

平成30年7月18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

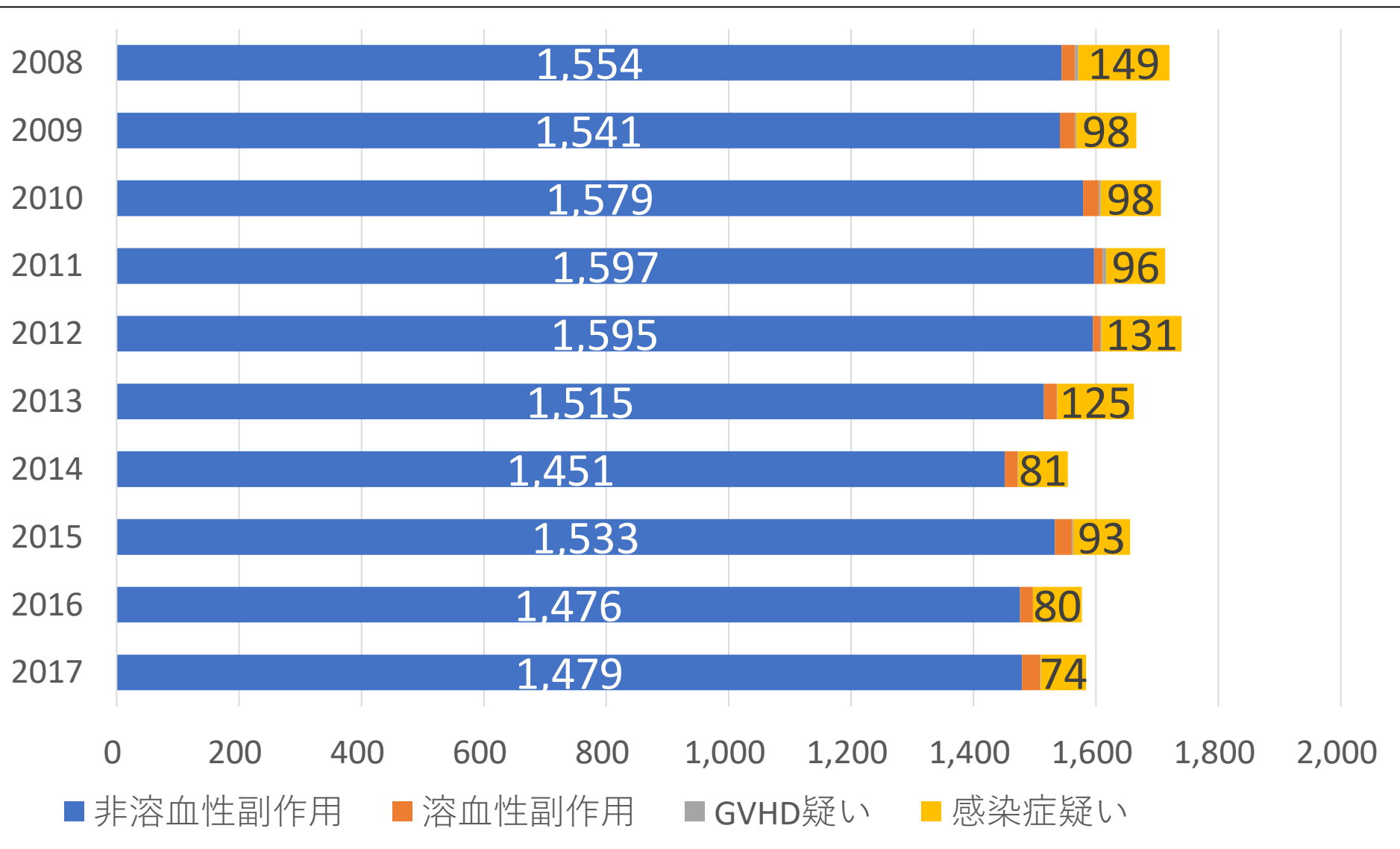
資料5
平成30年度第1回血液事業部会安全技術調査会

日本赤十字社における ヘモビジランス 2017



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

副作用・感染症報告の推移

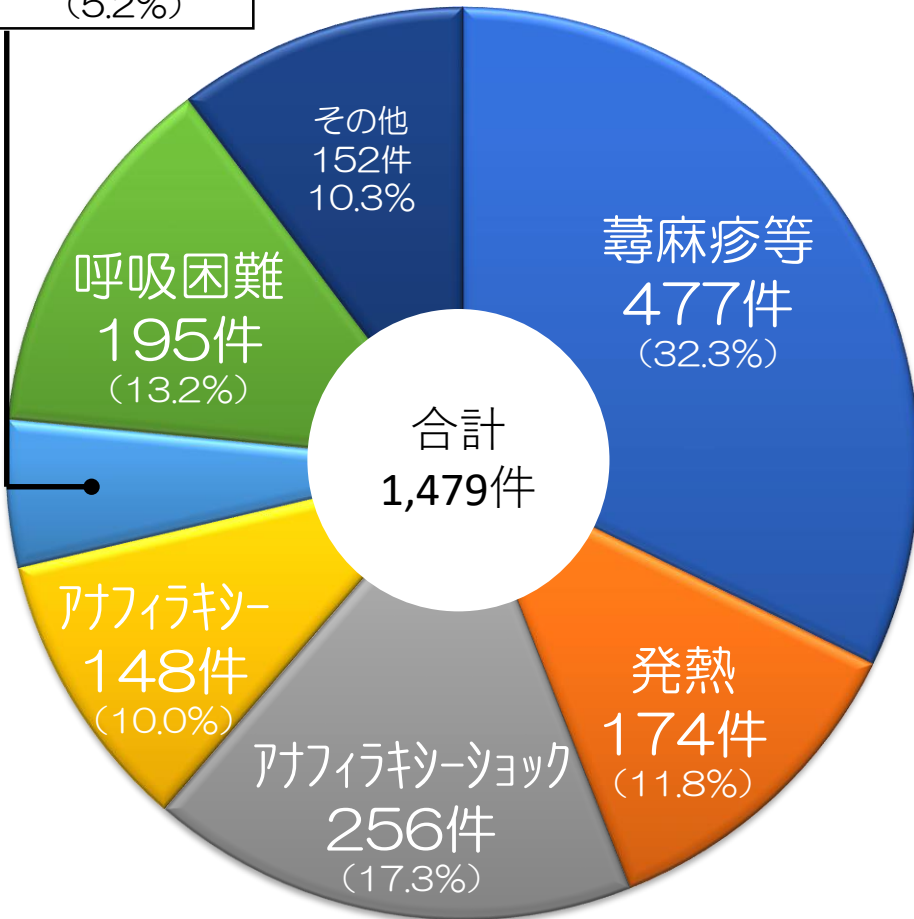


非溶血性副作用

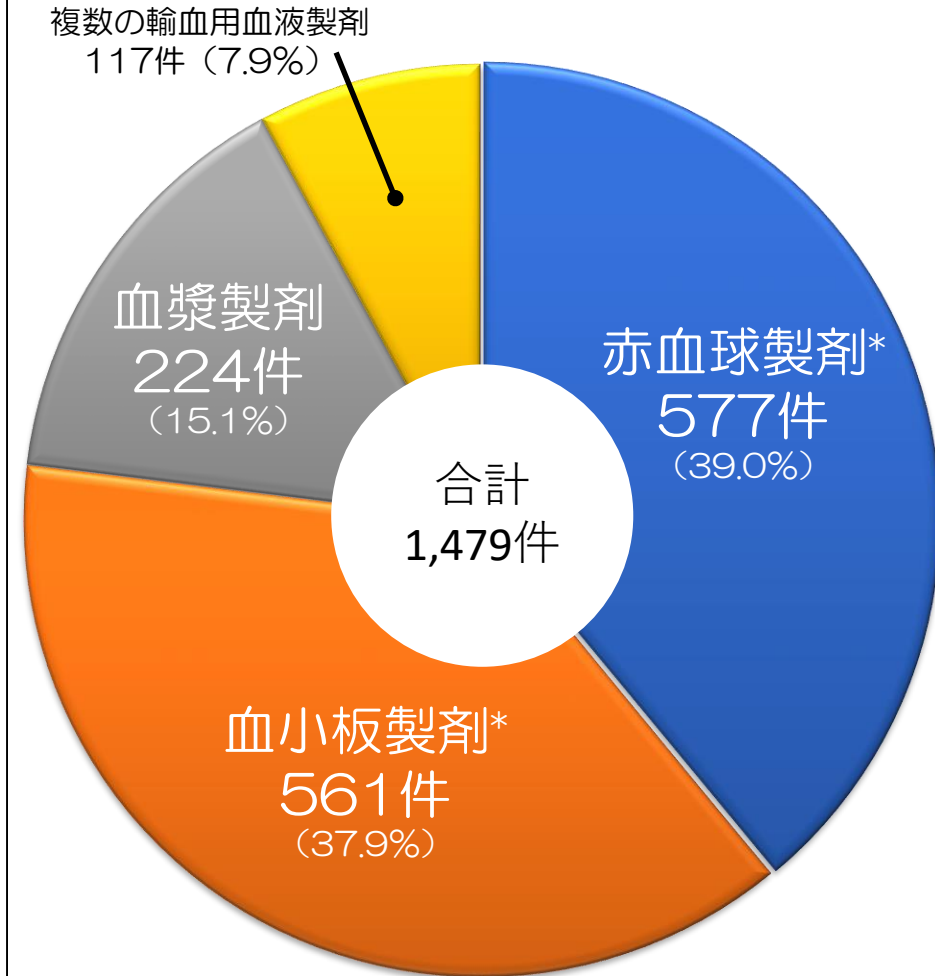
医療機関から報告された非溶血性副作用（2017）

