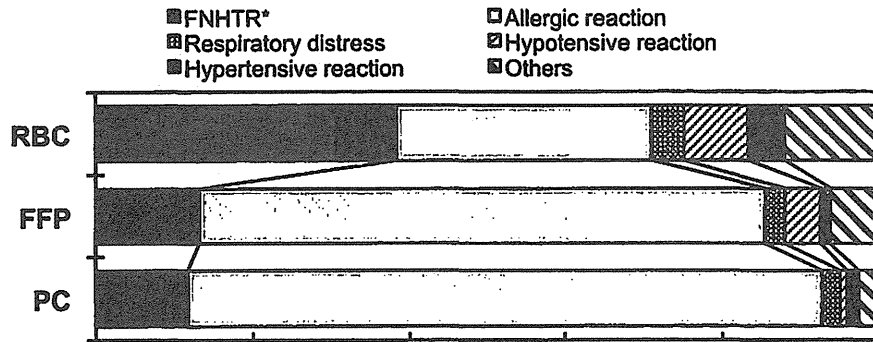


A. Types of adverse events by kinds of blood components



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

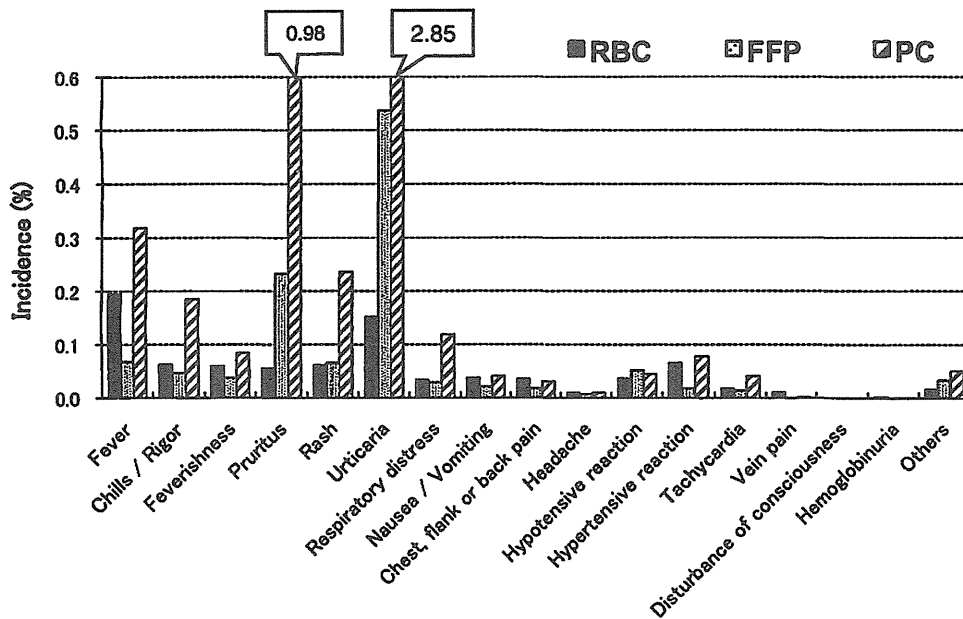


Fig. 5. Types of adverse events and clinical signs of adverse events by blood component. (A) Proportions of adverse events by type of blood component. (B) Incidence of clinical signs of adverse events by type of blood component. FNHTR: febrile non-haemolytic transfusion reaction.

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-

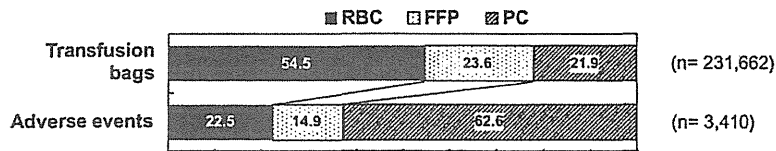
prove the transfusion service and formulate new strategies to reduce adverse transfusion reactions. Almost all European Union countries have established a haemovigilance system and the number of haemovigilance systems outside Europe is steadily increasing. National haemovigilance systems linked to an 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.

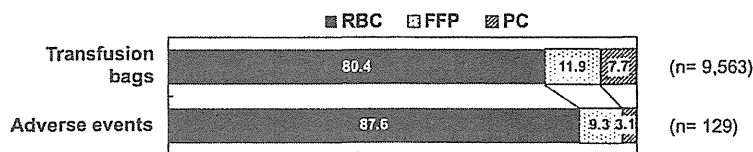
	RBC cases (%)	FFP cases (%)	PC cases (%)
<i>Non-haemolytic transfusion reaction</i>			
Severe allergic reaction	4 (0.5%)	7 (1.3%)	8 (0.4%)
TRALI	4 (0.5%)	3 (0.6%)	3 (0.1%)
TACO	4 (0.5%)	1 (0.2%)	0
PTP	0	0	0
GVHD	0	0	0
Others	861 (97.7%)	509 (97.9%)	2127 (99.5%)
<i>Haemolytic transfusion reaction</i>			
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.

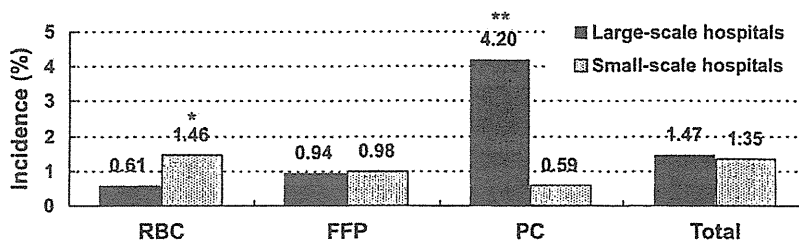
**A. Rates of transfusion bags and adverse events in large-scale hospitals (7 hospitals)**



**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.

# Incidence of Transfusion-Related Adverse Reactions per Patient Reflects the Potential Risk of Transfusion Therapy in Japan

Hidefumi Kato, MD, PhD,<sup>1</sup> Motoaki Uruma, MD, PhD,<sup>1</sup> Yoshiki Okuyama, MD, PhD,<sup>2</sup> Hiroshi Fujita, MD, PhD,<sup>3</sup> Makoto Handa, MD, PhD,<sup>4</sup> Yoshiaki Tomiyama, MD, PhD,<sup>5</sup> Shigetaka Shimodaira, MD, PhD,<sup>6</sup> Yoshiyuki Kurata, MD, PhD,<sup>7</sup> and Shigeru Takamoto, MD, PhD<sup>1,8</sup>

From the <sup>1</sup>Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan; <sup>2</sup>Division of Transfusion and Cell Therapy, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Transfusion Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Department of Transfusion Medicine & Cell Therapy, Keio University, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Osaka, Japan; <sup>6</sup>Division of Transfusion Medicine, Shinshu University Hospital, Matsumoto-shi, Nagano-ken, Japan; <sup>7</sup>Department of Human Welfare, Shitennoji University, Habikino, Japan; and <sup>8</sup>Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center, Sapporo, Japan.

**Key Words:** Hemovigilance; Adverse reactions; Per transfused patient basis; Transfusion practices

DOI: 10.1309/AJCP6SBPOX0UWHEK

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe the frequency of adverse reactions (ARs) after transfusion on both per transfused patient and per transfused unit bases.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of data available from records of 6 hospitals on the total number of transfusions and documented ARs between January 2008 and December 2009 for RBCs, fresh-frozen plasma (FFP), and platelet concentrates (PCs).

**Results:** The incidence of ARs to RBCs, FFP, and PCs per transfused unit was 0.6%, 1.3%, and 3.8%, respectively. The incidence of ARs to RBCs, FFP, and PCs per patient was 2.6%, 4.3%, and 13.2%, respectively—almost 3-fold higher. Most RBC-ARs were febrile nonhemolytic transfusion reactions and allergic reactions, whereas most FFP-ARs and PC-ARs were allergic reactions.

**Conclusions:** The incidence of ARs per transfused patient may reflect better the potential risk of transfusion with blood components, taking into account the characteristics of the transfused patient.

Although blood transfusion is an essential and effective therapy, it is associated with significant clinical risks due to blood components' allogeneic origin. As infectious complications from blood transfusion decrease due to improved donor questionnaires and sophisticated infectious disease blood screening,<sup>1</sup> noninfectious adverse reactions (ARs) have emerged as the most common transfusion complication. In fact, the risk of transfusion-transmitted infectious diseases has decreased approximately 10,000-fold,<sup>2</sup> with death rates due to transfusion-related acute lung injury (TRALI) and hemolytic transfusion reactions responsible for approximately 72% of all transfusion-related fatalities reported to the Center for Biologicals Evaluation & Research.<sup>3</sup> Although blood components in Japan—as elsewhere—can be considered safe, ARs associated with transfusions have not been eliminated. To understand and manage transfusion risk, reporting systems for ARs—namely, hemovigilance systems—have been established.

