



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Haemovigilance by JRCS 2015

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 輸血後感染が疑われ、報告された症例	9
② 輸血による感染症と特定された症例概要	10
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	12
3. 輸血用血液製剤の安全対策	14
1) 新生児（特に低出生体重児）のサイトメガロウイルス感染の原因解明への取り組み	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	16
おわりに	17



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全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。日本赤十字社では、血液事業開始時から採血副作用や輸血後感染症、輸血副作用に取り組み、1982年に採血副作用報告の社内手順を規定し、1983年には全国の赤十字血液センターに医薬情報担当者（以下「MR」という）を配置し、輸血副作用・感染症に対応してきた。この間、輸血後感染症対策として献血血液の肝炎マーカー検査やHIVマーカー検査等の導入を進め、1993年には輸血副作用・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た。さらに、1996年には全ての献血血液についてその一部を調査用検体として11年間保管する検体保管を開始した。この検体保管により、主に輸血後感染症にかかる輸血用血液製剤の調査が可能になり、輸血との因果関係の確認に使用する以外に、今後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、保管年限を過ぎた保管検体については、平成24年8月1日薬食発0801第1号厚生労働省医薬食品局長通知「「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」について」により定められた指針に従い、研究開発等に使用が可能となった。研究開発等への使用にかかる妥当性については、国の薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会が評価を行うこととされた。

一方、日本では輸血用血液製剤は「医療用医薬品」である。2014年11月25日に薬事法が改正され、制定された「医薬品医療機器等法（薬機法）」の規制を受けるものであり、他の医薬品と同様に製造販売承認を取得している。日赤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。献血血液から輸血用血液製剤の製造販売にあたっては、薬機法及び同法施行規則の他、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP省令）」、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（GQP省令）」等に従う。製造販売後は「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）」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対応している。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ついては、各血液センターに配置されているMRが担当する。これらの情報の分析・評価は安全管理統括部門が担当し、重篤な輸血副作用・感染症症例については薬機法等に従い医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）へ報告している他、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）改訂等の業務を行っている。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各委員会等に報告し、輸血用血液製剤の安全対策に資するよう努めている。

医薬品については、ファーマコビジランス（Pharmacovigilance：安全監視体制）が適用される。WHOはファーマコビジランスを「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」と定義しており、これは日本のGVP省令が定める製造販売後安全管理業務とほぼ一致している。また、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）はE2Eガイドライン「Pharmacovigilance Planning（医薬品安全性監視の計画）」を策定し、2005年から実施されている。これは平成17年4月に改正薬事法が完全施行され、GQP省令及びGVP省令の遵守が製造販売業の許可要件になったのと時を同じくしている。

欧米各国では、輸血用血液製剤は医薬品とは別に規制されている国がほとんどであり、輸血用血液製剤に対する安全監視体制は医薬品とは別に策定することになるため、「ヘモビジランス」と言う概念が発生したと考えられる。一方、日本では輸血用血液製剤は医薬品であるがために、医薬品と同様のファーマコビジランスが適用されることになる。したがって、日本のヘモビジランスシステムはファーマコビジランスと同様であるということが大きな特徴である。



1. 副作用・感染症症例報告

2006年～2015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。

2015年は副作用1,563例（内訳：非溶血性副作用1,533例、溶血性副作用28例、輸血後GVHD疑い2例）、感染症93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773例*、溶血性副作用18例*、感染症93例*）。なお、医療機関から自発的に日赤へ報告されていない副作用等症例が文献や学会等で発表されることがあり、このような情報を入手した場合は別途発表医療機関等に対し、重篤度等の調査を行っている。（「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」参照）。

*：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

*：文献・学会発表等から情報を入手した副作用等症例は含まない。

1) 輸血副作用

① 非溶血性副作用

2006年～2015年までに非溶血性副作用として医療機関より報告された症例数を表1に示す。また、2015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

たものの内訳及び重篤・非重篤副作用の年次推移を図3に示す。なお、TRALI及びTACOは呼吸困難に含めて集計した。

表1 非溶血性副作用種類別の自発報告症例数

報告年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
日赤分類										
蕁麻疹等	529	578	535	523	612	606	572	608	468	458
発熱反応	238	197	157	176	175	140	190	174	149	175
アナフィラキシーショック	246	293	269	280	253	275	242	218	277	305
アナフィラキシー	173	155	152	128	117	129	156	110	245	245
血圧低下	62	47	57	62	70	78	90	92	74	67
呼吸困難*1	245	217	224	231	219	232	229	248	189	214
その他	98	139	150	141	129	135	116	65	49	69
輸血との関連性なし*2	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
計	1591	1626	1544	1541	1579	1597	1595	1515	1451	1533

