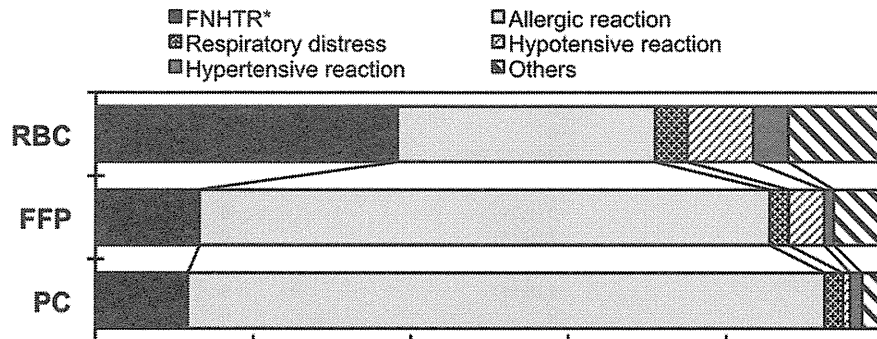


A. Types of adverse events by kinds of blood components



B. Clinical signs in adverse events per bag of blood components

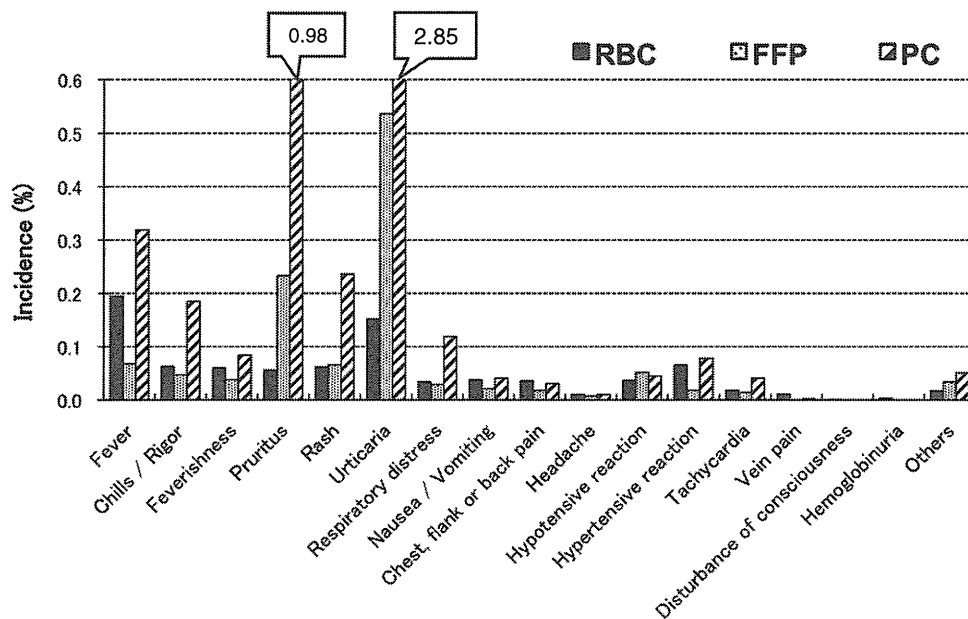


Fig. 5. Types of adverse events and clinical signs of adverse events by blood component. (A) Proportions of adverse events by type of blood component. (B) Incidence of clinical signs of adverse events by type of blood component. FNHTR: febrile non-haemolytic transfusion reaction.

a few limitations in this system. The focus of our study was only on three types of labile blood components. Information about the appearance of antibodies for each blood product was not collected. In addition, reporting of information on transfusion errors, including incorrect blood component transfusion and near-miss events, was out of the scope of the system. Almost all the adverse reactions collected for 4 years were “Others” in non-haemolytic reactions. As regards the severity of transfusion-related reactions, we speculated that the majority reactions were relatively mild. We did not confirm the individual cases of serious adverse events in this system during the period of the pilot study.

In the future, more detailed analyses of data collected by this system will be needed to determine how to im-

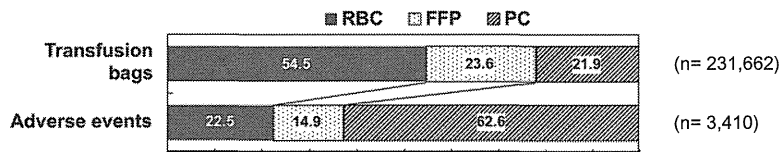
prove the transfusion service and formulate new strategies to reduce adverse transfusion reactions. Almost all European Union countries have established a haemovigilance system and the number of haemovigilance systems outside Europe is steadily increasing. National haemovigilance systems linked to an international network will be indispensable to ensure the safety and quality of blood transfusions. Thus, an international standardized and centralized method for data collection and reporting is required. We have to continue to carefully monitor and compare the incidence of adverse events between Japan and other countries, in order to promote preventive measures in the manufacture of blood products in Japan, and other necessary steps to reduce transfusion-related events.

Table 1
Clinical diagnosis of transfusion-related adverse events from 2007 to 2010.

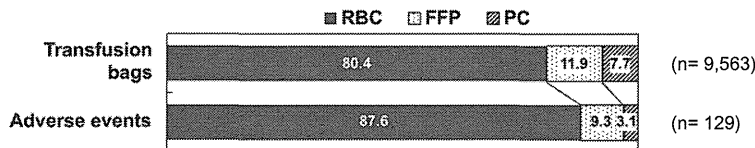
	RBC cases (%)	FFP cases (%)	PC cases (%)
<i>Non-haemolytic transfusion reaction</i>			
Severe allergic reaction	4 (0.5%)	7 (1.3%)	8 (0.4%)
TRALI	4 (0.5%)	3 (0.6%)	3 (0.1%)
TACO	4 (0.5%)	1 (0.2%)	0
PTP	0	0	0
GVHD	0	0	0
Others	861 (97.7%)	509 (97.9%)	2127 (99.5%)
<i>Haemolytic transfusion reaction</i>			
Acute hemolytic reaction	3 (0.3%)	0	0
Delayed hemolytic reaction	1 (0.1%)	0	0
<i>Infectious diseases</i>			
HBV	1 (0.1%)	0	0
HCV	0	0	0
HIV	0	0	0
Bacteria	0	0	0
Others	0	0	0
Total all cases	881	520	2138

The number of events and their frequency for each blood component are shown. TRALI, transfusion-related acute lung injury; TACO, transfusion associated circulatory overload; PTP, transfusion purpura; GVHD, graft-versus-host disease; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

A. Rates of transfusion bags and adverse events in large-scale hospitals (7 hospitals)



B. Rates of transfusion bags and adverse events in small-scale hospitals (5 hospitals)



C. Incidence of adverse events per bag of blood components

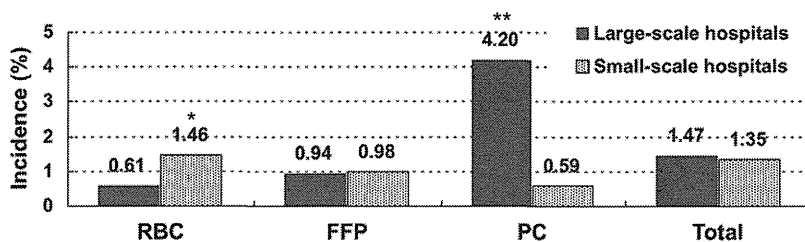


Fig. 6. Comparison of use of transfusion bag type, adverse events and incidence between large-scale and small-scale hospitals. Proportions of type of blood component and adverse events by type of blood component in seven large-scale university hospitals (A) and in five small-scale hospitals (fewer than 300 beds) (B). (C) The incidence of adverse events per bag of each blood component in large-scale and small-scale hospitals. * $p < 0.05$ compared with large-scale hospitals; ** $p < 0.01$ compared with small-scale hospitals.

5. Conclusions

We have developed a comprehensive online system for the collection of all adverse reactions in recipients related to blood transfusion. Despite the limitation of our current system described above, this system is effective for collection and analysis of actual adverse events in recipients and can be used to enhance the existing surveillance system in Japan.

Conflict of interest statement

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgments

This study was supported by a Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and by The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy.

