

ウ期]、「血清学的ウインドウ期」は大きく異なり、チンパンジーによる個体差があることもわかりました。

HBVがヒトに感染した場合にも同様のことが起こるものと考えられることから、血液の安全対策を構ずる際には、「NATのウインドウ期」、「血清学的ウインドウ期」共に、ここに示した最長の期間を目安にして対策をたてることが望ましいと考えられます。

HBVの急性感染では、ほとんどの場合、臨床的には自然治癒します（これを「一過性の感染」と呼びます）。しかし、実際には肝臓の中にごく微量のHBVが残っており、血液中にも、NATでは検出できない程度のごく微量のHBVが存在し続ける場合（いわゆる「低濃度キャリア」状態）があることが知られています。

「一過性の感染」を経過した後、何らかの理由により血液中のHBVの量がわずかに増え、HBs抗体の量が少なくなった時期の血液を輸血すると、感染する場合があります。ただし、この時期に採血された血液のほとんどは、HBc抗体検査で不適とされます。

HCVでは、感染後6~9日で個別NAT、さらに2日ほどで10本以上の検体をプールして1検体としたミニプールNATで検出できるようになり、3.3か月ほどでHCV抗体が検出されるようになります。その後、約

30%~40%の人は自然に治癒し、まずウイルス量が、次に抗体価が減少します。残りの約60%~70%の人はキャリア化し、長期にわたってウイルスと抗体が検出されることになります。

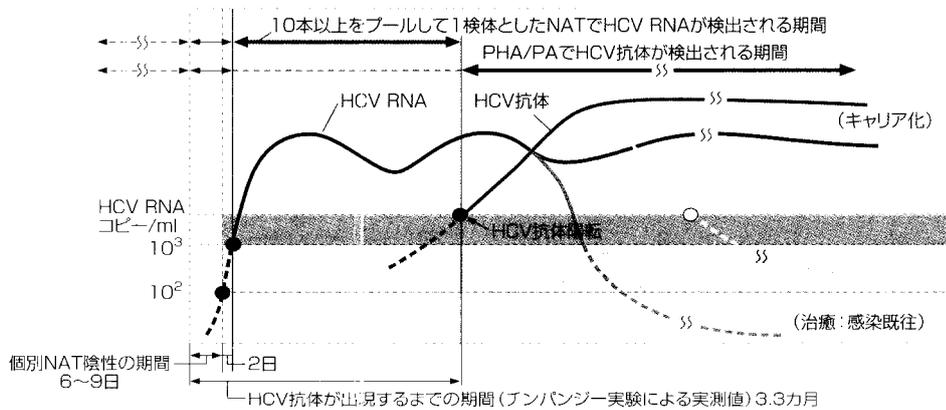
HIV-1については、感染後、1か月以内にまずウイルス血症が起こります。さらに、11日程度でNATで検出できるようになり、22日程度で抗体が検出されるようになります。

なお、これらの日数は、あくまで平均値です。ウイルスや抗体が体内で増える期間は、感染したウイルス量や感染者の状態など、様々な要因によりある程度変動します。

感染したかもしれないとの不安があったら、まずは検査を受け、早期発見・早期治療に努めてください。

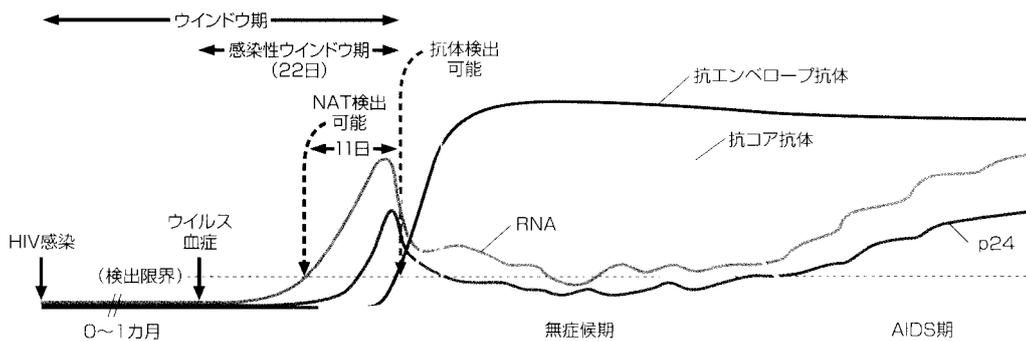
HIVについては、保健所等で無料・匿名の検査を受け付けています。HCVについては、医療機関や保健所等で検査を受けることができます。

「ウインドウ期を経過したから献血してもよい」というのは間違いです。感染症の検査のために献血をすることは絶対にやめてください。検査で発見できない場合に、受血者に感染させてしまうことがあるからです。



(広島大学大学院・吉澤浩司による)
(出典)「感染症版 2004年1月15日」
(Medical Tribune) P.50より

図3-12 HCV急性感染の経過図



(出典)「HIV検査・相談マップ: HIVまめ知識」(厚生労働省科学研究費エイズ対策研究事業ホームページ)より

図3-13 HIV感染とウイルスマーカー

輸血用血液製剤の感染症報告

感染症について日本赤十字社が医療機関から報告を受けた件数と、その後の同社による遡及調査の結果を図3-14から図3-21にまとめました。

図3-14は、輸血用血液製剤を使用した方についてのHBV感染の報告状況です。図の赤い部分で示したとおり、HBVについては、毎年、保管検体による調査でウイルス核酸が検出されるなど、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、その件数は減少しましたが、ゼロには至っていません。

図3-15は、HCV感染の報告状況です。HCVについては、NAT導入前は、保管検体による調査でウイルス核酸が検出され、輸血による感染の可能性が考えられる事例が年に数件ほど報告されていました。平成11年10月のNAT導入後は、平成14年まで、そのような事例は報告されていませんでしたが、後述する「供血者からの遡及調査」(40ページ参照)の徹底により、平成15年に、保管検体中にウイルス核酸が発見された事例が1件報告されました。また、平成17年5月及び平成18年6月に保管検体と受血者の双方から発見されたウイルスの核酸が一致した事例が報告されています。

図3-16は、細菌感染の報告状況です。輸血による細菌感染は、ウイルス検査の改良や輸血の副作用対策により、今まで見過ごされていたものが医療関係者に認識されるようになったといわれており、近年、報告件数が増加傾向にあります。輸血によるエルシニア菌の感染疑い例が平成15年に1件、平成18年に2件報告され、また、輸血用血液製剤と患者の血液から異なる細菌が検出された事例もありました。平成17年には、輸血を受けた患者の血液培養検査では細菌は検出されなかったものの、投与中止した血液製剤のバッグから細菌が検出された事例が、平成18年5月には、血液製剤に黄色ブドウ球菌が混入し受血者への感染が確認された事例が報告されています。

図3-17は、HIV感染の報告状況です。平成9年の「供血者からの遡及調査」により1件、平成11年の「原料血漿のミニプールNAT陽性血液からの遡及調査」により2件、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、平成15年12月に、「供血者からの遡及調査」により、輸血を受けた患者が感染している事例が1件報告されました。

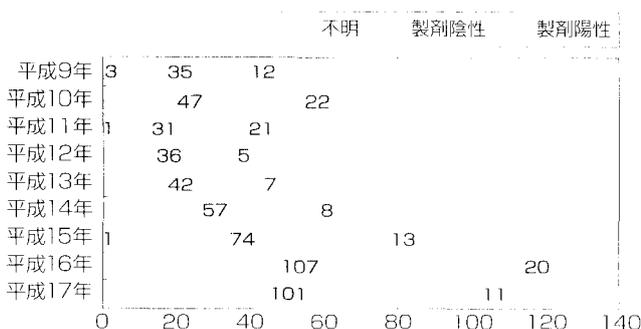


図3-14 HBVに関する報告状況

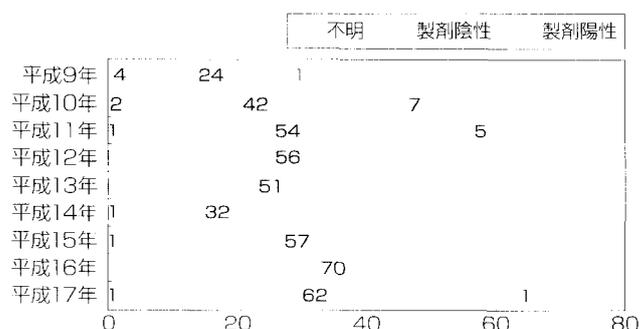


図3-15 HCVに関する報告状況

(「輸血情報(0610-102)」(日本赤十字社)より厚生労働省作成) ※平成18年分は集計中。

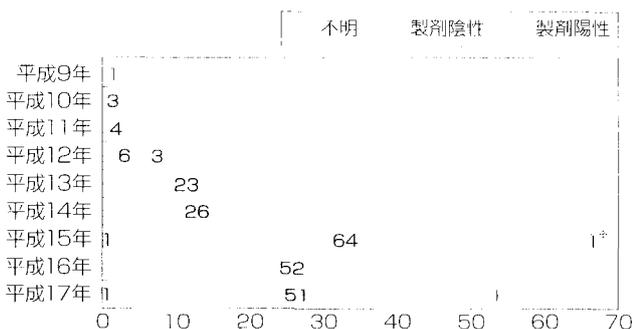


図3-16 細菌に関する報告状況

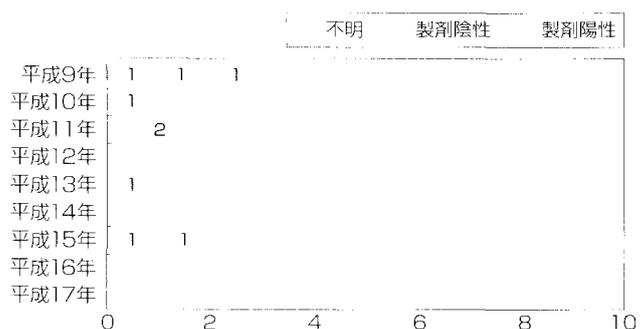


図3-17 HIVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成18年分は集計中。

図3-18は、梅毒感染の報告状況ですが、平成9年から平成17年にかけて、輸血による梅毒感染疑い例は報告されていません。

図3-19は、HTLV-1感染の報告状況です。平成12年に輸血による感染疑い例が1件報告されましたが、保管検体からはウイルス核酸が検出されず、因果関係は確認されませんでした。

図3-20は、ヒトパルボウイルスB19感染の報告状況です。平成12年に1件、平成14年に3件、平成17年に3件、保管検体からウイルス核酸が検出され、輸血による感染が疑われる事例が報告されています。

図3-21はHEV感染の報告状況です。従来よりHEVは輸入感染症と考えられていましたが、最近国内の野生動物（猪、鹿など）の生肉や豚の生レバーなどを食することにより感染することが明らかにされました。平成14年に輸血後HEV感染が初めて確認され、その後、平成16年には2例が確認されましたが、うち1例は平成11年の輸血によるものでした。このようなことから、平成17年1月から、HEVの罹患率が比較的高いとされる北海道においてHEVのNATを試験的に導入するとともに、現在国内におけるHEV感染の実態調査が行われています。

このように、問診や検査によって輸血用血液製剤による感染症に対して、現在の科学水準で取り得る対策は行っているものの、輸血による感染症の発生のリスクをゼロにすることはできません。日本赤十字社は、検査精度の向上や、病原体を不活化する技術の導入を検討していますが、その他の関係者も、リスクの低減に協力することが求められます。

例えば、献血していただく方々には、輸血による感染症の実情をよく認識し、問診や検査の意義を理解し、献血を感染症の検査目的に利用せず、輸血を受ける患者の方々に、自らの血液の安全性について責任の持てる血液を提供するための「責任ある献血」を是非お願いします。

また、医療関係者には、こうした輸血の持つリスクと、患者が輸血によって受ける利益を十分に考慮した上で、適正に輸血用血液製剤を使用するようにお願いします。その際は、薬事法の規定に基づき、患者又はその家族に適切な説明を行い、その同意を得るよう努めて下さい。

厚生労働省では、血液法に定められた国の責務を着実に果たすため、後述する「輸血医療の安全性確保のための総合対策」（42ページ以降参照）を、関係者と連携して実施することとしています。

