

から医療機関への納品)に関するトレーサビリティは十分に確保されている。しかし、transfusion chainの後半部分を構成する医療機関のトレーサビリティは、各医療機関まかせであり、その実態も明らかにはされていない。まして、輸血を行う医療機関は国内に1万施設以上存在し、何らかの標準化が行われない限り、わが国におけるヘモビジュランスは十分に機能しないことは容易に想像できる。

本研究では、transfusion chainを構成する日本赤十字社と医療機関をシームレスにつなぐためのシステム構築の基礎を作り、パイロット・スタディを行うことを目指す。また、その中で、医療機関におけるトレーサビリティを標準化するために必要な項目を選択し、それらの適性を確認する。

## B. 研究方法

平成 25 年度からの 3 年間計画で、日本赤十字社のトレーサビリティと医療機関のトレーサビリティをシームレスにつなぐためのシステムを構築し、パイロット・スタディを行う。

平成 25 年度は、班員間でどのようなトレーサビリティシステムの構築を目指すのか、班会議の開催やメーリングリストを用いてディスカッションし、そのフレームワークを作る。また、日本赤十字社と医療機関のトレーサビリティが機能的につながることを確認できるようなパイロット・スタディの課題を仮に設定する。

平成 26 年度は、フレームワークに対応させて、トレーサビリティに必要な項目を選定し、どのようにして質の高いデータを簡便・迅速に収集していくのか検討する。その際、実績のあるデータマネジメント取扱企業と連携し、データ

収集・解析センターを設置する。

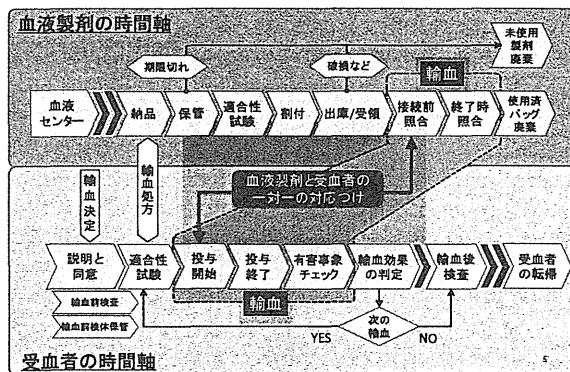
平成 27 年度には、パイロット・スタディを行う。パイロット・スタディでは、いろいろな規模の施設を選択し、パイロット・スタディ用に設定したシナリオに対し、日本赤十字社と医療機関のトレーサビリティがうまく連結するかを確認する。

## C. 研究結果

### ① トレーサビリティに必要な 2 つの時間軸

血液製剤のトレーサビリティを考えるときには、2 つの時間軸を意識する必要がある。ひとつは血液製剤の時間軸で、もう一つは受血者の時間軸である (図 2)。トレーサビリティ確保には、それぞれの時間軸に沿ってチェックポイントを設け、チェックポイントごとに

血液製剤のトレーサビリティ確保における 2 つの時間軸



また、2 つの時間軸を連結したトレーサビリティが必要になるため、各々の時間軸のどこかのポイントで 2 本の時間軸を結びつけること

が必要になる。結びつけるポイントとして、1) 輸血を接続する時点、2) 輸血を終了した時点、3) 有害事象を確認する時点、などが考えられる。班員間のディスカッションの結果、2つの時間軸を結びつけるポイントは、“1) 輸血の接続する時点”が最適であるとの結論に到った。

## ② 血液製剤の時間軸とトレーサビリティのためのチェックポイント

医療機関内の血液製剤のトレーサビリティは、輸血用の血液製剤が血液センターから納入された時点から始まる(図3)。納入された製剤は輸血部門で保管され、輸血が処方されると検査室では適合試験が行われる。用意された製剤が患者に適合していることが確認できると、当該患者専用の製剤として割り付けられる。製剤は、輸血部門から使用する部署(病棟、外来、手術室など)に出庫され、受血者に投与される。投与直前には、血液バッグの取り違えや患者の取り違えを防止するため、何らかの方法で照合することが必須である。輸血が終了したら、有害事象の記録と合わせて終了時のチェックが行われる。そして使用済みのバッグは廃棄される。

