



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Haemovigilance by JRCS 2013

日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課

目次

日本赤十字社のヘモビジランスシステム	1
1. 副作用・感染症症例報告	2
1) 輸血副作用	2
① 非溶血性副作用	2
② 溶血性副作用	7
③ 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)	7
2) 感染症	8
① 2013年に報告された輸血後感染症疑い症例	8
② 2013年に報告された輸血による感染と特定された症例概要	8
3) 文献・学会情報から入手した副作用及び感染症個別症例情報	9
2. 外国措置報告・研究報告	11
3. 輸血用血液製剤の安全対策	12
1) 極低出生体重児等の輸血後サイトメガロウイルス感染疑い症例にかかる情報提供	12
2) HBV感染既往の血液に対する更なる安全対策 (HBcAb判定基準の変更)	13
3) シャーガス病疫学調査	14
4. 採血副作用	15
1) 採血副作用の発生状況	15
2) 採血副作用に対する取り組み	15
おわりに	16

日本赤十字社のヘモビジランスシステム

ヘモビジランス（Haemovigilance：血液安全監視）システムとは、輸血用血液製剤について、献血（採血）から検査・製造を経て、受血者のフォローまでの全過程におけるすべての有害事象を監視し、その原因を分析・評価することにより適切な対策を講じ、被害の発生や拡大を防ぐことである。

日本赤十字社は日本で唯一の採血事業者であり、輸血用血液製剤の製造販売業者である。また、血漿分画製剤の原薬である原料血漿も製造している*。日本では輸血用血液製剤は医療用医薬品に該当し、医薬品医療機器等法により規制されることから、日赤では同法に基づき、輸血による副作用や感染症等の情報を収集し、これらを分析・評価することによって対策を講じ、重篤な副作用等症例については医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）を通じ厚生労働大臣に報告している他、安全対策の基本データの収集、製剤の回収、添付文書（使用上の注意）改訂、医薬情報担当者（以下「MR」という）を通じた医薬関係者への情報提供等の業務を行っている。また、採血副作用についても情報を収集し、これらを分析・評価することによって対策を講じている。さらに、血液の安全性に関連する疫学調査等を実施し、それらの結果については厚生労働省や国の薬事・食品衛生審議会血液事業部会の運営委員会や安全技術調査会等で報告し、輸血用血液製剤の安全対策に資するよう努めている。以上のような活動を包括したものが日赤のヘモビジランスシステムである。

日赤では 1993 年に輸血副作用・感染症情報を一元的に収集しこれらを分析する体制を構築し、ヘモビジランス活

動を行ってきた。2002 年から順次施行された改正薬事法及び「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（GVP 省令）」等に基づき、血液事業本部（製造販売業者、安全管理統括部門）、各血液センター、中央血液研究所（いずれも安全管理実施部門）の各施設が分担協力し、輸血副作用・感染症情報を収集し、これらを分析・評価することによって対策を講じている。医療機関からの輸血副作用・感染症情報等の収集や医薬関係者への輸血用血液製剤に関する情報提供には各血液センターの MR があたっている。日赤の副作用等調査体制の最大の特徴は、すべての献血血液についてその一部を調査用の検体として 11 年間保管していることであり、1996 年 9 月から開始した検体保管は、副作用及び感染症にかかる輸血用血液製剤の調査を可能とし、その因果関係を確認する手段であるとともに、将来、新たに発生するかもしれない副作用や感染症等に対する調査においても有用である。また、採血時の副作用については、日赤が血液事業を開始した 1950 年代から予防対策を講じ、採血を担当する看護師を対象とした研修等を実施してきた。1982 年には採血副作用の報告が社内手順として規定されている。なお、献血者、採血、検査、製造及び供給に関するデータについては、コンピューターシステムにより全国的に一元管理しており、データベースは献血時の履歴参照及び遡及調査等に活用している。

*：日赤の血漿分画事業は 2012 年 10 月に一般社団法人日本血液製剤機構へ統合された。原料血漿は日赤より国内の血漿分画製剤製造業者へ提供されている。

1. 副作用・感染症症例報告

2004年～2013年の輸血副作用・感染症自発報告症例数（医療機関からの日赤に報告された数、輸血との関連性なしとされた報告も含む。）を図1に示す。

2013年は副作用自発報告1,537例（内訳：非溶血性副作用1,515例、溶血性副作用21例、輸血後GVHD疑い1例）、感染症自発報告125例が全国の医療機関から日赤

へ報告された。報告医又は日赤が重篤と判断した症例については、医薬品医療機器等法等に従い、個別症例報告を実施した（副作用703例、感染症125例）。また、文献調査により判明した副作用等症例（自発報告ではないもの）についても調査・評価を行っている。

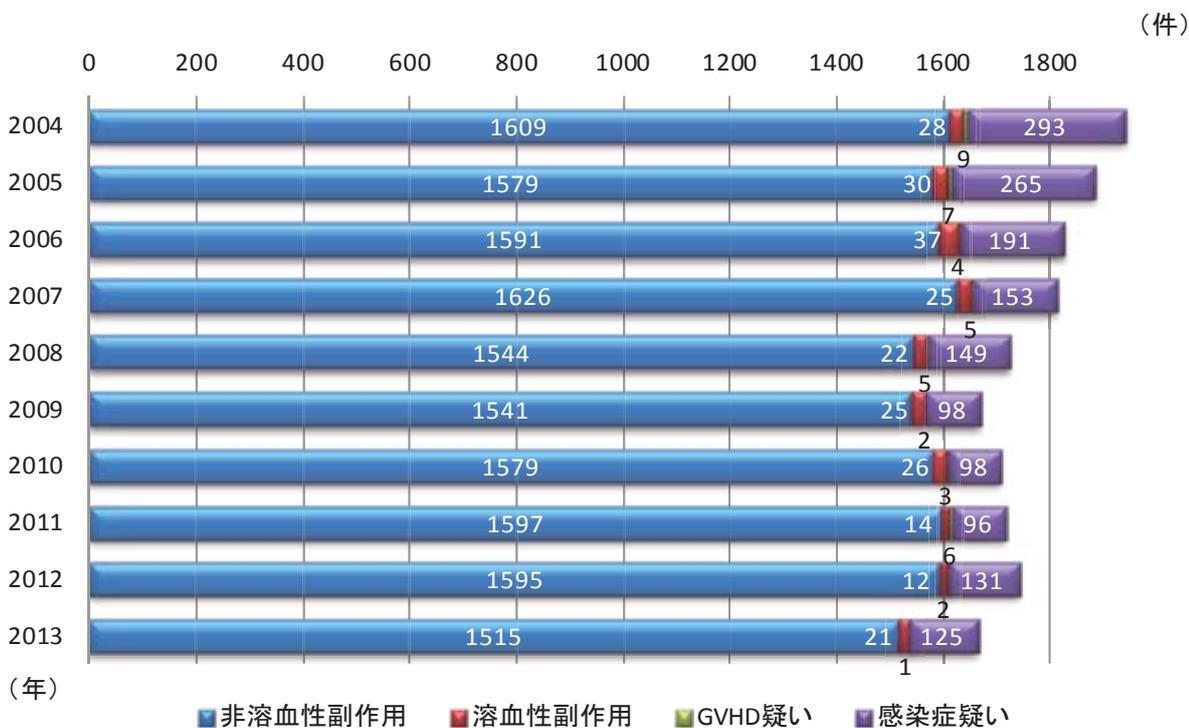


図1 輸血副作用・感染症自発報告症例数の推移

1) 輸血副作用

① 非溶血性副作用

2004年～2013年までの非溶血性副作用の自発報告症例数を表1に示す。また、2013年に報告された副作用種類別内訳を図2、重篤症例と評価されたものの内訳を図3に示す。

