

# 日本赤十字社における ヘモビジランス2021



日本赤十字社  
Japanese Red Cross Society

令和4年10月25日(火)  
薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会安全技術調査会

# 本日のお話

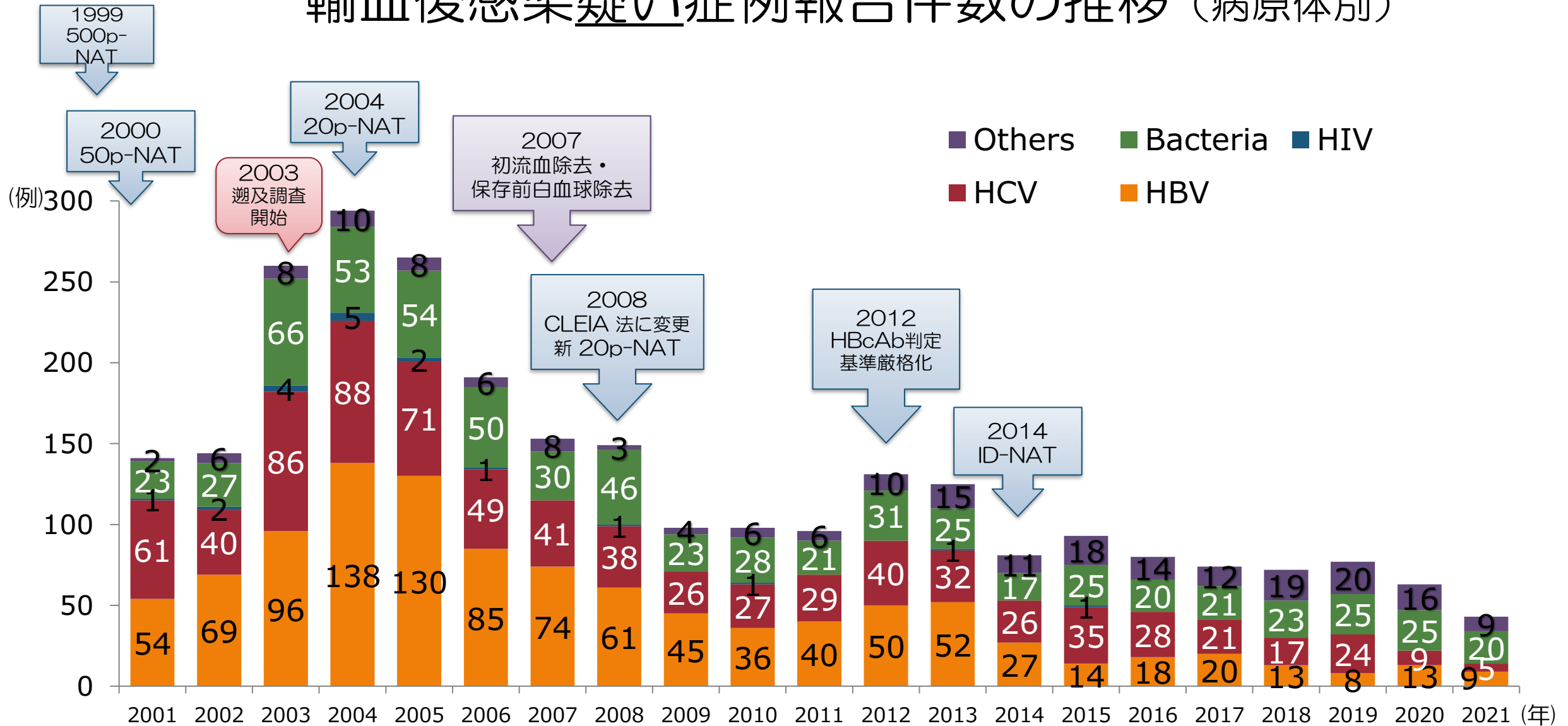
## ■ 輸血感染症

- 病原体別報告件数の推移
- 輸血後ウイルス感染症
- 輸血後細菌感染症

## ■ 輸血副作用

- 非溶血性副作用
- TRALIとTACO
- 溶血性副作用

# 輸血後感染疑い症例報告件数の推移 (病原体別)



## 病原体別解析結果（2021年）

病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	9	2	1	1*
HCV	5	0	0	0
細菌	20	0	0	0
CMV	5	0	2*	0
HEV	4	0	0	1*
計	43	2	3	2

HBV \* : 医療機関輸血後検査にてHBV-DNA陰性を確認し因果関係なしと判断

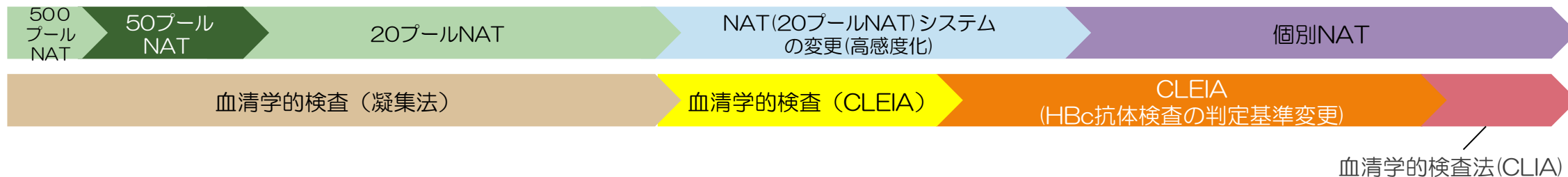
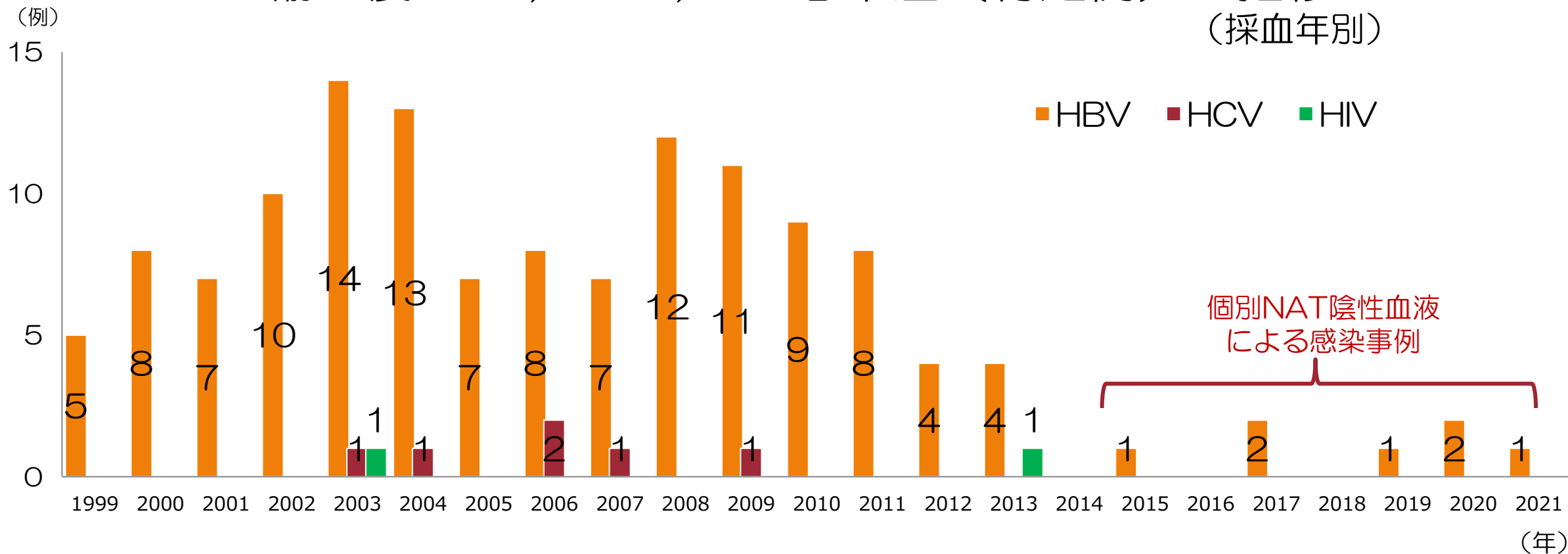
CMV \* : 母乳からの感染にて因果関係なしと判断

HEV \* : 輸血前後HEV-RNA陰性、HEV-IgA抗体陽性にて因果関係なしと判断

輸血後感染症

# 輸血後ウイルス感染症

# 輸血後HBV, HCV, HIV感染症（特定例）の推移 （採血年別）



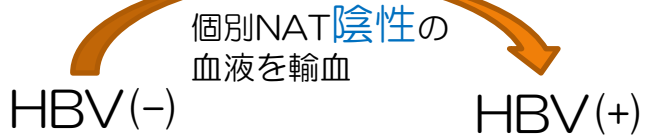
# 遡及調査（個別NAT時代）

医療機関発



輸血された患者  
(受血者)  
の陽転情報

ウィンドウ・ピリオド  
を超えた次回献血/事  
後検査依頼の検査結果  
で当該血液の感染リス  
クを評価し、リスクに  
応じて供給先医療機関  
へ情報提供する



輸血用血液の献血者の  
過去の検査結果



保管検体は調査しない  
(スクリーニングNATの結果で  
評価する)

