

松山赤十字病院における7年間の輸血有害事象の解析

尾崎 牧子* 西山 記子 土手内 靖
長谷部 淳 谷松 智子 西山 政孝
松井 完治 横田 英介

要 旨

輸血有害事象発生率を正確に把握し解析することは、有害事象の原因検索と再発防止において重要である。我々は、松山赤十字病院において2006年から2012年の7年間に輸血を受けた患者8,504例の有害事象を解析した。同種血（赤血球、血漿、血小板製剤）全体の輸血有害事象発生率はバッグ当たり1.8%、延べ患者当たり1.9%であり、実患者当たりでは4.6%と高かった。製剤別では血小板製剤（バッグ当たり3.2%）、血漿製剤（2.8%）、赤血球製剤（1.2%）の順に高く、血小板製剤では輸血実患者の11.4%に有害事象が発生していた。自己血の有害事象はバッグ当たり0.7%と同種血（1.8%）に比べ低頻度であった。症状別の発生率は、赤血球製剤では発熱反応が最も高く（バッグ当たり0.6%）、血漿製剤、血小板製剤では皮膚症状（各2.2%、2.2%）、自己血では発熱反応（0.6%）が高かった。重症有害事象は14例（32バッグ）に発生し、重症アレルギーが多くを占めた。有害事象の最多発生時間は発熱120～150分、皮膚症状60～75分であり、呼吸困難、他の症状はあらゆる時間帯に発生していた。有害事象発生率は1年毎に大きく変動するため、有害事象の解析には長期間の集計が有用である。

はじめに

輸血療法は有効な治療法であるが、生物製剤

のため感染症や免疫反応などの有害事象を完全には回避できない。我が国では核酸増幅検査（Nucleic-acid Amplification Test: NAT）の導入により輸血感染症は減少し、放射線照射により致命率の高い輸血後GVHD（Graft Versus Host Disease）の発生はなくなった。しかし、輸血過誤や輸血有害事象の大多数を占める免疫学的有害事象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）¹⁾や輸血関連循環過負荷（Transfusion-Associated Circulatory Overload: TACO）²⁾などの重篤な有害事象も認められている。このため、輸血有害事象に関する実態を把握し、予防策を講じることが重要である。

当院では輸血時の観察記録と、その全回収により輸血有害事象を把握している。今回、当院における自己血も含めた過去7年間の輸血有害事象について解析した。なお、輸血有害事象の実態調査は、従来輸血バッグ数から見た集計がほとんどであり患者数から集計した報告は少ない。有害事象発症には血液製剤側のみならず患者側の要因も重要と考え、患者の延べ数、および重複を除いた実数からの集計も行った。

方 法

輸血有害事象の回収方法は、検査部から製剤とと

*松山赤十字病院 検査部

もに払い出した出庫伝票（複写式；1.病棟用，2.検査部返却用）（Fig. 1）の「輸血実施記録」欄で輸血時の観察記録を行い，異常症状の「無・有・疑」に○をつける．伝票は検査部に100%返却され，輸血実施確認，所要時間の確認も行う．輸血観察記録は医師が行う開始時および5分後，看護師の15分後および終了時の4時点は必須とし，その他は適宜観察・記録することとしている．観察記録は2010年4月までは，発熱，皮膚症状，消化器症状のそれぞれについて記録していたが，以降は高本ら³⁾が国際基準に基づき設定した標準的な有害事象の症状17項目を伝票下段に設け，この中から症状の番号を選択記入する方式に変更した．

有害事象の解析内容は，2006年4月から2012年3月までの7年間における血液製剤種別の有害事象発生件数(バッグ数)，発生患者数(延べ数，実数)，有害事象症状，および発生時間である．赤血球製剤と血小板製剤など，複数種の製剤の輸血は，他の報告^{3)~7)}に順じそれぞれの製剤について算定した．患者延べ数は1回（1日）に複数バッグの輸血を受けても1患者，患者実数は1年に複数回の輸血を受け

ても1患者とした．有害事象症状の判定および，重症アレルギー，TRALI，TACOの診断はすべて高本ら³⁾の基準に従った．また，本報告では発熱(38℃以上，または1℃以上の上昇)，悪寒・戦慄，熱感・ほてりを発熱反応，掻痒感・かゆみ，発赤・顔面紅潮，発疹，蕁麻疹を皮膚症状，嘔気，嘔吐等を消化器症状と表した．

