

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

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 浜口 功

平成28（2016）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

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.....	P.1
浜口功、加藤栄史、田中朝志、米村雄士、藤井康彦、岡崎仁、日野学、豊田九朗、五十嵐滋、平力造、百瀬俊也、北澤淳一、奥山美樹、大隈和、石井博之、大谷慎一、大坂顯通、中山享之、松岡佐保子、小高千加子	

### II. 分担研究報告

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.....	P.11
浜口功、紀野修一、大谷慎一、石坂秀門、日野学、豊田九朗、五十嵐滋、平力造、石井博之、大坂顯通、藤井康彦、加藤栄史、北澤淳一、大隈和、松岡佐保子	

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... P.27

### IV. 研究成果の刊行物・印刷..... P.31

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器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

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（加藤チーム）

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27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を検討した。海外における輸血監視システムの評価と日本の位置づけにおいては、アジア諸国の輸血監視体制の整備に、日本としても連携を取り協力していく体制を築いていくことが重要であることが明確となった。既存オンライン報告システムの拡充においてはアンダーレポートの問題が存在し、看護師、医師等の臨床現場に従事する医療者の教育が重要である事が認められた。病院規模に適した副作用報告体制の構築においては、「輸血の手引き」が医療の現場で活用されていないことが判明したので、診療所・小規模病院向けに輸血勉強会を開催した。現在の症状項目・診断項目表の修正と輸血関連性・重症度の基準作成については、ISBT Working Party on Haemovigilance の標準定義案を参考にして、輸血関連性と重症度の基準の素案を作成した。インシデントの捕捉については、電子化の導入や自動化の導入でかなり減少している実態が明らかとなった。教育プログラム作成では看護師に特化したプログラムを作製した。、診療科別の輸血副作用発生状況では、FFP及びPCの副作用発生頻度の高い診療科が存在することが明らかとなった。ヘモビジランス普及の啓発活動では看護師教育用のスライドをさらに拡充した。学会および日本赤十字社との協力体制の強化については、日本赤十字社ヘモビジランス会議において情報の共有と課題への検討を行った。それぞれの課題において、十分な検討と対応が執られた。

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	大谷慎一	北里大学医学部・輸血学・講師
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	大坂顯通	順天堂大学医学部・輸血・幹細胞制御学・教授
藤井康彦	山口大学医学部附属病院・輸血部・准教授(副部長)	松岡佐保子	国立感染症研究所・血液・安全性研究部・室長
岡崎 仁	東京大学・輸血部・教授		
日野 学	日本赤十字社・血液事業本部・副本部長	研究協力者	
五十嵐滋	日本赤十字社血液事業本部・安全管理課長	中山享之	愛知医科大学 輸血部・准教授
豊田九朗	日本赤十字社・血液事業本部・副本部長	小高千加子	国立感染症研究所・主任研究官
平 力造	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	A. 研究目的	
北澤淳一	福島県医大 輸血・移植免疫学(青森県立中央病院)・研究員		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、成果を上げてきた。一方、われわれ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
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		
石井博之	一般社団法人日本血液製剤機構・理事・信		

構築してきた。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。また、未知の有害事象や新興感染症への対応と安全性向上のため、新たな輸血を介した感染症のリスクに関する情報収集の方法や診断法開発を行う。さらに、血液製剤の製造から臨床使用にいたるすべての過程をチェックできる体制(トレーサビリティ)の構築を新たに進め、すべての安全性に関する情報の一元化をめざす。

## B. 研究方法

現行のヘモビジランス活動において、改善すべき課題を挙げ、解決に向けた検討を行う。海外のヘモビジランス活動を調査するとともに、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を図る。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等既存のシステムの改良・改善に加え、必要な活動のさらなる拡充を図る。

### (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

### 海外における輸血監視システムの評価と日本の位置づけ(岡崎、百瀬)

ヘモビジランス(血液監視体制)の構築は、近年欧米を中心に叫ばれている患者中心の輸血医療(Patient Blood Management)を達成するために不可欠のものである。アジアの国々でも輸血監視体制を築いていくことが必要と思われるが、今回インドネシアでの国際輸血学会に参加し、いまだアジア

諸国においては感染症の問題、輸血用血液不足の問題、検査のシステム構築の問題など、インフラ整備に時間と予算が必要で輸血監視体制まで手が及ばない国が多いことがうかがわれた。今後これらの国々においても輸血監視体制の整備を進めるために、日本としても連携を取り協力していく体制を築いていくことが重要である。

### 既存オンライン報告システムの拡充(加藤、田中、米村、藤井、北澤、奥山)

本年度は昨年度と同様に、既存オンライン報告システムの信用性を向上させるため、各施設間における輸血副作用の発生率の差ならびに副作用発生率の推移を検討した。その結果、施設間で発生率の差は認められ、特に、オンライン報告システムのスタート時から参加した施設と後に参加した施設との差が顕著であった。原因の一つとして、アンダーレポートが考えられ、看護師、医師等の臨床現場に従事する医療者の教育が重要である事が認められた。

