

## シンポジウム5

血液製剤の安全性担保はどこまでできたか

## シンポジウム5 司会のことば

## 血液製剤の安全性担保はどこまでできたか

松倉晴道(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

佐竹正博(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)

本シンポジウムでは、「血液製剤の安全性担保はどこまでできたか」という演題で以下の5つの小演題をもって講演発表を行った。①輸血副作用・感染症の発生状況、②非溶血性輸血副作用の病態、原因を解析するための各種検査法について、③輸血副作用発生防止への取り組み：感染症副作用(ウイルス、細菌、寄生虫)、④輸血副作用発生防止への取り組み：感染症副作用(HBc抗体基準改訂と個別NAT導入)、⑤臨床現場からみた血液製剤の安全性について。

まず、五十嵐滋氏(日本赤十字社血液事業本部)より、輸血用血液製剤の血液安全監視体制(ヘモビジランス：Haemovigilance)のもとに1992年に医療情報部を設置してから2013年までの輸血副作用・感染症発生状況の推移、その内訳や動向について発表された。中でもTRALIに関して、医療機関での認知度が上がってきた傾向がみられることが示されたが、いっぽうTACO(循環負荷)と判断される症例も含まれていることは注意すべきであるとの意見が述べられた。

平山文也氏(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)より、輸血副作用の中でもっとも発生件数が多い非溶血性輸血副作用と輸血の因果関係の特定および副作用発生機序解析のための各種検査方法について発表された。その中では、医療機関で頻用されるN-terminal-pro-brain-natriuretic peptide (NT-pro-BNP) 測定の意義、その値の解釈について注意すべき点が強調された。

内田茂治氏(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)より、HBV、HCV、HEV、HAVの肝炎ウイルスや、HIV、HTLV-1、ヒトパルボウイルス

B19およびデングウイルス等、また細菌感染やマラリア、バベシア等の寄生虫感染について、それらの輸血副作用発生状況や発生防止への取り組みについて発表された。とくに国内感染が証明されたデングウイルスや、南米特有の風土病とされてきたシャーガス病の原因となる*T.cruzi*の輸血による伝播のリスクは、新しい輸血感染症として注目していかなければならないことが述べられた。

続いて、平力造氏(日本赤十字社血液事業本部)より、新しいスクリーニング基準の導入とその効果について最新のデータが発表された。2012年8月からHBc抗体検査の判定基準を強化し、HBV感染既往者の血液をすべて排除したことにより、それ以後今日までHBV感染既往者の血液によるHBV輸血感染はゼロであることが示された。また、2014年8月からHBV、HCV、HIVに対する個別検体NATを導入した経緯とその性能、最新の検査状況について発表された。

最後に、室井一男氏(自治医科大学付属病院輸血・細胞移植部)より、血液製剤を使用する立場として臨床現場からみた輸血副作用の発生状況とその解析結果について、また副作用発生防止のための血液センターへの提言が発表された。中でも、非溶血性輸血副作用の頻度の高さと、早期の洗浄血小板製造開始についての強い要請が血液センターに対して出された。また、HBcAbの移行抗体と何らかの原因による肝機能障害が偶然同時に起こり、肝障害の原因の探索に難渋した例を提示し、高力価のHBcAbを含む血液製剤の場合は、医療機関にその旨連絡してほしいという要請もあった。

## シンポジウム5

## 非溶血性輸血副作用の病態，原因を解析するための各種検査法について

平山文也(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

## はじめに

我が国において輸血用血液製剤による非溶血性副作用は1バック当たり1%余りの頻度で発生している。医療機関から副作用報告を受理した場合には、副作用の病態，原因を解析するために各種検査を中央血液研究所やブロック血液センターで行っている。しかし、残念ながらその内容，とくにどのような検査をどのような副作用に対してどのような目的で行っているか，製剤あるいは患者のどちらに対する検査なのか，行うに当たってエビデンスはあるのか等については医療機関に十分に理解いただいているとは言い難い。さらに，血液センター職員においても十分に理解できていない場合がある。そこで本発表では，上記ポイントに焦点を当てながら各検査について概説する。

