

血部会議では輸血副作用の原因検索リストおよび副作用重症度分類を説明資料として添付し、副作用収集の標準化を図った。

## 2. 原因製剤の回収および使用後のバッグ保存

信州大学医学部附属病院での原因製剤の回収法に関する運用を提示し、輸血副作用に関する医師・看護師の教育用マニュアル例を参考として示す。

## 3. 非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血

平成19年度全国大学病院輸血部会議の事前アンケート調査により、実施現状を把握した。また、信州大学医学部附属病院において、血液疾患患者15名を対象とした洗浄血小板のパイロット研究では、調製血小板の回収率、血漿タンパク除去率、無菌試験を実施、臨床効果として24時間後補正血小板増加数(CCI)で判定、非洗浄および洗浄血小板について副作用

頻度を検討した。

## C. 結果

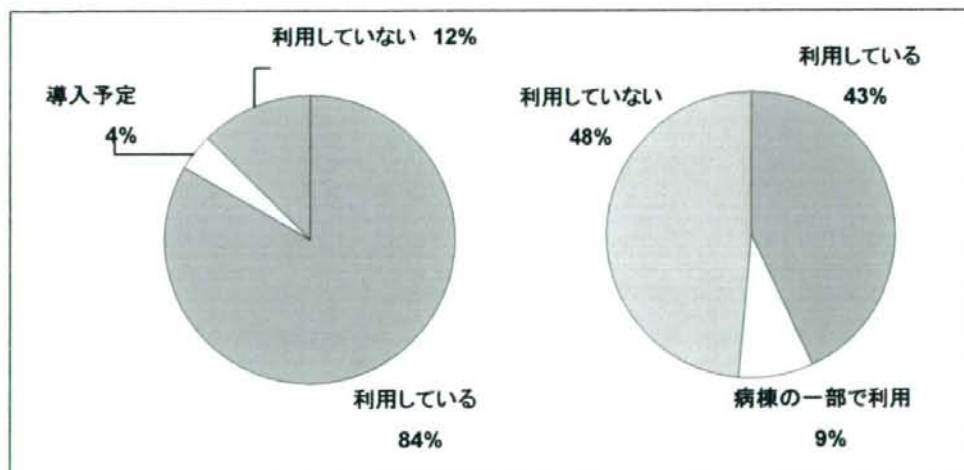
### 1. アンケート調査

アンケート送付83校に対して、回答は73施設(回収率88%)であった。その内訳は国立大学法人 44校、公立大学法人 8校、私立大学 21校であった。

#### 1. 医療安全に関する事項：

1.1 輸血実施手順書については、回答71施設の66校(93%)において作成されていたが、看護手順書での代用3校(4%)、作成されていない大学が1校みられた。

1.2 輸血安全の対策(回答72施設)として、血液出入庫管理のコンピューター化は100%の実施率であったが、血液オーダーリングシステムについては、未だ9校(12%)で利用されていない(図1A)。輸血認証システムについては、病棟での一部利用を含め37校(52%)で導入されていた(図1B)。



(A) 輸血用血液製剤オーダーリングシステム (N=72) (B) 輸血認証システム (N=72)

図1. 輸血認証・オーダーリングシステム

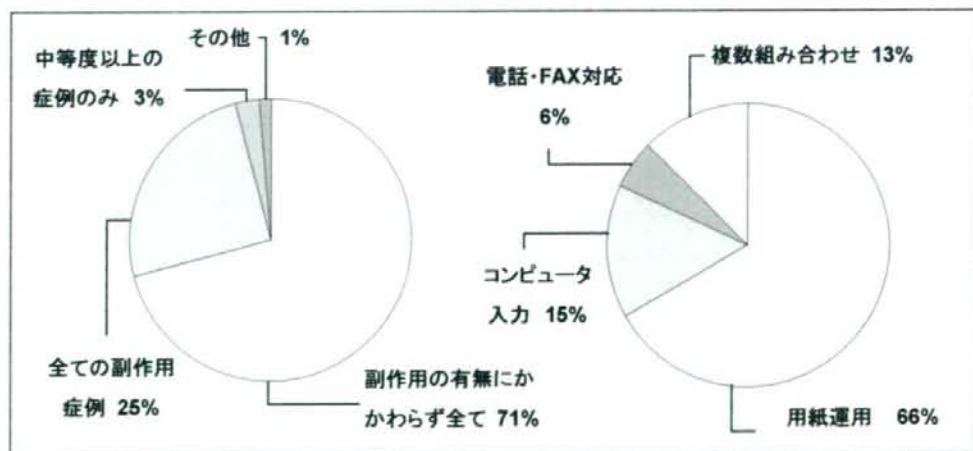
1.3 輸血検査については、血液型2重チェックは6校(8%)で未実施であり、自動輸血検査機器の使用状況は、日常および当直勤務、日常業務のみ、当直業務のみが、それぞれ37校(52%)、21校(30%)、2校(3%)の割合であった。時間外輸血検査は、60校(80%)が輸血部と検査部との合同で実施されており、輸血部単独7校、検査部単独4校に限られていた。また、緊急時のO型赤血球製剤の輸血は、回答71施設のうち60校(85%)において使用されていた。

## 2. 輸血副作用管理に関する事項：

2.1 調査対象・報告方法(回答72施設)については、有無にかかわらず全てが51校、全ての副作用症例が18校、中等度以上のみが2校とほぼ全施設で中等度以上の副作用調査は可能であった(図2A)。用紙運用が48校(66%)、コンピューター入力が11校(15%)、電話・FAX対応が4校(6%)、それらの組み合わせが9校(13%)

であった(図2B)。2.2 重篤な副作用発生時の輸血部対応(回答71施設)については病棟で協議が23校(32%)、電話対応にてアドバイスが23校(56%)、複数対応は4校(6%)、主治医・診療科任せは4校(6%)の状況であったが、輸血部門が介入できている施設の割合は全体の94%であった(図3A)。重篤な副作用発生時の原因製剤回収(回答72施設)は、原則全ての原因製剤が34校(47%)、重篤な場合のみが33校(46%)と全体の93%の施設で実施されていたが(図3B)、2.3 製剤の細菌培養検査では、回答71施設の43校(61%)の実施に留まった。

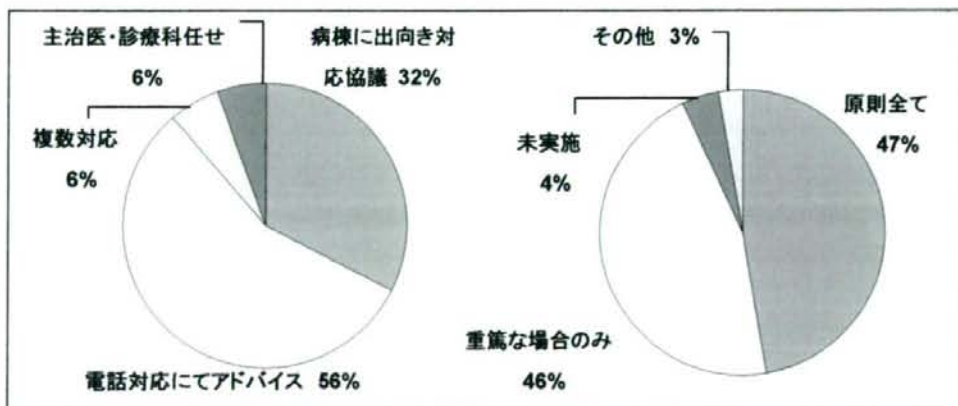
2.4 日赤血液センターへの輸血副作用報告(回答72施設)は、報告症例は全てという15校(20%)と中等度以上の症例のみ56校(76%)をあわせ、中等度以上の症例についてはほとんどの大学で日赤血液センター報告は可能であった(図4)。



