

日本赤十字社における ヘモビジランス2020



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

令和3年10月26日(火)
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会

本日のお話

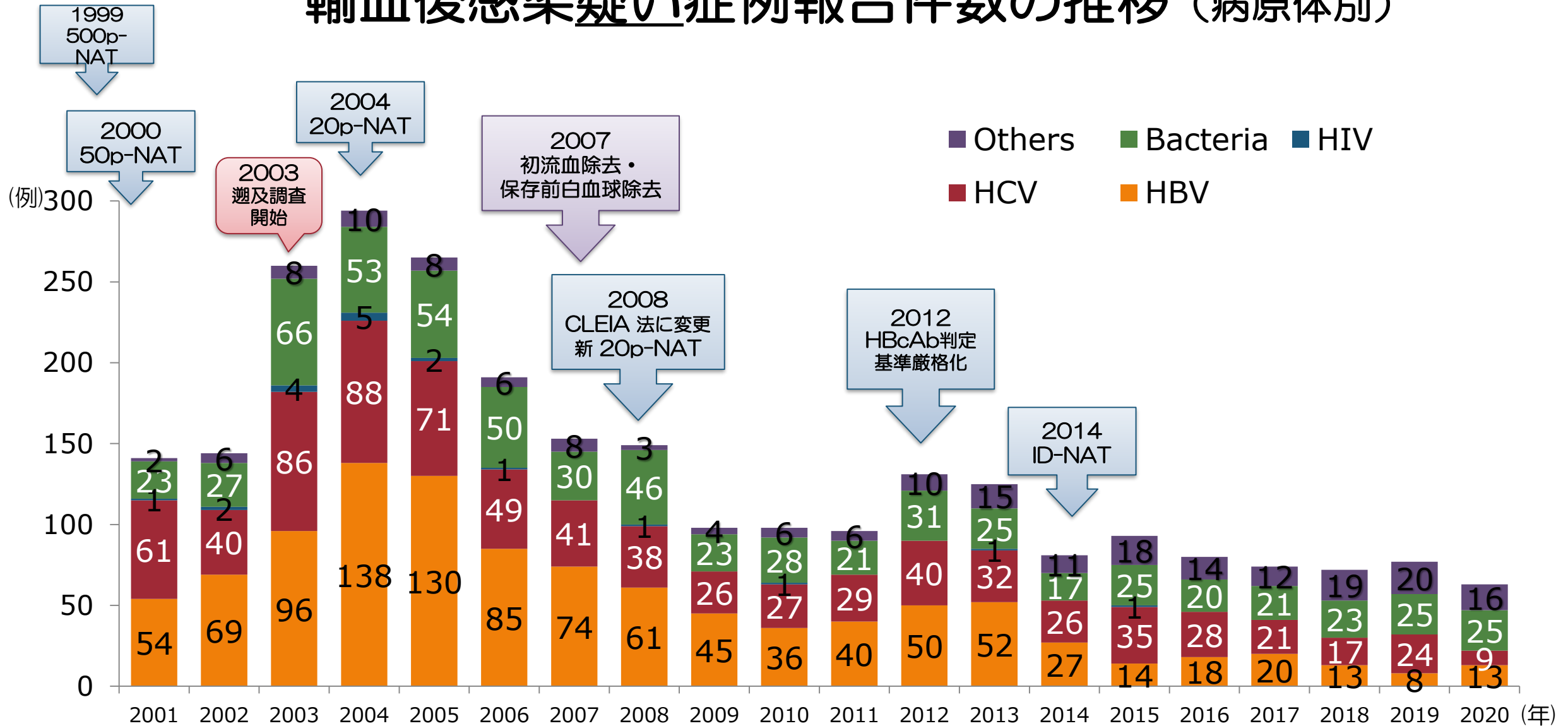
■ 輸血感染症

- 病原体別報告件数の推移
- 輸血後ウイルス感染症
- 輸血後細菌感染症

■ 輸血副作用

- 非溶血性副作用
- TRALIとTACO
- 溶血性副作用

輸血後感染疑い症例報告件数の推移 (病原体別)



病原体別解析結果（2020）

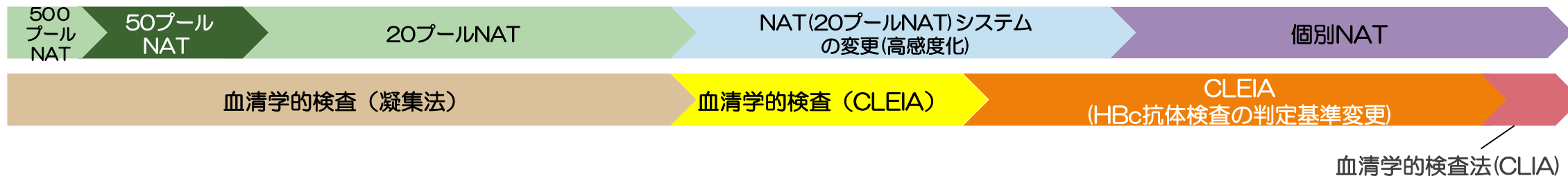
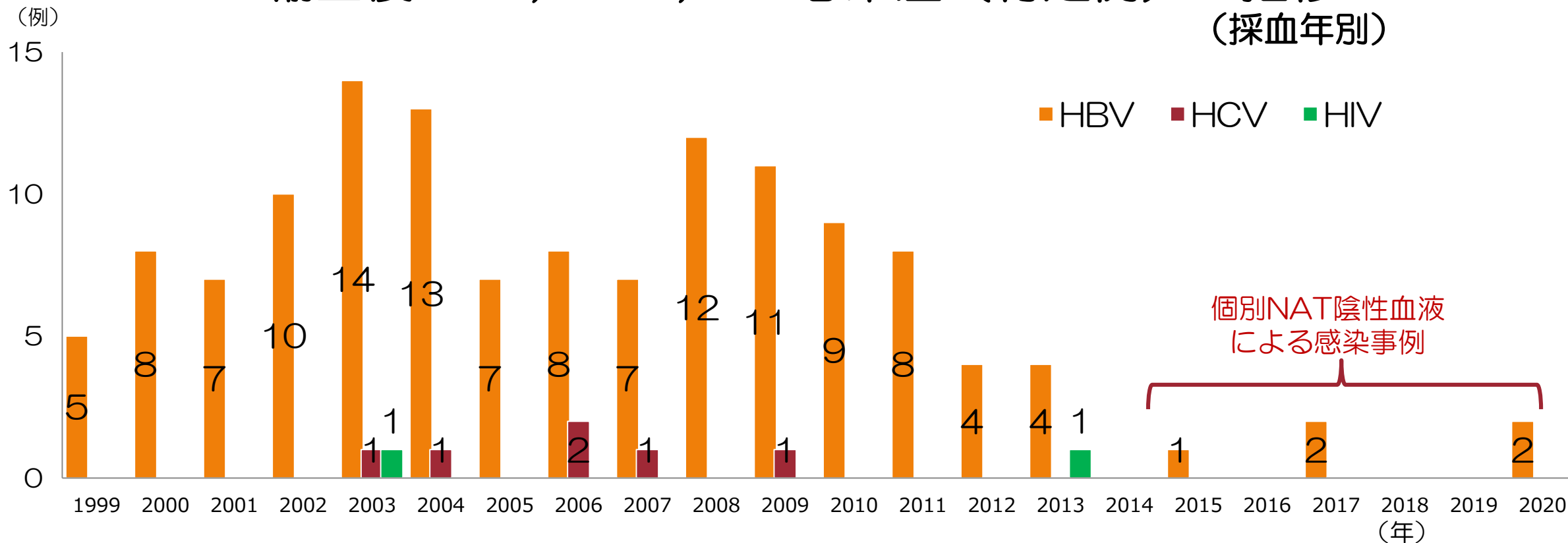
病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	13	2	1	0
HCV	9	0	0	0
細菌	25	2	0	0
CMV	3	0	1*	0
HEV	11	6	0	0
Parvo B19	1	0	0	0
HTLV-1	1	0	0	0
計	63	10	2	0

