

教育講演

日本におけるヘモビジランスシステムの発展と課題

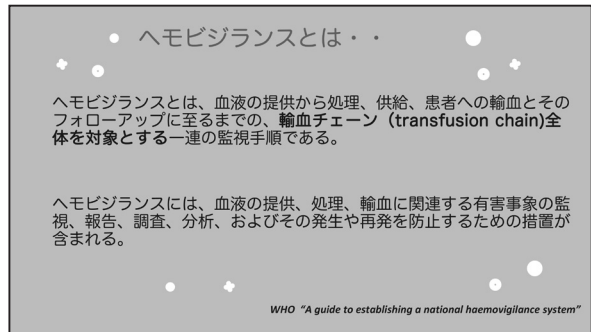
座長：岡田 義昭 先生 埼玉医科大学病院 輸血・細胞移植部

演者：松岡佐保子 先生 埼玉医科大学国際医療センター 輸血・細胞移植部

スライド 1



スライド 3



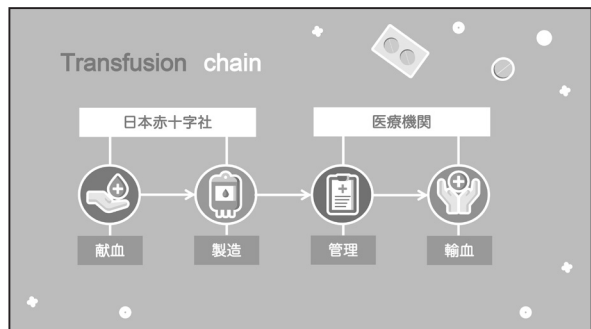
スライド 2



ヘモビジランスという言葉は聞き慣れないかもしれませんが、献血から輸血までを監視すること、とざっくり言えばそうなります。

WHO のガイドブックによりますと、ヘモビジランスとは、血液の提供から処理、供給、患者への輸血とそのフォローアップに至るまでの輸血チェーン、transfusion チェーン全体を対象とする一連の監視手順であります。ヘモビジランスには血液の提供処理、輸血に関連する有害事象の監視、報告、調査、分析およびその発生や再発を防止するための処置が含まれるとあります。

スライド 4

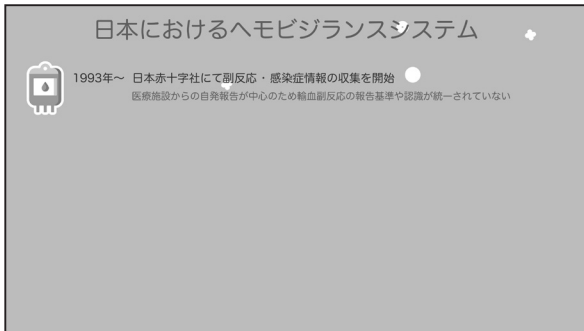


Transfusion chain というのは日本で言います

とこのような形になっております。

日本においては、日本赤十字社の一社が献血～製造の transfusion chain の前半部分を担っており、後半部分の管理輸血の部分は、輸血を実施している多くの医療機関が担っているという形になっております。

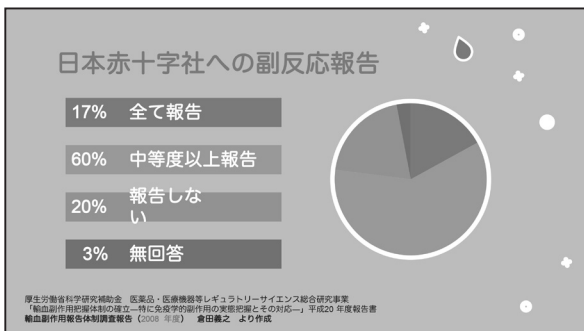
スライド 5



日本におけるヘモビジランスシステムですが、1993年に世界に先駆けて、日本で初めて日本赤十字社にて副反応や感染症情報の収集が開始されました。日本のヘモビジランスシステムは、日本赤十字社が真摯に取り組まれておりまして、非常に優れたものになっております。

Transfusion Chain の前半部分にあたる日本赤十字社の部分の管理は問題ないのですが、後半部分の医療施設からの報告、こちらについては自発報告が中心であることや、輸血副反応の報告基準認識というのは、医療機関によって様々であるという問題があります。

