

201034006A

厚生労働省科学研究費補助金

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

輸血副作用把握体制の確立
—特に免疫学的副作用の実態把握とその対応—

(H20-医薬-一般-009)

平成 22 年度報告書

研究代表者 高本 滋

(愛知医科大学医学部 輸血部)

平成 23 年 (2011 年) 3 月

正誤表

報告書に以下の誤りがありました。
内容を訂正し、深くお詫び申し上げます。

<中表紙1頁目>

【誤】

倉田 義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

【正】

倉田 義之 (四天王寺大学 人間福祉学科)

<中表紙2頁目>

【誤】

下平 滋隆 (北海道赤十字血液センター 研究部)

【正】

下平 滋隆 (信州大学医学部附属病院 輸血部)

<目次>

【誤】

分担研究報告

1. 免疫学的輸血副作用実態調査報告 (2008年～2010年)

倉田 義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

【正】

分担研究報告

1. 免疫学的輸血副作用実態調査報告 (2008年～2010年)

倉田 義之 (四天王寺大学 人間福祉学科)

厚生労働省科学研究費補助金

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

輸血副作用把握体制の確立

—特に免疫学的副作用の実態把握とその対応—

(H20－医薬－一般－009)

総括・分担研究報告書

研究組織

研究代表者

高本 滋 (愛知医科大学医学部 輸血部)

研究分担者

倉田義之 (大阪大学医学部附属病院 輸血部)

半田 誠 (慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法部)

岡崎 仁 (日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所)

平山文也 (日本赤十字社大阪府赤十字血液センター 研究部)

飯島毅彦 (杏林大学医学部 麻酔科)

研究協力者

- 加藤 栄 史 (愛知医科大学医学部 輸血部)
宇留間元昭 (愛知医科大学医学部 輸血部)
奥 山 美 樹 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)
藤 田 浩 (東京都立墨東病院 輸血科)
富 山 佳 昭 (大阪大学医学部付属病院 輸血部)
下 平 滋 隆 (北海道赤十字血液センター 研究部)
椿 和 央 (近畿大学医学部奈良病院 血液内科)
東 寛 (北海道赤十字血液センター 研究部)
上 村 知 恵 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
松 橋 博 子 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
渡 邊 直 英 (慶応義塾大学 輸血・細胞療法部)
柳 沢 龍 (信州大学医学部付属病院 輸血部)
橋 本 志 歩 (日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所)
内 川 誠 (東京都赤十字社血液センター)
高 橋 孝 喜 (東京大学医学部 輸血医学)
津 野 寛 和 (東京大学医学部 輸血医学)
堀 川 あ ゆ み (東京大学医学部 輸血医学)
石 川 治 (東京大学医学部 脳外科学)
河 崎 伸 (東京大学医学部 呼吸器内科学)
齋 藤 朗 (東京大学医学部 呼吸器内科学)
清 河 信 敬 (独立行政法人国立成育医療研究センター)
藤 本 純 一 郎 (独立行政法人国立成育医療研究センター)
保 井 一 太 (大阪府赤十字血液センター)
松 山 宣 樹 (大阪府赤十字血液センター)
金 井 理 一 郎 (杏林大学医学部 麻酔科学)
中 澤 春 政 (杏林大学医学部 麻酔科学)
満 田 真 吾 (杏林大学医学部 麻酔科学)
大 西 宏 明 (杏林大学医学部 臨床検査医学)
中 村 圭 太 (日本赤十字社東京都血液センター)
矢 富 裕 (東京大学医学部医学系研究科臨床病態検査医学)
大 川 龍 之 介 (東京大学医学部医学系研究科臨床病態検査医学)

渡 邊 卓 (杏林大学医学部臨床検査医学)
清 水 勝 (西城病院)

<掲載順>

目次

総括研究報告

高本 滋（愛知医科大学医学部 輸血部）	1
---------------------------	---

分担研究報告

1. 免疫学的輸血副作用実態調査報告

倉田義之（大阪大学医学部附属病院 輸血部）	5
-----------------------------	---

2. 特定施設における輸血副作用の実態調査

高本 滋（愛知医科大学医学部 輸血部）	17
---------------------------	----

3. 過去2年間に北海道赤十字血液センターが報告を受けた非溶血性輸血副作用症例の解析

東 寛（北海道赤十字血液センター 研究部）	30
-----------------------------	----

4. 血小板輸血に伴う非溶血性即時型副作用の予防対策： 血漿減量血小板の臨床効果

半田 誠（慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法部）	34
--------------------------------	----

5. 小児を対象とした M-sol 置換血小板輸血の安全性および有効性の検証

下平 滋隆（信州大学医学部附属病院 輸血部）	42
------------------------------	----

6. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) に関する基礎的、臨床的研究

岡崎 仁（日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所）	43
----------------------------------	----

7. 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性

平山文也（日本赤十字社大阪府赤十字血液センター 研究部）	49
------------------------------------	----

8. 血小板濃厚液の輸血後呼吸機能に及ぼす影響

飯島毅彦（杏林大学医学部 麻酔科）	53
-------------------------	----

平成 22 年度 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

総括研究報告書

輸血副作用把握体制の確立

－特に免疫学的副作用の実態把握とその対応－

(H20 – 医薬 – 一般 – 009)

研究代表者 高本 滋 (愛知医科大学医学部輸血部)

