

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

血液製剤の安全性確保の課題およびその血液事業における改善方策
に関する研究
研究分担報告(9)

研究分担者 日野 学 (日本赤十字社 血液事業本部 経営会議委員)

研究協力者 平 力造 (日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課長)

研究要旨

日本赤十字社では血液製剤の安全性確保を目的に、海外渡航歴や既往歴等の 23 項目の問診と献血血液に対して梅毒トレポネーマ、HBV、HCV、HIV、HTLV-1 等の病原体に対する抗原・抗体検査(化学発光酵素免疫法)を実施するとともに、HBV、HCV および HIV の核酸増幅検査(NAT)を実施している。また、皮膚常在菌の血液製剤への混入を低減する目的で初流血除去を実施して、特に血小板製剤中での細菌の増殖を予防している。

本研究においては、輸血用血液製剤で実施されている現行の安全対策の有用性をレビューし、より効果的な対策を提言することを目的としている。

このような安全対策により、ウインドウ期が比較的長い HBV の理論的残存リスクは 75 万件に 1 件、ウインドウ期が短い HCV は 2,300 万件に 1 件、HIV は 8,400 万件に 1 件と推計された。また、シャーガス病の *Trypanosoma cruzi* に対しては感染リスクの可能性のある献血者に選択的検査を導入しており、検査本数 32,396 本中で 7 件の抗体陽性が確認されているが、いずれの陽性検体も「中南米諸国で生まれた、又は育った」と申告した献血者の血液であった。

また、ブタ、シカおよびイノシシによる人獣共通感染症である HEV は NAT によるスクリーニングを実施している北海道地域以外での輸血後感染症が年間に 3 ~ 4 件が確認されており、多くは一過性感染で軽快するが、免疫低下した状態で輸血感染した場合は肝炎が遷延化する傾向があり、HEV NAT の導入に向けた開発が進められている。

一方、保存温度が 20 ~ 24 度の血小板製剤では、細菌による感染が重篤化することもあり、細菌混入を低減化する目的で初流血除去および世界的に短い有効期間が設定されている。しかしながら、潜在的な菌血症状態の献血においては、このような安全対策には限界があり、年間に 1 ~ 3 例の血小板製剤による輸血後細菌感染症が確認されている。

以上の結果から HBV、HCV および HIV の個別 NAT の導入で血液製剤の安全性は極めて向上したが、肝炎の遷延化のリスクがある輸血後 HEV の低減化および重篤化の可能性のある血小板製剤による細菌感染対策が重要となってくる。

A. 研究目的

日本赤十字社では血液製剤が原因となる感染

症への安全確保対策として、海外渡航歴、既往歴等の問診・検診、梅毒トレポネーマ、HBs 抗原、HCV 抗体検査をはじめとした抗原・抗体検査および HBV、HCV、HIV の核酸増幅検査（NAT）はプール検体から個別検査に変更して実施している。また、皮膚常在菌の血液製剤への混入を低減化する目的で穿刺直後の初流血除去、白血球による輸血副作用低減化のための保存前白血球除去等の安全対策を図っている（図 1）。本年度の研究目的としては、現行の安全対策の実施で輸血後感染症がどの程度予防できているかをレビューすることで、より効果的な安全対策について研究していく。

