

TACO(transfusion-associated circulatory overload)をまだ集めていない。ドナーに起こった副作用も別系統で収集している。

**現在あげられている問題点：**

ある事例を報告すべきかどうかは報告者が決めること。どのカテゴリーに入れるかも報告者が決めること。評価側は、カテゴリーを変更できないこと、また報告に足らずとして却下することもできないこと。UK全体の評価と必ずしも一致しないこと。どの副作用を含めるかはまだ統一見解が出ていないこと。「重症」の定義が不明瞭なこと。

- アイルランド それぞれの病院がヘモビジランス係員を置いている。誤ったHb値に基づいた輸血もエラー(IBCCT)としてあげている。
- スロベニア 血液センターが情報を収集する。
- オランダ 義務的オンライン報告システムを採用し、きわめて参加医療機関が多い。TACOも収集する。
- ノルウェー 自発報告システムであるが参加率は高い。電子媒体による報告。HLA抗体産生、「輸血効果なし」も副作用としてあげられている。
- フランス 義務的報告制度。重症度ランクと輸血起因性ランクのナンバーをつけて報告している。1000製剤

に3つという高い発生率(報告率)。EUの勧告を入れて、ドナーの副作用も集めるようになった。

- カナダ 各医療機関は輸血安全係員を配置している。輸血が実際に行われる前に認められたエラーもカウントする。血漿分画製剤による副作用も報告する。
- デンマーク 自発無記名の報告制度。
- スペイン ドナーに関する副作用も集める。ヘモジデロージスも含む一方、ICBTを含まない。
- USA FDAは輸血死亡例を収集しているが、ヘモビジランスの中央組織というものが無い。

**G. 研究発表**

1. 学会発表

- 1) 佐竹正博：「Haemovigilance and Lookback Study in Japan」International Plasma Fractionation Association meeting(平成19年5月 京都)
- 2) 佐竹正博：「輸血細菌感染症と白血球除去・初流血除去の効果」北海道輸血シンポジウム(平成19年7月 札幌)
- 3) 佐竹正博：「Bacterial Contamination in Platelet Concentrate in Japan and the Introduction of Diversion System」The fifth Red Cross & Red Crescent Symposium(平成19年11月 バンコク)

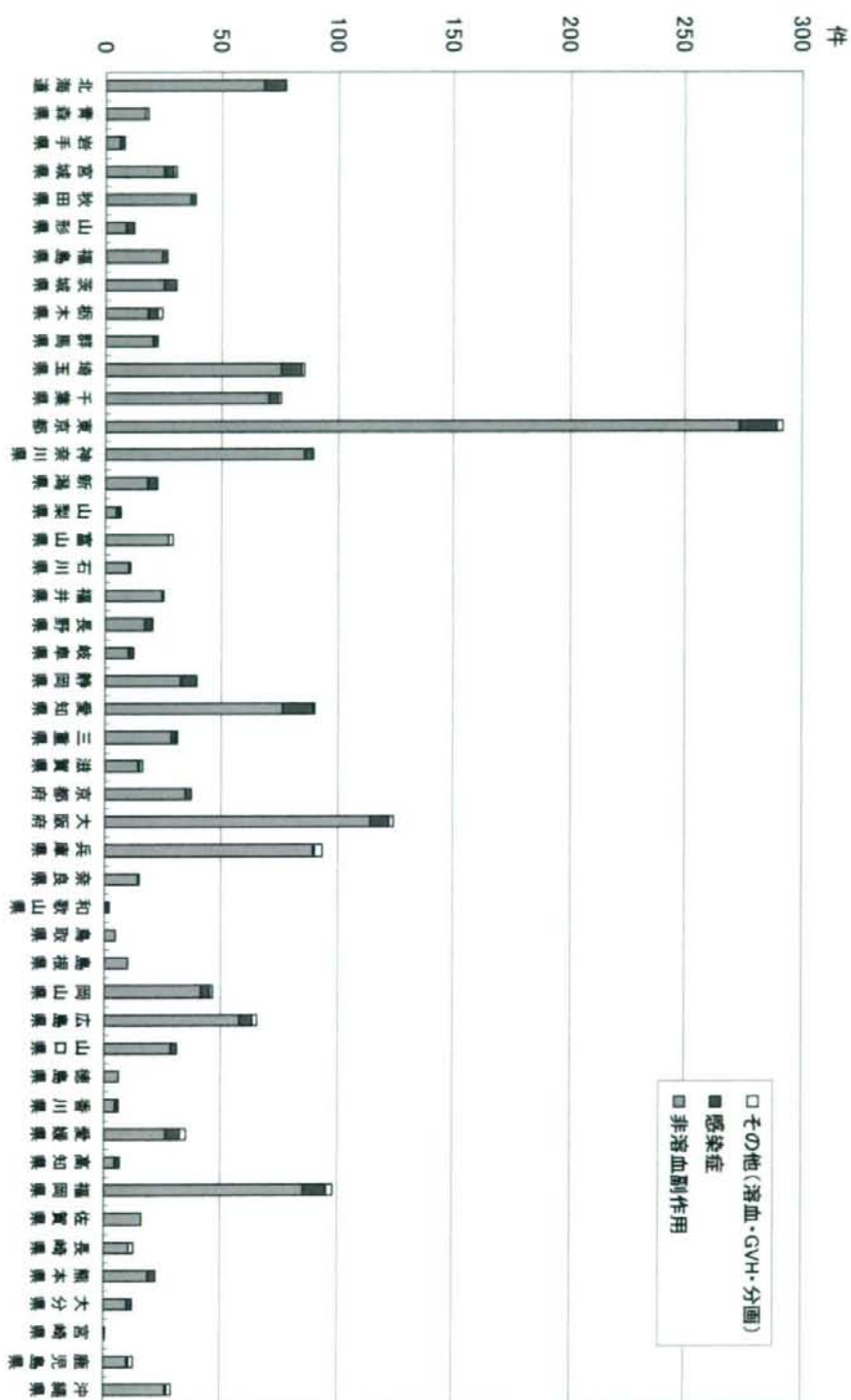


図 1. 都道府県別副作用・感染症報告数 (2007年)

