

別添3

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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)  
総括研究報告書

輸血医療におけるトレーサビリティ確保に関する研究

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：本研究では我が国の輸血副反応の全容を可能な限り正確に把握することを目指したヘモビジランスシステムの構築およびヘモビジランス活動を進めている。平成30年度は、収集データの精度向上、収集項目の選定とデータ収集の簡便性の向上等を課題として、日本赤十字社と7医療施設より3ヶ月間の輸血/輸血副反応データを収集して連結し解析するパイロットスタディを実施した。提供された輸血血液製剤(19,164バッグ)の95.4%が日本赤十字社から提供された血液製剤情報と連結可能であり、提出されたデータの精度向上が認められた。既存のヘモビジランスシステムでは解析が難しかった医療施設における製剤廃棄率、製剤別/性別・年齢別・血液型別・製剤保管期間別の副反応発生割合等の解析が可能となり、女性ドナー由来FFPにおける副反応発生割合が有意( $p < 0.001$ )に高いことや、PCの副反応発生割合が保管期間に伴い増多する等の極めて有益な結果が得られた。今後は収集する情報のさらなる標準化や精度の向上、規模の拡大のために、これまでの研究結果により選定した「標準的情報収集項目」を日本・輸血細胞治療学会の会告として発信し、活動の全国化を目指していく。

分担研究者:

加藤 栄史 愛知医科大学・教授  
田中 朝志 東京医科大学八王子医療センター・准教授  
米村 雄士 熊本大学医学部附属病院・講師  
藤井 康彦 山口大学医学部附属病院・准教授  
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  
大坂 顯通 順天堂大学・教授  
岡崎 仁 東京大学・教授  
遠藤 正浩 日本赤十字社・次長  
平 力造 日本赤十字社・安全管理課長  
北澤 淳一 福島医科大学・博士研究員  
大谷 慎一 北里大学・講師  
松岡佐保子 国立感染症研究所・室長

研究協力者:

池辺 詠美 国立感染症研究所・任期付研究員  
根本 圭一 株式会社オネスト・主任  
中山 享之 愛知医科大学・教授  
百瀬 俊也 日本赤十字社近畿ブロック血液センター・検査部長  
三輪 泉 日本赤十字社・係長

A. 研究目的

我が国の輸血副反応の安全監視体制(ヘモビジランス)システムは、医薬品医療機器法及び血液新法に基づき、受血者における有害事象は各医療機関から日本赤十字社、または重症例に限っては直接国へ報告することとなっているが、医療機関からの自発報告が中心のため必ずしも輸血副反応の全容が把握されていない。本研究では医療施設及び日本赤十字社の双方から、使用された全ての輸血用血液製剤について製剤の製造情報とベッドサイドでの輸血実施状況を収集し連結させることで供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)の構築を目指している。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ーするために、transfusion chain にそった監視 ( 前方視的監視 ; look-forward ) も必要である ( 図 1 )。

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前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

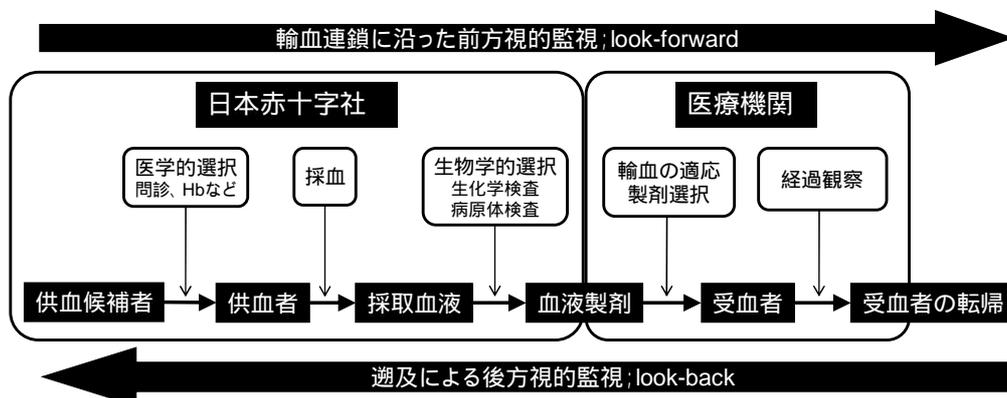
でいるかの実態も明らかにはされていない。輸血を行う医療機関は国内に 1 万施設以上存在し、何らかの標準化が行われない限り、わが国におけるヘモビジランスは十分に機能しないことは容易に想像できる。