## 1. Brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal (NT)-pro-BNP

輸血関連循環過負荷(Transfusion-associated circulatory overload: TACO)や輸血関連急性肺障害(Transfusion-related acute lung injury: TRALI)が疑われる際に，患者血清を用いて行われる。BNPやNT-pro-BNPの前駆体であるpro-BNPは，ヒトでは心筋の伸展や心室充満圧上昇に対する反応として主に心室から産生される。pro-BNPはその分泌後，酵素により切断されBNPとNT-pro-BNPに分解される。したがって，BNPとNT-pro-BNPは，うっ血性心不全の診断に役立つマーカーとして知られている。TACOは病態としては輸血に伴って起こる循環負荷のためのうっ血性心不全であることから，BNPとNT-pro-BNPは共にTACOの診断補助マーカーとしての有用性が期待される。実際にTACOに於いても，高い特異性，感度を持つ検査マーカーであることが示されている。しかし，両検査マーカーはTACOとTRALIとの鑑別にはあまり有用ではないようである。ある研究に於いて，BNPとNT-pro-BNPの値は共に

TRALI群に比較してTACO群において高値を示すが，両群の値には差はあるもののオーバーラップする部分が大きく，したがって鑑別診断上の価値は低いと報告されている。TRALIにおいても肺水腫により二次的に急性右心不全状態に陥り，その結果としてpro-BNPの分泌が誘導されることが，TACO，TRALI群間の差を小さくしてしまっている原因と考えられる。以上からBNPとNT-pro-BNPは，TACOとTRALIの鑑別診断補助マーカーとはなり得ず，TACO，TRALI，それ以外の副作用を大雑把に区別する程度の意義しかない。

## 2. 白血球抗体，クロスマッチテスト

TRALIの発生機序には議論の余地が多いが，①血液製剤中の細胞成分から放出され，輸血とともに患者に輸注されると患者好中球をプライミングするあるいは活性化させる因子や②多産女性から製造された新鮮凍結血漿，血小板製剤内に存在する白血球抗体などが関与するであろうと考えられてきた。前者にはCD40L，活性化脂質などが挙げられるが詳細には不明な点が多い。したがって，TRALIを疑った場合にその発生機序を類推するために実施可能な検査は，製剤中の白血球抗体の検査のみである。白血球抗体にはHLA抗体と顆粒球抗体(HNA抗体)があるが，日本でのTRALI事例における白血球抗体の検出率は，いずれも欧米に比して低いことには注意を要する。製剤中に抗体が検出された場合には，その抗体が患者抗原を認識できる抗体であるか否かを確認するためにクロスマッチを行う必要がある。患者血清に対して白血球抗体試験を実施する必要はない。

TRALIの場合には血圧低下が主症状となることがあるので，場合によっては血圧低下事例に於いても白血球抗体が必要であろう。

## 3. 血漿タンパクとその特異抗体

アレルギー性副作用を引き起こすアレルゲンと

してIgAやハプトグロビン (Hp) といった血漿タンパクが挙げられる。輸血製剤中に含まれるIgAやHpが輸血血液と共に、これらのタンパクを欠損しさらに特異的IgE, IgG抗体を保有する患者に輸注されると即時かつ重篤な副作用が生じる恐れがある。IgAのかかわるアナフィラキシー反応のほとんどはIgAを欠損し(血清IgA < 0.5mg/L) IgAクラス特異的抗体を保有する患者に起こるが、血清IgAが正常域にある患者にも時として起こる。この場合は、サブクラス (IgA1, IgA2) あるいはアロタイプ (IgA2m [1], IgA2m [2]) 特異的IgA抗体が原因となる。日本では欧米に比して、IgA欠損よりもHp欠損の方が多く、また症例報告も多いので、日本ではHp欠損がより重要である。輸血後には輸血製剤中の血漿タンパクや抗体の影響を受けるので、血漿タンパク欠損の検査および抗体検査は輸血前の患者血清が必要である。アレルギー症状を伴わない血圧低下単独の事例でも本検査を行うべきである。

IgA欠損で抗体を保有する献血者由来の血液製剤の輸血で副作用が起こったとする事例の報告はないので、IgA抗体の輸血に伴う患者への輸注には大きなリスクはなさそうである。

#### 4. トリプターゼ試験

トリプターゼは、肥満細胞の分泌小胞由来のセリンプロテアーゼの中で量的に最も多く含まれるプロテアーゼである。全身アナフィラキシーや他の即時性アレルギー性過敏反応では、肥満細胞の脱顆粒により患者血清や血漿、その他の体液中でトリプターゼが上昇する。したがって、輸血前後での患者血清トリプターゼ値の上昇はアレルギー性副作用を示唆する有用なマーカーとなる。しかし、現れた症状がアレルギー性であることを示唆するが、その原因が輸血であることまでは断言できない。症状が現れた前後での治療の有無やその

