

院内周知用にご使用ください

院内限り

# 参考資料

(必要に応じご使用ください)

2025/7/10

## 改良培養法 (LVDS)

イングランドの血液事業者が2011年に安全対策として導入した方法。

採血後24時間で検体を採取する米国等の方法を参考に、採血後36時間以上待機後、混入した細菌が十分に増殖してから検体を採取して好気・嫌気培養を行う方法

有効期間を延長したにも関わらず、効果的な細菌感染リスク低減策となつたという内容が2017年にTransfusion誌に投稿され注目された。

※米国は2019年に、カナダは2017年に、従来法から改良培養法に変更

有効期間を延長したとしても、重篤な輸血細菌感染を低減化できると考え、日本でも、この改良培養法を参考として細菌スクリーニングを導入することにした。

## 輸血情報

2503-186

### 新たな安全対策の導入について ～血小板製剤への細菌スクリーニングの導入～

これまで、日本赤十字社は血小板製剤の輸血後細菌感染に対する安全対策として、献血時の問診強化、初流血除去及び保存前白血球除去等の実施に加え、諸外国に比べ有効期間を短く設定した対策を講じてきました。しかし、イングランドで開始された改良培養法 (Large Volume Delayed Sampling : LVDS) による細菌スクリーニングは、有効期間を短く設定した本邦の対策よりも効果が高いと判断したことから、今般、LVDSを参考とした細菌スクリーニングを導入することにしました。日本赤十字社が導入する細菌スクリーニングの検査方法と、導入によって期待される効果等について、海外情報を含め紹介します。

#### 英国における改良培養法の導入効果

イングランドの血液事業者NHS Blood and Transplant (NHSBT) では、2011年に細菌スクリーニングを導入するにあたりLVDSという手法を採用しました。この方法は、採血から培養に使用する血小板検体サンプリングまでの待機時間を、従来の24時間より長い36時間以上とし、培養ボトル(好気及び嫌気)にそれぞれ許容最大量を接種して培養する手法です。サンプル量として血小板製剤容量に対してより高い比率を接種すること、さらにサンプリングまでの待機時間を長くすることにより、**血小板製剤中に細菌が混入していれば、細菌が十分に増殖し、検出されやすくなります**。細菌スクリーニング導入に伴い、血小板製剤の有効期間を採血後6日間から採血後8日間に延長しましたが、2日間の延長にもかかわらず、NHSBTは輸血後細菌感染数を著明に減少(導入前10件/5年、導入後1件/5年)させたと報告しています<sup>1)</sup>。

英国全体では、SHOT (Serious Hazards of Transfusion) に報告された血小板製剤に起因する細菌感染による死亡例は、細菌スクリーニング導入前の15年間で9例発生していましたが、導入後の12年間では1例も発生していません。また、血小板輸血による細菌感染症の特定例は、日本では初流血除去及び保存前白血球除去を導入してから2023年までの累計で、血小板供給数100万本あたり2.0件、死亡例は0.22件であるのに対し、英国では細菌スクリーニングを導入してから2023年までの累計でそれぞれ0.26件、0件と死亡例はなく、効果が高いとされています。

#### ■英国の輸血後細菌感染症の特定例 (Annual SHOT Reportを改変)



**日本赤十字社が導入する細菌スクリーニング(検査方法)**

日本赤十字社が導入する細菌スクリーニングは、イングランドで導入したLVDSを参考とした検査法で行います。採血後40時間以上待機させた血小板バッグ本体から採取した検体を、専用の好気及び嫌気培養ボトルに各8mL以上接種し、各培養ボトルを血液培養自動分析装置(バクテアラート VIRTUO®)で24時間培養します。培養中に細菌が検出され、陽性となった場合、製剤は医療機関に供給せず、細菌同定検査を行います。

**検査フローのイメージ**

**細菌スクリーニングの基礎データ**

国内の輸血後細菌感染事例で検出された4種の細菌種について、各菌株を血小板製剤5バッグに微量接種し、20～24℃で40時間振とう培養後、各バッグから8mLづつを好気性菌用および嫌気性菌用培養ボトル各9本に接種し(各n=45)、バクテアラート VIRTUO®による検出を検証しました<sup>2)</sup>。

その結果、グラム陽性菌では、標準株(標準株)および臨床分離株(臨床株)を接種したすべての血小板製剤で、培養開始後12時間以内に陽性と判定されました。一方、グラム陰性菌では、標準株を接種したすべての血小板製剤で3.5時間以内に陽性と判定されました。臨床株では、5バッグ中少なくとも4バッグが9時間以内に陽性と判定され、陰性となったバッグでは菌の増殖は認められませんでした。

