

ドナー側因子と急性非溶血性輸血副作用リスクとの関連についての検討

井本しおん^{1,4)} 櫻井 孝介²⁾ 杉本 健²⁾ 橋本 誠²⁾ 西郷 勝康³⁾
 秋田 真哉¹⁾ 荒木 延夫¹⁾ 山下万利子¹⁾ 名村喜一郎¹⁾ 坊池 義浩¹⁾
 谷口 理香¹⁾ 馬淵 理¹⁾

背景：急性非溶血性輸血副作用 (ANHTR) の対策と献血者の確保は輸血医療の重要課題である。ANHTR には患者側因子と輸血製剤 (ドナー) 側因子が関与する。若年献血者が減少し中高年層が相対的に増加しているが、加齢とともに高血圧、高脂血症など動脈硬化の危険因子は増加する。このようなドナー側因子が ANHTR 発生に寄与するかどうかを検討した報告は見当たらない。一方、献血が過剰の鉄を軽減し動脈硬化予防に有効であると示唆されており、中高年層の献血は両面からの検討が必要と思われる。

方法：ANHTR 被疑製剤ドナー群 (T 群) と対照群 (C 群) の間で、動脈硬化危険因子を中心に、血圧など身体的項目と脂質など血液検査項目を比較し両群間に差があるかどうか検討した。

成績：年齢、性別、BMI、血圧、脂質については、両群間に有意差なく、白血球数と血清総蛋白は T 群で有意に高値となった。CRP は両群間で有意差はないが、T 群の CRP0.1mg/dl 以上で呼吸困難比率が高い傾向を認めた。

結論：T 群の動脈硬化危険因子 (年齢、血圧、HDL コレステロール) は C 群と同等だった。白血球数や CRP 等については、より大規模な再検討が必要と思われる。

キーワード：急性非溶血性輸血副作用、中高年層献血者、動脈硬化危険因子、慢性炎症

はじめに

急性非溶血性輸血副作用 (acute non-hemolytic transfusion reactions, ANHTR) は、蕁麻疹や発熱から輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury, TRALI) やアナフィラキシーショックまで幅広い病態を含み、輸血医療の重要課題となっている^{1)~3)}。ANHTR には、患者側あるいはドナー (製剤) 側の様々な要因が関与している。TRALI や発熱反応では、ドナーの抗白血球抗体^{4)~6)} や血液製剤中のサイトカイン等^{4)~6)} も原因の一つとして検討されている。ANHTR の原因究明や対策を考える上で、様々なドナー側因子を検討することは有意義と思われる。

また、若年献血者が減少し中高年者の献血が相対的に増加している⁷⁾。献血が中高年者の健康管理に役立ち、原料血液としての安全性が若年者と同等であるとすれば、中高年者の献血を積極的に推進できる。

中高年者にとって、加齢とともに増加する高血圧、高脂血症、など動脈硬化の危険因子は健康管理上重要

な課題である⁸⁾。動脈硬化には酸化ストレス・慢性炎症の関与が指摘されている。Sullivan は、女性の閉経前後の変化から鉄の重要性に着目し、体内の鉄過剰状態が酸化ストレスを増大させ動脈硬化を促進するという、いわゆる鉄仮説 (iron hypothesis) を 1981 年に提唱した⁹⁾。鉄過剰と、酸化ストレス、炎症、動脈硬化との関連については、これまでに多くの研究が行われている^{9)~13)}。ヒトは鉄の積極的排出機構を持たず¹⁰⁾、加齢とともに鉄過剰に陥りやすい。瀉血は鉄過剰症の有効な治療法であり、献血には鉄過剰の予防効果が期待できる。Meyer らは、頻回献血者は少数回献血者よりも虚血性心疾患の発症が少ないことを報告している¹²⁾。Zacharski らは、末梢血管障害患者に対する大規模な臨床比較試験を実施し、瀉血療法は患者全体では死亡率や心筋梗塞/脳卒中発症率を改善しないが、60 歳以下のサブグループでは改善効果が認められると報告している¹³⁾。有意差なし、とする報告¹⁴⁾もあるが、献血による鉄過剰の予防は、少なくとも一部の中高年ドナーには

