

アレルギー性輸血副作用の最近の知見：頻度，発生機序，検査，予防，治療

平山 文也

非溶血性輸血副作用は輸血副作用の中で最も多く，輸血関連急性肺障害 (TRALI)，輸血関連循環負荷 (TACO)，アレルギー性反応，発熱反応，輸血後紫斑病，GVHD などが含まれる。生命を脅かす程の重篤なアナフィラキシーが起こることは稀ではあるが，アレルギー性反応は副作用の中で最も頻度が高い。副作用は患者の病苦を増すものであることから，軽微な副作用でも回避できるのであれば回避すべきである。アレルギー疾患や輸血医療の領域では過去 10 年間にいくつかの新しい発見がされた。例えば，特にマウスの系でそうであるが，肥満細胞は必ずしもアレルギー疾患で働く主たる唯一の細胞ではないこと。抗原性を有した未消化のあるいは消化された食物アレルギーが献血者血中に存在した場合，輸血により患者に輸注されアナフィラキシーが起こる可能性があること。洗浄血小板については，洗浄後の回収率が 100% でないことから輸血後の血小板数上昇がやや劣ることなどのデメリットもあるが，アレルギー性副作用の予防に有用であることなどである。本総説ではこれらの知見にも言及しながら，アレルギー性副作用の頻度，発生機序，検査，予防，治療などについてまとめた。

キーワード：アレルギー性輸血副作用，IgE，トリプターゼ，好塩基球活性化試験，洗浄血小板

本論文内容は，Wiley-Blackwell Publishing 社の許可のもと British Journal of Haematology 誌 (第 160 巻 第 4 号 434-444, 2013) に最初に掲載された論文に基づき作成したものである。(Fumiya Hirayama: Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment)

頻 度

諸報告を総合すると血小板製剤や赤血球製剤によるアレルギー性副作用発生はそれぞれ 3.7%，0.15% 程度であるが，個々の報告を比較するとその発生頻度は 100 倍以上の開きがある。その理由は，予防投薬，患者群，投与製剤，保存期間，副作用報告率，用いた副作用の定義，副作用モニタリング方法などの違いによると考えられる¹⁾。カナダのグループは，血小板製剤や赤血球製剤では上記と同程度の発生率を報告しており，それに加えて血漿製剤では 0.19% の発生率を報告している²⁾。このように，血小板製剤によるアレルギー性副作用発生率は他製剤の場合に比して高率である。しかし，この差が製剤の特性に起因するのか基礎疾患や輸血歴などの患者因子に起因するのかわかり不明である。

アレルギー依存経路

1. アレルギーとしての血漿タンパク

アレルギー性副作用を引き起こすアレルギーとして IgA^{3)~5)} やハプトグロビン (haptoglobin : Hp)⁶⁾⁷⁾ などの血漿タンパクがあげられる。両タンパク欠損に起因す

るアナフィラキシー反応の症例報告は多数なされしかもその多くが重篤であるが，両タンパク欠損に起因するアレルギー性輸血副作用の頻度に対する信頼のおける評価は未だなされていない。どれ位の数の患者が IgA あるいは Hp の欠損を有しかつ抗体を有しているかわからないからである。従って，少なくとも IgA 欠損の場合は通常副作用は起こらず，アナフィラキシーに至る例は稀であると考えられている⁸⁾。

IgA を介するアナフィラキシーは通常 IgA を欠損し (血清 IgA 濃度 < 0.5mg/l，ただし，欠損の定義は検査感度に依存し，日本赤十字社では検出限界が 0.03mg/l 以上であることからそれ以下の場合を欠損としている)，血清に検出可能なクラス特異的 IgA 抗体を保有する患者で起こるが，血清 IgA 濃度が正常でサブクラス特異抗体 (IgA1 あるいは IgA2 に特異的) あるいはアロタイプ [IgA2m¹⁾ や IgA2m²⁾] 特異的抗体を有する患者が輸血血液に重篤な急性反応を示すこともある⁵⁾。

溶血や肝機能異常のような病態では Hp の値が低下することが知られているので，血漿中の Hp の濃度の測定には慎重を要し⁹⁾，このような場合には遺伝子診断が有

用である⁶⁾。

IgA や Hp の欠損症の頻度やその結果生じてくるアナフィラキシーショックの頻度には明らかな人種差があることは重要である。東アジアや東南アジアでの Hp 欠損遺伝子 (*Hp^{del}*) の頻度は 1.5~3% であり、従って欠損者の頻度は 1/1,000 から 1/4,000 となる。しかし、この欠損遺伝子はアフリカや西アジア、南アジア、ヨーロッパでは検出されていない⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。一方、IgA 欠損の頻度は日本では 1/30,000 と報告されており、ヨーロッパの頻度 (1/2,500) に比べると非常に低い¹¹⁾¹²⁾。従って、Hp 欠損、Hp 抗体は東アジアで、IgA 欠損、IgA 抗体はヨーロッパで注意されるべきである。

稀であるが、輸血後のアナフィラキシーショックの原因として補体 C4 欠損¹³⁾¹⁴⁾ や von Willebrand 因子欠損⁵⁾ も報告されている。血友病 B 患者における凝固 IX 因子インヒビターは時に凝固 IX 因子投与後に患者にアナフィラキシーショックをもたらすことがある¹⁶⁾。

2. アレルゲンとしての化学物質

血漿タンパクとは別に、凍結血漿を対象としたウィルス不活化剤である methylene blue は血漿製剤輸血後にアナフィラキシーショックを引き起こすことが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。ウィルス不活化血漿製剤が世界的に幅広く使用されていることを勘案すると、そのリスクは非常に低いと考えられるが、methylene blue ウィルス不活化法が採用されている国、地域では注意が必要である。

3. 食物アレルゲン

輸血に伴なってピーナツアレルゲンが受動的に患者に輸注されることによりアナフィラキシーが起こったとする症例報告が最近なされた¹⁹⁾。要約すると以下のような報告である。「6歳の男児に血小板輸血を行ったところ紅斑、血管浮腫、血圧低下、呼吸困難を伴うアナフィラキシー反応が生じた。血液検査から IgA、Hp、C4 等の欠損症や薬剤、ラテックスに対するアレルギーは否定された。また、HLA 抗体の存在や輸血関連急性肺障害 (TRALI) も否定された。しかし、患児は一歳時に重篤なピーナツアレルギーを経験し、血清中にはペプシン処理に抵抗性を示す主要ピーナツアレルゲンである "Ara h2" に対する IgE 抗体が検出された。更に、5人の献血者のうち3人が献血前夜に大量のピーナツを食していたことが判明した。このような状況証拠から、ピーナツアレルゲンが輸血により受動的に献血者から患者に輸注されたためにアナフィラキシー反応が生じたと考えられた。」食物抗原の一部は消化されその分子サイズは減じているものの未だ抗原性を有したままの状態では血中に吸収されるということが知られているが、本症例発生に対する上記仮説とこの事実は矛盾するものではない²⁰⁾。これらの血中アレルゲンを明確に示すことが、上記仮説の直接的な証左になるが、献