B. 研究方法

ヘモビジランスデータのまとめ

2017 年までに医療機関から報告され感染症例の解析結果について、安全対策毎に整理してレビューした。

1. 主な問診事項

既往歴

海外渡航歴

2. 抗原・抗体検査

HBV 関連（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）

HCV 抗体

HIV-1/2 抗体

HTLV-1 抗体（成人 T 細胞白血病ウイルス）

梅毒血清学的検査

パルボウイルス B19 抗原（PBV19）

3. 核酸増幅検査（NAT）

HBV, HCV, HIV-1/2

4. 選択的検査

トリパノゾーマ・クルージ（シャーガス病）

サイトメガロウイルス（CMV）

5. 皮膚常在菌等の細菌対策

初流血除去

保存前白血球除去

C. 研究結果

安全対策毎の輸血後感染症

1. 問診および検診

献血者の自己申告である問診回答と医師による検診を実施しているが、輸血用血液製剤による感染が確認された症例は、1994 年に血小板製剤によるマラリア感染¹⁾と 1999 年に赤血球製剤が原因血となったバベシア感染²⁾がある。また、2009 年 4 月から流行が始まった新型インフルエンザ³⁾および 2014 年 8 月に東京都内を中心に感染が広がったデング熱については、問診等の強化で輸血後感染症は確認されていない。その他、米国等で感染が拡大したウエストナイル熱およびジカ熱等の輸入感染症についても輸血後感染は確認されていない（表 1）。

一方、経口感染する HAV については感染が確認されていないが、HEV は 2002 年に北海道ではじめて確認された以降、27 例の症例がある。HEV の IgA 抗体測定試薬が保険収載される以前（2011 年 10 月収載）の症例は、日赤からの情報提供による遡及調査で感染が確認された症例が多くを占めている（図 2）。

2. 抗原・抗体検査および NAT

HBV, HCV, および HIV の輸血後感染症対策として 1999 年に 500 本プール NAT を導入し、翌 2000 年には 50 本プール、2004 年には 20 本プールに縮小し、2014 年には個別検体毎の検査とした。また、2008 年には抗原・抗体検査法を凝集法から化学発光酵素免疫法に変更し、HBs 抗原検査の高感度化を図った。また、2012 年には HBc 抗体検査基準の厳格化により HBV の感染既往で HBs 抗体価がない、あるいは低い血液を製品としないことにしている。

その結果、確認された輸血後 HBV 感染症例は感

染極初期の血液により2年に1件程度あるが、輸血後HCV感染症は2009年に1件、輸血後HIVは2013年に1件の感染例があり、それ以降は確認されない。個別NAT導入後に残された感染リスクを「理論的残存リスク」として、WHO(世界保健機関)のガイドライン⁴⁾に基づき算出すると、HBVは74万献血に1件、HCVは2,300万献血に1件、HIVは8,400万献血に1件推計された(図3)。《理論的残存リスクの算出》⁵⁾

発生率の算出

10万人献血者あたりの個別NATのみ陽性献血数の算出

$$\text{発生数} = A / B \times 100,000 \text{ 献血}$$

A:1年間の個別NATのみ陽性献血者数
(複数回献血者)

B:1年間の献血者数
(複数回献血者の実数)

残存リスクの算出

$$\text{残存リスク} = \text{発生率}(\quad) \times \text{ウィンドウ期間(年単位)} \times 1,000,000 \text{ 献血}$$

ウィンドウ期間

HBV: 0.058年(21日)

HCV: 0.014年(5日)

HIV: 0.014年(5日)

理論的残存リスクの算出

を年間献血回数あたりに換算したものを残存リスクとし、その最大値(平均+3SD)を算出した。

また、HTLV-1抗体検査は1986年11月の導入以降、また梅毒血清学的検査は1952年4月の導入以降に輸血後感染症は確認されていない⁶⁾。

なお、PBV19抗原検査の導入は、血漿分画製剤用原料血漿のウイルス量を低減化するため、検

出感度は $10E6 \sim 7$ 程度であることから、1997年9月の導入以降で輸血後感染症例数が12症例確認されている⁶⁾(表2)。

3. 選択的検査

中南米諸国からの定住者が30万人を超える状況の中で、日本国内での感染がないシャーガス病の輸血感染を防ぐために、対象国に居住または滞在したなどの一定の条件に該当する血液について、2012年10月から献血された血液の製造制限を開始した。その後、滞在条件などに該当する血液について *Trypanosoma cruzi* 抗体検査を実施している。その結果、検査した32,396人中7人が抗体陽性と判定され(2018年5月現在)抗体陽性血液が輸血された患者は15名であり、遡及調査で患者血液の検査ができた5名は検査結果が陰性であり、原疾患による死亡が8名で残り2名は不明であった。

