MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS

The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

輸血副作用対応ガイド

Version 1.0　2011/01/31

日本輸血・細胞治療学会 輸血療法委員会
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　研究代表者　藤井康彦
輸血副作用把握体制の確立 特に免疫学的副作用の実態把握とその対応　研究代表者　髙本滋

輸血副作用対応ガイド発刊にあたって

日本輸血・細胞治療学会では輸血有害事象・副作用を最も重要な課題として総力を挙げて取り組んできた。今般、藤井先生をはじめとする輸血療法委員会と厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究班の精力的な活動によって輸血副作用対応ガイドがまとめられた。17 項目に亘って症状の詳しい説明、診断の参考となる基準、副作用の具体的対応、原因検索などを図入りでわかりやすく説明してある。輸血医学・医療関係者を代表して関係者にお礼を申し上げ、全国の医療施設で、輸血副作用の予防・発生時の対応にこのガイドが広く役立つことを心から願っている。

日本輸血・細胞治療学会理事長
大戸　斉

輸血療法は極めて有効かつ必須の治療法である。しかしながら、血液製剤は他人の血液を原料とするため、感染症、免疫反応などの輸血副作用を完全には回避しきれない。近年、我国では感染症に対する核酸増幅検査（NAT）の導入、輸血後 GVHD に対する放射線照射の普及、最近では保存前白血球除去、初流血除去などの施策により、血液製剤のさらなる安全性が図られている。しかしながら、発熱、蕁麻疹などの比較的軽症な、また輸血関連急性肺障害（TRALI）や過誤輸血などの重篤な輸血副作用に関する現状は必ずしも明確ではなく、可及的速やかな実態把握とその対応が極めて重要となってきている。

輸血副作用の実態把握に関してはエイズ感染以降、ヨーロッパでは輸血副作用を監視するヘモヴィジランス（haemovigilance）という体制が確立され、国レベルで対応がなされている。我国では 1993 年に日本赤十字社が輸血副作用の情報収集を開始しているが、重症例に偏る嫌いがあり、輸血副作用全体を把握するために全国的な副作用報告体制の確立が必須である。このためには、まず全国的に統一された副作用項目、記載形式が必要となる。従来、輸血副作用についてはこれらに関する規定はなく施設ごとにまちまちであった。研究班では、時間、検査を要する診断項目は除き、輸血後速やかに報告ができる症状、所見のみを集めた症状項目表を一次報告とし、これら症状から疑われる診断項目を加えた診断項目表を二次報告とし、さらに診断に数ヶ月を要するウィルス感染症を含めた総合的な輸血副作用を最終報告（集計）とした。

このような折、厚生労働省の二つの研究班（藤井班、髙本班）が数年に亘る研究成果を基に、日本輸血・細胞治療学会と共同して、本「輸血副作用対応ガイド」を上梓するに至ったことは極めて時宜を得た、有意義なことと思われる。最近の我々の調査でも全国 945 施設中、92％で輸血副作用報告体制が整備され、420 施設でほぼ 100％報告がなされていると回答している。このように全国的にヘモヴィジランスに対する認識が高まる中、本「輸血副作用対応ガイド」が輸血副作用報告の全国標準化の礎となり、我国における輸血副作用の現状把握、ひいては受血者の副作用軽減につながれば望外の喜びである。

厚生労働科学研究　輸血副作用把握体制の確立
特に免疫学的副作用の実態把握とその対応　研究代表者
愛知医科大学医学部　輸血部、細胞治療センター
髙本　　滋

本ガイド利用のためのポイント

この文書は、輸血患者の観察、輸血副作用の症状、輸血副作用発生時の対応、輸血副作用の原因検索を行う場合のチェックリストを示したものである。

1）輸血患者の観察は輸血療法の実施に関する指針に沿って解説した。今後、輸血過誤の防止対策の詳細について「安全な輸血療法実施ガイド」の作成を予定している。

2）輸血副作用の症状については髙本班の提唱する17項目の症状の解説を行っている。看護師による輸血副作用の報告としての利用を考慮し、これらの症状から推測される副作用診断名の一覧も提示している。

3）輸血副作用発生時の対応については、緊急的な患者への対応および藤井班が提唱した原因製剤の回収を含む副作用原因検索のための方法を具体的に示した。

4）輸血副作用の原因検索を行う場合の診断手順は国際輸血学会（ISBT)、英国Serious Hazards of Transfusion（SHOT）に準拠し、藤井班が作成した（用語の定義の項参照)。

重篤な輸血副作用の血液センターへの報告、厚生労働省への直接報告、輸血・細胞治療学会調査への報告等には、これらの項目の検討がなされることが期待される。

厚生労働科学研究　医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究　研究代表者
日本輸血・細胞治療学会　輸血療法委員会委員長
山口大学医学部附属病院　輸血部、再生細胞治療センター
藤井　康彦

目　次

- 輸血患者の観察 …… 1
- 副作用の症状 …… 2
- 副作用への対応 …… 5
- ヘモビジランス …… 7
- 用語の定義 …… 7
- 副作用の重症度・起因性レベル …… 9
- 副作用各論
  - 1-1 Acute hemolytic transfusion reaction（AHTR）（急性溶血性輸血副作用）…… 10
  - 1-2 Delayed hemolytic transfusion reaction（DHTR）（遅発性溶血性輸血副作用）…… 13
  - 2-1 Febrile non hemolytic transfusion reaction（FNHTR）（発熱性非溶血性輸血副作用）…… 15
  - 2-2 Allergic reaction（アレルギー反応）…… 17
  - 2-3 Transfusion related acute lung injury（TRALI）（輸血関連急性肺障害）…… 19
  - 2-4 Transfusion associated circulatory overload（TACO）（輸血関連循環過負荷）…… 22
  - 2-5 Transfusion associated dyspnea（TAD）…… 24
  - 2-6 Hypotensive transfusion reaction（低血圧性輸血副作用）…… 24
  - 2-7 Post-transfusion graft-versus-host disease（輸血後 GVHD）…… 25
  - 2-8 Post-transfusion purpura（輸血後紫斑病）…… 27
  - 2-9 Transfusion-associated hemosiderosis（輸血関連ヘモジデローシス）…… 29
  - 2-10 Hyperkalemia（高カリウム血症）…… 30
  - 3-1 Suspected transfusion transmitted bacterial infection（細菌感染症の疑い）…… 32
  - 3-2 Transfusion-transmitted viral & parasitic infection（輸血ウイルスおよび寄生虫感染症）…… 36
  - 遡及調査と輸血前後の感染症検査 …… 38
- 参考資料 …… 42
  - 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

輸血患者の観察

ベッドサイドで輸血の前に

複数患者が救急部門に搬送された場合でも、取り違えによる輸血過誤防止対策を講じる。救急部門においても検体取り違えに注意を喚起し、患者到着時点から ID 番号が記載されたリストバンドを装着し、患者確認を医師・看護師が協力し行う。輸血部門では緊急患者であっても血液型を確定させ、同一患者の別の検体を用いた二重チェックを行う。

人為的な輸血過誤防止のための電子照合システムは、24 時間安定稼動できる仕様とし、定期バリデーションによる維持管理を行う。電子照合システムの活用の有無にかかわらず、意識清明で正常に応答可能な患者、小児や人工呼吸器装着時など正常な応答が不可能な患者のいずれの場合においても、患者および血液の目視を含めた認証を行う。医師と看護師の複数により、患者（ID）またはリストバンド、輸血用血液、支給票・適合票の３点をダブルチェックする。

ABO 不適合輸血を未然に防ぐだけでなく、重篤な急性輸血副作用を見過ごさないために、輸血前には、体温、血圧、脈拍、酸素飽和度（SpO_2）を測定する。また、心機能低下の疑いのある患者には B-natriuretic peptide（BNP）の輸血前の測定を考慮する。

患者の観察

医師と看護師の複数で、輸血開始後５分間はその場で観察、15 分後および終了時の患者確認を行う。輸血副作用の症状および所見を診て、17 項目の輸血副作用の記録を診療録あるいは輸血部門の管理システムに必ず残す。また、輸血開始後から発症時間（直後から６時間以内、24 時間以内、１～ 28 日以内）を確認し、記録する。

輸血終了後、空バッグは輸血部門に返却、適正に処理する一方で、血液製剤の製造番号（ロット番号）の使用記録は、20 年間保管する。

（解説：下平　滋隆）

図１　輸血の前に（患者と血液の認証）

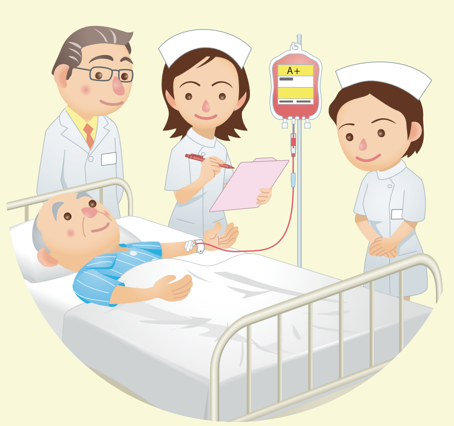


図２　輸血開始後の患者観察

副作用の症状

輸血副作用の把握（表１）

• 輸血副作用については、ベッドサイドで迅速に判断できるよう症状・所見のみを掲げた症状項目（表１）の内、該当する症状・所見を選択する。ただし、16 項目のいずれにも該当しない症状・所見が認められた場合は、「その他」を選択し、詳細を記載する。集計のためには全国的に統一された共通な項目表が必要であり、今後、極力、本表を使用する。

• 各症状･所見については、補足説明の定義に準拠する。

•「呼吸困難」（赤字項目）などの重症副作用である可能性が高い症状・所見を認められた場合は、輸血との関連性も含めて、詳細に検討する。さらに、頻回の患者観察や呼吸管理などの対応策を考慮する必要がある。

表１　輸血副作用の症状項目＋補足説明

１）発熱（≧ 38℃、輸血前値から≧ 1℃上昇）	10）頭痛・頭重感
２）悪寒・戦りつ	11）血圧低下（収縮期血圧≧ 30mmHg の低下）
３）熱感・ほてり	12）血圧上昇（収縮期血圧≧ 30mmHg の上昇）
４）そうよう感・かゆみ	13）動悸・頻脈（成人：100 回／分以上、小児は年齢による頻脈の定義に従う）
５）発赤・顔面紅潮（膨隆を伴わない）	14）血管痛
６）発疹・じんま疹（膨隆を伴なう）	15）意識障害（意識低下、意識消失）
７）呼吸困難（チアノーゼ、喘鳴、呼吸状態悪化等）	16）赤褐色尿（血色素尿）
８）嘔気・嘔吐	17）その他
９）胸痛・腹痛・腰背部痛	

＊赤字項目は重症副作用の可能性が高く、　詳細を確認する

１）**発熱**　輸血開始後、38℃以上に上昇した場合、輸血前から発熱している場合は輸血開始後に 1℃以上の上昇が認められた場合。
２）**悪寒・戦りつ**　寒い感じ、体の震え感
３）**熱感・ほてり**　体が熱いまたはホテッタ感じ
４）**そうよう感・かゆみ**　体がかゆい、またはかゆい感じ
５）**発赤・顔面紅潮**　膨隆を伴わない皮膚の赤い皮疹、顔面が赤くなった場合
６）**発疹・じんま疹**　膨隆を伴った皮疹
７）**呼吸困難**　努力性呼吸などの呼吸困難、チアノーゼ、喘鳴などの症状、SpO2 の低下などが認められた場合
８）**嘔気・嘔吐**
９）**胸痛・腹痛・腰背部痛**
10）**頭痛・頭重感**
11）**血圧低下**　輸血開始後、収縮期血圧が 30mmHg 以上の低下を認めた場合
12）**血圧上昇**　輸血開始後、正常血圧より収縮期血圧が 30mmHg 以上の上昇を認めた場合
13）**動悸・頻脈**　ドキドキとした感じ、成人の場合は脈拍数が 100 回／分以上に上昇した場合、小児に関しては対象年齢による頻脈の定義に従う
14）**血管痛**
15）**意識障害**　意識低下、意識消失などの場合
16）**赤褐色尿（血色素尿）**

重症輸血副作用の診断（表２）

- 輸血副作用の多くは軽症や中等症であるが、まれに、TRALI や TACO などの重症副作用を発症する場合がある。重症副作用を疑う場合、表２に示す診断項目表を活用する。
- 診断項目表には、重症アレルギー反応や TRALI などの８項目で見られる症状・所見について示してある。
- 診断項目表の患者症状欄に該当する症状・所見を記入し、最も合致率の高い診断名を疑い、必要な血液検査や胸部レントゲンなどの検査を追加する。症状・所見および検査結果を基に、診断基準に沿った診断名を確定する。
- 輸血後Ｂ型肝炎など、8項目以外の副作用については、各副作用の診断方法ならびに基準に沿って診断名を確定する必要がある。

表２　輸血副作用の診断項目表

項　　目	患者症状								
１）発熱									
２）悪寒・戦慄									
３）熱感・ほてり									
４）掻痒感・かゆみ									
５）発赤・顔面紅潮									
６）発疹・蕁麻疹									
７）呼吸困難									
８）嘔気・嘔吐									
９）胸痛・腹痛・腰背部痛									
10）頭痛・頭重感									
11）血圧低下									
12）血圧上昇									
13）動悸・頻脈									
14）血管痛									
15）意識障害									
16）赤褐色尿（血色素尿）									
17）その他						[出血斑]			
診断名（疑い）		アレルギー反応（重症）	TRALI	輸血関連循環過負荷（TACO）	輸血後GVHD	輸血後紫斑病（PTP）	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染症
発症時間の目安（輸血開始後）		24時間以内	6時間以内	6時間以内	１～6週間	５～12日	24時間以内	１～28日以内	4時間以内
検査項目		トリプターゼ	抗白血球抗体				（A）を参照	（A）を参照	（B）を参照
留意事項			診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠			

■：必須項目、■：随伴項目

検査項目（参照）	
（A）	Ｈｂ値（低下：≧２g/dl）、LDH（上昇：≧1.5倍）、ハプトグロビン値（低下）、間接ビリルビン（上昇：≧1.5倍）、直接グロブリン試験（陽性）、交差適合試験（陽性）
（B）	血液培養（陽性）

輸血副作用の集計（表３）

- 施設ごとに一定期間（例えば２ヶ月）における副作用を集計する。
- 期間中における製剤別の使用単位数、バッグ数および副作用件数を表３に示す集計表を用いて集計する。なお、副作用発生件数はバッグ当りの件数を算定し、集計する。
- 輸血副作用の症状件数については、17 症状項目ごとに件数を集計する。同時に複数の症状が発生した場合でも、そのまま症状ごとに記入し、延べ件数として集計する。
- 表２に掲げた８項目および感染症（B 型、C 型肝炎など）などの診断が確定した副作用については、集計表下段の該当欄に記入する。
- 最後に、製剤別のバッグ当りの総副作用発生件数を集計する。

（解説：加藤　栄史）

表３　輸血副作用の集計表

施設名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　報告年月日：平成　　年　　月　　日
報告者：部署・所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿
　　電　話：＿＿＿＿＿　FAX：＿＿＿＿＿　E-mail：＿＿＿＿＿＿＿＿
調査期間：平成　　年　　月　　日～平成　　年　　月　　日（　ヶ月間）

１：血液製剤の使用量

	単位数	バッグ数
RCC	単位	本
FFP	単位	本
PC	単位	本

２：副作用の発生件数

副作用項目	副作用件数		
	RCC	FFP	PC
A）非溶血性副作用（発生件数）	件	件	件
症状項目 1）発熱	件	件	件
2）悪寒・戦慄	件	件	件
3）熱感・ほてり	件	件	件
4）掻痒感・かゆみ	件	件	件
5）発赤・顔面紅潮	件	件	件
6）発疹・蕁麻疹	件	件	件
7）呼吸困難	件	件	件
8）嘔気・嘔吐	件	件	件
9）胸痛・腹痛・腰背部痛	件	件	件
10）頭痛・頭重感	件	件	件
11）血圧低下	件	件	件
12）血圧上昇	件	件	件
13）動悸・頻脈	件	件	件
14）血管痛	件	件	件
15）意識障害	件	件	件
16）赤褐色尿（血色素尿）	―― 件	―― 件	―― 件
17）その他	件	件	件
重症アレルギー反応	件	件	件
TRALI	件	件	件
輸血関連循環過負荷（TACO）	件	件	件
輸血後 GVHD	件	件	件
輸血後紫斑病（PTP）	件	件	件
B）溶血性副作用（発生件数）	件	件	件
急性溶血	件	件	件
遅延性溶血	件	件	件
C）輸血後感染症（発生件数）	件	件	件
HBV	件	件	件
HCV	件	件	件
HIV	件	件	件
細菌	件	件	件
その他	件	件	件
D）副作用総発生件数	件	件	件

注：件数は全てバッグ当りとします。ただし、A）の症状項目のみは重複可とします。

副作用への対応

安全かつ適正な輸血療法を実施するために、医療安全対策、輸血療法委員会の役割の明確化、輸血実施マニュアルの整備、職員教育の徹底、輸血部門の整備と輸血責任医師の役割の明確化、学会認定輸血看護師や認定技師をはじめとした専門職員の配置の明確化、輸血療法の安全性向上・副作用調査の精度向上のために、必要な設備の整備および IT システムの標準化が求められる。不適切な輸血や不要な輸血、ニヤミス、ヒヤリ･ハット事例、不適合輸血や急性溶血性副作用、重篤な非溶血性副作用を可能な限り情報収集し、それらの対策を十分に講じる必要がある。