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データ収集・解析センターにて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。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 )。

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

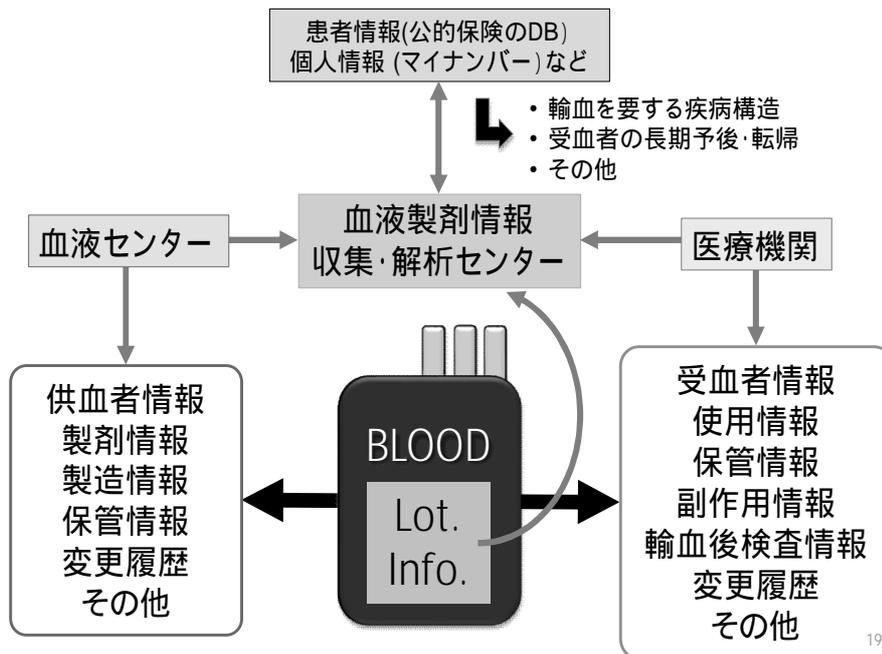
Debeir J. et al. Vox Sang 1999; 77: 77-81

- 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, 2<sup>nd</sup> ed. 2005 を改変

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



平成 30 年度は、受血者のデータ取得のための倫理的な観点からの検討、収集データの精度向上、収集項目の選定とデータ収集の簡便性の向上を課題としてパイロットスタディを実施した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

平成 30 年度のパイロットスタディでは、日本赤十字社と 7 医療施設（愛知医科大学、北里大学病院、県立青森中央病院、東京大学、東京医科大学八王子医療センター、熊本大学、山口大学）より輸血/輸血副反応データを収集した。データの収集にあたり、入力の不正を防ぐ目的で、セルフチェック機能がついた

データ入力及びチェックシートを作成し使用した。紐付けの際に、データ収集・解析センターからの問い合わせ等をできるだけ軽減するとともに、データの精度を上げることを目指した。また、データの継続的な収集を想定し、今年度のパイロットスタディでは平成 29 年 9 月～11 月の 3 ヶ月間に実施された輸血データを収集し、システムの適切性を確認した。国立感染症研究所にて、血液製剤の製造番号をキーとして医療施設データと日本赤十字社データの紐付けを行った。

日本赤十字社と医療施設からの収集データ項目を表 1 に示す。

表 1-(1)日本赤十字社から提供された情報

項番	Field-name
J001	製剤番号
J002	採血日
J003	製造品
J004	血液型
J005	RH型
J006	性別
J007	最終納品日
J008	有効期限年月日

表 1-(2)医療施設から提供された情報

項番	Field-name
H001	施設内連番
H002	製剤番号・ロット番号
H003	製剤の種類
H004	製剤有効期限日
H005	納品日
H006	接続前照合（投与開始）日
H007	性別
H008	年齢
H009	受血者血液型
H010	受血者Rh型
H011	廃棄日
H012	副作用症状の有無
H013	症状項目01：発熱
H014	症状項目02：悪寒・戦慄
H015	症状項目03：発熱・ほてり
H016	症状項目04：かゆみ
H017	症状項目05：発熱・顔面紅潮
H018	症状項目06：発疹・蕁麻疹
H019	症状項目07：呼吸困難
H020	症状項目08：吐気・嘔吐
H021	症状項目09：胸痛・腰痛
H022	症状項目10：頭痛・頭重感
H023	症状項目11：血圧低下
H024	症状項目12：血圧上昇
H025	症状項目13：動悸・頻脈
H026	症状項目14：血管痛
H027	症状項目15：意識障害
H028	症状項目16：赤褐色尿
H029	症状項目17：その他
H030	症状項目17：その他の内容
H031	重症度レベル
H032	輸血関連性