References

- [1] de Vries RRP, Faber JC, Strengers PFW. Members of the board of the international haemovigilance network. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang* 2011;100:60–7.
- [2] Carlier M, Vo Mai MP, Fauveau L, Ounnoughene N, Sandid I, Renaudier P. Seventeen years of haemovigilance in France: assessment and outlook. *Transfus Clin Biol* 2011;18:140–50.
- [3] Keller-Stanislawski B, Lohmann A, Günay S, Heiden M, Funk MB. The German haemovigilance system—reports of serious adverse transfusion reactions between 1997 and 2007. *Transfus Med* 2009;19:340–9.
- [4] Strengers PF. Is haemovigilance improving transfusion practice? The European experience. *Dev Biol (Basel)* 2007;127:215–24.
- [5] Giampaolo A, Piccinini V, Catalano L, Abbonizio F, Hassan HJ. The first data from the haemovigilance system in Italy. *Blood Transfus* 2007;5:66–74.
- [6] Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. SHOT steering group. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20:273–82.
- [7] Okazaki H. The benefits of the Japanese haemovigilance system for better patient care. *Vox Sang*. 2007;2:104–9.
- [8] Robillard P. The ISBT working party on haemovigilance. *Transfus. Today* 2006;68:4–7.
- [9] Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, et al. Hemovigilance network in France. organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002;42:1356–64.
- [10] Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Pennec PY. Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang*. 2000;78:287–9.
- [11] Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, Spahn DR, Schneider P, Tissot JD. Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfus. Med.* 2003;13:63–73.
- [12] Siegenthaler MA, Schneider P, Vu DH, Tissot JD. Haemovigilance in a general university hospital: need for a more comprehensive classification and a codification of transfusion-related events. *Vox Sang*. 2005;88:22–30.

がん化学療法に伴う貧血に関する実態調査報告

田中 朝志¹⁾ 吉野 一郎²⁾ 牧野 茂義³⁾ 勝俣 範之⁴⁾ 高橋 孝喜⁵⁾
 桑野 博行⁶⁾ 前原 喜彦⁷⁾ 西山 正彦⁸⁾

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy-induced anemia : CIA) に関する実態調査を 2010 年 9 月～11 月に実施した。がん種別の化学療法実施症例数・実施率と輸血率・輸血使用量, 貧血の程度並びに輸血に影響した要因などを分析し, 日本での現状を探った。

対象とした 8 つのがん種 (乳房, 肺, 胃, 大腸・直腸, 肝臓, 婦人科系, 泌尿器系, 悪性リンパ腫) の調査期間の化学療法実施率は 5.4～13.6% (平均 9.2%) であり, 化学療法実施症例中での輸血率は 1.6～24.0% (平均 7.5%), 1 人当たりの赤血球輸血量は 3.9～7.3 単位 (平均 5.9 単位) であった。

上記の結果をもとに厚生労働省の全国患者統計から, 1 年間にわが国でがん化学療法時の貧血に対して使用される赤血球輸血量を推計すると約 14.6 万単位となり, 赤血球製剤総供給量の 2.2% に相当した。また Hb10g/dl 以下の年間 CIA 患者数は約 17.2 万人で, 化学療法実施患者の 40% と推測された。輸血に影響する可能性のある因子として, 化学療法および放射線療法の履歴, 並びにプラチナ製剤の使用が挙げられた。

化学療法開始前の Hb 値の平均, 開始後の最低 Hb 値の平均は, 赤血球輸血を実施した症例では, 9.5g/dl および 6.9g/dl であり, 輸血を実施しなかった症例では 11.6g/dl および 10.4g/dl であった。また, 各がん種とも Hb 8.0g/dl 以上で赤血球輸血を実施した症例は少数にとどまる一方, Hb6.9g/dl 以下であっても赤血球輸血を実施しなかった症例も多数みられた。輸血副作用の比率は全国集計と比して大きな差異はみられなかった。

以上よりがん化学療法に伴う貧血に対しての赤血球輸血は極力控えられている実態が明らかとなった。患者の QOL 向上のためには, 同種血を使用せずに Hb 値の上昇を期待できる他の代替療法 (赤血球造血刺激因子製剤など) について検討する必要があると考えられた。

キーワード：がん化学療法, 貧血, 輸血率, 輸血使用量, 輸血副作用

はじめに

悪性腫瘍は, わが国の死因統計の第一位で発症数, 死亡症例数とも一貫して増加傾向にあり, 総合的な予防・治療対策が重要な疾患である¹⁾。部位別に最近の死亡率の推移をみると, 上位を占める胃・大腸などの消化管, 肺, 肝臓などの癌は横ばいから微減傾向であるが, 乳癌は増加傾向を示している。がん化学療法のためさまざまな進歩により, 2000 年以降, 生存期間のさらなる延長が得られるようになり, がん患者が長期に亘

て化学療法を受ける機会も増えていると推測される。しかしながら治療期間が長くなるにつれて有害事象の出現率が上がり, 薬剤耐性も顕在化しやすいという課題も有している。

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy induced anemia : CIA) は最も頻度の高い有害事象の一つであり, 患者 QOL に支障をきたすだけでなく治療を継続する上で大きな障碍にもなっている。労作時の動悸・息切れ, 全身倦怠感などの貧血に伴う症状の改善と全身

1) 東京医科大学八王子医療センター輸血部

2) 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学

3) 虎の門病院輸血部

4) 日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科

5) 東京大学医学部附属病院輸血部

6) 群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科学

7) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

8) 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学

〔受付日：2013 年 1 月 18 日, 受理日：2013 年 2 月 21 日〕

状態の維持のために、欧米を中心とする多くの国々では赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA) と輸血療法の両者が使用可能であるが、日本では CIA に対する ESA 製剤の薬事承認が未だなされていないため輸血療法のみが唯一の対応法となっている。

上記の状況を踏まえ、日本癌治療学会と日本輸血・細胞治療学会が共同で実施した CIA に関する実態調査結果を解析し、問題点および今後解決すべき課題について考察したので報告する。

方 法

調査対象施設は、日本癌治療学会の代議員所属施設および日本輸血・細胞治療学会の認定医制度指定施設を中心とした 164 施設とし、基本調査 (一次調査) と詳細調査 (二次調査) に分けて実施した。

調査対象期間は 2010 年 9 月～11 月の 3 カ月間に設定し、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、婦人科系がん、泌尿器系がん、悪性リンパ腫の 8 種類のうち、調査協力可能ながん種を各施設が選択、回答する形式とした。まず一次調査では、各施設毎に調査可能で症例数の多い 5 種類のがん種を選択し、上記の調査対象期間に受診した患者数 (A) を集計した。次に、A のうち、がん化学療法を実施した手術不能進行がん患者数 (悪性リンパ腫の場合には進行性・再発性のがん患者数) (B) を集計し、さらに B のうち、赤血球輸血を実施した患者数 (C1) と使用赤血球製剤の総単位数 (C2) を集計した。また各施設で赤血球輸血を実施する際のトリガー値も調査した。二次調査では一次調査で報告された化学療法実施症例から患者 ID 番号の下一桁を指定し、無作為に患者の詳細データを取得した。調査項目は、①患者基本情報として、年齢、性別、化学療法・放射線療法の履歴、今回の化学療法の種類、血栓性疾患の病歴、②患者血液データとして、化学療法開始前と開始後の最低赤血球数、Hb 値、血小板数、網状赤血球数、フェリチン、および Hb 値が 10g/dl 以下の期間、8g/dl 以下の期間、③輸血関連情報として、赤血球製剤・血小板製剤の使用量、副作用の有無とその症状、輸血実施判断に影響した要因などとした。統計学的解析にはスチューデントの T 検定を用い、有意水準は 5% とした。患者プライバシーを保護するため、必要事項を抽出した後は、データベースから患者 ID と名前は削除し、仮番号で管理した。また原則として各施設の倫理委員会の承認を得ることを条件とした。

なお、今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数を平成 23 年度の厚生労働省の患者調査²⁾から引用した。

結 果

一次調査の回答施設数は 65 施設 (回答率 39.4%) であり、内訳は大学病院・分院 47 施設、公立・自治体病院 7 施設、国立病院機構の病院 3 施設などであった。

各がん種の回答症例数は乳房で A: 20,324 人, B: 2,430 人, C1: 39 人, C2: 179 単位、肺で A: 10,466 人, B: 1,420 人, C1: 58 人, C2: 258 単位、胃で A: 11,922 人, B: 969 人, C1: 94 人, C2: 409 単位、大腸・直腸で A: 16,718 人, B: 1,653 人, C1: 58 人, C2: 309 単位、肝臓で A: 6,542 人, B: 353 人, C1: 18 人, C2: 71 単位、婦人科系で A: 13,552 人, B: 1,112 人, C1: 114 人, C2: 655 単位、泌尿器系で A: 17,654 人, B: 676 人, C1: 61 人, C2: 291 単位、悪性リンパ腫で A: 9,900 人, B: 1,227 人, C1: 294 人, C2: 2,151 単位で、合計値は A: 107,078 人, B: 9,840 人, C1: 736 人, C2: 4,323 単位であった。

二次調査は一次調査回答施設のうち 47 施設 (回答率 87.4%) から回答があった。がん種別の症例数は、乳房 213 例、肺 169 例、胃 140 例、大腸・直腸 309 例、肝臓 56 例、婦人科系 234 例、泌尿生殖器系 135 例、悪性リンパ腫 347 例で合計 1,603 例であった。