Hemovigilance is defined as a system of surveillance, gathering and analyzing untoward transfusion effects from blood collection to recipient follow-up. Its goal is to prevent the recurrence of incidents by identifying their causes. Hence, its system is a tool to improve the quality of the blood transfusion chain, primarily focusing on safety.<sup>4</sup>

In Europe, the first hemovigilance systems began in France in 1994<sup>5</sup> and in the United Kingdom in 1996,<sup>6</sup> although these 2 systems differ greatly. With the advent of Directive 2002/98/EC,<sup>7</sup> the introduction of hemovigilance systems has become a priority throughout the European Community. Reporting to the recently established US Biovigilance Network commenced in 2008.<sup>8</sup> Interestingly, however, the Japanese Red Cross Society (JRCS) recognized the importance of a coordinated blood safety system as the very first

blood transfusion organization and founded an established hemovigilance system in Japan in 1993. In summary, there are many established hemovigilance systems globally.

While most of these systems report the incidence of ARs on a per transfused unit basis, the incidence of such reactions per transfused patient has not been published. It is suspected that the ARs to blood components are affected by specific characteristics of the transfused patients, such as underlying diseases, age, sex, race, type of surgery or medical treatment, and transfusion practices. The true risk of transfusion-related ARs on a patient-by-patient basis is not clearly understood, despite the fact that the occurrence of these reactions is considered important with respect to the patients as well as to the blood components. In the present study, we describe the incidence over a 2-year period of transfusion-related ARs on a *per transfused patient* and a *per transfused unit* basis.

## Materials and Methods

### Study Design

We performed a retrospective observational analysis of data available from records in 6 hospitals with established hemovigilance systems (Aichi Medical University Hospital, Keio University Hospital, Osaka University Hospital, Shinshu University Hospital, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, and Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Japan) between January 2008 and December 2009 regarding the transfusions and documented transfusion-related ARs for RBCs, fresh-frozen plasma (FFP), and platelet concentrates (PCs). The study was approved by the Aichi Medical University Institutional Review Board. For each type of blood component, the data included the total number of transfused units and transfused patients from each hospital, as well as the total number of transfusion-related ARs per blood component with respect to both units and patients.

We calculated the frequency of ARs per case by having the numerator of the ARs describe the same type of AR. The denominator for units is the number of units transfused, while the denominator for patients is the number of patients who received the components.

This approach is illustrated in patient 1 in Table 1. This patient received 2 units of RBCs with no ARs. In the frequency calculation, the denominator of units is 2, and the denominator of patients is 1. Patient 2 received 2 units of RBCs, 2 units of FFP, and 2 units of PCs with no ARs. In the frequency calculation, the denominator of patients was listed as 1 RBC, 1 FFP, and 1 PC. In patient 3, the same type of ARs occurred with 2 of the 3 units of RBCs administered. The denominator of patients was listed as 1 experiencing 1

**Table 1**  
Example of the Method of Counting Transfused Units and Transfused Patients

Patients	Transfusion Units			Transfusion Patients		
	RBC	FFP	PC	RBC	FFP	PC
Patient 1						
Transfusion	2	0	0	1	0	0
Adverse reactions	0	0	0	0	0	0
Patient 2						
Transfusion	2	2	2	1	1	1
Adverse reactions	0	0	0	0	0	0
Patient 3						
Transfusion	3	0	0	1	0	0
Adverse reactions	2	0	0	1	0	0
Patient 4						
Transfusion	3	2	2	1	1	1
Adverse reactions	2	2	0	1	1	0
Total						
Transfusion	10	4	4	4	2	2
Adverse reactions	4	2	0	2	1	0

FFP, fresh-frozen plasma; PC, platelet concentrate.

AR to RBCs. Furthermore, in patient 4, when the same type of AR occurred after 2 of 3 units of RBCs, 2 equal ARs after 2 units of FFP, and none after 2 units of PCs were administered, on a *per transfused patient* basis, this patient was listed as experiencing 1 AR to RBC and 1 AR to FFP. In summary, in the example in Table 1, on a per transfused unit basis, 4 of 10 units of RBCs, 2 of 4 units of FFP, and 0 of 4 units of PCs were associated with an AR. On a per patient basis, 2 of 4 patients who received transfusions of RBCs, 1 of 2 patients given FFP, and 0 of 2 patients given PCs experienced ARs. The incidence of ARs on a per patient basis was calculated according to the actual number of patients receiving each type of blood component.

The physicians and nurses monitored the patients after the start of each transfusion for the occurrence of any ARs and reported the results of all transfusions to the department of transfusion medicine in each hospital regardless of whether an AR had occurred. When an AR did occur, a physician who was trained in transfusion medicine performed an analysis, and additional clinical and biological information was collected to enable diagnosis and assessment of severity and causality to be made.

A standard AR form was used comprising the following 15 items: fever, chills/rigor, pruritus, skin rash, urticaria, respiratory distress, nausea/vomiting, headache, chest/flank/back pain, hypotension, hypertension, tachycardia, vein pain, disturbance of consciousness, and hemoglobinuria. Any additional findings or comments, including suspected TRALI, transfusion-associated circulatory overload (TACO), or transfusion-transmitted viral and bacterial infection, could be entered as free text and were later analyzed. The definitions

of all signs, symptoms, and specific clinical syndromes used by the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy are based on documents issued by the International Society of Blood Transfusion (ISBT) Working Party for Haemovigilance, which also defined the criteria for grading the severity of ARs. Serious ARs were defined as grade 2 or higher according to documents issued by the ISBT Working Party for Haemovigilance.

**Blood Components**

Blood collection, preparation, and testing were performed according to the prescriptions of the Blood Service Headquarters of the JRCS. Since January 2007, only prestorage leukoreduced blood components have been manufactured. After venipuncture, the first 25 mL of blood was discarded to decrease the risk of bacterial contamination. RBCs were prepared in the additive solution MAP (mannitol adenine phosphate) and stored for up to 21 days at 5°C. All PCs were prepared from single donors by apheresis and the products stored for up to 4 days at 22°C. Fresh-frozen plasma was prepared from whole-blood plasma or by apheresis from single donors.

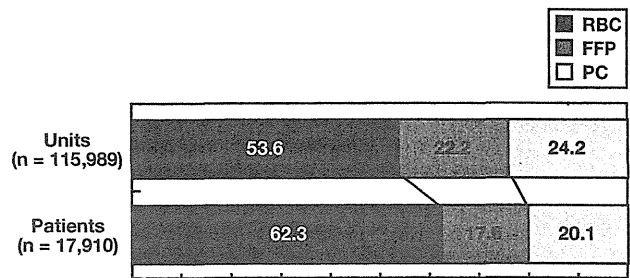
**Statistical Analysis**

Data were analyzed on a per patient and per transfused unit basis. To calculate the frequency of ARs, we correlated the number of confirmed ARs with the total number of transfused units and transfused patients. The frequency calculation referred to the period of 1 year. All statistical analyses were performed by the  $\chi^2$  test, with Yates correction for continuity and/or a *t* test. Probability values less than .05 were considered statistically significant.

**Results**

**Number of Transfusions**

During this study, 62,210 units of RBCs were transfused to 11,155 patients, 25,787 units of FFP to 3,151 patients, and 27,992 units of PC to 3,604 patients. The number of units of



**Figure 1** Distribution of each type of blood component on transfused unit and transfused patient bases. The values are percentages. FFP, fresh-frozen plasma; PC, platelet concentrate.

RBCs administered represented 53.6% of all blood components, with FFP and PCs at 22.2% and 24.2%, respectively (Figure 1). The proportion of patients who received RBCs was 62.3%, with the proportions of patients receiving FFP and PCs being 17.6% and 20.1%, respectively. For the number of transfused patients, the proportion of RBC transfusions was higher than for the total units administered. In addition, the reverse is true for FFP and PC transfusions: the proportions of patients involved were lower than the proportions of units administered.

**ARs Following Transfusion of Blood Components**

On a per transfused unit basis, 377 (0.6%) of 62,210 units of RBCs, 331 (1.3%) of 25,787 units of FFP, and 1,068 (3.8%) of 27,992 units of PCs administered were associated with an AR (Table 2), showing that the incidence of ARs to FFP was around twice that to RBCs. Furthermore, the incidence of ARs to PCs was almost 6 times higher than to RBCs and nearly 3 times higher than to FFP.

On a per patient basis, 291 (2.6%) of 11,155 patients receiving RBC transfusions experienced ARs (Table 2). Also, 136 (4.3%) of 3,151 patients experienced ARs to FFP and 477 (13.2%) of 3,604 patients to PCs. Thus, the AR incidences to

**Table 2** Incidence of Adverse Reactions on per Transfused Unit and per Transfused Patient Bases

Blood Component	Incidence per Transfused Unit			Incidence per Transfused Patient		
	n	Absolute No. of Adverse Reactions	Incidence, %	n	Absolute No. of Adverse Reactions	Incidence, %
RBC	62,210	377	0.6	11,155	291	2.6
FFP	25,787	331	1.3 <sup>a</sup>	3,151	136	4.3 <sup>a</sup>
PC	27,992	1,068	3.8 <sup>b</sup>	3,604	477	13.2 <sup>b</sup>

FFP, fresh-frozen plasma; PC, platelet concentrate.

