



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Haemovigilance by JRCS 2016

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. 献血数及び輸血用血液製剤の供給状況	2
2. 副作用・感染症症例報告	3
1) 輸血副作用	3
① 非溶血性副作用	3
② 溶血性副作用	9
③ 輸血関連移植片対宿主病	9
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	11
① 国内症例	11
② 海外症例	12
3. 外国措置報告・研究報告	13
4. 輸血用血液製剤の安全対策	15
1) 洗浄血小板の製造販売承認取得及び販売開始	15
2) シャーガス病に係る安全対策の変更	16
3) 「ジカウイルス感染症」(ジカ熱)に対する安全対策	17
5. 採血副作用	17
1) 採血副作用の発生状況	17
2) 採血副作用に対する取り組み	18
おわりに	19



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。これと並行して、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係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への利用も期待される。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係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。

なお、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。なお、輸血用血液製剤は医薬品（血液・血液成分）と医療機器（血液バッグ）を組み合わせた「医薬品たるコンビネーション製品」に該当するため、患者に使用された輸血用血液製剤の血液バッグ等の不具合による健康被害の有無等の情報についても輸血副作用・感染症症例と同様に収集し評価・分析を行っている。

医薬品には、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（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2005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。

諸外国では、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. 献血数及び輸血用血液製剤の供給状況

2007年～2016年の採血種類別献血数を図1に示す。2016年の献血数は、200mL全血献血168,758件、400mL全血献血3,281,071件、成分献血1,391,772件(血

漿成分献血678,367件、血小板成分献血713,405件)で合計4,841,601件であった。2007年から2010年は増加したが、2010年以降は減少傾向にある。

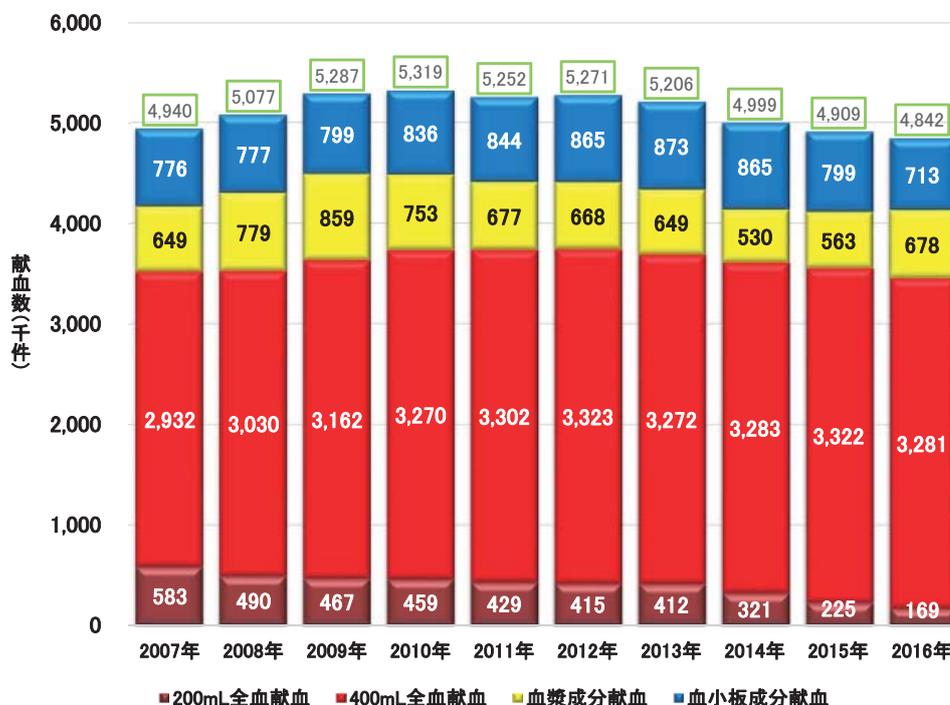


図1 献血数の推移

2007年～2016年の輸血用血液製剤の供給状況を図2に示す。近年は赤血球製剤、血小板製剤及び血漿製剤の供

給本数は増加傾向であったが、2013年以降は減少傾向となっている。

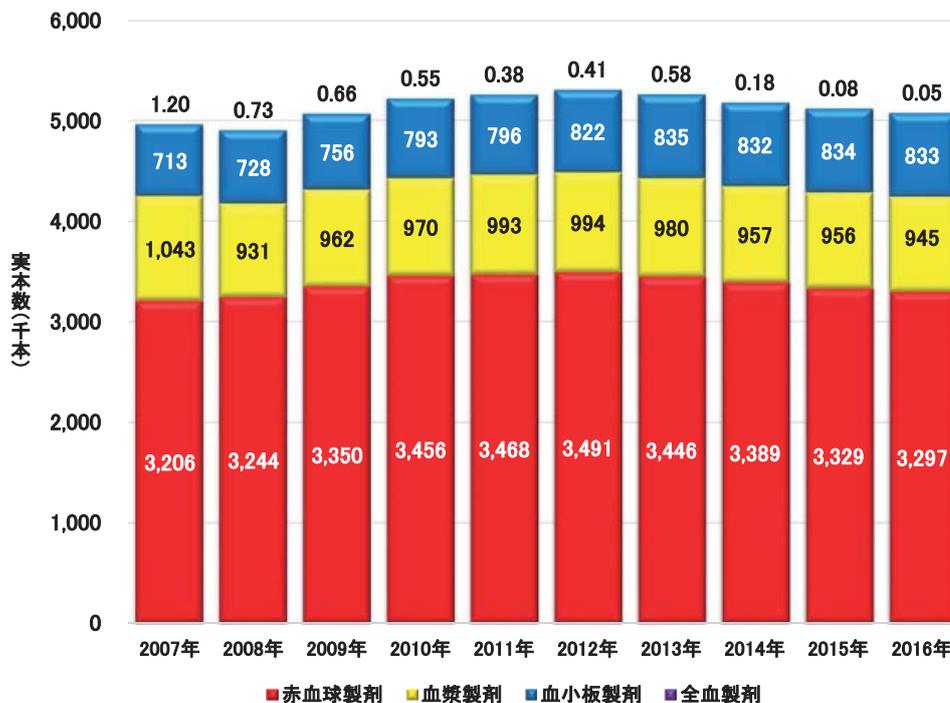


図2 輸血用血液製剤供給状況の推移



2. 副作用・感染症症例報告

2007年～2016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3に示す。

2016年は副作用1,497例（内訳：非溶血性副作用1,476例、溶血性副作用21例、輸血後GVHD疑い0例）、感染症80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738例*、溶血性副作用10例*、感染症80例*）。なお、医療機関から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3 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

2007年～2016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、2016年に報告された副作用種類別内訳を図4、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5に

示す。なお、TRALI及びTACOは呼吸困難に含めて集計した。重篤症例では主にアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、血圧低下及び呼吸困難の症状がみられ、2016年は医療機関より報告された非溶血性副作用の51.4%を占めた。

表1 非溶血性副作用種類別の自発報告症例数

報告年	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
日赤分類										
蕁麻疹等	578	535	523	612	606	572	608	468	458	448
発熱反応	197	157	176	175	140	190	174	149	175	153
アナフィラキシーショック	293	269	280	253	275	242	218	277	305	284
アナフィラキシー	155	152	128	117	129	156	110	245	245	163
血圧低下	47	57	62	70	78	90	92	74	67	108
呼吸困難*1	217	224	231	219	232	229	248	189	214	204
その他	139	150	141	129	135	116	65	49	69	116
輸血との関連性なし*2	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0
計	1626	1544	1541	1579	1597	1595	1515	1451	1533	1476