供血者発

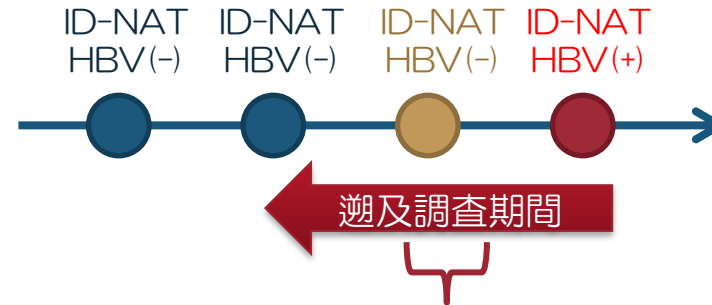
複数回献血者の  
陽転情報

献血者



陽転したマーカーの種  
類に応じて感染リス  
クを判断し、遡及調  
査期間内の献血につ  
いて遡及調査を実施  
する

過去の献血時の検査結果

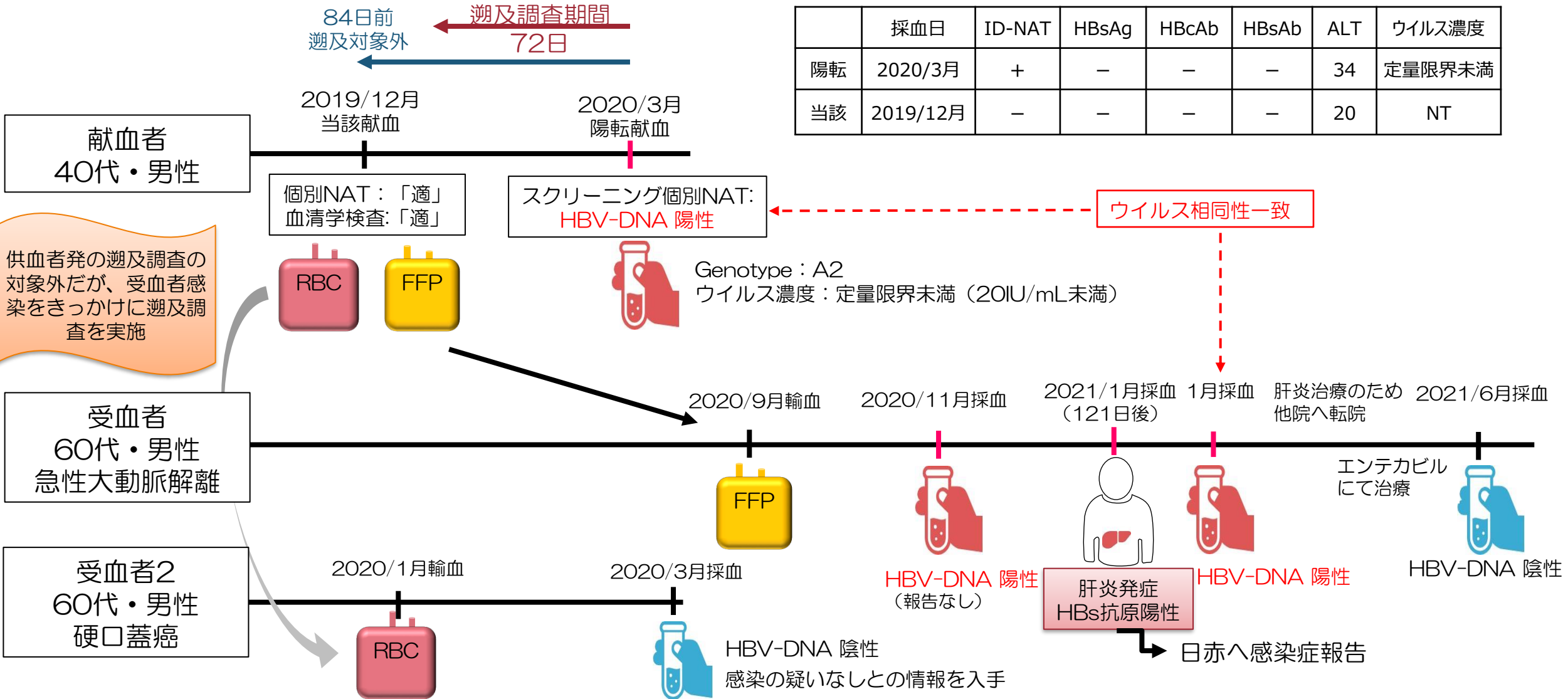


遡及調査期間内の献血  
による製剤が調査対象

# 輸血後HBV感染症例 2021 - ①

献血者のスクリーニング検査結果

	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転	2020/3月	+	-	-	-	34	定量限界未満
当該	2019/12月	-	-	-	-	20	NT

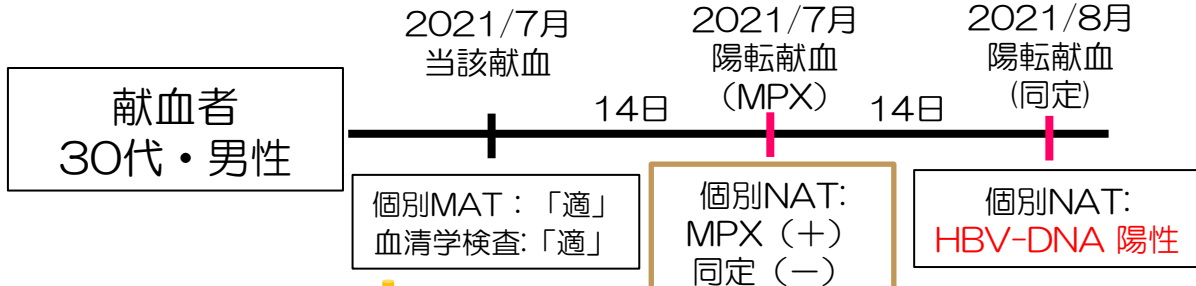




# 輸血後HBV感染症例 2021 - ②

献血者のスクリーニング検査結果

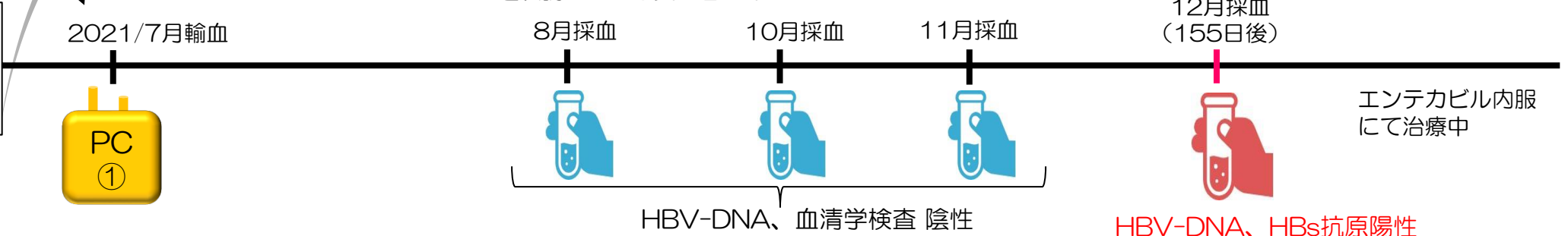
	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転(同定)	2021/8月	HBV+	-	-	-	20	定量限界未満
陽転献血(MPX)	2021/7月	MPX+(同定-)	-	-	-	14	NT
当該	2021/7月	-	-	-	-	18	NT



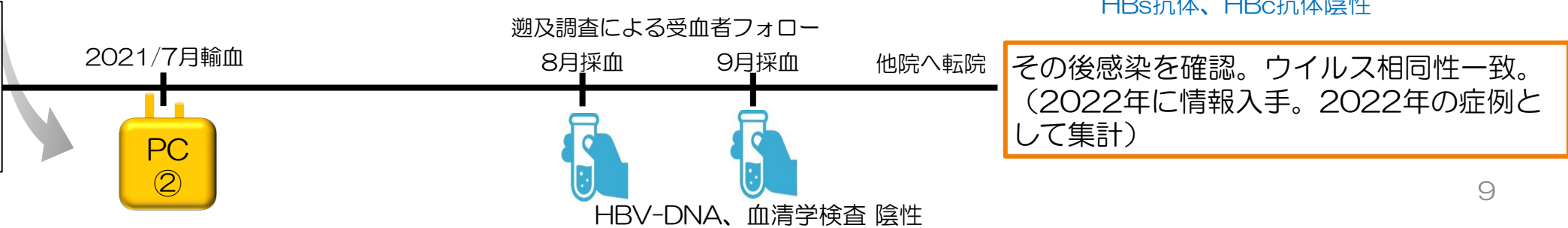
Genotype : B2  
Subtype : adw  
ウイルス濃度 : 定量限界未満 (20IU/mL未満)