学会認定輸血看護師は輸血副作用の情報収集を行い、重篤な輸血副作用は直ちに病院輸血部門に報告されなければならない（図１）。輸血責任医師は、副作用診断、治療について助言をする（図２、表１、表２）。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い（輸血副作用の重症度・起因性の項参照）、輸血が原因の可能性がある重篤な症例は、迅速に原因製剤の回収および各病院の担当血液センターへ副作用調査を依頼する。輸血による細菌感染症が疑われると判断した場合には、患者血液培養を実施すると同時に、二次汚染がないように製剤の血液培養およびエンドトキシン検査を実施する。

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）は日本赤十字血液センターだけでなく、厚生労働大臣に報告を要する[1)]。また、適正な輸血において発生した輸血副作用は救済制度の申請を行う[2)]。ただし、一定の重篤度が給付の条件となっており医薬品医療機器総合機構のホームページ[2)] で詳細について確認を行う。

（解説：下平　滋隆、藤井　康彦）

図１　看護師がすべきこと

表 1　副作用発生時の具体的対応例

1	血圧低下、呼吸困難などの症状を認める場合も含めて、重篤な副作用の可能性がある場合は輸血を中止し、輸血セットを交換して生理食塩液又は細胞外液類似輸液剤の点滴に切り替える。
2	細菌感染症が疑われた場合は、血液培養検査検体を採取後速やかに、抗生剤を使用する。TRALI が疑われた場合は、急速に呼吸不全が進行する場合があるため、集中治療部門での管理を検討する。ABO 型不適合輸血が疑われた場合は、乳酸リンゲル液（酢酸リンゲル液）を急速輸液し、血圧の維持と利尿につとめ、集中治療部門での管理を検討する。重症アレルギー反応が疑われた場合は、直ちに輸血を中止し生食水で血管を確保する。喉頭浮腫、呼吸不全、低血圧が著明な場合、エピネフリンを静注し、抗ヒスタミン剤、酸素の投与も考慮する。

表 2　副作用発生後の臨床部門での原因検索

血液製剤と患者の照合間違いの有無を確認するために、血液製剤ラベル、輸血伝票、患者名（リストバンド等）を確認する。

1	輸血部門と責任医師に連絡する。	4	呼吸困難を認める場合は、TRALI の鑑別診断のため、胸部X線撮影・血液ガス検査を実施する。また、TACO の鑑別診断のために水分バランスの過剰の有無を検討する。
2	輸血バッグと輸血セットを輸血部門に二次的な細菌汚染を避けて送付する。（同一ルートで投与された薬剤がある場合は回収する。）	5	細菌感染症が疑われる場合は、患者血液培養を行う。なお、原因となる輸血用血液の回収等に当たっては参考 2 に従うよう努める
3	副作用発生後の患者の検査用採血（EDTA 採血管・プレーン採血管に各 2-5ml）と尿検体の採取を行い輸血部門に送付する。	6	ABO 型不適合などの急性溶血が疑われる場合は、溶血・播種性血管内凝固症候群（DIC）・腎機能の確認のための検査を実施する。

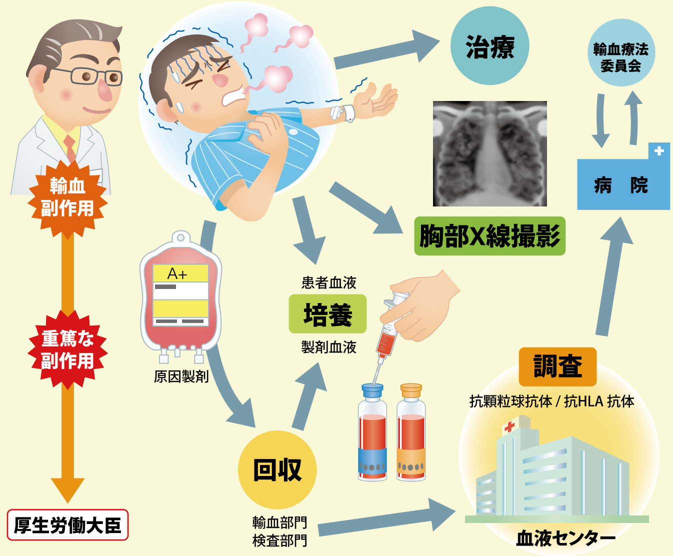


図 2　医師がすべきこと

参考資料

1）医療機関報告のお願い（http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html）
　提出先：〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2　厚生労働省医薬食品局安全対策課　FAX：03-3508-4364
2）生物由来製品感染等被害救済制度　医薬品副作用被害救済制度
　（http://www.pmda.go.jp/）　救済制度相談窓口　電話0120-149-931（フリーダイヤル）

ヘモビジランス（haemovigilance）

ヘモビジランス（血液安全監視体制）は献血の段階から輸血患者の追跡調査までの全過程を監視し、その原因を分析・評価することにより適切な対応策を示し、被害の拡大を防ぐことである。我が国では、1993 年に日本赤十字社が輸血副作用の情報収集を開始しており、血液製剤が原因と疑われる有害反応が発生した場合は、医療施設から赤十字血液センターに報告を行う。重篤な例については厚生労働省への直接報告を行う。現在副作用チェック項目を統一化し、輸血に伴う全副作用情報を定期的に収集するシステムが構築されつつある。

（解説：浜口　功）

用語の定義

Adverse event（有害事象：図１、表１）

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。

Incident（インシデント）

過誤および手順の逸脱により、間違った輸血が実施された場合を示す。

Near miss（ニアミス）

過誤および手順の逸脱が輸血の実施前に発見され、間違った輸血が実施されなかった場合を示す。

Adverse reaction（有害反応：表２）

輸血の実施にともなう有害な反応である。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。

（解説：藤井　康彦）

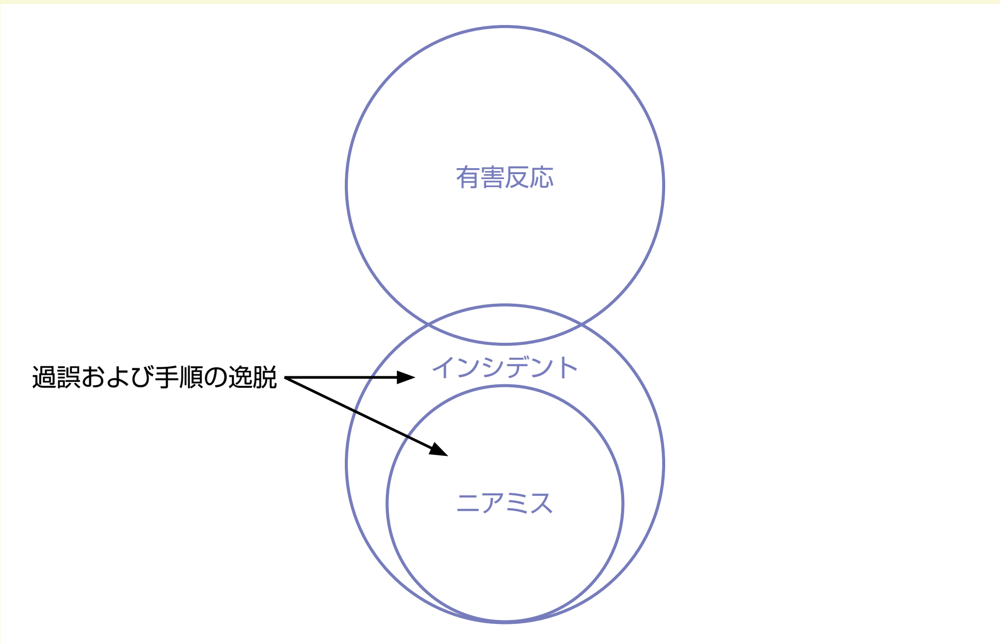


図１　Adverse event（有害事象）

表１　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

表２　Adverse reaction（有害反応：輸血副作用）

急性輸血副作用	遅発性輸血副作用
急性溶血性輸血副作用	遅発性溶血性輸血副作用
輸血関連急性肺障害	輸血後 GVHD
輸血関連循環過負荷	輸血後肝炎等の輸血感染症
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	

参考資料

1）PROPOSED STANDARD DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE OF NON INFECTIOUS ADVERSE TRANSFUSION REACTIONS（ISBT Working Party on Haemovigilance 2007）
2）Serious Hazards of Transfusion（SHOT）: MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS　（http://www.shotuk.org）

輸血副作用の重症度・起因性レベル

副作用報告を行う場合には重症度（表１）と起因性レベル（表２）についても必ず検討し報告を行う。

（解説：藤井　康彦）

表１　副作用の重症度

重症度レベル	説　　　明
軽微、中等度 Non-Severe	・医学的な処置が必要な場合であっても、入院処置、入院期間の延長は不要であり、永続的な身体機能の障害・機能不全を認めないもの
重篤 Severe Life-threatening Death	・入院処置が必要となったもの、入院期間の延長が必要になったもの ・永続的な身体機能の障害・機能不全を認めるもの ・生命を脅かすもの ・死に至るもの

（日本赤十字血液センター調査資料より）

表２　重篤な有害反応を評価するための起因性レベル

起因性レベル		説　　　明
該当なし	評価不能	起因性評価に関するデータが不十分な場合
0	除外	合理的疑いの余地なく有害反応が別の原因によるものだという決定的な証拠がある場合
	可能性なし	有害反応が血液または血液製剤以外の原因によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
1	可能性あり	有害反応が血液もしくは血液製剤によるか、または別の原因によるかを証拠で確定できない場合
2	かなり可能性あり	有害反応が血液または血液製剤によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
3	確実	合理的疑いの余地なく有害反応が血液または血液製剤によるという決定的な証拠がある場合

（欧州血液指令 2002/98/EC 補足技術文書より）

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

定　義

輸血後24時間以内に、発熱やヘモグロビン尿などの溶血に伴う症状や所見を認め、Hb値の低下、LDHの上昇、及び直接抗グロブリン試験や、交差試験の結果によって確認される。

原因・病態

溶血性輸血副作用（HTR）は免疫学的な原因により発生し、輸血後 24 時間以内の発生か否かにより、急性溶血性輸血副作用（AHTR）と遅発性溶血性輸血副作用（DHTR）に分類される。AHTR は輸血開始直後から発生する場合があるが、DHTR は通常輸血後 5 ～ 7 日で起こる（表 1-1-1）。著しいヘモグロビン尿、ヘモグロビン血症が出現する場合はおもに血管内溶血であり、ヘモグロビン値の低下のみであればおもに血管外溶血である。一般的に血管内溶血は急性溶血性輸血副作用でみられ、血管外溶血は遅発性溶血性輸血副作用で起こる。発症時間による分類は形式的ではあるが、血管内溶血と血管外溶血の鑑別に有用である。HTR は、①赤血球抗原への抗体の付着、補体の活性化②赤血球のオプソニン化、貪食細胞の活性化③炎症性活性物質の産生の 3 段階で病態が進展する。AHTR の大部分は ABO 不適合輸血であるが、稀に抗 Lewis 等でも認められる。免疫学的な原因によらない細菌汚染や物理的な原因による溶血については鑑別診断の項目に記載した。

ABO 不適合輸血はおもに赤血球製剤により発生するが、高力価の溶血素を含む血漿製剤の投与でも起きる可能性がある。ABO 不適合輸血では、輸血された不適合赤血球が赤血球抗体との反応で活性化された補体により血管内で急速に破壊され、産生された活性化補体、サイトカインは、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血圧低下、腎不全をもたらす[1)]。

抗体依存性血管内溶血は補体群(C1 ～ C9)の連鎖結合によって引き起こされる。IgG抗体に比較しIgM抗体がよりC1活性が高い。C5の活性化により、C5aが血液中に放出され、膜障害複合体(MAC)が赤血球上に残り溶血が起こる。ABO不適合輸血では活性化した補体等によりサイトカイン(TNF-α, IL-8, monocyte chemoattractant protein; MCP-1等)の産生を起こす。血圧低下にC5a, TNF-α, IL-1の関与が示唆される。

血管内溶血におけるDICについてはいくつかの機序が考えられている。血管内溶血により産生されたTNF-αは血管内皮細胞に組織因子を発現させ、組織因子は内因性系凝固経路を促進する。またTNF-αとIL-1は血管内皮細胞に作用して、細胞表面のトロンボモジュリン(Thrombomodulin)の発現を減少させるが、通常、トロンボモジュリンは内皮細胞表面でトロンビンと結合し、凝固阻止作用のあるProtein Cを活性するため、TNF-αとIL-1は凝固亢進的に作用している。また、血管内溶血では白血球による凝固促進効果も示唆されている。

腎障害の原因は、血圧低下による腎血流の減少などがある。活性化した補体やサイトカインも腎障害に関与している。また、遊離ヘモグロビンは腎の輸入細動脈の攣縮を来たし腎虚血を増悪させる。また、濾過された遊離ヘモグロビンによる腎尿細管上皮細胞障害の可能性もある。

赤血球製剤の ABO 不適合輸血（major ABO mismatch）（表 1-1-2）では、輸血量 50ml 以上で明らかに急性溶血、腎不全、ショックの合併が高まり、死亡例も増加するが、50ml 以下では死亡例を認めない[2)]。

頻　度

急性溶血性輸血副作用の正確な頻度の調査は困難である。

表 1-1-1　溶血性輸血副作用の発症時間による分類

	急性溶血性副作用	遅発性溶血性副作用
発症時間	輸血後 24 時間以内	輸血後 24 時間以降
溶血部位	血管内溶血が大部分	血管外溶血が大部分
概　　要	ABO 不適合輸血が大部分を占める。	輸血前の抗体検査が陰性で二次免疫応答により増加した IgG 同種抗体が原因となる典型的 DHTR は輸血後 3 ～ 14 日間程度で溶血所見を認める。緊急輸血や検査過誤などで不規則抗体陽性（抗体同定不能含む）の患者に、その抗体と反応する赤血球が輸血された場合にも同様の副作用が起こることがある。

その原因として発生自体の報告が十分になされていないことおよび正確な診断がなされていないことがある[3)~5)]。2004 年に輸血・細胞治療学会が実施した調査での ABO 不適合輸血の頻度は 1:200,000 であり、英国の Serious Hazards of Transfusion（SHOT）の 2004 年報告の 1/2 に相当した[4)5)]。

症　状

ABO 不適合輸血の症状を表 1-1-3 に示した。

診　断

診断方法を表 1-1-4 に示した。

鑑別診断

表 1-1-5 に示す原因・病態を鑑別する必要がある。

治　療

「ABO 不適合輸血時の対応」について表 1-1-6 に示す。

（解説：藤井　康彦、田崎　哲典）

表 1-1-2　赤血球輸血の major ABO mismatch

患者 ABO 型		輸血した血液バッグの ABO 型
O 型	←	A 型または B 型または AB 型
A 型	←	B 型または AB 型
B 型	←	A 型または AB 型

表 1-1-3　ABO 式血液型不適合輸血の症状

1）発熱・悪寒
2）輸血部位に限局した疼痛
3）腰部・腹部・胸部・頭部に限局した疼痛
4）興奮、苦痛、錯乱
5）悪心、嘔吐
6）紅潮
7）呼吸困難
8）低血圧、頻脈、ショック
9）ヘモグロビン尿（褐色尿）
10）DIC による手術野からの oozing of blood

表 1-1-4　ABO 式血液型不適合輸血の診断

1）	患者・製剤の取り違い：患者、輸血製剤、検査検体の照合を行い、取り違えがないことを確認する
2）	患者検体、輸血バッグの血液型の再検査
3）	不適合輸血の血清学的な確認：不規則抗体スクリーニング、直接抗グロブリン試験、輸血前及び輸血後の検体による交差試験
4）	溶血の確認：Hb 値の低下、LDH 値・ビリルビン値・肝機能検査値の上昇、ヘモグロビン尿、副作用後の血漿または血清の溶血所見
5）	DIC*の所見の確認：凝固機能検査（D-dimer, fibrinogen, Prothrombin time 等）血小板数
6）	腎機能の評価；腎機能、電解質
7）	尿検査
8）	患者血液培養と製剤残余の細菌培養
9）	非免疫学的な急性溶血を除外するために、血液バッグ内と輸血セットのチューブ内の血液に溶血所見がないか確認する。また血液加温装置の使用の有無、薬剤の同一ルートからの投与の有無について確認する。

＊DIC 播種性血管内凝固症候群

表 1-1-5　鑑別すべき病態

1）	血液製剤の細菌感染症
2）	過剰な血液製剤の加温
3）	赤血球製剤の凍結
4）	輸血ルートと同一ルートからの薬剤投与（高浸透圧製剤等）
5）	体外循環による赤血球の損傷

表 1-1-6　ＡＢＯ不適合輸血時の対応

赤血球輸血の 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。

1）輸血の中止	
2）輸液	静脈留置針は残したまま接続部で輸液セットを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つとめる。
3）バイタルサイン	血圧、脈拍、呼吸数を１５分毎にチェックし、記録する。血圧低下がみられた時はドパミン（3～15 μ g/kg/min）を持続静注する。
4）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 50ml 以下）の場合は利尿剤の投与を行う。（*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。）
5）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、フィブリノーゲン、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。
6）患者血液型再検査	ABO 型オモテ･ウラ検査を再検する。輸血した血液バッグの ABO 型を再確認する。→原因製剤を確保し輸血部に送る。

文　献

1)Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.
2)Janatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, et al: Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol, 129: 276-81, 2008.
3)Stainsby D, Russell J, Cohen H, et al: Reducing adverse events in blood transfusion. BJH, 131: 8-12, 2005.
4)藤井康彦、松崎道男、宮田茂樹、他: 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.
5)Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, et al: Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. Vox Sang, 97: 240-6, 2009.

