

2-3. 副作用の重症度、輸血との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

<理由>

副作用の重症、輸血との因果関係については、これまで指針に明記されていなかった。当研究班の調査症例の解析では、重篤な症例（入院治療が必要になった症例、死亡例など）以外の医学的処置にすみやかに回復した症例では原因の特定は極めて困難であった。また、前述の重症例においても輸血との因果関係を明確に確定できた症例は少数であった。ヘモビジランスの観点からは、重症例では、欧州血液指令 2002/98/EC 補足技術文書にある「起因性レベル 1 可能性あり」以上を積極的に解析対照とすべきと判断される。（当研究班が作成した副作用の原因検索リスト参照）

<案>

「Ⅷ 輸血（輸血用血液）に伴う副作用・合併症と対策、3. 輸血療法委員会による院内体制の整備」の次に以下の項目を追加する。

「4. 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

入院治療が必要となった例や死亡例などの重篤な輸血副作用例では、輸血との因果関係が明確に否定されるもの以外は血液センターに原因検索を依頼し、厚生労働省への直接報告を行うことが望ましい。参考資料、「表 1 副作用の重篤度」、「表 2 重篤な有害反応を評価するための起因性レベル」を参照。

・参考資料に追加

表 1. 副作用の重篤度

重症度レベル	説明
軽微、中等度	・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	・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一部改変）

表 2. 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）

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

「参考1 医療機関における細菌感染症への対応（血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（抜粋）、1）使用済みバッグの冷蔵保存」が示されている。当研究班の調査では、回収された空バッグで細菌感染を証明することは困難であった。今後は、発想の転換が必要で、すべての製剤が輸血されても、細菌感染症の原因検索が可能な方法（セグメントのシール方法の変更）を検討する段階になっていると判断される。

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

「輸血療法の実施に関する指針」はその性格上総論的なものであり、医療現場での輸血実施に関わる役割別のマニュアルを付録等として、掲載することが望まれる。現在の指針では、参考資料として輸血学会が作成した輸血実施手順書が巻末に掲載されているが、これらを発展、改定させたマニュアルが必要な段階となっている。

当研究班では、輸血副作用の対応について、輸血専門医に対するマニュアルを作成しているが、現在これに対応する、一般臨床医、看護師、輸血検査技師への個別マニュアルについても検討を行っている。

平成18年12月15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

「血液製剤の使用指針（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「血液製剤の使用指針（改定版）」の再改定に際して、特に「使用上の注意点」について考慮すべきと判断される点につきご報告いたします。

現行の指針では、「赤血球濃厚液」「血小板濃厚液」「新鮮凍結血漿」の各々の「使用上の注意点」の記述に統一性がなく、輸血副作用への言及についても差異が認められます。白血球除去フィルターの記述につきましては、削除される予定とのことでしたが、細菌感染症、輸血関連急性肺障害(TRALI)、アナフィラキシーショック/重症アレルギー反応について、製剤の特性を考慮した上で、統一した記載がなされるのが望ましいと思われま

<「使用上の注意点」の改善提案>

	赤血球濃厚液	血小板濃厚液	新鮮凍結血漿
現在の指針での記述	1) 感染症の伝播 2) 鉄の過剰負荷 3) 輸血後移植片対宿主病 (GVHD) の予防対策 4) 白血球除去フィルターの使用 5) 溶血性副作用	1) 一般的使用方法 2) 白血球除去フィルター 3) 放射線照射 4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 5) HLA 適合血小板濃厚液 6) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験 (赤血球) 7) ABO 血液型不適合輸血	1) 融解法 2) 感染症の伝播 3) クエン酸中毒 (低カルシウム血症) 4) ナトリウムの負荷 5) アレルギー反応 6) 輸血セットの使用
追加変更	・「細菌感染症」追加 ・「輸血関連肺障害」追加	・「細菌感染症」追加 ・「輸血関連肺障害」追加 ・「アナフィラキシーショック/重症アレルギー反応」追加 ・「輸血後 GVHD」追加	・「輸血関連肺障害」追加 ・「5) アレルギー反応」記述内容の改善
削除	4) 白血球除去フィルターの使用	2) 白血球除去フィルター	

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事業
輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究
分担研究報告書

研究課題

重篤な急性輸血副作用の臨床的対応に関する多施設共同研究
－細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査－

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 副所長兼検査部長
主任研究者	藤井 康彦	山口大学輸血部 副部長
研究協力者	岡崎 仁	日本赤十字社 中央血液研究所研究開発部 副部長
	日野 学	日本赤十字社 血液事業本部安全管理課 課長
	下平 滋隆	信州大学輸血部 副部長
	星 順隆	東京慈恵会医科大学輸血部 教授

研究要旨

赤十字血液センターに報告される重篤な急性輸血副作用の多くは原因が不明のままである。これは、病院内での原因製剤の回収を含む調査体制の不備が大きな要因となっている。本調査は、施設を限定し、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、原因検索の標準化進め、前方視的に実施することにより、調査精度の向上を図ることを目的とした。調査期間中(2005. 1-2006. 12) に、46症例に発生した49副作用の原因となった60製剤が登録された。解析の結果では、輸血関連急性肺障害(TRALI)が疑われた例は10件、細菌感染症が疑われた例は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、これまでの調査結果に基づき、更に調査精度の向上を図るため、国際輸血学会(ISBT)の輸血副作用分類(案)を考慮した輸血副作用の原因検索リストを作成した。

