

表1. 血液製剤の不活化に関する意識調査

H20年度 全国大学病院輸血部会議 (回答66施設)		我が国での不活化技術の導入について			
		①早期に導入すべきである	②知識・情報不足のため判断できない	③慎重な検討が必要であり、早期に導入すべきでない	計
血液製剤の不活化についてご存知でしたか？	①よく知っている	14	6	21	41(60%)
	②ほとんど知らない	0	24	3	27(40%)
	③聞いたことがない	0	0	0	0(0%)
	計	14(21%)	30(44%)	24(35%)	68(100%)

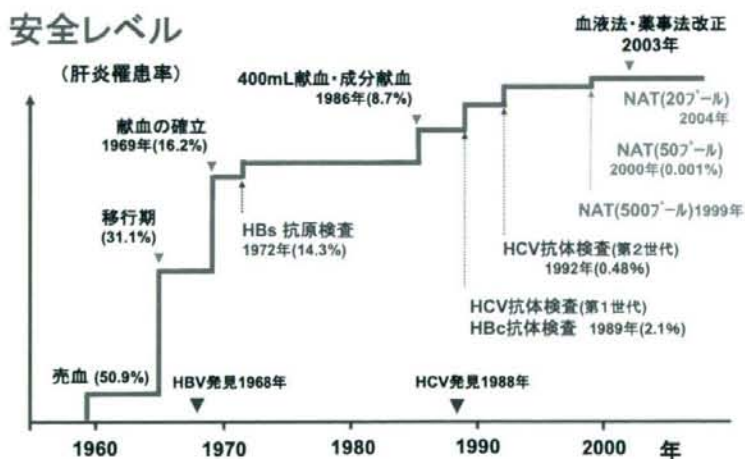


図1. 輸血後肝炎リスクの推移.

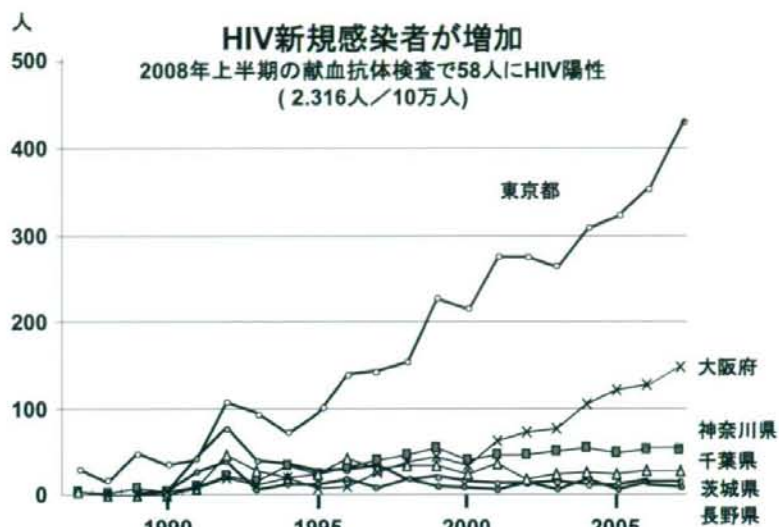
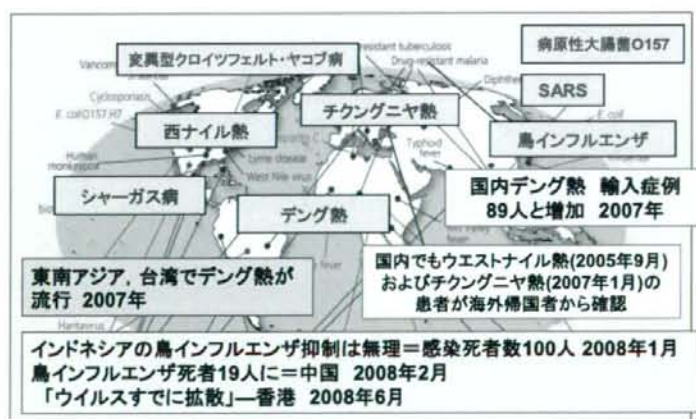


図2. 新規HIV陽性者都府県別年次推移.



【Morens DM. *Nature*. 2004;430:242-9より改変】

図3. 地球温暖化と海外渡航者の増加とともに予期しない病原体の国内進入リスクが非常に高くなっている。

西ナイル熱が全米に広がったように、2000年以降増加している米国の新興感染症により、輸血感染リスクはHBV、HCV、HIVの頻度を上回る勢いである。東南アジアでは Dengue 熱が流行し、鳥インフルエンザ事例が発生しており、2007年、国内 Dengue 熱の輸入症例が89人と増加している。

## 2. 病原体不活化とは

輸血感染症の病原に対して、病原体そのものを死滅あるいは不活化させる処理技術のことである。広義には人由来の血液を原料とする特定生物由来製品の処理技術を含み、血漿分画製剤に主に使われている S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理は、病原体の脂質膜を破壊する技術である。輸血用血液では、ウイルス、細菌、真菌、原虫の核酸を標的として、化合物に何らかの光線を照射するシステムが開発されている。2007年3月トロントで開催された病原体不活化技術に関するコンセンサス会議において、安全性の高い技術が開発された場合には、病原体不活化技術を導入すべきであると結論付けられた。米国において血液の安全性と確保に関する諮問委員会(ACBSA)から保健福祉省(HHS)に対して、病原体不活化の導入は高いプライオリティーがあると勧告した。

