

分 担 研 究 班 報 告 書

厚生科学研究 平成11年度「がん克服新10か年戦略」研究事業

分担研究者 十字猛夫 日本赤十字社中央血液センター 所長

共同研究者 野尻徳行 高橋雅彦 川手華与 内田茂治

山岸尚仁 村田由利子 松本千恵子 藤村佳代子

光永滋樹 中島一格 田所憲治 (日本赤十字社中央血液センター)

岸 喜一 (茨城県赤十字血液センター)

福田さと子 (栃木県赤十字血液センター)

飯倉行雄 (神奈川県湘南赤十字血液センター)

深田謙二 (福岡県赤十字血液センター)

研究要旨

* 輸血後感染症の現状

1999年に確認された輸血血液との因果関係のある症例数は、自発報告症例の解析によって確認された症例(HBV:5例)に献血後情報に係わる遡及調査によって確認された症例(HBV:15例、HCV:5例、HIV:1例)を加えると、計22例であった。これらの症例の大部分が感染初期のウィンドウ期による輸血であったが、この対策として、1999年10月10日からminipool(5007-N)NATが新たな改善策として導入された。しかし、有効期限の短い血小板製剤はNAT未検査で在庫される場合もあり安全対策上今後の課題として残った。

* 献血後情報への対応とその有用性

HBV, HCV, HIVに係わるルックバックの総数は、各々86例、23例、30例であった。前回献血血液がPCR検査陽性となった例は、HBV19例、HCV3例で、HIVについては陽性例が確認されなかった。ルックバックに関して厚生省が策定中のガイドラインを待つとされているが、我々は、試行的に遡及調査を追加し、対応してきた。ルックバックの対象血液は他の献血後情報に比べてリスクが高い。全国一元管理システムの導入により献血者情報を全国血液センターから照会できるようになったことから、ガイドラインの早期整備が待たれる。

* 新規献血者における感染症関連マーカーの年別・年齢別推移

1995年から茨城・栃木・湘南・中央及び福岡の格血液センターの協力により新規献血者を対象とした感染症関連マーカー(HBsAg, HbCAb, HCVAb, HTLV-1Ab)について継続して調査した。その結果、1999年の献血最年少層(16歳)のHBsAg陽性は0.1%, HbCAb0.2%, HCVAb0.08%と低率であった。このことは1985年から国のB型肝炎母子感染防止対策や1970年後半からのデスポーザブルによる注射器・注射針の普及が大きい。

* 献血者スクリーニングを目的とした核酸増幅検査の導入と課題

TMA-HPA(Transcription Mediated Amplification-Hybridization Protection Assay)法によるHIV/HCV-RNA同時検出試薬の評価検討を行った。この試薬はHIV陽性血漿HCV陽性血漿に対して、現行のPCR法と比して感度・特異性ともに優れており、また半自動の用手法でも多検体の処理が短時間で可能であった。現行の抗体検査では検出できないウィンドウ期の大幅な短縮と、輸血用血液のスクリーニング検査に有用と考えられた。

研究課題「ウイルスを標的とした発がん
予防に関する研究」

1. 輸血後ウイルス感染症の現状

A. 研究目的

輸血による感染症の発生は、献血血液に対する各種感染症スクリーニング検査の導入により、まれとなった。B型肝炎ウイルス(HBV)又はC型肝炎ウイルス(HCV)による肝炎は、HBs抗原及びHBc抗体検査の導入又はHCV抗体検査試薬の変更(第二世代)以来、数千人規模の患者を対象としたプロスペクティブな調査ではさの発生は確認されなくなり、¹⁾症例報告のみになっている。²⁻⁵⁷⁻¹³⁾HBVに関しては、1992年のウィンドウ・ピリオドが推定される血液による劇症肝炎の症例報告³⁾皮切りに、1993年にHBc抗体(HI法)^{2⁸⁻⁹}の血液による劇症肝炎の症例報告³⁾が、その後、1994年から1996年までの全国医療機関から血液センターに寄せられた症例報告(自発報告症例)の解析により、HBc抗体(HI法)^{2⁵}単独陽性又はHBs抗原(RPHA法)陰性、HBc抗体(HI法)^{2⁴}の血液による肝炎症例が^{4, 5, 6)}、つまり、年間1例の報告にとどまっていた。これらの症例に関しては、HBVスクリーニング検査の陽性判定基準の変更などにより、より安全な輸血医療が推進された。1996年9月より全献血血液の検体が保管されるようになったことから、1997年には自発報告症例の解析可能症例数が急増し、かつウィンドウ・ピリオドの献血血液などによる感染例が証明されるようになったことから12例のHBV感染症例が確認された。^{6, 9-13)}更に1997年11月より、分画製剤製造工程前にHBV, HCV, HIVに対する500プール核酸増幅試験(minipool NAT)の導入、中央血液センターを中心とした一部血液センターが複数回献血者のウイルス関連マーカーが陽転例について前回献血血液の遡及調査(ルックバック)を試行的に実施したことから、1998年にはHBV感染例が22

確認された。HCVに関しては、1994年にHCV抗体(PHA法)陰性、HCV-RNA陽性の血液による肝炎症例の報告⁷⁾が、1996年と1997年の自発報告症例の解析からウィンドウ・ピリオドの献血が原因と推定される2例の肝炎症例が確認されているに過ぎなかったが⁸⁾、1998年には前述した理由から7例のHCV感染例が確認された。他方、輸血によるHIV感染は、ウィンドウ・ピリオドの献血血液による感染例が1997年に1例あるのみで、HTLV-1による感染症例報告は現在までのところない。今回、1999年の自発報告症例の解析を中心に、献血後情報から判明した症例も加えて、輸血後感染症の現状について報告する。

