

2022年1月22日  
令和3年度赤十字血液シンポジウム

# 輸血細菌感染症対策の現状と 今後の安全対策

日本赤十字社 血液事業本部  
後藤 直子

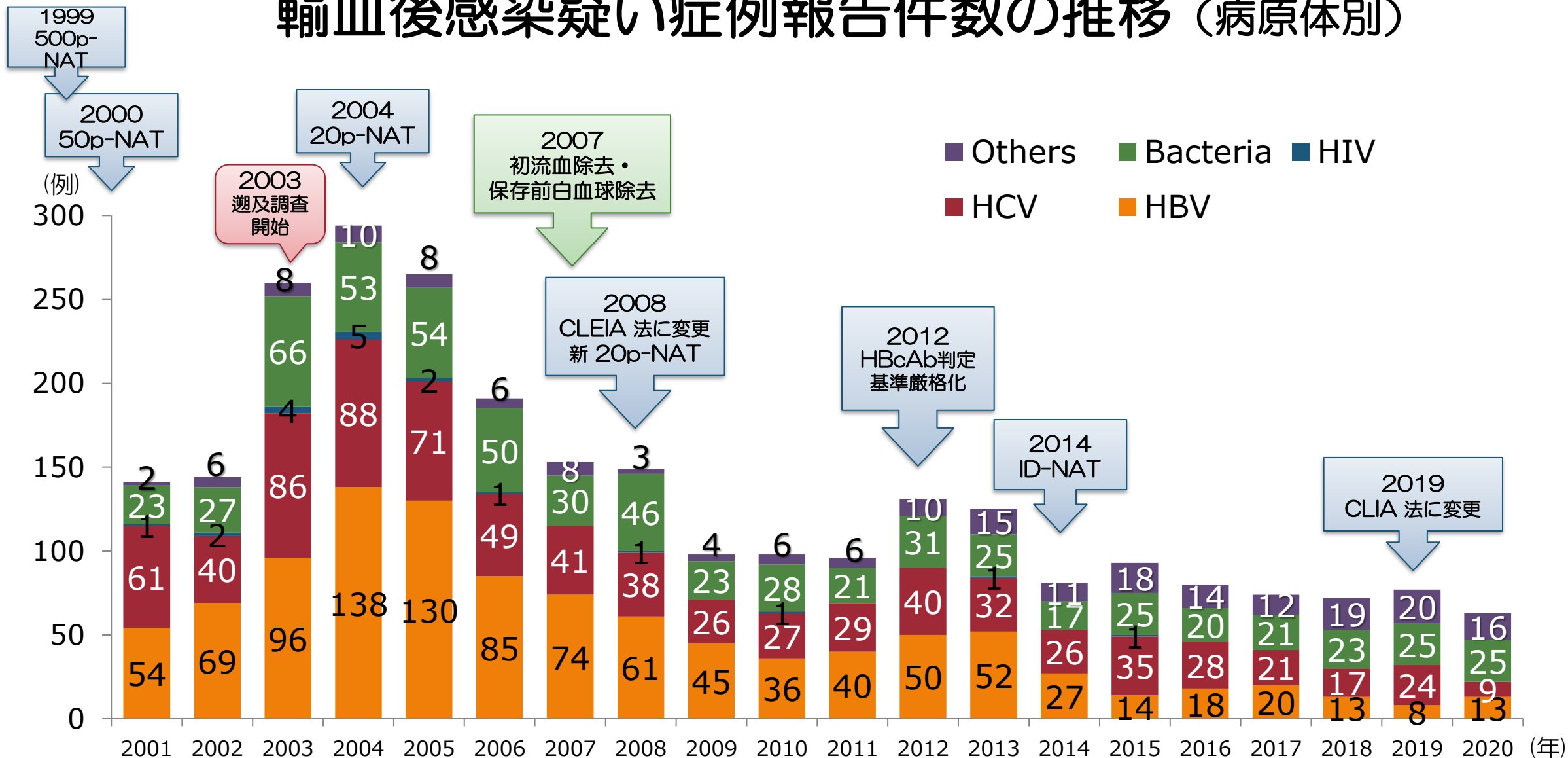
今回の演題に関連して、開示すべきCOIはありません。

# 講演内容

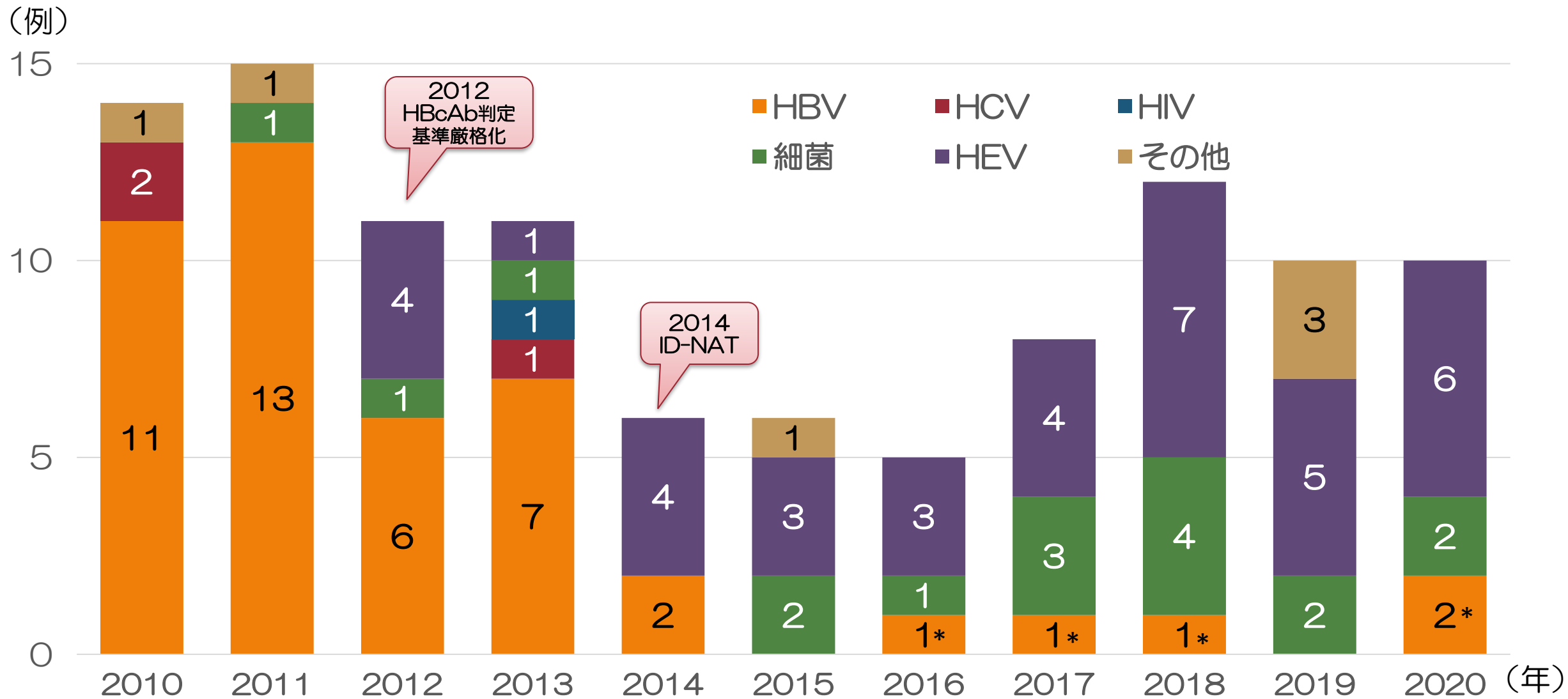
- 輸血後感染疑い事例と輸血後感染の特定例
- 輸血後細菌感染症
- 血小板製剤の細菌混入対策

