

AMCoR

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

臨床病理レビュー (2010.01) 145号:40~46.

【臨床検査Yearbook 2010 臨床に役立つ検査のポイント
免疫血清・輸血・移植医療の検査】

輸血検査

輸血副作用の監視体制

—輸血遡及調査—

紀野修一

臨床検査 Yearbook2010

臨床に役立つ検査のポイントー免疫血清・輸血・移植医療の検査ー

■和文表題

輸血副作用の監視体制 ～輸血遡及調査～

■英文表題

Look-forward and look-back observation of transfusion-related adverse events

■著者名

紀野修一

Shuichi Kino MD, PhD

■所属

旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

Department of Clinical Laboratory and Blood Center,
Asahikawa Medical College Hospital

■キーワード

- 1) 輸血副作用の症候と診断
- 2) 輸血副作用の監視体制
- 3) 輸血前後の感染症検査
- 4) 遡及調査

■和文要旨

輸血副作用には、輸血開始直後に発生するものから輸血後長期間経て初めてその発生が確認できるものまで含まれる。輸血開始から輸血後数日以内に発生する副作用は注意深い患者観察により容易に発見でき、原因製剤の確保も可能であるため輸血との因果関係を調査判断しやすい。しかし、輸血後数ヶ月以上経てから発生する副作用と輸血の関連性を明らかにすることは難しい。そのためには輸血を受けた患者を未来に向けて前向きに追跡し、何らかの副作用が発生した時に過去に遡って輸血との関係を調査できる体制を作る必要がある。

■本文

はじめに

輸血には多くの副作用がある。感染性副作用の代表である輸血後ウイルス肝炎発生頻度は、国や日本赤十字社の努力によりゼロに近づいてきている。しかし、肝炎ウイルス以外の感染症が輸血により伝播した際の対応に関しては十分な対応策は示されていない。非感染性副作用についてはその種類により発生頻度や重症度に差を認めるが、これらの副作用を統一された基準で把握しその発生状況をモニタする体制も十分にはとられていない。本稿では、現状の輸血管理体制の中で、どのようにして輸血副作用を監視し対応していくべきかについて述べる。

1. 輸血により生ずる副作用

輸血用血液製剤はヒトの血液を原料としている。血液バッグの中には、ヒト由来の血液細胞、蛋白質成分、時に病原体などが含まれ、輸血によりそれらは体内に侵入する。輸血中に含まれる血液細胞や蛋白質成分は輸血された人にとっては異物であるため、何らかの生体反応を引き起こされる。また、バッグ内には検査をすり抜けた病原体や未知の病原体が含まれている可能性があり、輸血による感染伝播が起こる可能性もある。

輸血による副作用は、感染性副作用と非感染性副作用に大別され、後者は免疫性のものと非免疫性のものに分けられる(表1)¹⁾。また、赤血球製剤の保存期間と患者予後の関係や免疫変調など、最近になって議論され始めた今後の検討が必要な副作用も存在する。

副作用のリスクはその種類により異なる。日本赤十字社から発行されている輸血情報の数値をまとめると^{2),3),4),5),6)}、2004年から2008年までの5年間に輸血によるウイルス伝播が証明された受血者は67名(B型肝炎ウイルス(HBV):54例、C型肝炎ウイルス(HCV):3例、E型肝炎ウイルス:6例、パルボウイルスB19:4例)であり、1年間の受血者を約100万人と推定すれば、年間に13~14名に輸血によるウイルス伝播が生じている。また、細菌感染が特定できた事例は5例(黄色ブドウ球菌:2例、エルシニアエンテロコリチカ菌:

表 1

2例，G群連鎖球菌：1例）で，毎年約1名に輸血による細菌感染症が発生している。

一方，非感染性の急性溶血性副作用であるABO血液型不適合輸血は20万回の輸血に1回の頻度で発生し，300万回に1回の頻度で死亡例が発生していると報告されている⁷⁾。日本赤十字社に報告された副作用の集計結果では⁸⁾，製剤種により発生頻度に差があるが，蕁麻疹などが2千5百～2万回の輸血に1回，アナフィラキシー様反応・ショックが6千～6万7千回に1回，発熱反応が1万3千～11万回に1回，呼吸困難が1万1千～11万回に1回，血圧低下が7万5千～23万回に1回，輸血関連急性肺障害(Transfusion-related acute lung injury；TRALI)が5万～15万回に1回とされている。これらの副作用発生頻度は日本赤十字社への自主報告例を元に算出されているため，軽微な副作用の頻度は実際にはその数倍から数十倍あるといわれている。

