

平成28年8月3日開催
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会資料

資料4

平成28年度第1回血液事業部会
安全技術調査会

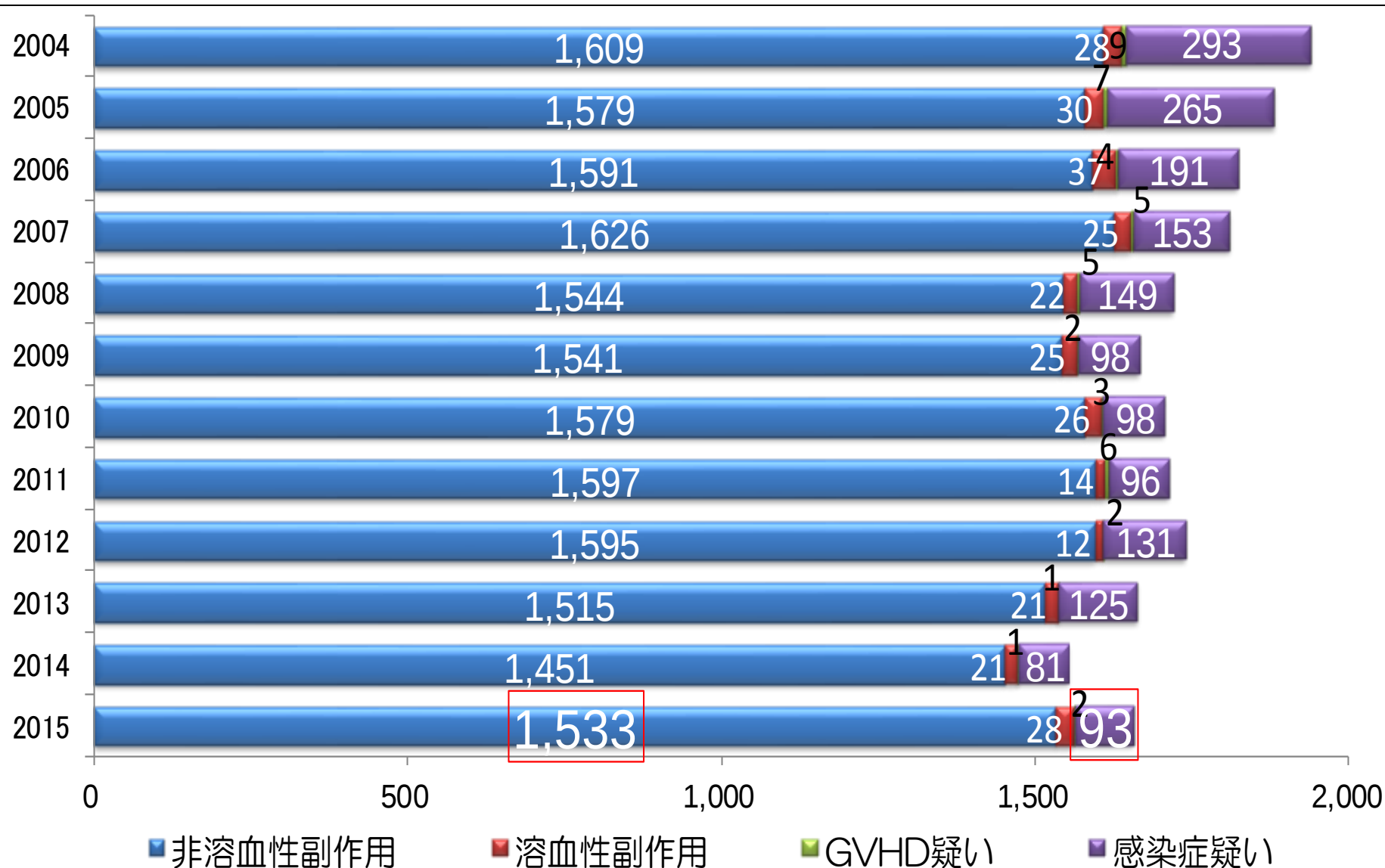
日本赤十字社における ヘモビジランス 2015



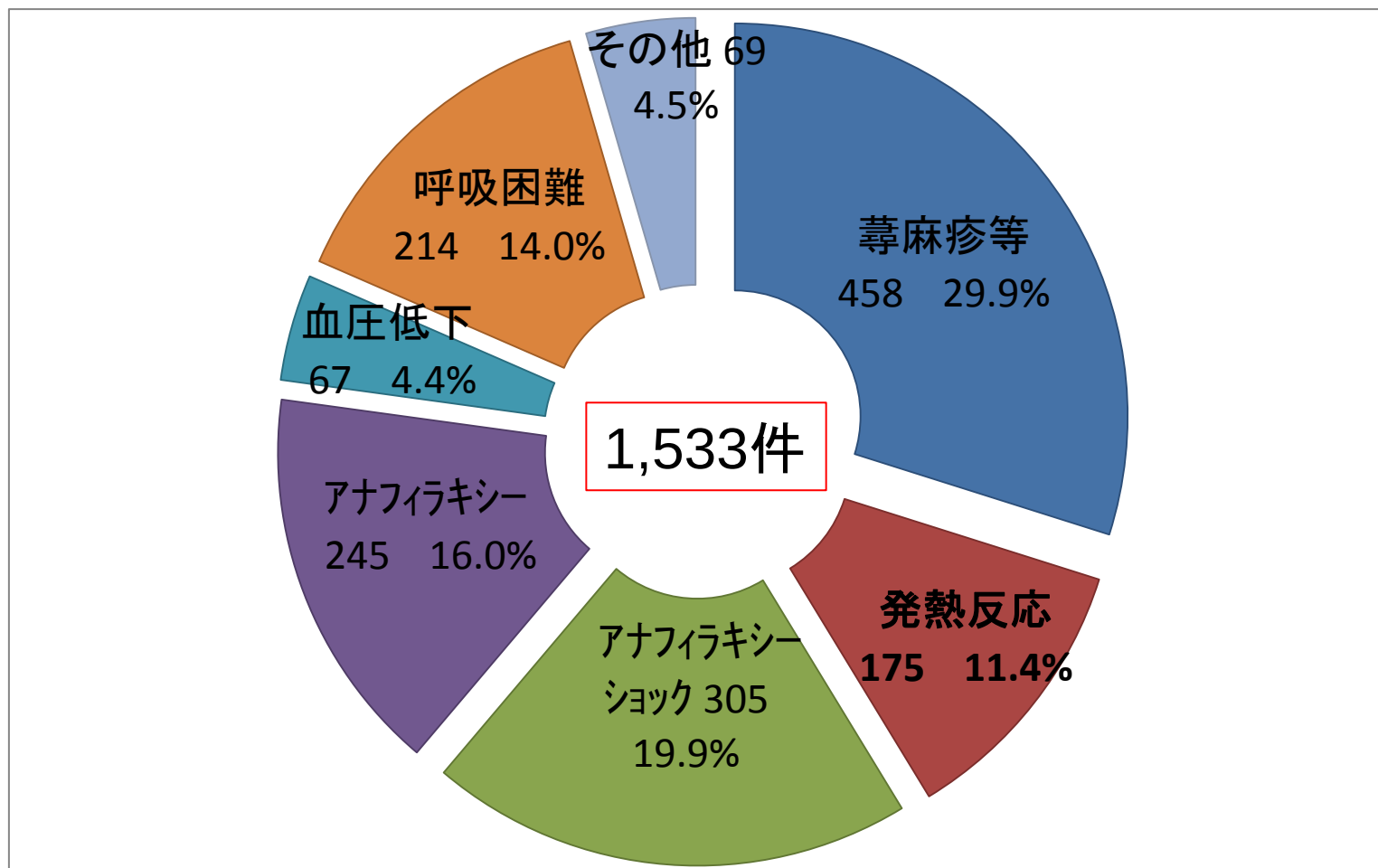
日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