# 輸血感染疑い事例と輸血後感染の特定例

# 輸血後感染疑い症例報告件数の推移 (病原体別)



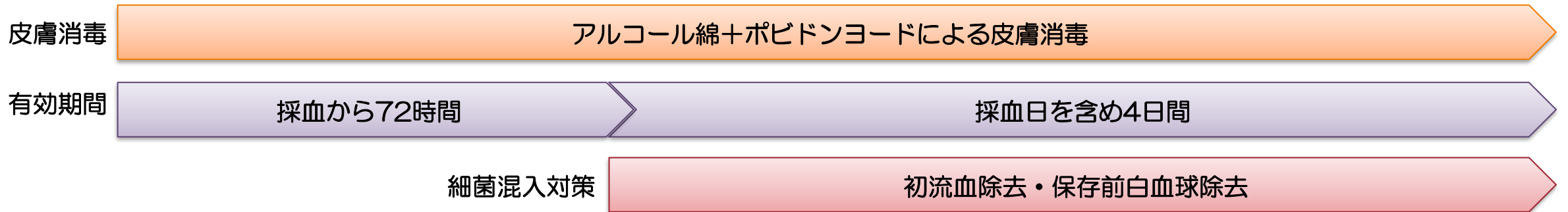
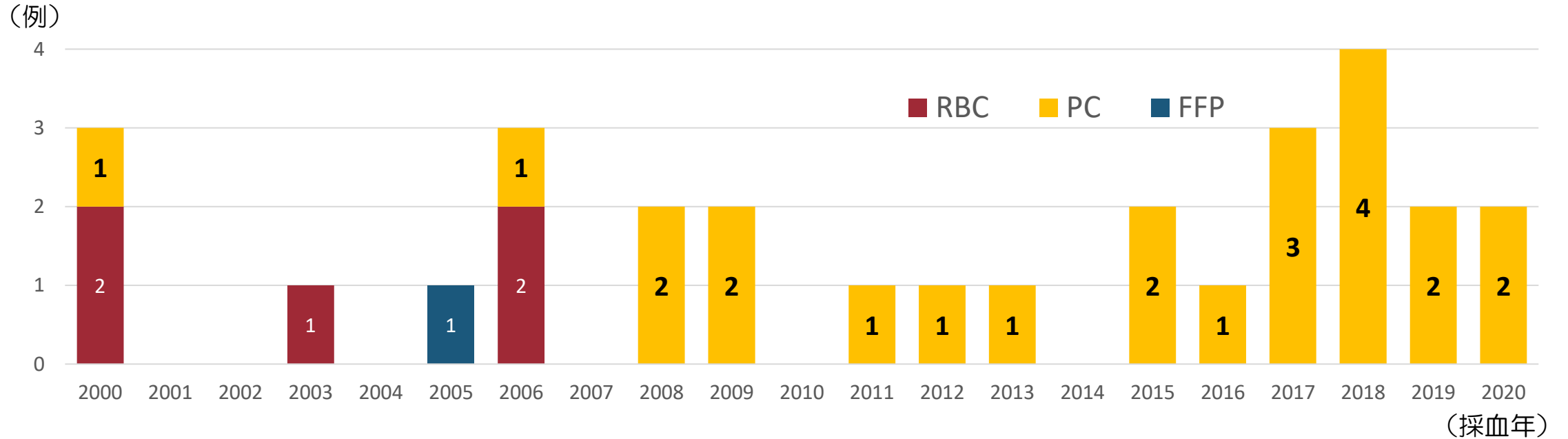
# 輸血後感染症（特定例）の推移（病原体別）