人体への安全性試験など評価検討がすすめられ、欧州、東南アジア諸国を中心に不活化製剤が臨床使用されている。

不活化の利点としては、ウインドウ期の献血血液によるウイルス感染および細菌感染の防止策、検査未実施の新興・再興感染症対策になる。不活化導入掛かる費用は、検査の一部削減(HBc抗体、CMV、HTLV-1、細菌

培養等)分で相殺でき、GVHD予防の血液照射は不要となる。血漿保管後の供給(Quarantine)は要さず、血小板中の血漿成分を減らす方法では血漿の有効利用、血小板使用期限の延長(5~7日間)、また、非溶血性輸血副作用を減らすことにつながる。

不活化の課題としては、単一の方法により全ての輸血用血液に対して、あらゆる病原体を不活化できる技術はなく、赤血球に対する不活化は治験段階である。病原体の不活化能は技術によりさまざまで、A型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19などノンエンベロープウイルスや高ウイルス量には不活化能に限界があり、芽胞形成菌やエンドトキシン、プリオンまでは不活化できない。不活化処理による凝固因子、血小板への影響は技術によりさまざまである。

血小板・血漿の不活化システムには、大きく3通りの方法がある(表2)：平成20年12月現在

### 2.1 メチレンブルーと可視光による技術：血漿

メチレンブルーは、可視光照射により生成される活性酸素やフリーラジカルにより核酸や脂質2重膜に損傷を与え、グアニン-シトシン塩基に結合して核酸を壊しウイルスを不活化する。ラットやマウスのバイオアッセイ系で変異原性および生殖毒性の報告がある。凝固因子活性の低下の影響により30%の必要量増加が報告されている。2001年CEマークを取得、主要国で再び導入が進んでおり、EU諸国、英国、フランスの一部、ノルウェー、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコで導入されている。



## 2.2 ソラレン誘導体を用いる技術：血小板、血漿

ソラレン誘導体であるアモトサレン(S-59)を用いるIBS(INTERCEPT BLOOD SYSTEM)では、S-59が輸血血液中に混入している病原体の核酸に架橋、紫外線(UVA)照射によって、その架橋が不可逆的になることにより製剤内部での増殖を防止する。この工程処理による凝固因子活性の低下、血小板輸血の回収率が低下するという報告がある。供給への影響は報告されていない。2002年血小板、2006年血漿にCEマークを取得、フランス医薬品規制当局(AFSSAPS)、ドイツ血清・ワクチン局(PEI)承認、ベルギー保険薬価収載。10万回以上の血小板輸血、EU16カ国、タイ、シンガポール、ベトナムで承認。中国では照射装置の輸入販売が承認され、米

国、韓国でも承認待ちとなっている。

## 2.3 リボフラビンと紫外線を用いる技術：血小板

リボフラビンを用いるMirasol™ PRT Systemでは、紫外線(UVA~UVB)照射により核の一部を壊し、紫外線により励起されたビタミンB<sub>2</sub>が核酸と複合体を形成、グアニンなど塩基への変性を起こすことで不活化を發揮する。不活化能の80%はUVB照射に依存し、細胞内の病原体に対する不活化効果には限界がある。2007年にCEマークを取得した。

## 2.4 紫外線照射について：

UVA(長波長領域320-400nm)は最も可視光に近く波長が長いためエネルギーは小さく、UVC(短波長領域200-380nm)は最も波長が

表2. 輸血用血液製剤の病原因子不活化の現状

不活法	不活化するウイルス等	適用製剤	諸外国の導入状況	会社名
S/D処理	脂質膜のあるウイルス	血漿	北欧で使用されてきたがCJD関連で激減。	スイス・オクタファルマ社
メチレン・ブルー処理	脂質膜のあるウイルス	血漿	主要国で再び導入が進んでおり、EU諸国、英国、フランスで一部導入、ノルウェー、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコ 2001年欧州でCEマーク取得	マコフアーマ
リボフラビン処理	ウイルス・細菌・原虫・白血球	血小板	2007年血小板CEマーク取得	ヒカント社
ソラレン 59 処理	ウイルス・細菌・原虫・白血球	血小板 血漿	10万回以上の血小板輸血、20カ国で使用。 2002年CEマーク取得、フランスAFSAP、ドイツPEI承認。ベルギー保険薬価収載。 アジアにおいてタイ、シンガポール、ベトナム、中国(照射装置)承認。米国、韓国 申請中。	米国・バクスター社と シーラス社
ソラレン 303 処理	同上	赤血球	米国 第 I 相臨床試験	

短くX線に近い性質を持つようになる。UVBはその中間で、例えばIBSではUVA（長波長領域320-400nm）、Mirasol™ PRTでは265-375nm（UVA-UVB中波長領域）の波長を使用している。より長波長ほど血小板への損傷が少なく、UVAによる照射はUVBに比べて血小板の活性化にも影響が少ない。in vivoでのクリアランス増加で見たUVAの損傷効果に蓄積性はなく長期処理で回復性があるが、一方UVBの損傷効果は蓄積性があり回復性が悪いことが報告されている。UVCやγ線照射はDNAやRNAをランダムに切断し配列を変え、短い波長のUVCを照射する方法では、血液成分の機能障害を起こすリスクがある。

