

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2009.06) 54巻1号:16～21.

外科領域におけるリスクマネジメント
—血液製剤とそのリスク—

紀野修一

外科領域におけるリスクマネージメント — 血液製剤とそのリスク —

紀野 修一

要 旨

血液製剤のリスクは感染性リスクと非感染性リスクに大別される。リスク回避法として、製剤の安全性向上と製剤の適切な使用があげられる。死亡率の高い輸血副作用として、ABO 不適合輸血と輸血関連急性肺障害 (TRALI) が重要である。血液製剤の感染リスクは格段に低くなったが、いまだゼロになっていない。病原体不活化が検討されているが、実現までに克服すべき課題は多い。輸血は頻繁に行われる移植医療であるため、受血者に何らかの免疫反応が引き起こされる。術後の癌再発や創感染、心筋梗塞発生などに対する影響が検討されているが、一定の結論は出ていない。出血性ショックや術中大量出血に的確に対応するためには院内システムの構築が必要で、危機的出血発生時には、危機的出血への対応ガイドラインに則った対応が求められる。血液製剤使用時には、リスクとベネフィットを比較考慮し、エビデンスに基づいた血液製剤使用を目指すことが必要である。

Key Words : ABO 不適合輸血, 輸血関連急性肺障害 (TRALI), 輸血による感染症伝播, 輸血による免疫修飾, 危機的出血への対応

輸血のリスク

輸血はヒトの血液を原料としているので、バッグ内には血液細胞、抗原・抗体、病原体、化学物質などが含まれ、それらが体内に侵入することによる様々なリスクが存在する。リスクは、感染性リスクと非感染性リスク分けられ、その比は1:100~1000程度とされる。後者は免疫性と非免疫性リスクに細分され、表1に示すような副作用があげられる¹⁾。輸血のリスクを回避するためには、ハード面では血液製剤の安全性を高めることになるが、高コストである(表2)。ソフト面では血液製剤を使わない、もしくは節減すること

でリスクは低減でき、低コストである。

重篤な急性輸血副作用のリスク

英国の血液監視システムとして有名な SHOT (Serious Hazards of Transfusion) の1996年から2007年までの集計結果では²⁾、輸血が原因の死亡例は115例で、原因別には輸血関連急性肺障害 (Transfusion-related acute lung injury; TRALI) (40例)、不適合輸血(24例)、輸血後24時間以内に発生したアナフィラキシーなどの急性反応(14例)、移植片対宿主病 (Graft versus host disease; GVHD) (13例)、敗血症を含む感染症(12例)の順であった。ICU管理を要する重篤例は376例で、TRALI(133例)、不適合輸血(107例)が2大原因であり、敗血症を含む感染症(43例)、遅発性溶血反応(34例)がそれらに続いていた。

旭川医科大学病院臨床検査・輸血部

本論文の要旨は、平成21年1月17日に行われた日本外科学会北海道地区生涯教育セミナーにおいて講演されたものである。

表1 非感染性輸血副作用

免疫性 (Immune-mediated)

- ・輸血関連急性肺障害 (TRALI; Transfusion related acute lung injury)
- ・移植片対宿主病 (GVHD; Graft-versus-host disease)
- ・輸血による免疫変調 (TRIM; Transfusion related immunomodulation)
- ・輸血後紫斑病 (Posttransfusion purpura)
- ・同種免疫 (Alloimmunization)
- ・溶血反応 (Hemolytic reactions)
- ・非溶血性発熱反応 (Febrile nonhemolytic reactions)
- ・アレルギー反応 (Allergic reactions)
- ・じんましん (Urticarial reactions)
- ・アナフィラキシー反応 (Anaphylactic reactions)

非免疫性 (Non-immune-mediated)

- ・輸血ミス (mistransfusion)
- ・循環過負荷 (TACO; Transfusion associated circulatory overload)
- ・代謝異常 (Metabolic derangements)
- ・輸血の不足、過剰 (Under or over-transfusion)
- ・非免疫性溶血 (Nonimmune hemolysis)
- ・鉄の負荷 (Iron overload)