### 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)

青森県合同輸血療法委員会で診療所・小規模病院向けに「輸血の手引き」を作成・配布していたが、調査の結果、活用されていないことが分かった。そこで、診療所・小規模病院向けに輸血勉強会を開催した。5施設(病院13名、診療所2名)に対し、上述「輸血の手引き」、輸血副作用のチェック方法、情報収集方法を配布説明し、学会認定・臨床輸血看護師から輸血の基礎知識の講義を実施し、実際に輸血の手技・必要物品などについて、実技講習を実施した。平成28年3月5日にも同様の勉強会を開催する(5施設14名(病院5名、診療所9名)参加)。

### 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(奥山、藤井、岡崎、北澤、百瀬、五十嵐)

現在、使用されている日本輸血・細胞治療学会にて承認された輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表を用いることで、輸血副作用を診断には有用であると考えられるが、副作用と診断した場合の輸血との関連性を判断する基準および重症度の基準は策定されていないのが現状である。そこで、ISBT(International Society of Blood Transfusion) Working Party on Haemovigilance の標準定義案を参考にして、輸血関連性と重症度の基準の素案を作成した。(表1, 表2)

### インシデントの捕捉(米村、北澤、岡崎)

日本の過誤輸血調査は、1995年からスタートし20年程度である。最近の過誤輸血は年間15件程度で、インシデント症例は300件程度である。このように患者検体の取り違いインシデントは多いが、実際には

途中で気づかれて過誤輸血まで至る症例は少ない。最近では電子化により、バーコード認証を採用している病院も多く、人間の目と機器による確認を輸血手順に取り入れている。また血液型確認ミスまたは血液型判定ミスは、コンピューターオーダリングシステムの導入及び自動血液型判定装置の導入でかなり減少してきた。

#### 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）

医療現場で実際に輸血副作用の把握や安全な輸血医療を実践する担い手は看護師である。しかしながら、これまでの教育プログラムは医師や臨床検査技師などが主な対象であり、看護師に特化したプログラムではなかった。当然、これまでのプログラムでも看護師に対する教育が施行する事が可能であるが、看護師に特化したプログラムの方がより効率的と考えられる。平成27年度は、看護師に対する教育効率を考慮して、輸血副作用を含めた簡易なe-learningが有効と考え、日本輸血・細胞治療学会の認定輸血看護師制度委員会等で問題作成等を実施している。E-learningが完成し、施行されることにより、将来、医療施設の規模に関わらず、ヘモビリランスの認識が全国の医療施設に浸透すると考えられる。

#### 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）

診療科別に輸血中～後に発生した徴候・症状を17項目の「輸血副作用の症状項目」に従いデータ収集を行った。17大学病院の2009年1月から4年間の輸血副作用の総件数は8,851件であった。バッグ当りの副作用発生率（全診療科）は赤血球製剤(RBC)や新鮮凍結血漿(FFP)では0.59%、0.79%と1%未満であったのに対し、血小板製剤(PC)は3.16%と高頻度であった。RBCでは診療科別の副作用頻度に差を認めないが、FFPでは「血液透析を対象とする腎臓内科、腎センター」が4.12%、PCでは「血液内科」3.84%、「小児科」4.79%と高い発生率であった。輸血中～後に発生した徴候・症状を簡便な報告方法により収集することにより、これまで明確でなかった輸血副作用のリスクを明らかにすることができた。

#### ヘモビリランス普及の啓発活動（田中、米村、岡崎、浜口、百瀬、五十嵐）

本年度は昨年作成した看護師教育用のスライドをさらに拡充し、輸血実施時の注意点、輸血副作用の種類と観察ポイント、鑑別診断などの解説を加えた（資料1）。特に症状の発現経過と副作用別の対処法についてわかりやすく説明すると共に代表的な副作用の病態や典型的な画像所見も提示した。今後はこのスライドを活用してヘモビリランス普及へ役立て

ることが期待される。

#### 学会および日本赤十字社との協力体制の強化（浜口、百瀬）

現在、日本輸血・細胞治療学会で行っているヘモビリランス活動と日本赤十字社で行っているヘモビリランス活動の情報交換等のさらなる協力支援体制を確立する。平成27年には日本赤十字社との協力体制構築の一環として、毎年開催されている日本赤十字社ヘモビリ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、専門的な立場から貴重なアドバイスをを行った。

#### D. 考察

輸血副作用報告システムの問題点や課題を明確にし対応することにより、ヘモビリ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できた。このことにより、血液製剤の安全性向上のみならず、献血者のモチベーションアップ、血液製剤の需給バランス維持に貢献できると考えられる。また、システムの改善により、輸血に関連した新たな安全技術やリスクに迅速かつ柔軟に対応することが可能となった。