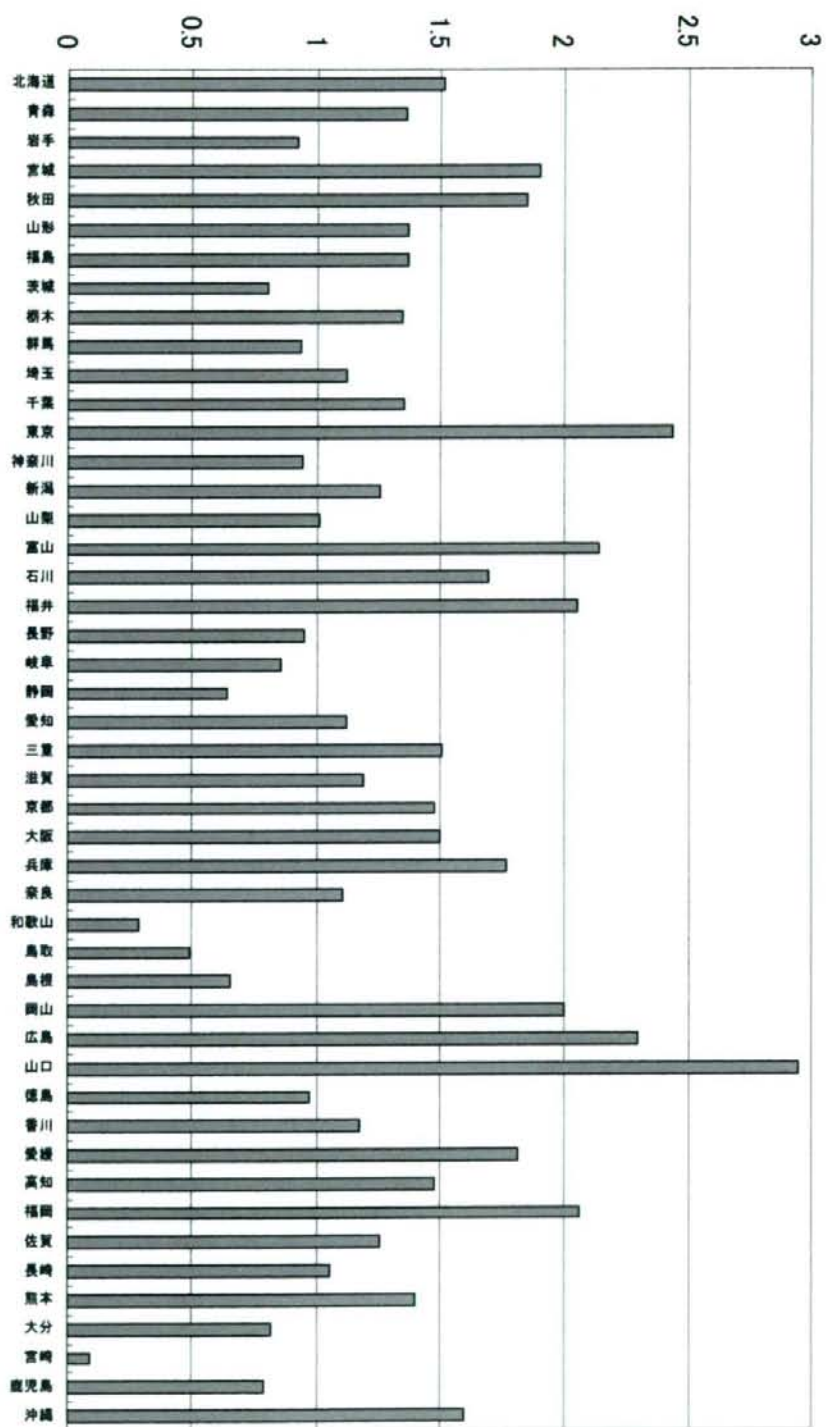
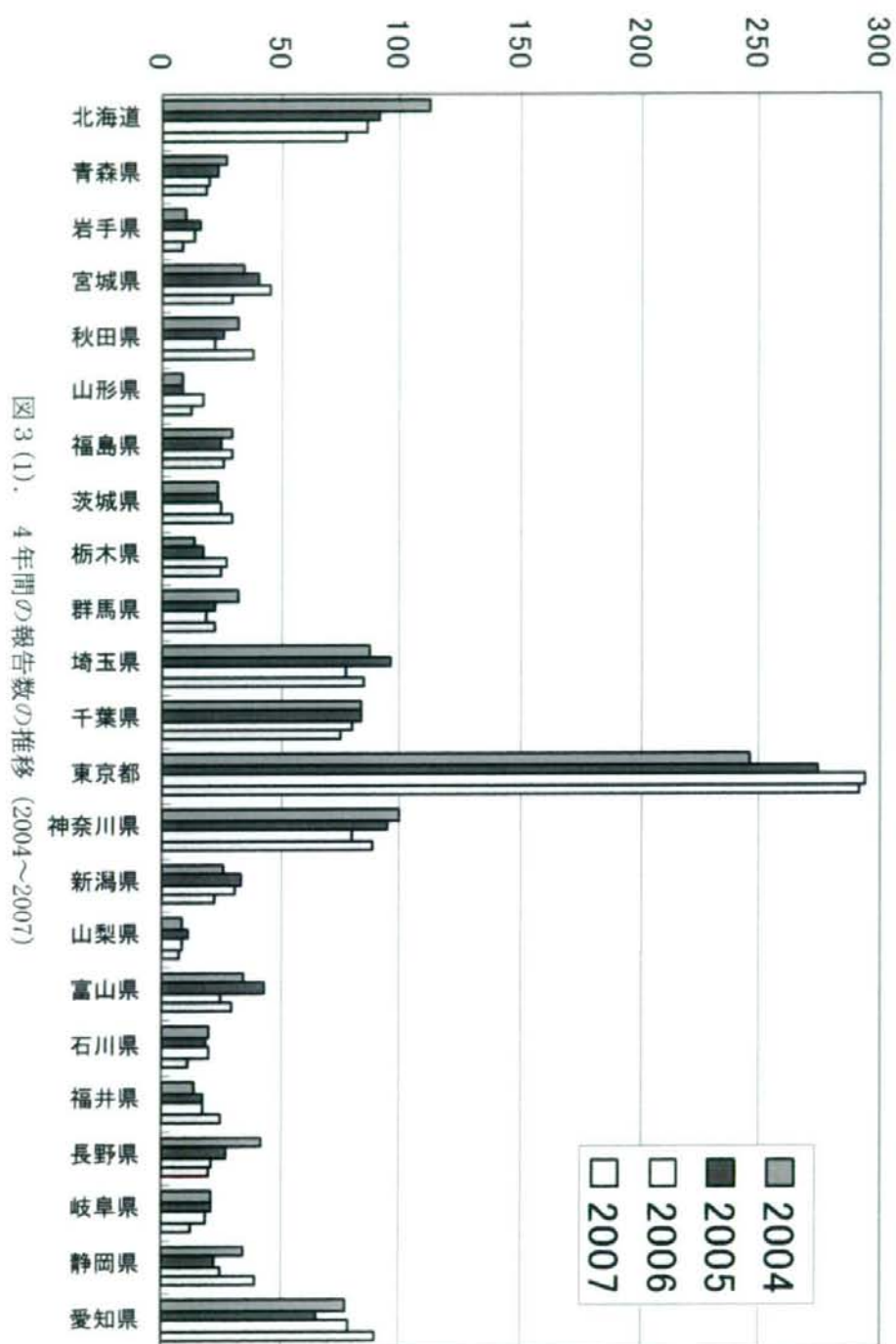


