

令和3年度厚生労働省研究費補助金 移植医療基盤整備研究事業
分担研究報告書

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究

分担研究課題「臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策」に関する研究

研究分担者：加藤栄史（愛知医科大学 輸血部・細胞治療センター）

宮村耕一（総合犬山中央病院 血液内科）

研究協力者：池田和彦（福島県立医科大学 輸血・移植免疫講座）

荒 隆英（北海道大学病院 血液内科）

西田徹也（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

後藤辰徳（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

研究要旨

臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。移植施設において、臍帯血管理ならびに臍帯血移植直後の合併症について現状を把握することを目的としてアンケート調査を行った。

造血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。

アンケート調査の回収率は62.7%と高率であった。臍帯血管理に関しては、80%以上の施設が輸血部門で保管し、電子媒体での管理は約60%の施設で実施されていた。合併症・副反応の把握は血圧、脈拍などバイタルサインを中心とした項目が全症例に観察され、電子カルテに記録、保管されていた。また、全国的な合併症・副反応報告システムの構築に関しは、約80%の施設が必要との回答であった。報告症例としては、中等症以上との回答が約60%であった。

臍帯血輸注に関連する合併症・副反応は、移植診療に影響を与える可能性があり、医療機関で把握する項目の統一化ないし全国的な報告システムの内容など具体的な方法を検討する必要がある。

A. 研究目的

国内の臍帯血移植は2020年現在その累積件数は19,720件と一国としては世界最多の件数であり、また2020年は1,497件と非血縁者間骨髄移植や末梢血幹細胞移植の件数を凌駕している¹⁾。この様に、臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生し

ている。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。さらに、これらの合併症を把握するシステムが移植施設内に構築されているかも不明である。今後、安全な臍帯血移植を実施する上で、臍帯血輸注中ないし直後の合併症に対する対策が必要であり、対策には合併症の実態を把握する必要がある。本年度は、移植施設において、臍帯血管理ならびに臍帯血移植直後の合併症について

現状を把握することを目的としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

造血細胞移植を積極的かつ実績がある施設を認証している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1を取得した126診療科を対象とし、施設内での臍帯血管理および臍帯血輸注時の合併症・副反応についてのモニタリングシステムなどに関して調査を行なった。調査票は本研究班で作成した調査票を用いた(表1)。調査内容は臍帯血管理、臍帯血輸注時の観察、臍帯血輸注時に発生した合併症の把握・対応、全国的な臍帯血移植に伴う合併症報告システム構築などである。

C. 研究結果

我が国において、造血細胞移植を積極的に実施し、診療体制が最も充実している日本造血・免疫細胞療法学会認定施設カテゴリ1の126診療科を対象にアンケート調査を実施した結果、79診療科(62.7%)から回答を得た。

1. 臍帯血管理について(図1、図2)

臍帯血管理については、臍帯血を輸血部門に保管している施設が80%以上であり、電子カルテなど電子媒体での管理を実施している施設が約60%であった。また、電子媒体で管理している施設で臍帯血を輸注する際、認証システムを活用しているのは約80%であり、認証は認証者、患者、臍帯血の3点認証が用いられていた。

2. 臍帯血輸注時の観察について(図3、図4)

臍帯血輸注開始前に患者の状態は把握するため、体温、血圧、脈拍などのバイタルサインの確認が行われていた。輸注中および輸注後の患者観察に輸血副反応項目を活用している施設が半数に認められた。一方、独自項目を活用においても体温、血圧、脈拍などのバイタルサインが中心的に使用されていた。また、輸注時の観察記録は殆どが電子カルテに記録、保管されていた。

合併症については、殆ど施設で発生症例全例を把握し、記録、保管されていた。ただし、外部施設への報

告は約70%強の施設のみであり(図3)、報告先も殆どが臍帯血バンクであった。また、報告された合併症も約2/3の施設が中等症以上の合併症のみを報告していた(図4)。合併症の記録、保管については、85%の施設が発生症例全例を電子カルテに記録・保管していた。

3. 全国的な合併症報告システムの構築について(図5、図6)

本調査の結果、80%の施設が全国的な合併症報告システムが必要と回答した(図5)。合併症の収集施設として、約半数が移植データセンター、約3割が臍帯血バンクとの回答であった。また、報告症例としては、移植症例全例の観察記録を報告すると回答とした施設は1/3であり、2/3の施設は合併症発生症例のみの報告との回答であった。合併症発生症例についても1/3の施設が全発生例、1/3が中等症以上、残り1/3が重症例であった(図6)。