*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。

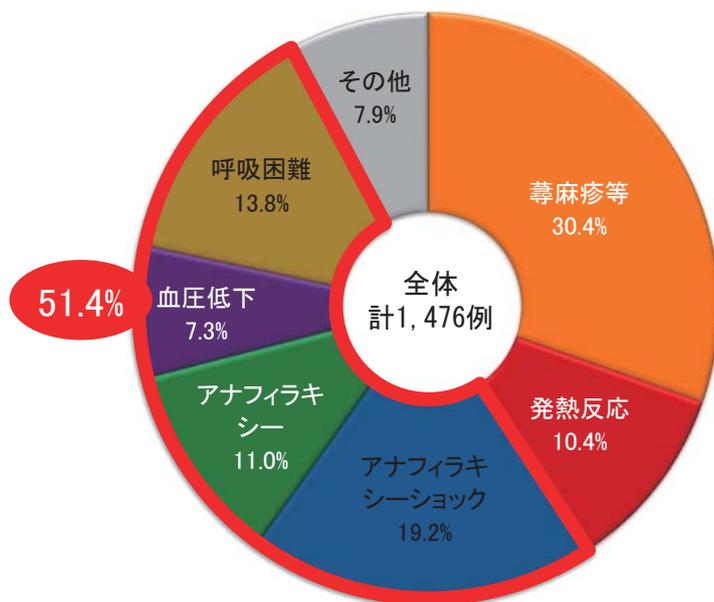


図4 2016年の非溶血性副作用自発報告内訳

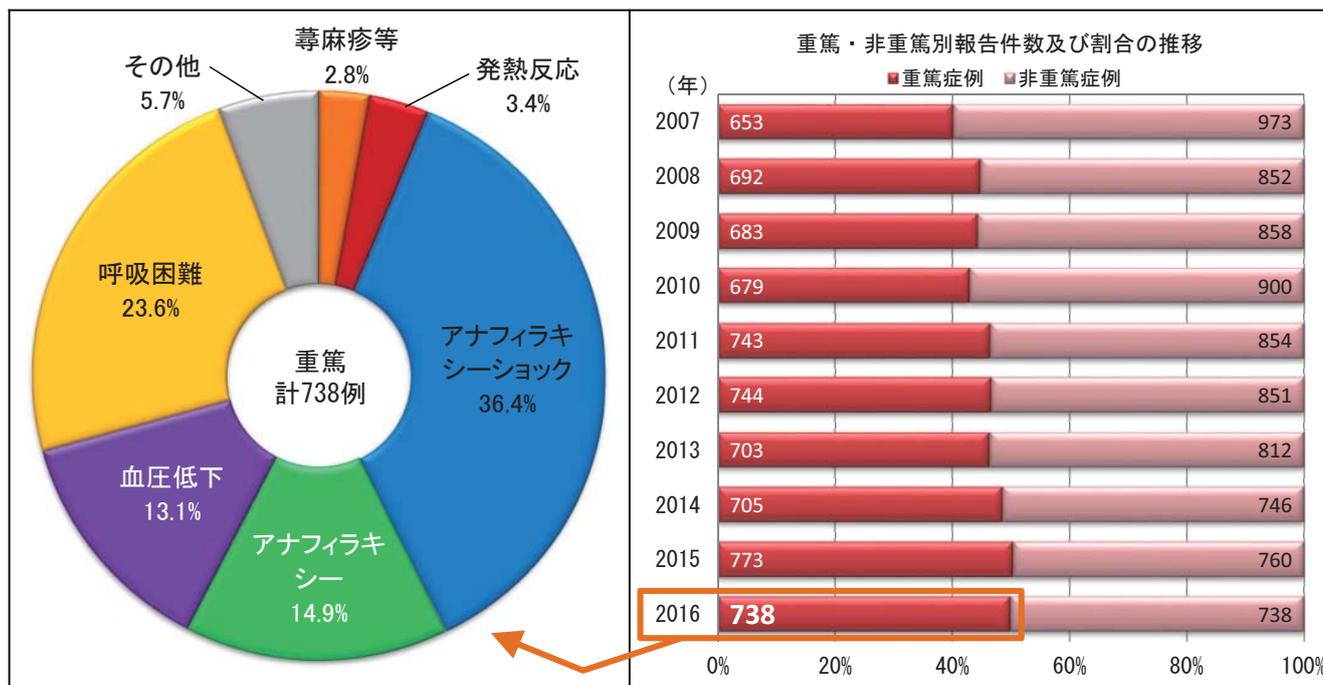


図5 2016年の非溶血性副作用自発報告のうち重篤と評価された症例*の内訳及び重篤・非重篤副作用の年次推移

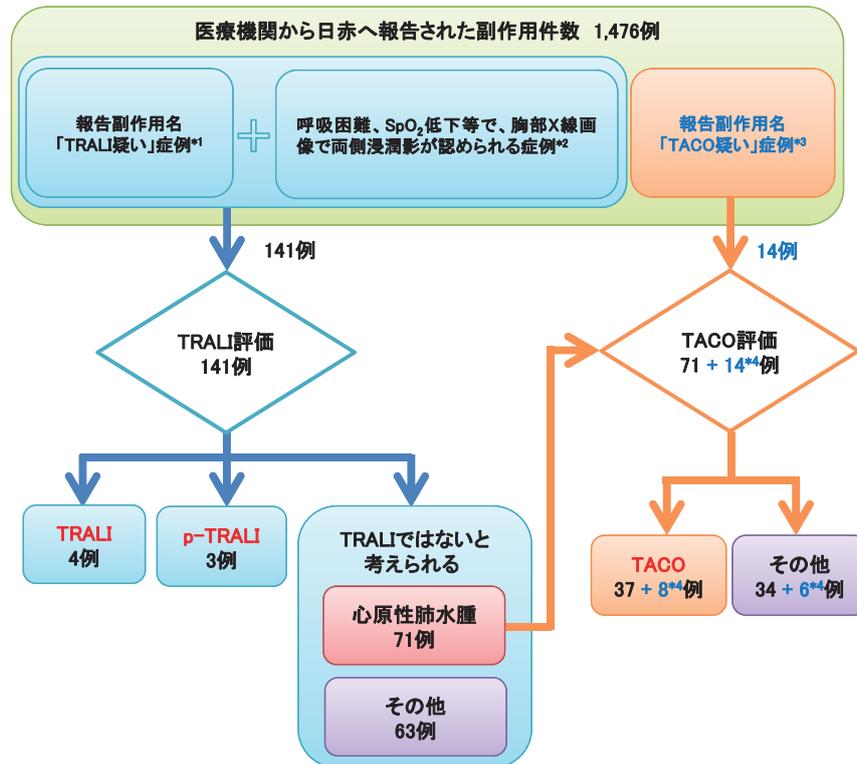
*重篤症例: 報告医が重篤副作用として報告した症例及び非重篤と報告されたが副作用の症状等から日赤で重篤と判断した症例。



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6に評価の流れ及び2016年の評価数等を示す。



*1 報告された副作用のうち、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14例のうち、TACOと評価された症例が8例、その他と評価された症例が6例であった。

図6 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7)。

- 2016 年の 1 年間に医療機関から報告された非溶血性副作用 1,476 例のうち、TRALI の評価対象とした症例は 141 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 4 例、possible-TRALI 3 例であった。

- TRALI と評価されなかった 134 例のうち、心原性肺水腫と考えられた症例は 71 例で、これらは TACO の評価も行った。
- それ以外の 63 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、急性膀胱炎、心肺バイパス、薬物過剰投与)

図7 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、人工心肺等の使用については評価対象から除外する日赤独自のTACO評価基準(図8)を用いて2012年4月から評価を開始した。

- 2016年はTACO評価対象となった85例の内訳は、

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71例、医療機関よりTACO疑いとして報告されたものが14例であった。評価の結果TACOと診断された症例は、それぞれ37例及び8例であった。

- 2016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9に、日赤でTACOの評価を開始した2012年4月から2016年までの同データを図10に示す。女性及び高齢者はTACOを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、複合製剤を含め赤血球製剤が使われている例が多く、2012年4月から2016年までにTACOと評価された症例の約8割で赤血球製剤が使用されていた。

ISBT haemovigilance working party TACOの診断基準	日赤:TACO評価基準
<p>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> <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 $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ 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> <p>1~4は必須とする。 <u>除外項目</u></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