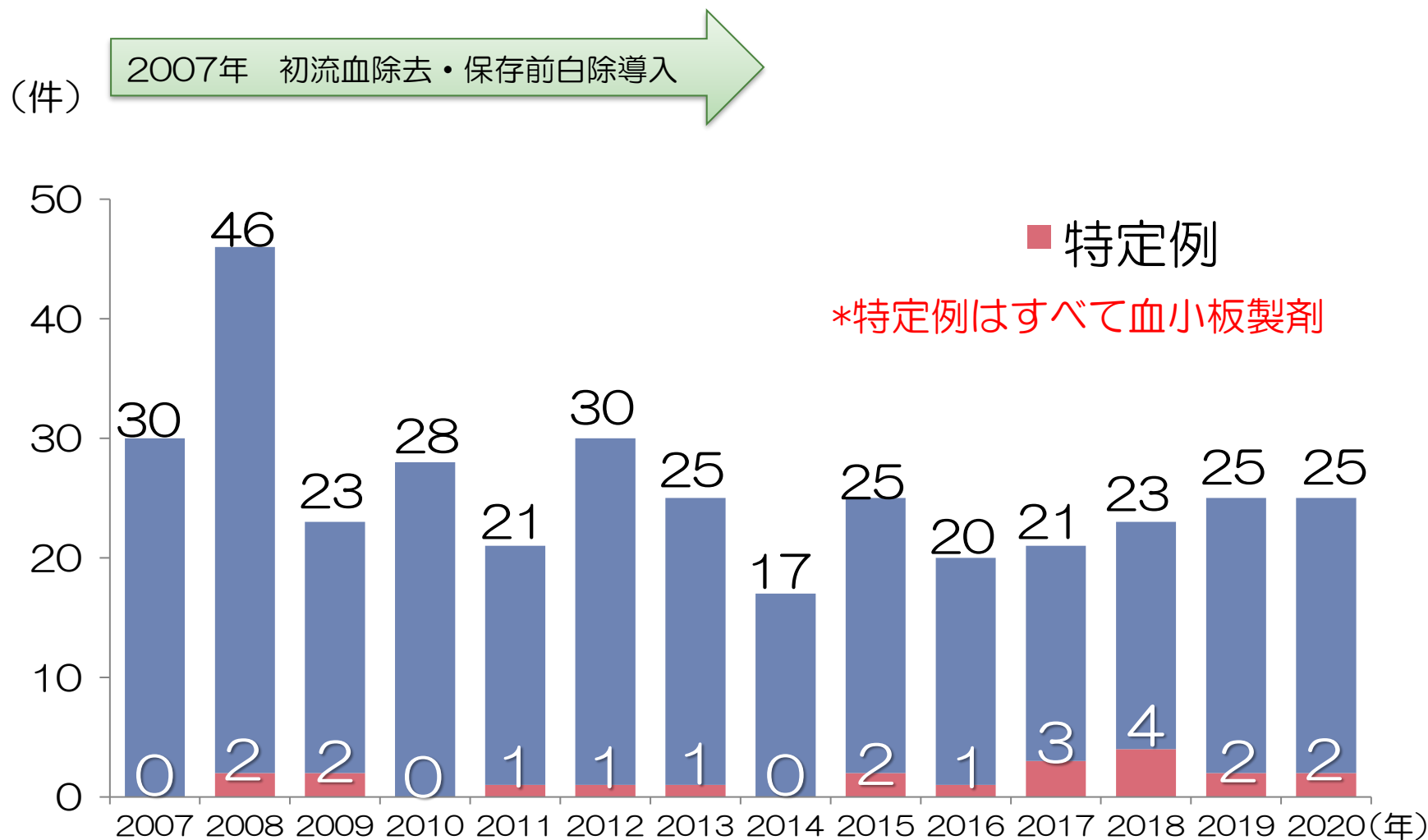
\*個別NAT陰性血液による感染

# 輸血による細菌感染症

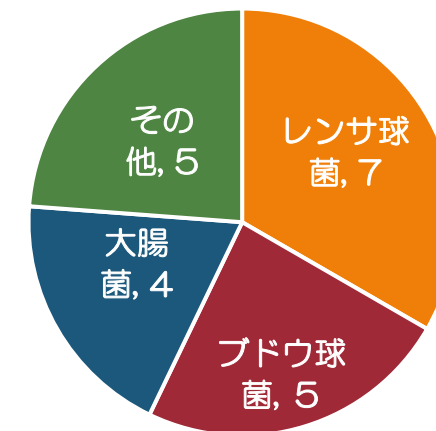
# 輸血後細菌感染症（特定例）と安全対策の推移



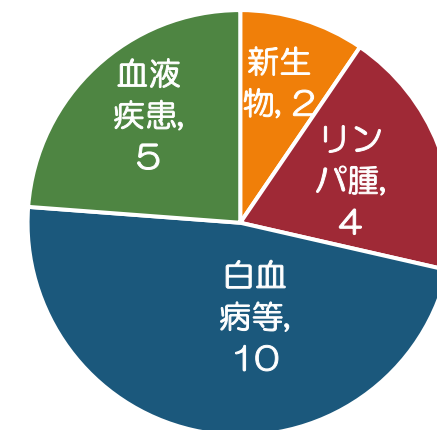
# 輸血後細菌感染疑い報告数及び特定数の推移(2007-2020)



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



\*同時製造品の原料血漿はいずれも無菌試験陰性



# 血小板輸血による細菌感染症例

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 バーキットリンパ腫	<i>β-streptococcus</i> group G (G群溶連菌)	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> (B群レンサ球菌)	陽性	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> (A群溶連菌)	陽性	細菌感染	回復	4
7	70代男性 MDS	<i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶連菌)	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

# 血小板輸血による細菌感染症例（続き）

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	
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代男性	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>	陽性	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、エンドトキシン血症、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
14	50代女性	再生不良性貧血	G群 <i>Streptococcus</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感染症（菌血症）	軽快	4

# 血小板輸血による細菌感染症例 (続き2)

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	
16	60代 男性	リンパ腫	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>ssp. equisimilis</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

# グラム陽性菌感染による症状

細菌名	初発時間	症状
1 <i>Staphylococcus aureus</i>	開始後1時間	発熱40℃、悪寒戦慄、 血圧低下(sBP 88mmHg)、DIC、
2 <i>β-streptococcus group G</i> (G群溶連菌)	開始後45分	血管痛、血圧低下(71/39)、 発熱40.6℃
3 <i>Streptococcus agalactiae</i> (B群レンサ球菌)	開始後 1時間20分	悪寒戦慄、SpO <sub>2</sub> 60~70%台、 血圧低下(sBP 70台)、 発熱 39.7℃
4 G群溶連菌	開始後1時間	悪寒、便失禁、 血圧低下(sBP 80~90)、 発熱39.9℃(その後41℃)、 酸素飽和度低下(93%)
5 <i>Streptococcus pyogenes</i> (A群溶連菌)	開始後 約3時間	発熱39.8℃、 悪寒戦慄、 頻脈 120/分、意識混濁、 呼吸苦 (SpO <sub>2</sub> 90%)
6 <i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶連菌)	開始後 2.5時間	前胸部圧迫感、悪寒、 (その後救急受診) 発熱39.3℃
7 <i>Staphylococcus aureus</i>	不明	発熱40℃、 全身浮腫、心不全増悪
8 <i>Lactococcus garvieae</i>	開始後5時間	悪寒戦慄、 発熱39.8℃、 嘔吐、下痢、 血圧上昇、 SpO <sub>2</sub> 低下 (92%)

# グラム陽性菌感染による症状 (続き)

	細菌名	初発時間	症状
9	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (G群溶連菌)	終了後 8時間30分	悪寒、倦怠感、 <b>発熱39.5℃</b> 、意識障害
10	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (G群溶連菌)	開始後 1時間20分	悪寒、せん妄、 <b>発熱41.8℃</b> 、 <b>SpO<sub>2</sub>測定不可</b> 、 <b>便失禁</b> 、 <b>血圧低下(73/41)</b> 、 <b>頻脈(120台)</b>
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	開始後40分	悪寒戦慄、 <b>発熱40℃</b> 、血圧上昇(sBP170台)、意識レベル低下
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	開始後 31時間*	<b>発熱(38.3→39.9℃)</b>
13	<i>Staphylococcus aureus</i>	開始後 2時間30分	悪寒戦慄、 <b>発熱(37.9→40.1℃)</b> 、血圧上昇(160/95)、頻脈(130)
14	<i>Enterococcus faecium</i>	開始後 約3時間30分	<b>発熱(40.1℃)</b> 、悪寒、戦慄、血圧低下

\*輸血開始5分で滴下速度低下、白色沈殿物を認めたため輸血中止、翌日夜に発熱を認めた

# グラム陰性菌感染による症状

細菌名	初発時間	症状
1 <i>Serratia marcescens</i>	開始後10分	頻脈(152)、 呼吸苦(SpO <sub>2</sub> 74%)、 悪寒戦慄、 嘔気、 発熱39.9℃
2 <i>Escherichia coli</i>	開始後25分	悪寒戦慄、 頻脈(170)、 低酸素血症、 発熱40.9℃、 血圧低下(68/34)
3 <i>Citrobacter koseri</i>	開始後47分	嘔吐、下痢、 頻脈(106)、 翌日血圧低下(sBP 71)、 悪寒戦慄、 発熱38℃
4 <i>Escherichia coli</i>	開始後15分	頻脈(180~190)、 嘔吐、下痢、 4日後呼吸状態悪化→心停止、 発熱40.8℃、 血圧低下(96/50)、 戦慄、 SpO <sub>2</sub> 低下(88-92%)
5 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	開始後30分	悪寒戦慄、 嘔吐、 SpO <sub>2</sub> 低下(92%)、 血圧低下(sBP 72)、 頻脈(140)、 発熱40℃
6 <i>Escherichia coli</i>	開始後 1時間15分	悪寒、 頻脈(197)、 発熱40.6℃
7 <i>Escherichia coli</i>	開始後15分	悪寒戦慄、 嘔吐、水様便、 頻脈(169)、 発熱(40℃)、 酸素飽和度低下(88%)、 血圧低下(70/46)

# 医療機関における検査と治療-1

	細菌名	医療機関の検査		抗生剤治療
		患者	血小板製剤	
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	血液培養	培養検査	バンコマイシン+マキシピーム+セファメジン+アミカシン
2	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>	血液培養	—	セフトジジム
3	<i>Serratia marcescens</i>	血液培養・ エンドトキシン	—	投与前スルファメトキサゾール・トリメトプリム+フルコナゾール 投与後セフトジジム→セフトジジム+トブラマイシン→メロペネム+トブラマイシン
4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	血液培養・ エンドトキシン	培養検査	バンコマイシン→スルバクタム・セフォゾプラン→スルバクタム・アンピシリン
5	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>	血液培養	培養検査	メロペネム+バンコマイシン
6	<i>Streptococcus pyogenes</i>	血液培養	—	セフトリアキソンナトリウム
7	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>	血液培養	培養検査	メロペネム→ペニシリン
8	<i>Escherichia coli</i>	血液培養・ エンドトキシン	培養検査	メロペネム+セフェピム
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	—	培養検査・ グラム染色	バンコマイシン
10	<i>Citrobacter koseri</i>	血液培養・ エンドトキシン・ グラム染色	培養検査	セフェピム+トブラマイシン+レボフロキサシン→シプロフロキサシン+ドリペネム

