

4

基調講演

輸血有害事象の予防と治療

〔座長〕 東京医科大学八王子医療センター

田中朝志

〔講師〕 東京大学医学部附属病院

岡崎仁

（座長：田中先生）

よろしくお願いします。

本日の基調講演は、東京大学の教授であり、また東京大学附属病院の輸血部長であります岡崎仁先生に、輸血有害事象の予防と治療というタイトルでお願いしております。

岡崎先生は皆さんよくご存じだと思いますけれども、TRALI に関しては素晴らしい論文を發表されて、また学会誌にも TRALI、TACO の総説も書かれており、この分野では非常に造詣の深い先生であります。

また、後でスライドにも出てくるようですが、AMED の研究班でも輸血有害事象への対応という項目では研究班のリーダーを務められて、輸血の有害事象対応ガイドラインも完成に近づいてると伺っております。『輸血副反応ガイド』は学会が作ったものが4年前に出ていますけれども、今回はエビデンスレベルに基づいた推奨度も付したガイドラインが作られていると聞いておりまして、皆さまの知識のアップデートにおそらくすごく役立つのではないかと考えております。

それでは岡崎先生、よろしくお願いいたします。

【スライド1】

田中先生、ご紹介ありがとうございます。
東大の岡崎と申します。よろしくお願いいたします。

先ほど田中先生からご紹介いただいたように、厚労省のAMEDの研究班で、輸血有害事象の予防と治療のガイドラインということで、evidence-basedなガイドラインの作成に当たりましたので、そちらを中心に今日はお話をさせていただきたいと思っております。



【スライド2】

まず、これは厚労省が作っている「輸血療法の実施に関する指針」の第VIII章、「輸血に伴う副作用・合併症と対策」から持ってきたものですが、一般的に皆さんご存じのように、今の輸血製剤は非常に安全になっておりまして、適正な使用および安全な使用を行えていれば、それほど多く副作用が起きるわけではないですけども、適正に使っていても避けられない副作用・合併症というものもございます。

そのようなもののうち、後半で輸血の安全性とか、ミスに関するご講演もいただくわけですが、適正使用してもおきてしまう合併症・副作用に対して、臨床上何か役に立つ、つまり輸血製剤はかなり安全になってきたけれども、病院に来てわれわれが使ってその後どのように対処すればいいとか、何か予防ができないかなどに対するevidence-basedなガイドラインというものの作成を試みたわけでございます。

VIII 輸血（輸血用血液）に伴う副作用・合併症と対策

輸血副作用・合併症には免疫学的機序によるもの、感染性のものであり、及びその他の機序によるものがあり、さらにそれぞれ発症の時期により即時型（あるいは急性型）と遅発型とに分けられる。輸血開始時及び輸血中ばかりでなく輸血終了後にも、これらの副作用・合併症の発生の有無について必要な検査を行う等、経過を観察することが必要である。

これらの副作用・合併症を認めた場合には、遅滞なく輸血部門あるいは輸血療法委員会に報告し、記録を保存するとともに、その原因を明らかにするように努め、類似の事態の再発を予防する対策を講じる。特に人為的過誤（患者の取り違い、転記ミス、検査ミス、検体採取ミスなど）による場合は、その発生原因及び講じられた予防対策を記録に残しておく。

東京大学
2

【スライド3】

副作用の概要としまして、溶血性の副作用と非溶血性の副作用があるわけですが、これはガイドライン、今の輸血療法の実施に関する指針に載っているところでございますので、後で読んでいただければいいと思います。今このような形で溶血性の副作用、

1. 副作用の概要

1) 溶血性輸血副作用

(1) 即時型（あるいは急性型）副作用
輸血開始後数分から数時間以内に発症してくる即時型（あるいは急性型）の重篤な副作用としては、型不適合による血管内溶血などがある。
このような症状を認めた場合には、直ちに輸血を中止し、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。
ABO血液型不適合を含む溶血を認めた場合（副作用後の血漿又は血清の溶血所見、ヘモグロビン尿）には、血液型の再検査、不規則抗体検査、直接クームス検査等を実施する。

(2) 遅発型副作用
遅発型の副作用としては、輸血後24時間以降、数日経過してから見られる血管外溶血による遅発型溶血性輸血副作用（DHFR; Delayed Hemolytic Transfusion Reaction）がある。

東京大学
3

【スライド4】

それから細菌の感染症、それから TRALI、

2)非溶血性輸血副作用

(1) 即時型 (あるいは急性型) 副作用
 アナフィラキシーショック, 細菌汚染血輸血による菌血症やエンドトキシンショック, 播種性血管内凝固, 循環不全, 輸血関連急性肺障害 (TRALI) などが挙げられる。
 このような症状を認めた場合には, 直ちに輸血を中止し, 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。

■細菌感染症
 血小板濃厚液はその機能を保つために室温(20~24℃)で水平振盪しながら保存されているために, まれに細菌の汚染をみることもあり, その結果として輸血による細菌感染症が起こることがある。また, 赤血球濃厚液については長期保存によるエリシニア菌感染が問題となる。
 原因となる輸血用血液の保存や患者検体の検査については, 「血液製剤等に係る調査ガイドライン(平成17年3月厚生労働省医薬品局血液対策課)」を遵守する(参考1参照)とともに, 原因となる輸血用血液の回収等に当たっては参考2に従う必要がある。