研究要旨

【目的】本研究では、全国的な輸血副作用の報告体制を確立すると共に、輸血副作用、特に致死的な副作用、輸血関連急性肺障害 (TRALI) などの免疫学的輸血副作用について実態を把握し、その対応を検討することを目的とする。本年度は、第一には、全国の医療施設における輸血副作用ならびに重症輸血副作用を把握するためのアンケート調査を、第二には、定点観測拠点としての特定施設における輸血副作用の実態調査を、第三には、血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板などの対応の検討を、第四には、TRALI について基礎的ならびに臨床的な検討を加えることを研究課題とした。

【方法】1. 全国医療施設における輸血副作用の把握：輸血副作用を 100%把握していると回答した 423 施設に対し、2010 年 1 月からの半年間における輸血副作用、ならびに 2009 年 1 年間における重症輸血副作用についてアンケート調査を行った。

2. 特定 6 施設における輸血副作用の実態調査：副作用把握に積極的な特定 6 施設 (愛知医科大学病院、大阪大学病院、東京都立駒込病院、同墨東病院、信州大学病院、慶應義塾大学病院) を対象とし、平成 22 年次 1 年間における血液製剤の使用量、製剤別の副作用発生件数、症状など (重症副作用を含む) の調査を行った。なお、本年度調査では重症副作用にも注目すると共に、従来の輸血バッグ数のみならず実患者数からも検討を行い、さらに初回輸血患者、性差に関する検討も加えた。

3. 血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板による対応の検討：1) 平成 21 および 22 年次の 2 年間、頻回輸血を要する血液疾患患者を中心に、輸血副作用を呈する症例を対象とし、血漿減量および血漿置換血小板の有用性を検討した。2) 小児を対象とし、M-sol 置換血小板輸血の安全性および有効性の検証を行なった。

4. 輸血関連急性肺障害 (TRALI)：1) ミニブタを用いた TRALI 動物モデル作製の試み：動物モデルとしてはすでにマウス、ラット、羊などがあるが、よりヒトに近く、治療に

つながるモデルの作製を試みた。2) 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性：通常、白血球（免疫担当細胞）表面上に Siglec-14（シアル酸受容体）が発現しており、昨年度の研究から Siglec-14 抗体が TRALI の原因となる可能性が示された。本年度はその可能性をさらに支持する実験を行った。3) 血小板濃厚液（PC）輸血による呼吸機能への影響：本邦では他国に比べ PC による TRALI の発症が多い。本研究では PC 投与による呼吸機能への影響、および PC に含まれる免疫学的活性物質（抗白血球抗体、Lysophosphatidylcholine: LPC）との関連について検討した。

【結果】 1. 全国医療施設における輸血副作用の把握：275 施設（65%）から回答が得られた。1) 半年間の輸血副作用：期間中の使用血液製剤は、赤血球製剤（RCC）が 280,493 バッグ、新鮮凍結血漿（FFP）が 91,792 バッグ、血小板製剤（PC）が 92,427 バッグ、計 464,712 バッグであった。この内、副作用発生率は全製剤におしなべるとバッグ当り 1.51% であり、昨年度とほぼ同様であった。製剤別で見ると RCC の 0.89%、FFP の 1.09% に比べ PC では 3.82% と高率であった。副作用種類で最も多かったのは発疹・蕁麻疹で、PC で 2.11%、FFP で 0.52%、RCC で 0.15% であり、次いで掻痒感・かゆみで、PC で 0.80%、FFP で 0.21% であった。その他、発熱が RCC で 0.31%、PC で 0.29%、FFP で 0.10% などであった。2010 年の副作用頻度は過去 3 年とほぼ同程度であった。2) 2009 年次の重症副作用：全製剤 649,706 バッグにより 102 件（0.016%）の重症副作用が発生し、過去 3 年間の頻度とほぼ同様であった。102 件のうち、重症アレルギーが 82 件（80.4%）と大部分を占め、TRALI（7.8%）、TACO（5.9%）、細菌を含めた感染症（5.9%）が続いた。製剤別に見ると、重症アレルギーが PC で 10 万バッグ当り 31.2 件、FFP で 10.71 件、RCC で 7.29 件であった。その他、TRALI が RCC で 1.56 件、PC で 0.8 件、FFP で 0.71 件発生していた。尚、ABO 過誤輸血、輸血後 GVHD、HIV 感染症の報告はなかった。

2. 特定 6 施設における輸血副作用の実態調査：1) 輸血副作用の発生率：輸血副作用を発生した製剤別割合は、いずれの集計でも PC が約半数を占め、PC>RCC>FFP の順であった。全製剤におしなべた副作用発生率は、バッグ当りでは 1.12% であり、過去 2 年間に比べやや低率であったが、延べ患者当りでは 1.59% とやや高く、さらに実患者当りでは 4.40% であった。製剤別ではバッグ当り RCC：0.53%、FFP：0.96% に対し、PC は 2.64% と高く、いずれの集計でも RCC<FFP<PC の順で高率となり、特に実患者当りでは RCC：2.54%、FFP：3.83% に比べ PC では 10.11% と明らかに高頻度であった。副作用症状の製剤別割合を見ると明らかに差があり、RCC では発熱反応が約 30% を、アレルギー反応が 45% を占めたのに対し、FFP と PC ではアレルギー反応が 8 割前後と大半を占めた。副作用症状を製剤別発生率から見ると、RCC では発熱、蕁麻疹、FFP、PC では蕁麻疹、掻痒感が高率であった。初回輸血患者は実輸血患者の約半数を占めた。副作用の原因製剤としては RCC がやや高いものの、FFP、PC と 3 分した。副作用頻度は 2.39% であり、製剤別の発生頻度と共に延べ患者と実患者の中間の頻度であった。副作用の種類についても特徴はなかった。性別について、RCC で男性に比べ女性に多い傾向は見られたが他 2 剤では明確ではなく、今後の更なる検討を要する。また、北海道センターの検討では血液と非血液疾