1) 兵庫県赤十字血液センター

2) 神戸大学病院検査部・輸血部

3) 姫路獨協大学薬学部

4) 神戸常盤大学保健科学部

〔受付日：2010 年 1 月 14 日，受理日：2010 年 6 月 15 日〕

Table 1 Characteristics of ANHTR-associated donors and control donors

	Number (female : male)		Age (years)	BMI	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)		
T	47 (12 : 35)		36.6 ± 11	23.7 ± 2.8	124.0 ± 13.1	73 ± 12.2		
C	129 (33 : 96)		39.3 ± 10.6 p=0.15	23 ± 3 p=0.13	123.3 ± 15.6	73 ± 10.8		
	WBC (×100/μl)	Hb (g/dl)	Platelets (×10 ⁴ /μl)	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	γGTP (IU/l)	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)
T	66.3 ± 17.9	14.6 ± 1.15	25.3 ± 4.3	21.9 ± 10.8	21.7 ± 6.1	36.3 ± 49.6	7.4 ± 0.4	4.72 ± 0.24
C	57.3 ± 14.3 p=0.0029	14.3 ± 1.27	24.1 ± 4.79 p=0.11	21.1 ± 11.4	22.0 ± 6.9	36.5 ± 35.1	7.1 ± 0.5 p<0.001	4.61 ± 0.24 p=0.01
	CRP (mg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Total cholesterol (mg/dl)	HDL cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	
T	0.086 ± 0.302	51 ± 38.7	195 ± 35.2	6.0 ± 16.2	120 ± 76.07	4.9 ± 1.08	0.76 ± 0.15	
C	0.047 ± 0.076 p=0.387	64 ± 67.7 p=0.13	193 ± 36	6.0 ± 15.2	144 ± 101.8 p=0.088	5.1 ± 1.23	0.80 ± 0.14 p=0.206	

T: ANHTR-associated donors, C: control donors

BMI: body mass index

健康に有益である可能性がある。また、献血者サービスとして実施される血液検査は健康管理に利用できる。このような面からは、中高年者の献血を積極的に推進できる。しかし、原料血液の安全性の面からは、加齢とともに増加する動脈硬化などの危険因子が、ANHTR発症に影響を及ぼさないことの検証が必要と思われる。そのような調査は我々の知る限りではまだ報告されていない。そこで我々は、ANHTR被疑製剤のドナー群と、それ以外のドナー群との間で、動脈硬化リスクに関連する因子を中心に、身体的因子(年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、血圧)や血液検査データ(血算、生化学、CRP、フェリチンなど)を比較し、両群間に差があるかどうかの検討を行った。

対象及び方法

対象：2007年7月～2008年12月に兵庫県下の医療機関から報告されたANHTR被疑製剤ドナー47人(平均年齢36.6歳(18～60歳)、女性12人：男性35人)を調査対象群(T群)とした。同時期に採血され輸血後副作用の被疑製剤とならなかった献血者からランダムに136人を抽出し、そこから61歳以上を除外した129人(平均年齢39.3歳(18～60歳)、女性33人：男性96人)を正常コントロール群(C群)とした。

方法：ドナーの性別、年齢、BMI、血圧、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、総蛋白、アルブミン、ALT、AST、γGTP、総コレステロールについては、献血時の検査データを用いた。追加項目として高感度CRP、フェリチン、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL)、尿酸、クレアチニンを測定した。高感度CRPはTMN-ラテックスCRPⅡ(N)；(デイドベアリング)を用いてBN2

(SIEMENS)で測定、フェリチンはTMアーキテクト・フェリチンキット(アボットジャパン)を用いARCHITECTi2000(アボットジャパン)で測定、それ以外の生化学検査項目は生化学自動測定装置TBA-200FR/H(TOSHIBA)で測定した。

統計解析：平均値の有意差検定にはWelchのT検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。相関は、Pearsonの積率相関係数を求め、 $0 < |r| < 0.2$ をほとんど相関なし、 $0.2 < |r| \leq 0.4$ を低い相関あり、 $0.4 < |r| \leq 0.7$ を相関あり、とした。

結 果

T群47名のANHTR：

ANHTR47件の内訳は、アナフィラキシー様反応15、アレルギー(蕁麻疹など)14、発熱8、呼吸困難8、TRALI疑い(possible TRALI)1、血圧低下のみ1、の順であった。

両群間のデータ比較 (Table 1)：

男女比については、女性比率T群25.5%、C群25.6%でほぼ同等、平均年齢はT群36.6歳、C群39.3歳でT群がやや低い有意差なく、BMIはT群23、C群23.7で有意差なく、収縮期血圧および拡張期血圧の平均値は両群間でほぼ同等であった。高血圧の診断基準(収縮血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上)該当者は、T群17%(8/47)、C群19%(24/129)で両群間に差を認めなかった。脂質検査の総コレステロールとHDLは両群間でほぼ同等、中性脂肪(TG)はT群がやや低値であったが有意差はなかった。一方、白血球数は、T群6,630/μlに対しC群5,730/μlで、T群の方が有意に高かった($p=0.0029$)。ヘモグロビン、

