

免疫学的機序による非溶血性輸血副作用頻度実態調査報告

倉田 義之¹⁾ 清水 勝²⁾ 岡崎 仁³⁾ 高本 滋⁴⁾

蕁麻疹や発熱などの輸血副作用は日常の輸血においてしばしば経験される副作用である。しかしながら、軽症のことが多いため病院輸血部門や血液センターへ報告されることは少ない。そのためこれらの輸血副作用の正確な頻度は分かっていない。2005年の厚生労働省の“免疫学的輸血副作用の実態把握とその対応に関する研究”班では、正確な免疫学的副作用頻度を把握するため実態調査を実施した。2004年度と同班での輸血副作用報告体制の全国調査で、輸血副作用をほぼ100%把握していると回答された216病院に、免疫学的副作用の発症数の報告を依頼した。調査期間は、2004年1～6月と2005年1～6月の各半年間とした。

160病院(回答率74%)より回答を得た。調査期間中の血液製剤輸血バッグ数は、赤血球製剤が365,513バッグ、血小板製剤が129,741バッグ、新鮮凍結血漿が182,460バッグであった。副作用頻度は、血小板製剤による蕁麻疹が最も頻度高く2.76%、2.79%(2004年, 2005年)であった。次いで血小板製剤によるかゆみが0.62%、0.54%、赤血球製剤による発熱が0.41%、0.40%、血小板製剤による発熱が0.35%、0.34%などであった。血小板製剤における白血球除去製剤導入前後で蕁麻疹や発熱などの副作用頻度に変化はなかった。

キーワード：免疫学的輸血副作用、発生頻度、実態調査報告、非溶血性輸血副作用

緒 言

輸血副作用は、溶血性副作用と非溶血性副作用に分けることができる。非溶血性副作用は、さらに免疫学的副作用と非免疫学的副作用に分けられる。輸血副作用の中でも最も多く経験される蕁麻疹や発熱などの非溶血性副作用は、免疫学的機序が関与している副作用である。これらの副作用は、日常の輸血においてしばしば経験される副作用である。しかしながら、これらの副作用は軽症のことが多いため、病院輸血部門や血液センターへ報告されることなく、処理されている場合が多い。そのため非溶血性輸血副作用の正確な頻度は分かっていない。

輸血による発熱などの輸血副作用は、血液製剤保存中に、製剤中に残存している白血球から産生されるサイトカインの蓄積が原因であろうと言われている¹⁾。血液製剤を保存前に白血球除去を行なうと発熱などの副作用が軽減することが期待される。輸血副作用を減少させる目的で日本赤十字社では2004年10月から血小板製剤の保存前白血球除去を開始した。

今回、厚生労働省の“免疫学的輸血副作用の実態把

握とその対応に関する研究”班では、1) 正確な免疫学的副作用頻度を把握すること、2) 血小板製剤への白血球除去製剤導入後に免疫学的輸血副作用頻度が減少したかの検証、を目的として実態調査を実施したのでその結果を報告する。

方 法

2004年度に当研究班が実施した輸血副作用報告体制の全国調査²⁾で、輸血副作用をほぼ100%把握していると回答された216病院に、免疫学的副作用の発症数の報告を依頼した。調査期間は2004年1～6月(前期)と2005年1～6月(後期)の各半年間とした。前半は血小板製剤が白血球除去されていなかった時期、後半は日本赤十字社ですべて保存前白血球除去が実施され、納入された期間である。

調査項目は、病院の規模を知るためのベッド数、手術数、造血幹細胞移植、開心術、血漿交換実施の有無とともに調査期間中の赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿の使用バッグ数と免疫学的輸血副作用の発生件数である。免疫学的副作用として調査した項目は、

1) 大阪大学医学部附属病院輸血部

2) 杏林大学臨床検査医学講座

3) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

4) 愛知医科大学輸血部

[受付日：18年6月22日、受理日：18年9月4日]

Table 1 Hospital Characteristics

	First 6 months of 2004	First 6 months of 2005
Number of RBC transfused	1,181 ± 1,063 bags	1,192 ± 1,051 bags
Number of PLT transfused	415 ± 549 bags	436 ± 587 bags
Number of FFP transfused	616 ± 988 bags	581 ± 980 bags
Number of Beds	556 ± 246 beds	—

Figures represent mean ± SD

蕁麻疹, 掻痒感・かゆみ, 熱感・ほてり, 寒気・ふるえ, 発熱 (38℃ 以上あるいは輸血前より 1℃ 以上の上昇), 呼吸困難, 血圧低下 (30mmHg 以上の低下), 動悸, 顔面紅潮, アナフィラキシー反応, アナフィラキシーショック, 輸血関連急性肺障害, 嘔気・嘔吐, 腹痛, その他, である。

結 果

2005 年 11 月にアンケート用紙を送付し, 12 月末日締め切りで回答を得た。回答は 160 病院より得られ回収率は 74% であった。

1. 回答された病院のプロフィール

1) 病床数及び血液製剤使用量

回答された病院の病床数及び血液製剤使用量を表 1 に示す。今回のアンケートは 300 床以上の病院に対して実施したので 300 床～800 床の中規模病院が主な対象病院であった。