(A) 副作用調査対象 (N=71)

(B) 報告方法 (N=72)

図2. 輸血副作用調査



(A) 重篤な副作用発生時の輸血部の対応 (N=71) (B) 副作用原因製剤の回収 (N=72)

図3. 副作用発生時の対応

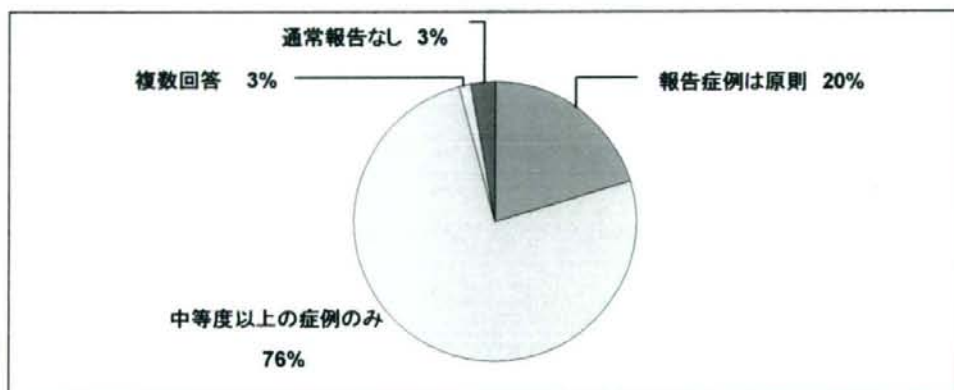
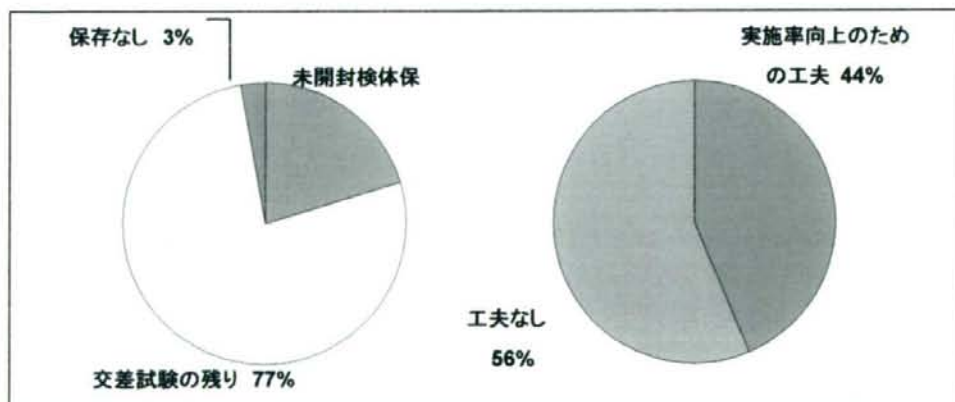


図4. 輸血副作用の日赤血液センター報告 (N=72)



(A) 輸血前患者検体保管 (N=69)

(B) 輸血後感染症検査 (N=71)

図5. 遡及調査・感染症の対応



輸血前検体保管（回答69施設）は交差試験の残りが主体（53校、77%）で、未開封検体保管は14校（20%）であった（図5A）。また、輸血後感染症検査（回答69施設）の実施は全大学で行っているが、実施率を向上させるために工夫をしている大学は44%にみられた（図5B）。

3. 院内での副作用報告件数（図6）では、輸血量に依存した報告件数が挙がっていたが、施設間での相違も認められた。

4. 日本赤十字血液センターへの調査依頼

状況は、ABO不適合輸血はなかったが、溶血性の10件中4件（図7A）、軽症アレルギー反応は2%、非溶血性発熱反応7%（図7B）に対して、重症輸血副作用のTRALI、重症アレルギー/アナフィラキシー反応、細菌感染症（疑い例を含む）は、それぞれ50%、34%、33%であった（図7C）。新たな分類であるTACO、Hypotensive transfusion reaction、TADについても、18~26%の報告が挙がっていた（図7D）。

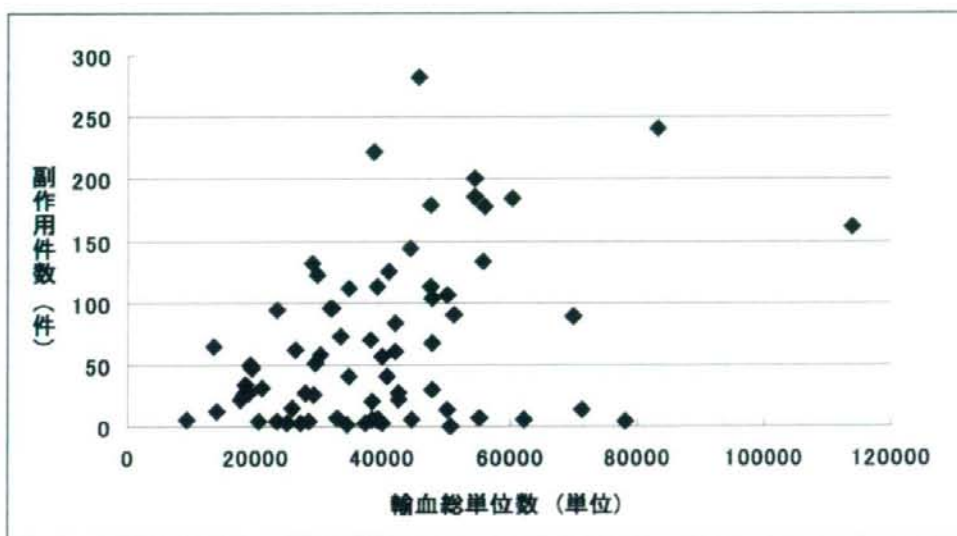


図6. 輸血量に対する副作用件数 (N=71; 平成18年4月~平成19年3月)

