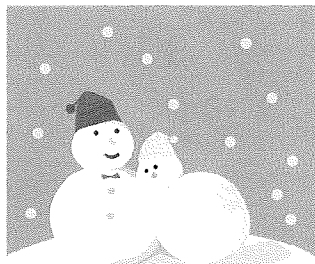




電子照合の課題

- 電子照合システムの運用ガイドライン
 - ベッドサイドの照合：一人versus二人
- 電子照合システム安定稼働のガイドライン
- 電子照合の未実施対策
 - 導入施設でも実施率が低い



5



輸血業務のIT利用の標準化

- 輸血実施時のPDAによる患者照合時のトラブル、輸血使用量調査への統計的集計が不十分である
- 輸血業務に関する標準的なIT利用ガイドラインの必要性が指摘されている

プログラム自体の共通化ではない！

24時間安定稼働が可能なハード・ソフトの仕様およびバリデーション

血液型・不規則抗体・血小板抗体等の基本的な表示機能の標準化

輸血業務統計手法の標準化

Symposium 4 Blood transfusion safety: Roles of medical directors and transfusion specialists

「安全な輸血と病院輸血担当者の責務」

Desirable Management System for Hospital Blood Transfusion

「安全な輸血-望ましい病院内輸血医療体制」

藤井康彦¹⁾、下平滋隆²⁾、浅井隆善³⁾、松崎浩史⁴⁾、田崎哲典⁵⁾、星 順隆⁵⁾
山口大輸血部¹⁾、信州大輸血部²⁾、静岡赤十字血液センター³⁾、
東京都赤十字血液センター⁴⁾、東京慈恵医大輸血部⁵⁾

厚生労働科学研究 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
医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班

Background

- There is a difference in the number of transfusion reactions according to the transfusion rate reported by each university hospital.
 - 全国大学附属病院輸血部アンケート調査では、各病院から赤十字血液センターへ報告された副作用報告数には大きな差があった。
- The report of transfusion error is not included in hemovigilance activity of the JRC Blood Center, and the level of risk including near miss is unidentified.
 - 輸血過誤の報告は、赤十字血液センターの副作用情報収集活動に含まれておらず、インシデントを含めた全体像が不明である。



Adverse Events Related to Transfusion

輸血に関連する有害事象

- IBCT (Incorrect or inappropriate blood component transfused) ≡ 輸血過誤
 - ‘Wrong blood’ events ≡ 患者・製剤の照合間違い
 - Inappropriate or unnecessary transfusions ≡ 不適切・不要な輸血
 - Over-transfusion ≡ 過剰輸血
 - Under-transfusion ≡ 過小輸血・失血死
 - Handling and storage errors ≡ 保管管理の間違い
- Near miss
- Acute transfusion reactions
- Delayed transfusion reactions

