

輸血副作用サーベイランスにおける underreporting

岩尾 憲明¹⁾ 加藤 栄史²⁾ 小高千加子³⁾ 高本 滋⁴⁾ 佐川 公矯⁵⁾
 藤井 康彦⁶⁾ 米村 雄士⁷⁾ 田中 朝志⁸⁾ 岡崎 仁⁹⁾ 岡田 義昭¹⁰⁾
 大日 康史³⁾ 野村 久子¹¹⁾ 松下 明夫¹²⁾ 北澤 淳一¹³⁾ 森 宏¹⁴⁾
 八十嶋 仁¹⁵⁾ 大隈 和³⁾ 山口 一成³⁾ 大坂 顯通¹⁶⁾ 浜口 功³⁾

キーワード：ヘモビジランス，過少報告

はじめに

輸血療法の安全な実施のためには輸血の副反応の発生状況を把握することが必要であり，ヨーロッパではHIV感染が問題となって以降，輸血の安全監視体制であるヘモビジランス (hemovigilance) が構築されている¹⁾。ヘモビジランスの実施が法的に規定されているフランスでは，輸血使用量は1994年の約320万から1998年には約270万本に減少したが，輸血副反応の報告件数は1994年の436件から1998年の6,793件まで増加している²⁾。日本では，日本赤十字社が世界に先駆けて1993年から副作用・感染症情報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機関からの自発報告が中心であり，必ずしも軽症例を含めた輸血副作用の全容が把握されているわけではない。また，蕁麻疹や掻痒感などの軽症副作用でも輸血療法に支障をきたす場合があり，輸血の安全性の検証や副作用防止対策を考える上でも軽症を含めた輸血副作用全体の

状況の把握が重要である。

そこで，我々は全ての輸血副作用症例を報告対象として，インターネットを利用した全国的な簡便かつ迅速な報告体制の構築を目指し，オンラインによる「輸血製剤副作用情報収集システム」のパイロット研究を開始した^{3,4)}。参加施設から多くの輸血副作用情報の収集が可能になったが，一方で新たな課題が認められるようになった。今回は2010年から2011年までに本システムで収集した輸血副作用情報の解析結果と現状の課題を報告する。なお，本稿では輸血時のあらゆる有害事象を「副反応」，後述する診断項目表で規定されている輸血関連の症状を「副作用」と記述する。

参加施設数と方法

パイロット研究には2007年の開始時点で7施設が参加し，2009年から5施設，2010年から33施設，2011年から6施設，総計51施設が参加した。

- 1) 山梨大学 (現：順天堂大学)
- 2) 愛知医科大学
- 3) 国立感染症研究所
- 4) 北海道ブロック血液センター
- 5) 福岡県赤十字血液センター
- 6) 山口大学
- 7) 熊本大学
- 8) 東京医科大学八王子医療センター
- 9) 東京大学
- 10) 埼玉医科大学
- 11) 三楽病院
- 12) 土別市立病院
- 13) 黒石病院
- 14) 南多摩病院
- 15) 八尾総合病院
- 16) 順天堂大学

