

原 著

## 非溶血性輸血副作用の臨床経過

藤井 康彦<sup>1)</sup> 浅井 隆善<sup>2)</sup> 松井 良樹<sup>3)</sup> 木村あさの<sup>4)</sup>  
大塚 節子<sup>5)</sup> 西郷 勝康<sup>6)</sup> 羽藤 高明<sup>7)</sup> 佐久川 廣<sup>8)</sup>  
広瀬 政雄<sup>9)</sup> 佐藤 祐二<sup>10)</sup> 小松 文夫<sup>11)</sup> 南 信行<sup>12)</sup>

全国国立大学医学部附属病院輸血部会議 副作用登録委員会

<sup>1)</sup>山口大学医学部附属病院輸血部, <sup>2)</sup>千葉大学医学部附属病院輸血部, <sup>3)</sup>筑波大学附属病院輸血部,  
<sup>4)</sup>弘前大学医学部附属病院輸血部, <sup>5)</sup>岐阜大学医学部附属病院輸血部, <sup>6)</sup>神戸大学医学部附属病院輸血部,  
<sup>7)</sup>愛媛大学医学部附属病院輸血部, <sup>8)</sup>琉球大学医学部附属病院輸血部, <sup>9)</sup>徳島大学医学部附属病院輸血部,  
<sup>10)</sup>北海道大学医学部附属病院輸血部, <sup>11)</sup>東京医科歯科大学医学部附属病院輸血部, <sup>12)</sup>三重大学医学部附属病院輸血部

(平成15年2月14日受付)

(平成15年5月12日受理)

## CLINICAL COURSE OF NONHEMOLYTIC TRANSFUSION REACTIONS

Yasuhiko Fujii<sup>1)</sup>, Takayosi Asai<sup>2)</sup>, Yoshiki Matui<sup>3)</sup>, Asano Kimura<sup>4)</sup>, Setuko Ootuka<sup>5)</sup>, Katuyasu Saigo<sup>6)</sup>,  
Takaaki Hatou<sup>7)</sup>, Hiroshi Sakukawa<sup>8)</sup>, Masao Hirose<sup>9)</sup>, Yuji Sato<sup>10)</sup>,  
Fumio Komatsu<sup>11)</sup> and Nobuyuki Minami<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital, Yamaguchi

<sup>2)</sup>Division of Blood Transfusion, Chiba University Hospital, Chiba

<sup>3)</sup>Department of Blood Transfusion, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba

<sup>4)</sup>Blood Transfusion Unit, Hirosaki University Hospital, Hirosaki

<sup>5)</sup>Department of Transfusion Medicine, Gifu University Hospital, Gifu

<sup>6)</sup>Blood Transfusion Division, Kobe University Hospital, Kobe

<sup>7)</sup>Division of Blood Transfusion, Ehime University Hospital, Ehime

<sup>8)</sup>Department of Transfusion Medicine, Ryukyu University Hospital, Okinawa

<sup>9)</sup>Division of Transfusion Medicine, Tokushima University School of Medicine, Tokushima

<sup>10)</sup>Department of Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital, Hokkaido

<sup>11)</sup>Department of Blood Transfusion, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

<sup>12)</sup>Blood Transfusion Service, Mie University Hospital, Mie

Recipients who experienced severe nonhemolytic transfusion reactions (NHTRs) were analyzed with regard to their main clinical symptoms during and after transfusion in 44 national university hospitals in Japan. From 1999 through 2001, we received reports of 56 cases of severe NHTRs. Patient signs and symptoms varied, but dyspnea, decreased blood pressure, and wheals were the most common. Thirty-three (59%) of 56 cases were associated with platelet transfusion. Twenty-one (38%) cases had multiple transfusion reactions. In all 56 cases, the patient's serum was screened for anti-plasma protein antibodies and anti-HLA antibodies by the laboratory of the Japanese Red Cross Blood Center, but only 39 (70%) of 56 cases were specimens of the units of blood products transfused. Three of 56 cases resulted in death and 2 of these 3 reported deaths resulted from transfusion-related acute lung injury (TRALI). Most reactions seemed to be allergic in origin. However, other causes of reactions could not be ruled out because of the lack of blood samples from the blood products trans-

fused. It is important to create a management system for transfusion reactions and to continue research into TRALI.