血圧低下
77件
(5.2%)

症状別

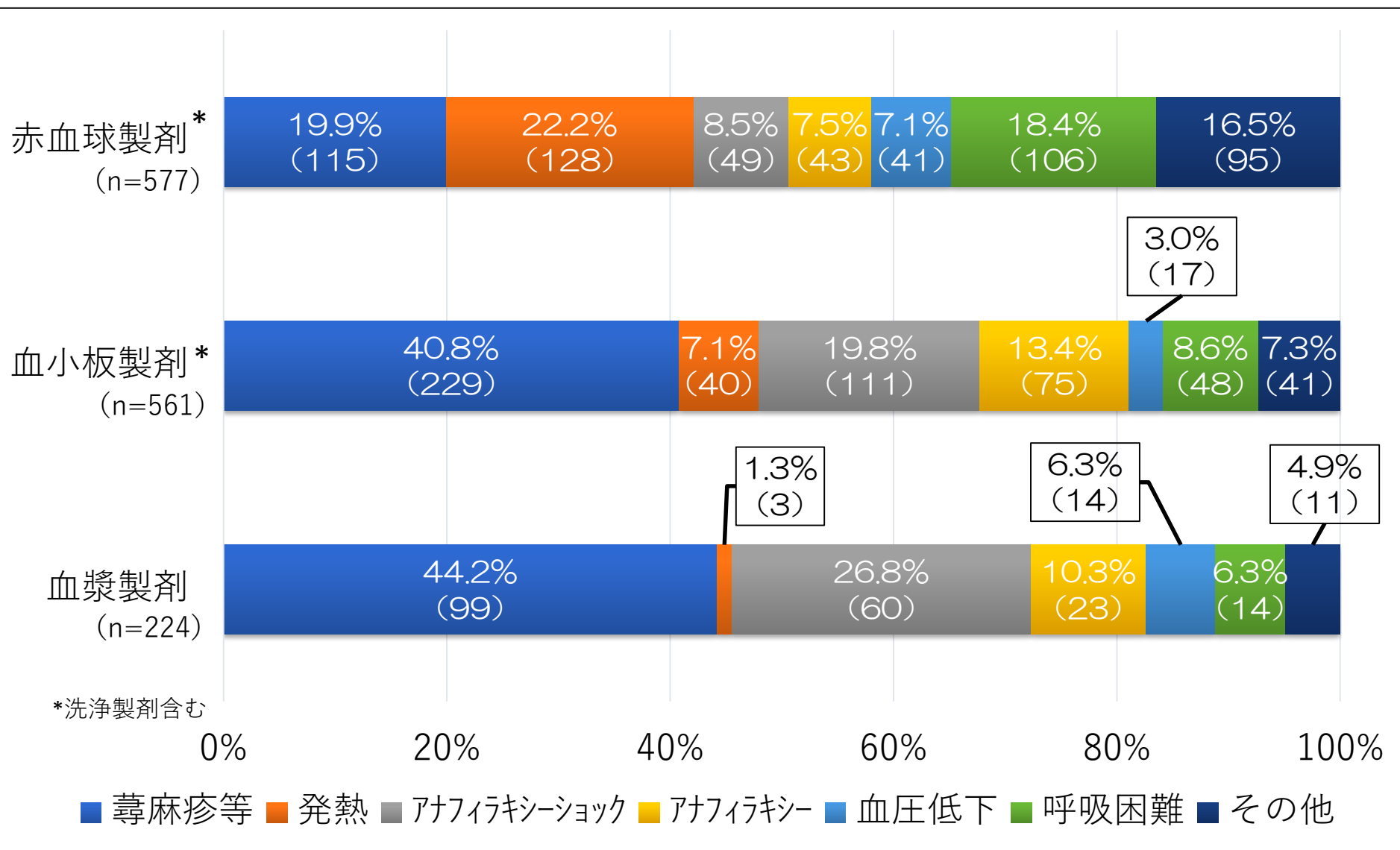


製剤別



*洗浄製剤含む

製剤別・副作用症状別報告件数 (2017)



TRALI/TACO症例評価結果 (2017)

TRALI疑い症例 (127件)

TRALI評価は、担当医師がTRALIを疑った症例及び日赤で副作用の症状から評価が必要と判断した症例について実施した。

副作用感染症記録、呼吸困難調査票
浸潤影、胸部X線写真等

TRALI評価

TRALIではないと
考えられる：118件

心原性肺水腫？

TRALI：5件

p-TRALI：4件

9件
(7.1%)

NO

その他：42件

TACO疑い症例 (13件)