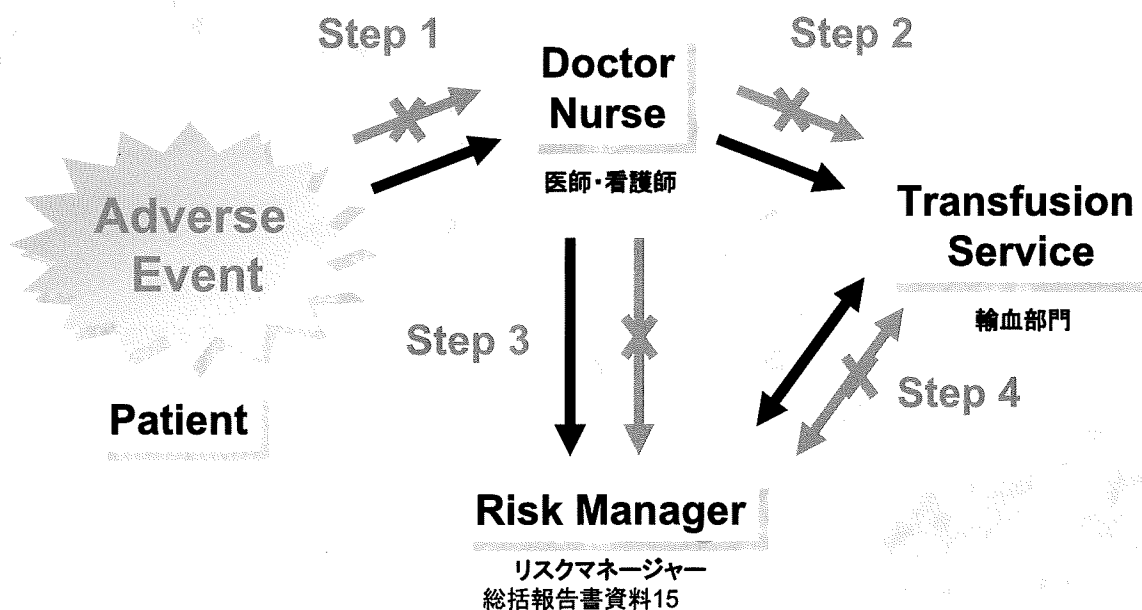


総括報告書資料15

3

Reports of Adverse Events Related to Transfusion within Hospitals

医療機関内での輸血に関する有害事象の報告



4

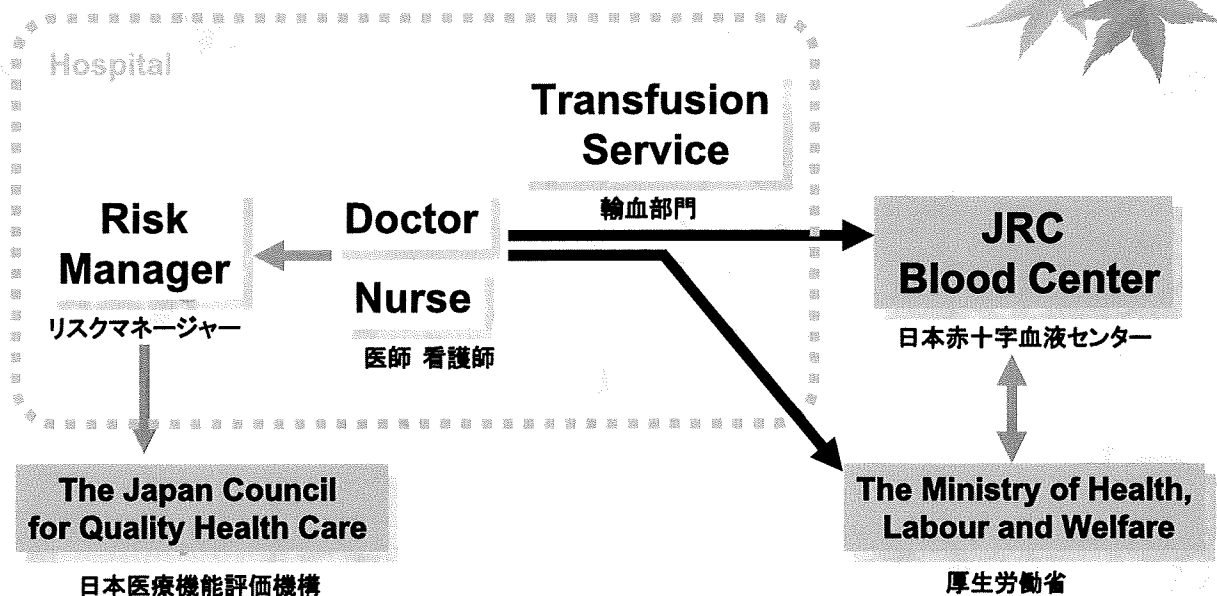
Recognition and Report of Adverse Events from Clinical Area to Transfusion Service

臨床部門での有害事象の認識と輸血部門への報告

Category of Adverse Events	Step 1 Recognition 認識	Step 2 Report 報告
'Wrong blood' events ≒患者・製剤の照合間違い	△~○	△~○
Inappropriate or unnecessary transfusions ≒不適切・不要な輸血	×~△	×
Near miss	○	×~△
Acute transfusion reactions	△~○	△~○
Delayed transfusion reactions	×~△	×~△

Reports of Adverse Events Related to Transfusion to JRC Blood Center

日本赤十字血液センターへの有害事象の報告



Management System for Transfusion Safety

安全な輸血療法の実施体制

- Clarification of roles of hospital transfusion committee
 - 輸血療法委員会委員の役割の明確化
- Clarification of roles of medical director
 - 輸血責任医師の役割の明確化
- Clarification of the minimum requirement of human resources and equipment for transfusion therapy
 - 安全な輸血療法の実施に必要な設備・人員の明確化
- Reports of adverse reactions: Introduction of transfusion safety manager
 - 病院側報告体制: 輸血安全監視員制度の導入
- Standardization of information technology for transfusion in the hospital
 - 輸血療法の安全性向上、副作用調査等の精度向上のためのITシステムの標準化

Feedback from hemovigilance in Japan is important to establish the management system for transfusion safety

総括報告書資料15



7

Ideal Hemovigilance System for Transfusion Safety in Japan

望ましいヘモビジランスのあり方

- Record hemolytic reactions including ABO-incompatible transfusion
 - 異型輸血や溶血性輸血副作用を可能な限り吸い上げる
- Record near misses
 - ニアミス、ヒヤリ・ハット事例も集積される
- Consideration of the way to notify society of transfusion errors and how society should respond
 - 輸血医療での過誤に関する情報の社会への発信の仕方、社会の対応の在り方を含め検討する
- An open hemovigilance system, which could generate historical controls, should be established
 - historical control のデータをとるために、一般に開放されたヘモビジランスシステムを構築する
- Collect data assessing the effect of blood transfusion therapy
 - 輸血効果を測る指標のデータ集積する

総括報告書資料15



8

Conclusion

In order to establish a management system for transfusion safety, feedback from hemovigilance and improvement of the Guideline for Transfusion Practice in Japan are important.

