

日本赤十字社における非溶血性副作用報告の患者検体調査結果のまとめ

平 力造¹⁾ 三輪 泉¹⁾ 後藤 直子¹⁾ 石野田正純¹⁾ 松山 宣樹²⁾
 保井 一太²⁾ 渡辺 嘉久³⁾ 中島 文明³⁾ 平山 文也²⁾ 佐竹 正博³⁾

日本赤十字社では、非溶血性副作用にかかる患者検体等の調査として抗血漿タンパク抗体検査、血漿タンパク欠損検査、IgE 検査、トリプターゼ検査及び抗 HLA 抗体検査を実施してきた。

患者の抗血漿タンパク抗体陽性率は、副作用分類と重篤度に関連性はなく、患者の IgA、ハプトグロビン (Hp) の欠損は、副作用発症のリスクとなることが示唆された。トリプターゼ検査は、アレルギー反応を示す副作用で有意に高い陽性率を示したが、検体の採取時間によっては陽性率が低下することが示された。一方、IgE 検査と抗 HLA 抗体検査は、副作用分類別に陽性率に有意な差がなく、副作用との関連性は認められなかった。

これらの検査結果を踏まえ非溶血性副作用における患者検体の検査項目は、IgA と Hp は抗血漿タンパク抗体検査及び欠損検査を継続し、トリプターゼは検査値の信頼度向上を目的に副作用発症後 6 時間までに採取した検体の検査を継続することで輸血の安全性向上に寄与する。

また、調査対象としては重篤な症状を示した患者を対象とし、より効率的な検査体制を構築するとともに新たな検査項目導入の可能性を探索する。

キーワード：非溶血性輸血副作用、患者検体、アレルギー反応

イントロダクション

輸血用血液製剤は、ヒト血液を原料として製造されるロットを構成しない医薬品であり含まれる細胞や血漿成分及び生理活性物質の免疫原性は献血者ごとに異なる。そのため、個々の製剤ごとに惹起される輸血副作用は複雑で一律ではない。

輸血副作用のうち最も頻度が高いものは、浮腫、皮膚搔痒感、蕁麻疹、咳、喘鳴、呼吸困難などを来すアレルギー反応で年間約 900 例が医療機関より報告され、日本赤十字社（日赤）へ 1 年間に報告される非溶血性輸血副作用の約 6 割にも及ぶ。これらのうち特に反応が激しく全身性に重篤な症状を呈するアナフィラキシーや、更に血圧低下や意識障害を伴うアナフィラキシーショックは、約 400 例報告されている。

日赤では、輸血用血液製剤の品質、有効性、安全性、適正使用等に必要情報の収集及び提供に努めるため 1983 年に医薬情報担当者を各血液センターに設置して以降、1993 年に輸血副作用・感染症にかかる患者検体等の調査体制の一元化を開始し、1995 年から非溶血性輸血副作用の原因究明と対策を講じるために医療機関

の協力のもと患者検体を用いた抗血漿タンパク抗体検査、血漿タンパク欠損検査、トリプターゼ検査、IgE 検査及び抗 HLA 抗体検査を実施してきた。

これらの成果としてアレルギー反応症例における血漿タンパク欠損とそれに対する IgE クラス抗体の検出は、血漿タンパク欠損献血者の試行的スクリーニングなどの対策に繋がった。また、製剤開発の観点からは副作用低減化、抗白血球抗体産生の低減化及び CMV 感染の予防を目的として 2007 年に全製剤への保存前白血球除去を導入し、2016 年 9 月からは重篤なアレルギー反応を繰り返す患者の副作用防止を目的に洗浄血小板製剤の供給開始に繋がった。

しかしながら、輸血による非溶血性輸血副作用の原因の大部分は、原因が特定されている血漿タンパク (IgA やハプトグロビン (Hp)) 欠損患者で過去の輸血等により欠損したタンパクに対する抗体が産生された場合を除き^{1)~4)}、解明されていない⁵⁾。

本報告では、今日まで日赤が行ってきた非溶血性輸血副作用にかかる患者検体の各種検査結果について副作用の種類別に評価し、今後の患者検体の検査項目等

1) 日本赤十字社血液事業本部

2) 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

3) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

〔受付日：2017 年 6 月 5 日，受理日：2017 年 8 月 21 日〕

Table 1 JRCS's categorization of NHTR cases by the reported symptoms

NHTR category	Major diagnosis and symptoms of reported NHTRs
Allergic reaction	
Urticaria	Pruritus, itching, redness, facial flushing, skin rash, hives, urticaria, wheals, etc.
Anaphylaxis	Anaphylaxis (Sudden occurrence of two or more of the following: skin or mucosal symptoms, respiratory symptoms, reduced blood pressure and gastrointestinal symptoms)
Anaphylactic shock	Anaphylactic shock (Sudden reduced blood pressure in addition to anaphylaxis)
Fever	Fever, pyrexia, hyperthermia, etc.
Dyspnea	Dyspnea, respiratory disorder, respiratory failure, decreased SpO ₂ , etc.
Hypotension	Hypotension, shock, circulatory disorder, etc.