TACO評価は、担当医師がTACOを疑った症例及び日赤でTRALI評価の結果、心原性肺水腫が疑われた症例について実施した。

76
件

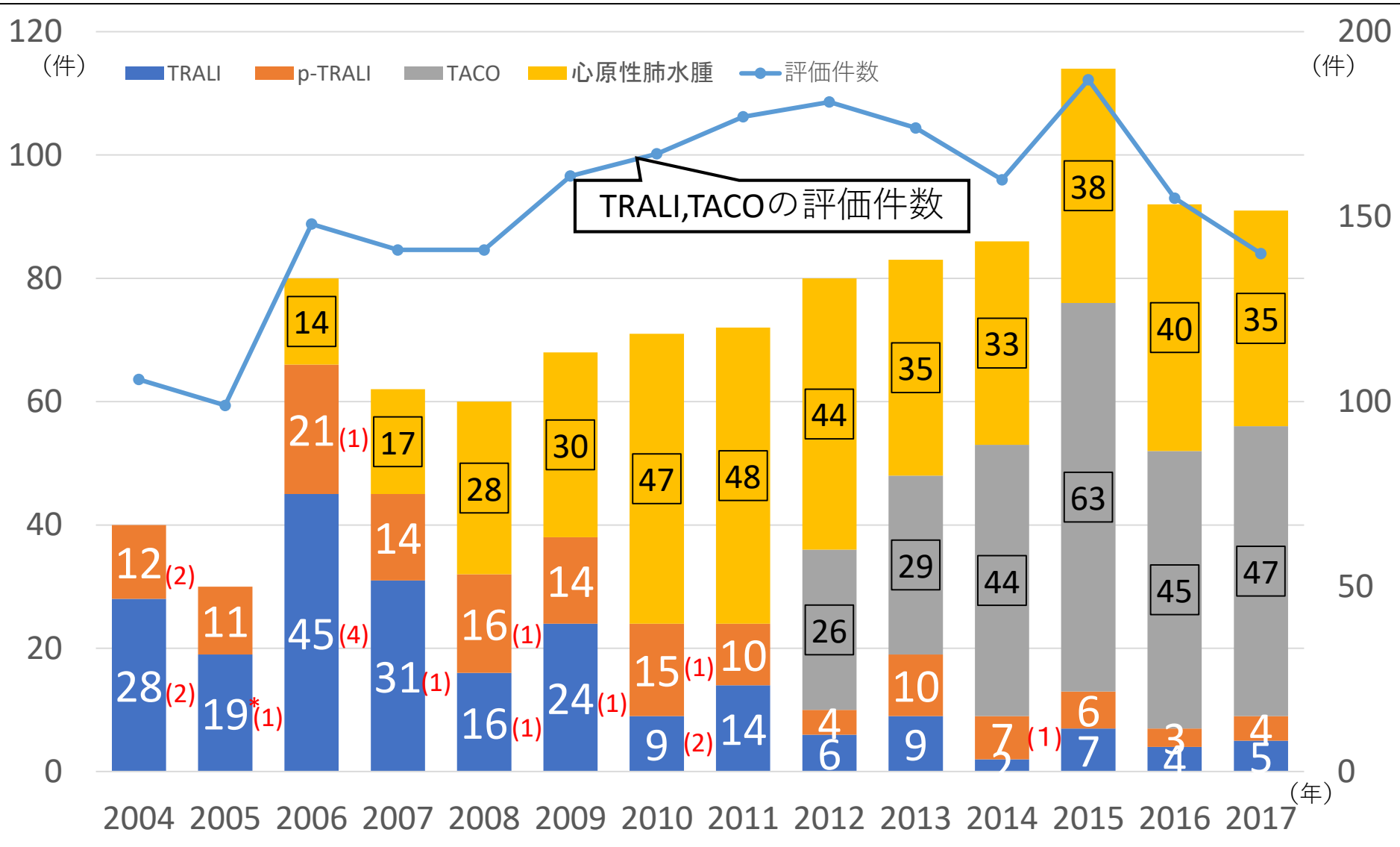
TACO評価
(89件)

TACO：47件
(43件・4件)

その他：42件
(33件・9件)

YES

TRALI・TACO評価状況 2004-2017



* 1人の患者で2回発生 (2005)