血者血中にピーナツアレルゲンが存在することを示すデータは上記症例報告からは提供されていない。彼らは、消化後 24 時間までペプシン消化耐性の Ara h2 が血清中に検出されるとする彼ら自身の別の発表を引用しているのみである²¹⁾。逆に、大量のピーナツを摂取してもピーナツタンパクは血中に検出されないとする報告もある²²⁾。このように、献血前夜に大量のピーナツを食した 3 人の献血者の血中に有意な濃度のピーナツアレルゲンが存在していたとする上記仮説に懐疑的な見方もある²²⁾。従って、このような輸血アナフィラキシー事例の頻度は不明であり、確かな証左が得られるまでは、この問題には慎重な姿勢で臨む必要がある。

4. IgE, FcεR, 肥満細胞, ヒスタミンを介する経路と IgG, FcγRs, 好塩基球, platelet-activating factor (PAF) を介する経路

IgG 抗体は通常 IgA アナフィラキシーでも Hp アナフィラキシーでも検出される。IgE 抗体の検出も報告がある^{23)~26)}。このようにアナフィラキシー事例では IgG を介する経路も IgE を介する経路もどちらも存在し、従って IgG 抗体の測定のみならず IgE 抗体の測定も重要である。アナフィラキシーでは IgE, FcεR, 肥満細胞、ヒスタミンが主要な役割を担うと従来から考えられてきたが、IgG, FcγRs, 好塩基球, PAF を介する経路も重要性であることがマウスの研究からクローズアップされるに至った (Fig. 1)。この経路では、ヒスタミンではなく PAF が最終的なケミカルメディエーターとなる²⁷⁾。この経路が人にも存在するのか否かは未だ不明であるが、示唆する証左がいくつか存在する。

その証左の一例として、プロタミン、デキシトラン、レコンビナント抗体などの薬剤に対する全身アナフィラキシー事例では IgE 抗体ではなく IgG 抗体がアレルゲン特異的な抗体として検出されたとする報告が挙げられる^{28)~31)}。また、Vadas らは、ヒトのアナフィラキシー事例における PAF と PAF 分解酵素である PAF acetylhydrolase の役割について検討し、以下の 3 点から PAF を分解する PAF acetylhydrolase の活性が低いことがアナフィラキシーの重篤度に寄与しているらしいと結論した³²⁾。1) 血清中の PAF レベルとアナフィラキシーの重篤度には正の相関がある。2) 血清中の PAF acetylhydrolase 活性とアナフィラキシーの重篤度には負の相関がある。3) PAF acetylhydrolase 活性は致死性ピーナツアナフィラキシー患者ではコントロール群に比して有意に低い。

好塩基球に加えて好中球³³⁾³⁴⁾ や単球³⁵⁾ もアナフィラキシーの発生に重要な役割を果たしていることが報告されている。マウスの系であるが、いずれの経路でも IgG, FcγRs, PAF が関与する。しかし、ヒトの場合に同様に、IgG, FcγRs, PAF を介しているのか否かは不明で

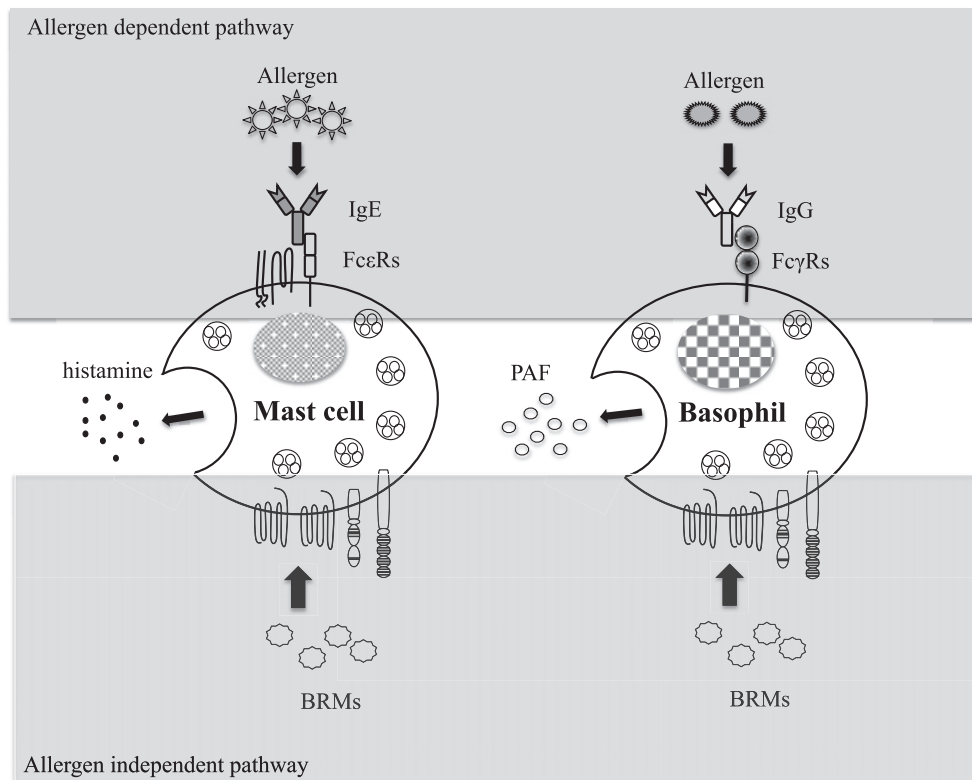


Fig. 1 Allergen-dependent and -independent pathways and mast cell-mediated and basophil-mediated sub-pathways in the murine immune system

The allergen-dependent pathway is triggered when allergens bind to antibodies that are bound by FcRs expressed on mast cells and basophils. Subsequently, activated mast cells and basophils release chemical mediators. The allergen-independent pathway is triggered when BRMs bind to their respective receptors expressed on mast cells and basophils, which results in the activation of these cells. In the allergen-dependent mast cell-mediated sub-pathway, IgE and FcεR come into play and histamine is released. In contrast, in the allergen-dependent basophil-mediated sub-pathway, IgG and FcγRs come into play and PAF is released.

Neutrophils and monocytes are reported to be other key players in allergy. IgG and FcγRs are involved and PAF is released.

