の白血球抗体の保有率は11.7%(33/282)で、32例中、31例はHLA抗体であった。白血球抗体の保有率は、必ずしも年齢と共に高くなるとはいえなかった。N数が不十分であり、更に症例を重ねていく。
2. 白血球抗体陽性血小板の受血者が、抗体陰の受血者に比し、SpO₂の低下や輸血副作用出現が有意との証明は、現時点ではできなかった。
3. 輸血後に呼吸困難を呈した受血者において、その原因、特に血液製剤中の抗体の有無と、陽性の場合には特徴を調べ、副作用との関連を明らかにしていく。
4. 今後、受血者の輸血臨床を診療録で確認し、患者背景や呼吸条件を確認すると共に、HLA検査を継続し、抗体の特異性と副作用の関係を検討する。

1. 緒言

TRALI (transfusion-related acute lung injury, 輸血関連急性肺障害) は、その一因として白血球の関与が挙げられており、発症者においては使用製剤の約 1/3 に白血球抗体が検出されている。実際、血漿のドナーを抗体保有率の低い男性に限ることで発症が抑制されている事実は、その証でもある。しかし、逆に白血球抗体を含む製剤を輸血された場合、どの程度の頻度でこのような症状が起こるのか、発症する場合に重要な因子は何か、など不明な点も多い。例えば抗体(血漿)の量、抗体価、抗体と受血者の HLA 型の matching の度合い、などであり、事前に予測は困難である。血液事業上もリスクのある製剤(ドナー)は回避すべきであるが、それをどの様にと捨選択するのか、それにかかるコストや、輸血医療への影響も考慮しなければならない。

今般、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)」をスタートさせた。これは TRALI が TACO (transfusion-associated circulatory overload, 輸血関連循環負荷) と、臨床は似ているが病態も治療方針も異なるため、臨床現場でこれらの鑑別を可能にし、適正な輸血療法を促すガイドラインの策定が目的である。

そこで、TRALI、TACO 研究の一環として、これらの推進に寄与することを念頭に、“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”をスタートさせた。

2. 目的

女性由来血小板製剤中の白血球抗体について、頻度、輸血副作用との関連、特に抗体特異性と受血者 HLA 型の matching 程度の呼吸器

症状への影響などについて明らかにする。白血球抗体の重要性が示されれば、ガイドラインの診断基準項目としての重み付けがより高まり、血液事業への貢献も期待できる。

3. 方法

既に平成24年度の総括・研究分担報告書で詳細は示しているが、主な流れは図1の如くである。白血球抗体の検査法と結果の詳細は、研究協力者報告を参照されたい。以下は要点である。

なお、本研究は東京慈恵会医科大学附属病院(J病院)と東邦大学医療センター大森病院(T病院)において学内の倫理委員会の承認のもと、行われている研究である。

1) 血小板製剤中の白血球抗体

血小板製剤のセグメントを保存し、白血球抗体のスクリーニングを赤十字センターで行う。陽性検体は抗体の特異性も検査する。これにより、女性ドナーの白血球抗体の保有頻度、抗体保有者の年齢分布が明らかとなる。なお、血液製剤は、血漿成分が多く、輸血副作用の頻度が他の製剤に比し高い血小板とした。また、抗体を有する可能性が高い女性ドナー由来とした。

2) 血小板製剤受血者の臨床

血小板製剤の受血者に対しては、病棟看護師の協力のもと、経時的に動脈血酸素飽和度(SpO₂)を輸血6時間後まで測定してもらい、呼吸器症状やその他の副作用の有無は担当医師にチェックし、診療録に記録して貰う。

3) 血小板製剤中の白血球抗体の有無と臨床

抗体陽性血受血者よりインフォームドコンセント(IC)を得てHLA typingを行い、抗体の特異性と副作用の関連を明らかにする。具体的には製剤中の抗体の有無と副作用の有無から対象を4群に分け、製剤中の抗体と副作用の関連に関し、考察を行う(図1)。

