

令和3年7月27日
令和3年度第2回安全技術調査会

輸血後の感染事例と その対応について

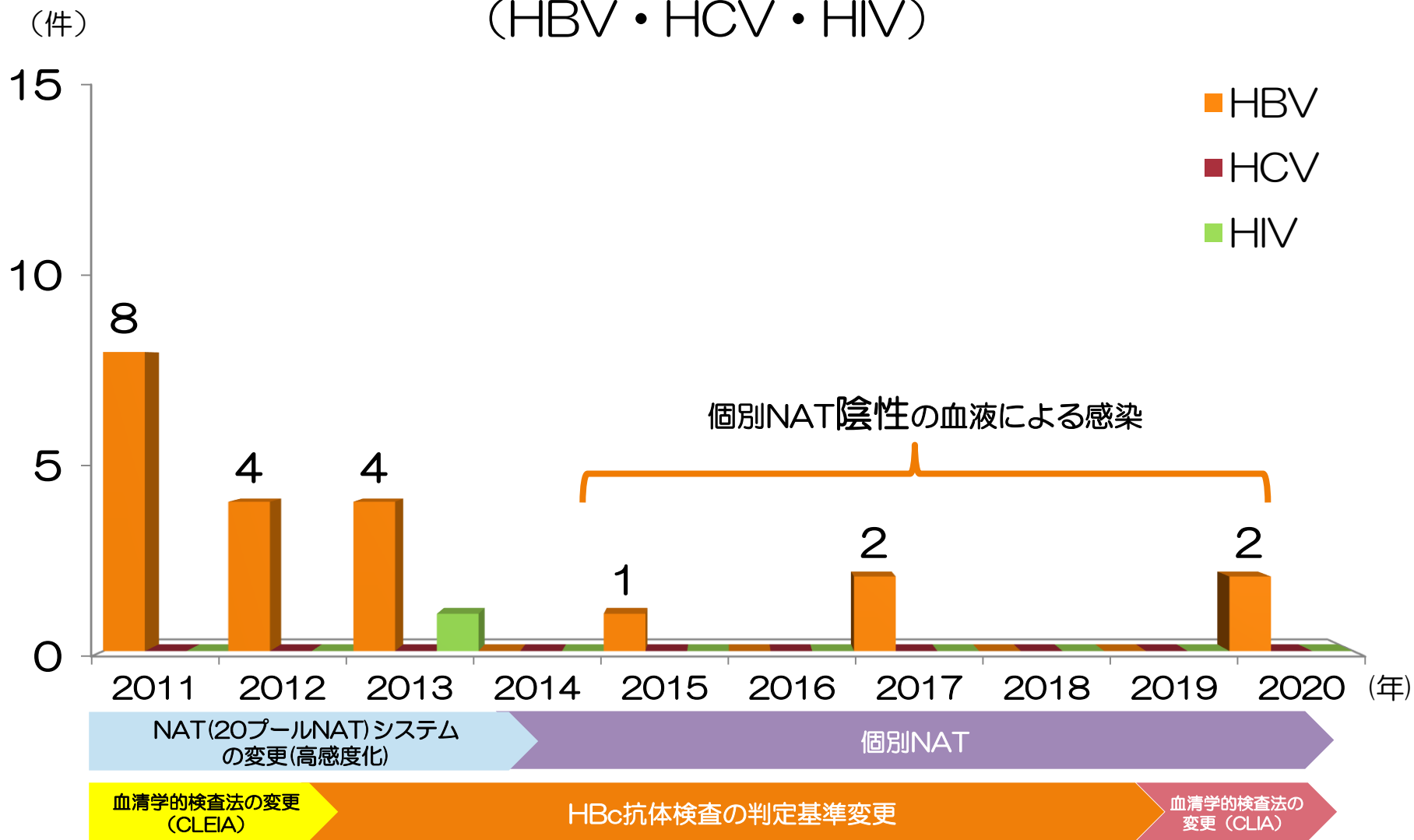
日本赤十字社血液事業本部



