

非血縁者間骨髄移植・採取認定施設
 移植認定診療科 連絡責任医師 各位
 採取認定施設 採取担当医師 各位

公益財団法人 日本骨髄バンク
 医療委員会

輸注開始後に骨髄液バッグ内で溶血が確認された事例について（第一報）

この度、移植施設から骨髄液の溶血事例が報告(4例目)されました。溶血の原因は不明ですが、今後の採取および移植における参考情報としてご報告いたします。

なお、当該事例と過去事例の共通点は、移植施設において骨髄液が振盪保管されていたことであり、医療委員会としても重大な事実と受け止めております。骨髄液を一時的に保管する際の最適な保管条件については、十分なエビデンスが存在しないことから、骨髄バンクとしては特に規定を設けておりません。しかし、1980年代に行われた非凍結自家骨髄の保存条件の検討においては(Transfusion 26: 331-334, 1986)、4℃、22℃、37℃のいずれの保管温度においても、骨髄液を振盪することにより、CFU-E、CFU-GM、CFU-MIXの活性はいずれも低下することより、骨髄液の保管に際しては振盪を行なうべきではないと指摘されています。

一方、血小板製剤は低温にて血小板の機能、活性低下を招くため、室温保存される必要がありますが、室温保存では細胞代謝が活発になります。そのため、酸素供給が不十分であると、嫌氣的解糖により乳酸が発生し、血漿pHが低下するために血小板の機能や活性が低下します。これを防ぐために震盪保管が必要と考えられています。骨髄液中にも末梢血と同等か、それ以下の血小板が含まれている事になりますが、骨髄液輸注の第一義的な目的は幹細胞の輸注であり、血小板輸血効果はあったとしても副次的な意味に留まります。従って、骨髄液の保管条件は幹細胞/白血球に対する最適の保管条件が採用されるべきであり、血小板の活性を保つ事を考慮する意義は少ないものと考えられます。また、骨髄液には通常多量の赤血球が含まれておりますことから、赤血球の存在による酸素供給能、ならびに豊富な緩衝作用により、pH低下は大きな問題にならないとも考えられます。上記の理由により、骨髄液を振盪保存するメリットは現時点では明確ではないと思われま

す。移植施設におかれましては、有核細胞数を再カウントする際、血算サンプルを遠心分離して血漿の色をチェックすることで輸注前に溶血の有無を確認できますので、ご参考までにお伝えします。

※当該事例については、別紙1をご参照ください。

※過去の事例については、別紙2または下記をご参照ください。

日本骨髄バンク ホームページ>医師の方へ>患者主治医の方へ>

医師宛通知文一覧>2010. 04. 15「輸注開始後に骨髄液の溶血が見られた事例（報告）」

以上

＜問い合わせ先＞

公益財団法人日本骨髄バンク 移植調整部

TEL 03-5280-4771 FAX 03-5280-3856

Email アドレス jmdpishoku@jmdp.or.jp

以下は移植施設からの報告です。（全文掲載）※採取/移植日を Day0 とする。

1. 経過

原疾患は慢性骨髄性白血病の急性転化の第一寛解期。HLA 一致、ABO 一致骨髄バンクドナーからの骨髄移植。

Day 0

- 15:40 日通を通じて骨髄液が病棟に到着（3 パックに分割 300ml, 300ml, 290ml）。TBI 後に骨髄移植を行う予定であったため、移植まで骨髄液は常温で血小板濃厚液用の振とう器で振とうされていた。
- 17:30 ドナーと患者の血液で交差試験を行い、反応がないことを確認した上で、1 パック目の骨髄輸注を開始。1 パック目の輸注開始時後、残りの 2、3 パック目については振とうは不要との主治医判断により、以降は常温で静置していた。
- 18:16 1 パック目の輸注開始後、血圧が徐々に上昇（156/102 mmHg, 輸注前 125/88 mmHg）してきたため、アムロジピン 5mg を内服。
- 18:47 排尿後に頭が締め付けられるような強い頭痛が出現し、血圧がさらに上昇（179/116 mmHg）。骨髄輸注を中断し、ラシックス 20mg 静注とニカルジピンの持続点滴を開始。
- 20:40 収縮期血圧 110-120 mmHg まで低下し、頭痛も治まってきたため、ニカルジピン持続静注を継続した上で骨髄輸注を再開。
- 21:50 収縮期血圧が再度 130 mmHg 台まで上昇したため、ラシックス 20 mg 静注追加。その後うすいピンク色の排尿を認め、尿潜血反応 2+であった。
- 22:00 血液検査で血清 LDH の軽度上昇を認めた（369 IU/L）。

