

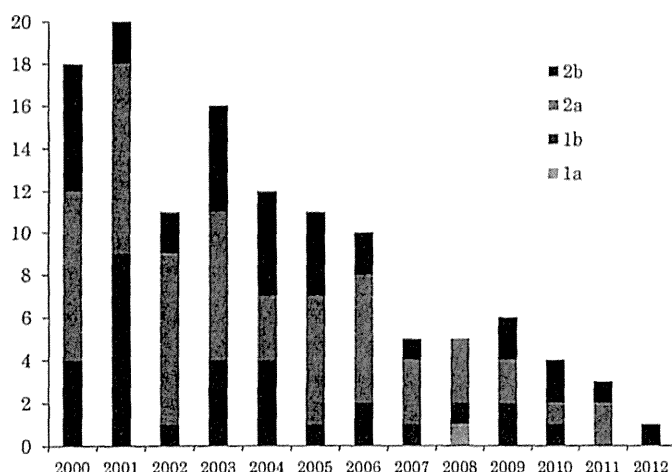


Fig. 2 Number of blood donors positive for NAT but negative for HCV-Ab in relation to year. Number of donors is shown separately with each HCV genotype indicated with different color. Vertical axis shows the number of donors by year.

雑に関与してくる。その結果例えば、HBV ウィンドウ期の血液の感染率は 50%，感染既往の HBV NAT 陽性血液の感染率は 3%などと計算された⁵⁾。いっぽう臨床の現場では、輸血を受けた患者の半数は 1 年以内に死亡しており、それらの患者が輸血感染を受けたかどうかはほとんど不明である。さらに、輸血感染症をフォローできているのは全国で 30～40%と言われており¹⁷⁾、合わせると、厚労省と血液センターが把握している感染数の 5, 6 倍の感染が実際には起きているのではないかと推定される。

2. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1)

成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell Leukemia, ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-Associated Myelopathy, HAM/TSP) の原因となるレトロウイルスである。成人後に輸血を含めた水平感染によって感染した人から ATL が発症することは極めてまれとされている¹⁸⁾が、HAM/TSP は輸血後比較的短い期間で発症する^{19, 20)}。献血血液に対しては現在日本では CLEIA 法による抗体スクリーニングが行われている。HTLV-1 はプロウイルスとして宿主 CD4+陽性 T リンパ球のゲノムに組み込まれ、輸血に際してはリンパ球と共に患者血中に入ることになるが、2007 年 2 月以降はすべての輸血用血液製剤は保存前白血球除去がされており、その点からも輸血による感染の可能性は低い。妊婦検診などでの検査では、抗体スクリーニングは陽性であるが、蛍光抗体法やウェスタンブロット法などの確認検査が陰性の場合があり、患者への説明が問題となっている²¹⁾。献血血液のスクリーニングでも同様であるが、スクリーニング陽性の血液はすべて不合格となっている。

3. ヒトパルボウイルス B19 (PB19)

PB19 は主に小児の感染症である伝染性紅斑の病原ウイルスである。妊婦が感染すると胎児水腫を起こす危険がある。非常に感染力が強く、約 4 年に 1 回大流行をきたす。最も小型のウイルスに属し、エンペローブはなくカプシドが頑丈で、物理化学的に厳しい環境でも破壊されにくい。したがって、血漿分画製剤の製造工程でも最後まで不活化されずに残り、最終製品に濃縮されることになる。このため、血漿分画製剤の投与による PB19 感染例が少なからず報告されている²²⁾。血漿分画製剤の原料血漿を NAT スクリーニングするか、またはナノフィルトレーションすることにより効果的に PB19 の混入を防ぐことができる^{23, 24)}。

健康人における PB19 感染後のウイルスの血中の動態はきわめて特徴的である²⁵⁾。気道からの感染後約 10 日で血中濃度は極めて高くなり、 10^{12} コピー/ml にも達する²⁶⁾。その直後から IgM/IgG 特異抗体が出現して急激に血中濃度は下がる。しかし 10^4 コピー/ml 付近からはなかなか下がりきらない例が多く、年余にわたって血中にウイルスゲノムが見つかることが多い²⁷⁾。しかしながら特異的 IgG 出現後は、ウイルスゲノムが検出されても感染性はほとんどないと考えられる。ウイルス血症の極期にあっても症状を自覚しないことも多く、したがってその時期に献血するリスクも高い。実際ウイルスコピー数が $10^{6.7}$ コピー/ml 以上を示す献血は日本全国で 1 年に 2,000 件以上ある (日赤データ)。日赤ではこの感度を有する抗原検査を施行しており、効果的に高ウイルス血症の献血を排除しているが²⁸⁾、これよりも低い濃度でも輸血感染を起こすことがある²⁹⁾。