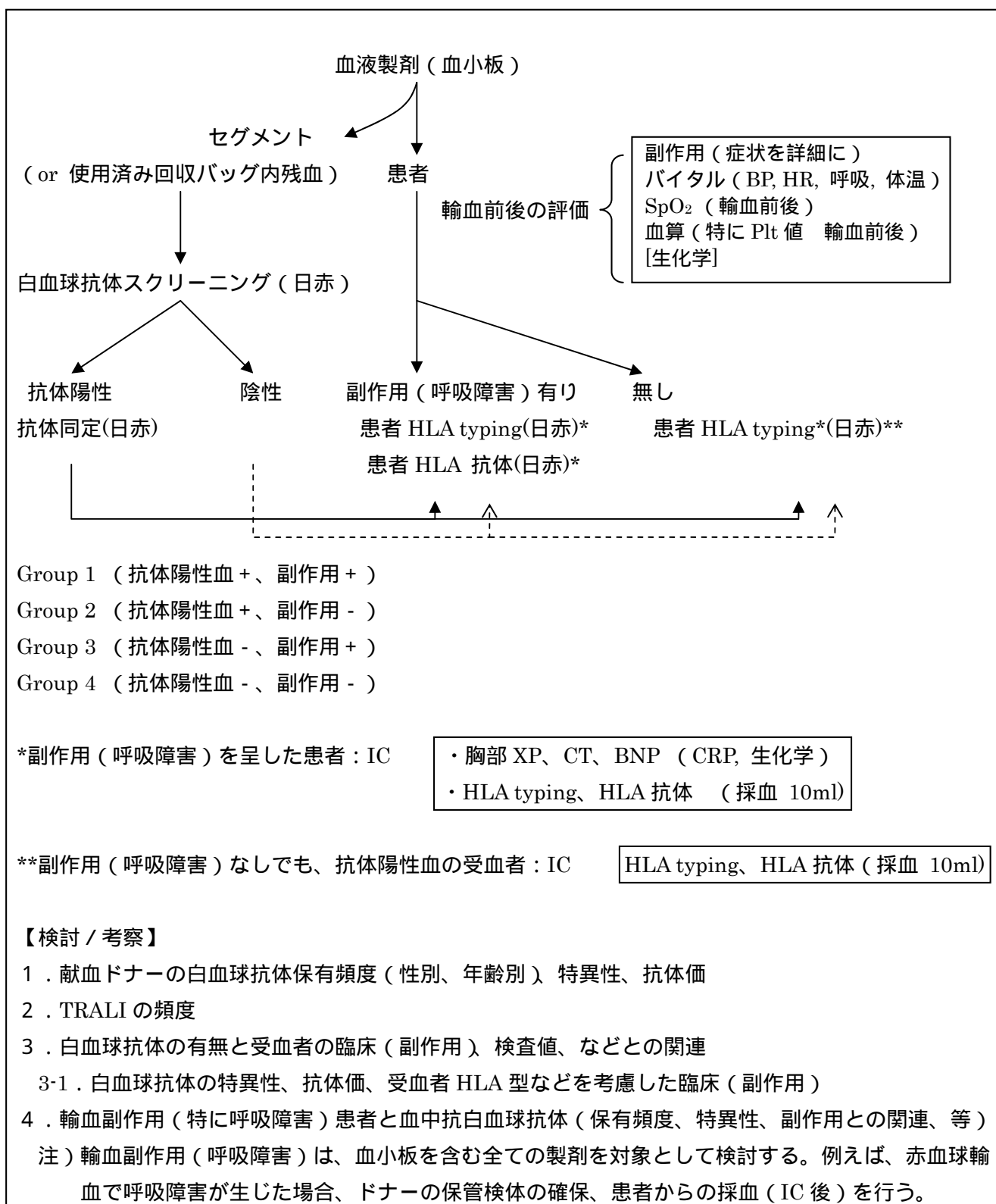


図 1 . 研究の方法

4. 結果

1) 女性ドナー由来血小板製剤中の白血球抗体について

今回の検討期間において、検査対象となった血小板検体数はJ病院148件、T病院134件の、計282件であった。その内、抗体保有者は33例（11.7%）で、32例がHLA抗体、1例がHNA抗体であった。HLA抗体保有者32例中、31例

はHLAクラスI抗体を、1例はHLAクラスIとクラスIIの両者を有していた。詳細は研究協力者報告を参照されたい。血小板製剤は全て女性由来で、抗体陽性率は45～49歳の年齢層で最も高かった（図2）。しかし、妊娠歴が不明であり、年齢と共に陽性率が高くなるとの結論は得られなかった。更にN数を増やして再評価する必要がある。