ある。いずれにしても、ヒトにおける IgG, FcγRs, PAF を介する経路に対する結論は今後の研究成果を待たなければならない。

アレルギー非依存的経路

アレルギー性副作用のもう一つの発生機序として考えられているのは、アレルギー性副作用は血液製剤の保存中に炎症性サイトカインやケモカイン等の生理活性物質が製剤中に貯留し、輸血と伴に患者に輸注されることによって生じるとする仮説である (Fig. 1)。保存中に vascular endothelial growth factor, soluble CD40 ligand, ヒスタミン, transforming growth factor-β1 や RANTES などの生理活性物質が血小板製剤中に高濃度蓄積してくる^{36)~40)}。これらの生理活性物質が輸血と伴に輸注された場合、臨床的に意味のある量となり、患者の免疫機能に影響を与えることができる。これらの生理活性物質のアレルギー性副作用の発生に

対する役割は現在のところ概ね不明であるが、他の生理活性物質を含め、アレルギー反応を誘導するあるいは調節することは可能と考えられる。

アレルギー、抗体以外の患者因子

慢性特発性蕁麻疹の患者の一部の血清には、ヒスタミンを放出させる活性 (histamine-releasing activity: HRA) が存在することが知られている。この事実に基づき、Azuma らはアレルギー性副作用における患者因子について興味深い報告をしている⁴¹⁾。彼らは、輸血副作用を起こした患者の輸血前血清に HRA 様の活性、即ち培養肥満細胞へのカルシウム流入を誘導する活性 (ability to induce Ca^{2+} influx into cultured mast cells: CaIA) を見出した。このことは CaIA 活性が輸血副作用、特に蕁麻疹様症状の出現に寄与していることを示唆するものである。カルシウム流入は肥満細胞からのヒスタミン放出に先だって起こることが知られている

ことから⁴²⁾⁴³⁾, CaIA 活性を示す血清サンプルはいくばくかのヒスタミン放出を誘導させることができ、その為に患者体内肥満細胞は既にある程度の活性化状態にあり、従ってアレルギーを起こす血液製剤が輸血された際にはヒスタミン放出を起こしやすい状態にあると、彼らは類推した⁴¹⁾。

この研究グループは、副作用における患者因子の存在を示唆する別の副作用事例も経験している。それは、CD36 抗体を含む新鮮凍結血漿を輸血した後に生じた血圧低下を伴う非常に重篤な副作用事例である⁴⁴⁾。この CD36 抗体は FcγRIIa を介して血小板を活性化させるのだが、興味深いことに健常人由来血小板はその由来の違いによって抗体陽性当該血漿に対して強弱幅広い反応性を示した。血小板表面の CD36, FcγRIIa の発現レベルや CD36 抗体の結合性は、当該血漿による血小板活性化の程度と正の相関を示してしていた⁴⁵⁾。

受動的抗体移行 (passive transfer of antibody) と受動的感作 (passive sensitization)

1. 受動的抗体移行 (passive transfer of antibody)

Vyas らは、73,569 人の献血者を対象とした IgA 欠損の研究の中で、113 人の IgA 欠損献血者を見出した⁴⁶⁾。これらの欠損献血者の内 13 人は IgA クラス特異的かつ高力価の IgA 抗体を保有していたが、その血液が輸血された患者に副作用の発生は認められなかった⁴⁶⁾。別の論文で Winters らは IgA 欠損でかつ IgA 抗体を保有する献血者由来血小板製剤を輸血された 22 例を調査したが、アレルギー性の副作用の発生は認められなかった⁴⁷⁾。従って、輸血による混入 IgA 抗体の患者への受動的移行では輸血副作用は来さないのかもしれない。今日まで Hp 抗体の受動的移行の影響に関する論文は発表されていない。従って、血漿タンパク抗体の受動的移行による即時型アレルギー反応のリスクは極めて低いものと思われる。

2. 受動的感作 (passive sensitization)

食物や吸入抗原、薬剤などのアレルギーに対する IgE 抗体が輸血に伴って輸注された場合、患者体内の肥満細胞や好塩基球はその細胞表面上に発現している FcεRs を介して輸注された IgE 抗体を捕捉する。この現象が、「受動的感作」と呼ばれているものである。その後アレルギーを摂取したり吸入したりするとアレルギー反応が起こりうる。ある研究では、23% もの献血者が代表的なアレルギーに対して有意な力価の IgE 抗体を保有していた⁴⁸⁾。従って、輸血による受動的感作のリスクは低くはないであろう。

上記研究の研究者はその後、オオアワガエリという牧草に対する IgE 抗体を含む (8~205kUA/l) 血液製剤 2 単位 (1 単位: 約 300ml) を患者に輸血するという

臨床実験を行っている⁴⁹⁾。抗オオアワガエリ IgE は輸血後 3 時間以内に患者血中に検出され、その血中半減期は 1.13 時間であった。好塩基球の受動的感作は 3 時間後のサンプルで既に明らかで、3.4 日後にピークを迎え、数日から数週間かけて低下していった。この事実は献血者の保有する IgE 抗体は患者の好塩基球を感作する可能性を示唆するものである。

受動的感作の実例も報告されている。Branch と Gifford は、4 人の献血者由来の血液を輸血された 2 日後にセファロチン (抗生剤) を投与された患者に全身性の蕁麻疹が認められたと報告している⁵⁰⁾。当該献血者 4 人の内ひとりはセファロチンにアレルギーを有しかつ抗体を保有していた。セファロチン抗体は輸血後の患者血中で確認され、輸血前の血液では認められなかった。

最近、新鮮凍結血漿を輸血された後にピーナツアレルギーが受動的に患者に伝搬した貴重な事例が報告された⁵¹⁾。アトピー体質でない女性患者が 2 単位の新鮮凍結血漿の輸血を受けた。その二日後に患者はマフィンとピーナツを摂取し、その直後に咽頭絞扼感、呼吸困難、掻痒性紅班を呈したものである。1 週間後、ピーナツタンパクに対するプリックテストは陽性になり、ピーナツ特異的 IgE は 2.7kU/l と高値を示した (正常値 < 0.35kU/l)。2 カ月後の 2 度目のプリックテストは陰性化し、ピーナツ特異的 IgE は検出されなくなった。輸血 3 カ月後に厳重な監視の下に患者に対してピーナツの経口負荷テストを行ったが何ら副作用を示さなかった。輸血された FFP のひとつは、ピーナツアレルギーを持ちアナフラキシー歴を持つ献血者由来であったことが後の調査で明らかとなった。当該献血者へのピーナツ抗原プリックテストは陽性で、ピーナツ特異的 IgE は 100kU/l 以上と極めて高値であった。

