

全国国立大学医学部附属病院輸血部会議 副作用登録委員会

・副作用登録委員会

-----国内最大の医療機関による血液製剤の副作用調査委員会

医療機関による輸血用血液製剤の副作用調査委員会としては国内最大規模であり、調査対象の附属病院全体の病床数は約4万床、総年間輸血患者数約4万人となっております。過去5年間は特に非溶血性輸血副作用の調査を重点的に行っております。

- 「非溶血性輸血副作用の現状」 平成13年度調査報告、輸血学会で発表済み
- 「輸血関連急性肺障害（TRALI）について」 平成14年度調査報告、輸血学会で発表予定
- 「改正薬事法の施行（IV 医療機関からの副作用等報告制度）について」のパブリックコメント

・「非溶血性輸血副作用の現状」平成13年度調査報告

- 重症非溶血性副作用は輸血患者2000人に1人発生
- 臨床医の知識不足、診断のために必要な検査が未実施
- TRALI、細菌感染症は医師に輸血副作用と認識されず報告されない
- 洗浄血小板の供給体制の整備が必要

-----  
【はじめに】

非溶血性輸血副作用の原因としては抗血漿成分抗体、TRALI、細菌感染症、血液製剤中の炎症性サイトカインなどが想定されている。

【対象、方法】

平成10年度から平成12年度に報告された重症非溶血性副作用例66例のうち臨床経過の追跡調査が可能であった56例を対象とした。

【結果・考察】

1. 頻度：重症非溶血性副作用は2000人の輸血患者あたり1人発生している。
2. 臨床症状：血圧低下、呼吸困難、皮疹を認めた症例が大部分であった。
3. 原因検索：原因製剤はPCが59%と多数を占めた。赤十字血液センターに依頼した患者血中抗体の検索は全例で実施されたが、原因製剤中の抗体検査は70%の症例でしか行われていない。抗体が患者血清と製剤中から検出されたのは34%であった。大部分で副作用の原因が特定されなかったが、その要因として、診療科医師の副作用に対する認識・知識が不十分で適切な検体・製剤の保存や臨床検査が実施されていないことがあげられる。
4. 副作用の転帰：95%では回復したが、死亡例が5%で認められた。2例では肺水腫の所見を認めTRALIと診断され、1例は消化管出血の輸血中に呼吸困難等の症状を認め輸血を行うことが困難となり、失血のため死亡した。
5. TRALI：死亡例を2例認めたが、今回の調査では輸血製剤中の抗HLA抗体・抗顆粒球抗体の実施率が低く、また胸写の実施率も低く肺水腫の有無が確認できない症例が多いため、TRALIの鑑別診断が困難な症例が多数認められた。
6. 洗浄血小板：重篤な非溶血性副作用が複数回発生した症例が約30%あり、大部分の症例でPCが原因製剤であった。これらの症例は血漿成分の関与が疑われる。しかし、複数回副作用が発生した症例で洗浄血小板が使用されたのはPCが原因製剤であった症例の21%のみであり、洗浄血小板の供給体制の整備が望まれる。

## ・「輸血関連急性肺障害(TRALI)について」平成14年度調査報告

- **輸血副作用による死亡の最大の原因**
- **抗顆粒球抗体、抗HLA抗体、活性脂質の意義は未確定**
- **TRALI対策を検討するための調査データが不足**
- **国内での徹底した実態調査が緊急の課題**

### 【はじめに】

TRALIは海外では多数の死亡例が報告されながら、国内では臨床医にあまり知られていないことが明らかになっており、国内での現状の把握が最重要課題と考えられる。

### 【対象、方法】

調査期間は平成10年から平成13年（平成13年度発生例については調査未終了症例は除外）。死亡例を含む重症輸血副作用例で呼吸困難を認めた36症例中原因製剤の検索が行われた症例27例を対象とした。

### 【結果・考察】

1. 確定診断例：非心原性肺水腫が7症例で確認され、2例の副作用による死亡を認めた。同調査期間にABO式不適合輸血事故1例、輸血後GVHD1例の輸血副作用による死亡例を認めており、TRALIは死亡例の中で大きな割合を占めている。
2. 原因製剤の検索：製剤の抗HLA-classI抗体の検査だけは対象とした27例で行われていたが、抗顆粒球抗体の検索は44%(12/27)でしか行われていない。非心原性肺水腫を認めた7症例中2例で原因製剤(RC-MAP2)から抗顆粒球抗体が検出され、2例では患者血中からHLA抗体、抗顆粒球抗体が検出された。他の3例では抗体が検出されなかった。抗HLA-classII抗体によりTRALIが発症することが報告されているが、classII抗体の検査は行われていない。また、TRALIの発生機序に関してはbiologically active lipidsの関与がより重要であるとの報告もある。
3. 鑑別診断：呼吸困難と発熱を認めた症例では血液製剤の細菌汚染との鑑別が必要であり、製剤の細菌培養を同時に行う必要がある。
4. Recurrent TRALI：抗顆粒球抗体を含む製剤によりTRALIを発症した後に抗体を含まない製剤により再度TRALIを発症した症例がRecurrent TRALIとして報告されたがこの症例に酷似した症例を2例認めており、臨床的に重要と考えられる。
5. TRALIの対策：製剤中の抗白血球抗体のスクリーニングおよび貯血前白血球除去はTRALI対策と重要と推測されるが、TRALIの原因と対策を検討するための十分な副作用調査データがない。臨床医のTRALIに関する知識が乏しく、輸血副作用として報告されていない可能性も指摘されている。このためTRALIに関しては医療機関からの自発的な副作用報告のみに依存するのではなく、積極的な広報活動と輸血後GVHDと同様の徹底した全国調査の実施が急務である。しかし、現在の輸血副作用調査制度ではこのような調査を行うことは極めて困難であり、輸血の安全性確保の観点から制度上の整備が不可欠である

