

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、抗生剤セフトゾラン投与開始。

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同一性（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

「血小板濃厚液の細菌混入対策等について」（日本赤十字社血液事業本部作成）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つつ 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

皮膚の深層や毛囊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

薬生安発 1204 第 2 号
薬生血発 1204 第 1 号
平成 29 年 12 月 4 日

各

都 道 府 県 保健所設置市 特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課長
（ 公 印 省 略 ）

人血小板濃厚液の使用時の安全確保措置の周知徹底について

輸血用血液製剤については、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことから、添付文書等により必要な注意喚起を行ってきたところです。

本年 11 月 29 日に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会において、細菌が混入した人血小板濃厚液の使用後に細菌感染により重篤な症状を呈し、死亡に至った事例が報告されたことから、医療関係者に対して、人血小板濃厚液の安全確保措置の周知徹底を行うことが適当とされました。

つきましては、貴管内医療機関等に対し、添付文書に記載された下記の使用上の注意を周知徹底していただきたく、御協力をお願いいたします。

記

- (1) 人血小板濃厚液の使用により、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。
- (2) 外観上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。
- (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。
 - (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。

薬生安発 1204 第 3 号
薬生血発 1204 第 3 号
平成 29 年 12 月 4 日

日本赤十字社 血液事業本部長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課長
(公 印 省 略)

人血小板濃厚液の細菌混入防止対策の徹底及び使用時の安全確保措置の周知徹底について

輸血用血液製剤については、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことから、これまでも細菌混入防止対策の徹底及び医療機関に対する注意喚起をお願いしてきたところです。

本年 11 月 29 日に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会において、細菌が混入した人血小板濃厚液の使用後に細菌感染により重篤な症状を呈し、死亡に至った事例が報告されたことから、貴社の人血小板濃厚液への細菌混入防止対策の徹底及び医療関係者に対して人血小板濃厚液の使用時の安全確保措置の周知徹底を行うことが適当とされました。

つきましては、引き続き、人血小板濃厚液の細菌混入を防止するための対策を徹底するとともに、医療機関に対して、人濃厚血小板液の添付文書に記載された下記の使用上の注意の周知を行うようお願いいたします。

記

- (1) 人血小板濃厚液の使用により、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。
- (2) 外観上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。

- (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。
- (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。