

Question 2

The optimal use of blood products in hospitals planned as part of the haemovigilance system in Poland.

The blood transfusion service (BTS) in Poland is a public system, based on 21 RBTCs, one Military Blood Transfusion Center and one Blood Transfusion Center of the Ministry of Internal Affairs. The National Center for Transfusion Medicine in co-operation with the Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw is responsible for the activity of BTS. The Institute of Hematology and Transfusion Medicine is the supervising authority, which, among others, is responsible for the haemovigilance system, because it receives reports of adverse reactions, post-transfusion complications and 'near-miss' events from the RBTCs and from hospitals as well as supervises immunological, viral, bacterial as well as TRALI reactions and supports the RBTCs with the laboratory diagnosis of certain types of adverse reactions.

There are 794 hospitals in our country that perform blood transfusions, and in 315 of them, there are hospital transfusion committees; in smaller hospitals, this activity is supervised by a doctor responsible for blood management. The task of the blood transfusion committee or officer/doctor responsible for blood management is, among others, to review indications for transfusion, to analyse the usage of blood and blood components, to evaluate transfusion methodology, post-transfusion complications, 'near-miss' events and to prepare internal training programmes for doctors and nurses as well as to participate in planning the supply of blood and blood components. The personnel should be periodically trained to perform these tasks in accordance with the constantly modernized methods of transfusion practice.

Our aim is the further strengthening of the Polish haemovigilance system, which should be more developed and elaborated. The number of reports of adverse events and reactions is relatively low, taking into account the number of blood components transfused, which is about 1.5 million per year.

We plan to fulfill this task by implementing a modern IT system to link hospitals with regional centres for automatic data transfer of orders for blood components, confirmations of transfusions completed as well as reports of adverse transfusion events and reactions. Such efficient system will ensure a step by step follow-up of blood donation from the moment of donor registration, through testing, blood collection, processing, distribution to hospitals and patients.

A strong tool of quality system and optimal blood use as part of haemovigilance is internal audits that can help to verify the compliance with all the current legislation and guidelines and to prepare for external audits and national inspections. Internal audits can be carried out by people

working in the very institution or by an external organization and are intended for self-improvement purposes. Internal audits must be objective, impartial and independent, as well as focused on the main subjects related to quality and haemovigilance, namely statistic treatment and corrective and preventive measures related to non-conformities, errors and near-misses.

Education and training related to the diagnosis and treatment of all adverse events and reactions should be carried out in all RBTCs and in all hospital wards, and technical material related to these subjects should be distributed among different professionals. This is the first step in a haemovigilance system. One of the crucial aspects is to stress the importance of blood transfusion on every hospital ward, to improve supervision and control as well as to create opportunities for analysing the use of blood and blood components.

To facilitate the relationship between institutions with the aim of strengthening haemovigilance, it is advisable and important to organize and perform regular meetings with professionals from RBTCs, blood banks and hospitals during which clinical practice should be presented to emphasize the significance of 'minimal things' such as errors, near-misses, registers, reports, in the everyday transfusion practice.

M. Letowska, A. Rosiek, J. Antoniewicz-Papis & E. Lachert
Institute of Hematology and Transfusion Medicine
Indira Gandhi 14, 02-776 Warsaw, Poland
E-mails: letowska@ihit.waw.pl;
arosiek@ihit.waw.pl;
jpapis@ihit.waw.pl;
lachert@ihit.waw.pl

M. B. C. Koh & R. Alcantara

Question 1

The Singapore National Haemovigilance Program officially started in 2003 as a voluntary reporting system composed of four hospitals, and by 2004, all hospitals administering blood transfusions participated in the programme. It continues to be run today as a voluntary, non-punitive programme.

Although there are hospital transfusion committees (HTC) in the hospitals, there is no mandatory blood transfusion utilization audit or review required in individual hospitals. Nonetheless, as part of good clinical practice, such audits on blood utilization are carried out. In Singapore, we have a centralized transfusion service, and the requesting doctor is referred to transfusion medicine doctors and consultants to discuss various transfusion indications. There is

also usually input for massive transfusion. This can in some ways be considered as a concurrent review for the optimal use of blood products. Prospective and retrospective audits of different blood component usage are also carried out from the available data. An ongoing study is the inappropriate use of FFP and cryoprecipitate.

