

平成30年度 岩手県合同輸血療法委員会
岩手県立中央病院 4階大ホール
平成30年12月8日(土)

適正輸血の推進に向けて

岩手医科大学 医学部
内科学講座 血液腫瘍内科分野
石田 高司

適正輸血を推進するのに、2つの重要な側面がある。

1つは**受血者の視点**である。血液製剤の安全性は、近年格段に向上してきたとはいえ、輸血後感染症、または同種免疫反応による副作用がゼロになることはなく、受血者の安全性確保のため、**不適正な輸血は厳に慎まなければならない。**

もう1つは**供血者の視点**である。血液製剤は、人体の一部かつ有限で貴重な資源である血液から作られる。さらに、日本においては、**供血者の善意**がその根底に存在しており、輸血の実施に際し、**倫理的観点からの配慮は必要不可欠**である。

本日 お話すること

- ・ **血液細胞、血漿成分の働き**
- ・ **適正輸血**
- ・ **不規則抗体/HLA抗体 とは何か? その臨床的意義**
- ・ **輸血後感染症の発生頻度は どの程度か?**
- ・ **輸血療法・細胞治療 のこれから**

血液の基本知識

循環血液量 約70 mL/kg

血漿: 91%は水分で、残りの約9%はアルブミン、グロブリン、血液凝固因子などのタンパク質である。この他に無機塩類、糖質、脂質を含む。

体内にO₂や栄養を運び、CO₂などの老廃物を肺や腎臓に運ぶ。

出血が起きたときに、血小板や赤血球とともに血栓を作って傷口をふさぐ。

抗体が含まれ、病原体の排除に働く。

血液の基本知識

循環血液量 約70 mL/kg

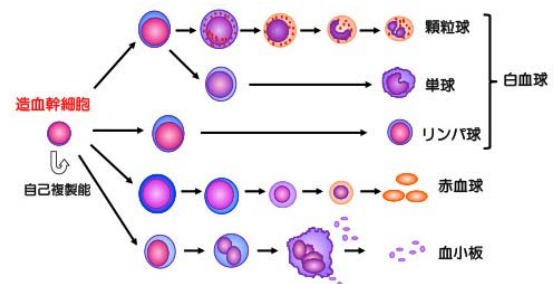
血球:

赤血球

白血球

血小板

血液細胞の分化



血球、血漿の体内分布と産生量

	体内分布		寿命	1日産生量
	血管内	血管外		
赤血球	98.5%	1.5%	120日	0.83%
血小板	70%	30%	10日	12.8%
顆粒球	10~30%	70~90%	14時間	
アルブミン	40%	60%	40日	3.75%

本日 お話すること

- ・ 血液細胞、血漿成分の働き
- ・ **適正輸血**
- ・ 不規則抗体/HLA抗体 とは何か？
その臨床的意義
- ・ 輸血後感染症の発生頻度は どの程度か？
- ・ 輸血療法・細胞治療 のこれから

輸血の目的

血液成分の欠乏あるいは機能不全により
臨床上問題となる症状を認めるとき、
その**成分**を補充して症状の軽減をはかること
(補充療法)にある

同種血輸血

生きた細胞を体内に輸注する
広義には臓器移植のひとつである



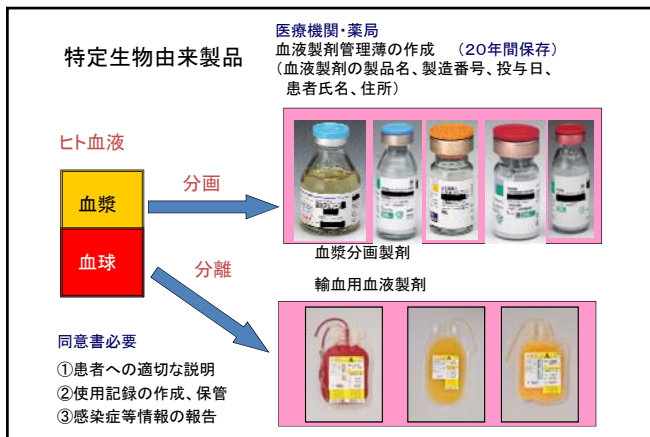
他人の血液を
輸血するリスク

成分輸血

必要な成分を、必要なだけ輸血する

- ・ 赤血球液：
末梢循環系へ十分な酸素を供給し、
循環血液量を維持する
- ・ 新鮮凍結血漿：凝固因子の補充により、
出血の予防・止血の促進効果を得る
- ・ 血小板濃厚液：重篤な出血の止血と予防

全血製剤は、ほとんど使用されていない



白血球除去赤血球液 (RBC-LR)

(RBC: red blood cells)
(LR: leukocytes reduced)

- ・2-6°Cで保存
- ・採血後21日間以内の使用
- ・RBC-LR1 約140mL
RBC-LR2 約280mL
- ・予想上昇Hb値(g/dL)
投与Hb量(g) ÷ 循環血液量(dL)
(400mL 由来RCC中のHbは56-60g)



