

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.

---

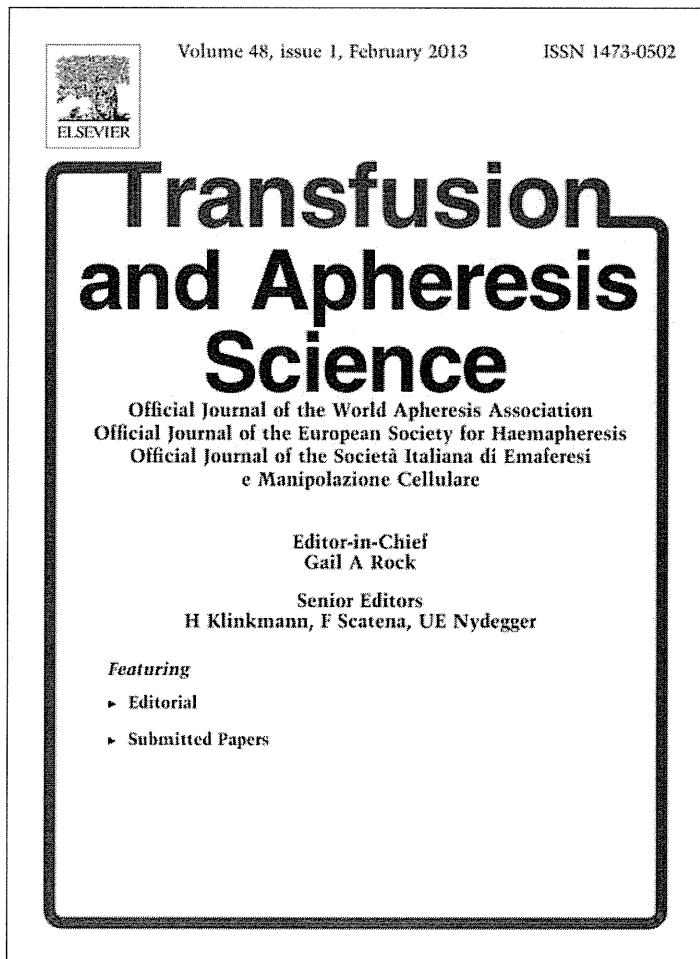
*Address reprint requests to Dr Kato: Dept. of Transfusion Medicine, Aichi Medical University, 1-1, Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan; e-mail: hkato@aichi-med-u.ac.jp.*

*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

- Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:671-676.
- 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>.
- 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/ReporProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM254860.pdf>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Strong DM, AuBuchon J, Whitaker B, et al. Biovigilance initiatives. *ISBT Sci Ser*. 2008;3:77-84.
- 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.
- Giampaolo A, Piccinini V, Catalano L, et al. The first data from the haemovigilance system in Italy. *Blood Transfus*. 2007;5:66-74.
- Popovsky MA. *Transfusion Reactions*. 2nd ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks Press; 2001.
- Public Health Agency of Canada. Transfusion transmitted injuries. 2004. <http://www.phac-aspc.gc.ca/hcai-iamss/tti-it/>.
- 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.
- Tobian AAR, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion*. 2007;47:1089-1096.
- Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:420-426.
- 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.
- 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.
- Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood*. 2004;103:333-339.

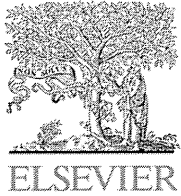


This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

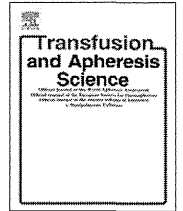
In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



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](mailto: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:  y  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                   | FFP                  |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
|   |                      | (Number of cases)    |                      |
| <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 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

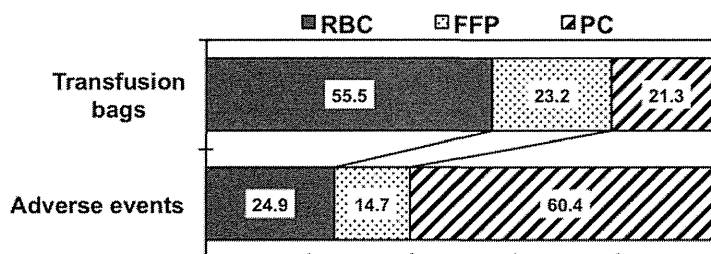
used, of which over half were RBC, followed by FFP (23.6%) and PC (21.9%). Among the 3,410 adverse events reported, PC accounted for the majority of transfusion reactions (62.6%). Five small-scale hospitals joined this study in 2009, and the data reported from these institutions from 2009 to 2010 were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

