

特定の血液バッグまたは白血球除去フィルターの 関与が疑われた輸血後アナフィラキシーの一例

尾崎 牧子* 西山 記子 二宮 早苗
土手内 靖 谷松 智子 西山 政孝
西崎 隆** 藤崎 智明 横田 英介

要 旨

症例は62歳、男性。交通事故に伴う脾損傷による後腹膜膿瘍により炎症が持続していた。2007年10月5日、Hb5.3 g/dlの貧血に対して赤血球濃厚液2単位を輸血した。輸血開始20分後、多量の発汗と手背・足背に発赤を認めた。下顎呼吸となり、意識消失、呼吸が停止、脈は触知せず、心電図はPEA（無脈性電気活動）となった。直ちに輸血を中止し、心マッサージと気管内挿管、エピネフリン、塩酸ドパミン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム投与にて蘇生した。2日後、再度赤血球濃厚液2単位を輸血した。開始35分後、発赤・熱感が出現し、血圧低下と、頰脈を認めた。輸血後、総IgE量およびトリプターゼが上昇しており、アナフィラキシーショックと診断した。これら2本の赤血球濃厚液は、副作用を認めなかった過去の製剤とは異なるメーカーの血液バッグ、および白血球除去フィルターを使用しており、特に白血球除去フィルターの膜材質が異なっていたことから、この膜材質が原因と考えられたが、確定はできなかった。以後の赤血球輸血32単位は、すべてこの膜材質以外の製剤を洗浄して輸血し、副作用を認めなかった。

はじめに

輸血時の最も重篤な副作用のひとつであるア

ナフィラキシー（様）ショックの本邦での頻度は、2008年1年間で血小板濃厚液13件（約6,400本に1本）、赤血球濃厚液57件（約56,000本に1本）、血漿製剤53件（約18,000本に1本）と報告されている¹⁾。また、アナフィラキシーショックは、血漿タンパク質や化学物質が原因でおきるとされている^{2),3)}。我々は、赤血球濃厚液の輸血で2回連続アナフィラキシーショックを合併し、血液バッグ、または2007年から製造時に使用されている白血球除去フィルターが原因と考えられた症例を経験した。

症 例

患者：62歳、男性。診断は外傷性脾損傷。
既往歴：胃潰瘍。輸血歴、アレルギー歴なし。
現病歴：2007年6月28日、交通事故により多発骨折し、内臓（左腎、脾臓、膀胱）を損傷した。入院時の検査所見をTable1に示す。CRP、AST、LDHが若干高値を示したが、その他の検査値に異常は認められなかった。脾管損傷に伴う脾液漏により後腹膜膿瘍を合併し、7月18日、および8月2日、後腹膜腔切開ドレナージ術を施行した。絶食のうえ、経鼻脾管ドレナージを行っていたが、敗血症、DICを併発し、38℃台の発熱が持続した。9月16日、ドレナージ液からMRSAを検出し、9月21日から10月4日の間にリネゾリド、10月4日から硫酸ア

*松山赤十字病院 検査部

**松山赤十字病院 輸血管理委員会

Table 1 入院時検査所見

血液学検査		生化学検査	
WBC	9590 / μ l	TP	6.8 g/dl
RBC	415 $\times 10^4$ / μ l	T-Bil	0.9 mg/dl
Hb	12.9 g/dl	AST	70 IU/l
Ht	38.6 %	ALT	30 IU/l
MCV	93.0 fl	LDH	313 IU/l
MCH	31.1 pg	ALP	168 IU/l
Plt	17.1 / μ l	UN	27.1 mg/dl
血清検査		Cr	1.28 mg/dl
CRP	3.68 mg/dl	Na	142 mEq/l
		K	4.0 mEq/l