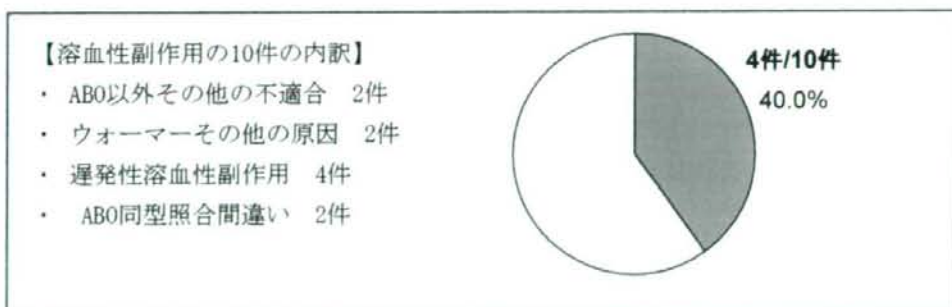


図7 (A). 日赤血液センターへの副作用報告頻度 【溶血性】

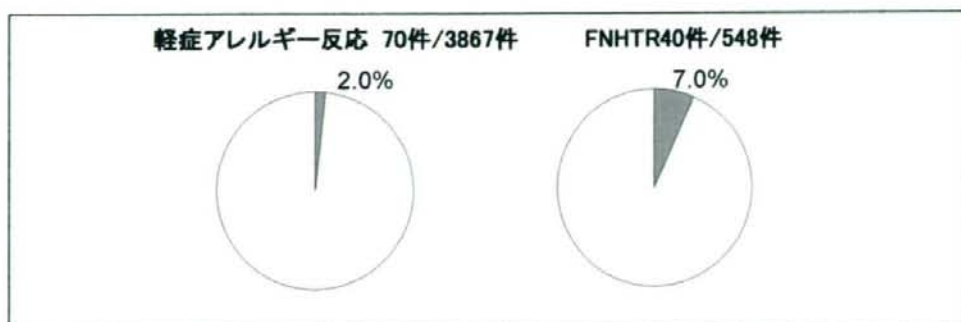


図7 (B) . 日赤血液センターへの副作用報告頻度【軽症例】

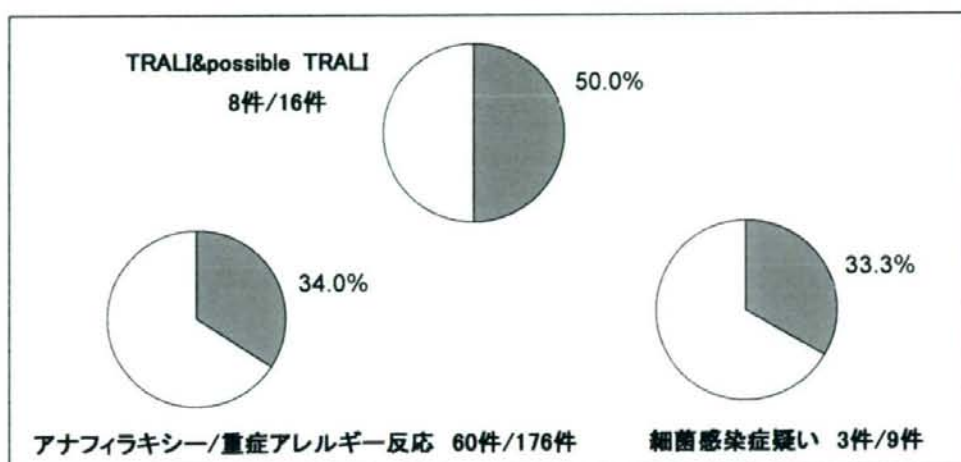


図7 (C) . 日赤血液センターへの副作用報告頻度【重症例】

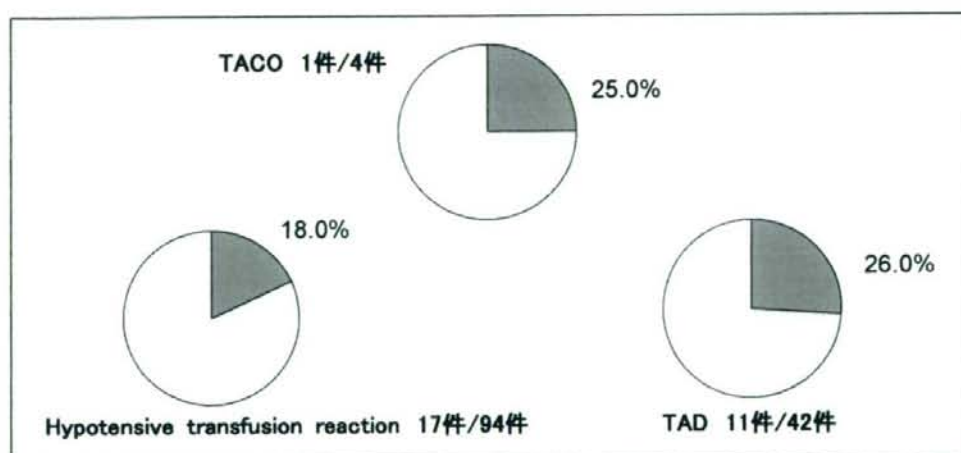


図7 (D) . 日赤血液センターへの副作用報告頻度【その他】

## 2. 原因製剤の回収および使用後のバッグ保存

信州大学医学部附属病院では、医療事故防止マニュアル(携帯版)平成20年1月発行第2版の輸血実施マニュアルの項、輸血副作用について以下の運用を行っている。

□ 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場合、至急、輸血部に連絡。また、溶血性副作用出現時も即輸血部に連絡。

- 1) 血圧：30mmHg以上の低下または上昇、
- 2) 発熱：2℃以上の上昇、39℃以上に上昇

3) 酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)：90%以下に低下 (room air)

4) 胸部レントゲン：肺水腫

□ 重篤な場合、原因製剤の回収および日赤血液センターへの副作用調査依頼。

□ 輸血終了後、空バッグおよび適合票はハザードマークの付いた専用ビニール袋に入れて輸血部に返却 (図8)。

信州大学医学部附属病院では、重篤な場合は原因製剤の回収は輸血部員が対応し、製剤および患者血液培養を行う。副作用の有無にかかわらず全ての空バッグは回収し、細菌感染症を疑わせる連絡がなければ、1週間を目処に廃棄している。

