

II. 分担研究報告

平成21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
医療機関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

輸血後GVHD予防のためのuniversal irradiationへの検討

分担研究者：浅井隆善 静岡県赤十字血液センター

研究要旨

輸血後GVHDは、リスクが多岐であるために、発症のメカニズムを理解しやすいようにガイドラインを作成したが、実際に照射の適応を判断する際には、解釈に一定の幅が生じることになった。つまり、輸血後GVHD発症のリスクと、照射による高カリウム血症等のリスクとを常に比較して判断しなければならず、緊急輸血時には未照射血使用を容認した施設と、緊急輸血時にも、新鮮凍結血漿を除く全製剤の照射を行うように準備した施設とに分かれることになった。

一方、血液センターの設備や能力は、必要な照射を行うことが出来るまでに整備されてきている。このことから、新鮮凍結血漿を除く輸血用血液に対する全照射（universal irradiation）を勧めることで、未照射血液の輸血を無くすことにより、輸血後GVHD発症の予防対策を徹底させるべく検討した。

1. はじめに

輸血後GVHDは極めて重篤な輸血副作用であり、予後は頗る悪いことから、発症予防が対策の根幹である。しかし、複雑な発症メカニズムのために、リスク分類が多岐になり、リスクの程度に合わせた対応を取ることは必ずしも容易ではない問題も伴っている。

それは、これまでのガイドラインが輸血のメカニズムの理解を求めて説明を加えて、リスクの強さに従って予防対策の強化を求めた結果、輸血後GVHD発症

のリスクと、照射を行ったことによる高カリウム血症等のリスクとを常に比較して判断しなければならず、緊急輸血時の未照射血使用を容認した施設と、緊急輸血時にも、新鮮凍結血漿を除く全製剤の照射を準備した施設とに分かれることになった。そして、リスクに応じた対応は施設によって必ずしも一定ではなく、それらの施設における緊急時の未照射血輸血容認が重複した場合の輸血後GVHD発症リスクを考えると、新たな対策を必要とすると思われた。

一方で、2000年から発症の報告を見ていないことは、これまでの対策が効を奏していると考えられ、喜ばしいことであるが、同時に、この間に輸血後GVHDの重篤さや予後不良であることの認識が薄れて来ることの懸念が生じてきている。

2. 医療現場における照射実施状況

一作年に行われた、日本輸血・細胞治療学会、日本臨床検査技師会の協力で行われた、輸血に関するアンケート調査において、約7%の施設で輸血後GVHD予防のための放射線照射が実施されていない輸血が行われたとの回答が寄せられていることが判明した。そこで、一地域における照射実施状況を調べるために、静岡県合同輸血療法委員会（長田広司会長）の協力にて、県内施設における調査を行った。その結果、アンケートに答えた49施設の主要医療機関の中で、未照射の輸血用血液を供給を受けているのは14施設であった。この中では、緊急時も含めて全ての輸血用血液（FFPを除く）に照射を行っているとは答えたのは12施設（86%）であったが、無記入の1施設と共に、他の1施設（7%）では“（緊急時の照射は）していない”と答えていた¹⁾。これは、おそらく、緊急時の輸血に際して放射線照射が間に合わない、または、高カリウム血症を懸念する等の判断がなされたことが理由として考えられる。

さらに、同輸血療法委員会では「県下の医療機関における輸血療法の適正化」に関するシンポジウムのなかで、「院内

採血による同種輸血を考える—その背景とは—」のタイトルで、婦人科的出血時による止血困難例に対して院内採血を実施し未照射で使用した例の紹介があった²⁾。これは、静岡県合同輸血療法委員会の委員が現地に調査にうかがい、当該医療機関の寛大な配慮により実情を聞かせていただいた報告である。この例では、救命を重視する余り、院内採血に頼って未照射で使用したが、結果的に患者は救命され、輸血後GVHDの発症も免れている。しかしながら、これは、非常に輸血後GVHDのリスクが高い輸血であり、このような輸血が行われる限り、早晚に輸血後GVHDの発症する可能性は少なくない。

この実情は、静岡県に限られたことではなく、類似の状況が全国に於いて見られていると考えた方が良いであろう。特に、院内採血による輸血副作用は、赤十字血液センターに副作用報告が成されない。従って、院内採血による輸血後GVHD発症の危険性については、実情の把握が出来ずに隠蔽されてしまう可能性が高く、問題として残されている。

3. 輸血後GVHDのリスクと照射の適応

日本輸血学会が中心となって、適切な予防が取られるべくガイドラインを作成し、放射線照射を推奨したが、当初は、自施設で放射線照射の出来る施設は限られており、血液センターも技術協力として放射線照射をしている状態で、放射線照射適応の優先順位を示して、リスクの高い輸血に対して主に予防をするように

呼びかけた。医療保険も優先順位を作ってリスクの高い輸血から医療保険算定を認めていったが、輸血後GVHDの発症が続き、厚生労働省から二度の緊急警告が発せられ、医療保険でも全ての輸血に対して輸血用血液の放射線照射による予防の算定が認められる様になった。平成10年(1998年)6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、全国どこでも輸血後GVHD予防のために、輸血に際して放射線照射を行うことが出来るようになった。