B. 解析症例の評価

自発報告症例については保管検体を用いて解析することが可能となったことから、これまでの評価基準を一部改め、以下の基準⁹⁾により輸血血液との因果関係を評価分類した。輸血後に、ウイルス関連マーカーが陽転又はウイルス核酸が陽性化した輸血患者を解析対象とし、輸血血液の保管検体を用いてPCR検査を行い、陽性検体が確認された場合には、輸血血液との因果関係がある可能性が高い症例に、逆にすべての保管検体が陰性の場合には輸血血液との因果関係がある可能性が低い症例に分類した。また、すべての保管検体についてPCR検査ができず、陰性が確認できなかつた場合には、不明症例に分類した。

一方、輸血前からウイルス関連マーカーもしくはウイルス核酸陽性例、医療機関での輸血後ウイルス関連マーカー検査の偽陽性例、輸血前のウイルス関連マーカーの検査値がなく輸血後に陽転が確認できなかった例などは除外症例とした。また、minipool NATで陽性となつた血液と同一採血番

号の輸血血液、ルックバックでNAT陽性となった輸血用血液の受血者を調査した結果、ウイルス感染が確認された場合にも輸血が原因となった可能性がある症例として評価した。

C. 解析結果

1. 自発報告症例 (HBV, HCV, HIV)

全報告数は109例 (HBV: 44例、HCV: 64例、HIV: 1例)であった。除外例は15例 (HBV: 6例、HCV: 9例)で、評価対象症例は94例 (HBV: 38例、HCV: 55例、HIV: 1例)であった。このうち、保管検体が確保できず不明症例に分類されたのは、HBV及びHCVがそれぞれ1例で、残り92例 (HBV: 37例、HCV: 54例、HIV: 1例)は解析可能症例であった。精査の結果、輸血血液との因果関係が高い症例に分類されたのはHBVの5例のみであった。(図-1)

2. 献血後情報に係わる遡及調査

minipool NAT陽性血漿と同一採血番号の血液、自発報告又はminipool NAT陽性献血者を更にルックバックし、NAT陽性血液を輸血された患者を調査したところ、HBVによる15例の感染例 (ルックバック3例、minipool NAT 12例)、HCVによる5例の感染例 (すべてminipool NAT)、HIVによる2例 (献血者1名)の感染例が確認された。(図-2)

3. 原因血液と当該献血者

原因血液は、MAP: 14例 (HBV: 10, HCV: 3, HIV: 1)、FFP: 7例 (HBV: 5, HCV: 1, HIV: 1)、PC: 6例 (HBV: 5, HCV: 1)であった。当該血液はすべて現行の日赤スクリーニング検査判定基準「HBs抗原 (RPHA法)、HBc抗体 (HI法)、HCV抗体 (PA又はPHA法)」に合格した製剤であったが、保管検体を用いた事後のPCR検査で陽性と判定されたものであった。更に、当該献血の前後に採血された血液についても調査したところ、大多数はウインドウ・ピリオドの献血血液と推定された。

献血者は比較的若い世代であった。(表1)

4. 患者背景と臨床経過

HBV感染者の平均年齢は58.5歳、男女比は12:8、原疾患は血液疾患5例、固形癌5例、心臓血管1例、胃潰瘍3例、その他4例であった。輸血後の経過は、HBV-DNA陽性が平均14.2週目に、HBs抗原の陽転が、平均19.8週目に、ALT100IU/L以上の初発が平均18.9週目に認められた。HBs抗原陽転又はHBV-DNAの陽性化から24週以上の追跡症例が実施されているうち、現在 (平成12年1月)までに3例の持続感染症例が確認されている。HCV感染者の平均年齢は55.6歳、男女比は4:1、原疾患は、血液疾患3例、固形癌1例、胃潰瘍1例であった。輸血後の経過は、ALTの100IU/L以上の初発が平均9.4週目に、HCV-RNAの陽性が平均10.1週目に、HCV抗体の陽転化が平均13.1週目に認められた。

D. 考察

1999年に確認された輸血血液との因果関係のある症例数は、自発報告症例の解析によって確認された症例 (HBV: 5例)に献血後情報に係わる遡及調査によって確認された症例 (HBV: 15例、HCV: 5例、HIV: 1例)を加えると22であった。この数と1998年度の東京都の輸血モニター病院での総輸血単位数 (1,877,258単位)と輸血患者数 (124,846人)、全国血液センターの実総供給単位数 (18,326,727単位)から全国の輸血患者数を算出し (121,9万人)、現状の輸血によるHBV又はHCV感染頻度を推定すると、HBVで6.1万輸血患者に1例、HCVで24.4万輸血患者に1例、HIVで60.9万輸血患者に1例となった。しかし、輸血後原疾患で死亡する場合が少なくないこと、全国的に複数回献血者のルックバックが展開されていない等の理由から、実際の頻度はこれより高いと推測される。原因血液の大多数は

ウィンドウ・ピリオドにおける若年者層からの献血血液と推定された。明らかな感染経路は不明であるが、HBV又はHIVは異性間或いは同性間との性的接触が、HCVは性的接触による感染が低いことから他の感染源（drug）などが推測された。

ウィンドウ・ピリオドの短縮を目的とした高感度検査法の導入が必要となるが、これについては、1999年10月10日よりminipool（500プール）NATが新たな改善策として導入され、2000年2月に50プールNATに改善された。ただし、検査施設が2カ所と限られており、また検査時間も2～3日かかることから、有効期限の短い血小板製剤については、NAT未検査で在庫される場合もあり、安全対策上今後の課題となる。また、HBVに関しては他のウイルスに比較してminipoolNATを導入してもウィンドウ・ピリオドの大幅な短縮が難しいとされていることから、引き続き輸血後感染症の監視体制を保持していくことが必要である。

