

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

ヘモビジランス（血液安全監視）体制のあり方に関する研究

研究分担者 加藤栄史 愛知医科大学 輸血部 教授
研究代表者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究要旨：輸血の安全性を高いレベルに引き上げるために、国際社会における輸血に伴う副作用のヘモビジランス（サーベイランス）システムの必要性がヨーロッパにおいて認識され構築されてきた。本邦においては、ヘモビジランス研究グループが2007年より、2ヶ月に一度の副作用報告をWeb上で入力し、集計解析を行う活動を進めてきた。本研究課題において、輸血副作用報告システムを強化することにより、ヘモビジランスから得られる情報について、多様な観点から評価を行い、新たな安全技術導入やリスクに迅速かつ柔軟に対応する。平成25年度は現在実施されているヘモビジランス活動において、改善すべき課題を明確にして、その対策の取り組みを開始した。取り組む内容は、諸外国で実施されているヘモビジランスとの整合性、既存オンライン報告システムの拡充、学会および日本赤十字社との協力体制の強化などである。これらの課題を解決するために、診療科別の副作用発生調査、病院規模に適した副作用報告体制の構築、現在の症状項目・診断項目表の修正と輸血関連性・重症度の基準作成、ヘモビジランス普及の啓蒙活動、医師・看護師・検査技師の教育プログラム作成、インシデントの捕捉、病院機能評価や輸血管理料への項目追加について検討した。診療科別の副作用発生調査においては19大学病院の過去4年間のデータをもとに、診療科別の発生状況の解析を進め論文としてまとめる準備を行っている。教育用資料作成や輸血関連性・重症度の基準作成、インシデントの捕捉に必要な情報収集およびアンケート調査を行っており、作業を着実に進める。日本赤十字社との協力体制構築においては、日本赤十字社ヘモビジランス会議に外部委員として、研究班員が参画し、日赤のヘモビジランス情報の透明化を図るとともに、専門的な立場から貴重なアドバイスを行った。

研究分担者

田中朝志 東京医科大学八王子医療センター・
臨床検査医学科・准教授
米村雄士 熊本大学医学部附属病院・輸血・細胞治療部・副部長
藤井康彦 山口大学医学部附属病院・輸血部・准教授(副部長)
岡崎 仁 東京大学医学部附属病院・輸血部・教授
五十嵐 滋 日本赤十字社・血液事業本部・安全管理課長
百瀬俊也 日本赤十字社・関東甲信越ブロック血液センター・製剤一部長
北澤淳一 福島医科大・研究員・国民保険黒石病院
奥山美樹 東京都立駒込病院・輸血・細胞治療科・医長
大隈 和 国立感染症研究所・血液・安全性研究部・室長

研究協力者

大谷慎一 北里大学医学部・講師
中山享之 愛知医科大学 輸血部
小高千加子 国立感染症研究所・血液・安全性研究部・主任研究官

A．研究目的

輸血の安全性を高いレベルに引き上げるために、国際社会における輸血に伴う副作用のヘモビジラ

ス（サーベイランス）システムが1991年のフランスをはじめとし、ヨーロッパにおいてその必要性が認識され構築されてきた。また全国規模のシステム構築が遅れていた米国においても、CDC（米国疾病予防管理センター）が中心となり、2007年より全米を対象にサーベイランス事業を開始している。このように、国際社会では国家レベルでの輸血に関する信頼性のある情報収集とその公開が必要不可欠とされている。

日本のヘモビジランスは、医療機関から日本赤十字社への自主的報告を中心として行われており、安定した成果を上げてきた。一方、日本輸血細胞治療学会主導のヘモビジランス研究グループでは統一した判断基準として診断項目に加え、臨床現場において確実に把握できる情報として臨床症状に着目し、施設格差のない信頼性のある輸血副作用の全数管理システムを整備し、医療機関からの定期的な情報を収集するオンラインシステムを構築してきた。今後新たな安全技術導入やリスクに迅速かつ柔軟に対応するため、多様な観点から評価を行い現システムの充実を図る必要がある。

本研究課題では、海外でのヘモビジランスの現状を調査し、副作用情報と輸血との関連性や症状の重症度に関するデータ収集など、オンライン報告システムに拡充が必要な項目について検討する。

