

輸血医療におけるトレーサビリティ確保

—医療施設で収集すべきチェック項目の設定—

松岡佐保子¹⁾ 池辺 詠美¹⁾ 大谷 慎一²⁾ 北澤 淳一³⁾ 藤井 康彦⁴⁾
 米村 雄士⁵⁾ 田中 朝志⁶⁾ 中山 享之⁷⁾ 岡崎 仁⁸⁾ 百瀬 俊也⁹⁾
 三輪 泉⁹⁾ 後藤 直子⁹⁾ 平 力造⁹⁾ 遠藤 正浩⁹⁾ 根本 圭一¹⁰⁾
 大坂 顯通¹¹⁾ 紀野 修一⁹⁾ 加藤 栄史⁷⁾ 浜口 功¹⁾

キーワード：輸血副反応，ヘモビジランス，Blood transfusion chain，トレーサビリティ

はじめに

血液製剤はヒトの血液を原料としているため，その使用によって発生する副反応をゼロにすることは不可能である．世界の輸血副反応の安全監視体制（ヘモビジランス）は，国により様々なシステムを運用している¹⁾²⁾．血液事業者の形態や輸血副反応を収集・解析する組織も，国が直接関与する場合，赤十字社の場合，独立した血液事業者の場合など国によって構成が異なっている．我が国の輸血副反応のヘモビジランスシステムは，医薬品医療機器法及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律に基づき，受血者における有害事象は各医療施設から日本赤十字社，または重症例に限っては直接国へ報告することとなっているが，医療施設からの自発報告が中心のため必ずしも輸血副反応の全容が把握されていない．副反応軽減を目指す上で副反応の発生原因を把握しておくことは極めて重要であり，副反応の発生原因を恒常的かつシステムティックに調査検討するためには，供血者の選択から受血者の転帰まで（Blood transfusion chain）を追跡できるトレーサビリティシステムを構築することが最も有用な

解決策となる．わが国では，血液製剤の原料となる血液の採取は，日本赤十字社が一社で行っており，transfusion chain の前半部分（供血者の選択から医療施設への供給）に関する情報の収集と管理は十分に確保されている．しかし，transfusion chain の後半部分を構成する医療施設の情報の収集と管理は，国内に1万以上存在する輸血を実施する各医療施設まかせで標準化されておらず十分ではない．そこで日本輸血・細胞治療学会では，「輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表」を全国的に統一された輸血副反応報告の基準として掲示し各医療施設での利用を推奨するとともに，2007年よりヘモビジランス委員会が中心となって「輸血製剤副作用情報収集システム」を構築し，システム参加医療施設が使用した全てのRBC, PC, FFP製剤の製剤数と標準化された副反応情報をweb経由で収集し，解析結果を報告してきた³⁾⁴⁾．

さらなる輸血の安全性の向上と適正使用の実現のために，我々は既存のシステムを拡充し，日本赤十字社がもつデータと医療施設のもつデータを，データ収集・解析センターが血液バッグの製造番号を介して連結す

- 1) 国立感染症研究所
- 2) 北里大学病院
- 3) 青森県立中央病院
- 4) 山口大学医学部附属病院
- 5) 熊本大学病院
- 6) 東京医科大学八王子医療センター
- 7) 愛知医科大学病院
- 8) 東京大学医学部附属病院
- 9) 日本赤十字社
- 10) 株式会社オネスト
- 11) 順天堂大学医学部附属順天堂医院

〔受付日：2019年8月6日，受理日：2019年10月3日〕

表1 2018年パイロットスタディ収集情報項目

(1) 日本赤十字社から提供された情報

項番	Field-name
J001	製剤番号
J002	採血日
J003	製造品
J004	血液型
J005	Rh型
J006	性別
J007	最終納品日
J008	有効期限年月日

(2) 医療機関から提供された情報

項番	Field-name
H001	施設内連番
H002	製剤番号・ロット番号
H003	製剤の種類
H004	製剤有効期限日
H005	納品日
H006	接続前照合(投与開始)日
H007	性別
H008	年齢
H009	受血者血液型
H010	受血者Rh型
H011	廃棄日
H012	副作用症状の有無
H013	症状項目01:発熱
H014	症状項目02:悪寒・戦慄
H015	症状項目03:発熱・ほてり
H016	症状項目04:かゆみ
H017	症状項目05:発熱・顔面紅潮
H018	症状項目06:発疹・蕁麻疹
H019	症状項目07:呼吸困難
H020	症状項目08:吐気・嘔吐
H021	症状項目09:胸痛・腰痛
H022	症状項目10:頭痛・頭重感
H023	症状項目11:血圧低下
H024	症状項目12:血圧上昇
H025	症状項目13:動悸・頻脈
H026	症状項目14:血管痛
H027	症状項目15:意識障害
H028	症状項目16:赤褐色尿
H029	症状項目17:その他
H030	症状項目17:その他の内容
H031	重症度レベル
H032	輸血関連性

