

## 第3章

# 血液製剤の 安全対策について

# 血液製剤の安全対策

次に、血液製剤の安全対策の現状を、段階ごとにお示しします。

血液製剤の原料確保から製造段階における安全対策を、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に分けたものが図3-1です。

まず、採血前に医師の問診を行います。ここでは、献血を申し込んだ方の感染症等に関する既往歴や海外滞在歴、さらに現在の健康状態を確認し、血液を介して感染する病原体に感染している可能性のある方や、血液製剤の安全性・有効性に支障を来す医薬品を服用していると思われる方からの採血をお断りしています。

次に、血圧や血液比重等进行检查し、採血基準に適合するかどうか、採血が献血者等の健康に影響を及ぼさないかを確認します。

国の定めた採血基準に適合すると、採血を行います。

採血された血液には、数種の病原体についての抗原・抗体検査、肝機能検査、不規則抗体検査を行い、適切とされたものにさらに核酸増幅検査（NAT：Nucleic

Acid Amplification Testing の略、26ページ参照）を行います。いずれも適切とされた血液だけが血液製剤に用いられます。

輸血用血液製剤は、これらの検査で適切とされると病院等に供給されますが、有効期間が短い赤血球製剤や血小板製剤が調製後間もなく出荷されるのに対し、有効期間の長い新鮮凍結血漿は、一定期間保管して、その間、献血者等からの申出や、遡及調査情報、感染症情報など、品質、安全性に問題となる情報がないことを確認してから出荷されます。この保管の過程を貯留保管といいます。

血漿分画製剤は、一定期間貯留保管した原料血漿から必要なたん白質を分画した製剤で、製造工程中にウイルス等の除去・不活化処理が含まれています。さらに最終製品の段階でも検査を経てから出荷されます。