1-2. Delayed hemolytic transfusion reaction（DHTR）（遅発性溶血性輸血副作用）

定　義

赤血球輸血による抗原刺激で産生あるいは増加した抗体が、体内に残存する輸血赤血球と反応して溶血が起こり、24時間以降にそれに伴う発熱や貧血、黄疸、Hb値の低下、LDH・総ビリルビンの上昇、血色素尿などが出現する副作用を遅発性溶血性輸血副作用（DHTR）という。輸血前の抗体検査が陰性で、輸血後の患者血清中から原因抗体が証明されれば確定診断となる。なお、直接抗グロブリン試験（DAT）が陽性の場合、赤血球解離液から原因抗体が証明されることがある。一方、緊急輸血や検査過誤などで不規則抗体陽性（抗体同定不能含む）の患者に、その抗体と反応する赤血球が輸血された場合にも同様の副作用が起こることがある。上記の血清学的所見が認められても、無症状で溶血所見を示さない場合は、遅発性血清学的輸血副作用（delayed serologic transfusion reaction：DSTR）として区別される[1)～3)]。

原　因

DHTRの多くは二次免疫応答により増加したIgG同種抗体が原因であり、一次免疫応答によるものは極めてまれである。過去の輸血や妊娠で前感作された患者に、対応抗原が陽性の赤血球が輸血されると、抗原刺激により3～14日間程度で抗体が急激に増加し、輸血赤血球と反応して溶血反応（主に網内系による血管外溶血）が起きる。まれに血管内溶血が起こることもある。重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。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、二次免疫応答により溶血反応を起こすことがあるため、DHTRを未然に防止するのは難しい[4)]。我が国では、抗Jk^a、抗Jk^b、抗E、抗c、抗C、抗eが原因抗体となることが多い[5)～7)]（表1-2-1）。

診断・治療

表1-2-2、表1-2-3に示した。

予　防

DHTRの完全な予防法はないが、対応策を表1-2-4に示した。DHTRの発症が予想される場合は、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う必要がある。特に救命のために緊急輸血が実施された症例では重要である（表1-2-5）。

（解説：石丸　健、佐藤　進一郎、藤井　康彦）

表1-2-1　日本人に重要な血液型抗原と不規則抗体の臨床的意義

血液型	抗原 種類	抗原 陽性頻度(%)	不規則抗体 検出頻度	反応性 Sal	反応性 Bro	反応性 IAT	臨床的意義	遅発性溶血性副作用の発症頻度
Rh	D	99.5	△	△	◎	◎	あり	
	C	88	○	△	◎	◎	あり	○
	E	50	◎	△	◎	◎	あり	○
	c	56	◎	△	◎	◎	あり	○
	e	91	○	△	◎	◎	あり	○
Lewis	Le^a	22	◎	◎	○	△	まれ	
	Le^b	68	◎	◎	○	△	なし	
P	P_1	35	◎	◎	○	△	まれ	
MNS	M	78	◎	◎		△	まれ	
	N	72		◎		△	まれ	
	S	11	○	△	△	◎	あり	△
	s	99.7				◎	あり	△
Duffy	Fy^a	99	△			◎	あり	△
	Fy^b	20	○		△	◎	あり	△
Kidd	Jk^a	73	○			◎	あり	◎
	Jk^b	77	○			◎	あり	◎
Diego	Di^a	10	○		△	◎	あり	△
	Di^b	99.8	△		△	◎	あり	△
Xg	Xg^a	80	△			◎	なし	

Sal：生理食塩液法　Bro：ブロメリン法　IAT：間接抗グロブリン法　◎：高い　○：ふつう　△：低い

表 1-2-2　遅発性溶血性輸血副作用の診断

1）輸血前後の検体による不規則抗体検査と交差適合試験（輸血前：－、輸血後：＋）
2）不規則抗体同定（原因抗体が 1 種類でなく複数関与する場合もある）
3）DAT（輸血赤血球が残存している場合は陽性となる）
4）抗体解離試験（原因抗体が同定される場合がある）
5）輸血した赤血球の抗原確認（原因抗体の対応抗原が輸血赤血球に存在する）
6）溶血所見の確認：Hb 値の低下、LDH・総ビリルビンの上昇、血清または尿の色調
7）不明な場合は血液センターに相談または検査依頼

表 1-2-3　遅発性溶血性輸血副作用の治療

1）通常は無治療で経過観察するが、腎機能には十分な注意が必要である。
2）重度の溶血反応が生じた時は急性溶血反応と同様に治療する。
3）貧血が強度であれば抗原陰性赤血球濃厚液の輸血を行う。

表 1-2-4　遅発性溶血性輸血副作用の予防

1）不規則抗体検査に、IgG 抗体の検出感度が高い検査法を用いる。
2）交差適合試験のみでの輸血は行わずに、輸血前に必ず不規則抗体検査を実施する。
3）3 ヵ月以内に輸血・妊娠歴がある患者の交差血は、輸血前 72 時間以内の採血検体を用いる。
4）臨床的意義がある抗体が検出された患者には、その旨を記載したカードを携帯させる。
5）輸血前後の患者検体とセグメントを保管する（原因検索のため輸血後 1 カ月程度）。
6）輸血後の生化学検査および血球計数検査のデータをモニターする（早期発見）。
7）DHTR の発症が予想される場合は、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う。特に救命のために緊急輸血が実施された症例では重要である

表 1-2-5　遅発性溶血性輸血副作用対策（緊急輸血症例）

- 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ング、交差適合試験、血液型の確定を行う
- 37℃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
- 自施設で同定不能の場合は、血液センター等に精査を依頼する
- 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

文　献

1）Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, et al : The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. Transfusion, 30 : 688-693, 1990.

2）Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, et al : The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reaction: incidence and predictors of hemolysis. Transfusion, 35 : 26-32, 1995.

3）Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, et al : Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. Transfusion, 39 : 1097-1103, 1999.

4）前田平生，遠山博：輸血の副作用・合併症．遠山博編，輸血学，改訂第3 版，中外医学社，東京，2004, 530-587.

5）山口富子，安田広康，安田広康，佐藤久美子，他：複数抗体(抗C，抗e，抗Jk^a，抗P_1抗体)により短期間に2回連続して発症した遅発性溶血性輸血副作用．日輸血会誌, 43(6)：896-900, 1997.

6）山根和恵，森尾有孝，佐々木正照，他：抗Jk^b+E 抗体により発症した遅発性溶血性輸血副作用の1 例．日輸血会誌, 47 (4):654-658, 2001.

7）石丸健，天満智佳，藤原義一，他：一次免疫応答より惹起されたと考えられる遅発性溶血性輸血副作用の1 症例．日輸血会誌, 50(6)：768-773, 2004.

2-1. Febrile non hemolytic transfusion reaction（FNHTR）（発熱性非溶血性輸血副作用）

定　義

以下の１項目以上の症状を認める

- 38℃以上または、輸血前より１℃以上の体温上昇
- 悪寒・戦慄

頭痛・吐き気を伴う場合もある

輸血中〜輸血後数時間経過して出現する

急性溶血副作用、細菌感染症などの他の発熱の原因を認めない

＊悪寒・戦慄のみで、発熱を認めない場合もある

国際的な比較の目的では、重症例のみを報告する

39℃以上または、輸血前より 2℃以上の体温上昇＋悪寒・戦慄

頻　度

発熱性非溶血性輸血副作用（FNHTR）は、血小板製剤で赤血球製剤に比較して、高頻度に認めるが、凍結血漿での報告は限られている。過去の報告では、FNHTR 自体の定義が統一されていないことが報告毎の頻度の差異になっている。病院全体の患者を対象にした場合に比較して、血液疾患・固形腫瘍の症例を対象とした場合に頻度が高くなっている。赤血球製剤、血小板製剤では白血球除去の程度（残存白血球数の違い）や時期（ベッドサイド、貯血前）、また輸血時点で製剤の採血後日数の違いにより報告頻度に差がある（表 2-1-1）[1]。わが国では、血小板製剤の大部分は成分採血製剤であるが、欧米では全血製剤由来製剤が相当数製造されている。これらの製剤間の比較では、残存白血球数・血漿量、採血後日数が同一であれば頻度に差がないと報告されている[2]。

図 2-1-1　発熱性非溶血性輸血副作用（FNHTR）の症状
上：38℃以上または、輸血前より１℃以上の体温上昇
下：悪寒・戦慄

原　因

白血球抗体、血小板抗体などの抗体による抗原抗体反応および保存中に血液製剤バッグ内で産生されたサイトカインなどが原因として考えられている。

赤血球輸血では、白血球抗体の役割が重要であり、白血球除去により副作用の頻度が低下する。患者血液中の白血球抗体が製剤中の白血球抗原に結合し、補体も結合し、抗原 - 抗体 - 補体複合体が、患者マクロファージを活性化し、発熱性サイトカイン（IL-1β , IL-6, TNF- α など）を放出すると考えられている。

血小板輸血では、保存期間中に白血球から放出される発熱性サイトカインの役割が重要とされている。また、血小板自体からも各種のサイトカイン（Platelet factor 4, β -thromboglobulin, RANTES など）が保存中に放出されることが知られている。

また、患者が血小板抗体をもつ場合や製剤中の白血球抗体と患者白血球との抗原抗体反応が原因となっている可能性は完全には否定できない。

表 2-1-1　発熱性非溶血性輸血副作用（FNHTR）頻度

赤血球輸血	
白血球除去なし	0.19 〜 0.39%
貯血前白血球除去	0.03 〜 0.19%
血小板輸血	
白血球除去なし	0.44 〜 0.45%
貯血前白血球除去	0.04 〜 0.11%

対象：病院全体の患者（文献１）

診　断

国内では2007年1月16日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、これまでの赤血球輸血や血小板輸血によるFNHTRの原因の大部分に対して対策が取られていることになる。このため、輸血早期の発熱は、ABO不適合輸血や輸血製剤による細菌感染症の初発症状である可能性を考慮し、輸血を中止し、これらの可能性について検討すべきである（表2-1-2）。他の発熱の原因を認めない場合にFNHTRと診断する。

治　療

FNHTR以外の発熱の可能性が否定された場合は、血小板減少のある症例では、血小板機能に影響を与えないアセトアミノフェン（acetaminophen）を使用する。FNHTRでは、ほとんどの場合ヒスタミンの遊離を認めないために､抗ヒスタミン剤の適応はないと考えられる。

予　防

国内では2007年1月16日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、製剤中のリンパ球、顆粒球と患者血液中の白血球抗体による抗原抗体反応および保存期間中に血液製剤から放出される発熱性サイトカインに対しては予防対策がとられている。わが国の成分採血血小板製剤では 1×10^6/bag以下の貯血前白血球除去がなされており、また赤血球製剤についても、貯血前に白血球除去フィルターにより、同じレベルまで白血球除去がなされている。これらの残存白血球レベルは、過去に報告された副作用発生レベル以下となっている。

赤血球輸血に伴うFNHTR関して、抗白血球抗体を認める患者では、白血球除去により残存白血球のレベルを 0.25×10^9/bagまで低下させることにより、多くの副作用が予防でき、患者抗白血球抗体の産生を防ぐ観点からは、5×10^6/bag以下のレベルまで白血球除去を行う必要がある。また貯血前に 5×10^6/bag以下のレベルまで白血球除去を行うことにより、赤血球製剤、血小板製剤ともに白血球由来のサイトカインの産生を予防できるとされている[1)～3)]。

（解説：藤井　康彦）

表2-1-2　発熱を認める輸血副作用

	発熱の発現時間	その他の症状
ABO不適合輸血	50～100mlの赤血球製剤の輸血後	悪寒、呼吸困難、低血圧、頻脈、輸血部位の疼痛、背部痛、血尿
輸血製剤の細菌感染症	赤血球製剤では10～15mlの輸血後に、血小板製剤では輸血中～終了後数時間以降も	悪寒、頻脈、血圧低下、吐気・嘔吐
TRALI	輸血中もしくは輸血後6時間以内	呼吸困難、頻呼吸、頻脈、低血圧
FNHTR	輸血終了近く、輸血終了後数時間以内	悪寒、頭痛、吐気

TRALI：輸血関連急性肺障害、FNHTR: 発熱性非溶血性輸血副作用（文献1）

文　献

1）Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.
2）Schrezenmeier H, Seifried E: Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang, 99 : 1-15, 2010.
3）Chabanel A, Carrat F, Begue S, Masse M, Perrault MP, Andreu G: Quality of leucoreduced red blood cell concentrates: 5 years of follow-up in France. Vox Sang, 94 : 41-7, 2008.

2-2. Allergic reaction（アレルギー反応）

定　義

1）graded 1（non-severe）

皮膚粘膜症状のみを呈するアレルギー反応

掻痒感を伴う麻疹様発疹

蕁麻疹

局所性の血管性浮腫

唇、舌、口蓋垂の浮腫

眼窩周囲の掻痒感

眼瞼結膜の浮腫

国際的な比較の目的では、輸血中または輸血後4時間以内の発症を報告する。

このタイプは、患者生命予後には関係せず、抗ヒスタミン剤やステロイド剤の投与により速やかに改善する。多くの hemovigilance systems ではこのタイプのアレルギー反応は、'minor allergic reaction' と呼ばれる。

2）graded 2（severe），3（life-threatening） or 4（death）

呼吸器・心血管系の症状をともない、アナフィラキシー様反応を呈する。皮膚粘膜症状に加えて、気道狭窄症状や昇圧剤の投与を必要とする重篤な低血圧を認める場合はアナフィラキシー反応である。呼吸器症状は喉頭（喉のタイト感、嚥下障害、発声障害、嗄声、喘鳴）や肺（呼吸困難、咳、喘鳴／気管支攣縮*、低酸素血症）に関するものである。通常このような反応は輸血中か輸血直後に発症する。

日本赤十字社への2008年の副作用報告[1]によると、アナフィラキシー（様）ショックは輸血開始後10分以内に20%が生じており、30分以内では55%を占めていることから、輸血開始後の観察を注意深く行い、発症時の処置が行えるようにしておく。

＊上気道性喘鳴（stridor）、下気道性喘鳴（wheezing）

原　因

輸血によるアレルギー反応は患者血液中の IgE と輸血製剤中の抗原との反応の結果と考えられている。アナフィラキシー反応では、IgE によるマスト細胞の脱顆粒が原因となる。これに対して、アナフィラキシー様反応では、他の免疫性、非免疫性の機序により、大量のマスト細胞の脱顆粒が起こるため、初回の暴露でも発生する可能性がある。また、臨床的には、アナフィラキシーと区別ができない。ほとんどの症例では、原因が不明である。欧米では IgA 欠損症によるアナフィラキシー反応が有名だが、日本人での頻度は少ない。補体第4成分（C4）に対する同種抗体である Chido 抗体、抗 Rogers 抗体を保有した患者で、アナフィラキシー反応が報告されている[2]。日本人では、1：4400 の割合で haptoglobin 欠損症を認め、IgA 欠損症よりもアナフィラキシー反応に関与する可能性が高い[3]。

診　断

表 2-2-1 に重症アレルギー反応の診断手順を示した。日本赤十字社では、受血者の血漿タンパク質抗体（抗 IgA 抗体、C4 抗体、C9 抗体、ハプトグロビン抗体、セルロプラスミン抗体、α2－マクログロブリン抗体）、血漿タンパク質欠損（IgA、C4、ハプトグロビン、セルロプラスミン、α2－マクログロブリン）、トリプターゼ値、IgE などを症例に応じて検査している。トリプターゼの測定はアナフィラキシー反応を含む重篤なアレルギー反応と他の副作用との鑑別に役に立つ場合がある[4]。

予　防

表 2-2-2 にアレルギー反応の予防法を示した。

治　療

アレルギー反応が局所的で軽症の場合は抗ヒスタミン薬の経口剤で良い。静注の場合、例えばクロールトリメトン® 10mg（1ml）で十分である。改善すれば緩徐に輸血を再開することもある。全身性に出現した場合は副腎皮質ステロイド（ソルコーテフ® 100～500mg）を併用する。アナフィラキシーでは成人の場合、エピネフリン 0.3mg を筋注する。血圧の低下がない場合、静注をすべきでない。呼吸、循環を確保し、血圧低下や気管支痙攣の場合、0.01mg（～ max. 5μg/kg）を静注する。抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、β2刺激剤（メプチン® 吸入 0.5ml）なども併用する。

（解説：百瀬　俊也、松﨑　浩史
田崎　哲典、藤井　康彦）

表 2-2-1　重症アレルギー反応の診断手順
1）呼吸困難を認める場合は、TRALI を除外するために胸部 X 線撮影を行う
2）臨床的に低酸素血症が疑われる場合は、血液ガス検査を実施する
3）アナフィラキシー反応に関しては、マスト細胞由来の血中トリプターゼの測定が推奨されており、副作用発生早期および経過を追ったサンプルで測定する
4）患者血中のハプトグロビン抗体、抗 IgA 抗体、補体成分（C4, C9）に対する同種抗体とこれらの欠損について検査を実施する

表 2-2-2 アレルギー反応の予防
1）輸血の 30 分～ 60 分前に、抗ヒスタミン剤又はステロイド剤を使用する
2）重症アレルギー反応が連続する場合には、赤血球製剤ならば洗浄赤血球を使用し、血小板製剤ならば血漿部分の置換、洗浄を行うことを試みる
3）IgA 欠損、ハプトグロビン欠損患者への FFP 輸血については、日赤血液センターに同欠損登録者の FFP の在庫があるので事前に相談するとよい

文　献

1）日本赤十字社血液事業本部　医薬情報課：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用－2008年－,輸血情報 0908-121, 2009.
2）Lambin P, Le Pennec PY, Hauptmann G, Dasaint O,et al :Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity. Vox Sang, 47: 242-249,1984.
3）Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, et al: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. Transfusion, 42: 766-773, 2002.
4）Schwartz LB : Diagnstic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am, 26: 451-463, 2006.

