

重篤な急性輸血副作用に関する多施設共同研究

藤井 康彦¹⁾ 浅井 隆善²⁾ 下平 滋隆³⁾ 岡崎 仁⁴⁾ 佐竹 正博⁵⁾
加藤 栄史⁶⁾ 藤井 寿一⁷⁾ 羽藤 高明⁸⁾ 中田 浩一⁹⁾ 星 順隆¹⁰⁾

背景：輸血による細菌感染症、輸血関連急性肺障害（TRALI）などは、原因製剤を回収して、必要な検査を実施しなければ副作用の原因を特定できない。しかし、病院内での原因製剤の回収を含む調査体制が確立していないため、これらの副作用が原因不明のままとなっている可能性がある。

方法：原因製剤の回収を含めた標準的な原因検索方法を作成し、大規模病院 50 施設において急性輸血副作用の調査を 2005 年から 2006 年に実施した。

結果：調査期間中の各施設の赤血球製剤の総輸血袋数は 283,636 袋、新鮮凍結血漿の総輸血袋数は 183,591 袋、血小板製剤の総輸血袋数は 141,538 袋であった。細菌感染症 2 例の診断が確定され、12 例の疑い例が報告された。TRALI、および possible TRALI の診断基準にそれぞれ、3 例、1 例が適合した。Transfusion-associated circulatory overload 1 例、先行する急性肺障害が輸血により増悪した 5 例を認め、他の 4 例は、呼吸困難を認めたが、胸部 X 線撮影で異常を認めなかった。重症アレルギー反応 15 例、非溶血性発熱性輸血副作用 1 例、その他分類不能 2 例を認めた。今回検討された副作用の検索方法は、細菌感染症、TRALI、重症アレルギー反応などの急性副作用の特定に有用であり、広く普及することにより、輸血副作用の頻度を正確に把握でき、ヘモビジランスに貢献すると思われる。

キーワード：ヘモビジランス、急性輸血副作用、細菌感染症、輸血関連急性肺障害、重症アレルギー反応

はじめに

輸血による細菌感染症¹⁾、輸血関連急性肺障害（Transfusion-related acute lung injury；TRALI）²⁾³⁾などは、原因製剤を回収して、必要な検査を実施しなければ副作用の原因を特定できない。しかし、病院内での原因製剤の回収を含む調査体制が確立していないため、これらの副作用が原因不明のままとなっている可能性がある⁴⁾⁵⁾。このため、施設を限定し、原因製剤の回収を重視した急性輸血副作用の多施設共同研究を実施した⁶⁾。しかし、その後、国際輸血学会（ISBT）から輸血副作用の国際分類案⁶⁾⁷⁾が提唱されたことから、調査結果の再分類を行った。また、ヘモビジランスのた

めの院内の輸血副作用調査体制のあり方についても考察を加えた。

対象・方法

1. 調査対象施設

基本的な輸血医療の実施体制を総合的に判断するために、日本輸血学会認定医制度指定施設に認定されているか、申請を行うことを必要要件とした。さらに、輸血副作用発生時の輸血専門医によるコンサルテーション、輸血副作用対策のための輸血療法委員会活動の実施を要件とした。

- 1) 山口大学医学部附属病院輸血部
- 2) 静岡県赤十字血液センター
- 3) 信州大学医学部附属病院輸血部
- 4) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所研究開発部
- 5) 東京都西赤十字血液センター
- 6) 愛知医科大学輸血部
- 7) 東京女子医科大学輸血部・細胞プロセッシング部
- 8) 愛媛大学医学部附属病院輸血部
- 9) 産業医科大学病院臨床検査・輸血部
- 10) 東京慈恵会医科大学附属病院輸血部

〔受付日：2007 年 8 月 7 日，受理日：2007 年 11 月 16 日〕

2. 急性輸血副作用の調査

調査期間は2005年1月から2006年12月であり、2005年に特定機能病院17施設で調査を開始したが、2006年は33施設が新たに加わり、合計50施設での調査を行った。各施設の輸血部門に病棟・外来から報告があった副作用症例で、Table 1に示す基準に適合し、さらに、以下に述べる方法で原因製剤の回収が可能であった輸血副作用例を対象とした。原因製剤の回収方法は、二次的な細菌汚染を避けるために、病棟・外来から、速やかに清潔なビニール袋に入れて輸血部へ返却し、輸血セットの上下2カ所をチューブシーラーでシールした(Fig. 1)。また、病院内で細菌培養を行う場合には、無菌接合装置(SCD)を用いて、検体を採取した。

