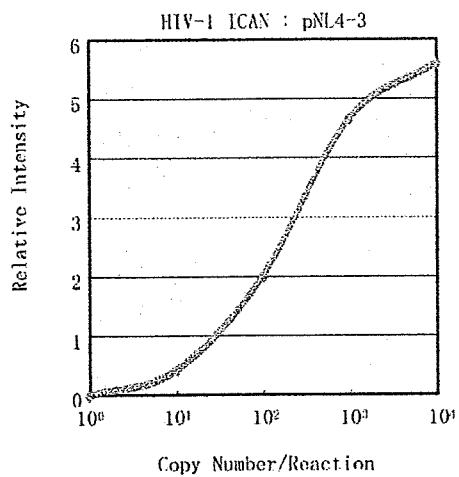


図2. ICAN法によるウイルス検出の実際

A. リアルタイムサーマルサイクラーの蛍光度から得られた反応曲線



B. UV照射による検出

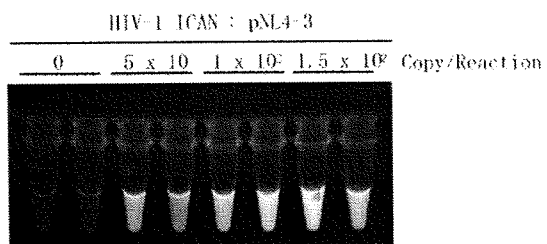


表3. ICAN 感度

virus	subtype	clone	% detection		
			1	10	100 vge/reaction
HIV-1	A	AB28739	ND	100	100
		AB098330	ND	100	100
	B	AB2211262	ND	100	100
		AY173951	ND	100	100
	C	M19921	33.3	58.3	100
		AF067155	ND	100	100
	D	AF286230	ND	100	100
		AY322189	ND	100	100
		DQ54367	ND	100	100

virus	genotype	% detection		
		1	10	100 vge/reaction
HCV	1b	62.5	100	100
	2a	34.4	71.9	100

virus	genotype	% detection		
		1	10	100 vge/reaction
HBV	B	16.7	100	100
	C	8.3	83	100

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急研究事業）

分担研究総括報告書

ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究（H19-肝炎-一般-003）

肝炎ウイルスと院内感染及び潜伏肝炎ウイルス再活性化の研究

分担研究者

紀野修一 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部 准教授

大戸 斉 福島県立医科大学医学部附属病院 輸血・移植免疫部 教授

高橋孝喜 東京大学医学部附属病院 輸血部 教授

高松純樹 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究協力者

安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部 講師

研究要旨

血液製剤が原因であると考えられていた輸血後の肝炎が、遡及調査の結果、必ずしも血液製剤が原因ではないことが明らかになってきている。本研究では、全国の医療機関の輸血前後の感染症検査の結果を基礎資料とし、院内感染、潜伏肝炎ウイルス再活性化の実態を明らかにすることを目的とした。そして、得られた成績から輸血前後の感染症検査を効果的・効率的に実施するための方策についても検討した。

日本輸血・細胞治療学会が平成16年度から行っている輸血業務に関する総合的アンケート調査結果から、輸血前後の感染症検査実施状況を後方視的に解析し、①輸血前検体保存は90%以上の施設で行われ、その90%の施設で24ヵ月以上検体保管がなされていること、②輸血前感染症検査は約90%の施設で実施されているが、輸血療法の実施に関する指針に記載されている感染症マーカーのすべてが検査されていないこと、③輸血後感染症検査を実施している施設は約1/3にすぎないこと、そして輸血後患者に対する輸血後検査実施率が20%以下の施設が大半であることが明らかとなった。これらの成績から今後の輸血前後の感染症検査実施体制の課題を考察した。輸血前感染症検査と輸血前検体保存については、両方法の普及程度、費用対効果、新興・再興感染症への対応、周知徹底の効率などの得失面を考慮したきめ細やかな実施体制を作り上げていくことが必要と考えられた。また、輸血後感染症検査の実施率がかなり低い現況を把握できたので、実効性の高い輸血後感染症検査体制を提示する必要があると考えられた。