医療施設における輸血副反応症状の判定と診断は、「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(研究代表者高本滋)」で作製された 16 項目の症状別分類と診断項目表に基づいて各医療機関で実施された。

## 2. 統計解析

比較検討はカイ二乗検定にて統計解析し、 $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### (倫理面の配慮)

収集した情報は、研究倫理指針における「匿名化されているもの(どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう加工又は管理されたものに限る)」に当たり、要保護情報には当たらない。

本研究は、研究者らの所属する各研究機関の倫理委員会の承認を得て実施され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)および研究者らが所属する各研究機関で定められた倫理規定等を遵守している。

## C. 研究結果

### 1. 日本赤十字社提供データと医療施設提供データの紐付け

7 医療施設より提供された輸血血液製剤(19,164 バッグ)の 95.4%(18,282 バッグ)が日本赤十字社の提供された血液製剤情報と連結可能であった。

連結ができなかった主な原因としては、データ抽出時に日本赤十字社から出庫した製剤が医療施設にて未使用である等が考えられた。医療施設の誤入力により紐付け時に手動での修正が必要なケースがあった。

## 2. 紐付けされたデータの解析結果

### 1) 解析製剤数と廃棄率・副反応発生割合

解析した輸血血液製剤数は 18,282 バッグ (RBC 9,822, PC4,017, FFP4,443 バッグ)であった。医療施設における廃棄率は 0.67%(RBC 0.71%, PC 0.37%, FFP 0.86%)であった。

副反応発生割合(副反応発生件数/バッグ数)は 1.84%(RBC 0.94%, PC 4.08%, FFP 1.82%)と PC で高値を示した。

### 2) 性別副反応発生割合

ドナー(供血者)とレシピエント(受血者)の性別で解析した副反応発生割合結果を図 3 に示す。医療施設にて性別が未入力であった

81 バッグは解析できなかった。FFP において女性ドナー由来の血液製剤で有意に副反応発生割合が高かった。PC では女性レシピエントにおいて有意に副反応発生割合が高かった。

### 3) レシピエント年齢別副反応発生割合

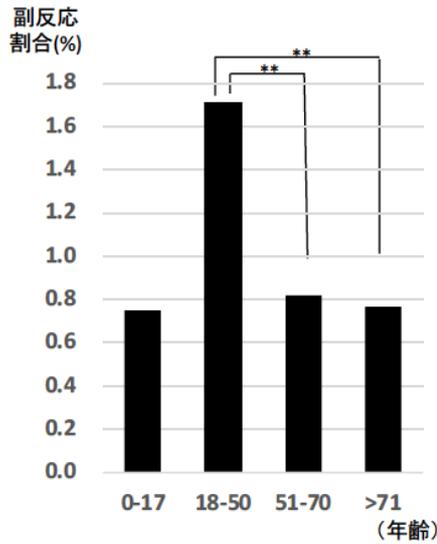
レシピエントの年齢別で副反応発生割合を解析した[図 4(A)-(C)]。年齢は 0-17 歳の青少年期、18-50 歳の壮年期、51-70 歳の中年期、71 歳以上の老年期に区分して解析を実施した。RBC, PC, FFP 全てにおいて、18-50 歳の壮年期における副反応発生割合の頻度がもっとも高値を示し、次いで 51-70 歳の中年期が高い傾向を示した。

図3 性別/製剤別副反応発生割合

血液製剤の種類	輸血血液製剤数(バッグ)		副反応割合(%)	p値
	副反応なし	副反応あり		
RBC				
Male donor	7,125	72	1.00	
Female donor	2,605	20	0.76	p = 0.2775
PC				
Male donor	3,367	133	6.00	
Female donor	486	31	3.80	p = 0.0185
FFP				
Male donor	4,136	69	1.64	
Female donor	226	12	5.04	p < 0.001
RBC				
Male recipient	5,479	52	0.94	
Female recipient	4,195	40	0.94	p = 0.9824
PC				
Male recipient	2,379	81	3.29	
Female recipient	1,467	83	5.35	p = 0.0013
FFP				
Male recipient	2,428	52	2.10	
Female recipient	1,916	29	1.49	p = 0.1357

