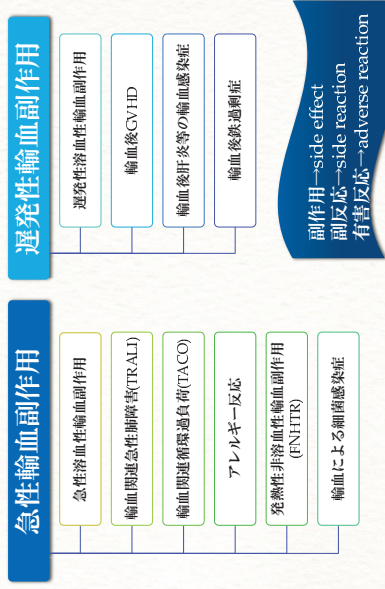


Adverse Transfusion Reaction



Yamaguchi University Hospital

2

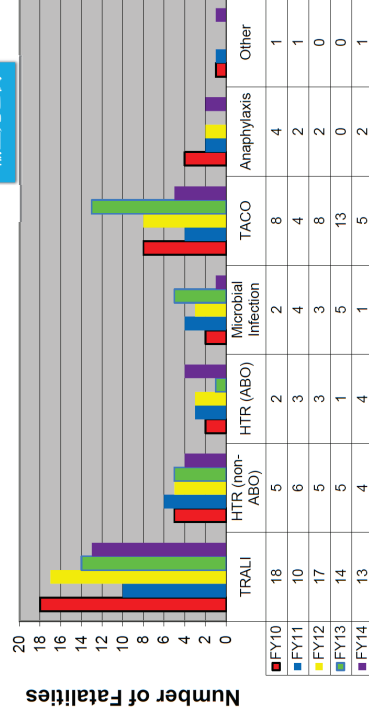
知っておきたい輸血の副作用と対策

PRACTICAL GUIDE FOR MANAGEMENT OF TRANSFUSION REACTIONS

藤井 康彦
山口大学医学部附属病院 輸血部/再生細胞治療センター

US FDA : Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2010 through FY2014

輸血死亡例



Complication

輸血関連急性肺障害
輸血細菌感染症
輸血関連循環過負荷

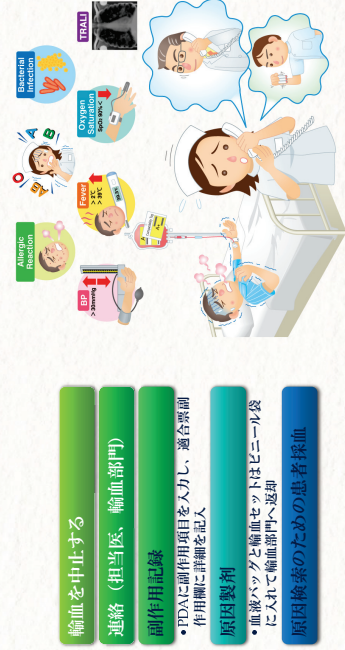
急性輸血副作用の臨床症状

副作用項目	臨床症状	発症時間
ABO不適合輸血	発熱・悪寒・戦慄・呼吸困難・血圧低下・尿褐色尿	輸血中～輸血後2時間以内(1時間以内が多い)
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	呼吸困難・発熱・低血圧	輸血中～輸血後6時間以内(2時間以内が多い)
輸血関連肺障害過負荷 (TACO)	呼吸困難・血圧上昇	輸血中～輸血後の時間以内
アレルギー反応	皮膚紅腫症状(痒痒感を伴う発疹・唇・口蓋垂等の浮腫) 気道狭窄症状(呼吸困難)	輸血中～輸血後2時間以内 輸血開始後10分以内が多い
発熱性非溶血性副作用 (FNHTR)	発熱・悪寒・戦慄	輸血中～輸血後数時間
輸血による細菌感染症	発熱・悪寒・戦慄・呼吸困難	輸血中～輸血後24時間