血液製剤の時間軸と受血者の時間軸をリンクするポイントは、どのような製剤を用いる場合にも、小規模な施設でも必ず実施されているはずであるため、接続前照合が適切である。

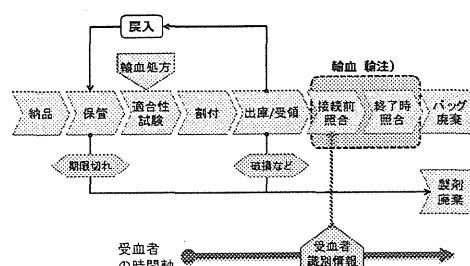
また、血液製剤の有効利用の観点から、製剤のトレーサビリティには、製剤廃棄というイベントを監視するためのチェックポイントが必要になる。

図3

## トレーサビリティ確保のためのチェックポイント①

血液製剤の時間軸に沿ったチェックポイント

- 接続前照合のタイミングで2本の時間軸を紐付ける



## ③ 受血者の時間軸とトレーサビリティのためのチェックポイント

受血者のトレーサビリティには、有害事象の発生やインシデント・アクシデントを、トレースすべき対象に含む必要がある(図4)。血液センターから納品された輸血用血液は、医療機関では使用するまで最適な状態で保管される。担当医師は、受血者に輸血の必要性やそのリスクなどについて説明し、同意を得る。その後、必要な製剤が処方され、輸血部では製剤を準備する。適合性試験(血液型検査、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験)にパスした製剤が、当該患者の輸血に用いられる。輸血開始時には、血液バッグや患者の取り違えによる事故を防ぐために照合が行われる。輸血開始後は、患者を観察し、有害事象の早期発見に努める。輸血後2~3ヶ月後には、輸血後感染症検査が実施される。

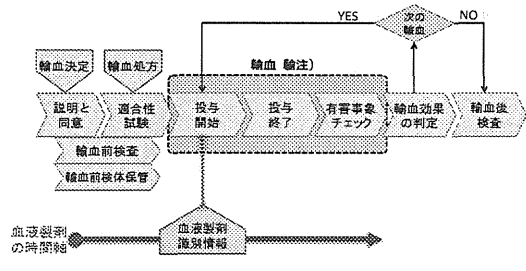
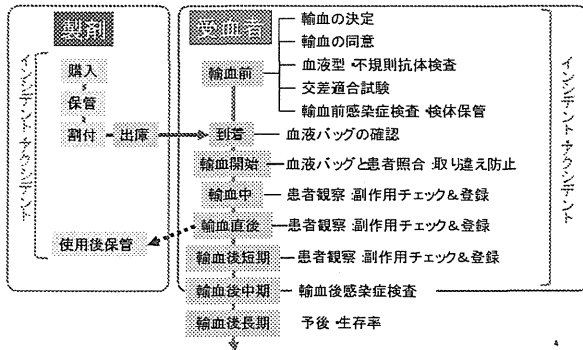
### トレーサビリティ確保のためのチェックポイント③

受血者の時間軸に沿ったチェックポイント

- ・ 投与開始のタイミングで2本の時間軸を紐付けする

### 医療機関におけるtransfusion chainと監視すべき事項

医療機関においては、インシデント・アクシデントの監視と記録も必要



### ④血液製剤のトレーサビリティ導入とその成果

受血者の時間軸に沿ったトレーサビリティの開始点は、製剤使用のための説明と同意である(図5)。同意が取得されると、輸血が処方され、適合試験が行われる。同時に輸血前検体保管や輸血前検査がオーダされる。適合性試験にパスした製剤は、受血者に投与される。投与前には必ず照合作業が行われるため、このポイントで血液製剤のチェックポイントと繋げることができる。投与終了時には、有害事象がチェックされる。輸血後、または翌日には輸血効果の判定がなされ、輸血追加の有無が判断される。輸血後2~3ヶ月後には輸血後感染症検査が実施される。

血液製剤にトレーサビリティを導入することによる成果について、班員によりディスカッションを行い、その結果を7つの面からまとめた(表1)。

表1

#### 血液製剤のトレーサビリティ導入とその成果

- ・ 血液製剤による有害事象発生に関して
- ・ 血液の需給バランスへの貢献に関して
- ・ 血液製剤の安全性向上に関して
- ・ 献血者のモチベーションアップに関して
- ・ 医療機関の垣根を越えた安全な輸血医療の樹立に関して
- ・ 輸血に関する患者情報の共有に関して
- ・ 医療機関のメリット(インセンティブ)に関して