図 2. 人口 10 万人あたりの副作用報告件数



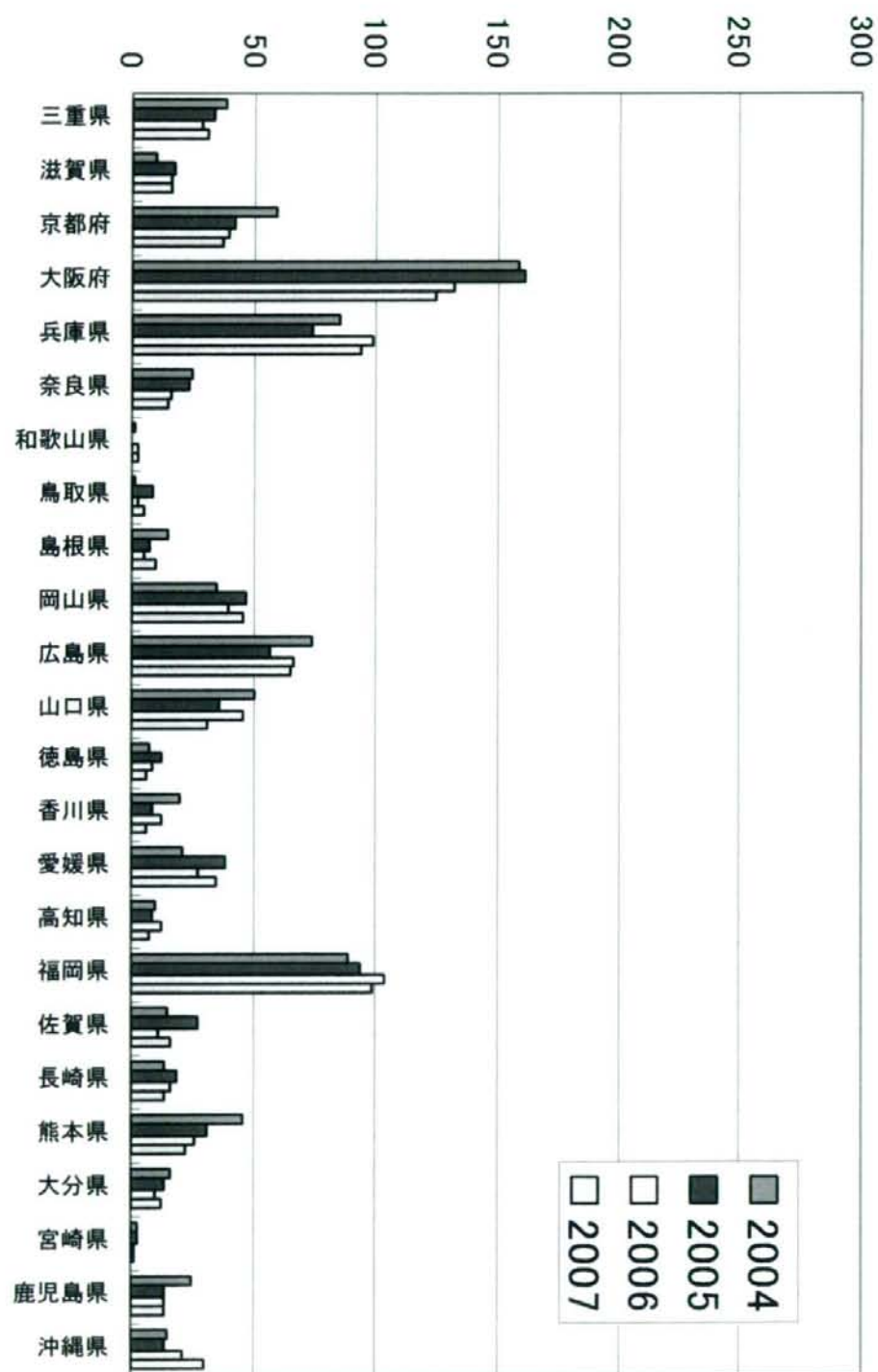


図3(2). 4年間の報告数の推移 (2004~2007)

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究  
分担研究報告書

研究課題

## 輸血実施施設の必要要件

研究分担者：田崎哲典 東京慈恵会医科大学附属病院輸血部 副部長  
研究協力者：星 順隆 東京慈恵会医科大学附属病院輸血部 部長

### 研究要旨

1989年の「輸血療法の適正化に関するガイドライン」以降、安全で適正な輸血療法を推進すべく、様々なガイドライン、指針が提示されてきた。1999年の「輸血療法の実施に関する指針」、「血液製剤の使用指針」は現在のわが国における輸血療法のスタンダードである。2003年には、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）」が施行され、法的にも整備されてきた。しかし、使用製剤の種類、量、頻度、更には規模や機能も異なる医療機関を対象に、一律に同一の基準を適用するには無理がある。即ちこれらを考慮した輸血療法の基準を明確にすることで、適正な輸血療法の推進が一層確実なものになると思われる。まず医療機関の輸血実施状況を、規模（病床数）、全麻手術件数をベースに推定し3群に分けた。これに輸血用血液製剤を扱うことの多い心臓外科手術、造血幹細胞移植術、血漿交換の有無を考慮し、各医療機関で輸血療法を行うにあたり必要な要件（案）を提示した。なお、各要件は上記の「指針」及び「血液法」に沿ったものとした。

