

最新

輸血学 テキスト

著 大坂顯通 順天堂大学名誉教授

中外医学社

まえがき

本書を執筆するきっかけですが、私が2013年に中外医学社から「輸血学テキスト」を出版させていただいたのですが、内容が現状に追いつかなくなったことを心苦しく思っておりました。具体的には、「輸血療法の実施に関する指針（令和2年3月一部改正）」および「血液製剤の使用指針（平成31年3月）」の大幅な改正により、輸血用血液製剤の適正使用において、科学的根拠に基づいたトリガー値を示す必要が出てきました。また、輸血療法の状況も少しずつ変化してきており、「輸血学テキスト」の改訂版を出版することはできないかと中外医学社企画部の方に打診をしたところ、快諾を得ることができました。前は共著という形で出版させていただきましたが、本書は私一人で書き上げました。したがって、すべての分野をカバーできたとは思っておりません。輸血医療は細胞治療を包含する医療であると、過去に出版させていただいた単行本のまえがきにも書いておりましたが、本書では細胞治療、特に造血幹細胞移植に関しては割愛しております。造血幹細胞移植は、多様化かつ複雑化していることから、成書および造血細胞移植学会から出版されているガイドラインなどを参照していただければと思います。

本書は、第Ⅰ部 輸血学総論、第Ⅱ部 輸血学各論、第Ⅲ部 輸血学実習、第Ⅳ部 ミニキーワード集の4部構成です。第Ⅰ部 輸血学総論は、イントロダクション、輸血療法の実際、輸血療法における各職種の役割、Patient Blood Management (PBM)、輸血に関する指針・ガイドライン・法規、輸血関連検査の6編、第Ⅱ部 輸血学各論は、輸血用血液製剤の種類と適正使用、血漿分画製剤の種類と適正使用、遺伝子組み換え型造血因子、自己血輸血、診療分野別の輸血療法、輸血副反応・合併症の6編、テキスト本体は12編から構成されており、オーソドックスな内容となっております。ミニキーワード集ですが、輸血医学に関するキーワードが主体で、簡潔に記載しております。必要な場合には、拙著「輸血学・血液学小事典」（中外医学社; 2017年）も参照していただければと思います。本書において、記載に重複する部分はありますが、項目毎に読まれることを念頭においているためです。

本書は、医学生や看護学生だけではなく、臨床現場において輸血療法を実践する医師、看護師、臨床検査技師の方々にも役立つことを念頭に書きました。単行本というのは、書き上げた時点から古びてしまうものですが、現時点において最新の情報を網羅したつもりです。特に、2019年から新型コロナウイルス（coronavirus disease 2019 [COVID-19] or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]）のパンデミック禍となり、ワクチン接種や治療薬の開発も進んではおりますが、出口が見えない状況は続いております。100年以上前に猛威を振るったスペイン風邪が、季節性インフルエンザへ姿を変えるまでに、多くの時間を費やし、多くの尊い命が失われました。今回の新型コロナウイルス感染症においても、世界中で多くの尊い命が失われました。私の順天堂大学時代の学友も命を落としました。この場を借りて、冥福を祈らせていただきたいと思います。

最後に、僭越ながら私の個人的な経歴を述べたいと思います。私は、1979年に順天堂大学医学部を卒業した後、同年に栃木県にある自治医科大学血液科の門をたたきました。血液内科医を目指していたからですが、やはり縁だったのでしょうか、自治医科大学附属病院輸血部へ配属となりました。その後、紆余曲折があり、茨城県にある日立総合病院で血液内科医をやっておりましたが、そこでも輸血医療から逃れられずに(?)輸血センターを立ち上げることになり、その責任者を併任しておりました。ある日、順天堂大学の同級生で、既に教授に就任していた友人から「輸血学研究室の教授選考があり公募しているが、大坂君も履歴書と業績集を送ってくれないか」という電話が入りました。臨床医である自分が、しかも輸血学を教える教員を務めることができるのか不安でしたが、家内から「夢だったんでしょ? トライしてみたら」と言われ、教授選の準備を始めました。その後、公聴会でプレゼンを行うことになり、教授会の投票を経て、2000年8月に順天堂大学の教授に就任することになりました。公聴会のプレゼン当日に教授会の投票があったわけですが、その夜、懇意にしていた老舗バーで投票結果を悶々とした気持ちで待っていたこと、今でも思い出します。そして、20年程輸血学の教授職を務め、2019年に定年退職となりました。あっという間で、長いようで短かった教員生活でした。医師になった当初は、血液内科医、特に小児白血病を治療する医師を目指していたのですが、ずっと輸血医療に関わってきたことになります。不思議なものです。