PB19 のレセプターは赤血球グロボシドであり、赤芽球系の細胞に強い親和性を持つ。健康人に感染した場合

は網状赤血球が一時的に低下する程度で済むが、盛んな造血によって末梢の Hb レベルをようやく維持しているような患者では、感染によって赤血球造血が損なわれ重症の貧血、あるいは一時的な骨髓無形成クリーゼとなる²⁵⁾。溶血性貧血の患者や、化学療法からの回復期の患者などでリスクが高い。重度の免疫抑制下にある患者が感染すると、特異抗体が産生されない為に感染が持続し、赤芽球ろうとなる。汎血球減少に至る場合もある³⁰⁾。

輸血用血液製剤の投与によってこれらの病態を引き起こす可能性は十分に高いが、症例の報告は世界でも 20 例に満たない。その半分以上は日本からのものである (Table 1)²⁹⁾。日本の臨床医の患者の観察が極めて行き届いているのではないと思われる。なお一層注意すれば症例が隠れている可能性もある。なお、輸血用血液について PB19 をルーチンでスクリーニングしているのは日赤とドイツ・オーストリアの一部の血液センターだけである³¹⁾。

4. ヒトサイトメガロウイルス (CMV)

CMV はその感染が引き起こす病態の重篤さから、特に免疫抑制を受ける患者が増加している現代の医療において大きな問題を提起する。CMV は白血球との親和性が強く、輸血の場合は白血球と共に患者血中に入るので、白血球を除去した血液が特異抗体陰性血の代用として使用できるのではないかという議論がなされてきた³²⁾。これは、国民の間での CMV の感染率が高い為に、CMV 陰性血を見出すことがしばしば困難であることから起きている問題である。日本では衛生環境の改善と共に CMV の感染率が下がってきているのではないかと推察もあるが³³⁾、最新の首都圏の献血者の調査では 20 年前の感染率とほとんど同じで、20 歳代は 58%、30 歳代は 73%、60 歳代で 98% (平均 77%) の感染率であった (Fig. 3)³⁴⁾。さらに、血液型その他の条件で患者に適合する血液を選択する候補血の範囲は小さくなり、血液センターに大きな負担がかかる。世界中で、臨床の困難な状況下で前方視的あるいは後方視的スタディが施行されてきたが、抗体スクリーニングをしていない白血球除去血による CMV 感染頻度は抗体陰性血の場合よりわずかに高いか、あるいは有意差はない、というのが全体的な結論である^{35, 36)}。

現実には輸血感染はほとんど防がれているのではないと思われるが、それぞれの方策には理論的な欠点がある。抗体陰性血が最も安全のように思われるが、CMV のウィンドウ期というものがある。上記のように CMV は青壮年の年代で急激に感染率が上昇する。献血者の中でも盛んに新規感染が起こっているはずである。CMV

Table 1 Clinical course of parvovirus B19 infection caused by the transfusion of parvovirus-contaminated blood products. Day 0; implicated transfusion.

61y Male, AML	Day 22; high fever Day 24; Systemic erythema, Low reticulocyte Pure red cell aplasia on bone marrow puncture Day 25; PB19 DNA + 7 weeks; Anemia recovered
57y Male, AML	Recovered leukocyte and platelet but low erythropoiesis Day 21; pure red cell aplasia and complete remission of AML on bone marrow puncture Day 24; PB19 DNA+, αPB19-IgM+, αPB19-IgG + Day 35; αPB19-IgM -, erythropoiesis recovered
41y Male, Hairy cell leukemia	Day 10; ret. 0.3% Day 11; PB19 DNA 1×10 ¹² copies/ml Red cell aplasia sustained 3 months; Complete recovery from anemia
30y Female, Caesarean section	Day 6; fever (39°C) Day 9; WBC 1530, CRP 0.6 mg, high fever sustained Day 19; αPB19-IgM +, αPB19-IgG +, ret. 0.2% Day 22; ret. 8.9% Day 31; PB19 DNA 4.8×10 ⁴ copies/ml
35y Female, Placenta previa	Day 7; high fever (38°C) Day 11; systemic eruption Day 12; αPB19-IgM + 1 month; all recovered
59y Male, Rectal cancer	Day 6-11; high fever (38-40°C) Day 22; PB19 DNA +, αPB19-IgM +, αPB19-IgG +
50s Female, Paroxysmal nocturnal hematuria	High fever, general malaise, pancytopenia (1 M), sustained anemia
20s Female, Hemolytic anemia	Reticulocytopenia (1 m), sustained severe anemia
70s Male, Pelvis tumor	Reticulocytopenia (1 w), asymptomatic