我が国のHIV抗体陽性献血者数は年々漸増し、1998年には56名、1999年には63名が確認されており、献血者10万人あたり0.91人、1.03人と過去最悪の数値となっている。主要ヨーロッパ諸国の献血血液陽性者率と推定国民感染率に対する比は、0.2～1.4の範囲にあるのに対し、我が国では6.0と異常に高い。つまり、検査目的で献血システムが利用されていることが考えられている。⁶⁾このような背景から、ウィンドウ期献血のリスクが危惧されており、現実に1997年1例、1999年に2例の輸血によるHIV感染が確認されたのは記憶に新しい。我が国の複数回献血者におけるHIVのウィンドウ期献血のリスクは、100万人あたり0.25と推定されているが、³⁾東京都内では、100万人あたり0.86と約4倍のリスクがある。（表2）

E. 結論

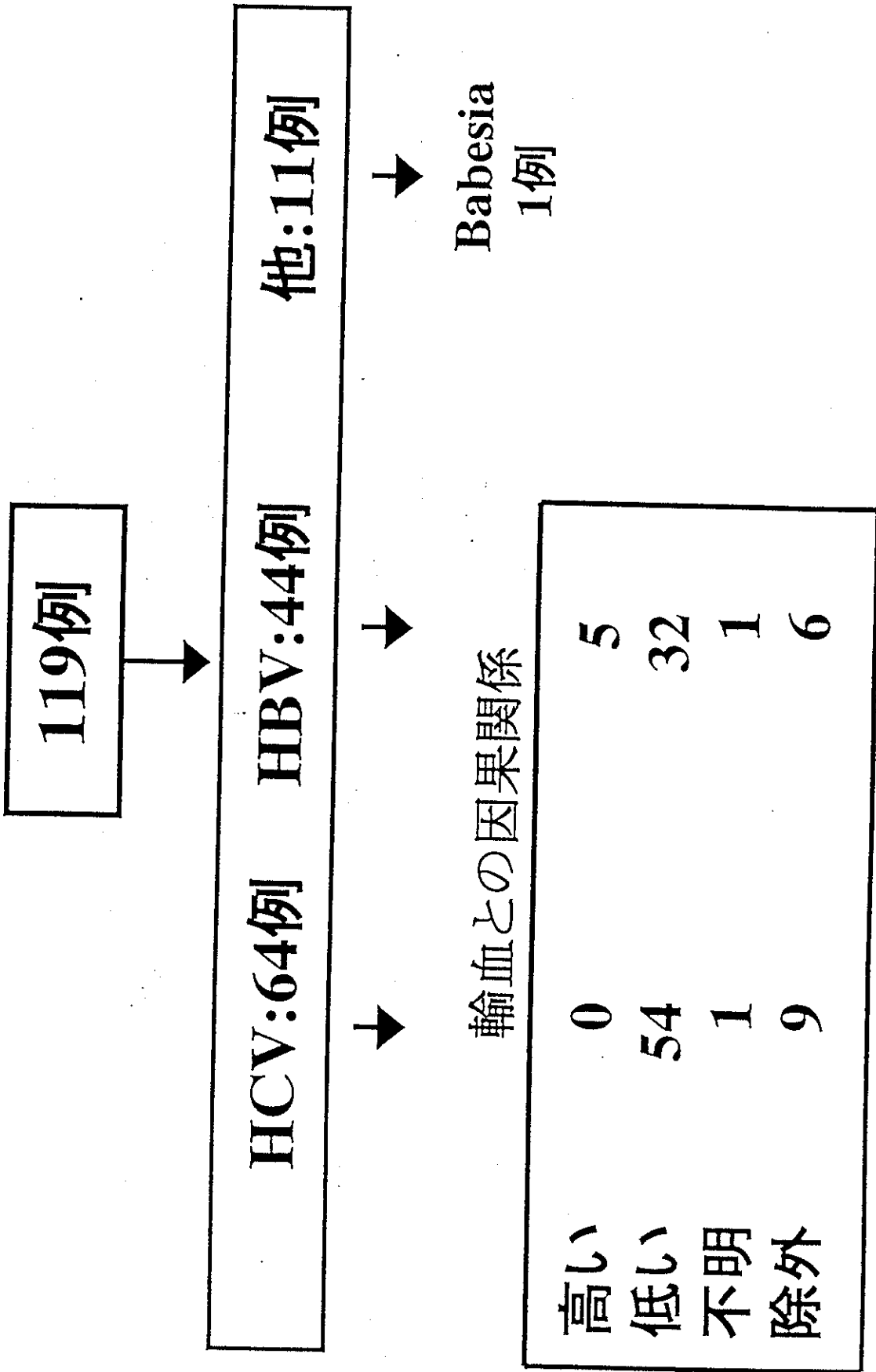
国民全体に安全な輸血医療に対する理解を一層深めていただくための広報活動が必要となる。