### 3. 日本での現状

2004年に日本赤十字社から出された安全対策8か条の中に、病原体不活化技術の導入が謳われていた。2008年7月、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会において、日本赤十字社から、血小板の細菌汚染を排除しえないこと、ウインドウ期の献血血液によるウイルス感染リスク、新興・再興感染症の対策を理由に「血小板製剤に対する不活化の段階的導入の準備」という方向が示された。赤血球の不活化技術は治験段階であり、導入は時期尚早ということにはならない。輸血感染症リスクは血小板や血漿でより高く、薬事承認から導入には長いプロセスを要するため、血小板からの部分導入には妥当性がある。

臨床試験には、毒性試験のスペシャリストによる安全性評価の判定、不活化技術の評価を行うために、諸外国における前臨床～臨床試験を詳細に分析・評価を行う必要がある。合理的な運用には、日米EU医薬品

規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づく包括的な臨床試験の実施、市販後調査が重要であり、国際的なHarmonizationが必要である。血小板や血漿製剤について日本において評価する場合、欧州、米国での治験成績を活用することを前提とした臨床試験プログラム(案)を表3に示す。さらに、血小板製剤を例として不活化技術の承認・導入への一般的なプロセスを示す(表4)。

米国はバイオビジランス(Biovigilance)として、関係学会・団体、政府機関により組織され、輸血から臓器移植に至るまでの安全監視ネットワークの構築を目指している。その運営委員会が組織され、フェーズIとしてヘモビジランスの構築が進行し、ネットワーク グループとして国際的な連携をリードしようとしている。

### D. おわりに

#### 提 案：

- ・ 薬害の教訓を活かし、現在から将来の輸血安全水準を国民に開示することが求められている。輸血感染防止のために、日本において不活化導入の準備をする必要がある。
- ・ 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。
- ・ ヘモビジランスには、一元的な総合解析機構と日本赤十字社、関係学会、政府機関によるネットワークの構築が必要である。

表3. 臨床試験プログラム(案)

- アフェレーシス血小板:
  - Phase I/II 10人の日本人健常者に対する安全性・耐用性試験, 回収率・半減期評価
  - Phase III/IV 100人(1,000~1,500単位)の日本人患者に対する 出血予防・止血効果, 5~7日間保存血小板の臨床評価
- 血漿:
  - Phase I/II 10人の日本人健常者化合物体内動態試験・クマリン系薬剤の回復評価
  - Phase III/III 100人の日本人の先天性または後天性凝固障害患者に対する止血効果, その必要単位数評価

表4. 血小板製剤を例とした不活化技術の承認・導入へのプロセス

1. 血小板製造方法の変更と新しい製造方法による製造所(血液センター等)での製造許可。
2. ある製造所で製造方法を確立するために, その品質規格を設定, 品質規格を検証する分析方法の確立。確立した製造方法により連続した3回以上の製造物をもとに分析を行い, 設定した規格の中に入ることの証明。
3. 新しい製造方法で製造した血小板製剤の品質と安全性試験(試験は前臨床試験と臨床試験の両方)の実施。安全性に関する諸外国の蓄積データの専門家による詳細な評価。  
ただし欧州の方法と同じ範囲であるならば, ICH<sup>1</sup>のハーモナイゼーションの観点から日本での臨床試験は経験的なもので可能。
4. ここまでの試験結果をもとに, 血小板製造方法の変更として承認申請。
5. 承認が下りた段階で, その製造方法を使って他の製造所でのバリデーション(医薬品の製造や品質管理に必要な設備・手順・工程が, 期待される結果を与えることを検証し, それを文書化すること)が必要。  
各々の製造所でのバリデーション終了後, 製造所毎に製造方法変更の許可が必要。

<sup>1</sup>ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)



E. 参考文献・資料

1. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F (2007): Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 47: 2338-2347.
2. 国立感染症研究所 感染症情報センター: 疾患別情報(2008年12月現在)  
<http://idsc.nih.go.jp/disease.html>
3. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F (2007): Pathogen inactivation: making decisions about new technologies—preliminary report of a consensus conference. *Vox Sang* 93: 179-182.
4. Webert KE, Cserti CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, Blajchman MA (2008): Proceedings of consensus conference: pathogen inactivation—making decisions about new technologies. *Transfus Med Rev* 22: 1-34.
5. U.S. Department of Health & Human Services (HHS), Advisory Committee on Blood Safety and Availability Thirty-third meeting (January 9-10, 2008):  
[www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/index.html](http://www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/index.html)
6. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, Tardivel R, Defoin L, Waller C, Mendel I, Raidot JP, Kandel G, De Meuter R, Fabrigli P, Dehenau D, Arroyo JL, Padrón F, Gouezec H, Corral M, Jacquet M, Sundin D, Lin L, Corash L (2008): An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang* 94:315-23.
7. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, Accorsi P, Junge K, Jacquet M, Flament J, Corash L (2008): A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 48:1061-71.
8. McCullough J (2007): Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 128:945-55.
9. Pamphilon D (2000): Viral inactivation of fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 109:680-93.
10. Wollowitz S (2001): Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 38:4-11.
11. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, Ruane PH, Platz MS, Martin CB, Ravanat JL, Cadet J, Goodrich RP (2004): Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and

consequence of DNA damage at the molecular level. Photochem Photobiol 80:15-21.