<sup>a</sup> *P* < .01 compared with RBC.

<sup>b</sup> *P* < .01 compared with RBC and FFP.

each blood component on a per patient basis were higher than those on a per transfused unit basis. Similar to the results on a per transfused unit basis, the incidence of ARs to PCs was higher than to RBCs or FFP.

**Characteristics of Clinical Signs and Symptoms Associated With ARs**

During the study, 28 serious ARs, including serious allergic reactions, TRALI, TACO, hemolytic transfusion reactions, and transfusion-transmitted infection, were reported. These 28 serious ARs occurred in 7 (0.1%) patients who received RBC transfusions, in 9 (0.3%) patients receiving FFP, and 12 (0.3%) patients transfused with PCs (Table 3). The proportions of serious ARs out of the total ARs to RBCs,

FFP, and PCs were 2.4%, 6.6%, and 2.5%, respectively (Figure 2), and thus most ARs were not life-threatening.

On a per transfused patient basis, most ARs to RBCs were allergic reactions (44.7%), consisting of pruritus, skin rash, and/or urticaria, and febrile nonhemolytic transfusion reactions (FNHTRs) (33.3%), consisting of fever and/or chills/rigor (Figure 2). Most ARs to FFP and PCs were allergic reactions (75.8% and 78.1%, respectively), whereas FNHTRs to FFP and PCs were observed in only 6.6% and 9.6% of patients, respectively.

When the incidence on a per patient basis of the various AR types was investigated, the frequency of FNHTRs to RBCs (0.9%) and PCs (1.3%) was significantly higher than that to FFP (0.3%) (Table 3,  $P < .01$ ). On the other hand, the frequency of allergic reactions to FFP (3.3%) and PCs (10.3%) was significantly higher than to RBCs (1.2%) ( $P < .01$ ). Furthermore, the incidence of allergic reactions to PCs was significantly higher than to FFP ( $P < .01$ ). Thus, PCs give rise to statistically more allergic reactions than RBCs and FFP. Allergic reactions were observed in almost 10% of patients transfused with PCs. Other, nonspecific signs and symptoms, such as respiratory distress, nausea/vomiting, headache, hypotension, hypertension, and tachycardia, were each observed in approximately 0.1% to 0.5% of patients transfused with each type of blood component.

**Table 3**  
Clinical Characteristics of Adverse Reactions on Transfused Patients<sup>a</sup>

Signs/Symptoms	RBC	FFP	PC
FNHTR	97 (0.9) <sup>b</sup>	9 (0.3)	46 (1.3) <sup>c</sup>
Allergic reaction	130 (1.2)	103 (3.3) <sup>d</sup>	372 (10.3) <sup>c</sup>
Others <sup>e</sup>	57 (0.5)	15 (0.5)	47 (1.3) <sup>c</sup>
Serious adverse reactions <sup>f</sup>	7 (0.1)	9 (0.3) <sup>d</sup>	12 (0.3) <sup>d</sup>

FFP, fresh-frozen plasma; FNHTR, febrile nonhemolytic transfusion reaction; PC, platelet concentrate.

<sup>a</sup> The values are the number of patients with signs/symptoms (incidence per patient, %).

<sup>b</sup>  $P < .01$  compared with FFP.

<sup>c</sup>  $P < .01$  compared with RBC and FFP.

<sup>d</sup>  $P < .01$  compared with RBC.

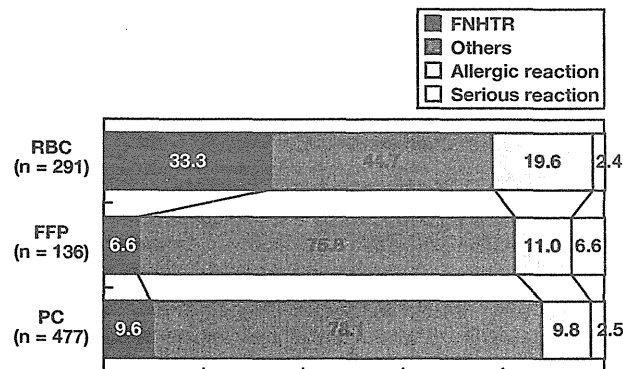
<sup>e</sup> Others are nonspecific signs (respiratory distress, nausea/vomiting headache, chest/flank/back pain, hypotension, hypertension, and tachycardia).

<sup>f</sup> Serious adverse reactions were defined as grade 2 or higher according to documents issued by the International Society of Blood Transfusion Working Party for Haemovigilance and included serious allergic reaction, transfusion-related acute lung injury, transfusion-associated circulatory overload, hemolytic transfusion reaction, and transfusion transmitted infection.

**Discussion**

We retrospectively analyzed ARs with stringent criteria and uniform standard monitoring case record forms across the study sites over 2 years. Per transfused unit, AR incidences to RBCs, FFP, and PCs were 0.6%, 1.3%, and 3.8%, respectively. In contrast, the AR incidences to RBCs, FFP, and PCs per transfused patient per year were 2.6%, 4.3%, and 13.2%, respectively—almost 3 times higher than on a per transfused unit basis. Platelet concentrates gave rise to significantly more ARs than RBCs and FFP on both per transfused unit and per transfused patient bases ( $P < .01$ ). While the majority of ARs to RBCs were both FNHTRs and allergic reactions, most ARs to FFP and PC were allergic reactions.

The overall incidence of ARs per transfused unit was 1.5% (data not shown). On the other hand, the incidence of ARs during or after transfusion has been reported as between 0.08% and 0.42%.<sup>5,9,10</sup> A possible reason for this discrepancy is that all transfusions must be reported, whether or not ARs occurred, and this system hence detects the milder reactions that are less readily captured in other systems. In fact, since the standard monitoring form used in this study covers most signs and symptoms of transfusion-related ARs, physicians and nurses are able to



**Figure 2** Distribution of the type of adverse reactions on transfused patients. The values are percentages. FFP, fresh-frozen plasma; FNHTR, febrile nonhemolytic transfusion reaction; PC, platelet concentrate.

identify all ARs—including nonserious ones—more easily during the strict observation of a patient during and after transfusion. Indeed, the proportions of serious reactions among all reported ARs to RBCs, FFP, and PCs were only 2.4%, 6.6%, and 2.5%, respectively, in this study (Figure 2). Furthermore, some studies have reported ARs as those associated with approximately 0.5% to 3% of transfusions during or within a few hours of the infusion of blood components.<sup>11,12</sup> It is, therefore, highly likely that our results reveal the true incidence of ARs (serious and nonserious) for blood components distributed in Japan.

In addition, the incidences of ARs per patient per year to RBCs, FFP, and PCs were 2.6%, 4.3%, and 13.2%, respectively—values higher than those on a per transfused unit basis. The main explanation for this is the fact that many patients in this study received more than 1 unit of blood component, with some in multiple-transfusion episodes. The literature has reported that the risk for ARs for patients previously transfused before the index transfusion is higher compared with patients without a transfusion history.<sup>13</sup> Although the data in this study were not analyzed for individual patients, the incidence of ARs per patient reflects the potential risk to a patient of transfusion therapy, taking into account the typical spectrum of transfusion patients in the hospitals studied. In particular, more than 10% of patients transfused with PCs had 1 or more ARs.

The present and previous studies<sup>9,14</sup> have reported that PCs give rise to statistically more ARs than RBCs and FFP on both a per transfusion and a per patient basis ( $P < .01$ ). It is speculated that these differences in AR incidences are due to variations in transfusion practices regarding each blood component. Febrile nonhemolytic transfusion reactions and allergic reactions were particularly frequent. Heddle et al<sup>15,16</sup> have reported that FNHTRs to blood components are caused by WBC antigen-antibody interaction and cytokines, such as interleukin (IL) 1 $\beta$ , IL-6, and tumor necrosis factor  $\alpha$ , released from WBCs and accumulated in blood components during storage. There is general agreement that prestorage leukoreduction will decrease the frequency of FNHTRs.<sup>17</sup> Heddle et al<sup>16</sup> reported plasma depletion to be more effective than poststorage leukocyte reduction in preventing ARs such as FNHTRs and allergic reactions to PCs. The possible reason for this prevention of ARs is that biological response modifiers in addition to the WBC-derived cytokines implicated in FNHTRs and other reactions are removed by plasma depletion. Also, allergic reactions are decreased by plasma depletion because the idiosyncratic donor proteins are removed by plasma depletion and not by leukoreduction. Furthermore, Paglino et al<sup>17</sup> reported a significant decrease in the frequency of FNHTRs—although not allergic reactions—for RBCs and PCs following the introduction of 100% universal prestorage leukoreduction. It is likely that

some allergic reactions are caused by mediators in the plasma component of blood components. Although plasma comprised less than 10% in RBCs, it is the main component in FFP and PCs. Indeed, although there were no significant differences in the frequencies of FNHTRs to RBCs (0.9%) and PCs (1.3%) in the present study on the prestorage leukoreduced blood components, the frequency of allergic reactions to FFP (3.3%) and PCs (10.3%) was significantly higher than to RBCs (1.2%) (Table 3). Thus, the different quality of blood components may be one reason for varying incidences of ARs to RBCs, FFP, and PCs.