*母乳からの感染にて因果関係なしと判断

輸血後感染症

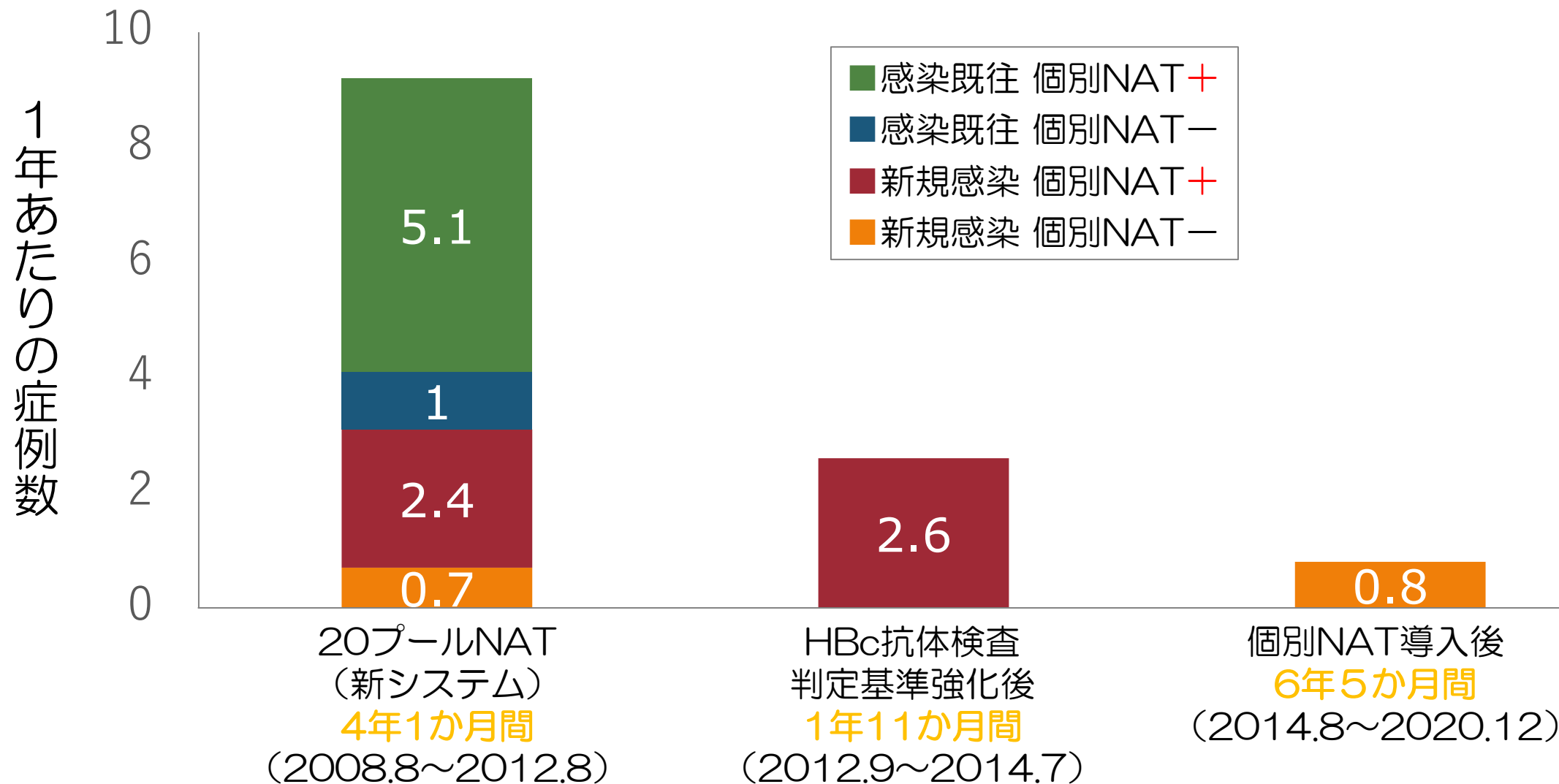
輸血後ウイルス感染症

輸血後HBV, HCV, HIV感染症（特定例）の推移 （採血年別）



HBV感染の原因となった献血者の感染状態

(件)



遡及調査（個別NAT時代）

医療機関発

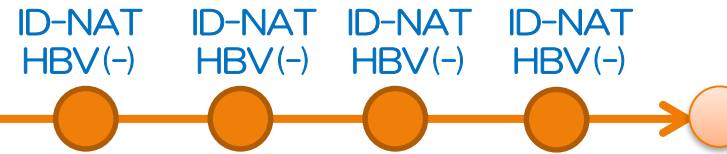


輸血された患者
(受血者)
の陽転情報

ウィンドウ・ピリオドを超えた次回献血/事後検査依頼の検査結果で当該血液の感染リスクを評価し、リスクに応じて供給先医療機関へ情報提供する



輸血用血液の献血者の過去の検査結果



保管検体は調査しない
(スクリーニングNATの結果で評価する)

供血者発

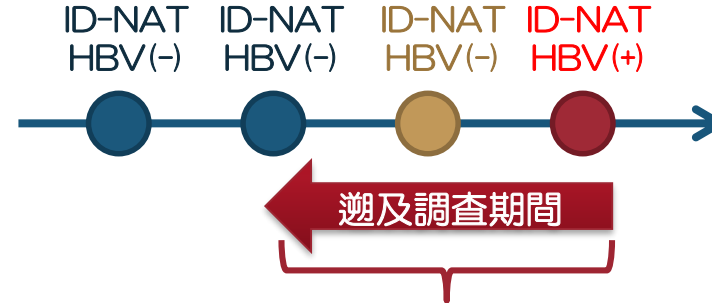
複数回献血者の陽転情報

献血者



陽転したマーカーの種類に応じて感染リスクを判断し、遡及調査期間内の献血について遡及調査を実施する

過去の献血時の検査結果

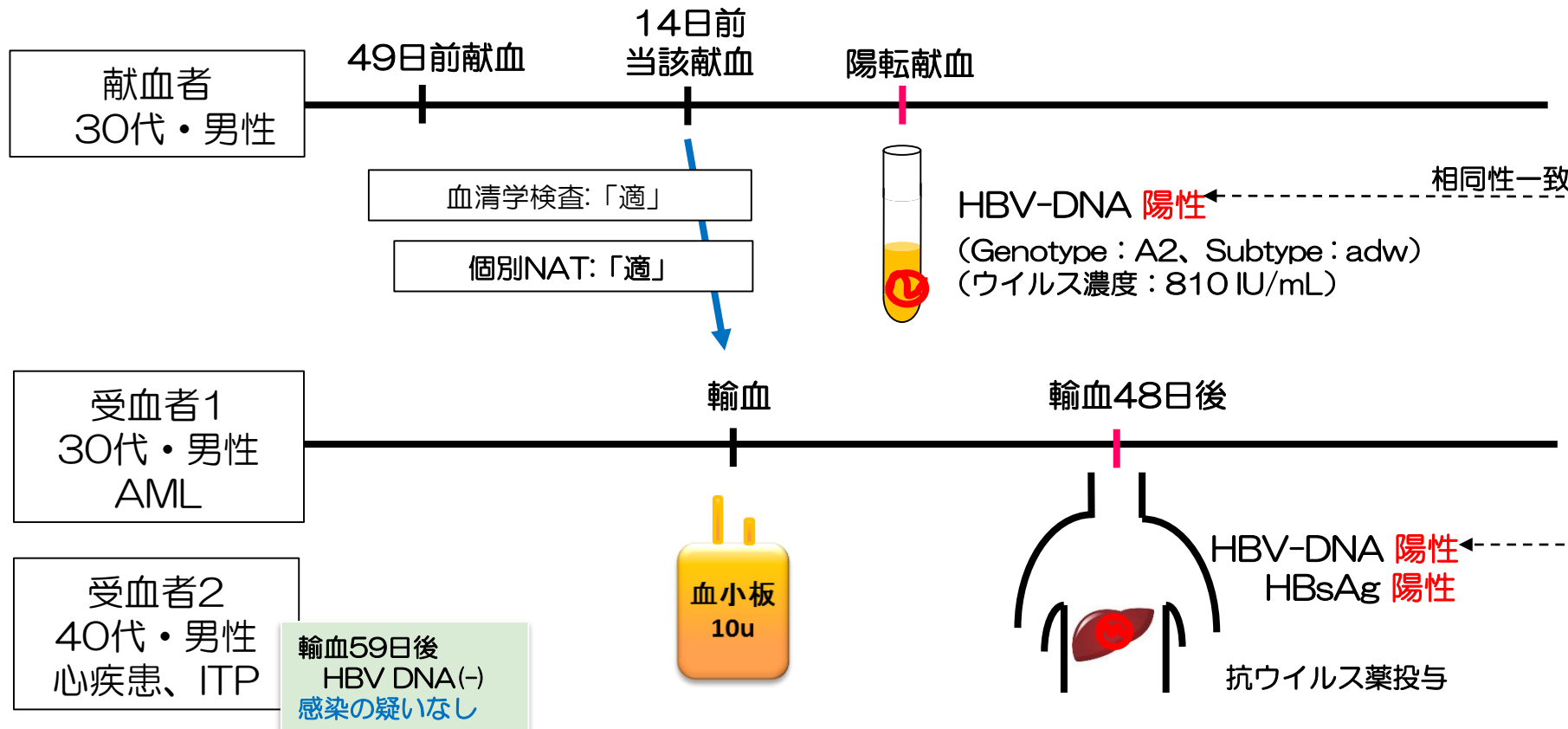


遡及調査期間内の献血による製剤が調査対象

輸血後HBV感染症例(2020-1)

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

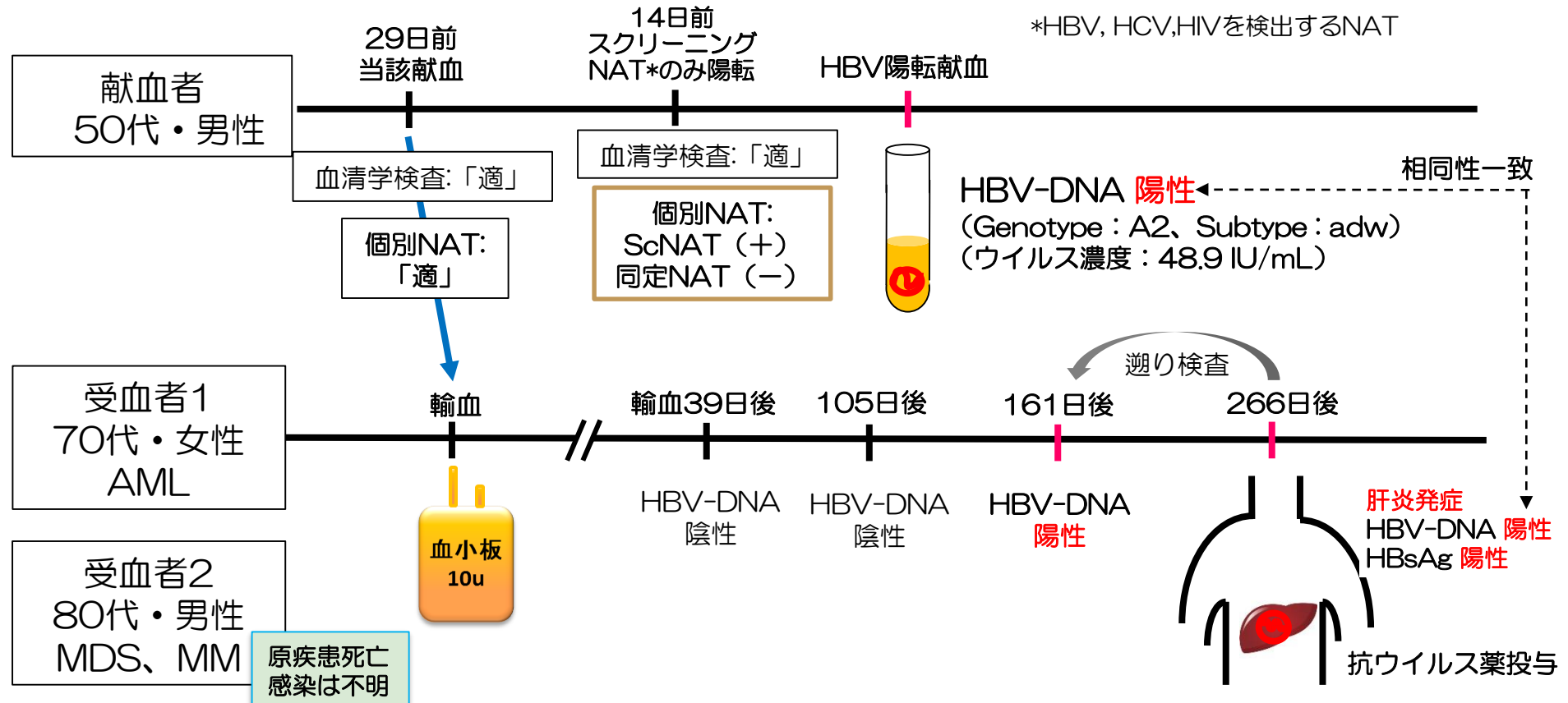
	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転献血	-	+	-	-	-	30	810 IU/mL
当該献血	14日前	-	-	-	-	33	NT