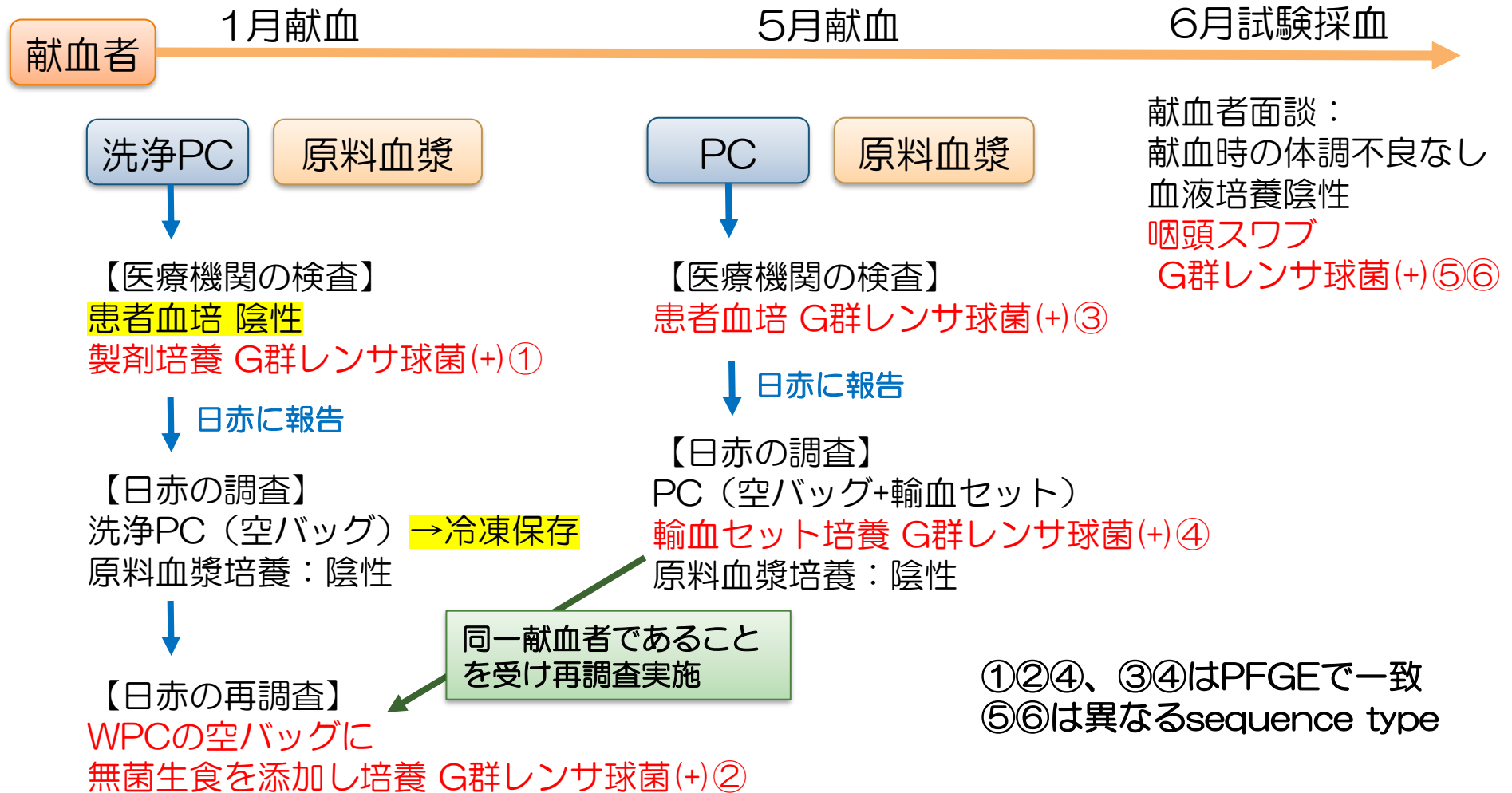
# 医療機関における検査と治療-2

	細菌名	医療機関の検査		抗生剤治療
		患者	血小板製剤	
11	<i>Lactococcus garvieae</i>	血液培養	培養検査	メロペネム+セフトリアキリン+レボフロキサシン
12*	<i>Escherichia coli</i>	血液培養・ エンドトキシン	—	セフォゾプラン→メロペネム
13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	血液培養・ エンドトキシン	培養検査・エンドト キシン、グラム染色	セフォゾプラン+リネゾリド→メロペネム
14	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>	血液培養	培養検査	メロペネム
15	<i>Staphylococcus aureus</i>	血液培養・ グラム染色	—	ピペラシリン・タゾバクタム→セフェピム+テイコプラニン
16	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>	血液培養	—	セフェピム
17	<i>Escherichia coli</i>	血液培養・ グラム染色	—	メロペネム+シプロフロキサシン
18	<i>Staphylococcus aureus</i>	血液培養	—	セフェピム
19	<i>Staphylococcus aureus</i>	血液培養	—	ファーストシン+テイコプラニン
20	<i>Enterococcus faecium</i>	血液培養	—	メロペネム、バンコマイシン、ファンガード
21	<i>Escherichia coli</i>	血液培養	—	セフェピム→メロペネム

