

第2章

血液製剤の 安全対策について

血液製剤の安全対策について

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。

図1-3でお示した「特定生物由来製品」の安全対策のうち、血液製剤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2-1です。

まず、採血前に、医師の問診・検診を行います。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、採血基準に適合するかどうか、血液比重等を検査し、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。

採血基準に適合すると、採血を行います。

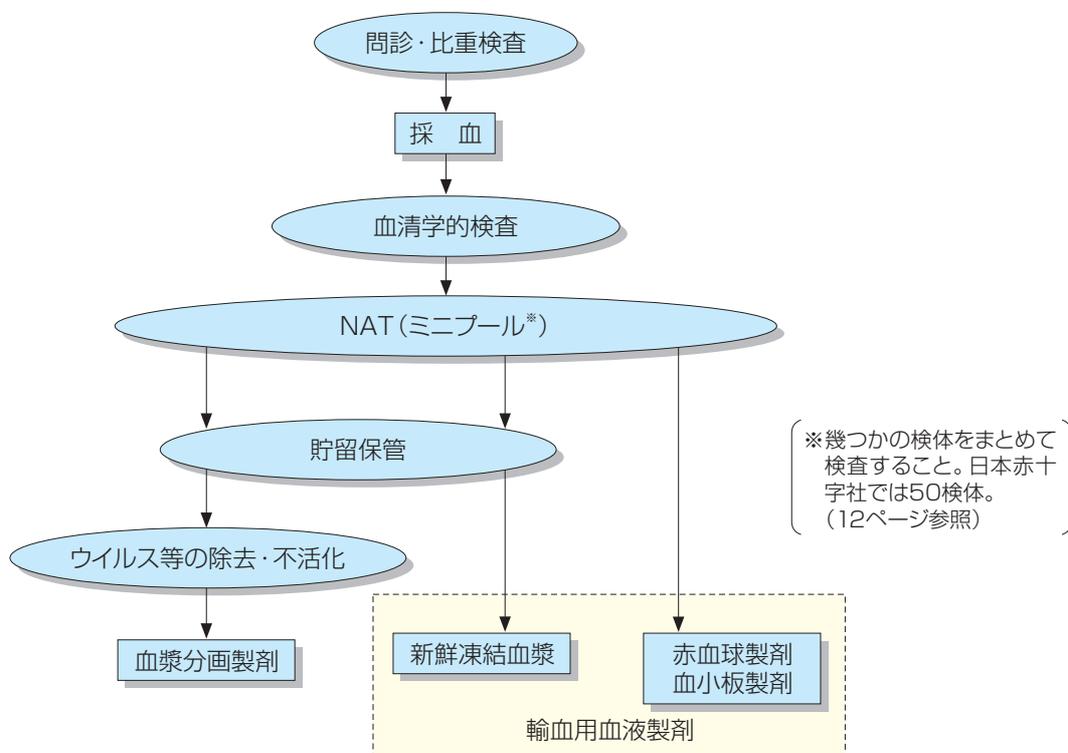
採血された血液には、病原体に対する抗原・抗体検査、

肝機能検査、不規則抗体検査を行い、適とされたものにさらに核酸増幅検査（NAT）を行います。いずれも適とされた血液だけが血液製剤として取扱われます。

輸血用血液製剤は、これらの検査で適とされると病院等に出荷されますが、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、感染症情報がないことを確認してから出荷されます。これ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、工程中にウイルス等の除去・不活化処理があり、最終製品の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。



(厚生労働省資料)

図2-1 血液製剤の安全対策の概要

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、血液法に基づく施行規則により規定されています。その改定は、血液部会の審議を経て行います。

具体的な要件は表2-1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、表2-2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。

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で取りまとめられた「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15年3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3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、同年6月から、プリオン感染症(クロイツフェルト・ヤコブ病等)の対策として、欧州全域に長期滞在した方からの採血をお断りしています。