2-3. Transfusion related acute lung injury（TRALI）（輸血関連急性肺障害）

定　義

低酸素血症、両肺野の浸潤影を伴う、急性呼吸困難で、輸血中または輸血後6時間以内に発生する。ただし、循環負荷およびその他の原因は否定されること。

診断基準：TRALI Consensus Conference において提唱された診断基準（表 2-3-1）に準拠する。

原　因

血液製剤中の白血球抗体（HLA 抗体、HNA 抗体）と白血球の抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過の亢進が起こると推測されている（図 2-3-3）。その病態は ALI（acute lung injury）に類似する。HLA 抗体については class I 抗体だけでなく、class II 抗体の重要性が指摘されている（図 2-3-4）。多くの場合は輸血用血液に白血球抗体が検出されるが、患者血中に検出される場合もある。しかし、わが国ではすでに全製剤の貯血前の白球除去が実施されているため、現在では患者血清中に抗体が発症に関与する可能性は低い。発症には好中球が活性化される患者病態（表 2-3-2）がリスクファクターとなる。

頻　度

TRALI 発生のリスクは 1:2000 ～ 1:5000 単位と推定されているが、未報告例が多数存在する可能性がある。Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion（2009）では、輸血に関連した死亡の 48%が TRALI であった。

診　断

原因製剤の血漿中の HLA 抗体（classI、classII）や HNA 抗体の有無について検討する。これらの抗体が検出された場合は、患者リンパ球、好中球との交差試験、患者の HLA 抗原、HNA 抗原検査を実施する。鑑別診断については次項（2-4 TACO）を参照。

予　防

英国では男性ドナー由来血漿製剤の優先的使用（経産婦由来凍結血漿の不使用）により TRALI の発生率が減少した（図 2-3-5）。

治　療

表 2-3-4 に治療方針について示した。

（解説：岡崎　仁、藤井　康彦）

表 2-3-1　診断基準

1．TRALI
a. 急性肺障害 i. 急激な発症 ii. 低酸素血症 $PaO_2/FiO_2 \leqq 300$mmHg, or $SpO_2 < 90\%$ on room air iii. 胸部Ｘ線で両側肺浸潤影 iv. 循環負荷などは認めない b. 輸血前に急性肺障害を認めない c. 輸血中または輸血後６時間以内の発症 d. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認めない
2. Possible TRALI
a. 急性肺障害 b. 輸血前に急性肺障害を認めない c. 輸血中または輸血後６時間以内の発症 d. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認める

表 2-3-2　急性肺障害の危険因子

直接的肺障害	間接的肺障害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

表 2-3-3　TRALI で認められる
その他の臨床症状など

呼吸困難
発熱
低血圧
頻呼吸
頻脈
泡沫状気管内吸引液
酸素投与のための気管挿管による人工呼吸
輸血後２時間以内の発症が多い

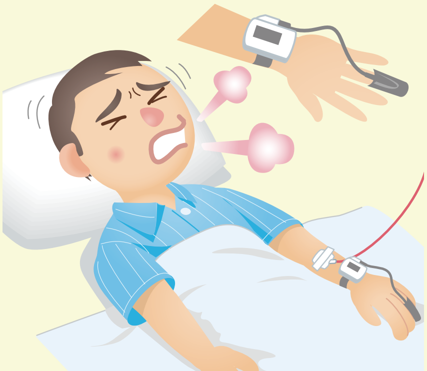


図 2-3-1　TRALI（呼吸困難）

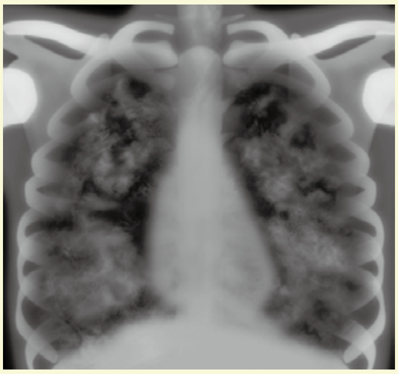


図 2-3-2 TRALI（両側肺浸潤影）

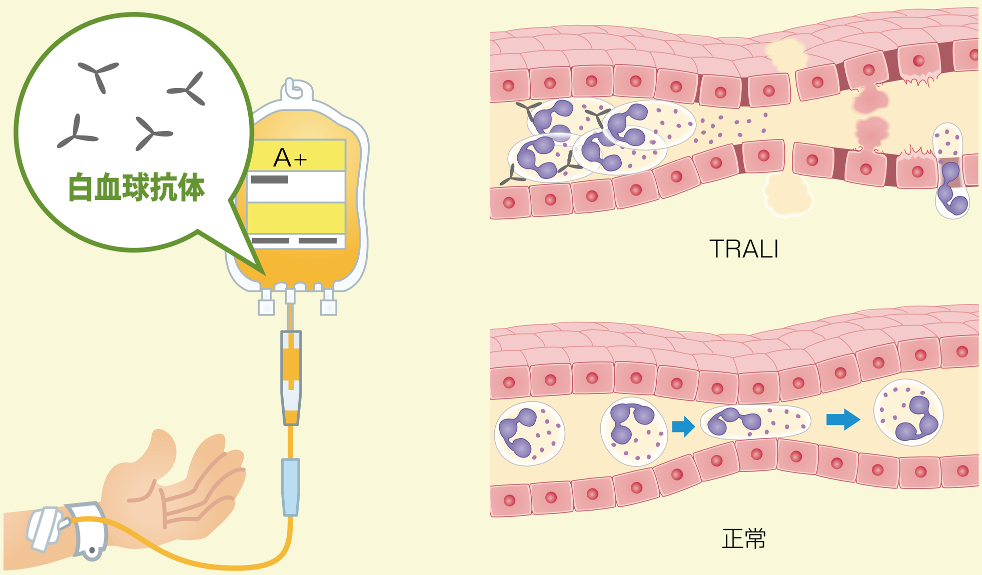


図 2-3-3　TRALI 発症のメカニズム

血液製剤中の白血球抗体（HLA 抗体、好中球抗体）と患者白血球との抗原抗体反応により、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過性亢進が起こる

図 2-3-4　Leukocyte Antibody

	HLA class Ⅰ	HLA class Ⅱ	HNA
B-Lymphocytes	＋＋	＋＋	
T-Lymphocytes	＋＋		＋
Granulocytes	＋		＋＋＋
Monocytes	＋＋	＋＋	＋
Platelets	＋＋＋		

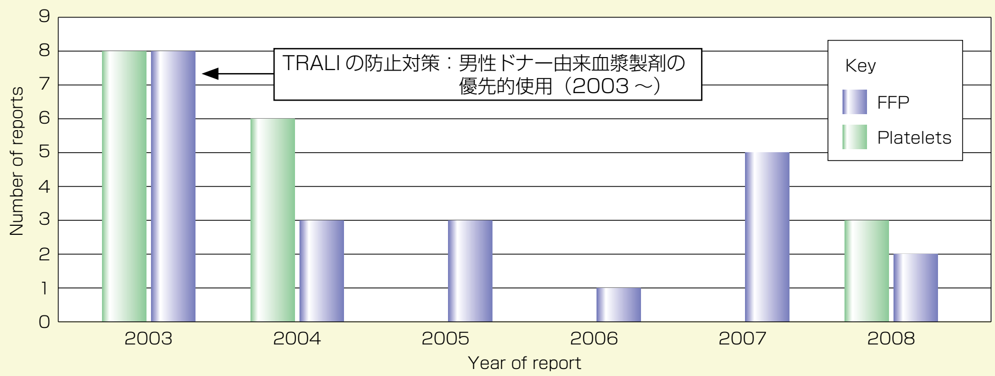


図 2-3-5　Antibody-mediated（immune）TRALI

FFP および血小板製剤（患者抗原と製剤中の抗体の特異性一致）で起きた TRALI
（英国 SHOT annual report 2008 より）

表 2-3-4　TRALI 治療

1）原因製剤の輸血を中止する
2）発症時点から TRALI を想定し ALI に準じた治療を行う
3）呼吸管理：酸素療法、PEEP（positive end-expiratory pressure）は多くの症例で必要になる
4）薬物療法：副腎皮質ステロイド剤の有効性は確認されていない、昇圧剤は重篤で低血圧を認める場合に使用、利尿剤の有効性なし

文　献

1）Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion. 44 : 1774-89, 2004.

2）Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al: Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion. 49(3): 440-52, 2009.

3）Bux J, Sachs UJ: The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury（TRALI). Br J Haematol. 136 (6): 788-99, 2007

2-4. Transfusion associated circulatory overload（TACO）（輸血関連循環過負荷）

定　義

現時点でコンセンサスの得られた定義は存在しないため一応の目安を示す。

基本的には輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全であり、呼吸困難を伴う（図 2-4-1）。

TACO は以下の項目のうちの 4 項目で診断する；

急性呼吸不全

頻脈

血圧上昇

胸部Ｘ線上の急性肺水腫または肺水腫の悪化(図2-4-2)

水分バランスの超過

確定的な発症時間に関する定義はまだないが、輸血後 6 時間以内の発症を一応の目安とする。

診　断

一般的なうっ血性心不全の診断と同じである。輸血中もしくは輸血後数時間以内に呼吸困難を呈し、起座呼吸、チアノーゼ、頻脈、血圧上昇を伴うこともある。呼吸音ではラ音が聞かれ、心音では S3（+）、頚静脈怒張、下肢の浮腫を伴うこともある。B-natriuretic peptide (BNP)＊の上昇は TACO の診断の補助となる。

＊ BNP：神経分泌ホルモンで心室心筋層から、左室拡張・左室圧上昇に対応して分泌される。最初に心不全の診断に導入された。輸血前後で 1.5 倍の増加を認めた場合に、診断の感度 81%、特異性 89%である。

鑑別診断

TRALI との鑑別診断は重要であるが、容易ではないことが多い。虚血性心疾患が存在する場合は TACO とは診断しない。典型的な TRALI と TACO の特徴を表 2-4-1 に示す。

頻　度

発生頻度は 0.01-0.02%（ヘモビジランス）、0.28%（ICU 患者）と報告されている。Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion（2009）では、輸血に関連した死亡の内 TACO が 11%，TRALI が 48%を占めた。

輸血速度

AABB Technical Manual では赤血球輸血の輸血速度は 2 ～ 4 ml/min とされているが、TACO は 0.9 ml/min 以下でも発生している。患者体重を考慮し、ポンプ等による正確な輸血速度のコントロールが重要である。またガイドラインの改善のためのデータが必要である。

治　療

迅速に認識し、輸血を中止する。重症度に応じ、酸素投与、利尿剤、座位、治療的瀉血を行う。

予　防

心機能低下の疑われる症例の赤血球輸血では 1 ml/min 以下の速度で輸血を開始し、輸血開始後 30 分間は定期的に患者のバイタルサインをモニターする。輸血量は赤血球製剤の Hb 含量に基づき決定する。

（解説：岡崎　仁、藤井　康彦）

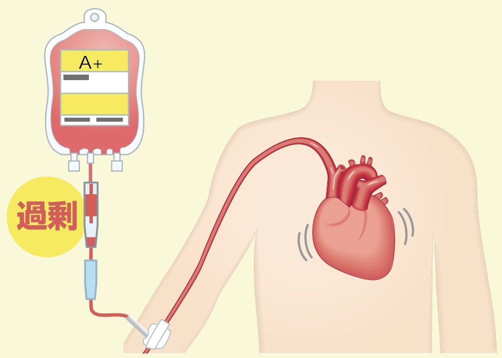


図 2-4-1　TACO 定義

輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全

図 2-4-2　TACO

胸部Ｘ線上の急性肺水腫または肺水腫の悪化

表 2-4-1　典型的な TRALI と TACO の特徴

	TRALI	TACO
体温	上昇することあり	変化なし
血圧	低下	上昇
呼吸器症状	急性呼吸不全	急性呼吸不全
頚静脈	変化なし	怒張
聴診	ラ音	ラ音、心音で S3（+）のことあり
胸部 X 線	両側びまん性浸潤影	両側びまん性浸潤影
Ejection Fraction	正常もしくは低下	低下
肺動脈楔入圧	18mmHg 以下	18mmHg を超える
肺水腫液	滲出性	漏出性
水分バランス	正負どちらもありうる	正
利尿剤の効果	あまりない	有効
白血球数	一過性の減少	変化なし
BNP	<200pg/ml	>1200pg/ml
白血球抗体	ドナーの白血球抗体陽性でドナー、レシピエント間のクロスマッチ陽性	ドナーの白血球抗体の存在は問わないが、陽性の場合は TACO と診断されていても TRALI の可能性もある

（文献 2）

文　献

1）Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.

2）Skeate RC, Eastlund :Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. Curr Opin Hematol 14(6): 682-7, 2007.

2-5. Transfusion associated dyspnea（TAD）

定　義

TAD は輸血後 24 時間以内に発症する呼吸窮迫（困難）であり、TRALI、TACO、アレルギー反応の診断基準に適合しない。
また、呼吸窮迫（困難）を患者の原疾患で説明できない。

診　断

TRALI、TACO、アレルギー反応のいずれの Criteria も満たさないが、輸血以外に呼吸困難の原因が考えられないものをとりあえず TAD と総称し、ここに分類する。たとえば輸血後 6 時間以降に起こったと思われる TRALI 様、TACO 様の副作用などもここに含む。

補　足

現時点では診断のつかないもの、診断基準から外れてしまうものの総称であるので、いずれ整理が必要になるであろう。

（解説：岡崎　仁）

2-6. Hypotensive transfusion reaction（低血圧性輸血副作用）

定　義

この反応は収縮期と（または）拡張期の血圧の 30mmHg 以上の低下で定義される低血圧を特徴とし、輸血中または輸血終了後 1 時間以内に発症する。
ほとんどの反応は輸血開始直後（数分以内）に発症する。この反応は輸血中止と補助的な治療で速やかに改善する。
低血圧を示す他の有害反応や低血圧を呈する可能性のある原疾患を除外しなければならない。

原　因

ベッドサイドでの陰性荷電白血球除去フィルターの使用例で重篤な低血圧の発生が報告され、その多くは angiotensin-converting enzyme（ACE）阻害薬を服用していた。このため陰性荷電フィルターによる bradykinin の産生と ACE 阻害薬による分解阻害が原因とされた。貯血前白血球除去製剤での発生の報告はきわめて稀である。

（解説：藤井　康彦）

2-7. Post-transfusion graft-versus-host disease（輸血後 GVHD）

病　態

　輸血用血液中に含まれる供血者リンパ球が生着し、患者ＨＬＡ抗原を認識して急速に増殖した結果、患者の体組織を傷害することによって起きる。原病に免疫不全のない患者でも、ＨＬＡ一方向適合を主要な条件として発症する。症状は、輸血後１～２週間で発熱・紅斑が出現して、肝障害・下痢・下血等の症状が続いた後に、最終的には骨髄無形成・汎血球減少症、多臓器不全を呈し、輸血から１ケ月以内にほとんどの症例が死亡する[1)～5)]。(図 2-7-1)

原因と危険因子

（1）HLA 一方向適合

　HLA 一方向適合とは、患者が供血者を認識する方向では HLA が適合して拒絶しないが、供血者が患者を認識する方向では不適合であり、患者リンパ球や組織を認識して免疫反応を惹起する組み合わせである。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。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。

（2）受血者の免疫不全状態

　免疫機能低下では、供血者リンパ球が排除できないので、輸血後 GVHD を発症し易い。

（3）その他の受血者の条件

　外科手術、重篤な外傷、急性の大量出血、高齢、初回輸血で多く発症している。

（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の輸血が発症のリスクになり、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。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いる。

発症後の対策

（1）確定診断

　臨床所見から発症が疑われた場合は、患者末梢血リンパ球のキメラ状態を証明する。この証明には 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

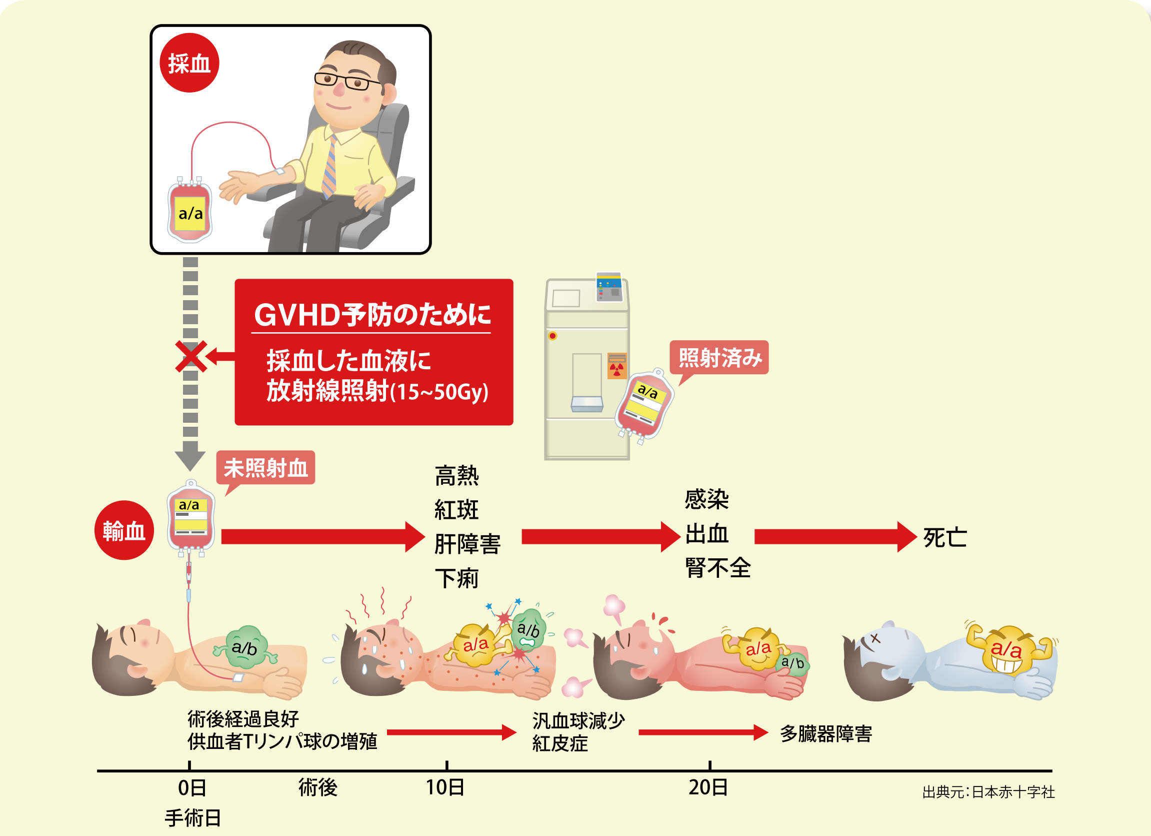


図 2-7-1　輸血後 GVHD の病態

の多型性を指標とする方法が有効である[6]。

（2）治療法

有効な治療法はなく、輸血用血液の放射線照射による予防が唯一の対策である。

予防のための放射線照射

巻末参考資料に輸血による 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[7]を掲載している。

（1）放射線照射の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が照射の対象となる。（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 15Gy − 50Gy 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する（新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血等）（表 2-7-1）。