癌化学療法時の推計輸血患者数と赤血球輸血量を表 1 に示した。今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数は合計 121.0 万人であり、全てのがん種の推計患者数 150.6 万人の 80% を占めた。進行がんで化学療法を実施した比率は平均 9.2% であり、乳房、肺、悪性リンパ腫での実施率が比較的高かった。その中での輸血実施率は平均すると 7.5% だったが、実施率の低いがん種 (乳房、大腸・直腸など) と高いがん種 (婦人科系、悪性リンパ腫など) が認められた。化学療法実施率と輸血実施率から推計輸血患者数を算出すると合計で 6,783 人となり、推計患者数の 0.6% に相当した。また 1 症例当たりの輸血量は平均 5.9 単位でがん種間での差異は小さかった。推計輸血量が最も多かったのは化学療法実施率・輸血実施率が高く、かつ症例当たりの輸血量が多かった悪性リンパ腫の 11,734 単位、次いで総患者数が多く、輸血実施率の高かった胃の 6,381 単位の順で、8 種類のがん種合計では 36,527 単位だった。調査で得られた 3 カ月間のデータを 4 倍した年間推計輸血量は約 14.6 万単位となった。これは平成 23 年度の赤血球製剤の総供給量 654 万単位の 2.2% に相当する量であった。

赤血球輸血のトリガー値 (Hb 値) は、特に決めていない、7g/dl、8g/dl の順に多く、6g/dl としている施設もあった (表 2)。各がん種での輸血に影響する因子をみたところ、性別・年齢に差異はみられず、化学療法・放射線療法の履歴および薬剤の種類では有意差は認めないものの、若干の差異がみられた (表 3)。プラチナ製剤を含むレジメン、同製剤を含まないレジメン、

表1 今回調査での推計患者数と赤血球輸血量 (3カ月間の数値)

項目	推計患者数	化療率 (%)	輸血率 (%)	推計輸血患者数	輸血量/人 (単位)	推計輸血量 (単位)	推計化療患者数	推計 CIA 患者数
乳房	194,000	12.0	1.6	371	4.6	1,704	23,200	6,870
肺	138,000	13.6	4.1	764	4.5	3,400	18,730	8,550
胃	186,000	8.1	9.7	1,467	4.4	6,381	15,120	7,720
大腸・直腸	233,000	9.9	3.5	809	5.3	4,311	23,040	5,060
肝臓	52,000	5.4	5.1	143	3.9	563	2,800	970
婦人科系	82,000	8.2	10.3	690	5.8	3,968	6,730	4,390
泌尿器系	271,000	3.8	9.0	936	4.8	4,466	10,380	5,770
悪性リンパ腫	54,000	12.4	24.0	1,603	7.3	11,734	6,690	3,590
合計	1,210,000	9.2	7.5	6,783	5.9	36,527	106,690	42,920

*表中の各項目は以下の計算方法で算出した。
 化療率：化学療法を実施した進行がん患者数/受診した患者数 (B/A)
 輸血率：赤血球輸血実施患者数/化学療法を実施した進行がん患者数 (C1/B)
 推計輸血患者数：推計患者数×化療率×輸血率
 輸血量/人：赤血球製剤の使用総単位数/赤血球輸血実施患者数 (C2/C1)
 推計輸血量：推計輸血患者数×輸血量/人
 推計化療患者数：推計患者数×化療率
 推計 CIA 患者数：推計化療患者数×Hb10g/dl以下の症例の比率

表2 輸血のトリガー値

項目	回答数	比率
Hb<10g/dl	0	0%
Hb<8g/dl	13	22.8%
Hb<7g/dl	18	31.6%
Hb<6g/dl	3	5.3%
特に決めていない	23	40.3%

分子標的療法それぞれの化学療法開始前のHb値・開始後の最低値を比較すると、11.3g/dl・9.8g/dl、11.4g/dl・10.2g/dl、12.0g/dl・11.2g/dlとプラチナ製剤においてのHb低下度が若干大きかった(詳細データは非提示)。また各がん種での輸血の有無と化学療法開始前のHb値・開始後の最低Hb値をみると、どのがんでも輸血実施例では化学療法開始前からHb値の低下傾向がみられ、血小板値にも同様の傾向がみられた(表4)。貧血の割合は、全調査症例の中でHb11g/dl以下が66%、10g/dl以下が45%、8g/dl以下は17%であった。

先に示した化学療法実施患者数からHb10g/dl以下のCIA患者を推計すると、年間17.2万人となった。がん種別では婦人科系、泌尿器系、悪性リンパ腫で貧血の頻度が高く、乳房、大腸では低かった(図1)。最低Hb値の分布をがん種別にみると、輸血例ではHb6.0~6.9g/dlあるいは7.0~7.9g/dlに分布のピークがあったが、7.9g/dl以下の症例の43%は非輸血例であった(図2)。Hb8.0g/dl以下の期間をがん種別にみると、1~10日程度を示す症例が多かったが、婦人科系・悪性リンパ腫では20日以上長期に亘っている症例も少なくなかった(図3)。また非輸血例のHb8.0g/dl以下の期間は輸血例と同様の傾向がみられ、短期間から長期間ま

で幅広い分布を示していた。輸血副作用については、赤血球製剤で2.2%、血小板製剤で1.9%の発生率であった(表5)。

考 察

今回調査の対象施設は大学病院、地域のがんセンターなどの先進的な施設が中心であり、化学療法実施率や輸血実施率は全国平均よりも高めになる可能性がある。従って輸血量推計値の解釈についても注意が必要であるが、CIAに対して日本全体の輸血量の2.2%が使用されていることが推定された。東京都輸血状況調査³⁾では疾患別の輸血使用割合において悪性腫瘍の比率が第1位で約39%を占め、これをもとにするとCIAへの輸血量は悪性腫瘍全体の約5%と推測された。

米国でCIAに対するESA製剤を制限する場合の影響を試算した報告⁴⁾によると、ESA製剤の使用をやめると年間の赤血球輸血量が21.2万単位から48.1万単位と約50%増加することが示され、他の比較対象試験の結果⁵⁾⁶⁾からみても日本でESA製剤が使用可能になれば輸血量を減少させる効果は高いと考えられた。特に最近と同種血輸血が術後合併症の増加や予後悪化に関連する独立した危険因子であることが報告されており⁷⁾⁸⁾、輸血を回避する方法について積極的に検討する必要があると思われる。

わが国のCIAへの赤血球輸血はトリガー値および輸血患者の最低Hb値からみてほぼ厚生労働省のガイドラインに沿って適正に使用されていた。AABBなど海外諸国のガイドライン⁹⁾でも赤血球輸血の開始基準は日本とほぼ同様であるが、今回の調査ではCIAに対する輸血推定量(米国：48.1×2.25=108.2万単位、日本：14.6

表3 患者背景・薬剤の種類と輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	性別 (男性比率)	年齢 (平均値)	化学療法の 履歴	放射線療法の 履歴	薬剤の種類		
						プラチナ 製剤	非プラチナ 製剤	分子標的 療法
乳房	有	0% (0)	59.6 (7)	100% (7)	83.3% (5)	20.0% (1)	3.5% (6)	2.0% (1)
	無	0.5% (1)	57.2 (204)	70.2% (141)	28.4% (57)	80.0% (4)	96.5% (165)	98.0% (48)
肺	有	69.2% (9)	64.7 (13)	83.3% (10)	41.7% (5)	9.4% (9)	5.2% (3)	7.4% (2)
	無	64.9% (100)	65.3 (155)	64.0% (89)	35.9% (52)	90.6% (87)	94.8% (55)	92.6% (25)
胃	有	73.4% (14)	63.6 (19)	64.7% (11)	0% (0)	16.3% (8)	13.2% (12)	20.0% (1)
	無	71.9% (87)	63.5 (120)	66.7% (78)	4.4% (5)	83.7% (41)	86.8% (79)	80.0% (4)
大腸・直腸	有	60.0% (3)	63.4 (5)	80.0% (4)	20.0% (1)	1.4% (2)	2.1% (3)	2.6% (3)
	無	60.6% (183)	65.0 (304)	69.1% (203)	13.8% (41)	98.6% (143)	97.9% (143)	97.4% (114)
肝臓	有	60.0% (3)	64.2 (5)	80.0% (4)	40.0% (2)	8.7% (2)	10.7% (3)	0% (0)
	無	64.7% (33)	67.7 (51)	73.9% (34)	14.6% (7)	91.3% (21)	89.3% (25)	100% (6)
婦人科系	有	0% (0)	60.4 (34)	72.7% (24)	32.4% (11)	15.1% (25)	14.1% (9)	0% (0)
	無	0% (0)	58.7 (198)	78.6% (143)	23.4% (43)	84.9% (141)	85.9% (55)	0% (0)
泌尿器系	有	78.3% (18)	59.6 (23)	78.3% (18)	8.7% (2)	27.3% (18)	8.9% (5)	7.7% (1)
	無	83.9% (94)	67.4 (112)	66.4% (73)	22.5% (25)	72.7% (48)	91.1% (51)	92.3% (12)
悪性リンパ腫	有	50.0% (42)	61.5 (84)	84.5% (71)	20.5% (17)	40.6% (13)	22.7% (66)	19.4% (35)
	無	53.4% (140)	63.9 (262)	66.1% (160)	7.9% (19)	59.4% (19)	77.3% (225)	80.6% (145)
合計	有	65.2% (89)	62.1% (190)	80.4% (149)	30.8% (43)	17.4%	10.1%	8.4%
	無	66.6% (638)	63.6% (1,406)	69.4% (921)	18.9% (249)	82.6%	89.9%	91.6%