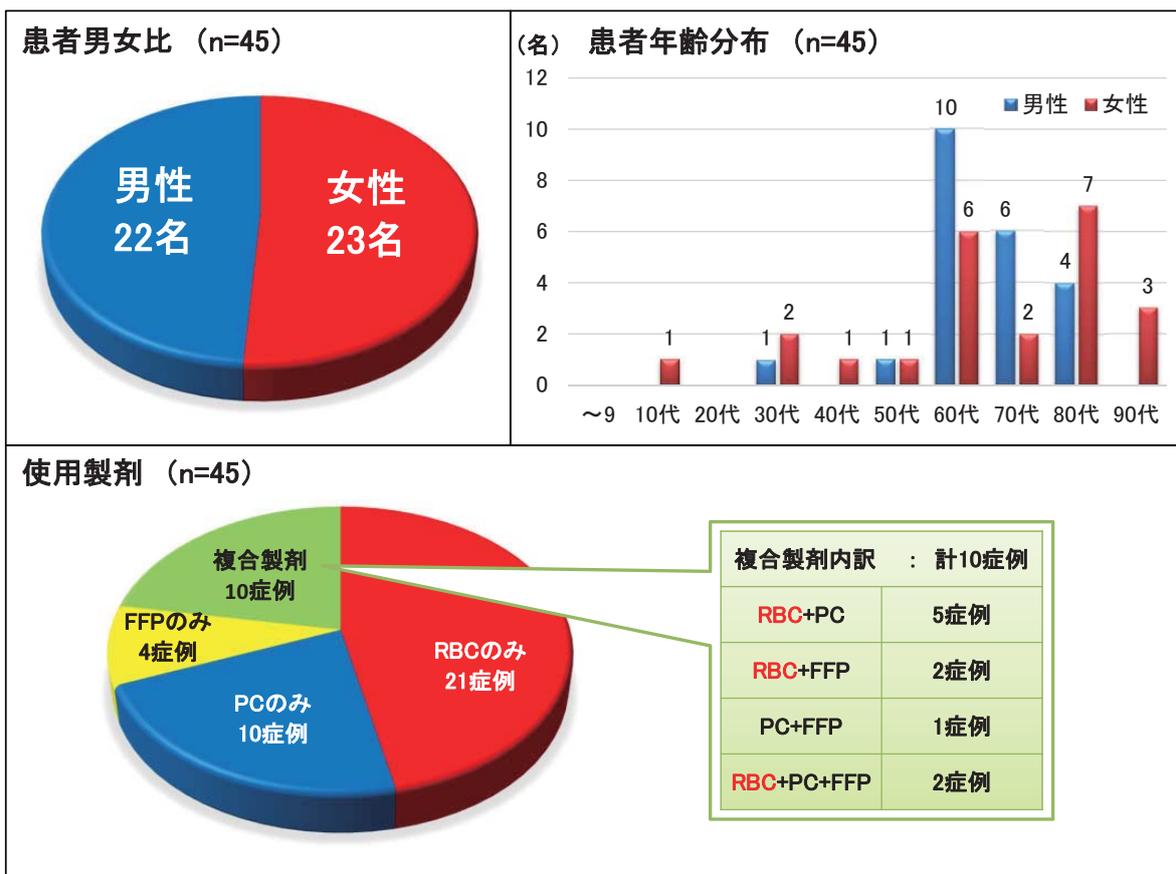


図9 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤(2016年)

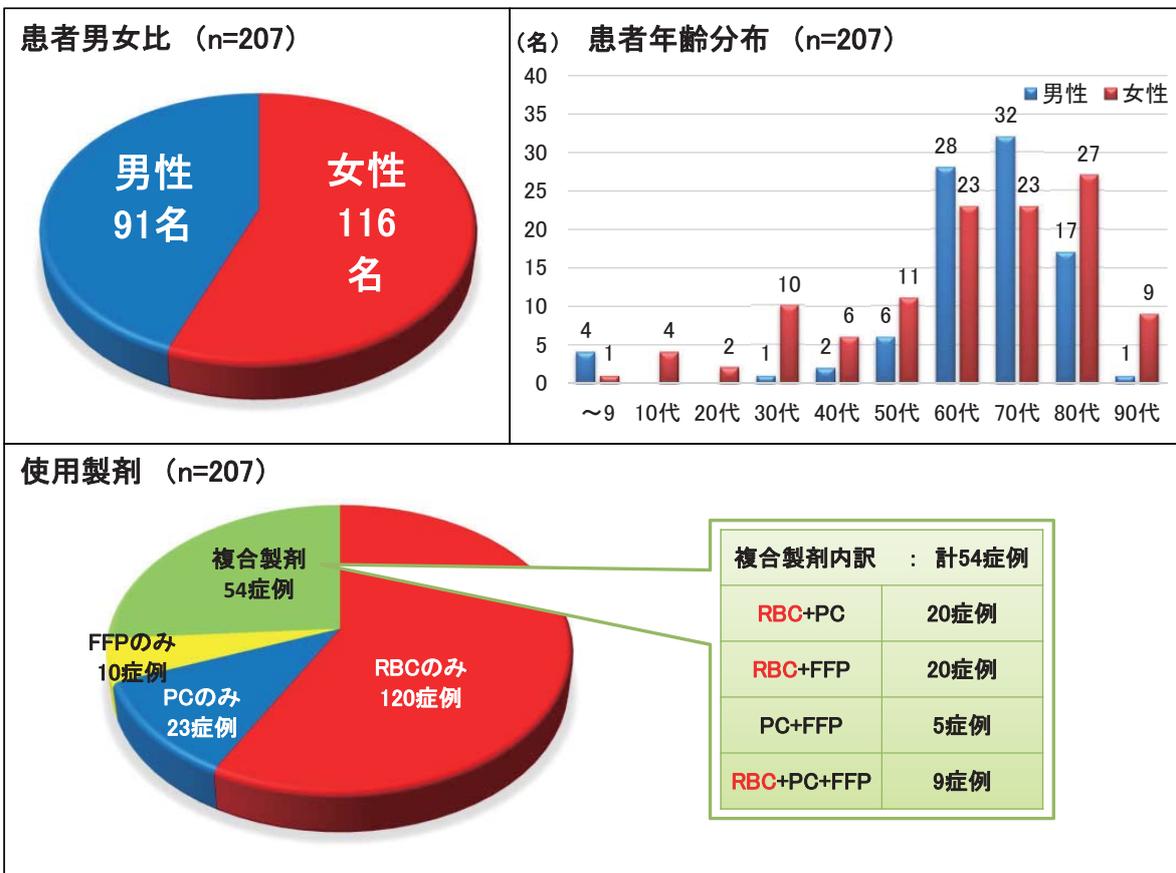


図10 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤(2012年4月～2016年)



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、2016 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 (Male Dominant FFP; MDF) を実施している。
- 2012 年より TACO の評価を開始した。2012 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 6)。TACO と評価される症例数は増加傾向にあるが (図 11)、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。
- 2016 年 2 月に 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 (「Haemovigilance by JRCS 2015」参照) を作成・配布し、医療関係者へ注意喚起を行ったことにより、医療機関から日赤へ「TACO」として報告される症例が増加したと推測された (2013 年: 4 例、2014 年: 4 例、2015 年: 9 例、2016 年: 14 例)。
- 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 NT-proBNP *測定や腎機能低下有無の確認等により潜在的な心不全リスクを把握しておくことが重要であり、今後の検討課題である。輸血前に心不全リスクが疑われる患者への輸血は輸血量・輸血速度に注意し、輸血中も十分な観察が必要である。
- 2016 年 4 月より医療機関への調査報告書に TRALI 及び TACO の診断基準と評価結果を明記することとし、さらなる注意喚起を図った。

* NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide (ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント)

