

200838044A

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

# ヘモビジランスのための病院内輸血 副作用監視体制に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤 井 康 彦

(山口大学医学部附属病院 輸血部)

平成 21 (2009) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究・・・1

藤井 康彦

(資料1) 2008年輸血業務総合アンケート調査新規追加項目2008

(資料2) Establishment of A Nationwide Network of University Hospital Transfusion Services to investigate the Transfusion Reaction in Japan (ISBT2008)

(資料3) A Nationwide Network of University Hospital Transfusion Services to Investigate Transfusion Reaction in Japan (AABB 2008)

(資料4) 重篤な輸血副作用の原因調査能力の向上(輸血細胞治療学会総会2008)

(資料5) 赤十字血液センター集約化の影響

(資料6) 放射線未照射製剤を使用した施設

(資料7) 輸血・細胞治療学会認定施設を中心とした定点観察システムの構築(輸血細胞治療学会総会2008)

(資料8) 医師看護師向け輸血副作用説明資料(改訂版:TRALI, TACO)

(資料9) 「輸血療法の実施指針」改善提案

### II. 分担研究報告

1. 輸血実施施設の必要要件・・・72

田崎 哲典

2. 輸血後GVHD予防のための放射線照射実施拡大に関する検討・・・79

浅井 善隆

3. 輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する調査研究・・・85

下平 滋隆

4. ヘモビジランスのあり方について・・・96

佐竹 正博

(資料1) 都道府県別輸血副作用・感染症報告数(2003-2007)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・101

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・102

## 班員名簿

研究代表者	藤井 康彦	(山口大学輸血部)
研究分担者	浅井 隆善	(静岡赤十字血液センター)
	佐竹 正博	(東京都西赤十字血液センター)
	下平 滋隆	(信州大学輸血部)
	田崎 哲典	(東京慈恵会医科大学輸血部)
研究協力者	星 順隆	(東京慈恵会医科大学輸血部)
	岡崎 仁	(日本赤十字社中央血液研究所)
	山内 史朗	(中通総合病院臨床検査科)

## ヘモビジュランスのための病院内輸血副作用監視体制 に関する研究

研究代表者 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)** ヘモビジュランスの実現には、病院内の副作用調査の標準化が重要である。H20年度は副作用発生時の対応・副作用の発生予防対策を含めた総合的輸血業務体制の標準化の検討を行い、輸血療法の実施指針の改定への提案を行なった。

**副作用調査** 副作用調査体制の改善のために、学会認定施設を中心とした定点観測が可能となるシステムを構築し調査を行った。解析結果より未照射製剤の輸血が6.9%の医療機関で行われていることを指摘した。全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングと共同調査では副作用の収集状況に施設差があること明らかにした。これらの事例は、輸血療法の管理体制の確立が不十分であることを示している。また、赤十字血液センターの集約化による輸血業務への影響の調査では、技術系職員の不在により、大学病院より中小規模の病院でより影響が大きいことを明らかにした。

**フィードバック** 臨床医・看護師向け「輸血副作用説明スライド」の改訂を行った。未照射製剤の輸血防止対策として、輸血・細胞治療学会に働きかけて輸血後GVHD対策小委員会を再度編成し、放射線照射ガイドラインVを作成するとともに、輸血療法の実実施指針改善の提案を行った。また、副作用監視の前提となる輸血療法の管理体制確立を含めた病院内の副作用監視体制の標準化の検討を行い、「輸血療法の実実施指針」（改善提案）を作成した。研究成果は輸血療法の実実施指針等の改定に寄与するものであり、各都道府県単位で実施されている合同輸血療法委員会等を通じて広く普及することにより、輸血医療の安全性に寄与するものである。

### 研究分担者

浅井隆善（静岡赤十字血液センター 所長）  
佐竹正博（東京西赤十字血液センター 所長）

下平滋隆（信州大学医学部附属病院輸血部 副部長）  
田崎哲典（東京慈恵会医科大学輸血部 副部長）



## A. 研究目的

ヘモビジランスの実現には、病院内で輸血副作用を確実に把握することが重要である。本研究は、病院内監視体制の標準化を検討すること目的とした。また、輸血副作用調査の解析結果を輸血の安全性向上にフィードバックすることも目的とした。特に、輸血製剤製造過程だけでなく、輸血実施体制へのフィードバックを重視した。

## B. 研究方法

本研究班の調査・研究は全国輸血部会議（副作用ワーキング）、輸血・細胞治療学会（輸血療法の安全性委員会、I&A 委員会）及び他の輸血関連厚生労働省研究班との綿密な協力関係において実施された。

### 1. 全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングとの共同調査

#### 1-1. 全国大学病院における輸血副作用解析

全国輸血会議副作用 WG が行った 1998 年から 2007 年までの「全国大学病院輸血部」を対象とした輸血副作用結果の総合的な再解析を副作用 WG と共同で実施した。1998 年から 2003 年までは、国立大学病院(N=44)のみの参加であったが、その後、公立大学病院(N=8)、私立大学病院(N=28)、合計 80 大学病院が参加した。1998 年から 2003 年までは、重要副作用の詳細な解析のみを行い、2004 年以降はすべての輸血副作用の発生頻度を調査した。

#### 1-2. 赤十字血液センター集約化の影響

全国輸血会議副作用 WG の 2007 年特別調査として、赤十字血液センターの集

約化の病院輸血部業務への影響を、80 大学病院を対象として調査した。

## 2. 輸血・細胞治療学会との共同調査

### 2-1. 認定施設を中心とした定点観測

2007 年、2008 年輸血関連総合アンケート調査は、輸血・細胞治療学会、輸血関連厚生労働省研究班（本研究班、山口班、半田班等）により実施された。この調査では、従来の匿名調査の弊害を克服するために、輸血・細胞治療学会認定施設を中心とした定点観測が可能となるシステムの構築を行い、調査を行った。2008 年総合アンケート調査に新たに本研究班より依頼し、追加された項目を総括報告書資料 1 に示した。