調査期間中の血液製剤使用量はバッグ数で示している。赤血球製剤は多くの病院が 2,000 バッグ数までであった。一方, 血小板製剤, 新鮮凍結血漿は 500 バッグまでの施設が多かった。年度による差はなかった。

2) 診療活動

(a) 病床あたりの手術件数

104 病院 (65%) が年間の手術件数 1 病床あたり 2 件以上との回答であった。

(b) 造血幹細胞移植実施の有無

造血幹細胞移植も 71 病院 (44%) で実施されていた。

(c) 開心術実施の有無

78 病院 (49%) で開心術が施行されていた。

(d) 血漿交換実施の有無

血漿交換は 129 病院 (81%) で実施されていた。

2. 免疫学的副作用頻度

調査期間中の輸血バッグ数は, 赤血球製剤が前期 176,017 バッグ, 後期 189,496 バッグで合計 365,513 バッグ, 血小板製剤が前期 61,758 バッグ, 後期 67,983 バッグの合計 129,741 バッグ, 新鮮凍結血漿が前期 90,615 バッグ, 後期 91,845 バッグの合計 182,460 バッグであった。

同期間における免疫学的副作用頻度を表 2 に示す。頻度は 1 バッグあたりで示している。免疫学的副作用

では, 血小板輸血による蕁麻疹がもっとも頻度高く, 2.76% (前期), 2.79% (後期) であった。次に多い副作用は, 血小板製剤によるかゆみで, 0.62% (前期), 0.54% (後期) であった。そのほか発熱が, 赤血球製剤で 0.41% (前期), 0.40% (後期), 血小板製剤で 0.35% (前期), 0.34% (後期) であった。

3. 白血球除去血小板製剤供給前後での免疫学的副作用頻度の比較

白血球除去血小板製剤導入前後での非溶血性輸血副作用頻度を図 1 に示す。白血球除去製剤導入前(前期)と導入後(後期)で, 発熱性副作用を含めすべての副作用において発生頻度に差を認めなかった。

考 察

今回, 調査対象とした施設は, 2004 年の調査²⁾ですべての輸血副作用を把握していると回答された 216 施設である。病院の規模は中規模の施設が殆どで, 開心術や造血幹細胞移植, 血漿交換などを実施している地域の中核病院であると考えられる。

輸血副作用頻度を正確に把握し, 報告している成績は見当たらない。保存前白血球除去製剤導入前後での発熱や蕁麻疹頻度を比較した報告が散見されるのみである^{3)~6)}。日本赤十字血液センターから報告されている輸血副作用頻度は, 中等度以上の副作用のみ報告するという施設が多い²⁾こともあって, バイアスがかかっており, 輸血副作用の真の頻度とは言いがたい。今回のように多数の施設 (160 施設) からの報告, それも副作用をほぼ 100% 把握されている施設からの成績を集計した報告は初めてであり, 非溶血性輸血副作用頻度を検討するうえで非常に貴重な成績であると思われる。

今回の調査で血小板製剤による蕁麻疹が 2.8%, かゆみが 0.5~0.6% と報告されていた。発熱も赤血球製剤で 0.4%, 血小板製剤で 0.35% 認められた。これらの頻度は諸家の成績^{3)~6)}に比し頻度は高い。副作用を正確に把握している病院を対象に調査したので頻度が高かったと思われる。

血小板製剤保存前白血球除去導入前後では, 図 1 に示すように発熱性副作用を含めてすべての非溶血性副作用で発生頻度に差を認めなかった。差を認めなかった一因は, 発熱などを引き起こすサイトカインの蓄積は採血後 5 日以後⁷⁾とされており, わが国のように血小板製剤の有効期限が採血後 72 時間の場合は, 問題とならない。もう一つの理由は, 白血球除去血小板製剤が導入される前から各医療機関ですでにベッドサイドで白血球除去が実施されていたためではないかと考えられる。Kluter ら⁸⁾も血小板製剤をベッドサイドで白血球除去していた時期と, 保存前白血球除去した時期で非溶血性輸血副作用頻度に差はなかったと報告している

Table 2 Incidence of Nonhemolytic Transfusion Reaction due to Immunological Reaction

	2004 (January-June)			2005 (January-June)		
	RBC (%)	PLT (%)	FFP (%)	RBC (%)	PLT (%)	FFP (%)
urticaria	0.1244	2.7575	0.3013	0.1309	2.7889	0.4094
itching	0.0307	0.6153	0.0463	0.0348	0.5428	0.0719
flush	0.0085	0.0146	0.0066	0.0116	0.0162	0.0098
feverishness	0.0074	0.0308	0.0033	0.0106	0.0427	0.0044
chill/shivering	0.0773	0.1279	0.0199	0.0675	0.1250	0.0218
fever	0.4085	0.3530	0.0949	0.4048	0.3427	0.1198
palpitation	0.0193	0.0210	0.0044	0.0153	0.0162	0.0011
dyspnea	0.0165	0.0810	0.0188	0.0164	0.0662	0.0185
TRALI	0.0017	0.0000	0.0000	0.0000	0.0015	0.0000
hypotension	0.0119	0.0437	0.0099	0.0174	0.0353	0.0163
anaphylactic reaction	0.0023	0.0146	0.0000	0.0005	0.0162	0.0011
anaphylactic shock	0.0000	0.0130	0.0011	0.0032	0.0088	0.0076
nausea/vomiting	0.0358	0.0421	0.0077	0.0306	0.0412	0.0142
abdominal pain	0.0011	0.0097	0.0044	0.0058	0.0044	0.0022
others	0.0216	0.1554	0.0121	0.0332	0.1250	0.0240

TRALI: transfusion-related acute lung injury

Figures represent the incidence of nonhemolytic transfusion reactions per bag.