白血球除去赤血球液 (RBC-LR) の輸血

- ・急性および術中の輸血

患者の状態に応じて目標値を設定

Hb: 7g/dLを目安とする (Hb 10 g/dL以上の必要はない)
急性出血 Hb 6g/dL以下は必須

- ・慢性の貧血の場合: Hb: 7g/dLを目安とする

頻回輸血は鉄過剰症をきたす。

鉄剤、ビタミンB12、エリスロポエチンなどの薬剤により
治療が可能な貧血は輸血の適応とはならない。

白血球除去血小板濃厚液 (PC-LR)

- ・室温(20-24°C)で震盪しながら保存

- ・採血後4日間以内の使用

- ・PC-LR10 約200mL
PC-LR20 約250mL

- ・予想血小板増加数(/ μ L)
= 輸血血小板総数/循環血液量(mL) \times 1/1000 \times 2/3
(PC-LR10に 2×10^{11} 個程度の血小板を含有)

- ・CCI (corrected count increment) 補正血小板増加数
24時間CCIが4,500/ μ L以下は血小板不応性
CCI (/ μ L) = 血小板増加数(/ μ L) \times 体表面積 \times 輸血血小板総数(10^{11})



白血球除去血小板濃厚液の使用法

1. 大半が成分献血による10, 15, 20単位製剤
2. 前後で血小板を測定して、有効性を確認
3. 成人には通常1回10単位を輸血
4. 免疫学的血小板輸血不応例にはHLA適合製剤を使用
5. 原則としてABO式、Rh式血液型の同型製剤を使用

緊急時にはAB型血小板製剤 (AB型血漿で浮遊)

白血球除去血小板濃厚液輸血時のおおよその目安

1. 外科手術; 5万/ μ L
(頭蓋内の手術では7-10万/ μ L以上が望ましい)
2. 抗がん剤化学療法中; 2万/ μ L
3. 再生不良性貧血などの慢性造血不全; 0.5-1万/ μ L

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP)

- ・血漿を採血後6時間以内に-20℃以下で凍結
- ・有効期間:採血後 -20℃ 以下の凍結保存で1年間
- ・37℃で解冻後3時間以内に使用する。
- ・FFP 中には血漿と同等の凝固因子活性がある。
- ・FFP-LR120
(血液200mL相当に由来する血漿 1袋)

FFP-LR240
FFP-LR480



FFPの投与量、評価

- ・生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最小血中活性値は正常の20-30%である。
- ・循環血漿量を40mL/kg [70mL/kg x (1- Hct/100)]とした場合、凝固因子の血中レベルを20-30%上げるのに必要なFFPは8-12mL/kg、体重50kg では400-600 mLと計算される。

FFPの投与の適応

1) 凝固因子の補充

PT,APTTが延長している場合
PT30%以下、PT-INR 2.0以上
APTTは各医療機関における基準の2倍以上、25%以下
肝障害、播種性血管内凝固 (DIC)
大量輸血時、L-アスパラギナーゼ投与関連
ワルファリン効果の緊急補正
低フィブリノーゲン血症 (100mg/dL 未満)

2) 凝固阻害因子や線溶因子の補充

3) 血漿因子の補充 (PT,APTTが正常な場合)

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

FFPを投与しても血中アルブミン値は上昇しない

FFPの不適切な使用

1. 循環血漿量減少の改善と補充
2. 蛋白質源としての栄養補給
3. 創傷治癒の促進
4. 終末期患者への投与
5. その他
DICを伴わない熱傷の治療
人工心肺使用時の出血予防
非代償性肝硬変での出血予防

本日 お話すること

- ・ 血液細胞、血漿成分の働き
- ・ 適正輸血
- ・ 不規則抗体/HLA抗体 とは何か? その臨床的意義
- ・ 輸血後感染症の発生頻度は どの程度か?
- ・ 輸血療法・細胞治療 のこれから

Landsteinerの法則

ヒトの血清中には常に(規則的に)
自己の赤血球にもっていない抗原
に対する抗体(規則性抗体)が存在



Karl Landsteiner

1930年:
ノーベル生理学・医学賞受賞

血液型	血球抗原	血球の反応 (オモテ検査)		血清の反応 (ウラ検査)		日本人の出現頻度 (%)
		抗A	抗B	A ₁ 血球	B血球	
A	A,H	+	-	-	+	39.1
O	H	-	-	+	+	29.4
B	B,H	-	+	+	-	21.5
AB	A,B,H	+	+	-	-	10.0

赤血球膜表面に存在するのは ABO抗原だけではない

例えば Rh 血液型

なかでも

D C c E e は抗原性が強く臨床的に重要であるが Rh抗原だけでも
50種類以上が知られている

赤血球

赤血球膜表面に存在するのは ABO抗原だけではない

例えば Rh 血液型

特に免疫原性が強く
この抗原を有する血液型を Rh+ とよぶ
日本人では 99.5% が Rh+

赤血球

免疫システムは

輸血学の根本事項

体の一部であるもの (自己, self)
とそうでないもの (非自己, non self)

を区別する。

非自己として認識された物質は、
免疫システムによって排除される。

赤血球膜表面に存在するのは ABO抗原だけではない

D (+) C (-) c (-) E (-) e (-)