輸血関連の指針やガイドラインによると、CMV抗体陰性血液の適用はCMV陰性の妊婦、極低出生体重児への輸血、造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者がCMV抗体陰性の場合の使用が望ましいとされている。患児の輸血後CMV感染が疑われた18症例について検証した結果、3名の献血者保管検体からCMVDNAが検出されたが、塩基配列の解析ができた2例では、患者CMVと一致しなかった⁷⁾(表3)。

4. 初流血除去・保存前白血球除去

これらの安全対策は皮膚常在菌、輸血副作用の低減およびエルシニア菌等の輸血用血液製剤への混入を抑える目的で導入している。血小板採血の保存前白血球除去については2004年10月に、全血採血については2007年1月に導入した。また、初流血除去については、血小板採血が2006年10月、全血採血が2007年3月、血漿採血は2008年1月に各々導入した。

初流血除去および保存前白血球除去前後で血

血小板製剤による輸血後の細菌感染症例を比較した。その結果、赤血球製剤による輸血後の細菌感染確認症例は抑制策導入前の7年間で3症例(セレウス菌、エルシニア菌)あったが、導入後は2017年まで確認されていない。血小板製剤については、導入前が2症例で何れも死亡例(肺炎球菌、黄色ぶどう球菌)であった。導入後は2017年までの11年間で13症例あり、内1例の死亡症例があった。死亡症例は大腸菌によるものであるが、G群溶血性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌による症例が複数で確認された。初流血除去等の安全対策が導入された2007年以降に輸血後の細菌感染が確認された件数は、血小板製剤供給本数65万本に1例の頻度であった(表4)。

D. 考察

輸血後感染症の安全対策として、問診・検診、NATを含めた感染症関連検査および初流血除去等が導入されている。海外渡航歴に関する問診項目は、英国等での異常プリオンによるvCJD伝播の予防のための海外渡航歴・滞在歴についての問診内容が複雑化したことで、2011年4月に14項目から23項目に細分化した。このような問診項目の明確化により感染症検査項目にはない病原体による輸血後感染は、日赤が確認している範囲において、マラリア(1994年)とバベシア(1999年)による症例だけであり、いずれも問診改定以前の症例であり、その後は効果的にスクリーニングができていと考えられる。

また、1999年から米国で流行したウエストナイルウイルスの日本への伝播を防ぐことを目的に設定した、帰国後4週間の献血制限は、ジカ熱ウイルスやマラリアをはじめとした輸入感染症による輸血後感染の対策として大きく貢献している。

一方、病原体スクリーニングでは、個別NATによる検査と抗原・抗体検査によるものがある。WHOガイドライン2016に基づく計算方法による理論

的残存リスクはHCVが2,300万件に1件、HIVは8,400万件に1件と推計された。HBVについては、HBc抗体検査基準の厳格化でHBV感染既往の血液による感染は、その後確認されていないが、感染極初期の血液による症例は2年に1例程度確認されているが、輸血後感染症は極めてまれな事例となりつつある。また、HTLV-1および梅毒トレポネーマによる輸血後感染症は検査導入以降、確認されていないことから、現在の検査は安全対策として有効に機能していると思われる。今後、安全性を確保しつつ、より効率的な検査を実施していく上では、個別NATの検査項目と抗原・抗体検査の検査項目を精査して、場合によっては抗原・抗体検査の一部を廃止することも検討していく必要がある。

輸血後HEV感染症への対応は、豚肉等による経口感染者数が多く、かつ重篤化傾向のあるジェノタイプ4型が散見される北海道地域に限定してHEV NATスクリーニングを実施している。2002年の北海道での輸血後HEV感染症から2017年までに27例が確認され、その内の1例が劇症肝炎による死亡例である。本死亡例の劇症化については、抗がん剤再投与による薬物性肝障害と輸血後HEV感染との複合的な要因により発症したと専門家により推察されている。