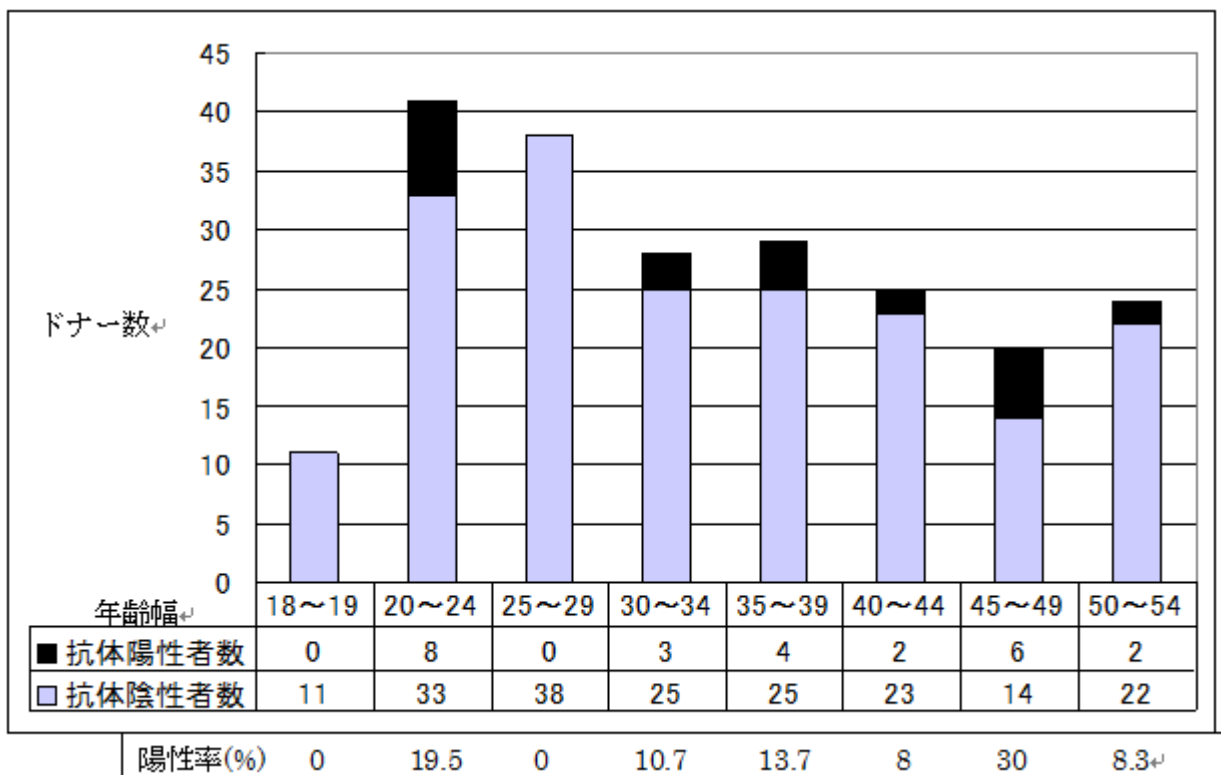


図2. 女性血小板ドナーの白血球抗体保有率

2) 血小板製剤受血者の臨床

2-1) J病院での受血者のSpO₂の変化

白血球抗体を含む血小板輸血患者において、有意なSpO₂の低下や臨床症状の出現はみられなかった。図3-1,-2はSpO₂の変化で、両群においてSpO₂の低下例があり、抗体との関連を調査中である。図4は抗体陽性血の受血者と、抗体陰性の受血者の平均SpO₂の変化である。前者

で輸血6時間後にやや大きく低下したが、統計学上の有意差とはいえなかった。

2-2) T病院での受血者のSpO₂の変化

血小板輸血前後の変化の詳細は、研究協力者報告に記されている。基本的に大きな変化はなかったが、血液製剤中の抗体の有無での群分けのデータではないので、今後、解析が必要である。