ルベカシンを投与した。

輸血は入院後、貧血に対し、7月18日から8月22日の間に赤血球濃厚液1回4単位を計4回行い、異常は認められなかった。

臨床経過：副作用が発生した輸血時の臨床経過をFig. 1に示した。10月4日まで38℃台の発熱が持続していたが、10月5日朝の体温は36.9℃であり、血圧は106/50 mmHgと正常、脈拍は105回/分であった。貧血 (Hb値5.3 g/dl) に対し、交差適合試験で適合の赤血球濃厚液の輸血を開始した。開始後15分間は異常が認められなかったが、20分後、全身発汗多量、手背・足背に発赤がみられ、下顎呼吸となり呼吸が停止した。脈拍触知できず、心電図は無脈性電気活動 (Pulseless electrical activity; PEA) の状態となった。ただちに輸血を中止し、心マッサージを行い気管内挿管し、エピネフリ

ン0.05 mg、塩酸ドパミン15 mg/hr、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100 mgを投与した。副作用発生20分後には蘇生し、ICU管理となり、1時間後には血圧100/60 mmHgと輸血前の状態に戻った。

10月7日、Hb値4.8 g/dlと貧血が進行し再度赤血球濃厚液の輸血を施行した。開始後30分間は異常が認められなかったが、35分後、血圧は125/60 mmHgから55/40 mmHgと低下し、脈拍は100回/分から145回/分と上昇、手背、足背に発赤が見られ四肢に熱感を生じた。ただちに輸血を中止し、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100 mg、エピネフリン計0.4 mgを投与し、副作用発生40分後には血圧95/50 mmHg、脈拍135回/分と回復し、60分後には皮膚の発赤も消失した。

患者はその後も腹腔内炎症が持続し、長期臥床と高カルシウム血漿による慢性腎不全が進行、感染性ショックを併発し多臓器不全で2008年2月8日に死亡した。

輸血副作用の検査・調査成績：当院では10月5日の副作用について、愛媛県赤十字血液センターに調査を依頼した。

1) 輸血前後の輸血、血液、生化学検査成績

10月5日の輸血前および直後の輸血検査および血液、生化学検査成績をTable 2に示す。輸血直後の検査では溶血は認められず、交差適合試験の再

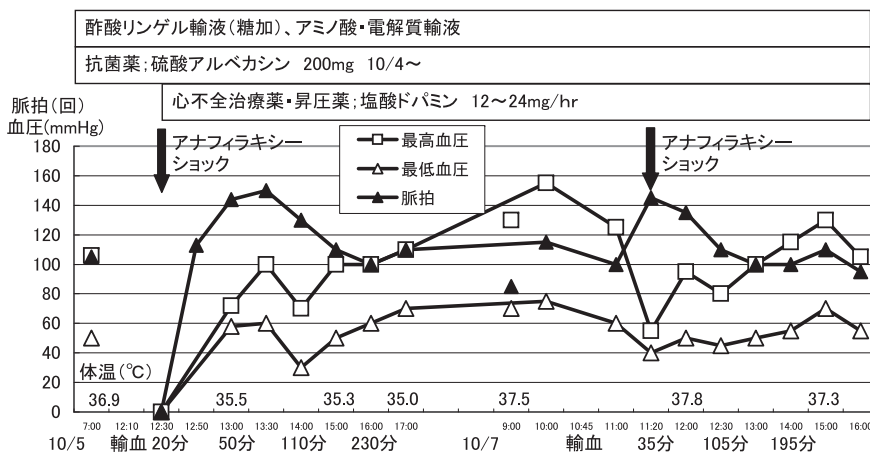


Fig. 1 輸血副作用の臨床経過

Table 2 輸血前後の検査所見

	輸血前	後		輸血前	後		
輸血検査			生化学検査				
溶血	無し	無し	TP	6.8	6.2	g/dl	
不規則抗体	(-)	(-)	T-Bil	0.3	0.3	mg/dl	
交差試験	(-)	(-)	AST	19	21	IU/l	
DAT	(-)	(-)	ALT	19	18	IU/l	
血液学検査			LDH	125	106	IU/l	
WBC	11470	8650	/μl	ALP	356	316	IU/l
RBC	195	222	×10 ⁴ /μl	UN	22.2	24.0	mg/dl
Hb	5.3	6.1	g/dl	Cr	0.51	0.52	mg/dl
Ht	15.8	18.0	%	Na	120	121	mEq/l
MCV	81.0	81.1	fl	K	4.6	4.2	mEq/l
MCH	27.2	27.5	pg	T-CHO	100	97	U/l
Plt	8.4	9.8	/μl				