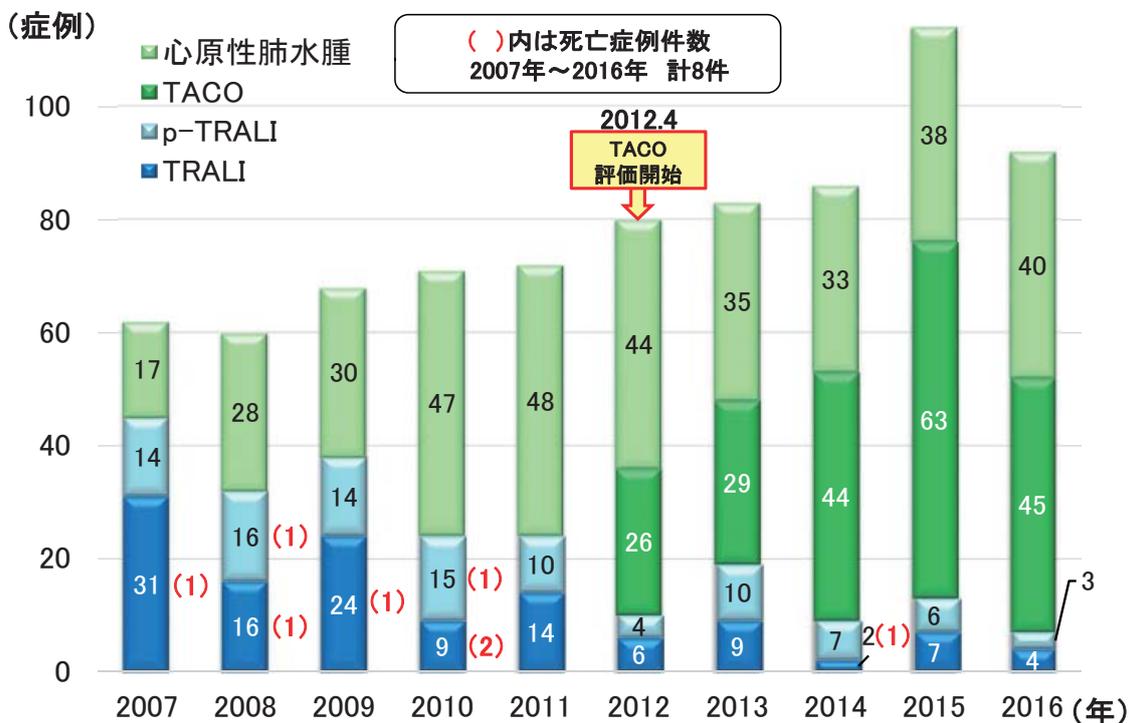


図 11 TRALI 及び TACO の評価状況 (2008 年～ 2016 年)



② 溶血性副作用

2016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8例(即時型:2例、遅発型5例、不明1例)であった(表3)。また、即時型のうち1例、遅発型のうち2例及び発生時間不明1例は患者に輸血歴があった。

表2 2016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	4	8	12
遅発型	5	3	8
不明	0	1	1
計	9	12	21

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

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 交差試験	患者 不規則抗体	患者 DAT	患者-被疑薬 交差試験	患者 不規則抗体	患者 DAT
即時型	1 赤血球	女性 70歳代	発熱、溶血	不適合	抗Jr ^a (+)	(-)	不適合	抗Jr ^a (+)	(-)
	2 赤血球	女性 80歳代	溶血性輸血反応	適合	(-)	n/t	不適合	抗E(+) 抗P1(+) 抗Jk3(+)	(+)
遅発型	3 赤血球	女性 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(+) 抗c(+)	(-)
	4 赤血球	女性 50歳代	遅発性溶血性輸血反応	n/t	(-)	n/t	n/t	抗C(+)	(-)
	5 赤血球	男性 小児	溶血	n/t	n/t	n/t	n/t	抗E(+) 抗Jk ^b (+)	n/t
	6 赤血球	女性 40歳代	遅発性溶血性輸血反応	適合	(-)	(-)	不適合	抗E(+)	(-)
	7 赤血球	女性 60歳代	黄疸	n/t	抗E(+) 抗c(+)	(-)	不適合	抗E(+) 抗c(+) 抗Jk ^b (+)	(+)
不明	8 赤血球	女性 70歳代	溶血	n/t	n/t	n/t	n/t	抗C(+) 抗e(+)	(-)

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も「不適合」であったが、緊急搬送患者であったため反応の弱いものを選択し輸血を実施した症例である。症例 No.3 は輸血前に医療機関で交差適合試験は「適合」と判定されていたが、日赤で行った結果では、「不適合」と判定された症例である。症例 No.8 は副作用等の詳細情報が入手できなかった。

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

2016年はTA-GVHD疑い症例の報告はなかった。なお、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 輸血後感染が疑われ報告された症例

2016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12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。

2016年は輸血によるHBV感染が特定された症例が1件あり、2014年8月に個別NATを導入以降(「Haemovigilance by JRCS 2014」参照)初めての特定症例となった。本症例は2016年1月にHBV-DNAが陽転した献血者の遡及調査を行った結果、当該献血者は2015年11月及び12月に献血しており、この時に実施された個



別 NAT の結果は陰性であった。いずれも血小板製剤が製造され、同一患者に輸血されていた。当該患者を調査したところ輸血前陰性、輸血後陽性となっていることが判明した(後述の「② 輸血による感染症と特定された症例概要」参照)。HCV 及び HIV については個別 NAT 導入以降輸血

による感染と特定された症例はない。

HEV 感染が特定された症例 3 件のうち 2 件は塩基配列の相同性が確認できなかったが、臨床経過等から輸血による感染と判断した。

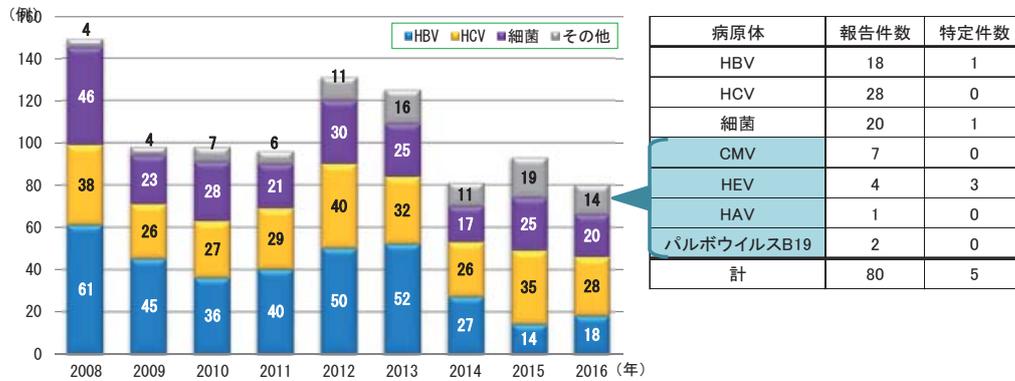


図 1 2 2016 年に報告された輸血後感染症疑い症例の病原体別内訳及び症例数の年次推移

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。

HBV

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		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	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2015.11)* Ir-PC-LR (2015.12)*	70代	女	HBV-DNA HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	陰性	400日間 9日間 9日間 9日間	HBV-DNA HBs抗原	12週 13週	38	10週	軽快

*：当該献血は HBV-DNA 陰性、2016 年 1 月献血時に HBV-DNA 陽性。

**：2015 年 11 月採血製剤の輸血日から計算。

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	急性骨髄性白血病	Ir-RBC-LR (2015.9)	40代	女	HEV-RNA	陰性	140日間	IgA-HEV抗体	11週	1252	11週	回復
2	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR (2016.6)	50代	男	IgA-HEV抗体	陰性	49日間	IgA-HEV抗体	9週	1200	9週	軽快

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		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	僧帽弁閉鎖不全症	Ir-RBC-LR (2015.6)	80代	女	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	陰性	3日間	IgG-HEV抗体	56週	267	7週	回復



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	再生不良性貧血	Ir-PC-LR (2016.5)	60代	男	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	腹痛, 嘔吐, 下痢, 悪寒戦慄, 発熱, 炎症反応	47分	回復したが後遺症あり

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

① 国内症例

2016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医療機関等から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、当該症例の文献著者及び著者の所属医療機関等に

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、輸血による重篤副作用及び感染症と判断した症例はPMDAへ個別症例報告を行った。

表4 2016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	赤血球液-LR「日赤」	60	女	輸血関連呼吸困難	日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 62(2): 344.
2	赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 照射濃厚血小板-LR「日赤」	78	女	呼吸不全	日本臨床麻酔学会誌. 2016; 36(3): 297-304.
3	赤血球液-LR「日赤」 濃厚血小板-LR「日赤」	45	女	アレルギー	神奈川産科婦人科学会誌. 2016; 53(1): 6-9.
4	照射赤血球液-LR「日赤」	75	女	遅発性溶血性輸血反応	日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 61(1): 54.
5	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	82	女	遅発性溶血性輸血反応	日本集中治療医学会雑誌. 2014; 21(Suppl): [DP-157-4].
6	照射赤血球液-LR「日赤」	89	男	悪寒、戦慄	日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 62(2): 309.
7	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 赤血球液-LR「日赤」	79	男	パルボウイルスB19感染	皮膚病診療. 2016; 38(3): 275-278.
8	照射赤血球液-LR「日赤」	0	女	サイトメガロウイルス感染	日本新生児成育医学会雑誌. 2016; 28(3): 600.
9	照射赤血球液-LR「日赤」	0	女	サイトメガロウイルス感染	日本新生児成育医学会雑誌. 2016; 28(3): 600.

