

## 輸血および血漿分画製剤使用同意書

東京医科大学八王子医療センター長 殿

私は輸血および血漿分画製剤の使用の必要性、副作用の可能性などについて、別紙の輸血および血漿分画製剤の使用説明書を基に下記の説明を受け、十分理解しました。治療または検査に必要と考えますので、輸血を受けることおよび血漿分画製剤の使用に同意します。

平成 年 月 日 患者氏名 \_\_\_\_\_ /サイン  
 代理人氏名 \_\_\_\_\_ /サイン

- 私の治療または検査に際して、輸血または血漿分画製剤の使用が必要なこと、またその可能性があること。  
 使用理由：出血、手術、貧血、血小板減少、凝固因子低下、循環血漿量低下、免疫グロブリン低下  
 その他（ ）
- 輸血および血漿分画製剤を使用しなかった場合、重篤な合併症を起こす危険性があること。
- 予測される輸血および血漿分画製剤の使用量（説明者が具体的に記入すること）  
 \*担当医は可能性のあるすべての製剤の使用予定量をかならず記入して下さい。

輸血用血液製剤		血漿分画製剤	
種 類	使用予定量	種 類	使用予定量
濃厚赤血球	単位	アルブミン製剤	
新鮮凍結血漿	単位	免疫グロブリン製剤	
濃厚血小板	単位	血液凝固因子製剤	
自己血	単位	アンチトロンビンⅢ製剤	
		フィブリン糊製剤	
		その他（ ）	

- 輸血および血漿分画製剤の安全性は格段に向上しているが、輸血による感染症には回避できないものもあること。また免疫副作用（輸血後 GVHD、溶血反応、発熱、じんま疹など）をきたす可能性があること。
- 輸血には、1) 献血による同種血輸血（他人の血液の輸血）と、2) 自分の血液を輸血する自己血輸血があること。また自己血輸血の場合、準備した自己血が不足すれば、同種血輸血もありうること。
- 輸血による感染の有無を確認するため、輸血前と輸血実施の2~3カ月後に肝炎ウイルス検査とヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の実施が推奨されていること。また、輸血後の感染を確認するために、輸血前に保管用の血液を採取し一定期間保管すること。
- 輸血および血漿分画製剤の使用記録を定められた期間保存し、必要のある時には輸血用血液および血漿分画製剤の製造者または厚生労働大臣へこの記録を提供すること。
- 血漿分画製剤には、人の血漿から製造したものと、遺伝子組み換え技術により製造した同じ効果を有する製品があること。また遺伝子組み換え技術により製造された製品の一部は、使用前にアレルギー検査が必要なこと。
- 血漿分画製剤の原料血漿には、献血由来と非献血由来があること。
- 輸血や血漿分画製剤の使用により感染症にかかり健康被害を受けた方の救済を図るための生物由来製品感染等被害救済制度があること。
- 安全で高度な輸血医療を提供するために、追加検査（まれな血液型に関する検査、副作用の原因調査や防止に関する検査、感染症に関する検査など）を実施する場合があること。

図2 輸血および血漿分画成分輸注に関する同意書の一例

で、定期的に患者説明の内容を検証し、更新してゆく必要がある。患者の理解度を把握するためのアンケート調査を行い、説明医へフィードバックしたり、患者の希望を反映できるような体制の整備が求められる。

## 文献

- 厚生労働省編：血液製剤の使用にあたって（第3版）。じほう、2005。
- 森岡恭彦：インフォームドコンセント。日本医師会雑誌、135（7）：1511~1514、2006。

## 宗教上の理由による輸血拒否への対応

福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学講座\* / 同教授\*\* / 同大学医学部 器官制御外科学講座 教授\*\*\*  
 権田憲士\*・大戸 斉\*\*・安田広康\*・竹之下誠一\*\*\*

15歳未満の患者には、本人や親が拒否していても命の危険があると判断される場合、輸血を行うとする指針<sup>1)</sup>が、2008年2月に、日本輸血・細胞治療学会などの関連5学会から提示された。この宗教的輸血拒否に関するガイドラインにより、これまで問題視されていた輸血拒否による小児死亡など、エホバの証人の信条に対して、医学会から「子どもの命を尊重する」答えが示された。輸血治療が必要となる可能性がある患者について、18歳以上、15歳以上18歳未満、15歳未満の場合に分

けて、医療に関する判断能力と親権者の態度に応じた対応を整理した(図1)。日本麻酔科学会の調査によれば、術中大出血による偶発症は2003年では541例に発生し、うち166例(31%)は1週以内に死亡した。死亡例中4例(2.4%)は輸血拒否が主たる原因と同定されている<sup>2)</sup>。