*1 TRALI、possible-TRALI及びTACOを含む。

*2 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。

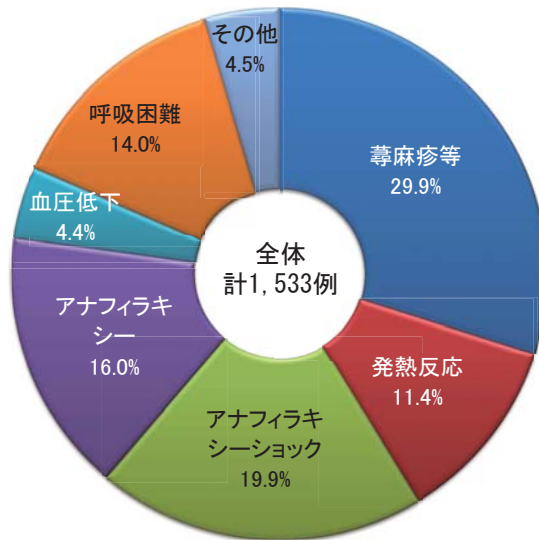


図2 2015年の非溶血性副作用自発報告内訳

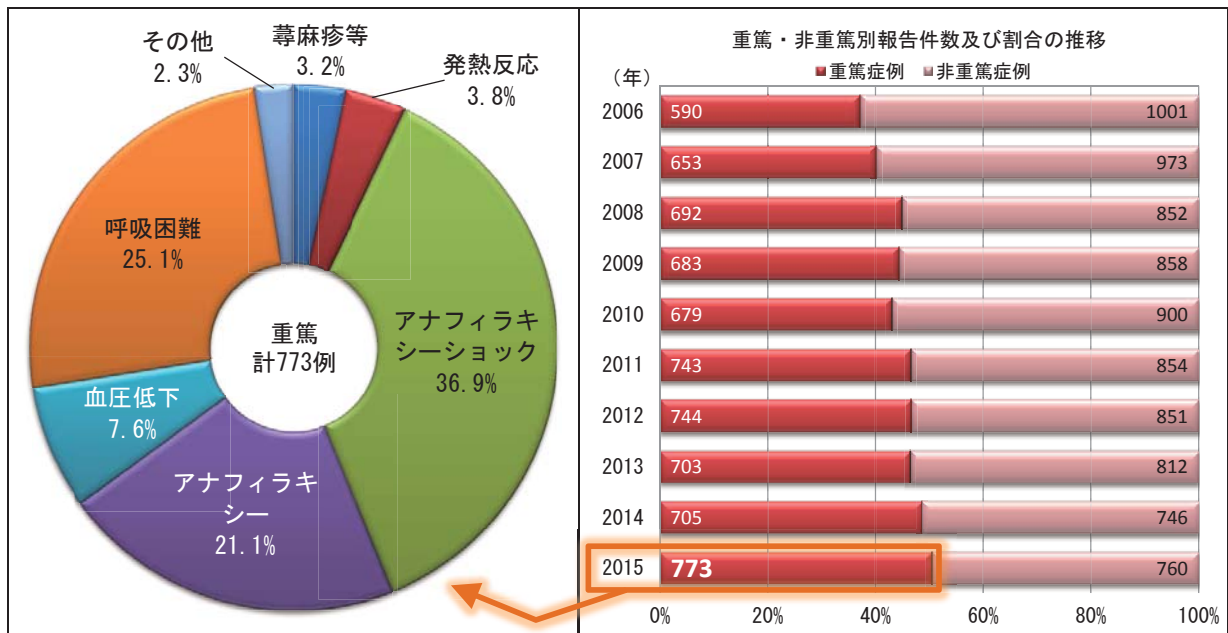


図3 2015年の非溶血性副作用自発報告のうち重篤と評価された症例*の内訳及び重篤・非重篤副作用の年次推移

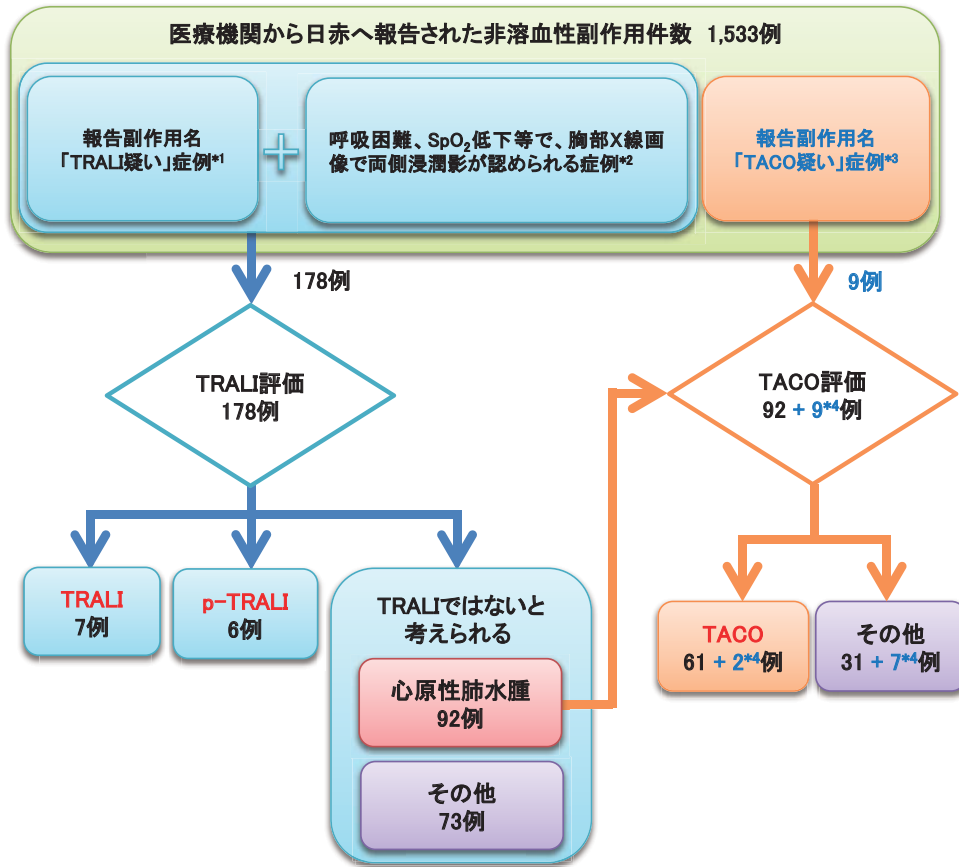
*重篤症例:報告医が重篤副作用として報告した症例及び非重篤と報告されたが副作用の症状等から日赤で重篤と判断した症例。



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、呼吸困難の症例のうち 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 2015 年の評価数等を示す。



*1 報告された非溶血性副作用のうち、医療機関から「TRALI疑い」として日赤へ報告された症例。
 *2 報告された非溶血性副作用のうち、医療機関から「呼吸困難」、「急性肺障害」、「呼吸不全」、「酸素化低下 (SpO₂低下)」、「アナフィラキシー」等として日赤へ報告された症例のうち、胸部X線画像で両側浸潤影が認められる症例。なお、胸部X線画像を入手できない等の理由により、浸潤影の確認ができない症例はTRALI評価対象外となる。
 *3 報告された非溶血性副作用のうち、医療機関から「TACO疑い」として日赤へ報告された症例。
 *4 TACO疑い症例として医療機関から日赤へ報告された9例のうち、TACOと評価された症例が2例、その他と評価された症例が7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)。

- 2015 年の 1 年間に医療機関から報告された非溶血性副作用 1,533 例のうち、TRALI の評価対象とした症例は 178 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 7 例、possible-TRALI 6 例であった。

- TRALI と評価されなかった 165 例のうち、心原性肺水腫と考えられた症例は 92 例で、これらは TACO の評価も行った。
- それ以外の 73 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
 $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ 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

TACO

輸血の容量負荷による呼吸困難は、1950年代より輸血の合併症として知られており、2000年代中頃から、国際輸血学会(ISBT: The International Society of Blood Transfusion)で輸血副作用の定義や評価基準の標準化を進める中で、TACOの診断基準についても定義されているが、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。

- 2015年はTACOと評価された症例が63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61例、医療機関よりTACO疑いとして報告されたものが2例であった。
- 2015年にTACOと評価された症例の患者男女比及び使用製剤を図7に、同様に日赤でTACOの評価を開始した2012年4月から2015年までのデータを図8に示す。女性及び高齢者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。使用製剤では、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。

ISBT haemovigilance working party TACOの診断基準	日赤:TACO評価基準
<ol style="list-style-type: none"> a. 急性呼吸不全 b. 頻脈 c. 血圧上昇 d. 胸部X線上急性肺水腫もしくは肺水腫の悪化 e. 輸液・輸血の負荷の証拠 <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"> 1. 急性呼吸不全 $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ or $SpO_2 < 90\%$ (room air) 2. 胸部X線上で肺浸潤影を認める。 3. 輸液・輸血過負荷を認める。 4. 輸血中・輸血後6時間以内に発症 5. 血圧上昇 6. 頻脈 7. 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

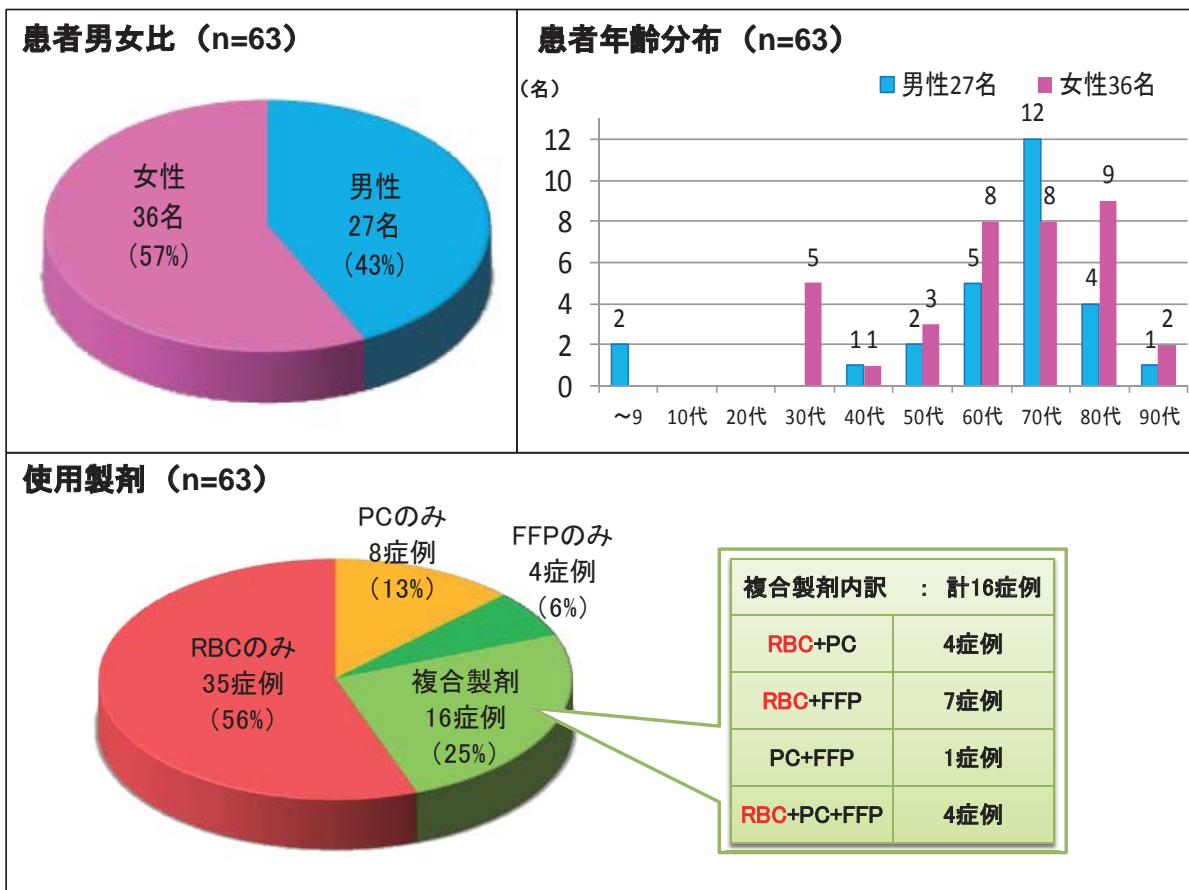


図7 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤(2015年)