DAT:direct antiglobulin test (直接抗グロブリン試験)

Table 3 輸血前後の血漿タンパク質, 抗血漿タンパク質抗体検査

	輸血前	後	基準値
血漿タンパク質			
IgG	2188.3	NT	(870~1700) mg/dl
IgA	718.8	NT	(110~410) mg/dl
IgM	77.8	NT	(33~190) mg/dl
IgE	887	NT	(0~500) IU/ml
C3c	134.9	NT	(69~128) mg/dl
C4	45.2	NT	(14~36) mg/dl
ハプトグロビン	238	NT	(19~170) mg/dl
セルロプラスミン	25.4	NT	(21~37) mg/dl
トランスフェリン	110	NT	(190~320) mg/dl
抗血漿タンパク質抗体(ELISA法)			
抗IgA抗体	(-)	(-)	
抗C4抗体	(-)	(-)	
抗C9抗体	(-)	(-)	
抗ハプトグロビン抗体	(-)	(-)	
抗セルロプラスミン抗体	(-)	(-)	
抗α2-マクログロブリン抗体	(-)	(-)*	

NT:未検査 ※ELISA法(+), 確認検査(ウエスタンブロット法)で(-)

検, 不規則抗体, 直接抗グロブリン試験の結果はいずれも陰性であった。また Hb 値, 血小板値がやや上昇していたが, その他の検査値に変化は認められなかった。血漿タンパク質, 抗血漿タンパク質抗体検査の結果を Table 3 に示す。免疫グロブリン, 補体等の血漿タンパク質は正常から高値であり, 抗血漿タンパク質抗体は輸血前の既存抗体, 輸血後の新規抗体とも確認されなかった。IgE の精査, 酵素, 抗 HLA 抗体, および細菌検査の結果を Table 4 に示す。IgE 総量は輸血前 887 IU/ml (基準値 0~500 IU/ml; 院内検査) とやや高値であり, 輸血後は 1,140 IU/ml (基準値 1~173 IU/ml; 血液センター

検査) と異常高値であった。エチレンオキサイドやラテックスに対する特異的 IgE は陰性, トリプターゼは輸血前 5.7 μg/l, 輸血後 35.5 μg/l と輸血後に高値を示した。抗 HLA 抗体は陰性, 製剤の細菌検査も陰性であった。

2) 血液バッグ, 白血球除去フィルターの調査

本症例の輸血に使用された血液バッグと白血球除去フィルターを, 過去のものも含めて調査した。結果を Table 5 に示す。副作用のなかった 4 回 16 単位の輸血は, K 社のバッグ, A 社の白血球除去フィルターで, 副作用が発生した 2 回 4 単位の輸血は, いずれも T 社のバッグと白血球除去フィルターで

Table 4 輸血前後のIgE精査, 酵素, 抗HLA抗体, 細菌検査

	輸血前	後	基準値	
IgE精査(EIA法)				
総IgE [※]	887	1140	輸血前 (0~500) IU/ml 輸血後 (0~173) IU/ml	
特異的IgE				
エチレンオキシド	NT	(-) 0.06	(0~0.34)	UA/ml
ラテックス	NT	(-) 0.15	(0~0.34)	UA/ml
酵素(蛍光酵素免疫法)				
トリプターゼ	5.7	35.5	(2.1~9.0)	μg/l
抗HLA抗体(Flow PRA法)				
クラス I	(-)	(-)		
クラス II	(-)	(-)		
細菌検査				
	輸血前	後	製剤	
細菌同定	<i>S.aureus</i> MRSA	<i>S.aureus</i> MRSA	(一)	
エンドトキシン	NT	NT	(一)	