平成19年度アンケートの輸血後感染症検査陽性例についての個別調査を行った。その結果、輸血後検査陽性例には、既感染例、再活性化例（HBV）、輸血による感染例（HBV、HCV）、輸血による感染が疑われるが原因不明例（HBV、HCV）が含まれることがわかった。原因不明例には正しく検査が行われているにもかかわらず、輸血による感染が証明できなかった症例が含まれ、院内感染や性交渉などによる原因を考慮する必要性が示唆された。

輸血前感染症検査結果を集計し、旭川医科大学病院受診患者におけるHBV、HCVの浸淫率を知ることができた。輸血前検査結果を様々な単位で集積することで、肝炎の顕性・既往感染状況を、国から病院レベルまでの様々な集団で知ることができ、輸血感染や院内感染を含めた肝炎予防対策に必要な背景情報を提供できるものと考えられる。

以上の研究成果から「輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査を効果的・効率的に実施するための提言」をまとめた。

A. 研究目的

これまで血液製剤が原因であると考えられていた輸血後の肝炎が、遡及調査の結果、必ずしもそうではないことが明らかになってきている。むしろ潜伏肝炎ウイルス再活性化あるいは院内感染などの他の原因が多いのではと考えられている。

厚生労働省は輸血をうけた患者の安全性を確保するために、平成16年9月17日医薬食品局長名で、輸血前後にHBV、HCV、HIV感染症検査を行うことを通知した（厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第0917005号：血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針（輸血療法指針）」の一部改正について。）。本通知以降、国内の医療機関では、輸血前後の感染症検査を行う体制が整備されつつある。

本研究ではこのような体制下に行われている輸血前後の感染症検査実施結果から、輸血による感染伝播、院内感染、潜伏肝炎ウイルス再活性化の実態についてエビデンスを提供し、輸血前後の感染症検査を効率的・効果的に実施するための方策についても検討する。そのため、以下のような内容について研究を進めた（詳細については各年度の報告書を参照）。

1. 輸血前後の感染症検査・輸血前検体保管の実施状況調査（平成19年度、20年度、21年度）
2. 輸血後感染症検査陽性例に対する個別調査（平成20年度）
3. 輸血後感染症検査の実施状況全国調査

（平成20年度、21年度）

4. 日本人における肝炎ウイルス浸透状況調査（平成21年度）

研究最終年にあたり、上記研究で得られた成果を元に、現在行われている輸血前後の感染症検査、輸血前検体保管などについて、指針の改定を含めた提言書をまとめる。

B. 研究方法

平成19年度から実施してきた研究成果を元に、輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査を効率的・効果的に実施するための提言をまとめる。なお、本提言をまとめるにあたっては、本研究班班員・研究協力者以外の有識者（日本輸血・細胞治療学会細胞治療学会感染症小委員会委員）にも意見を聞いた。

C. 研究結果

別添「輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査を効率的・効果的に実施するための提言」を参照。

D. 考察

別添参照。

E. 結論

輸血前後の感染症検査実施結果から、輸血による感染伝播、院内感染、潜伏肝炎ウイルス再活性化の実態についてエビデンスを提供し、輸血前後の感染症検査を効率的・効果的に実施するための方策について

検討することができた。また、研究成果から「輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査を効果的・効率的に実施するための提言」をまとめることができた。

G. 研究発表

紀野修一、友田 豊、伊藤喜久、唐崎秀則、葛西眞一。旭川医科大学病院における輸血前・輸血後感染症検査の実施状況。日本輸血細胞治療学会誌 第 55 卷 第 1 号 21-28
2009 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査を
効果的・効率的に実施するための提言

厚生労働科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究」班

平成 22 年 3 月

研究代表者

国立感染症研究所 血液・安全性研究部
浜口 功

目 次

提言	3
研究組織	6
提言作成の背景	7
A. 輸血前感染症検査・輸血後感染症検査・輸血前検体保管に関する ガイドラインなどの変遷	8
B. 輸血前後の感染症検査・輸血前検体保管実施状況調査	15
1) アンケート調査の概要	15
2) 受血者に対する説明と同意	17
3) 輸血前感染症検査	18
4) 輸血前検体保管	23
5) 輸血後感染症検査	26
6) 輸血前感染症検査・輸血前検体保管の今後のあり方について	31
7) アンケート調査結果のまとめ	32
C. 輸血前検査から推定する肝炎ウイルス浸淫率	33
D. 受血者における HBV 再活性化	35
E. 日本赤十字社の感染症報告	37
F. 日本肝臓学会の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策の ガイドライン	38
G. 考察	40
参考文献	47
学会発表	48
情報公開	48

