

表 2 即時型輸血副作用でしばしば認められる徴候と症状<sup>1)</sup>

	急性溶血性 反応	輸血関連急性 肺障害 (TRALI)	輸血関連循環 過負荷 (TACO)	重症アレルギー 反応	非溶血性 発熱反応	輸血細菌 感染症
発熱	○	△			○	○
発赤	○			○		
血圧低下	○	△		○		○
呼吸困難	○	○	○	○		

表 3 輸血関連急性肺障害<sup>1)</sup>

(transfusion-related acute lung injury, TRALI)

- ・低酸素血症、胸部レントゲン上の両肺野浸潤影を伴う、急性肺障害
- ・輸血中または輸血後 6 時間以内に発生する
- ・循環負荷およびその他の原因は否定される
- ・血液製剤中の抗白血球抗体が原因となる場合が多い

表 4 輸血関連循環過負荷<sup>1)</sup>

(transfusion-associated circulatory overload, TACO)

- ・輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全
- ・呼吸困難、頻脈、血圧上昇を伴う
- ・心原性肺水腫を呈する場合がある
- ・輸血後 6 時間以内の発症を一応の目安とする
- ・B-natriuretic peptide (BNP) もしくは NT-proBNP の上昇は心不全の診断の補助となる

当研究班（厚生労働省 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」）では、これらの具体的な要件について、日本輸血・細胞治療学会（I & A 委員会、輸血療法の安全性委員会）と共同で検討を行っている（表 1）<sup>2)</sup>。

### 輸血副作用の監視体制と予防対策

輸血後肝炎などのウイルス感染症については、遡及調査のガイドラインが制定されており、具体的な必要要件が示されているが、必要とされる要件のハードルがかなり高い。一方、重篤な輸血副作用である輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO)、輸血細菌感染症などは、十分な知識がない場合に、輸血と因果関係がないと誤診する可能性がある。これらの即時型輸血副作用でしばしば認められる症状を表 2 に示した<sup>1)</sup>。アメリカの FDA (Food and Drug Administration) mortality data (2006) では、輸血に関連した死亡のうち、TRALI が 56%、TACO が 13% を占め、その診断は重要である（表 3, 4）<sup>1)</sup>。

これらの副作用への対応については、診療部門

への啓蒙活動、原因製剤の回収体制、輸血部門の原因検索能力の向上、赤十字血液センターとの連携が必要となる。当研究班では、輸血副作用調査の標準化のために具体的な手順を示した「副作用の原因検索リスト」「医師看護師向け副作用説明資料」を作成している<sup>1)</sup>。しかし、輸血副作用の監視体制を欧米並のレベルに引き上げるためには制度面での強化が必要であり、当研究班では、欧米で採用されている輸血安全監視員制度のわが国への導入を提案している。

平成 19 年の輸血業務に関する総合アンケート調査では、未照射製剤の輸血が 6.9% の医療機関で行われており、輸血後 GVHD (移植片対宿主病) 防止対策が不十分であることが明らかになった<sup>1)</sup>。平成 21 年 2 月の「輸血療法の実施に関する指針」の一部改定では、防止対策が強化された<sup>3)</sup>。また、放射線照射ガイドラインの改定作業も進行中である。

### インシデント・アクシデント

輸血過誤に関する最大の問題は、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、

表 5 輸血に関するインシデント・アクシデント<sup>1)</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ABO 型不適合輸血</li> <li>・ 血液型同型の患者間違い</li> <li>・ ニアミス</li> <li>・ 過剰輸血 (over-transfusion) : 輸血指示の間違い</li> <li>・ 過小輸血 (under-transfusion) : 輸血が間に合わない</li> </ul>
---

表 6 大量輸血時の ABO 血液型異型適合血の使用<sup>3)</sup>

患者 ABO 血液型	異型であるが適合である赤血球
O	なし
A	O
B	O
AB	O, A, B

\*手術時などの血液型確定患者の危機的な大量出血時における同型適合血不足時の使用。

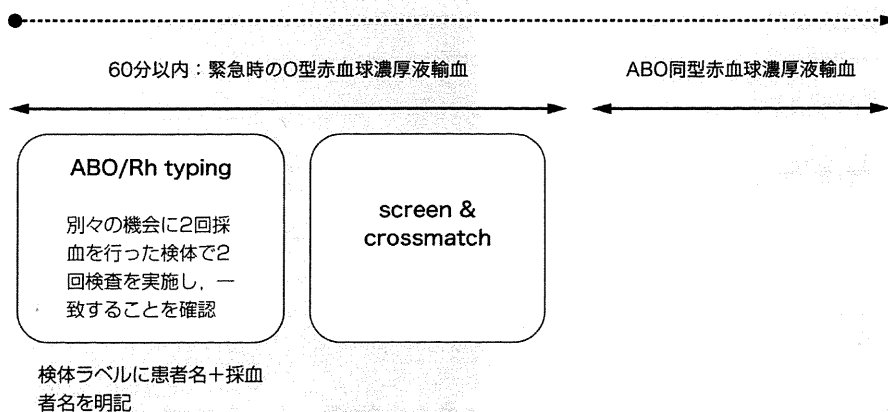


図 1 緊急時の O 型赤血球濃厚液輸血：血液型不明患者への対応（運用のポイント）

- ・ 緊急時であっても、通常と同じ検査手順で輸血検査を実施する。
- ・ 検査結果が判明する前に輸血が必要となった場合には、未検査の照射 O 型赤血球濃厚液を輸血する。

インシデントを含めた全体像が不明な点である。しかし、何らかの免責事項がないと輸血過誤の調査ができないことも事実であり、血液センターによるヘモビジュランスにも馴染まない。患者・製剤の電子的照合がどの程度有用なのかについても、輸血過誤のデータ収集がなければ検証できない。我々は、これまでに実施された総合アンケート調査の輸血過誤に関する解析を行ったが、アンケートに対する回答率が低く、日本全体でのリスクを正確に評価することは困難であった<sup>4)</sup>。