が感染してから抗体が陽性となるまでには約 6 週間を要するとされており³⁷⁾、その間の献血は抗体陰性でも高濃度のウイルス血症を示す可能性がある。これらのことから抗体陰性血よりも白血球除去血の方が安全であるとす

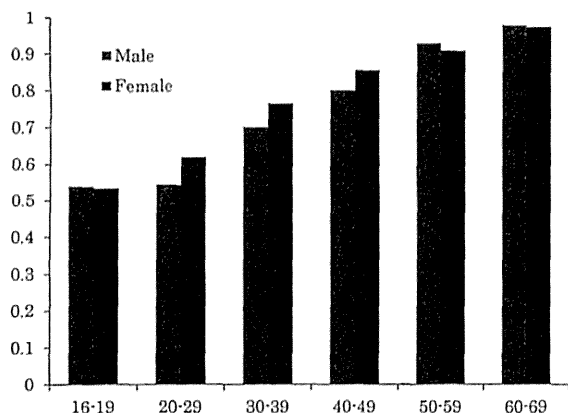


Fig. 3 Yearly change of CMV seroprevalence. Horizontal axis indicates age range of blood donors examined. For each group of donors categorized by age and sex, 200 randomly selected blood samples were investigated for IgG CMV-specific antibody. A total of 2,400 samples were collected in Tokyo metropolitan area. Vertical axis indicates ratio of CMV seroprevalence.

る論調もある³⁸⁾。しかしながら我々の検討でも、抗体陰性で high viremia の献血というものは極めてまれである^{34, 39)}。いっぽう白血球除去血は、白血球数やウイルス濃度が白血球除去フィルターの除去能力を超えた場合にオーバーフローしてしまう危険と、白血球に結合していないフリーの CMV が濾過されないリスクがある。ただしそのようなフリーの CMV が感染性をもつか否かは不明である。また血液センターのろ過工程での不備の可能性もあるが、日赤では全国の施設の採血から常時サンプリングして白血球数をカウントしており、基準達成率は常に 99.9% 前後である⁴⁰⁾。

いっぽう、CMV 抗体陰性血の適応については、造血細胞移植や固形臓器移植の分野では CMV 感染のモニタリングと先制治療が臨床的に非常に有効であるため⁴¹⁾、厳密に CMV 抗体陰性血が必要とされることが少なくなった。日本の造血細胞移植ガイドラインの CMV 感染症に関する記述でも、移植後の CMV 感染症の多くは患者に潜伏感染している CMV の再活性化によるものであるとし、患者とドナーがともに CMV 抗体陰性の場合にのみ、CMV 陰性血液製剤を使用することが望ましいとしている^{42, 43)}。そして CMV 抗体陽性血液製剤を用いても、CMV 初感染のリスクは低いとしている。最も尖鋭なのはイギリスで、2012 年の血液・組織及び臓器の安全性に関する諮問委員会 (SaBTO) の報告では、CMV 抗体陰性血の適応を子宮内輸血、新生児・妊婦への輸血のみとし、その他の場合は、患者・ドナー共に CMV 陰

性の場合も含めて、白血球除去血で十分であると結論付けている⁴⁴⁾。シアトルの移植センターではすでに抗体陰性血の使用は全面的に中止されている。

日本での CMV の問題は主に新生児医療の分野にある。日赤の血液センターに、輸血の副作用報告として早産児・極超低出生体重児への CMV 感染疑い例が多く寄せられるようになった。使用されたのはほとんどの場合白血球除去血ではあるが CMV 抗体陰性血ではない。これまで、該当する輸血製剤の保管検体の精査で CMV-DNA や IgM 型抗 CMV 抗体が検出された例はない。白血球除去血以上の安全を期す場合には、血液センターに CMV 抗体陰性血をあらかじめ依頼することが望まれる。また、可能であれば輸血前の患者検体、母親の血液または母乳などの検体を同時に提出すれば輸血との因果関係を明らかにする手助けとなる。