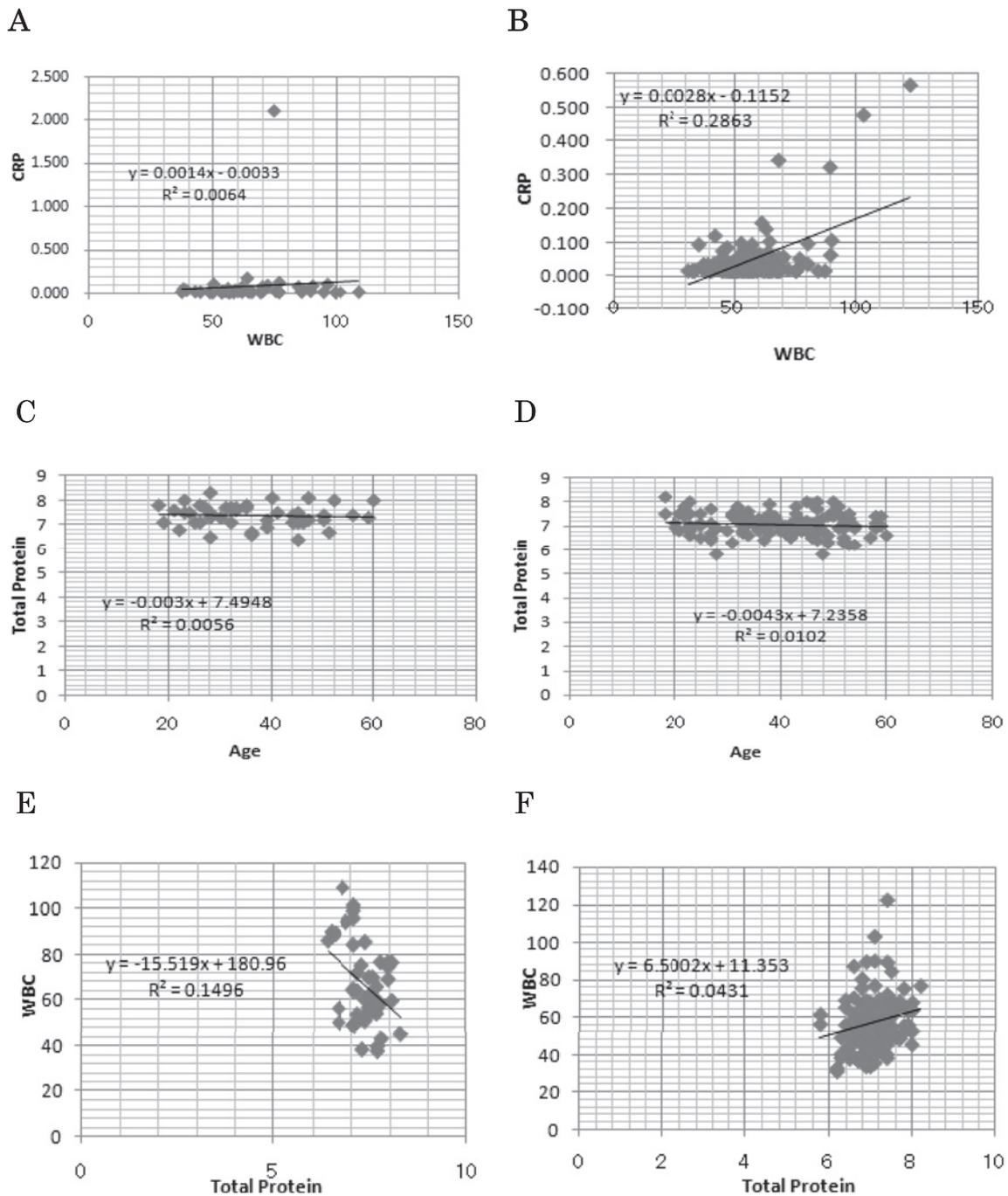


Fig. 1 Correlation analysis for WBC and total protein. Correlation between WBC and CRP (A, B); vertical axis is CRP (mg/dl) and horizontal axis is WBC (/microliters). Correlation between total protein and age (C, D); vertical axis is total protein (g/dl) and horizontal axis is age. Correlation between WBC and total protein (E, F); vertical axis is WBC and horizontal axis is total protein. A, C, E are from T group and B, D, F are from C group.