*表中の括弧内の数値は症例数を示す。

表4 血液データと輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	Hb 値 (g/dl)		血小板値 ($\times 10^4/\mu$)	
		化学療法 開始前	開始後 最低値	化学療法 開始前	開始後 最低値
乳房	有 (n: 7)	9.5	6.9	10.0	1.5
	無 (n: 195)	11.7	11.0	23.4	23.4
肺	有 (n: 9)	9.3	6.9	18.2	7.9
	無 (n: 156)	11.9	10.2	27.0	19.4
胃	有 (n: 15)	9.7	7.3	13.7	3.9
	無 (n: 120)	11.2	10.3	22.2	19.6
大腸・直腸	有 (n: 5)	10.6	7.1	—	—
	無 (n: 303)	12.0	11.4	20.3	16.7
肝臓	有 (n: 4)	9.1	6.3	5.0	4.2
	無 (n: 51)	11.9	10.5	14.7	11.1
婦人科系	有 (n: 34)	9.1	6.7	27.5	2.1
	無 (n: 184)	10.9	9.7	23.9	14.4
泌尿器系	有 (n: 22)	9.4	7.1	14.6	1.7
	無 (n: 107)	11.8	10.1	23.6	15.3
悪性リンパ腫	有 (n: 72)	9.2	6.9	16.1	4.0
	無 (n: 273)	11.7	10.3	21.8	14.1
合計	有 (n: 168)	9.5	6.9	15.0	3.6
	無 (n: 1,389)	11.6	10.4	22.1	16.8

万単位)には日米間で約7倍の開きがあった(米国の1単位は450ml由来であり,1単位を2.25単位と換算)。もともと日米間の1年間の総赤血球輸血量には約5倍の差がある。これは患者数や体格,身体活動能力の要求度の違いなどを反映したものととも考えられるが,今

回の調査では輸血実施の対象となるHb8.0g/dl以下の症例のうち43%では輸血が行われておらず,また米国でのCIA患者の輸血率¹⁰⁾と比して日本での輸血率が低いことが示された。このことは,日本ではより厳密にガイドラインに準拠した使用法が実践されている反面,

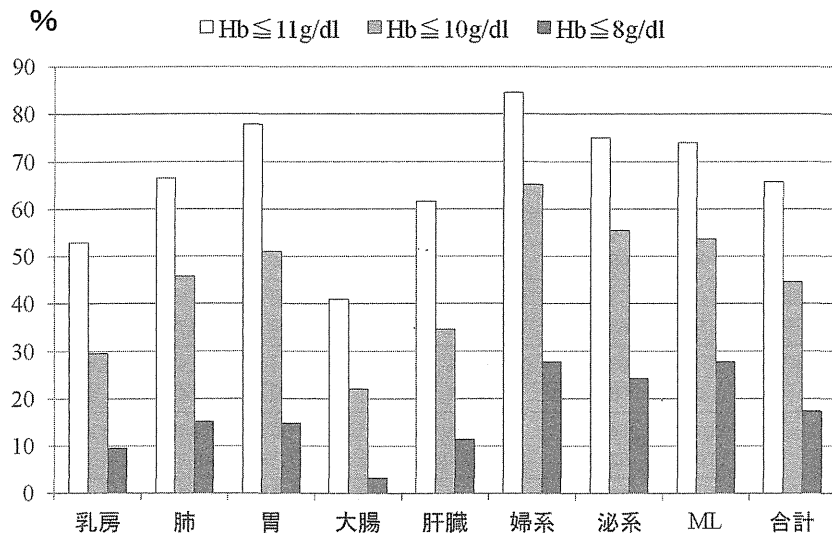


図1 各がん種での貧血症例の割合
※ML：悪性リンパ腫

個々の患者のQOLに見合った対応が不足している可能性も考えられた。がん化学療法を受けている患者へのアンケート調査において、倦怠感、吐気・嘔吐、食欲不振などと共に約70%の患者が治療に伴う症状として挙げており、それが集中力の低下や継続歩行の困難という日常生活上の問題点に影響している。倦怠感の原因の一つが貧血であり、特に外来で化学療法を行うケースでの通院の負担を軽減させるためにもその対策は重要と思われた。

化学療法の薬剤と貧血の関係では、プラチナ製剤を含むレジメンをよく使用する肺および婦人科系の悪性腫瘍患者において、CIAの発現頻度の高いことが知られている¹¹⁾。このレジメンでは骨髄と腎臓の両方の障害を通じて貧血を引き起こしやすいとされるが、本調査においてもこの2つのがん種の貧血率は高かった。またプラチナ製剤に限らず強力な化学療法を行なうことの多い悪性リンパ腫や泌尿器系のがんでも貧血率は高く、薬剤と貧血には密接な関係のあることが再確認された。さらに輸血実施症例では輸血前からHb値の低下を認めており、以前の化学療法や反復する放射線療法により骨髄抑制状態が回復しきれていない可能性もあることが想定された。

CIAに対する治療のオプションとして、世界の100カ国以上ではESA製剤が使用されており、赤血球輸血量の減少効果が確認され、患者QOLの改善効果も示唆されている¹²⁾。わが国でもESA製剤は腎性貧血や自己血貯血などに臨床応用されており、CIAへの適応拡大に向けた治験も実施されたが、潜在的な生命に対するリスクが未解決との理由で適応承認には至らなかった。その背景には2003年に無作為比較対象試験¹³⁾で頭頸部がん患者の予後に悪影響を及ぼすという懸念が示され

たこと、その後乳がん¹⁴⁾、肺がん¹⁵⁾、リンパ腫¹⁶⁾においても生存期間が短縮することが示唆され、使用ガイドラインが改訂されてきたことが関与している。最新の米国のガイドラインでは、がん性貧血には適用されず、がん化学療法に伴う貧血に限定すること、がん化学療法により治癒が見込める患者には使用しないこと、Hb濃度が10g/dlを下回るまでは投与を開始しないこと等が明記されている。しかしこのような極めて限定された使用方針は、今後の知見の集積により見直されてゆく可能性が高い¹⁷⁾と考えられている。それは従来のメタ解析では比較対照群との間に、がんの病期・患者背景因子・過去の治療歴などに不均衡のあるものが多く、導き出された結論の信頼性について検証が必要とされているからである。

ESA製剤使用による予後悪化の機序は、Hb濃度が必要以上に高くなると血栓塞栓症をおこしやすいこと、エリスロポエチン受容体などを介して腫瘍を増殖させること、の2点が挙げられている。前者については慢性腎不全患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析¹⁸⁾でも証明されているが、Hbレベルを厳密に規定した比較対象試験²⁰⁾では血栓塞栓症の発生率や生存率に有意差を認めなかったことは注目に値する。後者については、直近の15,000例以上を集めたメタ解析¹⁹⁾ではESA製剤の生存率や病気の進行についての有意な影響は検出されておらず、まだ確実なエビデンスが得られていないため、さらなるデータの蓄積が必要である。

さらに、日本では少子高齢化に伴い年々血液製剤の需要が増加しており、近い将来需給バランスが崩れる危険性も指摘されている。今後、高齢化による悪性腫瘍患者数の増加とがん化学療法の進歩による治療期間の長期化は、ますますCIAへの赤血球製剤の需要を

