

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政策研究事業）
分担研究報告書 平成27年度

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（H25-医薬-指定-001）
新たな血液製剤管理情報収集のためのオンラインシステムの開発 -

分担研究者 紀野修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長
分担研究者 大谷慎一 北里大学医学部 輸血学 講師
研究協力者 石坂秀門 大和市立病院 病院事務局・医事課
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

血液製剤はヒトの血液を原料としているため、その使用によって発生する有害事象をゼロにすることは不可能である。

有害事象発生の原因が、製剤そのものにあるのか、血液製剤を使用された患者側の要因にあるのか、その双方が関与しているのか、さらにインシデントやアクシデントを含めて製剤を扱う医療機関にあるのかなどを調査検討するためには、発生した有害事象を記録・報告し、その原因を究明し、発生防止対策をとることが必要である。それらの作業を恒常的かつシステムテックに遂行するためには、献血者の選択から受血者の転帰まで（Transfusion chain）を追跡できるシステム（トレーサビリティシステム）を構築することが解決策となる。

3年計画の研究の1年目である平成25年度は、トレーサビリティのフレームワークの設定とトレーサビリティが確立された場合のアウトカムについて検討した。平成26年度は、その結果に基づき、血液センターがもつ血液製剤に関わるデータと医療機関がもつ輸血有害事象に関わるデータを、パイロット的に仮の中間解析センターにおいて収集・突合することが可能なことを確認した。平成27年度は、前年度のパイロット・スタディで明らかにされたデータ収集に関わる問題点を改善し、より多くの施設を対象に研究を行った。また、そのデータを用いて、献血者性別と輸血有害事象など関連性を解析した。

研究分担者

日野 学	日本赤十字社 血液事業本部	学
豊田九朗	日本赤十字社 血液事業本部	藤井康彦 山口大学医学部附属病院
五十嵐滋	日本赤十字社 血液事業本部	加藤栄史 愛知医科大学輸血部
平 力造	日本赤十字社 血液事業本部	北澤淳一 福島県医大 輸血・移植免疫学(青森
石井博之	一般社団法人日本血液製剤機構	県立中央病院)
大坂顯道	順天堂大学医学部 輸血・幹細胞制御	大隈 和 国立感染症研究所血液・安全性研究部

松岡佐保子 国立感染症研究所血液・安全性研究部

研究協力者

倉田由美子 横浜市立大総合医療センター輸血部

坂本 大 昭和大学病院輸血センター

渡会義弘 聖マリアンナ医科大学病院輸血部

遠藤昌江 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・臨床検査部

堀越啓子 三井記念病院・輸血センター

金森平和 神奈川県立がんセンター・血液内科

岡部雅一 神奈川県立がんセンター・検査科

吉場史朗 東海大学病院・輸血室

佐藤忠嗣 横浜労災病院輸血部

奥田誠 東邦大学医療センター大森病院・輸血部

岸野光司 自治医科大学病院 輸血・細胞移植部

A. 研究目的

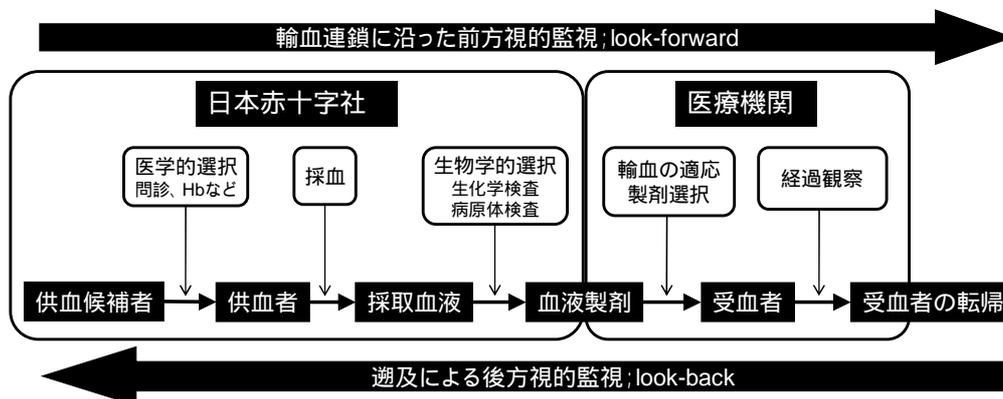
血液製剤はヒトの血液を原料としており、その使用によって、感染症の伝播、免疫反応などの有害事象が発生することが知られている。国・地方公共団体、日本赤十字社や医薬品製造者、医療機関などは、それぞれの立場で有害事象の発生を抑える努力をしてきたが、その発生をゼロにすることは不可能である。