### ■18歳以上の輸血拒否者への対応

18歳以上の場合、宗教上の輸血拒否は患者の自己決定権として尊重する。成人(20歳以上)であれば、医療に関する自己決定能力を欠く状態(た

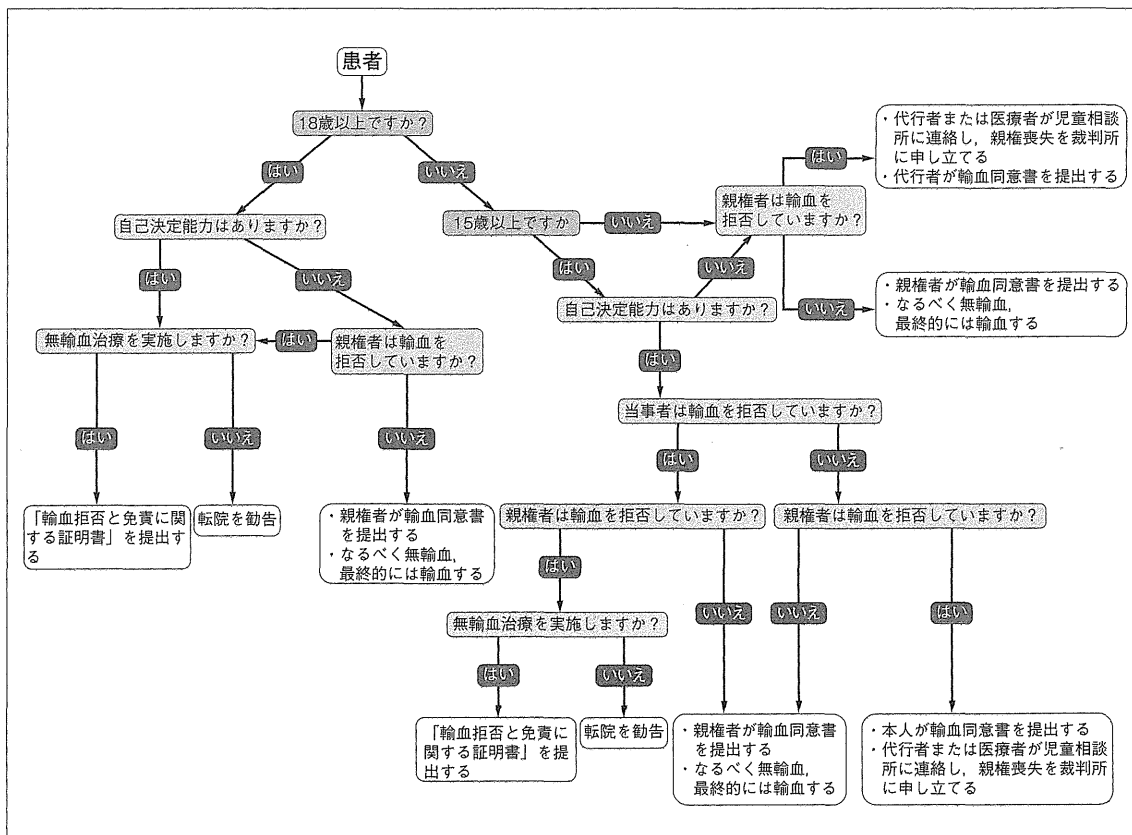


図1 未成年者における輸血同意と拒否のフローチャート

## 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 公矯<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) 士別市立病院
- 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(市立立別総合病院、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。

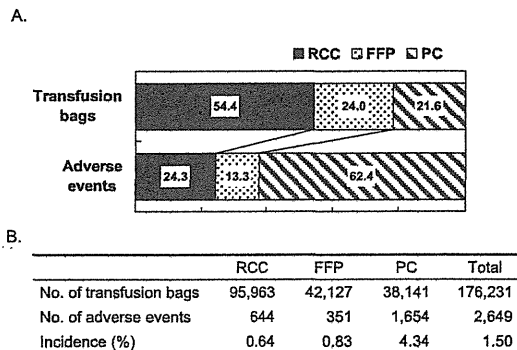


Fig. 1 Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component. (A) Ratio of transfusion bags (upper) and adverse events (lower) according to blood component. (B) Number of transfusion bags and adverse events, and incidence according to blood component. RCC; red cell concentrate, FFP; 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、バッグ当た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、バッグ当た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

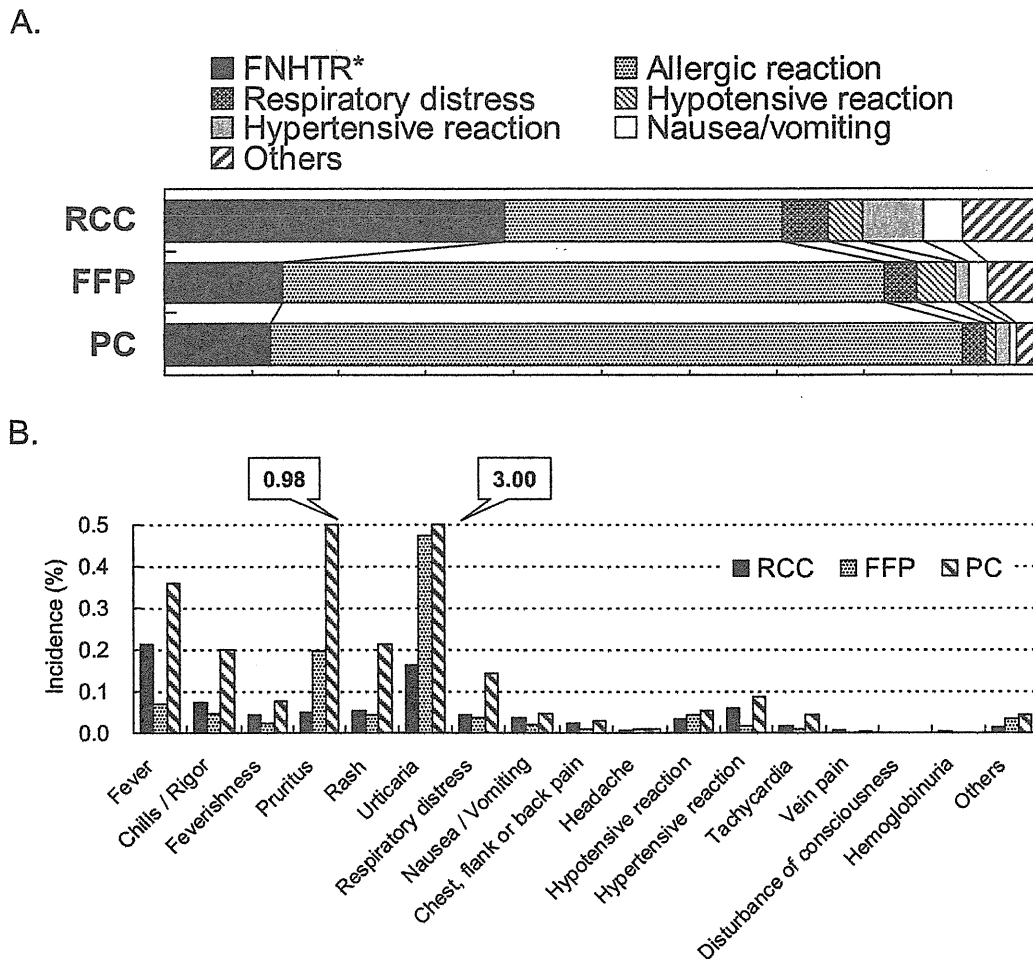


Fig. 2 Types of adverse event (A) and incidence (B) by blood component. (A) Distribution of types of adverse event by blood component. (B) Incidence of types of adverse event per bag. FNHTR; febrile non-hemolytic transfusion reaction

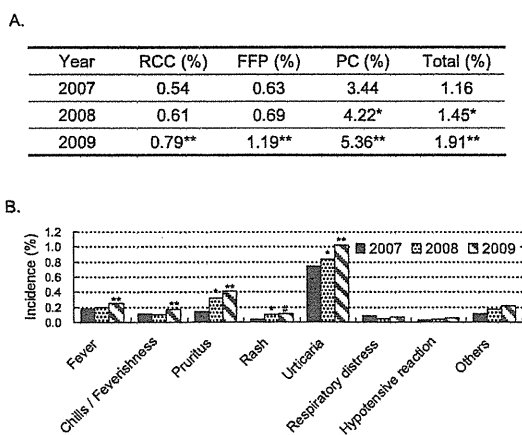


Fig. 3 Annual incidence of adverse events (7 hospitals). (A) Annual incidence of adverse events. (B) Annual incidence of types of adverse events. \*:  $p < 0.01$  when compared with those in 2007, \*\*:  $p < 0.01$  when compared with those in 2007 and 2008

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そろ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

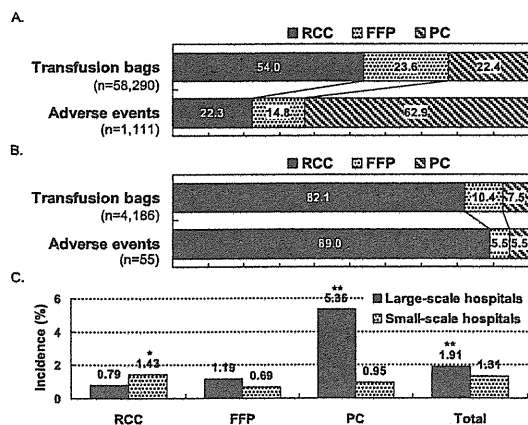


Fig. 4 Comparison of transfusion bags and adverse events, and incidence between large- and small-scale hospitals in 2009. (A) Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component in large-scale hospitals (7 hospitals). (B) Ratio in small-scale hospitals (5 hospitals). (C) Incidence 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>9)</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>5)</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搔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



