

## 血小板製剤の輸血による細菌感染が疑われた事例について

### 1. 経緯

令和4年11月7日に医療機関から血小板製剤による細菌感染が疑われる症例が2症例報告され、いずれも患者血液培養の結果 *Morganella morganii* (以下、「*M. morganii*」と略す) が検出されたと報告があった。当該製剤は同一供血者からの同一採血により製造された分割製剤であった。その後、当該製剤の培養検査で *M. morganii* が検出されたこと、1症例は死亡されたことが判明している。重大な事例であることから、血液事業部会で報告することとした。

### 2. 事例

#### (1) 事例1 (日赤番号 3-22-00038)

##### 【患者】

70代、男性、悪性腫瘍。併存疾患のため手術前に血小板輸血が必要な状況であった。

##### 【経過】

(血小板製剤 輸血当日)

- 血小板製剤投与前：体温 37.2℃。

血小板製剤投与開始後50分：頭痛、吐き気、咳嗽あり。アレルギー症状が疑われ、輸血中止 (1パック10単位製剤200mLのうち40mL程度を輸血)。予定していた手術中止。

- 血小板製剤投与開始後2時間：体温 39.8℃。

(血小板製剤 投与翌日)

- ICUへ転棟。血液培養検体採取。

(血小板製剤 投与2日後)

- 血液培養検体より *M. morganii* を同定。メロペネム水和物を投与開始。

医療機関において、当該製剤の残余内容の培養検体からも *M. morganii* を同定。両者の抗菌薬感受性結果より、同一の菌株であると考えられた。

#### (2) 事例2 (日赤番号 3-22-00039)

##### 【患者】

70代、男性。狭心症に対し緊急手術目的に前医より転院。2種類の抗血小板薬を内服中であり中止できない状況で、冠動脈バイパス術を実施。

## 【経過】

(手術及び輸血当日)

- ・ 手術部位感染予防のためセファゾリンナトリウム 2g 投与。
- ・ 術中、輸血前：体温 35.9℃、血圧 86/84mmHg、SpO<sub>2</sub> 97%。
- ・ 術中、血小板製剤全量投与（1 パック 10 単位製剤 200mL）。
- ・ 術中、輸血後：体温 35.8℃、血圧 61/45mmHg、脈拍 103 回/分、SpO<sub>2</sub> 98%。

(術後 1 日目)

- ・ ICU 入室直後より血圧の急激な低下あり。多臓器障害出現。血液培養検体採取とともにメロペネム水和物、バンコマイシン塩酸塩投与開始。

(術後 2 日目)

- ・ ECMO 装着。
- ・ 血液培養検体より *M. morgani* を同定。

(術後 3 日目)

- ・ 敗血症性ショックにて、患者死亡。

医療機関において、当該製剤セグメントチューブ内容の培養検体からも *M. morgani* を同定。両者の抗菌薬感受性結果より、同一の菌株であると考えられた。

## 3. 状況

### (1) 輸血された血液製剤（被疑薬）について

- ・ 血小板製剤はいずれも採血 3 日目に医療機関へ供給され、4 日目に輸血された。
- ・ 医療機関から輸血後感染症疑い事例として血液センターに報告され、医薬情報担当者が製造所に確認したところ、それぞれの事例に使用された血小板製剤は同一供血者からの同一採血により製造されていたことが判明した。
- ・ 事例 1 の血小板製剤の残余は調査用検体として日赤で確保済み。事例 2 の血小板製剤のバッグは医療機関において廃棄されていることを確認。当該製剤と同一供血者から製造された 1 本の原料血漿は日赤で確保済み。
- ・ 当該製剤の製造記録に異常なし。
- ・ 血液センター供給部門から出庫する際の外観に異常なし。

### (2) 検体検査等の状況

- ① 投与を中止した当該製剤（事例 1）の試験結果
  - ✓ 細菌分離・同定試験：陽性、*M. morgani* を同定（東京都健康安全研究センター）
  - ✓ エンドトキシン定量試験：2,000 pg/mL 以上（カットオフ値 1.0 pg/mL）（SRL）
- ② 当該製剤から検出された菌株と患者由来菌株（事例 1、事例 2）の相同性
  - ✓ PFGE（パルスフィールドゲル電気泳動）法による遺伝子型検査：検査中
- ③ 同一採血番号の原料血漿の試験結果
  - ✓ 無菌試験：検査中（東京都健康安全研究センター）
  - ✓ エンドトキシン定量試験：0.8 pg/mL 以下（カットオフ値 1.0 pg/mL）（SRL）