安全な輸血療法の実施体制の実現のためには、輸血療法の指針等の制度上の整備、ヘモビジランスシステムからのフィードバックがキーポイントになる。

Financial support: Part of this study was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (Regulatory Science).

II. 分担研究報告

平成21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
医療機関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universal irradiationへの検討

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、リスクが多岐であるために、発症のメカニズムを理解しやすいようにガイドラインを作成したが、実際に照射の適応を判断する際には、解釈に一定の幅が生じることになった。つまり、輸血後GVHD発症のリスクと、照射による高カリウム血症等のリスクとを常に比較して判断しなければならず、緊急輸血時には未照射血使用を容認した施設と、緊急輸血時にも、新鮮凍結血漿を除く全製剤の照射を行うように準備した施設とに分かれることになった。

一方、血液センターの設備や能力は、必要な照射を行うことが出来るまでに整備されてきている。このことから、新鮮凍結血漿を除く輸血用血液に対する全照射 (universal irradiation) を勧めることで、未照射血液の輸血を無くすことにより、輸血後GVHD発症の予防対策を徹底させるべく検討した。

1. はじめに

輸血後GVHDは極めて重篤な輸血副作用であり、予後は頗る悪いことから、発症予防が対策の根幹である。しかし、複雑な発症メカニズムのために、リスク分類が多岐になり、リスクの程度に合わせた対応を取ることは必ずしも容易ではない問題も伴っている。

それは、これまでのガイドラインが輸血のメカニズムの理解を求めて説明を加えて、リスクの強さに従って予防対策の強化を求めた結果、輸血後GVHD発症

のリスクと、照射を行ったことによる高カリウム血症等のリスクとを常に比較して判断しなければならず、緊急輸血時の未照射血使用を容認した施設と、緊急輸血時にも、新鮮凍結血漿を除く全製剤の照射を準備した施設とに分かれることになった。そして、リスクに応じた対応は施設によって必ずしも一定ではなく、それらの施設における緊急時の未照射血輸血容認が重複した場合の輸血後GVHD発症リスクを考えると、新たな対策を必要とすると思われた。

一方で、2000年から発症の報告を見ていないことは、これまでの対策が効を奏していると考えられ、喜ばしいことであるが、同時に、この間に輸血後GVHDの重篤さや予後不良であることの認識が薄れて来ることの懸念が生じてきている。

2. 医療現場における照射実施状況

一昨年に行われた、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%の施設で輸血後GVHD予防のための放射線照射が実施されていない輸血が行われたとの回答が寄せられていることが判明した。そこで、一地域における照射実施状況を調べるために、静岡県合同輸血療法委員会（長田広司会長）の協力にて、県内施設における調査を行った。その結果、アンケートに答えた49施設の主要医療機関の中で、未照射の輸血用血液を供給を受けているのは14施設であった。この中では、緊急時も含めて全ての輸血用血液（FFPを除く）に照射を行っているとしたのは12施設（86%）であったが、無記入の1施設と共に、他の1施設（7%）では“（緊急時の照射は）していない”と答えていた¹⁾。これは、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等の判断がなされたことが理由として考えられる。

さらに、同輸血療法委員会では「県下の医療機関における輸血療法の適正化」に関するシンポジウムのなかで、「院内

採血による同種輸血を考える—その背景とは—」のタイトルで、婦人科的出血時による止血困難例に対して院内採血を実施し未照射で使用した例の紹介があった²⁾。これは、静岡県合同輸血療法委員会の委員が現地に調査にうかがい、当該医療機関の寛大な配慮により実情を聞かせていただいた報告である。この例では、救命を重視する余り、院内採血に頼って未照射で使用したが、結果的に患者は救命され、輸血後GVHDの発症も免れている。しかしながら、これは、非常に輸血後GVHDのリスクが高い輸血であり、このような輸血が行われる限り、早晩に輸血後GVHDの発症する可能性は少なくない。

この実情は、静岡県に限られたことではなく、類似の状況が全国に於いて見られていると考えた方が良いであろう。特に、院内採血による輸血副作用は、赤十字血液センターに副作用報告が成されない。従って、院内採血による輸血後GVHD発症の危険性については、実情の把握が出来ずに隠蔽されてしまう可能性が高く、問題として残されている。

3. 輸血後GVHDのリスクと照射の適応

日本輸血学会が中心となって、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が、当初は、自施設で放射線照射の出来る施設は限られており、血液センターも技術協力として放射線照射をしている状態で、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が、輸血後GVHDの発症が続き、厚生労働省から二度の緊急警告が発せられ、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った。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、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。