また、新たな感染防止をしていくために、血液センター側はルックバックへの積極的な対応、国は公衆衛生学的な安全対策の強化が望まれる。

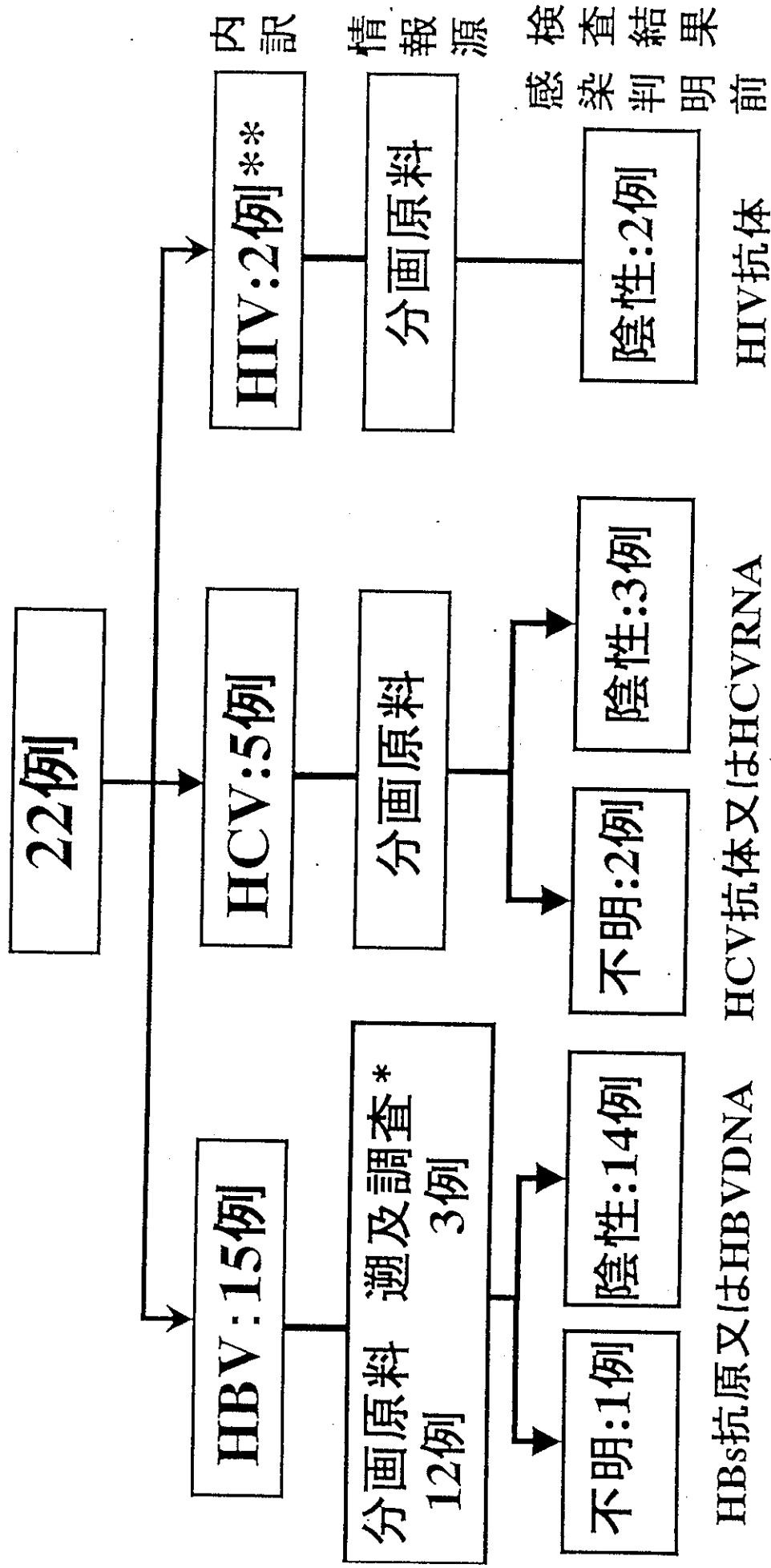
参考文献

1. 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班.
研究報告書1993-1995.
2. Yoshida M, et al. Post-transfusion fulminant hepatitis B after screening for hepatitis B virus core antibody. Lancet. 1992 339;253-4.
3. 野澤靖美ほか. HBc抗体測定導入後に発症した輸血後B型劇症肝炎の1例. 肝臓. 1993 34; 433-6.
4. 伊波政治ほか. 輸血後B型肝炎の1例.
日本輸血学会雑誌, 40:959, 1994
5. 武田敏雄ほか. 輸血後急性B型肝炎が疑われた1例.
日本輸血学会雑誌, 43:195, 1997
6. 高橋雅彦ほか. 輸血感染症とその評価基準.
-副作用の解析から-.
血液事業. 1998 21; 17-27.
7. 長田広司ほか. 第2世代HCV抗体スクリーニングで陰性の血液の輸血によるC型肝炎の発生率. 肝臓. 1994 95;189.
8. 永山亮造ほか. HCV感染早期のHCV抗体陰性時期での献血に由来する輸血後C型肝炎の1例. 肝臓. 1998 39; 73-6.
9. 竹内治子ほか. 血球貪食症候群に合併したウインドウ期の血小板製剤の輸血でキャリアとなったB型肝炎の一例.
日本小児科学会雑誌, 102:274, 1997
10. 横山恭典ほか. 輸血後急性B型肝炎の一例.
消化器学会関東地方会, 1997.
11. Arai M et al., Posttransfusion hepatitis B infection after revised for hepatitis B. Int J Hematol, 69,61,1999.
12. 和田恵美子ほか. 血小板輸血後、B型肝炎を発症した再生不良性貧血症例の検討. 日本輸血学会雑誌. 44,496-500,1998
13. 百瀬俊也ほか. PCR法でも見出せないウインドウ期の血液が原因と考えられる輸血後B型肝炎症例
日本輸血学会雑誌, 44:152, 1998
14. 木原正博: 日本のHIV感染の状況. 日本輸血学会雑誌, 45:522-5, 1999.
15. 今井光信: 献血者におけるHIV抗体陽性血液の解析結果とウインドウ期のリスクに関する考察. 日本輸血学会雑誌, 45:536-9, 1999.