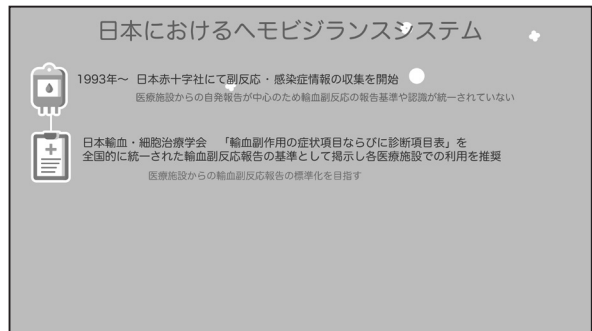
スライド 6



こちらは厚労省の研究班で 2008 年に倉田先生が報告されたものから作成したものです。日本赤

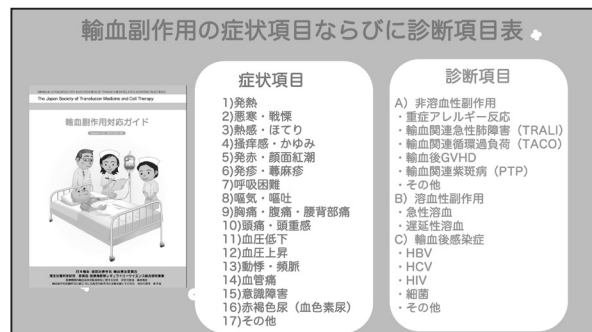
十字社へ副反応全て報告していると答えた施設は 17% で、60% が中等度以上、20% は報告しない、3% 無回答ということで、副反応報告は、医療機関から日本赤十字社へ充分されているとは言いにくい状況にあります。

スライド 7



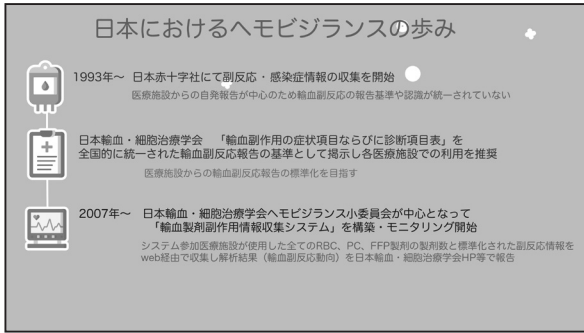
そこで、日本輸血・細胞治療学会は、輸血副作用の症状項目ならびに診断項目表を全国的に統一された輸血副反応報告の基準として提示し、各医療施設への利用を推奨しました。こちらを利用することで、医療機関からの輸血副反応報告の標準化を目指しております。

スライド 8



輸血副作用の症状項目並びに診断項目表は、こちらのスライドに示しております。症状項目は 17 の症状項目からなり、診断項目は非溶血性副作用、溶血性副作用、輸血後感染症ということで、表示するような診断項目になっており、それぞれの診断基準も含めると輸血副作用対応ガイドに示しております。症状項目ならびに診断項目は、学会のホームページ上で確認することができます。

スライド 9



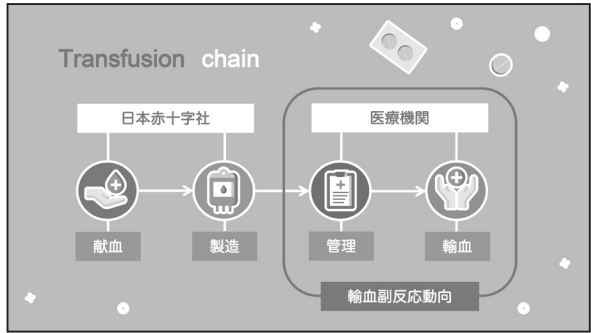
そして、2007年からは日本輸血・細胞治療学会のヘモビジランス小委員会が中心となって、輸血製剤の副作用情報収集システムを構築してモニタリングを開始いたしました。こちらはこういったものかと、いいますと、システム参加医療施設が使用した全ての赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤の製剤数と症状項目並びに診断項目表を用いて、標準化された副反応情報をウェブ経由で収集し、解析して、その結果を日本輸血細胞治療学会のホームページや学会で報告しております。

スライド 10



解析結果の輸血反応動向について、少しお話をしたいと思います。

スライド 11



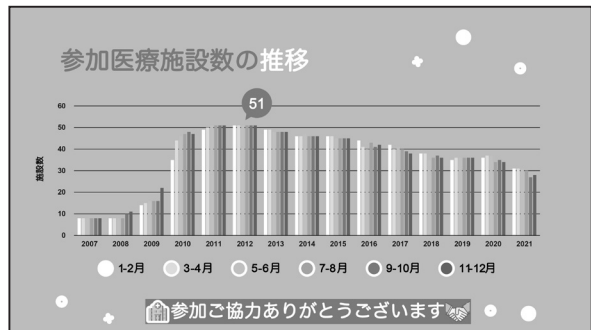
このオンラインシステムでは、Transfusion Chainの後半分の医療機関の副反応の動向についてと収集して、報告しているものになります。

スライド 12



日本輸血・細胞治療学会のホームページの中の輸血副反応というところに、ヘモビジランスの項目があって、ここに輸血製剤の副反応動向報告を毎年学会のホームページにアップしておりますので、是非見ていただければと思います。