NT:未検査

※輸血前は当院、輸血後は血液センターで検査

Table 5 輸血時の血液バッグと白血球除去フィルター

血液No.	輸血日	副作用	血液バッグ			白血球除去フィルター				
			メーカー	材質	可塑剤	メーカー	膜材質	膜荷電	除去機序	容器材質
1	7月18日	なし								
2	7月18日	なし								
3	8月6日	なし								
4	8月6日	なし	K社	ポリ塩化ビニル	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	A社	ポリエチレン不織布	陽性	吸着	ポリカーボネート
5	8月10日	なし								
6	8月10日	なし								
7	8月22日	なし								
8	8月22日	なし								
9	10月5日	あり	T社	ポリ塩化ビニル	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	T社	ポリウレタン多孔質体	中性	ふるい	ポリカーボネート
10	10月7日	あり								

あった。2社の相違点は、主に白血球除去フィルターの膜材質であった。

以後の輸血への対処：血液センターに特別に依頼し、赤血球製剤は、T社と膜材質の違う白血球除去フィルターを使用しさらに洗浄した、洗浄赤血球製剤を準備した。血小板濃厚液は、白血球除去フィルターを使用しないで製造されたものを準備した。血液バッグは、いずれの製剤もT社製以外のものとした。洗浄赤血球計9回32単位、血小板濃厚液1回10単位の輸血を行ったが、アナフィラキシーは生じなかった。

考 察

輸血後のアナフィラキシー反応は、多くは輸血後数分から30分以内に発症し、全身違和感、皮膚潮

紅、掻痒感に始まり、腹痛、下痢、嘔吐、呼吸困難、喘鳴、頻脈、不整脈に続いて、血圧低下、ショックなどの全身症状を伴う。その機序は、血漿タンパク質や化学物質等の抗原とIgG型、IgE型抗体との反応により補体が活性化され、アナフィラトキシンが産生され、好塩基球、肥満細胞の脱顆粒により各種ケミカルメディエーターが放出されることによると考えられている^{2)~4)}。一方、IgE抗体を介さず、類似の症状が非特異的に起きる場合は、アナフィラキシー様反応とよばれる。また、血圧低下を伴うものを、アナフィラキシー(様)ショックとよぶ。

アナフィラキシー(様)ショック症例の血中総IgE量は、健常人献血ドナーに比べ、有意に高いことが報告されているが⁵⁾、本症例においても、輸血前のIgE量は887 IU/mlと、基準値上限(500 IU/ml；

院内)にくらべ若干高く、患者にはアレルギー歴はなかったものの、アレルギー反応が起きうるなんらかの素因を持っていたことが予想された。また、副作用発生直後のIgEは1,140 IU/mlと、基準値上限(173 IU/ml;血液センター)に比べ極めて高く、副作用へのIgEの関与が強く示唆された。トリプターゼは肥満細胞の脱顆粒のさいに、ヒスタミンなどの化学伝達物質と同時に放出される物質で、ヒスタミンに比べ、半減期が長く、安定で、肥満細胞に特異的であることから、アナフィラキシー反応の確定診断およびアナフィラキシー反応とアナフィラキシー様反応との鑑別に用いられている^{5),6)}。本症例では、副作用発生後トリプターゼの上昇を認め、アナフィラキシーショックと診断した。

アナフィラキシーショックの原因抗原は、血漿タンパク質が主であり⁷⁾、本邦ではIgA、ハプトグロビンや補体第IX成分(C9)の関与が報告されており³⁾、輸血製剤中のこれら血漿タンパク質が、当該血漿タンパク質の欠損者や正常保有者が有する同種抗体と反応し、アナフィラキシーを発症すると考えられている。血漿タンパク質以外では輸血用具の滅菌に用いられるエチレンオキサイド、あるいは手袋、ゴム、カテーテル等に用いられるラテックスも原因とされている^{2),8)}。本症例は、原因となりうる血漿タンパク質の欠損および抗体は検出されず、またエチレンオキサイド、ラテックスに対する特異的IgEも陰性であったことから、血漿タンパク質やこれらの化学物質の関与は否定的であった。また、抗HLA抗体との関係や血液の細菌感染も否定された。