図5

1) 血液製剤による有害事象発生に関して、以下のような成果が期待できる。

- ・ 輸血後短期(輸血後1日~1ヶ月程度)の有害事象のみならず、中期(輸血後1ヶ月~数ヶ月)・長期(数ヶ月以上)の有害事象を把握できる体制を構築しうる。
- ・ 最近、輸血をすること自体が受血者の予後

や転帰に影響しているという報告が散見される。本システムが構築できると、その点についての解答を得ることができる。

- ・輸血（血液製剤）を医薬品としてとらえる場合、薬害を早期に発見し、迅速に対応できる国家的システムを構築しうる。

2) 血液の需給バランス維持への貢献に関して、以下のような成果が期待できる。

- ・個々の血液バッグが、使用または廃棄されるまでを確実に追跡することで、医療機関における血液製剤の使用実態を知ることができ、その有効利用を図るための基礎資料を提供しうる。

- ・年齢・性別・輸血を要する病態などの条件を設定した上での血液製剤使用状況（頻度）を把握しうる。これらのデータは、人口統計、有病率などと組み合わせることで、需要予測に用いることができる。

3) 血液製剤の安全性に関して、以下のような成果を期待できる。とくに、発生した有害事象と血液製剤（バッグ）の関連性を知りうる。

- ・例えば、新たな製剤開発時の臨床試験（治験）、製造販売後調査（使用成績調査）時における有効性、安全性データに関する記録作業のシステムの活用（効率化）などが期待できる。

- ・例えば、新たな血液製剤が認可された場合（洗浄血小板、置換血小板、不活化血小板など）に、その製剤が本当に有効であるのか、安全性に問題がないのか、などについて科学的・客観的に検討しうる。

- ・例えば、新たな有害事象の発生が確認された際に、受血者の情報と製剤や献血者の情報を直ちに連結することで、行政として迅

速な対応が可能になる。

4) 献血者のモチベーションアップに関して、以下のような成果が期待できる

- ・献血者に献血した血液はどの様に役立っているのかを知って貰うための情報を収集しうる。

- ・献血の先には、輸血により命をつないでいる人がいることを強く認識して貰う。特に、HLA 適合血小板、稀血などの献血者には、自分の血液がどの様に使われているのかを具体的に提示することができ、献血の重要性を理解して貰いやすくなる。

5) 医療機関の垣根を越えた安全な輸血医療の確立に関して、以下のような成果が期待できる。

- ・各医療機関がトレーサビリティに関する情報を、トレーサビリティを管理する機関（国、PMDA、第3者機関など）に、正確に提供することができれば、各医療機関における輸血管理レベルの向上が期待できる。

- ・血液製剤を扱う全ての医療機関に対してトレーサビリティに関する情報提供を義務づけることができれば、より高度なレベルで安全な輸血医療を国内全ての輸血を行う医療機関に広めることが期待できる・最終的には、高いレベルで輸血医療の均てん化を達成しうる。

- ・小規模医療機関での安全性の検討に有用である。特に、不適切な輸血療法を行っている医療機関の指導などに役立てることができる。

6) 輸血に関する患者情報の共有に関して、以下のような成果が期待できる

- ・ 個々の患者の追跡が可能になる。

輸血歴、妊娠歴、不規則抗体保有歴を IT 情報端末(カードなど)に書き込むことで、受血者の安全性が向上する。また、輸血患者の医療記録を追跡できれば、輸血自体が生命に及ぼす影響を明らかにしうる。

(※診療報酬やDPCデータベースなどと、マイナンバー制などのシステムを介して接続できるようになった場合、将来的に考慮すべき事項)

7) 医療機関のメリット (インセンティブ) に関して、以下のような成果を期待できる

- ・ インシデント・アクシデント、有害事象に対する対策を立てることで、安全な輸血医療を提供できる
- ・ 廃棄量、適正使用の状況、有害事象の発生状況などの指標に関して、自らの立ち位置を全国レベルで知ることができる
- ・ トレーサビリティ導入による輸血医療の質向上を院内外に宣言できる
- ・ トレーサビリティが輸血管理加算の基準となった場合、輸血管理料の要件を満たすことができる。

