

令和元年5月14日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08933

研究課題名(和文) 赤血球不規則抗体陽性例に対する抗原陽性輸血の実態と溶血性副作用解析システムの構築

研究課題名(英文) Antigen positive blood transfusion for patients having irregular antibodies

研究代表者

竹下 明裕 (Takeshita, Akihiro)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00242769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球不規則抗体を保有する患者に対応する抗原陽性血輸血を行った際の要因、副反応の頻度、重症度、転帰に関して後方視的共同研究を行った。45施設より826例が登録され、検出された抗体は、自己抗体219(23%)、抗Lea 168(18%)、冷式抗体155(17%)等であった。抗原陽性血輸血の理由は、間接抗グロブリン試験陰性335(39%)、非特異的自己抗体の検出209(25%)、抗原陰性血を準備する時間不足20(2%)等であった。副反応は23例(3%)で認められた。検出抗体は、自己抗体9(34%)、抗E 6(22%)、抗Lea 3(11%)等で、5例で溶血所見が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不規則抗体陽性患者に当該抗原陽性輸血を行った症例を調査する本研究は世界的にも稀であり、日本発のエビデンスとして、不規則抗体保有患者への輸血の基礎データとなりうる。抗原陽性輸血の調査のシステムを構築することをめざす。本研究終了後も調査は恒常的に継続され、抗原陽性輸血のデータが蓄積されるシステムにする。それにより副反応の頻度や重症度等の数値は、より真の値へ近づき、世界的なガイドラインに引用される可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：We conducted the collaborative study to clarify the detail of antigen (Ag)-positive red blood cells (RBCs) transfusion to the patients conclusively having respective irregular antibodies (Abs). Totally, 826 cases were registered from 45 institutions. The main reasons for Ag-positive RBCs transfusion were 'negative for indirect anti-globulin test (IAT)' (35%) and 'detection of warm auto-Ab' (29%). Twenty-three cases (3%) observed the adverse reactions of some kind after Ag-positive RBCs transfusion. Anti-E, anti-Lea and anti-Jra Abs were determined in 6, 3 and 2 cases, respectively. Five (22%) of these 23 cases, who have anti-E (3 cases) or anti-Jra (2 cases), experienced clinically apparent hemolysis. Some cases had severe hemolytic adverse reactions after Ag-positive RBCs transfusion in several conceivable situations. We should monitor these transfused cases and start the treatment speedy when necessary.

研究分野：血液学、輸血細胞治療学

キーワード：赤血球不規則抗体 輸血副反応 抗原陽性輸血

1. 研究開始当初の背景

- (1) 赤血球抗原は 30 系列 284 抗原が同定されており、不規則抗体の検出率は 0.09%-4.0%と報告されている (Takeshita A, Transfus Apher Sci 2010, Watanabe H, Vox Sanguinis 2014, etc.)。日本輸血細胞治療学会と米国輸血銀行 (AABB) 発行のガイドラインでは、各抗体の臨床的意義、血液の選択について示されている。しかし以下に記載する問題点があった。
- (2) 臨床的意義の項では溶血性輸血副反応の頻度と重要性が示されているが、頻度は「あり」「まれ」と表現されるのみで、具体的な頻度(%)、生じた副反応の詳細は不明である。また、過去の事例に関するデータや参考論文が引用されていないため、当該例に輸血を選択する際、特に、緊急時、休日や夜間等では一般臨床医が判断に迷う可能性がある。
- (3) 「輸血療法の実施に関わる指針」では、不規則抗体陽性患者に対して当該赤血球抗原陰性の血液が間に合わない場合、抗原陽性血を輸血し、救命後に溶血性副反応に注意しながら患者の観察を続ける、とされる。しかし、抗原陽性血輸血についての調査は過去に行われておらず、副反応への対策は、施設の経験や *in vitro* の成績に頼っている。
- (4) 抗原陽性血輸血が必要とされる要因や背景、抗原陽性血輸血後の副反応の頻度と重症度、その転帰が明示されれば、血液製剤の選択や副反応への対応計画を立てることができる。

2. 研究の目的

これまで抗原陽性血輸血の副反応調査は殆ど行われず、輸血後に副反応に遭遇する機会も相当数あったと予測されるが、詳細は不明である。本研究は世界に先駆け、赤血球抗原陽性血輸血に焦点をあて、抗原陽性血輸血の背景と実態(頻度、副反応の頻度と重症度)を明確にし、副反応を最少化する製剤の選択を可能とし、輸血後副反応への対策に役立てようとする。

