

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

輸血用血液及び細胞療法の安全性 に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤 井 康 彦

(山口大学医学部附属病院 輸血部)

平成 19 (2007) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究・・・・・・・・・・ 1

藤井 康彦

(資料1) ABO 式血液型不適合輸血調査 2004

(資料2) 輸血副作用調査 2005

(資料3) Bacterial contamination in platelet concentrates

(資料4) 輸血副作用の原因検索リスト

(資料5) 「輸血療法の実施に関する指針 (改定版)」の再改定について

(資料6) 「血液製剤の使用指針 (改定版)」の再改定について

II. 分担研究報告

1. 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究・・・・・・・・ 4 1

浅井 善隆、佐竹 正博

(資料1) 参加施設及び各施設研究協力者

(資料2) 調査票 (概要、施設要件、同意文書例文
登録時チェックリスト、製剤登録票、副作用報告票)

(資料3) 調査説明会開催記録

(資料4) 登録された副作用のまとめ

(資料5) 登録された副作用の概要

2. 細胞提供者を安全に管理するために一颗粒球採取の現状・・・・・・・・ 7 6

甲斐 俊朗

(資料1) 細胞提供者の「同意に関する説明文書」

3. 細胞治療のウイルス安全性確保のための新しい検出システム・・・・ 8 4

浜口 功

4. 探索的臨床試験に求められる GMP 準拠細胞プロセッシング・・・・ 9 6

前川 平

5. 細胞治療・再生医療の安全性に関する調査研究・・・・・・・・ 1 0 6

塩原 信太郎

(資料1) 『ABO 不適合 CBSCT における A、B 抗原と抗 A 抗体、抗 B 抗体の共存状態と相応しい血液製剤の選択に関する前方視的調査研究』研究計画書

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 1 9

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 2 1

班員名簿

主任研究者	藤井 康彦	(山口大学輸血部)
分担研究者	浅井 隆善	(静岡赤十字血液センター)
	佐竹 正博	(東京都赤十字血液センター)
	塩原 信太郎	(金沢大学附属病院輸血部)
	甲斐 俊朗	(兵庫医科大学輸血部)
	前川 平	(京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部)
	浜口 功	(国立感染症研究所 血液・安全性研究部)
研究協力者	星 順隆	(東京慈恵会医科大学輸血部)
	下平 滋隆	(信州大学輸血部)
	岡崎 仁	(日本赤十字社中央血液研究所)
	日野 学	(日本赤十字社血液事業本部安全管理課)
	水谷 哲也	(国立感染症研究所 ウイルス1部)
	遠藤 大二	(酪農学園大 獣医学部)
	幸道 秀樹	(東京臍帯血バンク)
	池淵 研二	(埼玉医科大学輸血・細胞移植部)
	田野崎隆二	(国立がんセンター幹細胞移植科)
	室井 一男	(自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部)
	石田 明	(慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部)
	山崎 宏人	(金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講座)
	長藤 宏司	(九州大学病院第一内科)
	清水 透	(慶応義塾大学経済学教授・元骨髓移植推進財団)
	豊嶋 嵩徳	(九州大学遺伝子細胞療法部)
	池田 和真	(岡山大学輸血部)
加藤 栄志	(愛知医大輸血部)	

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
総括研究報告書

輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究

主任研究者 藤井 康彦 山口大学医学部附属病院輸血部副部長

(研究要旨) 輸血用血液の安全監視体制(ヘモビジランス)が、英国では、重篤な輸血副作用の監視機構(SHOT)により実現されている。一方、米国では造血幹細胞移植、再生医療までも包含する安全監視機構(バイオビジランス)の構築が模索されている。本研究班は、我が国における、ヘモビジランス、バイオビジランスの基礎的な検討を行い、これらの構築が、輸血医療の安全性の向上に止まらず、広く医療全体の安全性の向上に不可欠であることを明らかにした。調査研究は、輸血・細胞治療学会、輸血関連厚生労働省研究班、全国大学病院輸血部会議、造血幹細胞移植学会と連携し、実施した。

輸血用血液の安全性に関する研究 SHOT 研究をモデルとし、ヘモビジランスの構築について総合的な検討を行った。①ABO 式血液型不適合輸血調査の全国調査を実施し、予防対策を提案した。②輸血部会議アンケートの解析により、輸血副作用調査体制に必要な要件の抽出を行った。③呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討を行った。④血小板製剤の細菌汚染の検査法の検討を行った。⑤急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究を実施し、調査結果に基づき副作用原因検索の標準化案、及び「輸血療法の実施に関する指針」の再改定に必要な事項の報告を行った。

細胞療法の安全性に関する研究 バイオビジランスを実現するための基礎的な検討を行った。①同種細胞治療のドナーの安全管理のための定点観察をモデル施設で実施した。②造血幹細胞の正確な定量法、細胞療法に用いる細胞の新しいウイルス検出システムを開発した。③細胞プロセッシングの安全管理のための指針作成を行った。④同種細胞療法の安全性と効果に関する調査研究を行なった。

分担研究者

浅井 隆善 (静岡赤十字血液センター
所長)

佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター
副所長)

塩原 信太郎 (金沢大学附属病院輸血部

助教授)

甲斐 俊朗 (兵庫医科大学輸血部 教授)

前川 平 (京都大学医学部附属病院輸血
細胞治療部 教授)

浜口 功 (国立感染症研究所 血液・安
全性研究部 室長)

A. 研究目的

ヨーロッパに引き続き北米で血液安全監視体制(ヘモビジランス)の構築が進められている。英国では重篤な輸血副作用の監視機構、(Serious Hazards of Transfusion, SHOT)を中心として、輸血製剤に特化した体制が構築されている。一

方、米国では造血幹細胞移植、再生医療までも包含する安全監視機構(バイオビジランス)の構築が模索されている。本研究は、我が国でのヘモビジランス、バイオビジランスの基礎的な検討をおこなうことを目的とした。(図1、表1)。