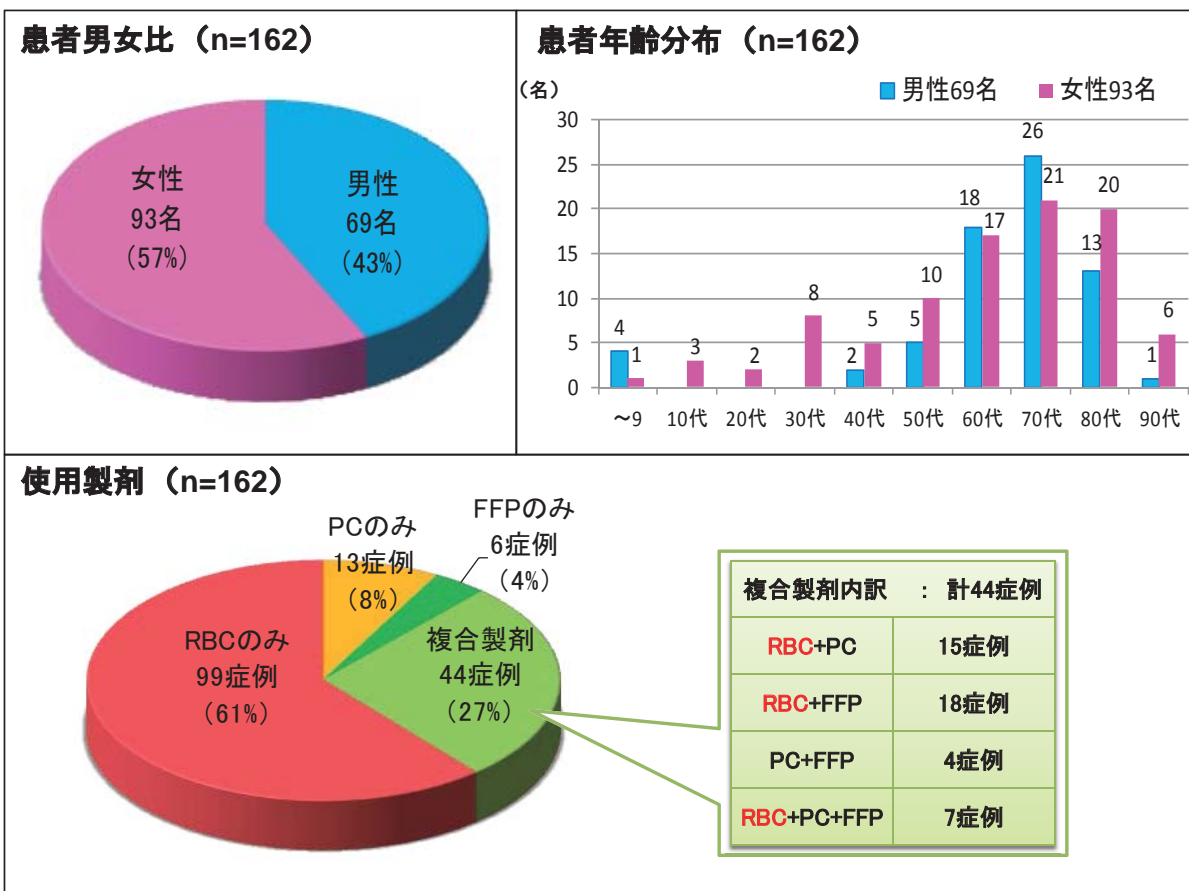


図8 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤(2012年4月～2015年)



TRALI 及び TACO の考察と今後の課題

- TRALI 疑いとして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、2015 年は TRALI による死亡と評価された症例はなかった。
- 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、抗白血球抗体検査や妊娠歴に関する問診項目の追加等について検討する。
- 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、利尿剤の併用及び TACO 発症後の利尿剤の使用方法等は今後の検討課題である。
- TACO と評価される症例数が増加傾向にあることから、TACO の病態、臨床所見、危険因子及びその対処の紹介等を盛り込んだ輸血情報（図 10）を作成・配付し、医療関係者へ注意喚起を行った。
- TRALI 及び TACO の正しい鑑別のために、平成 24 年より厚生労働省の研究班（輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究）が国内外の診断基準と整合性を有し、臨床的にも使いやすく、客観的な診断を可能とするガイドラインの策定を進めてきた。パブリックコメントを募り、日赤に報告された TRALI 及び TACO 症例を対象に検証し、数回の改変を経て、2015 年に最終案が完成した（日本輸血細胞治療学会誌・2015;61(4):474-479.）。日赤は、厚生労働省の研究班や学会等と協力し、TRALI 及び TACO の予防、診断、治療に寄与するよう引き続き取り組む。

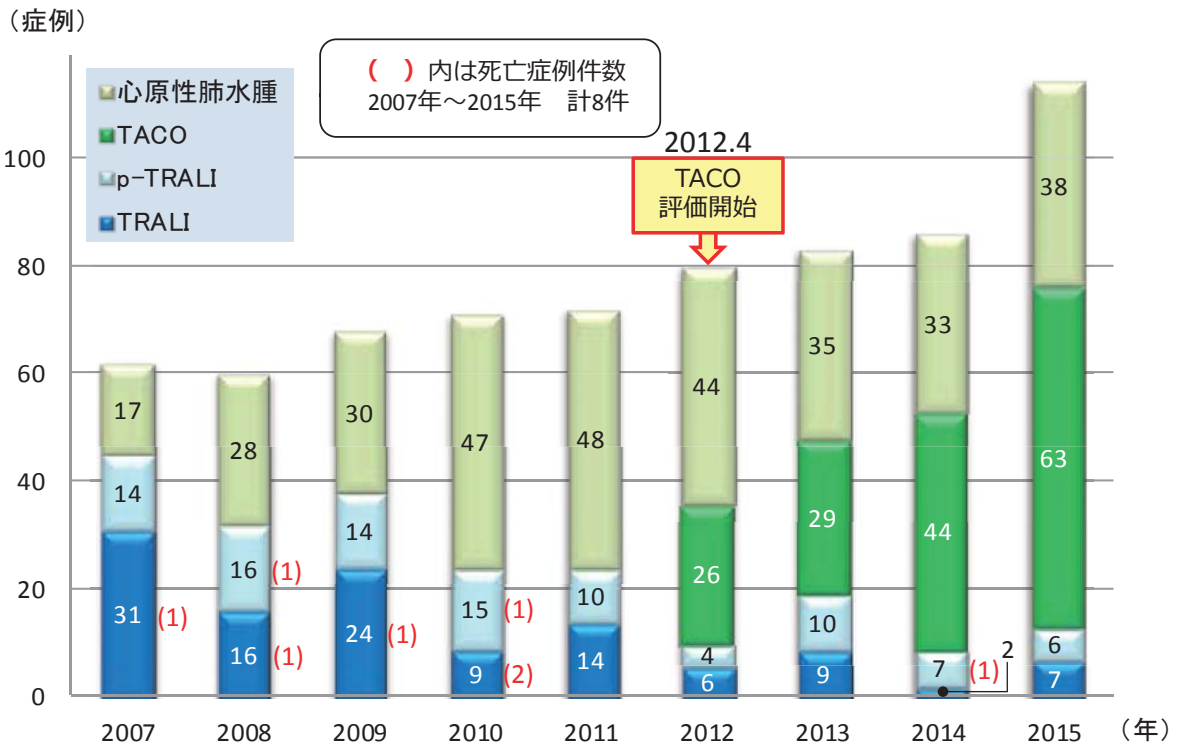


図9 TRALI 及び TACO の評価状況 (2007 年～ 2015 年)



+ 輸血情報
1602-146

輸血関連循環過負荷(TACO)にご注意ください

輸血関連循環過負荷(TACO: transfusion-associated circulatory overload)は、輸血中または輸血後6時間以内に発症する、急性の呼吸困難を伴う合併症です。
TACOの原因は、輸血による循環血液量の過負荷であるため、予防には、輸血前の患者の心機能や腎機能などを考慮の上、輸血量や輸血速度を決定することが重要です。
TACOを発症した場合は、直ちに輸血を中止し、重症度に応じ酸素や利尿剤の投与等適切な処置を行ってください。

病態

- 輸血に伴う循環過負荷による心不全であり、呼吸困難を伴います。
- 患者の心機能、腎機能、肺機能等に対して、輸血による循環血液の容量過負荷または過剰な速度負荷となり、呼吸困難をきたします。