文献¹⁾を和訳し一部改変

表2 輸血のリスクを回避する方法

- | | | |
|---|---|------|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ハード：血液製剤の安全性をあげる <ul style="list-style-type: none"> — NAT (核酸増幅検査) — 白血球除去 — 病原体の不活化 — 抗原性減弱 or 消失 — その他 | } | 高コスト |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ソフト：血液製剤を使わない。節減する。 <ul style="list-style-type: none"> — 医療従事者の教育・啓発 — ガイドラインの遵守 — 血液事業の実情認識 — その他 | } | 低コスト |

The best transfusion is no transfusion.

ABO 血液型不適合輸血では、輸血開始後まもなく、輸注路静脈から腋窩にかけての熱感が出現し、悪寒戦慄、発熱、不穏状態、胸内苦悶、呼吸困難、胸痛、腹痛、腰痛、悪心、嘔吐、失禁などの症状を呈する。血管内溶血の結果、血色素尿症を認め、やがて血圧低下・ショック状態になり適切な処置がとられないと死に至る。特に麻酔下や人工呼吸管理などで意識のない患者では症状が出現しにくく、血圧低下と DIC による出

血症状、血色素尿症が初発症状となる。ABO 血液型不適合輸血が疑われたら、直ちに輸血を中止し補液を開始する。この時、患者に留置されている針は抜かずに、輸血セットを針刺入部に最も近い部分で外し、補液ルートを確認する。そして速やかに ICU に収容し全身管理を行う。また、患者から採血、採尿を行い、輸血した血液バッグと共に輸血部門に提出し、原因を究明する。ABO 血液型不適合輸血は、輸血を接続する直前のチェックが重要で、コンピュータシステムを用いた照合や 2 名以上でダブルチェックすることが不可欠である。

TRALI は、輸血中もしくは輸血後 6 時間以内（多くは 1 時間以内）に起こる非心原性の肺水腫を伴う呼吸困難を呈する、重篤な非溶血性副作用である。低酸素血症、胸部 X 線写真上の両側肺水腫のほか、発熱、血圧低下をとまなうことがある。原因は血液製剤中および受血者血中の抗白血球抗体と考えられている。発生頻度は低い（米国では輸血患者あたり約 0.16%）が、輸血副作用による死亡原因としては順位が高い。診断は、輸血後 6 時間以内に発症した急性呼吸不全（低酸素血症：PaO₂/FiO₂<300 or SaO₂<90%）で、胸部 X 線写真で両側性の浸潤影を認め、心原性肺水腫や他の原因に起因する ARDS 様病態を除外することで行う。とくに輸血による循環過負荷に起因する心不全（Transfusion associated circulatory overload; TACO）との鑑別が重要で、TRALI では中心静脈圧の上昇が見られない。治療の第一は輸血を中止することである。低酸素に対しては酸素療法を行い、必要に応じ人工呼吸管理を行う。血圧低下に対しては昇圧剤を用いる。ステロイドパルス療法の効果は明らかでない。適切な治療がなされれば、多くの症例は 48 時間以内に回復する。

感染症伝播のリスク

輸血によって伝播する病原体として、マラリア、トリパノソーマ、トキソプラズマなどの原虫、梅毒、エルシニア菌、セラチア菌、ブドウ球菌などの細菌、B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、E 型肝炎 (HEV)、ヒト後天性免疫不全症ウイルス (HIV) などのウイルス、プリオンなどがある。輸血による感染リスク低減のため日本赤十字社は多くの対策を実施してきた。とくに、献血者の肝炎ウイルス血清学的検査や核酸増幅検査を取り入れることで、輸血後肝炎はほぼ皆無にな