# Focus on ALBUMIN

Vol.2

## アルブミン製剤の国内自給を血液新法から考える

東京医科大学八王子医療センター

臨床検査医学科 准教授 中央検査部部长・輸血部部长

田中 朝志



# ALBUMIN

# 血液新法の立法背景と 目的・理念

## 血液新法の立法背景を知り、理解することが重要です。

1980年代、輸入血漿を原料とする血液製剤によって多くの血友病患者さん等がHIVに感染し、その後エイズを発症してゆく状況が明らかになり、医薬品による健康被害として史上稀に見る悲惨な出来事(いわゆる薬害エイズ)が起りました。2011年のわが国の調査では、HIVに感染した血液凝固異常症の患者総数は1432名で、そのうちAIDS指標疾患で408名もの尊い命が失われたことが判明しています<sup>1)</sup>。これを契機として、わが国においても血液行政の抜本的な改革に乗り出し、血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保、適正使用の推進を実現すべく様々な取組みが行われました。

その結果、2002年7月に献血による国内自給の原則を基本理念とし、血液事業に携わる関係者の責務を明確に規定した「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」いわゆる「血液新法」が公布され、2003年7月に施行されました。このように「血液新法」成立の背景には薬害エイズがあり、その経緯(表1)を整理するとともに、私が理解している範囲での主な問題点と教訓(表2)を以下に示したいと思います。なお血液製剤によるHIV感染は世界規模で起こっており、市場原理や国による規制などグローバルな視点も欠かせませんが、本稿では日本国内での事項に絞ってお話します。



### ①新興感染症への対応が難しかったこと

当初「免疫系を壊す奇病」と言われたエイズは原因病原体のHIVの確定までに約3年、そのスクリーニング検査の実用化までにさらに1年を要しました。ほぼ同時期に安全な加熱製剤を導入できたのは、HBVの不活化目的ですすでに加熱技術が開発されており、HIVに対しての有効性も速やかに確認できたという偶然によるものです。しかし、HIVというウイルスによる病態であることが確認された後も、感染者の健康への影響やエイズ発症のメカニズムなどが解明されるま

ではさらなる時間が必要でした。以上の経緯は、感染症等の新たな脅威が発生した場合にそのリスクの詳細がわかってから対応するのでは手遅れになることがあり、最新の科学的知見を評価しながら継続的に危機管理を行うことの重要性を示しています。

### ②責任所在が不明確だったこと

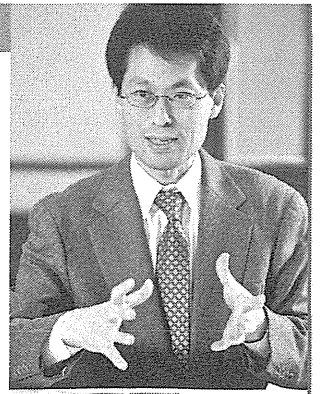
薬害エイズが日本でも拡大し、あまりに悲惨な状況が明らかになった際、マスメディアにより「産・官・学の癒着」という単純化された構図が問題の本質であるかのような説が流布されました。これは製薬会社も厚生省も医師も自分達の利益・利権のために患者さんを犠牲にしたとの考え方ですが、この構図は薬害エイズの裁判でも日本エイズ学会での過去を回顧したシンポジウムの中でも否定され、むしろ「産・官・学の責任不履行」と捉えるべきとされています<sup>2)</sup>。すなわちそれぞれの責任の範囲が不明確であったため、対応が後手に回り、結果として被害を拡大させた可能性があるとするものです。産・官・学の責務は血液新法の中で規定されましたが、危機に直面した際には三者が連携して迅速に対応できる仕組みも不可欠と考えられます。

### ③インフォームド・コンセントが不十分だったこと

不幸にもHIVに感染された多くの血友病患者さんが、「関係者はリスクを教えてくれなかった。情報を隠された。騙された。」という思いを抱くことになりました。当時はまだインフォームド・コンセントという概念が浸透しておらず、医師自身もリスクを把握できていなかったのも、患者さんに対して血液製剤の使用に当たり、的確な情報を伝えることができませんでした。しかしこのような状況下であっても、「分からない」という事実も含めて正直に情報を伝えることが重要です。患者さんの不安に耳を傾けて寄り添う努力をした上で信頼関係を向上させてゆくことが、何よりも大切であることを私たちは教訓とするべきです。

1)平成 23 年度血液凝固異常症全国調査報告書

2)第18回日本エイズ学会シンポジウム「HIV感染症と血友病 -回顧と展望-」(2004年)



## 血液新法の目的・基本理念および関係者の責務

血液新法の条文をみると、この法律がまさに薬害エイズのような血液に起因する問題の防止を目的としていることが理解できます。

法律の目的(第一条)は、「血液製剤の安全性向上、安定供給、適正使用の推進のために必要な措置を講ずる」ことであり、基本理念(第三条)には、それに加えて「献血による

国内自給の確保」が謳われています。

また、第四条から第八条にわたって国、地方公共団体、採血事業者、血液製剤の製造販売業者、医療関係者の責務が明記されています。これは、法の基本理念にのっとり、目的を達成するために各関係者が行わなければならないことであると理解できます(表3)。

表1

### 日本での薬害エイズ年表

1977年	非加熱血液凝固第Ⅸ因子製剤発売
1979年	非加熱血液凝固第Ⅷ因子製剤発売
1981年	(米国で特定グループに5例のエイズ症例報告)
1982年	(米国で血友病患者に初のエイズ症例報告)
1983年	厚生省が血液凝固因子製剤の家庭注射療法を認可
1984年	仏で分離されたLAVと米国で分離されたHTLV-Ⅲがほぼ同一でエイズの原因ウイルスであることが判明
1985年	(米国でHTLV-Ⅲ抗体検査を承認、実用化)、加熱血液凝固第Ⅷ因子製剤発売
1986年	日本でHIV抗体検査キット承認、実用化 加熱血液凝固第Ⅸ因子製剤発売 (ウイルス名をHIVに統一)
1988年	エイズ予防法成立
1989年	東京・大阪HIV訴訟提起
1996年	東京・大阪HIV訴訟和解合意

表2

### 薬害エイズの教訓

- 血液製剤の安全確保は供血者の自発的な選別から始まる
- 新興感染症等に迅速に対応できる危機管理体制を構築する
- 責任の所在を明確にし、それぞれの立場で責務を果たす
- 危機に直面した際はすべての関係者が連携して対応する
- インフォームド・コンセントの重要性を認識し、実行する