ることで、血液製剤の製造から使用までのトレースが可能なシステムの構築に取り組んできた。このシステムにより transfusion chain がシームレスにつながることで、輸血に関連する様々なイベントを評価・解析可能となる。2016年からは、受血者のデータ取得のための倫理的な観点からの検討、収集データの精度向上、収集項目の選定とデータ収集の簡便性の向上等を課題として基礎となるパイロットスタディを繰り返し実施してきた。また、その過程で、医療施設におけるトレーサビリティを標準化するために必要な項目を選択し、その適性を確認した。2018年度に実施したパイロット

スタディを解析し、トレーサビリティシステムの有用性に関する知見が得られたので報告する。

パイロットスタディ

研究デザイン

2018年度に実施したパイロットスタディでは、日本赤十字社と7医療施設(愛知医科大学病院、北里大学病院、青森県立中央病院、東京大学医学部附属病院、東京医科大学八王子医療センター、熊本大学病院、山口大学医学部附属病院)より2017年9月~11月の3カ月間に実施された輸血/輸血副反応データを収集した。データの収集にあたり、入力ミスを防ぐ目的で、セルフチェック機能がついたデータ入力及びチェックシートを作成しデータの精度向上を目指した。国立感染症研究所は、データ収集・解析センターとして、血液製剤の製造番号を基に医療施設データと日本赤十字社データの連結を行った。日本赤十字社と医療施設からの収集データ項目を表1に示す。医療施設における輸血副反応症状の判定と診断は、日本輸血・細胞治療学会が推奨している16項目の症状別分類と診断項目表に基づいて各医療施設で実施された。本研究は、研究者らの所属する各研究機関の倫理委員会の承認を得て実施された。

統計解析

比較検討はカイ二乗検定にて統計解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1. 日本赤十字社提供データと医療施設提供データの紐付け

7医療施設より提供された血液製剤(19,164バッグ)の95.4%(18,282バッグ)が日本赤十字社から提供された血液製剤情報と連結可能であった。

2. 紐付けされたデータの解析結果

1) 解析製剤数と廃棄率・副反応発生割合

解析した血液製剤数は18,282バッグ(RBC 9,822, PC 4,017, FFP 4,443バッグ)であった。医療施設における廃棄率は0.67%(RBC 0.71%, PC 0.37%, FFP 0.86%)であった。副反応発生割合(副反応発生件数/廃棄されず輸血されたバッグ数)は1.84%(RBC 0.94%, PC 4.08%, FFP 1.82%)とPCで高値を示した。

2) 性別副反応発生割合

供血者と受血者の性別で解析した副反応発生割合を表2に示す。医療施設にて性別が未入力であった81バッグは解析できなかった。FFPにおいて女性供血者由来の血液製剤で有意に副反応発生割合が高かった。PCでは女性受血者において有意に副反応発生割合が高かった。

表2 性別/製剤別副反応発生割合

血液製剤の種類	輸血血液製剤数 (バッグ)		副反応割合 (%)	p 値
	副反応なし	副反応あり		
RBC				
Male donor	7,125	72	1.00	p = 0.2775
Female donor	2,605	20	0.76	
PC				
Male donor	3,367	133	6.00	p = 0.0185
Female donor	486	31	3.80	
FFP				
Male donor	4,136	69	1.64	p < 0.001
Female donor	226	12	5.04	
RBC				
Male recipient	5,479	52	0.94	p = 0.9824
Female recipient	4,195	40	0.94	
PC				
Male recipient	2,379	81	3.29	p = 0.0013
Female recipient	1,467	83	5.35	
FFP				
Male recipient	2,428	52	2.10	p = 0.1357
Female recipient	1,916	29	1.49	

3) 受血者年齢別副反応発生割合

受血者の年齢別で副反応発生割合を解析した [図1 (A)]. 年齢は0~17歳, 18~50歳, 51~70歳, 71歳以上に区分して解析を実施した. RBC, PC, FFP 全てにおいて, 18~50歳における副反応発生割合の頻度をもっとも高値を示し, 次いで51~70歳が高い傾向を示した.