臨床所見

- うっ血性心不全の症状を認め、胸部レントゲン上、うっ血像を呈します。
- 輸血中もしくは輸血後数時間以内に呼吸困難を呈し、起坐呼吸、チアノーゼ、頻脈、血圧上昇を伴うこともあります。
- 呼吸音ではう音が聴取され、心音ではⅢ音、頸静脈怒張、下肢の浮腫を伴うこともあります。
- BNPやNT-proBNP[※]の上昇は、診断の補助となります。

※BNP: brain natriuretic peptide: ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide: N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド

危険因子

- 輸血前に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、輸血中の十分な観察が必要です。
- ① 心機能障害(抗がん剤による心毒性、慢性貧血等) ② 腎機能障害 ③ 低アルブミン血症
- ④ 輸血前からの循環過負荷(輸血・輸液過剰) ⑤ 高齢者(特に70歳以上) ⑥ 低体重患者

対処

- 患者の観察を十分にを行い、症状が現れたら、輸血を中止します。
- 重症度に応じ、酸素や利尿剤の投与等、心不全の治療¹⁾に準じた処置を行います。

TRALI/ARDS

肺泡性陰影

TACO/心不全

心陰影拡大
Kerley's B line
肺門部血管影増強
胸水貯留
小葉間裂厚

提供: 東京大学医学部附属病院輸血部 岡嶋仁教授

背景・現状・諸外国の状況

輸血後の容量負荷による呼吸困難は、1950年代より輸血の合併症として知られていました。2000年代中頃から、国際輸血学会(ISBT)が輸血副作用の定義や評価基準の標準化を進め、欧米各国でTACOの評価、集計を開始しました。TACOの周知が進むにつれ、症例数が徐々に増加しています²⁾。米国の調査では、TACOは2014年の輸血関連死亡の第2位であり³⁾、英国においてもその報告数は増加しています³⁾。日本赤十字社では、輸血療法の実施に関する指針(改定版)(平成24年3月一部改正)の副作用の項に輸血関連循環過負荷(TACO)が追加されたことから、添付文書【使用上の注意】を改訂し、過剰輸血の項に「輸血関連循環過負荷(TACO)」を追加いたしました(2014年4月改訂)。
また、2012年4月よりTACOの評価を開始し、3年間で99件のTACOと評価されました。

TACOと評価された症例

症例1(抗がん剤による心毒性)

患者 60代女性 身長151cm 体重43kg
原疾患 乳癌、術前化学療法中の乳癌球減少症
合併症 なし
経過等 ぶらつき、めまい、動悸にて来院、WBC 500/μL、Hb 6.6g/dL、PLT 10.3万/μL、G-CSF投与、RBC 2単位輸血施行。

18:00 BT 36.2℃、BP 190/120mmHg、HR 110/min、18:25 外来にて、RBC 2単位輸血開始。(輸血速度2.5mL/min) 20:17 RBC輸血終了。

21:00 動悸、呼吸出現、チアノーゼ、末梢冷感。
21:10 胸部聴診にて前肺音、湿性ラ音、聴取あり。
21:36 血液ガスpH 7.029、PaO₂ 63.6mmHg、PaCO₂ 45.5mmHg、SpO₂ 74.8% (O₂ 3L/min カスラ)、Hb 11.4g/dL、21:50 BT 37.0℃、BP 220/124mmHg、HR 170/min。
救命外来にて挿管し、人工呼吸器管理。
22:45 胸部X線で両側浸潤影、心拡大あり。
BiPAPアシスト、人工呼吸FiO₂ 60%、PEEP 20.0、ICU入室。

翌日
6:00 BT 36.8℃、BP 116/66mmHg、HR 96/min、血液ガスpH 7.322、PaO₂ 277.0mmHg、PaCO₂ 48.6mmHg、SpO₂ 99.0% (人工呼吸FiO₂ 50%)。

評価結果
2時間後RBC 2単位の輸血は、量・速度ともに過剰とはいえないが、肺水腫発生前DCT 55%、LVEF: 25%、NT-proBNP 輸血前 51,900pg/mL、輸血後 67,400pg/mLを考慮すると、抗がん剤による心毒性があり、輸血が誘因となって肺水腫をきたしたと思われる。

症例2(慢性貧血)

患者 80代女性 身長146cm 体重41.5kg
原疾患 再生不良性貧血
合併症 なし
経過等 Hb 6.2g/dLのため、RBC 4単位輸血施行。
輸血前 BT 36.4℃、BP 160/80mmHg、HR 107/min、SpO₂ 96%(room air)

16:50 RBC 1単位輸血開始。(輸血速度2.3mL/min)
17:50 RBC 1単位輸血開始。SpO₂ 95%(RA)。
18:50 RBC 2単位輸血開始。BT 37.0℃、BP 162/72mmHg、HR 87/min、SpO₂ 88%(RA)、O₂ 2L/minマスクにて投与開始。
21:00 呼吸器出現、BT 37.1℃、BP 192/90mmHg、HR 120/min、血液ガスpH 6.994、PaO₂ 35.2mmHg、PaCO₂ 80.5mmHg、SpO₂ 40.5% (O₂ 4L/minマスク)、SpO₂ 65%(O₂ 4L/minマスク)、BiPAP装着。
胸部聴診にて湿性ラ音あり。
21:30 血液ガスpH 6.972、PaO₂ 62.5mmHg、PaCO₂ 78.6mmHg、SpO₂ 76.0% (人工呼吸FiO₂ 100%)、胸部X線で両側浸潤影あり、うっ血あり。
輸血量 RBC 4単位 輸液量 500mL 尿量 1150mL

翌日
7:47 血液ガスpH 7.321、PaO₂ 183.8mmHg、PaCO₂ 36.2mmHg、SpO₂ 99.2% (人工呼吸FiO₂ 100%)、輸血後 Hb 9.2g/dL

評価結果
胸部X線上、輸血前より心陰影の拡大があり、輸血後、肺門中心性の肺水腫、右下肺に瀾明Kerley's B line出現など心不全に典型的な像を呈している。
高齢者の貧血患者に4単位のRBC輸血を行い、Hb 9.2g/dLまで上昇したが、うっ血、呼吸苦が出現したと考えられた。

(参考文献)
1) 急性心不全治療ガイドライン2011作成部、急性心不全 治療ガイドライン(2011年改訂版) (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_jzumi_n.pdf)
2) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary 2014 (<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportsProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM4459461.pdf>)
3) SHOT Annual Reports and Summaries (<http://www.shotuk.org/shot-reports/>)

輸血用血液製剤使用による副作用・感染症が疑われた場合は、直ちに赤十字血液センター医薬情報担当者までご連絡ください。また、原因究明のために、使用された製剤及び患者さんの検体(輸血前後)等の提供をお願いします。なお、使用された製剤及び患者さんの検体は「血液製剤等に係る調査ガイドライン」を参照のうえ保存してください。

(発行元)
日本赤十字社 血液事業本部 学術情報課
〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目3番3号

*お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター
医薬情報担当者へお願いします。

平成27年4月 リニューアルしました!

日本赤十字社 医薬品情報

製品情報・輸血情報等についてはこちら

検索

図10 TACOの注意喚起にかかる配付資料(輸血情報1602-146)

② 溶血性副作用

2015年に医療機関から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11例(即時型:4例、遅発型7例)であった(表3)。また、即時型のうち3例及び遅発型のうち4例は患者に輸血歴があった。

即時型の症例No.4、遅発型の症例No.1、No.2、No.6は、輸血前に医療機関が実施した交差適合試験では「適合」と判定されていたが、日赤で行った結果では、弱い凝集が確認された等の理由により「不適合」と判定された症例である。なお、即時型の症例No.1は、輸血前に医療機関が実施した交差適合試験では、生食法で凝集が認められたが、37℃での反応性は認められなかったため「適合」と判定された。日赤で行った結果では、37℃で弱い凝集が認められたため「不適合」と判定された。

表2 2015年に自発報告された溶血性副作用症例数

	重篤	非重篤	計
即時型	10	5	15
遅発型	8	5	13
計	18	10	28

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

(次ページにつづく)