A. 研究目的

重篤な輸血副作用の実態を正確に把握し、有効な対策を実施することは、血液行政上極めて重要と思われる。しかし、重篤な急性輸血副作用である細菌感染症、さらに輸

血関連急性肺障害(TRALI)などの輸血副作用については原因製剤を確保して、原因製剤の検査を実施しなければ、診断が不可能であり、これまで、その実態が明らかになっていない。本調査は、施設を限定し、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、原因検索の標準化進め、前方視的に実施することにより、調査精度の向上を図ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 輸血副作用監視指定施設

輸血学会認定施設を中心として、副作用調査の実施が可能な特定機能病院規模の施設に副作用監視指定施設として参加を働きかけた。平成16年度は17施設で調査を開始したが、平成17年度に33施設が新たに加わり、合計50施設での調査を行った(表1:参加施設、別紙資料1:各施設研究協力者)。

2. 輸血副作用調査体制の整備

副作用の原因究明のためには、臨床の場において、症状の観察とともに、患者血液の細菌培養、輸血用血液の検査が不可欠である。このため、以下に示す調査の実施に必要な要件をとりまとめ、参加施設に提示し、調査体制の整備を促した。(1. 日本輸血学会認定医制度指定施設、または申請予定、2. 院内での非溶血性輸血副作用等に関する調査の実施、3. 輸血副作用発生時に輸血専門医によるコンサルテーションの実施、4. 輸血副作用対策のための輸血療法委員会活動)(別紙資料2)。

表1. 参加施設(輸血副作用監視指定施設)

H16年度参加(17施設)		
秋田大学医学部附属病院	山形大学医学部附属病院	福島県立医科大学附属病院
群馬大学医学部附属病院	千葉大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学
東京大学医学部附属病院	慶應義塾大学医学部附属病院	国立がんセンター中央病院
国立国際医療センター	都立駒込病院	金沢大学医学部附属病院
三重大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院部	名古屋大学医学部附属病院
山口大学医学部附属病院	信州大学医学部附属病院	
H17年度参加(33施設)		
北海道大学医学部附属病院	岐阜大学医学部附属病院	大阪大学医学部附属病院
広島大学医学部附属病院	愛媛大学医学部附属病院	東北大学医学部附属病院
岡山大学医学部附属病院	熊本大学医学部附属病院	新潟大学医学部附属病院
福井大学医学部附属病院	神戸大学医学部附属病院	倉敷中央病院
香川大学医学部附属病院	久留米大学病院	産業医科大学病院
大阪循環器病センター	埼玉医大総合医療センター	虎の門病院
長崎大学医学部附属病院	関西医科大学附属病院	愛知医科大学附属病院
石川県立中央病院	北里大学病院	岩手医科大学附属病院
兵庫医科大学病院	大阪市立大学医学部附属病院	東京都立墨東病院
埼玉医科大学附属病院	旭川医科大学医学部附属病院	東京女子医大附属病院
東京医科歯科大学附属病院	東邦大学医学部附属大森病院	札幌北楡病院

3. 細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査

調査期間は平成17年1月から平成18年12月であり、平成18年度は、昨年の調査に引き続き平成18年4月より、調査を実施した。調査票（別紙資料2）は、調査概要、参加施設要件、原因製剤回収手順、登録票などを含む。

調査は原因製剤の回収基準（表2）に合致する重症輸血副作用例の製剤番号の登録と確定診断の報告および調査期間中の製剤使用量の報告から成っている。

（倫理面の配慮）

輸血副作用の原因検索には、患者採血等を伴うために、輸血前に、輸血の同意書に追加する形で副作用発生時の原因検索のための同意とすることとし、各参加施設の輸血同意書を改善することとした。平成17年度はこの点について特に調査票に明記し、各施設での対応を促した。

なお、本調査研究は診療情報の2次利用にあたり、かつ患者個人情報については収集しないため、本研究自体に対する同意書は必要ないと考えられる。

4. 調査説明会

各施設での調査体制の整備を目指し、3

回の調査説明会を開催した（別紙資料3）。説明会では、説明内容を“News Letter”の形でまとめ、配布した。

5. 日本赤十字血液センターとの調査協力体制の確立

本研究は、日本赤十字血液センターとの綿密な連携により実施した。

C. 研究成果

1. 細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査

調査期間中に、46症例に発生した49副作用と原因となった60製剤が登録された（別紙資料4. 登録された副作用のまとめ、別紙資料5. 登録された副作用の概要）。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（図1）。調査期間中の各施設の赤血球製剤の総輸血袋数は平均 4736 ± 2198 、新鮮凍結血症の総輸血袋数は平均 2995 ± 1962 袋、血小板製剤の総輸血袋数は平均 2010 ± 781 袋であり、重篤な急性輸血副作用の発生は赤血球製剤で約1: 8800（輸血製剤袋数）、凍結血漿で約1: 27000（輸血製剤袋数）、血小板製剤で約1: 4300（輸血製剤袋数）と推定された。