有害事象発生の原因が、製剤そのものにあるのか、血液製剤を使用された患者側の要因にあるのか、その双方が関与しているのか、さらにインシデントやアクシデントを含めて製剤を扱う医療機関にあるのかなどを調査検討するためには、発生した有害事象を記録・報告し、その原因を究明し、発生防止対策をとることが必要である。それらの作業を恒常的かつシステムチックに遂行するためには、献血者の選択から受血者の転帰まで (Transfusion chain) を追跡できるシステム (トレーサビリティシステム)

図1 : Transfusion chain とその監視 (ヘモビジランス)

Debeir J. et al. Vox Sang 1999; 77: 77-81)

- ヘモビジランスとは、採血から受血者のフォローアップまでを含む国家的血液監視体制で、輸血による有害事象を収集解析し、原因を是正し再発を防ぐ仕組み。
- ヘモビジランスを機能させるためには、記録とトレーサビリティが重要



Sibinga CTS, Murphy MF. Hemovigilance: An approach to risk management in transfusion medicine. In Transfusion therapy: Clinical principles and practice, 2nd ed. 2005 を改変

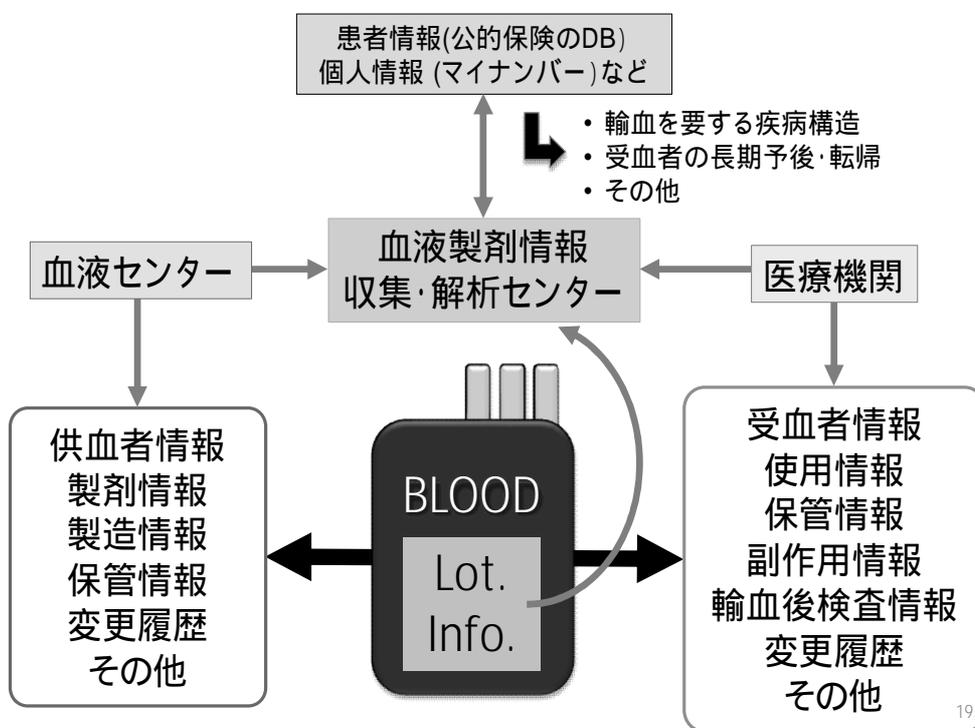
ム)を構築することが解決策となる(図1)。通常トレーサビリティは、製品に何らかの不都合が発生したときに、その時点から遡って製品の情報を調査できることを意味しているが(遡及による後方視的監視; look-back) 血液製剤のトレーサビリティには、新規製剤の開発や新規承認製剤の有害事象をモニタするために、transfusion chainにそった監視(前方視的監視; look-forward)も必要である(図1)。

