

令和5年度第1回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和5年度第1回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1 感染症安全対策体制整備事業（令和4年度）実績報告…………… 3
- ・ 資料2 NAT コントロールサーベイ事業 2022年度 実績報告…………… 11
- ・ 参考資料2 HIV_NAT 国内標準品添付文書…………… 21
- ・ 資料3 日本赤十字社におけるヘモビジランス 2022…………… 22

令和5年度第1回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和5年10月31日（火）16:00～18:00

日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E 会議室

（東京都千代田区内幸町2丁目2-3 日比谷国際ビル8階）（Web 併用）

2 出席者 ※敬称略

○安全技術調査会委員（11名）※五十音順

朝比奈 靖浩、天野 景裕、荒戸 照世、石井 明子、大隈 和、岡崎 仁、玉井 佳子、長村 登紀子、瀧口 功、水上 拓郎（欠席 脇田 隆宇）

○日本赤十字社（2名）

佐竹 正博、後藤 直子

○参考人（1名）

手塚 健太（国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第2室 主任研究官）

3 議事概要

○議題1 座長代理の指名について

瀧口座長より、大隈委員を座長代理とする指名があり、了承された。

○議題2 感染症安全対策体制整備事業について

水上委員より、令和4年度の成果として、国内でのアウトブレイク時に蚊媒介性ウイルスが血液中に混入するリスクへの対策として、チクングニアウイルス及びジカウイルスについて核酸検査のための国内参照品を整備し、多施設での共同測定を行ったこと等が報告された。

Covid-19 パンデミック収束後、社会活動の活発化に合わせてエムボックスをはじめとした新興・再興感染症の流行が確認されており、当該事業において令和5年度については、エムボックスウイルスに対する国内標準品の整備等を進める予定であることが報告された。

○議題3 NAT コントロールサーベイ事業について

手塚参考人より、2022年度の成果として、血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT を実施する施設を対象に、HBV、HCV、HIV-1 NAT の感度と特異性の把握を目的に、HBV、HCV、HIV-1 の 3 つのウイルスパネルを用いたコントロールサーベイにおいて、試験の精度管理が適切に実施されていることが報告された。

今後は国内標準品の更新と整備についても検討を進め、2023年度は、輸血用血液の NAT 実施施設を対象に、新しい試験法における HBV、HCV、HIV-1、および HEV の 4 ウイルス NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的としたコントロールサーベイを実施する計画であることが報告された。

○議題4 令和4年度の血液製剤安全性確保の取組

日本赤十字社より、2022年度に医療機関から報告された輸血感染症、遡及調査、輸血副作用等について報告があった。個別 NAT 導入以降、輸血後の感染疑い例として医療機関から報告された件数は年間 100 件以下で減少傾向が続いており、2022 年は 46 例の報告があった。日本赤十字社から、血小板製剤における安全対策として細菌スクリーニングの導入を進めていることが報告された。

2022 年に報告された輸血副作用は約 2600 件であり、非溶血性副作用が大半を占めていた。非溶血性副作用の約 4 分の 1 が重篤であり、重症アレルギーや呼吸困難が占めていた。

また、輸血時に肺水腫など重篤な症状を呈する呼吸器系での副作用である TRALI や TACO について、2022 年は 137 例において TRALI、TACO の評価が行われた。その結果として、2021 年 4 月に導入された新しい評価・診断基準により、12 例が TRALI と評価され 81 例は TACO 症例と診断されたことが報告された。

委員からは、細菌スクリーニングの導入により有効期限が延長するにあたり血小板の止血に関する機能的な評価や、TRALI/TACO 発生予防に向けて事例を解析し、チェックリスト等の必要性についての指摘があった。

以上

感染症安全対策体制整備事業（令和4年度）実績報告

事業代表者

事業代表者 濱口 功 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 元センター長

報告者 水上 拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長

1. 事業の目的

輸血用血液製剤を含む血液製剤は、ヒト血液を原料とするためウイルス等の病原体混入のリスクが常に存在しており、日本では HIV, HCV, HBV や梅毒, パルボウイルス B19 等に関しては、血清学的検査、核酸増幅検査が実施されており、極めて高い安全性が保持されてきた。しかし、グローバル化が進む現代においては国内ではほとんど発生例のないような感染症、特に海外での新興・再興感染症が国内に輸入され、問題となることが少なくない。そこで平成 25 年（2013 年）4 月より新たな病原体が移入した場合に備えて国立感染症研究所と厚生労働省血液対策課、日本赤十字社とが連携し「感染症安全対策体制整備事業」を開始した。

本事業では日本の献血血液への混入のリスクのある病原体について、高感度の核酸検査法の開発や標準品・参照品パネルを整備し、将来的な血液の安全性対策に資することを目的としている（図 A, 表 A）。令和 4 年度は輸入感染症のリスクのあるチクングニアウイルス、ジカウイルスの核酸検査のための国内参照品を整備し、多施設により値付けのための共同測定を行なった。両ウイルスの国際標準品を並行して測定し、相対的に評価することにより IU/mL 単位の値付け値を付与した。

2. 実施内容

課題 1. チクングニアウイルス核酸検査のための国内参照品の整備

グローバル化が進み訪日外国人数、出国日本人数が年々増加している。新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより人流が一時抑制されたが、WHO による「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」（PHEIC）の宣言終了及び国内においては感染症法上の分類が5類感染症に移行後に様々な規制が緩和され、急速に人流が回復しているところであり、日本には存在しない病原体が旅行者や帰国者から持ち込まれる可能性も同時に増えて来ていると考えられる。

チクングニア熱はトガウイルス科アルファウイルス属の RNA ウイルスであるチクングニアウイルス（CHIKV）によって引き起こされるウイルス性疾患で、蚊を介してチクングニアウイルス（CHIKV）が感染することで発症する。2004 年以降、チクングニアウイルスの流行は頻繁かつ広範囲に及び、アジア、アフリカ、ヨーロッパ、アメリカ大陸の 110 カ国以上で確認され、未感染の国では、依然として伝播が続いている。媒介する蚊はネッタイシマカ、ヒトスジシマカであり、日本にはヒトスジシマカが生息することから、2014 年のデング熱のように、蚊-ヒト-蚊の経路で海外渡航歴のない人へ感染が拡大するリスクがある。また 75-80% が不顕性感染で潜伏期は 3~12 日であり、不顕性ウイルス血症があり、発症すると特に 10^{10} コピー/mL と高値となることもあり、感染者が献血をするリスクを否定できないため、国内でのアウトブレイクの際には献血血液中にウイルスが混入するリスクを想定し対策を講じておく必要がある。検査センターや血液センターなど多施設で CHIKV の核酸検査を実施する場合には、国際標準品と同様に作製され、国内でも利用やすく、核酸量を IU/mL 単位で付与された国内参照品があれば、試験法キャリブレーションや性能調査、感度比較が実施可能となる。本事業においては、令和 4 年度は CHIKV の参照品を整備した。

課題 2. ジカウイルス核酸検査のための国内参照品の整備

ジカウイルス (ZIKV) はフラビウイルス科フラビウイルス属の単一血清型の RNA ウイルスであり、ウイルス感染を媒介するヒトシマカが日本に生息することから、CHIKV と同様に蚊-ヒト-蚊の経路で感染が拡大するリスクがある。1960～1980 年代にかけては散発的なヒトへの感染が認められたが、2007 年以降、アフリカ地域、アメリカ地域、アジア地域、太平洋地域でジカウイルス感染症の発生が拡大した。2016 年 2 月に WHO は PHEIC を宣言し、ジカウイルスと先天奇形の因果関係が確認された。また、ジカウイルス感染とギラン・バレー症候群の発症率上昇との関連も示唆されている。ジカウイルス感染症はネッタイシマカが生息しているその他の地域でも確認され、また流行地域からの旅行者にも感染が確認され、ジカウイルス感染症の経路として性感染も確認されている。80%が不顕性感染で、無症候でも 10^{10} コピー/mL と高値のウイルス血症となる。米国でのアウトブレイク時は FDA のガイドラインに従い献血ドナーの NAT screening が実施された。流行地域での試験的 NAT における、献血ドナーのプール NAT の陽性率は 1%程度と高いが、輸血での感染事例は報告されているものの数は少ない。ZIKV についても国際標準品と同様に作製された国内参照品の整備の有用性は高いため、ZIKAV の参照品を整備した。

研究方法および結果

CHIKV 国内参照品の作製

CHIKV は遺伝子型が Asian、East/Central/South Africa (ECSA)、West Africa、Indian Ocean lineages の 4 つの型あるが、日本での海外輸入例の多くは ECSA であることから、国立感染症研究所ウイルス 1 部 ECSA 型ウイルス 3 株 (CHIKV SL11131、CHIKV Mal 09-02、CHIKV DOM14.73) の分与を受けた。国際標準品と同様の方法で、酸処理 15 分および 60°C 1 時間の加熱処理によりウイルスを不活化し、血漿由来ベースマトリックス (市販品) で希釈し 400 本ずつ参照品を作製した。これらの不活化処理により核酸量に影響がないことを予め確認した (図 1-1)。

ZIKV 国内参照品の作製

ZIKV は遺伝子型が Asia と Africa の 2 つの型種類あるが、最も代表的で世界で用いられている Asian/American 型の PRVABC599 株ウイルスを、国立感染症研究所ウイルス 1 部から分与を受けた。国際標準品と同様の方法で、酸処理 15 分および 60°C 1 時間の加熱処理によりウイルスを不活化し、アミコン (ミリポア社) による限外ろ過で溶媒を培養メディアウムに置換したものを血漿ベースマトリックス (市販品) で希釈し 400 本ずつ参照品を作製した。これらの不活化処理により核酸量に影響がないことを予め確認した (図 1-2)。

値付けのための共同測定

日本赤十字社、および国立感染症研究所を含む 4 施設において、定性法 4 施設、定量用 2 施設で共同測定を実施した。国立感染症研究所は国立感染症研究所病原体検出マニュアルに従って測定を実施した。1 施設は自社製品を、残り 2 施設は in-house 法によるリアルタイム RT-PCR 法により測定した。CHIKV は国内参照品 3 種類 (CHIKV SL11131、CHIKV Mal 09-02、CHIKV DOM14.73) と CHIKV 国際標準品 (PEI code11785/16) の合計 4 種類、ZIKV は国内参照品 (ZIKV PRVABC599) と ZIKV 国際標準品 (PEI code11168/16) の合計 2 種類の検体を並行して測定した。定性法では、はじめに予備試験を実施して希釈用血漿マトリックスで 10^{-1} から 10^{-7} 希釈 10 段階階希釈した各検体から RNA をそれぞれ抽出後、リアルタイム RT-PCR で検出されるエンドポイントを定め、本試験ではエンドポイントの両側にハーフロブで 2 点ずつ、

合計 5 点で希釈し日を変えて3回測定した。定量法は定性法測定時に、核酸量既知のスタンダード DNA(国立感染症研究所ウイルス 1 部より分与)または in-house スタンダードを用いて定量した。

[参加施設: 日本赤十字社、北里環境科学センター、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社]

値付け値の算出

CHIKV、ZIKV とも定性法では、国内参照品と国際標準品測定時の log 希釈倍率を横軸、logCt 値を縦軸にプロットし、平行線定量法により国際標準品を 1 とした時の相対力価として国内参照品の核酸量を算出した(表 1 下段、表 2)。定量法では、国内参照品と国際標準品測定時の log 希釈倍率を横軸、log コピー数を縦軸にプロットし、平行線定量法により国際標準品を 1 とした時の相対力価として国内参照品の核酸量を算出した(表 1 上段、表 2)。定性法と定量法の幾何平均値を値付け値とし(表 3、表 4)、国内参照品 3 種類(CHIKV SL11131、CHIKV Mal 09-02、CHIKV DOM14.73)それぞれ、6.523 Log₁₀ IU/mL、7.20 Log₁₀ IU/mL 及び 6.99 Log₁₀ IU/mL であった。また、ZIKV は国内参照品(ZIKV PRVABC599)は 6.99 Log₁₀ IU/mL であった。絶対値としては、プロビット法を用いた最尤推定法により 63%が陽性となる時の希釈倍率を算出し、測定に用いた検体量、抽出容量、PCR 反応に用いた容量を考慮した換算係数を考慮して NAT detectable units/mL として算出した(定性法を用いた国際標準品の値付け方法に準じている)(図 2)。参加施設が少なかったため、相対評価による施設間差の減少は認められなかった。

3. 考察と課題

チングニアウイルス、ジカウイルスの核酸検査のための国内参照品の整備

本事業において、今年度は蚊媒介性ウイルスであるチングニアウイルス、ジカウイルスの国内参照品を整備した。2014 年のデングウイルスの国内発生のように、チングニアウイルスおよびジカウイルスに感染して日本へ渡航または帰国して蚊にさされた場合、ヒト-蚊-ヒトのサイクルでアウトブレイクが起きる可能性は否定できない。感染症のアウトブレイクの際には、新型コロナウイルスの時のように複数の施設で PCR を実施する可能性があり、アッセイごとに検出できる核酸量は技術的に大きな差はないと考えられるが、測定キットにより測定に必要な検体量、抽出量、PCR 反応に用いる検体量が異なるため、採取検体のウイルス量がどこまで薄くても検出できるかに当たる検体ごとの検出感度は測定施設ごとに異なると考えられる。今回の共同測定においても表 3 に示すように 63%の確率で検出できる検体の希釈倍率は 4 施設で約 100 倍異なった。しかしながら、測定に必要な検体量、抽出量、PCR 反応に用いる検体量を考慮して換算すると、表 1、表 2 に示すように施設間差はハーフログ程度に狭まることが確認でき、抽出効率を考慮した国内参照品を整備しておくことの有用性が改めて示唆された。

今後は必要に応じて、国立感染症研究所への依頼により次世代生物学的製剤研究センターより参照品を提供できるしくみを整える予定である。また、本参照品の力価は IU/mL 単位で表示されているため、世界で使用されている核酸検査キットの感度とも比較でき、血液の安全性の確保や公衆衛生の維持に有用であることが示唆された。

4. 海外における血液安全に関する情報の収集および交換

WHO の血液安全に関するカンファレンスに定期的に参加し、感染症リスクの早期察知および評価に基づく安全対策の検討を行った。また、国立感染症研究所の病原体関連部署と連携し、情報の収集や交換を行った。

5. 結論

本事業では、血液を介して感染し得る病原体に関する情報を継続して収集し、日本にリスクのある病原体については必要に応じて国内参照品を整備しアウトブレイクに備えた体制整備に貢献する。世界規模でのコロナ収束と社会活動の活発化に合わせて、サル痘をはじめ、その他の新興・再興感染症の流行が起きている。引き続き、新たな感染症リスクの早期把握と評価及び対策を実施し、血液を介して感染する新たな病原体等について常に注視・情報収集し、血液の安全性確保のために適宜対応していくことが必要である。

6. 令和5年度の実施予定内容

1. エムボックスウイルスに対する国内標準品の整備（現在共同測定中）
2. 海外における血液安全に関する情報の収集及び交換

図 A: 感染症安全対策体制整備事業の概要

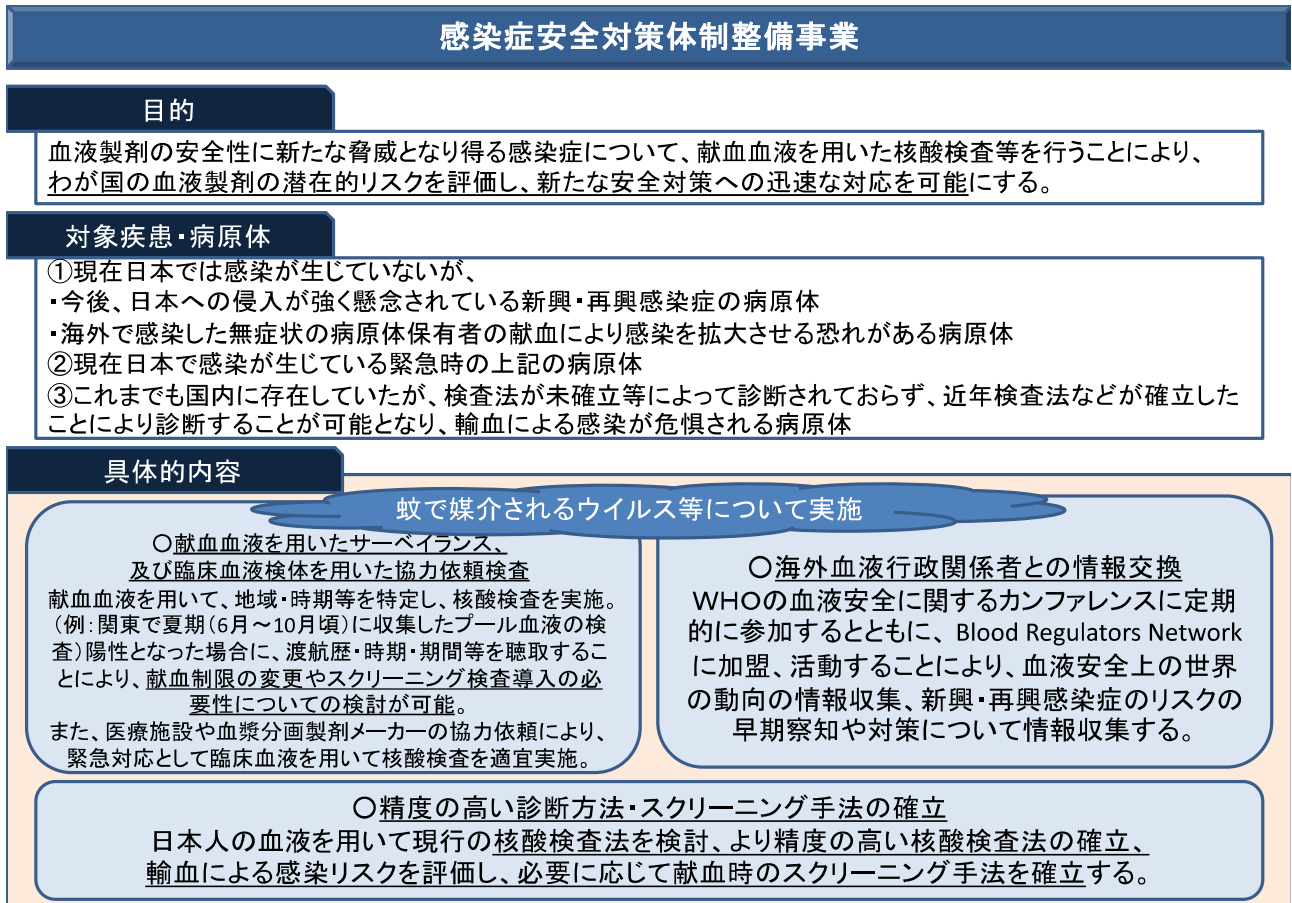


表 A. 感染症安全対策体制整備事業で実施・対応した課題

西暦	和暦	事業内容
2013年	H25	事業開始 : 日本赤十字社・血漿分画メーカーとの協力体制構築
		事業開始 : プール血漿の分与準備。メーカーの血漿プール(10,000人以上プール)を年間155-200ロット収集予定
2014年	H26	検出系開発: DENV高感度検出法の開発(DENV-1~4のマルチプレックス)
		検証事業 : ALT高値による検査落ち検体(20人プールX80)においてDENV-RNA陰性を確認。 検証事業 : 輸血後発熱のあった検体23検体のDENV-RNA陰性確認
2015年	H27	検出系開発: CHIKV高感度検出法の開発
		検証事業 : 検査落ち検体2,000検体(20人プールx100)を用いてDENV-RNA陰性を確認
2016年	H28	検出系開発: ZIKV高感度検出法の開発
		検証事業 : 検査落ち検体2,000検体(20人プールx100)を用いてCHIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2017年	H29	検出系開発: ZIKVとCHIKVの高感度マルチプレックス検出法の開発
		検証事業 : 検査落ち検体2,000検体(20人プールx100)を用いてCHIKV, ZIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2018年	H30	検出系開発: YFVの高感度マルチプレックス検出法の開発
		検証事業 : 検査落ち検体2,000検体(20人プールx100)のCHIKV/ZIKV(マルチプレックス)、DENV-RNA、YFVの陰性を確認
2019年	R元	検出系開発: CHIKV, ZIKV, YFV 高感度マルチプレックス検出法の開発
		検証事業 : 検査落ち検体2,000検体(20人プールx100)のCHIKV/ZIKV/YFV(マルチプレックス)、DENV 陰性を確認)
2020年	R2	検出系開発: SARS-CoV-2 高感度検出法の開発
		検証事業 : NCJM回復期血漿210検体、血漿採取時の安全性確認検体69検体のSARS-CoV-2 陰性確認。
		参照品制定: SARS-CoV-2 国内参照品制定
2021年	R3	参照品制定: SARS-COV-2 変異株パネル制定
2022年	R4	参照品制定: CHIKV・ZIKV国内標準品制定
2023年	R5	参照品制定: M-pox国内標準品制定(予定)
備考		DENV: デングウイルス, CHIKV: チクングニヤウイルス, ZIKV: ジカウイルス, YFV: 黄熱ウイルス, SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス, Mpox: エムボックス, NCGM: 国立国際医療センター