12. Ruane PH, Edrich R, Gampp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP (2004): Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. Transfusion 44:877-85.

13. Terpstra FG, van't Wout AB, Schuitemaker H, van Engelenburg FA, Dekkers DW, Verhaar R, de Korte D, Verhoeven AJ (2008): Potential and limitation of UVC irradiation for the inactivation of pathogens in platelet concentrates. Transfusion 48:304-13.
14. AuBuchon JP, Whitaker BI (2007): America finds hemovigilance! Transfusion 47:1937-42.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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. 下平滋隆: Medical Research Information Center (MRIC): <http://mric.tanaka.md/>

- 1.1 臨時 vol 62 「輸血血液の安全を議論する必要性」(平成19年12月12日)
- 1.2 臨時 vol 5 「輸血による悲劇を繰り返さないために(1)—輸血後肝炎救済法案—」(平成20年1月20日)
- 1.3 臨時 vol 6 「輸血による悲劇を繰り返さないために(2)—米国血液センター協会からの提言—」(平成20年1月28日)
- 1.4 臨時 vol 8 「田中康夫議員と国会質問—献血血液のHIV問題と病原体不活化の検討を—血液製剤の安全対策が急務」(平成20年2月3日)
- 1.5 臨時 vol 13 「輸血による悲劇を繰

り返さないために(3)—病原体不活化技術の早期導入への提言」(平成20年2月14日)

- 1.6 臨時 vol 18 「輸血による悲劇を繰り返さないために(4)—新興感染症・再興感染症の脅威—」(平成20年2月20日)
- 1.7 臨時 vol 20 「輸血による悲劇を繰り返さないために(5)—病原体不活化技術の安全性—」(平成20年2月26日)
- 1.8 臨時 vol 27 「輸血の悲劇を繰り返さないために(6)—血液事業部会運営委員会・安全技術調査合同委員会を傍聴して: 薬害エイズ事件と不活化技術—」(平成20年3月11日)
- 1.9 臨時 vol 31 「輸血の悲劇を繰り返さないために(7)—HIV感染者増加の対応策—」(平成20年3月24日)
- 1.10 臨時 vol 40 「輸血の悲劇を繰り返さないために(8)—輸血血液の病原体不活化導入へのパラダイム転換—」(平成20年4月8日)
- 1.11 臨時 vol 48 「孤軍奮闘、厚労省の



- 血液事業審議会に参加して」（平成20年4月21日）
- 1.12 臨時 vol 66 「血液製剤の不活化技術の導入に向けて」（平成20年5月17日）
  - 1.13 臨時 vol 103 「輸血による薬害の防止策－安全監視体制構築のための制度改革の提案－」（平成20年7月31日）
  - 1.14 臨時 vol 107 「輸血による薬害の防止策－病原体不活化導入に向けた提案－」（平成20年8月7日）
2. 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ドィングス 池田久實編（受稿）平成20年.
  3. 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. 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）
    2. 下平滋隆：病原体不活化導入に向けた提案. 血液製剤の不活化をめぐるワークショップ：平成20年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第1回合同班会議（平成20年7月19日）
  4. その他
    1. 下平滋隆：不活化技術導入に関するヒアリング. 平成20年度 薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会（平成20年4月8日）：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/s0408-6.html>
    2. 下平滋隆：血液製剤による感染. ラジオNIKKEI「病薬アワー」（平成20年10月6日）：<http://medical.radionikkei.jp/Jshp/menu/2008.html>
    3. 下平滋隆：輸血後感染症をなくす防ぐ：<http://yuketsu.umin.jp/>
      - 3.1 輸血製剤の不活化技術の導入に向けて：<http://yuketsu.umin.jp/files/Fukatsu.pdf>

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

ヘモビジランスのあり方について

研究分担者：佐竹正博 日本赤十字社東京西血液センター

研究要旨

血液センターが現在施行しているヘモビジランスとは別に、副作用のデータの集積を目的とした新しいヘモビジランスシステムが構築されようとしている。それについては次のような点が期待される。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 輸血効果を測る指標のデータ集積があるべきであろう。

1. 赤十字血液センターによるヘモビジランスの現状と問題点

日本赤十字社では1993年に、当時の中央血液センター医薬情報部が中心となって、医療機関からの輸血副作用の自発報告の収集を始めたのが最初である。初年度は合計228件の報告があった。その後報告件数は次第に増加し、2004年からは年間ほぼ1800から1900件の報告数で一定している。ここ4年間での報告内容は、非溶血性副作用が86%、感染症疑いが12%、溶血性副作用が1.6%である。他の国のヘ

モビジランスに見られないものとしては、患者検体、献血血液の保管検体、輸血製剤の検体を用いた詳細な解析が行なわれていることが挙げられる。

一方この1~2年の間に、国あるいは学界主導のヘモビジランスの構築の必要性が叫ばれるようになった。その大きな理由として、日赤のシステムが医療機関からの自発報告に頼ったものであり、報告するか否かは主治医の判断に任されるため、医療現場での輸血の実態を十分に把握したものではないことが挙げられてい