## 3. 病院内輸血副作用監視体制の標準化

### 3-1. 医師看護師向け輸血副作用説明資料の改訂

輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環負荷 (TACO) の最近の原因解析の進歩を反映するために、一般医師、看護師向けの説明資料を改訂した。資料は power point のファイルの形で作成し、輸血専門医が、臨床部門の医師、看護師への説明の際に使用できる形式とした。作成は、赤十字血液センターの協力を得て、他の輸血関連厚生労働省研究班との共同研究の形で作成した。

### 3-2. 放射線未照射血液の輸血防止対策

未照射製剤の輸血防止対策として、輸血・細胞治療学会に働きかけて輸血後 GVHD 対策小委員会を再度編成し、放射線照射ガイドライン V を作成した。また、輸血療法の実施指針の改善提案を行った。

### 3-3. 輸血実施施設の必要要件

輸血療法の管理体制の確立が重要であり、必要要件について輸血・細胞治療学会：I&A委員会 Accreditation Requirements Manual (ARM)をベースとして検討を行った。

3-4. 「輸血療法の実施指針」改善提案  
前項に述べた全国輸血部会議・輸血学会との共同調査および我々が実施した輸血副作用の多施設共同研究の調査結果の再解析(研究成果の刊行1)に基づき、副作用監視の前提となる輸血療法の管理体制確立を含めた病院内の副作用監視体制の標準化の検討を行い、「輸血療法の実実施指針」(改善提案)を作成した。輸血・細胞治療学会(I&A委員会、輸血療法の安全委員会)、全国輸血部会議(副作用ワーキング)、輸血関連厚生労働省研究班と共同制作の形で行った。

### 4. 輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する検討

輸血用血液の不活化システムの評価には、ヘモビジランスの構築が不可欠である。不活化技術の導入前後の副作用調査体制について諸外国の状況を参考としてわが国での課題を検討した。

### 5. ヘモビジランスのあり方について

現在赤十字血液センターで行われているヘモビジランス体制と諸外国の体制とを比較し、わが国での課題を検討した。

#### (倫理面への配慮)

副作用調査の実施に関しては、プライバシー保護に配慮し、疫学研究に関する倫理指針に基づき、倫理面について十分配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングとの共同調査

#### 1-1. 全国大学病院における輸血副作用解析

副作用の収集状況に施設差があり、

副作用調査	1. 全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングとの共同調査
	1-1. 全国大学病院における輸血副作用解析
	1-2. 赤十字血液センター集約化の影響
フィードバック	2. 輸血・細胞治療学会との共同調査
	2-1. 認定施設を中心とした定点観測
	3. 病院内輸血副作用監視体制の標準化
	3-1. 医師看護師向け輸血副作用説明資料の改訂
	3-2. 放射線未照射血液の輸血防止対策
	3-3. 輸血実施施設の必要要件
	3-4. 「輸血療法の実実施指針」改善提案
	4. 輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する検討
5. ヘモビジランスのあり方について	

表1. 個別研究項目



これは、輸血療法の管理体制の確立が不十分なことが、根本的な原因となっていると思われる。主として1998年から2003年の重症例の解析結果をInternational Society of Blood Transfusion (ISBT)2008年総会で報告し(総括報告書資料2)、2005年から2006年の調査をAmerican Association of Blood Bank (AABB) 2008年総会において報告した。

(総括報告書資料3) また、重篤な輸血副作用の原因調査能力の向上が向上した点について、輸血細胞治療学会2008年総会で発表を行った。(総括報告書資料4)

#### 1-2. 赤十字血液センター集約化の影響

輸血業務への影響は技術系職員の不在により、大学病院より中小規模の病院でより影響が大きいことを明らかにした。(総括報告書資料5)

### 2. 輸血・細胞治療学会との共同調査

#### 2-1. 認定施設を中心とした定点観測

2007年輸血関連総合アンケート調査では、輸血・細胞治療学会認定施設を中心とした定点観測が可能となるシステムの構築を行った。重症例として、122例が報告され、2例の輸血後GVHDが報告されたが、詳細は報告されなかった。なお、平成12年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例の報告はない。一方、未照射血液を使用したと解答した施設は、6.9%(58/838)であった。(図1)放射線未照射製剤を使用した施設の病床規模、輸血管理体制を総括報告書資料6に示した。他の詳細が報告された重症例の症例解析では、輸血に関連した死亡はTRALI, TACOに集中した

。ABO不適合輸血の報告数は他の副作用報告に比較して少ない。解析結果は、2008年の輸血細胞治療学会総会で発表を行った。(総括報告書資料7)

### 3. 病院内輸血副作用監視体制の標準化

#### 3-1. 医師看護師向け輸血副作用説明資料の改訂

総括報告書資料8に改訂した説明資料を示した。

#### 3-2. 放射線未照射血液の輸血防止対策

輸血・細胞治療学会の新輸血後GVHD対策小委員会と共同で、新放射線照射ガイドライン(原案)を作成し、浅井らの分担報告書に示した。また、放射線照射に関する輸血療法の実施指針の記述内容の改善提案を作成した。(表2)

#### 3-3. 輸血実施施設の必要要件

使用製剤の種類、量、頻度、更には規模や機能も異なる医療機関を対象に、一律に同一の基準を適用するには無理がある。これらを考慮した輸血療法の基準を明確にすることで、適正な輸血療法の推進が一層確実なものになると思われる。田崎らの分担報告書に詳細を示した。

