

1. 参加医療機関

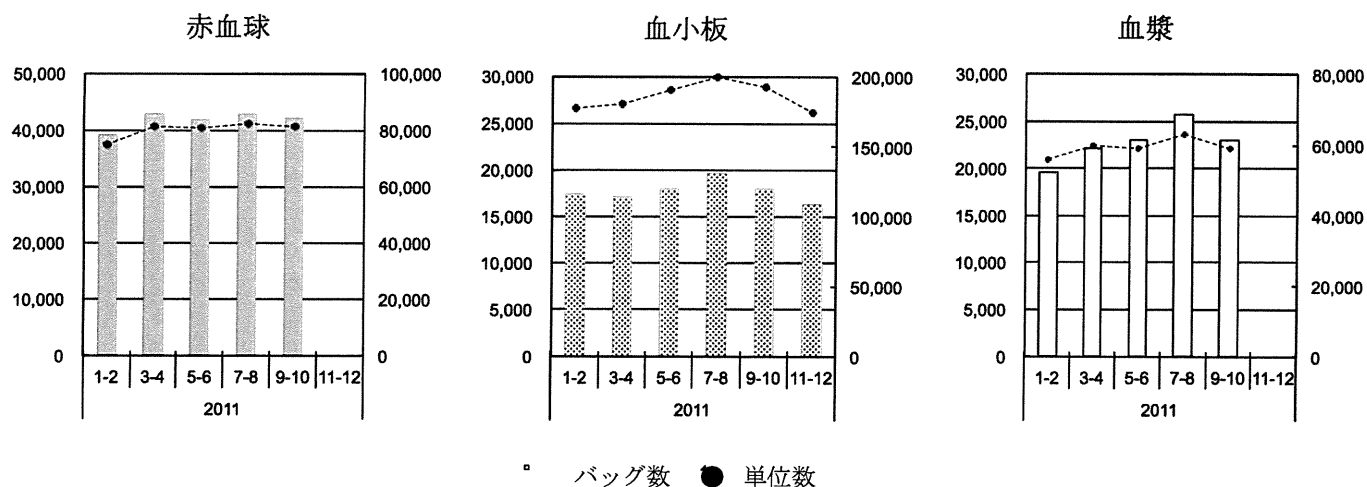
開始年	施設名	2011					
		1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
2007	東京医科大学八王子医療センター	○	○	○	○	○	
	東京慈恵会医科大学	○	○	○	○	○	
	山梨大学病院	○	○	○	○	○	
	愛知医科大学病院	○	○	○	○	○	
	山口大学病院	○	○	○	○	○	
	久留米大学付属病院	○	○	○	○	○	
	熊本大学病院	○	○	○	○	○	
2009	士別市立病院	○	○	○	○	○	
	黒石市国民健康保険黒石病院	○	○	○	○	○	
	東京都教職員互助会 三楽病院	○	○	○	○	○	
	医療法人社団永生会 南多摩病院	○	○	○	○	○	
	医療法人医真会 八尾総合病院	○	○	○	○	○	
2010	北海道大学病院	○	○	○	○	○	
	弘前大学病院	○	○	○	○	○	
	秋田大学病院	○	○	○	○	○	
	福島県立医科大学病院	○	○	○	○	○	
	獨協医科大学病院	○	○	○	○	○	
	群馬大学病院	○	○	○	○	○	
	防衛医科大学校病院	○	○	○	○	○	
	埼玉医科大学総合医療センター	○	○	○	○	○	
	千葉大学病院	○	○	○	○	○	
	東邦大学医療センター大森病院	○	○	○	○	○	
	順天堂大学順天堂医院	○	○	○	○	○	
	東京大学病院	○	○	○	○	○	
	東京大学医科学研究所病院	○	○	○	○	○	
	東海大学病院	○	○	○	○	○	
	聖マリアンナ医科大学病院	○	○	○	○	○	
	富山大学病院	○	○	○	○	○	
	信州大学病院	○	○	○	○	○	
	浜松医科大学病院	○	○	○	○	○	
	名古屋大学病院	○	○	○	○	○	
	名古屋市立大学病院	○	○	○	○	○	
	近畿大学病院	○	○	○	○	○	
	大阪医科大学病院	○	○	○	○	○	
	大阪大学病院	○	○	○	○	○	
	和歌山県立医科大学病院	○	○	○	○	○	
	島根大学病院	○	○	○	○	○	
	岡山大学病院	○	○	○	○	○	
	愛媛大学病院	○	○	○	○	○	
	九州大学病院	○	○	○	○	○	
福岡大学病院	○	○	○	○	○		
大分大学病院	○	○	○	○	○		
鹿児島大学病院	○	○	○	○	○		
2011	札幌医科大学病院	○	○	○	○	○	
	岩手医科大学病院	○	○	○	○	○	
	自治医科大学病院		○	○	○	○	
	福井大学病院	○	○	○	○	○	
	神戸大学病院	○	○	○	○	○	
	宮崎大学付属病院			○	○	○	
	参加施設数	47	48	48	49	49	

2. 輸血製剤の使用状況

参加医療機関での輸血製剤使用総数

パイロット参加施設において2011年の輸血使用量（バッグ数）は2011年度に日本赤十字社が全国の医療機関への供給した血液量のそれぞれ %、 %、 %に相当した。同じく使用輸血単位数では %、 %、 %に相当した。この結果はわが国の全体の輸血使用量の %強に基づく結果と考えられる。

年	月	施設数	赤血球		血小板		血漿	
			バッグ数	単位数(U)	バッグ数	単位数(U)	バッグ数	単位数(U)
2011	1-2	47	39,224	74,637	17,430	177,542	19,662	55,969
	3-4	48	42,858	81,487	17,091	180,684	22,222	59,922
	5-6	48	41,877	80,920	18,029	190,510	23,018	59,087
	7-8	49	43,016	82,356	19,721	199,645	25,788	62,913
	9-10	49	42,150	81,268	18,076	192,478	22,974	59,197
	11-12							
合計			209,125	400,668	90,347	940,859	113,664	297,088