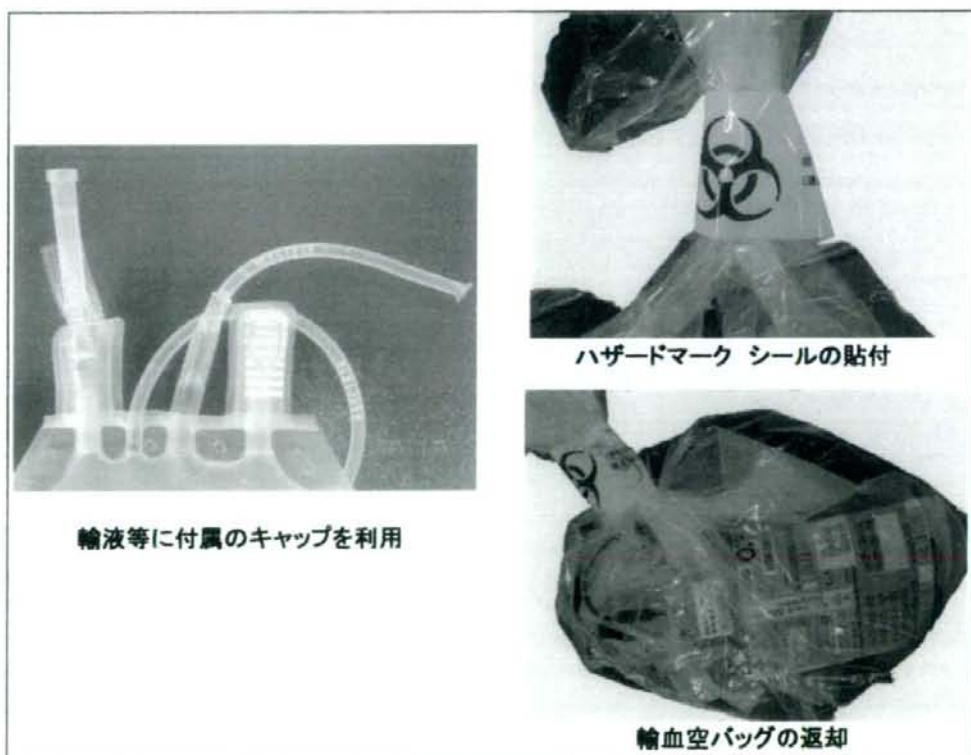


図8. 輸血空バッグの返却

### 3. 非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血

平成19年度全国大学病院での洗浄血小板アンケートでは、院内調製もしくは日赤血液センター協力による実施施設は77大学中23大学(30%)であった(図9)。

信州大学医学部附属病院における洗浄血小板のパイロット研究では、洗浄血小板の品質として、調製血小板の回収率は $101.1 \pm 11.5$  (N=19)、血漿タンパク除去率は $97.2 \pm 0.7$  (N=10)、無菌試験は全て陰性 (N=11) であった。輸血効果はCCI=12,715 ± 7,402 (N=32) と4,500以上であった。患者単位の製剤本数に対する副作用頻度は、非洗浄の11.4% (46 /405本) に対して、洗浄血小板は1.1% (2本/188本) と有意な低下(対応のあるT検定; p=0.001)を認めた。院内調製に伴う有害事

象はなく、血小板輸血副作用防止効果が確認された。

#### D. 考察

##### 1. アンケート調査

医療安全および医療の質の向上のために、院内副作用監視体制の標準化は不可欠である。2000年1月から2004年12月までの5年間に発生したABO型不適合輸血の解析をよると、ABO不適合輸血の原因として輸血実施時の患者・製剤照合間違いと血液型誤記入が多くを占め、時間外における間違いも発生していた。今回の調査においても、人為的ミス防止のために推奨されている予防策として、機器やコンピューターシステムの導入、血液型2重チェック、緊急時のO型赤血球製剤の輸血を含めマニュアルの整備、および教育・啓発活動は重要である。

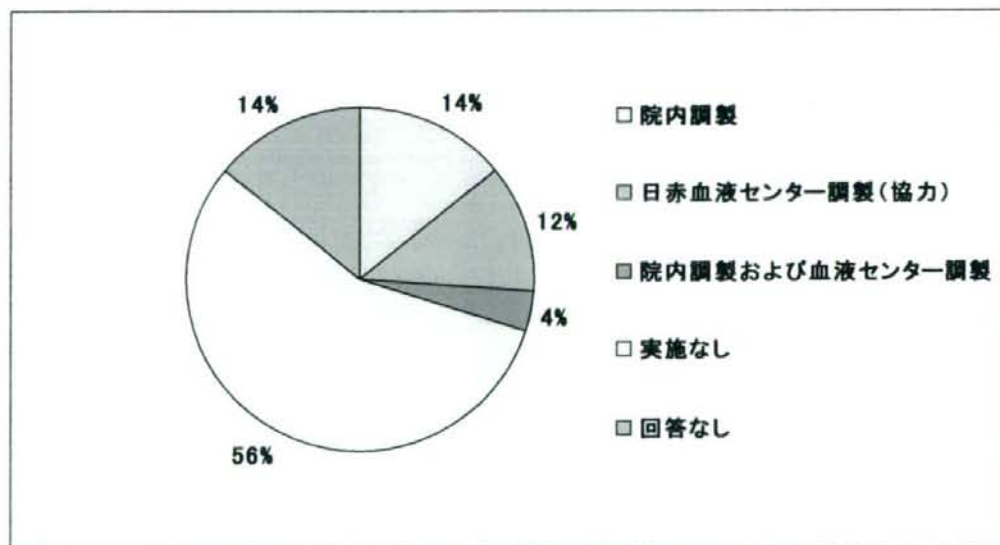


図9. 洗浄血小板調製の実施施設



平成16年度国立大学附属病院輸血部会議の調査では、原因製剤の回収は88%の大学で実施されていたが、今回の調査では公立大学、私立大学まで対象が拡大されていることを考慮しても、93%に増加していた。細菌感染症が疑われる場合の培養検査は、同様の比較で52%から61%と増加していたが、平成19年11月から血小板製剤の使用期限が4日間に延長され、益々、診療科と連携した管理体制が必要となってくる。また、輸血前検体保管では、未開封検体保管が2施設(5%)から14施設(20%)に増加していた。輸血後感染症検査の実施については、大学病院では他院からの紹介患者が多いなどフォローが困難な場合が多いので、保険医療、病院や患者負担を考慮した合理的な実施は今後の課題である。中等度以上の副作用については、日赤血液センターへの報告はほと

んどの施設で可能であるが、報告件数については、施設間の相違もみられる。感染症を含め重篤な輸血副作用は原因検索リストに準拠して診断分類を把握し、輸血部門が中心となって、院内副作用監視体制の更なる強化を図るべきである。

(図10)

2. 原因製剤の回収および使用後のバッグ保存では、平成17年3月の血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインおよび平成18年度 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に準拠した医療事故防止マニュアル(携帯版)を作成し、院内副作用監視体制の運用に活かしている。各施設では、輸血用血液による二次汚染防止に注意し、対費用効果も考慮して運用を検討する必要がある。

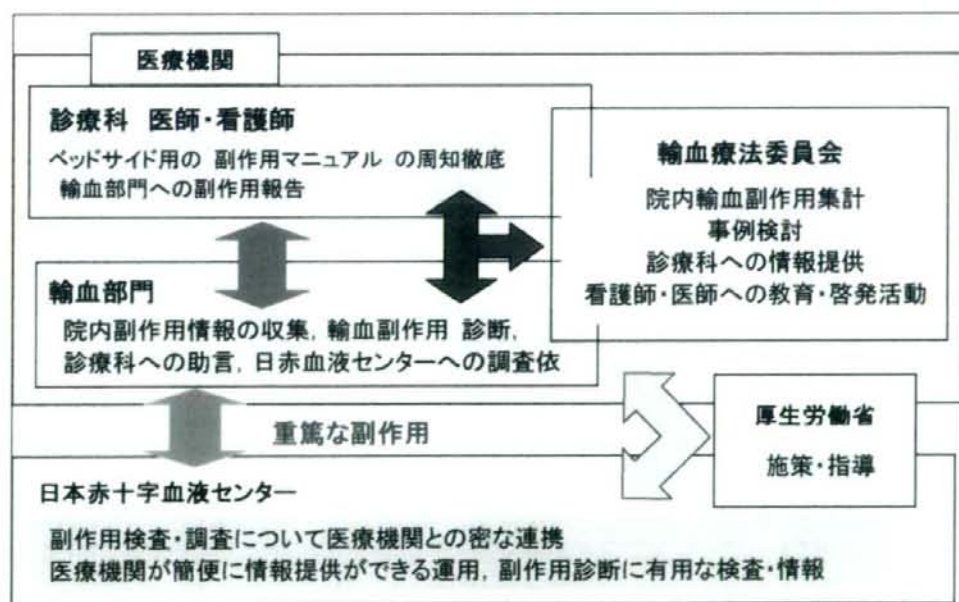


図10. 院内副作用監視体制



3. 非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血では、単施設での洗浄血小板の副作用防止効果は確認されたが、院内調製を行う場合、製造体制の整備、製造工程および品質評価法の基準は不可欠である。今後、統一された洗浄血小板の安全性および有効性に関する国内の蓄積データを詳細に検討し、日本輸血・細胞治療学会 洗浄血小板ガイドラインを再評価する必要がある。