Table 2 Summary of assays for individual NHTR categories

NHTR category	Test items (methods)
Allergic reaction	① Anti-plasma protein antibodies (ELISA for screening, Western Blot for confirmation) recipient samples: Pre-transfusion
Urticaria	② Plasma protein deficiency (Nephelometry for screening, ELISA for confirmation) recipient samples: Pre-transfusion
Anaphylaxis	③ Tryptase (Enzyme = linked fluorescent assay) recipient samples: Pre- and Post* transfusion
Anaphylactic shock	①, ②, ③+④ IgE (Total IgE content, Latex = specific IgE, EOG = specific IgE and Isocyanate MDI = specific Ig) (SRL.K.K.)
Fever	①, ②+⑤ Anti-HLA (Fluorescent beads method)
Dyspnea	①, ②
Hypotension	①, ②, ③, ④

*Samples must be collected within 6 hrs of the onset of an adverse reaction.

の在り方について報告する。

対象と方法

1 日赤の副作用分類と副作用の重篤度について

医療機関から報告された非溶血性輸血副作用について、日本輸血・細胞治療学会が示している輸血副作用の診断項目表を参考とし、副作用症状から副作用の分類を日赤で行った (Table 1)。副作用の重篤度は、報告医師の記載により分類したが非重篤とされた症例については、厚生労働省 (当時は厚生省) が示している「副作用の重篤度分類基準」⁶⁾に基づき再評価し、重篤と判断された症例を日赤として重篤とした。

2 対象

2012年から2016年の5年間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例7,570件について、日赤副作用分類別に輸血前及び輸血後の患者検体を使用して調査を行った (Table 2)。

また、血漿タンパク欠損検査については、欠損頻度の関係から、1997年から2016年の20年間に実施した24,337件を対象とした。

なお、輸血関連急性肺障害 (TRALI) 及び輸血関連循環過負荷 (TACO) と診断・評価された症例は、本報告の対象から除外した。

3 方法

(1) 抗血漿タンパク抗体検査

2012年から2016年の期間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例中5,376件を対象とし、既報にあるようにELISA法 (自家調製試薬) によりスクリーニング検査を行い、陽性の場合にはウエスタンブロット法 (自家調製試薬) により確認検査を行った⁷⁾。

(2) 血漿タンパク欠損検査

1997年から2016年の期間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例中24,337件を対象とし、ネフェロメトリー法によりスクリーニング検査を行い、低値の場合はELISA法により確認検査を行った⁸⁾。なお、比較対象の健常者群として、東京都赤十字血液センターで実施した血漿タンパク欠損献血者の試行的スクリーニング結果を用いた⁹⁾¹⁰⁾。

(3) トリプターゼ検査

2012年から2016年の期間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例中2,845件を対象とし、蛍光酵素免疫法 (UniCAP100, ファディア社) により検査を行った¹¹⁾。輸血後検体のトリプターゼ値が輸血前より5µg/l以上の上昇を認めたものを陽性と定義した。なお、当該検査は、蕁麻疹、血圧低下などアレルギー反応が疑われる症例において、副作用発症後24時間以内に患者検体が得られた場合に実施した。

Table 3 Frequency of anti-plasma protein antibody incidence in severe and non-severe reactions

NHTR category	Total	Severe			Non-severe		
		No. tested	No. Pos	Rate	No. tested	No. Pos	Rate
Allergic reaction							
Urticaria	2,003	127	13	10%	1,876	267	14%
Anaphylaxis	736	494	72	15%	242	32	13%
Anaphylactic shock	1,021	970	139	14%	51	7	14%
Fever	661	113	15	13%	548	108	20%
Dyspnea	641	545	83	15%	96	13	14%
Hypotension	314	281	44	16%	33	5	15%
Total	5,376	2,530	366	15%	2,846	432	15%