B. 研究方法

現在、実施されているヘモビジランス活動において、改善すべき課題として、諸外国で実施されているヘモビジランスとの整合性、既存オンライン報告システムの拡充、学会および日本赤十字社との協力体制の強化などがある。これらの課題を解決するには、診療科別の副作用発生調査、病院規模に適した副作用報告体制の構築、現在の症状項目・診断項目表の修正と輸血関連性・重症度の基準作成、ヘモビジランス普及の啓発活動、医師・看護師・検査技師の教育プログラム作成、インシデントの捕捉、病院機能評価や輸血管理料への項目追加などが必要と考え、以下の事項を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料を用いた研究では組織を採取する各医療施設の倫理委員会の他、国立感染症研究所倫理委員会および日本赤十字社倫理委員会への承認を得た上で実施する。本研究では試料の匿名化を行う。従って個人情報流出する事は無く、検体を供与するボランティアのプライバシーは保護される。また研究対象者の同意の撤回を可能にするなどして人権の擁護に対する配慮を行う。本研究により研究対象者が不利益を被る事は無い。

C. 研究結果

ヘモビジランス普及の啓発活動(田中、米村、岡崎、浜口、百瀬、五十嵐)

東京都福祉保健局が実施している、中小病院向けの「輸血アドバイス事業講演会」の中でヘモビジランスについても説明し、事前の認知度、講演後の理解度、業務への活用度をアンケート方式で調査した(対象:3病院)。副作用監視体制の認知度は医師・看護師で非常に低かったものの、講演後の理解度は高く、日常業務にも活用できるとの意見が多かった(資料1)。この結果をふまえ、教育用資料の原案を作成予定である。また来年度には群馬県合同輸血療法委員会での講演を行い、そこでも認識度を高める方策について意見交換する予定である。

診療科別の輸血副作用発生状況について(藤井、田中、小高、加藤)

基礎疾患と輸血副作用との関連性を検討する目的で、診療科別の輸血副作用の発生状況を調査している。参加19施設からアンケート形式にて調査し、解析を行った。東京医科大学八王子医療センターでの過去4年の診療科別の副作用発生率をみると、血小板製剤では血液内科で5.5~7.5%程度、FFPでは血漿交換症例において高い発生率を示し、「頻回の抗原曝露に伴う高頻度の副作用発生」を推測させる結果であった(資料2)。今後は19大学病院の過去4年間のデータをもとに、診療科別の発生状況の解析を進める予定である。山口大学においては、診療科分類が必

ずしも臓器別になっていない問題があり、対応策について検討を行っている。

医師・看護師・検査技師への教育プログラム作成(加藤、藤井、田中、米村、岡崎、奥山、百瀬、五十嵐)

医療施設に輸血副作用の報告体制を構築し、さらに、信頼性の高いデータを得るには、医療現場の担い手である医師、看護師、検査技師における一定水準の知識と理解による所が大きいと考えられる。従って、輸血医療に携わる医療職に対して、輸血副作用に関する教育が必須と考えられる。具体的な方法として、新人研修時ないし、定期的な研修で輸血副作用を含めた輸血医療に関する教育を行う事が効果的と考えられる。内容は輸血前後の患者観察の必要性、観察事項などである。本研究では日本輸血・細胞治療学会が発行している「輸血副作用対応ガイド」などを活用して、効率的な教育を検討する。また、現在学会が作成中の同ガイド改訂版に本研究班の研究成果を提供する予定である。本年度は海外の実例などを参考に教育に関する試作案を作成する資料を調査し、検討する。

インシデントの捕捉(米村、北澤、岡崎)

輸血・細胞治療学会が平成18年から毎年行っている血液製剤使用実態詳細調査の中に、過誤輸血の調査及び実際には過誤輸血に至らなかったが、システムにより防御できたニアミス症例の調査などが含まれる。平成24年度は、日本全国で過誤輸血は19件で、ニアミスは213件であった。今後も過誤輸血及びニアミスの毎年の推移と詳細な解析が、過誤輸血を減少させる方策になると思われ、調査体制の拡充と確立が望まれる(資料3)。

病院規模に適した副作用報告体制の構築(北澤、藤井、田中、米村、岡崎、奥山、加藤)