#### E. 結論

血液の安全性に対する国民意識の高まりとともに、未来の時点から2008年を遡った時の輸血の安全基準を示す必要性に迫られている。副作用の情報収集、分析、情報開示する輸血の安全監視体制（ヘモビジランス）の構築は緊急の課題であり、本研究を日本のヘモビジランス整備に欠かせない医療現場からの情報収集に役立てることにつながると考える。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 藤井康彦、松崎道男、浅井隆善、他：ABO型不適合輸血の発生原因による解析。日本輸血細胞治療学会誌、53:374-382, 2007.

##### 2. 書籍

1) 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。北海道輸血シンポジウム プロシーディングス（受理）、2007.

##### 3. 学会発表

1) 下平滋隆、他：シンポジウム「輸血から先端医療開発へ—信州大学輸血部の取り組み—」、輸血から細胞治療へのシステム開発の報告。第55回日本輸血細胞治

療学会総会（平成19年5月）

2) 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（平成19年6月）

3) 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（平成19年6月）

4) 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（平成19年6月）

5) 下平滋隆：「平成18年度輸血業務に関する総合的アンケート調査」、平成18年度輸血業務に関する総合的アンケート調査および平成19年度全国大学病院輸血部会議副作用調査報告。第14回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム（平成19年10月）

6) 藤井康彦：「輸血・細胞治療学会ABO不適合輸血調査」、日本のABO不適合輸血に関する調査報告。第14回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム（平成19年10月）

7) Fujii Y, Asai T, Shimodaira S, et al：「National Survey of the status of ABO-incompatible blood transfusion in Japan」、日本のABO不適合輸血に関する調査報告。（平成19年10月）

8) 下平滋隆：「血小板製剤の院内洗浄基準作成のための課題」、洗浄血小板の副作用防止に関する研究報告。第126回日本輸血細胞治療学会関東甲信越支部例会（平成20年2月）

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  
分担研究報告書

研究課題

輸血副作用のリスク透明性確保に関する検討

分担研究者：浅井隆善 静岡県赤十字血液センター

研究要旨

輸血副作用のリスクを透明性を確保して、予防対策がより適切に行われるように検討した。輸血感染症のなかでウイルス感染は検査法の進歩により実態がかなり解明されて対策が講じられやすくなってきている。しかし、細菌汚染による輸血副作用は汚染した細菌の存在が確認されないと診断に至らず、実態把握が十分でない可能性が残されている。本研究では、現在判明している副作用の実情から、その特徴を解析して、全体の副作用規模を類推し、適切な対策について考察した。

1. はじめに

米国では、WNV（ウエストナイルウイルス熱）の発症者が出現したことにより、輸血による伝播が憂慮され、移植でも少数ながら被害者が認められたが、不活化処理をしている血漿分画製剤は影響から免れた。このように、生物製剤のなかでも、輸血用血液は移植用の骨髄や臓器に似たリスクを有し、バイオビジランスとして関連づけて安全対策を考える必要がある。不活化処理した分画製剤と無処理の移植用臓器とでは、自ずと感染へのリスクは異なるのであり、それぞれの医療方法に伴ったリスクを考慮した上で、それらに見合った適応を考えるべきである。この中で、新興感染症はともかく、

細菌汚染は、その存在については従来から知られているものの、その頻度や重篤性において実態把握が必ずしも十分ではないことが問題として残されていると言えよう。

これらの理由から、輸血用血液における細菌汚染は、現在のリスクとして捉え、対策を適切に行う必要があると思われ、本研究では、輸血リスクの透明性確保のための方策について検討した。

2. 細菌汚染に関する副作用

(1) 諸外国に於ける細菌汚染輸血副作用調査

米国では現在、輸血用血小板製剤の全てに細菌培養検査を行っているが、細菌



培養検査を実施する前は、約10万単位の輸血に1例の頻度で細菌汚染による死亡副作用が発生していると報告されている(Transfusion, 41, 1493-9, 2001)。また、無菌検査では約3000バッグに1個の頻度で細菌が検出されていることを啓蒙し、細菌汚染による副作用の発生について注意を喚起している。また、英国やフランスでも一定の頻度で細菌汚染による輸血副作用が発生していることを報告し、対策の必要性を表明している。

## (2) 本邦に於ける細菌汚染輸血副作用調査

我が国では、濃厚血小板製剤の無菌試験では0.04%の頻度で細菌が検出されていることが報告されている(輸血情報0609-101)。これらの原因菌は、*Propionibacterium acnes* が殆どであり、増殖速度も遅く、病原性も強くないことから、細菌汚染による副作用には必ずしも重要ではないとも考えられている。事実、欧米に比較して我が国の細菌汚染による死亡事故の報告は少ないと言われている。最近の約10年間で、2例の死亡副作用報告が見られているが、濃厚血小板の供給量が年間約70万本余であることを考慮すると、我が国の発生率は決して多いとは言えない。これは、問診も含めて採血製造の過程での汚染頻度が低いのかも知れない。しかし、一方で細菌汚染による輸血副作用が適切に診断されずに報告に至っていない可能性も否定できないであろう。

昨年度の研究班報告「重篤な急性輸血副作用の対応に関する他施設共同研究」の調査期間中に、血小板濃厚液の細菌汚

染による死亡事故が1例報告された(図1)。これは、偶然の発生とも考えられるが、参加していただいた50の輸血副作用監視指定施設の輸血副作用管理レベルの高いことも考えられ、積極的な輸血副作用管理によって、細菌汚染による潜在的な重篤副作用が見出された可能性も示唆された。

## 3. 輸血後GVHDの対策に於ける経験

かつての我が国における最も重篤な輸血副作用の一つで、例年少なからぬ犠牲者が続いていた輸血後GVHDは、種々の対策の結果、今世紀に至って発症が認められず、対策が有効に機能している。そこで、その実態把握と対策の経緯について再確認し、その他の輸血副作用対策の参考にするために検証したい。

(1) 日本輸血学会のガイドライン作成  
末梢血を輸注する輸血の後においても、しかも、免疫不全等の特殊な患者に限らない範囲で、骨髄移植後と同様にGVHDが発症し得ることが分かり、日本輸血学会では適切な予防処置が講じられるべく、発症予防のための放射線照射ガイドラインを作成し公表した。それまでは、一般の輸血には縁の薄い副作用と考えられやすかった輸血後GVHDの存在が徐々に理解され、予防への配慮が成されるようになった。しかし、その発症数は減少することなく徐々に増加する傾向にあった。この副作用は致死率が頗る悪く、治療法が確立されていないことから、日本輸血学会ではガイドラインを改正し、より強固な予防を喚起した。最終的には、7年間の間に4回のガイドライン改正を