図4 年齢別/製剤別副反応発生割合

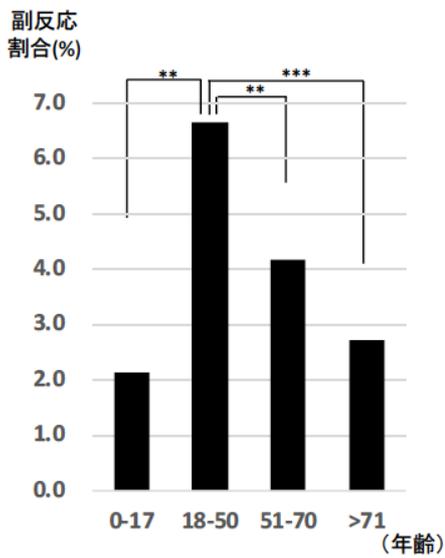
(A) RBC



副反応なし (バッグ数)	532	1,610	3,516	4,016
副反応あり (バッグ数)	4	28	29	31

\*\*: $p<0.01$ .

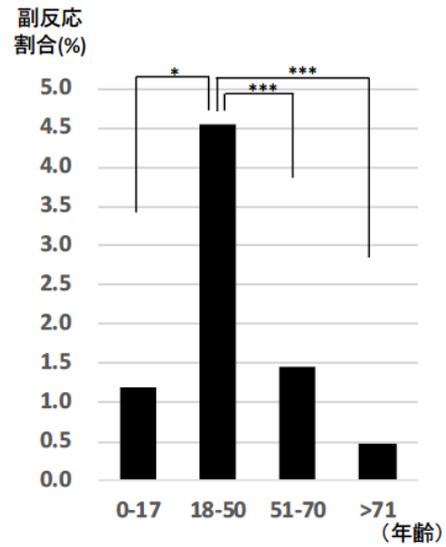
(B) PC



副反応なし (バッグ数)	319	757	1,659	1,111
副反応あり (バッグ数)	7	54	72	31

\*\*: $p<0.01$ , \*\*\*: $p<0.001$ .

(C) FFP



副反応なし (バッグ数)	250	796	1,772	1,526
副反応あり (バッグ数)	3	38	26	7

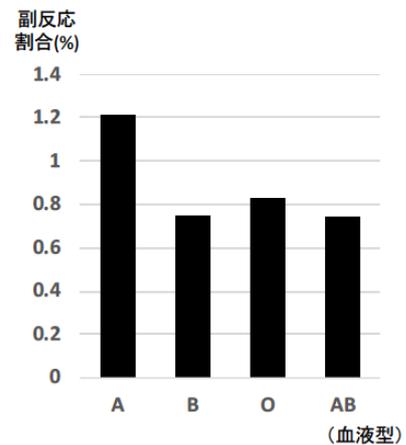
\*: $p<0.05$ , \*\*\*: $p<0.001$ .

4) ドナー血液型別副反応発生割合

ドナーの血液型別で副反応発生割合を解析した[図5 (A)-(C)].