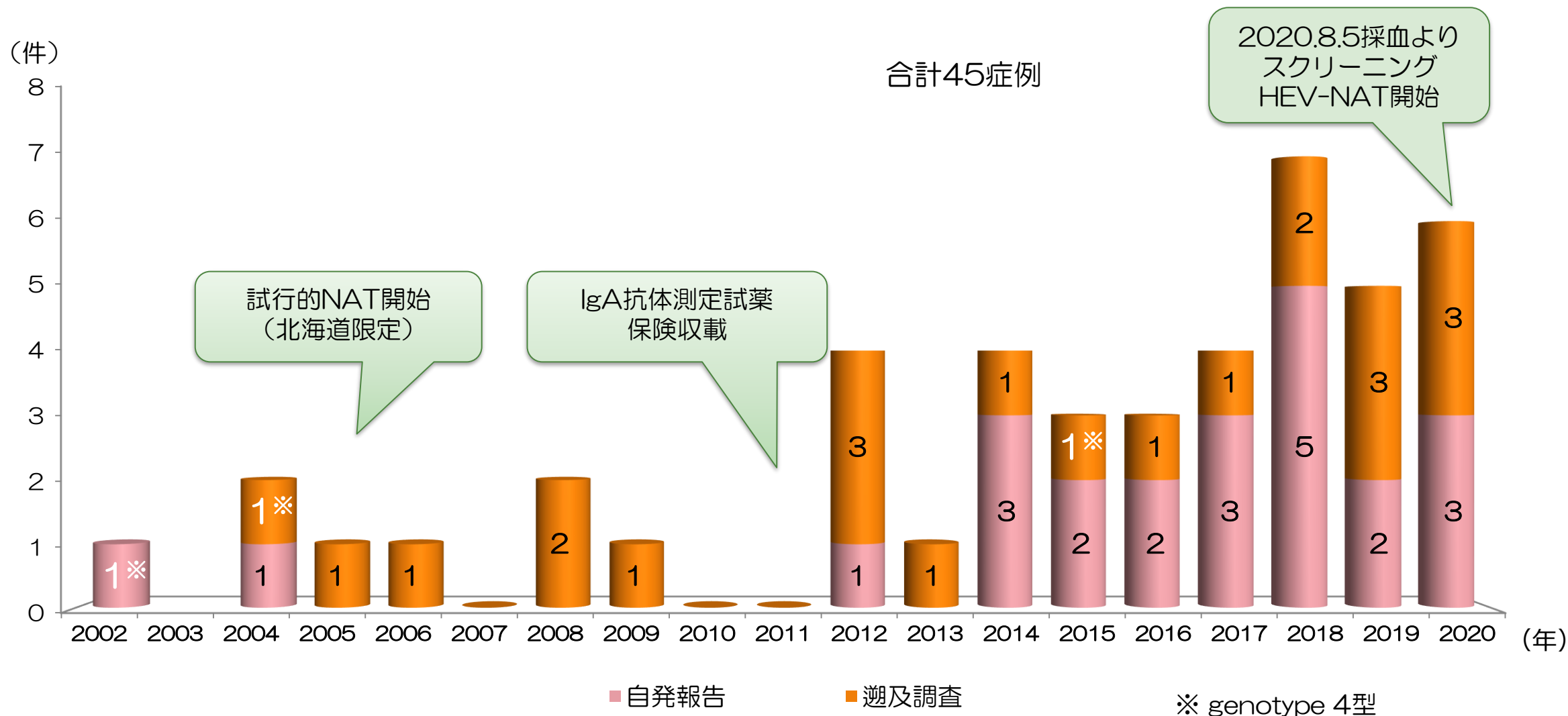
輸血後HBV感染症例(2020-2)

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

	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転献血 (HBV)	-	HBV+	-	-	-	22	48.9 IU/mL
陽転献血 (MPX)	14日前	MPX+ (同定-)	-	-	-	14	NT
当該献血	29日前	-	-	-	-	19	NT



輸血後HEV感染症例の推移



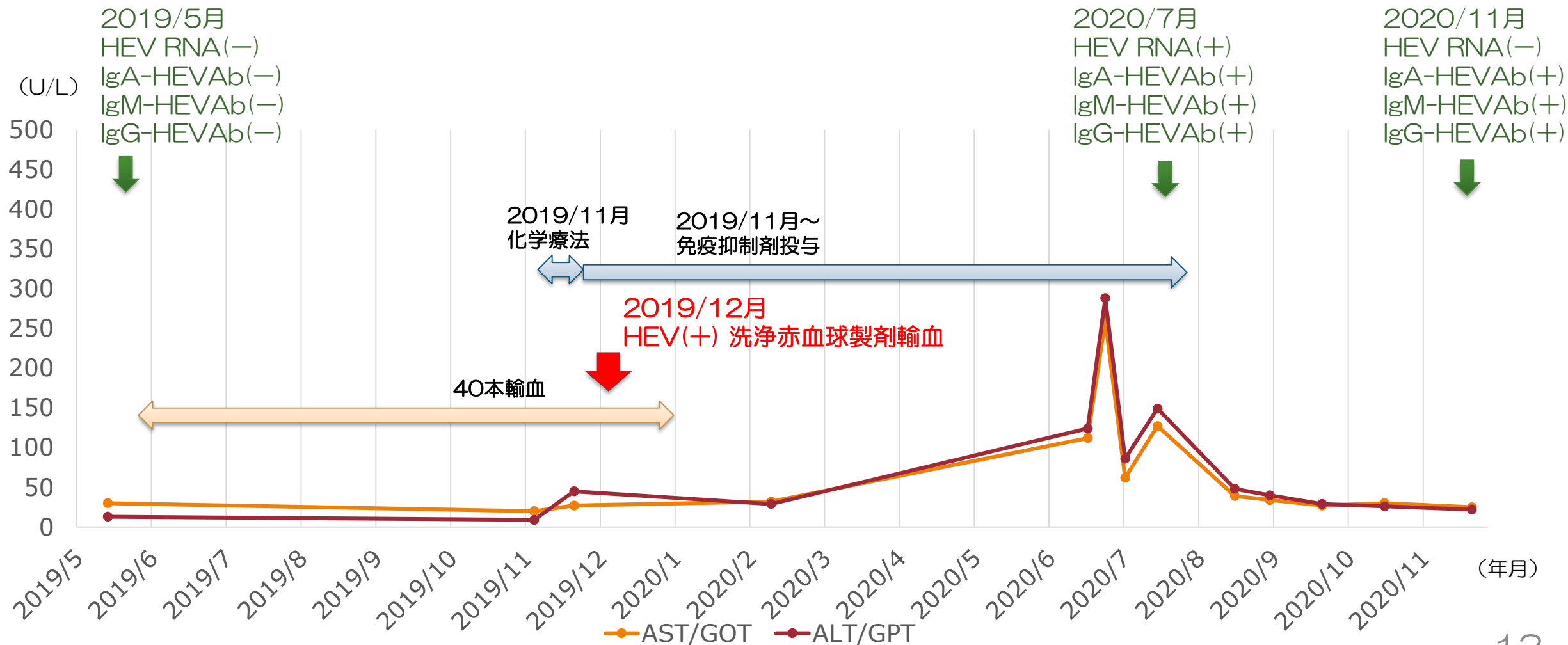
スクリーニングHEV-NAT導入後の製剤においてHEV感染症例は認めていない。

輸血後HEV感染症例（2020）

		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	1	60代 男性	再生不良性貧血	輸血42日後RNA (+) ALT最高値2650 (42日後) 安静のみで肝機能改善	軽快	1.77E+05	PC	3
	2	70代 男性	大動脈弁狭窄症・閉鎖不全	輸血55日後RNA (+) ALT最高値455 (58日後)	軽快	8.92E+03	FFP	3
	3	60代 女性	続発性骨髄繊維症	輸血206日後IgA抗体 (+) ALT最高値288 (206日後) ネオファージェン投与	軽快	3.55E+05	WRC	3
遡 及 調 査	4	女性	出血性直腸潰瘍 中枢神経系血管炎	輸血262日後IgM、IgG抗体 (+) ALT最高値355 (89日後)	回復	3.94E+04	RBC	3
	5	50代 女性	節外性NK・ T細胞性リンパ腫	輸血27日後RNA (+) ALT最高値66 (17日後)	軽快	9.49E+03	PC	3
	6	20代 男性	急性リンパ性白血病	輸血40日後RNA、IgG抗体 (+) ALT最高値275 (42日後)	回復	ND	PC	3

HEV症例-3

患者：60代女性、続発性骨髄繊維症



HEV-NAT導入後の遡及調査

- 令和2年8月5日採血分よりHEV-NAT開始
- 遡及期間は6カ月のため対象は令和3年2月3日採血分まで

スクリーニング数	2,562,309件
HEV陽性献血数（陽性率）	1,412件（0.055%）
遡及対象献血者数（6カ月以内に献血履歴あり）	756人
遡及対象献血件数	2,163件
保管検体HEV-NAT陽性数	14件 （前回採血12件、前々回採血2件）