しかし、照射による副作用を心配する余りに、直前まで照射をしない施設がみられ、緊急時に照射が間に合わない可能性がある。また、ガイドラインⅣの“「3」輸血後GVHD予防の基本方針”の“(6)緊急輸血時の対応”に“緊急輸血が必要と判断され照射血液が即座に入手できない場合には、患者の救命を優先し、未照射血の使用を躊躇すべきではない。”との記載について、拡大解釈されていることも否めない。”

4. 輸血用血液の放射線照射による発癌性

ガイドラインⅣの“【4】今後の課題”の“「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性”の“(1)血液細胞の発癌性”の中で、“15Gy-50Gyの放射線量域では照射による殺細胞効果が発癌誘発効果を大きく上回るため、自己複製能を有するリンパ球や造血幹細胞が発癌するリスクはきわめて低いと推定される。しかし、ヒトでの安全性は十分確認されていない。”と述べて、注意深く見

守っているが、現在までに報告はない。今のところ、理論的に考えている安全性が立証されてきていると考えられる。

5. 高カリウム血症の影響

赤血球膜は放射線照射によって陽イオンの透過性が高まり、細胞内にある高濃度のカリウムが細胞外に漏れ出やすくなり、結果として赤血球製剤の上清カリウム値が上昇する。このことから、大量輸血、および腎不全患者や小児等に対する輸血では注意する必要があるが、このことの過度な懸念から、照射による予防が制限されていることが考えられる。この対策として、麻酔科専門医の意見を取り入れることと、日本輸血・細胞治療学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、対応するように働きかけることの必要性が考えられた。

6. 血液センターにおける照射能力

現在の赤十字血液センターにおける放射線照射能力は、必要な指示に対して応じるキャパシティーは保有しており、照射装置を保有している施設の緊急時使用のための照射済み製剤を供給することも可能である。従って、夜間緊急時等で、自施設での照射が間に合わず、未照射血以外に在庫が無い場合には、血液センターからの照射済み製剤の供給を依頼することに問題はない。

7. 輸血後GVHD対策小委員会の結成

以上の理由からガイドラインの見直しをする必要が考えられ、日本輸血・細胞治療学会に働きかけて輸血後GVHD対

策小委員会を再度結成して、これらの問題を解決すべく活動を開始した。大学病院輸血部医師3名（内科系1名、小児科系1名）、大学病院麻酔科医師1名、赤十字血液センター医師4名からなる8名の委員の選定後、平成21年2月16日にメーリングリストを開始して、委員会活動を始めた。上記に記載した諸問題を、メーリングリストで討議した後に、5月の日本輸血・細胞治療学会総会開催時、8月の夏期期間中、及び11月の同秋季シンポジウム開催時に委員会を開催して、相互討論による検討を行った。12月に至りガイドラインが纏まり、平成1月に学会ホームページに公表した。

8. 終わりに

我が国は、諸外国に比べて保有HLAのHaplotypeが類似している人が多いことから、骨髄バンクでのHLA一致率と同様に、輸血後GVHDの発症も多いことが理論的にも考えられる。実際、輸血後GVHD確定診断が得られた例は諸外国に比べて非常に多い傾向にあった。

特に我が国は、世界に先駆けて殆どの輸血に際して放射線照射が必要と判断してそれを実践してきたことから、一つの指針を提示できる立場にある。今後も、輸血後GVHD予防のあるべき姿を模索して、諸外国に発信する必要があるであろう。

<参考文献>

1. 田中克典：静岡県における血液製剤適正使用のための調査票【解析結果】．平成20年度静岡県合同輸血療法委員会一事業報告一．19-40，2009．
2. 飛田規：院内採血による同種血輸血を考える—その背景とは—．平成20年度静岡県合同輸血療法委員会一事業報告一．51-59，2009．

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事業
医療機関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

輸血副作用対応ガイド

—医療機関における啓発のための対策—

研究分担者 下平 滋隆 信州大学輸血部 先端細胞治療センター 准教授
研究代表者 藤井 康彦 山口大学輸血部 再生・細胞治療センター 准教授

研究要旨

医療機関内の副作用監視体制は、日本版ヘモビジランス構築の前提となる。英国SHOTに示されている医師向けの輸血副作用対応ガイドや米国でのバイオビジランスの一環として輸血副作用指針が開示され、ISBT Working Partyの標準に準拠した日本版対応ガイドが作成された。その対応ガイドは教育医療機関など大規模病院輸血部門での副作用調査には有用であったが、全ての医療機関をベースとした輸血医療のボトムアップには、教科書的なものではなく、簡便なガイドを用いた普及が必要となる。輸血副作用の項目に分けて、医療現場の医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師が情報共有できるようなガイドを作成した。本報告では、全ての医療機関で情報収集が容易となる輸血副作用対応ガイドのメディア版について概説する。今後、日本輸血・細胞治療学会のパブリックコメントに諮り、普及を目指している。

A. はじめに

医師以外の医療従事者の役割分担を推進するために、「特定看護師」による医師の下の包括的な医療行為が検討されている。また、非血縁同種末梢血幹細胞採取・移植が保険医療として開始されるなど、医療の幅が広がる一方で、職種を問わず高い専門性が求められてきている。こうした医療を取り巻く社会状況の変化に対応して、日本輸血・細胞治療学会では、関係学会の協力を得て「学会認定・輸血看護師制度」「学会認