〔受付日：2015年6月21日，受理日：2015年9月3日〕

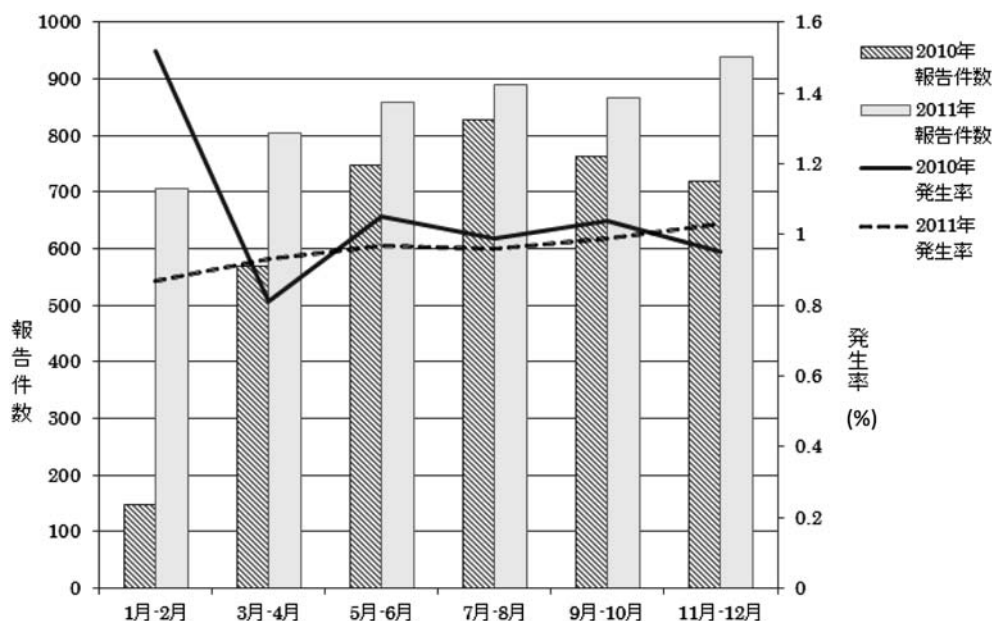


図1 非溶血性輸血副作用の報告件数と発生率の推移

参加施設の輸血部門が輸血実施部署から輸血副作用報告を収集し、「輸血製剤副作用情報入力システム」を使用して2カ月毎に自施設の輸血副作用の発生状況をオンライン登録した。登録項目は輸血製剤の各使用単位数と各使用バッグ数・製剤別の副作用症状の発生件数・製剤別の副作用の発生件数である。副作用の症状と診断は「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）」で作成された16項目の症状別分類と診断項目表⁹⁾に基づいている。今回は2010年1月から2011年12月までの2年間に収集された輸血副作用データを解析した。

結 果

1. 参加施設の輸血使用量

2010年の参加施設数は45施設で、輸血使用バッグ数は赤血球製剤(RBC)が198,380バッグ(380,261単位)、血小板製剤(PC)が87,096バッグ(881,801単位)、血漿製剤(FFP)が97,731バッグ(262,115単位)であった。2011年の参加施設数は51施設で、輸血使用バッグ数はRBCが269,394バッグ(515,060単位)、PCが116,082バッグ(1,214,042単位)、FFPが142,439バッグ(368,644単位)であった。これらの使用量は日本赤十字社から全国の医療機関に供給されたRBC、PC、FFPの使用単位数の5.9%、10.0%、8.2%(2010年)、及び7.9%、13.8%、11.3%(2011年)に相当した。

2. 輸血副作用の発生状況

2010年の副作用報告は非溶血性副作用が3,775件、溶血性副作用が6件、感染症が1件で、バッグあたりの非溶血性副作用の発生率は1.06%であった。2011年の

副作用報告は非溶血性副作用が5,065件、溶血性副作用が3件、バッグあたりの非溶血性副作用発生率は0.96%であった。非溶血性副作用の報告件数と発生率の推移を図1に示す。

3. 製剤別の副作用発生状況

RBCとFFPの2カ月あたりの副作用の平均発生率は2010年：0.54%と0.94%、2011年：0.47%と0.67%に対してPCでは2010年：2.53%、2011年：2.46%であった(表1)。

4. 症状別の副作用発生状況

RBCでは「発熱」と「発疹・蕁麻疹」が副作用件数の半数近くを占めていた。一方、PCとFFPでは「発疹・蕁麻疹」と「掻痒感・かゆみ」が副作用件数の半数以上を占めていた(表2)。

重篤な輸血副作用の発生状況(表3)は、重篤な非溶血性副作用の中で重症アレルギー反応が全ての製剤で70%以上を占め、輸血関連急性肺障害(TRALI)、輸血関連循環過負荷(TACO)の報告は各製剤で1~3件であった。輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)、輸血後紫斑病(PTP)の報告は無かった。また、溶血性副作用は2010年に急性溶血2件、遅発性溶血4件、2011年に急性溶血3件の報告があった。

5. 施設別の輸血副作用発生状況

参加時期の異なる施設別の輸血副作用発生率を示す(図2)。施設の製剤別の輸血副作用発生状況を発生率[副作用件数、使用バッグ数]で比較すると、2007年より参加した7施設では2010年：RBC 0.50% [172件、33,780バッグ]、PC 3.76% [482件、12,815バッグ]、FFP 1.22% [160件、13,023バッグ]、2011年：RBC 0.60%