試み、この副作用のリスクを啓蒙し、予防強化を喚起することに努めた(図2)。

#### (2) 血液センターからの注意喚起

血液センターでは、日本輸血学会のガイドラインを広く紹介し、注意を呼びかけるとともに、輸血後GVHDの疑い例が発症した場合には、その必要情報を集積し、診断に協力した。特に、GVHDの確定診断に最も有用である患者と供血者とのDNAキメラリズムに関する検査を請け負い、迅速な診断を得るために協力した。また、輸血用血液に対する放射線照射を技術協力の形式で実施しながら、発症予防に協力し、照射済み輸血用血液の製造供給の認可を取得して現在に至っている(図2)。

#### (3) 厚生省からの緊急警告

厚生省では、非常に重篤な輸血後GVHDが一定の頻度で発症し、少なからぬ犠牲者の発症が続いていたことに憂慮し、発症予防のために対策を喚起するために、「緊急警告」を発した。同時に、輸血後GVHDの発症の実態とその背景を解析し、広い範囲での予防が必要であることが解明され、日本輸血学会がガイドラインを改訂したことに伴い、それまで、各医療施設での研究的実施、または血液センターでの技術協力として、放射線照射が実施されていた範囲に対しても、広く予防のための放射線照射が実施されるべく保険適応が大幅に拡大された。当初は発症抑制効果がすぐに得られず、発症が続いたため、同年暮れに再度の「緊急警告」が発せられた。重篤な副作用の予防対策が早期に実施されるべく求められ、翌年をピークにして、漸く発症数が減少

し始め数年後には予防効果が認められて、現在に至っている。

#### (4) 輸血後GVHD報告数推移の解析

輸血後GVHDは、上記の幾多の対策にも係わらず、一時期は発症数が漸増し、約5年の後に予防効果が認められ始めて、1999年を最後に、現在まで血液センターから供給された血液での輸血後GVHDの発症は確認されていない。この予防のための喚起を呼びかけた当初は、種々の努力にもかかわらず発症が漸増したが、恐らく、それまで診断に至らなかった発症例の確定診断が得られるようになり、その増加が、対策による発症数低下を上回っていた時期であったと推察される。ある程度の診断力が確立した段階で発症数増加のピークを迎え、その後は予防対策による発生数減少が明らかになってきたと考えられる(図3)。このことから、診断が必ずしも容易でない副作用の対策には、対策の実施とともに、実態を把握するための正確な診断が得られる環境の確立も肝要であることが示唆される。

## 4. 細菌汚染による輸血リスクの透明性確保

### (1) 発生の背景解析とリスク評価

細菌汚染による輸血副作用は、輸血後GVHDに比較して発生の背景は理解しやすいと思われるが、輸血用血液の安全性について過信があるのであれば、そのリスクを喚起しなければならない。細菌汚染があった場合に、血小板製剤では室温で保管管理しているために細菌数が致死的な副作用を発症させるまでに増殖す

ることが多い。しかも、必ずしも外観検査では容易に回避出来るとは限らない。特に、血小板輸血が必要な受血者は骨髓機能や多臓器の不全状態に陥っている場合が多く、輸血前には幾多の合併症による症状を伴っており、有熱状態での輸血では、輸血による細菌汚染の副作用を疑うことが難しい。事実、過去10年間に発生した血小板輸血の細菌汚染による死亡例はともに、外来での血小板輸血によって発生したものである。つまり、通院可能な比較的良好な状態での輸血の後に急変したために、急性細菌感染症も視野に入れて検索した結果、病態が判明したと推察される(図4)。

これらのことから、細菌汚染の副作用は希ながらも発生しうることを常日頃から念頭に置き、疑わしい症状や所見を伴った際には積極的に検査を行い、細菌汚染の有無を確認する習慣をつけ、そのための体制を整えることが求められる。

#### (2) 輸血副作用の収集による実態把握と予防対策

細菌汚染による輸血リスクの透明化を確保するためには、まず副作用の実態を把握するために、副作用の収集が肝要である。しかし、細菌汚染による輸血副作用の診断には、患者の血液培養とともに、輸血用血液製剤の培養検査が必要でありこれらの検査実施が必ずしも容易ではなく、このことが実態の把握に若干の障害となっている。このことは、新たな細菌汚染の可能性を視野に入れて検索することが実態把握のために必要であることを示唆している。昨年の多施設共同研究の経験から、認定医や輸血管理医の存在な

どの輸血副作用管理が充実していると思われる50施設の輸血副作用監視指定施設から細菌汚染の死亡副作用報告があったことは意味深く、これらの輸血副作用管理体制が整っていない施設では、必ずしも適格に診断をしていない可能性が考えられる。これらの可能性を踏まえながら、適切な診断・検査態勢の構築が必要と考え、この努力が細菌汚染による輸血リスクの透明化に繋がると思われる。特に血小板輸血の開始後や終了直後においては細菌汚染の可能性を視野に入れて、診断のための適切な検査を行うとともに、副作用被害の予防に勉めることが、細菌汚染による輸血副作用リスクの透明化に繋がると考える。

#### D. 考察

我が国の細菌汚染は諸外国に比べて安全と言われている。しかし、昨年の多施設共同研究の経験から、協力施設50施設の輸血副作用監視指定施設で1例の死亡事故が検出された。これはHeinrichの法則を輸血副作用に当てはめると、必ずしも死に至らない細菌汚染副作用がもつと多く存在する可能性が有ると言えるかも知れない(図5)。これらの中には、細菌培養検査にて細菌の増殖が必ずしも検出されなくても、汚染細菌が一時的に生存、または一過性に生存増殖した場合には血液製剤バッグ中に、死滅した菌体成分が残る可能性があり、異種抗原となる可能性が考えられる(図6)。事実、血液製剤への細菌接種実験では、必ずしも細菌の増殖を認めないことが認められ、前記の可能性を示唆する。非溶血性発熱性



副作用の原因検索では、同種免疫等の検査に於いて原因抗体の存在が同定されることは多くはなく、その原因不明の副作用の中には異種免疫の機序によるものの存在は捨てきれないが、このことについては今後の解明に待ちたい。

今後、全血小板製剤に対する細菌検査の実施や、血液製剤の不活化処理も視野に入ることになるかも知れないが、細菌汚染リスクの透明化が成されることにより、適正なリスクの評価が得られて、費用対効果の検証も踏まえて適切な対策が講じられることを期待したい。

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表、

1) 浅井隆善. 初流血除去と血小板有効期限延長. 血液事業 30(2)、第31回日本血液事業学会抄録集、シンポジウム(4)安全対策の進捗と今後、301、2007.

2) 浅井隆善、村瀬康子、伊村公良、服部隆夫、向後勝成. 血小板成分採取時に

於ける混入細菌の動態. 血液事業 30(2)、第31回日本血液事業学会抄録集、326、2007.

3) 浅井隆善、伊村公良、服部隆夫、向後勝成. : CO<sub>2</sub>センサー内蔵呈色反応方式細菌検査用具の血小板製剤無菌試験への応用. 血液事業 30(2)、第31回日本血液事業学会抄録集、327、2007.