5. E 型肝炎ウイルス (HEV)

HEV が日本を含めた先進国間で土着のウイルスであることはすでに確立された。日本で認められる遺伝子型は 3 と 4 である。日本ではブタ、イノシシ、シカなどが主な自然宿主で人獣共通感染症である^{45, 46)}。それらの内臓肉などを十分に加熱調理しないまま摂取することで感染する。市販されている食用豚肉にもまれに混入していることがある⁴⁷⁾。まれに劇症肝炎を起こすことがあるが通常は不顕性感染を起こし⁴⁸⁾、国民の 3.4% が抗体陽性である (東日本で 5.6%, 西日本で 1.8%)⁴⁹⁾。これら無症状の急性感染期の感染者が献血した場合に、その血液が感染性を持つ可能性がある。2005 年より北海道血液センターで NAT によるスクリーニングを試行的に実施しているが⁵⁰⁾、そのデータから推定すると、日本全国で 1 年間に 300 人から 400 人がウイルス血症のまま献血をしていると思われる。北海道での試行的スクリーニングや血漿分画製剤メーカーからの情報⁵¹⁾ などから HEV 陽性の献血が判明することがある。それをもとに行った遡及調査によれば、HEV 陽性の血液製剤を輸血した場合の感染性は 30% と推定される (未発表データ)。日赤が把握している輸血による HEV 感染例は過去 15 年間に 14 例である。また惹起される肝炎については、ALT の最高値は、全身状態の悪い患者において 2,000 に近いレベルであり、多くは 100 から 1,000 の間にある。この中で臨床医からの自発的な感染報告はここ 12 年間でわずか 3 例であり⁵²⁾、その他はすべて血液センターからの情報に基づく調査で判明したものである。臨床医の間で HEV の輸血感染、あるいは HEV 肝炎そのものについての認識がまだ低いと思われる。E 型肝炎は国への届け出が必要な 4 類感染症であり、輸血後の肝機能の定期的なチェックや、非 A, B, C 型肝炎の診断などでは HEV

を考慮に入れる必要がある。現在国に報告されている E 型肝炎の発症例数は年間 100 例を少し超える程度である。HEV の特異的 IgA 検査は 2012 年に保険収載されている。

6. 新興・再興感染症

① ウェストナイルウイルス (WNV) 感染は 1999 年にアメリカ合衆国で初めて報告され⁵³⁾, その後 2002, 2003 年に大流行を見た⁵⁴⁾。以後しだいに感染数は減る傾向にあったが, 2012 年に再び感染報告数が大幅に増えた (報告数 5,674)。その原因はよくわかっていない⁵⁵⁾。2013 年にはほぼ半減した。それでも死亡例は 114 例を数えており依然猛威を振るっている。WNV は哺乳類の血中では高いウイルス濃度に達せず⁵⁶⁾, そのためヒト一蚊一ヒトの感染環は成立しない⁵⁷⁾。高いウイルス濃度を示す鳥類を吸血した蚊からヒトは感染を受ける。したがって鳥類のモニターが非常に重要である。

全米の血液センターでは NAT による WNV のスクリーニングを行っており⁵⁸⁾, 2013 年には 420 名の WNV ウイルス血症のドナーを検出している。適切な NAT スクリーニングの施行により, ここ数年は輸血感染は一例も報告されていない。日本ではこれまで 1 例も国内での感染が報告されていない。感染した渡り鳥が飛来しても, その時期には媒介蚊がいないためと思われるが, 日本人が持っている日本脳炎ウイルス抗体が防御的に WNV に交差反応している可能性もある^{59, 60)}。日赤の血液センターでは国立感染症研究所と協力して, 限定された地域での献血血液の NAT スクリーニングを施行できる体制を整えている。

② デングウイルスは赤道をはさむ地域を中心に, 毎年全世界で 5 千万人から 1 億人が感染するといわれている。ヒト血中の濃度が 10^9 コピー/ml レベルにまで達するので⁶¹⁾, ヒト一蚊一ヒトの感染環が成立する⁵⁷⁾。熱帯特有のウイルスと思われるが, 日本でも第二次世界大戦中に西日本で約 20 万人が感染したことがある⁶²⁾。それ以後は国内での感染報告はなく, 毎年 200 例を超える感染報告はすべて海外からの持ち込みによるものとされている。しかしながら, 隣国台湾では毎年のように千例を超えるデングウイルス感染が報告され⁶³⁾, 日本にも媒介蚊 (ヒトスジシマカ) がいるので, 国内でも感染がいつ起こっても不思議ではない。アメリカのフロリダでは輸入感染症ではない国内での感染例の報告が相次いでいる⁶⁴⁾。