イギリスでは、このような輸血に関するアクシデント・インシデントの収集体制が整備されている<sup>5)</sup>。イギリスでの輸血に関するアクシデント・インシデントの調査項目を表 5 に示した<sup>1)</sup>。この

イギリスのレポートのなかで注目される点は、夜間休日時間帯と日常勤務時間帯とで、異なる輸血管理・検査方法を行っている場合にアクシデントの発生が多く、夜間休日であっても、通常と同じ方法を採用するように勧告していることである<sup>5)</sup>。「輸血療法の実施に関する指針」に示されている輸血検査の 24 時間体制を必須としているのである。ただし、ここでの通常の方法には、緊急時の O 型赤血球濃厚液輸血(図 1)、大量輸血時の ABO 血液型異型適合血の使用(表 6)などは当然含まれている<sup>3)</sup>。

本稿では、厚生労働省 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), 「ヘモジラシスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究」(H19-医薬-一般-030) の研究成果の解説を行った。

#### 参考文献

- 1) 「ヘモジラシスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究」平成 19-20 年度総合研究報告書。
- 2) 「医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究」平成 21 年度総括分担研究報告書。
- 3) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：輸血療法の実施に関する指針(改定版)。平成 17 年 9 月(平成

21 年 2 月一部改正)。

- 4) 藤井康彦, 他: ABO 型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**: 374~382, 2007.
- 5) Serious Hazards of Transfusion (SHOT): Annual Report 2007.

(講師の現職: 山口大学医学部附属病院 輸血部/  
厚生労働省 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」研究代表者)

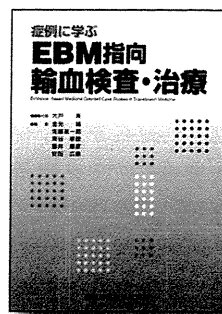
## 症例に学ぶ

# EBM指向 輸血検査・治療

- ◆大戸 斉 編集代表
- ◆金光 靖 佐藤進一郎 東谷孝徳 藤井康彦 安田広康 編集
- ◆B5判 272頁 定価6,090円(本体5,800円 税5%) ISBN4-263-22159-1

●本書は、この十数年ほどに日本で報告された症例を中心に、エビデンスを引き出した診断、エビデンスに裏打ちされた輸血治療など示唆に富んだ50のCASEを厳選。輸血検査・治療に携わっている臨床検査技師、医師のための、輸血の問題解決に苦慮した症例、よく遭遇する症例などについて、問題解決のためのプロセスをEBM指向でまとめた実践的解説書。

●本文は、「症例(既往症、病歴など)」「エビデンスへの道しるべ(原因解明のためのキーポイント、重要となる対処など)」「エビデンス(検査方法・結果や文献からのエビデンス)」「どう考える?(考察、問題点、注意点など)」「結論は?(診断名や症状の原因)」と、重要なポイントを把握しながら理解できるように構成。



●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610  
FAX. 03-5395-7611

## 特集 危機的出血に対する輸血療法最前線

# 不適合輸血：現状，予防と対処法

藤井 康彦\*

キーワード▶▶ 不適合輸血，急性溶血性副作用，遅発性溶血性副作用

### ■ はじめに

不適合輸血の防止には，発生状況の詳細な原因解析に基づいて，対策を検討する必要がある。このため，輸血・細胞治療学会が行った不適合輸血調査の解析結果とその対策について報告する。

### 1 ABO 不適合輸血の現状，発生時の対応，予防対策

#### 1) ABO 不適合輸血の現状

日本輸血・細胞治療学会がこれまで実施した“ABO 不適合輸血”の調査結果を表 1 に示した<sup>1)~3)</sup>。“患者・製剤の照合間違い”が ABO 不適合輸血の最大の原因であるが，“検査検体の採血間違い”も重篤な結果を生じている。この調査は匿名の調査ではあるが，係争中の事例が報告されることはなく，さらにほとんどの場合輸血部門のスタッフが回答している関係で，不適合輸血発生後の症状・治療などに関しては，十分な回答がなされていない。また，死亡症例での死亡原因についても信頼性のあるデータは収集されていない。米国の症例の解析では，急性溶血性副作用の主たる原因となる ABO 不適合輸血 (major ABO mismatch) では輸血量 50 ml 以上で臨床的に明らかな急性溶血を認め，腎不全，ショックの合併が高率となり，死亡症例が増加するが，50 ml 以下の輸血量では，死亡症例を認めないことが報告<sup>4)</sup>されている。

#### 2) ABO 不適合輸血の発生時の対応

ABO 不適合輸血発生時の一般的な対応を表 2 に示した。対応が必要となるのは，赤血球製剤の ABO 異型不適合 (major ABO mismatch) 輸血の場合であって，危機的出血時に使用される赤血球製剤の ABO 異型適合 (minor ABO mismatch) 輸血では必要ない。

#### 3) ABO 不適合輸血の予防対策

“ABO 不適合輸血”も“危機的出血時の血液製剤供給の遅れ”なども“医療機関内の輸血療法の管理体制不備”が根本的な原因である。予防対策には輸血療法委員会，輸血責任医師を中心とした総合的な医療機関内輸血療法の管理体制を確立することが重要である。また，院内リスクマネジメント委員会などの連携も必要である。臨床領域の対策は，“患者・製剤の照合間違い”<sup>5)~8)</sup>，“検査検体の採血間違い”<sup>9)10)</sup>を重点に行う必要がある。

英国の輸血安全監視機構である Serious Hazards of Transfusion (SHOT) の調査<sup>11)12)</sup>では，夜間・時間外などで通常勤務帯と異なる輸血検査法，輸血実施手順を行っている施設で，輸血過誤が多発しているとの指摘があり，わが国の対策の参考にすべきである。