()内、死亡例18例

照射洗浄血小板製剤の副作用（2017年）

報告件数：**8**件（重篤症例1件）

アナフィラキシー 1
 蕁麻疹等の皮膚症状 4
 発熱など 3

患者原疾患

白血病	3
骨髄異形成症候群	5

供給本数

血小板製剤
824,201本



血小板製剤単独での
 非溶血性輸血副作用報告件数：560件
 ⇒報告頻度：約**1/1,500**

照射洗浄血小板製剤（HLA除く）
10,956本



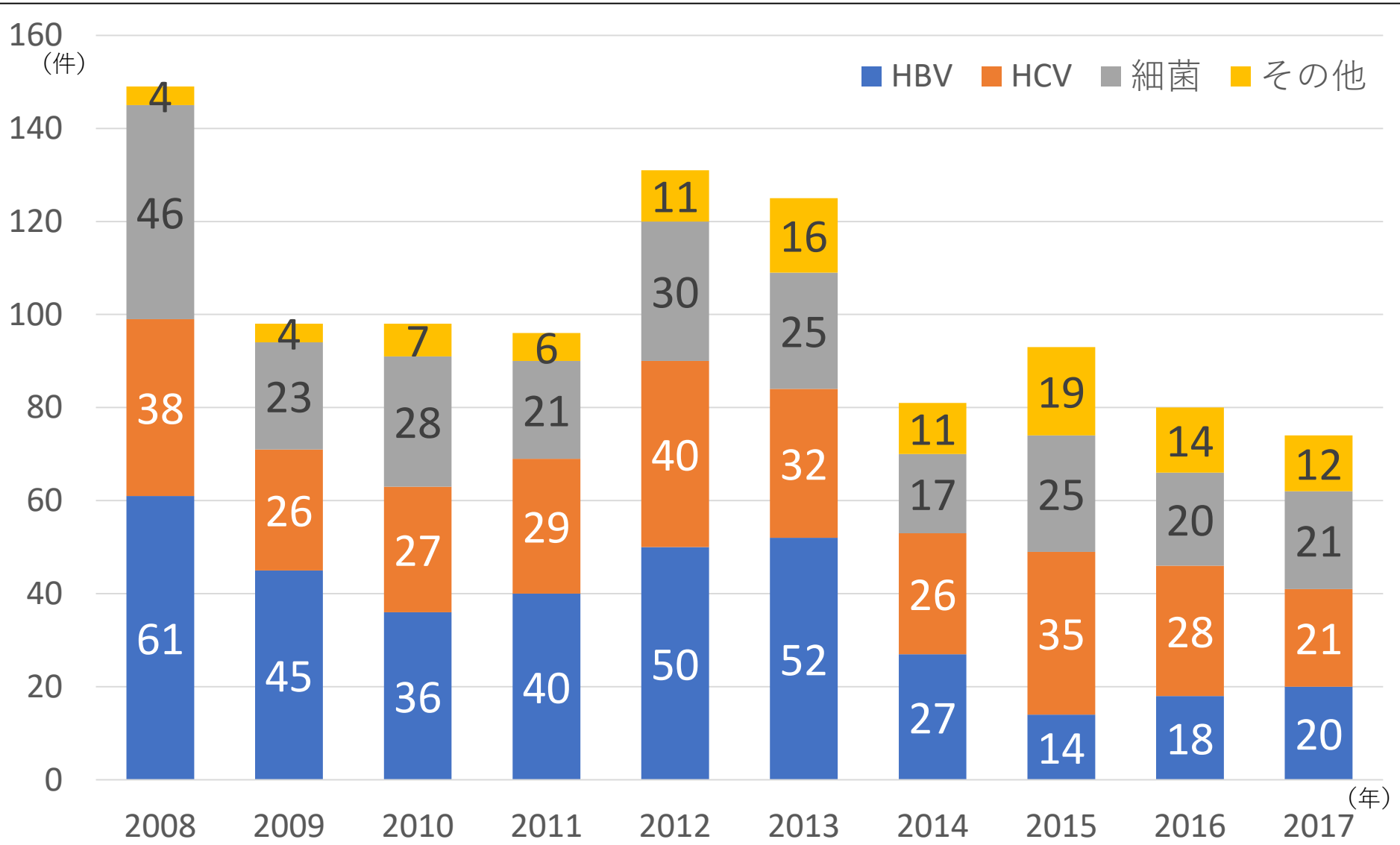
報告頻度：
約**1/1,400**

【照射洗浄血小板製剤の適応患者】

- アナフィラキシーショック等の重篤な副作用を1度でも認めたと患者
- 種々の薬剤の前投与の処置等で予防できない、蕁麻疹、発熱、呼吸困難、**血圧低下等の副作用が2回以上観察された患者**

輸血後感染症

病原体別報告件数の推移

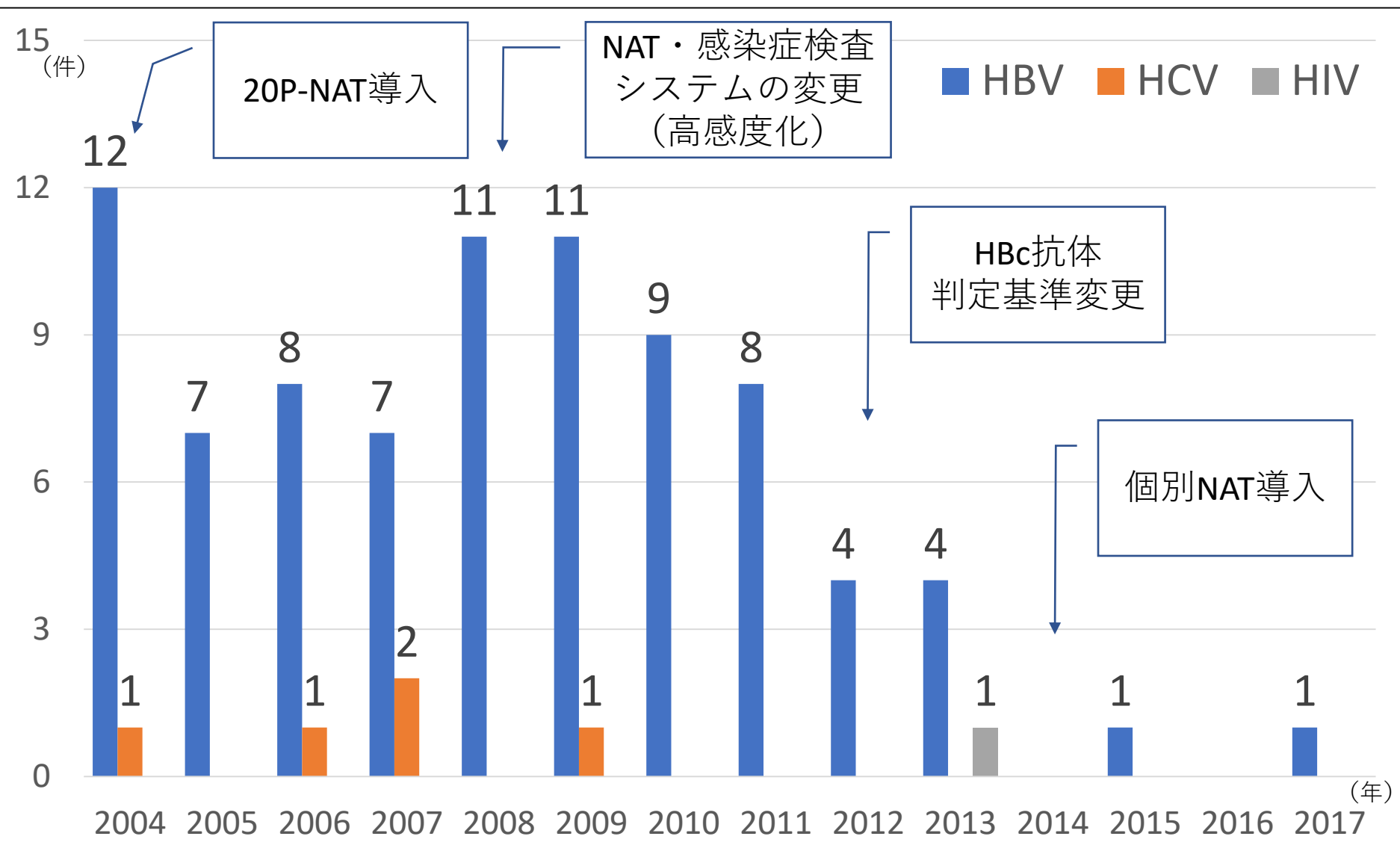


病原体別解析結果 (2017)

病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後陰性
HBV	20	1	4	0
HCV	21	0	1	3
細菌	21	3 (1)	0	0
CMV	6	0	1*	0
HEV	5	4 (1)	0	0
EBV	1	0	0	0
計	74	8	6	3

() は死亡症例 *母乳からの感染

採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)