しかし、照射による副作用を心配する余りに、直前まで照射をしない施設がみられ、緊急時に照射が間に合わない可能性がある。また、ガイドラインⅣの“「3」輸血後GVHD予防の基本方針”の“(6)緊急輸血時の対応”に“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。”との記載について、拡大解釈されていることも否めない。”

4. 輸血用血液の放射線照射による発癌性

ガイドラインⅣの“【4】今後の課題”の“「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性”の“(1)血液細胞の発癌性”の中で、“15Gy-50Gyの放射線量域では照射による殺細胞効果が発癌誘発効果を大きく上回るため、自己複製能を有するリンパ球や造血幹細胞が発癌するリスクはきわめて低いと推定される。しかし、ヒトでの安全性は十分確認されていない。”と述べて、注意深く見

守っているが、現在までに報告はない。今のところ、理論的に考えている安全性が立証されてきていると考えられる。

5. 高カリウム血症の影響

赤血球膜は放射線照射によって陽イオンの透過性が高まり、細胞内にある高濃度のカリウムが細胞外に漏れ出やすくなり、結果として赤血球製剤の上清カリウム値が上昇する。このことから、大量輸血、および腎不全患者や小児等に対する輸血では注意する必要があるが、このことの過度な懸念から、照射による予防が制限されていることが考えられる。この対策として、麻酔科専門医の意見を取り入れることと、日本輸血・細胞治療学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、対応するように働きかけることの必要性が考えられた。

6. 血液センターにおける照射能力

現在の赤十字血液センターにおける放射線照射能力は、必要な指示に対して応じるキャパシティは保有しており、照射装置を保有している施設の緊急時使用のための照射済み製剤を供給することも可能である。従って、夜間緊急時等で、自施設での照射が間に合わず、未照射血以外に在庫が無い場合には、血液センターからの照射済み製剤の供給を依頼することに問題はない。

7. 輸血後GVHD対策小委員会の結成

以上の理由からガイドラインの見直しをする必要が考えられ、日本輸血・細胞治療学会に働きかけて輸血後GVHD対

策小委員会を再度結成して、これらの問題を解決すべく活動を開始した。大学病院輸血部医師3名（内科系1名、小児科系1名）、大学病院麻酔科医師1名、赤十字血液センター医師4名からなる8名の委員の選定後、平成21年2月16日にメーリングリストを開始して、委員会活動を始めた。上記に記載した諸問題を、メーリングリストで討議した後に、5月の日本輸血・細胞治療学会総会開催時、8月の夏期期間中、及び11月の同秋季シンポジウム開催時に委員会を開催して、相互討論による検討を行った。12月に至りガイドラインが纏まり。平成1月に学会ホームページに公表した。

8. 終わりに

我が国は、諸外国に比べて保有HLAのHaplotypeが類似している人が多いことから、骨髄バンクでのHLA一致率と同様に、輸血後GVHDの発症も多いことが理論的にも考えられる。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。

特に我が国は、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。今後も、輸血後GVHD予防のあるべき姿を模索して、諸外国に発信する必要があるであろう。

<参考文献>

1. 田中克典：静岡県における血液製剤適正使用のための調査票【解析結果】．平成20年度静岡県合同輸血療法委員会一事業報告一．19-40，2009．
2. 飛田規：院内採血による同種血輸血を考える—その背景とは—．平成20年度静岡県合同輸血療法委員会一事業報告一．51-59，2009．

会告

平成 12 年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後 G V H D の確定症例の発症は認められず、予防対策が効を奏していると思われます。しかし、2007 年および 2008 年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明しています。

この事実を受けて、厚生労働省は、平成 21 年 2 月に、輸血後 G V H D 予防対策の強化を含む「輸血療法に関する実施指針」の一部改訂を行ないました。本学会では、さらに全ての輸血について放射線照射による予防を推進するべく、「輸血による G V H D 予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインⅣ」の一部を改正し、新たに「輸血による G V H D 予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインⅤ」として公表いたします。

要旨を以下に掲載いたしますが、全文（別ファイル）を御一読下さい。

日本輸血・細胞治療学会 輸血後 G V H D 対策小委員会

—輸血による G V H D 予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインⅤ（要旨）—

「1」輸血後 G V H D の病態と原因

1. 輸血後 G V H D の病態

重篤な輸血合併症であり、有効な治療法はない。
発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿っている。
発症予防が唯一の対策である。

2. 輸血後 G V H D の原因と危険因子

(1) H L A 一方向適合 (H L A one-way match) (2) 免疫不全状態 (3) その他
血縁者（親子、兄弟）からの血液は、H L A 一方向適合になる可能性が高い。

「2」輸血後 G V H D 予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射
2. 緊急輸血時の対応
3. 院内採血輸血の回避
4. 自己血輸血の推進
5. 予防のための院内体制整備