3. 研究の方法

本研究は初年度に後方視的な疫学調査を行い、その後、前向き研究に移行する。後方視的な疫学調査では、2008年から2015年に不規則抗体陽性と判定されて赤血球輸血を受けた患者を対象とし、施設の背景、該当する抗原陽性血の輸血の有無、副反応と転帰に関して調査する。その結果をもとに、前向き研究の必要症例数、主要評価項目、副次評価項目の設定を行う。前向き研究では、項目や観察期間を定めて輸血前後の状況、輸血後の副反応を経時的に観察し、その転帰を調査する。抗原の不明なロットは、日本赤十字社で調査する。

4. 研究成果

(1) 登録例

抗原陽性血輸血に関して後方視的大規模共同研究を行い、45施設より826例が登録された。性別は、男性438名(53%)、女性388名(47%)であった。女性のうち、妊娠歴あり223名(58%)、妊娠歴なし47名(12%)、妊娠歴不明118名(30%)であった。輸血歴は、輸血歴あり312名(38%)、輸血歴なし174名(21%)、輸血歴不明340名(41%)であった。

(2) 検出された不規則抗体

抗原陽性血輸血を行った患者より検出された不規則抗体について、のべ939件の回答を得た。最も多く検出されたのは自己抗体219例(23%)で、以下、抗Le^a抗体168例(18%)

冷式抗体 155 例 (17%)、抗 E 抗体 87 例 (9%)、抗 P₁ 抗体 81 例 (9%)、抗 Le^b 抗体 51 例 (2%)、抗 C 抗体 12 例 (1%)、冷式自己抗体 11 例 (1%) 等であった (図 1)。

(3) 抗原陽性血輸血の理由

抗原陽性血輸血を行った理由について、855 件の回答を得た。最も多く報告されたのは、「間接抗グロブリン試験が陰性であったため」335 例 (39%) で、以下、「非特異的な自己抗体が検出された」209 例 (25%)、「不規則抗体は同定されていたが、抗原陰性血を準備する時間がなかった」20 例 (2%)、「輸血前の不規則抗体検査が陰性であった」19 例 (2%)、「外傷やくも膜下出血等の危機的出血であった」11 例 (1%)、「不規則抗体スクリーニングは陽性だったが、抗体を同定することができなかった」10 例 (1%)、「不規則抗体スクリーニングは陽性だったが、抗体を同定する時間がなかった」8 例 (1%) 等であった (図 2)。

(4) 輸血副反応

抗原陽性血輸血を行った 826 例のうち、輸血副反応が認められたのは 23 例 (3%)、輸血副反応が認められなかったのは 803 例 (97%) であった。輸血副反応が認められた症例のうち、溶血所見が認められたのは 5 例 (22%) であった。

抗原陽性血輸血後に輸血副反応が認められた 23 例について、最も多く検出された不規則抗体は自己抗体 9 例 (34%) で、以下、抗 E 抗体 6 例 (22%)、抗 Le^a 抗体 3 例 (11%)、抗 J^r_a 抗体 2 例 (7%)、冷式自己抗体 2 例 (7%)、抗 c 抗体 1 例 (4%)、抗 Di^b 抗体 1 例 (4%)、抗 Le^b 抗体 1 例 (4%)、自己抗 c 抗体 1 例 (4%) であった。1 例は抗体を同定することができなかった。認められた副反応の症状は、発熱 12 例、呼吸困難 4 例、吐気 4 例、ヘモグロビン尿 3 例、黄疸 2 例、発疹 2 例、血圧上昇 2 例、悪寒 2 例、胸痛 2 例、蕁麻疹 1 例、搔痒感 1 例、頭痛 1 例であった。

溶血所見が認められた 5 例について、検出された不規則抗体は抗 E 抗体 3 例、抗 J^r_a 抗体 2 例、抗 Di^b 抗体 1 例であった。2 例では黄疸やヘモグロビン尿をとともなう重篤な副反応が認められた。

