

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—

加藤 栄史¹⁾ 高本 滋¹⁾ 小高千加子²⁾ 佐川 公矯³⁾ 星 順隆⁴⁾
 藤井 康彦⁵⁾ 米村 雄士⁶⁾ 岩尾 憲明⁷⁾ 田中 朝志⁸⁾ 岡崎 仁⁹⁾
 百瀬 俊也⁹⁾ 北澤 淳一¹⁰⁾ 森 宏¹¹⁾ 松下 明夫¹²⁾ 野村 久子¹³⁾
 八十嶋 仁¹⁴⁾ 大日 康史¹⁵⁾ 岡田 義昭²⁾ 浜口 功²⁾ 山口 一成²⁾

輸血療法は有効かつ必須の治療法であるが、血液製剤は他人の血液を原料とするため、輸血副作用を完全には回避できない。このため、輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対策が必要と考えられる。本研究ではオンラインによる副作用報告システムのパイロット研究を開始し、収集したデータを解析、検討した。2007年より7大学病院を対象に本研究を開始し、2009年から小規模（300床以下）の5施設を加えて、輸血量、副作用件数を2カ月間隔で収集した。尚、本研究では2007年1月から3年間の結果を報告する。

輸血副作用の発生率はバッグ当たり1.50%であり、我が国の輸血副作用発生頻度を反映していると考えられた。また、血小板製剤（PC）の副作用発生率が4.34%と他の2製剤に比して約6倍の高頻度であり、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が関与することが推察された。一方、各施設における診療疾患の相違により副作用発生頻度に差異が認められた。

本研究で構築したシステムは、輸血副作用の現状を正確に把握するために有用であり、広く普及させることで、よりよいヘモビジランスの構築に貢献できると考えられる。

キーワード：ヘモビジランス、輸血副作用、オンライン報告、パイロット研究、発生率

はじめに

輸血療法は極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、感染症や免疫反応などの輸血副作用を完全には回避しきれない。我が国では核酸増幅検査(Nucleic-acid Am-

plification Test : NAT)の導入により輸血感染症に対する安全性は向上し、致命率の高い輸血後GVHD(Graft versus Host disease)は放射線照射の普及により激減した。しかしながら、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

- 1) 愛知医科大学輸血部
- 2) 国立感染症研究所血液・安全性研究部
- 3) 久留米大学臨床検査部
- 4) 東京慈恵会医科大学輸血部
- 5) 山口大学輸血部
- 6) 熊本大学輸血・細胞治療部
- 7) 山梨大学輸血細胞治療部
- 8) 東京医科大学八王子医療センター
- 9) 日本赤十字社血液事業本部
- 10) 黒石市国民健康保険黒石病院輸血療法管理室
- 11) 国民健康保険南多摩病院
- 12) 士別市立病院
- 13) 東京都教職員互助会三楽病院
- 14) 八尾総合病院
- 15) 国立感染症研究所感染症情報センター

〔受付日：2010年10月14日，受理日：2011年3月10日〕

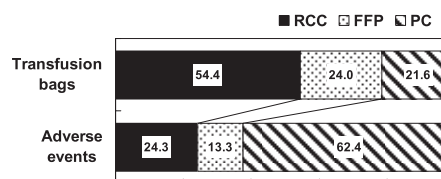
少が認められず、近年では輸血関連急性肺障害 (Transfusion Related Acute Lung Injury : TRALI)¹⁾や 輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload : TACO)²⁾などの重篤な副作用も認められている。このため、輸血副作用に関する可及的速やかな実態把握とその対策が必要と考えられる。

輸血副作用の実態把握に関してはエイズ感染以降、欧州では輸血副作用を監視するヘモビジランス (hemovigilance) という体制が確立されている。我が国では日本赤十字社が輸血副作用の収集を行っているが、重症副作用症例の原因検索依頼を兼ねた医療施設からの自発報告が中心であり、重症に偏りがちであり³⁾、必ずしも輸血副作用全体が把握されているとは言い難い。我が国の輸血副作用を厳密に把握するには、全国的な副作用の報告体制を確立することが必須と考えられる。我々は、簡便かつ迅速に全ての副作用を収集する体制を確立する目的で、国立感染症研究所を副作用の収集・解析センターとし、2007年11月よりインターネットを利用したオンラインによる輸血副作用報告システムのパイロット研究を開始した。今回、我々は、このパイロット研究で収集した副作用について解析、検討を行ったので報告する。