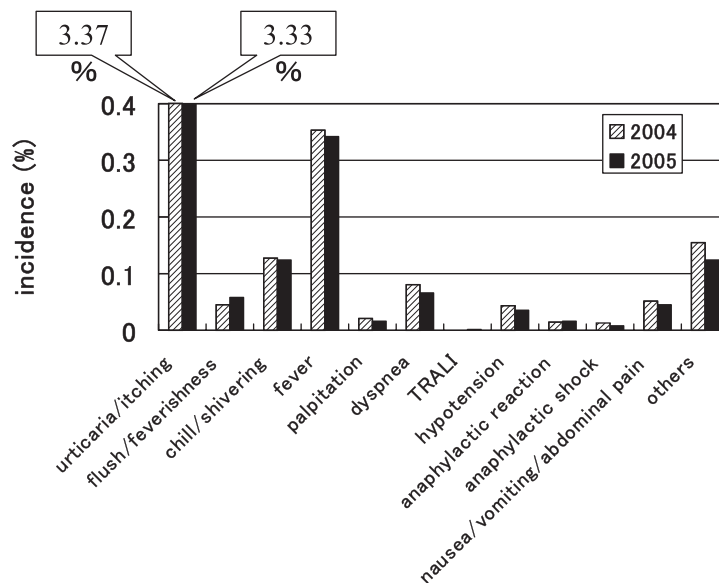


Fig. 1 Incidence of nonhemolytic transfusion reactions per bag of platelets before and after prestorage leukocyte reduction of platelets.

(44/2,705 vs 46/2,947).

近年では輸血に際してインフォームド・コンセントをとることが義務付けられている。その際に輸血によって起こる可能性がある副作用を説明する必要がある。輸血現場でしばしば経験される蕁麻疹や発熱などの頻度を正確に把握しておくことは非常に重要である。

文 献

1) Muylle L, Joos M, Wouters E, et al: Increased tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates relationship between TNF α and IL-6 levels and febrile

transfusion reactions. *Transfusion*, 33: 195—199, 1993.

2) 倉田義之：輸血副作用報告体制アンケート調査結果。厚生労働科学特別研究事業，免疫学的輸血副作用の実態把握とその対応に関する研究，平成16年度報告書，2005，6—24。
 3) Huh YO, Lichtiger B: Transfusion reactions in patients with cancer. *Am J Clin Pathol*, 87: 253—257, 1987.
 4) Kluter H, Bubel S, Kirchner H, et al: Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion*, 39: 1179—1184, 1999.
 5) Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfecht M, et al:

Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion*, 41: 997—1000, 2001.

6) Ponte AD, Bidoli E, Talamini R, et al: Pre-storage leukocyte depletion and transfusion reaction rates in cancer patients. *Transfusion Med*, 15: 37—43, 2005.

INCIDENCE OF NONHEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION DUE TO IMMUNOLOGICAL REACTIONS

Yoshiyuki Kurata¹⁾, Masaru Shimizu²⁾, Hitoshi Okazaki³⁾ and Shigeru Takamoto⁴⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital

²⁾Department of Clinical Pathology, Kyorin University School of Medicine

³⁾Japanese Red Cross Society, Blood Service Headquarters, Central Blood Institute

⁴⁾Department of Blood Transfusion, Aichi University of Medical School

Abstract:

Nonhemolytic transfusion reactions (NHTR), such as urticaria or fever, are frequently experienced after transfusion. These reactions are seldom reported to the transfusion division or regional blood center because these are not particularly severe. Therefore, accurate data on the incidence of NHTR are scarce. We surveyed 216 hospitals with a comprehensive reporting system for these reactions about the incidence of NHTR. The study periods were the first 6 months of 2004 and of 2005.

We received replies from 160 hospitals (reply rate, 74%). Total RBCs, platelets and fresh frozen plasma transfused during the study periods were 365,513 bags, 129,741 bags and 182,460 bags, respectively. The most frequently experienced NHTR was urticaria by platelets, with an incidence per bag of 2.76% in 2004 and 2.79% in 2005. The second was itching by platelets, with an incidence of 0.62% and 0.54%, respectively, followed by fever by RBCs, at 0.41% and 0.40%, respectively, and fever by platelets, at 0.35% and 0.34%, respectively.

The incidence of NHTR per bag of platelets did not change before and after prestorage leukocyte reduction.

Keywords:

adverse effect, nonhemolytic transfusion reaction, immunological reaction, incidence