

Adverse Events in Blood Transfusion Summary of Annual Report 2005

Published 5th December 2006

調査チーム委員

藤井 康彦、下平 滋隆、宮田 茂樹、東谷 孝徳、佐藤 進一朗、比留間 潔、浅井 隆善、
星 順隆、稲田 英一、大戸 斉、高松 純樹、高橋 孝喜、佐川 公禰

Introduction

2006 年 1 月に日本輸血学会、輸血関連厚生労働省研究班により「2005 年輸血関連総括アンケート調査」が実施された。この調査の輸血副作用の報告に関する部分の要約を示す。解析は輸血安全・適正輸血委員会が担当した。

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。63.25%(857/1355)の施設から回答があった。
- 同調査期間中に全対象施設で実施された輸血は、総輸血袋数 2,253,253 であった。ABO 型不適合輸血の発生は約 1:160,000 (輸血製剤袋数) と推定された。

1 ABO incompatible transfusion

- 全血、赤血球製剤、凍結血漿、血小板製剤を対象とし、2005 年 1 月から 2005 年 12 月までの 1 年間に、発生した ABO 型不適合輸血の調査を匿名で行った。14 例の報告があった。

1-1 Causes of ABO incompatible transfusion

① 輸血実施時の患者・製剤の照合間違い (N=7)

- 4 例が赤血球 Major Mismatch 輸血であった。
- 夜間・休日が 92% (13/14) を占めた。
- 輸血の実施手順に沿った輸血実施が行われていない。
- 携帯端末を使用して照合間違いを起こした例はない。
- 手順書がないとの回答が 3/14 あり、いずれも病床数 800~1100 の大規模病院であり、共通点は輸血部の専任医師がいないこと (兼任) であった。

② 血液型検査検体採血時の患者間違い (N=1)

- 1 回の採血で血液型、不規則抗体、交差試験が行われ、輸血が実施された。

③ 輸血依頼伝票への血液型誤記入 (N=1)

- 医師の輸血医学知識の不足、夜間・休日の緊急輸血では輸血システムが十分に機能していないことが指摘された。

輸血副作用年次報告 2005

日本輸血細胞治療学会
2005 年度輸血関連総括アンケート
ホームページ掲載 PDF

④ 時間外の医師による輸血検査の間違い（N＝2）

- 輸血検査の24時間体制のとられている大規模病院の時間外緊急輸血で発生している。

⑤ 時間外の検査技師による間違い（N＝2）

- いずれも新生児の輸血検査で発生した。

⑥ HLA 適合血小板輸血の間違い（N＝1）

- 夜間2名分のHLA 適合血小板が供給され、間違いが発生した。

1-2 Outcomes of ABO incompatible transfusion

- 2例の転帰が死亡と報告された。
- 症例1：FFP10ml B→A、症例2：RC-MAP500ml A→O
- 死亡と輸血との因果関係については不明と報告された。

1-3 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。
- HLA 適合血小板製剤のABO式血液型は、患者血液型と一致しない場合があり、取り間違いが発生しやすい。患者氏名を明示して血液センターから供給されることが望まれる。

表1. ABO 型不適合輸血の原因（N=14）

分類	件数	時間外	緊急輸血	間違えた製剤			
				RBC Major	RBC Minor	FFP	PC
1 輸血実施時の患者・製剤の照合間違い	7	6	0	4	0	1	2
2 血液型検査検体採血時の患者間違い	1	1	0	0	0	1	0
3 輸血依頼伝票への血液型誤記入	1	1	1	0	1	0	0
4 時間外の医師による輸血検査の間違い	2	2	2	2	0	0	0
5 時間外の検査技師による間違い	2	2	2	1	0	1	0
6 HLA 適合血小板輸血の間違い	1	1	0	0	0	0	1
合計	14	13	5	7	1	3	3

2 非溶血性輸血副作用

アンケート調査に回答があった施設の 43%(396/857) から非溶血性副作用の詳細について報告があり解析を行った。

2-1 非溶血性輸血副作用件の頻度

- 非溶血性副作用全体 0.78% (13,784 件/1,773,382 本)
- 軽症副作用 0.74% (13,132 件)、中等症～重症副作用 0.04% (652 件)
- 図 1 に示すように、施設より報告された副作用の頻度に差があり、上記の頻度は真の副作用頻度より少ないと思われる。