表1 非溶血性副作用種類別の自発報告症例数

報告年	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
日赤分類										
蕁麻疹等	563	566	529	578	535	523	612	606	572	608
発熱反応	191	241	238	197	157	176	175	140	190	174
アナフィラキシーショック	228	253	246	293	269	280	253	275	242	218
アナフィラキシー反応	233	175	173	155	152	128	117	129	156	110
血圧低下	81	60	62	47	57	62	70	78	90	92
呼吸困難	151	167	179	172	192	193	195	208	193	200
TACO*									26	29
TRALI**	40	29	66	45	32	38	24	24	10	19
その他	110	81	98	139	150	141	129	135	116	65
輸血との関連性なし***	12	7	0	0	0	0	4	2	0	0
計	1609	1579	1591	1626	1544	1541	1579	1597	1595	1515

* TACOは2012年4月報告分より自社基準による評価を開始した。

** possible-TRALI症例を含む。2005年のTRALIの報告のうち1件で、同一患者が2回TRALIを発症した（29件/30症例）。

*** 報告後に担当医が「輸血との関連性なし」と判断したため除外された件数。

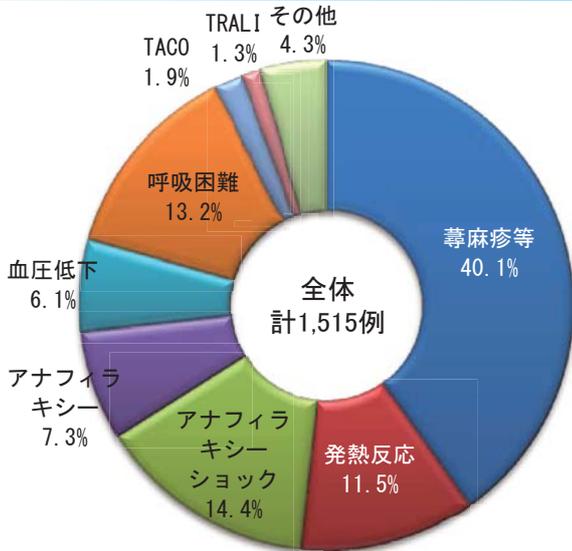


図2 2013年の非溶血性副作用自発報告内訳

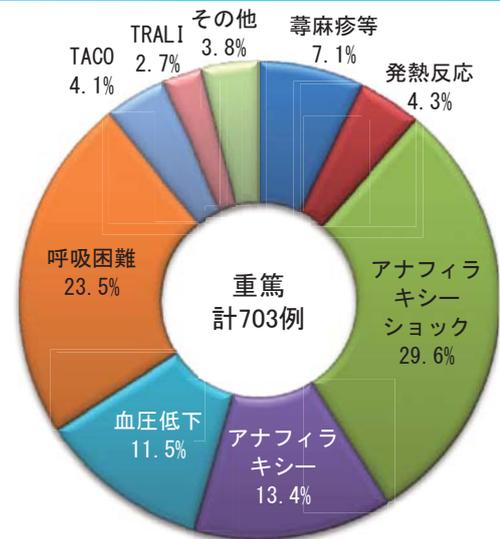


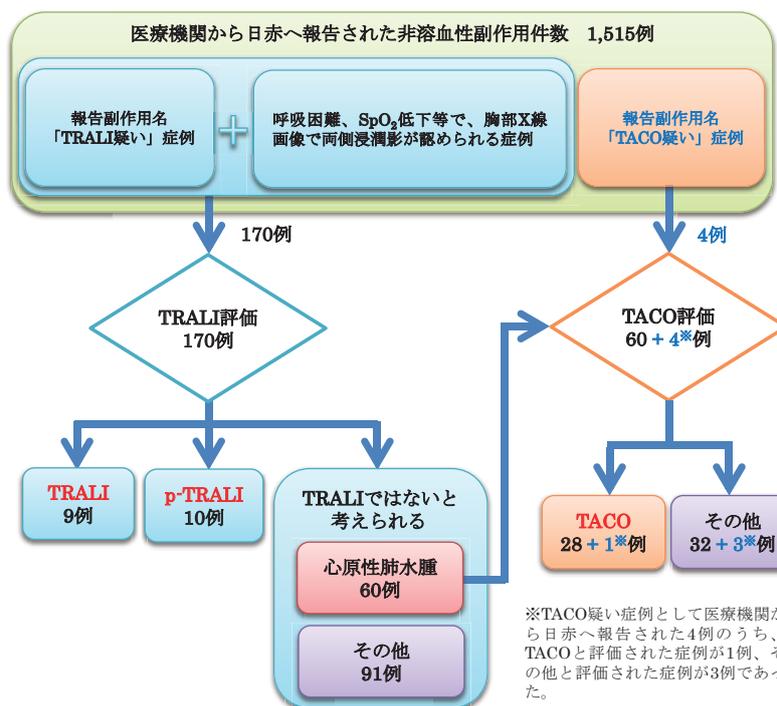
図3 2013年の非溶血性副作用自発報告のうち重篤と評価された症例*の内訳

*重篤症例：報告医が重篤副作用として報告した症例及び非重篤と報告されたが副作用の症状等から日赤で重篤と判断した症例。

TRALI (Transfusion-related acute lung injury : 輸血関連急性肺障害) 及び TACO (Transfusion associated circulatory overload : 輸血関連循環過負荷) の症例評価状況

- TRALIは2004年に行われたConsensus Conferenceで提唱された診断基準 (Transfusion. 2004;44(12):1774-89.)、TACOは後述する日赤独自の評価基準により評価を行っている。
- 2013年の1年間に医療機関から報告された非溶血性副作用1,515例のうち、TRALIの評価対象とした症例は170例であった。なお、TRALIの評価は、TRALI疑いと報告された症例のほか、呼吸困難、SpO₂低下等で、胸部

- X線画像で両側に浸潤影が認められる症例を対象とした。
- TRALI評価の結果、TRALI 9例、possible-TRALI 10例であった。
- TRALIと評価されなかった151例のうち、心原性肺水腫が疑われた症例は60例で、その他の副作用 (アレルギー性やアナフィラキシーによる呼吸困難等) と評価した症例が91例であった。
- TACOの評価は、医療機関からTACO疑いとして報告された症例4例と前述の心原性肺水腫と評価した60例の計64例についてTACOの評価を実施した。その結果、29例がTACOと評価された。
- TRALI及びTACO疑い症例の評価の流れを図4に示す。



※TACO疑い症例として医療機関から日赤へ報告された4例のうち、TACOと評価された症例が1例、その他と評価された症例が3例であった。

図4 TRALI 及び TACO の評価の流れ

TRALI

2004年～2013年の期間に図5に示すTRALI診断基準によりTRALI又はp-TRALIと評価された症例数を図6に示す。全328例のうち、被疑製剤中に抗白血球抗体が検出された症例は126例(38%)であった。抗白血球抗体陽性と判明した献血者への対策*開始以降に対象となった177名の献血者のうち、117名(該当症例数79例)について患者血液との交差試験を実施した結果、コンピュータ

クロスマッチを含め55名(該当症例数48例)が交差試験陽性であった。このことから、これらの製剤中の抗白血球抗体がTRALI発症に寄与している可能性が考えられた。

*：2004年9月から、抗白血球抗体陽性となった献血者の副作用発生に關与した当該被疑製剤と同時に製造された輸血用血液製剤及び原料血漿の使用を停止するとともに、当該献血者のそれ以降の献血血液についても暫定的に輸血用血液製剤としての使用を停止する措置を講じている。

TRALIの診断基準 (Transfusion. 2004;44(12):1774-89.)

