

診療科別輸血製剤副作用発生率の調査

藤井 康彦¹⁾ 田中 朝志²⁾ 小高千加子³⁾ 加藤 栄史⁴⁾ 米村 雄士⁵⁾
 藤島 直仁⁶⁾ 佐々木さき子⁷⁾ 奈良崎正俊⁸⁾ 大澤 俊也⁹⁾ 田崎 哲典¹⁰⁾
 吉場 史朗¹¹⁾ 岩尾 憲明¹²⁾ 越知 則子¹³⁾ 小林 洋子¹⁴⁾ 橋本 誠¹⁵⁾
 児玉 るみ¹⁶⁾ 川野 洋之¹⁷⁾ 竹ノ内博之¹⁸⁾ 金光 靖¹⁹⁾ 野間口由利子²⁰⁾
 紀野 修一²¹⁾ 五十嵐 滋²²⁾ 石井 博之²³⁾ 大谷 慎一²⁴⁾ 大隈 和³⁾
 岡崎 仁²⁵⁾ 北澤 淳一²⁶⁾ 日野 学²²⁾ 百瀬 俊也²²⁾ 浜口 功³⁾

大学病院での診療科別の副作用発生頻度の検討を行った。輸血中および輸血後に発生した様々な徴候・症状について、日本輸血・細胞治療学会ヘモビジランス委員会により推奨された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。解析対象とした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件であり、バッグ当たり0.72%の頻度であった。また、バッグ当たりの副作用発生率(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。診療科別の輸血患者数および輸血患者あたりの副作用発生率についても検討を行い、同様の傾向を認めた。輸血中および輸血後に発生した徴候・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。

キーワード：ヘモビジランス，診療科別，輸血副作用

はじめに

血液安全監視(ヘモビジランス)が世界各国で構築されている^{1)~4)}。日本赤十字社は世界に先駆けて1993年から副作用・感染症情報の収集を行っているが、医療機関から日本赤十字社に自発的に報告されている事例は重症副作用例が主体を占めている⁵⁾。一方、いくつかの医療機関の輸血部門では輸血中および輸血後に発生した様々な徴候・症状の収集を行っていたが、大部分のデータは未利用のままであった⁶⁾。このような状況においてパイロット研究としてインターネットを利用した簡便かつ迅速な「輸血製剤副作用情報収集システム」による系統的な解析が行われるようになった^{7)~9)}。加藤らはパイロット研究において血小板製剤(PC)が血液疾患に対して繰り返し頻回に投与される場合が多いことを指摘し、頻回輸血患者の多い診療科での副作用発生頻度が高い可能性を示唆した⁷⁾。このため、本研

究では大学病院での診療科別の副作用発生頻度の検討を行った。

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、秋田大学病院、岩手医科大学病院、山形大学病院、順天堂大学病院、東海大学病院、名古屋市立大学病院、福井大学病院、神戸大学病院、島根大学病院、宮崎大学病院の17病院を対象に診療科別の副作用データの収集・解析を行った。データ収集の調査表を解析担当施設より各施設へ送付・回収を行った。輸血中および輸血後に発生した様々な「徴候・症状」については、日本輸血・細胞治療学会ヘモビジランス委員会により17項目の「輸血副作用の症状項目」の分類が推奨されており、この項目

1) 山口大学，2) 東京医科大学八王子医療センター，3) 国立感染症研究所，4) 愛知医科大学，5) 熊本大学，6) 秋田大学，7) 岩手医科大学，8) 山形大学，9) 順天堂大学，10) 東京慈恵会医科大学，11) 東海大学，12) 山梨大学(現 順天堂大学)，13) 名古屋市立大学，14) 福井大学，15) 神戸大学，16) 島根大学，17) 久留米大学，18) 宮崎大学，19) 近畿大学，20) 福岡大学，21) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター，22) 日本赤十字社，23) 日本血液製剤機構，24) 北里大学，25) 東京大学，26) 福島医科大学