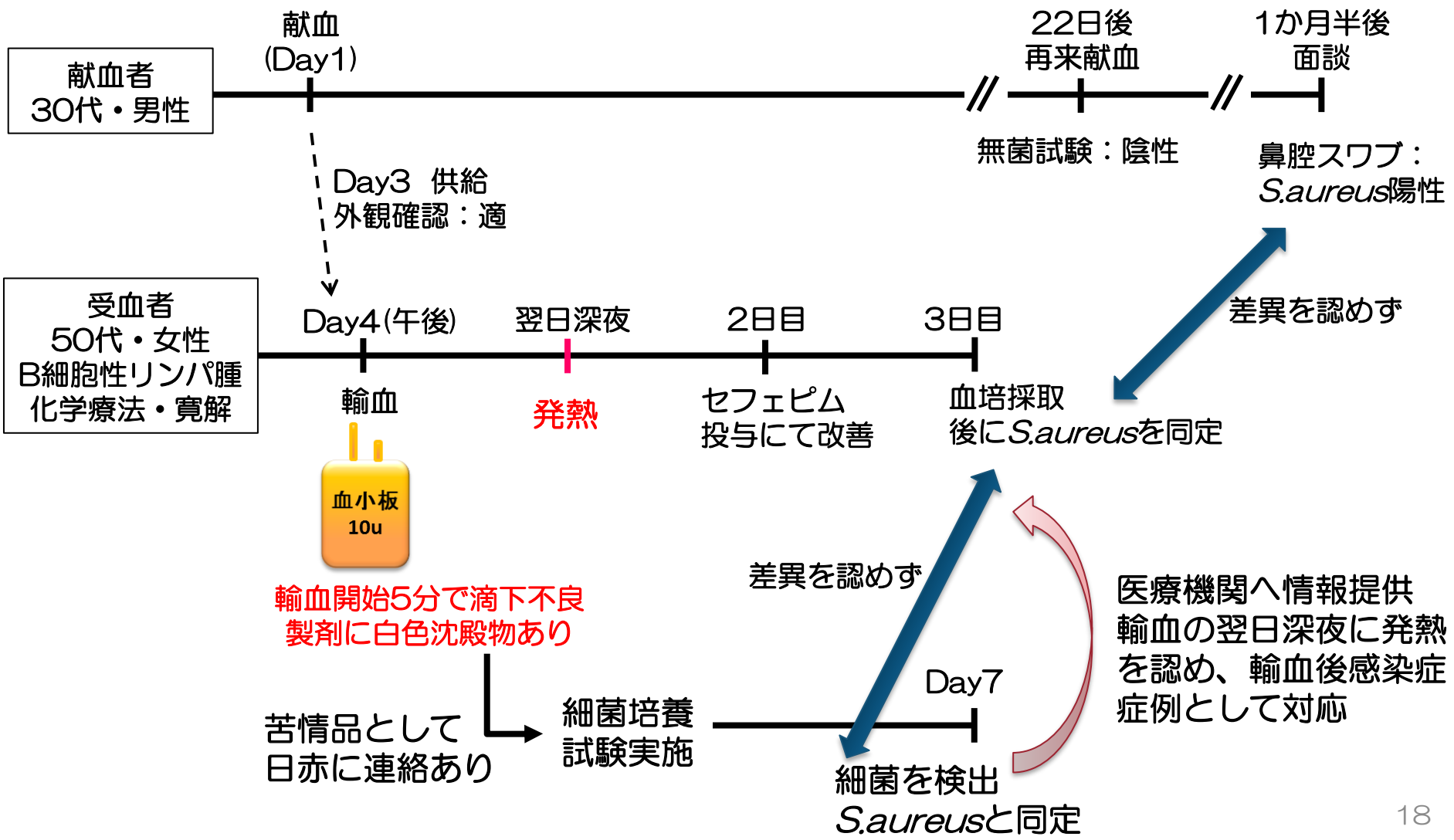
\*死亡例



# 同一献血者による細菌感染症例の概要



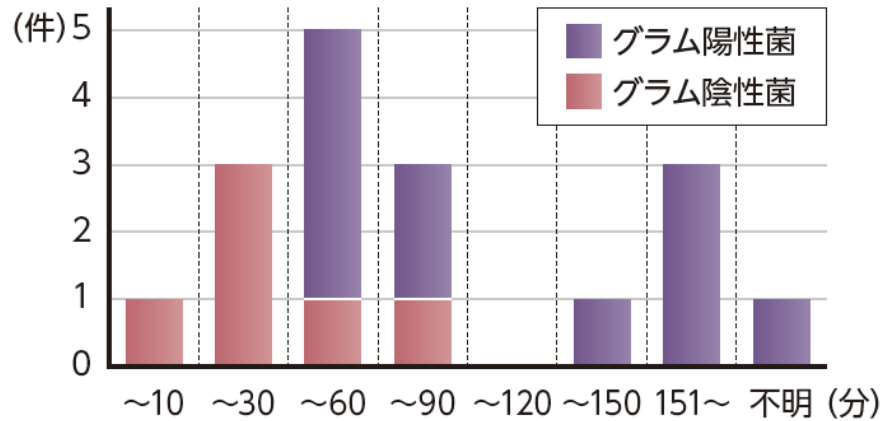
# 輸血翌日以降に症状を認めた輸血後細菌感染症例



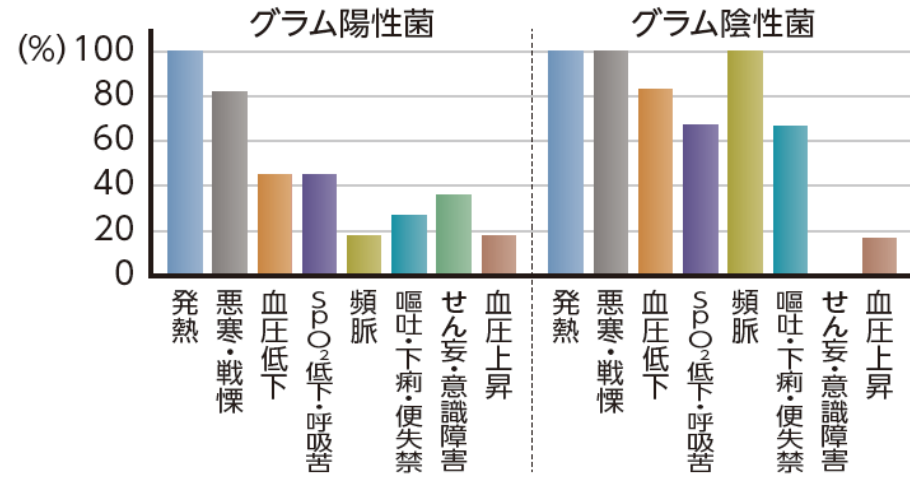
# 細菌感染疑い症例の報告の際の留意点

## 細菌感染症の症状

● 症状が発現するまでの時間



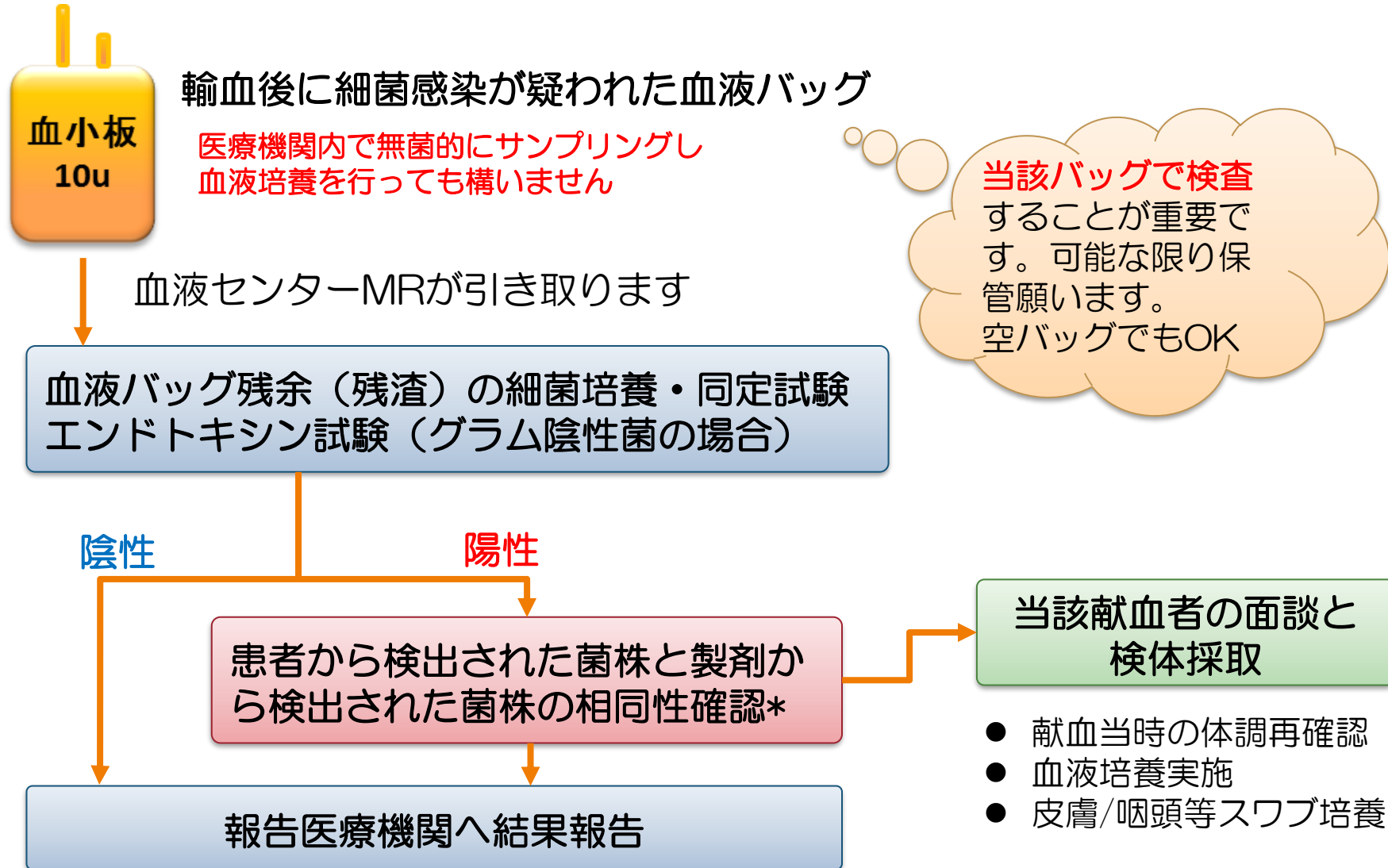
● グラム陽性菌/陰性菌別の主な症状の発現頻度



(輸血情報1812-165より)

- ◆ 40°C近い発熱と、それ以外の激的な症状の出現
- ◆ 輸血と発症のタイミング
- ◆ 患者血培による確認
  - ◆ 陽性の場合はずぐにお知らせください。
  - ◆ 抗生剤の投与状況により陰性となることもあります
- ◆ 抗生剤の投与なく、ステロイド投与などで回復したか？

# 細菌感染疑い症例の調査



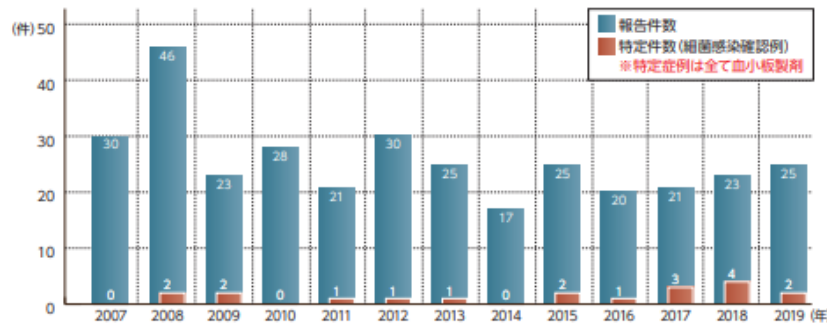
\*PFGE、MLST、PCR等

輸血による細菌感染について（血小板製剤輸血実施時の注意点）

日本赤十字社では、細菌感染に対する輸血用血液製剤の安全対策として、献血時の問診の強化、皮膚消毒の徹底、初流血除去、保存前白血球除去、外観確認に加えて、血小板製剤は諸外国に比べて短い有効期間を設定し運用しておりますが、細菌の混入を完全に排除することは困難で、毎年数例の細菌感染症例が確認されています。

輸血用血液製剤に保存前白血球除去及び初流血除去が導入された2007年以降2019年までの13年間に特定された輸血による細菌感染19件はすべて血小板輸血によるものであり、このうち輸血中に凝集物等や流速の低下を認めた6件を提示し、血小板製剤輸血実施における注意点をまとめました。

輸血による細菌感染の疑い症例数の推移（2007年～2019年）



輸血時に異常（凝集物等、流速の低下）を認めた症例報告の概要

輸血用血液製剤 (投与年月)	原疾患名	性別	年齢	副作用発現時間 (輸血開始後)	検出菌	輸血時の詳細
Ir-PC (2008.8)	パーキンソン病	男	50代	40分	Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis (G群溶血性レンサ球菌)	輸血開始40分後に製剤内に凝集物を認め、輸血を中止した。
Ir-PC-LR (2015.6)	神経痛	女	10歳未満	不明	Staphylococcus aureus	バッグの私出から2時間5分後、輸血中にフィルターの詰まりを確認したため輸血を中止。(輸血量：17.1g/mL)
Ir-PC-LR (2017.3)	MDS → AML	男	80代	5時間	Lactococcus garvieae	輸血開始1時間50分後に低下不調があったが、輸血を継続した。輸血開始2時間40分後にライン内に付着物を認めた。その7分後に輸血を中止した。
Ir-PC-HLA-LR (2017.12)	AML	女	30代	30分	Klebsiella pneumoniae	輸血開始15分後に製剤及びライン内に白色沈殿物を認めたため輸血を中止した。
Ir-PC-LR (2019.4)	日嚥性リンパ腫	女	50代	翌日	Staphylococcus aureus	輸血開始5分後に低下速度の減少を認め、製剤中に白色沈殿物を認めたため輸血を中止した。
Ir-PC-LR (2019.9)	MDS	男	40代	2時間30分	Staphylococcus aureus	輸血開始後、流速が落ちたため輸血を中止した。同製剤の別の輸血口から輸血を再開し、全量投与した。

輸血時に流速が低下した場合の対応について

短時間のうちに外観が変化したり、凝集物等が析出することがあります。輸血時に流速の低下などの異常を認めた場合は、直ちに輸血を中止してください。