表1 輸血製剤別の副作用の発生件数とバッグあたりの発生率

| | | RBC | | | PC | | | FFP | | |
|-------|---------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|
| | | 報告 件数 | 輸血 バッグ数 | 発生率 (%) | 報告 件数 | 輸血 バッグ数 | 発生率 (%) | 報告 件数 | 輸血 バッグ数 | 発生率 (%) |
| 2010年 | 1月～2月 | 49 | 5,804 | 0.84 | 65 | 1,820 | 3.57 | 34 | 2,122 | 1.60 |
| | 3月～4月 | 155 | 37,239 | 0.42 | 308 | 15,435 | 2.00 | 107 | 17,653 | 0.61 |
| | 5月～6月 | 188 | 36,887 | 0.51 | 411 | 16,333 | 2.52 | 152 | 17,891 | 0.85 |
| | 7月～8月 | 205 | 40,865 | 0.51 | 441 | 20,866 | 2.15 | 183 | 21,680 | 0.87 |
| | 9月～10月 | 192 | 38,417 | 0.50 | 418 | 16,248 | 2.57 | 153 | 18,289 | 0.84 |
| | 11月～12月 | 170 | 39,168 | 0.43 | 387 | 16,374 | 2.36 | 164 | 20,096 | 0.84 |
| | 合計 | 959 | 198,380 | | 2,030 | 87,076 | | 793 | 97,731 | |
| | 平均/2カ月 | 159.8 | 33,063.3 | 0.54 | 338.3 | 14,512.6 | 2.53 | 132.2 | 16,288.5 | 0.94 |
| 2011年 | 1月～2月 | 195 | 41,555 | 0.47 | 359 | 18,595 | 1.93 | 152 | 20,602 | 0.74 |
| | 3月～4月 | 177 | 45,280 | 0.39 | 451 | 18,156 | 2.48 | 176 | 23,010 | 0.76 |
| | 5月～6月 | 220 | 44,792 | 0.49 | 481 | 19,583 | 2.46 | 161 | 24,628 | 0.65 |
| | 7月～8月 | 220 | 45,344 | 0.49 | 519 | 20,841 | 2.49 | 151 | 26,797 | 0.56 |
| | 9月～10月 | 209 | 44,526 | 0.47 | 504 | 19,198 | 2.63 | 153 | 23,683 | 0.65 |
| | 11月～12月 | 247 | 47,897 | 0.52 | 544 | 19,709 | 2.76 | 149 | 23,719 | 0.63 |
| | 合計 | 1,268 | 269,394 | | 2,858 | 116,082 | | 942 | 142,439 | |
| | 平均/2カ月 | 211.3 | 44,899 | 0.47 | 476.3 | 19,347 | 2.46 | 157 | 23,739.8 | 0.67 |