前の検体の保存が行われ、輸血に係る副作用監視体制が構築されていること」とあるが、各医療機関がどの程度真剣に取り組んでいるかの実態も明らかにはされていない。

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。

Transfusion chainを構成する日本赤十字社

図2:血液バッグを介したトレーサビリティ確保の仕組み



わが国では、血液製剤の原料となる血液の採取は、日本赤十字社が一社で行っており、transfusion chainの前半部分(供血者の選択から医療機関への供給)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標準化されていない。輸血管管理料の施設基準には、「輸血前後の感染症検査の実施又は輸血

と医療機関をシームレスにつなぐためのシステムを構築するためには、血液バッグの製造番号を介した紐付けが必須であり、日本赤十字社がもつデータと医療機関のもつデータを連結することにより、輸血に関連する様々なイベントを評価・解析することが可能になる。本研究ではその基礎となるパイロット・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（図2）

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、班員間の意見を集約し、トレーサビリティシステムのフレームワークを策定し、それが実現できた際のアウトカムを提示した。

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データ項目を選定し、どの様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した。そして、実績のあるデータマネジメント取扱企業（アクセンチュア社）と連携し、日赤データと医療機関データを突合させるデータマネジメントソフトウェアを開発した。データ収集・解析センターを国立感染症研究所内に設置し、パイロット的に、4 つの医療機関（北里大学病院、愛知医科大学病院、東京医大八王子医療センター、青森県黒石病院）のデータ（平成 26 年 10 月に輸血を実施した患者の輸血有害事象に関するデータ）と、同期間に供給された血液製剤データを日本赤十字社から収集し、血液バッグの製品番号で紐付けした。

平成 26 年度の研究結果から、1）入力方法が高度であったため、日赤データと病院データの紐付けが難しかった、2）データ定義に認識齟齬があった、3）選択枝の入力内容に誤りがあった、4）入力の負担が多かったなどの問題点が明らかにされた。そのため、平成 27 年度の研究においては、1）病院側から提出された

データの血液バッグの製造番号に見合う日赤側のデータを抽出することによる紐付け作業の軽減、2）収集データの定義明確化（データ型、データ長など）、3）データ入力誤りを減らす工夫（例えば男性を表す表現として男、男性、Mなど施設間で差異があるが、それを一つのことばに統一すること）を記載した医療機関用データ入力マニュアルを作ること、4）データ収集をCSV形式からエクセルの表形式とすることなどの作業を行った後に、データ収集を行った。（別添1，2）

データ提供依頼施設は、日本赤十字社と本研究班の研究者の所属施設、日本輸血・細胞治療学会病院情報システムタスクフォース委員の所属施設とした。医療機関名は以下の通り。

本研究班（6 施設）

東京大学病院、愛知医科大学病院、東京医大八王子医療センター病院、熊本大学病院、順天堂医院、山口大学病院（院内の許可が得られず辞退）

日本輸血・細胞治療学会病院情報システムタスクフォース（11 施設）

自治医科大学附属病院、東邦大学医療センター大森病院、北里大学病院、横浜市立大学附属民総合医療センター、昭和大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、三井記念病院、神奈川県立がんセンター、東海大学医部附属病院、横浜労災病院

本研究班研究代表者名で、上記医療機関に対し協力依頼状を送付し、医療機関の了承を得た。了承の得られた医療機関から平成 27 年 9 月の輸血患者を対象としてデータ定義に一致するデータを収集し、データ収集・解析センター（国立感染症研究所）に送付収集した。解析センターでは、収集されたデータの血液製剤の製剤番

号を日本赤十字社に通知し、その番号に一致する同社が保有するデータをデータ収集・解析センターに送付した。

データ収集・解析センターでは、医療機関データと日本赤十字社データの血液製剤の製造番号をキーとしてデータの紐付けを行った。紐付けされたデータは、大谷慎一分担研究者（日本輸血・細胞治療学会病院情報システムタスクフォース委員長）を中心に解析した。