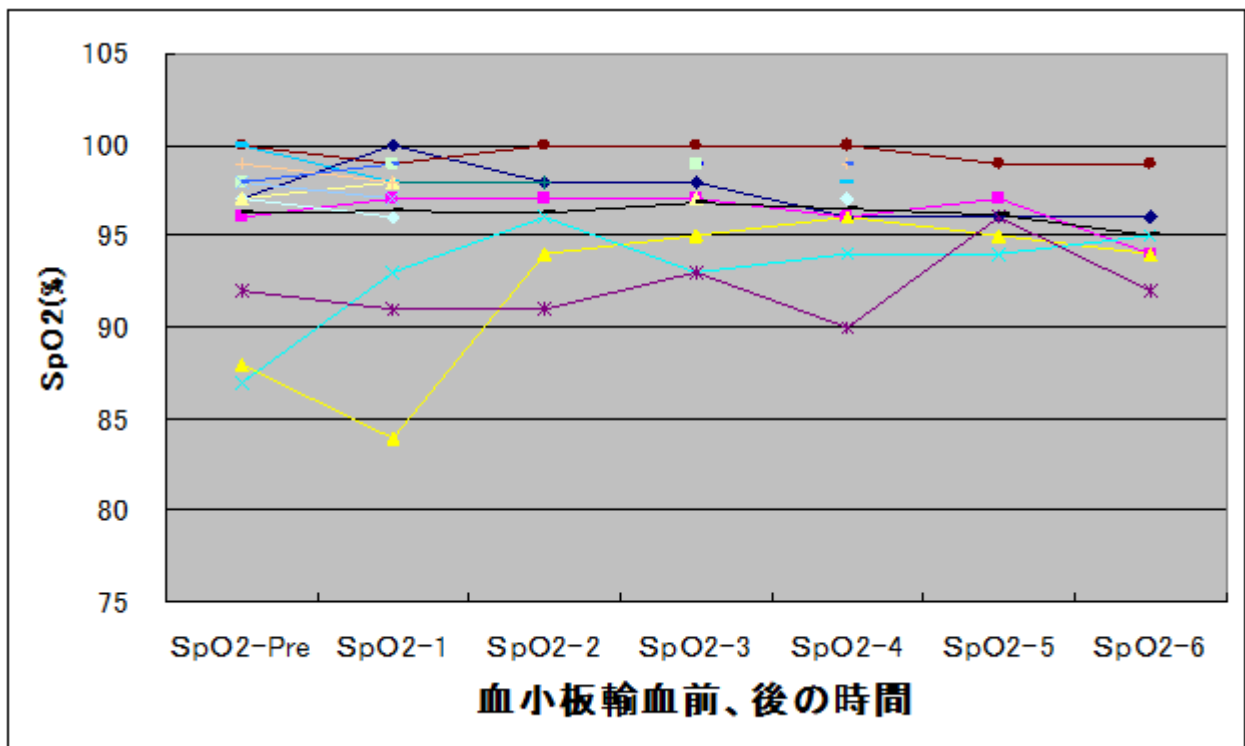


図3-1 . 血小板輸血前後のSpO₂の変化 (白血球抗体陽性)