内容、発症と輸血との時間的關係などから、輸血との因果関係を類推ししかない。

トリプターゼの血中半減期は2時間と短いため血清サンプルの採取は少なくとも副作用発症当日に行わなければならない。しかし、半減期が短いことから当日中に採取された場合でも有意なトリプターゼ値の上昇が認められない場合もあるので、注意を要する。

#### 5. 患者保有 HLA 抗体

通常他の発熱要因がなく輸血中あるいは直後に1℃以上の体温の上昇を認めた場合に非感染性非溶血性発熱反応と定義される。保存前白血球除去が導入される以前には、その発症機序に関する仮説が二つ考えられていた。ひとつは患者が保有する白血球抗体と輸血製剤中に混在する白血球抗原との間で生じる抗原抗体反応が原因とする仮説である。ふたつ目の仮説は、輸血製剤保存中に含まれる白血球から放出され、製剤中に貯留するIL-1やIL-6といった生理活性物質が原因とするものである。これらのふたつの仮説から副作用予防法として保存前白血球除去という考え方が生まれ、導入後には実際に発熱反応の発生頻度が低下した。頻度は低下したものの、発熱反応が消失したわけではなく発熱は依然として重要な副作用として位置付けられる。しかし、残念ながらその発生機序は不明である。以上を踏まえると、保存前白血球除去導入以降は、患者HLA Class I抗体の有無の検査を行う根拠はなくなった。したがって、現在では発熱事例に対して患者保有HLA抗体の検査を行う必要はない。

以上、非感染性非溶血性輸血副作用の検査について概説したが、詳細は参考文献に記載されているので、参照されたい<sup>1)</sup>。

#### 文 献

- 1) 平山文也 非感染性非溶血性輸血副作用の病態、原因を理解するための各種検査法の現状—日本の

状況と比較しながら— 日本輸血細胞治療学会誌  
60 : 46-58, 2014

## シンポジウム5

## 臨床現場からみた血液製剤の安全性について

室井一男(自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部)

## はじめに

自治医科大学附属病院は、病床数1,132床、年間の手術件数8,534件、救命救急センター受診者数19,845人を呈する病院である。当院での経験を踏まえ、血液製剤の安全性に係る2つの事柄について説明する。

## 1. 輸血副作用

当院における輸血副作用の報告件数は、2008年が98件であったが、2013年では240件まで増加した。これは、血液製剤自体の副作用頻度の増加によるものではなく、軽微な輸血副作用でも報告する体制が周知された結果である。2013年の輸血副作用の内訳を図1に示す。血液製剤別では、PCが69.6%を占め、次にFFP 22.1%, RCC 6.3%の順であった。使用科別では、PCを最も使用する血液科が、67.9%を占めていた。

輸血副作用の実患者数を集計した。2013年では、1件のみ輸血副作用を生じた患者は76人、164件は同一患者が重複して経験した件数で、43人が2

回から15回の輸血副作用を生じた。15回輸血副作用を生じた例を提示する(表1)。輸血副作用を生じた血液製剤はすべてPCで、非溶血性副作用であった。PC輸血によって、繰り返し非溶血性副作用を生じたが、臍帯血移植後非溶血性副作用の症状が軽減したように見受けられ、本例のPCによる非溶血性副作用は、血液製剤自体に原因があるのではなく、受血者の免疫反応に求められることが示唆された。240件の輸血副作用のうち3件(3人)は、PC輸血後の血圧低下や呼吸困難を伴う重い非溶血性副作用で、栃木県赤十字血液センターに原因調査を依頼したが、3件とも原因は特定されなかった。その後、1例は院内で洗浄血小板を作成し輸血したところ、PCによる輸血副作用は見られなかった。残りの2例は、その後もPC輸血を受けたが、輸血副作用は見られなかった。

全国大学病院輸血部会議では、毎回日本赤十社への要望を提出し、それに対する返答を得ている。2002年から2013年までの日本赤十社への要望で、最も多いのは洗浄血小板製造の要望であった(図