D. 考察

本アンケート調査は、我が国で臍帯血移植を頻回かつ適正に実施されている施設を対象とし、6割強の施設から回答を得られた。よって、本調査結果は、我が国における臍帯血移植での合併症・副反応などの把握体制を示したものと考える。

臍帯血管理に関しては、約6割の施設が電子カルテなどの電子媒体で管理・記録・保管されているが、残り4割が紙ベースでの管理の可能性があった。今後、臍帯血輸注を含む臍帯血移植関連診療に関する情報を経時的に収集する事を考えた場合、全ての施設において電子媒体での管理が望まれる。一方、臍帯血輸注時の患者観察は殆どの施設で実施され、発生した合併症等に関しては、軽症も含め把握し、記録・保管している事が明らかとなった。即ち、各医療機関では、臍帯血輸注時に発生する合併症等に対して迅速に対応し、重症化を防止し、安全な臍帯血移植医療を実践していると考えられる。

一方、輸注時の観察項目に関しては、同じ細胞・生物製剤である血液製剤の輸血時に一般的に活用されている輸血副反応項目を用いている施設が半数に留まっていた。但し、独自項目でも輸血副反応項目と

似た項目を活用していた。今後、臍帯血輸注の合併症・副反応に関する全国的な報告システム（バイオビジランス）の構築を考えた場合、集計・リスク解析の観点から各医療機関から報告される項目は統一することが賢明と考える。これらの事から、輸血副反応項目を基にして、実際に活用される副反応項目を調査、精査し、臍帯血輸注に適した項目を設定する事が必要と考えられる。特に、合併症を把握する医療者の約半数が看護師であり、簡潔かつ見逃しが無いようにすることが重要と考えられる。

この様に、医療機関においては、臍帯血輸注時における観察システムならびに合併症・副反応を把握、記録するなど院内でのシステムはほぼ構築されていると考える。但し、前述の様に、合併症・副反応項目の統一化、報告すべき重症度など解決すべき課題がある。来年度以降はこれらの課題について、研究協力が得られる施設を対象に、臍帯血輸注時の合併症・副反応に対する調査（パイロット研究）を行い、課題の解決策を検討する予定である。

本研究課題である臍帯血輸注時での合併症・副反応について全国的な報告システム（バイオビジランス）を構築する必要性に関しては、約8割の施設が必要であるとの回答であった。現在、臍帯血輸注関連の合併症などは、医療機関から各臍帯血バンクに報告され、各バンクから1年間のまとめを日本赤十字社の支援機関に報告、集計されている。この場合、医療機関では合併症の原因検索や移植への影響などを知る目的にて報告事例が選択される事が多い。さらに、各バンクでは、臍帯血移植に影響を及ぼす可能性が高い事例を選択、報告する傾向がある。即ち、現在の臍帯血輸注時の合併症・副反応に関する報告システムはバイアスリスクが存在する可能性を否定できない。事実、支援機関から毎年報告されている内容は、重症例が多く、発熱、血圧上昇や軽度の呼吸困難など軽症、中等症の報告事例が少ないと考える。特に、臍帯血輸注時で注意すべき合併症である輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload: TACO)²⁾に関しては、血圧上昇、呼吸困難、SpO₂低下などの症状・所見が認められる。これらの症状から胸部 X-P や BNP (brain natriuretic peptide)な

どの血液検査を行うことで診断される。この様に、軽症、中等症と思われる症状、所見でも、その後、重症化ないし軽度での TACO が発生している可能性がある。今後のリスク解析する上で、軽症を含めた全例の合併症・副反応の報告が必要かと考える。しかしながら、本調査では、中等症以上の合併症報告で十分と認識している施設が約半数に認められた。この点に関しては、パイロット研究などを行なって検討する必要がある。

参考文献

- 1) 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 移植種別報告件数の年次推移. 日本における造血細胞移植. 2021年度全国調査報告書 (2021).
- 2) ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with INH and AABB. Transfusion-associated circular overload (TACO) Definition (2018).