HEV感染は一般的に軽度な肝炎であるが、臓器移植や造血幹細胞移植された患者で免疫抑制状態下にある場合には、肝炎の遷延化が認められ、関係学会に注意喚起されている。HEVの輸血後安全対策として、NATスクリーニング導入に向けて検討しており、現在のHBV、HCVおよびHIVの同時検出NAT試薬を改良してHEVも同時検査できるように開発しているところである。

また、中南米諸国の風土病とも言えるシャーガス病(*Trypanosoma cruzi*)対策として実施している選択的検査では、抗体陽性が7件確認されているが、何れも「中南米諸国で生まれた、又は育った」と申告した献血者であった。検査結果が陽

性と判定された群は選択的検査の対象者の約20%程度であり、今後は検査対象者を更に限定することについて検討しても良いのではないかとと思われる。

NAT の導入により輸血後肝炎等への安全対策は格段に向上した。一方、血小板製剤による細菌感染症対策としての病原体低減化技術の導入については薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会で長期間にわたり審議されているが、未だ結論に至っていない。特に血小板製剤についての安全対策として、世界的にも極めて短い有効期間を設定(採血後4日間)することで、輸血後細菌感染症が確認された数は、細菌培養を導入している国々と比較して同等若しくはそれ以上の効果を有している。しかし、2017年に血小板製剤中に混入した大腸菌感染での死亡例が確認されたことを受けて、更なる安全対策を検討している。

E. 結論

個別 NAT の導入で HBV, HCV および HIV の輸血後感染症例は極めて稀な事象となりつつある。経口感染する HEV は一般的には軽度の肝炎であるが、免疫抑制状態の患者に輸血した場合は肝炎が遷延化することがあり、血液スクリーニングが必要とされている。一方、血小板製剤の保管温度は他の輸血用血液製剤より高く、細菌増殖のリスクがあり、輸血後感染症は重篤化することがある。

以上より、血小板製剤の更なる安全対策の導入、NAT 検査項目と重複する抗原・抗体検査項目の効率性等を検討し、効果的スクリーニングについて検討することが重要である。

【参考文献】

- 1) 狩野重之他 日本熱帯医学雑誌; 1994;Vol.4, 191-198
- 2) Ito S. et al. J Clin Microbio;2000;38:4511-4516
- 3) Matsumoto C. et al. Emerging infection

disease; vol.16;No4, April 2010

- 4) WHO guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. Expert committee on biological standardization 2016.
- 5) 輸血情報;1804-159
- 6) 血液事業報告(平成29年度)
- 7) Furui Y et al. Transfusion;2018;58;2894-2902

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

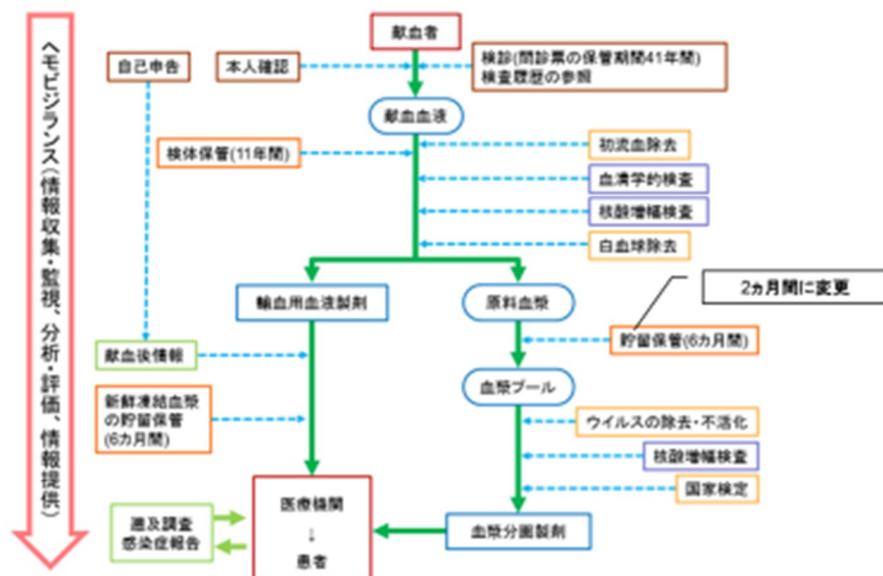


図1 血液製剤の主な安全対策

表1 問診によるスクリーニング効果

HAV	輸血後感染症例は確認なし
WNV,ZIKV,CHIKV DENG,SFTSV 新型インフルエンザ	輸血後感染症例は確認なし
マラリア原虫	1994年に血小板による輸血後感染症1例
<i>Babesia microti</i>	1999年に赤血球による輸血後感染症1例