本調査で対象とされた輸血副作用に対応するISBTの輸血副作用の国際分類案⁶⁾⁷⁾は以下の6分類であり、これに従い、調査結果を分類した。①細菌感染症疑い、②TRALI: TRALIのconsensus meetingで提唱された臨床的診断基準²⁾³⁾に適合するもの、③Transfusion associated circulatory overload(TACO)⁸⁾: 循環負荷により呼吸困難、肺水腫を認めるもの、④Transfusion as-

sociated dyspnea (TAD): TRALI, TACOの診断基準に一致しないもの、⑤重症アレルギー反応: 皮膚粘膜症状に呼吸器系、循環器系の症状が加わったもの、⑥Hypotensive transfusion reaction: 血圧低下のみを認めるもの、などが相当する。

原因検索には、患者採血等を伴うために、輸血同意書に副作用発生時の検査用採血などの項目を加えた。本調査は、疫学調査の倫理指針に基づき、各施設の倫理委員会の承認を得て、日本赤十字血液センターの協力を得て実施された。

結 果

調査期間中に、46症例に発生した49副作用と原因となった60製剤が登録された(Table 2)。重症アレルギー反応を示した2症例でそれぞれ2回、3回の副作用、他の6症例で複数の原因製剤が登録された。

調査期間中の各施設の赤血球製剤(RCC)の総輸血袋数は283,636袋、新鮮凍結血症(FFP)の総輸血袋数は183,591袋、血小板製剤(PC)の総輸血袋数は141,538袋であった。

1. 輸血による細菌感染症及び疑い例(N=14)

Table 3に示した2例で、原因製剤の細菌培養が陽性であった。症例1では、PC10から*Staphylococcus aureus*が検出され、患者血液培養から同一菌が検出され、転帰は死亡であった。症例2では、RC-MAP2より*Yersinia enterocolitica*(血清型O9)が検出され、患者血液培養は陰性であったが、臨床症状より細菌感染症と診断した。上記の2例以外に12例が細菌感染症を疑われたが、原因製剤の細菌培養は陰性であった。これらの12例中、患者血液培養が陽性であったのは3例であり、それぞ

Table 1 Inclusion criteria

The presence of any of the following signs or symptoms within 24 hours of transfusion

1. Change in systolic blood pressure (i.e., > 30 mmHg increase or decrease in systolic blood pressure*)
2. Fever (i.e., temperature > 39°C or > 2°C increase*)
3. Hypoxemia (Oxygen saturation is < 90% on room air or other clinical evidence)
4. Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph
5. Other symptoms as severe as the four symptoms mentioned above

* Compared to pre-transfusion values.

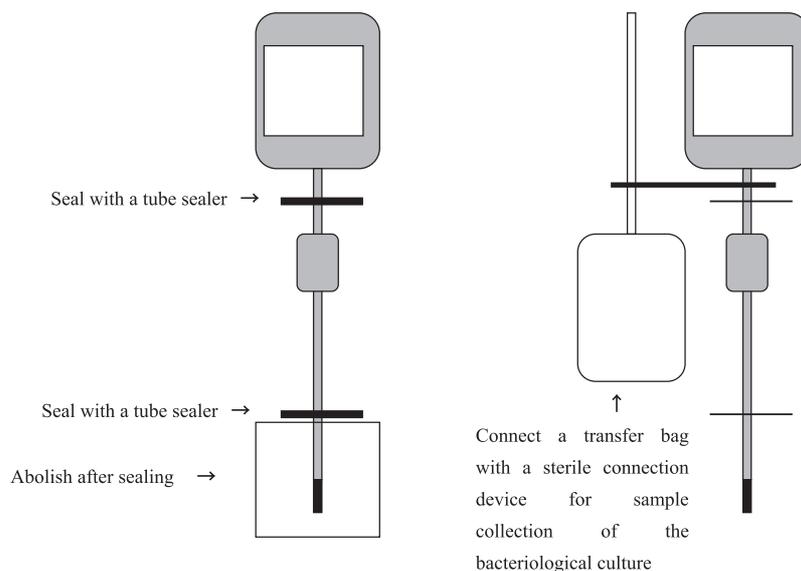


Fig. 1 Method for saving blood component units aseptically, and sample collection for bacteriological cultures