← ウイルス相同性一致

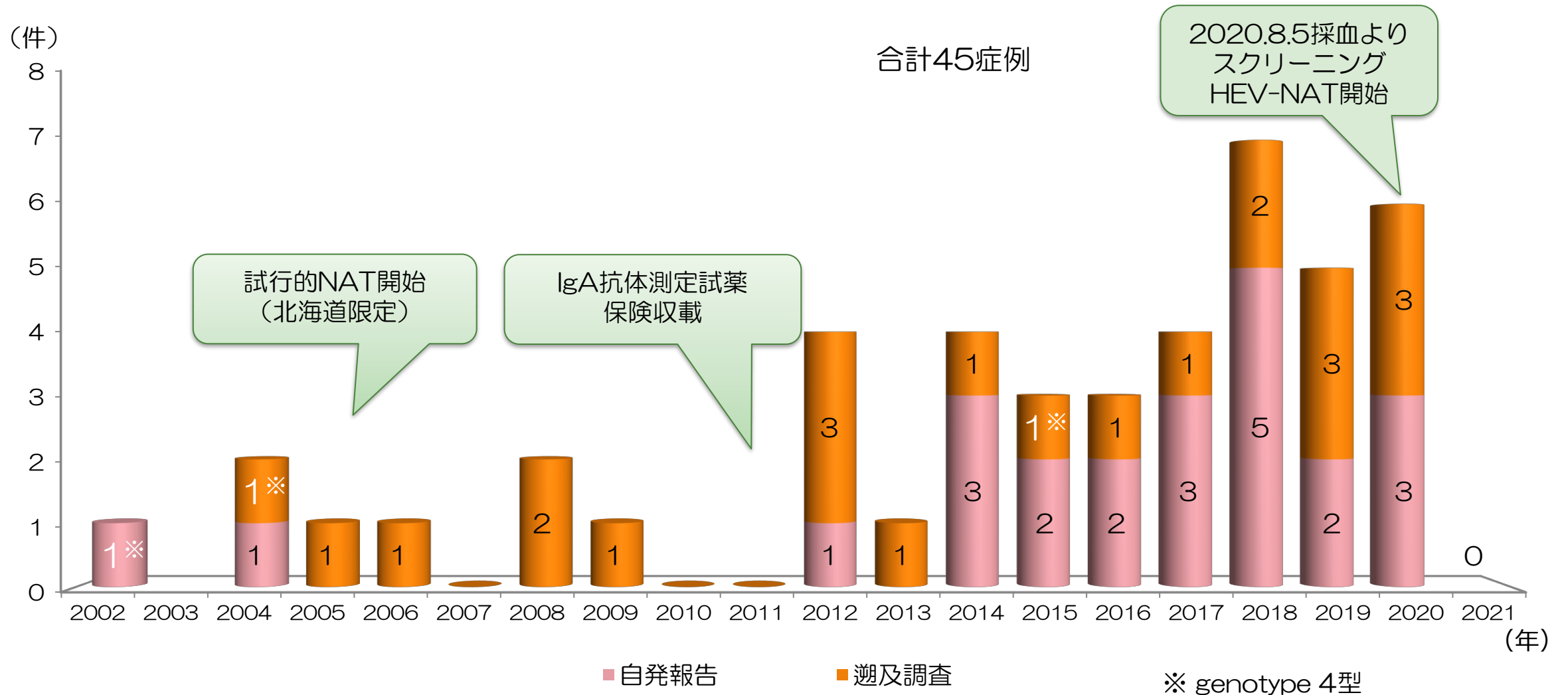
受血者①  
60代・男性  
急性骨髄性白血病



受血者②  
80代・女性  
再生不良性貧血  
悪性リンパ腫



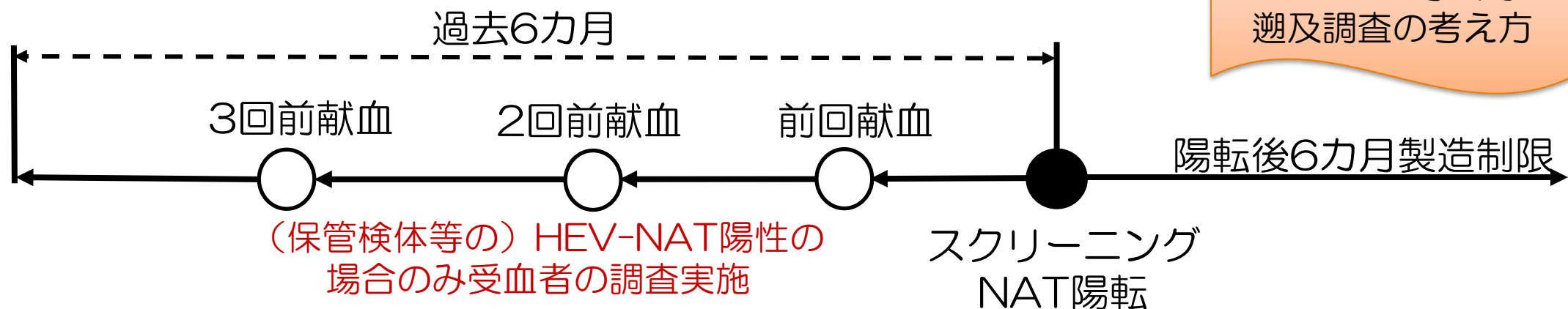
# 輸血後HEV感染症例の推移



スクリーニングHEV-NAT導入後の製剤においてHEV感染症例は認めていない。

# HEVの遡及調査（経過報告）

# HEV-NATスクリーニング導入後のHEV遡及調査 (2020年8月5日～)



## 【遡及調査の概要】

1. HEV-NAT陽転の過去6カ月を遡及調査対象とし、保管検体で個別HEV-NAT陰性が確認されるまでNATを実施する、またはスクリーニングHEV-NAT検査済みであればその結果を参照する。
2. 個別HEV-NAT陽性の血液の受血者について、感染状況を調査する。
3. 遡及調査対象となり出庫保留とした同時製造品のFFPや原料血漿は、HEV-NATが陽性の場合には調査に利用し、陰性の場合には原料血漿として送付する。対象製剤が供給済みの場合は医療機関に使用状況を確認し、未使用であれば回収する。

2021年2月4日以降は、過去6カ月以内の血液がすべてHEVNAT済みであるため、対象献血血液がNAT陰性であれば、遡及調査期間内の製剤に対してのアクション（出庫停止や受血者の調査）は発生しない。

# HEV遡及調査報告を受けた令和3年度第3回 運営委員会及び第5回安全技術調査会の議論

- HEVのウィンドウ期は不明であるが、ウィンドウ期を考慮し、遡及調査期間の6ヶ月間はHEV-NAT陰性であっても遡及調査（受血者の調査）を実施する必要がある
- スクリーニングHEV-NAT開始時（2020年8月5日）に遡り、HEV-NAT陽転献血者の過去6ヶ月の献血血液の受血者について感染状況を調査すること
- （HEV遡及調査の）データを元にHEVのウィンドウ期等の検討を実施し、適切な遡及調査期間等について安全技術調査会で議論する

# 運営委員会の議論を踏まえ、R3年12月より実施中のHEV遡及調査

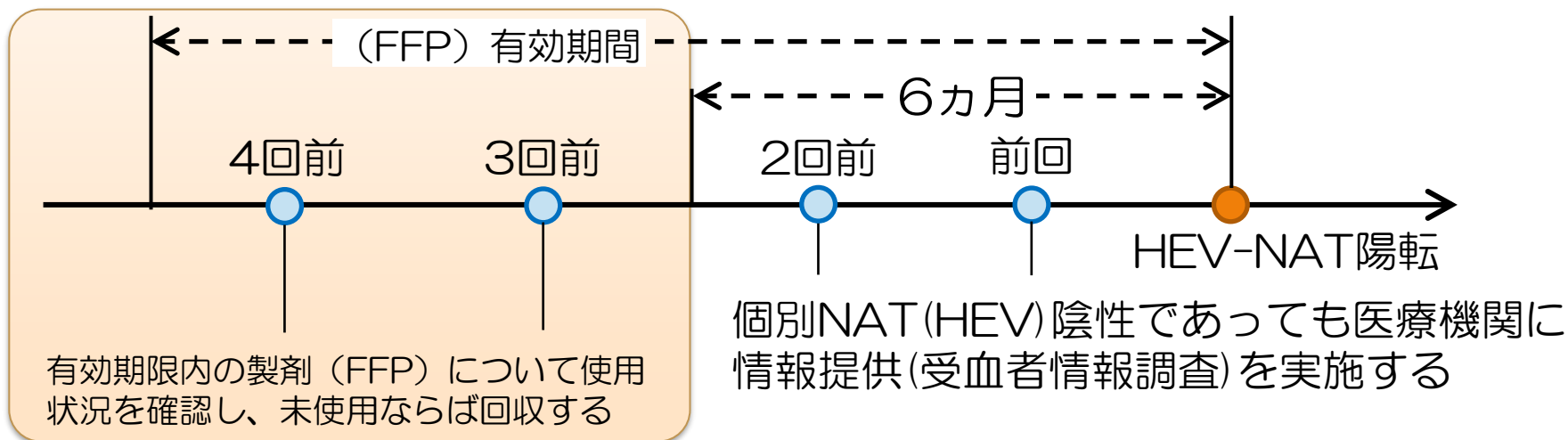
- スクリーニングNAT(HEV)陽転情報への対応

遡及期間は陽転献血日から過去6ヶ月間とし、遡及調査対象血液について追加検査（個別 HEV-NAT）を実施する。医療機関へ供給済の輸血用血液製剤がある場合、受血者の感染状況を調査する。

- 有効期限内輸血用血液製剤への対応

陽性献血日から過去1年以内の献血血液から製造した製剤のうち、貯留保管中及びセンター内在庫の輸血用血液製剤がある場合、出庫保留処理を行う。有効期限内かつ医療機関供給済みの輸血用血液製剤は使用状況を確認し、未使用の場合は回収を実施する。

令和4年5月11日開催の安全技術調査会での議論を経て、6カ月より過去の献血血液は回収等の対象外とされた



# HEV遡及調査の受血者情報追加調査 (2020.8.5 ~ 2021.12.26 採血分)

陽性・陽転献血：2,011件

献血者数：2,007人 (HEV陽性後6カ月の献血延期期間を経て再度陽性となった4人を含む)

遡及調査対象献血数：5,648件

4,877件

Sc.HEV-NAT陰性

756件

保管検体にて追加検査実施  
(すべてHEV-NAT陰性)

これらの献血血液から製造した輸  
血用血液製剤の供給先医療機関へ  
情報提供及び受血者の感染状況調  
査を実施中

15件

保管検体にてHEV-NAT陽性 …対応済

# 輸血後ウイルス感染症まとめ

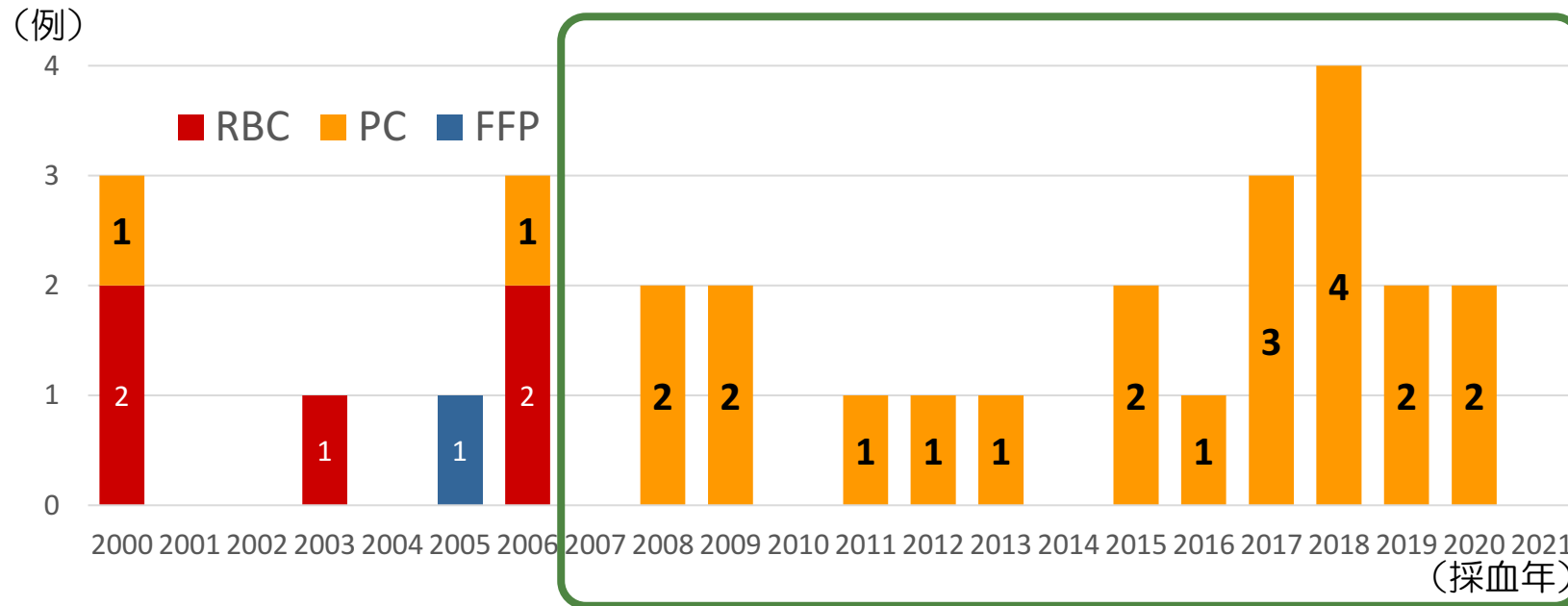
- 個別NAT導入後初めて、医療機関からの報告症例で輸血によるHBV感染が特定された。当該輸血用血液の献血者は次回献血時にHBV-NAT陽性だったが、遡及調査ガイドラインに定められた遡及調査期間外に該当したので調査は実施していなかった。
- 本事例を受けて、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインが改正され、遡及調査期間や陽転献血者由来の輸血用血液製剤の取扱等が見直された。
- 2020年8月5日採血分よりHEVスクリーニングを導入後、個別HEV NAT陰性の血液が原因でHEV感染が特定された事例はなかった。HEVの遡及調査については引き続き実施している。