- 患者のバイタルサイン等を確認し、担当医に報告してください。
- 細菌感染が疑われる事象が認められた場合は、同製剤の輸血を再開しないでください。
- 輸血当日に症状が無い場合でも、数日間は細菌感染の症状の有無を確認してください。

細菌感染が疑われる事象例



細菌感染症が疑われた場合

- 血液培養のための採血を実施したのち、適切な抗生物質療法を開始してください。
- 使用済み製剤バッグの細菌培養試験の実施については、無菌的に検体採取が可能な場合をお願いします。

使用済みバッグの保管について



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

輸血情報 2012-173

日本赤十字社 血液事業本部 技術部 学術情報課  
〒105-0011 東京都港区芝公園1丁目2番1号  
※お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター 医薬情報担当者へお願いします。



日本赤十字社 医薬品情報ウェブサイト

製品情報・輸血情報等についてはこちら  
日本赤十字社 医薬品情報 検索  
スマートフォン/タブレットにも対応しています。



# 血小板製剤の細菌混入対策

## 輸血用血液製剤への細菌混入対策等

- ◆ 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



# 血小板製剤の細菌混入リスク

- 評価検体（2006年12月～2008年3月）  
初流血除去・保存前白血球除去導入後の血小板製剤（期限切れ）
- 評価方法  
期限切れとなった血小板製剤を20～25℃で採血6日目まで保存し、好氣的・嫌氣的条件それぞれで10mLを全自動血液培養装置（BacT/ALERT）により最長7日間培養
- 評価結果  
培養実施数：21,783  
陽性数：11（*P.acnes*以外：4）  
*Staphylococcus epidermidis*：1  
*Staphylococcus aureus*：1  
*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*：1  
*Echerichia coli*：1  
*Propionibacterium acnes*：7

約5,400本に1本の  
陽性率



# 外観異常の苦情品の無菌試験結果

年度	無菌試験	培養陽性	同定された細菌
2008	74	0	
2009	61	1	<i>Bacillus cereus</i>
2010	61	0	
2011	65	4	<i>S. aureus</i> (3), <i>Klebsiella pneumoniae</i>
2012	80	5	<i>S. aureus</i> (3), <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>
2013	107	4	<i>S. aureus</i> (3), <i>Klebsiella pneumoniae</i>
2014	75	5	<i>S. aureus</i> (4), <i>Lactococcus garviae</i>
2015	128	3	<i>S. aureus</i> , <i>Lactococcus garviae</i> , <i>Citrobacter koseri</i>
2016	145	2	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Group G Streptococcus</i>
2017	196	2	<i>S. aureus</i> , <i>Bacteroides distasonis</i>
2018	193	2	<i>S. aureus</i> (2)
2019	187	2	<i>Enterobacter cloacae</i> , ( <i>S. aureus</i> →使用患者発症)