#### 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った。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mishima Y, Tsuno NH, Matsushashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, Watanabe-Okochi N, Nagura Y, Sone S, Kurokawa M, Okazaki H. Effects of Universal vs Bedside Leukoreductions on the Alloimmunization to Platelets and the Platelet Transfusion Refractoriness. **Transfus Apher Sci** 52:112-21, 2015
- 2) Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, Matsushashi M, Okazaki H, Nakamura M, Tokunaga K. Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances TNFSF15 expression by binding NF-1. **Human Genetics** 134:737-47, 2015
- 3) 岡崎 仁: TRALI と TACO の鑑別診断と予防対策 **医学のあゆみ** 253:654-658, 2015
- 4) 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害 **呼吸器内科** 28:155-160, 2015
- 5) 玉井佳子、田中一人、北澤淳一、ほか. 医師に対する卒後輸血教育方策：弘前大学医学部附属

- 病院と青森県合同輸血療法委員会の活動．日本輸血細胞治療学会誌、62(1): 41-46、2016.
- 6) 菅野仁、牧野茂義、北澤淳一、田中朝志、紀野修一、高橋孝喜、半田誠、室井一男．2014年度日本における輸血管理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、61(6): 529-538、2015.
  - 7) 北澤淳一．ヘモビジランス．In: 藤井康彦、下平滋隆、松崎浩史、北澤淳一、五十嵐滋、富山佳昭、梶原道子、東谷孝徳．ポケット版わかりやすいベッドサイドの輸血ガイド．東京、杏林舎、2015、p31-32．
  - 8) 北澤淳一、安田広康．胎児・新生児溶血性疾患．In: 藤井康彦、下平滋隆、松崎浩史、北澤淳一、五十嵐滋、富山佳昭、梶原道子、東谷孝徳．ポケット版わかりやすいベッドサイドの輸血ガイド．東京、杏林舎、2015、p127-130.
  - 9) Y Nakamura, M Murata, Y Takagi, T Kozuka, Y Nakata, R Hasebe, A Takagi, J Kitazawa, M Shima, T Kojima. SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B. *Int J Hematol*, 102(1):134-139, 2015
  - 10) 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、山口一成、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．
  - 11) 北澤淳一、立花直樹、玉井佳子、岡本道孝、柴崎至、田中一人、兎内謙始、坂本忍、本田昌樹、境峰子、西塚和美、塗谷智子、阿部泰文、村上知教、手代森光仁、田中宣子、輸血に携わる医療職のスキルアップによる適正輸血医療の推進、厚生労働省「血液製剤使用適正化方策調査研究事業」平成26年度報告書、2015.
  - 12) 田中一人、北澤淳一、玉井佳子、岡本道孝、兎内謙始、村上知教、阿部泰文、柴崎至、立花直樹．青森県合同輸血療法委員会の活動と役割：輸血に携わる医療職のスキルアップのための戦略．日本輸血細胞治療学会誌、2015；61(1): 14-18．
  - 13) Momose S: Haemovigilance system of Japanese Red Cross Blood Services, Education Symposium on Blood Transfusion Service in Myanmar, Yangon, Jan. 14, 2016.
  - 14) Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Takamoto S. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sang* 2015; 108: 243-250.
  - 15) Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Takamoto S. Repeated exposure rather than the total volume of transfusion components may influence the incidence of allergic transfusion reactions. *Transfusion* 2015; 55(11): 2576-81.
  - 16) 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
  - 17) Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata K, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fuji F, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M, on behalf of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Working Party on Safety Management of Blood Transfusions. Recommendations for the electric pre-transfusion check at the bedside. *Blood Transfus DOI* 10.2450/2016.0184-15
- ## 2. 学会発表
- 1) Maeda T, Kanaumi Y, Kawamura S, Seguchi S, Kodama M, Kawai T, Hamasaki T, Okazaki H, Miyata S: Impact of platelet activation detected by the washed platelet activation assay on thrombotic outcomes in patients clinically suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. **ISTH 2015 Congress**, Toronto, 2015 June 20-25 AS107
  - 2) Mishima Y, Ikeda T, Watanabe-Okachi N, Sato T, Masamoto Y, Maki H, Takayanagi S, Sone S, Aida S, Kawabata M, Nagura Y, Sawada R, Matsuhashi M, Iino J, Miyashita E, Tsuno NH, Okazaki H: Mutations that Affect Alternative Splicing of Exons 7, 8, and 9 in the RhD Gene Cause Del Phenotypes in the Japanese Population. **AABB annual meeting 2015**, Anaheim, CA, USA 2015 Oct 24-27 S30-020C
  - 3) Iino J, Matsuhashi M, Kawabata M, Sone S, Masamoto Y, Nitta D, Imamura T, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kinugawa K, Ono M, Okazaki H. Evaluation of HLA antibody detection rates in patients with heart transplantations. **The 26th Regional Congress of the ISBT**, Bali, Indonesia Nov 14 - 16, 2015
  - 4) 佐藤智彦、牧宏彰、津野寛和、池田敏之、岡崎仁：超音波装置を用いた自己血貯血における循環血液量変化の解析 **第28回日本自己血輸血学会学術総会** 東京 2015年3月6-7日
  - 5) 池田敏之、川端みちる、片山真登香、高柳俊作、牧宏彰、佐藤智彦、津野寛和、岡崎仁：人工股関節全置換術時における出血リスク要因の検討とオーダーメイド型貯血量予測システム HAPADOS の構築～自己血輸血における PBM 実現のための一環として～ **第28回日本自己血輸血学会学術総会** 東京 2015年3月6-7日
  - 6) 片山真登香、佐藤智彦、牧宏彰、高柳俊作、津野寛和、池田敏之、岡崎仁：アンケート紙法に