### 1. 緒言

厚生労働省の資料によれば、現在、わが国には約107,900の医療機関（病院が約9,000、一般診療所が98,900）がある。一方、赤十字血液センターからの血液製剤の供給実績は約13,000の医療機関にのぼる。即ち全国の医療機関の約12%で輸血が行われている。ただその使用に関してはこれまで不透明な部分も多く、医師に任せっきりであったといっても過言ではない。しかしここ20年、安全で適正な輸血を目指し

様々な指針が策定された。2003年には、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）」が施行され、法的にも整備されつつある。赤十字血液センターを始め製造側の安全管理、医療機関の輸血療法もそれに沿って行われねばならず、最近はリスクマネジメントの取り組みにも積極的である。基幹病院では臨床検査技師による24時間輸血検査体制が導入されているが、特に認定輸血検査技師の関わりが安全性の向上に大きく寄与している。最近の報告で

は、ABO 不適合輸血は大規模病院で減少しているとされ、検査の自動化や、バーコード照合の普及なども含め、輸血管理体制が整ってきた証拠といえよう。

とはいえ「ABO、RhDの血液型検査が正しくできない施設でも輸血が行われている」との報告は<sup>2)</sup>、輸血という特定生物由来製品の扱いに関し、更に厳格な条件設定の必要性を感じさせる。即ち、病院の規模だけでなく、専門性や機能を考慮した輸血実施の必要要件を規定してもよいのではないかとも思える。但し現在の診療体系を大きく損ねる基準では現実的でない。従来規約を採用しつつ、合法的なminimum requirementを基準として、より適正な輸血療法に繋げる枠組みが望ましい。

## 2. 必要要件の設定

輸血は医師が患者の治療に必要と判断し、患者がそれを受け入れれば、どこの医療機関でも実施することができる。とはいえ細胞移植とも言うべき輸血が、即ちある一定のリスクを内包し、献血というボランティアから得られた貴重で有限な資源が、何の基準もなく安易に使用されることは許されない。1999年の「輸血療法の実施に関する指針」、「血液製剤の使用指針」は現在のわが国における輸血療法のスタンダードである。但し、使用製剤の種類、量、頻度、更には規模や機能も異なる医療機関を対象に、同一の基準を適用するには無理がある。即ちこれを考慮した輸血療法の基準の策定が必要と考える。

その際、以下の3点を念頭に置くべきであろう。(1) 基準はあまり細かくても、また現状から離れすぎても意味がなく、利用

価値が低くなること、(2) 安全で適正な輸血を行うには、いかなる施設でも確実に守るべき最低限の項目と、できるだけ取り入れられるべき項目、そして、可能であれば採用すべき項目の3つ程度とすること、(3) 医療機関の区分は病床数を基にするのが一般的であるが、更に輸血と関連性の高い診療科の有無など機能も考慮すること、である。

まず医療機関の輸血状況を、規模(病床数)、及び全麻手術件数をベースに推定し、3群に分けた。病床数に関しては、高野班の分類に従い、小規模(20~199床)、中規模(200~499床)、大規模(500床以上)とした<sup>3)</sup>。これに輸血と関連の深い診療内容、即ち心臓血管外科手術、造血幹細胞移植、血漿交換の有無を考慮し、各医療機関で輸血医療を行うにあたり、必要な要件(案)を提示することにした。なおお細目は、輸血を実施する上での重要性、2つの「指針」、法的側面(血液法)、および、藤井班のアンケート結果、日本輸血細胞治療学会I & AのARM (accreditation requirement manual)などを参照し記載した。

## 3. 法的必要要件

血漿分画製剤も含め、特定生物由来製品である輸血を行う上で必要最低の条件であり、法的にもその遂行が求められている。医師は責任を持って患者の病態から輸血の必要性を「指針」に照らして正しく判断しなければならない。インフォームドコンセントは輸血だけでなく医療における基本である。輸血後はその効果を評価し診療録に残さねばならない。記録の20年保管も義務づけられている。もし重大な副作用が生じた場合は速やかな処置は勿論のこと、直ち

に関連メーカー、及び厚生労働省に報告しなければならない。これらの条件は決して厳しいものではなく、輸血を行う施設においては当然の内容であろう。これらが遵守できない施設で輸血を行うことは原則、許されない。

#### 4. 必須項目

一般に輸血として用いる血液成分、即ち赤血球、血小板、血漿、また白血球（顆粒球）の輸注における重要な項目である。最も頻度の高い赤血球輸血はやはり ABO, RhD の検査ができない施設で行うべきではない。不規則抗体スクリーニング検査、交差適合試験もこの範疇であろう。しかし希にしか使用しないスクリーニング血球の準備は不経済であり、血球の劣化で抗体をチェックできなくなる可能性もある。陰性であれば交差適合試験はプロメリン法でよい。しかしスクリーニング陽性時には別機関に精査を依頼することになるし、プロメリンの非特異反応も含め、不適合の場合も同様である。従って両者が正しくできない施設では血液センターなど専門機関で行う事を条件とし、輸血は可能と思われる。

また輸血の実施手順、及び副作用に対する対応がきちんと明文化してなければならない。藤井班のアンケート結果では、輸血マニュアルがない、副作用報告システムがない、と答えたのは、300床未満の施設でそれぞれ、14%、4.3%であるのに対し、300床以上では、7%、1.3%と、大規模病院でより整備されているが、輸血を行う施設ではこれらの整備は必須と考える。欠陥が多く、希にしか輸血が行われない、或いは副作用に対する対応が不十分と考えられる施

設では、特段の理由がないかぎり、別の施設に紹介することが望まれる。

#### 5. 輸血療法の標準的項目

これらは通常の輸血療法を行っている施設全てでクリアすべき、或は導入が望ましい項目である。藤井班のアンケート結果では、輸血療法委員会の設置（開催は6回/年以上）、分画製剤を除く血液製剤の一元管理に関しては300床以上でそれぞれ98%、93%と達成率が100%に近づいている。24時間の輸血検査体制は輸血部単独では困難であるが、検査部全体で対応すればカバーできる。自己血は300床以上でも63%の実施率である。輸血の準備が必要な待機手術を行っている施設では、自己血が輸血の一選択肢であるから、患者の希望に沿った対応が求められる。その他、輸血部門の設置、検査技師は輸血専任、試薬・機器の精度管理などは輸血療法に望ましい目標である。