〔受付日：2015年12月2日，受理日：2016年1月18日〕

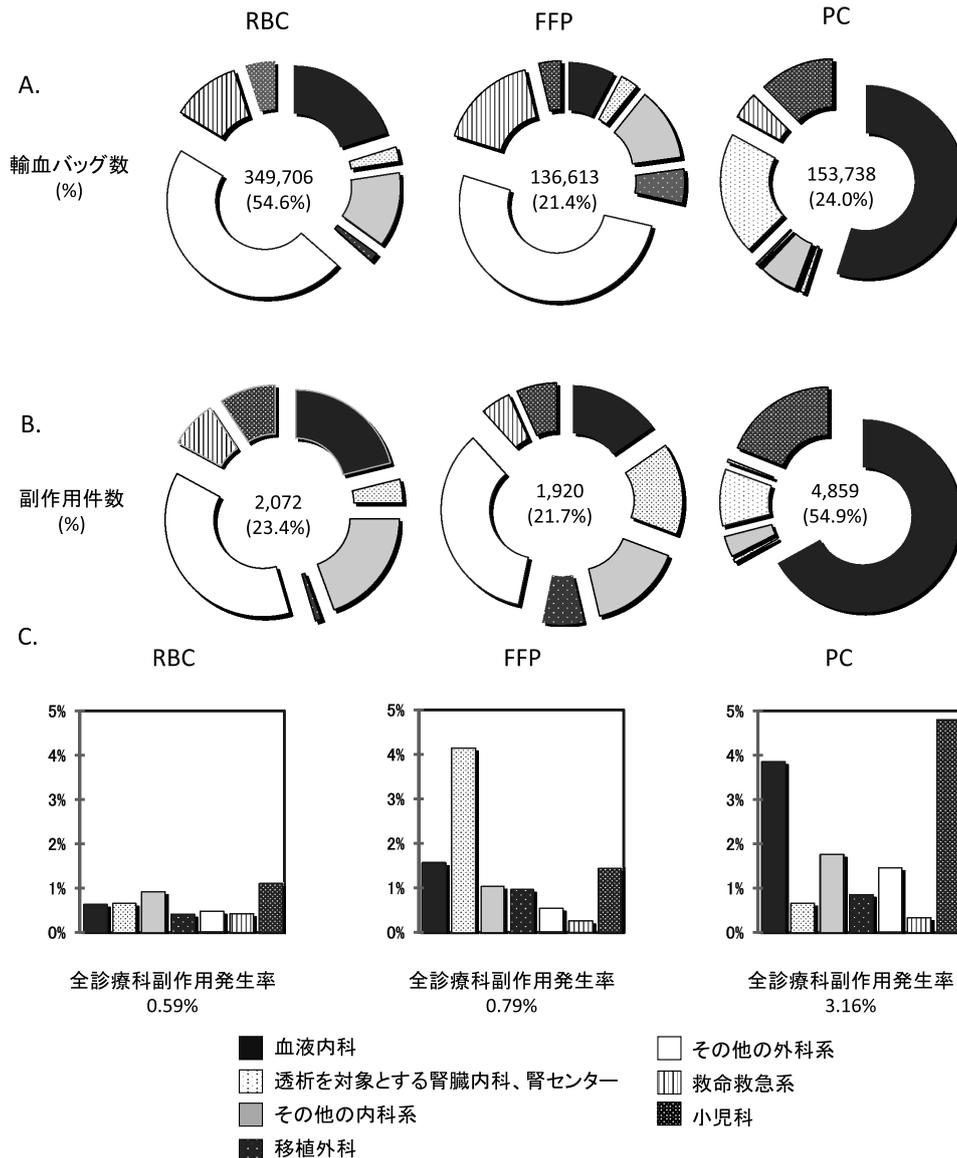


Fig. 1 診療科別の血液製剤使用量および血液製剤バッグ数あたりの副作用発生率
17 大学病院の 4 年間 (2009 ~ 2012) のデータを集計
A. 輸血バッグ数 B. 副作用件数 C. 診療科別副作用発生率

に従いデータ収集を行った¹⁰⁾. その他の調査内容は診療科別の輸血用血液製剤別の使用単位数および使用バッグ数, 診断項目表を用い症状別, 診断別の件数および病床数, 診療科別輸血患者数であり, 患者個人情報の収集は行っていない. 「輸血副作用の症状項目」については, 「輸血が原因であることを明確に否定できる」場合以外は「輸血との因果関係があるまたは疑われる」としてデータの収集を行った. 輸血との因果関係は輸血部医師または主治医が判定した. また, 輸血中あるいは輸血後にこのような輸血副作用の症状項目を認めた場合を輸血副作用の発生があったとして輸血副作用の発生率を解析した. 診療科の区分は「血液内科」, 「透析を対象とする腎臓内科, 腎センター」, 「その他の内

科系診療科」, 「移植外科」, 「その他の外科系診療科」, 「救命救急系診療科」, 「小児科」とした.

「診療科別の血液製剤使用量および血液製剤バッグ数あたりの副作用発生率」の解析は全 17 大学病院の 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間のデータを対象とした. 「診療科別の輸血患者数および輸血患者あたりの副作用発生率」の解析はデータ算出が可能であった 12 大学病院の 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間のデータを対象とした. 「診療科別の副作用の症状別発生率」の解析はデータ算出が可能であった 15 大学病院の 2011 年 1 月から 2012 年 12 月の 2 年間のデータを対象とした. 「透析を対象とする腎臓内科, 腎センターでの副作用発生率」については血漿交換症例とそれ以外の症例

