

「安全な輸血」

第8回

血液学を学ぼう！

◆ 安全な輸血を行うには、安全な血液製剤が必要



赤血球濃厚液



新鮮凍結血漿



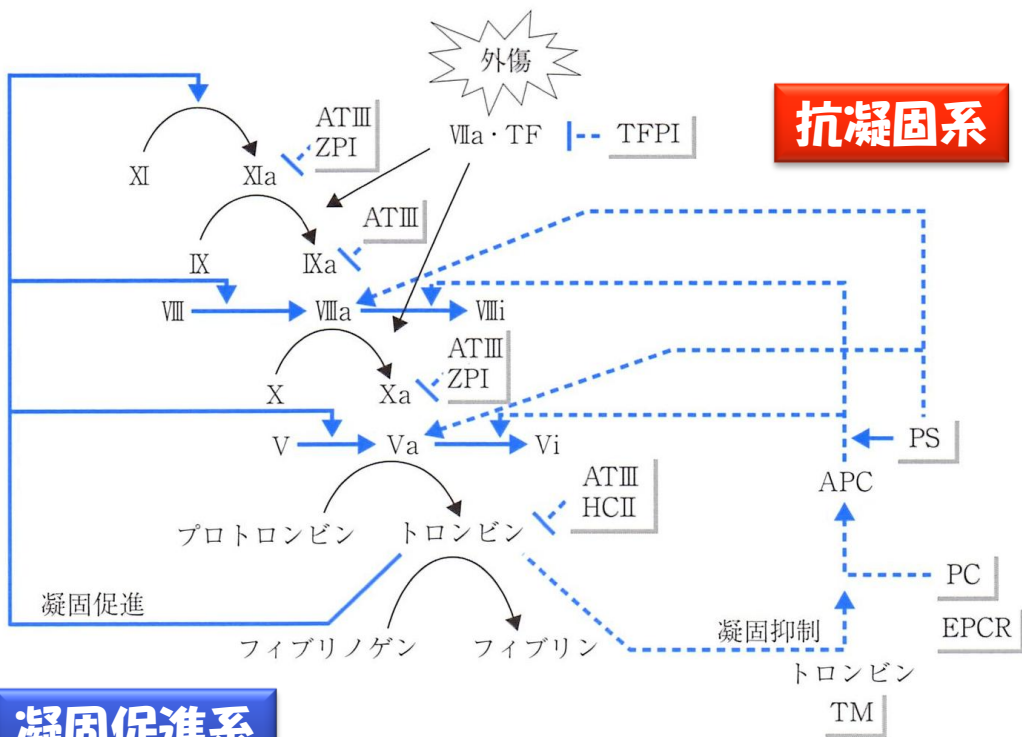
血小板濃厚液

- ① 凝固しない血液の供給
- ② 輸血後の感染症に対する対策
- ③ 白血球が原因の副作用に対する対策
- ④ 血漿成分が原因の副作用に対する対策
- ⑤ 細菌の混入に対する対策
- ⑥ 輸血後GVHDを未然に防ぐ

血管内を流れている血液はなぜ固まらないのか？

凝固反応は損傷部位のみで起こる

凝固反応は、多くの**凝固阻害因子**によって制御されている。
この働きによって損傷部位のみで局所的に起こる。



凝固阻止因子

アンチトロンビンによる凝固阻害



ATは**血管内皮細胞**上のヘパリン様物質に結合することで活性化



活性化ATはトロンビンや第IX～XII因子などの凝固因子に結合して反応を阻害する

プロテインCによる凝固阻害

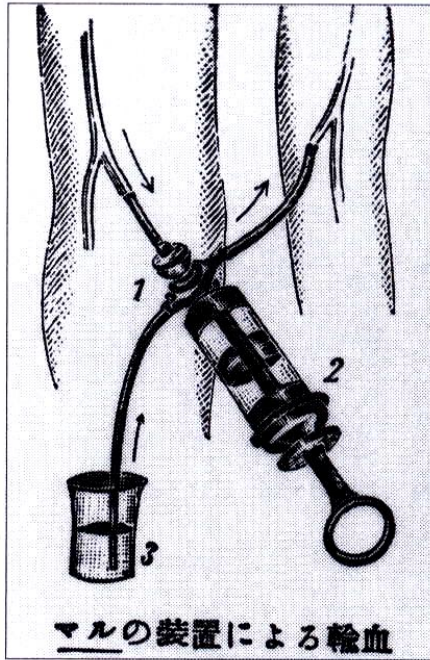


血管内皮細胞上のトロンビン・トロンボモジュリン複合体によりプロテインCが活性化される



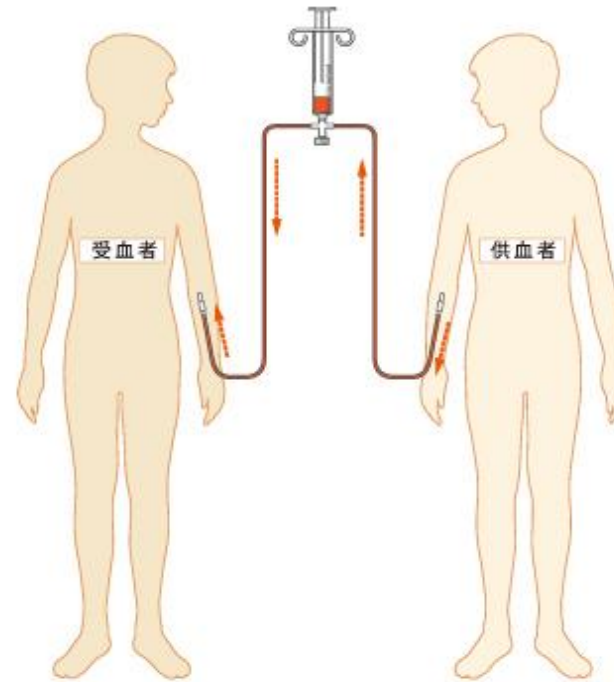
活性化されたプロテインCはプロテインSを補酵素として第V、第VIII因子分解し不活化する

