

令和3年度第2回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和3年度第2回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1 新型コロナウイルス既感染者に関わる採血制限について…………… 4
- ・ 参考資料1－1 浜口班の議論における参考資料1…………… 7
- ・ 参考資料1－2 浜口班の議論における参考資料2…………… 20
- ・ 参考資料1－3 新型コロナウイルス感染症の後遺症…………… 25
- ・ 参考資料1－4 発症後日数と SARS-CoV-2 の感染性について…………… 58
- ・ 参考資料1－5 日本赤十字社による献血者への問診等の実施について…………… 60
- ・ 参考資料1－6 日本赤十字社による新型コロナウイルス既感染者の
採血制限に関する提案について…………… 62
- ・ 参考資料1－7 （平成15年5月20日医薬血発0520004号）
重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について…………… 64
- ・ 参考資料1－8 発症からの感染可能期間と再陽性症例における
感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ…………… 68
- ・ 参考資料1－9 日本赤十字社による新型コロナウイルス既感染者への対応について… 70

・ 参考資料 1－10	新型コロナウイルス感染症に係る対応について （令和 3 年度第 1 回安全技術調査会資料 1）	80
・ 参考資料 1－11	新型コロナウイルス感染症にかかる現状及び今後の対応について （令和 2 年度第 1 回安全技術調査会資料 5－1）	86
・ 参考資料 1－12	血液製剤の SARS-CoV-2 に関するウイルス安全性について （令和 2 年度第 1 回安全技術調査会資料 5－2）	88
・ 参考資料 1－13	（令和 3 年 4 月 28 日薬生発 0428 第 6 号） 健康診断・問診等通知の一部改正について	90
・ 資 料 2－1	輸血後感染症事例とその対応について	97
・ 資 料 2－2	血液製剤に関する医療機関からの感染症報告事例等について （令和 3 年度第 1 回運営委員会資料 2－1 を一部改変）	100
・ 資 料 2－3	医薬品感染症症例報告書（AA-20000059・第 3 報） 【個人情報保護の観点から非公開】	
・ 資 料 2－4	日本赤十字社による輸血後の感染事例とその対応について	101
・ 資 料 2－5	日本赤十字社による輸血後感染症事例とその対応について （補足資料）	104
・ 参考資料 2－1	血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（令和 2 年 3 月）	127
・ 参考資料 2－2	薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会	

令和3年度第1回運営委員会議事録（一部抜粋）	151
------------------------------	-----

- ・ 参考資料2－3 ウィンドウピリオド設定根拠についての参考論文
【著作権の関係上、非公開】
- ・ 参考資料2－4 オカルトHBV感染についての参考論文集
【著作権の関係上、非公開】

令和3年度第2回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和3年7月27日（火）15:00～17:00

日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E会議室

（東京都千代田区内幸町2-2-3 日比谷国際ビル8階）（Web会議）

2 出席者 ※五十音順、敬称略

○安全技術調査会委員（9名）

朝比奈 靖浩、天野 景裕、荒戸 照世、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、岡田 義昭、熊川 みどり、濱口 功（欠席 長村 登紀子、脇田 隆宇）

○日本赤十字社（2名）

佐竹 正博、後藤 直子

○参考人（1名）

水上 拓郎（国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第1室 室長）

3 議事概要

○議題1 新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

事務局より、新型コロナウイルス既感染者の採血制限について、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点、並びに採血所における感染拡大防止の観点を総合的に勘案し、症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間とすること、採血を実施するにあたり献血者の安全性の観点から問題があると考えられる後遺症の有無等に係る問診を行うことで献血を実施する者を適切に選定すること、併せて、必要時には動脈血酸素飽和度の測定を実施することを提案した。

水上参考人より、上記の内容に係る研究班の検討結果について報告がなされた。

日本赤十字社より、上記の方針等について遂行可能である旨の意見が提示された。

委員より、事務局提示案が了承された。

○議題2 輸血後の感染事例とその対応について（非公開）

事務局より、令和3年度第1回運営委員会で報告された、遡及調査ガイドラインでB型肝炎ウイルス（HBV）のHBc抗体検査陰性、HBV NAT検査陽性の献血者を対象に遡及調査を行う必要があると規定されている72日間を超えた過去に採血された輸血用血液製剤からHBV感染が成立した症例に関する事例の概要、当該事例を踏まえた日本赤十字社における対応を説明した。さらに、当該事例を踏まえ、現行の血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインのうち、HBVの規定について改定を行うことを提案した。

日本赤十字社より、同社で行っている輸血用血液製剤の感染症に対する安全性確保の方策、当該事例の対応、当該献血者の感染状況について説明がなされた。また、当該症例を受

け、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に採血された同一献血者由来の献血のうち、180 日間の貯留保管期間中の 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との説明がなされた。

委員より、事務局提示案（血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインのうち、HBV の規定について改定を行う）が了承された。

また、上記の日本赤十字社における新しい取組に追加して、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に採血された同一献血者由来の輸血用血液製剤全般に対して必要な対応を日本赤十字社において行うこととされた。

（委員からの主なご意見）

- ・ 当該献血者の HBV NAT 陽転時の保管検体と患者血液から同定されたウイルスのジェノタイプ A2 は、ヨーロッパや米国に流行する株であり、日本でも最近では増加しているが、都会部以外ではあまりなかった症例である。文献等によると、ジェノタイプ A はジェノタイプ B や C に比べて、ダブリングタイムが非常に長いという報告があり、発症まで 266 日かかったという報告もある。以上を踏まえると、当該献血者が既往感染者であったと断言できないのではないかと考える。
- ・ 本件も含めて、HBV については、従来考えられていた期間よりもインキュベーションタイムが長い症例があるので、HBV に関して、貯留保管期間中に同一献血者の献血血液が NAT 陽性となった場合には、分画製剤の原料血漿に転用するのが良いと考える。
- ・ 肝機能値や HB s 抗体価の変動などにおいて、オカルト感染者に特徴的なパターンはないのか。また、そうしたパターンからオカルト感染者を見つけ出すことはできないのか。
- ・ 当該献血者が既往感染者だったのか、あるいは急性感染者だったのかによって、貯留保管期間や遡及調査期間の延長についての判断が分かれるのではないかと考える。感染してから発症するまでに非常に時間が掛かる症例も出ていると思うので、当該献血者が既往感染者と急性感染者のいずれであったのかについて、よく検討する必要があると考える。
- ・ HBV 既往感染か否かの判断材料として HB s 抗体検査が重要だと考える。日本肝臓学会作成の「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」においては、HBV の再活性化をモニタリングするための既往感染者の拾い上げに関して、HB c 抗体のみならず、HB s 抗体も使用している。HB s 抗体検査陽性・HB c 抗体検査陰性の HBV 既往感染者に免疫抑制剤等を投与した場合に HBV が再活性化する事例が確かにあることから、HBc 抗体検査だけでは感染既往は診断できないと考える。今回の事例においても、既往感染者であった場合、それを予見できたのは HB s 抗体の検査結果だったと考える。
- ・ B 型肝炎ワクチンを打っている患者についても HB s 抗体検査陽性・HB c 抗体検査陰性となることから、このような献血者を排除することの是非、及び、このような献血者について遡及調査をどこまでやるかという問題はあろうと考える。
- ・ 研究班等で、当該事例についての検討を行い、献血血液のスクリーニング方法や遡及期間の設定について今一度検討するのが重要であるとする。
- ・ 日本赤十字社が、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に採血された同一献血者由来の献血のうち、貯留保管期間中の FFP の輸血用血液製剤としての出庫を取りやめる対応を行ったとしても、その期間が十分でない可能性もある。

- ・ 日本赤十字社が新しく実施する、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に採血された同一献血者由来の献血のうち、貯留保管期間中の FFP を分画製剤の原料血漿に転用する対応については、分画製剤の製造にはウイルスの不活化処理の工程が含まれることから、問題ないを考える。しかしながら、原料血漿に転用する FFP の原料血液から製造された赤血球製剤についても遡及調査等を行う必要がある。また、遡及調査ガイドラインを上記の遡及調査も併せて実施する内容に改定するべきと考える。

以上

令和3年7月27日
血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス既感染者の採血基準等について

新型コロナウイルス感染症の流行による患者数の増加に鑑み、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

昨年7月22日に開催された令和2年第1回血液事業部会安全技術調査会以降、数度にわたって議論を行ってきたところである。

前回（本年4月27日）の本調査会における審議においては、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、新型コロナウイルス既感染者において後遺症が認められていることが報告されているものの、本邦における新型コロナウイルス既感染者における後遺症についての知見が乏しいこと等から、更なる知見を収集した上で再度検討することが適切であるとの結論となった。

今般、本邦における新型コロナウイルス既感染者における後遺症の知見が集積されたこと等から、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）において改めて知見の整理を行ったところ、以下の通りであった。

○浜口班における見解（6月23日、7月7日）

国内外における、新型コロナウイルス既感染者における後遺症等について整理を行った。その結果、以下の点を踏まえると、新型コロナウイルス既感染者における献血の採血制限については、後遺症の有無に係る問診を実施することや、必要時には動脈血酸素飽和度を測定する等の新たな健康診断の項目を加えた上で、新型コロナウイルス感染症による症状消失日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間とすることが適切である。

① 献血者の安全性確保の観点

- I. 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」が、『発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過すること』と設定されていることを考慮し、症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から2週間の採血制限期間を設けるとともに、献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2週間

の期間を追加した計 4 週間の採血制限期間を設定することにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。

II. 以下の点を踏まえると、現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加で実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。

- 本邦において、新型コロナウイルス既感染者については、発症後 120 日を超えても全身倦怠感や呼吸苦といった比較的重度の後遺症が、それぞれ 10%前後の者に認められていることが報告されていること。
- 海外からの報告では、入院加療を必要としなかった患者において、新型コロナウイルス感染後 6 カ月の間に、約 55%の患者において何らかの後遺症が認められており、うち約 15%には呼吸困難が認められていることが報告されていること。
- 上記のような、献血を実施する上で問題となる後遺症について報告がなされている一方で、後遺症を認めない患者や、後遺症を認めたとしても嗅覚障害や味覚障害のように献血を実施する上で問題とならない後遺症のみを認める患者も存在すること。

② 採血所における感染拡大防止の観点

新型コロナウイルス感染症については、再陽性者が認められることや、発症後 4 週間を超えて咽頭ぬぐい液による PCR 検査が陽性となる例が知られているものの、以下の点を踏まえると、症状消失後 4 週間の採血制限期間を設けることにより、採血所におけるクラスターの発生を抑制できると考えられること。

- 再陽性者の接触者における新型コロナウイルス感染は認められておらず、また、再陽性となった検体のウイルス培養は陰性であることから、再陽性者より感染性のあるウイルス株は分離されていない旨が報告されていること。
- 軽症又は中等症の患者については、発症後 10 日以降の症例からの感染リスクは低いことから、少なくとも発症後 10 日目以降については、咽頭からウイルス RNA が検出されていたとしても、感染性がなくなっている可能性が高いと考えられること。

③ 血液製剤の安全性の観点

新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemia を認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤について感染性があったとの文献報告はないこと。

以上から、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点、並びに採血所における感染拡大防止の観点を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、以下のとおりとしてはどうか。

新型コロナウイルス既感染者の採血制限（案）

対象者	採血制限の期間
新型コロナウイルス感染症と診断された者	症状消失 ^{※1} （無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間 ^{※2}

※1：症状消失の定義は、新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる退院基準・解除基準に基づく。

※2：採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると考えられる後遺症の有無等に係る問診を適切に行うことにより、採血を回避すべきと考えられる後遺症を発症している者については、対象から除外する。なお、必要に応じて、当該問診に加えて動脈血酸素飽和度の測定を行うこと。

2021年06月23日 (水)
17:30-19:00

採血事業 濱口班 第3回 班会議

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
濱口 功
(協：水上 拓郎)

発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ

2021年2月18日

国立感染症研究所感染症疫学センター

発症10日目以降の症例からの感染リスクについて

- 軽症から中等症の患者において、発症11日目・12日目にそれぞれ1例ずつ感染性のあるウイルスが分離された症例を含む報告があるが、その他では、ウイルスが分離されるのは、発症10日目までであった[2]
台湾: 発症5日以内の接触者では陽性発症者が1%(二次発症率)、6日以降の接触者では二次発症者なし[3]
- 英国: 確定症例の発症5日経過後以降の接触者では二次発症者なし[4]。
- 日本: 発症9日目の鼻咽頭ぬぐい液、発症13日目の気管吸引物から、感染性ウイルス分離[5]。症状不明

軽症・中等症においては、発症10日目以降の症例からの感染のリスクは低い

再陽性症例における感染性についてと二次感染リスクについて

- 韓国: 再陽性者の感染期の接触者790名から二次感染者なし、再陽性108検体のウイルス培養は陰性[6]
- 中国: 再陽性者は、他の患者と同様の中和抗体価を示し、感染性のあるウイルス株は分離されなかった[7]
- 中国: 退院後28日間の経過観察期間中に再陽性となった189名の濃厚接触者から二次感染者なし[8]。

核酸検査再陽性例よりウイルス培養の陽性例(感染性の再燃)はなしや二次感染なし

SARS-CoV-2排泄が長引く場合について

- 感染性ウイルス分離期間の中央値は発症後8日(四分位範囲:5-11、範囲:0-20日)。ウイルス分離可能性は、発症15.2日で5%以下まで低下[13]。
- 免疫不全患者20名の調査では、発症後20日以降も3名からウイルス培養[14]。
- 高齢はRNA排泄持続の独立したリスク因子だが、感染性ウイルス排泄が遅延するという報告はない[11, 15]

重症者や免疫不全者では感染性ウイルスの排泄が長引く可能性が示唆

- 軽症・中等症においては、現行の退院基準を満たした症例からの二次感染のリスクは低い
- 重症者は発症15日程度までは一部の症例で感染性ウイルス排泄があり、重度免疫不全者では、それ以降も感染性のあるウイルス排泄が長引く。
- 変異株に関しては感染性に関しての情報が乏しい。

Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD



Circulation Journal
Circ J 2021; 85: 944–947
doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

hsTnT >0.003ng/mL

hsTnT陽性者

Table. Comparison of the Characteristics of hsTnT-Positive and -Negative Patients				
	COVID-19 (n=209)	hsTnT >0.003 ng/mL (n=135)	hsTnT ≤0.003 ng/mL (n=74)	P value ^a
Patient characteristics				
Age, mean (SD) years	45 (19)	50 (42.5–56)	36 (31–45)	<0.001
Male sex, n (%)	106 (51)	93 (69)	13 (18)	<0.001
Days since onset (SD), days	56 (62)	54 (35–97.5)	56.5 (32.3–89.8)	0.507
Comorbidities and medication				
Hypertension, n (%)	33 (16)	30 (22)	3 (4)	<0.001
Diabetes, n (%)	16 (8)	16 (12)	0 (0)	0.002
Dyslipidemia, n (%)	26 (12)	24 (18)	2 (3)	0.002
History of smoking, n (%)	47 (23)	32 (24)	15 (20)	0.608
COPD, n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1
OMI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
CABG, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Arrhythmia, n (%)	4 (2)	4 (3)	0 (0)	0.300
Use of ACEi/ARB, n (%)	24 (12)	23 (17)	1 (1)	<0.001
Use of β-blocker, n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1
Severity of COVID-19				
Non-severe; no oxygen n (%)	165 (79)	96 (71)	69 (93)	<0.001
Severe; inhalation of oxygen, intubation, and ECMO n (%)	44 (21)	39 (28)	4 (5)	<0.001
Laboratory data				
White blood cells, mean (SD), μ L	5,310 (1,725)	5,310 (1,630)	5,330 (1,875)	0.652
Hemoglobin, mean (SD), mg/dL	13.7 (2.2)	14.1 (2.1)	13.1 (1.5)	<0.001
Platelets, mean (SD), $10^4/\mu$ L	24.6 (7.1)	23.5 (7)	26.0 (5.9)	0.009
Echocardiography				
Ejection fraction, (SD) %	64.9 (6.5)	65.4 (6.5)	63.6 (6.5)	0.069

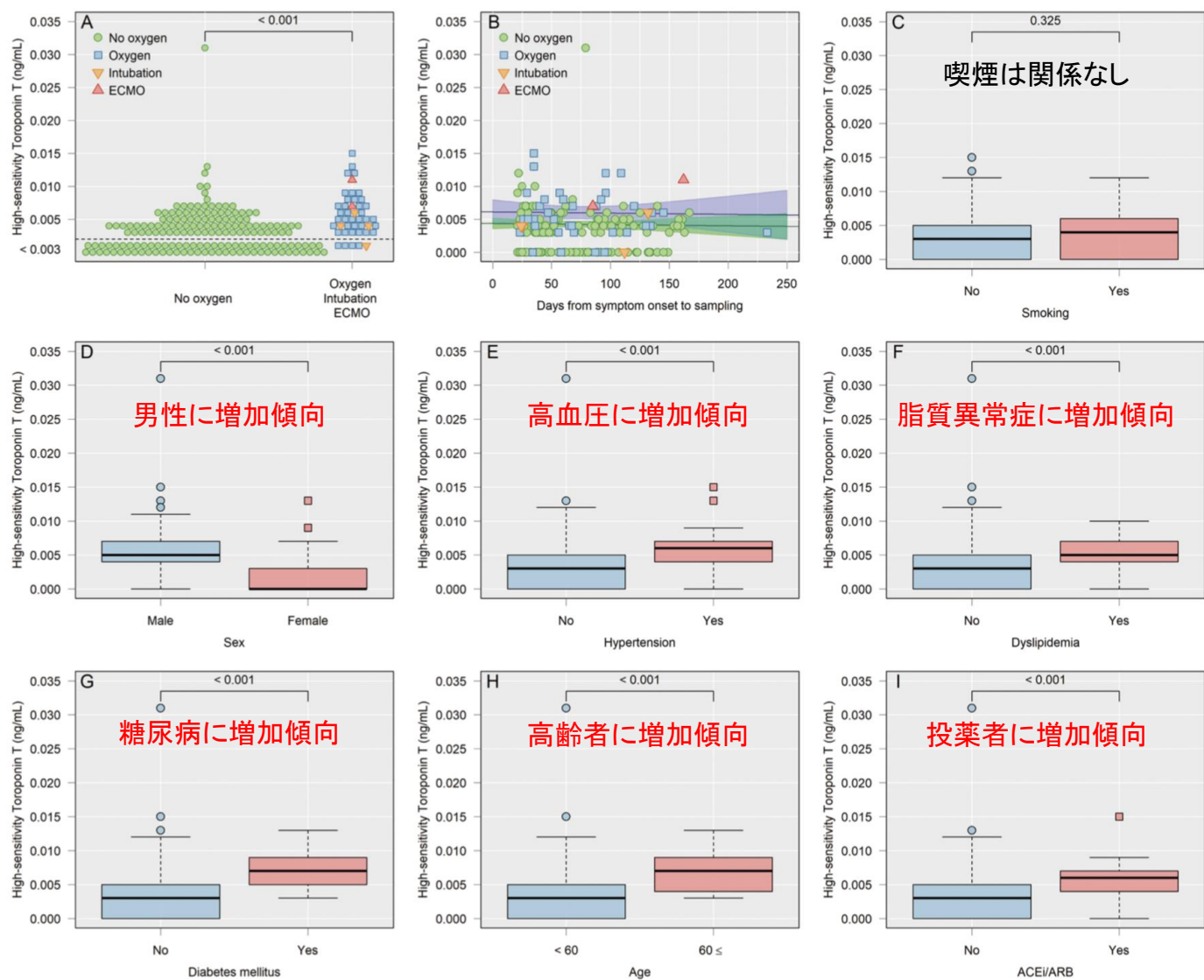
Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD



Circulation Journal
Circ J 2021; 85: 944–947
doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

hsTnT陽性者 hsTnT >0.003ng/mL

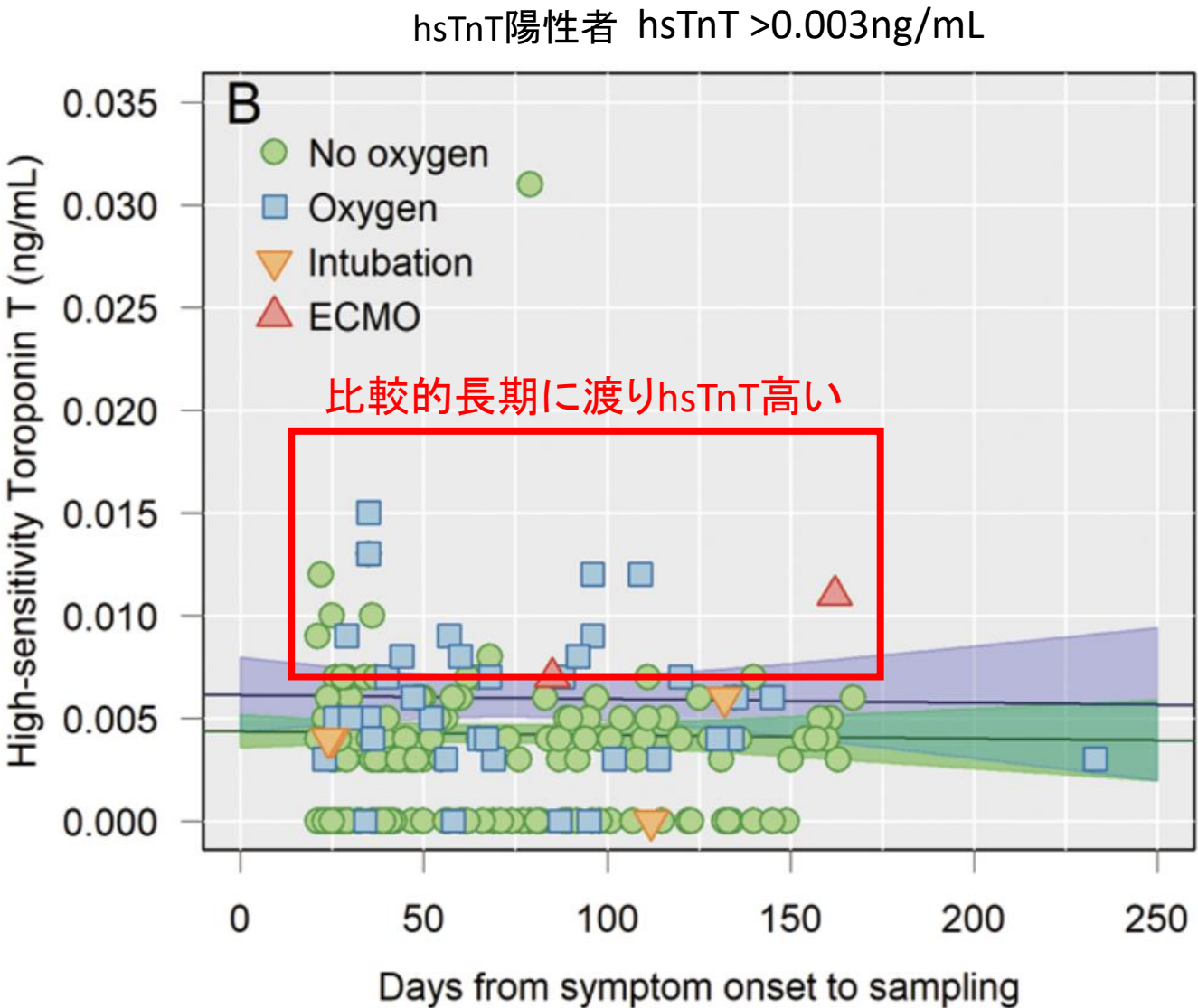


Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD



Circulation Journal
Circ J 2021; 85: 944–947
doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

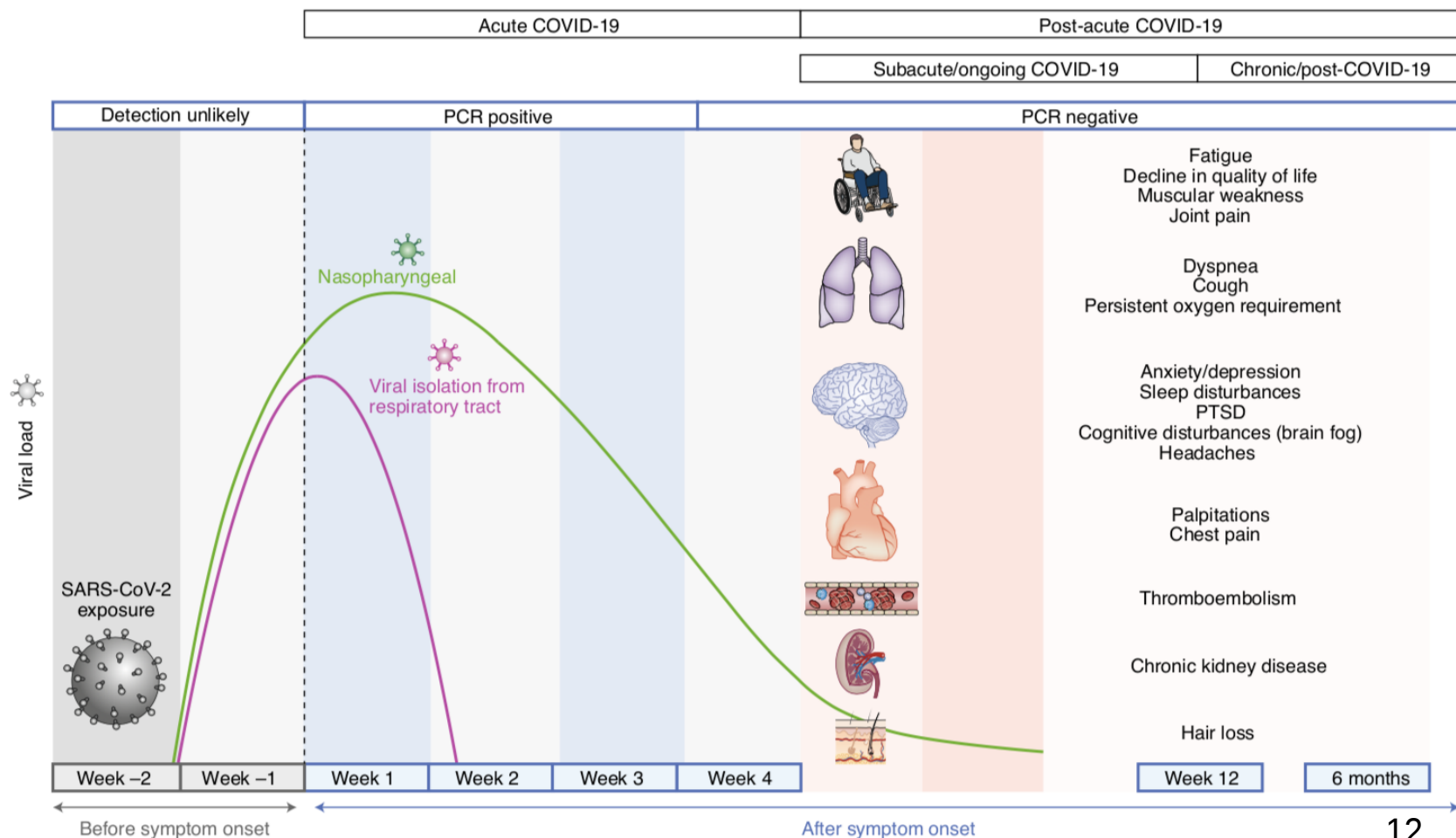


Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms

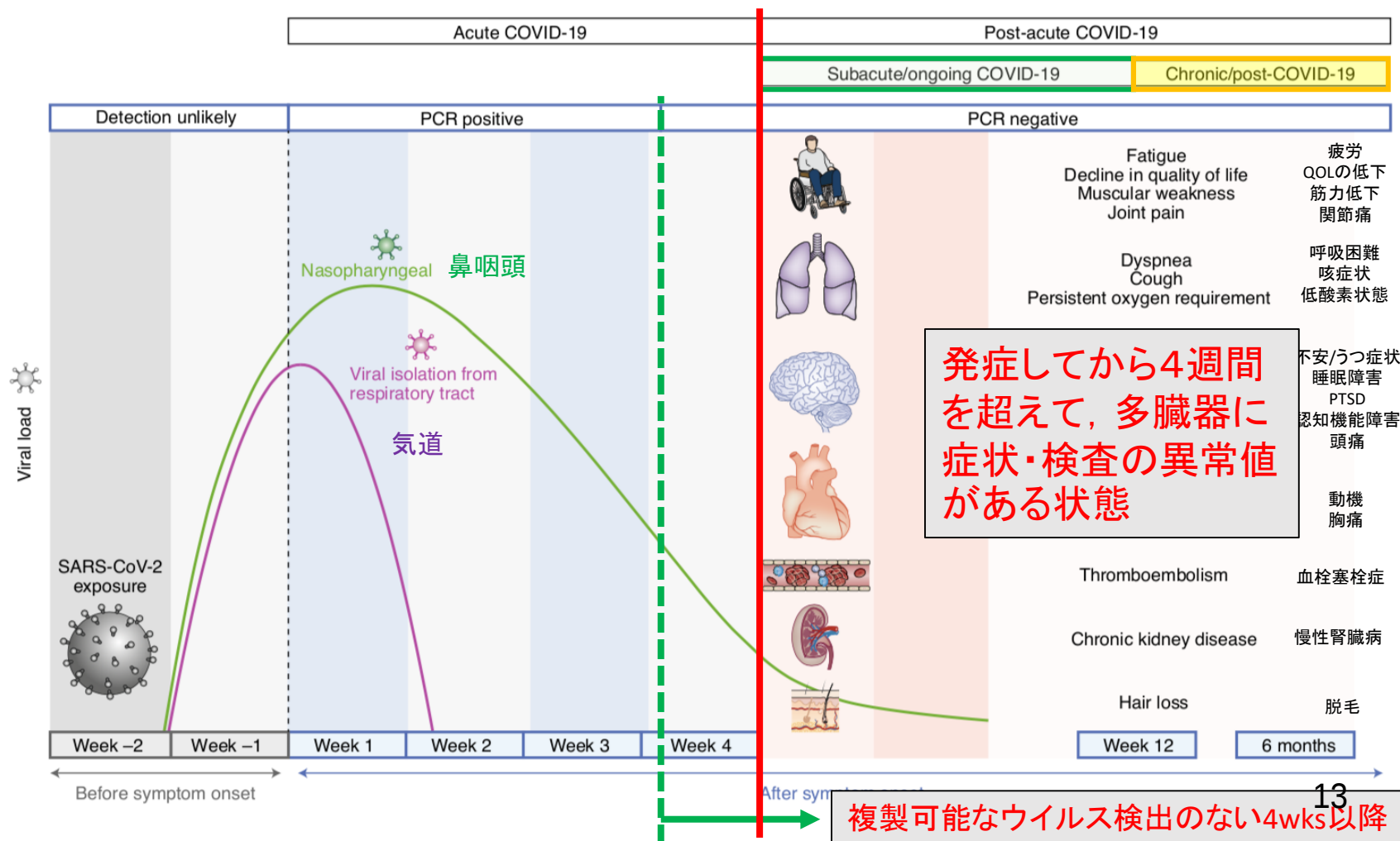


急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikhdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁹, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms

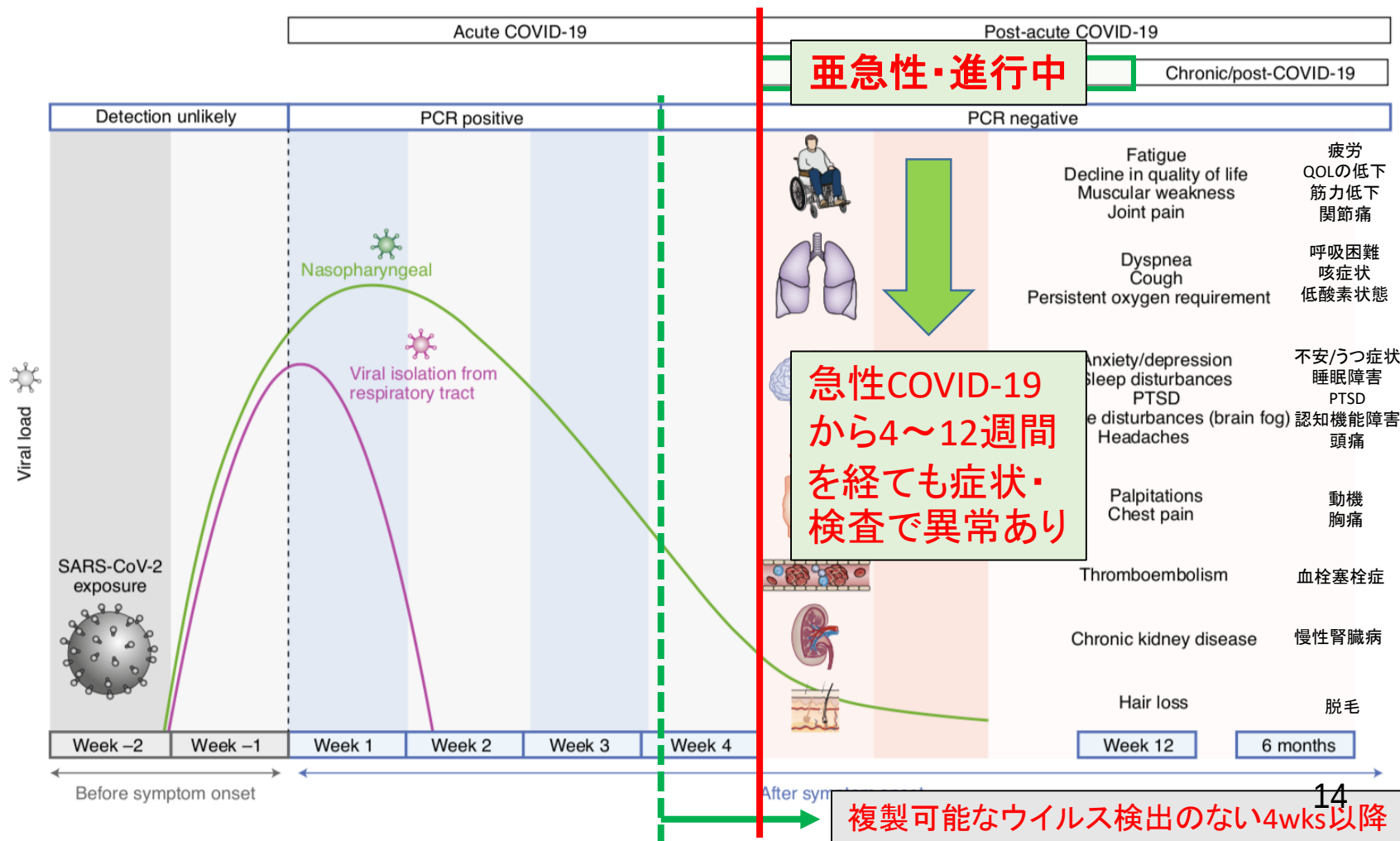


急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikhdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan¹⁹, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms

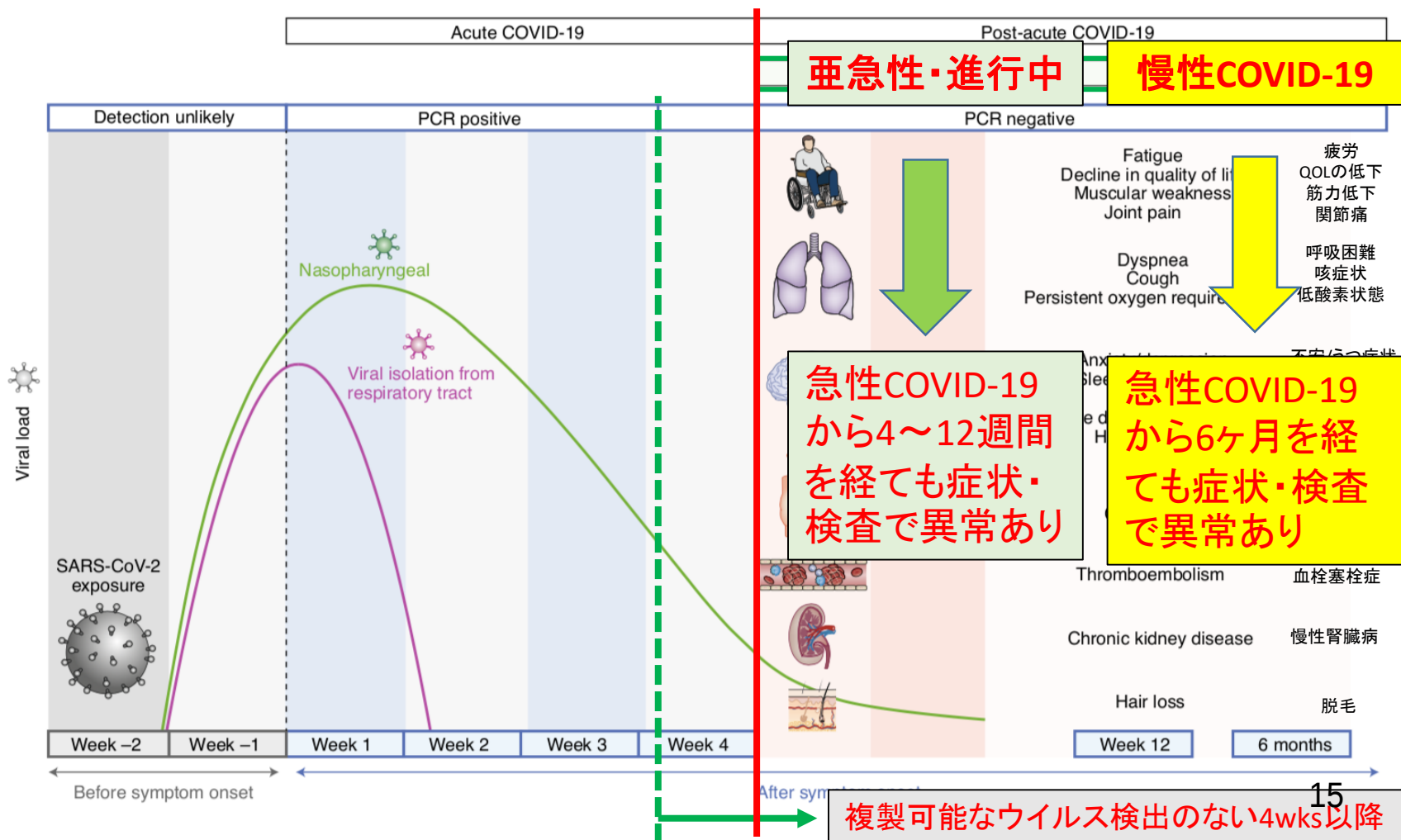


急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikhdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹✉

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms



Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan¹⁹, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁹, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

Table 1 | Findings from clinical studies on the prevalence of post-acute COVID-19 syndrome

	Carfi et al. ⁴	Halpin et al. ²⁴	Carvalho-Schneider et al. ²¹	Chopra et al. ²⁰	Arnold et al. ²²	Moreno-Pérez et al. ²³	Moreno-Pérez et al. ²³	Garrigues et al. ²⁶	Huang et al. ⁵
Site	Italy	United Kingdom	France	United States	United Kingdom	Spain	Spain	France	China
Number of participants	143	100	150	488	110	277	277	120	1,733
Follow-up									
Duration	2 months post-symptom onset	1–2 months post-discharge	2 months post-symptom onset	2 months post-discharge	3 months post-symptom onset	2–3 months post-COVID-19 onset	4 months post-COVID-19 onset	3–4 months post-admission	6 months post-symptom onset
Mode of follow-up evaluation	In person	Telephone survey	Telephone survey	Telephone survey	In person	In person	In person	Telephone survey	In person
Baseline characteristics									
Age (years)	Mean (s.d.) = 56.5 (14.6)	Median (ward/ICU) = 70.5/58.5	Mean (s.d.) = 45 (15)	NR	Median (IQR) = 60 (44–76)	Median (IQR) = 56 (42–67.5)	Median (IQR) = 56 (42–67.5)	Mean (s.d.) = 63.2 (15.7)	Median (IQR) = 57 (47–65)
Female (%)	37.1	46	56	NR	38.2	47.3	47.3	37.5	48
Acute COVID-19 features									
Oxygen therapy requirement (%)	53.8	78			75.4				75
Non-invasive ventilation (%)	14.7	30							6
Invasive ventilation (%)	4.9	1							1
ICU care (%)	12.6	32	0		16.4	8.7	8.7	20	4
Post-acute COVID-19									
≥1 symptom (%)	87.4		66	32.6	74	50.9			76
≥3 symptoms (%)	55.2								
General sequelae									
Fatigue (%)	53.1	64	40		39	34.8		55	63
Joint pain (%)	27.3		16.3		4.5	19.6			9
Muscular pain (%)						19.6			2
Fever (%)	0		0		0.9	0			0.1
Respiratory sequelae									
Dyspnea (%)	43.4	40	30	22.9	39	34.4	11.1	41.7	23
Cough (%)	15			15.4	11.8	21.3	2.1	16.7	
Cardiovascular sequelae									
Chest pain (%)	21.7		13.1		12.7			10.8	5
Palpitations (%)			10.9						9
Neuropsychiatric sequelae									
Anxiety/depression (%)									23
Sleep disturbances (%)								30.8	26
PTSD (%)		31			24				
Loss of taste/smell (%)	15		22.7	13.1	11.8	21.4		10.8–13.3	7–11
Headache (%)	10				1.8	17.8	5.4		2
Gastrointestinal sequelae									
Diarrhea (%)					0.9	10.5			15
Dermatologic sequelae									
Hair loss (%)								20	22
Skin rash (%)									3
Quality of life									
Scale	EuroQol visual analog scale	EQ-5D-5L			SF-36	EuroQol visual analog scale		EQ-5D-5L	EuroQol visual analog scale
Decline (percentage of patients reporting or yes/no)	44.1	Yes			Yes	Yes		Yes	Yes

IQR, interquartile range; NR, not reported; s.d., standard deviation; SF-36, 36-Item Short Form Survey.

倦怠感
関節痛

呼吸困難
咳症状
胸部痛

嗅覚・味覚
異常

QOL低下

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

Box 1 | Summary of post-acute COVID-19 by organ system

Pulmonary

- Dyspnea, decreased exercise capacity and hypoxia are commonly persistent symptoms and signs
- Reduced diffusion capacity, restrictive pulmonary physiology, and ground-glass opacities and fibrotic changes on imaging have been noted at follow-up of COVID-19 survivors
- Assessment of progression or recovery of pulmonary disease and function may include home pulse oximetry, 6MWTs, PFTs, high-resolution computed tomography of the chest and computed tomography pulmonary angiogram as clinically appropriate

Hematologic

- Thromboembolic events have been noted to be <5% in post-acute COVID-19 in retrospective studies
- The duration of the hyperinflammatory state induced by infection with SARS-CoV-2 is unknown
- Direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin may be considered for extended thromboprophylaxis after risk–benefit discussion in patients with predisposing risk factors for immobility, persistently elevated D-dimer levels (greater than twice the upper limit of normal) and other high-risk comorbidities such as cancer

Cardiovascular

- Persistent symptoms may include palpitations, dyspnea and chest pain
- Long-term sequelae may include increased cardiometabolic demand, myocardial fibrosis or scarring (detectable via cardiac MRI), arrhythmias, tachycardia and autonomic dysfunction
- Patients with cardiovascular complications during acute infection or those experiencing persistent cardiac symptoms may be monitored with serial clinical, echocardiogram and electrocardiogram follow-up

Neuropsychiatric

- Persistent abnormalities may include fatigue, myalgia, headache, dysautonomia and cognitive impairment (brain fog)
- Anxiety, depression, sleep disturbances and PTSD have been reported in 30–40% of COVID-19 survivors, similar to survivors of other pathogenic coronaviruses
- The pathophysiology of neuropsychiatric complications is mechanistically diverse and entails immune dysregulation,

inflammation, microvascular thrombosis, iatrogenic effects of medications and psychosocial impacts of infection

Renal

- Resolution of AKI during acute COVID-19 occurs in the majority of patients; however, reduced eGFR has been reported at 6 months follow-up
- COVAN may be the predominant pattern of renal injury in individuals of African descent
- COVID-19 survivors with persistent impaired renal function may benefit from early and close follow-up in AKI survivor clinics

Endocrine

- Endocrine sequelae may include new or worsening control of existing diabetes mellitus, subacute thyroiditis and bone demineralization
- Patients with newly diagnosed diabetes in the absence of traditional risk factors for type 2 diabetes, suspected hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression or hyperthyroidism should undergo the appropriate laboratory testing and should be referred to endocrinology

Gastrointestinal and hepatobiliary

- Prolonged viral fecal shedding can occur in COVID-19 even after negative nasopharyngeal swab testing
- COVID-19 has the potential to alter the gut microbiome, including enrichment of opportunistic organisms and depletion of beneficial commensals

Dermatologic

- Hair loss is the predominant symptom and has been reported in approximately 20% of COVID-19 survivors

MIS-C

- Diagnostic criteria: <21 years old with fever, elevated inflammatory markers, multiple organ dysfunction, current or recent SARS-CoV-2 infection and exclusion of other plausible diagnoses
- Typically affects children >7 years and disproportionately of African, Afro-Caribbean or Hispanic origin
- Cardiovascular (coronary artery aneurysm) and neurologic (headache, encephalopathy, stroke and seizure) complications can occur

**Multisystem
inflammatory syndrome
in children (MIS-C)**

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁹, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{9,10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan^{1,8}

Box 1 | Summary of post-acute COVID-19 by organ system

Pulmonary

- Dyspnea, decreased exercise capacity and hypoxia are commonly persistent symptoms and signs
- Reduced diffusion capacity, restrictive pulmonary physiology, and ground-glass opacities and fibrotic changes on imaging have been noted at follow-up of COVID-19 survivors
- Assessment of progression or recovery of pulmonary disease and function may include home pulse oximetry, 6MWTs, PFTs, high-resolution computed tomography of the chest and computed tomography pulmonary angiogram as clinically appropriate

Hematologic

- Thromboembolic events have been noted to be <5% in post-acute COVID-19 in retrospective studies
- The duration of the hyperinflammatory state induced by infection with SARS-CoV-2 is unknown
- Direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin may be considered for extended thromboprophylaxis after risk-benefit discussion in patients with predisposing risk factors for immobility, persistently elevated D-dimer levels (greater than twice the upper limit of normal) and other high-risk comorbidities such as cancer

Cardiovascular

- Persistent symptoms may include palpitations, dyspnea and chest pain
- Long-term sequelae may include increased cardiometabolic demand, myocardial fibrosis or scarring (detectable via cardiac MRI), arrhythmias, tachycardia and autonomic dysfunction
- Patients with cardiovascular complications during acute infection or those experiencing persistent cardiac symptoms may be monitored with serial clinical, echocardiogram and electrocardiogram follow-up

Neuropsychiatric

- Persistent abnormalities may include fatigue, myalgia, headache, dysautonomia and cognitive impairment (brain fog)
- Anxiety, depression, sleep disturbances and PTSD have been reported in 30–40% of COVID-19 survivors, similar to survivors of other pathogenic coronaviruses
- The pathophysiology of neuropsychiatric complications is mechanistically diverse and entails immune dysregulation,

inflammation, microvascular thrombosis, iatrogenic effects of medications and psychosocial impacts of infection

Renal

- Resolution of AKI during acute COVID-19 occurs in the majority of patients; however, reduced eGFR has been reported at 6 months follow-up
- COVAN may be the predominant pattern of renal injury in individuals of African descent
- COVID-19 survivors with persistent impaired renal function may benefit from early and close follow-up in AKI survivor clinics

Endocrine

- Endocrine sequelae may include new or worsening control of existing diabetes mellitus, subacute thyroiditis and bone demineralization
- Patients with newly diagnosed diabetes in the absence of traditional risk factors for type 2 diabetes, suspected hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression or hyperthyroidism should undergo the appropriate laboratory testing and should be referred to endocrinology

Gastrointestinal and hepatobiliary

- Prolonged viral fecal shedding can occur in COVID-19 even after negative nasopharyngeal swab testing
- COVID-19 has the potential to alter the gut microbiome, including enrichment of opportunistic organisms and depletion of beneficial commensals

Dermatologic

- Hair loss is the predominant symptom and has been reported in approximately 20% of COVID-19 survivors

MIS-C

- Diagnostic criteria: <21 years old with fever, elevated inflammatory markers, multiple organ dysfunction, current or recent SARS-CoV-2 infection and exclusion of other plausible diagnoses
- Typically affects children >7 years and disproportionately of African, Afro-Caribbean or Hispanic origin
- Cardiovascular (coronary artery aneurysm) and neurologic (headache, encephalopathy, stroke and seizure) complications can occur

- 急性腎機能障害が6ヶ月持続する例もあり
- コロナ関連腎症
- 初期に腎機能がかった日は継続的にフォローアップ

- 内分泌関連後遺症、糖尿病の人は悪化の傾向、甲状腺炎、骨脱灰化
- 新規に糖尿病の診断を受けた人は、視床下部-下垂体-副腎軸の異常、甲状腺機能亢進の可能性

- 鼻咽頭swabで陰性でも糞便中で陽性の例あり
- 腸内細菌叢の変化

- 20%に脱毛

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

- 21歳以下で発熱・炎症性マーカーの増加、多臓器疾患
- 7歳以下の影響大、人種による偏り
- 新機能・神経系の合併症

- 呼吸困難、運動能力の低下、低酸素
- 肺拡散機能の低下、スリガラス陰影、線維症の兆候あり
- 6分間平地歩行テスト、PFT、胸部CTなどで確認

- 5%以下に血栓塞栓症
- 過剰炎症の持続期間不明
- 凝固能が高くD-dimer値が2倍以上の場合、経口薬、Heparinが推奨

- 動悸、呼吸困難、胸痛
- 心筋の繊維化、不整脈、頻脈、血圧異常の後遺症
- 心エコー、心電図検査によるモニター

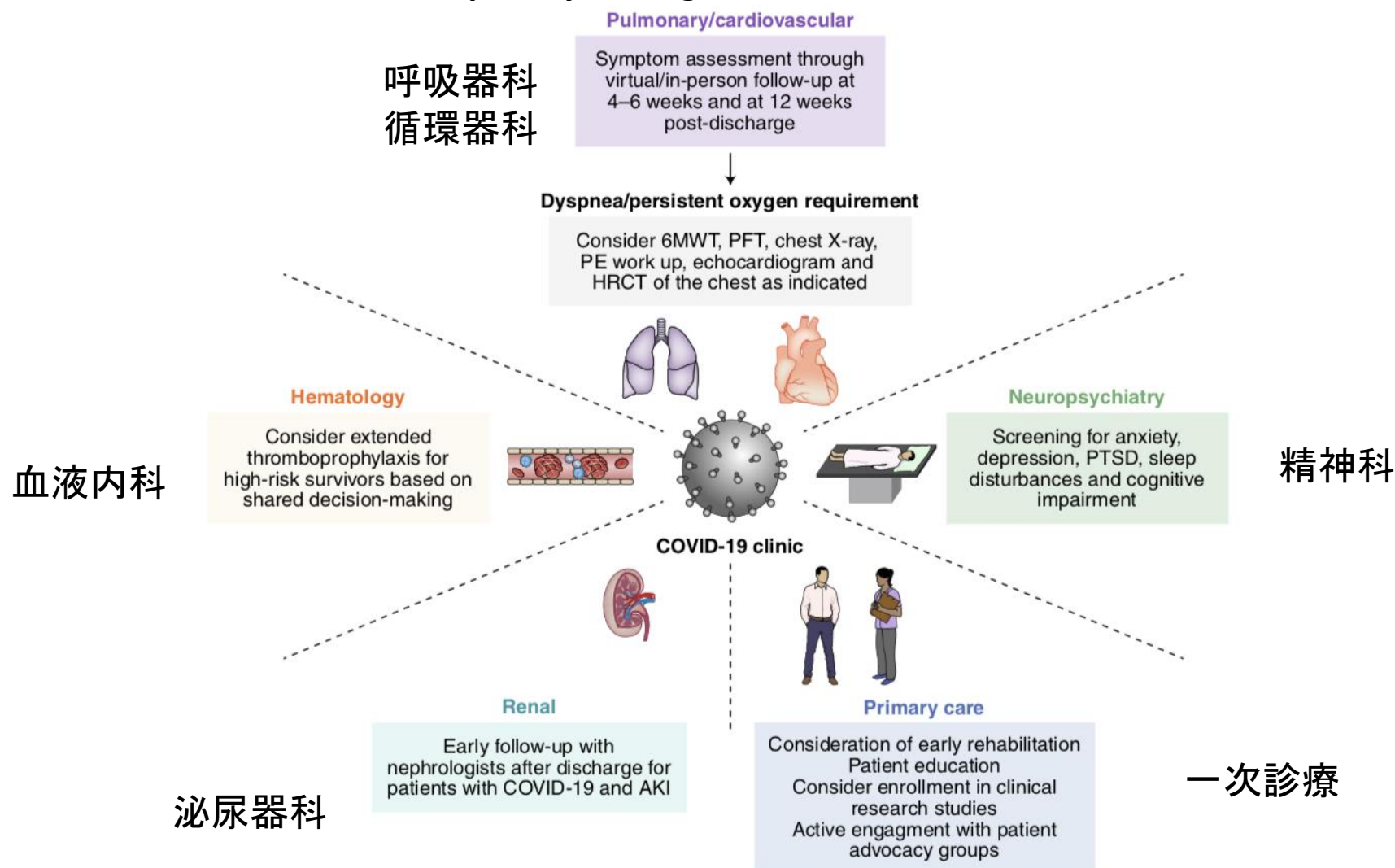
- 倦怠感、筋肉痛、頭痛、不眠、認知機能異常
- 不安、鬱、睡眠障害、PTSDなど30-40%に生じる
- 免疫学的な異常、炎症、血栓、投薬による可能性

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}✉, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹✉

Interdisciplinary management in COVID-19 clinics



様々な専門分野の協力によるacute COVID-19ケアが必要

OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchhausen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14}✉ and Nina Langeland^{1,2,3,14}✉

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

Norway
Bergen
調査結果

Table 1 | Characteristics of study population available for follow-up at 6 months

	Seronegative exposed controls	All patients with COVID-19	Hospitalized COVID-19	Home-isolated COVID-19
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
	N = 60	N = 312	N = 65	N = 247
Female sex	63% (38)	51% (160)	46% (30)	53% (130)
Age, median (IQR)	29 (14–48)	46 (30–58)	55 (45–68)	43 (27–55)
Age categories				
0–15 years	28% (17)	5% (16)	0% (0)	6% (16)
16–30 years	23% (14)	21% (65)	6% (4)	25% (61)
31–45 years	22% (13)	22% (69)	17% (11)	23% (58)
46–60 years	25% (15)	29% (90)	35% (23)	27% (67)
>60 years	2% (1)	23% (72)	42% (27)	18% (45)
BMI, median (IQR)	23.3 (20.9–25.6)	24.6 (22.8–27.3)	27.0 (24.1–29.9)	24.3 (22.5–26.5)
Any comorbidity ^a	15% (9)	44% (137)	69% (45)	37% (92)
Asthma, COPD ^b	2% (1)	12% (38)	22% (14)	10% (24)
Hypertension	0% (0)	11% (35)	25% (16)	8% (19)
Chronic heart disease	0% (0)	7% (22)	18% (12)	4% (10)
Rheumatic disease	2% (1)	6% (20)	12% (8)	5% (12)
Diabetes mellitus	3% (2)	4% (13)	9% (6)	3% (7)
Immunosuppression	0% (0)	4% (11)	8% (5)	2% (6)
Current or prior smoker ^c	19% (11/57)	31% (96/310)	39% (25/64)	29% (71/246)
Severity of disease ^d				
Asymptomatic (1)	53% (30/57) ^e	2% (5/312)	-	2% (5/247)
Home-isolated with symptoms (2)	47% (27/57) ^e	78% (242/312)	-	98% (242/247)
Hospitalized without medical needs (3)	-	-	-	-
Hospitalized with medical needs (4)	-	10% (31/312)	48% (31/65)	-
Hospitalized needing O ₂ (5)	-	8% (24/312)	37% (24/65)	-
Hospitalized needing NIV (6)	-	1% (4/312)	6% (4/65)	-
Hospitalized needing respirator (7)	-	2% (6/312)	9% (6/65)	-
Dead (8)	-	-	-	-



OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchusen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14}✉ and Nina Langeland^{1,2,3,14}✉

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

Table 2 | Long-term complications by age group in 247 home-isolated patients with COVID-19 at 6-month follow-up

Characteristic	All	0–15 years	16–30 years	31–45 years	46–60 years	Over 60 years
	% (n/N)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
	N = 247	N = 16	N = 61	N = 58	N = 67	N = 45
Age, median (IQR)	43 (27–55)	8 (6–12)	24 (22–27)	37 (34–41)	53 (49–55)	67 (63–73)
Female gender	53% (131/247)	56% (9)	54% (33)	52% (30)	52% (35)	53% (24)
Status at 6 months						
Any symptoms	55% (136/247)	13% (2)*	52% (32)	59% (34)	61% (41)	60% (27)
Fever	2% (4/247)	0% (0)	0% (0)	5% (3)	1% (1)	0% (0)
Cough	6% (15/247)	0% (0)	0% (0)	9% (5)	4% (3)	16% (7)
Dyspnea	15% (38/247)	0% (0)	13% (8)	17% (10)	18% (12)	18% (8)
Palpitations	6% (15/247)	0% (0)	3% (2)	7% (4)	9% (6)	7% (3)
Stomach upset	6% (15/247)	6% (1)	5% (3)	7% (4)	6% (4)	7% (3)
Disturbed taste/smell	27% (67/247)	13% (2)	28% (17)	34% (20)	28% (19)	20% (9)
Fatigue	30% (69/231)	– ^a	21% (13)	31% (18)	33% (22)	36% (16)
Concentration problems	19% (44/231)	– ^a	13% (8)	19% (11)	21% (14)	24% (11)
Memory problems	18% (42/231)	– ^a	11% (7)	16% (9)	22% (15)	24% (11)
Sleep problems	5% (13/247)	0% (0)	5% (3)	7% (4)	4% (3)	7% (3)
Headache	11% (28/247)	0% (0)	11% (7)	14% (8)	9% (6)	16% (7)
Dizziness	10% (24/247)	0% (0)	7% (4)	10% (6)	10% (7)	16% (7)
Tingling in fingers	4% (9/247)	0% (0)	0% (0)	2% (1)	4% (3)	11% (5)

*Statistically significant difference at level $P < 0.05$ in univariable analysis using binomial logistic regression with age group 46–60 as reference group. ^aChildren younger than 16 years were not assessed for these symptoms; therefore, $N = 231$ for these categories.

R3年度 第4回 採血事業浜21班班会議資料

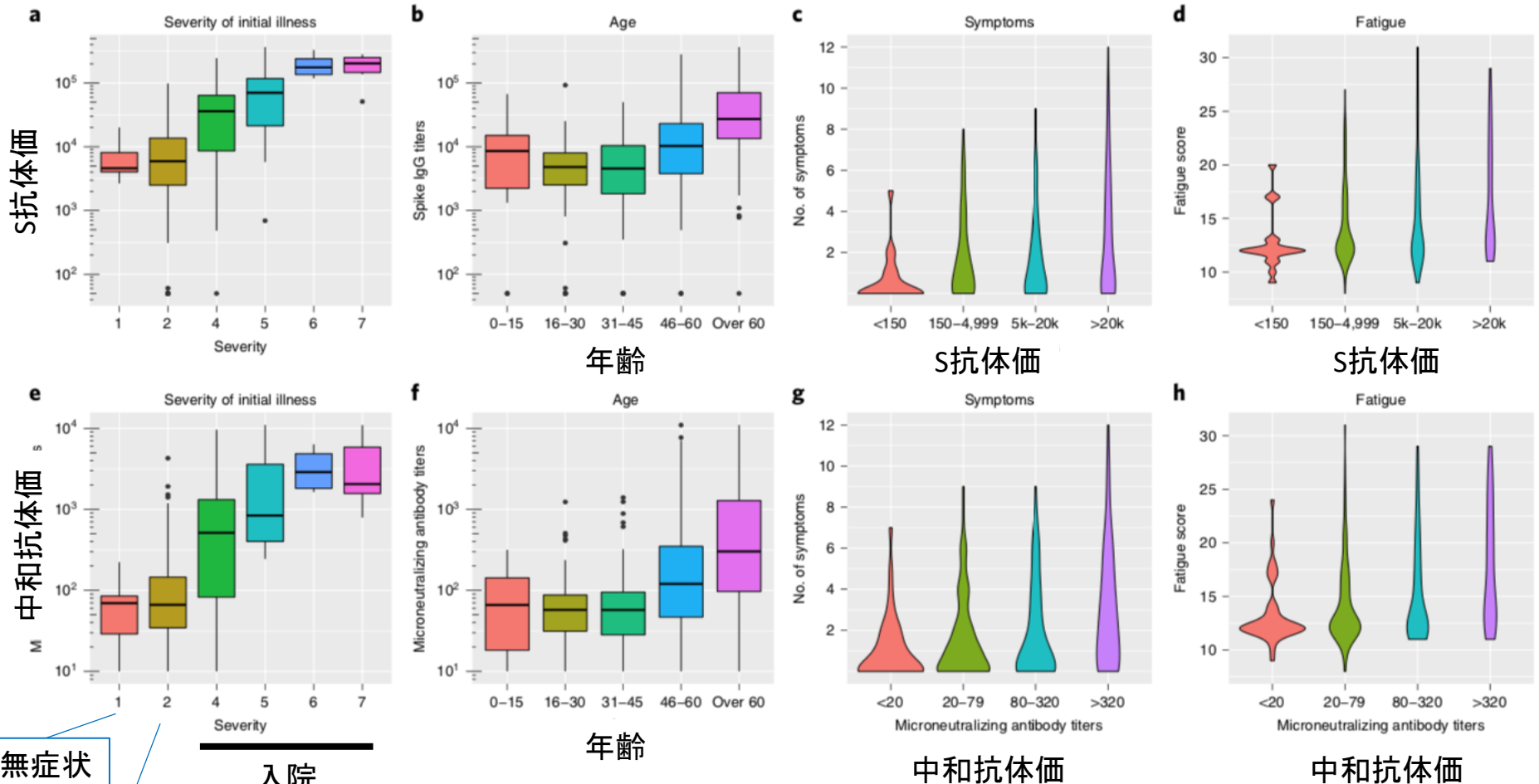
感染6ヶ月後で自宅療養者・軽症者でも52%が後遺症あり。若齢世代16-30歳でも決して少なくない

OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchusen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuweller^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14}✉ and Nina Langeland^{1,2,3,14}✉

