

## 第31回山梨輸血研究会

日時：平成27年12月12日（土）午後2時～午後5時5分

場所：山梨県立中央病院 多目的ホール

### 【特別講演】

#### ADAMTS13: TTP 診断と血小板輸血の重要指標

日本赤十字社 近畿ブロック血液センター所長 藤村吉博 先生

**ADAMTS13:**ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)とは巨大分子構造を持つ止血因子の von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素である。本酵素の存在は1970年代から示唆されていたが、その構造解明は2001年になされた。本酵素の発見は血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)という血液難病の病態解明にブレークスルーをもたらした。即ち、TTP 患者では ADAMTS13 活性が著減し、血中に超巨大 VWF 多重体が蓄積し、これが末梢細動脈等で生じる高張り応力によって過剰な血小板凝集を起こすために、血小板血栓が細血管に多発性に生じ、多臓器不全を起こすと説明できるようになった。これより、「TTP 患者への血漿交換療法の有用性」をエビデンスに基づいて説明できるようになった。他方、「TTP 患者への血小板輸血は大きな血栓リスクを伴うために、できるだけ避けるべきである」との輸血 EBM が構築された。

**VWF:** 循環血中にある VWF の約 80%は血管内皮細胞で産生され、その後刺激により血漿中に放出される。残りの 20%の VWF は血小板・顆粒内に貯蔵されている。VWF は糖蛋白で、血管内皮細胞由来 VWF は分子内に ABO 血液型物質を持ち、これらは各個人の血液型と一致している。一方、血小板由来 VWF は ABO 型物質を持たない。血漿蛋白の中で、かかる ABO 型物質を持つのは他に、凝固 VIII 因子、そして  $\alpha$ 2-macroglobulin が知られている。これらは全てクリオ作成時に、沈殿分画に濃縮される。これ故、AB 型血漿からのクリオ沈殿作成は、AB 型物質を有する血漿蛋白 (AB-VWF 等)を濃縮する事になるので注意を要する。尚、血漿中の ADAMTS13 の約 5%は VWF 結合同型で、また 95%は VWF 非結合同型 (遊離型)として存在する。前者はクリオ沈殿中に、また後者はクリオ上清中にある。今後、新鮮凍結血漿 (FFP)の病原体不活化処理工程が進展すれば、これら分画製剤の有効活用が、血液事業のさらなる安定化の面からも望まれる。

**結論:**超巨大 VWF 多重体が血中に蓄積して病的血小板血栓を生じる疾患の代表が TTP であるが、一方で低分子 VWF は血栓形成能が弱く、逆に出血傾向を示す。この代表が von Willebrand 病である。即ち、VWF の持つ血栓と



出血の二面性機能は ADAMTS13 によって調節されている。さらに、ADAMTS13 は主に肝臓の星細胞で産生されているが、肝硬変では肝星細胞の繊維化を伴うので、ADAMTS13 産生は著減し、一方、血管は増生しているので血中 VWF 量は著増している。即ち、酵素基質均衡は基質(VWF)過多となっている。またアルコール摂取は血管内皮細胞からの VWF 放出を促す。古来、「肝臓の悪い(肝硬変)人が大酒飲んで明くる日は中風(この場合は脳梗塞)になった」という伝承も、今日では科学的に説明できるようになってきたと思われる。

血小板輸血の前に、血中ADAMTS13活性が必要量あることを確認することは血栓リスクの少ない、より安全かつ効果的な血小板輸血につながる。

## 【教育講演】

### 輸血医療に関する相互査察の結果—再確認していただきたいこと—

山梨県赤十字血液センター 学術・品質情報課 中村 弘

はじめに

山梨県では、平成 17 年 6 月に発出された厚労省通知に従って県合同輸血療法委員会が設置され、同通知で示されていた「輸血医療に関する相互査察」を開始した。平成 26 年度までに県内輸血用血液製剤使用量上位 25 病院に対して実施され、中小規模病院に対する成果を報告している<sup>1)</sup>。

今回はその査察結果を、平成 28 年 1 月から新制度が始まる日本輸血・細胞治療学会の輸血機能評価認定制度 (I&A) の認定基準に照らし合わせ、再度確認が必要と思われる点を挙げた。