一方、副作用の発現時間が比較的遅かったことから、原因として血液バッグや白血球除去フィルターからの湧出物質を疑い、調査した。白血球除去フィルターは保存中の白血球に起因する発熱、抗HLA抗体産生、細菌やウイルスの伝播、死滅白血球による凝集塊形成等の有害事象を回避するため^{9),10)}に2007年1月より血液センターで、血液採取時、あるいは採血後、製剤の保管前に使用されている。白血球除去フィルターは、以前は、反復輸血患者に対し病院で使用されており、メーカーを問わず血圧低下、ショック等の副作用が発生しており、厚生省の

医薬品等安全性情報において、注意喚起がなされてきた¹¹⁾。この副作用の原因については、白血球除去フィルターに使用されている材質^{12)~16)}、血液製剤^{15)~17)}、患者の背景などが考えられているが、明らかにされていない。本症例は調査の結果、副作用がなかった前8本16単位の血液バッグ、白血球除去フィルターはそれぞれすべてK社、A社製、副作用が発生した2本4単位はそれぞれともにT社製と、メーカーが異なっており、とくに白血球除去フィルターの膜材質が異なっていることが判明し、この膜材質と副作用との関係が強く疑われた。T社製白血球除去フィルターは、その使用で即時型アレルギー合併の報告があり¹⁸⁾、モルモット Maximization test、及びマウス皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験でフィルター抽出物の関与が証明されている¹⁹⁾。しかし、本例ではT社によるフィルター部濾材の急性毒性及び溶血性試験で異常を認めず、副作用への関与は不明で、原因の特定には至らなかった。そこで以後の輸血は、赤血球製剤はT社以外の血液バッグおよびT社と膜材質の違う白血球除去フィルターを用いて、さらに不明の物質除去のため洗浄し、血小板濃厚液は白血球除去フィルターが使用されていないものとするこゝで、副作用を回避し得た。

2008年の血液センターの調査報告によれば、アナフィラキシー(様)ショックの発症時間は、輸血開始10~30分後が全体の35%と最も多く、30~60分後が22%、10分以内が20%であった¹⁾。本症例の発症時間は、初回は輸血開始20分後、また、2回目の昇圧剤投与下では輸血開始35分後であり、一般的に同副作用が多く発生する時間帯に一致していた。また、初回の副作用の発生場所は一般病棟であり、集中管理下ではなかったが、幸い発見や対応が間に合い、生命の危機は免れた。現在、輸血時の観察は、主に異型不適合輸血等の重篤な副作用発生に備え、輸血開始後の15分間が重視されているが、今回の症例を踏まえ、輸血時は15分以降についても注意が必要であり、また、重篤な副作用が発生する事態に備え、随時救命救急処置がとれる実施体制が必要であることを、再認識した。

結 語

特定の血液バッグまたは白血球除去フィルターの関与が疑われた，輸血による2回連続のアナフィラキシーショックを経験した．発症時間は，それぞれ輸血開始20分後，35分後であった．輸血による重篤な副作用は，輸血開始15分以降の遅い時間にも発生することを念頭において観察と記録を行い，重篤な副作用発生時には，すみやかに対処できる体制を整えておくことが，重要と考えられた．