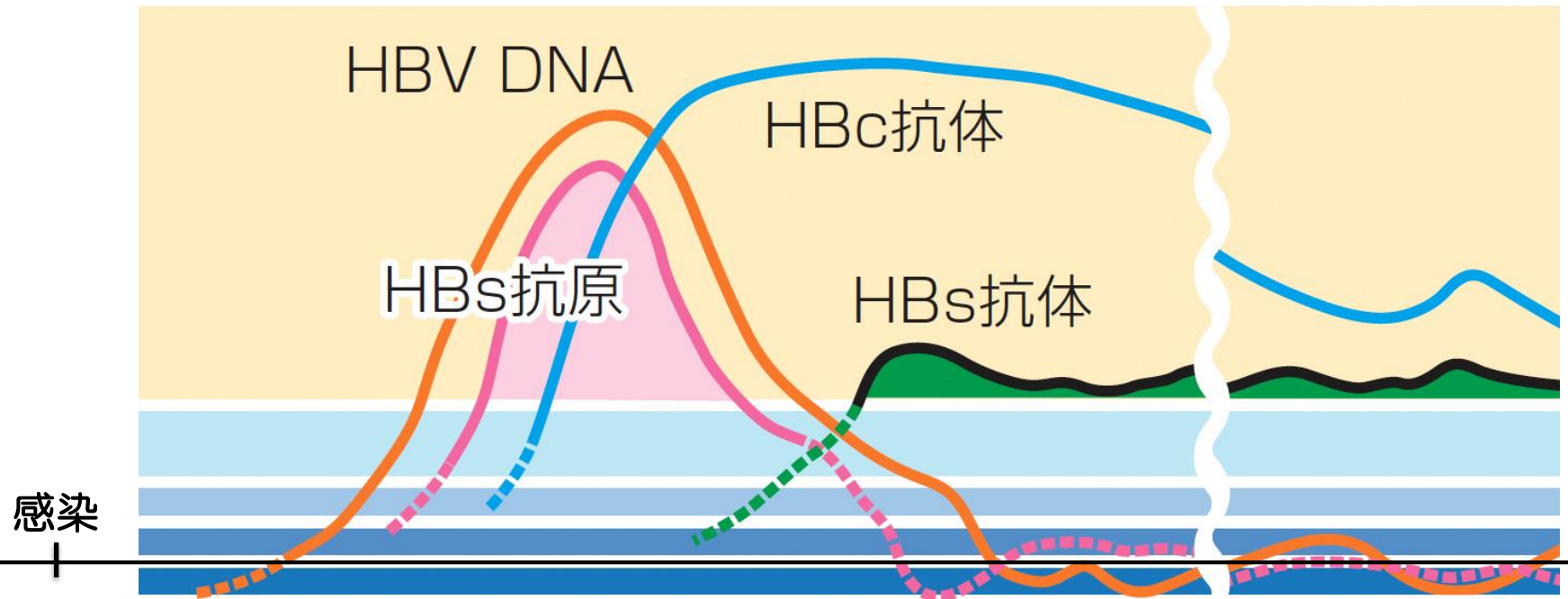
日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

はじめに

採血年別に見た輸血後感染症の発生状況 (HBV・HCV・HIV)