4) 受血者血液型別副反応発生割合

受血者の血液型別で副反応発生割合を解析した [図1 (B)]. RBC, PC では血液型による副反応発生割合に差異を認めなかったが, FFP では AB 型供血者由来製剤の副反応発生割合が高値だった.

5) 製剤保管期間別副反応発生割合

供血から輸血までの製剤の保管期間別副反応発生割合を解析した (図2). RBC, FFP には保管期間と副反応発生割合に特に関連を認めなかったが, PC においては保管日数が長くなるにしたがって, 副反応発生割合が高くなる傾向が認められた.

考 察

2018年度のパイロットスタディでは, 日本赤十字社と7医療施設より2017年9月~11月の3カ月間に実施された輸血/輸血副反応データを収集した. 連結できたデータの割合は95.4%と高く, データ抽出時に日本赤十字社から出庫したが医療施設にて未使用である製剤分を除くとほとんどのデータが連結できたと考えられた.

今回のスタディでは, 供血者と受血者の性別による副反応発生割合の差異を検討することが可能であった.

女性供血者由来のFFPで有意に副反応発生割合が高かった. TRALIの原因のひとつである白血球抗体は妊娠等により産生されるようになることが多く⁵⁾⁶⁾, 日本赤十字社は2011年より400ml採血由来FFPを対象に男性由来FFPの優先製造をしているため, 女性由来の製剤数(N数)が少ないことも, 結果に影響している可能性が考えられる.

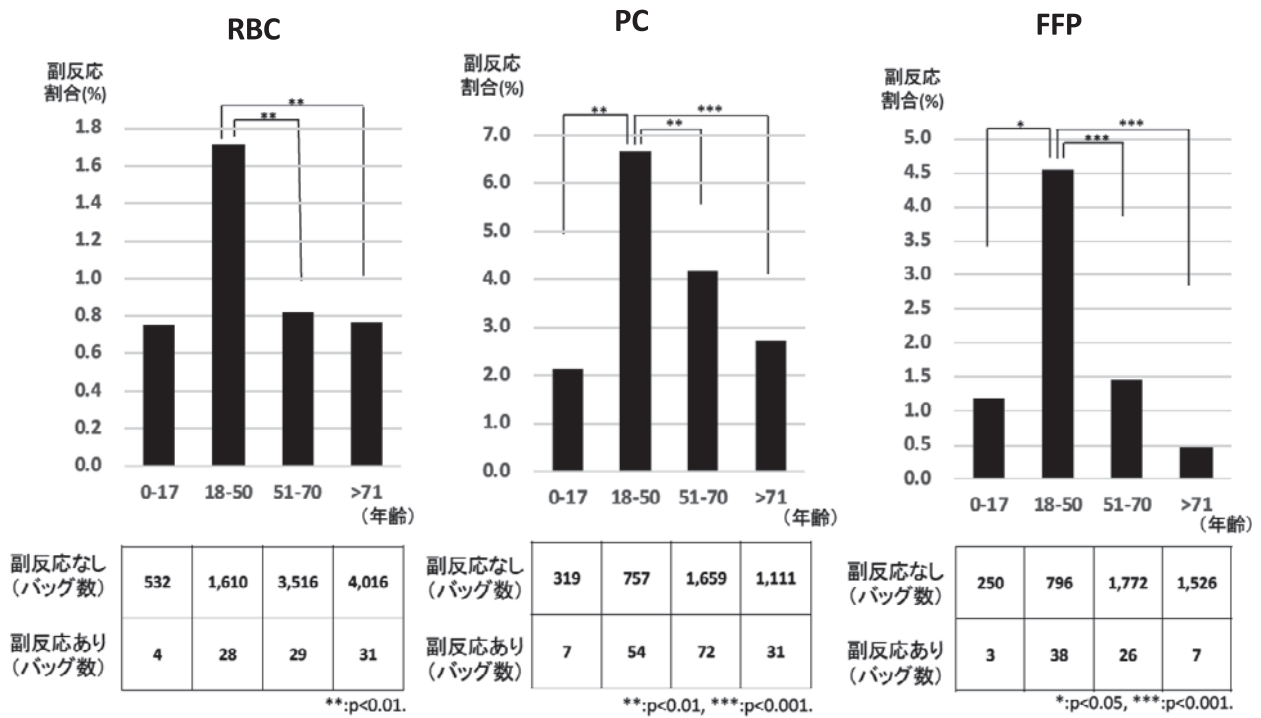
受血者の年齢別では, 全ての製剤において, 18~50歳における副反応発生割合の頻度が最も高値を示し, 51~70歳が次いで高い傾向を示した. 今後スタディの規模を拡大することで, 年齢と性別を組み合わせる等の詳細な副反応の発生割合の解析も可能となる.