図 1-1 酸処理、加熱処理による核酸回収に対する影響 (CHIKV)

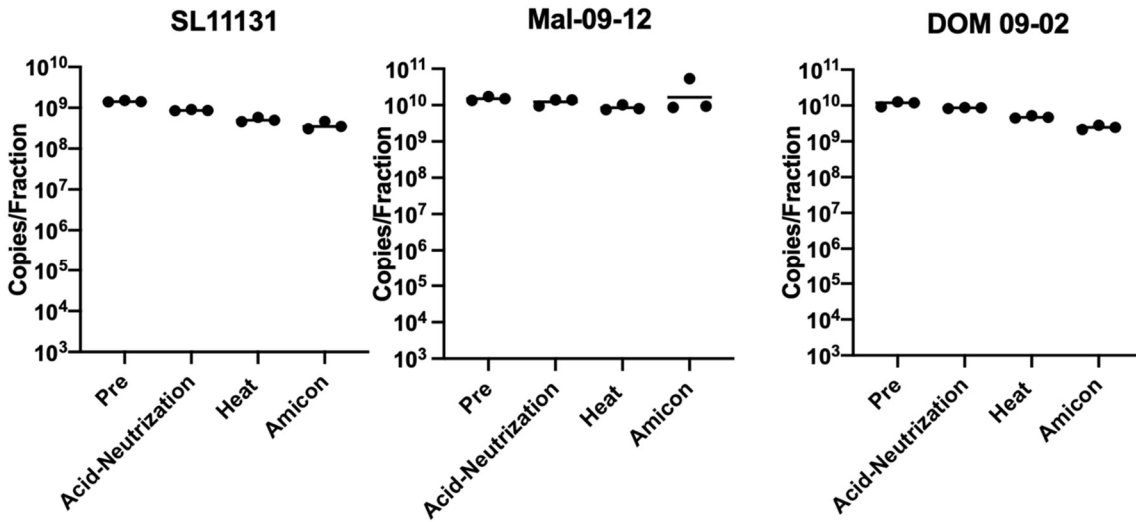


図 1-2 酸処理、加熱処理による核酸回収に対する影響 (ZIKV)

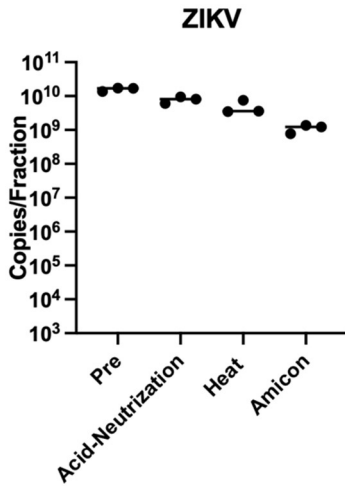
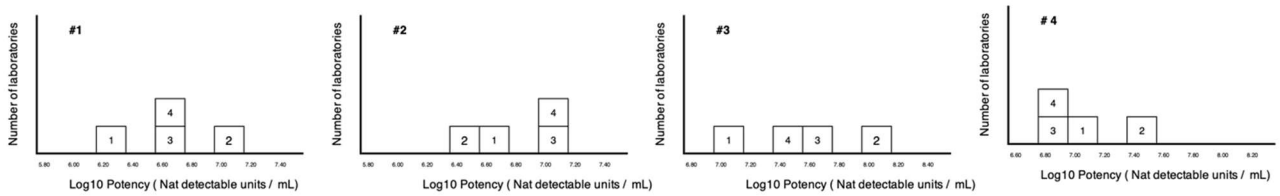


図 2. 絶対評価と相対評価の施設間差比較

絶対評価



相対的に算出

相対評価

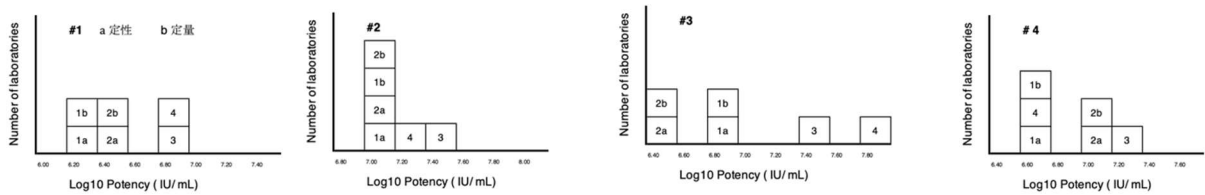


表 1. CHIKV 測定結果 (IS に対する相対値)

定量法(Copy)

施設	#1 CK_SL			GCV (%)	#2 CK_Mal			GCV (%)	#3 CK_DOM			備考 N	
	相対力価	95%信頼区間			相対力価	95%信頼区間			相対力価	95%信頼区間			
		下限	上限			下限	上限			下限	上限		
1	6.350	6.167	6.534	17.2	7.034	6.799	7.270	22.1	6.938	6.722	7.154	20.3	4 (#1のみ3)
2	6.487	6.288	6.686	18.6	7.188	6.808	7.567	36.3	6.576	6.500	6.651	7.0	3
Combined (施設ごと)	6.419	5.480	7.220	22.6	7.111	6.059	8.010	25.4	6.757	4.637	9.239	64.5	2
Combined (全測定)	6.419	6.312	6.526	23.8	7.100	6.973	7.227	32.6	6.783	6.594	6.971	49.7	7 (#1のみ6)

定性法 (Ct)

施設	#1 CK_SL			GCV (%)	#2 CK_Mal			GCV (%)	#3 CK_DOM			備考 N	
	相対力価	95%信頼区間			相対力価	95%信頼区間			相対力価	95%信頼区間			
		下限	上限			下限	上限			下限	上限		
1	6.330	6.254	6.406	—	7.051	6.969	7.133	—	6.924	6.839	7.008	—	8
2	6.470	6.395	6.545	—	7.161	7.082	7.242	—	6.595	6.499	6.687	—	6
3	6.864	6.752	6.984	—	7.575	7.446	7.716	—	7.585	7.415	7.734	—	6
4	6.848	6.719	6.977	—	7.389	7.276	7.508	—	7.820	7.685	7.954	—	6
Combined (施設ごと)	6.628	6.199	7.057	68.5	7.294	6.921	7.666	58.1	7.231	6.326	8.137	213.7	4

表 2. ZIKV 測定結果 (IS に対する相対値)

定量法 (Copy)						定性法 (Ct)					
施設	相対力価	95%信頼区間		GCV (%)	備考 N	施設	相対力価	95%信頼区間		GCV (%)	備考 N
		下限	上限					下限	上限		
		1	6.757					6.455	7.059		
2	7.130	6.699	7.561	41.6	3	2	7.133	7.021	7.244	—	6
Combined (施設ごと)	6.944	4.387	9.127	66.8	2	3	7.446	7.328	7.555	—	6
Combined (全測定)	6.944	6.687	7.200	61.0	6	4	6.816	6.655	6.986	—	6
						Combined (施設ごと)	7.037	6.529	7.545	84.7	4

表 3. CHIKV 値付け値

Log10 IU/mL

測定法	定量法	定性法	Combined	値付け値
Chikungunya virus CHIKV SL11131 核酸検査用参照品 Lot001/2022	6.419	6.628	6.523	6.52 Log 10 IU/mL
Chikungunya virus CHIKV MaI 09-02 核酸検査用参照品 Lot002/2022	7.111	7.294	7.202	7.20 Log 10 IU/mL
Chikungunya virus CHIKV DOM 14-73 核酸検査用参照品 Lot003/2022	6.757	7.231	6.994	6.99 Log 10 IU/mL

表 4. ZIKV 値付け値

測定法	定量法	定性法	Combined	値付け値
Zika virus PRVABC59株 V7D3 核酸検査用参照品 Lot004/2022	6.944	7.037	6.990	6.99 Log 10 IU/mL

表 5. 63%の確率で陽性となる希釈倍率

施設	#1 CK_SL	#2 CK_MaI	#3 CK_DOM	#5 CK_IS	#4 ZK	#6 ZK_IS
1	-4.282	-4.865	-5.258	-4.625	-5.209	-6.167
2	-5.129	-5.561	-6.070	-4.816	-5.483	-6.400
3	-6.230	-6.517	<u>-7.114</u>	-5.944	-6.399	-6.730
4	-5.280	-5.736	-6.172	-5.011	-5.525	-6.137

赤字は補正が必要であった箇所

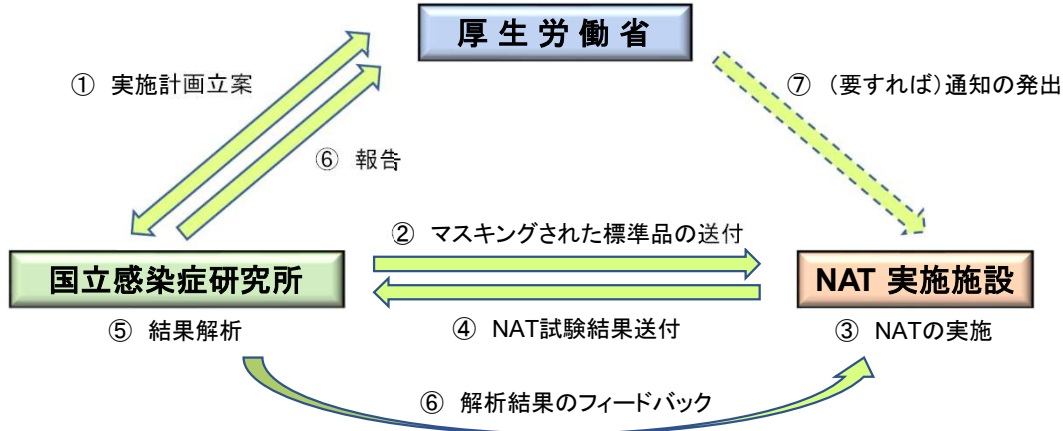
以上

NATコントロールサーベイ事業の概要

事業目的・実施内容

- 血液製剤の安全性確保のために、メーカー等のNAT実施施設において適切な精度管理が実施されていることを確認するもの
- 血液事業部会運営委員会において、メーカー等のNAT実施施設に対し、定期的にコントロールサーベイを実施することが求められている
- 平成22年に出されたWHOガイドラインにより、献血血液のスクリーニング実施施設において外部品質検査の実施が求められている
- 日本国内におけるNAT実施施設それぞれにおいて、マスキングされた標準の検体を測定することで、各施設におけるNATの感度や精度を相互に比較することが可能になるため、**公的な第3者機関である国立感染症研究所で標準検体を作製しコントロールサーベイを実施する必要がある**

実施主体 : 国立感染症研究所
対象(NAT 実施施設) : 献血スクリーニング施設、血漿分画製剤製造所、民間の衛生検査所、その他



- ① 厚生労働省と感染研で、対象となるウイルス等を決定し、NATコントロールサーベイの実施計画を立案。
- ② 実施計画に基づき、コントロールサーベイの対象となるNAT実施施設にマスキングされた標準品を送付。(必要に応じ感染研で標準品を入手又は作成する。)
- ③ 標準品に対し、NATを実施する。
- ④ NATの結果を感染研に送付する。
- ⑤ 各施設から送付されてきた結果を解析し、とりまとめる。
- ⑥ とりまとめた結果を、厚生労働省に報告するとともに、各解析対象の施設にフィードバックする。
- ⑦ 感染研からの報告、是正等の措置が必要となった場合、必要に応じて通知を発出する等により対処する。

NATコントロールサーベイ事業の履歴一覧

回	年度	対象ウイルス・備考	予算
第1回	2006	HBV NAT	厚生労働科学研究費補助金
-	2007		
第2回	2008	HCV/ HIV-1 NAT	
第3回	2009	HBV genotype NAT	
第4回	2010	HIV-1 NAT for Blood Screening	厚生労働省 NATコントロール サーベイ事業
第5回	2011	HCV genotype NAT	
第6回	2012	HBV genotype NAT for IVD	
-	2013-2014	血漿分画製剤の原料プールと輸血用血液のNATスクリーニングの試験法が新しいマルチプレックス法に更新	
-	2013	cobas s201 設置・評価	
-	2014	HCV/ HIV-1国内標準品への微量HBV混入調査	
第7回	2015	Multiplex NAT for Source Plasma and Blood Screening (HBV/ HCV/ HIV)	
第8回	2016	HBV genotype NAT for Source Plasma and Blood Screening	
第9回	2017	HIV subtype NAT for Blood Screening	
	2018	HIV subtype NAT for Source Plasma	
第10回	2019	HCV genotype NAT for Source Plasma and Blood Screening	
第11回	2020	HIV-1 CRF NAT for Source Plasma and Blood Screening	
-	2020	輸血用血液のNATスクリーニング試験法がHEVの検出を加えたマルチプレックス法に更新	
第12回	2021	HBV/ HCV/ HIV-1/ HEV NAT for Blood Screening	
第13回	2022	Multiplex NAT for Source Plasma (HBV/ HCV/ HIV-1)	
第14回	2023	Multiplex NAT for Blood Screening (HBV/ HCV/ HIV-1/ HEV)	

今後の検討課題	PVB19	HAV	HEV genotype panel
	HBV/ HCV/ HIV 国内標準品の更新		

NATコントロールサーベイ事業 2022年度 実績報告

事業代表者 水上 拓郎

国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長

1. 事業の目的

最近の NAT 技術の進歩は目覚ましく、我が国においても 2013-14 年に血漿分画製剤の原料プールと輸血用血液の NAT スクリーニングの試験法がそれぞれ新しいマルチプレックス法に更新された。それを踏まえて、2014 年の薬食発 0730 第 1 号により「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査 (NAT) の実施に関するガイドライン (以下、NAT ガイドライン)」の改正が行われ、薬食血発 0730 第 2 号により輸血用血液スクリーニングへの個別 NAT 導入に伴う NAT に必要とされる検出限界値の改正が行われた。以降、2016 年度に新しいマルチプレックス法を用いた HBV NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HBV ジェノタイプ国際参照パネルを用いた第 8 回 NAT コントロールサーベイ、2017-18 年度に HIV-1 NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HIV-1 サブタイプ国際参照パネルを用いた第 9 回 NAT コントロールサーベイ、2019 年度に HCV NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として HCV サブタイプ国内参照パネルを用いた第 10 回 NAT コントロールサーベイ、2020 年度に新しいマルチプレックス法における HIV-1 NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HIV-1 CRF 国際参照パネルを用いた第 11 回 NAT コントロールサーベイを実施した。さらに輸血用血液の NAT スクリーニング試験法が 2020 年 8 月より HEV の検出を加えたマルチプレックス法に更新されたことから、2021 年度は HBV, HCV, HIV-1, HEV の 4 ウイルスパネルを用いて、新試験法のそれぞれのウイルスに対する検出感度と特異性の把握を目的とした第 12 回 NAT コントロールサーベイを実施してきた。

第 13 回 NAT コントロールサーベイでは血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT を実施する施設を対象に、HBV, HCV, HIV-1 NAT の感度と特異性の把握を目的として HBV, HCV, HIV-1 の 3 ウイルスパネルを用いたサーベイを実施する。

2. 実施内容

1) 参加施設 (表 1)

血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT 実施施設 5 施設
オブザーバーとして、試薬メーカー 1 施設

2) パネルの調製 (表 2)

材料として、HBV, HCV, HIV-1 国内標準品を用いて評価用のパネルを作製した。国内標準品の希釈には、陰性血漿 (HCV 抗体、HBs 抗原、HIV-1/2 抗体、及び HBV、HCV、HIV-1/2、HEV の NAT 全てが陰性)、あるいは 3 ウイルスの何れかが高濃度 ($>10^4$ IU/mL) に含まれる陽性血漿を用いた。標的ウイルスの低濃度陽性検体として、輸血用血液の NAT で必要とされる検出限界値 (HBV: 100 IU/mL, HCV: 100 IU/mL, HIV-1: 200 IU/mL) の 1.5 倍あるいは 3 倍濃度にあたる 300 IU/mL に検体を希釈調製した。陰性対照検体も含めた計 10 検体をブラインド化したパネルを参加施設に送付した。

3) 測定

血漿分画製剤の原料血漿プール NAT 実施施設と試薬メーカーは、コバス TaqScreen MPX v2.0 (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) を用いて測定した。この試験法は HBV, HCV, HIV-1/2 の 3 ウイルスを検出すると同時に種類を同定する。参加施設は上記の 10 検体についてそれぞれ日を変えて 3 回測定した。

4) 結果

(1) 血漿分画製剤の原料血漿プール NAT (表 3 および 4)

血漿分画製剤の原料血漿プール NAT 実施施設全 5 施設において改正後の NAT ガイドラインに基づいて実施している NAT 試験は、HBV、HCV、および HIV-1 に関する精度管理が適切に実施されていた。全施設において HBV、HCV、および HIV-1 の低濃度 (300 IU/mL) に希釈された検体および高濃度の他のウイルスが混在した検体 ($>10^4$ IU/mL) でも標的のウイルスが特異的に検出・同定できることが確認された。陰性対照は全て陰性と判定された。なお HIV-1 国内標準品にはごく微量の HBV DNA が混在することが確認されている (平成 26 年度 第 2 回血液事業部会安全技術調査会報告事項)。従って、HIV-1 陽性血漿 ($>10^4$ IU/mL) を用いて作製した低濃度 HCV 陽性検体は、HIV-1 と HCV だけでなく、HBV も検出され得ることが想定される。

表 4 に示した通り、当該検体 (検体番号 03) における測定結果では全ての施設で HIV-1 と HCV が検出・同定されている。さらに 5 施設の合計 45 回の測定機会のうち、5 回で HBV が検出された。この 5 回の検出機会における各ウイルスの CT 値は、ウイルス量の多い順から、HIV-1 が 28.7~30.6 (平均値: 30.1)、HCV が 33.4~34.2 (平均値: 33.8)、HBV が 35.7~38.6 (平均値: 37.9) であった。HBV の平均 CT 値に対する Δ CT は HIV-1 が 7.7、HCV が 4.0 であった。

(2) 試薬メーカーにおける NAT

オブザーバーとして参加した試薬メーカーにて実施されている NAT 試験は HBV、HCV、および HIV-1 の低濃度 (300 IU/mL) に希釈された検体および高濃度の他のウイ

ルスが混在した検体 ($>10^4$ IU/mL) でも標的のウイルスが特異的に検出・同定できることが確認された。陰性対照は全て陰性と判定された。検体番号 03 において HBV は検出されなかった。

3. 考察

2022 年度に実施した HBV, HCV, HIV-1 の 3 ウイルスパネルを用いた第 13 回 NAT コントロールサーベイにて、血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT 試験において HBV、HCV、および HIV-1 の各ウイルスの陽性検体を検出できたことから、試験の精度管理が適切に実施されていることが確認された。全施設において HBV、HCV、HIV-1 の低濃度 (300 IU/mL) に希釈された検体および高濃度の他のウイルスが混在した検体 ($>10^4$ IU/mL) でも標的のウイルスが特異的に検出・同定された。

HIV-1 国内標準品にはごく微量の HBV DNA が混在することが確認されている (平成 26 年度 第 2 回血液事業部会安全技術調査会報告事項)。HIV-1 国内標準品血漿を用いて HCV を低濃度に希釈した検体 (検体番号 03) において、検出された HCV と HBV の平均 CT 値の差から、当該検体中の HBV DNA 量は HCV の 1/16 量以下 (18.8 IU/mL 以下) であったことが推定された。これは輸血用血液の NAT で必要とされる検出限界値 (HBV: 100 IU/mL, HCV: 100 IU/mL) を大きく下回っていた。全 5 施設の合計 45 回の測定機会のうち 5 回のみで HBV が検出されたことから、混在する HBV DNA 量は試験法の検出感度付近であると考えられた。本邦で実施されている血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT 試験では、極めて低濃度 (18.8 IU/mL 以下) のウイルスを検出可能な高感度の試験法であることが示唆された。今後は国内標準品の更新と整備についても検討を進めていきたい。

4. 2023 年度の実施計画 (表 5)

