



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Haemovigilance by JRCS 2014

血液事業本部 技術部 安全管理課

目次

日本赤十字社のヘモビジュランスシステム	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	8
③ 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)	8
2) 感染症	9
① 2014年に報告された輸血後感染症疑い症例	9
② 2014年に報告された輸血による感染と特定された症例概要	9
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	10
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	13
1) 個別 NAT の導入	13
2) デング熱の国内感染例を受けての対策	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する。2014年11月25日に薬事法が改正され「医薬品医療機器等法」となり、医薬品の安全対策が強化された。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。前述の医薬品医療機器等法及び「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

2005年～2014年の輸血副作用・感染症自発報告症例数（医療機関から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。

2014年は副作用自発報告1,473例（内訳：非溶血性副作用1,451例、溶血性副作用21例、輸血後GVHD疑い1例）、感染症自発報告81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（非溶血性副作用705例*、溶血性副作用15例*、感染症81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。
*：複数に分類される場合は重複して集計した。

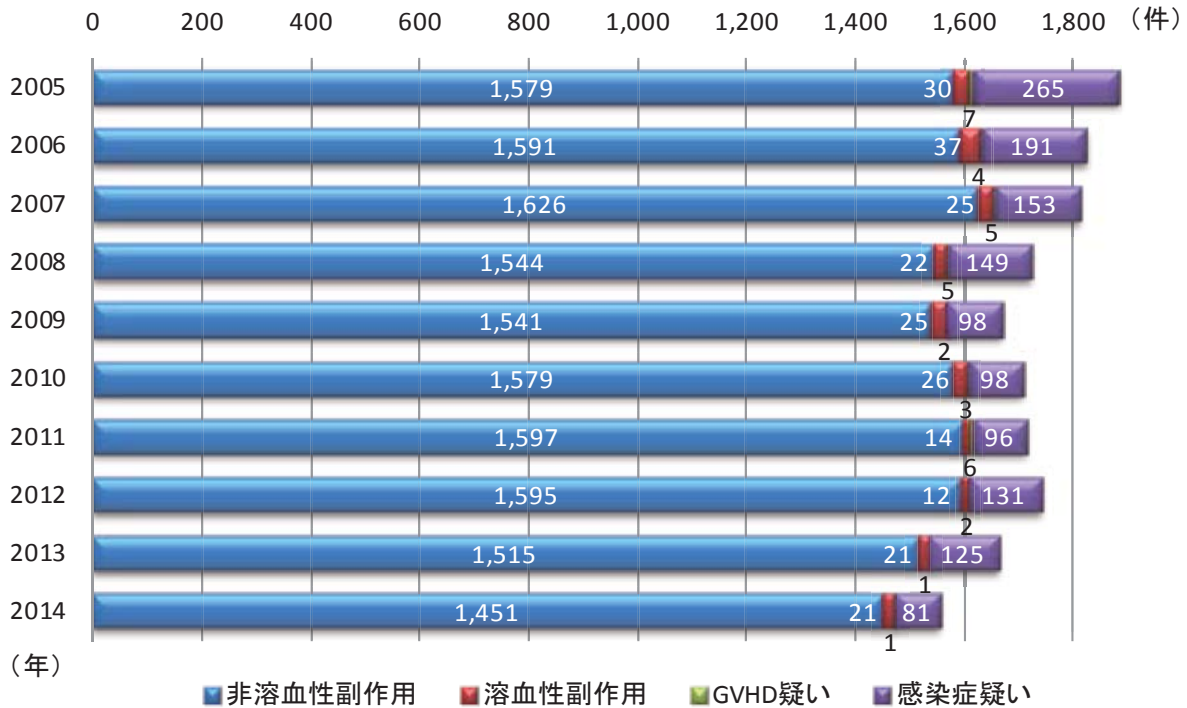


図1 輸血副作用・感染症自発報告症例数の推移

1) 輸血副作用

① 非溶血性副作用

2005年～2014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、2014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	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
日赤分類										
蕁麻疹等	566	529	578	535	523	612	606	572	608	468
発熱反応	241	238	197	157	176	175	140	190	174	149
アナフィラキシーショック	253	246	293	269	280	253	275	242	218	277
アナフィラキシー反応	175	173	155	152	128	117	129	156	110	245
血圧低下	60	62	47	57	62	70	78	90	92	74
呼吸困難	167	179	172	192	193	195	208	193	200	136
TACO*								26	29	44
TRALI**	29	66	45	32	38	24	24	10	19	9
その他	81	98	139	150	141	129	135	116	65	49
輸血との関連性なし***	7	0	0	0	0	4	2	0	0	0
計	1579	1591	1626	1544	1541	1579	1597	1595	1515	1451