**Key words :** Nonhemolytic transfusion reactions, Transfusion-related acute lung injury, Platelet transfusion

## はじめに

非溶血性輸血副作用は、蕁麻疹や発熱などの軽症例が大部分をしめるが、重篤なアナフィラキシー反応、輸血関連急性肺障害 (TRALI) や血液製剤の細菌汚染による死亡例も報告されている<sup>1)~11)</sup>。非溶血性副作用の原因検索のために赤十字血液センターでは、検査体制の整備を進めているが、検査結果が判明するのに一週間程度を要して、大部分の症例では有意な結果が得られない。このため副作用発生後の輸血療法の選択も経験的に行わざるを得ない。全国国立大学医学部附属病院輸血部会議では、医療機関側としてこの問題に平成9年より組織的な取り組みを開始し、非溶血性副作用の現状の解析と対策の検討を行っている。

## 対象及び方法

平成10年度から平成12年度に全国国立大学医学部附属病院および防衛医科大学附属病院の44施設より報告された重症非溶血性副作用例66例のうち、臨床経過の追跡調査が可能であった56例を対象とした。各症例の臨床経過の追跡は、各大学医学部附属病院輸血部が担当し、症例の収集とデータ解析を全国国立大学医学部附属病院輸血部会議副作用登録委員会が担当した。発熱、蕁麻疹のみの症例は除外した。患者血中および原因製剤中の抗血漿蛋白抗体、抗HLA抗体、抗顆粒球抗体、抗血小板抗体等の検査は、各大学附属病院輸血部より、赤十字血液センターに副作用調査として依頼を行い、結果を副作用登録委員会で解析した。

## 結 果

### 1. 報告症例での原因検索について

報告症例の原疾患等について Table 1 に示した。各症例の非溶血性副作用の臨床症状を Table 2 に示したが、血圧低下、呼吸困難、皮疹を認めた

Table 1 Characteristics of 56 patients

| Characteristics              | Number (%) | Mean (SD) |
|------------------------------|------------|-----------|
| Sex (males)                  | 36 (64)    |           |
| Underlying illness           |            |           |
| Leukemia                     | 18 (32)    |           |
| Other hematological disorder | 14 (25)    |           |
| Solid tumor                  | 15 (27)    |           |
| Acute bleeding               | 9 (16)     |           |
| Age (years)                  |            | 49 (21)   |
| Follow-up period (months)    |            | 12 (8)    |

Table 2 Signs and symptoms of 56 patients

| Signs and symptoms                                          | Number (%) |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| Decreased blood pressure and urticaria                      | 14 (25)    |
| Shortness of breath and urticaria                           | 10 (18)    |
| Shortness of breath                                         | 10 (18)    |
| Shortness of breath and fever                               | 6 (11)     |
| Decreased blood pressure, shortness of breath and urticaria | 8 (14)     |
| Decreased blood pressure                                    | 4 (7)      |
| Decreased blood pressure and fever                          | 2 (3.5)    |
| Decreased blood pressure and shortness of breath            | 2 (3.5)    |

症例が大部分であった。原因製剤はPCが59% (33/56)と多数を占めた (Fig. 1)。赤十字血液センターに依頼した患者血中抗体の検索は全例で実施されたが、原因製剤中の抗体検査は70% (39/56)の症例でしか行われていない (Fig. 2)。これらの検索結果を Table 3 に示したが、34% (19/56)で患者血清と製剤中から抗体が検出された。患者血中から抗血漿蛋白抗体が検出された6症例中、対応する血漿蛋白が欠損していた症例は、抗ハプトグロビン抗体が検出された1例のみであり、他の症例では血漿蛋白の欠損を認めなかった。

### 2. 副作用の転帰・副作用発生時の治療

副作用発生時の治療は、ステロイド投与 + 対症

療法が 68%( 38/56 ), ステロイド単独が 20%( 11/56 ), その他の対症療法が 12%( 7/56 )で行われたが, 気管挿管による呼吸管理が必要となった症例が 3 例認められた。副作用の転帰は, 95%( 53/56 )では回復したが, 死亡例が 5%( 3/56 )で認められた。2 例では, 肺水腫の所見を認め TRALI と診断