### ⑤ パイロット・スタディのシナリオ

現在考えている平成 27 年度におこなうパイロット・スタディのシナリオを表 2 にまとめる。今後の研究の進捗状況を考慮して、平成 26 年度中にシナリオを決定する。

## 実証試験

1. 献血者の性別と有害事象の関連性について
  - 性別データ(血液センター)と有害事象データ(医療機関が登録)を用いる。最もシンプルにトレーサビリティを確認できる。
2. 血液バッグ中のヘモグロビン量・血小板数と輸血効果の関連について
  - 適正な輸血療法が行われているのかをトレーサビリティシステムを用いて検証。
  - 血液バッグ中のヘモグロビン量、血小板数の表示が必要か否かも検証可能
  - 輸血効果までしっかりと把握できている医療機関を選定する必要があるため、レベルの高い実証実験となる。
3. 洗浄血小板・置換血小板と有害事象発生との関連について
  - 新規製剤と有害事象・製剤の有用性を検証できる。
  - 現状では実施できないが、トレーサビリティシステムが運用されるようになれば、このようなこともできるという目標。

18

## D. 考察

3 年間計画の最初の年として、本年度は研究者間でディスカッションを行った。

食料品などのトレーサビリティの場合は、不都合のあった時点から、過去に向かって遡ることができれば良い。しかし、血液製剤のトレーサビリティは、製剤化や新製品開発などの際に前向きにトレースできる必要性についてコンセンサスが得られた。

また、血液製剤のトレーサビリティ確保には、2つの時間軸、すなわち血液製剤の時間軸と受血者の時間軸が必要であることが認識できた。そして、この2つの時間軸を繋げるためのポイントとしては、血液製剤を受血者に接続する時点を充てることが最良であることの合意が得られた。

さらにトレーサビリティが確立することで得られる成果について意見を交換し、7つの面から期待される成果についてまとめることができた。

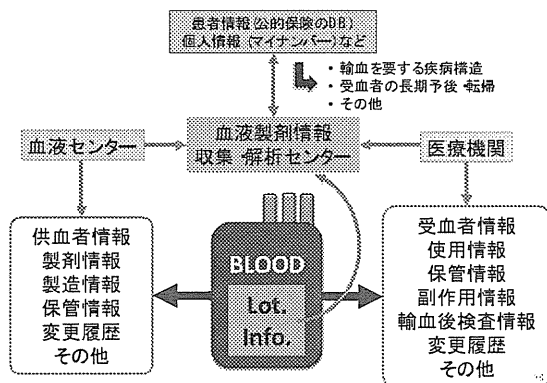
今後、トレーサビリティに必要なチェックポイント毎に収集すべき情報項目を策定する予定である。また、最終年度に行われるパイロット・スタディの課題を選定し、データ収集の方

法やパイロット・スタディ参加施設の選定を進めていく予定である。

将来的には、血液製剤のトレーサビリティを収集し解析するセンターを設置し、そこに集約される血液製剤に関するデータと、レセプト・DPCなどの医療情報データベースと連結することで、輸血医療の安全性向上とともに、血液製剤の安定供給に資する情報をタイムリーに提供できるシステム構築を考えたい（図6）。

図 6

#### 血液バッグを介したトレーサビリティ確保の仕組み



## E. 結論

- 1) 血液製剤のトレーサビリティには、遡及による後方視的監視とtransfusion chainに沿った前方視的監視が必要である。
- 2) 血液製剤のトレーサビリティには、血液製剤の時間軸と受血者の時間軸が存在し、2つの軸

は輸血を受血者に接続するところで結びつけるのが適当である。

- 3) トレーサビリティの確立により、7つの分野で安全な輸血医療を進展させうる成果が期待できる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takizawa K, Nakashima T, Mizukami T, Kuramitsu M, Endoh D, Kawauchi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta R, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening. *Transfusion*. 53(10 Pt 2):2545-55.2013
- 2) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfus Apher Sci*. 48: 95-102, 2013.
- 3) Kato H, Uruma M, Okuyama Y, Fujita H, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Kurata Y, Takamoto S. Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan. *Am J Clin Pathol* 140: 219-24, 2013.
- 4) 紀野修一. 消化器外科セミナー：消化器外科医に必要な輸血の知識. *消化器外科* 36 (1) 107-113 : 2013

