

輸血後の感染事例とその対応について

日本赤十字社血液事業本部

1. はじめに

輸血により患者に HBV を伝播させる血液は、その血液の献血者の感染状態によって大きく二つに分けることができる。1) ウインドウ期にある血液。感染後最も早く（平均 21 日）陽性となる検査マーカーは、個別検体核酸増幅検査（個別 NAT）であり、日赤はこれで感染初期の血液を排除している。個別 NAT は極めて高感度（95%LOD ; 4.3IU/mL）であるが、これで捉えられない HBV 濃度の血液でも感染が起きる。日本では 2020 年までにこれが 5 例を数える。個別 NAT の次に陽性となるマーカーは HBs 抗原検査で、感染から平均 36 日かかる。2) HBs 抗原陰性の HBV 低濃度キャリア（オカルト HBV 感染者、OBI）。思春期以後に HBV に感染し、それが治癒した状態であるが、今日 HBV は一度感染すると生涯肝細胞に潜んでおり、完全に除去されることはないと考えられている。それが時々、特に高齢者や免疫能の低下した個人において、末梢血中に HBV が漏れ出すことがあり、その時の献血が輸血感染のもととなることがある。また、長期の経過中に HBs 抗原を失った慢性感染者もこの群に含まれる。このような血液は感染既往マーカーである HBc 抗体陽性で特徴づけられる。これらの血液の HBV 濃度は、個別 NAT でも捉えられないほど低い場合があるが、HBc 抗体陽性をもって排除することができる。

HBV に感染すると、HBc 抗体に後れて HBs 抗体（中和抗体）も産生され、これが肝炎治癒のマーカーとなる。HBc 抗体は低力価になってもほぼ一生検出できるのに対し、HBs 抗体価は加齢とともに下がる傾向があり、しばしば陰転化する。ただまれではあるが、HBc 抗体が先に陰性になり HBs 抗体だけが残る場合もある。さらに、HBc 抗体や HBs 抗体など一切の血清学的マーカーが消失する場合もありうる。通常、HBc 抗体は 1.0 以上を陽性、HBs 抗体は 10mIU/mL 以上を陽性と定義している。HBV 低濃度キャリアの判定は NAT 陽性と HBc 抗体陽性の二つで行い、HBs 抗体は通常考慮しない。

2. 遡及調査について

日本赤十字社では、複数回献血者の HBV NAT 陽転時において、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について（令和 2 年 3 月 31 日薬生発 0331 第 28 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）（以下「遡及調査ガイドライン」という。）に従い、過去の献血血液から製造された血液による感染にかかる受血者の調査を行って評価・分析を実施してきた。当ガイドラインにおいては、過去のいつまでの献血血液にリスクがあるかを、HBV の血中の増殖速度や HBc 抗体の有無に基づいて定め、遡及期間として明記してある。HBc 抗体が陰性で HBV NAT のみが陽転した場合は急性 HBV 感染と考え、過去 72 日以内の前回献血、及びその献血から 42 日以内の献血について遡及調査することになっている。72 日という期間は、血清学的ウインドウ期 36 日を基本とし、安全のためその二倍の数字を設けたものであり、42 日という期間は、NAT ウインドウ期 21 日を基本と

して、安全のためその二倍とした数字である。当ガイドラインに基づき遡及調査を実施してきた結果、前述のとおり 2014 年の個別 NAT 導入以降に献血された HBV NAT 陰性の血液による HBV 感染を 2020 年末までに 5 例確認している。

一方、医療機関から輸血による感染が疑われる情報を入手した際には、感染が疑われた血液と同一の採血に由来する輸血用血液について、供給停止、情報提供、製剤の回収等の対応を実施してきた。個別 NAT 導入後から 2020 年末までの間、医療機関からの感染疑い例で実際に感染が確定した事例はない。

3. 当該 HBV 陽転献血の対応

当該 HBV 感染事例にかかわる複数回献血者は、2020 年 3 月 HBV NAT が単独陽転(HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性)し、急性感染とみなされた。過去の献血を確認したところ、遡及調査ガイドラインでは HBV NAT 陽転で HBc 抗体陰性の場合は過去 72 日以内の前回献血及び前回から 42 日以内の献血について遡及調査することになっていることから、84 日前であった前回献血は遡及調査期間外で調査対象とならなかった。