され, 1 例は消化管出血の輸血中に呼吸困難等の症状を認め輸血を行うことが困難となり, 失血のため死亡した。

### 3. 副作用発生後の予防対策

副作用発生後の予防対策の検討は, 初回副作用発生後の死亡 2 例と臨床的に再度の輸血の必要がなかった 7 例および転院のため詳細な対策が不明

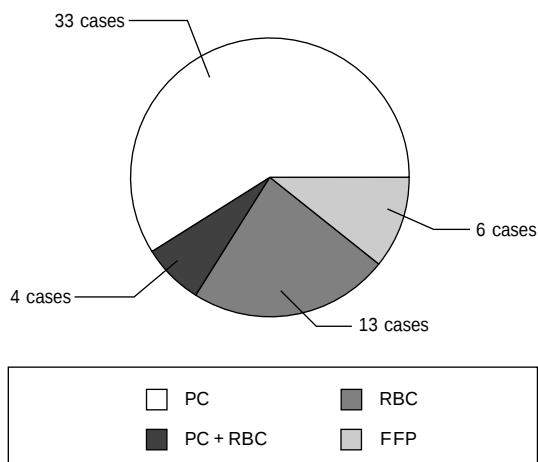


Fig. 1 Components associated with transfusion reactions.

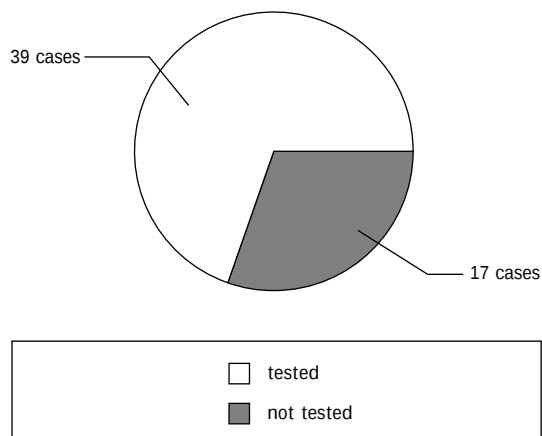


Fig. 2 Laboratory testing of components associated with transfusion reactions.

Table 3 Antibodies in sera of patients and components associated with transfusion reactions

| Case | Antibodies                                                                    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Anti-IgA2m( 1 ) antibody and anti-C9 antibody in serum of patient             |
| 2    | Anti-IgA antibody in serum of patient                                         |
| 3    | Anti-C9 antibody and anti-platelet antibody in serum of patient               |
| 4    | Anti-haptoglobin antibody and anti-HLA antibody in serum of patient           |
| 5    | Anti-haptoglobin antibody in serum of patient                                 |
| 6    | Anti-Latex antibody and anti-HLA antibody in serum of patient                 |
| 7    | Anti-Latex antibody in serum of patient                                       |
| 8    | Anti-HLA antibody + anti-granulocyte antibody in serum of patient             |
| 9    | Anti-HLA antibody + anti-platelet antibody in serum of patient                |
| 10   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 11   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 12   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 13   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 14   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 15   | Anti-HLA antibody in serum of patient                                         |
| 16   | Anti-C9 antibody in serum of patient and anti-HLA antibody in single donor PC |
| 17   | Anti-granulocyte antibody in RBC                                              |
| 18   | Anti-granulocyte antibody in RBC                                              |
| 19   | Anti-HLA antibody and anti-granulocyte antibody in single donor PC            |

であった3例を除く44例で行った。14% (6/44) では、特別な対策がとられなかったが、輸血前ステロイド投与が最も多く45% (20/44) で行われ、洗浄血小板使用は20% (9/44) で行われており、その他輸血前抗ヒスタミン剤等の投与や白血球除去フィルターの変更などが20% (9/44) で行われていた。