輸血後副作用

副作用・感染症報告の推移



非溶血性副作用症状別報告件数（2015）



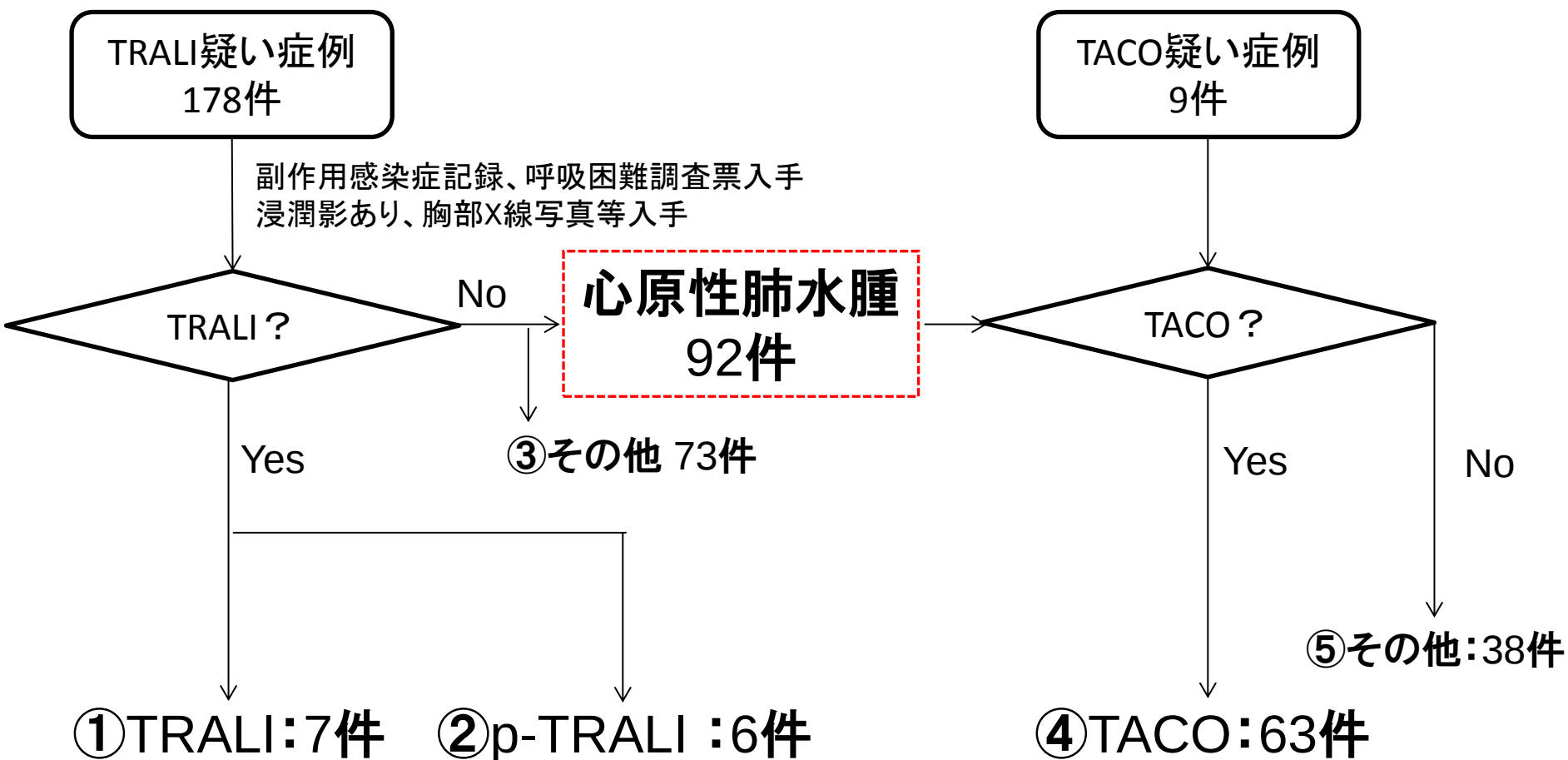
報告時の担当医師による副作用分類

※TRALI・TACOの評価については、呼吸困難、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック等の
症例中**187件**（TRALI疑い症例、TACO疑い症例）について実施した。