#### 3-4. 「輸血療法の実施指針」改善提案

総括報告書資料9に改善提案の詳細を示した。

### 4. 輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する検討

日本赤十字社による治験・導入には、行政機関、学術団体、企業や研究機関が協力・連携できる体制が望まれる。世界標準に準拠して、不活化技術の長期安全性評価は、各国が協力してデータの蓄積と情報交換を行なうことが重要である。

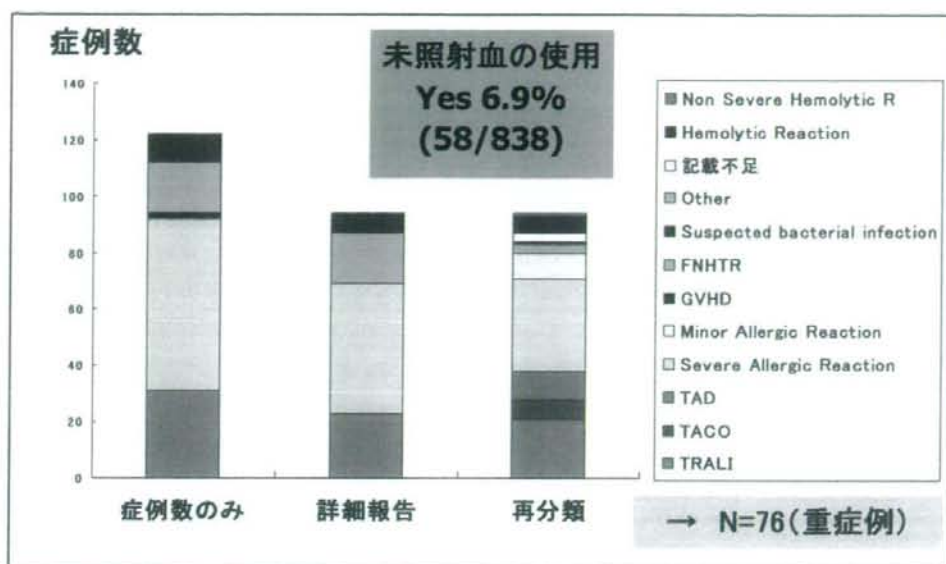


図1 認定施設を中心とした定点観測

輸血後移植片対宿主病の予防には、リンパ球を含む輸血用血液に放射線照射をして用いることが有効である。血液のすべての部分に最低限 15Gy (50Gy を越えない) の放射線照射を行って使用する。予防策が遍く徹底されることが、重要であり、血液センターから適切な血液の供給が受けられない場合に院内で採血された血液(院内血)についても、可能な限り、照射後に輸血を行なう。また、緊急輸血に対応する照射済み製剤の院内備蓄が可能な体制を整備することが望ましい。照射後の赤血球(全血を含む)では上清中のカリウムイオンが上昇することから、新生児・未熟児・乳児、腎不全患者及び急速大量輸血患者については、照射後速やかに使用することが望ましい。

表2 放射照射に関する輸血療法の実施指針の記述内容の改善提案

- 異型輸血や溶血性輸血副作用を可能な限り吸い上げるシステムであること。
- 日常起きているニアミスあるいはヒヤリ・ハット事例も集積されること。
- 輸血医療での過誤に関する情報の社会への発信の仕方、また社会の対応の在り方を含めた検討が必要である。
- historical control のデータをとるためには、一般に開放されたヘモビジランスシステムをできるだけ早く構築する必要がある。
- 輸血効果を測る指標のデータ集積があるべきであろう。

表3 期待されるヘモビジランスのあり方



## 5. ヘモビジュランスのあり方について

表3に期待されるヘモビジュランスの要点を示した。詳細は佐竹らの分担報告書に示した

## D. 考察

### 放射線未照射血液の輸血防止対策

輸血・細胞治療学会と共同で行った輸血業務に関する総合アンケート調査で、の解析結果より未照射製剤の輸血が6.9%の医療機関で行われていることを指摘した。新たな輸血後GVHDの発生の可能性もあり、早急な対策が必要と思われる。現在の「輸血療法の実施指針」の血液製剤への放射線照射の記載は、輸血学会が作成した放射線照射ガイドラインIVに基づいている。しかし、このガイドラインが作成されてから10年が経過し、現在の医療状況に合わない部分も見受けられる。

このため、輸血・細胞治療学会に働きかけて輸血後GVHD対策小委員会を再度編成し、放射線照射ガイドラインV(原案)を作成するとともに、輸血療法の実施指針改善の提案を行った。

### 赤十字血液センター集約化の影響

赤十字血液センターの集約化による輸血業務への影響の調査では、技術系職員の不在により、大学病院より中小規模の病院でより影響が大きいことを明らかにした。このため、中小規模の病院での影響を詳細に評価するために、H21輸血業務の総合アンケート調査の調査項目にこれらの内容を追加した。集約後の各血液センターの機能面での第三者評価が不可欠と思われる。

### 病院内輸血副作用監視体制の標準化

副作用調査の標準化の方法を検討し、具体的なマニュアルとして提示することは重要な事項であるが、これらを実践するためには、輸血療法委員会と中心とした輸血療法の管理体制が不可欠である。しかし、我々の調査では、この管理体制が十分に機能していないと思われる事例を認めた。このため、副作用監視の前提となる輸血療法の管理体制確立を含めた病院内の副作用監視体制の標準化の検討を行い、「輸血療法の実実施指針」(改善提案)を作成した。

## E. 結論

全国輸血部会議副作用ワーキング、輸血・細胞治療学会輸血療法の安全性委員会と共同調査を実施した。さらに、I&A委員会の参加を得て、「輸血療法の実実施指針」(改善提案)を作成した。

また、輸血・細胞治療学会と共同で行った輸血業務に関する総合アンケート調査で、未照射製剤の輸血が6.9%の医療機関で行われていることが明らかとなった。輸血後GVHDの新たな発生が危惧され、早急な対策が必要と考えられる。