Table 4 Comparison of plasma protein deficiencies between recipients and donors

Proteins	Cases of NHTRs (1997-2016)			Data of blood donors (Tokyo metropolitan)		
	No. tested	Deficiency	Frequency	No. tested	Deficiency	Frequency
IgA	24,337* ¹	9	0.04% (1/2,704)	1,261,759	117	0.01% (1/10,784)
Haptoglobin	24,337* ¹	35	0.14% (1/695)	272,068	84	0.03% (1/3,239)
C9	24,337* ¹	7	0.03% (1/3,476)	307,890* ²	280	0.09% (1/1,100)

*¹: Including cases other than NHTRs*²: Unpublished data

(4) IgE 検査(総 IgE 量, IgE 抗ラテックス, エチレンオキサイド, イソシアネート)

2012 年から 2016 年の期間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例中 1,710 件を対象とし, 株式会社 SRL へ依頼して蛍光酵素免疫法にて検査を行った¹²⁾. 参考基準値 (173IU/ml 以下) を超えるものを陽性と定義した.

(5) 抗 HLA 抗体検査

2012 年から 2016 年の期間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例中 2,888 件を対象とし, 蛍光ビーズ法 (LABScreen Multi, ワンラムダ社) により実施した.

(6) 統計処理

統計学的検討はカイ二乗検体(片側)を用いて行い, $p < 0.01$ である場合に有意差ありとした.

結 果

1 抗血漿タンパク抗体検査・血漿タンパク欠損検査

抗血漿タンパク抗体検査を実施した 5,376 件について日赤副作用分類別, 重篤度別に陽性率を比較したが共に約 15% が陽性で特異的な傾向は確認されなかった (Table 3).

一方, 血漿タンパク欠損検査開始から 20 年の間に 24,337 件を実施し 57 件の血漿タンパク欠損 (IgA 欠損 9 件, Hp 欠損 41 件, C9 欠損 7 件) を経験した. このうち 45

件 (78.9%) は, 抗血漿タンパク抗体を保有する患者であった. 副作用を発症した患者群と健常者群 (献血者) における血漿タンパク欠損頻度の比較では, IgA 欠損は 0.04% 対 0.01%, Hp 欠損は 0.15% 対 0.03% と患者群で有意に高く, 副作用との関連性が示唆される結果となった. 一方, C9 欠損では 0.03% 対 0.09% となり献血者群が有意に高く C9 欠損と副作用との関連性は認められなかった (Table 4).

2 トリプターゼ検査

トリプターゼ検査を実施した 2,845 件のうち 482 件 (20.4%) が陽性となった. 日赤の副作用分類別にみると, アレルギー反応であるアナフィラキシーショック 731 件中 235 件 (32.1%), アナフィラキシー 358 件中 63 件 (17.6%), 蕁麻疹 1,104 件中 136 件 (12.3%) が陽性となり発熱や呼吸困難と比較して陽性率が有意に高かった ($p < 0.01$) (Fig. 1). 2015 年に実施した当該検査 624 件のうち副作用発症当日中に検体が採取できた 452 件について副作用の重篤度別に集計したところ, 重篤症例 242 件中で陽性が 75 件 (31.0%), 非重篤症例 210 件中で陽性が 21 件 (10.0%) で重篤症例において有意に高い陽性率を示した ($p < 0.01$). なお, 日赤副作用分類別の陽性数 (率) とその内訳 (重篤症例数, 非重篤症例数) には, 蕁麻疹 15 件 9.2% (2 件, 13 件), 血圧低下 5 件 16.7% (5 件, 0 件), アナフィラキシー 18 件 20.2% (11 件, 7 件), アナフィラキシーショック 54