以上の結果から、採血後40時間時点で製剤中の菌数が10 CFU/mL以上に達していれば、バクテアラート VIRTUO®による24時間以内の検出が期待されると考えされました。

**細菌スクリーニングにおける待機時間後の菌濃度及び陽性検出数並びに陽性判定時間**

菌種	菌株	接種菌数(CFU/バッグ)	40時間培養後のバッグ中菌数(CFU/mL)	好気性菌用培養ボトル		嫌気性菌用培養ボトル		
				陽性数/試験数(バッグ数)	陽性判定時間(時間)	陽性数/試験数(バッグ数)	陽性判定時間(時間)	
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	標準株	120 - 130	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	45/45(n=5)	5.2 - 9.1	45/45(n=5)	5.2 - 11.3
		臨床株	110 - 120	10 <sup>7</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 3.0	45/45(n=5)	2.7 - 2.9
	<i>S.dysgalactiae</i>	標準株	110 - 140	10 <sup>6</sup> - 10 <sup>8</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 2.9	45/45(n=5)	2.5 - 2.9
		臨床株	110 - 190	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>6</sup>	45/45(n=5)	2.8 - 5.0	45/45(n=5)	2.8 - 4.8
グラム陰性菌	<i>E.coli</i>	標準株	51 - 88	10 <sup>5</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 2.9	45/45(n=5)	2.7 - 3.1
		臨床株	170	<10	0/9(n=1)	-	0/9(n=1)	-
		臨床株	170	<10	9/9(n=1)	8.2 - 8.9	9/9(n=1)	7.5 - 7.9
	<i>K. pneumoniae</i>	標準株	120 - 170	10 - 10 <sup>5</sup>	27/27(n=3)	2.7 - 7.7	27/27(n=3)	2.7 - 6.9

		接種菌数(CFU/バッグ)	40時間保管後のバッグ中菌数(CFU/mL)	好気性菌用培養ボトル		嫌気性菌用培養ボトル		
				陽性数/試験数(バッグ数)	陽性判定時間(時間)	陽性数/試験数(バッグ数)	陽性判定時間(時間)	
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	標準株	120 - 130	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	45/45(n=5)	5.2 - 9.1	45/45(n=5)	5.2 - 11.3
		臨床株	110 - 120	10 <sup>7</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 3.0	45/45(n=5)	2.7 - 2.9
	<i>S.dysgalactiae</i>	標準株	110 - 140	10 <sup>6</sup> - 10 <sup>8</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 2.9	45/45(n=5)	2.5 - 2.9
		臨床株	110 - 190	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>6</sup>	45/45(n=5)	2.8 - 5.0	45/45(n=5)	2.8 - 4.8
グラム陰性菌	<i>E.coli</i>	標準株	51 - 88	10 <sup>5</sup>	45/45(n=5)	2.7 - 2.9	45/45(n=5)	2.7 - 3.1
		臨床株	170	<10	0/9(n=1)	-	0/9(n=1)	-
		臨床株	170	<10	9/9(n=1)	8.2 - 8.9	9/9(n=1)	7.5 - 7.9
	<i>K. pneumoniae</i>	標準株	120 - 170	10 - 10 <sup>5</sup>	27/27(n=3)	2.7 - 7.7	27/27(n=3)	2.7 - 6.9

採血後40時間時点で製剤中の菌数が10 CFU/mL以上に達していれば、バクテアラート VIRTUO®による24時間以内の検出が期待されると考えられる。

松本真実, 他. 血小板製剤の細菌感染における Bact/ALERT VIRTUO®の評価. 日本輸血細胞治療学会誌 67(3):432-439, 2021

## 血小板の有効期間延長と有効性

### 諸外国の文献

- 血小板の保存期間に関する欧米の臨床研究報告では、輸血後の生体内での回収率及び生体内寿命（生存率）は、採血から7日目まで米国FDAの要求を満たすことが報告されている。
- 血液疾患患者における補正血小板増加数（CCI）は採血後4日間の血小板と比較するとやや低下するものの、各国の基準を満たしており、出血症状や次回輸血までの間に差異がなかったことが報告されている。