* 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。

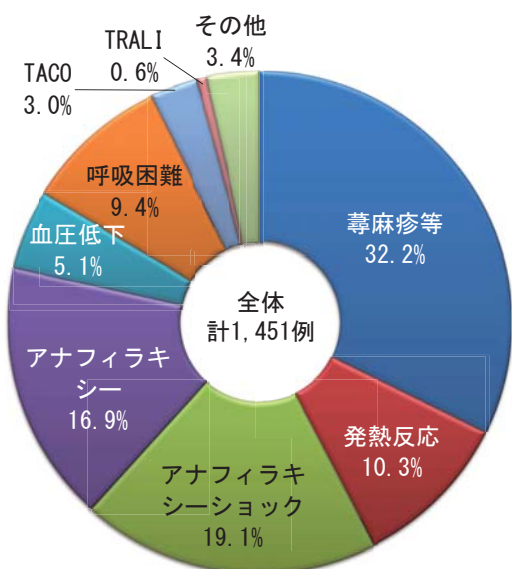


図2 2014年の非溶血性副作用自発報告内訳

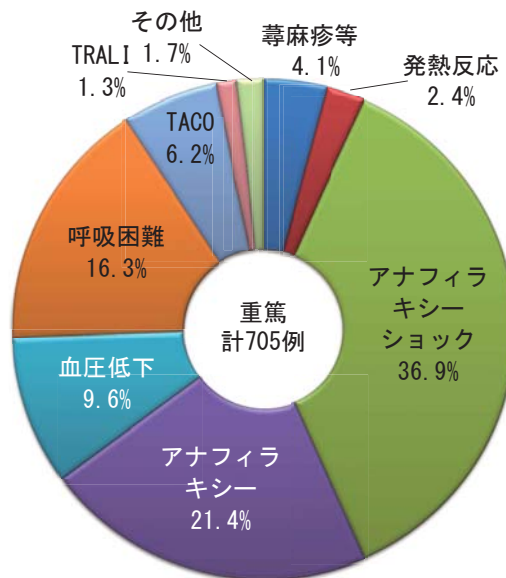


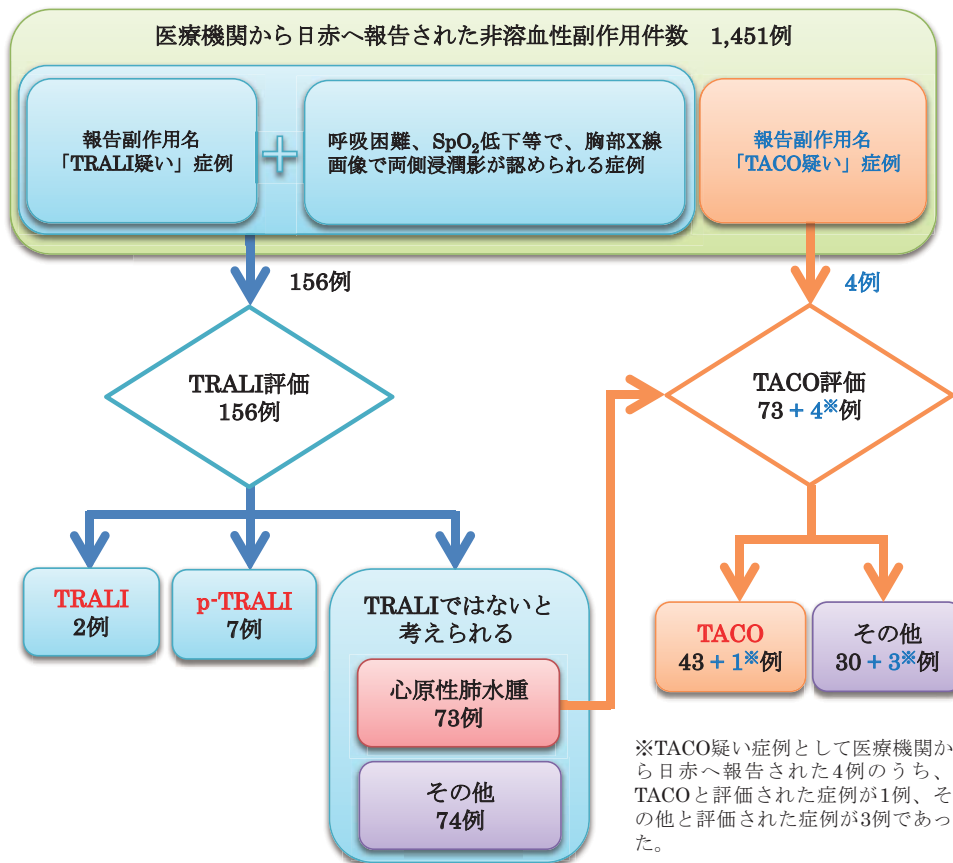
図3 2014年の非溶血性副作用自発報告のうち重篤と評価された症例の内訳

*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

医療機関から報告された TRALI や TACO が疑われる症例、また、副作用の症状から TRALI や TACO が疑われる症例について、TRALI 診断基準 / TACO 評価基準を用いた

評価を実施している。図4に評価の流れ及び2014年の評価数等を示す。



*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

- 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.) に基づき評価を行っている (図 5)。
- 2014 年の 1 年間に医療機関から報告された非溶血性副作用 1,451 例のうち、TRALI の評価対象とした症例は 156 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 2 例、possible-TRALI 7 例であった。
- TRALI と評価されなかった 147 例のうち、心原性肺水腫と考えられた症例は 73 例で、これらは TACO の評価も行った。
- それ以外の 74 例には、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) と評価された症例の他、診断基準の「必要なデータ」(胸部 X 線画像、輸血前の呼吸状態を示すデータ) が不足しているもの及び診断基準から外れるもの (発症時間の基準から大幅に超過するもの、輸血前から急性呼吸不全が存在するもの) などが含まれる。

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
PaO₂/FiO₂ ≤ 300mmHg or
SpO₂ < 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

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 6）を用いて 2012 年 4 月から評価を開始した。
- 2014 年は TACO と評価された症例が 44 例であり、内訳は TRALI 評価により心原性肺水腫とされ、TACO 評価を行ったものが 43 例、医療機関より TACO 疑いとして報告されたものが 1 例であった。
- TACO と評価された症例の患者男女比、使用製剤を図 7 に示す。複合製剤でも赤血球製剤が使われている例が多く、TACO と評価された症例の 9 割で赤血球が使用されていた。高齢者及び女性で発症しやすい傾向があり、女性は男性に比べ、体重（循環血液量）が少ないことから循環過負荷に陥りやすいと推測された。
- TACO の発現時間の分類（図 8）では、輸血中に発現と輸血後に発現がほぼ同率で多く、輸血終了直後に発現した例もあった。輸血速度については添付文書に記載されている速度を大きく超えて投与した症例はないが、輸血中では輸血開始後 120～180 分で最も多く発生していることから、患者の状態によっては、通常の輸血速度でも循環過負荷になると考えられた。

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。 	<ol style="list-style-type: none"> 急性呼吸不全 PaO₂/FiO₂ ≤ 300mmHg or SpO₂ < 90% (room air) 胸部X線上で肺浸潤影を認める。 輸液・輸血過負荷を認める。 輸血中・輸血後6時間以内に発症 血圧上昇 頻脈 BNP、NT-proBNP値を参考とする。 <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6 TACO の診断 / 評価基準