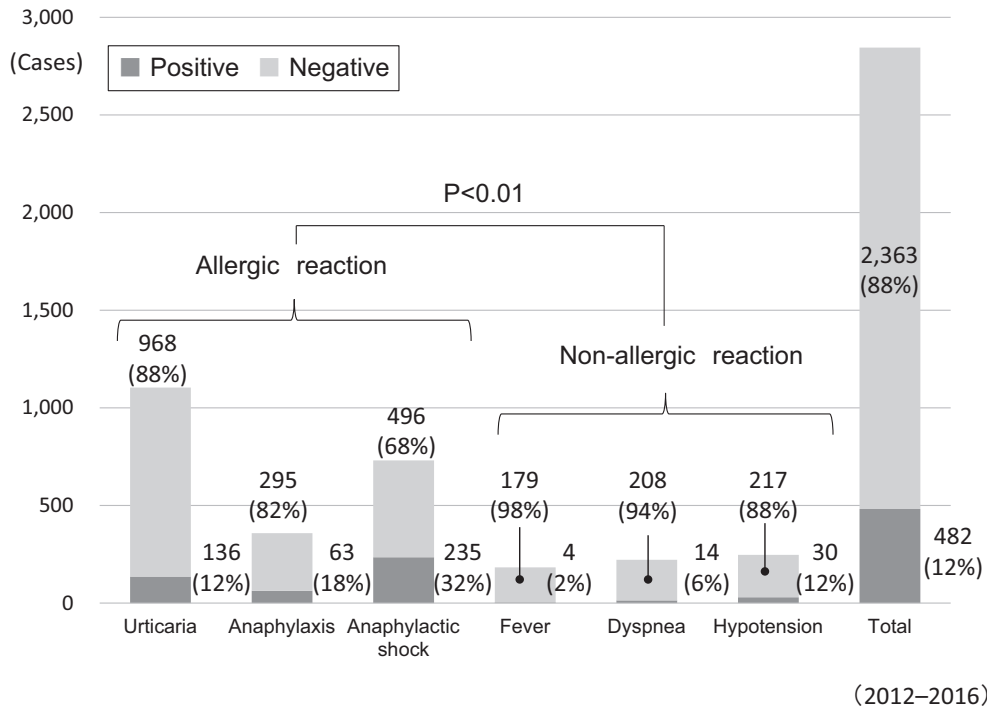


Fig. 1 Frequency of tryptase positivity in allergic and non-allergic reactions. Blood tryptase was defined as positive when it increased to more than 5 $\mu\text{g/l}$ in the post-transfusion sample.

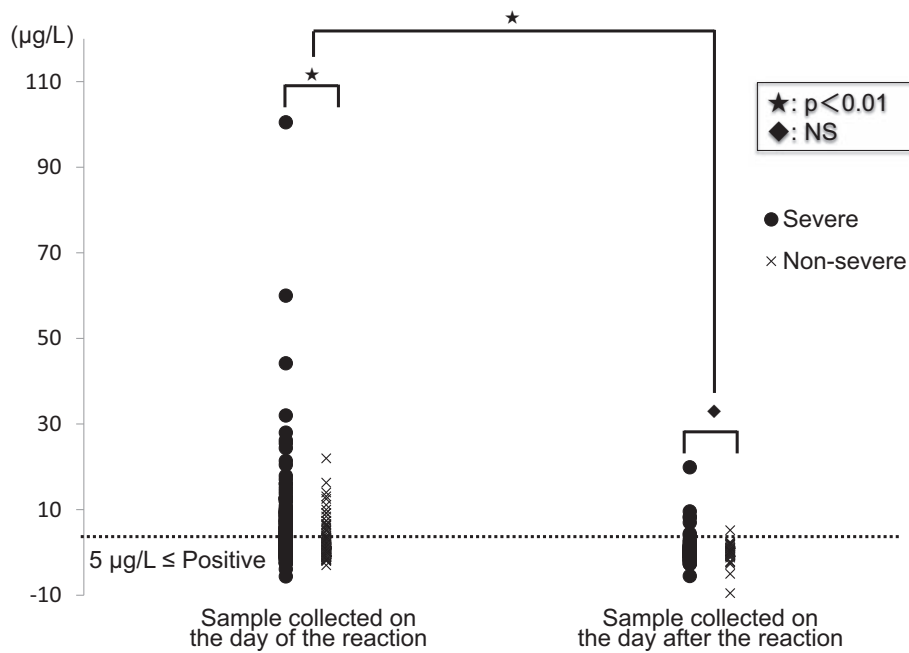


Fig. 2 Correlation between post-transfusion blood tryptase elevation and the timing of patients' blood collection.

件 37.5% (53 件, 1 件), その他 4 件 15.4% (4 件, 0 件)であった。一方, 副作用発生翌日 (24 時間以内) に採血した検体 (172 件) では, 重篤症例 99 件で陽性 5 件 (5.0%), 非重篤症例 73 件で陽性 1 件 (1.4%) であり, 当日中の検体採取と比較して有意な陽性率の低下

を認めた ($p < 0.01$) (Fig. 2).