### 【参考文献】

- 1) Popovsky MA, Moore SB: Diagnosis and pathogenic considerations in transfusion-related lung injury. Transfusion 1985; 25:573-7.
- 2) FDA-CBER; Transfusion-related acute lung injury. Letter- August 13, 2001 and Letter-October 18, 2001.
- 3) Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. JAMA. 2002 Apr 17;287(15):1968-71.
- 4) Flesch BK, Neppert J. Transfusion-related acute lung injury caused by human leucocyte antigen class II antibody. Br J Haematol. 2002 Mar;116(3):673-6.
- 5) Win N, Montgomery J, Sage D, Street M, Duncan J, Lucas G. Recurrent transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2001 Nov;41(11):1421-5.
- 6) Silliman C.C., Boshkov L.K., Mehdizadehkashi Z., Elzi D.J., Dickey W.O., Podlosky L., Clarke G., Ambruso D.R. : Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood, 101(2):454-62, 2003.

## ・「IV 医療機関からの副作用等報告制度」に関するパブリックコメント

- 輸血の安全性確保のためには
- 医療機関からの自発的な副作用報告のみに依存するのでは不十分
- 輸血副作用調査の制度上の整備が不可欠

輸血関連急性肺障害(TRALI)、輸血製剤による細菌感染症などは海外では多数の死亡例が報告されながら、国内では臨床医にあまり知られていないことが明らかになりました。これらの副作用は医師に輸血と関連した副作用と認識されず原疾患の悪化もしくは、通常の感染症と診断され大部分が副作用として報告されていない可能性があります。これらの点から輸血用血液製剤における副作用報告制度には一般の医薬品に比較して格段の配慮が必要と考えられます。このため、(IV 医療機関からの副作用等報告制度)に関連してパブリックコメントを提出いたしました。

1. 輸血療法委員会・輸血部門の副作用報告における役割：中規模以上の輸血用血液製剤使用量の多い病院では輸血療法委員会・輸血部門による院内での徹底した副作用調査は極めて重要であり、これらの設置を明確に義務付けると同時にその活動の促進のために、保険診療報酬上の優遇措置を講ずるべきである。
2. 医師に対する輸血副作用情報の提供：輸血用血液製剤の副作用の把握を医療機関側からの自発的な報告のみに依存するのでは、輸血用血液製剤の安全性の確保のためには不十分である。海外・国内で報告された重要な輸血副作用について医師に国・日赤血液センターから徹底した情報提供を行うことを義務づけることが必要である。
3. 国・血液センター主導の副作用調査の必要性：米国における細菌感染症でのBaCon Studyのように極めて重要な輸血副作用については国・血液センター主導の副作用調査制度が不可欠であり、その制度化が必要である。
4. 輸血副作用調査のための診療録の開示：輸血用血液製剤に副作用の原因があると疑われた場合には副作用の原因確定の調査のために同一のドナーからの輸血を受けた他の患者の診療録の開示を国・日赤血液センターが求めることができるようにすべきである。

全国国立大学医学部附属病院輸血部会議 副作用登録委員会

藤井康彦<sup>1)</sup>、浅井隆善<sup>2)</sup>、松井良樹<sup>3)</sup>、木村あさの<sup>4)</sup>、大塚節子<sup>5)</sup>、西郷勝康<sup>6)</sup>、羽籾高明<sup>7)</sup>、  
佐久川廣<sup>8)</sup>、尾崎修治<sup>9)</sup>、佐藤典宏<sup>10)</sup>、梶原道子<sup>11)</sup>、下平滋隆<sup>12)</sup>、南信行<sup>13)</sup>

全国国立大学医学部附属病院輸血部会議 会長 高松純樹<sup>13)</sup>

- <sup>1)</sup> 山口大学医学部附属病院輸血部、<sup>2)</sup> 千葉大学医学部附属病院輸血部、<sup>3)</sup> 筑波大学附属病院輸血部、  
<sup>4)</sup> 弘前大学医学部附属病院輸血部、<sup>5)</sup> 岐阜大学医学部附属病院輸血部、<sup>6)</sup> 神戸大学医学部附属病院輸血部、  
<sup>7)</sup> 愛媛大学医学部附属病院輸血部、<sup>8)</sup> 琉球大学医学部附属病院輸血部、<sup>9)</sup> 徳島大学医学部附属病院輸血部、  
<sup>10)</sup> 北海道大学医学部附属病院輸血部、<sup>11)</sup> 東京医科歯科大医学部附属病院輸血部、  
<sup>12)</sup> 信州大医学部附属病院輸血部、<sup>13)</sup> 三重大学医学部附属病院輸血部、<sup>14)</sup> 名古屋大学医学部附属病院輸血部