(概要)

- 症例 No.1 は TACO が疑われたが、医療機関への調査の結果、敗血症による症状であり輸血による副作用ではなかった。
- 症例 No.2 は大量出血に対し輸血及び輸液を行ったことによる心負荷で心原性肺水腫となり、呼吸不全となった可能性が考えられた。
- 症例 No.3 は子宮筋腫、過多月経、再生不良性貧血の患者で輸血時にアレルギー反応が出現した症例である。
- 症例 No.4 ~ 6 は不規則抗体の関与が疑われた症例である。症例 No.4 は輸血前検査では不規則抗体陰性であったが、輸血後に不規則抗体陽性となり、当該患者の病歴等を調査したところ輸血歴があったことが判明し、二次免疫応答によるものと考えられた。症例 No.5 は抗 E 抗体保有患者に対し E 抗原陰性血を輸血に使用していたが、新たに不規則抗体 (抗 Jk^b、抗 Di^b) が産生されたことによるものと考えられた。症例 No.6 は 37℃ で反応性のない抗 M 抗体によるものと考えられた。
- パルボウイルス B19 感染症例 (No.7) は、骨髄異形成症候群 (MDS) の化学療法及び輸血治療中に全身の丘疹、紫斑がみられ、抗体価及び血清中 DNA 陽性からパルボウイルス B19 感染と診断され、感染経路として飛沫感染や輸血による感染が疑われた症例である。その後の調査の結果、患者は輸血前後とも B19V-DNA 陰性、IgG-B19V-Ab 陽性であり、輸血された製剤の保管検体の個別 NAT は、すべて B19V-DNA 陰性であり、輸血による感染ではないと考えられた。
- サイトメガロウイルス (CMV) 感染症例 (No.8, 9) は、超低出生体重児にみられた後天性サイトメガロウイルス感染症について輸血との因果関係等を調査した症例である。2例とも輸血に使用された製剤が CMV 陽性であったかどうか不明であったため、さらに詳細調査を行った結果、輸血に使用された製剤はすべて CMV-DNA 陰性であることが判明し、輸血による感染の可能性は低いと考えられた。



② 海外症例

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。2016 年に収集した外国症例を表 5 に示す。

表 5 2016 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	27	男	A型肝炎	Transfus Med Hemother. 2016; 43(2): 137-141.
2	ブラジル	赤血球製剤	39	男	A型肝炎	Transfus Med Hemother. 2016; 43(2): 137-141.
3	スペイン	赤血球製剤	61	男	E型肝炎	Transfusion. 2017; 57(2):244-247.
4	ドイツ	血漿製剤	71	男	E型肝炎	Clin Infect Dis. 2016; 63(4): 569-70.
5	ドイツ	血小板製剤	61	女	E型肝炎	Clin Infect Dis. 2016; 63(4): 569-70.
6	ドイツ	赤血球製剤	33	男	E型肝炎	Clin Infect Dis. 2016; 63(4): 569-70.
7	フランス	血小板製剤	不明	男	E型肝炎	Emerg Infect Dis. 2017; 23(1): 146-147.
8	英国	血漿製剤	46	男	E型肝炎	Journal of Clinical Virology. 2015; 70(Suppl 1): S124.
9	スイス	血小板製剤	70	不明	クルーズ・トリパノソーマ感染	Transfus Med Hemother. 2016; 43(3): 169-176.
10	ブラジル	血小板製剤	14	女	ジカウイルス感染	N Engl J Med. 2016; 375(11): 1101-1103.
11	ブラジル	血小板製剤	54	女	ジカウイルス感染	N Engl J Med. 2016; 375(11): 1101-1103.
12	ブラジル	血小板製剤	55	男	ジカウイルス感染	Transfusion. 2016; 56(7): 1684-1688.
13	パキスタン	血漿製剤	73	男	デングウイルス感染	Transfus Apher Sci. 2017; 56(2):151-153.
14	パキスタン	血小板製剤	59	男	デングウイルス感染	Transfus Apher Sci. 2017; 56(2):151-153.
15	スイス	血小板製剤	74	女	バルボウイルスB19感染	Transfus Med Hemother. 2016; 43(3): 198-202.
16	カナダ	赤血球製剤	81	男	細菌感染	Transfusion. 2016; 56(Suppl S4): 200A.
17	フランス	血小板製剤	8	女	細菌感染	Transfusion. 2016; 56(6): 1311-1313.
18	フランス	血小板製剤	不明	女	細菌感染	Transfus Med. 2016; 26(4): 308-310.
19	米国	血小板製剤	59	男	細菌感染	Transfusion. 2016; 56(Suppl S4): 199A.
20	米国	血小板製剤	74	男	細菌感染	Transfusion. 2016; 56(Suppl S4): 199A.
21	米国	赤血球製剤	76	男	四日熱マラリア原虫感染	Transfusion. 2016; 56(9): 2221-2224.
22	米国	赤血球製剤	18	男	熱帯熱マラリア原虫感染	Crit Care Med. 2016; 44(12 Suppl 1): 505.
23	マレーシア	全血製剤	23	女	サルマラリア原虫感染	Malar J. 2016; 15(1): 357.
24	米国	赤血球製剤	3	男	バベシア症	J Clin Microbiol. 2016; 54(11): 2632-2634.
25	ドイツ	赤血球製剤 血漿製剤 血小板製剤 ノルアドレナリン	74	女	腹部コンパートメント症候群	J Med Case Rep. 2016; 10(1): 294.

(概要)

- A型肝炎症例 (No.1, 2) は、同一の供血から製造された輸血用血液製剤による症例である。赤血球製剤を輸血された患者 (No.2) とプール血小板製剤を輸血された患者 (No.1) が輸血後に HAV-RNA 陽性となり、被疑薬の供血者から検出された HAV と塩基配列の相同性が確認された。
- E型肝炎症例 (No.3 ~ 8) のうち、No.4 ~ 6 の症例は同一の供血から製造された赤血球製剤、プール血小板製剤及び血漿製剤が、それぞれ異なる患者に輸血された症例である。No.4 は心移植患者、No.5 は急性骨髄性白血病 (AML) 患者、No.6 は幹細胞移植患者であった。また、英国の No.8 は肝移植患者であり、E型肝炎症例の多くに免疫抑制状態の関与が疑われた症例であった。
- クルーズ・トリパノソーマ (*T. cruzi*) 感染症例 (No.9) は、抗 *T. cruzi* 抗体スクリーニング検査で陽性となった供血者の過去の供血血液の遡及調査を行った結果、2008 年に当該供血者由来の血小板製剤を輸血された患者 (遡及調査時は既に死亡) の剖検にて *T. cruzi* の浸潤を伴う心筋炎であったことが判明し、当該製剤の輸血により感染した可能性が示唆された。
- ジカウイルス (ZIKV) 感染 (No.10 ~ 12) は、供血者が供血後に発疹や発熱等の ZIKV 感染症状を発症したこ

とを血液センターに連絡したことが発端となった症例である。3 例とも血小板製剤輸血による ZIKV 感染であり、輸血後患者血液及び供血血液から検出された ZIKV の塩基配列を比較したところ一致した。なお、3 例とも患者は無症候であった (No.10 の患者は免疫抑制療法中であったにもかかわらず無症候であった)。

- デングウイルス (DENV) 感染症例 (No.13, 14) は、同一の供血から製造された輸血用血液製剤による事例である。新鮮凍結血漿を輸血された患者 (No.13) 及び血小板製剤を輸血された患者 (No.14) に発熱、血小板数減少がみられ、DENV-RNA が検出された。被疑薬の供血者は供血翌日に発熱や全身の痛みを発症していたことが判明し、検査したところ IgM-DENV 抗体陽性であった。
- パルボウイルス B19 (B19V) 感染症例 (No.15) は、B19V の NAT スクリーニング (480 名分 1 プールでスクリーニングし、陽性の場合個別 NAT を実施) で陽性となった供血者の遡及調査が発端となり判明した症例である。遡及対象となった病原体低減化処理プール血小板製剤を輸血された患者血液から B19V が検出され、当該製剤の供血者から検出された B19V の塩基配列と一致した。なお、当該製剤はウイルス量が高かったため、病原体低減化処理で十分にウイルスが排除されなかったこと