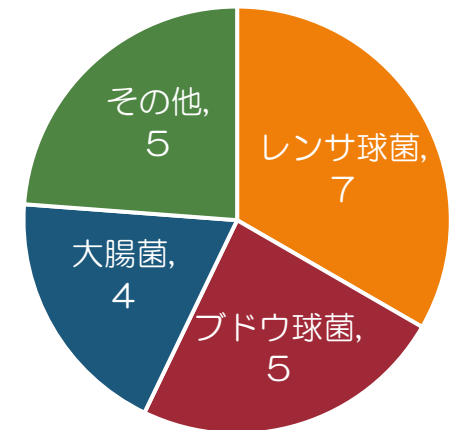
輸血後感染症

# 輸血後細菌感染症

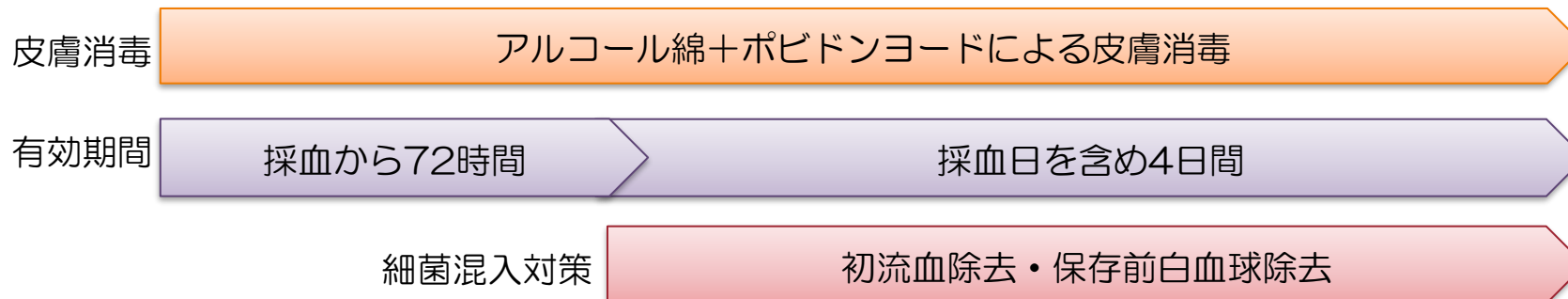
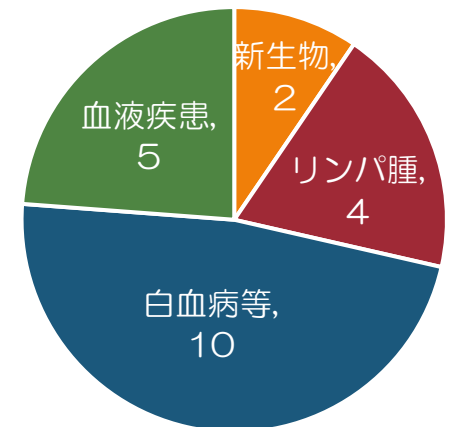
# 輸血後細菌感染症（特定例）と安全対策の推移



特定例において製剤から検出された菌種



特定例の患者の原疾患



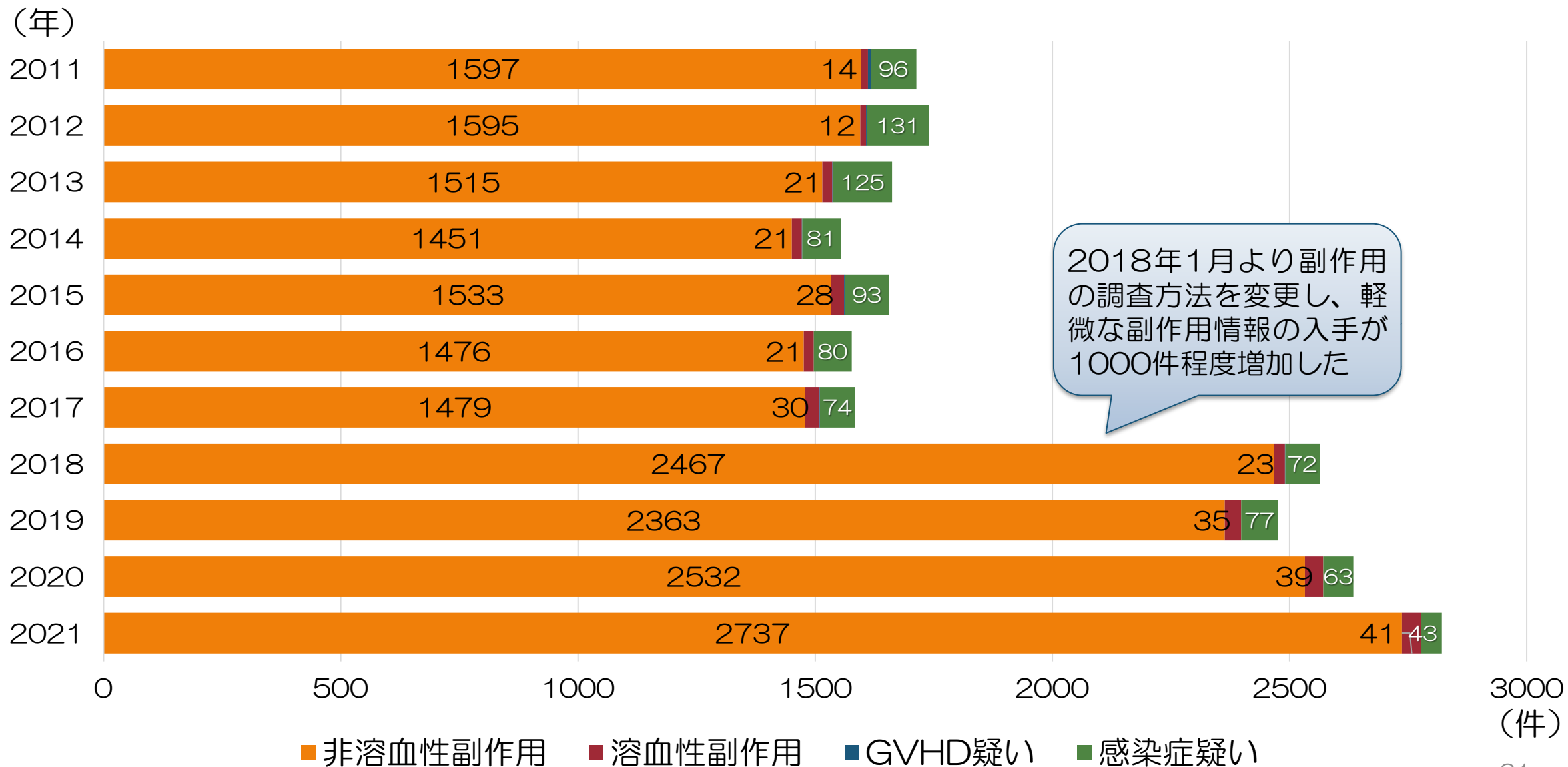
## 輸血後細菌感染症まとめ

- 輸血による細菌感染は非常にまれではあるものの、発生した時には緊急対応が必要となることから、輸血後に悪寒、発熱等の副作用が観察された時は、症状の発現の状況や重篤度をよく観察し、十分な量の抗生剤を投与するなど、迅速に対応することが重要である。
- 血小板輸血において輸血セットの詰まりや流速低下が認められた場合は細菌混入リスクを考慮し、輸血を中止する。
- 輸血による細菌感染が特定された事例はすべて血小板製剤で、その2/3は採血4日目の血小板輸血によるものである。日本赤十字社では採血後はなるべく早く血小板製剤を供給し、医療機関で使用いただくようお願いしている。また、さらなる安全対策として細菌スクリーニングの導入に向けて検討を進めている。