表3

### 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律「血液新法」(一部抜粋・要約)

#### 第一条【目的】

血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保、適正使用の推進のために必要な措置を講ずる。

#### 第三条【基本理念】

1. 安全性の向上
2. 国内自給の確保と安定供給
3. 適正使用
4. 公正の確保と透明性の向上

#### 第四条【国の責務】

国は、基本理念にのっとり、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的かつ総合的な施策を策定し、及び実施しなければならない。国は、血液製剤に関し国内自給が確保されることとなるように、献血に関する国民の理解及び協力を得るための教育及び啓発、血液製剤の適正な使用の推進に関する施策の策定及び実施その他の必要な措置を講ずるよう努めなければならない。

#### 第七条【血液製剤の製造販売業者等の責務】

血液製剤の製造業者、輸入販売業者及び販売業者は、基本理念にのっとり、安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供に努めなければならない。

#### 第八条【医療関係者の責務】

医師その他の医療関係者は、基本理念にのっとり、血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

# アルブミン製剤の国内自給について考える

## アルブミン製剤の国内自給の現状

血液製剤の国内自給は、前述のとおり血液新法の基本理念の一つです。そして血液新法に基づいて定められた「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)」では、「平成25年を目途に国内自給の達成を目指すものとする。」と明記されています。これは日本だけの話ではなく、2010年にWHOが「国内自給を

達成するために必要な措置をとること」という勧告を出すなど、世界共通の目標です。

ところが、本邦におけるアルブミン製剤の自給率は、2007年の62.8%をピークに低下に転じ、2010年には58.1%となり、その後も少しずつですが低下し続けています(図1)。

図1

アルブミン製剤の供給量及び自給率の推移



## 血漿分画製剤の特性を知ること重要です。

血液製剤には、輸血用血液製剤と血漿分画製剤があります。血漿分画製剤は、血液から赤血球などの有形成分を取り除いた液体成分である血漿を原料として、最初に血友病治療で使う凝固因子を分離し、次にフィブリノゲン、さらに免疫グロブリンと順を追って分離し、最後にアルブミンを分離します。

数百人、時には数万人分の血漿をプールしたものが1ロットの原料となるため、このうちひとりでもウイルスに感染していると、プール血漿のすべてが汚染されてしまうという宿命を負っています。現在は、予め様々なスクリーニング検査が行われますので原料となる血漿に病原体が入り込むことはほとんどありませんが、未知の病原体や検査方法が確立していない病原体などが混入する危険性がゼロになることはありません。

新興感染症の多くは、その起源をたどれば特定の地域にだけみられる「風土病」であったという側面を有しています。グローバル社会になって人の行き来が激しくなり、世界中に広まってしまった感染症もありますが、ごく狭い地域に潜む「未知の感染症」はまだ世界中に相当あるかもしれません。従って同じ地域に住む人の血液よりも地球の裏側に住む人の血液のほうが、新しい感染症を持ち込むリスクは高いと考えべきでしょう。

新興感染症が発生した場合に、どの供血者が病原体を持っていたのかを突き止め、同じ血液が使われた製剤を追いかけるトレーサビリティに関して、もちろん各国とも充分な対策を講じてはいますが、その追跡も国境を越えるより国内で行う方が容易と考えられます。



## 原料血漿の提供方法は、日本国内では100%が献血ですが、アメリカには非献血のシステムがあります。

献血か非献血かの問題もあります。日本国内で原料として提供される血液は100%が献血です。そのため、医療関係者も献血・非献血の区別を意識していないことが多いのですが、アメリカで採血された血漿は非献血の割合が高いのです。自発的な無償供血を献血と定義していますが、有償の場合には非献血となります。金額にして約20ドルですが、道徳的な問題が潜んでいる可能性があります。また、血漿たんぱくは回復が早いので週に2回までの血漿採取(採漿と言います)が可能です。アメリカでは血漿を効率的に確保するためにこのシステムを採用しており、血漿分画製剤の原料の多くは非献血で頻回に採漿されたものなのです。

誤解のないように強調しておきますが、既知の病原体につ

いては、献血・非献血の間でも、国産・海外産の間でも安全性に差はありません。HBVなど潜伏期間の長い感染症でも、核酸増幅検査や供血者の管理を厳密に行い、ウイルスの不活化・除去工程を経ることで安全性は確保されています。問題なのは、これから先に出現するかも知れない未知の病原体なのです。

安定供給の確保も国内自給を進める理由の一つです。血液、特にアルブミン製剤は戦略物資であり、有事になると各国の軍隊は兵士の負傷に備えてアルブミン製剤の備蓄量を大幅に増やすとされています。血漿分画製剤の最大の輸出国であるアメリカを巻き込む大規模な国際紛争が起きたら、供給不足が起こる可能性は否定できません。

## 国内自給の影響因子について調査・分析がなされています。

アルブミン製剤の国内自給の達成を阻む大きな障害は薬価の違いです。海外産の製剤は、国産のものに比べて効果は同等、感染症リスクも上述のとおり既知の病原体に関しては差がないうえに、1本あたり1,500円ほど安いのです。

特にDPC/PDPSを導入していて収支の良くない病院では海外産品使用の意向が強くなりやすいのではないかと想像します。日本輸血・細胞治療学会が全国の病院を対象に行ったアルブミン製剤に関するアンケート調査では、DPC/PDPS導入病院で高張製剤の国内自給率(国産品の使用率)が低下し、海外産品が増える傾向がみられました(図2)。病院経営の視点から海外産品に切り替える決断がなされたのでしょう。薬価の違いがある以上、理念だけでは自給率を上げるのは困難です。

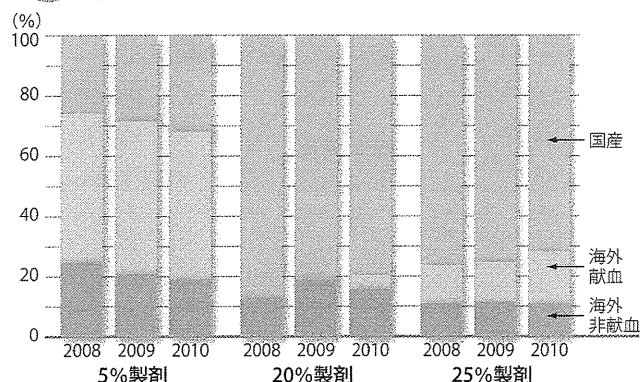
一方、インフォームド・コンセント(I.C.)の面から考えてみましょう。血液新法が施行されたのと同じ2003年7月、改正

薬事法の施行により、すべての血漿分画製剤に採血国と献血・非献血の区別が表示されるようになり、同時に血漿分画製剤使用時のI.C.実施が医療関係者の義務となりました。

2009年のアンケート調査によると、90%以上の病院でI.C.が実施されていたものの、原料血液の採血国について情報提供を行っている病院は約20%しかありませんでした(図3)。また献血・非献血の区別についても同様でした。今後は採血国や献血・非献血の区別についての情報を提供するためのI.C.書式の整備などを進める必要があります。ちなみにアンケートでは、採血国の情報を提供している施設では国産製剤の使用割合が多い傾向がみられました。