- よる自己血貯血後の身体状況の調査とそのリスク因子の検討～ゼロリスクの貯血をめざして(第1回予備調査報告)～ **第28回日本自己血輸血学会学術総会** 東京 2015年3月6-7日
- 7) 牧 宏彰、佐藤智彦、津野寛和、池田敏之、岡崎 仁：自家末梢血造血幹細胞採取時の最適化およびアフエレーシス機器の検討 **第28回日本自己血輸血学会学術総会** 東京 2015年3月6-7日
- 8) 岡崎 仁：シンポジウム2 TRALI/TACO 概説 **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 9) 田崎 哲典、岡崎 仁、稲田 英一、桑野 和善、荒屋 潤、塩野 則次、藤井 康彦、浜口 功、星 順隆、飯島 毅彦、名取 一彦、相羽 恵介、矢野 真吾、佐竹 正博、中島 文明、梶本 昌子、長谷川 智子：シンポジウム2 TRALI/TACO の診断基準とアルゴリズム **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 10) 岡崎 仁：シンポジウム10 自動機器による自己フィブリン糊調整システムの導入と今後の展望(追加発言) **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 11) 岡崎 仁：ワークショップ2 ISBT 血小板顆粒球ワークショップでの活動報告 **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 12) 北澤淳一、加藤栄史、岡田義昭、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、岡崎 仁、百瀬俊也、佐川公矯、岩尾憲明、松下明夫、野村久子、高本 滋、山口一成、浜口 功：「輸血製剤副作用情報収集システム」における輸血副反応の現状 **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 13) 名倉 豊、津野寛和、中村 悠、岡崎 仁：中空系膜を用いた洗浄血小板作製法の確立をめざした検討 **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 14) 三島由祐子、池田敏之、大河内直子、佐藤智彦、牧宏彰、高柳俊作、曾根伸治、會田砂良、川端みちる、名倉豊、澤田良子、松橋美佳、伊井野潤子、宮下恵美子、津野寛和、岡崎 仁：RhD 変異アリルの遺伝子解析とエクソン7 のスキップを引き起こす新規Del アリルの同定 **第63回日本輸血・細胞治療学会** 東京 2015年5月28-30日
- 15) 岡崎 仁：呼吸器症状を呈する輸血副作用 **2015北海道赤十字輸血シンポジウム** 札幌 2015年7月24日
- 16) 岡崎 仁：呼吸困難を呈する重篤輸血副反応 - TRALI と TACO の鑑別診断と予防対策 - **平成27年度中四国ブロック赤十字血液シンポジウム** 高松 2015年8月1日
- 17) 澤田良子、曾根 伸治、三島由祐子、岡崎 仁：緊急輸血の使用状況と適正使用のための改善策の検討 **第62回日本臨床検査医学会学術集会** 岐阜 2015年11月19-22日
- 18) KITAZAWA, J; ODAKA, C; HAMAGUCHI, I; the Hemovigilance Research Group. Hemovigilance in Japan: 2nd interim report. AABB Annual Meeting 2014; 2014 10; Philadelphia, USA. Transfusion. 54(Suppl.):143A.
- 19) WATANABE, H; TAKESHITA, A; ADACHI, M; YAMADA, C; YURUGI, K; TOMODA, Y; UCHIKAWA, M; KINO, S; OKUDA, M; OH TOMO, N; KITAZAWA, J; EGASHIRA, S; MARUYAMA, M; FUKUYOSHI, Y; NAGAMINE, K; KASAI, D; YOSHIMORI, M; ISEKI, K; YOSHIURA, Y; KAGAWA, H; ITO, M; KAMIMURA, M; OKUYAMA, Y; HARAGUCHI, Y; SASAKI, S; BUSEKI, Y; YAMAMOTO, Y; OGO, H; KODAMA, R; NSHIDA, S; UEMURA, T; KATO, T; NAKAGIRI, I; TAKIKAWA, Y; NOTOYA, T; OTSU, M; TOMIYAMA, H; MURAOKA, T; TAKENOUCHE, H; OCHI, N; SASADA, Y; NAGAI, K; NAKAMICHI, S; MATSUURA, H; TANAKA, K; HASHIMOTO, M; HIRAOKA, A; WATANABE, R; YAMADA, N; MATSUNAMI, M; KISHINO, K; NAKASHIOYA, C; OHKI, K; SONE, S; ISHIKAWA, S; OHTO, H\*; Collaborative study on irregular erythrocyte alloimmunity in Japan: Recent results from Japanese study group of antigen diversity in asian populations (allo-adp) study group. The 33rd International Congress of the International Society of Blood Transfusion; 2014 06 03; Seoul, Korea. Vox Sanguinis. 107(Supplement 1):171A
- 20) 北澤淳一「合同輸血療法委員会のこれからの展開」、小規模医療機関に対する合同輸血療法委員会の役割、**第63回日本輸血・細胞治療学会総会**、東京、2015
- 21) 加藤栄史 洗浄血小板の適応 **第63回日本輸血・細胞治療学会総会** 2015. 5.
- 22) 加藤栄史 「輸血製剤副作用情報収集システム」における輸血副反応の現状 **第63回日本輸血・細胞治療学会総会** 2015. 5.
- 23) 加藤栄史 愛知医科大学病院における血漿分画製剤一元管理開始について **第63回日本輸血・細胞治療学会総会** 2015. 5.
- 24) 加藤栄史 新病院におけるアルブミン製剤の使用状況 **第63回日本輸血・細胞治療学会総会** 2015. 5.
- 25) 藤井康彦：ABO 不適合輸血、編者 藤井康彦、他、ベッドサイドの輸血ガイド、輸血・細胞治療学会、東京、2015、41-48.
- 28) 藤井康彦：TAD、編者 藤井康彦、他、ベッドサイドの輸血ガイド、輸血・細胞治療学会、東京、2015、65-66.
- 29) 藤井康彦：発熱性非溶血性輸血副作用、編者 藤井康彦、他、ベッドサイドの輸血ガイド、輸血・細胞治療学会、東京、2015、71-72.