なお、輸入される血漿や血漿分画製剤についても、安全性について、国内の製剤と同等の規制基準が課されています。

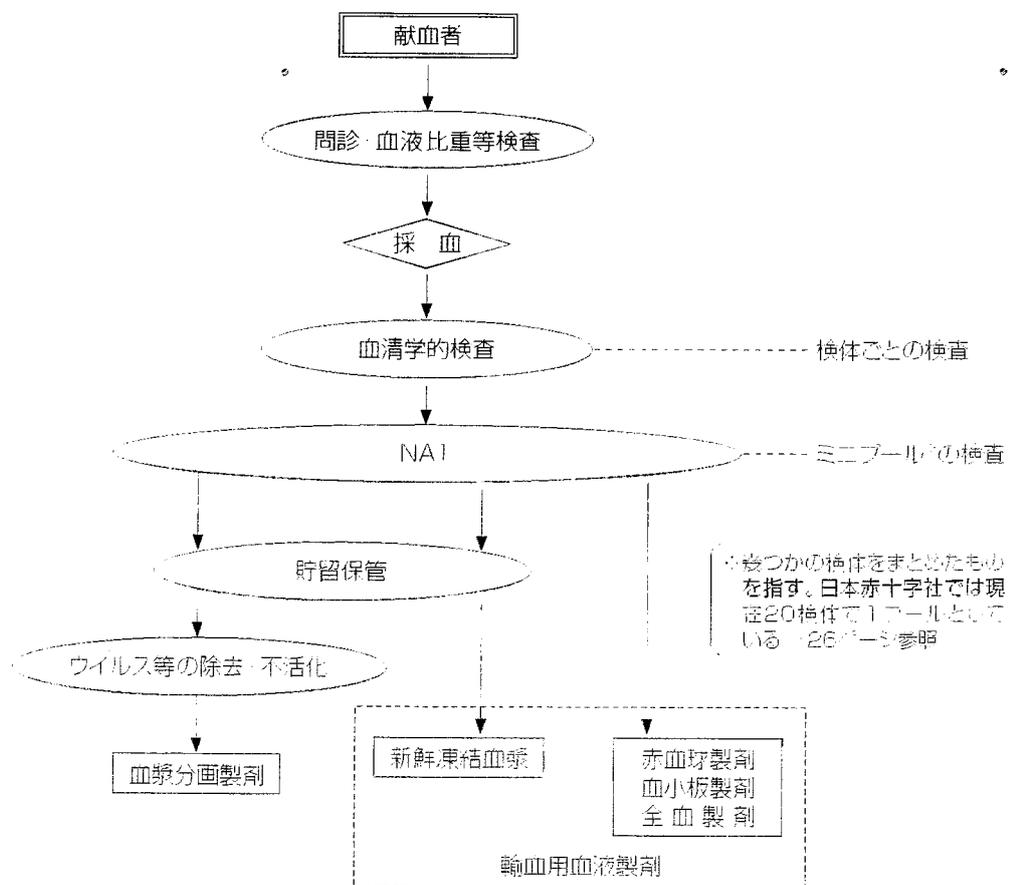


図3-1 血液製剤の安全対策の概要

8～9ページで紹介したとおり、血液法は基本理念として血液製剤の安全性の向上を掲げていますが、具体的な安全性確保のための規定は薬事法に設けられています。

まず、血液製剤は、人の血液を原料としているため、感染症伝播のリスクを考慮して、薬事法に基づく「特定生物由来製品」に指定されています。

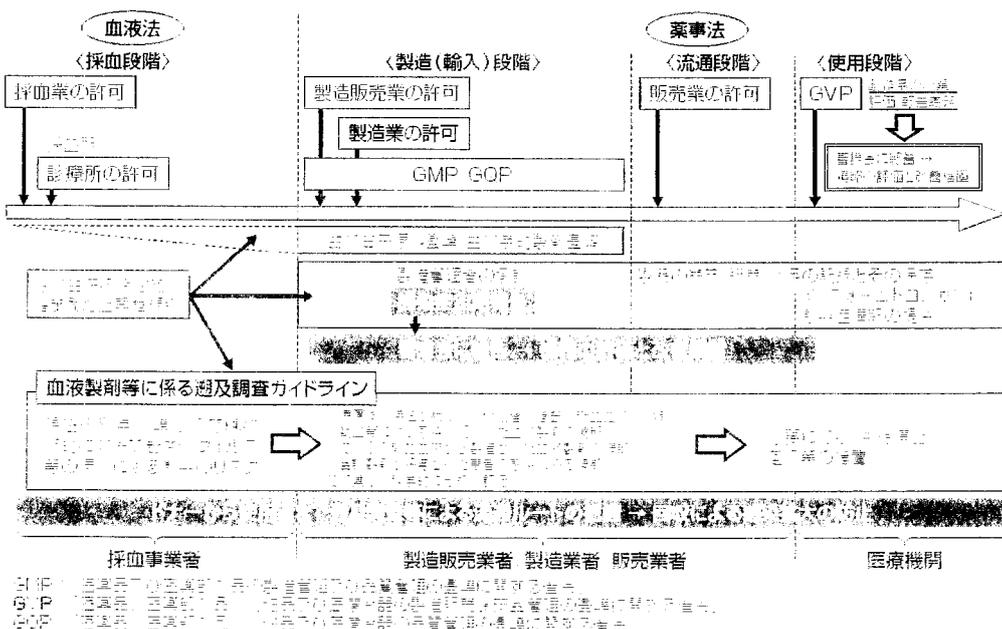
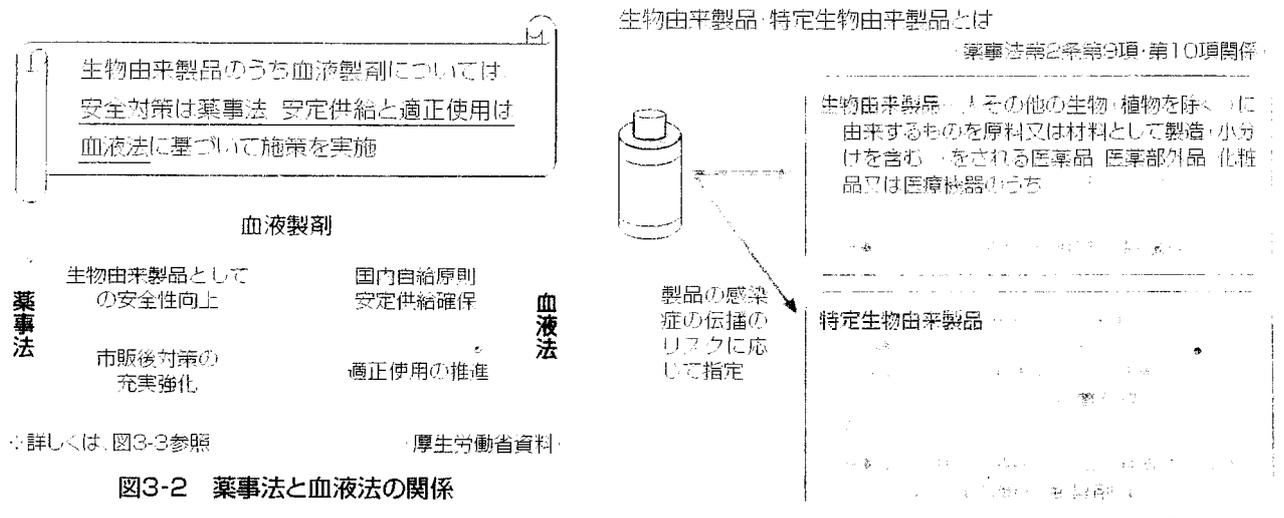
薬事法では、医薬品の安全性を確保するために、製造販売業者に製造管理及び品質管理のための基準（GMP）や製造販売後安全管理の基準（GVP）の遵守を求めています。特定生物由来製品については、この基準が通

常の医薬品よりも厳しくなっています。

また、献血者等の健康を保護するための採血基準（血液比重、血色素など）が血液法の施行規則により規定されている一方、受血者の安全を守るための供血者の選択基準や病原体の検査に関する項目が薬事法に基づく「生物由来原料基準」等により規定されています。

さらに、製品ラベルや添付文書に、感染リスクがあること等を示す特別の表示をすることや、採血・製造・販売・使用について記録を作成し、各段階において長期間保存することが義務付けられています。

これらの一連の規制を図3-3に示しました。



# 採血基準・問診

採血基準は、献血者等の健康を保護するために定められるものであり、血液法の施行規則により規定されています。その改定を行う場合は、血液事業部会の審議を経て行います。

具体的な要件は表3-1のとおりです。全血採血（200mL・400mL）及び成分採血（血漿、血小板）ごとに、年齢、体重、血圧、血液比重、年間採血量、採血間隔等の要件が定められています。

また、妊娠中の方や、採血により悪化するおそれのある疾患を抱えている方から採血することはできません。

問診では、この採血基準に適合しているかを確認するため、循環器系の疾患等の既往歴についてお尋ねするほか、血液製剤の安全性の向上のため、表3-2のとおり血液を介して感染するおそれのある疾患の既往歴をお尋ねしています。

現行の問診票は、旧厚生省の血液問題検討会安全性専門委員会に取りまとめられた「輸血用血液製剤の安全性

に関する報告書（平成7年6月）」によるもので、全国的に統一されており、以後、適宜改定が加えられています。

最近では、平成16年8月から、米国等で流行しているウエストナイル熱を含む輸入感染症対策として、海外から帰国後4週間を経過しない方からの採血をお断りしています。また、平成15年6月から、プリオン感染症（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等）対策として、欧州全域に長期滞在した方からの採血をお断りしており、平成17年6月からは、英国に滞在した方についての措置の強化等を行っています。詳しくは、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策（24ページ）を参照下さい。

さらに、これまでの輸血や臓器移植を受けたことのある方に加え、平成18年10月からは、プラセンタ（注射剤）を使用している方からの採血もお断りしています。

問診の項目と、項目ごとの意義については、61ページに解説がありますので、ご覧下さい。

表3-1 採血基準

採血の種類	全血採血	成分採血	成分採血
1回の採血量	200mL	400mL	300mL・600mL（併用別） 400mL（1回）
年齢	16歳～69歳	18歳～69歳	18歳～69歳・18歳～54歳
体重	男性45kg以上 女性40kg以上	男女とも50kg以上	男性45kg以上 女性40kg以上
最高血圧	90mmHg以上		
血液比重	1.052以上	1.053以上	1.052以上
又は血色素量	12g/dL以上	12.5g/dL以上	12g/dL以上
又は血色素量	又は血色素量 又は血色素量 又は血色素量 又は血色素量 12g/dL以上 12.5g/dL以上 12g/dL以上 12g/dL以上		
赤血球指数	赤血球指数が標準値にある場合は11.5g/dL以上		
血中鉄分	15μg/mL以上 60μg/mL以下		
採血回数	男性6回/年 女性4回/年	男性3回/年 女性2回/年	血中鉄分の採血1回を2回に換算して血漿成分採血と合計で24回/年
採血の間隔	200mL全血と400mL全血を合わせて 男性は1200mL以内 女性は800mL以内		
妊娠の有無	1) 妊娠中は採血しない 2) 妊娠していると認められる者、又は過去6か月以内に妊娠していたと認められる者が採血により悪化するおそれのある感染症に罹患しているか、又はそのおそれのある感染症にかかっているか、又はそのおそれのある感染症にかかっているか、又はそのおそれのある感染症にかかっているか、又はそのおそれのある感染症にかかっているか 3) 5歳から89歳までの方は、60歳から64歳までの間に特定の疾患がある方に限られる		

## 採血の間隔

採血の種類	全血採血	成分採血	成分採血
200mL全血	男性は12ヶ月、女性は18ヶ月の同じ曜日から	男性とも4ヶ月の同じ曜日から	男性とも4ヶ月の同じ曜日から
400mL全血	男性は12ヶ月、女性は18ヶ月の同じ曜日から	男性とも4ヶ月の同じ曜日から	男性とも4ヶ月の同じ曜日から

