

輸血副作用の症状項目

- 1) 発熱
($\geq 38^{\circ}\text{C}$ または前値から 1°C 以上の上昇)
- 2) 悪寒・戦慄
- 3) 熱感・ほてり
- 4) 掻痒感・かゆみ
- 5) 発赤・顔面紅潮
- 6) 発疹・蕁麻疹
- 7) 呼吸困難
- 8) 嘔気・嘔吐
- 9) 胸痛・腹痛・腰背部痛
- 10) 頭痛・頭重感
- 11) 血圧低下
(前値より 30mmHg 以上の収縮期圧低下)
- 12) 血圧上昇
(前値より 30mmHg 以上の収縮期圧上昇)
- 13) 動悸・頻脈
- 14) 血管痛
- 15) 意識障害
- 16) 血尿
- 17) その他

輸血副作用の症状項目についての捕捉説明書（案）

- 1) **発熱**
輸血開始後、38℃以上に上昇した場合、輸血前から発熱している場合は輸血開始後に1℃以上の上昇が認められた場合。
- 2) **悪寒・戦りつ**
寒い感じ、体の震え感
- 3) **熱感・ほてり**
体が熱いまたはホテッタ感じ
- 4) **そうよう感・かゆみ**
体がかゆい、またはかゆい感じ
- 5) **発赤・顔面紅潮**
膨隆を伴わない皮膚の赤い皮疹、顔面が赤くなった場合
- 6) **発疹・じんま疹**
膨隆を伴った皮疹
- 7) **呼吸困難**
努力性呼吸などの呼吸困難、チアノーゼ、喘鳴などの症状、SpO₂の低下などが認められた場合
- 8) **嘔気・嘔吐**
- 9) **胸痛・腹痛・腰背部痛**
- 10) **頭重感・頭痛**
- 11) **血圧低下**
輸血開始後、収縮期血圧が30 mmHg以上の低下を認めた場合
- 12) **血圧上昇**
輸血開始後、正常血圧より収縮期血圧が30 mmHg以上の上昇を認めた場合
- 13) **動悸・頻脈**
ドキドキとした感じ、成人の場合は脈拍数が100回/分以上に上昇した場合、小児に関しては対象年齢による頻脈の定義に従う
- 14) **血管痛**
- 15) **意識障害**
意識低下、意識消失などの場合
- 16) **赤褐色尿（血色素尿）**

輸血実施時の注意 副作用の症状項目

- 輸血・細胞治療学会
- 日本赤十字血液センター
- 厚生労働科学研究 輸血関連研究班



目での確認も忘れない

● 支給票と血液製剤を見ながら確認する

- ◆ 患者名、患者番号、科名、血液型、使用日
- ◆ 輸血の種類と量、血液型、血液番号、有効期限、交差試験結果、照射済み
- ◆ 輸血バッグ破損の有無、色調異常の有無

患者氏名	製造番号
患者番号	有効期限
診療科	交差試験結果
血液型 (ABO)	照射済み
使用日	輸血バッグの破損の有無
血液製剤の種類と量	色調の異常の有無



ベッドサイドで輸血の前に

- 患者および血液の
認証

- ◆ 医師または看護師の複数により、患者 (ID) またはリストバンド、輸血用血液、支給票・適合票の3点をダブルチェックする。
- ◆ 携帯端末を用いた認証システムを活用する。
- ◆ 輸血前に体温、血圧、酸素飽和度 (SpO₂) を測定する。

患者のリストバンド(患者名)
血液型 支給票・適合票



3

患者の観察

- 患者の観察
 - ◆ 医師または看護師の複数で、輸血開始後5分間はその場で観察、15分後および終了時の患者確認を行う。
- 輸血副作用の症状および所見を診る
 - ◆ 発熱、悪寒戦慄、血圧低下(ショック)・上昇、動悸・頻脈、意識障害
 - ◆ 呼吸困難
 - ◆ 血管痛、胸痛・腹痛・腰背部痛、ヘモグロビン尿
 - ◆ 掻痒感、発赤・発疹・蕁麻疹
- 輸血開始後から発症時間を確認をする
 - ◆ 直後から6時間以内
 - ◆ 24時間以内
 - ◆ 1~28日以内

4

体温 血圧 酸素飽和度 (SpO₂)



5

輸血副作用の基準項目

- | | |
|---|--|
| 1) 発熱
($\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 上昇) | 10) 頭重感・頭痛 |
| 2) 悪寒・戦りつ | 11) 血圧低下
(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下) |
| 3) 熱感・ほてり | 12) 血圧上昇
(収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の上昇) |
| 4) そうよう感・かゆみ | 13) 動悸・頻脈
(成人:100回/分以上、小児は年齢による頻脈の定義に従う) |
| 5) 発赤・顔面紅潮
(膨隆を伴わない) | 14) 血管痛 |
| 6) 発疹・じんま疹
(膨隆を伴なう) | 15) 意識障害
(意識低下、意識消失) |
| 7) 呼吸困難
(チアノーゼ、喘鳴、呼吸状態悪化等) | 16) 赤褐色尿(血色素尿) |
| 8) 嘔気・嘔吐 | 17) その他 |
| 9) 胸痛・腹痛・腰背部痛 | |

上記症状の初発の発症時間(輸血開始後 分)

赤字項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

6

副作用でしばしば認められる徴候と症状

	急性 溶血性 反応	輸血関連 急性 肺障害 (TRALI)	細菌 感染症	重症 アレルギー 反応	非溶血性 発熱反応	輸血関連 循環負荷 (TACO)
発熱	○	△	○		○	
発赤	○			○		
血圧低下	○	△	○	○		
呼吸困難	○	○		○		○