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

無症状

入院

O2 respi
治療 venti自宅
待機

OPEN

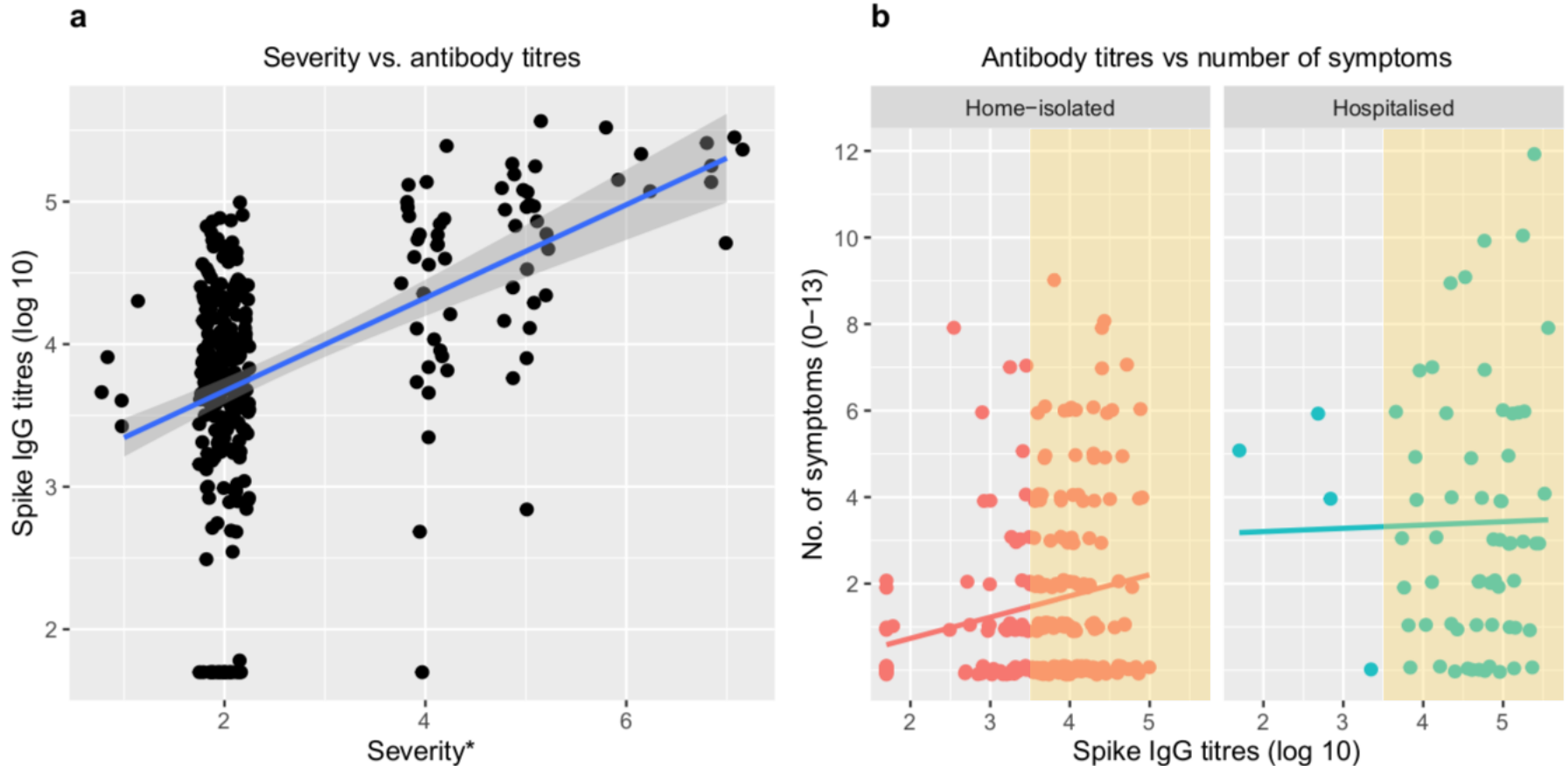
Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchusen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14}✉ and Nina Langeland^{1,2,3,14}✉

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

抗体価と重症度の関係



OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchhausen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14}✉ and Nina Langeland^{1,2,3,14}✉

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

後遺症に関するリスク因子解析

Table 4 | COVID-19 patient factors associated with increasing number of symptoms and higher fatigue score at 6-month follow-up—negative binomial regression analysis

	n (%)	Number of symptoms (0–13) ^a		n (%) ^b	Fatigue score (0–33) ^b	
		RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d		RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d
	N = 312			N = 293		
Female sex	160 (51%)	1.28 (0.95–1.73) 0.101	1.35 (1.01–1.81) 0.040	149 (51%)	1.09 (1.01–1.16) 0.018	1.09 (1.02–1.16) 0.014
Older age (by 10-year intervals)		1.18 (1.06–1.28) <0.001	1.08 (0.98–1.19) 0.092		1.03 (1.01–1.05) 0.002	1.00 (0.98–1.02) 0.924
BMI		1.04 (1.01–1.08) 0.016	1.00 (0.97–1.04) 0.876		1.01 (1.00–1.02) 0.048	1.00 (0.99–1.01) 0.715
Comorbidity						
Asthma/COPD	38 (12%)	2.00 (1.33–3.07) 0.001	1.57 (1.05–2.37) 0.031	37 (13%)	1.22 (1.11–1.34) <0.001	1.14 (1.03–1.25) 0.008
Hypertension	35 (11%)	1.44 (0.93–2.30) 0.114		34 (12%)	1.13 (1.02–1.26) 0.017	1.01 (0.90–1.13) 0.902
Chronic heart disease	22 (7%)	1.70 (1.01–3.02) 0.057	1.23 (0.71–2.18) 0.460	21 (7%)	1.20 (1.06–1.35) 0.005	1.08 (0.94–1.23) 0.295
Rheumatic disease	20 (6%)	1.35 (0.77–2.50) 0.321		20 (7%)	1.15 (1.01–1.30) 0.038	1.05 (0.92–1.18) 0.460
Diabetes	13 (4%)	1.33 (0.67–2.87) 0.438		13 (4%)	1.14 (0.97–1.34) 0.098	1.06 (0.91–1.23) 0.445
Immunosuppression	11 (4%)	1.18 (0.56–2.76) 0.679		10 (3%)	1.12 (0.93–1.34) 0.232	
Current or prior smoker	96 (31%)	1.18 (0.86–1.63) 0.305		95 (32%)	1.05 (0.97–1.12) 0.230	
Severity of initial illness		1.28 (1.14–1.44) <0.001	1.17 (1.00–1.37) 0.062		1.08 (1.05–1.10) <0.001	1.06 (1.02–1.10) 0.004
Days in hospital		1.02 (1.00–1.05) 1.016	0.99 (0.97–1.02) 0.525		1.01 (1.00–1.01) 0.002	1.00 (0.99–1.00) 0.464
Spike IgG titer at 2 months ^e		1.51 (1.26–1.81) <0.001	1.25 (1.01–1.56) 0.037		1.11 (1.07–1.16) <0.001	1.07 (1.02–1.12) 0.009
Microneutralizing antibody titer at 2 months ^e		1.52 (1.25–1.86) <0.001	^{-f}		1.13 (1.08–1.19) <0.001	^{-f}

Analysis of associated factors was done by negative binomial regression. aRR, adjusted rate ratio; RR, rate ratio. Statistical significance at the level of $P < 0.05$ is shown in bold text. ^aPatients were assessed for 13 symptoms mentioned in Table 2. ^bChalder fatigue score is validated only for patients aged ≥ 16 years ($n = 293$); possible fatigue scores range from 0 (no fatigue) to 33 (worst possible fatigue).

^cNeurological illness ($n = 8$) and malignancy ($n = 5$) were not significantly associated with the outcomes and were not included in the table. ^dFactors with statistical significance of < 0.1 were included in the multivariable analysis. ^eSARS-CoV-2 spike protein antibody titers, $\log_{10}$ transformed. ^fMicroneutralizing antibody titers were omitted owing to collinearity with spike IgG antibody titers.

新型コロナウイルス感染症の後遺症

2021年6月23日

国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター 総合感染症科
AMR臨床リファレンスセンター
医療教育部門 副部門長

森岡 慎一郎

内容

1. コロナ後遺症の疫学
2. コロナ後遺症のリスク因子
3. 後遺症の病態（Long COVID）
4. 後遺症の原因と治療
5. 今後の課題と方向性

海外からの報告

Figure. COVID-19-Related Symptoms

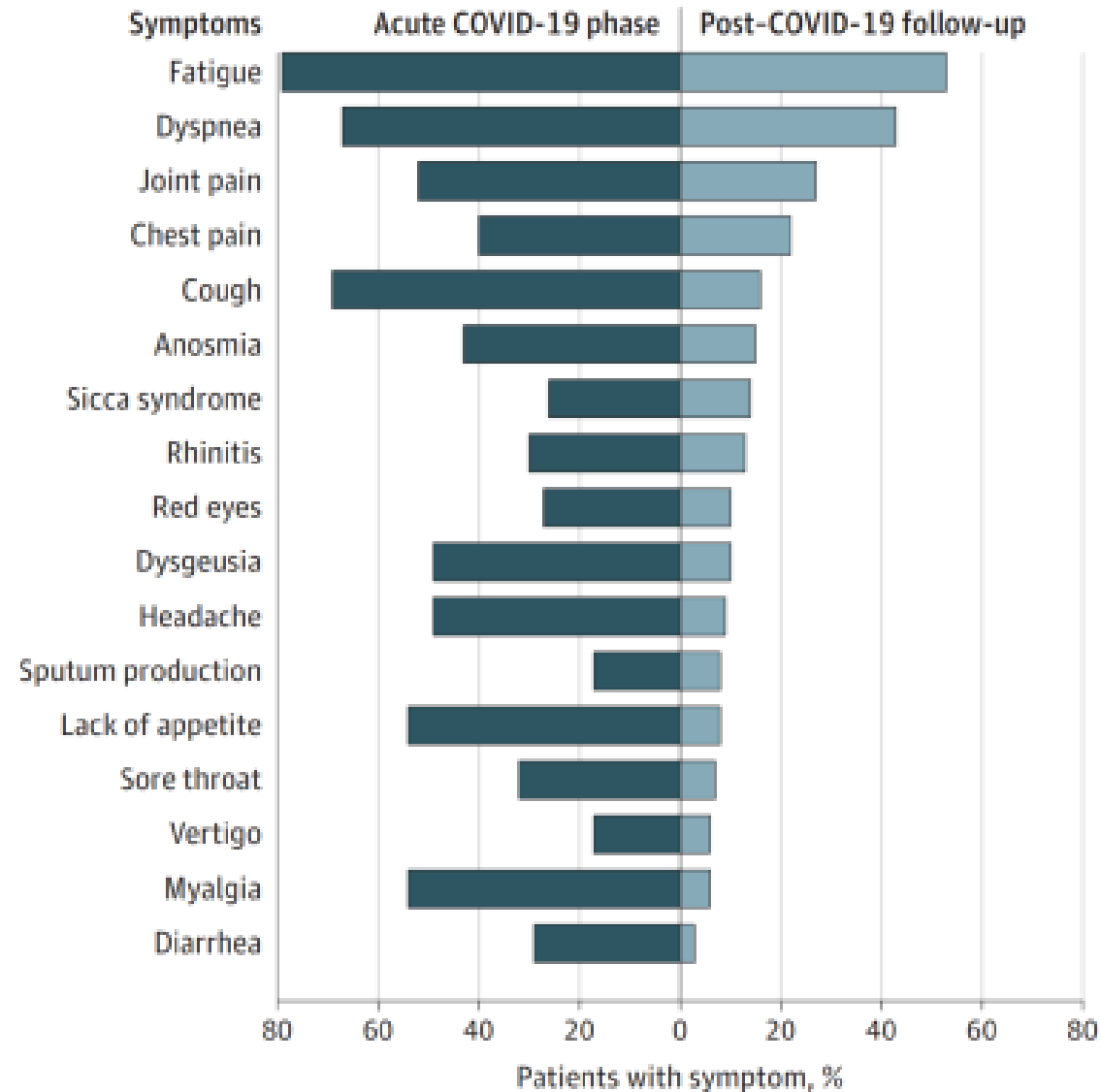
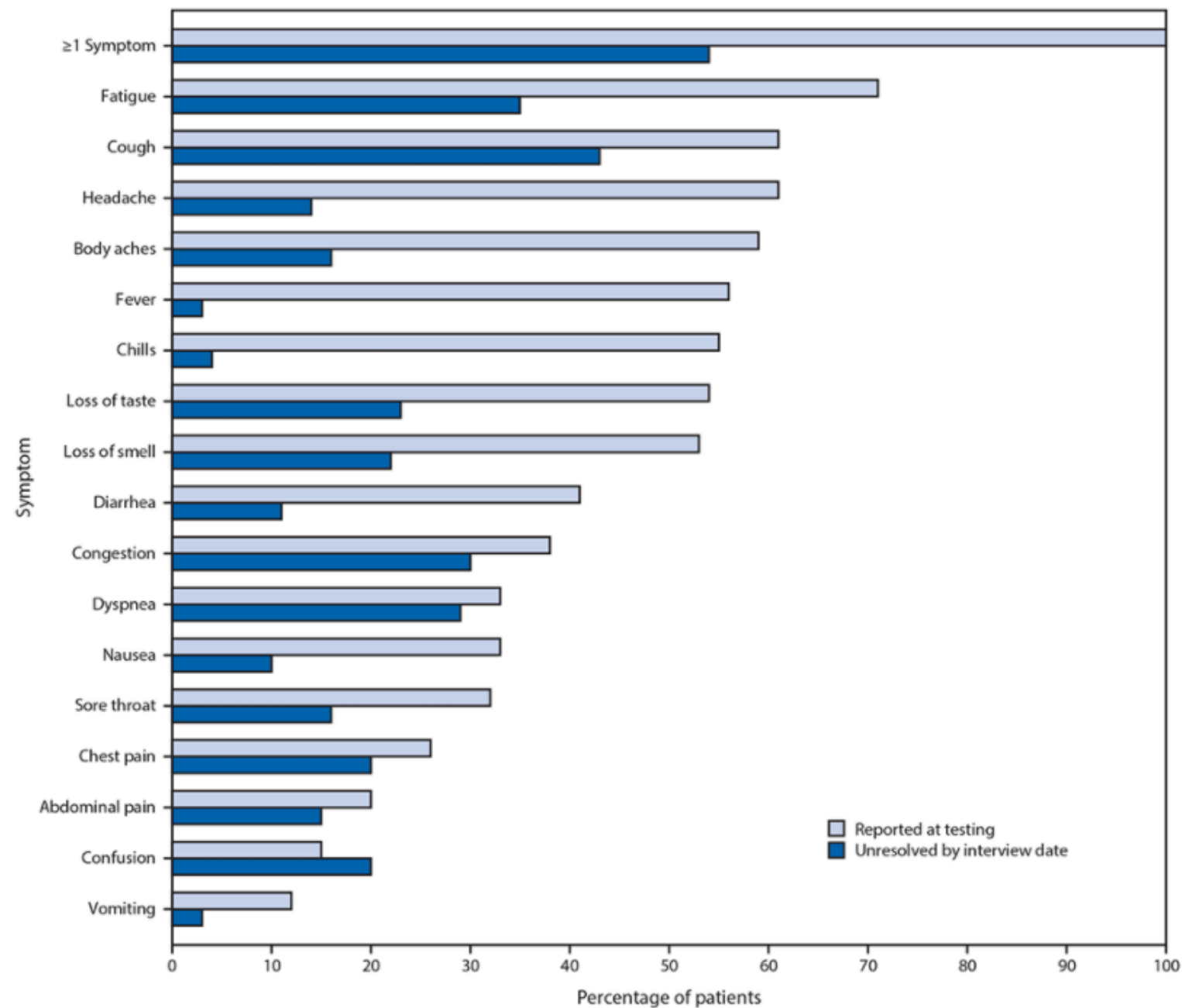


FIGURE. Self-reported symptoms at the time of positive SARS-CoV-2 reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) testing results and unresolved symptoms 14–21 days later among outpatients (N = 274)* — 14 academic health care systems,† United States, March–June 2020



国立国際医療研究センターでの後遺症に関する疫学調査

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019

Yusuke Miyazato,¹ Shinichiro Morioka,^{1,2,3} Shinya Tsuzuki,^{3,4} Masako Akashi,¹ Yasuyo Osanai,¹ Keiko Tanaka,¹ Mari Terada,¹ Michiyo Suzuki,¹ Satoshi Kutsuna,¹ Sho Saito,^{1,2} Kayoko Hayakawa,^{1,3} and Norio Ohmagari^{1,3, }

¹Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan, ²Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan, ³AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan, ⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

- 2020年2～6月に当院を退院した患者を対象
- 7月～8月に電話で後遺症に関する聞き取り調査
- 調査内容
 - 患者背景や治療内容
 - 遷延する急性期症状、遅発性症状

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

Characteristics	Value
Age, mean (SD), years	48.1 (18.5)
Female sex, no. (%)	21 (33.3)
Body mass index, mean (SD) ^a	23.7 (4.0)
Ethnicity, no. (%)	
Japanese	56 (88.9)
Chinese	3 (4.8)
Bangladeshi	1 (1.6)
Vietnamese	1 (1.6)
American	1 (1.6)
French	1 (1.6)
Smoking history, no. (%) (12 missing)	
Yes	23 (45.1)
No	28 (54.9)
Alcohol use, no. (%) (14 missing)	
Yes	31 (63.3)
No	18 (36.7)

* SD, standard deviation.

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

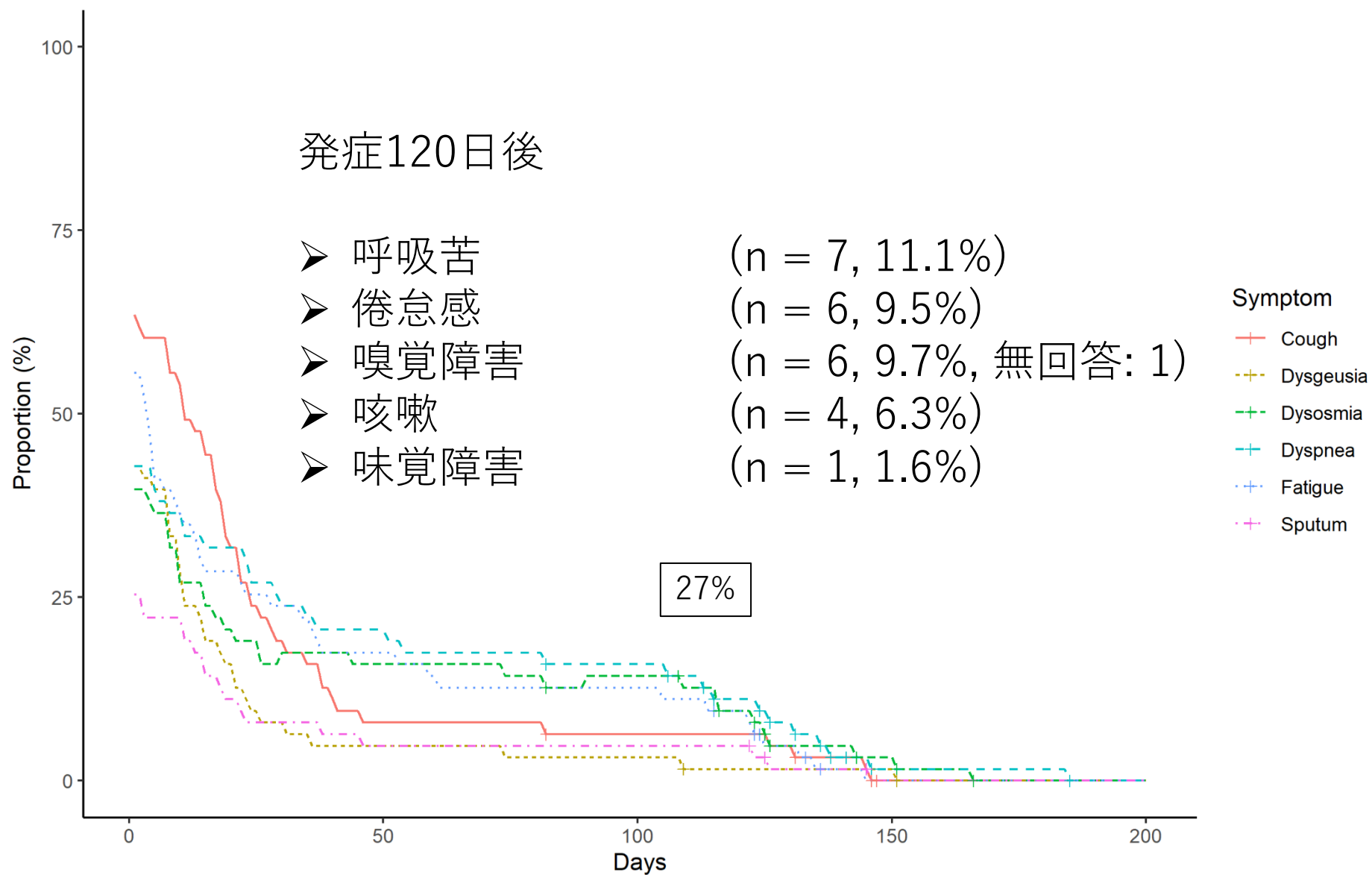
Characteristics	Value
No. of medical conditions, no. (%)	
0	37 (58.7)
1	11 (17.5)
2	7 (11.1)
≥3	8 (12.7)
Individual medical conditions, no. (%)	
Hypertension	16 (25.4)
Dyslipidemia	16 (25.4)
Diabetes	9 (14.3)
Connective tissue disease	3 (4.8)
Cerebrovascular disease	2 (3.2)
Bronchial asthma	1 (1.6)
Congestive heart failure	1 (1.6)
Solid tumor	1 (1.6)
Peripheral artery disease	1 (1.6)
HIV/AIDS	1 (1.6)

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

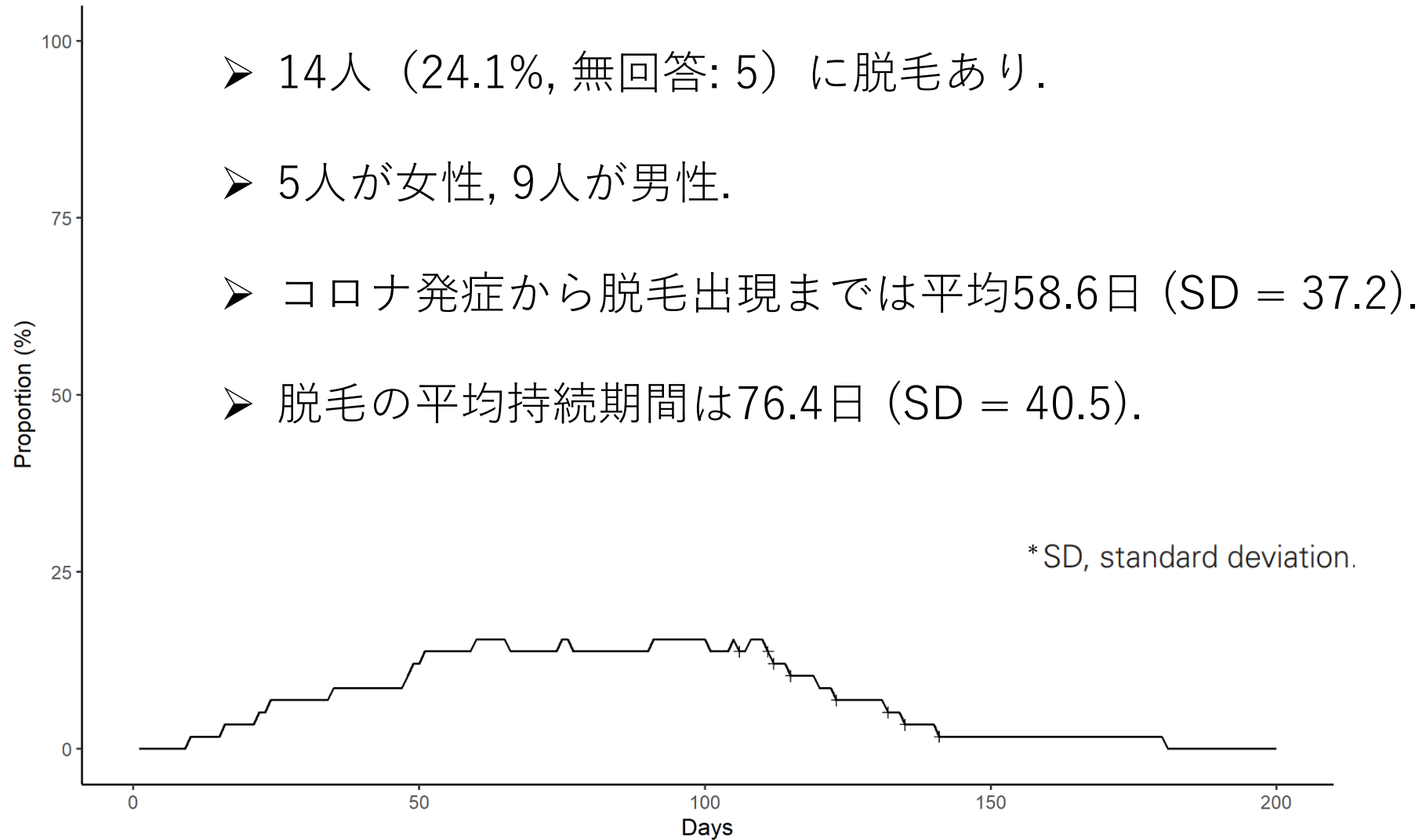
Characteristics	Value
Acute COVID-19 characteristics, no. (%)	
Pneumonia diagnosed	47 (74.6)
Oxygen supplementation	
Oxygen therapy	17 (27.0)
Mechanical ventilation	5 (7.9)
ECMO	0 (0.0)
Pharmacological treatments	
Antiretroviral	29 (46.0)
Corticosteroids	9 (14.3)
Anticoagulant	7 (11.1)
Length of hospital stay, mean (SD), days	14 (10.0)
Point-by-telephone interview	
Days since symptom onset, mean (SD)	129 (21)
Days since discharge: mean (SD)	108 (23)

➤ 大半が軽症者であった.

Proportion of patients who presented symptoms after admission (n = 63)



Proportion of patients who presented alopecia after admission (n = 58)



年齢別のコロナ後遺症患者の割合

どの年代でも後遺症を認めた患者は存在（合計 76%）し、20歳代、30歳代でも後遺症を有する割合は高い。

年齢	調査対象となった患者数	後遺症を認めた患者数	後遺症を有する割合 (%)
20歳未満	2	0	0
20歳代	12	9	75
30歳代	6	5	83
40歳代	15	10	67
50歳代	10	9	90
60歳代	8	7	88
70歳以上	10	8	80
合計	63	48	76

* 後遺症は、14日間を超えて遷延する症状と定義した

コロナ後遺症における主な症状の年齢別頻度（発症14日時点）

せき、呼吸困難、倦怠感のほか、20歳代は、嗅覚障害、味覚障害の割合が高い。

	1位	2位	3位
20歳未満 (n=2)	-	-	-
20歳代 (n=12)	嗅覚障害 (50%)	味覚障害 (47%)	たん (33%)
30歳代 (n=6)	<u>せき (50%)</u>	<u>呼吸困難 (50%)</u>	<u>倦怠感 (50%)</u>
40歳代 (n=15)	せき (33%)	<u>倦怠感 (27%)</u>	<u>呼吸困難 (27%)</u>
50歳代 (n=10)	せき (80%)	<u>倦怠感 (40%)</u>	<u>呼吸困難 (40%)</u>
60歳代 (n=8)	せき (50%)	<u>嗅覚障害 25%)</u>	<u>呼吸困難 (25%)</u>
70歳以上 (n=10)	<u>せき (60%)</u>	<u>倦怠感 (60%)</u>	<u>呼吸困難 (60%)</u>

新型コロナウイルス感染症の後遺症等の アンケート調査の結果について

令和2年11月

目 的：和歌山県における新型コロナウイルス感染者の退院後の症状や生活状況等を把握し、啓発や対策に繋げる

対 象 者：新型コロナウイルス感染者で9月14日時点で退院後2週間以上経過している者

方 法：感染者の管轄保健所からの郵送若しくは聞き取り調査

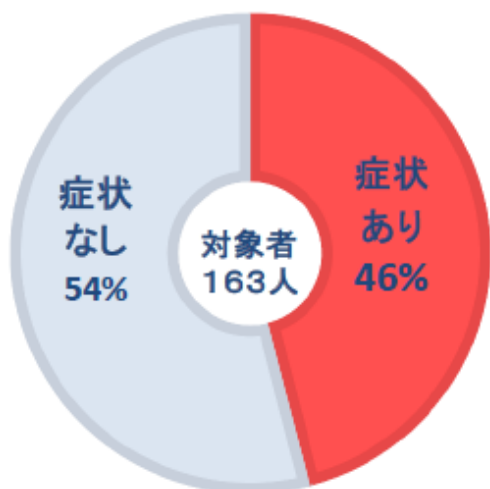
対象者数：216人

回答者数：163人 回答率：75.5%

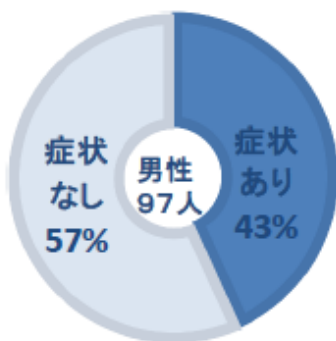
有症状者の状況

- 回答者163人中、何らかの症状がある人は、75人(46%)で、男性97人中42人(43%)、女性66人中33人(50%)であり、やや女性の方が有症状者が多かった。
- 年代別では、30代が最も有症状者の割合が77%と高く、40代～60代までが有症状者の割合が半数以上であった。20代以下でも30%以上に有症状者がいた。