が推察された。

- 細菌感染症例 (No.16 ~ 20) のうち、No.16 は *Aeromonas veronii*、No.17 は *Citrobacter koseri*、No.18 は *Escherichia coli* による死亡症例である。No.19 及び No.20 の症例は、*Staphylococcus aureus* が混入した同一の供血から分割して製造された血小板製剤による細菌感染症例である。なお、分割血小板製剤は計 3 本製造されており、うち 2 本が採血から 5 日後に No.19 及び No.20 の症例の患者それぞれに輸血された。残る 1 本は採血から 3 日後に別の患者に輸血されていたが、副作用等は認められなかったことから、細菌感染リスクは血小板製剤の保存期間によって増加することが示唆された。
- マラリア症例 (No.21 ~ 23) のうち、No.21 の症例の患者は過去に複数回の輸血歴があり、これらの輸血に関与した供血者を調査したところ、1 名の供血者が *P. malariae* 抗体陽性 (その後の検査で *P. malariae*-DNA も陽性) であった。No.22 の症例は、定期的に輸血を受けている鎌状赤血球症患者が多臓器不全となり、検査したところ熱帯熱マラリア原虫感染であることが判明した。当該患者は渡航歴等がなく、輸血による感染の可能性が否定できない

3. 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。

2016 年に入手した外国措置のうち、報告対象としたも

と考えられた。No.23 の症例は定期的に輸血を受けていたサラセミアメジャーの摘脾患者が、発熱等を訴え、検査したところ *P. knowlesi* (サルマラリア原虫) が認められた。輸血された製剤の供血者は供血 12 日後に体調不良のため医療機関を受診し、*P. knowlesi* が検出されていたことがわかった。

- バベシア症例 (No.24) は、輸血後に発熱を認めたため精査した結果、*B. microti* 感染が判明した。輸血に使用された製剤を調査したが、原因製剤 / 供血者が特定できなかったため輸血との因果関係は不明であった。なお、患者に移植された心臓提供者も調査したが、移植による感染は否定された。
- 腹部コンパートメント症候群 (ACS) の症例 (No.25) は、多発外傷患者に輸血と輸液合わせて 10.5L に加え、大量のカテコラミン投与により ACS を発症したと考えられた症例である。一般に大量輸液が ACS のトリガーとなると言われるが、輸血総量が多くても発症する可能性があることが示唆され、輸血量の制限は ACS の発生低減に有用であると考えられた。

のを表 6 に示す。なお、2016 年は上記に該当する研究報告はなかった。

(概要)

- (No.1 : MSM の無期限供血延期を 1 年間に短縮) カナダでは男性を性交渉の相手とする男性 (MSM) の供血希望者に対し、過去 5 年以内に男性との性的接触があった場合は供血延期としていたが、血液事業者 (Canadian Blood Services 及び Hema-Quebec) より当該供血延期期間を 1 年に短縮する要望がカナダ保健省へ提出され、カナダ保健省は当該要望を承認した。
- (No.2 : TACO に関する情報提供) 米国血液銀行協会 (AABB) より、輸血関連循環過負荷 (TACO) のリスク因子 (高齢者、左心室機能不全、うっ血性心不全、輸血前水分過負荷、大量輸血、輸血速度)、予防策 (輸血速度を遅くする等)、処置 (酸素投与、利尿剤投与等) 及びこれらに係る担当医等の教育の必要性についての勧告が協会公報として発行された。
- (No.3 : CJD 及び vCJD に関するガイダンスの更新) 米国 FDA より、輸血による CJD 及び vCJD 感染リスク低減のためのガイダンスの更新版が発出された。主な変更点は vCJD 及び BSE の世界的な流行状況等の更新、家族に



表6 2016年に入手した外国措置報告

No.	公表国	タイトル	原題
1	カナダ (HC)	男性を性交渉の相手とする男性 (MSM) の供血延期期間の短縮について	(1)Statement from the Minister of Health on one year blood donor deferral period for MSM June, 20, 2016 (2)Regulatory decision summary: MSM Blood Donor Deferral. June, 16, 2016
2	米国 (AABB)	輸血関連循環過負荷 (TACO) について	Association Bulletin #15-02 Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) December 28, 2015
3	米国 (FDA)	血液および血液製剤を介したクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 並びに変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の潜在的伝播リスクを減少させる改訂予防措置について—業界向けガイダンス更新版	Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Products; Guidance for Industry Updated January 2016
4	WHO	ジカウイルスアウトブレイクにおける安全かつ適切な血液供給維持にかかる暫定ガイダンス	Maintaining a safe and adequate blood supply during Zika virus outbreaks, interim guidance February 2016
5	欧州 (ECDC)	緊急リスク評価—ジカウイルス関連疾患の流行: 小頭症及びギランバレー症候群との潜在的な関連について	RAPID RISK ASSESSMENT Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome Second update, 8 February 2016
6	米国 (AABB)	ジカ、デング及びチクングニヤウイルスについて	(1)Association Bulletin #16-03 Zika, Dengue, and Chikungunya Viruses February 1, 2016 (2)Association Bulletin #16-04 Zika, Dengue, and Chikungunya Viruses March 1, 2016 (3)Association Bulletin #16-07 Updated Recommendations for Zika, Dengue, and Chikungunya Viruses September 28, 2016
7	米国 (FDA)	(1)輸血によるジカウイルス伝播リスク低減のための供血者スクリーニング、供血延期措置及び製剤の管理に関する勧告—業界向けガイダンス (2)血液及び血液成分製剤によるジカ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	(1)Recommendations for Donor Screening, Deferral, and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion- Transmission of Zika Virus February 2016 (2)Revised Recommendations for Reducing the Risk of Zika Virus Transmission by Blood and Blood Components; Guidance for Industry August 2016
8	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	(1)Introduction of Hepatitis E Virus (HEV) screened negative components. 28 January 2016. (2)NHSBT Hepatitis E Virus (HEV) Factsheet for Hospital Transfusion Teams - January 2016. (3)Change Notification UK National Blood Services No. 12 - 2016. 27 January 2016. (4)News Release: Change to NHSBT pricing of products in 2017/18 and introduction of universal screening for Hepatitis E. 21st December 2016. (2017年に入手した追加情報)
9	米国 (FDA)	血液及び血液成分供血者スクリーニングのための受容可能な供血者履歴問診票 (完全版及び簡易版) 及び関連資料の適用—業界向けガイダンス	Implementation of Acceptable Full-Length and Abbreviated Donor History Questionnaires and Accompanying Materials for Use in Screening Donors of Blood and Blood Components; Guidance for Industry May 2016
10	米国 (FDA)	原料血漿供血者スクリーニングのための受容可能な供血者履歴問診票 (完全版及び簡易版) 及び付随資料—業界向けガイダンス	Implementation of Acceptable Full-Length and Abbreviated Donor History Questionnaires and Accompanying Materials for Use in Screening Donors of Source Plasma; Guidance for Industry July 2016

CJD の履歴がある供血者のリエントリー基準の明確化、逸脱報告に係る要件の明確化等である。

- (No.4 ~ 7: ジカウイルスのアウトブレイクへの対応) ジカウイルス (ZIKV) 流行地域における小頭症と神経障害に関する WHO 緊急委員会が 2016 年 2 月 1 日に開催され、小頭症及び神経障害の集団発生に関する「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態」(Public Health Emergency of International Concern(PHEIC)) が宣言されたことを受け、各国の規制当局等は輸血による ZIKV

感染リスク低減に関する勧告を発出した。主な措置内容は、ZIKV 流行地域への渡航歴がある、ZIKV 感染者及び ZIKV 感染者と性的接触があった場合は一定期間供血延期とされた。また、ZIKV 流行地域では輸血用血液製造用の採血は行わず、非流行地から調達する又は ZIKV 検査や病原体低減化処理の実施も考慮することが勧告された。米国では 2016 年 11 月現在すべての供血血液に対し ZIKV 個別 NAT が実施されている。