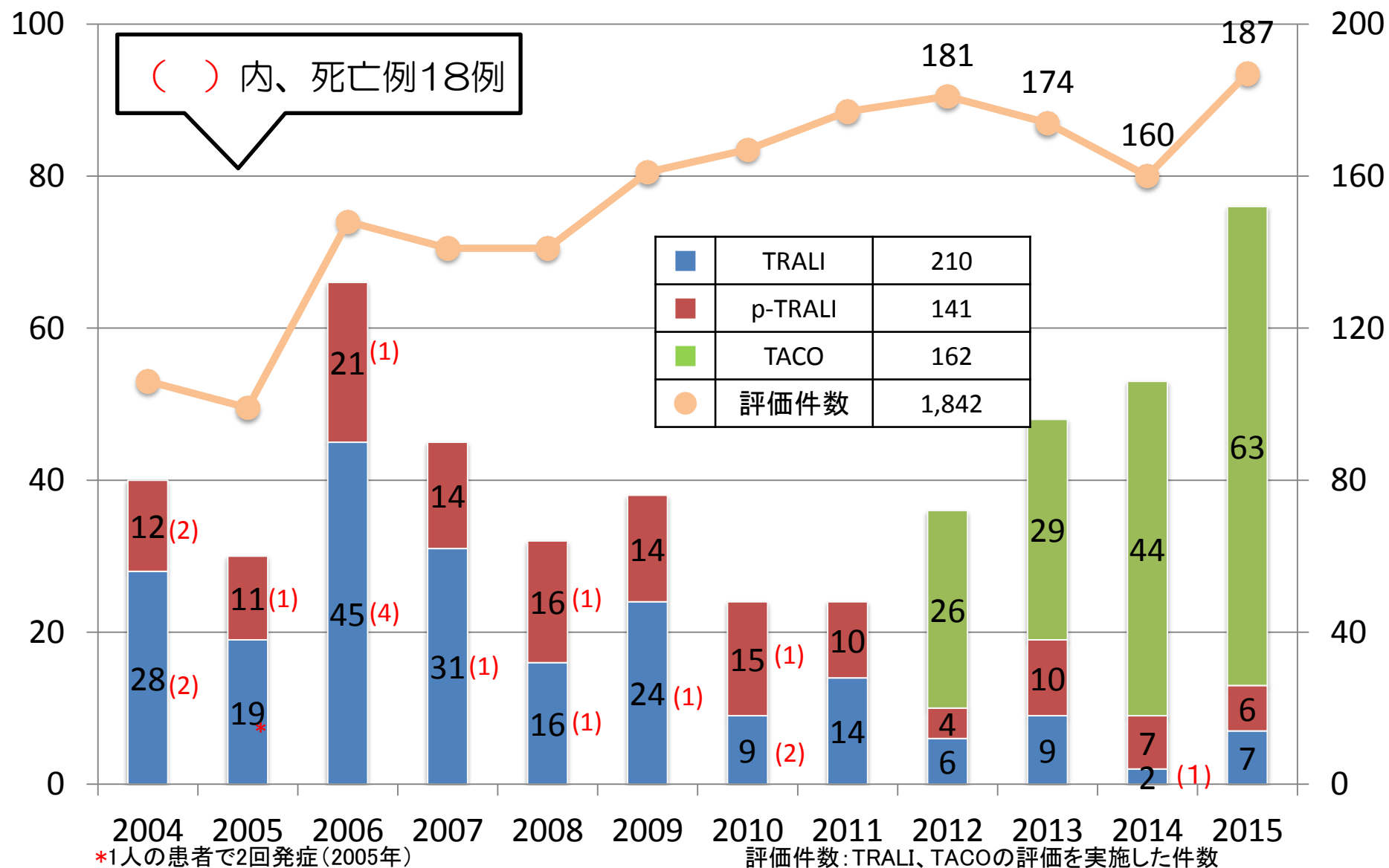
TRALI疑い症例・TACO疑い症例の評価結果（2015）

TRALI疑い症例 178件（呼吸困難、急性肺障害、呼吸不全、SpO2低下、アナフィラキシーショック等）

TACO疑い症例 9件



TRALI・TACO評価状況 2004-2015



TRALI (p-TRALI含む) 症例における抗白血球抗体検査結果

非溶血副作用
報告総件数
18,735件**



評価症例数
1,824件 (9.7%)

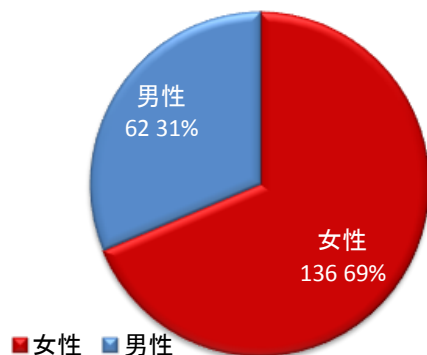


TRALI件数
350件 (19.2%)
349名例



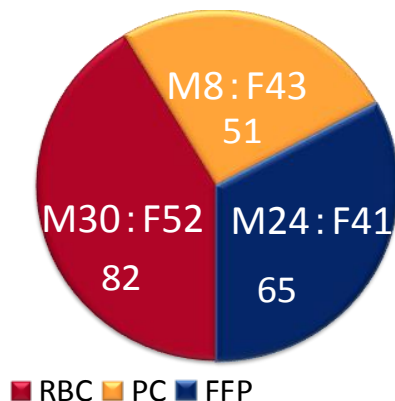
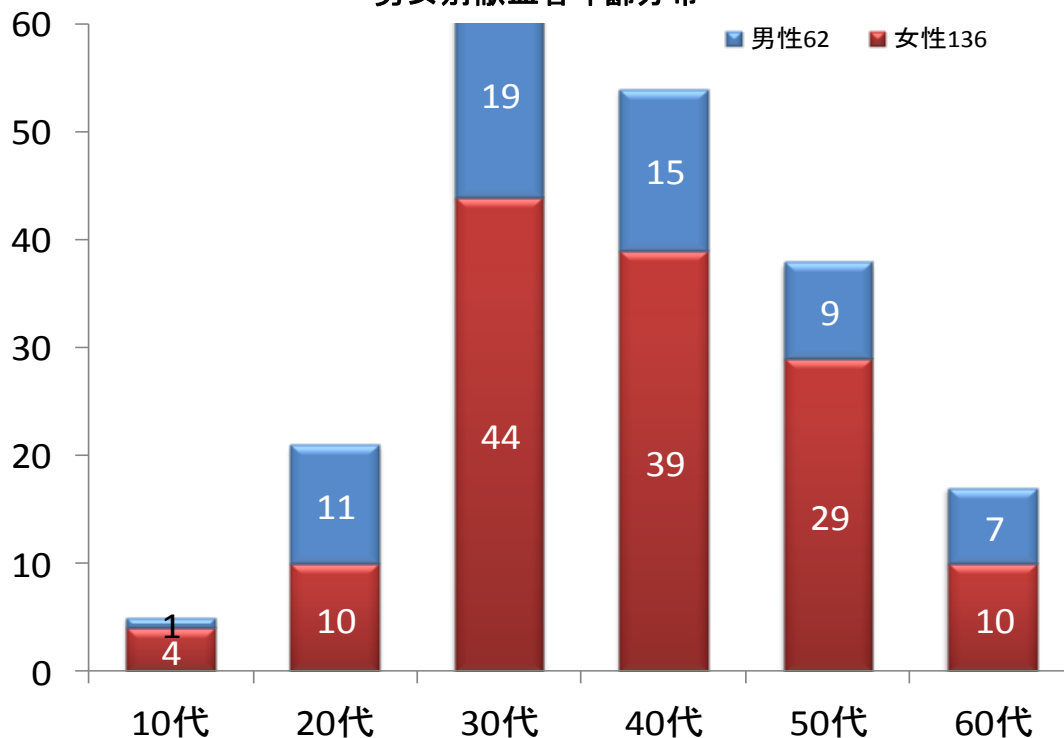
献血者
白血球抗体陽性
138件 (198名)

**解析数



2004—2015

男女別献血者年齢分布



TRALI(p-含む)症例の 献血者抗HLA抗体検査結果と交差試験結果2012-2015

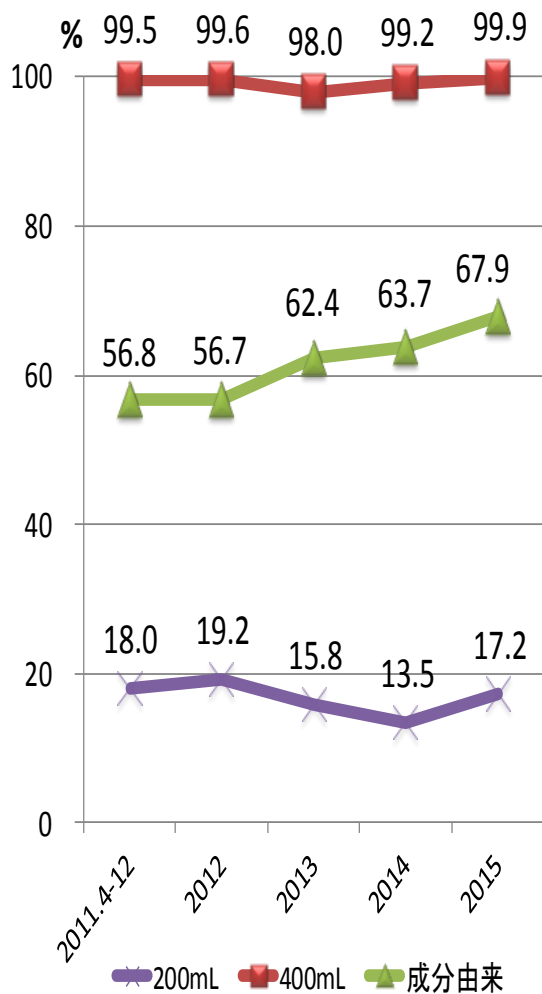
	症例数	抗HLA抗体陽 性症例数	交差試験症例数			
			実施数		陽性数	
TRALI	24	15 (63%)	11 (73%)		10 (91%)	
			D.C*1	C.C*2	D.C*1	C.C*2
			9	2	8 (89%)	2
p-TRALI	27	10 (37%)	7 (70%)		3 (43%)	
			D.C*1	C.C*2	D.C*1	C.C*2
			6	1	2 (33%)	1
計	51	25 (49%)	18		13	