—再確認していただきたい事項—

- 院内監査の実施
  - 輸血業務全般について十分な知識と経験豊富な検査技師の配置
  - 血液保管庫の警報装置の発報温度、自記温度記録装置の紙ずれ紙切れ
  - 血小板製剤を輸血するまでの取り扱い
  - 使用直前の製剤外観試験の実施
  - マニュアルの改訂
  - 輸血同意書・説明書の内容 (指針の項目を満たしている)
  - FFP、PC 輸血患者の輸血前検体保管
- 活用していただきたいシステム—
- 合同輸血療法委員会によるマニュアル等の例示 (準備中)
  - 輸血検査実技講習会
  - 出張実技講座「匠の技」

おわりに

県合同輸血療法委員会による「輸血医療に関する相互査察」により多くの問題点を改善することができた。それを踏まえ、今後は県内病院に対して、認定基準が緩和された

学会の輸血機能評価認定制度（I&A）を積極的に受審するよう促していきたい。県合同輸血療法委員会による相互査察と学会の認定制度をリンクさせることにより、効果的に輸血医療の安全性の確保に貢献できるものとする。

1) 中村 弘, 田中 均, 中嶋ゆう子, 他：山梨県合同輸血療法委員会による「輸血医療に関する相互査察」の中小規模病院に対する成果. 日本輸血細胞治療学会雑誌, 61 : 250, 2015.

### **輸血機能評価認定基準(I&A認定基準)(Ver.5)**

平成26年7月1日Ver. 4に改訂

平成27年5月27日Ver. 5を承認

平成28年1月4日Ver. 5開始

#### I. 輸血管理体制と輸血部門

- ・輸血療法委員会(または同様の機能を有する委員会)を設置し、年6回以上開催している
- ・血液製剤の適正使用を推進している
- ・専門の輸血部または輸血関連業務を一括して行う輸血部門を設置している
- ・輸血医療に責任を持つ輸血専任医師を任命している
- ・輸血業務全般(検査と製剤管理)について十分な知識と経験豊富な検査技師を配置している。

#### II. 血液製剤管理

- ・輸血用血液の在庫・保管管理は輸血部門にて24時間体制で一元管理している
- ・手術室、集中治療室、救命救急センター等で保管する場合は、その保冷庫を輸血部門が管理している
- ・輸血用血液専用保冷庫は自記温度記録計付、警報装置付きである
- ・血液専用保冷庫は日常定期点検を行い、その記録も残している
- ・血液センターからの入庫受け入れ業務は、24時間を通じて、輸血部門が把握して管理している
- ・血液製剤の搬出業務は、24時間を通じて、輸血部門の管理で行っている
- ・血液製剤搬出の際は、出庫者、受領者双方で、血液型と血液製剤番号を照合確認し、記録している

#### III. 輸血検査

- ・ABO血液型はオモテ試験、ウラ試験を行って決定し、文書化されたマニュアルを整備している
- ・Rh(D)抗原検査は、管理された抗血清を用いて決定し、文書化されたマニュアルを整

備している

- ・ ABO式血液型検査、Rh(D)血液型検査は異なる時点で採血した検体を用いて2回実施し決定している
- ・ 不規則抗体検査は、文書化されたマニュアルを整備し、実施している
- ・ 交差適合試験は、緊急時対応も含めて文書化されたマニュアルを整備し、実施している
- ・ コンピュータクロスマッチのマニュアルを整備し、実施している
- ・ 輸血検査業務は検査技師等による24時間体制を実施している

#### IV. 輸血実施

- ・ 輸血用血液を使用する場合は、患者にあらかじめ説明し、書面による同意を得ている
- ・ 血漿分画製剤などの特定生物由来製品を使用する場合は、文書を用いて説明し、同意を得ている
- ・ 医療従事者が2名で交互に照合確認し、実施を記録している
- ・ 輸血準備は一回一患者としている
- ・ ベットサイドで患者・製剤と交差試験結果とを、適合票や電子機器によって照合確認し記録している
- ・ 輸血開始5分間はベットサイドで患者の状態を観察し、記録している
- ・ 輸血開始後15分程度経過した時点で再度状態を観察し、記録している

#### V. 副作用の管理・対策

- ・ 急性（即時型）輸血副作用の報告体制を文書化し、副作用発生状況を記録している
- ・ 輸血による副作用の診断、治療、防止のための手順やシステムを文書化している