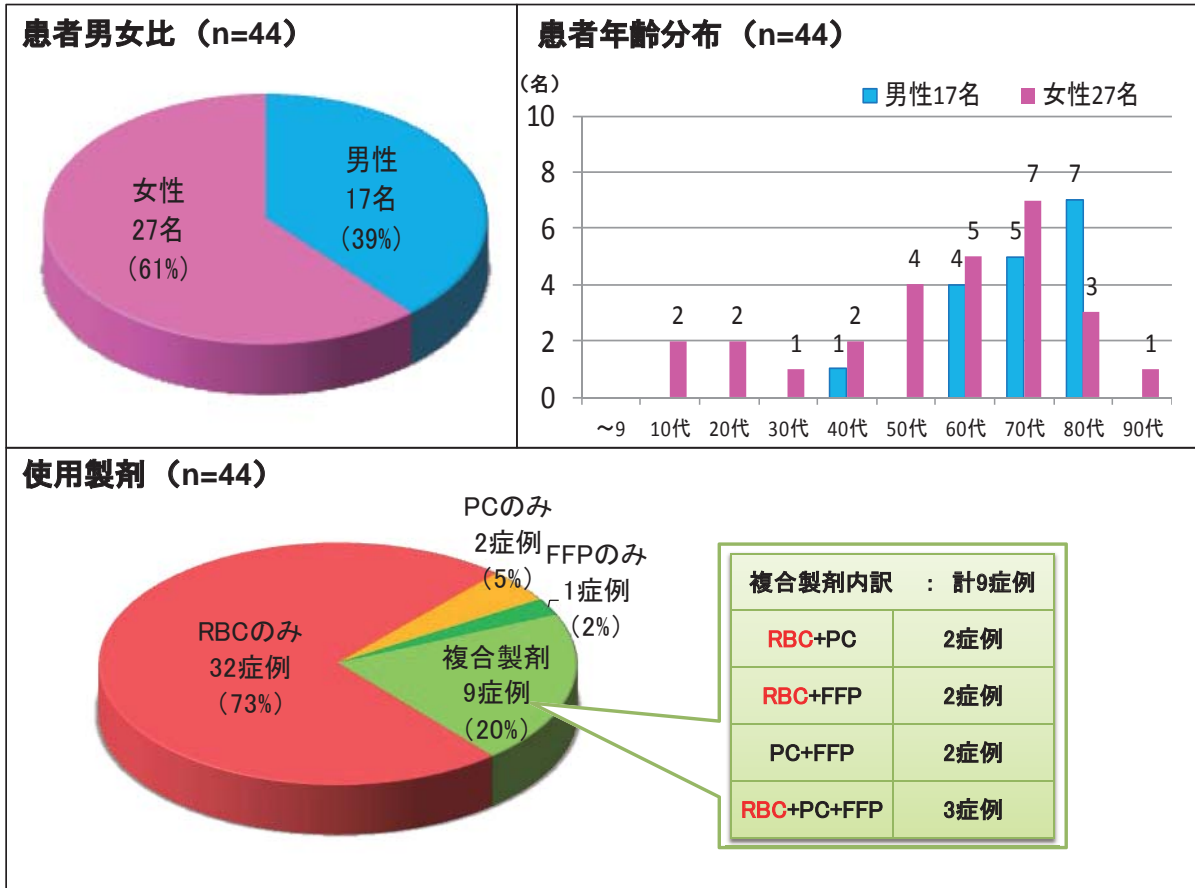


図7 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤

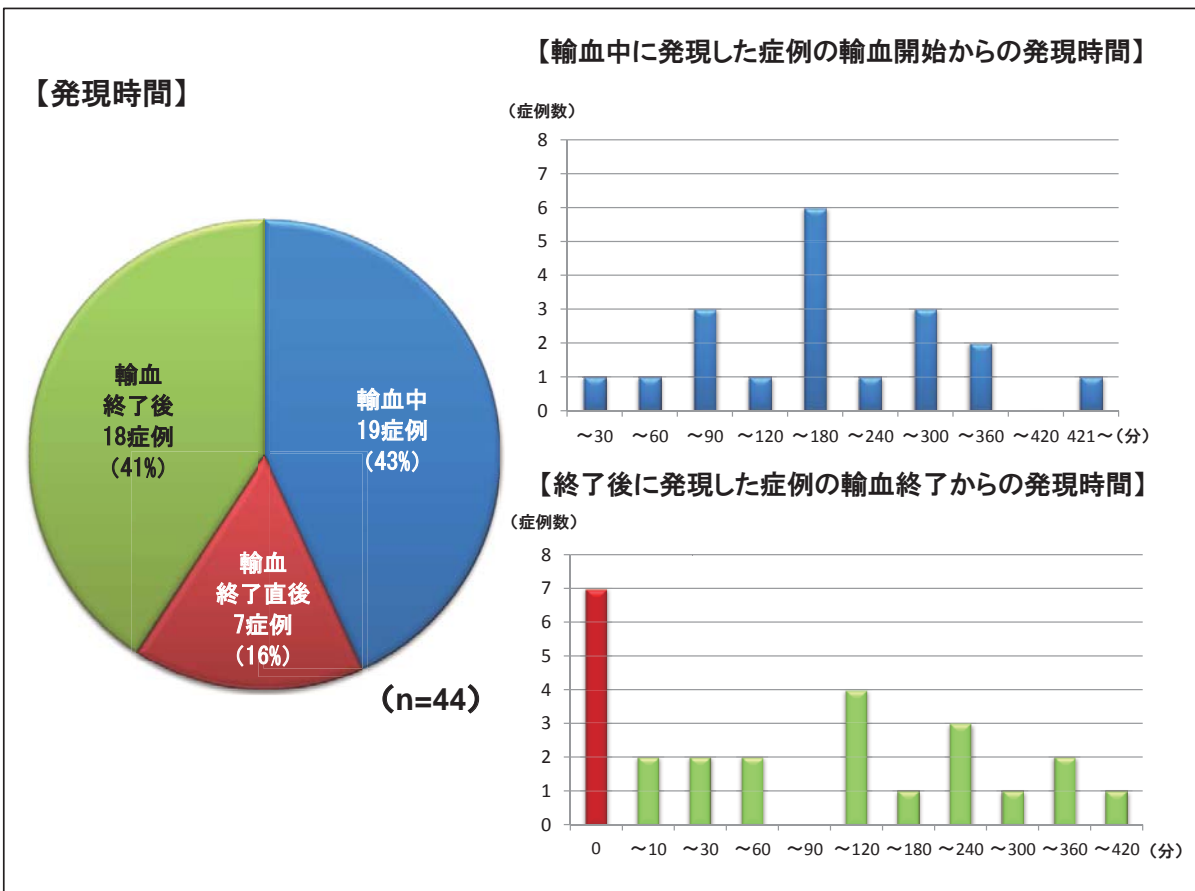


図8 TACOの発現時間の分類

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、2014 年は TRALI 症例のうち、1 例が TRALI による死亡と評価された。
- TRALI 対策として、男性献血者の 400mL 採血からの FFP 優先製造を引き続き取り進めると共に、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する。
- 2012 年より TACO の評価を開始した。平成 24 年 3 月の「輸血療法の実施に関する指針」の改定時に、輸血に伴う副作用・合併症の項に TACO が追記され、TACO の認知は広まってきた。しかしながら、医療機関から日赤へ「TRALI」として自発報告され、日赤の TRALI 評価

により心原性肺水腫が疑われ、次いで TACO 評価の結果「TACO」とされたものが多くを占めている（図 4）。TACO と評価される症例数は増加傾向にあるが（図 9）、TACO 評価の開始前にも心原性肺水腫と評価された症例は現在と同様にあったことから、急に TACO が増加したのではないと考えられた。