- 下記のa～dをすべて満たす場合TRALIと診断する。
- 輸血以外のALIの危険因子*がある場合は、輸血が原因かその病態自体が原因かはっきりしないためpossible TRALI(p-TRALI)として区別する。

a. ALI(急性肺障害)

- I. 急性発症
- II. 低酸素血症
 $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ or
 $SpO_2 < 90\%$ (room air)
 またはその他の低酸素血症の臨床症状
- III. 胸部正面X線上両側肺野の浸潤影
- IV. 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輸血以外のALIの危険因子*がない

*：ALIの危険因子...直接的肺障害(誤嚥、肺炎、有害物吸入、肺挫傷、溺水)、間接的肺障害(重症敗血症、ショック、多発性外傷、熱傷、急性膵炎、心肺バイパス、薬物過剰投与)

図5 TRALIの診断基準

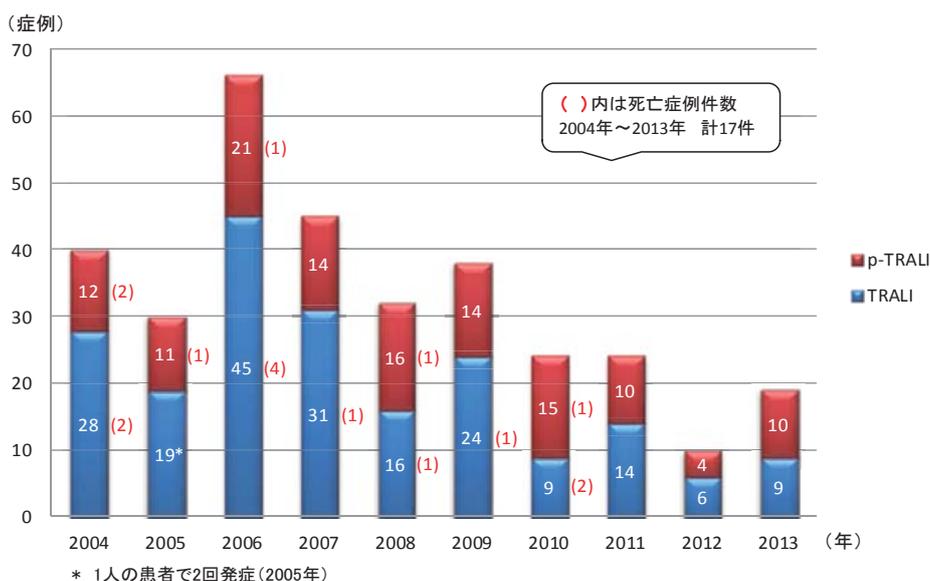


図6 TRALIと評価された症例数の推移(2004年～2013年)

TRALIは輸血用血液製剤中の抗白血球抗体（HLA抗体、HNA抗体など）が受血者の白血球又は血管内皮細胞などと反応し、肺の毛細血管内皮細胞の透過性亢進を起こすことが原因と推定されている。また、抗白血球抗体以外にも、輸血用血液製剤中の活性脂質などの生理活性物質や、患者側の素因（敗血症、肝疾患、アルコール中毒など）も関与している場合もあるとされている。患者の抗白血球抗体が輸血用血液製剤中の残存白血球と反応し、TRALIを発症するという報告もあるが、日本ではすべての輸血用血液製剤を対象に保存前白血球除去が行われているため、その可能性は低いと考えられている。

TRALIの原因のひとつである抗白血球抗体は妊娠等によ

り産生されるようになることが多いため、400mL採血由来のFFPを対象に、男性由来新鮮凍結人血漿の優先製造（Male dominant FFP：MDF）を2011年4月から開始した（供給は11年10月より開始）。2004年以降のTRALI（p-TRALI含む）症例のうち被疑薬がFFPで抗白血球抗体が陽性であったものの内訳を図7に示す。400mL採血由来FFPがほぼ全て男性由来となった2012年以降は、FFPによるTRALIの発生件数が減少した。諸外国では女性由来の成分採血FFPに対して問診及び抗白血球抗体の検査を実施しており、日赤でも今後の安全対策の一つとして検討を進めている。

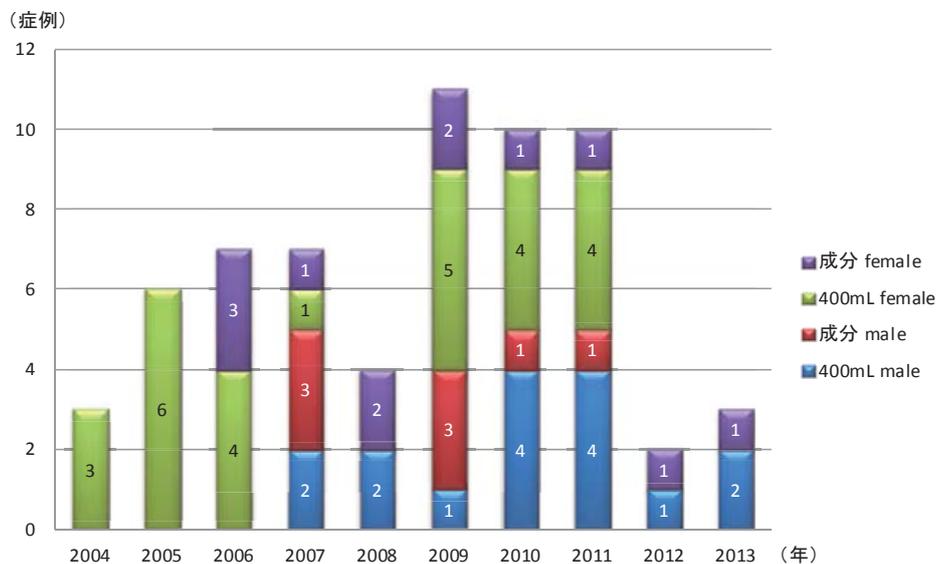


図7 抗白血球抗体陽性でTRALIの原因となった可能性のあるFFPの本数(年次推移)

TACO

TACO の診断基準は、ISBT haemovigilance working party の基準等いくつかあるが、TRALI のようにコンセンサスの得られた基準がまだない。日赤では循環過負荷の原因が輸血のみにあるのかを明確にし、適正な輸血を行ったとしても発生してしまう TACO があるのかを検討するため