#### VI. 輸血用血液の採血

- ・ 自己血採血における安全のためのマニュアルを整備し遵守している
- ・ 自己血輸血(採血)は、患者への十分な説明と同意を得たうえで行なっている
- ・ 採血は、適切な皮膚消毒を施し、採血後はチューブシーラーを用い採血バックを切り離している
- ・ VVRなどの採血時副作用が発生した場合の緊急時対応策を講じている
- ・ 自己血の保管管理は輸血部門で一括して行っている



<http://yuketsu.jstmct.or.jp/>



## 【一般演題】

### 1. 検査方法により検出感度の違いを認めた抗 Fyb の一症例

新田由起子、杉本雅史、亀澤弘憲

(都留市立病院 検査科)

〔はじめに〕平成 26 年 12 月『赤血球型検査ガイドライン』が改訂された。不規則抗体の同定においては“遅発性溶血性貧血を予防するため、臨床的意義の高い抗体が同定された場合には患者へ不規則抗体カードを発行するのが望ましい”とある。<sup>1)</sup> 今回検査方法により検出感度の異なる抗 Fyb を検出し、その有用性について考えさせられたので報告する。

〔症例〕57 歳、男性。急性腹症にて外科受診後入院となる。輸血歴あり。入院時検査として ABO RhD 血液型検査、不規則抗体検査が実施された。ABO 血液型 O 型 RhD 血液型陽性。院内不規則抗体スクリーニング(カラム凝集法 IgG カード)が陽性のため、外注にて同定検査を行ったところ、不規則抗体検査(カラム凝集法 AHG カード)は陰性であった。検査結果が異なったので、別採血日の検体にて院内検査結果を添えて、再外注した。検査結果はカラム凝集法陰性、PEG-IAT 試験管法 陽性(抗 Fyb、力価:1 倍)であった。

〔まとめ〕抗 Fyb は自然抗体もあるが、一般的に IgG 免疫抗体であり溶血性輸血副作用に関与する。<sup>2)</sup> 今回は輸血の必要性がなかったが、検査方法により検出されない場合もある<sup>3)</sup> ので不規則抗体カードの発行が有用であると思われた。

参考資料:

- 1) 『赤血球型検査ガイドライン』日本輸血・細胞治療学会
- 2) 『新輸血検査の実際 初版』日本臨床検査技師会
- 3) Japanese Journal of Transfusion Medicine Vol. 49, No. 5 49(5):666-672, 2003

### 2. 当院における緊急輸血依頼体制の構築

中嶋ゆう子<sup>1)</sup>、織田のぞみ<sup>1)</sup>、多田正人<sup>1)</sup>、雨宮憲彦<sup>1)</sup>、井上克枝<sup>1)</sup>、

山中浩代<sup>2)</sup>、樋口浩二<sup>3)</sup>、金子誠<sup>3)</sup>

(山梨大学医学部附属病院 検査部<sup>1)</sup>、同看護部<sup>2)</sup>、同輸血細胞治療部<sup>3)</sup>)

【はじめに】血液型未確定時の輸血療法の実施は緊急時の対応であるため、診療科と輸血部の双方で十分に運用方法を検討し、不意の出来事にも対応しうる事前の準備が必要不可欠である。当院ではこれまでいわゆる緊急輸血対応の O 型赤血球製剤、AB 型新鮮凍結血漿の取り扱いに関する院内での運用のコンセンサスが得られておらず、輸血準備対応に苦慮していた。今回、緊急時輸血を必要とする診療科との討論やシミュレーショ

ンの結果、緊急輸血マニュアルを作成したので紹介する。

【輸血依頼体制】院内における輸血依頼を緊急度に応じて、『通常輸血』：血液型確定、交差適合試験（CMT）実施済みの患者同型製剤、『緊急輸血』：血液型確定、CMT 未実施の患者同型製剤、『超緊急輸血』：血液型未確定、CMT 未実施の赤血球製剤 O 型、新鮮凍結血漿 AB 型、の 3 段階に設定し、2015 年 7 月より開始した。通常、血液製剤依頼は電子カルテ（富士通）によるオーダーリングで対応しているが、超緊急輸血では異型輸血となり、現状でシステム化が間に合わないため、紙伝票での運用である。緊急輸血が予想される主な診療科（産婦人科、救急部、心血管外科、消化器内科、麻酔科等）との討論、伝票の運用方法、製剤の受け渡し方法など詳細な検討、また輸血準備に係わる検査技師の意見を考慮して検討を重ね、マニュアル、フローチャート、チェックシート作成した。産婦人科とは実際にシミュレーションを行い、各診療科医師、検査部技師が参加して運用を確認した。これらのマニュアルは、輸血療法委員会等で周知を図り、院内専用の輸血細胞治療部ホームページにも掲載した。輸血の当直業務にかかわる技師へは 3～5 人の少人数制で、数回に分けて研修を実施した。