A second reason might be differences in the characteristics of patients receiving different types of blood components and in the numbers of transfusion they receive. Recipients of PCs, most of whom have hematologic diseases, tend to receive transfusions frequently. Indeed, in this study, the average numbers of transfused units of FFP (25,787 units/3,151 patients) and PCs (27,992 units/3,604 patients) per patient were more than those for RBCs (62,210 units/11,155 patients). Therefore, we speculate that repeated allo-exposure with PCs might induce a high incidence of ARs. A previous study<sup>18</sup> reported that a reduction in platelet transfusions is associated with a reduced alloimmunization incidence. In addition, the incidence of ARs per patient was influenced by the number of transfusions per patient,<sup>13</sup> hence the suspicion that 1 factor predicting the occurrence of ARs could be transfusion exposure.

In summary, the incidence of ARs per patient reflects the potential risk of transfusion therapy, taking patient characteristics into account. Differences in AR incidences across blood components may be due to varying components and transfusion practices. Despite the limitations, this study provides insight into risks of ARs regarding transfused patients. In the future, more elaborate analyses of the data collected from individual patients may allow recommendations to be made for improvements in transfusion practice. Furthermore, basic and translational research of the pathophysiology behind transfusion-related ARs is necessary to devise novel strategies to minimize these complications, for example, by washed/replaced PCs.

---

*Address reprint requests to Dr Kato: Dept. of Transfusion Medicine, Aichi Medical University, 1-1, Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan; e-mail: hkato@aichi-med-u.ac.jp.*

*This study was supported by a grant from the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan (Research on Regulatory Science of Pharmaceutical and Medical Devices, "Establishing a Monitoring System for Adverse Reaction of Blood Transfusion").*

*Acknowledgments: We thank Paul Strengers, MD, PhD (Sanquin Blood Supply Foundation, Amsterdam, the Netherlands), and Jo Wiersum-Osselton, MD (TRIP, The Hague, the Netherlands), for valuable discussions on the article.*



## References

1. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:671-676.
2. Klein HG, Lipton KS. Noninfectious serious hazards of transfusion. AABB Association Bulletin 01-4. 2001. <http://www.aabb.org/resources/publications/bulletins/Pages/ab01-4.aspx>.
3. US Food and Drug Administration. *Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010*. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation & Research. 2011. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReproProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM254860.pdf>.
4. de Vries RRP, Faber JC, Strengers PF; Board of the International Haemovigilance Network. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang*. 2011;100:60-67.
5. 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*. 2002;42:1356-1364.
6. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al; SHOT Steering Group. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfusion Med Rev*. 2006;20:273-282.
7. Directive 2002/98 of the European Parliament and the Council of Europe, 27 January 2003, Official Gazette of the European Union L 33/30 of 08/02/2003. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2002\\_98/dir\\_2002\\_98\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2002_98/dir_2002_98_en.pdf). Accessed June 17, 2013.
8. Strong DM, AuBuchon J, Whitaker B, et al. Biovigilance initiatives. *ISBT Sci Ser*. 2008;3:77-84.
9. 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*. 2005;88:22-30.
10. Giampaolo A, Piccinini V, Catalano L, et al. The first data from the haemovigilance system in Italy. *Blood Transfus*. 2007;5:66-74.
11. Popovsky MA. *Transfusion Reactions*. 2nd ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press; 2001.
12. Public Health Agency of Canada. Transfusion transmitted injuries. 2004. <http://www.phac-aspc.gc.ca/hcai-iamss/tti-it/>.
13. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang*. 2008;94:315-323.
14. Tobian AAR, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion*. 2007;47:1089-1096.
15. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:420-426.
16. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion*. 1999;39:231-238.
17. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, et al. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion*. 2004;44:16-24.
18. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood*. 2004;103:333-339.

# わが国の輸血副作用の現状

愛知医科大学 輸血部・細胞治療センター 教授  
加藤栄史

## はじめに

輸血療法はきわ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回避することはできない。わが国では献血者に対する問診の強化、核酸増幅検査(nucleic-acid amplification test : NAT)の導入、感染症に対するスクリーニング検査感度の向上、血液製剤への放射線照射の普及などにより、輸血後感染症や輸血後移植片対宿主病(graft-versus-host disease : GVHD)が激減し、輸血医療の安全性はさらに向上した。事実、輸血後感染症が約1/10,000に減少したとの報告もある。

一方、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)や輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload : TACO)などの重篤な副作用も認められている。これらのことから、輸血医療の安全性を維持ないし向上させるには、恒常的に輸血副作用を監視する体制、いわゆるヘモビジランスを構築する必要がある。

## 日本赤十字社からの輸血副作用の報告

わが国では、唯一日本赤十字社(日赤)が全国的なヘモビジランスにかかわっている。ただし、日赤の集計体制は各医療機関からの原因検索を目的とした症例の集積を基本とするため、いきおい

副作用頻度は実情より低く、重症例に偏る傾向にあり、必ずしもすべての副作用の現状を反映しているとはいいがたい。事実、倉田らの報告<sup>1)</sup>では、すべての副作用を日赤に報告する医療機関はただか17.4%に留まっている。ただ、中等度以上の副作用については、報告する医療機関は60.0%と過半数を占めた(図1-A)。さらに、日赤に副作用をまったく報告しない医療機関が19.8%も認められた。このように、各医療機関により対応が異なり、医療機関からの日赤への報告は統一されていないのが現状である。

実際、日赤の報告と、我々の特定施設を対象とした調査結果をもとに、輸血バッグあたりの副作用発生率を比較した結果、赤血球製剤(red cell concentrates : RCC)、新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma : FFP)、血小板製剤(platelet concentrates : PC)の各々の副作用発生率は、日赤が0.02%、0.02%、0.09%であるのに対して、特定施設では0.60%、1.00%、3.67%と30~50倍の高頻度であることが明らかとなった(図1-B)。全体の発生率に関しても、日赤の0.03%に対して特定施設では1.48%と約50倍の頻度であった。すなわち、わが国の副作用頻度は日赤の報告の約50倍である可能性が示唆された。また、日赤に報告された副作用のうち、重症と判断された副作用件数は1,579件中679件(43.0%)であるとの報告もある<sup>2)</sup>。このように、日赤の副作用集計は必ずしもわが国におけるすべての副作用を反映しているわけではなく、わが国のヘモビジランス体制としてさらなる改善が必要と考えられる。

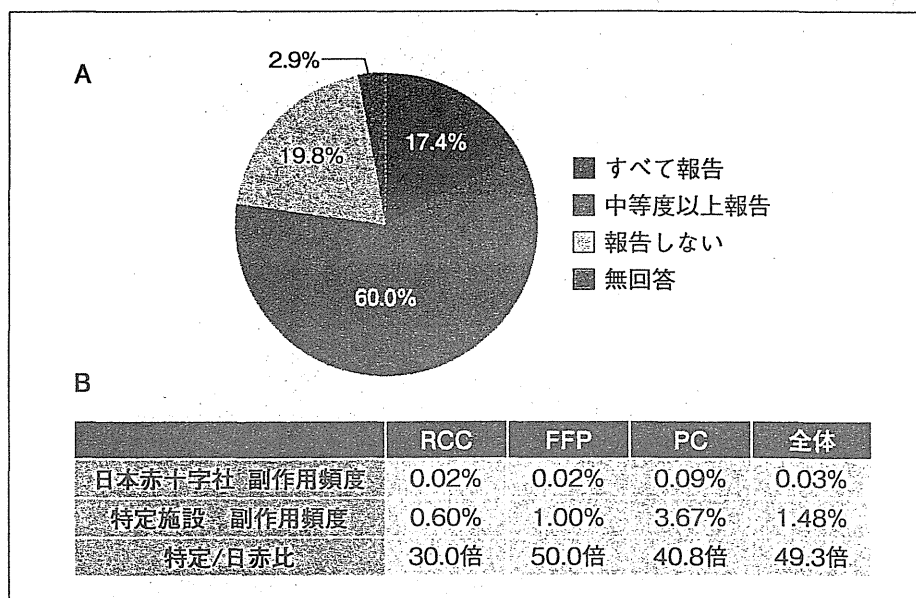


図 1 日本赤十字社への報告と副作用発生率の比較

A: 日本赤十字社への報告について (n=945).

B: 製剤別の副作用発生率の比較 (2007年). %はバッグあたりの副作用頻度.

表 1 特定6施設における  
製剤別の輸血副作用発生率

	RCC	FFP	PC	全体
輸血バッグ	0.72%	1.65%	3.81%	1.68%
延べ患者	0.99%	2.36%	3.80%	2.12%
実患者	2.86%	4.88%	13.63%	5.64%

延べ患者: 1回に複数バッグ輸血しても1患者と算定.