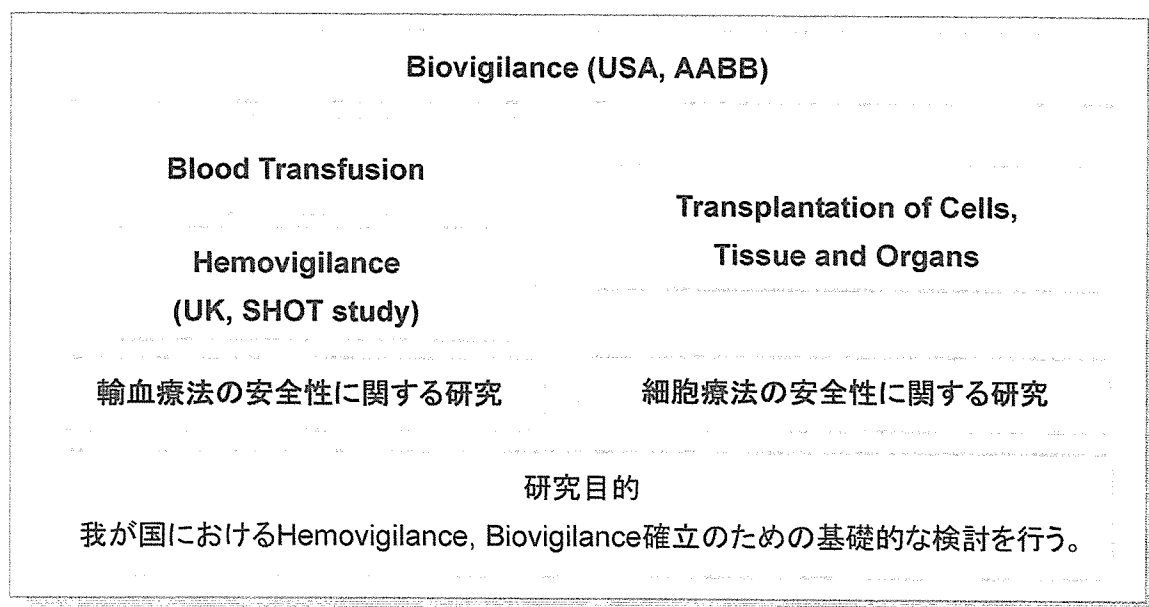


図1. 研究目的と Hemovigilance, Biovigilance との関連

輸血用血液の安全性に関する研究
1-1. ABO式血液型不適合輸血調査(総合アンケート調査の一部として実施)
1-2. 副作用調査体制の整備に関する研究
1-3. 呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討
1-4. 血小板製剤の細菌汚染の検査法の検討
1-5. 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究
細胞療法の安全性に関する研究
2-1. 細胞提供者の安全管理
2-2. 細胞治療に用いる細胞の品質管理
2-3. 細胞プロセッシングの安全管理
2-4. 細胞治療・再生医療の安全性に関する調査研究

表1. 個別の研究項目

1. 輸血用血液の安全性に関する研究

ヘモビジランスは、ドナー採血時の安全性、製造過程の品質管理、輸血患者の安全性のすべて安全監視を意味している（図 2）。ドナー採血時の安全性などは日本赤十字社が統一的に管理しているが、輸血患者の安全監視に関しては、多くの問題点が指摘される（図 3）。このため SHOT 研究をモデルにヘモビジランスの構築に関する検討を行った。

1-1. ABO 式血液型不適合輸血調査

輸血による最大の死亡原因であるが、1999 年に柴田らが行った研究以降は、調査が実施されていない。このため、最重要課題として取り組むこととした。

1-2. 輸血副作用調査体制に必要な要件の検討

「全国大学病院輸血部」を対象とした調査により、輸血副作用調査体制に必要な要件を抽出することを目的とした。

1-3. 呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討

副作用ワーキング登録症例の再解析を行い、呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討することを目的とした。

1-4. 血小板製剤の細菌汚染の検査法の検討

副作用調査のための基礎的な検討を行なうことを目的とした。

1-5. 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究

副作用調査体制の整備指針、原因製剤回収の具体的な手順を作成し、輸血関連急性肺障害(TRALI)、細菌感染症などの調査精度の向上を図ることを目的とした。

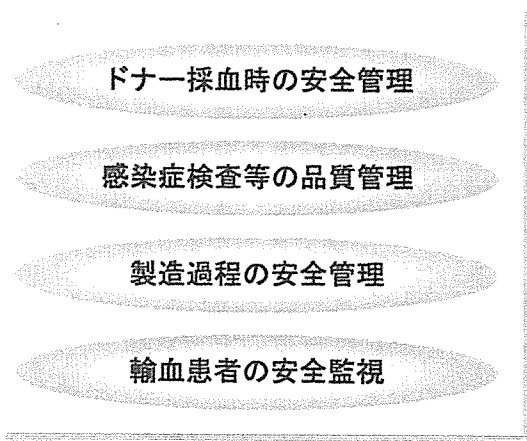


図 2. ヘモビジランスの概念

輸血副作用による死亡の原因
ABO 式血液型不適合輸血
輸血関連急性肺障害(TRALI)
輸血による細菌感染症
アナフィラキシーショック

表 2. 輸血医療に関連する死亡の原因

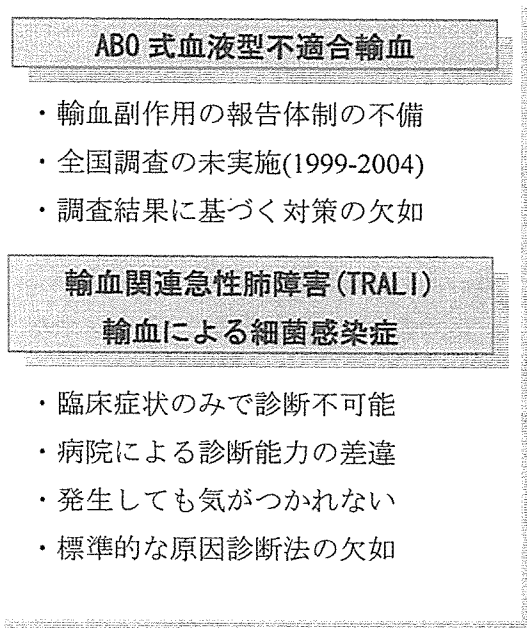


図 3. ヘモビジランスの問題点

2. 細胞療法の安全性に関する研究

バイオビジランスは、細胞治療を対象にドナーの安全性、細胞プロセッシングにおける安全性、細胞療法を受ける患者の安全のすべてを監視する体制を示す(図4)。現在の問題点を図5に示した。本研究はバイオビジランスのための基礎的な検討を行うことを目的とした。

2-1. 細胞提供者の安全管理

アフレスシス、ドナーの副作用調査を、造血幹細胞学会が調査を行っていない顆粒球ドナーまで含めて行い、ドナーの安全性を再確認し、指針作りに資することを目的とした。

2-2. 細胞治療に用いる細胞の品質管理

①造血幹細胞の正確な定量法②既存の検査に比較して安価に、造血細胞などのサンプル中に混入する極微量のウイルスを精度よくしかも多種類同時に検出できる検査システムを構築することを目的とした。

2-3. 細胞プロセッシングの安全管理

細胞治療や再生治療に関する細胞プロセッシングの内、現在広く臨床応用されている通常の骨髄移植および末梢血幹細胞移植に用いる細胞の分離・保存に関して、一定の品質を保証するためのルールづくりを行なうことを目的とする。