2010年の参加施設数は1～2月：12、3～4月：43、7～12月：45であり、2011年は51である。

表2 症状別の輸血副作用の発生件数と割合

| | 2010年 | | | | | | 2011年 | | | | | |
|-----------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | RBC | | PC | | FFP | | RBC | | PC | | FFP | |
| | 報告 件数 | 割合 (%) | 報告 件数 | 割合 (%) | 報告 件数 | 割合 (%) | 報告 件数 | 割合 (%) | 報告 件数 | 割合 (%) | 報告 件数 | 割合 (%) |
| 1) 発熱 | 280 | 22.2 | 144 | 5.2 | 42 | 3.8 | 400 | 23.4 | 220 | 5.1 | 55 | 3.6 |
| 2) 悪寒・戦慄 | 71 | 5.6 | 66 | 2.4 | 32 | 2.9 | 96 | 5.6 | 108 | 2.5 | 25 | 1.6 |
| 3) 熱感・ほてり | 75 | 6.0 | 62 | 2.3 | 25 | 2.3 | 110 | 6.4 | 99 | 2.3 | 38 | 2.5 |
| 4) 掻痒感・かゆみ | 123 | 9.8 | 710 | 25.8 | 239 | 21.7 | 125 | 7.3 | 1,109 | 25.5 | 346 | 22.4 |
| 5) 発赤・顔面紅潮 | 91 | 7.2 | 198 | 7.2 | 88 | 8.0 | 120 | 7.0 | 326 | 7.5 | 141 | 9.1 |
| 6) 発疹・蕁麻疹 | 270 | 21.4 | 1,376 | 50.1 | 516 | 46.8 | 393 | 23.0 | 2,168 | 49.8 | 732 | 47.4 |
| 7) 呼吸困難・呼吸障害 | 35 | 2.8 | 45 | 1.6 | 25 | 2.3 | 52 | 3.0 | 77 | 1.8 | 32 | 2.1 |
| 8) 嘔気・嘔吐 | 58 | 4.6 | 25 | 0.9 | 16 | 1.5 | 61 | 3.6 | 46 | 1.1 | 29 | 1.9 |
| 9) 胸痛・腹痛・腰背部痛 | 35 | 2.8 | 12 | 0.4 | 13 | 1.2 | 21 | 1.2 | 16 | 0.4 | 6 | 0.4 |
| 10) 頭痛・頭重感 | 14 | 1.1 | 6 | 0.2 | 1 | 0.1 | 20 | 1.2 | 10 | 0.2 | 8 | 0.5 |
| 11) 血圧低下 | 63 | 5.0 | 36 | 1.3 | 54 | 4.9 | 95 | 5.6 | 78 | 1.8 | 75 | 4.9 |
| 12) 血圧上昇 | 60 | 4.8 | 18 | 0.7 | 14 | 1.3 | 110 | 6.4 | 24 | 0.6 | 21 | 1.4 |
| 13) 動悸・頻脈 | 32 | 2.5 | 17 | 0.6 | 22 | 2.0 | 38 | 2.2 | 35 | 0.8 | 18 | 1.2 |
| 14) 血管痛 | 28 | 2.2 | 2 | 0.07 | 0 | 0.0 | 38 | 2.2 | 1 | 0.02 | 0 | 0.0 |
| 15) 意識障害 | 2 | 0.2 | 3 | 0.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 4 | 0.09 | 0 | 0.0 |
| 16) 血尿（ヘモグロビン尿） | 6 | 0.5 | 1 | 0.04 | 1 | 0.1 | 9 | 0.5 | 1 | 0.02 | 0 | 0.0 |
| 17) その他 | 17 | 1.3 | 27 | 0.98 | 14 | 1.3 | 22 | 1.3 | 32 | 0.7 | 19 | 1.2 |

[210件, 34,427バッグ], PC 4.61% [634件, 13,705バッグ], FFP 0.97% [134件, 13,711バッグ]であった。2009年より参加した5施設では2010年；RBC 1.52%

[65件, 4,250バッグ], PC 0.24% [1件, 416バッグ], FFP 1.26% [9件, 711バッグ], 2011年；RBC 2.54% [98件, 3,847バッグ], PC 5.21% [12件, 230バッグ],

表3 重篤な輸血副作用の発生件数

| | 2010年 | | | 2011年 | | |
|----------------------|-------|----|-----|-------|----|-----|
| | RBC | PC | FFP | RBC | PC | FFP |
| 非溶血性副作用 | 発生件数 | | | 発生件数 | | |
| 重症アレルギー反応 | 15 | 11 | 17 | 12 | 20 | 22 |
| 輸血関連急性肺障害 (TRALI) | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| 輸血関連循環過負荷 (TACO) | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 輸血後紫斑病 (PTP) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 溶血性副作用 | 発生件数 | | | 発生件数 | | |
| 急性溶血 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 遅発性溶血 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