これまでデング熱の輸血感染の文献報告は極めて少ないが, その理由の一つに, 輸血を受ける集団もすでに既感染であるため発症しないということが挙げられている⁶⁵⁾。この点からみると, 日本のようにこれまで流行し

ていなかった地域で輸血感染が顕在化する可能性がある。プエルトリコではアメリカ赤十字の援助を受けて NAT による献血血液の試験的なスクリーニングが行われている⁶⁶⁾。

③ チクングニヤウイルス感染例⁶⁷⁾も, これまでは海外からの持ち込み例であるが, デング熱に匹敵する高いウイルス血症⁶⁸⁾, ベクターの存在 (ヒトスジシマカ), 海外での感染の広がりなどから, 日本でも蔓延する可能性がある。輸血による明らかな感染例は世界でもまだ報告されていない。急性熱性疾患としての一般的な症状に加え, 関節痛などが特徴的な症状である。

バベシア症は, マダニによって媒介される原虫疾患で, マラリアとよく似た症状, 検査所見を呈する。発熱, 溶血, 腎不全, ARDS にまで至る多彩な臨床像を呈し, 予後も不良である。赤血球に感染し輸血によって伝播しうる⁶⁹⁾。アメリカではこれまで 150 例以上の輸血によるバベシア感染があり, 少なくとも 12 人の死亡例が報告されている⁷⁰⁾。日本では 2000 年に赤血球製剤による感染例が報告されている⁷¹⁾。バベシア原虫 (*Babesia microti*) は 4℃ に保存された赤血球製剤中で 35 日間生存しうる⁷²⁾。

日本でのシャーガス病の輸血感染リスクを調査するため, 約 4,000 人の南米出身の献血者の血液を調べたところ, 1 検体において *Trypanosoma cruzi* 特異抗体が陽性, PCR も陽性となった。同献血者の過去の献血 9 本のうち 6 本が同様に PCR 陽性であった。このように, 日本においてもシャーガス病の輸血感染のリスクは存在する⁷³⁾。幸いこの例では, 確認できた 5 人の受血者はすべて感染していなかった。現在血液センターでは問診にて, 南米で生まれたかあるいはその母親が南米で生まれた献血者からの血液は, 血漿のみを血漿分画製剤の原料として用いている。

そのほか, 新興再興感染症としては, マラリアや重症熱性血小板減少症候群 (SFTS, SFTS プニヤウイルスによる)⁷⁴⁾などが重要である。

7. 細菌感染症

献血の際, 採血バッグの中に 1 個の細菌が混入しても保存中に膨大な数にまで増殖しうる。皮膚上の細菌だけではなく, 献血者の血中の細菌も製剤の汚染の大きな原因となる。健常者の日常生活においても一時的な菌血症が頻繁に起こることは周知のとおりである^{75, 76)}。通常献血の際, 細菌が混入するとすれば, 1 バッグあたり 1~20 個レベルといわれている⁷⁷⁾。その後保存中に増殖を開始するまでの時間や増殖する速度は細菌の種類によってまちまちである⁷⁸⁾。一般に病原性の強い細菌の増殖は速い (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* など)。

Table 2 Septic reactions after transfusion of bacterially contaminated platelet cocentrate.

Transfusion date*	Symptoms	Clinical outcome	Bacterial species contaminated in the blood unit
Day 3	Nausea, back pain, shock	Death	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Day 3	Fever, chilliness, leukopenia	Death	<i>Staphylococcus aureus</i>
Day 4	Fever, chilliness, shivering, hypotension	Improved	<i>Staphylococcus aureus</i>
Day 4	Vessel pain, hypotension, chest discomfort	Improved	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>
Day 4	Chilliness, shivering, fever, hypotension, dyspnea	Recovered	<i>Serratia marcescens</i>
Day 3	Chilliness, shivering, hypotension, wheezing	Recovered	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Day 4	Chilliness, fever, hypotension, hypoxemia	Recovered	<i>Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis</i>
Day 4	Chilliness, shivering, dyspnea	Recovered	<i>Streptococcus pyogenes</i>

*Date of platelet transfusion with day 1 being the date of platelet collection.