3. 副作用報告件数

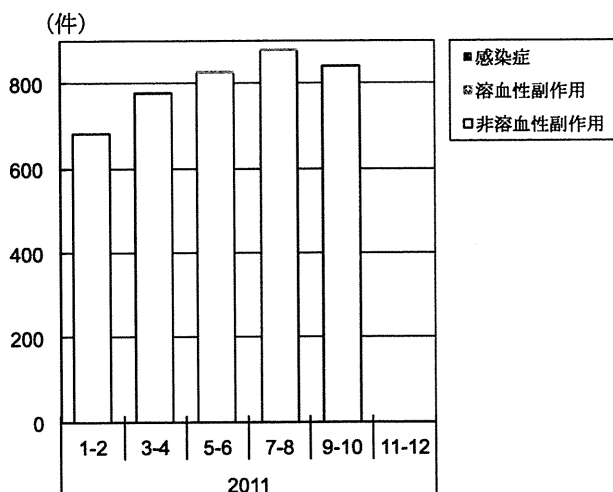
(1) 副作用報告件数と副作用発生率

2011年の副作用報告は 件あった。溶血性副作用が 件、感染症が 件あり、その他すべては非溶血性副作用であった。非溶血性副作用の2月ごとの発生率は ~ %で、年間平均 %であった。2011年に報告された副作用発生率は年間 %であり、2010年に比較すると が見られた。

副作用報告件数

(件)

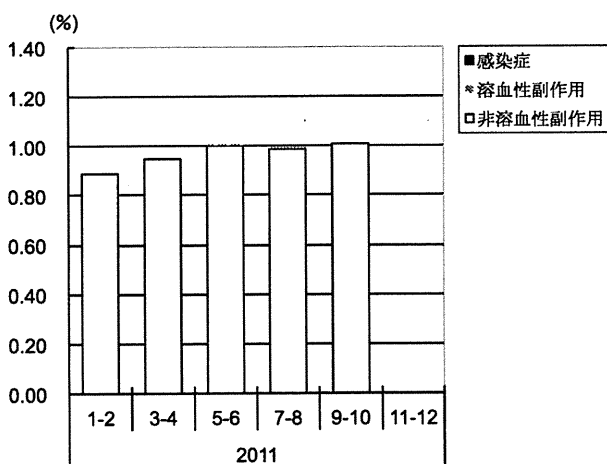
年	月	非溶血性副作用	溶血性副作用	感染症
2011	1-2	682	0	0
	3-4	778	0	0
	5-6	825	2	0
	7-8	878	1	0
	9-10	842	0	0
	11-12			
合計		4,005	3	0



副作用発生率

(%)

年	月	非溶血性副作用	溶血性副作用	感染症
2011	1-2	0.89	0	0
	3-4	0.95	0	0
	5-6	1.00	0.002	0
	7-8	0.99	0.001	0
	9-10	1.01	0	0
	11-12			
平均		0.97	0.0006	0.0000



(2) 製剤別副作用報告件数と副作用発生率

2ヶ月ごとの製剤別副作用発生率は、赤血球製剤では～%、血小板製剤では～%、血漿製剤では～%であった。副作用の原因製剤を比較すると、血小板製剤が過半数以上を占めていた。

製剤別副作用報告件数

赤血球

血小板

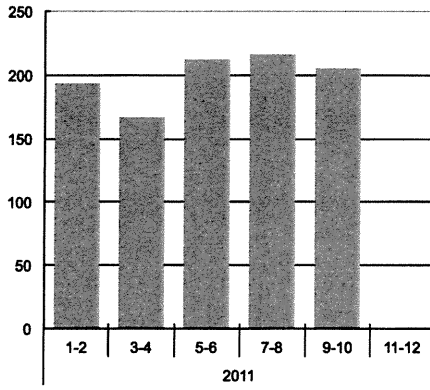
血漿

年	月	副作用総件数	輸血総量 (バッグ数)
2011	1-2	194	39,224
	3-4	167	42,858
	5-6	213	41,877
	7-8	217	43,016
	9-10	206	42,150
	11-12		
合計		997	209,125

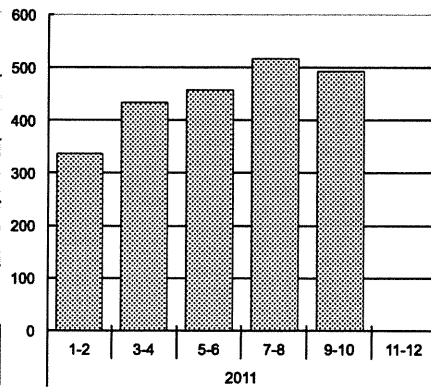
年	月	副作用総件数	輸血総量 (バッグ数)
2011	1-2	337	17,430
	3-4	435	17,091
	5-6	457	18,029
	7-8	516	19,721
	9-10	494	18,076
	11-12		
合計		2,239	90,347

年	月	副作用総件数	輸血総量 (バッグ数)
2011	1-2	151	19,662
	3-4	176	22,222
	5-6	157	23,018
	7-8	146	25,788
	9-10	142	22,974
	11-12		
合計		772	113,664