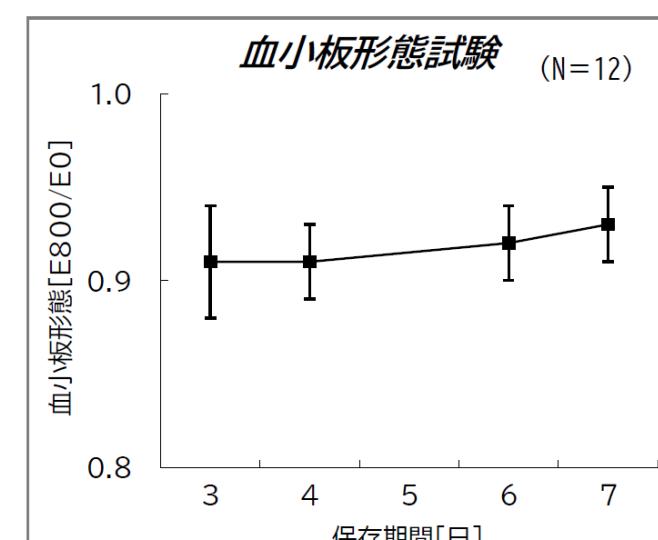
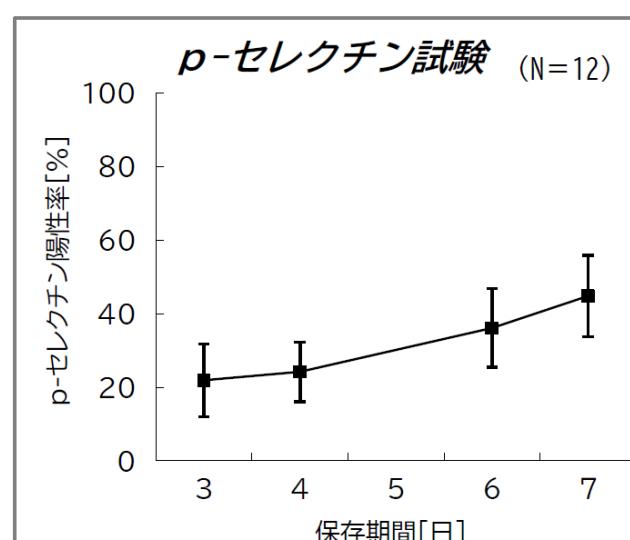
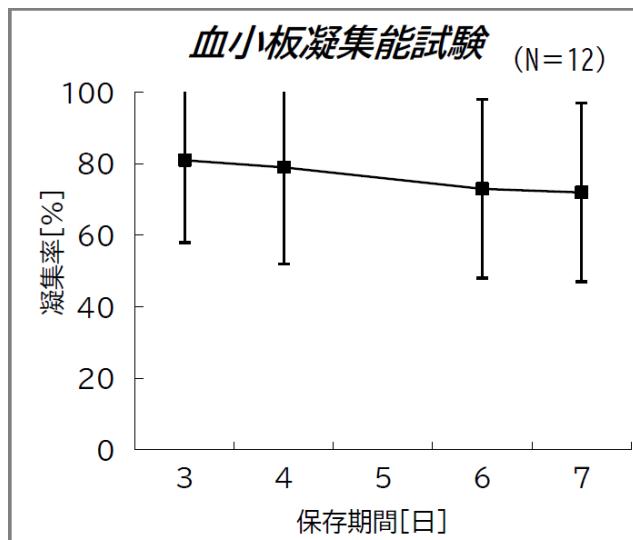
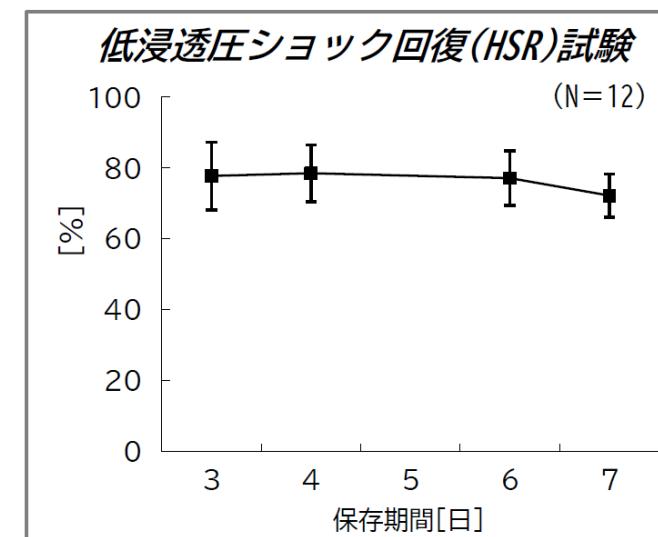
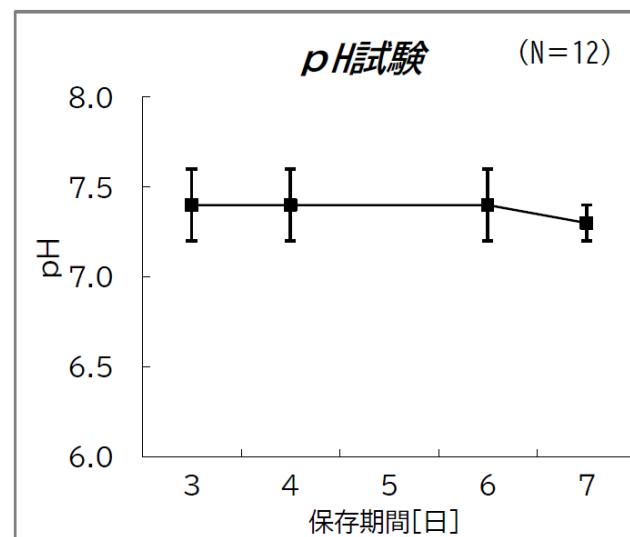
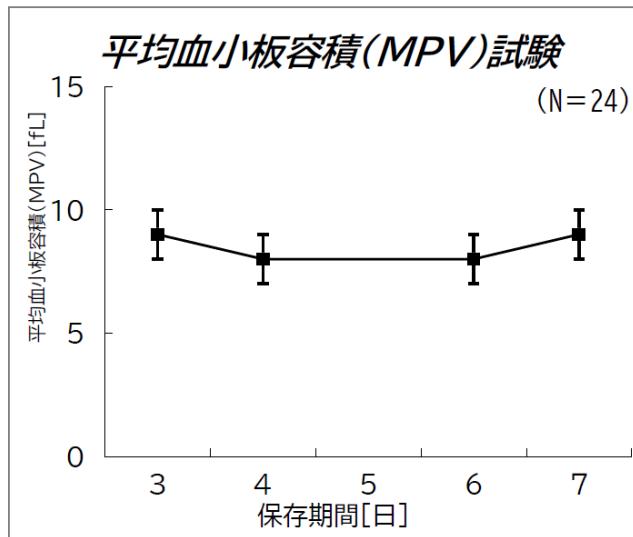
※外傷や外科手術患者等の活動性出血に対する治療的止血の効果についてのデータは得られていない。