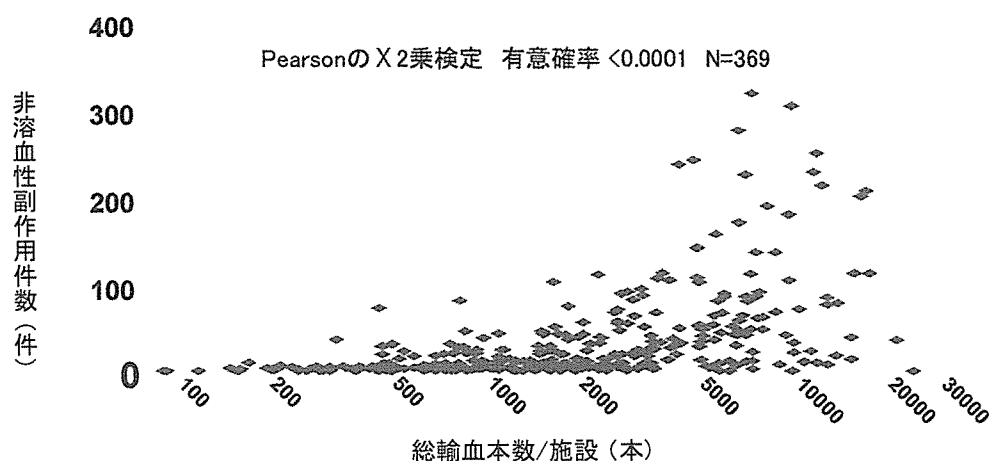


図 1. 非溶血性輸血副作用の施設別件数

2-2 非溶血性輸血副作用の赤十字血液センターへの報告件数

- 総件数 787 件/13,784 件 (5.71%)

軽症副作用件数 13,132 件

中等症～重症副作用 652件

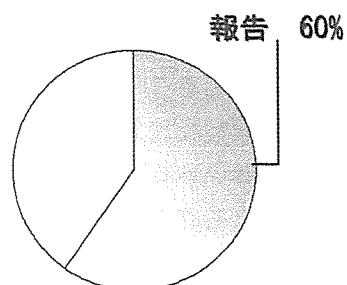
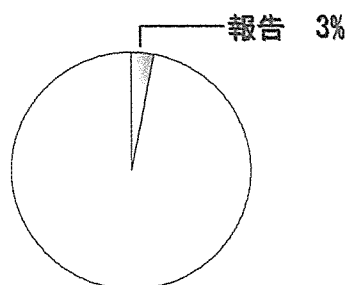


図 2. 非溶血性輸血副作用の赤十字血液センターへの報告 (2005 年 1 月～12 月)

SP79

Consecutive Monitoring Of Dissolved Oxygen Consumption By DOX™ To Evaluate Bacterial Contamination In Platelet Concentrates

H Otsubo (*otsubo@jikei.ac.jp*), E Tsuchitani, S Hoshina, Jikei Univ, Tokyo, Japan; S Miyahara, DAIKIN Environmental Laboratory, Ltd, Tsukuba, Japan; Y Hoshi, Jikei Univ, Tokyo, Japan

Consecutive monitoring of dissolved oxygen consumption by DOX™ to evaluate bacterial contamination in platelet concentrates **Background:** Bacterial contamination of platelets remain a very serious problem. In Japan, apheresis derived platelet concentrates (PC) have only 3 day storage period. Therefore, the rapid automated method to detect bacterial contamination is required. We evaluated a potential of DOX™ system of DAIKIN Environmental Laboratory, Co. Ltd, Tsukuba to detect bacterial contamination in PC. DOX™ system is a commercially available system that has developed to detect a contaminated food by measuring oxygen potential. **Methods:** Bacterial suspension were prepared by overnight plate culture. The turbidity of the suspension was adjusted to correspond to a 0.5 of McFarland standard. Standard strains of *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* were used with inoculation size of 10^1 and 10^2 CFU/mL into PC. PC was obtained from the Japan Red Cross Blood Center with the permission of the committee of medical ethical problems, and incubated at 20-24°C. One mL of each sample from contaminated PC test bag was set to a DOX™ cell at the beginning of inoculation. Samples without inoculation were used as a control. The cell was incubated at 35°C for 24 hours and then oxygen potential was measured consecutively. We can detect the turning point of a curve that shows decrease of oxygen potential as a bacterial contamination in PC. **Results:** *Serratia marcescens* (10^2 CFU/mL) were detected in 760 min. by DOX™, and the colony counts of this test bag showed 10^7 CFU/mL at same time, while those (10^1 CFU/mL) were not detected in 24 hours by DOX™ and by the colony count assay. *S. aureus* (10^1 and 10^2 CFU/mL) were detected in 1200 min. and 500 min. respectively, and each colony count showed 10^7 CFU/mL. *S. epidermidis* (10^1 and 10^2 CFU/mL) were not detected by both methods. **Conclusion:** The DOX™ system can detect the growth of *Serratia marcescens* and *S. aureus* in PC that were contaminated at a concentration of 10^2 CFU/mL only after 12 hours. We failed to detect *S. epidermidis*, probably because of the growth inhibition of some antibacterial agents in plasma. Monitoring of oxygen potential in PC up to 12 hours by the DOX™ system may inform us the presence of bacterial contamination. This system already has been commercialized for the rapid and inexpensive detection system for contaminated foods in Japan. DOX™ system may be suitable method to detect contaminated PC as strategy for improving the current safety of platelet transfusions.

MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS

(SHOT 原文)

This document has been developed by SHOT, in the absence of a definitive guideline, and is intended to provide a checklist of investigations to support the differential diagnosis and assessment of transfusion related adverse reactions. The standards are endorsed by the Transfusion Taskforce of the British Committee for Standards in Haematology, and it will be expected that, when reactions are reported to SHOT and to MHRA, the following investigations will have been carried out, as a minimum.

All severe transfusion reactions must be reported immediately to the hospital transfusion laboratory and the implicated blood pack returned to them.

この文書は、輸血専門医が輸血副作用の原因検査を行う場合のチェックリストを示したものであり、英国での Serious Hazards of Transfusion (SHOT): . MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS (<http://www.shotuk.org>) に準拠した。重篤な輸血副作用の血液センターへの報告、厚生労働省への直接報告、輸血細胞治療学会調査への報告等には、これらの項目の検討がなされることが期待される。重篤な輸血副作用は直ちに病院輸血部門は報告されなければならない。また、原因製剤は輸血部門に返却されなければならない。

また、副作用報告を行う場合には重症度（付表1）と起因性レベル（付表2）についても必ず検討し報告を行う。

(訳：藤井康彦)

1. Major Transfusion reaction

- 1-1. Acute hemolytic transfusion reaction
- 1-2. Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR)
- 1-3. Anaphylactic/severe allergic reaction
- 1-4. Hypotensive transfusion reaction
- 1-5. Transfusion associated dyspnea (TAD)
- 1-6. Transfusion related acute lung injury (TRALI)
- 1-7. Transfusion associated circulatory overload (TACO)
- 1-8. Suspected transfusion transmitted bacterial infection
- 1-9. Transfusion –transmitted viral & parasitic infection
- 1-10. Post-transfusion graft-versus-host disease
- 1-11. Post-transfusion purpura

2. Minor Transfusion reaction

- 2-1. Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR)
 - 2-2. Minor allergic reaction
-

1. Major Transfusion reaction (重要な輸血副作用)

1-1. Acute hemolytic transfusion reaction (急性溶血性副作用)

(SHOT 原文)

Definition:

Fever and other symptoms/signs of haemolysis within 24 hours of transfusion. Confirmed by a fall in Hb, rise in LDH, positive DAT and positive crossmatch.

Investigations:

Check correct identification of patient, blood unit and laboratory samples.

Repeat blood group determination, antibody screen, DAT, cross-match using pre-and post transfusion samples

Look for evidence of increased red cell destruction; fall in Hb, rise in LDH, bilirubin (LFTs) Hburia

Look for evidence of disseminated intravascular coagulation; coagulation screen including fibrinogen level and thrombin time, FDPs or equivalent.

Assess renal function; U&E, creatinine

Urinalysis

Blood cultures to exclude bacterial contamination.

定義：

輸血後 24 時間以内に、発熱やその他の溶血に伴う症状や所見を認め、Hb 値の低下、LDH の上昇、直接クームス試験陽性、交差試験陽性によって確認されること。

原因検索：

- 1) 患者・製剤の取り違いの確認（患者、輸血製剤、検査検体の照合）を行う。
- 2) 患者検体、輸血バッグの血液型の再検査、不適合輸血の血清学的な確認（不規則抗体スクリーニング、直接クームス試験、輸血前及び輸血後の検体による交差試験）
- 3) 溶血の確認； Hb 値の低下、LDH 値・ビリルビン値・肝機能検査値の上昇、ヘモグロビン尿、副作用後の血漿または血清の溶血所見）
- 4) 播種性血管内凝固症候群(DIC)の所見の確認；凝固機能検査（fibrinogen and thrombin time, FDPs または同等な検査項目を含む）
- 5) 腎機能の評価；腎機能、電解質
- 6) 尿検査
- 7) 血液製剤の細菌汚染を除外するために、患者血液培養と製剤残余の細菌培養を行う。
- 8) 非免疫学的な急性溶血を除外するために、血液バッグ内と輸血セットのチューブ内の血液に溶血所見がないか確認する。また血液加温装置の使用の有無、薬剤の同一ルートからの投与の有無について確認する。

(訳：藤井康彦)

1-2. *Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR)* (遅発性溶血性副作用)

(SHOT 原文)

Definition:

Fever and other symptoms/signs of haemolysis more than 24 hours after transfusion. Confirmed by fall in Hb, rise in bilirubin, positive DAT and positive crossmatch not detectable pre-transfusion. Simple serological reactions (development of antibody without pos DAT or evidence of haemolysis) are excluded.