■輸血関連急性肺障害 (TRALI)
 TRALIは輸血中もしくは輸血後6時間以内(多くは1~2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, 重篤な非溶血性輸血副作用である。臨床症状および検査所見では経路塞血症, 胸部レントゲン写真上の両側肺水腫のほか, 発熱, 血圧低下を伴うこともある。本副作用の発症メカニズムについては, 輸血中もしくは患者血中に存在する自由白血球抗体が病態に関与している可能性があり, その他製剤中の脂質の溜りも示唆されている。臨床現場でTRALIの認知度が低いことや発症が急性性であることから, 見過されている症例も多いと推察される。治療に際しては, 輸血の過負荷による心不全(volume overload)との鑑別は特に重要である。TRALIの場合には病態が急激に悪化することもあり, 鑑別には慎重を要するべきである。TRALIと診断した場合には, 特異的な薬物療法はないが, 酸素療法, 挿管, 人工呼吸管理を含めた早期より適切な全身管理を行う必要がある。大半の症例は後遺症を残さずに回復するとされているが, 死亡率は10%あるという。なお, 当該疾患が疑われた場合は血漿中の抗顆粒球抗体や抗HLA抗体の有無について検討する。

東京大学 4

【スライド5】

GVHD、肝炎、それからエイズ、HTLV-I 感染とか、いろいろ今ではあまり問題にはならないようなものも、書かれております。

(2) 遅发型副作用
 輸血後数日から数カ月後に発症してくる移植片対宿主病, 輸血後紫斑病, 各種のウイルス感染症がある。

■輸血後移植片対宿主病
 本症は輸血後7~14日頃に発熱, 紅斑, 下痢, 肝機能障害及び尿血尿減少症を伴って発症する。本症の予防策として放射線照射血液の使用が有効である(III-4-2)を参照)。同予防策の徹底により2000年以降, 確定症例の報告はない。

■輸血後肝炎
 本症は, 受け付け輸血後2~3か月以内に発症するが, 肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくても, 肝炎ウイルスに感染していることが診断される場合がある。特に輸血者がウィンドウ期にあることとは不慮の感染が問題となる。このような感染の有無を見るときは, 早期治療を認めるため, 医師が感染リスクを考慮し, 感染が疑われる場合には, 別表のとおり, 肝炎ウイルス関連マーカーの検査等を行う必要がある。

■ヒト免疫不全ウイルス感染
 後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では, 感染後2~8週で, 一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の高熱性状態が現れることがあるが, 多くは無症状で経過して, 以後発症にいたり無症状性で経過する。特に輸血者がウィンドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)の感染の有無を確認するために, 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HIV抗体検査を行い, その結果が陽性であれば, 輸血後2~3ヶ月以降に抗体検査等を行う必要がある。

■ヒトTリンパ球白血病ウイルス
 輸血によるヒトTリンパ球白血病ウイルス型(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診断することが望ましい。

東京大学 5

【スライド6】

またこの第 VIII 章には、輸血部門の医師によるコンサルテーションのお話ですとか、体制の整備についても書かれています。

2. 輸血専門医 (輸血部門専任医師) によるコンサルテーション

単なるじん麻疹以外では輸血専門医に副作用発生時の臨床検査, 治療, 輸血副作用の原因推定と副作用発生後の輸血用血液の選択について, 助言を求めることが望ましい。

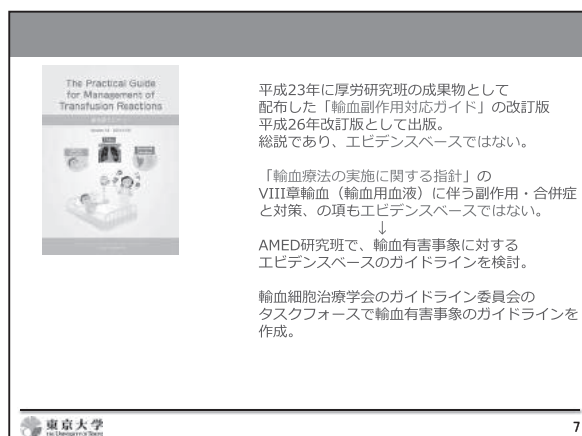
3. 輸血療法委員会による院内体制の整備

輸血療法委員会において, 原因となる輸血用血液の回収・原因検索のための患者検体採取に関して, 診療科の協力体制を構築するとともに, これらの業務が可能な検査技師の配置を含む輸血部業務(当直業務)体制の整備を行うことが望ましい。

東京大学 6

【スライド7】

先ほど田中先生からお話があったように、厚労省の研究班の成果物として平成23年に『輸血副作用対応ガイド』がありまして、また、平成26年に改訂版が出版されました。これは総説でありまして、evidence-basedでないということがございますので、このVIII章およびこの『輸血副作用対応ガイド』に基づいた記述をevidence-basedで少し再検証しようというのが、AMED研究班の仕事でございます。