の Rh 抗原表現型を示す患者さんに

D (+) C (+) c (+) E (+) e (+)

の Rh 抗原表現型を示すドナーさんから
赤血球輸血をした場合

患者さんは

C, c, E, e, に対する抗体を産生し、
以降 D (+) C (-) c (-) E (-) e (-) の表現型を示す
赤血球のみしか、受け付けなくなります。

赤血球膜表面に存在するのは ABO抗原だけではない

D (+) C (-) c (-) E (-) e (-)

の Rh 抗原表現型を示すのは
日本人では 20-30万人に一人。

ドナーの確保が著しく困難となり、

結果、

適正な医療が 著しく困難となります。

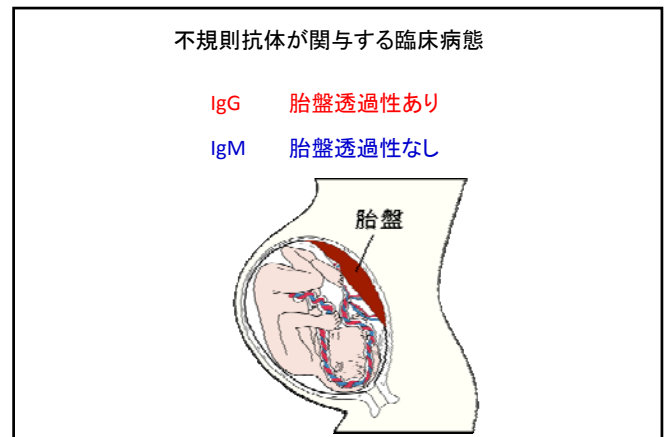
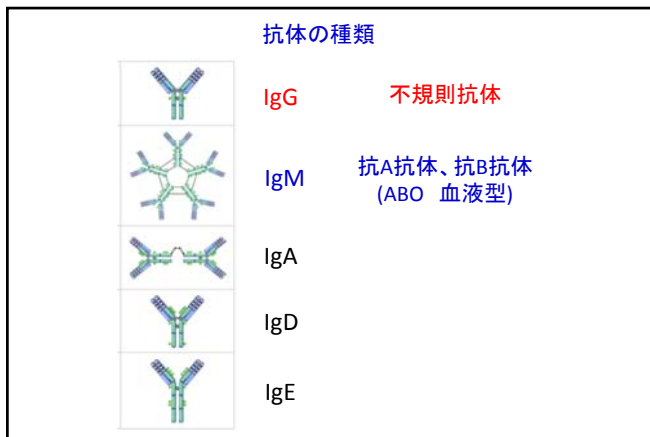
一方で、
通常の血液型検査ではD抗原の有無しか調べないので、
単なるRh陽性者と判断される。

不規則抗体とは

赤血球膜抗原に対する同種抗体で、

抗A抗体、抗B抗体 (ABO 血液型)

以外の抗体



不規則抗体が関与する臨床病態

IgG1 補体活性化 ++

IgM 補体活性化 +++++

ABO型不適合輸血

Major mismatch が危険
(minor mismatch は less toxic)

輸血後5分以内に血管にそった熱感、不快感、
悪寒戦慄、発熱、嘔吐、呼吸困難

血管内溶血→ショック、DIC治療

不規則抗体が関与する臨床病態

IgG1 補体活性化 ++

IgM 補体活性化 +++++

遅発性溶血性輸血副作用
(DHTR: delayed hemolytic transfusion reaction)

輸血後5～10日で溶血発作を起こす。
発熱、進行する貧血、黄疸

交差適合試験(クロスマッチ)

受血者と供血者の血清と赤血球を試験管内で反応させ、
抗体による反応が存在するか否かを見る検査

すでに 不規則抗体を作ってしまった受血者に
該当抗原を有する供血者からの 赤血球輸血を
防ぐことはできる。

交差適合試験(クロスマッチ)

受血者と供血者の血清と赤血球を試験管内で反応させ、
抗体による反応が存在するか否かを見る検査

しかし、不規則抗体を産生しうる
組み合わせの輸血を防ぐことはできない。

すなわち
D(+) C(-) c(-) E(-) e(-)
の Rh 抗原表現型を示す受血者への
D(+) C(+) c(+) E(+) e(+)
の Rh 抗原表現型を示す供血者からの赤血球輸血
を防ぐことはできない。

本日 お話すること

- ・ 血液細胞、血漿成分の働き
- ・ 適正輸血
- ・ 不規則抗体/HLA抗体 とは何か? その臨床的意義
- ・ 輸血後感染症の発生頻度は どの程度か?
- ・ 輸血療法・細胞治療 のこれから