に、もともと循環過負荷を起こしやすい状態である心不全や透析、人工心肺等の使用を除外した日赤独自の TACO 評価基準 (図 8) を用いて 2012 年 4 月から評価を開始した。

TACO 評価の結果、2012 年は 26 例、2013 年は 29 例であった。

ISBT haemovigilance working party TACOの診断基準	日赤:TACO評価基準
<p>a. 急性呼吸不全</p> <p>b. 頻脈</p> <p>c. 血圧上昇</p> <p>d. 胸部X線上急性肺水腫もしくは肺水腫の悪化</p> <p>e. 輸液・輸血の負荷の証拠</p> <p>のうち4つを満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・輸血終了後6時間以内の発症。 ・BNPの上昇はTACOの診断の補助となる。 	<p>1. 急性呼吸不全</p> <p>$PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ or $SpO_2 < 90\%$ (room air)</p> <p>2. 胸部X線上で肺浸潤影を認める。</p> <p>3. 輸液・輸血過負荷を認める。</p> <p>4. 輸血中・輸血後6時間以内に発症</p> <p>5. 血圧上昇</p> <p>6. 頻脈</p> <p>7. BNP、NT-proBNP値を参考とする。</p> <p>1~4は必須とする。</p> <p>除外項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・透析中の患者 ・人工心肺使用中・後の患者 ・補助体外循環装置を使用中の患者 ・現在治療をしている心不全又は慢性呼吸不全がある場合

図8 TACO の診断 / 評価基準

TRALI 及び TACO の考察と今後の課題

- TRALI 疑いとして自発報告される症例数に対し、TRALI と評価される割合は減少傾向である。なお、TRALI による死亡と考えられる症例は、2004 年以降に TRALI と評価された症例 328 例のうち、17 例発生している。
- TRALI 対策として、400mL 採血由来の FFP については MDF を実施しているが、今後の少子高齢化による輸血用血液製剤の不足を考慮して、その他の製剤 (女性由来の成分採血血漿製剤及び血小板製剤) については抗白血球抗体検査の導入等を検討している。

- 2012 年より TACO の評価を開始したところ、年間 30 例程度発生していることが判明してきた。医療関係者への注意喚起のため、輸血用血液製剤の添付文書【使用上の注意】のうち「過量輸血」の項に TACO を追記した (2014 年 4 月改訂)。
- TACO の評価結果から、日赤の評価基準の見直し、ISBT 改訂診断基準作成への協力等により国際的にコンセンサスの得られた TACO 診断基準の策定に寄与する。
- TACO の評価結果をまとめ、医療安全の観点から TACO の周知と注意喚起を目的とした情報提供媒体を作成する予定である。

② 溶血性副作用

2013年に自発報告された溶血性副作用の内訳を表2に示す。

表2 2013年に自発報告された溶血性副作用症例数

	重篤	非重篤	計
即時性	6	1	7
遅発性	8	6	14
計	14	7	21

註：即時性...輸血後24時間以内に発症
遅発性...輸血後24時間以降に発症

- 溶血性副作用の報告を受けて日赤で調査を行った結果、患者血液に不規則抗体が検出された症例は9例（即時性：4例、遅発性5例）であった。また、即時性のうち3例は患者に輸血歴があった。症例の詳細を表3に示す。
- 即時性の症例3、4は医療機関の依頼に基づき、患者が保有する不規則抗体に対応する抗原が陰性の赤血球製剤を供給したが、副作用が発生した。
- 溶血性副作用報告中9例については、非溶血性副作用も同時に報告されていた。内訳は、即時性溶血性副作用4例（すべて重篤症例）、遅発性溶血性副作用5例（うち重篤症例2例）であった。

表3 患者の不規則抗体が陽性となった症例

症例 No.	被疑薬	患者	副作用症状等	日赤の副作用調査結果			
				輸血前検体		輸血後検体	
				患者 不規則抗体	患者-被疑薬 交差試験	患者 不規則抗体	患者-被疑薬 交差試験
即時性	1	赤血球 女性 80歳代	溶血	抗E(+) DAT(-)	不適合	抗E(+) DAT(-)	不適合
	2	赤血球 女性 40歳代	溶血、血尿	抗E(弱+) DAT(-)	不適合	抗E(弱+) DAT(弱+)	不適合
	3	赤血球 女性 60歳代	溶血、血尿	抗Jr ^a (+) DAT(-)	適合	抗Jr ^a (+) DAT(-)	適合
	4	赤血球 男性 50歳代	溶血	抗E(+) 抗c(+) 抗Jk ^b (+) 抗Di ^a (+) DAT(+)	不適合	抗E(+) 抗c(+) 抗Jk ^b (+) 抗Di ^a (+) DAT(+)	不適合
遅発性	1	赤血球 男性 80歳代	溶血	抗Di ^a (+)	不適合	抗Di ^a (+) DAT(+)	不適合
	2	赤血球 男性 70歳代	溶血 LDH、T-Bil上昇	(-)	n/t	抗C(+) 抗e(+)	n/t
	3	赤血球 男性 70歳代	溶血、赤色尿	(-) DAT(-)	n/t	抗C(+) 抗e(+) 抗P1(+) DAT(-)	n/t
	4	赤血球 男性 60歳代	T-Bil上昇	抗Di ^a (+)	n/t	抗Di ^a (+) 抗Jk ^b (+) DAT(+)	n/t
	5	赤血球 女性 80歳代	AST、ALT、LDH 上昇	抗KANNO(+) DAT(弱+)	n/t	抗KANNO(+) DAT(+)	n/t

③ 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)

- 2013年はTA-GVHD疑い症例が1例報告されたが、患者血液のマイクロサテライトDNA検査によりキメリズムが認められず、TA-GVHDは否定された。
- 2000年以降、日赤が製造販売した輸血用血液製剤が原因と考えられるTA-GVHDの確定症例はない。

2) 感染症

① 2013年に報告された輸血後感染症疑い症例

2013年に報告された輸血後感染症疑い症例（自発報告、献血後情報由来症例を含む）の内訳を表4に示す。

表4 2013年に報告された輸血後感染症疑い症例の病原体別内訳

病原体	報告件数	特定件数
HBV	52	7
HCV	32	1
細菌	25	1
HIV	2	1
HEV	2	1
CMV	11	0
ヒトパルボウイルスB19	1	0
計	125	11

特定件数には、輸血された血液製剤及び輸血後の患者血液からウイルス等の病原体が検出され、ウイルスでは遺伝子解析等により塩基配列に相同性が確認された症例、細菌では遺伝子型試験（PFGE：Pulsed Field Gel Electrophoresis）、薬剤感受性試験、毒素型別試験等で菌株が一致した症例が含まれる。