#### 4. 複数回副作用が発生した症例

観察期間中に複数回副作用が発生した症例は、38% (21/56) と少なく、輸血を継続したが副作用が発生しなかった症例が46% (26/56)、その後輸血が行われなかった症例が16% (9/56) あった。複数回副作用が発生した21症例での原因製剤は、PC 71% (15/21)、PC + RBC 19% (4/21)、FFP 10% (2/21) であった。日赤血液センターに依頼した原因検索では、抗HLA抗体・抗顆粒球抗体・抗血漿蛋白抗体等が6症例の血清中および2製剤から検出された。複数回副作用が発生した21症例中PC製剤が関与した19例では、全例白血球除去フィルターが使用されていたが、白血球除去フィルターの関与が特定された症例はなかった。ステロイドの前投与は、全例で行われていたが、副作用の発生は予防できなかった。しかし、複数回の副作用発生後に洗浄血小板が使用されたのは、21% (4/19) のみであった。

#### 5. 検査実施率

呼吸困難を認めた症例では、TRALIを鑑別する必要があるが、輸血製剤中の抗HLA抗体・抗顆粒球抗体が検査された症例はそれぞれ64% (23/36)、31% (11/36) であり、患者血中の抗HLA抗体・抗顆粒球抗体が検査された症例はそれぞれ100% (36/36)、39% (14/36) であった。また、胸写が実施されたのは、31% (11/36) のみであった。胸写で肺水腫の所見を認めたのは、7例で、2例が副作用発生後に死亡した。2例の死亡例のうち1例では、輸血製剤中抗HLA抗体・抗顆粒球抗体を認め、他の1例では血中にこれらの抗体が存在し白血球を除去しない製剤が輸血されていた。発熱のみを認めた症例は、解析の対象としなかったが、呼吸困難や血圧低下に発熱を伴った症例は8例あった。これらの症例では、血液製剤の

細菌汚染を鑑別する必要があるが、血液製剤の細菌培養・患者血液培養が実施されたのは38% (3/8) のみであった。製剤の培養結果は、すべて陰性であったが、患者血液培養からMRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) が検出された症例が1例あった。

### 考 察

#### < 原因検索 >

一般的に非溶血性輸血副作用は、溶血性副作用および感染性副作用、輸血後GVHDなどを除いた副作用に総称されるが、その原因は、抗血漿成分抗体<sup>3)</sup>、白血球除去フィルター（陰性荷電—ACE阻害剤使用症例<sup>5)~6)</sup>、TRALI<sup>7)~9)</sup>、血液製剤の細菌汚染<sup>10)11)</sup>、血液製剤中の炎症性サイトカイン<sup>4)</sup>、Latexアレルギー<sup>12)</sup>などが想定されている。

副作用の頻度に関しては、国立大学附属病院全体の輸血患者数は約4万人/年と推定され、重症非溶血性副作用は2,000人の輸血患者あたり1人発生していると概算された。しかし、これらの症例の大部分で副作用の原因が特定されなかった。

非溶血性副作用の原因の特定が困難となっている大きな要因として、診療科医師の副作用に対する認識・知識が不十分で、副作用発生時に、適切な検体・製剤の保存や臨床検査（製剤の細菌汚染＝製剤・患者血液の培養、TRALI＝聴診所見・胸写、ゴムによるアナフィラキシー＝輸血回路の確認）が、実施されていないことがあげられる。発熱を認めた症例では、その原因は患者血清中の抗HLA抗体だけでなく、細菌感染症、TRALIなどの可能性があり、また、血圧低下を認めた症例では、患者血清中の抗IgA抗体以外に細菌感染症、TRALIの可能性があり、臨床症状のみで副作用の原因を推定することは困難である。今後、各施設での臨床医に対する非溶血性副作用の広報活動の強化が必要である。また、臨床的意義がすでに確立されている抗IgA抗体等<sup>3)</sup>以外に、現在血液センターで測定されている抗血漿蛋白抗体等が、副作用の原因と確定されるためには、多数の副作用発生例の臨床経過を相当期間にわたり観察する必要があると考えられる<sup>13)</sup>。