⇒ 血液は体外にでると凝固する



▲ Marrの装置による直接輸血(1926), 広瀬信善著
「輸血法」、金原書店、昭和3年3月25日、54頁、
第37図

○ arm-to-arm輸血法の概念図(例)



- 供血者と受血者を並べて行うarm-to-arm(腕から腕へ)という手法が一般的であった。
- しかし、時間の経過とともに血液が凝固するという事実は変えられず、十分な輸血量を確保するのは難しかった。
- 装置の内部で血液凝固が起き始めると、輸血を中止するしかなかった。
- 血液凝固の問題が解決されない限り、輸血学の進歩は望めない状況に陥っていた。

抗凝固剤 「クエン酸ナトリウム」

- ◆ 1910年頃、アメリカ・ニューヨークの病院に勤める生理学者、**リチャード・ルーイソン**は、輸血の現状を変えたいと考えていた。当時の輸血は、血液を提供する者と受ける者を並べ、注射器やゴム管を使い、大急ぎで腕から腕へと輸血する方式だった。どんなに急いでも、血液は数分で固まり始めてしまう。このため、満足な輸血量を確保できなかった。
- ◆ ルーイソンは、「急いで輸血するのではなく、血液の凝固を止めればいいのではないか」と考えた。彼が目をつけたのは、血液検査で使う抗凝固剤「**クエン酸ナトリウム**」だった。
- ◆ この物質には毒性があり、人に使うのはタフーだった。しかし、「薄めれば使えるのではないか」と考えた。4年にも及ぶ実験の末、一九一五年、彼はついに血液を凝固させず、毒性も出ない抗凝固剤の処方突き止めた。しかも、この物質は体内では肝臓で分解され、無害になることもわかった。
- ◆ 安全な抗凝固剤の登場で、輸血は劇的に変わった。保存した血液を、必要なときに輸血できるようになった。そして今日、輸血用の血液を成分ごとに採血する最新システムにも、ルーイソンの処方を基本とした抗凝固剤が使われている。