- TACO は循環負荷による心不全の病態であることから、輸血前の患者の心機能や腎機能の低下が疑われる場合は、輸血量・輸血速度に注意し、輸血中も十分な観察が必要である。
- TACO 症例において、体重と輸血量の関連、輸血速度との関連、利尿剤の併用や発症後の使用方法等は今後の検討課題である。

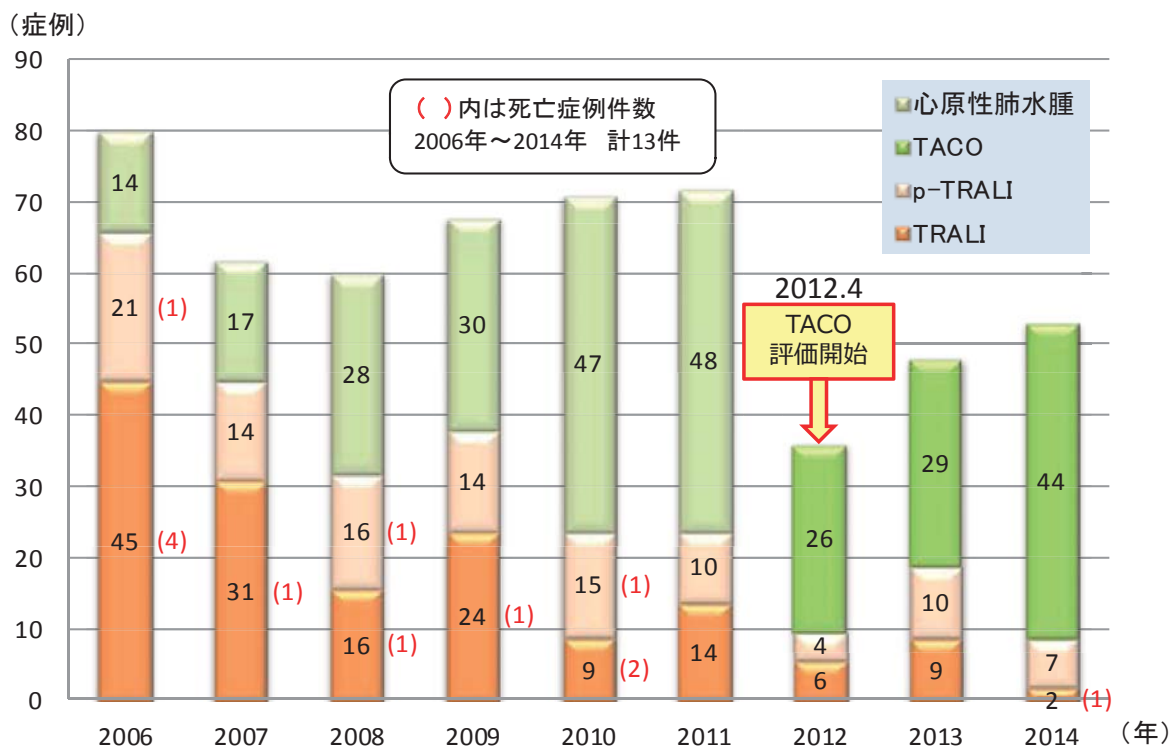


図9 TRALI 及び TACO の評価状況(2006年～2014年)

② 溶血性副作用

2014年に自発報告された溶血性副作用の内訳を表2に示す。

- 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8例(即時性:2例、遅発性6例)であった(表3)。また、即時性のうち1例及び遅発性のうち3例は患者に輸血歴があった。
- 即時性の症例2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。

表2 2014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	8	2	10*
遅発性	7	4	11
計	15	6	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