多くの大規模病院では輸血部門が独立しており、専任の検査技師等が配置されている。副作用に関しても輸血部門が収集する体制が概ね構築されている。ただし、報告された副作用について輸血関連性ならびに重症度などの詳細な検討は実施されていない事が予想される。また、中小規模の病院では副作用を恒常的に収集することが出来る体制が整備されていない可能性がある。本研究は、副作用の報告体制が整備されている施設において、データの信用性を高めるため、副作用の輸血関連性、重症度などを精査する方策を検討する。さらに、副作用の報告体制が不備な施設に対しては、簡易かつ施設への負担度が少ない体制を検討する。本年度は全国病院における副作用報告体制の整備、実態などを調査するアンケート案を作成した(資料4)。

症状項目・診断項目表の修正と輸血関連性・重症度の基準作成(奥山、藤井、岡崎、北澤、百瀬、五十嵐)

現在、使用されている輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表は日本輸血・細胞治療学会にて承認され、これまで、多くの施設で使用されている。しかしながら、この項目についての利便性については不明な点が多く、さらに、輸血関連性ならびに重症度の基準に至っては設定されていない。本研究ではこれら残された問題点を解決すべく、検討を行う。本年度は現在、利用されている症状項目、診断項目表の問題点を明らかにするため、班員の施設における問題点を意見交換した。さらに、ISBTの基準を基に、輸血関連性、重症度の基準について素案を作成する予定である。

学会および日本赤十字社との協力関係の強化：合同輸血療法委員会と日本赤十字社との協力関係の構築（五十嵐、加藤、浜口）

ヘモビリランスの普及には日本赤十字社および日本輸血・細胞治療学会等の協力が不可欠である。また、各県が開催している合同輸血療法委員会との連携も密にする必要がある。よって、本年度は各県の合同輸血療法委員会における目的に輸血副作用の報告体制の確立を追加して頂くことを働きかける。日本赤十字社においては情報媒体『輸血情報』により、前年に報告があった副作用や感染症の種類と件数等を医療機関に周知している。また、日本赤十字社ヘモビリランス会議の委員として、本研究班メンバーが参画し、日赤のヘモビリランス情報の透明化を図るとともに、専門的な立場からアドバイスを行う（資料5）。

病院機能評価や輸血管管理料への項目追加（浜口、大隈、奥山、加藤）

輸血管管理料及び輸血適正使用加算の施設基準に係る届出に、「輸血に係る副作用監視体制の構築」が基準に上げられているが、体制の内容に関する記載は求められていない。監視体制の要件として、副作用の実数把握がなされているかどうかは重要な項目と考えられた。

D．考察

われわれヘモビリランス研究グループは2007年より、2ヶ月に一度の副作用報告をWeb上で入力し、集計解析を行う活動を進めてきた。解析データの公開を行うことにより、全国の医療機関において、ヘモビリランスの取り組みが強化されつつある。こうした、ヘモビリランス研究グループの取り組みは、輸血医療の安全性向上に大きく寄与している。今後海外での副作用情報収集の仕組みを参考に輸血副作用報告システムを強化することにより、新たな安全技術導入やリスクに迅速かつ柔軟に対応できる。

平成25年度は現在実施されているヘモビリランス活動において改善すべき課題を明確にして、その

対策への取り組みを開始した。取り組む内容は、諸外国で実施されているヘモビリランスとの整合性、既存オンライン報告システムの拡充、学会および日本赤十字社との協力体制の強化である。いずれの課題も、輸血医療全体を巻きこで対処すべき重要な課題である。これらの課題を解決するために、診療科別の副作用発生調査、病院規模に適した副作用報告体制の構築、現在の症状項目・診断項目表の修正と輸血関連性・重症度の基準作成、ヘモビリランス普及の啓発活動、医師・看護師・検査技師の教育プログラム作成、インシデントの捕捉、病院機能評価や輸血管管理料への項目追加について検討を行うとともに、活動のさらなる拡充を促進することができた。

E．結論

既存のヘモビリランスシステムの改良・改善を図っていくことにより、輸血副作用対策において迅速かつ正確な状況判断ができるシステムの構築につながりつつある。こうした取り組みは、日本の輸血医療の安全性向上に寄与する。

F．健康危険情報

特になし。

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) 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: 114-116 (2013)
- 4) 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.
- 5) 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、金倉謙、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) : 23-28, 2013.