The Practical Guide for Management of Transfusion Reactions

平成23年に厚労研究班の成果物として配布した「輸血副作用対応ガイド」の改訂版平成26年改訂版として出版。総説であり、エビデンスベースではない。

「輸血療法の実施に関する指針」のVIII章輸血（輸血用血液）に伴う副作用・合併症と対策、の項もエビデンスベースではない。

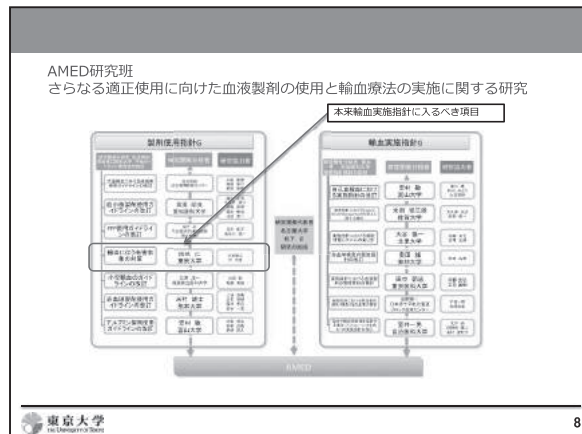
AMED研究班で、輸血有害事象に対するエビデンスベースのガイドラインを検討。

輸血細胞治療学会のガイドライン委員会のタスクフォースで輸血有害事象のガイドラインを作成。

東京大学 7

【スライド8】

製剤の使用指針のグループと、それから輸血実施指針のグループというふうにAMED研究班は分かれています。製剤の使用指針、例えば赤血球、血小板、血漿、それからアルブミン、小児輸血とかと一緒に輸血に伴う有害事象の対策というのが書いてあります。頻度の違いはありますが輸血製剤それぞれに特異な副作用があるわけではないので、輸血療法の実施に関する指針のほうに持ってきて、ガイドラインとして整理しようというところがございます。



AMED研究班
さらなる適正使用に向けた血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究

製剤使用指針

輸血実施指針

本来輸血実施指針に入るべき項目

東京大学 8

【スライド9】

このガイドライン委員会の中で輸血有害事象検討タスクフォースとして活動したわけでございますけれども、右下に書いてあるように、私を委員長としましてここに書いてある先生方と一緒に、1番から6番まで、溶血性副作用、アナフィラキシーを含む非溶血性副作用、それから TRALI、TACO、細菌感染症、ウイルス感染症、その他ということで clinical question というもの、つまり臨床にどのようなクエスチョンがあって、それにどのようなエビデンスがあって、どのようにしたらいいのかということ文献を検索し、推奨度も含めて作り込んでいったわけです。

輸血細胞治療学会のガイドライン委員会の中で輸血有害事象検討タスクフォースとして活動

臨床的に予防・治療ができそうな輸血有害事象に対して Clinical Question(CQ)を作成し、エビデンスに基づいた検討を行う。

- 1) 溶血性副作用
- 2) アナフィラキシー
- 3) TRALI
- 4) TACO
- 5) 細菌感染症
- 6) ウイルス感染症その他

輸血有害事象検討タスクフォースメンバー

| | |
|-----|-----------------|
| 委員長 | 岡崎 仁 (東京大学) |
| 委員 | 池田敏之 (東京大学) |
| 委員 | 大石晃嗣 (三重大学) |
| 委員 | 加藤栄史 (愛知医科大学) |
| 委員 | 浜口 功 (国立感染症研究所) |
| 委員 | 藤井康彦 (山口大学) |

9

【スライド10】

各有害事象に対する CQ ですが、ここにちょっと赤字で、本来でしたら後で申し上げることかもしれませんが、エビデンスがないものもかなりございます。

例えば赤血球の使用のガイドラインとかに関しては、赤血球をどのくらいのヘモグロビンの値で使用すればいいかというのは、プロスペクティブに、RCT を行うことがかなりされているわけですが、副作用に関しては、起こってしまったものに対する観察研究しかありません。起こるかどうかわからないものに関する予防に関しては、ある程度大きな規模の研究がありますけれども、なかなか研究の組み立てが難しいということがございます。

例えば溶血性副作用などに関しては、ほとんど大きなエビデンスがありません。これはMindsのガイドラインに沿ったガイドラインを作っているのですが、この溶血性副作用、すなわちABOのメジャーミスマッチ、それから遅発性の溶血性副作用に関してはほとんどエビデンスがないということで、CQ1,2とも取り下げになってしまいました。

逆に、アナフィラキシーなどに関してはある程度のエビデンスがあるために、特に予防に使う抗ヒスタミン剤、それからステロイド剤、発熱性の副作用もありますので、アセトアミノフェンな