△:認めない場合もある

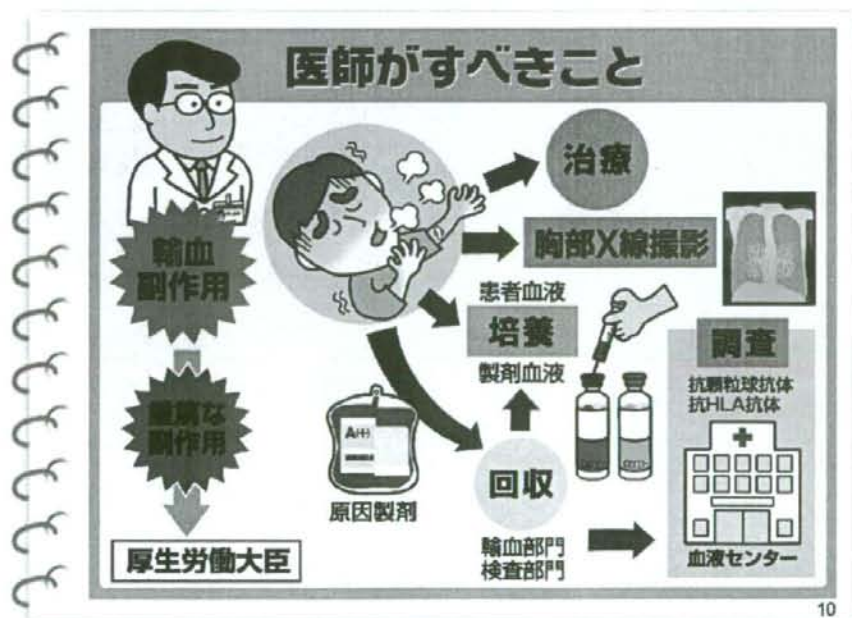
7



輸血副作用の対応

- 重篤な場合、輸血部門では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する。
- 患者および製剤の血液培養を行う。
- 輸血責任医師は、副作用診断、治療について助言をする。
- 輸血が原因で起こる感染症、重篤な副作用(後遺症、入院期間の延長、死亡)は厚生労働大臣に報告を要する。
- 輸血終了後、空バッグは輸血部門に返却、適正に処理する。
- 血液製剤の製造番号(ロット番号)の使用記録は、20年間保管する。

9



スライド作成スタッフ

- 原案: 下平滋隆、藤井康彦、加藤栄史
- 挿絵: 下平滋隆

- 監修: 星 順隆、高本 滋、浜口 功

本研究の一部は、厚生労働科学研究補助金「医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業」により行われた。

分担研究報告書

日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立に関する研究

血液製剤サーベイランス体制の構築 (海外における体制について)

研究分担者：岡崎 仁（東京都赤十字血液センター
兼 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

研究要旨

【背景・目的】 血液製剤のサーベイランス体制は海外ではヘモビジランス（血液監視体制）と呼ばれているためこの報告書の中では、サーベイランスの替わりにヘモビジランスという用語を使用することとする。ヘモビジランスはもともと pharmacovigilance という薬剤の副作用のモニタリングから出てきた言葉であり、血液製剤も薬剤と同様にその副作用をモニタリングするべきという考え方に基づいている。pharmacovigilance と少し異なるのは、血液製剤の場合は、原料の採取が人間であるため、受血者側だけでなく採血の際の供血者側の問題まで含めた監視体制が必要になることである。採血から輸血までの一連の Transfusion Chain をカバーすることでより安全な輸血医療に貢献することが可能となる。この中には materiovigilance というようなバッグなど血液本体以外の品質に関わる問題もモニターするような動きも含まれるようになってきている。受血者の副作用監視体制は、世界では最初にフランスではじまったとヨーロッパでは主張されているが、日赤が行ってきた副作用報告体制はそれより以前に始まっており、世界で最初にヘモビジランスを開始したのは、日本である。EU 諸国では European Parliament and Council の発する European Directive (EUD) に従わなくてはならないという規制もあり、ここ数年、主にヨーロッパ中心として、急速にヘモビジランスを国レベルで整備する方向に進んでいる。European Haemovigilance Network と国際輸血学会 (ISBT) では協同で副作用の統一した国際基準 (Standard Definition for Surveillance of Non Infectious Adverse Transfusion Reactions) を作成し、ほぼ完成に至っている。受血者側の副作用のみならず、供血者のケアも念頭に置いた Donorvigilance の基準 (Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation) も制定されている。

【方法】 副作用監視体制の世界の現状を、国際会議における発表報告内容、各国の年報から読み取れる情報などをもとに、日本における副作用サーベイランス体制に有益と思われる情報に重きを置いて収集した。

【結果と考察】 諸外国のヘモビジランスはヨーロッパにおけるヘモビジランス体制の確立が義務化されたことで一気に進んでいく状況である。世界の動きを見極めながら、日本の現状に則した体制の構築が急務である。

A. 研究目的

サーベイランス体制は海外ではヘモビジランス（血液監視体制）と呼ばれているためこの報告書の中では、サーベイランスの代わりにヘモビジランスという用語を使用することとする。ヘモビジランスはもともと pharmacovigilance という薬剤の副作用のモニタリングから出てきた言葉であり、血液製剤も薬剤と同様にその副作用をモニタリングするべきという考え方に基づいている。pharmacovigilance と少し異なるのは、血液製剤の場合は、原料の採取が人間であるため、受血者側だけでなく採血の際の供血者側の問題まで含めた監視体制が必要になることである。採血から輸血までの一連の Transfusion Chain をカバーすることでより安全な輸血医療に貢献することが可能となる。この中には materiovigilance というようなバッグなど血液本体以外の品質に関わる問題もモニターするような動きも含まれるようになってきている。受血者の副作用監視体制は、世界では最初にフランスではじまったとヨーロッパでは主張されているが、日赤が行ってきた副作用報告体制はそれより以前に始まっており、世界で最初にヘモビジランスを開始したのは、日本である。EU 諸国では European Parliament and Council の発する European Directive (EUD) に従わなくてはならないという規制もあり、ここ数年、主にヨーロッパ中心として、急速にヘモビジランスを国レベルで整備する方向に進んでいる。European Haemovigilance Network と国際輸血学会 (ISBT) では協同で副作用の統一した国際基準 (Standard Definition for Surveillance of Non Infectious Adverse Transfusion Reactions) を作成し、ほぼ完成に至っている。輸血感染症に関しては異なる部会で検討されているため、統合するのにやや時間を要している。また、受血者側の副作用の