提 言

現在、輸血前後の感染症マーカー検査、輸血前検体保管が行われている。これに関して、国からは「輸血療法の実施に関する指針(改定版)」、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(改定版)」、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A」が、日本輸血・細胞治療学会からは「輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル」が公表されている。

これらの内容を本研究班で行った実態調査の結果にあわせて、現状、コスト、拡張性、実効性などを考慮し、医療機関の規模や設備などにあわせて選択し実践できるもの書き換える必要がある。

1) 輸血前検査と輸血前検体保管について

輸血前検体保管を主に、輸血前感染症検査を従とする内容に書き換える。ただし、医療機関の規模や設備などにあわせて選択できる内容とする。

2) 輸血後感染症検査実施体制の基盤整備

輸血後感染症検査の実施を推進するための体制や検査項目などを検討する組織を立ち上げる。

3) 小児の輸血前後の感染症検査、輸血前検体保管に関するガイドラインを策定する

4) 肝臓病診療、院内感染対策との連携強化

輸血前後の感染症検査、輸血前検体保管に関する調査研究で明らかとなった成果を肝炎診療や院内感染対策へ応用する体制づくり、すなわち各分野の専門家が共同研究できる組織を作るべきである。

5) 輸血前後の感染症検査項目の見直しとヘモビジランスセンターの設置

現在ターゲットとしている3種類のウイルス(HBV、HCV、HIV)設定をリスク、コストなどから適宜見直す必要がある。そのためには、客観的サーベイで得られた調査結果を根拠とする必要があり、現行の監視体制に加えて中立的なヘモビジランスセンターの設置が必要である。

検討すべき項目

1. 輸血前検査と輸血前検体保管の位置づけ

輸血前感染症検査と輸血前検体保管の関係については、平成 17 年 3 月 10 日付けの「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A」に記載されている。しかし、この文書では、輸血を行っている施設の設定や体制がさまざまである事情に配慮して、“輸血前の患者検体を保管することが、全ての医療機関で行うことに限界がありますので、その場合は輸血前の検査を今回のガイドラインに従って行う必要があります。一方、輸血前後の検査を全ての患者で徹底して行うことの限界もありますので、患者検体を保管し、必要な場合に検査することでも対応可能と考えます。”と記載されている。輸血前検体保管がすでに 95%以上の施設で行われていること、また輸血前検査をすべての輸血患者に行うと年間 64 億～192 億円のコストがかかることなどを考慮し、Q&A を現状に即した合理的なものに書き改める必要がある。すなわち、輸血を行う施設の規模や設備などに合わせ、輸血前検体保管を第 1 選択とする内容に改定する必要がある。ただし、輸血をうけた患者(受血者)の安全性を確保するためには、輸血前検体保管の条件(とくに不適切な保管条件)を具体的に記載した文書の作成が必須である。輸血前検体保管ができない施設や免疫抑制療法や化学療法を行う患者に対する輸血前検査(特に HBsAb、HBcAb)は必須とすることが必要である。

上記の目的を達成するために、輸血前検体保管の具体的な方法(コンタミネーションがなく、核酸増幅検査(NAT;nucleic-acid amplification testing)に耐えうる保管法)を基礎的に検討する。また、医療機関の規模や設備を考慮し、基礎的に検討された具体的な実施法を数施設でパイロット的に試行し、その成果を「輸血療法の実施に関する指針」又は「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A」に盛り込む。

2. 輸血後感染症検査実施体制の基盤整備

現行の「輸血療法の実施に関する指針」では、輸血感染を早期に発見するための感染症マーカーが規定されており、それらのマーカー検査を行うことの意義は多くの施設で理解されている。しかし、輸血後検査の実施率は満足できるレベルに達していない。したがって、輸血後検査の実施率を向上させる対策を緊急に講じる必要がある。また、輸血後検査の効果的・効率的な具体的実施法を「輸血療法の実施に関する指針」に書き加えることが必要である。