製剤は20本（**RBC 1本、PC 5本**、FFP 1本、原料血漿 13本）
医療機関へ供給→受血者の調査実施

6本すべて使用済み

- ✓ 2例は輸血前後ともHEV関連検査すべて陰性
- ✓ 1例は輸血前後ともHEV-IgGが陽性
- ✓ 1例は輸血後1回のみHEV RNAのみ陽性となり、その後陰性、肝機能正常
- ✓ 1例は原疾患で死亡（輸血後の検体はHEV RNA陰性）
- ✓ 1例は原疾患で死亡（検体なし）（RBC）

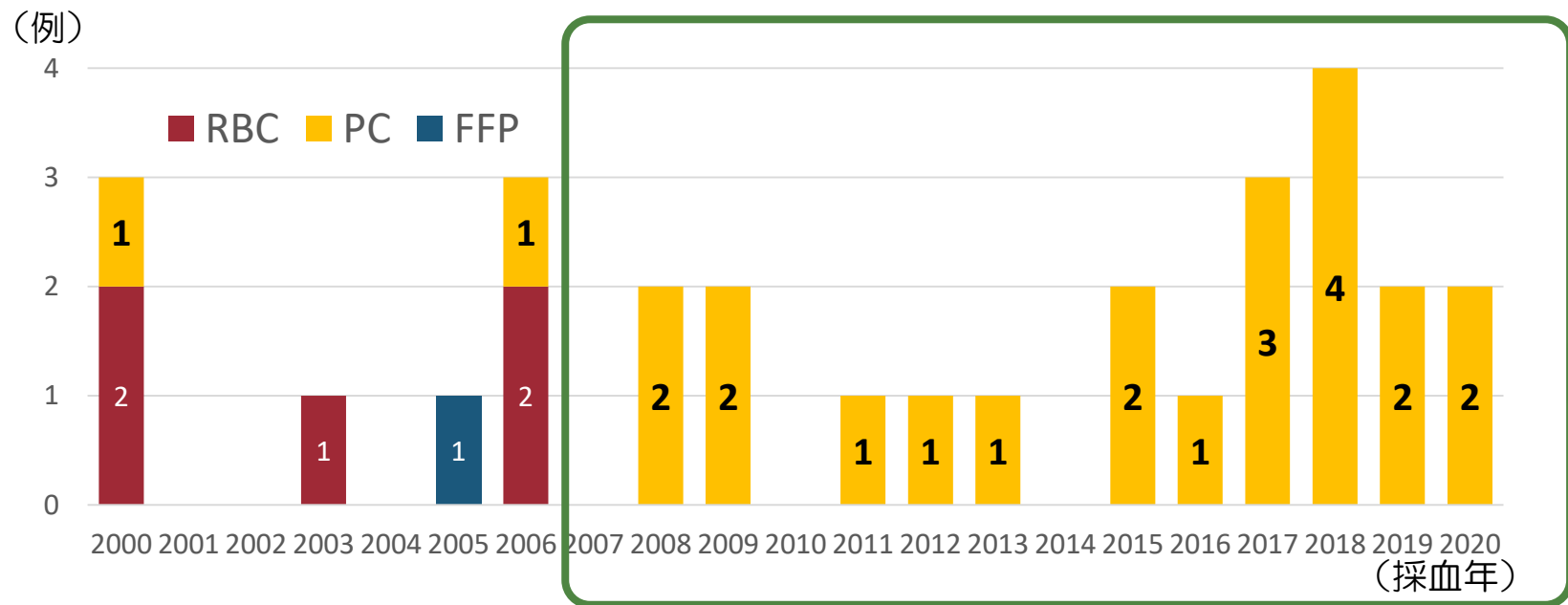
ウイルス感染症まとめ

- 輸血によるHBV、HCVまたはHIV感染リスクは大幅に減少した。複数回献血者の陽転情報に基づく遡及調査により判明する輸血によるHBV感染がリスクとして残っている。
- 医療機関から輸血後ウイルスマーカーが陽転したという情報については、輸血前検体の検査により感染既往であったことが判明する例が多い。
- 輸血によるHEV感染症は発生しており、免疫抑制状態の患者では症状が遷延することがある。
- 2020年8月5日採血分よりHEVスクリーニングを導入した。遡及調査の結果、HEV NAT陽性の血液が6名の受血者に輸血されたが、明らかにE型肝炎を発症した事例は認められなかった。

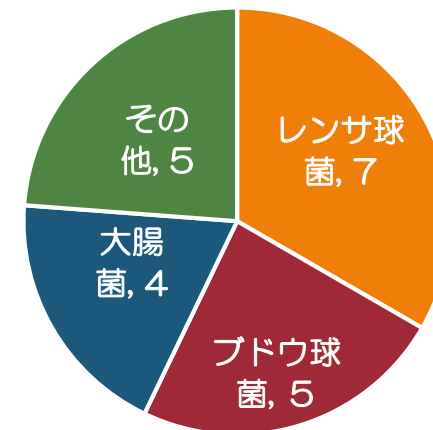
輸血後感染症

輸血後細菌感染症

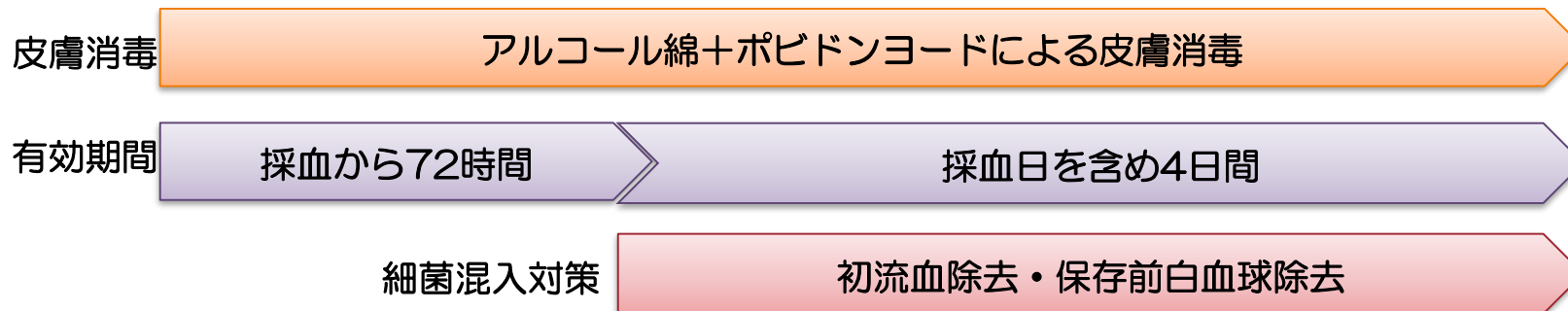
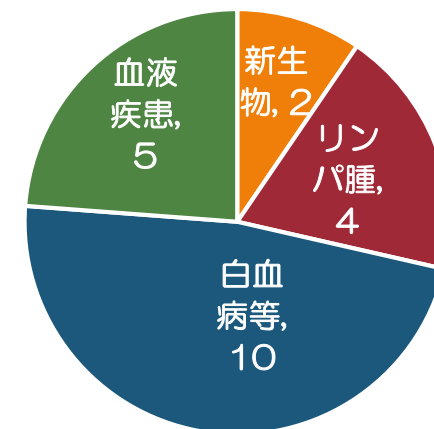
輸血後細菌感染症（特定例）と安全対策の推移



特定例において製剤から検出された菌種



特定例の患者の原疾患



輸血後細菌感染症例（2020）

	患者			血小板製剤		
	原疾患等	症状	転帰	検出菌	日数	
1	80代 女性	MDS	<p>輸血開始（体温 36.1℃）。 2時間35分後、輸血終了（体温 37.3℃）。帰宅。 帰宅後、発熱、悪寒、戦慄あり。 輸血開始4時間20分後、再来院。発熱（40.1℃）、血圧低下あり。 メロペネム、バンコマイシン、ファンガード投与。血液培養実施 （<i>E.faecium</i>検出）</p>	軽快	<i>E.faecium</i>	4
2	40代 女性	ALL	<p>朝、セフェピム投与。 輸血開始約15分後、悪寒・戦慄あり。その後、嘔吐、水様便あり。 血圧低下、酸素飽和度低下あり。酸素投与、アドレナリン投与。 血液培養実施。体温 40℃ 抗生剤をメロペネムへ変更。 翌日、血液培養よりGNRを検出（<i>E.coli</i>同定）</p>	回復 （後遺症あり）	<i>E.coli</i>	4

➡ いずれも、患者から検出された菌と血小板製剤のバッグ残渣から検出した菌の種類は一致し、パルスフィールドゲル電気泳動にて差異は認められず、輸血による感染と特定された。

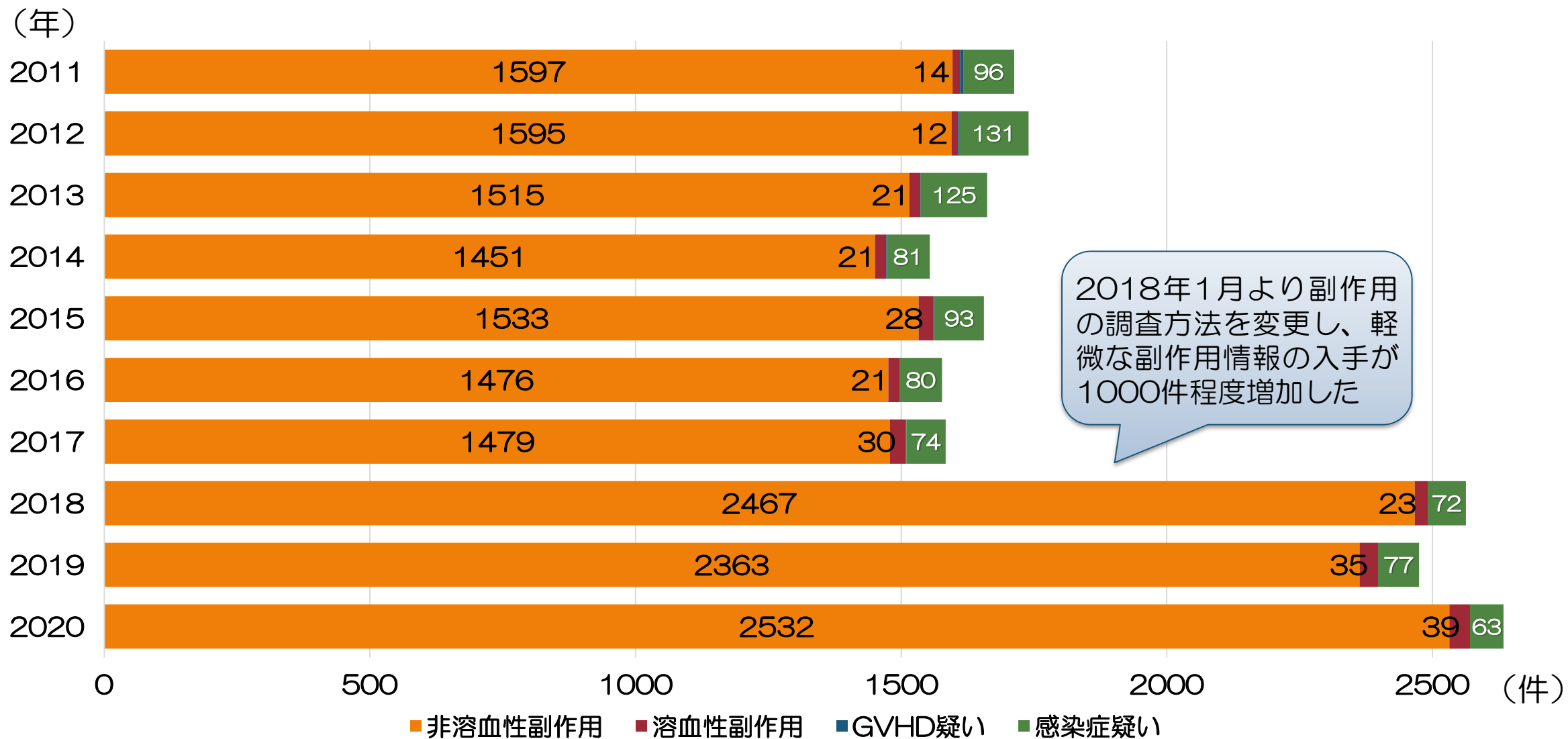
輸血による細菌感染症まとめ

- 輸血による細菌感染は非常にまれではあるものの、発生した時には緊急対応が必要となることから、輸血後に悪寒、発熱等の副作用が観察された時は、症状の発現の状況や重篤度をよく観察し、十分な量の抗生剤を投与するなど、迅速に対応することが重要である。
- 血小板輸血において輸血セットの詰まりや流速低下が認められた場合は細菌混入リスクを考慮し、輸血を中止する。
- 輸血による細菌感染が特定された事例はすべて血小板製剤である。日本赤十字社では採血後はなるべく早く血小板製剤を供給し、医療機関で使用いただくようお願いしている。また、さらなる安全対策として細菌スクリーニングの導入に向けて検討を進めている。

輸血副作用

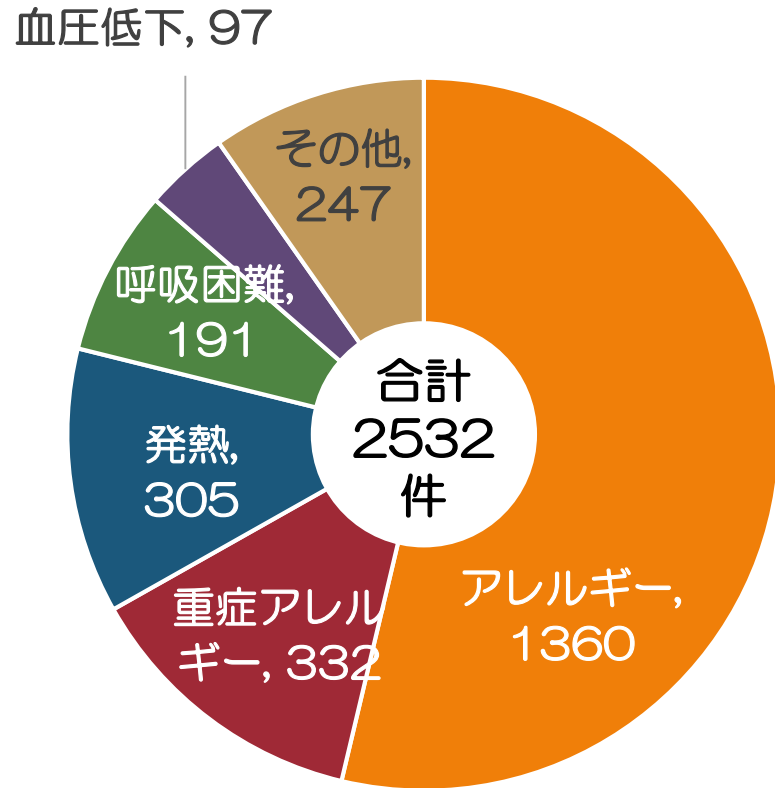
非溶血性副作用

副作用・感染症報告の推移



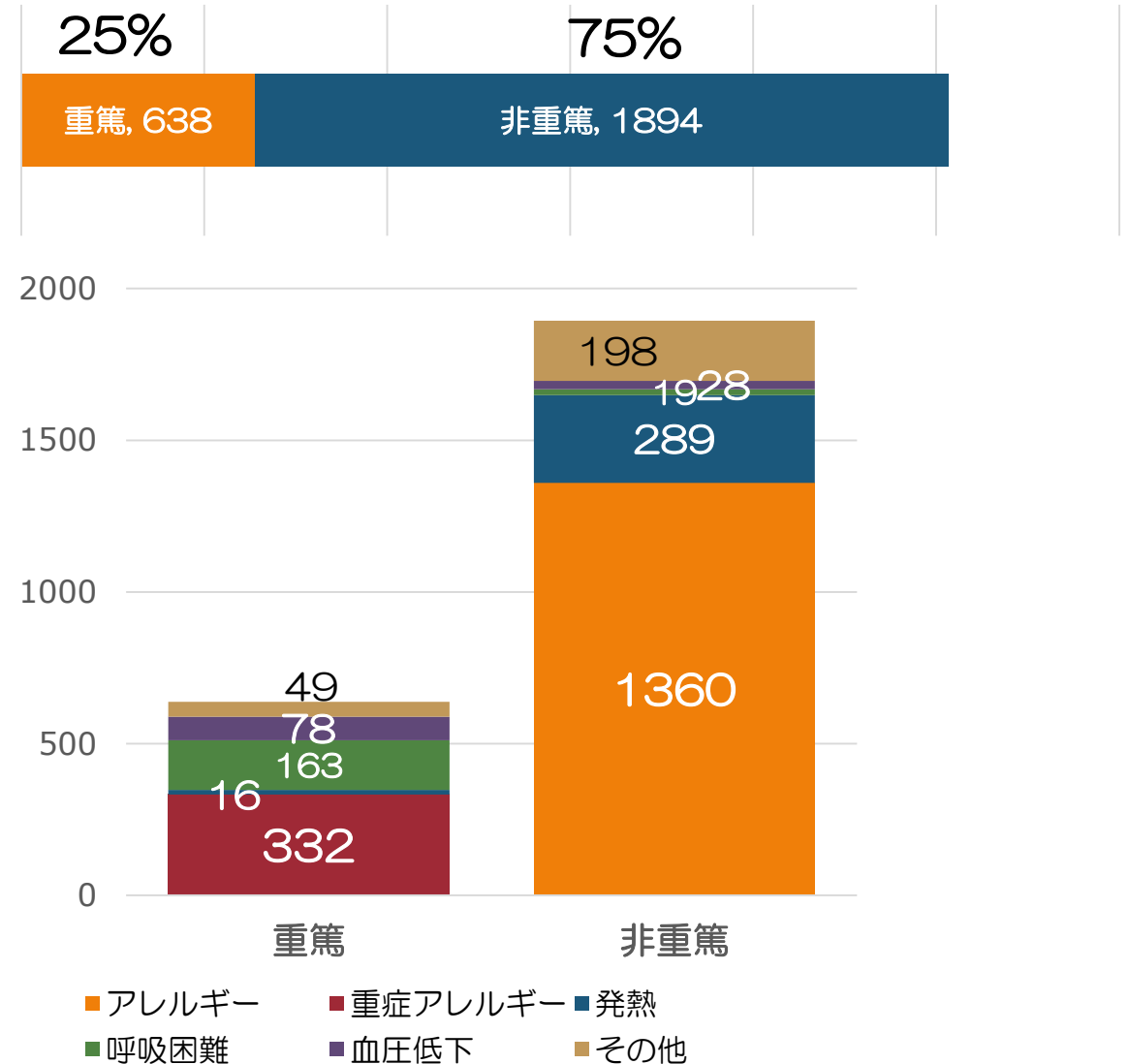
非溶血性副作用の分類別報告件数 (2020年)

総報告件数

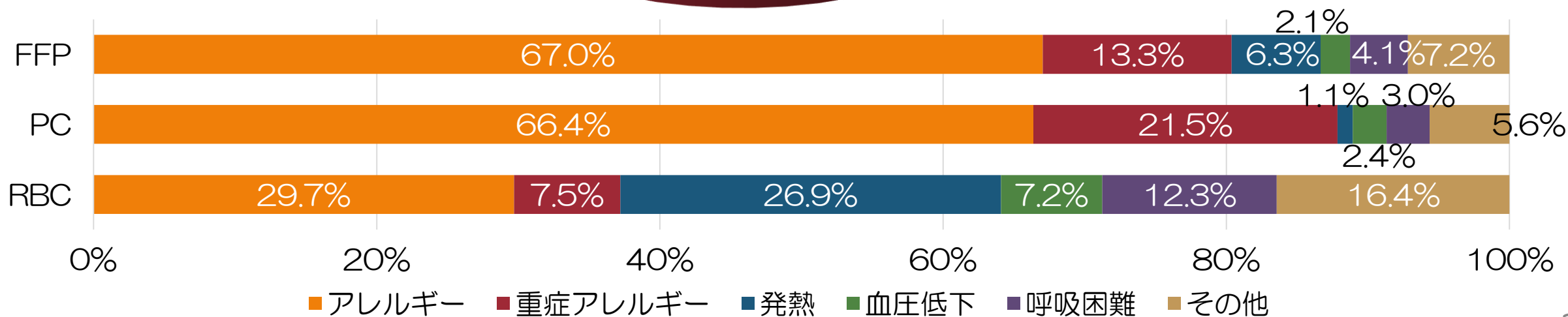
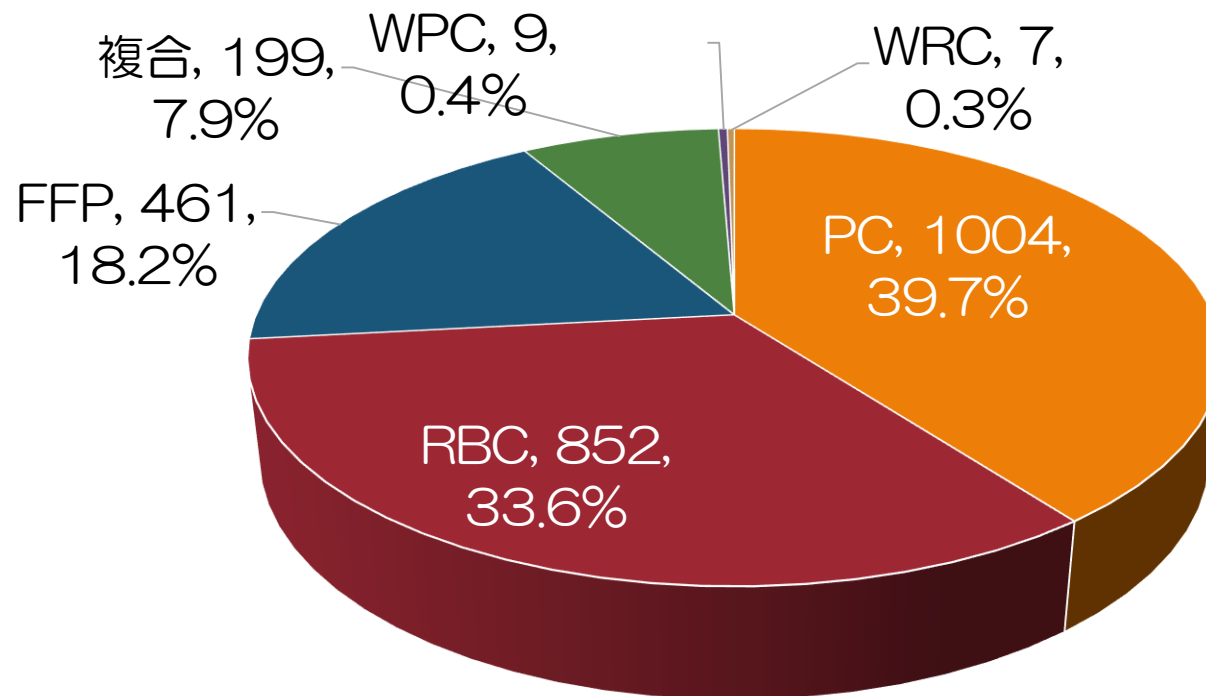


注) 呼吸困難にはTRALI、TACOを含む

重篤度別報告件数



使用製剤割合と製剤別症例数(2020)



TRALI・TACO評価結果

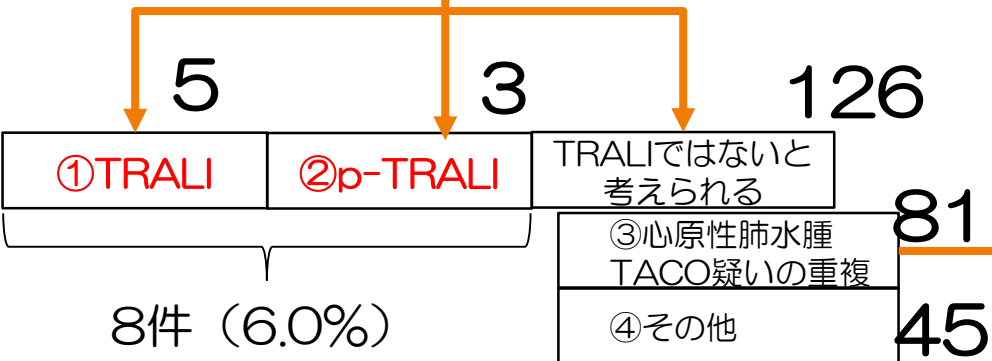
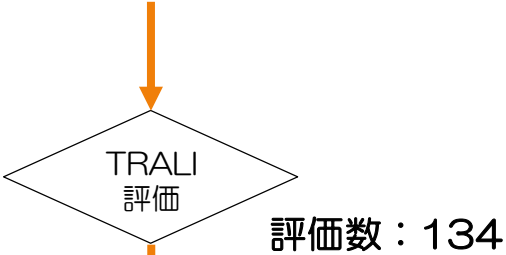
2020年 非溶血性副作用報告件数：**2532件** TRALI・TACO評価件数：**147件 (5.8%)**

報告副作用名：TRALI疑い症例

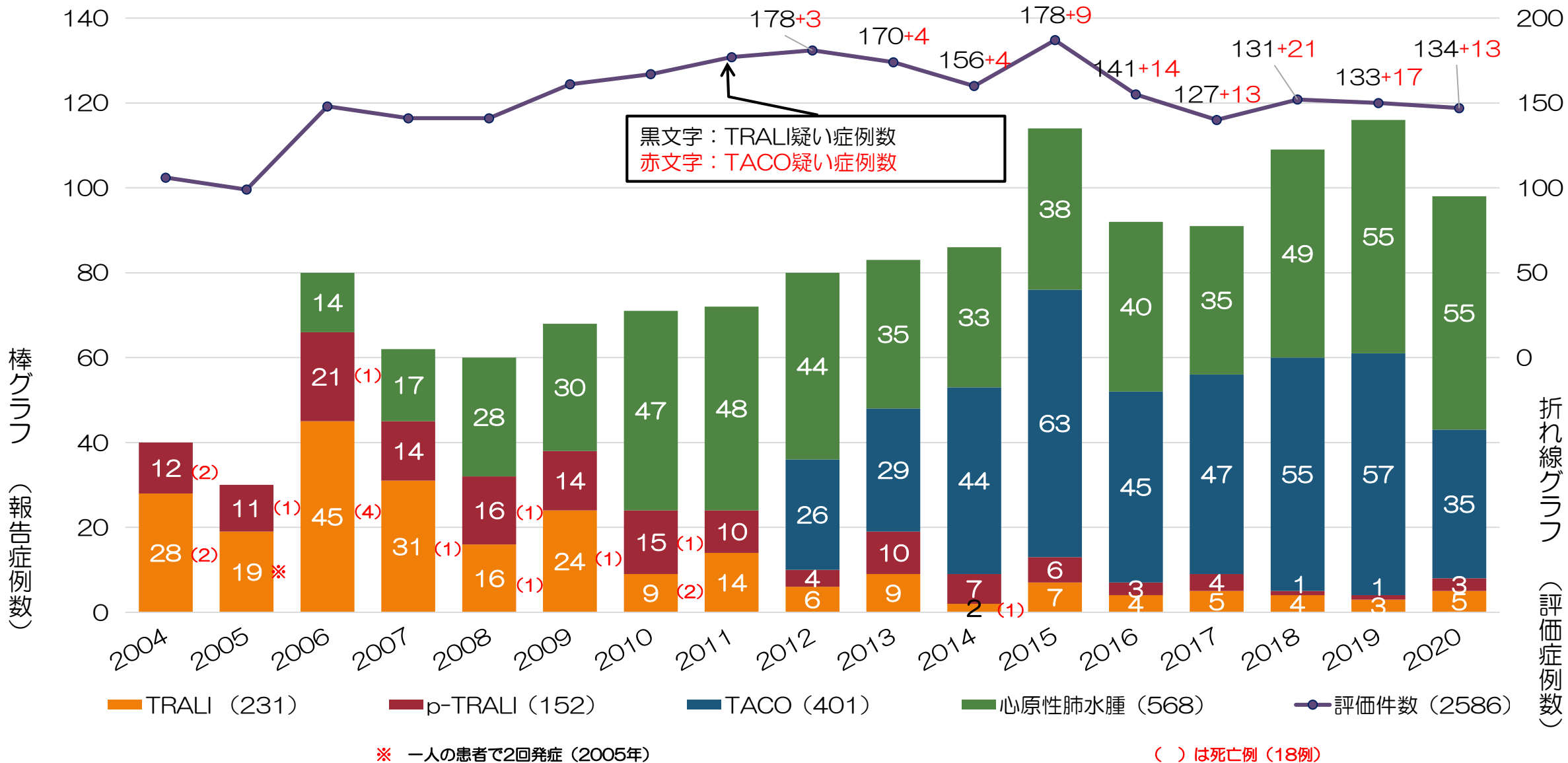
報告副作用名：TACO疑い症例

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

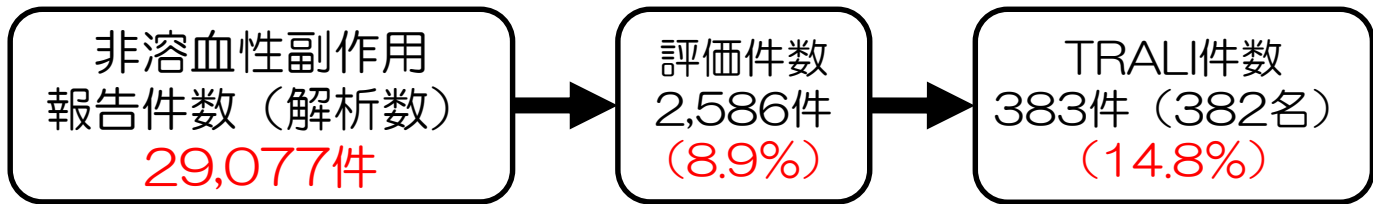
TACO疑い症例



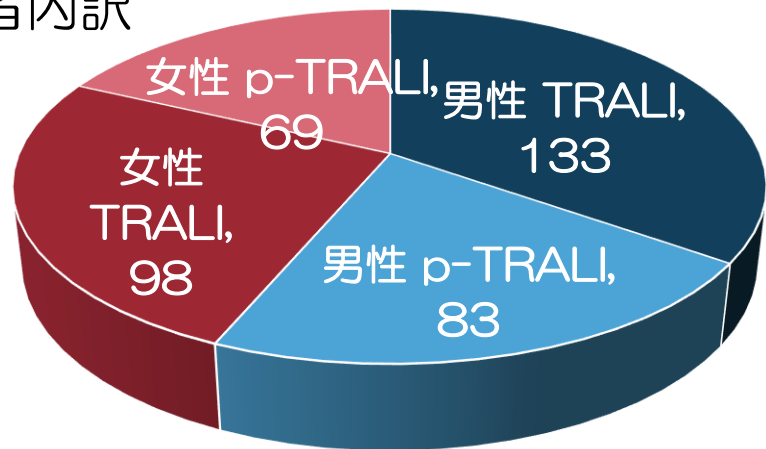
TRALI・TACO評価状況 (2004-2020)