定・アフェレーシスナース制度」を発足させ、平成22年度に認定試験および研修が開始された。こうした専門的な人材育成とならんで、医療現場に身近な副作用対応ガイドの作成が望まれていた。特に職域を超えた汎用性が必要であった。

B. 輸血副作用対応ガイドのメディア版

本研究班と高本班により輸血副作用対応ガイドが編集、分担執筆により冊子として完成した (version1.0, 2010/10/29)。

それと並行して、Flash player版やweb版の制作を行い、インターネット社会に合った情報収集に対応できるようにした。医療現場の医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師が情報共有できるように、挿絵を多く取り入れ、イメージとして残るようにした。また、学生教育にも活用できるように工夫した。

トップページにインデックスを表示して、以下の内容について挿絵と解説を1枚とした。

1. 輸血の前に
 - (1) 患者と血液の認証
 - (2) 患者の状態の測定
2. 輸血開始後の患者観察
 - (1) 患者の状態の観察
 - (2) 副作用への対応 (Fig. 1)
 - (3) 医師がすべきこと (Fig. 2)
3. 輸血副作用の症状
 - (1) 発熱/悪寒・戦りつ/熱感・ほてり
 - (2) そうよう感・かゆみ/発赤・顔面紅潮/発疹・じん麻疹
 - (3) 呼吸困難
 - (4) 血圧低下/血圧上昇/動悸・頻脈
 - (5) 嘔気・嘔吐
 - (6) 胸痛/腹痛・腰背部痛/頭重感・頭痛/血管痛
 - (7) 意識障害
 - (8) 赤褐色尿
4. 重篤な副作用について
 - (1) 輸血関連肺障害 (TRALI) と類似疾患 (Fig. 3, 4)
 - (2) 輸血関連循環負荷 (TACO) (Fig. 5)
 - (3) 急性溶血性副作用 (Fig. 6)
 - (4) 遅発性溶血性副作用 (Fig. 7)
 - (5) アレルギー反応と類似病態 (Fig. 8)

- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD (Fig. 9)

解説は輸血副作用対応ガイド冊子に準拠しており、特に重要な重篤な副作用や有害事象に関しては、病態を含めて詳細にまとめた。副作用への対応および医師がすべきことは、重篤な副作用がみられた場合の対応として周知する必要がある (Fig. 1, 2), TRALIとTACOは、輸血医療に従事する医療者が把握すべき重篤な副作用である (Fig. 3～5)。溶血性副作用における急性と遅発型の病態 (Fig. 6, 7), 重症アレルギー反応・アナフィラキシー反応の病態 (Fig. 8) に関して、挿絵を用いて理解の助けとした。2000年以降、本邦における報告はないが、輸血後GVHDの注意を喚起するために掲載した (Fig. 9)。

医療機関において輸血を安全に行うためには、輸血過誤防止のためのハード面およびソフト面の整備が必要である。さらに、日本版ヘモビジランスの構築には、日本赤十字社血液センターの副作用分析のノウハウを最大限に反映させつつ、院内輸血副作用監視体制の整備が前提となる。さらに、医療機関での輸血副作用監視を忠実に実行するためには、本ガイドを活用し普及させることと、学会認定・輸血看護師の役割は大きいと考えられる。

今後、日本輸血・細胞治療学会のパブリックコメントに諮り、医療機関での使用を踏まえた改定を進める一方、英語版への改変により、英国SHOT, 米国バイオビジランスとの整合性を図り、輸血の安全性や副作用

の国際比較が可能となるようにバージョンアップさせる必要がある。

G. 結語

輸血副作用対応ガイドの冊子版とメディア対応版の両面を活用して、輸血を実施している全ての医療機関、医療現場での活用により、院内副作用監視体制が強化され、ヘモビジランス構築につながることを期待する。

I. 研究発表

1. 論文発表

1. Narimatsu H, Yuji K, Shimodaira S, Kami M: The Usefulness of Pathogen Inactivation during an Outbreak of a New Strain of Influenza (H1N1). *Transfus Med Rev* 24(2):151-2, 2010.
2. 中嶋 勝己, 上田 澄広, 櫻井 隆, 蓮沼 仁志, 羽畑 修, 金澤 秀和, 脇谷 滋之, 田原 秀晃, 下平 滋隆, 植村 壽公: 細胞自動培養システム. *日本ロボット学会誌 (受理) (日本ロボット学会第15回実用化技術賞, 2010年9月)*
3. 下平滋隆, 藤井康彦: 輸血関連急性肺傷害 (TRALI) の特徴は? 救急・集中治療22: 1120-1124, 2010