FFPの副反応発生割合の血液型による差異は, 異型適合輸血が関与している可能性が示唆されたが, 解析数を増やした検討が必須と考えられた.

PCの副反応発生割合は, 輸血までの保管期間が長いほど高くなる傾向が認められた. 日本におけるPCの保管可能日数が4日間と欧米の6日間に比して短いことは副反応発生を抑えることに寄与していると推察されるが, それを支持する結果となった.

近年, 妊娠歴のある女性供血者から50歳以下の男性受血者への赤血球輸血において, 輸血後の死亡率が高いというオランダの報告と⁷⁾, 赤血球輸血において, 供血者が女性もしくは妊娠歴があること, 性別の不一致は死亡率と有意に関連しなかったというスウェーデンからの報告があった⁸⁾. このような供血者および受血者の年齢や性別等の様々な因子と輸血副反応の関連についての検討は, 輸血の安全性の向上を目指す上で極めて重要であるが, 供血者の情報と受血者の情報が連結

(A) 受血者の年齢別/製剤別副反応割合



(B) 受血者の血液型別/製剤別副反応割合

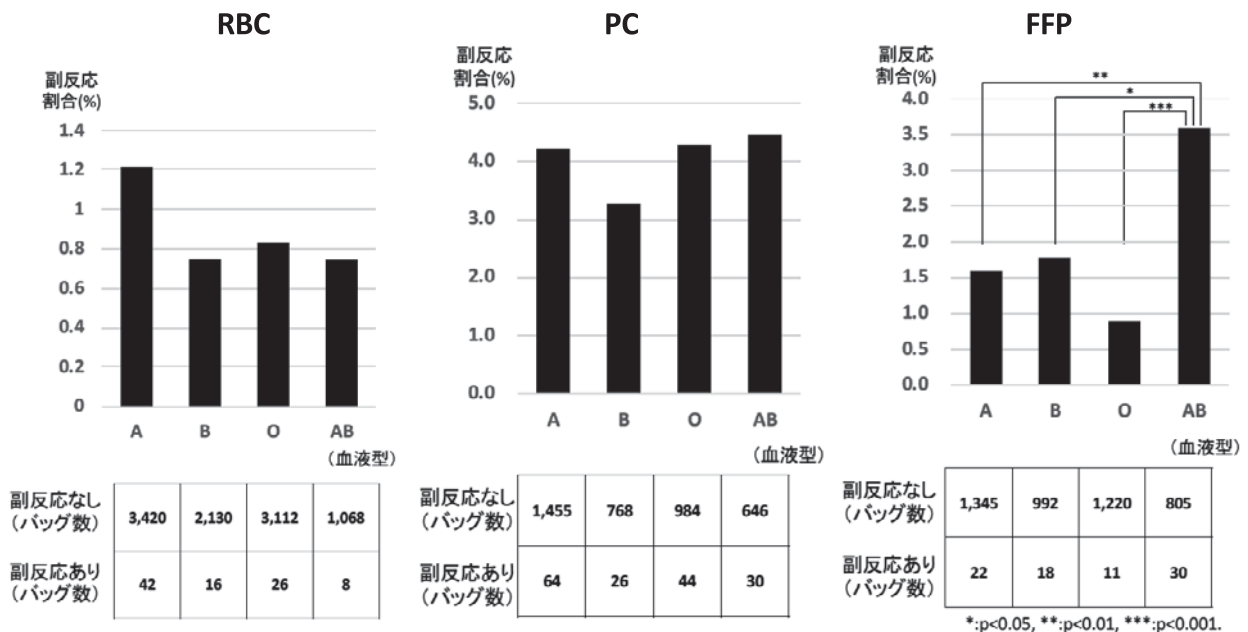


図1 受血者の年齢別・血液型別/製剤別副反応発生割合

されトレーサビリティが確保されることで検討可能となる。日本における輸血副反応について多元的な疫学的検討を可能にするためには、標準化されたトレーサビリティシステムを多くの輸血実施医療施設が導入することが必要不可欠である。