輸血副作用

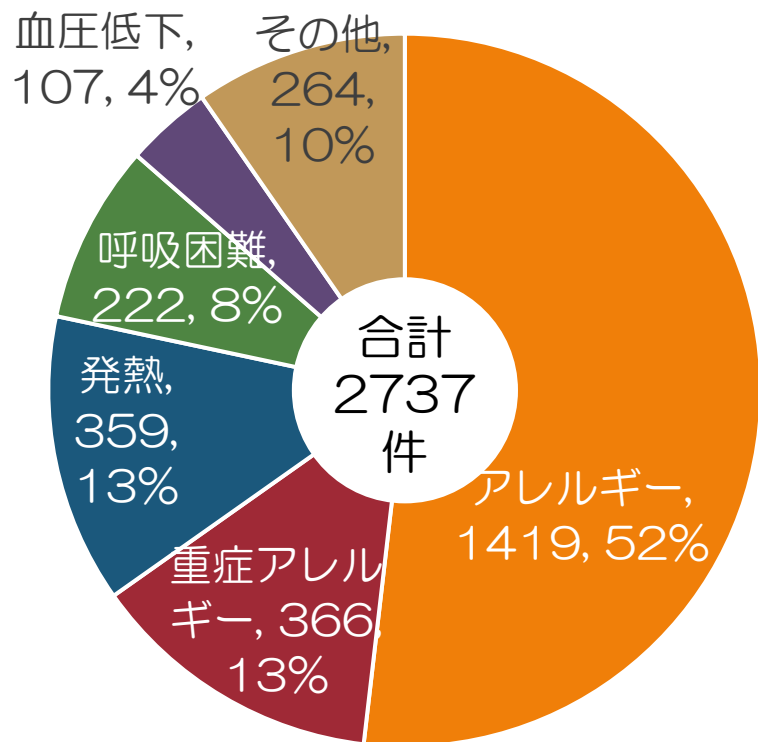
非溶血性副作用

## 副作用・感染症報告の推移



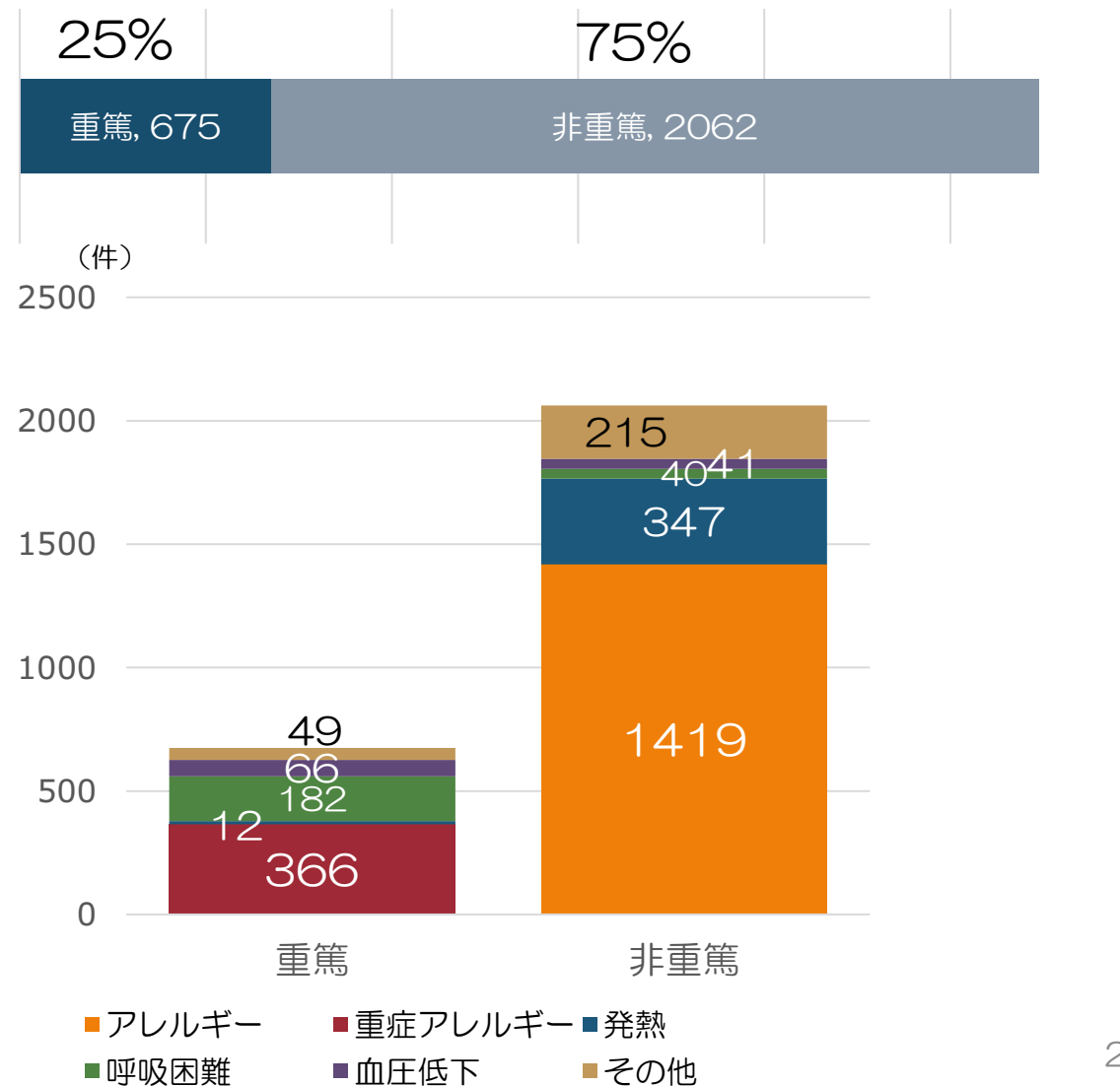
# 非溶血性副作用の分類別報告件数 (2021年)

総報告件数

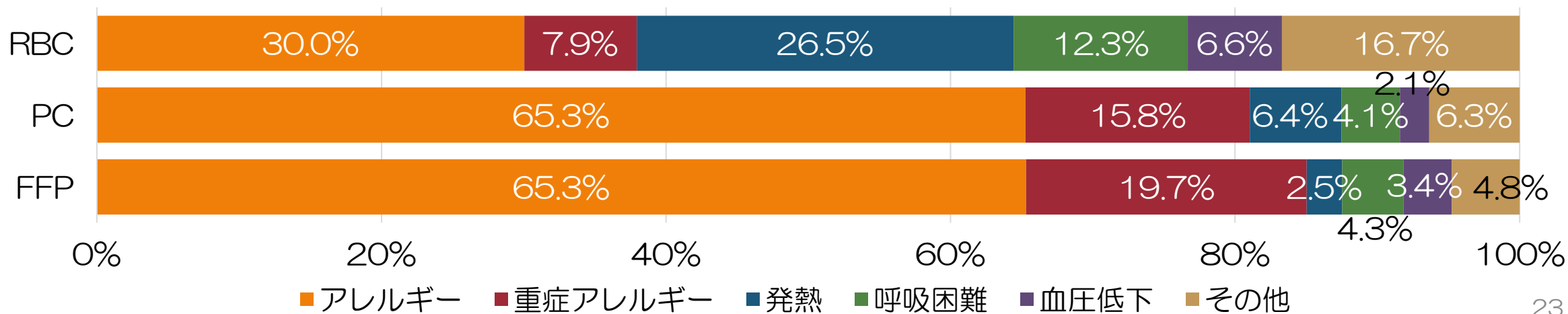
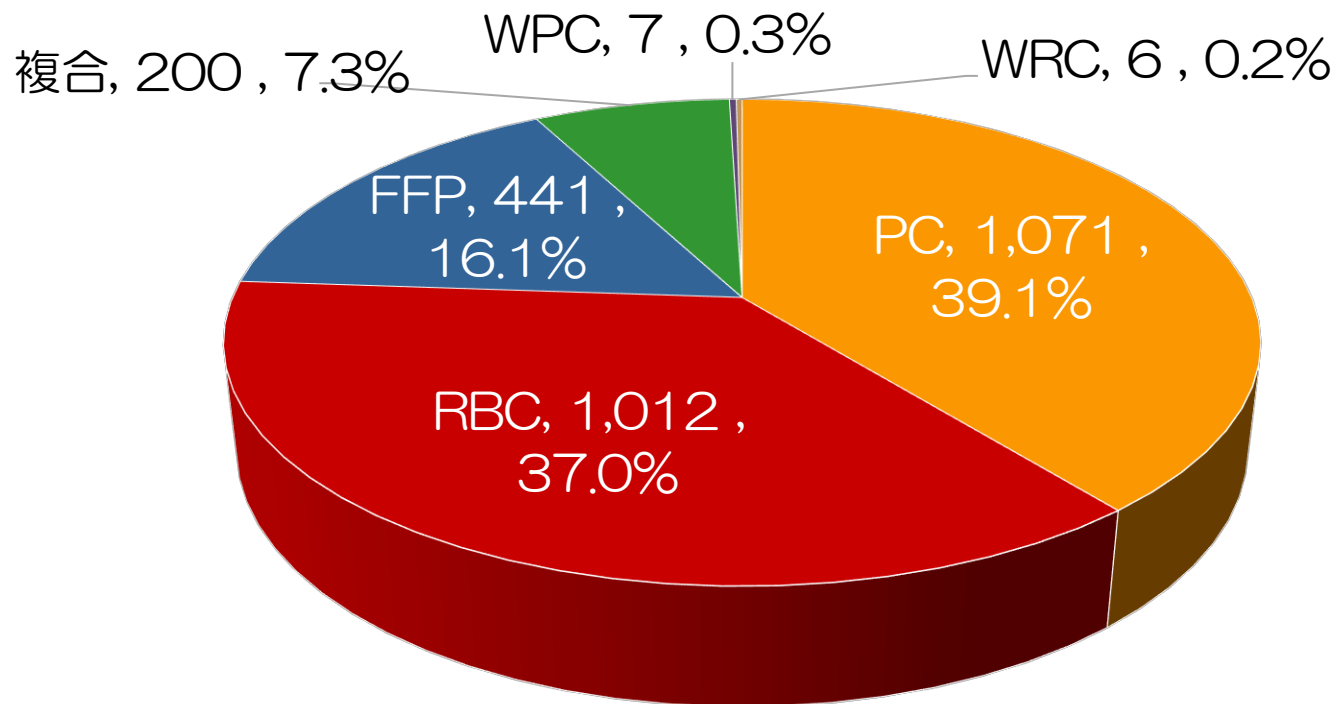