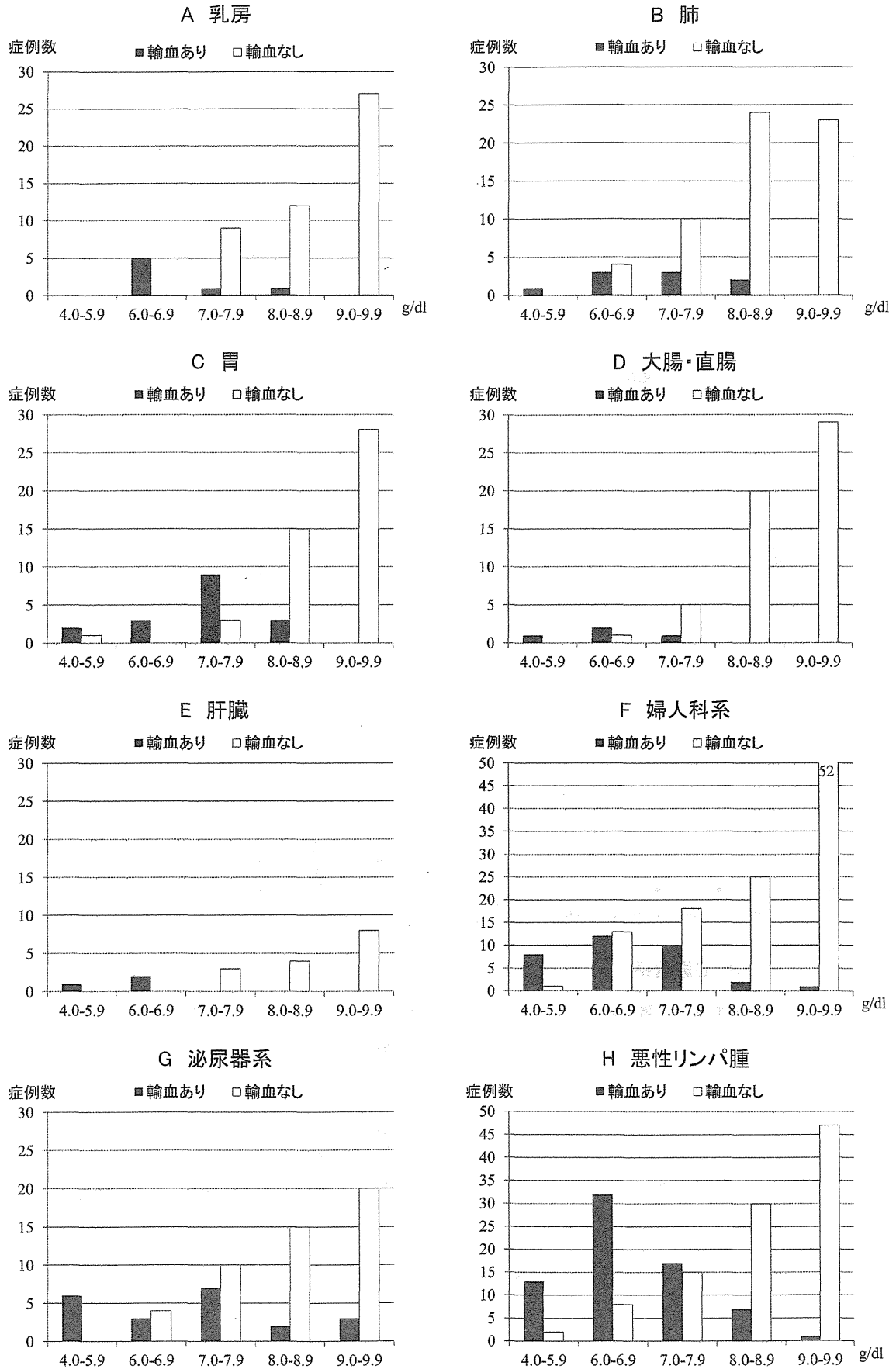


図2 各がん種での最低 Hb 値の分布 (Hb10g/dl 未満の症例)

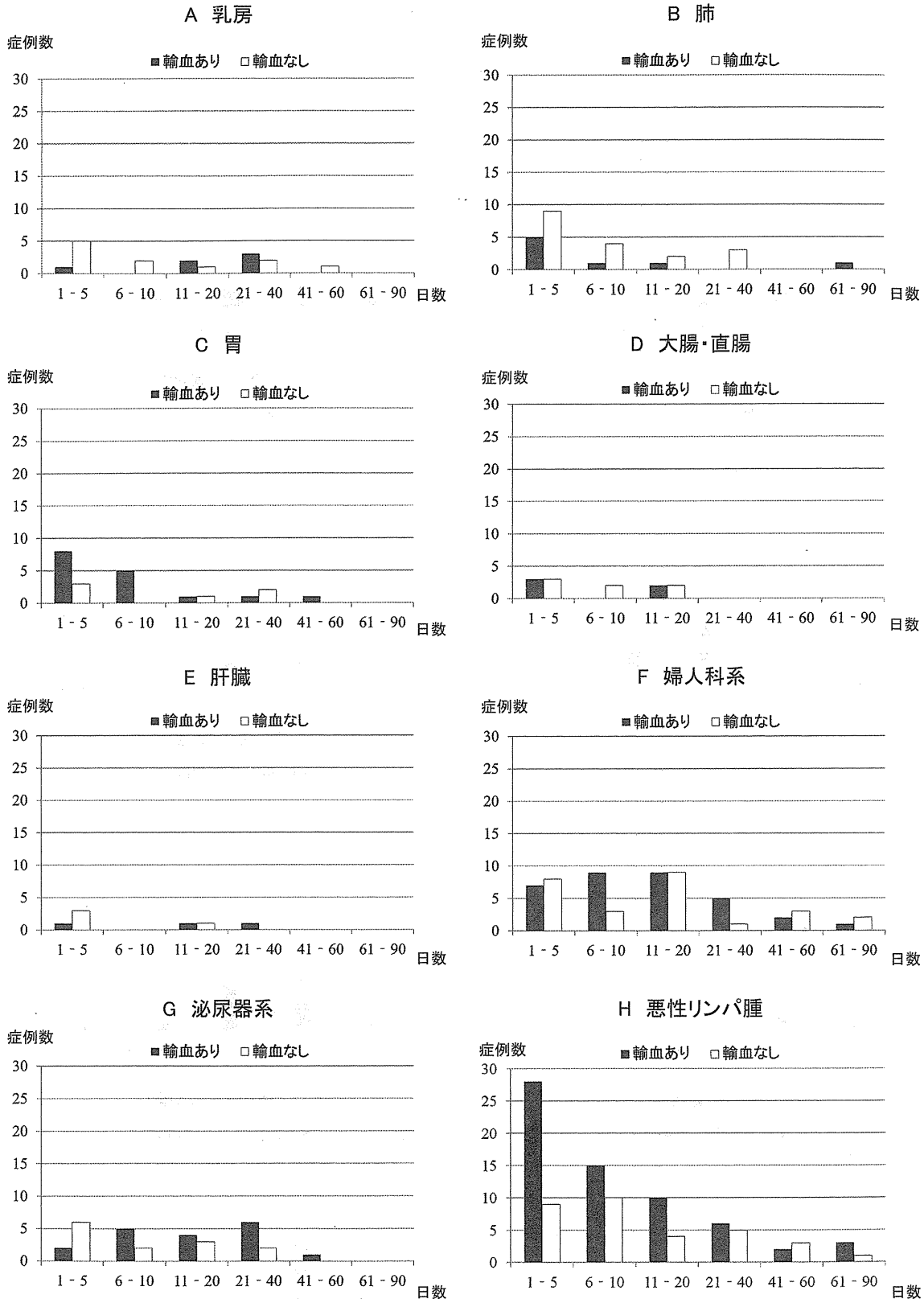


図3 各がん種でのHb8g/dl以下の期間の分布

増加させると危惧され、輸血の代替療法としてのESA製剤の利用推進は重要な意義を持つ喫緊の課題である。

結 語

今回の調査から1年間のCIA患者(Hb10g/dl以下)が17.2万人、そのうち輸血患者が2.7万人、赤血球製剤

表5 輸血使用量と副作用発生率

項目	輸血量	乳房	肺	胃	大腸・直腸	肝臓	婦人科系	泌尿器系	悪性リンパ腫	合計
	副作用率									
赤血球製剤	単位数/本数	26/13	30/15	88/43	34/11	22/11	218/112	131/70	436/216	985/491
	副作用件数/率	2/15.4%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/19.2%	1/1.4%	3/1.4%	11/2.2%
血小板製剤	単位数/本数	30/3	95/6	75/9	0/0	20/2	335/26	90/10	2,595/252	3,240/308
	副作用件数/率	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/11.1%	1/10.0%	4/1.6%	6/1.9%
合計	単位数/本数	56/16	125/21	163/52	34/11	42/13	553/138	221/80	3,031/468	4,225/799
	副作用件数/率	2/12.5%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/17.1%	1/1.3%	4/0.9%	12/1.5%

の輸血量が14.6万単位と推計され、それは日本全体の輸血量の2.2%に相当することが判明した。また、輸血に影響する因子として化学療法の薬剤の種類や化学療法・放射線療法の履歴などが挙げられ、輸血の実施状況としては極力控えめに行われていることが窺われた。これらのことから、患者のQOLの改善だけでなく、将来の血液製剤の需要を抑制できる可能性があるESA製剤などの代替療法を検討してゆくことが必要であり、そのためのさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

利益相反：本調査は中外製薬（株）と協和発酵キリン（株）より日本輸血・細胞治療学会が研究助成を受けて実施された。

謝辞：本調査にご回答いただきました下記65施設の担当の皆様へ深謝致します。

名古屋大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、東北大学病院、福島県立医科大学附属病院、群馬大学医学部附属病院、九州大学病院、四国がんセンター、東京女子医科大学病院、虎の門病院、久留米大学病院、神奈川県立がんセンター、秋田大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、聖マリア病院、大阪警察病院、埼玉医科大学総合医療センター、旭川医科大学病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学八王子医療センター、福岡大学病院、岡山大学病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、広島大学病院、山口大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院、倉敷中央病院、北里大学病院、大分大学医学部附属病院、長崎大学病院、鳥取大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、兵庫県立がんセンター、長崎医療センター、三重大学医学部附属病院、関西労災病院、自治医科大学附属病院、鈴鹿回生病院、岩手医科大学附属病院、徳島大学病院、藤田保健衛生大学病院、北海道大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、香川大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、鹿児島大学病院、大阪府立成人病センター、大阪大学医学部附属病院、NTT東日本関東病院、岡崎市民病院、昭和大学藤が丘病院、兵庫医科大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、神戸大学医学部附属病院、大阪医療センター、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学附属豊洲病院、新潟県立新発田病院、富山大学附属病院、愛知県がんセンター中央病院、島根大学医学部附属病院、高知赤十字病院

文 献

- 1) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向第59巻9号(2012/2013)，厚生労働統計協会，東京，2012。
- 2) 厚生労働省平成23年患者調査の概況，(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>)。
- 3) 東京都平成22年度輸血状況調査集計結果，(http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryu/k_isyoku/yuket/sutyousakekka.files/22gaiyou.pdf)。
- 4) Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al: Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion*, 49: 895—902, 2009.
- 5) Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al: Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 19: 2865—2874, 2001.
- 6) Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al: Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1211—1220, 2002.
- 7) Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al: Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*, 208: 931—937, 2009.
- 8) Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al: Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*, 147: 49—55, 2012.
- 9) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al: Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*, 157: 49—58, 2012.
- 10) Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al: Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23: 2606—2617, 2005.