- 6) 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) : 550-554, 2013.
- 7) 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,
- 8) 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,
- 9) 加藤栄史、我が国の輸血副作用の現状、Medical Technology、41: 1099-1103. 2013
- 10) 藤井康彦、輸血関連急性肺障害、臨床検査 57 : 8, 893-898, 2013
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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: 1261-1269, 2013
- 15) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 五十嵐 滋
新鮮凍結血漿の副作用とその抑制策 ～TRALI を中心に
第 20 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、札幌
- 8) 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
- 9) 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

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

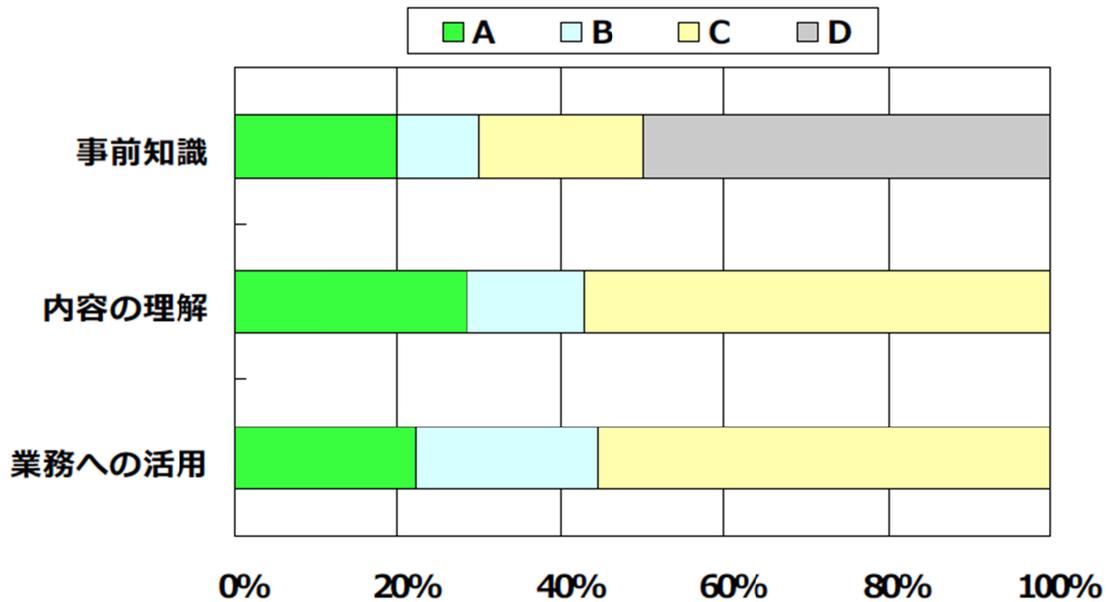
アンケート調査の概要

- 東京都福祉保健局主催の「平成25年度血液製剤適正使用に関するアドバイス事業講演会」においてアンケート調査を実施した。
- 講演会の中で10分程度をヘモビジランス（輸血副作用監視体制）の説明に充て、講演終了後に、事前に知識があったか、説明内容を理解できたか、今後の業務に活用できるかの3点について、調査した。
- 回答用紙には職種欄も設け、今回は医師・看護師を対象として施設別に集計した。