医療機関からの自発報告症例の解析結果-1999-



献血後情報から判明した輸血後感染例-1999-



** : 献血者は1名

* : ミニプールNAT陽性献血者の前回献血血液又は自発報告例の解析から見出されたNAT陽性血液と同一採血番号の血液に対する調査で確認された症例

輸血によって感染した可能性のある症例数-1999年-

ウイルス	情報源		
	自発報告	ミニプール*	遡及調査
HBV	5	12	3
HCV	0	5	0
HIV	0	2**	0

遡及調査:ミニプールNAT陽性献血者の前回献血血液又は自発報告例の原因調査から見出されたNAT陽性血液と同一製造番号の血液に対する遡及調査

*:分画原料からの遡及調査

** :献血者は1名

2. 献血後情報とその有用性

A. 研究目的

感染症スクリーニング検査の導入、高単位製剤の普及、適正輸血の推進などにより輸血後感染症は激減した。しかしながら、現行の血清学的な検査及びその判定基準では排除できない感染性のある血液の存在が明らかになっており、輸血によるウイルス感染症の残存リスクとして問題となっている。大多数は、ウィンドウ期の献血血液である。このような血液は、医療機関から報告されてくる輸血後感染症症例の解析、各種献血後情報によって特定され、既に患者に使用されていることが多い。そのため、一次感染の予防は非常に困難である。しかし、その発見が極早期の場合には、迅速な情報伝達によりその使用を回避することが可能である。既に輸血されてしまった場合には、感染状態の早期発見から適切な治療方針の決定などにより病状の進行阻止又は改善、さらには、二次感染の予防にも効果的である。このような理由から、献血後情報に係わる遡及調査の実施は、公衆衛生学的な側面からも非常に重要で、安全対策上その実施が望まれている。今回、中央血液センターが中心となって試行的に実施してきた献血後情報への対応と、その有用性について報告する。

B. 対象となつた献血後情報とその対応手順

1) 対象

1997年1月1日～1999年12月31日までの3年間に中央管内血液センター（東京都・神奈川県・千葉県・埼玉県・茨城県・栃木県・群馬県・山梨県・新潟県）が経験した下記の情報（感染症例報告及び分画製剤製造工程前ミニプール核酸増幅検査を除く）を対象とした。

2) 複数回献血者のウイルス関連マーカー陽転情報（ルックバック）

過去の献血時のウイルス関連マーカー検査はすべて陰性、今回献血時の検査で陽性「B型肝炎ウイルス（HBV）はHBs抗原（RPHA法）、HBc抗体（HI法）、C型肝炎ウイルス（HCV）はHCV抗体（PHA

法及びEIA法；アボットEIA3.0）、ヒト免疫不全症候群ウイルス（HIV）はHIV抗体（PA法及びWB法）」となり、前回献血血液がウィンドウ期に採血された可能性のある事例を抽出し、前回献血時の保管検体を用いてPCR検査を実施した。同時に、製品化・出庫状況などを調査、確認した。検査が陽性の場合には、更に過去の献血血液についても調査した。

3) 献血者健康情報

献血後に、献血者本人又は医療機関などから「献血者の健康障害に関する情報」を受信した場合には、受信日を起点に最新の献血血液から製品化された輸血用血液などの供給先を調査、確認し、検査が必要な事例については当該献血血液の保管検体を用いてPCR検査を実施した。

4) 自己申告情報

製品化・出庫後に献血者本人から「献血前の感染リスク行為」に関する申告を受信した場合は、当該採血番号の輸血用血液などの供給先などを調査、確認するとともに、保管検体を用いてHIVに対するPCR検査を実施した。

4) 医療機関などへの情報伝達

献血後情報を受信し、遡及調査の対象となった輸血用血液などに有効期間が残されており、医療機関などで在庫されている可能性がある場合には、迅速に関連情報を伝達した。有効期限が過ぎている場合には、検査結果を待ってPCR検査陽性の場合のみ、関連情報を医療機関に伝達し、患者の調査を依頼した。

C. 研究結果

1) ルックバック

HBV、HCV、HIVに係わるルックバックの総数は、各々90例、25例、32例であった。前回献血血液がPCR検査陽性となった例は、HBV20例、HCV3例でHIVについては陽性例が確認さ

れなかった。(表1)

前回献血血液がPCR検査陽性となった例については、さらに過去の献血歴を調査した。情報が存在し、かつ検査可能であった例はHBVが16例、HCVが2例であった。HBV11例の内、6例は陽性となり、10例は陰性であった。HCVの2例はともに陰性であった。HBVに係わるルックバックの内、前回献血血液がPCR検査陽性になった例を①HBs抗原単独陽転例、②HBs抗原及びHBc抗体陽転例、HBc抗体単独陽転例の3群に分けると、それぞれ9例、5例、6例に分類された。今回献血からPCR検査陽性となった最も古い献血までの期間(献血間隔-1)は、①群が23~154日で平均65.3日、②群が89~210日で平均137日、③群が60~579日で平均227日であった。PCR検査が陽性となった献血から陰性が確認されるまでの献血期間(献血間隔-2)は15~249日、平均110日であった。

HCVに係わるルックバックの内、前回献血血液がPCR検査陽性となった例は3例、献血間隔-1は28~147日で、平均97.3日、献血間隔-2は29~189日で、平均109日であった。(表2)表2)一方、HBVに対するPCR検査が陽性となった26例の献血血液について、その製品化及び出庫状況を調査したところ、29本が輸血用血液として医療機関へ供給されており、23本が原料血漿として血漿分画センターなどに送付されていた。

医療機関に関連情報を伝達し使用状況を調査したところ、2本は期限切れで廃棄処分、27本が輸血用として既に患者に使用されていた。輸血患者を調査した結果、13例(48.1%)は原疾患のため死亡しており、3例は調査不能であった。残り11例の感染状態を調査したところ4例に感染、1例の感染の既往が確認され、4例は調査期間中(輸血から5.5ヵ月、10ヵ月、4ヵ月、5ヵ月)には感染は認められ

なかった。残りキャリア1例、調査中1例。また、HCVに対するPCR検査が陽性となった3本の献血血液について、その製品化及び出庫状況を調査したところ、2例はALT検査不合格により製品化されず、1本が輸血用血液として医療機関へ供給されており、1本が原料血漿として血漿分画センターなどに送付されていた。医療機関に関連情報を伝達し、使用状況を調査したところ、既に輸血に使用されていた。輸血患者を調査した結果、感染が認められた。

(図1)