RBC、PC、FFP の廃棄率は、それぞれ 1.09%、0.18%、1.45%であった。



C. 研究結果

収集データ

16 医療機関からデータ提出を得た。提出されたデータ数は 14,205 件で、13,434 件を解析対象とした。

対象施設は昨年度の 4 倍（昨年度 4 施設）、提出データ数は 6.75 倍（昨年度 2,106 件）、分析対象データは 6.38 倍（昨年度 2,085 件）であった。

収集されたデータの質

収集されたデータ（14,205 件）のうち、データ定義に合わないデータは 2,884 件であった。そのうち、性別表記の違反（定義書では「男または女」とすべきものが「男性または女性」となっているものなど）を手修正し定義にあわせた。最終的に 2,113 件は解析対象データとなった。データ入力欄が空白であったものなど 771 件は対象外とした。（別添 3）

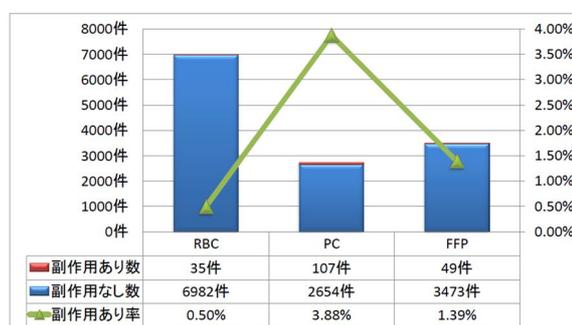
紐付けされたデータの解析

以下、収集データの解析結果を示す。

1) 廃棄率

2) 有害事象の発生件数と頻度

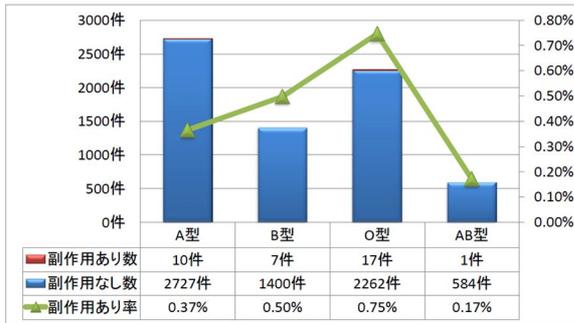
RBC、PC、FFP の有害事象発生率は、それぞれ 0.5%、3.88%、1.39%であった。



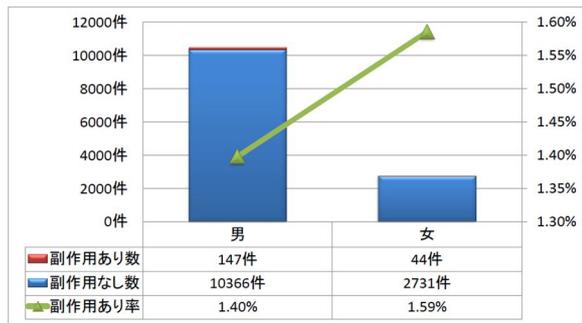
3) 血液型と副作用発生件数と頻度

血液型(日赤データ)別の副作用発生頻度は、A 型製剤で 0.86%（44/5,150）、B 型製剤で 1.26%（32/2,544）、O 型製剤で 1.99%（84/4,225）、AB 型製剤で 2.25%（31/1,379）であった。製剤別・血液型別副作用発生件数と頻度を以下に示す。