注) 呼吸困難にはTRALI、TACOを含む

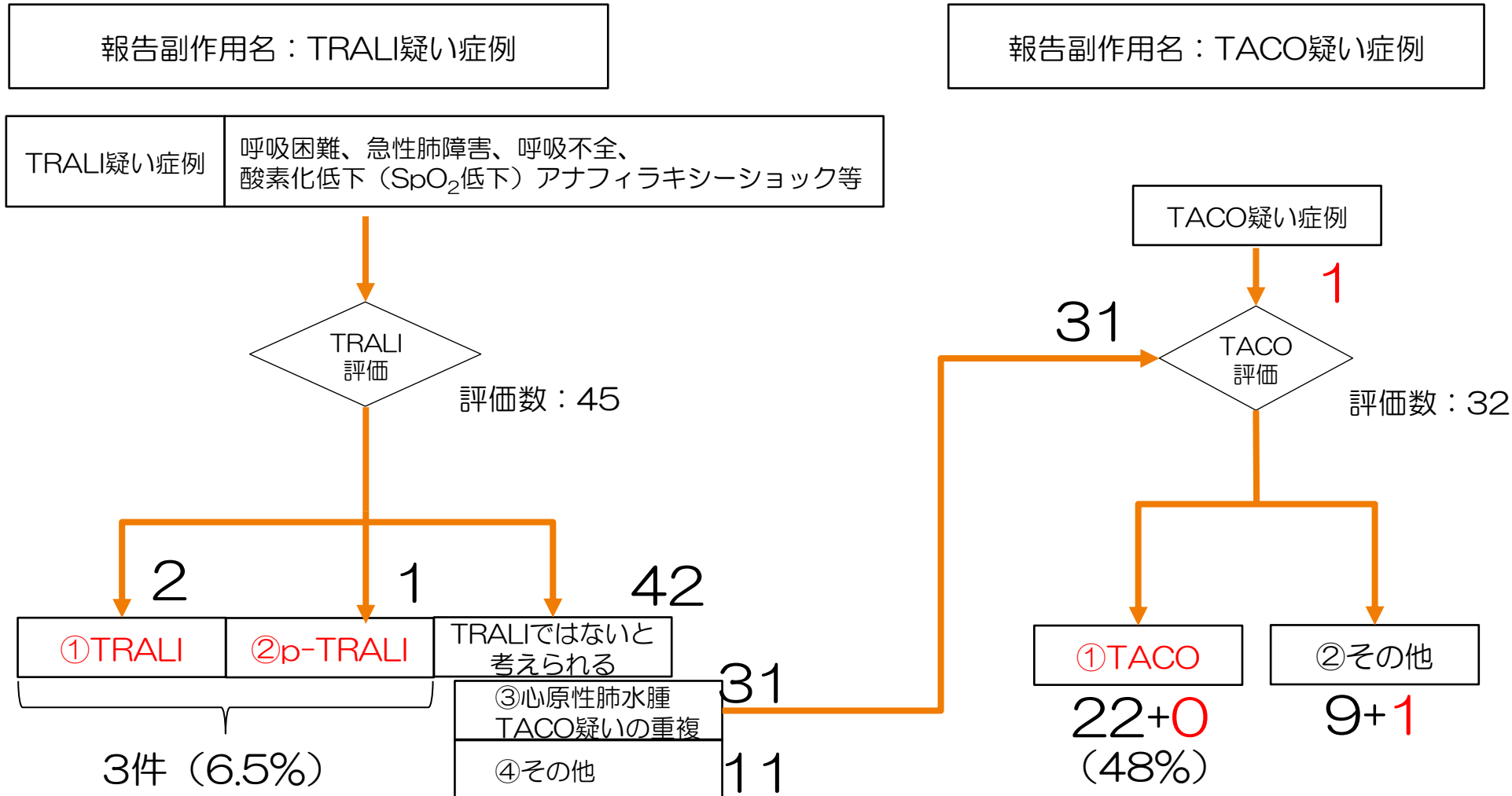
重篤度別報告件数



# 使用製剤割合と製剤別症例数(2021年)



# TRALI・TACO評価結果（～2021年3月）





# 新TRALI・TACO評価基準（2021年4月～）

これまでの評価基準

輸血関連急性肺障害（TRALI）の診断基準<sup>1)</sup>

- a ALI（急性の肺障害）
  - ▷ 急激に発症
  - ▷ 低酸素血症
  - ▷ 胸部X線上両側肺野の浸潤影
  - ▷ 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ALIの他の危険因子がない

輸血関連循環過負荷(TACO)の評価基準

- a 急性呼吸不全
  - b 胸部X線上肺うっ血像を認める
  - c 輸血・輸液過負荷を認める
  - d 輸血中・後6時間以内に発症
- 【除外項目】
- 透析中の患者
  - 人工心肺使用中・後の患者
  - 補助体外循環装置使用患者
  - 現在治療している心不全  
又は慢性呼吸不全がある患者

これらの基準に当てはまるものを  
TRALIまたはTACOに分類

- a ALI（急性の肺障害）
  - ▷ 急激に発症
  - ▷ 低酸素血症
  - ▷ **画像**上明らかな両側肺野の浸潤影
  - ▷ 左房圧上昇の証拠がない  
or 認めるが低酸素血症の原因ではない
    - ▶ 基礎疾患では説明できない心血管系の変化
    - ▶ 体液過剰
    - ▶ BNP(NT-proBNP)の基準範囲を超えかつ輸血前の1.5倍以上
- b 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- c 時間的に関係のあるARDSの他の危険因子なし
- d **輸血前12時間以内の呼吸状態**の安定

当てはまる項目のマトリクスで  
TRALI・TACOなどに分類

- 1) Kleinman S, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion, 44: 1774-1789, 2004.
- 2) Vlaar APJ, et al: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 59: 2465-2476, 2019.
- 3) ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with IHN and AABB. Transfusion-associated circulatory overload(TACO) Definition(2018).

新たな評価基準<sup>2)3)</sup>

# 新評価の指標

	急激に発症	低酸素血症	両側の浸潤影	左房圧上昇なし	心血管系	体液過剰	BNP上昇	6時間以内の発症	ARDSの危険因子	輸血前呼吸状態
					×	×	×			
TRALI Type I	○	○	○	○	×	×	×	○	なし	良好
TRALI Type II	○	○	○	○	×	×	×	○	あり	良好
TRALI/TACO	○	○	○	×	(○)	(○)	(○)	○	なしあり	良好
TACO	○	—	—	×	(○)	(○)	(○)	○	—	—
ARDS	—	○	○	○	×	×	×	—	あり	悪化
TAD	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—

○：該当 (○)：一つ以上該当 ×：該当せず  
 (—：輸血との関連を評価するための項目)

ARDSの危険因子

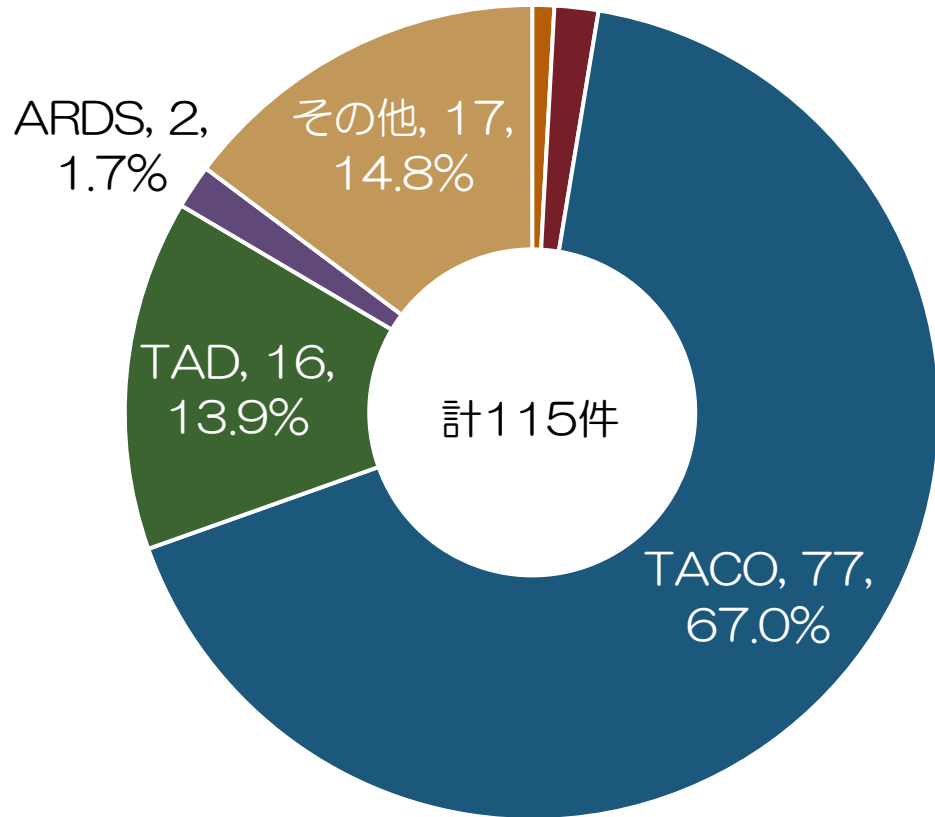
- 肺炎
- 胃内容物の誤嚥
- 有害物吸入
- 肺挫傷
- 肺血管炎
- 溺水
- 肺以外の敗血症
- 外傷
- 臍炎
- 重症熱傷
- 非心原性ショック
- 薬剤過剰投与

上記指標を参考に、症例の経過と胸部画像から総合的に評価

# TRALI・TACO評価結果 (2021年4月～)

新評価基準 (2021年4月～)

TRALI Type I, 1, 0.9% TRALI/TACO, 2, 1.7%

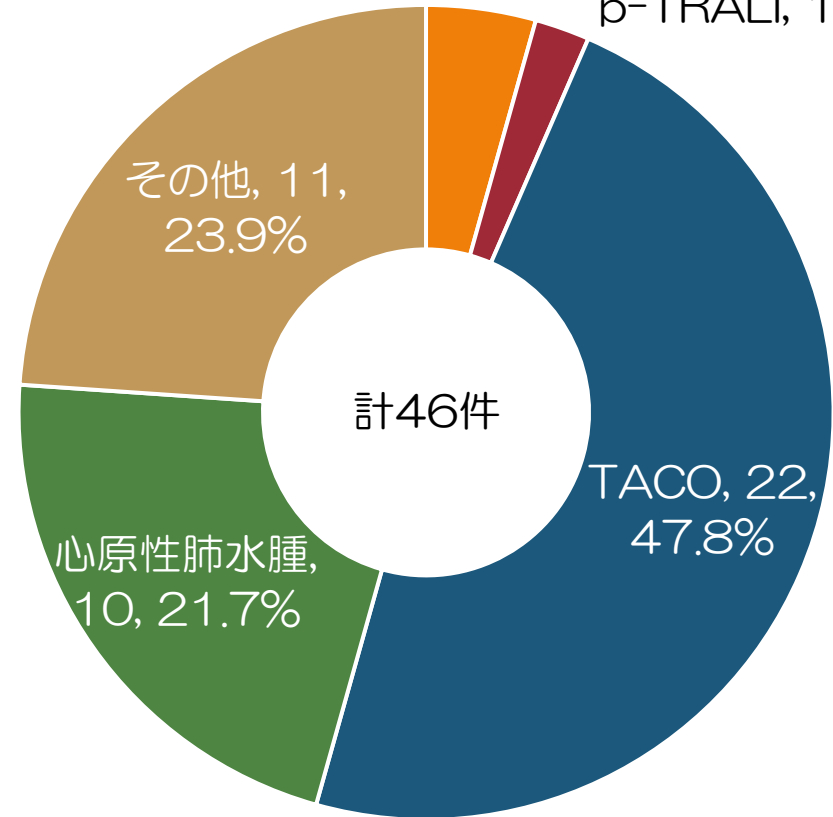


- TRALI Type I
- TRALI/TACO
- TACO
- TAD
- ARDS
- その他

(参考) 旧評価基準分 (2021年3月まで)