患症例では副作用の原因製剤、頻度に明らかな差のあることが指摘されたが、今後は患者背景も十分考慮してゆく必要があると考えられる。

3. 血小板輸血副作用に対する血漿減量、血漿置換血小板による対応の検討：1) 血液疾患症例に対する有用性の検討：有副作用症例に対し、平成 21 年次は血漿減量（約 45%）血小板にて対応し、簡便かつ有効であることを認めたものの、重複使用後には副作用が再発するなど効果は限定的であった。22 年次に G ソリューションによる血漿置換血小板に切り替えた結果、血小板副作用頻度も減少した。特に 6 例を観察した結果、血漿置換血小板では一度も副作用が発生せず、アレルギー反応の予防に著功を示した。2) 小児を対象とした M-sol 置換血小板輸血の安全性および有効性の検証：信大病院小児科において、2010 年次、IRB 承認の下、副作用の有無にかかわらず M-sol 置換血小板を導入し、2009 年次（通常血小板使用）と輸血効果および副作用予防効果について比較した。2009 年次、26 例に対する 272 バッグの輸血中、副作用は 6 例（23%）、10 バッグ（3.7%）に発生したのに対し、2010 年次、26 例に対する 361 バッグ中、副作用は 1 例（3.8%）、1 バッグ（0.3%）のみであり、M-sol 置換血小板の有用性が明らかとなった。なお、輸血効果について 2 群に差はなかった。

4. 輸血関連急性肺障害（TRALI）：1) ミニブタを用いた TRALI 動物モデル作製の試み：SLA（Swine Leukocyte Antigen）の解析が進んでいるクラウン系ミニブタを用い、まず Lipopolysaccharide（LPS）による急性肺障害を作製し、次いで、抗 SLA class I モノクローナル抗体（4G8）の経静脈投与によりミニブタの肺障害モデルの作成を試みた。投与方法を種々調整した結果、LPS による priming、引き続く 4G8 の投与により、末梢血白血球、血小板の著明な低下、肺動脈圧の上昇、呼吸状態の悪化（PF ratio<300）、レントゲン上の肺浸潤影、さらに病理学的にも肺毛細血管内の白血球集簇が認められ、ヒトの TRALI に近似した肺障害モデルを作成することができた。今後、本モデルを病因の解明、治療の改善に応用できればと考える。2) 非溶血性輸血副作用における Siglec-14 抗体の重要性：① Siglec-14 抗体を保有する TRALI 原因製剤上清から Siglec-14 抗体を除去すると好中球活性化能が著しく減弱した。② Siglec-14 抗体モノクローナル抗体（0.01~1 μ g/ml）は Siglec-14 抗原陽性血液中の好中球を活性化させた。以上より、Siglec-14 抗体は TRALI の一因となる可能性が示唆された。3) 血小板濃厚液（PC）輸血による呼吸機能への影響：平成 21 年 10 月より 1 年間、手術中あるいは ICU 入室中に PC 輸血を受け、術前に急性肺障害のリスクがなく、投与後に P_{O2}/F_{iO2} 比が 300 未満に低下した患者を対象とした。54 例中、レントゲン所見より、正常 26 例、TACO 疑い 23 例、および TRALI 疑い 5 例であった。また、PC 中の白血球抗体の有無、LysoPC との関連についても検討した。各群を従属因子とした分析では、呼吸不全を起こす有意な因子は年齢のみであった。その他、TACO は抗 HLA Class II 抗体、TRALI では抗顆粒球抗体が有意な因子として抽出されたが、症例数も十分ではなく更なる検討が必要と考えられた。なお、LysoPC と呼吸障害の相関は認められなかった。

【まとめ】1. 輸血副作用、1) 副作用頻度：全国施設における全製剤平均、RCC、FFP、

PCのバッグ当りの頻度は1.51%、0.89%、1.09%、3.82%と全体的に上昇しており、特定6施設における頻度、各々1.12%、0.53%、0.96%、2.64%に比べ高率となり、全国施設において輸血副作用に対する関心が上昇していると考えられる。製剤別では、RCC、FFPに比べPCでの頻度が有意に高く、いずれの集計でもRCC<FFP<PCの順で高率となり、特に実患者当りではRCC: 2.54%、FFP: 3.83%に比べPCでは10.11%と明らかに高頻度であった。2) 副作用種類: RCCでは発熱、悪寒などの発熱反応が約1/3、発疹、蕁麻疹などのアレルギー反応がほぼ半数を占めるのに対し、FFPとPCでは副作用の8割前後がアレルギー反応であった。3) 重症副作用: 2009年次、全国では102件、特定6施設では11件あり、バッグ当りの頻度は同率で0.016%と算定された。内訳では重症アレルギーが約8割を占め、TRALI、TACO、細菌を含めた感染症が続いた。4) 初回輸血患者: 初回輸血患者は実輸血患者の約半数を占めた。副作用の原因製剤としてはRCCがやや高いものの、FFP、PCと3分した。副作用頻度は2.39%であり、製剤別の発生頻度と共に延べ患者と実患者の中間の頻度であった。副作用の種類についても他の集計と大差はなかった。5) 性別: 性別について、RCCで男性に比べ女性に多い傾向は見られたが他2剤では明確ではなく、今後の更なる検討を要する。6) 副作用対応: 特に副作用頻度の高いPCに対し、本年度2施設での検討では血漿置換血小板の副作用予防効果は明らかであり、また安全性、輸血効果にも問題は無く、今後、有副作用症例に対する有効な対応策として大いに期待される。ただし、血漿置換には時間と手間が必要なことから、各医療施設に代わり日本赤十字社が対応可能かどうか、今後の課題である。