HEV

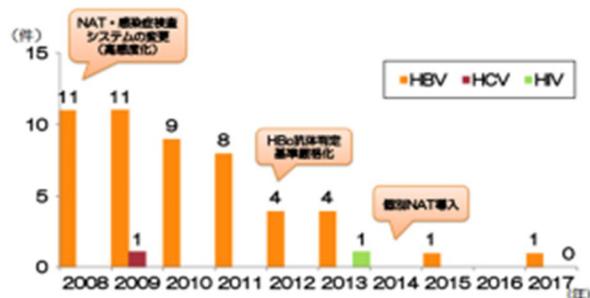
2006年から北海道で試行的HEV-NAT開始
 2002年以降の感染症例は27例
 臓器移植(2例)及び血液疾患(4例)で遷延化傾向、
 内1例が死亡

輸血後HEV感染症例の推移



図2 輸血後HEV感染状況

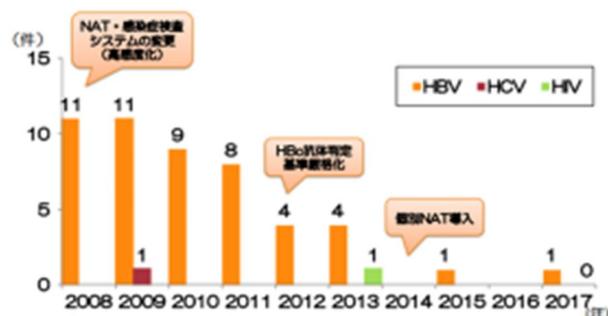
採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)



	理論的残存リスク(WHOガイドライン2016に基づく)	ウィンドウ期
HBV	74万件に1件 (年間6.54件)	21日
HCV	2300万件に1件 (年間0.21件)	3~5日
HIV	8400万件に1件 (年間0.06件)	5日

図3 NATを実施している病原体による輸血後感染状況

採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)



	理論的残存リスク(WHOガイドライン2016に基づく)	ウィンドウ期
HBV	74万件に1件 (年間6.54件)	21日
HCV	2300万件に1件 (年間0.21件)	3~5日
HIV	8400万件に1件 (年間0.06件)	5日

図3 NATを実施している病原体による輸血後感染症状況

表2 抗原・抗体検査項目と輸血後感染症状況

検査項目	HBs 抗原, HBc抗体, HBs抗体 HCV抗体 HIV-1/2 HTLV-1 抗体 梅毒TP抗体 PBV19抗原 (原料血漿用) ALT (GPT)
HTLV-1	1986年11月検査開始、輸血後感染症例確認なし
梅毒TP	1952年4月検査開始、輸血後感染症例確認なし
PBV19	1997年9月検査開始、輸血後感染症例は12例

表4 輸血後細菌対策導入前後での細菌感染症状況

	初流血除去・白血球除去前 2000～2006年		初流血除去・白血球除去後 2007～2017年	
赤血球	3例	セレウス菌 エルシニア菌	なし	
血小板	2例 (死亡2例)	黄色ブドウ球菌 肺炎球菌	13例 (死亡1例)	G群溶血性レンサ球菌 (3) 黄色ブドウ球菌(2) 大腸菌 (2) B群溶血性レンサ球菌 A群溶血性レンサ球菌 セレウス菌 <i>Citrobacter koseri</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Lactococcus garvieae</i>

2007年以降の血小板供給数に対する細菌感染確認症例の割合 : 1例 / 65万本