2. 学会発表

1. 下平滋隆: 輸血副作用対応ガイド. 第17回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (平成22年9月22日, 福岡)
2. 後藤孝文, 下平滋隆: 再生医療における培養細胞のテロメラーゼ活性に関する検討. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会 (平成22年5月30日, 名古屋)
3. 堀内香与, 樋口由美子, 後藤孝文, 小嶋俊介, 中曾根允彦, 石川伸介, 立石一成, 柳沢 龍, 下平滋隆: がん樹状細胞ワクチン療法のアフェレーシスにおける安全性の検討. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会 (平成22年5月29日, 名古屋)
4. 小嶋俊介, 下平滋隆, 石川伸介, 中曾根允彦, 柳沢 龍, 中澤希世子, 長谷川康久, 平山順一, 秋野光明, 東 寛: M-solを用いた置換血小板のプロセスバリデーションに関する検討. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会 (平成22年5月, 名古屋)
5. Shimodaira S: WT1 and MUC1-pulsed DC vaccination against advanced cancers: Today and tomorrow. 1st ISCT Asia-Pacific Regional Meeting, October 19, 2010, Miyazaki

1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

- (1) 患者の状態の観察
- (2) 副作用への対応
- (3) 医師がすべきこと

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について



index

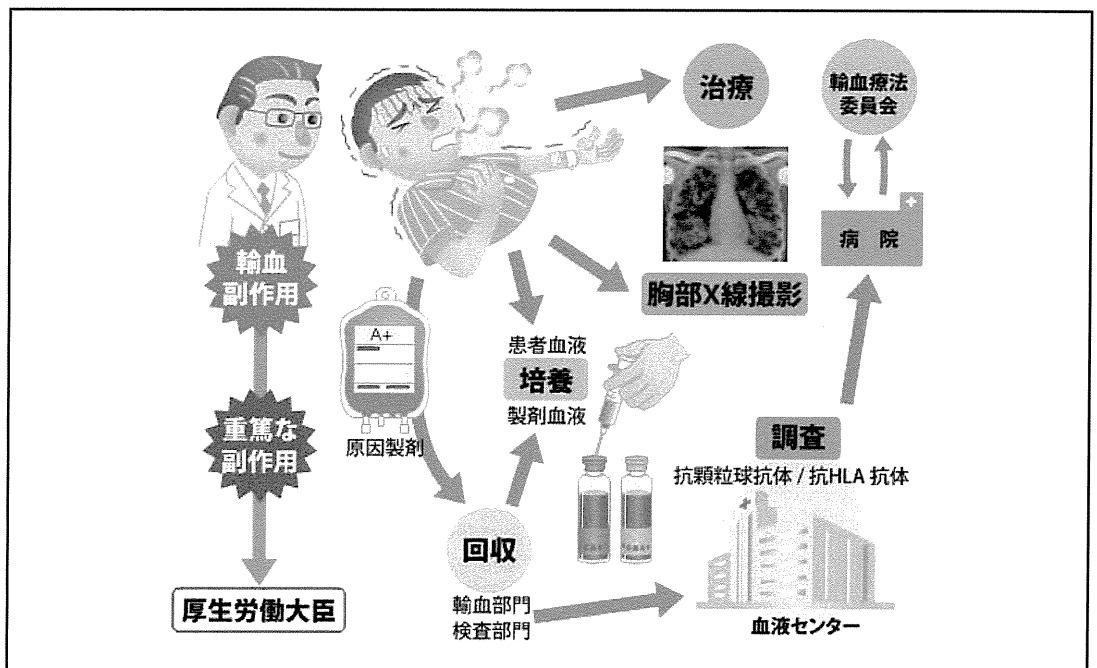
1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

- (1) 患者の状態の観察
- (2) 副作用への対応
- (3) 医師がすべきこと

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について



index

1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態

TRALIは胸部X線で両側肺浸潤影が認められる。



← もどる

→ 次へ

index

1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

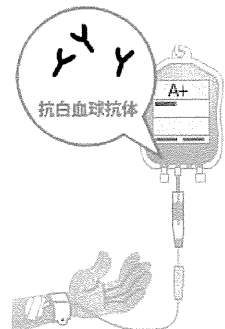
3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

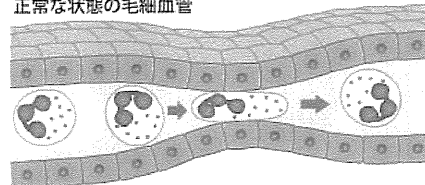
輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態

- ▶ TRALIは抗HLA抗体、抗好中球抗体などの抗白血球抗体と白血球との抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球が肺の毛細血管に損傷を与えることで発症すると考えられている。