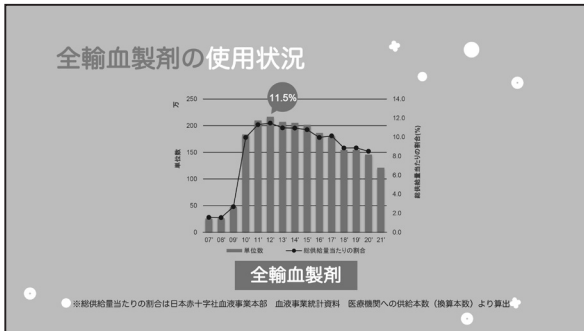
スライド 13



2007年から始まって2021年でちょうど15年になりますので、この21年までの輸血反応動向について簡単にお話させていただきます。

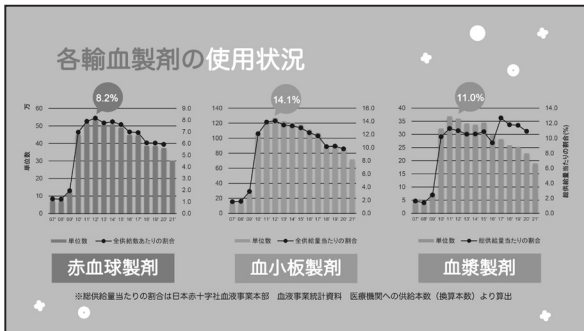
参加医療施設の推移ですけれども、2007 年に始めたときは 7 施設でしたが、その後、参加施設が増えてと 51 施設まで増えました。近年ははちょっと減少傾向にあります。毎 2 カ月ごとに輸血副反応の報告を医療機関の方から提出頂いており、医療機関の皆様におかれましては、ご協力を大変ありがとうございます。

スライド 14



全輸血製剤の使用状況は、こちらのようになっておりまして、一番多いときで、日本で実施されている輸血の 11.5% の輸血に関する副反応動向を収集しておりました。

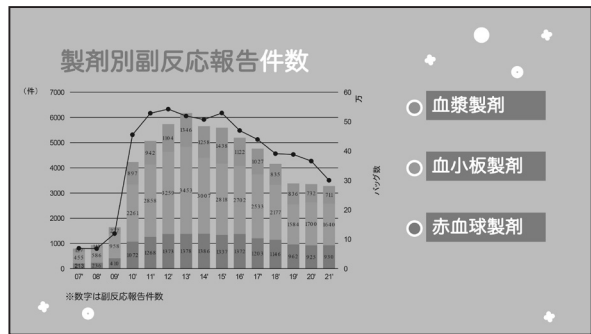
スライド 15



各育成剤の使用状況について、このように示します。

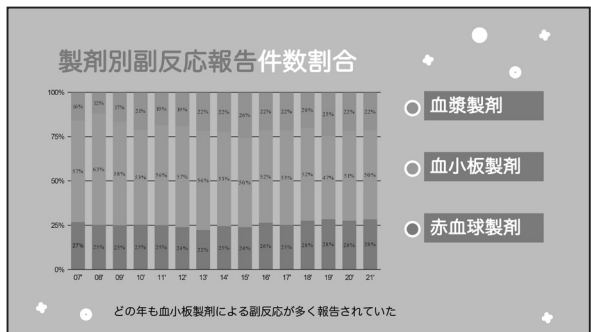
赤血球製剤は多い時で 8.2%、血小板製剤で 14.1%、血漿製剤で 11.0%、の輸血製剤の使用状況ならびに副反応動向が収集できました。2017 年より血漿製剤の単位換算が変更されたために総供給量当たりの割合が大きく動いておりますが、変更前の換算法に合わせると特に変化はありません。

スライド 16



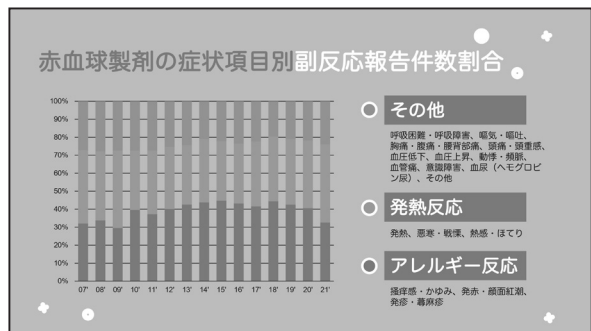
副反応報告件数を製剤別にお示ししております。折線は、報告された使用バック数です。使用バック数に伴って、副反応報告件数も変化しますが、どの年も血小板製剤の副反応報告の割合が高くなっていました。

スライド 17



製剤別の副反応報告件数を割合でお示しました。2019 年を除く全ての年で、血小板製剤の副反応報告件数は 5 割を超えており、どの年も血小板製剤による副反応が最も多く報告されました。