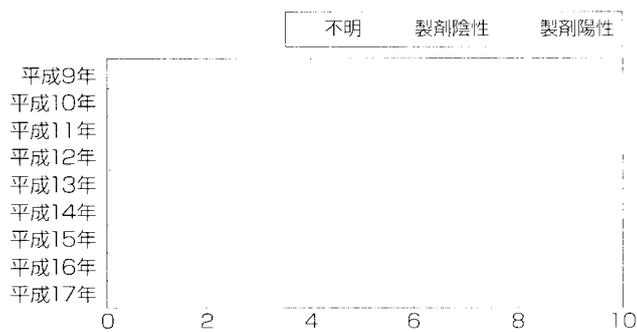


図3-18 梅毒に関する報告状況

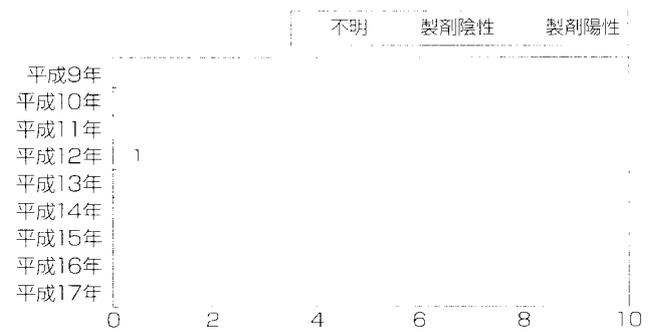


図3-19 HTLV-1に関する報告状況

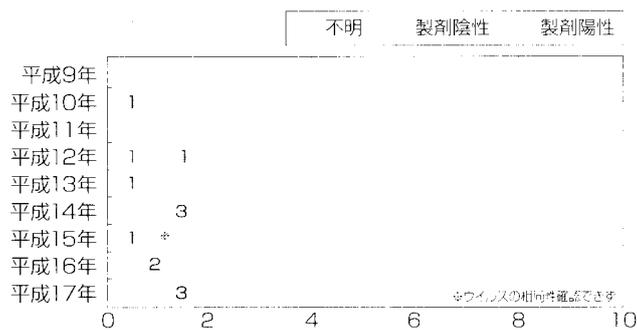


図3-20 ヒトパルボウイルスB19に関する報告状況

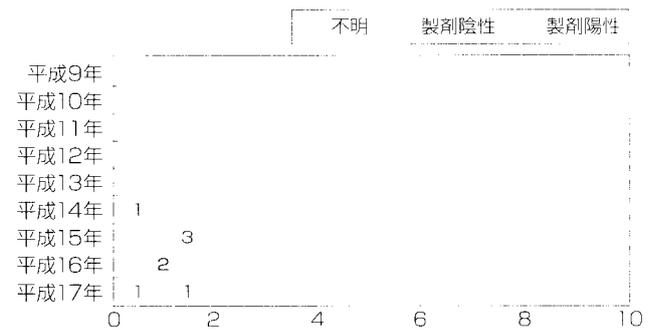


図3-21 HEVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成18年分は集計中。

血漿分画製剤の製造方法

献血者等から採血された血液の一部と輸入された血漿は、58、59ページの見開き図のとおり、各種の血漿分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿分画製剤は、6ページの図1-1のとおり、見かけはふつうの医薬品と変わりありませんが、人の血液から製造されているため、感染リスクを考慮して、「特定生物由来製品」に指定されています。

血漿分画製剤には、表3-12のとおり様々な種類がありますが、製法は概ね共通しています。まず、採血基準や感染症の検査で適とされた供血者の血漿（原料血漿）を一定数集めて、プール血漿を作ります。

このプール血漿にエタノールや酸を添加するなどして、物理化学的条件を少しずつ変化させ、特定のタンパ

ク質が沈殿しやすい条件を作り、目的とするタンパク質を取り出します。この工程は「コーン分画法」と呼ばれており、1940年代に、米国で開発されたものです。各製造業者によって独自の方法があり、図3-22はその一例です。

分画によって取り出されたタンパク質は、表3-13に示すウイルス除去・不活化工程を経ます。これらの工程によって、原料血漿にウイルスなどの病原体が検査をすり抜けて混入したとしても、効果的にその感染力を失わせたり、ウイルスそのものを除去したりすることができるので、血漿分画製剤の感染リスクは、輸血用血液製剤と比べて大幅に低くなっています。

