

5

輸血療法 Q&A

〔座長〕 東京医科大学八王子医療センター 輸血部

田 中 朝 志

〔座長〕 虎の門病院 輸血部

水 村 真 也

(座長：田中先生)

今回の Q&A は前半が私、東京医科大学八王子医療センターの田中、後半が虎の門病院の水村先生に座長をお願いしています。

ではまず 1 演題目が「血小板製剤の細菌スクリーニング導入について」ということで、日本赤十字社血液事業本部の石丸健先生をお願いしております。石丸先生は日赤の中で、実際に細菌スクリーニングの開発に携わっておられますし、また海外のデータについても非常に豊富な知見をお持ちですので、今回、話を聞けるのを楽しみにしてまいりました。では先生、よろしくをお願いいたします。

① 血小板製剤の細菌スクリーニング導入について

〔演者〕 日本赤十字社 血液事業本部

石 丸

健

【スライド 1】

田中先生、ご紹介ありがとうございます。
日本赤十字社血液事業本部の石丸です。私のほうからは「血小板製剤の細菌スクリーニング導入について」ということで、お話をさせていただきます。

II 輸血療法のQ&A

血小板製剤の細菌スクリーニング導入について

日本赤十字社血液事業本部
石丸 健


日本赤十字社

2023年11月27日(月)
第22回東京都輸血療法研究会

【スライド2】

第22回東京都輸血療法研究会 COIの開示

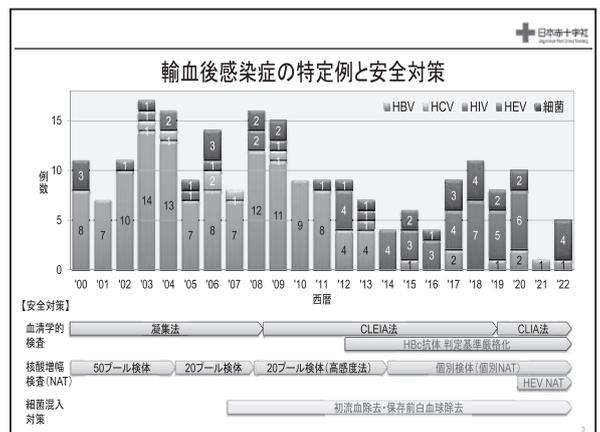
筆頭発表者名：石丸 健

関連企業・関連組織の被雇用者(日本赤十字社)

2

それではまず、細菌感染症が輸血後感染症全体の中で現在どのような状況にあるかをご確認いただくために、2000年からの輸血後感染症について、その特定例と、下段には安全対策の変遷を示しました。HCV、HIV、HEVについては、血清学的検査やNATの高感度化を測った結果、現時点においては感染例は認められなくなりましたが、HBVについ

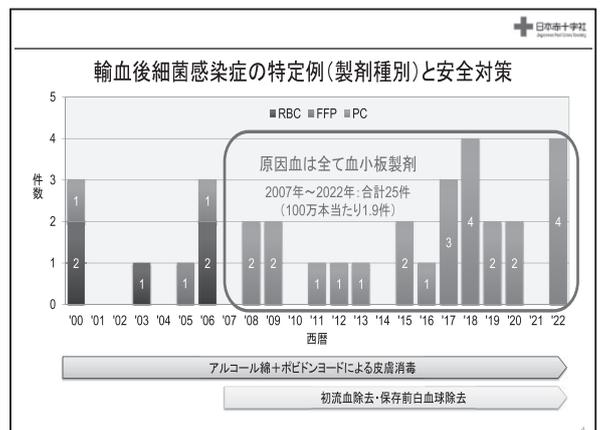
【スライド3】



ては、NAT陰性血による感染例が年間1例程度認められています。そして細菌感染症については、初流血除去と保存前白血球除去の対策下においても、平均すると年間1.5例程度の感染例が認められています。従って、現状としてはHBVと今回のテーマである細菌について感染例が発生していることになります。