結 果

1. 有害事象発生率

7年間の有害事象発生率を Table 1 に示す．赤血球製剤，血漿製剤，血小板製剤のバッグ当りの有害事象発生率は各々1.2%，2.8%，3.2%，同種血全体では1.8%であった．自己血では0.7%であり，輸血製剤全体では1.7%であった．延べ患者当りの有害事象発生率は，同種血全体で1.9%，輸血製剤全体で1.8%であった．実患者当りの有害事象発生率は赤血球製剤，血漿製剤，血小板製剤各々3.2%，3.4%，11.4%であり，血小板製剤では極めて高かった．同種血全体では4.6%，輸血製剤全体では3.7%であった．バッグ当り，延べ患者当り，実患者当りの有害事象発生率は，いずれも血小板製剤，血漿製剤，赤血球製剤，自己血製剤の順に高かった．なお，血漿製剤における有害事象126バッグ，患者延べ数33人，実数28人のうち，血漿交換時の発生は69バッグ，患者延べ数8人，実数6人であった．また，血小板製剤の72%は血液疾患患者に使用され，有害事象延べ患者全体に占める血液疾患患者の割合は，赤血球製剤52%，血漿製剤15%，血小板製剤84%であった．

Table 1 輸血有害事象発生率

	2006~12年度					
	赤血球	血漿	血小板	同種血計	自己血	全体
輸血バッグ数	20660	4546	5937	31143	3645	34788
有害事象発生数	254	126	188	568	25	593
有害事象発生率(%)	1.2	2.8	3.2	1.8	0.7	1.7
患者延べ数 ¹⁾	13317	1557	5750	20624	2138	22762
有害事象発生数	171	33	188	392	16	408
有害事象発生率(%)	1.3	2.1	3.3	1.9	0.7	1.8
患者実数 ²⁾	4688	833	1092	6613	1891	8504
有害事象発生数	150	28	124	302	15	317
有害事象発生率(%)	3.2	3.4	11.4	4.6	0.8	3.7

*複数種製剤の輸血はそれぞれの製剤について算定

1)患者延べ数:1回(1日)に複数バッグの輸血を受けても1患者と算定

2)患者実数:1年間に複数回の輸血を受けても1患者と算定

Fig. 1 出庫伝票

2. 有害事象発生率の年次推移

有害事象発生率の年次推移を Fig. 2 に示す。赤血球製剤では実患者当りの有害事象発生率が1.5%~4.8%、血漿製剤では輸血バッグ当りの発生率が0.6%~4.3%と変動していた。血小板製剤では輸血バッグ当りの発生率が2.0%~5.1%、延べ患者当りの発生率が2.0%~5.3%と変動しており、実患者当りの発生率は6.7%~15.9%と大きく変動していた。

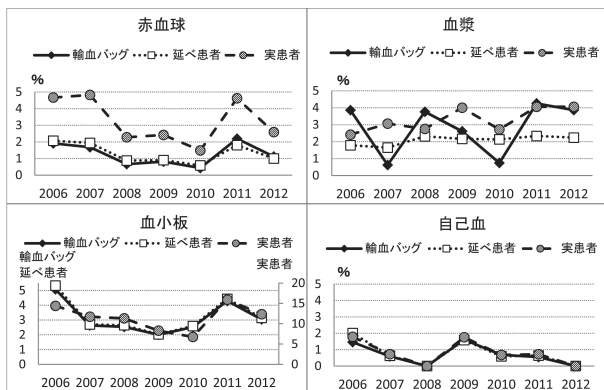


Fig. 2 輸血有害事象発生率年次推移

3. 有害事象症状の内訳

延べ患者当りの有害事象症状の内訳を Fig. 3 に

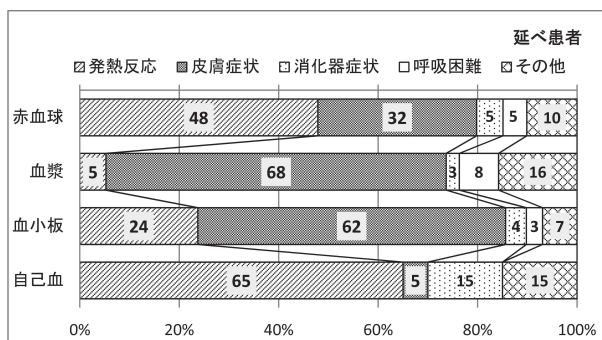


Fig. 3 輸血有害事象症状の内訳

示す。赤血球製剤の主な症状は発熱反応が48%、皮膚症状が32%であり、血漿製剤では皮膚症状が68%を占めた。血小板製剤では皮膚症状が62%、発熱反応が24%であり、自己血では発熱反応が65%を占めた。