検 査

血漿タンパクのレベルや IgA 抗体、Hp 抗体の測定がまず第一に必要である。可能であれば IgG クラスおよび IgE クラス共に測定することが望ましい。血漿タンパクの欠損と特異抗体の測定には通常インハウスのシステムが用いられているが、IgA 欠損と IgA 抗体については最近市販の検査が利用できるようになった⁵²⁾。たとえ抗原や抗体が検出できない場合でも、副作用に輸血製剤との因果関係があるか否かや副作用がアレルギー性のものであるか否かについては下記の二つの検査で調べることが可能である。

1. トリプターゼ検査

トリプターゼは肥満細胞の分泌小胞に最も多く蓄えられている顆粒由来セリンプロテアーゼである。血清、血漿や他の体液におけるトリプターゼレベルの上昇は、

全身アナフラキシーや他の即時型アレルギー反応における肥満細胞の活性化のレベルと良く相関する⁵³⁾⁵⁴⁾。ピーナツに感作された少年にピーナツアレルギーが輸血と共に輸注された上記事例では、副作用発生後の血清トリプターゼ値は有意に高く、副作用と輸血との間に因果関係があると推定された¹⁹⁾。メチレンブルー処理血漿を輸血された後にアナフィラキシー反応を呈した3症例の内2例では、血漿トリプターゼ値に上昇が認められ、診断の助けになった¹⁷⁾¹⁸⁾。日本ではアレルギー性副作用が疑われかつ患者血清が利用可能の際には、患者血清中のトリプターゼ値を測定しており、アレルギー性副作用の診断に有用であることが示されている⁵⁵⁾。しかし、いくつかの欠点もある。

まず、トリプターゼの血中半減期が2時間と短いことから副作用発生直後に患者からのサンプリングが必要となり、患者血清を入手することができない場合もしばしばある⁵⁶⁾。次に、アレルギー反応の肥満細胞以外のメディエーター細胞として知られる好塩基球によるトリプターゼの産生はごく僅かであり、好塩基球の活性化を的確に評価できないことである⁵⁷⁾⁵⁸⁾。それに対して、下記に記載する好塩基球活性化試験には患者血清採取の時間的制約はなく、また容易に好塩基球の活性化を検討することが可能である。

2. 好塩基球活性化試験

好塩基球活性化試験 (Basophil Activation Test : BAT) はアレルギー疾患領域において開発された。この試験では、患者全血をアレルギーと培養し、その後起こる好塩基球の活性化を脱顆粒・活性化のマーカーである CD63 や CD203c の発現上昇を指標としてフローサイトメーターを用いて測定する⁵⁹⁾⁶⁰⁾。この試験方法は最近輸血領域でも応用された。前述のメチレンブルー処理血漿輸血後のアナフィラキシー症例3例では全て本試験陽性となった¹⁷⁾¹⁸⁾。具体的には、メチレンブルーないしその類似物質であり抗原性もより高いパテントブルーに対して3例とも陽性を示し、一症例では輸血された FFP にも陽性を示した。

我々は、アレルギー性輸血副作用症例9例と輸血副作用を来さなかった12例の残余血小板製剤上清 (PC-SN) を用いて、本試験が輸血医学領域にも応用可能かを検討した⁶¹⁾。患者血液が入手できなかったため、好塩基球源としては健常人全血を用いた。アレルギー反応を呈した9例中3例の PC-SN が健常人血液5サンプル中少なくとも1サンプルで好塩基球の活性化を誘導した。好塩基球の活性化度合いは全血サンプル間で大きく異なり、アレルギー性副作用の発症に患者因子化が関与することを示していた。一方、副作用が発生しなかったコントロール PC-SN は、12サンプル中1サンプルのみが BAT 陽性となり、しかも全血5サン

ルのうち1サンプルに対してのみ好塩基球の活性化を誘導した。更に、この陽性結果における CD203e の発現上昇程度は極めて低く、カットオフラインを僅かに上回る程度であった。以上から、本試験はアレルギー性輸血副作用を検討するための有用なツールであることが示唆された。

アレルギー性副作用は通常症状や輸血開始直後ないし輸血後といった発症のタイミングを基に診断される。血漿タンパクの欠損や血漿タンパク抗体の検査は必ずしも行われるとは限らない。たとえ行われても、その結果は多くの場合陰性である。従って、多くのアレルギー性副作用の場合、その反応が本当にアレルギー性であったのか、また輸血が原因であったのかは不明確である。残余輸血血液と患者血液を用いて本試験を実施し、仮に陽性反応を示せば輸血血液が副作用を引き起こしたと結論づけることが可能であろう。しかし、本試験はまだ輸血医療領域で応用され始めたばかりなので、その有用性は充分評価されたとは言えない。それに加えて、感度、特異性の問題は未解決である⁵⁵⁾。従って、大規模な研究の結果を待って最終的な評価を下す必要がある。

予 防

1. 輸血前予防薬投与

代表的な解熱剤であるアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤としてよく知られているディフェンヒドรามインは、その効果に関する証左が無いにもかかわらず輸血副作用を予防するための輸血前投与剤として広く使用されている。

Kennedy らは、二つの主要な輸血副作用である発熱とアレルギー性副作用を対象を絞り、輸血前予防薬としてアセトアミノフェンとディフェンヒドรามイン (検討薬剤) の効果を偽薬を対象として検討する大規模前方視的ダブルブラインドコントロールスタディを行った⁶²⁾。薬剤は輸血30分前に投与し、輸血後4時間以内に起こった副作用症状について患者を観察した。315例の血液・癌患者がこの研究に登録され、合計4,199の輸血のうち62の輸血において副作用が発生した。29の副作用が検討薬剤を投与された患者 (輸血総回数: 2,008回) に起こり (輸血100回当たり1.44回)、33の副作用が偽薬を投与された患者 (輸血総回数: 2,191回) に起こった (輸血100回当たり1.51回)。副作用の大部分は蕁麻疹で (36/62)、検討薬剤群と偽薬群との間では同程度の発生率であった。以上から、抗ヒスタミン剤の予防効果は否定された。ただし、アレルギー性副作用を過去に呈したことのある患者は検討対象から除外されているため、ディフェンヒドรามインの再発性アレルギー性副作用に対する有効性は明らかではな

い。

Sandersらは、7,900の輸血を受けた385人の小児痛患者あるいは造血幹細胞移植を受けた小児患者を対象に後方視的研究を行ったが、アレルギー性副作用頻度は0.75%であった。ディフェンヒドラミン前投与患者では0.9%の輸血で、前投与なしの患者では0.56%の輸血で認められた⁶³⁾。

上記2報の論文は、輸血前予防投薬は特に継続的に輸血を受ける患者に対しては殆ど効果がないことを示している。ただし、ディフェンヒドラミンはアレルギー性副作用を予防できるほど強力な薬剤ではない可能性がある。ステロイドのようなより強力な薬剤の効果は明らかではないので、この疑問に対する答えは今のところない。