クエン酸ナトリウム

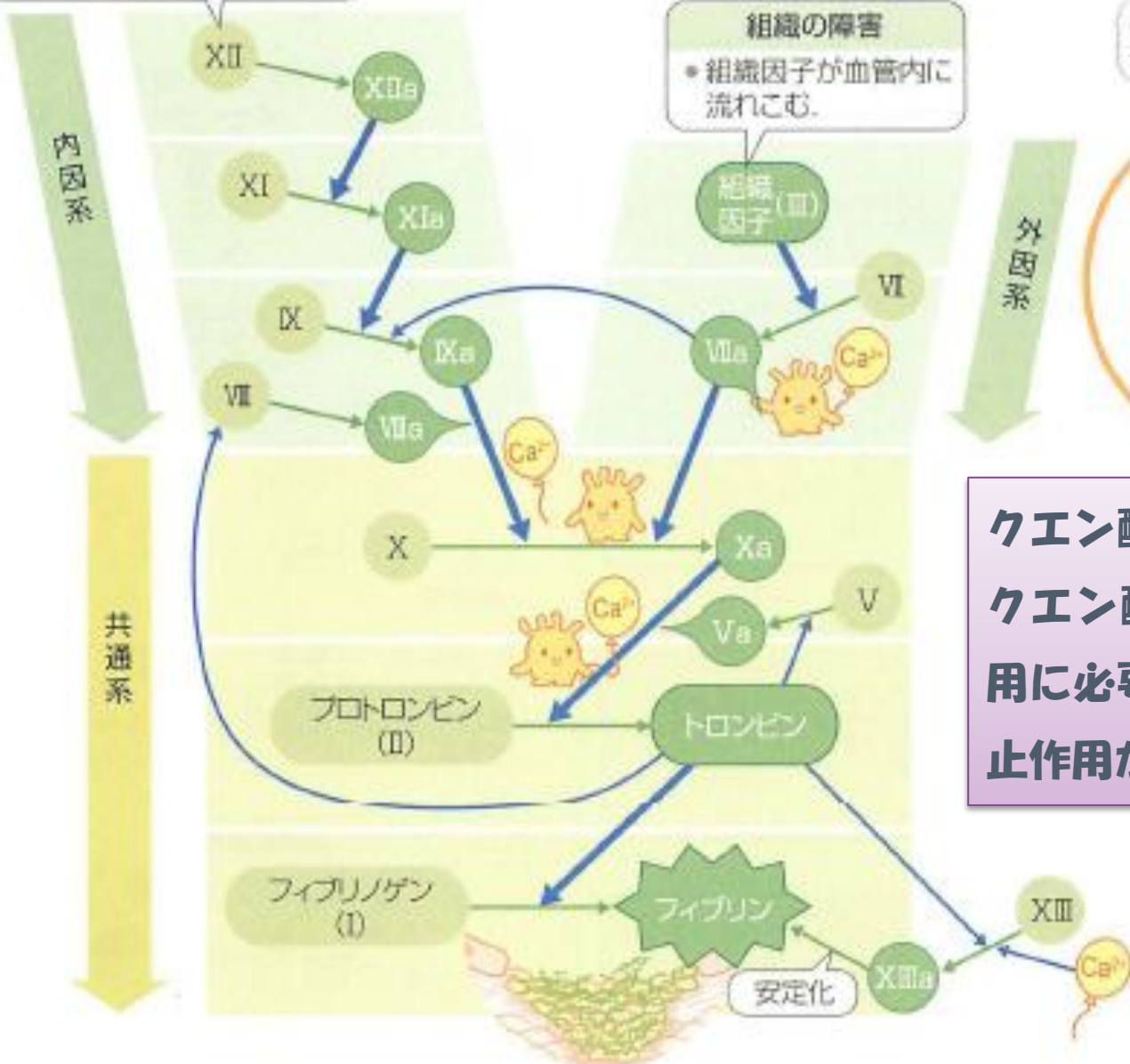
内皮細胞以外との接触*

- 陰性電荷と接触することにより活性化する。

組織の障害

- 組織因子が血管内に流れこむ。

⇒ : 活性化作用



クエン酸と血液中のCa²⁺が結合してクエン酸カルシウムになり、凝固作用に必要なCa²⁺が除去されて凝固阻止作用が生じる。

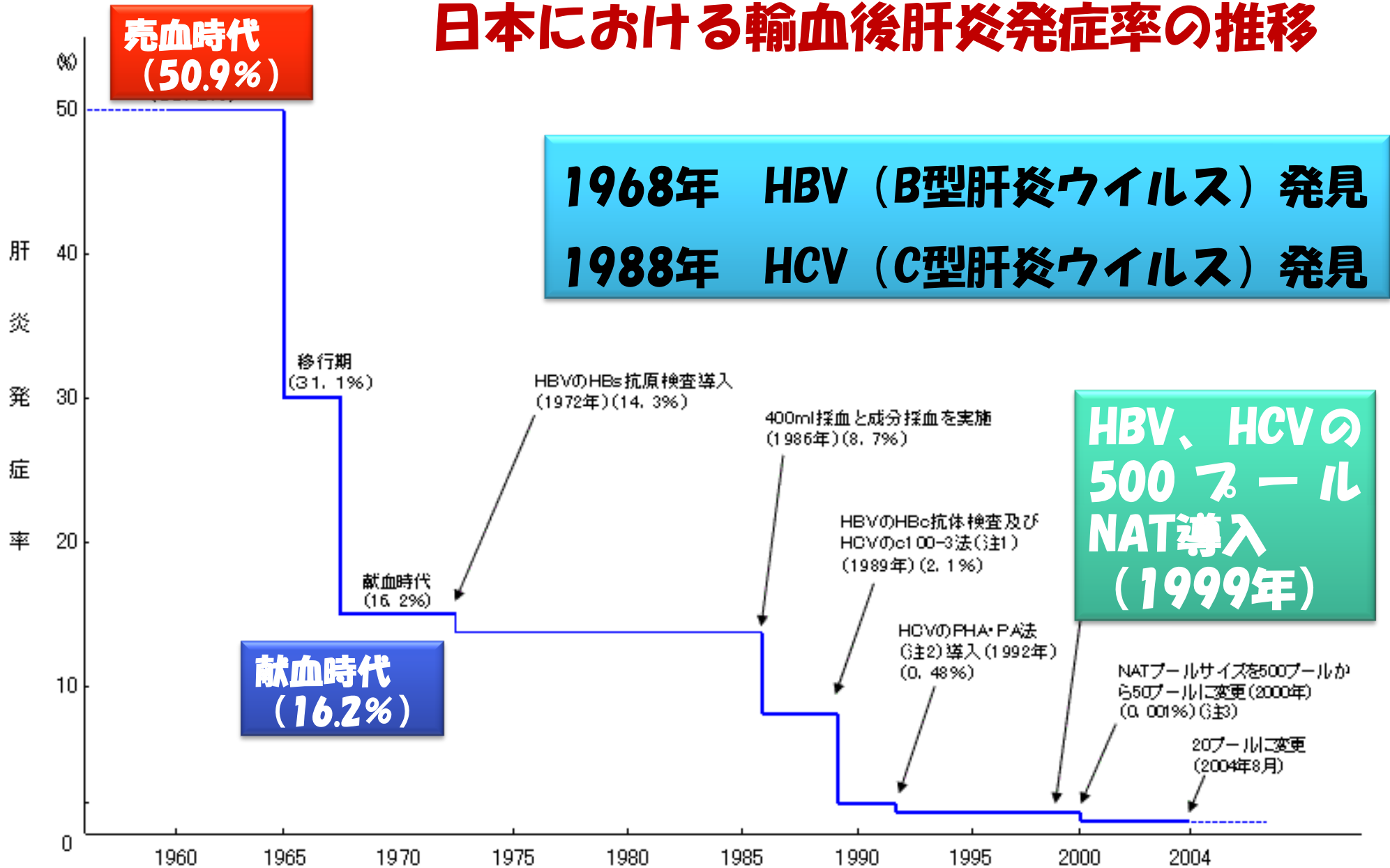
凝固カスケードでは、リン脂質とCa²⁺が不可欠な段階がある。

輸血ウイルスおよび寄生虫感染症

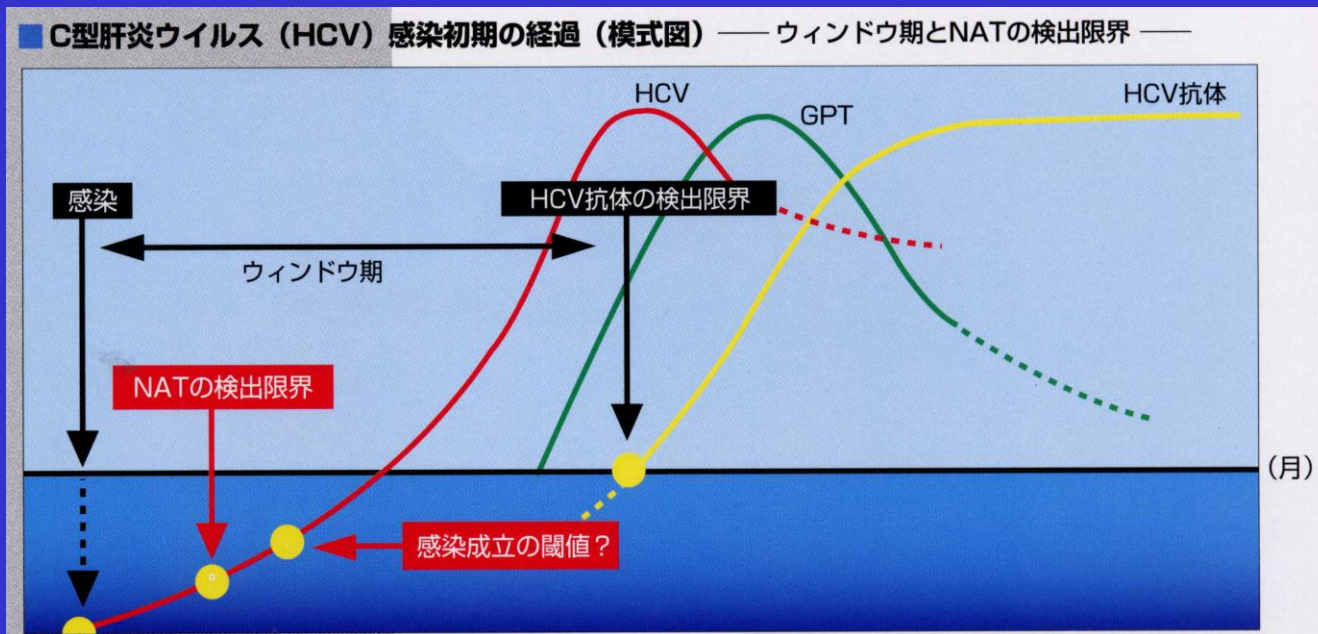
輸血によって伝播する可能性がある主なウイルス・寄生虫感染症

病原体の分類	病原体	疾患および特徴
肝炎ウイルス	A型・ B型 ・ C型 ・D型・E型肝炎ウイルス	A型・ B型 ・ C型 ・D型・E型肝炎
レトロウイルス	HTLV-I HIV	成人T細胞白血病 AIDS
パルボウイルス	ヒトパルボウイルスB19	伝染性紅斑、赤芽球癆
ヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス 水痘・帯状疱疹ウイルス EBウイルス	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	ウエストナイル脳炎など
コロナウイルス	SARSコロナウイルス	SARS
スピロヘータ	トレポネーマ・パリダム	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

日本における輸血後肝炎発症率の推移



ウイルスの種類	検査方法	ウィンドウ・ピリオド
B型肝炎ウイルス	HBs抗原検査	約59日
	NAT(HBV DNA)	約34日
C型肝炎ウイルス	HCV抗体検査	約82日
	NAT(HCV RNA)	約23日
ヒト免疫不全ウイルス (エイズウイルス)	HIV-1、2抗体検査	約22日
	NAT(HIV RNA)	約11日

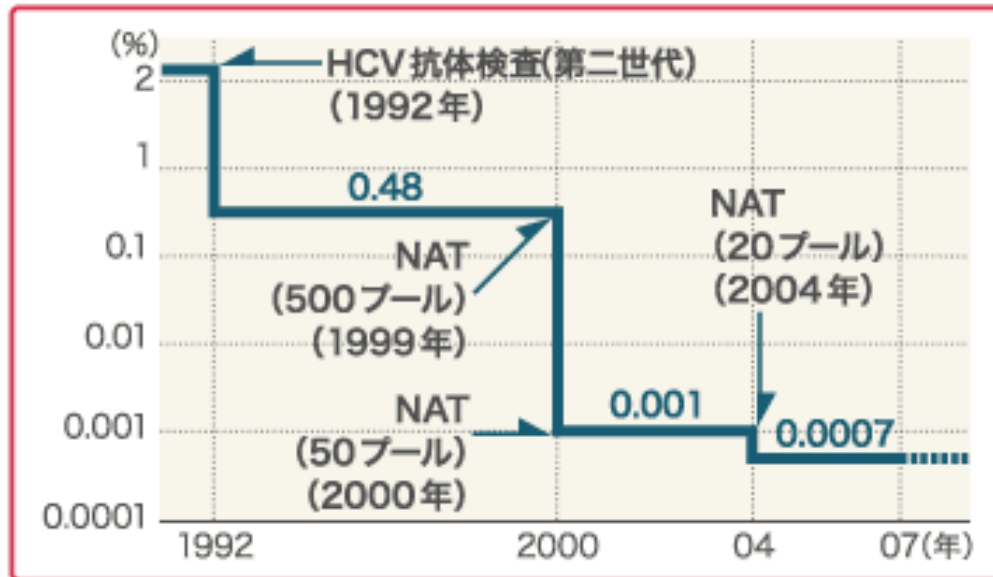
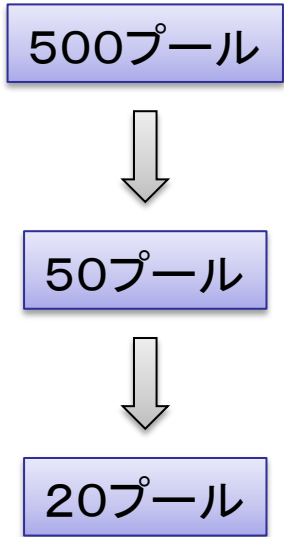
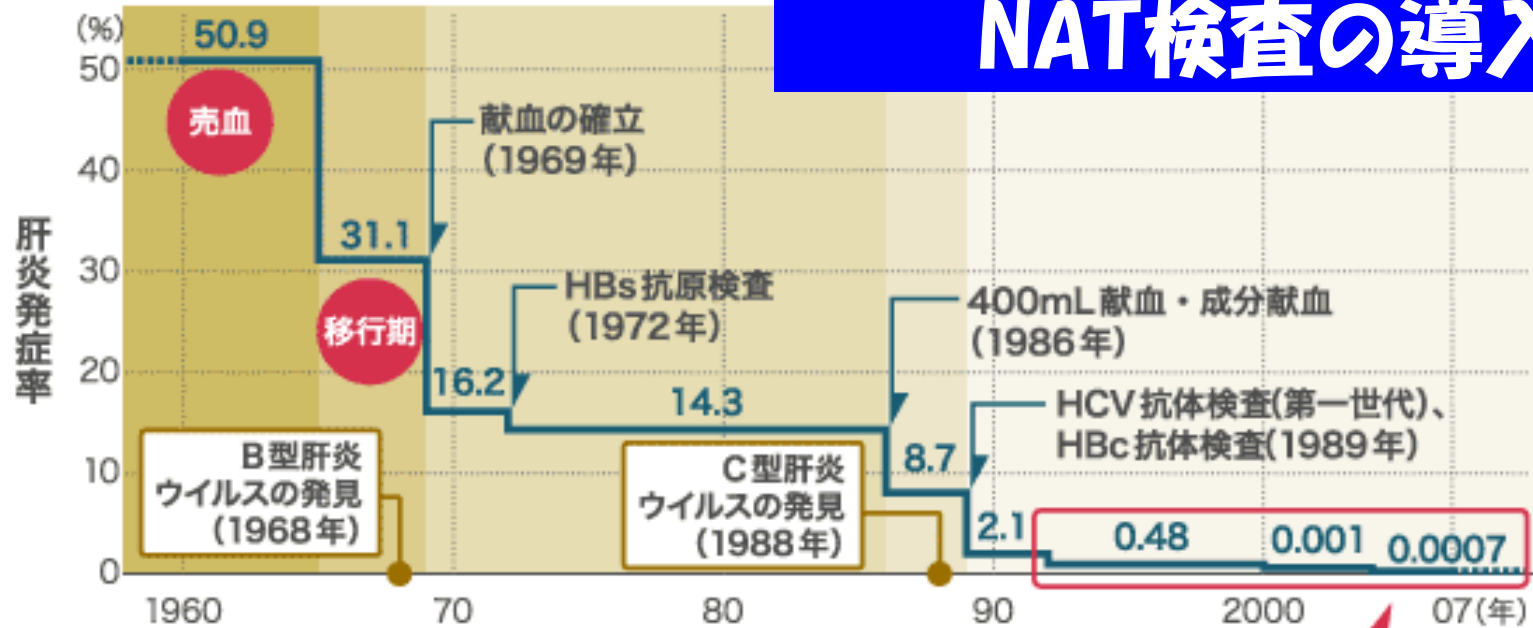


