

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2014～2016
 課題番号：26860366
 研究課題名(和文) 不規則抗体が関与する遅発性溶血性輸血副作用の解明 前方向多施設共同研究の推進

 研究課題名(英文) Elucidation of the irregular erythrocyte antibodies-related delayed hemolytic transfusion reaction - Promotion of the prospective collaborative study -

 研究代表者
 藤原 晴美 (Fujihara, Harumi)

 浜松医科大学・医学部附属病院・臨床検査技師

 研究者番号：50643350
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の登録者は331名、輸血後及び産後に不規則抗体検査を実施した被験者は257名(実施率78%)であった。陽転化は赤血球製剤を輸血した被験者で4名(3.3%)、産後の被験者で陽転化例は認められなかった。陽転化例の内訳は、抗E、抗Jka、抗C、抗Leaが各1例検出された。性別は3例が女性、妊娠歴は2例、他1例は今回初出産であった。
 今後のpilot研究の課題は、不規則抗体の真の陽転化率を明らかにすることである。追跡する母集団を見直し、現在のプロトコルを改定する。その後、不規則抗体調査研究グループより参加施設を募集し、多施設共同研究のpilot研究を実施する。

研究成果の概要(英文)：The registrant of this study was 331 cases. 257 cases performed irregular erythrocyte antibodies after transfusion or parturition (78%). The positive conversions were identified 4 cases (3.3%) in RBC transfusion group and no cases in parturition group. The irregular erythrocyte antibodies in these 4 cases were as follows : anti-E, anti-Jka, anti-C, anti-Lea. As for the gender, 3 cases were women. As for the effect of pregnancy history, 2 cases were having pregnancy history and 1 case was primiparity.
 The problem of the future pilot study refines a population when we calculate the positive conversions ratio of the irregular erythrocyte antibody. The true positive conversions ratio of each irregularity erythrocyte antibody is detected by limiting the population which should follow. After the review of the population, we recruit participating institutions from an irregular erythrocyte antibody research group and conduct the pilot study of the collaborative study.

研究分野：輸血・細胞治療

キーワード：赤血球不規則抗体 輸血 前方向多施設共同研究 遅発性溶血性輸血副作用

1. 研究開始当初の背景

赤血球不規則抗体の一部は、遅発性溶血性輸血副作用 (Delayed hemolytic transfusion reaction: DHTR) を引き起こす。この DHTR は、致死的な重篤反応も報告されている。安全な輸血療法を患者に提供する上で、不規則抗体の情報および DHTR の交絡因子をより詳細に研究することは重要である。現在、日本人の赤血球に対する不規則抗体研究は、retrospective な調査が実施され、抗体保有率の概要が解明されつつある (Fujihara *et al.* 2010)。しかし retrospective な研究では DHTR の発生率を正確に把握し、DHTR の予知や予防法を確立することが難しい。

2. 研究の目的

多くの臨床研究が示唆するように prospective な研究はエビデンスレベルも高く、病期の要因をより詳細かつ正確に研究できる。しかし、反面で prospective な研究は煩雑性、協力体制や倫理面への配慮が問題とされ、施行していく上で十分な準備が必要である。

そこで今回、prospective な研究を企画したが、まずは pilot 的に輸血や母子間免疫に暴露する前から症例を追跡する。輸血後に不規則抗体が陽転化した症例は、不規則抗体陽転化の動向と交絡因子を調査する。

そして prospective な研究を施行する上での問題点を抽出し、解決するための手法を検討する。

3. 研究の方法

(1) 輸血部門技師によるインフォームド・コンセント (IC) 取得の介入と有用性、問題点の抽出：輸血部門技師が IC 取得に関わる有用性、医師と比較し説明の質に低下が有るか否かについて患者からアンケート調査を取り検討した。

(2) 院内ヘモビジランスの評価：IT システムを導入し、院内ヘモビジランス体制を評価し、輸血副作用の報告率に対する検討を行った。

(3) 赤血球不規則抗体が関与する溶血性疾患の調査：【施設の倫理委員会の承認の取得】本研究は浜松医科大学「医の倫理委員会」で承認を得た (赤血球不規則抗体が関与する溶血性疾患の解明：15 - 140)。【産後の不規則抗体調査】妊婦の後期検診で赤血球不規則抗体を実施している入院患者に対し、本研究の目的と意義に関して十分に説明し、研究への同意を文書で得た上で症例登録を行った。産後の赤血球不規則抗体検査は、産後の 1 ヶ月検診時に採血をし、実施した。【輸血後の不規則抗体調査】本院で初めて輸血を実施する入院患者に対し、本研究の目的と意