実患者: 1年間に同一患者が複数回の輸血を施行しても1患者と算定.

### パイロット研究を含めた 輸血副作用の発生頻度

わが国における輸血副作用の発生頻度に関しては、前述のごとく、全国的なヘモビジュランス体制が確立されていないため、厳密には不明である。しかしながら、副作用把握に積極的な特定6施設を対象とした我々の調査結果では、輸血バッグあたり1.68%であった(表1)。ただし、欧米からの報告では、副作用発生率がバッグあたり0.22~0.42%と本調査の結果よりかなり低頻度であった。原因として、本調査では輸血によらない副作用も含まれたため頻度が上昇した可能性と、厳密

な患者観察の結果実際に頻度が高かった、という二つの可能性が考えられる。わが国の臨床現場においては、「輸血療法の実施に関する指針」が普及・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ていると考えられることから、軽症の副作用ももれなく把握され、後者になったという可能性が高い。事実、国立感染症研究所が中心となって実施したパイロット研究<sup>3)</sup>からの報告も同様な頻度であった。以上のことから、本調査の発生頻度は、わが国における輸血副作用発生率を反映していると考えられる。

さらに、輸血副作用の詳細を把握するため、また副作用に対する治療、予防策を検討するためにも、患者あたりの副作用頻度を把握する必要があると考え、本調査ではバッグ数のみならず、患者数からの集計も行った。その結果、延べ患者あたりの副作用頻度は2.12%、実患者あたりは5.64%とバッグあたりの各々1.3倍、3.4倍の高頻度であった(表1)。すなわち、100人の輸血患者のうち、約6人が何らかの副作用を発症していることとなる。

次に、血液製剤別の副作用発生頻度について

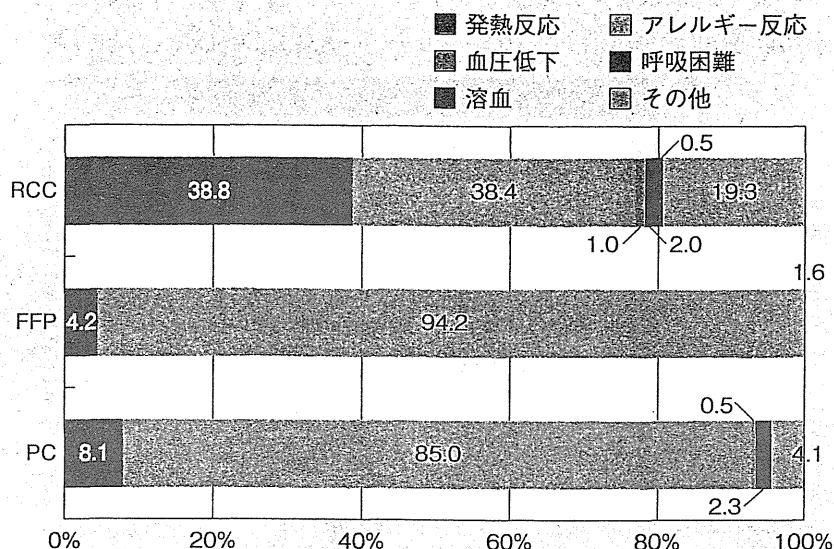


図 2 特定 6 施設における製剤別の副作用の内訳

は、バッグあたりで、PC が 3.81% と RCC の 0.72%、FFP の 1.65% に比べ約 2~5 倍の高頻度であった (表 1)。同様の結果が日赤、ヨーロッパからも報告されている。これを実患者あたりでみると PC は 13.63% であり、1 割以上の患者が副作用を発症していたことになる。この高頻度は必ずしも我々の調査だけに留まらず、PC 輸血患者の 22% に副作用を発症したとの報告もある。PC は血液疾患患者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ほとんどである。実際、我々の調査でも実患者あたりの平均輸血回数は RCC の 3.8 回、FFP の 3.9 回に比べ、PC では 7.4 回と約 2 倍の頻度であった。また、安藤らは頻回輸血患者に副作用の発生率が高いことを報告している<sup>4)</sup>。これらのことから、PC での副作用頻度が高率である一因として、頻回輸血があると考えられる。

さらに、RCC による副作用は、発熱や悪寒を中心とした発熱反応 (38.8%) とじんま疹や掻痒感などのアレルギー反応 (38.4%) が多くを占めていた (図 2)。一方、血漿成分が主体である FFP や PC による副作用はアレルギー反応が各々 94.2%、85.0% とほとんどを占めていた。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や白血球の断片などに起因すると考えられる。日赤では発熱反応の防止策として、保存前白血球除去処理 (以下、白除処理) を導入し一定の防止効果を上げているが、依然として RCC による発熱反応は皆無ではない。一方、アレルギー反応は血漿中に存在するさまざまな蛋白、抗体などに起因すると考えられている。以上のことから、ほかの製剤に比して PC による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、免疫学的機序によることが推察される。

パイロット研究に参加している施設について、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、図 3-A 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 (図 3-B) 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

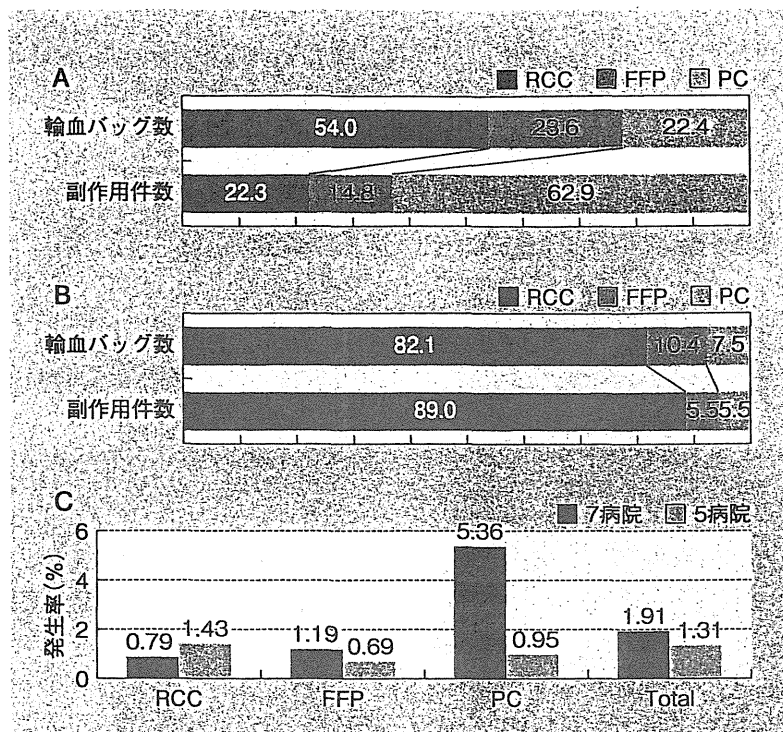


図3 大規模病院（7施設）と小規模病院（5施設）における輸血状況と輸血副作用発生率の比較

- A：大規模病院における輸血バッグ数と副作用についての各製剤の割合。  
 B：小規模病院における輸血バッグ数と副作用についての各製剤の割合。  
 C：輸血バッグあたりの副作用発生率。

留まり、大規模群に比して割合が低率であった。

また、バッグあたりの副作用発生率（図3-C）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倍強あり高率であった。このように、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。またこれらのことから、前述したように、PCによる副作用はアレルギー反応が主体で、同一患者への輸血回数に影響されることが考えられる。

### ヘモビジランスの意義

ヘモビジランスはエイズ薬害の反省から、輸血副作用の速やかな集計と分析、さらに重大な副作

用発生時における迅速な対応を目的として構築された体制である。わが国では日赤が世界に先駆けて副作用集計を開始しているが、任意の報告であるため、頻度も低く、重症副作用に偏りがちであり、必ずしもわが国における輸血副作用の現状を表しているとはいえない。基本的には、輸血副作用は軽症を含めた副作用をできるかぎり多くの全国の医療機関から集計、分析されることが望ましい。ただ、我々の調査では、全国のほとんどの施設で副作用の報告制度が敷かれ、輸血療法委員会も開催されていた。このことは、各医療機関において輸血副作用、ひいては輸血医療に対する認識を深め、副作用の実態を把握する準備が整いつつあることを示している。同時に、ヘモビジランスの普及は各血液製剤のリスクをあらためて認識する機会となるとともに、適正輸血を推進するうえでの有用な手段ともなる。

さらに、軽症な副作用も報告対象に含めることにより、これまでに導入された副作用防止策の効果などを評価することが可能である。例として、日赤が導入した白除処理により、バッグあたりの副作用発生率が導入前の2.01%から1.48%へと有意に減少したことがあげられる。さらに詳細に分析すると、この減少は、RCC (0.83%から0.60%) およびPC (5.12%から3.67%) による減少であり、発熱反応の抑制効果は認められたが、じんま疹や掻痒感などのアレルギー反応に対しては、抑制効果が認められなかった。このことから、白除処理は発熱反応に対して予防効果を示すものの、アレルギー反応などの副作用については、新たな対策が必要であることが示された。