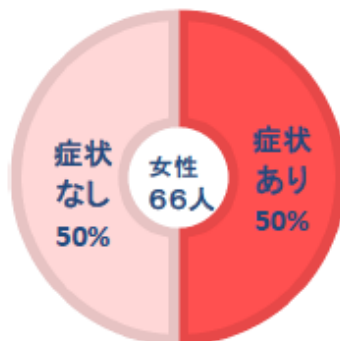
有症状者割合



男性

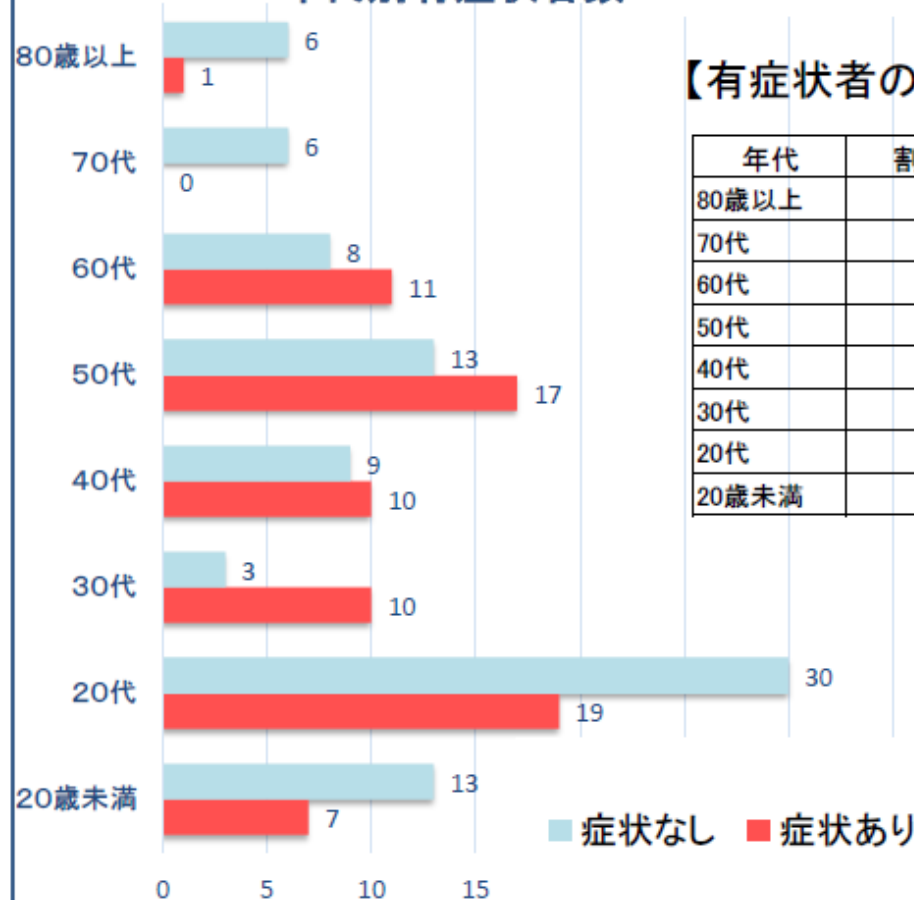


女性



年代別有症状者数

n=163



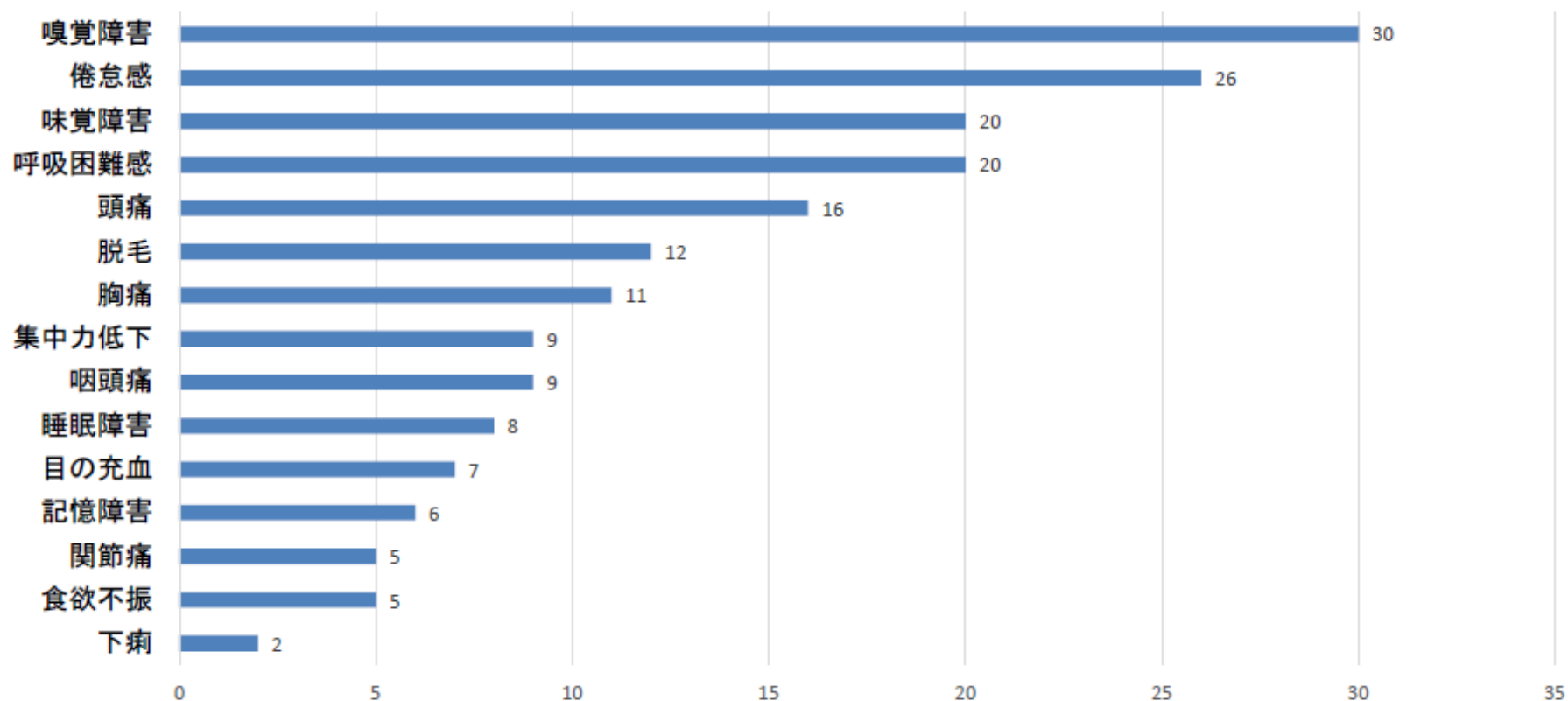
【有症状者の割合】

年代	割合
80歳以上	14%
70代	0%
60代	58%
50代	57%
40代	53%
30代	77%
20代	39%
20歳未満	35%

退院後の症状（全体）

- 退院後何らかの症状がある75人のうち、症状で最も多かったのは、嗅覚障害であった。続いて倦怠感、味覚障害、呼吸困難感が多かった。
- 脱毛が12人あり、集中力低下や睡眠障害、目の充血、記憶障害を訴える人もいた。
- 入院中、無症状で経過した人が退院後に倦怠感や集中力低下、記憶障害、目の充血を訴えていた。

退院後残存した症状別件数（重複回答あり）

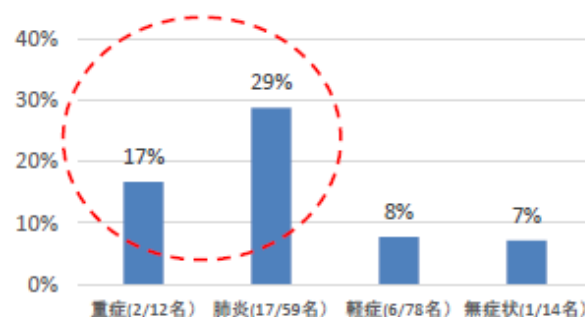


※その他、めまい、咳、微熱、体力低下、筋力低下、鼻の違和感、声のかすれ、舌や唇のしびれなど様々な症状があった

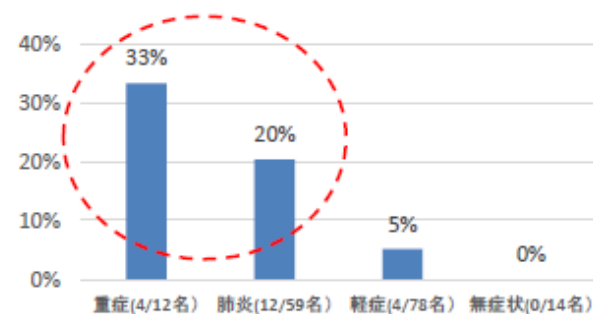
入院中重症度別 後遺症 ①

○ 退院後、肺炎以上の重症度のうち約2,3割の人において倦怠感や呼吸困難感が継続していた。
また、胸痛も約1割の人にあった。重症者に関節痛が約2割と多かった。

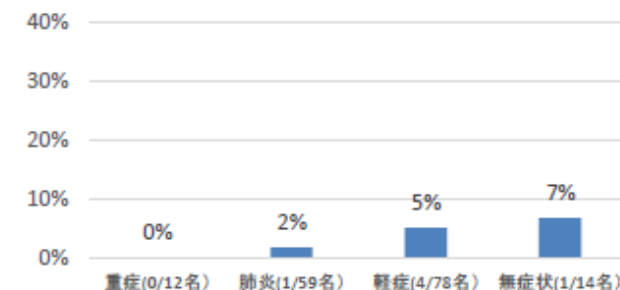
①倦怠感



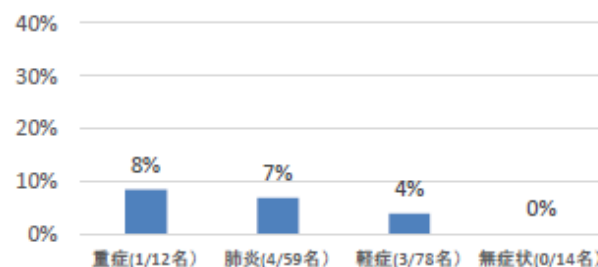
②呼吸困難感



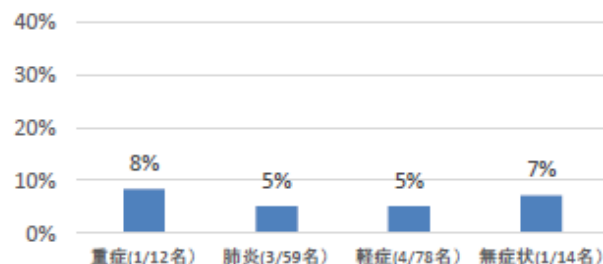
③記憶障害



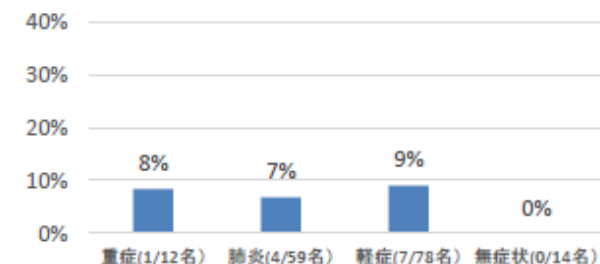
④睡眠障害



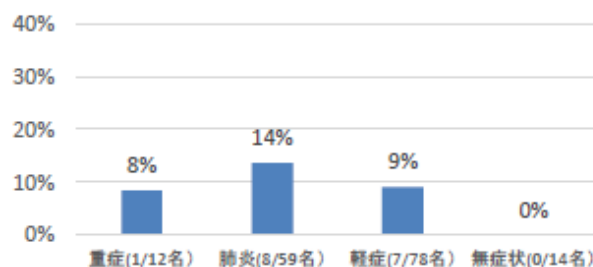
⑤集中力低下



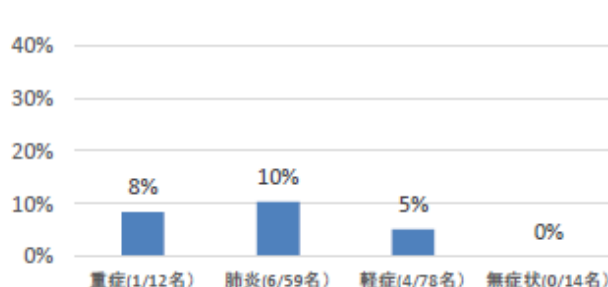
⑥脱毛



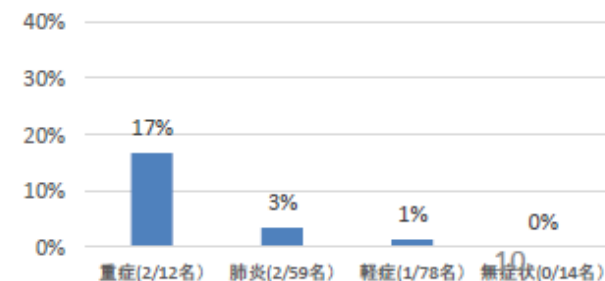
⑦頭痛



⑧胸痛



⑨関節痛



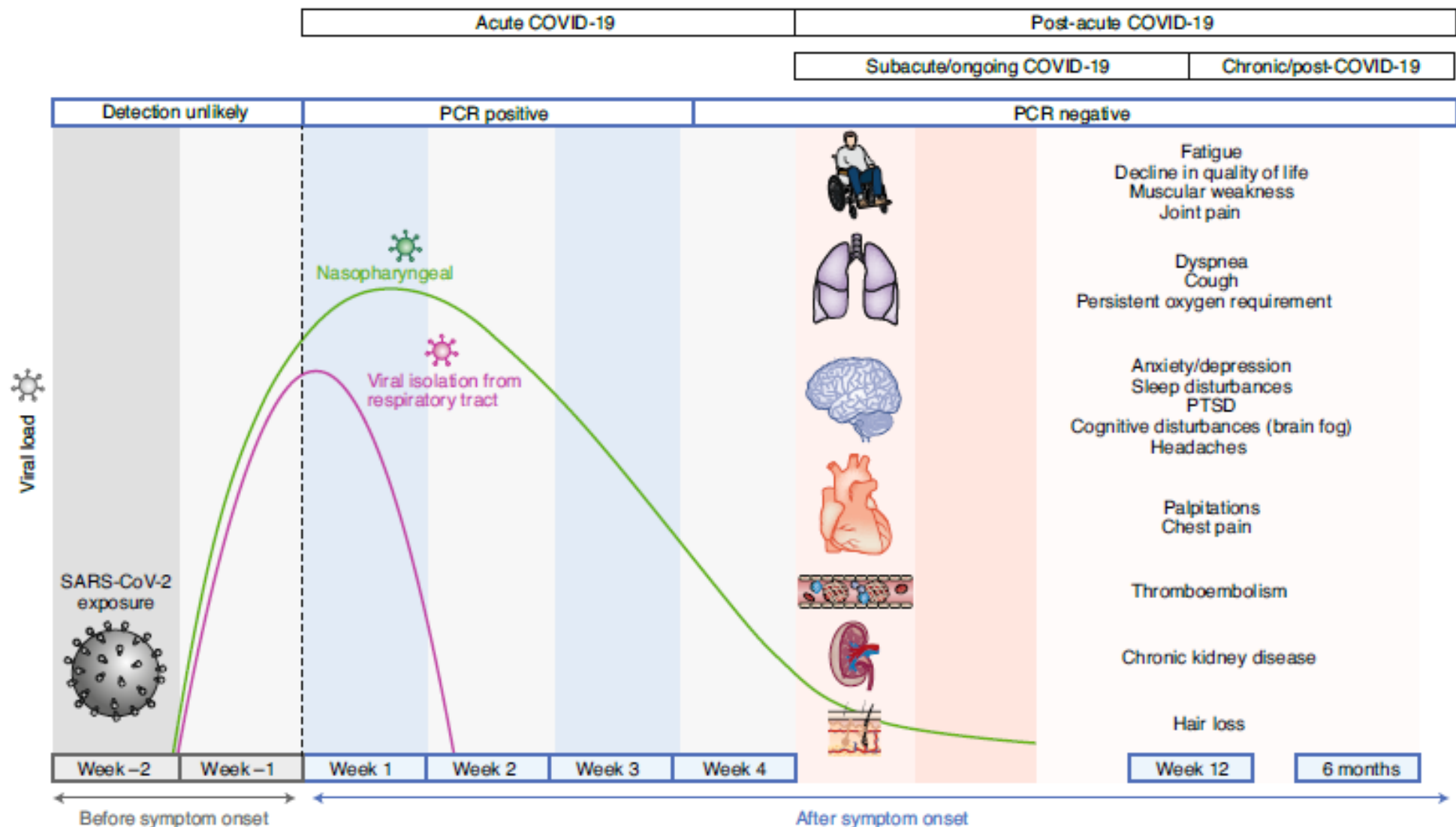


Fig. 1 | Timeline of post-acute COVID-19. Acute COVID-19 usually lasts until 4 weeks from the onset of symptoms, beyond which replication-competent SARS-CoV-2 has not been isolated. Post-acute COVID-19 is defined as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of symptoms. The common symptoms observed in post-acute COVID-19 are summarized.

Long COVIDのリスク因子

➤ 高齢

➤ BMI

➤ 女性

➤ 発症時の症状が5つ以上

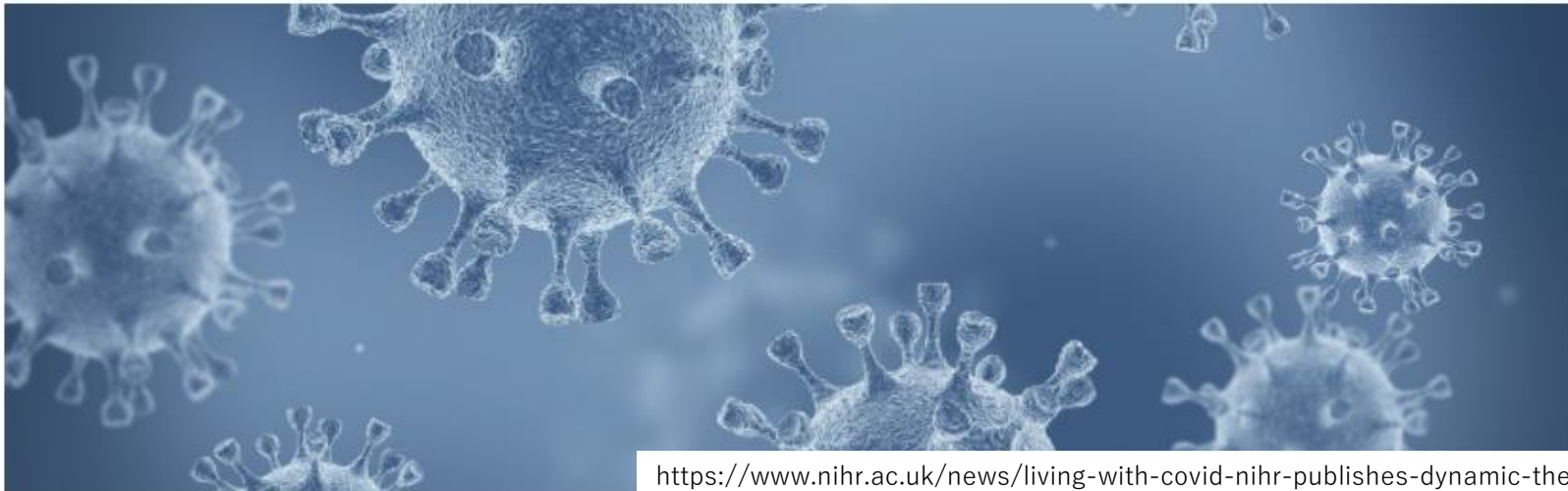
内容

1. コロナ後遺症の疫学
2. コロナ後遺症のリスク因子
3. 後遺症の病態（Long COVID）
4. 後遺症の原因と治療
5. 今後の課題と方向性
6. さいごに

🔍 Search...

Living with COVID: NIHR publishes dynamic themed review into 'ongoing COVID'

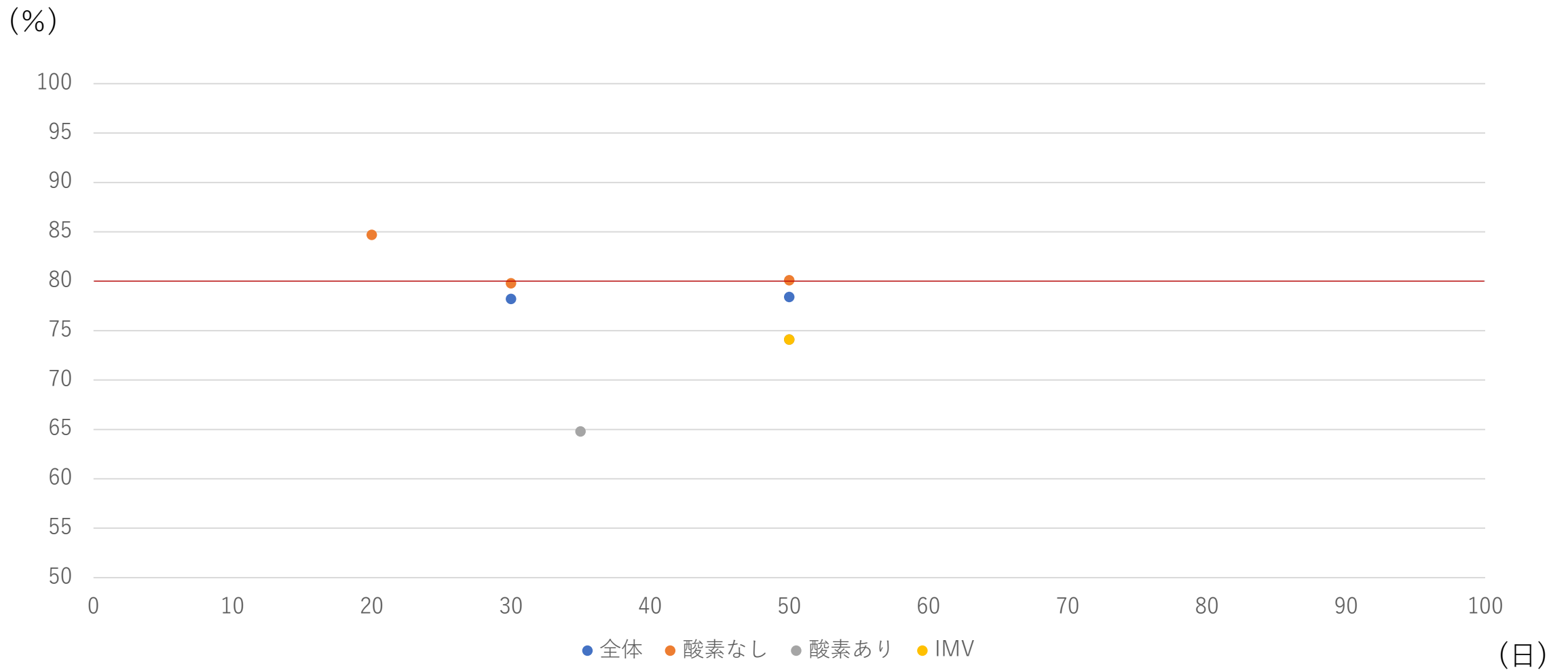
📅 Published: 15/10/2020 📖 Read Time: 6 minutes 🖨️ [Print](#)



① 急性期から遷延する症状

- 最も多く見られたのは, 肺の機能低下と関係する症状
- 肺の線維化が症状の遷延に関係している

発症後日数とDLco値 (%)



嗅覚味覚障害はCOVID-19に特異的

症状	頻度 (%)
発熱	83-89
咳	68-82
呼吸苦	19-31
筋肉痛/関節痛	11-15
頭痛	8-14
咽頭痛	5-14
鼻汁	4-5
臭覚/味覚障害	34-65
嘔気嘔吐	1-5
下痢	2-4

② ウイルス後疲労症候群

(post-viral fatigue syndrome)

➤回復後に出てくる症状

➤発症から約110日後に電話で聞き取った回復者のうち、約3割の人に脱毛、記憶障害、睡眠障害、集中力低下などの症状が見られた（フランス）。

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>

➤ウイルスが直接影響した症状ではなく、感染による肉体的精神的ストレスによって起きている可能性

③ 集中治療後症候群

(post intensive care syndrome : PICS)

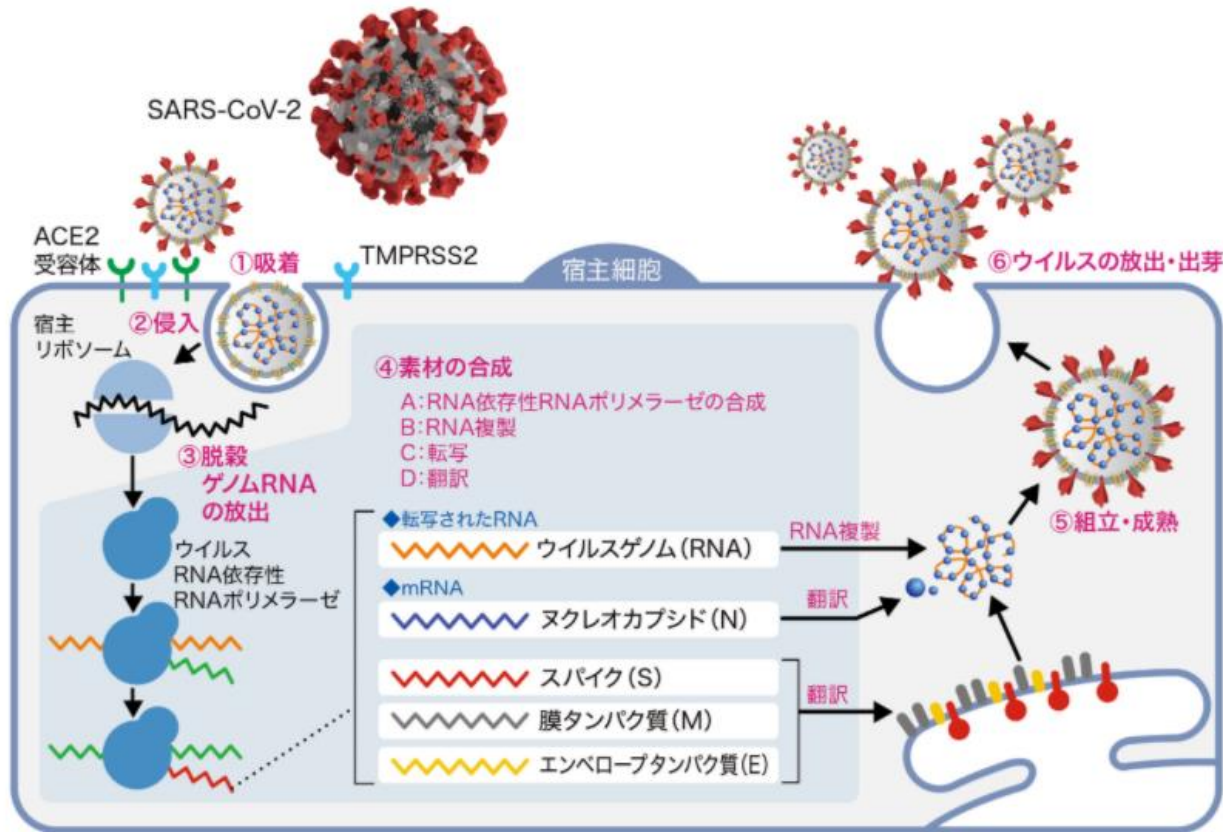
- 集中治療室での治療後に生じる身体障害・認知機能障害・精神の障害
- 重症者の多くが高齢者

④ 肺, 心臓への恒久的障害

- 脳では髄膜炎や脳炎、心臓では心筋炎や心房細動など

後遺症の原因

■ コロナウイルス複製サイクル



➤ ACE2受容体は肺, 脳, 心臓, 血管内皮, 小腸などの細胞, 鼻咽腔の粘膜に発現

➤ ACE2は年齢とともに増加する

➤ 年齢が高いほど重症化するリスクが上がることに関係している可能性

その他の後遺症の原因

1. 過剰な炎症（サイトカインストーム）の影響

(Nature Rev Microbiol. 2020;20:363-374. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198686.)

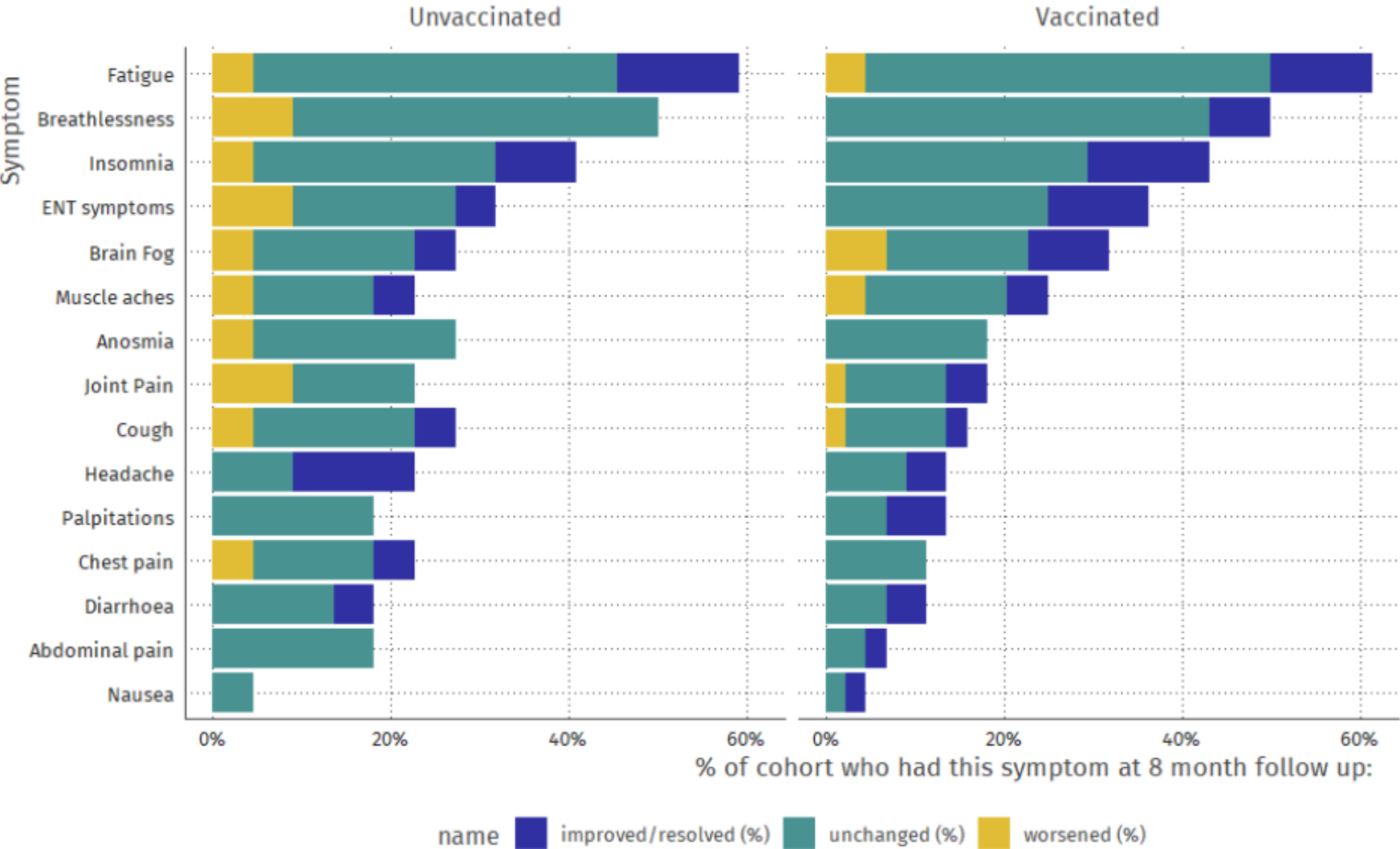
2. 活動性のウイルスそのものの影響

(Microorganisms. 2020;8(4):594.)

3. 不十分な抗体の応答

(<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/06/2020.03.30.20047365.full.pdf>)

Figure 1: Symptoms at 8-month follow up with change following vaccination (or matched timepoint in unvaccinated group)

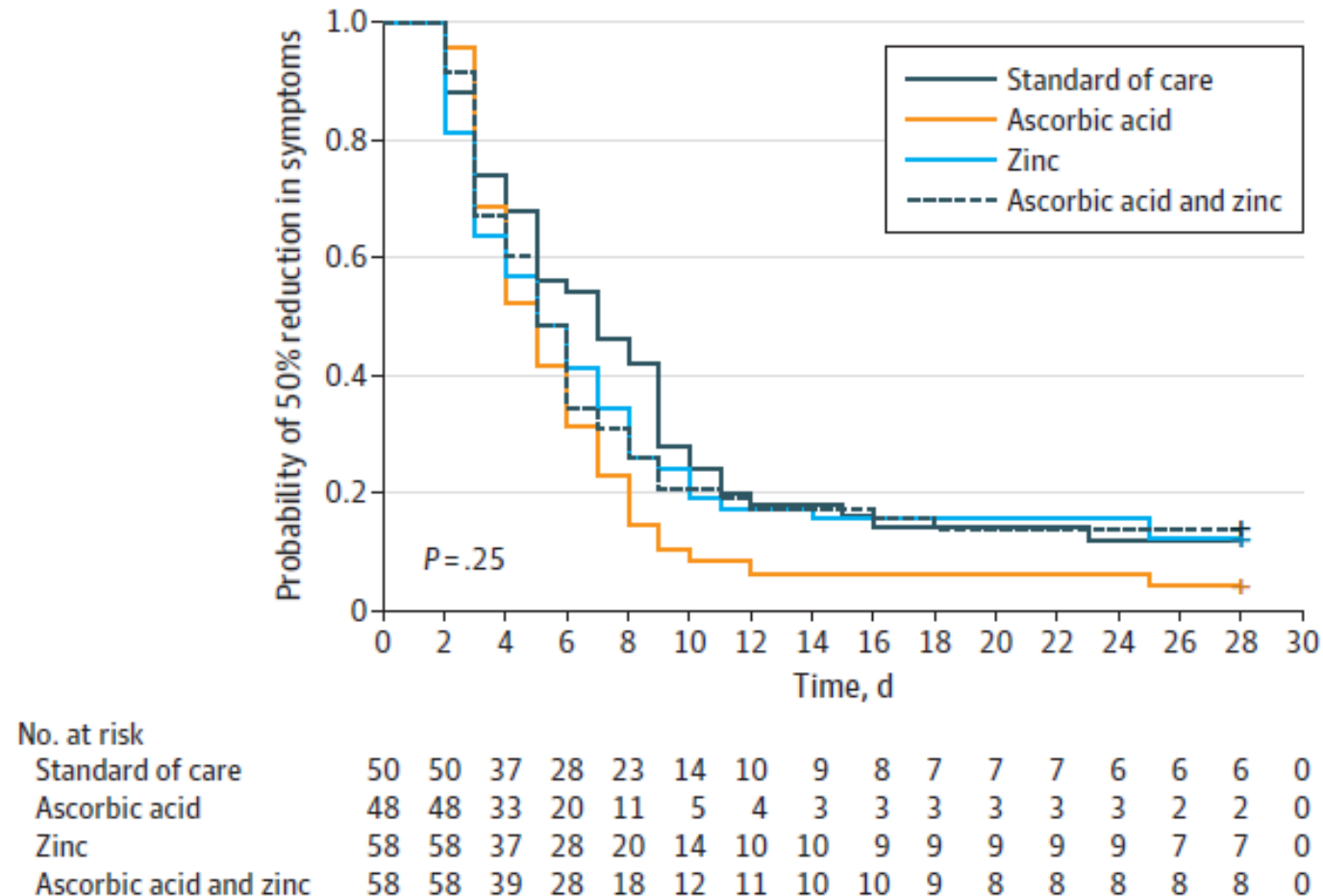


後遺症の治療

- 現段階で、確立した治療法はない
- 対症療法が中心

ビタミンCや亜鉛製剤は症状の短縮に寄与しなかった

Figure 3. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point by Treatment Group



今後の課題と方向性

- 相談窓口, フォロー 全国で開設されつつある
- 社会保障 後遺症の診療費, 復職
- 後遺症の定義作成 客観的なCOVID-19の診断ありき？
- 病態解明 ACE-2, サイトカイン, 免疫応答
- 疫学調査 国立国際医療研究センターでの調査

A group of people, mostly in white shirts, are standing on a rooftop terrace with a green surface, looking out over a dense cityscape. The sky is bright blue with scattered white clouds. A long, white, comet-like streak is visible in the upper right portion of the sky. A white rectangular box with a thin black border is positioned in the upper right area of the image, containing Japanese text.