② 二種検査実施の場合には、1週間後に血小板成分採血が可能。ただし、4ヶ月に4回実施した場合には次回までに4ヶ月以上空ける。

表3-2 問診で問われる主な疾患

問診項目	原因となる病原体	問診項目	原因となる病原体
梅毒	梅毒トレポネーマ	血虫症	細菌
A型肝炎	A型肝炎ウイルス	発熱を伴う深い下痢	エルシニア菌等
B型肝炎	B型肝炎ウイルス	マラリア	マラリア原虫
C型肝炎	C型肝炎ウイルス	はしか(麻疹)	麻疹ウイルス
伝染性紅斑(リンゴ病)	ヒトパルボウイルスB19	風疹	風疹ウイルス
HIV感染症又はAIDS	ヒト免疫不全ウイルス	おたふくかぜ	ムンプスウイルス
変異型クロイツフェルト・ヤコブ病	異常プリオン蛋白質	帯状疱疹	1型・帯状疱疹ウイルス
		1型	エプスタイン・バーウイルス

## 通知によって特に注意することが呼びかけられた疾患

通知項目	原因となる病原体
ウエストナイル熱(平成15年2月)	ウエストナイルウイルス
SARS(平成15年5月)	重症急性呼吸器症候群(SARS)ウイルス

このような採血前の検査・問診により、採血できないとされた人数の推移を図3-4に示しました。

「血液比重・血色素量不足」は、本採血前の血液検査の結果、血液比重又は血色素量が採血基準に足りないと判断された方です。平成17年においては、男女間の実人数の比較で約1.6倍の格差があります。若い女性におけるダイエット志向も一因ではないかと言われていますが、定かではありません。

「問診①」は、問診の際に輸血症、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の持続保有者(キャリア)、欧州での長期滞在経験などの項目が該当することが判明したため、採血できないと判断された方です。およそ3万人から4万人前後で推移しています。

「問診②」は、問診により海外旅行の直後などに該当

することが判明したため、その時点では採血できないものの、期間を置いて再来すれば採血できると判断された方です。およそ十数万人程度で推移しています。

「その他」は、以下の項目に該当する方です。約40万人弱で推移しています。

- 1 服薬：注射又は服薬の状態が問診の基準を満たさない場合
- 2 事前検査：血液検査(血色素量以外) 血圧等で不適の場合
- 3 1,2以外：年齢、体重、採血回数、年間総採血量、採血間隔、希望者の意思変更、血管が細い等で不適の場合

なお「血液比重・血色素量不足」以外の項目においては、男女間に大きな差はありません。

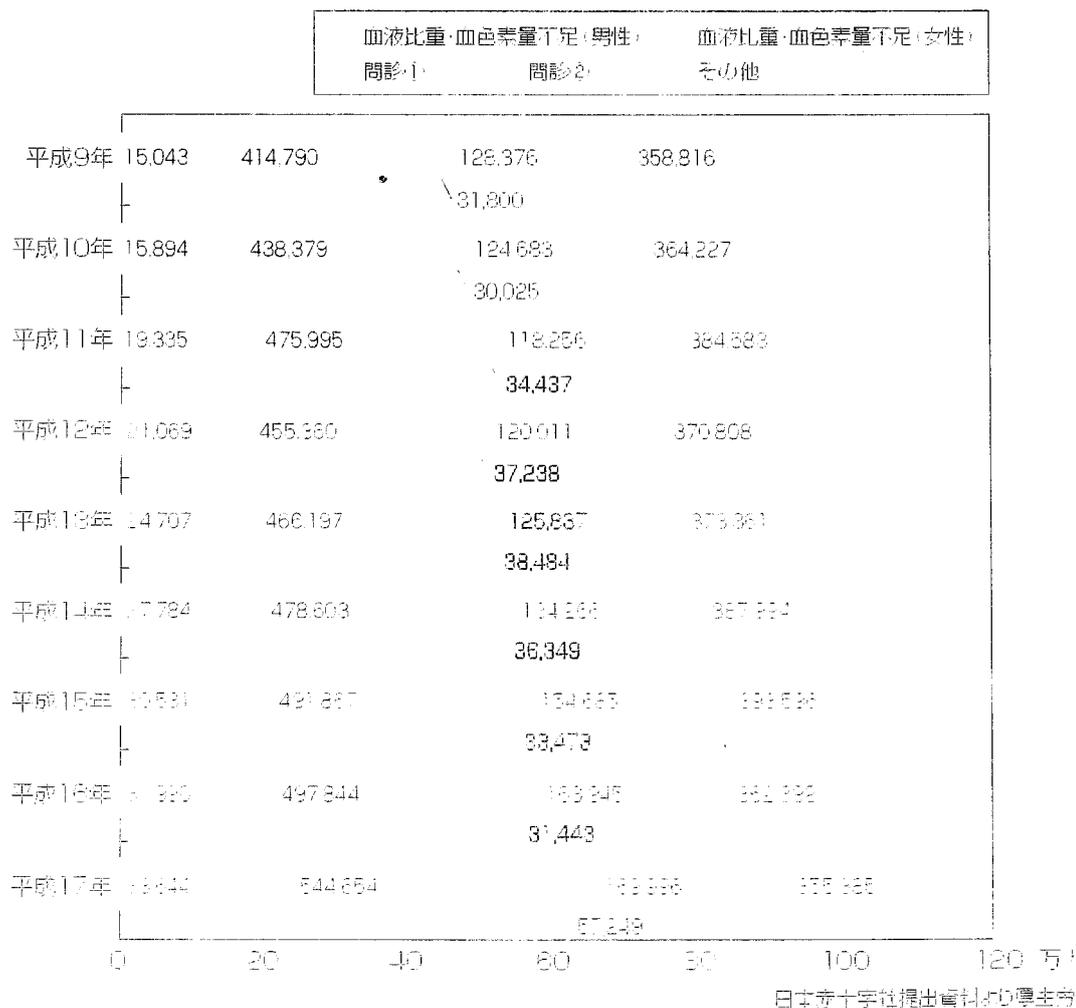


図3-4 採血基準・問診により採血できないとされた人数の推移(各年1月～12月)

# 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は、神経細胞等を構成するプリオンというタンパク質の構造が変化して異常プリオンになることにより引き起こされると考えられている脳神経系の疾患です。認知症の他、様々な症状が出現して数年で死亡するもので、現在のところ治療法はありません。牛海綿状脳症（BSE）も同様に異常プリオンの進展による同種の疾患であり、vCJDは、病原体がBSE感染牛から人に伝播したことによって発生したと考えられています。

このvCJDは、血液により感染する可能性が指摘されており、平成17年8月までに、英国においては3例の輸血による感染の疑い症例が報告されています。vCJDはHIV等のウイルス感染症とは異なり、病原体が異常プリオンというタンパク質であることから、感染している方であっても、採血時のスクリーニング検査等の方法で血液から迅速に検出することは現在の科学的水準においては困難です。したがって、血液を介したvCJDの感染を防ぐためには、リスクを持つ可能性がある方からは広く献血をご遠慮いただくとともに、血液製剤の製造工程で異常プリオンを除去するという対策を進めることが重要です。