●同一献血血液由来症例数は除外



平均21日間 個別NATのウィンドウ期

42日間 個別NAT陽転時の遡及調査期間

平均36日間 血清学的検査 (HBsAg) のウィンドウ期

72日間 血清学的検査陽転時の遡及調査期間

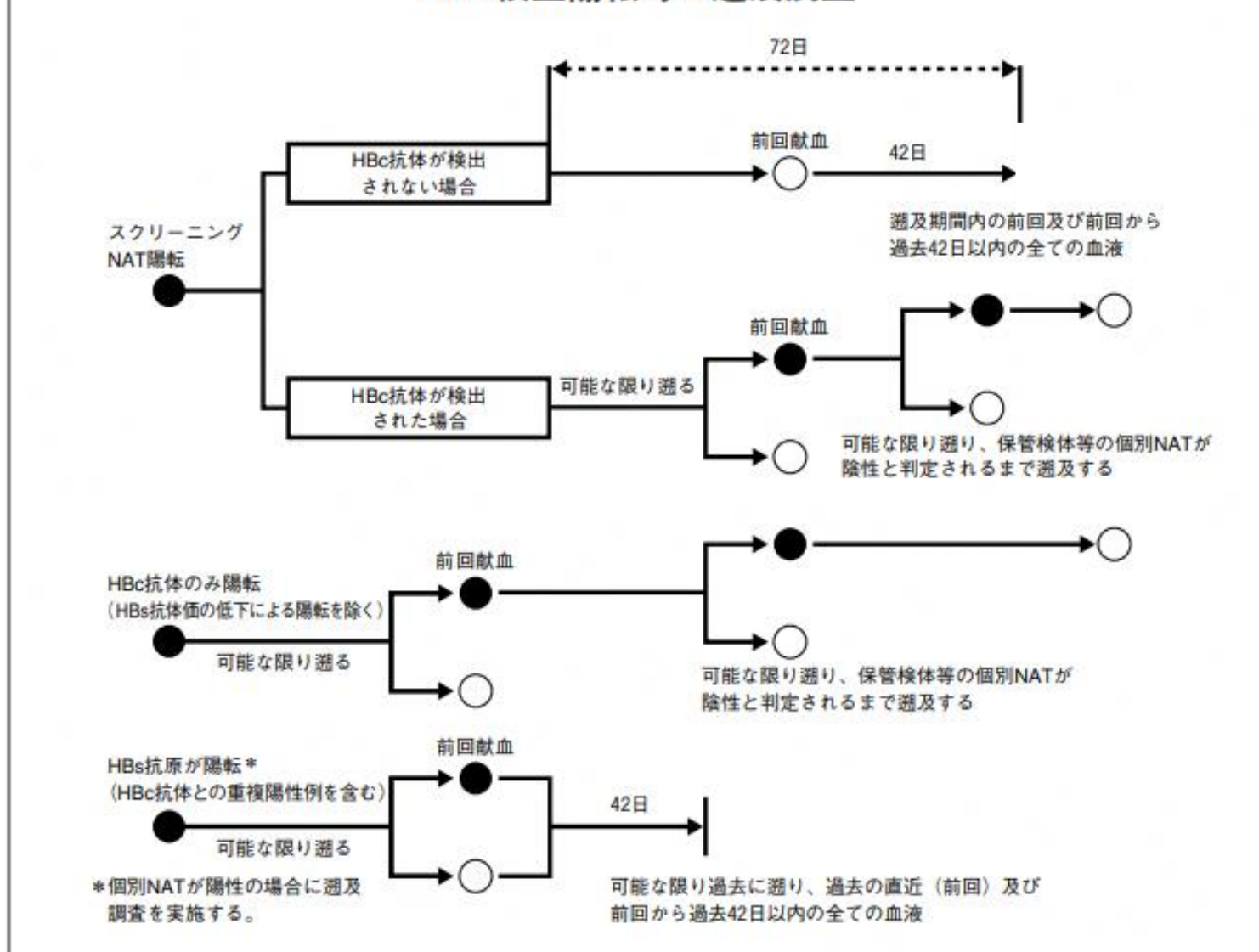
遡及調査について

遡及調査期間（遡及調査ガイドライン）

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>(1) HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。</p> <p>(2) HBc 抗体が検出されない場合 遡及期間は 72 日以内とする。遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。</p>	<p>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合 追加試験としての中和試験※及び個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験</p> <p>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。</p>

資料 1 - 3

HBV検査陽転時の遡及調査



「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（献血者発）

- ◆ 過去の献血に係る個別NATの実施（過去の献血がプールNATの場合）
 - 献血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の献血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプールNATの場合は保管検体の個別NATを実施する。
 - なお、遡及調査期間は別紙3のとおり（前述の表）

- ◆ 同時製造品の供給停止または回収及び医療機関等への情報提供
 - 供給前であれば当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来（同時採血分に限る）する輸血用血液製剤等について供給を直ちに停止する。
 - 供給後であれば供給した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、情報提供を行う。
 - なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については医療機関発と同様に対応する。