れ *Streptococcus oralis* (1), *Staphylococcus captis* (1), *Bacillus cereus* (1) が検出された。しかし、臨床経過から患者原疾患に起因する感染症の可能性もあった。

2. TRALI および呼吸不全を認めるその他の病態 (N=14)

現在提唱されている TRALI の診断基準²⁾³⁾に適合したのは、possible TRALI が 1 例、TRALI が 3 例のみであり、TRALI の 2 例で HLA 抗体が製剤中から検出された (Table 4)。1 例は TACO³⁾と診断された。先行する急性肺障害 (Acute lung injury ; ALI)⁹⁾が輸血により増悪した 5 例を認め、他の 4 例は、呼吸困難を認めたが、胸部 X 線撮影で異常を認めなかった。

3. 重症アレルギー反応 (N=15)

重症アレルギー反応を 14 例で認めた。血漿蛋白欠損、抗血漿蛋白抗体を認めた症例はなかったが、トリプターゼの上昇 (輸血前→輸血後) を 5 例で認めた。

4. その他 (N=3)

非溶血性発熱性輸血副作用 (Febrile non hemolytic transfusion reaction ; FNHTR) 1 例、分類不能の 2

例が報告された。分類不能の 2 例はそれぞれ、血圧低下と心停止を認めているが、原疾患による循環動態悪化も同時に存在した。

考 察

本調査は、原因製剤を二次的な細菌汚染を避けて回収した。細菌感染症確定例 (原因製剤から細菌が検出された症例) は 2 例のみであったが、同期間に血液センターに報告された確定例は、この 2 例以外では、1 例のみであった。しかし、輸血終了後に主要な症状が出現した症例も多く、これらの症例では、回収されたバッグの残量がほとんどなかった。BaCon Study¹⁾での経験を基に、Wagner らは、細菌培養の検出率を上げるためには、1 回の培養量は 8ml 以上が望ましいとしている。今後は、すべての製剤が輸血されても、細菌感染症の原因検索が可能な方法を製造段階から検討する必要があると思われる。

呼吸困難を認めながら、TRALI, possible TRALI, TACO の基準に合致しない症例を多数認めることを我々は報告した¹⁰⁾。本調査では、輸血副作用の国際分類案⁶⁾⁷⁾に基づき、これらの症例を TAD として分類した。ALI の経過中の輸血により、5 例で臨床症状の悪化を認めた。ALI による肺の血管内皮の透過性の回復過程に、overload で hydrostatic な負荷や、何らかの刺激 (抗体もしくは液性因子) が作用すると、通常よりも簡単に肺水腫もしくは ALI が起きる可能性がある。

アナフィラキシーという言葉は非常に定義が曖昧なため、ISBT では重症アレルギー反応として分類を行っている⁶⁾⁷⁾。重症アレルギー反応の登録例が多いが、抗血漿蛋白抗体の陽性率は極めて低い。一方で、トリプターゼ¹¹⁾の上昇を認める症例があり、輸血前後の連続した検体 (副作用直後を含む) の測定を行った症例を蓄積することにより、臨床的な意義を明らかにできると

Table 2 Reported adverse events

Transfusion-transmitted bacterial infection	2
Suspected transfusion-transmitted bacterial infection	12
TRALI ¹⁾	3
Possible-TRALI ¹⁾	1
TACO ²⁾	1
TAD ³⁾	9
Severe allergic reaction	15
FNHTR ⁴⁾	1
UCT ⁵⁾	2
Total	46

¹⁾ TRALI: Transfusion-related acute lung injury

²⁾ TACO: Transfusion-associated circulatory overload

³⁾ TAD: Transfusion-associated dyspnea

⁴⁾ FNHTR: Febrile nonhemolytic transfusion reaction

⁵⁾ UCT: Unclassifiable complication of transfusion

Table 3 Transfusion-transmitted bacterial infection

Case	Blood Component	Culture of blood component	Culture of patient's blood
1	PC10	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	RC-MAP2	<i>Yersinia enterocolitica</i>	(-)

Table 4 Anti-leukocyte antibodies in components associated with transfusion reactions with TRALI and possible TRALI

Case	Category of reaction	Blood component	Anti-leukocyte antibodies
1	TRALI	RC-MAP2	anti-HLA antibodies (Class I)
2	TRALI	PC10	(-)
3	TRALI	RC-MAP2	anti-HLA antibodies (Class I & II)
4	Possible TRALI	RC-MAP2	(-)

Anti-leukocyte antibodies in the sera of patients were negative in all four cases.