各施設の特徴と講演会参加人数

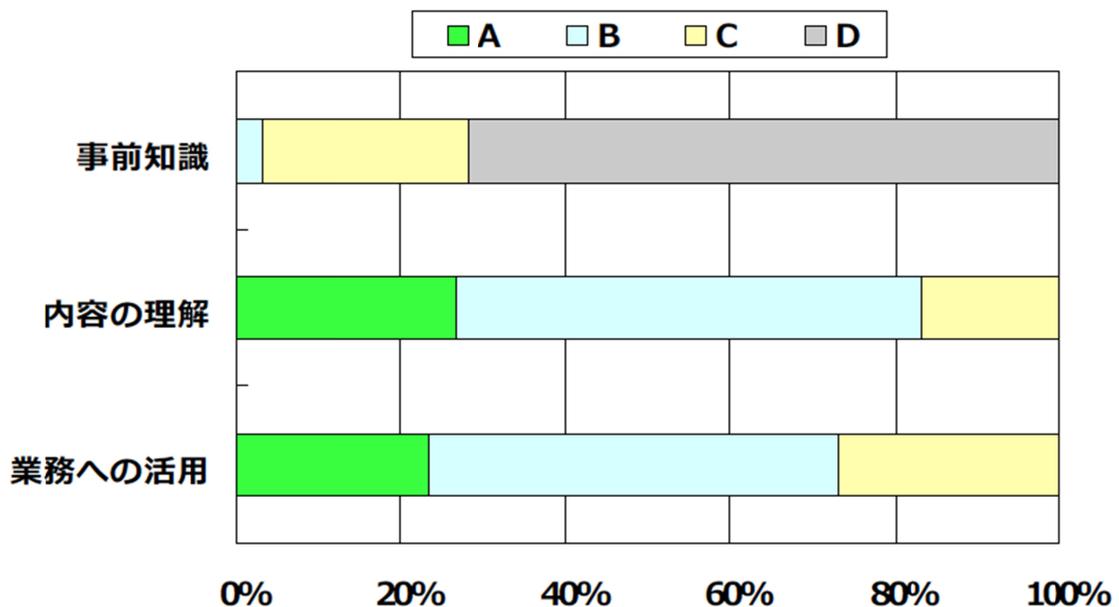
施設	病床数	RCC/ 年	医師	看護師	医療技 術職	事務職 他
①	34	0	1	13	11	1
②	447	3067	8	24	10	36
③	28	528	6	23	7	28

ヘモビジランスについてのアンケート結果①



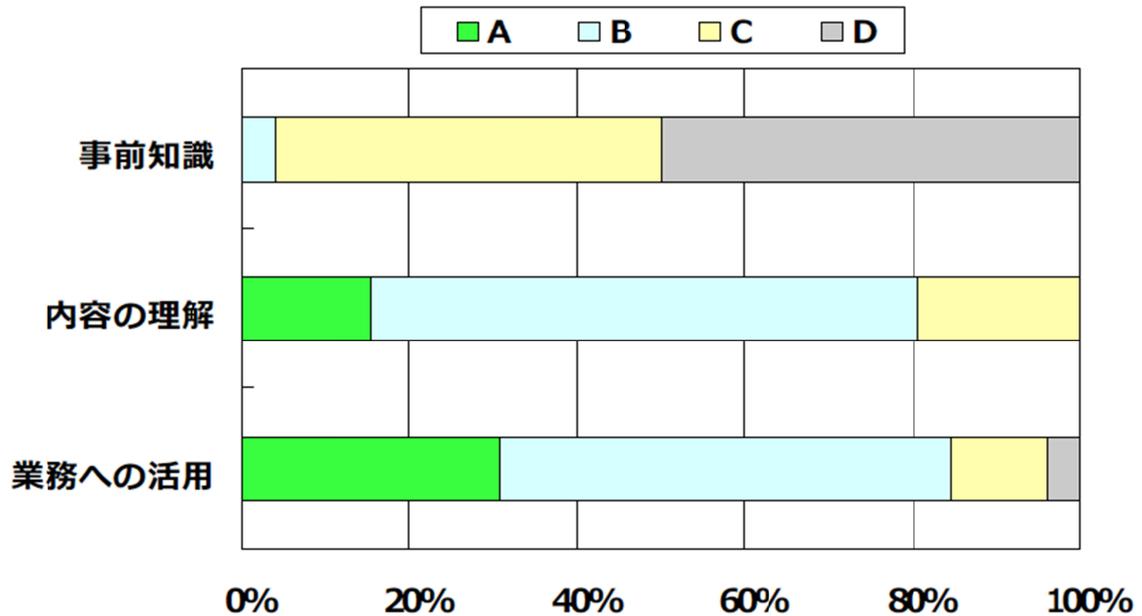
事前知識; A: 知っていた B: 多くは知っていた C: 少し知っていた D: 知らなかった
 内容の理解; A: よく理解できた B: 多くは理解できた C: 少し理解できた D: 理解できなかった
 業務への活用; A: 大いにできる B: 多くはできる C: 少しはできる D: できない

ヘモビジランスについてのアンケート結果②



事前知識; A: 知っていた B: 多くは知っていた C: 少し知っていた D: 知らなかった
 内容の理解; A: よく理解できた B: 多くは理解できた C: 少し理解できた D: 理解できなかった
 業務への活用; A: 大いにできる B: 多くはできる C: 少しはできる D: できない