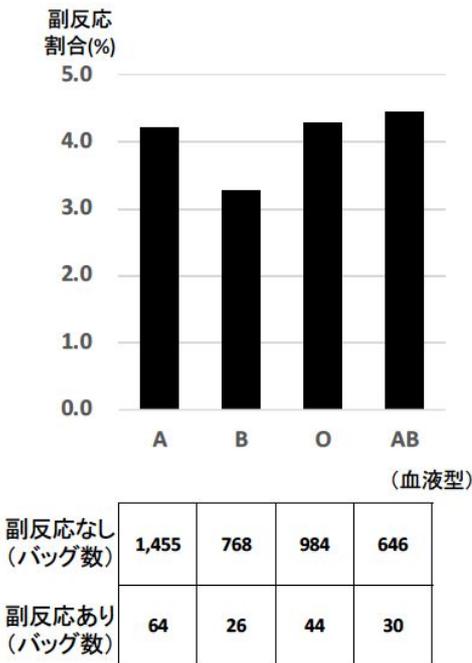
図5 血液型別/製剤別副反応発生割合

(A) RBC

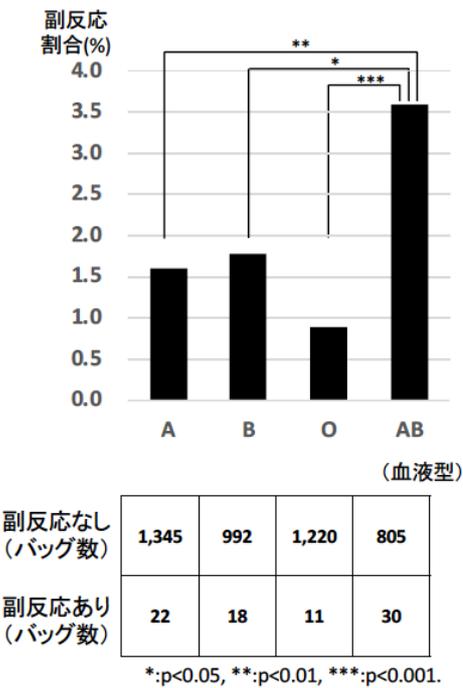


副反応なし (バッグ数)	3,420	2,130	3,112	1,068
副反応あり (バッグ数)	42	16	26	8

(B) PC



(C) FFP



RBC、PC では血液型による副反応発生割合に差異を認めなかったが、FFP では AB 型ドナー由来製剤の副反応発生割合が高値だった。

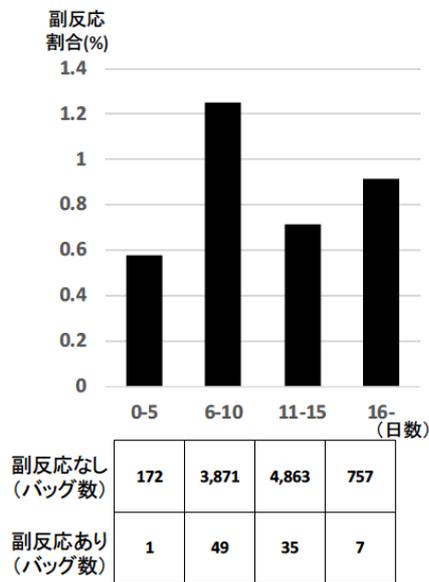
5) 製剤保管期間別副反応発生割合

献血から輸血までの製剤の保管期間別副反応

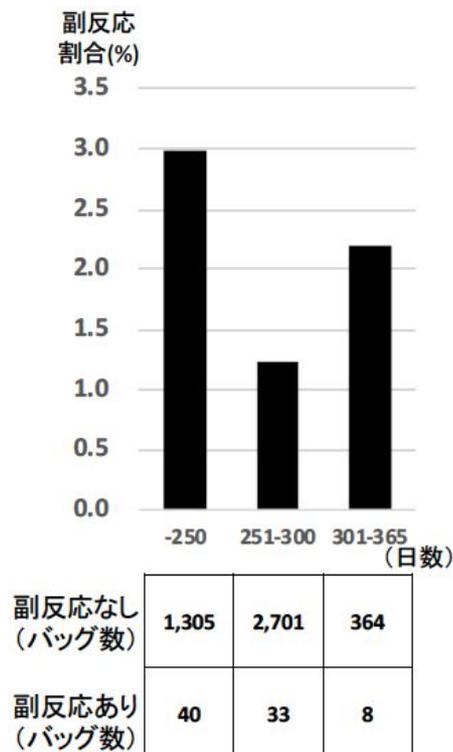
発生割合を解析した[図 6 (A)-(C)]。RBC、FFP には保管期間と副反応発生割合に特に関連を認めなかったが、PC においては保管日数が長くなるにしたがって、副反応発生割合が高くなる傾向が認められた。