みならず、供血者のケアも念頭に置いた Donorvigilance の基準 (Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation) も制定されている。

B. 研究方法

副作用監視体制の世界の現状を、国際会議における発表報告内容、各国の年報から読み取れる情報などをもとに、日本における副作用サーベイランス体制に有益と思われる情報に重きを置いて収集した。

C. 研究結果

最初に主な海外のヘモビジランスがどのように動いているか、例を挙げて取り上げてみたい。ヘモビジランスの主体はそれぞれの国により異なっており、
- 血液の規制当局 (Blood regulator) が主体となっている国：フランス、ドイツ、スイスなど
- 血液製造業者 (Blood manufacturer) が主体となっている国：日本、ニュージーランド、シンガポール、南アフリカなど
- 専門的機構 (Professional organization) が主体となっている国：イギリス (SHOT)、オランダ (TRIP)、アイルランド (NHO) など
- 公衆衛生担当機関 (Public health) が主体となっている国：カナダなど
- 公共機関と私的な機関の協力が行われている国：アメリカなど
のように様々であり、それぞれの体制に一長一短はあるが、日本としてより良いシステムを確立するためにいろいろな国での方法を参考にして、どのようにヘモビジランス (サーベイランス) システムを構築していくかを考える必要がある。
次に代表的な国でのシステムとその特徴について報告する。

イギリス

イギリスでは SHOT (serious hazards of

transfusion) と呼ばれる自主報告システムが確立されていたが、EUD の規制に従い、SABRE という国 (MHRA: 英国医薬品庁) が管理するシステムに組み込まれた形になって電子化された報告システムが動いている。SHOT の年報は 1996 年から毎年出されており、さらに SHOT meeting が毎年開催されている。IBCT (過誤輸血)、TRALI (輸血関連急性肺障害) 対策などにも積極的に取り組んでおり、参考になる点は非常に多い。毎年 SHOT の報告には、単なる統計的な数字だけではなく、それらの集計をもとに今後どのような改善が図れるかを Key message and recommendation という形で、輸血に関わるすべての関係者向けに発信している。ちなみに 2007 年の Recommendation ではイギリスにおける IBCT の多さが目立っているため、junior doctors への教育、臨床検査および臨床の現場における輸血の安全性に責任のある、認定され訓練されたスタッフの配置の必要性が、主となっている。イギリスのシステムは重篤な副作用だけを報告するシステムであるため、現在の日本のシステムと似ているところはある。実はイギリスでは輸血出来る病院の数が 400 病院程度しかなく、日本の 25 分の 1 である。95% の病院が SHOT に参加しているのだが、そのうち 7 割の病院しか報告がなく、これだけの病院であっても 100% の報告は難しい。

フランス

フランスでは Afssaps と呼ばれる国家主導の義務的な輸血副作用報告システムがかなり費用をかけて導入されている。副作用の報告率は約 0.3% であり、日本に比べるとかなり高い。あまりにも情報量が多いと、集めた情報が適切に分析されているかどうか問題になることもあり、この点に関しては注意が必要と考えられる。2004 年からは e-fit と呼ばれる On line の報告システムが導

入されている。

オランダ

オランダでは TRIP (Transfusion Reactions in Patients) が 2003 年に始まった。現在は Online report を導入しつつあり、特徴としては TACO (輸血関連循環負荷)、New alloantibodies (新たな同種抗体出現) などのカテゴリーに関しても報告を求めている点である。重症例だけでなくすべての副作用を報告するようになってはいるが、副作用報告率は約 0.03% であり、日赤への報告とほぼ同じくらいである。血液製造業者である Sanquin Blood Banks と病院からの報告を定期的に集計するという形をとっており、今後、細胞移植や臓器移植に関する監視体制も構築していこうとしている。2006 年から On Line 報告を導入しており、現在進行中である。

アイルランド

アイルランドでは 1999 年から NHO (National Haemovigilance Office) がヘモビジランスを始めているが、報告率は 0.1% 程度である。イギリスの SHOT と似たシステムであるが、Hb の測定ミスによる不必要な輸血の報告、TACO の報告をさせているのが特徴的なところである。アイルランドでは 2003 年頃より輸血過誤の防止対策として、国レベルでニアミスプロジェクトを施行している。輸血の副作用として患者に起こる副作用より、何らかの過誤による副反応がより問題となっている国々での新たな取り組みとして注目に値する。日本では病院レベルでの輸血過誤の防止に関しては、医療過誤の防止対策の一部として扱われることが多く、輸血の事例だけ抽出して取り上げるということがあまり行われておらず、このような報告例をもとに、病院での輸血療法委員会などを通して、活用していくことも輸血の安全性を高めるためには役立つかも知れない。

その他のヨーロッパ諸国でも EUD に基づいてそれぞれの国で整備が進められている状況である。

カナダ

カナダでは、全国的な TTISS (Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System) が 2001 年から始まっている。それ以前にもケベック州ではヘマケベックが独自に 1998 年よりヘモビジランスシステムを立ち上げている。また、輸血過誤の統計収集に関しては TESS (Transfusion Errors Surveillance System) というシステムで行っている。