- 5) 友田豊, 東谷孝徳, 遠藤輝夫, 小野智, 金光靖, 岸野光司, 国分寺晃, 児玉建, 竹ノ内博之, 寺内純一, 石井規子, 寺西節子, 西野主眞, 久田正直, 湯本浩史, 万木紀美子, 佐藤進一郎, 紀野修一, 藤井康彦, 大戸斉. 冷式抗体保有患者への対応抗原陽性赤血球製剤輸血-多施設共同研究による冷式抗体の臨床的意義の評価-. *日本輸血細胞治療学会誌* 59 (5) ; 733-739 : 2013
- 6) 加藤栄史, 高本滋, 我が国におけるヘモビリランスの現状と輸血医療における有用性, *日本輸血・細胞治療学会誌*, 59: 443-9. 2013,
- 7) 中山享之, 加藤栄史, 脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法-現状と展望-, *日本輸血・細胞治療学会誌*, 59: 450-6. 2013,
- 8) 加藤栄史, 我が国の輸血副作用の現状, *Medical Technology*, 41: 1099-1103. 2013
- 9) 藤井康彦, 輸血関連急性肺障害, *臨床検査* 57 : 8, 893-898, 2013
- 10) 牧野茂義, 田中朝志, 紀野修一, 北澤淳一, 佐川公矯, 高橋孝喜, 半田誠 : 2012年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告, *日本輸血細胞治療学会誌*, 2013, in press
- 11) 本田豊彦, 小河敏伸, 佐藤美津子, 濱岡洋一, 百瀬俊也, 内田茂治 : Occult HBV carrier からの輸血による急性B型肝炎が強く疑われた1例. *血液事業*, 36:721-725, 2013
- 12) 山本磨知子, 山口千鶴, 猪股真喜子, 丹藤伴江, 北澤淳一. 妊婦健診で遭遇した抗Jraの1例, *黒石病院医誌*(1345-7705)17巻1号

## 2. 学会発表

- 1) 紀野修一, 向野美智代, 花田大輔. 患者中心の輸血医療 (Patient Blood Management) における貯血式自己血輸血の役割. 第26回日

本自己血輸血学会総会, 2013/03/09, KKRホテル大阪, 大阪市

- 2) 紀野修一. 凝固障害に対する輸血治療-クリオプレシピテートの導入と効果-. NTT東日本札幌病院輸血講演会, 2013/03/22, NNT東日本札幌病院 (札幌市)
- 3) 紀野修一. 輸血部門から発信する安全な輸血医療. 第8回栃木県輸血研究会, 2013/03/26, 東日本ホテル宇都宮 (宇都宮市)
- 4) 紀野修一. 全国アンケート調査からみた輸血医療の変化-非溶血性副作用について-. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会, 2013/05/17, パシフィコ横浜 (横浜市)
- 5) 紀野修一. 安全な輸血に向けた血液センターと医療機関の連携. 平成25年度道北・道東北地区輸血講演会, 2013/05/25, 旭川市大雪クリスタルホール (旭川市)
- 6) 紀野修一. Patient Blood Management と自己血輸血. 第37回自己血輸血研究会, 2013/06/08, 仙台市
- 7) 紀野修一. 患者中心の輸血医療 (Patient Blood management). 第25回北海道輸血シンポジウム, 2013/07/27, 札幌医大臨床講堂 (札幌市)
- 8) 紀野修一. 緊急輸血とその安全性, 大量出血と凝固障害釧路労災病院院内職員研修会. 2013/08/29, 釧路労災病院 (釧路市)
- 9) 紀野修一. 患者中心の輸血医療 (PBM) の推進. 第50回日本自己血学会教育セミナー, 2013/09/14, 北海道ブロック赤十字血液センター (札幌市)
- 10) 紀野修一. 日立総合病院輸血療法委員会研修会. EBMに基づいた血液製剤の使用とPBM. 2013/10/04, 日立総合病院 (日立市)
- 11) 紀野修一. 患者中心の輸血医療 (PBM) について. 平成25年度富山県輸血懇話会学術講演