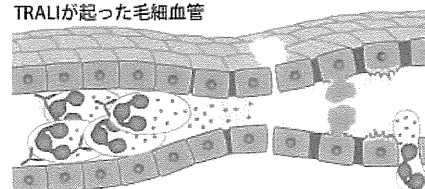


抗白血球抗体が輸血により体内に入る

正常な状態の毛細血管



TRALIが起った毛細血管



← もどる

→ 次へ

index

1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

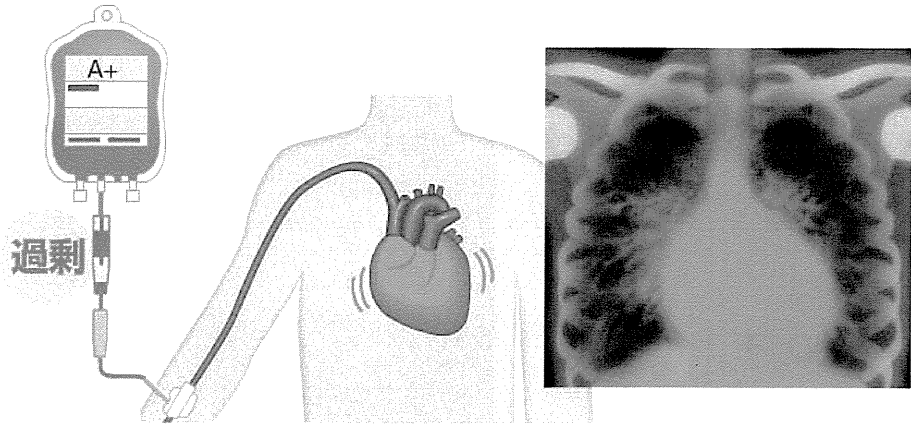
3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

輸血関連循環負荷(TACO)

▶ TACOは輸血による容量負荷によって、心不全を起こす。



← もどる

→ 次へ

index

1 輸血の前に

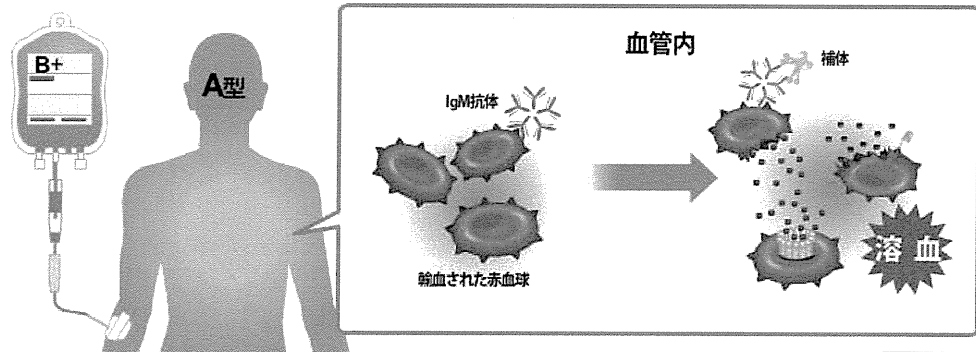
2 輸血開始後の患者観察

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

急性溶血性副作用



← もどる

→ 次へ

index

1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

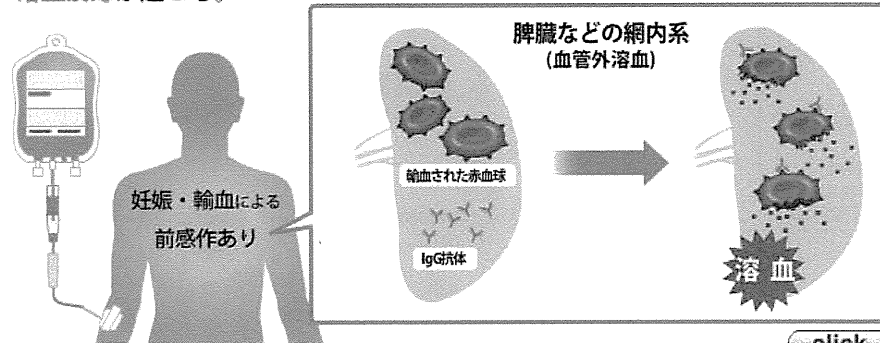
3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用**
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

遅発性溶血性副作用

- ▶ 二次免疫応答により増加したIgG同種抗体が主な原因となる。
- ▶ 過去に輸血や妊娠で免疫感作を受けた患者が、対応抗原が陽性の赤血球が輸血されると、抗原刺激によってIgG同種抗体が増加し、輸血赤血球と反応して溶血反応が起こる。



← もどる

→ 次へ

index

1 輸血の前に

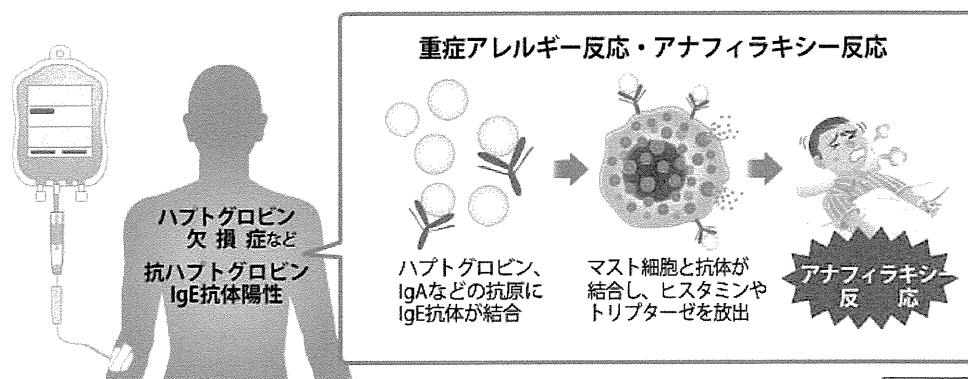
2 輸血開始後の患者観察

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態**
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD

アレルギー反応と類似病態



← もどる

→ 次へ

index

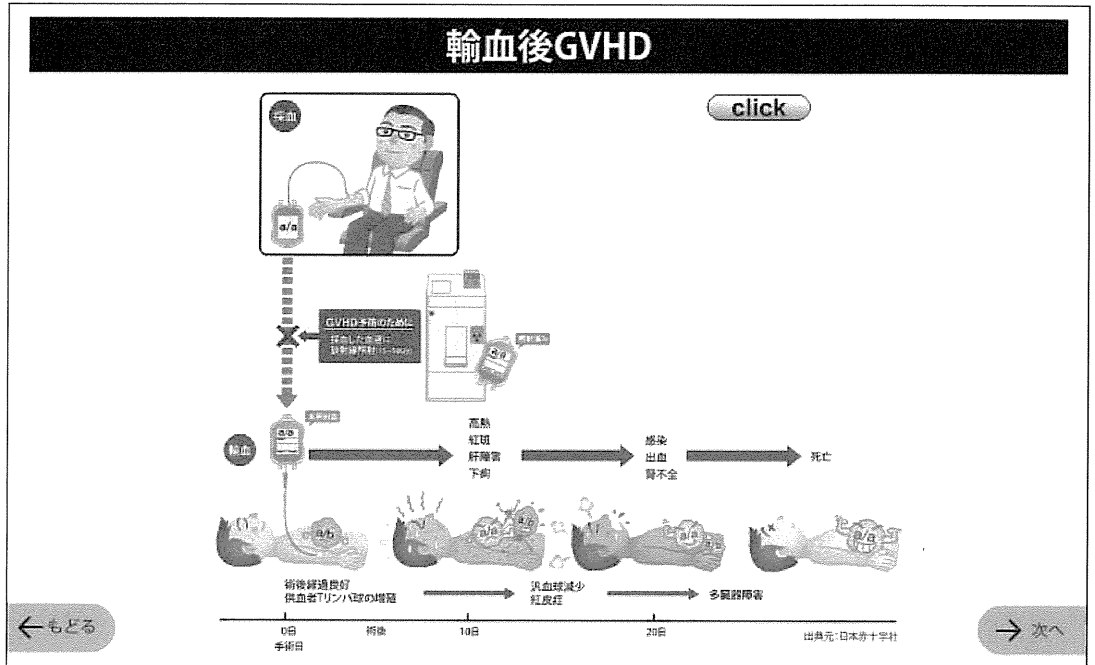
1 輸血の前に

2 輸血開始後の患者観察

3 輸血副作用の症状

4 重篤な副作用について

- (1) 輸血関連急性肺障害(TRALI)と類似病態
- (2) 輸血関連循環負荷(TACO)
- (3) 急性溶血性副作用
- (4) 遅発性溶血性副作用
- (5) アレルギー反応と類似病態
- (6) 輸血後鉄過剰症
- (7) 輸血による細菌感染症
- (8) 輸血後肝炎等の輸血感染症
- (9) 輸血後GVHD



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」
 分担研究報告書

血液製剤サーベイランス体制の構築に関する研究

研究分担者	国立感染症研究所・血液・安全性研究部	浜口 功
研究協力者	国立感染症研究所・血液・安全性研究部	山口 一成
	愛知医科大学・輸血部	高本 滋
	愛知医科大学・輸血部	加藤 栄史
	久留米大学・臨床検査部	佐川 公矯
	熊本大学・輸血・細胞治療部	米村 雄士
	山梨大学・輸血部	岩尾 憲明
	東京医科大学・八王子医療センター	田中 朝志
	日本赤十字社・血液事業本部	岡崎 仁
	国立感染症研究所・血液・安全性研究部	岡田 義昭
	国立感染症研究所・感染症情報センター	大日 康史
	東京慈恵会医科大学・輸血部	星 順隆
	日本赤十字社・血液事業本部	百瀬 俊也
	国立感染症研究所・血液・安全性研究部	小高千加子
	国立感染症研究所・血液・安全性研究部	種市麻衣子
	国民健康保険黒石病院	北澤 淳一
	国民健康保険南多摩病院	森 宏
	士別市立病院	松下 明夫
	日立製作所水戸総合病院	高木 清孝
	東京都教職員互助会三楽病院	野村 久子
	医真会八尾総合病院	八十嶋 仁

研究概要 現在、輸血副作用に関するパイロットスタディーで赤血球、血小板、血漿の3つを対象製剤とし、2ヶ月ごとに、製剤別使用単位数及び使用バッグ数、発生した製剤別副反応症状別件数および副反応診断別件数を、インターネットによりオンライン登録を行っている。パイロットスタディーの規模は従来の7大学輸血部、中規模(300床)施設6施設に加え、平成22年度から新たに33大学病院が加わり、2010年1月から10月までのデータを集計した。また、輸血副作用の情報収集からシステムへの入力管理について検討した。輸血製剤の使用総数はこれまでの6-9倍に増えた。各施設により、血液製剤の使用および副作用発生率に若干の差が見られたが、2010年の副作用発生率は参加施設の拡大に伴い大きく変化することはなかった。簡便かつ報告内容の精度を高める方法を模索するとともに、参加施設の拡大を図る。2011年から新規に大学病院が数校参加予定である。施設格差のない信頼性の高い輸血副作用の全数管理システムの確立を目指す。