アメリカ

アメリカでは FDA による薬剤関連死亡例の報告、MedWatch による副作用報告システムはあったが、血液製剤に特化した全国的なヘモビジランスシステムはこれまでなかった。しかし、EU 諸国の動きに反応するように国レベルでの監視体制を Biovigilance として、輸血医療、細胞移植、臓器移植など移植医療全般に広げて構築しようとしている。2009 年からは輸血による副作用と供血者の副作用に関して aaBB (アメリカ血液銀行協会)、CDC (Center for Disease Control and Prevention) が中心となってシステムを稼働しようとしている。2009 年 1 月からは 9 つの病院でパイロット的に始められ、他の参加できる施設にも呼びかけているようである。

ISBT (国際輸血学会) の動き

国際輸血学会ヘモビジランス部会では世界的に患者に起こる非感染性輸血副作用の国際比較のための基準を European Haemovigilance Network とともに作成しており、今年中には発表される予定である。

D. 考察

EU 諸国はもちろんのことアジア、オセ

アニア、南アメリカ、アフリカでも輸血医療のレベルが高い国々ではヘモビジランスシステムがすでに導入されており、それぞれの国により体制の違いはあるが、他の国のシステムを参考にしながら、自分の国にあったシステムを構築している状況である。世界的な動向に注意を払いながら、日本のシステムの良いところを世界の国々と共有し、今後もヘモビジランスで収集できたデータを有効に利用し輸血医療の安全性向上、供血者の安全性向上につなげていくよう、さらなる努力が必要である。

E. 研究発表

1) 学会、研究会発表

1. Okazaki H, Hashimoto S, Nakajima F, Tadokoro K: NT-pro BNP as a marker for differential diagnosis between TRALI and TACO. European Haemovigilance Seminar (Rome, Italy) (Feb/26/2009)
2. Okazaki H, Hashimoto S, Nakajima F, Tadokoro K: NT-pro BNP as a marker for differential diagnosis between TRALI and TACO. XIXth Regional Congress Eastern Mediterranean & Europe ISBT (Cairo, Egypt) (Mar/23/2009)
3. 岡崎 仁: シンポジウム 4 日本のヘモビジランスの新しい展開 世界のヘモビジランスと日本の今後. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会 (福岡) (平成 20 年 4 月 25 日)
4. 岡崎 仁: 教育講演 11 輸血のアレルギー (TRALI を中心として). 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京) (平成 20 年 11 月 28 日)
5. 岡崎 仁: 海外におけるヘモビジランス. 第 17 回赤十字血液シンポジウム (福岡) (平成 21 年 2 月 14 日)

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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

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
大坪寛子、浜口功、山口一成	ヘモビジランスシステムと輸血安全管理	臨床検査	52	157-161	2008
Otsubo H, Yamaguchi K	Current risks in blood Transfusion in Japan	Jpn. J. Infect. Dis.	61	427-433	2008

ヘモビジランスシステムと輸血安全管理

大坪寛子¹⁾/浜口 功²⁾/山口一成³⁾

(SUMMARY) 輸血の安全性をさらに高いレベルにまで引き上げるために、輸血血液および血液製剤による副作用の一貫した監視体制が構築されることが急務である。とくに全国の医療機関よりあまねく情報を収集し、統一した報告基準で解析を行う全国網羅のサーベイランスシステムの構築を行い、ヘモビジランスの強化を図っていくべきであろう。日本におけるこれまでの取組みと今後の改善点・将来構想について概説する。〔臨床検査 52:157-161, 2008〕

(KEYWORDS) ヘモビジランス, 輸血副作用, AFSSAPS(フランス血液局), SHOT, 日本赤十字社, 感染症研究所

ヘモビジランス(輸血の安全監視体制)とは

輸血副作用には、発熱、悪寒、蕁麻疹などの症状のみで軽症に終始するものから、ABO型不適合輸血、輸血後GVHD(graft-versus-host disease: 移植片対宿主病)、TRALI(transfusion-related acute lung injury; 輸血関連急性肺疾患)など症状、検査所見などから総合的に診断される致命的なもの、さらには感染症、同種抗体産生など症状としては出現しないものの、一定期間後検査所見として検出されるものまで種々のものが含まれる。近年、日本赤十字社が集計した、これら重篤な輸血副作用の情報は以下の通りである。2003(平成15)年の報告件数は1,332件で発生頻度

は0.024%である。内訳は、蕁麻疹等554件、発熱反応219件、その他の非溶血様副作用63件、血圧低下39件、呼吸困難93件、溶血様副作用25件、アナフィラキシー様反応149件、アナフィラキシー様ショック187件、GVHD(確定例)0件、その他3件となっている¹⁾。

このように、日本赤十字社の副作用報告をみると、いわゆる軽度の症状の非溶血性の免疫学的副作用がその大部分であることがわかる。一部の致命的な副作用の場合も、発症の発端は輸血後早期にベッドサイドで観察される受血者の症状に他ならない。すなわち、輸血副作用を速やかに、見逃すことなく把握するには患者の症状をいち早く観察することが必須条件となる。

日本赤十字社がこれまでに行っている輸血の副作用に関する情報の収集の作業は、輸血の安全監視体制(ヘモビジランス: haemovigilance)と定義されている。すなわち“献血者の選択から患者の追跡調査に至るまでの輸血の全過程を前向きに監視することによって、有害および未知の事象を検出し、その原因を分析・評価し、必要な対応策を示しあるいは事前に警告を発する等によって有害事象の再発および被害の拡大を防ぐこと”である。