3 IgE 検査 (総 IgE 量, IgE 抗ラテックス, エチレンオキシド, イソシアネート)

総 IgE 量の検査を実施した 1,710 件のうち 700 件 (40.9%) が陽性となったが, アレルギー反応とその他

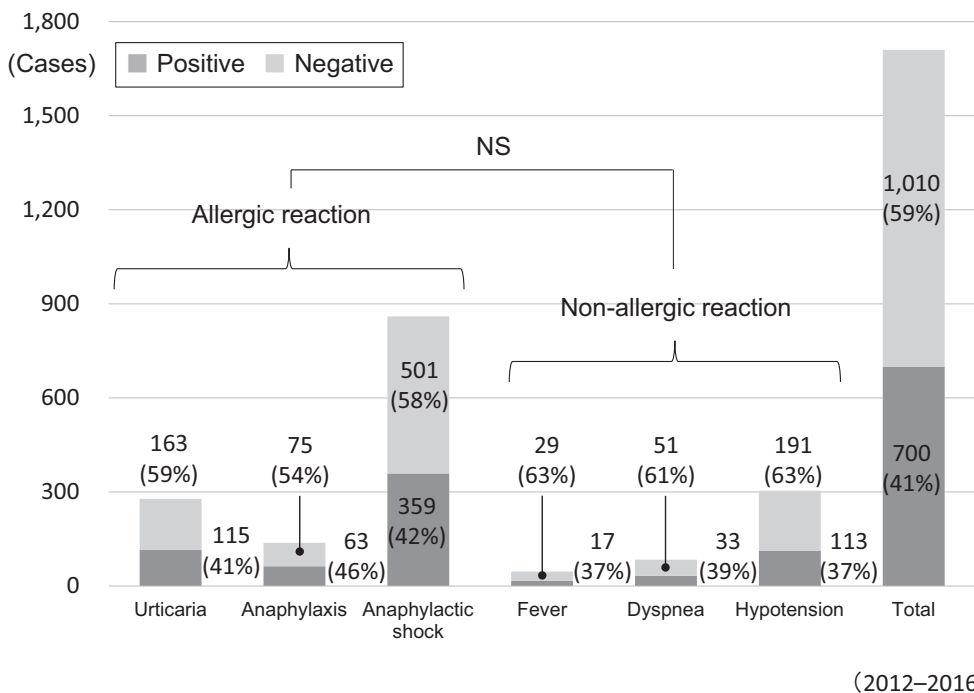


Fig. 3 Frequency of increased total IgE in allergic and non-allergic reactions. Total IgE was defined as positive when the level was over 173 IU/ml.

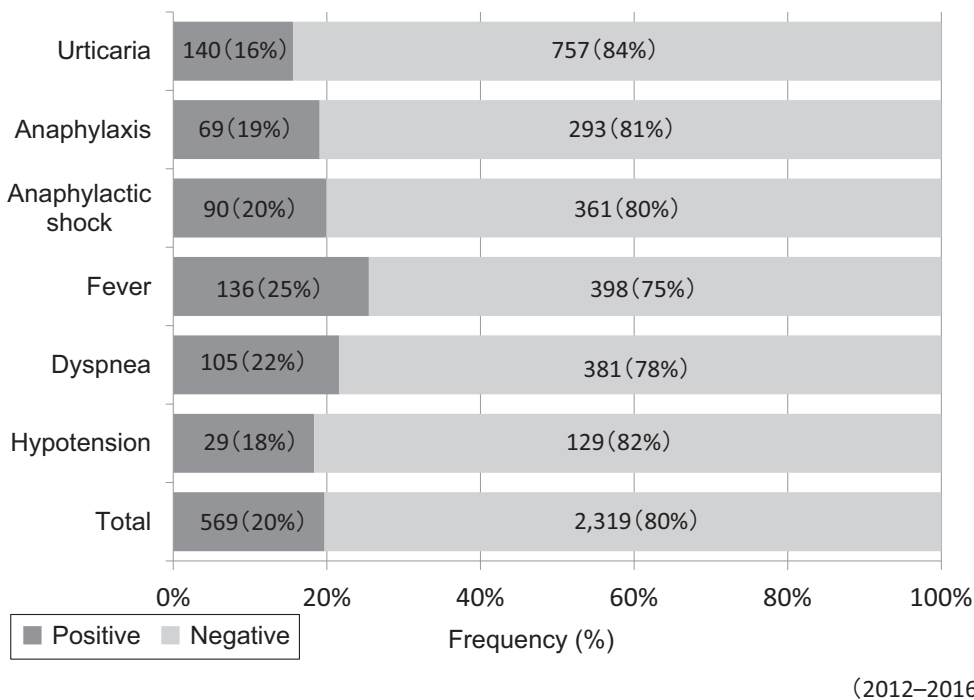


Fig. 4 Frequency of anti-HLA antibody in the categories of NHTRs.