### (3) 供血者の状況

- ・ 供血歴 70 回以上の複数回供血者であり、当該供血以降に供血されていない。また、当該供血者が令和 4 年に供血した血液による輸血副作用は報告されていないことから、当該供血者由来の他の製剤の回収や調査は実施しない。
- ・ 当該供血 2 週間後に調査用検体採取。
- ・ 調査用検体の試験結果
  - ✓ 無菌試験：実施中
  - ✓ エンドトキシン定量試験：0.8 pg/mL 以下（カットオフ値 1.0 pg/mL）（SRL）

## 4. 担当医及び医療機関の見解

### (1) 事例 1

（担当医の見解）

「副作用の程度は重篤であり、本剤との関連性はある。」

（医療機関の見解）

当該血小板製剤と患者血液の両方より *M. morgani* が検出されていることから、*M. morgani* に汚染された血小板製剤による有害事象（敗血症）である。血小板製剤の投与前の外観確認は、輸血部および当該病棟でそれぞれに適切に行われ、異常を認めなかった。よって、投与前に血小板製剤の汚染を疑うことは不可能であった。また、投与後症状を認めた後の診療は迅速かつ適切に行われた。

### (2) 事例 2

（担当医の見解）

「副作用の程度は重篤であり、本剤との関連性および、副作用と死亡との関連性はある。輸血内の細菌が原因で敗血症性ショックとなり、それによる多臓器不全で死亡したと考えられる。」

（医療機関の見解）

*M. morgani* による敗血症以外に死因となる病態は考えられない。当該血小板製剤と患者血液の両方より *M. morgani* が検出されていることから、*M. morgani* に汚染された血小板製剤による有害事象（敗血症）である。血小板製剤の投与前の外観確認は、輸血部および手術室でそれぞれに適切に行われ、異常を認めなかった。よって、投与前に血小板製剤の汚染を疑うことは不可能であった。また、敗血症、多臓器不全への診療は迅速かつ適切に行われた。

## 5. これまでの細菌混入対策や今後について

### 【日本赤十字社でこれまで行ってきた血小板製剤への細菌混入対策】

|   |                 |   |
|---|-----------------|---|
| 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。<br>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            | 穿刺部位はアトピーや癬痕の部位を避け慎重に選択し、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する。そのため、最初の25mLは別の小バッグに取り分けて、その後輸血用血液製剤等のバッグに採血を開始する方法を2006年に導入した。この方法により細菌混入が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。日本赤十字社では採血したすべての血液から白血球の99.95%以上を除去する対策を2007年に導入した。  |
| 5 | 血小板製剤の有効期間の短期設定 | 1～4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、細菌増殖を考慮して日本の血小板製剤は有効期間が採血日を含め4日間と短く設定している。   |
| 6 | 外観確認            | 細菌が増殖した血小板製剤は凝固物などの発生で外観に変化を来すことがある。血小板製剤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。供給先医療機関においても、輸血直前の外観確認の実施をお願いしている。                           |
| 7 | 医療機関への情報提供      | 輸血中の患者状態の確認や輸血後の患者フォローの重要性、また、輸血による細菌感染リスクについて情報提供や注意喚起を行っている。  |

