

表2 急性輸血副作用の原因と診断のために必要な検査項目

副作用項目	副作用原因	検体検査	生理検査・放射線検査	臨床症状	発症時間
ABO不適合輸血	輸血された不適合赤血球と赤血球抗体との反応	患者検体・輸血バッグ血液型再検査 不適合輸血の血清学的な確認 溶血の確認・DICの確認 腎機能の評価		発熱, 呼吸困難 低血圧, 頻脈 輸血部位の疼痛, 背部痛, 血尿	輸血開始直後から50~100mlの赤血球製剤の輸血後
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	血液製剤中の白血球抗体と患者白血球との反応	製剤の血漿中の白血球抗体 (HLA抗体 (class I, II), 好中球抗体) 患者リンパ球, 好中球との交差試験 患者のHLA抗原, HNA抗原検査	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg, or SpO <sub>2</sub> < 90% on room air 胸部X線で両側肺浸潤影 胸部CT検査, 心エコー検査	呼吸困難 発熱 低血圧 頻呼吸	輸血中または輸血後6時間以内
輸血関連循環過負荷 (TACO)	輸血による循環負荷のための心不全, 過剰な輸血量・速度	B-natriuretic peptide (BNP)	胸部X線: 急性肺水腫または肺水腫の悪化 胸部CT検査, 心エコー検査	呼吸困難 頻脈 血圧上昇	輸血後6時間以内 (目安)
アレルギー反応	患者血中のIgEと輸血製剤中の抗原との反応	患者血中の血漿蛋白質抗体 (抗IgA抗体, ハプトグロビン抗体など) 血漿蛋白質欠損, トリプターゼ値, IgE	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	じんま疹 低血圧 呼吸困難	重篤なものは輸血開始直後に発症
発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR)	白血球抗体とリンパ球・顆粒球などの表面抗原との反応, 製剤中のサイトカイン*	鑑別診断のための検査: ABO血液型再確認, 患者血液の細菌培養	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	発熱 (38℃以上, 輸血前より1℃以上の体温上昇)	輸血中~輸血後数時間
輸血による細菌感染症	輸血製剤への細菌混入	製剤: グラム染色, 細菌培養, エンドトキシン測定 患者血液: 細菌培養, エンドトキシン測定	TRALIとの鑑別: 胸部X線撮影, 血液ガス検査	発熱 (39℃以上, 2℃以上の上昇) 悪寒, 頻脈 収縮期血圧の変化	輸血後4時間以内 (目安)

DIC: 播種性血管内凝固症候群, \*: 2007年よりすべての製剤が貯血前白血球除去製剤となっており, FNHTRの原因の大部分に対して対策がとられている。このため, 輸血早期の発熱は, ABO不適合輸血や輸血による細菌感染症の初発症状である可能性を考慮し, これらの可能性について検討する。

は厚生労働大臣に報告を要すること, および適正な輸血において発生した輸血副作用では救済制度の申請を行うことである<sup>3,4)</sup>。

イギリスの Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 機構<sup>5)</sup>では, インシデントを含めて広範に輸血に関する有害事象を収集しており, わが国でも今後, 輸血に関する有害事象の収集, 解析を統一的に行う体制が整備されることが望まれる。

## 輸血副作用の原因と対応

急性輸血副作用の原因を特定するために必要な検査項目について表2に示した。輸血副作用発生

時には, 輸血部門では輸血副作用の重症度, 重篤な有害反応を評価する起因性レベルの判断を行う。輸血が原因の可能性のある重篤な副作用が発生した場合は, 迅速に原因製剤の回収を行い, 血液センターへ輸血副作用の原因調査への協力を要請する<sup>6)</sup>。輸血副作用症状の詳細および副作用症状の組み合わせによる副作用の推定については「輸血副作用対応ガイド」<sup>6)</sup>を参照されたい。

### 1) Acute hemolytic transfusion reaction (急性溶血性輸血副作用)

急性溶血性輸血副作用の代表的なものは, ABO不適合輸血であり, その急性溶血は免疫学

的な機序で発生している。鑑別すべき病態として、血液製剤の細菌感染症、血液製剤の過剰な加温、赤血球製剤の凍結、輸血ルートと同一ルートからの薬剤投与（高浸透圧製剤など）、体外循環による赤血球の損傷などがあげられる<sup>6)</sup>。発生時の対応やリスク管理については「輸血副作用対応ガイド」<sup>6)</sup>を参照されたい。

## 2) Delayed hemolytic transfusion reaction

### (DHTR, 遅発性溶血性輸血副作用)

赤血球輸血による抗原刺激で産生あるいは増加した抗体が、体内に残存する輸血赤血球と反応して溶血が起こり、24時間以降にそれに伴う発熱や貧血、黄疸、Hb値の低下、LDH・総ビリルビンの上昇、血色素尿などが出現する副作用を、遅発性溶血性輸血副作用（DHTR）という。一方、緊急輸血や検査過誤などで不規則抗体陽性（抗体同定不能含む）の患者に、その抗体と反応する赤血球が輸血された場合にも同様の副作用が起こることがある。このため、救命のために緊急輸血が実施された症例では、事後であっても、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験、血液型の確定を行い、37℃で反応する不規則抗体の存在が疑われる場合は抗体同定を行う。また、自施設で同定不能の場合は、血液センターなどに精査を依頼し、遅発性溶血反応の発生が予想される場合には、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行うことが重要である<sup>6)</sup>。