*:即時性の溶血性副作用報告中6例については非溶血性副作用(6例中5例が重篤症例)も、1例については細菌感染も同時に報告されていた。

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	患者-被疑薬	患者	患者-被疑薬
				不規則抗体	交差試験	不規則抗体	交差試験
即時性	1 赤血球	女性 70歳代	溶血,呼吸悪化	(-)	適合	抗Jk ^a (弱+)	適合
	2 赤血球 血小板	女性 60歳代	血尿,頻脈	抗E(+) 抗M(+) 抗Jk ^b (+)	不適合	抗E(+) 抗M(+) 抗Jk ^b (+)	不適合
遅発性	1 赤血球	男性 80歳代	遅延性溶血性副作用	抗E(+) 抗Di ^a (+)	n/t	抗E(+) 抗Di ^a (+) 抗Jk ^a (+)	n/t
	2 赤血球	男性 80歳代	溶血	抗Jk ^a (+)	n/t	抗Jk ^a (+)	n/t
	3 赤血球	女性 90歳代	遅発性溶血性副作用疑い	抗Jr ^a (弱+)	不適合	抗Jr ^a (+)	不適合
	4 赤血球	男性 60歳代	溶血発作	n/t	n/t	輸血4日後 抗c(+) 輸血11日後 抗c(+) 抗E(+) 抗Jk ^b (+)	n/t
	5 赤血球 血小板 血漿	女性 60歳代	溶血性貧血	(-)	n/t	抗E(弱+)	n/t
	6 赤血球	男性 80歳代	遅発性溶血性貧血	(-)*		抗Jk ^a (+)*	

* 医療機関での検査結果。日赤での副作用調査は検体入手不可であったため、実施していない。

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

- 2014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 2014年に報告された輸血後感染症疑い症例

2014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。

特定件数は、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数である。

表4 2014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	27	2
HCV	26	0
細菌	17	0
HEV	4	4
HAV	1	0
CMV	6	0
計	81	6

② 2014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	陽転項目	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	FFP-LR (2013.6)	60代	男	HBV-DNA・HBs抗原 HBs抗体・HBc抗体	陰性	1~2日	HBV-DNA	19週	1107	36週

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	陽転項目	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
2	胃癌 アルツハイマー型 認知症	Ir-RCC-LR (2013.9)	90代	男	HBs抗原	陰性	220日	HBV-DNA	13週	◆	◆

◆ ALTの上昇がない、または比較データがない症例

HEV

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	陽転項目	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
1	パーキッリンパ腫	Ir-PC-LR (2011.11)	30代	女				HEV-RNA	126週	347	9週
2	原発性胆汁性肝硬変 (肝移植)	FFP-LR (2012.3)	60代	女	HEV-RNA	陰性	3日	HEV-RNA IgG-HEV抗体	37週	315	3週
3	肝硬変、肝癌 (肝移植)	Ir-PC-LR (2014.7)	40代	男	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体 IgA-HEV抗体	陰性	1日	HEV-RNA IgM-HEV抗体	12週	93	26週

献血後情報：自発報告症例 No.2 の同時製造製剤を供給した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	陽転項目	輸血からの期間	最高値(IU/L)	輸血からの期間
4	骨髄異形成症候群	Ir-RCC-LR (2012.3)	80代	女	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	陰性	0日	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	10週	811	10週

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

2014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。2014年に報告した外国症例を表6に示す。

表5 2014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	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射濃厚血小板-LR「日赤」 濃厚血小板-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血	59	女	アナフィラキシーショック	日本臨床麻酔学会誌. 2013;33(6):S355
2	照射濃厚血小板-LR「日赤」	72	男	アナフィラキシーショック	日本臨床麻酔学会誌. 2013;33(6):S355
3	濃厚血小板-LR「日赤」	11ヶ月	女	輸血関連急性肺障害	日本小児救急医学会雑誌. 2014;13(2):264
4	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	64	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2014;60(1):90
5	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	74	男	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2014;60(2):332
6	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	60	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2014;60(2):331
7	洗浄赤血球液-LR「日赤」	65	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2014;60(2):331
8	赤血球濃厚液-LR「日赤」	不明	不明	遅発性溶血性輸血反応	日本透析医学会雑誌. 2014;47(Suppl.1):774
9	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	40	男	遅発性溶血性輸血反応	日本透析医学会雑誌. 2014;47(Suppl.1):626

(概要)

- アナフィラキシーの2症例 (No.1, 2) は、生体肝移植の術前から術後にかけて大量輸血を行った症例 (No.1) と人工血管置換術施行時に血小板製剤を輸血した症例 (No.2) であり、CVP 上昇及び膨脹が認められた。
- 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の症例 (No.3) は、出血性ショック脳症症候群の患者の治療に輸血を行ったところ

発症した。処置により呼吸状態は改善したものの、多臓器不全により死亡した。TRALIに関連するデータ等が提供されなかったため、TRALIの診断基準を満たすかどうかの評価はできなかった。

- 遅発性溶血性輸血反応は抗 E 抗体、抗 M 抗体、抗 Jk^a 抗体、抗 Wr^a 抗体等による症例 (No.4 ~ 9) である。

表6 2014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	米国	血漿製剤	15	女	A型肝炎	Transfusion. 2014;54(9):2202-2206
2	米国	血小板製剤	41	男	ヒトアナプラズマ症	Transfusion. 2014;54(11):2828-2832
3	ドイツ	血小板製剤	47	男	E型肝炎	Euro Surveill. 2014;19(21). pii:20812
4	ドイツ	血小板製剤	6	男	E型肝炎	Euro Surveill. 2014;19(21). pii:20812
5	フランス	赤血球製剤	75	女	熱帯熱マラリア原虫感染	J Hosp Infect. 2014;87(3):179-181
6	イタリア	血小板製剤	36	女	リステリア症	Blood Transfus. 2014;12(4):611-614
7	米国	血小板製剤	29	女	黄色ブドウ球菌性敗血症	Transfusion. 2014;54(7):1704
8	米国	赤血球製剤	34	女	ヒトアナプラズマ症	Transfusion. 2015;55(4):719-725

(概要)