Yamaguchi University Hospital

5

輸血副作用発生時の対応



Yamaguchi University Hospital

4

輸血副作用の記録項目

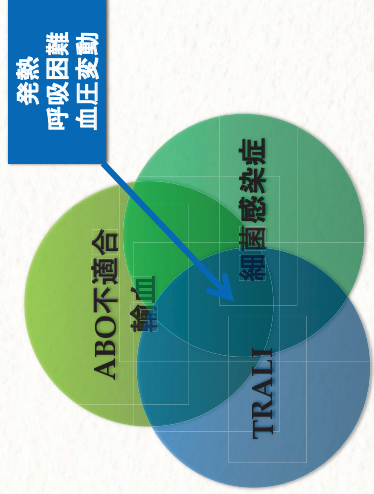
- 1) 発熱 (≥38℃、輸血前値から≥1℃上昇)
- 2) 悪寒・戦りつ
- 3) 熱感・ほてり
- 4) そうよう感・かゆみ
- 5) 発赤・顔面紅潮 (膨隆を伴わない)
- 6) 発疹・じんま疹 (膨隆を伴う)
- 7) 呼吸困難 (チアノーゼ、喘鳴、呼吸状態悪化等)
- 8) 嘔気・嘔吐
- 9) 胸痛・腹痛・腰背部痛
- 10) 頭重感・頭痛
- 11) 血圧低下 (収縮期血圧≥30mmHgの低下)
- 12) 血圧上昇 (収縮期血圧≥30mmHgの上昇)
- 13) 動悸・頻脈 (成人:100回/分以上、小児は年齢による頻脈の定義に従う)
- 14) 血管痛
- 15) 意識障害 (意識低下、意識消失)
- 16) 赤褐色尿 (血色素尿)
- 17) その他

青字項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を記録する(富本班)

Yamaguchi University Hospital

6

急性輸血副作用の臨床症状

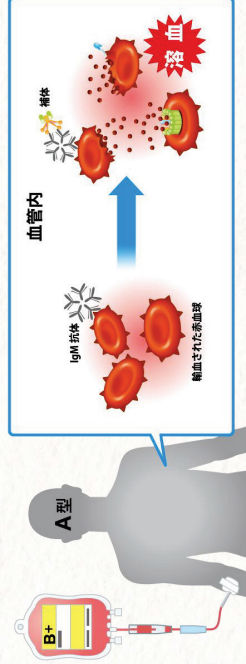


Yamaguchi University Hospital

7

ABO不適合輸血の病態

Pathophysiology of ABO-incompatible transfusion



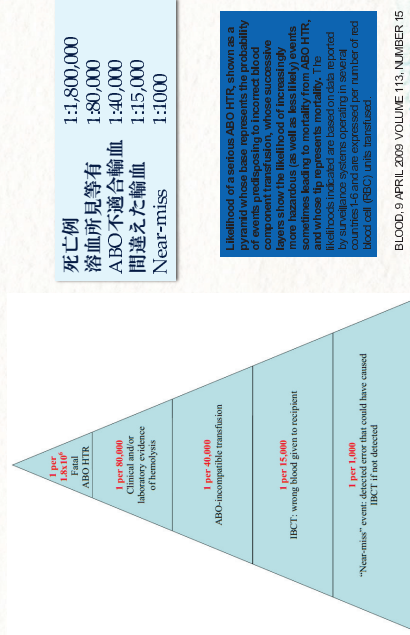
- 抗体に事半功倍は抗体と赤血球を反応させ、血管内溶血を起こす。血管内溶血に感染、サイトカインの過剰産生、腫瘍性血腎や凝固異常のリスク、血圧
- Antibody-coated cells are agglutinated, and the agglutinated hemolyzed cells are phagocytosed by macrophages, and the released intracellular hemoglobin is released into the circulation.