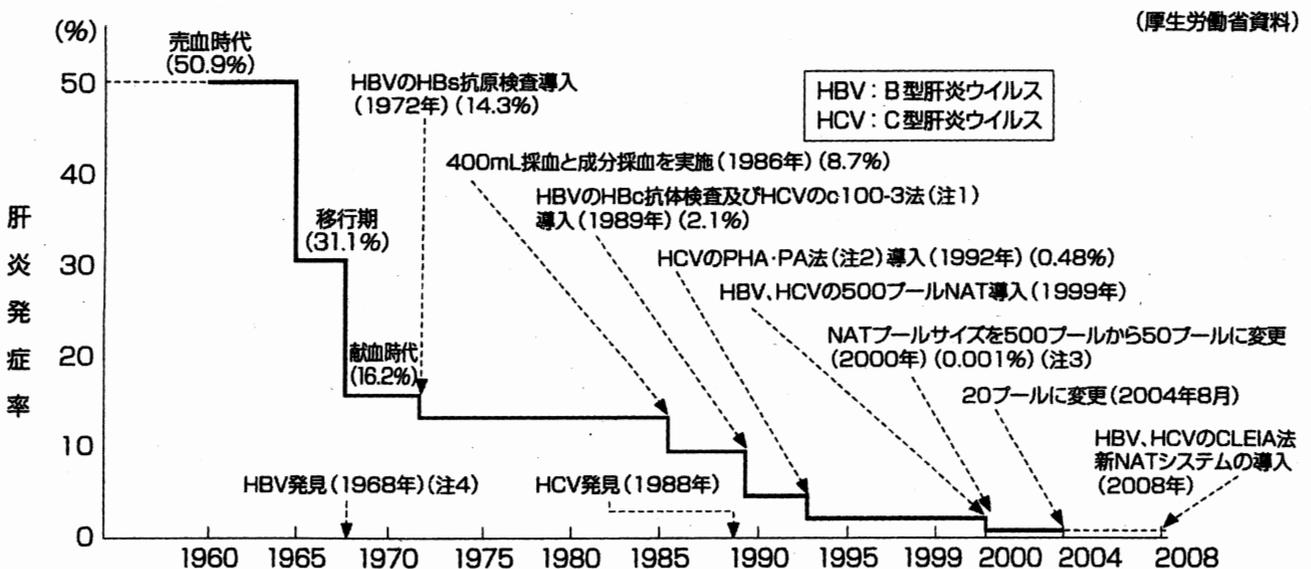
り、日本の輸血用製剤の安全性は世界のトップクラスに位置するものとなった(図1)。輸血のさらなる安全性確保のため製剤の不活化技術導入が検討されているが、安全性確認やコスト、赤血球製剤に対する不活化技術が未開発であるなどの問題があり、その実現にはまだ時間を要する。

日本赤十字社の発行する輸血情報をもとに2004年から2007年までの4年間の輸血による感染症例を集計すると、輸血によるウイルス伝播は、HBV: 50件、HCV: 3件、HEV: 4件、パルボウイルス B19: 4件確認されている。年間の輸血患者数を100万人と仮定した場合、年間15人の輸血によるウイルス感染が発生していることになる。また、細菌感染症はブドウ球菌が2件、エルシニアエンテロコリチカ菌が2件確認されている。輸血による感染伝播を減らすための医療者の取り組みとしては、血液製剤を適正に使用することや血液製剤をなるべく使わないような方策を立て実践することがあげられる。また、輸血を要する予定手術患者において、自己血輸血を積極的に導入することが重要である。このような取組は、blood conservation,

blood management という概念でまとめられ、欧米では麻酔科医、外科医を中心として学会が組織されている。

同種移植による免疫修飾リスク

輸血は最も頻繁に行われる移植である。したがって、同種の血液細胞が体内に入ることによる様々な免疫反応が引き起こされる。赤血球輸血では不規則抗体を産生し、次の輸血から抗原陰性血を要することがある。血小板輸血では抗HLA抗体を産生し、HLA適合血小板が必要になることがある。頻度は少ないがIgAやハプトグロビンなどの血漿蛋白を先天的に欠損する患者では、対応抗原に対する抗体産生のため、血漿輸血によりアナフィラキシー反応を起こすこともある。また、放射線照射により現在では発生が認められないがGVHDが発生したり、輸血用製剤中に含まれる白血球により免疫変調をきたすことがある。1973年 Opelzらは腎移植において大量輸血群では無輸血群に比べ有意に移植腎生着率が高かったと報告した³⁾。その後、輸血の免疫系に対する影響が、手術後の癌再発、手術後の創感染などで検討されているが、未だ明らかな結