問診の項目と、項目ごとの意義については、参考資料(第四章)に解説がありますので、ご覧下さい。

表2-1 採血基準

項目	全血採血		成分採血	
	200mL全血	400mL全血	血漿	血小板
1回採血量	200mL	400mL	300mL~600mL(体重別)	400mL以下
年齢	注)16歳~69歳	注)18歳~69歳	注)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			
血液比重等	血液比重1.052以上 又は色素量12g/dL以上	血液比重1.053以上 又は色素量12.5g/dL以上	血液比重1.052以上 又は色素量12g/dL以上 (赤血球指数が標準域にある女性 は11.5g/dL以上)	血液比重1.052以上 又は色素量12g/dL以上
血小板数	—	—	—	15万/μL以上 60万/μL以下
年間採血回数	男性6回以内 女性4回以内	男性3回以内 女性2回以内	血小板成分採血1回を2回分に換算して血漿成分採血と合計で24回以内	
年間総採血量	200mL全血と400mL全血を合わせて 男性 1,200mL以内 女性 800mL以内		—	—
共通事項	次の者からは採血しない ①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 ②採血により悪化するおそれのある循環器系疾患、血液疾患その他の疾患に罹っていると認められる者 ③有熟者その他健康状態が不良であると認められる者			

注) 65歳から69歳までの方は、60歳から64歳までの間に献血の経験がある方に限られる。

(採血の間隔)

前回の採血	全血採血		成分採血	
	200mL全血	400mL全血	血漿	注)血小板
200mL全血	男女とも4週間後の同じ曜日			
400mL全血	男性は12週間後、女性は16週間後の同じ曜日		男女とも8週間後の同じ曜日	
血漿成分採血	男女とも2週間後の同じ曜日			
血小板成分採血	男女とも2週間後の同じ曜日			

注) 血漿を含まない場合には、1週間後に血小板成分採血が可能。ただし、4週間に4回実施した場合には次回までに4週間以上あける。

(厚生労働省資料)

表2-2 問診で問われる主な疾患

疾患名	原因となる病原体	疾患名	原因となる病原体
梅毒	梅毒トレポネーマ	菌血症	細菌
A型肝炎	A型肝炎ウイルス	発熱を伴う激しい下痢	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
ウエストナイル熱	ウエストナイルウイルス	帯状疱疹	水痘・帯状疱疹ウイルス
SARS	重症急性呼吸器症候群(SARS)ウイルス	水痘	風疹ウイルス
クロイツフェルト・ヤコブ病	異常プリオンたん白質	伝染性単核症	エプスタイン・バーウイルス

(厚生労働省資料)

このような採血前の検査・問診により、採血できなかった人数の推移を図2-2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14年においては、男女間の実人数の比較で約17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、問診の際に輸血歴、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、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：血圧、血算、心電図、検尿等で不適の場合
- 3 その他：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、男女間に大きな違いはありません。