各国のヘモビジランス

HIV感染が問題となって以降、特にヨーロッパでは輸血・血液の安全性対策が図られ、血液安全監視体制(ヘモビジランス)が国レベルで確立さ

1) OHTSUBO Hiroko 国立感染症研究所血液・安全性研究部・研究員

2) HAMAGUCHI Isao 同・室長

3) YAMAGUCHI Kazunari 同・部長

れ、機能している²⁾。とくに、フランスでは1986年に提唱され、1995年にEC評議会において、加盟各国がヘモビジランスシステムを構築するよう決議された。これを受けて加盟各国はその取り組みを開始した。1998年には、EU 15か国にスイスとノルウェーを加えて「ヨーロッパヘモビジランスネットワーク」が結成されている。EU加盟国の3分の2では、国が血液事業の責任主体とされており、ヘモビジランスも国のイニシアチブの下で運営されている。国あるいは赤十字を問わず、国内を一元的に管理した安全監視体制をもつ国として、フランス、イギリス、およびアイルランドなどが挙げられるが、ヘモビジランスにおいて取り扱われる報告は軽微なものから重篤なものまですべての有害事象とする国もあれば、死亡・重篤例のみあるいは感染症のみとする国もあり、様々である。

1. フランス

フランスは、世界に先駆けて1992年にヘモビジランスの実施に向けてその定義および概念を規定した²⁾。1993年にはその全国的実施を法律で定めており、翌年から実施されている。フランスの基本方針は、有害事象を単に検出するだけではなく、それが国の保健医療のなかでもつ意味を理解できるように疫学的に評価することにある。このため、医療機関と血液センターとを問わず、すべての有害事象を報告することを法律で義務付けている。有害事象症例は、ヘモビジランスコーディネーターおよび各医療機関などに配置されたヘモビジランス担当者を通して、当該医療機関および血液センターの連携のもとにその原因が調査されフランス血液局(AFSSAPS)に報告される。AFSSAPSはこれらの情報を管理し、その調査・研究に必要な対応を取るとともに、結果を学会誌や年報等で公表している。2004年の報告によると、輸血血液の年間供給数約255万中、有害事象の報告数は7,557件であった。このうち、輸血との関連が否定できないものが75%を占めている。また、全報告のうち、軽症例(grade 1)が75%、長期療養が必要なgrade 2が20%、生命の危険があったgrade 3が0.03%、死亡例(grade 4)が0.004%と報告している³⁾。

2. イギリス

イギリスは1994年からヘモビジランスシステムの構築を準備し、ECの決議を受けて1996年から実施している。フランスとは対照的に、有害事象の報告は医療機関や血液センターから自発的に、かつ匿名で特別なルートを通してなされており、後に訴追されることがないように配慮されている。また、イギリスの基本方針は、実際に輸血の現場で起きている有害事象のプロフィールを把握することであり、人為的過誤の防止を安全監視の第一目標に掲げている。したがって、疫学的評価を旨とするのではない。イギリスにおけるヘモビジランスシステムは、SHOT (serious hazards of transfusion) と呼ばれ、国立臨床病理学者協会 (Royal College of Pathologist) の下で運営されている。2005年は全403病院がSHOTに参加しており、609件の有害事象が報告された。このうち、IBCT (incorrect blood/component transfused: ABO型不適合輸血)79.6%、ATR (acute transfusion reaction: 急性輸血反応) 11.1%、DTR (delayed transfusion reaction: 遅発性輸血反応) 0.05%、TRALI 0.04%、TTI (transfusion transmitted infection, including bacterial contamination: 輸血感染症)0.005%、PTP (post-transfusion purpura: 輸血後紫斑)0.003%、TA-GVHD (transfusion-associated-GVHD: 輸血関連GVHD)0%であった⁴⁾。

このように、先進国のヘモビジランスとして最も大規模、充実したものとして、フランスのシステムがあり、またイギリスのSHOTは、重症の副作用に限って集計している。さらに、近年フランスとイギリスの両者を目指すアイルランドのシステムが注目されている。

日本のヘモビジランス

日本においては、1993年に、日本赤十字社が全国一律の医薬情報システムを組織し、副作用・感染症情報の収集を開始した。日赤では、医療機関から報告される「副作用・感染症報告」、献血後に献血者または検査データから得られた安全性に関する情報に基づく「献血者発の遡及調査」、製品または原料に由来する感染症に関する論文な

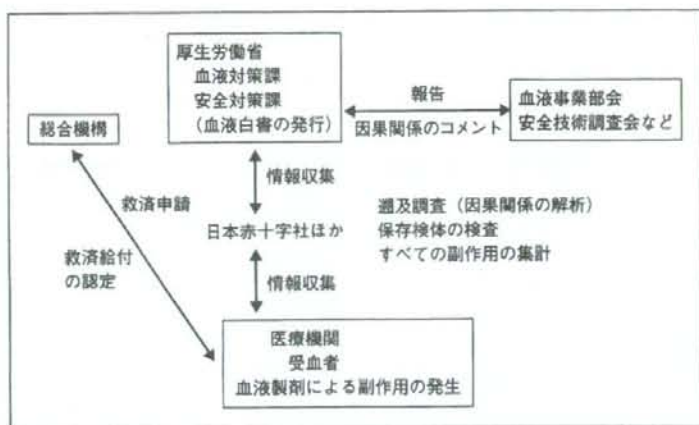


図1 日本のヘモビジランス(血液安全監視体制)の概要

どから得られた知見の評価に基づく「感染症定期報告」および、海外措置情報や研究報告に関する情報に基づく「海外措置・研究報告」などを対象にしている(図1)。1993年に収集された輸血副作用に関する症例数は228件であったが、2005年には1,882件を数えるまでになった。また、これまで約10年間の安全監視活動における最も大きな成果は、輸血後GVHD対策であろう。輸血後GVHDに対しては、1990年の全国調査を皮切りに毎年のように情報提供を行って医療機関の注意を喚起しつつ、かつ一方ではその予防策として輸血血液の放射線照射を進められた。2000年以降現在まで、輸血後GVHDは報告されておらず、わが国において輸血後GVHDは激減した。また、輸血感染症対策については、1996年に輸血血液の検体の保管を開始し、同時にHBV、HCV、HIVが核酸増幅検査が開始され、それ以降HCVおよびHIVの輸血感染も激減した。HBVについては年間数例の輸血感染を認めるが、その検証を可能としたのは検体の保管と核酸増幅検査である。これらの事実、日赤の安全監視体制が成果を上げていることを示すものである。