注1) C型肝炎ウイルス発見後早期に開発されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第1世代検査法)

注2) 特異性・感度が改善されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第2世代検査法)

注3) 全国の推定輸血患者数のうち、保管検体による個別NATなど、詳細な検査で感染の可能性が高いと判断された件数で試算。

注4) 1963年にBlumbergは、オーストラリア原住民の一人の血清が、たびたび輸血を受けている患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを見出し、オーストラリア抗原と名付けた。1968年には、Prince、大河内がそれぞれ独立して血清肝炎と密接な関係のある抗原を発見し、それがオーストラリア抗原と同じであることが確認されたため、HBs抗原として統一された。

※「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書(1993.4~1996.3)一部改変を基に厚生労働省作成

平成20年版血液事業報告書(厚生労働省医薬食品局血液対策課)から引用

図1 日本における輸血後肝炎発症率の推移

平成20年版血液事業報告書(厚生労働省医薬食品局血液対策課)から引用

論はでていない。最近、輸血そのものが患者の予後に影響を与える独立因子であるとする報告が散見される⁴⁾。

危機的出血に対する対策

輸血の原則は ABO 血液型が同じ血液を用いることであるが、血液型不明の出血性ショック患者が搬送された場合や、術中大量出血により同型血液のストックがなくなり供給が間に合わない場合がある。日本麻酔科学会では毎年麻酔関連偶発症に関する全国調査を行っている。第2次麻酔関連偶発症例調査では約520万件の麻酔症例が登録され、その0.25%にあたる約13000例に心停止、高度低血圧などの危機的偶発症が発生していた。そして、これら症例の37.5%は不幸の転帰をとっていた⁵⁾。死亡原因の第一位は術前からの出血性ショック(32.9%)、第二位は術中大出血・循環血液量低下(17.2%)であり、死亡原因の約50%に出血が関与していた⁵⁾。術中偶発症発生に関与した人為的因子の中で外科サイドに関わるものとして、術前合併症としての出血性ショックでは手術適応決定の遅れ、手術の問題が、手術が原因の大出血では癒着や浸潤などの不可抗力、外科医の判断や手技上の問題があげられている⁶⁾。また、術中出血死をきたした症例に関しては、外科医、麻酔科医の約半数は術前から大量出血の可能性を予測しており、75%の症例では輸血路確保、急速輸血準備体制が取られていた。このように十分な準備がとられていたにもかかわらず、予見できない大量出血に伴う死亡例が発生している。

このような背景から、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会では2007年に「危機的出血への対応ガイドライン」を公表した⁷⁾。このガイドラインでは、危機

的出血発生に備えて院内体制整備を行うこと、危機的出血発生時にはコマンダーを中心とした指揮命令システムを確立するよう求めている(図2)。また、コマンダー、外科医、麻酔科医、輸血部門、看護師、臨床工学士それぞれの役割や、緊急時の適合血選択方法についても記載されている。