医学生や看護学生の方には普段の教科書として、臨床現場で輸血療法を実践する医療従事者の方には輸血療法を行う上で迷った場合などに、本書を参照していただけたら、著者としてこの上ない喜びです。本書の発刊にあたり、企画の段階から完成に至るまでご尽力いただいた中外医学社企画部の小川孝志氏および鈴木真美子氏、編集部の桑山亜也氏に深謝いたします。また、挫折しそうになった時に励ましてくれた家族なしに、本書は完成しませんでした。改めて感謝の意を表したいと思います。

2022年初冬、水戸自宅の書斎にて、パンデミック禍の終息を願いつつ

大坂 顯 通

1

イントロダクション

1 輸血療法を行う上での基礎知識

① 造血の仕組み

1) 血球分化

種々の機能を有するすべての血液細胞は、造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) に由来する。HSC は、自己複製能 (self-renewal) と多分化能 (multipotentiality) を合わせもつ組織幹細胞である。HSC が枯渇せず、本来の特性を維持しつつ機能するためには、支持細胞であるストローマ細胞とその周囲の骨髄微小環境 (造血幹細胞ニッチ [niche]) が重要であり、定常状態では、HSC のほとんどが細胞周期の静止期 (G0) にある。HSC を頂点として、その下流に自己複製能を失い、段階的に分化能力が限定され、特定の細胞系統に運命づけられた系統特異的前駆細胞群が存在し、成熟細胞が供給・維持される階層性分化モデル (hierarchy) が提唱されている【図 1】。最初の系統分化は骨髄系とリンパ系の間で起こる。骨髄系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor: CMP) は、顆粒球、マクロファージ、赤芽球、巨核球などすべての骨髄系細胞を産生しうるが、リンパ系への分化能は失っている。一方、リンパ系共通前駆細胞 (common lymphoid progenitor: CLP) は、B 細胞、T 細胞、NK 細胞を産生しうるが、骨髄系細胞への分化能は失っている。CMP の下流は、顆粒球・マクロファージ前駆細胞 (granulocyte-macrophage progenitor: GMP) と巨核球・赤芽球前駆細胞 (megakaryocyte-erythrocyte progenitor: MEP) に分化する。GMP は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor: GM-CSF) の刺激を受けて顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞 (colony-forming unit-granulocyte-macrophage: CFU-GM) となり、さらに顆粒球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-granulocyte: CFU-G) とマクロファージコロニー形成細胞 (colony-forming unit-macrophage: CFU-M) に分かれる。CFU-G は、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony-stimulating factor: G-CSF) の刺激を受けて骨髄芽球→前骨髄球→骨髄球→後骨髄球→桿状核球→分節核球と成熟するが、後骨髄球以降は分裂能を有しない。一方、CFU-M は、マクロファージコロニー刺激因子 (macrophage-colony-stimulating factor: M-CSF) の刺激を受けて単芽球となり、前単球を経て成熟単球となり、血管外へ遊出してマクロファージとなる。MEP は、エリスロポエチン (erythropoietin: EPO) の刺激を受けて赤芽球バースト形成細胞 (burst-forming unit-erythroid: BFU-E)→赤芽球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-erythroid: CFU-E)→前赤芽球→赤芽球へ成熟する。未熟な赤芽球の細胞質は好塩基性であるが、ヘモグロビン合成が進むにつれ多染性から正染性へ変化し、正染性赤芽球は脱核後に網赤血球となり、約 24 時間で成熟赤血球となる。MEP は、 тромбоポエチン (thrombopoietin: TPO) の刺激を受け巨核球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-mega-