（解説：浅井　隆善）

表 2-7-1　赤血球製剤中の上清カリウム総量

400ml 採血由来（2単位）製剤上清のカリウム総量（平均± SD mEq）

製剤種類	採血後 1 日目	採血後 7 日目	採血後 14 日目	採血後 21 日目
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

採血した日を保存期間の 1 日目とし、放射線は、採血した日に照射している。
WB-LR：人全血－ LR「日赤」
Ir-WB-LR：照射人全血－ LR「日赤」
RCC-LR：赤血球濃厚液－ LR「日赤」
Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液－ LR「日赤」（日本赤十字社資料より）

参考：電解質輸液の維持液（Na：35mEq/L, K：20 mEq/L, Cl：35 mEq/L）500ml に含まれるカリウムの総量は、10mEq ／ 500ml である。

文　献

1）Billingham RE: The Biology of Graft-Versus-Host Reactions. New York, Academic Press, 1966, 21-78.
2）十字猛夫班長：輸血後GVHDアンケート調査結果報告. 血液製剤の副作用防止に関する研究班研究報告書（平成元年度－平成３年度）：9-58,1993年2月.
3）Sakakibara T, Juji T: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. Lancet 328 (8515): 1099, 1986.
4）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 343: 700-702, 1994.
5）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9701－33. 1997.
6）Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al: Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. N Engl J Med 330: 398-401, 1994.
7）藤井康彦、浅井隆善、稲葉頌、他：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、輸血・細胞治療学会:会告、2010.

2-8. Post-transfusion purpura （輸血後紫斑病）

定　義

受血者血液中の血小板抗原（HPA）システムに対する抗体のために、細胞成分を含む輸血後 5 ～ 12 日以内に発症する遅発性の血小板減少症。HLA 抗体が原因となる血小板輸血不応（post-transfusion refractoriness to platelets：PTR）と異なり、受血者自身の血小板も急激に減少し、出血傾向（粘膜出血、血尿、全身多発性出血斑など）を呈することが特徴である。

欧米の報告によると、発症の多くは妊娠歴のある中高年女性の HPA-1a 不適合が原因とされる。一方、日本赤十字社への PTP 症例としての自発報告はこれまでにないが、血小板減少症例の中に潜んでいる可能性は否定できない。

診　断

・血小板数：著明な減少を認めること
・凝固線溶系検査：すべて正常であること
　→ DIC ＊1 や薬剤長期使用による血小板減少との鑑別
・骨髄像：骨髄巨核球数が正常であること
　→ ITP ＊2 や TTP ＊3 との鑑別
・HPA 抗体検査：受血者血液中に HPA 抗体を認め、供血者血小板と反応すること（急性期：自己血小板と反応する、回復期：自己血小板と反応しない）
・HPA タイピング：受血者と供血者の HPA タイピングで不適合の確認

＊1　DIC：Disseminated intravascular coagulation；播種性血管内凝固
＊2　ITP：Idiopathic thrombocytopenic purpura；特発性血小板減少性紫斑病
＊3　TTP：Thrombotic thrombocytopenic purpura；血栓性血小板減少性紫斑病

原　因

受血者が保有する HPA 抗体が輸血された血小板を破壊することは説明できるが、受血者自身の血小板も著明に減少する「巻き込み現象」について確実に解明されていない。発症機序には諸説があり、以下に示す。

・免疫複合体による二次免疫反応：受血者 HPA 抗体と供血者血漿中の可溶性 HPA で形成された免疫複合体が、受血者血小板に結合し網内系で血小板を破壊する。
・供血者可溶性 HPA 吸着による二次免疫反応：供血者血漿中の可溶性 HPA が受血者血小板に吸着され、受血者自身の HPA 抗体で破壊する。
・自己抗体産生：輸血により受血者血小板に対する自己抗体あるいは広範囲特異性の HPA 抗体が一時的に産生され、受血者の血小板を破壊する。

欧米の報告は、HPA-1a 陰性の妊娠歴のある女性での発症が多くを占めるが、日本人はほぼ 100％ HPA-1a/1a で不適合になりにくい。HPA-1a は元々 PTP 症例で同定された抗原である。この他、HPA-1b、HPA-3a、

表 2-8-1　主な HPA システムと抗原頻度

HPA System	抗原名	旧抗原名	抗原頻度 白人	抗原頻度 日本人	局在糖タンパク	CD 分類
HPA-1	HPA-1a	Zw^a,Pl^{A1}	97.9%	100%	GPIIIa	CD61
	HPA-1b	Zw^b,Pl^{A2}	28.8%	0.3%		
HPA-2	HPA-2a	Ko^b	＞99.9%	99.2%	GPIba	CD42b
	HPA-2b	Ko^a,Sib^a	13.2%	19.7%		
HPA-3	HPA-3a	Bak^a,Lek^a	81.0%	85.1%	GPIIb	CD41
	HPA-3b	Bak^b	69.8%	66.2%		
HPA-4	HPA-4a	Yuk^b,Pen^a	＞99.9%	100%	GPIIIa	CD61
	HPA-4b	Yuk^a,Pen^b	＜0.1%	2.0%		
HPA-5	HPA-5a	Br^b,Zav^b	99.0%	99.0%	GPIa	CD49b
	HPA-5b	Br^a,Zav^a,Hc^a	19.7%	7.0%		

Platelet and granulocyte glycoprotein polymorphisms.
Transfusion Medicine, 2000, 10, 157-174 より（一部改変）

HPA-3b、HPA-4a、HPA-5b 抗体など HPA-1a 以外の HPA 抗体が原因の PTP 報告があり、これらは、日本人でも不適合になる頻度分布を示すことから発症の可能性は考えられる（表 2-8-1）。

受血者自身の血小板巻き込み現象については、急性期血漿中から可溶性 HPA が検出され、回復期には消失すること、血小板減少期の血小板から HPA 抗体が解離されることなどから、免疫複合体が関与した二次免疫反応で血小板減少を引き起こしていると推定される。

最近では広範囲に血小板糖タンパク（GPIa/IIa, GPI-Ib/IIIa, GPIb/V/IX）に対する抗体が検出された PTP 報告があり、自己抗体の一時産生も否定できない。

副作用発生時の臨床的対応

・DIC、ITP、TTP など他の血小板減少症との鑑別
・一時的に大量の免疫グロブリン製剤投与が効果的とされる
・血小板輸血は適応でない：重篤な出血に対して治療と並行した大量血小板輸血が効果的な場合がある
・予後は良好である

治　療

・血漿交換により HPA 抗体と可溶性 HPA の除去：65 ～ 80％の置換（1 回～数回）など
・ステロイドの大量投与（副腎皮質ステロイド）
・IVIG 療法（免疫グロブリン製剤の大量投与）：400mg/kg/day（数日）、1,000mg/kg（1 日）など

予　防

受血者の HPA 抗体を事前に調べておき、供血者との血小板交差適合試験を実施できればより効果的であるが、特殊な検査であること、HPA 抗体検出頻度の低さから現実的ではない。国内での副作用自発報告および学術報告が皆無であることから、欧米特有の問題である可能性が高い。欧米でも非常に稀な疾患であり予後良好であることから、少なくとも発症してからの対応策を講じておくことが肝要といえる。

（解説：中島　文明）

文　献

1）Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, et al : Post-transfusion purpura（PTP）associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies. Transfusion Medicine, 7 : 295-299, 1997.
2）Lucas GF, Metcalfe P : Platelet and granulocyte glycoprotein polymorphisms. Transfusion Medicine, 10 : 157-174, 2000.
3）三輪史朗 , 青木延雄 , 柴田昭 : 血液病学 第 2 版 , 分光堂 , 東京 , 2000
4）遠山博 , 柴田洋一 , 前田平生 , 他 : 輸血学 第 3 版 , 中外医学社 , 東京 , 2004
5）日本赤十字社ホームページ : 医薬品情報 : 輸血情報 0511-93. http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_yuketu0511-93_090805.pdf（2010 年 10 現在）

2-9 Transfusion-associated hemosiderosis（輸血関連ヘモジデローシス）

定　義

国際輸血学会のヘモビジランス委員会では頻回輸血に関連したヘモジデローシスは臓器機能の障害の有無にかかわらず血清フェリチン値＞1000μg/dL と定義している。また、厚生労働省研究班による診療ガイドでの輸血後鉄過剰症の診断基準を表 2-9-1 に示した。

原　因

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などで、支持療法として長期間赤血球輸血が行われる場合があり、このような場合に、輸血後鉄過剰症による臓器障害（心不全、肝硬変、糖尿病）が発生する（図 2-9-1）。

治　療

経口鉄キレート剤デフェラシロクス（エクジェイド®）の開発により、輸血後鉄過剰症の治療手段が確立されつつあり、厚生労働省「特発性造血障害に関する調査研究班（平成 20 年度）」により「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」が策定された。このように、輸血後鉄過剰症は、輸血依存性の血液疾患患者の管理の一環として重要視されている（表 2-9-1）。

（解説：藤井　康彦）

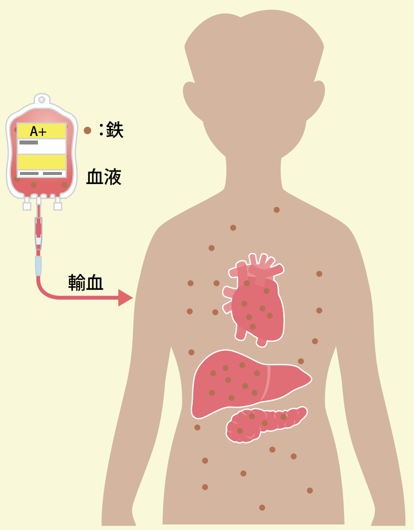


図 2-9-1　輸血後鉄過剰症の病態

表 2-9-1　輸血後鉄過剰症の診療ガイド（骨子）

対象患者
様々な原因による骨髄不全で輸血依存となり、かつ 1 年以上の余命が期待できる例
輸血後鉄過剰症診断基準
総赤血球輸血量20単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50mL/体重kg)以上および血清フェリチン値500ng/mL以上
鉄キレート療法開始基準
輸血後鉄過剰症において、下記の 1、2 を考慮して鉄キレート療法を開始する。 1. 総赤血球輸血量 40 単位（小児の場合、ヒト赤血球濃厚液 100mL/ 体重 kg）以上 2. 連続する 2 回の測定で（2 ヶ月間以上にわたって）血清フェリチン値＞ 1,000ng/mL
鉄キレート療法開始基準の解説
下記のような場合は、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。 ・慢性的な出血や溶血を伴う場合。 ・現在輸血を受けていない場合（造血幹細胞移植、薬物療法などが奏功した例） ・輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合（例えば、スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など）

なお、鉄キレート療法は、余命 1 年以上が期待できない患者に対しては推奨されない。維持基準 鉄キレート剤により、血清フェリチン値を 500 ～ 1,000ng/mL に維持する。

文　献

1）輸血後鉄過剰症の診療ガイド . 厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班（平成 20 年度）（研究代表者）小澤敬也 .

2-10　Hyperkalemia（高カリウム血症）

定　義

輸血後 1 時間以内に血清カリウム値が > 5 mmol/L、或いは前値より >1.5 mmol/L の増加を認めた場合。

原　因

カリウムの過剰摂取・投与、腎からの排泄障害、細胞内から血漿への移動、などが原因であるが、採血の際の溶血や検体の不適切な取り扱いも高カリウム血症の原因となり得る。

輸血と高カリウム血症

赤血球製剤の保存に伴い、膜の ATP は低下し赤血球中のカリウムは上清中に移動する。特に放射線照射後は膜の構造の変化（弛緩）で､カリウムは急速に上昇する。60mmol/L にもなるが RCC-LR-2（Ht=60 %, 280mL）の上清は約 110mL であるからカリウム量はせいぜい 7mmol である。カリウムの急速な輸注は心停止をおこし、成人では 20mmol/hr が限界とされるので、1 時間の輸血量が 6 単位を越えると要注意である。しかし実際には、輸血で高カリウム血症は起こりがたい。理由として、①保存期間が平均 2 週間程度であり、投与されるカリウム量も 2 単位で 1 ～ 3mmol に過ぎないこと、②投与されたカリウムは受血者の細胞内に取り込まれること、③希釈されること、④腎臓から排泄されること、などが挙げられる。寧ろ大量輸血ではクエン酸由来の炭酸水素ナトリウムで代謝性アルカローシスとなり、カリウムは細胞内に取り込まれ、低カリウム血症でカリウムの投与が必要になることもある。しかし、新生児や腎不全患者、及び大量輸血が熱傷や外傷などの急速に組織の挫滅を伴う病態に使用される場合には注意が必要である。

診　断

高カリウム血症に特徴的な症状はなく、気分不快、筋力低下、知覚異常、動悸などであるが、致死的な経過をたどることがあるので、症状の出現時には速やかな治療が必要となる。カリウム値が 6.5mmol/L では心電図モニターを装着し、7mmol/L を越えるとテント状 T 波、p 波の低下～消失、ST 低下、QRS の延長、心室細動、そして心停止に至るため、症状の出現前に早目に対処する。検体検査として他に、血糖、血ガス、腎機能、尿中カリウム、カルシウムなどを測定する。

治　療

速やかに血清カリウム値を正常化し、心筋や骨格筋の機能を回復させる。主な治療法を表 2-10-1 に示した。

予　防

高カリウム血症が問題となる受血者の輸血での対策を表 2-10-2 に示した。

（解説：田崎　哲典）

表 2-10-1　高カリウム血症の治療法

1）グルコン酸カルシウム（500 ～ 1,000mg）、但しジギタリス中毒では禁忌
2）炭酸水素ナトリウム（7%メイロン®、50mL（42mEq））
3）レギュラーインスリン（ヒューマリン R®10 単位）＋ 50%ブドウ糖 50mL（低血糖予防）
4）利尿剤（ラシックス®20mg）
5）カリウムイオン交換樹脂（ケイキサレイト®30g）
6）透析、などが挙げられる。

速やかに血清カリウム値を正常化し、心筋や骨格筋の機能を回復させる。

表 2-10-2　高カリウム血症の予防

1）採血５日以内の赤血球を使用する
2）放射線照射は使用直前にかける
3）全血は遠心し血漿を除去する
4）輸血前に洗浄する
5）カリウム吸着フィルターを使用する

対象：高カリウム血症が問題となる受血者の輸血

文　献

1)Tsukamoto S, et al : Fatal hyperkalemia due to rapid red cell transfusion in a critically ill patient. J Nippon Med Sch 76 : 258-64, 2009.
2)Westphal-Varghese B, et al : Processing of stored packed red blood cells autotransfusion devices decreases potassium and microaggregates: a prospective, randomized, single-blind in vitro study. Transfus Med 17 : 89-95: 2007.
3)Smith HM, et al: Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. Anesth Analg 106 : 1062-9, 2008.
4)楠本剛、他.　輸血後に高カリウム血症をきたした腎機能障害の1症例.　日臨麻会誌 27 : 517-20, 2007.