- 11) Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerly KL, et al: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 26: 132—149, 2008.
- 12) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 95: 888—895, 2002.
- 13) Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362: 1255—1260, 2003.
- 14) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*, 23: 5960—5972, 2005.
- 15) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*, 25: 1027—1032, 2007.
- 16) Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*, 122: 394—403, 2003.
- 17) Oster HS, Neumann D, Hoffman M, et al: Erythropoietin: The swinging pendulum. *Leukemia Res*, 36: 939—944, 2012.
- 18) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369: 381—388, 2007.
- 19) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al: Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*, 102: 301—315, 2010.
- 20) Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al: Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*, 105: 1267—1272, 2011.

QUESTIONNAIRE-BASED SURVEY ON CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA

Asashi Tanaka¹⁾, Ichiro Yoshino²⁾, Shigeyoshi Makino³⁾, Noriyuki Katsumata⁴⁾, Koki Takahashi⁵⁾, Hiroyuki Kuwano⁶⁾, Yoshihiko Maehara⁷⁾ and Masahiko Nishiyama⁸⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

²⁾Department of General Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, the University of Tokyo Hospital

⁶⁾Department of General Surgical Science, Gunma University, Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Surgery and Science, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Gunma University, Graduate School of Medicine

Abstract:

A questionnaire-based survey on chemotherapy-induced anemia (CIA) in cancer patients was conducted between September and November 2010. The number of patients treated with chemotherapy, rate of blood transfusion, volume of blood transfused, severity of anemia, and factors affecting blood transfusion were analyzed according to the type of cancer, in an attempt to clarify the current status of CIA in Japan. During the survey period, among the eight types of cancer analyzed (breast, lung, stomach, colorectal, liver, gynecologic, and urologic cancer and malignant lymphoma), chemotherapy was given to 5.4-13.6% (mean = 9.2%) of patients, among whom 1.6-24.0% (mean = 7.5%) required blood transfusion. The number of units of red blood cells transfused was 3.9-7.3 units (mean = 5.9 units) per patient.

According to a nationwide patient survey conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, it is estimated that approximately 146,000 units of red blood cells, which account for 2.2% of the annual total supply of red blood cell products, are transfused to cancer patients with CIA yearly. In addition, it is estimated that annually approximately 172,000 cancer patients with CIA, accounting for 40% of patients receiving chemotherapy, have hemoglobin (Hb) levels below 10 g/dL. Possible factors affecting blood transfusion included a history of chemotherapy and radiotherapy, as well as the use of platinum agents.

In patients who received red blood cell transfusions, the average Hb level prior to chemotherapy was 9.5 g/dL, and the average lowest Hb level after starting chemotherapy was 6.9 g/dL, whereas in patients who did not receive transfusion, these values were 11.6 g/dL and 10.4 g/dL, respectively. Furthermore, in all cancer types, almost no red blood cell transfusion was performed in patients with an Hb level of 8.0 g/dL or higher, but also many patients with an Hb level of 6.9 g/dL or lower did not receive red blood cell transfusions. There was no significant difference in the ratio of adverse events following blood transfusion in this survey compared with that in the nationwide survey. The present results demonstrated the strict restriction of red blood cell transfusion to cancer patients with CIA. Therefore, there is need to consider the use of alternative therapies to allogeneic blood transfusion, such as erythropoiesis-stimulating agents, to increase Hb levels, and consequently improve the quality of life in cancer patients with CIA.

Keywords:

chemotherapy, anemia, rate of blood transfusion, volume of blood transfusion, adverse reaction under transfusion

輸血過誤の現状と対策

米村 雄士

キーワード：輸血過誤，不適合輸血，インシデント，輸血手順

はじめに

最近，不適合輸血の発生は以前に比べるとその頻度は明らかに減少してきている。欧米では，約20年前から輸血副作用などのデータと共に不適合輸血症例についての詳細な調査が行われてきた。一方日本では，2000年にはじめて輸血過誤の調査が開始された。そこで，欧米各国の輸血過誤の現状と日本の輸血過誤データの結果を比較検討し，その対策についても述べる。

輸血過誤の原因

表1に示すように，輸血過誤の原因は大きく2つに分けられる。技術的誤りは，検査者がトレーニングすることにより改善でき，大きな病院では現在24時間体制で輸血検査が行われていて，輸血・細胞治療学会認定技師のいる病院も増えてきている。しかし日本ではどのような病院でも輸血ができるため，トレーニングを充分に受けていない検査技師が輸血検査に関与している場合や，検査技師がいない病院での輸血の実態についてはよく把握されていない状況である。

一方事務的誤りは，環境の整備と輸血手順の徹底で改善され，ここで紹介するような欧米諸国や我が国では，かなりのレベルまで達している。表2に示すように日本における2008年から2010年の最近3年間の輸血過誤33症例中，事務的な誤りは30例であった。詳細には，1)記載の誤りに当てはまるものが，血液型誤記入と移植後血液型変更オーダーミスで，それぞれ4例と2例であり，2)連絡の誤りに当てはまるものは，センター発注ミス2例と判定保留の1例であった。また，3)使用の誤りに当てはまるものが最も多く，患者の取り違えが10例で，バッグの取り違えが11例，その中の4例は輸血準備を2名同時に行ったためで，また2例は小児患者で冷蔵庫にシリンジとして同じ場所に保存していたためであった。さらにこれらの事務的な1)記載の誤りと2)連絡の誤りは，夜間または緊急時に多く，その時の輸血実施体制の改善が必要

かもしれない。

欧米の輸血過誤の現状

最近の輸血過誤の総説はいくつかある^{2)~4)}がそれらを参考にして，表3から5を作製した。米国の不適合輸血の現状⁵⁾は表3に示す如く，FDA (Food and Drug Administration)によりデータが集積報告されている。年々不適合輸血の件数及び死亡者数は減少していたが，我が国と同様に2005年頃からほぼ横ばい状態になっていて，現在，不適合輸血による死亡が年間5名程度報告されている。

フランスの不適合輸血のデータ⁷⁾も，EFS (Etablissement Francais du Sang)により集積され，表4に示す如く，ほぼ米国と同様の発生率，死亡率であり，2000年にすでにその発生率は横ばいになっているようである。

英国の不適合輸血のデータ⁸⁾は，SHOT (Serious Hazards of Transfusion)に報告されている。2000年からニアミスレポートの収集が始まったため，1年間で400件以上の輸血ニアミス症例が報告され，1996年と比較すると3倍の件数になっている。日本も図1のように2008年から，実際には輸血過誤には至らなかったニアミス症例の調査が開始され，ニアミスの件数は，2008年，2009年，2010年とそれぞれ，513件，469件，385件であった。その原因の中で，血液型の転記ミ

表1 輸血過誤の原因

技術的誤り：Technical Errors
1) 判定用血清不良
2) 検査技術の未熟
3) 血液型判定を誤り易い血液
事務的な誤り：Clerical Errors
1) 記載の誤り
2) 連絡の誤り
3) 使用の誤り