本研究は、輸血副作用監視体制の改善だけでなく、輸血療法の実実施指針等の改定に寄与するものであり、各都道府県単位で実施されている合同輸血療法委員会等を通じて広く普及することにより、輸血医療の安全性向上に寄与するものである。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 藤井康彦、浅井隆善、下平滋隆、岡崎仁、佐竹正博、星順隆、他：重篤な急性輸血副作用に関する多施設共同研究. 日本輸血細胞治療学会誌 54:406-410, 2008.
- 2) 下平滋隆、藤井康彦：「全国大学病院における輸血副作用調査体制」、平成18年度全国大学病院輸血副作用調査体制の報告. 第19回北海道輸血シンポジウム プロシーディングス 31-38, 2008.
- 3) Tasaki T, Gotoh K, Fujii K, Sasaki S, Satoh S, Takadate J, Otsubo H, Hoshi Y : Accumulated cytokines in stored autologous blood do not cause febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion and Apheresis Science* 39, 15-19, 2008.
- 4) 田崎哲典：安全で適正な輸血療法確立—臨床医の立場から—. 第6回東京都輸血療法研究会報告書、32-40、2008.
- 5) 田崎哲典：「輸血用血液製剤の保管管理、使用上の問題点」で思うこと. 都臨技会誌、36 (5)、330-334、2008.
- 6) 下平滋隆、山崎善隆：増加するHIV感染者への対応—輸血後感染防止のため. *Medical Technology* (受稿) 2008年.

### 2. 書籍

- 1) 藤井康彦：現在の輸血療法 輸血副作用と合併症の対策 2 不適合輸血. 稲葉領一、編集 真興交易医書出版、東京、2008、135-142.
- 2) 藤井康彦：輸血過誤防止対策. 大戸斉、大久保光夫、編集 周産期・新生児の

輸血治療. メジカルビュー社、東京、2009、212-217.

- 3) 田崎哲典：インフォームドコンセント. 大戸斉、大久保光夫、編集 周産期・新生児の輸血治療. メジカルビュー社、東京、2009、218-224.
- 3) 田崎哲典：輸血副作用とその対策. 大戸斉、大久保光夫、編集 周産期・新生児の輸血治療. メジカルビュー社、東京、2009、231-243.
- 4) 田崎哲典：自己血輸血におけるエリスロポエチンの考え方、使い方. 編著 大久保光夫、血液製剤の考え方、使い方. 中外医学社、東京、2008、199-202.
- 5) 下平滋隆：血液製剤の不活化技術の導入に向けて. *Medical Research Information Center (MRIC)* : <http://mric.tanaka.md/> 臨時 vol 66 (平成20年5月17日)
- 6) 下平滋隆：不活化技術導入への取り組み. 輸血副作用防止のストラテジー—第20回北海道輸血シンポジウムプロシーディングス 池田久實編 (受稿) 平成20年.
- 7) 下平滋隆：新規医療技術の確立・普及を目指して—輸血の安全性. 現場からの医療改革推進協議会 07 Vol. 2 上昌弘、鈴木寛 編 pp98~106. 平成20年発行

### 3. 学会発表

- 1) 藤井康彦：ワークショップ「非溶血性輸血副作用」、輸血細胞治療学会認定施設を中心とした定点観察システムの構築. 第56回日本輸血細胞治療学会総会 (平成20年4月)
- 2) 下平滋隆、藤井康彦、浅井隆善、佐竹正博、星順隆、他：ワークショップ「

非溶血性輸血副作用」、重篤な輸血副作用の原因調査能力の向上—全国大学病院輸血部会議副作用ワーキング H19 報告—、第 56 回日本輸血細胞治療学会総会発表（平成 20 年 4 月）

3) Fujii Y, Shimodaira S, Asai T, Hoshi Y, Takamoto S: A Nationwide Network of University Hospital Transfusion Services to Investigate Transfusion Reaction in Japan. AABB Annual Meeting and TXPO, 4-7 Oct, Montréal, Canada. (TRANSFUSION 2008 Vol 48 Supplement 201A)

4) Fujii Y, Shimodaira S, Asai T, Hoshi Y, Takamatu J, Takamoto S: Establishment of A Nationwide Network of University Hospital Transfusion Services to investigate the Transfusion Reaction in Japan

(XXX<sup>th</sup> International Congress of the ISBT meeting, Macao, China,

2008. 11. 10-13)

(Vox. Saguinis Supplement 1 95; 159, 2008)

5) 田崎哲典、星順隆、猪狩次雄、菅原亜紀子、菅野隆浩、大戸齊：関節リウマチ患者の自己血貯血における保存前白血球除去の意義。日本輸血細胞治療学会誌、54 (2)、266、2008。[第 56 回日本輸血細胞治療学会総会、福岡、2008 年 4 月 25-27]

6) Tasaki T, Hoshi Y: Is X-ray examination using dye advisable prior to autologous blood donation? Transfusion, 48(suppl), 65A, 2008. (Montreal Quebec, Canada, 10 月 4~7 日, 2008)

7) 下平滋隆：不活化技術導入への取り組み。第 20 回北海道輸血シンポジウム（平成 20 年 7 月 5 日）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



(資料1) 2008年輸血業務総合アンケート調査新規追加項目2008

「輸血業務に関する総合アンケート調査抜粋」

2008年 輸血業務・血液製剤年間使用量調査記入用紙(基本質問)

入力用パスワード	
入力用パスワード(読み)	

2008年輸血業務・血液製剤年間使用量調査(全施設対象)、  
2008年病態別・術式別血液製剤使用量調査(200床以上の施設対象)  
【別紙1】(該当施設対象)の構成です。  
御協力をお願いします。