有効期間延長に伴う血小板の有効性は、臨床的に問題とならないことが示唆される

## 血小板の有効期間の延長と輸血後副作用

諸外国の採血後6～8日の運用を考慮すると臨床上大きな問題はないと考えるが、今後の有効期間の延長に伴う副作用情報を注視して、販売開始後に調査を行う予定である。

# (参考) 安定性試験データ (Ir-PC-LRBS-10)



保存に伴った経時的な低下または増加の傾向がみられる項目があるものの、採血後7日まで安定していることから、本剤の有効期間を採血後4日間から採血後6日間へ延長しても、製品の品質が維持されていると考えられる。

血小板は、採血後に様々な要因によって活性化が起こり、採血直後、さらに製造工程や保管過程において、**血小板凝集物を形成しやすい特性**があります。



## 採血直後に見られる凝集物

- 一晩振とうすることでほとんど消失(一時的な凝集物)
  - 一部は採血翌日以降も残存する(不可逆的な凝集物)
    - 凝集物除去(4%程度)／除去できない場合は「出荷不適」
- 現在** 凝集物の無い血小板製剤を製造

## 製造後に見られる凝集物

- 多くの凝集物は非細菌性で明確な発生機序不明
  - 保存時間が長くなると凝集物の個数、大きさともに増加する傾向
- まれに細菌性の凝集物(菌種、菌濃度による)発生
  - 非細菌性の凝集物との判別ができない

**現在**

- 細菌汚染による重篤な有害事象を考慮し、凝集物が見られる血小板製剤は供給/輸血しない

## 1 新規血小板製剤の院内周知とシステム対応

- 供給開始後は、既存製剤がすべて新規製剤に切り替わります。販売名及び規格、有効期間が変更になるため、院内での周知をお願いします。
- 輸血管管理システムを使用している場合、システム会社（ベンダー）に連絡のうえ、新規製剤の販売名及び各種コードの設定についてご対応ください。

## 2 血小板製剤の有効期間延長に伴う予約発注について

- 通常の血小板製剤（洗浄血小板を除く）は、採血後5日目以降の納品が中心になります。
- これまでよりも、採血から納品までに時間を要するため、早めの予約発注にご協力ください。  
※予約締切時間等については最寄りの血液センターにご確認ください。

## 3 血小板製剤の凝集物の取り扱い変更について

- 凝集物の有無により安全性や品質に差がないことから、微細な凝集物があっても輸血に使用できることをご理解ください。
- 新規血小板製剤は細菌スクリーニング検査「陰性」です。また、輸血フィルターが詰まる可能性がある著しい凝集物がみられる血小板製剤は供給されません。