a. 赤血球製剤



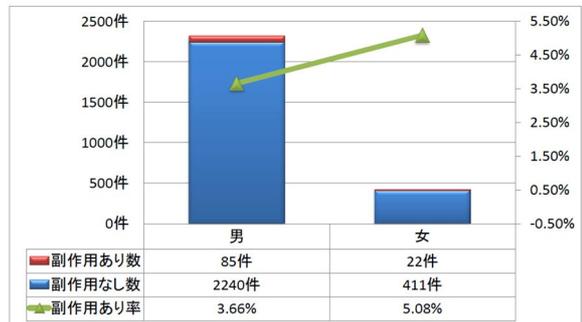
a. 赤血球製剤



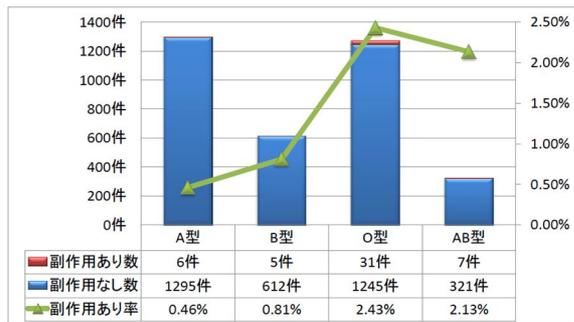
b. 血小板製剤



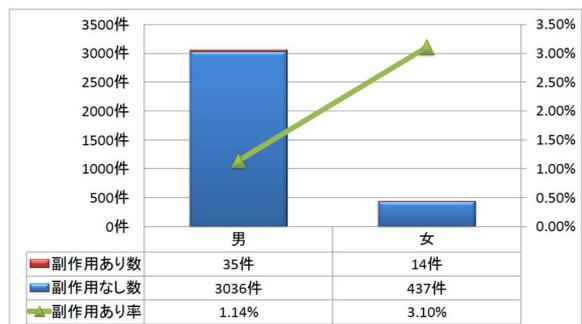
b. 血小板製剤



c. 血漿製剤



c. 血漿製剤



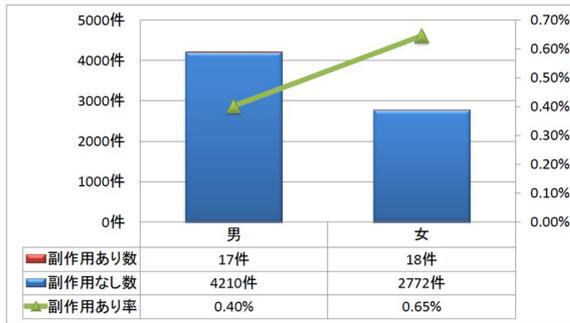
4) 献血者性別と副作用発生件数・頻度

献血者の性(日赤データ)別の副作用発生頻度は、男性由来の製剤で1.40%(147/10,513)、女性由来の製剤で1.59%(44/2,775)であった。製剤別・献血者性別副作用発生件数と頻度を以下に示す。

5) 患者性別と副作用発生件数・頻度

患者性別(病院側データ)別の副作用発生頻度は、男性患者では1.29%(103/8,001)、女性患者で3.46%(35/1,011)であった。製剤別・患者性別の副作用発生件数・頻度を以下に示す。