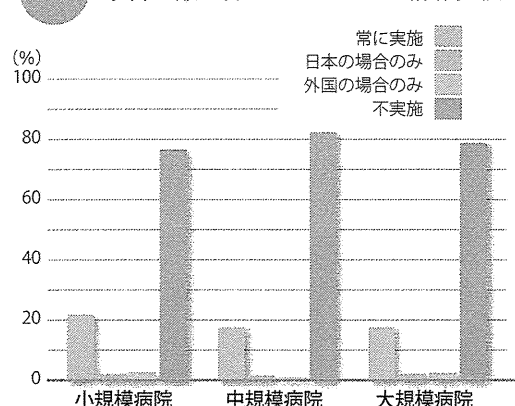
病院経営の視点のみから海外産製剤を使用することは血液新法の理念とは相容れませんが、このギャップを埋めるためには国や製薬会社の努力とともに、医師・患者双方が納得した上で製剤を選択できるような環境の整備が望まれます。

図2 DPC/PDPS導入病院の各種アルブミン製剤の国産・海外産別使用割合の推移



日本輸血・細胞治療学会  
「2010年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書」(著者別集計)

図3 原料血液の採血国についての情報提供



日本輸血・細胞治療学会  
「2009年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書」

# 適正使用の推進、使用量削減、 ひいては国内自給の達成を目指す

## 八王子医療センターでは、適正使用推進により、 アルブミン製剤の大幅な使用量削減に成功しました。

ここまで、アルブミン製剤の国内自給をめぐる問題について説明してきましたが、もう一つの重要なポイントは適正使用の推進だと考えています。

ご存じのとおり血液製剤の適正使用基準を達成した医療機関に対する報酬として、2006年に輸血管理料が新設されました。この診療報酬は輸血部門関係者の意欲を引き出し、適正使用の推進役になっています。但し適正使用のほかに輸血部門を設置して血液製剤の管理を行うなど組織や人員配置に関する基準もあり、取得が難しいという病院も少なくありません。しかし、たとえ輸血管理料を請求できなくても、適正使用を進めることは可能ですし、大きなコスト削減も期待できます。私の勤め先である東京医科大学八王子医療センターでは、実際にアルブミン製剤の大幅な使用量削減に成功しました。

取組みは2007年にスタートし、まず薬剤部にアルブミン製剤の使用状況に関する詳細データの提出を依頼しました。改正薬事法に従って、患者さんへの投与記録はきちんと残っているのですが、診療科や病態、使用目的などの情報はなく、適正使用を推進していく上で問題点を把握するためのデータが不足していました。

そこで、院内でアルブミン製剤の使用状況に関する医師を対象としたアンケート調査を実施しました。この時、「使用実態の把握が目的なので、とにかく正直に答えて欲しい」と強くお願いしました。その結果をもとに「血液製剤の使用指針」にある「アルブミン製剤の適正使用」の遵守率を算出す

ると内科系は75%、外科系は48%、手術室で15%という結果が得られました(図4)。

実際にどのような状況で使用したのかを詳しく調べてみると、ある手術では「手術後3日間、アルブミンを2本ずつ」という指示が手術前に出され、術後に見直されていないことが分かりました。患者さんの術後経過や検査データが異なっているにもかかわらず、画一的に処方されていたのです。また、手術室では合併症の予防を期待したアルブミンの投与例がありました。当然のことながらアルブミンに合併症を防ぐというエビデンスはなく、「念のため」に使用している実態も明らかになりました。

図4 アルブミン製剤使用実態調査  
2007年10月～11月(東京医科大学八王子医療センター)

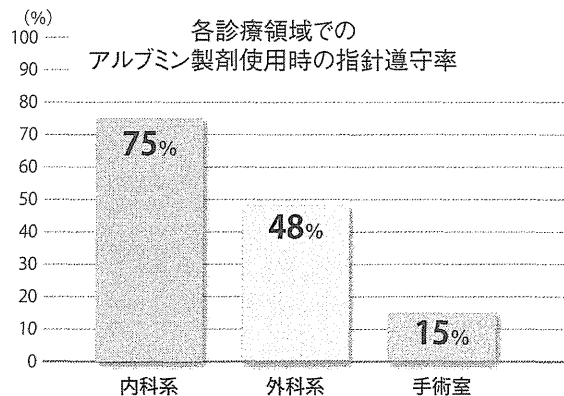
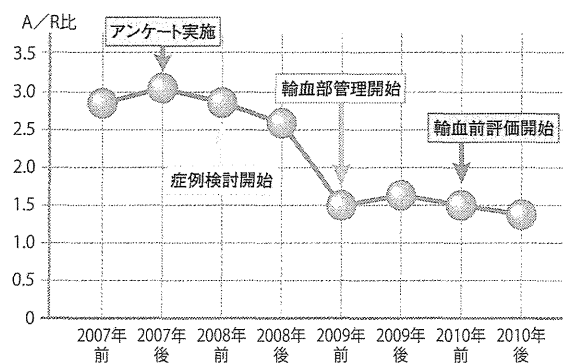
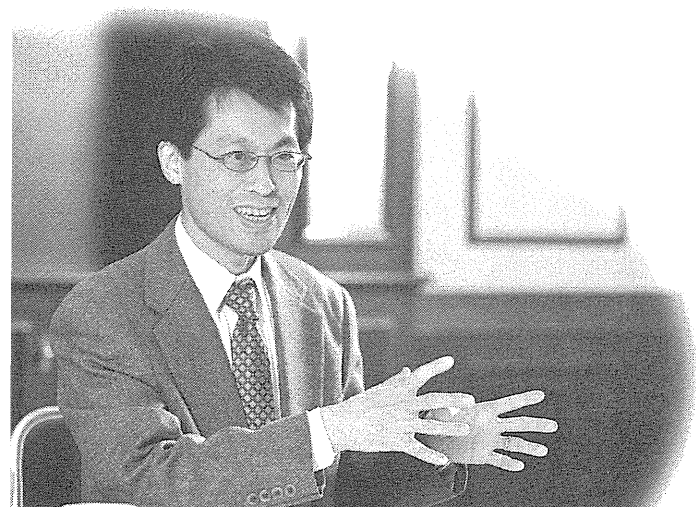


図5 東京医科大学八王子医療センターにおける  
アルブミン製剤(A)/濃厚赤血球製剤(R)比\*の推移



\*輸血適正使用加算の施設基準で、アルブミン製剤(A)の使用量(3gを1単位として換算)を濃厚赤血球製剤(R)の使用量で除した値



## アルブミン製剤の使用減は、前年比4割、金額にして約600万円に達しました。

アンケートと実態調査の後、輸血療法委員会の中で症例検討を行いました。そこでは、アルブミン使用量の多い病態で典型的な不適正使用の症例を抽出し、外科や麻酔科の医師に説明しました。多くの医師は私たちの説明に耳を傾けてはくれましたが、この段階でアルブミン使用量はあまり減少しませんでした。頭では分かっても、「念のため」という気持ちはなかなか消えず、行動に結びつかなかったのかもしれない。