#### < TRALI >

国立大学附属病院では、平成10年度から平成12年度の輸血副作用による死亡例の40%(2/5)でTRALIが原因と推定された。今回の調査では、輸血製剤中の抗HLA抗体・抗顆粒球抗体の検査実施率が低く、また胸写の実施率も低く、肺水腫の有無が確認できない症例が多いため、TRALIの鑑別診断が困難な症例が多数認められた。臨床医のTRALIに関する知識が乏しく、輸血副作用として報告されていない可能性も指摘されている。また、TRALIの発生機序に関しては、biologically active lipidsの関与がより重要であるとの報告もある<sup>14,15)</sup>。このためTRALIに関しては、医療機関からの自発的な副作用報告のみに依存するのではなく、積極的な広報活動と輸血後GVHDと同様の徹底した全国調査の実施が急務である。しかし、現在の輸血副作用調査制度では、このような調査を行うことは極めて困難であり、輸血の安全性確保の観点から制度上の整備が不可欠である。

#### < 洗浄血小板 >

重篤な非溶血性副作用が複数回発生した症例が約30%あり、大部分の症例でPCが原因製剤であった。これらの症例中には、赤十字血液センターの検索では原因が確定されていないが、血漿成分の関与が疑われる症例が多い。しかし、複数回副作用が発生した症例で洗浄血小板が使用されたのは、PCが原因製剤であった症例の21%のみであり、洗浄血小板の供給体制の整備が望まれる。

< 非溶血性副作用の原因を特定できない場合の輸血方針 >

非溶血性副作用の原因を特定できない場合や赤十字血液センターに依頼した副作用の原因検索の報告がなされる前に再度輸血の必要性が生じた場合の輸血療法の選択は、経験的に行わざるを得ない。軽症例では、一般的にステロイド剤等の輸血前投与が行われているが、生命予後に影響する重篤な副作用例では、ステロイド剤等の前投与のみでは不十分であり、今回の調査からは、抗血漿蛋白抗体・サイトカイン等の血漿成分の関与する副作用と、TRALI等の白血球抗原系の関与する副作用を想定して、照射・洗浄・白血球除去製剤を選択するのが妥当と思われる。

#### < 今後の委員会の活動 >

副作用発生時に原因解明のために必要な検査が実施されていない症例が多いことから、平成13年度の委員会では、副作用発生時に実施すべき臨床検査、副作用に対する治療方針・輸血療法の選択についてのマニュアル(案)を作成し、このマニュアルに基づき各附属病院で広報活動を行い、副作用発生時に原因解明に必要な臨床検査が十分行われた副作用例の集積を行うことを活動方針とした。

本報告の内容は、第50回日本輸血学会総会(2002年5月東京)にて発表を行った。今回解析を行った症例中、症例1については、岡山大学輸血部より輸血学会雑誌に症例報告<sup>16)</sup>がなされている。

謝辞 副作用症例の原因検索にご協力いただきました赤十字血液センターの方々および輸血副作用症例の臨床データを提供いただきました各国立大学医学部附属病院輸血部の方々に深謝いたします。

#### 平成10年度症例データ提供

池田和真(岡山大学)、谷廣ミサエ・高田 昇(広島大学)、小池 正(新潟大学)、山口一成(熊本大学)、中田智恵子・高松純樹(名古屋大学)、佐藤伸二(山形大学)、樋口清博(富山医薬大)

#### 平成11年度症例データ提供

松井良樹(筑波大学)、曽根伸治・柴田洋一(東京大学)、中辻理子(浜松医大)、山口一成(熊本大学)、鈴木洋司(防衛医大)、谷廣ミサエ・藤井輝久・高田 昇(広島大学)、浅井隆善(千葉大学)、佐藤伸二(山形大学)、小松文夫(東京医科歯科大)、布施一郎(新潟大学)、樋口清博(富山医薬大)、倉田義之(大阪大学)、池田和真(岡山大学)、広瀬政雄(徳島大学)、窪田良次(香川医大)、菊池 博(大分医大)、高松純樹(名古屋大学)、西川健一(鳥取大学)、佐久川廣(琉球大学)、柏井三郎(京都大学)

#### 平成12年度症例データ提供

末廣和久(宮崎医科)、柏井三郎(京都大学)、田嶋克史(山形大学)、面川 進(秋田大学)、峯岸正好(東北大学)、谷廣ミサエ・藤井輝久・高田 昇(広島大学)、藤井康彦(山口大学)