表2. 原因製剤回収基準

輸血開始後24時間以内に以下の1項目以上の変化が認められた症例の原因製剤
1) 血圧：30 mmHg以上の低下または上昇
2) 発熱：2℃以上の上昇、または39℃以上に上昇
3) 酸素飽和度（SpO ₂ ）：90%以下に低下（room air）
4) 胸部レントゲン：肺水腫
5) 協力施設で上記4項目と同等の重症度と判断した項目。
ただし、登録時点では溶血合併例、容量負荷疑い例を除外しない

1) TRALI疑い(N=10)

現在提唱されている診断基準に適合したのは、possible TRALIが1例、TRALIが3例のみであった。5例がALI、肺炎などの合併により、1例が心不全の合併により除外された。今後、TRALIの診断基準の除外例の積極的な集積が必要である。

2) 細菌感染症疑い(N=14)

原因製剤の細菌培養が陽性であったのは2症例であった。(症例1) RC-MAP2よりY. enterocolitica (血清型09) が検出され、患者血液培養は陰性であったが、臨床症状より細菌感染症と診断した。(症例2) PC10からS. aureus が検出され、患者血液培養から同一菌が検出された。細菌感染症と診断され、転帰は死亡であった。

上記の症例2以外で、患者血液培養が陽性であったのは Str. oralis (1)、Bac. fragilis(1)、St. captis(1)、Bacillus cereus(1)であったが、これらの症例では、製剤の培養はいずれも陰性で、臨床経過から患者原疾患に起因する感染症の可能性があった。

3) アナフィラキシー反応(N=22)

アナフィラキシー反応が疑われた症例で、抗血漿蛋白抗体が検出された症例は、抗セルプラスミン抗体を認めた1例のみであったが、β-トリプターゼは18例で検査が行なわれ、上昇(輸血前→輸血後)を5例で認めた。

4) その他(N=2)

非溶血性発熱性輸血副作用1例、循環動態悪化1例が報告された。

2. 急性輸血副作用対応手順書

昨年、副作用調査精度の向上のために、英国のSerious Hazards of Transfusion,

(SHOT):MINIMUM STANDARDSに準拠したチェックリストを作成した。今回、国際輸血学会(ISBT)の輸血副作用分類(案)を考慮した輸血副作用の原因検索リスト(改定版)を作成した(図2及び総括報告資料3)。これらのリスト作成は、輸血学会(輸血安全・適正化委員会)と共同で実施した。

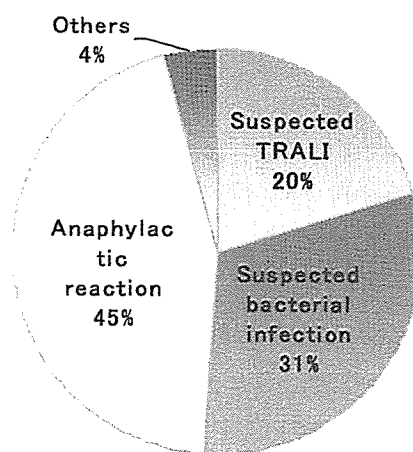


Fig 1. Reported Acute Transfusion Reactions N=49

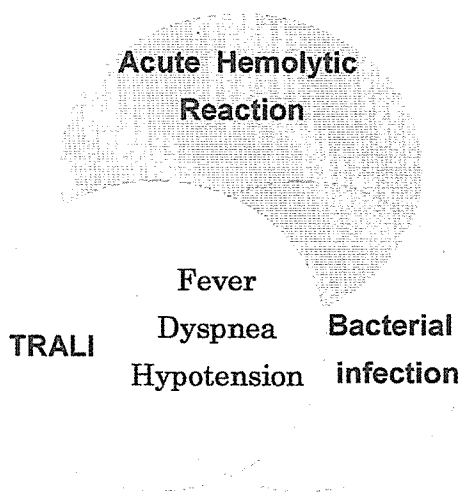


Fig 2. Minimum Standards in Japan

D. 考察

細菌感染症

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例が、当研究の登録施設により同定されたものである。

しかしながら、細菌感染症の疑いで、多数の製剤の培養を行ったが、細菌が検出されたのは重症例の2例のみであり、細菌検出率を上げる工夫が必要と考えられる。今回細菌培養の詳細については規定をしなかった。回収された製剤の残量が少なく院内で培養を行った例では、培養量が5ml以下の例もあったと思われる。我々は、米国Holland研究所、Wagner 博士との情報交換（2006-10-21）で細菌培養の検出率を上げるための方法として以下のコメントを得た。

- 1) 培養量：1回の培養量は8ml以上が望ましい。
- 2) 細菌培養を2回繰り返す：血液バッグは冷蔵保存し、最初の結果が判明した後で、確認のため再度サンプルを採取し、培養を行う。

つまり、多くの検体量が必要というものであった。

TRALI

ARDSの治療中の輸血により、臨床症状の悪化を認めた症例などは、TRALIの診断基準では除外される。臨床的に重要な問題であり、TRALIの診断基準から、除外される症例の病態解明のため積極的な集積が必要である。

アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応は登録例が多いが、抗血漿タンパク抗体の陽性率は極めて低い。