輸血用血液の NAT スクリーニング試験法が 2020 年 8 月より HEV の検出を加えたマルチプレックス法に更新された。2023 年度は、輸血用血液の NAT 実施施設を対象に、新しい試験法における HBV、HCV、HIV-1、および HEV の 4 ウイルス NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的とした第 14 回 NAT コントロールサーベイの実施を計画している。

表1. 参加施設一覧

血漿分画製剤製造所

一般社団法人 日本血液製剤機構

KMバイオロジクス株式会社

武田薬品工業株式会社 (成田工場)

武田薬品工業株式会社 (Vienna)

CSLベーリング株式会社

以上5施設

オブザーバー参加施設

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

表2. 国内標準品を用いた3ウイルスパネル

番号	検体	濃度 (IU/mL)	希釈血漿
01~10 ブラインド化 して測定	低濃度HBV陽性検体	HBV 300	HCV陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	低濃度HCV陽性検体	HCV 300	HBV陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	低濃度HIV-1陽性検体	HIV-1 300	HBV陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			HCV陽性血漿 (>10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	陰性検体	-	陰性血漿

日を変えて3回ずつ測定

表3. 血漿分画製剤会社の3ウイルス検出・同定結果

検体番号	Day1			Day2			Day3		
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV
01	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
02	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5
03 (※)	2/5	5/5	5/5	1/5	5/5	5/5	2/5	5/5	5/5
04	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5
05	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5
06	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5
07	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5
08	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5
09	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	0/5	5/5
10	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

(※) 検体番号03 : 低濃度HCV陽性検体 (300 IU/mL) + HIV-1陽性血漿 (>10⁴ IU/mL) + HBV

表4. 3ウイルスが陽性となった例におけるCT値 (検体番号03)

検体番号	件数	CT値		
		HBV	HCV	HIV
03 (※)	1	38.4	33.4	30.5
	2	35.7	34.2	30.2
	3	38.0	33.9	30.6
	4	38.6	34.1	30.6
	5	38.6	33.6	28.7
	平均値	37.9	33.8	30.1
	ΔCT	—	4.0	7.7

(※) 検体番号03 : 低濃度HCV陽性検体 (300 IU/mL) + HIV-1陽性血漿 (>10⁴ IU/mL) + HBV

表5. 国内標準品を用いた4ウイルスパネル (案)

対象試験	番号	検体	濃度 (IU/mL)	希釈血漿
スクリーニング試験	1	低濃度HBV陽性検体	HBV 300	HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	2			陰性血漿
	3	低濃度HCV陽性検体	HCV 300	HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	4			陰性血漿
	5	低濃度HIV-1陽性検体	HIV-1 300	HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	6			陰性血漿
	7	低濃度HEV陽性検体	HEV 300	HBV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	8			HCV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	9			HIV-1陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	10			陰性血漿
	11	陰性検体	—	陰性血漿
同定試験	12	低濃度HBV陽性検体	HBV 300	HCV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	13			HIV-1陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	14			HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	15	低濃度HCV陽性検体	HCV 300	HBV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	16			HIV-1陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	17			HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	18	低濃度HIV-1陽性検体	HIV-1 300	HBV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	19			HCV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
	20			HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)



HIV-RNA 国内標準品（第一世代）

使用説明書

第3版 2016年10月03日 発行

1. 使用目的： 本品は国内で使用されるすべての輸血用血液製剤及び血漿分画製剤に係わるドナースクリーニング検査等で実施しているヒト免疫不全ウイルス(HIV)の核酸増幅試験の精度管理に使用する。本品は輸血に適さない献血血液に由来する HIV-1 subtype B 陽性の血漿を原料として製造された。
2. 注意： **本品を人に投与しないこと。本品は感染性がある**ので、移動、保管、使用及び廃棄等に当たっては交付先の病原体等取扱管理規定等に従うこと。また、感染事故が発生した場合は交付先の取扱責任者の責務とする。

本品に微量の HBV DNA が混入していることが判明したが、通常行われるように本品を適宜希釈して使用する限り問題はない（平成26年度第二回血液事業部会安全技術調査会報告事項）。

3. ロット番号： JIV-(B) No.JP-1
4. 力価： 75,000 国際単位/mL。（「9. 力価の改正」参照。）
5. 容量： 0.5mL/バイアル。
6. 貯法： -80℃
7. 用法： 本品は凍結した液体である。バイアルを-80℃フリーザーから取り出し、室温に数分間放置して内容物の周囲が融解し始めたら、直ちに水浴上で穏やかに攪拌しながら速やかに完全に融解し、0～4℃で保冷する。融解したものは即日中になるべく早く使用する。
8. バイアルの開封：①中の液体を可能な限り底に集める。②天面の矢印の方向から樹脂を持ち上げて開封するとアルミもはずれる。③手を傷つけたり汚染したりしないように、ピンセットやキムワイプ等を利用して残ったアルミとゴム栓を注意深く取り除く。
9. 制定： 薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会（平成21年）
力価の改正：薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会（平成28年）。国内共同研究において定量法を用いて第3次 HIV-1 RNA 国際標準品（10/152）に対する相対力価を測定して再評価した。
10. 資料： <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji.html?tid=127855>
11. 引用： 出版物において本品を引用する場合には標準品名、ロット番号、国立感染症研究所の名称を正しく引用すること。

以上

問い合わせ先：国立感染症研究所
血液・安全性研究部 第二室
TEL 042-561-0771(代表)

日本赤十字社における へモビジランス2022



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

令和5年10月31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

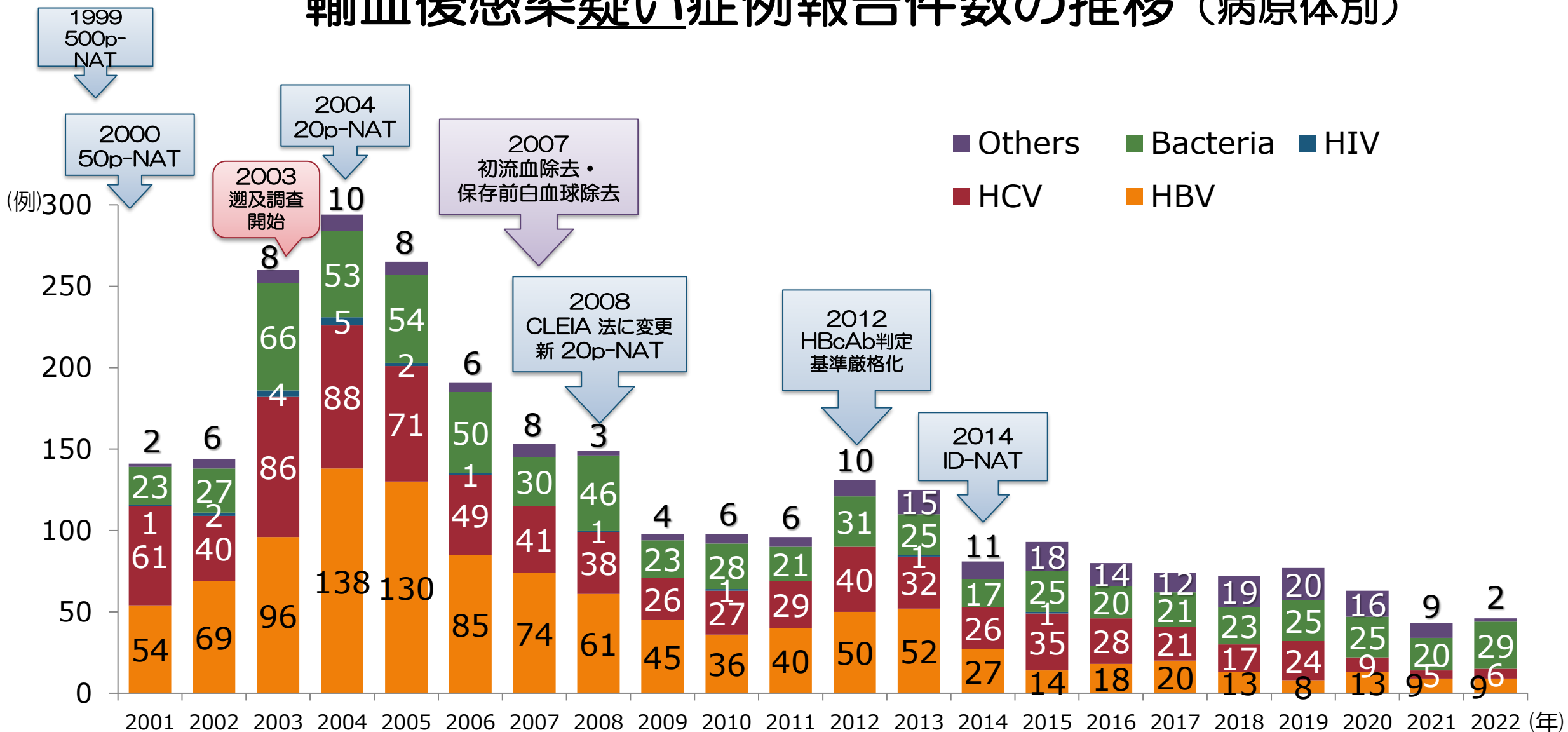
■ 輸血感染症

- 病原体別報告件数の推移
- 輸血後ウイルス感染症
 - HEVの遡及調査
- 輸血後細菌感染症
 - 細菌スクリーニングの導入

■ 輸血副作用

- 非溶血性副作用
- TRALI・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（2022年）

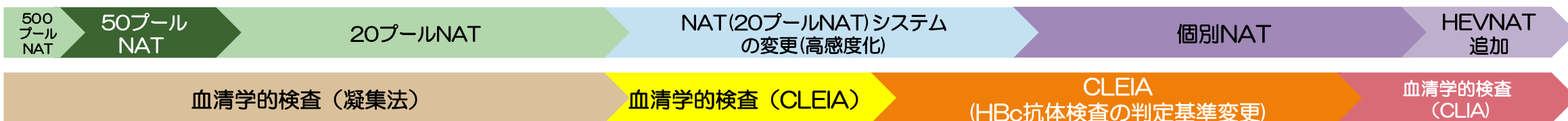
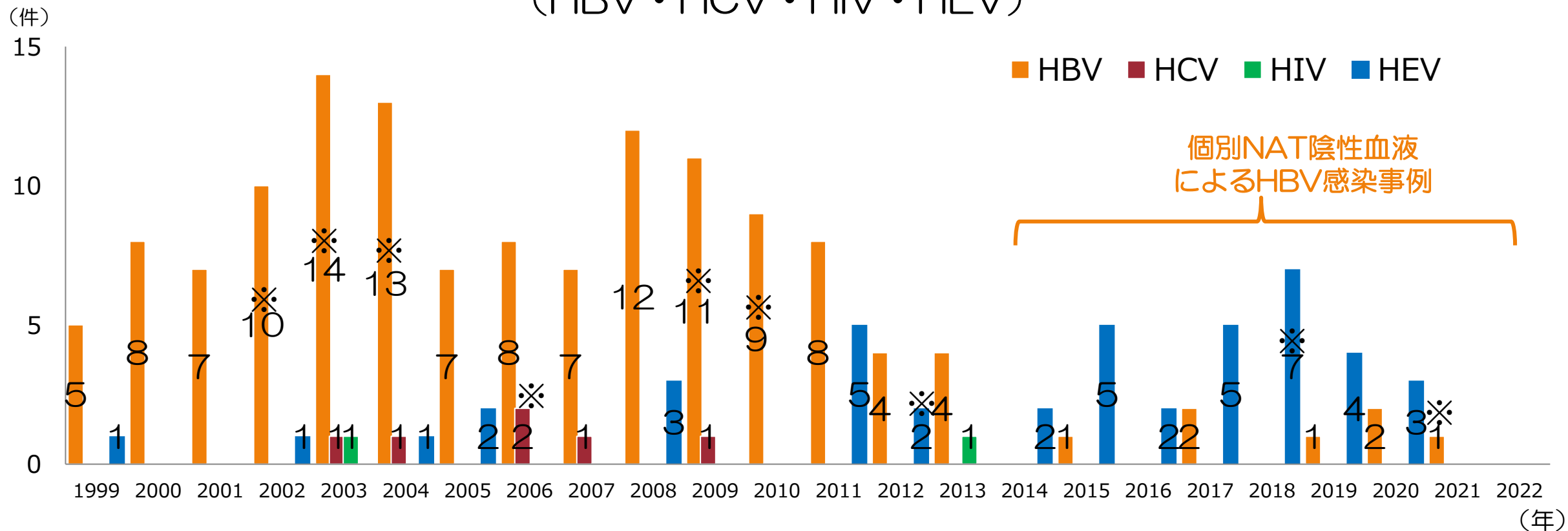
病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	9	1	1	0
HCV	6	0	3	0
細菌	29	4	0	0
HEV	2	0	0	0
計	46	5	4	0

輸血後感染症

輸血後ウイルス感染症

輸血後ウイルス感染症原因血液の採血年別件数と安全対策の効果

(HBV・HCV・HIV・HEV)



※同一採血由来の製剤2本により2名感染⁶

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

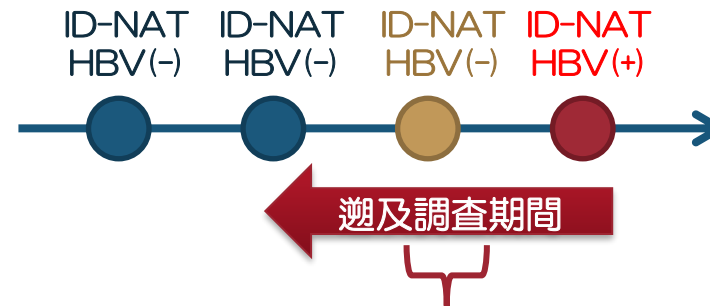
複数回献血者の陽転情報

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 2022年

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)	21/08/09	HBV+	-	-	-	20	定量限界未満
陽転献血(MPX)	21/07/26	MPX+(同定-)	-	-	-	14	NT
当該	21/07/12	-	-	-	-	18	NT



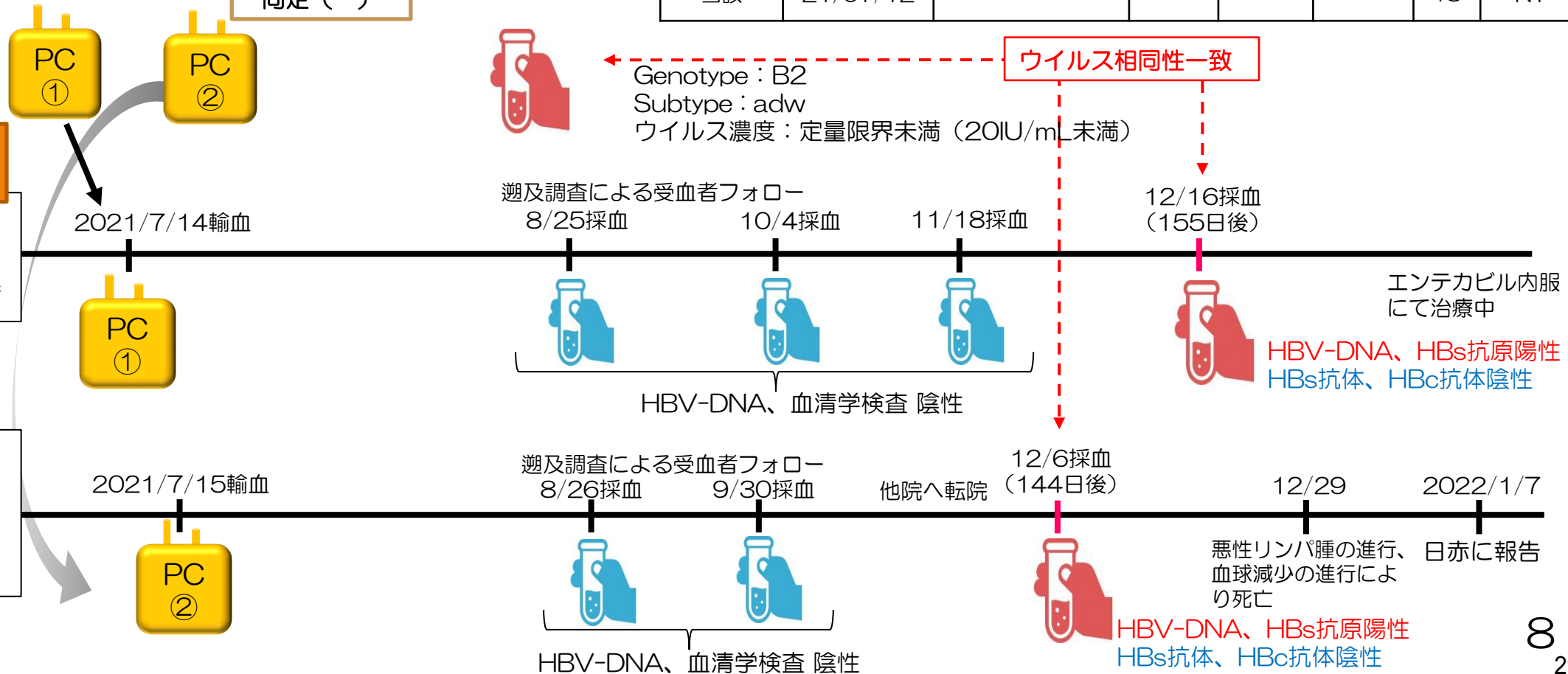
← ウイルス相同性一致

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

2021年の症例として報告済み

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



個別NAT陰性の血液によるHBV感染事例

いずれも個別HBV NAT陽転の前回献血血液の遡及調査により判明した、個別NAT陰性血液による感染である

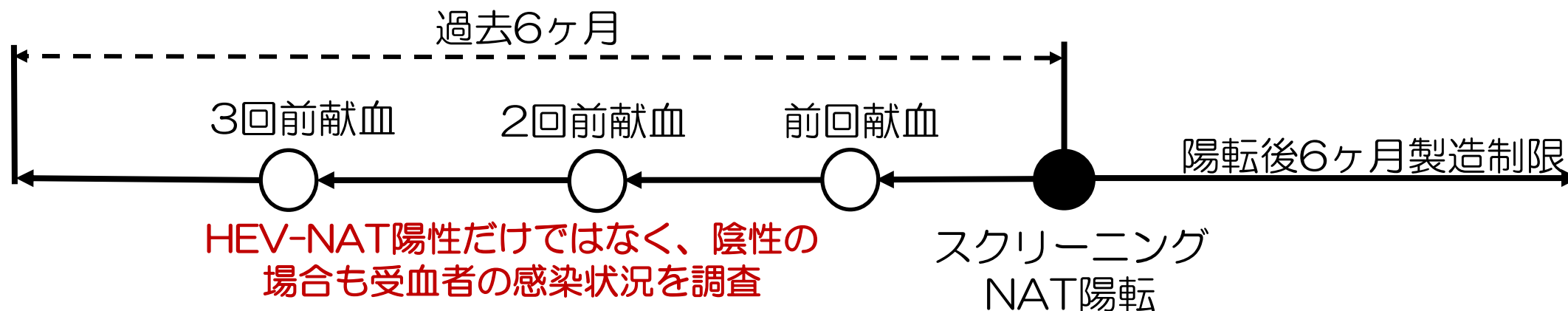
(報告年)	1 (2015年)	2 (2017年)	3 (2017年)	4 (2020年)	5 (2020年)	6 (2021年)	7・8 (2021年/ 2022年)
原因血液製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血漿製剤	血小板製剤
次回HBV陽転献血時のHBVDNA濃度	217 IU/mL	34.4 IU/mL	4.24 IU/mL	810 IU/mL	次々回 48.9 IU/mL (次回はMPXのみ陽性)	定量限界未満	定量限界未満
次回献血までの献血間隔	31日	20日	14日	23日	次々回29日 次回15日	84日	28日
HBV Genotype	A2	C2	A2	A2	A2	A2	B2

【参考】 Procleix Ultrio Elite Assay (Grifols) 95% LOD
 HBV・HCV・HIV (スクリーニング検査) : HBV 4.3 IU/mL
 HBV-DNA検査 : 4.5 IU/mL

輸血後感染症

HEVの遡及調査

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ヶ月を遡及調査対象とし、スクリーニングHEV-NAT未検査の場合は保管検体で個別HEV-NATを実施、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. 対象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。

HEV-NAT導入後の遡及調査

～HEV-NAT陽性血液の受血者～

(対象期間 2020年8月5日～2021年2月4日)

スクリーニング数	2,562,309件
HEV陽性献血数 (陽性率)	1,412件 (0.055%)
遡及対象献血者数 (6カ月以内に献血履歴あり)	756人
遡及対象献血件数	2,163件
保管検体HEV-NAT陽性数	15件 (前回採血12件、前々回採血2件)