表2 日本の最近3年間の輸血過誤症例¹⁾

年度	番号	血液製剤 血液型	患者血液型	輸血量 ml	当事者	時間外 輸血	緊急 輸血	原因
2008	1	R-O	A	400	N			患者取り換え
	2	R-A	O	1	N	+		バッグ取り換え
	3	R-A	O	50	N			輸血用シリンジ取り換え
	4	R-B (+)	B (-)	400	T			血液型判定ミス
	5	R-不明	同型	不明	D	+		バッグ取り換え
	6	P-AB	B	200	DとNとT	+	+	血液型誤記入と輸血時確認不足
	7	F-O	A	240	DとNとT			血液型誤記入と輸血時確認不足
	8	F-B	O	42	N			患者取り換え
	9	F-AB	O	120	T	+		血液型判定ミス
	10	F-不明	同型	1	N	+		FFP2名分同時溶解
2009	11	R-A	B	400	N			患者取り換え
	12	R-B	A	400	N			患者取り換え
	13	R-A (+)	A (-)	80	NとT		+	センター発注ミス
	14	R-不明	同型不規則抗体	10	N			患者取り換え
	15	P-O	O	不明	N			患者取り換え (輸血必要ない)
	16	P-O	A	200	T	+	+	血液型誤入力 (オーダーリング時)
	17	P-O, F-O	AB	2120	T	+	+	血液型判定ミス
	18	F-O	B	3840	DとN	+	+	判定保留
	19	F-A	B	10	N			FFP2名分同時溶解
	20	F-AB	A	10	N		+	患者取り換え (輸血必要ない)
2010	21	P-AB	A	10	D			2名分同時準備
	22	R-B	A	50	D			バッグ取り換え
	23	P-B	A	200	T	+	+	血液型判定ミス
	24	R-A	O	3	N	+		患者取り換え
	25	R-A	O	23	N			輸血用シリンジ取り換え
	26	P-A	O	10	D		+	バッグ取り換え
	27	P-O	AB	5	D			移植後血液型変更オーダーミス
	28	F-O	B	240	DとN		+	FFP2名分同時溶解
	29	F-O	A (AB)	240	DとT	+	+	移植後血液型変更オーダーミス
	30	F-O	B	480	T	+	+	センター発注ミス
	31	R-AB	O	15	N		+	患者取り換え
	32	R-A	B	不明	N	+	+	バッグ取り換え
	33	R-O	A	580	D	+	+	血液型誤記入

R: 赤血球製剤, P: 血小板製剤, F: 血漿製剤, D: 医師, N: 看護師, T: 技師

表3 米国 FDA の報告^{5) 6)}

<p>■ 1976 ~ 1985 で輸血関連死亡 355 症例</p> <ul style="list-style-type: none"> - 不適合輸血死亡は 131 例 - 106 例は O 型患者 - 10 年間で約 3000 万人の患者に輸血 - 10 万件輸血に対して約 1 件不適合輸血死亡 <p>■ 2000 ~ 2009 で</p> <ul style="list-style-type: none"> - 不適合輸血死亡は 76 例 (2000 ~ 2004 で 50 例, 2005 ~ 2009 で 26 例) 現在は 500 万件輸血に対して約 1 件死亡
--

表4 フランス: EFS の報告⁷⁾

<p>■ 1994 ~ 1998 の5年間の不適合輸血</p> <ul style="list-style-type: none"> - 14 万単位の輸血につき 1 件発生 - 180 万単位の輸血につき 1 件死亡 <p>■ 2000 ~ 2004 の5年間の不適合輸血</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11 万単位の輸血につき 1 件の発生

スなどは、順調に減少しているが、患者検体の取り換えは、年間 140 件程度、患者あるいはバッグの取り換えもそれぞれ年間 20 件程度とほとんど変わらない。

日本の輸血過誤の現状と対策

我が国では、2000 年(1995~1999 年の 5 年間について)に当時の日本輸血学会が最初に輸血過誤の調査⁹⁾を

行ったが、その対象は 300 床以上の病院のみで、さらにその頃はインシデントレポートを院内で報告するような体制になったばかりで、実際の数よりかなり少なく報告されていたと考えられるが、それにもかかわらず 166 件の輸血過誤と 51 件の Major Mismatch が発生し、4 件は輸血が原因により死亡したと思われる症例が報告された。藤井ら⁴⁾は 1995 年~2004 年の 10 年間の日本の輸血で、不適合輸血が 20 万件に 1 件の割合で発生し、300 万件に 1 件の割合で輸血ミスにより死亡していることを報告した。その後 2005 年から、毎年報告する

表5 英国：SHOTの報告^{2) 8)}

■ 1996～2000の3年間に輸血重大事象症例は618例
- 過誤輸血は335例
- 97例が不適合輸血, 29例重症, 4例死亡
- 10万件の輸血に対して約3件の不適合輸血が発生, 0.1件が死亡
■ 1996～2004の8年間で2700万件輸血, 輸血重大事象症例は2633例
- 過誤輸血は1832例
- 249例が不適合輸血, 20例死亡
- 10万件の輸血に対して約1件の不適合輸血が発生, 0.07件が死亡

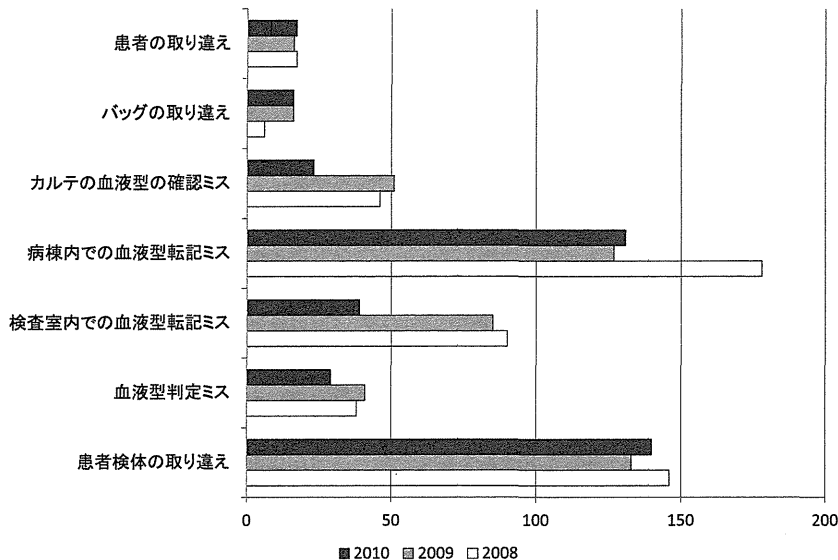


図1 輸血インシデントの原因別発生件数¹⁾

表6 日本の輸血過誤報告件数^{1) 4) 9)}

	1995～1999	2000～2004	2005～2009
過誤輸血	166	60	50
赤血球 Major Mismatch	51	22	11
死亡数(輸血原因)	9 (4)	8 (4)	9 (0)

体制になり、データの信用性が増した。日本での輸血過誤件数は、表6に示すように2000年以降ほぼ横ばい状態である¹⁾。輸血過誤の発生した症例を原因別に表7のように分類した。また2008年から2010年の3年間については、表2に示すように症例の詳細な情報を提示した。患者やバッグの取り違いが原因でミスした症例は50%以上を占め、血液型判定ミスや検体の取り違いなどはかなり減少してきているものの、常に注意が必要である。ダブルチェックの徹底及び携帯端末による照合の普及により、ミスをさらに減少させることが出来るかもしれない。表8には職種別の輸血過誤件数の推移を示すが、看護師、医師、検査技師の順でミスの件数が多かった。検査技師の場合、表2に示すように血液型判定ミス、血液型誤入力などが多かった。検査のトレーニングとダブルチェックを徹底することに

よりミスの割合を減らすことが出来る。看護師の場合、患者の取り違えや、バッグの取り違えがほとんどであるので、照合確認と実施確認を必ず2人で行うようにすることが重要であり、携帯端末もその手助けとなるかもしれない。医師の場合、血液型の誤記入やバッグの取り違いであるので、輸血管理部門や看護師とダブルチェックを行うことにより軽減が期待できる。輸血過誤の発生した時間帯及び状況について調査した結果を表9に示す。時間外及び緊急にて輸血する件数は、良く把握されていないが、おそらく全体の輸血の数%程度を占めるにすぎないと思われるが、輸血過誤の約半分は、時間外または緊急時に発生していることから、多くの病院は時間外または緊急時の輸血手順を必ずシミュレーションして、毎年チェックしておく必要がある。特に血液型不明の場合の緊急輸血時には、O型赤

表7 日本の輸血過誤原因別発生件数¹⁾

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
患者・バッグ取り違い	8	3	4	6	6	8	35
血液型判定ミス	4	1	0	2	1	1	9
血液型確認ミス	1	2	3	1	0	3	10
血液型コンピューター誤入力	0	2	0	1	1	0	4
センター発注ミス	0	0	0	0	1	1	2
検体取り違い	1	1	0	0	0	0	2
判定保留	0	0	0	0	1	0	1

表8 輸血過誤に関与した職種別発生件数¹⁾

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
医師	6	4	4	3	1	7	25
看護師	5	3	4	6	8	5	31
検査技師	3	3	1	4	3	3	17

表9 日本の輸血過誤状況別発生件数¹⁾

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
時間外件数/過誤総件数	13/14	5/9	2/7	5/10	3/10	6/13	34/63
緊急件数/過誤総件数	5/14	7/9	1/7	1/10	5/10	8/13	27/63

表10 日本の輸血過誤製剤別発生件数¹⁾

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
RBC	8	3	1	5	4	6	27
FFP	3	4	2	4	4	3	20
Plt	3	2	4	1	2	4	16