**【1】基本質問項目**

1-62.過去1年間(2008年1月～2008年12月)に放射線未照射の輸血用血液製剤を使用しましたか  
(以下該当する項目を一つ〇で囲んで下さい)

(1)日赤血のみ使用 (2)院内血(自己血以外)のみ使用 (3)(1)と(2)両方使用 (4)いいえ

1-63.問 1-62 で(1)または(2)、(3)と回答した場合、過去1年間(2008年1月～2008年12月)に放射線未照射で使用した血液製剤の製剤別単位数および本数を記入してください  
(整数で記入してください)

(1)日赤全血製剤	単位	袋(本)	(4)院内血(全血)	単位	袋(本)
(2)日赤赤血球製剤	単位	袋(本)	(5)院内血(血小板)	単位	袋(本)
(3)日赤血小板製剤	単位	袋(本)			

## 2008 年輸血業務に関する詳細調査記入用紙

入力用パスワード	
入力用パスワード(読み)	

### 5) 血液センターの集約化について

2-65. 血液センターの集約化(統合)が行われていることをご存じですか

(以下該当する項目を一つ○で囲んで下さい)

- |          |         |
|----------|---------|
| (1)知っている | (2)知らない |
|----------|---------|

「(1)知っている」場合、以下の質問に回答してください。

「(2)知らない」場合、2-89 へ進んでください

2-66. 血液センターには、採血部門、製剤部門、検査部門、供給部門がありますが、どの部門が集約化の対象になっているかご存じですか

(以下該当する項目を一つ○で囲んで下さい)

- |                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| (1)採血部門            | (2)製剤部門            |
| (3)検査部門            | (4)供給部門            |
| (5)採血部門と製剤部門       | (6)採血部門と検査部門       |
| (7)採血部門と供給部門       | (8)製剤部門と検査部門       |
| (9)製剤部門と供給部門       | (10)検査部門と供給部門      |
| (11)採血部門と製剤部門と検査部門 | (12)採血部門と製剤部門と供給部門 |
| (13)採血部門と検査部門と供給部門 | (14)製剤部門と検査部門と供給部門 |
| (15)全ての部門          | (16)わからない          |

2-87. 血液センターの集約化によって生じた業務上の問題点、困っている点などがありましたらご記入下さい

(枠の中に 50 字以内で記入して下さい)

## ESTABLISHMENT OF A NATIONWIDE NETWORK OF UNIVERSITY HOSPITAL TRANSFUSION SERVICES TO INVESTIGATE THE TRANSFUSION REACTION IN JAPAN

Fuji Y<sup>1</sup>, Shimodaira SP, Asai T<sup>2</sup>, Hoshi Y<sup>3</sup>, Takatsuzu J<sup>4</sup>, Takemoto S<sup>5</sup>  
 1) Yamaguchi University Hospital, 2) Shimizu University Hospital, 3) Shizuoka Red Cross Blood Center, 4) Toyo University Hospital, 5) Niigata University Hospital, 6) Aichi Medical University Hospital, Nagoya, Japan

## Background

There is a difference in the number of transfusion reactions for each transfusion amount reported by individual hospitals. This may be due to differences in the method of investigating transfusion reactions at each hospital; therefore, it is difficult to determine the exact risk of transfusion reaction.

## Aims

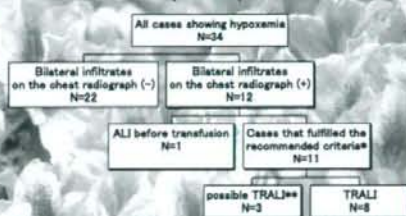
This study assessed ways to improve and standardize the method of investigate transfusion reactions at university hospitals in Japan.

## Methods

•Data on severe transfusion reactions were collected between 1998 and 2003 from 44 national university hospitals and analyzed extensively by the Working Group for Transfusion Reaction of our network in cooperation with the Japanese Red Cross Blood Center.

•Since 2004, all transfusion reactions have been reported. Eight public university hospitals joined the network in 2005, 21 private university hospitals in 2006, and 28 private university hospitals in 2007. The amount of blood components transfused was also reported.

Figure 1. Cases showing hypoxemia (1998-2003)



\* TRALI consensus conference recommended criteria  
 \*\* Risk factor for ALI was present: Cardiopulmonary bypass (1), Pneumonia (2)

Table 1. Anti-leukocyte antibodies in patient sera and components associated with transfusion reactions (1998-2003)

No.	Blood components (Leukocyte-reduction filter)	Leukocyte-antibodies in components	Antibodies in patient sera
1	RC-MAP2 (+)	Anti-granulocyte antibody	(-)
2	PC10 (+)	Anti-granulocyte antibody + Anti-HLA antibody	(-)
3	RC-MAP2 (+)	Anti-HLA class II antibody	(-)
4*	RC-MAP2 (-)	Anti-HLA class II antibody	(-)
5	RC-MAP2 (-)	(-)	Anti-HLA antibody
6	RC-MAP2 (-)	(-)	Anti-granulocyte antibody + Anti-HLA antibody
7*	RC-MAP2 (-)	(-)	Anti-HLA antibody

Seven samples in which the anti-leukocyte antibody was detected out of 11 cases that fulfilled the diagnostic standard are shown.