- A型肝炎の症例 (No.1) は、南米から帰国した供血者が供血後に A 型肝炎を発症し、遡及調査を実施したところ、当該供血由来の血漿製剤を輸血された患者に HAV 感染が認められた。
- ヒトアナプラズマ症の 2 症例 (No.2, 8) は、輸血後に *A. phagocytophilum* (AP) 感染が確認され、2 症例とも輸血に関与した供血者が AP に感染していたことが判明した。
- E 型肝炎の 2 症例 (No.3, 4) は、同一の供血から製造された血小板製剤による HEV 感染症例である。一方 (No.3) は輸血後に HEV-RNA が陽性となり、当該供血者と塩基配列も一致した。もう一方 (No.4) は、No.3 の症例が発端となり、遡及調査を行ったところ、輸血された患者が HEV-IgG 抗体陽性 (HEV-RNA は陰性) であった。
- 熱帯熱マラリア原虫感染の症例 (No.5) は、赤血球製剤 2 本を輸血後に体調不良となり、調査した結果、当該製剤 2 本中 1 本が熱帯熱マラリア PCR 陽性であった。
- リステリア症の症例 (No.6) は、血小板製剤を輸血後に悪寒、頭痛、発熱等を呈し、血液培養にて *Listeria monocytogenes* (LM) 血清型 1/2a が検出され、輸血に使用した血小板製剤からも患者と同じ LM 血清型 1/2a が検出された。
- 黄色ブドウ球菌性敗血症の症例 (No.7) は、血小板製剤を輸血後に敗血症を発症した。輸血に使用した血小板製剤及び患者血液の培養試験を行った結果、両者から黄色ブドウ球菌が同定された。

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」(医薬品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」(医薬品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。

2014 年に入手した外国措置及び研究報告のうち、報告対象としたものをそれぞれ表 7 及び表 8 に示す。

表 7 2014 年に入手した外国措置報告

No.	公表国	タイトル	原題
1	米国 (AABB)	血小板製剤による細菌汚染が疑われた場合の臨床的識別及び調査	Association Bulletin #14-04 Clinical Recognition and Investigation of Suspected Bacterial Contamination of Platelets July 18, 2014
2	米国 (AABB)	バベシア症について	Association Bulletin #14-05 Babesiosis July 18, 2014
3	米国 (AABB)	エボラウイルスに暴露した可能性があり公衆衛生当局の監視下にある人の供血延期について	Association Bulletin #14-08 Deferral for Blood Donation of Persons Under Public Health Surveillance for Possible Exposure to Ebola Virus October 14, 2014 .

(概要)

- (No.1) 米国血液銀行協会 (AABB) は、血小板製剤への細菌汚染の残存リスク対処にかかる勧告を 2012 年に発出した (協会公報 #12-04)。今般、その補完として、細菌が混入した血小板製剤による敗血症が疑われた場合の、臨床現場や輸血サービスにおける培養試験の実施や同時製造製剤の取扱いにかかる勧告を協会公報 #14-04 により発出した。
- (No.2) AABB は、米国におけるバベシア症罹患の拡大に伴う輸血感染バベシア症例の増加に鑑み、医療機関及び

- 輸血サービスに対する情報提供に加え、輸血感染バベシア症例にかかるリスク低減策を講じること、(FDA 認可の検査試薬はないが) 受血者や供血者の検査を検討すること、症例が確認された場合は州や地域の保健当局に報告すること、等の勧告を協会公報として発表した。
- (No.3) AABB は、エボラウイルス性疾患の患者と接触した可能性があるとして国内で公衆衛生当局の監視下に置かれている人が、供血を希望した場合の管理にかかる勧告を協会公報として発行した。

表 8 2014 年に入手した研究報告

No.	公表国	タイトル	原題
1	米国	米国FDAの研究で高齢者における輸血後紫斑病(PTP)の発生率と、潜在的リスクが特定された	1) Mikhail Menis. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. TRANSFUSION 2014. 2) FDA study identifies occurrence and potential risk factors for posttransfusion purpura (PTP) in elderly patients
2	米国	米国FDAの研究で2007年～2011年の米国の高齢者における輸血後呼吸器合併症TRALIの発生率およびリスクファクターが特定された	FDA study identifies occurrence and risk factors for TRALI, a post-transfusion respiratory complication, among the U.S. elderly during 2007 through 2011.

(概要)

- (No.1) 米国 FDA が高齢者が加入するメディケアデータベースを対象に実施した調査により、高齢の入院患者が輸血により輸血後紫斑病 (PTP) を起こすリスクは、特に 80 歳以上の高齢者では輸血した血液 (主に血小板) の量に比例して高くなり、また、輸血歴、不整脈治療薬の使用、移植等の履歴がある患者において顕著であることが示唆されたと報告した。

- (No.2) FDA が実施した調査により、高齢の入院患者が輸血により TRALI を起こすリスクは、主に血小板及び血漿を 5 本以上輸血した人において高くなり、また、女性、白人、65～79 歳のグループで高いことがわかった、と報告した。調査は 2007 年から 2011 年の大規模メディケアデータベースに TRALI を起こしたと申請があった事例について行われた。

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。2014年に実施した安全対策を以下に示す。

1) 個別 NAT の導入

日赤では、輸血用血液製剤の安全性確保の一環として各種病原体の検査（血清学的検査・NAT）を実施している。1999年10月よりHBV・HCV・HIVの3種のウイルスに対するミニプールNAT（500検体プール）を初めて導入し、2000年2月に検体のプールサイズを50検体に、2004年8月に20検体に変更した。また、2008年8月には、より検査精度の高い血清学的検査システム及びNATシステムを導入した。2014年8月より、更なる安全性の向上を目的にNATシステムを変更し、個別検体によるNAT（個別NAT）を開始した。

個別NATにより、これまでの20検体プールNATに比べ、ウィンドウ期の短縮が期待される。輸血後感染症症例（特定例）を、原因血液の採血年で分類したものを図10に示す。個別NAT開始後に採血された血液によるHBV・HCV・HIVの感染特定症例は現在まで確認されていない。しかしながら、個別NATになってもウィンドウ期がゼロになるわけではない。輸血前後の感染症関連検査は引き続き必要である。

なお、個別NATの導入に伴い、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」が2014（平成26）年7月に一部改正され、輸血による感染が疑われた場合の保管検体による個別NATの取り扱い等が変更された*。