- 30) 藤井康彦：輸血後鉄過剰症，編者 藤井康彦，他，  
ベッドサイドの輸血ガイド，輸血・細胞治療学会，  
東京，2015，79-82.

#### 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

表 1 .

関連性

確実	血液製剤によるという確証がある場合
可能性は高い	血液製剤によることが明らかに支持される場合
可能性がある	血液製剤によるものかほかの原因によるものが不確定の場合
可能性は低い	ほかの原因によることが明らかに支持される場合
除外	ほかの原因によるという確証がある場合

表 2 .

重症度

グレード 1 (非重篤)	身体機能の永久的損傷や障害には至らない
グレード 2 (重篤)	治療のために入院 ( の延長 ) を要した and/or 身体機能の永久的損傷や障害を排除するために治療を 要した
グレード 3 (生命の危機)	死に至らぬために大きな治療 ( 昇圧剤、気管内挿管、ICU 入室 ) を要した
グレード 4 (死亡)	副作用による死亡

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

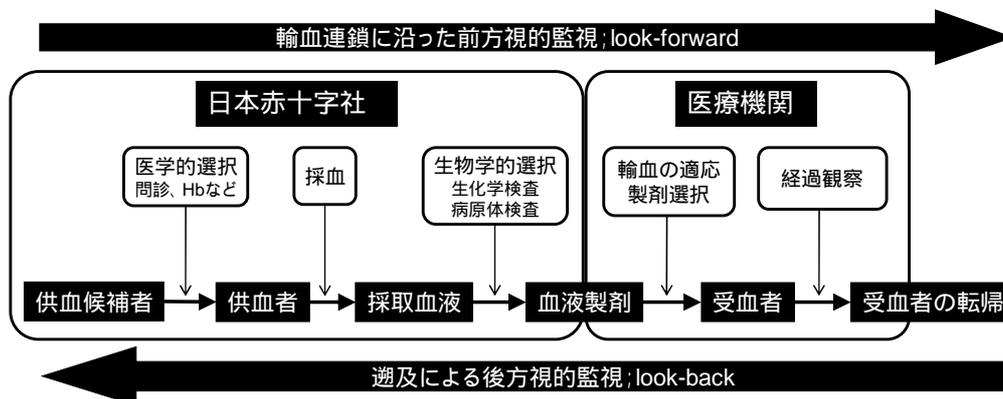
血液製剤はヒトの血液を原料としており、その使用によって、感染症の伝播、免疫反応などの有害事象が発生することが知られている。国・地方公共団体、日本赤十字社や医薬品製造者、医療機関などは、それぞれの立場で有害事象の発生を抑える努力をしてきたが、その発生をゼロにすることは不可能である。

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)