血小板数は両群間でほぼ同等であった。また、血清蛋白は、総蛋白、アルブミンとも、T群がC群より有意に高値であった。高感度CRPの平均値はT群がやや高値となったが、T群で異常高値(CRP 2.0mg/dl)を示した1例を除外すると、T群 0.043mg/dl、C群 0.047 mg/dl と同等であった。CRP 0.1mg/dl 以上はT群 10.6% (5/47)、C群 6.2% (8/129) (χ^2 二乗検定: $p = 0.32$) で有

意差はなかったが、CRP 0.1mg/dl 以上のT群 5名の ANHTR は、呼吸困難が主症状のもの 3名(呼吸困難 + 発熱、呼吸困難 + 全身皮疹、TRALI 疑い、各 1名)、発熱 1名、アナフィラキシー 1名(血圧低下 + 皮疹)であった。呼吸困難の比率は、CRP 0.1mg/dl 以上では 60% (3/5)、CRP 0.1mg/dl 未満では 14.2% (6/42) で、前者で高い傾向を認めた(χ^2 二乗検定 Yates 補正後 $p = 0.064$)。

フェリチンはT群でやや低い有意差はなかった。ALT, AST, γ GTP, クレアチニン, 尿酸はいずれもほぼ同等であった。

有意差を認めた項目についての解析：

T群とC群の平均値に有意差の認められた白血球数, 総蛋白, アルブミンについて解析を試みた(Fig. 1)。白血球数とCRPについては, C群では正の相関が認められたが(Fig. 1-B; $r=0.54$), T群ではほとんど相関を認めなかった(Fig. 1-A; $r=0.08$)。総蛋白については, 年齢との相関は, T群, C群ともほとんど相関を認めなかった(Fig. 1-C; $r=-0.075$, D; $r=-0.101$)。アルブミンと年齢との間にもほとんど相関を認めなかった。総蛋白と白血球数との相関については, T群では低い負の相関(Fig. 1-E; $r=-0.39$), C群では低い正の相関(Fig. 1-F; $r=0.21$)を認めた。アルブミンと白血球数との間には, 両群ともほとんど相関を認めなかった。

考 察

今回の検討では, T群ではC群に比べ白血球数が有意に高い, という結果が得られた。白血球数高値からは炎症の存在が示唆される。しかし, 高感度測定CRPは, T群で異常高値を示した1例を除外すると, 両群の平均値はほぼ同等であった。また, C群では白血球数とCRPの間に緩やかな相関が見られるのに対し, T群では相関が見られなかった。白血球数は増加するがCRPは上昇しないような何らかの因子がANHTR発症のリスクとなっているのかどうか, 興味深いところである。CRPは心・血管病変の独立した危険因子と考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。日本人ではCRP 0.1mg/dl以上で有意にリスクが増大すると報告されている¹⁷⁾。今回の検討では, T群のCRP 0.1mg/dl以上のドナーでは呼吸困難への関与がCRP 0.1mg/dl未満のドナーよりも高い傾向が認められ, CRP 2.0mg/dlの1例は, TRALI疑いの被疑製剤ドナーであった。ドナーのCRP高値が呼吸困難を主とするANHTRに関与するかどうか, 症例数を増やして検討が必要と思われる。

T群ではC群に比べて血清総蛋白およびアルブミンが有意に高値であり, 白血球数と総蛋白の間に低い負の相関が認められたが, 白血球数とアルブミンとの間には相関が見られず, 現時点では意義不明である。

以上, 今回の調査では, 年齢, BMI, 血圧, 脂質という動脈硬化に関与する因子がT群で高くなる傾向は, 全く認められなかった。しかし白血球数はT群が有意に高く, またドナーのCRP 0.1mg/dl以上では呼吸困難のANHTRが多い傾向が認められた。また, 今回は血糖については調査できなかったが, 2009年3月からグリコアルブミン検査の検査サービスが開始されている。グリコアルブミンも含め, 炎症関連を中心としたより

大規模な調査が必要と思われる。

謝辞：副作用調査にご協力くださった医療機関の方々に深謝いたします。また, 副作用調査の検査でご協力下さっている福森泰雄氏はじめ大阪府赤十字血液センターの職員の方々, データ解析を手伝ってくれた川向康夫氏, 松長元治氏, 野夫井寛文氏はじめ兵庫県赤十字血液センターの皆様, 厚く御礼申し上げます。