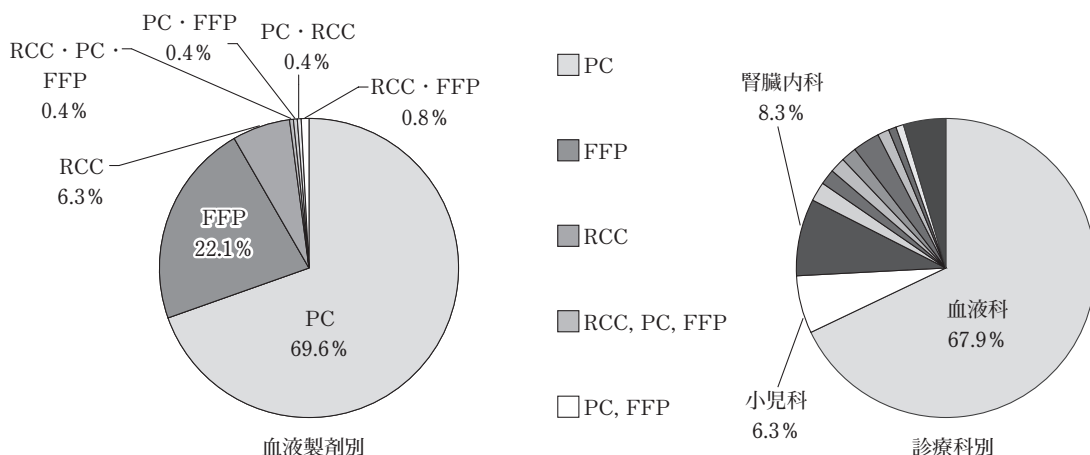


図1 2013年に報告された輸血副作用

表1 33歳，女性，急性骨髄性白血病

輸血実施日	血液製剤	症状	前投与	輸血副作用への対応
2013/2/13	PC	掻痒感	hydrocortisone 100mg	経過観察のみ
2013/2/22	PC	掻痒感・発疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/3/ 6	PC	発疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/4/ 5	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/4/21	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg, chlorpheniramine 5mg, famotidine 20mg
2013/4/22	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg, chlorpheniramine 5mg, famotidine 20mg
2013/4/24	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/6/14	臍帯血移植		hydrocortisone 100mg	
2013/6/17	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg, chlorpheniramine 5mg
2013/6/19	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	経過観察のみ
2013/6/20	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/6/25	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/6/28	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/6/30	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	hydrocortisone 100mg
2013/7/ 8	PC	掻痒感・発疹・蕁麻疹	hydrocortisone 100mg	経過観察のみ
2013/7/12	PC	発疹	hydrocortisone 100mg	経過観察のみ

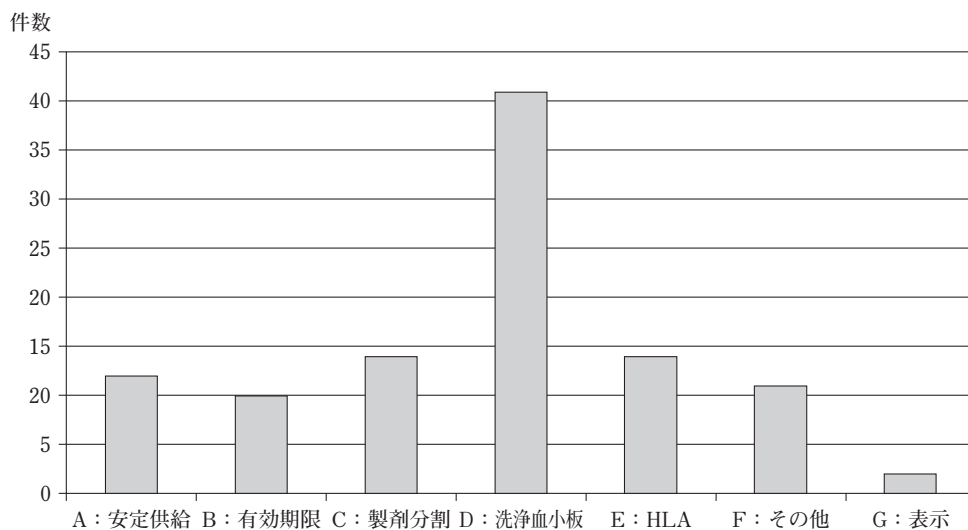


図2 全国大学病院輸血部会議からの日本赤十字社への要望 (2002年から2013年)

2)。2014年度の全国大学病院輸血部会議で，日本赤十字社から洗浄血小板を製品として供給するよう製造承認の取得に向け準備中との返答が得られた。洗浄血小板の製造承認が得られた場合，どのような輸血副作用が適応となるか関心がある。