#### 6. 可能なら実現したい項目

輸血の実施までには、いくつかの重要なステップがあり、しばしば島に例えられる。輸血の適応の判断、インフォームドコンセント、輸血のオーダー、患者からの検体の採取、輸血前検査、保管管理、冷蔵庫からの取り出し、そして最終的にベッドサイドでの輸血である。つまりこれらの島々が、それらを結ぶ橋も含め、作業手順として整然としていなければならない。そして要所でそれまでの過程が正しく行われてきたかが確認でき、ルール違反は修正され、そして次のステップに進むといった積み重ねが重要であり、正しい輸血はその帰結である。即ち、過誤はシステムエラーといってもよ



い。輸血を日常的に行っている施設では、できるだけ導線を短く単純化し、過誤のない輸血が行われるよう、見直しが必要である。その方策として、検査の自動化、コンピュータの導入、輸血検査と製剤の保管管理など輸血全般の一元化などが挙げられる。藤井班のアンケートによれば300床以上の施設では、それぞれ60%、95%、93%の達成率であるから、決して難しい努力目標ではない。寧ろ必要になってきているといえる。輸血の責任者も、日本輸血細胞治療学会の認定医、或いは認定輸血検査技師であることが望まれる。認定医に関しては300床以上でも22%にすぎない。認定輸血検査技師は兼任も含めると62%と着実に増えており、今後、更にこの割合が増すことが期待される。

## 7. まとめ

以上、様々な背景を考慮し輸血実施施設の要件を表にまとめた。輸血を希にしか行わない施設は、別の施設に患者を依頼する方が、安全性、経済性に優れると思われる。しかし、医療環境、患者の居住、そして緊急性など、様々な背景があろうから、一概にそれを否定するわけにはいかない。その場合でも絶対的条件はクリアすべきである。血漿分画製剤についても薬事法上インフォームドコンセントを得ることが義務づけられているが、診療報酬の算定要件になって

いないため、疎かにされがちである。血漿分画製剤のみを単独で使用する施設は殆どないと思われるが、輸注の際にはこの条件は避けられない。

血液法の主旨に沿っても輸血が日常的に行われている施設では、少なくとも表の(0)～(2)の要件を満たすよう、環境の整備が望まれる。特に大学病院など基幹病院では、輸血が片手間に行われる状況にあってはならない。輸血は現代の高度先端医療を支える重要な要素であり、その多くが特定機能病院の主たる大学病院で行なわれていることを考えれば、輸血部門の設置を特定病院の承認基準に入れても良いくらいである。

何れにしろ安全かつ適正な輸血療法を目指して様々な方策が提案されているが、各医療機関の規模、機能に合った輸血療法の基準を明確にすることで、その推進が一層確実なものになっていくと思われる。

## 参考文献

1. 藤井康彦、他. ABO不適合輸血の発生原因による解析. 日本輸血細胞治療学会誌 53, 374-82, 2007.
2. 川島博信. 輸血検査の病院間格差を解消するために. 日本輸血細胞治療学会誌 54, 143, 2008.
3. 高野正義. 我が国における血液製剤の平均的使用量に関する研究. 血液製調査機構 85, 2-22, 2005.

表 輸血実施施設の必要要件

I. 輸血実施施設の必要要件の区分

(0) 法的要件

1. インフォームド・コンセント
2. 「指針」に準拠した輸血の実施
3. 記録の管理 (20 年)
4. 輸血責任医師
5. 輸血副作用の報告体制

(1) 必須項目

1. ABO、Rh(D)、不規則抗体スクリーニング<sup>※</sup>、交差適合試験<sup>※</sup>
2. 輸血手順書、文書化した副作用報告体制

(2) 輸血療法の標準項目

1. 輸血部門の設置
2. 輸血療法委員会の設置 (年 6 回以上の開催)
3. 検査技師は輸血専任
4. 24 時間輸血検査体制
5. 血液製剤の一括管理 (分画製剤を除く)
6. 自己血輸血の実施
7. 試薬・機器の精度管理

(3) 可能なら実現したい項目

1. 日本輸血細胞治療学会認定医、認定輸血検査技師
2. 輸血部で輸血検査、及び分画製剤を含めた全製剤の保管管理の一元化
3. 検査の自動化、コンピュータ照合など IT 化

※：血液センターなど専門の機関で行われ得る場合を除く。

II. 病院規模、機能別分類 (参考文献 3)

1. 病床数.....
  - ・小 (20~199 床)
  - ・中 (200~499 床)
  - ・大 (500 床以上)
2. 全麻手術件数 (／年・1 床) ....
  - ・なし
  - ・少 (2.00 未満)
  - ・多 (2.00 以上)
3. 心臓手術.....有無
4. 造血幹細胞移植.....有無
5. 血漿交換.....有無

Ⅲ. 輸血実施施設の必要要件 ー病院規模、機能別分類を考慮してー

病床数 \ 全麻手術件数 ( /年・1床)	無	少 ( <2.0 )	多 ( ≥2.0 )
小 (20~199床)	A	B	B
中 (200~499床)	B	B	C
大 (500床以上)	B	C	C

- A (輸血はまれにしか行なわれず) : 要件..... (0) + (1)  
 B (輸血は行なわれているが、A群C群に入らない) : 要件..... (0) + (1) + (2)  
 C (輸血が日常的に、大量に行なわれている) : 要件..... (0) + (1) + (2) + (3)  
 -----

- 註1) (0) は特定生物由来製品を使用する可能性のある施設では、全てに考慮されるべき項目であり、例えば 血漿分画製剤のみ使用の場合でも該当する。  
 註2) A, B群において、「Ⅱ. 病院規模、機能分類」の3~5の少なくとも1項目があれば、A群はB群に、B群はC群と、それぞれ要件を一段、厳しくする。  
 註3) A群, B群, C群はそれぞれ、病床数、全麻手術件数から輸血の実施状況を推察したものであり、適応には「Ⅱ. 病院規模、機能分類」の3~5以外に、実際の「輸血内容」即ち、輸血の種類、量、頻度、緊急度などが重要視される。

## 8. 健康危険情報

該当なし。

## 9. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tasaki T, Gotoh K, Fujii K, Sasaki S, Satoh S, Takadate J, Otsubo H, Hoshi Y: Accumulated cytokines in stored autologous blood do not cause febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion and Apheresis Science* 39, 15-19, 2008.