鑑別のために、 β -トリプターゼ測定が、有用であり、特に輸血前後の連続した検体の保存（副作用直後を含む）を行なう体制整備が重要と考えられた。

原因製剤の回収について

原因製剤の回収が行われていないことが、副作用の原因究明ができない主因と考え、調査票（別紙資料2）に示した原因製剤回収方法を作成し、調査施設に周知を行った。しかし、多くのTRALI・細菌感染症疑い例で回収されたバッグは空であった。これは、輸血終了後に主要な症状が出現したためである。残念ながら、回収された、空バッグで、TRALI・細菌感染症の原因検索で可能であった症例は、セグメントのシールの時期が偶然遅くなった1例のみであった。つまり、発想の転換が必要で、すべての製剤が輸血されても、TRALI・細菌感染症の原因検索が可能な方法を検討する段階になった。細菌感染については、「セグメントのシール方法の変更」など、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」などが検討されるべきである。

調査対象施設

本調査は当初、細菌感染症、TRALIの実態解明を意図したために、原因製剤の回収等に対応可能と思われる特定機能病院等を中心とした輸血学会認定施設を対象とした。また、米国でBaCon Studyの実施を担当したWagner博士より、「当研究の調査対象施設が、特定の血液センターの供給区域に限られず、全国に広く分布している点は高く評価できる。」とのコメントがあった。

以上の施設選定は、副作用調査方法の妥当性を評価する上で有用であったが、施設数が限られた調査では、副作用の実態解明

に限界があった。諸外国でのhemovigilanceの動向を考慮すると、これらの施設での検討された副作用の検索方法を広く普及する必要がある、対象施設を拡大した調査が必要である。

調査対象とした副作用の種類

本調査は重篤な急性輸血副作用を対象としたが、諸外国の動向等を踏まえると、今後は副作用全体を調査する型式をとる必要があると思われる。また、ISBTでは、Transfusion-associated circulatory overload (TACO)、Under transfusion (失血死)なども調査対象としており、原因検索リストにおいて、表3に示す分類を採用した。

副作用の重症度

本調査はBacon Study、TRALIの臨床的診断基準などを参考に表2に示す、製剤登録基準を作成し、一定以上の重症度を示した副作用を対象とした。しかし、この登録基準では「2℃以上の発熱のみを認め、その後速やかに解熱したような症例」も対象となり、このような症例では原因検索が十分に行われていない場合があった。副作用の病態解明を重視する立場からは、より重症例に限った解析が必要と思われた。

諸外国のhemovigilanceで用いられてい

る基準（総括報告資料3）と比較すると、本調査は中等症から重症例を対象としたことになる。英国SHOT研究では重症例のみを対象としている、一方フランス等では軽症例を含めたすべての副作用を調査の対象としている。今後の調査については、重症例を対象として、大規模な全国調査を行い、一方で特定施設における全数調査を実施するのが、現実的と思われる。

副作用の報告方法

本調査では、副作用発生時点で、製剤番号を登録する方法を採用したが、登録施設の担当者にとっては、煩雑なものであった。今後の調査では、hemovigilance等で検討されている3～4ヶ月に一度の定期報告が適当と思われる。

副作用の原因検索リスト

今後の調査では諸外国の動向を踏まえた副作用の分類・重症度の作成、副作用の原因検索の標準的な方法を調査対象施設に提供した（総括報告資料3）。しかし、このリストは輸血部門や血液センターのスタッフを対象とした傾向が強く、臨床医、看護師を対象としたリストを作成する必要があることが指摘された。

Table 3. Categories of adverse events
Acute hemolytic transfusion reaction
Delayed hemolytic transfusion reaction
Anaphylactic/severe allergic reaction
Transfusion related acute lung injury (TRALI)
Transfusion-associated circulatory overload (TACO)
Suspected transfusion-transmitted bacterial infection
Post-transfusion graft-versus-host disease
Under transfusion

また、Wagner 博士から以下のコメントがあり、検討に値すると思われる。

「臨床医の理解を改善することが重要である。BaCon Studyでは、登録施設に担当者が出向き、医師などに、説明を事前に行った。説明資料として、CDCのホームページ以前掲示してあったBaCon Studyの説明用 powerpointなどを日本語化して使用するのが望ましいと考える。」

E. 結論

将来的には、英国におけるSHOTに、相当するヘモビジランスを担当する調査組織を構築することにより、輸血副作用の頻度を正確に把握できるものと思われる。今回の調査はパイロット研究として極めて意義のあるものと考えられる。

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.