Day + 1

- 0:00 血清 LDH は 1146 IU/L まで上昇
- 0:15 尿の色調は徐々に濃くなり、2 パック目投与終了頃に赤ワイン用の血尿を認めた。
残りの 3 パック目から骨髄液を一部採取し遠心分離したところ、上清が赤褐色であり、骨髄が輸注前から溶血していたと考えられた。3 パック目の輸注は中止し 4℃で保存。翌日洗浄後に輸注する方針とした。
- 1:00 2 パック目の骨髄液を輸注終了後、ハプトグロビン 4000 単位を静注。
- 2:30 尿路カテーテルを挿入後、ラシックス 20mg を静注とソリューゲン F の大量輸液を開始。
- 3:30 赤色尿が持続するためハプトグロビンを 4000 単位追加
- 6:00 肉眼的な血尿は消失したものの、尿潜血は 3+
- 8:45 血圧が徐々に低下し、ニカルジピンは一旦中止。
- 10:40 骨髄 3 パック目の輸注前に再度ハプトグロビン 4000 単位を追加
- 11:57 3 パック目の骨髄液を遠心し（写真 1）、上清を除去（写真 2）した後、1 度生理食塩水で洗浄後に輸注を再開した。3 パック目の輸注後もやはり血圧が上昇するためニカルジピン持続静注を再開して骨髄液の輸注を継続した。輸注後の尿潜血検査は陰性であった。

Day+18 好中球生着。

その後、腎障害や急性 GVHD などの問題はなく順調に経過しています（現在 Day+28）

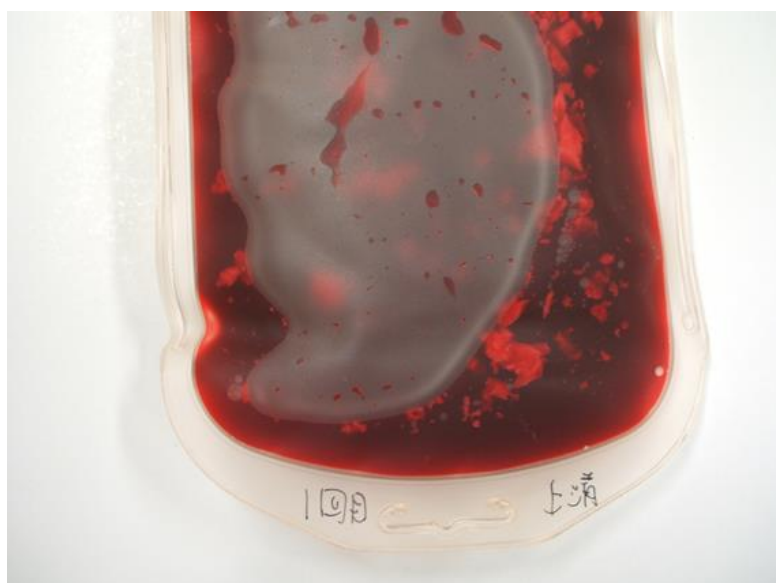
2. 考えられる原因

- 1) 振盪：骨髓液は血小板輸血用の振とう器で2時間振盪されていた。日本赤十字社血液センターに問い合わせたところ、一般の赤血球濃厚液では血小板濃厚液用の振盪程度では赤血球が溶血するとは考えにくいとのコメントをいただいた。しかし骨髓液は献血の末梢血とは採取法や保存条件が異なるため、振盪により骨髓液中の赤血球が溶血を来した可能性は否定できない。
- 2) 採取時・搬送時の問題：通常の骨髓採取で得られた骨髓液も、上清に多少の溶血を認めるため、骨髓採取時の条件によってはより強い溶血を来すかもしれない。
- 3) ドナーの要因：骨髓バンクのドナー健診項目に血清 LDH 値が含まれていないため、ドナーが非顕性の溶血性疾患を合併していた可能性は否定できない。今回のドナーはむしろ多血傾向 (Hb 17.2 g/dL, Hct 49.9%) を認めていた。