【スライド4】

これは先のスライドから細菌による輸血後感染症例をピックアップして、原因となった製剤種別ごとに示したグラフになります。ご覧のとおり、初流血除去と保存前白血球除去の対策下において、原因血は全て血小板製剤となっています。ですので、この赤枠の部分に対する安全対策として、本日のテーマとしていただいた血小板製剤の細菌スクリーニングの導入があります。



【スライド5】

本日の内容は、スライドに示した2つのパートに分けてお話しをさせていただければと思います。

日本赤十字社
Japan Red Cross Society

本日の内容

- 血小板製剤による輸血後細菌感染症の現状
- 血小板製剤への細菌スクリーニングの導入

5

まずは血小板製剤による輸血後細菌感染症の現状です。

【スライド6】

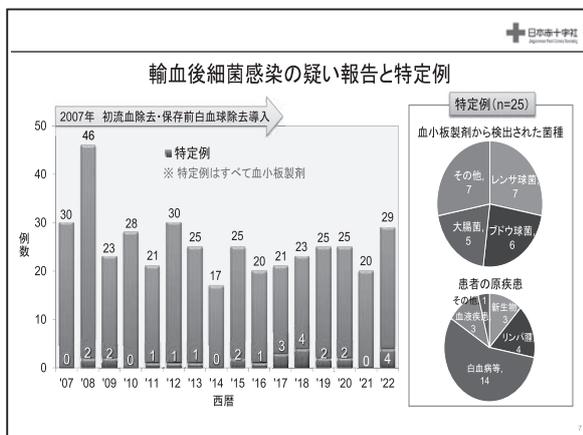
日本赤十字社
Japan Red Cross Society

■ 血小板製剤による輸血後細菌感染症の現状

6

2007年以降、血小板輸血に由来する細菌感染症の特定例は全部で25例ありますので、これらを一覧でお見せしたいと思います。

【スライド7】



【スライド8】

症例が確認された順に並べてあります。原因血がグラム陽性の症例を1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 25で、グラム陰性の症例を3, 8, 10, 12, 13, 17, 21, 22, 23, 24で示しました。患者さんの原疾患としては、白血病やMDSなどの血液疾患が多く、また原因となった血小板製剤は右のカラムにあるように、採血後3日目あるいは4日目の製剤となっています。そして12番の大腸菌による症例ですが、患者のお子さんは残念ながら死亡という転帰になってしまいました。

患者	原疾患	細菌名	G染色	報告された副作用名	転帰	保存日数	
1	60代 女性	再発乳癌	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	ブドウ球菌性毒素ショック症候群	軽快	4
2	50代 男性	パーキンソン病	β -streptococcus group G	陽性	細菌感染、血圧低下、発熱	軽快	4
3	60代 男性	AML	<i>Serratia marcescens</i>	陰性	敗血症性ショック	回復	4
4	70代 男性	MDS	<i>Streptococcus agalactiae</i>	陰性	敗血症	回復	3
5	80代 男性	再生不良性貧血	G群溶連菌	陽性	敗血症	回復	4
6	80代 女性	MDS	<i>Streptococcus pyogenes</i>	陽性	細菌感染	回復	4
7	70代 男性	MDS	<i>Streptococcus equisimilis</i>	陽性	細菌感染	軽快	3
8	10歳未満 男性	AML	<i>Escherichia coli</i>	陰性	敗血症、エンドトキシンショック	回復	3
9	10歳未満 女性	神経芽腫	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	細菌感染	回復(後遺症)	3-4
10	60代 女性	再生不良性貧血	<i>Citrobacter koseri</i>	陰性	敗血症性ショック	回復(後遺症)	3
11	80代 男性	MDSの急性転化	<i>Lactococcus garvieae</i>	陰性	細菌感染	軽快	3
12	10歳未満 女性	AML	<i>Escherichia coli</i>	陰性	細菌感染、ETN血症、発熱、嘔吐	死亡	4
13	30代 女性	AML	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	陰性	敗血症性ショック、振戦、発熱	回復(後遺症)	4

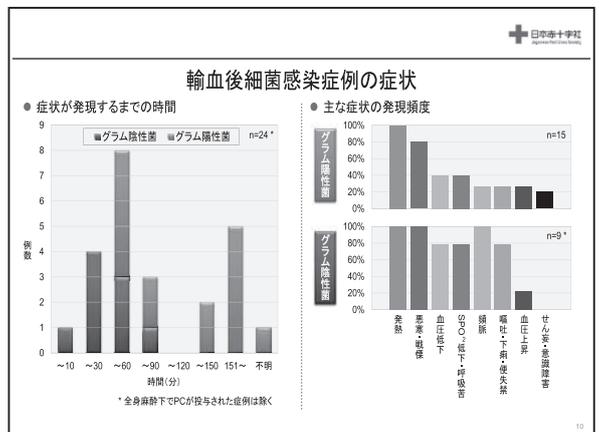
【スライド9】

続きになります。ほぼ同様な内容ですが、こちらでも残念ながら死亡例があり、24番の症例はMorganella morganiiによる敗血症性ショックでお亡くなりになった症例になります。なお、24番とその上の23番は同一採血により製造された分割血小板が原因となった症例になりますので、後ほど詳しく説明させていただきたいと思えます。

患者	原疾患	細菌名	G染色	報告された副作用名	転帰	保存日数	
14	50代 女性	再生不良性貧血	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	陽性	細菌感染	回復	3
15	80代 女性	リンパ腫	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	呼吸困難、MSSA菌血症	軽快	4
16	60代 男性	リンパ腫	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	陽性	敗血症性ショック	回復	4
17	10歳未満 女性	AML	<i>Escherichia coli</i>	陰性	敗血症	軽快	2
18	50代 女性	リンパ腫	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	細菌感染	回復	4
19	40代 男性	MDS	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	敗血症、発熱	軽快	4
20	80代 女性	MDS	<i>Enterococcus faecium</i>	陽性	細菌感染	回復	4
21	40代 女性	ALL	<i>Escherichia coli</i>	陰性	細菌感染	軽快(後遺症)	4
22	50代 女性	MDS	<i>Escherichia coli</i>	陰性	細菌感染	回復	4
23	70代 男性	悪性腫瘍	<i>Morganella morganii</i>	陰性	細菌感染	回復(後遺症)	4
24	70代 男性	救心症(緊急手術)	<i>Morganella morganii</i>	陰性	細菌感染	死亡	4
25	70代 女性	MDS	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	細菌感染	回復	4

【スライド10】

今お見せした症例をグラム陰性と陽性に分けて、症状が発現するまでの時間と主な症状の発現頻度をまとめたグラフになります。症状が発現するまでの時間は、全体を見てもグラム陰性菌のほうが早く、エンドトキシンショックが起きているものと考えられます。また、症状についてはほぼ全例に発熱、悪寒、戦慄を認め、他の症状の発現頻度についてはグラム陰性菌のほうが高い傾向があります。



【スライド14】

このスライドには、現在行っております細菌混入対策を示しました。問診による体調確認や徹底した皮膚消毒、そして初流血除去や保存前白血球除去、短い有効期間での使用の他、供給直前や輸血直前の外観確認などがあります。しかしこれらの対策を行っても、先にお話しした感染症例を防止できていない現状があります。それではこうした日本の現状を諸外国と比較しますと、どのような状況であるのかを次のスライドにお示ししたいと思います。