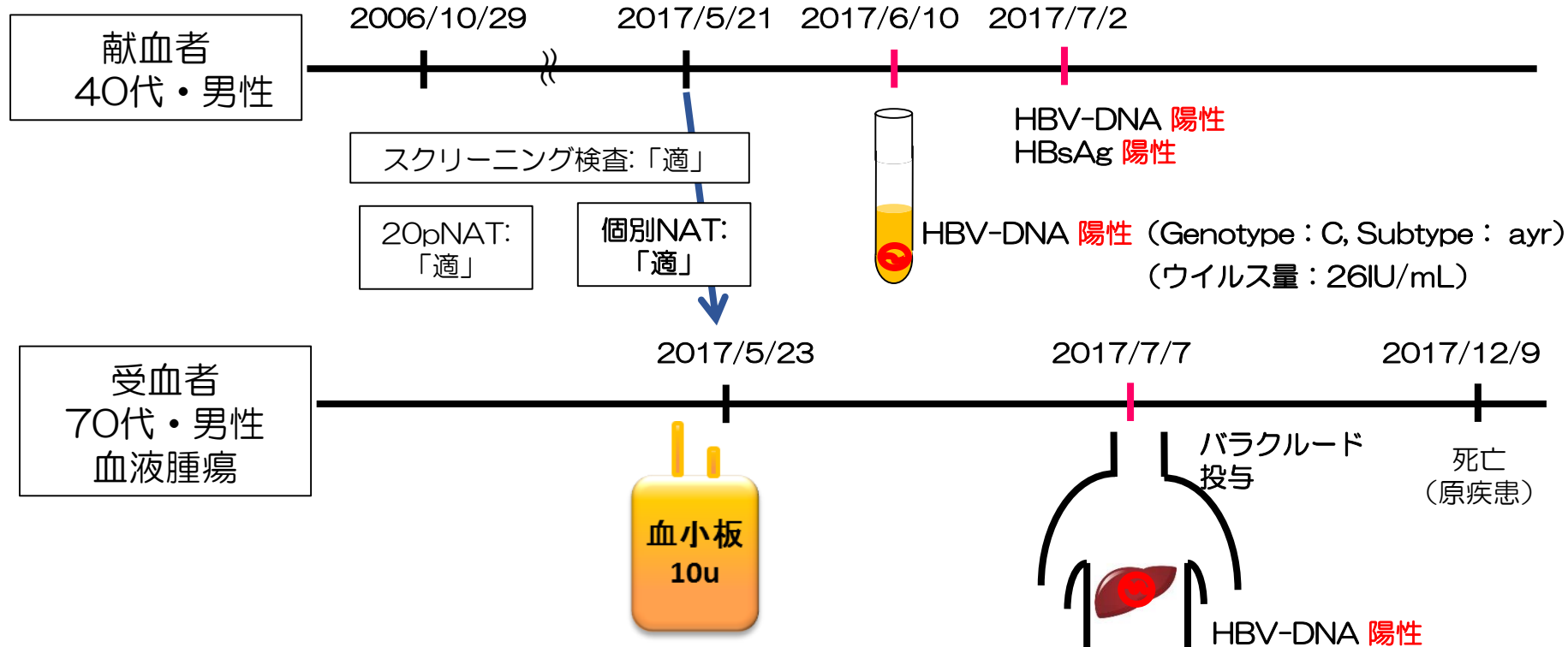
※同一献血血液由来症例数は除外

輸血後HBV感染症例（2017）

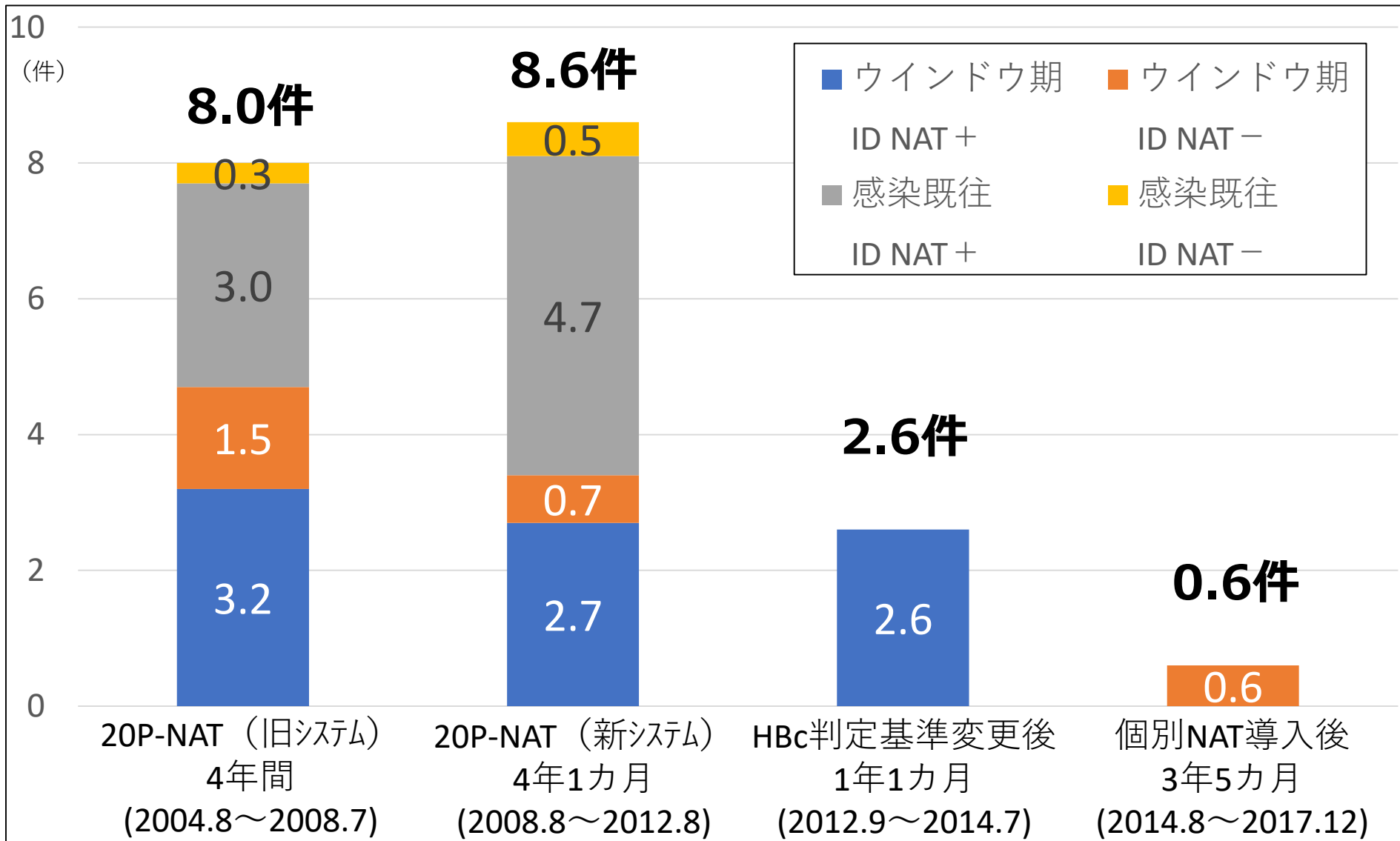
献血者のスクリーニングNAT陽転に伴う遡及調査により判明した症例

【献血者発】

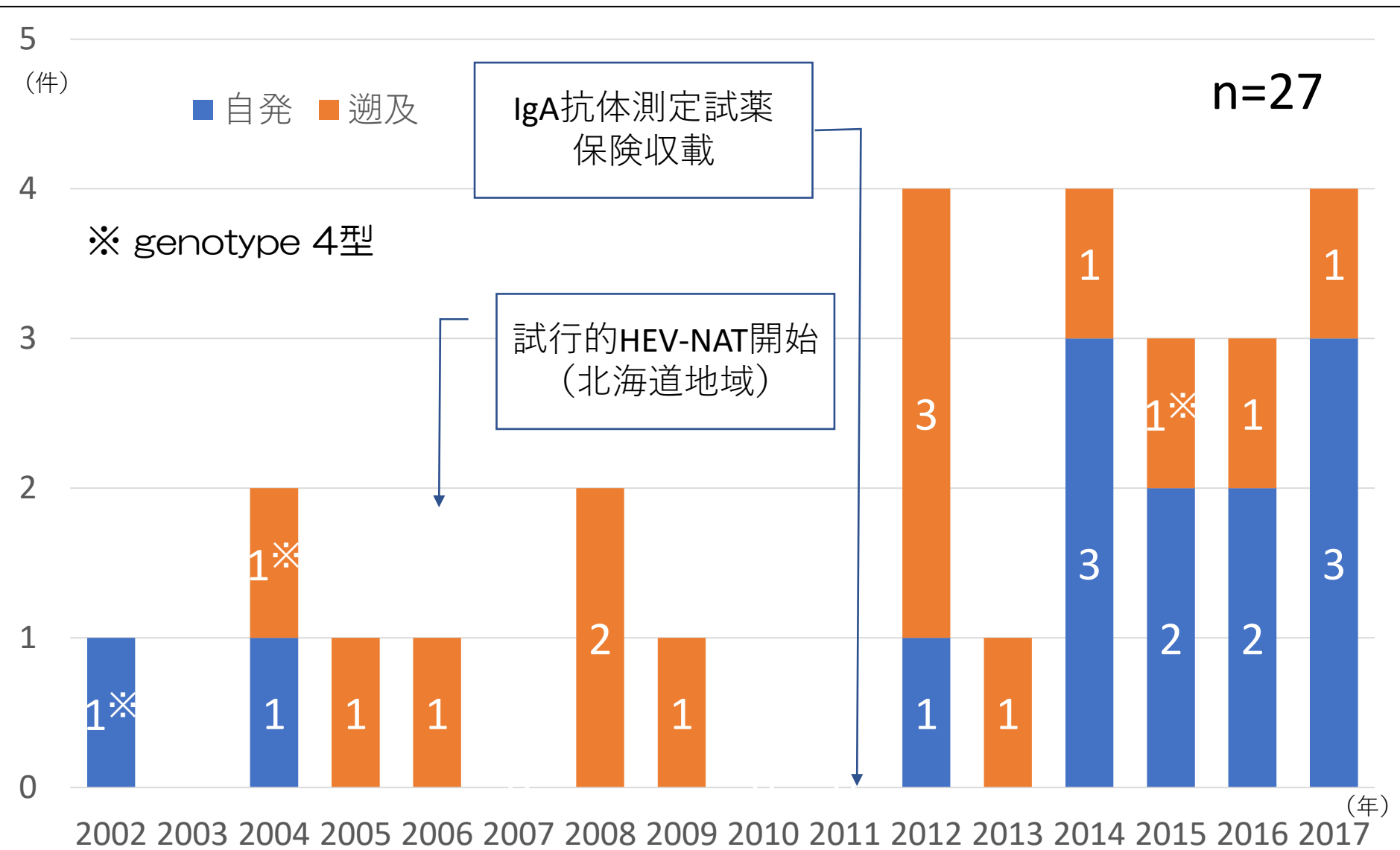
	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ウイルス濃度
陽転②	17/7/2	+	+	-	-	NT
陽転①	17/6/10	+	-	-	-	26 IU/mL
当該①	17/5/21	-	-	-	-	NT



検査システム別1年間あたりの輸血後HBV感染症例数



輸血後HEV感染症例の推移



輸血後HEV感染症例 (2017)

	患者			輸血用血液			
	原疾患等	処置等	転帰	ウイルス量 (IU/mL)	原因 製剤	Gt	
自発報告	60代・ 男性	骨髄異形成症候群、 骨髄線維症 (化学療法)	輸血14日後RNA(+) ALT最高値341 (40日後) 内服等加療なし	回復	3.84E+04	PC	3
	60代・ 女性	急性骨髄性白血病 (化学療法)	輸血105日後RNA(+) ALT最高値589 (178日後) 内服等加療なし	軽快	6.10E+05	PC	3
	80代・ 女性	多発性骨髄腫 (化学療法)	輸血79日後RNA(+) ALT最高値679 (73日後) 強ミノ、ウルソ投与により軽快 (ALT 46、89日後) 抗がん剤再開後ALT再度上昇	死亡	4.72E+04	RBC	3
遡及調査	70代・ 女性	骨髄異形成症候群、 血液透析	輸血191日後RNA(+) ALT最高値36 (135日後) 内服等加療なし	回復	4.83E+03	PC	3

お願い

ブタ、イノシシ、シカの肉や内臓（レバーなど）を生又は生焼け※で6カ月以内に食べた場合には、献血はご遠慮ください。

※中心部に赤味が残っている状態

(参考 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000049964.html>)



- ▶ ブタ、イノシシ、シカの肉や内臓（レバーなど）を十分に加熱していないまま食べた際、E型肝炎ウイルスに感染し、そのことに気づかない場合があります。
- ▶ その状態の血液が輸血に使用された場合、患者さんがウイルスに感染してしまう可能性があります。
- ▶ 患者さんが感染すると重篤な症状を引き起こすことがあります。

日本赤十字社では、E型肝炎ウイルス検査の導入に向け検討を開始しています。

E型肝炎に関する詳しい情報は下記アドレスをご確認ください。

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2a.html>



患者さんに安全な輸血用血液製剤をお届けするため、みなさまのご理解とご協力をお願いいたします。

輸血情報

1803-158

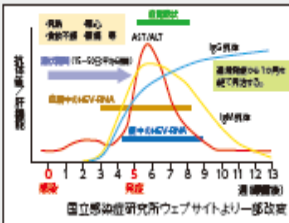
E型肝炎ウイルス(HEV)感染について