3-1　Suspected transfusion transmitted bacterial infection（細菌感染症の疑い）

定　義

発熱・血圧低下または上昇などが認められた場合は細菌感染症を疑う。臨床症状については BaCon Study の登録基準（表 3-1-1）に準拠する[1]。

頻　度

日本赤十字社の報告によると、1998 年～ 2008 年に血小板製剤で 4 例、赤血球製剤で 3 例の細菌感染事例があり、そのうち血小板製剤の 2 例が死亡例（*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*）であった[2]。

原　因

輸血用血液に細菌が混入する経路としては、不適切な皮膚消毒、皮膚毛嚢を貫いた採血、無症候の菌血症状態にある献血者からの採血、バッグの破損、二次製剤調製工程、その他がある。

診　断

1）製剤のグラム染色、細菌培養、エンドトキシン測定を行う。

2）原因製剤は可能な限り、二次的な汚染を避けて回収し、冷蔵保存する。

3）患者血液の細菌培養、エンドトキシン測定などを行う。

4）患者血液と原因製剤から同一の菌が検出された場合が確定診断例とされる。重症な副作用は原因製剤中の細菌数が 10^5CFU/mL 以上で発生している[3]。

医療機関における細菌感染等への対応については、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に①使用済みバッグの冷蔵保存、②受血者（患者）血液に係る血液培養の実施、③臨床菌株等の保管および調査協力について示されている。

表 3-1-1　BaCon Study 症例登録基準（細菌感染症の診断）

1）	次の症状の内、どれか１つ以上が輸血後４時間以内に起こった場合 ・発熱（39℃以上、2℃以上の上昇） ・悪寒 ・頻脈 ・収縮期血圧の変化（30mmHg 以上の増加または減少） 参考症状（必須ではないが、しばしば認められる症状）：吐気・嘔吐、呼吸困難感、腰痛
2）	患者血液と原因製剤の確保（同一の菌が検出された場合が確定診断例）

（文献１）

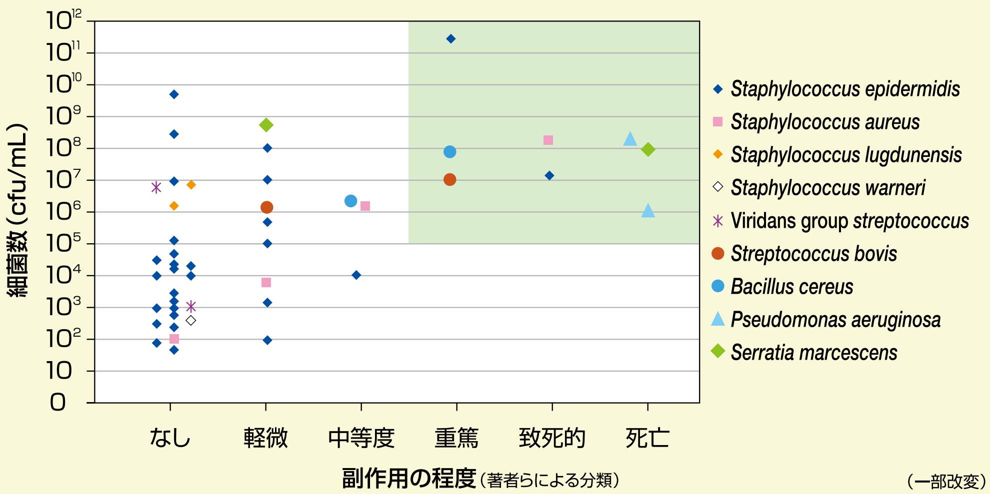


図 3-1-1　細菌数と輸血副作用

（文献２、３）

予　防

我が国では、細菌汚染低減のための初流血除去が成分採血血小板製剤では 2006.10（H18.10）、全血由来製剤では 2007.03（H19.03）に実施された。初流血除去により採血の際の皮膚毛嚢を通過した穿刺や小皮膚片の混入による細菌混入を防ぐことができる。しかし、ドナーの内因性菌血症による細菌混入は防げない。低減率は欧米のデータでは 40-88%と報告されている。日本赤十字社の報告では、初流血除去導入による血小板製剤の細菌陽性率（*P.acnes* を除く）が 0.06%から 0.02%に減少した[4)5)]。血小板製剤の初流血除去前後の培養評価の結果を（表 3-1-2）に示した。

また、保存前白血球除去によっても *Y. enterocolitica* など白血球との association が強い一部の細菌について除去効果が期待される[6)]。

血液製剤外観検査

輸血前に血液バッグの外観をチェックし、細菌汚染が疑われる血液を使用しないことが重要である。外観の変化は、菌種や菌濃度によってその状態はさまざまであるが、明らかな外観変化が認められる製剤は使用すべきでない[7)8)]。

①赤血球製剤

主に溶血が観察される。細菌が極度に増殖すると著しい溶血を起こし、また血液バッグ全体が黒色化するが、セグメント内の赤血球は通常、正常な色調である。そのため、本体バッグとの色調比較は、外観検査の指標のひとつになる（図 3-1-2）。

②血小板製剤

- 血小板製剤は、菌種の違いにより様々な外観変化を起こす。
- 外観の特徴的な変化としてスワーリングの消失である。またスワーリングの消失と合わせて凝集、凝固物の析出、色調変化がみられる場合がある（図 3-1-3）。

治　療

一般の敗血症治療と同じであるが、原因菌の推定については過去の報告の原因菌が参考となる。BaCon Study では一定以上の菌量が輸血された場合には抗生剤の投与の有無に係らず死亡率は同じであった。また、死亡例の半数は輸血中止前に何らかの訴えがあったにも係らず、輸血が継続されていた。これらのことから、臨床症状から細菌感染症を早期に疑い輸血を中止し、直ちに敗血症に準じた治療を行うことが必要である。

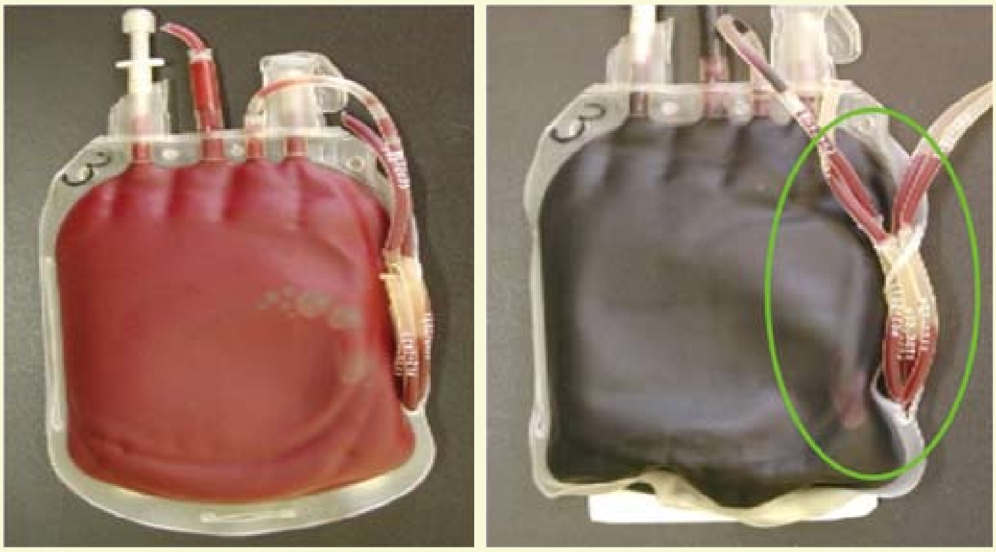
（解説：百瀬　俊也、名雲　英人
松﨑　浩史、藤井　康彦）

表 3-1-2　血小板製剤の初流血除去前後の培養評価（国内データ）

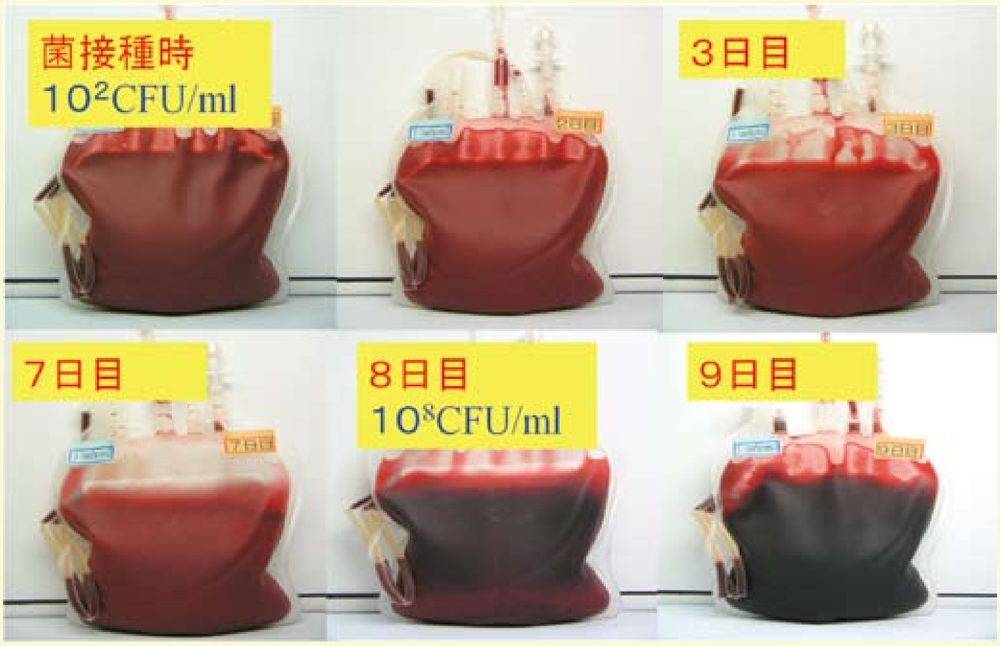
	初流血除去前	初流血除去後	
試験数	21786	21783	
陽性数	36	11	低減効果 71%

実施時期：平成 17 年～平成 20 年
初流血除去：採血時に初流血 25ml を除去（検査用に使用）

（文献 4、5）



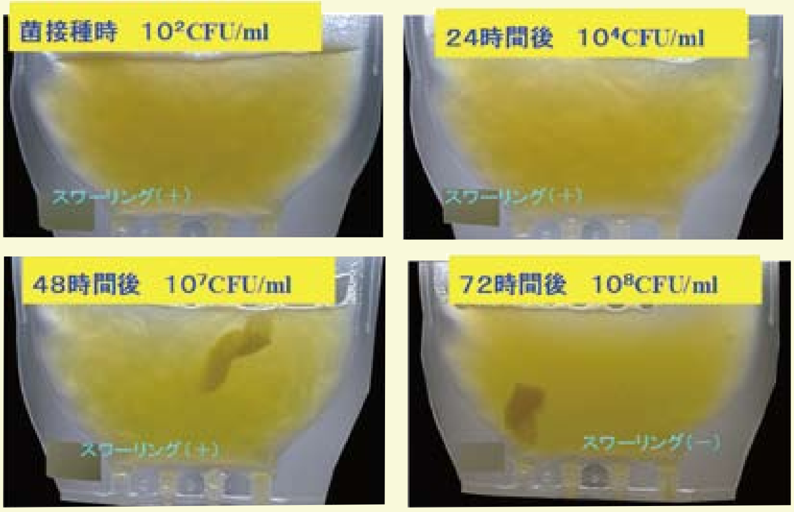
血液製剤本体とセグメントの比較



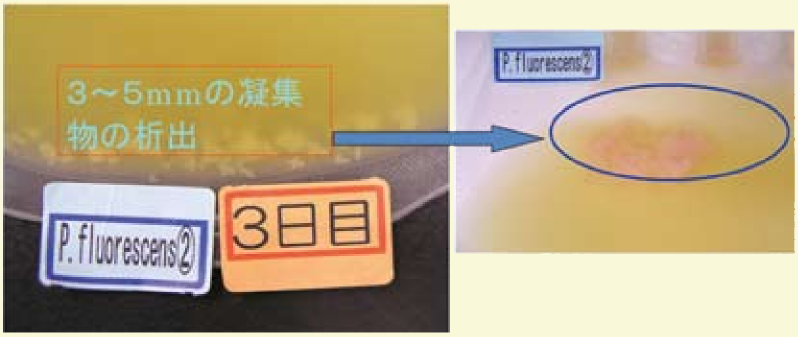
Serratia　liquefaciens

図 3-1-2　赤血球製剤の外観変化

細菌が極度に増殖すると著しい溶血を起こし、また血液バッグ全体が黒色化するが、
セグメント内の赤血球は通常、正常な色調である。検出菌：*Serratia liquefaciens*



Staphylococcus　aureus（凝固物析出）



Pseudomonas　fluorescens

図 3-1-3　血小板製剤の外観変化
スワーリングの消失と合わせて凝集、凝固物の析出、色調変化がみられる場合がある。スワーリングが消失した血小板製剤は使用すべきではない

文　献

1）Kuehnert MJ, et al : Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion, 41: 1493-99, 2001.
2）日本赤十字社血液事業本部　医薬情報課：輸血による細菌感染疑い症例の解析結果について，輸血情報0903-119, 2009.
3）Jacobs MR, et al: Clin Infect Dis 46:1214,2008
4）日本赤十字社血液事業本部　医薬情報課：血小板製剤への初流血除去導入の効果について，輸血情報0903-118, 2009.
5）Satake M, Mitani T, Oikawa S, Nagumo H et al : Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. Transfusion,49:2152-2157, 2009
6）Dzik W: Use of leukodepletion filters for the removal of bacteria. Immunol Invest, 24: 95―115, 1995.
7）名雲英人,他：血液製剤中の細菌の増殖性と外観試険．血液事業,26(2):403, 2003.
8）高橋雅彦,他：輸血用血液の細菌汚染と敗血症．日本輸血細胞治療学会誌,54(3):359-371, 2008.

3-2　Transfusion-transmitted viral & parasitic infection（輸血ウイルスおよび寄生虫感染症）

定　義

輸血用血液中に存在した病原体が、輸血患者に感染する副作用を「輸血感染症」という。輸血感染症の原因となる病原体には、ウイルス、寄生虫、細菌、異常プリオンタンパク質などがある。輸血感染症の原因となった病原体の名称を用いて、「輸血後 B 型肝炎」または「輸血 HBV 感染症」などと呼ばれている。

原　因

輸血感染症の原因となる主なウイルスおよび寄生虫は表 3-2-1 に示した[1]。

病原体に感染しても検査が陽性になるにはある程度の時間がかかる。このような検査の空白期間を、ウインドウ期間（window period）と呼んでいる[2]。

輸血感染症はこのウインドウ期間に献血された血液が原因となることが多い。

HBV、HCV、HIV は血清学検査のウインドウ期間を短縮するため、20 本プール検体を用いた NAT が実施されているが、NAT にもウインドウ期間は存在している。

HBV 既往感染者では、治癒後も HBV が肝臓細胞中に残存しているため、まれに血液中に微量の HBV が出現して輸血感染症の原因となることがある。

一部の新興･再興感染症（マラリア、バベシア、シャーガス、A 型肝炎ウイルス、変異型クロイツフェルトヤコブ病：vCJD など）は、問診によって感染リスクを排除しているが、まれにこのような病原体による感染症が起こる可能性がある。

E 型肝炎ウイルス（HEV）の感染経路には、糞口感染、食物感染、血液感染がある。HEV は人獣感染症のため、国内では汚染動物内臓肉の食物感染が主要な感染経路であり、その感染者の献血で輸血感染症が起こることがある[3) 4)]。

表 3-2-1　輸血によって伝播する可能性がある主なウイルス・寄生虫感染症

病原体の分類	病原体	疾患及び特徴
肝炎ウイルス	A型肝炎ウイルス（HAV） B型肝炎ウイルス（HBV）* C型肝炎ウイルス（HCV）* D型肝炎ウイルス（HDV） E型肝炎ウイルス（HEV）	A 型肝炎 B 型肝炎 C 型肝炎 D 型肝炎（HBV との重複感染） E 型肝炎
レトロウイルス	ヒトTリンパ球向性ウイルス-1（HTLV-1）* ヒト免疫不全ウイルス-1/2（HIV-1/2）*	成人 T 細胞白血病（ATL）など ヒト後天性免疫不全症候群（AIDS）
パルボウイルス	ヒトパルボウイルスB19*	伝染性紅斑、赤芽球ろうなど
ヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス（CMV）** 水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV） Epstein-Barr ウイルス（EBV）	間質性肺炎など 水痘・帯状疱疹 伝染性単核球症など
フラビウイルス	ウエストナイルウイルス（WNV）	ウエストナイル脳炎、ウエストナイル熱
コロナウイルス	SARS コロナウイルス	重症急性呼吸器症候群（SARS）
スピロヘータ	トレポネーマ・パリダム（TP）*	梅毒
寄生虫	マラリア トリパノソーマ トキソプラズマ バベシア	マラリア症 シャーガス病 トキソプラズマ症 バベシア症

＊日赤血液センターではすべての輸血用血液について血清学的スクリーニング検査を実施（HBV, HCV, HIV は核酸増幅検査スクリーニングも実施）

＊＊CMV 抗体陰性の妊婦、あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた極小未熟児、造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性血の場合、主治医からの依頼によって CMV 抗体陰性の赤血球濃厚液、血小板濃厚液を供給している。

診　断

1）輸血感染症が発見される発端はおもに２つある。1つは血液センターにおける献血者の感染症検査陽転化情報などに伴う遡及調査、もう１つは医療機関における輸血患者の輸血後の感染症検査陽転情報などに基づく遡及調査である。
2）輸血感染症の早期発見には、医療機関の遡及調査ガイドラインまたは本学会運用マニュアルの実施が重要である（後述）。
3）患者の輸血感染症が疑われる場合（感染症検査が輸血前陰性で、輸血後陽性）、血液センターに原因調査を依頼する。当該輸血用血液の保管検体に当該病原体が検出され、輸血患者の病原体と塩基配列の相同性が確認された場合は、輸血感染症の可能性が高いと判断される。
4）個別検体NAT陰性の血液による輸血感染症例（HBV、HCV）も報告されている。
5）輸血感染症の成立には宿主側の要因とウイルス側の要因が複雑に関連している。
6）最近の輸血感染症の確認例は、HBVが最も多く2006年6例、2007年14例、2008年4例、2009年7例、HCVは2006年1例、2007年1例（以降なし）、HIVは2003年1例（以降なし）、ヒトパルボウイルスB19は2000年1例、2002年3例、HEVは2002年1例、2004年2例、2005年1例、2006年1例、2008年2例および論文1例、2009年1例（北海道4例、道外5例）、マラリアは1994年1例、バベシアは2000年1例の報告がある。
7）輸血vCJD感染は英国で4例報告があるが、それ以外の国では1例も確認されていない。
8）輸血ウエストナイルウイルス（WNV）感染は、米国で多数の感染報告があるが、日本ではまだ1例も確認されていない。
9）輸血感染症と間違いやすい症例には、HBV既往感染者の再活性化[5]、感染症検査結果の偽陽性反応、輸血前未検査または検体保管がないため輸血感染の確認ができない例などがある。
10）輸血感染症の確認のためには、輸血前後の患者検体の凍結保管が極めて重要である。可能であればPCR法の検査が可能なように、全血5mL程度を分離剤入りプレーン試験管に採血して、遠心分離後に－20℃以下で1年間程度凍結保管する。
11）独立行政法人の医薬品医療機器総合機構に、平成16年4月1日付けで生物由来製品感染等被害救済制度が制定された。したがって、平成16年4月1日以降に発生した輸血感染症は、患者または家族の申請によって被害救済の審査が行われる。なお、この申請書類を患者や家族が作成するのは大変煩雑なため、医療機関の協力が必要である。平成16年4月1日以前に発生した輸血感染症は、この被害救済制度の対象とならない。

予　防

1）輸血用血液の感染症検査の高感度化、個別検体を用いたNATは更なる防止対策となる。
2）白血球除去製剤の導入は輸血後CMV感染症の防止効果が考えられるが、十分な検証は行われていない。
3）CMV抗体陰性の妊婦、あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた極小未熟児、造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者がCMV抗体陰性血の場合、輸血する場合は血液センターにCMV抗体陰性の赤血球濃厚液、血小板濃厚液を依頼する。
4）病原体不活化技術を輸血用血液（血小板製剤など）に導入するか否かの検討が行われている。
5）E型肝炎の患者報告数の多い北海道では、試行的に献血者のHEV NATスクリーニングを実施して感染実態の調査が行われている。

治　療

従来の感染症に対する治療法と同様である。

（解説：松林　圭二、佐藤　進一郎）

文　献

1）佐藤進一郎，症例に学ぶEBM指向 輸血検査・治療, 148-150, 2005, 医歯薬出版株式会社
2）Schreiber, G B, et al : The risk of transfusion-transmitted viral infection. The retrovirus epidemiology donor study, New Engl J Med, 334:1685-1690, 1996
3）阿部 敏紀, 他: 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴：全国集計254例に基づく解析, 肝臓,47 : 384-391, 2006.
4）Matsubayashi K, et al : A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. Transfusion, 48:1368-75, 2008.
5）紀野 修一, 他: 輸血前血清を凍結保管していたことでB型肝炎ウイルス再活性化の経過を調査しえた1例: 日本輸血細胞治療学会誌, 53: 553-557, 2007 .