各有害事象に対するCQ

- 1) 溶血性副作用
 - CQ1: ABO不適合輸血の有効な治療法はどのようなものか? 取り下げ (エビデンスがない)
 - CQ2: DHTRの有効な治療法は? 取り下げ (エビデンスがない)
- 2) アナフィラキシー等
 - CQ1: 輸血中に患者がアナフィラキシーショックを発生した場合に、アドレナリンの筋注は有効か?
 - CQ2-1: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性: 抗ヒスタミン剤
 - CQ2-2: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性: ステロイド剤
 - CQ2-3: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性: アセトアミノフェン 取り下げ (エビデンスがない)
 - CQ3-1: 輸血の非溶血性副作用に対する予防の有効性: 抗ヒスタミン剤
 - CQ3-2: 輸血の非溶血性副作用に対する予防の有効性: ステロイド剤 取り下げ (エビデンスがない)
 - CQ3-3: 輸血の発熱性副作用に対する予防の有効性: アセトアミノフェン
 - CQ4: 輸血のアレルギ―反応に対して、血液製剤の洗浄は発症の軽減(予防)に有効か?
- 3) TRALI
 - CQ1: TRALIに対してステロイド治療は効果があるか?
 - CQ2: TRALIに対して利尿剤による治療の有効性は? 取り下げ (エビデンスがない)
- 4) TACO
 - CQ1-1: TACOの対策における利尿剤の有効性: 治療
 - CQ1-2: TACOの対策における利尿剤の有効性: 予防
 - CQ2: TACOの治療に血管拡張薬は有効か? 取り下げ (エビデンスがない)
- 5) 細菌感染症
 - CQ1: 敗血症ショック時の有効な治療法は何か、予防法はあるか、取り下げ (輸血の感染症に特異的ではないため)
 - CQ2: 細菌感染症の原因のDICに対する治療法は、取り下げ
- 6) ウイルス感染症その他
 - CQ1: CMV抗体陰性の血液製剤は、CMV抗体陰性妊婦、極低出生体重児、移植患者への輸血CMV感染予防に有効か?

10

ども入れて予防と治療に分けてエビデンスを集めました。それから血液製剤の洗浄、すなわち洗浄赤血球と洗浄血小板がございしますので、それが予防に有効かとか軽減に有効かとかというようなこともCQとして立てました。

またTRALIに関してはあまりエビデンスは多くはないですけども、ステロイド治療が効果があるかについてQCを立てました。それから利尿剤は使ってはいけないということですけども、これについて本当にエビデンスがあるかどうか検証しましたが、エビデンスがないので取り下げになっております。

また4番目TACOに関しては利尿薬の有効性に関して予防と治療について、また血管拡張薬も、ある程度何か効果があるかどうかに関しても見ましたけれども、これはエビデンスがないので取り下げになっております。

5番目、細菌感染症に関しましても、少し文献を見ました。例えば細菌感染症で亡くなる方もいらっしゃるんですが、この細菌感染症に関しましては輸血に特異的な感染症があるわけではないので、ガイドラインの親委員長である松下先生と相談して取り下げということにさせていただいております。

また、ウイルス感染症。第VIII章の、先ほどお示しした輸血療法の実施に関する指針に関しては、B型肝炎ですとかC型肝炎、HIVの感染に関しても記述があったわけですけども、現在、輸血によってうつるHBV、HCV、HIVに関しましては非常にまれになっていること、それから临床上特に、例えば肝炎が起きたときにどうするかに関しては肝炎のガイドラインというものもできておりますので、临床上何か必要なものがウイルス感染症としてあるのかとかいうことを考えた場合に、移植患者への輸血CMV感染の問題ですとか、これは少し何か予防としてあるのではないかということで、こちらをCQとして立てさせていただいております。

【スライド 11】

ここにお示ししたとおり、1999年から2017年におけるこの輸血有害事象に対する国内外の論文、五千数百件あるわけですが、これを基に取捨選択いたしまして、これに選ばれなかった重要文献とかそういうのもハンドサーチによって追加して、最終的に、一番右側にあるように対象文献としては、溶血性副作用に対しては9件、アナフィラキシーは16件などなど、エビデンスに値すると思われた文献はこれだけになったということでございます。他のガイドラインに比べると非常に少ないですけれども、ある程度厳しく、例えば数例の症例報告とかそういうのはほとんどカットしてありますので、対象文献としてはこれくらいになってしまいました。

1999～2017年における輸血有害事象（副反応）に関する国内外の論文5627件(内訳：溶血性副作用 1299件、アナフィラキシー 1272件、TRALI 943件、TACO 178件、細菌感染症 1281件、ウイルス感染症 654件)より検索し、1次選択、2次選択を経て、重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれのCQに対するエビデンスレベルと推奨レベルを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じて決定した。

| | 一次選択 | ハンドサーチによる追加① | 二次選択 | ハンドサーチによる追加② | 除外から復活 | 対象文献 |
|----------|------|--------------|-------|--------------|--------|------|
| 溶血性副作用 | 1299 | 0 | 315 | 1 | 2 | 9 |
| アナフィラキシー | 1272 | 0 | 93 | 8 | 2 | 16 |
| TRALI | 943 | 2 | 58 | 0 | 0 | 4 |
| TACO | 178 | 0 | 68 | 1 | 1 | 7 |
| 細菌感染症 | 1281 | 0 | CQ不採用 | — | — | — |
| ウイルス感染 | 654 | 0 | 110 | 2 | 0 | 11 |

東京大学 11

【スライド 12】

さて、それぞれのCQに対する推奨ですが、溶血性副作用のCQに関しては、先ほど申し上げましたようにエビデンスがないということで、両方とも、ABO不適合、それから遅発性の溶血性副作用とも取り下げとなっております。