副作用との間で陽性率に有意な差は認められなかった (Fig. 3). また、特異的 IgE 検査に関しては、2015 年にラテックスに特異性を示す IgE を 10 件検出したが、当該患者に対するラテックス製品の使用等を医療機関に調査したが輸血時にラテックスを含む器具を使用した

事例はなかった。

4 抗 HLA 抗体検査

抗 HLA 抗体検査を実施した 2,888 件のうち 569 件 (19.7%) が陽性となり、日赤副作用分類別では発熱が 25.5% と他に比較し高い傾向にあった (Fig. 4).

考 察

我々が現在実施している調査項目について検証したところ、日赤副作用分類別の抗血漿タンパク抗体陽性率は、重篤度にかかわらず約15%であり特定の副作用に関連する指標とは考えにくいとの結果が得られた。

一方、血漿タンパク欠損は副作用を発症した患者群において、IgAとHpの欠損率が健常者群(献血者)よりも有意に高く、副作用との因果関係が示唆された。しかし、健常者群の血漿タンパク欠損頻度から、年間400名(IgA欠損100名、Hp欠損300名)の血漿タンパク欠損の患者が輸血を受けていると推察されるが20年間に医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例におけるIgA欠損の患者は9名(年間0.5名)、Hp欠損の患者は41名(年間2.1名)であり血漿タンパク欠損患者すべてに輸血による非溶血性輸血副作用が発症するわけではないことが示唆された。

また、IgA欠損患者、Hp欠損患者のその後の輸血による副作用発症状況の追跡調査から、IgA欠損患者9名中4名、Hp欠損患者25名中6名に副作用が発生しており、これらの血漿タンパクの欠損と副作用発症の関連を支持する結果となった。これらの検査結果から、非溶血性輸血副作用との関連が示されたIgA、Hpは、輸血医療の安全性確保のために抗血漿タンパク抗体検査及び血漿タンパク欠損検査を行い血漿タンパク欠損頻度等の調査を継続する。

トリプターゼは、肥満細胞から分泌されるセリンプロテアーゼの中で量的に最も多く含まれ、アナフィラキシーやほかの即時性アレルギー反応で血中濃度が上昇する¹³⁾。日赤の副作用分類別のトリプターゼの陽性率は、アレルギー反応に特異性が高く、輸血によって即時型アレルギー反応が惹起されていることが示された。しかしながら、血中半減期が短いトリプターゼは、副作用発症の数分後から上昇し6時間から24時間かけて元の状態に戻るという報告があるとおりの¹⁴⁾、今回の解析結果もそれを支持するものであった。これを受け、今後のトリプターゼ検査は、輸血によりアレルギー反応を呈した患者で副作用発症後6時間以内に採血された検体を用いて行うことで検査値の信頼度を維持しながら検討を継続する。

アナフィラキシーショックなどのアレルギー反応の発症機序のひとつに、IgEが介在する即時型アレルギー反応がある。輸血によるアナフィラキシー反応の機序のひとつとして、輸血用血液製剤中のアレルゲンが肥満細胞に結合したIgEと抗原抗体反応を起こすことで肥満細胞からヒスタミン、トリプターゼなどのケミカルメディエーターが放出されて反応が起きることが考えられている。日赤では血圧低下及びアナフィラキシーショック等の副作用に対して、患者の総IgE量を測定

し、副作用との関連性を調べてきたが、日赤の副作用分類別の陽性率には差がなく、特異性がないことが示された。また、輸血を行う環境において患者が接触する機会があると思われるラテックスやエチレンオキサイドガスに対する特異的IgE抗体検査を実施してきたが、患者が保有するこれらの抗体の有無は副作用との相関はなく、それらの検査結果は輸血医療の安全性向上には直接寄与しなかった。これらの検査結果から、現在実施しているIgE検査(総IgE量、ラテックス、エチレンオキサイド、イソシアネートMDI)については、継続する意義が少ないものと考えられた。