② 2013年に報告された輸血による感染と特定された症例概要

輸血による感染と特定された症例の概要を以下に示す。

HBV

自発報告：輸血によるウイルス感染の疑いとして医療機関から報告された症例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前			輸血後			ALT	
					検査項目	検査結果	輸血までの期間	検査項目	検査結果	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
1	慢性腎不全 糸球体腎炎	Ir-RCC-LR (2012.6)	50代	女	HBV-DNA・HBs抗原 HBc抗体	陰性	0日	HBs抗原	陽性	34週	738	34週
2	転移性肝癌 糖尿病・腎不全	Ir-RCC-LR (2012.8)	60代	男	HBV-DNA HBc抗体	陰性	0日	HBs抗体 HBc抗体	陽性	27週	252	24週
3	骨髄異形成症候群	Ir-RCC-LR (2011.7)	90代	男	HBV-DNA	陰性	143日	HBV-DNA	陽性	74週*	◆	◆
4	赤芽球癆 顆粒リンパ球増殖症	Ir-RCC-LR (2013.5)	70代	男	HBs抗原・HBs抗体 HBc抗体	陰性	220日	HBs抗原	陽性	13週	◆	◆

*日赤で実施した検査では、輸血から8週目の検体で、HBV-DNAの陽転を確認

献血後情報：献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査により判明した症例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前			輸血後			ALT	
					検査項目	検査結果	輸血までの期間	検査項目	検査結果	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
5	多発性外傷	FFP-LR (2010.8)	70代	女	HBs抗原	陰性	0日	HBV-DNA HBs抗原 HBc抗体	陽性	93週	◆	◆
6	左大腿骨 転子部骨折	Ir-RCC-LR (2012.3)	90代	女	HBs抗原	陰性	1日	HBs抗原	陽性	47週	◆	◆
7	僧帽弁閉鎖不全症	RCC-LR (2013.5)	80代	女	HBs抗原	陰性	20日	HBV-DNA HBs抗原	陽性	16週	◆	◆

◎いずれも基準値変更に伴うHBc抗体の陽転化による遡及調査で判明

HCV

献血後情報：献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査により判明した症例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前			輸血後			ALT	
					検査項目	検査結果	輸血までの期間	検査項目	検査結果	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
1	左大腿骨頸部基部骨折	Ir-RCC-LR (2009.6)	90代	女	HCV抗体	陰性	2日	HCV抗体	陽性	212週	◆	◆

HIV

献血後情報：献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査により判明した症例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前			輸血後			ALT	
					検査項目	検査結果	輸血までの期間	検査項目	検査結果	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
1	慢性膵炎	FFP-LR (2013.2)	60代	男	HIV抗体	陰性	8日	HIV抗体	陽性	5週	◆	◆

◆ ALTの上昇がない、または比較データがない症例

HEV

献血後情報：血漿分画製剤の製造に係る原料血漿の精査に基づく遡及調査により判明した症例

症例 No.	原疾患	輸血用血液製剤 (採血年月)	年齢	性別	輸血前			輸血後			ALT	
					検査項目	検査結果	輸血までの期間	検査項目	検査結果	輸血からの期間	最高値 (IU/L)	輸血からの期間
1	不安定狭心症 2型糖尿病	Ir-RCC-LR (2012.12)	70代	男	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	陰性	0日	HEV-RNA	陽性	6週	379	13週

細菌

自発報告：輸血による細菌感染の疑いとして医療機関から報告された症例

症例 No.	原疾患	輸血用血液製剤 (採血年月)	年齢	性別	輸血後の検査結果		症状	発現時間 (投与開始後)	患者転帰
					輸血用血液製剤	患者血液			
1	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR (2013.12)	70代	男	<i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶血性レンサ球菌)	<i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶血性レンサ球菌)	前胸部圧迫 悪寒、発熱	約150分	軽快

3) 文献・学会情報から入手した副作用及び感染症個別症例情報

2013年に国内の文献・学会情報から入手した症例を表5に示す。なお、表5に示した国内症例は文献・学会のみで発表された症例であるが、発表医療機関に日赤のMRを通じ副作用の重篤度や使用製剤について調査を実施した。調査の結果、重篤副作用と判断した症例はPMDAへ個別症例報告を行った。

日本赤十字社が製造販売している輸血用血液製剤は外国での販売を行っていないため、外国の副作用・感染症症例は、外国で使用されている同種同効品を対象としており、感染症及び未知の重篤副作用についてPMDAに個別症例報告を行っている。2013年は未知の重篤副作用にかかる文献報告はなかった(表6)。

表5 2013年に文献調査により入手した日本国内の輸血副作用等症例 (個別症例報告対象外も含む)

No.	被疑薬	年齢	性別	有害事象	誌名等
1	新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血	62	男	輸血関連急性肺障害	日本透析医学会雑誌. 2013;46(4):435-441
2	新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血	52	女	湿疹	日本アフェレンス学会雑誌. 2013;32(3):218-221
3	新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血	35	女	発赤、嘔気、血圧低下	日本アフェレンス学会雑誌. 2013;32(3):218-221
4	新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血	26	女	発赤、掻痒感、血圧低下、心拍数低下	日本アフェレンス学会雑誌. 2013;32(3):218-221
5	赤血球濃厚液-LR「日赤」 濃厚血小板-LR「日赤」	2	男	輸血に伴う循環過負荷	第55回日本小児血液・がん学会学術集会抄録集. 2013;84
6	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	77	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2013;59(2):324
7	赤血球濃厚液-LR「日赤」 濃厚血小板-LR「日赤」	74	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2013;59(2):327
8	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	9	女	脳梗塞	読売新聞. 2013年7月25日
9	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	70	男	遅発性溶血性輸血反応	医薬の門. 2013;52(6):484
10	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	70	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2013;59(3):521

(概要)

- TRALIの症例(No.1)はABO血液型不適合腎移植の術中に、新鮮凍結血漿5単位を2本輸血したところ、呼吸状態が悪化した。
- 重症筋無力症(MG)患者のFFPを用いた血漿交換療法(PE)で発疹、発赤、嘔気、血圧低下等の報告(No.2, 3, 4)が3例あった。
- 輸血関連循環過負荷(TACO)の症例(No.5)は、高度貧血の急性リンパ性白血病患者に赤血球と血小板を輸血した症例である。患者は輸血前から心不全傾向があった。
- 遅発性溶血性輸血反応は抗C抗体、抗e抗体、抗JK^b抗体等による症例(No.6, 7, 9, 10)である。
- 脳梗塞の症例(No.8)はA型の患者にAB型の赤血球を輸血後3日目に発症した。

表6 2013年に文献調査により入手し、個別症例報告を行った外国症例

No.	発現国	被疑薬	年齢	性別	有害事象	誌名等
1	コロンビア	赤血球製剤	-	女	三日熱マラリア原虫感染	Biomedica. 2012;32 Suppl 1:8-12
2	米国	全血製剤 血小板製剤	31	男	ヒトT細胞リンパ親和性ウイルス感染	Transfusion. 2013;53(10):2176-2182
3	中国	血漿製剤	13	男	HIV感染	Iran J Peditr. 2012;22(3):417-420
4	中国	赤血球製剤	4	女	HIV感染	Iran J Peditr. 2012;22(3):417-420
5	米国	血小板製剤	9	男	ヒト顆粒球性エールリッヒア症	Clin Infect Dis. 2013;19(7):e105-e107 Emerg Infect Dis. 2013;19(7):1118-1120
6	フランス	赤血球製剤	58	男	細菌感染	Transplantation. 2013;96(2):e4-e6
7	フランス	赤血球製剤	55	男	E型肝炎	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(31):622-624
8	米国	血小板製剤	-	男	ウエストナイルウイルス感染	Malaria J. 2013;12(1):308
9	マレーシア	赤血球製剤	12	男	三日熱マラリア原虫感染	Scand J Infect Dis. 2013;45(10):796-799
10	スウェーデン	赤血球製剤	9	男	C型肝炎	MMWR Surveill Summ. 2013;62(5):1-17
11	米国	赤血球製剤	76	男	四日熱マラリア	BMJ Case Rep. 2013
12	フランス	血小板製剤	5	女	敗血症性ショック	Malaria J. 2013;12:439
13	オランダ	赤血球製剤	59	女	四日熱マラリア	