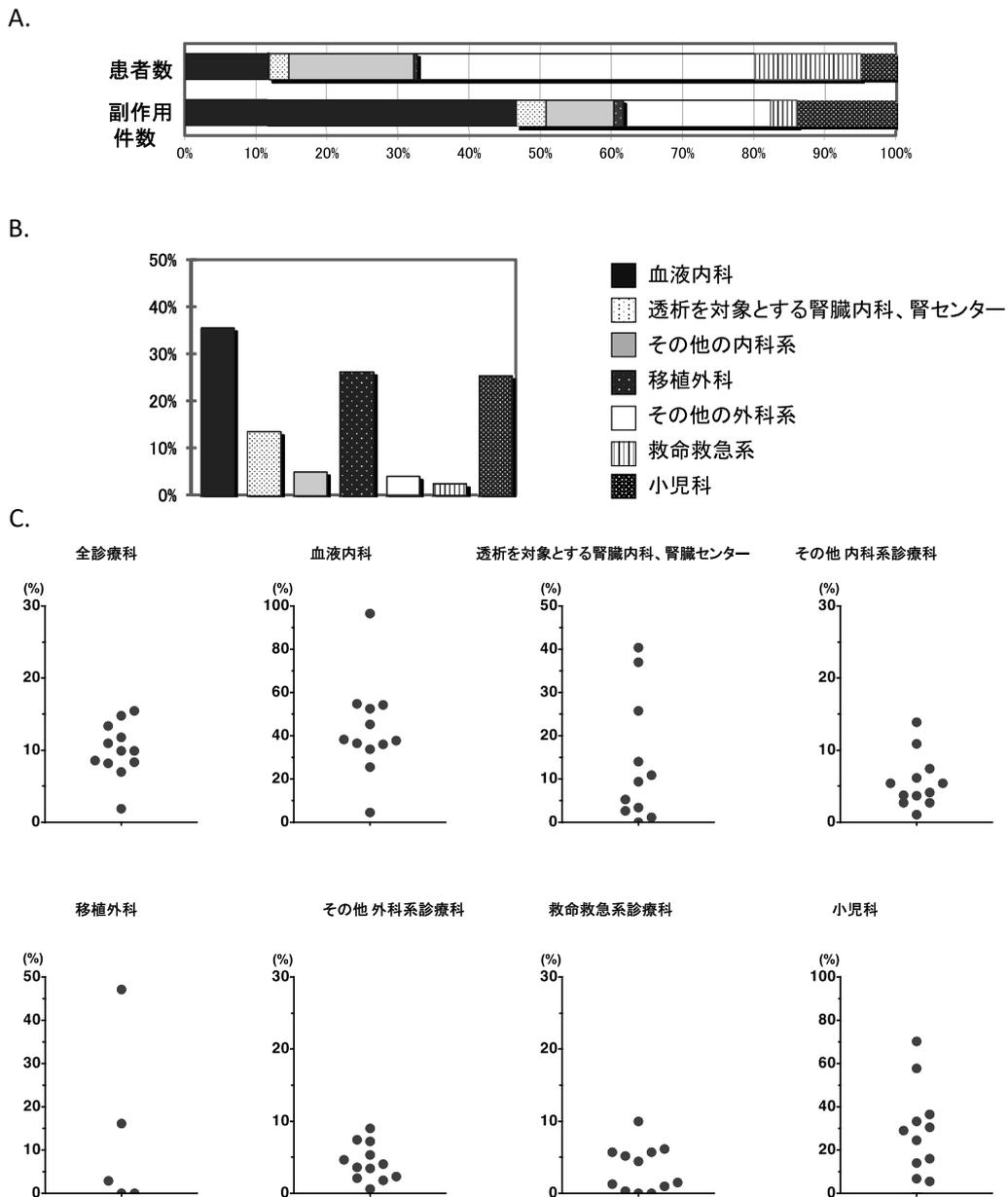


Fig. 2 診療科別の輸血患者数および輸血患者あたりの副作用発生率
 12 大学病院の 4 年間 (2009 ~ 2012) のデータを集計
 A. 患者数および副作用件数 B. 輸血患者あたりの副作用発生率
 C. 患者あたりの副作用頻度についての各大学病院の分布
 「移植外科」を標榜する診療科で、期間内に輸血を実施したのは 5 病院である。

に区分し, 13 大学を対象に 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間のデータを解析した。

結 果

1. 診療科別の血液製剤使用量および血液製剤バッグ数あたりの副作用発生率

全 17 大学において 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間で, 輸血された総バッグ数は 640,057 バッグであった。その内, 赤血球製剤 (RBC) は 349,706 バッグで全体の 54.6% を占め, 新鮮凍結血漿 (FFP) が 136,613

バッグ, 血小板製剤 (PC) が 153,738 バッグとそれぞれ 21.4%, 24.0% を占めていた (Fig. 1A)。RBC, FFP の使用は「その他外科系診療科」が 47.2%, 51.3% と半数以上を占め, PC の使用量は「血液内科」が 54.9% と最も多い (Fig. 1A)。輸血副作用に関しては, 総件数が 8,851 件であり, バッグ当たり 0.72% の頻度であった。副作用の原因となった製剤別の割合では, PC が 54.9% と半数以上を占め, 残りを RBC が 23.4%, FFP が 21.7% を占めていた (Fig. 1B)。また, バッグ当たりの副作用発生率 (全診療科) は RBC や FFP では 0.59%, 0.79% と