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

- 2015年はTA-GVHD疑い症例が2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。



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-被疑薬	患者	患者	患者-被疑薬	患者	患者	
				交差試験	不規則抗体	DAT	交差試験	不規則抗体	DAT	
即時型	1	赤血球	女性 90歳代	発熱,溶血反応	不適合	(+)*1	(W+)	不適合	抗M(+)	(+)
	2	赤血球	女性 60歳代	溶血	n/t	n/t	n/t	n/t	抗Jk ^b (+) 抗Di ^a (+)	(-)
	3	赤血球	女性 70歳代	悪寒,発熱,嘔吐,溶血	n/t	抗M(+)	(+)	適合	抗M(+)	(+)
	4	赤血球	女性 90歳代	悪寒,戦慄,溶血,頻脈,発熱	不適合	抗M(+)	n/t	不適合	n/t	(+)
遅発型	1	赤血球	男性 80歳代	発熱,蕁麻疹,呼吸困難,血尿	不適合	抗M(+) 抗Le ^a (+)	(-)	不適合	n/t	(-)
	2	赤血球	男性 80歳代	遅発性溶血性輸血反応	不適合	抗E(+)	n/t	不適合	抗E(+)	(-)
	3	赤血球	男性 50歳代	溶血,LDH増加,発熱	n/t	(-)	n/t	n/t	抗C(+) 抗e(+)	(-)
	4	赤血球	女性 40歳代	溶血性輸血反応	適合*2				抗E(+)	(+)
	5	赤血球	女性 30歳代	溶血,血尿	適合	抗c(+)	(-)	不適合	抗c(+) 抗Jk ^a (+)	(-)
	6	赤血球	女性 80歳代	溶血性貧血	不適合	抗Di ^a (+)	n/t	不適合	抗Di ^a (+) 抗M(+)	(+)
	7	赤血球	男性 50歳代	溶血	適合	n/t	n/t	不適合	抗E(+) 抗c(+)	(+)

*1 不規則抗体の同定は実施していない。

*2 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。

2) 感染症

① 輸血後感染が疑われ、報告された症例

2015年に報告された輸血後感染症疑い症例（医療機関からの報告、献血後情報由来症例を含む）の内訳及び症例数の年次推移を図11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、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数である。

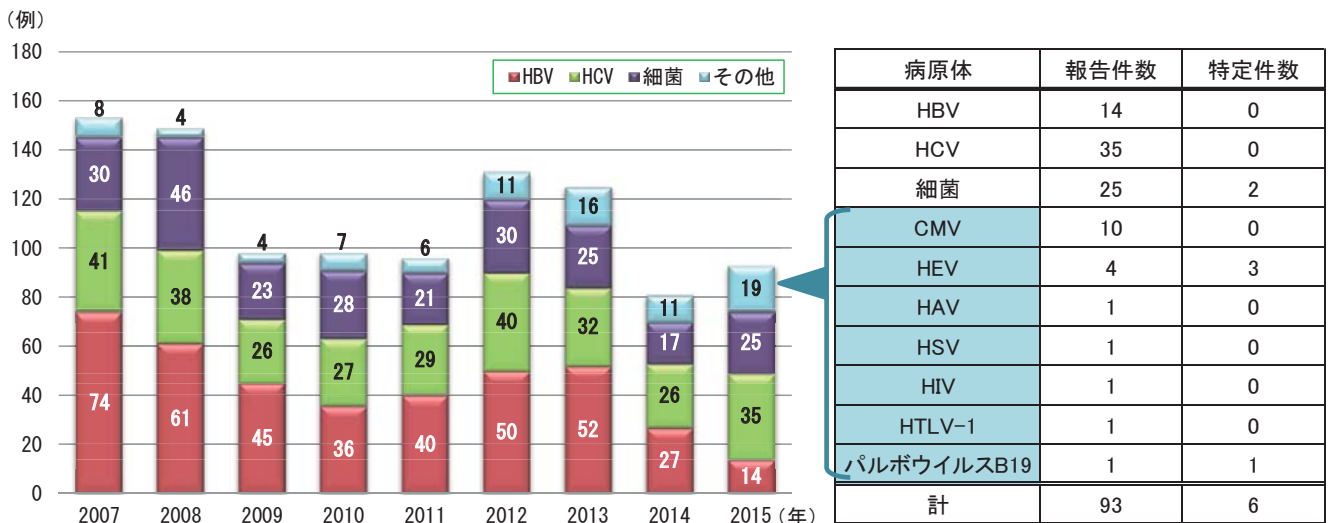


図11 2015年に報告された輸血後感染症疑い症例の病原体別内訳及び症例数の年次推移



② 輸血による感染症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。

HEV

医療機関からの報告：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		患者転帰
					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	骨髄腫	Ir-PC-LR (2015. 2)	50代	女	HEV-RNA IgA-HEV 抗体 IgM-HEV 抗体 IgG-HEV 抗体	陰性	6日	HEV-RNA IgA-HEV 抗体 IgM-HEV 抗体 IgG-HEV 抗体	16週	449	16週	回復
2	ホジキンリンパ腫	Ir-PC-LR (2015. 3)	60代	男	HEV-RNA IgA-HEV 抗体 IgM-HEV 抗体 IgG-HEV 抗体	陰性	21日	HEV-RNA IgA-HEV 抗体 IgM-HEV 抗体 IgG-HEV 抗体	16週	646	15週	回復

献血後情報：試行的 HEV-NAT* の陽転化情報に基づく遡及調査より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		患者転帰
					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	
3	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2014. 12)	70代	男	HEV-RNA IgM-HEV 抗体 IgG-HEV 抗体	陰性	5日	HEV-RNA	2週	615.5	10週	軽快

*：日赤では HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組みとして全例 NAT を実施し、NAT 陽性供(献)血者の血液を除外している。その上で供(献)血者発 への遡及調査を試行的に実施している(「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(平成 26 年 7 月一部改正) 参照)。

細菌

医療機関からの報告：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	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2014. 12)	10歳未満	男	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	発熱, 悪寒, 頻脈, 低酸素血症, 血圧低下	25分	回復
2	神経芽腫	Ir-PC-LR (2015. 6)	10歳未満	女	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	発熱, 全身浮腫, 体重増加, 心不全増悪	不明	回復したが後遺症あり

パルボウイルス B19

医療機関からの報告：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		患者転帰
					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	
1	糖尿病性腎症	Ir-RBC-LR (2015. 8)	60代	男	B19-DNA	陰性	1日	B19-DNA	3週	回復

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

2015 年に国内の文献・学会情報から入手した症例を表 4 に示す。なお、表 4 に示した国内症例は日赤への報告がなく、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。

日赤が製造している輸血用血液製剤の販売は日本国内のみであるため、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による副作用等報告を収集及び調査の対象としており、感染症及び未知の重篤副作用については PMDA に個別症例報告を行っている。2015 年に収集した外国症例を表 5 に示す。

表4 2015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」	82	男	溶血性輸血反応	日本救急医学会雑誌. 2014; 25(8): 577.
2	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	65	男	遅発性溶血性輸血反応	日本救急医学会雑誌. 2014; 25(8): 577.
3	赤血球液-LR「日赤」 照射赤血球液-LR「日赤」 照射濃厚血小板-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	35	女	輸血関連循環過負荷	関東連合産科婦人科学会誌. 2014; 51(3): 423.
4	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	73	女	遅発性溶血性副作用	広島県臨床検査技師会報. 2015; 44(1): 30.
5	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	68	女	遅発性溶血性輸血反応	日臨技関甲信支部医学検査学会プログラム・講演. 2014; 51回: 140.
6	照射赤血球液-LR「日赤」	65	女	遅発性溶血性副作用	日本輸血細胞治療学会誌. 2015; 61(1): 62.
7	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	80	男	遅発性溶血性輸血反応, 血尿, 発熱, 急性腎不全	日本輸血細胞治療学会誌. 2015; 61(2): 235.
8	赤血球液-LR「日赤」	52	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2015; 61(2): 344.
9	赤血球濃厚液-LR「日赤」	58	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2015; 61(2): 350.
10	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	81	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2015; 61(2): 357.
11	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	79	女	遅発性溶血性輸血反応	医学検査. 2015; 64(別冊): 242.
12	照射赤血球液-LR「日赤」	42	女	遅発性溶血性輸血反応	医学検査. 2015; 64(別冊): 242.
13	照射赤血球液-LR「日赤」	62	女	遅発性溶血性輸血反応	医学検査. 2015; 64(別冊): 242.
14	赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	80代	男	遅発性溶血性輸血反応	医学検査. 2015; 64(別冊): 243.
15	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	83	女	高カリウム血症, 無脈性電気活動	日本集中治療医学会雑誌. 2015; 22(4): 257-260.
16	照射濃厚血小板-LR「日赤」	70	女	全身発赤, 血圧低下, アナフィラキシーショック	Cardiovascular Anesthesia. 2015; 19(Suppl): 373.