### 2 輸血の実施手順と輸血過誤の原因

輸血の実施手順と輸血過誤の原因となる事項の一覧を図に示し，詳細の解説を行った。一般的に複数の error によって輸血過誤が発生している。

\* 山口大学医学部附属病院輸血部/再生細胞治療センター

表 1 ABO 血液型不適合輸血の原因

Type of event	1995-1999	2000-2004	2005-2009
患者・製剤の照合間違い	91	27	26
検査検体の採血間違い	4	2	2
依頼製剤血液型の間違い	19	8	9
医師の検査間違い	21	10	3
検査技師の検査間違い	17	10	7
その他	14	3	1
Total	166	60	48

(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「安全な輸血療法ガイド」より転載)

表 2 ABO 不適合輸血時の対応

以下に示すような赤血球輸血の ABO 異型不適合 (major ABO mismatch) の場合で, 不適合輸血の症状が現れた場合には下記のような処置が必要である。

患者の ABO 型		輸血した血液バッグの ABO 型
O 型	←	A 型, B 型, AB 型
A 型	←	B 型, AB 型
B 型	←	A 型, AB 型

●輸血の中止

●輸液

エラストカ針は残したまま接続部で新しい点滴セットに交換し, 乳酸リンゲル液 (酢酸リンゲル液) を急速に輸液し, 血圧の維持と利尿に努める。

●バイタルサイン

血圧, 脈拍, 呼吸数を 15 分ごとにチェックし, 記録する。血圧低下が見られたときはドパミン (3~15 μg/kg/min) などを持続静注する。

●尿所見・尿量

導尿し, ヘモグロビン尿\*の有無をチェックする。また, 時間尿を測定する。乏尿 (時間尿が 50 ml 以下) の場合は利尿薬の投与を行う。

\*ヘモグロビン尿: 溶血が原因の赤色尿, 尿中には赤血球がなく, “いわゆる血尿”とは区別される。

●溶血所見・DIC

溶血の程度 (高カリウム血症, LDH 上昇, 間接ビリルビン上昇など) を調べる。FDP, フィブリノゲン, プロトロンビン時間, 血小板数などを検査して DIC の合併に注意する。

●患者 ABO 型オモテ・ウラ検査, 輸血した血液バッグの ABO 型を再検査する。原因製剤は輸血部に送る。

(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「輸血副作用対応ガイド」より転載)

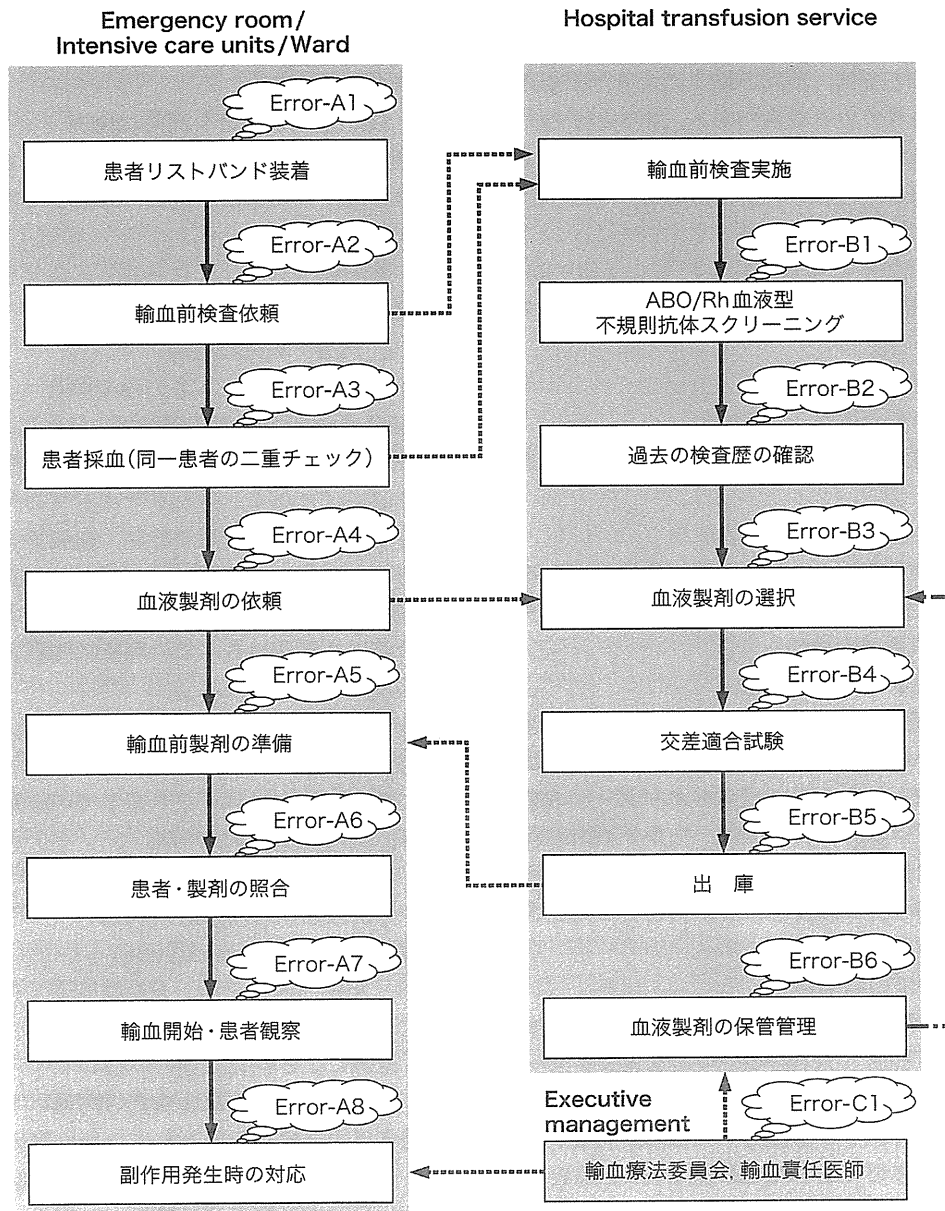


図 輸血の実施手順と輸血過誤の原因

(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, 「安全な輸血療法ガイド」より転載)