陽転の過去6か月の遡及調査期間がすべてHEV-NAT済みになるまでの期間

製剤は20本 (RBC 1本、PC 5本、FFP 1本*、原料血漿 13本*)

医療機関へ供給→受血者の調査実施

*全て供給停止または送付停止

6本すべて使用済み

- ✓ 2例は輸血前後ともHEV関連検査すべて陰性
- ✓ 1例は輸血前後ともHEV-IgGが陽性
- ✓ 1例は輸血後1回のみHEV RNAのみ陽性となり、その後陰性、肝機能正常
- ✓ 1例は原疾患で死亡 (輸血後の検体はHEV RNA陰性)
- ✓ 1例は原疾患で死亡 (検体なし) (RBC)

HEV遡及調査（2022年末まで）

～HEV-NAT陰性血液の受血者～

HEV-NAT陽転から過去6ヶ月以内で、スクリーニングHEV-NATもしくは保管検体の **HEV-NAT陰性献血血液由来**の輸血用血液製剤について、受血者の感染状況を調査。

	調査期間 2020.8.5 ~ 2023.1.6
陽転献血数	3,949件
遡及調査対象で医療機関に情報提供を実施した輸血用血液製剤数	6,893本
受血者情報回収件数	6,015件
医療機関での検査実施件数	IgA抗体：陰性 288件、陽性1件* （*中央血液研究所においてHEV RNA陰性を確認） HEV RNA：陰性 18件、陽性0件
日赤への受血者検体のNAT検査依頼	14件（すべて陰性）

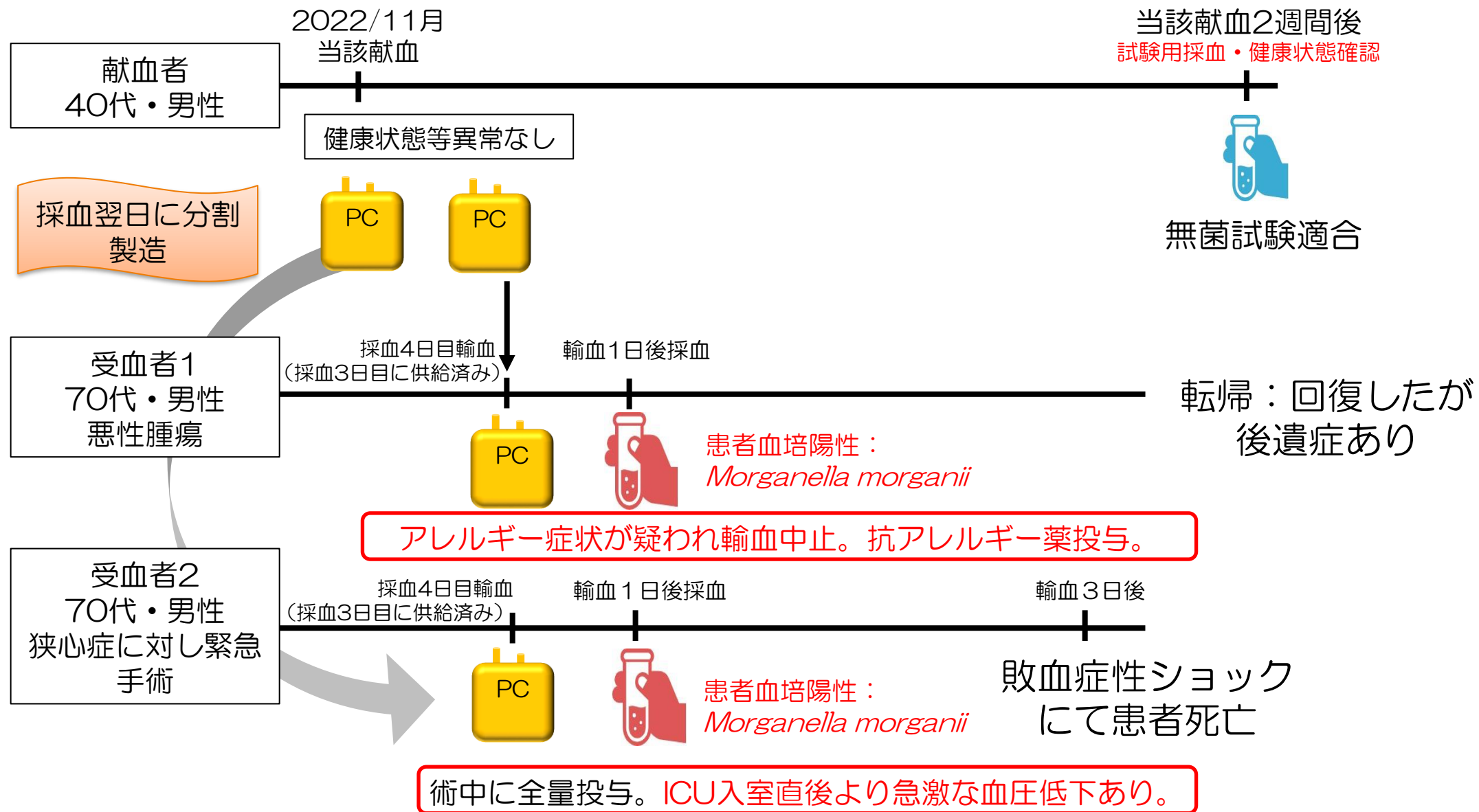
輸血後ウイルス感染症まとめ

- 2022年はHBVNAT陽転にかかる遡及調査により、HBV感染症1症例が輸血による感染と特定された
- 2020年8月5日採血分よりHEVスクリーニングを導入後に実施した遡及調査において、調査対象の個別HEV-NAT陽性となった血液の受血者が、輸血後HEV感染症を発症した、または感染が特定された事例はなかった
- HEV-NAT陽転から過去6ヶ月の遡及調査期間内の、HEV-NAT陰性の献血血液に由来する輸血用血液の受血者の調査においては、明らかに輸血感染と考えられる事例はなかった

輸血後感染症

輸血後細菌感染症

Morganella morganii 輸血後細菌感染症例 (輸血情報2212-178)



Morganella morganii 輸血後細菌感染症例 受血者1 日赤における解析結果

	無菌試験/細菌培養・同定試験	
	医療機関実施	日赤実施
投与血小板製剤残余 (バッグ本体)	—	<i>Morganella morganii</i> を検出①
投与血小板製剤残余 (セグメントチューブ)	<i>Morganella morganii</i> を検出	—
輸血ルート	<i>Morganella morganii</i> を検出	—
同時製造原料血漿	—	適合 (陰性)
患者輸血後血液	<i>Morganella morganii</i> を検出②	—
献血者次回採血血液	—	適合 (陰性)



パルスフィールドゲル電気泳動法	
当該血小板製剤由来菌株①	一致
患者由来菌株 (受血者1) ②	

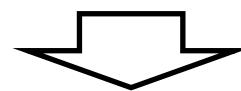
Morganella morganii 輸血後細菌感染症例 受血者2 日赤における解析結果

無菌試験/細菌培養・同定試験

医療機関実施

日赤実施

	医療機関実施	日赤実施
投与血小板製剤残余	—	— (空バッグ廃棄済み)
投与血小板製剤残余 (セグメントチューブ)	<i>Morganella morganii</i> を検出	—
同時製造原料血漿 (受血者1 と同一)	—	適合 (陰性)
患者輸血後血液	<i>Morganella morganii</i> を検出③	—
献血者次回採血血液 (受血者1 と同一)	—	適合 (陰性)



パルスフィールドゲル電気泳動法

受血者1 投与血小板製剤由来菌株①

患者由来菌株 (受血者2) ③

一致

[日本赤十字社トップページへ](#)


医薬品情報

[▶ サイトマップ](#)

文字サイズ

標準

大

特大

 Google 提供



ホーム



製品情報



輸血用血液製剤



輸血の実施



輸血の副作用

血小板製剤の輸血による
細菌感染症(死亡)事例が発生しました。

細菌感染症(死亡)事例の内容等については
こちらをクリックしてご確認ください。

感染が疑われる症状が見られた場合には、
直ちに輸血を中止して、適切な治療・処置
をお願いします。



参考:血小板製剤

令和4年11月24日

血小板製剤の輸血による 細菌感染症(死亡)事例について

血小板製剤の輸血による細菌感染が疑われる症例が2例報告され、その内1名の患者様は死亡されたと報告がありました。輸血された血小板製剤は同一採血由来による分割製剤であり、輸血を受けた2名の患者様の血液及び輸血された血小板製剤から *Morganella morganii* が検出されました。これらは採血後4日目に輸血されました。日本赤十字社では本件を重大な事例と考え、速報として医療関係者に広くお知らせすることといたしました。

血小板製剤は年間約80万本が医療機関に供給されており、血小板製剤の輸血による細菌感染症は年に1~2例と非常に稀です。血小板製剤は保管温度が20℃~24℃となっており、製剤中に細菌が混入するとバッグ内で増殖することから、日本赤十字社では可能な限り採血後早い血小板製剤の供給に努めております。医療機関におかれましては、納品後は速やかに使用いただくようお願いいたします。細菌が混入した血小板製剤は、細菌の増殖により外観に変化が認められることがありますので、輸血前に外観(凝集・凝固物の有無、色調の変化、スワーリングの有無等)を確認し、異常を認めた場合は使用せず、最寄りの血液センターへご連絡ください。

また、輸血開始後の患者様の状態を適切に観察することが重要であり、万が一高度の発熱、悪寒・戦慄、血圧変動、呼吸困難、頻脈、消化器症状等の症状を呈するなど、輸血による細菌感染が疑われた場合は、直ちに輸血を中止し、患者様の血液培養を行うとともに抗菌薬投与を含む適切な処置をお願いいたします。



緊急・重要なお知らせ

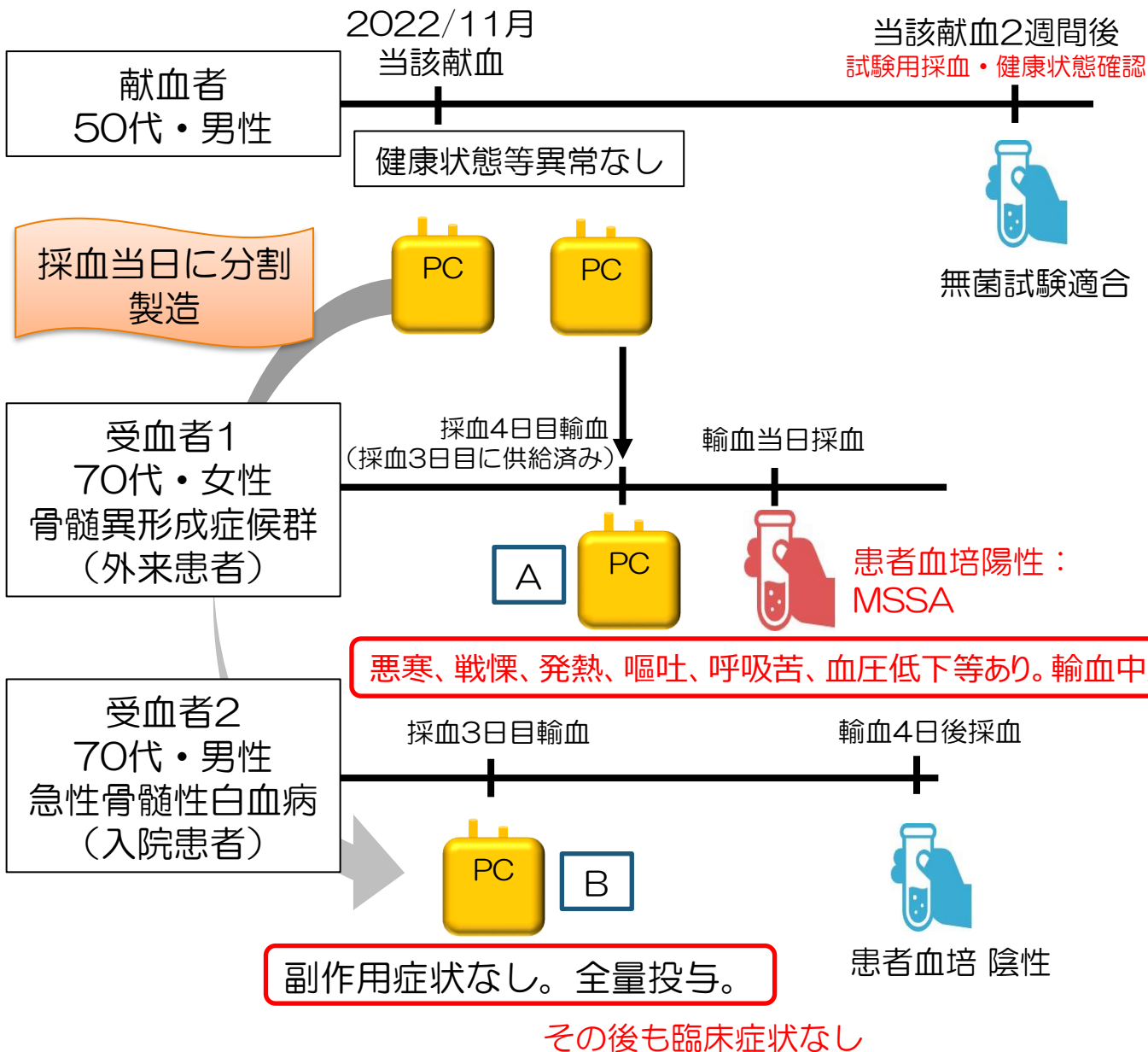
2022年11月24日

[その他](#)
[血小板製剤の輸血による細菌感染症\(死亡\)事例について \(PDF : 354 KB\)](#)


NEW

Staphylococcus aureus 輸血後細菌感染症例

日赤における解析結果



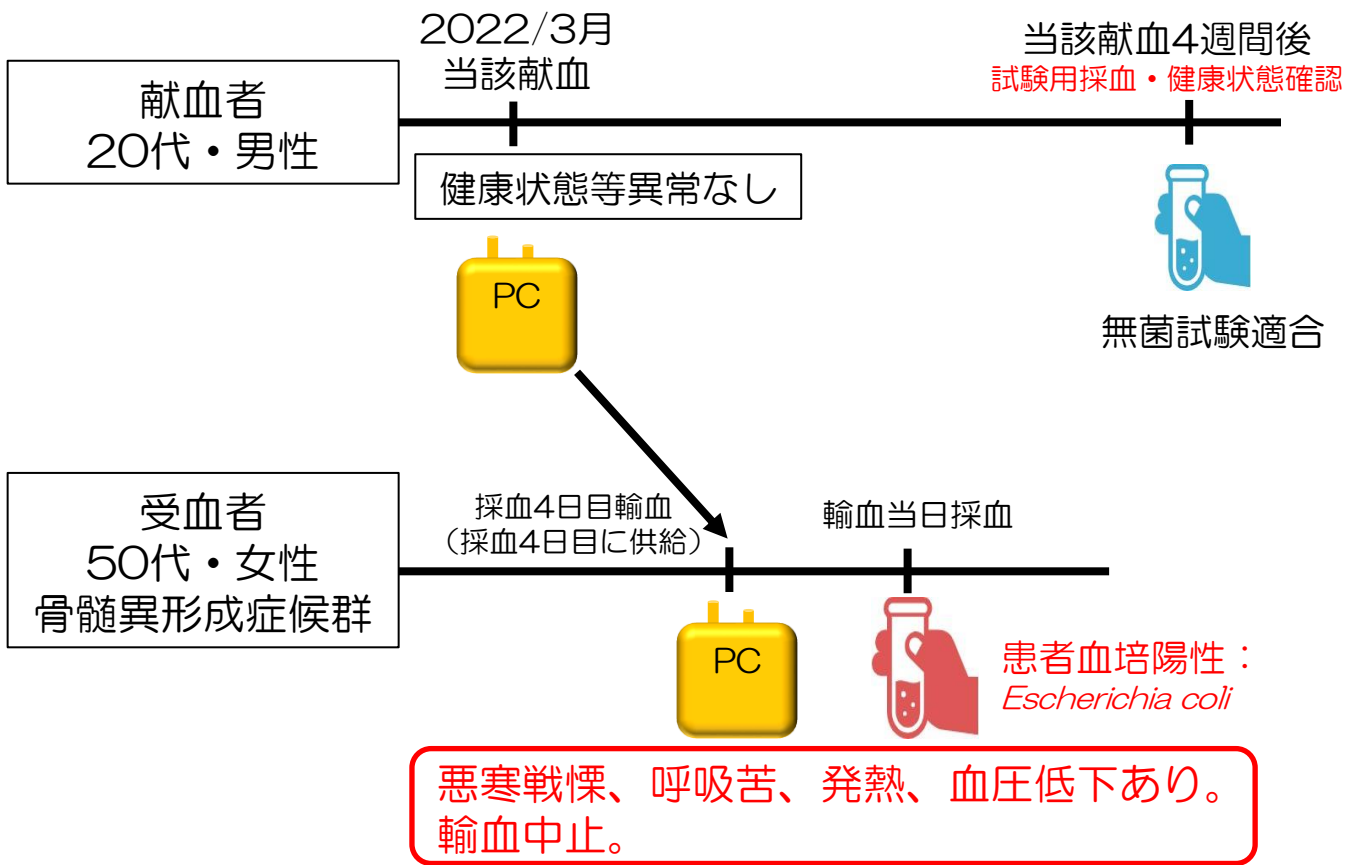
	無菌試験/ 細菌培養・同定試験
当該血小板製剤残余 (A)	<i>Staphylococcus aureus</i> を検出
同時製造分割血小板 (空バッグ; B)	陰性
同時製造原料血漿	適合 (陰性)
患者輸血後血液 (医療機関で実施)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) を検出
献血者次回採血血液	適合 (陰性)

↓

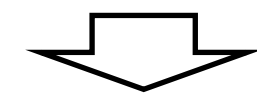
	パルスフィールド ゲル電気泳動法
当該血小板製剤由来菌株	一致
患者由来菌株	

Escherichia coli 輸血後細菌感染症例

日赤における解析結果



	無菌試験/ 細菌培養・同定試験
当該血小板製剤残余	<i>Escherichia coli</i> を検出
同時製造原料血漿	適合（陰性）
輸血ルート (医療機関で実施)	<i>Escherichia coli</i> を検出
患者輸血後血液 (医療機関で実施)	<i>Escherichia coli</i> を検出
献血者次回採血血液	適合（陰性）



パルスフィールド ゲル電気泳動法	
当該血小板製剤由来菌株	一致
患者由来菌株	

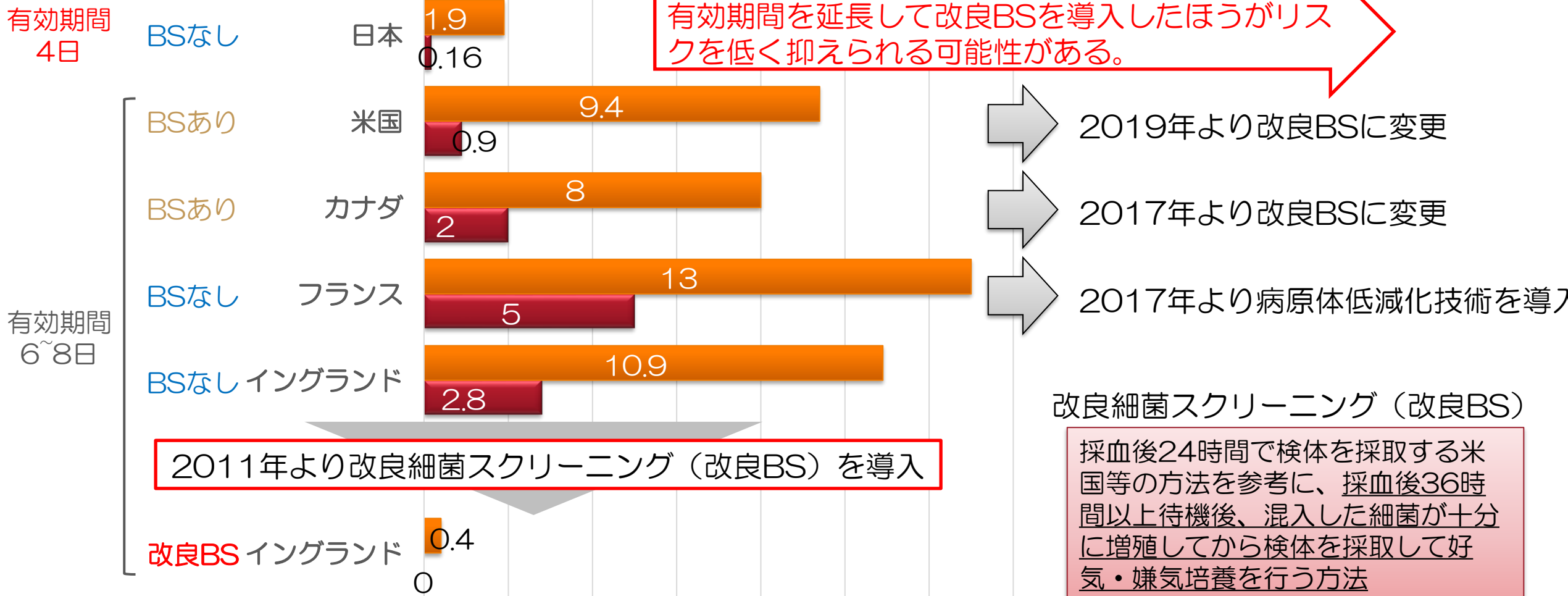
輸血後感染症

細菌スクリーニングの導入

各国の血小板製剤による細菌感染症の発生頻度と安全対策

血小板製剤供給100万本あたりの

■ 細菌感染症例数 ■ 死亡例



有効期間を延長して改良BSを導入したほうがリスクを低く抑えられる可能性がある。

- 2019年より改良BSに変更
- 2017年より改良BSに変更
- 2017年より病原体低減化技術を導入

2011年より改良細菌スクリーニング（改良BS）を導入

改良細菌スクリーニング（改良BS）

採血後24時間で検体を採取する米国等の方法を参考に、採血後36時間以上待機後、混入した細菌が十分に増殖してから検体を採取して好気・嫌気培養を行う方法

BS：細菌スクリーニング

細菌スクリーニング（BS）導入前後の血小板製剤【案】

		導入前		導入後	
製剤の種類	未照射・照射	規格	有効期間	規格	有効期間
濃厚血小板製剤	未照射製剤	1単位	採血後4日間		
		2単位			
		5単位			
		10単位			
		15単位			
		20単位			
		HLA10単位			
		HLA15単位			
	HLA20単位				
	照射製剤	1単位	採血後4日間		
		2単位			
		5単位			
		10単位			
		15単位			
20単位					
洗浄血小板製剤	照射製剤	10単位	製造後48時間 (ただし、採血後4日間を超えない)	—	製造後48時間 (ただし、採血後4日間を超えない)
		HLA10単位		—	