全て血小板製剤



細菌が混入した血小板製剤だが、外観確認により輸血を回避できた事例

# 細菌感染のニアミス事例

年度	発端施設	外観異常	血小板保存期間	同定された細菌
2012	血液センター	スワーリングなし	4	<i>Escherichia coli</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	ラインの詰まり	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2013	血液センター	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	医療機関	ラインの詰まり	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2014	血液センター	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Lactococcus garvieae</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2015	血液センター	凝集	4	<i>Citrobacter Koseri</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Lactococcus garvieae</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2016	血液センター	気泡及び凝集	4	<i>Enterobacter cloacae</i>
	医療機関	凝集	3	$\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>
2017	医療機関	凝集	3	<i>Bacteroides distasonis</i>
	血液センター	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2018	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
2019	医療機関	凝集	4	<i>Staphylococcus aureus</i> →使用患者発症
	血液センター	凝集	4	<i>Enterobacter cloacae</i>

# 諸外国における血小板製剤の安全対策

	細菌スクリーニング		病原体低減化
	方法	導入年	
ニュージーランド	BacT/ALERT	2004 (2015UK式)	?
オーストラリア	BacT/ALERT	2008	○
米国	BacT/ALERT他	2004 (2019UK式)	○
カナダ	BacT/ALERT	2004 (2017UK式)	○
英国	BacT/ALERT	2011	—
スイス	—	—	○ (2011年より全数)
スペイン	eBDS	(1地域のみ)	○ (地域による)
フランス	—	—	○ (2017年より全数)
ドイツ	フローサイトメトリー PCR	(地域により異なる)	○
オランダ	BacT/ALERT	2001	○
ベルギー	BacT/ALERT	1998	○ (2015年より全数)

# 各国の血小板製剤による敗血症等の発生頻度と対策

	細菌検査	輸血後 敗血症件数*	死亡件数*
フランス 2000-2008	ナシ	13件	5件
米国 2007-2011	アリ	9.4件	0.9件
カナダ 2010-2016	アリ	8件	2件
イングランド	ナシ 1996-2010	10.9件	2.8件
	アリ 2011-2019	0.4件	0件
日本 2007-2020	ナシ	1.9件	0.1件

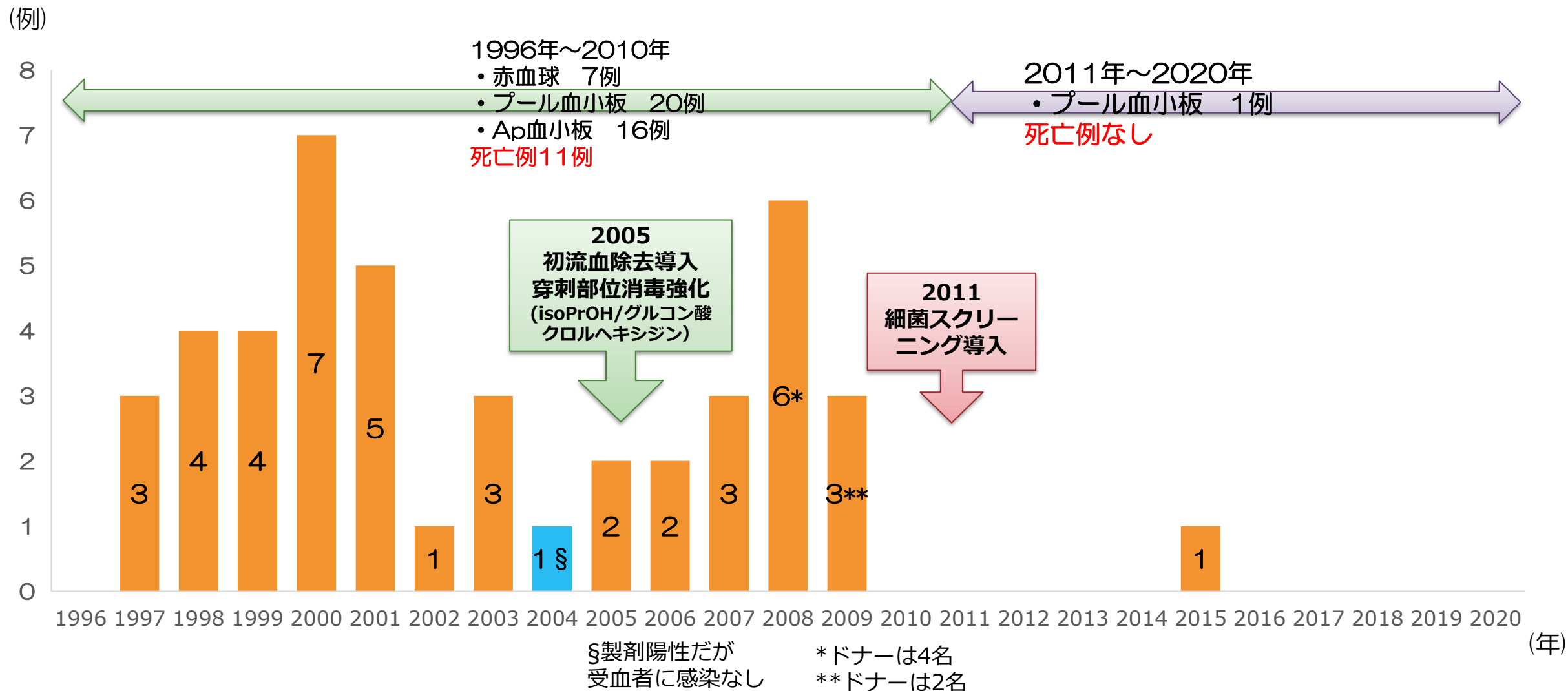
対策
2017年より病原体低減化技術を全数導入
2021年3月までにイングランド方式を導入
2017年よりイングランド方式を導入