すなわち 自身と異なる

HLAが体内に 入った際、

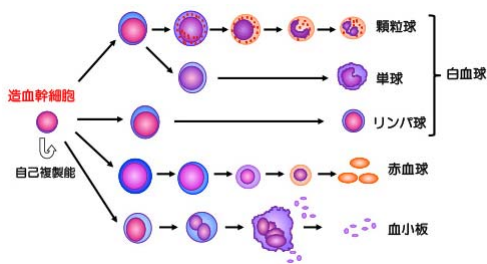
該当HLA分子に対する

抗体 (IgG) を産生する。

これが HLA 抗体

HLA抗体が関与する臨床病態

血小板輸血不応 → 対応 HLA-PC の供給



HLA抗体が関与する臨床病態

輸血関連急性肺障害

(TRALI; transfusion-related acute lung injury)

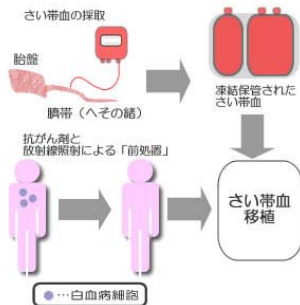
表 1 TRALIの臨床的診断基準

- TRALIの定義 (European Haemovigilance Network : EHN)¹²⁾
- ・ 急性呼吸障害
 - ・ 両側肺浸潤像 (胸部X線検査)
 - ・ 輸血後 6 時間以内の発症
 - ・ 輸血による循環過負荷は否定
- TRALI Consensus Conference Committee in Toronto (2004) による追加事項¹³⁾
- ・ 低酸素症 ($PaO_2/FiO_2 < 300$ または $Sat O_2 < 90\%$ または他の臨床症状)
 - ・ 新たな急性肺障害 (acute lung injury, ALI) であり、顕微、挫傷外傷、肺炎、心肺バイパス、熱傷、毒ガス吸引、肺打撲、急性肺炎、薬物過剰投与、溺水、ショック状態、敗血症など、ALIの他の危険因子が存在しないこと
 - ・ ALIの危険因子が存在する場合、TRALI (疑い、possible TRALI) と診断すべきである

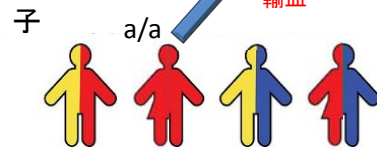


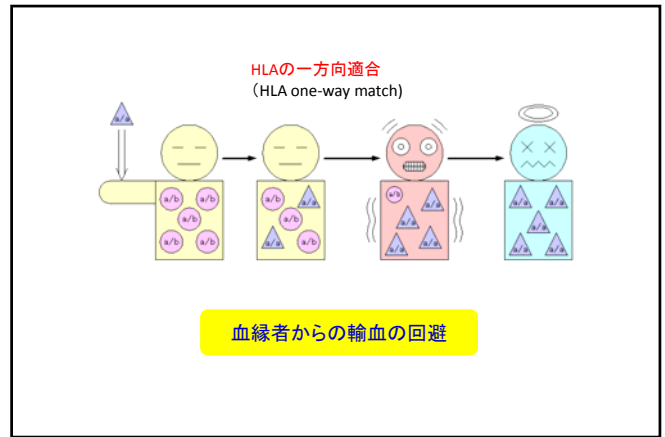
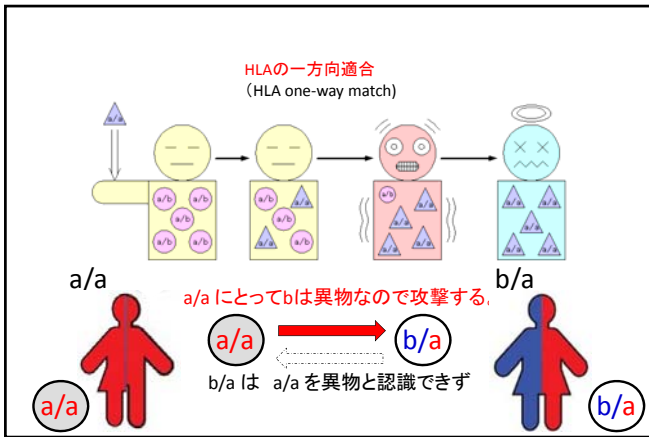
HLA抗体が関与する臨床病態

臍帯血移植時の拒絶



父 母 b/a





放射線照射 (15-50Gy)

GVHD予防

輸血後GVHD (post transfusion graft-versus-host disease)

HLAの一方適合 (HLA one-way match)

血縁者からの輸血の回避

血球減少、肝障害、皮膚紅斑
輸血後GVHDの皮膚症状

通常種状紅斑が前胸帯に出現し、数日で融合しながら全身に拡がり紅皮症となります。
日本赤十字社では、全血成分製剤の輸血に際し、輸血後GVHDの発生を抑制するために、照射済みの血液製剤を使用しています。

本日 お話すること

- 血液細胞、血漿成分の働き
- 適正輸血
- 不規則抗体/HLA抗体 とは何か? その臨床的意義
- 輸血後感染症の発生頻度は どの程度か?
- 輸血療法・細胞治療 のこれから