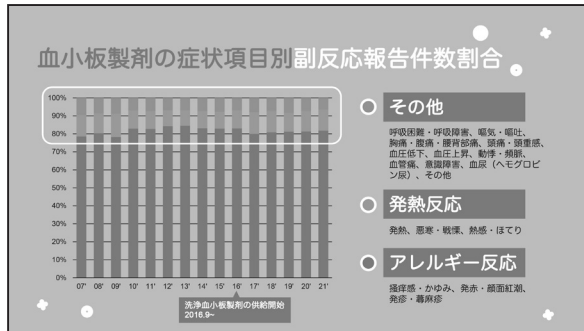
スライド 18



これは赤血球製剤の症状項目別の副反応報告件数割合です。17 の症状項目別に報告された副反

応をアレルギー反応と発熱反応とその他に分類して、報告件数を割合で示しております。赤血球製剤では、発熱反応とアレルギー反応は同程度、報告されました。

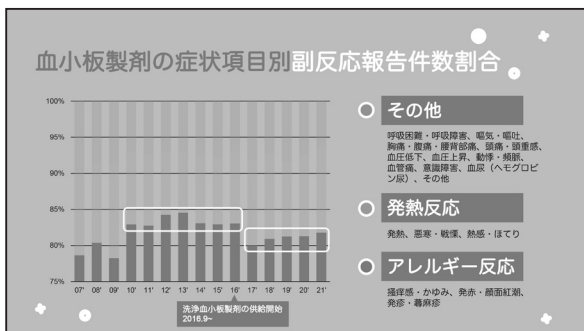
スライド 19



血小板製剤では、どの年もアレルギー反応の報告が7割を超えておりました。血小板製剤は、2016年9月より、洗浄血小板の販売が開始されておりますので、そこに着目してみました。

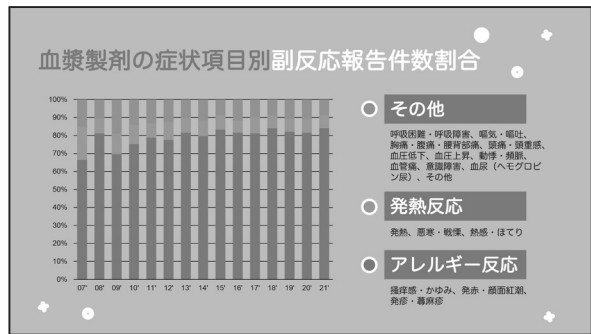
血漿を除去後、洗浄置換液に再浮遊して調製される洗浄血小板は、アレルギー反応の予防に有効的と考えられます。そこで、グラフ上部を大きくして、アレルギー反応について詳細に見てみました。

スライド 20



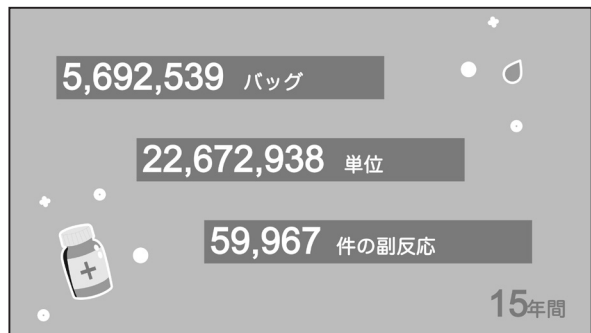
多くの報告がいただけるようになった2010年以降で見ると、2016年以降にアレルギー反応の減少傾向が認められ、洗浄血小板販売開始の影響と示唆されました。

スライド 21



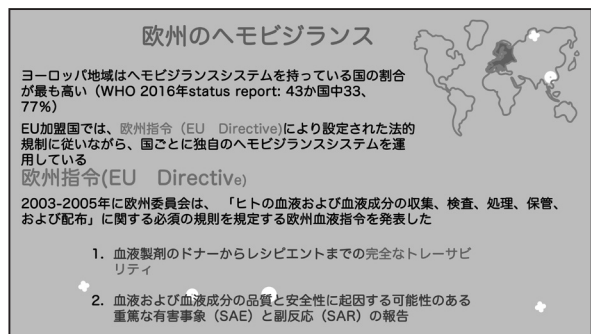
血漿製剤についても、多くがアレルギー反応の報告でした。

スライド 22



15年間で、5,692,539 バッグの副反応報告を頂いておまして、59,967 件の副反応が認められました。

スライド 23



少しちょっと話題が変わるんですけども、欧州のヘモビジネスについてお話をさせていただきます。ヨーロッパは、ヘモビジネスシステムを持っている国の割合が最も高く、WHOの2016年のレポートでは、43カ国中33の国でヘモビジランスシステムが確立されていて、77%の国でヘ

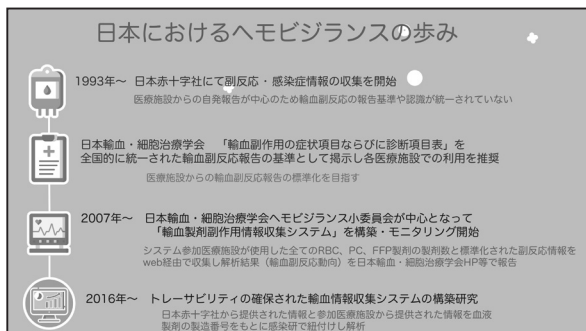
モビジネスシステムがあります。

その理由の一つとして、EU 加盟国で欧州指令により設定された法的規制がありまして、その規制に従いながら国ごとに独自のヘモビジネスシステムを運用しているということがあります。