6品目20規格

4品目10規格

血小板の有効期間の延長と有効性に関する文献調査

調査対象：

- 輸血用血液製剤の有効期間（採血後6日目以上）が有効性に与える影響を検討した文献を調査した。
- 本邦の血小板製剤はアフエレースで採血した血小板由来であることから、調査対象として、アフエレース採血由来の血小板が含まれた文献であり、かつ、本邦で使用している血小板バッグと同一又は類似のバッグを使用した文献を選択した。

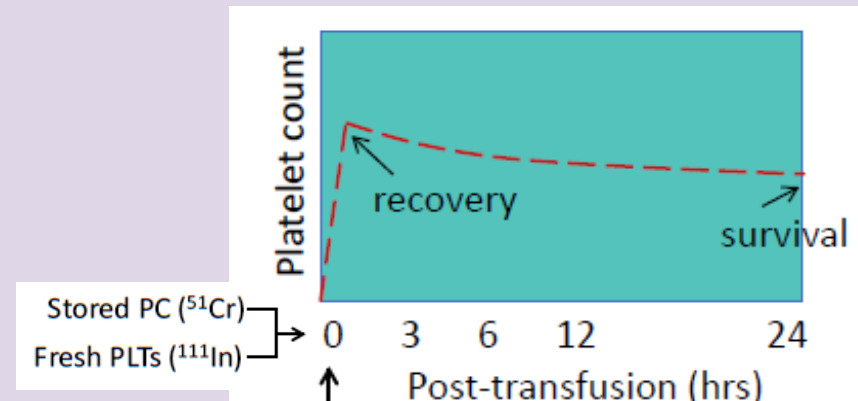
血小板製剤の保存期間と有効性（1/2）

アイソトープでラベルした血小板の輸血後の回収率（Recovery）と生体内寿命（Survival）の評価

The FDA's post-storage PLT viability criteria

The lower 95% confidence limits

- PLT recoveries as a percentage of fresh : $\geq 66\%$
- PLT survivals as a percentage of fresh : $\geq 58\%$



	保存期間 (日)	Number	Recovery (%) (Mean ± SD)	Survival (days) (Mean ± SD)
Shanwell et al. (1989) ¹	2	8	58.4 ± 12.3	5.5 ± 1.5
	6	8	57.6 ± 11.9	5.6 ± 1.1
Slichter et al. (2013) ²	2	39	66 ± 2	7.2 ± 0.3
	6	7	59 ± 5	6.2 ± 0.7
	8	16	42 ± 3	4.9 ± 0.4
	9	20	47 ± 3	5.8 ± 0.4
Dumont et al. (2002) ³	6	24	63.0 ± 11.2	6.7 ± 1.6
	8	24	53.9 ± 13.8	5.6 ± 1.9
Arnold et al. (2006) ⁴	6	20	51.1 ± 17.4	5.6 ± 2.0
Vassallo et al. (2010) ⁵	7	18	53 ± 11	6.8 ± 1.3

	保存期間 (日)	Number	Recovery (%) (Mean ± SD)	Survival (days) (Mean ± SD)
AuBuchon et al. (2004) ⁶	Fresh	11	74.7 ± 12.3	7.5 ± 1.1
	6	11	58.2 ± 12.0	6.9 ± 1.4
	Day 6 / Fresh		77.9 ± 9.5%	91.8 ± 16.1%
Slichter et al. (2006) ⁷	Fresh	20	66 ± 16	8.5 ± 1.6
	9	20	53 ± 20	5.6 ± 1.6
	Day 9 / Fresh		81 ± 21%	67 ± 17%
Ezaki et al. (2008) ⁸	Fresh	8	61.2 ± 13.0	7.8 ± 1.1
	8	8	50.3 ± 13.4	6.3 ± 1.2
	Day 8 / Fresh		82.1 ± 13.2%	81.0 ± 12.8%

採血後初期の血小板と比べ、採血後6日目までは同等で、採血後6日目の値は、他の文献でもほぼ同等な値が示されている。

採血後6日目から9日目まで、FDA基準を満たすことが報告されている。

血小板製剤の保存期間と有効性（2/2）

補正血小板増加数（CCI）

- 英国（Guideline for platelets transfusion, UK）
輸血に対する反応を評価するため

輸血後CCI_{1h} > 7.5×10⁹/L

輸血後CCI_{20-24h} > 4.5×10⁹/L

- 米国（AABB）
血小板の不应性を判断するため

輸血後CCI_{1h} < 7,500 / μLで
不应性を示唆

- 日本（血液製剤の使用指針）

輸血後CCI_{1h} 7,500 / μL以上

輸血後CCI_{24h} 4,500 / μL以上

Dragani et al. (1988) ⁹	保存期間（日）	Number	CCI _{1h}	Number	CCI _{24h}
血液疾患による血小板減少症患者14名を対象	1	19	10.54 ± 9.47	19	9.05 ± 5.24
	8	19	7.41 ± 6.43	19	6.46 ± 10.3
Leach and AuBuchon (1993) ¹⁰	保存期間（日）	Number	CCI _{15 min.}	Number	CCI _{24h.}
自家骨髄移植患者27名を対象	2	51	11.0 ± 5.2	51	6.2 ± 4.5
	6	98	10.2 ± 4.5	98	4.8 ± 2.8
Kluter et al. (1996) ¹¹	保存期間（日）	Number	CCI _{1h} * (Mean (Median) ± S.D.)	Number	CCI _{20h} * (Mean (Median) ± S.D.)
血液疾患による血小板減少症の患者36名を対象	2 (<36 h)	22	20.2 (18.4) ± 10.9	22	11.9 (10.7) ± 10.7
	3-4 (36-84 h)	16	21.7 (13.9) ± 17.4	16	9.1 (7.9) ± 6.0
	5-6 (84-120 h)	20	14.0 (11.4) ± 9.1	20	10.9 (10.3) ± 8.3
Triulzi et al. (2012) ¹²	保存期間（日）	Number	CCI _{4h} (95%CI) *	Number	CCI _{24h} (95%CI) *
造血幹細胞移植又は悪性腫瘍の化学療法患者1272名を対象	1-3	293	13.1 ± 1.2	133	7.1 ± 1.0
	4	851	13.6 ± 1.0	458	7.3 ± 0.7
	5	1315	12.8 ± 0.9†	804	6.8 ± 0.5
	6	1524	11.9 ± 0.9‡	914	6.2 ± 0.5§

Number：輸血回数（Number of Transfusion）、*：文献中のTableやFigureから読み取った値を示している。
†, ‡, §：4日目を[Referent category]として有意差あり（†：p = 0.02, ‡：p < 0.0001, §：p = 0.002）

輸血後CCI値は低下傾向にあるものの、諸外国及び日本の指標を満たしていた。28

【引用文献】

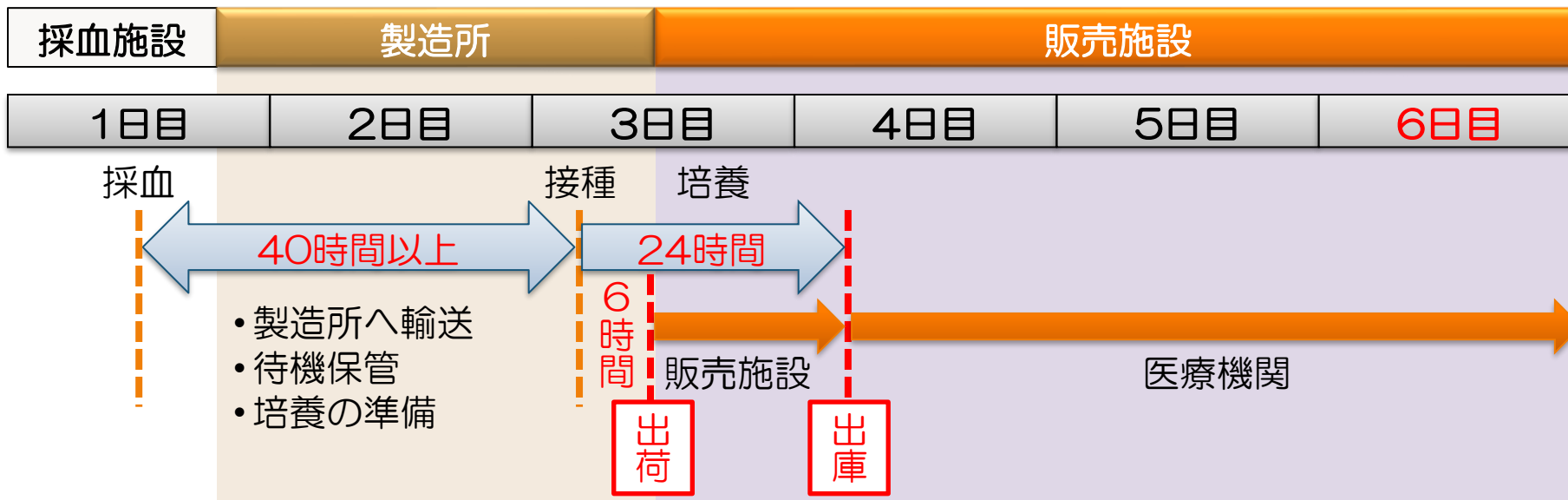
Recovery & Survival

1. A. Shanwell, H. Gulliksson, B. K. Berg et al., Evaluation of platelets prepared by apheresis and stored for 5 days. In vitro and in vivo studies., *Transfusion* 1989;29:783-788
2. S. J. Slichter, D. Bolgiano, J. Corson et al., Extended storage of autologous apheresis platelets in plasma, *Vox Sanguinis* 2013;104:324-330
3. L. J. Dumont, J. P. AuBuchon, P. Whitley et al., Seven-day storage of single-donor platelets: recovery and survival in an autologous transfusion study., *Transfusion* 2002;42:847-854
4. Vassallo R, Murphy S, Einarson M et al., Evaluation of platelets stored for 8 days in PL 2410 containers. *Transfusion* 2004;44(9S):28A
5. D. M. Arnold, N. M. Heddle, M. Kulczycky, et al., In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers, *Transfusion* 2006;46:257-264
6. J. P. AuBuchon, L. Herschel, J. Roger and S. Murphy, Preliminary validation of a new standard of efficacy for stored platelets., *Transfusion* 2004;44:36-41
7. S. J. Slichter, D. Bolgiano, M. K. Jones et al., Viability and function of 8-day-stored apheresis platelets., *Transfusion* 2006;46:1763-1769
8. S. Ezuki, T. Kanno, H. Ohto et al., Survival and recovery of apheresis platelets stored in a polyolefin container with high oxygen permeability., *Vox Sanguinis* 2008;94:292-298

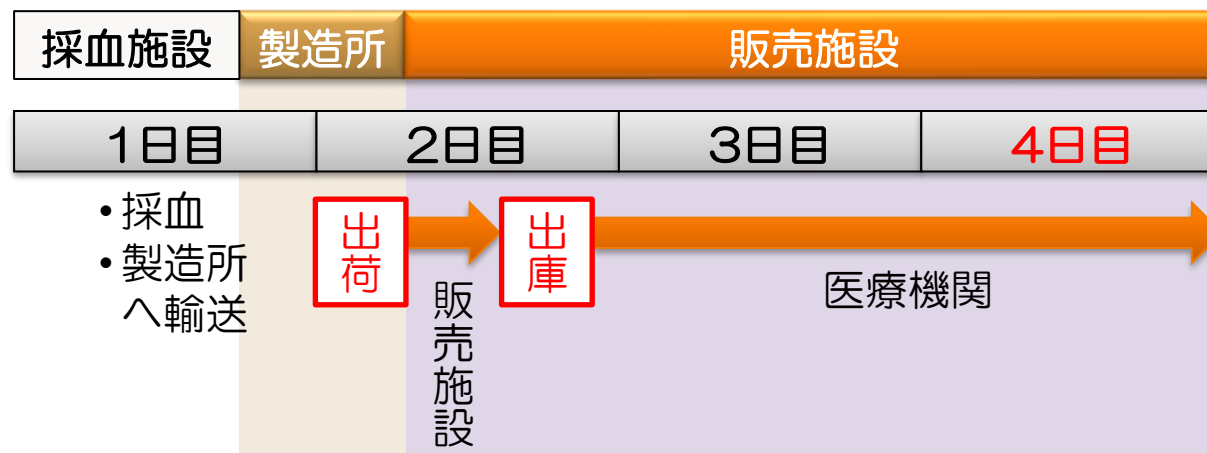
CCI

9. A. Dragani, A. Iacone, A. Angelini et al., Seven-day Storage of Single Donor Platelets in Polyolefin Bags: Clinical, Biochemical, Morphological and Microbiological Evaluation., *The International Journal of Artificial Organs* 1988;11:51-56
10. M. F. Leach and J. P. AuBuchon, Effect of storage time on clinical efficacy of single-donor platelet units., *Transfusion* 1993;33(8):661-664
11. H. Kluter, I. Dorges, E. Maass et al., In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats, *Annals of Hematology* 1996;73:85-89
12. D. J. Triulzi, S. F. Assmann, R. G. Strauss et al., The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia, *Blood* 2012;119:5532-5562

濃厚血小板製剤の運用例



参考) 現行の濃厚血小板製剤



FDAガイダンス

Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion

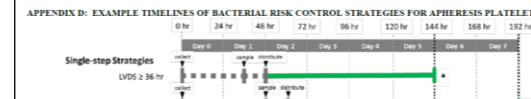
Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information/biologics/biologics-guidance>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOB at the phone numbers or email address listed above.

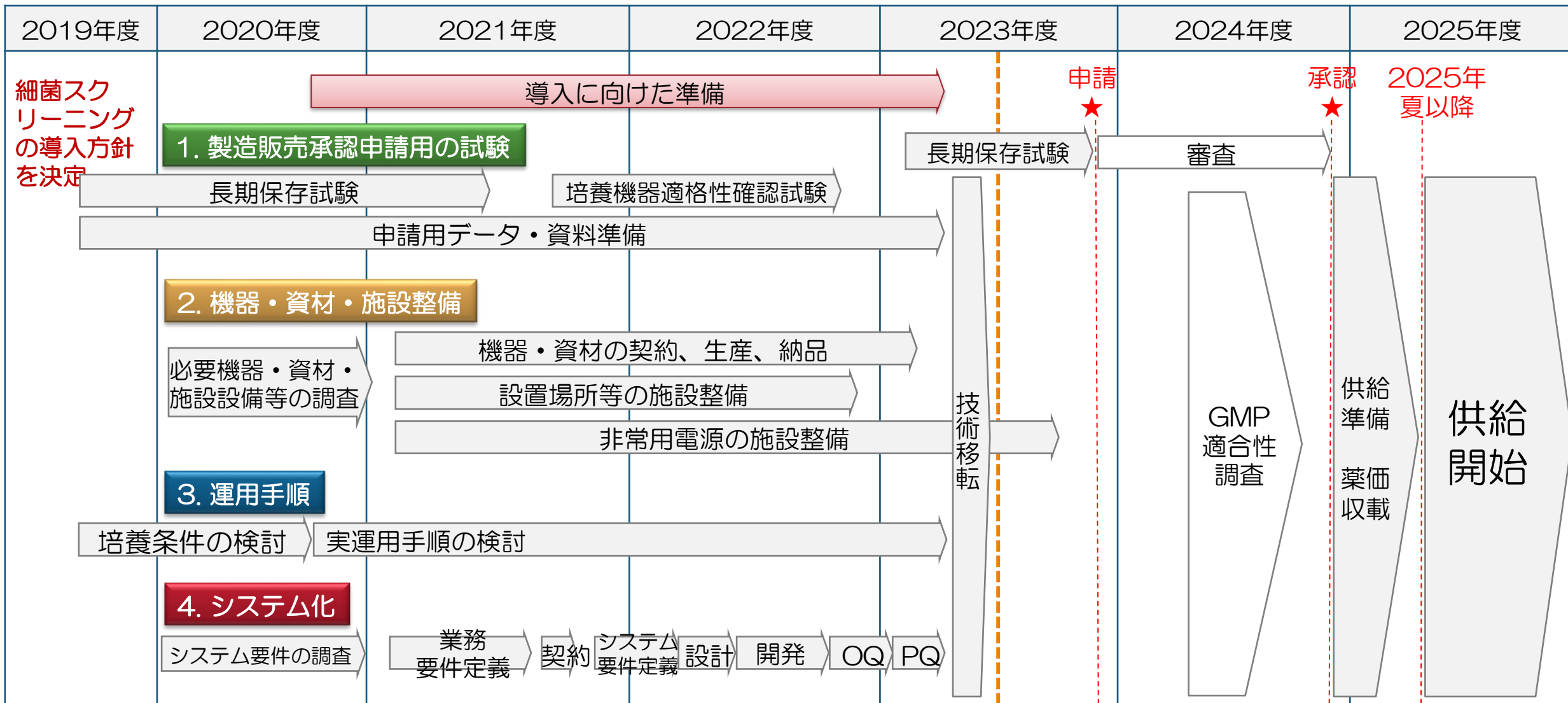
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
September 2019
Updated December 2020

Contains Nonbinding Recommendations



有効期間6日間の血小板
待機保管は36時間以上
検体量は各8mL以上

細菌スクリーニング導入に向けたロードマップ



関連学会への情報提供

血企第 309 号の 2
令和 5 年 10 月 12 日

一般社団法人日本輸血・細胞治療学会
理事長 岡崎 仁 様

日本赤十字社
血液事業本部長 紀野 修一
(公印省略)

血小板製剤への細菌スクリーニングの導入について

謹啓 時下ますますご清栄のことをお喜び申し上げます。
平素より日本赤十字社の血液事業に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。
現在、日本赤十字社では、血小板製剤の更なる安全対策として、血小板製剤全品培養による細菌スクリーニングを導入するための準備を進め、令和 7 年夏以降に供給を開始できるものと考えております。細菌スクリーニングの概要等は別紙のとおりであり、導入に合わせて下記の製品規格等の変更を予定しております。
貴学会におかれましては、細菌スクリーニングの導入につきましてご理解、ご協力を賜りますとともに、引き続き安全で適切な輸血医療の推進及び日本赤十字社の血液事業へご協力賜りますようお願い申し上げます。

謹白

記

- 細菌スクリーニング導入に伴う製品規格等の変更点
 - 血小板製剤全品に培養による細菌スクリーニングを実施します。
 - 血小板製剤の有効期間を採血後 4 日間から 6 日間に延長します（ただし、洗浄血小板製剤については有効期間の変更はございません）。
 - HLA 適合血小板製剤に 5 単位製剤を追加します。
 - 製造販売する血小板製剤はすべて放射線照射した製剤となります。
 - 血小板製剤の 1 単位及び 2 単位製剤は製造販売しないこととします。