1) 臨床領域 (Error A1-A8)

A1. 患者リストバンド装着

- ・他人のリストバンドを装着

1 か所で複数患者のリストバンドを印刷した場合に発生する。

- ・リストバンドの装着なし

相当数の輸血を行っている施設で、リストバンドが導入されていない場合は、過誤のリスクは大きくなる。救急症例では来院と同時の装着が望ましい。

A2. 輸血前検査依頼

- ・予定手術症例の術前不規則抗体スクリーニング

検査依頼なし

再手術などでは、前回の輸血により、不規則抗体が産生されている場合がある。術中の予想外の出血があった場合に患者の不規則抗体が陽性であると適合血が得られない場合がある。

- ・輸血前検査依頼の遅れ

救急症例などでは来院時ただちに ABO/Rh 血液型を依頼することにより、輸血検査の遅れを回避する。

A3. 患者採血

- ・別人からの採血

一般病棟で同姓同名患者が存在する場合に発生しやすい。

- ・2 人分のラベルを逆に貼った

救急外来で複数の患者を同時に診療している場合に発生しやすい。

A4. 血液製剤の依頼

- ・依頼製剤の血液型間違い

血液製剤のオーダーリングシステムが未導入で、手書きの輸血伝票が使用されている場合に、医師が間違った血液型の製剤をオーダーする事例が発生している。一般的には、交差試験の段階で間違いが発見されるが、Rh (－) 症例に Rh (＋) 製剤の依頼を行った場合にこの間違いが発見されないことがある。

- ・輸血適応の間違い

血液型不明症例の緊急輸血で O 型白血球除去赤血球 (red cells concentrates-leukocytes reduced: RCC-LR) と同時に O 型新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) が輸血された報告がある。凝固因子補充が必要であれば AB 型 FFP を選択することになるが、循環血液量の確保はアルブミン製剤の適応である。

A5. 輸血前製剤の準備

輸血製剤の準備は複数の患者を同時に準備すると間違いが発生しやすいので、1 人ずつ準備することを“輸血療法の実施に関する指針”では推奨している<sup>13)</sup>。しかし、以下のような場合が盲点になっている。

- ・処置台上で複数の患者製剤を準備

別々の看護師が別々の患者の製剤を同じ処置台の上で準備している途中で、急に呼ばれて処置台

を離れ戻ってきた時点で製剤を取り違えた事例が報告されている。

- ・FFP 複数患者分を同時に融解

通常輸血でも、緊急輸血でも発生する可能性がある。輸血部門で使用直前に融解して出庫する体制が望ましい。

- ・新生児 (シリンジに分注) 2 名分を冷蔵庫に保存

A6. 患者・製剤の照合

- ・ベッドサイドで 1 名のみで照合

ABO 不適合輸血の症例では、ほとんどの場合 1 名で患者確認を行っている。製剤の準備の段階での確認だけでなく、ベッドサイドでの患者確認を 2 名で行うことが重要である。血液型不明患者の緊急輸血において使用される O 型赤血球製剤は、患者取り違えが発生した場合であっても、ABO 不適合輸血を回避でき、この利点は強調されるべきである。

- ・電子照合の未実施

A7. 輸血開始・患者観察

- ・輸血開始後にベッドサイドでの観察なし

A8. 副作用発生時の対応

- ・遅発性溶血性貧血の診断間違い
- ・非溶血性副作用の診断間違い

2) 輸血部門 (Error-B1-B6)

B1. ABO/Rh 血液型、不規則抗体スクリーニング

- ・医師による輸血検査の間違い
- ・検査技師による輸血検査の間違い

通常は輸血検査を担当していない臨床検査技師による輸血当直業務が増加したことが原因と思われる。日常的に相当数の輸血を実施している施設では、輸血細胞治療学会認定技師レベルの検査能力を持つ検査技師を確保し、施設全体の輸血検査レベルの向上を行うことが重要である。

B2. 過去の検査歴の確認

- ・過去の検査歴の確認なし
- ・過去の輸血検査歴の間違い
- ・別人の検査歴を参照

B3. 血液製剤の選択

- ・O 型赤血球製剤の在庫なし
- ・Rh (－) 症例に Rh (＋) 製剤を選択

表 3 緊急輸血における ABO 式血液型以外の不適合輸血対策

<ul style="list-style-type: none"> <li>・救命のために緊急輸血が実施された症例では、事後であっても、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験、血液型の確定を行う</li> <li>・37°Cで反応する不規則抗体の存在が疑われる場合は抗体同定を行う</li> <li>・自施設で同定不能の場合は、血液センターなどに精査を依頼する</li> <li>・遅発性溶血反応の発生が予想される場合には、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う</li> </ul> <p>(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「安全な輸血療法ガイド」より転載)</p>
---

B4. 交差適合試験

- ・不規則抗体陽性例の未発見
- ・ABO/Rh 血液型の再確認なし

B5. 出庫

- ・適合ラベルの添付間違い

B6. 血液製剤の保管管理

- ・院内在庫備蓄管理の不備

院内適正在庫の設定には経験が必要である。院内在庫が適正量の半量に以下に減少する前にリアルタイムに補充する必要がある。このような在庫管理がなされていないと血液製剤供給の遅れが生じる。

- ・保管温度管理の不備

3) 病院内輸血管理体制 (Error-C1)