## 文 献

- 1) 栗原勝彦, 田所憲治: 副作用報告からみた非溶血性反応の背景因子. 日輸血会誌, 44(3): 380—383, 1998.
- 2) 池田和代, 相坂直子, 嶋田英子, 光永滋樹, 高橋雅彦, 田所憲治, 十字猛夫: 血液センターに報告された非溶血性輸血副作用の最近の傾向について. 日輸血会誌, 44(2): 155, 2000.
- 3) Greeberger, P.A.: Plasma anaphylaxis and immediate type reactions. In: Principles of Transfusion Medicine, Rossi, E.C., Simon, T.L., Moss, G. S., eds. Baltimore, William & Wilkins; p. 635—639, 1991.
- 4) Hume, H.A., Popovsky, M.A., Benson, K., et al.: Hypotensive reactions: A previously uncharacterized complication of platelet transfusion? Transfusion, 36(10): 904—909, 1996.
- 5) Sano, H., Koga, Y., Hamasaki, K., Furuyama, H., Itami, N.: Anaphylaxis associated with white cell reduction filter. Lancet, 347: 1053, 1996.
- 6) Shiba, M., Tadokoro, K., Sawanobori, M., Nakajima, K., Suzuki, K., Juji, T.: Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. Transfusion, 37(5): 457—462, 1997.
- 7) Popovsky, M.A., Moore, S.B.: Diagnosis and pathogenic considerations in transfusion-related lung injury. Transfusion, 25(5): 573—577, 1985.
- 8) Kopko, P.M., Holland, P.V.: Transfusion-related acute lung injury. Br. J. Haematol., 105: 322—329, 1999.
- 9) Kopko, P.M., Marshall, C.S., MacKenzie, M.R., Holland, P.V., Popovsky, M.A.: Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. JAMA, 287(15): 1968—1971, 2002.
- 10) Roth, V.R., Kuehnert, M.J., Haley, N.R., Gregory, K.R., Schreiber, G.B., Arduino, M.J., Holt, S.C., Carson, L.A., Elder, K.V., Jarvis, W.R.: Evaluation of a reporting system for bacterial contamination of blood components in the United States. Transfusion, 41(12): 1486—1492, 2001.
- 11) Kuehnert, M.J., Roth, V.R., Haley, N.R., Kay Gregory, K.R., Elder, K.V., Schreiber, G.B., Arduino, M.J., Holt, S.C., Carson, L.A., Banerjee, S.N., Jarvis, W.R.: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1988 through 2000. Transfusion, 41(12): 1493—1499, 2001.
- 12) 高橋哲也, 栗原和幸, 五藤和子, 猪又直子: 輸血ルート中のゴムによるアナフィラキシーの2例. 小児内科, 29(8): 1191—1194, 1997.
- 13) Shimada, E., Tadokoro, K., Watanabe, Y., Ikeda, K., Niihara, H., Maeda, I., Isa, K., Moriya, S., Ashida, T., Mitsunaga, S., Nakajima, K., Juji, T.: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies Transfusion, 42(6): 766—772, 2002.
- 14) Silliman, C.C., Paterson, A.J., Dickey, W.O., Stronck, D.F., Popovsky, M.A., Caldwell, S.A., Ambruso, D.R.: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. Transfusion, 37(7): 719—726, 1997.
- 15) Silliman, C.C., Boshkov, L.K., Mehdizadehkashi, Z., Elzi, D.J., Dickey, W.O., Podlosky, L., Clarke, G., Ambruso, D.R.: Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood, 101(2): 454—462, 2003.
- 16) 藤井伸二, 嶋田英子, 池田和真, 足羽敦子, 竹中克斗, 品川克至, 石丸文彦, 平松靖史, 角南一貴, 石川雅一, 平田康司, 光永滋樹, 田所憲治, 新谷憲治, 原田実根: 血小板輸血時にアナフィラキシー症状が出現し, 抗 IgA2m(1) 抗体と抗 C9 抗体が陽性であった1例. 日輸血会誌, 44(3): 324—329, 2000.