まとめ

これまでの血液製剤のトレーサビリティ確保のための検討およびパイロットスタディの解析結果から、構築を進めてきたトレーサビリティシステムによる情報収集により、現在の日本のヘモビジュランス活動では収

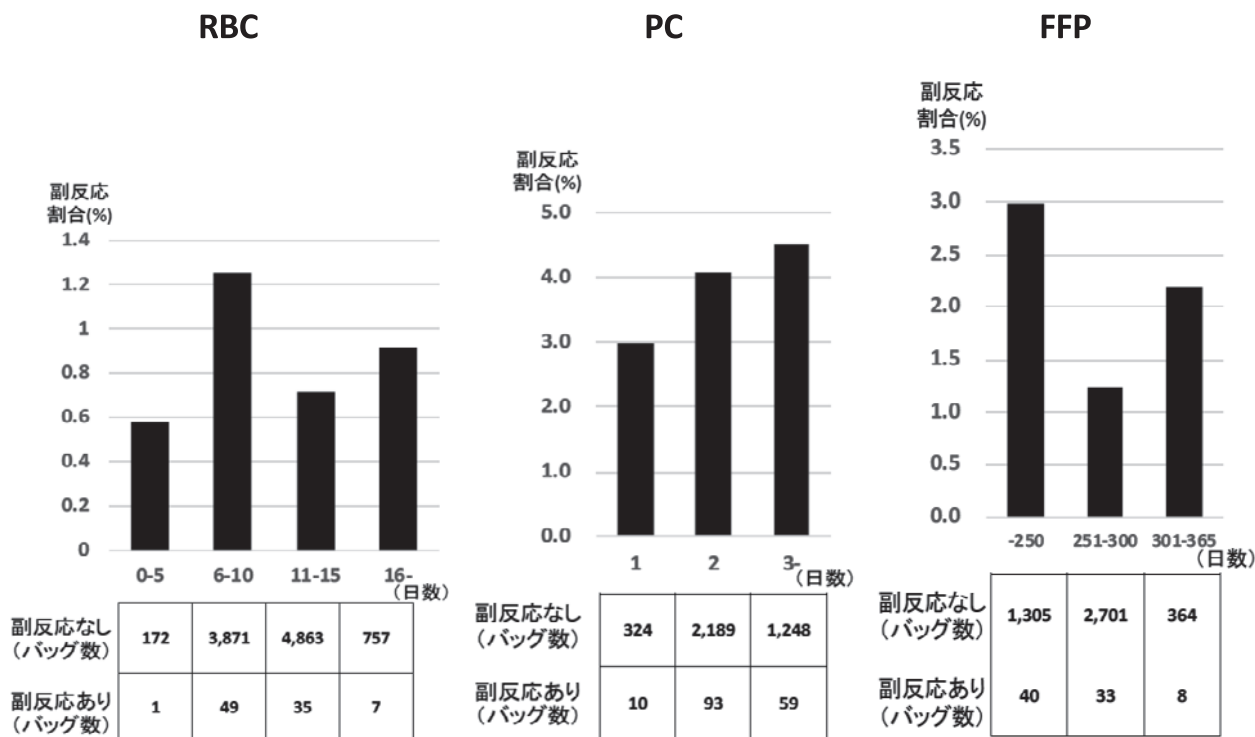


図2 保管期間別の製剤別副反応発生割合

表3 トレーサビリティ活動に必要となる医療施設で収集すべきチェック項目

- ・施設内連番
- ・製剤番号・ロット番号
- ・製剤の種類 (RBC, PC, FFP より選択)
- ・製剤有効期限日
- ・納品日
- ・接合照合日
- ・性別 (男, 女 より選択)
- ・年齢
- ・受血者 ABO 血液型 (A, O, B, AB, A 亜, B 亜, AB 亜, その他, 保留 (造血幹細胞移植後) より選択)
- ・受血者 Rh 血液型 (+, -, その他, 保留 より選択)
- ・院内洗浄の有無 (有, 無 より選択)
- ・廃棄日
- ・副反応の有無 (有, 無 より選択) 副反応ありの場合, 症状項目より選択
- ・症状項目 (発熱, 悪寒・戦慄, 熱感・ほてり, 痒痒感・かゆみ, 発赤・顔面紅潮, 発疹・蕁麻疹, 呼吸困難・呼吸障害, 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, 血尿 (ヘモグロビン尿), その他 より選択) 診断がつくものは「症状項目」を選択, つかないものは「その他」に入力
- ・診断項目 (重症アレルギー反応, TRALI, TACO, GVHD, 輸血後紫斑病, 急性溶血, 遅発性溶血, HBV, HCV, HIV, 細菌, その他 より選択)
- ・重症度 (Grade1, Grade2, Grade3, Grade4 より選択)
- ・輸血関連性 (関連あり, 関連性があるかも, 関連性を否定できない, 関連性なし より選択)