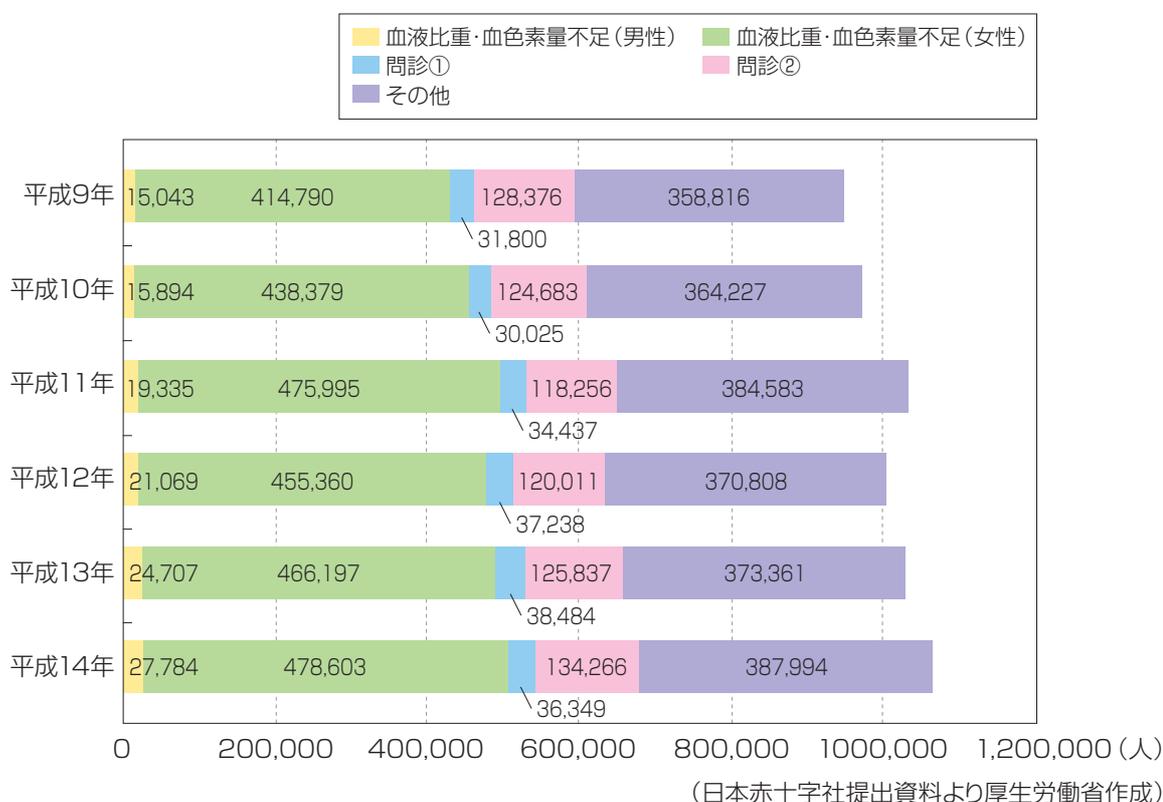


図2-2 採血基準・問診により採血できないとされた人数の推移(各年1月~12月)

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2-3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、国内に輸入される血漿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の抗原や、病原体を攻撃するために作られたたんぱく質（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

するものです。

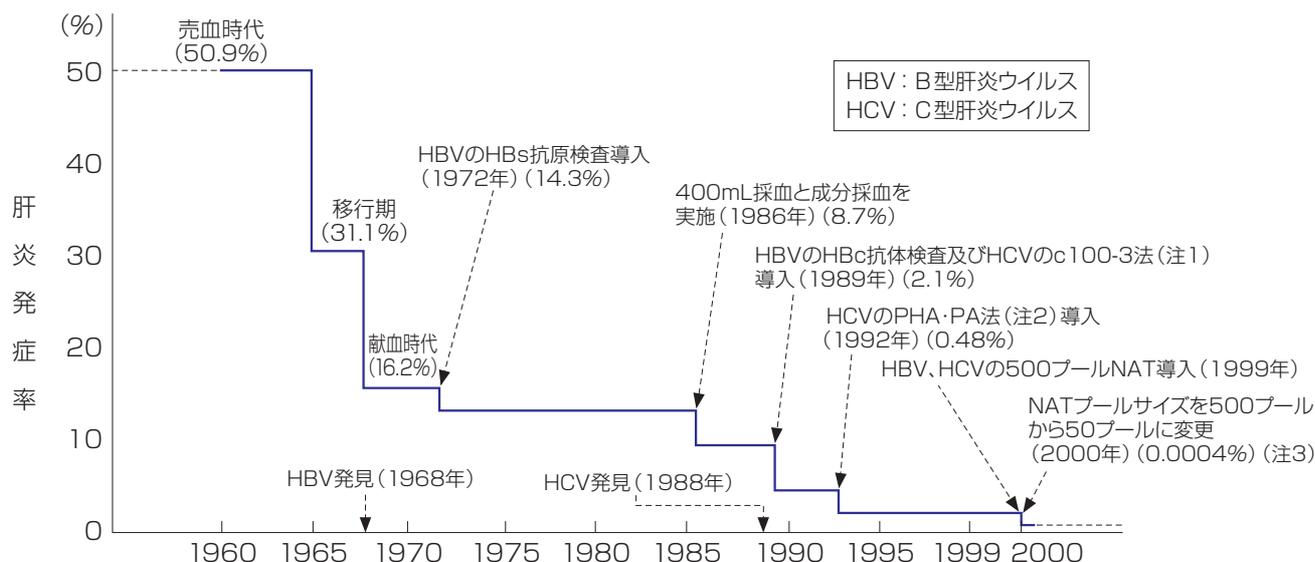
いずれも、病原体による感染のリスクを減らすために効果のある検査法です。例えば、輸血後肝炎については、図2-3のように、原因となるウイルスの発見や、検査法の開発・導入・改良によって、発症率が著しく減少しました。