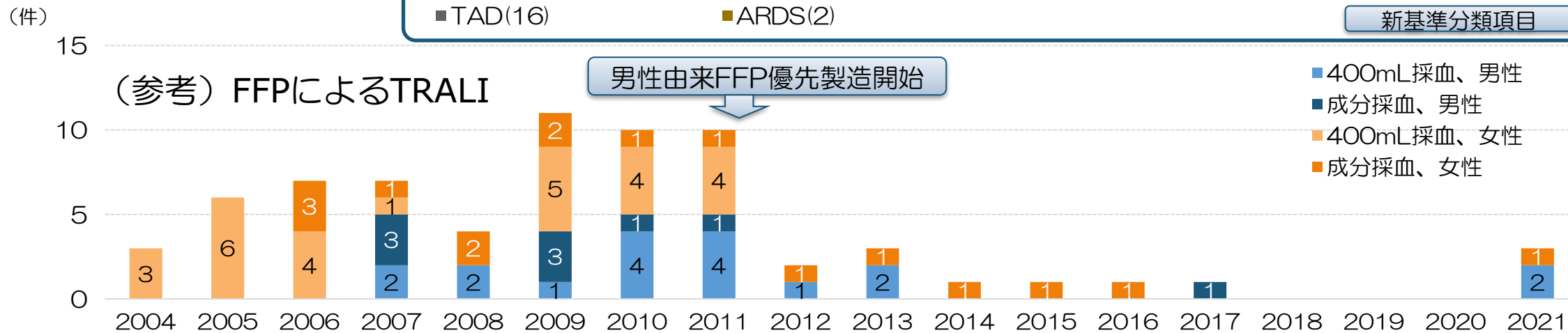
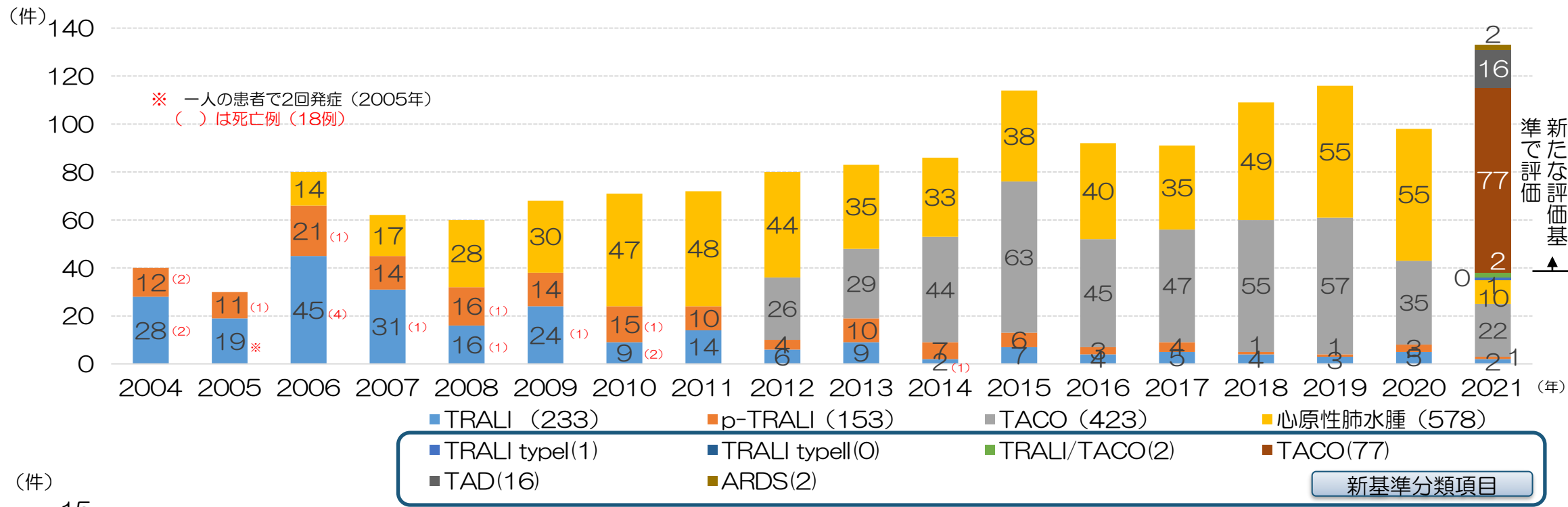
TRALI, 2, 4.3%

p-TRALI, 1, 2.2%

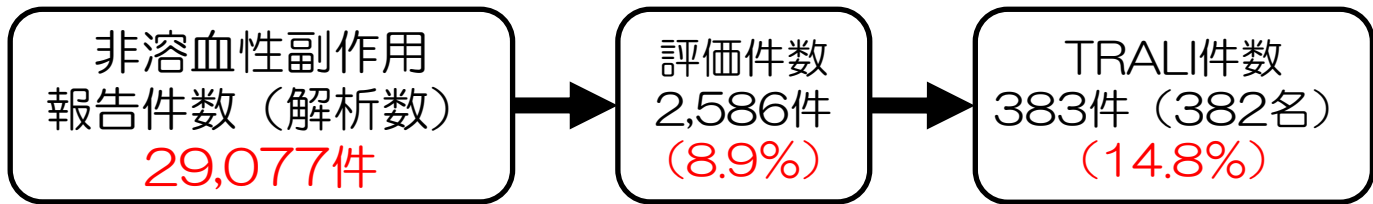


- TRALI
- p-TRALI
- TACO
- 心原性肺水腫
- その他

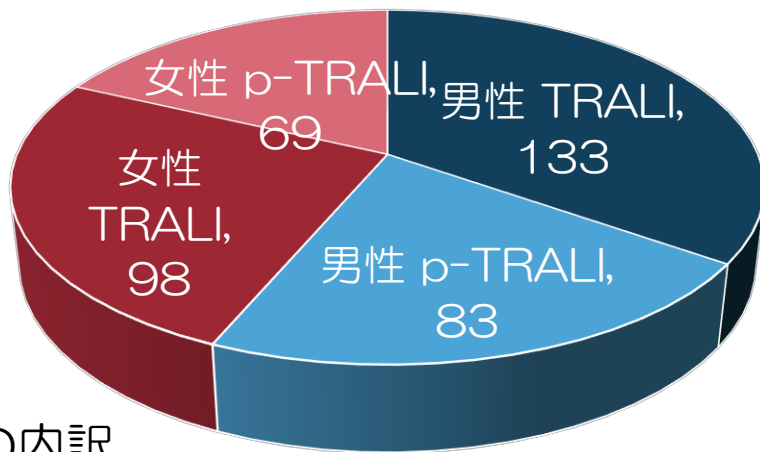
# TRALI・TACO評価状況 (2004-2021年)



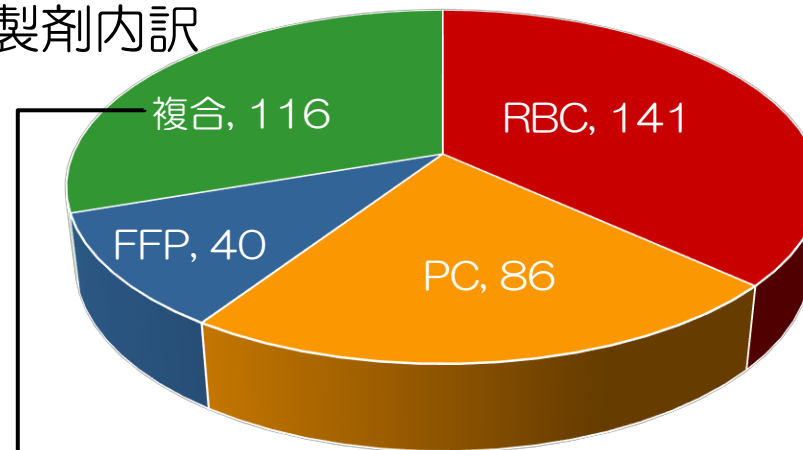
# TRALI (p-TRALI含む) 症例の患者内訳と原因製剤 (2004-2020年)



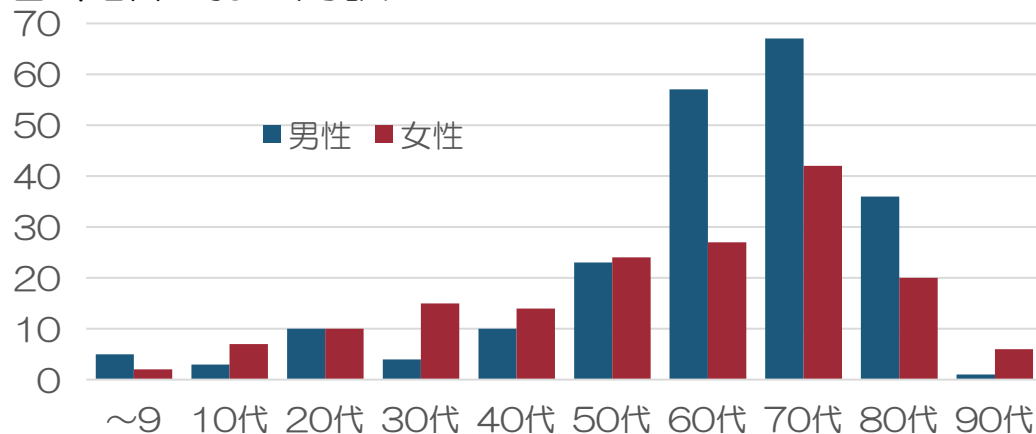
患者内訳



製剤内訳



患者年齢性別の内訳

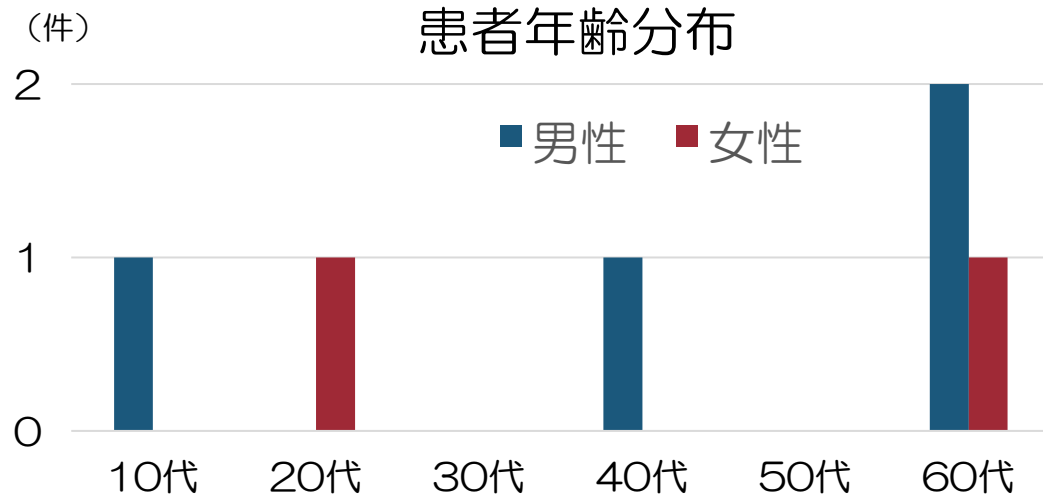


複合製剤等 内訳	TRALI	p-TRALI	計
	56	60	116
WB	1	0	1
RBC+PC	20	10	30
RBC+FFP	18	23	41
PC+FFP	4	3	7
RBC+PC+FFP	12	24	36
PC+LPRC	1	0	1