2. 血漿低減化・高濃度血小板と洗浄血小板

血小板製剤輸血後のアレルギー性副作用が血漿タンパクとその特異抗体によって惹起されるのかあるいは抗体以外の生理活性物質によるものかは明らかではない。しかし、血漿含有量を下げればアレルギー性副作用の頻度も下がることが知られている。血小板製剤の血漿含有量低減化には3つの方法がある。ひとつはバフィーコートから製造されるプール血小板（日本ではこの方法による血小板製剤の製造は行われていない）に保存液を加える方法である。この方法では含有血漿を30~40%に抑えることができる（血漿低減化血小板）。二つ目の方法はアフエレーシス血小板に対する方法で、トリマアクセル⁶⁴⁾⁶⁵⁾やアミカス⁶⁶⁾といったアフエレーシス採血装置を用いて高濃度血小板を製造するものである。これに保存液を加えれば血漿低減化血小板となり、加えなければ高濃度血小板となる。最後の方法はプール血小板にもアフエレーシス血小板にも適応できる方法である。遠心機やCobe2991などのセルプロセッサを用いる方法で、可能な限りの血漿を除去するものである（洗浄血小板）。この方法では血漿含有率を10%以下に抑えることが可能である。

Table 1にまとめたように、血漿低減化血小板、高濃度血小板、洗浄血小板の評価に関して5つの研究が報告されている。その結論は下記の3点にまとめられる。

- ・血漿低減化血小板、高濃度血小板には副作用予防効果が認められるものの、一定の限界がある。

- ・洗浄血小板は血漿低減化血小板、高濃度血小板より効果的である。

- ・高い副作用予防効果を達成するには、血小板洗浄後の残存血漿を10%以下ないし20ml以下にする必要がある。

しかし、洗浄血小板にも下記のような限界がある。第一に、どの国においてもそうであるが、洗浄血小板は承認された血液製剤として血液センターが製造して

いるものではない。第二に、血小板洗浄には時間がかかり、一度に多数の洗浄血小板を製造することは困難である。従って、血液センターが承認製剤として洗浄血小板を製造するためには、処理能力の高い自動洗浄機が必要である。第三に、洗浄により、血漿の持つ抗菌、殺菌作用が減弱する⁶⁷⁾。第四に、洗浄による副作用予防効果が洗浄後どの程度の期間持続するのかは不明である。少なくとも一日は持続するようであるが、それ以上の効果については不明である⁶⁸⁾。第五に、アレルギー性副作用の原因が血漿タンパクに起因するのか生理活性物質に起因するのか不明であり、生理活性物質に起因するのであればそれら因子は血小板顆粒から放出され、洗浄後に再び貯留して来るものと考えられ、従って洗浄後一定期間以上経過すれば予防効果は消失すると考えられる。第六に、Table 1に示したように、洗浄後の血小板回収率が80~95%程度しかなく、また輸血後の血小板増加率も洗浄によりやや低下する。第七に、洗浄により血小板が活性化する可能性がある。血小板の活性化はCD62の上昇を引き起こし、結果的に血小板の輸血後の生体内寿命を短縮させる。また、生理活性物質の放出が助長され、副作用の原因となるかも知れない。

これらの問題は血液センターが高品質の洗浄血小板製剤の製造をルーチン業務として行う前に解決しなければならない。七番目の血小板の活性化の問題点については、それを抑える保存液が開発されている。CD62pの発現レベル、生理活性物質の放出、酸素消費量や乳酸の産生などを血小板の活性化の指標とすると、マグネシウムイオンとカリウムイオンをPASIIやPASIIIなどの既存の保存液に添加すれば、血小板の活性化が抑制される^{69)~71)}。また、マグネシウムイオンとカリウムイオンを含むM-solも血小板活性化を抑える効果を有することが報告されている⁷²⁾。マグネシウムイオンとカリウムイオンを含むPASIIやPASIIIに浮遊した洗浄血小板の臨床効果は報告されていないが、M-solに浮遊した洗浄血小板の臨床効果はTable 1に示したように報告されている⁶⁸⁾。この問題に最終的な結論を下す前に、個々の保存液の詳細な評価が必要である。

最近、日本輸血・細胞治療学会は洗浄血小板の病院内での調整方法に関するガイドラインを発出した(<http://www.jstmctor.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref9-2.pdf>)。このガイドラインでは、保存液としてはM-solを推奨している⁷²⁾。しかし、M-solのようなハンドメイドの保存液を用いて血液製剤として承認された製剤を製造することはできない。従って、血液センターが洗浄血小板を承認血液製剤として製造するには、この問題を解決しなければならない。

Table 1 Summary of studies investigating the effectiveness of plasma-reduced and washed PLT transfusion

Study	Plasma-reduced or washed	Residual plasma content	Additional Solution	Findings	
				Transfusion reactions	Other observations
Plasma-reduced					
de Wildt-Eggen 2000	plasma-reduced	approximately 30%	PAS-II	No. of patients: 21 total reactions: 23/192 (12%) in control vs. 7/132 (5.3%) in plasma-reduced group, p<0.05 allergic: 5/192 in control vs. 0/132 in plasma-reduced group, p<0.05	PLT count recovery: no information 1-hour and 20-hour CCI after plasma-reduced PLT transfusion were slightly, but significantly lower than CCI after control PLT transfusion.
Plasma-reduced & Washed					
Tobian 2011	plasma-reduced (concentrated)	less than 33%	none	Concentrated PLTs reduced allergic reactions in 91 of 135 patients (67%) who had developed significant or multiple allergic reactions. 160/3,193 (5.0%) in control vs 23/3,326 (0.7%) in concentrated, p<0.001	Washed RBCs also significantly reduced allergic reactions to RBCs. PLT count recovery and CCI: see Karafin's report below
	washed by using Cobe 2991	no information	saline	Concentrated PLTs failed to reduce allergic reactions in 44 of 135 patients (33%) who had developed significant or multiple allergic reactions. 89/1,413 (6.3%) in control vs 50/1,001 (5.0%) in concentrated, p = 0.176. When they were transfused with washed PLTs, allergic reactions were significantly reduced (12/2,857 [0.4%], p<0.001). Washed PLTs reduced allergic reactions in 44 patients who had developed severe or life-threatening allergic reactions. 57/969 (5.9%) in control vs 9/1,225 (0.7%) in washed, p<0.001	
Karafin 2012	plasma-reduced (concentrated)	less than 33%	none		PLT count recovery: 79% (p<0.001). 0-1-hour CCI was comparable, but 20-hour CCI was reduced by 25% (P<0.03).
	washed by using Cobe 2991	no information	saline		PLT recovery: 80% (p<0.001). 1-hour and 20-hour CCI were reduced by 21% and 41%, respectively (P<0.001)
Washed					
Buck 1986	washed by using Cobe 2991	94% for pooled PLT	saline	6 patients with a history of severe allergic reactions received 207 washed PLTs, and showed no further allergic reactions.	PLT count recovery: 88% 1-hour and 24-hour CCI were comparable between the two groups. No effects on febrile reaction
Azuma 2009b	washed by centrifugation	less than 20ml (less than 10%)	M-sol ** (hand-made)	12 patients developed 117 reactions (mostly allergic reactions) after unwashed 276 PLT transfusions. They developed only one minor allergic reaction after 156 washed transfusions.	PLT count recovery: 87% (n = 75) Satisfactory CCI and no clinically evident bleeding were observed in washed groups.