## 3) Transfusion related acute lung injury

### (TRALI, 輸血関連急性肺障害)

低酸素血症、両肺野の浸潤影を伴う急性呼吸困難で、輸血中または輸血後6時間以内に発生する。ただし、循環負荷およびその他の原因は否定されることが必要である。診断基準はTRALI Consensus Conferenceにおいて提唱された診断基準に準拠する<sup>7)</sup>。

血液製剤中の白血球抗体（HLA抗体、好中球抗体）と白血球の抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過の亢進が起こると推測されている。HLA抗体について

はclass I抗体だけでなく、class II抗体の重要性が指摘されている。イギリスでは、男性ドナー由来血漿製剤の優先的使用（経産婦由来凍結血漿の不使用）によりTRALIの発生率が減少しており、わが国での対応が期待される<sup>6)</sup>。現時点では、成分採血由来の新鮮凍結血漿（FFP）製剤は400 ml採血由来製剤に比較して男性由来の製剤の割合が低く、TRALIの発生予防の観点から慎重な使用が望まれる。

## 4) Transfusion associated circulatory overload (TACO, 輸血関連循環過負荷)

輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全であり、呼吸困難を伴う。輸血後6時間以内の発症を一応の目安とする<sup>6)</sup>。幼児、高齢者、循環器・呼吸機能の障害がある患者、血漿量が増加している慢性貧血の患者ではとくに問題となる。しばしばTRALIとの鑑別が問題となるが、容易ではないことが多い。B-natriuretic peptide (BNP)の上昇はTACOの診断の補助となるが、とくに輸血前からすでに著明なBNPの上昇を認める場合はTACOの可能性が高い。

## 5) Allergic reaction (アレルギー反応)

国際輸血学会では、皮膚粘膜症状のみを呈するアレルギー反応を軽症アレルギー反応と定義しており、多くは輸血中または輸血後4時間以内に発症する。このタイプは、患者生命予後には関係せず、抗ヒスタミン剤やステロイド剤の投与により速やかに改善する。一方、重症アレルギー反応は、皮膚粘膜症状に加えて呼吸器・心血管系の症状を伴い、アナフィラキシー様反応を呈する。通常このような反応は、輸血中か輸血直後に発症する。

輸血によるアレルギー反応は、患者血液中のIgEと輸血製剤中の抗原との反応の結果と仮定されている。欧米ではIgA欠損症によるアナフィラキシー反応が有名だが、日本人での頻度は少ない。補体第4成分（C4）に対する同種抗体である抗Chido抗体、抗Rodgers抗体を保有した患者で、アナフィラキシー反応が報告されている。日本人では、1:4,400の割合でhaptoglobin欠損症

を認め、IgA 欠損症よりもアナフィラキシー反応に  
関与する可能性が高い。日本赤十字社では、受  
血者の血漿蛋白質抗体（抗 IgA 抗体、C4 抗体、  
C9 抗体、ハプトグロビン抗体、セルロプラスミン  
抗体、 $\alpha_2$ -マクログロブリン抗体）、血漿蛋白質欠  
損（IgA、C4、ハプトグロビン、セルロプラスミ  
ン、 $\alpha_2$ -マクログロブリン）、トリプターゼ値、IgE  
などを症例に応じて検査している。トリプターゼ  
の測定は、アナフィラキシー反応を含む重篤なア  
レルギー反応と他の副作用との鑑別に役立つ場合  
がある。

重症アレルギー反応が連続する場合には、赤血  
球製剤ならば洗浄赤血球を使用し、血小板製剤な  
らば血漿部分の置換、洗浄を行うことを試みる。  
IgA 欠損、ハプトグロビン欠損患者への FFP 輸血  
については、血液センターに同欠損登録者の FFP  
の在庫があるので事前に相談するとよい<sup>6)</sup>。

#### 6) Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR, 発熱性非溶血性輸血副作用)

発熱性非溶血性輸血副作用は 38℃ 以上または、  
輸血前より 1℃ 以上の体温上昇を認め、悪寒・戦  
慄、頭痛・吐き気を伴う場合もある。輸血中～輸  
血後数時間経過して出現し、急性溶血性副作用、  
細菌感染症など他の発熱の原因を認めない。患者  
血液中の抗白血球抗体、抗血小板抗体などの抗体  
と、輸血製剤中のリンパ球、顆粒球、血小板など  
の表面抗原との反応が考えられている。一方、血  
小板製剤では、保存中に血液製剤バッグ内で産生  
されたサイトカインの役割が重要視されている。  
国内では 2007 年よりすべての製剤が貯血前白血  
球除去製剤となっており、FNHTR の原因の大部  
分に対して対策がとられていることになる。この  
ため、輸血早期の発熱は、ABO 不適合輸血や輸血  
製剤による細菌感染症の初発症状である可能性を  
考慮し、輸血を中止し、これらの可能性について  
検討する<sup>6)</sup>。