4) Takayoshi Asai, Yasuhiko Fujii, Hitoshi Ohto. Evaluation of a New pH Indicator as a Detection Agent of Bacterial Contamination in Platelet Concentrates. Transfusion 47(3S), Abstract Presentations from 2007 Annual Meeting of AABB, p203A, 2007.

5) Takayoshi Asai, Yasuhiko Fujii, Hitoshi Ohto. Evaluation of a New pH Indicator as a Detection Agent of Bacterial Contamination in Platelet Concentrates. Vox Sanguinis 93(Supl2), Abstract of the XVIIIth Regional Congress of the ISBT, p43-44, 2007.



図1. 細菌汚染輸血副作用発生数と施設内副作用管理状況

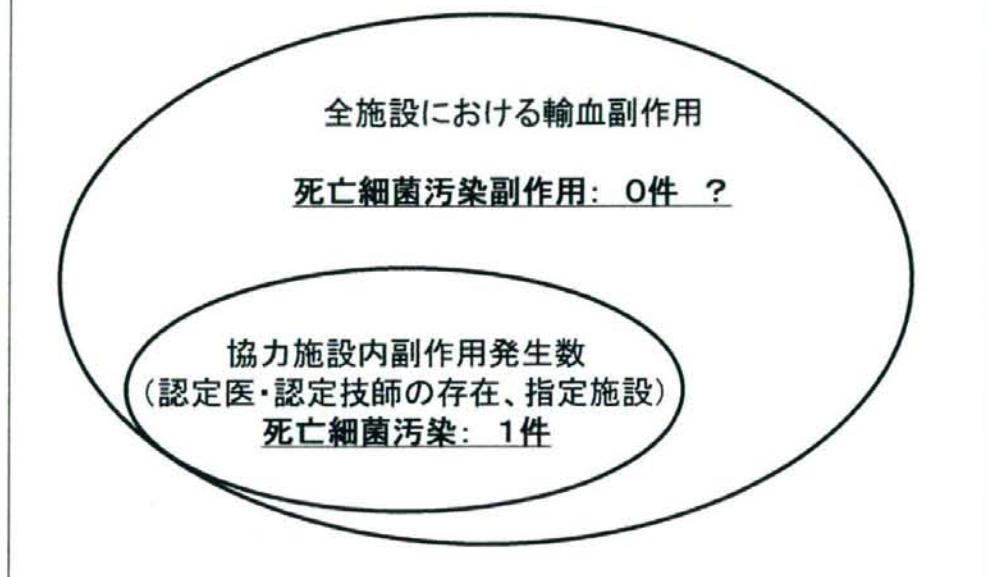


図2. 輸血後GVHDの発生予防と年間発症数の経過

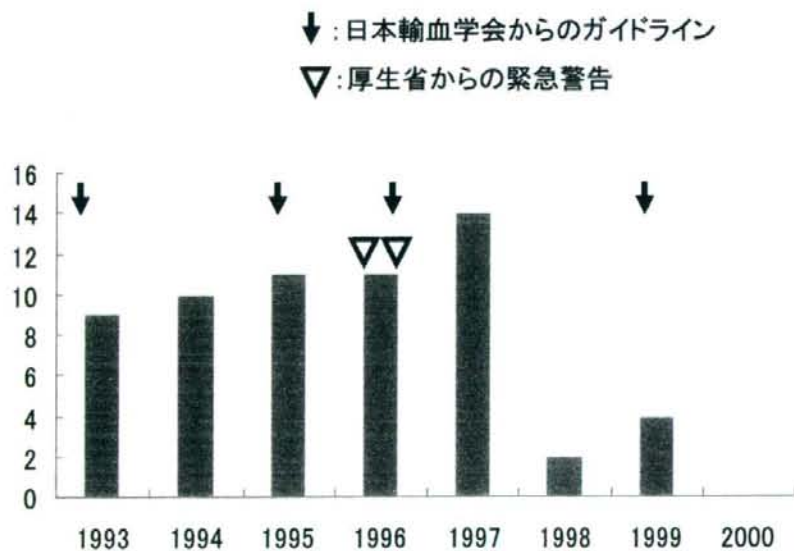


図3. 輸血後GVHD発生数の経過における影響要因

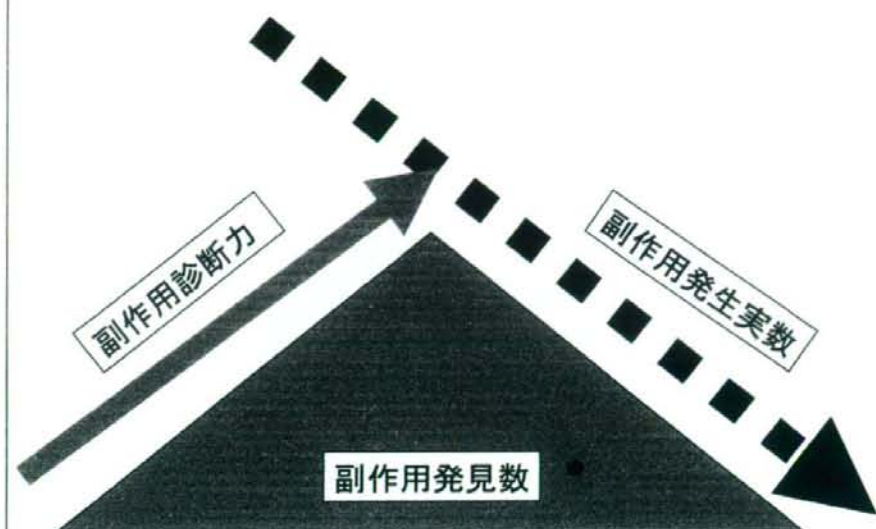


図4. 致死性細菌汚染輸血副作用発生における背景の比較

入院中の輸血副作用  
(合併症の存在、有熱状態での輸血、重症状態)  
死亡細菌汚染副作用: 0件 ?

外来における輸血時副作用  
(通院可能な状態、輸血前発熱無し)  
死亡細菌汚染: 2件

図5. 輸血副作用発生におけるハインリッヒ法則の可能性



図6. 採血後細菌数が漸減する場合の生菌数と死菌数





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  
へ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  
分担研究報告書

研究課題  
輸血副作用の原因究明のための医療機関と血液センターとの協力体制  
－欧米各国の協力体制との比較－

分担研究者 佐竹 正博 東京西赤十字血液センター 所長

**研究要旨**

最近4年間に全国の血液センターに報告された輸血副作用の数を都道府県別に集計した。各都道府県の人口10万人当たりの報告数で比較すると非常に地域差が大きいことがわかる。報告数の少ない地域では、県内の病院全体の体制、報告に関する手続きの周知、また血液センターのMR活動などに問題があるのではないかと推察される。次に、日本の輸血副作用報告の制度について検証した。厚生労働省への義務的報告は重症例に限られており、血液センターへの報告は主治医の判断に任されているため、軽微な副作用の集計がされないことが欠陥といえる。ここには、大部分の軽・中等度の発熱、アレルギー反応などが含まれ、副作用の全体像を把握するには不十分である。血液センターへの報告の様式は詳細に定められており、感染症、溶血性副作用、GVHD疑い、TRALIなどの場合、それぞれに必要な情報が漏れなく記載されるようになっている。