方 法

愛知医科大学病院、熊本大学病院、久留米大学病院、東京医科大学八王子医療センター、東京慈恵会医科大学病院、山口大学病院、山梨大学病院の7大学病院を対象に2007年11月よりインターネットを利用したオンラインによる輸血副作用報告システムのパイロット研究を開始した。データの収集、解析は国立感染症研究所および愛知医科大学病院にて実施した。さらに、2009年1月より病床数が300床以下の5施設 (市立土別総合病院、黒石市国民健康保険黒石病院、東京都国民健康保険団体連合会南多摩病院、東京都教職員互助会三楽病院、医療法人医真会八尾総合病院) が新たに参加した。各施設からの報告は2カ月ごとにオンラインにて行われた。報告内容は輸血用血液製剤別の使用単位数および使用バッグ数、さらに、「免疫学的輸血副作用の把握とその対応に関する研究」研究班 (H17-医薬一般-053、高本班)⁴⁾が作成した副作用の症状項目、診断項目表を用いた症状別ならびに診断別の件数である。ただし、副作用件数での入力であることから、現在、入力の暗号化、匿名化は実施していない。また、本研究では2007年1月から2009年12月までの3年間について解析した。

A.



B.

	RCC	FFP	PC	Total
No. of transfusion bags	95,963	42,127	38,141	176,231
No. of adverse events	644	351	1,654	2,649
Incidence (%)	0.64	0.83	4.34	1.50

Fig. 1 Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component. (A) Ratio of transfusion bags (upper) and adverse events (lower) according to blood component. (B) Number of transfusion bags and adverse events, and incidence according to blood component. RCC; red cell concentrate, FFP; fresh frozen plasma, PC; platelet concentrate

結 果

1. 3年間における輸血副作用の発生状況

本研究が開始された2007年から2009年までの3年間で輸血された総バッグ数は176,231バッグであった。その内、赤血球製剤 (RCC) は95,963バッグで全体の約54%を占め、新鮮凍結血漿 (FFP) が42,127バッグ、血小板製剤 (PC) が38,141バッグとそれぞれ24%, 22%を占めていた (Fig. 1A)。一方、輸血副作用に関しては、総件数が2,649件であり、バッグ当たり1.50%の頻度であった。副作用の原因となった製剤別の割合を見ると、PCが62.4%と半数以上を占め、残りをRCCが24.3%、FFPが13.3%を占めていた。使用製剤別の割合と比較すると、PCが約3倍に増加し、その分、RCCおよびFFPの占める割合が減少した。また、バッグ当りの副作用発生率はRCCやFFPでは0.64%, 0.83%と1%未満であったのに対し、PCは4.34%と約6倍の高頻度であった (Fig. 1B)。

副作用の種類について、RCCでは発熱反応が約40%、アレルギー反応が約30%であり、残りは呼吸器症状、血圧上昇、血圧低下などであった。また、FFPやPCではアレルギー反応が各々69%, 79%と大半を占め、発熱反応が各々13%, 12%であった (Fig. 2A)。一方、バッグ当りの副作用発生率を症状別に見ると、RCCでは、発熱が0.22%、蕁麻疹が0.16%と多く、FFPでは、掻痒感や蕁麻疹が各々0.20%, 0.48%であり、PCでは、発熱、掻痒感、蕁麻疹が各々0.36%, 0.98%, 3.00%であった (Fig. 2B)。