\* Possible TRALI

† Universal leukoreduction was started from January 16, 2007 in Japan

Table 2. Recurrent TRALI (1998-2003)

No.	Order	Blood components	Antibodies in components	Result
1	First	RC-MAP	Anti-granulocyte antibody	Recovery
	Second	PC	(-)	Death
2	First	PC	Anti-granulocyte antibody + Anti-HLA antibody	Recovery
	Second	PC	(-)	Recovery

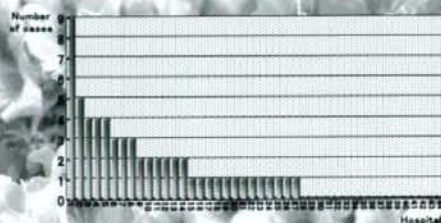


**Table 3. Antibodies in the sera of patients who showed signs of hypoxemia without bilateral infiltrates on the chest radiograph and antibodies in the components associated with transfusion reactions (1998-2003)**

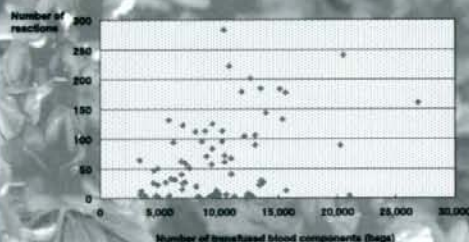
No. Blood components	Antibodies in components	Antibodies in sera of patients
1 RC-MAP2	Anti-granulocyte antibody	
2 FFP	Anti-granulocyte antibody	
3 PC10	Anti-HLA antibody	
4 PC10	Anti-HLA antibody	Anti-C3 antibody
5 PC10	Anti-HLA antibody	α 2 macroglobulin antibody
6 HLA-PC10		Anti-HLA antibody, anti-C3 antibody
7 PC10		Ceruloplasmin antibody
8 PC10		Latex antibody
9 PC10		An increase in the tryptase value
10 PC10		Anti-HLA antibody
11 PC10		Anti-HLA antibody
12 PC10		Anti-HLA antibody
13 PC10		Anti-granulocyte antibody
14 PC10	Propionibacterium acne	Anti-HLA antibody

14/22 examples in which the anti-leukocyte antibody or other retrieval results were positive are shown.

**Figure 2. Number of reported cases with severe transfusion reaction in each hospital (1998-2003)**



**Figure 3. Reported transfusion reactions per transfused blood component (2006)**



## Results

• During the fiscal years 1998 to 2003, 60 cases of severe non-hemolytic transfusion reactions, in which transfusion reaction-related blood components were examined, were reported by 44 national university hospitals. Among 34 cases showing hypoxemia, eight cases were diagnosed as TRALI and three cases as possible TRALI.

• There is a large difference in the number of reported cases of reactions for each transfusion amount among university hospitals.

Financial support: Part of this study was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare (Regulatory Science).

## A Nationwide Network of University Hospital Transfusion Services to Investigate Transfusion Reactions in Japan

Y. Fujii<sup>1</sup>, S. Shimodaira<sup>2</sup>, T. Asai<sup>3</sup>, H. Hashimoto<sup>4</sup> and S. Takamoto<sup>5</sup>  
<sup>1</sup> Yamaguchi DM, <sup>2</sup> Shizuoka DM, <sup>3</sup> Shizuoka RBC, <sup>4</sup> Niigata DM, <sup>5</sup> Aichi Medical DM

## Disclosure

- I HAVE NO Commercial Disclosure.
- This educational activity will not include a discussion or review of any commercial products or services.
- This abstract research is not supported by a grant from any commercial supporter.

## Background

- There is a difference in the number of transfusion reactions according to the transfusion rate reported by each hospital. This may be due to differences in the method of investigating transfusion reactions.
- In 1998, a nationwide network of university hospital blood transfusion services was started among national university hospitals in order to investigate transfusion reactions.

## Method

- In 2005, 44 national university hospitals, 8 public university hospitals, and 21 private university hospitals participated in a nationwide network of university hospital blood transfusion services, and, in 2006, another 7 private university hospitals participated.
- Data on all transfusion reactions were collected between April 2005 and March 2007, and analyzed by the Working Group for Transfusion Reactions of our network in cooperation with the Japanese Red Cross Blood Center (JRC).
- Standard methods for investigating transfusion reactions, including collecting residual blood components, were promoted during this period.

**Table 1 Outline of method for investigating transfusion reactions**

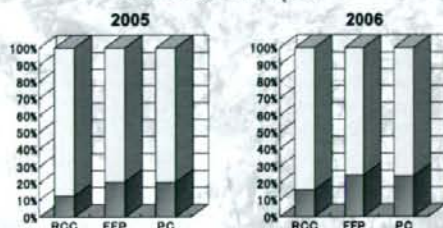
<b>Before transfusion</b>
- Freeze pre-transfusion recipient serum ( for 2 years)
<b>At the time of acute transfusion reaction occurrence (non-hemolytic)</b>
- CRX
- Save blood product bag and administration set aseptically
- Perform recipient blood culture and endotoxin analysis
- Perform bacterial examination of blood components
• Gram stain, culture and species identification, endotoxin analysis
- Send post-transfusion recipient serum and bag to JRC
• Anti-HLA antibody (class I & II), anti-platelet antibody, anti-granulocyte antibody
• IgA level, anti-IgA antibody, haptoglobin level, anti-haptoglobin, mast-cell tryptase
<b>Threes month after transfusion</b>
- HBV DNA (PCR), HCV core antigen, HIV antibody

**Table 2 Number of blood transfusions among university hospitals**

	2005	2006
RCC	845,681	718,703
FFP	677,590	607,061
PC	1,831,526	1,590,214

In 2005, 73 university hospitals participated in this study, and 80 university hospitals in 2006.

**Fig. 1 Rate of transfused blood among university hospitals compared with total blood transfused in Japan**



In 2005, 73 university hospitals participated in this study, and 80 university hospitals in 2006.