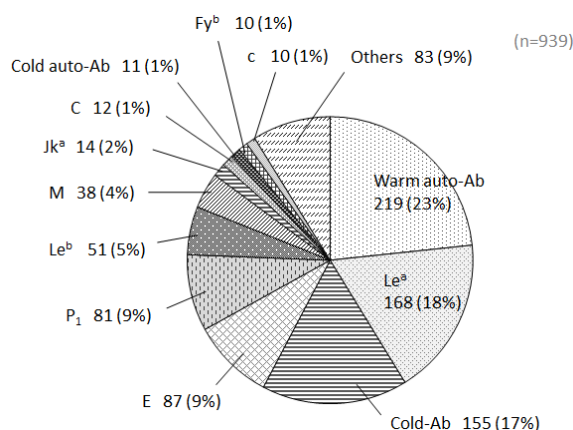


図 1 抗原陽性血輸血を行った 826 例より検出された不規則抗体の種類

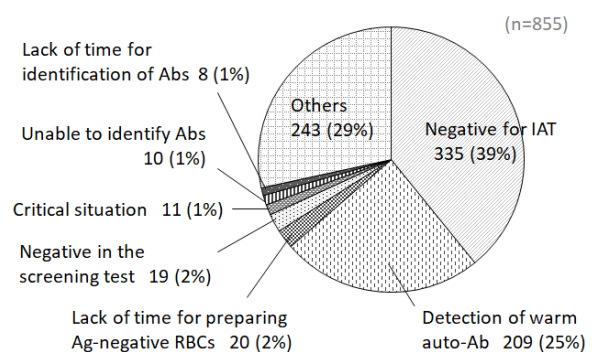


図 2 抗原陽性血輸血の理由

(5) 得られた成果の国内外における位置づけと今後の展望

世界的にこれまで不規則抗体陽性患者に該当抗原を有する赤血球製剤を輸血した際の詳細な調査が行われず、その副反応の具体的な発症頻度(%)や重症度は不明である。本研究の結果と症例の蓄積により、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験等の輸血前検査を省略せざるを得ない場面で、より副反応の少ない製剤を選択し、患者に起こりうる危険をあらかじめ予測することが可能となる。また、輸血後の副反応への対策を講じ、最適な検査と適切な処置を行うことができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

1. Fujiwara SI, Fujishima N, Kanamori H, Ito M, Sugimoto T, Saito S, Sakaguchi T, Nagai K, Masuoka H, Nagai K, Morita A, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Yokohama A, Fujino K, Makino S, Matsumoto M, Takeshita A, Muroi K. Released washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions. *Transfus Apher Sci*, in press, 2018. doi: 10.1016/j.transci.2018.09.001.
2. Fujiwara SI, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Yokohama A, Fujino K, Shigeyoshi M, Matsumoto M, Takeshita A, Muroi K. Clinical Research Support Committee, The Japan Society of Transfusion Medicine Cell Therapy. A national survey of premedication for transfusion reactions in Japan. *Transfus Apher Sci* 56(5): 708-12, 2017. doi:10.1016/j.transci.2017.07.024.
3. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Furumaki H, Obata Y, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y; and the Japanese Adult Leukemia Study Group. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia* 2019;33(2):358-370. doi:10.1038/s41375-018-0233-7.
4. Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata K, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fujii Y, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M. Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Working Party on Safety Management of Blood Transfusions: Recommendations for the electronic pre-transfusion check at the bedside, *Blood Transfus* 4(5):419-24, 2016. doi:10.2450/2016.0184-15.
5. Furumaki H, Fujihara H, Yamada C, Watanabe H, Shibata H, Kaneko M, Nagai S, Ishizuka K, Tsuzuki M, Adachi M, Takeshita A. Involvement of transfusion unit staff in the informed consent process. *Transfus Apher Sci* 54(1): 150-7, 2016. doi:10.1016/j.transci.2015.12.002.
6. Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata H, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fujii Y, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M. Recommendations for the electronic pre-transfusion check at the bedside. *Blood Transfus* 14(5): 419-24, 2016. doi:10.2450/2016.0184-15, 2016.
7. 保坂侑里, 山田千亜希, 藤原晴美, 古牧宏啓, 芝田大樹, 榛葉隆人, 都築茉里子, 石塚恵子,

渡邊弘子, 梶原道子, 浅井隆善, 室井一男, 竹下明裕. 高校生献血の契機に関する意識調査 (第2報) —高校生にとって効果的な献血推進方法とは—. 日本輸血細胞治療学会誌 64(4): 608-13, 2018.

8. 竹下明裕, 古牧宏啓, 浅井隆善, 梶原道子, 岩尾憲明, 室井一男. 高校生の献血意識に関する調査. 日本輸血細胞治療学会誌 62(6): 711-7, 2016.

[学会発表](計9件)