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、大戸齊編集）中外医学社、p288-294, 2006年5月

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：発生機序と対応策」、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) 下平滋隆：ワークショップ「非溶血性輸血副作用」、2006年輸血学会総括アンケート報告（副作用頻度）. 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）

重篤な急性輸血副作用の対応に関する多施設共同研究

輸血副作用監視指定施設及び各施設研究協力者

No	施設名	輸血担当所属部署	輸血担当者		
1	秋田大学医学部附属病院	輸血部	面川 進	熊谷美智子	
2	山形大学医学部附属病院	輸血部	田嶋 克史		
3	福島県立医科大学附属病院	輸血移植免疫部	大戸 斉	菅野隆浩	菅原 亜紀子
4	群馬大学医学部附属病院	輸血部	唐沢 正光		
5	千葉大学医学部附属病院	輸血部	井関 徹	伊藤道博	
6	東京慈恵会医科大学	輸血部	星 順隆		
7	国立がんセンター中央病院	内科	田野崎 隆二		
8	東京大学医学部附属病院	輸血部	高橋 孝喜		
9	慶應義塾大学医学部附属病院	輸血センター	半田 誠		
10	国立国際医療センター	産婦人科	三好知明	稲葉 孝	
11	都立駒込病院	輸血科	比留間 潔		
12	金沢大学医学部附属病院	輸血部	塩原 信太郎		
13	名古屋大学医学部附属病院	輸血部	高松 純樹	中田智恵子	
14	三重大学医学部附属病院	輸血部	榎屋 正浩		
15	京都大学医学部附属病院部	輸血細胞治療部	前川 平		
16	山口大学医学部附属病院	輸血部	藤井 康彦		
17	信州大学医学部附属病院	輸血部	下平滋隆		
18	北海道大学医学部附属病院	輸血部	佐藤 典宏		
19	岐阜大学医学部附属病院	輸血部	大塚 節子		
20	大阪大学医学部附属病院	輸血部	倉田 義之		
21	広島大学医学部附属病院	輸血部	高田 昇	藤井輝久	
22	愛媛大学医学部附属病院	輸血部	羽藤 高明		
23	東北大学医学部附属病院	輸血部	峯岸 正好		
24	岡山大学医学部附属病院	輸血部	池田 和真		
25	熊本大学医学部附属病院	輸血部	米村雄士		
26	新潟大学医学部附属病院	生命科学医療センター	布施 一郎		
27	旭川医科大学医学部附属病院	輸血部	紀野修一		
28	福井大学医学部附属病院	輸血部	浦崎芳正	河合泰一	
29	神戸大学医学部附属病院	輸血部	西郷 勝康		
30	香川大学医学部附属病院	輸血部	窪田 良次		
31	久留米大学病院	輸血部	佐川 公矯	川野洋之	
32	産業医科大学病院	輸血部	中田 浩一		
33	大阪循環器病センター	輸血部	宮田茂樹		
34	虎の門病院	輸血部	松崎道男		
35	埼玉医科大学総合医療センター	輸血・細胞治療部	前田平生		
36	長崎大学医学部附属病院	輸血部	長井一浩		
37	関西医科大学附属病院	輸血部	岸本 裕司	大西修司	
38	愛知医科大学附属病院	輸血部	高本 滋	加藤 栄史	安藤高宣
39	石川県立中央病院	血液免疫内科	上田 幹夫	上野朱美	
40	北里大学病院	臨床検査診断学	大谷 慎一		
41	岩手医科大学附属病院	中央臨床検査部	田崎 哲典		
42	大阪市立大学医学部附属病院	肝胆膵病態内科学	武田 正		
43	兵庫医科大学病院	輸血部	甲斐 俊朗	国分寺 晃	
44	東邦大学医学部附属大森病院	輸血部	小原 明		
45	埼玉医科大学附属病院	輸血部	池淵 研二		
46	東京女子医科大学附属病院	輸血部	藤井 寿一	槍澤大樹	
47	東京都立墨東病院	輸血部	藤田 浩		
48	東京医科歯科大学附属病院	輸血部	梶原道子		
49	倉敷中央病院	血液内科血液治療センター	上田恭典		
50	札幌北楡病院	内科	笠井 正晴		

研究概要

細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査

輸血副作用の原因製剤回収および細菌培養検査、抗白血球抗体検査の実施に関する パイロットスタディ

I. はじめに

細菌感染症調査に関しては原因製剤を汚染しない形で回収する必要があり、原因製剤の回収方法とその後の検査実施に関して、日赤血液センターの協力を得て、日本輸血学会、国立大学輸血部会議と共同でパイロットスタディを実施する。また、抗白血球抗体による輸血副作用（発熱、TRALI等）では、細菌感染症との鑑別診断が必要となることから、中等症から重症の急性非溶血性輸血副作用全体を対象とし、原因製剤の回収を実施することとした。

II. 目的

今後の細菌感染症などの輸血副作用に関する前向き調査のために、原因製剤の回収方法、細菌培養検査、抗白血球抗体検査などの実施方法の詳細を確立する。

III. 対象

1. 協力施設要件（別紙資料1）

- 1) 輸血学会の認定施設であること。または、その予定で体制を整えていること。
- 2) 日常的に、病院内で発生した中等症から重症の輸血副作用の原因製剤を確保し、血液センターに原因検索の依頼を行っていること。
- 3) 遡及調査などに対応するために輸血前患者検体保管を6ヶ月以上の期間行なっていること。
- 4) 輸血副作用発生時に輸血専門医（輸血学会認定医）によるコンサルテーションが実施されていること。
- 5) 輸血療法委員会が輸血副作用対策のための活動を行なっていること。

2. 協力施設選定：上記の要件を満たす施設の内、平成15年度に原因血液製剤を確保し、

血液センターに副作用調査依頼を行った件数が、3件以上の施設から優先的に30～50施設を選定する。

3. 対象製剤：協力施設において調査期間中に発生した輸血細菌感染症・TRALI 含む中等症から重症の急性非溶血性副作用症例の原因製剤。

<非溶血性輸血副作用の原因製剤回収基準> (表1)