2. 輸血副作用の年次推移

各年次について、輸血副作用発生率の推移を見るため、本研究開始時からの対象施設である7大学病院に限定して、発生率を検討した。その結果、Fig. 3Aに示

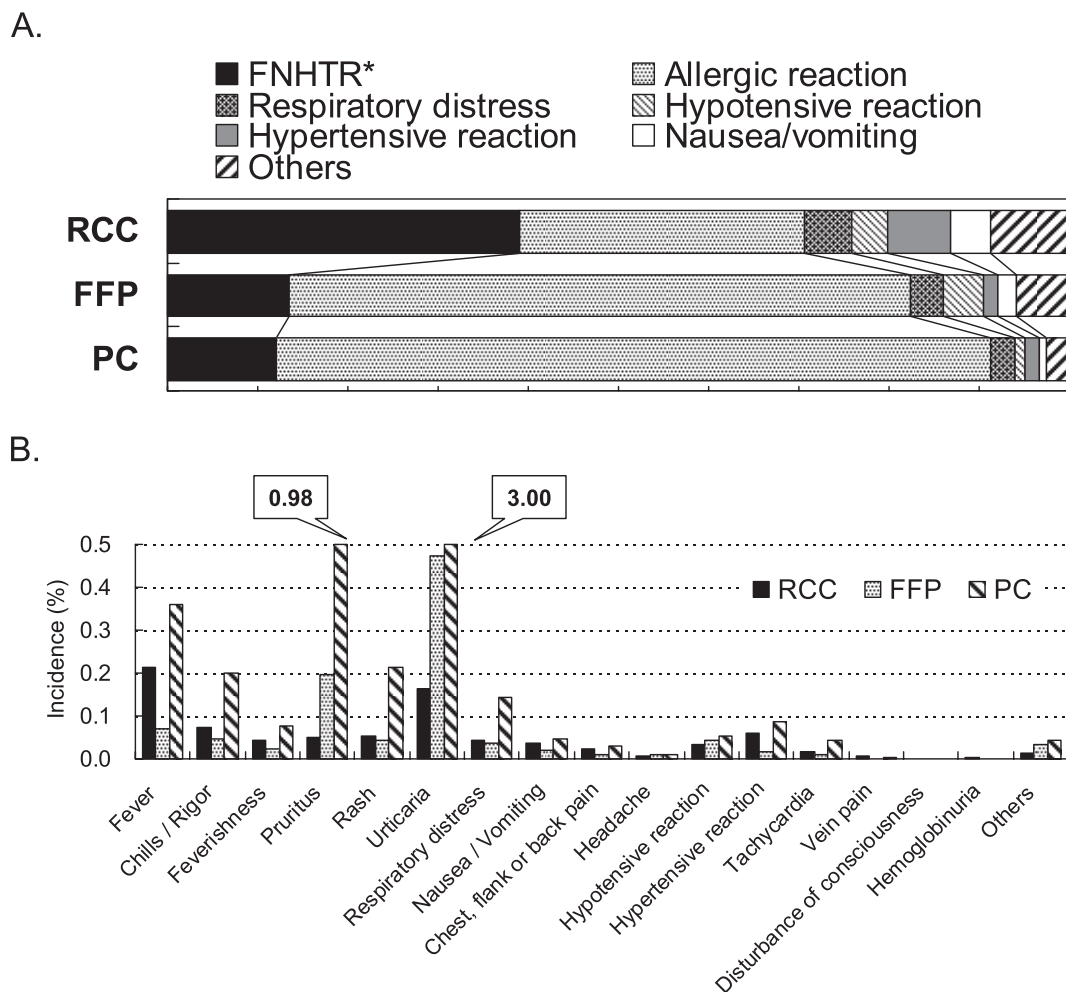


Fig. 2 Types of adverse event (A) and incidence (B) by blood component. (A) Distribution of types of adverse event by blood component. (B) Incidence of types of adverse event per bag. FNHTR; febrile non-hemolytic transfusion reaction

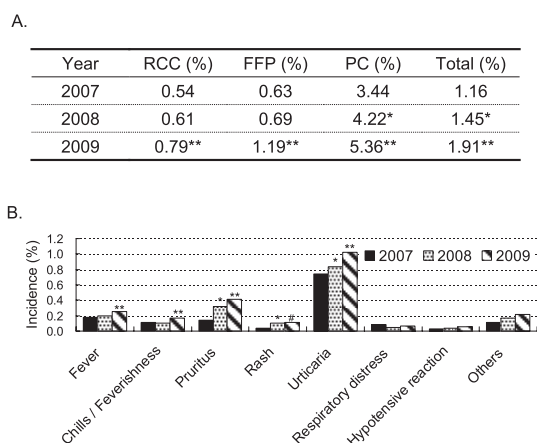


Fig. 3 Annual incidence of adverse events (7 hospitals). (A) Annual incidence of adverse events. (B) Annual incidence of types of adverse events. *: $p < 0.01$ when compared with those in 2007, **: $p < 0.01$ when compared with those in 2007 and 2008