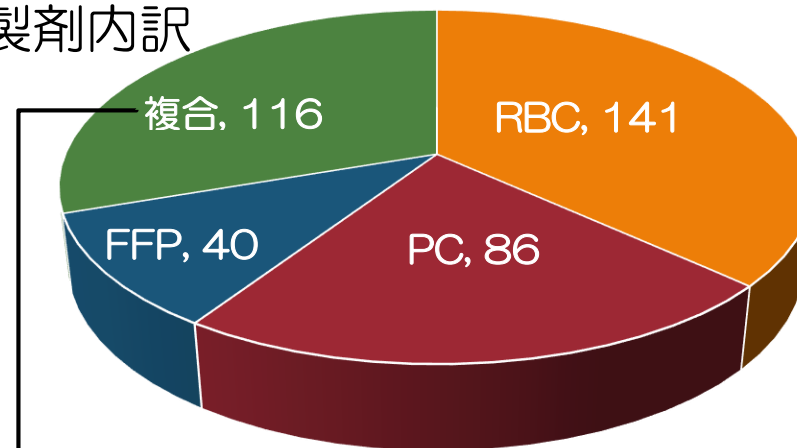
TRALI (p-TRALI含む) 症例の患者内訳と原因製剤 (2004-2020)



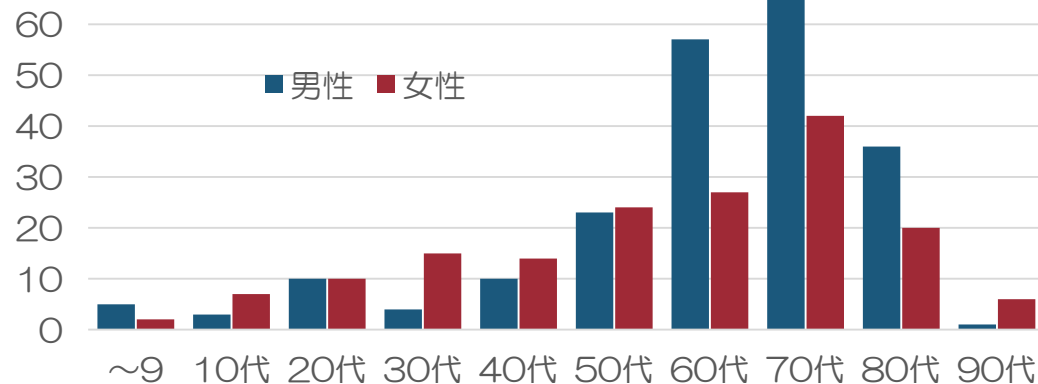
患者内訳



製剤内訳



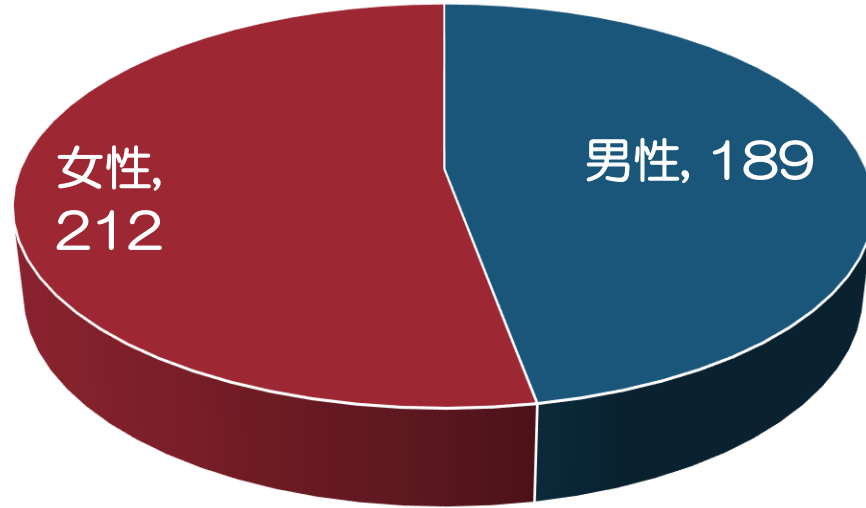
患者年齢性別の内訳



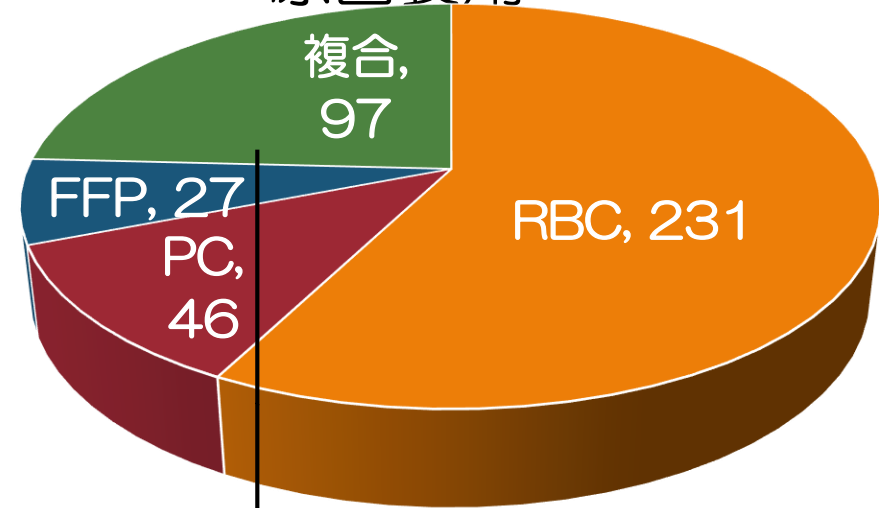
複合製剤等 内訳	TRALI	p-TRALI	計
	56	60	116
WB	1	0	1
RBC+PC	20	10	30
RBC+FFP	18	23	41
PC+FFP	4	3	7
RBC+PC+FFP	12	24	36
PC+LPRC	1	0	1

TACO症例の患者内訳と原因製剤 (2012.4-2020)

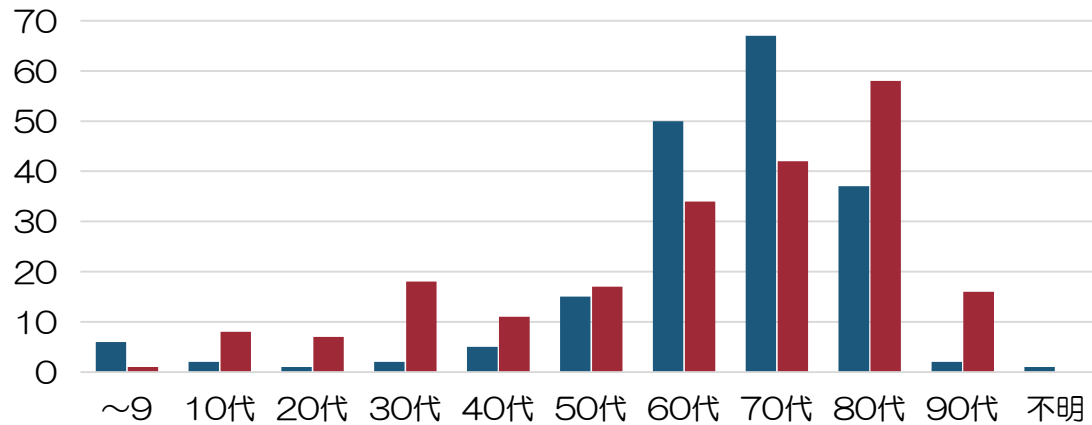
患者内訳



原因製剤



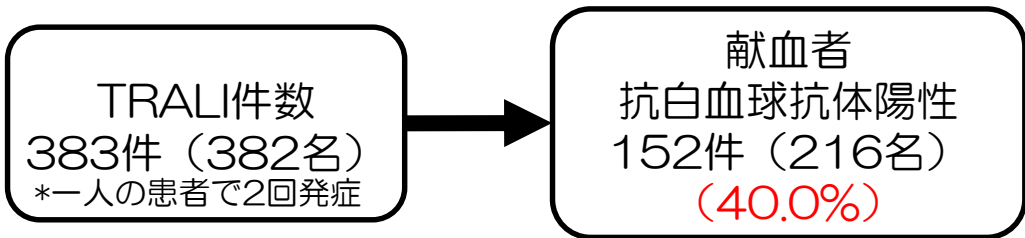
患者年齢分布



複合製剤内訳

RBC+PC	32
RBC+FFP	42
FFP+PC	8
RBC+PC+FFP	15
計	97

TRALI (p-TRALI含む) 症例の抗白血球抗体検査結果 (2004-2020)