a. 赤血球製剤

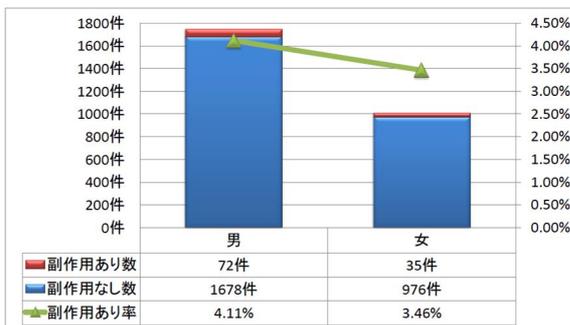


作用発生件数・頻度以下に示す。

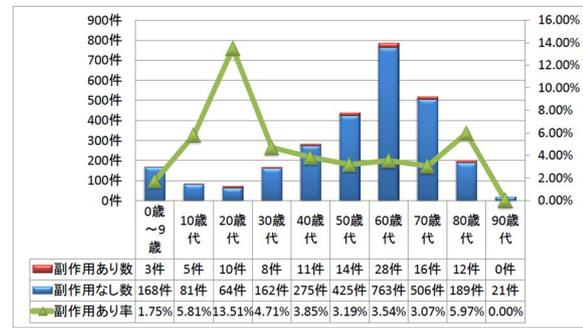
a. 赤血球製剤



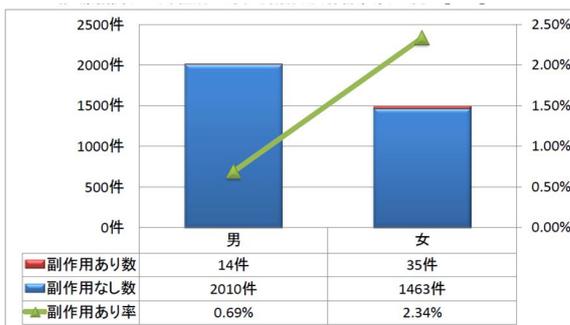
b. 血小板製剤



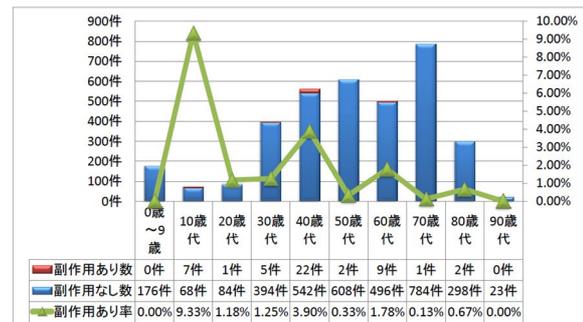
b. 血小板製剤



c. 血漿製剤



c. 血漿製剤



6) 年齢と副作用発生率

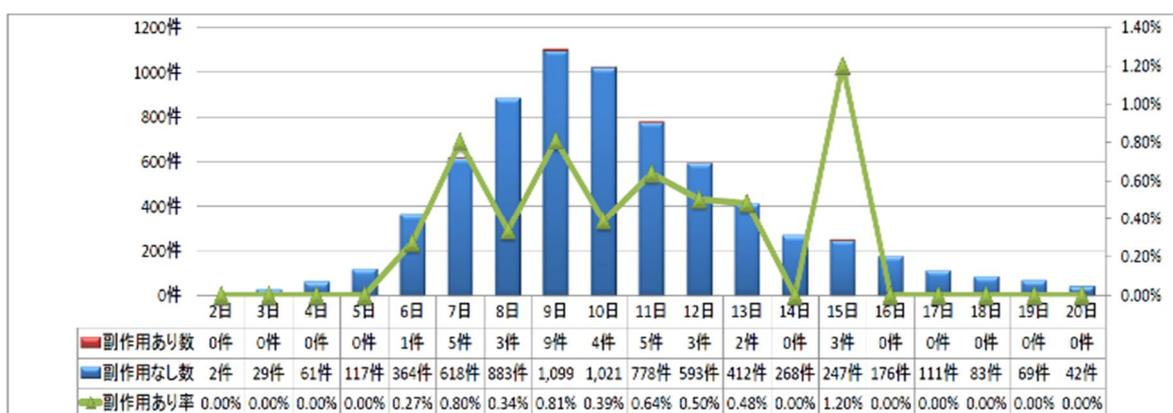
患者年齢階級(病院側データ)別の副作用発生率は、0~9歳で0.67%(4/597)、10歳代で4.63%(15/324)、20歳代で4.53%(12/265)、30歳代で2.00%(18/899)、40歳代で2.43%(37/1,522)、50歳代で1.71%(23/1,961)、60歳代で1.69%(47/2,777)、70歳代で0.62%(20/3,245)、80歳代で0.96%(15/1,569)、90歳代で0%であった。製剤別・患者性別の副

7) 採血日から輸血日までの期間と有害事象発生率

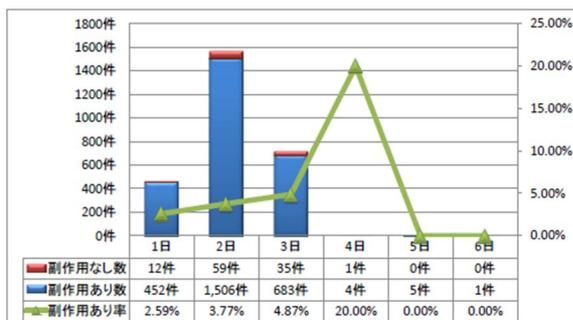
輸血用血液の採血日から使用までの期間と有害事象発生率を検討した。赤血球製剤は、採血後使用までの期間が10日前後で使用される割合が高く、採血後の期間と有害事象発生率には明かな関係は見られなかった。血小板製剤で