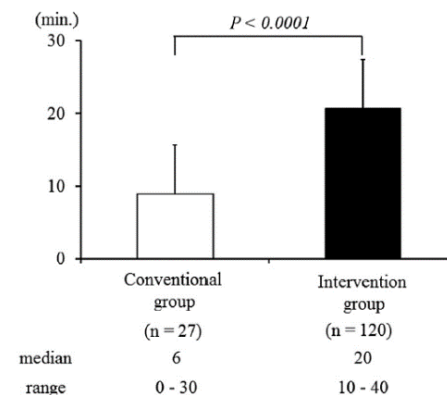
義に関して十分に説明し、研究への同意を文書で得た上で症例登録を行った。輸血後の赤血球不規則抗体検査は本院で輸血後感染症検査を行った残血清を用いて実施した。

(4) 今後の pilot 研究の課題の抽出：今回の研究より、今後の pilot 研究の課題を抽出し、プロトコルの改定案を作成した。

4. 研究成果

(1) 輸血部門技師によるインフォームド・コンセント (IC) 取得の介入と有用性、問題点の抽出：輸血説明の実施時間の中央値は、医師が 6 分 (range: 0-30 分) 輸血部門技師が 20 分 (range: 10-40 分) であった ($p < 0.0001$)。輸血説明についての理解と評価は、輸血部門技師が説明した方が、輸血時の注意点の理解度、輸血後感染症検査の必要性の理解度、輸血実施時の安心度、同意書承諾時の納得度ともに有意に高かった ($p < 0.05$)。

本研究を遂行する上で、症例登録時に IC の取得が必要となる。今後、大規模共同研究を実施する際、医師だけではなく各施設の輸血部門技師の協力も必要となる。本調査より、IC 取得時の輸血部門技師の介入の有用性が示された。



(2) 院内ヘモビジランスの評価：IT システム導入前の輸血副作用の総報告率は 25/12293 件 (0.2%)、導入後は 375/17178 件 (2.2%) と増加した ($p < 0.001$)。製剤別に検討したところ、PC が 0.22% から 3.3%、RBC が 0.15% から 1.0%、FFP が 0.38% から 3.1% へ増加した ($p < 0.001$)。

輸血副作用発生時には、臨床から輸血部門へ報告する必要がある。DHTR 発生時も、輸血部門は患者に認められる症状を正確に把握しなければならない。今回の調査で、IT システムの導入により輸血副作用の報告率に差が出ることが明らかとなった。多施設共同研究実施時には、参加施設の院内ヘモビジランスについて確認をする必要がある。

Number of patients (%) transfused and reported on adverse reactions (AR) for each blood component			
Blood components	Paper-based reports (2008-2010)	IT-based reports (2011-2013)	p-value
PC			
Transfused cases	4,626	7,005	
Cases reported on AR (%)	10 (0.22%)	233 (3.3%)	< 0.001
Cases with severe AR (%)	2 (0.04%)	1 (0.01%)	0.347
RBC			
Transfused cases	6,086	8,395	
Cases reported on AR (%)	9 (0.15%)	86 (1.0%)	< 0.001
Cases with severe AR (%)	3 (0.05%)	2 (0.02%)	0.419
FFP			
Transfused cases	1,581	1,778	
Cases reported on AR (%)	6 (0.38%)	56 (3.1%)	< 0.001
Cases with severe AR (%)	2 (0.13%)	2 (0.11%)	0.907
Total			
Transfused cases	12,293	17,178	
Cases reported on AR (%)	25 (0.2%)	375 (2.2%)	< 0.001
Cases with severe AR (%)	6 (0.05%)	5 (0.03%)	0.392

AR: adverse reactions

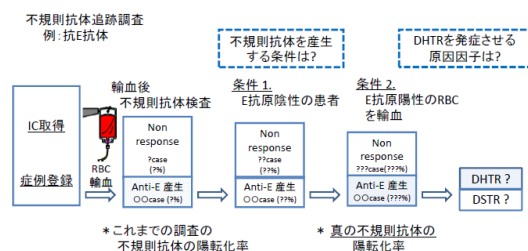
P-values were calculated by the Chi-square test.

(3) 2017年3月までに赤血球製剤を輸血した患者(191名)及び産後の患者(140名)に本研究について説明し、それぞれから「本研究に参加するための承諾」を取得した。

輸血後及び産後に赤血球不規則抗体検査を実施した被験者は257名(赤血球製剤輸血患者:120名、産後の患者137名)、実施率78%であった。陽転化は赤血球製剤を輸血した被験者では4名(3.3%)、産後の被験者では陽転化例は認められなかった。赤血球製剤を使用し、陽転化を認めた抗体の内訳は抗E、抗Jk^a、抗C、抗Le^aが各1例検出された。性別は3例が女性、妊娠歴は2例、他1例は今回初産であった。

(4) これまでの不規則抗体の陽転化率に関する研究の多くは retrospective な調査であったため、不規則抗体検査を実施した全患者を母集団として解析していた。しかし、同種不規則抗体を産生する条件は、下記(不規則抗体追跡調査例:抗E抗体)に示すように、