NAT

Nucleic acid Amplification
核酸増幅検査

血中に存在するウイルスの核酸 (DNAあるいはRNA) を増幅して検出

NAT検査の導入



核酸増幅検査（NAT）の実施状況

検体プールサイズ	NAT陽性数(頻度)		
	HBV	HCV	HIV
500 (1997年～2000年)	19 (1/11万)	8 (1/27万)	0
50 (2000年～2004年)	473 (1/5万)	72 (1/34万)	8 (1/309万)
20 (2004年～2008年7月)	334 (1/6万)	32 (1/58万)	11 (1/168万)
20 (2008年7月*～2012年6月)	371 (1/5万)	15 (1/132万)	7 (1/284万)

* NAT試薬・機器変更

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

	HBV	HCV	HIV
2006年	6	1	
2007年	13	1	
2008年	4		
2009年	7		
2010年	11	2	
2011年	13	0	

HIV感染症は2003年に1例を認めたのみで以降はない

FNHTR(発熱性非溶血性輸血副作用)

Febrile non-hemolytic transfusion reaction

定義

以下の1項目以上を認める

- ・**38°C以上** または **輸血前より1°C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

溶血性副作用、細菌感染症などの他の発熱の原因を認めない

FNHTR(発熱性非溶血性輸血副作用)

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。

赤血球製剤では、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。

FNHTR(発熱性非溶血性輸血副作用)

発熱性非溶血性輸血副作用の頻度

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%

保存前白血球除去の輸血副作用発生率に対する影響

	RCC	PC	FFP	全体
保存前白血球除去導入 前	0.83%	5.12%	1.26%	2.01%
保存前白血球除去導入 後	0.50%	3.86%	1.06%	1.47%

高本滋ほか：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— 平成20年度報告書

保存前白血球除去製剤



血小板製剤 **PC-LR** 血小板濃厚液

2004年10月採血分から開始



血漿製剤 **FFP-LR** 新鮮凍結血漿

2006年3月採血分から開始



赤血球製剤 **RCC-LR** 赤血球濃厚液

2007年1月採血分から開始

国内では2007年1月16日から全ての製剤が
貯血前白血球除去製剤になった



保存前白血球除去には、採血装置を使用した機械的な除去方法、または白血球除去フィルターを使用してろ過する方法がある。輸血用血液製剤の1バッグに含まれる白血球数を 1×10^6 個以下に低減する。

LR

= **Leukocytes** 白血球

Reduced 除去

アレルギー反応

定義

1) graded 1

皮膚粘膜症状のみを呈するアレルギー反応

掻痒感を伴う蕁麻疹様発疹

蕁麻疹

局所性の血管性浮腫

唇、舌、口蓋垂、眼瞼結膜の浮腫

2) graded 2

呼吸器・心血管系の症状を伴い、**アナフィラキシー様症状**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。



赤血球濃厚液 RCC-LR

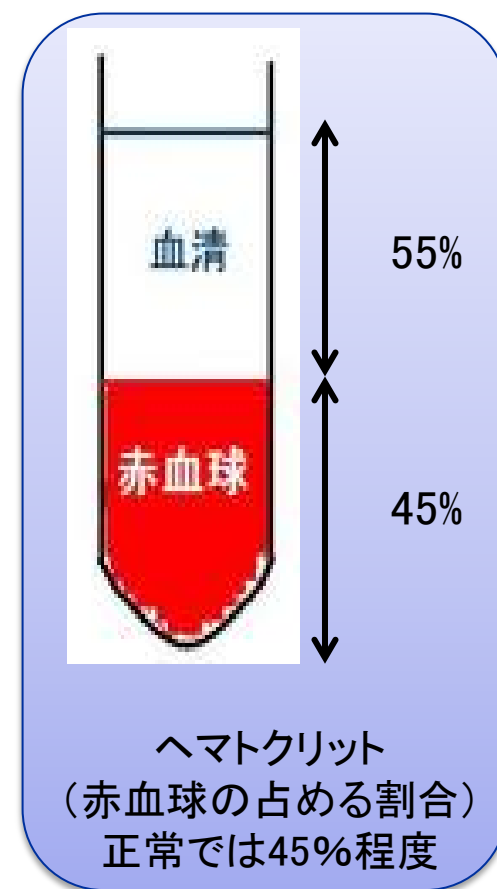
1単位 = 140ml



● MAP液(赤血球保存液) 46ml

● 200ml全血から白血球を除去し、
さらに**血漿成分をほとんど除いた**
赤血球層

● 実際には5~20mlの血漿を含んでいる

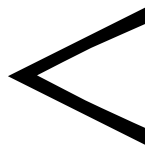


血小板濃厚液 PC-LR



- 現在供給されている血小板製剤はすべて**成分採血**に由来している。
- 1単位には、中に200億個以上の血小板が含まれている。
- 血小板を大量に含む血漿として採取する。
(→**大量の血漿成分**が含まれる)