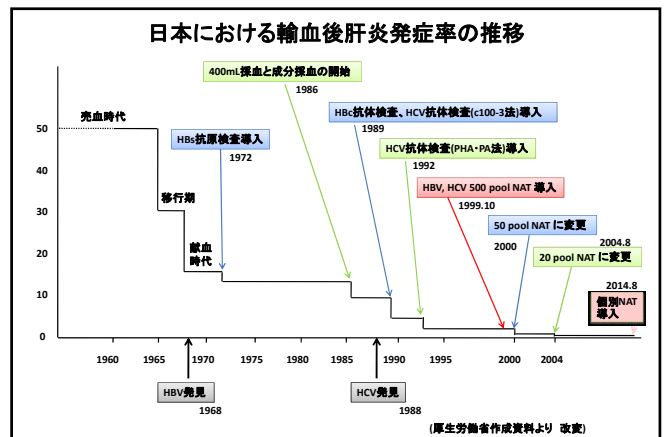
2014年

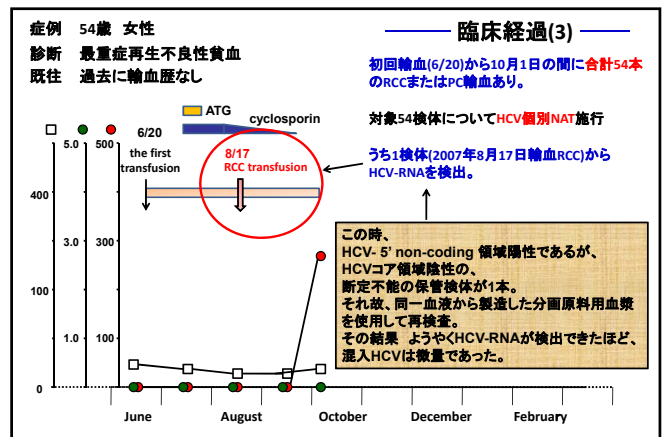
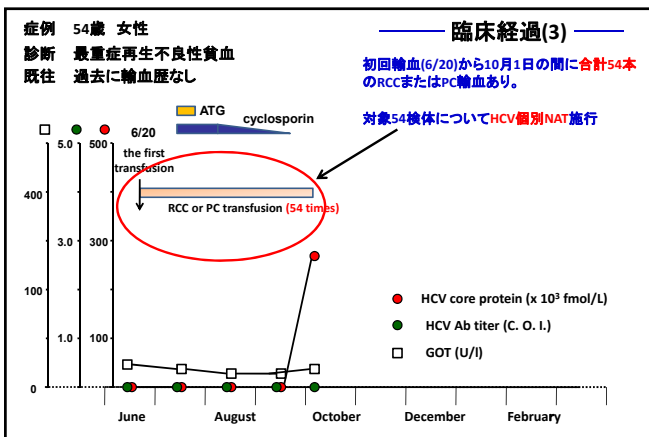
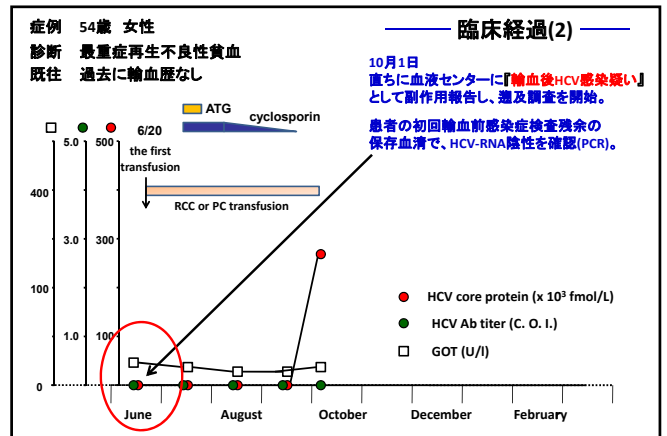
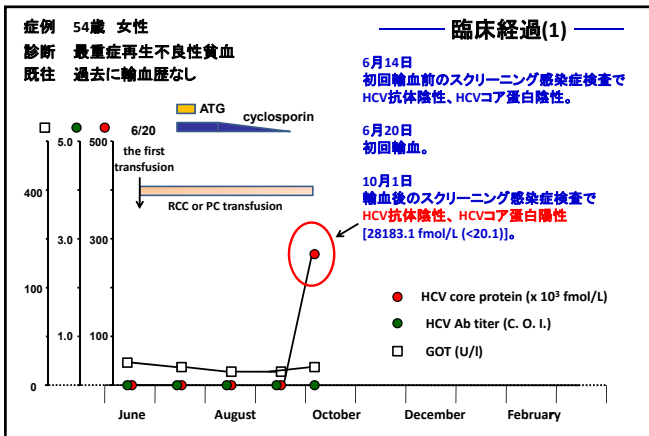
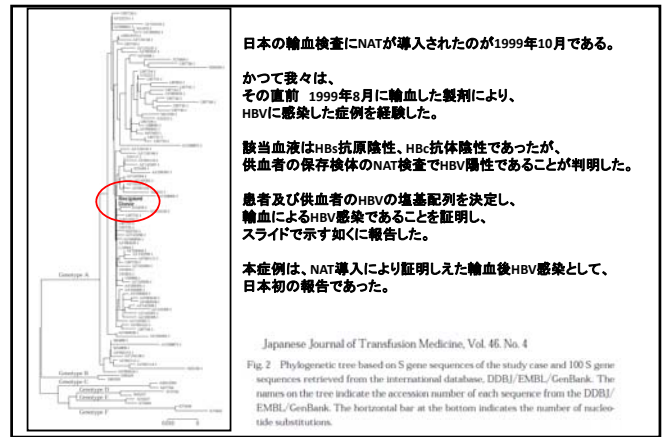
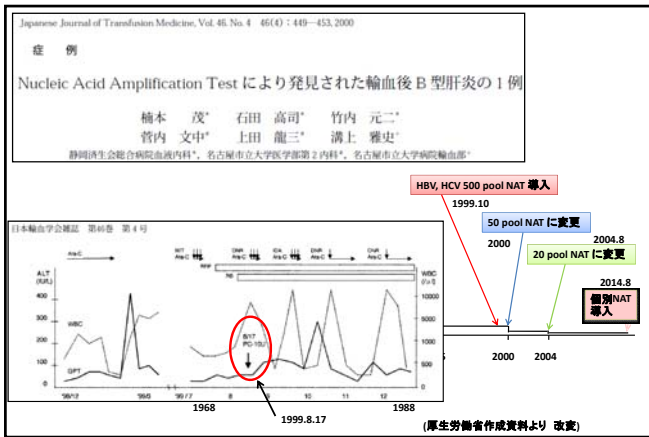
さらなる安全性向上を目指して「個別NAT」が8月からスタート