溶血性副作用 CQ

1-1: ABO不適合輸血の有効な治療法はどのようなものか？
ABO不適合輸血に有効性が示された治療法はなく、このCQは取り下げとする。

1-2: DHTRの有効な治療法は？
DHTRは通常補助療法以外の治療は必要としないが、有効性の証明された治療はなく、このCQに関しても取り下げとする。

東京大学 12

【スライド 13】

詳しくは述べませんが、論文投稿中で今reviseが掛かっておりますので、2～3カ月後にはおそらく学会のホームページ上でも皆さん目にすることができると思うので、こちらは少し、詳しいところは時間の関係もありましてはしよります。

基本的にアナフィラキシーの治療としてはどのようなものか。アドレナリンの筋注が推奨されるということで、この1のCというのは非常に推奨度としては変な推奨なんですけれども、強く推奨するのが1、それで、弱く推奨するのが2なんですけれども、A、B、C、D

アナフィラキシー CQ(治療)

2-1: 輸血中に患者がアナフィラキシーショックを発症した場合に、アドレナリン投与は有効か？
輸血中に患者がアナフィラキシーショックを発症した場合、迅速なアドレナリンの筋肉注射が推奨される。(1C)
解説：輸血に伴うアナフィラキシーショックに対するアドレナリン投与の有効性を示した報告はないが、「アナフィラキシーガイドライン」に基づいた迅速なアドレナリンの筋肉注射を行うことが、輸血ガイドラインで強く推奨されている。

2-2-1: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性：抗ヒスタミン剤
輸血中のアレルギー反応に対する治療として、抗ヒスタミンの剤の使用は推奨される。(1C)
解説：輸血中のアレルギー反応に対する治療として、H1抗ヒスタミン剤の有効性を検証した報告はないが、アレルギー発症時の治療法として、あるいはアナフィラキシー発症時の二次治療として輸血ガイドラインで推奨されている。

東京大学 13

のランクは、非常に大きなエビデンス、強いエビデンスがあるのはA、Bになるわけですが、このCというものは、例えば他のガイドラインではいわれているけれども、なかなかエビデンスとしては構築しにくいというようなところがあるものに関してはCということになっていますので、1Cということにさせていただいております。

それから例えば非溶血性副作用も、特にアレルギー性の副作用ですが、この治療に関する抗ヒスタミン剤の有効性に関して、抗ヒスタミン剤の使用は推奨されるというような形で記述しております。

【スライド14】

ステロイド剤に関してはどうかということですが、非溶血性副作用、特にアレルギー性の反応の治療に対してステロイド剤の使用は推奨されると。これも1Cの形になっております。

非溶血性副作用に対する治療の有効性として、アセトアミノフェンに関しては文献がないため、これは先ほど申し上げたように取り下げとなっております。


2-2-2: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性: ステロイド剤

輸血中の比較的重篤なアレルギー反応に対して、ステロイド剤使用は推奨される。(1C)

解説: 輸血による有害事象に対するステロイド剤の有効性を検証した報告はないが、アレルギー反応に対する治療やアナフィラキシー反応の二次治療として、グルココルチコイドの使用は輸血ガイドラインで推奨されている。

2-2-3: 輸血の非溶血性副作用に対する治療の有効性: アセトアミノフェン

文献に該当なしのためこのCQは取り下げとする。



【スライド15】

また予防に関しては、アナフィラキシーに関して、アレルギー性副作用がない患者に関しては、抗ヒスタミン剤を投与することを推奨しないということになっておりますし、頻回のアレルギー性副作用がある患者に対しては抗ヒスタミン剤を投与してもよいと。まあいずれも弱い推奨度合いでございますので、臨床でお使いになってる方はいらっしゃると思いますが、決してその

医師の裁量をどうのこうのいうものではございませんが、取りあえずエビデンスとしてはこのようなものがあるということが分かってきたわけでございます。

ステロイドに関する予防の有効性、これは非溶血性副作用、特にアレルギー性のものですが、有効性を検証した論文がないために取り下げということになっております。まあこの点に関して、使ってらっしゃる臨床の先生方多いと思うので、またご批判はあるかもしれませんが、またもし今後文献がでてきたりすることがありましたら、ガイドラインの改訂を数年おきにさせていただくつもりでございます。

アナフィラキシー CQ(予防)


2-3-1: 輸血の非溶血性副作用に対する予防の有効性: 抗ヒスタミン剤

アレルギー性副作用歴がない患者に対しては、輸血前に抗ヒスタミン剤を投与することを推奨しない。(2B)
頻回のアレルギー性副作用歴がある患者に対しては、輸血前に抗ヒスタミン剤を投与してもよい。(2D)

解説: 輸血に伴うアレルギー性副作用の予防に対する抗ヒスタミン剤の投与に関して、血液疾患を対象としたプラセボとの比較試験を実施した結果、抗ヒスタミン剤の予防効果がないことが示された。さらに、観察研究にても抗ヒスタミン剤の予防効果がないとの報告がある。これらの報告からアレルギー性副作用歴がない患者に対しては、輸血前に抗ヒスタミンの投与を推奨しない。
 一方、アレルギー性副作用歴がある患者に関しては、抗ヒスタミン剤による予防効果を示した報告はないが、ガイドラインで弱く推奨されている。