- (No.8: 供血血液の HEV スクリーニング検査の導入) 英



国 NHSBT では 2016 年 3 月より移植患者や新生児等に使用する輸血用血液製剤を対象に、選択的 HEV スクリーニング検査を実施し、HEV 陰性の輸血用血液製剤を供給している（「Haemovigilance by JRCS 2015」参照）。その後、血液、組織及び臓器の安全性に係る諮問委員会（SaBTO）が NHSBT に対し HEV スクリーニング検査をすべての供血血液を対象に実施するよう勧告し、NHSBT はこの勧告を受け、すべての供血血液の HEV スクリー

4. 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。2016 年に実施した安全対策を以下に示す。

1) 洗浄血小板の製造販売承認取得及び販売開始

日本赤十字社は、血小板濃厚液を血小板保存液*で洗浄し血漿の大部分を除去した後、同液に浮遊させた「照射洗浄血小板-LR「日赤」(Ir-WPC-LR)」及び「照射洗浄血小

ニング検査を実施することとした。

- (No.9, 10：供血時の問診判定基準等の更新) 供血者履歴問診票及び問診関連資材が更新され、FDA はこれを承認した。また、血漿分画製剤製造用原料血漿*の供血者履歴問診票及び問診関連資材も更新され、承認された。

*：米国を含め海外の一部の国・地域には、血漿分画製剤製造用の血漿のみの採取を行っている採漿事業者（Source Plasma Establishments）がある。

板 HLA-LR「日赤」(Ir-WPC-HLA-LR)」の製造販売承認を 2016 年 3 月に取得した。また、平成 28 年 6 月 14 日薬生発第 0614 第 1 号により「血液製剤の使用指針」が一部改正され、洗浄血小板の適応等が追記された。Ir-WPC-LR 及び Ir-WPC-HLA-LR についても本使用指針に則った適正使用をお願いするために、輸血情報（図 1 3）を作成・配付し、医療関係者へ情報提供を行い、同年 9 月より販売を開始した。

*：ACD-A 液及び重炭酸リンゲル液を約 1 対 20 で混和したもの

【Ⅲ 血小板濃厚液の適正使用】

6. 使用上の注意点

7) ABO血液型不適合輸血

ABO血液型同型血小板濃厚液が入手困難な場合はABO血液型不適合の血小板濃厚液を使用する。この場合、血小板濃厚液中の抗A,抗B抗体による溶血の可能性に注意する。また、患者の抗A,抗B抗体価が極めて高い場合には、ABO血液型不適合血小板輸血では十分な効果が期待できないことがある。

なお、やむを得ずABO血液型不適合の血小板濃厚液を輸血する場合、**輸血しようとする製剤の抗体価が128倍以上の場合、または患者が低年齢の小児の場合**には、可能な限り洗浄血小板を考慮することが望ましい¹⁾。

今回の改正で追加

8) 洗浄・置換血小板の適応及びその調製

以下の1～3の状態にある患者に対し、血小板濃厚液の輸血による副作用を防止する目的で、血小板を洗浄したのち、患者に投与することが望ましい。

1. アナフィラキシーショック等の重篤な副作用が1度でも観察された場合。
2. 種々の薬剤の前投与の処置等で予防できない、蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下等の副作用が2回以上観察された場合。
3. その他上記7)の場合。

今回の改正で新設

図 1 3 平成 28 年 6 月 14 日第 1 号「血液製剤の使用指針」の一部改正について
（輸血情報 1607-147 より抜粋）



2) シャーガス病に係る安全対策の変更

日本赤十字社では2012年10月から、輸血によるシャーガス病 (*Trypanosoma cruzi* 感染) リスク低減のために、中南米諸国出身又は滞在歴等のある献血者 (以下「対象者」という。) の血液を血漿分画製剤の原料血漿のみに使用する製造制限を実施し、2013年4月から別途同意を得た対象者について抗 *T. cruzi* 抗体検査 (疫学調査) を全国で開始した^{※1} (「Haemovigilance by JRCS 2013」参照)。2014年10月21日に開催された「平成26年度第2回血液事業部会安全技術調査会」において、疫学調査の結果から恒久的なシャーガス病に対する安全対策への変更案を提案し、2016年2月24日に開催された同調査会及び同年3月2日に開催された血液事業部会で図14に示したアルゴリズムによる安全対策が了承された。その後対象者の抗 *T. cruzi* 抗体検査に係る実施体制 (検査機器、試薬、手順の変更等) を整備し、本安全対策を2016年8月より開始し、対象者の抗 *T. cruzi* 抗体検査の結果が陰性であれば、

輸血用血液製剤 (血小板製剤は除く^{※2}) を製造することが可能となった。なお、疫学調査は本安全対策の実施をもって終了した。結果の概要は2013年1月^{※1} から2016年8月までの対象者数は計38,690名であり、このうち抗 *T. cruzi* 抗体検査の同意が得られた対象者13,706名中3名が抗 *T. cruzi* 抗体陽性であった。抗 *T. cruzi* 抗体陽性対象者3名中2名は初回献血であったが、1名は複数回の献血履歴があったため、当該対象者の過去の献血血液について遡及調査を実施したが、輸血による感染は確認されなかった。(遡及調査結果の詳細は「Haemovigilance by JRCS 2013」参照)。

※1: 2013年1月から一部の血液センターで先行開始し、同年4月から全国の血液センターで開始した。
 ※2: 血小板製剤の有効期間は採血後4日間と短く、その期間内に抗 *T. cruzi* 抗体検査を実施し、安全性が確認された製剤を医療機関に供給することは時間的に困難なため、当面血小板成分献血は実施しないこととした。

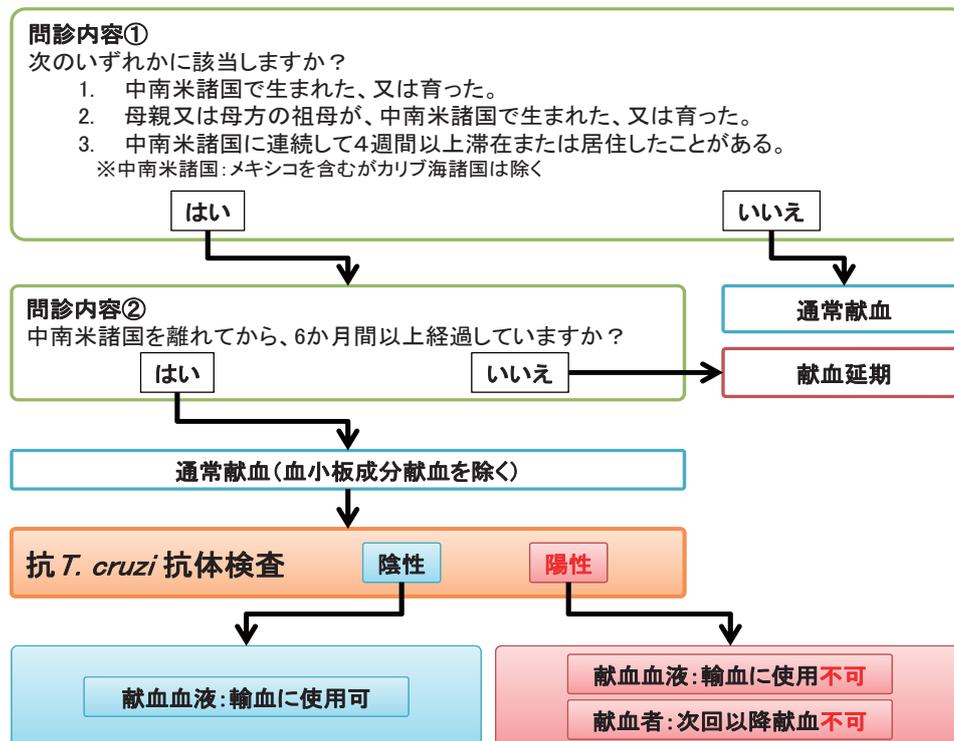


図14 シャーガス病に対する安全対策アルゴリズム



3) 「ジカウイルス感染症」(ジカ熱) に対する安全対策

2015年初めに中南米諸国においてジカウイルス感染の流行がみられ、その後ジカウイルス流行地域における小頭症と神経障害に関するWHO緊急委員会が2016年2月1日に開催され、小頭症及び神経障害の集団発生に関する「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態」(Public Health Emergency of International Concern(PHEIC))が宣言された。