Investigations:

Antibody screen, DAT, cross-match using pre-and post transfusion samples if available. Consider refer to reference lab.

Look for evidence of increased red cell destruction; fall in Hb, rise in LDH, bilirubin

定義：

輸血後 24 時間以降に、発熱やその他の溶血に伴う症状や所見を認め、Hb 値の低下、ビリルビンの上昇、直接抗グロブリン試験陽性、輸血前の交差試験では陽性として検出できないことによって確認される。単純な血清学的反応（直接抗グロブリン試験陽性または溶血の証拠がない抗体産生）は除外する。

原因検索：

- 1) 抗体スクリーニング
- 2) 直接抗グロブリン試験 (DAT)
- 3) 輸血前及び輸血後の検体を用いた交差試験
- 4) リファレンスラボへの問合せを考慮
- 5) 溶血の確認：Hb 値の低下、LDH・ビリルビンの上昇

(訳：佐藤進一郎)

1-3. *Anaphylactic/severe allergic reaction* (アナフィラキシー反応／重症アレルギー反応)

(SHOT 原文)

Definitions:

Anaphylactic reaction: Hypotension with one or more of: rash, dyspnoea, stridor, wheezing, angioedema, pruritus, urticaria, during or within 24 hrs of transfusion.

Severe allergic reaction: A severe allergic reaction with immediate risk to life occurring during or within 24 hours of transfusion, characterised by bronchospasm causing hypoxia, or angioedema causing respiratory distress.

Investigations:

If patient is dyspnoeic, CXR to exclude TRALI

Blood gases if patient is clinically hypoxic

IgA level and anti-IgA

Mast-cell tryptase, if available, can be useful in differentiating anaphylactic from allergic reactions.

定義：

アナフィラキシー反応：輸血中または輸血後 24 時間以内に低血圧に以下の一つまたは複数の症状を伴うもの；発疹、呼吸困難、上気道性喘鳴（stridor）下気道性喘鳴（wheezing）、血管性浮腫、掻痒感、蕁麻疹。

重症アレルギー反応：輸血中または輸血後 24 時間以内に発生する生命予後を左右する重篤なア

アレルギー反応であり、低酸素血症を起こす気管支攣縮や呼吸窮迫（困難）を引き起こす血管性浮腫を特徴とする。

原因検索：

呼吸困難を認める場合は、TRALI を除外するために胸部X線撮影を行う。

臨床的に低酸素血症が疑われる場合は、血液ガス検査を実施する。

アナフィラキシー反応に関しては、マスト細胞由来の血中トリプターゼの測定が推奨されており、副作用発生早期および経過を追ったサンプルで測定する。

マスト細胞由来トリプターゼの測定はアナフィラキシー反応を含む重篤なアレルギー反応と他の副作用との鑑別に役に立つ場合があります。

患者血中の抗ハプトグロビン抗体、IgA 抗体、補体成分(C4, C9)に対する同種抗体と、これらの欠損について検査を実施する。

(訳：藤井康彦)

1-4. Hypotensive transfusion reaction

(ISBT 原文)

This reaction is characterized by hypotension defined as a drop in systolic and/or diastolic blood pressure of > 30 mm Hg. Most reactions do occur very rapidly into the transfusion (within minutes). The reaction responds rapidly to cessation of transfusion and supportive treatment. In some instances other symptoms like dyspnea or abdominal cramps were reported but usually hypotension is the sole manifestation.

Discussion points:

Should we extend to 4 hours post-transfusion?

Should we have a level for BP (systolic <80)?

Should we exclude when there are other signs and symptoms besides hypotension?

1-5. Transfusion associated dyspnea (TAD)

(ISBT 原文)

TAD is characterized by respiratory distress within 6 hours of transfusion with no evidence of TRALI, TACO, or allergic reaction.

Discussion point:

Should we add cases that look like TRALI but occur more than 6 hours after transfusion?

1-6. Transfusion related acute lung injury (TRALI) (輸血関連急性肺障害)

(ISBT 原文)

Definition:

In patients with no evidence of acute lung injury (ALI) prior to transfusion, TRALI is diagnosed if a new ALI is present:

- *Acute onset*
- *Hypoxemia*
 - *PaO₂ / FiO₂ > 300 mm Hg or*
 - *Oxygen saturation is < 90% on room air or*
 - *Or other clinical evidence*

- Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph
- No evidence of left atrial hypertension (i.e. circulatory overload)
- No temporal relationship to an alternative risk factor for ALI

during or within 6 hours of completion of transfusion.