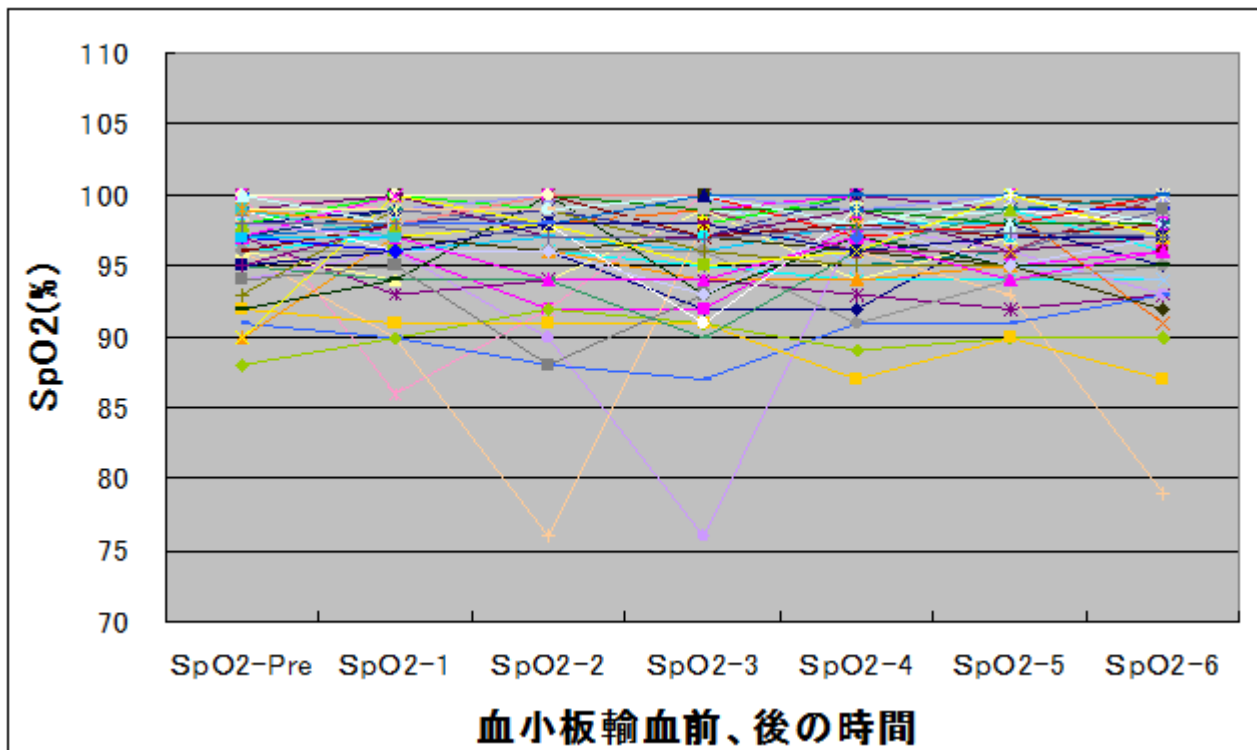


図3-2 . 血小板輸血前後のSpO₂の変化 (白血球抗体陰性)