#### 7) Transfusion transmitted bacterial infection (輸血による細菌感染症)

発熱・血圧低下または上昇などが認められた場

合は、細菌感染症を疑う。臨床症状については  
BaCon Study の登録基準に準拠する<sup>10)</sup>。輸血用血  
液に細菌が混入する経路としては、不適切な皮膚  
消毒、皮膚毛嚢を貫いた採血、無症候の菌血症状  
態にある献血者からの採血、バッグの破損、二次  
製剤調製工程、その他がある。原因製剤は可能な  
かぎり二次的な汚染を避けて回収し、冷蔵保存す  
る。また、製剤のグラム染色、細菌培養、エンド  
トキシン測定を行う。患者血液についても細菌培  
養、エンドトキシン測定などを行う。患者血液と  
原因製剤から同一の菌が検出された場合が確定診  
断例とされる。

重症な副作用は、原因製剤中の細菌数が  $10^5$  CFU/ml  
以上で発生している。輸血前に血液バッグの外観  
をチェックし、細菌汚染が疑われる血液を使用し  
ないことが重要である。外観の変化は、菌種や菌  
濃度によってその状態はさまざまであるが、明ら  
かな外観変化が認められる製剤は使用すべきでは  
ない<sup>6)</sup>。

#### 8) Post-transfusion graft-versus-host disease (輸血後 GVHD)

輸血後 GVHD は原病に免疫不全のない患者で  
も、HLA 一方向適合を主要な条件として発症す  
る。日本人は HLA の多様性が少ないため発症の  
リスクが高い。日本輸血・細胞治療学会は、1992  
年にはじめて「輸血による GVHD 予防のための血  
液に対する放射線照射ガイドライン」を公表し、  
2010 年に 4 度目の改訂を行った<sup>8)</sup>。2000 年以降、  
放射線照射血液製剤による輸血後 GVHD の確定  
症例の発症は確認されなくなった。しかし、  
2007～2010 年実施の「輸血業務に関する総合アン  
ケート調査」では未照射製剤を使用した施設が少  
なからず存在した。未照射血液の使用の現状を受  
け、日本輸血・細胞治療学会では輸血後 GVHD 予  
防対策の再度の強化のため、2011 年 6 月新たな会  
告を公表した<sup>9)</sup>。対策の重点は、医療機関が夜間/  
休日の供給依頼を照射血のみとすること、および  
血液センターが離島/辺境地域での血液供給状況  
改善のための備蓄所整備を推進することである。

## 9) Transfusion-related iron overload

## (輸血後鉄過剰症)

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などで、支持療法として長期間赤血球輸血が行われる場合があり、このような場合に、輸血後鉄過剰症による臓器障害（心不全，肝硬変，糖尿病）が発生する<sup>6)</sup>。経口鉄キレート剤 deferasirox（デフェラシロクス）の開発により，輸血後鉄過剰症の治療手段が確立されつつあるが，輸血部門へ輸血副作用として報告されることはまれであり，その実態の把握が遅れている。

本稿は「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 医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究（H21-医薬-一般-016）」の研究成果に基づいて解説を行った。

## 文献/URL

- 1) ISBT working party on haemovigilance : Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. 2007.
- 2) 医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班（研究代表者：藤井康彦）：輸血療法の安全性ガイド。2011. (in press)

- 3) 厚生労働省医薬食品局安全対策課：医薬品・医療機器等安全性情報報告制度。http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html  
(提出先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 FAX：03-3508-4364)
- 4) 医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用被害救済制度・生物由来製品感染等被害救済制度。http://www.pmda.go.jp  
(救済制度相談窓口 TEL：0120-149-931)
- 5) Serious Hazards of Transfusion (SHOT) : Minimum standards for investigation of transfusion related adverse reactions. http://www.shotuk.org
- 6) 日本輸血・細胞治療学会，医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究班（研究代表者：藤井康彦），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に関する研究班（研究代表者：高本 滋）：輸血副作用対応ガイド (ver. 1.0). 2011. http://www.jstnct.or.jp/jstnct/Document/Guideline/Ref19-2.pdf
- 7) Kleinman, S., et al.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury : statement of a consensus panel. *Transfusion*, **44** (12) : 1774~1789, 2004.
- 8) 日本輸血・細胞治療学会 輸血後 GVHD 対策小委員会：会告 XIII 輸血後 GVHD 防止対策について。日本輸血細胞治療学会誌，**57** (3) : 129, 2011.
- 9) 日本輸血・細胞治療学会 輸血後 GVHD 対策小委員会：会告 VI 輸血による GVHD 予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン V (要旨)。日本輸血細胞治療学会誌，**56** (1) : 10, 2011.
- 10) Kuehnert, M. J., et al.: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*, **41** (12) : 1493~1499, 2001.