A. RBC (バッグあたりの発生率)

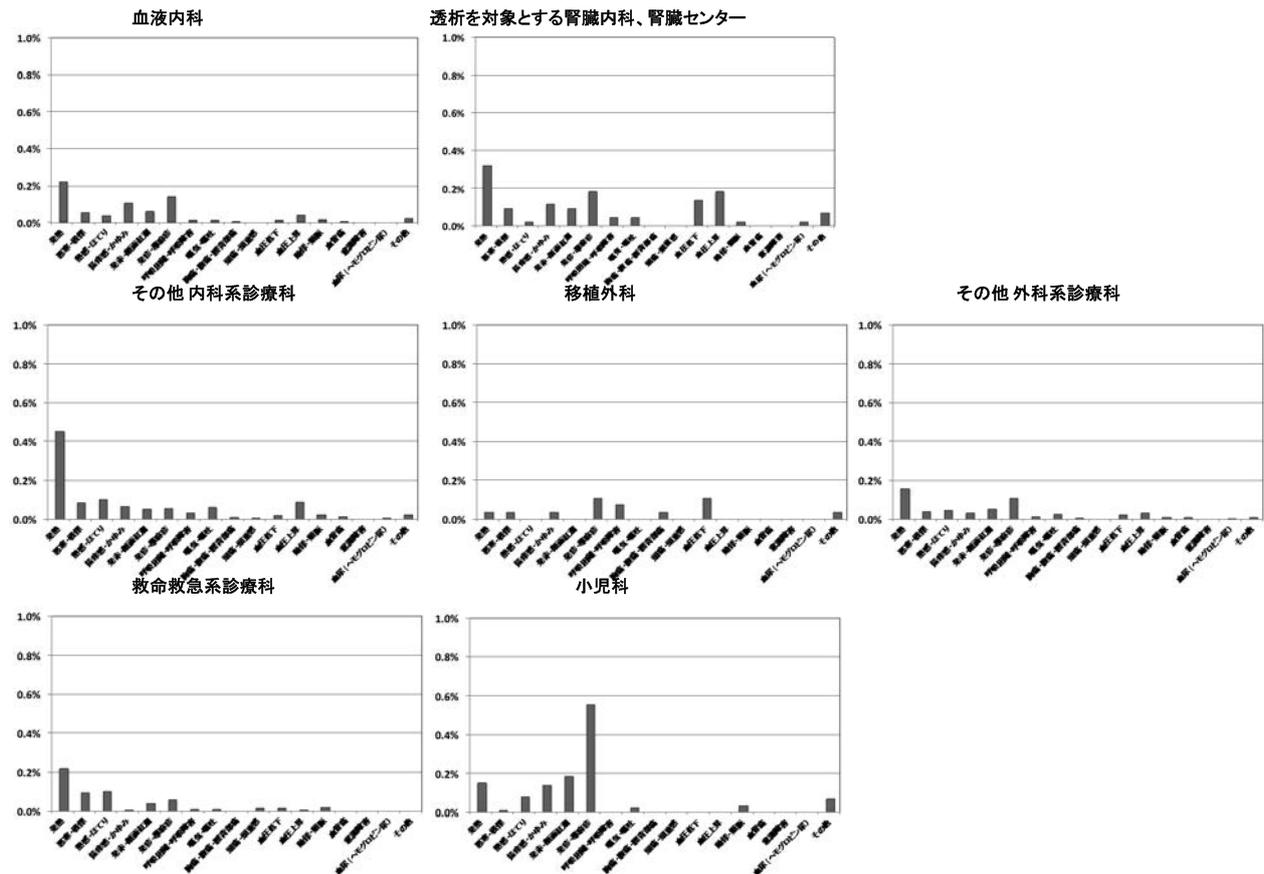


Fig. 3A 診療科別の副作用の症状別発生率（製剤バッグあたりの発生率）
15 大学病院の 2 年間（2011～2012）のデータを集計
A. RBC バッグあたりの発生率

1% 未満であったのに対し、PC は 3.16% と高頻度であった (Fig. 1C)。製剤別・診療科別の副作用発生頻度では 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。

2. 診療科別の輸血患者数および輸血患者あたりの副作用発生率

12 大学において 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間で、輸血された総バッグ数は 469,172 バッグであった。その内、RBC は 246,442 バッグで全体の約 52.5% を占め、FFP が 113,313 バッグ、PC が 109,417 バッグとそれぞれ 24.2%、23.3% を占めていた。対象となった総輸血患者数は 72,169 人であり、「その他の外科系診療科」が 34,256 人、「その他の内科系診療科」が 12,627 人、「救命救急系診療科」が 10,720 人とそれぞれ 47.5%、17.5%、14.9% を占めた (Fig. 2A)。解析の対象となった総副作用発生件数は、6,528 件であり、「血液内科」が 3,045 件、「その他の内科系診療科」が 1,348 件、「小児科」が 909 件とそれぞれ 46.6%、20.6%、13.9% を占め