ご清聴ありがとうございました

台湾からの100例の確定患者とその濃厚接触者2761人に関する報告によると、濃厚接触者のうち22人が発症した(1)。発症したのは、発症前または発症から5日以内の確定患者と接触した人だけであり、発症から6日以降に確定患者と接触した人のうち発症者はいなかった(図1)。また、入院患者の気道検体を用いた研究では、ウイルス培養が陽性となったのは発症後8日までであり、発症9日後以降の検体は全てウイルス培養陰性であった(2)。ウイルス培養が陽性となる期間は感染性のある期間と考えられるため、発症9日目以降は感染性がなくなる可能性がある。厚生労働省の退院基準が発症14日目以降から発症10日目以降へと、入院期間が短縮されてきたことは、これらの知見が根拠となっている。

1. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672-5.
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.

図 1. 発症から濃厚曝露までの日数

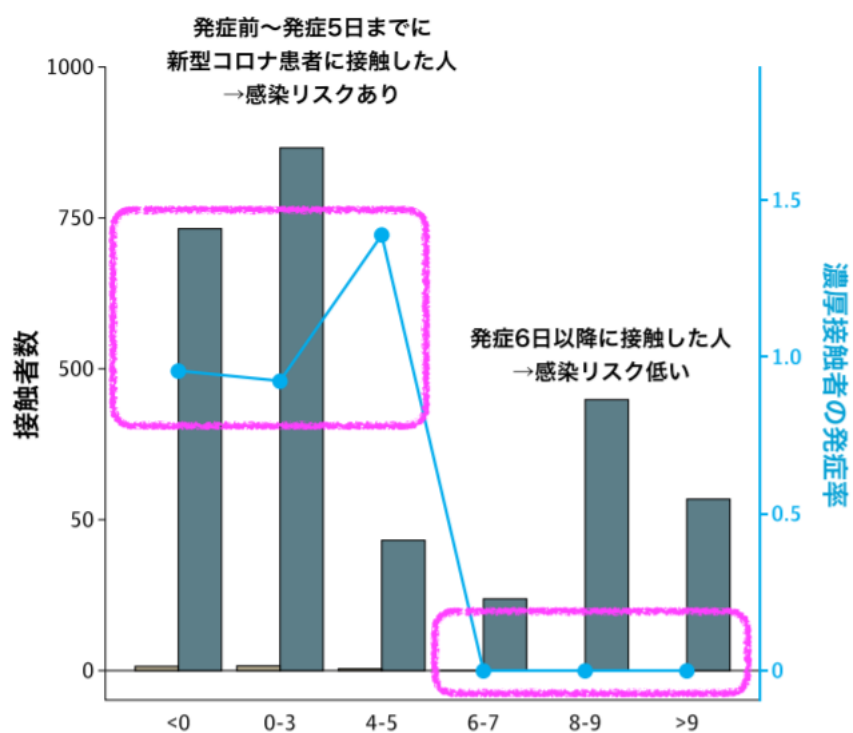
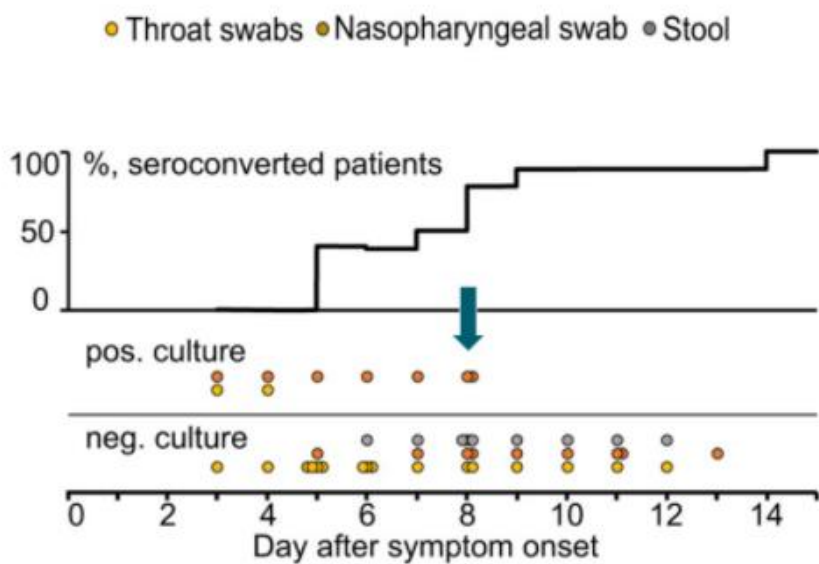


図 2. 発症日数とウイルス培養検査結果



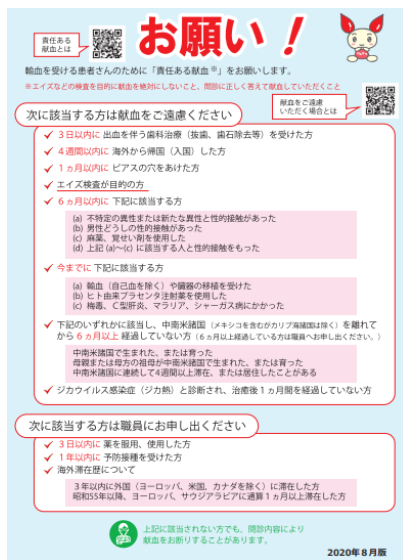
献血者への問診等の実施について

1 受付時における対応

献血者の受入れにあたっては、献血希望者に対し「お願い！」パンフレットを配布し、海外渡航歴等の有無を確認することで、何らかの感染症のリスクのある方は事前にお断りしている。

加えて、新型コロナウイルス感染症対策として、発熱や咳・呼吸困難等の症状のある方の献血制限についてポスターにより周知し、受付する際には体調不良等がないことを受付職員の口頭による確認をした上で受け入れ、問診及び健康診断を行っている。また、献血会場に入場する際には体温測定を実施しており、発熱が確認された場合（37.5℃以上）は入場を制限している。

<パンフレット>



お願い！

献血を受ける患者さんのために「責任ある献血者」をお願いしています。

※エイズなどの検査を目的に献血を絶対にしないで、同時に正しく書えて献血していただくことは、献血者として大切なことです。

次に該当する方は献血をご遠慮ください

- ✓ 3日以内に出血を伴う歯科治療（抜歯、歯石除去等）を受けた方
- ✓ 4週間以内に海外から帰国（入国）した方
- ✓ 1ヵ月以内にピアスの穴をあけた方
- ✓ エイズ検査が目的の方
- ✓ 6ヵ月以内に下記に該当する方
 - (a) 本邦での性行為または新たな異性との性行為があった
 - (b) 新性行為の時の性行為があった
 - (c) 梅毒、寛解期を用いた
 - (d) 上記(a)～(c)に該当する人と性的接触があった
- ✓ 今までに下記に該当する方
 - (a) 献血（自己血を除く）や臓器の移植を受けた
 - (b) トリプルアッセイ注射器を使用した
 - (c) 梅毒、広範囲、マラリア、シニアス、シニアスにかかった
- ✓ 下記のいずれかに該当し、中南米諸国（メキシコを含むカリブ海諸国を除く）を離れてから6ヵ月以上経過していない方（6ヵ月以上経過している方は職員へお申し出ください。）
 - 中南米諸国で生まれた、または育った
 - 母親または母方の祖母が中南米諸国で生まれた、または育った
 - 中南米諸国に渡航して4週間以上滞在した、または滞在したことがある
- ✓ ジカウイルス感染症（ジカ熱）と診断され、治療後1ヵ月間を経過していない方

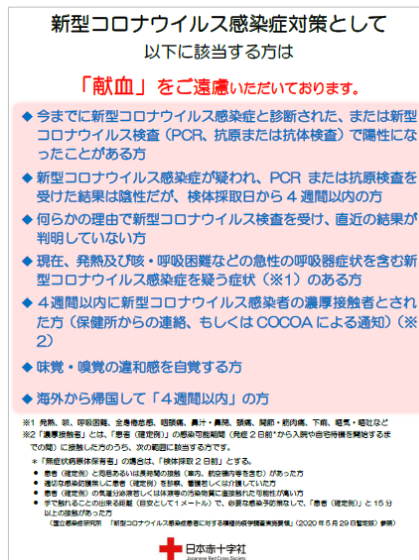
次に該当する方は職員にお申し出ください

- ✓ 3日以内に薬を服用、使用した方
- ✓ 1年以内に予防接種を受けた方
- ✓ 海外滞在歴について
 - 3年以内に外国（ヨーロッパ、米国、カナダを除く）に滞在した方
 - 昭和25年以降、ヨーロッパ、アジア諸国に滞在した方

上記に該当されない方でも、問診内容により献血をお断りすることがあります。

2020年8月版

<ポスター>



新型コロナウイルス感染症対策として
以下に該当する方は
「献血」をご遠慮いただいております。

- ◆ 今までに新型コロナウイルス感染症と診断された、または新型コロナウイルス検査（PCR、抗原または抗体検査）で陽性になったことがある方
- ◆ 新型コロナウイルス感染症が疑われ、PCR または抗原検査を受けた結果は陰性だが、検体採取日から4週間以内の方
- ◆ 何らかの理由で新型コロナウイルス検査を受け、直近の結果が判明していない方
- ◆ 現在、発熱及び咳・呼吸困難などの急性の呼吸器症状を含む新型コロナウイルス感染症を疑う症状（※1）のある方
- ◆ 4週間以内に新型コロナウイルス感染者の濃厚接触者とされた方（保健所からの連絡、もしくはCOCOAによる通知）（※2）
- ◆ 味覚・嗅覚の違和感を自覚する方
- ◆ 海外から帰国して「4週間以内」の方

※1 発熱、咳、呼吸困難、全身倦怠感、咽頭痛、鼻汁・鼻血、頭痛、関節・筋肉痛、下痢、嘔吐、結核など
※2 「濃厚接触者」とは、「患者（感染者）」の感染可能期間（発症2日後）から入浴や自宅待機を開始するまでの間に接触した方から、次の期間に該当する方です。

※「前症状態濃厚接触者」の場合は、「検体採取2日後」とする。

- 患者（感染者）と同居する（同居とは、同居の家族、同居の友人、同居の恋人など）があった方
- 患者（感染者）と同居する（同居とは、同居の家族、同居の友人、同居の恋人など）があった方
- 患者（感染者）の濃厚接触者として濃厚接触者の濃厚接触者として濃厚接触した可能性がある方
- 患者（感染者）の濃厚接触者として濃厚接触者の濃厚接触者として濃厚接触した可能性がある方

※3 濃厚接触期間：（患者として1メートル以内で、必要に応じて濃厚接触期間を15分）以上の接触があった方

（国立感染症研究所「新型コロナウイルス感染症患者に対する濃厚接触者調査ガイドライン」(2020年5月29日版) 参照）

日本赤十字社
Japan Red Cross Society

⇒受付時の段階で、感染症のリスクのある方及び健康でない方はお断りしている。

2 手順書（参考2）に従った問診内容の確認

質問項目23項目のうち、1つ目の質問として本日の体調について確認する項目があり、献血者の最近の健康状態（食事や睡眠に関する事も含む）を把握し、体調が悪い方からの採血はしないこととしている。さらに、新型コロナウイルス感染症対策として、発熱や咳・呼吸困難等の症状がないことを確認している。

また、献血者の既往歴については、1年以内に罹患した疾患や現在の健康状態を確認することで、献血者自身と受血者双方の安全性を判断している。

⇒複数の問診を行うことで、感染症のリスクのある方及び健康に問題のある方は採血対象から除外している。

参考1) 問診項目

質問事項1 今日体調は良好ですか。

質問事項11 1年以内に次の病気等にかかったか、あるいは現在治療中ですか。

（外傷、手術、肝臓病、腎臓病、糖尿病、結核、性病、ぜんそく、アレルギー疾患、その他）

参考2) 問診を判断する手順書

・検診 SOP 問診判断基準

<一部抜粋>

● 質問事項1：体調確認

今日の体調は良好ですか。

【目的】
献血者の最近の健康状態を把握するための質問である。

【問診判断基準】

- (1) 有熱者、急性疾患にかかっている人、体調が悪いと訴えている人からは採血しない。
- (2) 当該献血者自身にとって、過度の空腹や睡眠不足であると思われる場合は採血しない。
- (3) 原則として、当日に飲酒した人からは採血しない。
- (4) 原則として、健康診断で消化管の内視鏡検査やX線造影検査を受けた当日は採血しない。

・検診医参考資料

献血延期期間について、疾患は約 2,000 種類、薬は約 5,000 種類掲載している。

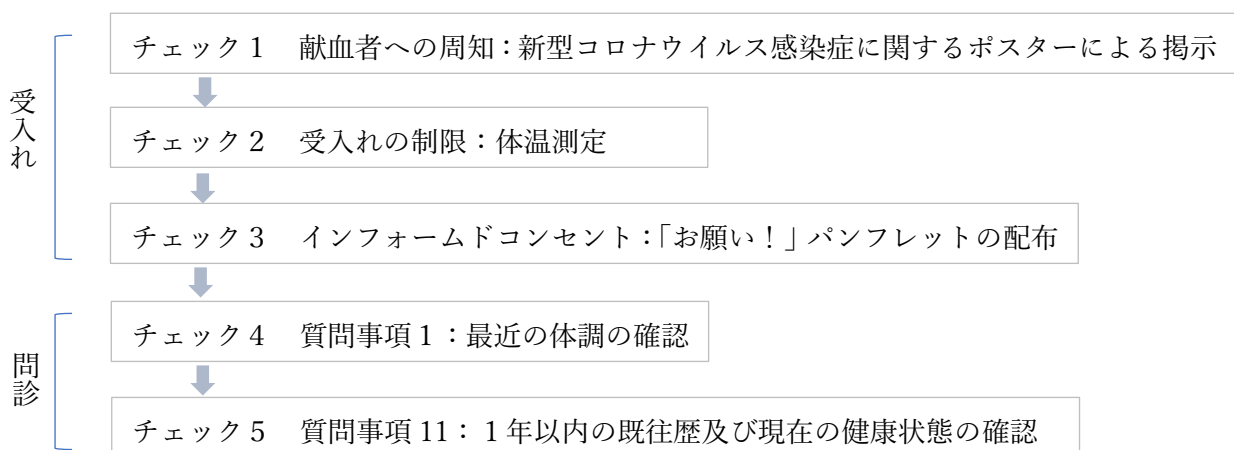
(一部抜粋)

(版数 11)

検診医参考資料	既往歴と採血可否	2-1
感染症		
細菌感染症		
Q熱(コクシエラ症).....C(2y)	パラチフス.....C(1m)	
壊死性筋膜炎.....C	鼻疽.....C	
エルシニア感染症.....C(6m)	非結核性抗酸菌症.....C	
回帰熱.....C	百日咳.....C	
ガス壊疽.....C(3m)*	ブドウ球菌感染症.....C	
カブノサイトファーガ・カニモルサス感染症.....C	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS).....C	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS).....C	ブルセラ症(マルタ熱).....D	
	ヘリコバクター・ピロリ保菌者.....A	
	蜂窩織炎(蜂巣炎).....C	

※ 採血基準等の変更時には関連職員に対し教育訓練を行い、適切な健康診断及び問診が実施できるようにしている。

参考3) 受付から問診までの確認



新型コロナウイルス既感染者の採血制限に関する提案について**1 提案の背景**

新型コロナウイルスの既感染者については、当該ウイルスの流行初期において他者への感染リスクに関する評価が十分定まっていなかったことに加え、同ウイルスの病原体が SARS コロナウイルスの一種であり、平成 15 年 5 月 20 日付医薬血発第 0520004 号「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する WHO 勧告に基づく対応について」により「SARS 患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。」と定められていることも踏まえ、献血者や担当職員、献血会場の安全を確保し保持する観点から、当面の措置として、採血を行わないこととしてきたところである。【※1】

その一方で、当該ウイルスの感染拡大後 1 年以上が経過し、国内外で各種知見が集積された結果、既感染者からの感染性に関する評価も定まりつつあり、国立感染症研究所感染症疫学センターからも令和 3 年 2 月 18 日付で、軽症・中等症の既感染者からの二次感染リスクは低いと考えられる旨のエビデンスが示されたところである。【※2】また、既感染者については、感染（回復）後の健康状態が一様ではないと考えられるが、その 8 割が軽症のままて治癒するとのデータもある。【※3】

このように、ウイルスの特性の解明が進んだこともあり、海外の主要国においては、既感染者からの採血を一律に制限する措置は行われておらず、採血が可能となるまでの日数（症状消失後 14 日～180 日）や条件に違いはあるものの、既感染者からの採血が行われている状況にある（既感染者の採血制限を継続している主要国は日本のみである）。【※4】

また、対象者の受入れを行っている諸外国においては、当該ウイルスの輸血による感染事例は現在まで報告されていない。【※5】

さらに、我が国においては、各血液センターでの献血者の受入れにあたり、従前から受付時や採血前の問診時に献血希望者の健康状態や既往歴等を確認しており、健康状態に不安のある方や血液製剤の安全性に対するリスク要因のある方については、献血をご遠慮いただくことで、献血（希望）者と受血者の双方の安全を担保している。【※6】

加えて、健康状態に問題のない既感染者の方から、採血制限が依然継続していることへの不満の声が多数寄せられており、今後の献血協力への影響も懸念されるほか、献血の受入れを担う血液センター職員からも、コロナワクチン（RNA ワクチン）の受入条件が定められた一方で、既感染者の受入条件がなかなか定まらないことに対して、戸惑いの声もあがっている。【※7】

以上の点を総合的に勘案し、従来どおり、既感染者に対して一律に採血制限を行うのではなく、以下のとおり、各人の健康状態に応じた形での制限に変更することを提案したい。

※1：参考資料 1「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する WHO 勧告に基づく対応について（平成 15 年 5 月 20 日付医薬血発第 0520004 号）」参照

※2：参考資料 2「発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リス

クに関するエビデンスのまとめ」参照

※3：参考資料3の3P参照

※4：参考資料3の4P及び5P参照

※5：参考資料3の4P参照

※6：参考資料4参照

※7：参考資料3の4P参照

2 提案内容

(1) 受入対象者

既感染者のうち、治療や通院を要する後遺症がなく、健康状態も問題のない方

(2) 受入条件

(1)の条件に該当する方については、症状消失後（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日から）4週間【※8】が経過し、問診時の確認で健康状態に問題がなければ、献血受入可とする。

※8：「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」（発症日（無症候の場合は陰性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過していること）を考慮し、設定
4週間＝「退院職場復帰基準」を踏まえた期間（10日間＋72時間）＋2週間（念のための安全対策としての追加期間）（参考資料3の6P～10P参照）



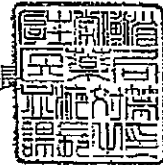
別添 1

医薬血発第 0520004 号

平成15年5月20日

日本赤十字社事業局血液事業部長 殿

厚生労働省医薬局血液対策課長



重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について

本日、重症急性呼吸器症候群（以下「SARS」という。）に対する血液製剤の安全性確保に関する世界保健機構（WHO）からの平成15年5月15日付勧告（勧告内容は、<http://idsc.nih.go.jp/others/urgent/update57-bld.html>）にて入手可能）を踏まえ、SARSに罹患した者（以下「SARS患者」という。）やその診療に携わる医療従事者等からの採血について「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について（医薬血発第 0520005 号）」により、本日、関係者に通知しましたので、貴職におかれましても、血液製剤の安全性確保の観点から下記の通り対応をお願いします。

記

1. 採血時における採血希望者の発熱等の症状の有無の確認を一層徹底すること。また、「輸入感染症対策に係る問診の強化について」（平成15年2月21日、医薬発第 0221008 号）により通知した海外渡航歴のある者の取扱についても引き続き徹底されたい。
2. 採血の際には、採血希望者の職業を確認し、医療従事者については十分問診を行うこと。特に、採血希望者がSARSに罹患の疑いのある患者の治療等に携わっている医療従事者等の場合、当該患者の診断が確定するまでの間、当該医療従事者等に発熱等の症状がなくとも採血を行わないこと。また、採血希望者がSARSに罹患の疑いのある患者の治療等に携わっていた医療従事者等の場合、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、当該医療従事者等に発熱等の症状が無くても採血を行わないこと。
3. 今後、国内でSARS患者が発生した場合、当該患者の治療等に携わっ



ていた医療従事者等からは、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間以内は、当該医療従事者等に発熱等の症状がなくとも採血を行わないこと。

4. 採血希望者に対し、採血後3週間以内にSARS患者又はSARSに罹患の疑いとなった場合には、直ちに採血を行った赤十字血液センター、又は、医療従事者に対し、供血を行った事実を伝えるよう周知すること。
5. 採血した血液が、SARSウイルスに汚染、又は、汚染された可能性があると判明した場合、当該血液を血液製剤の原料としないこと。また、当該血液を原料とする血液製剤が既に医療機関に供給されていた場合は、当該医療機関に対して遅滞なく情報を提供するとともに、当該製剤を回収すること。
6. SARS患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。



医薬血発第 0520005 号

平成15年5月20日

社団法人 日本医師会 感染症危機管理対策室長	殿
社団法人 日本歯科医師会会長	
社団法人 日本薬剤師会会長	
社団法人 日本看護協会会長	
社団法人 日本病院会会長	
社団法人 全日本病院協会会長	
社団法人 全国自治体病院協議会会長	

厚生労働省医薬局血液対策課長

重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について

重症急性呼吸器症候群（以下「SARS」という。）に対する血液製剤の安全性確保に関する世界保健機構（WHO）からの平成15年5月15日付勧告（勧告内容は、<http://idsc.nih.go.jp/others/urgent/update57-bld.html> にて入手可能）を踏まえ、赤十字血液センター等において供血する際の取扱等を、別添の通りとしました。

つきましては、医療従事者等が注意すべき事項等を下記の通りとしますので、貴管下の関係者に対し周知をお願いします。

記

1. 医療従事者等が赤十字血液センター等で供血を行うことについて

SARSに罹患が疑われる患者への治療等に携わっている医療従事者等については、当該患者がSARSに罹患していないことが確定するまでの間、発熱等の症状が無くとも供血を行わないこと。また、SARSに罹患が疑われる患者への治療等に携わっていた医療従事者等については、当該患者がSARSに罹患していないことが確認できない場合、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、発熱等の症状が無くとも供血を行わないこと。

2. 赤十字血液センターへの情報提供について

SARSに罹患が疑われる患者が、SARSに罹患が疑われる症状が発生した日から遡って3週間以内に供血を行っていたことが判明した場合、医療従事者等は遅滞なく最寄りの赤十字血液センターに連絡をすること。

3. SARS患者が発生した場合の対応について

今後、国内でSARSに罹患した者（以下「SARS患者」という。）が発生した場合、当該患者の治療等に携わっている医療従事者等については、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、発熱等の症状が無くても供血を行わないこと。また、当該患者がSARSに罹患が疑われる症状が発生した日から遡って3週間以内に供血を行っていたことが判明した場合、「2.」と同様に対応すること。なお、SARS患者については、完全に回復した場合においても、当面の措置として採血を禁止するよう日本赤十字社に指導しているため、退院時等に供血できないことを当該患者や家族等に対して説明を行うこと。

4. 血液製剤の取扱について

医療機関において、血液製剤が、SARSウイルスに汚染された可能性があるとの情報を赤十字血液センター等から入手した場合、当該製剤の使用を中止するとともに、既に患者に投与した場合にあつては、当該患者の経過観察を行うなど、適切に対応すること。

印刷

発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ

2021年2月18日
国立感染症研究所感染症疫学センター

令和2年3月6日の結核感染症課事務連絡「『新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の陰性が確認され退院される患者の方々へ』の配布について」では、退院後の経過観察期間を4週間設け、再陽性化等に備えた症状の経過観察や感染管理などを求めているが、現行の退院基準のうち、退院時に検査を実施しない場合の基準（発症日から10日間かつ症状軽快後72時間経過）との齟齬が生じているとの指摘もあり、発症からの感染可能期間についてのエビデンスや再陽性症例における感染性や二次感染リスクに関するエビデンスをまとめた。

なお、本文書においては、発症初日を発症0日目として、発症翌日を発症1日目と定義している。

1. 発症10日目以降の症例からの感染リスクについて

新型コロナウイルス感染症においては、症状が消失してからも長期的に SARS-CoV-2 RNAが陽性になる症例が一定数あることは知られている[1]。これらの症例で感染性が持続する期間についての検討がいくつかの報告でなされており、RNAが陽性であっても必ずしも感染性のあるウイルス粒子が存在しているとは限らず、軽症・中等症においては、発症10日目以降の症例からの感染のリスクは低いことが示唆される。

- 2020年1月から8月までの文献を用いてSARS-CoV-2 核酸検査（PCR法など）陽性患者の感染可能期間を調べたシステマティックレビューでは、軽症から中等症の患者において、発症11日目・12日目にそれぞれ1例ずつ感染性のあるウイルスが分離された症例を含む報告があるが、その他では、ウイルスが分離されるのは、発症10日目までであった[2]。
- 台湾における確定症例100例の濃厚接触者2,761例（発症率は0.7%）の追跡では、確定症例の発症5日以内の接触者では陽性発症者が1%（二次発症率）であったのに対して、6日以降の接触者では陽性発症者（二次発症者）を認めなかった[3]。
- 英国における確定症例269例の濃厚接触者472例についての追跡では、確定症例の発症5日経過後以降の二次発症者を認めなかった[4]。
- 日本からの報告として、発症9日目の鼻咽頭ぬぐい液、発症13日目の気管吸引物から、感染性のあるウイルスが分離されたとの文献があるが、重症度についての情報は不明であった[5]。

2. 再陽性症例における感染性についてと二次感染リスクについて

退院後の患者の呼吸器検体のSARS-CoV-2 RNA再陽性化についての検討では、PCR等核酸検査での再陽性化が見られたとしても、ウイルス培養の陽性化（感染性の再燃）や二次感染を生じるという報告は現時点では国内外ともに見つからなかった。

- 隔離解除後に再度SARS-CoV-2 再陽性となった285名を対象に行われた韓国CDCの調査では、再陽性となった人の感染期間の接触者790名から二次感染者は発生しなかった他、再陽性となった108検体のウイルス培養はすべて陰性であった[6]。
- 中国における退院後に再陽性となった87名（14%）の検討では、再陽性例は、他の患者と同様の中和抗体価を示し、感染性のあるウイルス株は分離されなかった[7]。
- 中国広東省の32の指定病院から退院後28日間の経過観察期間中に再陽性となった189名（14.7%）では、その濃厚接触者から二次感染者を認めなかった[8]。

3. SARS-CoV-2排泄が長引く場合について

軽症や中等症においては上記の通り、発症10日目以降であれば感染性のあるウイルスが残存している可能性は低いと考えられる。重症者や免疫不全者では感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている[9,10,11,12]

- 重症・重篤な新型コロナウイルス感染症入院患者129名（30名の免疫不全患者を含む）を対象とし、気道検体のウイルス培養から感染性の持続期間を検討した研究では、感染性を有するウイルス分離期間の中央値は発症後8日（四分位範囲：5-11、範囲：0-20日）であった。ウイルス分離可能性は、発症15.2日で5%以下まで低下した[13]。
- 免疫不全患者20名のウイルス分離を行った研究では、発症後20日以降も3名の患者からウイルスが培養された。これらの患者は同種造血幹細胞移植を受けた患者2名（発症後25日、26日）とキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）療法を受けた1名（発症後61日）で、重症免疫不全患者では発症20日目以降も感染性を有するウイルスが分離される可能性が示された[14]。
- 年齢に関しては、高齢がRNA排泄持続の独立したリスク因子であることを示す研究が報告されているが、感染性のあるウイルス排泄が遅延したという研究は報告されていない[11, 15]。

4. まとめ

軽症・中等症において、感染性のあるウイルス粒子の分離報告は10日目以降では稀であり、これらの症例において、症状が消失してからも長期的にウイルスRNAが検出される例からの二次感染を認める報告は現時点では見つからなかった。また、退院後のPCR再陽性例における感染性や、再陽性例からの二次感染を認める報告も現時点では見つからなかった。こうしたことから、軽症・中等症においては、現行の退院基準（発症日から10日間経過かつ症状軽快後72時間経過）を満たした症例では、退院前のPCR検査の結果によらずこれらの症例からの二次感染のリスクは低いと考えられる。

一方で、重症者（人工呼吸器またはECMOによる治療を必要とした者）は発症15日程度までは一部の症例で感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されており、重度免疫不全者（造血幹細胞移植後の患者など）では、それ以降も感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている。また、変異株に関しては感染性に関する情報が乏しい。これらの症例については、国内外における更なるエビデンスの蓄積が必要である。

参考文献

1. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, et al. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review, Clinical Infectious Diseases, ciae1764, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1764>
2. Walsh KA, Spillane S, Comber L, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. J Infect. 2020;81(6):847-856. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.009
3. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. JAMA Intern Med. 2020;180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
4. Bernal JL, Panagiotopoulos N, Byers C, et al. Transmission dynamics of COVID-19 in household and community settings in the United Kingdom. medRxiv 08.19.20177188; doi:10.1101/2020.08.19.20177188
5. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. Viruses. 2020;12(12):1420. doi:10.3390/v12121420
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. Findings from investigation and analysis of re-positive cases. 5/19/2020. http://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=41 (2020/12/16閲覧)
7. Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. EBioMedicine. 2020;59:102960. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102960
8. Chen SL, Xu H, Feng HY, et al. Epidemiological and Clinical Findings of Short-Term Recurrence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction Positivity in 1282 Discharged Coronavirus Disease 2019 Cases: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. Open Forum Infect Dis. 2020;7(10):ofaa432. Published 2020 Sep 13. doi:10.1093/ofid/ofaa432
9. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. 2020/6/17. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>. (2020/12/16閲覧)
10. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. 10/19/2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (2020/12/16閲覧)
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation of people with COVID-19, 10/16/2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-discharge-and-ending-isolation-people-covid-19> (2020/12/16閲覧)
12. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. J Infect Chemother. 2021 Feb;27(2):387-389. doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.001
13. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nature Communications. 2020. doi: 1038/s41467-020-20568-4
14. Aydilto T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMc2031670. doi:10.1056/NEJMc2031670
15. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