2-3-2: 輸血の非溶血性副作用に対する予防の有効性: ステロイド剤

有効性を検証した論文がなく、このCQは取り下げとする。



【スライド16】

また、輸血の発熱性副作用に対する予防の有効性としては、特にアセトアミノフェンですけれども、輸血副作用歴がない患者に関しては投与を推奨しない。ただ、副作用歴がある患者に関しては輸血前のアセトアミノフェン投与を推奨すると。いずれも弱いエビデンスではございますけれども、このような形になっております。

2-3-3: 輸血の発熱性副作用に対する予防の有効性：アセトアミノフェン

発熱等の輸血副作用歴がない患者に対しては、輸血前のアセトアミノフェン投与は推奨しない。(2C)
頻回の発熱等の輸血副作用歴がある患者に対しては、輸血前のアセトアミノフェン投与を推奨する。(2D)

解説：輸血副作用歴がない患者に対して、輸血前のアセトアミノフェン投与による予防効果は観察研究にて否定されている。従って、発熱等の輸血副作用歴がない患者に対しては、輸血前のアセトアミノフェン投与を推奨しない。
 一方、発熱等の輸血副作用歴がある患者に対しては、輸血前のアセトアミノフェン投与による予防効果を示した報告がないが、ガイドラインなどでは弱く推奨されている。

東京大学
16

【スライド17】

また、アナフィラキシーを予防するための洗浄に関しては、洗浄血小板、洗浄赤血球、共に有用であるということが分かっております。推奨度合いは多少異なりますけれども、推奨されるという形になっております。

アナフィラキシー CQ(洗浄)

2-4: 輸血のアレルギー反応に対して、血液製剤の洗浄は発症の軽減(予防)に有効か?

血小板輸血によりアナフィラキシーなどを繰り返す患者には、洗浄血小板が発症の軽減(予防)に有用である。(1C)
赤血球輸血に対して繰り返しアレルギー反応を示す患者に対しても赤血球洗浄は推奨される。(2D)

解説：洗浄血小板製剤は、血漿を含む濃厚血小板製剤と比べて、輸血に伴うアレルギーやアナフィラキシー反応の発症率が低いことが前向き無作為試験において示されている。濃厚血小板製剤の輸血でアレルギーやアナフィラキシーを繰り返す患者に対しても、洗浄血小板製剤の使用によりアレルギー反応の発症が軽減されることが、いくつかの観察研究にて示されており、輸血ガイドラインでも推奨されている。しかし、洗浄方法によっては血小板の質的低下を招き、期待される血小板数の増加が得られないことがあるため注意が必要である。
 赤血球輸血によりアレルギー反応を繰り返す患者に対し、洗浄赤血球製剤の輸血によりアレルギー反応の発症が軽減されることが観察研究にて報告されており、輸血ガイドラインでも推奨されている。

東京大学
17

【スライド18】

TRALI に関してはステロイドの有効性はなかなか難しいところではございますけれども、ARDS のガイドラインを見ますと、やはり少量のステロイドというのは治療としては推奨されるということで、これも弱い推奨ではございますが、少量のステロイドということで、2C というふうに推奨度合いをさせていただいております。ただ、利尿剤に関して、有効ではないというエビデンスがあるかどうかと思ったのですけれども、ほとんど検証してるものもなく、これに関してはCQは取り下げというふうになっております。

TRALI CQ

3-1: TRALIに対するステロイド治療の有効性は?

TRALIに対して少量(メチルプレドニゾン1-2mg/kg/day相当)のステロイド治療は推奨される。(2C)

解説：TRALIは輸血に伴って起こるARDSの一つであり、基本的にARDSの治療に準ずる治療が必要となる。TRALIの治療に関する少数例の観察研究において、ステロイドは全例に使用されているが、死亡につながる有害事象は起きていない。一方、日本のARDS診療ガイドライン、一編のARDSに関するシステマティックレビューでは、適切な呼吸循環管理、体位・輸液バランス・筋弛緩などの他の治療法に併記され、薬物治療として少量のステロイドの使用は推奨されている。(少量とは、メチルプレドニゾン1日1gなどのパルス療法と比較して少量との意味である)

3-2: TRALIに対する利尿剤の有効性は?

エビデンスがないので、このCQは取り下げとする。

東京大学
18

【スライド19】

最近、問題になっている TACO ですけれども、利尿剤の有効性、これは治療の方ですけれども、TACO が起きた場合に治療はどのようにすればいいか。もちろん心不全ですので、急性の心不全のガイドラインに基づいた心不全の治療が必要なのですけれども、特に利尿剤に対するものに関しては弱いエビデンスではありますけれども、診断的効果をもって推奨されるということで、まあ輸血の中止のみで改善しない場合は使ってもいいという形になっております。