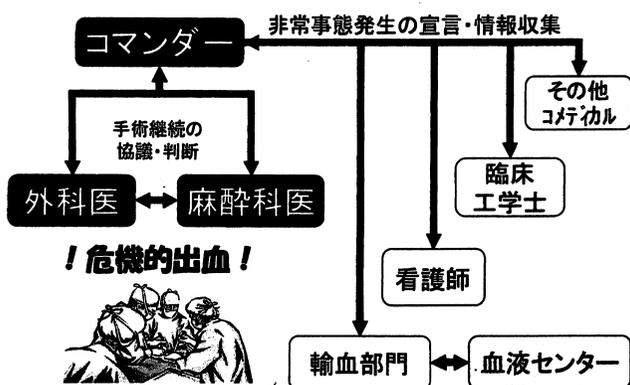
血液製剤の使用とエビデンス

1) 赤血球輸血のエビデンス

1999年、Canadian Critical Care Trial Group から救急医療における輸血の必要性についての多施設共同研究結果が報告された⁸⁾。この研究では、循環血液量が保たれているヘモグロビン濃度9.0g/dL以下のICU入室後72時間以内の患者838名を、赤血球輸血非制限群(目標ヘモグロビン濃度10.0~12.0g/dlとなるように輸血を行う)と赤血球輸血制限群(輸血開始ヘモグロビン濃度を7.0g/dlとし、目標ヘモグロビン濃度7.0~9.0g/dlに制限)の2群にわけ、30日後の死亡率を比較した。30日後の全死亡率は非制限群23.3%、制限群18.7%で、非制限群の方が高かったが有意差はみられなかった(p=0.11)。APACHE II scoreが20未満の群と50才以下の群では死亡率は制限群の方が有意に低値であった。これらの成績から、赤血球輸血を制限した群では制限しなかった群に比べ、30日後の予後は同等かそれ以上であると結論された。この報告を含め、消化管出血、心血管外科手術、整形外科手術を対象とした赤血球輸血開始ヘモグロビン濃度の設定と30日後の死亡率に関するメタアナリシスの結果では、赤血球輸血の制限と死亡率は関連しないとされている⁹⁾。

2) 新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma; FFP) 輸血のエビデンス

血液製剤の使用指針¹⁰⁾では、FFPの使用目的を血漿因子の欠乏による病態の改善、特に凝固因子を補充することにより、出血の予防や止血の促進効果(予防的投与と治療的投与)をもたらすことにあるとされている。凝固因子補充を目的とした使用のリスクは許容されるが、現在でも循環血漿量補充などリスクを考慮しない不適切な使用がみられる。FFP使用による最大のリスクはTRALIである。TRALIは製剤中の抗白血球抗体が原因といわれており、FFP使用にあたってはその発症を常に念頭に置く。出血のない凝固異常(PT-INRが1.5以上)を伴う内科的救急患者の後方視的コ



ホート研究では、FFP 使用群では非使用群に比べ新たな肺障害の発生率が有意に高く、肺障害発生例のリスクファクターの第一位が FFP 使用群輸血であったと報告されている¹¹⁾。また、集中治療室における非出血患者に対する FFP 輸血に関連する文献のレビューでは、ルーチンに行われる凝固機能検査では出血の予測ができないこと、FFP 輸血は限定的な効果しかなく肺障害や肺水腫を含む有害事象をともなうこと、FFP 輸血は出血のリスクを改善しないことなどが述べられ、制限のない FFP 使用は好ましくないとされ、無作為試験の実施が提言された¹²⁾。

3) アルブミンのエビデンス

1998年、Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers により、救急医療におけるアルブミンの救命効果のメタアナリシスが報告された¹³⁾。彼らは、循環血液量減少、熱傷、低アルブミン血症患者において、アルブミン使用群と非使用群（アルブミンを使用せずに主として電解質輸液を用いた群）を無作為に振り分けた24の報告を分析した。そして、アルブミン使用群では死亡に対する相対危険度が1.68倍になること、アルブミン使用群の死亡リスクは6%上昇することを見だし、重症患者へのアルブミン使用は早急に再検討を要すると結論した。この結果をうけて、オーストラリアとニュージーランドのグループは集中治療室における循環血液量が減少した重症患者における輸液剤の死亡率への影響を多施設無作為化二重盲検試験で検討した¹⁴⁾。全16施設が研究に参加し、循環血液量減少に対し、生理食塩水を用いた群と4%アルブミンを用いた群に分け、28日以内の死亡率を検討した。そして、両群の28日死亡率は同等で、生存率、新規単一臓器または多臓器不全を発症した患者数、ICU 滞在日数には有意差がなかったと報告した。この研究ではアルブミン使用の不利益は証明されなかったが、生理食塩水のような安価な代替輸液と比較してアルブミンによって循環血液量減少患者の死亡率が低下することを示すエビデンスは認められなかった。この研究の事後解析では、頭部外傷患者に限ってみるとアルブミン使用群で2年生存率が有意に低いことが報告されている¹⁵⁾。