Yamaguchi University Hospital

9

ABO不適合輸血のリスク

Likelihood of a serious ABO HTR, shown as a pyramid



Yamaguchi University Hospital

BLOOD, 9 APRIL 2009 VOLUME 113, NUMBER 15

11

急性輸血副作用の検査項目

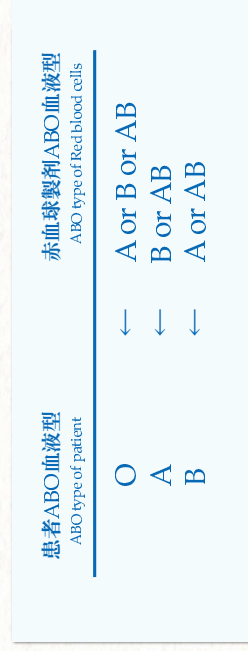
副作用項目	検査項目	生理検査・反特検査
ABO不適合輸血	患者抗体・輸血バック血液型同検査 不適合輸血の血清学的な確認 溶血の確認・DICの確認 腎機能の評価	FeO ₂ /FeO ₂ ≤300 mmHg or SpO ₂ <90% on room air 胸部X線胸膈浸潤影 胸部CT検査 心エコー検査
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	製剤の血漿中の白血球抗体; HLA抗体-class, classII, 好中球抗体, 患者リンパ球、好中球との交差試験、 患者のHLA抗原、HNA抗原検査	胸部X線胸膈浸潤影 胸部CT検査 心エコー検査
輸血関連循環過負荷 (TACO)	B-natriuretic peptide (BNP)	胸部X線胸膈浸潤影または肺水腫の悪化 胸部CT検査 心エコー検査
アレルギー反応	患者血中の血漿タンパク質抗体 (抗IgA抗体、ハプトグロビン抗体、eC)、 血漿タンパク質欠損、トリプターゼ値、IgE	TRALIの鑑別: 胸部X線胸膈、血漿ガス検査
免疫性非溶血性副作用 (FNHTR)	鑑別診断のための検査: ABC血液型同検査 患者血漿の細菌培養	TRALIの鑑別: 胸部X線胸膈、血漿ガス検査
輸血による細菌感染症	製剤: グラム染色、細菌培養、 エンドトキシン測定 患者血漿: 細菌培養、エンドトキシン測定	TRALIの鑑別: 胸部X線胸膈、血漿ガス検査