(概要)

- 文献調査で入手される輸血副作用等症例の多くは、不規則抗体による溶血反応 (No.1、2、4～14) が占め、検出された不規則抗体は抗 E や抗 c が多く、次いで Kidd 系 (抗 Jk^b)、Duffy 系 (抗 Fy^a、抗 Fy^b) が多かった。また、これらの症例について医療機関に調査を行った結果、ほとんどは非重篤であったが、No.7 は急性腎不全から尿毒症を来し、透析治療が必要となった。
- 輸血関連循環過負荷 (TACO) の症例 (No.3) は、血小

板輸血効果が不良であった骨髓異形成症候群 (MDS) の患者に、大量の血小板製剤を輸血したことによるものと考えられた。

- 高カリウム血症及び無脈性電気活動 (PEA) の症例 (No.15) は、保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加しやすい放射線照射赤血球製剤の大量輸血により、血中カリウム濃度が上昇し、PEA を引き起こした可能性が考えられた。

表5 2015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	ブラジル	血小板製剤	56	男	デングウイルス感染	Transfusion. 2015; 55(5): 961-964.
2	シンガポール	赤血球製剤	37	女	デング熱	Transfusion. 2015; 55(7): 1655-1661.
3	イタリア	赤血球製剤	36	女	エルシニア性敗血症	Blood Transfus. 2015; 13(3): 528-531.
4	中国	全血製剤	61	男	四日熱マラリア	Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2014; 32(6): 458, 461.
5	カナダ	血小板製剤	不明	男	細菌感染	Transfusion. 2015; 55(10): 2384-2389.
6	米国	血小板製剤	79	女	ヒトアナプラズマ症	Vox Sanguinis. 2015; 109(Suppl.1): 243-244.
7	タイ	赤血球製剤	不明	男	HIV感染	Vox Sanguinis. 2015; 109(Suppl.1): 226.
8	スウェーデン	赤血球製剤 血小板製剤 血漿製剤	63	男	E型肝炎	Journal of Medical Case Reports. 2015; 9(180): 1-6.
9	アルゼンチン	赤血球製剤	10	女	可逆性後白質脳症症候群	Archivos argentinos de pediatria. 2015; 113(5): e271-e274.
10	米国	赤血球製剤	75	女	バベシア症	Orthopedics. 2015; 38(9): e852-e855.
11	米国	赤血球製剤	0	不明	バベシア症	Transfusion. 2015; 55(Suppl.3): 185A.
12	ベルギー	赤血球製剤	7	男	シャーガス病	PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(10): e0003986.
13	米国	赤血球製剤	75	男	デング出血熱	Transfusion. 2016; 56(1): 215-222.
14	フランス	血小板製剤	10	不明	細菌感染	Arch Pediatr. 2016; 23(1): 86-89.
15	スペイン	血小板製剤	24	男	HIV感染	Transfusion. 2016; 56(4): 831-836.



(概要)

- デングウイルス感染症例 3 例 (No.1, 2, 13) のうち、2 例 (No.1, 2) は供血者が供血後に発熱等の症状を発症し、遡及調査を実施したところ、当該供血由来の輸血用血液製剤の受血者にデングウイルス感染が認められた。No.13 の症例は後ろ向き調査でデングウイルス陽性と判明した輸血用血液製剤を輸血された患者を調査した結果、デング出血熱の診断基準を満たす症状を呈していたことがわかった。
- バベシア症症例 2 例 (No.10, 11) は、輸血後に発熱、倦怠感、血小板減少等の症状がみられた。No.10 の患者はアジスロマイシン (抗菌薬) とアトバコン (抗マラリア薬) の投与にて回復した。No.11 は輸血後の患者血液の赤血球内に原虫が確認され、PCR 検査により *Babesia microti* と同定された。被疑薬の供血者は *B. microti* 流行地に居住し、多数のダニ刺咬歴があり、当該供血者からも *B. microti* が検出された。
- 細菌感染症例 3 例 (No.3, 5, 14) のうち、No.3 の症例は、輸血後に全身状態が悪化し、死亡した症例である。死後に *Yersinia enterocolitica* による敗血症 (多臓器不全) による死亡と診断され、輸血に使用された製剤に関与した供血者を調査した結果、1 名が *Y. enterocolitica* 抗体陽性であった。No.5 の症例は、輸血翌日に敗血症で死亡した症例である。輸血後の患者血液及び輸血に使用された血小板製剤から *Staphylococcus epidermidis* が検出され、抗生剤への感受性や rRNA が一致した。No.14 は、輸血開始後に悪寒、嘔吐を認めたが投薬により改善したため、輸血を再開したところ、再度悪寒、嘔吐を呈し、全身状態が悪化した。輸血された血小板製剤から *Citrobacter koseri* が検出され、輸血による細菌感染が疑われた症例である。
- HIV 感染症例 2 例 (No.7, 15) は、いずれも HIV プール NAT 陰性の供血血液の輸血による感染症例である。No.7 の症例は、HIV 抗体が陽転した供血者の遡及調査を行った結果、当該供血者由来の赤血球製剤の受血者に HIV 抗体の陽転が確認された。No.15 の症例は、頻回輸血患者に HIV 抗体の陽転化が確認され、遡及調査を行った結果、

過去に輸血された製剤の中に個別 NAT で HIV-RNA 陽性の血液が含まれていたことが判明した。なお、2 症例とも供血者及び患者から検出されたウイルスの遺伝子塩基配列が一致していた。

- 四日熱マラリア感染症例 (No.4) は、輸血後から頻回の発熱を呈し、検査したところ患者血液から *Plasmodium malariae* が検出された。被疑薬の供血者からも *P. malariae* が検出され、遺伝子塩基配列が一致した。当該供血者はマラリア流行国出身ではあったが、これまでにマラリアの既往はなく、過去 3 年間渡航歴もなかったことから無症候キャリアであったと考えられた。
- ヒトアナプラズマ症症例 (No.6) は、血小板製剤を輸血された患者が輸血後に発熱等を呈し、検査したところ *Anaplasma phagocytophilum* が検出された。被疑薬の供血者を調査した結果、当該供血者は *A. phagocytophilum* のベクターであるマダニが多い地域に居住しており、PCR 検査にて *A. phagocytophilum* 陽性、抗 *A. phagocytophilum* IgG 及び IgM 抗体陽性であった。
- E 型肝炎症例 (No.8) は、心臓移植手術時に輸血を受け、その後免疫抑制療法を開始した患者が、輸血後に肝酵素が上昇し、精査した結果、HEV-RNA が陽性であった。HEV 感染判明後は免疫抑制剤の投与を減量し、リバビリン投与にて回復した。輸血された製剤に関与した供血者 12 名を調査した結果、1 名が高力価の HEV-IgG を保有していた。
- シャーガス病症例 (No.12) は、*Trypanosoma cruzi* 抗体陽性となった供血者の遡及調査により、過去に当該供血者由来の赤血球製剤の輸血を受けた患者が、*T. cruzi* 抗体及び *T. cruzi* DNA 陽性であることが判明した。
- No.9 の症例は、赤血球製剤の輸血後に発作や意識レベル低下が起り、頭部 MRI 検査で頭頂後頭葉及び前頭葉両側に高信号域が認められ、可逆性後白質脳症 (RPE) と診断された症例である。当該患者は輸血以外の RPE 発症要因 (ステロイド大量投与、ガンマグロブリン静注) も重複しており、RPE の発症原因の特定は困難であった。

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。

2015 年に入手した外国措置のうち、報告対象としたものを表 6 に示す。なお、2015 年は上記に該当する研究報告はなかった。

表 6 2015 年に入手した外国措置報告

No.	公表国	タイトル	原題
1	フランス (ANSM)	界面活性剤処理した輸血用血漿製剤: 法律上の扱い変更について	Plasma thérapeutique securise par solvant-detergent : changement de statut juridique - Point d'Information 27/01/2015
2	米国 (FDA)	血液および血液成分製剤によるヒト免疫不全ウイルス伝播リスク低減のための勧告の改訂-業界向けガイダンス	Revised Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products - Draft Guidance for Industry(May 2015)
			Revised Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products - Guidance for Industry(Dec 2015)
3	米国 (FDA)	エボラウイルスへの対応における供血者の適合性、供血延期、および血液製剤管理の評価に対する勧告-業界向けガイダンス草案	Recommendations for Assessment of Blood Donor Suitability, Donor Deferral and Blood Product Management in Response to Ebola Virus; Draft Guidance for Industry December 2015
4	英国 (NHSBT, JPAC)	E型肝炎ウイルス(HEV)検査開始及びHEV陰性血液の供給について	The Update. For Action. 1.4 Points of note from the National Commissioning Group for Blood Wednesday, 25 November 2015
			NHSBT Board Papers. Implementation of the Supply of Hepatitis E Virus (HEV) Tested Components November 26 2015
			HEV Letter to Hospital Transfusion Teams. Introduction of Hepatitis E Virus (HEV) screened negative components 2016/01/28*
			NHSBT Hepatitis E Virus (HEV) Factsheet for Hospital Transfusion Teams 2016/01*
			Change Notification UK National Blood Services No.12-2016 2016/01/27*