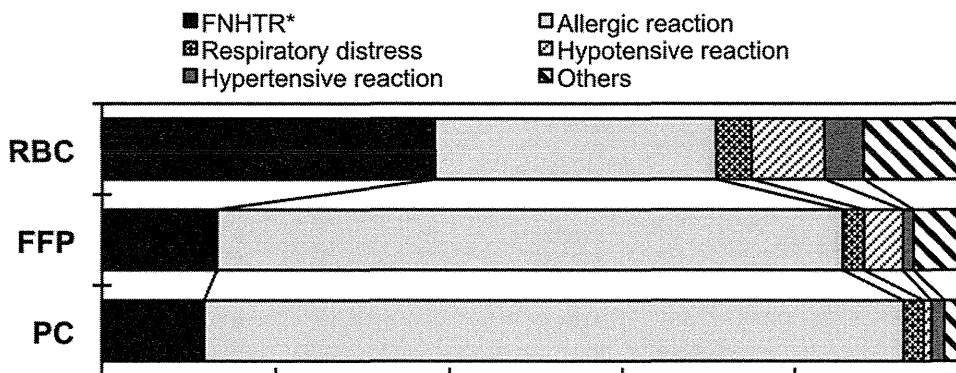
PC (4.16%) gave rise to statistically more adverse events (6-fold) than RBC (0.66%) and FFP (0.93%). Our results were concordant with a previous report in Switzerland [12],

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



A. Types of adverse events by kinds of blood components



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

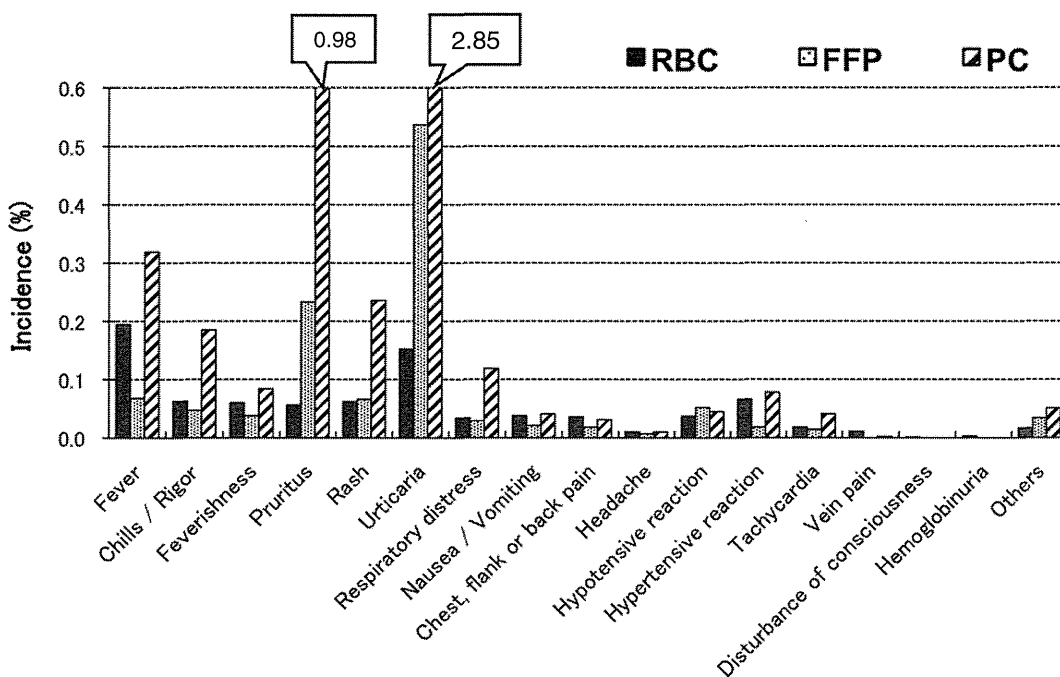


Fig. 5. Types of adverse events and clinical signs of adverse events by blood component. (A) Proportions of adverse events by type of blood component. (B) Incidence of clinical signs of adverse events by type of blood component. FNHTR: febrile non-haemolytic transfusion reaction.