2-4. 細胞治療・再生医療の安全性に関する調査研究

HLA 抗原以外のマイナー抗原、臍帯血移植後のA、B抗原と抗A抗体、抗B抗原の共存状態など従来危険因子と考えられなかったリスクを評価することを目的とした。

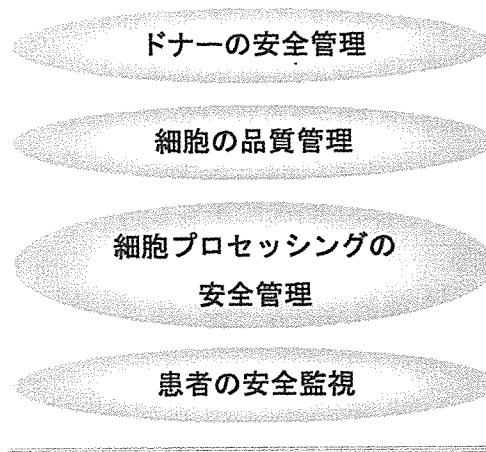


図4. バイオビジランスの概念

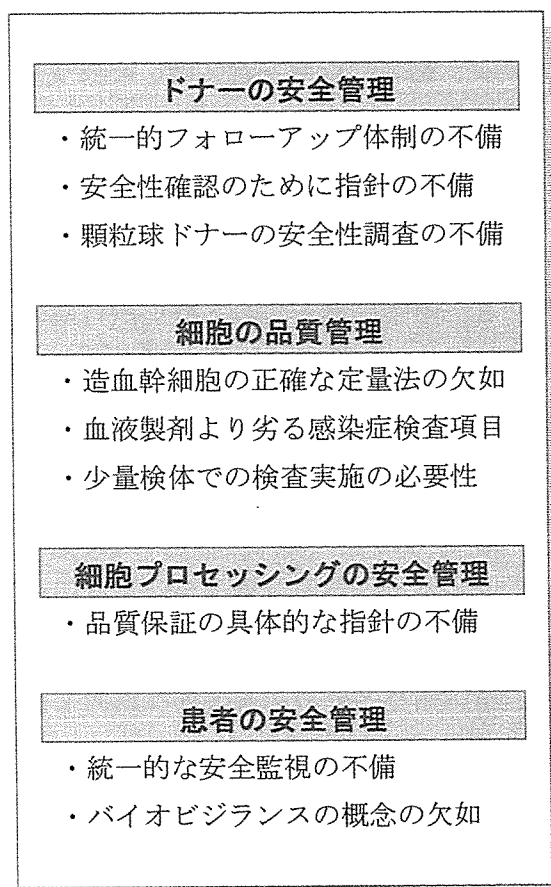


図5. バイオビジランスの問題点

B. 研究方法

1. 輸血用血液の安全性に関する研究

1-1. ABO 式血液型不適合輸血調査

2004 年および 2005 年に、輸血学会、輸血関連厚生労働省研究班（佐川班、高橋班）により「輸血関連総括アンケート調査」が実施されたため、本調査はこの一部として行った。当研究班では、質問表の作成および結果の解析を担当した（図 6）。

1-2. 輸血副作用調査体制に必要な要件の検討

全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングと連携し、調査の再解析により、副作用調査体制に必要な要件を抽出した。

1-3. 呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討

副作用ワーキング登録症例の再解析を行ない原因検索上の問題点を検討した。

1-4. 血小板製剤の細菌汚染の検査法の検討

星、大坪らが、食品検査に用いられている DOX™ を用いて検討を行った。

1-5. 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究

輸血・細胞治療学会の協力を得て、特定機能病院を中心とした 50 施設による共同調査を実施した。本研究は、日本赤十字血液センターと綿密な連携のもと実施した。

2. 細胞療法の安全性に関する研究

輸血・細胞治療学会の細胞治療委員会、と有機的に連携し、実施した（図 7）。同委員会の構成は、再生医療小委員会（委員長：前川）、アフエレーシスドナーの安全管理小委員会（委員長：甲斐）、同種

細胞療法小委員会（委員長：塩原）であり、全員が当研究班の分担研究者である。また、造血幹細胞移植学会とも共同で研究を行った。

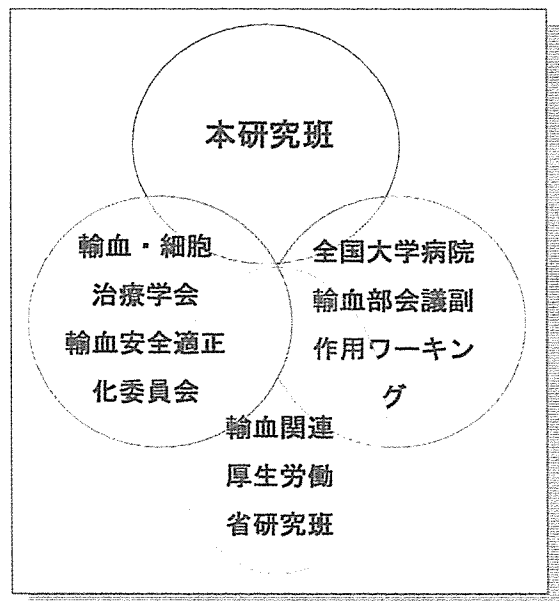


図 6. ヘモビジランスの研究協力

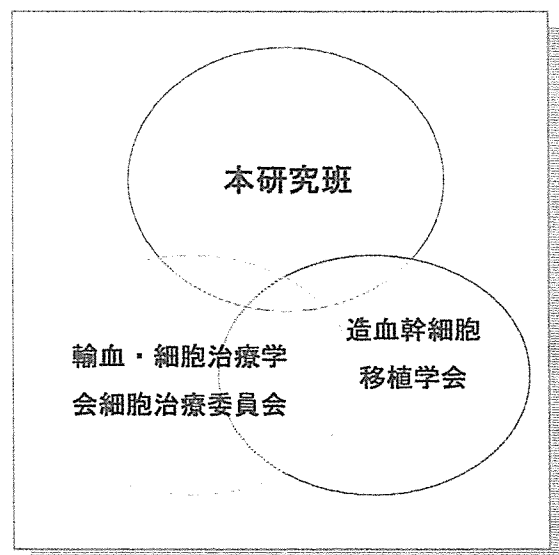


図 7. バイオビジランスの研究協力

C. 研究結果

1. 輸血用血液の安全性に関する研究

1-1. ABO 式血液型不適合輸血調査

調査結果を輸血・細胞学会ホームページに掲載した。この内容を総括報告の資料1、資料2に示した。全血、赤血球製剤、凍結血漿、血小板製剤を対象とし、2000年1月から2004年12月までの5年間に、発生した ABO 型不適合輸血の調査を匿名で行い、60 件の報告があった。調査期間中の総輸血袋数は平均 14855 袋（回答施設数 540）であった。ABO 型不適合輸血の発生は約 1:200,000（輸血製剤袋数）と推定された。特記すべきは、5年前に実施された柴田らの同様の調査（1st Survey:1995-1999）と比較して、今回の調査（2nd Survey:2000-2204）では報告件数そのものは減少したにもかかわらず（図 8）、死亡例の減少が見られないことである（図 9）。原因解析結果に基づき、以下の表 3 に示す 3 点を重点課題として提唱し、同学会のホームページに掲載し、広く注意を喚起する予定である。