表3-4に諸外国でvCJD対策として行われている献血制限の内容を一覧としました。日本においては、暫定的な措置として、平成12年からBSEの原因となる肉骨粉

が英国で使用され始めた1980年以降に6カ月以上の英国滞在歴のある方の献血をお断りさせていただくようになり、平成13年には、この措置の対象国を10カ国に、平成15年には、欧州全域（5年以上の滞在歴）に順次拡大しました。

こうした中、平成17年2月4日に日本人で最初のvCJDの患者が確認され、その方の滞在歴が1990年に英国に24日程度、フランスに3日程度であったことから、vCJDはBSE発生状況等から見てvCJD感染のリスクが高い国に長期滞在することにより感染するおそれがあるだけでなく、短期間の滞在でも病原体の異常プリオンと高濃度の接触をした場合には感染する可能性が否定できないことがわかりました。

リスクを最大限に見積もり、英国滞在外者が英国在住者と同程度のvCJD感染リスクを有すると仮定した場合、英国滞在外者の血液を輸血することで年間1名程度のvCJD患者が発生すると推計されます。

そこで、平成17年6月1日からは、当分の間の措置として、これまでの献血制限に加え、英国・フランスでのBSE規制（肉骨粉使用禁止及び牛の特定危険部位の流通規制等）が徹底される1996年までに英国滞在歴1泊以上の方の献血をご遠慮いただくこととなりました。フランス滞在外者については、フランスでのvCJD発生動向からみて英国滞在外者に比べリスクが低いこと、対策によ

表3-3 平成17年6月1日からの外国滞在外者の献血制限について

	滞 在 国	滞 在 期 間	滞在時期
A	① 英国・フランス <sup>※1</sup>	通算1日以上（96年まで） 通算6カ月以上（97年から）	1980年 2004年
	② アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、ドイツ、ベルギー、ポルトガル	通算6カ月以上	
	③ スイス	通算6カ月以上	1980年
B	① オーストリア、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ルクセンブルク	通算5年以上	1980年 2004年
	② アイスランド、アルバニア、アンボラ、クロアチア、サンマリノ、スロバキア、スロベニア、セルビア、モンテネグロ、チェコ、バチカン、ハンガリー、ブルガリア、ポーランド、ボスニア・ヘルツェゴビナ、マケドニア、マルタ、モナコ、ルウヴェー、リヒテンシュタイン、ルーマニア	通算5年以上	

※1 当分の間は、本表に掲げる時期に通算6カ月以上の滞在歴を有する方からの採血を見合わせます。  
 ※2 Bに掲げる国の滞在歴を計算する際には、Aに掲げる国の滞在歴を加算するものとします。

る献血者の制限により、医療機関への血液製剤の供給に支障が生じる危険性が高まることから、英国滞在者と同様の制限は当面行わず、まずは英国滞在者に係る対策を実施することとなりました。

なお、欧州共同体（EU）においては、2003年以降BSE規制が徹底されたこと等を受けて、この当面の措置と同時に2005年1月以降にEU域内（2004年の拡大前の15ヶ国）に滞在した方の献血については制限しないこととしました（表3-3）。

平成17年6月からの献血制限措置の実施で英国滞在歴のある方の献血をお断りすることにより、全国では2.6％程度の献血者の減（東京都では5.7％の減が予想されました。現時点では、献血者の方々のご協力により、医療に必要な血液は滞りなく供給されていますが、一年

献血者が減少傾向にある中で血液製剤を安定的に確保していくためには、さらなる献血の推進が必要です。

また、平成18年10月から、ヒト胎盤エキス（プラセンタ）注射剤を使用している方からの献血についてもご遠慮いただくこととなりました。プラセンタは、更年期障害や慢性肝疾患の治療に用いられていますが、ヒト由来の臓器から製造されていることから、vCJDの伝播の理論的なリスクが否定できないため、念のための措置としてその使用者について献血を制限するものです。

なお、科学技術の進歩により血液におけるvCJDの病原体の迅速な検査方法や除去技術が開発された場合や血液製剤の安定供給に重大な支障が生じた場合等には、現在の献血者の制限が見直されることも考えられます。

表3-4 諸外国における欧州滞在歴を有する者からの献血制限の状況

実施国	実施機関	対象国	滞在期間	滞在時期
アメリカ	食品医薬局（FDA） 米国赤十字血液サービス	英国	通算3カ月以上	1980年～1996年
		欧州	通算5年以上 （軍人等は6カ月以上）	1980年～ （軍人等は1980年～1996年）
	連邦保健省 カナダ血液サービス	英国 フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年
カナダ	カナダ血液サービス	西欧	通算5年以上	1980年～
		英国	通算1カ月以上	1980年～
		フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年
フランス	雇用連帯省（保健）活動担当省	西欧	通算6カ月以上	1980年～
		英国	通算1年以上	1980年～1996年
ドイツ	ボーン・エーデルハイ研究所	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年
イタリア		英国	通算6カ月以上	1980年～1996年
臺灣	臺灣赤十字血液サービス	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年

（厚生労働省資料）

# 感染症等の検査

採血基準の検査と問診を経て採血された血液は、血液製剤としての安全性を確保するため、感染症等の検査を受けます。ここで不適とされた血液は、製剤として用いられることはありません。

表3-5は、現在実施されている検査項目です。このうち、薬事法に基づく「生物由来原料基準」で定められている項目については、国内で採血された血液だけでなく、海外で採血され、国内に輸入されている血漿及び製剤についても適用されます。

抗原・抗体検査とは、体内に侵入した病原体（抗原）や、病原体を攻撃するために作られたタンパク質（抗体）を検出するものであり、NATとは、病原体の遺伝子を構成する核酸の一部を人工的に増やし、病原体の有無を検出する方法です。

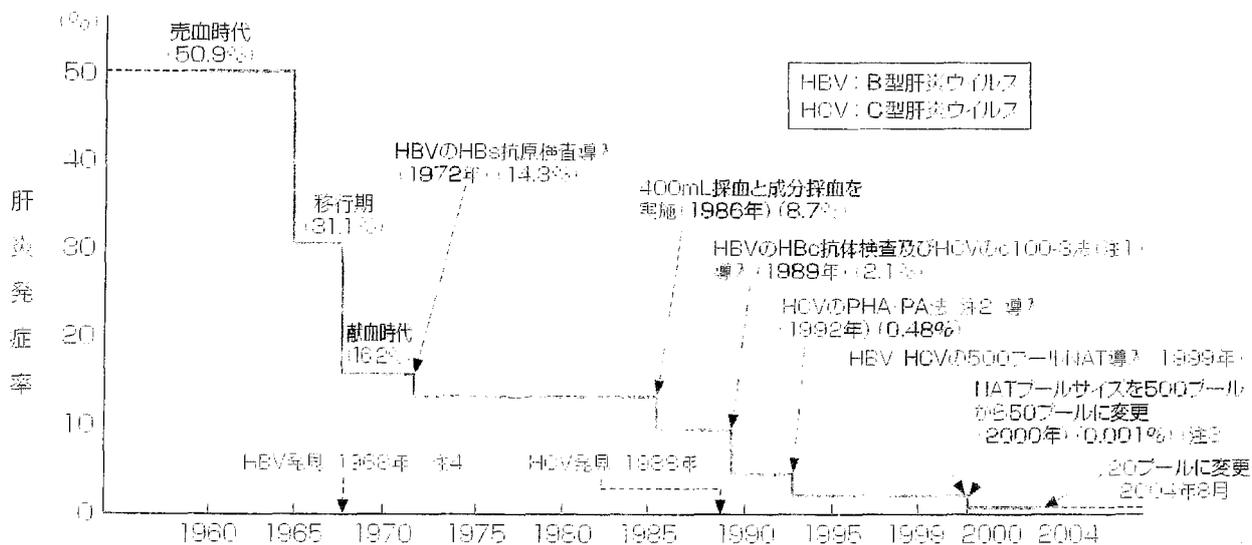
いずれも、病原体による感染のリスクを減らすために効果のある検査法です。例えば、輸血後肝炎は、献血への移行、原因となるウイルスの発見に続く、図3-5のような検査法の開発・導入・改良によって、発症率が著しく減少しました。