| TACO CQ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4-1-1: TACOの対策における利尿剤の有効性：治療</p> <p>TACOに対する利尿剤の治療投与は、輸血の中止のみで症状が改善しない場合、治療かつ診断的効果をもち推奨される。(2D)</p> <p>解説：TACOに対する利尿剤の治療投与の有無を比較するRCTは実施が困難で存在しない。アイルランドのヘモビザンシステムに報告された10年間221例の重症TACO症例の後方視的観察研究で、利尿剤の治療投与はTACOによる直接の死亡を有意に減少させた（オッズ比 0.09, 95%CI 0.05-0.78）が、該当死亡例は5例のみでありエビデンスレベルは低い。TACOの治療投与は実際に臨床現場で広く実施されており、アメリカ血液銀行学会の輸血副作用予防診断治療ガイドラインでは、エビデンスレベルなしでの推奨となっているが、循環動態の不安定な患者においては過量投与にならないよう注意を促している。</p> |
| <p>東京大学 The University of Tokyo</p> <p style="text-align: right;">19</p> |

また TACO の予防に関してはこれもある程度文献はありまして、十分なエビデンスはないのですが、利尿剤の予防投与に関してルーチンに使用することは推奨されないという形になっております。ルーチンには使用は推奨されないということですので、特に心臓疾患がある方ですとか、もともと循環血液量が多い方に関しては、使うということを推奨してもいいのかなというようには思っています。

また、血管拡張薬の有効性に関してはあまりエビデンスがないということで、このような形になっています。

【スライド20】

| TACO CQ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4-1-2: TACOの対策における利尿剤の有効性：予防</p> <p>TACOに対する利尿剤の予防投与については十分なエビデンスがなく、ルーチンに使用することは推奨されない。(2D)</p> <p>解説：TACOに対する利尿剤の予防投与に関するシステマティックレビューでは4件のRCTが採用されているが、いずれも死亡率やTACOの発生率などの臨床上の直接的なアウトカムを評価したのではなく、輸血後の肺動脈閉塞圧や酸素投与量など間接的なアウトカムに有利な影響を与えたとするもので、エビデンスレベルに乏しいと結論付けられている。赤血球輸血時のTACOの利尿剤予防投与とプログラム導入前後の比較研究では利尿剤予防投与率の上昇（35%から86%）による副作用の増加はなかったとされているが、この研究では実際には導入前後ともTACO症例は発生していない。ICU患者2年間901連測輸血症例の前方視的観察研究では輸血前利尿剤投与はTACOの発生率を低下させなかった。一方重症TACO症例221例の後方視的観察研究では利尿剤の輸血前投与で死亡率が有意に上昇（オッズ比 2.49 95%CI 1.06-6.01）しているが、過量投与が含まれると結論付けられている。心不全の既往合併や心機能低下、高齢者などのハイリスク患者に対して予防投与を実施する場合は他の予防策（輸血速度や1回あたりの輸血量の制限・輸血時に同時に補液を実施しない）と併用し、過量投与により循環不全をきたさないよう慎重に用量を決定する必要がある。</p> |
| <p>4-2: TACOの治療における血管拡張薬の有効性は？</p> <p>このCQはエビデンスがないので取り下げとする。</p> |
| <p>東京大学 The University of Tokyo</p> <p style="text-align: right;">20</p> |

【スライド21】

最後、ウイルスの感染症ですけれども、CMV 抗体陰性の血液製剤は、CMV 抗体陰性妊婦 に関してはほとんどエビデンスがなかったので、特に移植患者への輸血 CMV 感染予防に有効かということに関してエビデンスを集めました。

こちらに関しては、CMV 抗体陰性の移植患者への輸血 CMV 感染予防には白除血の有 用性が示されていますが、よりリスクを軽減させるためには、可能であれば CMV 抗体陰性の 血液製剤の使用を推奨するという形にさせていただいております。白除血だけでも予防に有 用性があるということは皆さんご承知のとおりだと思いますけれども、一応エビデンスとし てはこのような形にさせていただいております。これは、小児の血液製剤の使用のガイドラ インでも同じような形で書いてあると思います。それと判断を等しくしたというような形に なっております。

先ほど申しましたように B 型肝炎、C 型肝炎、他に感染症に関してもエビデンスを集めよ うと思えば集めることはできるのですけれども、特に臨床上有用であると、特に臨床の先生 方が、起きたときに何をすればいいとか、予防のために何をすればいいかということに関 しては、やはり打てる手段が非常に限られていると思います。ですから、このウイルス性の 感染症に関しては日赤のほうで、先ほどの東京都血液センターの所長のお言葉にもありま したように、E 型肝炎などに関してはスクリーニングを強化していただくとか、そのような ことを早急に取り入れていただいて感染ができるだけ起きないようにするというのが、基本 ではないかなというふうに思っております。

このような臨床上役に立つようなエビデンスを構築して推奨度をつくるというのは、この 輸血有害事象の場合非常に難しいことではございましたけれども、皆さんにこれを見ていた だいてある程度ご批判を受けることは覚悟してます。今後もより良いガイドラインを作るた めに文献の収集ですとか、より良いエビデンスのための推奨度合いを少し変更するですとか、 そういうこともタスクフォースおよび学会のほうで考えていきたいと思っておりますので、 今後ともよろしくお願いいたします。

