

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¹⁾ 高本 滋²⁾

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¹⁾。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)²⁾や輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload : TACO)³⁾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⁴⁾。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⁵⁾。我が国では、この基準を基に、高本ら⁶⁾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 (℃) (≥ 38 ℃, 輸血前値から ≥ 1 ℃上昇)	10) 頭痛・頭重感
2) 悪寒・戦りつ	11) 血圧低下 (収縮期血圧 ≥ 30 mmHgの低下)
3) 熱感・ほてり	12) 血圧上昇 (収縮期血圧 ≥ 30 mmHgの上昇)
4) そうよう感・かゆみ	13) 動悸・頻脈 (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 (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									
掻痒感・かゆみ									
発赤・顔面紅潮									
発疹・蕁麻疹									
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						出血斑			
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: ≥ 2 g/dl), LDH (上昇: ≥ 1.5 倍), ハプトグロビン値 (低下), 間接ビリルビン (上昇: ≥ 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⁶⁾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⁷⁾。我が国では、現在、献血者副作用は日赤で収集、解析

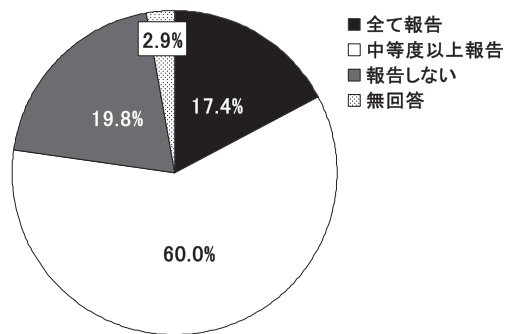


図1 日本赤十字社への報告について (n=945)
全ての副作用を報告する施設が17.4%、中等度以上の副作用を報告する施設が60.0%、全く報告しない施設が19.8% (文献9) から引用)

されているが、ヘモビジ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⁸⁾。今後、我が国も献血者副作用の基準およびそのヘモビジ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. ヘモビジランスの体制について

ヘモビジランス体制の構築に当たっては、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⁹⁾。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¹⁰⁾と我々の厚生省科研費による調査結果⁶⁾⁹⁾¹³⁾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、唯一日赤がヘモビジ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⁹⁾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⁶⁾)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)⁶⁾。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¹⁰⁾。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、我が国のヘモビジ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)を中心にヘモビジランス体制を確立している¹¹⁾。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、日赤がヘモビジランスに関わり、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

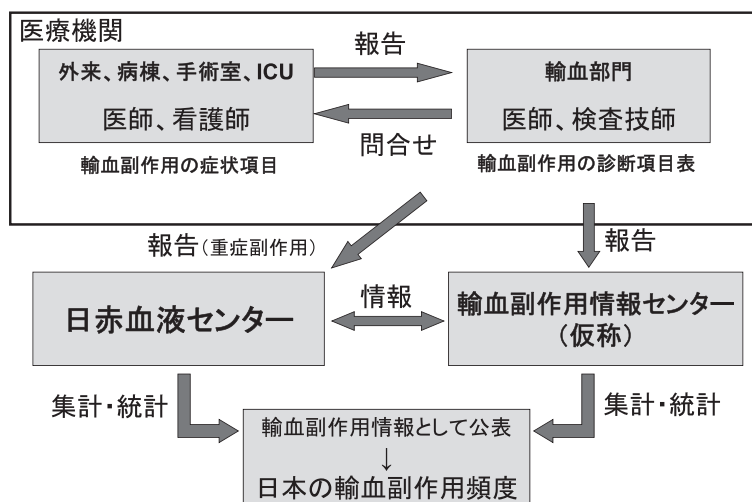


図2 我が国における輸血副作用の報告体制案

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¹²⁾。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)¹³⁾。ただし、欧米からの報告^{14)~17)}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」¹⁸⁾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¹²⁾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、輸血副作用の詳細

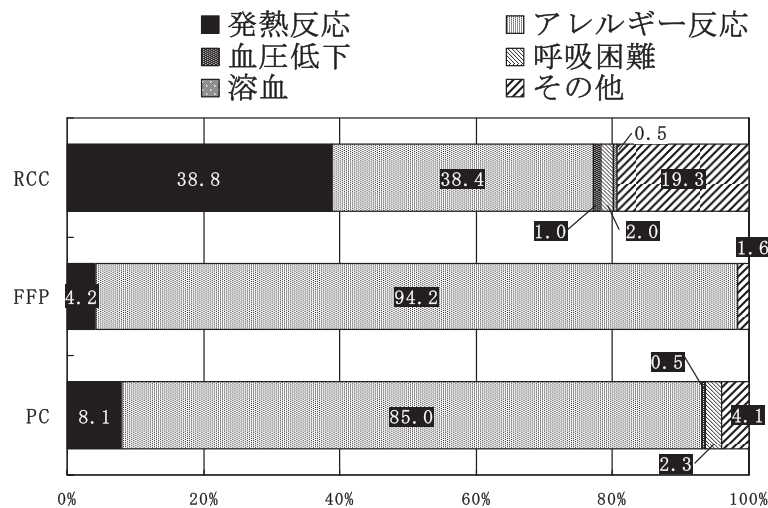


図3 製剤別の副作用の内訳

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¹⁰⁾，ヨーロッパ¹⁴⁾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¹⁹⁾。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¹³⁾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²⁰⁾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¹⁹⁾。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⁹⁾¹³⁾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-report²¹⁾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%であったものが，2010年では10%に減少，4)輸血による感染症の確立症例はなし，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⁶⁾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²²⁾ 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

- NiHOTs. Available at: http://www.aabb.org/Content/Members_Area/Association_Bullentins/ab01-4.htm. Bethesda, MD. Accessed May 15, 2008.
- Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*, 89: 1—10, 2005.
- 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.
- Juji T, Nishimura M, Watanabe Y, et al: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *ISBT Sci Ser*, 4: 236—240, 2009.
- <http://www.isbt-web.org/documentation> and/or <http://www.ihn-org.net>: IHN-ISBT WP HV definition adopted 2006.
- 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.
- de Vries R, Faber JC, Strengers P: Haemovigilance: a effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang*, 100: 60—67, 2011.
- Jorgensen J, Sorensen BS: Donor vigilance. *ISBT Sci Ser*, 3: 48—53, 2008.
- 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.
- 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.
- Debeir J, Noel L, Aullen JP, et al: The French haemovigilance system. *Vox Sang*, 77: 77—81, 1999.
- 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.
- 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.
- 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.
- Michlig C, Vu DH, Wasserfallen JB, et al: Three years of haemovigilance in a general university hospital. *Transfusion Medicine*, 13: 63—73, 2003.
- Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Penner PY: Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang*, 78 (Suppl. 2): 287—289, 2000.
- 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.
- 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.
- Eright H, Davis K, Gernsheimer T, et al: Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions experience of the TRAP multicentric 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*¹⁾ and *Shigeru Takamoto*²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

²⁾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/>