A. 研究目的

これまで我が国においては、改正薬事法及び血液新法に基づき、受血者における有害事象は各医療機関から日本赤十字社、または重症例に限っては直接国へ報告されている。しかしながら日赤への報告は副作用発症原因の究明が目的である傾向にあり、医療者側の判断による自発的な提出であるため、輸血副作用の全体像の十分な情報の把握は出来ていない。こうした社会事情を鑑みて、本研究では信頼性のある簡便な副作用情報として国際的な診断基準のみならず、臨床の現場における初発症状に着目し、本邦初の輸血製剤由来副作用を全数把握し、情報を解析・管理するシステムの構築整備を目指す。特に、施設格差のない信頼性のある輸血副作用の全数管理システムを整備・運営することを目的とする。インターネットを用い、Web上で医療機関からの定期的な情報を収集する基盤を構築しする。今後、全国の医療機関へと拡大することで未知の有害事象や

新興感染症への対応と安全性向上のために導入され、施策の評価基準となるトレンド解析結果を提供することが可能となる。更に特定生物由来製品として同一の位置づけである血漿分画製剤へとその管理範囲を拡充する。本研究の遂行は世界的動向にもマッチしており、日本の輸血副作用の完全な把握に繋がり輸血医療に対する行政と血液の安全性確保に貢献するものである。

B. 研究方法

オンライン報告システムの作成

国立感染症研究所、感染症情報センターで稼働している情報管理システムを参考に感染症情報センター大日主任研究官を中心にシステムのコンセプトの設計を行い、おうみコンピューターシステム社に委託し、システムの構築および管理を行った。

参加医療施設

日本輸血・細胞治療学会の協力のもと、愛知医科大学、熊本大学、久留米大学、東京医科大学八王子医療センター、東京慈恵会医科大学、山口大学、山梨大学および国民健康保険黒石病院、国民健康保険南多摩病院、士別市立病院、東京都教職員互助会三楽病院、八尾総合病院の5医療施設がすでに参加していたが、北海道大学、弘前大学、秋田大学、福島県立医科大学、独協医科大学、群馬大学、防衛医科大学、埼玉医科大学総合医療センター、千葉大学、東邦大学大森病院、順天堂大学、東京大学、東京大学医科学研究所病院、慶応義塾大学、東海大学、聖マリアンナ大学、富山大学、信州大学、浜松医科大学、名古屋大学、名古屋市立大学、近畿大学、大阪医科大学、大阪大学、和歌山医科大学、島根大学、岡山大学、愛媛大学、九州大学、福岡大学、長崎大学、大分大学、鹿児島大学の33大学輸血部が新たに参加し、輸血副作用に関する情報収集を行った。

情報入力方法

入力のためのマニュアル(参考資料1)に従い、インターネットを利用したオンラインの報告システムを通し、2ヶ月ごとに情報の入力を行った。

情報入力内容

医療施設内で以下の項目を集計し、入力した。

- 1) 赤血球、血小板、血漿を製剤別に使用単位数および使用バッグ数
- 2) 発生した製剤別副反応症状別件数
- 3) 発生した製剤別副反応診断別件数

C. 研究結果

(1) パイロットスタディの進捗状況について

新規参加施設においては、データ入力の際に、小さな問題点が見られたが、システム上の大きなトラブルは起きていない。今年度参加した施設の中には、本システムへの報告体制に合わせて院内体制の整備に取り組んでいる。また多くの施設において、本研究班のシステムに参加後、輸血製剤による副作用に対する認識が高まってきている。

(2) 副作用症状からの診断基準について

副作用症状をもとに診断を的確に行うための基準作りが研究協力者加藤(愛知医大)らにより行われた(参考資料1)。2010年11月に、日本輸血・細胞治療学会のホームページ上に「輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表」として掲載された。

(3) 2010年のデータの集計について

2007年から参加している7医療機関におよび300床以下の5医療機関、今年度より新たに参加した33大学輸血部のデータを加えた2010年のデータを集計し、「輸血製剤副反応動向2010年」(案)(参考資料2)を作製した。各施設により、輸血製剤の使用総数はこれまでの6-9倍に増えた。また、血液製剤の使用および副作用発生率に若干の差が見られたが、2010年の副作用発生率は参加施設の拡大に伴い大きく変化することはなかった。

(4) 本研究班のシステムに来年度新規参加する医療機関について

平成 22 年 9 月 21 日に開催された大学病院輸血部会議において本研究班の活動の説明を行い、副作用報告システムへの参加を求める提案を行った。そして、平成 22 年 12 月 26 日の時点で、全国の大学病院の 4 医療機関 が来年度平成 23 年 4 月より新たに参加する予定である。

(5) 本研究班の位置づけについて

今後、研究班としてシステム管理や参加施設の拡大を図っていくが、日本輸血・細胞治療学会ヘモビジランス小委員会で、副反応動向の承認、日本赤十字社との連携や副作用サーベイランス体制の今後のあり方を検討する