1. Yamada C, Takeshita A, Tadokoro K, Ohto H, Watanabe H, Kawabata K, Nomaguchi Y, Sobue K, Haraguchi Y, Abe M. Multi-center collaborative study on antigen-positive red blood cell (RBC) transfusion for the patients who have irregular RBC antibodies. Annual Meeting of the American Association of Blood Bank (AABB), Boston, USA, Sep 14, 2018. Transfusion 58 (2S): 124A, 2018.
2. Takeshita A, Asou N, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Onizuka M, Taniguchi Y, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Furumaki H, Fujita H, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Atsuta Y, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y. CD56 Is an Unfavorable Prognostic Factor for Acute Promyelocytic Leukemia: Results By Multivariate Analyses in the JALSG-APL204 Study. The 60th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology, San Diego, USA, December 2, 2018, Blood 131(Suppl. 1): #2791, 2018.
3. Takeshita A. JALSG prospective study. The 60th Spring International Congress Meeting of the Korean Society of Hematology, Seoul, Korea, Mar 30, 2018.
4. Takeshita A, Asou N, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Onizuka M, Taniguchi Y, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Furumaki H, Fujita H, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Atsuta Y, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y. Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia improved long term relapse-free survival: 7-year results from a randomized controlled trial, JALSG-APL204. The 59th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, Dec 11, 2017. Blood 130(Suppl. 1): #642. 2017.
5. 山田千亜希, 田所憲治, 渡邊弘子, 川畑絹代, 原口安江, 阿部 操, 野間口由利子, 竹ノ内博之, 祖父江晃基, 佐々木さき子, 石丸 健, 宮城 徹, 竹下明裕. 不規則抗体陽性患者に対する赤血球製剤輸血に関する国内共同研究. 第 65 回日本輸血・細胞治療学会総会, 幕張, 2017.6.22, 日本輸血・細胞治療学会誌 63(3), 412, 2017.
6. 山田千亜希, 藤原晴美, 渡邊弘子, 金子 誠, 芝田大樹, 古牧宏啓, 石塚恵子, 都築茉里子, 榛葉隆人, 保坂侑里, 竹下明裕. 術中迅速検査の導入による適正輸血の推進に果たす輸血部門の役割. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016.4.28, 日本輸血細胞治療学会誌 62(2), 286, 2016.
7. 山田千亜希, 田所憲治, 渡邊弘子, 原口安江, 阿部 操, 祖父江晃基礎, 佐々木さき子, 杉本達哉, 野間口由利子, 道野淳子, 石丸 健, 宮城 徹, 竹下明裕. 不規則抗体陽性患者に対する

る赤血球製剤輸血に関する共同研究の進捗状況 . 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016.4.29, 日本輸血細胞治療学会誌 62(2), 303, 2016.

8. Takeshita A. Introduction for the collaborative study of allo-immunity in Asia. International symposium, 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016.4.29.
9. Yamada C. The study of irregular antibodies for erythrocyte in Japan. International symposium, 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016.4.29.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山田 千亜希

ローマ字氏名：(Yamada Chiaki)

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：臨床検査技師

研究者番号(8桁): 60770980

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：大戸 斉、渡邊 弘子、石丸 健、川畑 絹代、野間口 由利子、原口 安江、阿部 操、祖父江 晃基、竹ノ内 博之、高館 潤子、上村 正巳、片井 明子、笠井 大助、南 有美子、杉本 達哉、道野 淳子、長井 一浩、熊谷 美香子、長谷川 雄一、佐藤 英洋、高橋 孝喜、藤井 聡、大友 直樹、米村 雄士、吉田 雅弥、永峰 啓丞、藤原 孝記、丸山 美津子、李 悦子、山田 尚友、橋本 誠、武関 雄二、長谷川 真弓、松浦 秀哲、石川 伸介、田中 一人、大澤 俊也、篠原 茂、立川 良昭、佐藤 弦士朗、長村 登紀子、松浪 美佐子、岡本 彩、織田 のぞみ、熊野 由美子、朝比奈 彩、中桐 逸郎、越知 則与

ローマ字氏名：(Oto Hitoshi, Watanabe Hiroko, Ishimaru Ken, Kawabata Kinuyo, Nomaguchi Yuriko, Haraguchi Yasue, Abe Misao, Sobue Koki, Takenouchi Hiroyuki, Takadate Junko, Kamimura Masami, Katai Akiko, Kasai Daisuke, Minami Yumiko, Sugimoto Tatsuya, Michino Junko, Nagai Kazuhiro, Kumagai Mikako, Hasegawa Yuichi, Sato Hidehiro, Takahashi Koki, Fujii Satoshi, Otomo Naoki, Yonemura Yuji, Yoshida Masaya, Nagamine Keisuke, Fujiwara Koki, Maruyama Mitsuko, Lee Etsuko, Yamada Naotomo, Hashimoto Makoto, Buseki Yuji, Hasegawa Mayumi, Matsuura Hideaki, Ishikawa Shinsuke, Tanaka Kazuto, Osawa Toshiya, Shinohara Shigeru, Tatsukawa Yoshiaki, Sato Genshiro, Nagamura Tokiko, Matsunami Misako, Okamoto Aya, Oda Nozomi, Kumano Yumiko, Asahina Aya, Nakagiri Itsuro, Kochi Noriyo).