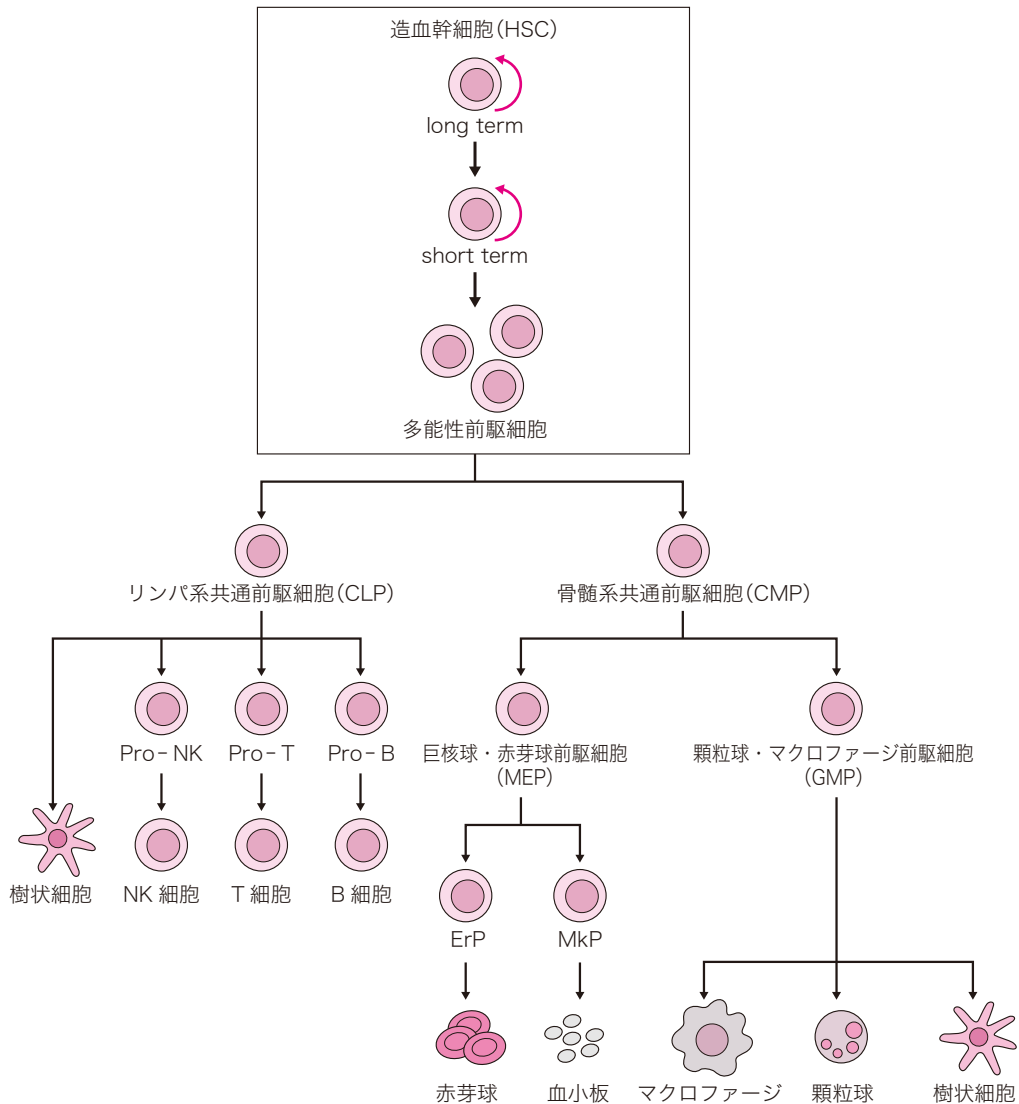


図 1 造血幹細胞と血球の分化・成熟

karyocyte: CFU-Meg) を経て巨核芽球となる。巨核芽球は、多倍体化 (endomitosis) により細胞分裂を伴わない DNA 合成を繰り返し、成熟巨核球となる。成熟巨核球の細胞質突起 (proplatelet) が断片化して血小板が産生される。