症例：HBs抗原陽転例

複数回献血者の陽転例の内、多数回献血者の陽転例を経験した。(表3)1999年6月26日の献血で、HBs抗原検査(RPHA法)が陽性となった献血者の献血歴を調査したところ、他血液センターでの献血も含め2~5週間ごとに献血していた事例が確認された。調査の結果、過去6回の献血血液がPCR検査陽性となり、献血間隔は28日、35日、14日、14日、14日、14日で献血間隔-1は119日であった。献血者の健康管理及び二次感染の予防を目的に関連情報を該当献血者に通知した。後日、健康相談のため血液センターへ2度(1999年7月24日、8月2日)来所し、その後急性肝炎にて医療機関へ受診された。再来時の検査では、HBs抗原の強陽性化及び軽度の肝機能異常を認められた。一方、PCR検査陽性血液のうち5本が医療機関へ供給されていた。患者を調査したところ、3名の患者は原疾患のために死亡しており、調査可能であった2名は、調査期間中(20.1週、43週)には、感染は認められなかった。(表4)

2. 献血者健康情報

受信総数は20例であった。内訳はHCV8例、HBV6例、HIV2例、その他4例(HPVB19、B&C、B&I、B&C&I)であった。PCR検査陽性例はHCVの1例とHPVB19(ヒトパルボウイルスB19)の1例、計2例であった。

受信日から当該献血日までの間隔は、HCVが19日、HPVB19が4日であった。

症例-1：献血者健康情報から見出されたHCVのウインドウ献血

1997年10月18日、医療機関から「HCV抗体陽性患者に献血歴がある」との情報が血液センターに連絡される。当該患者に献血歴が存在するか否か、統一システムで調査した結果、2回の献血歴が確認された。最新の献血血液（1997.9.24）がPCR検査陽性となったので、更に過去に遡り（1996.9.24）調査したところ、PCR検査陰性であった。

当該献血血液から製品化された血液は原料血漿のみで輸血用として医療機関に供給されている製剤は存在しなかった。

3. 自己申告情報

受信総数は103例であった。しかし、当該献血血液がPCR検査陽性となる例は確認されなかった。

D. 考察

輸血による感染症のリスクは減少したものの、ウインドウ期の献血血液などによる感染被害が残存する。ウインドウ期献血血液のリスクは、国又は地域によって異なり欧米との比較では、HIVのリスクは低く、HBV及びHCVのリスクは高い傾向にある。（表6）しかし、我が国のHIV抗体陽性献血者は年々漸増し、1998年には56名が確認されており、献血者10万人あたり0.912人である。また、1999年には63人と過去最悪のの数値となっている。主要ヨーロッパ諸国の献血血液陽性率と推定国民感染率に対する比は、0.2～1.4の範囲にあるのに対し、我が国では6.0と異常に高い。つまり、検査目的で献血システムが利用されていることが考えられている。

このような背景から、ウインドウ期献血のリスクが危惧されており、現実に1997年に1例、1999年に2例の輸血によるHIV感染例が確認されたのは記憶に新しい。我が国の複数回献血者におけるHI

Vのウインドウ期献血のリスクは、100人あたり0.25と推定されているが、東京都内では、100万人あたり0.86と約4倍のリスクがある。HBVのウインドウ期献血のリスクも他の地域に比べて高いものと考えられており、実測値でHBVが38,211回の献血に1回、HCVが171,648回の献血に1回発生する。

今回の調査ではHIVのウインドウ期献血は特定されなかったが、HBV、HCV、HPVB19のウインドウ期献血が推定される献血血液が特定された。HIVに係わるルックバックは32例で、前回献血血液はすべてPCR検査陰性であった。HBVに係わるルックバックは90例、①群が29例、②群が18例、③群が43例であった。前回献血血液の保管検体を用いたPCR検査で、各々9例、5例、6例、計20が陽性となり、献血間隔-1の平均は、65.3日（23～154日）、137（89～210日）、227日（60～573日）であった。前回献血血液がPCR検査陽性となった例は更に過去に遡り、PCR検査が陰性になるまで調査した。献血間隔-2は15～249日で、平均110日であった。HCVに係わるルックバックは25例、前回献血血液がPCR検査陽性となった例が3例確認された。献血間隔-1は28～147日で、平均97.3日であった。献血間隔-2は29～189日であった。PCR検査陽性例を更に遡って調査したが、前々回の献血血液が陽性となる例は確認されなかった。ウインドウ期間にはウイルス又は検査方法によって異なり、HBV、HCV、HIVに対するウインドウ期間は、各々59日（37～128日）、82日（54～192日）、22日（6～38日）である。

我が国が導入している検査法、特にHBs抗原に対しては、海外とは異なり凝集法を採用しているため、検出感度の問題から20日程度延長し、79日（推定ウインドウ期間：57～148日）と報告されてい

るが、H C V又はH I Vは、ほぼ同等と考えられている。また、H B V急性感染は、H B V-D N Aの陽性化、それに続きH B s抗原、I g M型H B c抗体、I g G型H B c抗体が陽性となり、最終的にはH B s抗原が消失し、H B s抗体の産生により、血中からH B Vが排除される。

複数回献血者が偶発的にウイルスに曝露され、その後の献血の感染症スクリーニング検査で不合格となる場合には、①、②、③（H B s抗体が陽転している場合も存在する）の状態が考えられる。①の例には、ウィンドウ期間の推定最長日数（148日）とH B c抗体が出現するまでの時期を考慮し過去6ヵ月間の献血歴を、②の例には、ウィンドウ期間とH B s抗原が検出限界以下に減少するまでの期間を考慮し、過去12ヵ月間の献血を調査することで、ほぼ感染時期まで遡ることが可能であると推測される。今回の調査からもこの期間を越えて過去の献血血液がP C R検査陽性となる例は確認されなかつた。しかし、例数が少ないことから今後も症例の蓄積が必要である。③の例には、その感染時期を推測することができないため、献血間隔を考慮せず、可能な限り遡ることが必要である。H I V検査又はH C V検査も抗体検査であるため、H B c抗体単独陽性例と同様に保管検体がある限り遡及することが必要である。前回献血血液を調査し、P C R検査が陽性となった場合には、更に過去に遡り調査することが必要となるが、無制限に遡り調査することは必ずしも必要でなく、一定期間を遡及することで十分である。つまり、P C R検査陽性となった献血日の数日後にウイルス関連マーカーが陽転したと仮定すると、最長のウィンドウ期間だけを遡ることでほぼ十分である。H B Vは148日、H C Vは192日、H I Vは38日となる。H I VがP C R検査陰性の場合には感染性がないとされているが、H B V及びH C VではP C R検査が陰性でも感染性のある血液が存在することから、ウイルス核酸増幅検査