平成30年1月31日に開催された平成29年度第5回薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において、輸血用血液製剤でE型肝炎ウイルス(以下「HEV」という。)に感染した事例(裏面参照)が報告されました。

本事例では、多発性骨髄腫のために投薬治療中の患者(80歳代女性)に照射赤血球液-LRを輸血した後に肝障害が現れたため、保管検体を調査した結果、輸血された製剤にHEV陽性の血液が含まれていたことがわかりました。肝障害は薬剤の投与中止と肝庇護療法により一時軽快したものの、薬剤の投与再開後に再燃し、その後劇症肝炎で死亡に至りました。当該事例の転帰は、複合的な要因(高齢、長期の薬剤投与、HEV感染)によるものと考えられています。

以下に同事例を含め、HEV感染についてまとめました。

E型肝炎の特徴

発生状況	<ul style="list-style-type: none"> ・東日本からの発生報告が大半を占め、都道府県別では北海道から最も多く報告されている。 ・ヒトに感染するGenotype(遺伝子型)は主に4つあり、日本に土着しているHEVはGenotype 3(G3)とGenotype 4(G4)で、後者は北海道に多く見られる。 										
症状及び典型的な臨床経過	<ul style="list-style-type: none"> ・潜伏期間は平均6週間である。 ・感染した場合、大多数は無症候のまま治癒する。 ・発症初期には軽度の発熱、食欲不振、悪心、嘔吐が数日間続き、場合によっては腹痛、かゆみ、皮膚発疹又は関節痛を伴う。 ・黄疸、肝腫大が出現する。 ・まれに、急性肝炎が重症化して劇症肝炎に至る場合があり、死亡例も見られる。 ・G3に比べG4による感染の方が重症化しやすい¹⁾。 										
感染経路	<p>経口感染: 加熱不十分なブタ、イノシシ、シカ等の内臓生肉等の摂取による。(先進国) 水系感染: 糞便中に排泄されたウイルスによる糞口感染が多い。(途上国) 輸血感染: 国内では、初めて感染が確認された2002年から2017年までに27件報告されている。(臓器移植例、血液疾患症例で遷延感染症例が5例^{2,3)})</p> <p>《E型肝炎として届出された症例のうち、国内で感染したとされた701例(重複あり)の内訳⁴⁾》</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ブタ肉</th> <th>イノシシ肉</th> <th>シカ肉</th> <th>その他(動物種不明の内、貝、水鳥)</th> <th>不明/記載なし</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>121例(17%)</td> <td>34例(5%)</td> <td>32例(5%)</td> <td>112例(16%)</td> <td>411例(59%)</td> </tr> </tbody> </table>	ブタ肉	イノシシ肉	シカ肉	その他(動物種不明の内、貝、水鳥)	不明/記載なし	121例(17%)	34例(5%)	32例(5%)	112例(16%)	411例(59%)
ブタ肉	イノシシ肉	シカ肉	その他(動物種不明の内、貝、水鳥)	不明/記載なし							
121例(17%)	34例(5%)	32例(5%)	112例(16%)	411例(59%)							