plasma-reduced: 60-70% of plasma was removed, and additional solution was supplemented.

concentrated: 60-70% of plasma was removed, and yet additional solution was not supplemented.

washed: more than 90% of plasma was removed

control: unmanipulated PLT

* sodium citrate: 0.268g/dl, citric acid: 0.097g/dl, dextrose: 3.759g/dl, albumin: 4.629g/dl

** 77 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 21 mM Na acetate, 15 mM glucose, 9.4 mM Na₃ citrate, 4.8 mM citric acid, 44 mM NaHCO₃, 1.6mM MgSO₄.

3. IgA 欠損や Hp 欠損の患者への輸血

IgA 欠損や Hp 欠損の患者への輸血に当たっては特別に注意を要する。FFP 輸血では、IgA あるいは Hp を含まない製剤でなければならない。日本では、血液センターが IgA 欠損や Hp 欠損献血者のスクリーニングを行い、IgA 欠損や Hp 欠損の患者の輸血に備えている。欠損献血者の登録は FFP 献血のみに利用されている。IgA あるいは Hp を含まない赤血球製剤や血小板製剤としては、通常洗浄した製剤を患者に届けている。赤血球製剤は 3 回洗浄を行い可能な限り血漿を除去できるが、血小板製剤には同じ 3 回洗浄を行うことは困難である。この場合には、上記欠損献血者から血小板献血を頂くことも考えられる。

4. アナフィラキシー反応を起こした Hp 欠損患者への免疫トレランス誘導

分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency ; CVID) は殆どあるいは全てのクラスの免疫グロブリンが低値を示し、B リンパ球やプラズマ細胞が欠如し、細菌感染症を頻回に來す疾患である。この疾患に罹患した患者は、静注用免疫グロブリン製剤や輸血用血液の投与により IgA 抗体を獲得する機会が多く、アナフィラキシーの発症が懸念される。Ahrens らは、アナフィラキシー発症歴のある 5 人の CVID 患者にごく僅かの IgA しか含んでいない“IgA 除去静注用免疫グロブリン製剤”を患者の IgA 抗体活性が有意に低下するかあるいは検出できなくなるまで投与することにより、トレランスを誘導することを試みた⁷⁸⁾。その結果、5 人全員が静注用免疫グロブリン製剤に対して完全なトレランスに至った。トレランスの詳細な機序は不明であるが、静注用免疫グロブリン製剤に含まれていたごく僅かの IgA が患者の持つ IgA 抗体をブロックし、更に投与された大量の免疫グロブリンが IgA 抗体の産生を抑制したと考えるのが最も受け入れやすい説明である。しかし、この治療法に対する最終的な評価を下すには更なる検討が必要である。

治 療

輸血前予防薬投与には効果がないが、多くの場合、治療は容易である¹⁾⁷⁹⁾。蕁麻疹の場合は、ディフェンヒドラミンを投与するのが良いであろう。重篤な蕁麻疹反応に対してはメチルプレドニゾロンやプレドニンによる治療が必要かもしれない。一旦重篤な反応あるいはアナフィラキシーが起これば、血中酸素濃度を維持すべく、迅速に対応しなければならない。エピネフリンの筋肉注射や皮下注射の考慮が必要である。意識低下やショックに至れば、エピネフリンの静脈内投与が必要かもしれない。気管攣縮があれば、呼吸器症状はエピネフリンでは改善されないかもしれず、ベータ II

アゴニストやアミノフテリンの投与が必要となろう。

結論と今後の展望

血漿タンパク欠損および血漿タンパク抗体はアレルギー性副作用全ての事例で精査されているわけではない。精査された場合でも陽性を示す事例は稀である。従って、アレルギー性副作用の輸血との因果関係は多くの場合は不明である。しかし、それはそれほど問題ではない。なぜなら、アレルギー性副作用の多くは自然と消失するか、そうでなくても治療に良く反応するからである。しかし、生命を危うくする副作用については、次回輸血時の副作用発生を防止するためにその原因を明確にする必要がある。基礎疾患、使用薬剤、感染症などがアレルギー性副作用様の症状を引き起こしているのかもしれない。輸血との因果関係の特定が重要となる。副作用と輸血との因果関係を確認するためには、トリプターゼ検査や好塩基球活性化試験などが有用であろう。ただし、後者は輸血医療の領域で応用され始めて間がなく、その有用性については充分評価されてはいないので注意を要する。これらの試験はアレルギーにおける肥満細胞や好塩基球の関与を評価するものである。マウスの免疫系に対する研究結果から、アレルギーにおいて好中球や単球の関与も示唆されており、これらの細胞の関与を検討できるような試験方法も必要であろう。

繰り返すアレルギー性副作用に対しては、洗浄血小板や洗浄赤血球で通常予防可能である。これらの手法は実務的には有益な方法であるが、正確な発生機序の解明という根本的な解決策を探求する必要がある。その結果に基づき予防策が取られるべきである。

問題解決への鍵のひとつは、洗浄血小板が洗浄後どの程度の期間アレルギー性副作用予防効果を有しているかを見極めることである。洗浄後に生理活性物質が再貯留してくるのに十分な期間において予防効果が認められれば、生理活性物質を介するアレルギー非依存的な機序は否定され、アレルギー依存的な機序がより有力になるであろう。その場合には、血漿タンパク欠損、特異抗体に関して今まで同定されていないものの探求が求められる。逆に、洗浄血小板の副作用予防効果が短ければ、生理活性物質の再貯留が原因と考えられ、この場合には原因生理活性物質の同定および当該生理活性物質がどのようにアレルギー性副作用につながるかの機序の解明に焦点を当てていかなければならない。このようなことがアレルギー性副作用の予防や治療に対する新たな戦略となって行くであろう。