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-

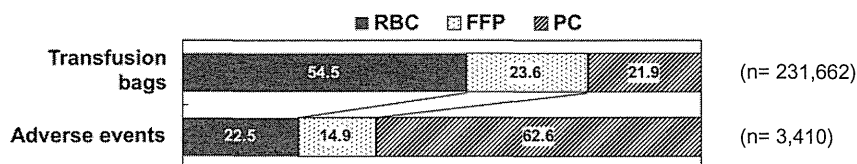
prove the transfusion service and formulate new strategies to reduce adverse transfusion reactions. Almost all European Union countries have established a haemovigilance system and the number of haemovigilance systems outside Europe is steadily increasing. National haemovigilance systems linked to an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

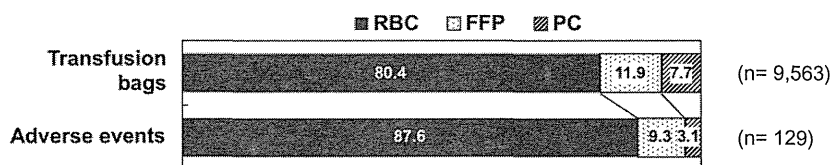
|  | RBC cases (%) | FFP cases (%) | PC cases (%) |
|--|---------------|---------------|--------------|
| <i>Non-haemolytic transfusion reaction</i> |               |               |              |
| Severe allergic reaction                   | 4 (0.5%)      | 7 (1.3%)      | 8 (0.4%)     |
| TRALI                                      | 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.

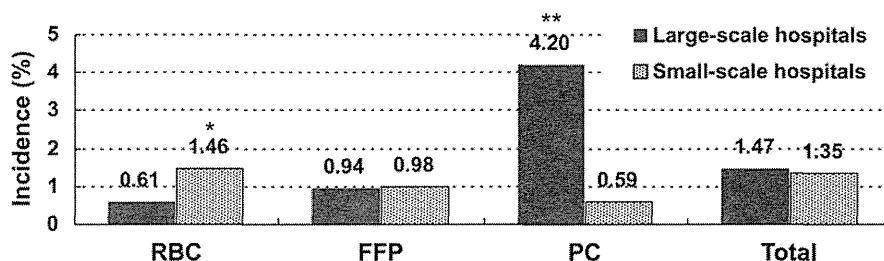
A. Rates of transfusion bags and adverse events in large-scale hospitals (7 hospitals)



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.

## 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<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 (℃)<br>( $\geq 38$ ℃, 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<br>(収縮期血圧 $\geq 30$ mmHgの低下) |
| 3) 熱感・ほてり  | 12) 血圧上昇<br>(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<br>(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<br>(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          |              |         |         |         |         |        |         |       |
| 搔痒感・かゆみ         |              |         |         |         |         |        |         |       |
| 発赤・顔面紅潮         |              |         |         |         |         |        |         |       |
| 発疹・尋麻疹          |              |         |         |         |         |        |         |       |
| 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             |              |         |         |         |         |        |         |       |
| 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ビジュラン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

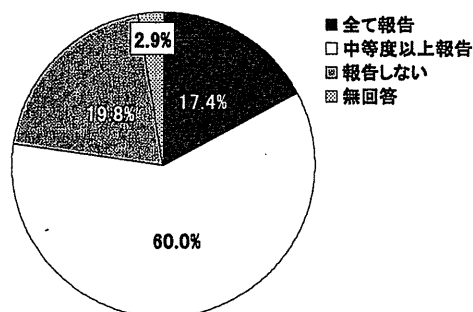


図1 日本赤十字社への報告について (n=945)  
全ての副作用を報告する施設が17.4%、中等度以上の副作用を報告する施設が60.0%、全く報告しない施設が19.8% (文献9) から引用)

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研究費による調査結果<sup>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>9)</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>9)</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