思われる。

本調査では, BaCon Study¹⁾, TRALI の臨床的診断基準²⁾などを参考に, Table 1 に示す一定以上の重症度を示した副作用を対象とした。しかし, この登録基準では 2°C 以上の発熱のみを認め, その後速やかに解熱したような FNHTR も対象となるが, 実際に登録されたのは 1 例のみであった。これは, 原因製剤の細菌培養の実施を重視したためと思われる。また, 諸外国のヘモビジランスで用いられている基準¹²⁾と比較すると, 本調査は中等症から重症例を対象としたことになる。急性輸血副作用は, 発生時点で, 輸血との因果関係を確定することは困難であり, 欧州血液指令 2002/98/EC¹²⁾にある「起因性レベル」の導入が必要である。起因性レベル 1 以上 (有害反応が血液もしくは血液製剤によるか, または別の原因によるかを証拠で確定できない場合) で報告を行うことを周知することが重要である。

本調査の開始後に, 副作用原因検索の標準的な方法を Serious Hazards of Transfusion (SHOT) の minimum requirements¹³⁾ に準じて作成し⁶⁾, 周知を行ったが, このことは各施設の副作用調査能力の向上に寄与した。

結 論

今回検討された副作用の検索方法を広く普及することにより, 英国の SHOT 機構¹³⁾によるヘモビジランスと同様に, 輸血副作用の頻度を正確に把握できるものと思われる。本調査はパイロット研究として極めて意義のあるものと考えられる。

本報告の内容は第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会 (2007 年 10 月東京) にて発表を行った。

本研究の一部は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, ヘモビジランスのための院内輸血副作用監視体制に関する研究」により行われた。

謝辞: 副作用症例の原因検索にご協力いただきました日本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参加施設輸血部の方々に深謝いたします。

参加施設

2005 年参加 (17 施設)

秋田大学医学部附属病院, 山形大学医学部附属病院, 福島県立医科大学附属病院, 群馬大学医学部附属病院, 千葉大学医学部附属病院, 東京慈恵会医科大学附属病院, 東京大学医学部附属病院, 慶應義塾大学医学部附属病院, 国立がんセンター中央病院, 国立国際医療センター, 都立駒込病院, 金沢大学医学部附属病院, 三重大学医学部附属病院, 京都大学医学部附属病院, 名古屋大学医学部附属病院, 山口大学医学部附属病院, 信州大学医学部附属病院

2006 年参加 (33 施設)

北海道大学医学部附属病院, 岐阜大学医学部附属病院, 大阪大

学医学部附属病院, 広島大学医学部附属病院, 愛媛大学医学部附属病院, 東北大学医学部附属病院, 岡山大学医学部附属病院, 熊本大学医学部附属病院, 新潟大学医学部附属病院, 福井大学医学部附属病院, 神戸大学医学部附属病院, 倉敷中央病院, 香川大学医学部附属病院, 久留米大学病院, 産業医科大学病院, 大阪循環器病センター, 埼玉医科大学総合医療センター, 虎の門病院, 長崎大学医学部附属病院, 関西医科大学附属病院, 愛知医科大学附属病院, 石川県立中央病院, 北里大学病院, 岩手医科大学附属病院, 兵庫医科大学病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 東京都立墨東病院, 埼玉医科大学附属病院, 旭川医科大学医学部附属病院, 東京女子医大附属病院, 東京医科歯科大学附属病院, 東邦大学医学部附属大森病院, 札幌北楡病院