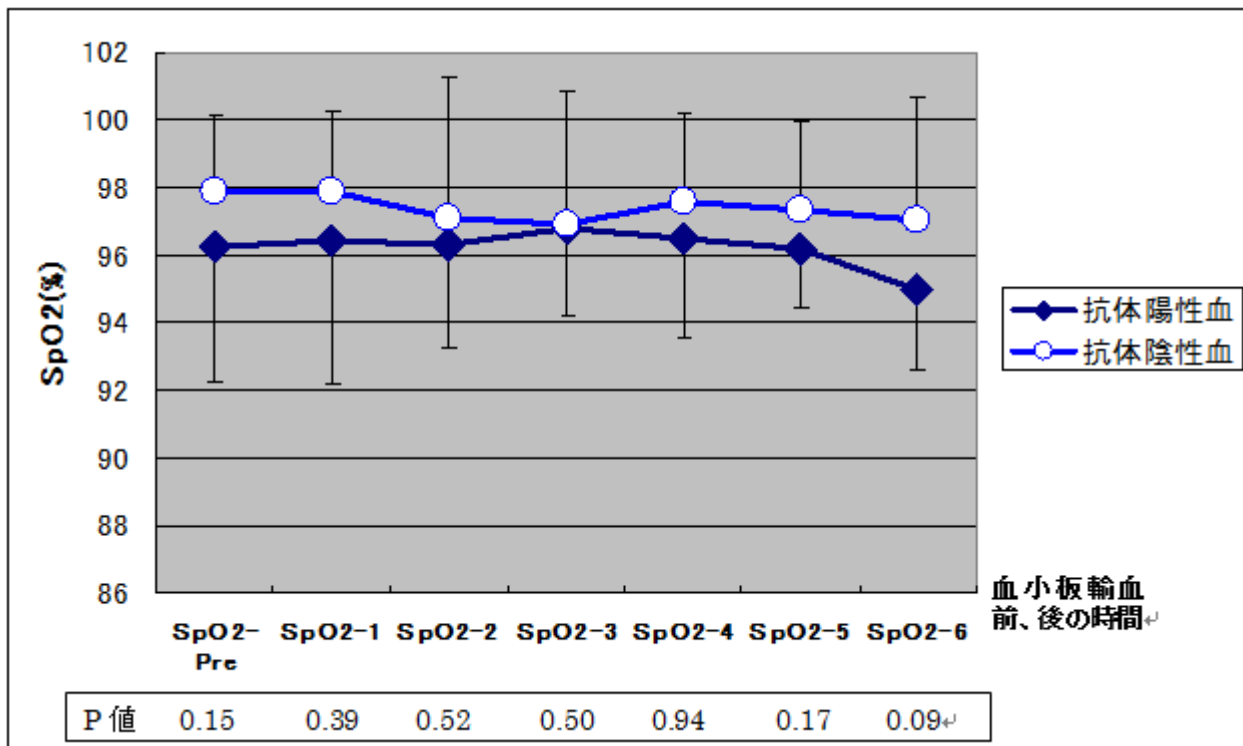


図4 . 血小板輸血前後のSpO₂の変化 (白血球抗体陽性群 vs 陰性群)

3) 血小板製剤中の白血球抗体の特異性と受血者のHLA型

J病院とT病院で計32例が抗体陽性血の血小板受血者となり、本報告書の提出時点で、3名

からICを得、typingが行われたが、一座でも抗体の特異性と一致するHLA型の受血者はなく、輸血前後の臨床症状への影響も見られなかった。

5. 考察

献血ドナー（女性）の白血球抗体の保有率、及び殆どがHLA抗体であることが再確認された。

血液製剤中の白血球抗体が輸血副作用の一因であることから、そのような輸血の受血者では、有意に副作用が出現するのではないかと予測したが、現時点では証明はできていない。輸血前に製剤中の抗体の有無は分からず、SpO₂をしっかりとチェックしているとはいえ、明らかな症状以外は見逃している可能性もある。受血者の診療録のチェックは現在進行中であり、詳細はこれからである。輸血部には輸血終了後、副作用報告書が症状の有無にかかわらず届け

られているが、やはり実際の臨床の状況は診療録を丁寧に調べなければわからない。また、受血者のHLA typingも現在、ICを得て進めているところであるが、転院された方では連絡がつかないし、また採血に同意が得られない、死亡されたなど、なかなか難しいところもある。2病院で可能な範囲で解析を続け、抗体の特異性と受血者のHLA型の一致度、及び副作用との関連を明らかにしていきたい。

輸血前後のSpO₂は病棟看護師の協力で、かなりしっかりと実施されている。一方、受血者の状態は必ずしも良好ではなく、ICUで連続的にモニターされている方も少なくない。また、患者背景、外科系か内科系か、術後か、呼吸の条件も考慮し

なければ、SpO₂を正しくは評価できない。最初の53例は主にICU入院中の患者データであり、血小板輸血実施時の呼吸条件は、room air 7、酸素マスク/カヌラ10、人工呼吸器 36と、様々であった。また、血小板輸血前24時間のin-outバランスも重要な情報で、3例で+2L以上であったが、他は明らかな輸血前負荷所見は無かった。

今後、2病院で更に症例を重ね、臨床所見(副作用)、SpO₂値、及びドナーの抗体特異性と受血者のHLA型の一致度など、様々な情報を総合的に評価し、図1で提示のごとく、製剤中の抗体の有無と副作用の有無から4群に分けて、白血球抗体と輸血副作用の関連を明らかにしていきたい。最終的にはガイドラインの策定や血液事業にも寄与する内容に高めたい。

6. 結語

1. 献血ドナー(女性)の白血球抗体の保有率は11.7%(33/282)で、32例中、31例はHLA抗体であった。白血球抗体の保有率は、必ずしも年齢と共に高くなるとはいえなかった。N数が不十分であり、更に症例を重ねていく。

2. 白血球抗体陽性血小板の受血者が、抗体陰性の受血者に比し、SpO₂の低下や輸血副作用出現で有意との証明には至らなかった。

3. 輸血後に呼吸困難を呈した受血者において、その原因、特に血液製剤中の抗体の有無と、陽性の場合には特徴を調べ、副作用との関連を明らかにしていく。

4. 今後、受血者の輸血臨床を診療録で確認し、またHLA検査を継続し、抗体の特異性と副作用の関係を検討する。

7. 文献

該当なし

8. 研究発表

田崎哲典、長谷川智子、橋本志歩. 白血球抗体を含む血液製剤の輸血と受血者の呼吸障害の関連について. 日輸血会誌 60(2), 328, 2014