* 1: Direct Cross match

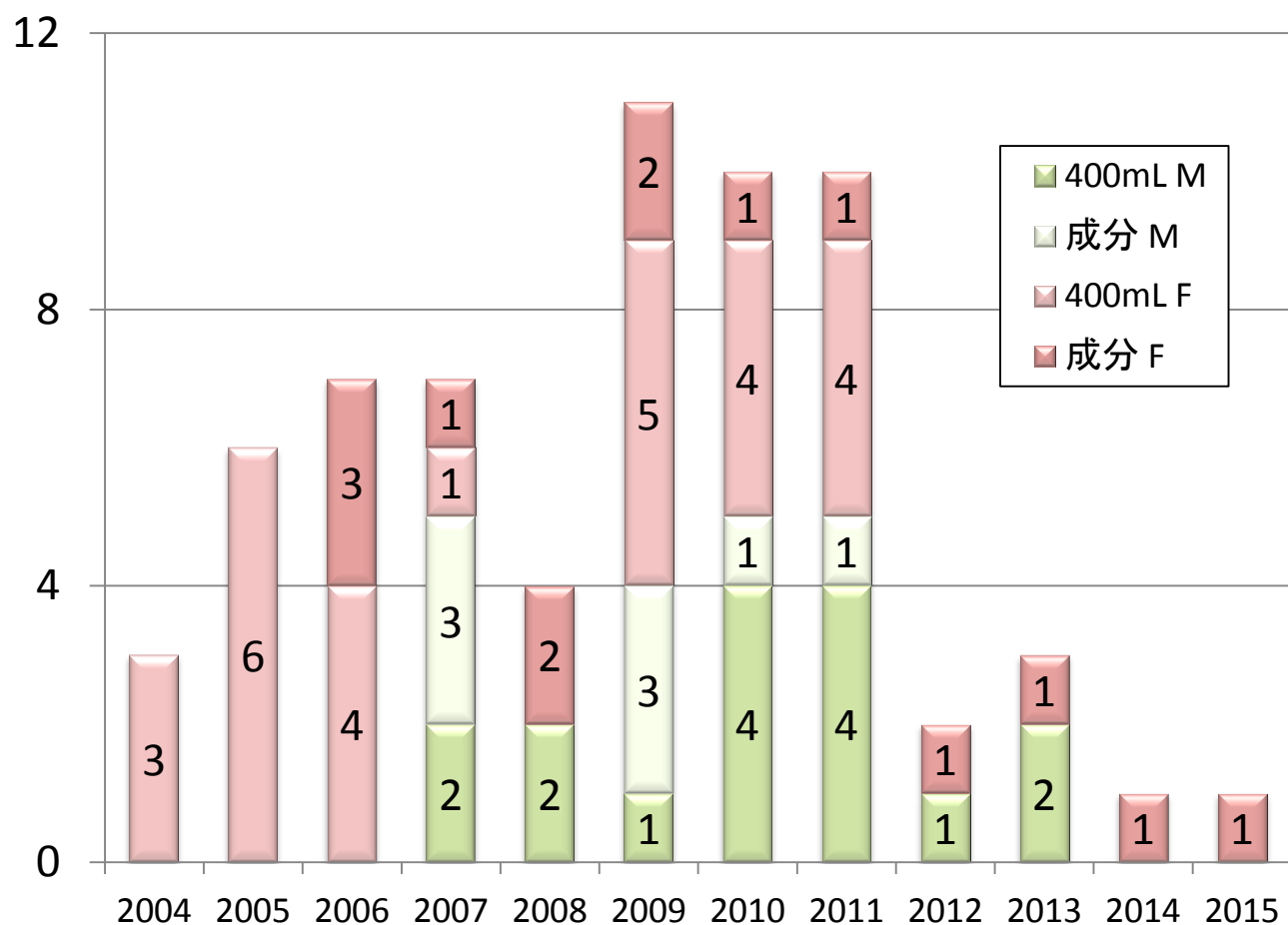
* 2: Computer Cross match

TRALIの安全対策（男性由来血漿優先製造）と効果

FFP製造内訳：男性比率

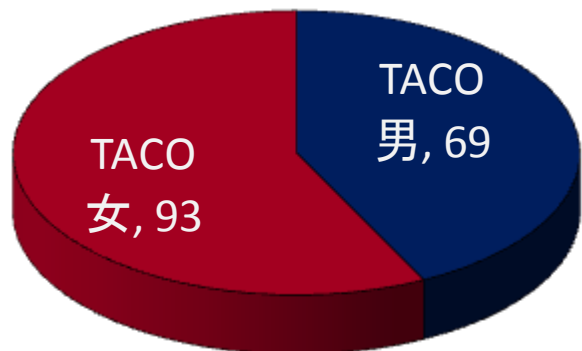


TRALI(p-TRALI)症例の推移
(原因血漿製剤別・抗白血球抗体陽性症例数)



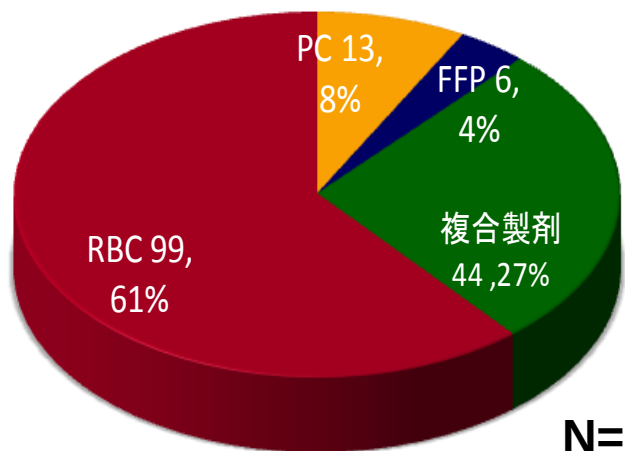
TACO評価内訳 (2012.4-2015)

患者内訳



N=162

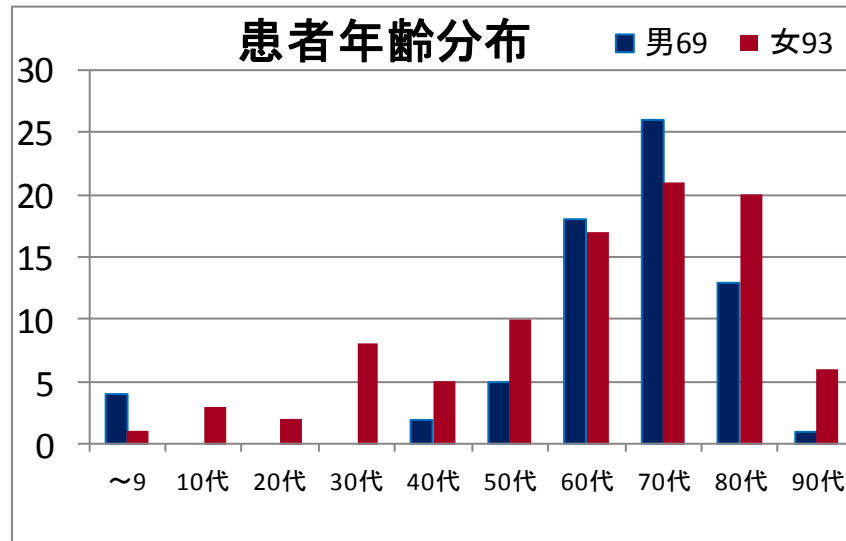
原因製剤



N=162



患者年齢分布



複合製剤内訳 : 44

RBC+PC	15
--------	----

RBC+FFP	18
---------	----

PC+FFP	4
--------	---

RBC+PC+FFP	7
------------	---

輸血情報

1602-146

輸血関連循環過負荷(TACO)にご注意ください

輸血関連循環過負荷(TACO;transfusion-associated circulatory overload)は、輸血中または輸血後6時間以内に発症する、急性の呼吸困難を伴う合併症です。