る。

現在の日赤の血液センターのヘモビジランスにおいては、重症の輸血副作用はほとんどもれなく報告されていると推察される。それは、これまでのデータにおいても、日赤に報告がなく他から情報が入った重症副作用がほとんどなかったことでわかるが、新しい血液法・薬事法においては、医療機関から直接国に報告された重症副作用については国のほうから血液センターに問い合わせがあり、両方で情報が共有されることになっていることでも保証されている。

しかしながら、上記の副作用の内容でもわかるとおり、日赤のヘモビジランスで集められたデータでは溶血性副作用の報告が非常に少ない。言うまでもなく、異型輸血や溶血性輸血副作用は重大な転帰をもちうるというだけでなく、その頻度や分布は、輸血医療体制の整備の程度を知るための最も重要な資料である。1995～1999年の柴田らによる報告では、日本全体で1年に10.2件のmajor mismatch輸血が行われ、1.8件の死亡例があることが報告され、また2006年の藤井班らの報告でも、ABO異型輸血は依然として7件起こっていることが示されている。日赤にこれらの報告がほとんどなかったことは、自発報告に任せる情報収集の限界を示すものであろう。この意味で、新しいヘモビジランスは、異型輸血や溶血性輸血副作用を効率よく掬いあげるシステムであることが強く望まれる。あるいはそれらの整備のないヘモビジランスの新たな構築には意味がほとんどないとさえいえるであろう。

これらの副作用・過誤は、日常起きているニアミスあるいはヒヤリ・ハット事例を基盤に、一定の確率で起こるとされていることから、ニアミス事例の報告も含めて解析の手がかりとするのが理想的である。実際、カナダではそのようなデータも集められていると聞いている。国立感染症研究所が提唱している、ネットワークを通じて参加医療機関のデータが閲覧できるシステムは、ニアミスの事例の集積も含まれれば、自分の属する医療機関の輸血医療の体制の整備の状況がより明瞭となるであろう。イギリスのSHOTのシステムは日本と同様に自発報告を集めるものであるが、異型輸血に関する報告が非常に多い。実際イギリスではこれらの過誤が日本に比べて多いと思われるが、それらが躊躇なく報告されているらしいことが注目される。日本でそれらの報告がなされない理由としては、やはり何らかの罰則やマスコミへの暴露に対する恐れが大きいのであろう。したがって、本当に意義のあるヘモビジランスを構築するためには、これらの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と思われる。

## 2. 一般に開放されたヘモビジランスシステムの必要性

日赤のヘモビジランスでは、全身症状を伴わない軽度の発熱やじんましんなどの、中等症・軽症の副作用はごく一部だけが報告されてくるとどまった。ところでこれらの副作用が漏れなく収集される意義はどこにあるだろうか。実はこのデータが最も必要とされたのは、保存前



白血球除去が導入される前後での、その臨床評価であった。この保存前白血球除去法は、輸血用血液製剤に混入する白血球が引き起こすと思われる発熱反応が主なターゲットであった。選ばれたいくつかの医療機関でのスタディの結果では、わずかに輸血後発熱反応の頻度の減少が示された例があるが、全製品に白血球除去フィルターを導入するのに要するコストに見合うような効果が得られているとは言い難い。すでにFFPを含めた全輸血用血液製剤に導入された今となつては、医学上後戻りとなる白血球非除去のコントロールアームを置いて大規模なスタディをすることは倫理上許されないとと思われる。

今後、どのような場面で中等症・軽症の輸血副作用の収集が貴重なデータとなってくるであろうか。病原体不活化法を導入する前後での副作用の増減は重要な調査対象となるが、この場合は、治験の時期は言うまでもなく治験後の事業規模に乗った場合においても、しばらくの間は不活化製剤を投与される1例1例が詳細なフォローアップの対象となり、一般的なヘモビジランスの対象とはならないはずである。

実際に導入されるかどうかはまだ不明であるが、血漿置換血小板製剤の導入前後における副作用の頻度の解析などが、ごく近い将来予想される対象である。いずれにしても、病原因子不活化製剤は別として、新しい製剤の導入は通常全国いっせに行なわれるものである。副作用の出現頻度などを見るスタディでは、historical controlを用いざるを得ない。

コントロールデータの収集も最低1年は行なう必要があり、新しい製剤ができて供給開始となるころにはコントロールデータは取り終わっていないなければならない。この意味で、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。

製剤に関する効果・副作用だけではなく、新たな感染症が静に医療現場に侵入してきたときには、個々の異常な副作用報告としては上がらずに、ある集団に特徴的な副作用の増加として捉えられる可能性もある。これが元来ヘモビジランスに最も期待される効用ではあったが。

### 3. 輸血効果を測る側面について

現在考えられているヘモビジランスの調査項目は、不都合な輸血副作用に限られているが、本来輸血医療は何らかの恩恵を患者にもたらさずはすの物であり、その輸血効果を測る側面があるべきであろう。例えば、血液センター側からの観測では、近年のPC-HLAの出庫数の増加は顕著であり、何らかの免疫学的な事象が現場で起こっているのではないかと疑わせる。平成15、16、17、18、19年の全国のPC-HLAの出庫数はそれぞれ、12.3、12.5、13.1、15.3、16.3千本であり、HLAタイピングを承諾する新規ドナーの開拓が間に合わない状況が続いている。単に、造血幹細胞移植、特に臍帯血移植の増加では説明しきれないものがあり、保存前白血球除去が導入されてかえって出庫数が増えたときえみられかねない。このような事象の解析のためには、信頼できる輸血効果のデータ集積が必須であろう。