は採血後 2 日目で使用される割合が高く、採血後の日数が経過するほど有害事象発生率は増加する傾向を認めたが、有意であるかは今後の検討が必要である。血漿製剤は採血後 8 ヶ月から 10 ヶ月経過した製剤が使用される割合が高かったが、採血後期間と有害事象の発生率には明らかな関係を認めなかった。

a . 赤血球製剤



b . 血小板製剤



c . 血漿製剤



D. 考察

今年度は、日本赤十字社と16医療施設にて1ヶ月間のパイロット・スタディを実施できた。実施施設数は、昨年より施設4倍、対象データ6.38倍に拡大しながら、事前の打ち合わせにより不正データの割合は減少できた。ただし、データ収集時のエラーは、いまだに解消されていないので、入力するエクセルシートに物理的なチェックでエラーが入力出来ない仕組みをつけることが、さらなるエラー減少に有用と考えられた。

収集したデータを解析センターで紐付けし、副作用の発生数・頻度を製剤別に年齢・血液型・性別等で解析できた。今年度新たに採血日から使用までの日数による副作用の発生数・頻度を検討した。PCは1-4日で副作用発生頻度が上昇する傾向あり。RBCは古いものほど副作用の発生が多いという報告があるが、それとは異なる結果である。わが国の製剤は採血後の有効期限が諸外国に比し短いことがその要因かもしれない。

今後の検討課題としては以下のような点が上げられる。

病院情報システムに保存されているデータ項目とそれらの表示形式、定義の統一
日本赤十字社と医療機関のデータ紐付け精度の向上
分析項目の検証と新規項目の設定
リアルタイムまたはオンタイムでデータの受け渡しができる環境の構築
データの受け渡し、保存分析および安全に管理する体制構築
マイナンバーによる情報の一元管理
追跡期間の検討と電子カルテへの情報保

存の在り方

インシデントおよびアクシデント、治療内容など想定される他の要因と連動

トレーサビリティにて得られた情報の有効活用（医療安全・継続医療・医療費適正化）

E. 結論

- 1) Transfusion chainに沿ったトレーサビリティに関する後方視的パイロット・スタディを行い、日本赤十字社がもつ血液製剤の情報と医療機関がもつ患者有害事象データを連結し、解析することが可能であった。
- 2) 今回開発したシステムを改良し、前向きなリアルタイム・トレーサビリティシステムを構築することで、血液製剤の安全対策が効率的に行えるようになると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩尾憲明、加藤栄史、小高千加子、高本滋、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、岡崎仁、岡田義昭、大日康史、野村久子、松下明夫、北澤淳一、森宏、八十嶋仁、大隈和、山口一誠、大坂顕道、浜口功、輸血副作用サーベイランスにおけるunderreporting. 日本輸血細胞治療学会誌, 61(6): 561-566, 2015.
- 2) 藤井康彦, 藤井 康彦, 田中 朝志, 小高千加子, 加藤栄史, 他: 診療科別輸血製剤副作用発生率の調査, 日本輸血細胞治療学会誌, in press.

2. 学会発表

第63回日本輸血・細胞治療学会総会にて、「システム搭載・輸血標準作成タスクフォース報告会 - 日本輸血・細胞治療学会が目指す輸血標準システムとは - 」を開催

- 1) 紀野修一．輸血標準を作成し病院情報システムに搭載するためのタスクフォースが誕生するまで
- 2) 大谷慎一．タスクフォース誕生からの二年間の歩み - タスクフォース委員長より -
- 3) 遠藤昌江．システム搭載・輸血標準作成タスクフォースに参加して
- 4) 浜口功．ヘモビジランスからタスクフォースに期待すること

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし