

血液製剤に関する医療機関からの感染症報告事例等について

- 感染症報告事例のまとめ及び一覧(平成29年8月～平成29年10月)
平成31年2月20日修正(修正箇所:下線部)
- 輸血用血液製剤で感染が疑われる事例(劇症肝炎例、死亡例等)
追加報告: 細菌感染1例
- 血液製剤に関する報告事項について(血液対策課事務連絡)
- 血液製剤に関する報告事項について(日本赤十字社提出資料)
- 試行的 HEV -NAT 実施状況について

< 参 考 >

- 安全対策業務の流れ

感染症報告事例のまとめについて

(平成 29 年 8 月～平成 29 年 10 月報告分)

- 1 平成 29 年 8 月～平成 29 年 10 月に報告（新規及び追加）があった感染症報告（疑い事例を含む）は、輸血用血液製剤 16 件である。

輸血用血液製剤の内訳は、

- (1) HBV 感染報告事例： 2 件
- (2) HCV 感染報告事例： 5 件
- (3) HIV 感染報告事例： 0 件
- (4) その他の感染症報告例： 9 件（HEV 0 件、CMV 1 件、細菌等 8 件）

2 HBV 感染報告事例

- (1) 輸血後に抗体検査等が陽性であった事例は 2 件。
- (2) 上記 (1) のうち、献血者の保管検体の個別 NAT 陽性の事例は 0 件。
- (3) 劇症化又は輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は 0 件。

3 HCV 感染報告事例

- (1) 輸血後に抗体検査等が陽性であった事例は 5 件。
- (2) 上記 (1) のうち、献血者の保管検体の個別 NAT 陽性の事例は 0 件。
- (3) 劇症化又は輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は 0 件。

4 HIV 感染報告事例

- (1) 輸血後に抗体検査等が陽性であった事例は 0 件。

5 その他の感染症報告事例

- (1) B 型肝炎及び C 型肝炎以外の肝炎ウイルス報告事例は 0 件。
- (2) 細菌等感染報告事例において、当該輸血用血液の使用済みバッグを用いた無菌試験が陽性事例は 1 件。
- (3) 上記 (2) のうち、輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は 1 件。

輸血用血液製剤で細菌感染が疑われた事例について

日赤番号 3-17-00048

1. 経緯

平成 29 年 8 月 15 日に、医療機関から照射濃厚血小板-LR による輸血副作用及び細菌汚染が疑われる症例が報告された。重篤な症状を呈していることから、平成 29 年度第 2 回血液事業部会運営委員会に報告され、感染の拡大がないことが確認された。

今回、定例の感染症報告で、その後の経過について報告する。

2. 事例

- ・患者は、10 歳未満の女兒
- ・原疾患は、急性骨髄性白血病の再発に対して同種骨髄移植実施。

約 1 ヶ月前 骨髄移植。

投与 3 日前 移植後感染予防のため、抗生剤セフォゾプラン投与開始。

投与日

投与 20 分後より、振戦、呼吸促拍出現。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。酸素飽和度低下 SpO₂ 90%前半、酸素投与、発熱。

投与後 1 日目

発熱持続、白血球数の増加、炎症反応、肝逸脱酵素の上昇あり。エンドトキシン 5.1pg/mL。

血液培養①を実施する。抗生剤をメロペネムへ変更。胸水貯留あり、尿量低下。

投与後 4 日目

ショック状態となり、気管内挿管のうえ ICU 入室。エンドトキシン 64.1pg/mL。

血液培養②再検査。一時心肺停止状態となるも心拍再開する。

投与後 5 日目 血液培養②よりグラム陰性桿菌検出（大腸菌と同定）

投与後 7 日目 血液培養①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。

3. 状況

(1) 投与された血液製剤（被疑薬）について

- ・照射濃厚血小板-LR（採血後 4 日目） 投与量 20mL

(2) 検体検査等の状況

- ✓ 医療機関で保存されていた被疑薬の検査。
 - ・被疑薬は、医療機関で約 2 週間冷蔵保管されていた。
 - ・細菌分離・同定試験：大腸菌を同定
 - ・エンドトキシン定量試験：（カットオフ値 1.0pg/mL）
バッグ；2,000pg/mL 以上、セグメントチューブ；2.3pg/mL
- ✓ 当該製剤から検出された菌株と患者由来株の相同性（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）
 - ・差異は認めなかった。
- ✓ 同一採血番号の原料血漿の試験結果
 - ・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

(3) 担当医等の見解

第 1 報「副作用の程度は重篤であり、本剤と非溶血性副作用との関連性は可能性が大きく、細菌感染との関連性は不明である。」

追加情報入手後「細菌感染と輸血血液との因果関係はあると考えられる。輸血直後からの状態変化、当該製剤からのエンドトキシンと大腸菌の検出。」とコメントあり。

4. 血小板濃厚液の細菌混入対策等について

資料 2-2 5～9 ページ参照。

5. 今後の対応

血小板濃厚液の細菌感染症の伝播のリスクについては、従来から医療関係者に対し周知を行っており、適正使用をすすめていく。

血小板濃厚液の細菌混入対策等について

1 血小板濃厚液の細菌混入対策

(1) 献血時の問診

医師による問診・検診によって、細菌感染症の可能性のある次のような項目に該当する者を採血不可としている。

熱がある、急性疾患に罹患している、体調不良、発熱を伴う激しい下痢（この場合は 1 か月間献血不可）、歯科治療中、抗生物質服用中、上皮化していない創傷、化膿性の皮膚疾患等。

(2) 皮膚消毒

アルコール綿を替えて 2 回十分に消毒した後、さらにポビドンヨード・アルコール液で消毒している。この消毒の手技については、採血に携わる看護師は定期的に教育訓練を受けている。

(3) 初流血除去

皮膚の深層や毛嚢に生息している細菌は、皮膚消毒で消毒しきれない場合があり、これらの細菌は、穿刺後流出してくる採血血液の最初の方に集中している。そのため、最初の 25mL は別に取り分けて本採血に含めない採血法を導入している。この方法によって細菌混入が 70%減少することが示されている。

(4) 白血球除去

腸管などから血液の中に入ったサルモネラ菌やエルシニア菌などは、血液中の白血球に貪食された後も、白血球の中で生き続けることがある。日赤では採血したすべての血液から白血球の 99.95%以上を除去している。

(5) 血小板濃厚液の有効期間の制限

上記の手段を講じても、ある頻度で献血者から採血血液に細菌が混入することは避けられない。そのため、日本の血小板濃厚液は有効期間が採血日を含め 4 日間と短くなっており、細菌が混入していたとしても、危険な細菌濃度にまで増殖しないうちに輸血することになる。

(6) 外観確認

細菌が増殖した血小板濃厚液は凝固物などの発生で外観に変化を来すことがある。血小板濃厚液の製造工程における外観確認に加え、血液センターから医療機関への供給時にも外観を確認し、異常のあるものは出庫を止めている。

2 医療関係者への細菌感染にかかるリスク周知活動

血小板濃厚液への細菌の混入と製剤内での増殖は、まれではあるが起こることがある。このため、万一そのような製剤が輸血された場合でも大事に至らないように

医療関係者に注意喚起及び情報提供がなされている。

(1) 製剤の添付文書へ細菌混入によるリスクを記載し注意喚起

- ・「本剤の使用により、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、適切な処置を行うこと」
- ・「問診等の検診や検査を行っても、検査対象である病原体やその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある」
- ・「観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切に処置を行うこと」
- ・「外観上異常を認めた場合は使用しないこと」

(2) 国の指針である「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」周知のため、ポケット版を作成し医療機関へ配布

- ・これらの指針に、輸血のリスクに係るインフォームドコンセント、血小板製剤の取り扱い及び外観確認の方法、細菌感染症等が記載されている。

(3) 血液センターによる、「血小板濃厚液の細菌混入に関するリスク」の周知活動

- ・日本赤十字社が発行する医療機関向け情報媒体「輸血情報」により、細菌混入のリスクと外観確認の重要性、確認された輸血後細菌感染の現状や症例概要等について、血液センターから輸血用血液製剤を供給する全ての医療機関へ配布
- ・「輸血情報」を日赤のウェブサイトへ掲載（医療関係者向けサイト）
- ・細菌混入に関する血液センター職員による学会での講演、論文での周知

3 本邦における血小板濃厚液の細菌感染事例（別紙）と血小板濃厚液の供給本数あたりの細菌感染事例の頻度

血小板濃厚液による細菌感染は、1997年～2017年11月までに14例の報告があり、グラム陽性球菌が10例である。大腸菌による感染は、今回の事例を除き1例のみである。初流血除去と保存前白除導入後2007年～2016年までの10年間には、10例の報告があり、死亡例はなかった。

同期間における血小板濃厚液の供給本数あたりの細菌感染事例の頻度は、約80万本に1件。

4 諸外国における血小板濃厚液による輸血後感染

多くの西欧諸国は、培養による検査（培養法）を導入し、輸血による細菌感染症への対策を実施しているが、いまなお、細菌感染事例が報告されている。今日、培養法によって検出できる例は、実際に細菌が混入している例の半分以下だろうと考えられている。

培養法を用いると、効果的に細菌を検出するために、採血後一定期間経過後に培養を開始する必要があること、及び検査開始から結果が判明するまでの期間が必要となるため、有効期間を6日間以上にしなければならない。その培養法と、有効期間を短くし輸血する方法のどちらが優れているかは一概には言えないが、別紙に挙

げた日本国内の輸血による敗血症の頻度などから見ると、日本の安全対策が培養法と同等かそれ以上の効果があると考えられる。

以下に主な国のデータを示す。

(1) フランス

培養スクリーニングをしない場合の細菌感染の状況（2000～2008）；
100 万本に 13 件の敗血症、100 万本に 5 件の死亡（9 年間に 10 例の死亡例）。
保存日数の判明した血小板濃厚液の輸血症例 35 件の内訳では、日本の有効期限よりも長く保存されたものが 2／3 を占める。

Residual risk and retrospective analysis of transfusion-transmitted bacterial infection reported by the French National Hemovigilance Network from 2000 to 2008.

Lafeuillade B, Eb F, Ounnoughene N, Petermann R, Daurat G, Huyghe G, Vo Mai MP, Caldani C, Rebibo D, Weinbreck P. Transfusion. 2015 Mar;55(3):636-46.

(2) アメリカ

ア. 培養スクリーニング導入後の 2011 年から 2015 年の 5 年間の輸血による細菌感染による死亡例が 12 件確認されている。

Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2015

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM518148.pdf>

イ. 培養スクリーニング施行下の細菌感染リスク；

10 万本に 1 件の敗血症、100 万本に 1 件の死亡。

Bacterial culture of apheresis platelets: a mathematical model of the residual rate of contamination based on unconfirmed positive results.

Benjamin RJ, Dy B, Perez J, Eder AF, Wagner SJ. Vox Sang. 2014 Jan;106(1):23-30.

(3) カナダ

培養スクリーニング導入後の細菌感染リスク（2010-2016、約 80 万本のスクリーニング）；

- ・敗血症は 6 件、死亡は 50 万本に 1 件の頻度。
- ・培養の偽陰性例は 1 万本当たり 8～9 本。

Residual risk of bacterial contamination of platelets: six years of experience with sterility testing.

Ramirez-Arcos S, DiFranco C, McIntyre T, Goldman M. Transfusion. 2017 ;57:2174-2181.

(4) イギリス

培養スクリーニング導入前の 1996 年から 2010 年までの 15 年間に、細菌感染症は 40 事例 43 患者が報告され、11 例が死亡している。培養スクリーニング導入後の 2011 年以降、2015 年に 1 件（非死亡例）のみが報告されている。培養スクリーニング導入後も細菌感染疑い症例は報告されている。

SHOT-Report 2016 による。https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-Report-2016_web_7th-July.pdf

感染症報告に係る血小板製剤より細菌が検出された事例（1997 年～2017 年 11 月）

No.	年	細菌名	グラム染色	混入経路	副作用名	転帰
1	2000年	Streptococcus pneumoniae	陽性	不明	細菌感染、ショック、嘔吐感、呼吸困難	死亡
2	2006年	Staphylococcus aureus	陽性	不明	敗血症、発熱、悪寒	死亡
3	2008年	Staphylococcus enterocolitica	陽性	不明	ブドウ球菌性毒素ショック症候群	軽快
4	2008年	β -streptococcus groupG (G群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染、血圧低下、発熱	軽快
5	2009年	Serratia marcescens	陰性	不明	敗血症性ショック	回復
6	2009年	Streptococcus agalactiae (B群レンサ球菌)	陽性	不明	敗血症	回復
7	2011年	G群溶連菌	陽性	不明	敗血症	回復
8	2012年	Streptococcus pyogenes (A群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染	回復
9	2013年	Streptococcus equisimilis (G群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染	軽快
10	2015年	Escherichia coli	陰性	不明	敗血症、エンドトキシンショック	回復
11	2015年	Staphylococcus aureus	陽性	不明	細菌感染	回復 (後遺症有)
12	2016年	Citrobacter koseri	陰性	不明	敗血症性ショック	回復 (後遺症有)
13	2017年	Lactococcus garvieae	陽性	不明	細菌感染	軽快
14	2017年	Escherichia coli	陰性	不明	細菌感染、エンドトキシン血症、発熱、嘔吐	死亡

感染症報告事例一覧

PMDA提出資料より血液対策作成

国内輸血用血液製剤

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受領日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査(年月)	日赤投与後検査(年月)	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	供血者再献血	同一供血者製剤確保	同一供血者製剤使用	重篤性(担当医の見解)	転帰
輸血によるHBV感染報告例(疑い例を含む。)																							
献血者の個別NATが陽性の事例																							
該当例なし																							
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																							
3-17-00053	AA-17000044	2017/9/11	2017/9/20	照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	男	70	肝・胆・膵疾患	B型肝炎	17/04	HBsAg(－) (17/02) HBsAb(－)、HBcAb(－) (17/04)	HBV-DNA(+) (17/08)	HBV-DNA(－)、HBsAg(－)、HBsAb(－)、HBcAb(－) (17/04)	HBV-DNA(+)、HBsAg(+)、HBsAb(－)、HBcAb(+) (17/09)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	2名の保管検体の個別NATはHBV-DNA(－)	－		4単位	0/2	1本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿→LRを製造。原料血漿は確保済み。新鮮凍結血漿→LRは確保済み。	－	重篤	不明
3-17-00060	AA-17000052	2017/10/5	2017/10/17	新鮮凍結血漿→LR(新鮮凍結人血漿) 赤血球液→LR(人赤血球液)	男	70	心疾患	B型肝炎	17/02	HBV-DNA(－)、HBsAg(－)、HBsAb(+)、HBcAb(+) (17/02)	HBV-DNA(+)、HBsAg(－)、HBsAb(+)、HBcAb(+)	HBV-DNA(－)、HBsAg(－)、HBsAb(+)、HBcAb(+) (17/02)	HBV-DNA(－)、HBsAg(+)、HBsAb(+) (17/07)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	3名の保管検体の個別NATはHBV-DNA(－)	－		480 mL 2単位	0/3	1本の新鮮凍結血漿→LR、2本の赤血球液→LRを製造。新鮮凍結血漿→LRは確保済み。	2本の赤血球液→LRは医療機関へ供給済み。	非重篤	不明
輸血によるHCV感染報告例(疑い例を含む。)																							
献血者の個別NATが陽性の事例																							
該当例なし																							
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																							
3-17-00045	AA-17000036	2017/8/4	2017/8/16	照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	男	80	消化器腫瘍	C型肝炎	07/10	HCV-Ab(－) (07/10)	HCV-Ab(+) (09/10)	－	－	－	1名の保管検体の個別NATはHCV-RNA(－)	－		2単位	0/1	1本の原料血漿を製造。	1本の原料血漿は使用済み。	非重篤	軽快
3-17-00047	AA-17000040	2017/8/15	2017/8/28	赤血球液→LR(人赤血球液)	女	50	消化器疾患 肝・胆・膵疾患	C型肝炎	16/05	HCV-RNA(－)、HCV-Ab(－) (16/05)	HCV-Ab(+) (17/07) HCV-RNA(+) (17/07)	－	HCV-RNA(+) HCV-Ab(－) (17/08)	陽性(輸血後)	1名の保管検体の個別NATはHCV-RNA(－)	乾燥濃縮人アンチトロンビン3		2単位	1/1(HCV関連検査陰性)	1本の原料血漿を製造。確保済み。	－	重篤	軽快
3-17-00050	AA-17000041	2017/8/30	2017/9/13	照射濃厚血小板→LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) 照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	男	50	血液腫瘍	C型肝炎	17/03-17/06	HCVコア抗原(－)、HCV-Ab(－) (17/03)	HCVコア抗原(+) (17/07) HCV-RNA(+)、HCV-Ab(－) (17/08)	HCV-RNA(－)、HCV-Ab(－) (17/03)	HCV-RNA(－)、HCV-Ab(－) (17/05)(輸血期間中) HCV-RNA(+)、HCV-Ab(+)、HCV-Ab(－) (17/08) HCV-RNA(+)、HCV-Ab(－) (17/08)(輸血期間中)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	14名の保管検体の個別NATはHCV-RNA(－)、4名の当該及び次回献血時のスクリーニング個別NATはHCV-RNA(－)	－		60単位 24単位	4/18(HCV関連検査陰性)	8本の原料血漿、5本の新鮮凍結血漿→LR、5本の濃厚血小板→LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿→LRは全て確保済み。	濃厚血小板→LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復
3-17-00051	AA-17000042	2017/8/31	2017/9/13	照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	男	70	消化器疾患 血管疾患 心疾患	C型肝炎	17/02-17/05	HCV-Ab(－) (17/02) HCVコア抗原(－)、HCV-Ab(－) (17/02)	HCV-Ab(+) (17/08) HCV-RNA(+)、HCVコア抗原(－) (17/08)	HCV-RNA(－)、HCV-Ab(－) (17/02)	HCV-RNA(+)、HCV-Ab(+) (17/08)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	4名の保管検体の個別NATはHCV-RNA(－)	－		8単位	0/4	1本の原料血漿、3本の新鮮凍結血漿→LRを製造。原料血漿は確保済み。新鮮凍結血漿→LRは全て確保済み。	－	非重篤	未回復
3-17-00055	AA-17000047	2017/9/14	2017/9/27	照射濃厚血小板→LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) 照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	女	70	血液疾患	C型肝炎	17/04-17/06	HCV-Ab(－) (10/04)	HCV-Ab(－) (17/06) HCVコア抗原(－) (17/07) HCVコア抗原(+) (17/07)	－	HCV-Ab(－) (17/06) HCV-RNA(+)、HCV-Ab(－) (17/09)(輸血後)	陽性(輸血後)	9名の保管検体の個別NATはHCV-RNA(－)、15名の当該及び次回献血時のスクリーニング個別NATはHCV-RNA(－)	－		220単位 4単位	16/24(HCV関連検査陰性)	9本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿→LR、14本の濃厚血小板→LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿→LRは確保済み。	濃厚血小板→LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復

感染症報告事例一覧

PMDA提出資料より血液対策課作成

国内輸血用血液製剤

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査(年月)	日赤投与後検査(年月)	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	供血者再献血	同一供血者製剤確保	同一供血者製剤使用	重篤性(相対的見解)	転帰
輸血によるサイトメガロウイルス報告例(疑い例を含む)																							
3-17-00059	AA-17000051	2017/9/29	2017/10/12	照射赤血球液-LR(人赤血球液(放射線照射))	男	0	その他疾患血液疾患	サイトメガロウイルス感染	17/07-17/08	-	-	CMV-IgM-Ab(+), CMV-IgG-Ab(+)(17/09)	CMV-DNA(+)(原)(17/09)	陽性(輸血後)	3名の献血者保管検体は、2名はCMV-DNA陰性、IgM-CMV抗体陰性、残り1名はCMV-DNA陰性、IgM-CMV抗体陰性、IgG-CMV抗体陰性	-	-	6単位	-	2本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。全て確保済み。	-	重篤	未回復
細菌等感染報告例(疑い例を含む)																							
3-17-00044	AA-17000031	2017/7/24	2017/8/1	照射赤血球液-LR(人赤血球液(放射線照射))	女	~10	血液疾患	細菌感染	17/07	-	輸血終了12時間35分後 BT 37.7℃、HR 153/min。 輸血終了15時間15分後 BT 40.2℃。 細菌感染治療として、スルバシリン 520mg × 3回投与。 輸血2日後 軽快する。 院内にて実施の患者血液培養は陰性。	投与中止の当該製剤(1本)で細菌培養試験を実施。試験結果: 陰性	-	-	-	-	被疑薬: 採血11日目の照射赤血球液-LR(1本)	2単位	-	1本の原料用血漿を製造。確保済み。	-	重篤	軽快
3-17-00046	AA-17000037	2017/8/8	2017/8/16	照射赤血球液-LR(人赤血球液(放射線照射))	男	80	消化器疾患	細菌感染	17/08	-	輸血開始後1時間50分後 頻脈(HR 150/min程度)、冷汗あり。寒いの訴えあり。BT 36.3℃、BP 92/69、軽度血圧低下あり。輸血中止。輸液速投与。電氣毛布使用。 輸血終了後25分後 徐々に症状改善。BT 38.6℃、BP 117/63。 症状は一過性に回復。 院内にて実施の患者血液培養より、大腸菌を同定した。	当該輸血用血液にて細菌培養試験及びエンドトキシン試験を実施。細菌培養試験: 陰性 エンドトキシン試験: 基準値以下	-	-	-	-	被疑薬: 採血10日目の照射赤血球液-LR(1本)	2単位	-	1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。確保済み。	-	非重篤	回復
3-17-00048	AA-17000039	2017/8/16	2017/8/25	照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	女	~10	血液腫瘍	エンドトキシン血症	17/08	-	輸血開始後15分後 流量を上げたところで悪寒、顔色不良あり。BT 37.8℃、BP 94/54、PR 138/min 輸血開始後30分 嘔吐、下痢あり。PR 150~180/minと頻脈であったが血圧低下なし。PCC輸血中止。メロクロプラミド、ヒドロコルチゾン投与。SpO2 90%前後。酸素投与施行。 輸血開始後1時間30分 消化器症状消失。BT 40.8℃、BP 112/40、PR 180/min、SpO2 91%、アセトアミフェン投与。輸液、酸素投与施行。 輸血開始後4時間30分 BT 39℃台と高値持続したがPR 140~150/min、SpO2 98%であり輸液、酸素投与終了。 輸血翌日 血塗抹塗で白血球数、炎症反応、肝臓酵素上昇あり。エンドキシン 5.0pg/mLと陽転化。抗生剤をメロベムへ変更。BT 38℃台。発症アセトアミフェン投与。SpO2 90~93%で経過。胸部X線検査にて、肺炎認め、流量低下もあり、フロセミド投与、反応あり。 院内にて実施の患者血液培養は陰性。 輸血2日~3日後 肝臓改善傾向。発熱、酸素飽和度やや低値続く。水様下痢あり。アセトアミフェン、フロセミド投与。酸素投与。 輸血4日後 SpO2 70%前半に突然低下。口唇チアノーゼあり。顔色不良、不穏状、嘔吐、努力呼吸増強。SpO2 30~40%からSpO2 18%まで低下。バクテリウムマウスにて陽転化。SpO2 90%台に回復するも、その後SpO2 70~80%台。気管内挿管後、呼吸状態悪化のため、ICU入室。 血培養敗。 その後、血圧、心拍数徐々に低下。アトロピン、人血清アルブミン、アドレナリン投与。一時停止となったが胸骨圧迫により心拍再開。人工呼吸器装着。 エンドキシン 64.0pg/mLの結果を確認。 輸血5日後 炭酸水素ナトリウム注射液補正、持続点滴。ノルアドレナリン、ドパミン投与開始。 患者血液培養よりグラム陰性桿菌を検出(その後、Escherichia coliと判明)。 輸血7日後 大腸菌の薬剤感受性結果、セフトリアキソン、メロベムに感受性あり。 輸血37日後 多臓器不全にて患者死亡。	投与中止の当該製剤(1本)にて細菌培養試験にてEscherichia coliが同定され、エンドキシン定量試験は2000pg/mL以上 セグメントチューブのエンドキシン定量試験は2.3pg/mL(カットオフ値 1.0以下) 患者血液培養より検出された菌株及び当該製剤より検出された菌株について遺伝子型試験(PFGE及びMLST)を実施したところ、両者に差異は認められなかった。 なお、同一採血番号の血漿について Escherichia coliに対する細菌培養試験は陰性、エンドキシン定量試験は基準値以下	-	-	-	-	被疑薬: 採血4日目の照射濃厚血小板-LR(1本)	10単位	-	1本の原料血漿を製造。確保済み。	-	重篤	死亡
3-17-00052	AA-17000043	2017/8/31	2017/9/13	照射赤血球液-LR(人赤血球液(放射線照射))	男	~10	血液腫瘍	敗血症	17/08	-	輸血開始1時間後、発熱あり。悪寒あり。BT 38.5℃、BP 98/46、HR 132/min、RR 29。感染が疑われたため血液培養を採取し、セフトリアキソン 1g投与開始(98h)。 輸血開始4時間後、解熱。 輸血翌日、院内にて実施の患者血液培養より Pantoea agglomerans を同定した。エンドキシン陽性(5.0pg/mL)。	当該輸血用血液と同一採血番号の血漿について無菌試験実施: 適合	-	-	-	-	被疑薬: 採血10日目の照射赤血球液-LR(1本)	2単位	-	1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。確保済み。	-	重篤	未回復
3-17-00054	AA-17000045	2017/9/12	2017/9/20	照射赤血球液-LR(人赤血球液(放射線照射))	女	80	その他の疾患	細菌感染	17/08	-	1回目輸血は問題なく終了。 1回目輸血2日後、2回目の輸血は問題なく終了。 2回目輸血3日後、食物残渣を嘔吐している所を発見。BT 39.7℃(直前3日間 BT 36.7℃~36.9℃)。 嘔吐後1時間30分後、再度、嘔吐。鮮血反応あり(3+)。 1回目の嘔吐2時間45分後、80~100台へ低下(通常 BP 100~120/54~70)。O2投与、昇圧剤、抗生剤、PPI等投与。 炎症所見改善とともに状態改善傾向。 2回目輸血5日後、院内にて実施の患者血液培養より Enterobacter daecae を同定した。 2回目輸血16日後、再度、BT 40.7℃の発熱あり。 2回目輸血18日後、血圧、尿量、SpO2とも低下傾向にて加療中。	当該製剤(2本)のセグメントチューブ内の血液を用いて Enterobacter属に対する細菌培養試験実施: 全て陰性	-	-	-	-	被疑薬: 採血10日目、12日目の照射赤血球液-LR(2本)	4単位	-	2本の原料血漿を製造。全て確保済み。	-	重篤	未回復

感染症報告事例一覧

PMDA提出資料より血液対策課作成 国内輸血用血液製剤

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受領日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査(年月)	日赤投与後検査(年月)	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	供血者再献血	同一供血者製剤確保	同一供血者製剤使用	重篤性(担当医の見解)	転帰
3-17-00056	AA-17000046	2017/9/14	2017/9/20	照射赤血球液→LR(人赤血球液(放射線照射))	男	80	血液疾患	細菌感染	17/09	-	輸血開始前、BT 37.3℃、BP 115/55、HR 81/min。 輸血開始2時間40分後、悪寒、腰痛、胸部違和感の訴えあり。頻尿あり。BT 38.2℃、BP 142/108、HR 88/min、SpO2 90～92%。 輸血開始3時間後、アセトアミノフェン500mg点滴施行。 輸血開始3時間30分後、38.3℃。 輸血開始4時間後、BT 38.9℃、BP 134/72。 院内にて実施の患者血液培養よりグラム陰性桿菌を検出。その後、大腸菌と同定された。	当該製剤について細菌培養試験及びエンドキシン試験を実施 細菌培養試験：陰性 エンドキシン試験：基準値以下 非溶血性副作用関連検査実施 抗血漿タンパク質抗体検査：陰性 血漿タンパク質交換検査：欠損なし	-	-	-	-	被疑薬：採血13日目の照射赤血球液→LR(1本)	2単位	-	1本の原料血漿を製造。確保済み。	-	非重篤	回復
3-17-00057	AA-17000048	2017/9/22	2017/10/3	照射濃厚血小板→LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	70	脳疾患 精神疾患	菌血症	17/09	-	輸血前10時間13分前 BT 36.7℃、BP 106/63、HR 68/min。 輸血開始時 BP 130/84、SpO2 98%。 輸血開始後7分 BP 130/71。 輸血開始12分 BP 135/73、SpO2 98%。 輸血開始17分BP 131/76。 輸血開始25分前上肢振戦。PC輸血中止。血圧測定できず。HR 79/min、SpO2 96%。 輸血後6分 著明な全身チアノーゼ、悪寒、戦慄あり。BP 165/99、HR 137/min、SpO2測定困難。胸部聴診にて、II度の喘鳴認めた。アナフィラキシーを疑い対応。酸素投与開始。 輸血後12分 便失禁、腹痛訴えあり。HR 137/min、SpO2 86%。胸部聴診にて、喘鳴あり。 輸血後14分 血液ガス検査にて、pH 7.28、PaO2 111、PaCO2 38.3、SpO2 86%(O2 マスク 3L/min)。著明な代謝性アシドーシスあり。アニオンギャップ開大。アドレナリン筋注、ボララミン、ガスター静注。 輸血後17分 状態変わらず。補液対応。HR 140/min、SpO2 84%。 輸血後27分 発熱著明。BT 38.8℃、HR 143/min、SpO2 94%(O2 マスク 6L/min)。 輸血後32分 BT 38.8℃、BP 148/71、HR 140/min。 輸血後35分 血液ガス検査にて、pH 7.30、PaO2 133、PaCO2 23.3、SpO2 88%(O2 マスク 8L/min)。 輸血後36分 血圧上昇。状態は落ち着いてきていた。 輸血後1時間30分後 全身CT検査にて、上行結腸主体の結腸の浮腫像あり。入院前より指摘されていた前縦隔病変、胸膜病変は著変なし。肺野その他異常陰影なし。 輸血後2時間17分 血液ガス検査にて、pH 7.45、PaO2 76.4、PaCO2 36.4、SpO2 96.5%(O2 カスラ 2L/min)。 輸血後5時間51分 BT 37.7℃。 輸血翌日 BT 36.8℃。 体温測定後3時間50分後 BT 36.4℃。 輸血2日後 BT 36.5℃。 院内にて実施の患者血培養よりアシネトバクターを検出。 院内にて実施の血液製剤の血液培養は陰性。	投与中止の当該製剤で細菌培養試験を実施。試験結果：陰性	-	-	-	-	疑薬：採血3日目の照射濃厚血小板→LR	10単位	-	1本の濃厚血小板→LRを製造。	医療機関へ供給済み。	重篤	未回復
3-17-00058	AA-17000050	2017/9/26	2017/10/10	照射濃厚血小板→LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) 赤血球液→LR(人赤血球液)	男	70	消化器腫瘍	エプスタイン・バーウイルス感染	17/08	EBV-EA-IgG-Ab(－)、EBV-VCA-IgG-Ab(－)、EBV-VCA-IgM-Ab(－)、EBV-EBNA-IgG-Ab(－) (17/08) EBV-EA-IgG-Ab(＋)、EBV-VCA-IgG-Ab(＋)、EBV-VCA-IgM-Ab(－)、EBV-EBNA-IgG-Ab(＋) (17/08)	EBV-EA-IgG-Ab(±)、EBV-VCA-IgG-Ab(±)、EBV-VCA-IgM-Ab(－)、EBV-EBNA-IgG-Ab(－) (17/08) EBV-EA-IgG-Ab(±)、EBV-VCA-IgG-Ab(＋)、EBV-VCA-IgM-Ab(－)、EBV-EBNA-IgG-Ab(＋) (17/08)	EBV-DNA(＋)、EBV-VCA-IgG-Ab(＋)、EBV-VCA-IgM-Ab(－) (17/09)	陽性(輸血後)	2名の保管検体の個別NATはEBV-DNA(－)	-	-	20単位 2単位	-	2本の原料血漿を製造。全て確保済み。	-	重篤	軽快	

感染症報告事例一覧

PMDA提出資料より血液対策課作成 国内血漿分画製剤

識別番号	FAX受付日	報告受領日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検査確保状況	受血者個別 NAT	原料血漿・製品 NAT 検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	重篤性※	転帰
AA-17000032	2017/7/27	2017/8/6	アルブミン(人血清アルブミン)	女	～10	その他の腫瘍	C型肝炎抗体陽性	17/02 17/04	HCV抗体陰性(17/02)	C型肝炎ウイルス抗体価が2回陽性となる。 同時期にHCV-RNA PCRの検出感度以下を3回確認。(17/06)			当該製品に使用されている原料血漿は、各種ウイルス検査が陰性である登録されたドナーから採取されている。 原料血漿供給元である採血センターでは、供血者毎に血清学的検査によりHCV抗体が陰性であることを確認している。 ミニプール血漿及び製造プール血漿においては、NATによりHCVが陰性であることを確認している。また、製造プール血漿については、公的機関であるPaul-Ehrlich-Institutまたはswissmedicによるウイルス検査も実施されており、陰性であった。 さらに、最終製品のNATにおいてもHCV RNA陰性であることを輸入後に確認している。	フィブリノゲン配合剤(2) フィブリノゲン加第13因子(2) 人赤血球液	当該製品の製造工程中には、60℃、10時間液状加熱処理(バスソリゼーション)等のウイルス除去・不活化工程が組み込まれている。 また、製造工程におけるウイルス除去・不活化を確認するために、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験を行い、ウイルスクリアランス値9以上が得られることを確認している。 輸血製剤について日本赤十字社に確認し、いずれのドナー検体でもHCV-RNA陰性であった。	不明	4382700008	現在までのところ、本症例以外に当該ロット製品におけるC型肝炎抗体陽性に関連した報告は国内からも海外からもない。	非重篤	不明
AA-17000033	2017/7/27	2017/8/6	ペリプラストP(フィブリノゲン加第13因子(2))	女	～10	その他の腫瘍	C型肝炎抗体陽性	17/02 17/04	HCV抗体陰性(17/02)	C型肝炎ウイルス抗体価が2回陽性となる。 同時期にHCV-RNA PCRの検出感度以下を3回確認。(17/06)			当該製品に使用されている原料血漿は、各種ウイルス検査が陰性である登録されたドナーから採取されている。 原料血漿供給元である採血センターでは、供血者毎に血清学的検査によりHCV抗体が陰性であることを確認している。 ミニプール血漿及び製造プール血漿においては、NATによりHCVが陰性であることを確認している。また、製造プール血漿については、公的機関であるPaul-Ehrlich-Institutまたはswissmedicによるウイルス検査も実施されており、陰性であった。 さらに、最終製品のNATにおいてもHCV RNA陰性であることを輸入後に確認している。	人血清アルブミン フィブリノゲン配合剤(2) 人赤血球液	当該製品の製造工程中には、60℃、10時間液状加熱処理(バスソリゼーション)等のウイルス除去・不活化工程が組み込まれている。 また、製造工程におけるウイルス除去・不活化を確認するために、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験を行い、ウイルスクリアランス値9以上が得られることを確認している。 輸血製剤について日本赤十字社に確認し、いずれのドナー検体でもHCV-RNA陰性であった。	不明	609284A 609295A	現在までのところ、本症例以外に当該ロット製品におけるC型肝炎抗体陽性に関連した報告は国内からも海外からもない。	非重篤	不明
AA-17000034	2017/7/27	2017/8/6	タコシール(フィブリノゲン配合剤(2))	女	～10	その他腫瘍	C型肝炎抗体陽性	17/02 17/04	HCV抗体陰性(17/02)	C型肝炎ウイルス抗体価が2回陽性となる。 同時期にHCV-RNA PCRの検出感度以下を3回確認。(17/06)			当該製品に使用されている原料血漿は、各種ウイルス検査が陰性である登録されたドナーから採取されている。 原料血漿供給元である採血センターでは、供血者毎に血清学的検査によりHCV抗体が陰性であることを確認している。 ミニプール血漿及び製造プール血漿においては、NATによりHCVが陰性であることを確認している。また、製造プール血漿については、公的機関であるPaul-Ehrlich-Institutまたはswissmedicによるウイルス検査も実施されており、陰性であった。 さらに、最終製品のNATにおいてもHCV RNA陰性であることを輸入後に確認している。	人血清アルブミン フィブリノゲン加第13因子(2) 人赤血球液	当該製品の製造工程中には、60℃、10時間液状加熱処理(バスソリゼーション)等のウイルス除去・不活化工程が組み込まれている。 また、製造工程におけるウイルス除去・不活化を確認するために、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験を行い、ウイルスクリアランス値9以上が得られることを確認している。 輸血製剤について日本赤十字社に確認し、いずれのドナー検体でもHCV-RNA陰性であった。	不明	11172010 11220177	現在までのところ、本症例以外に当該ロット製品におけるC型肝炎抗体陽性に関連した報告は国内からも海外からもない。	非重篤	不明
AA-17500006		2017/9/11	コンコエイト-HT(乾燥濃縮人血液凝固第8因子)	男	40	血液疾患	C型肝炎 HIV感染	不明	不明	40代男性の血友病A患者。 約30年前に凝固因子製剤によりC型肝炎ウイルス(HCV)とヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した。				文献からの情報。 現在の製剤による感染症報告ではない。 投与された血液製剤は過去の非加熱製剤の血液由来凝固因子製剤(第Ⅶ因子製剤)であると考えられる。 現在の製剤による感染症報告ではないが、使用薬剤についての製品名(ロット番号含む)を調査中。	不明	調査中	不明	重篤	不明	
AA-17000049	2017/9/28	2017/10/3	アルブミン(人血清アルブミン)	男	90	消化器疾患	C型肝炎ウイルス検査陽性	17/06	HCV陰性(年月不明)	HCV陽性(17/09)			当該製品に使用されている原料血漿は、各種ウイルス検査が陰性である登録されたドナーから採取されている。 原料血漿供給元である採血センターでは、供血者毎に血清学的検査により抗HCV抗体が陰性であることを確認している。 ミニプール血漿及び製造プール血漿においては、NATによりHCVが陰性であることを確認している。また、製造プール血漿については、公的機関であるPaul-Ehrlich-Institutまたはswissmedicによるウイルス検査も実施されており、陰性であった。 さらに、最終製品のNATにおいてもHCV RNA陰性であることを輸入後に確認している。		当該製品の製造工程中には、60℃、10時間液状加熱処理(バスソリゼーション)等のウイルス除去・不活化工程が組み込まれている。 また、製造工程におけるウイルス除去・不活化を確認するために、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験を行い、ウイルスが十分に除去・不活化されていると判断されたウイルスクリアランス値9以上が得られることを確認している。	250 mL	4382700020	現在までのところ、本症例以外に当該ロット製品における感染症の報告は国内からも海外からもない。	重篤	不明