TACOの原因は、輸血による循環血液量の過負荷であるため、予防には、輸血前の患者の心機能や腎機能などを考慮の上、輸血量や輸血速度を決定することが重要です。

TACOを発症した場合は、直ちに輸血を中止し、重症度に応じ酸素や利尿剤の投与等適切な処置を行ってください。

病態

- 輸血に伴う循環過負荷による心不全であり、呼吸困難を伴います。
- 患者の心機能、腎機能、肺機能等に対して、輸血による循環血液の容量過負荷または過剰な速度負荷となり、呼吸困難をきたします。

臨床所見

- うつ血性心不全の症状を認め、胸部レントゲン上、うつ血像を呈します。
- 輸血中もしくは輸血後数時間以内に呼吸困難を呈し、起坐呼吸、チアノーゼ、頻脈、血圧上昇を伴うこともあります。
- 呼吸音ではラ音が聴取され、心音ではⅢ音、頸静脈怒張、下肢の浮腫を伴うこともあります。
- BNPやNT-proBNP[※]の上昇は、診断の補助となります。

※BNP:brain natriuretic peptide ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP:N-terminal pro-brain natriuretic peptide 脳前質プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド

危険因子

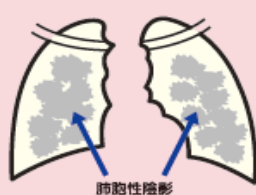
- 輸血前に患者の心機能や腎機能の低下が疑われる場合は、輸血量、輸血速度に注意し、輸血中の十分な観察が必要です。

- ①心機能障害(抗がん剤による心毒性、慢性貧血等) ②腎機能障害 ③低アルブミン血症
- ④輸血前からの循環過負荷(輸血-輸液過剰) ⑤高齢者(特に70歳以上) ⑥低体重患者

対処

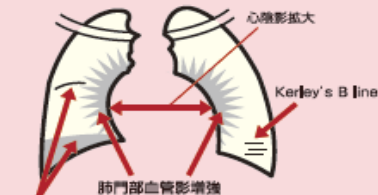
- 患者の観察を十分に行い、症状が現れたら、輸血を中止します。
- 重症度に応じ、酸素や利尿剤の投与等、心不全の治療¹⁾に準じた処置を行います。

TRALI/ARDS



肺両側陰影

TACO/心不全



肺門部血管影増強

胸水貯留
小葉間質肥厚
提供:東京大学医学部附属病院輸血部 岡崎仁教授

背景・現状・諸外国の状況

輸血後の容量負荷による呼吸困難は、1950年代より輸血の合併症として知られていました。
2000年代中頃から、国際輸血学会(ISBT)が輸血副作用の定義や評価基準の標準化を進め、欧米各国でTACOの評価、集計を開始しました。TACOの周知が進むにつれ、症例数が年々増加しています。米国の調査では、TACOは2014年の輸血関連死亡の第2位であり²⁾、英国においてもその報告数は増加しています³⁾。
日本赤十字社では、輸血療法の実施に関する指針(改定版)(平成24年3月一部改正)の副作用の項に輸血関連循環過負荷(TACO)が追加されたことから、添付文書【使用上の注意】を改訂し、過剰輸血の項に「輸血関連循環過負荷(TACO)」を追加いたしました(2014年4月改訂)。
また、2012年4月よりTACOの評価を開始し、3年間で99件がTACOと評価されました。

TACOと評価された症例

症例1(抗がん剤による心毒性)

患者 80代女性 身長151cm 体重43kg
既往歴 乳癌、術前化学療法中の乳癌再発
合併症 なし
経過 6月23日、めまい、動悸にて来院。WBC 500/μL、Hb 6.6g/dL、PLT 10.3万/μL、D-Dimer 0.5ng/mL、RBC 2単位輸血開始。
18:00 BT 36.2℃, BP 190/120mmHg, HR 110/min, 18:25 外來にて、RBC 2単位輸血開始。(輸血速度2.5mL/min)
20:17 RBC輸血終了。
21:00 動悸、呼吸困難出現。チアノーゼ、末梢冷感。
21:10 胸部聴診にて肺野音、湿性ラ音、喘鳴あり。
21:36 血液ガスpH 7.029, PaO₂ 63.6mmHg, PaCO₂ 45.5mmHg, SpO₂ 74.8% (O₂ 3L/min カナラ), Hb 11.4g/dL。
21:50 BT 37.0℃, BP 220/124mmHg, HR 170/min, 救急外来にて待機し、人工呼吸器管理。
22:45 胸部X線で両側浸潤影、心陰影拡大あり。
BIPAPアシスト、人工呼吸FiO₂ 60%、PEEP 20.0、ICU入室。
翌日
6:00 BT 36.3℃, BP 116/66mmHg, HR 96/min, 血液ガスpH 7.232, PaO₂ 277.0mmHg, PaCO₂ 48.6mmHg, SpO₂ 99.0% (人工呼吸FiO₂ 60%)。

評価結果
2時間でRBC 2単位の輸血は、量・速度ともに過剰とはいえないが、肺水腫発症前のCTR 55%、LVEF 25%、NT-proBNP 輸血前 51,900pg/mL、輸血後 67,400pg/mLを考慮すると、抗がん剤による心毒性があり、輸血が誘因となって肺水腫をきたしたと思われる。

症例2(慢性貧血)

患者 80代女性 身長146cm 体重41.5kg
既往歴 再生不良性貧血
合併症 なし
経過 Hb 6.2g/dLのため、RBC 4単位輸血開始。
輸血前 BT 36.4℃, BP 160/80mmHg, HR 107/min, SpO₂ 96%(room air)
16:50 RBC 1単位輸血開始。(輸血速度2.3mL/min)
17:50 RBC 1単位輸血開始。SpO₂ 95%(RA)。
18:50 RBC 2単位輸血開始。BT 37.0℃, BP 162/72mmHg, HR 87/min, SpO₂ 88%(RA), O₂ 2L/minマスクにて投与開始。
21:00 呼吸困難出現。BT 37.1℃, BP 192/90mmHg, HR 120/min, 血液ガスpH 6.984, PaO₂ 35.2mmHg, PaCO₂ 80.5mmHg, SpO₂ 40.5% (O₂ 4L/minマスク)。
SpO₂ 65%(O₂ 4L/minマスク), BIPAP管理。
胸部聴診にて湿性ラ音あり。
21:30 血液ガスpH 6.972, PaO₂ 62.5mmHg, PaCO₂ 78.6mmHg, SpO₂ 78.0% (人工呼吸FiO₂ 100%)。
胸部X線で両側浸潤影あり、うつ血あり。
輸血量 RBC 4単位 輸液量 500mL 尿量 1150mL
翌日
7:47 血液ガスpH 7.321, PaO₂ 183.8mmHg, PaCO₂ 36.2mmHg, SpO₂ 99.2% (人工呼吸FiO₂ 100%)。
輸血後 Hb 9.2g/dL。