集解析が難しい有益な解析が可能であった。スタディと検討を繰り返した結果、収集されるデータ精度の向上が認められ、現行のシステムで信頼性の高い解析が実施できることが明らかとなった。そこで、輸血のトレーサビリティ活動の推進のため、これまでの研究結果に基づいて検討し、パイロットスタディで収集した項目に、これまでオンラインシステムで収集してきた診断項目や有益と考えられる院内洗浄の有無の項目を

新規に加え、トレーサビリティ活動に必要となる医療施設で収集すべきチェック項目を設定した(表3)。パイロットスタディで収集した項目に加え、これまでオンラインシステムで収集してきた症状項目本項目は日本輸血・細胞治療学会の専門委員会および理事会で了承された。今後は構築したトレーサビリティシステムを全国の医療施設が導入し、日本赤十字社が協力していくことで、標準的に輸血情報を収集し解析できるよ

うに活動を拡大推進していきたい。

著者のCOI開示：著者の三輪 泉, 後藤直子, 平 力造, 遠藤正浩, 紀野修一は日本赤十字社の社員である。著者の根本圭一は、輸血管理などの医療情報システムを開発販売している株式会社オネストの社員である。その他、本発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) de Vries R. R., Faber J. C., Strengers P. F., et al: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang.* 100: 60—67, 2011.
- 2) Wiersum-Osselton J. C., Faber J. C., Politis C., et al: Quality validation of data in national haemovigilance systems in Europe: report of a survey on current state of practice. *Vox Sang.* 104: 214—217, 2013.
- 3) Odaka C., Kato H., Otsubo H., et al: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfusion and Apheresis Science*, 48: 95—102, 2013.
- 4) 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.
- 5) Chapman C. E., Stainsby D., Jones H., et al: Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*, 49: 440—452, 2009.
- 6) 岡崎 仁: TRALI/TACO の病態と診断. *日本輸血細胞治療学会誌*, 59: 21—29, 2013.
- 7) Caram-Deelder C., Kreuger A. L., Evers D., et al: Association of blood transfusion from female donors with and without a history of pregnancy with mortality among male and female transfusion recipients. *JAMA*, 318: 1471—1478, 2017.
- 8) Edgren G., Murphy E. L., Brambilla D. J., et al: Association of blood donor sex and prior pregnancy with mortality among red blood cell transfusion recipients. *JAMA*, 321: 2183—2192, 2019.

SECURING TRACEABILITY IN TRANSFUSION MEDICINE

—SETTINGS OF CHECK ITEMS TO BE COLLECTED IN MEDICAL FACILITIES—

*Sahoko Matsuoka*¹⁾, *Emi Ikebe*¹⁾, *Shinichi Ohtani*²⁾, *Junichi Kitazawa*³⁾, *Yasuhiko Fujii*⁴⁾, *Yuji Yonemura*⁵⁾, *Asashi Tanaka*⁶⁾, *Takayuki Nakayama*⁷⁾, *Hitoshi Okazaki*⁸⁾, *Shun-ya Momose*⁹⁾, *Izumi Miwa*⁹⁾, *Naoko Goto*⁹⁾, *Rikizo Taira*⁹⁾, *Masahiro Endo*⁹⁾, *Keiichi Nemoto*¹⁰⁾, *Akimichi Ohsaka*¹¹⁾, *Shuichi Kino*⁹⁾, *Hidefumi Kato*⁷⁾ and *Isao Hamaguchi*¹⁾

¹⁾National Institute of Infectious Diseases

²⁾Kitasato University School of Medicine

³⁾Aomori Prefectural Central Hospital

⁴⁾Yamaguchi University Hospital

⁵⁾Kumamoto University Hospital

⁶⁾Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁷⁾Aichi Medical University Hospital

⁸⁾The University of Tokyo Hospital

⁹⁾Japanese Red Cross Society

¹⁰⁾HONEST Co., Ltd.

¹¹⁾Juntendo University School of Medicine

Keywords:

Adverse transfusion reaction, Hemovigilance, Blood transfusion chain, Traceability