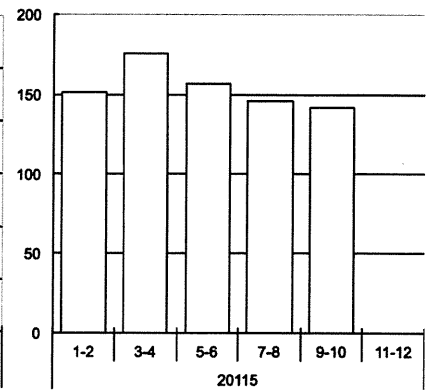
赤血球



血小板

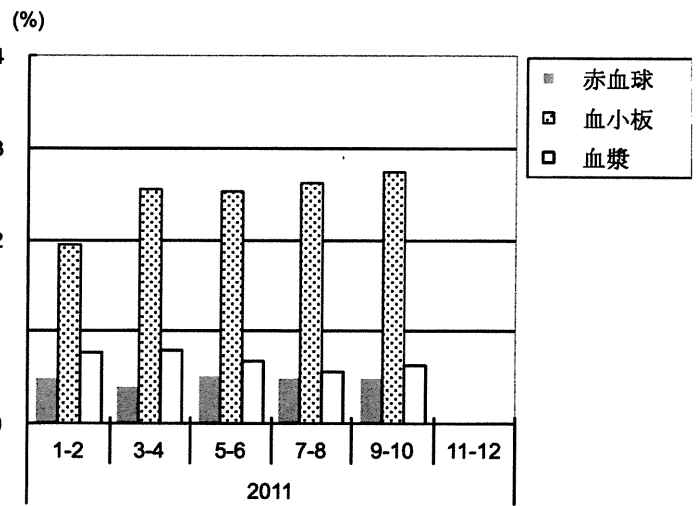


血漿

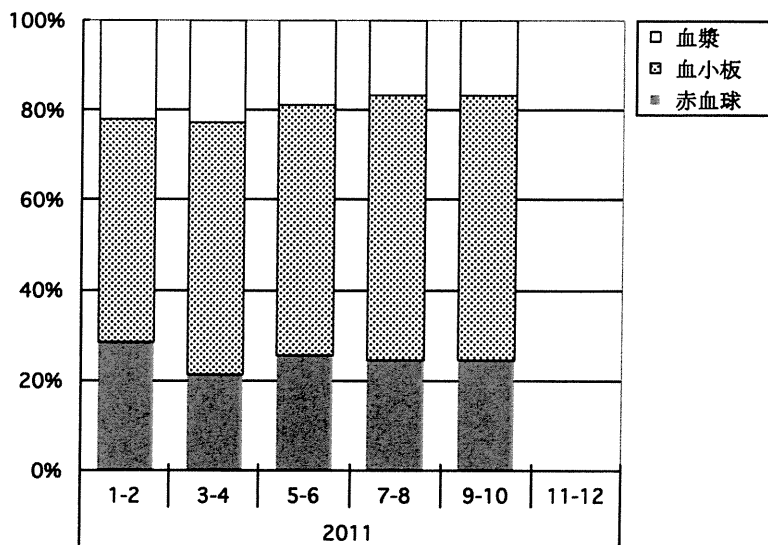


製剤別副作用発生率

年	月	赤血球 (%)	血小板 (%)	血漿 (%)
2011	1-2	0.49	1.93	0.77
	3-4	0.39	2.55	0.79
	5-6	0.51	2.53	0.68
	7-8	0.50	2.62	0.57
	9-10	0.49	2.73	0.62
	11-12			
平均		0.48	2.47	0.69



副作用 製剤別の内訳



4. 副作用症状別報告数

副作用の症状項目は平成 18 年度厚生労働科学研究費研究班「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」（主任研究者 愛知医科大学教授 高本 滋先生）から得られた知見をもとに 16 症状項目とした。1 製剤あたり複数の副作用症状が発生する可能性があるため、入力項目に関しては重複可能とし、該当しない症状は「その他」欄へ症状を記載した。

赤血球製剤では、発熱、発疹・蕁麻疹、掻痒感・かゆみの頻度が高く、これらの項目が約 50%を占めた。血圧の変動、熱感・ほてり、発赤・顔面紅潮、悪寒・戦慄も多く見られた。血小板製剤では、発疹・蕁麻疹、掻痒感・かゆみを併せてアレルギー症状が 70%以上を占めた。血漿製剤でも同様に発疹・蕁麻疹、掻痒感・かゆみの症状が半数以上を占めていた。血小板製剤と血漿製剤ともにアレルギー症状に続いて、発熱、発赤・顔面紅潮、血圧の変動の副作用が比較的多く報告された。

(1) 赤血球

年 月	2011						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
副作用項目								
1) 発熱	64	49	71	62	64		310	23.0%
2) 悪寒・戦慄	8	18	13	15	22		76	5.6%
3) 熱感・ほてり	17	17	16	20	24		94	7.0%
4) 掻痒感・かゆみ	23	18	26	24	14		105	7.8%
5) 発赤・顔面紅潮	15	18	18	14	21		86	6.4%
6) 発疹・蕁麻疹	71	46	68	68	63		316	23.4%
7) 呼吸困難・呼吸障害	11	4	6	10	7		38	2.8%
8) 嘔気・嘔吐	9	9	12	6	13		49	3.6%
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	8	2	4	3	2		19	1.4%
10) 頭痛・頭重感	2	2	7	1	2		14	1.0%
11) 血圧低下	16	11	12	29	11		79	5.9%
12) 血圧上昇	14	10	22	19	18		83	6.2%
13) 動悸・頻脈	7	3	5	9	6		30	2.2%
14) 血管痛	3	4	5	4	8		24	1.8%
15) 意識障害	1	0	0	0	0		1	0.1%
16) 血尿（ヘモグロビン尿）	1	1	3	3	0		8	0.6%
17) その他								
圧迫感	1						1	0.1%
皮疹	1						1	0.1%
咳	1						1	0.1%
酸素飽和度低下	1	2					3	0.2%
目のかすみ		1					1	0.1%
体がむずむず		1					1	0.1%
眼瞼浮腫		1					1	0.1%
気道狭窄			1				1	0.1%
咽頭不快感			1				1	0.1%
溶血				1			1	0.1%
TRALIの疑い				1			1	0.1%
胸部違和感				1			1	0.1%
刺入部の疼痛				1			1	0.1%
不明	0	0	1	0	1		2	0.1%
報告数	274	217	291	291	276	0	1349	100%

症状項目は重複可とした。

(2) 血小板

年 月	2011						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
副作用項目								
1) 発熱	37	33	28	27	42		167	5.1%
2) 悪寒・戦慄	18	20	11	15	20		84	2.5%
3) 熱感・ほてり	11	10	12	22	25		80	2.4%
4) 掻痒感・かゆみ	114	167	165	194	196		836	25.4%
5) 発赤・顔面紅潮	48	37	43	53	69		250	7.6%
6) 発疹・蕁麻疹	219	310	307	398	379		1613	49.0%
7) 呼吸困難・呼吸障害	13	19	15	13	4		64	1.9%
8) 嘔気・嘔吐	5	7	10	7	7		36	1.1%
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	3	4	4	1	3		15	0.5%
10) 頭痛・頭重感	0	1	2	3	2		8	0.2%
11) 血圧低下	16	8	14	14	12		64	1.9%
12) 血圧上昇	6	2	3	4	4		19	0.6%
13) 動悸・頻脈	6	7	2	5	7		27	0.8%
14) 血管痛	0	0	0	0	1		1	0.0%
15) 意識障害	1	0	0	2	2		5	0.2%
16) 血尿（ヘモグロビン尿）	0	0	0	0	0		0	0.0%
17) その他								
皮疹	2						2	0.1%
声がれ		1					1	0.03%
酸素飽和度低下		1					1	0.03%
浮腫		1		1			2	0.1%
咳		1	1	1			3	0.1%
気道狭窄			1				1	0.0%
咽頭違和感			1				1	0.03%
のどのしびれ			1				1	0.03%
呼吸苦			1				1	0.03%
眼瞼浮腫			1	2			3	0.09%
目眩				1			1	0.03%
浮腫				1			1	0.03%
鼻閉感				1			1	0.03%
TRALIの疑い				1			1	0.03%
のどの違和感					1		1	0.03%
手足のしびれ					1		1	0.03%
不明	0	0	1	1	2		4	0.1%
報告数	499	629	623	767	777	0	3295	100%