血漿成分が関与する合併症であるアレルギー反応は**血小板製剤が多い**



血液製剤には全血採血由来と成分採血由来がある



アレルギー反応の予防

1)	輸血の30分～60分前に、抗ヒスタミン剤また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は、 洗浄赤血球 を使用し、血小板製剤ならば 血漿成分の置換・洗浄 を行う。



洗浄赤血球



- 生理食塩液で1回洗浄し血漿をほとんど除去する。
- 洗浄後の赤血球層を、生理食塩水を加えて浮遊する。
- 血漿蛋白によるアレルギー対策として用いられる。
- 製造後24時間以内が有効期限である。

洗浄血小板



血小板洗浄術加算（新設）

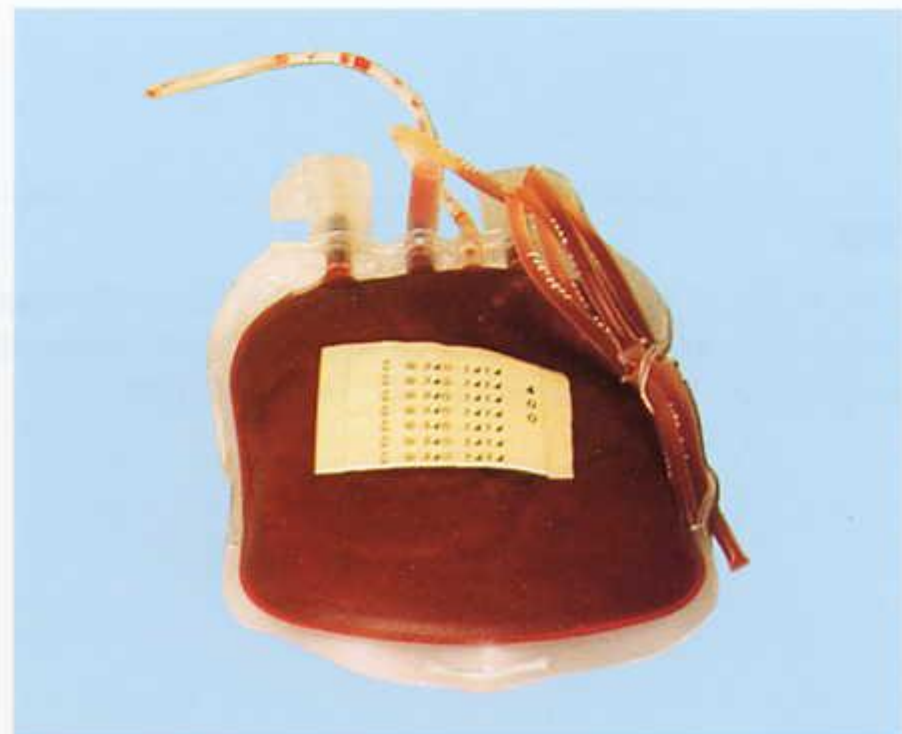
血小板輸血に伴って、血小板洗浄術を行った場合には、
血小板洗浄術加算として、所定点数に580点を加算する。

【平成24年度診療報酬改訂】

血液製剤の細菌汚染

- 赤血球製剤が細菌汚染すると、バッグ血液が黒色化する。
- バッグ血液とセグメント血液の色調の違いに注意する。
- バッグ血液は黒く変色しているがセグメント血液は採血時の暗赤色を維持している。

セグメントには血清が残った状態で保存されており、細菌の繁殖が抑制される



●エルシニア・エンテロコリチカ菌が混入したRC-M・A・P

●正常なRC-M・A・P

血液製剤の細菌汚染の原因となる状況

- ① 献血者がもともと**菌血症**であった。
- ② 採血の**穿刺の際に**、皮膚の常在菌または一時付着菌が採血血液に**混入**した。
- ③ 採血器具、採血バッグ、成分採血キットなどの器材が汚染されていた。
- ④ 採血後の製造工程で紛れ込んだ。
- ⑤ 製品の搬送から患者への輸血に至るまでに、**バッグの破損、漏れ、輸血時の取り扱い**などから汚染した。