すごとく、バッグ当りの副作用発生率では年次ごとに有意な上昇が認められた。製剤別で見ると、RCC および FFP では 2009 年次が過去 2 年次に比較し、また、PC では、年次ごとに有意な上昇が認められた。

次に、副作用の発生率が上昇した要因の症状を検討した。その結果、Fig. 3B に示すごとく、副作用の多くを占める発熱、悪寒・戦慄などの発熱反応や、掻痒感、発赤、蕁麻疹などのアレルギー反応の発生率が年次により有意な上昇を示した。

3. 輸血副作用発生率の施設間差

本研究に参加している 12 施設間の差を検討するため、全参加施設からのデータがそろった 2009 年次に限定して、各施設での副作用発生率の比較検討を行った。その結果、バッグ当りの総副作用発生率を見ると、0% から 3.67% と大きな差が認められた（データ非提示）。

さらに、12 施設を病床数が 500 床以上で、PC を頻回に輸血する血液疾患などを診療している大規模病院 7 施設（大規模群）と 300 床以下で、血液疾患など特殊

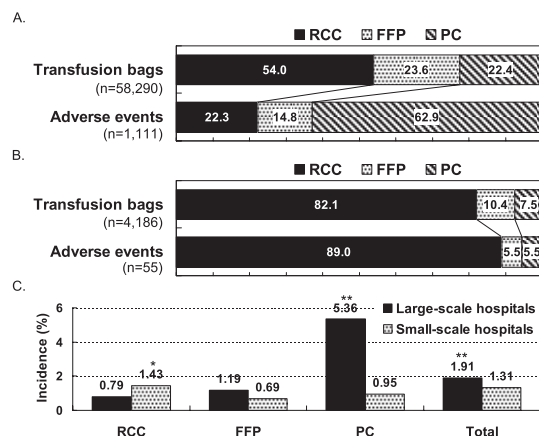


Fig. 4 Comparison of transfusion bags and adverse events, and incidence between large- and small-scale hospitals in 2009. (A) Ratio of transfusion bags and adverse events according to blood component in large-scale hospitals (7 hospitals). (B) Ratio in small-scale hospitals (5 hospitals). (C) Incidence of adverse events per bag in large- and small-scale hospitals. *: $p < 0.01$ compared with large-scale hospitals, **: $p < 0.01$ compared with small-scale hospitals

な疾患を扱っていない小規模病院5施設(小規模群)に大別して、2群間における輸血状況と副作用発生率の比較を行った。その結果、Fig. 4A, Bに示すごとく、大規模群では、使用輸血バッグ数の内訳でRCCが約半数、残りをFFPとPCが占め、副作用でPCが約6割、残りをRCCとFFPが占めていた。一方、小規模群では、使用輸血バッグ数や副作用の内訳でRCCが8割以上を占めるのに対し、PCは各々7.5%、5.5%を占めるに留まり、大規模群に比して割合が低率であった。また、Fig. 4Cに示すごとく、バッグ当りの副作用発生率については、大規模群が1.91%と小規模群の1.31%に比して有意に高率であった。さらに、製剤別では、RCCが大規模群の0.79%に対して小規模群が1.43%と有意に高率であり、PCでは大規模群が5.36%と小規模群(0.95%)の約5倍強と高率であった。この様に、血液製剤の使用内容の相違により副作用の発生率が異なることが認められた。

考 察

本研究で解析対象とした輸血用血液製剤量は3年間で176,231バッグであり、1年間での平均使用血液製剤量は58,744バッグと2008年度に日本赤十字社が全国の医療機関に供給した血液製剤量³⁾の1.20%に相当した。また、製剤別に関しても、各供給量のRCCが0.99%、FFPが1.51%、PCが1.75%に相当し、本調査結果が全国の輸血使用量の約1%に基づく結果と見做される。