当然細菌の種類によって病原性は大いに異なり、またエンドトキシンを産生するものとししないものとがある。一部の細菌は十分に増殖した後に自己融解を起こし、培養で完全に陰性となることがある。以上のように血液製剤の細菌汚染は極めて多くの条件に左右されるので、汚染を完全に防ぐこと、また汚染を的確に検出することは非常に困難であるといえる。例えば、欧米では血小板製剤の一部をサンプリングして培養に供し、陰性のものを在庫しているが、それでも汚染事故はなくなるらない⁷⁹⁾。主な理由は、サンプリング時の細菌濃度がまだまだ低く、サンプル中に細菌が含まれず偽陰性となってしまうためである⁸⁰⁾。

細菌に汚染された製剤の輸血によって患者に重篤な病態を引き起こすのは、血液製剤中の細菌の濃度が 10^5 /ml 以上の場合と言われている⁸¹⁾。細菌汚染の危険性は常温で保存される血小板製剤が最も高いが、日本の血小板製剤の有効期限は世界で最も短く（採血日を1日として4日目の夜12時まで）、これによって細菌が危険な濃度まで達する前に輸血に使用されることを目指している⁸²⁾。当然この有効期限では培養法を導入することはできない。同様の考えはフランスとドイツでも取り入れている。

細菌汚染の状況は製剤の保存中にダイナミックに変化するので、輸血直前の製剤の状態の把握が非常に重要であり、血液センターの努力だけではなく臨床の現場の協力も必要である。簡便に行える検査は、製剤の外観のチェックであり、凝集・凝固物の有無、色調の変化、スワーリングの消失などのチェックは、感度は決して高くないが最悪の事態を少しでも避けるために重要である⁸³⁾。敗血症の症状は輸血による発熱反応を重篤化したものといってよく、疑った場合には直ちに輸血を中止し、血液培養用に血液をサンプリングし、抗生物質を投与すべきである。製剤の残りは、解放口からの二次汚染

を防ぐ手立てを施して、血液センターに連絡をしていたきたい。

なお日赤の調査では、現在の血小板製剤の細菌汚染頻度は5,400本に1本と推定される⁸⁴⁾。上記のようにそのすべてが敗血症を起こすわけではない。2000年以降確定した細菌汚染製剤による敗血症は、血小板製剤によるもの8件、そのうち死亡例が2件（Table 2）、赤血球製剤によるものが3件、そのうち2例は *Yersinia enterocolitica* によるものであった。また血液センター内での外観チェックによって年間に数件ずつ細菌汚染製剤が確認されている。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485, 648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*. 2004; **47**: 32-40.
- 2) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet*. 1991; **338**: 1040-1041.
- 3) Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M, Minegishi K, Kanemitsu K, Nishioka K; Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Hepatitis B NAT virus-positive blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox Sang*. 2005; **88**: 77-86. (<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1423-0410.2005.00602.x/>)
- 4) Taira R, Satake M, Momose S, et al. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with

- occult HBV infection in Japan. *Transfusion*. 2013; **53**: 1393-1404.
- 5) Satake M, Taira R, Yugi H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007; **47**: 1197-1205.
 - 6) Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang*. 2004; **86**: 83-91.
 - 7) Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the *Taormina* expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008; **49**: 652-657.
 - 8) 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン 平成 17 年 3 月 (平成 20 年 12 月一部改正). (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/5anzen4a.pdf>). Accessed 2014 June 4.
 - 9) HBV 再活性化. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 (編集). B 型肝炎治療ガイドライン. 第 1.2 版 (2013 年 9 月). (http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/B_Guideline_ver1.2_Sept11.pdf). Accessed 2014 June 4.
 - 10) Nübling CM, Unger G, Chudy M, Raia S, Löwer J. Sensitivity of HCV core antigen and HCV RNA detection in the early infection phase. *Transfusion*. 2002; **42**: 1037-1045.
 - 11) Furui Y, Hoshi Y, Murata K, et al. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *J Med Virol*. 2011; **83**: 1924-1929.
 - 12) Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003; **17**: 1871-1879.
 - 13) 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成 24 (2012) 年エイズ発生動向年報 (http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm). Accessed 2014 April 29.
 - 14) Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, et al. First report of human immunodeficiency virus transmission via a 20-minipool nucleic acid amplification testing negative blood donation in Japan. *Transfusion*. In press.
 - 15) Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005; **45**: 254-264.
 - 16) Satake M. Infectious risks associated with the transfusion of blood components and pathogen inactivation in Japan. *Int J Hematol*. 2004; **80**: 306-310.
 - 17) Kino S, Tomoda Y, Itoh Y, Karasaki H, Kasai S. Implementation of pre- and post-transfusion viral marker tests at Asahikawa medical college hospital. *Jpn J Transfus Cell Ther*. 2009; **55**: 21-28.
 - 18) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol*. 2012; **3**: 322.
 - 19) Kurosawa M, Machii T, Kitani T, et al. HTLV-I associated myelopathy (HAM) after blood transfusion in a patient with CD2⁺ hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1991; **95**: 72-76.
 - 20) Yoshida Y, Machigashira N, Wang SY, Osame M. A patient with acute-onset HAM/TSP after blood transfusion complicated with pseudopseudohypoparathyroidism. *Intern Med*. 2002; **41**: 899-900.
 - 21) Hanaoka M, Kubo T, Saitoh A. Discrepancy between human T-cell lymphotropic virus type I screening test and confirmatory tests in non-endemic areas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; **38**: 793-796.
 - 22) Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion: an update. *Transfus Med*. 2007; **17**: 263-278.
 - 23) Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007; **47**: 883-889.
 - 24) Yokoyama T, Murai K, Murozuka T, et al. Removal of small non-enveloped viruses by nanofiltration. *Vox Sang*. 2004; **86**: 225-229.
 - 25) Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004; **350**: 586-597.
 - 26) Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med*. 1989; **321**: 519-523.
 - 27) Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA. Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion*. 2008; **48**: 1036-1037.
 - 28) Sakata H, Matsubayashi K, Ihara H, et al. Impact of chemiluminescent enzyme immunoassay screening for human parvovirus B19 antigen in Japanese blood donors. *Transfusion*. 2013; **53**: 2556-2566.
 - 29) Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose SY, Hino S, Tadokoro K. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion*. 2011; **51**: 1887-1895.
 - 30) Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol*. 1999; **78**: 83-86.
 - 31) Schmidt M, Themann A, Drexler C, et al. Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. *Transfusion*. 2007; **47**: 1775-1782.
 - 32) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995; **86**: 3598-3603.
 - 33) 山田秀人, 山田俊, 水上尚典, ほか. 妊産婦の感染症とその対策—先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. 産婦治療. 2008; **97**: 485-493.
 - 34) Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly

- donors. *Transfusion*. 2013; **53**: 2190-2197.
- 35) Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2005; **19**: 181-199.
- 36) Wu Y, Zou S, Cable R, et al. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. *Transfusion*. 2010; **50**: 776-786.
- 37) Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, et al. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion*. 2011; **51**: 2620-2626.
- 38) Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion*. 2007; **47**: 1972-1983.
- 39) Roback JD, Drew WL, Laycock ME, Todd D, Hillyer CD, Busch MP. CMV DNA is rarely detected in healthy blood donors using validated PCR assays. *Transfusion*. 2003; **43**: 314-321.
- 40) Mazda T. Centralized quality control inspections for blood bags and leukocyte reduction at the Japanese Red Cross Society. *ISBT Science Series*. 2011; **6**: 404-407.
- 41) Yanada M, Yamamoto K, Emi N, et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with preemptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; **32**: 801-807.
- 42) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, サイトメガロウイルス感染症ガイドライン作業部会. CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子. 造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症 第 2 版. 10-11. (http://www.jshct.com/guideline/pdf/guideline_CMV_2.pdf). Accessed 2014 June 2.
- 43) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, サイトメガロウイルス感染症ガイドライン作業部会. CMV 感染および CMV 感染症の予防と先制治療. 造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症 第 2 版. 12-18. (http://www.jshct.com/guideline/pdf/guideline_CMV_2.pdf). Accessed 2014 June 2.
- 44) SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs); UK Department of Health. Cytomegalovirus tested blood components-Position statement. 2012. (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215125/dh_133086.pdf). Accessed 2014 Jun 2.
- 45) Nakano T, Takahashi K, Arai M, et al. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect Genet Evol*. 2013; **18**: 287-298.
- 46) Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishihiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*. 2004; **330**: 501-505.
- 47) Miyashita K, Kang JH, Saga A, et al. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatol Res*. 2012; **42**: 870-878.
- 48) Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol*. 2007; **79**: 734-742.
- 49) Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang*. 2010; **99**: 307-313.
- 50) Sakata H, Matsubayashi K, Iida J, et al. Hepatitis E virus RNA screening in blood donors in Hokkaido, Japan [abstract]. *Vox Sang*. 2014; **107** (Suppl.1): 48. Abstract 4D-S34-05.
- 51) 皆木隆男, 井手野祥次, 上田千晶, ほか. 日本血液製剤機構における原料血漿の HEV 陽性率 [抄録]. 血液事業. 2013; **36**: 474. 抄録番号 P-032.
- 52) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*. 2004; **44**: 934-940.
- 53) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of West Nile-like viral encephalitis--New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; **48**: 845-849.
- 54) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic--United States, January-November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; **51**: 1129-1133.
- 55) Duggal NK, D'Anton M, Xiang J, et al. Sequence analyses of 2012 West Nile virus isolates from Texas fail to associate viral genetic factors with outbreak magnitude. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; **89**: 205-210.
- 56) Ratterree MS, Gutierrez RA, Travassos da Rosa AP, et al. Experimental infection of rhesus macaques with West Nile virus: level and duration of viremia and kinetics of the antibody response after infection. *J Infect Dis*. 2004; **189**: 669-676.
- 57) Weaver SC. Host range, amplification and arboviral disease emergence. *Arch Virol Suppl*. 2005; 33-44.
- 58) Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, et al. 2003 West Nile Virus Transfusion-Associated Transmission Investigation Team. Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion*. 2006; **46**: 2038-2046.
- 59) Takasaki T, Yabe S, Nerome R, Ito M, Yamada K, Kurane I. Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine*. 2003; **21**: 4514-4518.