評価結果
胸部X線、輸血前より心陰影の拡大があり、輸血後、肺門中心性の肺水腫、右下肺に著明なKerley's B lineの出現など心不全に典型的な像を呈している。
高齢者の貧血患者に4単位のRBC輸血を行い、Hb 9.2g/dLまで上昇したが、うつ血、呼吸苦が出現したと考えられた。

【参考文献】

- 急性心不全治療ガイドライン2011作成班, 急性心不全 治療ガイドライン(2011年改訂版) (http://www.jcirc.or.jp/guide/line/pdf/JCS2011_1_jum1.pdf)
- Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary 2014 (<http://www.fda.gov/oc/oc/roads/BloodCollectionSafety/TransfusionDonationFatalities/UCM459461.pdf>)
- SHOT Annual Reports and Summaries (<http://www.shotuk.org/shotreports/>)

輸血用血液製剤使用による副作用・感染症が疑われた場合は、直ちに赤十字血液センター医療情報担当者までご連絡ください。
また、原因究明のために、使用された製剤及び患者さんの検体(輸血前後)等の提供をお願いします。なお、使用された製剤及び患者さんの検体は「血液製剤等に係る適正製造ガイドライン」を参照のうえ保存してください。

【発行元】
日本赤十字社 血液事業本部 学術情報課
〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号

※お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター
医療情報担当者へお願いします。

平成27年4月 リニューアルしました!