た。輸血患者あたりの発生率は全診療科の平均では 9.0% であったが、「血液内科」が 35.4%、「小児科」が 25.2%、「移植外科」が 26.1% と高い発生率を示した (Fig. 2B)。また、本項目で解析対象となった輸血患者あたりの輸血バッグ数は、平均 6.5 バッグであったが、「移植外科」、「血液内科」、「小児科」ではそれぞれ 22.6 バッグ、14.1 バッグ、8.5 バッグと大量であった。患者あたりの副作用頻度について各大学の分布を Fig. 2C に示したが、「血液内科」、「透析を対象とする腎臓内科、腎センター」、「移植外科」、「小児科」では施設間差が大きい。

3. 診療科別の副作用の症状別発生率

15 大学において 2011 年から 2012 年の 2 年間で、輸血された総バッグ数は 309,058 バッグであった。その内、RBC は 164,427 バッグで全体の 53.2% を占め、FFP が 74,549 バッグ、PC が 70,082 バッグとそれぞれ 24.1%、22.7% を占めていた。対象となった総副作用件数は、4,035 であり、全診療科のバッグあたりの平均副作用発生率は RBC が 0.64%、FFP が 0.90%、PC が 3.31% であった。バッグあたりの副作用症状別の検討では、RBC では発熱反応が「血液内科」、「透析を対象とする腎臓内科、

B. FFP (バッグあたりの発生率)

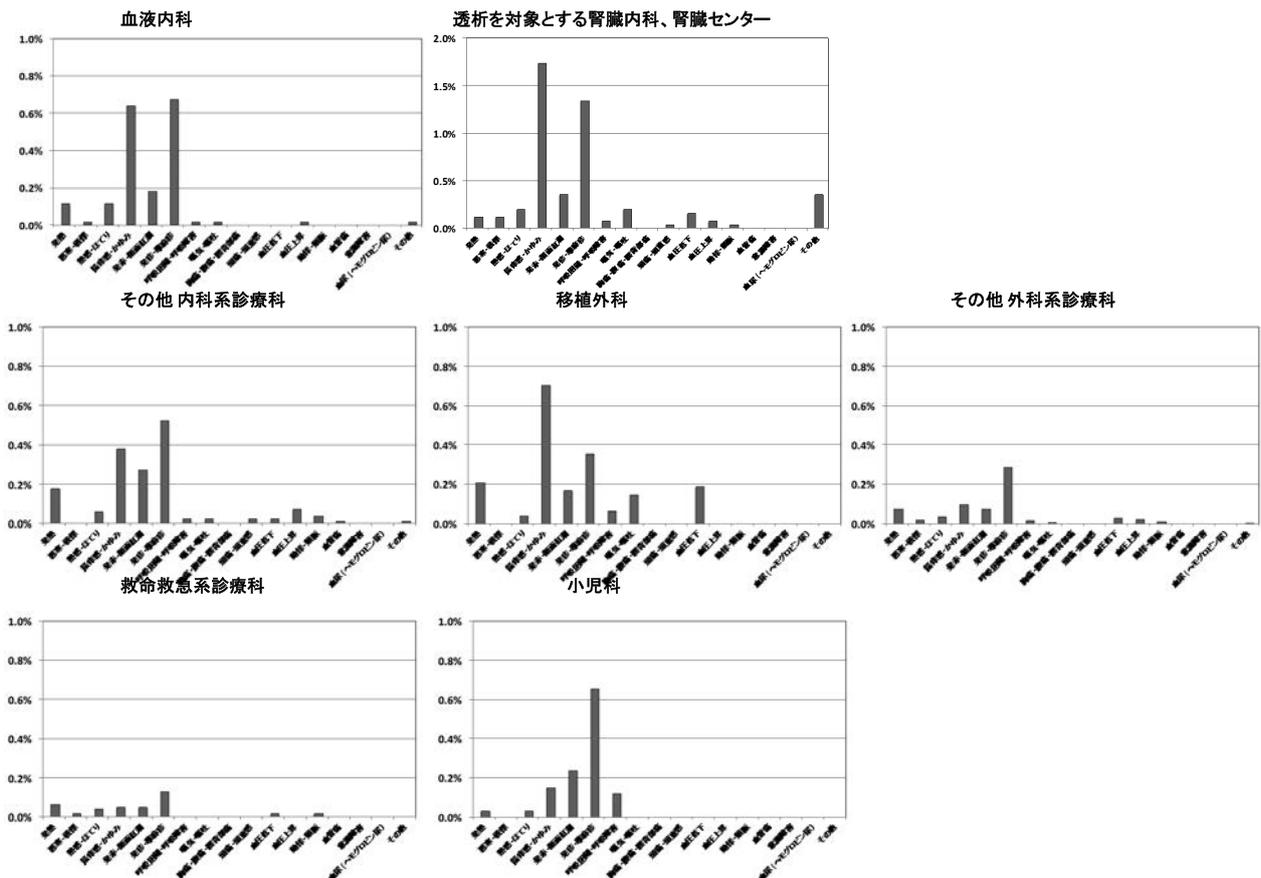


Fig. 3B 診療科別の副作用の症状別発生率（製剤バッグあたりの発生率）
 15 大学病院の 2 年間（2011～2012）のデータを集計
 B. FFP バッグあたりの発生率