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、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。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、輸血後肝炎の発症率をゼロにするには至っていません。

表2-3 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
不規則抗体	ABO等検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用のみ）	ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	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	ヒトT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（分画は国内血由来のみ）
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	肝機能(ALT)	酵素値の測定	各社自主基準
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	ヒトパルボウイルスB19	抗原検査、NAT（分画の一部）	各社自主基準

（厚生労働省資料）



注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)

注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)

注3) 全国の推定輸血患者数のうち、保管検体による個別NATなど、詳細な検査で感染の可能性が高いと判断された件数で試算。

※「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書 (1993.4~1996.3)一部改変を基に厚生労働省作成

図2-3 日本における輸血後肝炎発症率の推移

表2-4及び表2-5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2-6と表2-7は、各検査項目の解説であり、表2-8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2-5には、各国において公表されている輸血後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も示しました。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、数十万分の一以下です。

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「非A非B型肝炎」の一呼称）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、「ウインドウ期」の存在のため、輸血後感染のリスクをゼロにするには至っていないのが現状です。

表2-4 日本及び諸外国の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	抗原・抗体検査項目								
	梅毒抗体	HIV-1,2 抗体	p24 抗原	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	○	○	－	○	(不明)	○	－	○	－
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)	○	○	－	○	○	○	○	○	－

(出所)「Registry of Clotting Factor Concentrates (Fourth Edition 2003)」(WFH, Facts and Figures, 2003・No.6)ほか
注)「PV・B19」とは、ヒトパルボウイルスB19を指す。以下表2-5、表2-6、表2-7において同じ。

表2-5 日本及び諸外国の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	PV-B19		HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	○	○	○	－	－	50	1:250,000 ^{*1}	※2	※3
アメリカ赤十字社	－	○	○	○	－	16	1:205,000 ^{*4}	1:1,935,000 ^{*4}	1:2,135,000 ^{*4}
英国血液サービス	－	○	○	－	－	(不明)	※5		
オーストラリア赤十字血液サービス	－	○	○	－	－	24	1:971,000 ^{*6}	1:3,112,000 ^{*6}	1:4,808,000 ^{*6}
カナダ血液サービス	－	○	○	○	－	24	(不明)		
ドイツ赤十字社	○	○	○	－	○	96	1:1,000,000 ^{*7}	1:20,000,000 ^{*7}	1:20,000,000 ^{*7}
EFS(フランス)	－	○	○	－	－	8(30%) 24(70%)	1:475,000 ^{*8}	1:700,000 ^{*8}	1:1,720,000 ^{*8}

(出所)「Registry of Clotting Factor Concentrates (Fourth Edition 2003)」(WFH, Facts and Figures, 2003・No.6)ほか

注) ※1 図2-3の「0.0004%」から換算。

※2 平成16年5月現在、NAT導入以降に輸血後HCV感染が確認された事例は報告されていない。

※3 平成15年12月、NAT導入後初めての輸血後HIV感染例が1例報告された。

※4 「Risk Estimates of Infection from Transfusion」(アメリカ赤十字社ホームページ「BloodSafety.org」)

※5 2001年10月1日から2002年12月31日までの間、輸血との因果関係が確認された事例は報告されなかった(「SHOT Annual Report 2001-2002」(SHOT事務局)p.133)。

※6 「Transfusion Medicine Manual 2003」(オーストラリア赤十字血液サービス)p.102より。

※7 「hämotherapie (Ausgabe 1/2003)」(ドイツ赤十字社)p.33より。

※8 「調査機構だより No.64」(財血液製剤調査機構)p.6より(供給全血液製剤)

表2-6 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。
p24抗原	HIVのRNAゲノムや逆転写酵素などを含むコア部分(p24抗原)の有無を調べる。 この検査法のウインドウ期は、抗体検査よりも約6日ほど短いとされている。
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。
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。
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)
「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)(第4巻第38号、第39号、第40号)(第6巻第12号)
「Current Blood Safety Measures」(カナダ血液病協会ホームページ)