(概要)

- 三日熱マラリア (No.1, 9) 及び四日熱マラリア (No.11, 13) の症例は、いずれも感染源となった赤血球製剤の供血者に流行地滞在歴又は居住歴があった。
- HIV の症例 (No.3, 4) は、感染源となった製剤の供血者がハイリスクである男性同性愛者 (Men who have Sex with Men:MSM) であったが、問診時に申告していなかった。
- HTLV-1 の症例 (No.2) は、戦地で負傷した兵士に輸血した新鮮血 13 本中 1 本から HTLV-1 が検出された。
- 細菌感染の症例は、*Parasitus* が混入した赤血球製剤 (No.6) 並びに *E.coli* が混入した血小板製剤 (No.12) によるものが報告された。
- E 型肝炎の症例 (No.7) は、感染源となった赤血球製剤の供血者に家畜との接触や、豚生肉の食習慣があった。
- C 型肝炎の症例 (No.10) は、血漿分画製剤の原料血漿の受入試験で HCV RNA が検出され、この原料血漿と同時製造製剤の赤血球製剤を輸血された患者が感染した。
- ヒト顆粒球性エールリッヒアの症例 (No.5) は、感染源となった血小板製剤の供血者にダニの咬傷歴があった。

2. 外国措置報告・研究報告

外国措置報告は、日赤が製造販売する医薬品に関連する「外国医薬品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施」（医療機器等法施行規則第 228 条の 20 より）に関する情報を入手した場合に報告を行っている。研究報告は、日赤が製造販売する医薬品に関連する「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと又は当該医薬品が承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研

究報告」（医療機器等法施行規則第 228 条の 20 より）を入手した場合に報告を行っている。

日赤が製造した輸血用血液製剤は日本国外で販売（供給）していないが、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 及び同法施行規則第 228 条の 20 の規定に基づき、日赤が製造販売した医薬品でなくても、外国で使用されているものであって、日赤が製造販売する医薬品と有効成分が同一で、投与経路、用法・用量、効能・効果等が異なる医薬品に対する措置や研究報告を報告対象としている。

2013 年は上記に該当する研究報告はなかった。外国措置報告対象としたものを表 7 に示す。

表 7 2013 年に入手した外国措置報告

	公表国	タイトル	原題
1	米国 (FDA)	梅毒スクリーニングにかかる供血者並びに血液および血液成分製剤のスクリーニング、確認検査及び管理についてのガイダンス(草案)	Guidance for Industry Recommendations for Screening, Testing, and Management of Blood Donors and Blood and Blood Components Based on Screening Tests for Syphilis (DRAFT GUIDANCE). March 2013.
2	カナダ (保健省)	カナダ保健省は特定の供血者(MSM)に対する供血延期期間の変更申請を承認した。	Health Canada Approves Proposals To Change Deferral Period For Certain Blood Donors- Regulatory decision will not compromise the safety of Canada's blood system.
3	米国 (AABB)	協会公報:A型肝炎ウイルスの共通感染源による流行が判明または疑われた場合の供血延期措置及び血液製剤の回収についての基準(更新版)	Association Bulletin #13-03-Updated Criteria for Donor Deferral and Blood Component Retrieval in Known or Suspected Common Source Outbreaks of Hepatitis A Virus Infection.
4	米国 (AABB)	血液銀行/輸血サービス(BBTS)標準書第29版におけるTRALIリスク低減要件 協会公報:同種輸血用の血漿及び全血液のTRALIリスク軽減	1)TRALI Risk Reduction Requirements in the 29th Edition of BBTS Standards. 2)Association Bulletin #14-02 TRALI Risk Mitigation for Plasma and Whole Blood for Allogeneic Transfusion.

(概要)

- 梅毒スクリーニングにかかる供血者及び血液並びに血液成分製剤のスクリーニング、確認検査及び管理についてのガイダンス草案が発出された。これは 2003 年 6 月に発出されたガイダンス草案の改訂版であり、梅毒検査法の違い（トレポネーマ法とカルジオリピン抗体を検出する非トレポネーマ法）、梅毒検査結果による供血者管理や製剤の廃棄について記述されている。本ガイダンスは最終版になったときには 1991 年 12 月に発出された覚書「梅毒検査結果に基づく供血延期措置及び製剤廃棄の FDA 勧告」に代わるものである。
- 無期限の供血延期期間が定められていた男性同性愛者 (MSM) に対し、過去 5 年以内に男性同士の性的接触がなければ供血可能とする申請を血液事業者より受け、当局が承認したという措置報告である。
- 共通感染源による A 型肝炎が発生又は発生が疑われた場合の供血延期措置及び血液製剤の回収等についての基準の更新版が公表された。HAV に暴露した可能性がある供血希望者は、HAV ワクチン接種歴に関係なく 120 日間の供血延期措置が講じられること等が追加された。
- 2014 年 4 月 1 日に発効となる次版の血液銀行及び輸血サービス標準書に、新規の TRALI リスク低減要件として、TRALI 症例に関連した供血者についてはそれ以降の供血適格性評価を行うこと、多血漿製剤は男性、妊娠歴のない女性、直近の妊娠後に HLA 抗体検査を実施し陰性となった女性の供血血液から調製することを追加すると発表した。AABB 認可の血液事業者を対象とした AABB 協会公報により、血漿輸血の TRALI リスク及びリスク低減策にかかる最新の科学的知見の概要、新しい基準適合する方法の勧告、適応にかかる手順上及び業務計画上の考慮すべき点を示した。

3. 輸血用血液製剤の安全対策

医療機関から報告された輸血副作用・感染症症例や供血者より得られる献血後情報の評価・検討結果に基づき安全対策を講じている。2013年に実施した安全対策を以下に示す。

1) 極低出生体重児等の輸血後サイトメガロウイルス感染疑い症例にかかる情報提供

医療機関から、輸血用血液製剤によるサイトメガロウイルス (CMV) 感染疑い症例が2004年から2013年3月までの間に19例報告されており、輸血用血液製剤による感染が確定した例はないが、その全ての症例が1歳未満の乳児への輸血例であった。

- しかしながら、これらの症例は殆どが低出生体重児であり、ハイリスク患者であるにもかかわらず、いずれの症例もCMV抗体陰性血液を使用していなかった。
- このことから、日赤は周産期医療関係者に対し、必要に応じてCMV抗体陰性血液を使用できることの周知を目的とし、情報媒体を作成し、情報提供を行った。
- 併せて、血漿製剤を除くすべての輸血用血液製剤について添付文書を自主改訂し、CMV感染リスクを記載することとした(2014年4月改訂)。
- 2010年以降に報告された症例を表8に示す。