しかしながら、いずれの検査にも検出限界があるため、病原体に感染して間もない頃（初期）には、感染性はありますが、病原体がごく微量しか検体に含まれていないため、検査を行っても、抗体や病原体を検出できない場合があります。こうした期間を「ウインドウ期」といいます（「ウインドウ期」については、31ページ参照）。現行の検査法では、この「ウインドウ期」をかなり短縮することができましたが、未だに存在するために、輸血による感染症の発症率をゼロにすることはできません。

表3-5 安全性に関する検査項目一覧

検査項目	検査法	根拠法令	検査項目	検査法	根拠法令
血液型	ABO及びRh検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）	ヒトリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）	抗体検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
B型肝炎ウイルス（HBV）	抗原検査、抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	梅毒	抗体検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
C型肝炎ウイルス（HCV）	抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	肝機能（ALT）	酵素値の測定	各社の自主基準
ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1,2）	抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	ヒトパルボウイルスB19	抗原検査、NAT（分画の一部）	各社の自主基準

（厚生労働省資料）



- ① C型肝炎ウイルス発見後早期に開発されたC型肝炎ウイルス抗体検査（第1世代検査法）
- ② 特異性・感度が改善されたC型肝炎ウイルス抗体検査（第2世代検査法）
- ③ 全国の推定輸血患者数のうち、保管機体による個別NATなど（第3世代検査法）の普及と併せて行われたことで実現
- ④ 1963年にBlumbergは、オーストラリア原住民の一人の血清が、たまたま輸血を受けている患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを発見し、オーストラリア抗原と名づけた。1968年には、PrinceのHBV感染を初めて公報し、この感染源中のある抗原を発見し、それがオーストラリア抗原としてあることが確認されたため、HBs抗原として知られた。

①（日本赤十字社）②③④（厚生労働省）の両方に基く資料を参照。厚生労働省「1999年度～2004年度輸血の安全管理に関する調査報告書」

図3-5 日本における輸血後肝炎発症率の推移

表3-6及び表3-7に、日本及び諸外国において実施されている感染症等の検査項目を示しました。次ページの表3-8と表3-9は、各検査項目の解説であり、表3-10は、各検査の導入時期の一覧です。

これらによると、先進国では抗原・抗体検査やNATをほぼ同時期に導入しているものの、検査項目やNATのプール検体数には若干の差異があります。

表3-7には、各国において公表されている輸血による感染症の感染リスクの推計値又は各国における感染者数を示しました。それによると、輸血後にHBV、HCV、HIVに感染する危険性（残存リスク）は、いずれの国においても、HBVは十万分の一（0.001%）以下、HCV

及びHIVは数百万分の一（0.0001%）以下です。

感染症マーカー検査が導入されていない時期は、例えば米国赤十字社の調査でも、1971年から1983年までの輸血によるHCV（当時はウイルスが発見されていなかったため「非A非B型肝炎」と呼ばれていた）の感染率は10.3%とされていました。それに比べると、高精度検査の導入以後、輸血後感染症のリスクは著しく減少したといえます。

しかしながら、諸外国においても「ウィンドウ期」の存在のため、輸血による感染のリスクをゼロにすることはできません。

表3-6 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関する抗原・抗体検査項目比較表

運 営 主 体	梅毒抗体	抗原・抗体検査項目						
		HIV-1/2 抗体	HTLV-1 抗体	HTLV-2 抗体	HBs抗原	HBc抗体	HCV抗体	PV B19 抗原
日本赤十字社	○	○	○	○	○	○	○	○
アメリカ赤十字社	○	○	○	○	○	○	○	○
英国血液サービス	○	○	○	○	○	○	○	○
オーストラリア赤十字血液サービス	○	○	○	○	○	○	○	○
カナダ血液サービス	○	○	○	○	○	○	○	○
ドイツ赤十字社	○	○	○	○	○	○	○	○
EFS(フランス)	○	○	○	○	○	○	○	○

注：(PV-B19)とは、ヒトパルボウイルスB19を指す。以下表3-7、表3-8、表3-9においても同じ。

※1：入れ墨、ボディピアスをした供血者を実施

※2：一部の州で実施

表3-7 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関するNAT検査項目と輸血後感染の残存リスク(推定)

運 営 主 体	NAT検査項目					NATプール 検体数	輸血後感染の残存リスク(推定)		
	HBV	HCV	HIV	WNV	PVB19		HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	○	○	○	○	○	20	1:130,000 <sup>※1)</sup>	○	○
アメリカ赤十字社他	○	○	○	○	○	16	1:205,000 <sup>※2)</sup>	1:1,800,000 <sup>※3)</sup>	1:2,300,000 <sup>※4)</sup>
英国血液サービス	○	○	○	○	○	96	2.2:1,000,000	0.55:1,000,000 <sup>※5)</sup>	0.22:1,000,000 <sup>※6)</sup>
オーストラリア赤十字血液サービス	○	○	○	○	○	24	1:633,000	1:6,387,000	1:9,242,000
カナダ血液サービス	○	○	○	○	○	24	1:153,000	1:2,300,000 <sup>※7)</sup>	1:7,800,000 <sup>※8)</sup>
ドイツ赤十字社	○	○	○	○	○	96	1:1,000,000 <sup>※9)</sup>	1:20,000,000 <sup>※10)</sup>	1:20,000,000 <sup>※11)</sup>
フランス血液機構	○	○	○	○	○	24	1:1,000,000	1:6,000,000 <sup>※12)</sup>	1:3,900,000 <sup>※13)</sup>

※1：輸血情報 0508-09 から引用

※2：5DプールNAT導入以降、輸血後HCV感染は2例、輸血後HIV感染は1例確認されている。

※3：Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion. 2002; Aug; 42(8): 975-9.

※4：Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Pappalardo B, Kleinman SH; 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; Feb; 45(2): 253-64.