欧州指令ってというのは、2003 年から 2005 年に欧州委員会が他人の血液および血液製剤成分の収集、検査、処理、保管および配布に関する必須の規則を規定する欧州血液指令を発表しました。

こちらで欧州のヘモビジランスが規定されているんですけども、必須条件として血液製剤のドナーからレシピとまでの完全なトレーサビリティ、ならびに血液および血液成分の品質と安全性に起因する可能性のある重篤な有害事象と副反応の報告をすることが定められております。このように欧州、EU の国々では血液製剤のドナーからレシピエントまでの完全なトレーサビリティがヘモビジネスシステムに備わっておりますが、日本ではトレーサビリティを完全に確保し、恒常的に確保された状態ではありませんでした。

スライド 24



そこで、2016 年から厚生労働省の研究班が中心になって、トレーサビリティの確保された輸血情報収集のシステムの構築の研究を始めました。これは日本赤十字社から提供された情報とシステムに参加した医療機関から提供された情報を血液製剤の検査を製造番号をもとに感染研にて紐づけして解析するというシステムになります。

スライド 25



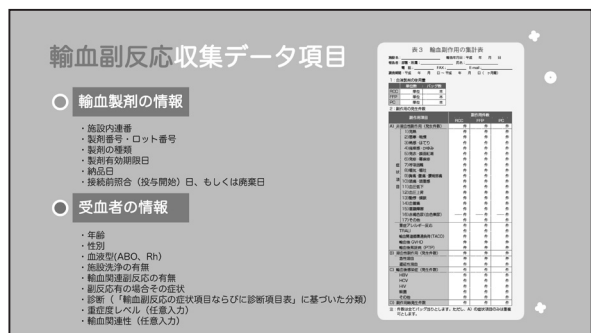
このシステムの構築についてお話ししたいと思います。

スライド 26



このトレーサビリティシステムでは、日本赤十字社が持つ献血者や製剤の情報と医療機関の持つ輸血患者の情報を、血液バッグの製造番号を介して連結させてそれを感染研にて解析することで、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が構築することができます。

スライド 27




輸血副反応の収集データ項目として、輸血製剤の情報と受血者の情報を研究班で決めました。

スライド 28

輸血副反応収集データ項目

- 輸血製剤の情報
 - 施設内番号
 - 製剤番号・ロット番号
 - 製剤の種類
 - 製剤有効期限日
 - 納品日
 - 輸血開始日 (投与開始) 日、もしくは廃棄日
- 受血者の情報
 - 年齢
 - 性別
 - 血液型 (ABO, Rh)
 - 血液洗浄の有無
 - 輸血製剤副反応の有無
 - 副反応のある場合その症状
 - 診断 (「輸血副反応の症状項目ならびに診断項目表」に基づいた分類)
 - 重症化し得る (任意入力)
 - 輸血関連性 (任意入力)



スライド 29

血液製剤のトレース可能なシステム構築を目指した多施設共同研究

日本赤十字社 **医療機関**

愛知医科大学病院
 青森県立中央病院
 大阪医科薬科大学病院
 北里大学病院
 近畿大学病院
 熊本大学病院
 東京医科大学病院
 東京医科大学八王子医療センター
 東京大学医学部付属病院
 東邦大学医療センター大森病院
 南多摩病院
 宮崎大学医学部付属病院

さらにパイロットスタディで、このシステムの有効性を確認しましたので、それについて簡単に紹介します。多施設共同研究ということで、日本赤十字社と 12 の医療機関から情報収集を行いました。

スライド 30

提出された医療機関データと日本赤十字社データ

2018年4月1日～2019年3月31日に日本赤十字社から参加医療機関に提供された血液製剤についての下記情報

日本赤十字社		医療機関	
製剤番号	施設内番号	症状項目 04: かゆみ	診断項目 01: 重症アレルギー反応
採血日	製剤番号・ロット番号	症状項目 05: 発熱・顔面紅潮	診断項目 02: 輸血関連急性肺障害 (TRALI)
製造品	製剤の種類	症状項目 06: 発疹・蕁麻疹	診断項目 03: 輸血関連免疫性血小板減少症 (TACO)
血液型	製剤有効期限日	症状項目 07: 呼吸困難	診断項目 04: 輸血後GVHD
Rh型	納品日	症状項目 08: 吐気・嘔吐	診断項目 05: 輸血関連赤痢 (PTP)
性別	輸血開始日 (投与開始) 日	症状項目 09: 胸膈・腰痛	診断項目 06: 急性溶血
最終納品日	有効期限年月日	症状項目 10: 腫脹・浮腫感	診断項目 07: 遅延性溶血
年齢 (年代)	年齢	症状項目 11: 血圧低下	診断項目 08: HBV
製剤名称	受血者血液型	症状項目 12: 血圧上昇	診断項目 09: HCV
	受血者Rh型	症状項目 13: 動悸・頻脈	診断項目 10: HIV
	施設洗浄有無	症状項目 14: 血管痛	診断項目 11: 細菌
	廃棄日	症状項目 15: 意識障害	診断項目 12: その他
	副作用症状の有無	症状項目 16: 赤褐色尿	診断項目 13: その他の内容
	症状項目 01: 発熱	症状項目 17: その他	重症化レベル
	症状項目 02: 寒寒・戦慄	症状項目 17: その他の内容	輸血関連性
	症状項目 03: 発熱・ほてり		