*2016年に入手した追加情報。

(概要)

- (No.1) フランス医薬品・保健製品安全庁 (ANSM) より、2015 年 1 月 31 日以降、界面活性剤 (SD) 処理血漿製剤は血液製剤から血液由来医薬品に扱いが変更になり、製薬企業のみがこの製剤の製造及び供給を行うことになったという報告である。国営の血液事業者であるフランス血液機構 (EFS) には製薬企業の資格が無いため、SD 血漿の製造及び供給は今後行わない。監視体制としてはファーマコビジランスによることになるが、当面はヘモビジランスも適用されるとのことである。
- (No.2) 2015 年 5 月に米国 FDA より輸血関連 HIV 感染症のリスク低減のための勧告の改定と題したガイダンスの草案が発出された。1977 年以降に男性と性交渉を持った経験のある男性供血者 (MSM) については無期限に供血延期とすることと勧告されていたが、最後に男性間性交渉を行ってから 12 ヶ月間の供血延期とすると改定された。その後、草案に対するパブリックコメントを反映した最終版が 2015 年 12 月に発出された。最終版では

凝固因子濃縮製剤投与を必要とする血友病及び凝固因子欠乏症患者は、HIV 感染リスクを理由としてではなく、当該患者の健康状態を考慮して無期限の供血延期とし、当該患者と性交渉を行ったことのある供血者は供血延期措置を適用しないことが明記された。

- (No.3) 米国 FDA よりエボラウイルス (EBV) への対応における供血者の適合性、供血延期、および血液製剤管理の評価に対する勧告-業界向けガイダンス草案が発出された。EBV 感染またはエボラウイルス性疾患 (EVD) 発症既往のある者、当該既往のある者と接触した可能性のある者、EVD 流行地への渡航歴のある者は、EVD 発症前又は無症候状態である可能性がある。このような状態におけるウイルス血症及び感染性の有無については未だ明確になっていないが、リスク軽減のため EBV 感染または EVD 発症既往は無期限、EVD 流行地から出国後 8 週間以内、EBV 感染者又は EVD 発症者と接触後 8 週間以内は供血を延期することが勧告された。



•(No.4) 英国血液サービス (NHSBT) は、2015年7月に血液、組織及び臓器の安全性に係る諮問委員会 (SaBTO) が公表した「移植患者には HEV 陰性の輸血用血液製剤の使用が推奨される」という勧告を受け、2016年3月14日より HEV 陰性の輸血用血液製剤の供給を開始すると決定した。新生児用の輸血用血液製剤は、医療機関のオーダーに関わらず HEV 陰性の製剤を供給する。追加費用として 17.18 英ポンドが上乘せされる予定である。

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。2015年に実施した安全対策を以下に示す。

1) 新生児 (特に低出生体重児) のサイトメガロウイルス感染の原因解明への取り組み

日赤は 2013 年に、低出生体重児等への輸血には必要に

応じて CMV 抗体陰性血液を使用できることの周知を目的に、輸血による CMV 感染疑い症例に係る情報媒体を作成し、周産期医療関係者に対し情報提供を行った。さらに 2014 年 4 月に血漿製剤を除くすべての輸血用血液製剤の添付文書使用上の注意を自主改訂し、CMV 感染リスクを追記した (「Haemovigilance by JRCS 2013」参照)。

情報提供及び添付文書使用上の注意を改訂した後も、新生児の輸血による CMV 感染疑い症例の日赤への報告が相次ぎ、そのほとんどの症例で CMV 抗体陰性血液が使用されていなかったものの、輸血による感染と特定された症例は確認されていない (2015 年 3 月時点)。

このような現状を踏まえ、低出生体重児の輸血による CMV 感染が疑われた場合には、患者の臨床情報や適切な検体を提供いただき、日赤が感染経路の特定及びリスクの解明をすることへの協力をお願いすることとし、2015 年 8 月に情報媒体 (図 12) を用いて、未熟児・周産期医療実施医療機関に対し情報提供を行った。調査のために提供を依頼する検体等を図 13 に示す。

未熟児・周産期医療実施医療機関 御中

2015年8月
日本赤十字社

**新生児 (特に低出生体重児) のサイトメガロウイルス感染
～原因解明のためのご協力のお願～**

日本赤十字社が供給する輸血用血液製剤は、すべて保存前に白血球除去が施されており、サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血液と同等の安全性を有するとされています¹⁾。周産期における CMV の感染経路 (感染源) としては、経胎盤、経産道、母乳、尿、唾液、輸血などが挙げられてきました^{2,3)}。輸血用血液製剤については白血球除去導入の後も、新生児、特に低出生体重児において、輸血による CMV 感染を疑われた症例の報告が続いていることから、CMV 感染を危惧される場合には CMV 抗体陰性血液を使用していただくよう、2013 年 8 月に関係医療機関に情報提供を行いました。しかしながら、その後も新生児の輸血による CMV 感染疑いの報告が相次いでいます。そのほとんどに CMV 抗体陰性血液は使用されていませんでしたが、多くの場合は原因とされた輸血用血液製剤から CMV は検出されず、輸血が原因と特定された例はまだまだありません。

日本赤十字社は、低出生体重児の CMV 感染を防止するために、医療機関にご協力いただき、感染経路を特定したいと考えています。

つきましては、輸血による CMV 感染を疑われた場合には、患者の臨床情報や適切な検体を日本赤十字社へ提供していただきますようお願いいたします。

CMV 感染疑いとして日本赤十字社に報告された事例*

*輸血された血液製剤の保管検体に CMV-DNA が検出された例
(いずれの例も、血液製剤は白血球除去されていますが、CMV 抗体陰性血液は使用されていません。)

症例 1

【患者情報】1か月未満・男児、超低出生体重児 (分娩様式：帝王切開)

【輸血用血液製剤】Ir-RBC-LR 1本

【患者CMV検査】
輸血前：CMV-DNA 検出感度未満 (乾燥帯帯による検査結果)
輸血後：CMV アンチゲネミア陽性、血液及び尿中の CMV-DNA 陽性

【母親の CMV 関連マーカー検査】
CMV-IgM 抗体陰性、CMV-IgG 抗体陽性

【輸血用血液製剤の保管検体 (白血球除去前検体) の CMV 関連マーカー検査】
CMV-DNA 陽性、CMV-IgM 抗体陰性、CMV-IgG 抗体陽性

【CMV 塩基配列の解析結果】
CMV の UL139 領域と UL146 領域の 2 領域⁴⁾ について、患者検体から検出された株と献血者から検出された株の塩基配列を比較したところ、いずれの領域においても相同性は確認されませんでした。一方、医療機関より提供された母乳を調査したところ、患者検体と母乳から検出された CMV の塩基配列は、両領域において 100% 一致しました。

症例 2

【患者情報】1か月・女児、原疾患：先天性心疾患 (開心術施行)、出生時の体重：2254g (在胎 39 週 5 日)

【輸血用血液製剤】Ir-RBC-LR 7本、Ir-PC-LR 1本、FFP-LR 6本

【患者CMV検査】
輸血前：不明
輸血後：CMV-IgM 抗体陽性、CMV-IgG 抗体陽性

【母親の CMV 関連マーカー検査】CMV-IgM 抗体陰性、CMV-IgG 抗体陽性

【輸血用血液製剤の保管検体 (白血球除去前検体) の CMV 関連マーカー検査】
輸血された血液製剤 14 本の保管検体について CMV 関連マーカーを検査したところ、1本が CMV-DNA 陽性、CMV-IgM 抗体陰性、CMV-IgG 抗体陽性でした。

【CMV 遺伝子配列の相同性解析結果】
輸血された血液製剤の保管検体はウイルス量が少なかったため PCR で増幅されず、患者検体から検出された CMV との塩基配列の相同性が確認できなかったことから、因果関係の特定には至りませんでした。