\* \* \*

## パイロット研究による輸血副作用の解析

## —我国における包括的なヘモビジランスの構築に向けて—

加藤 栄史<sup>1)</sup> 高本 滋<sup>1)</sup> 小高千加子<sup>2)</sup> 佐川 公嬌<sup>3)</sup> 星 順隆<sup>4)</sup>  
 藤井 康彦<sup>5)</sup> 米村 雄士<sup>6)</sup> 岩尾 憲明<sup>7)</sup> 田中 朝志<sup>8)</sup> 岡崎 仁<sup>9)</sup>  
 百瀬 俊也<sup>9)</sup> 北澤 淳一<sup>10)</sup> 森 宏<sup>11)</sup> 松下 明夫<sup>12)</sup> 野村 久子<sup>13)</sup>  
 八十嶋 仁<sup>14)</sup> 大日 康史<sup>15)</sup> 岡田 義昭<sup>2)</sup> 浜口 功<sup>2)</sup> 山口 一成<sup>2)</sup>

輸血療法は有効かつ必須の治療法であるが、血液製剤は他人の血液を原料とするため、輸血副作用を完全には回避できない。このため、輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対策が必要と考えられる。本研究ではオンラインによる副作用報告システムのパイロット研究を開始し、収集したデータを解析、検討した。2007年より7大学病院を対象に本研究を開始し、2009年から小規模（300床以下）の5施設を加えて、輸血量、副作用件数を2カ月間隔で収集した。尚、本研究では2007年1月から3年間の結果を報告する。

輸血副作用の発生率はバッグ当たり1.50%であり、我が国の輸血副作用発生頻度を反映していると考えられた。また、血小板製剤（PC）の副作用発生率が4.34%と他の2製剤に比して約6倍の高頻度であり、一因として類回輸血に伴う同種抗体の産生など免疫学的機序が関与することが推察された。一方、各施設における診療疾患の相違により副作用発生頻度に差異が認められた。

本研究で構築したシステムは、輸血副作用の現状を正確に把握するために有用であり、広く普及させることで、よりよいヘモビジランスの構築に貢献できると考えられる。

キーワード：ヘモビジランス、輸血副作用、オンライン報告、パイロット研究、発生率

## はじめに

輸血療法は極めて有効かつ必須の治療法である。しかしながら、血液製剤は他人の血液を原料とするため、感染症や免疫反応などの輸血副作用を完全には回避しきれない。我が国では核酸増幅検査(Nucleic-acid Am-

plification Test : NAT)の導入により輸血感染症に対する安全性は向上し、致命率の高い輸血後GVHD(Graft versus Host disease)は放射線照射の普及により激減した。しかしながら、輸血過誤や輸血副作用の大多数を占める免疫学的副作用の発生頻度については著明な減

- 1) 愛知医科大学輸血部
- 2) 国立感染症研究所血液・安全性研究部
- 3) 久留米大学臨床検査部
- 4) 東京慈恵会医科大学輸血部
- 5) 山口大学輸血部
- 6) 熊本大学輸血・細胞治療部
- 7) 山梨大学輸血細胞治療部
- 8) 東京医科大学八王子医療センター
- 9) 日本赤十字社血液事業本部
- 10) 黒石市国民健康保険黒石病院輸血療法管理室
- 11) 国民健康保険南多摩病院
- 12) 土別市立病院
- 13) 東京都教職員互助会三楽病院
- 14) 八尾総合病院
- 15) 国立感染症研究所感染症情報センター

〔受付日：2010年10月14日，受理日：2011年3月10日〕

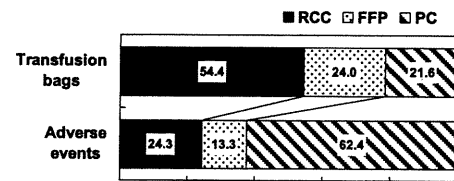
少が認められず、近年では輸血関連急性肺障害(Transfusion Related Acute Lung Injury: TRALI)<sup>1)</sup>や輸血関連循環過負荷(Transfusion-Associated Circulatory Overload: TACO)<sup>2)</sup>などの重篤な副作用も認められている。このため、輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対策が必要と考えられる。

輸血副作用の実態把握に関してはエイズ感染以降、欧州では輸血副作用を監視するヘモビジランス(hemovigilance)という体制が確立されている。我が国では日本赤十字社が輸血副作用の収集を行っているが、重症副作用症例の原因検索依頼を兼ねた医療施設からの自発報告が中心であり、重症に偏りがちであり<sup>3)</sup>、必ずしも輸血副作用全体が把握されているとは言い難い。我が国の輸血副作用を厳密に把握するには、全国的な副作用の報告体制を確立することが必須と考えられる。我々は、簡便かつ迅速に全ての副作用を収集する体制を確立する目的で、国立感染症研究所を副作用の収集・解析センターとし、2007年11月よりインターネットを利用したオンラインによる輸血副作用報告システムのパイロット研究を開始した。今回、我々は、このパイロット研究で収集した副作用について解析、検討を行ったので報告する。

## 方 法

愛知医科大学病院、熊本大学病院、久留米大学病院、東京医科大学八王子医療センター、東京慈恵会医科大学病院、山口大学病院、山梨大学病院の7大学病院を対象に2007年11月よりインターネットを利用したオンラインによる輸血副作用報告システムのパイロット研究を開始した。データの収集、解析は国立感染症研究所および愛知医科大学病院にて実施した。さらに、2009年1月より病床数が300床以下の5施設(市立土別総合病院、黒石市国民健康保険黒石病院、東京都国民健康保険団体連合会南多摩病院、東京都教職員互助会三楽病院、医療法人医真会八尾総合病院)が新たに参加した。各施設からの報告は2カ月ごとにオンラインにて行われた。報告内容は輸血用血液製剤別の使用単位数および使用バッグ数、さらに、「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」研究班(H17-医薬一般-053, 高本班)<sup>4)</sup>が作成した副作用の症状項目、診断項目表を用いた症状別ならびに診断別の件数である。ただし、副作用件数での入力であることから、現在、入力の暗号化、匿名化は実施していない。また、本研究では2007年1月から2009年12月までの3年間について解析した。

A.