4. 当該輸血後 HBV 感染症疑い報告の対応

某医療機関から、2020 年 9 月の輸血の約 4 か月後に肝炎を発症し、HBs 抗原が陽性となったことから輸血後 HBV 感染症が疑われるとの報告を受けた。(なお、当該患者は輸血約 70 日後に HBVDNA 陽性となっていたことが追加報告された。)

この第一報の報告を受け、輸血に使用された血液 24 本(いずれも個別 NAT 陰性)について、遡及調査ガイドラインに従い、輸血に使用された血液と同一の献血者のその後の献血を調査したところ、FFP の献血者 1 名が 84 日後の献血において HBV NAT が陽転していることを確認した。その HBV NAT 陽転時の保管検体と患者血液を用いて HBV DNA の塩基配列を調査したところ、PreS/S 領域を含む P 領域の前半部 1556bp、CP/PreC 領域 223bp の塩基配列が完全に一致したことから、輸血による感染と考えられた。ウイルスのジェノタイプはともに A2 であった。

なお、当該 FFP の同時製造品である赤血球製剤の受血者を調査したところ、感染は認められなかった。

5. 当該献血者の感染状況について

■年から■年までの 18 回の献血は、すべて個別 NAT 陰性(20 プール NAT でスクリーニングを実施していた ■年～2014 年の分は、保管検体で個別 NAT を実施し陰性を確認)であった。■年 ■月に HBV NAT が陽転(定性)した時の HBV 濃度は定量限界以下であり、急性感染例とした場合、84 日前に献血された当該血液が HBV を含んでいることは、HBV の増殖速度のうえからは考えられない。

HBs 抗原及び HBc 抗体の検査履歴は、■年から ■年まで 19 回の献血で二種類の

検査システム（2019年5月まではCLEIA法、その後はCLIA法）を使用して完全に陰性であった。また、研究的に追加実施した高感度HBsAg検査も、肝機能検査の軽度異常を示した■■■■年から■■■■年までの保管検体で陰性であった。

一方、HBs抗体の検査履歴は、■■■■年から■■■■年まで19回の献血のうち、■■■■年と■■■■年の2回、CLEIA法にてわずかに陽性（■■■■と■■■■mIU/mL）であった。感染の原因となった当該献血では■■■■mIU/mL、HBV NAT陽転時の献血は■■■■mIU/mLであった。

総じて、本献血者はHBc抗体やHBs抗原が、現行の血清学的検査では検出できないほど低いレベルのHBV感染既往者であった可能性がある。なお、当該血液を輸血された患者では、明瞭なHBc抗体が検出されている。

また、当該献血者の現在の感染状況にかかる調査を行ったが、現時点では協力が得られていない。

6. 今後の対応

複数回献血者が献血血液の検査において病原体マーカーが陽転した場合の遡及調査は、遡及調査ガイドラインに基づき、決められた遡及調査期間の過去の献血血液について実施し、調査対象の献血血液から製造された輸血用血液に出庫停止等の対応をしている。その遡及調査期間は、前述のとおり、血清学的ウインドウ期及びNATウインドウ期をもとに設定されている。

また、現在の献血血液のHBVスクリーニング検査は、主としてHBV NATで新規感染を、HBc抗体で既往感染を検出するロジックである。

しかし、本事例の献血者は、HBc抗体が陰性であるため、現在の献血血液のHBVスクリーニング検査のロジックでは、急性感染の時期にあると判定され、感染既往とは判定されない感染事例と考えられる。

今後、同様の事例の発生について注視し、遡及調査の仕方を変更する必要がでてくる可能性があるが、同様の事例が発生した場合の安全対策としてFFPの貯留保管を利用した暫定的な対応を実施することとした。

FFPの貯留保管は、同時製造品の赤血球製剤や血小板製剤の使用により感染が疑われた場合に、保管中のFFPの使用を取りやめることにより感染の拡大を防止するためのものである。しかしながら今回の事例に鑑みて、献血血液のスクリーニングにおいてHBV NATのみ陽転した場合、遡及調査期間を超えた過去の献血のうち、貯留保管中のFFPを、輸血用血液製剤として使用せず、分画製剤の原料血漿に転用する対応を行っている。