1-2. 輸血副作用調査体制に必要な要件の検討

輸血副作用調査体制に必要な要件を抽出し、解析結果は輸血細胞治療・学会雑誌に発表した（研究成果の別刷 1）。

1-3. 呼吸困難を認める輸血副作用の原因検索上の問題点の検討

呼吸困難を認める輸血副作用の再解析により、輸血患者の監視上重要な事項および輸血関連急性肺障害(TRLI)の臨床的な診断基準の問題点を明らかにした。解析結果は輸血細胞治療学会雑誌に発表した（研究成果の別刷 2）。

図 1. 病床規模別 ABO 型不適合輸血報告率

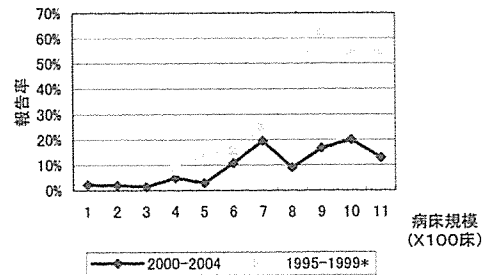


図 8. 病床規模による報告数

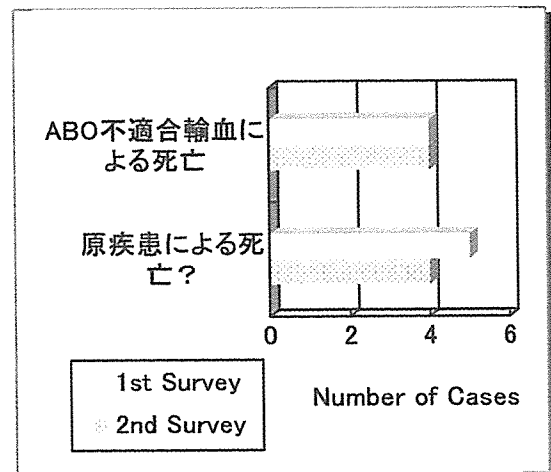


図 9. ABO 式血液型不適合輸血の転帰

予防対策の重点課題
①緊急時の O 型赤血球製剤の使用の普及
②患者・血液製剤の照合時の PDA 等の IT 技術の利用促進
③輸血検査当直を担当する検査技師の教育の強化

表 3. ABO 式血液型不適合輸血の予防対策

1-4. 血小板製剤の細菌汚染の検査法の検討

DOX™ システムの有用性を明らかにした。研究結果は大坪、星が AABB において発表した（資料 3）。

1-5. 重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究

今回の調査期間中（2005. 1-2006. 12）に 50 登録施設より、60 製剤、49 副作用の登録があった。解析の結果では、TRALI が疑われた例は 10 件、細菌感染症が疑われた件は 15 件、アナフィラキシー反応は 22 件、その他は 2 件であった。特筆すべきは、同調査期間に血液センター報告された輸血細菌感染症確定例（原因製剤から細菌が検出された症例）3 例中、2 例までもが、当研究の登録施設により同定されたものである。当研究が目指した「副作用調査体制の整備」、「原因製剤回収の具体的手順」の普及の成果といえる。また、各副作用の調査上の問題点と対策を表 4 にまとめた。

また、これまでの調査結果に基づき特に、輸血副作用の原因検索リストを作成した（資料 4）。これは英国の SHOT:MINIMUM STANDARDS に準拠したもので、現在国際輸血学会 (ISBT) において検討されている輸血副作用分類の、標準化案も考慮している。

表 5 に当研究班が輸血副作用の原因検索の標準化のために作成した資料の一覧を示した。これらは、我が国において、ヘモビジランス体制を確立する上で、極めて重要であり、病院での副作用調査体制を確立する基盤となるものである。

また、これらの副作用調査を通じて得

られた知見をもとに、「輸血療法の実施に関する指針（改定版）」の再改定について（資料 5）「血液製剤の使用指針（改定版）」の再改定について（資料 6）の報告を作成した。

細菌感染症
細菌検出率を上げる工夫が必要
TRALI
TRALI の診断基準から、除外される症例の積極的な集積が必要
アナフィラキシー反応
β-トリプターゼ測定が有用 輸血前後の連続した検体の保存
原因製剤回収の限界
多くの回収されたバッグは空であった。 このため細菌感染については、「セグメントのシール方法の変更」、TRALI については「血液センターでの白血球抗体検査用血清保管」などが必要

表 4. 副作用の調査上の問題点と対策

輸血副作用の原因検索の標準化
①副作用調査体制の整備
②原因製剤回収の具体的手順
③急性輸血副作用対応手順書
④輸血副作用の原因検索リスト

表 5. 輸血副作用の原因検索の標準化のために作成した資料一覧

2. 細胞療法の安全性に関する研究

2-1. 細胞提供者の安全管理

これまで、DLI と顆粒球輸血ドナーの副作用調査を全国規模で行い、ドナーアフェレーシスの登録、副作用把握のための定点モニタリングおよびドナーへの説明と同意、患者主治医以外の医師の関与、倫理面への配慮、血縁ドナーへの心理的援助の必要性を示した。今回、定点モニタリングをモデル施設で実施し、安全なドナー管理を行うことができた。顆粒球ドナーの長期的な副作用把握のための体制を作り、実現のための説明文書の改訂（ドナーへの説明と同意）を行った。

2-2. 細胞治療に用いる細胞の品質管理

①造血幹細胞の正確な定量法の開発を行った（研究成果の別刷3）。

②輸血により伝搬しうるウイルスとして、HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、Parbovirus B19、CMV、EBV、WNV、HAV等が挙げられる。これらのサンプル中に混入する極微量のウイルスを精度よくしかも多種類同時に検出する検査システムの構築を行なった。この結果、血清中のHBV および HCV を検出可能なレベルまで増幅させることができた。またマルチプレックスで検出可能なプライマー設計および PCR 条件を検討している。さらに増幅させた微量のウイルス核酸を特異性高く、多種類同時に検出するために、最大64種類まで検出可能なミニアレイのためのチップ作製を開始している。

2-3. 細胞プロセッシングの安全管理

造血細胞移植学会のガイドライン委員会と共同で細胞分離・処理・凍結保存の

ガイドラインの検討を行った。本研究では、米国 FDA が提唱した早期フェーズ1の GMP 製造ガイドラインの邦訳を試みた。その結果、本ガイドラインはわれわれが従来から提唱してきた開発段階に応じた GMP、いわゆる iGMP の必要性和相通するものと考えられることが明らかとなった。

2-4. 細胞治療・再生医療の安全性に関する調査研究

①HLA 抗原以外のマイナー抗原（5種類の同種多型分子）はGVHDよりはむしろGVLに関与し長期生存に有利であることを明らかにした（研究成果の別刷）。次いでその結果からロジスティック回帰モデルで同種移植後再発を予測できる推測モデルが可能となった。