表2-7 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。 ウイルスの感染性を測ることはできない。また、出現頻度は低いが、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。 ※WNVはウエストナイルウイルスの略である。 ※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。
HCV-RNA	
HIV-RNA	
WNV-RNA	
PV・B19-DNA	

(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)(第4巻第27号)
「Nucleic Acid Amplification Testing(NAT) for Hepatitis C Frequently Asked Questions」(カナダ血液サービスホームページ)

表2-8 各検査が全国的に実施された時期

国 名	検 査 項 目				
	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
「カナダ血液事業調査委員会最終報告」(献血液製剤調査機構) 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

図2-3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2-4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「ウインドウ期」を短くすることができるNATの有効性を示している一方、感染直後に供血している人がいることをも示しています。

最近発生している輸血後肝炎や輸血後HIV感染は、献血者等が感染した後、NATのウインドウ期に供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2-9のとおり、献血者等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供血する者の存在が疑われており、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、供血をせず、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。

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HBc抗体陽性の場合は、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低い場合は、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、通知されません。NATで陽性であった場合も同様です。

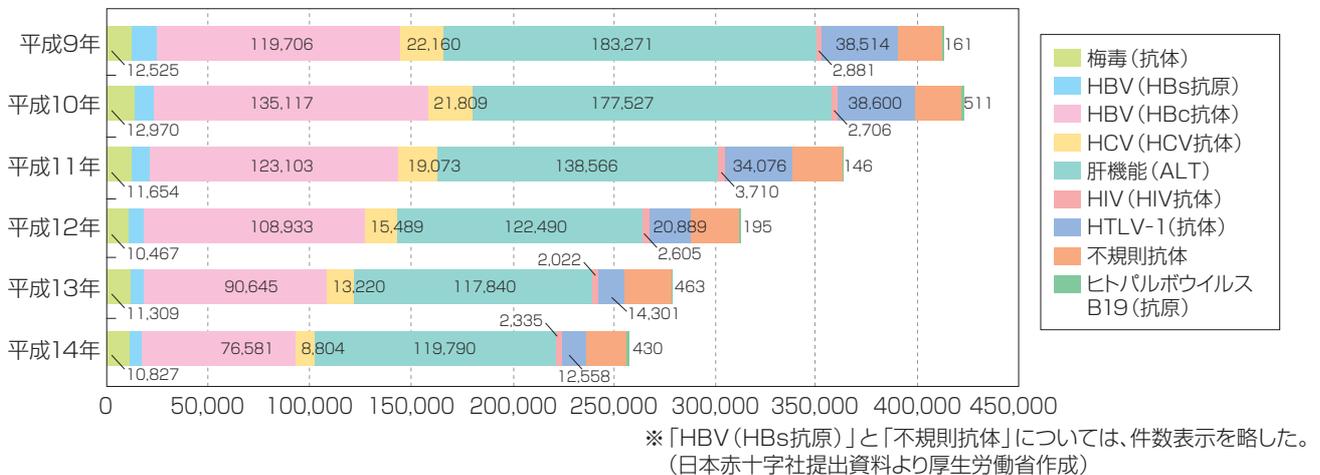


図2-3 日本赤十字社の血清学的検査 (抗原・抗体検査) における不適本数 (偽陽性を含む。) の推移

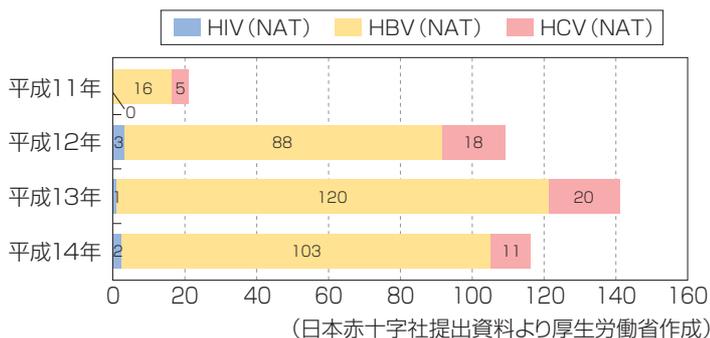


図2-4 日本赤十字社の核酸増幅検査 (NAT) における不適本数の推移

表2-9 献血者等におけるHIV陽性件数

年	陽性件数	献血者10万人当たり人数
平成9年	54	0.900
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	1.368
平成14年	82	1.418