お 願 い

- 新生児、特に低出生体重児に輸血する場合は、CMV 抗体陰性血液の使用をご検討ください。
- 新生児、特に低出生体重児の副作用報告時には、感染源調査のため以下の情報もご提供ください。
 - ・ 胎週
 - ・ 出生時の体重
 - ・ 分娩様式 (経産分娩または帝王切開)
 - ・ 入院施設及び期間等 (NICU, GCU, 一般病棟等)
 - ・ 母親の感染状況
 - ・ 母乳の授乳状況 (授乳期間、凍結の有無など母乳の状態)
 - ・ 兄弟・姉妹の有無
- 感染源の特定のため、以下の検体の提供をお願いいたします。
 - ・ 児の輸血前後の血液、尿 (輸血前検体は臍帯血でも可)
 - ・ 母乳、または母親の血液

【参考文献】

- 1) The residual risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection associated with leucodepleted blood components (Vox Sanguinis 2015; 109: 11-17)
- 2) 後天性サイトメガロウイルス感染症 (周産期医学 Vol.44 増刊号/2014)
- 3) Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study (JAMA Pediatrics 2014; 168: 1054-1062.)
- 4) 早産児における母乳を介した症候性サイトメガロウイルス感染症 (第62回日本ウイルス学会学術集会 2014年横浜)
- 5) Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes. (Journal of Medical Virology 2008; 80: 1615-1623.)

【お問い合わせ】
最寄りの赤十字血液センター-医療情報担当者へお願いいたします。

図 1 2 CMV 感染防止及び感染経路特定のための協力依頼情報媒体

14



情報媒体に掲載した「症例1」(図14)は、日赤に報告された輸血によるCMV感染疑い症例のうち、輸血に使用された保存前白血球除去製剤の保管検体*を調査したところ、CMV-DNA陽性であったが、輸血後の患者検体から検出されたCMVとウイルスの塩基配列が一致せず、母親の母乳から検出されたCMVと塩基配列が100%一致し、母乳によるCMV感染が強く疑われた症例である(Transfusion. 2016;56(6):1305-1310.)。

現在日赤が供給する輸血用血液製剤は、すべて保存前に白血球除去が施されており、CMV抗体陰性血液と同等の安全性を有するとされている(Vox Sang. 2015;109(1):11-17)。また、低出生体重児のCMV感染のリスクは輸血よりも母乳のほうが高いという報告もあり(JAMA Pediatr. 2014;168(11):1054-1062.)、輸血によるCMV感染が疑われた場合は、母乳等も調査したほうがよい。

*: 日赤では全ての献血血液について、その一部を副作用等の調査用検体として11年間保管しているが、この保管検体は白血球除去を行っていない。

- (図12の情報媒体より)
- 新生児、特に低出生体重児に輸血する場合は、CMV抗体陰性血液の使用をご検討ください。
 - 新生児、特に低出生体重児の副作用報告時には、感染源調査のため以下の情報もご提供ください。
 - ✓ 在胎週
 - ✓ 出生時の体重
 - ✓ 分娩様式(経陰分娩または帝王切開)
 - ✓ 入院施設及び期間等(NICU, GCU, 一般病棟等)
 - ✓ 母親の感染状況
 - ✓ 母乳の授乳状況(授乳期間、凍結の有無など母乳の状態)
 - ✓ 兄弟・姉妹の有無
 - 感染源の特定のため、以下の検体の提供をお願いいたします。
 - ✓ 児の輸血前後の血液、尿(輸血前検体は臍帯血でも可)
 - ✓ 母乳、または母親の血液

図13 医療機関への協力依頼内容

(図12の情報媒体より)

【患者情報】1か月未満・男児、超低出生体重児(分娩様式:帝王切開)
 【輸血用血液製剤】lr-RBC-LR 1本
 【患者CMV検査】
 輸血前: CMV-DNA検出感度未満(乾燥臍帯による検査結果)
 輸血後: CMVアンチゲネミア陽性、血液及び尿中のCMV-DNA陽性
 【母親のCMV関連マーカー検査】
 CMV-IgM抗体陰性、CMV-IgG抗体陽性
 【輸血用血液製剤の保管検体(白血球除去前検体)のCMV関連マーカー検査】
 CMV-DNA陽性、CMV-IgM抗体陰性、CMV-IgG抗体陽性
 【CMV塩基配列の解析結果】
 CMVのUL139領域とUL146領域の2領域について、患者検体から検出された株と献血者から検出された株の塩基配列を比較したところ、いずれの領域においても相同性は確認されませんでした。一方、医療機関より提供された母乳を調査したところ、**患者検体と母乳から検出されたCMVの塩基配列は、両領域において100%一致しました。**

図14 母乳によるCMV感染が強く疑われた症例

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、重症ではこれらに加え、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。

2015年度の献血者の採血副作用発生状況を表7に、症状別内訳を図15に示す。

表7 2015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	
VVR軽症*	29,689	0.608%	
VVR重症*	3,863	0.079%	
皮下出血	8,814	0.180%	
神経損傷	264	0.005%	
クエン酸中毒	421	0.009%	
神経障害	298	0.006%	
穿刺部痛	1,967	0.040%	
その他	1,505	0.031%	
計	46,821	0.959%	総献血数 4,883,587

* (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
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。

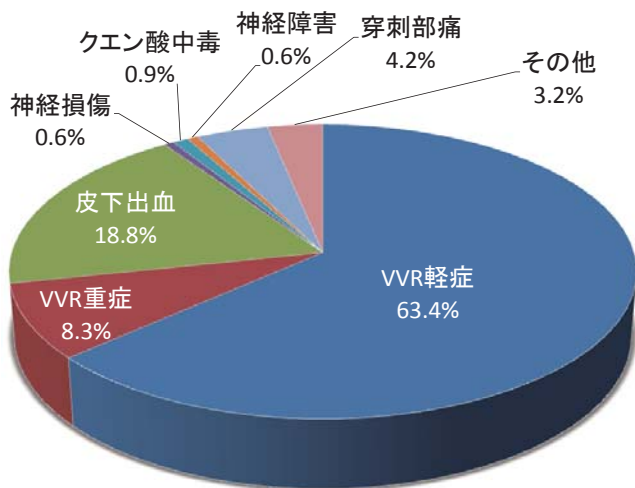


図15 2015年度に発生した採血副作用症状別内訳



2) 採血副作用に対する取り組み

下肢筋緊張運動の全国導入

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、下肢筋緊張運動のVVR発生率低減効果を検証した。その結果、下肢筋緊張運動は全血献血におけるVVR発生の低減化に有効であることが確認された（「Haemovigilance by JRCS 2014」参照）。

このことから、全血献血者全員を対象とした下肢筋緊張運動を2015年10月から全国で導入を開始した（図16）。導入後は特に400mL全血献血のVVR発生率が減少したことにより、全体的なVVR発生率の減少傾向がみられた。（図17）。なお、成分献血における下肢筋緊張運動のVVR発生率低減効果は、前述の検証結果では、わずかながらVVR発生率の減少傾向があったものの、効果が明確ではなかった。しかしながら、成分献血は採血と返血を繰り返し、採血時間も長いことから血液循環動態が全血献血と同じとは言えず、また、検証時の下肢筋緊張運動の開始タイミング等が全血献血と成分献血で異なっていたこともあり、成分献血における下肢筋緊張運動のVVR発生率低減効果については今後も引き続き検討を行うこととした。

全血 献血にご協力いただく皆様へ

気分不良・めまいを予防するため

レッグ クロス
LEG CROSS 運動 をしましょう!

採血前にお読み下さい!

LEG CROSS 運動の方法

① 足を交差します。両足をしほりこむように筋肉に力を入れます。

② そのまま両足首を伸ばし**5カウント** 数えます。

③ 足を交差したまま、力をゆるめてください。リラックスした状態で**5カウント** 数えます。

④ 上記②と③を交互に**5回**くり返します。

⑤ 左右の足を組みかえ、同様に**5回**くり返します。

①～⑤で**1セット**です。
針を抜くまでくり返しましょう

<運動-2>
◆ 針を抜いたあと、職員が声をかけます。
再度**2セット** おこなってください。

※ 終了後は、**ゆっくり**と起き上がってください。

運動時のポイント

- ◆ 両足の筋肉に合わせて、**お腹とお尻**の筋肉にも力を入れます。
- ◆ 呼吸をとめないようにします。
- ◆ 同じリズムでおこないます。

図16 「下肢筋緊張運動」用パンフレット



図17 VVR発生率の推移

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 2015』

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11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