この研究は, 平成19年度血液事業研究として日本赤十字社より助成を受けて実施いたしました。

文 献

- 1) Klein HG, Anstee DJ: Some unfavorable effects of transfusion. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine* 11th ed, Blackwell Publishing, Oxford, 2005, 666—700.
- 2) Imoto S, Araki N, Shimada E, et al: Comparison of acute non-haemolytic transfusion reactions in female and male patients receiving female or male blood components. *Transfus Med*, 17: 455—465, 2007.
- 3) Imoto S, Kawamura K, Tokumine Y, et al: Acute non-hemolytic transfusion reactions and HLA class I antibody: advantages of solid phase assay compared with conventional complement-dependent assay. *Transfus Med*, 20: 95—103, 2010.
- 4) Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*, 89: 1—10, 2005.
- 5) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z: Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*, 101: 454—462, 2003.
- 6) 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 26—35, 2006.
- 7) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：平成20年度版血液事業報告2009年3月発行 <http://www.mhlw.go.jp/ne-w-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/2k/index.html>.
- 8) 横手 幸多郎, 齋藤 康：メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. *日本臨床増刊号*, 64 (suppl 9) : 30—34, 2006.
- 9) Sullivan JL: Iron and the sex differences in heart disease risk. *Lancet*, 1: 1293—1294, 1981.
- 10) Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med*, 350: 2383—2397, 2004.
- 11) Kiechl S, Willeit J, Egger G, et al: Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*, 96: 3300—3307, 1997.

- 12) Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE: A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events. *Transfusion*, 42: 1135—1139, 2002.
- 13) Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, et al: Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297: 603—610, 2007.
- 14) Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, et al: Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 103: 52—57, 2001.
- 15) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336: 973—979, 1997.
- 16) Shimada K, Fujita M, Tanaka A, et al: Elevated serum C-reactive protein levels predict cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J*, 73: 78—785, 2009.
- 17) 井上晃男：第107回日本内科学会講演会シンポジウム1. 炎症と動脈硬化 冠動脈疾患. *日本内科学会雑誌*, 99: 2116—2120, 2110.

COMPARISON OF ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS BETWEEN DONORS WITH ASSOCIATED ACUTE NON-HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTIONS AND DONORS WITHOUT ASSOCIATION

Shion Imoto^{1,4)}, Kosuke Sakurai²⁾, Takeshi Sugimoto²⁾, Makoto Hashimoto²⁾, Katsuyasu Saigo³⁾, Shinya Akita¹⁾, Nobuo Araki¹⁾, Mariko Yamashita¹⁾, Kiichiro Namura¹⁾, Yoshihiro Bouike¹⁾, Rika Taniguchi¹⁾ and Osamu Mabuchi¹⁾

¹⁾Japanese Red Cross Hyogo Blood Center

²⁾Department of Clinical Laboratory, Kobe University Hospital

³⁾Faculty of Pharmacological Science, Himeji Dokkyo University

⁴⁾Faculty of Health Science, Kobe Tokiwa University

Abstract:

Background: Acute non-hemolytic transfusion reactions (ANHTRs) and the decrease in young blood donors are two major issues of transfusion medicine in Japan. Many factors are associated with ANHTRs, some derived from donors, and others from recipients. In proportion to the decrease in younger donors, middle- and older- aged donors have relatively increased. With age, atherosclerotic risk factors such as obesity, hypertension and hyperlipidemia increase. Several reports have suggested that a reduction in body iron by blood donation may be beneficial in preventing atherosclerosis. However, the question of whether atherosclerotic risk factors of donors are associated with ANHTRs has not been examined.

Methods: Atherosclerotic risk factors and related laboratory data were compared between donors associated with ANHTRs (T group) and normal donors (C group).

Results: There were no significant differences in age, gender ratio, body mass index, blood pressure, or lipids between the two groups. However, average WBC count and total protein were significantly higher in the T group than in the C group. Although the difference was not significant, T group donors with C-reactive protein (CRP) >0.1 mg/dl tended to be associated with dyspnea more than with other types of ANHTRs.

Conclusion: There were no differences between the T and the C groups for age, blood pressure or HDL cholesterol. Although higher WBC count in the T group and an apparent association between CRP and ANHTR type were observed, further investigation is necessary for confirmation.

Keywords:

acute non-hemolytic transfusion reactions, middle- and older-aged blood donors, atherosclerotic risk factors, chronic inflammation