これを受け、平成28年2月3日付厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課事務連絡「ジカウイルスによることが疑われる小頭症等の増加に関するWHO緊急委員会宣言について(注意喚起)」が発出された。日赤では献血受付時の問診で海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間以内は献血不適としているが、本事務連絡の発出を受け、問診時の帰国(入国)後経過日数の確認を徹底した。さらに2016年7月1日から、更なる安全対策として、ジカウイルス感染症と診断され、治療後1ヵ月を経過していない場合は献血不適とした(図15)。なお、2016年12月現在日本国内では輸血による感染事例は報告されていないが、海外では輸血による感染事例が報告されている(「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)。

5. 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約7割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。

2016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16に示す。

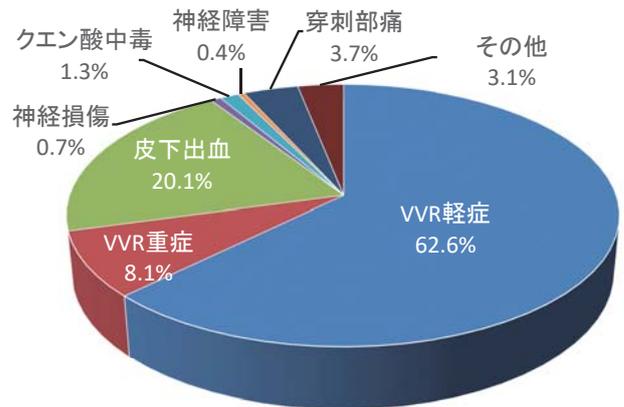


図16 2016年度に発生した採血副作用症状別内訳

表7 2016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	25,273	0.523%
VVR重症	3,262	0.068%
皮下出血	8,105	0.168%
神経損傷	283	0.006%
クエン酸中毒	510	0.011%
神経障害	177	0.004%
穿刺部痛	1,492	0.031%
その他	1,245	0.026%
計	40,347	0.835%
総献血者数	4,829,172	

分類	症状	血圧(max, mmHg)	脈拍数(／分)	呼吸数(／分)
		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。

「ジカウイルス感染症」(ジカ熱) に対する安全対策へのご協力をお願い

現在、中南米諸国などでジカウイルス感染症(ジカ熱)が発生しており、海外では、輸血によるジカウイルスの感染事例も報告されています。

輸血によるジカウイルスの感染を防止するため、以下のいずれかに該当する方は、献血をご遠慮いただくよう、お願いいたします。

■ 海外から帰国(入国)後、4週間経過していない方

■ ジカウイルス感染症(ジカ熱)と診断され、治療後1ヵ月間を経過していない方

【ジカウイルス感染症(ジカ熱)とは?】
ジカウイルスは、このウイルスに感染した人の血を吸った蚊(日本ではヒトスジシマカ)が他の人を刺すことにより感染が広がります。

ジカウイルスに感染すると、その約20%の人に軽度の発熱、頭痛、関節痛、皮膚の発疹または結膜炎等が現れますが、それらの症状は軽く、自然に治癒します。しかし、妊婦さんが感染すると、胎児に小頭症などの中枢神経系の異常を引き起こすこと、また、ジカウイルスへの感染が、ギラン・バレー症候群の原因になるとも考えられています。

本年は、オリンピック・パラリンピックが開催されることもあり、多くの人々が中南米諸国などに渡航することが予想されます。そのため、これらの地域でジカウイルスに感染した人が、そのままウイルスを国内に持ち込む可能性があります。

また、この時期は、日本国内での蚊の活動時期にもあたることから、持ち込まれたウイルスが国内の蚊によって伝播される可能性もあります。

【ヒトスジシマカ】
背中1本の白い線とW字状の模様がある4.5mmほどの蚊で、5月中旬から10月下旬ごろまで活動します。雑木林や竹林などで繁殖し、主に藪・墓地・公園などに見られます。
特に日中に活発に吸血します。
活動範囲は50~100m程度です。



ジカウイルス感染症に関する詳しい情報は厚生労働省HPをご覧ください。

ジカ熱 厚労省

献血血液の安全性確保のため、みなさまのご理解とご協力をお願いいたします。

図15 献血者向けポスター



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。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ない。全血献血と成分献血では採血プロセスや採血時間が大幅に異なることから、成分献血における効果的な下肢筋緊張運動の方法を含め、VVR発生率低減効果について今後も引き続き検討を行うこととした。

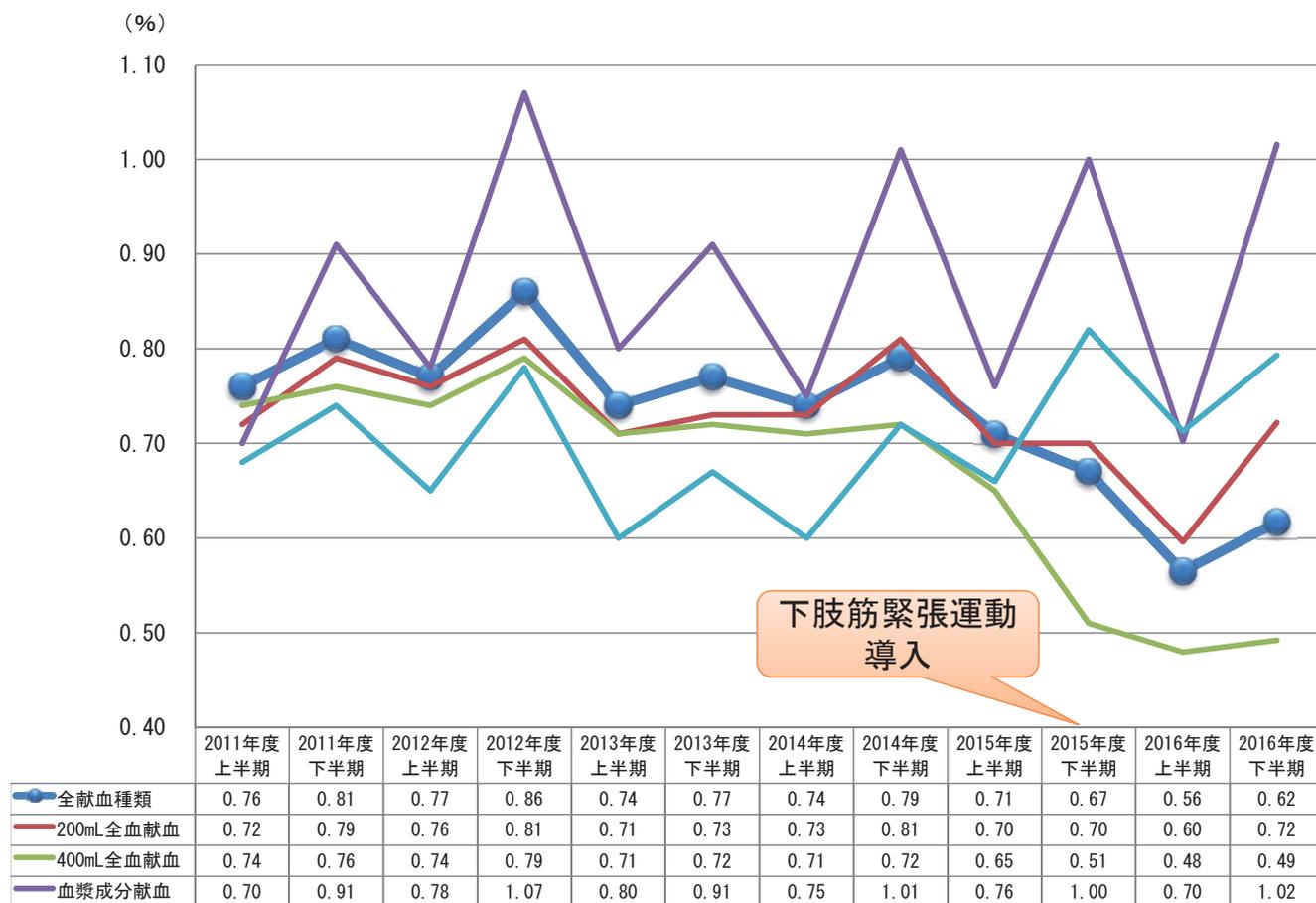


図17 VVR発生率の推移



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す。

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 2016』

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)

2017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