4. 有害事象症状の発生率

バッグ当り、延べ患者当り、実患者当りの有害事象症状の発生率を Table 2 に示す。赤血球製剤では発熱反応が最も高く順に0.6%、0.7%、1.6%、次いで皮膚症状が0.5%、0.5%、1.0%であった。血漿製剤は皮膚症状が最も高く2.2%、1.7%、2.4%、血小板製剤では皮膚症状が2.2%、2.3%、7.7%、ついで発熱反応が0.9%、0.9%、3.6%であった。自己血では発熱反応が最も高く0.6%、0.6%、0.6%であった。

Table 2 輸血有害事象症状の発生率

		2006-12年度				
		発熱	皮膚症状	消化器症状	呼吸困難	その他
赤血球	輸血バッグ	0.6	0.5	0.1	0.1	0.1
	延べ患者	0.7	0.5	0.1	0.1	0.1
	実患者	1.6	1.0	0.2	0.2	0.3
血漿	輸血バッグ	0.4	2.2	0.0	0.3	0.7
	延べ患者	0.1	1.7	0.1	0.2	0.4
	実患者	0.2	2.4	0.4	0.1	0.7
血小板	輸血バッグ	0.9	2.2	0.2	0.1	0.2
	延べ患者	0.9	2.3	0.2	0.1	0.2
	実患者	3.6	7.7	0.6	0.7	1.2
自己血	輸血バッグ	0.6	0.0	0.1	0.0	0.1
	延べ患者	0.6	0.0	0.1	0.0	0.1
	実患者	0.6	0.1	0.0	0.0	0.2

5. 重症有害事象の発生状況

重症有害事象とその原因製剤を Table 3 に示す。重症有害事象は32バッグ患者実数14例で発生し、重症アレルギーが最も多く23バッグ11例であ

Table 3 重症有害事象発生状況

	2006-12年度												重症有害事象発生率		
	重症アレルギー			TRALI ¹⁾			TACO ²⁾			合計			輸血バッグ	延べ患者	実患者
	輸血バッグ数	患者延べ数	患者実数	輸血バッグ数	患者延べ数	患者実数	輸血バッグ数	患者延べ数	患者実数	輸血バッグ数	患者延べ数	患者実数			
赤血球	11	6	5	0	0	0	1	1	1	12	6	6	0.1	0.1	0.1
血漿	8	2	2	0	0	0	7	1	1	15	3	3	0.3	0.2	0.4
血小板	4	4	4	1	1	1	0	0	0	5	5	5	0.1	0.1	0.5
全体	23	12	11	1	1	1	8	2	2	32	14	14	0.1	0.1	0.2

1) TRALI; Transfusion Related Acute Lung Injury (輸血関連急性肺障害)

2) TACO; Transfusion-Associated Circulatory Overload (輸血関連循環過負荷)

り、TRALIが1例、TACOが2例発生した。実患者当りの発生頻度は赤血球製剤0.1%に対し、血漿、血小板製剤は各々0.4%、0.5%と高かった。急性、慢性溶血症状、細菌、ウイルス感染症の報告はなかった。

6. 有害事象症状の発現時間

輸血開始時からの有害事象症状発現時間を Fig. 4 に示した。複数製剤による有害事象は発現時間が確定できないため、単数製剤による有害事象のみを集計した。発熱反応は開始直後から見られ、150分にかけて増加しその後減少した。皮膚症状も開始直後から見られ、75分にかけて増加しその後減少した。消化器症状、呼吸困難、その他の症状は散発しており多発する特定の時間帯はなかった。すべての症状が開始15分以内に一定数発生していた。

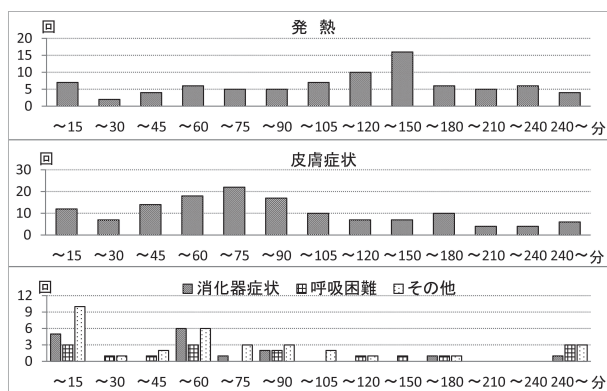


Fig. 4 輸血有害事象症状の発現時間

考 察

近年の全国レベルでの輸血有害事象の調査報告としては、倉田ら⁴⁾の輸血有害事象を100%把握している全国430施設における2008-10年の調査報告、高本ら⁵⁾の、有害事象把握に積極的な特定5施設(平成21年度より6施設)における2010-12年の調査報告、および小高ら⁶⁾の12施設における2007-10年のオンラインによる有害事象報告システムのパイロット研究がある。