Alternate risk factors for ALI are:

- Direct Lung Injury
 - Aspiration
 - Pneumonia
 - Toxic inhalation
 - Lung contusion
 - Near drowning
- Indirect Lung Injury
 - Severe sepsis
 - Shock
 - Multiple trauma
 - Burn injury
 - Acute pancreatitis
 - Cardiopulmonary bypass
 - Drug overdose

Discussion point:

Should we add 'possible TRALI' as a new ATE in the presence of an alternative risk factor for ALI like it is suggested in the Transfusion paper?

定義:

低酸素血症、両肺野の浸潤影を伴う、急性呼吸困難で、輸血中または輸血後 6 時間以内に発生する。ただし、循環負荷およびその他の原因は否定されること。

診断基準: TRALI Consensus Conference において提唱された診断基準に準拠する。

表 1. 診断基準

1. TRALI

a. 急性肺障害

i. 急激な発症

ii. 低酸素血症

$PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, or $SpO_2 < 90\%$ on room air

iii. 胸部 X 線で両側肺浸潤影

iv. 循環負荷などは認めない

b. 輸血前に急性肺障害を認めない

c. 輸血中または輸血後 6 時間以内の発症

d. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認めない

2. Possible TRALI

a. 急性肺障害

b. 輸血前に急性肺障害を認めない

c. 輸血中または輸血後 6 時間以内の発症

d. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認める

表 2. 急性肺障害の危険因子

直接的肺障害	間接的肺障害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
毒物吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性肺炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

表 3. TRALI で認められる
その他の臨床症状など

呼吸困難
発熱
低血圧
頻呼吸
頻脈
泡沫状気管内吸引液
酸素投与のための気管挿管による人工呼吸
輸血後 2 時間以内の発症

Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion. 2004;44(12):1774-89.

原因検索：

原因製剤の血漿中の抗顆粒球抗体や抗 HLA 抗体 (classII 抗体を含む) の有無について検討する。これらの抗体が検出された場合は、患者リンパ球、顆粒球との交差試験、患者の HLA 抗原、顆粒球抗原検査を実施する。

1-7. Transfusion associated circulatory overload (TACO)

(ISBT原文)

TACO is characterized by any 4 of the following:

- Acute respiratory distress
- Tachycardia
- Increased blood pressure
- Acute or worsening pulmonary edema on frontal chest radiograph
- Evidence of positive fluid balance

occurring within 6 hours of onset of transfusion.

Discussion point:

TACO is supported by findings of an elevated BNP?

1-8. Suspected transfusion transmitted bacterial infection (細菌感染症の疑い)

(BaCon Study 調査資料から抽出)

Definitions

The presence of any of the following signs or symptoms within 4 hours of transfusion:

1. Fever (i.e., temperature $>39^{\circ}\text{C}$ or $>2^{\circ}\text{C}$ increase*)
2. Rigors (Shaking Chills)
3. Tachycardia (i.e., heart rate >120 beats/min or >40 beats/min increase*)
4. Change in systolic blood pressure (i.e., >30 mmHg rise or drop in systolic blood pressure*)

*From pre-transfusion values.

Supportive Symptoms (not necessary for definition, but may be associated with the reaction :)

Nausea & vomiting

Shortness of breath

Lumbar (lower back) pain

Investigations:

Post-transfusion recipient blood cultures and endotoxin

Bacterial investigation of the implicated pack (Gram stain, culture, species identification, and endotoxin*

**Save and refrigerate the blood product bag and intravenous administration set in an aseptic manner.*

血液製剤外観：細菌感染症に関しては、色調などの外観の異常の有無を確認する。特に、赤血球製剤では、暗赤色から黒色への変化が認められる場合は細菌感染症の可能性が高い。

定義：発熱・血圧低下または上昇などが認められた場合は細菌感染症を疑う。臨床症状については Bacon Study の登録基準に準拠する。

Bacon Study 症例登録基準（細菌感染症の診断）

1. 次の症状の内、どれか1つ以上が輸血後4時間以内に起こった場合

- ・発熱（39℃以上、2℃以上の上昇）
- ・悪寒
- ・頻脈
- ・収縮期血圧の変化（30mmHg 以上の増加または減少）

参考症状（必須ではないが、しばしば認められる症状）：吐気・嘔吐、呼吸困難感、腰痛

2. 患者血液と原因製剤の確保（同一の菌が検出された場合が確定診断例）

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

原因検索：

製剤のグラム染色、細菌培養、エンドトキシン測定を行う。

原因製剤は可能な限り、二次的な汚染を避けて回収し、冷蔵保存する。（別紙資料1参照）

患者血液の細菌培養、エンドトキシン測定などを行う。

（訳：藤井康彦）

1-9. *Transfusion –transmitted viral & parasitic infection*

遡及調査のガイドラインに準ずる。 To be provided.

1-10. *Post-transfusion graft-versus-host disease* (輸血後 GVHD)

(ISBT 原文)

Definition:

TA-GVHD is a clinical syndrome characterised by symptoms of fever; rash, liver dysfunction, diarrhoea and pancytopenia occurring 1-6 weeks following transfusion with no other apparent cause.