B.

	RCC	FFP	PC	Total
No. of transfusion bags	95,963	42,127	38,141	176,231
No. of adverse events	644	351	1,654	2,649
Incidence (%)	0.64	0.83	4.34	1.50

Fig. 1 Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component. (A) Ratio of transfusion bags (upper) and adverse events (lower) according to blood component. (B) Number of transfusion bags and adverse events, and incidence according to blood component. RCC; red cell concentrate, FFP; fresh frozen plasma, PC; platelet concentrate

## 結 果

### 1. 3年間における輸血副作用の発生状況

本研究が開始された2007年から2009年までの3年間で輸血された総バッグ数は176,231バッグであった。その内、赤血球製剤(RCC)は95,963バッグで全体の約54%を占め、新鮮凍結血漿(FFP)が42,127バッグ、血小板製剤(PC)が38,141バッグとそれぞれ24%、22%を占めていた(Fig. 1A)。一方、輸血副作用に関しては、総件数が2,649件であり、バッグ当たり1.50%の頻度であった。副作用の原因となった製剤別の割合を見ると、PCが62.4%と半数以上を占め、残りをRCCが24.3%、FFPが13.3%を占めていた。使用製剤別の割合と比較すると、PCが約3倍に増加し、その分、RCCおよびFFPの占める割合が減少した。また、バッグ当りの副作用発生率はRCCやFFPでは0.64%、0.83%と1%未満であったのに対し、PCは4.34%と約6倍の高頻度であった(Fig. 1B)。

副作用の種類について、RCCでは発熱反応が約40%、アレルギー反応が約30%であり、残りは呼吸器症状、血圧上昇、血圧低下などであった。また、FFPやPCではアレルギー反応が各々69%、79%と大半を占め、発熱反応が各々13%、12%であった(Fig. 2A)。一方、バッグ当りの副作用発生率を症状別に見ると、RCCでは、発熱が0.22%、蕁麻疹が0.16%と多く、FFPでは、掻痒感や蕁麻疹が各々0.20%、0.48%であり、PCでは、発熱、掻痒感、蕁麻疹が各々0.36%、0.98%、3.00%であった(Fig. 2B)。