一年間の日本赤十字社から参加医療機関に提供された血液製剤についての情報を収集しました。日本赤十字社からは製剤番号の他に、血液型や性別、年代等をいただきまして、医療機関からは製剤番号の他に性別、年齢、血液型、洗浄の有無、廃棄日、また副反応の有無についてと症状項目およびに診断項目表に基づいた副反応の報告をしていただきました。

スライド 31

製剤別/診断別副反応報告割合

Type of blood components	RBC		PC		FFP		All	
Number of bag	68,925	0.82%	830	3.06%	637	1.92%	2023	1.57%
(A) Non-hemolytic transfusion reactions	566	0.82%	830	3.06%	637	1.92%	2023	1.57%
Severe allergic reaction	3	0.00%	3	0.01%	1	0.00%	7	0.01%
TRALI	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TACO	1	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.00%
TA-GVHD	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
PTP	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Others	562	0.82%	827	3.05%	636	1.91%	2023	1.57%
FNHTR	177	0.26%	63	0.23%	20	0.66%	260	0.20%
ATR	242	0.35%	732	2.68%	591	1.78%	1548	1.20%
(B) Hemolytic transfusion reactions	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Acute hemolytic reaction	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Delayed hemolytic reaction	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
(C) Infectious disease	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
HBV	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
HCV	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
HIV	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Bacteria	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Others	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Total (A+B+C)	566	0.82%	830	3.06%	637	1.92%	2023	1.57%

製剤別・診断別の副反応の報告割合なんですけれども、トータルで 1.57% の副反応報告がありまして最も多かったのはアレルギー反応で 1.20% でした。血小板の副反応の報告が割合が多くて 3% ということで、これらはこれまでの報告と同じようなデータとなっております。

スライド 32

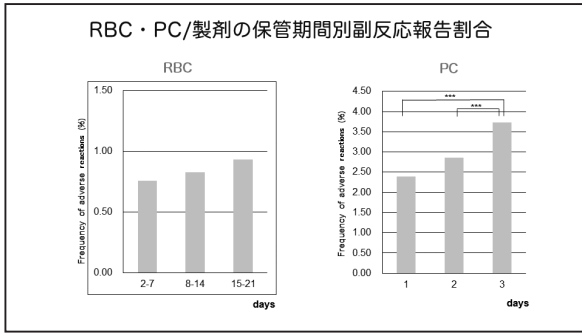
製剤別/ドナー・レシピエントの性別副反応報告割合

	RBC			PC			FFP		
	Bags	Adverse reactions	Rate of adverse reactions (%)	Bags	Adverse reactions	Rate of adverse reactions (%)	Bags	Adverse reactions	Rate of adverse reactions (%)
Total	68,925	566	0.82	27,151	830	3.06	33,221	637	1.92
Female donor	19,198	136	0.71	3,660	136	3.72	4,276	108	2.53
--Female recipient	7,748	53	0.68	1,504	56	3.72	1,909	38	1.93
--Male recipient	11,450	83	0.72	2,156	80	3.71	2,367	70	3.03
Male donor	49,727	430	0.86	23,491	694	2.95	28,945	529	1.83
--Female recipient	19,894	207	1.04	9,580	294	3.07	11,359	160	1.41
--Male recipient	29,833	223	0.75	13,911	400	2.88	17,586	369	2.10

こちらはこのトレーサビリティが確保されることによって解析が初めて可能になったとデータになりますけれども、製剤別にドナーとレシピエントの性別で副反応の報告の割合を出してみました。

赤血球製剤は、特に性別の副反応報告割合の違いはありませんでしたが、血小板製剤では女性のドナー由来の輸血における副反応報告割合が高く、FFP 製剤でも女性のドナー由来の輸血による副反応割合が、高いことがわかり、特に男性のレシピエントへの輸血における副反応割合が 3.03% と、高い結果になりました。

スライド 33



また、こちらは赤血球製剤と血小板製剤の製剤の保管期間別の副反応報告割合を示しております。

赤血球製剤は、保管期間が長くなるにつれ反応報告が高くなる傾向ありましたが、有意差は認めませんでした。これから赤血球製剤の有効期限が 28 日まで伸びますので、今後まだ副反応が特に有意差ないかどうか検討することが可能と思います。