腎センター」,「その他の内科系診療科」でそれぞれ 0.22%, 0.32%, 0.45% と高い発生率を認めた。発疹・蕁麻疹は「小児科」で 0.56% と高い発生率を認めた (Fig. 3A)。FFP では発疹・蕁麻疹が「血液内科」, 「透析を対象とする腎臓内科, 腎センター」, 「その他の内科系診療科」, 「移植外科」, 「小児科」でそれぞれ 0.67%, 1.34%, 0.52%, 0.35%, 0.65% と高い発生率を認めた (Fig. 3B)。また, 掻痒感・痒みも同様にこれらの診療科で, それぞれ 0.64%, 1.74%, 0.38%, 0.70%, 0.15% と高い発生率を示した。PC でも発疹・蕁麻疹が「血液内科」, 「透析を対象とする腎臓内科, 腎センター」, 「その他の内科系診療科」, 「移植外科」, 「その他の外科系診療科」, 「小児科」でそれぞれ 2.59%, 1.12%, 0.57%, 0.44%, 0.72%, 3.20% と高い発生率を認めた (Fig. 3C)。

4. 透析を対象とする腎臓内科, 腎センターでの副作用発生率

13 大学の「透析を対象とする腎臓内科, 腎センター」において 2009 年 1 月から 2012 年 12 月の 4 年間の輸血患者数は 2,392 人で, うち血漿交換患者数は 205 人 (8.57%) であった。同期間に「透析を対象とする腎臓内科, 腎

センター」で輸血された総バッグ数は 13,513 バッグであった。その内, RBC は 7,364 バッグで全体の 54.5% を占め, FFP が 5,195 バッグ, PC が 954 バッグとそれぞれ 38.4%, 7.1% を占めていた。血漿交換患者に輸血された血液製剤は RBC 52 バッグ, FFP 1,283 バッグ, PC 1 バッグであり, FFP 以外の製剤はほとんど使用されていない。血漿交換患者での FFP バッグあたりの副作用発生率は 3.73% であり, 他の患者では 2.65% であったが, 施設間差が大きく中央値では両者に差を認めなかった。

考 察

ヘモビジランスは, 血液製剤について, 献血の段階から輸血患者の追跡調査までの全過程におけるすべての有害事象を監視し, その原因を分析評価することにより適切な対応策を示し, 被害の拡大を防ぐことを目的とする¹¹⁾。しかし, ヨーロッパでは関連する法規等によりヘモビジランスの実施体制が異なり, 英国では自発的な報告により重症例を中心とした収集を行っているが²⁾, フランスではすべての有害事象の報告が義務付