2. TRALI、1) TRALI動物モデル: ミニブタを用いたTRALI動物モデルの作製が成功域に近づいたと考えられる。これを機に病因の解明、治療法の開発の進むことが期待される。2) Siglec-14抗体: 抗白血球抗体の1種としてSiglec-14抗体が認識され、TRALI発症の一因として同定されることが期待される。同時に、さらなる実験データの積み重ねが必要と考えられる。3) 血小板濃厚液輸血による呼吸機能への影響: 手術あるいはICU入室例の内、PC輸血例を対象に術後の呼吸機能への影響、TRALIとの相関について検索を行ったが、過去のFFP輸血例と異なり、現在のところ、呼吸障害を引き起こす有意な因子は年齢と抗白血球抗体以外明確には抽出されていない。

分担研究報告書

免疫学的輸血副作用実態調査報告（2010年度）

研究分担者：倉田義之（四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科）

研究要旨

【目的】輸血の副作用で高頻度に経験される蕁麻疹や発熱などの免疫学的輸血副作用は症状が軽いこともあり血液センターなどへ報告されることは少ない。そのため正確な頻度を把握することは困難である。当研究班では軽度の副作用も含めて正確な副作用頻度を把握する目的で毎年、副作用実態調査を実施してきた。今年度も副作用頻度および副作用頻度の経年的変化を把握する目的で調査を実施した。さらに昨年度に引き続き今年度も輸血による重症アレルギーや輸血関連急性肺障害（TRALI）など重篤な輸血副作用頻度も調査対象とした。

【方法】2008年度の輸血副作用報告体制の調査で輸血副作用を100%把握していると回答された423施設に輸血副作用調査表を送付した。調査期間は2010年1月～6月の半年間、重篤な輸血副作用の調査期間は2009年1月～12月の1年間とした。調査項目は調査期間中の血液製剤の使用量と免疫学的輸血副作用症状別件数及び重篤な輸血副作用項目別件数および厚生労働省、日本赤十字血液センターへの報告の有無などである。

【結果と考察】回答は275施設（65%）から得られた。調査期間中の血液製剤輸血バッグ数は赤血球製剤が280,493バッグ、血小板製剤が91,792バッグ、新鮮凍結血漿が92,427バッグであった。

副作用症状で最も多かったのは発疹・蕁麻疹で、血小板輸血で2.11%、新鮮凍結血漿で0.52%、赤血球製剤で0.15%であった。次いで多かったのが掻痒感・かゆみで、血小板製剤で0.80%、新鮮凍結血漿で0.21%であった。そのほか発熱が赤血球製剤で0.31%、血小板製剤で0.29%、新鮮凍結血漿では0.10%などであった。

重篤な輸血副作用調査においては、重症アレルギーが血小板製剤で10万バッグあたり31.2件、新鮮凍結血漿で10.7件、赤血球製剤で7.3件であった。その他、輸血関連急性肺障害が、赤血球製剤で1.6件、血小板製剤で0.8件、新鮮凍結血漿で0.7件発生していた。

A. 研究目的

輸血による副作用には溶血性副作用やアナフィラキシーショック、輸血後GVHD、輸血関連急性肺障害（TRALI）など重篤な輸血副作用と重篤ではないが日常の輸血現場でしばしば経験される蕁麻疹や発熱などの非溶

血性輸血副作用がある。当研究班では蕁麻疹や発熱などの正確な頻度を把握する目的で一次調査として2004年に各病院における輸血副作用報告体制を調査した¹⁾。その調査結果をもとに輸血副作用を100%把握していると回答された施設を対象に2004年より毎年、

免疫学的輸血副作用頻度調査を実施してきた。2008年には、再度、輸血副作用報告体制調査を実施し²⁾、その調査結果をもとに今年度(2010年度)も輸血副作用を確実に把握されている施設を対象に免疫学的輸血副作用頻度調査を実施した。

さらに昨年度より開始した重症アレルギーや輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環負荷 (TACO) などの重篤な副作用調査もあわせて実施した。重篤な副作用頻度は年間の発生件数が少ないため正確な発生頻度が得られないことが危惧されるため、昨年度1年間に発生した重篤な輸血副作用頻度を調査し、より正確な発生頻度の把握を目指した。

B. 研究方法

1. 調査表の送付

2008年に当研究班が実施した輸血副作用報告体制アンケート調査²⁾において、1) 輸血副作用報告体制がある、2) 報告条件として副作用がなくてもすべて輸血室・検査室などへ報告する体制である、3) 報告率はほぼ100%である、と回答された423病院を対象に副作用アンケート調査を実施した。

2010年10月にアンケート用紙を送付し(資料1~4参照)、2010年11月末日締め切りで回答を得た。回答は275病院よりあり回答率は65%であった。

2. 調査項目

調査用紙を巻末に資料2、3として示す。質問項目は、2010年1月~6月の期間における赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿の輸血バッグ数と、同期間における免疫学的輸血副作用件数である。