「3」輸血後 G V H D 予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
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)
 2. 放射線照射線量
血液製剤の全ての部分に対して 1.5 Gy 以上—5.0 Gy 未満の範囲内で照射する。
 3. 放射線照射済み血液の扱い
カリウム値の上昇に注意（新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血等）。
-

平成22年1月1日

日本輸血・細胞治療学会「輸血後GVHD対策小委員会報告」

日本輸血・細胞治療学会 輸血後GVHD対策小委員会

藤井康彦 浅井隆善 稲葉頌一 稲田英一
長田広司 高橋孝喜 田所憲治 南 陸彦

見出し項目一覧

【1】はじめに

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

－ガイドライン要旨－

－ガイドライン本文－

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態
2. 輸血後GVHDの原因と危険因子
 - (1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)
 - (2) 免疫不全状態
 - (3) HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件
 - (4) 発症リスクの高い輸血用血液
3. 輸血後GVHD発症後の対策
 - (1) 確定診断
 - (2) 治療法

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射
2. 緊急輸血時の対応
3. 院内採血輸血の回避
4. 自己血輸血の推進
5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「3」輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
 - (1) 放射線照射の適応
 - (2) 放射線照射の対象となる輸血用血液の種類
2. 放射線照射線量
 - (1) 予防に必要な照射線量
 - (2) 諸外国に於ける放射線照射線量の表現
 - (3) 我が国に於ける放射線照射線量の表現
3. 放射線照射済み血液の扱い (表1、表2、表3)
 - (1) 血液上清カリウム濃度の変化
 - (2) 血液細胞成分の変化

【3】血液照射装置管理マニュアル

「1」血液製剤照射装置の概要と特性

1. γ 線源
2. X線源

「2」装置の保守管理

1. γ 線血液製剤照射装置
2. X線血液製剤照射装置

「3」線量測定および線量分布測定

1. γ 線源装置
2. X線源装置

「4」照射済みの確認手段

1. アルカリハライド結晶式
2. 写真フィルム感光式

【4】我が国に於ける対策の経緯 (表4)

【5】今後の課題

「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性

1. 血液細胞の発癌性
2. 血液細胞中ウイルスの突然変異
3. 輸血効果に対する影響
4. カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

＜主な変更部分＞

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

「1」輸血後GVHDの病態と原因

ガイドラインⅣの「1」を“1. 輸血後GVHDの病態”に、ガイドラインⅣの「2」を“2. 輸血後GVHDの原因と危険因子”として4項目に再編した。さらに、ガイドラインⅣの「9」を“3. 輸血後GVHD発症後の対策”に移動した。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

ガイドラインⅣの「3」輸血後GVHD予防の基本方針を「2」に移動し、さらに、(5)輸血用血液の放射線照射による予防」の項目を「1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射 ()」の項目に変更した。

ガイドラインⅣの「(6)緊急時の対応」の項目の記述改訂：「2. 緊急輸血時の対応：緊急輸血が必要と判断されABO同型の照射血液が即座に入手できない場合には、本学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、照射された異型適合血を使用する。また、本ガイドラインに基づいて緊急時輸血対応のインフォームドコンセントを取得する必要がある。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べきである。」

ガイドラインⅣの(3)(4)を“3. 院内採血の回避”に統合再編した。また、「8」を“5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備”に移動し、「・・・輸血後GVHD発症防止のために、院内採血未照射血の輸血が防止される体制を構築すべきである。輸血実施に際しては、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射による予防を実施するために、放射線照射装置のない医療機関では、血液センターに放射線照射済み血液に限定して供給依頼をするべきである。また、院内に放射線照射装置を保有している施設であっても、24時間体制で血液照射ができる院内体制の整備が困難な場合には、緊急時に照射済み日赤血を使用することによって、全ての輸血について輸血後GVHDを予防すべきである。」等の記述改訂を行なった。「(6)白血球除去フィルターの予防効果は不確実」の項目は削除した。

「3」輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液

ガイドラインⅣの「4」輸血用血液の放射線照射の適応の項目と「5」放射線照射の対象となる輸血用血液の項目を統合して、“1. 輸血用血液の放射線対象となる血液”とした。また、「新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際して輸血用血液の照射を実施すべきである。・・・(新鮮凍結血漿による輸血後GVHDの発症は確認されていない。)」等の記述の改訂を行なった。

ガイドラインⅣの“「6」放射線照射線量”を“2. 放射線照射線量”に移動した。ここでは、照射条件に関して、諸外国の論文では中心線量で記載している場合が多いが、我が国では、習慣的に最低線量の数値を用いて表現している点について記述を追加した。

またガイドラインⅣの“「7」放射線照射済み血液の取り扱い”を、“3. 放射線照射済み血液の取り扱い”に移動再編した。そして、ガイドラインⅣの「図1」を削除し、新たに「表2 赤血球製剤中の上清内カリウム総量」を追加した。