上記の目的を達成するためには、輸血後検査実施の取り組みを類型化し、それぞれの方法における実施率とコストや効率などを評価するための研究班を組織し、検討する必要がある。

3.小児における輸血前後の感染症検査、輸血前検体保管の実施に関する指針

体の小さな小児(特に新生児、乳児)においては、輸血前後の感染症検査や輸血前検体保管を行うために十分な採血量を確保することが困難なことが少なくない。輸血による感染の有無を早期に知り治療を開始することは、輸血後の余命が長い小児において特に重要である。小児に対する輸血前後の感染症検査や輸血前検体保管のガイドラインを策定し、「輸血療法の実施に関する指針」に書き加えることが必要である。

上記の目的を達成するために、小児科医、ウイルス専門医を含めた組織を作り、ガイドラインを作成することが必要である。

4. 肝臓病診療、院内感染対策との連携強化

輸血前感染症検査の結果を国、地方、施設などの単位でまとめることで、わが国における HBV、HCV、HIV の浸淫率を年齢別、性別、疾患別などの因子別に明らかにすることができる。特に免疫抑制療法や化学療法施行時にウイルスの再活性化が問題となる HBV に関しては、ある集団における HBsAb、HBcAb の陽性率を明らかにすることは、肝臓病診療に対し貴重なデータを提供する。輸血前検査は、その実施には大きなコストがかかるが、新たな研究組織を設ける必要はなく、ウイルス浸淫率を様々な集団で経時的に把握するための利用価値は高い。

輸血後検査で感染症マーカーが陽性であった症例の個別調査により、輸血感染、再活性化、院内感染、性感染などの原因を特定できる可能性があり、今後の院内感染対策を立てる上でも意義があり、輸血後検査実施率を向上させることが必要である。

上記の目的を達成するため、輸血感染の専門家と肝臓病専門家や感染対策専門家の共同研究を推進する必要がある。

5. 検査対象ウイルスの設定とヘモビジランスセンター設置

日本赤十字社の報告(表10)では、ウイルス感染を疑われ血液センターに報告された症例及び献血後情報に基づく遡及調査を行った症例のうち、輸血血液の保管検体にウイルス核酸が検出された頻度が最も高いのは HBV である。最近では HEV が散見されるが、HCV、HIV の頻度は少ない。輸血後感染症検査の実施率が向上すれば、HBV、HCV、HIV の輸血感染の頻度が明らかになることが予想され、その際には、検査を行うべきウイルス種を見直すことが必要であろう。そのためにはエビデンスに基づいた輸血感染の実態解析を行うことが必須で、現行の監視体制に加えて、全国サーベイを行うための中立的ヘモビジランスセンターを設置する必要がある。

研究組織 (2009.4.1 現在)

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	所属機関 現在の専門	職名
山口 一成 (2007 年度、 2008 年度)	研究結果の総括	熊本大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 ウイ ルス学・ワクチン学	国立感染症研究所、血 液・安全性研究部	部長
浜口 功 (2009 年度)	研究結果の総括、新規 肝炎ウイルス検出シス テムの開発	熊本大学大学院 平成9 年卒 医学博士 ウイルス 学	国立感染症研究所、血 液・安全性研究部	部長
高橋 孝喜	肝炎ウイルスの院内感 染のメカニズム解析	東京大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 輸血 医学	東京大学医学部附属 病院 輸血部	教授
半田 誠	輸血・細胞治療による 肝炎ウイルス汚染の実 態調査	慶応義塾大学医学部 昭 和 51 年卒 医学博士 血 液学、輸血学、血栓止血 学	慶応義塾大学医学部 輸血・細胞療法部	教授
田所 憲治	輸血ウイルス感染に対 する総合的方策	東京大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 内科 学、輸血学	日本赤十字中央血液 研究所	所長
高松 純樹	有効な輸血後感染症 検査実施体制の構築	名古屋大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 内科 学	名古屋大学医学部附 属病院輸血部	教授
大戸 斉	肝炎ウイルスの院内感 染防止体制の確立	福島医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科 学、輸血医学、移植免疫 学	福島医科大学医学部 附属病院輸血・移植免 疫部	教授
紀野 修一	潜伏肝炎ウイルス再活 性化の実態調査	旭川医科大学 昭和 63 年卒 医学博士 外科 輸血学	旭川医科大学臨床検 査・輸血部	准教授