血球輸血を推進しなければならない。表2, 10には輸血過誤の製剤の種類を示すが、ミスの40%は赤血球製剤であり、30%がMajor Mismatchであった。この3年間のMajor Mismatch症例のうち50ml以上輸血されたのは、表2の11及び12番の症例で、2単位全ての輸血をした後に気づいている。これらは終末期の症例で、最終的には死亡され、主治医の判断によると死亡との因果関係はなかったと報告されている。

おわりに

欧米諸国及び日本の輸血過誤のデータより、輸血過誤は10万~50万件の輸血に対して1件発生し、不適合輸血の死亡は100万~500万件の輸血に対して1件発生している。この数値からも現在の輸血体制は、ほぼ理想に近い状態になってきているといえる。しかし、改善の余地があるとすれば、

- 1) 輸血照合時の携帯端末の導入と、それに準じた輸血手順書の見直し
- 2) 時間外、緊急の場合の採血、輸血手順の見直し
- 3) 輸血手順書、マニュアルの整備後の理解度のチェックとトレーニング

が必要である。今後、この3点が克服された時に、本当の輸血体制が確立されたといえるのかもしれない。

文 献

- 1) 米村雄士：ABO不適合輸血の発生原因の解析。日本輸血細胞治療学会雑誌，57：178，2011。
- 2) Stainsby D, Jones H, Asher D, et al: Serious hazards of transfusion: A decade of hemovigilance in the UK. *Transfusion Medicine Reviews*, 20: 273—282, 2006.
- 3) Janatpour K, Kalmin N, Jensen H, et al: Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. *Am J Clin Pathol*, 129: 276—281, 2008.
- 4) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, et al: Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang*, 97: 240—246, 2009.
- 5) Sazama K: Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*, 30: 583—590, 1990.
- 6) 米国食品医薬品局ホームページ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM205620.pdf> (2012年3月現在)。
- 7) Prinoth O: Systems for monitoring transfusion risk. *Blood Transfusion*, 6: 86—92, 2008.
- 8) Williamson LM, Cohen H, Love EM, et al: The Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative: the UK approach to haemovigilance. *Vox Sang*, 78(Suppl 2): 291—295, 2000.

- 9) 柴田洋一, 稲葉頌一, 内川 誠, 他: ABO 型不適合輸血実態調査の結果報告. 日本輸血学会誌, 46: 545—564, 2000.

IMPROVEMENT AND MANAGEMENT OF TRANSFUSION ERRORS

Yuji Yonemura

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University Hospital

Keywords:

Transfusion error, ABO-incompatible transfusion, Incident, Transfusion practice

©2012 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>

特集Ⅱ

B型肝炎ウイルス再活性化の問題点と対策

輸血後感染症マーカー陽性例
におけるHBV再活性化*

紀野修一**

Key Words : hepatitis B virus reactivation, transfusion-transmitted hepatitis B virus infection, look-back study of hepatitis B after blood transfusion, post-transfusion viral marker test, pre-transfusion patient's blood sample storage

はじめに

これまで輸血後肝炎の原因は血液製剤であると考えられていた。しかし、輸血前に保存されている受血者血液検体の検査(遡及調査)によって、必ずしもそうではないことが明らかになってきている^{1)~3)}。むしろ潜伏肝炎ウイルスの再活性化、あるいは院内感染などの他の原因が多いのではと考えられている。本稿では、2004年度から日本輸血・細胞治療学会が行っている「輸血業務に関する総合的アンケート調査」⁴⁾に連動して行った輸血後感染症検査陽性例の個別調査結果から、hepatitis B virus (HBV)再活性化に関する知見を紹介する。

輸血感染症対策

1989年に厚生省から公表された「輸血療法の適正化に関するガイドライン」⁵⁾のなかに、輸血感染症対策として“輸血前検体の保存”と“受血者のフォローアップ”という概念がはじめて導入された。前者は輸血後の副作用あるいは合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てることを、

後者は輸血感染症の有無を知ることを目的にしている。具体的には、輸血前の患者血液を1~2週間4℃程度で保存すること、輸血後肝炎発見のため最低3か月間でできれば6か月間受血者の肝機能をフォローアップすることになる。1999年6月に公表された「輸血療法の実施に関する指針」⁶⁾では、輸血前患者検体を2~3か月間凍結保存すること、輸血後肝炎に関しては輸血後に肝機能に加えて肝炎ウイルスマーカーを検査することが盛り込まれた。2003年7月に「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が施行されたが、その施行直前から血液製剤の安全性確保のため献血者情報に基づく遡及調査が始まった。翌年7月、遡及調査実施にあたっては、受血者の輸血前血液の調査が必要になるため、輸血前の血清または血漿を-20℃以下で当分の間可能な限り凍結保存することが示された⁷⁾。また同年9月には「輸血療法の実施に関する指針」⁸⁾の一部改正により、供血者がウインドウ期にあることによる感染の有無を調べ早期に治療を図るため、HBV, hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV)をターゲットとした輸血後感染症検査の具体的項目と適切な検査時期が示された(表1)。さらに、輸血前にも感染症検査を行うことがはじめて求められ、実施すべきマーカーが示された。以後、受血者の健康を守るために、輸血前検体の凍結保管と輸血前・輸血後の感染症検査は全国の施設で行われ

* HBV reactivation after blood transfusion.

** Shuichi KINO, M.D., Ph.D.: 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部(☎078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号); Medical Laboratory and Blood Centre, Asahikawa Medical University Hospital, Asahikawa 078-8510, JAPAN

表1 輸血感染症対策

●輸血前・輸血後の感染症マーカー検査			
輸血前検査		輸血後検査	
B型肝炎	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	HBVDNA	(輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の3か月後に実施)
C型肝炎	HCV抗体 HCVコア抗原	HCVコア抗原	(輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合または感染既往と判断された場合、輸血の1~3か月後に実施)
HIV	HIV抗体	HIV抗体	(輸血前検査の結果が陰性であれば、輸血後2~3か月以降に実施)

患者検体の保存：医療機関が「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液〔分離血漿または交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)で約2ml〕を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。(文献⁹⁾より引用)

るようになった。「輸血業務に関する総合的アンケート調査」の最新結果⁴⁾では、90%以上の施設で輸血前の患者検体を凍結保存していることが明らかになった。輸血前に凍結保存されている検体を用いて検査を行うことにより、輸血後感染症マーカーが陽性の受血者や輸血後に肝炎を発症した患者の原因を鑑別することが可能になった¹⁾⁻³⁾。また、「輸血療法の実施に関する指針」に示されているHBsAb, HBcAbが輸血前に検査されていれば、輸血後HBVマーカー陽性の原因が新たな感染によるものか、既感染によるものか判別できる。アンケート調査結果では、それらのマーカーを輸血前検査の項目として採用している施設は約半数にすぎなかった。

輸血後HBVマーカー(HBVDNA/HBsAg) 陽性例に対する個別調査からみた HBV再活性化

輸血後感染症検査陽性例には、輸血前からの感染例、輸血による感染例、ウイルス再活性化例、その他の原因による感染例(院内感染、性感染、麻薬の回し打ちなど)が含まれる。厚生労働科学研究費補助金ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究(H19-肝炎-一般-003; 山口班)では、輸血後検査でHBVDNA陽性またはHBsAg陽性であった症例の陽性原因を明らかにする目的で個別調査を実施した。2007年度の「輸血業務に関する総合的アンケート調査」に、“過去1年間(2007年1月~2007年12月)に輸血後感染症検査でHBV-DNAまたはHBs抗原が陽性であつ

た症例はありますか”という設問を設けた。なお、アンケートは300床以上で血液製剤使用量が3,000単位以上の全医療機関777を含む1,341施設で、回答率は30%であった。回答のあった375施設中103施設は詳細を把握していないと回答した。残り272施設中215施設は輸血後HBVマーカー陽性症例の経験なし、37施設は経験ありと回答した(図1)。経験ありと答えた施設の症例数は合計70例であった。経験症例数が1例である施設が26施設で最も多かった。輸血後HBVマーカー陽性の原因を各施設に判断してもらったところ、HBV既往感染例が55例、輸血による感染例4例、ウイルスの再活性化15例、上記の鑑別不能6例であった。これら輸血後HBVマーカー陽性例の経験のある37施設中、個別調査に協力できると回答した24施設に個別調査票を送付した。個別調査では、①患者プロフィールとして患者年齢、性別、疾患名と簡単な治療経過、②輸血状況として製剤別の輸血総量、③輸血後肝炎発症の有無、④輸血前検体保存状況、⑤輸血後HBVマーカー陽性の原因、⑥当局への対応、⑦輸血前、輸血後、保管検体それぞれの感染症マーカー検査結果を尋ねた。最終的に18施設から調査票が返送され、解析対象は37例であった。個別調査票の記載内容に基づき、表2の基準で輸血後感染症検査でHBVマーカーが陽性となった原因を判定した。ただし、献血者保管検体の個別NAT(核酸増幅検査)が実施されたか否かは調査できていないため、今回は血液センターに報告したとの回答があった場合は、献血者保管検体の個