※5：検体数のある供血者に実施。Annual Report 2005。英国血液サービス。

※6：Handbook of Transfusion Medicine 4th edition。英国血液サービス。

※7：Blood Component Information 2007。オーストラリア赤十字血液サービス。

※8：O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Flehman SH, Vainivas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. Transfusion. 2007; Feb; 47(2): 1316-25.

※9：Hämotherapie Ausgabe 1 2003。ドイツ赤十字社。

※10：海外県で実施。Rapport d'activite 2005。フランス血液機構。

※11：Rapport d'activite 2005。フランス血液機構。

表3-8 検査項目の解説(抗原・抗体検査)

検査項目	意 味
梅毒抗体	梅毒トレポネーマに感染後、3週間ほどで血中に生じる抗体を調べる。
HIV-1,2抗体	HIV-1及びHIV-2に感染後6～8週後に血中に生じる抗体を調べる。
HTLV-1抗体	HTLV-1に感染した後に血中に生じる抗体を調べる。
HTLV-2抗体	HTLV-2に感染した後に血中に生じる抗体を調べる。
HBs抗原	HBVの外殻部分(HBs抗原)の有無を調べる。陽性であれば、一過性感染の急性期か、又はHBVのキャリア状態である。
HBc抗体	HBVの感染後に血中に生じる抗体を調べる。陽性であれば、HBVに感染したことがあることを示す。現在の感染ウイルスの有無については、別途確認検査が必要である。
HCV抗体	HCVの感染後1～3カ月後に血中に生じる抗体を調べる。陽性であれば、HCVに感染したことがあることを示す。現在の感染ウイルスの有無については、別途確認検査が必要である。
PV-B19抗原	パルボウイルスB19の抗原の有無を調べる。なお、このウイルスに関しては、我が国では、成人の約50%が感染したことがあり、抗体を持っている。

出所：吉澤浩司 飯野四郎共著「第2版 ウイルス肝炎 診断 予防 治療」(文光堂、2002)  
 「IDWR 感染症週報」(厚生労働省 国立感染症研究所) (第3巻第31号及び第49号、2001) (第4巻第38号、第39号、第40号、2002) (第6巻第12号、2004)  
 「Current Blood Safety Measures」(カナダ血液病協会ホームページ)

表3-9 検査項目の解説(NAT)

検査項目	意 味
HBV-DNA	それぞれのウイルスについて、血液中に存在するウイルスを構成する核酸(DNAあるいはRNA)の一部を人工的に多量に増幅して、ウイルスの有無を直接的に検出する方法である。
HCV-RNA	ウイルスの感染性の有無を判定することはできない。また、出現頻度は低い。NAT陰性で抗体陽性であっても、感染性を示す場合があるため、抗原抗体検査を完全に代替することはできない。
HIV-RNA	※WNVはウエストナイルウイルスの略である。
WNV RNA	※WNVの抗原抗体検査については、日本脳炎血清型群に属するウイルス間での交叉反応があるため、直接抗原を測定する方法が有効である。
PV-B19 DNA	直接抗原を測定する方法が有効である。

出所：「IDWR 感染症週報」(厚生労働省 国立感染症研究所) (第3巻第31号、2001) (第4巻第27号、2002)  
 「Nucleic Acid Amplification Testing (NAT) for Hepatitis C Frequently Asked Questions, 2005」(カナダ血液サービスホームページ)

表3-10 各検査が全国的に実施され始めた時期

国 名	HBs抗原	HIV-1抗体	HCV抗体	HTLV-1抗体	HCV-RNA NAT
日本	1972年1月	1986年11月	1989年12月	1986年11月	1999年10月*
アメリカ	1971年	1985年5月	1990年5月	1994年	1999年3月
イギリス	1972年	1985年10月	1991年9月	2002年9月	1999年4月
オーストラリア	1971年7月	1985年5月	1990年2月	1993年1月	2000年6月
カナダ	1972年	1986年3月	1990年6月	1990年	1999年10月
ドイツ	1971年	1985年10月	1990年7月	—	1999年4月
フランス	1972年10月	1985年8月	1990年3月	1991年7月	2001年7月

出所：Submission to Inquiry into Hepatitis C and Blood Supply in Australia, 2003。オーストラリア赤十字血液サービス p.49 Table 8  
 「hamotherapie Ausgabe 1 2003」(ドイツ赤十字社) p.27 ※全国的実施  
 「カナダ血液事業調査委員会最終報告」(血液製剤調査機構) 1997 p.121  
 「肝炎対策に関する有識者会議報告書」(厚生労働省) 参考資料 9 2001

図3-6は、採血後、日本赤十字社の血清学的検査（抗原・抗体検査）によって不適とされた本数の推移であり、図3-7が血清学的検査で適とされた後、NATによって不適とされた本数の推移を示しています。

HBV、HCV、HIVについては、血清学的検査で適とされた後、NATで不適とされたものがあります。これは、抗原・抗体検査よりも「ウィンドウ期」を短くすることができるNATの有効性を示している一方、感染直後に献血している人がいることも示しています。

最近発生している輸血後肝炎や輸血後HIV感染は、献血者が感染した後、NATのウィンドウ期に献血したために発生したと考えられています。また、HIVについては表3-11のとおり、年々献血者における陽性者の割合が増加傾向にあります。検査結果が通知されることを期待して献血する者がいることが疑われており、血液製剤の安全性に支障を来しかねない事態になっています。

感染の不安のある方は、献血をせず、まず保健所等で検査を受けることが、血液製剤の安全性を確保するために必要不可欠です。HIVの検査については、現在、全国

の保健所で無料・匿名で受けることができます。

なお、日本赤十字社は、以下の場合に、希望者に検査結果を通知しています。

- 梅毒：梅毒抗体が陽性
- H B V：HBs抗原陽性
  - ・HBs抗原陰性でHBe抗体陽性の場合には、確認検査（個別NAT）の結果（陽性又は陰性）
- H C V：HCV抗体陽性で抗体価が高い
  - ・HCV抗体陽性で抗体価が高くない場合は、確認検査（個別NAT）の結果（陽性又は陰性）
- HTLV-1：HTLV-1抗体陽性かつ確認試験（EIAとIF）陽性
- HIV抗体で陽性の場合には、通常の検査とは別に確認検査（ウェスタンブロット（WB）法）を行います。しかし、陽性の場合でも、献血者の結果の通知は、HIV検査目的での献血を防止するため、行わないこととなっています。これはNATで陽性であった場合も同様です。