### 2. 輸血副作用の年次推移

各年次について、輸血副作用発生率の推移を見るため、本研究開始時からの対象施設である7大学病院に限定して、発生率を検討した。その結果、Fig. 3Aに示

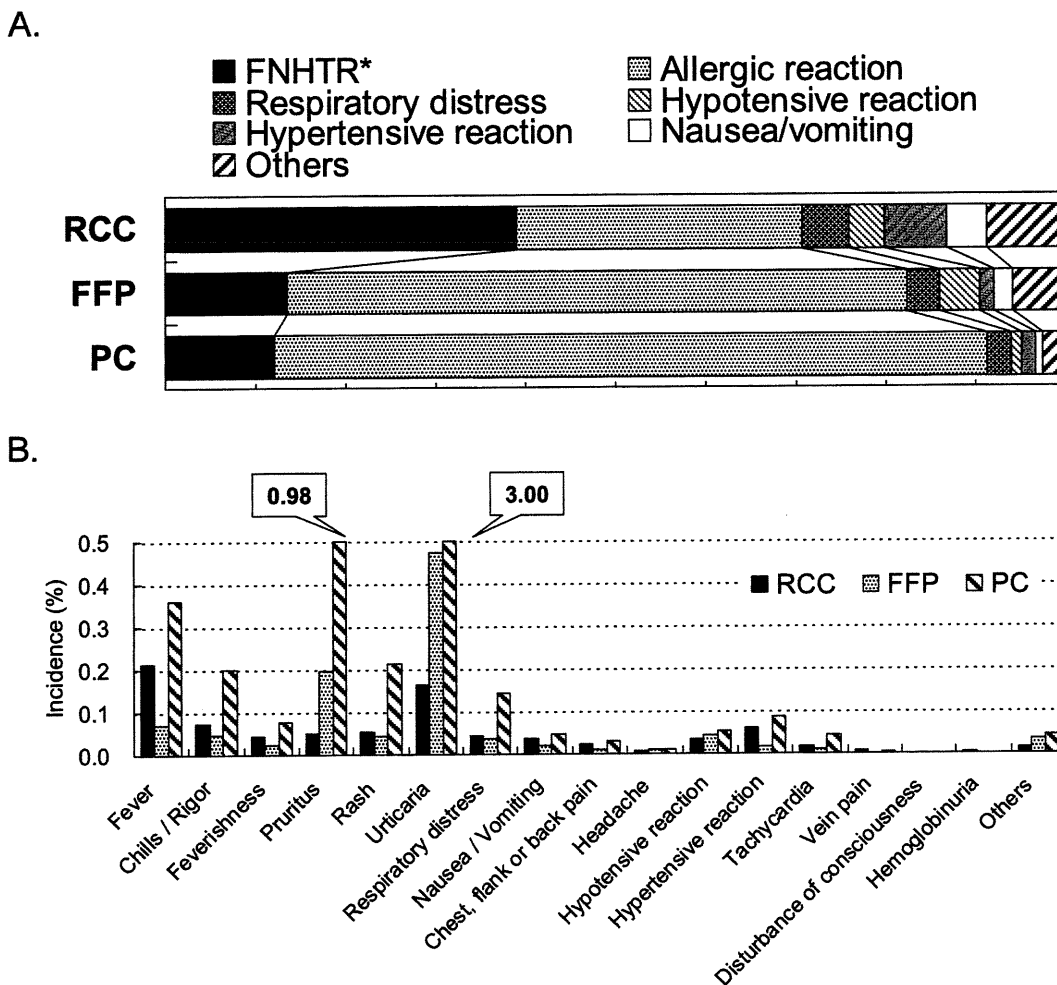


Fig. 2 Types of adverse event (A) and incidence (B) by blood component. (A) Distribution of types of adverse event by blood component. (B) Incidence of types of adverse event per bag. FNHTR; febrile non-hemolytic transfusion reaction

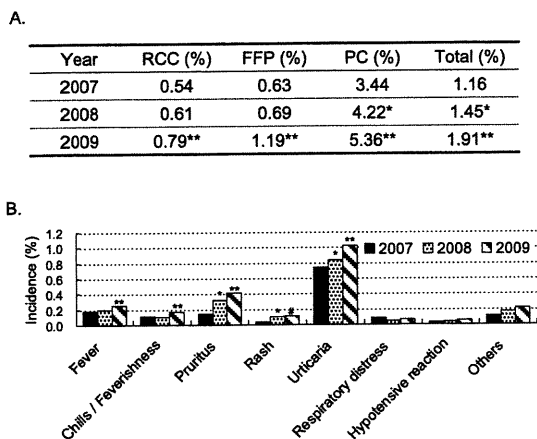


Fig. 3 Annual incidence of adverse events (7 hospitals). (A) Annual incidence of adverse events. (B) Annual incidence of types of adverse events. \*:  $p < 0.01$  when compared with those in 2007, \*\*:  $p < 0.01$  when compared with those in 2007 and 2008

すごとく、バッグ当りの副作用発生率では年次ごとに有意な上昇が認められた。製剤別で見ると、RCCおよびFFPでは2009年次が過去2年次に比較し、また、PCでは、年次ごとに有意な上昇が認められた。

次に、副作用の発生率が上昇した要因の症状を検討した。その結果、Fig. 3Bに示すごとく、副作用の多くを占める発熱、悪寒・戦慄などの発熱反応や、掻痒感、発赤、蕁麻疹などのアレルギー反応の発生率が年次により有意な上昇を示した。

### 3. 輸血副作用発生率の施設間差

本研究に参加している12施設間の差を検討するため、全参加施設からのデータがそろった2009年次に限定して、各施設での副作用発生率の比較検討を行った。その結果、バッグ当りの総副作用発生率を見ると、0%から3.67%と大きな差が認められた(データ非提示)。

さらに、12施設を病床数が500床以上で、PCを頻回に輸血する血液疾患などを診療している大規模病院7施設(大規模群)と300床以下で、血液疾患など特殊

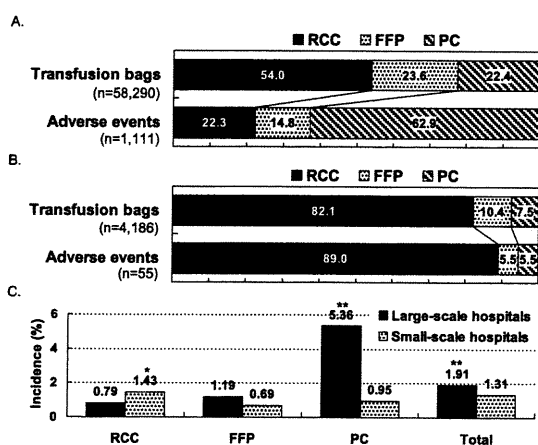


Fig. 4 Comparison of transfusion bags and adverse events, and incidence between large- and small-scale hospitals in 2009. (A) Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component in large-scale hospitals (7 hospitals). (B) Ratio in small-scale hospitals (5 hospitals). (C) Incidence of adverse events per bag in large- and small-scale hospitals. \*:  $p < 0.01$  compared with large-scale hospitals, \*\*:  $p < 0.01$  compared with small-scale hospitals

な疾患を扱っていない小規模病院5施設(小規模群)に大別して、2群間における輸血状況と副作用発生率の比較を行った。その結果、Fig. 4A, Bに示すごとく、大規模群では、使用輸血バッグ数の内訳でRCCが約半数、残りをFFPとPCが占め、副作用でPCが約6割、残りをRCCとFFPが占めていた。一方、小規模群では、使用輸血バッグ数や副作用の内訳でRCCが8割以上を占めるのに対し、PCは各々7.5%、5.5%を占めるに留まり、大規模群に比して割合が低率であった。また、Fig. 4Cに示すごとく、バッグ当りの副作用発生率については、大規模群が1.91%と小規模群の1.31%に比して有意に高率であった。さらに、製剤別では、RCCが大規模群の0.79%に対して小規模群が1.43%と有意に高率であり、PCでは大規模群が5.36%と小規模群(0.95%)の約5倍強と高率であった。この様に、血液製剤の使用内容の相違により副作用の発生率が異なることが認められた。

## 考 察

本研究で解析対象とした輸血用血液製剤量は3年間で176,231バッグであり、1年間での平均使用血液製剤量は58,744バッグと2008年度に日本赤十字社が全国の医療機関に供給した血液製剤量<sup>3)</sup>の1.20%に相当した。また、製剤別に関しても、各供給量のRCCが0.99%、FFPが1.51%、PCが1.75%に相当し、本調査結果が全国の輸血使用量の約1%に基づく結果と見做される。

3年間の総輸血副作用件数は2,649件であり、副作用発生率はバッグ当り1.50%であった。ただし、欧州か

らの報告<sup>5)~8)</sup>では、副作用発生率が1,000バッグ当り2.2~4.2と本研究の結果より低頻度であった。この相違の一因として、発生した症状・所見と輸血との関連性について不明確で、輸血によらない副作用が含まれている可能性があり、今後の検討課題と考えられる。一方、臨床現場において、「輸血療法の実施に関する指針」<sup>9)</sup>が遵守され、輸血中および輸血後の患者観察が厳密に実施され、軽症の副作用も漏れなく把握されていることによっても推察される。事実、本研究の副作用発生頻度は輸血副作用把握に積極的と評価されている特定施設を対象とした厚生労働省「輸血副作用把握体制の確立」研究班(H17-医薬一般-053, 高本班)<sup>10)</sup>からの報告と同頻度であった。これらのことから、本研究の発生頻度は、日本における輸血副作用発生率を反映していると考えられた。また、これまで、日本赤十字社や医療機関で輸血副作用に対して予防策が講じられているものの、バッグ当り約1%強の頻度で副作用が発生することが示され、欧州に比べ高頻度であることから、輸血副作用軽減のため更なる対策が必要と考えられる。

次に、血液製剤別の副作用発生頻度については、PCが4.34%とRCC, FFPに比して約6倍の高頻度であった(Fig. 1B)。同様の結果が日本赤十字社<sup>11)</sup>、欧州<sup>9)</sup>からも報告されている。また、RCCでの副作用は発熱や悪寒を中心とした発熱反応の割合が多く、血漿成分が主体であるFFPやPCでの副作用は蕁麻疹や掻痒感などのアレルギー反応が中心であった。発熱反応は主として血液製剤中に混入している白血球から産生されるサイトカインなど、アレルギー反応は血漿中に存在する様々なタンパク、抗体などに起因すると考えられている<sup>12)</sup>。PCは血液疾患に対して使用される場合が多く、しかも繰り返し、頻回に投与される場合が殆どである。本研究でも、血液疾患を積極的に治療している大規模群は血液疾患を診療していない小規模群に比してPCの輸血量が多く、副作用発生率が有意に高率であった(Fig. 4)。事実、安藤ら<sup>13)</sup>は頻回輸血患者に副作用の発生率が高い事を報告している。このことから、PCが他の製剤に比して副作用が高頻度である一因として、頻回輸血に伴う同種抗体の産生など免疫学的機序が関与することが推察される。

輸血副作用を正確に把握するには、副作用の報告体制を確立するとともに、輸血に関わる医師、看護師、検査技師の輸血副作用に対する認識、理解、協力が必須である。本研究では、簡便かつ容易であり、有用性の評価された「輸血副作用の症状項目」や「副作用症状からの診断項目表」<sup>4)</sup>を用いることにより、副作用報告の統一性が向上し、臨床現場での副作用に対する認識度が高くなってきたものと考えられる。事実、本研



究の開始時からの年次推移を見ると、診療内容ならびに血液製剤の内容について大きな変化がないにも拘わらず、副作用発生率が徐々に上昇を示していた (Fig. 3)。また、これまでの副作用頻度は大規模施設を対象とした報告<sup>14)~16)</sup>であり、各施設での診療疾患がほぼ同様であることから、施設間での大きな相違が認められなかった。ただし、前述した様に、各施設における血液疾患の診療の有無など診療疾患の相違により製剤別の副作用頻度が異なることが示された。

輸血副作用の診断に関しては、複数製剤輸血時における起因性の判断、TRALIやTACOなどの鑑別診断など、解決すべき課題があるものの、本研究で構築した輸血副作用のオンライン報告システムは、各施設における副作用に対する認識を向上させ、現時点における副作用実態を迅速に把握することを可能にさせる有用な手段と考えられる。さらに、各血液製剤のリスクや診療疾患による副作用頻度の相違、また、これまで導入された副作用防止策の評価などを明らかにすることのできる重要なシステムと考えられる。今後、本研究を基に全国的なヘモビジュランスを確立することにより、安全な輸血医療の確立に資することができるものと期待される。