Yamaguchi University Hospital

8

赤血球輸血のmajor ABO-mismatch

major ABO-mismatch of red cell transfusion



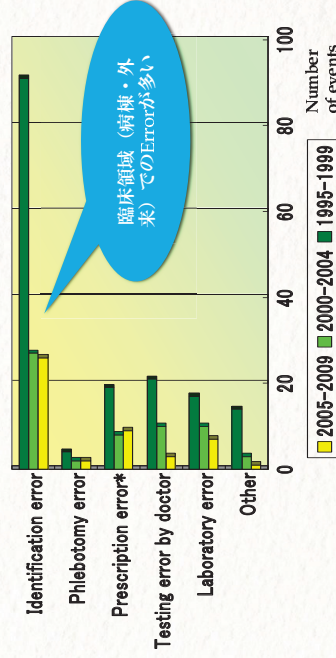
患者の生命を脅かす副作用が発生する可能性がある

Yamaguchi University Hospital

10

輸血・細胞治療学会アンケート

Main causes of ABO-Incompatible blood transfusion

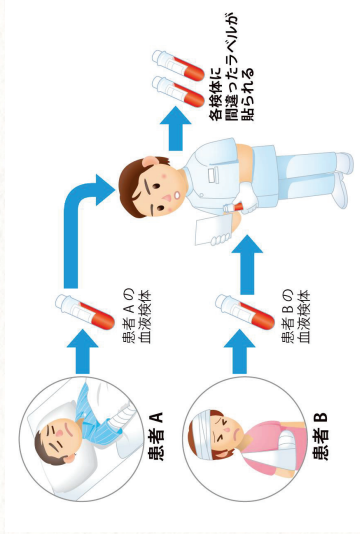


Yamaguchi University Hospital

12

事例1：検体ラベルの貼り間違い

Mislabeled of blood samples for pretransfusion testing

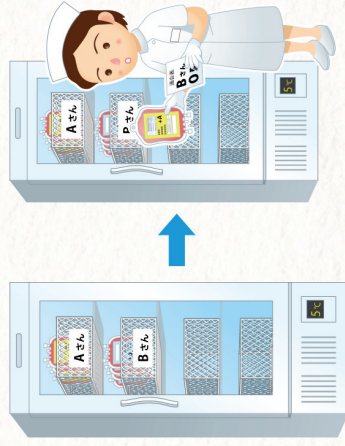


Yamaguchi University Hospital

13

事例：病棟での血液製剤の保管

Storage of blood products in a ward refrigerator

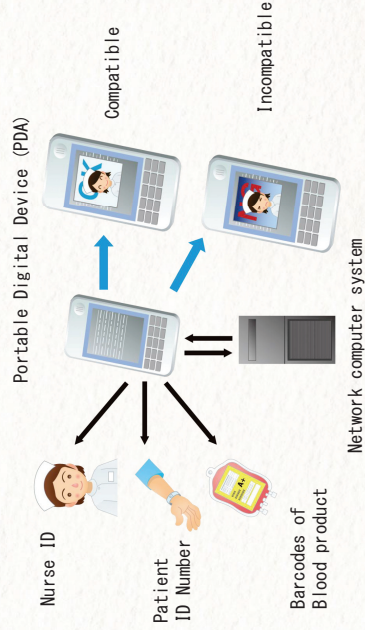


Yamaguchi University Hospital

14

輸血製剤と患者の電子的照合(3点照合)

Electronic collation of blood product and patient at the bedside



Yamaguchi University Hospital

15

輸血実施手順と患者観察

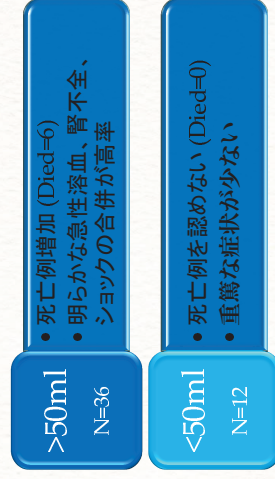


Yamaguchi University Hospital

17

輸血量と予後

Volume of incompatible blood transfused vs. Prognosis



Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol. 2008

ABO不適合輸血の症状 Signs and symptoms of ABO-incompatible transfusion

発熱・悪寒	Fever, chills
悪心、嘔吐	Nausea, vomiting
輸血部位に限局した疼痛	Pain at infusion site
胸腹部・腰背部・腹部・頭部に限局した疼痛	Localized pain of flank, back, abdomen, chest, head
呼吸困難	Dyspnea
苦痛	Feeling of distress
紅潮	Flushing
低血圧、頻脈、ショック	Hypotension, tachycardia, shock
褐色尿、ヘモグロビン尿	Dark urine (hemoglobinuria)
DICコントロール不能の出血傾向	
Uncontrollable bleeding because of disseminated intravascular coagulation	

50ml以下の輸血量で発現する症状は大部分が非特異的で軽度

18

Yamaguchi University Hospital

- 53歳の女性（血液型O型）が心不全のために、入院した
- Hb 7.9g/dLであったので2単位のRBCが依頼された
- 最初の40~50mlの輸血後に、患者は強い背部痛を訴えたが、輸血の中止により、改善した



A 53-year-old woman with blood type O was admitted because of congestive heart failure. Two units of packed RBCs were ordered for anemia (hemoglobin level, 7.9 g/dL). Following administration of the first 40 to 50 mL of blood, the patient complained of severe back pain, which decreased when the transfusion was stopped.

Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol. 2008

Yamaguchi University Hospital

19

- 患者全身状態の悪化にもかかわらず、2バッグ目のRBCが輸血された
- 2バッグ目の輸血の終了近くになって、RBCの血液型が間違っていた（A型）ことが判明した
- 患者は5日後に死亡した

一度中断した同じ製剤を決して再投与してはいけない
Never re-start the same blood component after decreasing symptoms.

Nevertheless, a second unit of packed RBCs was transfused. Near the end of the second transfusion, it was found that both of the transfused units were of the wrong type (type A). The patient died 5 days later.

Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol. 2008

Yamaguchi University Hospital

21

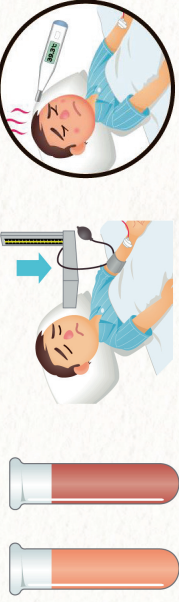
輸血による細菌感染症 Transfusion transmitted bacterial infection

- 輸血後4時間以内に
 - 発熱（39℃以上、2℃以上の上昇）
 - 悪寒
 - 頻脈
 - 収縮期血圧の変化（30mmHg以上）
- 24時間以内とする案が米国(AABB)で検討されている



Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001;41:1493-99.

- しかし輸血が再開され、360ml全量が輸血された。
- この製剤の輸血のあと、尿量の減少、紅茶色の尿、血圧低下、38.9℃の発熱を認めた



The transfusion was resumed, however, and all 360 mL was infused. After transfusion of this unit, the patient had decreased urine output, urine described as "tea color," an increase in systolic blood pressure, and a temperature of 38.9 °C.

Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol. 2008

Yamaguchi University Hospital

20

ABO不適合輸血でないことを確認するためには？

ベッドサイドで行うこと

- 患者血液型を診療録で確認
- 輸血バッグの血液型・適合票を確認
- 患者検体採血・原因製剤を輸血部門に送る

輸血検査室で行うこと

- 患者血液型および交差適合試験の再検査

臨床症状はあ
るが溶血所見
はない

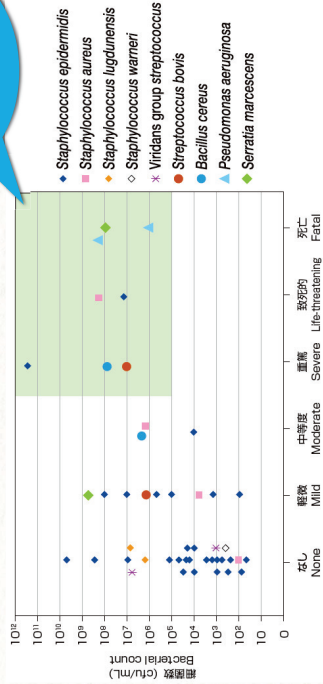
副使用項目	検体検査	生理検査・放射線検査
ABO不適合輸血	患者検体・輸血バッグ血液型再検査 不適合輸血の血液型が認めら れるの確認・TTCの確認 腎機能の評価	

Yamaguchi University Hospital

22

細菌数と輸血副作用

Relationship of bacterial species and bacterial load with occurrence and severity oftransfusion reactions.



この菌数以上の細菌が輸注された場合には抗生剤を投与しても救命できない

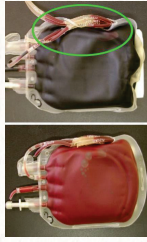
Jacobs MB, et al: Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. Clinical Infectious Diseases 46: 1214-1220, 2008

血液製剤の外観検査

外観変化のある
製剤は輸血して
はいけない

赤血球製剤

- 細菌が極度に増殖すると著しい溶血を起こす
- また血液バッグ全体が黒色化するが、セグメント内の赤血球は通常、正常な色調である



血小板製剤

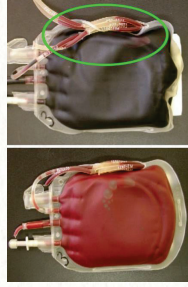
- 菌種の違いにより様々な外観変化を起こす
- 特徴的な変化はスワーリングの消失



スワーリングあり スワーリングなし

10

- 残余製剤の24%は混濁または変色していた。



Upon posttransfusion inspection, 8 (24%) residual blood components were reported to be hazy or discolored.

Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001;41:1493-99.