日本医学会
副会長 門脇 孝 様

血小板製剤への細菌スクリーニング

謹啓 時下ますますご清栄のことをお喜び申し上げます。
平素より日本赤十字社の血液事業に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。
現在、日本赤十字社では、血小板製剤の更なる安全対策として、血小板製剤全品培養による細菌スクリーニングを導入するための準備を進め、令和 7 年夏以降に供給を開始できるものと考えております。細菌スクリーニングの概要等は別紙のとおりであり、導入に合わせて下記の製品規格等の変更を予定しております。
貴学会におかれましては、細菌スクリーニングの導入につきましてご理解、ご協力を賜りますとともに、引き続き安全で適切な輸血医療の推進及び日本赤十字社の血液事業へご協力賜りますようお願い申し上げます。

記

- 細菌スクリーニング導入に伴う製品規格等の変更点
 - 血小板製剤全品に培養による細菌スクリーニングを実施します。
 - 血小板製剤の有効期間を採血後 4 日間から 6 日間に延長します（ただし、洗浄血小板製剤については有効期間の変更はございません）。
 - HLA 適合血小板製剤に 5 単位製剤を追加します。
 - 製造販売する血小板製剤はすべて放射線照射した製剤となります。
 - 血小板製剤の 1 単位及び 2 単位製剤は製造販売しないこととします。

細菌スクリーニング導入に伴う製品規格等の変更点

- 血小板製剤全品に培養による細菌スクリーニングを実施します
- 血小板製剤の有効期間を採血後 4 日間から 6 日間に延長します（ただし、洗浄血小板製剤については有効期間の変更はございません）
- HLA 適合血小板製剤に 5 単位製剤を追加します
- 製造販売する血小板製剤はすべて放射線照射した製剤となります
- 血小板製剤の 1 単位及び 2 単位製剤は製造販売しないこととします

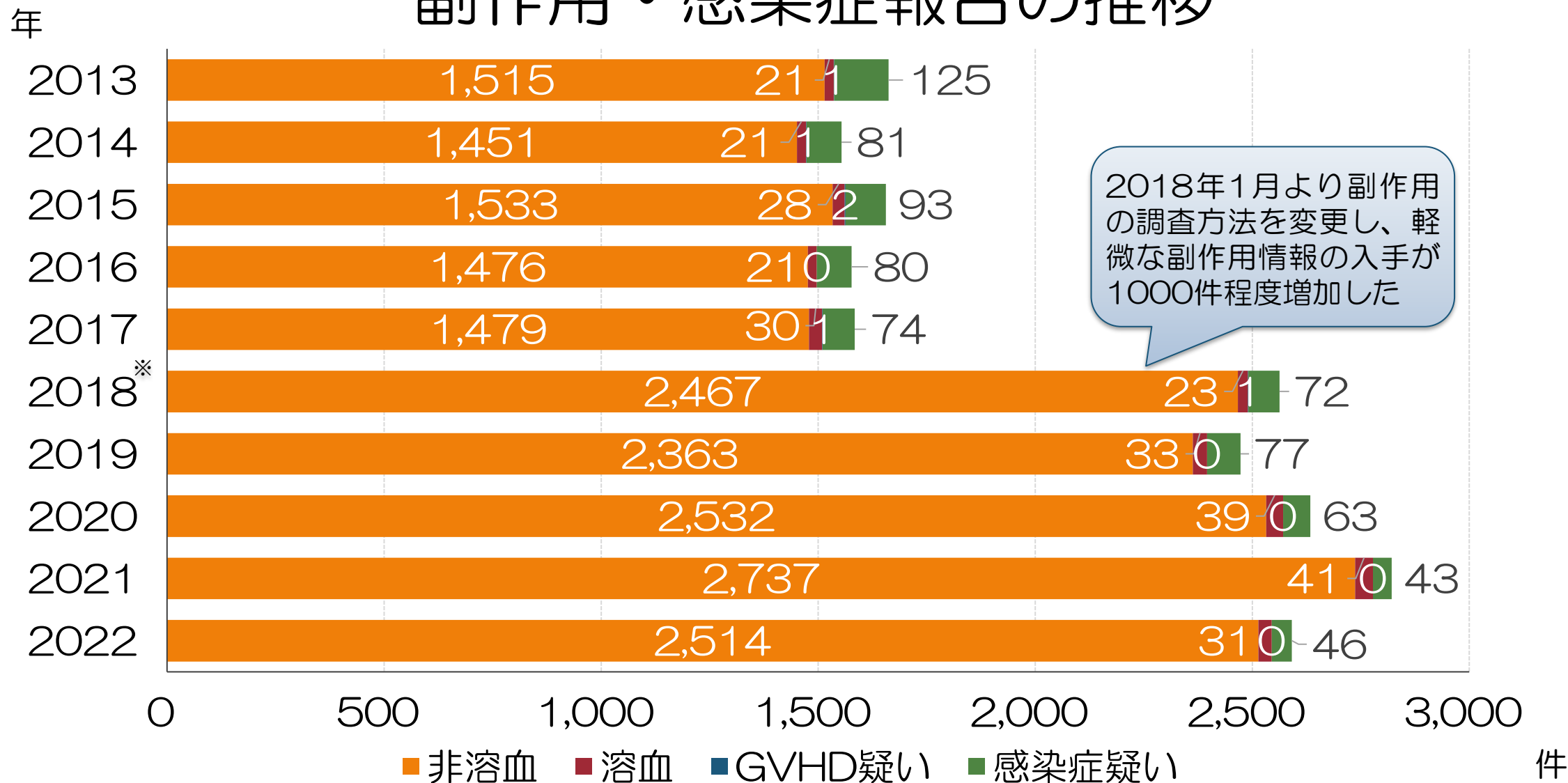
輸血後細菌感染症まとめ

- 輸血後に細菌感染症を生じ、死亡に至った例が発生した。重大事例であることから、血小板製剤による細菌感染症に関する注意喚起を行った。
- 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あり、2022年に輸血による細菌感染が特定された4症例の原因製剤は全て採血4日目に使用されていた。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

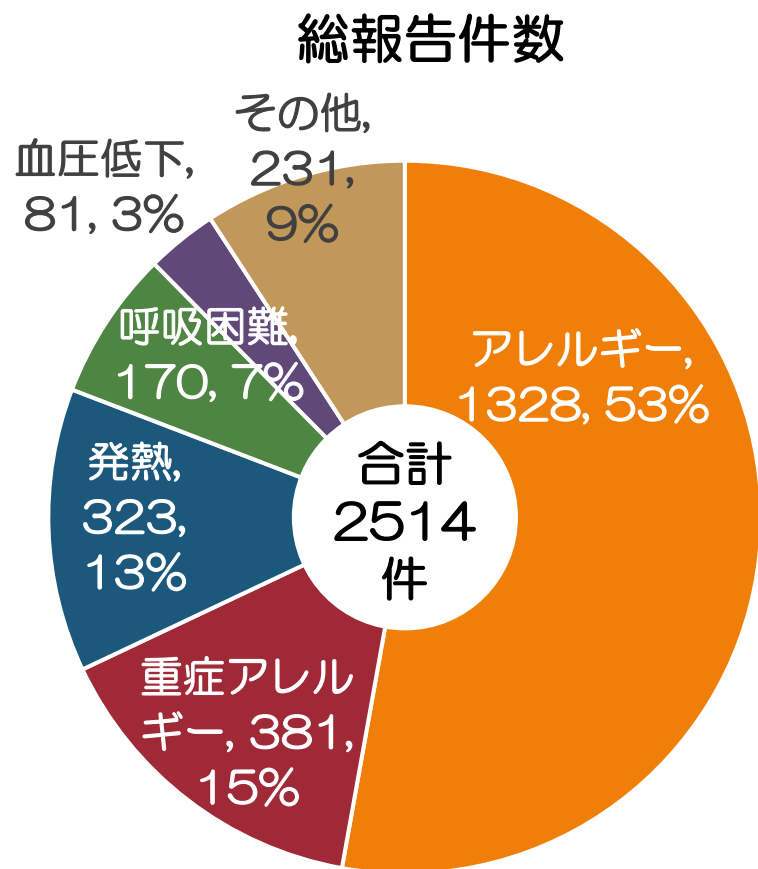
非溶血性副作用

副作用・感染症報告の推移



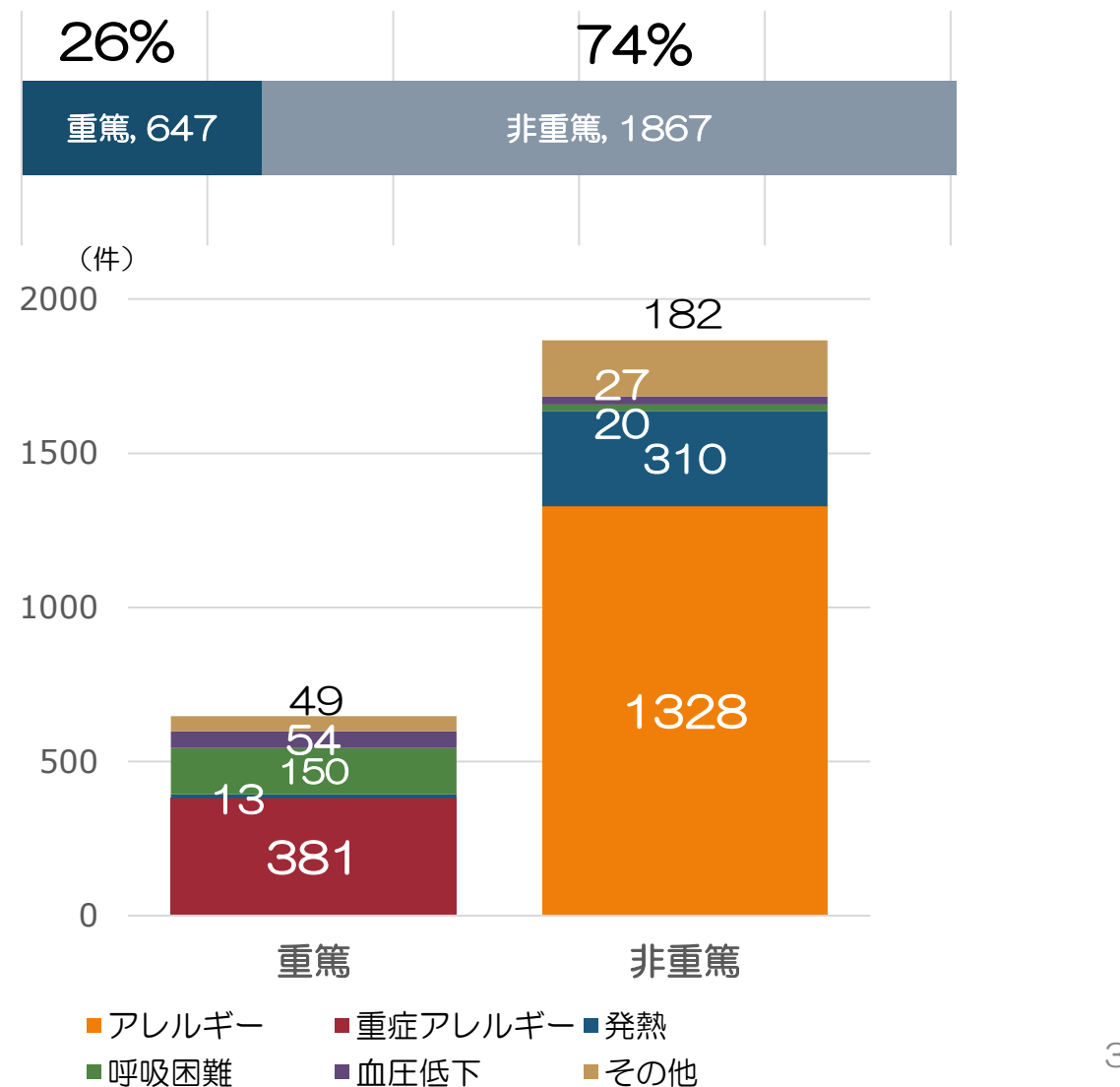
※2018年より調査方法を変更。

非溶血性副作用の分類別報告件数 (2022年)

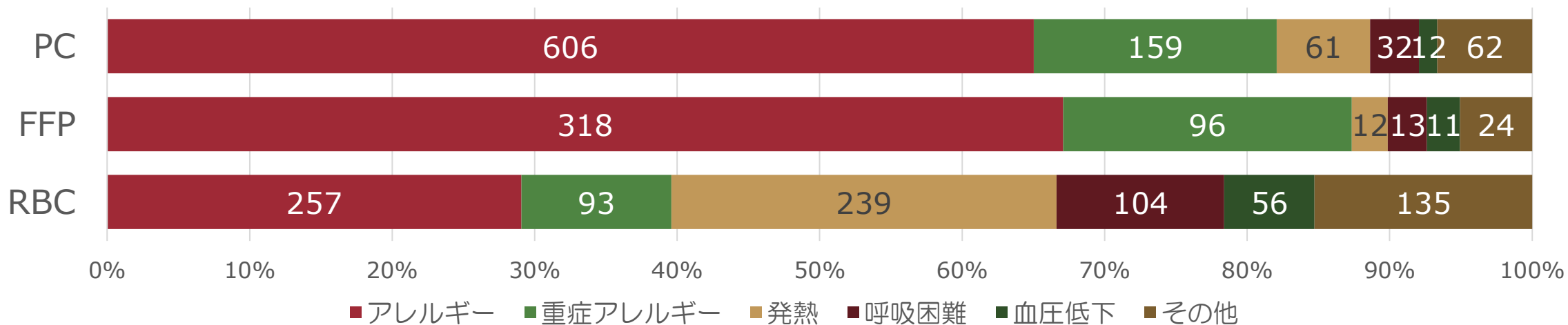
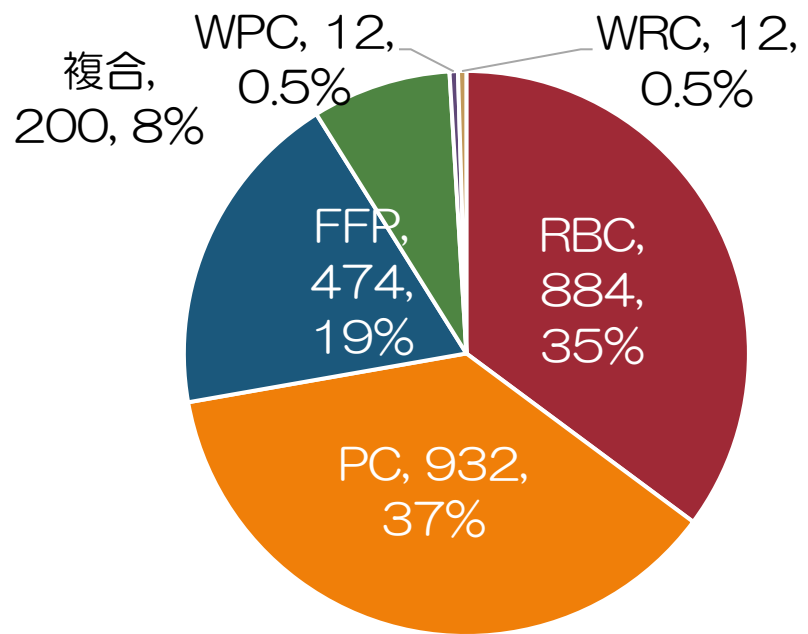


注) 呼吸困難にはTRALI、TACOを含む

重篤度別報告件数



副作用の原因製剤と副作用の種類



輸血副作用

TRALI • TACO

TRALIとTACO

輸血関連急性肺障害 (TRALI)

Transfusion-Related Acute Lung Injury

- ① 製剤中の白血球抗体と患者の白血球が結合
- ② 補体が活性化
- ③ 肺の毛細血管の透過性亢進
- ④ 血漿が滲出して肺水腫を引き起こす

輸血関連循環過負荷 (TACO)

Transfusion associated circulatory overload

基本的には輸血に伴って起こる循環過負荷のための心不全であり、呼吸困難を伴う

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¹⁾

- 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²⁾³⁾

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	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—

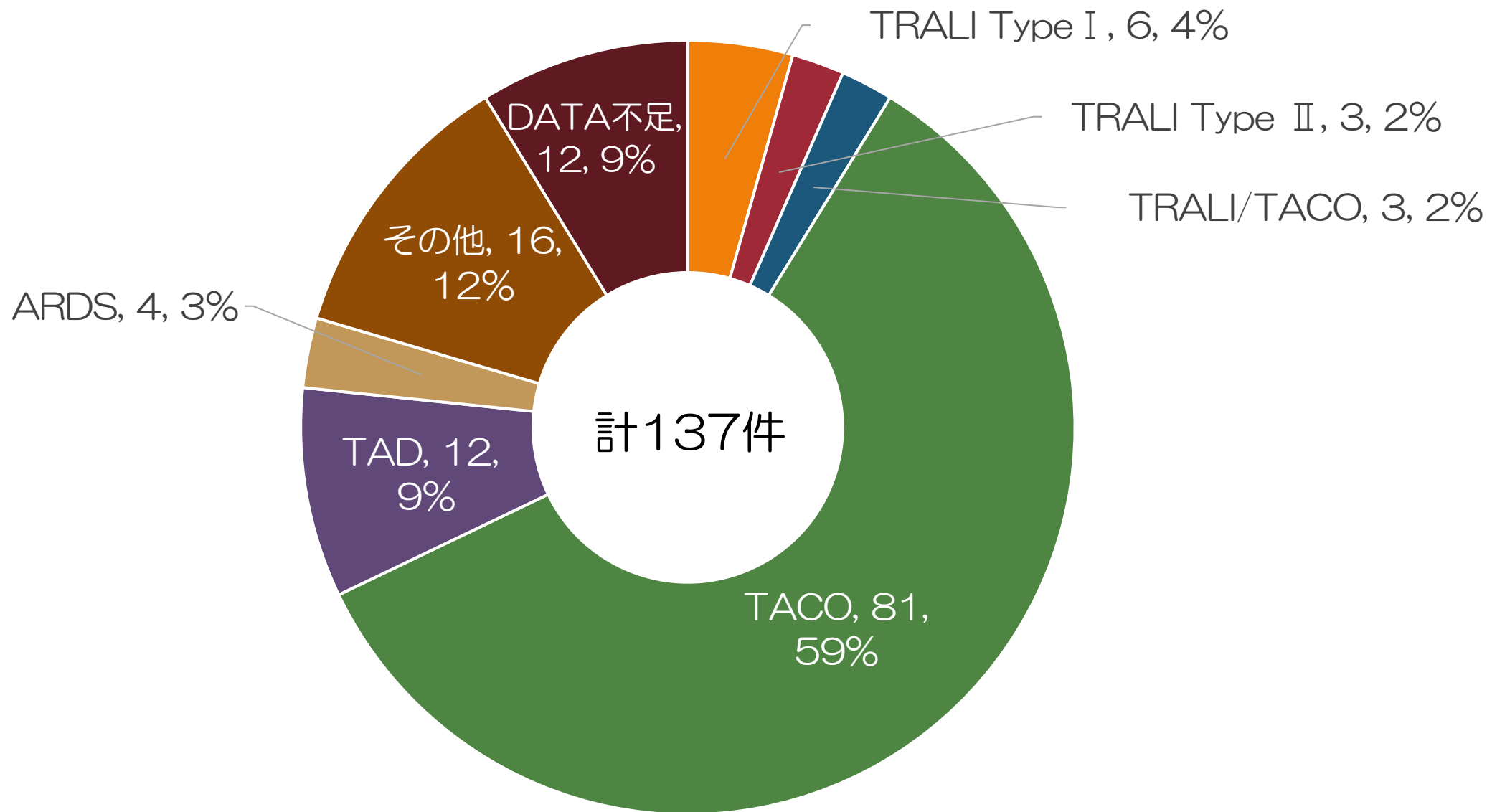
○：該当 (○)：一つ以上該当 ×：該当せず
 (—：輸血との関連を評価するための項目)