症状項目は重複可とした。

(3) 血漿

年 月	2011						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
副作用項目								
1) 発熱	7	4	14	7	14		46	3.7%
2) 悪寒・戦慄	2	1	7	5	3		18	1.4%
3) 熱感・ほてり	7	4	6	8	7		32	2.6%
4) 掻痒感・かゆみ	54	73	36	73	47		283	22.7%
5) 発赤・顔面紅潮	25	13	27	27	16		108	8.7%
6) 発疹・蕁麻疹	107	132	111	128	118		596	47.8%
7) 呼吸困難・呼吸障害	1	7	7	7	5		27	2.2%
8) 嘔気・嘔吐	1	11	8	3	0		23	1.8%
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	3	0	1	1	0		5	0.4%
10) 頭痛・頭重感	1	2	3	1	0		7	0.6%
11) 血圧低下	7	9	14	17	15		62	5.0%
12) 血圧上昇	3	2	4	1	5		15	1.2%
13) 動悸・頻脈	1	2	2	3	5		13	1.0%
14) 血管痛	0	0	0	0	0		0	0.0%
15) 意識障害	0	0	0	0	0		0	0.0%
16) 血尿（ヘモグロビン尿）	0	0	0	0	0		0	0.0%
17) その他								
顔面のしびれ	1						1	0.1%
浮腫		1					1	0.1%
紅斑		1					1	0.1%
舌の違和感		2					2	0.2%
不快感				2			2	0.2%
しびれ				3	1		4	0.3%
呼吸苦					1		1	0.1%
報告数	220	264	240	286	237	0	1247	100%

症状項目は重複可とした。

5. 副作用診断別報告数

非溶血性副作用診断については、重症アレルギー、輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO)、輸血後移植片対宿主病 (GVHD)、輸血後紫斑病 (PTP)の5項目に分類し、それらに該当しないすべての副作用を全て「その他」とした。

(1) 赤血球

年 月	2011						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
A) 非溶血性副作用								
重症アレルギー反応	2	0	4	3	1		10	1.0%
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	0	0	0	1	0		1	0.1%
輸血関連循環過負荷 (TACO)	1	0	0	0	0		1	0.1%
輸血後移植片対宿主病 (GVHD)	0	0	0	0	0		0	0.0%
輸血後紫斑病 (PTP)	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	191	167	207	212	205		982	98.5%
発生件数	194	167	211	216	206	0	994	99.7%
B) 溶血性副作用								
急性溶血	0	0	2	1	0		3	0.3%
遅発性溶血	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	2	1	0	0	3	0.3%
C) 感染症								
HBV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HCV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HIV	0	0	0	0	0		0	0.0%
細菌	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	0	0	0	0	0	0.0%
発生総数 A) + B) + C)	194	167	213	217	206	0	997	100%

(2) 血小板

年 月	2010						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
A) 非溶血性副作用								
重症アレルギー反応	4	0	5	3	3		15	0.7%
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	1	0	0	1	0		2	0.1%
輸血関連循環過負荷 (TACO)	0	0	0	0	0		0	0.0%
輸血後移植片対宿主病 (GVHD)	0	0	0	0	0		0	0.0%
輸血後紫斑病 (PTP)	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	332	435	452	512	491		2222	99.2%
発生件数	337	435	457	516	494	0	2239	100%
B) 溶血性副作用								
急性溶血	0	0	0	0	0		0	0.0%
遅発性溶血	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	0	0	0	0	0	0.0%
C) 感染症								
HBV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HCV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HIV	0	0	0	0	0		0	0.0%
細菌	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	0	0	0	0	0	0.0%
発生総数 A) + B) + C)	337	435	457	516	494	0	2239	100%

(3) 血漿

年 月	2010						合計	発生率
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12		
A) 非溶血性副作用								
重症アレルギー反応	0	3	9	4	4		20	2.6%
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	0	0	0	0	0		0	0.0%
輸血関連循環過負荷 (TACO)	0	1	0	0	0		1	0.1%
輸血後移植片対宿主病 (GVHD)	0	0	0	0	0		0	0.0%
輸血後紫斑病 (PTP)	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	151	172	148	142	138		751	97.3%
発生件数	151	176	157	146	142	0	772	100%
B) 溶血性副作用								
急性溶血	0	0	0	0	0		0	0.0%
遅発性溶血	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	0	0	0	0	0	0.0%
C) 感染症								
HBV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HCV	0	0	0	0	0		0	0.0%
HIV	0	0	0	0	0		0	0.0%
細菌	0	0	0	0	0		0	0.0%
その他	0	0	0	0	0		0	0.0%
発生件数	0	0	0	0	0	0	0	0.0%
発生総数 A) + B) + C)	151	176	157	146	142	0	772	100%

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤井康彦 下平滋隆 田崎哲典 稲葉頌一 大坂顯通 小林信昌 安田広康 佐藤進一郎 石丸 健	1 日本の輸血医療 2 輸血に関連した有害事象の定義 3 日本のABO不適合輸血の全国調査 4 輸血の実施手順と輸血に関連した間違い 5 ABO不適合輸血 6 ABO式血液型以外の不適合輸血 7 輸血療法の実施に関するIT利用 8 緊急輸血時の赤血球製剤の適合性検査 9 大量輸血の血液製剤の選択 10 RhD陰性患者の緊急・大量輸血 11 不規則抗体陽性患者の緊急・大量輸血 12 血小板製剤の供給が限られる状況でのABO異型PCの使用 13 望ましい輸血療法の管理体制 14.輸血検査の標準化	藤井康彦 下平滋隆 田崎哲典 松崎浩史 浅井隆善 星 順隆	安全な輸血療法ガイド	杏林舎 (電子出版)	東京	2012	1-56

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井康彦	輸血による graft versus host disease (GVHD) 予防のための血液に対する放射線照射	日集中医誌	19	27-32	2012
藤井康彦	免疫性副作用の原因・対応・リスク管理	Medical Technology	39 (13)	1578-83	2011
加藤栄史、高本滋、小高千加子、佐川公矯、星順隆、藤井康彦、米村雄士、岩尾憲明、田中朝志、岡崎仁、百瀬俊也、北澤淳一、森宏、松下明夫、野村久子、八十嶋仁、大日康史、岡田義昭、浜口功、山口一成	パイロット研究による輸血副作用の解析- 我国における包括的なヘモビジランスの構築に向けて-	日本輸血細胞治療学会誌	57 (3)	178-83	2011

輸血による graft-versus-host disease (GVHD) 予防のための血液に対する放射線照射

藤井 康彦*1 稲葉 頌一*2 稲田 英一*3

要約：輸血後移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) は免疫不全の患者にのみ発症すると考えられていたが、原病に免疫不全のない患者でも、human leukocyte antigen (HLA) 一方向適合を主要な条件として発症することが明らかになった。日本人はHLAの多様性が少ないため、輸血後GVHD発症のリスクが高い。日本輸血・細胞治療学会は1992年に初めて「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」を公表し、2010年に4度目の改訂を行った。2000年以降、放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例は確認されなくなった。しかし、2007年と2010年に日本輸血・細胞治療学会が実施した「輸血業務に関する総合アンケート調査」では、放射線未照射製剤を使用した施設が少なからず存在した。放射線照射ガイドラインによる予防対策は効を奏しているが、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懸念があり、認識不足による予防の不徹底からの輸血後GVHDの発症は回避されるべきである。