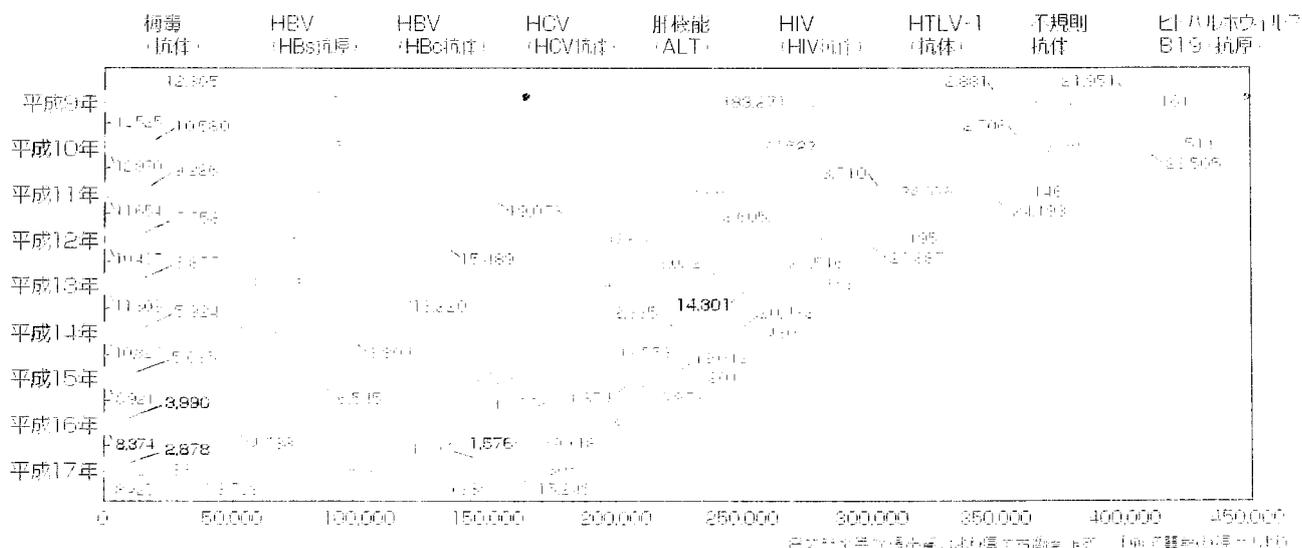


図3-6 日本赤十字社の血清学的検査（抗原・抗体検査）における不適本数（偽陽性を含む。）の推移

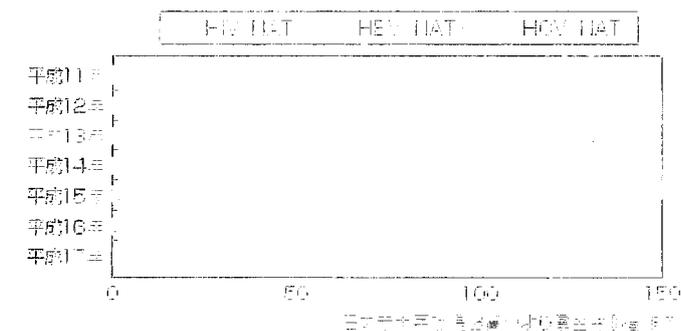


図3-7 日本赤十字社の核酸増幅検査（NAT）における不適本数の推移

表3-11 献血者等におけるHIV陽性件数

年	陽性件数	献血者10万人当たりの件数
平成10年	56	0.912
平成11年	64	1.042
平成12年	67	1.140
平成13年	79	1.358
平成14年	82	1.418
平成15年	87	1.548
平成16年	92	1.681
平成17年	78	1.468
平成18年	87	1.744

資料：厚生労働省「献血者等におけるHIV陽性件数」

# 輸血用血液製剤の副作用報告

今まで述べてきたような検査を行っても、ウィンドウ期等による感染事例や副作用をゼロにすることはできません。そこで、図3-8に示すとおり、医薬品の製造販売業者（輸入を含む、以下同じ）、医療機関等は、医薬品の使用により副作用や感染症の発生を把握した場合は、厚生労働省に報告することとされています。製造販売業者等からの報告については昭和55年（感染症については平成9年）から、医療機関からの報告については平成15年から、薬事法により義務付けられました。

図3-9では、厚生労働省に報告された輸血用血液製剤に関する副作用報告件数の推移を示しています。移植片対宿主病<sup>\*</sup>（GVHD）を除き、「疑い例」も含まれます。

輸血用血液製剤への放射線照射が普及したことによりGVHDの確定例が減少している一方、平成9年から平成17年にかけての報告件数の総数が増加していますが、最近の血液製剤に関する関係機関の取組状況及び医療機関の副作用に対する危機意識の高揚を考えると、この数字は副作用等の発生率の増加ではなく、副作用報告制度の医療現場における浸透度を反映している可能性があります。

ます。

今後、注視すべき副作用としては、輸血により「呼吸困難」をきたす輸血関連急性肺障害（TRALI）や発熱反応等の免疫反応による副作用があります。これらの副作用の一部は、輸血用血液製剤に含まれる白血球を除去することによって、その発生率を減少させることができるとわれています。

厚生労働省は、平成15年6月の血液事業部会で、輸血用血液製剤に対する保存前白血球除去の基準案を取りまとめ、日本赤十字社では、平成16年10月より成分採血由来血小板製剤について白血球除去の導入を開始しました。また、平成19年1月より、全ての製剤について保存前白血球除去を実施し、赤血球製剤に加えて平成19年8月からは、貯留期間が終了する新鮮凍結血漿についても白血球除去を実施した製剤が供給されるなど、ほとんど全ての製剤が白血球除去製剤となる予定です。

（\*）移植片対宿主病（GVHD）  
輸血用血中に残った白血球（リンパ球）が受容者の細胞を異物と認識して攻撃することによって起こる免疫反応。

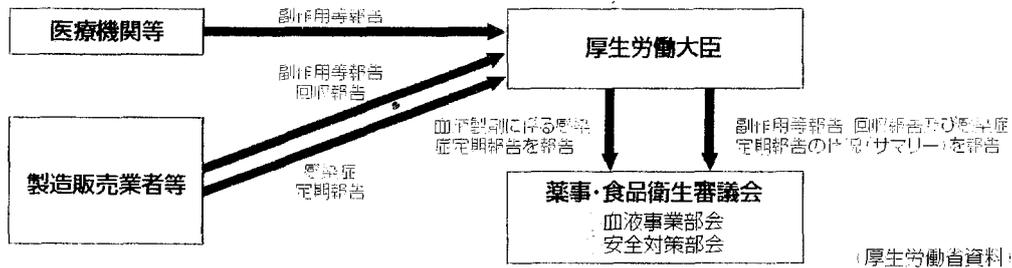
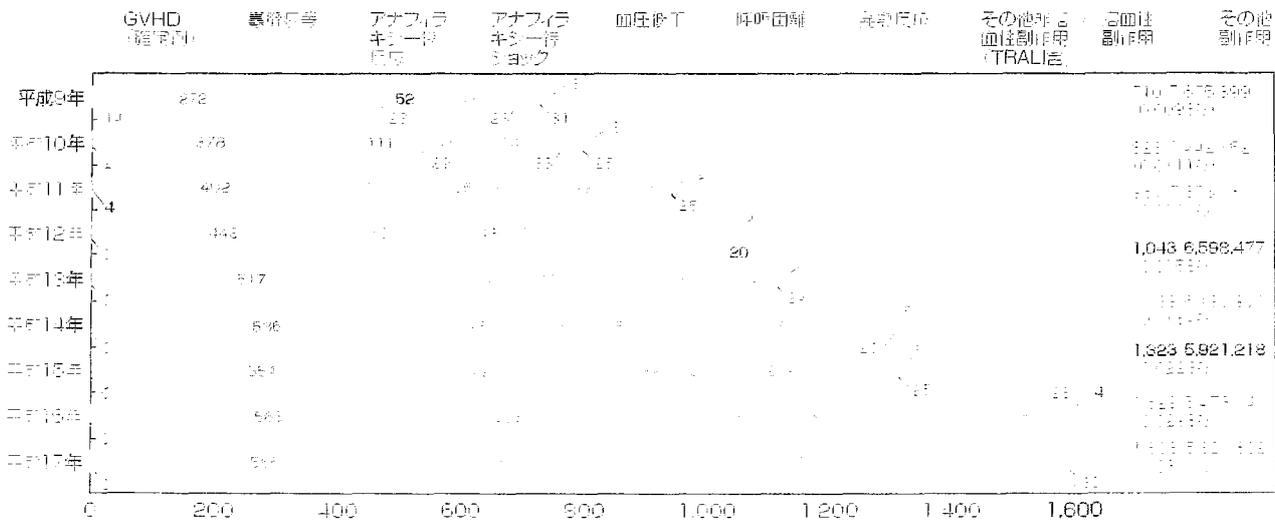