研究協力者

安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部

日本輸血・細胞治療学会 感染症小委員会

佐竹 正博 東京西赤十字血液センター

西口 修平 兵庫医科大学肝胆膵内科

熊川 みどり 福岡大学病院 輸血部

吉川 昭 埼玉県赤十字血液センター

水落 利明 国立感染症研究所

百瀬 俊也 日本赤十字社血液事業本部

提言作成の背景

輸血は人の血液を原料として製造されているため、その使用によって様々な副作用が発生する。なかでも、輸血後肝炎に代表される感染性副作用は社会問題にもなり、国、日本赤十字社、医療従事者などにより対策が講じられてきた。

平成元年に公表された「輸血療法の適正化に関するガイドライン」では、輸血後の副作用あるいは合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てるため“検体の保存”について、また輸血感染症発症の有無を知るため“患者のフォローアップ”について、公式文書としてはじめて公表された。以後、“検体の保存”と“患者のフォローアップ”を二本柱とし、適時それらの内容は書き換えられてきた。平成 15 年に施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」の理念により、血液製剤の安全性確保のために遡及調査が始まった。平成 16 年 7 月には受血者の輸血前血液の保管に関する具体的実施方法が示され、また同年 9 月には、供血者がウインドウ期にあることによる感染の有無を見て早期治療を図るため、肝炎ウイルスとヒト免疫不全ウイルスを対象に輸血前後に感染症マーカー検査を行うことと、その具体的な検査項目が示された。そして、平成 17 年 9 月に改正された「輸血療法の実施に関する指針」で、輸血患者の“検体の保存”と“患者のフォローアップ”に対する医療機関の具体的対応方法が一つの文書にまとめられた。

輸血感染症に対するこれらの取り組みは科学的に正当な根拠に基づく世界に先立つ革新的なものであったが、国内の医療機関が通常業務内で実際に対応できるのか、どのように対応するのが効率的なのか、費用対効果はどの程度のものなのか、院内感染などの輸血感染以外の原因を排除できるのか、対象とされたウイルス種は適切なのかなど、解決すべき問題が残っている。

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究」班)では、日本輸血・細胞治療学会、日本臨床衛生検査技師会が平成 16 年度から行っている「輸血業務に関する総合的アンケート調査」の結果をもとに、多くの医療機関でより効果的・効率的に輸血前後の感染症検査・輸血前検体保管が実践できるために必要な方策と今後解決すべき点について研究を行ったので、ここに提言する。

A. 輸血前感染症検査・輸血後感染症検査・輸血前検体保管に関するガイドラインなどの変遷

輸血による感染症、特に輸血後肝炎に対して受血者の健康を守るために国からいくつかの指針が示されている。平成元年に公表された輸血療法の適正化に関するガイドラインでは“検体保存”と“患者のフォローアップ”について記載され、それを礎とし、平成 11 年、平成 17 年に大きな改正が行われた。

以下に、輸血前後の感染症検査・検体保管に関してこれまでに公表された文書と本提言に関連する部分を抜粋する。

●平成元年 9 月 19 日：輸血療法の適正化に関するガイドライン(健政発第 502 号)

- “検体の保存”と“患者のフォローアップ”について初めて公式に言及された。

○検体の保存：輸血後の副作用あるいは合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てるため、患者血液と輸血血液のパイロット血液は少なくとも1～2週間、4℃程度で保存しておくことが望ましい。

○患者のフォローアップ

(輸血後肝炎)：輸血後肝炎の多くは輸血後3ヶ月以内に発症し、6ヶ月を超えて発症するものは稀である。このため輸血後肝炎に罹患していないかどうかについては最低3ヶ月間、できれば6ヶ月間程度、肝機能をフォローアップすることが望ましい。