ま と め

これまで、血液製剤の使用については、単なる使用者の経験に基づいて、その適応及び血液製剤の選択あ

るいは投与方法などが決定され、しばしば不適切な使用が行われてきたことが問題としてあげられてきた¹⁰⁾。また、血液製剤の使用にはリスクをともなう。したがってわれわれは、血液製剤のリスクとベネフィットを比較考慮し、エビデンスに基づいた血液製剤使用を目指すことが必要である。

文 献

- 1) Hillyer CD, Blumberg N, Glynn SA, et al. Transfusion recipient epidemiology and outcomes research: possibilities for the future. *Transfusion* 2008; 48: 1530-1537.
- 2) The Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Annual Report 2007. <http://www.shotuk.org/SHOT%20Report%202007.pdf> (2009年5月現在)
- 3) Opelz G, Senger DPS, Mickey MR, et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253.
- 4) Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21: 664-668.
- 5) 川島康男, 入田和男, 森田潔, 他. 本邦手術死の二大主原因としての出血性ショックの術前状態及び術中大量出血についての統計的研究. *日本輸血学会誌* 2005; 51: 23-31
- 6) 入田和男, 川島康男, 森田潔, 他. 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査2003の集計結果. *麻酔* 2005; 54: 77-86.
- 7) 社団法人日本麻酔科学会, 有限責任中間法人日本輸血・細胞治療学会. 危機的出血への対応ガイドライン. <http://www.yuketsu.gr.jp/information/2007/kikitekiGL2.pdf> (2009年5月現在)
- 8) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-417.
- 9) Carson JL, Hebert P. Anemia and red blood cell transfusion. In: Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, et al. ed. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine 3-rd ed.* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 149-164.
- 10) 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 血液製剤の使用指針 (改定版). 薬食発第0220002号, 平成21年2月20日.
- 11) Dara SI, Rana R, Afessa B, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2667-2671.
- 12) Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care

- unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006 ; 34[Suppl.] : S170-S173.
- 13) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998 ; 317 : 235-240.
 - 14) The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2247-2256.
 - 15) The SAFE Study Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 874-84.

Summary

The risks of transfusion of blood products

Shuichi KINO

Department of Medical Laboratory and Transfusion Service
Asahikawa Medical College Hospital

Blood transfusion has many risks. Transfusion risks are

classified into infectious and non-infectious types. To overcome these risks, it is necessary both to produce a safer product and to learn the appropriate use of blood products. We have to know at least two lethal transfusion adverse reactions. One is ABO mismatched red cell transfusion, and the other is transfusion-related acute lung injury (TRALI). Although the infectious risk of blood products has lowered markedly, its incidence has not reached zero yet. Pathogen-inactivation technology is considered to eliminate infectious risks, but there are many problems with it. Because allogenic blood transfusion is a kind of transplantation, we have to learn about immunological responses to transfusion. Recently, allogenic blood transfusion seems to be an independent risk factor for adverse outcomes, including an increasing risk of cancer recurrence, postoperative surgical site infections, myocardial infarction, etc. Establishment of an in-hospital procedure for urgent blood transfusion is necessary to manage patients with massive intra-operative bleeding and/or hemorrhagic shock. Evidence about the merits and demerits of blood products has accumulated. We have to learn to use blood products appropriately based on scientific evidence. In addition, we should prescribe blood products comparing both the risks and benefits of patients.