- 60) Goverdhan MK, Kulkarni AB, Gupta AK, Tupe CD, Rodrigues JJ. Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. *Acta Virol.* 1992; **36**: 277-283.
- 61) Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis.* 2000; **181**: 2-9.
- 62) 堀田進. デング熱媒介蚊に関する一考察: 1942-1944 年の日本内地のデング熱流行におけるヒトスジシマカ *Aedes albopictus* 及びネッタイシマカ *Aedes aegypti* の意義について. 衛動物. 1998; **49**: 267-274.
- 63) Yang CF, Hou JN, Chen TH, Chen WJ. Discriminable roles of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in establishment of dengue outbreaks in Taiwan. *Acta Trop.* 2013; **130C**: 17-23.
- 64) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Locally acquired Dengue--Key West, Florida, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; **59**: 577-581.
- 65) Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang.* 2010; **98**: 495-503.
- 66) Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion.* 2012; **52**: 1657-1666.
- 67) Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolos. *Lancet Infect Dis.* 2007; **7**: 319-327.
- 68) Appassakij H, Khuntikij P, Kemapunmanus M, Wutthanarungsan R, Silpapojakul K. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic chikungunya fever: a blood transfusion threat? *Transfusion.* 2013; **53**: 2567-2574.
- 69) Cable RG, Leiby DA. Risk and prevention of transfusion-transmitted babesiosis and other tick-borne diseases. *Curr Opin Hematol.* 2003; **10**: 405-411.
- 70) Leiby DA. Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: bull's-eye on *Babesia microti*. *Clin Microbiol Rev.* 2011; **24**: 14-28.
- 71) 松井利充, 井之上竜一, 梶本和義, ほか. 輸血後に発症したバーベシア症の本邦第 1 例. 臨血. 2000; **41**: 628-634.
- 72) Mintz ED, Anderson JF, Cable RG, Hadler JL. Transfusion-transmitted babesiosis: a case report from a new endemic area. *Transfusion.* 1991; **31**: 365-368.
- 73) Imai K, Maeda T, Sayama Y, et al. Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014; **20**: 146-148.
- 74) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis.* 2014; **209**: 816-827.
- 75) Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med.* 2001; **344**: 11-16.
- 76) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser H C, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 2008; **117**: 3118-3125.
- 77) Benjamin RJ, Dy B, Perez J, Eder AF, Wagner SJ. Bacterial culture of apheresis platelets: a mathematical model of the residual rate of contamination based on unconfirmed positive results. *Vox Sang.* 2014; **106**: 23-30.
- 78) Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion.* 2007; **47**: 644-652.
- 79) Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion.* 2007; **47**: 1134-1142.
- 80) Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. American Red Cross Regional Blood Centers. Limiting and detecting bacterial contamination of apheresis platelets: inlet-line diversion and increased culture volume improve component safety. *Transfusion.* 2009; **49**: 1554-1563.
- 81) Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM, Yomtovian RA. Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin Infect Dis.* 2008; **46**: 1214-1220.
- 82) Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, Ness PM, Dick JD, Fuller AK. Septic reactions to platelet transfusions. A persistent problem. *JAMA.* 1991; **266**: 555-558.
- 83) 名雲英人, 佐竹正博. 輸血用血液製剤の細菌汚染の現状と対策. 日輸血細胞治療会誌. 2014; **60**: 3-11.
- 84) Satake M, Mitani T, Oikawa S, et al. Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. *Transfusion.* 2009; **49**: 2152-2157.