## 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

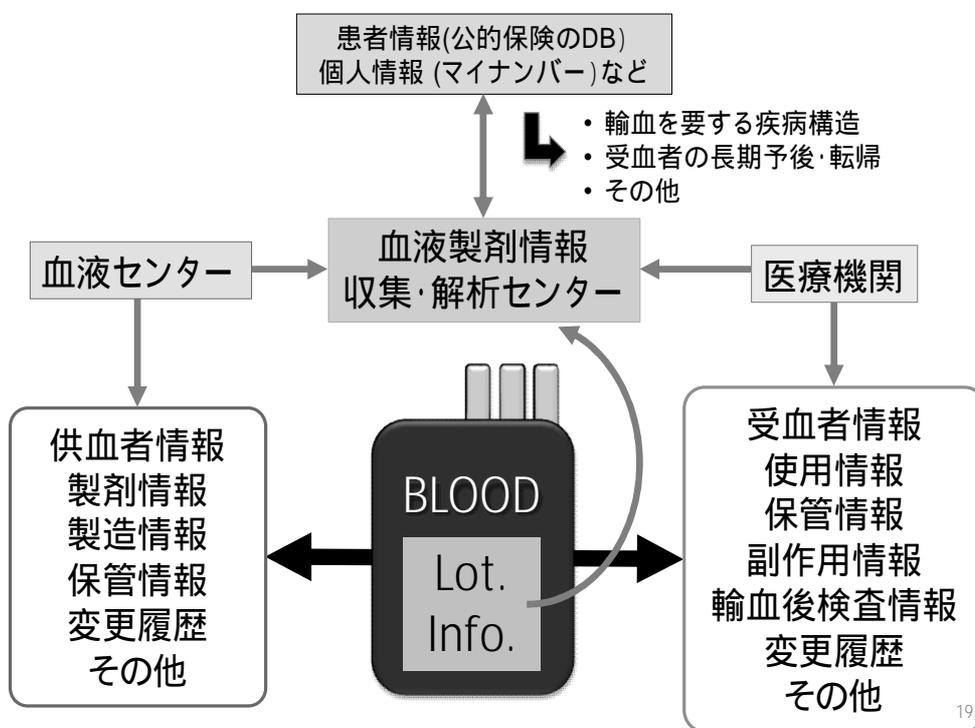
ム)を構築することが解決策となる(図1)。通常トレーサビリティは、製品に何らかの不都合が発生したときに、その時点から遡って製品の情報を調査できることを意味しているが(遡及による後方視的監視; look-back) 血液製剤のトレーサビリティには、新規製剤の開発や新規承認製剤の有害事象をモニタするために、transfusion chainにそった監視(前方視的監視; look-forward)も必要である(図1)。

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せす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、東海大学医部付属病院、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）

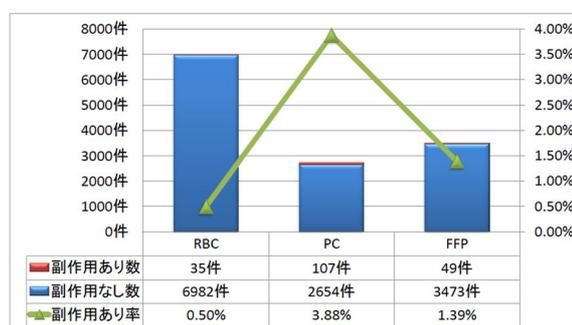
### 紐付けされたデータの解析

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

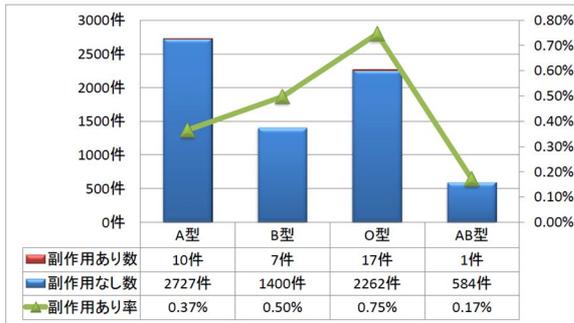
RBC、PC、FFP の有害事象発生率は、それぞれ 0.5%、3.88%、1.39%であった。