2) 田崎哲典:安全で適正な輸血療法確立—臨床医の立場から—。第6回東京都輸血療法研究会報告書、32-40、2008。

3) 田崎哲典:「輸血用血液製剤の保管管理、使用上の問題点」で思うこと。都臨技会誌、36 (5)、330-334、2008。

### 2. 書籍

1) 田崎哲典:自己血輸血におけるエリスロポエチンの考え方、使い方。編著 大久保光夫、血液製剤の考え方、使い方。中外医学社、東京、2008、199-202。

### 3. 学会発表

1) Tasaki T, Hoshi Y: Is X-ray examination using dye advisable prior to autologous blood donation? *Transfusion*, 48(suppl), 65A, 2008. (Montreal Quebec, Canada, 10月4~7日, 2008)

2) 田崎哲典、星順隆、猪狩次雄、菅原亜紀子、菅野隆浩、大戸斉:関節リウマチ患者の自己血貯血における保存前白血球除去の意義。日本輸血細胞治療学会誌、54 (2)、266、2008。[第56回日本輸血細胞治療学会総会、福岡、2008年5月25-27]

平成20年度厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究  
分担研究報告書

研究課題

輸血後GVHD予防のための放射線照射実施拡大に関する検討

分担研究者：浅井隆善 静岡県赤十字血液センター

研究要旨

輸血後GVHDはメカニズムがやや複雑で、リスクの分類が多岐である。現ガイドラインはこのメカニズムを理解しやすくするために説明を詳細に行ったが、その反面に、実施に際して輸血のリスクを分類理解することが、必ずしも容易でなかったことが否めない。その結果、可能性として、高いリスクであっても、そのことを見落として予防を怠る可能性が想定され、今後の輸血後GVHD発症に繋がることが懸念される。本研究では、これらの問題点を改善する方法について検討を行った。

1. はじめに

輸血後GVHDは致死率が著しく高く、これまでの発症者は例外的なケースを除いて、ほぼ前例が発症後数週間の経過で死亡している。この発症は輸血から10日～2週間後と時期隔てて発症するために診断が容易ではなく、かつては少なからず見逃されていたと思われる。

然るに、その病態が徐々に理解され、理論的にも輸血が原因であることが明らかとなり、確定診断の方法が確立されるにいたって、発症の頻度も解明されつつあった。しかし、その予後は頗る不良で、残念ながら輸血後GVHD発症後の進行を止めたり救命する方法は全く見いだされていない。

我が国は、骨髄バンクでのHLA一致提供

者が適合する確率が諸外国に比べて良いことから分かるように、保有HLAのHaplotypeが似ている人が多いが、このことは逆に、輸血後GVHDの発症も多いという不利な状況でもあると考えられる。実際、輸血後GVHD確定診断が得られた例は諸外国に比べて非常に多い傾向にあった。

2. 輸血後GVHD予防のためのガイドライン作成

そこで、日本輸血学会を中心として輸血専門家はその発症予防の必要性を認識し、適切な予防が取られるべくガイドラインを作成し、放射線照射を推奨した。

しかし当時は、自施設で放射線照射を出来る施設は限られており、血液センターは技術協力でのみの放射線照射を行っ

ている状態で、予防できる環境も十分ではなく、放射線照射適応の優先順位を示して、リスクの高い輸血に対して主に予防をするように呼びかけた。医療保険も優先順位を作ってリスクの高い輸血から医療保険算定を認めていった。しかし、リスクの必ずしも高くない輸血においても輸血後GVHDの発症が続き、厚生労働省から緊急警告が発せられた。また、理論的にも輸血後GVHD発症リスクのない輸血の方がむしろ希であることが判明するにつれて、同年末に、再度厚生労働省からの緊急警告が発せられに至り、医療保険でも全ての輸血に対して輸血用血液の放射線照射による予防の算定が認められる様になるとともに、平成10年（1998年）6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、赤十字血液センターより照射済み血液も供給されるようになるに至って、全国どこでも輸血後GVHD予防のために、輸血に際して放射線照射を行うことが出来るようになった。

### 3. その後の発症例の有無

しかして、漸く輸血後GVHD発症は減少し、2000年以降は我が国において血液センターから供給された血液の輸血による輸血後GVHD発症を認めていない。このことは、関係諸氏努力により、発症予防対策が功を奏した事例として認識されている。

このようにして輸血後GVHDは最も重篤な輸血合併症でありながら、我が国では解決されている過去の輸血合併症であると思われ始めている。しかしながら、非公式ではあるが、また血液センターから

供給された血液の輸血ではないが、輸血後に輸血後GVHDが疑われ、その重要な所見である血液中リンパ球のキメラ状態が認められた事例が平成19年に見られたとの情報が聴かれている。

これが、院内採血輸血による発症であるとすれば、先ず、院内採血輸血の必要性の妥当性に関する問題が指摘されるべきである。そして、この妥当性を除外したとしても、院内採血輸血においては、当日採血の新鮮な血液使用によるリスク、さらに、院内採血の供血者は親類縁者が多く含まれ、HLA一方向適合の輸血が行われる確率が高くなることのリスクを無視していることも大きな問題である。このような高リスクの輸血に際して放射線照射による輸血後GVHD予防を行わないことは危険であることを改めて啓蒙しなければならない。

### 4. 最近の放射線照射予防の現状

作年に行われた、日本輸血・細胞治療学会、日本臨床検査技師会の協力で行われた、輸血に関するアンケート調査において、約7%の輸血用血液が輸血後GVHD予防のための放射線照射が施されずに輸血に使用されているとの回答が寄せられていることが判明した。おそらく、緊急時の輸血に際して放射線照射が間に合わない、または、高カリウム血症を懸念する余りに誤った判断がなされた等の原因が考えられる。