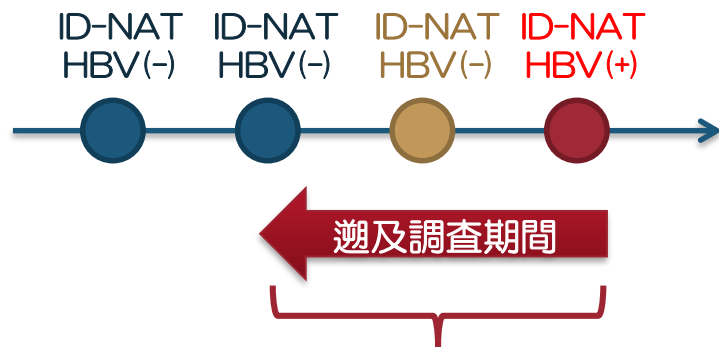
供（献）血者の感染が判明した場合の遡及調査手順

複数回献血者の陽転情報



陽転したマーカーの種類に応じて感染リスクを判断し、**遡及調査期間内の献血**について遡及調査を実施する

過去の献血時の検査結果



遡及調査期間内の献血による製剤が調査対象

- 遡及調査期間内にある献血より製造された製剤に対して日赤内の在庫は供給停止とする
- 既に医療機関へ供給されていた場合は医療機関へ使用状況を確認し使用前であれば回収する
- 使用されていた場合は、感染の有無の確認及び受血者のフォローアップを医療機関に依頼する
- 原料血漿については、個別NAT陽性の場合のみ情報提供する。

個別NAT陰性の血液によるHBV感染事例

いずれも個別HBV NAT陽転の前回献血血液の遡及調査により判明した、個別NAT陰性血液による感染である

	1 (2015年)	2 (2017年)	3 (2017年)	4 (2020年)	5 (2020年)
原因血液製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤
次回HBV陽転 献血時の HBVDNA濃度	217 IU/mL	34.4 IU/mL	4.24 IU/mL	810 IU/mL	次々回 48.9 IU/mL (次回はMPX のみ陽性)
次回献血までの 献血間隔	31日	20日	14日	23日	次々回29日 次回15日
HBV Genotype	A2	C2	A2	A2	A2

【参考】 Procleix Ultrio Elite Assay (Grifols) 95% LOD
 HBV・HCV・HIV (スクリーニング検査) : HBV 4.3 IU/mL
 HBV-DNA検査 : 4.5 IU/mL

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（医療機関発）-1

同時製造品の供給停止または回収及び医療機関への情報提供

- ◆ **供給前**であれば当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来（同時採血分に限る）する輸血用血液製剤等について供給を直ちに停止する。原料血漿については保管検体の個別NATで陰性と判明した時点で、供給を再開する。
- ◆ **供給後**であれば供給した医療機関に対して、直ちに連絡を行い、情報提供を行う。一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、保管検体で個別NAT陽性の場合に行う。
 - **対象製剤が未使用の場合**
医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う。
 - **対象製剤が使用されていた場合**
医療機関に受血者（患者）の輸血前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告（速報）を届ける。

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（医療機関発）-2

因果関係の確認

◆ 輸血用血液製剤にかかる保管検体の個別NAT

- 当該輸血用血液製剤が個別NATでスクリーニングされていない場合は保管検体について個別NATを行う。
- 感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別NATでスクリーニングされ、当該献血者がその後に献血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT結果の代わりに、その後の献血スクリーニング結果をもって評価することができる。

供（献）血者への事後検査依頼

- 当該輸血用血液製剤の献血者（再度献血に来た者は除く。）に対して該当する病原体について患者の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査を受けるよう協力を依頼する。
- 対象は指針に基づく陽転例に係るHBV及びHCV感染例とする。

医療機関発の遡及調査対応手順



輸血された患者（受血者）
の陽転情報



輸血用血液の献血者の
過去の検査結果

(輸血した血液=当該血液)

ID-NAT	ID-NAT	ID-NAT	ID-NAT
HBV(-)	HBV(-)	HBV(-)	HBV(-)

保管検体は調査しない
(スクリーニングID-NAT
の結果で評価する)