【3】血液照射装置管理マニュアル
一部の文章表現を修正した。

【4】我が国に於ける対策の経緯

“はじめに”に記載されていた、過去の経緯を分離独立させて、この項目に記載した。

【5】今後の課題

「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性

「(4) カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続」の項目を追加して、ガイドラインⅣの「2」患者救済制度の構築の項目を削除した。

【1】はじめに

輸血後GVHDは、救命困難で重篤な輸血合併症であり、我が国に於いても少なからず発症していることの確認から、本学会に於いて平成4年1月1日「輸血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を作製して公表し¹⁾、平成11年1月までに3度の改訂を行っている²⁻⁵⁾。平成10年、放射線照射血が承認されて供給されるようになり、平成12年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例の発症は認められず、予防対策が効を奏していると思われる。

しかし、暫く発症をみないことによって輸血後GVHDの重篤性や予防の必要性に対する認識が薄れることは回避すべきである。然るに、2007年および2008年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明している。この事実を受けて、厚生労働省は、平成21年2月に、輸血後GVHD予防対策の強化を含む「輸血療法に関する実施指針」の一部改訂を行なった⁶⁾。

本学会では、赤十字血液センターが必要な照射体制を整えていることから、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血について放射線照射による予防を推進するべく、輸血後GVHD予防対策徹底に向けてガイドラインを改訂したので、公表する。

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

－ガイドライン要旨－

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

重篤な輸血合併症であり、有効な治療法はない。
発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿っている。
発症予防が唯一の対策である。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

(1) HLA一方向適合 (HLA one-way match) (2) 免疫不全状態 (3) その他
血縁者(親子、兄弟)からの血液は、HLA一方向適合になる可能性が高い。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射
2. 緊急輸血時の対応
3. 院内採血輸血の回避
4. 自己血輸血の推進
5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「3」輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
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)
2. 放射線照射線量
血液製剤の全ての部分に対して1.5 Gy以上－5.0 Gy未満の範囲内で照射する。
3. 放射線照射済み血液の扱い
カリウム値の上昇に注意(新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血等)。

－ガイドライン本文－

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

輸血後GVHDは、輸血用血液中に含まれる供血者のリンパ球が排除されず、むしろ患者のHLA抗原を認識し、急速に増殖して、患者の体組織を攻撃、傷害することによって起きる病態である⁷⁻⁸⁾。以前は、免疫不全の患者にのみ発症すると考えられていたが⁹⁾、原病に免疫不全のない患者でも、HLA一方向適合(HLA one-way match: 「1」2. (1)参照)を主要な条件として発症することが明らかになっている¹⁰⁻¹⁴⁾。

典型的な輸血後GVHDは、輸血を受けてから1-2週間の後に発熱・紅斑が出現し、肝障害・下痢・下血等の症状が続き、最終的には骨髄無形成・汎血球減少症、さらには多臓器不全を呈し、輸血から1ヶ月以内にほとんどの症例が致死的な経過をたどり、非常に重篤な輸血合併症である⁸⁾。治療法は未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。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

輸血後GVHDを発症する場合の、供血者由来リンパ球が患者体内で生存増殖して患者を傷害する原因や因子としては、以下が考えられている。しかし、輸血に際して、これらの危険因子を予め除外することは困難である。

(1)HLA一方向適合(HLA one-way match)

HLA一方向適合(HLA one-way match)とは、患者が供血者を認識する方向ではHLAが適合しているが、供血者が患者を認識する方向では不適合である条件が重なった場合を称している。この条件では、患者は供血者のリンパ球は拒絶しないが、供血者リンパ球は患者リンパ球や組織を認識して増殖し、患者の死に至るまで傷害する¹⁵⁻¹⁶⁾。

①非血縁者間におけるHLA一方向適合

日本人の非血縁者間におけるHLA一方向適合の確率は、数百回に一回とされている⁸⁾。通常の輸血に於いて、HLAの組合せを事前に検査することは、困難である。

②血縁者間のHLA一方向適合

血縁者間輸血では、同一HLAを共有していることが多く、HLAの一方向適合になる可能性が高いので、特に危険である。

(2)免疫不全状態

免疫機能が低下している患者では、HLA一方向の存在と関わりなく供血者リンパ球が排除できないために、輸血後GVHDを発症し易い⁹⁾。この原因と思われる発症例として、次の基礎疾患が報告されている¹⁷⁾。

- ・先天性免疫不全症
- ・造血幹細胞移植、臓器移植
- ・胎児、新生児「特に低出生体重児」
- ・白血病、悪性リンパ腫
- ・強力な抗癌剤投与
- ・放射線照射
- ・免疫抑制療法を受けている患者