*1 国立感染症研究所 感染経路発生動向調査(2012年~2016年4月)より

日本赤十字社では、HEVの感染実態調査のため陽性率が高いと考えられる北海道において献血血液のウイルス検査(核酸増幅検査(以下「NAT」という。))を実施し、陽性となった場合はその血液を使用せず、6か月以内に献血歴がある場合は溯及調査を実施しています。更に、2016年には東京地域においてHEVの感染実態調査を実施しました。これらに

輸血後細菌感染症例 (2017)

	患者			血小板製剤	
	原疾患等	症状	転帰	細菌名	日数
1	80代・ 男性	MDSの転化	輸血開始5時間で悪寒戦慄、発熱(39.8°C)、嘔吐、血圧変動(sBP104→141→71)、酸素飽和度低下(92%) 当日実施の血培：ラクトコッカス属陽性	回復 2日後	<i>Lactococcus garvieae</i> 3
2	10未満・ 女性	AML再発、 骨髄移植後	輸血開始20分で振戦、輸血中止 再開15分後、嘔吐、顔面蒼白、水様便あり輸血中止。 その後発熱(40°C以上)、頻脈(max190/分)、酸素飽和度低下(88%) 翌日 エンドトキシン陽性 4日目 容態急変、血培実施 (E.coli陽性)、その後敗血症性ショックにて心停止(蘇生)	死亡 37日後	<i>E.coli</i> 4
3	30代・ 女性	AML再発、 CMT待ち	輸血開始15分でルート内浮遊物あり輸血中止 中止15分後(開始30分後)、振戦。 中止25分後～嘔吐、酸素飽和度低下(92%)、発熱(40°C以上)、血圧低下(sBP 72) 翌日実施の血培：Klebsiella pneumoniae陽性	軽快 15日後	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4



輸血情報

1712-156

血小板製剤による細菌感染にご注意ください

血小板製剤中の大腸菌(*Escherichia coli*)による細菌感染症例が平成29年11月29日に開催された平成29年度第4回薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会で報告されました。

日本赤十字社では、細菌感染に対する輸血用血液製剤の安全対策を講じておりますが、細菌の混入を完全に排除することは難しく、毎年1例程度の血小板製剤による細菌感染事例が確認されています。

本事例は、外観上の異常が認められない血小板製剤で細菌感染が発生したものです。

したがって、輸血開始後の患者の状態を適切に観察することが重要であり、万が一感染が疑われる症状が見られた場合には直ちに輸血を中止して適切な処置を講じる必要があります。

なお、細菌が混入した血小板製剤は、細菌の増殖により外観に変化が認められることがありますので、輸血前には外観を確認し、異常を認めた場合は使用せず、赤十字血液センター医療情報担当者までご連絡をお願いします。

症例概要

【患者情報】 10歳未満の女児

【原疾患】 急性骨髄性白血病の再発に対して同種骨髄移植実施

【輸血製剤】 照射濃厚血小板-LR(採血後4日目) 投与量20mL

【経過等】 約1ヶ月前 骨髄移植

投与3日前 移植後感染予防のため、抗生剤セフォゾラン投与開始

投与日

投与20分後 振戦、呼吸促進出現

血小板濃厚液の投与を一時中止

バイタルを確認後、投与再開する

投与再開15分後 嘔吐あり、顔面蒼白、四肢の色調不良、下痢あり

血小板濃厚液投与中止(投与量20mL)

酸素飽和度低下SpO₂ 90%前半、発熱あり

投与後1日目 発熱持続、白血球数の増加、炎症反応、肝臓酵素の上昇あり

エンドトキシン5.1pg/mL(カットオフ値 5.0pg/mL)

血液培養①を実施する

抗生剤をメロペネムへ変更

投与後4日目 胸水貯留あり、尿量低下

ショック状態となり、気管内挿管のうえICU入室

投与後5日目 エンドトキシン64.1pg/mL

血液培養②再検査

一時心臓停止状態となるも心拍再開する

投与後7日目 血液培養③よりグラム陰性桿菌検出

(大腸菌と同一、セフォゾラン、メロペネムに感受性あり)

投与後8日目 血液培養④陰性

投与後1ヶ月6日目 敗血症性ショックによる多臓器不全にて死亡

【血液製剤培養及び菌型試験結果】

◆被疑菌(医療機関で約2週間冷蔵保管)の結果

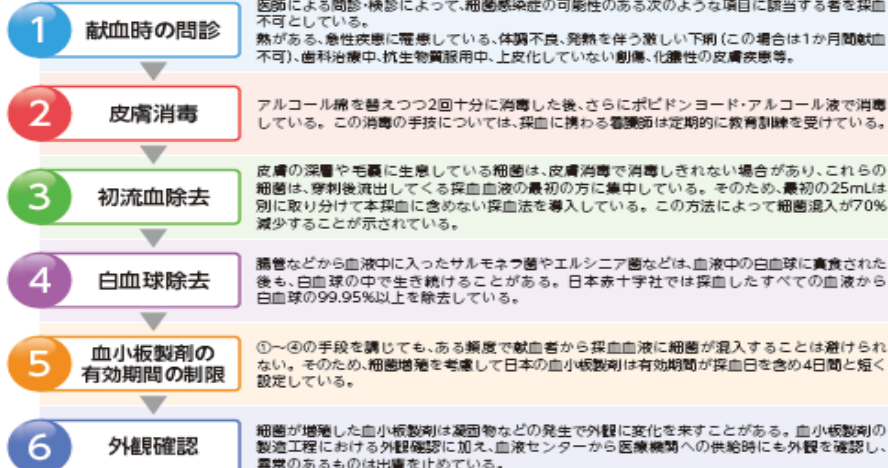
- ・細菌分離・同定試験:大腸菌(*Escherichia coli*)を同定
- ・エンドトキシン定量試験:パップ:2,000pg/mL以上、セグメントチューブ:2.3pg/mL(カットオフ値 1.0pg/mL)
- ・当該製剤から検出された菌株と患者由来株の相同性:差異は認めなかった(パルスフィールドゲル電気泳動法と多座配列タイピング(MLST)による)

◆同一採血番号の原料血液の試験結果

- ・細菌分離・同定試験:陰性
- ・エンドトキシン定量試験:0.8pg/mL以下

「平成29年度第4回薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会資料」をもとに作成

細菌感染に対する輸血用血液製剤の安全対策



血小板製剤との関連性が高いと考えられた細菌感染症例(2009年~2016年)

2009年から2016年の8年間に、医療機関から赤十字血液センターへ輸血用血液製剤による細菌感染の疑いとして報告された症例は190例でした。そのうち、輸血と感染の間に因果関係が高いと評価された症例は8例で、すべて血小板製剤によるものでした。