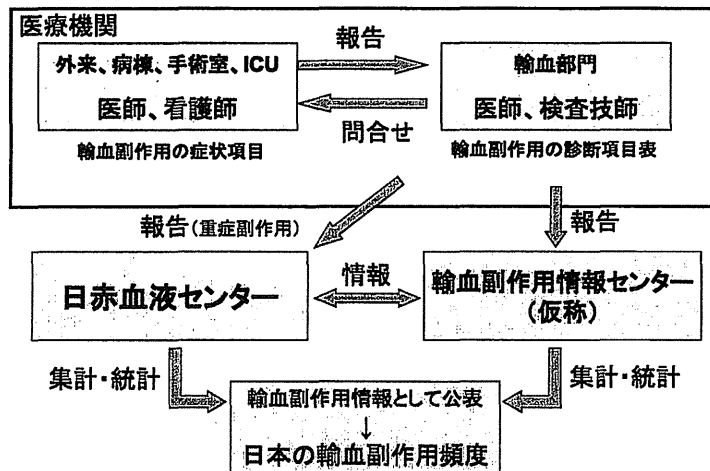


図2 我が国における輸血副作用の報告体制案

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たり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。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

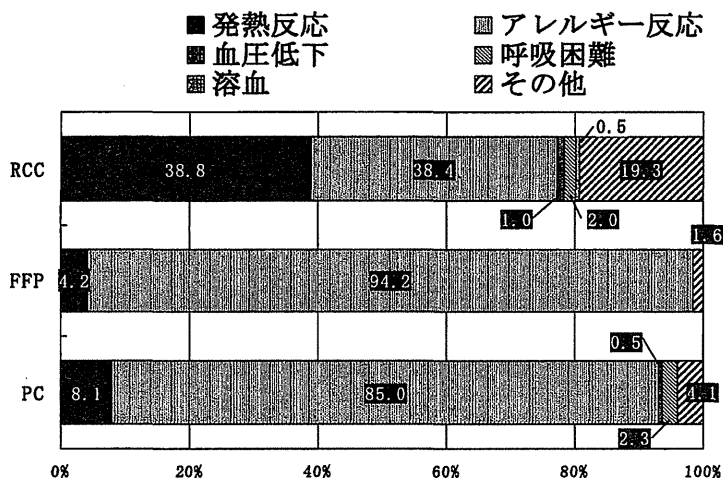


図3 製剤別の副作用の内訳

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>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>2)</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) Eright H, Davis K, Gernsheimer T, et al: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions experience of the TRAP multicentr clinical trial. *Transfusion*, 43: 1545—1552, 2003.

- 20) 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. 日本輸血学会誌, 49: 327, 2003.
- 21) SHOT Annual report 2010. Available at: <http://www.shotuk.org>. Manchester, UK.

- 22) 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*, 44: 16–24, 2004.

## THE CURRENT STATUS OF HAEMOVIGILANCE AND ITS USEFULNESS FOR IMPROVING THE QUALITY OF TRANSFUSION PRACTICE IN JAPAN

*Hidefumi Kato*<sup>1)</sup> and *Shigeru Takamoto*<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

<sup>2)</sup>Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

### **Keywords:**

Haemovigilance, Transfusion-related adverse reactions, Transfusion practice

---

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy  
Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>

## 2013年度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

田中 朝志<sup>1)</sup> 牧野 茂義<sup>2)</sup> 紀野 修一<sup>3)</sup> 北澤 淳一<sup>4)</sup> 津野 寛和<sup>5)</sup>  
佐川 公矯<sup>6)</sup> 高橋 孝喜<sup>7)</sup> 半田 誠<sup>8)</sup>