遡及調査と輸血前後の感染症検査

遡及調査とは

遡及調査とは、“病原体の存在が疑われた供（献）血者の過去の供（献）血血液又は輸血などにより感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供（献）血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報などを収集し、それを科学的に分析・評価することである。”と「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（遡及調査 GL）[1] では定義されている。遡及調査の発端となる情報として、供（献）血者からの情報（供血者の検査結果や過去の供血歴から病原体が血液製剤に混入した可能性があるとする情報）と医療機関からの情報（使用した血液製剤によって受血者の病原体感染が疑われたという情報）がある。

遡及調査の歴史

輸血感染症に対する遡及調査の歴史を表 1 にまとめる。1989 年に公表された「輸血療法の適正化に関するガイドライン」[2] に、“輸血前検体の保存”と“受血者のフォローアップ”という現在の遡及調査につながる方策が導入された。前者の目的は輸血後の副作用あるいは合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てること、後者の目的は輸血感染症の有無を知ることである。その後、1999 年 6 月に公表された「輸血療法の実施に関する指針」[3] では、輸血前検体の凍結保存と、輸血後の肝炎ウイルスマーカー検査と HIV 抗体検査の実施が追加された。2003 年 7 月、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」施行にあわせて献血者情報に基づく遡及調査がスタートした。2004 年 7 月には、遡及調査の実施にあたっては受血者の輸血前血液の調査が必要になるため、交差適合試験等で使用した血清又は血漿を − 20℃以下で当分の間可能な限り凍結保存することが通知された [4]。また同年9月には「輸血療法の実施に関する指針」[5] が一部改正され、供血者がウインドウ期にあることによる感染の有無を調べ早期に治療を図るため、HBV、HCV、HIV を対象に輸血後感染症検査の具体的な項目と適切な検査時期が示された。また、輸血前の感染症マーカー検査の実施が初めて求められ、その項目が示された。2005 年 3 月には、それまでに発出された遡及調査に関連する通知などをまとめて「遡及調査 GL」[1] が公表され、輸血前検体の採取法として専用採血による分離血漿採取が加わり、保管期間は 3 ヶ月以上可能な限りと変更された。同時に「遡及調査ガイドラインの Q&A」が公表され、具体的な実施方法が示された。2005 年 9 月に改正された「輸血療法の実施に関する指針」（改定版）（輸血療法の指針改定版）[6] では、上述の内容が一つのガイドライン内にまとめられた。

表１　遡及調査の歴史

通知など	年月	ポイント	輸血前検体保存（要約）	受血者のフォローアップ・輸血後検査（要約）	輸血前検査（要約）
輸血療法の適正化に関するガイドライン	1989年9月	“輸血前検体保存”と“受血者のフォローアップ”について初めて言及。	輸血後の副作用や合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てるため、患者血液と輸血血液のパイロット血液は少なくとも１～２週間、4℃程度で保存しておくことが望ましい。	(輸血後肝炎)：最低3ヶ月間、できれば6ヶ月間程度、肝機能をフォローアップ(その他)：その他の輸血感染症の発症の有無や免疫抗体産生の有無等についても、必要に応じてフォローアップ	
輸血療法の実施に関する指針	1999年6月	輸血前検体の凍結保存を推奨。輸血後肝炎ウイルス関連マーカー検査、輸血後HIV抗体検査の必要性を追加。	適合試験用の患者血液と輸血用血液のパイロット血液を、少なくとも１～２週間4℃程度で、また可能であれば２～３カ月間凍結保存。	最低３カ月間、できれば６カ月間程度、定期的に肝機能検査と肝炎ウイルス関連マーカーを検査。輸血後２～３ヶ月以降に抗体検査等を行う。輸血によるHTLV-Iなどの感染の有無や免疫抗体産生の有無などについても、問診や必要に応じた検査により追跡。	
遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について	2003年7月	供血者からの遡及調査の際の受血者への対応について言及。輸血後検査の保険請求について記載。		受血者の輸血後検査については、実施指針に従い実施すること。本検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施した日時を診療報酬明細書に記載する。	
血液製剤の遡及調査について	2004年7月	輸血前検体の具体的な保管方法について記載。	遡及調査では、受血者の輸血前血液の調査が必要になるので、可能な限りこれを保管。保管は、交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約1mLを、血球と分離して、-20℃以下で当分の間可能な限り凍結保存。		
「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について	2004年9月	輸血前検査の導入。輸血後肝炎、輸血後HIV感染の有無をみるための輸血前検査、輸血後検査項目と検査時期が明示。		輸血後検査の項目と検査時期を明示 B型肝炎：HBVDNA（輸血の３ヶ月後） C型肝炎：HCVcAg（輸血の１～３ヶ月後） HIV感染：HIVAb（輸血後２～３ヶ月以降）	輸血前検査項目を明示 B型肝炎：HBsAg、HBsAb、HBcAb C型肝炎：HCVAb、HCVcAg HIV感染：HIVAb
血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン・Q&A	2005年3月	医療機関における遡及調査への対応について、それまでに公表された通知などのまとめ。血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン実施のための具体的方法を説明。	偽陽性結果、潜在ウイルス活性化等の有無確認のため、輸血前後の受血者血漿(清)を再検査することがあるので、保管しているものがあれば、日赤に提供し、調査に協力。保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を1ml程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り保管。		受血者に対して輸血前後の感染症検査を行う
輸血療法の実施に関する指針	2005年9月	これまでに公表された通知の内容のまとめ。輸血前検体保存時のコンタミネーション防止を追加。	輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿（血球と分離）で約1mL）を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存。コンタミネーションのないように対応。	遡及調査ガイドラインの遵守	遡及調査ガイドラインの遵守
血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正	2007年7月		高感度NATに対応するため輸血前検体の保管量を2mLに改定。		

HBsAg：HBs抗原、HBsAb：HBs抗体、HBcAb：HBc抗体、HCVAb：HCV抗体、HCVcAg：HCVコア抗原、HIVAb：HIV抗体

患者検体の保存

患者検体の保存は原則的に「遡及調査 GL」にしたがって行う。「遡及調査 GL」では輸血前後の患者血液を保存することになっているが、少なくとも輸血前の検体保存が必須である。保存にあたっては、分離血漿または交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を約 2mL 、当分の間、－ 20℃以下で可能な限り（2 年間を目安に）保存する。この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

「輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル」[7]（表 2）では、開栓せずに血清保管が可能な、ガンマ線滅菌した分離剤入りの真空採血管を用いた保管検体専用の採血が推奨されている。なお、患者検体保存には患者の同意が必要である。

日本赤十字社による供血者情報に基づく遡及調査が行われる際や、輸血後に輸血による感染症が疑われた際に、保存されている輸血前の検体を検査する。

輸血前感染症検査

「輸血療法の指針改定版」では、医師が感染リスクを考慮し感染が疑われる場合には、輸血前に感染症マーカー検査を行うように書かれている。検査項目は、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HCV コア抗原、HIV 抗体の 6 項目である（表 3）。いわゆる入院時検査や術前検査として HBs 抗原や HCV 抗体検査が頻用されているが、HBs 抗原のみ検査では輸血後検査で HBVDNA が陽性であった場合、その原因が輸血によるものか、HBV 再活性化等の原因によるものか鑑別するのに不十分である。輸血前検体保管を行わない場合や、免疫抑制療法や化学療法を予定している場合には、HBs 抗原に加えて HBs 抗体と HBc 抗体を検査することが必須である[8]。

輸血後感染症検査

「輸血療法の指針改定版」にしたがって、輸血をうけた患者すべてに輸血後検査を勧める。検査項目は HBVDNA 核酸増幅検査、HCV コア抗原、HIV 抗体の 3 種類である（表 3）。事情により HBVDNA 核酸増幅検査や HCV コア抗原検査ができない場合は、HBs 抗原と HCV 抗体および肝機能検査をセットで検査し、次いで感染が疑われる際に HBVDNA 核酸増幅検査と HCV コア抗原検査を行う[7]。

輸血後感染症検査などで輸血による感染が疑われた場合には、日本赤十字社に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造販売業者等の情報収集に協力するよう

表２　輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル

1）輸血前検体保存：血清あるいは全血の凍結保存
・保存には患者同意を要する ・採血管は開栓せずに血清保存が可能な，ガンマ線滅菌した分離剤入りの真空採血管を用いる ・検体は輸血部（検査部）にて可能な限り長期間（2 年間を目安）凍結（－ 20℃以下）保存する ・輸血後に感染症が疑われた場合にのみ，輸血前の検体を検査する ・継続輸血患者については最低 1 年に 1 回をめどに検体を採取する
2）輸血前検査：HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HCV 抗体，HCV コア抗原，HIV 抗体検査などを必要に応じて適宜施行する
3）輸血後検査：輸血を受けた患者に検査を勧める
・輸血 3 カ月後を目途に検査を施行する ・検査項目：厚生労働省の推奨は HBV（NAT），HCV コア抗原，HIV 抗体など ただし HBV と HCV については HBs 抗原と HCV 抗体および肝機能検査をセットで検査し，次いで感染が疑われる際に HBV（NAT）と HCV コア抗原を施行する ・保険病名については「輸血後感染症疑い（○年○月○日輸血)」とする 前提として輸血が妥当と判断される病名が必要となる ・継続輸血患者については 3 カ月に 1 回をめどに検査を施行する

◎採血困難な小児や新生児についてはこの運用マニュアルの限りではない。

に努める。また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、厚生労働大臣（具体的には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に副作用などの報告を行うことが必要である。

診療報酬請求

輸血前検査、輸血後検査ともに診療報酬請求時には疑い病名が必要である（医科診療報酬点数表平成 22 年、第 10 部手術（輸血量）K920 注釈（10））。輸血後検査については、「輸血後感染症疑い（○年○月○日輸血）」とし、前提として輸血が妥当と判断される主病名が必要である[7]。輸血後 HIV 抗体検査については輸血料を算定した患者においては HIV 感染を疑わせる所見や症状がなくても算定が可能である（医科診療報酬点数表平成 22 年、第 3 部検査 D012-15 の注釈（2）、（3）、（4）、D012-16 の注釈（2）、（3）、（4））。

（解説：紀野　修一）

表 3　輸血前後の感染症検査項目

	輸血前検査	輸血後検査
B 型肝炎	HBs 抗原、HBs 抗体 HBc 抗体	核酸増幅検査（NAT）（輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 か月後に実施）
C 型肝炎	HCV 抗体、HCV コア抗原	HCV コア抗原検査（輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の 1 ～ 3 か月後に実施）
HIV 感染	HIV 抗体	HIV 抗体検査（輸血前検査の結果が陰性であれば，輸血後 2 ～ 3 ヶ月以降に抗体検査等を行う）

文　献

1）厚生労働省医薬食品局長通知．血液製剤の遡及調査について（薬食発第0310009号）．平成17年3月10日
2）厚生省健康政策局長通知．輸血に関し医師又は歯科医師の準拠すべき基準の廃止及び輸血療法の適正化に関するガイドラインの制定について（健政発第502号）．平成元年9月19 日
3）厚生省医薬安全局長通知．血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について（医薬発第715号）．　平成11年6月10日
4）厚生労働省医薬食品安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知．血液製剤の遡及調査について（薬食安発第0730007 号、薬食監麻発第0730002 号、薬食血発第0730002 号）．平成16年7月30日
5）厚生労働省医薬食品局長通知．血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（薬食発第0917006号）．平成16年9月17日
6）厚生労働省医薬食品局長通知.「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の改定について（薬食発第0906003号）．平成17年9月6日
7）熊川みどり, 長井一浩, 豊嶋崇徳, 他. 輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル. 日本輸血細胞治療学会誌2007；53：602-606
8）坪内博仁、熊田博光、清澤研道、他．免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策―厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告―．肝臓　2009、50：38-42

日本輸血・細胞治療学会「輸血後GVHD対策小委員会報告」

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　　髙橋　孝喜　　田所　憲治　　南　　陸彦

平成 22 年 1 月 1 日

〈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

〈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15Gy以上－50Gy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）。

「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ケ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[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の一方向適合（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15Gy以上－50Gy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15Gy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50Gy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（15Gy以上、50Gy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

表１　赤血球製剤中の上清カリウム濃度

製剤種類	カリウム濃度（平均± SD mEq/L）			
	採血後１日目	採血後７日目	採血後 14 日目	採血後 21 日目
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

採血した日を保存期間の１日目としている。放射線は、採血した日に照射している。
WB-LR：人全血液－ LR「日赤」
Ir-WB-LR：照射人全血液－ LR「日赤」
RCC-LR：赤血球濃厚液－ LR「日赤」
Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液－ LR「日赤」
製剤は全て 400ml 採血由来　　n=8（Ir-WB-LR のみ、n=7）　　（日本赤十字社資料より）

表２　赤血球製剤中の上清内カリウム総量

製剤種類	カリウム総量（平均± SD mEq）			
	採血後１日目	採血後７日目	採血後 14 日目	採血後 21 日目
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

採血した日を保存期間の１日目としている。放射線は、採血した日に照射している。
WB-LR：人全血液－ LR「日赤」
Ir-WB-LR：照射人全血液－ LR「日赤」
RCC-LR：赤血球濃厚液－ LR「日赤」
Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液－ LR「日赤」
製剤は全て 400ml 採血由来　　n=8（Ir-WB-LR のみ、n=7）　　（日本赤十字社資料より）

量で表現しているので、注意が必要である。例えば、“（中心線量）25Gy照射”の記載では、照射野中心部の線量を25Gy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15Gy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、“15Gy”のボタンを押すことにより、照射野内の全ての血液が15Gy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15Gy以上、上限は概ね25Gy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140mEq/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。従って、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、

表３　放射線照射後21日間保存された赤血球の輸血24時間後における回収率

血液	照射線量（Gy）	輸血24時間後の回収率（%）
赤血球製剤　AS－３[29]	0	90.4
	20	82.7
赤血球製剤　RBC[30]	0	83.5
	30	76.1
赤血球製剤　PRC[28]	0	81.7
	50	82.6
	100	83.8
	200	78.4
全血製剤　CPD[28]	0	81.2
	50	78.0
	100	84.3
	200	77.5

AS－３：我国のＭＡＰ加赤血球に相当する赤血球保存添加液加赤血球浮遊液
RBC、PRC：赤血球濃厚液　　CPD：CPD 加全血液

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15Gy以上放射線照射して採血後21日目まで保存した400ml由来（２単位）赤血球濃厚液（RCC）のカリウム濃度は約56.6±4.6mEq/L（表１）で、約110ml（２単位）の上清には、総量で約7.1±0.8mEq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60kgの患者では約0.59±0.07mEq/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、15Gy－50Gy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）。

【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

血液製剤照射に用いる専用装置は、線源の種類により次の２種類に大別される[36]。

１．γ線源

線源は放射性同位元素で、主に^{137}Cs（セシウム137）が用いられ、半減期は約30年と長く、半永久的に使用が可能である。維持費はほとんど必要ないが、管理区域の設定が必要であり、放射線障害防止法等の適応をうける。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測定用具を装着したうえで、放射線業務従事者として、照射業務が可能である。

２．Ｘ線源

線源にＸ線管球を使用しており、装置表面を管理区域にできるため、設置場所の制約が少ない。Ｘ線管電圧は150kVと210kVとがある。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測定用具を装着したうえで、放射線診療従事者として使用可能である。