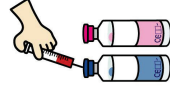
細菌感染症でないことを確認するためには？

ベッドサイドで行うこと

- 患者血液培養を実施する
- 原因製剤を輸血部門に送る

輸血検査室で行うこと

- 原因製剤の細菌培養



調剤項目	検体検査	生理検査・放射線検査
輸血による細菌感染症	製剤：グラム染色、細菌培養、 エンドトキシン測定 患者血液：細菌培養、エンドトキシン測定	TRALIの鑑別：胸部X線撮影、血液ガス検査

米国での輸血細菌症の確定診断例の調査 - BaCon Study

- 原因製剤
 - －赤血球製剤 5例(死亡3例)
 - －血小板製剤 29例(死亡6例)
 - 死亡例の保存期間(2.5日)
- 検出された細菌
 - －グラム陽性菌(20例)
 - －グラム陰性菌(14例)



Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001;41:1493-99.

- 患者が副作用症状を訴えたにもかかわらず41%の症例では輸血が続行された。

輸血後に副作用症状を認めたら 輸血を中止する

The transfusion should be interrupted in response to the transfusion reaction.



In 14 events (41%), the transfusion was not interrupted in response to the transfusion reaction.

Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001;41:1493-99.

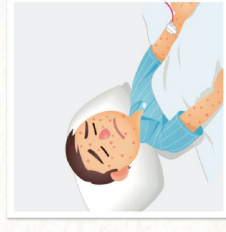
アレルギー性反応 (allergic reaction)

軽症アレルギー性反応

- 皮膚粘膜症状のみを呈し、輸血中または輸血後4時間以内に発症する

重症アレルギー性反応

- 皮膚粘膜症状に加えて、気道狭窄症状や重篤な低血圧などの呼吸器・心血管系症状を認める。通常このような反応は輸血中か輸血直後に発症する



アレルギー性反応 (荨麻疹)

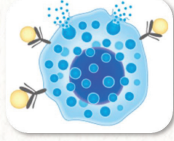
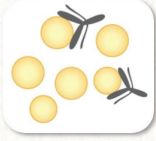
アレルギー性反応 (allergic reaction)

アレルギー性反応の存在は、患者血清トリプターゼ値の輸血後の上昇により類推することができ

原因として特定されているのは患者における血漿タンパクの欠損とそれに関連する抗体産生のみであり、原因の多くが解明されていない

欧米ではIgA 欠損症によるアナフィラキシー反応が有名だが、日本人での頻度は少ない

日本人では、1 : 4400 の割合でhaptaglobin 欠損症を認め、IgA 欠損症よりもアナフィラキシー反応に関与する可能性が高い



アレルギー性反応病態
(輸血製剤中の血漿タンパクと患者血
液中の抗体との反応)

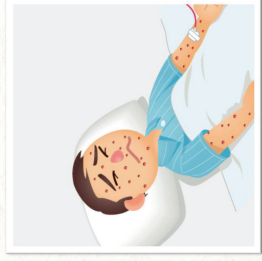
「厚生労働省研究費 医薬品医療機器等法（薬機法）に基づく医薬品・医療機器の安全性向上に関する研究
総合研究報告書 2015 年4月より一部改定（抜粋）」

31

「日本輸血学会研究費 輸血関連ガイド 2014 年4月アレルギー性反応（アレルギー）より抜粋」

32

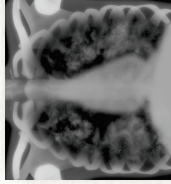
- 抗ヒスタミン剤の事前投与には予防効果はないが、軽症例に対する治療には有効である
- 洗浄血小板製剤や洗浄赤血球製剤がアレルギー性反応の予防に有効な場合もある



輸血関連急性肺障害

Transfusion related acute lung injury (TRALI)

- 症状**
 - 低酸素血症
 - 急性呼吸困難
- 胸部X線**
 - 両肺野の浸潤影
- 発症時間**
 - 輸血中または輸血終了後 6 時間以内の発症
- 除外診断**
 - 循環負荷およびその他の原因は否定される



Yamaguchi University Hospital

33

Figure 2 TRALI – causes
血液製剤中の白血球抗体（HLA 抗体、好中球抗体）

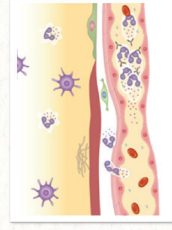
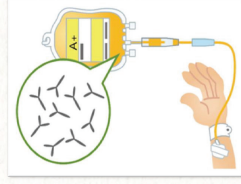