文 献

- 1) Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1988 through 2000. *Transfusion*, 41: 1493—1499, 2001.
- 2) 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害. *日本輸血学会雑誌*, 52: 26—35, 2006.
- 3) Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 44: 1774—1789, 2004.
- 4) 藤井康彦, 浅井隆善, 松井良樹, 他: 非溶血性輸血副作用の臨床経過. *日本輸血学会雑誌*, 49: 553—558, 2003.
- 5) 下平滋隆, 藤井康彦, 榊屋正浩, 他: 全国国立大学附属病院における輸血副作用調査体制—輸血副作用の原因製剤回収・保管についての調査報告—. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 711—716, 2006.
- 6) 浅井善隆, 佐竹正博, 藤井康彦, 他: 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究. *厚生労働省科学研究 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, 輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究*, 平成 18 年度報告書, 2006, 41—75.
- 7) Robillard P: The ISBT Working Party on Haemovigilance. *Transfusion Today*, 68: 4—7, 2006.
- 8) Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al: Transfusion related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 46: 1478—1483, 2006.
- 9) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 818—824, 1994.
- 10) 藤井康彦, 下平滋隆, 面川 進, 他: 呼吸不全を認めた輸血副作用症例の解析. *日本輸血細胞治療学会誌*, 53: 28—34, 2007.

- 11) Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, et al: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*, 42: 766—772, 2002.
- 12) 欧州共同体委員会：2005年9月30日付委員会指令 2005/61/EC『トラーサピリティの必要条件と重篤な有害反応および有害事象の報告に関する欧州議会・欧州理事会指令 2002/98/EC の実施(EEA 関連文書)』. 血液製剤調査機構だより, 90: 10—16, 2005.
- 13) Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Organization. <http://www.shotuk.org/> (2007年7月現在).

MULTICENTER STUDY FOR THE INVESTIGATION OF ACUTE TRANSFUSION REACTION IN JAPAN

*Yasuhiko Fujii*¹⁾, *Takayoshi Asai*²⁾, *Shigetaka Shimodaira*³⁾, *Hitoshi Okazaki*⁴⁾, *Masahiro Satake*⁵⁾, *Eiji Kato*⁶⁾, *Hisaichi Fujii*⁷⁾, *Takaaki Hato*⁸⁾, *Koichi Nakata*⁹⁾ and *Yasutaka Hoshi*¹⁰⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University School of Medicine

²⁾Shizuoka Red Cross Blood Center

³⁾Division of Transfusion Medicine, Shinshu University Hospital

⁴⁾Japanese Red Cross Society, Blood Service Headquarters, Central Blood Institute

⁵⁾Japanese Red Cross Tokyo Western Blood Center

⁶⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

⁷⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

⁸⁾Division of Blood Transfusion, Ehime University Graduate School of Medicine

⁹⁾Department of Laboratory and Transfusion Medicine, University Hospital of Occupational and Environmental Health

¹⁰⁾Division of Transfusion Service, Tokyo Jikei University Hospital

Abstract:

Background: For the investigation of transfusion-transmitted bacterial infection and transfusion-related acute lung injury (TRALI), examination of residual transfused blood is essential. However, methods for the collection of residual transfused blood have not been fully implemented at respective hospital level. Therefore, the causes of these reactions are not being fully investigated.

Methods: We developed a procedure for investigating the cause of acute transfusion reactions, including a method for collecting residual blood. Using this method, we investigated serious acute transfusion reactions at 50 large hospitals between 2005 and 2006.

Results: Transfusion was performed using 283,636 bags of red cell concentrate, 183,591 bags of fresh frozen plasma and 141,538 bags of platelets concentrate at these facilities during the investigation period. Transfusion-transmitted bacterial infection was diagnosed in two cases and suspected in 12 cases. Three cases met the diagnostic criteria for TRALI and one case was identified as possible TRALI. Transfusion-associated circulatory overload was diagnosed in one case. Five patients demonstrated deterioration of clinical condition after transfusion during treatment of acute lung injury. Four patients demonstrate dyspnea without pulmonary edema. Severe allergic reactions were detected in 15 cases and febrile non hemolytic transfusion reaction in one case. The cause was not precisely known in two cases.

Conclusion: This type of investigation is useful for detecting the cause of acute transfusion reactions, such as allergic reactions, TRALI and transfusion-transmitted bacterial infection. The frequency of acute transfusion reactions will be clarified by increasing the number of participating facilities, thereby contributing to hemovigilance.

Keywords:

Hemovigilance, Acute transfusion reaction, Transfusion-transmitted bacterial infection, Transfusion-related acute lung injury, Severe allergic reaction