新型コロナウイルス既感染者への対応について

2021年6月23日

日本赤十字社 血液事業本部

新型コロナウイルス感染者の対応にかかる経緯

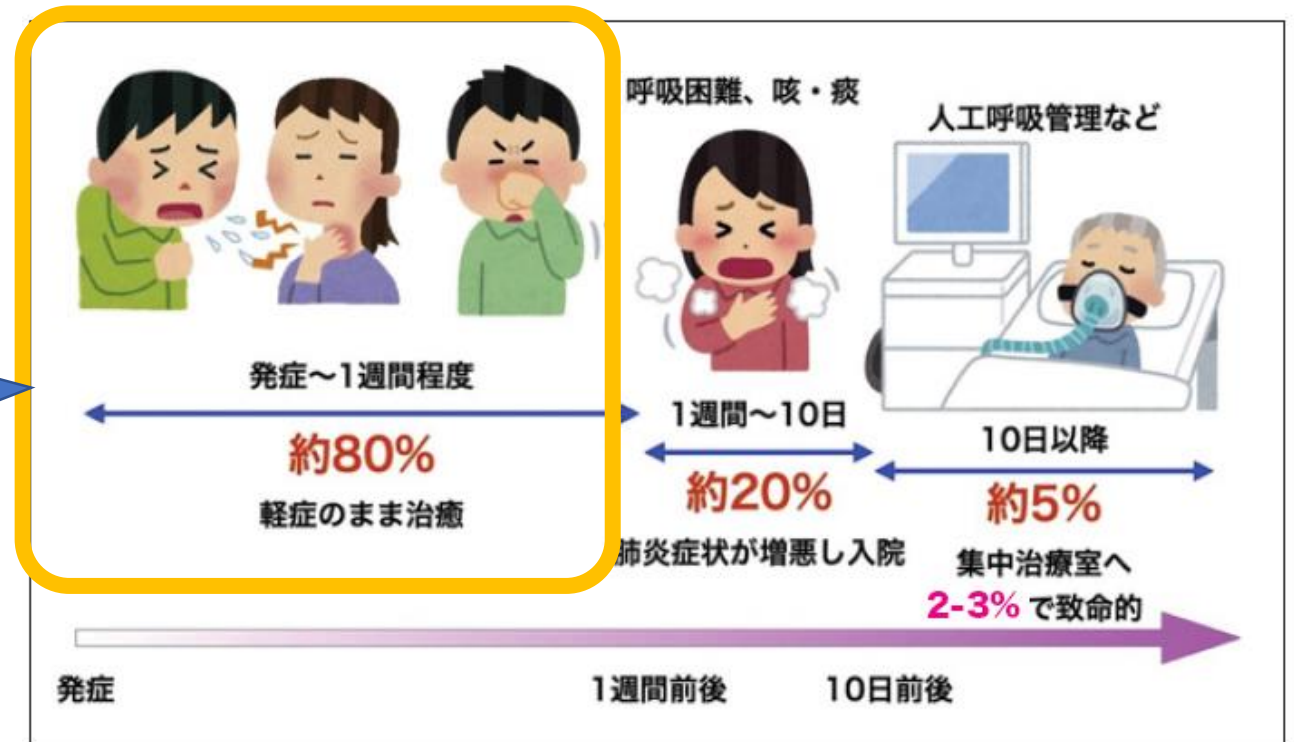
新型コロナウイルスの既感染者には献血をご遠慮いただいている

- 当該ウイルスの流行初期においては、他者への感染リスクに関する評価が十分定まっていなかった
- 同ウイルスの病原体がSARSコロナウイルスの一種であり、平成15年5月20日付医薬血発第0520004号「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について」において、「SARS患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。」と定められている
- 献血者や担当職員、献血会場の安全を確保し保持する観点から、より慎重な対応として献血をお断りしてきた

新型コロナウイルス感染者の症状 (献血受入対象者のイメージ)

日赤が主な受入対象として考えているのは、
軽症のまま治癒した感染者*

*重症化した場合であっても、完全に回復し、
治療や通院を要する後遺症等もなく、
健康状態に問題のない方は受け入れ可能と考える



1 新型コロナウイルス感染症について

症状は

発熱や呼吸器症状が1週間前後つづくことが多く、強いだるさ（倦怠感）を訴える方が多くなっています。

重症化するリスク

罹患しても約8割の方は軽症で経過し、治癒する例も多いことが報告されています。一方、重症度は、季節性インフルエンザと比べて死亡リスクが高いことが報告されています。特に、高齢者や基礎疾患のある方では重症化するリスクが高いことも報告されています。

厚生労働省ホームページ

新型コロナウイルス既感染者への対応状況

- 新型コロナウイルス感染により献血をお断りしている方は、献血後情報で判明したもの（462件）、献血受付時に判明したもの（680件）を合計して**2021年5月末現在で1142名にも及ぶ**。
- このうち**約1/3は成分献血の複数回献血者であり**、年間で数千の献血協力が失われている。
- 当該献血者（特に成分献血者）からは、制限の解除後には、また献血に協力したいとのご意見を多数いただいている。
- 当該献血者の中には献血できないことに納得せず、立腹して帰られる方もいる。
- 献血血液による新型コロナウイルス感染は、輸血用血液からの感染報告はなく、また、**既感染者の献血を受け入れている国においても輸血感染の報告がない**。
- なお、諸外国においては、感染後に献血可能になるまでの日数に差があるが（症状消失後14日～180日）、**症状回復後も献血不可としている国はない**。



withコロナの時代を踏まえ、日本においても感染後に症状が回復され、献血が可能な体調である方については、献血受入が可能と考える。

【参考】諸外国における既感染者の献血受入状況

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく 実施
	新型コロナ関連確認 項目（ポスター等によ る周知含む）	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断（罹患歴） 濃厚接触	診断（罹患歴） 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、 PCR陰性後	14日	14日	14日 （PCR陽性で症状な い場合は陽性日から 14日後）	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状 消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚 接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 （血液センターへ連絡する基準）		献血後14日以 内に発症	献血14日以内の 発症	採血後48時間以内 にこの発症	献血後28日以内に検 査陽性、感染診断 （疑い含む）、関連 症状発症 濃厚接触後の献血が 判明	献血後14日以内 に発症	献血後28日以 内に発症

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-1

- 体調不良の無い人の受け入れを大原則とする
- 感染者の退院・職場復帰基準*を参考に対応する

退院・療養解除基準（新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 診療の手引き・第5版）

1. 有症状【注1】の場合

- ① 発症日【注2】から10日間経過し、かつ、症状軽快【注3】後72時間経過した場合、退院可とする。
- ② 症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査【注4】で24時間以上間隔を開け、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。

2. 無症状病原体保有者の場合

- ① 検体採取日【注5】から10日間経過した場合、退院可能とする。
- ② 検体採取日から6日間経過後、PCR検査または抗原定量検査【注4】で24時間以上間隔を開け、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。

* 上記の1、2において、10日以上感染性を維持している可能性がある患者（例：重度免疫不全患者）では、地域の感染症科医との相談も考慮する。

【注1】人工呼吸器等による治療を行わなかった場合

【注2】症状が出始めた日とし、発症日が明らかではない場合には、陽性確定に係る検体採取日とする

【注3】解熱剤を使用せずに解熱しており、呼吸器症状が改善傾向である場合をいう

【注4】その他の核酸増幅法を含む

【注5】陽性確定に係る検体採取日とする

【注6】退院後に再度陽性となった事例もあることから、退院・解除後4週間は自ら健康観察を行い、症状が出た場合には、速やかに帰国者・接触者相談センターへ連絡し、その指示に従い、医療機関を受診する。

退院・療養解除基準（新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 診療の手引き・第5版） 続き

3. 人工呼吸器等による治療を行った場合

- ① 発症日から15日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過した場合（発症日から20日間経過までは退院後も適切な感染予防策を講じること）
- ② 発症日から20日間経過以前に症状軽快した場合に、症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査で24時間以上をあげ、2回の陰性を確認した場合

生活指導

- ・ 患者が円滑に社会復帰できるよう保健所や近隣の医療機関などと連携する。特に心理的支援の必要性について評価する。
- ・ 再燃や後期合併症の有無など病態には未解明の部分がある。体調不良の場合には適切な医療機関を受診するよう勧める。
- ・ 3密（密閉、密集、密接）を避けるように指導する（3密は1つでもあれば感染のリスクとなるため、リスクを減らすこと）
- ・ 咳嗽が長引く場合は、マスクの着用など、咳エチケットを指導する。

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-2

諸外国の基準

WHO

- COVID-19：症状消失後14日
- 無症候感染：最後の検査陽性後14日

ECDC

- COVID-19（無症候感染含む）：症状消失後14日または上気道検体のPCR陰性化後
- 抗体検査陽性だが無症候または遺伝子/抗原検査陰性：抗体検査陽性後14日

FDA

- COVID-19：症状消失後14日
- 無症候感染：最後の検査陽性後14日

【参考】諸外国における既感染者の献血受入状況

	WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の 確認	・ 体温 ・ 関連症状の有無 ・ 罹患歴 ・ 濃厚接触	・ 過去14日に発熱(37.5℃以上) なし ・ 関連症状の有無 ・ 診断(罹患) 歴 ・ 濃厚接触	・ 体温 ・ 診断(罹患) 歴 ・ 関連症状の有無	・ 体温 ・ コロナ検査陽性 ・ 診断(罹患) 歴 ・ 関連症状の有無 ・ 濃厚接触	・ 体温 ・ (感染の)診断 ・ 関連症状の有無	・ (感染の)診断 ・ 関連症状の有無
献血延期措置期間	・ COVID-19: 症状消失後14日 ・ 無症候感染: 最後の検査陽性後14日 ・ 濃厚接触後: 各国の隔離期間終了後(無症状で最小14日)	・ COVID-19(無症候感染含む): 症状消失後14日または上気道検体のPCR陰性化後 ・ 抗体検査陽性だが無症候または遺伝子/抗原検査陰性: 抗体検査陽性後14日 ・ 濃厚接触後: 各国の隔離期間終了後	・ COVID-19: 症状消失後14日 ・ 無症候感染: 最後の検査陽性後14日 (抗体検査陽性だが無症候または他の検査陰性: 献血可)	・ COVID-19: 当面 ・ 無症候感染: 当面 ・ 抗体検査陽性: 当面 ・ 濃厚接触後: 4週間	・ 感染後PCR陰性化して3カ月	・ 回復後180日
献血後情報の対応	・ 献血後14日以内に発症または検査陽性となれば連絡 ・ 発症前14日以内もしくは濃厚接触後14日以内に採血した血液は回収	・ 献血14日以内に発症したら連絡 ・ 献血後72時間以内に発症した場合、当該製剤を廃棄	・ 献血後にCOVID-19と診断された場合は速やかに連絡 ・ 採血後48時間以内に発症またはCOVID-19と診断された血液は回収	・ 献血後28日以内に検査陽性、感染診断(疑い含む)、関連症状を発症した及び濃厚接触後の献血が判明した場合に連絡 ・ 有効期間内で未使用の血液は回収	・ 献血後14日以内に発症した場合に連絡	・ 献血後28日以内に発症した場合に連絡

2021/5/28現在 詳細版

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-3

(考え方の基準)

治療や通院を要する後遺症等もなく、健康状態に問題のない方を受入対象とする

発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ、
症状軽快後72時間経過していることを大前提とする

献血者の安全を最大限考慮する

(既感染者の献血受け入れ基準案)

治療や通院を要する後遺症がなく、健康状態も問題のない方

**症状消失後（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日から）
4週間以上経過していること**

令和3年4月27日

血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス感染症に係る対応（案）

新型コロナウイルス感染症の流行及び新型コロナウイルスのワクチン接種が開始されたことに鑑み、新型コロナウイルス既感染者及び新型コロナウイルスのワクチン接種者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

なお、ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性向上の観点を中心に議論が進められてきた経緯があり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号により、通知されているところである。

（1）新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）においてとりまとめられた知見を参考に、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

今般、本邦におけるワクチン接種が進められていることから、浜口班において改めて知見の整理を行ったところ、以下のとおりであった。

① 浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（mRNA ワクチン）については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

- ・ ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）において、2回目接種後の37.5℃以上の発熱（4割）、頭痛（5割）、全身倦怠感（7割）を

認めたとの中間報告がなされていること。

- ・ mRNA ワクチンの接種後の発熱等の多くは、接種後 2 日までに認められており、接種後 1 日以降に発現する症例も認められること。
- ・ mRNA ワクチンは、本邦において承認されているいずれのワクチンとも異なる新しい種類のワクチンであること。

一方で、採血制限の期間は、血液製剤の安全性に着目して考えるべきであり、令和 2 年 8 月 27 日付薬生発 0827 第 7 号に基づく従来からの考え方を踏まえ、他の不活化ワクチンと同様に接種後 24 時間とすべきとの意見もあった。

② 日本赤十字社のワクチン接種者への採血制限に関する基本的な考え方

採血事業者においては、献血者等の保護や血液製剤の安全性向上の観点から、問診等においてワクチン接種後の体調の確認を徹底し、採血当日に発熱等が認められる場合は、献血者の安全を確保するため、採血を行っていない。また、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンについては、血中に病原体が存在する危険性はないと考えられるものの、献血者の体調を考慮し、令和 2 年 8 月 27 日付薬生発 0827 第 7 号に基づき、接種後 24 時間の採血制限を設けている。

なお、新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限期間についても、令和 2 年 8 月 27 日付薬生発 0827 第 7 号を基本とし、科学的妥当性に基づき判断すべきと考えている。その結果、下記③のとおり、献血血液の確保に大きな影響が見込まれる場合は、国や関係団体とも連携し、状況に応じた適切な対策を講じることで必要血液量の安定確保に努めることとしている。

③ 新型コロナウイルスのワクチン接種後の採血制限による血液確保量への影響

血液製剤の安定供給のために必要な献血血液の確保について、日本赤十字社で推計を行った。新型コロナウイルスのワクチンは、献血可能人口（約 7000 万人）が接種対象となるため、採血制限期間を接種後 1 週間とした場合、本邦におけるワクチン接種の進捗状況によっては、約 3.6～17.1%の献血血液の減少が予想され献血血液の確保に大きな影響が懸念される結果であった。

以上から、血液製剤の安全性、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、ワクチン接種者の採血制限については、以下のとおりと考える。

【案１】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 48 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで接種を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後 1 年間又は治療中である場合、及び 37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

【案２】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 24 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで接種を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後 1 年間又は治療中である場合、及び 37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

また、今後、本邦においても接種が開始されると想定される、ウイルスベクターワクチン等のこれまで本邦で使用されてきたものとは異なるタイプのワクチンについては、引き続きさらなる知見の収集を行うとともに、血液製剤の供給状況、本邦におけるワクチンの開発状況等を注視した上で、改めて検討すべきと考える。

（２）新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

新型コロナウイルス既感染者について、令和 2 年 7 月 22 日安全技術調査会に提出された浜口班の見解では、血液製剤の安全性及び既感染者の安全確保の観点から、引き続き、知見の収集を行った上で検討が必要とのことであった。

改めて浜口班において、最新の知見を整理したところ、既感染者の回復後の症

状や血中ウイルスの状況等に関する海外の知見はある程度確認できたが、本邦の知見は未だ限定的であることなどから、以下のような見解であった。

このため、新型コロナウイルス既感染者の採血制限の期間については、さらなる知見を収集した上で改めて検討すべきであるとする。

なお、今回の浜口班において、浜口班では一般の献血における新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限について議論を行うことを確認した。（回復者由来の血漿療法及びグロブリン製剤の製造を目的として血漿採取する場合の、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限については、他の研究班において作成している）

○浜口班の見解（4月19日）

- ・ 新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemia を認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤に感染性があったとの文献報告はない。
- ・ 現段階の報告においては、感染後9カ月間の調査で30%の既感染者が後遺症を有しているとの報告があり、また、感染後4カ月間の調査で51%の既感染者が新型コロナウイルス感染症に罹患する前にはなかった症状を有しているという報告がある。
- ・ これらの報告において、報告されている後遺症については、軽度のものから、呼吸障害等の採血制限が必要であると考えられるものも認められている。
- ・ また、新型コロナウイルス感染症が軽症であった者と重症であった者の後遺症の差異については、現段階で不明であり、無症状又は軽症であった者と中等症又は重症であった者の採血制限を、分けて考えるのがよいという意見もあった。
- ・ 現段階においては、本邦での新型コロナウイルス既感染者の人口に占める割合は、諸外国と比較して小さく、血液の安定供給に影響を及ぼす状況にはない。
- ・ 本邦における感染後長期間にわたる状況についての知見は未だ限定的である一方、本邦でも関連する研究が行われていることから、それらの報告も可能な限り確認すべきと考えられる。

参考 1

ワクチン等の接種状況に応じた採血制限期間の現行の取り扱い

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A 型肝炎、狂犬病等	接種後 24 時間
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG 等	接種後 4 週間
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 か月
B 型肝炎ワクチン		接種後 2 週間
咬傷後の狂犬病ワクチン		接種後 1 年

【基本的な考え方】

不活化ワクチン接種の場合は血中に病原体が存在する危険性はないが、献血者の体調を考慮して 24 時間以内は採血しない。生ワクチンの場合は一過性の感染の可能性を考慮して 4 週以内は採血しない。

※「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」(令和 2 年 8 月 27 日薬生発 0827 第 7 号局長通知) より、第 1 の 1 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診「エ ワクチン等の接種状況」を抜粋。

参考 2

諸外国における新型コロナウイルス既感染症者の採血制限について

(4) 諸外国の新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

諸外国においても、新型コロナウイルスに関する献血血液の安全対策を以下の表のように講じています。また、WHO¹⁾や欧州疾病予防管理センター(ECDC)¹²⁾や米国食品医薬品庁(FDA)¹³⁾からも輸血用血液の安全対策及び安定供給についてガイダンス等が発出されています。

新型コロナウイルス感染症は新興感染症であり献血血液の安全性を示す情報が不十分だったため、日本赤十字社では輸血用血液製剤の安全性を最大限重視し慎重な対応を行ってきました。今後、審議会等における検討結果やこの1年で得られた知見をもとに、献血制限や献血後情報対応の条件、また、新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ等について見直しを行うこととしています。

新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく実施
	新型コロナ関連確認項目(ポスター等による周知含む)	罹歴 関連症状 濃厚接触	診断(罹歴) 濃厚接触	診断(罹歴) 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	14日 (PCR陽性で症状ない場合は陽性日から14日後)	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以内に発症	献血14日以内の発症	採血後48時間以内の発症	献血後28日以内に検査陽性、感染診断(疑い含む)、関連症状発症、濃厚接触後の献血が判明	献血後14日以内に発症	献血後28日以内に発症

2021年1月20日現在

新型コロナウイルス感染症にかかる現状及び今後の対応について

1. 製剤の安全性について

(1) 輸血用血液製剤の安全性について

現状

- ・新型コロナウイルス感染症（又は感染疑い）と診断された方からの献血は受け入れておらず、献血後に感染と診断された方については遡及調査等を行っている。また、新型コロナウイルスにかかるスクリーニング検査等も行われていない。
- ・安全性確保の観点から、現時点での対応は科学的に妥当と考えられる。

今後の対応（案）

- ・引き続き情報収集に努め、新たな知見を踏まえ必要な対応を行う。

<研究班^(※)の検討結果（概要）>

- ・「血流感染で感染するリスク」について、SARS-Cov-2 感染者において血中にウイルスが存在するケースはそれほど多くはなく、またウイルス血症（RNAemia）になっているケースは重症の患者に多く、SARS に比較してウイルス濃度は高くないとの報告があるが、安全性を評価する上では、引き続き知見の集積が必要。
- ・WHO ガイドライン（WHO Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)）に基づき、リスクとベネフィットのバランスを考慮に入れた対応が求められる。
- ・WHO ガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。
- ・①製剤の安全性についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤はこれまでの類似ウイルスについての血液安全性に関する経験上の事象、中国での献血者から得られた血液での核酸検査の結果（陽性率、コピー数）などから直ちに安全性に対する踏み込んだ対処をする状況にないとしている。
- ・研究班では、現時点での日赤の対応は、科学的に妥当であると考えるが、輸血に関する SARS-Cov-2 の情報は少ないので情報収集に努め、新しい知見が得られた場合に対応できるようにすることが必要であると考える。

(※) 研究班：厚生労働行政推進調査事業（研究代表者 国立感染症研究所 浜口功）

(2) 血漿分画製剤の安全性について

現状

- ・国内で流通している血漿分画製剤については、現在、製剤の製造過程においてウイルス低減化の対応が十分に行われている。

今後の対応（案）

- ・引き続きウイルス低減化の対応により安全性を確保する。

＜研究班^(※)の検討結果（抜粋）＞

- ・ SARS-CoV-2 はエンベロップを持つ直径約 100nm の RNA ウイルスであり、分画製剤各製造所においてはウイルス安全性を担保するために、適切なモデルウイルスの設定がなされ、製剤の製造工程においてウイルスの低減化の対応が十分に図られている。
- ・ なお、諸外国においては、新型コロナウイルス既感染者からの献血を一定の条件下で許可しているが、海外で得られた血漿を元に製造された血液製剤のうち、国内で流通しているものは、血漿分画製剤のみである。

2. 新型コロナウイルス既感染者の献血制限について

現状

- ・ 新型コロナウイルス感染（または感染疑い）と診断された方からの献血は受け入れていない。
- ・ 献血血液を確保するため、ホームページやラブラッド等を通じた献血協力の依頼を行っている。

今後の対応（案）

- ・ 再燃及び再再燃の事例の感染性に関する詳しい情報を収集し、供給量の状況も考慮した上で既感染者の献血制限について検討する。検討にあたっては、献血者の安全性を確保する観点を考慮する。併せて、献血従事者の安全性確保の観点も考慮する。
- ・ 引き続き献血協力の依頼を行うなど、献血推進に取り組む。

＜研究班^(※)の検討結果（抜粋）＞

- ・ WHO ガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。（再掲）
- ・ 供給体制が堅持できている現状では、COVID-19 回復者からの献血を至急考慮すべき状況ではない。しかしながら、可能性の問題として、供給が厳しい状況が発生した場合においては、COVID-19 回復者からの献血を可能とする条件を考えておくべき。
- ・ WHO や海外の基準は、COVID-19 診断後、回復してPCR咽頭スワブで陰性が2回確認されたか、症状が完全に回復して28日以降、とされているものが多いが、28日以降に症状が再燃し、咽頭スワブで陽転する事例が散見されることから、上記の基準はこれらのデータを踏まえると安全とは言えない。
- ・ COVID-19 回復者の再エントリーの条件は今後、再燃及び再再燃の事例の感染性に関する詳しい解析結果が出てから、供給量の状況と照らし合わせて検討すべきと考える。特に献血血液の安全性のみならず献血における献血従事者や他の献血者の安全性を確保する観点からの考慮も必要である。

血液製剤の SARS-CoV-2 に関するウイルス安全性について

「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」班

浜口 功

SARS-CoV-2 に関連して血液製剤の安全性に関し、「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」班で現状を検討した結果、以下の見解で一致したので報告する。

「輸血用血液製剤の安全性について」

- 「血流感染で感染するリスク」について、SARS-Cov-2 感染者において血中にウイルスが存在するケースはそれほど多くはなく、またウイルス血症 (RNAemia) になっているケースは重症の患者に多く、SARS に比較してウイルス濃度は高くないとの報告がある。
- こうした状況のもと、WHO ガイドライン (WHO Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)) に基づき、リスクとベネフィットのバランスを考慮に入れた対応が求められる。
- WHO ガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。
- ①製剤の安全性についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤はこれまでの類似ウイルスについての血液安全性に関する経験上の事象、中国での献血者から得られた血液での核酸検査の結果(陽性率、コピー数)などから直ちに安全性に対する踏み込んだ対処をする状況にないとしている。
- これに対し、研究班では、現時点での日赤の対応は、科学的に妥当であると考えるが、輸血に関する SARS-Cov-2 の情報は少ないので情報収集に努め、新しい知見が得られた場合に対応できるようにすることが必要であると考える。
- 研究班からのコメント：現時点での日赤の対応は安全性確保の観点から妥当と考える。ただし、今後 SARS-CoV-2 に関する血液を介する感染及びそれに基づく健康被害のリスクが増大した場合には、核酸検査や病原体不活化法の導入等の積極的な対処を考慮すべき。
- ②採血所の安全対策についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤は献血会場におけるウイルス感染予防対策の実施を行っている。
- 研究班からのコメント：献血会場が感染クラスターの場合にならないように、引き続き十分に対処を行うべきと考える。
- ③安定供給の備えについての日赤の対応は以下のとおりである。供給量では、コロナ感

染拡大の状況下では医療機関での不急な手術等の延期等により、日赤の予定供給量の92～93%で推移した。緊急事態宣言解除後の現在では102%程度であり、今後もし国内で、一定程度、感染が広がっても、供給は理論上可能とした。

- WHO ガイドラインでは、血液の供給不足を懸念し、COVID-19 回復者からの献血を一定期間経過後に再エントリーを可能としている。
- 研究班からのコメント：供給体制が堅持できている現状では、COVID-19 回復者からの献血を至急考慮すべき状況ではない。しかしながら、可能性の問題として、供給が厳しい状況が発生した場合においては、COVID-19 回復者からの献血を可能とする条件を考えておくべき。

「血漿分画製剤の安全性について」

- SARS-CoV-2 はエンベロップを持つ直径約 100nm の RNA ウイルスであり、分画製剤各製造所においてはウイルス安全性を担保するために、適切なモデルウイルスの設定がなされ、製剤の製造工程においてウイルスの低減化の対応が十分に図られていることを確認した。
- なお、諸外国においては、新型コロナウイルス既感染者からの献血を一定の条件下で許可しているが、海外で得られた血漿を元に製造された血液製剤のうち、国内で流通しているものは、血漿分画製剤のみである。

「新型コロナウイルス既感染者の献血制限について」

- 前項の「輸血用血液製剤の安全性について」の③安定供給の備えについての日赤の対応は、現状 COVID-19 回復者の献血制限の解除の必要性はないとの立場であるが、研究班として献血制限の解除の必要性について検討した。
- WHO や海外の基準は、COVID-19 診断後、回復して P C R 咽頭スワブで陰性が 2 回確認されたか、症状が完全に回復して 28 日以降、とされているものが多いが、28 日以降に症状が再燃し、咽頭スワブで陽転する事例が散見されることから、上記の基準はこれらのデータを踏まえると安全とは言えない。
- 研究班からのコメント：COVID-19 回復者の再エントリーの条件は今後、再燃及び再燃の事例の感染性に関する詳しい解析結果が出てから、供給量の状況と照らし合わせて検討すべきと考える。特に献血血液の安全性のみならず献血における献血従事者や他の献血者の安全性を確保する観点からの考慮も必要である。

以上

薬 生 発 0428 第 6 号
令 和 3 年 4 月 28 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」の一部改正について

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(昭和31年法律第160号。以下「血液法」という。)第25条及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則(昭和31年厚生省令第22号。以下「規則」という。)第14条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号。以下「基準」という。)第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等の方法等については、献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上を目的に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」(令和2年8月27日付け薬生発0827第7号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)において示してきたところです。

今般、新型コロナウイルス感染症に関する知見が集積されてきたこと、RNA ワクチンが新型コロナウイルスに対するワクチンとして承認され、予防接種が開始されたこと等を踏まえ、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等について」の一部を改正し、別紙のとおりとしたので、貴職におかれては、下記に御留意の上、貴管内日本赤十字血液センターに対し、周知徹底をお願いします。

記

1 趣旨

献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上の観点から、血液法第 25 条及び規則第 14 条に基づく健康診断並びに基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等の方法について、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」において示してきた。今般、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関し、新たな種類のワクチンが承認されたこと、予防接種が開始されたこと、ワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査) に関する中間報告がなされたこと等から、当該問診等について所要の改正を行うものである。

なお、ワクチン等の接種状況に係る基準は、通常であれば、血液製剤の安全性の観点から、ワクチン接種による病原体や免疫反応の血液製剤に与える影響を考慮し設定するものであるが、今回の改正内容は、承認されたワクチンには、病原体は含まれないものの既存のいずれのワクチンとも異なる製造方法によるワクチンであること、ワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査) において、2 回目接種後の 37.5℃以上の発熱 (4 割)、頭痛 (5 割)、全身倦怠感 (7 割) を認めたとの中間報告がなされていること等から、薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会安全技術調査会の意見を踏まえ、献血者等の保護の観点で設定するものであり、今後、ワクチンの性状やワクチン接種後の長期的な状況等について新たな知見を踏まえ、変更する可能性があることに留意いただきたい。

2 主な改正内容

「第 1 健康診断及び問診等の方法について 1 問診 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診 エ ワクチン等の接種状況」において、二に RNA ワクチン (新型コロナウイルス等) 接種後 48 時間を経過していることを追記し、二から五までを 1 つ繰り下げる。

3 適用期日

本通知は、5 月 14 日から適用する。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について

第1 健康診断及び問診等の方法について

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断並びに基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等は、以下の方法によること。

1 問診

（1）献血者等の保護の観点から実施する問診

ア 年齢及び性別

イ 献血間隔

過去52週間以内に行われた全ての種類の献血の内容を確認すること。

ウ 妊娠・授乳に関すること

① 現在妊娠中又は授乳中でないか確認すること。

② 過去6月以内に出産、流産がないか確認すること。

エ 病歴

採血により悪化するおそれがある循環器病（心血管疾患、脳卒中）、血液疾患、てんかん、無呼吸その他の疾患の病歴がないか確認すること。

オ 献血当日の体調と過去の採血時の体調変化等

① 献血当日の体調

献血当日の体調及び女性の場合は必要に応じて月経困難症の有無を確認すること。

② 喫食状況

喫食内容・直近の食事時間等を確認すること。

③ 睡眠状況

直近の睡眠時間等を確認すること。

④ 過去の採血時の体調変化等

過去の採血時における体調変化等の有無や副作用の既往を確認すること。

（2）血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診

ア 感染症の既往

① 献血希望者の感染状況

献血希望者が献血時点及び過去に感染した感染症の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 インフルエンザの既往がある場合は治癒後3日が経過していること

二 はしか（麻疹）、風疹、おたふくかぜ、帯状疱疹、水疱瘡の既往が

ある場合は治癒後3週が経過していること

三 デング熱、ジカ熱、細菌性下痢疾患の既往がある場合は治癒後1月が経過していること

四 B型肝炎、チクングニア熱、伝染性単核球症、ウエストナイル熱、りんご病（伝染性紅斑）、A型肝炎、E型肝炎、エルシニア感染症及び性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ等の梅毒以外の性感染症の既往がある場合は治癒後6月が経過していること

ただしB型肝炎は完治しキャリアでないこと

五 結核の既往がある場合は治癒後2年が経過していること

六 梅毒、C型肝炎、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症、HIV、HTLV-1の既往がないこと

七 新興・再興感染症発生時には、リスク評価に基づいた感染症ごとに示す方針に従うこと

② 献血希望者の周囲の者の感染状況

献血希望者の周囲の者の献血時点での感染状況を確認し、A型肝炎、E型肝炎、りんご病（伝染性紅斑）に感染していないことを確認すること。

イ 感染症以外の病歴等

① 感染症以外の病歴

献血時点及び過去の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 肝臓病、腎臓病、外傷の既往がある場合は、治癒していること（胆石や体質による黄疸、起立性蛋白尿、特発性腎出血や遊走腎等を除く。）