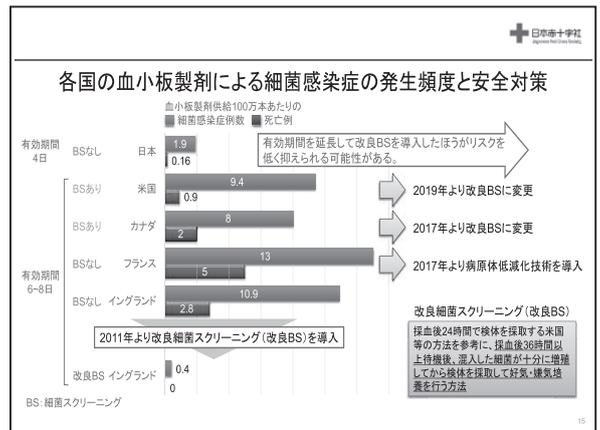
日本赤十字社

輸血用血液製剤の細菌混入対策

- 献血時の問診による体調の確認
- 皮膚消毒(アルコール綿+ポビドンヨード)
- 初流血除去
- 保存前白血球除去
- 製剤の有効期間の制限
- 供給直前の外観確認
- 輸血直前の外観確認、輸血後の患者フォロー等、輸血による細菌感染リスクの医療関係者への周知

【スライド15】

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を示しました。ご覧のとおり、日本は血小板供給100万本当たり1.9件の感染症例を認めますが、有効期間を短く設定するという独自の安全対策で細菌スクリーニングを行っていても、100万本当たり10件程度の感染例がある米国やカナダの安全対策よりも効果を上げてきました。



しかし細菌スクリーニングを行っていなかったイングランドは、2011年に改良細菌スクリーニングを導入し、その安全対策の効果が明らかになってきました。発生頻度が極めて低いので、効果を検証するためには年単位の時間がかかってしましますが、感染症例の発生が約10年間で1例、100万本当たり0.4件とその効果が明らかになってきました。

こうしたことを踏まえまして、日赤においてもさらなる安全対策を検討する過程で、血小板の有効期間を延長して改良細菌スクリーニングを導入したほうが細菌感染のリスクを低く抑えられる可能性があるかと判断しまして、細菌スクリーニングの導入に向けて準備を開始したところです。

【スライド16】

それではここから、血小板製剤への細菌スクリーニングの導入についてお話をさせていただきます。



■ 血小板製剤への細菌スクリーニングの導入

【スライド17】

イングランドから始まった改良細菌スクリーニングを上段に示しました。バッグを長時間待機した後、好気・嫌気の培養ボトルに大量の検体を摂取する方法で、LVDS方式と呼ばれますが、この方法を日本に導入するに当たっては2つのことを整理する必要があります。



輸血後細菌感染にかかる血小板製剤の安全対策

方法	国	細菌スクリーニング				有効期間	輸血後敗血症件数(死亡件数)**
		サンプリング			判定時間		
		待機時間	培養ボトル	接種量			
改良細菌スクリーニング(LVDS方式*)	イングランド、米国、カナダ、ニュージーランド	36時間以上	好気・嫌気	8mL以上	6時間以上	6~8日間	0.4件(0件)
短い有効期間	日本					4日間	1.9件(0.16件)

参考)

細菌スクリーニング(従来法)	米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、オランダ、スウェーデン	24時間以内	好気のみ or 好気・嫌気	4~10 mL	事業者による	6~8日間	9~9.4件(0.9~2件)
----------------	---------------------------------	--------	---------------------	---------	--------	-------	----------------

* Large Volume Delayed Sampling ** 血小板製剤100万本供給あたりの頻度

【スライド18】

1つはLVDS方式に準じ、かつ日本での実運用を考慮した検査方法を確立すること。2つ目は製剤の待機時間や検査時間が長いため、4日間の有効期間を延長することが必要になります。



輸血後細菌感染にかかる血小板製剤の安全対策

方法	国	細菌スクリーニング				有効期間	輸血後敗血症件数(死亡件数)**
		サンプリング			判定時間		
		待機時間	培養ボトル	接種量			
改良細菌スクリーニング(LVDS方式*)	イングランド、米国、カナダ、ニュージーランド	36時間以上	好気・嫌気	8mL以上	6時間以上	6~8日間	0.4件(0件)
短い有効期間	日本					4日間	1.9件(0.16件)

1. LVDS方式に準じ、かつ日本での実運用を考慮した検査方法について
2. 血小板製剤の有効期間延長について

↓

血小板製剤への細菌スクリーニング(LVDS方式)の導入