こうした現状を踏まえて、平成15年度、第6回血液事業部会安全技術調査会〔2004(平成16)年3月8日〕で、輸血医療の安全性確保に関する総合対策として、「日赤と国と医療機関が連携して、ヘモビジランス体制を構築することを検討すべき時期に来ているのではないか」との意見が出されている。

日本のヘモビジランスの改善点

このように日本赤十字社の輸血副作用に関する集計が一定の成果を上げてきたが、さらに日本におけるヘモビジランスの体制をおしすすめる必要がある。その理由として、副作用に関する情報は基本的には医療施設の自主申告であり、重症例に偏りがちである。2005年の日赤血液センターへの副作用報告は約1,882件であるが、実態はその10倍〔20,000件、輸血件数(100万)の2%前後〕であると推定されている⁹⁾。また、いまだに院内採血が行われており、輸血後GVHDの発生の危険性が指摘されているが、今の日赤血液センターのヘモビジランス体制では副作用報告として上がってこない。

重症の副作用症例の詳しい情報解析およびその対策の必要性は論をまたないが、軽症の副作用報告の適切な積み重ねも重要である。平成16~18年度、厚生労働科学研究費補助金、レギュラトリーサイエンス研究事業で実施された高本滋教授らの免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究は示唆にとんでいる⁹⁾。平成16年度、17年度の2年間において、特定5施設におけるMAP、FFP、PCの使用単位数、および輸血副作用について調査を行った。輸血副作用として溶血性副作用が1件認められたが、その他は、ほとんどが発熱、蕁麻疹、搔痒感などの軽症の免疫学的

表1 高本班で作成された輸血副作用症状の基準項目

1) 発熱(℃) ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, 輸血前値から $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 以上上昇)	9) 腹痛・胸痛・腰背部痛
2) 悪寒・戦慄	10) 血圧低下 (収縮期血圧 ≥ 30 mmHgの低下)
3) 熱感・ほてり	11) 意識障害
4) 掻痒感・かゆみ	12) 血尿(ヘモグロビン尿)
5) 発熱・顔面紅潮	13) 動悸・頻脈 (成人: 100回/分以上)
6) 発疹・蕁麻疹	14) 頭重感・頭痛
7) 呼吸困難 (チアノーゼ, 喘息等)	15) 血管痛
8) 嘔気・嘔吐	16) その他
上記症状の初発時間(輸血開始後 分)	

免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究
平成18年度報告書(主任:高本滋)より抜粋

副作用であることが判明した。さらに、この間に導入が図られた保存前白血球除去と輸血副作用の関連を解析したところ、保存前白血球除去は発熱などの低頻度副作用には有効なもの、蕁麻疹など高頻度アレルギー反応には無効なため、全体として、副作用の軽減に至っていないのではないかとする結論を導きだしている。このことは、輸血の副作用についての情報の集積は、単に有害および未知の事象についての分析・評価のみならず、安全性向上をめざして導入された保存前白血球除去がどの製剤でどの程度有効なのかという、評価のための貴重なデータにむすびつく可能性を示している。これらのことをふまえて、日本におけるヘモビジランスのさらなる充実を図っていくに

は、①輸血副作用の大部分を占める軽症の完全な把握を行う、②この際、各医療施設とも共通な認識のもとに副作用症状が統一された形で、情報の収集を図る、③インターネット上もしくは定期の刊行物として、輸血関連施設を含めて一般の多くの人を対象に情報の公開を行う、などが必要であろうと考える。例えば、輸血副作用症状の基準項目にしても、高本班で報告されているように、基準項目に診断項目は含めず、身体所見に限定し、観察者が簡便かつ容易に活用でき、各施設とも共通の認識のもとに副作用症状が統一された形で把握されることはとても有用であろう(表1)。

日本の“ヘモビジランス”将来構想

輸血副作用の大部分が症状のみの軽症にとどまること、さらに重症例でも必ず初発症状を呈することを考慮に入れると、軽症の輸血副作用の把握の意義は大きい。輸血副作用には輸血感染症と免疫学的輸血副作用とがあるが、その両方を総合的に統括、把握する必要がある。全国的なサーベイランス形成のためには、各医療機関の輸血療法委員会および都道府県合同輸血療法委員会、日本赤十字社、学会などの連携が不可欠である。非溶血性副作用などの輸血副作用の初発症状にも焦点をあてた、ヘモビジランス機能を医療機関、日赤血

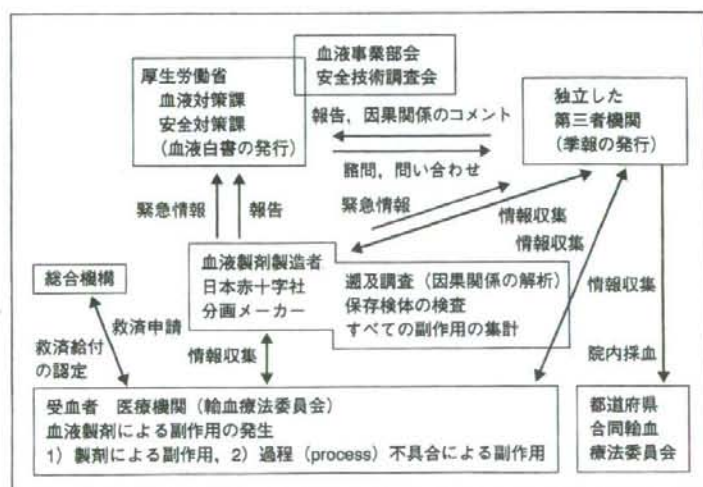


図2 日本の“ヘモビジランス”将来構想

液センターから独立した第三の組織が担い、これまで重症のサーベイを行ってきた日本赤十字社の事業を補完する形が望ましいと考える(図2)。

具体的なイメージとしては以下の通りである。輸血副作用症状の基準項目の作成を日本輸血・細胞治療学会が中心となって行い、実際の副作用事項の報告は各医療機関の限られた管理者によって、インターネットを利用した集計を行う。データの収集のやり方などを具体的に各医療機関に示し、医療機関間でのばらつきをなくす。また報告はリアルタイムではなく、一定期間内で集計してネット上、もしくは定期的に刊行物として報告する。したがって情報提供者にも、集計した情報のフィードバックを行うこととなる。当座の情報収集の主眼はトレンド解析であり、一定期間ごとまたは製剤ごとの非溶血性副作用を中心に情報の解析を行う。