図 6 保管期間別/製剤別副反応発生割合

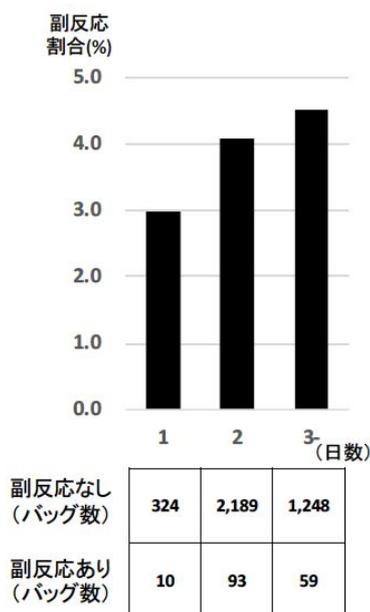
(A) RBC



(B) PC



### (C) FFP



### D. 考察

今回のパイロットスタディでは、日本赤十字社と7医療施設より平成29年9月～11月の3ヶ月間に実施された輸血/輸血副反応データを収集した。これまで実施してきたパイロットスタディの中で最も多くのデータを収集したが、連結できたデータの割合は95.4%と高く、データ抽出時に日本赤十字社から出庫したが医療施設にて未使用である製剤分を除くとほとんどのデータが連結できたと考えられ、提出データ精度の向上が認められた。一方で医療施設においてセルフチェックにて確認・修正できる入力エラーがそのまま提出されたため、紐付けの際に、データ収集・解析センターにおいて手入力による修正が必要な場合が散見された。医療施設でのセルフチェック機能向上のために、シートにさらなる改良を加えセルフチェックの簡易化をはかることとした。

解析した輸血血液製剤数は18,282バッグで医療施設での製剤廃棄率は0.67%、副反応発生割合は1.84%(RBC 0.94%, PC 4.08%, FFP 1.82%)とこれまでのスタディと概ね同様の割

合であった。

今回のスタディでは、ドナーとレシピエントの性別による副反応発生割合の差異を検討することが可能であった。女性ドナー由来のFFPで有意に副反応発生割合が高かった。PC、FFPは女性由来の製剤数(N数)が少ないことが、結果に影響している可能性が考えられる。包装(240ml、480ml)により由来する性別の割合が異なることもあり、今後日本赤十字社からの提供データに、製剤名(製剤の販売名/包装)の情報を加え、より詳細な解析を実施可能とすることとした。製剤名情報追加により、PCおよびRBCにおいて洗浄と未洗浄に分けた解析も実施可能となる。

レシピエントの年齢別では、全ての製剤において、壮年期における副反応発生割合の頻度が最も高値を示し、中年期が次いで高い傾向を示した。今後スタディの規模を拡大することで、年齢と性別を組み合わせた詳細な副反応の発生割合の解析も可能となると考えられた。

FFPの副反応発生割合の血液型による差異は、異型輸血が関与している可能性が示唆された。

PCの副反応発生割合は、前回のスタディ同様に輸血までの保管期間が長いほど高くなる傾向が認められた。日本におけるPCの保管可能日数が4日間と欧米の6日間に比して短いことは副反応発生を抑えることに寄与していると推察されているが、それを支持する結果となった。

これまでの本研究における輸血製剤のトレーサビリティ確保のための検討およびパイロットスタディの解析結果から、構築をすすめてきたトレーサビリティシステムによる情報収集により、現在の日本のヘモビジュランス活動では収集解析が難しい有益な解析が可能であり、収集されるデータの標準化や精度の向上が認め

られ信頼性の高い解析が実施できることが明らかとなった。今後は収集解析する情報の規模拡大を目指し、これまでの研究結果に基づいて「日本における輸血のトレーサビリティ実施のための標準的な情報収集項目」(下記参照)を設定し、日本輸血・細胞治療学会で会告として提出する等、全国規模での活動をすすめていく方針である。

#### 【標準的情報収集項目(案)】

- ・日本赤十字社から提供される情報  
製造番号、採血日、製造品、血液型、Rh型、性別、最終納品日、有効期限年月日、年齢(年代)、販売名(略号)/包装
- ・医療機関から提供される情報  
施設内連番、製造番号・ロット番号、製剤の種類、製剤有効期限日、納品日、接続前照合(投与開始)日、性別、年齢、受血者血液型、受血者Rh型、廃棄日、副作用症状の有無、症状項目(17項目)、診断項目、施設における洗浄の有無、重症度レベル、輸血関連性