利益相反：利益相反に関して、申告すべき事柄はない。

謝辞：本論文作成に際して多くの有益な議論をして頂いたこと

に対して、古田里佳先生、田中成憲先生、保井一太先生、松山宣樹先生、林智也先生に深謝するものである。

文 献

- 1) Geiger TL, Howard SC: Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile non-hemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Transfus Medicine Reviews*, 21: 1—12, 2007.
- 2) Kleinman S, Chan P, Robillard P: Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfusion Medicine Reviews*, 17: 120—162, 2003.
- 3) Vyas G, Perkins HA, Fudenberg HH: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet*, 10: 312—315, 1968.
- 4) Schmidt AP, Taswell HF, Gleich GJ: Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-IgA antibody. *New England Journal of Medicine*, 280: 188—193, 1969.
- 5) Sandler SG, Mallory D, Malamut D, et al: IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion Medicine Reviews*, 9: 1—8, 1995.
- 6) Koda Y, Watanabe Y, Soejima M, et al: Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaploglobinemic patients with antihaptoglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. *Blood*, 95: 1138—1143, 2000.
- 7) Shimada E, Odagiri M, Chaiwong K, et al: Detection of Hpdel among Thais, a deleted allele of the haptoglobin gene that causes congenital haptoglobin deficiency. *Transfusion*, 47: 2315—2321, 2007.
- 8) Sandler SG: How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion*, 46: 10—13, 2006.
- 9) Rougemont A, Quilici M, Delmont J, et al: Is the HpO phenomenon in tropical populations really genetic? *Human Heredity*, 30: 201—213, 1980.
- 10) Soejima M, Koda Y, Fujihara J, et al: The distribution of haptoglobin-gene deletion (Hp del) is restricted to East Asians. *Transfusion*, 47: 1948—1950, 2007.
- 11) Ropars C, Muller A, Paint N, et al: Large scale detection of IgA deficient blood donors. *Journal of Immunological Methods*, 54: 183—189, 1982.
- 12) Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, et al: Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sanguinis*, 50: 81—86, 1986.
- 13) Lambin P, Le Pennec PY, Hauptmann G, et al: Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity. *Vox Sanguinis*, 47: 242—249, 1984.
- 14) Westhoff CM, Sipherd BD, Wylie DE, et al: Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelets to a patient with anti-Ch. *Transfusion*, 32: 576—579, 1992.
- 15) Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici A, et al: Post-transfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 125: 348—355, 1995.
- 16) Warrier I, Lusher JM: Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 9 (Suppl 1): S125—S128, 1998.
- 17) Dewachter P, Castro S, Nicaise-Roland P, et al: Anaphylactic reaction after methylene blue-treated plasma transfusion. *British Journal of Anaesthesia*, 106: 687—689, 2011.
- 18) Nubret K, Delhoume M, Orsel I, et al: Anaphylactic shock to fresh-frozen plasma inactivated with methylene blue. *Transfusion*, 51: 125—128, 2011.
- 19) Jacobs JF, Baumert JL, Brons PP, et al: Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *New England Journal of Medicine*, 364: 1981—1982, 2011.
- 20) Untersmayr E, Jensen-Jarolim E, et al: The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121: 1301—1308, 2008.
- 21) Baumert JL, Bush RK, Levy MB: Distribution of intact peanut protein and digestion-resistant Ara h2 peptide in human serum and saliva. *Journal Allergy and Clinical Immunology*, 123: S268, 2010.
- 22) Vickery BP, Burks AW, Sampson HA: Anaphylaxis from peanuts ingested by blood donors? *New England Journal of Medicine*, 365: 867—868, 2011.
- 23) Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *New England Journal of Medicine*, 314: 560—564, 1986.
- 24) Harper JL, Gill JC, Hopp RJ, et al: Induction of immune tolerance in a 7-year-old hemophiliac with an anaphylactoid inhibitor. *Thrombosis and Haemostasis*, 74: 1039—1041, 1995.

- 25) Dioun AF, Ewenstein BM, Geha RS, et al: IgE-mediated allergy and desensitization to factor IX in hemophilia B. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102: 113—117, 1998.
- 26) Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, et al: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*, 42: 766—773, 2002.
- 27) Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al: Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity*, 28: 81—89, 2008.
- 28) Kraft D, Hedin H, Richter W, et al: Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran. *Allergy*, 37: 481—489, 1982.
- 29) Weiss ME, Nyhan D, Peng K, et al: Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *New England Journal of Medicine*, 320: 886—892, 1989.
- 30) Adourian U, Champagne EL, Hirshman CA, et al: High-titer protamine-specific IgG antibody associated with anaphylaxis: report of a case and quantitative analysis of antibody in vasectomized men. *Anesthesiology*, 78: 368—372, 1993.
- 31) Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al: The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *American Journal of Gastroenterology*, 98: 1315—1324, 2003.
- 32) Vada P, Gold M, Perelman B, et al: Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *New England Journal of Medicine*, 358: 28—35, 2008.
- 33) Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, et al: Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *Journal of Clinical Investigation*, 121: 1484—1496, 2011.
- 34) Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, et al: Human FcγRIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood*, 119: 2533—3544, 2012.
- 35) Strait RT, Morris SC, Yang M, et al: Pathways of anaphylaxis in the mouse. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109: 658—668, 2002.
- 36) Wadhwa M, Seghatchian MJ, Lubenko A, et al: Cytokine levels in platelet concentrates: quantitation by bioassays and immunoassays. *British Journal of Haematology*, 93: 225—234, 1996.
- 37) Edvardsen L, Taaning E, Mynster T, et al: Bioactive substances in buffy-coat-derived platelet pools stored in platelet-additive solutions. *British Journal of Haematology*, 10: 445—448, 1998.
- 38) Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N: Platelet derived CD 154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet*, 357: 2023—2024, 2001.
- 39) Wakamoto S, Fujihar M, Kuzuma K, et al: Biologic activity of RANTES in apheresis PLT concentrates and its involvement in nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 43: 1038—1046, 2003.
- 40) Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F: Platelets and cytokines: How and why? *Transfusion Clinique et Biologique*, 19: 104—108, 2012.
- 41) Azuma H, Yamaguchi M, Takahashi D, et al: Elevated Ca²⁺ + influx-inducing activity toward mast cells in pretransfusion sera from patients who developed transfusion-related adverse reactions. *Transfusion*, 49: 1754—1761, 2009.
- 42) Ozawa K, Szallasi Z, Kazanietz MG, et al: Ca²⁺ + -dependent and Ca²⁺ + -independent isozymes of protein kinase C mediate exocytosis in antigen-stimulated rat basophilic RBL-2H3 cells. Reconstitution of secretory responses with Ca²⁺ + and purified isozymes in washed permeabilized cells. *Journal of Biological Chemistry*, 268: 1749—1756, 1993.
- 43) Baba Y, Nishida K, Fujii Y, et al: Essential function for the calcium sensor STIM1 in mast cell activation and anaphylactic responses. *Nature Immunology*, 9: 81—88, 2008.
- 44) Morishita K, Wakamoto S, Miyazaki T, et al: Life-threatening adverse reaction followed by thrombocytopenia after passive transfusion of fresh frozen plasma containing anti-CD36 (Nak) isoantibody. *Transfusion*, 45: 803—806, 2005.
- 45) Wakamoto S, Fujihara M, Urushibara N, et al: Heterogeneity of platelet responsiveness to anti-CD36 in plasma associated with adverse transfusion reactions. *Vox Sanguinis*, 88: 41—51, 2005.
- 46) Vyas GN, Perkins HA, Yang YM, et al: Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A: prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 85: 838—842, 1975.
- 47) Winters JL, Moore SB, Sandness C, et al: Transfusion of apheresis PLTs from IgA-deficient donors with anti-IgA is not associated with an increase in transfusion reactions. *Transfusion*, 44: 382—385, 2004.