Key words: ①irradiation, ②blood, ③post-transfusion graft-versus-host disease

I. はじめに

輸血後移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) は、輸血された血液に含まれる供血者のリンパ球が排除されずに生着・増殖し、患者の皮膚、肝臓、骨髄、消化管等の体組織を攻撃することによって生じる救命困難で重篤な輸血合併症であり、予防のために新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に放射線照射を行うことが重要である¹⁾。当初は赤十字血液センターに放射線照射設備が十分に整備されていなかったため、日本輸血学会(現 日本輸血・細胞治療学会)の放射線照射ガイドライン²⁾が推奨する照射対象は限定されており、大規模病院等での放射線照射設備の設置を奨励していた。その後、赤十字血液センターでは照射設備の整備を進め、1998年には放射線照射血が承認されて供給されるようになり、2000年以降、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た。このような状況の中、2007年および2008年に日本輸血・細胞治療学会が実施した「輸血業務に関する

総合アンケート調査」では、緊急輸血時に放射線未照射血を輸血した施設が少なからず存在することが判明した。このため、厚生労働省は2009年2月に輸血後GVHD予防対策の強化を含む「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂を行った³⁾。また、日本輸血・細胞治療学会はこれらの状況に対応するため、2010年1月に「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)」⁴⁾を公表した。本稿では、ガイドラインVの概要および放射線未照射血の輸血の現状について解説する。

II. 輸血後GVHDの病態, 診断, 治療

1) 病態

輸血後GVHDは、輸血用血液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human leukocyte antigen (HLA) 抗原を認識して急速に増殖し、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^{5)~6)}。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、原病に免疫不全のない

*1 山口大学医学部附属病院輸血部 (〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1)

*2 神奈川県赤十字血液センター (〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲1837)

*3 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座 (〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3)

受付日 2011年 9月 14日

採択日 2011年 10月 7日

患者でも、HLA一方向適合 (HLA one-way match) 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⁷⁾。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、下血等の症状が続く、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る、非常に重篤な輸血合併症である⁵⁾。

2) 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という条件が重なった場合を称する。この条件では、患者は供血者のリンパ球は拒絶しないが、供血者由来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⁸⁾。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^{5),9)}。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。欧米人では、HLAの多様性から輸血後GVHDの発症のリスクは日本人に比較して少ない⁹⁾。しかし近年、欧米では輸血安全監視体制の整備とともに、その重要性が再認識されている^{6),10)}。

(2) 免疫不全状態

免疫機能が低下している以下のような患者では、HLA一方向の存在と関わりなく供血者由来リンパ球が排除できないために、輸血後GVHDを発症し易い^{1),6),11)}。

- ・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
- ・強力な抗癌薬投与
- ・放射線照射
- ・免疫抑制療法

(3) その他発症が多い条件

明らかな免疫不全のない患者の輸血においては、HLA一方向適合の関与が考えられているが、次の条件の輸血において輸血後GVHDが多く発症している^{11),12)}。

- ・ 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歳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

輸血に伴い、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患者に輸注されることが、輸血後GVHD発症のリスクになる。新鮮な血液、特に採血後3日以内の血液が危険である。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¹¹⁾。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 ($<1 \times 10^6$ /bag) によるGVHD発症のリスクは否定されていない¹²⁾。

3) 確定診断

輸血後GVHDの確定診断は、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。現在では、リンパ球キメラの証明にはHLAの型判定、あるいはゲノムDNAにおけるマイクロサテライト等の多型性を指標とする方法が最も有効とされている¹²⁾。この検査には血液センターの協力が得られる。

4) 治療法

輸血後GVHDの有効な治療法はまだ確立されていない。対症療法的には、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、抗菌薬投与、蛋白分解酵素阻害薬投与が行われる^{5)~14)}。この支持療法とともに、供血者由来リンパ球排除のための治療処置が必要とされるが、いまだ有効な方法は確立されていない。

Ⅲ. 輸血後GVHD予防のための輸血用血液に対する放射線照射

1) 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以下の全ての輸血に際して、輸血用血液の放射線照射を実施すべきである。

- ・ 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)

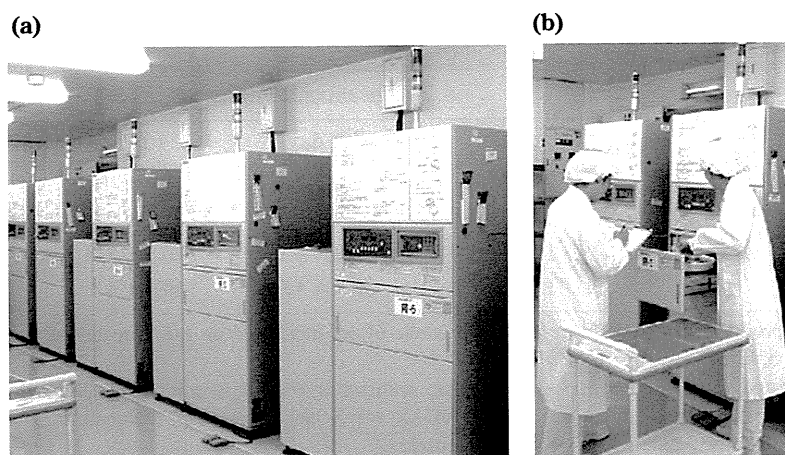


Fig. 1 Irradiation of blood and blood components at Kanagawa Red Cross Blood Center
 All manufacturing sites of Red Cross Blood Centers have equipment for blood irradiation.
 (a) Irradiation devices in Kanagawa Red Cross Blood Center.
 (b) Confirming that the color of the radiation detection paper changes normally.