E. 結論

臍帯血輸注に関連する有害事象は、製剤製造元（臍帯血バンク）に報告する義務があるが、安全な臍帯血輸注を実践するには、輸注に伴うリスク解析し、対応策を考察する必須である。また、想定外の合併症・副反応が発生し、緊急に対応が必要な場合、医療機関に対して迅速にアラートを発出する必要がある。その意味で、医療施設および臍帯血バンクでの選択バイアスがなく、正確かつ必要十分な報告事例を直接収集できるシステムを考える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤栄史：がん患者の化学療法後に生じた貧血に対して、赤血球輸血の適応となる Hb 値はどれくらいか。がん患者の化学療法後に生じた血小板減少症に対して、血小板輸血の適応となる血小板数はどれくらいか。痔核の慢性的な出血により生じた貧血は、赤血球輸血の適応となるか。播種性血管内凝固 (DIC) を併発した白血病患者

- の血小板減少症は、血小板輸血の適応となるか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 76-83.
- 2) 加藤栄史：赤血球輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止するべきか。血小板製剤を輸血中に 38°C以上の発熱が発症した。輸血は中止するべきか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 88-92.
- 3) 加藤栄史：腹水を伴う肝硬変患者において、血清アルブミン値 (1.9g/dL) と低い場合にアルブミン製剤投与の適応となるか。**実践 輸血療法 Q&A**. 編集：大坂顯通、東京：中外医学社、2021. 111-1113.
- 4) Kato H, Hayashi M, Ohashi W, Yamaguchi T, Tanaka S, Kozono A, Gao S, Katai A, Niwa R, Matsuo T, Ishiyama K, Ando T, Ogawa M, Nakayama T.: A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion. **Frontiers in Immunology**. 2021. 12: 740517. September 15, doi: 10.3389/fimmun.2021.740517.
- 5) Matsuura H, Sugiura Y, Matsuno T, Tomiya Y, Shiraki M, Kato C, Ishihara K, Fukami H, Niwa R, Hayashi M, Matushita T, Kato H, Watarai Y, Ito T, Kenmochi T, Fujii S, Miura Y.: Feasibility of the automated column agglutination technique for titration of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible living kidney transplantation. **Ther Apher Dial**. 2021; 1-9. Doi:10.1111/1744-9987.13764.
- 6) 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、加藤栄史：自己の I 抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗 I 陽性の寒冷凝集素症。 **日本輸血・細胞治療学会誌**. 2021; 67: 516-521.
- 7) 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、加藤栄史、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第 6 版 (2021 年改訂) . **日本輸血・細胞治療学会誌**. 2021; 67: 509-515.
- 8) 加藤栄史：やりっぱなしにしない輸血。 **レジデント**. 2021; 14: 61-68.
2. 学会発表
- 1) 加藤栄史：教育セミナー コロナ禍における試験制度の変遷. **第 69 回日本輸血細胞治療学会学術総会** 東京 2021 年 5 月.
- 2) 加藤栄史：教育講演 輸血副反応を見据えた IC 取得. **第 28 回日本輸血細胞治療学会秋季シンポジウム** 浜松 2021 年 10 月.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 調査票

<p>1. 臍帯血管管理について</p> <p>1) 臍帯血の保管場所（部署）はどこですか。該当項目を○で囲んで下さい。 血液内科（移植センター等）病棟・輸血部門・その他（ ）</p> <p>2) 臍帯血管管理システム（電子カルテなど）で管理していますか。該当項目を○で囲んで下さい。 無（具体的な管理方法： ） (3.に移動して下さい) 有</p> <p>3) 臍帯血管管理システムの内容について、該当項目に○を付けて下さい。 臍帯血：ロット番号（ ）、性別（ ）、血液型（ ）、細胞数（ ）、CD34 陽性細胞数（ ）、 バンク名（ ） 臍帯血認証（バーコード認証）： 無（ ） 有（ ）；3点認証（輸注者、患者、製剤）（ ）、輸注開始認証（ ）、 終了認証（ ）、輸注時・直後の副反応の有無（ ）</p> <p>2. 臍帯血輸注時の観察について</p> <p>1) 臍帯血輸注前に実施する観察項目、該当項目に○を付けて下さい。 観察しない（ ）、体温（ ）、血圧（ ）、脈拍（ ）、SpO₂（ ）、 その他（具体的に ）</p> <p>2) 臍帯血輸注中～終了時での観察について、該当項目に○を付けて下さい。 観察しない（ ） 輸血副反応症状項目を活用している（ ） 独自項目を活用（ ）：具体的な項目を下記から選択して下さい（重複可） 体温（ ）、血圧（ ）、脈拍（ ）、SpO₂（ ）、悪寒・戦慄（ ）、顔面紅潮（ ） 皮膚の発赤（ ）、掻痒感（ ）、蕁麻疹（ ）、呼吸困難（ ）、その他（ ）</p> <p>3) 臍帯血輸注時の観察記録・保管について、該当項目に○を付けて下さい。 記録しない（ ） 記録・保管する（ ）： 記録場所；電子カルテ（ ）、血液内科（移植センターなど）PC（ ）、 輸血部門システム（ ）、その他（ ）</p> <p>3. 臍帯血輸注時に発生した合併症について</p> <p>1) 臍帯血輸注時に発生した合併症の把握について、該当項目に○を付けて下さい。 把握事例：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ） 把握者：主治医（ ）、看護師（ ）、検査技師（ ）、その他（ ）</p> <p>2) 合併症の報告について、該当項目に○を付けて下さい。 報告しない（ ） 報告する（ ）： 報告先：臍帯血バンク（ ）、移植データセンター（ ）、その他（ ） 報告事例の重症度：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ）</p> <p>3) 合併症の記録・保存について、該当項目に○を付けて下さい。 記録・保存しない（ ） 記録・保存する（ ）： 事例：全て（ ）、中等症以上（ ）、重症のみ（ ） 記録場所：電子カルテ（ ）、血液内科（移植センターなど）PC（ ）、 輸血部門システム（ ）、その他（ ）</p> <p>4. 全国的な臍帯血移植に伴う合併症の報告システムについて</p> <p>1) 全国的な合併症報告システムについて、該当項目に○を付けて下さい。 必要ない（ ）（以上で終了です。）</p>