二 糖尿病、ぜんそく、アレルギー疾患の既往がある場合は、病態が安定に保たれていること

三 がん（悪性腫瘍（造血器腫瘍を除く。））の既往がある場合は治癒後5年が経過していること

四 開胸・開腹・開頭を要する大きな侵襲を伴う手術を受けた場合は、治療後6月が経過していること

五 がん（造血器腫瘍に限る。）、クロイツフェルト・ヤコブ病の既往がないこと

六 輸血、移植医療及び再生医療等製品、同種由来の特定細胞加工物の投与を受けていないこと

② 献血希望者の血縁者の病歴

献血希望者の血縁者にクロイツフェルト・ヤコブ病に罹患した者がいないこと。

ウ 服薬状況

血液の性状に影響しうる薬剤について、献血時点及び過去の服薬状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 原疾患により採血しない対象薬物を服用していないこと
- 二 服薬中止後の献血延期期間が定められている薬剤を服用した場合は服薬中止後の献血延期期間を経過していること

エ ワクチン等の接種状況

ワクチン等の接種状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 不活化ワクチン（インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等）接種後24時間を経過していること
- 二 RNAワクチン（新型コロナウイルス等）接種後48時間を経過していること
- 三 弱毒生ワクチン（黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等）接種後4週間を経過していること
- 四 抗血清（破傷風、蛇毒、ジフテリア等）接種後3月を経過していること
- 五 B型肝炎ワクチン接種後2週間を経過していること
- 六 咬傷後の狂犬病ワクチン接種後1年を経過していること

オ 海外渡航・滞在

① 検疫期間

海外渡航から帰国後4週間を経過していること。

② 海外地域別の滞在期間

血液を介して伝搬しうる感染症発症リスクに基づく海外地域、通算滞在歴、滞在期間別の採血制限に該当していないこと。

カ その他の感染リスク

① 歯科治療

過去3日以内に出血を伴う歯科治療を受けていないこと。

② ピアス処置

過去6月以内に感染防止が不十分なピアス処置を受けていないこと。

③ 刺青処置

過去6月以内に刺青処置を受けていないこと。

④ 使用済み注射針等の使用

過去6月以内に使用済み注射針等による傷処置を受けていないこと。

⑤ 性的接触

過去6月以内に不特定または新たなパートナー、または血液にリスクを及ぼすウイルス持続保持者との性的接触がないこと。

2 体温測定

3 体重測定

4 血圧測定

5 血色素検査

6 血小板数検査

血小板成分採血の希望者に対しては、血小板数検査を実施すること。

7 その他必要な診察

(1) 脈拍

(2) 視診、触診、聴診、打診等、必要に応じて医師の判断の下で実施すること。

第2 採血が健康上有害であると認められる者の基準

1 血液法第 25 条第 2 項の規定により、採血が健康上有害であると認められる者は、規則別表第二の採血の種類の欄に掲げる区分に応じ、それぞれ同表の基準の欄に掲げる各号の一に該当する者であること（規則第 14 条第 2 項）。

2 有熱者その他健康状態が不良であると認められる者

別表第 2 の「200ml 全血採血」の基準 11、「400ml 全血採血」の基準 11、「血漿成分献血」の基準 11 及び「血小板成分献血」の基準 14 に規定する「有熱者その他健康状態が不良であると認められる者」の内容は以下のとおりであること。

(1) 有熱者

37.5℃以上の発熱をしている者であること。

(2) その他健康状態が不良であると認められる者

ア 血圧

最高血圧が 90 mmHg 未満 180 mmHg 以上、最低血圧が 50 mmHg 未満 110 mmHg 以上である者

イ 脈拍

安静を保った状態での脈拍が 40 回/分未満 100 回/分より上である者

ウ その他

血液法第 25 条第 1 項及び規則第 14 条第 1 項に基づく健康診断の結果、採血が適当でないと判定された者

第3 採血の適否の判定

医師は、血液法第 25 条第 2 項に規定する採血が健康上有害であると認められる者に該当せず、かつ、上記第 1 の 1 (2) に掲げる事項を全て満たす者について、問診その他診察の内容を総合的に勘案し、献血希望者からの採血の適否を判定すること。

第4 既存の通知の廃止について

本通知の適用に伴い、次に掲げる通知は廃止する。

1 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成 16 年 7 月 13 日付け薬食発第 0713008 号厚生労働省医薬食品局長通知）

- 2 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成16年7月13日付け薬食血発第0713001号厚生労働省医薬食品局血液対策課長通知）

第5 その他

本通知は、令和3年5月14日から適用する。

令和 3 年 7 月 27 日
血液事業部会安全技術調査会

輸血後感染症事例とその対応について

本年 6 月 9 日実施の運営委員会において、遡及調査ガイドラインで B 型肝炎ウイルス（HBV）の HBc 抗体（HBcAb）陰性、HBV-NAT 検査陽性の献血者を対象に遡及調査を行う必要があると規定されている 72 日間を超えた輸血用血液製剤から HBV 感染が成立した症例についての報告がなされた。

運営委員会では、日本赤十字社では採取した血漿について 180 日間の貯留期間を設けていることを踏まえた当該事例における日本赤十字社の対応についての適切性や、現行の遡及調査ガイドラインの内容の適切性等について議論がなされた。その結果、遡及調査ガイドラインの改定も視野に入れつつ、当該症例を踏まえた今後の輸血用血液製剤の安全性確保の方策について、安全技術調査会で引き続き議論するとされたことから、本調査会で議論する。

（１）当該事例の概要

・ 当該症例の経過

2020/09 輸血施行

2021/01 HBsAg（+）、AST：1058 IU/mL、ALT：1255 IU/mL

2021/02 退院。その後、抗ウイルス薬（エンテカビル）による通院加療継続。

・ 献血者の検査結果

2019/12 HBV 関連検査ですべて陰性

2020/03 HBV-NAT 陽性（前回献血から 84 日後）、HBsAg 陰性、HBcAb 陰性

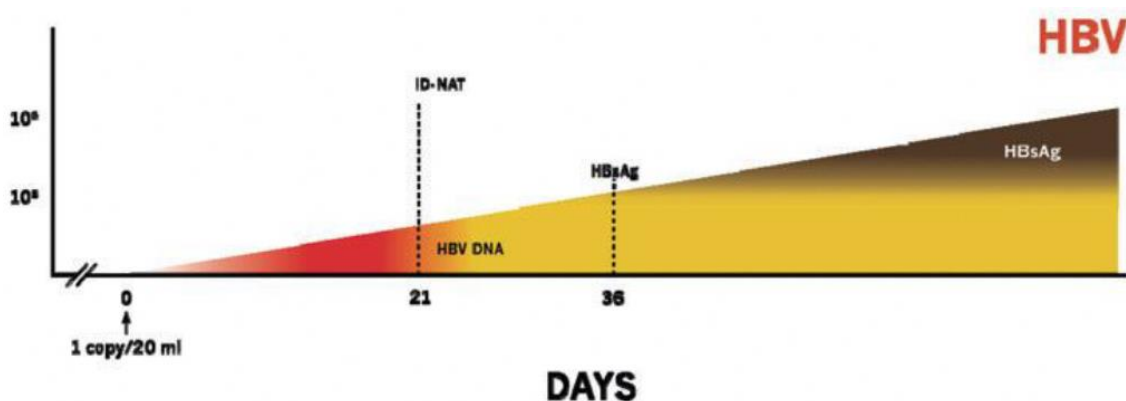
・ その他

- 当該症例に輸血された輸血用血液製剤は 24 名の献血者由来。
- 献血時の HBV-NAT は全例で陰性。
- その他 23 名の献血者のうち 10 名は再来献血を行っており、HBV 関連検査陰性。
- 献血者及び受血者から分離された HBV は genotype A であり、患者検体中に存在が示唆されたうちの 1 株と献血者検体株は検査した範囲で塩

基配列が全て一致した。

- ・ 現行の遡及調査ガイドラインにおける HBcAb 陰性、HBV-NAT 陽性の場合の対応等
 - 遡及期間は 72 日以内※。
 - 遡及期間内の過去の直近及び前回から過去 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、血漿を遡及する。

※当該の設定の根拠は、血漿中に 1 copy/20 mL の HBV が存在すると仮定した上で、HBV のウイルス量が 2 倍となる時間を 2.6 日と仮定した場合に、HBsAg が陽性となるのは 36 日となる。保守的に当該日数を倍にしたというものである（下図参照）。



(Transfusion 2009; 49:2454-89)

- ・ 今回の献血者についての追加情報
 - 2011 年から 2019 年まで行われた当該献血者の複数回の献血時における個別 NAT 検査は全て陰性で、HBs 抗原（HBsAg）及び HBc 抗体（HBcAb）の検査についても陰性であった。また、研究的に追加で実施した高感度 HBsAg 検査も、肝機能検査の軽度異常を示した 2011 年から 2015 年までの保管検体の検査で陰性であった。
 - HBs 抗体（HBsAb）については、問題となっている 2019 年 12 月と 2020 年 3 月の献血を除いた献血のうち、2 回のみ陽性でそれ以外の多くの献血時には陰性だった。
 - 以上を踏まえると、当該献血者は HBcAb や HBsAg が、現行の検査では検出できなかった HBV 感染症既往者であったと考えられる。
 - 2020 年 3 月の HBV-NAT 陽性時のウイルス量は定量限界未満であった。

（２）当該事例を踏まえた日本赤十字社における対応

当該事例を踏まえ、現在日本赤十字社においては、新鮮凍結血漿（FFP）の貯留保管※を利用し、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。

※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 の使用をとりやめることにより感染拡大を防止するために行っており、その期間は 180 日間と設定されている。

（３）今後の対応（案）について

当該事例の経過等を総合的に判断すると、本事例については、今までのウインドウ期の考え方のみでは、感染を防ぐことができない事例であったと考えられる。今般、当該事例の献血者のような、HBcAb が陽性とならない既感染者が存在し、その献血者から採血した血液から製造された輸血用血液製剤から HBV 感染が成立したと推測される事例の存在が明らかとなった。

上記を踏まえ、現在の血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインのうち、HBV の規定について改定を行う必要があると事務局としては考える。当該対応の適切性について、委員の先生の皆様にご審議いただきたい。

感染症報告事例一覧

日赤番号	識別番号	報告受領日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査(年月)	日赤投与後検査(年月)	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	供血者再献血	同一供血者製剤確保	同一供血者製剤使用	重篤性(担当医の見解)	重篤性(企業の見解)	転帰
輸血によるHBV感染報告例(疑い例を含む)																						
献血者の個別NATが陽性の事例																						
	該当例なし																					
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																						
PDI-3-21-00002	AA-20000059	2021/1/12	新鮮凍結血漿－LR(新鮮凍結人血漿)照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))照射濃厚血小板－LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	60	循環器疾患	B型肝炎	20/09	HBsAg(－) (20/09) HBcAb(－) (20/09)	HBV-DNA(+) (20/11) HBsAg(+) (21/01) HBV-DNA(+), HBsAg(+) (21/02) HBV-DNA(+), HBsAg(+) (21/02)	HBV-DNA(－), HBsAg(－), HBsAb(－) (20/09)	HBV-DNA(+), HBsAg(+), HBsAb(－) (21/01)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	24名の個別NATはHBV-DNA(－)	－	※献血者の再献血輸血に使用された血液の献血者1名は、その後の献血時にHBV関連検査が陽性であった。 当該献血 2019年12月 HBV関連検査陰性 次回献血 2020年3月 HBV-NAT陽性 ※ウイルス相同性確認 献血者提供献血時の検体と患者検体中のウイルスの塩基配列を検査したところ、患者検体中に複数株の存在が示唆されたが、このうちの1株と献血者株は検査した範囲(PreS/S領域を含む)P領域の前半部1,596 bp及びCP/PreC領域223 bp)で全て一致した。献血者株及び患者株のHBVはgenotype Aであった。 ※HBV-DNA陽性献血者に係る情報 ・同一採血番号 1本の赤血球液-LRを製造。赤血球液-LRは医療機関に供給済み。受血者は輸血後HBV-DNA(－)であり、輸血後感染の疑いなし。	10/23 (HBV関連検査陰性)	10本の原料血漿、6本の新鮮凍結血漿-LR、8本の赤血球液-LRを製造。新鮮凍結血漿-LRは全て医療機関へ供給済み。	原料血漿は全て使用済み。赤血球液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	重篤	未回復
PDI-3-21-00006	AA-20000064	2021/2/1	照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	女	90	その他の疾患 消化器疾患 腎・泌尿器系疾患	B型肝炎	20/07	HBsAg(－) (20/04)	HBsAg(+) (21/01) HBsAg(+), HBsAb(－) (21/01)	－ (検体なし)	HBV-DNA(+), HBsAg(+), HBsAb(－), HBsAb(+) (21/01)	陽性(輸血後)	1名の個別NATはHBV-DNA(－)	－		0 1/1	1本の原料血漿を製造。	使用済み。	非重篤	重篤	未回復
PDI-3-21-00009	AA-20000067	2021/2/19	赤血球液－LR(人赤血球液)照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	女	20	循環器疾患 循環器疾患 腎・泌尿器系疾患	B型肝炎	20/02-20/09	－	HBsAg(－) (20/08) HBsAb(－), HBcAb(－) (20/09) HBsAg(+) (21/02) HBV-DNA(－), HBsAg(－), HBsAb(－), HBcAb(－), HBsAg(－), HBsAb(－) (21/02)	実施せず。	実施せず。	実施せず。	6名の個別NATはHBV-DNA(－)	－	医師・企業共に因果関係を否定し、報告対象外	0/6	2本の原料血漿、4本の新鮮凍結血漿-LRを製造。新鮮凍結血漿-LRは2本医療機関へ供給済み。	原料血漿は使用済み。新鮮凍結血漿-LRは2本医療機関へ供給済み。	非重篤	重篤	不明

輸血によるHCV感染報告例(疑い例を含む)																						
献血者の個別NATが陽性の事例																						
		該当例なし																				
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																						
PDI-3-20-00062	AA-20000054	2020/12/7	照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	-	-	消化器疾患	C型肝炎	20/08	HCVコア抗原(－)、HCV-Ab(－) (20/08)	HCVコア抗原(＋) (20/11)	- (検体なし)	- (検体なし)	-	4名の個別NATはHCV-RNA(－)	-		4/4 (HCV関連検査陰性)	4本の原料血漿を製造。	全て使用済み。	非重篤	重篤	未回復
PDI-3-20-00065	AA-20000057	2020/12/25	照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	男	60	腎・泌尿器系疾患 脳疾患 糖尿病	C型肝炎	20/08-20/10	HCV-Ab(－) (19/12)	HCVコア抗原(－) (20/09) HCVコア抗原(－)(20/12の検査結果を受けて保存検体にて検査実施) (20/09) HCVコア抗原(－)(20/12の検査結果を受けて保存検体にて検査実施) (20/10) HCVコア抗原(＋)(20/12の検査結果を受けて保存検体にて検査実施) (20/10) HCVコア抗原(＋)(20/12の検査結果を受けて保存検体にて検査実施) (20/10) HCVコア抗原(＋)、HCV-Ab(－) (20/12) HCVコア抗原(＋) (20/12)	HCV-RNA(－)、HCV-Ab(－) (20/08)	HCV-RNA(＋)、HCV-Ab(－) (20/10)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	9名の個別NATはHCV-RNA(－)	-		1/9 (HCV関連検査陰性)	9本の原料血漿を製造。全て確保済み。	-	重篤	重篤	未回復

輸血によるHEV感染報告例(疑い例を含む)																						
献血者の個別NATが陽性の事例																						
該当例なし																						
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																						
PDI-3-21-00003	AA-20000061	2021/1/19	照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	女	50	血液腫瘍	E型肝炎	20/09	-	HEV-IgA-Ab(+) (21/01)	HEV-RNA(-)、HEV-IgA-Ab(-)、HEV-IgM-Ab(-)、HEV-IgG-Ab(-) (20/09)	HEV-RNA(+)、HEV-IgA-Ab(+)、HEV-IgM-Ab(-)、HEV-IgG-Ab(+) (21/01)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	1名の個別NATは HEV-RNA(-)	-		-	1本の原料血漿を製造。確保済み。	-	重篤	重篤	軽快
PDI-3-21-00007	AA-20000065	2021/2/3	照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射)) 新鮮凍結血漿－LR(新鮮凍結人血漿) 照射濃厚血小板－LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	女	70	循環器疾患	E型肝炎	20/12	-	HEV-IgA-Ab(+) (21/01)	HEV-RNA(-)、HEV-IgA-Ab(+)、HEV-IgM-Ab(-)、HEV-IgG-Ab(-) (20/12)	HEV-RNA(-)、HEV-IgA-Ab(+)、HEV-IgM-Ab(-)、HEV-IgG-Ab(+) (21/01) HEV-RNA(-)、HEV-IgA-Ab(+)、HEV-IgM-Ab(-)、HEV-IgG-Ab(-) (21/02)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	18名の個別NATは HEV-RNA(-)	-	医師・企業共に因果関係を否定し、報告対象外。	-	3本の原料血漿、5本の新鮮凍結血漿-LR、2本の濃厚血小板-LR、10本の赤血球液-LRは全て医療機関へ供給済み。赤血球液-LRは1本返却済み。9本は医療機関へ供給済み。	-	重篤	重篤	回復

輸血によるサイトメガロウイルス感染報告例(疑い例を含む)																						
献血者の個別NATが陽性の事例																						
該当例なし																						
輸血後の抗体検査等で陽性であった事例																						
PDI-3-21-00005	AA-20000063	2021/1/26	照射濃厚血小板－LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) 照射赤血球液－LR(人赤血球液(放射線照射))	男	50	血液腫瘍	サイトメガロウイルス感染	20/10-20/11	CMV-IgG-Ab(－) (20/10)	CMV-IgG-Ab(＋) (20/11) CMV-IgG-Ab(＋) (20/11)	CMV-DNA(－)、CMV-IgM-Ab(－)、CMV-IgG-Ab(－) (20/10)	CMV-DNA(＋)、CMV-IgM-Ab(－)、CMV-IgG-Ab 判定不能 (20/11)	陰性(輸血前) 陽性(輸血後)	13名の個別NATはCMV-DNA(－)	－		－	12本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LR、9本の濃厚血小板-LRを製造。原料血漿、新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。	濃厚血小板-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	重篤	未回復

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いる。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、安全のためその一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。

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

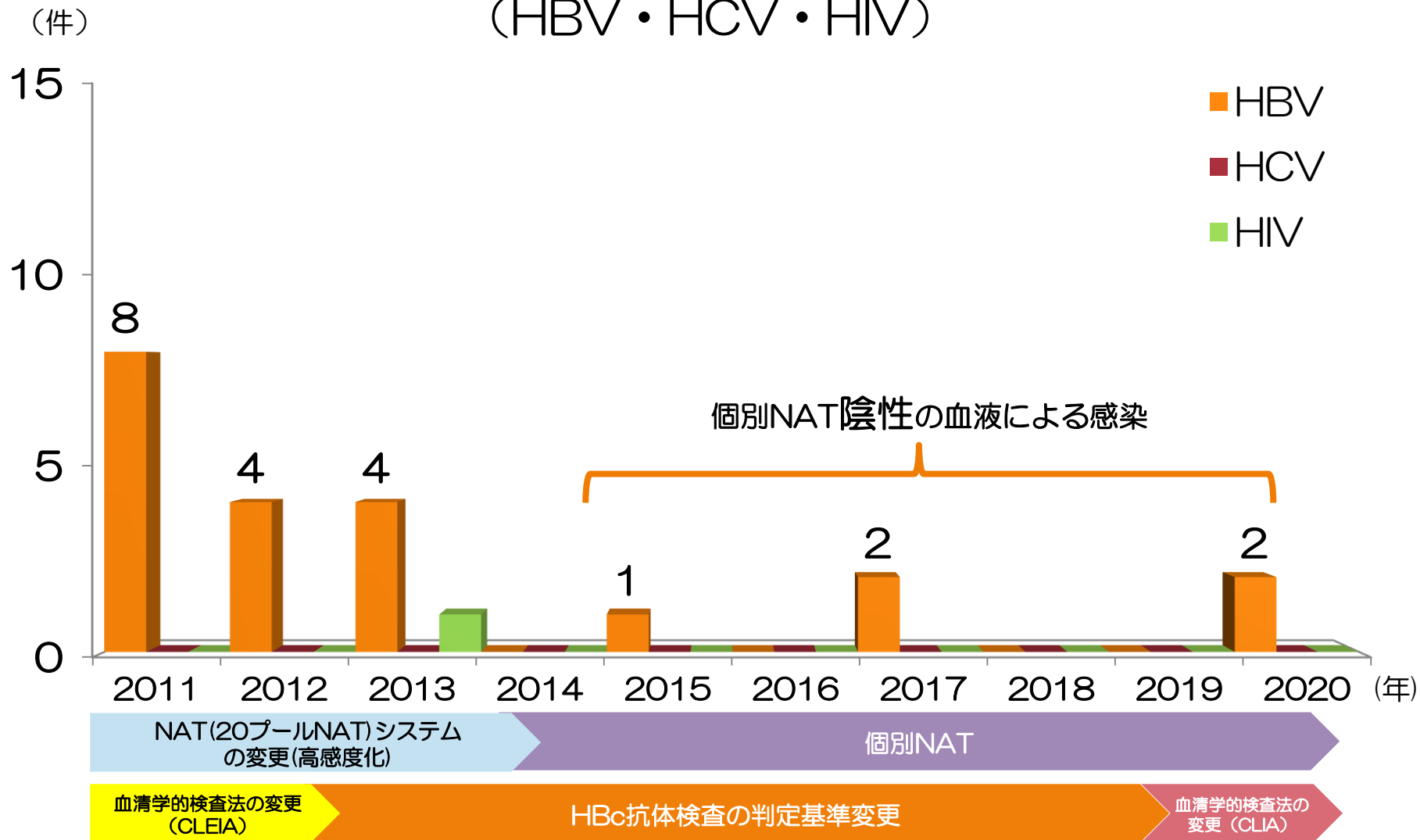
日本赤十字社血液事業本部

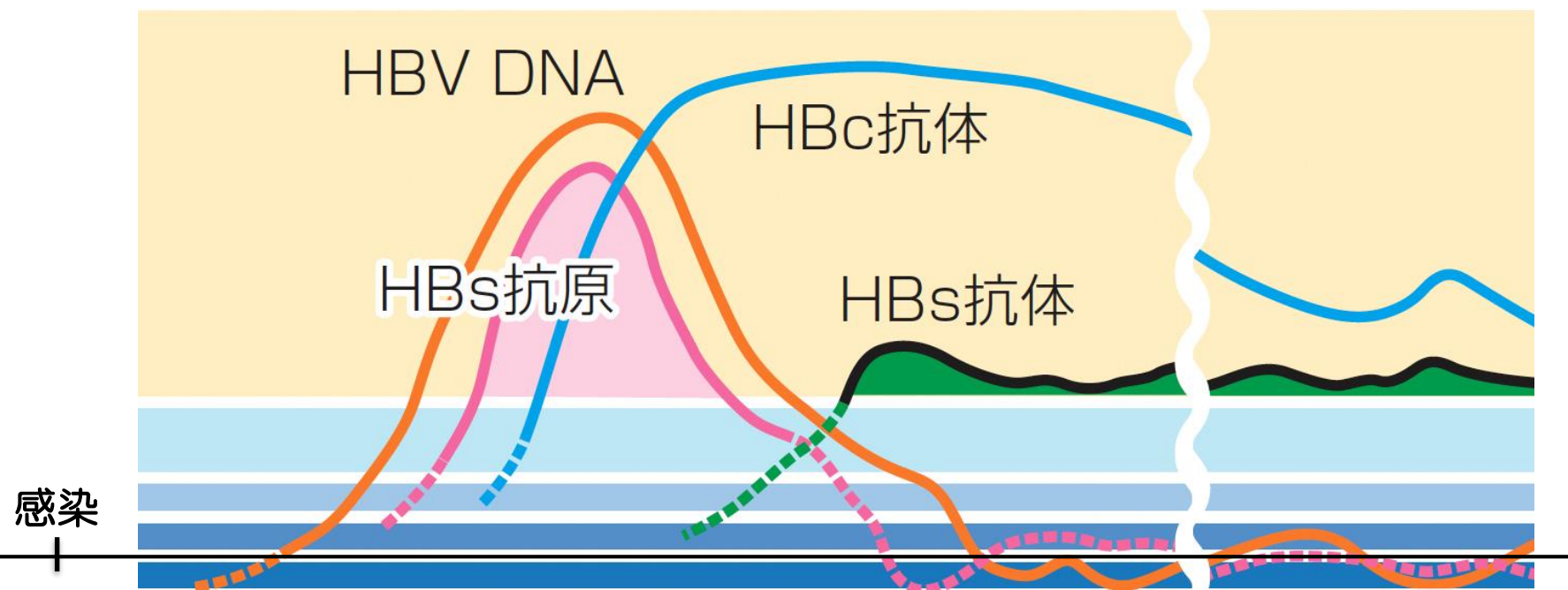


日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

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)





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

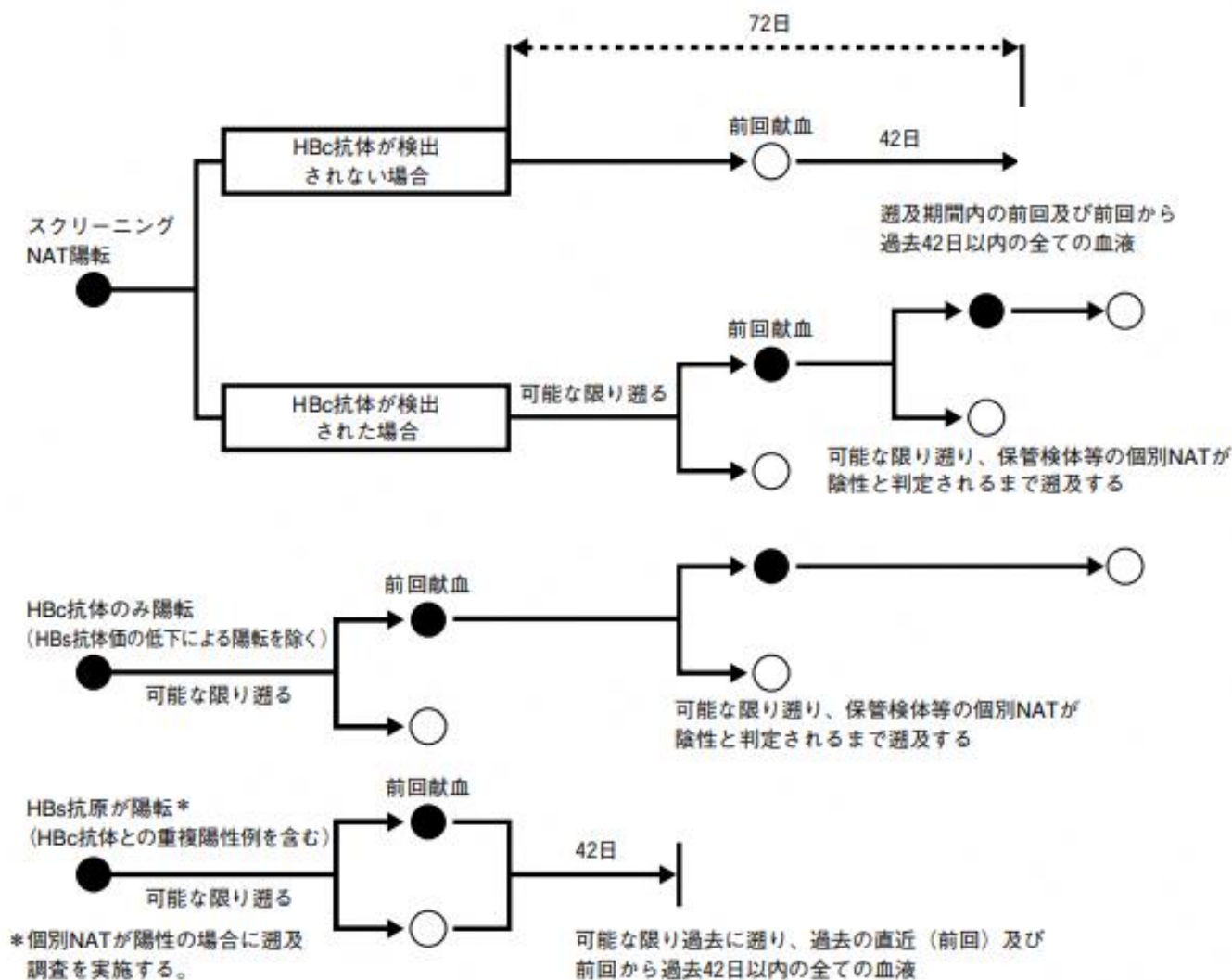
遡及調査について

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	<u>(1) HBc 抗体が検出された場合</u> 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。 <u>(2) HBc 抗体が検出されない場合</u> 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。	<u>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合</u> 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 <u>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合</u> 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。

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。

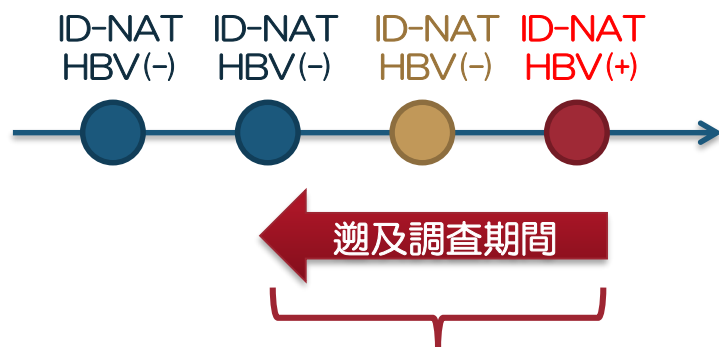
供（献）血者の感染が判明した場合の遡及調査手順

複数回献血者の陽転情報



献血者

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

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

- 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

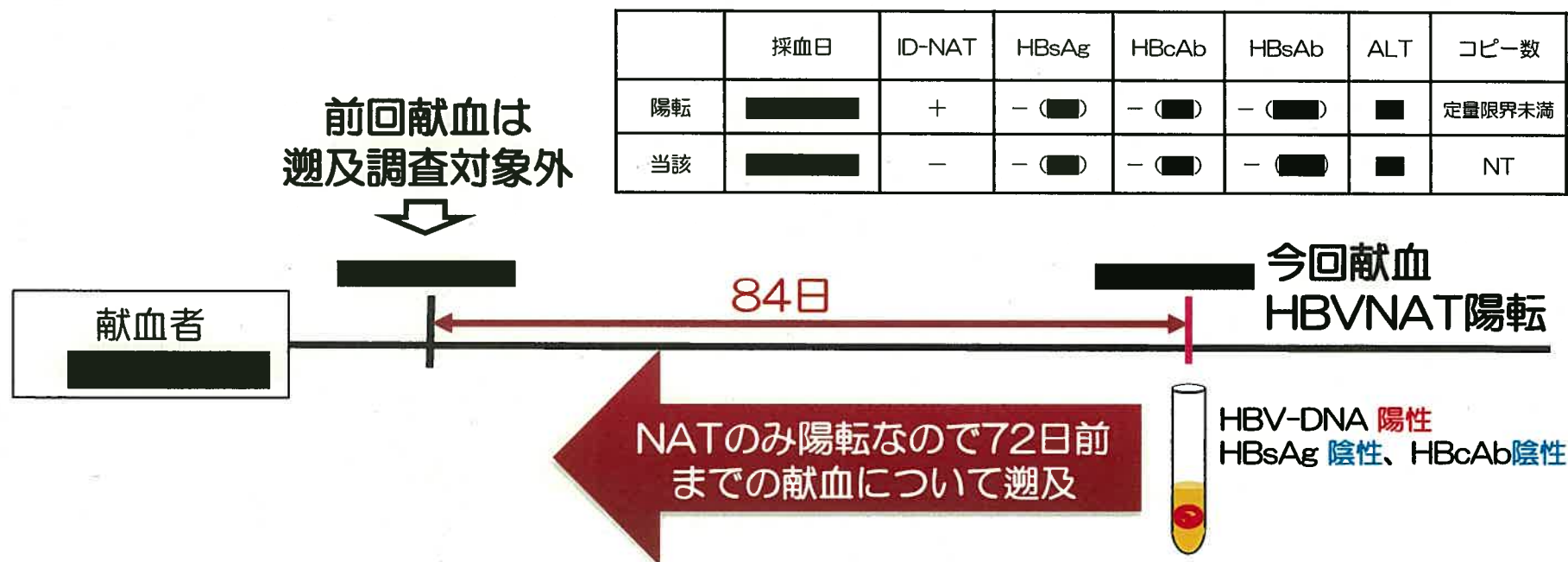
当該がWP献血の可能性あり(当該血液の同時製造品が供給されていた場合、情報提供)