C1. 輸血療法委員会・輸血責任医師

- ・輸血療法管理体制の不備

医療施設内での輸血療法の安全性を確保するためには、責任ある管理体制が不可欠である。

**3 ABO 式血液型以外の不適合輸血**

1) 緊急輸血における ABO 式血液型以外の不適合輸血

緊急輸血に際して、救命のために ABO 式血液型以外の赤血球抗体陽性症例に不適合血を輸血した症例が報告されている。一般的に ABO 式血液型以外の赤血球抗体（以下、不規則抗体）では補体の活性化は不完全でヘモグロビン血症を認めず、血管外溶血の所見のみを認める。しかし、例外的に補体が活性化され血管内溶血の所見を認める症例もある<sup>14)</sup>。溶血性副作用は、輸血後 24 時間以内の発症を急性、24 時間以降の発症を遅発性として分類しているが、不規則抗体陽性症例への

不適合血の輸血では、輸血後 3 時間程度から遅い場合は 24 時間以降に溶血を認める。重度の溶血反応が生じたときは急性溶血反応と同様に治療する。貧血が強度であれば抗原陰性 RCC-LR の輸血を行う。FFP を輸血すると補体が補充されることにより、溶血が増悪する可能性がある。溶血の病態、原因が正しく診断されず、不適合血（対応抗原陽性血）がさらに輸血された場合には重症化する可能性が高くなるので、注意が必要である。表 3 に緊急輸血症例の ABO 式血液型以外の不適合輸血による溶血性副作用対策を示した。

2) 遅発型溶血性輸血副作用 (delayed hemolytic transfusion reaction : DHTR)

不規則抗体検査や交差適合試験の検出限界以下の抗体でも、輸血歴、妊娠歴の前感作のある症例では、赤血球輸血により二次免疫応答を刺激することで、不規則抗体濃度の急激な上昇により、血管外溶血を示す<sup>14)</sup>。輸血後 3-14 日程度で抗体が検出され、発熱やその他の溶血に伴う症状や所見を認める。まれに血管内溶血が起こることもあり、重症症例では腎不全を起こして死亡する症例も報告されている。交差試験適合である赤血球製剤の輸血においても DHTR 発生の可能性がある。また、DHTR の認知度は低く、手術後に発熱、貧血の進行を認めても、正しく診断されない場合が多い。

**4 緊急輸血時の赤血球製剤の選択と溶血性副作用のリスク**

赤血球製剤の溶血性副作用のリスクは輸血検査がどの程度まで実施されているかによってリスクが異なる。輸血後移植片対宿主病 (GVHD) のり



スクを考慮し、緊急時であっても照射済み製剤を使用する。以下に緊急輸血時の赤血球製剤の選択と溶血性副作用のリスクについて記載した。

#### 1) 血液型不明患者への照射 O 型 RCC-LR 輸血

照射 O 型 RCC-LR 2 単位に残存する血漿成分は 30 ml 以下であり、この血漿成分に含まれる抗 A・抗 B 抗体により、大量出血を認める O 型以外の血液型患者の赤血球が溶血する可能性はほとんどない。

一方で、ABO 式血液型以外の不適合輸血により溶血を認める可能性がある。輸血前に輸血検査検体を採取しないとその後の検査がきわめて困難になる。

#### 2) 照射異型適合血

通常は血液型がすでに確定している予定手術症例などの予想外の大量出血により同型院内備蓄が枯渇する事態に対応するために、ABO 異型適合血の輸血を行う<sup>15)</sup>。血液型が 2 回の検査で確定されていることが前提となる。

#### 3) 照射未交差同型血

血液型検査を同一患者の異なる時点での 2 検体で検査を行っているのは、輸血細胞治療学会の 2009 年総合アンケート調査では 63.5%のみであった。通常業務での輸血検体の取り違えの頻度は 1:2000 と報告<sup>9)</sup>されており、もし同一採血の検体で交差試験も実施した場合には、この頻度で ABO 不適合輸血が発生する。

血液型不明の救急症例の輸血検査を異なる時点での 2 検体で実施するには、相当の時間が必要である。緊急輸血の場合には、急性溶血性副作用のリスクから考えて、O 型 RCC-LR 輸血が、1 回の採血で血液型を決定した未交差同型血より、患者にとって安全である。しかしながら、このような輸血方法を行うためには、院内の輸血製剤の在庫管理と赤十字血液センターの O 型 RCC-LR 供給能力強化が鍵となる。

不規則抗体検査は実施されていないので、ABO 式血液型以外の不適合輸血により溶血を認める可能性は当然存在する。

#### 4) 照射交差済同型血

もし、同一採血の検体で血液型検査と交差試験

も実施した場合には、ABO 不適合輸血が発生するリスクがある。また、不規則抗体スクリーニング検査が実施されていない場合には、不規則抗体の存在を見逃し、遅発性溶血性貧血の可能性が高くなる。

## ■ ま と め

“患者・製剤の照合間違い”が ABO 不適合輸血の最大の原因であるが、検査検体の採血間違いも重篤な結果を生じている。予防対策には輸血療法委員会、輸血責任医師を中心とした総合的な医療機関内輸血療法の管理体制を確立することが重要である。また、日常的に相当数の輸血を実施している施設では、輸血細胞治療学会認定技師レベルの検査能力をもつ検査技師を確保することが重要である。急性溶血性副作用の主たる原因となる ABO 不適合輸血 (major ABO mismatch) では、輸血量 50 ml 以上で臨床的に明らかな急性溶血を認める。RCC-LR の残存血漿成分が少ないため、危機的出血時に使用される赤血球製剤の ABO 異型適合 (minor ABO mismatch) 輸血では急性溶血を認めない。緊急輸血の場合には、急性溶血性副作用のリスクから考えて、O 型 RCC-LR 輸血が、1 回の採血で血液型を決定した未交差同型血より、患者にとって安全である。不規則抗体検査が実施されていない場合は、ABO 式血液型以外の不適合輸血により溶血を認める可能性がある。

本論文は厚生労働科学研究 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 (平成 22 年度)”の研究成果の解説を行った。

## 引用文献

- 1) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, et al. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang* 2009; 97: 240-6.
- 2) Sibata Y, Inaba R, Uchikawa M, Osada K, Kurata Y, Sakamoto H, et al. Results of the survey on the present state of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Japanese Journal of Transfusion Medicine* 2000; 46: 545-64.