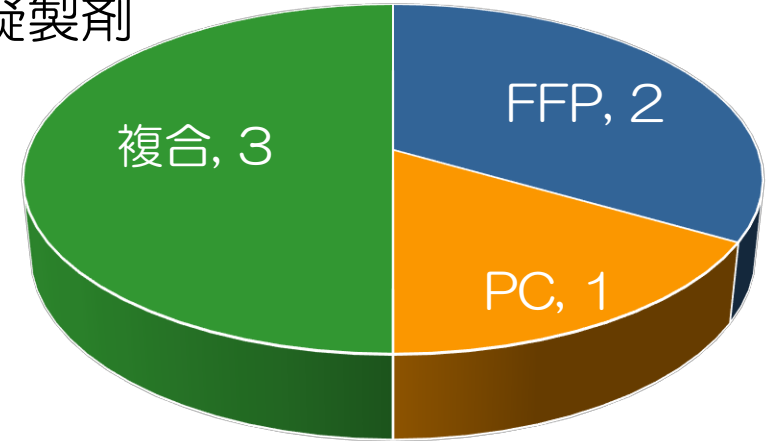
# TRALI症例の患者内訳と被疑製剤 (2021年)

	TRALI	p-TRALI	TRALI type I	TRALI/TACO
男性	1	1	1	1
女性	1			1

旧基準 (TRALI, p-TRALI)      新基準 (TRALI type I, TRALI/TACO)



被疑製剤



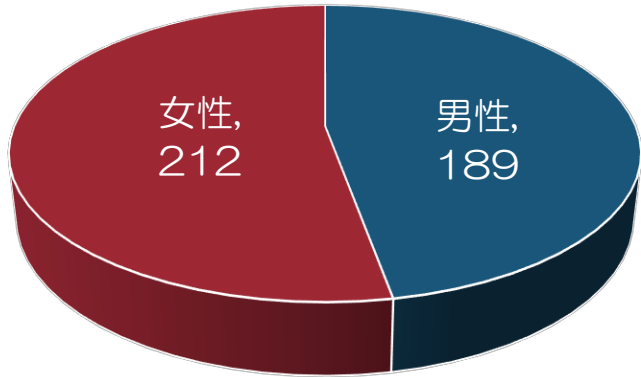
	TRALI	p-TRALI	TRALI type I	TRALI/TACO
RBC				
PC	1 (1)			
FFP		1 (1)		1 (1)
FFP+PC				1 (1*2)
RBC+FFP	1 (1*1)			
RBC+PC+FFP			1	
計	2 (2)	1 (1)	1	2 (2)

( ) : うち献血者の抗白血球抗体陽性症例  
抗白血球抗体陽性製剤 \*1 : RBC、\*2 : FFP

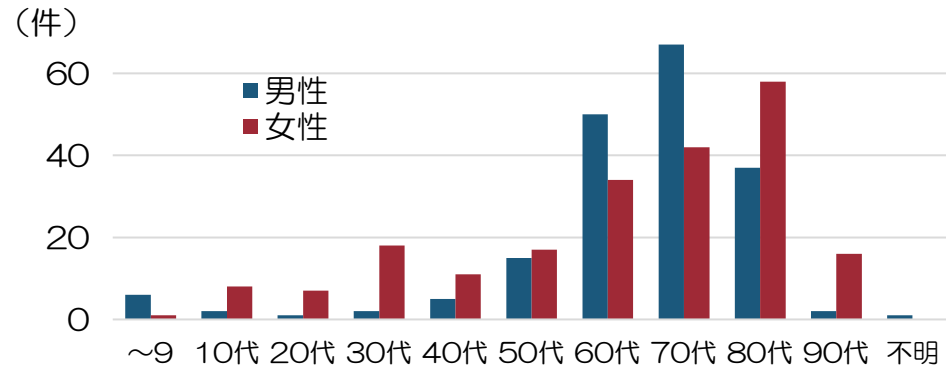
# TACO症例の患者内訳と原因製剤

【2012～2020年】（旧基準）

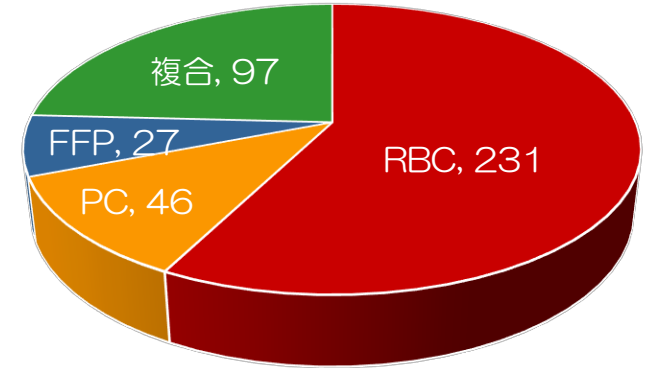
患者内訳



患者年齢分布

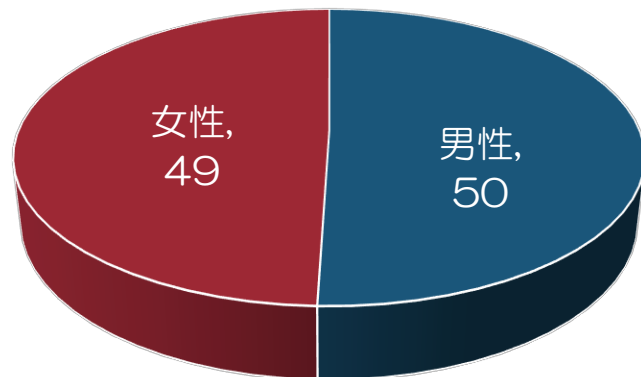


原因製剤

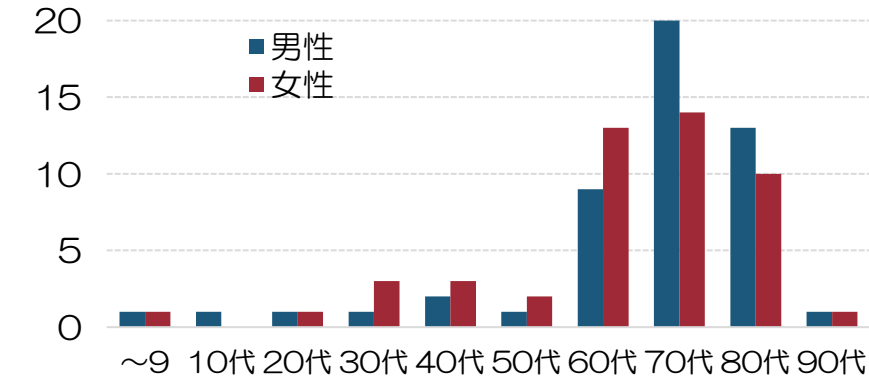


【2021年】（旧基準+新基準）

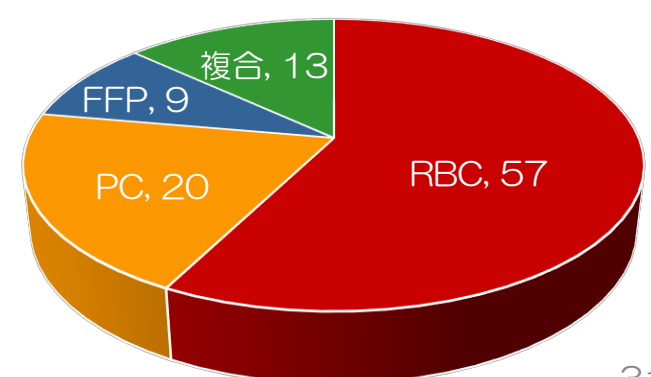
患者内訳



患者年齢分布



原因製剤



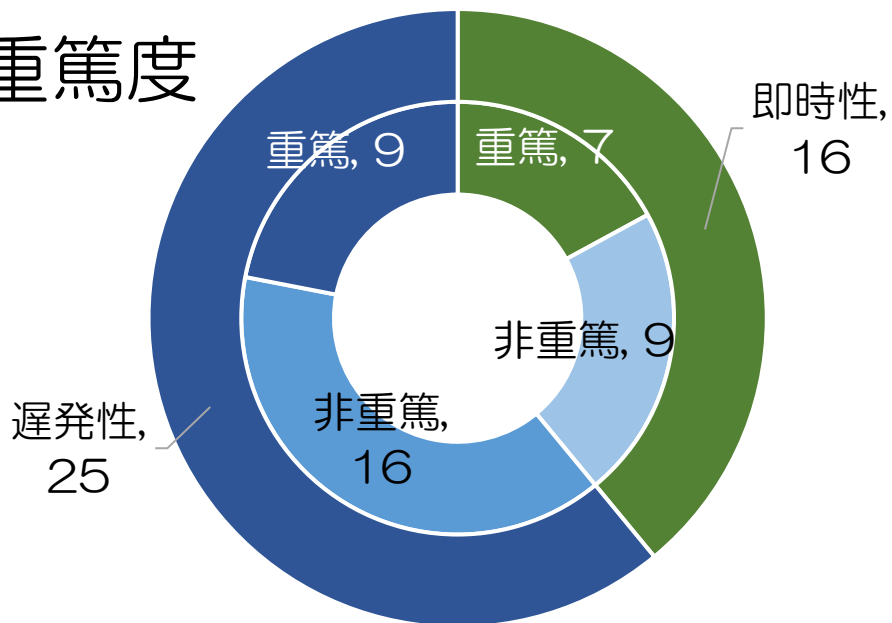
輸血副作用

溶血性副作用



# 溶血性副作用報告件数 (2021年)

重篤度



被疑製剤はいずれも赤血球製剤

## 患者不規則抗体陽性 (17例) と検出された抗体

	即時性		遅発性	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
即時性	4	1	7	5
遅発性	7	5	9	16

発症タイプ	重篤度	抗体
即時性	重篤	Jr <sup>a</sup> : 2 Jk <sup>a</sup> 、E、c、M(冷式) : 1 P1 (冷式) : 1
	非重篤	E*
遅発性	重篤	Jk <sup>a</sup> : 1 C、e、Jk <sup>b</sup> : 1 E、c、Jk <sup>b</sup> : 1 E、c : 1 C、e : 1 自己抗体 : 2
	非重篤	E、c* C、e+α (同定不能)* e+α (同定不能)* 自己抗体+P1+E* 自己抗体 (抗c様)

※ 医療機関で実施した抗体同定検査結果

# 輸血副作用まとめ

- 2021年に報告された非溶血性輸血副作用は2,737件で、重篤症例が675件、24.7%であった。
- 副作用分類別では、アレルギー・重症アレルギーが1,785件であり、報告の65%を占めていた。
- 副作用報告頻度が最も高いのは血小板製剤であった。
- 2021年のTRALI確定症例は6件（TRALI 2件,p-TRALI 1件,TRALI type I 1件,TRALI/TACO 2件）であり、評価数の3.7%であった。TACOと評価された症例は99件であり、評価数の61.5%であった。
- 報告された溶血性副作用は41件であり、即時型が16件、遅発型が25件であった。医療機関又は日赤の検査で不規則抗体（もしくは自己抗体）が確認された症例は17件であった。