ところが、図5に示したように2009年になって、当院のアルブミン使用量は劇的に減少しました。この年の4月からアルブミン製剤の管理を薬剤部から輸血部に移したのです。そして、輸血部管理になった途端に処方そのものが減りました。

アンケート調査をしたり、輸血療法委員会で適正使用をしつこく言っていた私たちが、アルブミン製剤を管理することになったため、「慣習的な使用を続けていると、さっとまた、うるさく言われるに違いない」という思いが抑止力になったのでしよう。

アルブミンの請求伝票の書式を改訂し、具体的な使用目的や事前のアルブミン値などを書く欄を設け、表紙には「アルブミン製剤の適正使用」で認められている疾患・病態を明記するなど、嫌でも目に入るようにしたことも功を奏したと思います。

2009年のアルブミン製剤の使用減少率は、前年比で4割、金額にして643万円に上り、これは予想以上の数字でした。当院では、年間3,000本ほどのアルブミン製剤を使ってい

るので、国産品と海外産品との薬価差が1,500円/本とすると、3,000本で450万円の差になります。国産品の代わりに海外産品を使って薬剤購入費を減らすということをしなくても、適正使用を進めて使用本数自体を減らすことの方が収支の改善効果が高かったのです。

これでもまだ不適正使用のすべてが無くなったわけではありません。指針に照らしてみると不適正でも、必ずしも不適正とは言えないというケースもたくさんあります。このグレイゾーンにあたる部分は、エビデンスが足りないために判断ができない状況なので、今後、データを収集して、更なる適正使用を進めていきたいと考えています(表4)。

表4

### 適正使用推進のポイント

- 現状の詳細な分析  
アンケート調査、カルテ調査、聞き取り調査などを行う
- 医療従事者への教育と協力要請
  - ◆ 医師へ適正使用の概念を浸透させる
  - ◆ 看護師他へ安全・適正な輸血への積極的な関与を促す
- 評価システムと使用基準の継続的な見直し  
事前・事後評価の適切な指標を検討する

## 院内での調査・啓発・情報発信・症例検討の積み重ねが重要です。

当院では、アルブミン製剤を輸血部管理にしたことを境に不適正使用が大幅に減りました。しかし、未だに多くの病院ではアルブミン製剤の輸血部管理は行われていない現状があります。当院では運用方法の検討と輸血管理システムのカスタマイズに約半年の時間と数十万程度の費用がかかりましたが、効果はおつりがくる程ありました。またアンケート調査や輸血療法委員会での症例検討の積み重ねなどの事前活動があったので、すぐに結果として表れたと考えています。

私のような輸血を専門とする医師がいる病院は良いのですが、病院の規模によっては検査技師の方が輸血に関するキーマンになることもあるでしょう。医師の立場でも相当の抵抗がありましたから、技師の立場から医師に意見するのは大変だと思います。しかし「技師だから、医師とは対等に話

せない」と考えるのではなく、ぜひ工夫して働きかけることを考えて下さい。直接やりとりしなくても、輸血療法委員会の検討事項として、あるいは輸血療法委員長を介して、納得できる理由と根拠を提示して説明できれば必ず道は開けます。大切なのは「血液新法」という心強い後ろ盾を基に地道な活動を継続的に行うことだと思います。

中小病院で講演会を行った経験から、血液新法や改正薬事法の内容をきちんと把握している医療関係者は、まだまだ少ないと感じています。だからこそ、輸血部門の担当者が情報を発信し続けることが重要だと思うのです。適正使用推進と国内自給達成の方法について、今後も様々な形で関わってゆきたいと考えています。



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/transci](http://www.elsevier.com/locate/transci)



### Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: A pilot study

Chikako Odaka<sup>a</sup>, Hidefumi Kato<sup>b</sup>, Hiroko Otsubo<sup>a</sup>, Shigeru Takamoto<sup>b</sup>, Yoshiaki Okada<sup>a</sup>, Maiko Taneichi<sup>a</sup>, Kazu Okuma<sup>a</sup>, Kimitaka Sagawa<sup>c</sup>, Yasutaka Hoshi<sup>d</sup>, Tetsunori Tasaki<sup>d</sup>, Yasuhiko Fujii<sup>e</sup>, Yuji Yonemura<sup>f</sup>, Noriaki Iwao<sup>g</sup>, Asashi Tanaka<sup>h</sup>, Hitoshi Okazaki<sup>i</sup>, Shun-ya Momose<sup>j</sup>, Junichi Kitazawa<sup>k</sup>, Hiroshi Mori<sup>l</sup>, Akio Matsushita<sup>m</sup>, Hisako Nomura<sup>n</sup>, Hitoshi Yasoshima<sup>o</sup>, Yasushi Ohkusa<sup>p</sup>, Kazunari Yamaguchi<sup>a</sup>, Isao Hamaguchi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University, Aichi, Japan

<sup>c</sup> Department of Laboratory Medicine, Kurume University, Fukuoka, Japan

<sup>d</sup> Department of Transfusion Service, Tokyo Jikei University, Tokyo, Japan

<sup>e</sup> Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japan

<sup>f</sup> Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

<sup>g</sup> Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, University of Yamanashi, Kumamoto, Japan

<sup>h</sup> Department of Blood Transfusion, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>i</sup> Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan

<sup>j</sup> Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan

<sup>k</sup> Kuroishi General Hospital, Aomori, Japan

<sup>l</sup> Minami Tama Hospital, Tokyo, Japan

<sup>m</sup> Shibetsu City Hospital, Hokkaido, Japan

<sup>n</sup> Sanraku Hospital, Tokyo, Japan

<sup>o</sup> Yao General Hospital, Osaka, Japan

<sup>p</sup> Infectious Diseases Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 17 May 2012

Accepted 30 July 2012

##### Keywords:

Adverse effects  
Blood transfusions  
Haemovigilance  
Online system  
Pilot study

#### ABSTRACT

**Background:** A surveillance system for transfusion-related adverse reactions and infectious diseases in Japan was started at a national level in 1993, but current reporting of events in recipients is performed on a voluntary basis. A reporting system which can collect information on all transfusion-related events in recipients is required in Japan.

**Methods:** We have developed an online reporting system for transfusion-related events and performed a pilot study in 12 hospitals from 2007 to 2010.

**Results:** The overall incidence of adverse events per transfusion bag was 1.47%. Platelet concentrates gave rise to statistically more adverse events (4.16%) than red blood cells (0.66%) and fresh-frozen plasma (0.93%). In addition, we found that the incidence of adverse events varied between hospitals according to their size and patient characteristics.

**Conclusion:** This online reporting system is useful for collection and analysis of actual adverse events in recipients of blood transfusions and may contribute to enhancement of the existing surveillance system for recipients in Japan.