D. 考察

今年度、33 大学輸血部が新たにサーベイランスに加わり、これまでの使用輸血製剤量が 6-9 倍に増加した。当研究班で開始した新たなヘモビジランスシステムは大学病院等の大規模な施設から中規模施設まで、短時間で容易に導入可能であることが明らかとなっており、今後全国に報告システムを拡大する。これまでの、製造販売者による輸血副作用の情報の収集のシステムに加えて、システムを整備する理由として以下の理由が挙げられる。血液製剤が特殊生物由来製剤であり、投与に伴うすべての反応が把握されていることが重要であるにも関わらず、完全な把握の体制ができていない。今回パイロットスタディーで明らかになったことの一つに、本システム導入に伴い、医療施

設の現場での意識も大きく変わっていることも報告された。これまで本研究班で作成した、「輸血実施時の注意・副作用の症状項目」や「副作用症状からの診断基準」などの活用により、副作用の把握および報告内容の精度は今後益々高まることも期待できる。また製造販売者の日本赤十字社とも今後の情報の共有や報告のあり方についても議論が開始できている。日本赤十字社で行われている現システムを補完する形での基盤整備をさらに進めるべきである。

E. 結論

当班で整備を進めている「日本におけるヘモビジランス」は血液製剤の現状把握と報告体制確立のために非常に重要である。今後も海外で開始されているヘモビジランス活動と連動した形で、基盤の内容について、さらに充実に図る。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

紀野修一、浜口功、輸血副作用報告の標準化. 検査と技術. 38, 5, 371-375, 2010.

2. 学会発表

1) 前方視的輸血後感染症検査実施状況全国調査結果について. 紀野修一、安村敏、浜口功. 第 58 回日本輸血・細胞治療学会. ワークショップ. (2010 年 5 月 28 日)福岡

2) 浜口功、輸血と感染症. 第 58 回日本
輸血・細胞治療学会. シンポジウム.
(2010 年 5 月 28 日)福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

輸血副作用の診断項目表

患者名：

患者ID：

項目	患者症状								
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									
						[出血斑]			
診断名（疑い）	アレルギー反応（重症）	TRALI	輸血関連循環過負荷（TACO）	輸血後GHD	輸血後紫斑病（PTP）	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染症	
発症時間の目安（輸血開始後）	24時間以内	6時間以内	6時間以内	1～6週間	5～12日	24時間以内	1～28日以内	4時間以内	
検査項目	トリプターゼ	抗白血球抗体				(A)を参照	(A)を参照	(B)を参照	
留意事項		診断基準（表1,2）に準拠	診断基準（表3）に準拠	診断基準（表4）に準拠	診断基準（表5）に準拠				

■：必須項目、▨：随伴項目

輸血製剤副反応動向 - 2010 -

Survey on adverse events in blood transfusion

平成 23 年 1 月 21 日現在

厚労科学研究費補助金研究事業
「医療機関内輸血副作用監視体制に
関する研究」

輸血製剤の安全性のために、またこれまで導入されてきた様々な国の施策の効果を評価する上でも、副作用の把握システムの確立が必要である。HIV 感染が問題となった以降、特にヨーロッパ諸国では輸血用血液製剤の安全性対策が重要視され、血液安全監視体制（ヘモビジランス）が確立されてきている。日本では、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・感染情報の収集を行っている。日本赤十字社では医療機関から報告された「副作用・感染症報告」や献血者の検査データから得られた安全性に関する情報に基づく「遡及調査」から得られた情報を分析し、薬事法に基づき、必要な情報を厚生労働省および医薬品・医療機器総合機構へ報告しているが、近年の年間輸血副作用件数は 2000 件前後で推移している。そして、収集された情報を基に年報を発行し、その輸血副作用情報は医療機関側へ還元され注意を喚起することで血液製剤の安全性向上に役立っている。

しかし、より確実な副作用データ収集のために、現在重症のサーベイランスを行っている日本赤十字社の事業を補完する形で、第三者機関が副作用の全数を把握するためのサーベイそしてトレンド解析を行い、その情報を広く一般に公開する全国網羅のサーベイランスシステムの構築を目指すことが望まれる。

2007 年、日本輸血・細胞治療学会ではヘモビジランス委員会を発足させ、輸血製剤の副作用収集の体制づくりを検討し、インターネットを利用したオンラインの報告システムによるパイロットスタディを開始した。2007 年 11 月より、愛知医科大学、熊本大学、久留米大学、東京医科大学八王子医療センター、東京慈恵会医科大学、山口大学、山梨大学の 7 施設が参加した。さらに 2007 年度の日本輸血・細胞治療学会のアンケートに対して「ヘモビジランスは必要な体制であり、パイロットスタディに参加したいあるいは参加を検討したい」と回答した 300 床以下の施設のうち、5 施設が 2009 年より新たに参加した。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である。2009 年 11 月に開催された全国大学輸血部会議で本システムの研究を発表し、大学病院に協力をお願いした。そして、2010 年度より 33 大学付属病院が新規参加した。

今回のパイロットスタディでは赤血球、血小板、血漿の 3 つを対象製剤としている。各施設は、2 ヶ月ごとに、製剤別使用単位数及び使用バッグ数、発生した製剤別副反応症状別件数および副反応診断別件数を、インターネットによりオンライン登録している。データを収集する期間については、2 ヶ月ごとの登録件数とした。2010 年 1 月から 10 月までのデータを集計した。