必要ある () (以下の質問に回答して下さい。)

- 2) 合併症の報告先として適切と考えられる場所は、該当項目に○を付けて下さい。
 日本造血細胞移植データセンター () 日本赤十字社 () 各臍帯血バンク ()
 新たなデータセンター () その他 ()
- 3) 報告対象となる症例はどれか、該当項目に○を付けて下さい。
 全症例 (合併症がない症例も含む) ()
 合併症発症例のみ：発症例全例 ()、中等症以上 ()、重症例のみ ()

2. 調査結果

図1. 臍帯血の保管場所

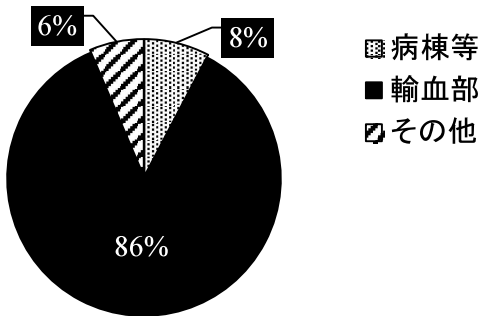


図2. 電子媒体の管理について

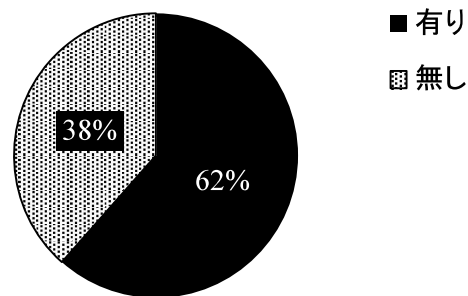


図3. 合併症の報告

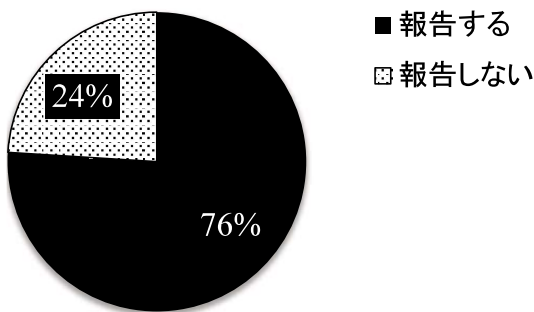


図4. 報告する合併症の重症度

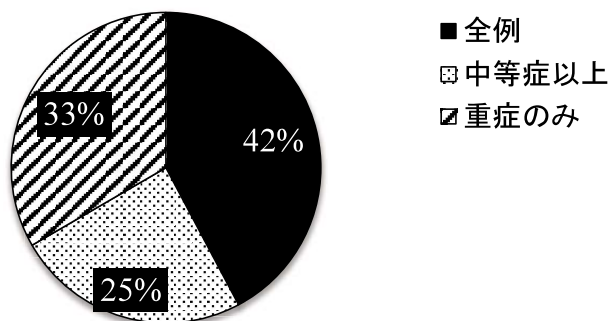


図5. 全国的な合併症報告システムの必要性

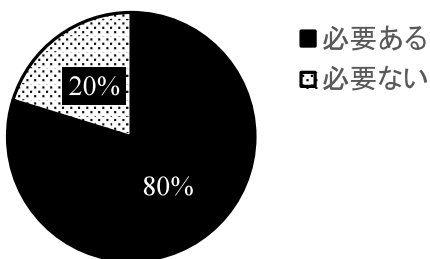


図6. 合併症の報告症例について