### 【血小板製剤への細菌混入リスク】

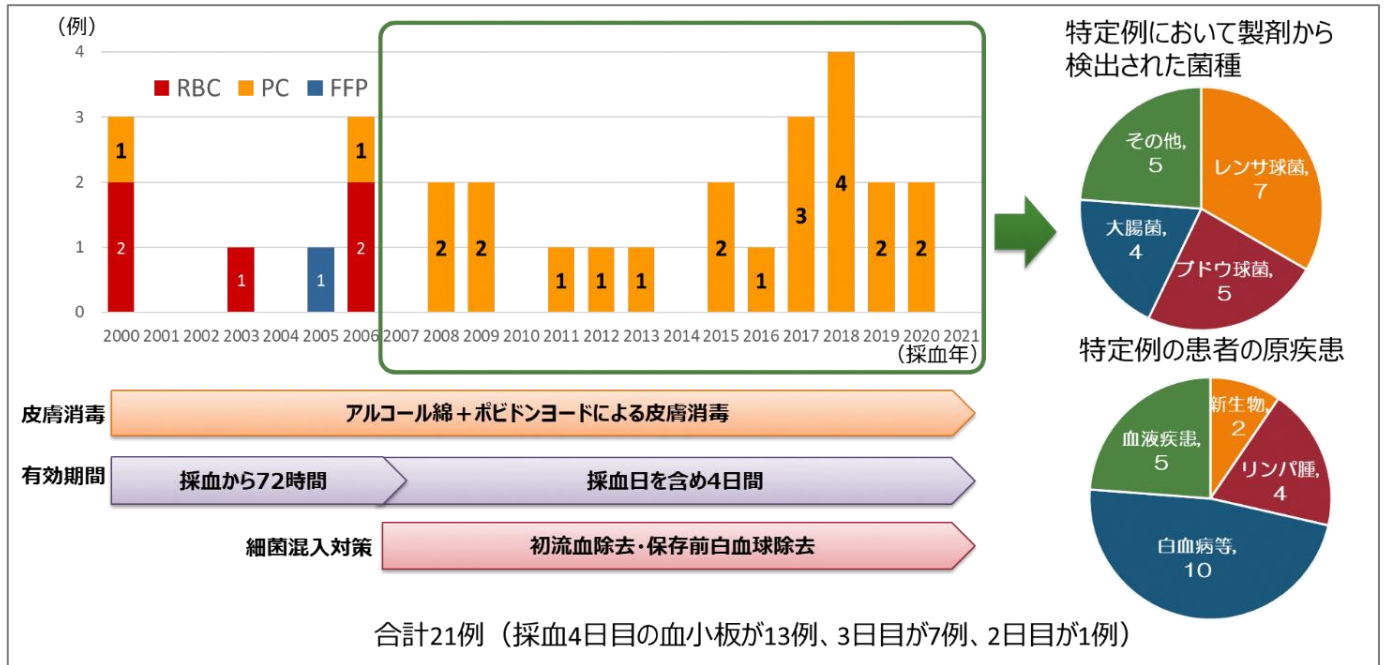
- 評価検体（2006年12月～2008年3月）  
初流血除去・保存前白血球除去導入後の血小板製剤（期限切れ）
- 評価方法  
期限切れとなった血小板製剤を20～25℃で採血6日目まで保存し、好氣的・嫌氣的条件それぞれで10mLを全自動血液培養装置（BacT/ALERT）により最長7日間培養
- 評価結果  
 培養実施数：21,783  
 陽性数：11（*P.acnes*以外：4）  

約5,400本に1本の陽性率

  
*Staphylococcus epidermidis*：1  
*Staphylococcus aureus*：1  
*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimillis*：1  
*Echerichia coli*：1  
*Propionibacterium acnes*：7

なお、初流血除去導入前の陽性率は0.17% (21,786本培養し36本陽性)であったことから、初流血除去の細菌混入低減効果はあったと考えられる<sup>1</sup>。

### 【輸血後細菌感染症（特定例）と安全対策の推移】



### 【諸外国の取組、細菌スクリーニング導入にかかる経緯と課題】

|                   | 細菌検査            | 有効期間<br>(採血日含む) | 輸血後<br>敗血症件数* | 死亡件数* |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|-------|
| フランス<br>2000-2008 | ナシ              | 6日              | 13件           | 5件    |
| 米国<br>2007-2011   | アリ              | 6日              | 9.4件          | 0.9件  |
| カナダ<br>2010-2016  | アリ              | 6日              | 8件            | 2件    |
| イングランド            | ナシ<br>1996-2010 | 6日              | 10.9件         | 2.8件  |
|                   | アリ<br>2011-2019 | 8日              | 0.4件          | 0件    |
| 日本<br>2007-2021   | ナシ              | 4日              | 1.7件          | 0.08件 |

| 対策                    |
|-----------------------|
| 2017年より病原体低減化技術を全数導入  |
| 2021年3月までにイングランド方式を導入 |
| 2017年よりイングランド方式を導入    |

採血後24時間で検体採取する米国等の方法を参考に、採血後36時間～48時間置いて、混入した細菌が増殖してから採取する改良培養法による培養検査を2011年に導入。検証結果が2017年に報告された。