C. PC (バッグあたりの発生率)

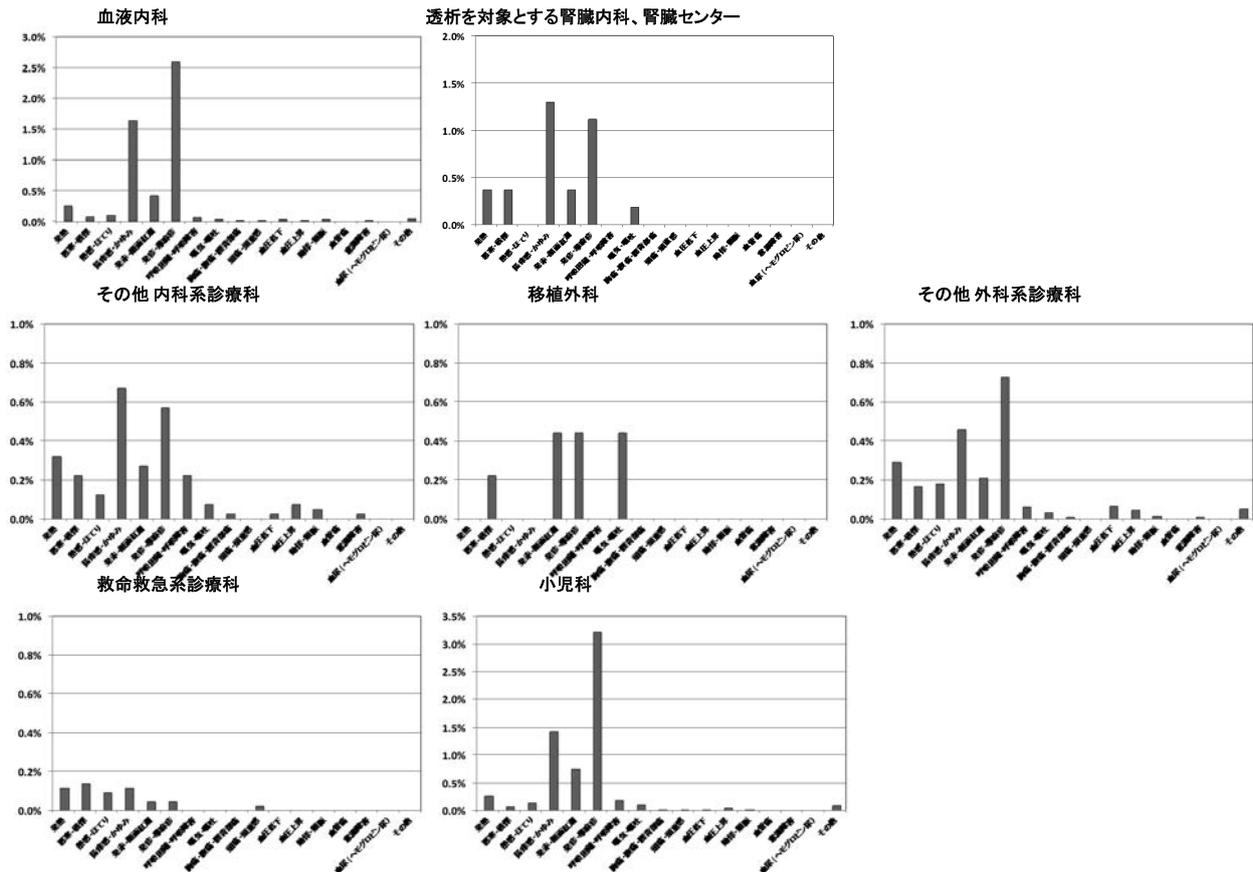


Fig. 3C 診療科別の副作用の症状別発生率（製剤バッグあたりの発生率）
15 大学病院の 2 年間（2011～2012）のデータを集計
C. PC バッグあたりの発生率

けられている³⁾。国際輸血学会のヘモビジュランスに関する用語の定義では、“adverse events related to transfusion”（輸血に関連する有害事象）は“adverse transfusion reactions”（輸血副反応または有害反応）だけでなく、“incident”（インシデント：過誤および手順の逸脱により、間違った輸血が実施された場合）を含む¹¹⁾。ヘモビジュランスでは“side effect”の用語は用いられないが、我が国では一般的に輸血副作用の用語が用いられるため、本稿ではこれに従った。

日本赤十字社は重症例だけでなく軽症例を含めて自発的に報告されるすべての事例の収集を行っているが、結果として報告されている事例は重症例が主体となっている⁵⁾。これは詳細な報告書を医療機関側が記載する必要があることが一因になっていると思われる⁶⁾。自発的な報告に依存する輸血副作用情報収集では医療機関側の負担を軽減する簡便な報告方法を採用することが不可欠と思われる。また、医療機関側で副作用が血液製剤によるという明確な証拠がある事例についてのみ、情報収集を行ったのでは現時点で明確な定義が存在しない副作用を見逃すリスクがある¹²⁾。さらに、輸血中お

よび輸血後に発生した様々な徴候・症状からその原因検索を行うことは容易ではない¹³⁾。以上のことから、本研究では輸血中および輸血後に発生した徴候・症状を簡易に報告できる調査方法を採用した。

全 17 大学において 4 年間で 640,057 バッグの輸血が実施され 8,851 件の輸血副作用を認めた。診療科別の解析では、「血液内科」の PC による副作用発生率が 3.84% と高く、患者あたりの発生率も 35.4% と高いことが確認された。「小児科」でも同様の傾向を認め、小児血液疾患での発生率が高いことが推測された。また、「透析を対象とする腎臓内科、腎臓センター」の FFP による副作用発生率が 4.12% と高く、患者あたりの発生率も 13.3% と高いことが認められた。患者あたりの副作用頻度はいくつかの診療科では大きな施設間差を認めた。岩尾⁹⁾らは輸血副作用発生率の施設間差の原因として、医療者の輸血副作用の知識に差異があることを指摘している。本研究の参加施設では輸血副作用記録はすべて回収されているが、医療従事者の輸血副作用の知識に差異があった可能性は否定できない。「透析を対象とする腎臓内科、腎臓センター」では血漿交換に大量の

FFP が使用されていることから、血漿交換患者の調査を行ったが、発生率では他の患者と明確な差を認めなかった。「透析を対象とする腎臓内科、腎臓センター」で FFP の副作用発生率が高い傾向にあったが、特定の頻回輸血患者が副作用を複数回の発生することや血漿交換の手技に起因する副作用が含まれている可能性などが考えられる。また、肝移植前の全身状態の悪い患者の血漿交換輸血で副作用が多いとの指摘もあり、原疾患と輸血副作用の関連について個々の症例の検討も必要であると考えられる。副作用の症状別の解析では、これまでの報告⁵⁾⁷⁾⁸⁾と同様に RBC では発熱を高頻度に認め、FFP・PC では発疹・蕁麻疹、搔痒感・痒みなどのアレルギー反応と思われる症状を高頻度に認めた。診療科別、製剤別の副作用発生状況の違いに一定の傾向があることは病棟で輸血実施患者の経過観察を行う看護師にとって有用な情報になると思われる。