2) 胎児肝造血 (fetal liver hematopoiesis)

哺乳類の造血は、胎児体外の卵黄嚢で営まれる一過性の一次造血 (胚型造血, 原始造血) から胎児体内における二次造血 (成体型造血) へ移行していく。一次造血において、卵黄嚢に血島 (blood island) とよばれる血液細胞の集団が出現するが、この血液細胞は大型で有核の赤血球が多い。発生が進むにつれて、成体型造血の起源となる HSC が卵黄嚢や大動脈臓側中胚葉 (para-aortic splanchnopleural mesoderm: P-Sp) 領域で発生する。P-Sp 領域は、AGM (aorta-gonad-mesonephros) 領域 (背側大動脈-生殖隆起-中腎に囲まれた) に発達する。HSC は、そ

3

遺伝子組み換え型造血因子

1 エリスロポエチン (EPO)

エリスロポエチン (erythropoietin: EPO) は、造血のプロセスにおいて、骨髓の赤芽球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-erythroid: CFU-E) に作用して、赤芽球系細胞への分化・成熟を促進し赤血球の産生を亢進させるサイトカイン (造血因子) である。赤芽球系造血において、骨髓中で CFU-E→前赤芽球→赤芽球と分化し、その後末梢血中へ放出されて網赤血球→赤血球へと分化成熟する (図 30)。貧血になると組織の低酸素状態が生じるが、転写因子である低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) の活性化により、腎尿細管間質細胞において EPO 遺伝子の転写が誘導されて EPO の産生が高まり、赤血球産生を亢進させる。EPO あるいは EPO 受容体 (EPOR) のノックアウトマウスは、成体型の赤血球造血が起こらずに胎生 13 日前後で死亡する。ちなみに、EPO/EPOR システムは、卵黄囊における胎児型造血には関与しない。EPOR は、トロンボポエチン受容体と同様に、シグナル伝達に関わる酵素活性をもっており、非受容体型チロシンキナーゼであるヤーススキナーゼ (Janus kinase: JAK) ファミリーの一つである JAK2 と会合することでリン酸化され、JAK2 は下流のアダプター蛋白質であるシグナル伝達兼転写活性化因子 (signal transducer and activator of transcription: STAT) をリン酸化して核内へシグナルを伝達する (JAK-STAT 経路)。骨髓増殖性腫瘍の一つである真性赤血球増加症において、95%以上の症例に認められる JAK2V617F 変異により、EPO の刺激から逸脱してシグナルが遮断されずに赤血球の産生が亢進し赤血球増多症が引き起こされる。以下、遺伝子組み換え型 EPO 製剤の各病態における使用について概説する。