表3-12 血漿分画製剤の種類

血漿分画製剤の種類	主な形状	主な用法	主な効能・効果
人血清アルブミン	液剤	静注・点滴	熱傷、浮腫等を伴うネフローゼ症候群、肝硬変症、出血性ショック等の治療
乾燥人フィブリノゲン ^{4,3)}	粉末	静注	先天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の抑制
血液凝固第Ⅷ因子	粉末	静注・点滴	血友病A患者の第Ⅷ因子の補充・出血傾向の抑制
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	粉末	静注	血友病B患者の出血傾向の抑制
インヒビター製剤	粉末	静注	第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価の高い患者の血液凝固活性を補い、出血傾向を抑制
乾燥血液凝固第Ⅻ因子	粉末	静注	先天性第Ⅻ因子欠乏による出血傾向の抑制
トロンピン ^{4,3)}	粉末	噴霧・経口	上部消化管出血、通常の結紮で止血困難な出血の抑制等 無又は低ガンマグロブリン血症
人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	筋注用：麻疹、ポリオ、A型肝炎の予防及び症状の軽減 静注用：重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病等
抗HBs人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	B型肝炎の発症予防（針刺し事故、母子感染予防等）
抗D (Rho) 人免疫グロブリン	粉末	筋注	Rh (-) の産婦における分娩後の抗D (Rho) 抗体産生の防止
抗破傷風人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	破傷風の発症予防及び発症後の症状改善
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	粉末	静注・点滴	先天性アンチトロンピンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンピンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)
乾燥濃縮人活性化プロテインC	粉末	点滴	先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症等の治療
人ハプトグロビン	液剤	点滴	熱傷、輸血などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症等の治療
乾燥濃縮人C1 -インアクチベーター	粉末	静注・点滴	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作の治療

注) 1. 各製造販売業者及び輸入販売業者の添付文書等を基に厚生労働省作成。
2. 個別の製剤の形状、用法、効能・効果については、各製剤の添付文書を参照のこと
3. これらの成分を用いた製剤として、組織接着剤がある。

表3-13 主な除去・不活化工程

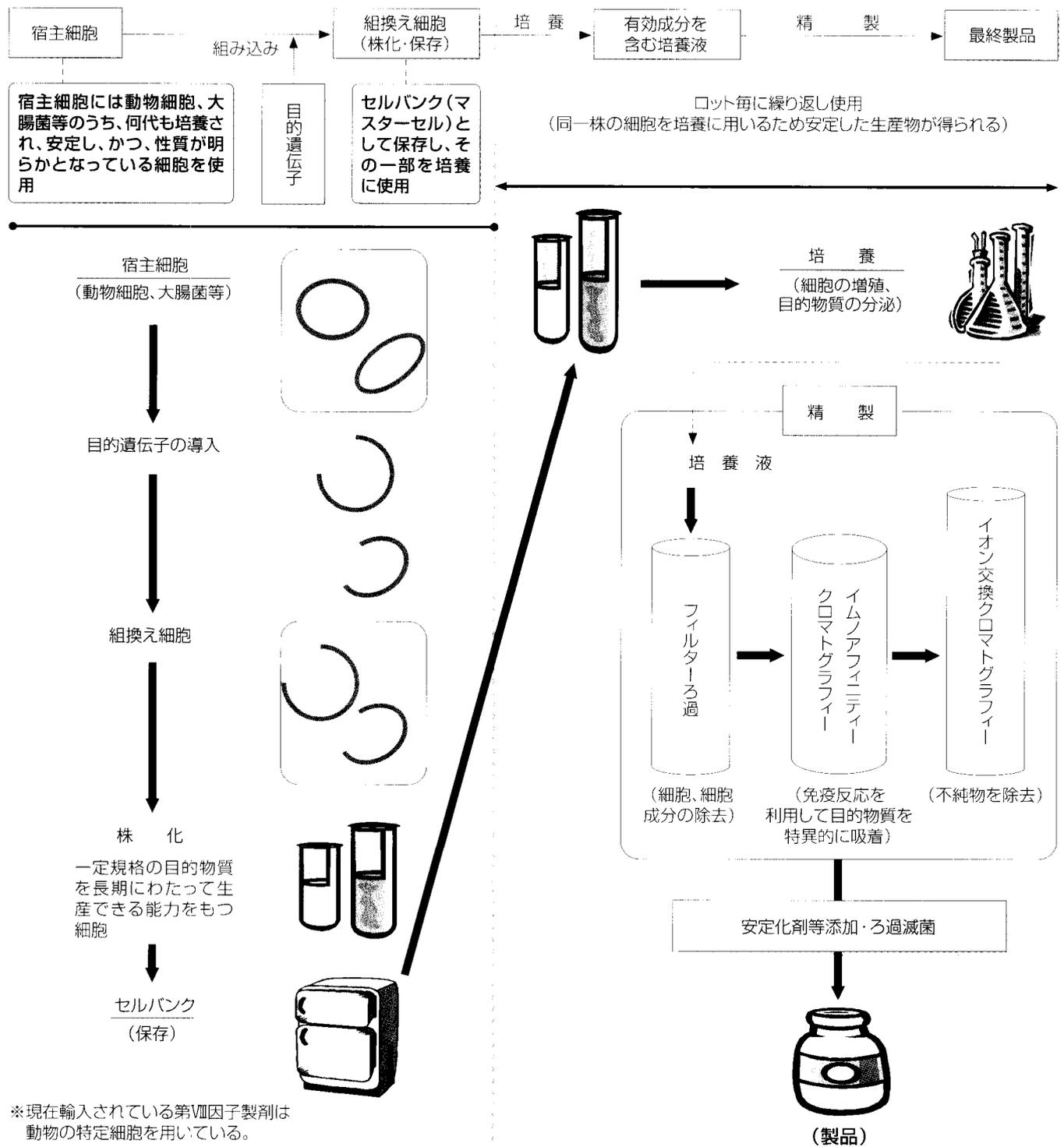
除去・不活化法	概要
低温エタノール分画	エタノールを用い、製剤に必要な成分だけを物理化学的に分離する。
SD処理	有機溶媒 (Solvent) と界面活性剤 (Detergent) を用いて、ウイルスや細菌の外被膜 (エンベロープ) を破壊する。
加熱処理	液状加熱、乾燥加熱、蒸気加熱等の方法により、ウイルスや細菌を失活させる。
ナノフィルトレーション	ナノ単位の孔径をもつウイルス除去膜を通し、ウイルスを除去する。