ヘモビジランスについてのアンケート結果③



事前知識; A: 知っていた B: 多くは知っていた C: 少し知っていた D: 知らなかった
 内容の理解; A: よく理解できた B: 多くは理解できた C: 少し理解できた D: 理解できなかった
 業務への活用; A: 大いにできる B: 多くはできる C: 少しはできる D: できない

資料2

FFP副作用率のPEXによる差異

(2009-2012)

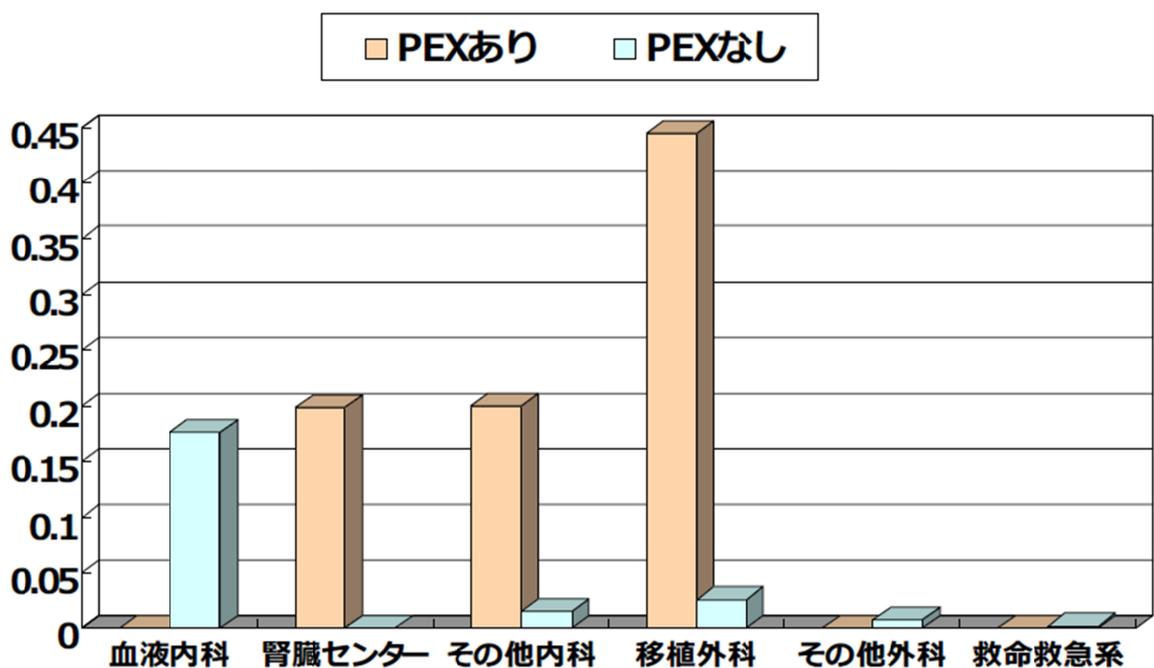


TABLE 1. Analyzed data

	1995 to 1999 ⁽¹⁾	2000 to 2004 ⁽²⁾	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Target hospital	777	1355	1355	1355	1341	7857	7762	11449
Response (%)	578 (74.4%)	829 (61.2%)	857 (63.3%)	872 (64.4%)	844 (62.9%)	3208 (40.8%)	2332 (30.0%)	4352 (38.1%)
Number of \geq300-bed hospitals	578	502	542	544	540	731	570	746
Number of <300-bed hospitals	0	327	315	328	304	2477	1762	3606

TABLE 2. Number of transfusion errors

	1995 to 1999	2000 to 2004	2005 to 2009	2010
Transfusion errors	166	60	50	13
Major mismatch	51	22	11	5
Death (death by transfusion)	9 (4)	8 (4)	9 (0)	2 (0)