図3-8 市販後安全対策の概要



（注）資料：0509-31、0403-35、0310-78、0207-74、0109-67、0008-31、9908-50、0610-103、9805-45  
（日本赤十字社より厚生労働省作成） ※平成15年分は集計中。

図3-9 輸血用血液製剤に関する副作用（疑い例含む）報告件数の推移と本数当たり発生頻度

# 感染症報告(受血者からの遡及調査)とウィンドウ期

感染症報告については、副作用の場合のような報告を行うだけでなく、図3-10のように、日赤を含めた各製造業者において保存されている検査検体の再検査等を行って、使用された製剤と感染症の間に因果関係があるかどうかを調査します。このように、感染症の発生原因を製剤の原料さらに献血者まで遡って調査することを、「遡及調査」といいます。なお、再検査の際は、製剤の有効期限による時間的制約がないので、個別NATやWB法、ウイルス遺伝子(核酸)の塩基配列の解析など、時間はかかりますが、精度の高い確認検査が行われるのが普通です。

遡及調査を行った結果、当初の製造(供給段階で血清学的検査やNATによって検出できないほどごく微量のウイルスを含む血液由来の製剤)が出荷されている場合があることが確認されています。これは、製剤の原料となった血液が感染後ごく初期の「ウィンドウ期」(26ページ参照)に採血され、ウイルスの量が検出限界以下であったため、あるいは低濃度のウイルスが血中に持続していたため(後述)であると考えられています。

図3-11～3-13は HBV・HCV・HIVそれぞれのウイルス感染後のRNA又はDNA及び抗原・抗体の動向を示したものです。

それぞれの曲線が検出限界を下回っている時期が「ウィンドウ期」です。

「ウィンドウ期」は、詳しくは2つに分けられます。

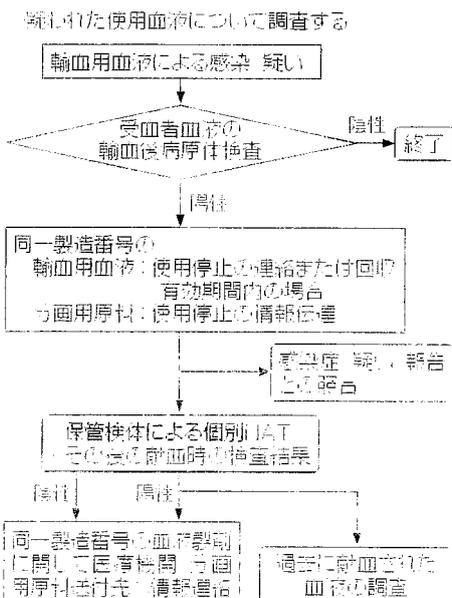


図3-10 医療機関からの感染情報(輸血用血液製剤の使用)に基づく遡及調査(HBV・HCV・HIV)

すなわち、感染してからNATで検出されるウイルス量に達するまでの「NATのウィンドウ期」と、血清学的検査で「陽性」と判定される状態になるまでの「血清学的ウィンドウ期」です。

HBV、HCV、HIVに感染した場合、「NATのウィンドウ期」にある血液中にはNATで検出できない微量のウイルスが存在し、これらの血液が感染源となる場合があることが知られています。「血清学的ウィンドウ期」の血液も感染源となり得ます。

HBVの場合、ウイルスの遺伝子型(ジェノタイプ)によって増殖の速度が大きく異なり、また、感染を受けた個体によっても差がみられることが近年わかってきました。

ごく微量のHBVを接種して感染させたチンパンジーでの経過をもとに、「NATのウィンドウ期」と「血清学的ウィンドウ期」とを実測(実測値の詳細は41ページ参照)し、図3-11にまとめました。

「NATのウィンドウ期」すなわち個別NAT及び10以上の検体をプールして1検体としたNAT(ミニプールNAT)によりHBV DNAが検出できる量に達するまでの期間は、それぞれ35～76日及び41～90日であり、「血清学的ウィンドウ期」すなわち検出感度の高いGLIA法によりHBs抗原が陽性と判定できるようになるまでの期間は50～97日でした。

また、HBVのジェノタイプにより「NATのウィンドウ期」

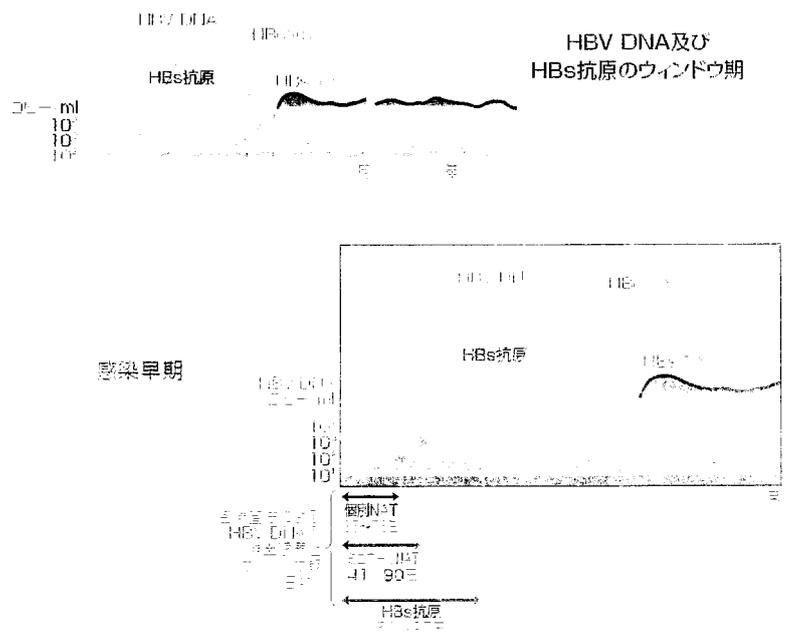


図3-11 HBV急性感染の経過図