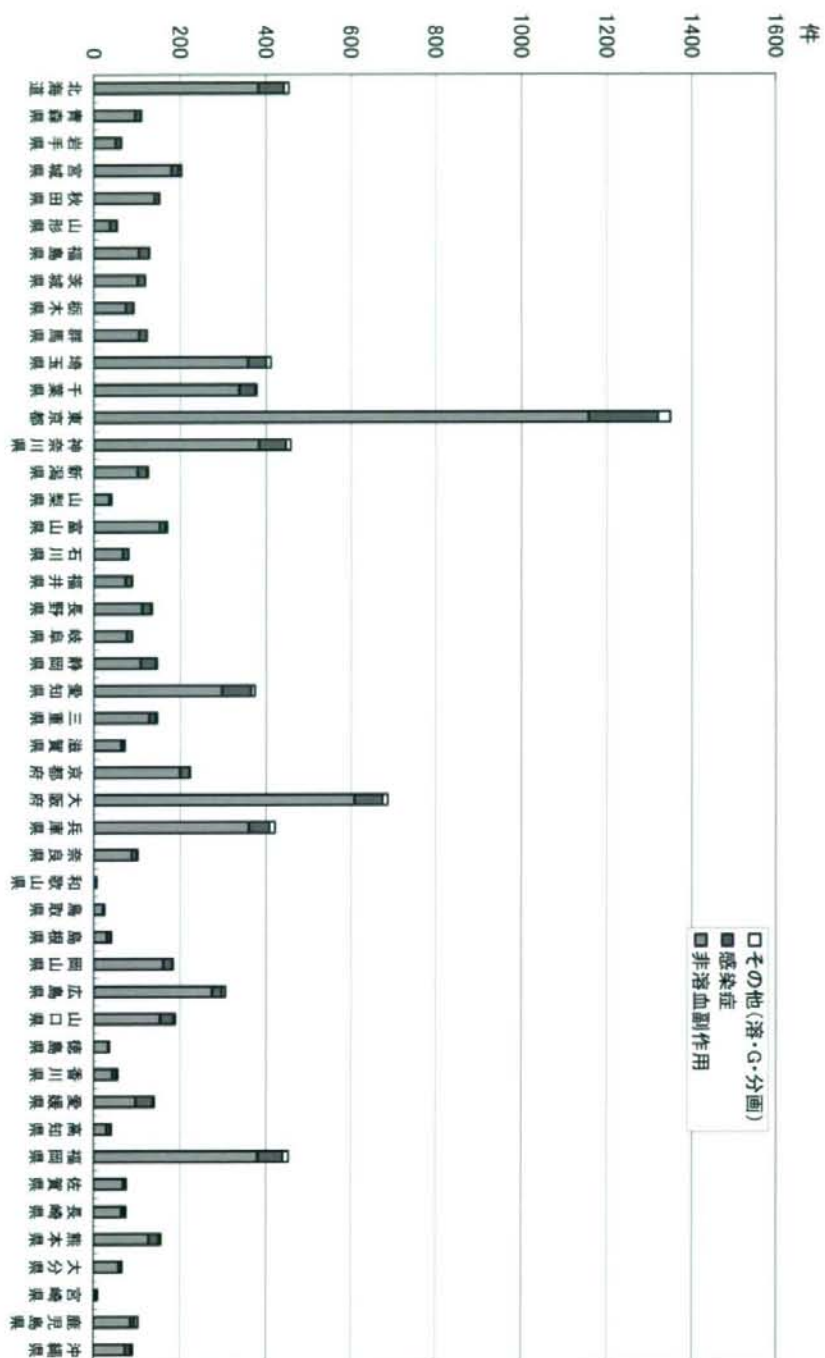
**8. 健康危険情報**

該当なし。

**9. 研究発表**

該当なし。

都道府県別副作用・感染症報告数(2003-07年)





## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤井康彦	輸血副作用と合併症の対策 2 不適合輸血.	稲葉領一	現在の輸血療法	真興交易医書出版	東京	2008	135-142
藤井康彦	輸血過誤防止対策	大戸齊、大久保光夫	周産期・新生児の輸血治療	メジカルビュー社	東京	2009	212-217

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井康彦、他	ABO 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
藤井康彦	わが国における輸血副作用の現状	臨床検査	52	201-204	2008
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
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	19	31-38	2008

## 不適合輸血

はじめに

ABO型不適合輸血は、輸血に関連した死亡の最大の原因であるが、欧米に比較して、その調査体制や解析結果の輸血医療へのフィードバックは遅れている。イギリスでは、血液安全監視体制（ヘモビジランス）を担当する Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 機構<sup>1)</sup>が、ABO型不適合輸血、輸血に関するインシデントを広く収集し、解析結果より、輸血医療システム全体への改善提案を行っている。一方、本邦では、赤十字血液センターが、ヘモビジランスの役割を果たしているが、報告された副作用の内訳では、ABO型不適合輸血を含めた溶血性副作用の報告件数<sup>2)</sup>がきわめて少ない。また、日本医療機能評価機構「医療事故情報収集等事業」による調査も、輸血医療分野へのフィードバックは十分でない。また、日本輸血・細胞治療学会では、厚生労働省の協力を得て、独自にABO型不適合輸血の調査・解析を実施しているが、報告の任意性およびその継続性の点から、ヘモビジランスとしては不十分なものと言わざるを得ない。