それとともに2009年1月~12月に発生した重篤な輸血副作用件数についても調査を実施した。重篤な輸血副作用項目は重症アレルギー、輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環負荷 (TACO)、溶血性副作用、輸血後感染症などである(資料3参照)。参考資料

として重篤な副作用の診断基準(資料4)も同時に送付した。

C. 研究結果および考察

1. 血液製剤使用量

回答病院における2010年1月~6月の半年間の血液製剤使用量を表1に示す。使用量はバッグ数で示している。赤血球製剤は多くの病院が1,000バッグまでであった。血小板製剤、新鮮凍結血漿も400バッグまでの施設が多かった。

2. 免疫学的副作用頻度

調査期間(2010年1~6月)中の血液製剤輸血バッグ数は赤血球製剤が280,493バッグ、血小板製剤が91,792バッグ、新鮮凍結血漿が92,427バッグであった。

免疫学的副作用頻度を症状別、製剤別に集計した成績を表2、図1、2に示す。頻度は1バッグあたりで示している。免疫学的副作用では発疹・蕁麻疹がもっとも頻度高く、血小板製剤で2.11%、新鮮凍結血漿で0.52%、赤血球製剤で0.15%であった。次いで多い副作用が掻痒感・かゆみで、血小板製剤で0.80%、新鮮凍結血漿で0.21%、赤血球製剤で0.05%であった。発熱は赤血球製剤で0.31%、血小板製剤で0.29%、新鮮凍結血漿で0.10%であった。

3. 重篤な輸血副作用

重篤な輸血副作用の集計結果を表3、図3に示す。重篤な副作用は発生頻度が非常に少ないことが予想されるため2006年~2008年の3年間に発生した重篤な副作用を調査することとした。

重篤な輸血副作用で最も多かったのは重症アレルギー反応であった。血小板製剤で最も多く、10万バッグあたり31.2件起こっていた。次いで多かったのは新鮮凍結血漿で10.7件、続いて赤血球製剤で7.3件であった。

そのほかの重篤な副作用としては輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環負荷

(TACO)であった。TRALIは赤血球製剤で1.6件、血小板製剤で0.8件、新鮮凍結血漿で0.7件起こっていた。TACOも赤血球製剤で1.04件、血小板製剤で0.8件、新鮮凍結血漿で0.7件起こっていた。

そのほかの副作用は非常に少なく、各副作用は数件以内であった。

輸血後GVHD、輸血後紫斑病、溶血性副作用、HIV感染の報告はなかった。

輸血をするに際しては患者より同意書を取得する必要がある。その際には輸血により稀ではあるが重篤な副作用も起こりうることを説明する必要がある。しかしながら我が国における重症アレルギーや輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環負荷 (TACO) などの正確な頻度が不明なため、多くの施設では海外のデータを参考に同意書資料が作成されている。今回のように全国レベルで重篤な副作用調査をすることにより我が国における重症アレルギー、輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環負荷 (TACO) などの頻度を明らかにすることができる。

残念ながら輸血後感染症などのデータに関しては今回の調査においても件数が数件と少なく正確な頻度を把握することができなかった。さらに期間を長くする、調査対象施設数を大幅に増やすなどを行った後、発生頻度を調査する必要がある。

重篤な輸血副作用が厚生労働省や日本赤十字血液センターへ報告されているか否かの調査結果を表3、図4に示す。重症アレルギー反応は日本赤十字血液センターへは82件中63件(77%)で報告されていた。しかしながら厚生労働省へ12件(15%)しか報告されていなかった。重症アレルギー反応においては日本赤十字血液センターにて原因精査が実施されているため、多くの病院が重篤副作用報告をするとともに原因精査を依頼するためであろうと考えられた。

文献

1. 倉田義之：輸血副作用報告体制アンケート調査結果。厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 免疫学的輸血副作用の実態把握とその対応に関する研究 平成16年度報告書、p6-24、2005.
2. 倉田義之：輸血副作用報告体制調査報告 (2008年度)。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 輸血副作用把握体制の確立—特に免疫学的副作用の実態把握とその対応— 平成20年度報告書、p9-19、2009.

表 1. 調査病院の血液製剤使用量

赤血球製剤 バッグ数	病院数	血小板製剤 バッグ数	病院数	凍結血漿 バッグ数	病院数
-500	102	-100	133	-100	109
-1000	71	-200	29	-200	41
-1500	39	-400	41	-400	52
-2000	31	-600	28	-600	25
-2500	13	-800	10	-800	16
-3000	5	-1000	15	-1000	9
-3500	4	>1000	19	>1000	23
-4000	4				
>4000	6				

表 2. 非溶血性輸血副作用 (2010年1月1日～6月30日)

非溶血性輸血副作用項目	副作用件数					
	赤血球製剤	%	血小板製剤	%	凍結血漿	%
1) 発熱	862	0.31	268	0.29	91	0.10
2) 悪寒・戦慄	196	0.07	111	0.12	34	0.04
3) 熱感・ほてり	92	0.03	42	0.05	9	0.01
4) 搔痒感・かゆみ	140	0.05	736	0.80	196	0.21
5) 発赤・顔面紅潮	119	0.04	173	0.19	73	0.08
6) 発疹・蕁麻疹	417	0.15	1939	2.11	479	0.52
7) 呼吸困難	59	0.02	53	0.06	22	0.02
8) 嘔気・嘔吐	70	0.02	23	0.03	5	0.01
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	20	0.01	9	0.01	10	0.01
10) 頭痛・頭重感	20	0.01	8	0.01	6	0.01
11) 血圧低下	143	0.05	49	0.05	48	0.05
12) 血圧上昇	189	0.07	35	0.04	9	0.01
13) 動悸・頻脈	40	0.01	9	0.01	6	0.01
14) 血管痛	20	0.01	0	0.00	1	0.00
15) 意識障害	1	0.00	4	0.00	0	0.00
16) 赤褐色尿 (血色素尿)	5	0.00	0	0.00	0	0.00
17) その他	114	0.04	52	0.06	20	0.02