© 2012 Published by Elsevier Ltd.

\* Corresponding author. Address: Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan. Tel.: +81 42 848 7120; fax: +81 42 567 2790.

E-mail address: [130hama@nih.go.jp](mailto:130hama@nih.go.jp) (I. Hamaguchi).



## 1. Introduction

Haemovigilance is defined as the surveillance of transfusion-related adverse reactions occurring in donors and in recipients. The ultimate purpose of haemovigilance is to prevent adverse events caused by blood products to ensure maximum safety. Various haemovigilance systems have been implemented around the world, with a different approach in different countries [1–6].

In Japan, the Japanese Red Cross Society (JRCS) is the sole provider of labile blood products, and controls blood collection, processing and supply nationwide. The JRCS, in cooperation with the national government, has been collecting data on transfusion-related adverse reactions and infections nationwide since January 1993 [7]. Epidemiological surveillance in donors is being performed to ensure their health as well as the safety and quality of blood components. For recipients, suspected adverse reactions, including infections related to the blood products, are reported from medical institutions to the JRCS on a voluntary basis, and nearly 2000 suspected cases were reported each year from 2004 to 2008 [7]. The JRCS investigates the relationship between transfusion and the reported adverse events. Based on the analysis, the JRCS evaluates blood safety with the government to take appropriate and immediate measures, as required, in JRC blood centers and medical institutions. The existing surveillance system for recipients has functioned well over a number of years, and most of the reported cases have been relatively moderate to severe. However, comprehensive data on adverse transfusion reactions in all recipients are unavailable. We therefore need to establish an improved system for monitoring recipients nationwide.

We have developed an alternative reporting system to collect data on all transfusion-related reactions in recipients. A pilot study of this online surveillance system has been performed since January 2007. Here, we describe our online system and present the data collected by 12 medical institutions from January 2007 to December 2010.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Participants in the pilot study

Seven university hospitals (Aichi Medical University, 1014 beds; Tokyo Jikei University, 1075 beds; Yamanashi University, 600 beds, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, 621 beds; Yamaguchi University, 759 beds; Kurume University, 1186 beds; Kumamoto University, 843 beds) initially participated in the pilot study in 2007, and five small-scale hospitals with fewer than 300 beds (Kuroishi General Hospital, Minami Tama Hospital, Shibetsu City Hospital, Sanraku Hospital, Yao General Hospital) joined this study 2 years later.

### 2.2. Online system

In the participating hospitals, doctors or nurses monitored transfusion-related reactions at 0, 5, and 15 min after starting transfusion, at the end of transfusion, and within 6 h after finishing the transfusion. Severe adverse events

and infections were determined after detailed diagnosis in JRC blood centers. These data were gathered in the hospital transfusion department. Doctors or transfusion specialists in the department reported the data every 2 months via the worldwide web (<https://www.1597532.net/>). Data were collected in the National Institute of Infectious Diseases, and analyzed statistically every 2 months. The online surveillance system was password-protected, and respondents were provided with an identification and password.

### 2.3. Statistics

All statistical analyses were performed by the Student *t* test. Probability values less than 0.05 were considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Reporting system and classifications

Our online surveillance system was designed to collect all transfusion-related reactions in recipients. The system monitored the total number of transfusions of three types of labile blood component: red blood cells (RBC), platelet concentrates (PC) and fresh-frozen plasma (FFP), in each reporting period (Fig. 1). The number of transfusion reactions, and clinical signs and symptoms were also collected. They were classified into 16 categories, as shown in Fig. 2. Additionally, information on diagnostic data was collected (Fig. 3). Transfusion-related adverse events were categorized into non-haemolytic reactions, haemolytic reactions and post-transfusion infectious diseases. The non-haemolytic reactions included: severe allergic reaction, transfusion-related acute lung injury (TRALI), transfusion associated circulatory overload (TACO), post-transfusion purpura (PTP) and transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Definitions of these severe transfusion reactions were in accord with the International Society of Blood Transfusion [8]. For non-haemolytic reactions or infections, those events not covered by the diagnoses listed were assigned to the category "Others".

### 3.2. Number and frequency of adverse events from 2007 to 2010

We investigated transfusion reactions collected by 12 hospitals from January 2007 to end of December 2010 (Fig. 4). During the period, 241,225 bags of labile blood products were used in 12 hospitals: 133,993 bags of RBC, 55,861 bags of FFP and 51,371 bags of PC (Fig. 4B). The proportions of RBC, FFP and PC were 55.5%, 23.2% and 21.3%, respectively, of the total amount of blood bags (Fig. 4A). There were 3,539 transfusion-related adverse events reported during the period (Fig. 4B). Of the reported reactions, the blood product that accounted for highest proportion of adverse events was PC (60.4%), followed by RBC (24.9%) and FFP (14.7%) (Fig. 4A). When the frequency of transfusion reactions was calculated according to the total number of bags, the overall incidence of adverse events was 1.47% (Fig. 4B). PC was found to induce transfusion reactions at a

Reporting period: 2007 y 1 m ~ two months

Total number of blood components used over the period :

	bags	units
RBC	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PC	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fig. 1. Online surveillance system (1): Screenshot of the total number of the three labile blood components (bags and units) used over each reporting period. RBC: red blood cells; FFP: fresh frozen plasma; PC: platelet concentrates.

Clinical signs	RBC	PC	FFP
	(Number of cases)		
1) Fever	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2) Chill · Rigor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3) Feverishness	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4) Pruritus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5) Rash	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6) Urticaria	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7) Respiratory distress	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8) Nausea · Vomiting	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9) Headache	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10) Chest, flank or back pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11) Hypotension	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12) Hypertension	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13) Tachycardia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14) Vein pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15) Disturbance of consciousness	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16) Hemoglobinuria	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17) Others <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17) Others <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fig. 2. Online surveillance system (2): The total number of transfusion reactions by clinical signs for the three blood components used over the reporting period is presented. Clinical signs are classified into the 16 categories indicated. Fever: more than 38 °C or a 1 °C or more increase from the baseline; hypotension: a decrease of more than 30 mmHg from the baseline; hypertension: an increase of more than 30 mmHg from the baseline; tachycardia: more than 100 times/min for adult, modified according to age for children. Any findings other than the 16 signs can be entered as free text in “Others”.

rate of 4.16%. The incidence of transfusion reactions with RBC and FFP was 0.66% and 0.93%, respectively. The annual incidence of adverse events showed a similar tendency (RBC < FFP < PC) every year, as shown in Fig. 4C.