また、血小板製剤については保管が 1 日、2 日、3 日と伸びるにつれて副作用報告割合が優位に高くなる傾向が認められました。今後、細菌スクリーニング等で保管期間が長くなるということも考えられますので、反応の方がどのようになって行くか注意深くみていくことが重要と考えております。

スライド 34



トレーサビリティの確保された輸血情報システムを問題なく稼働すると考えましたので J-HeST というトレーサビリティの確保された輸血製剤の情報収集システムを稼働することにいたしました。

スライド 35



現在、日本輸血細胞治療学会、こちらの右下の方にトレーサビリティの確保された輸血製剤の情報収集システムのリンクページがありますので、こちらをクリックしていただくと。

スライド 36



トレーサビリティの確保された輸血製剤情報収集システム J-HeST:japanese hemovigilance scheme with secured traceability のページに行きます。

こちらがトップページになっております。この右下にシステムについての説明がありますので、こちらを見ていただくとシステムについてさらに良く理解できると思います。トップページのタブの中に登録のところがりますので、こちらをクリックしていただくと、

スライド 37



新規登録ページに出ることができますので医療機関で研究に協力してもよいと考えていただける医療機関がございましたら、こちらの登録ページから同情報を入力して登録をしていただければと思います。

スライド 38



こちらに情報を記入して頂き「登録内容の確認」のところを押しますと、

スライド 39



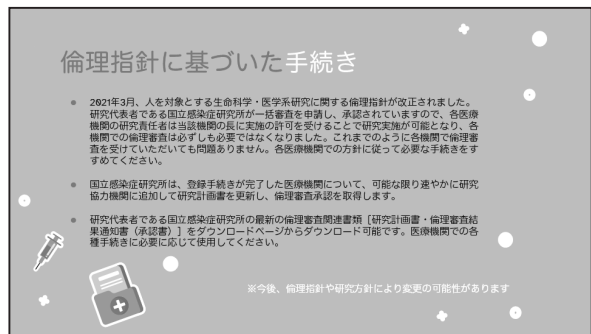
医療機関名、住所、研究社名、担当者名などの情報を確認していただいて「登録します」を押していただくと医療機関登録をすることができますので、お願いしたいと思います。

スライド 40



医療機関名、住所、研究社名、担当者名などの情報を確認していただいて「登録します」を押していただくと医療機関登録をすることができますので、お願いしたいと思います。

スライド 41



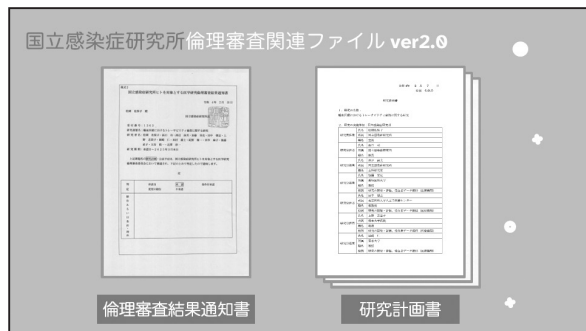
倫理指針に基づいた手続きが現在は必要となっておりますが、2021年3月に改正された理論指針に伴って登録し、感染研で一括申請しておりますので、必ずしも医療機関での倫理審査が必要ではなく、当該機関の長に実施の許可を受けることで研究が可能になります。もちろん、医療機関の方針に従って倫理審査を受けていただいても構いません。

スライド 42



倫理審査に必要な手続きの書類は、先程のホームページでダウンロードすることができます。ダウンロードのページのところに、倫理審査の関連ファイルがありますので、こちらの「国立感染症研究所倫理審査関連ファイル」をクリックしていただくと、