2013年度調査は、日赤より輸血用血液製剤が供給された11,015施設に対して行われ、4,894施設(44.4%)から回答があった。輸血管理体制は2005年から2008年にかけて輸血業務の一元管理等、多くの体制整備が進んだがそれ以降はほぼ横ばいで、300床未満の小規模施設での整備率は相変わらず60%前後と低かった。学会認定・臨床輸血看護師のいる施設の割合は500床以上の大規模施設で32.7%、全体の4.7%であった。輸血管理料の取得施設は2012年の施設条件の変更により大幅に増加し、300床以上の施設での取得率は2011年の49.7%から2013年には88.5%となった。輸血実施体制におけるコンピュータシステムの利用率は、輸血時の携帯端末の使用などで過去5年間徐々に増加傾向がみられた。2013年の病床当たりの各血血液製剤使用量は昨年と比して、赤血球製剤と新鮮凍結血漿でほぼ横ばい、血小板製剤で微増、アルブミン製剤で微減、免疫グロブリン製剤では増加、自己血では減少傾向がみられた。国の使用基準の遵守率は、各血液製剤とも77~80%と大きな差異はみられなかった。今後も小規模施設での輸血管理体制の改善と適正使用の推進を図ることが課題である。

キーワード：輸血アンケート調査、輸血管理体制、適正輸血

### はじめに

日本では輸血用血液製剤の80%以上は300床以上の大・中規模病院で使用されているが、輸血実施施設の90%は300床未満の小規模施設が占めるという特徴がある<sup>1)</sup>。安全かつ適正な輸血を実践するために「血液製剤の使用指針」と「輸血療法の実施に関する指針」が示されているものの、臨床現場の隅々にまで浸透しているとは言い難く、今後の改善対策を策定するための現状把握が必要である。本学会では国の委託事業として、全国の医療施設における輸血管理体制の整備状況と血液製剤の使用状況を正確に把握することを目的に、血液製剤使用実態調査を毎年行っている<sup>2)~4)</sup>。2013年の調査では、輸血管理体制・血液製剤使用状況の変化と共に輸血検査体制、使用基準の遵守状況等を中心に解析した。なお、本報告内容は2014年10月に開催された平成26年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会

血液事業部会適正使用調査会での発表内容をまとめたものである<sup>5)</sup>。

### 対象及び方法

2013年は、日本赤十字血液センターより輸血用血液製剤が供給された11,015施設を対象に、輸血管理体制、輸血検査の実施状況、血液製剤使用量などを調査した。また新規項目として、学会認定看護師の有無や各血液製剤使用基準の遵守状況についても調べた。回答集計および解析を効率的に実施するために、ホームページ上で回答すると電子メールとして自動送信され、回収・集計する方式を採用した。輸血管理・実施体制が病院と異っていると想定される診療所などに対しては、入力負担を軽減するために該当しない項目は省略できるよう工夫した。

- 1) 東京医科大学八王子医療センター輸血部
- 2) 虎の門病院輸血部
- 3) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター
- 4) 黒石病院小児科・輸血療法管理室
- 5) 東京大学医学部附属病院輸血部
- 6) 福岡県赤十字血液センター
- 7) 日本赤十字社血液事業本部
- 8) 慶應義塾大学輸血・細胞療法センター

[受付日：2014年11月4日，受理日：2014年11月10日]

表1 過去の輸血アンケート調査実施状況と今回の依頼施設

A 過去の輸血アンケート調査実施状況

| 実施年度    | 2008年*     | 2008年                                      | 2009年  | 2010年  | 2011年** | 2012年  | 2013年  |
|---------|------------|--|--------|--------|---------|--------|--------|
| 調査依頼施設数 | 7,952      | 7,857                                      | 7,762  | 11,435 | 10,428  | 11,348 | 11,015 |
| 回答施設数   | 5,452      | 3,208                                      | 2,332  | 4,352  | 4,322   | 4,812  | 4,894  |
| 回答率     | 68.56%     | 40.83%                                     | 30.04% | 38.06% | 41.45%  | 42.40% | 44.43% |
| 小規模施設   | 0～19床      | 1  | 56     | 100    | 1,179   | 1,126  | 1,349  |
|         | 20～299床    | 302  | 2,421  | 1,662  | 2,427   | 2,467  | 2,680  |
| 中規模施設   | 300～499床   | 301  | 448    | 341    | 462     | 460    | 490    |
| 大規模施設   | 500床以上     | 241  | 283    | 229    | 284     | 269    | 282    |
| 調査実施主体  | 国<br>(厚労省) | 国の委託事業として学会***が日本臨床衛生検査技師会及び日本赤十字社の協力を得て実施 |        |        |         |        |        |