謝辞：本研究で、輸血副作用の収集・解析にご協力頂いた国立感染症研究所血液・安全性研究部の大隈和先生、種市麻衣子先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*, 89: 1—10, 2005.
- 2) Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al: Transfusion related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 46: 1478—1483, 2006.
- 3) 日本赤十字社血液事業部医薬情報課：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2008年—, 2009.
- 4) 高本 滋, 加藤栄史, 宇留間元昭, 他：輸血副作用の症状および診断項目表作成と輸血副作用の実態調査, 厚生労働省科学研究費補助金「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」総合研究報告書, 2008, 17—37.
- 5) Siegenthaler MA, Schneider P, Vu DH, et al: Haemovigilance in a general university hospital: need for a more comprehensive classification and a codification of transfusion-related events. *Vox Sang*, 88: 22—30, 2005.
- 6) Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, et al: Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfusion Medicine*, 13: 63—73, 2003.
- 7) Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Pennec PY: Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang*, 78 (Suppl. 2): 287—289, 2000.
- 8) Andreu G, Morel P, Forestier F, et al: Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion*, 42: 1356—1364, 2002.
- 9) 厚生労働省編：血液製剤の使用にあたって第3版—輸血療法の実施に関する指針, じほう社, 東京, 2005.
- 10) 高本 滋, 加藤栄史, 宇留間元昭, 他：特定施設における輸血副作用の実態調査, 厚生労働省科学研究費補助金「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21年度報告書, 2010, 18—33.
- 11) 村岡正人, 相坂直子, 百瀬俊也, 他：日本赤十字社に報告された非溶血性副作用の現状—2006年—, 日本輸血細胞治療学会誌, 55: 500—507, 2009.
- 12) Enright H, Davis K, Gernsheimer T, et al: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion*, 43: 1545—1552, 2003.
- 13) 安藤高宣, 加藤井久子, 林 恵美, 他：実患者数に基づいた輸血副作用の頻度. 日本輸血学会誌, 49: 327, 2003.
- 14) 藤井康彦, 浅井隆善, 下平滋隆, 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.
- 15) 倉田義之, 清水 勝, 岡崎 仁, 他：免疫学的機序による非溶血性輸血副作用頻度実態調査報告. 日本輸血細胞治療学会誌, 53: 43—46, 2007.
- 16) 下平滋隆, 藤井康彦, 梶屋正浩, 他：全国国立大学附属病院における輸血副作用調査体制—輸血副作用の原因製剤回収・保管について調査報告—, 日本輸血細胞治療学会誌, 52: 711—716, 2006.

## ANALYSIS OF TRANSFUSION-RELATED ADVERSE EVENTS BASED ON A PILOT STUDY

### —TOWARD A COMPREHENSIVE HEMOVIGILANCE SYSTEM FOR JAPAN—

Hidefumi Kato<sup>1)</sup>, Shigeru Takamoto<sup>1)</sup>, Chikako Odaka<sup>2)</sup>, Kimitaka Sagawa<sup>3)</sup>, Yasutaka Hoshi<sup>4)</sup>,  
Yasuhiko Fujii<sup>5)</sup>, Yuji Yonemura<sup>6)</sup>, Noriaki Iwao<sup>7)</sup>, Asashi Tanaka<sup>8)</sup>, Hitoshi Okazaki<sup>9)</sup>, Shun-ya Momose<sup>9)</sup>,  
Junichi Kitazawa<sup>10)</sup>, Hiroshi Mori<sup>11)</sup>, Akio Matsushita<sup>12)</sup>, Hisako Nomura<sup>13)</sup>, Hitoshi Yasoshima<sup>14)</sup>,  
Yasushi Ookusa<sup>15)</sup>, Yoshiaki Okada<sup>2)</sup>, Isao Hamaguchi<sup>2)</sup> and Kazunari Yamaguchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

<sup>2)</sup>Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases

<sup>3)</sup>Department of Laboratory Medicine, Kurume University

<sup>4)</sup>Department of Blood Transfusion, Tokyo Jikeikai Medical University

<sup>5)</sup>Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University

<sup>7)</sup>Division of Transfusion Medicine and Cell therapy, University of Yamanashi

<sup>8)</sup>Department of Blood Transfusion, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

<sup>9)</sup>Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

<sup>10)</sup>Division of Transfusion, Kuroishi General Hospital

<sup>11)</sup>Minami Tama Hospital

<sup>12)</sup>Shibetsu City Hospital

<sup>13)</sup>Sanraku Hospital

<sup>14)</sup>Yao General Hospital

<sup>15)</sup>Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

#### **Abstract:**

Although blood transfusion is an essential and effective therapy, transfusion-related adverse events remain possible due to the allogeneic origin of blood products. In order to grasp and deal with these adverse events, a comprehensive reporting system, namely a hemovigilance system, needs to be established in Japan. We have been running a pilot study since 2007, in which all grades of transfusion-related adverse events are collected bimonthly using an online system. Seven university hospitals initially participated in this study, and were joined by five small hospitals (with fewer than 300 beds) in 2009. This paper reports the result of analysis of the data collected from 2007 to 2009.

Over the three years, the overall incidence of adverse events per bag was 1.50%. Platelet concentrate (PC) (4.34%) gave rise to statistically more adverse events (6-fold) than both red cell concentrate and fresh frozen plasma. This difference was possibly caused by allo-immunization of PC recipients, because these patients, who commonly have with hematological diseases, tend to receive regular blood transfusions, and thus to be frequently allo-immunized. In addition, we found that the incidence of adverse events varied between hospitals by number of beds and patient characteristics.

In conclusion, this online reporting system may be useful for the collection and analysis of actual adverse events in recipients, and may contribute to the development of a more comprehensive hemovigilance system in Japan.

#### **Keywords:**

Hemovigilance, Transfusion-related adverse events, Online report, Pilot study, Incidence