**Table 3 Reported non-hemolytic transfusion reactions from a nationwide network of university hospitals in Japan (2005-2006)**

	2005*	2006†
FNHTR	601	764
Minor allergic reaction	3,347	5,528
Severe allergic reaction	146	278
TRALI	15	26
TACO	0	5
Transfusion-associated dyspnea (TAD)		60
Hypotensive transfusion reaction		147
Unclassifiable complication of transfusion (UCT)	97	290
Suspected transfusion-transmitted bacterial infection	5	11

\* 44 national, 8 public, and 21 private university hospitals  
† 44 national, 8 public, and 28 private university hospitals

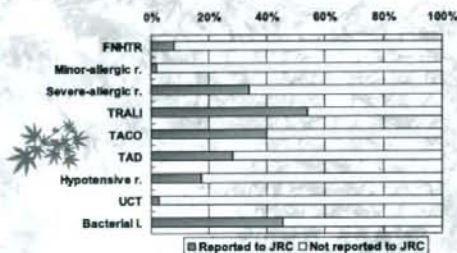
**Table 4 Reported hemolytic transfusion reactions and transfusion-transmitted viral infections**

Hemolytic transfusion reaction	2005*	2006†
ABO-incompatible transfusion	2	0
Other acute hemolytic transfusion reaction	4	2
DHTR	1	4

Transfusion-transmitted viral infection	2005*	2006†
HBV	2	1
HCV	0	0
HIV	0	0

\* 44 national, 8 public, and 21 private university hospitals  
† 44 national, 8 public, and 28 private university hospitals

**Fig. 2 Rate of transfusion reactions reported to JRC among university hospitals in 2006**



44 national, 8 public, and 28 private university hospitals participated.

**Table 5 Results of examining patient sera and components associated with transfusion reactions in 2006**

No.	Category	Results of laboratory examinations	
		Blood components	Blood components
1	TRALI	FFP+PC	Anti-granulocyte antibody
2	TRALI	FFP	Anti-granulocyte antibody
3	TRALI	RCC+FFP	Anti-HLA class I antibody
4	TRALI	RCC	Anti-HLA class II antibody
5	Possible TRALI	RCC	Anti-human chorionic gonadotropin
6	Possible TRALI	RCC	Anti-HLA class I antibody
7	TRALI	FFP	Anti-HLA class I antibody
8	TAD	FFP	Anti-carboxypeptidase antibody
9	TAD	PC	Anti-HLA class I antibody
10	TAD	PC	Anti-granulocyte antibody
11	TACO	RCC+PC	Anti-glucosyl antibody
12	Severe allergic r.	RCC	Anti-latex antibody
13	Severe allergic r.	PC	An increased tryptase value
14	Hypotensive r.	PC	An increased tryptase value
15	FNHTR	RCC	Anti-HLA class I antibody
16	FNHTR	RCC	Anti-HLA class II antibody
17	FNHTR	RCC	Anti-carboxypeptidase antibody
18	FNHTR	PC	Anti-HLA class I antibody
19	Bacterial I.	PC	Anti-HLA class II antibody
			<i>S. aureus</i>

## Conclusion

These attempts are useful to improve the investigative accuracy of transfusion reaction analysis at university hospitals. Further effort to standardize investigations of transfusion reactions is necessary.

Financial support: Part of this study was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (Regulatory Science).



## 重篤な輸血副作用の原因調査 能力の向上

—全国大学病院輸血部会議  
副作用ワーキングH19報告—

下平滋隆<sup>1)</sup>、藤井康彦<sup>2)</sup>、能登谷武<sup>3)</sup>、  
友田 豊<sup>4)</sup>、高本 滋<sup>5)</sup>、高松純樹<sup>6)</sup>  
信州大学輸血部<sup>1)</sup>、山口大学輸血部<sup>2)</sup>、秋田大学輸血部<sup>3)</sup>、  
旭川医科大学輸血部<sup>4)</sup>、愛知医科大学輸血部<sup>5)</sup>、  
名古屋大学輸血部<sup>6)</sup>

## 背景

輸血医療の安全性向上には、重篤な輸血副作用の原因調査が不可欠であることから、全国大学病院輸血部会議副作用ワーキングでは平成10年より毎年調査を実施してきた。近年、輸血管理料が新設され、輸血副作用の把握が必要要件とされたことから関心が高まった。

## 方法

調査対象：平成19年度全国大学病院輸血部会議に参加した国立大学病院44施設、公立大学病院8施設、私立大学病院28施設、合計80施設

調査期間：2006年4月1日から2007年3月31日  
厚生労働省研究班が作成した国際輸血学会(ISBT)輸血副作用国際分類案、重症度分類等の日本版提供を行い、これに基づき調査を実施した。

## 輸血副作用分類

1. 溶血性副作用(急性・遅発性)
  2. 血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
    2. 1. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
    2. 2. Possible TRALI: 輸血以外のALIの危険因子(+)
    2. 3. Transfusion associated circulatory overload (TACO): 循環負荷(+)
    2. 4. Transfusion associated dyspnea (TAD): TRALI TACOなどの基準を満たさない
  3. アレルギー反応と類似病態
    3. 1. Non-severe allergic reaction: 皮膚・粘膜症状のみ
    3. 2. Severe allergic reaction: 皮膚・粘膜症状に加えて呼吸器・循環器症状を認める
    3. 3. Hypotensive transfusion reaction: 血圧低下のみ
    3. 4. Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR): 発熱のみ
  4. 輸血後GVHD
  5. 輸血による細菌感染症
  6. 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (藤井班 ISBT working party 改変)

## 副作用の重症度

重症度レベル	説明
Non-Severe 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
Severe 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となったもの
Life-threatening Death	・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

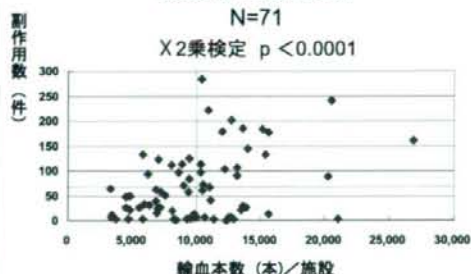
(藤井班 ISBT working party 改変)