## 2. 移行抗体

2013年，血液製剤に含まれるB型肝炎抗体によって，患者のHBs抗体とHBc抗体が陽転化し，輸血後肝炎との鑑別を要した症例を経験した（図3）<sup>1)</sup>。症例は，15歳の女性で，診断は再生不良性貧血。入院時のB型肝炎検査は，すべて陰性であ

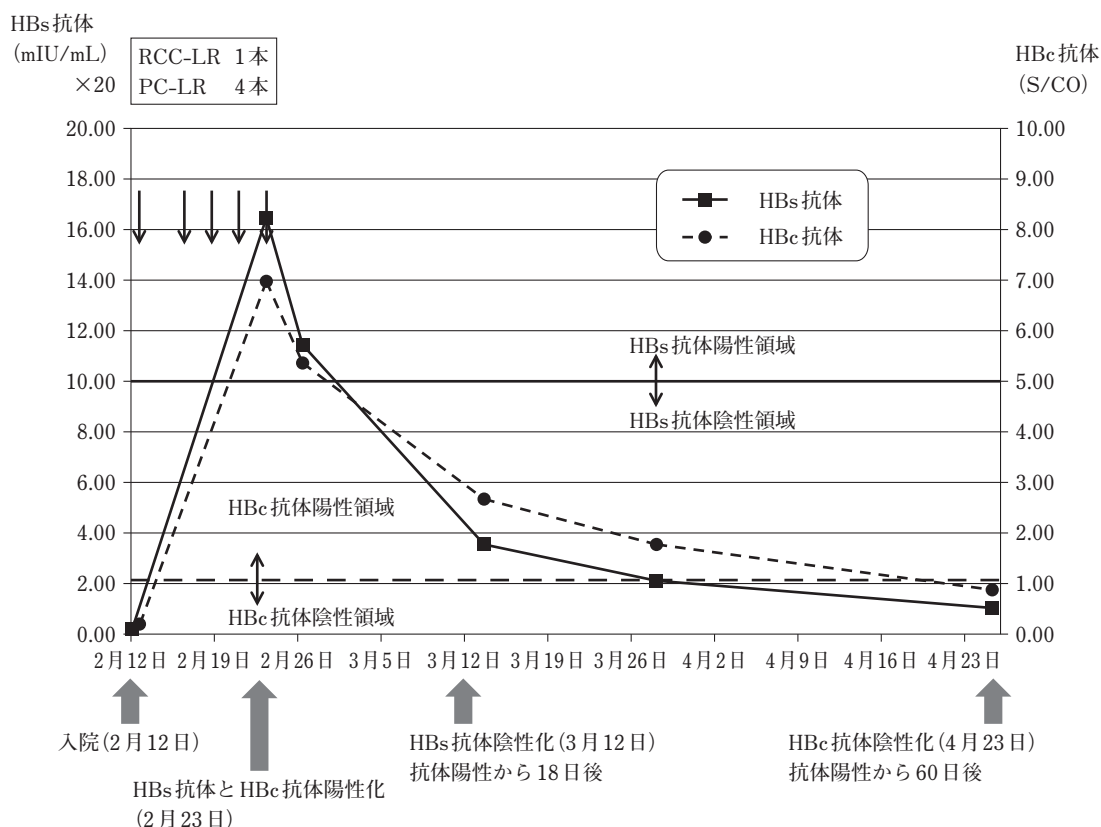


図3 輸血による移行抗体によってHBs抗体とHBc抗体が陽転化した例

った。抗胸腺グロブリン+シクロスボリン療法を受け、輸血も受けた。入院12日目、HBs抗体とHBc抗体が陽転化し、同時にASTとALTの軽度増加がみられた。HBs抗原は陰性で、HBV-DNAも陰性であった。経過を追ったところ、HBs抗体は陰性化し、その後HBc抗体も陰性化した。輸血された血液製剤に含まれていた両抗体が引き起こした現象と判断した。両抗体を高力価含む血液製剤については、事前にその情報をいただくと、

輸血後肝炎を否定することができるため、臨床側にとっては有用である。

#### おわりに

PCによる非溶血性副作用は、血液製剤に内在している因子が関与しているのか、受血者自身に問題があるのか不明なことが多く、今後の解明が待たれる。洗浄血小板では、非溶血性副作用の軽減が期待され、今後の製造承認が待たれる。

#### 参考文献

- 1) 秋山友子他：日本輸血細胞治療学会誌，60（4）：545-546，2014.