(その他)：その他の輸血感染症の発症の有無や免疫抗体産生の有無等についても、必要に応じてフォローアップすることが望ましい。

●平成 11 年 6 月 10 日：輸血療法の実施に関する指針(医薬発第 715 号)

- 輸血前検体の凍結保存が望ましい旨、追加された。
- 輸血後肝炎の有無をみるために肝炎ウイルス関連マーカー検査を行う必要性が追加された。
- 輸血後 HIV 感染の有無をみるために HIV 抗体検査を行う必要性が追加された。

○検体の保存：輸血後の副作用あるいは合併症が生じた際の原因調査と治療に役立てるため、適合試験用の患者血液と輸血用血液のパイロット血液とは、少なくとも 1～2 週間 4℃ 程度で、また可能であれば 2～3 カ月間凍結保存しておくことが望ましい。

○患者のフォローアップ：

(輸血後肝炎)：本症は、早ければ輸血後 2～3 週間以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくても、肝炎ウイルスに感染している場合がある。特に供血者がウインドウ期にあること

による感染が問題となる。このような感染の有無を見るためには、輸血後最低 3 カ月間、できれば 6 カ月間程度、定期的に肝機能検査と肝炎ウイルス関連マーカーの検査を行う必要がある。

(ヒト免疫不全ウイルス感染)：後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では、感染後 2～8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。感染の有無を確認するためには、輸血後 2～3 ヶ月以降に抗体検査等を行う必要がある。

(その他)：輸血によるヒト T リンパ球向性ウイルス I 型(HTLV-I)などの感染の有無や免疫抗体産生の有無などについても、問診や必要に応じた検査により追跡することが望ましい。

●平成 15 年 7 月 30 日：安全な血液の安定供給の確保等に関する法律施行

●平成 15 年 7 月 30 日：薬事法改正施行

●平成 15 年 7 月 30 日：遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について(薬食安発第 0730005 号、薬食監麻発第 0730002 号、薬食血発第 0730002 号)

- 供血者からの遡及調査時の患者への対応について言及された。
- 輸血後検査の保険請求について記載された。

血清学的検査又は核酸増幅検査の陽性が判明した供血者について、供血歴が確認され、かつ直近の採血から採取された血液が、輸血用血液製剤の原料として使用された場合の当該輸血用血液製剤に関する情報の提供を日本赤十字社より受けた場合の医療機関における対応手順、留意事項等について

(購入した対象製剤が使用されていた場合)

(1) 輸血後検査を実施している場合

ア 受血者が非陽転の場合

対象製剤を投与された患者(以下「受血者」という。)に対し「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」(平成11年6月10日付け医薬発第715号)の「輸血療法の実施に関する指針」の VIII. の4.、5. 及び6. に規定する輸血後の感染症マーカー検査(以下「輸血後検査」という。)の結果及び対象製剤が投与された事実を通知すること。

イ 受血者が陽転の場合

受血者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供すること。また、薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 77 条の 3 に基づき日本赤十字社に情報の提供等を、又は同法第 77 条の 4 の 2 に基づき厚生労働大臣に副作用等の報告を行うこと。

(2) 輸血後検査を実施していない場合

受血者に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価の結果を説明するとともに、輸血後検査を速やかに実施し、その検査結果を説明すること。なお、検査後の対応は上記に準じて行うこと。

(受血者への対応に関する留意事項)

- 1 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的に排除できないウイルス等の混入による感

染のリスクを有すること。

2 受血者に対する輸血後検査については、実施指針に従い実施すること。なお、本検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

●平成 16 年 7 月 30 日：血液製剤の遡及調査について(薬食安発第 0730007 号、薬食監麻発第 0730002 号、薬食血発第 0730002 号)

➤ 輸血前検体の具体的な保管方法について記載された。

なお、当該遡及調査(注釈：日本赤十字社が「供血者の供血歴の確認等の徹底について」により行っている供血者からの情報に基づき開始する遡及調査)及び受血者からの情報に基づき開始する遡及調査の実施に当たっては、受血者の輸血前血液の調査が必要になる場合がありますので、可能な限りこれを保管していただくをお願いします。保管に際しては、交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約 1mL を、血球と分離して、-20℃以下で当分の間可能な限り凍結保存しておくことが求められますので、ご注意ください。