表8 2010年から2013年に報告された輸血後CMV感染症症例

年	患者	患者の状態、輸血理由等	使用血液	CMV マーカー	
				輸血前	輸血後※
2010	5ヶ月男性	心室・心房中隔欠損症、心室・心房中隔欠損修復	RCC-LR FFP-LR	IgM (-) IgG (-)	N.T.
	1ヶ月女性	早産児、超低出生体重児、開存動脈管結紮術、未熟児貧血	Ir-RCC-LR FFP-LR	N.T.	DNA(+)
2011	2ヶ月女性	早産児、超低出生体重児、開存動脈管結紮術	RCC-LR Ir-PC-LR FFP-LR	N.T.	IgM (+)
2012	3ヶ月男性	早産児、超低出生体重児、未熟児貧血	Ir-RCC-LR	N.T.	N.T.
	2ヶ月男性	早産児、超低出生体重児、未熟児貧血、脳内出血、DIC	Ir-RCC-LR FFP-LR	N.T.	DNA (+) IgM (+) IgG (+)
	1ヶ月男性	早産児、超低出生体重児、開存動脈管結紮術、未熟児貧血	RCC-LR	N.T.	N.T.
2013	0歳女性	双胎出生児、重症肺動脈狭窄、肺動脈弁修復術	Ir-RCC-LR RCC-LR Ir-PC-LR	N.T.	DNA(+) IgM (+) IgG (+)
	2ヶ月男性	早産児、極低出生体重児、未熟児貧血	RCC-LR	N.T.	DNA(+) IgM (-) IgG (+)
	1ヶ月女性	早産児、極低出生体重児、未熟児貧血	Ir-RCC-LR	N.T.	DNA(+) IgM (+) IgG (+)

※：医療機関で輸血後CMV陽性となり、日赤で実施した確認検査結果
 ・N.T. (Not Tested)：検査未実施 (検体なし)
 ・極低出生体重児：出生体重1,500kg未満、超低出生体重児：出生体重1,000kg未満

上記9例で使用されたいずれの輸血用血液製剤の保管検体からもCMV-DNAは検出されておらず、CMV-IgM抗体はすべて陰性(うち1例はCMV-IgG抗体も陰性)で

あり、輸血用血液製剤による感染の可能性が高いと評価された症例はない。

2) HBV 感染既往の血液に対する更なる安全対策 (HBcAb 判定基準の変更)

1999年10月に500検体プールによるNAT検査が導入され、その後2000年2月に500→50検体プール、2004年8月に50→20検体プールに変更、さらに2008年8月に試薬・機器をより感度の高い方法に変更を行ってきた。これにより図9に示す輸血によるHBV感染特定例の原因血液のうち、ウインドウ期の個別NAT陽性血液による感染事例の低減効果がみられたが、感染既往で個別NAT陰性の血液による感染事例数には変化がみられなかった。

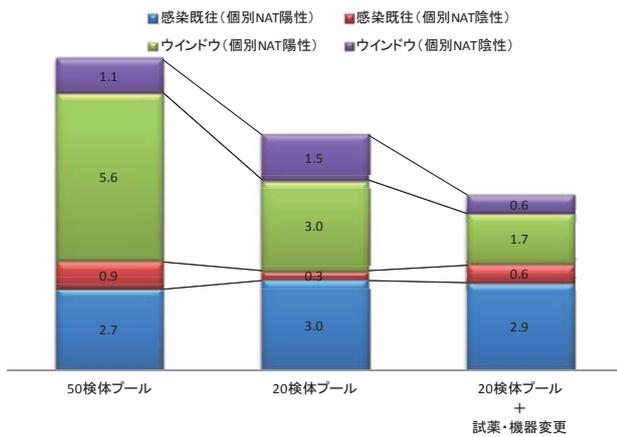


図9 輸血によるHBV感染の原因血液の変遷 (1年あたりの輸血によるHBV感染特定例)

このことから更なる安全性向上のため、HBc抗体検査(CLEIA法)で陽性反応を示したHBV感染既往の血液については「検査不適」とする対策を講じることとした。

HBs抗体及びHBc抗体の適否判定ロジックの変更

HBs抗体価	200mIU/mL以上*	【変更前】 HBc抗体(C.O.I.)		→	【変更後】 HBc抗体(C.O.I.)	
		12.0未満	12.0以上		1.0未満	1.0以上
適	適	適	適		適	適
不適	不適	適	不適		適	不適

*HBs抗体価が200mIU/mL以上の輸血用血液製剤による輸血後HBV感染事例は世界的にも確認されていない。

2012年8月6日検査実施分よりHBc判定基準を変更し、図9に示した感染既往の部分が無くなっていくことにより、受血者の輸血による感染事例の減少が見込まれる。

2010～2013年度における供血者から始まる遡及調査実施状況を表9に示す。2012年8月からHBc抗体判定基準を厳格化し、「検査不適」となる献血者数が増加したことにより、2012年度及び2013年度の遡及調査の対象となった献血件数(個別NAT実施件数)が増加しているが、当該献血者には次回以降の献血を辞退するようお願いをしておき、今後は減少していくものと予想される。

表9 供血者から始まる遡及調査実施状況

	2010年度			2011年度			2012年度			2013年度		
	平成22年4月1日 ～ 平成23年3月31日			平成23年4月1日 ～ 平成24年3月31日			平成24年4月1日 ～ 平成25年3月31日			平成25年4月1日 ～ 平成26年3月31日		
	HBV	HCV	HIV									
(1) 遡及調査実施内容												
① 調査の対象とした献血件数												
1) 総数	1,852			2,491			10,997			9,016		
2) 個別件数	1,730	74	48	2,407	59	25	10,892	60	45	8,932	58	26
② 上記①のうち、調査の対象とした輸血用血液製剤の本数												
1) 総数	2,072			2,749			11,428			9,854		
2) 個別本数	1,934	82	56	2,659	67	23	11,313	61	54	9,752	69	33
③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数												
1) 総数	2,072			2,749			11,428			9,854		
2) 個別本数	1,934	82	56	2,659	67	23	11,313	61	54	9,752	69	33
(2) 個別NAT関連情報												
① 遡及調査実施対象[(1)①]のうち、個別NATの結果が陽性となった献血件数												
1) 総数	100			116			149			96		
2) 個別件数	100	0	0	116	0	0	149	0	0	94	1	1
② 上記①のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数												
1) 使用された本数	98	0	0	119	0	0	146	0	0	93	1	2
2) 医療機関調査中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3) 院内で廃棄	5	0	0	3	0	0	6	0	0	4	0	0
4) 不明	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	106	0	0	122	0	0	152	0	0	97	1	2
③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数												
1) 陽転事例	5	0	0	6*	0	0	5	0	0	2	1	1
2) 非陽転事例	28	0	0	46	0	0	59	0	0	34	0	1
3) 死亡	44	0	0	56	0	0	56	0	0	45	0	0
4) 退院・未検査	15	0	0	7	0	0	23	0	0	11	0	0
5) 陽性だが輸血前不明	6	0	0	4	0	0	3	0	0	1	0	0
計	98	0	0	119	0	0	146	0	0	93	1	2
④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数												
報告件数	5	0	0	4	0	0	5	0	0	2	1	1