現在、輸血にかかわる有害事象は一国内にとどまらず、どの国においても起こりうることであり、各国とも有害事象に対する共通の認識をもととして、国際輸血学会のヘモビジランスワーキンググループなどを通して、日本でのヘモビジランスに関する情報が、各国と相互交換が行われ、国際協調が緊密になされる必要がある。

まとめ

2003(平成15)年に「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が制定され、国家レベルで血液製剤の安全性確保および安定供給、適正使用が実際に動き始めている。輸血の安全性をさらに高いレベルにまで引き上げるためにも、輸血血液および血液製剤による副作用の一貫した監視体制が構築されることが急務である。とくに全国の医療機関よりあまねく情報を収集し、統一した報告基準で解析を行う全国網羅のサーベイランスシステムの構築を行い、ヘモビジランスの強化を図っていくべきであろう。解析・評価された情報を医療機関などへフィードバックすることにより医療の安全への寄与に資する。このような一連の監視システムの充実を今後目指すべきである。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局血液対策課、平成17年度血液事業報告、2005
- 2) 田山達也：世界のヘモビジランス事情。血液製剤調査機構だより 71：6-9, 2004
- 3) SHOT Annual Report, pp 17-18, 2005
- 4) France-Haemovigilance Annual Reprt, pp 2-3, 2004
- 5) 高本滋：免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 平成18年度報告書、2007

MEDICAL BOOK INFORMATION ————— 医学書院

メディカルポケットカード プライマリケア

徳田安春・岸本暢将・森 雅紀

●カード21枚 2007年
定価3,360円(本体3,200円+税5%)
ISBN978-4-260-00291-2

診察室や病棟で常に携帯しておきたい臨床情報を、白衣のポケットに収まるサイズのカードに凝縮。「小児」「感染症」「外来」「消化器系」といったテーマごとに、検査項目・基準値や頻用薬の早見表など、必要にして十分な情報をコンパクトにまとめた。20のテーマの中から研修中の科目により、そのときどきで携行するカードを選べるのも便利。定期や出産予定日早見スケールなど、余白にも機能を満載した、研修医必携の21枚。

Invited Review

Current Risks in Blood Transfusion in Japan

Hiroko Otsubo and Kazunari Yamaguchi*

Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 208-0011, Japan

(Received August 26, 2008)

CONTENTS:

- 1. Introduction
- 2. History of transfusion medicine in Japan
- 3. Current risks in transfusion
 - 3-1. Transfusion-transmitted infectious diseases
 - 3-1-1. HBV
 - 3-1-2. HCV
 - 3-1-3. HIV
 - 3-1-4. HTLV-I
 - 3-1-5. Bacteria
 - 3-1-6. Prion and other emerging pathogens
 - 3-2. Non-infectious reactions
 - 3-2-1. Hemolytic reactions
 - 3-2-2. Non-hemolytic reaction
 - 3-2-3. TA-GVHD
 - 3-2-4. TRALI
- 4. Traceability of causal relationship between blood components and incidents by JRC
- 5. Detection strategy versus pathogen reduction for transmitted diseases
- 6. Hemovigilance
- 7. Conclusion

SUMMARY: Over the past decades, the incidence of transfusion-transmitted diseases has been dramatically reduced. These reductions have been due to a multifocal approach to the collection, processing, and release of blood components. The estimated risks of transfusion-transmitted hepatitis viruses are now extremely small, but the possibility of infections with emerging pathogens always exists because preventive measures may not be available for all cases. Thus, some patients may be harmed before preventive measures are introduced. Beside transfusion-transmitted infections (TTI), unsolved residual risks such as transfusion-related acute lung injury or incompatible blood components transfusion still exist as major concerns. Continuous efforts toward research on and the prevention of adverse reaction-related blood components must be made to ensure blood safety. The purpose of this article is to introduce the concept of the current risks of transfusion including TTI, review the preventive measures already implemented, and discuss future visions for transfusion safety in Japan.

1. Introduction

Transfusion safety is of the utmost concern, and much effort has been expended on measures to reduce the risk of transfusion-transmitted infectious agents. Since the onset of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, effective screening tests have been implemented. Moreover, a multifocal approach to the collection, processing, and release of blood components has been added, and as a result remarkable improvements have been made in blood safety. However, the current strategy could not eliminate all transfusion-transmitted infectious agents, i.e., not only known pathogens but also unknown new agents, and some patients may be harmed before preventive measures are introduced. In Japan, the Japanese Red Cross (JRC), the sole provider of labile blood components in Japan, is responsible for blood products in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law and has made much effort to improve blood safety.

Blood donors should answer many questions about their medical history and their risk factors. Their blood samples should be screened for indicators of infections such as syphilis, parvovirus B19, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), HIV types 1 and 2, and human T-cell lymphotropic virus (HTLV) types I and II. Blood is further tested for cytomegalovirus (CMV) antibody (Ab) before transfusion into patients who are at high risk for CMV disease. Similarly, hepatitis E virus (HEV) is screened as a trial in the Hokkaido district. Even though multifocal approaches to blood safety have been introduced in Japan, unresolved residual risks still exist. These include not only transfusion-transmitted infections (TTI) but also immunological adverse reactions such as transfusion-related acute lung injury (TRALI) and some allergic reactions. For the time being, transfusion components are derived from human blood; therefore, a "zero risk" blood transfusion is never possible. However, it is clear that the application of safety measures and a credible surveillance system which identifies the current transfusion risks will enable transfusion therapy to be safe. A continuous effort toward the research and prevention of adverse reaction-related blood components should be made.