謝辞：副作用の原因検索と製剤調整に，ご助言，ご協力いただきました，愛媛県赤十字血液センターの関係者の方々に，深謝いたします．

文 献

- 1) 日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課：輸血情報 0908-121, 2009.
- 2) Vamvakas EC, *et al.* : Allergic and anaphylactic reactions. *Transfusion Reactions*. Popovsky MA, Bethesda Maryland, 2nd ed., 83, 2001.
- 3) 嶋田英子ほか：輸血によるアナフィラキシー．アレルギー科 **16** : 550-559, 2003.
- 4) Mollison PL, *et al.* : Reaction due to transfused proteins. *Transfusion in Clinical Medicine*. Blackwell, London, 10th ed., 496-499, 1997.
- 5) Schwartz LB, *et al.* : Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* **316** : 1622, 1987.
- 6) 齊藤 仁ほか：アナフィラキシー時のトリプターゼ測定の意味．麻酔 **44** : 1265-1268, 1995.
- 7) 倉田義之ほか：血漿タンパク抗原による輸血副作用．日本臨床 **55** : 131-135, 1997.
- 8) 高増哲也ほか：輸液ルート中のゴムによるアナフィラキシーの2例．小児内科 **29** : 1191-1194, 1997.
- 9) 半田 誠ほか：保存前白血球除去の有用性と導入への課題．血液フロンティア **12** : 61-71, 2002.
- 10) 比留間潔：輸血用血液の Prestorage leukocyte depletion. *日本輸血学会雑誌* **44** : 1-11, 1998.
- 11) 厚生省医薬安全局：白血球除去フィルター使用の輸血時における血圧低下，ショックについて．医薬品等安全性情報 No.150 : 1-4, 1998.
- 12) 倉田雅之ほか：血小板輸血時のアナフィラキシーショックの発現に白血球除去フィルターの関与を証明し得た一例．臨床血液 **37** : 1101, 1996.
- 13) Takahashi TA, *et al.* : Quality of platelet components, the role of suspension medium and leukocyte depletion. *Transfusion Clinique et Biologique* **6** : 481-487, 1994.
- 14) Morris. K, *et al.* : Influence of Filtration on Platelet Transfusion Reactions. *European journal of Medical Research* **2** : 523-526, 1997.
- 15) 柴 雅之ほか：非溶血性輸血副作用．治療学 **31** : 31-35, 1997.
- 16) 今井博則ほか：血小板輸注後にアナフィラキシー反応を繰り返した小児 AML の1例．日本輸血学会雑誌 **40** : 984, 1994.
- 17) Heddle N. : What causes reactions to platelet concentrates—the plasma supernatant or the cells. *Biol Clin Hematol* **17** : 41-45, 1995.
- 18) kokubunji A. *et al.* : Two cases of adverse reaction due to leukocyte-reduction filter. *Vox Sanguinis* **87** : 32, 2004.
- 19) kokubunji A. *et al.* : Antigenicity and irritancy tests of leukocyte-reduction filters using animal models. *Kobe Journal of Medical Sciences* **52** : 17-26, 2006.

**Anaphylaxis following blood transfusion induced
by specific blood bag or leukocyte reduction filter**
— A case report —

Makiko OZAKI*, Noriko NISHIYAMA, Sanae NINOMIYA,
Yasushi DOTEUCHI, Satoko TANIMATSU, Masataka NISHIYAMA,
Takashi NISHIZAKI**, Tomoaki FUJISAKI and Eisuke YOKOTA

*Department of Clinical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

**Committee of Transfusion Therapy, Matsuyama Red Cross Hospital

A case of anaphylaxis following blood transfusion induced by specific blood bag or leukocyte reduction filter is discussed in this case report.

A 62-year-old man with a pancreas injury caused by a traffic accident developed a peripancreatic abscess. On October 5, 2007, he received red cell concentrates (RCC) because his hemoglobin level fell to 5.3 g/dl. Twenty minutes after starting the transfusion, massive perspiration and skin eruptions on the hands and feet were observed along with weak respiration, accompanied by a cardiopulmonary arrest. Anaphylactic shock was immediately suspected and the transfusion was stopped immediately. Cardiopulmonary resuscitation was started without delay in accordance with international guidelines and he was successfully resuscitated.

Two days later, RCC was transfused again under intubation. Thirty five minutes after starting RCC, skin rash, hypotension and tachycardia appeared concomitantly.

Anaphylactic shock was confirmed by elevated levels of both IgE and tryptase. Because blood bags and leukocytes reduction filters were different from the previous RCC, those were suspected to contain a causative agent.