輸血中および輸血後に発生した徴候・症状を簡易に報告できる調査方法を採用し、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。本調査は、日本赤十字社によるヘモビジランスを補完するものであり、血液製剤の安全性の向上に寄与すると考えられる。

本研究は平成 25～27 年度厚生労働科学研究費医薬品・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」により行われた。

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) Faber JC: Worldwide overview of existing hemovigilance systems. *Transfus Apher Sci*, 31: 99—110, 2004.
- 2) Stainsby D, Jones H, Asher D, et al: Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfusion Med Rev*, 20: 273—282, 2006.
- 3) 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.
- 4) Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, et al: Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion*, 55: 709—718, 2015.
- 5) Safety vigilance division Blood service headquarter: Haemovigilance by Japanese Red Cross 2008. http://www.jrc.or.jp/mr/english/pdf/anzen_HVreport2008_en.pdf, 2015.
- 6) 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・保管についての調査報告—. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 711—716, 2006.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 岩尾憲明, 加藤栄史, 小高千加子, 他: 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.
- 10) 加藤栄史: 副作用の症状, ヘモビジランス, 編者 藤井康彦, 下平滋隆, 松崎浩史, 他, 輸血副反応ガイド, 日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2014, 24—28.
- 11) 北澤淳一: ヘモビジランス, 編者 藤井康彦, 下平滋隆, 松崎浩史, 他, 輸血副反応ガイド, 日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2014, 29—30.
- 12) 藤井康彦, 下平滋隆, 面川 進, 他: 呼吸不全を認めた輸血副作用例の解析. *日本輸血細胞治療学会誌*, 53: 28—34, 2007.
- 13) 藤井康彦, 浅井隆善, 松井良樹, 他: 非溶血性輸血副作用の臨床経過. *日本輸血細胞治療学会誌*, 49: 553—558, 2003.

INVESTIGATIONS OF ADVERSE TRANSFUSION REACTIONS ACCORDING TO CLINICAL DEPARTMENTS OF UNIVERSITY HOSPITALS IN JAPAN

*Yasuhiko Fujii*¹, *Asashi Tanaka*², *Chikako Odaka*³, *Hidefumi Kato*⁴, *Yuji Yonemura*⁵,
*Nohito Fujishima*⁶, *Sakiko Sasaki*⁷, *Masatoshi Narasaki*⁸, *Toshiya Ohsawa*⁹, *Tetsunori Tasaki*¹⁰,
*Fumiaki Yoshida*¹¹, *Noriaki Iwao*¹², *Noriyo Ochi*¹³, *Yohko Kobayashi*¹⁴, *Makoto Hashimoto*¹⁵,
*Rumi Kodama*¹⁶, *Yosuke Kawano*¹⁷, *Hiroyuki Takenouchi*¹⁸, *Yasushi Kaneko*¹⁹, *Yuriko Nomaguchi*²⁰,
*Shuichi Kino*²¹, *Shigeru Igarashi*²², *Hiroshi Ishii*²³, *Shinichi Ohoya*²⁴, *Kazu Okuma*³, *Hitoshi Okazaki*²⁵,
*Junichi Kitazawa*²⁶, *Satoru Hino*²², *Shunya Momose*²² and *Isao Hamaguchi*³

¹Yamaguchi University, ²Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, ³National Institute of Infectious Diseases, ⁴Aichi Medical University, ⁵Kumamoto University, ⁶Akita University, ⁷Iwate Medical University, ⁸Yamagata University, ⁹Juntendo University, ¹⁰Tokyo Jikei University, ¹¹Tokai University, ¹²University of Yamanashi (currently Juntendo University), ¹³Nagoya City University, ¹⁴Fukui University, ¹⁵Kobe University, ¹⁶Shimane University, ¹⁷Kurume University, ¹⁸University of Miyazaki, ¹⁹Kinki University, ²⁰Fukuoka University, ²¹Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center, ²²Japanese Red Cross Society, ²³Japan Blood Products Organization, ²⁴Kitasato University, ²⁵The University of Tokyo, ²⁶Fukushima Medical University,

Abstract:

Adverse transfusion reactions were investigated according to clinical departments of university hospitals. Clinical signs and symptoms during and after transfusion were collected according to the methods recommended by the Hemovigilance Committee of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. From 2009 to 2011, 17 universities reported 8,851 adverse transfusion reactions occurring at a rate of 0.72% per bag. Platelet concentrates (PC) induced transfusion reactions at a rate of 3.16%. The incidence of transfusion reactions with red blood cells (RBC) and fresh-frozen plasma (FFP) was 0.57% and 0.79%, respectively. In hematology and pediatric departments, PC induced transfusion reactions at relatively high rates of 3.84% and 4.79%, respectively. In nephrology departments providing dialysis, FFP induced transfusion reactions at a relatively high rate of 4.12%. The collection of all clinical signs and symptoms associated with adverse transfusion reactions among university hospitals revealed a novel risk of transfusion reactions, which had not been clear previously.

Keywords:

hemovigilance, clinical department, adverse transfusion reactions