Institutions that administer blood transfusions should have procedures and processes in place to monitor and discourage the wastage and inappropriate use of blood products. This is integral to good clinical practice. Transfusion practice should be audited to comply with regulatory and quality standards. Although the decision to transfuse is mostly based on clinical judgment and findings, there is now a vast body of literature on guidelines and thresholds for transfusion of each of the relevant blood components. Inappropriate, unnecessary and non-evidence-based decisions to transfuse may result in more harm than benefit to a patient. Although traditionally not looked upon as a 'classical' transfusion error, this inappropriate usage of blood may actually be the largest source of preventable error that would benefit from further systematic scrutiny.

An important step to achieve this is the establishment of national or regional evidence-based clinical guidelines for blood transfusion. This is currently in the process of being published in Singapore, and the multi-disciplinary panel consists of haematologists, transfusion medicine consultants and end users such as surgeons, interventional radiologists and gynaecologists.

Question 2

One of our immediate short-term goals is to discuss with the HTC on implementing a blood transfusion utilization review or audit with a designated staff (haemovigilance officer or clinical nurse practitioner) assigned in each hospital. A summary of the audit findings and other pertinent findings will be forwarded to the Singapore National Haemovigilance Program for collation and analysis.

The other advantage of a centrally organized system such as in Singapore is the ability to review national usage and across individual hospitals. This is already currently being performed. In addition, for certain blood products such as platelets and cryoprecipitate, prior approval is required from one of the transfusion medicine doctors. Therefore, usage data and clinical conditions for the usage are also available.

M. B. C. Koh & R. Alcantara
Blood Services Group
Health Sciences Authority
11 Outram Road
Singapore 169078
Singapore
E-mail: mickey_koh@hsa.gov.sg

M. Corral Alonso & E. Muñiz-Díaz

Question 1

Officially, Spain has had a state haemovigilance system since 2004. This state system has been made possible following the creation of 17 haemovigilance systems for each of the 17 autonomous communities that, from the administrative point of view, comprise the Spanish state. Central government has transferred the competences for health to the respective governments of these autonomous regions, which are responsible for managing all health-related matters, including blood transfusion and, therefore, haemovigilance. The Spanish Ministry of Health continues its role as the highest competent authority, produces an annual report that includes the notifications provided by the autonomous communities and passes on such information to the European Commission as the latter requests from it.

The optimal use of blood components is not incorporated into the haemovigilance system of the autonomous communities. Nevertheless, some hospitals in Spain are already working on this matter, especially the hospital services with the greatest activity in the field of transfusion. Daily vigilance of adequate use is the responsibility of the professional who heads the hospital transfusion service, and the transfusion committee usually regularly assesses this activity to analyse possible deviations and to implement the appropriate corrective measures.

The Spanish example demonstrates that it is not essential to incorporate the matter of optimum use into the haemovigilance system. Once again, the professionals in charge of transfusion within the hospital have begun to address the matter of optimal use before putting in train any initiative for including optimal use in the haemovigilance system or, simply, of co-ordinating this personal effort through a programme with similar characteristics to that of haemovigilance. To date, no official initiative has been instigated in this sense, but should this come about, it will be necessary once again to rely on the opinion and good will of the different autonomic regions.

Given that the European Haemovigilance Network (EHN), now called the International Haemovigilance Network (IHN), during its tenth meeting, in Frankfurt (Germany), adopted optimal use as a new objective for discussion at its annual meetings, with the aim of encouraging the development of this subject in the member countries, in the hope that many of these countries will follow the example and finally adopt the same strategy. In more than 15 years that have passed since the creation of the first haemovigilance system, all the countries of the European Community have their own system of haemovigilance, albeit at different stages of development. With respect to this, the incorporation of optimal use into the haemovigilance

system represents a coherent decision that is aligned with the objective of improving the quality and security of blood transfusion.

Question 2

Because there is currently no official initiative for incorporating optimal use in the haemovigilance system, the answer to this question represents the opinion solely of the undersigned. The management of optimal use of the haemovigilance system could and should benefit from the structure of the system itself, from its circuits and especially from its mode of function. Thus, it is fundamental to begin working on the basis of a 'Common Guide to the Optimal Use of Blood Components', with some agreed quality indicators that will enable an objective analysis of the situation. It will probably be necessary to draw up some notification forms on which participants can periodically fill in the data relating to optimal use. These forms will be the object of an overall assessment for the production of an annual report on optimal use in each country, which will necessarily be accompanied by the recommendations or corrective measures that are advisable given the data. A regular audit would help to corroborate whether the information provided by the participants accords with the indications compiled in the guides.