輸血開始後24時間以内に以下の1項目以上の変化が認められた症例の原因製剤。

- 1) 血圧：30 mmHg 以上の低下または上昇
- 2) 発熱：2℃以上の上昇、または39℃以上に上昇
- 3) 酸素飽和度 (SpO₂)：90%以下に低下 (room air)
- 4) 胸部レントゲン：肺水腫
- 5) 協力施設で上記4項目と同等の重症度と判断した項目。

ただし、登録時点では溶血合併例、容量負荷疑い例を除外しない。

4. 目標回収製剤数： 120製剤

(調査期間の項を削除)

IV. 方法

1. 原因製剤の回収と検体採取 (表2)

1) 病棟、外来からの輸血部への原因製剤の回収

バッグと使用していた輸血セットまたは白血球除去フィルターセットを原因製剤の細菌培養等を行うため2次的な汚染が起きないように回収する。

病棟・外来では、輸血セットのクランプを硬く閉めて、注射針を除去し、輸血セットの先端部分を清潔なキャップでカバーする。(針刺し事故に注意が必要) この状態で、速やかに清潔なビニール袋に入れて輸血部(輸血当直)へ返却する。

2) 輸血部での原因製剤のシールと保管

輸血部(輸血当直)技師は輸血セットの上下2箇所をチューブシーラーでシールする。保管は清潔なビニール袋に入れて、赤血球製剤は4℃、血小板製剤は室温、新鮮凍結血漿は4℃、または凍結の温度条件で保管し、日赤血液センターに速やかに送付する。

(図1：チューブシーラーによる原因製剤のシール)

3) 原因製剤の細菌培養などの検査を院内で実施する場合の検体採取

患者治療上、原因製剤の細菌培養などの検査が院内において必要と判断された場合には、2次的な細菌汚染の影響を排除し、原因製剤の細菌混入を確定するために、検体採取は輸血セットの上部に無菌接合装置(SCD)を用いてトランスファーバッグを接合し無菌的に採取する。採取後には再びチューブシーラーでシールする。なお、これ以外の方法

で検体を採取した場合は具体的な採取方法を登録票のコメント欄に記入する。

(日赤血液センターでの細菌培養実施には20ml以上の検体量の確保が望ましい。)

(図2：SCDによる原因製剤からの検体採取)

2. 事務局への原因製剤の登録

協力施設は非溶血性輸血副作用重症例の基準を満たす症例で、上記の方法により原因製剤が確保された場合は、血液センターに副作用調査を依頼し、班会議事務局のメールアドレスに登録票(別紙:Excelファイル)をメールに添付して送信するか、または印刷しFaxで送信する。登録時点で、別紙チェックリストにより、原因検索に関係する臨床検査の実施状況、副作用調査のための検体採取などについて確認する。

3. 副作用発生後の連絡

事務局は協力施設、日本赤十字血液センターと連携し、副作用の原因の確定に努める。日本赤十字血液センターは当該製剤に関する副作用について、本調査上必要な項目について事務局に報告する。協力施設の輸血部医師は当該製剤に関する副作用について総合的な判断結果を事務局に報告する。ただし、これらの報告には患者個人情報に関する項目は含まないこととする。

4. メーリングリストの運用について

事務局から各施設への副作用発生に関する重要案件に関する連絡を行なう以外に各施設よりメーリングリスト参加施設全体に対して質問などを行なう。ただし、患者個人情報に関する項目はメーリングリストには配信を行なわないようにする。

5. 調査期間内の輸血製剤使用量の報告

参加施設は調査終了後に調査期間中の製剤使用量、軽症例含めた全輸血副作用症例数を事務局に報告する。報告様式については後日連絡される。

6. 調査方法の改善

調査方法に関して問題点が生じた場合は、事務局は各参加施設に直ちに通知するとともに、調査計画の改善を行う。

V. 評価検討項目

1. 原因製剤回収方法の妥当性の評価

2. 細菌感染症を疑い、原因製剤の細菌培養を実施する基準(ガイドライン)の検討

3. 抗白血球抗体による輸血副作用(発熱、TRALIなど)を疑い原因製剤の抗白血球抗体

検査を実施する基準（ガイドライン）の検討

<症例登録アドレス・FAX・住所> s-g.m@shizuoka.bc.jrc.or.jp Fax 054-247-3163

住所：〒420-0881 静岡市北安東四丁目 27 番 2 静岡県赤十字血液センター

<副作用調査に関する連絡・質問用メーリングリスト> 作成予定（後日連絡します。）

<班会議の事務局>

事務局 班長 藤井 康彦（山口大学輸血部）

連絡問い合わせ担当 藤井 康彦（山口大学輸血部）

yfujii-ygc@umin.ac.jp, Tel 0836-22-2646, Fax 0836-22-2646

企画・結果解析担当 星 順隆（東京慈恵医大輸血部）

連絡問い合わせ担当 浅井 隆善（静岡赤十字血液センター）

s-g.m@shizuoka.bc.jrc.or.jp, Tel 054-247-7141, Fax 054-247-3163

技術顧問 佐竹 正博（東京都赤十字血液センター）

技術顧問 岡崎 仁（日本赤十字社中央血液研究所）

安全管理 日野 学（日本赤十字社血液事業本部）

表1. 非溶血性輸血副作用の原因製剤回収基準

＜輸血細菌感染症・TRALI含む中等症から重症急性非溶血性副作用＞

輸血開始後24時間以内に以下の1項目以上の変化が認められた症例の原因製剤。

- 1) 血圧：30 mmHg以上の低下または上昇
- 2) 発熱：2℃以上の上昇、または39℃以上に上昇
- 3) 経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）：90%以下に低下（room air）
- 4) 胸部レントゲン：肺水腫
- 5) 協力施設で上記の項目と同等の重症度と判断した項目