特定の赤血球抗原(例:E抗原)が陰性の患者に、特定の赤血球抗原(E抗原)陽性のRBCを輸血した場合となる。このため、今後の prospective な pilot 研究では、患者の赤血球抗原(C, c, E, e, M, S, s, Le^a, Jk^a, Jk^b, Fy^b, Di^a等)を調べ、その後、輸血をしたRBCの抗原情報を調べる。各赤血球抗原が陰性の患者に、対応する赤血球抗原が陽性のRBCを輸血した群を母集団とし、不規則抗体産生の有無を追跡調査する。追跡する母集団を限定することにより、各不規則抗体の真の陽転化率が明示される。母集団の見直し後、プロトコルを改定する。その後、不規則抗体調査研究グループより参加施設を募集し、多施設共同研究の pilot 研究を実施する。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計3件)

永井聖也, 山田千亜希, 藤原晴美, 渡邊弘子, 金子誠, 芝田大樹, 古牧宏啓, 石塚恵子, 清水大輔, 安達美和, 竹下明裕. 採血患者誤認を契機とした検体照合システムの導入と技師の病棟採血への参加 - 臨床側との連携をめざして - . **臨床病理** 2014;62(8):749-754. (査読有)

<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=co3labor/2014/006208/001&name=0749-0754j&UserID=202.253.23.4>

Fujihara H, Yamada C, Furumaki H, Nagai S, Shibata H, Ishizuka K, Watanabe H, Kaneko M, Adachi M, Takeshita A: Evaluation of the in-hospital hemovigilance by introduction of the information technology-based system, **Transfusion**, 55(12), 2898-2904, 2015. (査読有)

DOI: 10.1111/trf.13228.

Furumaki H, Fujihara H, Yamada C, Watanabe H, Shibata H, Kaneko M, Nagai S, Ishizuka K, Tuzuki M, Adachi M, Takeshita A: Involvement of transfusion unit staff in the informed consent process, **Transfusion and apheresis science**, 54(1), 150-157, 2016. (査読有)

DOI: 10.1016/j.transci.2015.12.002.

(学会発表)(計13件)

Chiaki Yamada, Harumi Fujihara, et al. Timely monitoring including of hematological tests on the spot and intervention of transfusion unit decrease perioperative and postoperative bleeding. 2014 AABB annual meeting, October 25, 2014. Philadelphia, US.

Hiroaki Furumaki, Harumi Fujihara, et al. The image monitoring of operating rooms improves practices in transfusion medicine; recent result. 33rd International Congress of the International Society of Blood Transfusion. June 4, 2014. Seoul, Korea.

古牧宏啓, 藤原晴美 他. 輸血部門によるインフォームド・コンセント取得への関わりとその有用性. 第62回日本輸血・細胞治療学会 総会. 2014年5月15日. 奈良県文化会館・奈良県新公会堂・東大寺総合文化センター(奈良市).

山田千亜希, 藤原晴美 他. 輸血効果の評価に関する輸血部門の取り組みとその効果. 第62回日本輸血・細胞治療学会 総会. 2014年5月15日. 奈良県文化会館・奈良県新公会堂・東大寺総合文化センター(奈良市).

山田千亜希, 藤原晴美 他. 不規則抗体陽性患者に対する赤血球輸血の実態調査について. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会東海支部例会. 2015 年 2 月 7 日. 桑山ビル (名古屋市).

Yamada C, Harumi Fujihara, et al. Introduction of point-of-care testing and intervention in the transfusion unit decreases perioperative bleeding, shortens operative time and facilitates appropriate dosage of blood transfusions. 26th Regional Congress of the ISBT. November 16, 2015. Bali, Indonesia.

Furumaki H, Harumi Fujihara, et al. High level of understanding for blood transfusions in patients can be achieved by expert staff from the transfusion unit. 20th Congress of European Hematology Association. June 12, 2015. Vienna, Austria.

古牧宏啓, 藤原晴美 他. インフォームド・コンセント取得に係るスタッフ間相互チェックの重要性. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 2015 年 5 月 28 日 京王プラザホテル (新宿)

保坂侑里, 藤原晴美 他. 高校生の体格が献血行動に及ぼす影響. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会 総会. 2016 年 4 月 28 日 国立京都国際会館 (京都市)

榛葉隆人, 藤原晴美 他. 高校生を対象とした献血に関する意識調査 献血の契機となったこと. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会 総会. 2016 年 4 月 28 日 国立京都国際会館 (京都市)

山田千亜希, 藤原晴美 他. 術中迅速検査の導入による適正輸血の推進に果たす輸血部門の役割. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会 総会. 2016 年 4 月 28 日 国立京都国際会館 (京都市)

古牧宏啓, 藤原晴美 他. アルブミン製剤以外の血漿分画製剤の一元管理による適正使用の推進. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会 総会. 2016 年 4 月 28 日 国立京都国際会館 (京都市)

芝田大樹, 藤原晴美 他. 高校生からの献血推進への提案. 第 64 回 日本輸血・細胞治療学会 総会. 2016 年 4 月 28 日 国立京都国際会館 (京都市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :

種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 晴美 (Fujihara Harumi)
浜松医科大学・医学部附属病院・臨床検査技師
研究者番号 : 506433500