Figure 4 TRALI – pathophysiology
血液製剤中の白血球抗体（HLA 抗体、好中球抗体）と患者白血球との抗原抗体反応により細胞が活性化され、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過の亢進が起こる。

Yamaguchi University Hospital

34

TRALI 診断基準



Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion 2004

Yamaguchi University Hospital

35

TRALIと他のALI/ARDSの病態の違い

	他のALI/ARDS	TRALI
病態	基礎疾患による血管内皮細胞障害＋肺胞上皮細胞障害が主体	血液製剤中の白血球抗体が原因で透過性亢進作用は強いが細胞傷害性に乏しい
発症時間	基礎疾患先行後12~48時間経過して発症し、10%は5日目以降に発症	輸血後6時間以内の発症、80%の患者は48-96時間以内に臨床症状が改善
予後（死亡率）	mild 20%, moderate 41%, severe 52% (Berlin)	5~10%

(田崎班)

Yamaguchi University Hospital

36

ALIの危険因子

肺炎合併患者が輸血後に
→Possible-TRALI
→肺炎によるARDSの可能性
→予後不良

直接損傷

誤嚥
肺炎
毒物吸入
肺挫傷
溺水

間接損傷

重篤な敗血症
ショック
多発外傷
熱傷
急性肝炎
心肺バイパス
薬剤過剰投与

Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel, Transfusion 2004

Yamaguchi University Hospital

37

輸血関連循環過負荷 (TACO)

Transfusion-associated circulatory overload:
TACO

TRALIとの鑑別の重要点から、注目を集めている

TACOの基本的病態は心不全

輸血の過剰な容量負荷もしくは過剰な速度負荷と、患者の心、腎、肺血管の低下などにより、呼吸困難をきたす状態である

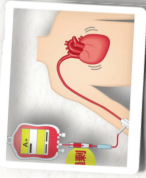


Figure 1 TACO – causes
輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全

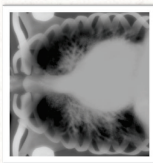


Figure 2 TACO – chest X-ray
胸腔線上一肺うっ血像や心陰影の拡大

「厚生労働省研究費 医療従事者向け教育プログラム」
「輸血の安全管理」
「輸血の安全管理」
「輸血の安全管理」

「日本輸血学会」
「輸血の安全管理」
「輸血の安全管理」

39



ポケット版もあります
2015



両方の冊子と一緒にしました！
2014



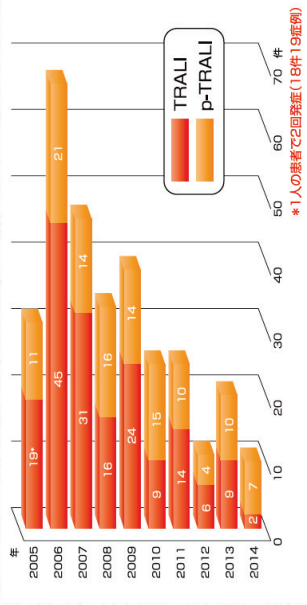
輸血過誤について臨床面から系統的に解説した冊子が国内にない
2012

輸血副作用について臨床面から系統的に解説した冊子が国内にない
2011

41

予防対策とTRALIの報告数の推移

男性由来血漿製剤の優先使用



Yamaguchi University Hospital

38

TAD

国際輸血学会のヘモジリン委員会では輸血に関連する呼吸困難として輸血関連呼吸困難(transfusion-associated dyspnea: TAD)というカテゴリーを用意している

TADは輸血後24時間以内に発症する呼吸困難

TRALI, TACO, アレルギー反応の診断基準に適合しない病態



Figure 1 Transfusion associated dyspnea (TAD)

「厚生労働省研究費 医療従事者向け教育プログラム」
「輸血の安全管理」
「輸血の安全管理」
「輸血の安全管理」

40