3年間の総輸血副作用件数は2,649件であり、副作用発生率はバッグ当り1.50%であった。ただし、欧州か

らの報告^{5)~8)}では、副作用発生率が1,000バッグ当り2.2~4.2と本研究の結果より低頻度であった。この相違の一因として、発生した症状・所見と輸血との関連性について不明確で、輸血によらない副作用が含まれている可能性があり、今後の検討課題と考えられる。一方、臨床現場において、「輸血療法の実施に関する指針」⁹⁾が遵守され、輸血中および輸血後の患者観察が厳密に実施され、軽症の副作用も漏れなく把握されていることによるとも推察される。事実、本研究の副作用発生頻度は輸血副作用把握に積極的に評価されている特定施設を対象とした厚生労働省「輸血副作用把握体制の確立」研究班(H17-医薬一般-053, 高本班)¹⁰⁾からの報告と同頻度であった。これらのことから、本研究の発生頻度は、日本における輸血副作用発生率を反映していると考えられた。また、これまで、日本赤十字社や医療機関で輸血副作用に対して予防策が講じられているものの、バッグ当り約1%強の頻度で副作用が発生することが示され、欧州に比べ高頻度であることから、輸血副作用軽減のため更なる対策が必要と考えられる。

次に、血液製剤別の副作用発生頻度については、PCが4.34%とRCC、FFPに比して約6倍の高頻度であった(Fig. 1B)。同様の結果が日本赤十字社¹¹⁾、欧州³⁾からも報告されている。また、RCCでの副作用は発熱や悪寒を中心とした発熱反応の割合が多く、血漿成分が主体であるFFPやPCでの副作用は蕁麻疹や掻痒感などのアレルギー反応が中心であった。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、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¹²⁾。PCは血液疾患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。本研究でも、血液疾患を積極的に治療している大規模群は血液疾患を診療していない小規模群に比してPCの輸血量が多く、副作用発生率が有意に高率であった(Fig. 4)。事実、安藤ら¹³⁾は頻回輸血患者に副作用の発生率が高い事を報告している。このことから、PCが他の製剤に比して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が関与することが推察される。

輸血副作用を正確に把握するには、副作用の報告体制を確立するとともに、輸血に関わる医師、看護師、検査技師の輸血副作用に対する認識、理解、協力が必須である。本研究では、簡便かつ容易であり、有用性の評価された「輸血副作用の症状項目」や「副作用症状からの診断項目表」⁴⁾を用いることにより、副作用報告の統一性が向上し、臨床現場での副作用に対する認識度が高くなってきたものと考えられる。事実、本研

究の開始時からの年次推移を見ると、診療内容ならびに血液製剤の内容について大きな変化がないにも拘わらず、副作用発生率が徐々に上昇を示していた (Fig. 3)。また、これまでの副作用頻度は大規模施設を対象とした報告^{14)~16)}であり、各施設での診療疾患がほぼ同様であることから、施設間での大きな相違が認められなかった。ただし、前述した様に、各施設における血液疾患の診療の有無など診療疾患の相違により製剤別の副作用頻度が異なることが示された。

輸血副作用の診断に関しては、複数製剤輸血時における起因性の判断、TRALIやTACOなどの鑑別診断など、解決すべき課題があるものの、本研究で構築した輸血副作用のオンライン報告システムは、各施設における副作用に対する認識を向上させ、現時点における副作用実態を迅速に把握することを可能にさせる有用な手段と考えられる。さらに、各血液製剤のリスクや診療疾患による副作用頻度の相違、また、これまで導入された副作用防止策の評価などを明らかにすることのできる重要なシステムと考えられる。今後、本研究を基に全国的なヘモビリランスを確立することにより、安全な輸血医療の確立に資することができるものと期待される。