表 3. 重篤な輸血副作用 (2009 年 1 月 1 日～12 月 31 日)

製剤使用バッグ数		赤血球		血小板		凍結血漿		報告先	
		384, 258		125, 348		140, 100			
		件数	/10 万 バッグ	件数	/10 万 バッグ	件数	/10 万 バッグ	厚労省	赤十字
重篤な 副作用	重症アレルギー反 応	28	7.29	39	31.2	15	10.71	12	63
	TRALI	6	1.56	1	0.8	1	0.71	3	9
	輸血関連循環負荷 (TACO)	4	1.04	1	0.8	1	0.71	0	4
	輸血後 GVHD	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0
	輸血後紫斑病 (PTP)	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0
溶血性 副作用	急性溶血	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0
	遅発型溶血	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0
輸血後 感染症	HBV	0	0.00	3	2.4	0	0.00	2	2
	HCV	1	0.26	1	0.8	0	0.00	0	1
	HIV	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0
	細菌	0	0.00	1	0.8	0	0.00	1	1
	その他	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1
合計		39	10.16	46	36.8	17	12.14	19	81

図1. 製剤別非溶血性輸血副作用頻度
(1)

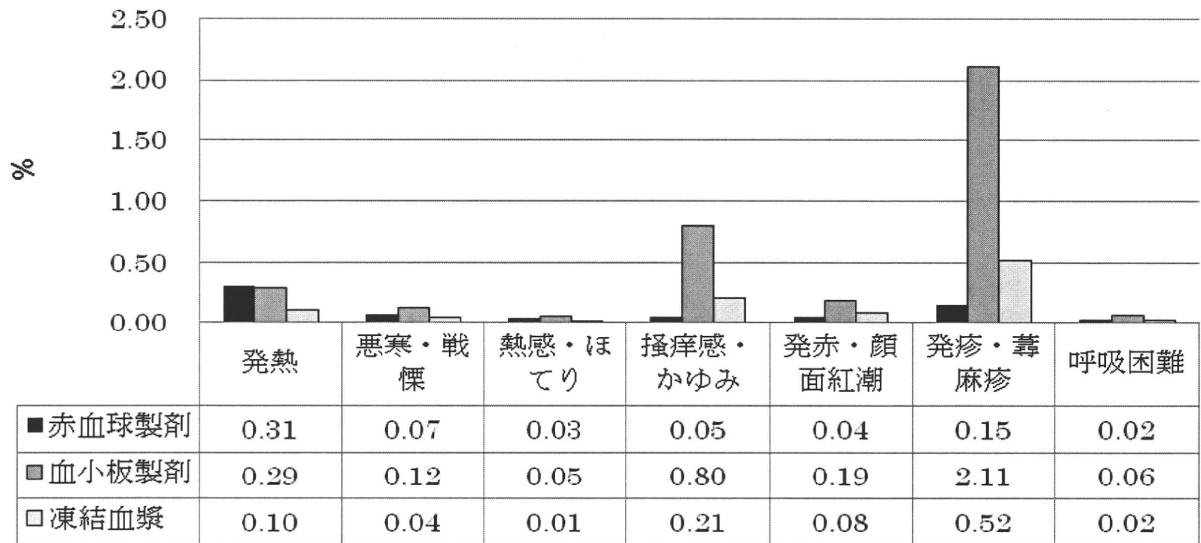


図2. 製剤別非溶血性輸血副作用頻度
(2)