- 3) Fujii Y, Matsuzaki M, Miyata S, Higashitani T, Inaba S, Asai T, et al. Analysis of the causes of ABO-incompatible transfusions in Japan. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy* 2007 ; 52 : 112-32.
- 4) Anatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, Holland PV. Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 129 : 276-81.
- 5) Pagliarol P, Rebullia P. Transfusion recipient identification. *Vox Sang* 2006 ; 91 : 97-111.
- 6) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, et al. Network computer-assisted transfusion-management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside. *Transfusion* 2004 ; 44 : 364-72.
- 7) Murphy MF, Casbard AC, Ballard S, Shulman, IA, Heddle N, Aubuchon JP, et al. Prevention of bedside errors in transfusion medicine (PROBE-TM) study : a cluster-randomized, matched-paired clinical areas trial of a simple intervention to reduce errors in the pretransfusion bedside check. *Transfusion* 2007 ; 47 : 771-80.
- 8) Sandler SG, Langeberg A, DeBandi L, Gibble J, Wilson C, Feldman CL. Radiofrequency identification technology can standardize and document blood collections and transfusions. *Transfusion* 2007 ; 47 : 763-70.
- 9) Dzik WH, Murphy MF, Andreu G, Heddle N, Hogman C, Kekomaki R, et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society for Blood Transfusion : An international study of the performance of sample collection from patients. *Vox Sang* 2003 ; 85 : 40-7.
- 10) Goodnough LT, Viele M, Fontaine MJ, Jurado C, Stone N, Quach P, et al. Implementation of a two-specimen requirement for verification of ABO/Rh for blood transfusion. *Transfusion* 2009 ; 49 : 1321-8.
- 11) Stainsby D. ABO incompatible transfusions—experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme Transfusions ABO incompatible. *Transfus Clin Biol* 2005 ; 12 : 385-8.
- 12) Stainsby D, Russell J, Cohen H, Lilleyman J. Reducing adverse events in blood transfusion. *Br J Haematol* 2005 ; 131 : 8-12.
- 13) 輸血療法の実施に関する指針. 改定版. 平成 17 年 9 月 (平成 21 年 2 月一部改正).
- 14) 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(平成 22 年度)」 「輸血副作用対応ガイド」.
- 15) [www.anesth.or.jp/safety/guideline.html](http://www.anesth.or.jp/safety/guideline.html)

### ABSTRACT

#### Prevention of ABO-incompatible Transfusion

Yasuhiko FUJII

*Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University  
Hospital, Ube 755-8505*

“Identification error between patient and blood product” is the main cause of ABO-incompatible blood transfusion, but “Phlebotomy error” also has serious consequences. In order to prevent ABO-incompatible transfusion, it is important to establish a management system of blood transfusion in the hospital, including a hospital transfusion committee and a responsible medical doctor. In addition, in large hospitals routinely carrying out a considerable number of blood transfusions, it is important to employ specialists in blood banking. More than 50 ml of ABO-incompatible blood transfusion (major ABO mismatch) causes a severe acute hemolytic reaction. Because there is little residual plasma in leukocyte-reduced red cell concentrate (RCC-LR), acute hemolysis is not detected on minor ABO mismatch blood transfusion. In the case of emergent blood transfusion, concerning the risk of acute hemolytic reaction, type-O RCC-LR blood transfusion is safer than ABO-identical RCC-LR when the blood of the patient is tested only once. When red cell antibody screening is not performed, there is a risk of hemolysis

due to incompatible blood transfusion irrespective of the ABO blood group system, including a delayed hemolytic transfusion reaction.

**key words** : ABO-incompatible transfusion, acute hemolytic reaction, delayed hemolytic transfusion reaction

---

# 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>。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)」<sup>4)</sup>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<sup>5)~6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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、最終的には骨髓無形成、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<sup>5)</sup>。

## 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<sup>8)</sup>。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<sup>5),9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>6),10)</sup>。

### (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<sup>1),6),11)</sup>。

- ・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<sup>11),12)</sup>。

- ・ 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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。この検査には血液センターの協力が得られる。

## 4) 治療法

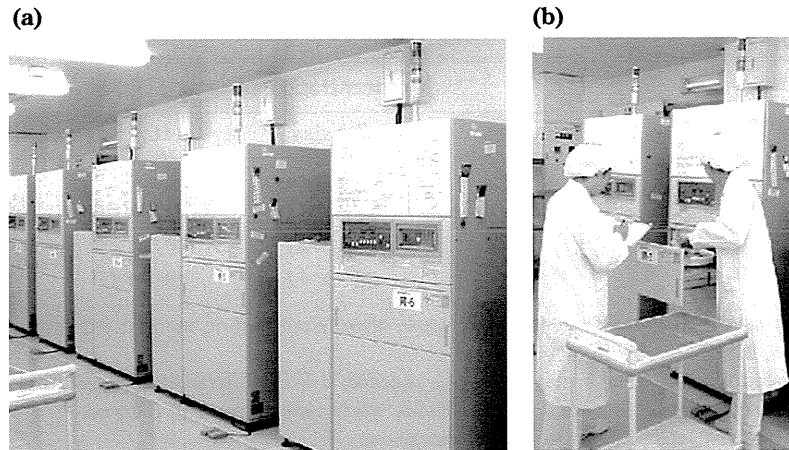
輸血後GVHDの有効な治療法はまだ確立されていない。対症療法的には、骨髓移植の直後に準じた強力な支持療法が先ず必要とされ、白血球減少、血小板減少、多臓器不全に対して無菌管理、抗菌薬投与、蛋白分解酵素阻害薬投与が行われる<sup>5)~14)</sup>。この支持療法とともに、供血者由来リンパ球排除のための治療処置が必要とされるが、いまだ有効な方法は確立されていない。