謝辞：本研究で、輸血副作用の収集・解析にご協力頂いた国立感染症研究所血液・安全性研究部の大隈和先生、種子麻衣子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*, 89: 1—10, 2005.
- 2) 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.
- 3) 日本赤十字社血液事業部医薬情報課：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2008年—, 2009.
- 4) 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」総合研究報告書, 2008, 17—37.
- 5) 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*, 88: 22—30, 2005.
- 6) Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, et al: Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfusion Medicine*, 13: 63—73, 2003.
- 7) Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Pennec PY: Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang*, 78 (Suppl. 2): 287—289, 2000.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 高本 滋, 加藤栄史, 宇留間元昭, 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—」平成21年度報告書, 2010, 18—33.
- 11) 村岡正人, 相坂直子, 百瀬俊也, 他：日本赤十字社に報告された非溶血性副作用の現状—2006年—, 日本輸血細胞治療学会誌, 55: 500—507, 2009.
- 12) Enright H, Davis K, Gernsheimer T, et al: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion*, 43: 1545—1552, 2003.
- 13) 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.
- 14) 藤井康彦, 浅井隆善, 下平滋隆, 他：重篤な急性輸血副作用に関する多施設共同研究, 日本輸血細胞治療学会誌, 54: 406—410, 2008.
- 15) 倉田義之, 清水 勝, 岡崎 仁, 他：免疫学的機序による非溶血性輸血副作用頻度実態調査報告, 日本輸血細胞治療学会誌, 53: 43—46, 2007.
- 16) 下平滋隆, 藤井康彦, 榊屋正浩, 他：全国国立大学附属病院における輸血副作用調査体制—輸血副作用の原因製剤回収・保管について調査報告—, 日本輸血細胞治療学会誌, 52: 711—716, 2006.

ANALYSIS OF TRANSFUSION-RELATED ADVERSE EVENTS BASED ON A PILOT STUDY —TOWARD A COMPREHENSIVE HEMOVIGILANCE SYSTEM FOR JAPAN—

Hidefumi Kato¹⁾, Shigeru Takamoto¹⁾, Chikako Odaka²⁾, Kimitaka Sagawa³⁾, Yasutaka Hoshi⁴⁾,
Yasuhiko Fujii⁵⁾, Yuji Yonemura⁶⁾, Noriaki Iwao⁷⁾, Asashi Tanaka⁸⁾, Hitoshi Okazaki⁹⁾, Shun-ya Momose⁹⁾,
Junichi Kitazawa¹⁰⁾, Hiroshi Mori¹¹⁾, Akio Matsushita¹²⁾, Hisako Nomura¹³⁾, Hitoshi Yasoshima¹⁴⁾,
Yasushi Ookusa¹⁵⁾, Yoshiaki Okada²⁾, Isao Hamaguchi²⁾ and Kazunari Yamaguchi²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

²⁾Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases

³⁾Department of Laboratory Medicine, Kurume University

⁴⁾Department of Blood Transfusion, Tokyo Jikeikai Medical University

⁵⁾Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University School of Medicine

⁶⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University

⁷⁾Division of Transfusion Medicine and Cell therapy, University of Yamanashi

⁸⁾Department of Blood Transfusion, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁹⁾Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

¹⁰⁾Division of Transfusion, Kuroishi General Hospital

¹¹⁾Minami Tama Hospital

¹²⁾Shibetsu City Hospital

¹³⁾Sanraku Hospital

¹⁴⁾Yao General Hospital

¹⁵⁾Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Abstract:

Although blood transfusion is an essential and effective therapy, transfusion-related adverse events remain possible due to the allogeneic origin of blood products. In order to grasp and deal with these adverse events, a comprehensive reporting system, namely a hemovigilance system, needs to be established in Japan. We have been running a pilot study since 2007, in which all grades of transfusion-related adverse events are collected bimonthly using an online system. Seven university hospitals initially participated in this study, and were joined by five small hospitals (with fewer than 300 beds) in 2009. This paper reports the result of analysis of the data collected from 2007 to 2009.

Over the three years, the overall incidence of adverse events per bag was 1.50%. Platelet concentrate (PC) (4.34%) gave rise to statistically more adverse events (6-fold) than both red cell concentrate and fresh frozen plasma. This difference was possibly caused by allo-immunization of PC recipients, because these patients, who commonly have with hematological diseases, tend to receive regular blood transfusions, and thus to be frequently allo-immunized. In addition, we found that the incidence of adverse events varied between hospitals by number of beds and patient characteristics.

In conclusion, this online reporting system may be useful for the collection and analysis of actual adverse events in recipients, and may contribute to the development of a more comprehensive hemovigilance system in Japan.

Keywords:

Hemovigilance, Transfusion-related adverse events, Online report, Pilot study, Incidence