2. 輸血副作用の監視体制

輸血が使われるまでには，製剤の安全性確保のために様々な方面から数多くのチェックが行われる(図1)⁹⁾。わが国では，輸血用血液を採血できる事業者は日本赤十字社のみである。同社では血液の安定供給を維持するために供血者を募っている。供血を目的として血液センターを訪れた人(供血者)には問診，ヘモグロビン値測定，医師の診察が行われ，供血者としての適否が判断される。このステップは採取された血液の安全性確保のみならず，供血者の健康被害を防ぐためにも重要である。この段階をパスした供血者から採血が行われ，ただちに白血球が除去される。採取された血液の一部で生化学的検査とHBV，HCV，ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1,2)などの病原体検査が行われ，これらの検査に合格した血液が輸血に用いられる。製造された血液は血液センターで保管され，医療機関からの発注に応じて供給される。

図 1

医療機関では，輸血を要する患者の担当医師が適応となる製剤種と必要量を判断し，輸血部門に輸血払い出しを指示する。輸血部門ではその指示に基づき血液センターに製剤を発注，病院に配送された血液は一時的に輸血部門に保管される。そして製剤登録などの事務手続きや交差適合試験などの検査を行ったのち，使用部署に払い出される。使用部署では払い出された製剤が該当する患者のために用意されたものであることを確認してから使用する。輸血開始から終了後数時間までは患者の状態を注意深く観察し，有害事象が発生した時には速やかに適切な処置をとる。このように輸血副作用予防やその早期発見への対策は血液製剤の流れ(transfusion chain)に沿う前方視的監視であり，輸血副作用が発生してから原因を究明して行く調査は遡及調査と呼び後方視的監視になる。

3. 時間軸からみた輸血副作用とその対策(図2)

1) 輸血開始から輸血後数時間～1日以内に発生する副作用(周輸血期副作用)

図 2

周輸血期の副作用には、急性溶血性副作用（Acute hemolytic transfusion reaction; AHTR）、敗血症、アナフィラキシー反応、TRALI、輸血関連循環負荷（Transfusion associated circulatory overload; TACO）など患者生命を脅かす重篤な病態が含まれる。これらの共通項は、そのほとんどが輸血開始後数時間以内に発生することである。ABO血液型不適合輸血に代表されるAHTRのリスクをゼロにするためには、'wrong blood' eventsが発生しないような院内輸血実施体制、たとえば臨床検査技師による輸血検査の24時間化、輸血検査用検体の取り違え防止、コンピュータを用いた輸血接続時照合などを確立することである。敗血症、アナフィラキシー反応、TRALI、TACOなどの副作用を早期に発見し治療に結びつけるためには、輸血開始から終了後数時間に及ぶ綿密な患者の観察が必要である。患者に何らかの異常を認めた際には、ただちに担当医師へ報告し、指示に従い対処しなければならない。そのためには、輸血に関わる職種間で副作用の症候を共通の言葉で表現し客観的にその病態を診断できることが必要である（表2）。高本らの研究班では、17の輸血副作用に関係する症候項目から輸血副作用を診断するためのマトリックスを作成し公表している¹⁰。今後、このマトリックスが輸血副作用の発見と診断に臨床応用され、全国統一基準での副作用登録と発生状況の解析がなされることが期待される。また、医療機関においては発生した副作用と輸血との因果関係を調べるため、原因製剤を確保できる体制を構築することも必要である。

表 2

2) 輸血後約1ヶ月以内に発生する副作用（短期副作用）

遅発性溶血性副作用(Delayed hemolytic transfusion reaction; DHTR)、新たな不規則抗体産生、移植片対宿主病(Graft versus host disease ; GVHD)などが含まれる。DHTRを完全に防ぐことはできないが、過去の輸血歴や検出されたことのある不規則抗体名を記した不規則抗体カードを発行し受血者に携帯して貰うことでリスクの軽減は可能である¹¹。抗体スクリーニングで確認できなかった不規則抗体が輸血によって再産生されたり、新たな不規則抗体を産生する可能性があるため、交差適合試験用の検体は輸血予定3日以内に採取したものを用いる。GVHDは放射線照射製剤を用いることで予防できる。

3) 輸血後数ヶ月以内に発生する副作用（中期副作用）

この期間に発生する副作用として、輸血後肝炎・輸血後HIV感染などの感染症伝播が相当する。2004年9月に改正された輸血療法の実施に関する指針（厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第0917005号）では、ウインドウ期供血者からの血液を用いた受血者の早期発見・治療のため、医師が感染リスクを考慮して輸血前・輸血後に肝炎ウイルスマーカーとHIV抗体検査を行うことが勧奨された。その半年後には血液製剤等に関する遡及調査ガイドラインが公表され、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前検体を1ml程度（2008年12月に高感度核酸増幅検査に対応するため2mlに改正）、-20℃以下で3か月以上可能な限り、2年間を目安に、保管することが望ましいとされた。