- 会. 2013/11/14、パレプラン高志会館（富山市）
- 12) 紀野修一. 患者中心の輸血医療-輸血部門の取り組み-. 第5回熊本県合同輸血療法委員会. 2013/11/16、熊本大学医学部総合研究棟3F安全講習室（熊本市）
- 13) 紀野修一. 術中危機的出血に対するチーム医療-輸血部門・検査部門の対応-. 第75回日本臨床外科学会総会. 2013/11/21、名古屋国際会議場（名古屋市）
- 14) Shuichi Kino, Satoshi Yasumura. Detection of Hepatitis B virus from sera of transfused patients is not always due to blood transfusion. 24th Regional Congress of the ISBT. 2013/12/04, Kuala Lumpur Convention Centre, Kuala Lumpur
- 15) 紀野修一. 患者中心の輸血医療（PBM）. 佐賀県合同輸血療法委員会、2013/12/07、アバンセホール（佐賀市）
- 16) 紀野修一. 第7回高知県輸血・細胞治療研究会.
- 17) 宇留間元昭、安藤高宣、丹羽玲子、片井明子、林恵美、大久保井久子、高四強、清水彩、中山享之、加藤栄史. 当院におけるクリオプレシピテート使用経験、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 18) 清水彩、高四強、大久保井久子、林恵美、片井明子、丹羽玲子、安藤高宣、宇留間元昭、中山享之、加藤栄史. 愛知医科大学病院における洗浄・置換血小板（W/R-PC）の使用について第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 19) 中山享之、齋藤繁紀、橋本直純、西脇聡志、加藤栄史、直江知樹. MSCs stably transduced with a dominant negative inhibitor of CCL2 greatly attenuate bleomycin-induced lung damage. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 20) 宇留間元昭、安藤高宣、丹羽玲子、片井明子、林恵美、大久保井久子、高四強、清水彩、中山享之、加藤栄史. 当院における妊婦の貯血式自己血採血の検討、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 21) 高四強、宇留間元昭、中山享之、加藤栄史. ヒトMSC細胞株（HS27a）を用いた接着因子による増殖能および細胞形態への影響についての検討、第75回日本血液学会総会、札幌
- 22) 加藤栄史. 新鮮凍結血漿製剤の副作用、第20回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、札幌
- 23) 石野田正純、古居保美、百瀬俊也、日野学、田所憲治、2012年輸血感染症例の現状と事後検査依頼の実施状況、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 24) 水戸瀬利行、梶本昌子、百瀬俊也、日野学、田所憲治、小児等の非溶血性輸血副作用報告の現状について、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 25) 村上知教、北澤淳一、岡本道孝、玉井佳子、田中一人、兔内謙始、阿部泰史、立花直樹. 青森県内医療機関（200床未満の病院・診療所）における輸血の実態調査（第3報）、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 26) 北澤淳一、田中一人、兔内謙始、村上知教、岡本道孝、玉井佳子、立花直樹. 血液製剤標準の使用量（厚生労働研究）を指標とした適正使用調査（第4報）青森県内自治体病院の輸血管理体制と適正使用について、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、横浜
- 27) 北澤淳一. 合同輸血療法委員会の今後の展開 青森県合同輸血療法委員会の活動状況と今後の課題、第61回日本輸血・細胞治療学会総会（シンポジウム）、横浜



28) 北澤淳一，岡本道孝，玉井佳子，立花直樹青森県内自治体病院の輸血管理体制について、青森県自治体病院医学会(平成25年8月24日)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takizawa K Nakashima T Mizukami T Kuramitsu M Endoh D Kawauchi S Sasaki K Momose H Kiba Y Mizutani T Furuta R Yamaguchi K Hamaguchi I	Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening.	Transfusion	53(10 Pt 2)	2545-55	2013
Kato H Uruma M Okuyama Y Fujita H Handa M Tomiya Y Shimodaira S Kurata Y Takamoto S	Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan.	Am J Clin Pathol	140	219-24	2013
Hanaoka N Murakami Y Nagata M Horikawa K Nagakura S Yonemura Y Murata S Sonoki T Kinoshita T Nakamura H	Occupancy of whole blood cells by a single PIGA-mutant clone with HMGA2 Amplification in a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patient having blood cells with NKG2D ligands.	Br J Haematol	160	114-6	2013