【まとめ】超緊急輸血依頼体制の構築に伴い、院内の輸血依頼を再度見直すきっかけとなった。この際に生じた問題点や、曖昧な点も改めて明らかにすることができ、改善できた。今後、緊急時の対応についてもオーダーリングなどのシステム化して拡充を図り、安全性や利便性を高めた体制としていきたい。

### 3. アレルギー性輸血副作用から見つかったハプトグロビン欠損症の一症例

白倉久美子<sup>1)</sup>、桐戸敬太<sup>2)</sup>

(甲府共立病院 検査室<sup>1)</sup>、山梨大学医学部 血液腫瘍内科<sup>2)</sup>)

【はじめに】ハプトグロビン（以下 Hp）欠損症は約 4000 人に一人程度の頻度で、普段は無症候のため発見される機会は少ない。今回アレルギー性輸血副作用から Hp 欠損症と確認された一例を経験したので報告する。

【症例・経過】患者：87 歳 男性、輸血歴：あり、病名：赤芽球癆

<経過> 近医にて 2 年ほど前より貧血指摘あり、2014 年 12 月高度貧血 (Hb 3.9g/dl) のため前医へ紹介、輸血による緊急治療を実施 (計 10 単位)。骨髓穿刺では赤芽球癆の所見であった。2015 年 1 月、前医より今後の加療について甲府共立診療所へ紹介され (Hb 7.1g/dl)、通院にて輸血療法を行うこととなり、当院で赤血球輸血を実施。Ir-RBC-LR-1 輸血開始 28 分後、掻痒感・膨隆疹・呼吸苦出現しアナフィラキシーショックを発症した。輸血は中止となり、アナフィラキシーの治療後患者は帰宅した。後日、日

赤の調査にて Hp 欠損症と確認された。

【日赤の結果】輸血前検体にて抗 Hp 抗体（弱陽性）、Hp ( $<3 \mu\text{g/dl}$ )。Hp 遺伝子核酸増幅検査 (Hp 遺伝子欠失アレルのホモ接合体で Hp 欠損と判定)。また、抗 Hp 抗体 (IgG 抗体) は検出されたが、抗 Hp 抗体 (IgE 抗体) は検出されず、好塩基球の活性化も観察されなかったため、今回の輸血と副作用の因果関係は証明されなかった。

【2回目以降の輸血】洗浄赤血球を輸血すると同時に、輸血をできるだけ回避するため免疫抑制療法を開始した。洗浄赤血球 2 単位を 4 回輸血したのち、Hb9 台を維持できるようになり 2015 年 3 月以降輸血することなく経過中である。

【考察・まとめ】遺伝子検査で Hp 欠損症と判定され、輸血前検体で抗 Hp 抗体陽性であったことより、当院以前の輸血にて抗 Hp 抗体を産生したものと考えられる。輸血前検査が正しく行われ、適合と判定された血液製剤の輸血でもこのような重篤な副作用が起こることがあるので、患者の観察は重要である。今後も輸血時は洗浄赤血球の適応となるので、適切に対応していきたい。また、今後洗浄血小板・FFP が必要になる場合は、血液センターとの連携が不可欠となるので手続きについても予め理解しておく必要がある。

#### 4. 山梨県立中央病院における多発性骨髄腫の自家移植について

山本健夫<sup>1)</sup>、飯野昌樹<sup>1)2)</sup>

(山梨県立中央病院 化学療法科<sup>1)</sup>、同血液内科<sup>2)</sup>)

2014 年 6 月から 2015 年 9 月にかけて当院にて多発性骨髄腫と診断され、初期治療として CyBorD 療法を行ったのちに自家移植をおこなった患者 6 例について検討をおこなった。初期治療後の幹細胞採取は 6 例とも目標量に到達したが、採取前の化学療法として CY 大量療法をおこなった 2 例では採取量がいずれも不足したため、その後は CHASE 療法を適応した。自家移植について、好中球生着・血小板生着は 6 例とも速やかに認めた。そのうちの 1 例はその後血小板数が低下し輸血依存となった。その症例では移植後に抗真菌薬不応性のカンジダ心内膜炎を発症し、外科的処置がおこなえず治療に難渋した。