EUの輸血副作用報告制度については、EU(欧州委員会)が定めた輸血副作用緊急報告の書式を検討した。これらは、欧州各国で現実に実行されている基準などの主権を侵害しないよう、最低の基準として定められたもので、副作用の状況が一目でわかるようにきわめて簡明に整理されている。これを基本骨格として各国が独自にへモビジランスの体制を構築している。それぞれに特徴はあるが、自発報告に任せている国と義務的な全例報告の体制をとっている国とがあった。

**血液センターへの輸血副作用報告の推移**

2004年から2007までに全国の血液センターに報告された輸血副作用の数を都道府県別に集計した(分担報告書:資料1)。2007年のデータでは、副作用のほとんどが非溶血性副作用(発熱、アレルギー反

応など)である。地域差も大きく、和歌山県、宮崎県では年間を通じてほとんど報告がない。また、鳥取、徳島、香川県でも10件に満たない。一方、報告数の多い都道府県は、東京、大阪、福岡、兵庫、愛知、神奈川、埼玉などの、大都会を抱

えるところである。当然、地域の人口の大きさに依存するので、各都道府県の人口10万人当たりの報告数で比較した(2006年データ)。ここにおいても、和歌山・宮崎の2県は特に頻度が低く、県内の病院全体の体制、報告に関する手続きの周知、また血液センターのMR活動などに問題があるのではないかと推察される。報告頻度の高いのは、山口、東京、広島、富山、福岡、福井、岡山の都県である。4年間で報告数の推移を見ると、特に増減の顕著な都道府県というのではなく、毎年同じレベルの数の報告がなされていた。

#### 日本の輸血副作用報告の制度

輸血感染症を含めた輸血副作用の実態

を把握し、さらにその原因の追求を可能にするため、種々のルートで副作用の報告が為されている(図1)。

#### 重篤な副作用

重大な輸血副作用については、医療機関から厚生労働省への直接報告が薬事法で義務付けられている。医療機関から日赤血液センターへの報告は任意である。しかしながらこれまでの慣習から、厚生労働省に報告されるような重大な副作用は血液センターへもほとんど報告されている。また厚生労働省も、医療機関から報告を受けた際、血液センターで把握しているかどうか必ず照会があるため、重大な副作用の情報は両方で共有される。

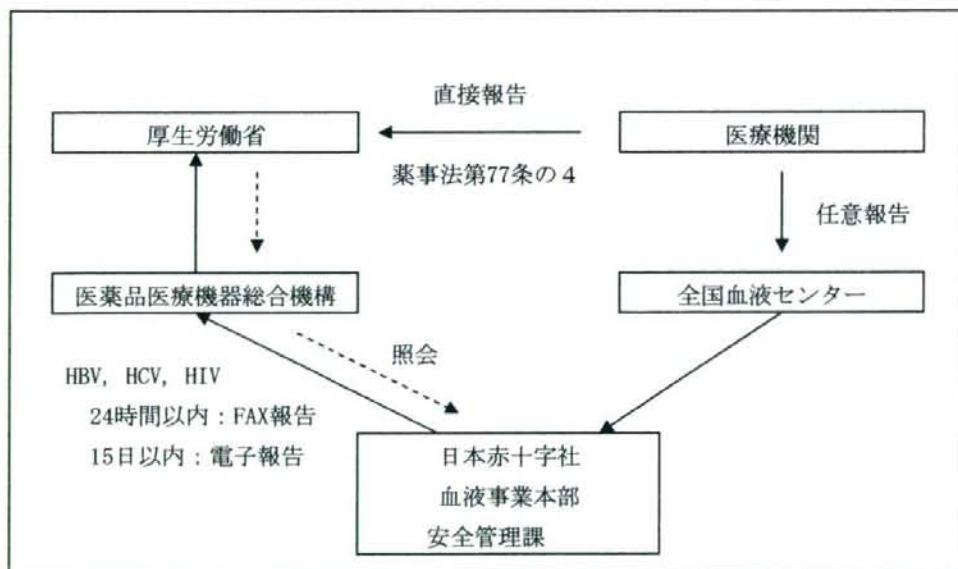


図1. 輸血副作用・輸血感染症の報告の流れ

\*血液センターに報告された副作用・感染症症例は疑い症例も含め、企業報告として薬事法に基づきその重篤度に応じ所定の期限までに医薬品医療機器総合機構へ報告される。HBV、HCV、HIVのウイルス感染症については、日赤の情報入手から原則として24時間以内のFAX報告と15日以内の電子報告が義務付けられている。



血液センターへの報告の様式は定められており、感染症、溶血性副作用、GVHD疑い、TRALIなどの場合、それぞれに必要な情報が漏れなく記載されるようになっている（分担報告書：資料2）。

なお、アレルギー性副作用では患者血中の抗ヒト血漿タンパク抗体の有無を調べているが、その有用性の検討の結果、抗IgA抗体、抗C4抗体、抗C9抗体、抗ハプトグロビン抗体、抗セルロプラスミン抗体、抗 $\alpha$ 2-マクログロブリン抗体の6つのみを実施することとした。2006年には1576件の検査を行った。また、細菌感染症に関する検討結果を総括報告資料7「診療科医師・看護師向け輸血副作用説明スライド」の作成のために提供した。

### 軽症副作用

これらの報告システムにおいては、厚生労働省への義務的報告は重症例に限られており、血液センターへの報告は主治医の判断に任されているため、軽微な副作用の集計がされないことが欠陥といえる。ここには、大部分の軽・中等度の発熱、アレルギー反応などが含まれる。したがって、副作用の全体像を把握するには不十分である。たとえば、保存前白血球除去の導入前後の副作用の増減などのデータを取る際には、ここから得られたデータは信頼性に乏しいといわざるを得ない。

### EUの輸血副作用報告制度

EU(欧州委員会)が定めた輸血副作用緊急報告の書式の2005年版を添付した（分担報告書：資料3）。これは緊急の書式であり、副作用の状況が一目でわかるよ

うにきわめて簡明に整理されている。内容について気付いた点を下にあげる。

- 輸血を受けた患者の基礎疾患を知りえないこと、重篤な副作用を扱うので、最も頻度が高い通常の発熱反応の区分がないこと、日本では極めてまれな輸血後紫斑病の項目があること、など。もっともこれらの様式は、欧州各国で現実に実行されている基準などの主権を侵害しないよう、最低の基準として定められたものであることに注意しなければならない。
- 医療機関別の年次報告の様式があることが注目される。日本では、このような資料は先駆的ないくつかの医療機関内で作成されていることもあると思われるが、すべての医療機関に対してこれを義務付けていることは注目される。
- 欧州においても輸血血液のトレーサビリティの重要性が強調され、いわゆる輸血記録は最低30年間保存することが決められている。
- 輸血感染症すべてと重篤な輸血副作用は、直ちに所轄官庁に報告しなければならないことが定められている。
- またそれらの副作用を起こした血液製剤に対して医療機関が取った措置も報告することが定められている点が重要である。

### 欧米各国のヘモビジュランスの特徴

- UK (SHOT) 自発報告システム。発熱、アレルギーなどの軽微な副作用は収集しない。