ARDSの危険因子

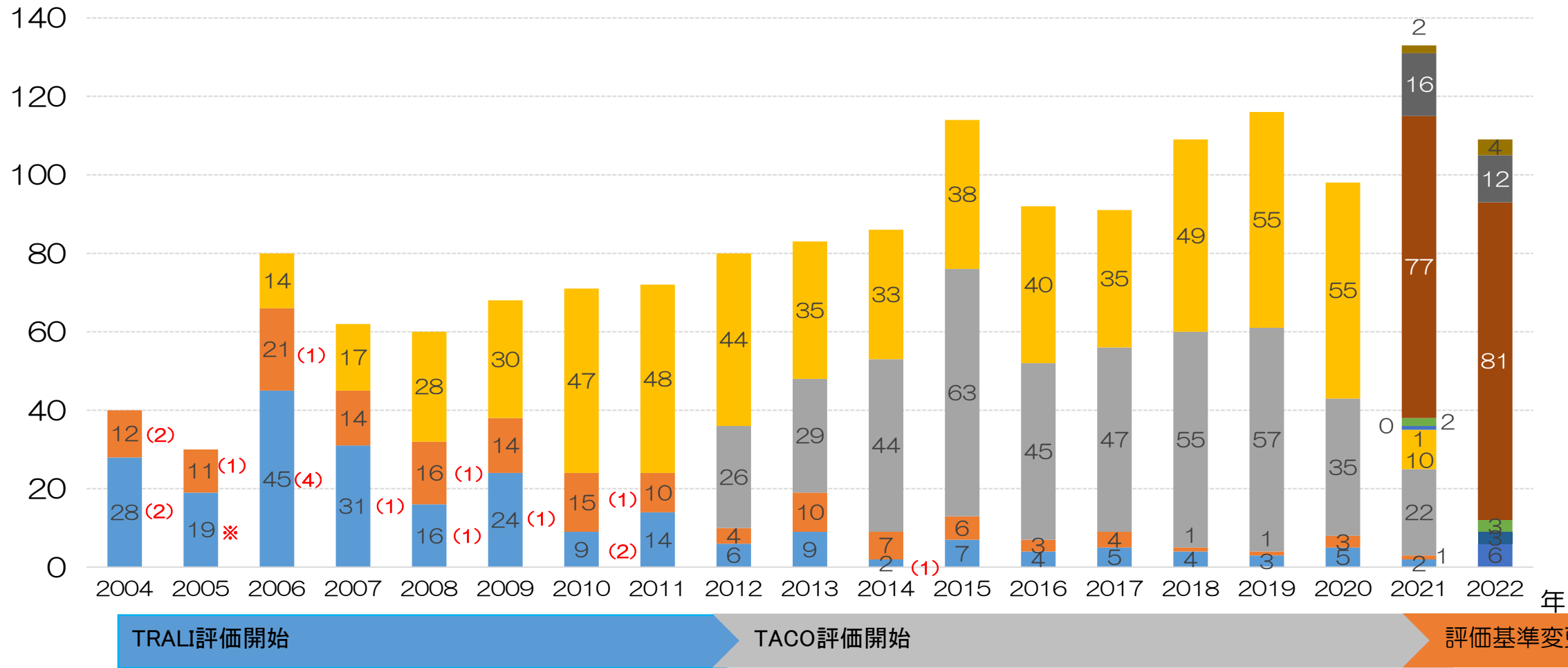
- 肺炎
- 胃内容物の誤嚥
- 有害物吸入
- 肺挫傷
- 肺血管炎
- 溺水
- 肺以外の敗血症
- 外傷
- 臍炎
- 重症熱傷
- 非心原性ショック
- 薬剤過剰投与

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（2022年）



件 TRALI・TACO評価状況 (2004-2022年)



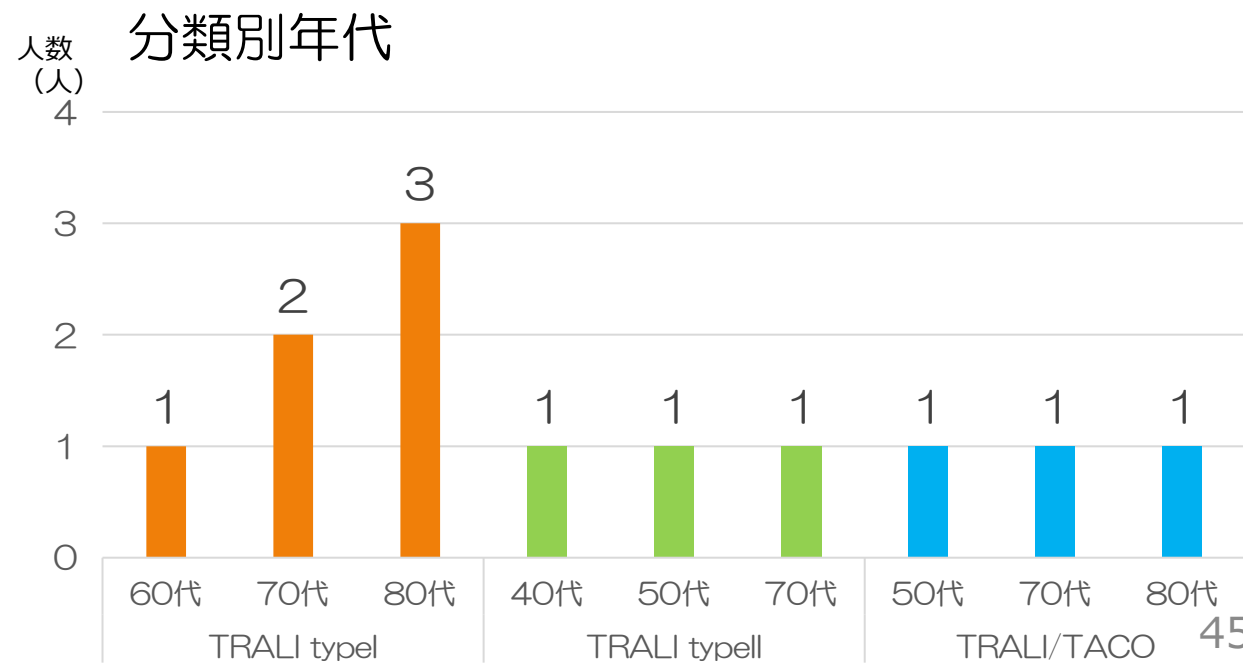
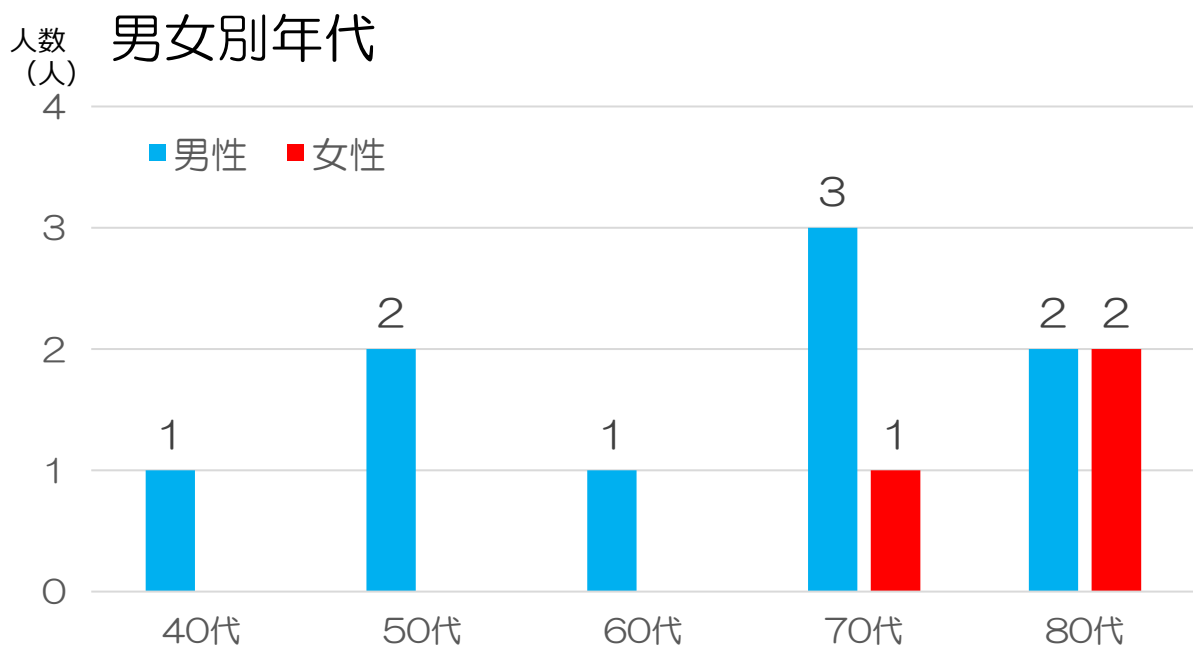
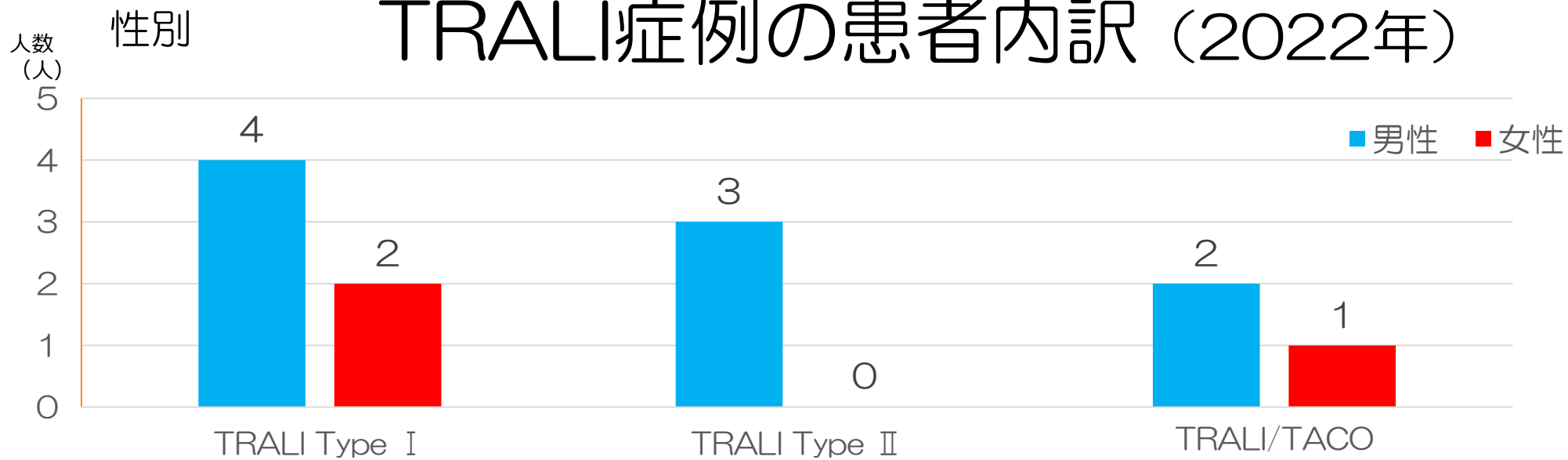
TRALI評価開始 (2004年) | TACO評価開始 (2012年) | 評価基準変更 (2021年)

* 一人の患者で2回発症 (2005年)
() は死亡例 (18例)

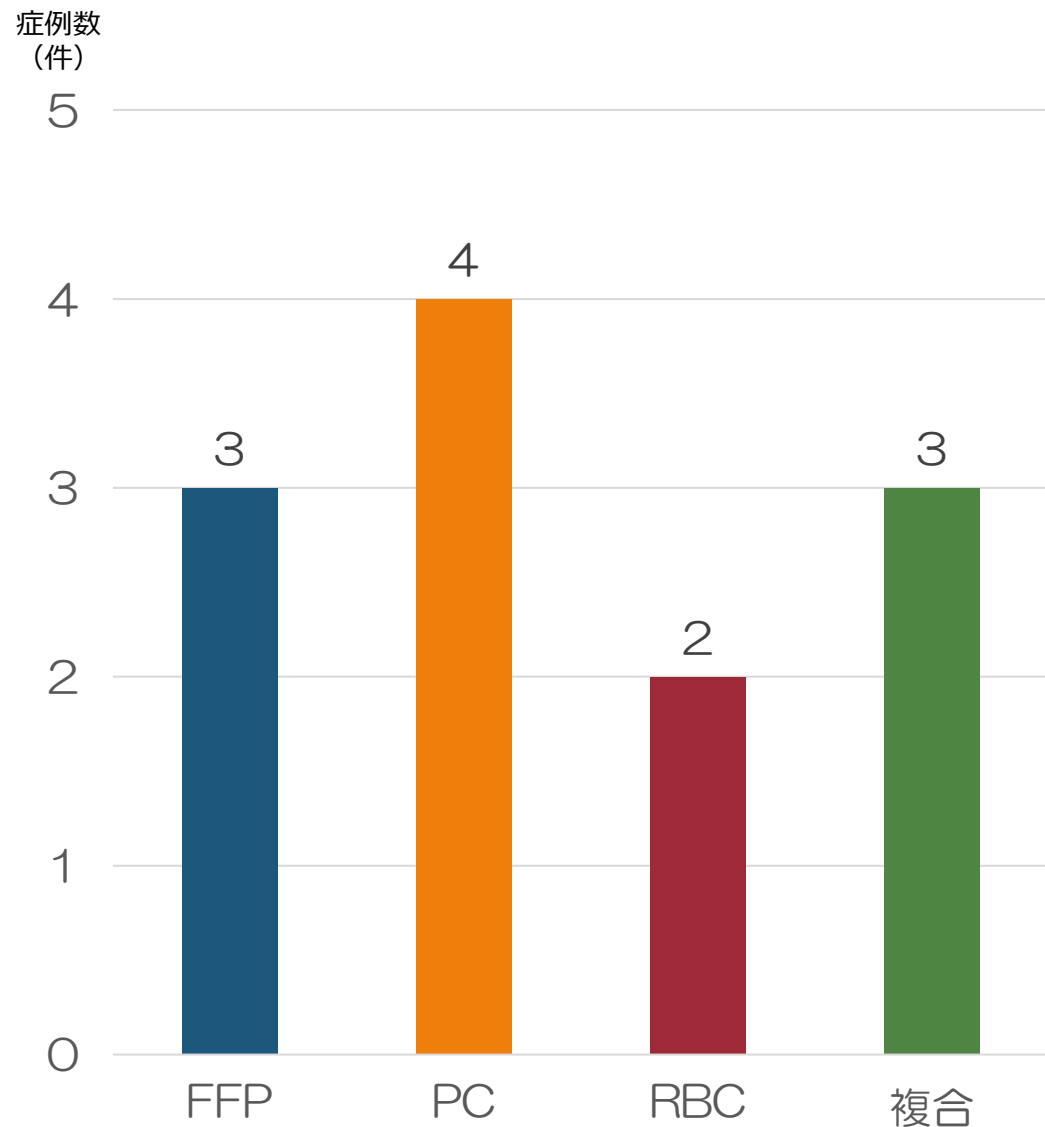
- TRALI (233)
- TRALI typeI (7)
- TAD (28)
- p-TRALI (153)
- TRALI typeII (3)
- ARDS (6)
- TACO (423)
- TRALI/TACO (5)
- 心原性肺水腫 (580)
- TACO (158)

新基準分類項目

TRALI症例の患者内訳 (2022年)



TRALI症例の被疑製剤（2022年）

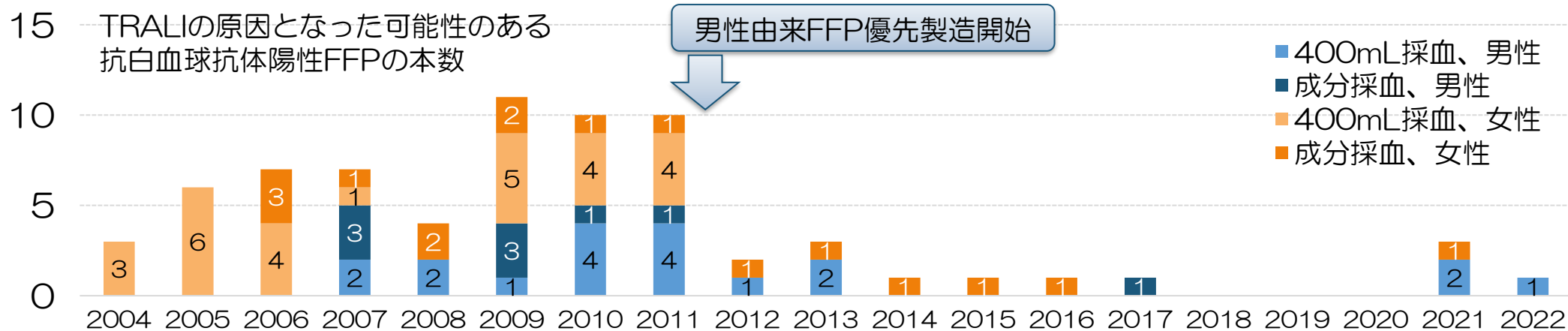
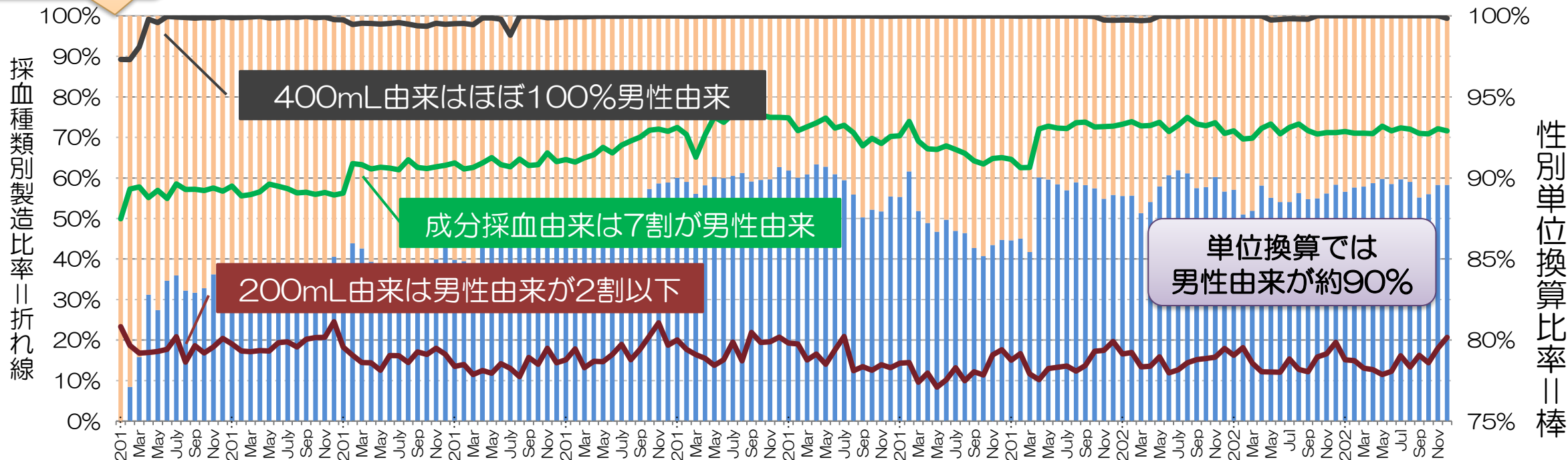


	TRALI Type I	TRALI Type II	TRALI/TACO
FFP	1 (1)	1	1
PC	2 (2)	1 (1)	1
RBC	1	1	
PC+RBC	1		1 (1)
FFP+RBC	1 (1)		

() : 製剤の抗白血球抗体陽性症例

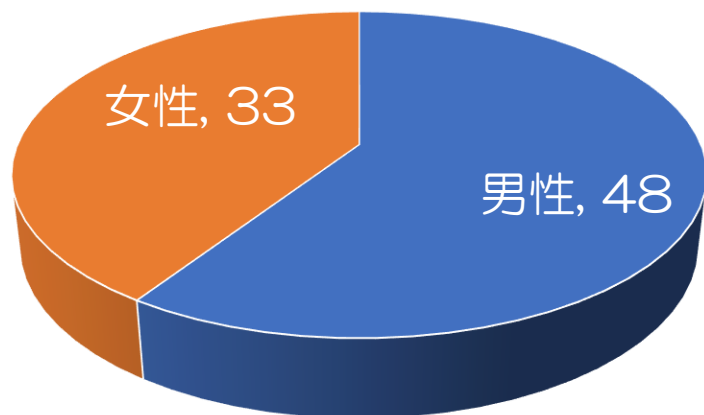
2011年4月より
男性献血者由来
FFP優先製造開始

新鮮凍結血漿にかかるとRALI安全対策



TACO症例の患者内訳 (2022年)