*ただし、登録時点では溶血合併例、容量負荷疑い例を除外しない。

表2. 原因製剤の回収と検体採取

1. 病棟、外来から輸血部へ原因製剤の回収

病棟・外来では、輸血セットのクランプを硬く閉めて、注射針を除去し、輸血セットの先端部分を清潔なキャップでカバーする。（針刺し事故に注意が必要）この状態で輸血バッグと輸血セットを、速やかに清潔なビニール袋に入れて輸血部（輸血当直）へ返却する。

2. 輸血部での原因製剤のシールと保管

輸血部（輸血当直）技師は輸血セットの上下2箇所をチューブシーラーでシールする。保管は清潔なビニール袋に入れ保冷庫で行い、日赤血液センターに速やかに送付する。（図1：チューブシーラーによる原因製剤のシール）

3. 原因製剤の細菌培養などの検査を院内で実施する場合の検体採取

検体採取は輸血セットの上部に無菌接合装置（SCD）を用いてトランスファーバッグを接合し無菌的に採取する。採取後には再びチューブシーラでシールする。これ以外の方法で検体を採取した場合は具体的な採取方法を登録票に記入する。（図2：SCDによる原因製剤からの検体採取）

図1. チューブシラーによる原因製剤のシール

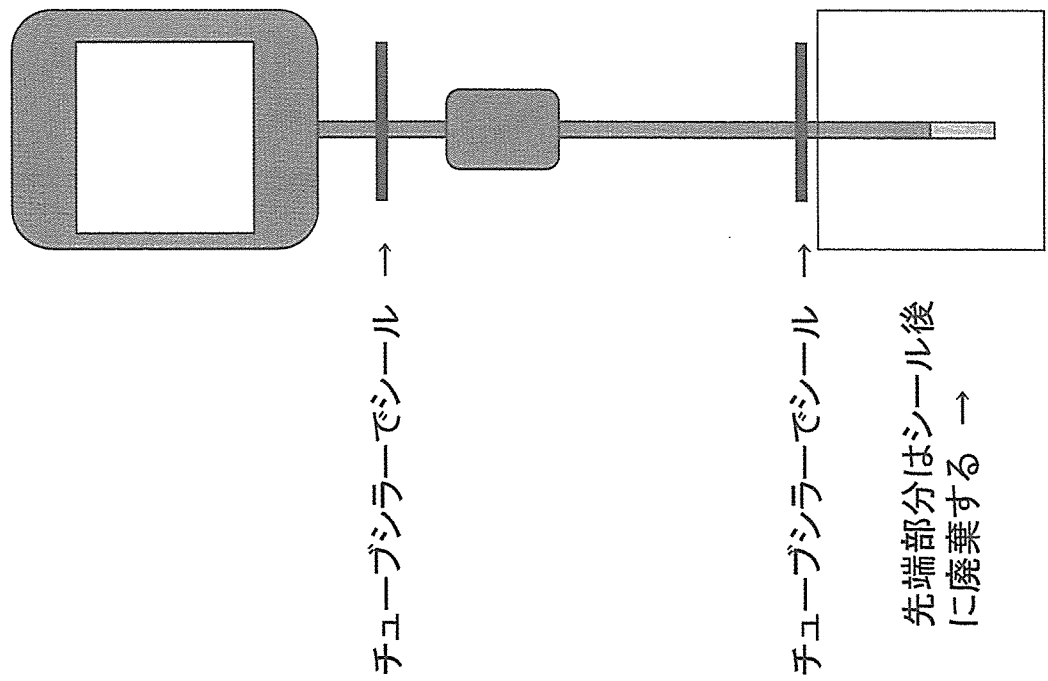
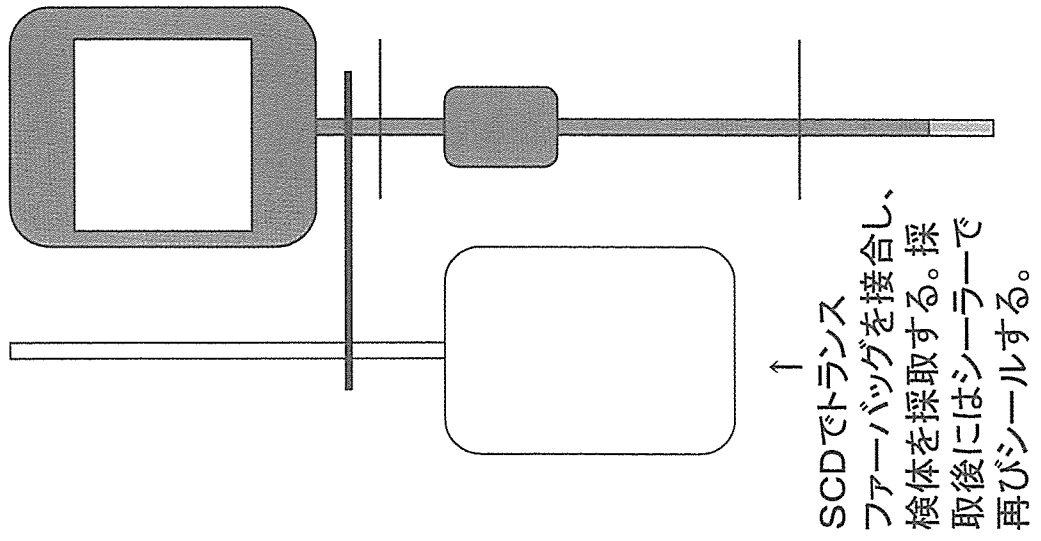