【写真1】3パック目の骨髓液遠心直後



【写真2】除去した上清



2010 年 4 月 15 日

移植認定診療科 連絡責任医師 各位
移植担当医師 各位
採取認定施設 採取担当医師 各位

骨髓移植推進財団
医療委員会

輸注開始後に骨髓液の溶血がみられた事例（報告）

この度、溶血事例が 3 例発生いたしました。いずれも溶血の原因は不明のままですが、今後の採取、移植における参考情報としてご報告いたします。なお、移植施設において有核細胞数を再カウントする際に、血算サンプルを遠心分離して血漿の色をチェックすることで輸注前に溶血の有無が確認できますので、ご参考までにお伝えいたします。

※ 各事例における「発見とその後の経緯」は移植施設からの報告より抜粋

事例 1

○ 発見とその後の経緯

午後 6 時 11 分より移植開始。

※採取終了時刻 午前 9 : 53

移植開始前・直後バイタルに問題なく、5 分を経過後、200ml/時間で輸注。

午後 7 時半頃、黄色の自尿あり。

午後 8 時頃、少量の肉眼的血尿、その後胸部苦悶あり、嘔吐、徐脈出現。

輸注速度を落とし、採血提出。

午後 9 時半頃、採血結果判明。

LDH 170→716 AST 25→203 総ビリルビン 0.5→1.6 と溶血疑われる所見。

Hb は 9.4（前日）→11.0 K も 3.6→4.2

この間にも血尿は悪化。

ドナー血液型、抗体スクリーニングを再度確認するも問題なく、溶血・血尿の原因は判然とせず、輸血科部長医師と電話で相談。骨髓液残 400ml で移植を中断、翌日血漿・赤血球除去して再度輸注することとした。

骨髓液は輸血科で低温振盪保存とした（翌朝、骨髓残液は溶血がみられる）。

輸注中止後、患者自覚症状は改善した。

翌朝、患者全身状態は安定している。

○ 採取キット：バクスター社のボーンマロウコレクションキット

事例 2

○ 発見とその後の経緯

・ 午後 12 時 30 分輸注開始

※採取終了時刻 午前 10 : 40

・ 輸注終了後、茶褐色の排尿あり

・ 尿潜血陽性

・ ビリルビンのデータも上昇

- ・ 翌日のビリルビンのデータは正常
- ・ 腎障害などなく、患者さん本人も自覚症状などなし

○ 採取キット：バイオアクセス社のボーンマロウコレクションシステム

事例 3

○ 発見とその後の経緯

day 0

- 17:37 前処置ポララミン 5mg＋サクシゾン 100mg 静注の後、1 バッグ目(560ml)の輸注を開始
(速度はゆっくりで開始)。 ※採取終了時刻 午前 10：15
- 5 分後 血圧 138/88 にて、50ml/時程度に速度アップ。
- 15 分後 血圧 146/96 にて、200ml/時に速度アップ。
- 30 分後 血圧 156/90 と上昇傾向にて、速度 100ml/時に減速。
- 19:15 バイタル変わりなく、200ml/時に速度アップ。
- 20:10 歯磨きをきっかけに嘔吐 1 回。
- 21:00 血圧 150 台後半にてイソソルビドテープ 40mg 貼付、ラシックス 20mg 静注。
- 21:10 排尿あり、赤～茶褐色尿 40～50ml。テストテープにて潜血 3+。輸注を一時中断。尿検査、
血液検査実施。
- 21:50 血圧 140 台に低下、輸注を微量で再開。
- 22:30 嘔気あり、嘔吐 1 回。
- 22:50 血液検査の結果で溶血の所見があり、輸注は中止（500ml 程度輸注済み）。
- 23:30 補液負荷し、ラシックス 40mg 静注するも茶褐色尿少量あるのみ。ハプトグロビン 4000
単位/2 時間で輸血開始。

day+1

- 1:15 尿道バルーンカテーテル留置。
- 1:30 ラシックス 80mg 静注。
- 3:00 排尿 160ml/90 分。淡黄色透明に改善。
- 10:00 までに 1000ml 程度の尿量確保。
- 2 バッグ目の骨髓バッグ（540ml）を遠心したところ、著明な溶血があり、血漿除去の処理を行っ
た。
- 10:58～ 2 バッグ目（540ml→処理後 330ml）の輸注を開始。
バイタル変化なく、15 分後に 150ml/時に速度アップ。
カテーテル内の尿に溶血の所見なく、血圧上昇なし、嘔気も生じず。
- 13:38 輸注終了。

○ 採取キット：キットの利用なし メッシュ式で対応

○ その他

移植当日に TBI を当てる前処置レジメンであったため、午後の TBI 後に輸注を行った。
その間、室温で血小板用の振とう器において保管した。