*：感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別NATでスクリーニングされ、当該献血者がその後に供（献）血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NATの代わりに、その後の供（献）血スクリーニング結果をもって評価することができる。

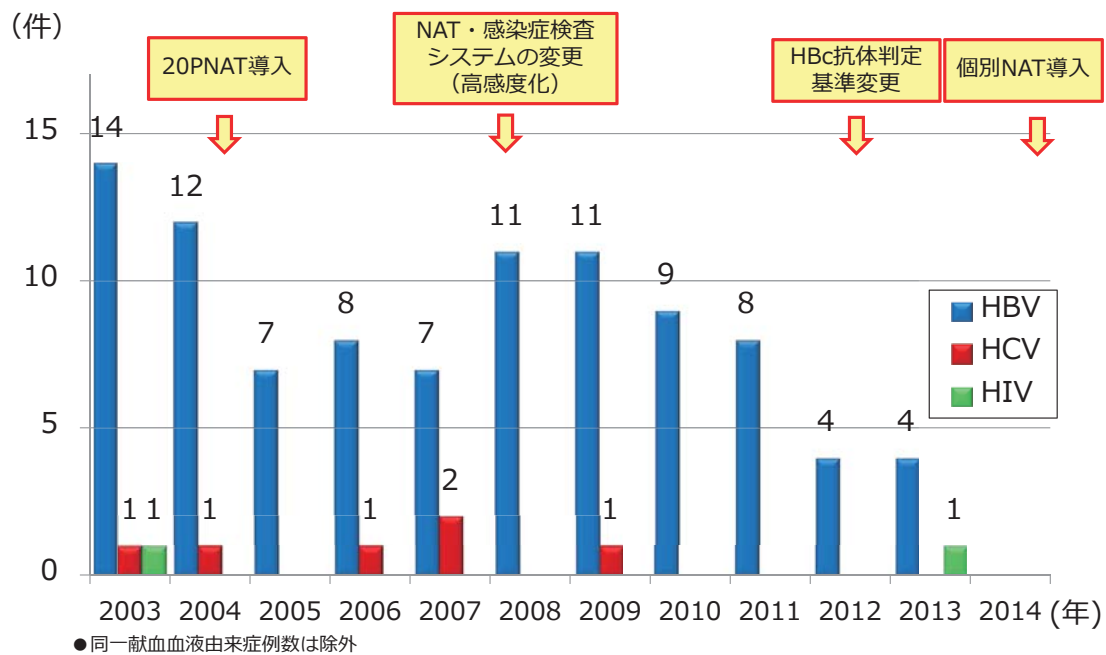


図10 採血年別輸血後感染症特定件数推移(2003年～2014年)

2) デング熱の国内感染例を受けての対策

2014年夏、デング熱の国内感染例の発生が確認された。国の通知（平成26年8月27日健感発0827第1号デング熱の国内感染症例について（第一報））を受け、日赤は輸血による感染被害防止のため、2014年8月27日に東京都及び埼玉県から順次献血制限を行い、9月5日より全国で対策を実施した。

- 対象地域：全国全ての献血会場
- 献血者への対応：代々木公園等感染発生地域へ行った人は、最後に行ってから4週間献血延期とする。
- 献血時の確認内容：問診時に該当地域への訪問歴を確認する。必要に応じて非接触型体温計を用い体温を測定する。
- 献血後の申告：献血後14日以内に急な発熱（頭痛、皮膚の発疹等を伴う）があった場合は血液センターに連絡するよう、献血者ヘリーフレット（図11）を配布。得られた情報は献血後情報として対応する。

2014年10月31日、代々木公園の閉鎖が解除されたことにより、その14日後の11月14日をもって上記献血制限にかかる対応を解除とした。

なお、上記期間中において献血後に発熱したとの連絡のあった献血者23名の保管検体を調査した結果、デングウイルスは確認されなかった。

献血にご協力いただいた方へ

デング熱に関連するお願い

献血後14日以内に、**急な発熱・頭痛・皮膚の発疹等**があった場合は、献血日、氏名、生年月日を、できるだけ早く血液センターまでご連絡をお願いします。

※ご連絡をいただいた方のプライバシーは確実に守られますのでご安心下さい。

〇〇赤十字血液センター

電話◆◆◆-◆◆◆-◆◆◆◆

「デング熱」の国内感染が発生しています。

以下の場所に行かれた方は**4週間献血をご遠慮ください。**

東京・代々木公園周辺

新宿中央公園

外濠公園

デング熱の症状には、**急な発熱、頭痛、皮膚の発疹等**があります。

最近、上記症状があった方は職員へお申し出ください。

◆ デング熱とは

- ・デングウイルスに感染した蚊からうつる病気です。
- ・日常生活で人から人へ直接うつる病気ではありませんが、**輸血用血液から感染した例が海外で報告されています。**
- ・感染後症状がでるまでの期間は約2日～14日ですが、**感染しても症状が出ない場合もあります。**
- ・詳細は、厚生労働省、国立感染症研究所のホームページをご覧ください。

輸血用血液の安全のためご理解とご協力をお願いいたします。

〇〇赤十字血液センター

図11 配布リーフレット／ポスター

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。

2014年度の献血者の採血副作用発生状況を表9に、症状別内訳を図12に示す。

表9 2014年度の献血者採血副作用発生状況

採血副作用種別	発生数(人)	発生率(%)	総献血数	4,990,460
VVR軽症*	33,921	0.680%		
VVR重症*	4,323	0.087%		
皮下出血	8,710	0.175%		
神経損傷	233	0.005%		
クエン酸中毒	324	0.006%		
神経障害	297	0.006%		
穿刺部痛	1,949	0.039%		
その他	1,586	0.032%		
計	51,343	1.029%		

* (参考: VVRの判定と程度分類、社内基準)

分類	症状	血圧(max, mmHg) 採血前→測定最低値	脈拍数(1分) 採血前→測定最低値	呼吸数(1分)
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。