陰性血液に対する遡及調査の考えが今後の課題となる。

一方、陽性血液の使用状況と患者の感染被害状況を調査したところ、H B V陽性献血血液は26本であった。輸血用血液として医療機関に供給されたのは29本であった。その内、2本は院内期限切れ、27本が輸血に使用されていた。13人は原疾患ですでに死亡しており、調査可能であったのは11人であった。そのうち、5人に感染又は感染の既往が確認された。H C V陽性献血血液は3本であった。このうち、1本が輸血用血液として医療機関に供給されていた。感染被害を受けた患者は以後、適切な医療管理下におかれ入院又は通院の延長となった。

今回のルックバックに係わる調査で、過去6回の献血がウィンドウ期であった例が確認された。特に、頻回献血の陽転事例は、適切で迅速な対応が重要となる。医療機関又は献血者本人からの献血者健康情報は20件であった。受信日を起点に最新の献血血液の保管検体でのP C R検査を行った結果、H C V陽性及びH P V B 19（パルポウイルス B 19）陽性が各々1例確認された。後者は、当該輸血用血液の有効期限が残されていたことから、速やかに関連情報を医療機関に伝達し、院内に在庫されていたため、その使用を停止し、患者への輸血を回避することができた貴重な例である。瀬尾らも、ツツガムシ症に関する献血後情報を受信し、適切かつ迅速に対応することで、当該輸血用血液の使用を回避し、当該感染症の発生を未然に防止した。献血後情報発生 of 適切な対応が安全対策上、特に有用であることが示唆された。

自己申告は103例であったが、P C R検査陽性となる例は確認されなかつた。自己申告制度の有用性については十分とされる報告は少ないが、感染症の流行地域でその効果が認められている。日本においては、その有用性については十分評価されていないが、自己申告された1800人の献血

者に2名のHIV抗体陽性者が確認されていることから、今井らの方法で自己申告者のウインドウ期献血のリスクを推定すると、 $2.03 \times 1.110 \div 77 = 29.3$ / 100万人となり、約34,000回の自己申告に1回ウインドウ期献血が存在することになる。幸いなことに、現在までに自己申告からウインドウ期の献血血液が判明した事例はないが、一般の献血者より遥かにリスクが高いこと、検査目的で献血を利用する献血者はそうでない献血者に比べリスクが高いことが海外でも報告されていることから、当該事例については慎重に対応していくことが極めて重要である。

E. 結論

ウインドウ期献血のリスクを低減させる目的で、平成11年10月10日から全献血血液に対する500プールNATが導入されたが、その感度及び検査終了時間の問題から感染予防は十分でない。また、未スクリーニングの感染症も残されており、今後も輸血後感染症は発生する。現在、献血後情報（医療機関からの自発報告）については全国的に対応しているが、ルックバックに関して厚生省が策定中のガイドラインを待つとされている。我々は、試行的に遡及調査への手順書を追加し、対応してきた。ルックバックの対象血液は他の献血後情報に比べてリスクが高い。また、他血液センターが関与することも少なく、かつ一元管理システムの導入によって献血者情報を全国血液センターから照会できるようになったこと等か、ガイドラインの早期整が待たれる。更に感染被害者に対する救済制度の早期導入を期待する。

表1

中央センター管内における献血後情報件数

期間	陽転化			自己申告			献血者 健康情報			
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	その他
1997.1-12	21(6)	8(1)	11	41	1	4(1)	2	1		
1998.1-12	40(7)	11(2)	11	36	4	1	0	3(1)		
1999.1-12	29(7)	6	10	26	1	3	0	0		
合計	90(20)	25(3)	32	103	6	8(1)	2	4(1)		