## 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<sup>1)～5),15)</sup>。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<sup>1)～5),15)</sup>。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<sup>1)～4)</sup>。

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 $56.6 \pm 4.6$  mmol/l(Table 1)<sup>4)</sup>で、約110 ml(2単位)の上清には総量で約 $7.1 \pm 0.8$  mmolのカリウムが含まれている(Table 2)<sup>4)</sup>。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 $0.59 \pm 0.07$  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<sup>1)～4)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>16)</sup>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<sup>4)</sup>

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<sup>4)</sup>

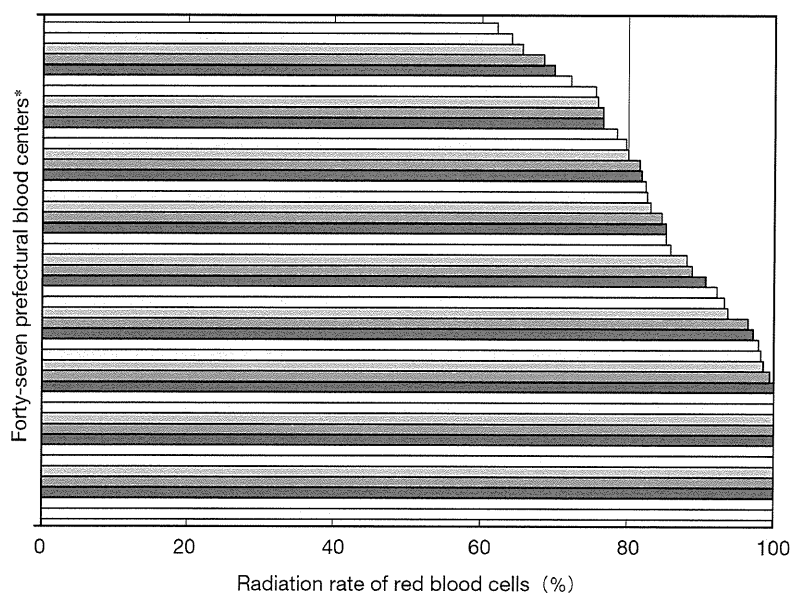
Blood and blood component *	Total amount of K (mean ± SD mmol)			
	1st day	7th day	14th day	21st day
WB-LR	0.9 ± 0.1	3.3 ± 0.3	4.7 ± 0.4	5.7 ± 0.5
Ir-WB-LR	0.9 ± 0.1	5.7 ± 0.4	7.8 ± 0.4	9.1 ± 0.4
RCC-LR	0.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4
Ir-RCC-LR	0.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7	6.2 ± 0.8	7.1 ± 0.8

\* : 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 = 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.

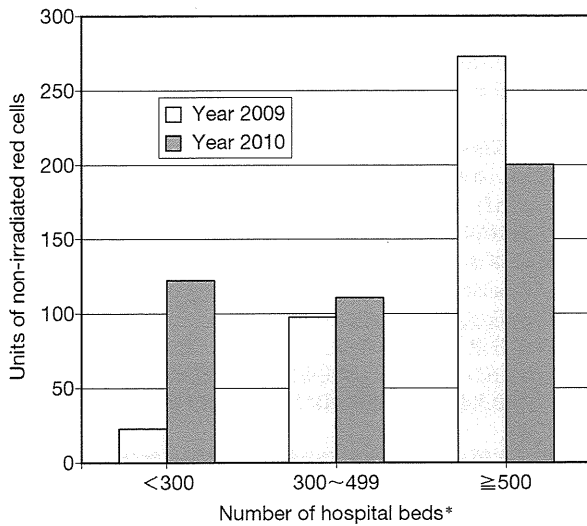
(Data from reports of the Japan Red Cross Blood Center)

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.



**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<sup>17)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>1)~5)</sup>。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<sup>3)~4)</sup>。

**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<sup>18)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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 斉, 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/iyaku/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](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:** ① irradiation, ② blood, ③ post-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<sup>1,2)</sup>。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<sup>1,6)</sup>。輸血副作用の

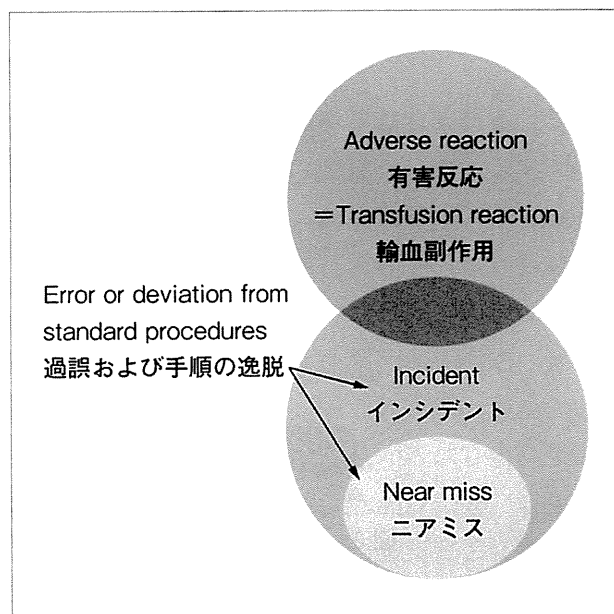


図 1 Adverse events related to transfusion (輸血に関する有害事象) (医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班；2011)<sup>2)</sup>