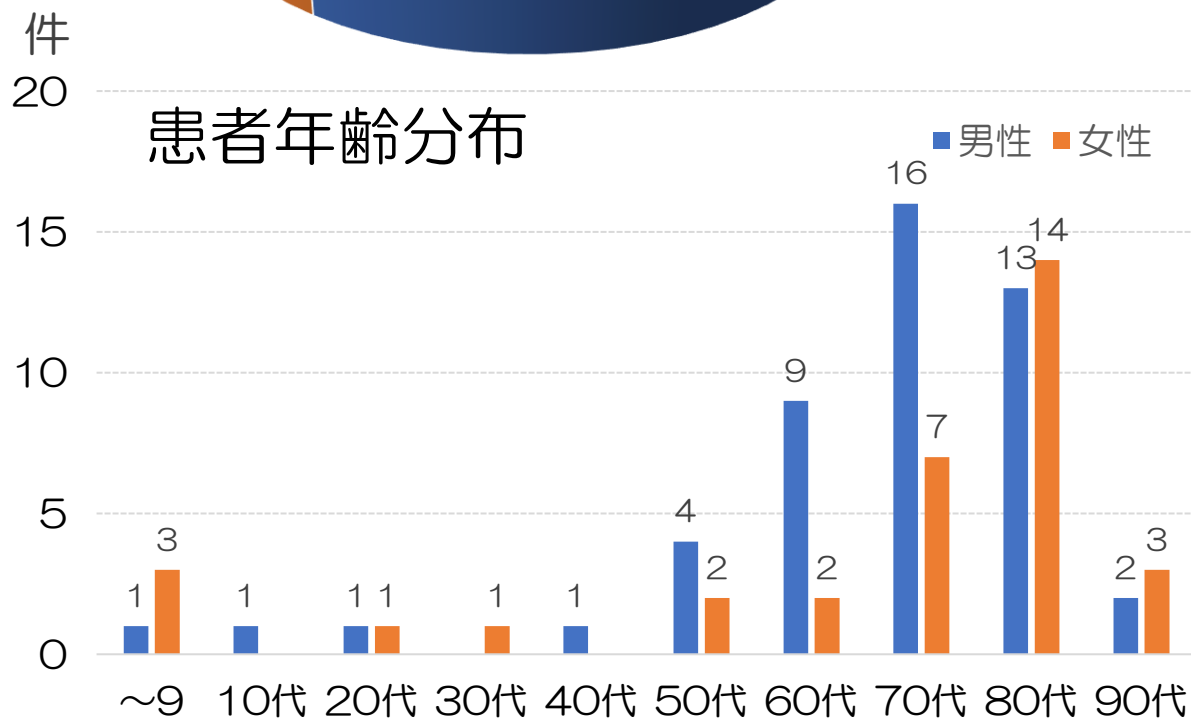
患者性別



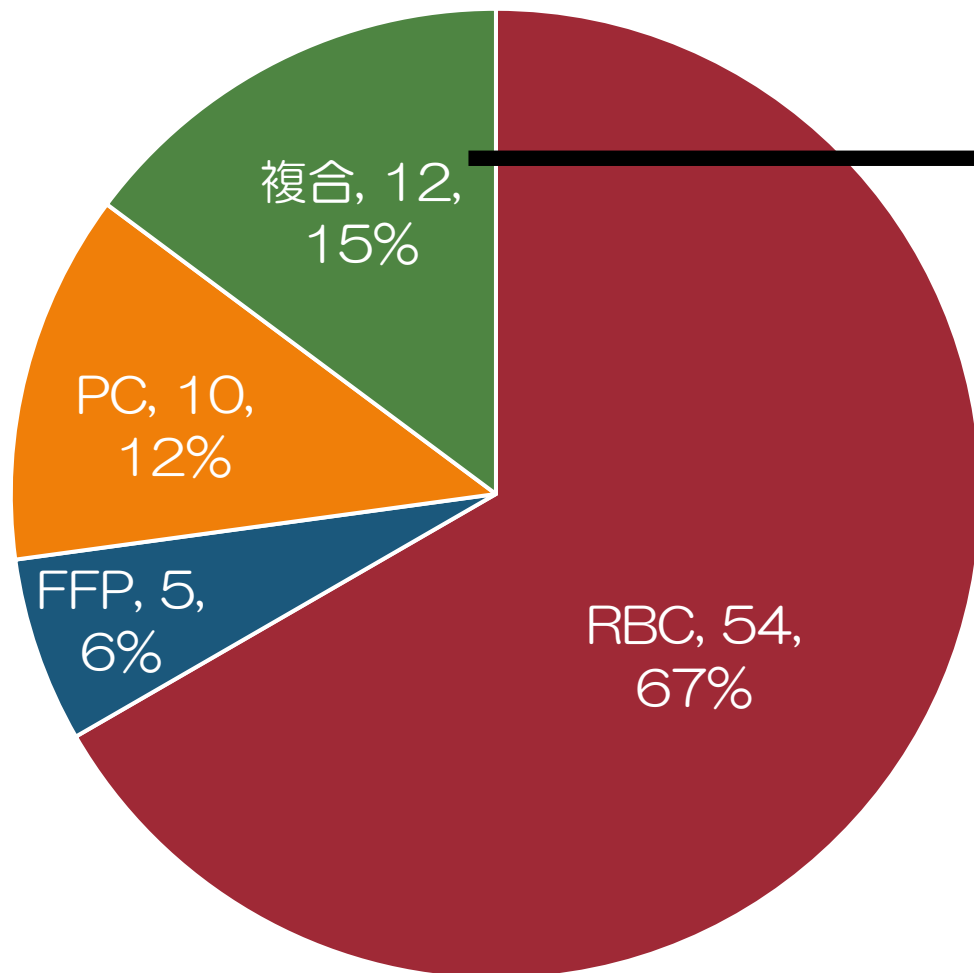
患者原疾患

原疾患分類	件数
新生物（血液）	25
血液及び造血器	15
新生物（血液以外）	13
循環器系	5
筋・骨格系	5
呼吸器系	4
腎・尿路性器系	4
損傷・中毒	3
消化器系	2
感染症	1
精神系	1
妊娠・分娩	1
その他	2

患者年齢分布



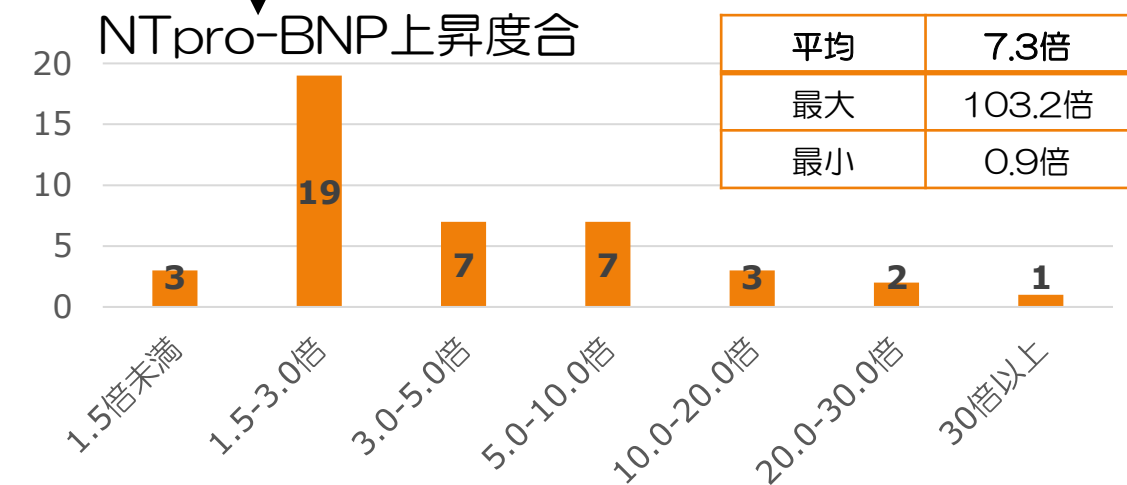
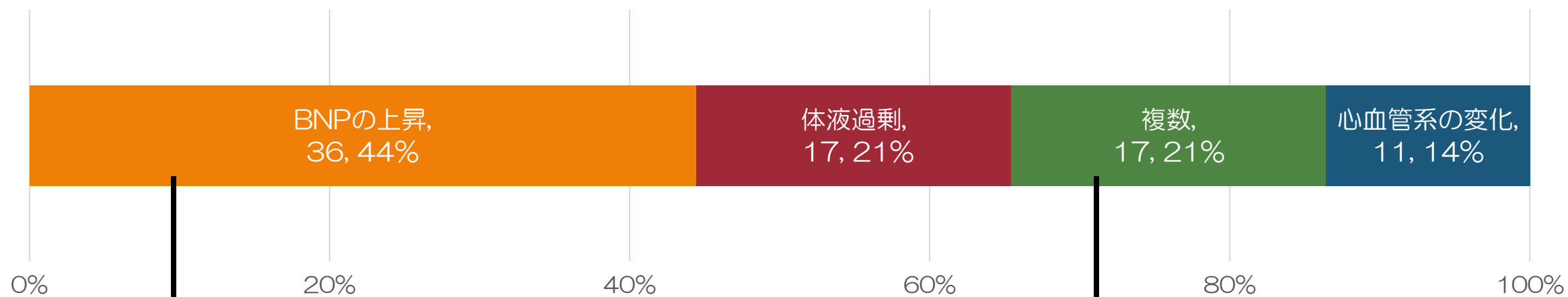
TACO症例の被疑製剤 (2022年)



RBC+PC	6
RBC+FFP	2
PC+FFP	2
RBC+FFP+PC	2
計	12

評価項目の詳細

TACOの評価指標となる「左房圧上昇」の該当項目



複数項目	症例数
心血管系の変化+体液過剰	11
心血管系の変化+BNP上昇	2
体液過剰+BNP上昇	4

輸血情報

1803-157

輸血関連急性肺障害 (TRALI) の評価・調査結果について

輸血関連急性肺障害 (TRALI: Transfusion-Related Acute Lung Injury) は輸血中又は輸血後6時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難を呈することで特徴づけられる重篤な非溶血性輸血副作用です。

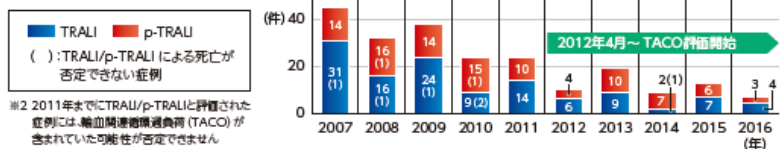
日本赤十字社では医療機関から報告された非溶血性輸血副作用症例のうち、TRALIが疑われる症例を対象に診断基準 (裏面参照) に基づいて評価し、使用された輸血用血液製剤及び患者血液の抗白血球抗体検査を実施しています。

TRALIと評価された症例は、患者の原疾患には特異的な傾向はなく、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤といずれの製剤でも発症をしていることから、発現の予測は困難であるため、輸血開始後は患者の経過観察を行い、急激な呼吸障害が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行ってください。

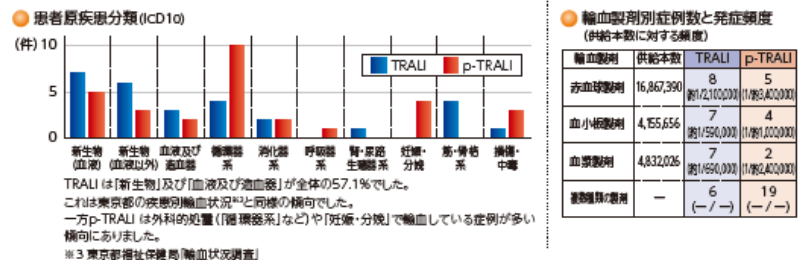
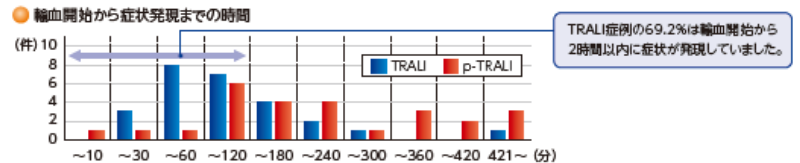
※1 抗顆粒抗体

TRALI/p-TRALIと評価された症例数の推移 (2007-2016年※2)

Table with 2 columns: 非溶血性輸血副作用報告件数, TRALI/p-TRALIと評価された症例数 (件数/比率)



発現時間・原疾患・輸血製剤 (2012-2016年)



抗白血球抗体の検査結果 (2012-2016年)

に抗白血球抗体が検出された症例数

Table showing antibody test results for 2012-2016, including anti-HLA and anti-HNA antibodies.

※4 複数の輸血用血液製剤が使用された症例で、抗HLA抗体と抗HNA抗体がそれぞれ検出された

白血球との交差試験が陽性であった症例数 (陽性症例数/試験実施症例数)

Table showing cross-reactivity test results for 2012-2016.

白血球抗体については、TRALI症例28例中16症例 (約57.1%) で検出されており、他の非溶血性輸血副作用よりも高い頻度で検出されています。

傾向がある (妊娠・分娩による抗体産生) ことから、日本赤十字社では安全対策として、2011年4月から新鮮凍結血漿-LRI (日赤) を優先製造 (Male Dominant FFP: MDF) しています。

白血球抗体が検出された症例数

Table showing the number of cases with leukocyte antibodies for 2012-2016.

交差試験を実施していないため、反応性は不明ですが、抗HLA抗体の陽性率は他の非溶血性輸血副作用の陽性率と同様の頻度でした。

TRALI⁴⁾

2. possible TRALI

- a. TRALIの診断基準と同じ
b. 時間的に関係のある輸血以外のALIの危険因子が存在する

SpO2 < 90% (room air)
血圧の臨床症状
野の濃霧
(病)の症状がない
期間以内に発症
以外のALIの危険因子がない

- *ALIの危険因子
【直接的危険因子】
誤嚥、肺炎、有害物吸入、肺性傷、溺水
【間接的危険因子】
重症敗血症、ショック、多発性外傷、熱傷、急性脾炎、心臓バイパス、薬物過剰投与

副作用・感染症が疑われた場合には、直ちに赤十字血液センター医療情報担当者までご連絡のために、使用された製剤及び患者の検体等の提供をお願いすることがあります。

acute lung injury incidence and risk factors. Blood 119:1757-67,2012
HLA抗体の検査結果について
本赤十字社における非溶血性輸血副作用の患者検体調査結果のまとめ、日本輸血協会誌、63:708-715,2017
understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion

医療事業本部 技術部 学術情報課
日本赤十字社 医薬品情報ウェブサイト
QRコードと検索ボタン

令和3年3月

赤十字社における TRALI 及び TACO の評価基準変更のお知らせ

栄のこととお慶び申し上げます。
血液事業に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。
医療機関からご報告いただく輸血副作用・感染症情報のうち、TRALI acute lung injury (輸血関連急性肺障害) が疑われる症例について CO (Transfusion-associated circulatory overload: 輸血関連症例) については 2012 年から評価を実施し、その結果をご報告して

TACO の国際的な評価基準が変更されたことを受け、日本赤十字社、新基準に移行する準備が整いました。2021 年度から新基準にての評価を行うこととしましたのでご案内申し上げます。

謹白

評価開始時期

以降にご報告いただく症例

は 2004 年に公表された Consensus Conference (カナダ トロント) が世界的に用いられてきましたが、TRALI の再定義及び新たな診断に公表され、新基準に基づく診断へ移行することが推奨されています。[possible TRALI] の用語が削除され、TRALI は TRALI Type I II に分類されることとなりました。

は TRALI のような統一された基準がありませんでしたが、2018 年 (学会) が IHN (国際ヘモビジランスネットワーク)、AABB と共に (唱し)、この定義に基づいた症例の評価が国際的に実施されるよう

は、循環過負荷の原因が輸血のみにあるのかを明確にし、適切な輸でも発生する TACO があるのかを検討するために、輸血前から循環ない状態である心不全や透析等がある場合は TACO と評価しないと設けた日赤評価基準により評価していましたが、除外項目に該当せず、でも発生する TACO 症例が多くあることがわかりました。
慮し、検討を重ねた結果、TACO の除外項目を廃止するとともに) の評価基準を新基準に変更することとしました。

共通)

Comparison table between old and new evaluation criteria for TRALI and TACO.

○ 該当する × 該当しない

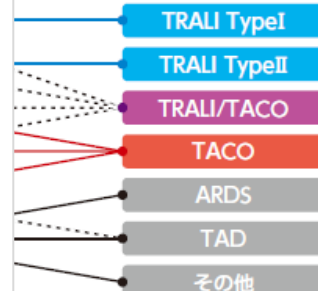
全体を見て TRALI 及び TACO の評価を
については、ARDS や TAD などに分類さ

善するまでの以下の情報について提供を

計算 (白血球百分率を含む)、

ど) の情報提供をお願いします。
の確認を必須としております。そのため、
とができません。

新基準の評価結果



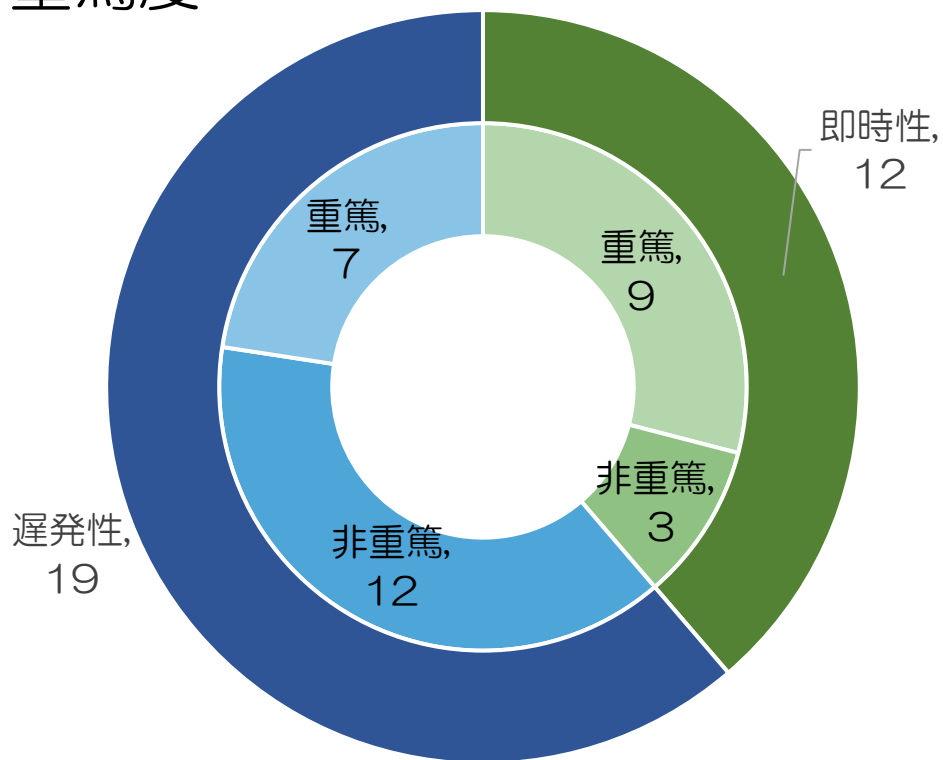
いた事例が TACO と評価されることがあります。

輸血副作用

溶血性副作用

溶血性副作用報告件数 (2022年)

重篤度



※ 被疑製剤はいずれも赤血球製剤

不規則抗体検出の有無

	重篤	即時性	
		検出	未検出
即時性	重篤	5	4
	非重篤	1	2
遅発性	重篤	6	1
	非重篤	6	6

不規則抗体陽性となった18例の検出された抗体

	重篤		非重篤	
	件数	抗体	件数	抗体
即時性	5	抗C、抗e : 1 抗E、抗c、自己抗体 : 1 抗M (IgG型) : 1 抗AnWj : 1 抗Jr ^a : 1	1	抗Jk ^b : 1
遅発性	6	抗C、抗e : 1 抗C、抗e、抗Jk ^a : 1 抗E、抗Jkb : 1 抗E、抗c、抗Le ^a 、抗Le ^{bH} : 1 抗C、抗e、抗Jk ^b : 1 自己抗体 : 1	6	抗E : 2 抗E、抗Jk ^a : 1 抗E、自己抗体 : 1 抗Jk ^b : 1 抗e、抗Fy ^b 、抗S : 1

※ 青字は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

- 2022年に報告された非溶血性輸血副作用は2,514件で、重篤症例が647件、25.7%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1,709件であり、報告の68%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。
- 2022年のTRALI確定症例は12件（TRALI type I 6件, TRALI type II 3件, TRALI/TACO 3件）であり、評価数の8.8%であった。TACOと評価された症例は81件であり、評価数の59%であった。TACOとされた症例のうち約半数でBNPの上昇が認められた。
- 溶血性副作用は31例の報告がり、そのうち18件で患者に不規則抗体の存在が確認または報告された。Rh系とKidd、Jr^aが主な抗体であったが、高頻度抗原に対する抗体の報告もあった。