ヘモビジランスは輸血副作用の現状を把握することから、輸血医療の改善すべき課題を明らかに

し、新たな安全対策を実施するうえで有用である。同時に、適正輸血を推進する有効な手段ともなる。

#### 文献

- 1) 倉田義之：輸血副作用報告体制調査報告（2008年度）。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20年度報告書，9～19，2009。
- 2) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2010年—。日本赤十字社血液事業本部医薬情報課，2011。
- 3) 加藤栄史，高本 滋，小高知加子，他：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—。日本輸血細胞治療学会誌，57 (3)：178～183，2011。
- 4) 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。日本輸血学会雑誌，49 (2)：327，2003。

## 次号予告

### 41 卷 11 号 (11 月号)

(10 月下旬発売)

#### 特集

### 深刻化する脱法・違法薬物乱用 —その実態・対策から臨床検査まで—

1. 総論：脱法・違法薬物の基礎知識  
嶋津岳士 (阪大病院)
2. 脱法・違法薬物の疫学と実態  
高野博徳 (日本中毒情報センター)，他
3. 科学警察研究所における脱法・違法薬物の分析  
井上博之 (科学警察研究所)
4. 臨床現場における薬物検査の実際  
福田篤久 (りんくう総合医療センター)，他
5. 日本中毒情報センターの役割と活用法  
小宮山 豊 (関西医大枚方病院)，他

#### ◆ Editorial—今月のことば

広井禎之 (防衛医大)

#### ◆技術講座

心筋生検—その意義と検査技師の役割—

池田善彦 (国立循環器病研究センター病院)

#### ◆病理組織標本 これはダメ！—精度管理のポイント

11. すだれ状の切片の割れの原因と対策

西川 武 (奈良医大病院)

#### ◆珍しいが知っておきたい疾患 File—生理検査編

15. 不整脈源性右室心筋症

萩原誠久 (女子医大)

#### ◆知っておきたい この検査

顔面神経伝導検査 (ENoG)

和田晋一 (大阪医大病院)

初歩から学ぶ 実践シリーズ，心電図トレーニングクイズ，臨床検査 Q&A，LABO LIFE，動物病院の検査をのぞいてみよう！，他

## 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

加藤 栄史<sup>1)</sup> 高本 滋<sup>2)</sup>

キーワード：ヘモビジランス，輸血副作用，輸血療法

## はじめに

輸血療法はきわ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、免疫反応などの輸血副作用を完全に回避することは不可能である。我が国では献血者に対する問診の強化、核酸増幅検査(Nucleic-acid Amplification Test : NAT)の導入、感染症に対するスクリーニング検査感度の向上、血液製剤への放射線照射の普及などにより輸血後感染症や輸血後 Graft-versus-Host Disease (GVHD) が激減し、輸血医療の安全性はさらに向上した。事実、輸血後感染症が約 1/10,000 に減少したとの報告もある<sup>1)</sup>。一方、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>2)</sup> や輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload : TACO)<sup>3)</sup> などの重篤な副作用も認められている。これらの事から、輸血医療の安全性を維持しないし向上させるには恒常的に輸血副作用を監視する体制、所謂、ヘモビジランスを構築する必要がある。

ヘモビジランスとは献血者からの採血から患者への輸血までの間に発生した副作用を含めた有害事象を収集、解析すると共に、これらに対する予防策などを実施する事であり、時によっては、実施された予防策の有効性などの評価も含まれる。ヘモビジランスは日本赤十字社(日赤)が1993年に世界に先駆けて実施した<sup>4)</sup>。その後、1994年にフランスとドイツ、1995年にギリシャ、1996年にルクセンブルクと英国がヘモビジランス体制を構築し、今やヨーロッパの各国やカナダなど多くの国でヘモビジランスが実施されている。ただし、副作用の項目、報告方法などは各国で異なっており、副作用の状況を国別に比較検討する事などを目的とし、ヨーロッパを中心に副作用項目ならびに基準を統一化する

動きがある。

## ヘモビジランスを実施する為の必要事項

## 1. ヘモビジランスでの報告項目

ヘモビジランスの報告項目については、当初、原則として輸血副作用が対象とされていたが、近年、ヨーロッパ各国では輸血製剤の取り違え、異型輸血などのインシデントやアクシデントも加えた広義のヘモビジランスが実施されつつある。一方、我が国では、不適合輸血による溶血反応を含めた輸血副作用全般を報告対象としているが、今後、インシデント、アクシデントを含める必要性および意義などを総括的に検討する必要がある。

これまで我が国では観察する輸血副作用の症状に関して、統一した基準がなく、報告する副作用の内容が施設ごとにまちまちであった。正確な輸血副作用を把握するには、副作用症状の項目ならびにTRALIやTACOなどの診断項目を統一する必要がある。近年、International Haemovigilance Network (IHN) と International Society of Blood Transfusion (ISBT) が輸血副作用の国際的な基準を設定した<sup>5)</sup>。我が国では、この基準を基に、高本ら<sup>6)</sup>が輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表を作成し、現在、これらの項目が全国に普及しつつある。

輸血副作用の症状項目は、表1に示すごとく、ベッドサイドにおいて観察者が簡便かつ容易に把握することができるよう、自覚的ならびに他覚的な症状、所見に限定した17項目とした。また、各項目に関して、発熱は38℃以上ないし輸血前から1℃以上の上昇、発赤・顔面紅潮は皮膚の色調変化、発疹・蕁麻疹は膨隆疹などの皮疹、呼吸困難はチアノーゼや喘鳴に加え、酸素飽和度の低下、血圧低下は収縮期血圧が30mmHg以上の低下、血圧上昇は逆に30mmHg以上の上昇、動悸・

1) 愛知医科大学輸血部・細胞治療センター

2) 日本赤十字北海道ブロック血液センター

〔受付日：2012年9月19日，受理日：2012年12月6日〕

表1 輸血副作用の症状項目

1) 発熱 (℃) ( $\geq 38$ ℃, 輸血前値から $\geq 1$ ℃上昇)	10) 頭痛・頭重感
2) 悪寒・戦りつ	11) 血圧低下 (収縮期血圧 $\geq 30$ mmHgの低下)
3) 熱感・ほてり	12) 血圧上昇 (収縮期血圧 $\geq 30$ mmHgの上昇)
4) そうよう感・かゆみ	13) 動悸・頻脈 (成人: 100回/分以上)
5) 発赤・顔面紅潮	14) 血管痛
6) 発疹・じんま疹	15) 意識障害
7) 呼吸困難 (チアノーゼ, 喘鳴, 呼吸状態悪化等)	16) 赤褐色尿 (血色素尿)
8) 嘔気・嘔吐	17) その他
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	

上記症状の初発の発症時間 (輸血開始後 分)

太字, イタリック項目は重症副作用の可能性が高く, 詳細を確認する

表2 輸血副作用の診断項目表

項目								
発熱								
悪寒・戦慄								
熱感・ほてり								
掻痒感・かゆみ								
発赤・顔面紅潮								
発疹・蕁麻疹								
呼吸困難								
嘔気・嘔吐								
胸痛・腹痛・腰背部痛								
頭痛・頭重感								
血圧低下								
血圧上昇								
動悸・頻脈								
血管痛								
意識障害								
赤褐色尿 (血色素尿)								
その他					出血症			
診断名 (疑い)	アレルギー反応 (重症)	TRALI	TACO	輸血後GVHD	PTP	急性溶血性	遅発性溶血性	細菌感染症
発症時間の目安 (輸血開始後)	24時間以内	6時間以内	6時間以内	1~6週間	5~12日	24時間以内	1~28日以内	4時間以内
検査項目						Aを参照	Aを参照	Bを参照
留意事項		診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠			

■: 必須項目, □: 随伴項目 検査項目 (参照) A: Hb値 (低下:  $\geq 2$ g/dl), LDH (上昇:  $\geq 1.5$ 倍), ハプトグロビン値 (低下), 間接ビリルビン (上昇:  $\geq 1.5$ 倍), 直接グロブリン試験 (陽性), 交差適合試験 (陽性)

B: 血液培養 (陽性)

頻脈は成人で100回/分以上などの具体的な基準を規定した。とくに, 太文字, イタリックの項目は重要であり, 重症副作用の可能性が高いことを示している。

一方, 輸血副作用の一部には症状項目とは異なり, TRALIや輸血後GVHDなど疾患としての診断が確定される項目がある。これらの副作用は症状, 検査所見などを含めた総合的な判断が必要であり, その殆どが重

症副作用である。具体的には前述した副作用の症状項目から高本ら<sup>6)</sup>の作成した診断項目表 (表2) で該当する疾患を推察し, 検査所見などを参考に各疾患の診断基準と照合し, 診断を確定する。