(厚生労働省資料)

遺伝子組換え製剤の製造方法

遺伝子組換え製剤とは、図3-23のとおり、遺伝子操作によって動物細胞又は大腸菌等のDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製剤のことです。リコンビナント製剤とも呼ばれています。

血液製剤の代替医薬品としては、現在、血液凝固第Ⅶ因子とインヒビター製剤の一種である血液凝固第Ⅶ因子が実用化され、市場に流通していますが、日本国内では製造されておらず、海外から輸入されています。



リコンビナント：遺伝子操作によるDNAの組換え分子を生細胞に移行して組換え体をつくること

図3-23 遺伝子組換え製剤の製造工程

血漿分画製剤等に関する副作用等報告

1. 血漿分画製剤に関する副作用等報告

血漿分画製剤は、血液から必要なたん白質だけを取り出しているため、免疫性副作用のリスクは、輸血用血液製剤に比べて低くなっています。ただし、図3-24に示すとおり、様々な副作用報告が寄せられています。

図3-24のとおり、HBV、HCV及びHIVについては、平成9年から現在に至るまで、血漿分画製剤による感染が確認された事例は報告されていません。梅毒、細菌、HTLV-1についても同様です。

しかし、混入したウイルスが多すぎる場合や、ウイルスの構造上、除去・不活化工程が効きにくい場合などは、感染するおそれがあります。例えば、ヒトパルボウイルスB19（B19）は、エンベロープがないために、エン

ベロープを持つウイルスには有効なSD処理が効かず、他のウイルスと比べて小さいために、ナノ・フィルトレーション法も効果がない場合があります。したがって、表3-14のとおり、製剤中にウイルスが混入していたと疑われる事例が報告されています。

A型肝炎ウイルス（HAV）もエンベロープを持たないウイルスであり、英国では、1990年代に第Ⅷ因子製剤によって感染したとされる事例が報告されています。

このように、血漿分画製剤は、病原体の除去・不活化工程により、ウイルスに対する安全性は高くなっていますが、副作用や感染症のリスクは完全にゼロにはなっていません。医療現場においては、患者に対し、製剤のリスクと利益について十分な説明をし、その同意を得て、