②臍帯血移植後にまず回復する赤血球は、ヘモグロビンFを保有する胎児赤血球であり、短期間で成人赤血球に成熟することが推定された。胎児赤血球は膜表面にA、B抗原が約30万しか発現せず、抗Aや抗B抗体と共存することが知られているが、ABO不適合の臍帯血移植例でも、回復したA、B抗原と抗A抗体、抗B抗体が長期間共存する症例が少数ではあるが認められた。胎児赤血球は、段階的に成人赤血球に成熟すると推定される。これらの赤血球抗原は移植後、成熟しながら抗体を吸着するものと考えられる。しかし、骨髄非破壊的移植例では抗体産生が長期間認められる症例があり、遅発性の血管外溶血が危惧され、輸血製剤の選択上考慮が必要である。

D. 考察

ヘモビジランスに関して、英国の SHOT 機構は、自発報告に基づきながらも、優れた成果をあげている

我が国では、ドナーの採血時の安全性、輸血製剤の製造過程の品質管理に関しては日本赤十字社が統一的に管理しており、諸外国に比較しても、統一性の取れたものとなっている。一方、輸血患者の安全監視に関しては、多くの問題点が指摘される。欧米諸国のヘモビジランスの体制は一様ではなく、ヘモビジランスそのものが、法律で規定されているか、否か、またすべての軽症例を含めたすべての輸血副作用を対象とするか、重症例のみを対象とするかなどの違いがある。英国の SHOT 機構による安全監視体制は、法律で規定されたものではなく、ボランティアベースで実施されているが、優れた成果を上げている点が注目される。また、重症例のみを対象としており、すべての副作用を対象としているフランスの制

度に比較して、極めて安価に安全監視体制を確立している。以上のような理由で、本研究は、英国の SHOT 機構をモデルに調査を実施している。

ヘモビジランスの重要課題は収集データの解析結果に基づいた的確な再発防止対策を実施することである

ABO 式血液型不適合輸血は輸血による死亡の原因の最大のものである。英国では、輸血感染症についてのみ、Blood Center に報告を行い、それ以外の重篤副作用については、ABO 式血液型不適合輸血を含めて SHOT 機構に報告される (図 10)。SHOT 機構では、毎年インシデント事例も含めて調査を行い、解析結果を公表するとともに、SHOT 機構よりの Recommendation の形で、防止対策を発表しており、一定の防止効果が得られている。

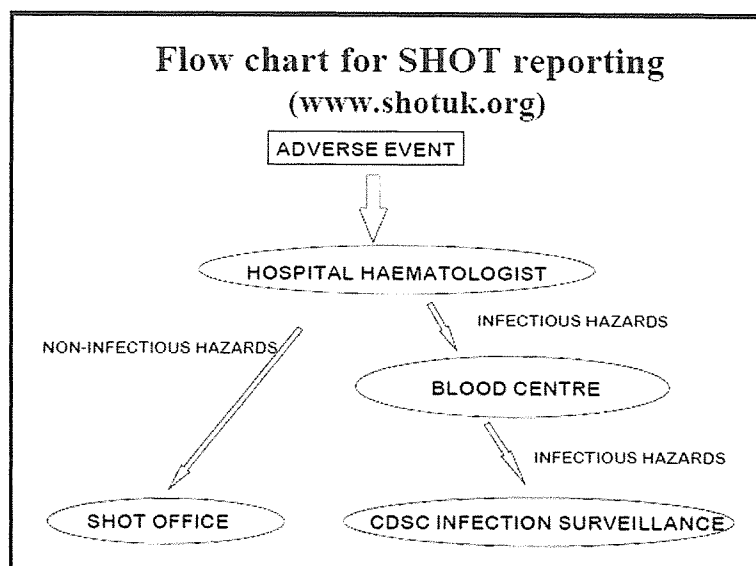


Fig10. SHOT Flow Chart from AABB 2006 hand out

一方、我が国では、非溶血性副作用も含めて広く、赤十字血液センターに報告されているが、ABO 式血液型不適合輸血については、輸血副作用として、報告されることは少ない。また、1999 年に柴田らを中心とし輸血学会が行った ABO 式血液型不適合輸血調査以降、本研究が実施されるまでの 5 年間、全く調査がなされていない点は今後の対策を考える上で重要である。本研究は同学会と共同で実施され、解析結果に基づき対策について Recommendation の形で公表したことが大きな成果であり、輸血の安全の向上に寄与したと考えられる。今後、輸血医療の安全性向上には、継続した調査の実施が可能な SHOT 機構の日本版の創設が不可欠と考えられる。

ヘモビジランスでは、病院内の副作用調査体制の確立が重要である

しかし、SHOT 機構にも弱点がある。それは、機構に副作用報告を行わない病院の存在である。本研究班の「重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究」は各病院での副作用の調査能力の向上のため一定の成果をあげており、輸血医療の安全性に寄与したと判断される。今後も、副作用の調査・研究を通じて、輸血専門医、輸血認定技師を中心とし、病院内の輸血副作用体制を強化することが、必要である。また、輸血管理料の充実などによる制度上の整備も必要と思われる。

バイオビジランスの概念は我が国の細胞治療・再生医療の安全性向上に不可欠である

バイオビジランスは、米国において提

唱された、輸血用血液、造血幹細胞移植、再生医療までも包含する安全監視機構である(図 11)。当班はこのバイオビジランスの観点から調査研究を行った初めての研究班である。バイオビジランスは、ドナーの安全性、細胞プロセッシングにおける安全性、細胞療法を受ける患者の安全のすべてを監視する体制を示す。細胞治療のドナーの安全に関しては、甲斐らが、「顆粒球ドナー」の安全監視が脱落していたことを指摘した。今後も細胞治療の進歩に伴い、同様な自体が発生する可能性があり、バイオビジランスに基づく総合的な安全監視機構の必要性は明らかである。

造血幹細胞移植に使用される細胞については、輸血用血液と同様な精度でウイルス検査が実施されるべきであるが、実際は、検査費用、検査に必要な検体量の問題で、見劣りのするものとなっている。造血幹細胞移植を受けた患者が、輸血用血液の遡及調査の対象となる場合もありうる。本研究では、安価で、少量の検体量で、複数ウイルス感染症の核酸増幅検査法を、浜口らが開発を行っており、細胞治療の安全性向上に寄与するものと思われる。

また、本研究班の前川らによる、「細胞プロセッシングの品質を保証するためのルールづくり」や、塩原らによる「造血幹細胞移植を受けた患者の安全監視」は、当研究班の枠組みを大きく超えた組織での検討が必要な事項であることが明らかとなり、バイオビジランスの概念の必要性を大きく浮かび上がらせた。