以上で私の講演を終わります。どうもご清聴ありがとうございました。

| CMV CQ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6-1: CMV抗体陰性の血液製剤は、CMV抗体陰性妊婦や移植患者への輸血CMV感染予防に有効か？</p> <p>CMV抗体陰性の移植患者への輸血CMV感染予防には白除血の有用性が示されているが、よりリスクを軽減させるためには可能であればCMV抗体陰性の血液製剤の使用を推奨する。(2C)</p> <p>解説：輸血CMV感染を予防するために、白血球除去(CMV抗体検査未実施)製剤の使用の有用性が示されている。また、白血球除去に加えてCMV抗体陰性血を用いることによる輸血CMV感染リスクの低減は認められない。しかしながら、血液製剤の品質解析においては、CMV抗体陰性製剤へのCMV DNAの混入のリスクが低いことが示されている。</p> |
| <p>東京大学 The University of Tokyo</p> <p style="text-align: right;">21</p> |

(座長：田中先生)

岡崎先生、ありがとうございました。

少し時間余していただきましたので、何かご質問がありましたら挙手をいただいて、フロアからいただきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

非常に幅広く有害事象について触れていただいて、なかなかエビデンスレベルの高い論文は少ないようでしたけれども、それぞれエビデンスレベル、推奨度が付いた、それぞれの対応法が示されたということだと思います。

特にないようなので、じゃあ私から1つですね。今回かなり取り下げになったCQがありましたが、今後エビデンスのある論文が出れば、また2～3年ごとに、あるいは改訂時に挙げていく予定とか、その辺いかがでしょうか。

(岡崎先生)

やはり時代の変遷とともに、重要な、臨床上対処できる副作用、有害事象というのは変わってくると思うんですね。ですから、例えばB型肝炎、C型肝炎だとか、そういうことに関して、今後例えばエビデンスを集めるっていうのは、なかなかちょっとやってもあんまり意味がないのかなという感じもします。皆さんが常日頃臨床上お困りになっている副作用に対するエビデンスに関しては、今後文献上何かエビデンスがあったりとかそういうことであれば、新しく加えてそれを評価して、また推奨度合いを変えていくという形にさせていただきたいと思えます。ただ、細菌感染症とか、そういうもともと最初から取り下げてるようなものに関して、復活することはあまりないのではないかなというふうには思っています。

(座長：田中先生)

はい、ありがとうございました。

他に質問はありませんでしょうか。じゃあ田崎先生、どうぞ。

(田崎先生)

慈恵医大の田崎です。ありがとうございました。

先ほどの文献があるかどうかということなんですけれども、ただそれだけに縛られちゃうとなかなか、経験則がいいっていうわけじゃないんですけれども、やはりいろんな方の意見、

経験に耳を傾ける必要もあるかと思うのです。例えばこういう方法がやったらその患者さんが良くなったとか、こういうふうな方法をやったら例えば防げたんじゃないかとか、そういうふうないわゆる経験ですよね。こういうものっていうのはどの辺まで反映させるべきなのか、反映させなきゃいけないのか。エビデンスがあるか、それだけを追い求めるだけだと、ちょっと何かあまりにも臨床とはかけ離れたような対応のガイドになってしまうんじゃないかというふうな気もいたしますが、いかがでしょうか。

(岡崎先生)

おっしゃるとおりだと思いますけれども、症例報告ですとかそういうものを全てカットするというふうな方針でやっておりますので。これはあくまで EBM に基づいたガイドラインっていうことになっておりまして、narrative-based な総説ですとか、そういうものがいっぱい出ております。実際輸血副作用ガイドとして学会が出したものを否定するものでは全くございませんので、皆さんどちらを参照にするか、それからこの EBM に基づいたガイドラインがどれだけ厚労省の輸血療法の実施に関する指針に反映されるかというのは、まだ分からないところでございますので、なかなかそこら辺のところは判断が難しいんですが、これをやってはいけないとか、やるべきであるということを強く主張しているのは、この中ではたぶんアナフィラキシーに対するアドレナリンの筋注ぐらいしかないんですね。ですから、個々の事例に関して、今までの症例報告ですとか経験則などとかを生かして、皆さんが臨床上これに基づかない、evidence-based でないものでも、やることを別に否定するものではないということ、少しあらかじめご了承いただければというふうに思っております。

(座長：田中先生)

他はよろしいでしょうか。

今、田崎先生がおっしゃったことは、血液製剤の使用指針、ガイドラインでも幾つかコメントがありまして、臨床的に重要な点についてはエビデンスがなくてもエキスパートオピニオンとして載せたほうがいいのではないかというご意見も頂戴しております。その辺は今後の検討課題となっておりますが、これからパブリックコメントがあるんですかね、岡崎先生。

(岡崎先生)

パブリックコメント終わりましたので。

(座長：田中先生)

だいぶ最終段階ですね。

(岡崎先生)

そうですね。最終段階で少しちょっと、いろいろちょっと変なところは少し改変して論文発表するという形になっておりますので、少しお待ちいただければというふうに思います。

(座長：田中先生)

分かりました。今後の検討課題としては認識させていただいて、出していただくということ
でよろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは時間になりましたので、基調講演はこれで終わりにします。もう一回岡崎先生に拍手をよろしくお願ひいたします。