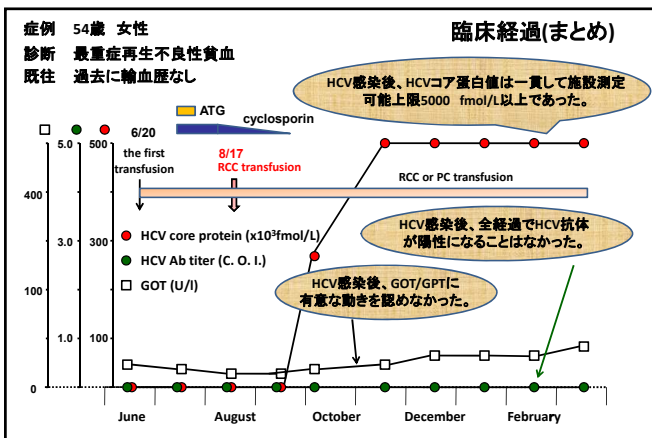
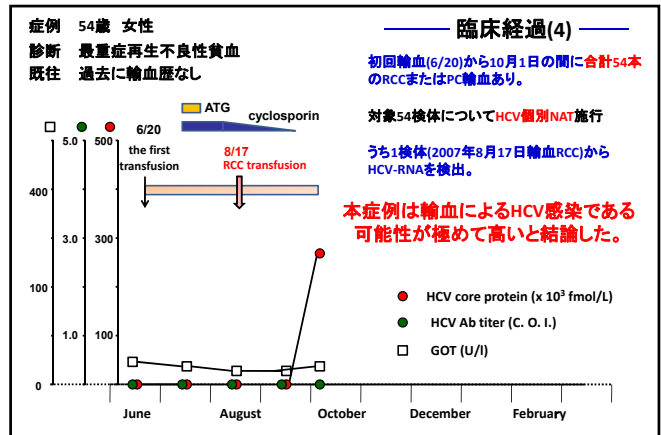
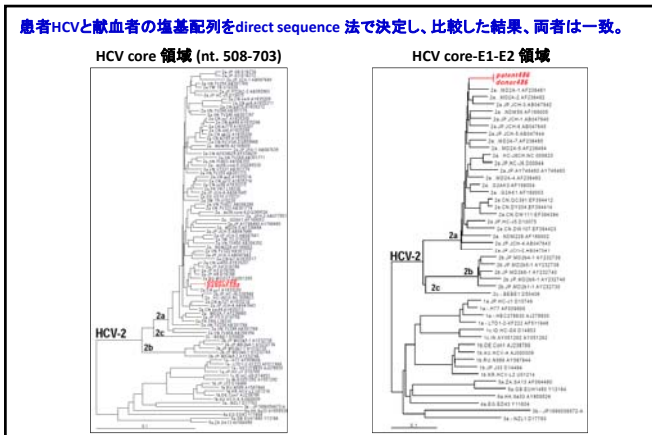
NAT: nucleic acid amplification test

日本赤十字社は、B型・C型肝炎やHIVなどの感染症予防のために、献血血液の抗原・抗体検査と核酸増幅検査 (NAT) を実施しています。

現在のNATは、20人分の血液をまとめて検査していますが、8月1日から献血者1人分の血液ごとに調べる「個別NAT」を当センターを含む全国8カ所の検査施設で同時スタートします。