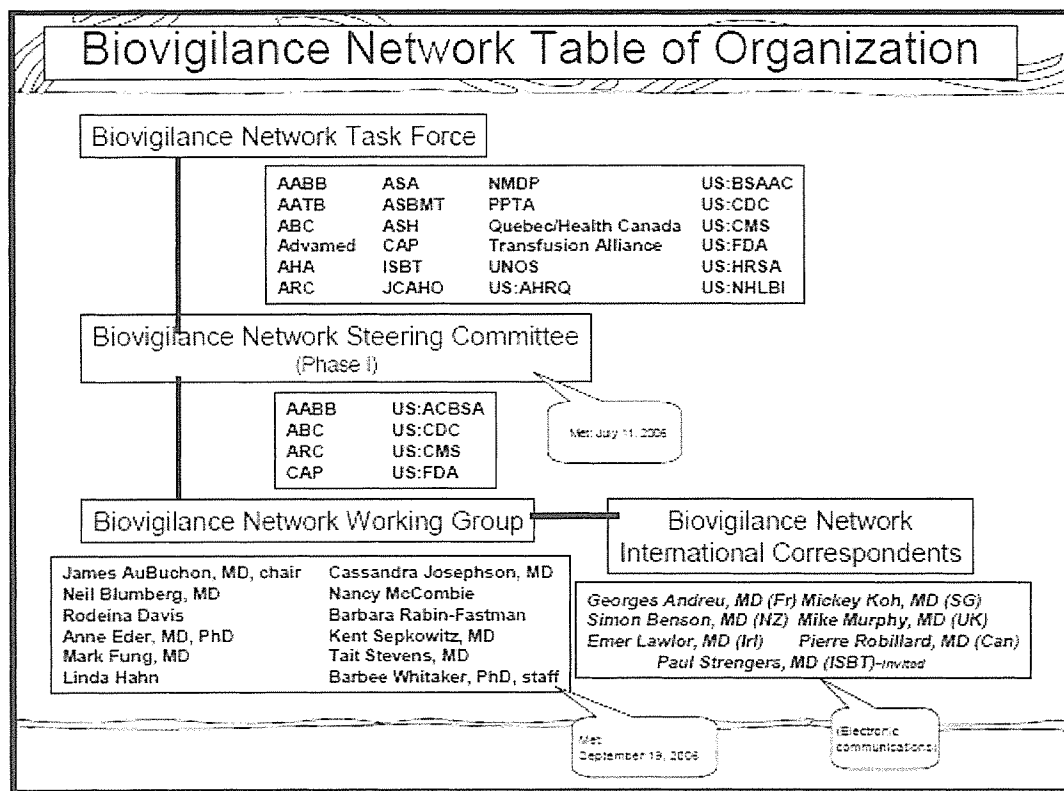


Fig11. Biovigilance Network from AABB 2006 hand out

E. 結論

ヘモビジランスに関して、SHOT 研究をモデルに調査研究を行い、日本版 SHOT 機構の必要性及び、病院内の輸血副作用調査体制を充実することの必要性を明らかにした。また、バイオビジランスの概念の導入が、細胞療法・再生医療の安全性向上に不可欠であることを示した。

本研究は、輸血医療にとどまらず、広く医療全体の安全性の向上に寄与できたと考えられるが、今後も、我が国において、ヘモビジランス・バイオビジランスを確立するための研究が継続されることが期待される。

F. 健康危険情報

輸血細菌感染症確定例（原因製剤から

細菌が検出された症例）2例が、本研究の多施設共同研究参加施設より、登録されたが、登録時点ですでに、各施設より赤十字血液センターを通じて、厚生労働省へ報告済みであった。これら以外の健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 下平滋隆、藤井康彦、他：全国国立大学附属病院における輸血副作用調査体制 - 輸血副作用の原因製剤回収・保管についての調査報告. 日本輸血細胞治療学会誌, 52:711-716, 2006.

2) 藤井康彦、下平滋隆、他：全国国立大学附属病院輸血部会議副作用ワーキング報告-呼吸不全を認めた輸血副作用症例

の解析-輸血関連急性肺障害 (TRALI) について. 日本輸血細胞治療学会誌, 53:28-32, 2007.

3) M. Misawa, S. Kai, M. Okada, T. Nakajima, K. Nomura, T. Wakae, A. Toda, H. Itoi, H. Takatsuka, T. Itsukuma, K. Nishioka, Y. Fujimori, H. Ogawa and H. Hara: Reduced-intensity conditioning followed by unrelated umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies: Rapid engraftment in bone marrow. *Int J Hematol.* 2006 Jan; 83(1):74-9.

4) Hamaguchi I, Morisada T, Azuma M, Murakami K, Kuramitsu M, Mizukami T, Ohbo K, Yamaguchi K, Oike Y, Dumont DJ, Suda T: Loss of Tie2 receptor compromises embryonic stem cell-derived endothelial but not hematopoietic cell survival. *Blood*, 107, 1207-1213, 2006

5) Nagamatsu G, Ohmura M, Mizukami T, Hamaguchi I, Hirabayashi S, Yoshida S, Hata Y, Suda T, Ohbo K: CTX family cell adhesion molecule, JAM4, expresses in stem cell- and progenitor cell-populations of both male germ cell and hematopoietic cell lineages. *Mol. Cell. Biol.*, 26, 8498-8506, 2006

6) Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Kato H, Naito S, Maeyama J-I, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Mochizuki M, Ochiai M, Yamamoto A, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx

could prove useful for pertussis vaccine safety control, *Vaccine*, In press.

7) Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Nagata, H., Yonekawa, Y., Yamada, Y., Fukuda, K., Shibata, T., Kasai, Y., Maekawa, T., Wada, H., Nakamura, T., Tanaka, K.: Successful islet transplantation from non-heart-beating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation*, 82(4):460-465, 2006.

8) Maekawa, T.: How to comply with cGMP during early phase of translational cell therapy at academia. *Clin Eval* 33(3):569-578, 2006.

9) Yokota, A., Kimura, S., Masuda, S., Ashihara, E., Kuroda, J., Sato, K., Kamitsuji, Y., Kawata, E., Deguchi, Y., Urasaki, Y., Terui, Y., Ruthardt, M., Ueda, T., Hatake, K., Inui, K., and Maekawa, T.: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph⁺ leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood*, 109(1):306-314, 2007.

10) Ashihara, E., Tsuji, H., Sakashita, Y., Haga, H., Yurugi, K., Kimura, S., Egawa, H., Manabe, T., Uemoto, S., Maekawa, T.: Anti-donor antibody in patients receiving ABO-identical and HLA-mismatched living donor liver transplants: effect on survival

(Transplantation, in press, 2006)

11) Yurugi, K., Kimura, S., Ashihara, E., Tsuji, H., Kawata, E., Kamitsuji, Y., Hishida, R., Takegawa, R, Egawa, H., Maekawa, T.: Rapid and accurate measurement of anti-A/B IgG antibody in ABO-unmatched living donor liver transplantation by surface plasmon resonance. (Transfusion Med, in press, 2006).

12) 西川昭子、村山敏典、笠井泰成、前川平、福島雅典：産業界、試験責任医師、および審査官のためのガイダンス—探索的IND試験—(邦訳). 臨床評価、33(3)：583-602, 2006.