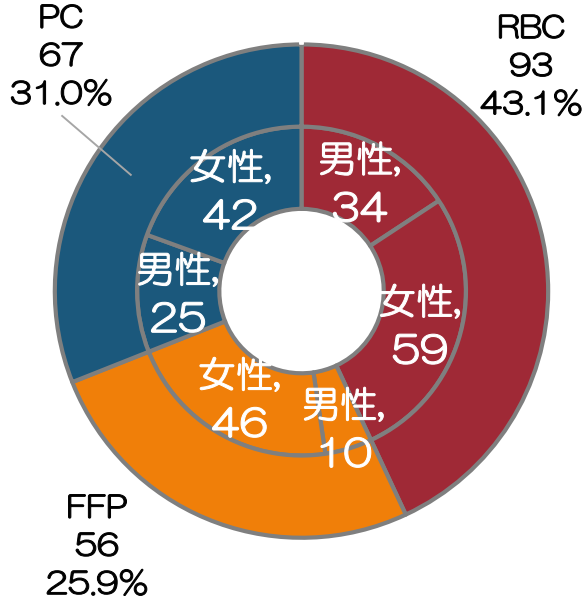


抗白血球抗体陽性献血者の性別

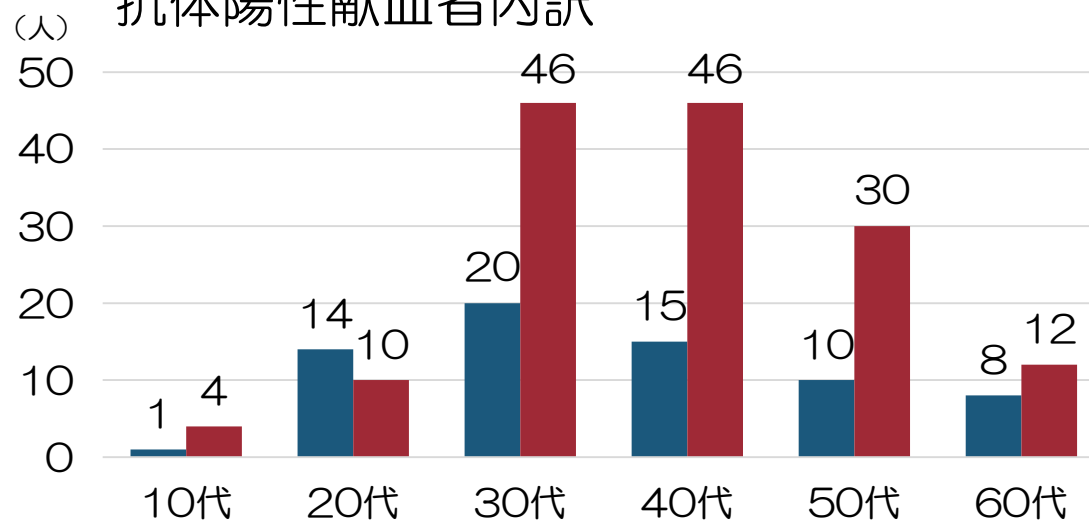


原因製剤

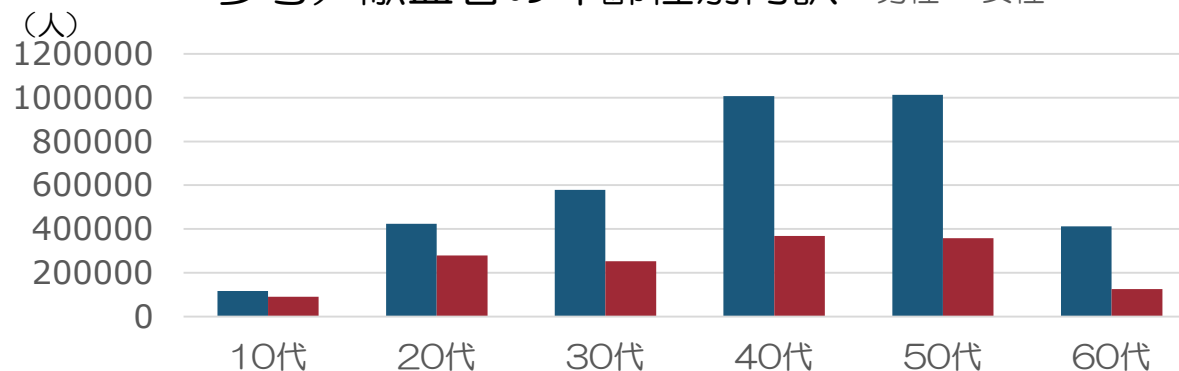
内側は献血者の性別



抗体陽性献血者内訳



参考) 献血者の年齢性別内訳



TRALI・TACO新たな評価基準（2021.4～）

これまでの評価基準

- 輸血関連急性肺障害（TRALI）の診断基準¹⁾
- a ALI（急性の肺障害）
 - ▷ 急激に発症
 - ▷ 低酸素血症
 - ▷ 胸部X線上両側肺野の浸潤影
 - ▷ 左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない
 - b 輸血以前にALIがない
 - c 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
 - d 時間的に関係のあるALIの他の危険因子がない

- 輸血関連循環過負荷(TACO)の評価基準
- a 急性呼吸不全
 - b 胸部X線上肺うっ血像を認める
 - c 輸血・輸液過負荷を認める
 - d 輸血中・後6時間以内に発症
- 【除外項目】
- 透析中の患者
 - 人工心肺使用中・後の患者
 - 補助体外循環装置使用患者
 - 現在治療している心不全
又は慢性呼吸不全がある患者

これらの基準に当てはまるものをTRALIまたはTACOに分類

- 新たな評価基準²⁾³⁾
- a ALI（急性の肺障害）
 - ▷ 急激に発症
 - ▷ 低酸素血症
 - ▷ **画像**上明らかな両側肺野の浸潤影
 - ▷ 左房圧上昇の証拠がない
 - or 認めるが低酸素血症の原因ではない
 - ▶ 基礎疾患では説明できない心血管系の変化
 - ▶ 体液過剰
 - ▶ BNP(NT-proBNP)の基準範囲を超えかつ輸血前の1.5倍以上
 - b 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
 - c 時間的に関係のあるARDSの他の危険因子なし
 - d **輸血前12時間以内の呼吸状態**の安定

当てはまる項目のマトリクスでTRALI・TACOなどに分類

1) Kleinman S, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion, 44: 1774-1789, 2004.
 2) Vlaar APJ, et al: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 59: 2465-2476, 2019.
 3) ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with IHN and AABB. Transfusion-associated circulatory overload(TACO) Definition(2018).

新たな評価基準

新評価の指標

2021年4月情報入手分から

	急激に発症	低酸素血症	両側の浸潤影	左房圧上昇なし	心血管系	体液過剰	BNP上昇	6時間以内の発症	ARDSの危険因子	輸血前呼吸状態
					(○)	(○)	(○)			
TRALI Type I	○	○	○	○	×	×	×	○	なし	良好
TRALI Type II	○	○	○	○	×	×	×	○	あり	良好
TRALI/TACO	○	○	○	×	(○)	(○)	(○)	○	なしあり	良好
TACO	○	—	—	×	(○)	(○)	(○)	○	—	—
ARDS	—	○	○	○	×	×	×	—	あり	悪化
TAD	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—

- ARDSの危険因子
- 肺炎
 - 胃内容物の誤嚥
 - 吸気障害
 - 肺挫傷
 - 肺血管炎
 - 溺水
 - 肺以外の敗血症
 - 外傷
 - 臍炎
 - 重症熱傷
 - 非心原性ショック
 - 薬剤過剰投与

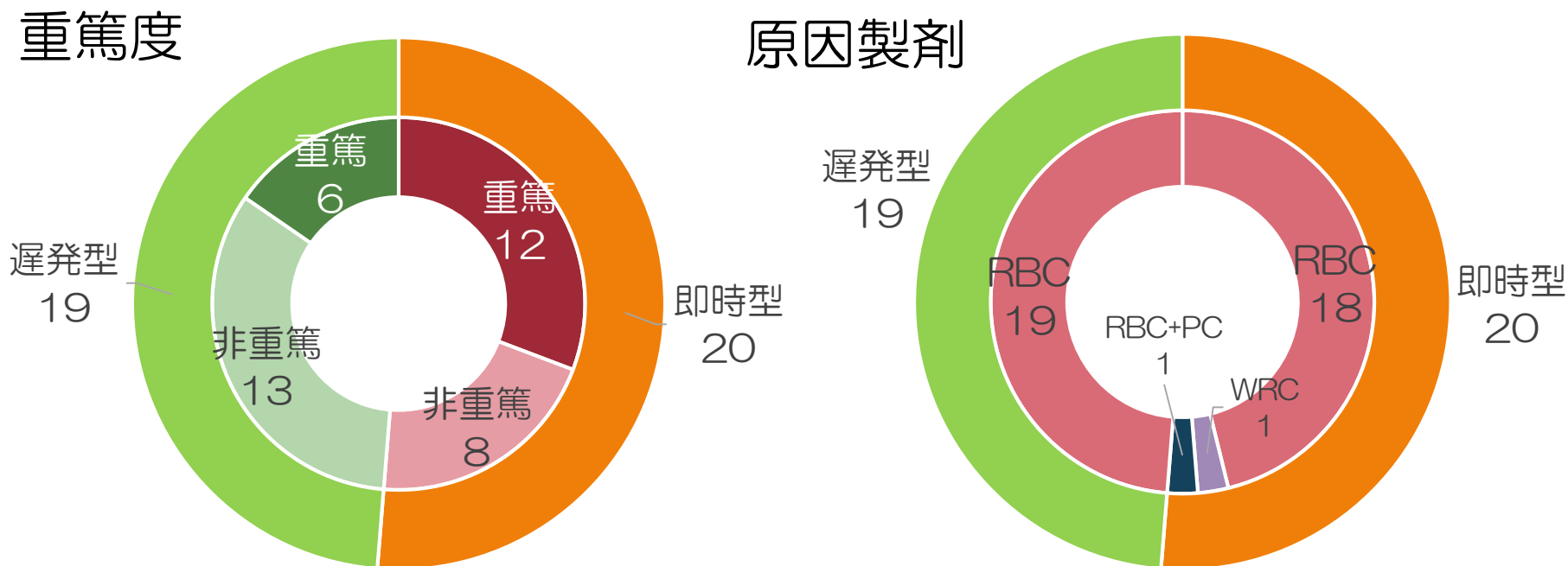
○：該当 (○)：一つ以上該当 ×：該当せず
 (—：輸血との関連を評価するための項目)

上記指標を参考に、症例の経過と胸部画像から総合的に評価

輸血副作用

溶血性副作用

溶血性副作用報告件数 (2020)



患者不規則抗体陽性 (11例) と検出された抗体

	重篤		非重篤	
即時型	5	C,e,自己抗体：1 自己抗体：4		
遅発型	3	Jk ^a ：2 Jk ^b ：1※	3※	E,Jk ^b C Jk ^a

※ 医療機関からの報告