### 3.3. Types, clinical signs and diagnoses of adverse events

Next, we analyzed the types, clinical signs and diagnoses of adverse events collected from 12 hospitals over

4 years. The types of adverse events among the different blood components were diverse (Fig. 5A). Febrile non-haemolytic transfusion reactions (FNHTR) were more often found with RBC than with FFP or PC. Allergic reactions were observed significantly more often with FFP or PC than with RBC. In the reactions to RBC, 36.6% were FNHTR and 31.2% were caused by allergic reactions. Respiratory distress, a hypotensive reaction, and a hypertensive reaction accounted for 3.9%, 8.0% and 4.4%,

Clinical diagnoses	RBC	PC (Number of cases)	
		PC	FFP
<b>A Non-haemolytic transfusion reactions</b>			
1. Severe allergic reaction	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. TRALI	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. TACO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. PTP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. GVHD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Others	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>B Haemolytic transfusion reactions</b>			
1. Acute hemolytic reaction	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Delayed hemolytic reaction	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>C Infectious diseases</b>			
1. HBV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. HCV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. HIV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Bacteria	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Others <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Fig. 3.** Online surveillance system (3): The total number of transfusion reactions by clinical diagnoses for the three blood components over the period is presented. Clinical diagnoses are classified into the three categories indicated. Among non-haemolytic transfusion reactions, the events not included in the diagnoses listed are placed in the category "Others". For infections, any findings other than the infectious diseases indicated can be entered as free text in "Others".

respectively, of the transfusion-related events. For PC, more than 80% of the reactions were allergic and 11.6% were FNHTR. For FFP, 70.8% were allergic reactions. The clinical signs of transfusion reactions were assessed by the events per bag of each blood component (Fig. 5B). In the reactions to RBC, fever occurred in 0.2% of transfusion bags, followed by urticaria in 0.15%. In FFP, pruritus occurred in 0.23% and urticaria in 0.54%. PC induced fever, pruritus or urticaria at the rate of 0.32%, 0.98% or 2.85%, respectively.

As shown in Fig. 4B and Table 1, 3,539 reaction events were collected during the 4-year period, of which 881 were caused by RBC, 520 FFP and 2,138 PC. Almost all the adverse reactions reported were "Others" in non-haemolytic reactions. Severe allergic reaction, TRALI or TACO were reported at the rate of 0.1–1.3% for each blood component. In the adverse events for RBC, four cases of hemolytic reactions and one case of HBV infection were reported.

#### 3.4. Variation in the incidence of adverse events by medical institutions

We compared the incidence of adverse events in seven large-scale university hospitals with that in five small-scale hospitals with fewer than 300 beds. Seven large-scale hospitals participated in this pilot study since 2007 and the data reported by these hospitals from 2007 to 2010 were analyzed (Fig. 6A). A total of 231,662 transfusion bags were

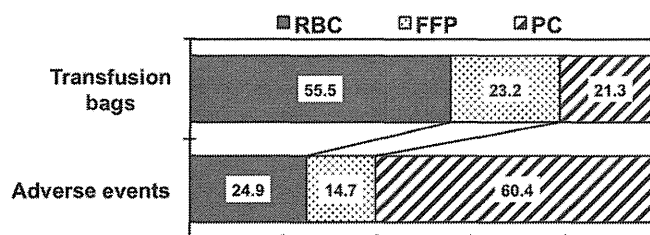
used, of which over half were RBC, followed by FFP (23.6%) and PC (21.9%). Among the 3,410 adverse events reported, PC accounted for the majority of transfusion reactions (62.6%). Five small-scale hospitals joined this study in 2009, and the data reported from these institutions from 2009 to 2010 were analyzed (Fig. 6B). A total of 9,563 transfusion bags were used and 129 adverse events were reported in these hospitals. Over 80% of transfusion bags were RBC.

In the large-scale hospitals, the incidence of adverse events per bag of RBC, FFP or PC was 0.61%, 0.94% and 4.20%, respectively, indicating that adverse events were more often observed with PC than with FFP or RBC (Fig. 6C). On the other hand, in the small-scale hospitals, the incidence of adverse events per bag of RBC, FFP or PC was 1.46%, 0.98% and 0.59%, respectively, indicating that the adverse events were more often observed with RBC than with PC or FFP (Fig. 6C). There was a significant statistical difference in the incidence of transfusion-related adverse reactions per bag of RBC or PC in the large-scale vs. the small-scale hospitals.

#### 4. Discussion

In our new reporting system, we analyzed the data collected from 12 medical institutions from 2007 to 2010. During the period, 241,225 labile blood products were used in these hospitals. Considering the number of blood

## A. Rates of transfusion bags and adverse events by kinds of blood components



## B. Incidence of transfusion reactions by kinds of blood components

	RBC	FFP	PC	Total
No. of transfusion bags	133,993	55,861	51,371	241,225
No. of adverse events	881	520	2,138	3,539
Incidence (%)	0.66	0.93	4.16	1.47

## C. Annual incidence of adverse events by kinds of blood components

Year	RBC (%)	FFP (%)	PC (%)	Total (%)
2007	0.54	0.63	3.44	1.16
2008	0.61	0.69	4.22	1.45
2009	0.79	1.19	5.36	1.91
2010	0.70	1.30	3.77	1.49

**Fig. 4.** Proportions of transfusion bags and adverse events from 2007 to 2010. (A) The proportion of transfusion bags for each blood component and the proportion of adverse events ascribed to each component. (B) The incidence of transfusion reactions by type of blood component. (C) The annual incidence of adverse events by type of blood component.

products distributed nationwide during the 4 years, we monitored approximately 1% of the bags distributed in Japan for each blood component (data not shown). During this time, 3,539 transfusion-related adverse events were reported in this system, and the overall incidence of adverse events per bag was 1.47%. This incidence was higher than the reports from other countries which had 2.2–4.2 events per 1,000 blood products distributed [9–12]. We observed that the rate of reported cases varied considerably among seven university hospitals (data not shown). The true incidence of adverse events may be obscured by misdiagnosis. The lack of agreed definitions negatively affects data collection. The difficulty in the diagnosis of transfusion reactions also leads to misreporting. Therefore, sharing diagnostic criteria for transfusion-related reactions is required. Other studies in Japan have demonstrated similar incidences of adverse events by type of blood component (Kurata Y. et al., personal communication, 2007). Therefore, it is likely that our results reflect the real incidence of adverse events for blood products distributed in Japan.

PC (4.16%) gave rise to statistically more adverse events (6-fold) than RBC (0.66%) and FFP (0.93%). Our results were concordant with a previous report in Switzerland [12],

although it should be noted that all products of PC in Japan are from single apheresis donor. PC was found to frequently induce fever, pruritus or urticaria. PC recipients, most of whom suffer from hematological diseases, tend to receive frequent blood transfusions. The repeated alloimmunization with PC may induce a high incidence of adverse events. We found that the incidence of adverse events varied between the university hospitals and the small-scale hospitals, based on the number of beds and patient characteristics. In Japan, most patients with hematological diseases have a check-up in large-scale hospitals including university hospitals. Actually, the five small-scale hospitals had no patients with hematological diseases, and their incidence of adverse events to PC was only 0.59%.

This online reporting system makes it possible to collect all transfusion-related adverse events in recipients rapidly. The database can perform calculations on the reported information automatically, and the results, such as the total number of adverse events or the incidence of adverse events, are fed back to participants continuously. This feedback should contribute to improving the safety of transfusion therapy in each medical institution. There are