・新鮮液状血漿

2) 放射線照射線量

輸血後GVHD発症予防の放射線照射線量は15～50 Gyの範囲で行うべきである^{1)～5),15)}。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^{1)～5),15)}。神奈川県赤十字血液センターでの輸血用血液への放射線照射の実際についてFig. 1に示した。

3) 輸血用血液に対する放射線照射の安全性

1990年頃より我が国では、基幹病院内での自発的放射線照射や、血液センターの技術協力による放射線照射が行われるようになり、1998年の照射済み輸血用血液の製造認可後は、大部分の輸血用血液に放射線照射が実施されている。この間、放射線照射が原因となって、受血患者の健康被害が生じたとの報告は見られていない。

(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カリウム(約140 mmol/l)が漏出して上清のカリウム濃度が上昇するが、この漏出量は放射線未照射より照射後の方が多。したがって、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濃度の上昇に注意する。カリウムの急速負荷は心停止をまねく可能性があり、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が必要である^{1)～4)}。

採血当日に15 Gy以上の放射線を照射して採血後21日目まで保存した400 ml由来(2単位)赤血球濃厚液(red cell concentrates, RCC)のカリウム濃度は約 56.6 ± 4.6 mmol/l (Table 1)⁴⁾で、約110 ml(2単位)の上清には総量で約 7.1 ± 0.8 mmolのカリウムが含まれている (Table 2)⁴⁾。これを5 bags (10単位)/hrで急速に輸血をすると、体重60 kgの患者では約 0.59 ± 0.07 mmol/kg患者体重/hrの負荷と計算される。このように、照射後製剤中のカリウム濃度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、血小板、顆粒球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^{1)～4)}。なお、15～50 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⁴⁾。

IV. 残存する輸血後GVHDのリスク

1) 赤十字血液センターでの血液製剤への放射線照射率

2009年に各都道府県の赤十字血液センターから出庫された赤血球製剤への放射線照射率¹⁶⁾は、東京都が最低の62.2%であったが、人口の少ない地方県(10県)では100%であった (Fig. 2)。現在では、赤十字血液センターはすべての血液製剤への放射線照射が可能な

Table 1 Plasma and supernatant potassium concentrations of irradiated and non-irradiated erythrocyte products ⁴⁾

Blood and blood component *	K concentration (mean ± SD mmol/l)			
	1st day	7th day	14th day	21st day
WB-LR	3.6 ± 0.3	12.6 ± 1.7	18.0 ± 2.6	21.9 ± 3.0
Ir-WB-LR	3.7 ± 0.4	22.5 ± 1.9	30.7 ± 2.0	35.8 ± 2.4
RCC-LR	1.2 ± 0.1	18.3 ± 2.1	30.5 ± 2.9	38.7 ± 2.6
Ir-RCC-LR	1.7 ± 0.3	36.3 ± 4.8	49.5 ± 4.8	56.6 ± 4.6

* : Erythrocyte products prepared from 400 ml of whole blood, irradiated on the first day after donation, and stored for 21 days. (n = 8, Ir-WB-LR : n = 7)

Ir-RCC-LR, irradiated red cell concentrates-leukocytes reduced; Ir-WB-LR, irradiated whole blood-leukocytes reduced; RCC-LR, red cell concentrates-leukocytes reduced; WB-LR, whole blood-leukocytes reduced.

(Data from reports of the Japan Red Cross Blood Center)

This table was reproduced from the fifth version of guidelines on the irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disease.

Table 2 Total amount of potassium in a container of irradiated and non-irradiated erythrocyte products ⁴⁾

Blood and blood component *	Total amount of K (mean ± SD mmol)			
	1st day	7th day	14th day	21st day
WB-LR	0.9 ± 0.1	3.3 ± 0.3	4.7 ± 0.4	5.7 ± 0.5
Ir-WB-LR	0.9 ± 0.1	5.7 ± 0.4	7.8 ± 0.4	9.1 ± 0.4
RCC-LR	0.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4
Ir-RCC-LR	0.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7	6.2 ± 0.8	7.1 ± 0.8

* : Erythrocyte products prepared from 400 ml of whole blood, irradiated on the first day after donation, and stored for 21 days. (n = 8, Ir-WB-LR : n = 3)

Ir-RCC-LR, irradiated red cell concentrates-leukocytes reduced; Ir-WB-LR, irradiated whole blood-leukocytes reduced; RCC-LR, red cell concentrates-leukocytes reduced; WB-LR, whole blood-leukocytes reduced.

(Data from reports of the Japan Red Cross Blood Center)

This table was reproduced from the fifth version of guidelines on the irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disease.

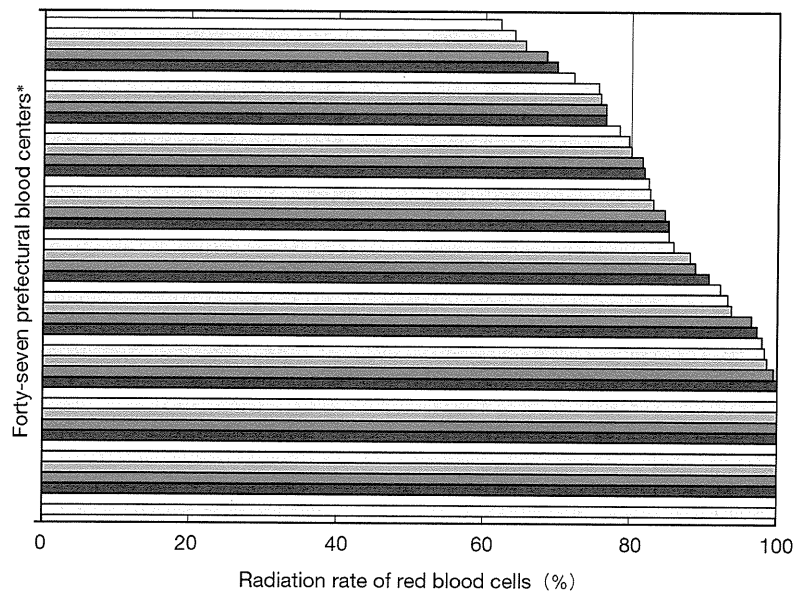


Fig. 2 Radiation rates of RBC according to prefectural blood centers in year 2009

* : Each row represents a prefectural blood center. There are forty-seven prefectural blood centers in Japan.

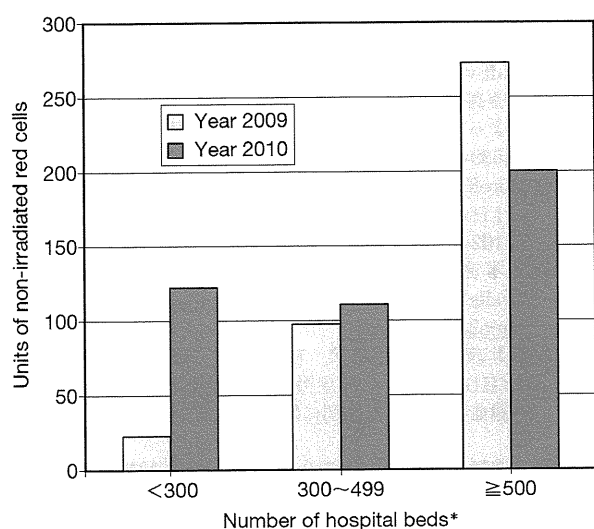


Fig. 3 Transfused non-irradiated red cells supplied from blood centers

* : Number of beds of hospitals where non-irradiated red cells were transfused.