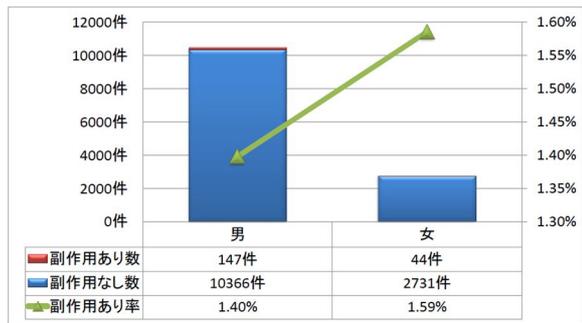
### 3) 血液型と副作用発生件数と頻度

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



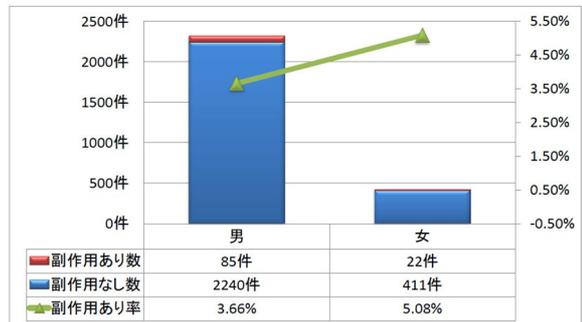
a. 赤血球製剤



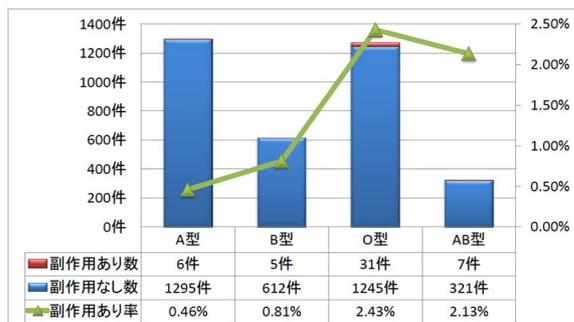
b. 血小板製剤



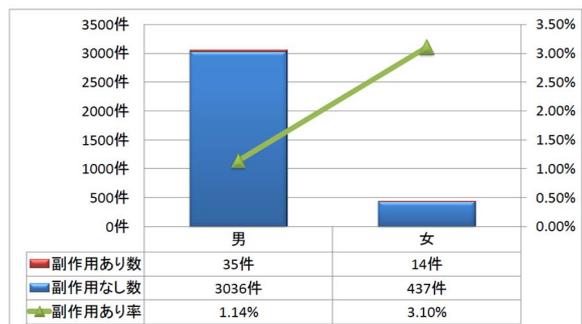
b. 血小板製剤



c. 血漿製剤



c. 血漿製剤



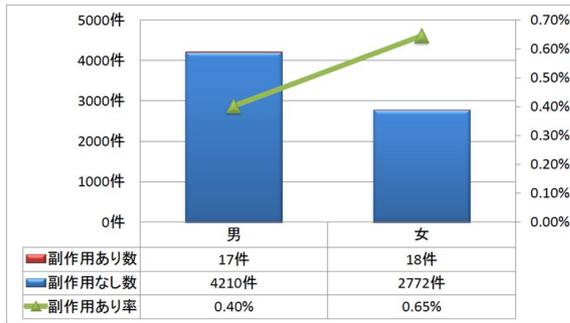
4) 献血者性別と副作用発生件数・頻度

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

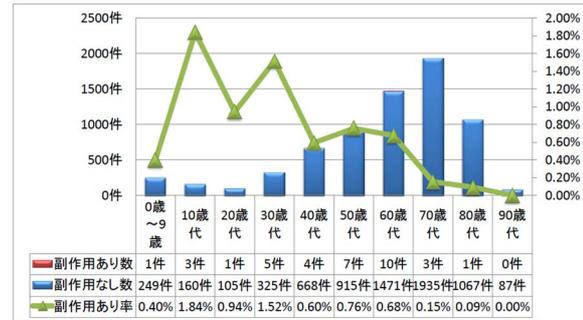
患者性別(病院側データ)別と副作用発生頻度は、男性患者では1.29%(103/8,001)、女性患者で3.46%(35/1,011)であった。製剤別・患者性別の副作用発生件数・頻度を以下に示す。