●平成 16 年 9 月 17 日：血小板製剤の使用適正化推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について(薬食発第 0917005 号)

- 輸血後肝炎の有無をみるために行う輸血前検査の検査項目と、輸血後検査の検査項目と検査時期が明示された。
- 輸血後 HIV 感染の有無をみるために行う輸血前検査の検査項目と、輸血後検査の検査項目と検査時期が明示された。

(輸血後肝炎)：本症は早ければ輸血後 2～3 週間以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくても、肝炎ウイルスに感染している場合がある。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るとともに、早期治療を図るため、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカー検査等を行う必要がある。

別表

	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	HBs 抗原 HBs 抗体 HBc 抗体	核酸増幅検査(NAT) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 か月後に実施)
C型肝炎	HCV 抗体 HCV コア抗原	HCV コア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の 1～3 か月後に実施)

(ヒト免疫不全ウイルス感染):後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では、感染後 2~8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。特に供血者がウィンドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)感染の有無を確認するために、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、輸血前に HIV 抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後 2~3ヶ月以降に抗体検査を行う必要がある。

●平成 17 年 3 月 10 日:血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン(薬食発第 0310011 号)
(平成 17 年 4 月 1 日施行)

- 医療機関における遡及調査への対応について、それまでに公表された通知などがまとめられた。

○輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について):医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」2) (以下「指針」という。)の VIII の4及び5の規定(別紙1)に従って検査を行う※註1、2、3。

なお、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、(1) 輸血前1週間程度の間受血者(患者)血漿(清)及び(2) 輸血後3か月程度の血漿(清)についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力すること(院内採血の場合は除く)。

この際の保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を 1ml 程度、-20℃以下で 3 か月以上可能な限り保管することが望ましい。

●平成 17 年 3 月 10 日:血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A

- 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン実施のための具体的方法の説明がなされた。

○輸血前後の検査と保管検体について

1. 輸血前後の検査は輸血予定患者および輸血を受けた患者全例に行わなければならないのでしょうか?

早期治療を目的として、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などに行います。この場合の判断は、医師が必要と認める場合となります。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、これまでの調査から 2004 年 10 月の時点で、日本赤十字社から供給される輸血用血液の HBV、HCV、HIV の伝播の確率は、次のように推定されます。すなわち、HBV は約 7~9 万分の 1、HCV は 1999 年からの感染例は報告されていません(HCV については陽性血が供給され、原疾患で死亡した受血者が 1 例ありました)。また、HIV は 1999 年からは 1 例の感染例が報告されています。

日本赤十字社は 1999 年から HBV、HCV、HIV の献血者検査に関して核酸増幅法(NAT)を導入していますが、感度の点からすり抜けが起こる可能性があり、実際上記のように HBV で特に問題となっています。

一方、受血者(患者)側のリスクとしては、年余にわたって頻回に輸血を受ける者、移植、抗がん化学療法、免疫抑制剤を受け、繰り返し輸血を受ける者ではリスクが高いと考えられます。

2. 輸血前後の患者血清(または血漿)の保管と輸血前後の感染症検査の関係はどのように考えればいいのでしょうか？

今回示された検査項目では、輸血前の検査は血清学的な検査のみですので、ウイルスの塩基配列などの同定には限界があります。したがって、血清あるいは血漿を凍結保存し、必要な場合にウイルスの核酸を検査することは意義があります。しかし、輸血前の患者検体を保管することが、全ての医療機関で行うことに限界がありますので、その場合は輸血前の検査を今回のガイドラインに従って行う必要があります。

一方、輸血前後の検査を全ての患者で徹底して行うことの限界もありますので、患者検体を保管し、必要な場合に検査することでも対応可能と考えます。

3. 輸血前後の患者血清(または血漿)の保管の条件と期間はどのように考えればいいのでしょうか？

患者血清(または血漿)の量は約1mL、-20℃以下で、2年間を目安に保管することが望めます。この場合、輸血検査の残りの血清または血漿でよいので、他の患者や試薬の混入を避けるように検体ごとにピペットを変える必要があります。