*6例中2例はHBs抗体のみの陽転であり、輸血血液からの移行抗体等と医療機関において判定された事例である。

3) シャーガス病疫学調査

日本赤十字社では、2012年7月6日に開催された平成24年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会安全技術調査会の決定を受け、2012年10月15日より献血受付時に下記①～③に該当する申告をした献血者の血液を分画製剤の原料血漿のみに使用する製造制限を実施している。

- ① 中南米諸国で生まれた、又は育った。
- ② 母親が中南米諸国で生まれた、又は育った。
- ③ 上記①に該当しない人で、中南米諸国に通算4週間以上滞在した。

2013年1月8日より別途同意を得た該当献血者に対して *Trypanosoma cruzi* 抗体検査 (ELISA法) を、中南米出身者の多い東海4県 (愛知県、静岡県、三重県、岐阜県) で先行実施し、2013年4月23日より全国で開始した。

2013年12月10日現在、疫学調査対象者数4,356人中、*T. cruzi* 抗体陽性者は2名であった。1名は初回献血者であったが、もう1名は過去に9回の献血歴があり、これらの献血時の保管検体はすべて *T. cruzi* 抗体陽性であった。この献血者から赤血球製剤計9本、血漿製剤計2本、原料血漿計7本が製造された。原料血漿は分画製剤の製造業者へ供給、赤血球製剤及び血漿製剤はすべて医療機関へ供給され患者に輸血されていたが、感染が認められた事例はなかった。遡及調査結果を表10に示す。

表10 シャーガス病遡及調査結果

献血歴	採血種類	製剤	患者性別	患者年代	患者の検査結果等
1	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	男	60	未検査 (原疾患等により死亡のため)
		新鮮凍結血漿-LR	男	60	抗体陰性(ELISA)
2	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	男	60	抗体陰性(ELISA)
3	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	男	60	抗体陰性(ELISA)
		新鮮凍結血漿-LR	男	50	抗体陰性(ELISA)
4	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	女	80	未検査 (同意得られず)
5	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	女	70	未検査 (原疾患等により死亡のため)
6	400mL 全血採血	赤血球製剤-LR	女	80	未検査 (原疾患等により死亡のため)
7	400mL 全血採血	赤血球製剤	男	80	未検査 (原疾患等により死亡のため)
8	400mL 全血採血	赤血球製剤	女	30	抗体陰性(ELISA)
9	400mL 全血採血	赤血球製剤	男	60	未検査 (原疾患等により死亡のため)

LR: 白血球除去

4. 採血副作用

1) 採血副作用の発生状況

採血副作用発生件数の7割以上が血管迷走神経反応(VVR: vasovagal reaction)であり、総献血数あたりの発生率も最も高い。VVRは軽症では気分不良、顔面蒼白、冷汗等の症状がみられ、重症では前述の軽症の症状に加え、意識喪失(これに伴う転倒も含む)、けいれん等の症状がみられる。

2013年度の献血者の採血副作用発生状況を表11に、症状別内訳を図10に示す。

表11 2013年度の献血者採血副作用発生数

採血副作用種別	発生数(人)	発生率(%)		
VVR軽症*	34,329	0.67%		
VVR重症*	4,572	0.09%		
皮下出血	9,569	0.19%		
神経損傷	261	0.01%		
クエン酸中毒	322	0.01%		
神経障害	344	0.01%		
穿刺部痛	2,251	0.04%		
その他	1,747	0.03%		
計	53,395	1.04%	総献血数	5,156,325

* (参考: VVRの判定と程度分類、社内基準)

分類	症状	血圧(max, mmHg)		脈拍数(1分)		呼吸数(1分)
		採血前→測定最低値	採血前→測定最低値	採血前→測定最低値	採血前→測定最低値	
軽症	気分不良、顔面蒼白、あくび、冷汗、悪心、嘔吐、四肢皮膚の冷汗	120以上→80以上	119以下→70以上	60以上→40以上	59以下→30以上	10以上
重症	軽症の症状に加え、意識喪失、けいれん、尿失禁、脱糞	120以上→79以下	119以下→69以下	60以上→39以下	59以下→29以下	9以下

注) 転倒(意識喪失を伴う)も重症に分類する。

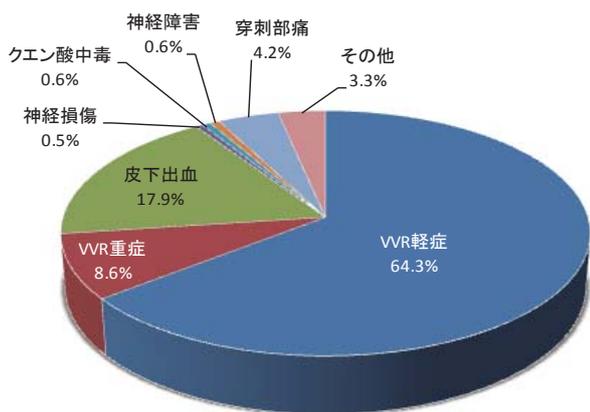


図10 2013年度に発生した採血副作用症例内訳

2) 採血副作用に対する取り組み

VVRによる転倒防止啓発対策

2013年9月30日より献血者に対し事前に献血後の転倒によるけがを防止するため、献血後にいつもと身体の調子がおかしいと感じた場合、速やかにしゃがむか横になることを説明したリーフレット及びポスターによる啓発を開始した(図11)。



図11 献血後の失神・転倒対策リーフレット/ポスター

採血副作用検討会の設置

年間約5万例発生している採血副作用の発生時の対応については、標準作業手順書に記載し、実施している。未然防止策の取り組みについてはVVRに対する水分摂取や十分な休憩等以外にも各地域センターにおいてさまざまな対策が実施されていたが、いずれも検証が不十分で対策の有用性について結論に至っていない状況であった。このため採血副作用のリスク分析やこれまでの対策の検証を行い、全国導入を見据えた早期発見及び未然防止策について検討し効果的な施策を行うことを目的として2012年11月20日に採血副作用検討会が設置され、研究/検討の内容及び結果について評価することとした。

おわりに

この年報は、全国の医療機関から赤十字社血液センターに寄せられた副作用・感染症情報及び献血後情報等に基づく感染症情報を中心に、医薬品医療機器等法・GVP 省令等に基づく安全管理情報を収集し、これらの分析・評価によって実施された対策を含めた報告である。

日赤の製造販売後安全管理業務への医療関係者の皆様及び血液センター等関係職員の皆様のご協力に対して深く感謝申し上げます。

日本赤十字社は、今後も関係法令を遵守し、わが国のヘモビジランス及び国際的なヘモビジランス活動に寄与するとともに、輸血医療の安全性向上に向けて引き続き努力します。

『Haemovigilance by JRCS 2013』

編集

日本赤十字社血液事業本部 安全管理課
安全管理課長 平 力造
(安全管理責任者)

発行

2015年11月

日本赤十字社血液事業本部 安全管理課

住所

〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号