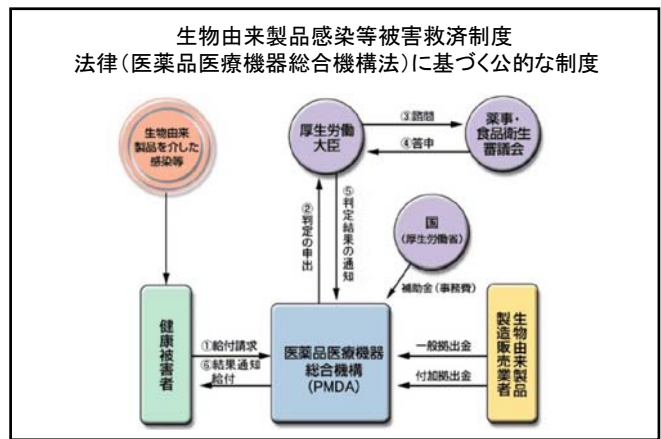


本症例のまとめ

- 20 pool NAT陰性献血血液由来の血液製剤からでもHCV感染が成立しうる。
 献血血液検査に20 pool NATを2004年10月に導入後、HCVの感染が証明されたのは本症例が初。
 輸血によるHCV感染はスクリーニング採血のHCVコア蛋白値測定によって偶然明らかになった。HCV感染後、HCVコア蛋白値は一貫して施設測定可能上限5000 fmol/L以上であった。HCV感染後、約7ヶ月の全経過でHCV抗体が陽性になることはなかった。HCV感染後 GOT/GPT に有意な動きを認めなかった。本例は、宿主の免疫能低下により、極微量のHCVで感染が成立したと推定される。
- 免疫不全状態ではHCV抗体が陰性で、肝機能異常が上昇しないことがあり、輸血前後の感染症検査におけるHCVコア蛋白検査の重要性が再認識された。
 名古屋市立大学病院ではH17年1月より、電子カルテ制御で、輸血前後のスクリーニング検査として、梅毒、HIV-Ab検査に加えHBsAg, HBe-Ab, HBe-AbそしてHCV-Ab, HCVコア蛋白の測定、さらには、血清保存システムが整備されている。

輸血前後の感染症検査の重要性

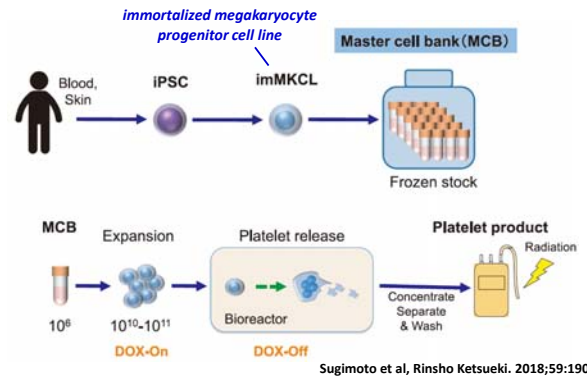
血液製剤に関する適及調査については、薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2に規定する副作用等報告に際して、受血者からの情報に基づき開始する適及調査が行われている



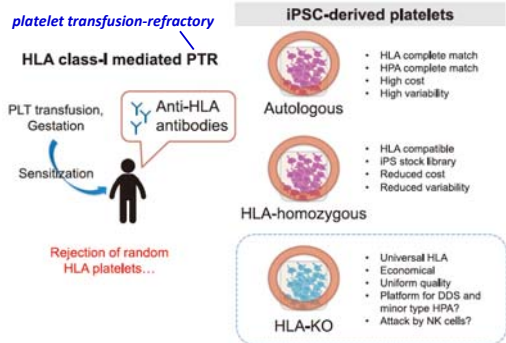
本日 お話すること

- 血液細胞、血漿成分の働き
- 適正輸血
- 不規則抗体/HLA抗体 とは何か? その臨床的意義
- 輸血後感染症の発生頻度は どの程度か?
- 輸血療法・細胞治療 のこれから