本稿ではSHOT機構 Annual Reportおよび日本輸血・細胞治療学会による調査の概要について紹介する。

### 1 イギリス SHOT 機構による調査

SHOT 機構による調査は1996年より開始され、その解析結果は Annual Report として、毎年公開されている<sup>3)</sup>。イギリス内で

# 現在の輸血療法 適正な輸血療法の実施に向けて

稲葉 頌一 編著

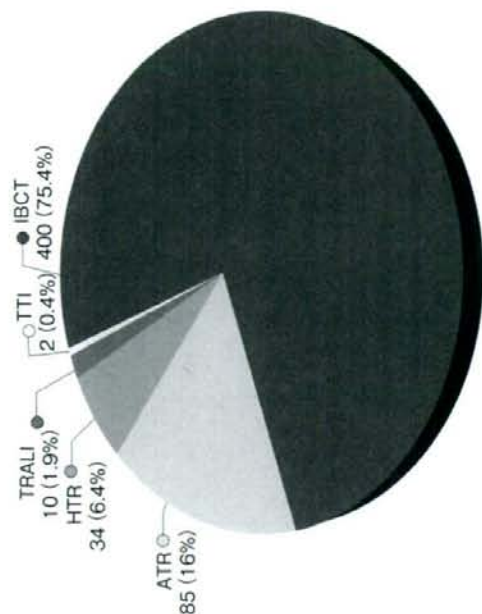
神奈川県赤十字血液センター所長

真興交(株)医書出版部

表① Types of incorrect blood component transfused events  
(文献1より引用)

Type of event	Number (%)
"Wrong blood" events where a patient received a blood component intended for a different patient or of an incorrect group	54 (14%)
Other pre-transfusion testing errors (excluding erroneous Hb)	28 (7%)
Blood of the incorrect group given to recipients of ABO or D mismatched PBSC, bone marrow or solid organ transplant	8 (2%)
Transfusion of blood of inappropriate specification or that did not meet the patient's special requirements	108 (27%)
Inappropriate or unnecessarily transfusions	51 (13%)
"Unsafe" transfusion where there were handling of storage errors	74 (19%)
Events relating to administration of anti-D immunoglobulin	77 (19%)
Total	400

eventsの52% (28/54)は臨床部門のミスに、46% (25/54)は輸血検査部門のミスに、1.9% (1/54)は血液センターのミスに起因した。"Wrong blood" eventsの頻度は1/55,600 (輸血本数)であり、詳細を表②に示す。解析結果はlearning pointsとして整理され、輸血医療体制への改善提案はSHOT recommendations of yearとして提示されている。IBCTの項目では、2例の死亡例が報告されたが、ABO型不適合輸血ではなく、輸血指示速度の伝達ミス、輸血前のヘモグロビン値の評価ミスに起因するover-transfusionによるものであった。SHOT機構では、ABO不適合輸血を含むIBCTは輸血医療システム全体の不具合に起因していること、これらの改善には、個々の項目の改善だけでは不十分であり、輸血医療体制の再構築が必要なることを指摘している。



図① Summary of reports analyzed-breakdown of report categories and proportional view (文献1より引用)

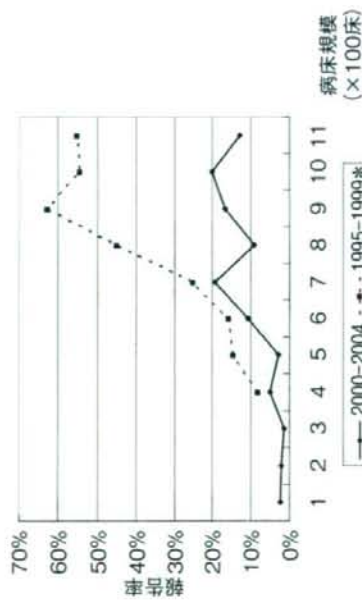
IBCCT: incorrect or inappropriate blood component transfused  
 ATR: acute transfusion reaction  
 HTR: haemolytic transfusion reaction  
 TRALI: transfusion-related acute lung injury  
 TTI: transfusion-transmitted infections

輸血を実施している403病院すべてを対象としている。本稿では2006年の報告について概説する。患者に適切でない輸血が実施された場合や他の患者の輸血が間違っって輸血された場合を含むincorrect blood transfusion (IBCCT)の項目が用意されており、報告された副作用全体の75.4% (400/531)を占めている(図①)。IBCTの頻度は1/7,500 (輸血本数)であった。ABO異型や同型の間違っった輸血は"Wrong blood" eventsとして細分類され、IBCTの1.4% (54/400)となっている(表①)。



表③ アンケート調査集計結果（文献4より引用）

調査期間	第2回調査 2000.1.1～ 2004.12.31	第1回調査 1995.1.1～ 1999.12.31
アンケート依頼施設数	1,355	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	829	578
回答率 (%)	61.2%	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
調査期間中の総輸血袋(本) 回答施設数 平均	540 14,855	(調査なし)