国際的な動向として, 近年, 献血者に関する副作用もヘモジラシスの報告項目に含まれる傾向にある<sup>7)</sup>。我が国では, 現在, 献血者副作用は日赤で収集, 解析



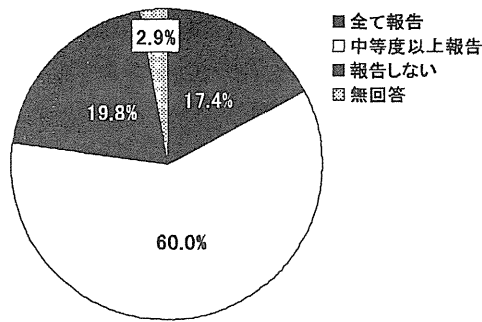


図1 日本赤十字社への報告について (n=945)  
全ての副作用を報告する施設が17.4%、中等度以上の副作用を報告する施設が60.0%、全く報告しない施設が19.8% (文献9) から引用)

されているが、ヘモジタランスの報告項目として組み入れられてはいない。また、副作用の重症度ならびに採血との関連性など輸血副作用とは異なった基準が必要である。この点に関して、ISBTでは副作用項目、重症度、関連性など国際的な基準を策定し、報告している<sup>9)</sup>。今後、我が国も献血者副作用の基準およびそのヘモジタランスへの組み入れなどについて検討する必要がある。

## 2. ヘモジタランスの体制について

ヘモジタランス体制の構築に当っては、医師、看護師、臨床検査技師など輸血関係者の理解と協力が必須であると共に、1) 報告書の統一化、2) 軽微な副作用を含めた全件把握、3) 前方視的な迅速集計(オンライン化)、4) 公的第三者機関での集計・分析、5) 各医療機関へのフィードバックなどが重要と考えられる。具体的には、医療機関と国全体における体制の構築に分けられるが、前者に関しては、全国の9割を超える施設で何らかの体制が敷かれている<sup>9)</sup>。一方、国全体における体制は構築されていないが、全国レベルでの調査結果としては日赤による副作用集計<sup>10)</sup>と我々の厚生労働省科研費による調査結果<sup>6)9)13)</sup>が挙げられる。

### 1) 医療機関における体制

医療機関の体制に関しては、輸血患者の観察、副作用の把握、輸血部門への報告体制の確立などがポイントとなる。輸血副作用の多くは輸血中ないし輸血後数時間以内に発生する。特に、重篤な副作用の一つであるABO型不適合輸血による急性溶血性副作用は、輸血開始後5分以内に発症することが多い。このことから、輸血開始後5分間は患者の状態を観察し、その後、開始後15分、さらに、輸血終了時に患者状態を観察することは必要最低限実施すべきである。次に、前述した輸血副作用症状項目を活用して、観察で得られた症状、所見を輸血部門に報告すると共に、副作用を発症していない場合にも副作用がないことを報告する。さらに、

収集された副作用について重症度、輸血との関連などを精査し、関連が明らかとなれば、原因、経過、予後、頻度さらには予防策、治療法などについて、輸血療法委員会などを通じて臨床現場にフィードバックする。医療機関にこのような体制を構築することは、輸血副作用に対する認識を高めると共に、適正輸血を始めとした輸血療法の安全性の向上につながるものと考えられる。

### 2) 国全体における体制

国全体における体制に関し、我が国では、唯一日赤がヘモジタランスに関わっている。ただし、日赤の集計体制は各医療機関からの原因検索を目的とした症例の集積を基本とするため、いきおい副作用頻度は実情より低く、重症例に偏る傾向にあり、必ずしもすべての副作用の現状を反映している訳ではない。事実、倉田らの報告<sup>9)</sup>では、全ての副作用を日赤に報告する医療機関は高々17.4%に留まっている。ただ、中等度以上の副作用については報告する医療機関は60.0%と過半数を占めた(図1)。さらに、日赤に副作用を全く報告しない医療機関が19.8%も認められた。日赤と我々の調査結果(特定施設<sup>6)</sup>)をもとに、バック当りの副作用発生率を比較した結果、日赤の0.03%に対して特定施設では1.48%と約50倍の頻度であることが明らかとなった(表3)<sup>6)</sup>。また、日赤に報告された副作用の内、重篤と判断された副作用件数は1,579件中679件(43.0%)であるとの報告もある<sup>10)</sup>。このように、日赤の副作用集計は必ずしも我が国におけるすべての副作用を反映している訳ではなく、我が国のヘモジタランス体制として更なる改善が必要と考えられる。

今後、国全体における体制構築については、どの機関が中心となって行うかが問題である。具体的には、1) 医薬品医療機器総合機構などの第三者機関、2) 日赤などの製造業者、3) 日本輸血・細胞治療学会などの学術団体、4) 厚生労働省などの公的機関が考えられる。第一に、医薬品機構などの第三者機関が中心となることは、豊富な資金と人材を有しており、機能を中央化できることに利点がある。実際、フランスは第三者機関(我が国の医薬品機構に相当)を中心にヘモジタランス体制を確立している<sup>11)</sup>。ただし、組織全体が巨大であるため、迅速性に欠ける危険性がある。第二に、製造業者に関しては、有能な人材を有し、信頼性の高い報告をする利点がある。事実、我が国では、これまで、日赤がヘモジタランスに関わり、有用な情報を提供してきた実績がある。ただし、前述の様に、集計結果が必ずしも現状を反映しているとは言い難く、さらに、製造業者であることから利益相反(Conflict of interest)に触れる可能性も否定しきれない。第三に、学術団体については、専門家による監査や献血者から患者まで

表3 製剤別の副作用発生率の比較 ('07)

		RCC	FFP	PC	全体
日本赤十字社	副作用頻度	0.02%	0.02%	0.09%	0.03%
	特定/日赤比	30.0倍	50.0倍	40.8倍	49.3倍
特定施設	副作用頻度	0.60%	1.00%	3.67%	1.48%
	特定/日赤比	30.0倍	50.0倍	40.8倍	49.3倍

%はバッグ当りの副作用頻度

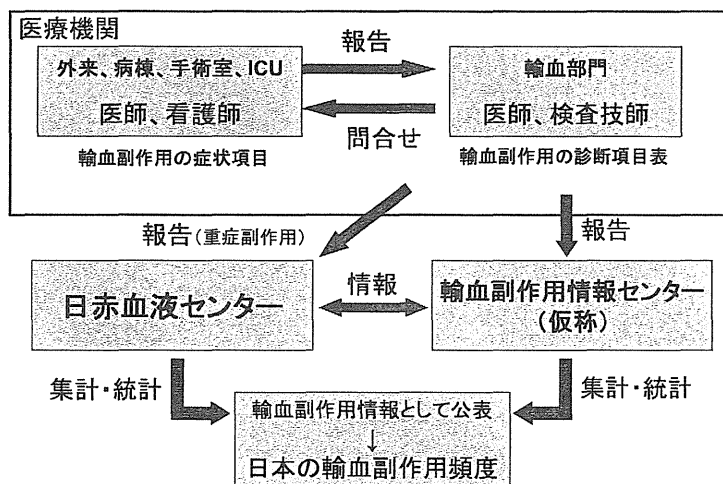


図2 我が国における輸血副作用の報告体制案

表4 製剤別の輸血副作用発生率

	RCC	FFP	PC	全体
輸血バッグ	0.72%	1.65%	3.81%	1.68%
延べ患者	0.99%	2.36%	3.80%	2.12%
実患者	2.86%	4.88%	13.63%	5.64%

※延べ患者：1回に複数バッグ輸血しても1患者と算定  
実患者：1年間に同一患者が複数回の輸血を施行しても1患者と算定

の輸血医療全般を把握できることから、質の高い報告を期待できる半面、資金的な面で大きな問題が残る。最後に、公的機関は、統計的解析などは優れている利点はあるものの、輸血医療に関する認識や知識不足などに問題がある。この様に、少なくとも現状では各機関とも一長一短があるため、我が国における輸血医療の環境に適した体制を構築する必要がある。我が国における全国的なヘモビジュランス体制の一つのモデルを図2に示した。医療機関内の輸血部門から、2カ月間隔など、定期的に各血液製剤の使用量と副作用件数（症状・所見毎、副作用の診断確定症例数など）を輸血副作用情報センターなどの第三者機関に報告する。さらに、B型肝炎、TRALIなどの重症副作用に関しては、すでに有効に機能している日赤に報告する体制が現実的と考えられる。現在、すでに、第三者機関として国

立感染症研究所がその役割を担っており、パイロット研究を含めて実績が報告されている<sup>12)</sup>。今後、このような体制が拡大、進展してゆくことが期待される。