Without doubt, the figure of the 'haemovigilance officer' could ensure the rapid incorporation of the subject in all transfusion centres and the high level of commitment that this matter demands and deserves. In the case of Spain, few transfusion centres have such a member of staff, and it is foreseeable that the task will continue to be the responsibility of the person in charge of the hospital transfusion service.

In summary, the strategy of incorporating optimal use into the haemovigilance system could promote advances in a matter that demands consensus, common criteria, analysis and corrective measures whose efficiency needs to be periodically evaluated.

M. Corral Alonso
Blood Transfusion Service
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca, Spain

E. Muñoz-Díaz
Immunohaematology Department
Banc de Sang i Teixits
Barcelona, Spain
European delegate representing the Spanish
Ministry of Health for haemovigilance issues
E-mail: emuniz@bstcat.net

11

ヘモビジランス(血液安全監視体制)とは

はまぐち いさお
浜口 功*

はじめに

ヘモビジランス(haemovigilance:血液安全監視体制)はもともとファーマコビジランス(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。ヘモビジランスで取り扱う血液製剤は原料がヒトの血液であり、ウイルスの安全性の観点からも、特段の注意を払う必要がある。また輸血を受ける側だけでなく、血液を提供する供血者側の安全性、特に採血の際の問題まで含めた監視体制が必要になる。さらには輸血用バッグなど、血液本体以外の品質保持にかか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。

このように、採血から輸血までの一連の過程を監視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。すなわちヘモビジランス(血液安全監視体制)は“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などによって有害事象の再発および被害の拡大を防ぐこと”と定義できる。

■ 海外の状況

ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus, HIV)感染症の発見以降、特にヨーロッパでは輸血・血液の安全性対策が図られ、ヘモビジランスが国レベルで確立され、機能している¹⁾。特に、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。フランス、イギリスを始め、多くの国で、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が確立されつつある。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さまざまである。

次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、例を挙げて紹介したい。

1. 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。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、疫学的評価を目指すものではない。

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。また毎年の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を図ることができるかを“Key message and recommendation”という形で、輸血にかかわるすべての関係者向けに発信している。

2. 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年にはその全国の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下にその原因が調査され、フランス血液局(Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 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などで公表している。副作用の報告率は約0.3%であり、わが国に比べるとかなり高い。2004年からは“e-fit”と呼ばれるオンラインによる報告システムが導入されている。

3. 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。特に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、なん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。

4. アメリカ

アメリカではEU諸国のヘモビジランスの動きに反応する形で国レベルでの監視体制を輸血医療、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アメリカ血液銀行協会(American Association of Blood Banks, aaBB)、ならびにアメリカ疾病予防管理センター(Center for Disease Control and Prevention, CDC)が中心となってシステムを稼働しようとしている。

このように、EU諸国はもちろんのこと、そのほかの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既に導入されている。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、各国で自分の国にあったシステムを構築している状況である。

■ わが国のヘモビジランス

わが国においては、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。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、2007年には1,651件を数えるまでになった²⁾。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、輸血後移植片対宿主病(graft versus host disease, 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が進められた。2000年以降現在まで、輸血後GVHDは報告されておらず、わが国における輸血後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B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus, HCV)、HIVを対象とした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。これらの事実は、日本赤十字社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、2003年度、第6回血液事業部会安全技術調査会(2004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るべき時期に来ているのではないかと”との意見が出されている。

これまで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、今後わが国におけるヘモビジランスの体制をさらに完備する必要がある。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(100万件)の2%前後)であると推定されている。また、いまだに院内採血が行われており、輸血後GVHDが発生していること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いない。

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ことが、2004~2006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、高本班「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」で示された³⁾。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、安全性向上を目指した評価のための貴重なデータに結びつく可能性を示している。

これらのことを踏まえて、わが国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、以下の点が必要であろうと考える。

- ①輸血副作用の大部分を占める軽症の把握を行う。
- 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。

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、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。さらには、世界的な動向に注意を払いながら、わ

が国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。

文 献

- 1) 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 No 71：6-9, 2004
- 2) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：平成 20 年度液事業報告, 2008
- 3) 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