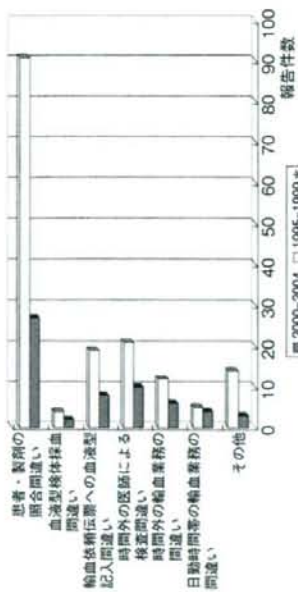
図② 病床規模別 ABO 型不適合輸血報告率  
(文献4より引用)表④ Site of the primary error that led to mis-transfusion  
(文献1より引用)

Site of primary error	No. of cases (%)
Sample from wrong patient	3 ( 6%)
Not detected by lab (previous group not noted)	1
Blood establishment	1 ( 2%)
Hospital laboratory failed to notice error	1
Not detected at bedside check	1
Laboratory error	25 (46%)
Not detected at bedside check	7
Wrong blood delivered to clinical area	15 (28%)
Not detected at bedside check	15
Blood administered to wrong patient	10 (19%)
Total cases	54
Total errors	79
Total errors in clinical areas	51 (65%)
Total hospital laboratory errors	27 (34%)
Total blood establishment errors	1 ( 1%)

## ② 日本輸血・細胞治療学会による調査

1999年12月に柴田らが過去5年間のABO型不適合輸血の発生状況について全国調査<sup>2)</sup>を実施したのが最初である。柴田らはこの調査結果に基づき「輸血実施手順マニュアル」を作成した。初回調査から5年間で経過した2004年に、第2回調査<sup>3)</sup>が実施され、その後は、毎年実施されている。今回は、第2回調査を中心として調査結果を紹介する。

対象は300床以下の施設を含む1,355病院であり、300床以上で血液製剤使用量が3,000単位以上である777病院はすべて対象とされた。調査期間は2000年1月1日より2004年12月31日

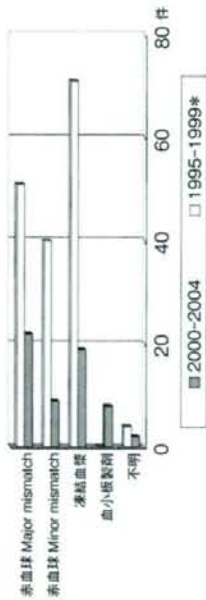


図④ 原因別 ABO 型不適合輸血報告件数 (文献 4 より引用)

で5年前前に実施された第1回調査<sup>2)</sup>の36%しかない。しかし、調査結果を評価する上で注意すべき点は、アクシデントと考えられる転帰が死亡と記載された赤血球 Major mismatch の報告件数がほとんど変わらないことである。一方、第2回調査での、ABO

表④ ABO 型不適合輸血防止のために推奨される事項 (文献 4 より引用)

- ・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。



図⑤ 製剤別 ABO 型不適合輸血報告件数 (文献 4 より引用)

注：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

あった。この調査では、アクシデント報告だけでなく、副作用の発生しなかったインシデント報告も対象とされた。

アンケート回答数、回収率、ABO 型不適合輸血報告件数などを第1回調査<sup>2)</sup>と比較して表⑤に示した。ABO 型不適合輸血の病床規模別報告率を図⑥に示した。病床規模が大きくなると報告数も増加したが、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。また、製剤別報告件数を図⑦に、発生原因による比較を図⑧に示した。症状・治療については詳細な記載はほとんどなされていない。転帰が死亡と記載された8例中、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。第2回調査での ABO 型不適合輸血の発生件数は、同様な条件

型不適合輸血の頻度は1:200,000であり、イギリスのSHOTの2004年報告<sup>5)</sup>の1/2に相当した。

これらの調査結果からABO型不適合輸血防止のために推奨される事項を表④にまとめた。とくに時間外の緊急輸血においては、十分な検査時間を確保することが難しく、血液型不明患者での緊急輸血時には、O型赤血球濃厚液を使用することが重要である<sup>3)</sup>。また、輸血医療システムの不具合に起因するのは、ABO不適合輸血だけでなく、失血死を含むundertransfusionも同様である。これらは、同じ事象の表裏を示していると思われる。輸血療法委員会、輸血責任医師による輸血実施体制構築の重要性を再認識することが必要である。これまでの調査から輸血の安全性を確保するために必要な要件のかなりの部分が明らかになっており、日本輸血・細胞治療学会は、これらを各医療機関にわかりやすい形で提示することが望まれる。さらに医療現場においては照合しにくい血液製剤のバーコードシステムが、輸血医療のIT利用の障壁になっており、ICチップなどの早急な導入が期待される。

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。

#### 文 献

- 1) Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Organization.  
<http://www.shotuk.org/> (2008年1月現在)
- 2) 柴田洋一, 桶葉頭一, 内川 誠. 他: ABO型不適合輸血実態調査の結果報告. 日輸血会誌 2000; 46: 545-64
- 3) 厚生労働省編: 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針. 血液製剤の使用にあたって. 東京. じほう, 2005
- 4) 藤井康彦, 松崎道男, 宮田茂樹. 他: ABO型不適合輸血の発症原因による解析. 日輸血会誌 2007; 53: 374-82
- 5) Stainsby D, Russell J, Cohen H, et al: Reducing adverse events in blood transfusion. Br J Haematol 2005; 131: 8-12

..... 藤井康彦