#### E. 結論

本研究にて構築をすすめてきたトレーサビリティシステムを用いたパイロットスタディを実施し、日本赤十字社と7医療施設から3ヶ月間の輸血情報を収集し連結後解析した。既存のヘモビジランス活動では難しかった詳細な副反応発生割合の解析が可能となり、本トレーサビリティシステムによる輸血製剤の安全性向上の貢献が期待された。今後はこのシステムを全国の医療施設および日本赤十字社が導入することで、標準的に輸血情報を収集し解析できるように活動を拡大推進していく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Ikebe E, Matsuoka S, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Ohsaka A, Okazaki H, Kitazawa J, Ohtani S, Nakayama T, Momose S, Miwa I, Taira R, Toyota K, Kino S, Kato H, Hamaguchi I.  
Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan—A retrospective multicenter study.  
*Transfus Apher Sci*. In press.
2. Nakayama T, Mizutani K, Hanamura I, Kato H, Takami A, Takeshita K, Watanabe D.  
Livedoidvasculopathy and popliteal artery occlusion in a patient with protein S deficiency.  
*J Dermatol*. 2017;44:198-201.
3. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M.

- A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome.  
*Am J Hematol.* 2017;92:1324-1332.
4. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S.  
Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry.  
*Thromb Haemost.* 2017;117:127-138.
  5. Aoyama N, Nishinari M, Ohtani S, Kanai A, Noda C, Hirata M, Miyamoto A, Watanabe M, Minamino T, Izumi T, Ako J.  
Clinical features and predictors of patients with critical limb ischemia who responded to autologous mononuclear cell transplantation for therapeutic angiogenesis.  
*Heart Vessels.* 2017;32:1099-1108.
  6. Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata K, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fujii T, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M; Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Working Party on Safety Management of Blood Transfusions.  
Recommendations for the electronic pre-transfusion check at the bedside.  
*Blood Transfus.* 2016;14:419-24.
  7. 安村敏, 牧野茂義, 松本雅則, 河野武弘, 紀野修一, 田中朝志, 脇坂明美, 米村雄士, 松下正科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン.  
*日本輸血細胞治療学会誌.*2017;63:641-663.
  8. 藤井康彦, 田中朝志, 小高千加子, 加藤栄史, 米村雄士, 藤島直仁, 佐々木さき子, 奈良崎正, 大澤俊也, 田崎哲典, 吉場史朗, 岩尾憲明, 越知則予, 小林洋子, 橋本誠, 児玉るみ, 川野洋之, 竹ノ内博之, 金光靖, 野間口由利子, 紀野修一, 五十嵐滋, 石井博之, 大谷慎一, 大隈和, 岡崎仁, 北澤淳一, 日野学, 百瀬俊也, 浜口功.  
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.* 2016;62:451-458.
- 2.学会発表
1. S Matsuoka, H Ishizaka, A Tanaka, Y Yonemura, Y Fujii, A Ohsaka, H Okazaki, R Taira, K Toyoda, J Kitazawa, S Ohtani, H Kato, S Kino, I Hamaguchi, Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Task Force on Hospital Information System.  
A Pilot Study of Japanese Hemovigilance to Trace Entire Transfusion Chain.  
2017 AABB Annual Meeting.2017/10/7-10 アメリカ サンディエゴ.
  2. 池辺詠美, 松岡佐保子, 中山享之, 大谷慎一, 北澤淳一, 大坂顯通, 藤井康彦, 米村雄士, 田中朝志, 岡崎仁, 百瀬俊也, 三輪 泉, 平力造, 豊田九朗, 紀野修一, 加藤栄史, 浜口功.  
洗浄血小板製剤の使用および副反応提言

効果に関する検討.

第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会.2018/5 /25 宇都宮.

3. 松岡佐保子,池辺詠美,中山享之,大谷慎一,北澤淳一,大坂顯通,藤井康彦,米村雄士,田中朝志,岡崎仁,百瀬俊也,三輪 泉,平力造,豊田九朗,紀野修一,加藤栄史,浜口功.

輸血医療におけるトレーサビリティ確保に関するパイロットスタディ.

第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会.2018/5 /24 宇都宮.

4. 米村雄士,岡崎仁,池田敏之,牧野茂義,大坂顯通,古川良尚,安村敏,田中朝志,藤井康彦,北澤淳一,松岡佐保子

貯血式自己血輸血による副作用の現状～  
10 施設からの調査報告～

第 31 回日本自己血輸血学会学術総会.  
2018/3/10 大阪.

#### H.知的所有権の出願・取得状況

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