当院における7年間の同種血の輸血バッグ当りの有害事象発生率は1.8%であり、全国での報告^{5),6)}の1.4~1.5%に比べやや高率であった。製剤別では、赤血球製剤1.2%、血漿製剤2.8%、血小板製

剤3.2%であり、全国でのそれぞれ0.6~0.7%、0.9~1.2%、3.4~4.2%に比べ、赤血球製剤、血漿製剤は高く、血小板製剤はやや低かった。延べ患者当りの発生率は同種血全体で1.9%とバッグ当りの発生率とほとんど変わらなかったが、実患者当りの発生率は4.6%とバッグ当りの2.4倍であった。また、赤血球製剤3.2%、血漿製剤3.4%に対し血小板製剤では11.4%と極めて高く、8.8人に1人の患者が有害事象を経験していた。高本ら⁵⁾も、輸血実患者当りの有害事象は同種血全体で4.9%、各製剤は順に、2.6%、4.1%、12.2%と当院と同様の結果を報告している。当院では血小板製剤の72%は血液疾患患者が使用し、輸血実患者当りの輸血回数は赤血球製剤2.8回、血漿製剤1.9回に比べ血小板製剤は5.3回と多かった。小高ら⁶⁾は血液疾患を積極的に治療している大規模施設群では血液疾患を診療していない小規模施設群に比べ血小板製剤の輸血量が多く有害事象発生率が有意に高いことを報告している。また安藤ら⁷⁾は頻回輸血患者に有害事象の発生率が高いことを報告している。血小板製剤の有害事象が他製剤に比べ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している可能性が推察された。有害事象発生率の年次推移をみると、輸血バッグ当りでは血漿製剤、血小板製剤における発生率が、延べ患者あたりでは血小板製剤における発生率が、実患者当りでは赤血球製剤、血小板製剤の発生率が大きく変動しており、有害事象解析には長期的な集計が必要であると考えられた。

有害事象症状の割合は製剤により明らかに異なっており、赤血球製剤、自己血では発熱反応が多く、血漿成分が主体の血漿製剤、血小板製剤では皮膚症状が多くを占めた。さらに有害事象症状のバッグ当りの主な発生率(カッコ内は全国^{4)~6)}の発生率)は赤血球製剤では発熱反応0.6%(0.2~0.4%)、皮膚症状0.5%(0.1~0.2%)、血漿製剤では皮膚症状2.2%(0.5~0.7%)、血小板製剤は皮膚症状2.2%(2.0~2.9%)、発熱反応0.9%(0.3~0.4%)であり、実患者当りでは赤血球製剤の発熱1.6%(0.7%)、皮膚症状1.1%(0.9%)、血漿製剤の皮膚症状2.4%(2.7%)、血小板製剤の皮膚症状7.7%

(9.1%), 発熱反応3.6% (1.1%)であった。有害事象症状で最も発生率が高かった皮膚症状は主に血漿タンパクとそれらの特異抗体, および抗体以外の患者因子に起因するアレルギー反応と考えられており⁸⁾, 血漿をほとんど含まない赤血球製剤では発生率が低かった。Heddleら⁹⁾は血小板製剤の血漿除去がアレルギー反応を含む有害事象を有意に減少することを報告している。今後は洗浄血小板製剤など血漿を除去した製剤の製品化が望まれる。次いで発生率が高かった発熱反応は, 主として血液製剤に混入している白血球や白血球から産生されるサイトカインなどに起因するとされており, 血液センターが2007年より全製剤に導入した保存前白血球除去処理で一定の抑制効果が認められている³⁾が, さらなる対策が必要と考えられた。全国の報告との比較において当院は発熱反応の発生率が高かったが, 発熱反応は疾患や治療によるものとの鑑別が難しく, また, 当院では輸血時に発生した異常症状は他に明確な原因がない限り「疑」としてすべて報告する体制をとっているためと考えられた。また, 血漿製剤における皮膚症状のバッグ当りの発生率が高かったが, 当院では1回の使用量が多い血漿交換時の有害事象が多かったためと考えられた。