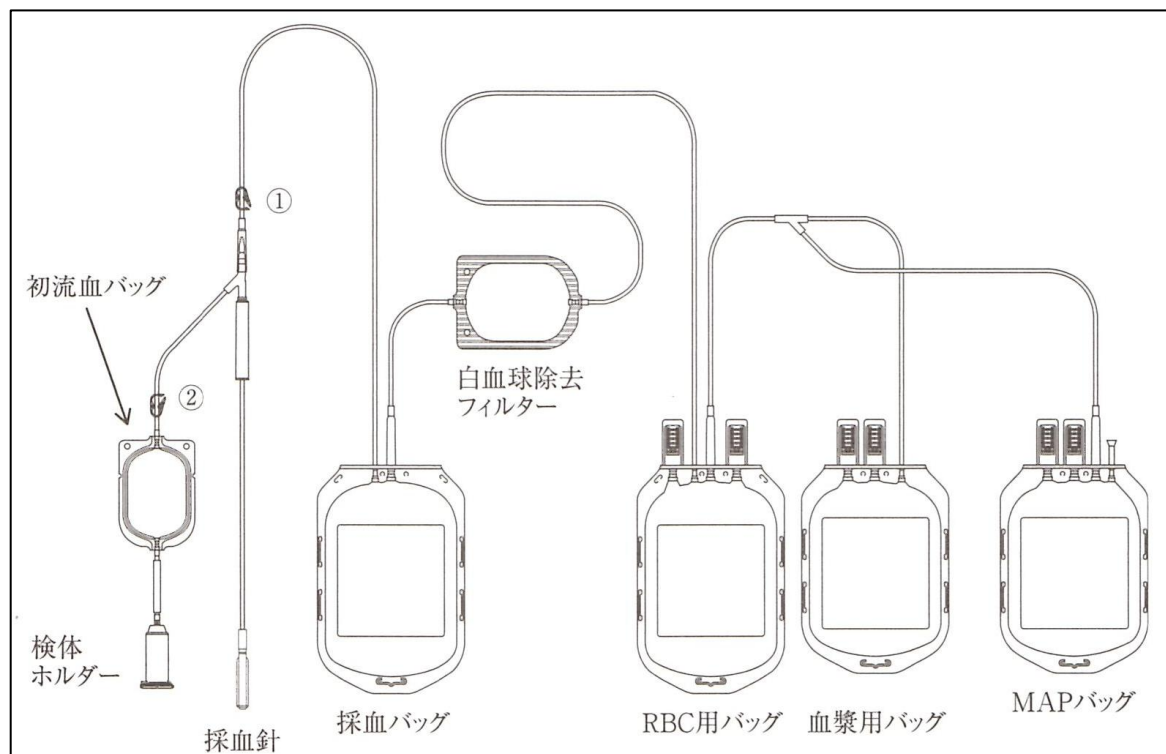
多くは①あるいは②



初流血除去

- 皮膚の穿刺時に、消毒しきれなかった皮膚付着菌や皮膚の附属器に存在した菌が、血流に乗って採血される。
- 流出してくる初めの血液ほどその濃度は高い。（種々の実験モデルで、これらの細菌は最初の15~30mlの血液中にほとんど含まれ、それ以降の血液への混入は非常に少なくなることがわかっている。）

- これを防ぐために、採血の際に最初に流入してきた血液を別のバッグに入れて、**初流血を除去**している。
- 取り分けられた血液は検査用に使用する。



初流血除去の効果

	初流血除去		汚染率の減少
	なし	あり	
血小板製剤培養数	21,786	21,786	
確認陽性	36 (0.17%)	11 (0.050%)	71%
嫌気陽性 (P. acnes)	24 (0.11%)	7 (0.032%)	71%
嫌気好気陽性	13 (0.06%)	4 (0.018%)	70%

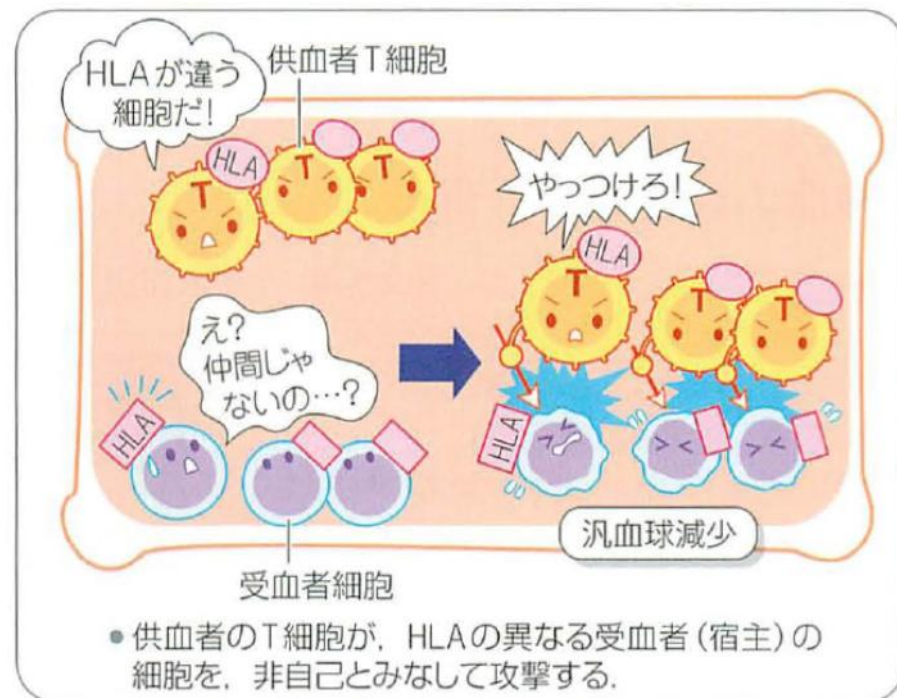
P. Acnes : Propionbacterium acnes (アクネ菌、いわゆるニキビ菌)

- ◆ 血小板製剤を培養した結果、初流血除去によって汚染率は70%減少することがわかった。
- ◆ 血小板製剤は室温で保存されるため、細菌が増殖する危険性が高い。

輸血後GVHD

病態

- 輸血用血液中に含まれる**供血者リンパ球**が患者の体内で生着し、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。