The purpose of this article is to demonstrate the current transfusion risks, describe various approaches that have been implemented for blood safety, and discuss future visions about transfusion medicine in Japan.

*Corresponding author: Mailing address: Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Gakuen 4-7-1, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan. Tel: +81-42-561-0771, Fax: +81-42-561-9722, E-mail: kyuma@nih.go.jp

This article is an Invited Review based on a lecture presented at the 18th Symposium of the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, 21 May 2008.

2. History of transfusion medicine in Japan

The first transfusion experience in Japan was reported in 1918. Since then, most of the blood components derived from sold blood have been transfused. In 1964, a law came into effect and new JRC statutes were established. At the same time, the Cabinet made a decision that all blood components should be derived from donations, instead of blood sales, and all blood components have been supplied through donated blood since 1969. In 1972, the screening of hepatitis B surface antigen (HBsAg) was begun. The HTLV-I Ab test was added in 1986. In the same year, JRC also began to screen for HIV Abs as a measure to avoid an HIV epidemic.

In 1989, screening strategies for hepatitis B core antibody (HBcAb) and HCVAb were added. JRC established a hemovigilance system in their society and began to collect information on transfusion-related complications including TTI on a voluntary basis in 1993. As a part of the look-back system, JRC began to store 6-ml frozen repository samples from all blood donations in 1996 (1). Since 1999, nucleic acid amplification tests (NAT) for HBV, HCV, and HIV for labile blood products were introduced, and the pool size of NAT was reduced from 500 to 50 the following year (2,3). Since 2004, the pool size of NAT has been reduced from 50 to 20.

In order to investigate the causal relationship between blood components and incidents after transfusion, a look-back system regarding TTI was started nationwide in 2003, and the following year, 6-month-quarantine storage for fresh frozen plasma (FFP) was achieved. In 2005, pre-storage leukocyte-reduction for apheresis-derived platelets was started, and 2 years later, this approach was adapted for all labile blood components. In order to reduce the risk of bacterial contamination, diversion of initial blood flow was adopted in 2006.

Since 2005, people with a history of travel to some European countries, especially England, where bovine spongiform encephalopathy (BSE) is epidemic have been rejected as blood donors.

As noted above, more and more new technologies and/or additional interventions have been adopted over time to achieve the goal of "zero risk."

3. Current risks in transfusion

3-1. Transfusion-transmitted infectious diseases

3-1-1. HBV

Repository samples from all donors, which have been stored since 1996, made it easy to analyze the causal relationship between blood components and recipients. At present, approximately more than 10 cases per year are reported (4) in spite of various approaches to prevent transmission. The NAT-window period (5,6) and low titer of HBV DNA, which cannot be detected in occult HBV-carrier donors, are considered to be the main reasons for this (7-12). A JRC look-back survey reported that the risk of HBV infection caused by blood components from occult HBV carriers with low anti-HBc titers is more than 10-fold lower than the risk caused by donors in the NAT-window periods (6).

According to the JRC reports, it is estimated that the risks of HBV transmission range from 1 in 340,000 bags to 1 in 450,000 bags in Japan (13,14). Satake et al. estimated that the total number of HBV-TTI cases is 17 to 20 per year (1/0.27-0.32 million donations) in Japan out of 5.4 million annual blood donations. This implies that approximately 85% of

the HBV infections are caused by donors in the NAT-window period (6).

3-1-2. HCV

Before the implementation of NAT screening, many suspected cases were reported every year. However, during the past few years, one case has been reported every year. The current rate of post-transfusion HCV infection from the donor is estimated to be 1 in 22 million donors, which corresponds to the risk of screening a test-negative, -individual-NAT-positive blood transfusion (13,14).

3-1-3. HIV

One case of HIV transmission due to whole blood transfusion was reported in 1997. Two cases of infected FFP and erythrocytes from the same donor also were reported in 1999. After the implementation of NAT, only one case of FFP-related HIV was reported in 2003. Therefore the risk of transmission is very low, estimated to be 1 in 11 million donors (13,14). However, the number of HIV-infected people in the population has been increasing in Japan. Also, the number of blood donors in which HIV is detected positively has been increasing gradually and finally exceeded 100 people per year in 2007 (Fig. 1) (15).

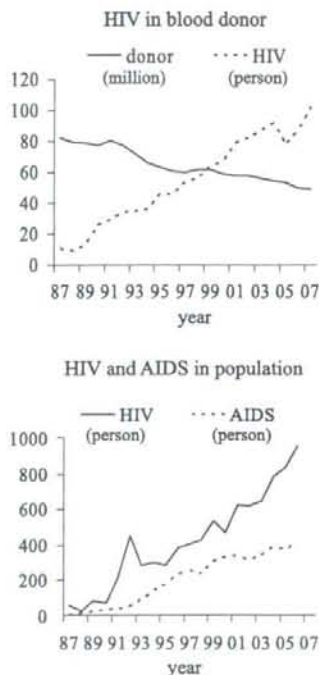


Fig. 1. Trends of the HIV infected rate in population and donation in Japan.

3-1-4. HTLV-I

HTLV-I, the first human retrovirus discovered, is well known as an etiologic pathogen of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and other associated diseases. It has been shown to have high seroprevalence in some endemic areas, especially Southwest Japan, the Caribbean islands, and parts of Africa. Its major routes of transmission are considered to be blood transfusion, breast milk feeding and sexual contact (16,17).