### 5. 輸血後GVHD予防継続の重要性

我が国では輸血後GVHDの発症が報告されなくなって久しいが、そのために、輸血後GVHDの重篤性が忘れられてきたことと、その予防の重要性を教育継承

することが不十分になってきているとすれば、このこと自体を問題視しなければならない。

嘗ての経験から輸血後GVHDが必ずしも的確に診断されていない可能性も考えられ、最近9年間の発症例が報告されていないことに甘んじることは出来ない。

#### 5. 放射線照射の副作用と安全性

また、照射後血液の輸血によるカリウム負荷の程度や意味・リスクを正しく理解し、高カリウム血症を過剰に恐れないようにすることも必要である。現在のガイドラインは、照射を実施する設備や能力が限定された状況で輸血後GVHD予防することが迫られていたので、如何にリスクの高い輸血に優先的に予防するかを考慮して作成された。また、発癌性等の放射線照射による副作用も十分には実証されていない状況で、ある程度の慎重な放射線照射の適応判断も必要な時期に作成されたガイドラインである。

しかしながら、その後の継続的な観察では、放射線照射による明らかな重篤副作用は認められておらず、これは管理して予防が可能と考えて良いと考えられる。このように、安全に放射線照射が行える状況下では、如何に効率的に多くの輸血において、さらには、如何に全ての輸血において放射線照射による輸血後GVHD予防を行うかが重要となってきている。特に我が国は、世界中で最も多くの輸血後GVHDを経験し、世界に先駆けて殆

どの輸血に際して放射線照射が必要と判断してそれを実践してきたことから、一つの指針を提示できる立場にある。

#### 6. ガイドライン改訂の提案

現ガイドライン提示後約10年を経過しており、全国の血液センターにおいても放射線照射を必要に応じて実施する体制が整えられていること、放射線照射による副作用の懸念が当初の予想を超えていないことが実証されつつあると考える。また、カリウム値の上昇等の管理可能な副作用をコントロールし、不可逆的で重篤な副作用を如何に効率的に要望するかに重点をおいて、新たにガイドラインの提示を推奨したい。

また、過誤により未照射の輸血用血液を使用してしまうことを防ぐために、カリウム上昇の心配のない血小板製剤は全て照射済み製剤として、未照射製剤製造の廃止も考慮する必要があると思われる。さらには、赤血球製剤のカリウム値上昇の副作用を恐れる余り、必要な赤血球製剤の照射を怠る危険性を防ぐためには、赤血球製剤においても、全てに照射を行うことを推奨すべく、ガイドラインに盛り込むことを提案したい。

可能であれば、日本輸血・細胞治療学会に働きかけて、輸血後GVHD対策小委員会学会を組織し、ガイドラインⅣを改訂して、ガイドラインⅤを作製すべく、表1、2に改訂版輸血後GVHD予防の、要旨、基本方針を提示する。

表1. ガイドライン要旨の改訂案

(下線が改訂部分)

## 「輸血後GVHD予防の基本方針」

1. 輸血用血液の放射線照射による予防
2. 院内採血輸血の回避 (血縁者からの輸血回避、新鮮血輸血の回避)
3. 自己血輸血
- 4.

## 「輸血後GVHD予防のための院内体制の整備」

1. 輸血療法委員会で予防周知
2. 院内採血輸血回避
3. 全製剤照射

リスクのある基礎疾患・輸血を除外すると、放射線照射を必要としない輸血は希である。不十分なリスク除外による輸血後GVHD発症の危険性を重視すると、また、放射線照射の副作用発現が少ないことを考慮すると、むしろ、全製剤(新鮮凍結血漿を除く)照射を基本として予防する体制構築が推奨される。

## 「輸血後GVHD発症リスクの高い基礎疾患等」

1. 最もリスクの高い基礎疾患等
  - ①心臓血管外科手術
  - ②癌の外科手術
  - ③先天性免疫不全症
  - ④造血幹細胞移植
  - ⑤胎児、未熟児
  - ⑥新生児交換輸血
  - ⑦臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者
  - ⑧高齢者
  - ⑨大量出血・重篤な外傷
2. 上記に次いでリスクの高い基礎疾患等
  - ⑩悪性リンパ腫
  - ⑪白血病およびその他の造血器腫瘍
  - ⑫強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍
3. その他、医師が適応と認めた場合

輸血後GVHDの予後は頗る不良なことを考慮して、上記に類似した基礎疾患等は勿論、その他の輸血においても、全ての輸血に照射を考慮する。

## 「輸血後GVHD発症リスクの高い輸血用血液」

1. 血縁者からの輸血
 

血縁者(親子、兄弟)からの輸血用血液は、HLA一方向適合になることが多く、リスクが高い。院内採血輸血は、血縁者からの供血が多く、輸血後GVHDのリスクが非常に高いので、未照射で輸血してはならない。
2. 採血後期間
 

新鮮な血液ほど危険である。(採血後、保存日数を経るに従って分裂増殖能のあるリンパ球は減少する。

  - (1) 採血後3日間：
 

最もリスクが高く、適応疾患に限らず必ず全て照射をする。院内採血輸血は、当日使用する可能性が多く、輸血後GVHDのリスクが最も高いので、未照射で輸血



してはならない。

(2) 採血後14日間:

採血後14日間保存した血液でも輸血後GVHDが発症しており、リスクが高く、採血後2週間以内の血液に照射をする。

(3) 採血後2週間以上:

我が国では、採血後15日以上を経過した血液での発症は見られていない。しかし、リスクの高い基礎疾患の輸血では、採血後2週間以上の輸血用血液でも照射をする。

### 3. リスクのある血液製剤の種類

新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液にリスクがあり、照射の対象となる。

(全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、顆粒球濃厚液、新鮮液状血漿)

#### 「放射線照射線量」

血液製剤の全ての部分に対して15 Gy以上-50 Gy未満の範囲内で照射する。

#### 「放射線照射済み血液の扱い」

##### 1. カリウム値の注意

未照射の赤血球製剤に於いても、上清カリウム値は上昇しているが、照射後の赤血球製剤はより速く上昇するので、新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血ではカリウム負荷に注意する。

##### 2. カリウム値の許容

照射によるカリウム値上昇が許容されれば、放射線照射後も使用期限まで輸血に使用してよい。

#### 「輸血後GVHD発症後の対策と予後」

有効な治療法は確立されていない。発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿る。

表2. 輸血後GVHD予防の基本方針の改定案

(下線が改訂部分)