なお、保管期間は次章以降ウイルスごとの検査結果ごとに記載してあるので参照されたい。

4. 血漿分画製剤の使用時には感染症検査や患者検体保管は必要ないのでしょうか？

血漿分画製剤はHBV、HCV、HIVに関してはウイルス不活化処理が行われていますので、輸血用血液よりも安全性が高いと考えられます。したがって、血漿分画製剤に関しては、今回の感染症検査や患者検体の保管の対象となりませんが、リスクが「0」とは言えませんので、感染のおそれのある場合は速やかに副作用感染症報告を厚生労働省へ提出ください。

●平成17年9月6日：「輸血療法の実施に関する指針」の改定

- 改定された指針の中に、それまでに公表された通知の内容がまとめられた。
- 輸血前検体保管時のコンタミネーションを防ぐことが追加された。

○患者検体の保存：患者検体の保存にあたっては、「血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン」(平成17年3月10日付け薬食発第0310012号 厚生労働省医薬食品局長通知、平成20年12月26日一部改正)を遵守すること。以下、一部要約抜粋する。

医療機関が当該指針(VIIIの1の2)の(2)のii及びiiiに従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液(分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)で約1mL)を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。

この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

なお、当該指針に従って輸血前後の検査を行っている場合であっても、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の患者血清(漿)の再検査を行うことがあるので、①輸血前1週間程度間の患者血清(漿)及び②輸血後3か月程度の血清(漿)についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力すること(院内採血の場合は除く)。

この際の保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を1ml程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り(2年間を目安に)保管することが望ましい。

○患者のフォローアップ

(輸血後肝炎):本症は、早ければ輸血後 2～3 カ月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくても、肝炎ウイルスに感染していることが診断される場合がある。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るとともに、早期治療を図るため、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカーの検査等を行う必要がある。

別表

	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	HBs 抗原 HBs 抗体 HBc 抗体	核酸増幅検査 (NAT) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 か月後に実施)
C型肝炎	HCV 抗体 HCV コア抗原	HCV コア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の 1～3 か月後に実施)

(ヒト免疫不全ウイルス感染):後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では、感染後 2～8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)の感染の有無を確認するために、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、輸血前に HIV 抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後 2～3 ヶ月以降に抗体検査等を行う必要がある。

(ヒトTリンパ球向性ウイルス):輸血によるヒトTリンパ球向性ウイルスI 型(HTLV-I)などの感染の有無や免疫抗体産生の有無などについても、問診や必要に応じた検査により追跡することが望ましい。

●平成 19 年 7 月 26 日:「輸血療法の実施に関する指針」一部改正(薬食発第 0726002 号)

*輸血前後の感染症検査、検体保管に関する改正なし

●平成 20 年 2 月 20 日:血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正

➤ 高感度 NAT に対応するため輸血前検体の保管量を 2mL に改定した。

○ 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について):医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」2) (以下「指針」という。)の VIII の4及び5の規定(別紙1)に従って検査を行う※註1、2、3。

なお、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、(1)輸血前1週間程度間の受血者(患者)血漿(清)及び(2)輸血後3か月程度の血漿(清)についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力す

ること(院内採血の場合は除く)。

この際の保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を2ml程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り保管することが望ましい。

●平成21年2月20日:「輸血療法の実施に関する指針」一部改正

- ▶ 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正」に伴い、医療機関における輸血前後の保存検体量を1mLから2mLに改めることとした。

まとめ

以上のように、輸血感染症に対する施策は輸血前の患者血液検体保管と輸血後患者のフォローアップを二本柱として具体的な事項が加えられてきた。平成16年9月17日に一部改正された指針により、輸血前の感染症マーカー検査が取り入れられ、医師の判断により輸血前に受血者の感染症マーカー検査が実施できることになり、輸血後検査で受血者の感染症マーカーが陽転化した原因が輸血によるものか否かを正しく鑑別できることになった。また、これらの検査が適切に行われ、輸血による感染が明らかな場合には、生物由来製品等感染被害救済制度の適用を受けることができるようになった。