発熱性非溶血性輸血副作用の原因は、患者の抗HLA抗体による反応のほか^{15)~17)}、血液バッグ内で血液中に残存する白血球から保存中に産生されたサイトカインが原因と考えられている¹⁸⁾。これらの低減化対策として保存前白血球除去が効果的と考えられ、諸外国からは導入により実際に発熱反応の発生頻度が低下したとの報告があったが、日本では以前よりベッドサイドで白血球除去フィルターが使用されていることもあり大幅な副作用発生低下は確認されなかった¹⁹⁾。一方、発熱症例で認められたHLA抗体の特異性と日本人集団でのハプロタイプ頻度から導き出された反応性とHLA抗体検出率から、発熱反応に対する抗HLA抗体の推定関与率は26.0%であり、残りの74.0%の発熱の原因は、抗HLA抗体以外であるとの報告がある²⁰⁾。これらを総合すると今日の日本の輸血医療では、発熱に対する抗HLA抗体検査の意義は少ないと考えられる。以上のことからTRALIとTACOを除いた非溶血性輸血副作用の調査のための抗HLA抗体検査を継続する意義は少ないと考えられた。

今後の非溶血性輸血副作用報告における患者検体の調査については、重篤症例について患者検体の調査を行うこととし、検査項目は、輸血前の患者検体による抗血漿タンパク抗体検査・血漿タンパク欠損検査(IgA、Hp)を実施し、更にアレルギー反応と血圧低下を呈した症例については、輸血前後の患者検体によるトリプターゼ検査を追加実施することとしたい(Table 5)。

日赤では、アレルギー疾患領域にて開発され、近年、輸血領域でもその有用性が確認されつつある好塩基球活性化検査(Basophil Activation Test, BAT)²¹⁾を検討し、BATとダサチニブ²²⁾を組み合わせた検査系を用いて、アレルギーのIgE依存的経路、IgE非依存的経路の判別²³⁾をおこなった。そして、実際にアレルギー性副作用を発症した患者検体と当該製剤検体を用いて、その発症機序がIgE依存的経路、いわゆるI型アレルギーであることを示してきた²⁴⁾。本検査を導入することで、アレルギー性副作用の発症機序の解明と原因となるアレルゲンや生理活性物資等を特定し、副作用発症を防

Table 5 Summary of assays for individual NHTR categories and recipient samples

NHTR category	Test items (methods)
Allergic reaction	① Anti-plasma protein antibodies (ELISA for screening, Western Blot for confirmation) recipient samples: Pre-transfusion
Urticaria	
Anaphylaxis	② Plasma protein deficiency (Nephelometry for screening, ELISA for confirmation) recipient samples: Pre-transfusion
Anaphylactic shock	③ Tryptase (Enzyme linked fluorescent assay) recipientsamples: Pre- and Post* transfusion
Fever	①, ②
Dyspnea	①, ②
Hypotension	①, ②, ③

* Samples must be collected within 6 hrs of the onset of an adverse reaction.

止するための新規製剤開発等の安全対策に資すること
としたい。

結 語

今後の非溶血性輸血副作用に対する検査については、
効果的・効率的に実施するために重篤症状を示した患
者を対象とした検査体制を構築するとともに、BAT
も含めた新たな検査項目も導入し、輸血医療の更なる
安全性の向上に貢献していく。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：この論文を執筆するにあたり、これまで患者検体の提供
にご理解いただいた医療機関の皆様へ感謝致します。