日本赤十字社 医薬品情報

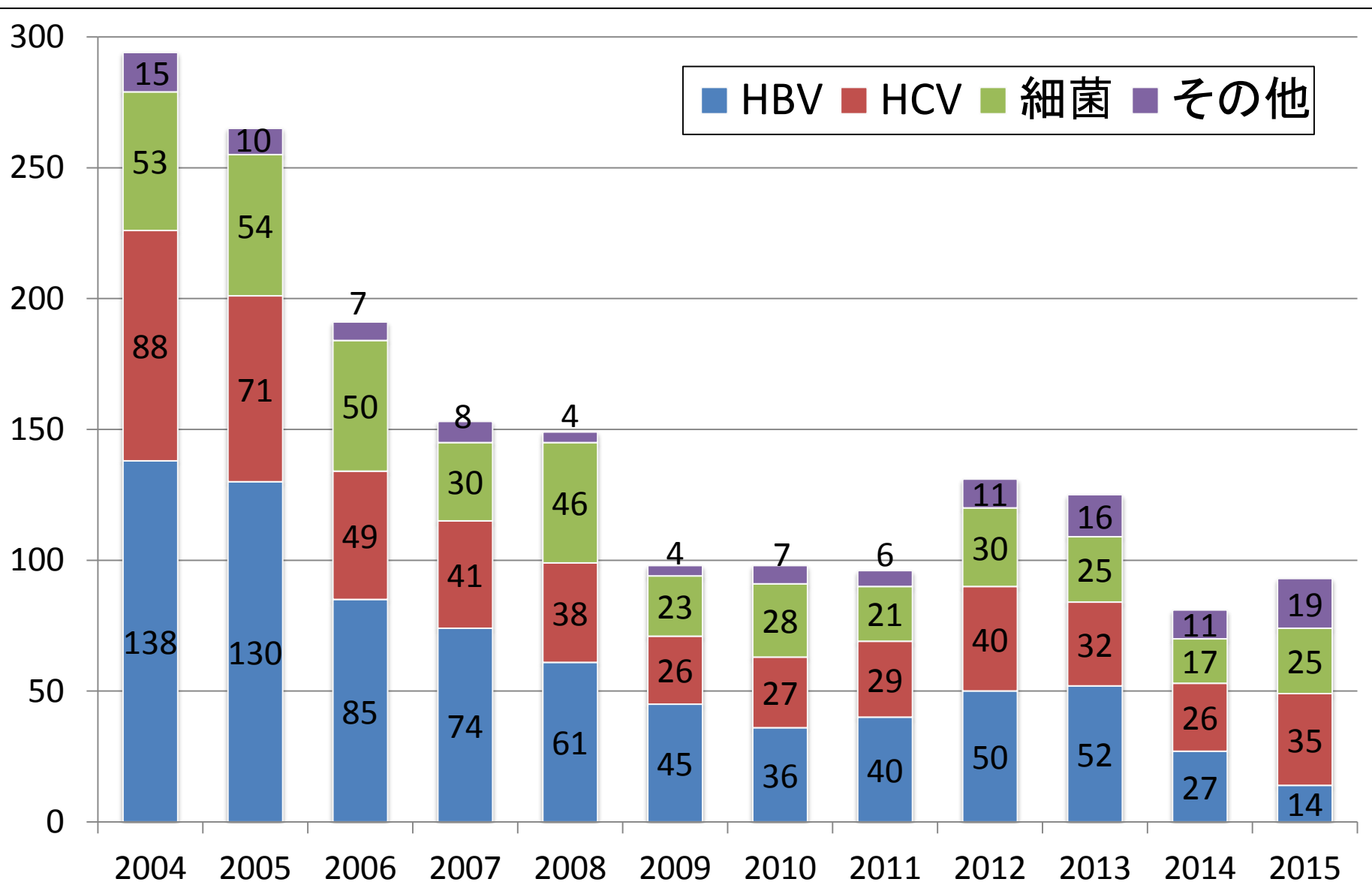
検索

製品情報・輸血情報等についてはこちら



輸血後感染症

病原体別感染症疑い報告数の推移



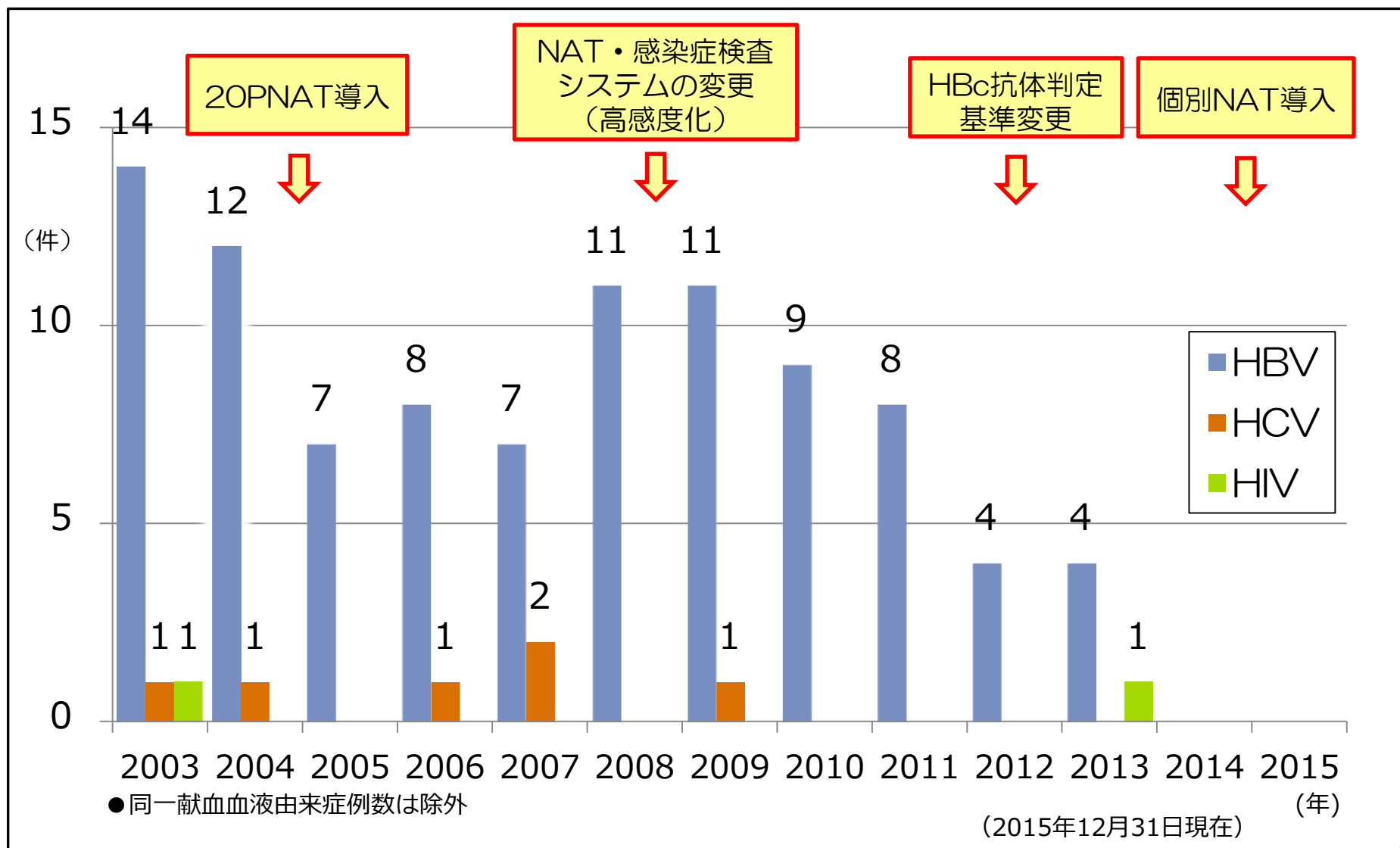
病原体別解析結果

病原体	報告数	確認試験
HBV	14	0
HCV	35	0
細菌	25	2
CMV	10	0
HEV	4	3
HAV	1	0
HSV	1	0
HIV	1	0
HTLV-1	1	0
B19	1	1
計	93	6

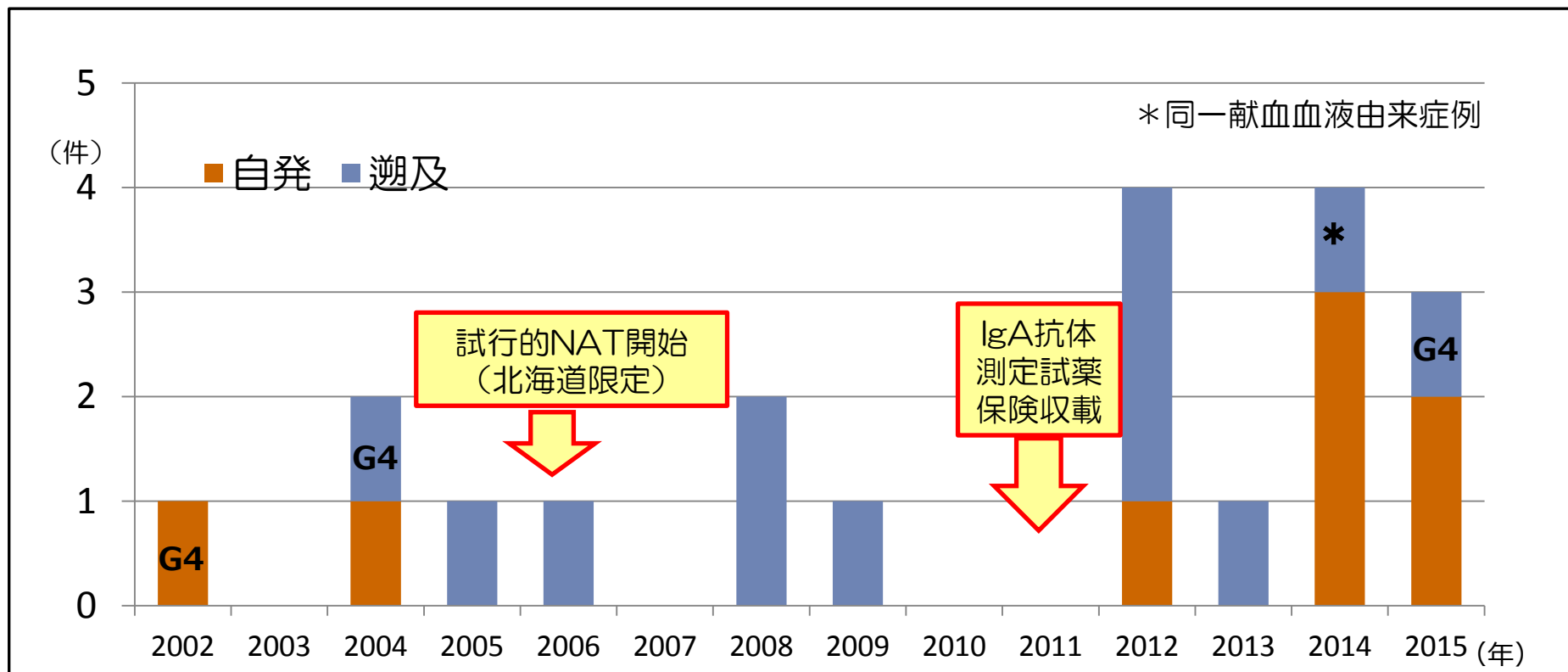
輸血による感染が確認された症例（2015）

病原体	報告の種類	報告数
HEV	自発報告	2例
	献血後情報	1例
h-B19	自発報告	1例
細菌	自発報告	2例

採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)