輸血後GVHDに対して有効とされる治療法はまだ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

1. 輸血用血液の放射線照射による予防

同種血輸血回避の努力が重要であるが、同種血輸血、特に採血後まもない血液を輸血する場合には、輸血用血液に放射線照射を行うことが最も有効な予防方法である。

2. 院内採血輸血の回避

同種血院内採血は適応が限られており、極力回避すべきである。少なくとも未照射での院内採血輸血をしてはならない。

(1) 血縁者からの輸血の回避

血縁者(親子、兄弟など)間では同一のHLAを共有することが多く、患者と供血者の間にHLAの一方適合(HLA one-way match)となる可能性が高い。従って、血縁者からの輸血は輸血後GVHD発症の危険が高く、回避すべきである。

(2) 新鮮血輸血の回避

新鮮な血液、特に当日採血同種血液の輸血は輸血後GVHDのリスクが高く、危険である。新鮮血輸血は極力回避すべきであり、新鮮同種血の未照射血輸血は禁忌と考えるべきである。

3. 自己血輸血

術前貯血式、希釈式、あるいは術中回収式などの自己血輸血を行い、同種血輸血の回避に努める。

4. 緊急輸血時の対応

緊急輸血が必要と判断され照射血液が即座に入手できない場合には、患者の救命を優先し、未照射血の使用を躊躇すべきではない。しかし、この場合には、輸血後GVHDのリスクと、輸血の緊急度についてインフォームドコンセントを行う必要がある。同時に、緊急輸血に備えて、常に照射済み血液が使用できるように、院内体制を整備しておく必要がある。

5. 白血球除去による予防効果は不確実

白血球除去フィルターを使用した血液によっても輸血後GVHD発症の報告があり、白血球除去による輸血後GVHD予防効果は確認されていない。

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業  
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究  
分担研究報告書

研究課題

輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する調査研究

分担研究者 下平 滋隆 信州大学輸血部 副部長  
主任研究者 藤井 康彦 山口大学輸血部 副部長

研究要旨

日本でのヘモビジランスには、独立した総合解析機構、日本赤十字社と輸血を行う全ての医療機関、安全対策の制度を講じる行政機関とのネットワークの構築が重要である。本研究では、医師、看護師をはじめ医療現場からの情報収集に基づいて、専門的な分析するための院内輸血副作用調査に関するガイドラインを示した。日本における輸血用血液製剤も、感染症検査による品質保証する発想からのパラダイム転換を図り、病原体不活化技術の導入を前提とした準備をする時期と考える。国々の血液事業の背景は異なるが、欧州で先行している輸血用血液の不活化システムは、ヘモビジランスの構築と連動して導入されてきた。日本では不活化技術の認知度が極めて低く、正しく情報開示されていないのが実情である。そこで、不活化技術、諸外国の動向、日本における必要性和課題、承認から導入へのプロセスについて提示することで、日本版ヘモビジランスの基盤整備につながることを期待する。

A. 研究目的

新規の血液製剤の承認および導入にも対応できる輸血副作用調査体制には、医療機関からの情報収集から、ヘモビジランスに至るネットワークシステムまで包括する課題である。本研究課題である院内輸血副作用監視体制は、その第一歩であり、日本赤十字社による輸血副作用の収集、分析技術を活かせる連携は不可欠である。将来の血液事業、行政による制度設立、国際競争力

のある学術事業の発展に貢献できる基盤作りの目的は、医療現場における安全で質の高い輸血の実践、国民医療・福祉につながることである。そのために最新かつ正確な情報を収集・開示することが求められている。

輸血用血液の安全性を考える場合、過去のトレンドを基礎とするとHBV、HCV、HIVの3種類のウイルスの輸血感染の阻止に大きな力を発揮してきたが、現在から将来を

考えた場合には、この過去のトレンドをベースに考えることは大きなリスクを抱えることが予見される。今後の輸血感染症防止のためには、検査のみによる品質保証する発想からのパラダイム転換を図り、日本においても病原体不活化技術の導入を準備する時期と考える。将来の輸血の安全水準を目に見える形で国民に示す必要があり、平成20年7月、日本赤十字社から「血小板製剤について不活化製剤の部分導入の準備」が示されたが、新規の製剤の承認・導入においては、ヘモビジランスの構築を前提とする。

一方で、輸血を専門としている医療従事者においても、輸血用血液製剤の不活化技術に関して、その認知度が極めて低いことが分かった。そこで、現状の輸血用血液の不活化技術、諸外国の動向、日本における必要性和課題、承認から導入へのプロセスの共通理解を得るために、情報収集・開示をする必要がある。

## B. はじめに

### 血液製剤の不活化に関する意識調査

平成20年度全国大学病院輸血部会議（平成20年10月2日・3日）における、参加の事前アンケート調査回答の68大学について、血液製剤の不活化に関する意識の定点観測を実施した。アンケート質問項目は、1. 血液製剤の不活化についてご存知でしたか？ 2. 我が国での不活化技術の導入について、該当機関比率を算出した（表1）。大学病院輸血部の専門職員のなかでも、40%の機関でほとんど知らないという回答であり、そのために我が国での不活化技術の導入に関する判断ができない割合（44%）が高くなってい

た。以上のことより、不活化に関する知識・情報共有することが、重要と考えた。

## C. 不活化に関する情報

### 1. 輸血感染症リスクと対策

日本赤十字社では、1999年以降、HBV、HCV、HIVの2次検査としてNAT（核酸増幅検査）が導入され、20人プールのNAT検査精度を高める努力により、輸血後肝炎は0.001%以下になった（図1）。医療機関に供給した血液検体を長期に保存し、遡及調査が出来る体制を敷き、全製剤の保存前白血球除去、初流血除去を導入している。医療機関では適正使用の推進、輸血前の患者検体保管、輸血後感染症検査が周知されている。

輸血用血液は年間1500～1800万単位（換算本数）が供給され、自発報告および遡及調査によりHBV感染者が年間10例前後、HCV例も判明している。2003年にはHIV感染例が確認され、E型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19感染例も報告されている。NATの精度を向上させ、啓発活動や問診を強化しても、献血者におけるHIVの感染者が増加（2008年上半期の献血抗体検査で58人にHIV陽性、2.316人/10万人）している社会背景がある（図2）。

1995年～2006年において、本邦での細菌感染症は5例の報告があり、2005～2006年の成分採血血小板における細菌汚染率は0.19%、*P. acnes*以外の細菌混入は0.06%であり、初流血除去はそのリスクを半減できる効果とされる（本研究の平成19年度 総括・分担研究報告書）。

一方で地球温暖化の影響による未知の病原体の出現と、グローバル化による感染リスクは確実に増大している（図3）。3年間で