a. 赤血球製剤

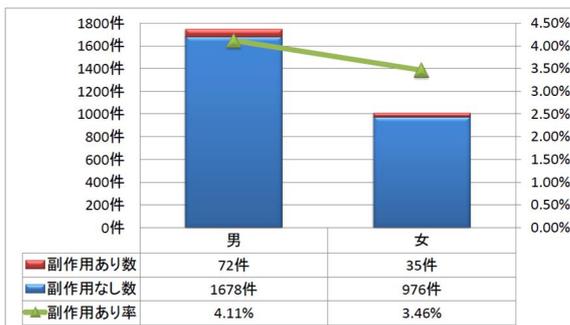


作用発生件数・頻度以下に示す。

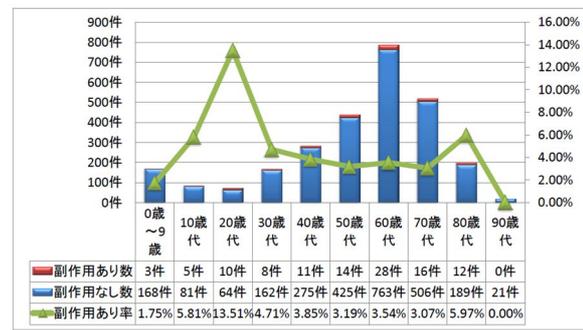
a. 赤血球製剤



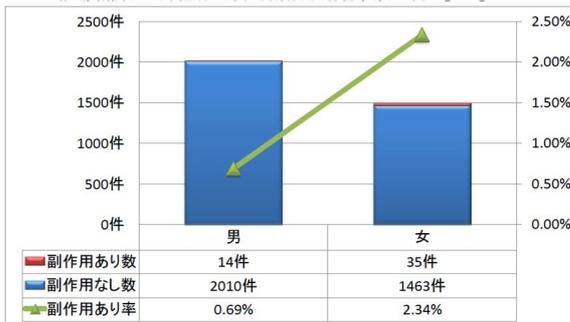
b. 血小板製剤



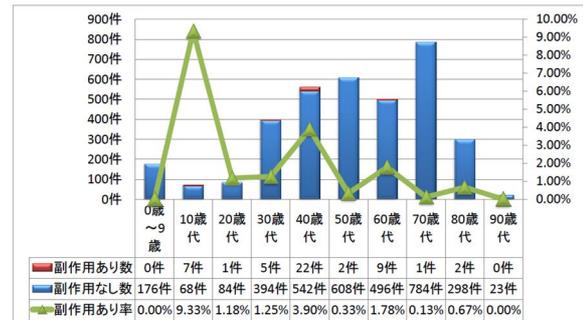
b. 血小板製剤



c. 血漿製剤



c. 血漿製剤



6) 年齢と副作用発生率

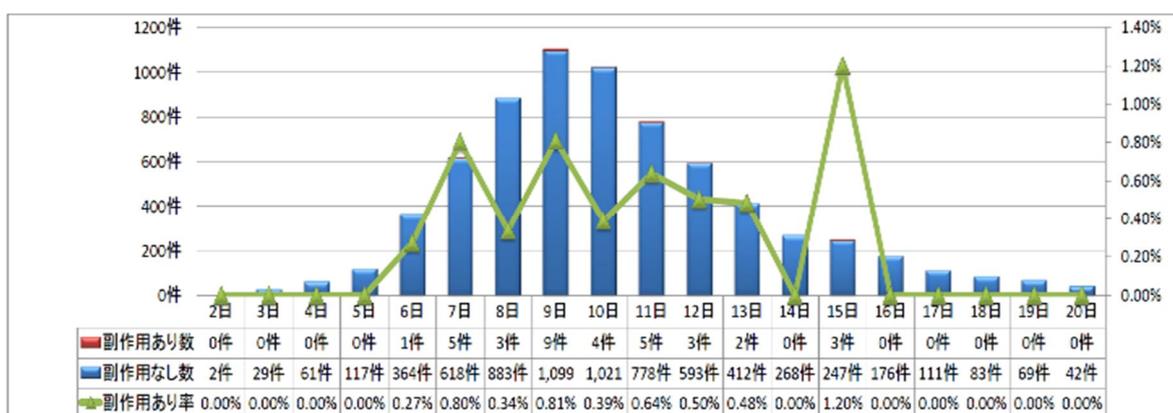
患者年齢階級(病院側データ)別の副作用発生率は、0~9歳で0.67%(4/597)、10歳代で4.63%(15/324)、20歳代で4.53%(12/265)、30歳代で2.00%(18/899)、40歳代で2.43%(37/1,522)、50歳代で1.71%(23/1,961)、60歳代で1.69%(47/2,777)、70歳代で0.62%(20/3,245)、80歳代で0.96%(15/1,569)、90歳代で0%であった。製剤別・患者性別の副

7) 採血日から輸血日までの期間と有害事象発生率

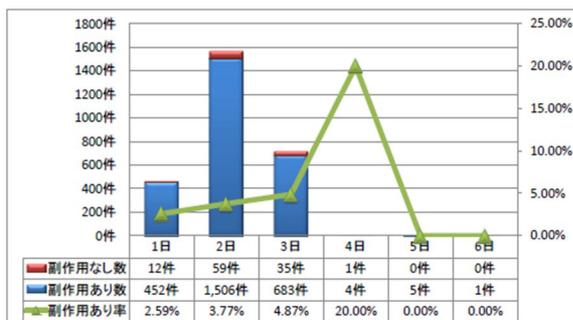
輸血用血液の採血日から使用までの期間と有害事象発生率を検討した。赤血球製剤は、採血後使用までの期間が10日前後で使用される割合が高く、採血後の期間と有害事象発生率には明かな関係は見られなかった。血小板製剤で

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思われる。

## 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiya Y, Shimodaira S, Takamoto S.	A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history.	Vox Sang	108	243-250	2015
Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiya Y, Shimodaira S, Takamoto S.	Repeated exposure rather than the total volume of transfusion components may influence the incidence of allergic transfusion reactions.	Transfusion	55	2576-81	2015
Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata K, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fuji F, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M, on behalf of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Working Party on Safety Management of Blood Transfusions.	Recommendations for the electric pre-transfusion check at the bedside.	Blood Transfus	DOI 10.2450/2016.0184-15		2016

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、 山口一成、 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	561-566	2015
---	--------------------------------------	-----------------	----	---------	------