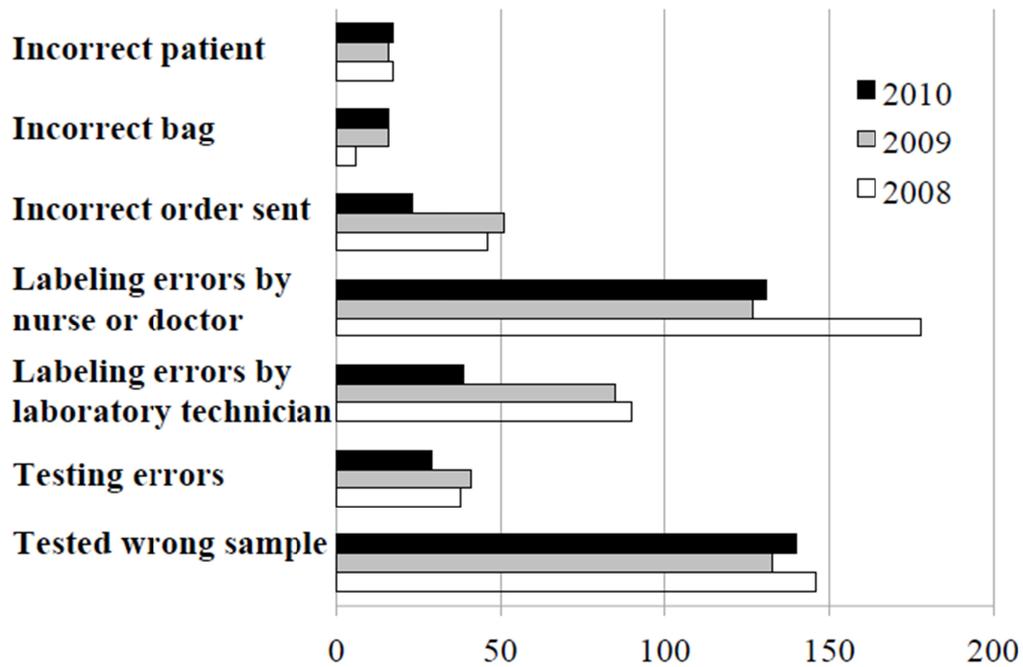
TABLE 3. Source of transfusion errors

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Subtotal
Identification errors	8	3	4	6	6	8	35
Technical errors	4	1	0	2	1	1	9
Clerical errors	1	4	3	2	2	4	16
Tested wrong sample	1	1	0	0	0	0	2
Could not be determined	0	0	0	0	1	0	1
Total	14	9	7	10	10	13	63

TABLE 4. Numbers of transfusion errors according to the type of blood product

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
RCC	8	3	1	5	4	6	27
FFP	3	4	2	4	4	3	20
PC	3	2	4	1	2	4	16

Fig. 1. Number of near-miss transfusion events and their causes reported to JSTMCT: 2008 to 2010



輸血副作用報告体制についてのアンケート調査

1. 施設概要：

病床数：

年間輸血量：RCC 単位、FFP ml、PC 単位

輸血認定医：有 ・ 無

輸血認定技師：有 ・ 無

2. 輸血副作用の症状項目並びに診断項目表について

1) 日本輸血細胞治療学会が提示している輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表を知っていますが。
知っている ・ 知らない

2) この項目を院内で活用していますか。(上記で知っているとは回答施設のみ)
活用している ・ 活用していない

3) この項目は便利ですか。(上記で活用していると回答施設のみ)
便利 ・ 不便

4) 2-2)で「活用していない」並びに2-3)で「不便」と回答された施設で理由をお知らせ下さい(任意です)。
理由：

3. 輸血副作用報告体制について

1) 輸血副作用報告体制は確立している(ほぼ100%の報告である)
確立している ・ 確立していない

2) 輸血副作用の報告体制が確立して理由は何ですか。下記の項目から選択して下さい。(上記で「確立していない」と回答された施設のみ。複数選択可)
報告する部門がない
主治医ないし看護師が副作用を把握していない
報告する必要がある
報告体制を構築する方法が不明
輸血副作用が解らない
年間の輸血量が少ない
その他()

3) 輸血副作用の報告体制を構築することを望みますか。(3-2)で「確立していない」と回答した施設のみ)
はい ・ いいえ

4) 輸血副作用の報告体制を構築するに当り希望される項目は何ですか。(3-3)で「はい」と回答した施設のみ)
専門家の講演・講習をしてほしい
メリットを示してほしい
構築の仕方を教えてほしい
その他()

5) 3-3)で「いいえ」と回答された施設の理由を教えてください。(任意)
理由：

以上です。有難うございました。