次回献血なし

当該がWP献血の可能性あり(当該血液の同時製造品が供給されていた場合、情報提供)

次回献血あり

HBV陰性：当該血液はWP献血の可能性なし(情報提供なし)
HBV陽性：遡及調査ガイドラインに従い遡及調査を実施(情報提供あり)

ウィンドウ・ピリオドを超えた
次回献血/事後検査依頼の検査結果
で当該血液の感染リスクを評価し、
リスクに応じて供給先医療機関へ
情報提供する

当該HBV陽転献血の対応

当該献血者の献血状況と遡及調査

	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	コピー数
陽転	■■■■■	+	- (■)	- (■)	- (■)	■	定量限界未満
当該	■■■■■	-	- (■)	- (■)	- (■)	■	NT

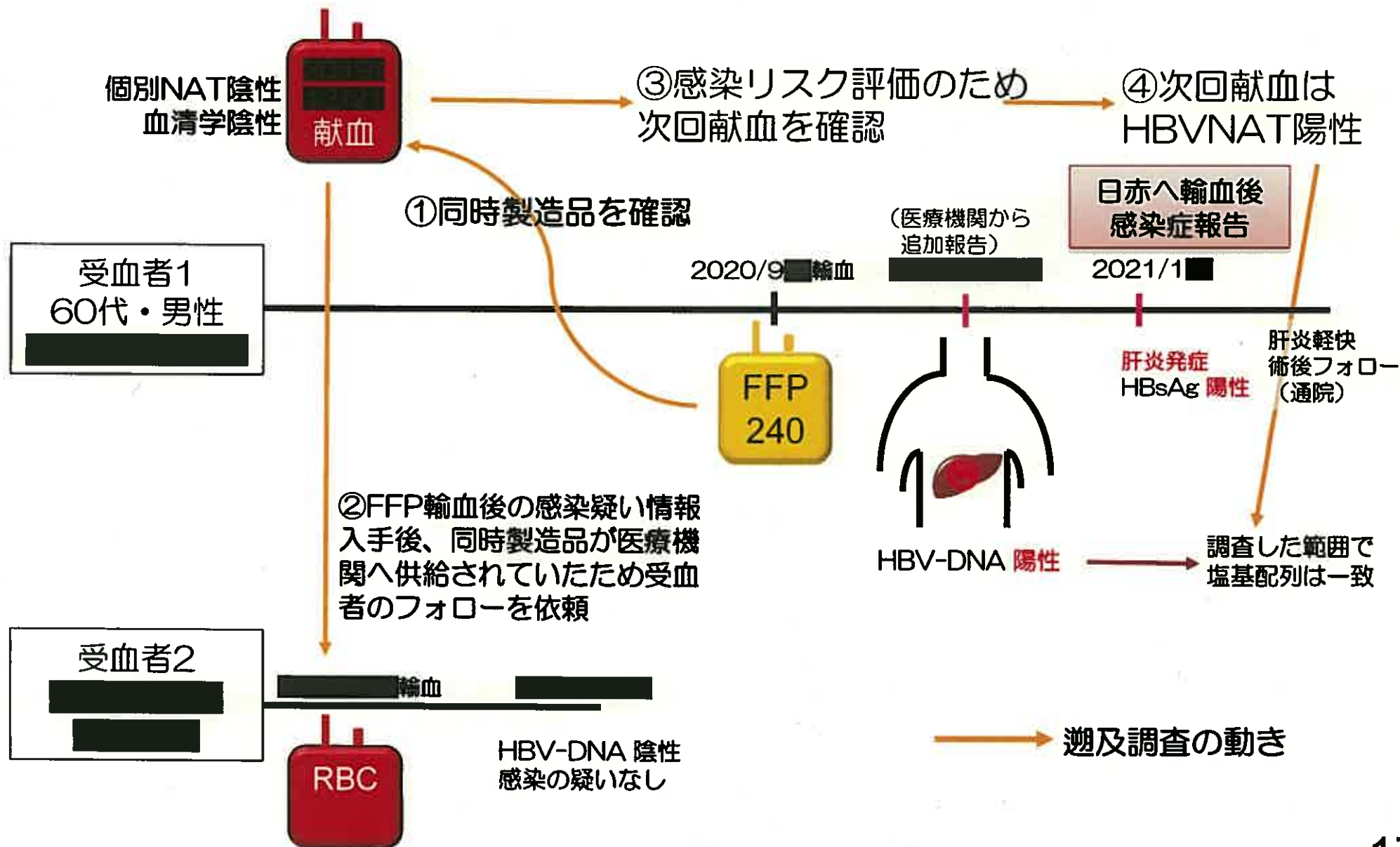
前回献血は
遡及調査対象外



前回献血血液は、HBVNATのみ陽転にかかる遡及調査の範囲外であり、感染リスクの評価は「個別 NAT は陰性で、ウィンドウ期間内に採血された可能性が低い血液から製造された血液製剤等」である。

当該輸血後HBV感染症疑い報告 の対応

当該輸血後HBV感染報告（医療機関発）



輸血後HBV感染症例概要 (2021)

患者情報：60代男性

原疾患等：[REDACTED]

輸血：FFP 8本、赤血球 15本、血小板 1本

日時	間隔* (日)	処置・経過
[REDACTED]	-7	HBsAg (-)
[REDACTED]	-1	HBcAb (-)
[REDACTED]	0 (輸血日*)	HBV-DNA (-)、HBsAg (-)、HBsAb (-)、HBcAb (-)、手術・輸血施行
[REDACTED]	72	HBV-DNA (+)
[REDACTED]	121	HBsAg (+) 急性肝炎を指摘
[REDACTED]	122	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)、HBsAb (-)、HBcAb (+) 肝炎治療のため転院
[REDACTED]	146	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
[REDACTED]	153	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
[REDACTED]	154	退院
[REDACTED]	187	エンテカビルによる通院加療継続

肝機能値

間隔* (日)	-923	-7	0 (輸血日*)	2	30	121	153
AST/GOT (IU/L)	47	19	48	32	18	1058	95
ALT/GPT (IU/L)	49	23	17	15	20	1255	266

輸血後HBV感染症例概要（2021）

- ◆ 輸血患者：3～4か月後に肝炎を発症
 - HBsAg陽性、HBcAb陽性
 - 輸血2ヶ月後にHBV DNA陽性
 - エンテカビルにより治療し肝炎軽快
- ◆ 献血者の陽転時の血液のHBVと輸血患者のHBVを比較
 - とともにGenotype A
 - PreS/S領域を含むP領域の前半部1556bp、CP/PreC領域223bpの塩基配列は完全一致（Genotype A2）
 - 塩基配列に、他と区別されるような目立った変異はない
 - 患者HBVは20%以上の spliced variant を含むが、献血者HBVにはその変異型は見つからなかった