輸血による肝炎ウイルスやエイズウイルス伝播を早期に発見するためには、輸血後感染症検査実施率を向上させることが重要である。また、供血者情報を起点とする遡及調査に対応するためには、受血者の輸血前血液検体を保管しておく必要がある。全国規模のアンケート調査結果では輸血前検体保管は多くの施設で実施されているが、輸血後検査の実施率は低いことが明らかになっている^{12),13)}。

当院における輸血前後の感染症検査の流れを図 3 に示す¹⁴⁾。輸血前には輸血療法の実施に関する指針の説明と同意の項に記載されている内容について、受血者に説明し同意を得る。その後、輸血前検査項目をセット化した検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、HCVコア抗原、HIV抗体）を行う。輸血前検体として毎回の交差適合試験の残余血漿を核酸同定検査に対応できる容器に採取し、凍結保管する。最終輸血から 2 ヶ月以上経過した時点で、輸血後検査対象受血者に「輸血後感染症検査のおすすめ」を送付する。検査実施施設は当院に限定せず、近医やかかりつけ医も選択できる文面とし、担当医師宛には検査項目や保険請求に関する説明を記載している。当院で検査を受けた場合には検査結果を輸血部門から受検者宛に封書で通知している。なお、お知らせ送付時期に当院入院中の場合、主治医宛に輸血後検査オーダーを依頼している。継続して輸血を行っている患者に対しては、担当医が 3 ヶ月に 1 回程度輸血後検査をオーダーするようになっている。

図 3

4) 輸血後数ヶ月から数年以上経過して発生する副作用（長期副作用）

輸血による免疫変調が関与する事象¹⁵⁾やv-CJD（変異型クロイツフェルドヤコブ病）の伝播¹⁶⁾などが相当する。輸血により癌再発率が高くなる、癌患者や心臓手術患者の生命予後が不良になるといわれているがいまだはっきりしていない¹⁾。これらに対する明確なエビデンスを提示するためには受血者を長期にわたり追跡できる体制を構築することが必要と考えられる。v-CJDに関しては輸血による伝播が報告されているが、有効なスクリーニング体制はない。

おわりに

輸血副作用は輸血開始直後から輸血終了後かなり長い年月を経てから明らかになるものもある。周輸血期、短期、中期副作用を確実に監視するためには、輸血開始から輸血後感染症検査実施までの期間をしっかりとカバーできる院内体制作りが求められる。長期副作用に対しては医療機関の枠を超えた社会全体としての対応が必要であろう。

■ 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) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課. 献血血液の保管検体等にウイルス核酸が検出された症例 -2004年-. 輸血情報 0509-90. 2005.
- 3) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課. 献血血液の保管検体等にウイルス核酸が検出された症例 -2005年-. 輸血情報 0610-102. 2006.
- 4) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例-2006年-. 輸血情報 0707-108. 2007.
- 5) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例-2007年-. 輸血情報 0807-113. 2008.
- 6) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例-2008年-. 輸血情報 0908-120. 2009.
- 7) 藤井康彦, 松崎道男, 宮田茂樹, 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. 2007 ; 53 : 374-381.
- 8) 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-2006年-. 輸血情報 0707-109. 2007.
- 9) Sibinga CTS, Murphy MF. Hemovigilance: An approach to risk management in transfusion medicine. In *Transfusion therapy: Clinical principles and practice*, 2nd ed. Bethesda : AABB press, 2005. p 631-668.
- 10) 高本滋. 輸血副作用把握体制の確立ー特に免疫学的副作用の実態把握とその対策ー (H20-医薬-一般-009) 平成 20 年度報告書.
(2009年10月28日現在, 日本輸血・細胞治療学会ホームページに掲載されている.
http://yuketsu.gr.jp/public_comment/main.html)
- 11) 北澤淳一, 猪股真喜子, 山口千鶴, 他. 携帯「不規則抗体カード」が輸血副作用防止に有効であった1例. 日本輸血細胞治療学会誌. 2008 ; 54 : 503-506
- 12) 紀野修一. 当院における輸血前・輸血後感染症検査実施のための取組みと日本の現状. 医学のあゆみ. 2008 ; 225 : 610-611.
- 13) 輸血業務に関する総合的アンケート調査結果報告-輸血前後の感染症検査, 輸血前検体保存などについて-. http://www.yuketsu.gr.jp/information/2009/infectious_disease.pdf
(2009年10月26日現在)
- 14) 紀野修一, 友田豊, 伊藤喜久, 他. 旭川医科大学病院における輸血前・輸血後感染症検査の実施状況. 日本輸血細胞治療学会誌. 2009 ; 55 : 21-28
- 15) Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev.* 2007;21:327-348

16) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004; 363: 417-421

■図表の説明

表 1

輸血による副作用（文献¹⁾を引用して和訳）

表 2

輸血副作用の症状項目と診断項目表（文献¹⁰⁾より引用）

図 1

輸血副作用の監視体制（文献⁹⁾を引用して改変）

図 2

時間軸からみた輸血副作用とその監視体制

図 3

輸血前・輸血後感染症検査の流れ

感染性副作用 : i-SHOTs (Infectious Serial Hazard of transfusion)

非感染性副作用 ; Ni-SHOTs (Non-Infectious Serial Hazards of Transfusion)

－ 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 (TGVHD; Transfusion-associated 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)
- 輸血による循環過負荷 (TACO; Transfusion associated circulatory overload)
- 代謝性異常 (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)

－ 検討課題(Developing)

- 輸血と死亡率の関係
- 特殊な集団における輸血のリスク
- 小児の壊死性腸炎
- 放射線照射後のカリウムの影響
- マイクロキメリズム
- その他

A. 輸血副作用の症状項目

- | | |
|--|---|
| 1) 発熱(°C)
($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 上昇) | 10) 頭重感・頭痛 |
| 2) 悪寒・戦慄 | 11) 血圧低下
(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下) |
| 3) 熱感・ほてり | 12) 血圧上昇
(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の上昇) |
| 4) 掻痒感・かゆみ | 13) 動悸・頻脈
(成人:100/分以上) |
| 5) 発赤・顔面紅潮 | 14) 血管痛 |
| 6) 発疹・蕁麻疹 | 15) 意識障害 |
| 7) 呼吸困難
(チアノーゼ、喘鳴など) | 16) 赤褐色尿(血色素尿) |
| 8) 嘔気・嘔吐 | 17) その他 |
| 9) 腹痛・胸痛・腰背部痛 | |

上記症状の初発の発症時間(輸血開始後 分)

太字、イタリック項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

B. 輸血副作用の診断項目表

必須項目

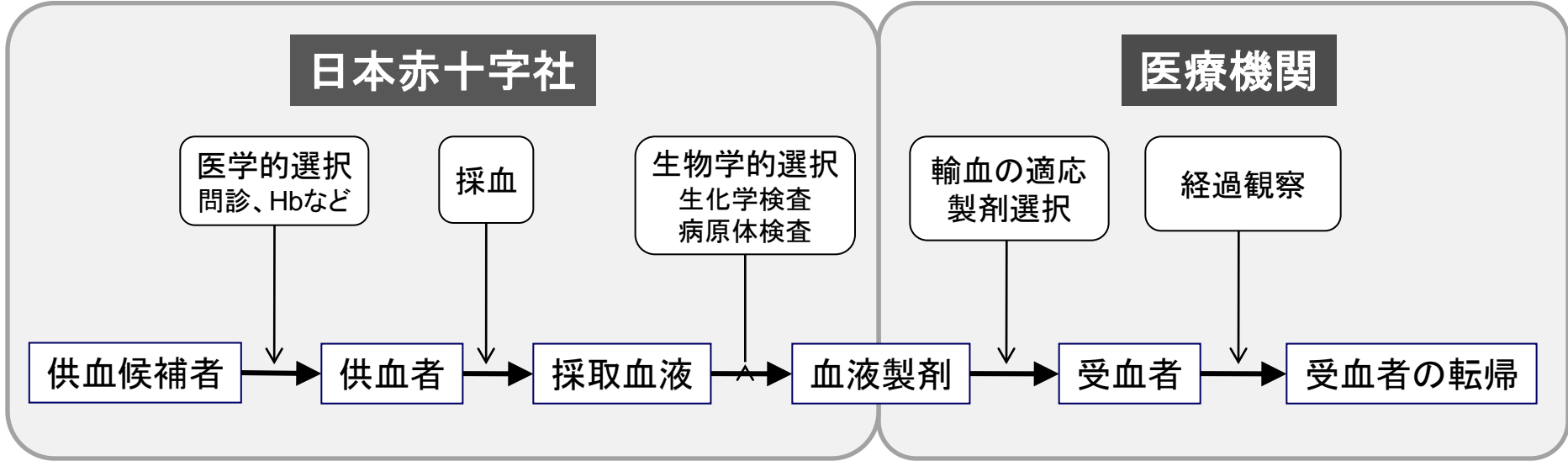
随伴項目

症状・症候項目	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	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						(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			

(A) Hb値低下($\geq 2\text{g/dL}$)、LDH上昇(≥ 1.5 倍)、ハプトグロリン値低下、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

輸血連鎖に沿った前方視的監視; look-forward



遡及による後方視的監視; look-back