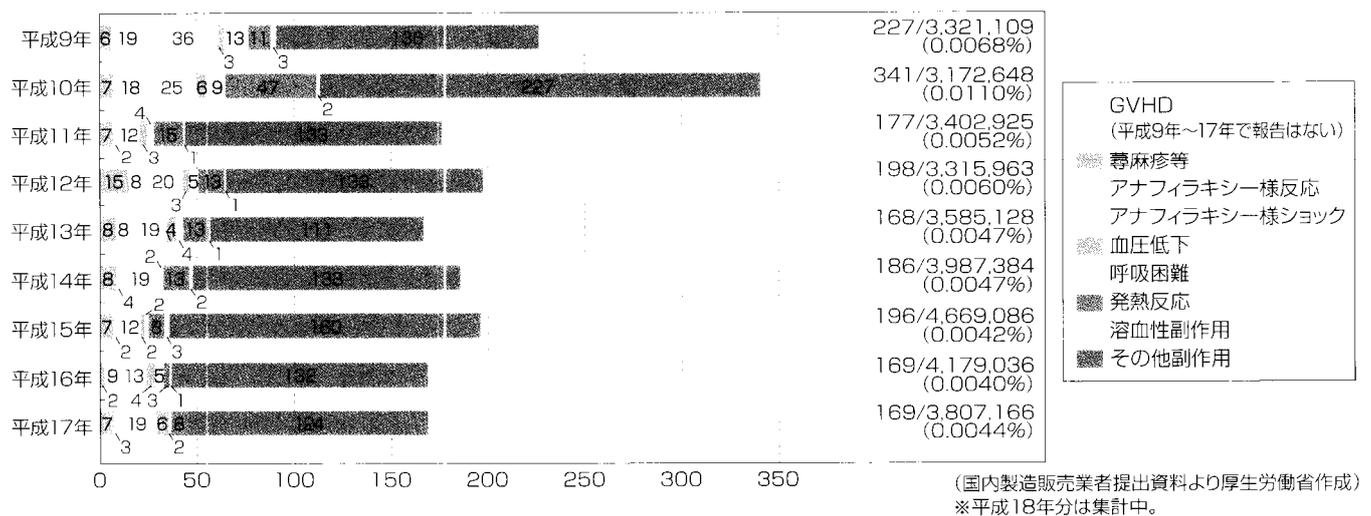


図3-24-1 国内血液（献血）由来の血漿分画製剤に関する副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

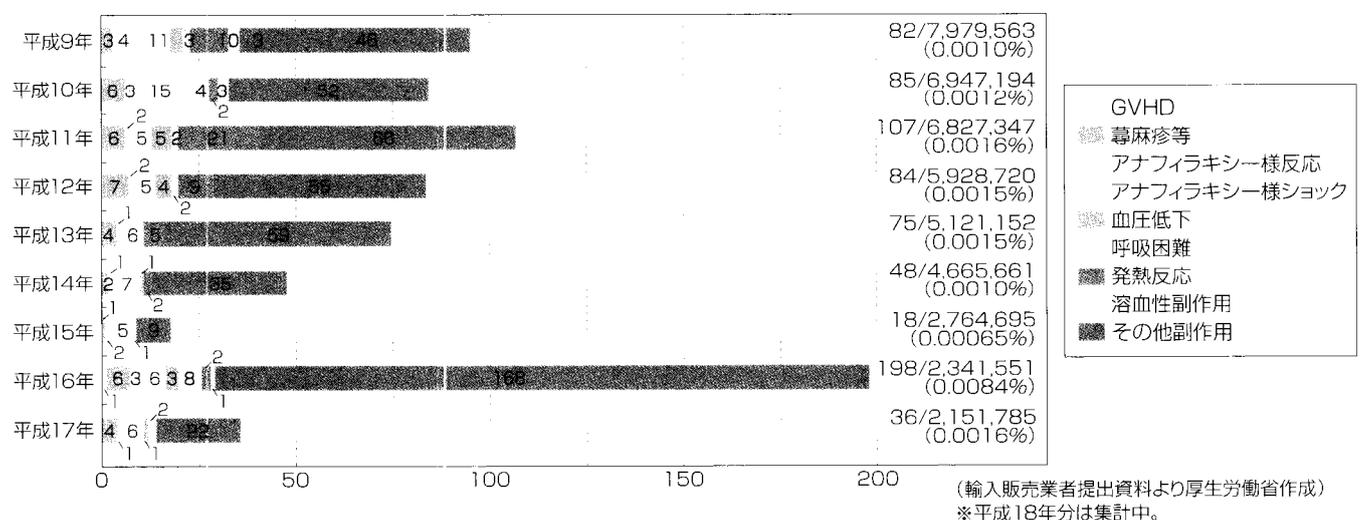


図3-24-2 輸入血液由来の血漿分画製剤に関する国内の副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度