()内はPCR陽性件数

図1 NAT陽性血液の使用状況

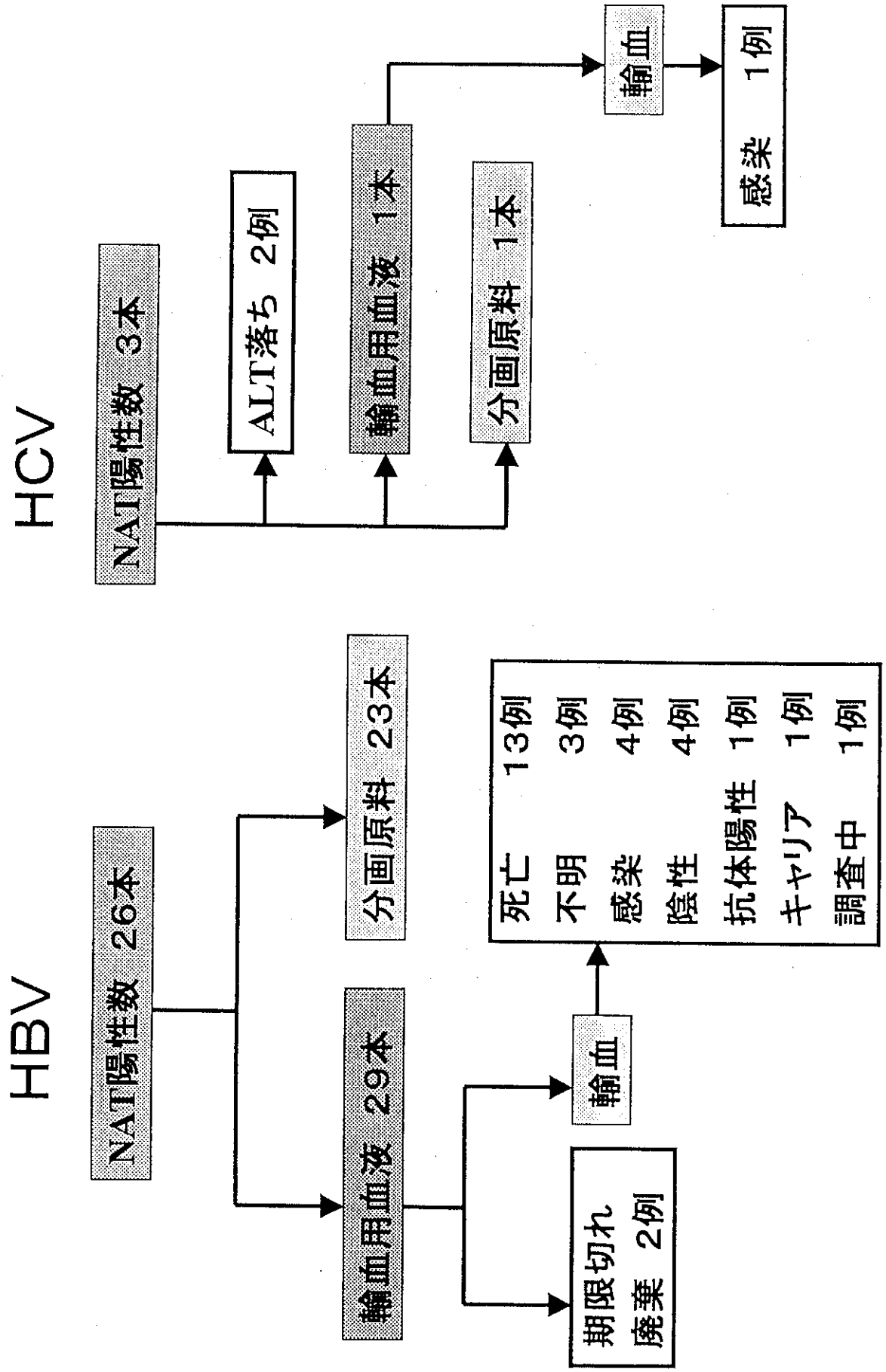


表 2

ルックバック						
献血間隔-1			献血間隔-2			
陽性件数	献血間隔	平均	件数	献血間隔	平均	
HBsAg	9 23-154	65.3	3	15-249		98
HBsAg&HBcAb	5 89-210	137	5	39-222		133
HBcAb	6 60-579	227	2	42-99		70.5
HBV合計	20 23-579	29.4	10	15-249		110
HCV	3 28-147	97.3	2	29-189		109

献血間隔-1：ウイルス関連マーカー陽性となった今回献血からPCR検査陽性となった最も古い献血までの期間
 献血間隔-2：PCR検査陽性となった前回献血からPCR検査陰性が確認された献血までの期間までの期間

表3 HBsAg陽転例

当該献血者の献血歴と検査結果

献血年月日	HBV-DNA (PCR)	HBsAg (EIA) (RPHA)	HBcAb (HI)	HBsAb (PHA)	eAg/eAb	ALT
99.8.2	N.T	N.T + (12 ↑ / 9)	— (2 ³)	—	+ / —	41
99.7.24	N.T	N.T + (12 ↑ / 7)	—	—	+ / —	7
99.6.26	N.T	+	—	—	— / —	7
99.5.29	+	—	—	—	N.T	7
99.4.24	+	N.T	—	—	N.T	11
99.4.10	+	N.T	—	—	N.T	9
99.3.27	+	N.T	—	—	N.T	7
99.3.13	+	N.T	—	—	N.T	9
99.2.27	+	—	—	—	N.T	
99.2.12	—	N.T	—	—	N.T	6
99.1.17	—	N.T	—	—	N.T	

表4

NAT陽性血液の供給先

献血年月日	輸血用血液	分画原料
99.2.12	PC-10 患者死亡	PF
99.2.27	①PC-10 患者陰性	PF
99.3.13	PC-15 患者死亡	PF
99.3.27	②PC-10 患者陰性	PF
99.4.10	PC-15 患者死亡	PF
99.4.24	MAP-1 患者死亡	PF
99.5.29	なし	PF(ミソールNAT陽性)

HB関連マカ一陽転に係る遡及調査

①輸血血液:PC-10(99.2.27)
輸血日:99.3.1

検査年月日	ALT	AST	HBsAg	HBsAb	HBcAb	HBV-DNA
99.3.19	75	34	-	-	-	-
99.7.15	10	14	-	-	-	-
99.8.30	14	17	-	-	-	-

②輸血血液:PC-10(99.3.27)
輸血日:99.3.29

検査年月日	ALT	AST	HBsAg	HBsAb	HBcAb	HBV-DNA
99.8.17	6	12	-	-	-	-

献血者健康情報により判明した HCV感染血液の遡及調査

- 96.9.24 成分献血 (FFP-5が医療機関に供給)
- 97.9.29 成分献血 (原料血漿が分画センターに送付)
- 97.10.18 医療機関での検査でHCV-Ab(+)となり、当該
医療機関から血液センターに連絡が入った。

当該献血者の献血歴と精査結果

	HCV-RNA	HCV-Ab EIA	ALT PHA
献血(96.9.24)	(-)	(-)	22
↑ 献血(97.9.29)	(+)	(-)	22
↑ 病院での検査		(+)	(+)

表6

ウインドウ期リスクの比較

ウイルス	ウインドウ期のリスク/100万例			
	Netherlands ³⁾	Germany ³⁾	USA ³⁾	Japan
HIV1/2	0.6	1.0	2.0	0.2 ⁴⁾
HBV	0.8	20.0	15.8	26.2 ⁵⁾
HCV	1.2	5.0	9.7	5.8 ⁶⁾
HTLV-1	unknown	unknown	1.6	unknown