設備を保有している。しかし、1998年に放射線照射血が承認される以前は、各赤十字血液センターに放射線照射設備が十分に整備されていなかったため、大規模病院等での放射線照射設備の設置を奨励していた。放射線照射装置を保有する医療機関では、病院内で未照射製剤に照射を行った場合に血液照射点数を算定できるため、未照射製剤の供給依頼を行う傾向がある。地方県でも相当数の医療機関が血液専用照射装置を保有しているが、地方の赤十字血液センターは規模が小さく、未照射製剤と照射製剤の両方を供給することが困難なため、未照射製剤の供給は行われていない。

2) 放射線未照射のまま輸血が行われた赤血球製剤

我々は2009年と2010年に詳細な放射線未照射血に関するアンケート調査を行った¹⁷⁾。放射線未照射のまま輸血が行われたのは赤血球製剤のみで、血小板製剤はなかった。調査結果をFig. 3に示したが、2010年調査では大部分の施設で放射線照射ができなかった原因として、「緊急の輸血」を挙げている¹⁷⁾。しかし、2010年の東京都赤十字血液センター調査では、放射線未照射赤血球製剤の36~38%が夜間/休日に供給されている。このため、夜間/休日であっても、医療機関が確実に血液製剤への放射線照射が可能な体制を整備できない場合は、夜間/休日の供給依頼は放射線照射血のみとすべきである。

また前述の調査では、放射線未照射のまま輸血が行われた院内血が相当数存在することが報告された¹⁷⁾。放射線未照射の院内血は、残存するリンパ球数が多いこと、採血直後に輸血されていること、血縁者間輸血

の可能性もあることから、輸血後GVHD発症のリスクが高い^{1)~5)}。このため放射線未照射の院内血の輸血は回避すべきである^{3)~4)}。

3) 輸血後GVHD予防の強化対策

放射線未照射血液の使用の現状を受け、日本輸血・細胞治療学会では輸血後GVHD予防対策の再度の強化のため、2011年6月に新たな会告を公表した¹⁸⁾。対策の重点は、①医療機関は夜間/休日の供給依頼を放射線照射血のみとすること、②赤十字血液センターは離島/辺境地域での血液供給状況の改善のための備蓄所整備を推進すること、である。今後、これらの対策が着実に実行されることが望まれる。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への懸念があり、認識不足による予防の不徹底からの輸血後GVHD発症は回避すべきである⁴⁾。

I~III章の記述については、日本輸血・細胞治療学会「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)」の記述に準拠した。IV章の記述については、「医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究(2011年度)研究報告書」に準拠した。本研究の一部は「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(H21-医薬-一般-016)」により行われた。

謝 辞

本稿の執筆にご助言をいただきました元輸血・細胞治療学会輸血後GVHD対策委員会委員の浅井隆善先生(千葉県赤十字血液センター)、長田広司先生(静岡市立清水病院)、高橋孝喜教授(東京大学医学部附属病院輸血)、田所憲治先生(日本赤十字社血液事業本部)、南 陸彦先生(埼玉県赤十字血液センター)に深謝いたします。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Asai T, Inaba S, Ohto H, et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfusion Med* 2000;10:315-20.
- 2) 浅井隆善, 稲葉頌一, 大戸 齊, 他. 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告. *日輸血会誌* 1999;45:47-54.
- 3) 厚生労働省医薬食品局長. 「輸血療法の実施に関する指針」及び「輸血製剤の使用指針」の一部改正について. 薬食発第0220002号. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/ivaku/kenketsugo/tekisei4.html>
- 4) 日本輸血・細胞治療学会輸血後GVHD対策小委員会. 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). *日輸血細胞治療会誌* 2011;56:会告VI.
- 5) 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部. 重篤な輸血副作用GVHD Summary Report. 1996.

- 6) Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008;95:85-93.
- 7) Sakakibara T, Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet* 1986;2:1099.
- 8) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, et al. Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanese Red Cross PT-GVHD Study Group. *Lancet* 1994;343:700-2.
- 9) Wagner FF, Flegel WA. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion* 1995;35:284-91.
- 10) Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23:62-71.
- 11) 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部. 赤十字血液センターに報告された輸血後GVHD —1993～1996—. 輸血情報 1997;9701-33.
- 12) Klein HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 2006;46:878-80.
- 13) Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al. Brief report: polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1994;330:398-401.
- 14) 羽藤高明, 安川正貴. OKT3とサイクロスポリンAの投与によって救命しえた輸血後GVHD症例. *日輸血会誌* 1994; 40:539-41.
- 15) Moroff G, Luban NL. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1992; 32:102-3.
- 16) 日本赤十字社. 血液事業の現状 平成21年統計表. Available from: http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/ketsueki_genjo21_100415.pdf
- 17) 藤井康彦, 浅井隆善, 田崎哲也, 他. 残存する輸血後GVHDのリスク. 厚生労働省科学研究費補助金「医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究」平成23年度研究報告書.
- 18) 日本輸血・細胞治療学会輸血後GVHD対策小委員会. 輸血によるGVHD予防について. *日輸血細胞治療会誌* 2011; 57:会告XIII.

Abstract

Irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disease in Japan

Yasuhiko Fujii^{*1}, Shouichi Inaba^{*2}, Eiichi Inada^{*3}

^{*1}Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital

^{*2}Kanagawa Red Cross Blood Center

^{*3}Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University School of Medicine

^{*1}1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

^{*2}1837 Aiko, Atsugi, Kanagawa 243-0035, Japan

^{*3}3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

Post-transfusion graft-versus-host disease (PT-GVHD) was previously thought to affect only immunocompromised patients. However, it has been found that immunocompetent individuals can also develop PT-GVHD if the donor(s) has one-way matched human leukocyte antigen (HLA) with the recipient. Japanese are known to be at higher risk of PT-GVHD, because there are few HLA haplotypes. The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT) issued the first guidelines on the irradiation of blood and blood components to prevent PT-GVHD in 1992, and issued the fifth version of the guidelines in 2010. Since 2000, there have been no cases definitively diagnosed as developing PT-GVHD after transfusions of blood products supplied by the Japanese Red Cross Blood Center. However, it became clear that there were more than a few institutions using non-irradiated blood based on a questionnaire survey of practices in 2007 and 2010 conducted by the JSTMCT. These guidelines seem to be effective in preventing the occurrence of PT-GVHD in Japan. However, there is a concern that recognition of both the severity of PT-GVHD and importance of its prevention has been declining. The occurrence of PT-GVHD after non-irradiated blood transfusion due to the lack of recognition of this disease should be prevented.

Key words: ①irradiation, ②blood, ③post-transfusion graft-versus-host disease

J Jpn Soc Intensive Care Med 2012;19:27～32.