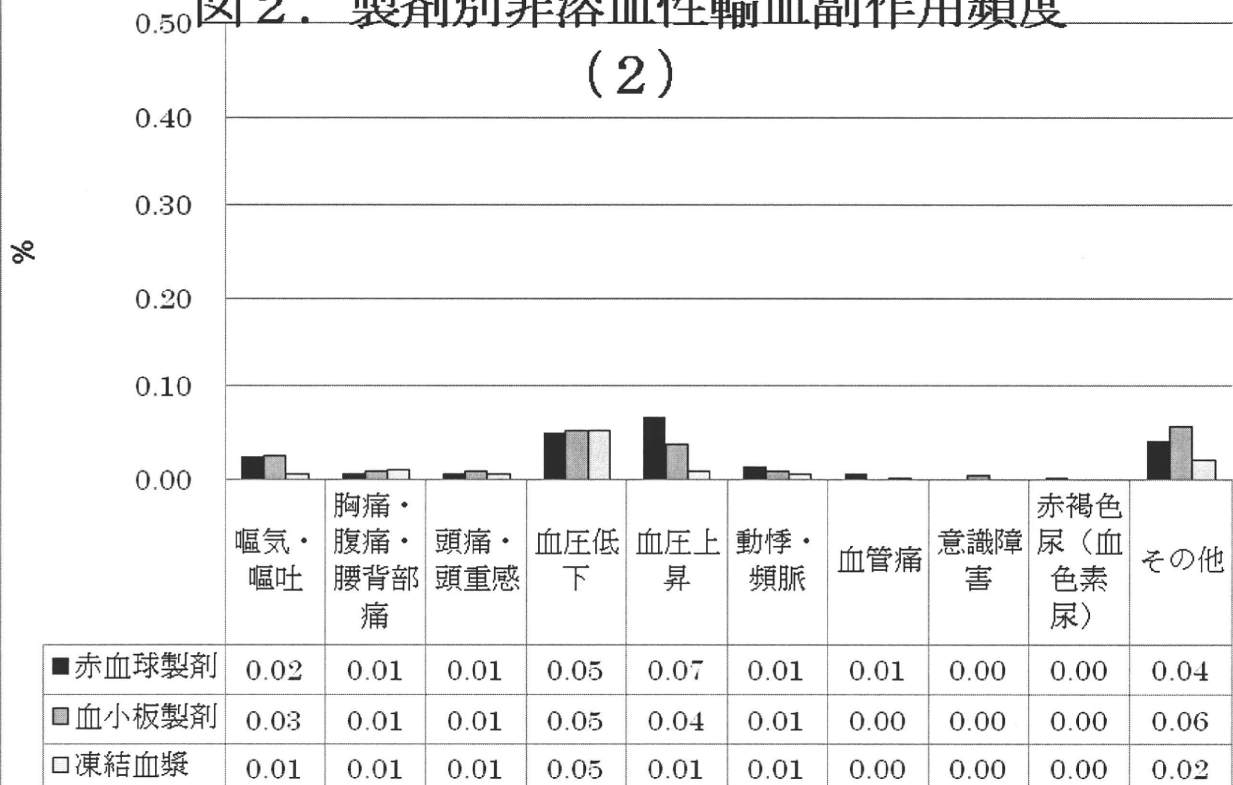


図3. 重篤輸血副作用

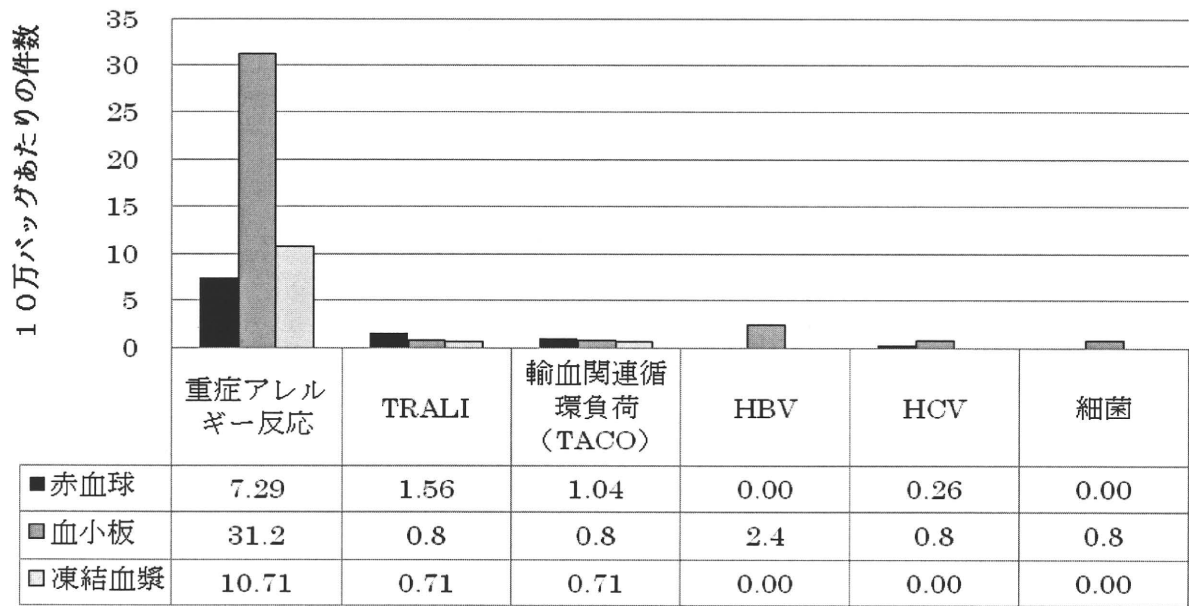
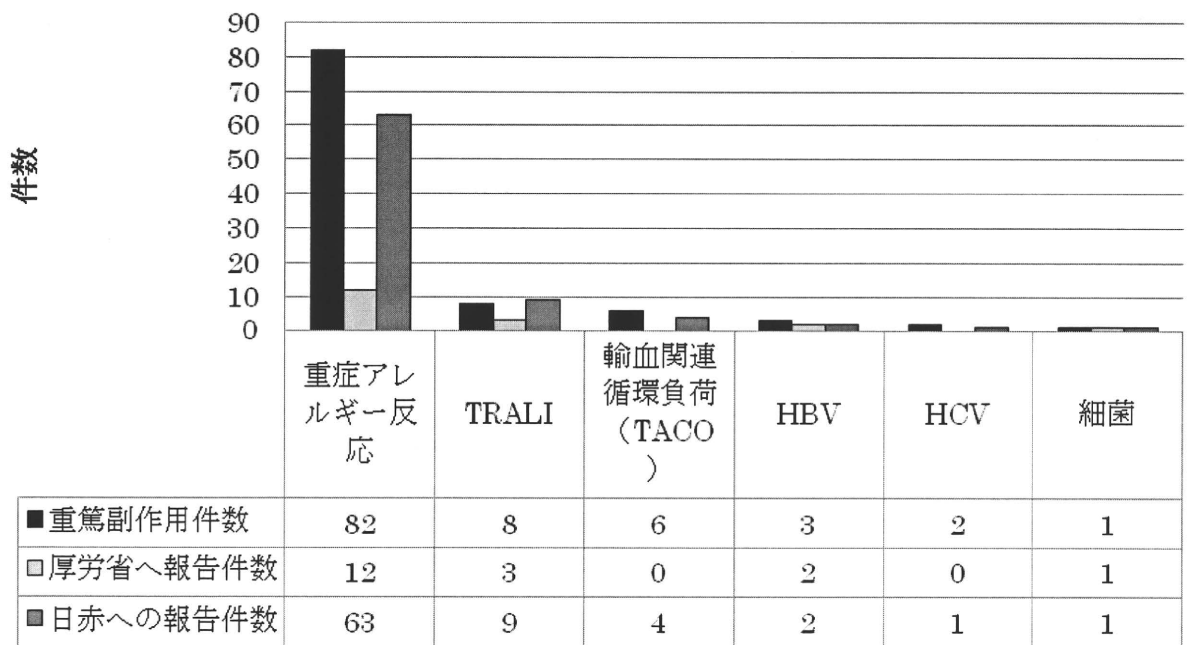