※識別番号 AA-175XXXXX(ICH E2B(R3))による報告)は「重篤性(企業の見解)」、識別番号 AA-170XXXXX(ICH E2B(R2))による報告)は「重篤性(担当医の見解)」。

事 務 連 絡
平成29年10月30日

日本赤十字社血液事業本部 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局
厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課

血液製剤に関する報告事項について

血液事業の推進に御努力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、標記につきましては、平成29年8月22日付け血安第71号にて貴社から報告を頂いたところですが、平成29年11月29日（水）に平成29年度第4回血液事業部会運営委員会を開催することといたしますので、下記の事項について資料を作成いただき、平成29年11月10日（金）までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。

なお、資料の作成に当たっては、供血者、患者及び医療機関の名称並びにこれらの所在地又はこれらの事項が特定できる情報を記載しないよう、個人情報及び法人情報の保護に特段の御配慮をお願いします。

記

1. 試行的HEV-NATについて、その後の調査実施状況。

なお、検査総数、陽性者数、陽性率、年齢、性別、ジェノタイプ、抗HEV抗体について、全調査期間での合計に加え、年ごとの結果も含めた表を作成してください。

試行的HEV-NAT実施状況について
(輸血後 HEV 感染の予防対策)

北海道ブロック血液センター管内

調査期間：平成 17 年 1 月 1 日～平成 29 年 10 月 31 日

	HEV-RNA 陽性者数 (男： 女)	献血者数 (検査総 数)	陽性率	年齢平均 ±標準偏差 (範囲)	Genotype G3 : G4	抗 HEV 抗体 IgM/IgG
平成 17 年	30 (17 : 13)	295,444	0.010% (1/9,848)	38.0±12.2 (20～65)	29 : 1	
平成 18 年	39 (27 : 12)	273,688	0.014% (1/7,018)	42.9±13.2 (17～68)	36 : 3	
平成 19 年	31 (28 : 3)	265,660	0.012% (1/8,570)	41.3±11.0 (19～59)	28 : 3	
平成 20 年	42 (33 : 9)	264,193	0.016% (1/6,290)	40.4±10.8 (19～62)	42 : 0	
平成 21 年	26 (18 : 8)	275,998	0.009% (1/10,615)	43.4±12.4 (20～65)	22 : 4	
平成 22 年	28 (24 : 4)	277,025	0.010% (1/9,894)	43.0±11.4 (25～67)	26 : 2	-/-: 402 +/-: 3
平成 23 年	35 (25 : 10)	279,841	0.013% (1/7,995)	39.1±10.7 (20～60)	31 : 4	+/: 86 -/+ : 36
平成 24 年	23 (18 : 5)	275,923	0.008% (1/11,997)	43.5±10.0 (21～64)	21 : 2	
平成 25 年	25 (19 : 6)	276,477	0.009% (1/11,059)	40.5±13.9 (20～66)	25 : 0	
平成 26 年	35 (32 : 3)	268,908	0.013% (1/7,683)	43.5±12.9 (20～67)	28 : 5 検査不能 2	
平成 27 年	99 (80 : 19)	264,949	0.037% (1/2,676)	40.4±12.6 (18～68)	84 : 12 検査不能 3	
平成 28 年	114 (97 : 17)	252,151	0.045% (1/2,212)	42.2±11.9 (19～66)	94 : 18 検査不能 2	
平成 29 年 1-10 月	100 (86 : 14)	205,218	0.049% (1/2,052)	40.3±12.2 (18～69)	76 : 19 検査不能 5	-/- : 71 +/- : 1 +/+ : 19 -/+ : 9
合計	627 (504:123)	3,475,475	0.018% (1/5,543)	41.3±12.1 (17～69)	542 : 73 検査不能 12	-/- : 473 +/- : 4 +/+ : 105 -/+ : 45

註：平成 17 年 1 月～平成 18 年 2 月は、HEV NAT (20 プール) に ALT 高値、検査不合格検体が含まれるが、平成 18 年 3 月～平成 26 年 7 月には含まれない。
平成 26 年 8 月以降は、HEV NAT は 20 プールから個別 NAT に変更し、ALT 高値、検査不合格検体が含まれる。

安全対策業務の流れ