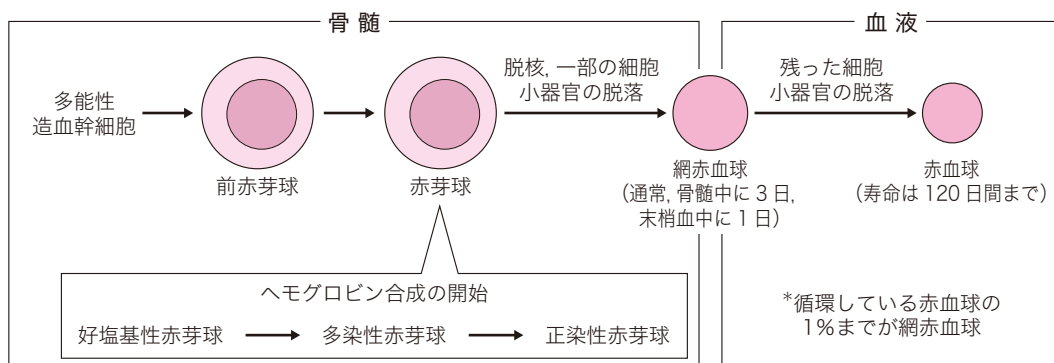


図 30 赤芽球系造血

3 自己血輸血に伴う副反応・合併症

① 血管迷走神経反応 (VVR)

血管迷走神経反応 (vasovagal reaction: VVR) は、貯血式自己血輸血において、自己血採血に際して出現する副反応である。心理的な不安・緊張・ストレスなどを基盤とし、痛みや脱血に伴う神経生理学的反応が引き金となり、副交感神経の活動増強による心拍数低下と末梢血管拡張により、徐脈や血圧低下などの症状が出現する。症状には個人差があり、軽症の場合には、気分不快、顔面蒼白、欠伸、冷感、悪心、嘔吐、目眩などを呈する。重篤な場合には、意識喪失、痙攣、失禁などを呈し、時に心停止をきたす場合がある。発汗や顔面蒼白など初期症状が出現した時点で、採血を中止してトレンデレンブルグ体位^{あくび} 図 32 をとらせることが重要である。トレンデレンブルグ体位とは、仰臥位・頭部低位・腰部高位の体位であり、頭を低く足を高くする体位をとらせることで、静脈還流が増加し血圧が上昇するとの考えによる。

② 正中神経損傷

貯血式自己血輸血における自己血採血（貯血）に際して出現する副反応である。極めて稀ではあるが、正中神経損傷を引き起こす可能性があるため、採血針の刺入部位および深さに注意する必要がある。

③ 過誤輸血

過誤輸血 (mistransfusion) とは、本来、当該患者に必要とされる仕様（製剤種類および輸血単位数）と異なる輸血用血液製剤が輸血される場合をいう。過誤輸血の代表的なものとして、重篤な急性溶血反応を呈する ABO 血液型不適合輸血があるが、RhD 陰性患者に対する RhD 陽性血の輸血、不規則抗体を保有する患者への抗原陽性血の輸血なども含まれる。原因のほとんどはヒューマンエラーによる。患者の取り違えあるいは血液バッグの取り違えによる過誤輸血を防止するためには、ベッドサイドにおける輸血実施時の照合確認が最も重要である。輸血の実施時は、医師と看護師など 2 人での読み合わせ確認（ダブルチェック）を行うことが基本である。

自己血輸血においても、同種血輸血と同様に過誤輸血のリスクが存在する。回収式自己血輸血および希釈式自己血輸血において、自己血製剤を手術室内で血管ルートに接続するという原則を徹底することで過誤輸血を防止することは可能である。したがって、自己血製剤を手術室外（ICU や病室）で使用することは極力避けるべきである。貯血式自己血輸血においては、同種血製剤と同様に、輸血部門からの出庫時お

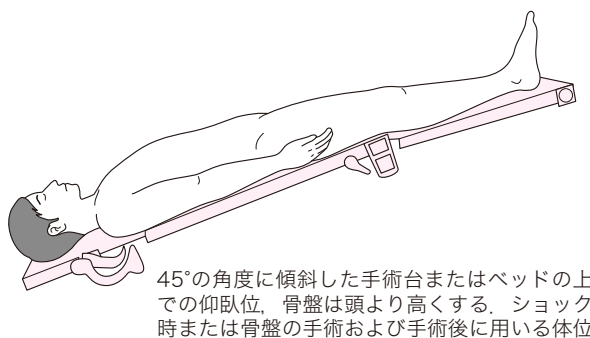


図 32 トレンデレンブルグ体位（骨盤高位）