13) 江副幸子、村山敏典、西川昭子、笠井泰成、川真田伸、中村憲正、福島雅典、前川平：産業界のためのガイダンス．INDs - 第I相試験におけるCGMPに準拠したアプローチ(邦訳). 臨床評価、33(3)：603-624, 2006.

14) 前川平：探索的臨床試験に求められるGMP基準とは．臨床評価、33(3)：625-627, 2006.

15) 前川平：アカデミア発CGMPへの挑戦・1-CPC構造設備基準と探索臨床用CGMPの普及に向けて．臨床評価、33(3)：629-640, 2006.

2. 書籍

1) 藤井康彦：小児輸血学(17) 輸血副作用と合併症。(遠山博、大戸斉編集) 中外医学社、p288-294, 2006年5月

2) 甲斐俊朗、三澤真人：IV章、3. 成人臍帯血移植の成績、『臍帯血移植』p100-109, (編著者 原宏、新興医学出版社、東京、2006.3)

3) 浜口功、細胞療法・再生医療の安全性、医学のあゆみ、218、657-662、2006

4) 浜口功、山口一成、輸血・移植と感染症、小児感染症学 In press

3. 学会発表

1) 藤井康彦、浅井隆善、佐竹正博、岡崎仁、日野学、星順隆：シンポジウム「重篤な非溶血性副作用：発症機序と対応策」、非溶血性副作用の原因検索の進め方、第54回日本輸血学会総会発表(平成18年6月)

2) 下平滋隆、藤井康彦、星順隆、高橋幸喜、佐川公矯、高松純樹：シンポジウム「重篤な非溶血性副作用：発症機序と対応策」、輸血学会総合的アンケート調査および国公立大学病院輸血部会議アンケート調査報告．第54回日本輸血学会総会発表(平成18年6月)

3) 藤井康彦：ワークショップ「非溶血性輸血副作用」、輸血副作用の病態分類、重症度、監視体制について．第55回日本輸血細胞治療学会総会発表予定(平成19年5月)

4) Kokubunji A, Ikemoto J, Murata R, Otani Y, Imoto S, Kai S: Ethylene oxide (EtO) and transfusion-induced adverse reactions in a patient on maintenance hemodialysis, (29th ISBT meeting, CapeTown, 2006.9.2-7) (Vox. Saguinis Supple 91; 228, 2006)

5) 池本純子、井上玲子、奥田典子、下野珠実、村田理恵、前田和宏、郡谷哲男、国分寺晃、甲斐俊朗、藤岡龍哉、池亀和博、岡田昌也、小川啓恭：顆粒球採取についての現状報告、日本輸血学会近畿支部総会 2006.11(大阪)

6) Maekawa, T. : How to comply with cGMP during early phase of translational cell therapy at academia.

1st Franco-Japanese Translational Research Initiative (Kyoto, Japan)
(24th February, 2006)

7) Maekawa, T. : Intelligently controlled cell processing is mandatory for the development of novel advanced cell and gene therapy (Invited lecture). 2006 Yonsei International Symposium of Laboratory Medicine

(Eun-myeong Auditorium, Severance Hospital, Seoul, Korea)
(8th June, 2006)

8) Hiroko Otsubo, Emi Tsuchitani, Sayori Hoshina, Seiichiro Miyahara, Yasutaka Hoshi: Consecutive monitoring of dissolved oxygen consumption by DOX™ to evaluate bacterial contamination in platelet concentrates. AABB Annual Meeting and TXPO2005, 15-18 Oct, Seattle
(TRANSFUSION 2005 Vol 45 Supplement 55A)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



Analysis of the causes of ABO-incompatible transfusions in Japan

Published 5th October 2006

ABO型不適合輸血調査 2004

調査チーム委員

藤井 康彦、松崎 道男、宮田 茂樹、東谷 孝徳、稲葉 頌一、浅井 隆善、
星 順隆、稲田 英一、河原 和夫、高松 純樹、高橋 孝喜、佐川 公矯

Introduction

ABO 型不適合輸血への輸血学会による組織的な取り組みとして 2000 年 1 月に柴田らが過去 5 年間の発生状況について全国調査を実施し、この調査結果に基づき、ABO 型不適合輸血防止対策マニュアル「輸血実施手順マニュアル」を作成した。柴田らの調査から 5 年間の経過した 2005 年に、再度、ABO 型不適合輸血の全国調査が輸血学会により計画され、2005 年 1 月の「2004 年輸血関連総括アンケート調査（輸血学会、輸血関連厚生労働省研究班）」の一部として実施した。

Participation

対象は 300 床以下の施設を含む 1355 病院であり、300 床以上で血液製剤使用量が 3000 単位以上の 777 病院はすべて対象とされた。61.2% (829/1355) の施設から回答があった。柴田らの調査と比較して、表 1 に示した。

表 1. アンケート調査集計結果

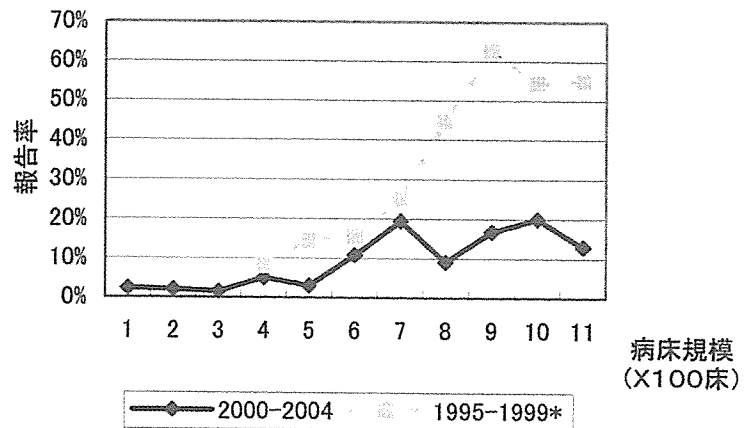
項目		本調査	柴田らの調査
調査期間		2000. 1. 1- 2004. 12. 31	1995. 1. 1- 1999. 12. 31
アンケート依頼施設数		1355	777
アンケート回答施設	300 床以上	502	578
	300 床未満	322	(調査なし)
	不明	5	0
総施設数 (回答率%)		829 (61.2%)	578 (74.4%)
ABO 型不適合輸血報告	300 床以上	55	166
	300 床未満	5	(調査なし)
	総件数	60	166
総輸血袋 (本)	回答施設数 平均	540 14855	(調査なし)

ABO incompatible transfusion

- 全血、赤血球製剤、凍結血漿、血小板製剤を対象とし、2000 年 1 月から 2004 年 12 月までの 5 年間に、発生した ABO 型不適合輸血の調査を匿名で行い、60 件の報告があった。
- 調査期間中の総輸血袋数は平均 14855 袋 (回答施設数 540) であった。ABO 型不適合輸血の発生は約 1:200,000 (輸血製剤袋数) と推定された。

- ABO 型不適合輸血の病床規模別報告率を柴田らの調査と比較し、図1に示した。病床規模が大きくなると報告数も増加したが、柴田らの調査との比較では、病床数が 800 床以上の大規模病院で報告率の減少を認めた。