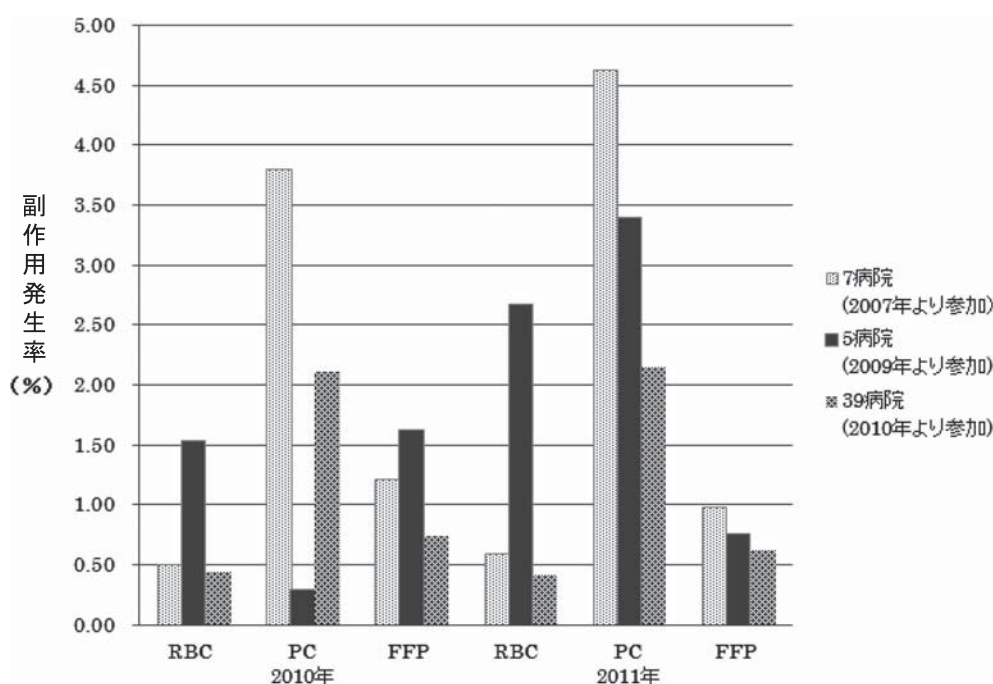


図2 参加時期の異なる施設間の輸血副作用の発生率

FFP 0.78% [4件, 512バッグ]であった。2010年より参加した39施設では2010年；RBC 0.45% [722件, 160,350バッグ], PC 2.09% [1,547件, 73,845バッグ], FFP 0.74% [622件, 83,997バッグ], 2011年；RBC 0.41% [960件, 231,120バッグ], PC 2.16% [2,212件, 102,147バッグ], FFP 0.62% [804件, 128,216バッグ]であった。参加時期の異なる施設で製剤別の副作用発生率に差が認められたため各施設のデータを確認したところ、『血小板製剤バッグ使用数 1,152 に対して副作用 1 件』、『血漿製剤バッグ使用数 668 に対して副作用 1 件』と副作用報告数が極めて少ない施設があることが判明した。このことから、輸血副作用の発生率に差が生じる原因として輸血副作用の過少報告 (underreporting) の可能性が考えられた。

2010年以降の新規参加施設に本システムにデータ登録の際の問題点をアンケート形式で尋ねたところ、参加施設からは「軽症例の副作用の報告が少ない。」、「軽症に該当する副作用項目の院内周知不足のため情報を収集できていないかもしれない。」、「輸血副作用の判定に個人差があり、収集漏れの可能性がある。」、「輸血副作用の報告が一部の診療科からしか出されておらず、全ての診療科から報告されているのか疑問である。」などの意見が出された。