The diagnosis of TA-GVHD is supported by findings of characteristic histological appearances on biopsy and by demonstration of chimerism.

Suggested imputability for TA-GVHD is:

Possible above clinical symptoms but no supporting evidence from biopsy or demonstration of chimerism.

Probable above clinical symptoms with diagnostic skin/bone marrow biopsy appearances.

Definite above plus evidence of chimerism.

定義:

輸血された血液に含まれる供血者のリンパ球が排除されずに生着・増殖し、受血者の皮膚、肝臓、骨髄、消化管等の体組織を攻撃、傷害することによって生じる重篤な輸血合併症である。輸血の1～2週間後に発熱・紅斑が出現し、これに続いて肝障害・下痢・下血等が生じ、最終的には骨髄無形成・汎血球減少症を呈してほぼ全例が致死的な経過をたどる。発症初期には、臨床症状だけで薬剤アレルギー、中毒性表皮壊死症 (TEN) などと鑑別するのは困難である。

確定診断:

発症後の受血者の体組織や血液中に供血者由来リンパ球の存在を証明する。方法としては、マイクロサテライト DNA 多型解析がもっとも一般的である。検査の実施については赤十字血液センターに相談する。輸血前および発症後の患者血液を準備する。輸血前血液がなければ患者の両手足の爪を用いるが、他人の爪が混じらないように清潔なハサミを使用する。患者検体から抽出した DNA を増幅し、輸血前後の泳動パターンを比較してキメリズムを証明する。

原因検索・原因血液の同定:

発症後の患者検体にキメリズムが認められた場合には、血液センターに保管されている輸血された血液の検体を用いてマイクロサテライト多型解析を行い、患者検体の泳動パターンと比較して原因血液を同定する。

(原著: 中島一格)

1-11. *Post-transfusion purpura* (輸血後紫斑病)

(ISBT 原文)

Definition:

Thrombocytopenia within 12 days after transfusion of red cells, associated with presence in patient of antibodies directed against the HPA systems.

Investigations:

Platelet count

Coagulation screen to exclude DIC as a cause of thrombocytopenia

HPA typing and HPA antibodies

定義:

患者血液中の血小板抗原 (HPA) システムに対する抗体のために、赤血球輸血の 12 日後以内

に発症する血小板減少症。

欧米では HLA-1a 陰性の妊娠歴のある女性で発症が報告されている。しかし、ほとんどの日本人は HLA-1a 陽性であり、国内での報告例はない。

原因検索：

血小板数

血小板減少の原因となる DIC を除外するための凝固系検査

HPA タイピング、 HPA 抗体検査

(訳：藤井康彦)

2. Minor Transfusion reaction (軽微な輸血副作用)

頻回輸血患者で同様な症状を繰り返す場合以外では、原因検索が必要となる症例は少ない。

2-1. Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR)

(非溶血性発熱性輸血副作用)

(ISBT 原文)

There is a FNHTR in the presence of one or more of:

- fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ and a change of $\geq 1^{\circ}\text{C}$ from pretransfusion value),
- chills
- sensation of cold
- rigor
- accompanied or not by headache and nausea

occurring during or within four hours following transfusion without any other cause such as hemolytic transfusion reaction or bacterial contamination.

FNHTR could be present in absence of fever.

Discussion points

Two or four hours?

Does a (true) rigor denote a (full) FNHTR/NHTR, even if there is little or no rise in temperature?

Should we have subcategories – serious and minor?

Mild fever: $< 39^{\circ}\text{C}$ or an increase of $1\text{--}2^{\circ}\text{C}$ (TRIP collects these as mild febrile reactions)

Serious fever: $\geq 39^{\circ}\text{C}$ or an increase of $\geq 2^{\circ}\text{C}$ or (TRIP) chills/rigor

定義：

38℃以上または、輸血前より 1℃以上の体温上昇

悪寒・戦慄をしばしば伴う、頭痛・吐き気を伴う場合もある

輸血中～輸血後数時間経過して出現

急性溶血副作用、細菌感染症などの他の発熱の原因を認めない

原因：

患者血液中の抗白血球抗体、抗血小板抗体など

血液製剤バッグ内で産生されたサイトカインなど

(原著：藤井康彦)

2-2. Minor allergic reaction (軽症アレルギー反応)

(ISBT 原文)

There is a minor allergic reaction in the presence of any of:

- *Rash*
- *Urticaria*
- *Pruritus*
- *Wheezing*

occurring during or within 4 hours of transfusion, without immediate risk to life and responding quickly to symptomatic treatment.

Discussion points:

Should we extend to 24 hours?

Should wheezing be part of major allergic reaction?

What about localized angioedema?

定義：

以下の症状を示す軽微なアレルギー反応

- ・ 蕁麻疹、紅斑、掻痒感、軽度の血管浮腫、軽度の喘鳴

輸血中～輸血後数時間経過して出現

対症療法により速やかに軽快する

原因：

患者血中の血漿蛋白など

(原著：藤井康彦)

◆ 輸血副作用調査に関する参考資料

1. 輸血副作用の分類

1) Categories of adverse events

(SHOT)

- ・ *Incorrect blood/component transfused (IBCT)*
- ・ *Acute transfusion reaction (ATR)*
- ・ *Delayed transfusion reaction (DTR)*
- ・ *Transfusion-associated graft-versus-host-disease (TA-GVHD)*
- ・ *Transfusion-related acute lung injury (TRALI)*
- ・ *Post-transfusion purpura (PTP)*
- ・ *Transfusion transmitted infection (TT)*
- ・ *Near miss events*

(US)

- ・ *Acute hemolysis*
- ・ *Delayed hemolysis*
- ・ *Allergic reaction (minor/severe)*
- ・ *Febrile non-hemolytic reaction*
- ・ *TA-GvHD*
- ・ *TRALI*
- ・ *Circulatory overload*
- ・ *Post-transfusion purpura*
- ・ *Transfusion-transmitted infection*
- ・ *Hemochromatosis*

2) DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE OF ADVERSE TRANSFUSION EVENTS

(ISBT)

- ・ *Acute hemolytic reaction (AHTR)*
- ・ *Delayed hemolytic reaction (DHTR)*
- ・ *Delayed serologic reaction (DSTR)*
- ・ *Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR)*
- ・ *Minor allergic reaction*
- ・ *Major allergic reaction*
- ・ *Anaphylactic reaction*
- ・ *Transfusion associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)*
- ・ *Post transfusion purpura (PTP)*
- ・ *Transfusion-related acute lung injury (TRALI)*
- ・ *Transfusion associated dyspnea (TAD)*
- ・ *Transfusion associated circulatory overload (TACO)*
- ・ *Hypotensive transfusion reaction*
- ・ *Other transfusion reactions*
- ・ *Transfusion-transmitted infections*

2. 輸血副作用の重症度

(ISBT)

Severity

Grade 1 (Non-Severe):

- the recipient may require medical intervention (e.g. symptomatic treatment) but lack of such would not result in permanent damage or impairment of a body function.

Grade 2 (Severe):

- the recipient requires in-patient hospitalization or prolongation of hospitalization directly attributable to the event;
- the adverse event results in persistent or significant disability or incapacity; or
- the adverse event necessitates medical or surgical intervention to preclude permanent damage or impairment of a body function.

Grade 3 (Life-threatening):

- the recipient required major intervention following the transfusion (vasopressors, intubation, transfer to intensive care) to prevent death

Grade 4 (Death)

- the recipient died as consequence of a transfusion

表 2. 副作用の重篤度

重症度レベル	説明
軽微、中等度 Non-Severe	・医学的な処置が必要な場合であっても、入院処置、入院期間の延長は不要であり、永続的な身体機能の障害・機能不全を認めないもの
重篤 Severe Life-threatening Death	<ul style="list-style-type: none"> ・入院処置が必要となったもの、入院期間の延長が必要になったもの ・永続的な身体機能の障害・機能不全を認めるもの ・生命を脅かすもの ・死に至るもの

(日本赤十字血液センター調査資料より) (ISBT-working party ; not confirmed)

3. 起因性レベル

(ISBT)

Imputability

This is, once the investigation of the adverse transfusion event is completed, the assessment of the strength of relation to the transfusion of the ATE.

Definite (certain): when there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to the transfusion

Probable (likely): when the evidence is clearly in favor of attributing the adverse event to the transfusion

Possible: when the evidence is indeterminate for attributing the adverse event to the transfusion or an alternate cause

Unlikely (doubtful): when the evidence is clearly in favor of attributing the adverse event to causes other than the transfusion

Excluded: when there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to causes other than the transfusion

Only possible, probable and definite cases should be used for reporting internationally

表 3. 重篤な有害反応を評価するための起因性レベル

起因性レベル		説明
該当なし	評価不能	起因性評価に関するデータが不十分な場合
0	除外	合理的疑いの余地なく有害反応が別の原因によるものだという決定的な証拠がある場合
	可能性なし	有害反応が血液または血液製剤以外の原因によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
1	可能性あり	有害反応が血液もしくは血液製剤によるか、または別の原因によるかを証拠で確定できない場合
2	かなり可能性あり	有害反応が血液または血液製剤によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
3	確実	合理的疑いの余地なく有害反応が血液または血液製剤によるという決定的な証拠がある場合

(欧州血液指令 2002/98/EC 補足技術文書より)

平成18年12月4日

厚生労働科学研究 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班（H18－医薬－一般－032）
主任研究者 藤井康彦

「輸血療法の実施に関する指針（改定版）」の再改定について

当研究班の「重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究」の調査研究に基づき、2006年1月以降の「輸血療法の実施に関する指針（改定版）」の再改定に際して、考慮すべきと判断される点につきご報告いたします。

項目

1. 全般的な事項

1－1. 改定履歴と改定理由の明示

2. 追加すべき具体的な項目

2－1. 感染症以外の副作用調査のための輸血前検体保管と副作用発生後の患者採血

2－2. アナフィラキシーショック症例でのβ-トリブターゼなどの検体検査の有用性の明示

2－3. 副作用の重症度、因果関係と赤十字血液センターへの原因検索依頼および厚生労働省への直接報告

3. 将来的に検討が望ましい事項

3－1. 細菌感染症への対応のための「使用済みバッグの冷蔵保存」について

3－2. 一般臨床医、看護師、輸血検査技師などへの役割別マニュアルについて

1. 全般的な事項

1-1. 改定履歴と改定理由の明示

平成 17 年 9 月の改定から再改定までの期間が短い点も考慮すると、改定部分の新旧対照表および改定理由について付録等に明示することが望まれる。

2. 追加すべき具体的な項目

2-1. 感染症以外の副作用調査のための輸血前検体保管と副作用発生後の患者採血

<理由>

感染症以外の輸血副作用の原因究明も一般的な診療行為と考えられるが、輸血同意書の取得時にこれらの採血等について明示すべきである。当研究班調査資料を参考として示す。

表 1. 輸血同意書の追加項目（調査資料抜粋）

（協力施設の輸血に関する説明と同意書に下線部の項目などを含むことが望ましい。）

- ☐ 輸血前にあらかじめ副作用の発生に備えて、必要な検査を実施し、血液を保存しておくこと。
- ☐ 輸血中に副作用が発生した場合には、輸血を中止し、原因究明に必要な検査のための採血などを行う可能性があること。この場合に、検査は院内で行うだけでなく日赤血液センターに依頼する必要があること。

<案>

「I 輸血療法の考え方、2. 適応の決定、3）説明と同意」の必要な項目「（6）感染症検査と検体保管」の後に「（新規項目）副作用発生時の原因究明のための採血」を追加。

2-2. アナフィラキシーショック症例でのβ-トリプターゼなどの検体検査の有用性の明示

<理由>

急性輸血副作用の鑑別診断は臨床症状のみでは、困難であり、細菌感染症や輸血関連急性肺障害とアナフィラキシーショック、重症アレルギーとの鑑別として、β-トリプターゼなどの測定が有用である。また、β-トリプターゼは輸血前、及び副作用発生直後のからの経時的な検体で測定されることが望ましいので、これらの検体採血時期についても明示が必要である。資料として当研究班が作成した副作用の原因検索リスト（抜粋）を示す。

表 2. 副作用の原因検索リスト（調査資料抜粋）

1-3. *Anaphylactic/severe allergic reaction*

定義：

アナフィラキシー反応：輸血中または輸血後 24 時間以内に低血圧に以下の一つまたは複数の症状を伴うもの；発疹、呼吸困難、上気道性喘鳴（stridor）下気道性喘鳴（wheezing）、血管性浮腫、掻痒感、蕁麻疹。

重症アレルギー反応：輸血中または輸血後 24 時間以内に発生する生命予後を左右する重篤なアレルギー反応であり、低酸素血症を起こす気管支攣縮や呼吸窮迫（困難）を引き起こす血管性浮腫を特徴とする。

原因検索：

呼吸困難を認める場合は、TRALI を除外するために胸部X線撮影を行う。

臨床的に低酸素血症が疑われる場合は、血液ガス検査を実施する。

アナフィラキシー反応に関しては、マスト細胞由来の血中トリプターゼの測定が推奨されており、副作用発生早期および経過を追ったサンプルで測定する。

マスト細胞由来トリプターゼの測定はアナフィラキシー反応を含む重篤なアレルギー反応と他の副作用との鑑別に役に立つ場合があります。

患者血中の抗ハプトグロビン抗体、IgA 抗体、補体成分 (C4, C9) に対する同種抗体と、これらの欠損について検査を実施する。

<案>

「Ⅷ 輸血（輸血用血液）に伴う副作用・合併症と対策、1. 副作用の概要、2）非溶血性輸血副作用、（1）即時型（あるいは急性型）副作用」の「i 細菌感染」の前に以下の文章を追加する。

「アナフィラキシーショック／重症アレルギー反応

マスト細胞由来トリプターゼの測定はアナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー反応と他の副作用との鑑別に役に立つ場合があります、副作用発生早期および経過を追ったサンプルで測定することが、推奨される。」