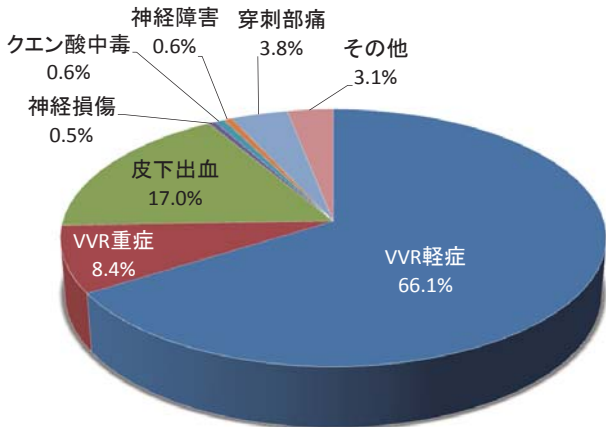


図12 2014年度に発生した採血副作用症状別内訳

2) 採血副作用に対する取り組み

下肢筋緊張運動の実施

採血副作用検討会を2012年に設置し、2013年7月から研究課題として「VVR未然防止対策としての下肢筋緊張運動」を全国の27血液センターで実施した。

研究の概要を以下に示す。

- 目的: 「下肢筋緊張運動」のVVR発生率低減効果を検証する。
- 方法: 全国6ブロック(全27センター)において、「下肢筋緊張運動」の実施日群と非実施日群(コントロール)のVVR発生率を比較・検証した。発生率は献血者が運動を実施したか否かにかかわらず該当日の全献血者に対して算出した(例: 実施日群には運動を実施しなかった献血者を含む)。
- 下肢運動の実施方法
全血採血: 採血中より開始し、離床まで継続的に行う。
成分採血: 最終サイクルの返血開始とともに開始し、離床まで継続的に行う。
- 結果: 全血採血のVVR発生率は、男性: 非実施日0.52%、実施日0.32%、女性: 非実施日0.82%、実施日0.47%であり、実施日に有意(P < 0.001)に低下した。一方、成分採血においては、男性: 非実施日0.27%、実施日0.24%、女性: 非実施日1.51%、実施日1.41%で、男女とも減少傾向にあったが、有意ではなかった。
- 結論: 全血採血男女において、下肢筋緊張運動はVVR発生率低減に有効であった。2015年10月より全血献血者全てに対して全国で実施することとした。

献血にご協力いただき、皆様へお願いします。
献血時のLEG CROSS運動にご協力下さい。
簡単にできる!

Q. なぜ行うの?
A. 気分不良を予防するために新しい試みを実施しています。

Q. どんな効果があるの?
A. 献血中・献血後の副作用(めまい等)を抑制する効果があります。また、血流が良くなり、後の血圧の低下を防ぐことができます。

Q. やっぱり断りたいのですが...
A. お近くの看護婦までお気軽にお声かけ下さい。

職員が合図してからSTARTです! お待ちの間にお読み下さい。

● LEG CROSS運動の方法 ●
①足を交差し、両側の足を折り込むイメージで膝内へ力を入れて踏み込みます。
②両足の踏み込みに合わせて、両側の足首を伸ばします。この姿勢を約5秒間キープします。
③力を緩めて、足を伸ばし、約5秒間リラックスして下さい。これを1セットです。
④上脚(①~③)のセットを5回繰り返します。
⑤次に、足を組んで、両側に5回繰り返します。(写真1を参照)

● 運動時のポイント ●
①両足の膝内に合わせ、腰筋に力を入れて下さい。
②両足、腰筋の筋肉に合わせて、お尻の筋肉も引き締めて下さい。(写真2を参照)

LEG CROSS運動について

LEG CROSS運動の方法

＜運動一＞
● 膝が痛まったら、肘を床まで触れず、足を交差し、両足を折り込むイメージで膝内へ力を入れて踏み込みます。両足を折り込むイメージで、約5秒間リラックスして下さい。これを1セットです。
④上脚(①~③)のセットを5回繰り返します。
⑤次に、足を組んで、両側に5回繰り返します。

＜運動二＞
● 両足の膝内に合わせ、腰筋に力を入れて下さい。
● 両足、腰筋の筋肉に合わせて、お尻の筋肉も引き締めて下さい。

運動時のポイント

● 両足の膝内に合わせ、腰筋とお尻の筋肉にも力を入れて下さい。
● 両足を組んで、両側に5回繰り返します。
● 両足、腰筋の筋肉に合わせて、お尻の筋肉も引き締めて下さい。

下肢の筋緊張により期待される効果について

深層筋群
浅層筋群
心臓
肺
骨格筋群
腸管

図1 下肢の筋緊張による静脈血液の流れへの影響(筋肉ポンプ作用)

● 下肢の静脈は伸縮性があります。自然血圧と合わせ、血液を流すことができます。
● これらの静脈は、血液が逆流しないための弁を持っていて(図1)。
● この静脈弁の閉鎖によって逆流することにより、血液を静脈へ送ることができません。
● 膝前(お尻)と膝後(おしり)の筋緊張は、下肢筋の血液を静脈へ送り出すのを助けます。
● 膝前へ血液が送ると、血液が心臓へ入りやすくなり、心臓へ入る血液が増加します。これによって心臓(左室)の収縮力が増加し、心臓はより強く血液を送ります。
● 心臓の収縮力は静脈弁の閉鎖により、強い圧力を発生する結果があり、多く入った血液を心臓へ送り出します。
● これにより血圧が上昇し、脳への血液量を増加させます。
● 脳血圧が増加することで、脳血管の収縮(気分不良・めまい等)を抑制します。

図13 「下肢筋緊張運動」用パンフレット

おわりに

この年報は、全国の医療機関から日赤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 省令等に基づき収集した安全管理情報の分析・評価の結果実施し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 2014』

編集

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

発行

2016年7月

日本赤十字社血液事業本部 技術部 安全管理課

住所

〒105-0011 東京都港区芝公園一丁目2番1号