図2. SCDによる原因製剤からの検体採取



<資料1>

協力施設要件

1. 輸血学会認定施設

日本輸血学会認定医制度指定施設であること。
または、その予定で体制を整えていること。

2. 院内での非溶血性輸血副作用等に関する調査の実施

- 1) 未開封の輸血製剤のセグメントを保管していること。
(ただし、セグメントは細菌感染症の原因検索上の有用性には限界がある。)
- 2) 遡及調査などに対応するために輸血前患者検体保管を6ヶ月以上の期間行なっていること。
- 3) 副作用の原因製剤を回収していること。
- 4) 日赤血液センターへ原因製剤、患者検体検査を確保し副作用調査の依頼を行なっていること。
- 5) 日赤血液センターへの副作用調査依頼のための患者検体採取
(参考として示す。)
検査項目：抗血漿蛋白抗体・抗白血球抗体・トリプターゼなど
採血管：EDTA採血管2-5ml、プレーン採血管2-5ml
発生直後に採血し、輸血部(輸血当直)より血液センターへ送付
すぐに提出できない場合は冷蔵または凍結保存していること。
- 6) 各施設の輸血同意書に副作用調査発生時の検査の説明と同意等を含むことが望ましい。

3. 輸血副作用発生時の輸血専門医(輸血学会認定医)によるコンサルテーション

1) 副作用発生時の臨床検査

血圧・脈拍・呼吸数・体温測定し、呼吸困難、血圧低下があれば聴診・胸写・血液ガスの測定が、必要であるが、臨床医の輸血副作用の知識が不十分であるために実施されていない症例がある。このため、輸血発生時には、必要な検査項目が実施されるように助言を行なっていること。特に、細菌感染症・TRALI等に関して以下の項目に、留意していること。
・発熱・呼吸困難・血圧低下などの細菌感染症を疑う症状が認められた場合は、血液培養・エンドトキシンなどの実施の有無。

・呼吸困難を認めた症例では聴診、血液ガス、胸部レントゲン実施などの有無。

2) 輸血副作用発生時の治療

副作用の原因を臨床症状や臨床所見のみで診断することは、困難であるために対症的に行わざるを得ないが、細菌感染症・TRALIの疑いのある症例では、治療上の助言を行なっていること。

3) 輸血副作用の原因推定と副作用発生後の輸血製剤の選択

原因検索の検体検査の期間は現状では1～2週間を要することから、副作用発生後に輸血が再び必要になった場合は患者臨床所見等より、原因を推定し、血液製剤の選択の助言を行なっていること。

4. 輸血副作用対策のための輸血療法委員会活動

1) 副作用対応マニュアルの作成と広報活動

輸血療法委員会等で、輸血副作用発生時の対応を含むマニュアルを作成し、広報活動を行っていること。

2) 副作用発生時の原因製剤回収体制の整備

輸血療法委員会において、原因製剤の回収に関して、診療科の協力体制を構築すると共に、これらの業務が可能な検査技師の配置を含む輸血部業務（当直業務）体制の整備を行なっていること。

輸血に関する説明と同意書一例文

＜細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査＞

(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。)

I. 同種血輸血(献血による他人血輸血)

1. 私の治療に際して輸血が必要になること、またはその可能性があること。
出血、手術、貧血、血小板減少、凝固因子低下、その他()
2. 輸血をうけなかった場合、重い合併症が起きる危険があること。
3. 予定される輸血の種類と量(具体的に記載)
濃厚赤血球 約 本、凍結血漿 約 本、濃厚血小板 約 本、
4. 輸血の安全性は以前より高まっているが、輸血による感染症(肝炎、エイズ、細菌)には回避できないものもあること。また免疫性副作用(輸血後GVHD、輸血関連急性肺障害、溶血反応、発熱、蕁麻疹など)が起きる可能性があること。
5. 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たり、血液を保存しておくこと。
6. 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。
7. 輸血後には健康管理と感染性副作用の有無を調べるために、輸血2～3カ月後に肝炎ウイルスやエイズウイルス検査などを受けること。
検査予定 年 月 日(輸血日: 年 月 日)
8. その他()