\*2005年調査は国(厚労省)主体の調査であり、20病床以上の一般病床を対象とした。

\*\*2011年は東日本大震災で被災された東北4県(岩手県、宮城県、福島県、茨城県)は除いて調査した。

\*\*\*学会：一般社団法人日本輸血・細胞治療学会

B 今回の依頼施設

| 病床数     | 0              | 1～19  | 20～99 | 100～199 | 200～299 | 300～399     | 400～499 | 500～599     | 600～699 | 700～799 | 800～899 | 900～999 | ≥1,000 |
|---------|----------------|-------|-------|---------|---------|-------------|---------|-------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| 輸血実施施設数 | 2,093          | 1,949 | 2,948 | 1,554   | 575     | 461         | 248     | 136         | 100     | 37      | 31      | 18      | 26     |
| 比率 (%)  | 97.1% (99.61%) |       |       |         |         | 709 (6.97%) |         | 348 (3.42%) |         |         |         |         |        |
| *赤血球使用量 | 26.86%         |       |       |         |         | 25.87%      |         | 47.26%      |         |         |         |         |        |
| 血小板使用量  | 13.42%         |       |       |         |         | 22.45%      |         | 24.15%      |         |         |         |         |        |
| FFP使用量  | 12.99%         |       |       |         |         | 22.45%      |         | 33.53%      |         |         |         |         |        |

\*輸血用血液製剤使用量は回答施設における総使用量から算出した割合を示す。

結 果

1. 輸血実施施設の基本項目

2013年調査の回答は4,894施設(回答率44.4%)から得られ、過去6年で最も高い回答率であった(表1A)。病床別では0～19床の小規模施設からの回答が増加した。病床別の回答率は、600床以上では80%を超えていたが、400～599床では70%台、100～399床では60%台、100床未満では50%以下であった。回答率の高い上位3県は島根県、秋田県、新潟県、低い3県は鹿児島県、徳島県、宮崎県であった。2012年と比して茨城県、島根県、高知県では回答率が著明に向上した。病床群毎の輸血実施施設数は表1Bに示す如く、20～99床が最も多く、次いで0床、1～19床の順であり、100床未満の施設で全体の68.7%、300床未満で89.6%を占めた。一方、血液製剤の使用量は500床以上の大規模病院で多く、血小板製剤と新鮮凍結血漿(FFP)は全体の約64%であった。赤血球製剤は大規模施設で47.3%、小規模施設で26.9%が使用され、他の血液製剤と比較すると後者での使用割合が高かった。本調査に報告された各血液製剤使用量の日赤から供給された血液製剤との比率は、赤血球製剤で70.8%、血小板製剤で80.0%、FFPで77.1%だった。DPC取得施設は小規模施設で485施設(17.1%)、中規模施設(300～499床)で362施設(76.7%)、大規模施設で261施設(93.9%)であっ

た。輸血管理料の取得施設は小規模施設で927施設(49.3%)、中規模施設で392施設(86.0%)、大規模施設で256施設(92.8%)であり、2011年から2012年に顕著に増加し、さらに2013年にかけても増加傾向がみられた(表2)。なお管理料取得施設での輸血管理料IとIIの比率は大規模施設で77.0%：23.0%、中規模施設で42.9%：57.1%、小規模施設で9.6%：90.4%であった。また適正使用加算の取得率は大・中規模施設で約59%、小規模施設では36.4%であった。

2. 輸血管理体制の整備状況

輸血管理体制の整備状況の推移を図1Aに示した。2005年から2008年にかけては全規模の施設で輸血業務の一元管理、輸血検査の24時間体制、輸血責任医師の任命について改善がみられ、前2者では大・中規模施設の整備率は約90%を超えた。さらに小規模施設では輸血療法委員会の設置も増加したが、それ以後はほとんど改善が進んでいない。最も整備が遅れているのは輸血責任医師で全体の65.3%の任命率であった。輸血実施体制でのコンピュータシステムの利用率を図1Bに示した。2010年以降のデータの推移をみると、各項目で徐々に改善傾向がみられた。しかし300床以上の施設とそれ以下の施設には大きな差異があり、特に自動輸血検査機器の小規模施設での導入率はわずか6.9%だった。学会認定看護師の有無については、最も多い臨床輸血