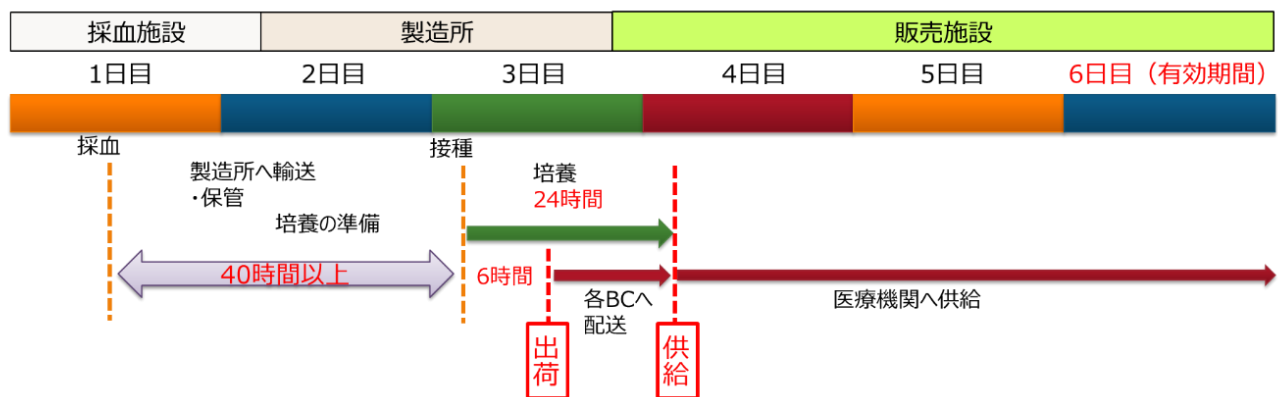
\* 血小板製剤100万本供給あたりの頻度

諸外国においては血小板製剤の有効期間は、多くは採血後6日までと日本の4日より長く設定されていた。米国やカナダでは輸血後細菌感染症を防止するため、2000年代の初めから

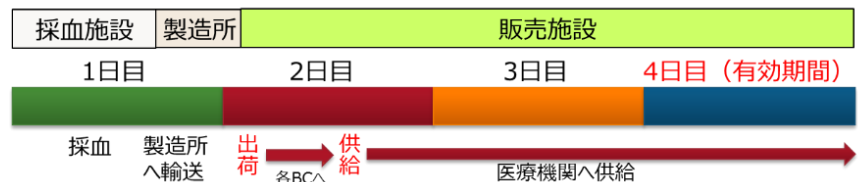
採血後 24 時間以内に血小板製剤の一部を採取して細菌培養試験を実施し、培養陰性のものを医療機関に納品していたが、このような対策を講じていても、輸血後細菌感染が血小板製剤 100 万本あたり 10 件程度発生していた。英国では細菌培養試験の導入前は米国等と同程度の輸血後細菌感染症が発生していたが、2011 年に改良培養法（血小板製剤を採血後 36 時間以上待機させた後、混入した細菌が十分に増殖してから約 20mL をサンプリングし、嫌気・好気培養を実施する。培養 6 時間で判定して細菌の増殖が認められなかった製剤を医療機関に納品する。）を導入し、2017 年にこの方法の効果が高い（2011 年から 2015 年の 5 年間で 1 例のみとなった）ことを報告した<sup>ii</sup>。英国の報告を受け、カナダ、米国、オーストラリアなどでこの改良培養法に変更が進められた。

## 細菌スクリーニング済み血小板製剤の運用（案）

### <細菌スクリーニング済み血小板製剤>



### <現行血小板製剤>



日本赤十字社においても、2017 年の細菌感染事例を受け、さらなる安全対策を検討する過程において、血小板製剤の有効期間を短く設定する日本の安全対策よりも、有効期間を延ばして改良培養法を導入した方が、血小板製剤輸血後の細菌感染リスクは低く抑えられる可能性があることがわかってきた。

日本赤十字社ではこの改良培養法を参考に、有効期間を 6 日間に延長すると同時に、採血後 40 時間以上待機後にサンプリングし嫌気・好気培養を実施、6 時間で判定し陰性のものを製造所から各血液センターへ送付し、さらに培養 24 時間後陰性であることを確認し、医療機関へ供給する方式による細菌スクリーニングの導入を目指し、様々な課題（基幹システムの改修等）の解決に向けた検討を進めてきた。

### 【今後の予定】

現在、有効期間を延長するための承認申請、スクリーニング方法や実運用にかかる検討、施設設備や実施体制の整備等を準備し、2023年8月申請、1年後の承認を踏まえて2025年1月供給開始を目標に計画しており、早期導入に向けて厚生労働省やPMDAとも相談を進めてまいります。

---

<sup>i</sup> 名雲英人, 佐竹正博. 輸血用血液製剤の細菌汚染の現状と対策. 日本輸血・細胞治療学会誌. 2014, 60(1):3-11.

<sup>ii</sup> McDonald C, Allen J, Brailsford S, Roy A, Ball J, Moule R, et al. Bacterial screening of platelet components by National Health Service Blood and Transplant, an effective risk reduction measure. *Transfusion*. 2017,57:1122–31.