## 輸血本数に対する副作用数

2006/4/1-2007/3/31

N=71

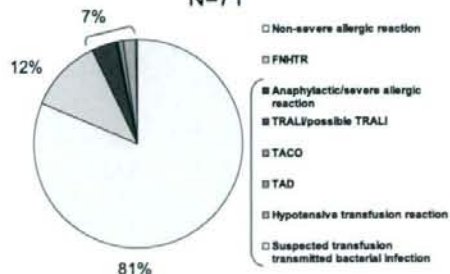
X<sup>2</sup>乗検定 p < 0.0001



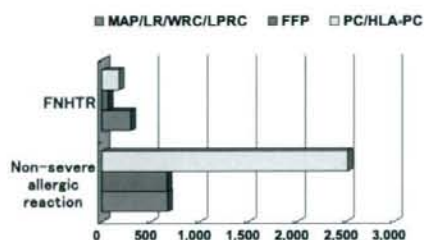
輸血副作用頻度  
平成19年度全国大学病院輸血部会議

製剤種類	MAP/LR/WRC/LPRC	FFP	PC/HLA-PC	合計本数
輸血本数	403,843	259,761	166,262	829,866
副作用の種類				
Non-severe allergic reaction	677	673	2,517	3,867
FNHTR	301	68	179	548
Anaphylactic/severe allergic reaction	35	44	97	176
Hypotensive transfusion reaction	36	29	29	94
TRALI/possible TRALI	6	7	3	16
TACO	4	0	0	4
TAD	12	13	17	42
Suspected transfusion transmitted bacterial infection	2	0	7	9
副作用合計	1,073	834	2,849	4,756
本数比率(%)	0.27	0.32	1.71	0.57

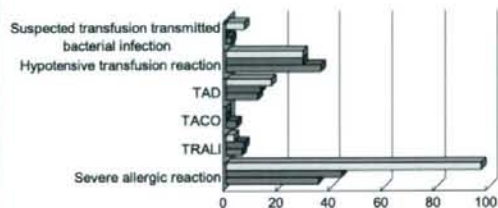
非溶血性副作用の内訳  
副作用4,756本／輸血本数829,866本 (0.57%)  
N=71



製剤別副作用件数



■ MAP/LR ■ FFP □ PC

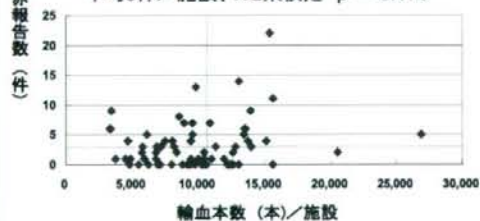


輸血本数に対する副作用の日赤報告数

2006/4/1-2007/3/31

N=71

平均3件/施設、X2乗検定  $p = 0.175$

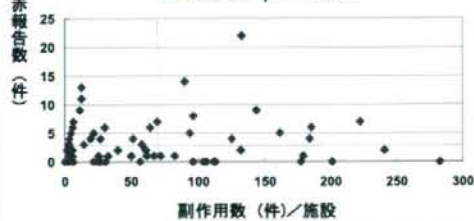


副作用数に対する日赤報告数

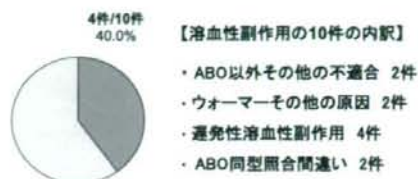
2006/4/1-2007/3/31

N=71

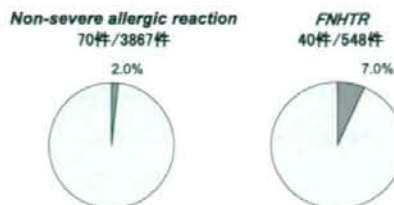
X2乗検定  $p = 0.002$



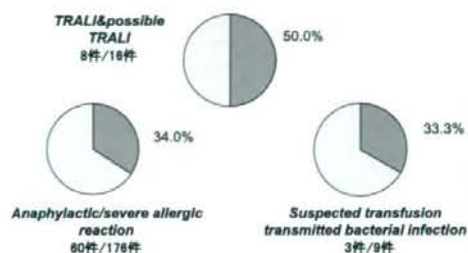
日赤血液センターへの副作用報告頻度  
【溶血性の40%】



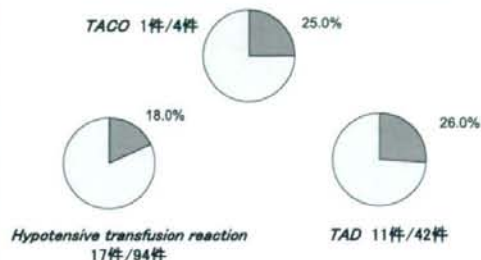
日赤血液センターへの副作用報告頻度  
【軽症例の2.5%】



日赤血液センターへの副作用報告頻度  
【重症例の29%】



日赤血液センターへの副作用報告頻度



結果

- ・ 非溶血性副作用は、輸血本数に依存した件数があり、輸血本数829,866本に対して副作用4,756本/輸血本数829,866本(0.57%)が報告された。そのうち軽症アレルギー反応が81%、非溶血性発熱反応が12%、重症副作用は7%を占めた。
- ・ 日赤への報告数は、輸血本数には関係なく、平均3件/施設が出されていた。溶血性の40%、非溶血性のうち軽症例の2.5%、重症例の29%が報告されていた。

結語

- ・ TRALI, 細菌感染症の病態が次第に明らかとなるにつれて原因調査の重要性が認識されていた。
- ・ 今後、調査精度の向上のためには、ISBT輸血副作用国際分類案、重症度分類の普及、標準的な調査方法の検討が必要である。
- ・ また、輸血副作用、有害事象の総合的な報告・解析が可能な本邦のヘモビジランスの確立が望まれる。