- 48) Johansson SG, Nopp A, Florvaag E, et al: High prevalence of IgE antibodies among blood donors in Sweden and Norway. *Allergy*, 60: 1312—1315, 2005.
- 49) Johansson SG, Nopp A, van Hage M, et al: Passive IgE-sensitization by blood transfusion. *Allergy*, 60: 1192—1199, 2005.
- 50) Branch DR, Gifford H: Allergic reaction to transfused cephalothin antibody. *Journal of American Medical Association*, 241: 495—496, 1979.
- 51) Arnold DM, Blajchman MA, Ditomasso J, et al: Passive transfer of peanut hypersensitivity by fresh frozen plasma. *Archives of Internal Medicine*, 167: 853—854, 2007.
- 52) Palmer DS, O'Toole J, Montreuil T, et al: Evaluation of particle gel immunoassays for the detection of severe immunoglobulin A deficiency and anti-human immunoglobulin A antibodies. *Transfusion*, 52: 1792—1798, 2012.
- 53) Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al: Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *New England Journal of Medicine*, 316: 1622—1626, 1987.
- 54) Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, et al: The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *Journal of Clinical Investigation*, 96: 2702—2710, 1995.
- 55) Hirayama F: Recent advances in laboratory assays for nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 50: 252—263, 2010.
- 56) Schwartz LB: Tryptase from human mast cells: biochemistry, biology and clinical utility. *Monographs in Allergy*, 27: 90—113, 1990.
- 57) Castells MC, Irani AM, Schwartz LB: Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *Journal of Immunology*, 138: 2184—2189, 1987.
- 58) Foster B, Schwartz LB, Devouassoux G, et al: Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109: 287—293, 2002.
- 59) Bühring HJ, Simmons PJ, Pudney M, et al: The monoclonal antibody 97A6 defines a novel surface antigen expressed on human basophils and their multipotent and unipotent progenitors. *Blood*, 94: 2343—2356, 1999.
- 60) Boumiza R, Debard AL, Monneret G: The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clinical and Molecular Allergy*, 30: 9, 2005.
- 61) Matsuyama N, Hirayama F, Wakamoto S, et al: Application of the basophil activation test in the analysis of allergic transfusion reactions. *Transfusion Medicine*, 19: 274—277, 2009.
- 62) Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al: A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion*, 48: 2285—2291, 2008.
- 63) Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, et al: Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children. *British Journal of Haematology*, 130: 781—787, 2005.
- 64) Daskalakis M, Schulz-Huotari C, Burger M, et al: Evaluation of the performance of Trima Accel[®] v5.2 for the collection of concentrated high-dose platelet products and concurrent plasma from high platelet count donors, in Germany. *Journal of Clinical Apheresis*, 27: 75—80, 2012.
- 65) Johnson L, Winter KM, Hartkopf-Theis T, et al: Evaluation of the automated collection and extended storage of apheresis platelets in additive solution. *Transfusion*, 52: 503—539, 2012.
- 66) Vassallo RR, Adamson JW, Gottschall JL, et al: In vitro and in vivo evaluation of apheresis platelets stored for 5 days in 65% platelet additive solution/35% plasma. *Transfusion*, 50: 2376—2385, 2010.
- 67) Hirayama J, Azuma H, Fujihara M, et al: Comparison between bacterial growth in platelets (PLTs) washed with M-sol and that in PLT-rich plasma. *Transfusion*, 51: 1592—1594, 2011.
- 68) Azuma H, Hirayama J, Akino M, et al: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*, 49: 214—218, 2009.
- 69) de Wildt-Eggen J, Schrijver JG, Bins M, et al: Storage of platelets in additive solutions: effects of magnesium and/or potassium. *Transfusion*, 42: 76—80, 2002.
- 70) Gulliksson H, AuBuchon JP, Cardigan R, et al: Storage of platelets in additive solutions: a multicentre study of the in vitro effects of potassium and magnesium. *Vox Sang*, 85: 199—205, 2003.
- 71) Shanwell A, Falker C, Gulliksson H: Storage of platelets in additive solutions: the effects of magnesium and potassium on the release of RANTES, beta-thromboglobulin, platelet factor 4 and interleukin-7, during storage. *Vox Sang*, 85: 206—212, 2003.

- 72) Hirayama J, Azuma H, Fujihara M, et al: Storage of platelets in a novel additive solution (M-sol), which is prepared by mixing solutions approved for clinical use that are not especially for platelet storage. *Transfusion*, 47: 960—965, 2007.
- 73) de Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, et al: Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. *Transfusion*, 40: 398—403, 2000.
- 74) Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, et al: Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion*, 51: 1676—1683, 2011.
- 75) Karafin M, Fuller AK, Savage WJ, et al: The impact of apheresis platelet manipulation on corrected count increment. *Transfusion*, 52: 1221—1227, 2012.
- 76) Silvergleid AJ, Hafleigh EB, Harabin MA, et al: Clinical value of washed-platelet concentrates in patients with non-hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 17: 33—37, 1977.
- 77) Buck A, Kickler TS, McGuire M, et al: The utility of platelet washing using an automated procedure for severe platelet allergic reactions. *Transfusion*, 27: 391—393, 1986.
- 78) Ahrens N, Höflich C, Bombard S, et al: Immune tolerance induction in patients with IgA anaphylactoid reactions following long-term intravenous IgG treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, 151: 455—458, 2007.
- 79) Roback JD, Grossman BJ, Harris T, et al, eds: *Technical Manual*, American Association of Blood Banks, Bethesda, 2011, 744.

CURRENT UNDERSTANDING OF ALLERGIC TRANSFUSION REACTIONS: INCIDENCE, PATHOGENESIS, LABORATORY TESTS, PREVENTION AND TREATMENT

Fumiya Hirayama

Japanese Red Cross Kinki Block Blood Centre

Keywords:

allergic transfusion reaction, IgE, tryptase, basophil activation test, washed platelets

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>