文 献

- Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet*, 10: 312—315, 1968.
- Koda Y, Watanabe Y, Soejima M, et al: Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anaphylactoid patients with antihaptoglobin antibody that causes anaphylactic transfusion reactions. *Blood*, 95: 1138—1143, 2000.
- 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.
- Shimode N, Yasuoka H, Kinoshita M, et al: Severe anaphylaxis after albumin infusion in a patient with anaphylactoid. *Anesthesiology*, 105: 425—426, 2006.
- Hirayama F: Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematology*, 160: 434—444, 2013.
- 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日付薬安第80号）。
- 嶋田英子, 黒澤みち子, 島野佳恵, 他：医薬情報部に依頼された非溶血性輸血副作用惹起症例の抗血漿タンパク質抗体および含量試験の成績. *血液事業*, 23: 551—556, 2000.
- 嶋田英子, 伊佐和美, 前田伊規子, 他：ハプトグロビン欠損者検出のための簡便な ELISA 法の開発. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 493—500, 2006.
- 下山田高茂, 渡辺嘉久, 島田英子, 他：IgA・ハプトグロビン欠損ドナープール構築のための欠損確認検査. *血液事業*, 34: 579—587, 2012.
- 下山田高茂, 渡辺嘉久, 島田英子, 他：ハプトグロビン欠損あるいは低値を呈する献血者の遺伝子検査～より確実な欠損者の同定を目指して～. *血液事業*, 第36回日本血液事業学会総会抄録集, 35: 460, 2012.
- 嶋田英子, 下山田高茂, 穴沢雅子, 他：非溶血性輸血副作用発生時の患者の血中補体濃度の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 55: 633—638, 2009.
- 岩崎栄作, 市川邦男, 山口公一, 他：小児気管支喘息における特異 IgE 抗体および総 IgE 測定法(UniCAP100)の臨床的検討. *小児科臨床*, 50: 145—151, 1997.
- Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al: Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med*, 316: 1622—1626, 1987.
- National Clinical Guideline Centre, Drug allergy: full guideline-diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people, Clinical guideline 183 methods, evidence and recommendations, September 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/evidence>
- de Rie MA, van der Plas-van Dalen CM, Engelfriet CP, et al: The serology of febrile transfusion reactions. *Vox Sang*, 49: 126—134, 1985.
- Decary F, Ferner P, Giavedoni L, et al: An investigation of nonhemolytic transfusion reactions. *Vox Sang*, 46: 277—285, 1984.

- 17) Brubaker DB: Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 30: 733—737, 1990.
- 18) Heddle NM, Klama L, Singer J, et al: The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reaction. *N Engl J Med*, 331: 625—628, 1994.
- 19) 山口一成, 米村雄士, 清川哲志, 他: ベッドサイドで白血球除去フィルターは必要か? *日本輸血学会雑誌*, 46: 517—520, 2000.
- 20) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 輸血副作用とHLA抗体の調査結果について. *輸血情報*, 1107—1128, 2011.
- 21) Matsuyama N, Hirayama F, Wakamoto S, et al: Application of the basophil activation test in the analysis of allergic transfusion reactions. *Transfus Med*, 19: 274—277, 2009.
- 22) Kneidinger M, Schmidt U, Rix U, et al: The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood*, 111: 3097—3107, 2008.
- 23) Matsuyama N, Yasui K, Amakishi E, et al: The IgE-dependent pathway in allergic transfusion reactions: involvement of donor blood allergens other than plasma proteins. *Int J Hematol*, 102: 93—100, 2015.
- 24) Okamura I, Matsuyama N, Yasui K, et al: Clinical utility of the basophil activation test for analysis of allergic transfusion reactions. *Vox Sang*, 112: 114—121, 2017.

INVESTIGATION RESULTS OF PATIENTS WHO DEVELOPED NON-HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTIONS: A JAPANESE RED CROSS SOCIETY STUDY

Rikizo Taira¹⁾, Izumi Miwa¹⁾, Naoko Goto¹⁾, Masazumi Ishinoda¹⁾, Nobuki Matsuyama²⁾, Kazuta Yasui²⁾, Yoshihisa Watanabe³⁾, Fumiaki Nakajima³⁾, Fumiya Hirayama²⁾ and Masahiro Satake³⁾

¹⁾Japanese Red Cross Society, Blood Service Headquarters

²⁾Japanese Red Cross Kinki Block Blood Center

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

Abstract:

The Japanese Red Cross Society (JRCS) has been conducting investigations of blood samples from patients who have developed non-hemolytic transfusion reactions (NHTRs). The test items are anti-plasma protein antibodies, plasma protein deficiency, total IgE content, elevation of tryptase and anti-HLA. No significant causal relationships were found between patients' anti-plasma protein antibodies and categories of adverse reactions or severity of adverse reactions. However, deficiency of IgA or Haptoglobin (Hp) can be a risk factor for adverse reactions. Results of the tryptase test showed significantly higher prevalence of allergic reactions, but the timing of sampling from patients may have affected the test results. On the other hand, tests of IgE and anti-HLA did not show a significant difference in prevalence among the categories of adverse reactions, which suggests that these factors are unrelated to NHTRs.

Based on these results, JRCS will continue IgA or Hp antibody and deficiency and tryptase testing with samples withdrawn within 6 hours of the reaction to improve the accuracy of the test, which will contribute to the safety of transfusion medicine. In addition, the tests will be conducted on patients who developed severe adverse reactions.

JRCS will establish a more efficient testing system, along with the implementation of new potential test items.

Keywords:

non-hemolytic transfusion reactions, recipients' samples, allergic reactions