Complete process of the ex vivo production of platelets from iPSCs



iPSC-derived platelets for anti-HLA class-I mediated alloimmune PTR



20 December 2013
"Breakthrough of the Year"
Vol. 342

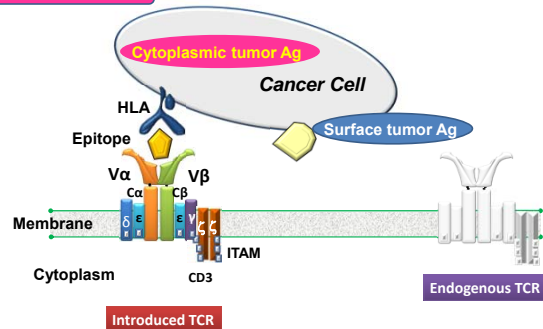


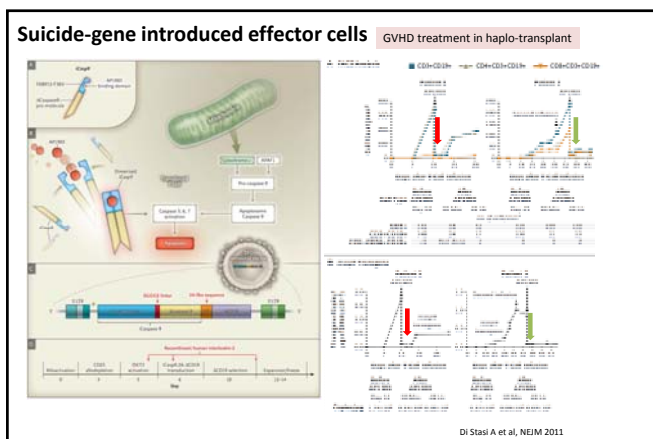
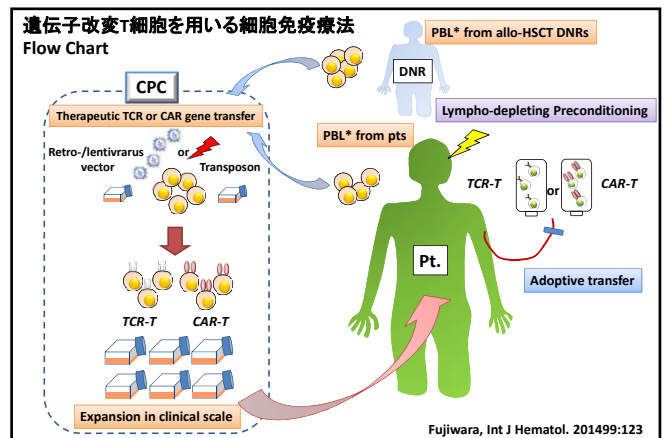
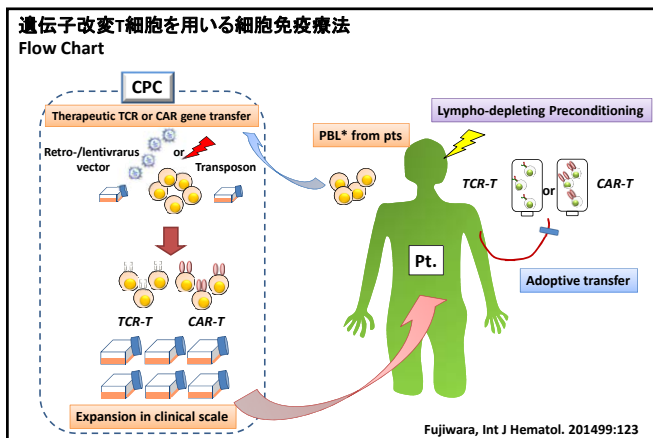
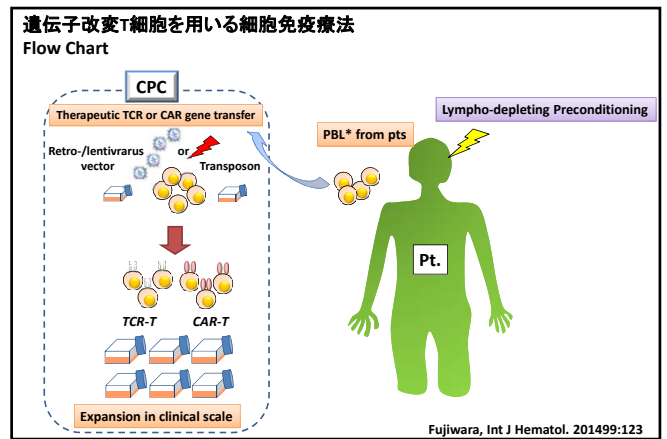
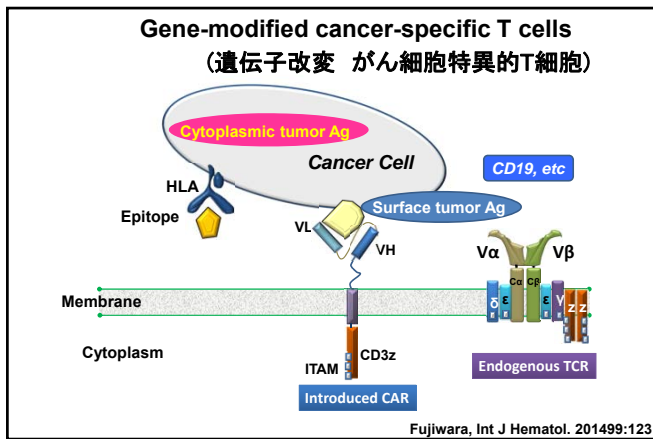
27 November 2014
Vol. 515

This issue of Nature features five papers reflecting the current intense interest in the targeting of immune checkpoints as cancer therapy

Gene-modified cancer-specific T cells

NY-ESO-1, MAGE, etc. (遺伝子改変 がん細胞特異的T細胞)





- ### 輸血する前に
- 同種血輸血は一種の臓器移植である
しかし 輸血のドナーとレシピエント間のHLA検査を行っていない。
 - 輸血によって治癒する病気はない。
- 輸血療法はあくまで対処療法, 支持療法であり、
輸血以外の治療法がある病気、病態には原則適応にならない。
Fe, Vitamin B12, 葉酸, エリスロポエチン欠乏による血球減少
→適切な補充
- 同種血輸血は程度の差こそあれ副作用をとまう