採血後24時間で検体採取する米国等の方法を参考に、採血後36時間～48時間置いて、混入した細菌が増殖してから採取する改良培養法による培養検査を2011年に導入

\* 血小板製剤100万本供給あたりの頻度

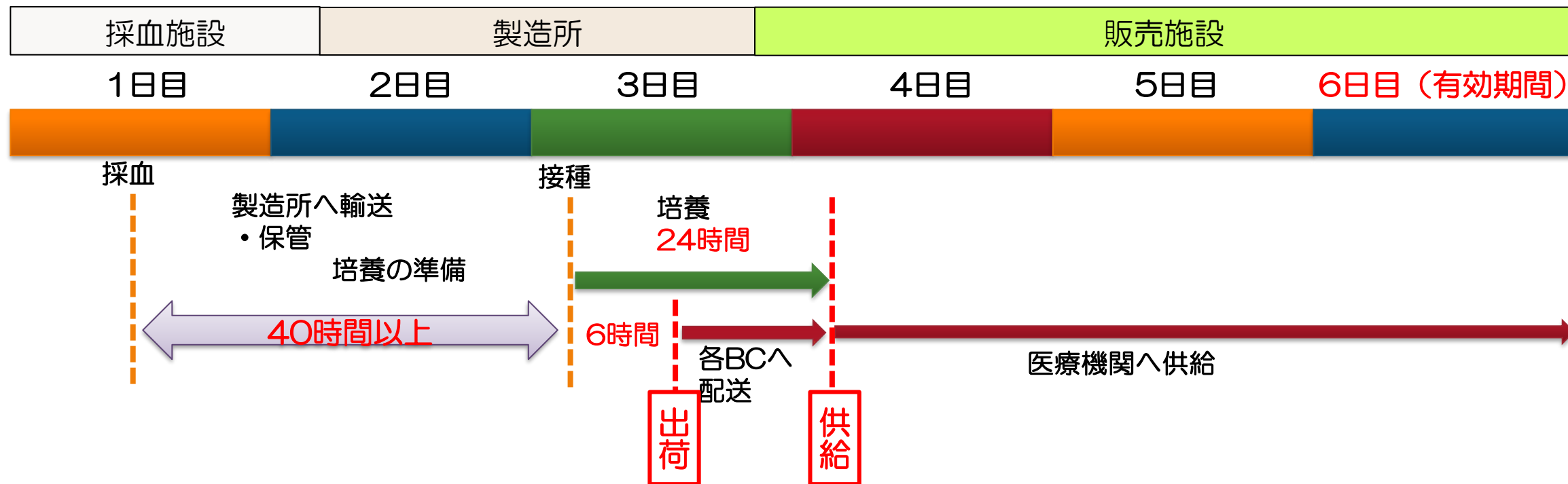
有効期間4日よりも細菌スクリーニングを実施した6日運用の方がリスクが低い可能性がある

# 英国の輸血後細菌感染対策と特定例 (SHOT)

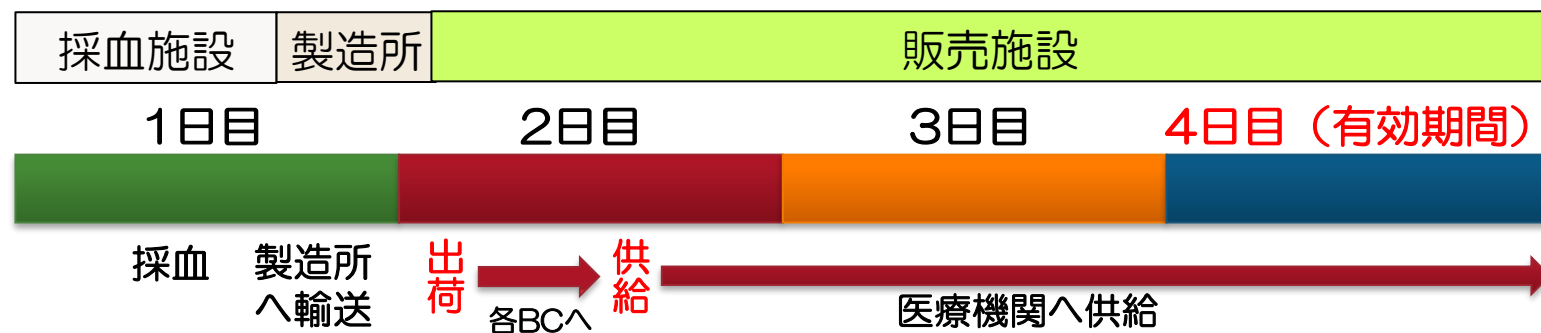


# 細菌スクリーニング済み血小板製剤の運用（案）

## <細菌スクリーニング済み血小板製剤>

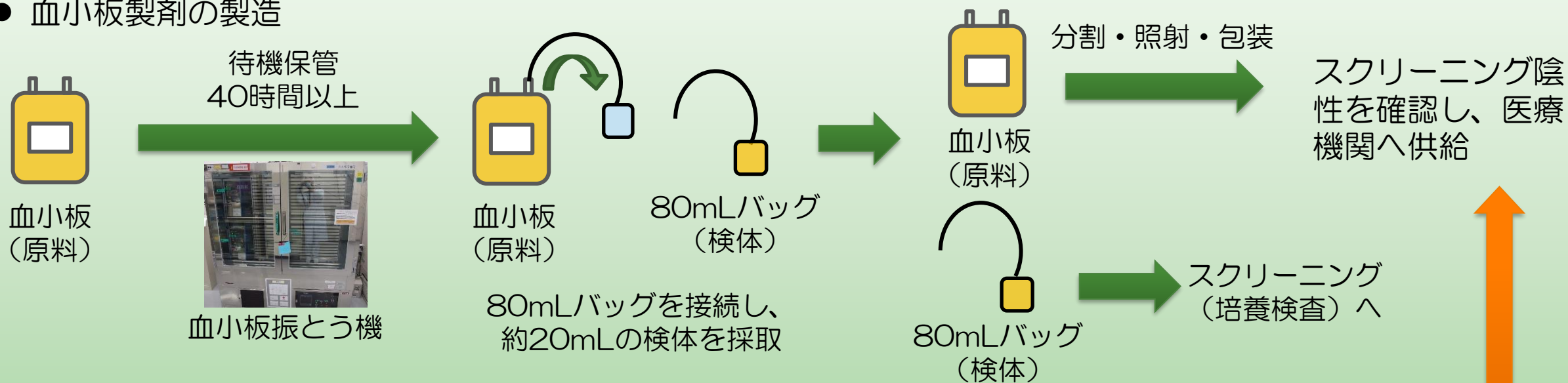


## <現行血小板製剤>

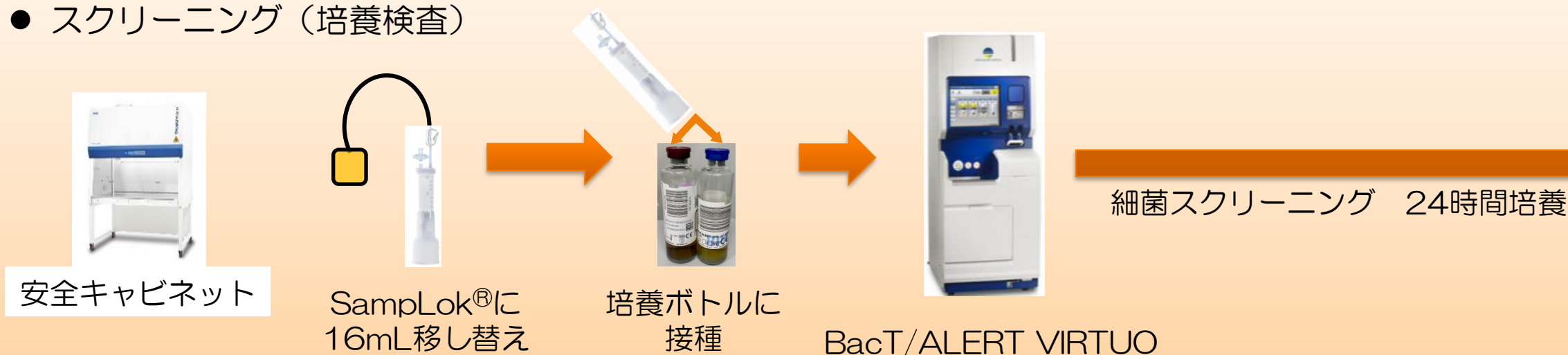


# 細菌スクリーニングの検査方法（案）

## ● 血小板製剤の製造



## ● スクリーニング（培養検査）



# 輸血による細菌感染症まとめ

- 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、輸血前、輸血中の外観確認は重要である。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。



ご清聴ありがとうございました。  
(視聴)