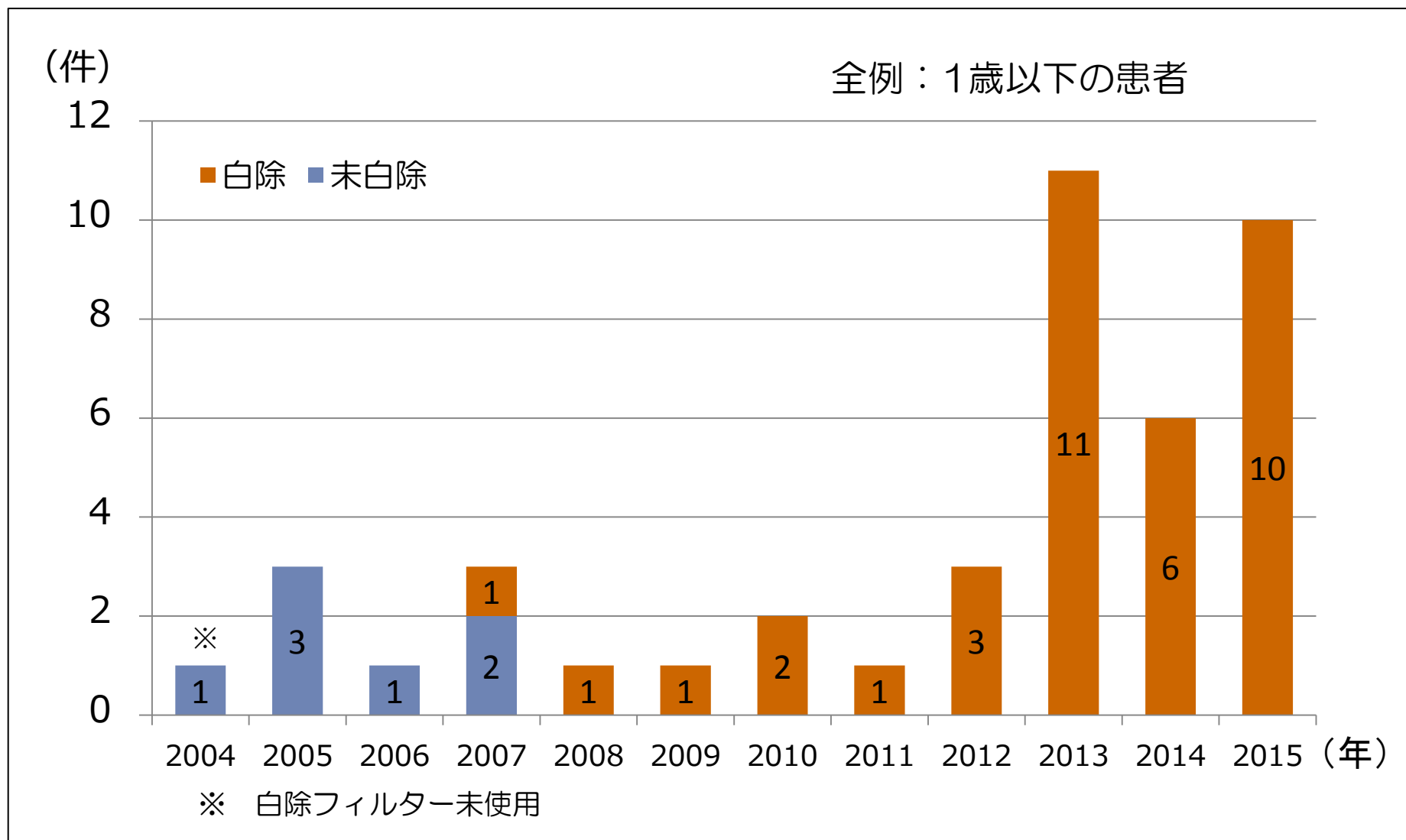


輸血後HEV感染症の推移（報告年）



患者情報				輸血用血液	
原疾患名		処置等	転帰	ウイルス量 (IU/mL)	Genotype
①	急性骨髄性白血病	リバビリ	軽快	1.06E+3	4
②	骨髄腫	強力ネオミノファーゲンシー	回復	2.38E+3	3
③	ホジキンリンパ腫	強力ネオミノファーゲンシー	回復	1.01E+5	3

CMV感染疑い報告数の推移



➡ 献血者検体（保管検体）の調査結果から、全ての症例で因果関係は認められない。

未熟児・周産期医療実施医療機関 御中

2015年8月
日本赤十字社

新生児(特に低出生体重児)のサイトメガロウイルス感染 ～原因解明のためのご協力をお願い～

日本赤十字社が供給する輸血用血液製剤は、すべて保存前に白血球除去が施されており、サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性血液と同等の安全性を有するとされています¹⁾。周産期におけるCMVの感染経路(感染源)としては、経胎盤、経産道、母乳、尿、唾液、輸血などが挙げられてきました²⁻⁴⁾。輸血用血液製剤については白血球除去導入の後、新生児、特に低出生体重児において、輸血によるCMV感染を疑われた症例の報告が続いていることから、CMV感染を危惧される場合にはCMV抗体陰性血液を使用していただくよう、2013年8月に関係医療機関に情報提供を行いました。しかしながら、その後も新生児の輸血によるCMV感染疑いの報告が相次いでおります。そのほとんどにCMV抗体陰性血液は使用されていませんでしたが、多くの場合は原因とされた輸血用血液製剤からCMVは検出されず、輸血が原因と特定された例はまだありません。

日本赤十字社は、低出生体重児のCMV感染を防止するために、医療機関にご協力いただき、感染経路を特定したいと考えています。

つきましては、輸血によるCMV感染を疑われた場合には、患者の臨床情報や適切な検体を日本赤十字社へ提供していただきますようお願いいたします。

CMV感染疑いとして日本赤十字社に報告された事例※

※輸血された血液製剤の保管検体にCMV-DNAが検出された例
(いずれの例も、血液製剤は白血球除去されていますが、CMV抗体陰性血液は使用されていません。)

症例1

【患者情報】1か月未満・男児、超低出生体重児(分娩様式：帝王切開)

【輸血用血液製剤】Ir-RBC-LR 1本

【患者CMV検査】

輸血前：CMV-DNA検出感度未満(乾燥臍帯による検査結果)

輸血後：CMVアンチゲネミア陽性、血液及び尿中のCMV-DNA陽性

【母親のCMV関連マーカー検査】

CMV-IgM抗体陰性、CMV-IgG抗体陽性

【輸血用血液製剤の保管検体(白血球除去前検体)のCMV関連マーカー検査】

CMV-DNA陽性、CMV-IgM抗体陰性、CMV-IgG抗体陽性

【CMV塩基配列の解析結果】

CMVのUL139領域とUL146領域の2領域⁵⁾について、患者検体から検出された株と献血者から検出された株の塩基配列を比較したところ、いずれの領域においても相同性は確認されませんでした。一方、医療機関より提供された母乳を調査したところ、患者検体と母乳から検出されたCMVの塩基配列は、両領域において100%一致しました。

CMV疑い症例の解析結果

(2014年10月以降～2015年)

母乳(もらい乳含む)を提供いただいた
10症例の解析



◇9症例(90%)

→✓母乳から検出されたCMV
✓患児から検出されたCMV



塩基配列一致

◇1症例

→✓母乳から検出されず



感染原因不明

日赤ヘモビジランスのまとめ

- 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の24症例中15例の被疑製剤に抗HLA抗体が検出された。その内11症例について患者白血球と献血者HLA抗体の交差適合試験をした結果10症例が陽性となった。抗HLA抗体が検出されなかった群の原因調査を継続する必要がある。
- 輸血関連循環過負荷 (TACO) と評価される症例が増加していることから、注意喚起を目的に輸血情報「輸血関連循環過負荷 (TACO) にご注意ください。」を作成し、医療関係者に情報提供を実施した。
- HBc抗体基準の厳格化、個別NATの導入により、HBV、HCV、HIVの輸血による感染事例は確認されなかった。今後も継続し安全対策の効果の検証を実施していく。
- 輸血によるE型肝炎の感染症例は、IgA抗体測定試薬の保険収載後、年間で3症例程度確認されている。今後の継続し情報収集するとともに、そのリスク等について検証していく。
- CMV疑い症例を解析した結果、その多くが母乳による感染であることが明らかとなった。そのため、関連学会と情報共有しながら、安全対策を取り進めることとする。