(3)HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件

明らかな免疫不全のない患者の輸血に於いては、HLA一方向適合が関与していると考えられているが、さらに、次の条件の輸血において多く発症している¹⁷⁻¹⁸⁾。

- ・外科手術(特に心臓血管外科例、担癌症例、重篤な外傷例、急性の大量出血例)
- ・高齢(本邦報告例では8割以上が65才以上の高齢者である)
- ・初回輸血(頻回輸血経験者より危険性が高い)

(4) 発症リスクの高い輸血用血液

免疫応答と分裂増殖の能力（活性）のある供血者リンパ球が輸血に伴い患者に輸注されることが、輸血後GVHD発症のリスクになる。

①新鮮な血液の使用

新鮮な血液、特に採血後3日以内の血液が特に危険である。

②採血後14日間までの血液

リンパ球の機能は採血後次第に低下するが、採血後14日間保存した赤血球濃厚液での発症例も報告されており、少なくとも採血後2週間までのリンパ球には免疫応答と分裂増殖能力（活性）が残されていると考えるべきである¹⁷⁾。

③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は活性のあるリンパ球が含まれる可能性がある。現在供給されている輸血用血液は、大部分の白血球が除去されているが、残存するリンパ球によるGVHD発症のリスクは否定されていない¹⁹⁾。

3. 輸血後GVHD発症後の対策

(1) 確定診断

臨床症状および一般検査所見から輸血後GVHDが疑われる症例が現れた場合には、輸血責任医に相談するとともに、血液センターにも協力を求め、共同で診断と原因解明に努める。

確定診断は、臨床症状および一般検査の所見とともに、患者末梢血リンパ球のキメラ状態を証明することが必要である¹⁹⁻²⁰⁾。リンパ球キメラの証明にはHLAの型判定、あるいはDNAにおけるマイクロサテライトなどの多型性を指標とする方法が現在最も有効とされている²¹⁾。この検査には血液センターの協力が得られる。

(2) 治療法

有効な治療法はまだ確立されていない。しかし、輸血後GVHDが確定した場合には、輸血の専門医に相談し、最新の情報による治療法を試みるべきである。対症的には、骨髄移植の直後に準じた強力な支持療法が先ず必要とされ、白血球減少、血小板減少、多臓器不全に対して、無菌管理、抗生剤投与、蛋白分解酵素阻害剤投与が行なわれている^{8, 10-22, 22-23)}。この支持療法とともに、供血者リンパ球排除の為の治療処置が必要とされるが、未だ有効な方法は確認されていない。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

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. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射

同種血輸血回避の努力が重要であるが、同種血輸血に際して、新鮮凍結血漿を除く全ての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。発症リスクの高い血液を選別して照射することは、確実性に乏しく、輸血後GVHDの予防を徹底するためには、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射することが推奨される。特に、採血後まもない血液等のリスクの高い血液を輸血する場合には、確実に照射されていることが必要である。

2. 緊急輸血時の対応

緊急輸血が必要と判断されABO同型の照射血液が即座に入手できない場合には、本学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、照射された異型適合血を使用する。また、本ガイドラインに基づいて緊急時輸血対応のインフォームドコンセントを取得する必要がある。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べきである。

3. 院内採血輸血の回避

院内採血した同種血の使用は、極力回避すべきである。少なくとも未照射で輸血してはならない。

(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HLA抗原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、血縁者からの未照射血の輸血は輸血後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、危険であり、新鮮同種血の未照射血輸血は禁忌である。

4. 自己血輸血の推進

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優先して行い、同種血輸血の回避に努める。

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制の整備

医療機関では、輸血療法委員会を中心に、輸血後GVHD予防の必要性を周知するべきである。そのために、輸血の適応を厳密に検討し、無輸血手術、自己血輸血による同種血輸血回避をはかることが大切である。さらには、輸血後GVHD発症防止のために、院内採血未照射血の輸血が防止される体制を構築すべきである。

輸血実施に際しては、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射による予防を実施するために、放射線照射装置のない医療機関では、血液センターに放射線照射済み血液に限定して供給依頼をするべきである。また、院内に放射線照射装置を保有している施設であっても、24時間体制で血液照射ができる院内体制の整備が困難な場合には、緊急時に照射済み日赤血を使用することによって、全ての輸血について輸血後GVHDを予防すべきである。

「3」輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液

(1) 放射線照射の適応

患者の基礎疾患や手術の有無、または併用治療によって発症のリスクは異なるが、発症リスクのない疾患や輸血は非常に限定され、日常の輸血に際してその適応を識別するのは容易ではないことから、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際して輸血用血液の照射を実施すべきである。

(2) 放射線照射の対象となる輸血用血液の種類

分裂増殖能のあるリンパ球を含む全ての輸血用血液では、その使用により輸血後GVHDの報告が見られているので、放射線照射による予防を行う。現在、血液センターから供給される輸血用血液の殆どは、保存前白血球除去が実施されているが、輸血後GVHD発症の確実な予防効果は確認されていないので、同様に放射線照射が必要である。具体的には新鮮凍結血漿を除く全製剤（以下に示す）である。（新鮮凍結血漿による輸血後GVHDの発症は確認されていない。）