考 察

輸血副作用の実態把握は輸血の副反応を防止して輸血製剤の安全性を向上させるために有用である。2007年にスタートしたオンラインによる「輸血製剤副作用

情報収集システム」は、2011年には日本赤十字社から全国の医療機関に供給された輸血製剤の約10%量での副作用データ収集が可能になった。軽症・重症にかかわらず、輸血副作用の全数把握を目的として「輸血副作用の症状項目」が明確化されたので副作用症状を見落とすにくくなると思われる。比較的小規模の施設では、輸血件数が少ないために副作用発生率が見かけ上高くなることもあるが、輸血副作用の情報収集が確実に実施されているとも考えられる。本システムへの参加施設が増加し、より多くの副作用情報の収集が可能になることが期待される一方で、施設間で副作用発生率に差があることや、同じ製剤でも調査時期で副作用発生率が異なることが認められた。これは輸血副作用の過少報告(underreporting)の可能性があり、軽症の副作用が報告されないことがその要因と考えられる⁶⁾⁷⁾。薬物有害事象報告システム pharmacovigilance においても軽症の有害事象が報告されないために報告数が21%減少したとされている⁸⁾。この過少報告の原因としては「薬物有害事象に気づかない」、「患者観察の時間が足りない」、「報告システムが医療者に周知されていない」、「薬物有害事象の報告が重視されていない」、等が挙げられている⁹⁾¹⁰⁾。輸血では過少報告の背景要因として、輸血副作用の不十分な監視体制(輸血実施後の患者観察の手順が定められていない、施設内の副作用報告体制が構築されていない、副作用報告体制が活用されていない等)と、医療者の輸血副作用への意識の低さ(「副作用の症状項目」を知らない、軽症副作用を見逃している等)が考えられるので、副作用報告件数の少ない参加施設に問い合わせを行い、過少報告の原因を明らかにして改善策を講じる必要がある。また、pharmacovigilance では報告状況の改善を図るために医師に対して薬物の有害事象に関する教育・トレーニングが行われているので¹⁰⁾¹¹⁾、輸血副作用においても本システム参加施設における情報収集体制の整備だけでなく、輸血副作用報告について医療者へ再教育等が必要と思われる。そして輸血副作用情報を適切に収集できれば、本システムは輸血製剤の副作用の実情を把握するために有用であり、副作用防止策の評価も可能なので、日本のヘモビジランスの確立に貢献できるものと考えられる。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Fabor JC: Worldwide overview of existing hemovigilance systems. *Transfus Apher Sci*, 31: 99—110, 2004.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Okada C, Kato H, Otsubo H, et al: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: A pilot study. *Transfus Apher Sci*, 48: 95—102, 2013.
- 5) 加藤栄史: 副作用の症状, 監修 藤井康彦, 高本 滋, 輸血副作用対応ガイド version 1.0, 厚生労働科学研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 2011, 2—4.
- 6) Narvios AB, Lichtiger B, Newman JL: Underreporting of minor transfusion reactions in cancer patients. *MedGenMed*, 6: 17, 2004.
- 7) Lubart E, Segal R, Tryhub N, et al: Blood transfusion reactions in elderly patients hospitalized in a multilevel geriatric hospital. *J Aging Res*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/178298>.
- 8) Wysowski DK, Swartz L: Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1962—2002. *Arch Intern Med*, 165: 1363—1369, 2005.
- 9) Garcia MP, Figueras A: The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20: 1295—1302, 2011.
- 10) Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, et al: Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*, 69: 237—244, 2013.
- 11) Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, et al: An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions. *JAMA*, 296: 1086—1093, 2006.

UNDERREPORTING IN REPORTING SYSTEM FOR ADVERSE TRANSFUSION REACTIONS

*Noriaki Iwao*¹⁾, *Hidefumi Kato*²⁾, *Chikako Odaka*³⁾, *Shigeru Takamoto*⁴⁾, *Kimitaka Sagawa*⁵⁾,
*Yasuhiko Fujii*⁶⁾, *Yuji Yonemura*⁷⁾, *Asashi Tanaka*⁸⁾, *Hitoshi Okazaki*⁹⁾, *Yoshiaki Okada*¹⁰⁾,
*Yasushi Ohkusa*³⁾, *Hisako Nomura*¹¹⁾, *Akio Matsushita*¹²⁾, *Junichi Kitazawa*¹³⁾, *Hiroshi Mori*¹⁴⁾,
*Hitoshi Yasoshima*¹⁵⁾, *Kazu Okuma*³⁾, *Kazunari Yamaguchi*³⁾, *Akimichi Ohsaka*¹⁶⁾ and *Isao Hamaguchi*³⁾

¹⁾University of Yamanashi (Currently: Juntendo University)

²⁾Aichi Medical University

³⁾National Institute of Infectious Disease

⁴⁾Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

⁵⁾Japanese Red Cross Fukuoka Blood Center

⁶⁾Yamaguchi University

⁷⁾Kumamoto University

⁸⁾Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁹⁾University of Tokyo

¹⁰⁾Saitama Medical University

¹¹⁾Sanraku Hospital

¹²⁾Shibetsu City Hospital

¹³⁾Kuroishi General Hospital

¹⁴⁾Minamitama Hospital

¹⁵⁾Yao General Hospital

¹⁶⁾Juntendo University

Keywords:

hemovigilance, underreporting