### 我が国における輸血副作用の現状

我が国における輸血副作用の発症頻度に関しては、前述の如く、全国的なヘモビジュランス体制が確立されていないため厳密には不明である。しかしながら、副作用把握に積極的な特定6施設を対象とした我々の調査結果では輸血バッグ当り1.68%であった(表4)<sup>13)</sup>。ただし、欧米からの報告<sup>14)~17)</sup>では、副作用発生率がバッグ当り0.22~0.42%と本調査の結果よりかなり低頻度であった。原因として、本調査では輸血によらない副作用も含まれたため頻度が上昇した可能性と厳密な患者観察の結果、実際に頻度が高かったという二つの可能性が考えられる。我が国の臨床現場においては、「輸血療法の実施に関する指針」<sup>18)</sup>が普及、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ていると考えられることから、軽症の副作用も漏れなく把握され、後者になったという可能性が強い。事実、国立感染症研究所が中心となって実施したパイロット研究<sup>12)</sup>からの報告も同様な頻度であった。これらのことから、本調査の発生頻度は、我が国における輸血副作用発生率を反映していると考えられる。さらに、輸血副作用の詳

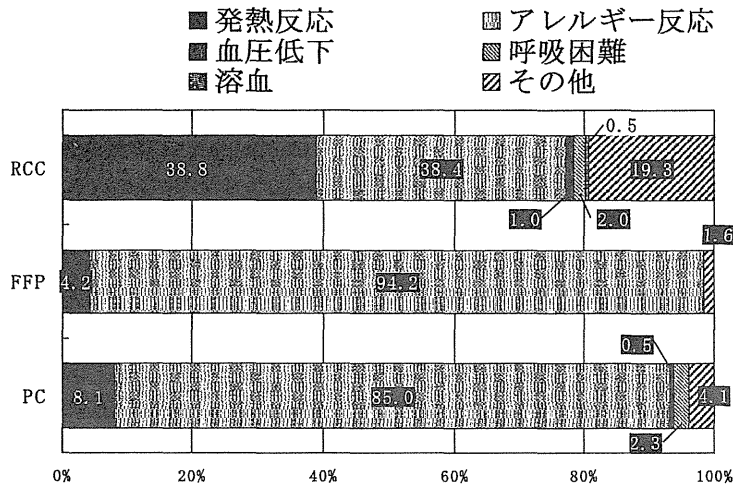


図3 製剤別の副作用の内訳  
RCCは発熱反応が38.8%、アレルギー反応が38.4%であり、一方、FFPとPCではアレルギー反応が各々94.2%、85.0%と殆どを占めていた。

細を把握するため、また副作用に対する治療、予防策を検討するためにも、患者当りの副作用頻度を把握する必要があると考え、本調査ではバッグ数のみならず、患者数からの集計も行った。その結果、延べ患者当りの副作用頻度は2.12%、実患者当りは5.64%とバッグ当りの各々1.3倍、3.4倍の高頻度であった(表4)。すなわち、100人の輸血患者の内、約6人が何らかの副作用を発症していることとなる。

次に、血液製剤別の副作用発生頻度については、バッグ当りで、血小板製剤(PC)が3.81%と赤血球製剤(RCC)の0.72%、新鮮凍結血漿(FFP)の1.65%に比べ約2~5倍の高頻度であった(表4)。同様の結果が日赤<sup>10)</sup>、ヨーロッパ<sup>14)</sup>からも報告されている。これを実患者当りで見るとPCは13.63%であり、1割以上の患者が副作用を発症していたことになる。この高頻度は必ずしも我々の調査だけに留まらず、PC輸血患者の22%に副作用を発症したとの報告もある<sup>19)</sup>。PCは血液疾患患者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。実際、我々の調査でも<sup>13)</sup>実患者当りの平均輸血回数はRCCの3.8回、FFPの3.9回に比べ、PCでは7.4回と約2倍の頻度であった。また、安藤ら<sup>20)</sup>は頻回輸血患者に副作用の発生率が高いことを報告している。これらの事から、PCでの副作用頻度が高率である一因として頻回輸血があると考えられる。さらに、RCCによる副作用は発熱や悪寒を中心とした発熱反応(38.8%)と蕁麻疹や掻痒感などのアレルギー反応(38.4%)が多く占めていた(図3)。一方、血漿成分が主体であるFFPやPCによる副作用はアレルギー反応が各々94.2%、85.0%と殆どを占めていた(図3)。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に、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>19)</sup>。以上の事から、他の製剤に比してPCによる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によることが推察される。

### ヘモビジランスの意義

ヘモビジランスはエイズ薬害の反省から、輸血副作用の速やかな集計と分析、さらに重大な副作用発生時における迅速な対応を目的として構築された体制である。我が国では日赤が世界に先駆けて副作用集計を開始しているが、任意の報告であるため、頻度も低く、重症副作用に偏りがちであり、必ずしも我が国における輸血副作用の現状を表しているとは言い難い。基本的には、輸血副作用は軽症を含めた副作用をできる限り多くの全国の医療機関から集計、分析されることが望ましい。ただ、我々の調査<sup>6)9)13)</sup>では、全国の殆どの施設で副作用の報告制度が敷かれ、輸血療法委員会も開催されていた。このことは、各医療機関における輸血副作用、牽いては輸血医療に対する認識を深め、副作用の実態を把握する準備が整いつつあることを示している。同時に、ヘモビジランスの普及は各血液製剤のリスクを改めて認識する機会となると共に適正輸血を推進する上での有用な手段ともなる。事実、英国のSHOTは毎年ヘモビジランスの解析結果を報告している。2010-report<sup>21)</sup>では、1)輸血関連死が1996/97年では34%であったものが2010年には7.8%まで低下、2)ABO不適合輸血が1999/2000年では34例あったものが、2010年では4例に減少、3)不適正輸血が1996/2009年では全報告の39.6%あったものが、2010年では10%に減少、4)輸血による感染症の確認症例はなし、と報告してい

る。これらの改善は SHOT の集計および勧告による輸血の安全性に関する認識の改善の結果であり、ヘモビジランスの体制構築の意義であると結論付けている。さらに、軽症な副作用も報告対象に含めることにより、これまで導入された副作用防止策の効果などを評価することが可能である。例として、日赤が導入した保存前白血球除去処理により、バッグ当りの副作用発生率が導入前の 2.01% から 1.48% へと有意に減少<sup>6)</sup>したことが挙げられる。さらに詳細に分析すると、この減少は、RCC(0.83% から 0.60%)および PC(5.12% から 3.67%)による減少であり、発熱や悪寒などの発熱反応の抑制効果は認められたが、蕁麻疹や掻痒感などアレルギー反応に対しては、抑制効果が認められなかった。実際、Paglino ら<sup>23)</sup>は本処理が発熱反応には有効であるが、アレルギー反応には無効であると報告している。このことから、白除処理は発熱反応に対して予防効果を示すものの、アレルギー反応などの副作用については、新たな対策が必要であることが示された。

#### おわりに

ヘモビジランスは輸血副作用の現状から、輸血医療について改善すべき課題を明らかにすることから、新たな安全対策を実施する上で有用である。同時に、適正輸血を推進する上で有効な手段となる。この様に、ヘモビジランスは安全な輸血医療を確立する上で重要なシステムであると考えられる。

#### 文 献

- 1) NiHOTs. Available at: [http://www.aabb.org/Content/Members\\_Area/Association\\_Bulletins/ab01-4.htm](http://www.aabb.org/Content/Members_Area/Association_Bulletins/ab01-4.htm). Bethesda, MD. Accessed May 15, 2008.
- 2) Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*, 89: 1—10, 2005.
- 3) 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.
- 4) Juji T, Nishimura M, Watanabe Y, et al: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *ISBT Sci Ser*, 4: 236—240, 2009.
- 5) <http://www.isbt-web.org/documentation> and/or <http://www.ihn-org.net>: IHN-ISBT WP HV definition adopted 2006.
- 6) 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」(主任研究者: 高本滋)総合研究報告書, 2008, 17—37.
- 7) de Vries R, Faber JC, Strengers P: Haemovigilance: a effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang*, 100: 60—67, 2011.
- 8) Jorgensen J, Sorensen BS: Donor vigilance. *ISBT Sci Ser*, 3: 48—53, 2008.
- 9) 倉田義之: 輸血副作用報告体制調査報告(2008年度), 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—」(主任研究者: 高本滋)平成20年度報告書, 2009, 9—19.
- 10) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2010年—, 2011.
- 11) Debeir J, Noel L, Aullen JP, et al: The French haemovigilance system. *Vox Sang*, 77: 77—81, 1999.
- 12) 加藤栄史, 高本 滋, 小高千加子, 他: 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—, *日本輸血・細胞治療学会誌*, 57: 178—183, 2011.
- 13) 高本 滋, 加藤栄史, 半田 誠, 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—」(主任研究者: 高本滋)平成21年度報告書, 2010, 18—33.
- 14) Siegenthaler MA, Schneider P, Vi 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.
- 15) Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, et al: Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfusion Medicine*, 13: 63—73, 2003.
- 16) Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Penner PY: Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang*, 78 (Suppl. 2): 287—289, 2000.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Erigth H, Davis K, Gernsheimer T, et al: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions experience of the TRAP multicentric clinical trial. *Transfusion*, 43: 1545—1552, 2003.