- ・全血製剤 ・赤血球製剤（凍結赤血球を含む） ・血小板製剤
- ・顆粒球濃厚液（顆粒球輸血用血液） ・新鮮液状血漿

2. 放射線照射線量

(1) 予防に必要な照射線量

輸血後GVHD発症予防の放射線量は 15 Gy 以上－50 Gy 以下の範囲で行なうべきである^{8, 24-27)}。

輸血後GVHDの原因であるTリンパ球の増殖を抑制するためには、最低15 Gyの線量が必要である。一方、赤血球・血小板・顆粒球の機能や寿命を損なわない上限の線量は50 Gyである²⁸⁻²⁹⁾。そこで、放射線照射に際しては、血液バッグのいずれの部位に対してもこの範囲の線量（15 Gy 以上、50 Gy 以下）が照射されるようにする。

放射線照射装置や用いられる線源および放射線のエネルギーにより、特性が異なることに留意すべきである。そして、照射条件の設定に際しては、照射野に血液バッグの最大量を収納した状態で線量分布を測定し、線量率の減衰や散乱線による線量の影響を考慮に入れて、すべての血液バッグで上記の範囲の線量が達成されるように条件を設定する。また、照射装置の定期点検により、適宜照射条件の補正を行う。（参考：血液照射装置管理マニュアル）

（2）諸外国に於ける放射線照射線量の表現（中心線量）

諸外国の論文やガイドラインでは、照射条件を中心線量で表現しているため、注意が必要である。例えば、“（中心線量）2.5 Gy 照射”の記載では、照射野中心部の線量を2.5 Gyに設定することによって、線源から距離があって線量が減衰する辺縁部分においても1.5 Gy以上の照射線量を得ようとする表現である。エネルギーが弱くて減衰し易い照射線源では、必然的に中心線量を上げることによって辺縁部分の最低線量を維持する必要がある。過去には、辺縁部分の線量不足を見誤ったために輸血後GVHD発症を防げなかったとの報告があるが、最低線量の確保を確実に行うことが必要である。

（3）我が国に於ける放射線照射線量の表現（最低線量）

我が国では、照射条件を、習慣的に最低線量の数値を用いて表現している。我が国の多くの血液センターが使用している放射線照射装置は、“1.5 Gy”のボタンを押すことにより、照射野内の全ての血液が1.5 Gy以上照射されるように設定されている。この結果、血液センターから供給されるIr製剤は、最低1.5 Gy以上、上限は概ね2.5 Gyまでの範囲で照射されていると考えて良い。

現在までの処、我が国で、放射線照射済み輸血用血液による輸血後GVHDの発症は見られて居らず、平成10年6月から血液センターで供給している放射線照射済み製剤にても輸血後GVHDの発症は見られていない。このことから、上記の照射条件を遵守することで、輸血後GVHDの予防効果は十分であると考えられる。

3. 放射線照射済み血液の扱い

照射済み血液を他の患者に転用してもよい。また、放射線照射後も以下の諸変化に注意をすれば、本来の使用期限まで輸血に使用可能である。

（1）血液上清カリウム濃度の変化

赤血球膜のナトリウムポンプは低温では機能しないので、冷所保存中に赤血球内の高濃度（約 4.0 mEq/L ）カリウムが漏出して、上清のカリウム値が上昇するが、この漏出量は、放射線未照射より照射後の方が多いため、放射線照射後の赤血球製剤では、保存期間に伴う上清カリウム値の上昇に注意する（表1）。カリウムの急速負荷は心停止の可能性があると言われており、特に、新生児、未熟児、腎不全患者、急速大量輸血患者では注意を要である。

採血当日に1.5 Gy以上放射線照射して採血後21日目まで保存した400 ml由来（2単位）赤血球濃厚液（RCC）のカリウム濃度は約 $56.6 \pm 4.6 \text{ mEq/L}$ （表1）で、約110 ml（2単位）の上清には、総量で約 $7.1 \pm 0.8 \text{ mEq}$ のカリウムが含まれていることになる（表2）。これを5バッグ（10単位）／時間で急速に輸血をすると、体重60 kgの患者では約 $0.59 \pm 0.07 \text{ mEq/kg}$ 患者体重／時間の負荷と計算される。このような計算で、照射後製剤中のカリウム値が許容できる患者に対しては、放射線照射後も、本来の使用期限内まで輸血に使用可能である。

（2）血液細胞成分の変化

上記の範囲の放射線照射では、輸血用血液の赤血球^{28, 30-33}、血小板³⁴、顆粒球³⁵の寿命および機能にほとんど影響を与えないと考えられている。

なお、1.5 Gy - 5.0 Gyの範囲では照射後21日間保存した血液において、輸血24時間後の赤血球回収率は約80%であると報告されている（表3）。