(* 国立感染症研究所血液・安全性研究部
 ☎208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1)

髄液中のアポリポ蛋白 E の臨床的意義

やまうちかずよし
 山内一由*

■ 髄液中に存在する中枢神経組織由来のアポリポ蛋白 E

1. アポリポ蛋白 E とは

アポリポ蛋白(アポ)E は 299 個のアミノ酸からなる分子量約 34 kDa の糖蛋白であり、低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL)リセプターあるいは LDL リセプター関連蛋白(LDL receptor related protein)のリガンド蛋白として脂質の輸送および細胞内への取り込みといった機能を担っている¹⁾。一般的に、アポ E には独立した対立遺伝子($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$)によってコードされるアポ E2(Cys¹¹², Cys¹⁵⁸), アポ E3(Cys¹¹², Arg¹⁵⁸), アポ E4(Arg¹¹², Arg¹⁵⁸)の 3 種類のアイソフォームが存在し、それらの組み合わせによって、ホモ接合体 3 種類(アポ E2/E2, E3/E3, E4/E4), ヘテロ接合体 3 種類(アポ E2/E3, E2/E4, E3/E4), 計 6 種類の表現型(フェノタイプ)が存在する。

アポ E の主要な産生臓器は肝臓であるが、アストロサイトやグリア細胞をはじめとする脳神経組織でも豊富に産生され、髄液中の主要アポ蛋白として存在する²⁾。脳神経組織由来の髄液中のアポ E は体循環系のアポ E, すなわち、肝臓由来のアポ E と完全に独立しており脳血液関門(blood-brain barrier)を通過しない。このことは、肝臓移植後の患者で血中のアポ E フェノタイプはドナー型に変わったのに対し、髄液中

のアポ E のフェノタイプは移植前と変化していなかったという Linton ら³⁾の知見が裏付けている。

また、髄液中には主要なアポ蛋白の一つであるアポ B が存在しないことも特徴であり、そのことから、髄液中のアポ E は血中のアポ E と同様に脳神経組織における脂質代謝において LDL レセプターのリガンドとして機能していると考えられている。また、髄液中のアポ E は神経細胞の維持、修復などにも関与していること⁴⁾が知られているが、その機能は完全に明らかになっているわけではない。

2. 髄液中のアポ E の性状

アポ E は血中と同様に髄液中においてもリポ蛋白粒子として存在しており、ゲルろ過クロマトグラフィ法により血清高比重リポ蛋白(high density lipoprotein, HDL)と LDL の中間のサイズをもつ、アポ AI も含有するリン脂質に富む HDL₁ 様の粒子として検出される。アガロース電気泳動において、血清アポ E が pre- β と slow- α 位に泳動されるのに対し、髄液アポ E は fast- α 位に泳動されることから HDL₁ 様の粒子であることがわかる。

さらに、髄液中のリポ蛋白は超遠心法により、VLDL($d < 1.006$), HDL₂($d = 1.063 \sim 1.125$), HDL₃($d = 1.125 \sim 1.21$)それぞれに相当する比重に分離されるが、興味深いことに LDL に相当する比重($d = 1.006 \sim 1.063$)にはリポ蛋白は検出されない。これは血中で LDL 粒子を構成しているアポ B が髄液中には存在しない事実を反映した結果と考えられる。各リポ蛋白分画を電子顕微鏡下で観察すると、いずれも球状の粒子であり、血清リポ蛋白と同様に比重によるサイズの違いが認められるが、その差は血清リポ蛋白ほど大きくなく、また、サイズの異なる粒子が観察され、多様性に富んでいることがわかる。

髄液中のアポ E は、ウエスタンブロット解析上、基本的には血中のアポ E と同様にアイソフォームを反映したパターンを示すが、髄液に特有な性状もいくつか認められる。特に髄液中のアポ E では、アポ E モノマーより若干分子量の大きいシアル化されたアポ E と思われるバンドが多く検出される。実際、等電点電気泳動後のウエスタンブロット法で解析すると髄液中のアポ E は血清のアポ E に比べて高度にシアル化されていることが一目瞭然である⁵⁾。

■ 髄液中のアポ E の測定とその臨床的意義

1. 髄液中のアポ E の測定法

臨床的に髄液中のアポ E の測定法としては、酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)に基づく定量法⁶⁾と、常法に従って処理した