スライド 43



倫理審査の結果通知書と研究計画書がダウンロードできますので、こちらを参考に手続きをしていただければと思います。

スライド 44



また、ダウンロードのページにはデータシート、データチェックと操作説明書、データ定義書、

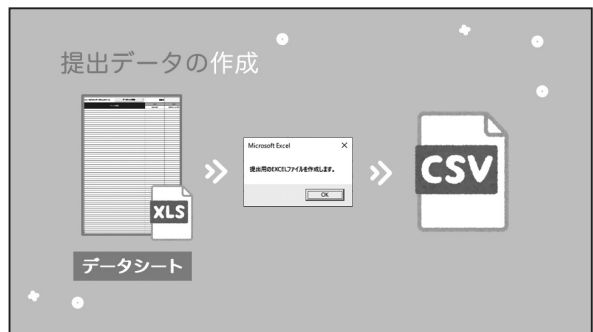
それを一括してダウンロードする道がありますので。

スライド 45



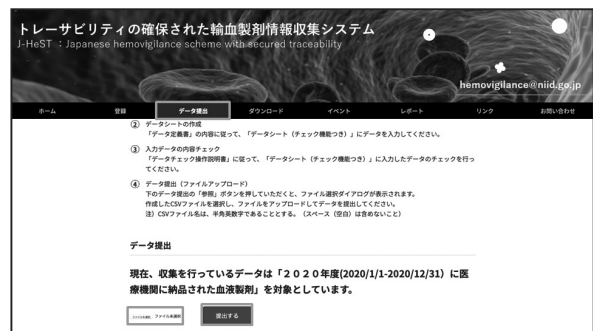
こちらをクリックして必要なデータを作成するツールをダウンロードしていただいて、

スライド 46



データを作成していただいて、csv ファイルにして提出していただければと思います。

スライド 47



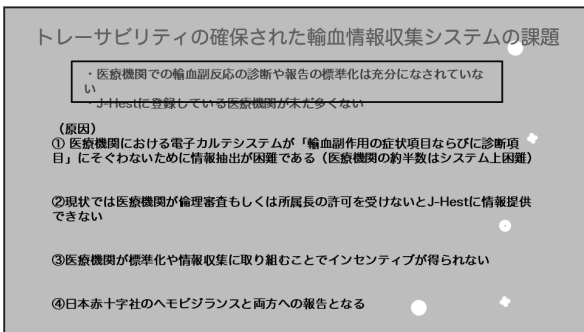
データ提出については、データ提出のページのところで「ファイルをアップロードして提出する」というボタンを押せば、データを提出することができます。

スライド 48



ということで、医療機関の関係者の皆様におかれましては、J-HeST への参加のご協力をお願いいたします。

スライド 49

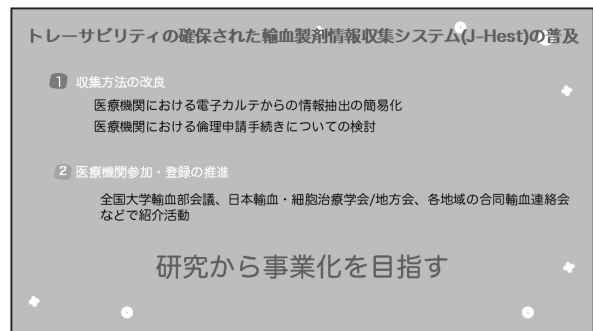


トレーサビリティの確保された輸血情報収集システムの課題なんですけれども、課題としては、医療機関の輸血副作用の診断や報告の標準化はまだ充分になされているとは言えないということと、まだ J-HeST に登録している医療機関が多くないという問題があります。

J-HeST で収集している輸血情報に関しては、輸血の副作用の診断項目並びに症状項目の表に従って輸血副作用の診断をしていただくこととなりますので、J-HeST に登録して輸血副作用を収集していただくことによってと医療機関での標準化というのは浸透していくと思うんですけれども、J-HeST 自体の登録ってというのがなかなかハードルが高いことになっております。原因としては、医療機関における電子カルテシステムが輸血副作用の症状項目ならびに診断項目にそぐわないために情報収集が困難であるということがあります。医療機関の約半数はシステム上困難というふうに

伺っております。また、現状では医療機関が倫理審査もしくは所属長の許可を受けないと J-HeST に情報提供ができないということがあります。また、医療機関や標準化や情報収集に取り込むことで、インセンティブも入りやすく協力する理由がなかなか見つけられないかなということもありますし、日本赤十字社にもビジネスと両方との報告となるという問題もあります。

スライド 50

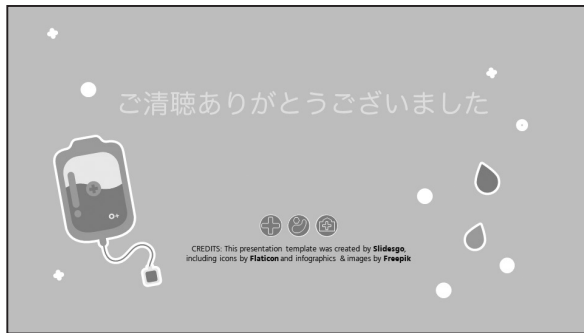


普及に詰めて課題として収集方法の改良を考えております。

そういった医療機関における電子カルテでの情報収集の簡易化について、カルテのベンダーさんご相談として、簡易化を進めておりますし、また、医療機関における倫理申請については、現在、研究から事業化を目指しており、研究でなくなることで、倫理申請の手続きがほぼなくなることを期待しております。また、参加登録の推進について、輸血部会議や学会や地方会、各地域の合同輸血療法委員会などで紹介活動をしておりまして、こちらの輸血フォーラムでも紹介活動をさせていただきました。現在は研究から事業化を目指しておりますので、事業化になることでいくつかのハードルが下がることを期待しております。ぜひトレーサビリティの確保された輸血製剤情報収集システム J-HeST へのご協力をお願いします。

たくさんの医療機関の参加をしていただいて、たくさんの情報を収集することで、信頼性の高いと情報を皆様に返すことができると考えております。

スライド 51



ご清聴ありがとうございました。