3 免疫性副作用の原因・対応・リスク管理

山口大学附属病院 輸血部 再生・細胞治療センター 副部長
藤井康彦

POINT

- ・輸血副作用の収集，血液センター・厚生労働省への報告は輸血部門の重要な業務である
- ・輸血療法委員会において輸血副作用の収集方法および副作用発生時の対応を協議し，事前に具体的な手順書を作成する
- ・輸血が原因の可能性のある重篤な副作用が発生した場合は，迅速に原因製剤の回収を行い，血液センターへ輸血副作用の原因調査への協力を要請する

輸血副作用とは？

国際輸血学会（ISBT）により提唱された輸血に関する有害事象（adverse event）の概念について図1に示した^{1,2)}。有害事象は輸血に関連し，輸血前，中，後に発生する好ましくない，また意図しない事象の総称である。インシデント（incident）は過誤および手順の逸脱により，間違っただ輸血が実施された場合を示す。ニアミス（near miss）は輸血に関する過誤および手順の逸脱が輸血の実施前に発見され，間違っただ輸血が実施されなかった場合を示す。輸血副作用＝有害反応（adverse reaction）は輸血の実施に伴う有害な反応であり，インシデントの結果，または患者と製剤の相互反応の結果である。輸血副作用は過誤および手順の逸脱の有無を問わない。

輸血に関する過誤の代表的なものはABO不適合輸血であるが，その急性溶血は免疫学的な機序で発生している。血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）やヘパリン起因性血小板減少症（HIT）では，血小板輸血により原疾患の病態が悪化することが知られており，このような疾患への血小板製剤の輸血は「輸血適応の間違い」と考えられる。

国際輸血学会より提唱された輸血副作用分類を，発症時間別に表1に示した^{1,6)}。輸血副作用の

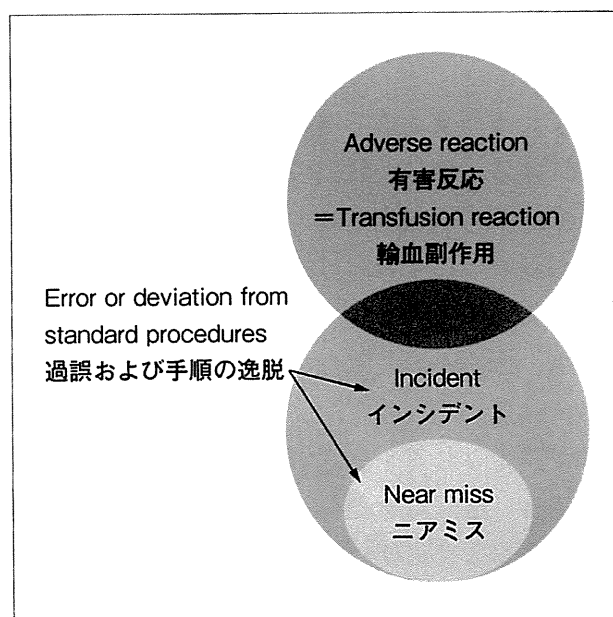


図1 Adverse events related to transfusion（輸血に関する有害事象）（医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班；2011）²⁾

原因は副作用発生時点では特定できない場合が多く，発症時間による分類は実用的である。24時間以内の発症を急性輸血副作用とし，24時間以降の発症を遅発性輸血副作用としている。

輸血副作用の収集と報告

病院内で発生した輸血副作用を収集し，日本赤

表 1 Adverse reaction (有害反応=輸血副作用)
(日本輸血・細胞治療学会; 2011)⁶⁾

● 急性輸血副作用

急性溶血性輸血副作用
輸血関連急性肺障害
輸血関連循環過負荷
アレルギー反応
発熱性非溶血性輸血副作用
輸血による細菌感染症
高カリウム血症

● 遅発性輸血副作用

遅発性溶血性輸血副作用
輸血後 GVHD
輸血後鉄過剰症
輸血後紫斑病
輸血後肝炎などの輸血感染症

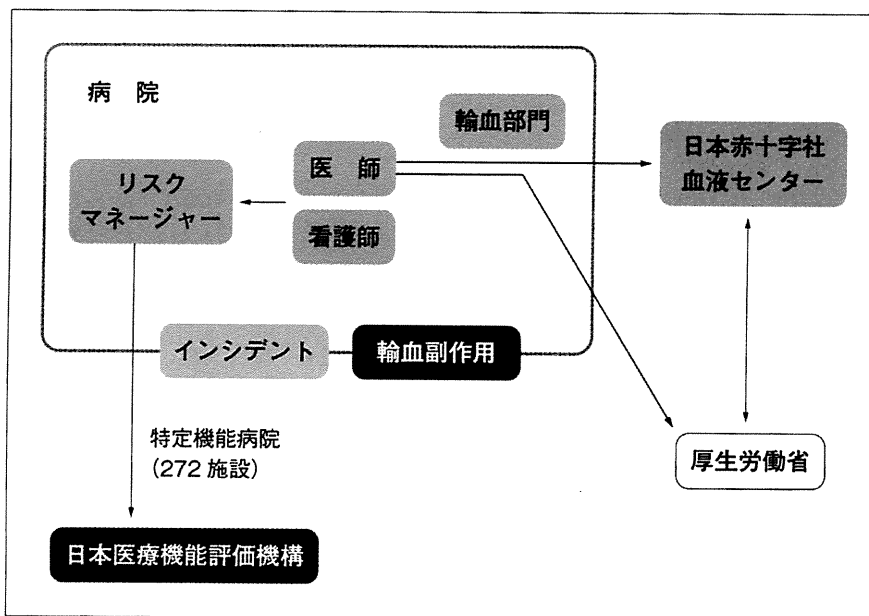


図 2 Reporting system of adverse events related to transfusion in Japan
(輸血に関する有害事象の報告体制)
(医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班; 2011)²⁾

十字社血液センター，厚生労働省へ報告することは輸血部門の重要な業務である。輸血療法委員会において，輸血副作用の収集方法および副作用発生時の対応を協議し，院内において具体的な手順書を作成しておく必要がある。

わが国では，主として重症の輸血副作用は各病院より血液センターへ自発報告として報告されるが，インシデントの代表的なものである ABO 不適合輸血が血液センターへ報告されることはまれ

である。一方，大規模病院で高度な医療を提供している特定機能病院は，日本医療機能評価機構へ輸血に関するインシデントの報告義務がある。収集，解析の体制の現状を図 2 に示した²⁾。

また，日本輸血・細胞治療学会が毎年行っている輸血業務の総合アンケート調査は，現行の調査体制を補完する役割を果たしている。ここで注意を喚起したい点は，輸血が原因で起こる感染症，重篤な副作用（後遺症，入院期間の延長，死亡）