Odaka C Kato H Otsubo H Takamoto S Okada Y Taneichi M Okuma K Sagawa K Hoshi Y Tasaki T Fujii Y Yonemura Y Iwao N Tanaka A Okazaki H Momose S Kitazawa J Mori H Matsushita A Nomura H Yasoshima H Ohkusa Y Yamaguchi K Hamaguchi I	Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study.	Transfus Apher Sci	48	95-102	2013
牧野茂義 田中朝志 紀野修一 北澤淳一 佐川公矯 高橋孝喜 半田誠	2012年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告	日本輸血細胞 治療学会誌			in press
田中朝志 吉野一郎 牧野茂義 勝俣範之 高橋孝喜 桑野博行 前原喜彦 西山正彦	がん化学療法に伴う貧血に関する実態調査報告	日本輸血細胞 治療学会誌	59	48-57	2013
田中朝志	国産および外国産5%アルブミン製剤の性状比較	Therapeutic Research	34	1261-9	2013

中山亨之 加藤栄史	脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法—現状と展望—	日本輸血・細胞治療学会誌	59	450-6	2013
紀野修一	消化器外科セミナー：消化器外科医に必要な輸血の知識	消化器外科	36(1)	107-13	2013
藤井康彦	輸血関連急性肺障害	臨床検査	57:8	893-8	2013
米村雄士	輸血検査技師が起こしやすいインシデントとその防止対策	Medical Technology	41(5)	550-4	2013
友田豊 東谷孝徳 遠藤輝夫 小野智 金光靖 岸野光司 国分寺晃 児玉建 竹ノ内博之 寺内純一 石井規子 寺西節子 西野主真 久田正直 湯本浩史 万木紀美子 佐藤進一郎 紀野修一 藤井康彦 大戸斉	冷式抗体保有患者への対応抗原陽性赤血球製剤輸血—多施設共同研究による冷式抗体の臨床的意義の評価—	日本輸血細胞治療学会誌	59(5)	733-9	2013
加藤栄史 高本滋	我が国におけるヘモビジランスの現状と輸血医療における有用性	日本輸血・細胞治療学会誌	59	443-9	2013
加藤栄史	我が国の輸血副作用の現状	Medical Technology	41	1099-103	2013

本田豊彦 小河敏伸 佐藤美津子 濱岡洋一 百瀬俊也 内田茂治	Occult HBV carrierからの輸 血による急性B型肝炎が強く 疑われた1例	血液事業	36	721-5	2013
山本正樹 西村純一 細川晃平 杉盛千春 米村雄士 小原直 野地秀吉 中村嘉彦 安藤潔 七島勉 二宮治彦 千葉滋 川口辰哉 金倉讓 中尾眞二	OPTIMA試験：高精度フロー サイトメトリー法によるGPI アンカー膜蛋白欠損血球の検 出	Cytometry Research	23(1)	23-8	2013
山本磨知子 山口千鶴 猪股真喜子 丹藤伴江 北澤淳一	妊婦健診で遭遇した抗Jraの1 例	黒石病院医誌	17巻1号	1345-7705	2011



#### IV. 研究成果の刊行物・印刷

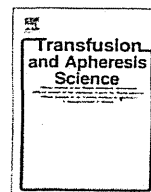


ELSEVIER

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 (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)	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 style="width: 50px;" 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

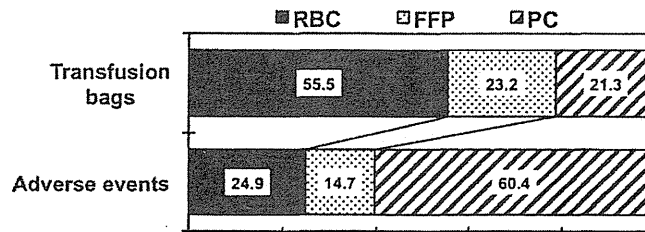
used, of which over half were RBC, followed by FFP (23.6%) and PC (21.9%). Among the 3,410 adverse events reported, PC accounted for the majority of transfusion reactions (62.6%). Five small-scale hospitals joined this study in 2009, and the data reported from these institutions from 2009 to 2010 were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