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)<sup>6)</sup>

## ● 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

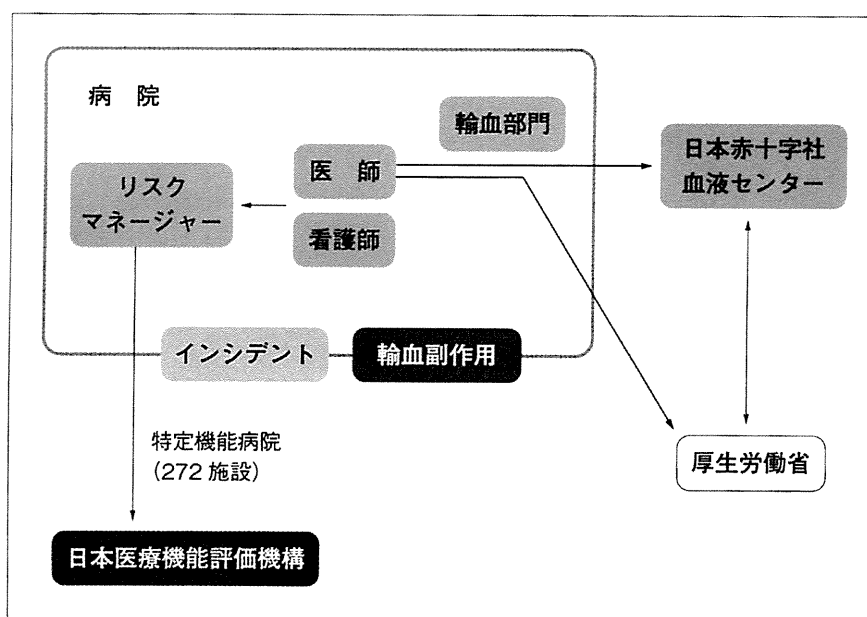


図 2 Reporting system of adverse events related to transfusion in Japan  
(輸血に関する有害事象の報告体制)  
(医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班; 2011)<sup>2)</sup>

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<sup>2)</sup>。

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）

表 2 急性輸血副作用の原因と診断のために必要な検査項目

副作用項目	副作用原因	検体検査	生理検査・放射線検査	臨床症状	発症時間
ABO不適合輸血	輸血された不適合赤血球と赤血球抗体との反応	患者検体・輸血バッグ血液型再検査 不適合輸血の血清学的な確認 溶血の確認・DICの確認 腎機能の評価		発熱, 呼吸困難 低血圧, 頻脈 輸血部位の疼痛, 背部痛, 血尿	輸血開始直後から50~100 mlの赤血球製剤の輸血後
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	血液製剤中の白血球抗体と患者白血球との反応	製剤の血漿中の白血球抗体 (HLA 抗体 (class I, II), 好中球抗体) 患者リンパ球, 好中球との交差試験 患者のHLA抗原, HNA抗原検査	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg, or SpO <sub>2</sub> < 90% on room air 胸部X線で両側肺浸潤影 胸部CT検査, 心エコー検査	呼吸困難 発熱 低血圧 頻呼吸	輸血中または輸血後6時間以内
輸血関連循環過負荷 (TACO)	輸血による循環負荷のための心不全, 過剰な輸血量・速度	B-natriuretic peptide (BNP)	胸部X線: 急性肺水腫または肺水腫の悪化 胸部CT検査, 心エコー検査	呼吸困難 頻脈 血圧上昇	輸血後6時間以内 (目安)
アレルギー反応	患者血中のIgEと輸血製剤中の抗原との反応	患者血中の血漿蛋白質抗体 (抗IgA抗体, ハプトグロビン抗体など) 血漿蛋白質欠損, トリプターゼ値, IgE	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	じんま疹 低血圧 呼吸困難	重篤なものは輸血開始直後に発症
発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR)	白血球抗体とリンパ球・顆粒球などの表面抗原との反応, 製剤中のサイトカイン*	鑑別診断のための検査: ABO血液型再確認, 患者血液の細菌培養	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	発熱 (38℃以上, 輸血前より1℃以上の体温上昇)	輸血中~輸血後数時間
輸血による細菌感染症	輸血製剤への細菌混入	製剤: グラム染色, 細菌培養, エンドトキシン測定 患者血液: 細菌培養, エンドトキシン測定	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	発熱 (39℃以上, 2℃以上の上昇) 悪寒, 頻脈 収縮期血圧の変化	輸血後4時間以内 (目安)

DIC: 播種性血管内凝固症候群, \*: 2007年よりすべての製剤が貯血前白血球除去製剤となっており, FNHTRの原因の大部分に対して対策がとられている。このため, 輸血早期の発熱は, ABO不適合輸血や輸血による細菌感染症の初発症状である可能性を考慮し, これらの可能性について検討する。

は厚生労働大臣に報告を要すること, および適正な輸血において発生した輸血副作用では救済制度の申請を行うことである<sup>3,4)</sup>。

イギリスの Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 機構<sup>5)</sup>では, インシデントを含めて広範に輸血に関する有害事象を収集しており, わが国でも今後, 輸血に関する有害事象の収集, 解析を統一的に行う体制が整備されることが望まれる。

## 輸血副作用の原因と対応

急性輸血副作用の原因を特定するために必要な検査項目について表2に示した。輸血副作用発生

時には, 輸血部門では輸血副作用の重症度, 重篤な有害反応を評価する起因性レベルの判断を行う。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<sup>6)</sup>。輸血副作用症状の詳細および副作用症状の組み合わせによる副作用の推定については「輸血副作用対応ガイド」<sup>6)</sup>を参照されたい。

### 1) Acute hemolytic transfusion reaction (急性溶血性輸血副作用)

急性溶血性輸血副作用の代表的なものは, ABO不適合輸血であり, その急性溶血は免疫学