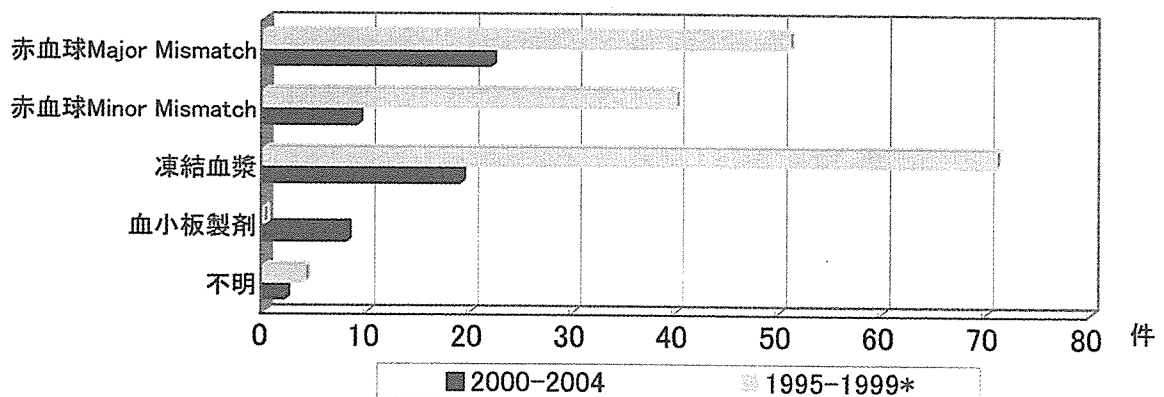
図1. 病床規模別ABO型不適合輸血報告率



*: 柴田らの報告

- 原因となった製剤は、赤血球製剤 31 件 (Major Mismatch 22 件、Minor Mismatch 9 件)、凍結血漿 19 件、血小板製剤 8 件、不明 2 件であった。柴田らの報告と比較して図2に示した。

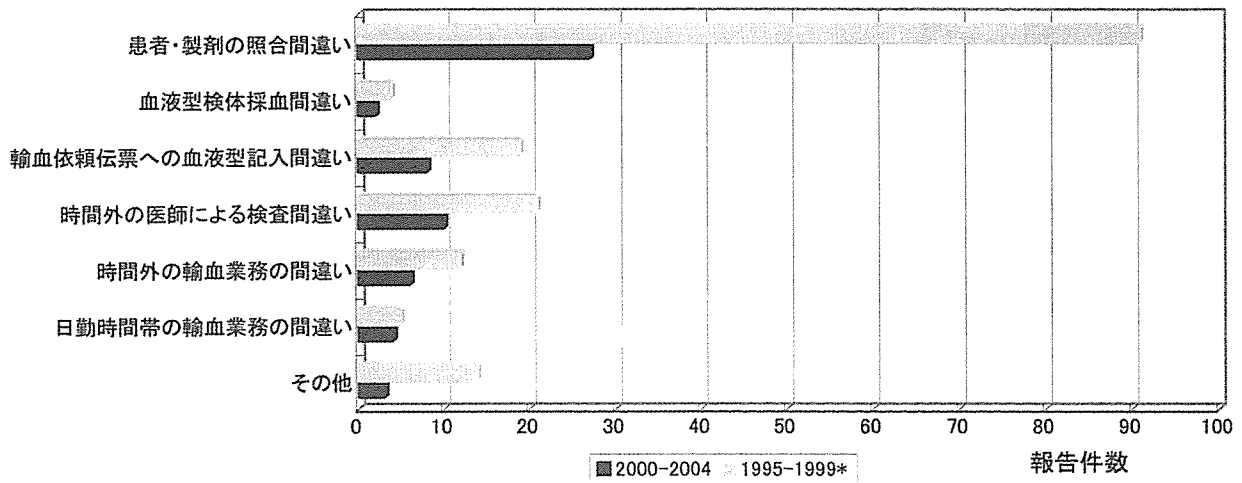
図2. 製剤別ABO型不適合輸血報告件数



註：Major Mismatch または Minor Mismatch とは赤血球の輸血で輸血用血液と患者の血液型が以下の組み合わせの場合を言う。
 Major Mismatch (交差適合試験の主試験で陽性反応になる組み合わせ：輸血用血液中の赤血球と患者の抗体との反応)
 輸血用血液 A 型で患者 O 型または B 型、輸血用血液 B 型で患者 O 型または A 型
 輸血用血液 AB 型で患者 O 型または A 型または B 型
 Minor Mismatch (交差適合試験の副試験で陽性反応になる組み合わせ：輸血用血液中の抗体と患者の赤血球との反応)
 輸血用血液 O 型で患者 A 型または B 型または AB 型、輸血用血液 A 型で患者 AB 型、輸血用血液 B 型で患者 AB 型
 *:柴田らの調査：血小板製剤の調査は行っていない。

- 原因別では、輸血実施時の患者・製剤の照合間違いが 27 件(45%)、血液型検体採血間違いが 2 件(3%)、主治医の輸血依頼伝票の記入間違いが 8 件(13%)、医師による輸血検査の間違いが 10 件(17%)、検査技師による輸血業務の間違いが 10 件(17%)、その他 3 件(5%)が報告された。柴田らの報告と比較して図 3 に示した。

図3. 原因別ABO型不適合輸血報告件数



*:柴田らの調査

Outcomes of ABO incompatible transfusion

- 赤血球製剤 Major Mismatch の不適合輸血 により 8 例の死亡例の報告があった。4 例では死亡の原因は原疾患による可能性があるとのコメントがあった。赤血球製剤 Major Mismatch の不適合輸血による死亡例の報告件数は柴田らの調査とほとんど変わらなかった。

Recommendations

- 血液型検査は「同一患者の異なる時点の 2 検体で」を実施する。
- 輸血検査時間が確保できない緊急輸血時には O 型赤血球濃厚液を使用する
- 輸血実施手順および医師・看護師への教育プログラムを作成、実施する。
- 携帯端末による患者・製剤の照合の普及が望ましい。
- 輸血検査管理のためのコンピュータシステム、自動輸血検査機器の利用、輸血依頼時のオーダーリングシステムの普及が望ましい。
- 輸血検査の 24 時間体制を確実に実施するために、担当検査技師への「緊急輸血」「新生児の輸血検査への対応」を含めた教育プログラムを作成、実施する。
- 大規模病院においては、輸血部専任医師により、輸血実施体制の整備を行う。
- ABO 不適合骨髄移植患者では、輸血部門で主体的に骨髄移植患者の輸血管理を行う。

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業」により行われた。
 本要約の詳細は輸血細胞治療学会雑誌に掲載予定。
 <文献>柴田洋一、稲葉頌一、内川誠、他：ABO 型不適合輸血実態調査の結果報告。日本輸血学会雑誌，46：545-564，2000。