重症有害事象は32バッグ14例で発生し年間平均2例発症していた。この数字は全同種血輸血バッグの0.1%, 全同種血輸血実患者の0.2%, そして有害事象発症実患者の4.6%に相当する。内訳は重症アレルギーが77%とほとんどを占め, これまでの報告^{4), 5)}と一致していた。また, 実患者当りの発生率は赤血球製剤に比べ血漿製剤, 血小板製剤で高く, 皮膚症状等軽微なアレルギー反応と同様であった。

輸血有害事象の発現時間は, 発熱反応, 皮膚症状とも開始時より漸増し発熱反応は120~150分が最も多く, 皮膚症状は60~75分が最も多かった。血液センターに報告された有害事象の最多発生時間帯は発熱反応が60~120分, 皮膚症状が30~60分であり¹⁰⁾, 当院はそれぞれ若干遅かったが皮膚症状が発熱より早く発生する傾向は同一であった。その他の症状は, 呼吸困難等の重症有害事象も含め, あらゆる時間帯に発生しており注意が必要と考えられ

た。当院は輸血開始時の15分間の観察を重視しているが, どの有害事象も15分以内にある程度発生していた。

自己血は同種血で発生する感染症や同種免疫抗体産生防止, アレルギー反応防止効果があるが, 実際に自己血の有害事象発生率はバッグ, 延べ患者, 実患者当りそれぞれ0.7%, 0.8%, 0.8%と他製剤に比べて低かった。しかし有害事象のほとんどを占める発熱反応は, 自己血が白血球を含む全血製剤であることに起因すると考えられ, その発生率が赤血球製剤と同程度であるため注意喚起が必要である。

結 語

過去7年間の輸血有害事象を, 製剤単位に加え患者単位で解析した。患者単位では, 血小板製剤による有害事象発生率の高さが明らかとなった。有害事象発生率は1年毎に大きく変動するため, 有害事象の解析には長期間の集計が有用である。

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: Transfusion related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* **46**: 1478-1483, 2006.
- 3) 高本 滋ほか: 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: 17-37, 2008.
- 4) 倉田義之: 非溶血性輸血副作用実態調査報告(2008年~2010年)。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20~22年度分担研究報告書: 13-16, 2011.
- 5) 高本 滋: 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20~22年度分担研究報告書: 17-30, 2011.
- 6) Odaka C. *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.
- 7) 安藤高宣ほか: 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.
- 8) Hirayama F.: Current understanding of allergic trans-

fusion reactions : incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *British Journal of Haematology* **160**: 434-444, 2013.

9) Heddle NM, *et al.*: A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to pre-

vent reactions to platelets. *Transfusion* **39**: 231-238, 1999.

10) 日本赤十字社血液事業本部：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用－2011年－. *輸血情報* 1209. 134, 2012.

Analysis of transfusion-related adverse events in Matsuyama Red Cross Hospital over the seven years

Makiko OZAKI*, Noriko NISHIYAMA, Yasushi DOTEUTHI, Jun HASEBE, Satoko TANIMATSU,
Masataka NISHIYAMA, Kanji MATSUI and Eisuke YOKOTA

*Department of Medical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

Appropriate monitoring and correct analysis of transfusion-related adverse events are important to search the causes and prevent the recurrence. Herein, we report the analysis of the events in 8,504 patients who received blood transfusion during the 7-year period between 2006 and 2012 at Matsuyama Red Cross Hospital.

The overall incidence of adverse events in homologous blood transfusion including red cell concentrates; RCC, fresh frozen plasma; FFP and platelets; PC was 1.8% per bag, 1.9% per patient and 4.6% per individual patient, respectively. The highest incidence per bag was encountered in PC (3.2%), followed by FFP (2.8%) and RCC (1.2%). Actually, the incidence in PC transfusion was 11.4% per individual patient. The incidence in autologous blood transfusion was significantly lower (0.7% per bag) as compared to homologous blood (1.8% per bag). The type of adverse events with highest incidence was fever in RCC (0.6% per bag) and urticaria in FFP (2.2%) and PC (2.2%), and also fever in autologous blood (0.6%). Severe adverse events occurred in 14 patients (32 bags) and mainly caused by allergic reactions. The most common appearance time of each adverse event was 120~150 minutes in fever, 60~75 minutes in urticaria and any time in respiratory distress and others.

In our experience, the annual incidence of transfusion-related adverse events showed significant fluctuation, therefore it is needed to evaluate the events over an appropriate long-term period.