「２」装置の保守管理

照射装置の管理は放射線取扱主任者の指示に従うべきであるが、保守管理の目安を以下に示す[36)～40]。

１．γ線血液製剤照射装置

①～④の保守管理を行うこと（放射線障害防止法等）。また⑤～⑦を行うことが望ましい。

①装置表面と周辺の漏洩線量測定（６ヶ月を超えない期間ごと）
②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法,使用年月日、使用者、１週間の使用時間を記録し保管
③外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年２回程度）
④スイッチ類、ランプ類、標示（照射中等）の点検（年２回程度）
⑤出力線量の測定、設定時間の変更（年１回程度）
⑥試料容器内線量分布測定（年１回程度）
⑦照射確認マーカ－の使用（１日１回以上）

２．Ｘ線血液製剤照射装置

①〜②の保守管理を行う（医療法、電離放射線障害防止規則等）。

また③〜⑧を行うことが望ましい。

①装置表面と周辺の漏洩線量測定（６ヶ月を超えない期間ごと）

②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法、使用年月日、使用者、１週間の使用時間を記録し保管

③線量計の点検（年１回程度）

④消耗品の点検および交換（年１回程度）

⑤外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年１回程度）

⑥異常音,ケーブル類被覆亀裂等の点検（年１回程度）

⑦保護回路の頻繁作動有無の点検,スイッチ類,ランプ類の確認（年１回程度）

⑧照射確認マーカーの使用（１回程度／日）

「３」線量測定および線量分布測定

以下の特性に注意して、血液の何れの部分も適正な照射線量（15－50Gy）が得られるように管理する[36]。測定実施については専門家に依頼することが望ましい。

１．γ線源装置

①出力線量の測定

あらかじめ^{60}Co（Co－60：コバルト－60）等にて校正した線量計、またはTLD素子（熱ルミネッセンス線量測定素子)をコバルトビルドアップキャップで被い、それらを照射野の中心（定位置）に設置し、一定時間（１分間前後）照射し測定する。

②照射容器内の均一性の測定

照射容器内全体の均一性を把握するために、Ｘ線フィルム（XV-2）を用いて線源に対し等距離方向の測定を行う。次に線量計、またはTLD素子を用い各部位の線量を測定する。線源に近いほど線量が多くなり、中心から離れるにしたがって線量が少なくなる。

③吸収線量の測定

ファントム（アクリル板､あるいは廃棄血液バッグ等）を最大量充填した状態で、一定時間照射を行い、線源に最も近い部位、最も遠い部位、及びその間の線量を測定して吸収線量を求める。

④漏洩線量測定

照射装置の近傍、管理区域境界の漏洩線量の測定を電離箱式サーベイメーター等を用いて測定する。

２．Ｘ線源装置

①線量計精度の測定

線量計精度の変化の評価を、校正線源（Sr－90等）を用いて行う。測定は1.29×10^{-2}C/kg（50R）を要する時間等の測定で行う。

②照射容器内の均一性の測定

試料室内電離箱線量計を用い、各方向に対して一定間隔（20mm間隔等）で線量を測定する。

③吸収線量測定

ファントム下に電離箱を設置し、透過線量率を求めて計算する。散乱線の影響が約10％あり、モニター線量計としての線量率測定も、ファントムをおいて測定する。

④漏洩線量の測定

装置作動中に、近傍、管理区域境界の漏洩線量を測定する。

⑤吸収線量の不均一性

単一Ｘ線管による照射装置では吸収線量の均一性に問題があり、照射中に血液製剤の反転、振動攪拌等の方策を要することがある。

⑥Ｘ線照射時の血液温度変化

試料室内はＸ線管球からの放熱等による温度上昇が必至である。換気や温度上昇防止策を考慮する必要があり、照射後速やかに血液を至適温度で保管する。

「４」照射済みの確認手段

照射済み確認マーカーは放射線の半定量計測用であり、正確な線量評価には専用の線量計を用いる。

１．アルカリハライド結晶式マーカー（Gy－MARK：グレイマーク）

Ｘ線照射で白色から青色に着色し、照射済みを示す。γ線照射装置などの高エネルギー装置には対応しない。主成分は塩化カリウムで、一般的にアルカリハライド結晶と称される。Ｘ線照射により電子正孔が生成されると､そこが可視光線を吸収する着色中心となり、青色を呈する｡温度や光の影響で徐々に退色するため、常温放置で識別困難になることがある。

２．写真フィルム感光式マーカー（RAD－SURE:ラド・シュアー）

Ｘ線源装置とγ線源装置の両者に対応する。

写真フィルムが放射線により感光する原理を用いている。15Gy用と25Gy用とがあり、さらにＸ線用と高エネルギー用とがある。冷暗所で保存し、開封後は冷蔵庫に保管する。照射後の退色変化はない。

【４】これまでの我が国に於ける対策の経緯

本学会では、我国に於いて輸血後GVHD（graft versus host disease:移植片対宿主病）が原病に免疫不全のない患者の手術後等に発生していることから、その防止のために「輸血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を、平成４年１月１日に会告として示した（会告Ⅱ．日本輸血学会雑誌，38（1），1992）[1]。このガイド

表４　ガイドライン毎の照射対象比較表

	ガイドライン－Ⅰ 平成４年１月１日	ガイドライン－Ⅱ 平成７年５月12日	ガイドライン－Ⅲ 平成８年12月26日	ガイドライン－Ⅳ 平成11年１月１日	ガイドライン－Ⅴ 平成21年１月１日
前　文	①高齢 ②外科手術 ③ HLA の適合性が高いこと（近親者からの輸血） ④新鮮血の使用	①外科手術 ② HLA の適合性が高いこと（特に近親者からの輸血） ③新鮮な血液の使用 ④高齢	（前文に危険因子を列挙せずに、本文中に危険因子の説明を加えた。）	（平成10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、予防対策がより適切に行われることを期待して改訂）	全製剤照射 ＜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い、予防を推進＞
照射を必要とする患者 照射の適応となる患者	①先天性免疫不全症 ②骨髄移植患者 ③胎児、未熟児 ④胎児輸血後の交換輸血 ⑤成人の心臓血管外科手術患者 ⑥近親者（親子、兄弟）からの輸血	①先天性免疫不全症 ②造血幹細胞移植患者（骨髄移植患者） ③胎児、未熟児 ④胎児輸血後の交換輸血 ⑤心臓血管外科手術患者（成人の心臓血管外科手術患者） ⑥担癌症例の外科手術 ⑦近親者（親子、兄弟）からの輸血	①心臓血管外科手術 ②癌の外科手術 ③先天性免疫不全 ④造血幹細胞移植 ⑤胎児、未熟児，新生児交換輸血 ⑥大量出血・重篤な外傷	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高齢者 ⑧臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑨大量出血・重篤な外傷	削除 （全製剤照射）
照射を考慮すべき患者	① Hodgkin 病及び non-Hodgkin リンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者	① Hodgkin 病及び non-Hodgkin リンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑤採血後72時間以内の血液の輸血を受ける患者	①悪性リンパ腫（Hodgkin 病及び non-Hodgkin リンパ腫） ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑤高齢者	①悪性リンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍	削除 （全製剤照射）
その他、医師が適応と認めた場合	その他、医師が必要と認めた場合	その他、医師が必要と認めた場合	①近親者（親子、兄弟）からの輸血 ②採血後72時間以内の血液の輸血を受ける患者	その他、医師が適応と認めた場合	全製剤照射 緊急輸血時の対応：「危機的出血への対応ガイドライン」 院内同種採血輸血の回避

ラインでは開心術患者への輸血等を放射線照射適応症に加え、同年4月より一部症例に対して輸血用血液への放射線照射が保険診療の対象として承認された。

さらに、日本赤十字社研究班の解析結果等を踏まえて、平成７年５月12日に「改訂ガイドライン」を示し、担癌患者の手術に於ける輸血も照射適応症に加えた(会告Ⅶ. 日本輸血学会雑誌,41(2),1995)[2)]。

しかし、その後も輸血後GVHD発症が持続していることから、平成８年４月および12月には厚生省が「輸血後GVHDに対する緊急安全性情報」を発するにいたり、本学会では、さらなる具体的な予防対策を示すことが必要と考え、「ガイドラインⅢ」を作製して平成８年12月26日に公表した(会告Ⅶ. 日本輸血学会雑誌,42(6),1996)[3)]。

その後、平成９年頃より、輸血用血液への放射線照射における保険診療が全ての輸血に対して認められるようになった。さらに、平成10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から照射済み血液が供給されるようになり、広く予防が可能となった。また、血液照射装置を保有する施設では、その管理・使用が適正に行われることの必要性から「血液照射装置管理マニュアル」を新たに作成するとともに、輸血後GVHDの予防対策が広く適切に行われることを推奨するために「輸血用血液に対する放射線照射のガイドラインⅣ」を作成して公表した（日本輸血学会雑誌,45(1)：47-54 , 1999)[4)5)]。

平成12年（2000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確認されなくなり、予防対策が効を奏していると思われる。同時に、血液放射線照射の安全性についても慎重に評価しているが、これまでの経験では、安全に実施できている。

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の懸念は残り、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と考えられていた。事実、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た。厚生労働省では、この事実を受けて、平成21年2月に、輸血後GVHD予防対策の強化を含めた「輸血療法に関する実施指針」の一部改訂を行った[6)]。

この頃には、血液センターの必要な照射体制は既に整っていることから、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改訂し、ガイドラインⅤを作製した。ガイドライン毎の照射対象の比較を表４に示した。

【5】今後の課題

以上に述べた輸血後GVHDの防止対策は平成２１年現在に考え得る対策方法であるが、将来も状況の変化に即して対応できるように防止対策の定期的な見直しが必要である。特に以下の項目を中心に今後も防止対策の改善に努力をすべきである。

「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性

本ガイドラインの放射線照射は、輸血後GVHDの予防のための緊急避難的な措置であり、将来にわたってその安全性について再評価による確認が必要である。

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、血液センターによる技術協力による放射線照射が行われるようになり、1998年６月19日から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。

むしろ、未照射血液を使用する等の過誤防止の観点から、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射を実施して、確実に輸血後GVHD発症のリスクを除くことが優先される。また、血小板製剤は全て照射済み製剤の供給にすることも必要と考えられる。

１．血液細胞の発癌性

15Gy－50Gyの照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[41)]。しかし、ヒトでの安全性は十分確認されていない。

２．血液細胞中ウイルスの突然変異

15Gy－50Gyの線量域では、輸血用血液に混入している微生物を不活化することはできないものの、突然変異を誘発する可能性は否定できない。現時点でそのリスクを判断する事は不可能であり、照射血輸血の影響の長期的評価が必要である。

３．輸血効果に対する影響

赤血球、血小板等の機能等、輸血効果に対する影響等も今後検討を続けていく必要がある。

４．カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

赤血球の冷所保存中では赤血球膜にあるナトリウムポンプは機能しないので、未照射血液においても赤血球内からカリウムが漏出して蓄積し、上清のカリウム値が上昇する。放射線照射後は、この漏出量が多くなることから、カリウム負荷の注意が必要である。この影響は、輸血時の管理で予防可能と考えられるが、引き続き調査が必要である。

参考文献

１）日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：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．日本輸血学会雑誌　38（１）：会告Ⅱ，1992.
２）日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：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（Ⅱ）．日本輸血学会雑誌　41（２）：会告Ⅶ，1995.
３）日本輸血学会輸血後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（Ⅲ）．日本輸血学会雑誌　42（６）：会告Ⅶ，1996.
４）日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会；浅井隆善、稲葉頌一、大戸斉、長田広司、鈴木元、髙橋孝喜、田所憲治、南睦彦：日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告．日本輸血学会雑誌　45（１）：47－54，1999.
５）Asai T, Inaba S, Ohto H, et al: Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disese in Japan. Transfusion Med 10: 315-320. 2000.
６）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．平成21年２月20日．
７）Billingham RE: The Biology of Graft-Versus-Host Reactions. New York, Academic Press, 1966, 21-78.
８）十字猛夫班長：輸血後GVHDアンケート調査結果報告．血液製剤の副作用防止に関する研究班研究報告書（平成元年度－平成３年度)：９－58, 1993年２月．
９）Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al: Aplastic anemia, histiocytosis and erythroderma in immunologically deficient children; probable human runt disease. N Engl J Med 273: 953-958, 1965.
10）青木泰子、中村治雄、榊原謙：腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の１例．日本内科学会雑誌　73：1209－1216，1984.
11）Sakakibara T, Juji T: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. Lancet 328（8515）: 1099, 1986.
12）Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, et al: Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. Lancet 331（8582）: 413-414, 1988.
13）Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, et al: Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patient after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med 321: 56, 1989.
14）Hidano A, Yamashita N, Mizoguchi M, et al: Clinical, Histological and immunohistological studies of postoperative erythroderma. J Dermatol, 16: 20-30, 1989.
15）Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, et al: Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of direct donation from relatives（letter）. Transfusion 32: 691-693, 1992.
16）Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, et al: Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanes Red Cross PT-GVHD Study Group. Lancet 343: 700-702, 1994.
17）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9701－33．1997.
18）Klein HG: Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray（Gy）for an aging population. Transfusion 46: 878-880, 2006.
19）Akahoshi M, Takahashi M, Masuda H, et al: A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. Transfusion 32: 169-172, 1992.
20）Matsushita H, Shibata Y, Fuse K, et al: Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion associated graft-versus-host disease. Virchows Arch B Cell Patholo Incl Patholo 55: 237-239, 1988.
21）Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al: Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. N Engl J Med 330: 398-401, 1994.
22）Otsuka S, Kunieda K, Hirose M, et al: Fatal erythroderma（suspected graft-versus-host disease）after cholecystectomy; retrospective analysis. Transfusion 29: 544-548, 1989.
23）Yasukawa M, Shinzaki F, Hato T, et al: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. Bri J Haematol 86: 831-836, 1994.
24）田山達也：照射血液の有効性、十字猛夫、伊藤和彦編著、輸血後GVHD)、金芳堂、京都、1994、165－176.
25）McGill M, Balakrishnan K, Meier T, et al: Blood product irradiation recommendations. Transfusion 26: 542-543, 1986.
26）Moroff G, Luban NLC: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion 32: 102-103, 1992.
27）Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone Marrow Transplantation. N Engl Med 292: 895-902, 1975.
28）Button LN, DeWolf WC, Newburger PE, et al:

The Effect of Irradiation on Blood Conponents. Transfusion 21: 419-426, 1981.
29) Duguid JKM, Carr R, Jenkins JA, et al: Clinical Evaluation of the Effects of Storage Time and Irradiation on Transfused Platelets. Vox Sang 60: 151-154, 1991.
30) Friedman KD, McDonough WC, Cimino DF: The effect of pre-storage gamma irradiation on post-transfusion red cell recovery. Transfusion 31: 50S 1991.
31) Kagen L, Gottshall JL, Weitekamp LA, et al: Gamma irradiation effects on stored red blood cells: an in vitro and in vivo study. Abstract of ISBT/AABB Joint Congress: 62, S250, 1990.
32) Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM: Evaluation of the red cell storage lesion after irradiation in filtered packed red cell units. Transfusion 31: 497-799, 1991.
33) Mintz PD, Anderson G: Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored blood cells: Annals of Clinical and Laboratory Science 23: 216-220, 1993.
34) Rock G, Adams GA, Labow RS: The effect of irradiation on platelet function. Transfusion 28: 451-455, 1988.
35) Holley TR, Epps DE, Havey RL, et al: Effect of high dose of radiation on human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and morphology. Am J Pathol 75: 61-72, 1974.
36) 松本光弘、奥村雅彦、長谷川浩典、長田広司：血液照射における医療機関へのアンケート調査および技術的ガイドライン．日本放射線技術学会雑誌　53（10）：1564-1587, 1997.
37) 自主点検の手引き．放射線障害防止中央協議会 ㈶原子力安全技術センター．東京．1992（11），18-113.
38) 放射線障害防止法．科学技術庁，東京．1957.
39) 放射線障害防止規則．科学技術庁，東京．1960.
40) 医療法施行規則第27条の2の規定に基づく放射線同位元素装備診療機器、平成5年11月15日厚生省告示第235号.
41) 鈴木元：放射線照射による血球の発癌性、十字猛夫・伊藤和彦編著、輸血後GVHD、金芳堂、京都、1994、177－183.

監修

日本輸血・細胞治療学会　輸血療法委員会
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　研究代表者　藤井　康彦
　輸血副作用把握体制の確立　特に免疫学的副作用の実態把握とその対応　研究代表者　髙本　滋

編集委員

藤井　康彦　（山口大学輸血部）
下平　滋隆　（信州大学輸血部）
田崎　哲典　（東京慈恵会医科大学輸血部）
星　　順隆　（東京慈恵会医科大学輸血部）
浅井　隆善　（千葉県赤十字血液センター）
松崎　浩史　（東京都赤十字血液センター）

執筆者一覧

髙本　　滋　（愛知医科大学医学部　輸血部、細胞治療センター）
藤井　康彦　（山口大学輸血部）
下平　滋隆　（信州大学輸血部）
加藤　栄史　（愛知医科大学医学部　輸血部、細胞治療センター）
浜口　　功　（国立感染症研究所　血液・安全性研究部）
田崎　哲典　（東京慈恵会医科大学輸血部）
石丸　　健　（北海道赤十字血液センター）
佐藤進一郎　（北海道赤十字血液センター）
百瀬　俊也　（日本赤十字社　血液事業本部　安全管理課）
松崎　浩史　（東京都赤十字血液センター）
岡崎　　仁　（日本赤十字社　血液事業本部　中央血液研究所）
浅井　隆善　（千葉県赤十字血液センター）
中島　文明　（日本赤十字社　血液事業本部　中央血液研究所）
名雲　英人　（東京都赤十字血液センター）
松林　圭二　（北海道赤十字血液センター）
紀野　修一　（旭川医科大学病院　臨床検査・輸血部）