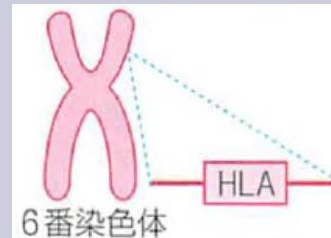
輸血後GVHD

HLA一方向適合（HLA one-way match）とは

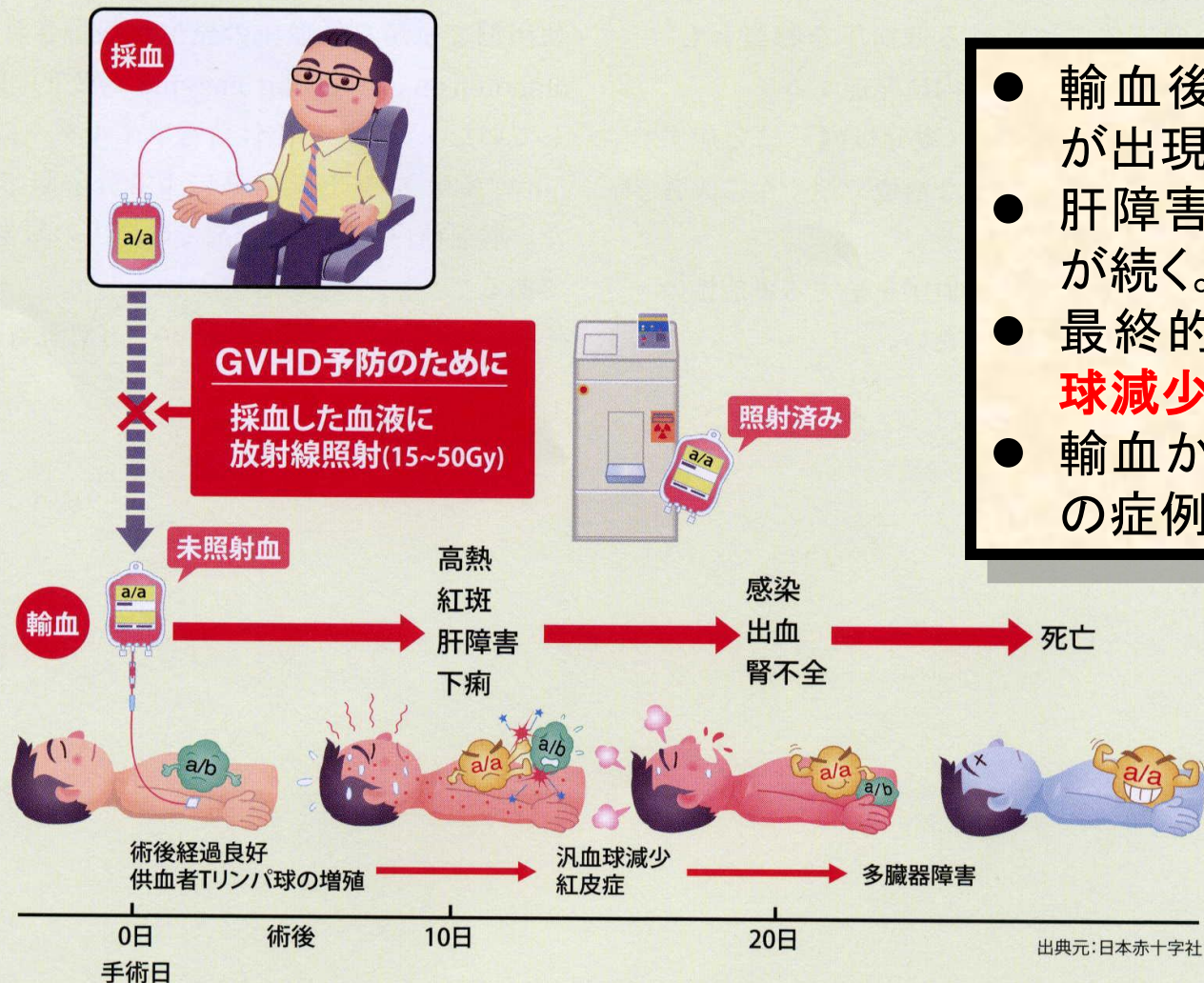
- 患者が供血者を認識する方向ではHLAが適合して拒絶しないが、供血者リンパ球が患者を認識する方向では不適合であり、患者リンパ球や組織を認識して免疫反応を惹起する組み合わせ。
- 日本人の非血縁者間におけるHLA一方向適合の確率は、数百回に一回とされている。
- 血縁者間輸血では、同一HLAを共有していることが多く、HLA一方向適合になる可能性が高い。 ⇒ **血縁者間での輸血は避けることが望ましい。**

HLA(ヒト白血球抗原)

HLAとは、ヒトのほぼすべての有核細胞や血小板に発現しており、非自己を認識する抗原としてもっとも重要なものの1つである。



輸血後GVHD



- 輸血後1~2週間で**発熱・紅斑**が出現。
- 肝障害・下痢・下血などの症状が続く。
- 最終的には骨髄無形成・**汎血球減少症、多臓器不全**を呈す。
- 輸血から1カ月以内にほとんどの症例が**死亡**する。

図 2-7-1 輸血後 GVHD の病態

輸血後GVHD

予防の基本方針

1) 放射線照射

原因であるTリンパ球の増殖を抑制

するために**最低15Gy**（15Gy以上～50Gy以下）の線量が必要である。

2) 院内採血輸血の回避

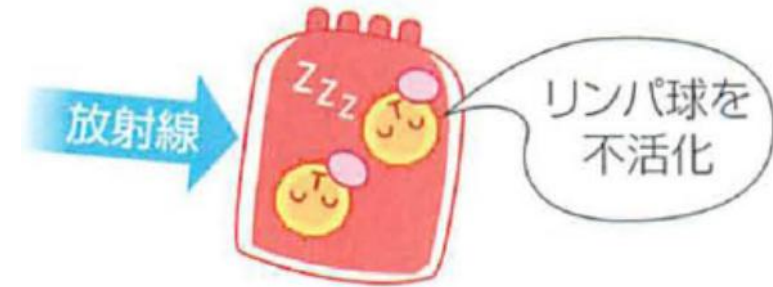
院内採血した同種血の使用は、極力回避すべきである。

①血縁者からの輸血の回避

②新鮮血輸血の回避

新鮮な血液、特に当日採血同種血液は輸血後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。

3) 自己血輸血の推進



輸血後GVHD

赤十字血液センターへの報告例

	確定症例数
1993年	9例
1994年	10例
1995年	11例
1996年	11例
1997年	14例
1998年	2例
1999年	4例

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

400ml採血由来(2単位)製剤上清のカリウム総量(mEq)

製剤種類	採血後 1日目	7日目	14日目	21日目
赤血球濃厚液 -LR	0.2±0.1	2.5±4.6	3.9±0.4	4.9±0.4
照射 赤血球濃厚液 -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日目とする。
放射線は採血した翌日に照射している。

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 $>5\text{mmol/L}$ 、あるいは前値より $>1.5\text{mmol/L}$ の増加を認めた場合

診断

特徴的な症状はなく、気分不快、筋力低下、知覚異常、動悸などがある。

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 を超えるとテント状T波、ST低下、QRSの延長、心室細動、そして心停止にいたる。

高カリウム血症

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で、カリウムは急速に上昇する。
- 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。

高カリウム血症

輸血と高カリウム血症

●しかし、**実際には輸血で高カリウム血症は起こりがたい。**

●その理由は、

- ①投与されるカリウム量は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

などがある。

●但し、**新生児**や**腎不全**患者、熱傷や外傷など組織の挫滅を伴う病態に大量輸血する場合には注意が必要である。