(出所)「平成14年エイズ発生動向年報」(厚生労働省エイズ動向委員会)

輸血用血液製剤の副作用報告

この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2-5に示すとおり、医薬品の製造業者、輸入販売業者、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。製造業者、輸入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2-6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（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14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、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。

今後、注視すべき副作用としては、「呼吸困難」の病態の一つとされる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いわれています。

厚生労働省は、平成15年6月の血液部会で、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ました。現在、規制基準の設定に向け、準備を進めています。

日本赤十字社でも、当該基準に適合する輸血用血液製剤の供給体制を整えるべく、準備を進めています。

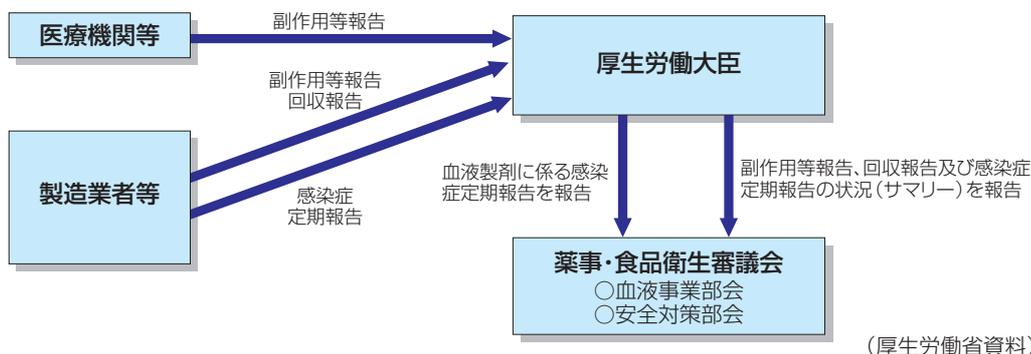
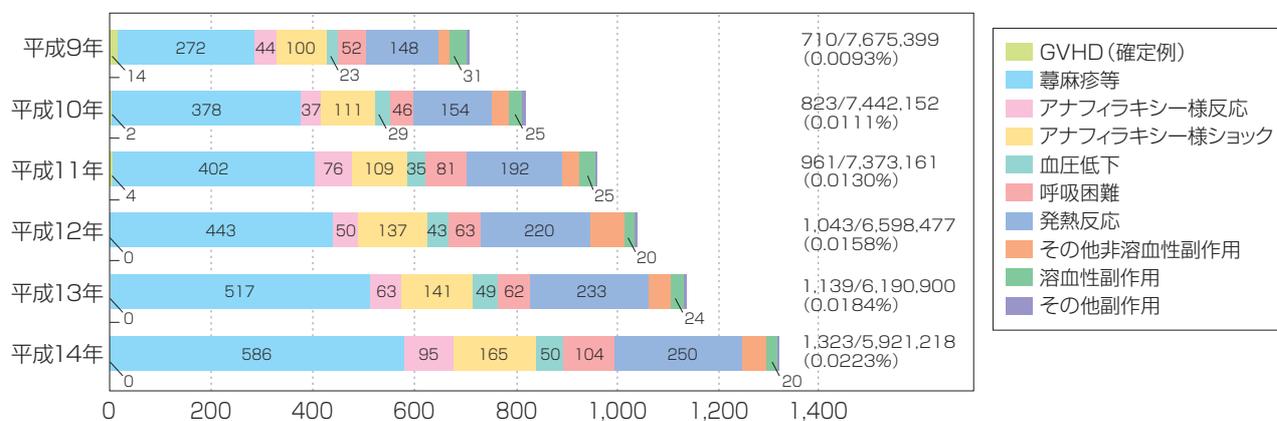


図2-5 市販後安全対策の概要



※「その他非溶血性副作用」及び「その他副作用」については、件数表示を略した。
 (「輸血情報」0310-78, 0207-74, 0109-67, 0008-61, 9908-50, 9805-45)
 (日本赤十字社中央血液センター)より厚生労働省作成 ※平成15年分は集計中。

図2-6 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