報告年	輸血用血液製剤	症状	発現時間(投与開始後)	検出菌	発現時の重症度	転帰
2009	Ir-PC	発熱、血圧低下、悪寒、戦慄、呼吸苦、悪臭	約10分	<i>Serratia marcescens</i>	重症	回復
	Ir-PC	悪寒、戦慄、嘔吐、未梢冷感、血圧低下	約80分	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B群レンサ球菌)	重症	回復
2011	Ir-PC-LR	悪寒、発熱、血圧低下、低酸素血症	約60分	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> (G群溶血性レンサ球菌)	重症	回復
2012	Ir-PC-LR	悪寒、戦慄、呼吸苦	約165分	<i>Streptococcus pyogenes</i> (A群溶血性レンサ球菌)	重症	回復
2013	Ir-PC-LR	前胸部圧迫感、悪寒、発熱	約150分	<i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶血性レンサ球菌)	重症	軽快
2015	Ir-PC-LR	発熱、悪寒、頻脈、低酸素血症、血圧低下	25分	<i>Escherichia coli</i>	重症	回復
	Ir-PC-LR	発熱、全身浮腫、体重増加、心不全増悪	不明	<i>Staphylococcus aureus</i>	重症	回復したが後遺症あり
2016	Ir-PC-LR	腹痛、嘔吐、下痢、悪寒戦慄、発熱、炎症反応	47分	<i>Citrobacter koseri</i>	重症	回復したが後遺症あり

《発行元》日本赤十字社 血液事業本部 技術部 学術情報課
 〒105-0011 東京都港区芝公園1丁目2番1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。

日本赤十字社 医薬品情報ウェブサイト
 製品情報・輸血情報等についてはこちら

日本赤十字社 医薬品情報 



血小板製剤の外観確認について

血液センターでは、輸血用血液製剤を医療機関へ供給する前に凝集・凝固物の有無、色調、スワーリングの有無等について外観確認を行っています。

血小板製剤に認められる外観変化の例をご紹介します。

① **凝集・凝固物の有無**：混入した細菌の増殖により凝集・凝固物が生じることがあります。



黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の混入による凝集物

※医療機関供給時の外観確認では凝集物が認められず、医療機関での使用前に多数の凝集物が認められた事例もあります¹⁾。

② **色調の変化**：混入した細菌の増殖により色調が変化することがあります。



新鮮な血小板製剤に肺炎レンサ球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) を0.1個/mL接種した実験結果

③ **スワーリングの有無**：混入した細菌の増殖によりスワーリングが消失することがあります。



スワーリングの動画を <http://www.jrc.or.jp/mr/relate/movie/> に掲載しています。

混入した細菌の増殖によりpHが低下し、血小板が球形化することでスワーリングが消失することがありますが、スワーリングは血小板製剤の長期静置保存や低温保存によっても消失します。

外観確認は輸血用血液製剤に混入した細菌の増殖を検出する有用な方法ですが、外観異常を認めない場合もあります。

外観異常を認めた輸血用血液製剤から分離された細菌(平成24年度～平成28年度)

平成24年度から平成28年度の5年間に赤十字血液センターから供給した輸血用血液製剤 約2,600万本において外観異常を認めた537本について無菌試験を実施したところ、19本(外観確認:血液センター供給時10本、医療機関9本)に細菌が検出され、全て血小板製剤でした。

なお、同期間における血小板製剤の供給本数は約420万本であり、外観異常を認めた血小板製剤から無菌試験陽性となった頻度は約22万本に1本でした。

同定された細菌の内訳

同定菌種(件数)	外観異常
<i>S. aureus</i> (11)	凝集物、輸血セットの詰まり
<i>E. coli</i> (1)	スワーリング陰性
<i>S. agalactiae</i> (1)	凝集物
<i>K. pneumoniae</i> (1)	凝集物
<i>L. garvieae</i> (2)	凝集物
<i>C. koseri</i> (1)	凝集物
<i>E. cloacae</i> (1)	凝集物及び気泡
G群溶連菌 (1)	凝集物

血小板製剤による細菌感染のリスクについて

- 日本赤十字社では年間約80万本の血小板製剤を製造し供給しておりますが、年間1例程度の細菌感染症例が発生しています。
- 外観異常から無菌試験で陽性となった本数は前述のとおり約22万本に1本の頻度であり、これらは輸血に使用されませんでした。

輸血実施における注意事項

1. 輸血用血液製剤の投与により、細菌等によるエンドトキシンショック、敗血症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には輸血を中止し、患者の血液培養を行う*とともに、適切な処置を行うこと。
2. 輸血前に外観(凝集・凝固物の有無、色調の変化、スワーリングの有無等)を確認し²⁾、異常を認めた場合は使用しないこと。
3. 輸血中は患者の様子を適宜観察すること。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い、約15分経過した時点で再度観察すること²⁾。なお、細菌感染症では輸血終了後も重篤な副作用症状を呈することがあり、輸血終了後も患者の継続的な観察が望ましいこと。
4. 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと。
5. 輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること²⁾。
6. 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得ること²⁾。

*患者血液の培養試験結果が陽性の場合は、菌株分離株を提供していただくことがありますので、保管をお願いします³⁾。

医療機関の皆さまへのお願い

- 輸血による細菌感染が疑われた場合には、使用済み製剤バッグを適切に保管し*、最寄りの赤十字血液センター医薬情報担当者までご連絡ください。
- 使用済み製剤バッグの細菌培養試験の実施については、無菌的に検体採取が可能な場合をお願いします。
- 細菌感染が疑われた場合は原因究明のために、使用済み製剤バッグをご提供ください³⁾。

※使用された当該バッグの保管

輸血セットのクラブを固く閉め、輸血部門に返却をお願いします。その後、点滴筒の上下をチューブシーラーでシール(チューブシーラーがない場合は鉗子等で確実に結紮し)、バッグごとビニール袋に入れて清潔に冷蔵保存(冷凍は不可)してください。

参考文献

- 1) 鈴木裕子, 船谷利江子, 小野寺秀樹, 他: 品質調査より明らかになった血小板製剤への細菌混入事例について, 日本血液浄化学会誌, 26:437, 2013
- 2) 輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針の一部改正について(平成26年11月12日第1112第12号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 3) 血液製剤等に係る菌及び培養ガイドラインの一部改正について(平成26年7月30日第0730第3号厚生労働省医薬食品局長通知)

まとめ

- 輸血関連急性肺障害（TRALI）については、評価対象127件のうち、TRALIまたはp-TRALIと評価した症例は9件であった。
- 照射洗浄血小板製剤による非溶血性副作用は、年間8件報告された。このうち、1件はアナフィラキシーであった。
- HBc抗体判定基準の厳格化、個別NATの導入後、個別NAT陰性の血液（血小板製剤）を輸血された受血者2名にHBV感染が認められた。
- 輸血後E型肝炎症例は4件確認され、いずれもGenotype3による感染であった。このうち1名の受血者は、原疾患の治療等による複合的要因もあるが、劇症肝炎で死亡した。そのため、国の通知に基づき、医療機関へは肝炎ウイルス感染リスク等に関する注意事項について情報提供を実施した。また、献血者へはHEVの感染源と受血者への感染リスクを周知し、問診の重要性について再確認を徹底した。
- 血小板製剤による細菌感染症例は3件確認され、このうち1名の受血者は、初流血除去等の安全対策導入後初めての死亡事例であった。そのため、国の通知に基づき、医療機関には当該症例並びに添付文書にある「使用上の注意」等の周知を実施した。また、日赤では細菌混入防止対策を徹底した。