当該献血者の感染状況について

当該献血者の原料血液検査履歴及び研究的調査結果

No.	採血日	NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	保管検体 NAT	高感度 HBsAg	HBeAb	備考
1	■■■■■	+ (測定限界以下)	■	■	■	■	/	/	/	陽転献血
2	■■■■■	-	■	■	■	■	/	■	■	被疑薬
3	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	/	
4	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	/	
5	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	/	
6	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	■	
7	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	■	
8	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	■	
9	■■■■■	-	■	■	■	■	/	/	■	
10	■■■■■	-	■	■	■	■	/	■	■	
11	■■■■■	-	■	■	■	■	/	■	■	
12	■■■■■	-	■	■	■	■	■	■	■	
13	■■■■■	-	■	■	■	■	■	■	■	
14	■■■■■	-	■	■	■	■	■	■	■	
15	■■■■■	NT■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	
16	■■■■■	NT■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	
17	■■■■■	NT■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	
18	■■■■■	NT■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	
19	■■■■■	NT■■■■■	■	■	■	■	■	/	/	

まとめ

- 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
- 遡及調査期間は、血清学的ウィンドウ期及びNATウィンドウ期をもとに設定されている
- 献血血液のHBV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
- 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、新規の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極めて稀な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、遡及調査期間の変更の必要性について検討する必要がある。

今後の対応

- 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
- 暫定的な安全対策として、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