図4. 厚労省・血液センターへの報告件数



資料 1

平成 22 年 10 月 20 日

病 院 長 殿

輸血管理担当者 殿

厚生労働科学特別研究事業

免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究班

研究分担者 倉田義之

飯島毅彦

平山文也

岡崎 仁

半田 誠

主任研究者 高本 滋

厚生労働省医薬食品局血液対策課課長補佐 難波江功二

拝啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

毎年、私どもの輸血副作用に関するアンケート調査に御協力を賜り誠に有り難うございます。

本年も輸血副作用頻度を調査したく調査表をお送りさせていただきました。

今回の調査も例年どおり赤血球製剤を年間 1,000 単位以上使用されている施設、輸血副作用がない場合も“輸血副作用なし”との報告を義務付けておられる施設および輸血副作用を 100%把握していると回答されている施設を対象に実施しております。

この調査によりわが国における経年的な蕁麻疹や発熱などの軽度の輸血副作用頻度および重篤な輸血副作用頻度を正確に把握することができると考えております。

ご参考までに皆さまからご提供いただいた輸血副作用報告をもとに過去 3 年間の輸血副作用頻度を集計した成績を同封させていただきます。

ご多忙中とは思いますが、今年度も免疫学的輸血副作用および重篤な輸血副作用頻度調査にご協力をお願いいたします。

輸血副作用件数調査期間 : 平成 22 年 1 月 1 日～平成 22 年 6 月 30 日の半年間

重篤な輸血副作用調査期間 : 平成 21 年 1 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日の 1 年間

アンケート調査締切日 : 平成 22 年 11 月末日

アンケート調査回答送付先 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科

倉田義之 FAX: 072-956-1320

質問先: 倉田義之 (E-mail: ykurata@shitennoji.ac.jp)

末筆ながら、院長先生はじめ貴病院の皆様方の益々のご活躍を祈念申し上げます。

敬具

資料 2

FAX 送付先：072-956-1320

四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科 倉田義之あて

平成 22 年 11 月 30 日までにお送りください

輸血副作用調査表

施設名： _____

報告者：部署・所属 _____ 氏名： _____

連絡先 (FAX 番号)： _____

血液製剤の使用量 (平成 22 年 1 月 1 日～平成 22 年 6 月 30 日の半年間)

	バッグ数
赤血球製剤 (自己血を除く)	バッグ
血小板製剤	バッグ
新鮮凍結血漿	バッグ

副作用の発生件数

調査期間：平成 22 年 1 月 1 日～平成 22 年 6 月 30 日

副作用項目		副作用件数		
		赤血球製剤	血小板製剤	凍結血漿
非溶血性 輸血副作用	1) 発熱			
	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			
	12) 血圧上昇			
	13) 動悸・頻脈			
	14) 血管痛			
	15) 意識障害			
	16) 赤褐色尿 (血色素尿)			
	17) その他			

件数はすべてバッグあたりとします。

1) ～17) の症状が 2 項目以上ある場合は両項目に件数をあげてください。

資料3

重篤な副作用の発生件数

施設名 _____

調査期間：平成21年1月1日～平成21年12月31日

		赤血球製剤	血小板製剤	凍結血漿			
製剤使用バッグ数							
副作用項目		副作用件数			うち厚労省報告件数(※)	うち日本赤十字社報告件数	報告件数不明(○印)
		赤血球製剤	血小板製剤	凍結血漿			
重篤な副作用	重症アレルギー反応				件	件	不明
	TRALI				件	件	不明
	輸血関連循環負荷(TACO)				件	件	不明
	輸血後GVHD				件	件	不明
	輸血後紫斑病(PTP)				件	件	不明
溶血性副作用	急性溶血				件	件	不明
	慢性溶血				件	件	不明
輸血後感染症	HBV				件	件	不明
	HCV				件	件	不明
	HIV				件	件	不明
	細菌				件	件	不明
	その他				件	件	不明

輸血副作用があった項目にのみ件数をご記入ください。

重篤な副作用の診断基準は添付の資料をご参照ください。

(※) 平成15年より、薬事法第77条の4の2第2項に基づき、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは厚労省へ報告することになっております。

医療機関からの副作用等報告制度とは