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)

当該HBV陽転献血の対応

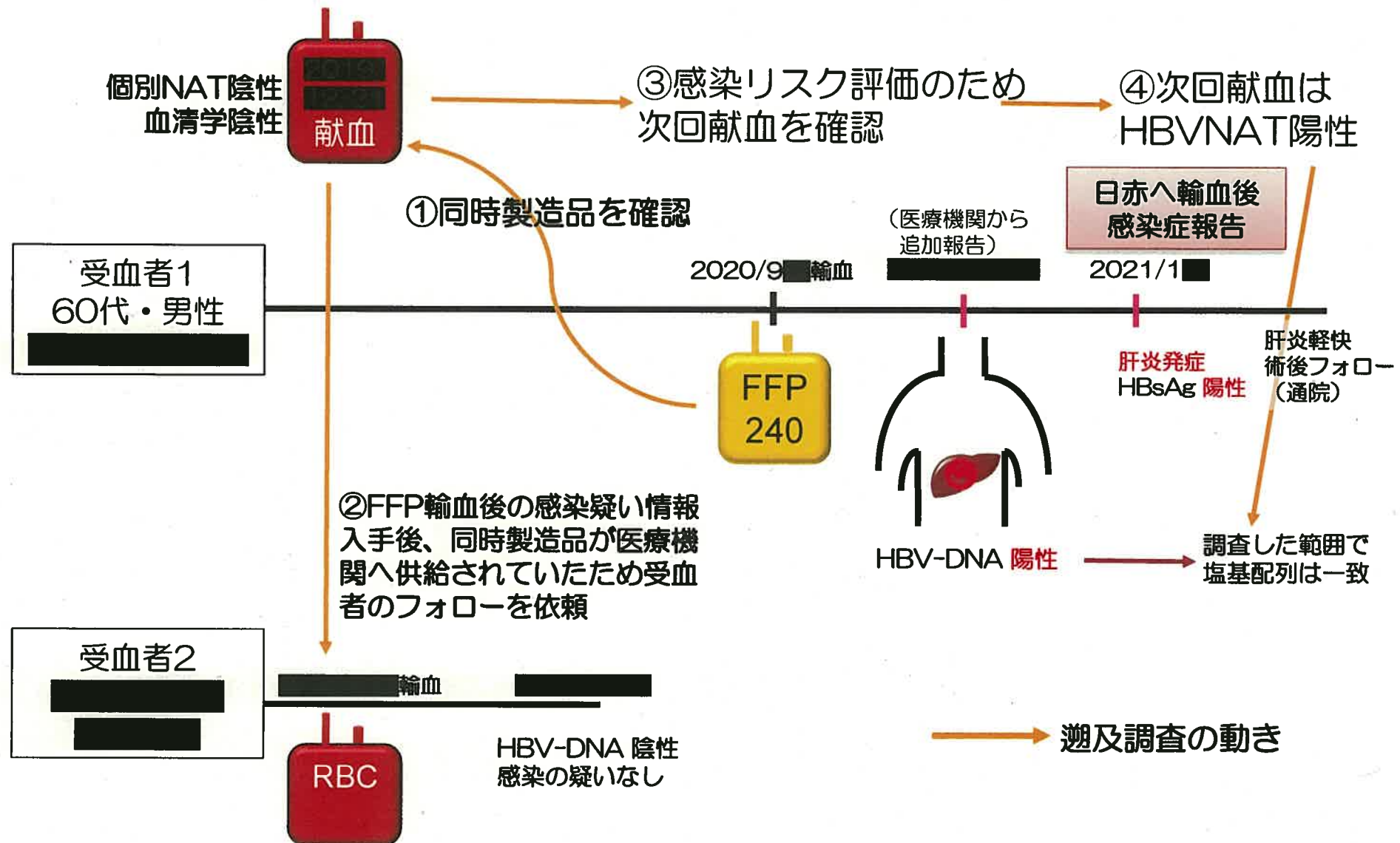
当該献血者の献血状況と遡及調査



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：

輸血：FFP 8本、赤血球 15本、血小板 1本

日時	間隔※ (日)	処置・経過
■■■■■	-7	HBsAg (-)
■■■■■	-1	HBcAb (-)
■■■■■	○ (輸血日※)	HBV-DNA (-)、HBsAg (-)、HBsAb (-)、HBcAb (-)、手術・輸血施行
■■■■■	72	HBV-DNA (+)
■■■■■	121	HBsAg (+) 急性肝炎を指摘
■■■■■	122	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)、HBsAb (-)、HBcAb (+) 肝炎治療のため転院
■■■■■	146	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
■■■■■	153	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
■■■■■	154	退院
■■■■■	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	○ (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

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

平成17年3月
(令和2年3月一部改正)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課

目次

- 1 基本的考え方
- 2 遡及調査の定義
- 3 調査対象範囲
 - (1) 病原体
 - (2) 血液製剤等
- 4 遡及調査の発端となる情報
 - (1) 供(献)血者からの情報
 - (2) 医療機関からの情報
- 5 医療機関の対応
 - [対応の前提]
 - 1 医療関係者の責務
 - 2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)
 - (1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 副作用感染症報告(速報)の届け出
 - イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー
 - (2) 製造販売業者等から情報提供があった場合

ー情報提供のケースー

ア 対象製剤が未使用の場合

イ 対象製剤が使用されていた場合

6 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

イ 因果関係の確認

ウ 供（献）血者への事後検査依頼

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

[対応の前提]

供血血液等の保管

ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施

イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応

[対応の前提]

1 検体の保管

2 血漿分画製剤の製造前検査

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

4 原料プールを製造した際の検査

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施

(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供（献）血歴がある場合（供血者発）

(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合（医療機関発及び供血者発）

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

イ コントロールサーベイの実施

(3) 供（献）血者の対応

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

イ 細菌

<血漿分画製剤>

1 基本的考え方

平成 16 年 8 月 15 日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾（以下「日赤作成ガイドライン」という。）は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については日赤作成ガイドラインに係る通知（「血液製剤の遡及調査について」）¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

平成 16 年 7 月の「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、平成 16 年 9 月 17 日付け「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかにし、国として遡及調査をより円滑に実施するために平成 17 年 3 月「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成された。

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供（献）血者の過去の供（献）血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供（献）血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

（1）病原体

HBV、HCV 及び HIV とする。

なお、梅毒トレポネーマについては、(1)世界的にも 30～40 年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲が

ら除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿（以下「輸血用血液製剤等」という。）並びに血漿分画製剤（遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。）とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供（献）血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合（以下「供血者発」という。）

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者（患者）の病原体感染が疑われた場合（以下「医療機関発」という。）

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第8条に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第9条に基づく「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成25年厚生労働省告示第247号）第六及び第七に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第68条の21に基づき、血液製剤の有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解を得るよう

努めなければならない。

- 医薬品医療機器等法第 68 条の 22 第 3 項及び第 4 項に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存（20 年）することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施

医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、受血者（患者）に対して輸血用血液製剤投与前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」（改訂版）³⁾（以下「指針」という。）の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定（別紙 1）に基づいて行う^{※注 1、2}。医療機関は、患者検体の保存を指針 VI の 4. に基づいて行うことが望ましい。

(1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

ア 副作用感染症報告（速報）の届け出

医療機関は(1)輸血用血液製剤投与前後に指針に則って行った検査結果が陽転した場合又は(2)血漿分画製剤投与前後の感染症検査結果等によって製剤を投与された患者に感染症が疑われた場合は、医薬品医療機器等法第 68 条の 2 に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※注 3}に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造販売業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、同法第 68 条の 10 第 2 項^{※注 4}に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「医薬品医療機器総合機構」という。）に副作用等の報告（以下「副作用感染症報告」という。）を行うことが必要である。

イ 感染症が疑われた受血者（患者）等のフォロー

感染症が疑われた当該受血者（患者）等に、その後、病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供するよう努めることが必要である。

(2) 製造販売業者等から情報提供があった場合

情報提供のケース

<輸血用血液製剤>

○医療機関発

他の医療機関において副作用感染症報告が行われた製剤と同一供（献）血者由来^{※注 5}の輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

○供血者発

供血後の検査により病原体の感染が判明した供（献）血者から過去に採取された血液に由来する輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

＜血漿分画製剤＞

遡及調査に伴い、当該製剤の製造後に個別 NAT 陽性となった血液が原料血漿に混入していたことが判明した場合であって、ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善及び原料プールを製造した際の検査に係る措置が適切に講じられない等の製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合のほか、その他の事情により感染症発生との因果関係が否定できない場合の当該製剤（ロットが同一のもの）が製造販売業者等から当該医療機関に提供されていた場合

遡及調査に伴い、日本赤十字社等の製造販売業者等から医療機関へ情報提供があった場合、医療機関は以下の手順に従って対応する（「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁴⁾ 参照）。

ア 対象製剤が未使用の場合

対象製剤が未使用であることを日本赤十字社等の製造販売業者等に連絡し、回収させる。なお、緊急時の場合においては、患者の救命を優先させるものとする。

イ 対象製剤が使用されていた場合

（ア） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われている場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を実施している場合を含む）

① 患者が非陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対して、輸血（又は投与）前後の感染症検査結果及び対象製剤が投与された事実を知らせる^{※注6}とともに、その後も患者の健康状態について、少なくとも輸血（又は投与）後6か月間、患者の病態等必要に応じて引き続き、注意深くフォローアップすることが望まれる。

② 患者が陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価（別紙2）の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供する^{※注6}。対応は、5（1）に準ずる。

（イ） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を特段実施していない

場合を含む)

受血者（患者）に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価（別紙２）の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者（患者）の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明する。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記（ア）に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供するように努めるものとする。

6 日本赤十字社の対応

（１） 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

日本赤十字社は、医療機関から情報提供（報告）があった場合、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第 68 条の 9 第 1 項に基づき、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

供給前であれば、感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※注 5}する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給を直ちに停止する^{※注 7}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、直ちに連絡を行い、別紙 2 に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別 NAT 陰性の場合にも、医療機関への情報提供は書面で行うこととし、その対象は日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別 NAT 陽性の場合に行うこととする。

（ア） 対象製剤が未使用の場合

<輸血用血液製剤>

医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う。この際、医療機関における輸血治療に支障を来さないよう、円滑に代替品を提供するように努めるものとする。

<原料血漿>

製造販売業者に対して、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る

保管検体で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄を依頼する^{※注8}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、当該医療機関に当該受血者（患者）の輸血用血液製剤投与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）を届け出る。なお、これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構及び同一供血者由来^{※注5}の血液を供給した全ての医療機関に提供する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（続報）を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血用血液製剤投与前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血用血液製剤投与前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約2mL）の検査を実施するよう依頼することとする。

この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 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、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る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供（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、その後の供（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。

(イ) 塩基配列の確認

上記（ア）が陽性であって、医療機関から入手した受血者（患者）の輸血用血液製剤投与後3か月程度の血液で NAT を行い、陽性の場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者（患者）保管血液（輸血後）中のウイルスの塩基配列を確認する。

ウ 供（献）血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供（献）血者（再度供（献）血に来た者は除く。）に対して、該当する病原体について受血者（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^{※注⁹}を受けるよう協力を依頼する。

供（献）血者に協力依頼を行い確認検査結果が得られたとき又はその後当該供血者が献血に訪れ供（献）血スクリーニング検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の続報として、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告する。

（ア） 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者（患者）がHBV又はHCV感染例の場合。

なお、HIVの取扱いについては、現在、日本赤十字社が供（献）血者に検査結果の通知を行っていないことから、対象から除外する。

（イ） 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に拘わらず、遡って依頼する。

（ウ） 供（献）血者に対する事前周知

供（献）血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておく。

（エ） 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性（当該供（献）血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※注¹⁰}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等）を十分説明するとともに検査の実施は供（献）血者の同意を前提とする。

また、供（献）血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。

なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供（献）血者が未成年者の場合、保護者の同意（又は配慮）を必要とする（当該者に対する協力依頼は極力、他の供（献）血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。）。
- ② 供（献）血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行うが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する（本人の意思を尊重する。）。

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

当該輸血用血液製剤等の供（献）血者の個別 NAT 陽性の場合は、後述（2）により対応する。日赤作成ガイドラインを適用する。

（2） 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする（「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁵⁾ 及び日赤作成ガイドライン参照）。

[対応の前提]

供血血液等の保管

日赤作成ガイドラインに示す遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、供血血液及び原料血漿を保管するとともに、供（献）血者、輸血用血液製剤及び原料血漿に係る供給及び使用に関する記録等を保管することとする。

ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施

供（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、過去の供血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。

なお、遡及調査期間は別紙 3 のとおり（日赤作成ガイドライン参照）。

イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者へ供給前であれば 6（1）アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供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、別紙 2 に示す情報提供を行う^{※注 11}。

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、それぞれ 6（1）ア（ア）及び（イ）と同様にする。

7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応

[対応の前提]

1 検体の保管

遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤（ロット）を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管する。

なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV 及び HIV に係る NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない（なお、当該製造販売業者等以外の機関で実施していても構わない）。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。
また、必要な書類等を整理・保存しておく。

また、特にウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図る。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについて NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない。また、当該 NAT の検出限界が 100IU/mL の精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておく。

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

製造販売業者等は、医療機関から情報提供があった場合、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第 68 条の 9 第 1 項に基づき、速やかに以下の対応を行う（「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁶⁾（以下「4 課長通知」という。）参照）。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造販売業者等が保管している当該製剤に係る保管検体（上記前提に記載）について、該当する病原体の NAT を行っていない場合は、NAT を行う。

医療機関において指針に従った検査を行っていない場合であって、患者保管血液がある場合は、当該医療機関が実施するか、又は医療機関が実施しない場合はプライバシーに配慮した上で検体入手できるよう依頼し、製造販売業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構から、(1) 患者の健康情報の収集、(2) 同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、(3) 医療機関及び製造販売業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省又は 医薬品医療機器総合機構に報告することとする。

(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供（献）血歴がある場合（供血者発）

製造販売業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※注 12} から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体等で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※注 8}（4 課長通知参照）。

なお、以下の場合、速やかに厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課へ報告すること。

- (ア) 遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合
- (イ) 原料のプールを製造した際の検査で NAT 陽性が判明した場合

(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合（医療機関発及び供血者発）

製造販売業者等は、医療機関から副作用感染症報告又は日本赤十字社等原料血漿製造業者から情報提供があった場合、速やかに以下の対応を行う（4 課長通知参照）。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合であって、上記前提3及び4に掲げる措置が講じられない等製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合、又は当該製剤と感染症発生との因果関係が否定できない場合^{※注13}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、直ちに当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙2に示す情報提供を行う。

(ア) 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^{※注14}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構並びに同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関及び血漿分画製剤の製造販売業者等に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における血液製剤投与前後の感染症検査には、医療機関における整備状況や費用面から院内で実施できない検査項目がある。特に、十分な標準化がなされていないと考えられる NAT 及び HCV コア抗原検査にあつては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施しており、衛生検査所はこれらの取組に協力する。

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

医療機関及び製造業者等から医薬品医療機器総合機構への副作用感染症報告（速報）において、劇症化例や死亡例など重大で緊急な対応が必要な場合、薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、関係各課が連携して、今後の対応を検討するとともに、上記以外の例については定例会で状況を説明する。この際、個人情報の保護等に留意するものとする。

イ コントロールサーベイの実施

衛生検査所の協力を得て、指針に基づく輸血前後の感染症検査のうち、必要な検査項目についての感度向上及び標準化に努めるものとする。

(3) 供（献）血者の対応

医療機関等から輸血用血液製剤に係る副作用感染症報告がなされた場合、日本赤十字社から当該輸血用血液製剤の供血者に対して、報告された病原体に係る感染の可能性があることを連絡し、確認検査を行うよう依頼を行うことがあるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

医療機関発の遡及調査については、報告のあった全てのウイルスに係る対応が、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

供（献）血者発については、以下の対策が実施されている。

○ HEV への対応

血液を介した HEV 感染症例が報告されている。HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例 NAT を実施し、NAT 陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を試行的に実施す

る。通常、E 型肝炎は慢性化しないことや HEV-RNA 持続陽性期間（約 3 ヶ月間）を考慮して、遡及期間は 6 ヶ月間とする。

イ 細菌

（ア） 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる（冷凍は不可）。

なお、使用後数日経過しても受血者（患者）に感染症発症のない場合は廃棄しても差し支えないこととする。

② 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）の血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、日本赤十字社の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者（患者）に病状の変化等があったことを知った場合は、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

③ 臨床菌株等の保管及び調査協力

受血者（患者）の血液培養で菌が同定された場合には、菌株又は菌株を含む培地を適切に保管する。後述（イ）②菌型の同定の必要がある場合には、日本赤十字社に提供し、調査に協力する。

（イ） 日本赤十字社の対応

医療機関において、受血者（患者）の血液培養を行っていなかった場合は、実施するよう依頼する。

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

＜「使用済みバッグ」の提供を受けた場合＞

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

＜「使用済みバッグ」の提供を受けなかった場合＞

日本赤十字社は、当該製剤と同一供（献）血者に由来し、同時に採血された血漿等を用い、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液

培養の実施を依頼する。

② 菌型の同定

血液培養の結果、受血者及び供（献）血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

＜血漿分画製剤＞

医療機関発及び供（献）血者発のいずれの場合も、血漿分画製剤に係る遡及調査の実施は製造販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEV のような被膜（エンベロープ）のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、本ガイドラインの対象ウイルスと同様の対応が必要と考えられる。

今後、早急に対象ウイルスの NAT 標準化（国内標準品の整備等）と十分な除去・不活化技術の開発が求められる。

なお、ヒトパルボウイルス B19 については、(1) 日本赤十字社が原料血漿の製造段階でウイルス量の高いものを除外している、(2) 当該検査を導入後、国内原料を用いた血漿分画製剤では、感染症が確認されていない、(3) 抗体陽性者が多く、原料プールの段階で結果として失活してしまうと言われていることから、当面、遡及調査の対象としなくて良いと考える。

「輸血療法の実施に関する指針」の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定**ii. B型及びC型肝炎ウイルス感染**

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、早ければ輸血後 2 ～ 3 か月以内に急性肝炎を発症する。また、肝炎の臨床症状又は肝機能の異常所見を把握できなくても肝炎ウイルスに感染している場合がある。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、関係学会のガイドライン等を参考として、肝炎ウイルス関連マーカーの検査等を行う。

iii. ヒト免疫不全ウイルス感染

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、後天性免疫不全症候群（エイズ）の起因ウイルス（HIV）感染では、感染後 2 ～ 8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、輸血後 2 ～ 3 ヶ月以降に抗体検査等を行う。

「製造業者等が医療機関等へ提供する情報について」**1 遡及調査に至った経緯に関する情報**

医療機関に納入された血液製剤等が、ウインドウ期に採取された可能性のある血液を原料としていることが判明したこと。

2 対象となる血液製剤等に関する情報

対象製剤に係る以下の情報。

- (1) 名称
- (2) 製造番号、医療機関への納入年月日、納入数量
- (3) 対象製剤の原料となった血液の供（献）血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
- (4) 対象製剤の原料となった血液について製造業者等が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
- (5) 対象製剤の原料となった血液を供（献）血した後に供（献）血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
- (6) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果

3 危惧される具体的な健康被害に関する情報

- (1) 上記2の(3)～(6)に掲げる結果に基づき、対象製剤について当該製造業者等がリスク評価（別添1参照）を行った結果。
- (2) 医療機関が当該製造業者の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別添2に規定する当該製造業者における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 当該製造業者等担当者に関する情報

当該製造業者等において医療機関との連絡の窓口となる担当者の氏名、連絡先等

遡及調査における感染リスクの評価について

対象製剤について、以下の分類を参考にリスク評価を行うものとする。

○ウイルス等の混入が確認された血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT で陽性となった血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が高い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウインドウ期間内に採血された可能性が高い血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が低い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウイ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。

供（献）血血液について日本赤十字社が実施する
病原微生物検査に関する技術的基礎情報

1 病原微生物検査の内容に関する情報

各病原微生物検査の内容（検査法の名称、原理等）に関する情報。

2 ウインドウ期に関する情報

各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。

3 病原微生物検査の精度に関する情報

各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。

（1） 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

（2） 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報

ア 検出限界

イ NATについては、使用しているプローブの種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先、ジェノタイプへの対応等

ウ 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先等

（3） 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

ア 標準品における再現試験結果等

4 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

遡及調査期間

病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウィンドウ期間、検査法によって陽性になる期間がそれぞれ異なる。

したがって、病原体の種類及び検査法による陽性時期等に基づいて遡及調査期間を設定した。

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<u>(1) HBc 抗体が検出された場合</u> 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。 <u>(2) HBc 抗体が検出されない場合</u> 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。	<u>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合</u> 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 <u>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合</u> 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。
HCV	遡及期間は 130 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 10 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。	今回及び前回の個別 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 10 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。
HIV	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 40 日以内のすべての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。	ウエスタンブロット法及び個別 NAT のうち、いずれか陽性の場合、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 40 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。

※上記遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、必要時に見直し、審議会に諮ることとする。

※スクリーニング NAT 及び血清学的検査の重複陽転事例の場合は、血清学的検査陽転時の遡及調査期間とする。

※医療機関からの感染症情報に基づく保管検体の調査で、個別 NAT 陽性となった場合は、スクリーニング NAT 陽転時の前回血液と同様に扱う。

脚注の説明

※注 1 頻回受血者（患者）の場合、3 か月に 1 回程度を目安に実施することが望まれる。なお、年余にわたって輸血を受けると予想される患者には、HB ワクチンの実施が望ましい。

※注 2 検査項目の中には核酸増幅検査（以下「NAT」という。）等外注が必要なものもあることから、衛生検査所における感度及び特異度の確認も求められる（7（1）及び（2）イ参照）。

※注 3 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※注 4 医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項では厚生労働大臣への報告を規定しているが、同法第 68 条の 13 第 1 項及び第 3 項並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）第 64 条の 2 の規定により、医薬品医療機器総合機構に報告することとされている。

※注 5 同時採血分に限る。

※注 6 患者の対応においては以下のことに留意すること。

＜輸血用血液製剤＞

- 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全には排除できないこと。同時に HBV の感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血用血液製剤以外の原因もあり得ること。
- 患者に対する輸血用血液製剤投与前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血用血液製剤を投与した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

＜血漿分画製剤＞

○ 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血漿についてミニプール NAT あるいは個別 NAT を実施し、ウイルスの DNA 又は RNA が検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプールあるいは個別 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数 9 以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※注 7 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。

※注 8 血漿分画製剤の製造業者等に供給後であっても、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数が 9 以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されているとみなし、当面は個別の分離血漿の段階にある原料血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないこととする。

ただし、原料のプールを製造した際、実施した NAT で陽性となった場合は使用しないこととする。この際、国内標準品等を利用して、原料プールでの NAT の感度を評価すること。

※注 9 HBV 関連検査：HBV-DNA、HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体検査

HCV 関連検査：HCV-RNA、HCV 抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※注 10 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全には否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成 16 年 4 月 1 日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う⁷⁾。

※注 11 原料血漿に係る個別 NAT の結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。

※注 12 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

※注 13 このような場合には、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告すること。

※注 14 医薬品医療機器等法に基づく回収報告は本ガイドラインに関わらず別途行うものとする。

参考

- 1) 「血液製剤の遡及調査について」（平成 16 年 7 月 30 日付け薬食安発第 0730006 号、薬食監麻発第 0730001 号、薬食血発第 0730001 号通知）
- 2) 血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（平成 16 年 9 月 17 日付け薬食発第 0917005 号）
- 3) 「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（令和 2 年 3 月〇日付け薬生発 03〇第〇号）
- 4) 平成 15 年 7 月 30 日付け薬食安発第 0730005 号、薬食監麻発第 0730002 号、薬食血発第 0730002 号通知
- 5) 平成 15 年 7 月 30 日付け薬食安発第 0730004 号、薬食監麻発第 0730001 号、薬食血発第 0730001 号通知
- 6) 平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号
- 7) 生物由来製品感染等被害救済制度

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会令和3年度第1回運営委員会議事録
(議題についての議論部分の抜粋)

○武田委員 まず、資料2-1の2ページで、HBVの輸血後の抗体検査等で陽性であった事例の一番最初の方ですが、こちらは献血者の当該献血は2019年12月その時点ではHBVは陰性であって、2020年3月に献血されたときには陽性になっていたと。ただ、この血液が2020年9月に、2019年12月時点の血液が投与されてしまったということで、この辺りの経緯について少し詳しくお話していただきたいのですが。

○佐野血液対策課長補佐 ありがとうございます。事務局から御説明させていただきます。資料2-1の2ページの表の一番上に記載されている症例を御覧ください。今、武田委員から御指摘いただいた症例につきましては、60代の循環器疾患の患者に対して輸血が実施され、輸血後にHBV感染が確認され、輸血製剤との因果関係があると判断された症例となっております。当該症例の詳細についてですけれども、2020年9月に、武田委員がおっしゃられたように輸血が実施されておりまして、輸血実施時に輸血された献血血における個別NATは、全例陰性となっております。しかしその中の1名の献血者につきましては、2019年12月の段階でのHBV関連の検査は、NAT検査を含めて抗原、抗体についても全て陰性ではございましたが、その後約3か月後に再来された献血のときの2020年3月に、NATが陽性という結果となっております。当該献血者のHBVと輸血が行われた患者のHBVにつきましては、ウイルスの相同性が確認されているという状況となっております。事務局からの症例の説明につきましては以上になります。

○田野崎委員長 この患者さんに関しましては、その後の経過について、事務局から追加、さらに御説明いただくことは可能でしょうか。

○佐野血液対策課長補佐 この症例ですけれども、その後、肝炎を発症されてはいるのですが、一応、エンテカビルを投与されまして、落ち着いて退院されているというところまでは我々としては把握しているところでございます。

○田野崎委員長 実際に輸血から肝炎が、おそらくウインドウピリオドで輸血されたもので感染が起こって、という症例ですが。

○松下委員 この症例はこのままいくと、ついに個別NATをすり抜けた症例が現れたことになってしまうのですけれども。輸血は2020年9月に行われていて、そのときは陰性。11月にはHBV-DNAが陽性になっていますが、この検査は医療機関が行ったいわゆる今までの輸血後感染症検査ということでもいいのですか。

○佐野血液対策課長補佐 すみません、患者さんのことですか。松下先生、もう一度御説明いただいてよろしいでしょうか。

○松下委員 取りあえずコメントは外して質問だけします。投与後検査の2020年11月HBV-DNAプラスになっていますが。

○佐野血液対策課長補佐 この報告自体は医薬品副作用報告として挙がってきたものです

ので、おそらく医療機関でされたものであるとは認識しております。

○松下委員 はい。11月はちょうど9月から3か月後なので、いわゆる今まで輸血後に検査することを、比較的学会が推奨していた輸血後感染症検査のルールにのっとって行われたものなのではないでしょうか。

○田野崎委員長 先程私の方からも少し御質問させていただきましたが、患者さん自体はトランスアミナーゼが上がって、それで肝炎を発症したというようなことがあって、無症状で検査をしたというわけではないのでしょうか。

○佐野血液対策課長補佐 すみません、松下先生の御質問について明確なお答えは、今、私としては持ち合わせてはいませんが、症例経過票の方では、「急性肝炎を指摘」と書かれておりますので、それが○年○月となっておりますので、その辺りはちょっと今お答えしかねるところではあると思います。

○松下委員 なぜ聞いているかというと、ちょうど輸血学会も終わったところですが、これまで割と全国で行われてきていた3か月後の輸血後感染症検査については、非常に感染症リスクが低下してきていたので、「全例で行う必要はありません」というメッセージを学会が昨年の夏に発出して、その後全国にこの流れが結構普及しつつあって、それに関連する発表も行われていたわけですが、こういう症例が現われると、「輸血後感染症検査を行ってよかった」とメッセージとして伝わるのか否かということがちょっと気になっております。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。これに関しまして、先程事務局より御説明があったかなと思うのですが、この方は実際に肝炎を発症されたので、それで輸血後肝炎を疑って、ウイルス検査をされたというような経過なのか、そうであれば今の方針に沿っていると思うのですが、無症状であってそれでもウイルス検査をしたのであれば、従来の方針に戻した方がいいのかもしれないということになるかと思いますが。

○松下委員 直ちに従来の方針に戻すべきだということにはならないと思いますけれども、何といたってもこれは個別NATまで行っていて、その個別NATは陰性の製剤が投与されて発症していて、DNAジェノタイプが一致していますから、かなり因果関係はしっかりしているということになると、かなりレアなケースでありましたと。「さすがにウイルス1個、2個のレベルで現在の個別NATから検出することは難しいかもしれません」というメッセージになるのかなと、私としては理解しているのですが、そこを医学的にこの経緯というか、因果関係というか、時系列を多分きっちりしておいた方がいいのではないかと。11月にDNAは陽性になって、次にS抗原の検査をしているのが2021年1月なのですね。なので、いつビリルビンが上がったのか、これだとはっきりしないものですから、こういった時系列も差し支えない範囲で共用できると今後の参考になるのかなと考えています。

○岡田委員 この献血者は当該献血が2019年12月で、次回が2020年3月で、その3月のときはHBVのNATが陽性なので、非常にウィンドウ期が長い、ちょっと変わったウ

イルスの可能性もあると思うのですね。ですので、松下先生がおっしゃいましたとおり、この症例の時系列をきちんと調べた方がよろしいかと思います。

あともう一つ質問ですけれども、この献血者はその後、肝炎を発症したかどうかそういう情報はあるのでしょうか。

○田野崎委員長 事務局はいかがでしょうか。

○佐野血液対策課長補佐 それにつきましては、日本赤十字社から私自体は説明は受けてはいるのですけれども、どうでしょうか、私から説明した方がいいですか、それとも日本赤十字社から説明されますか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です。このドナーの方は我々の方では非フォローしたいということで、手紙を出し、電話をしているのですけれども、残念ながらインタビューすることができませんでした。ですので、この方がその後、肝炎になったかどうかについてはこちらで知ることはできませんでした。以上です。

○田野崎委員長 濱口委員、お願いします。

○濱口委員 私はちょっと別の観点で御質問したいのですが。2020年3月にNAT検査で陽性になった場合、日赤の対応としては過去の献血の血液についての、個別NAT検査の陰性かどうかというのをまず確認していただくことが必要でしょうし、過去の血液がまだ使われていないというようなときには、それぞれ出荷されたところを含めて、情報を提供するというのが求められているのではないかと思います。この症例についてはどういう対応をされたのでしょうか。

○田野崎委員長 はい、ありがとうございます。日本赤十字社からお願いできますでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 この例は陽転が分かったのが2020年3月14日です。そのときのウイルスの濃度は定量限界以下で、定量することができない極めて低濃度でありました。その前回はこの輸血された2019年12月21日のものですが、それは84日前なのですね。我々は遡及調査を全てのっとしてやっており、このコア抗体が陰性でありますので、一応ウインドウ期の血液と考えることができました。ウインドウ期であれば、これは72日遡及することになっておりますので、72日見たところには献血された血液が1つもなかったということで、一応遡及でこれを止めるところまでには、2019年12月21日のものを止めるということには至らなかったということでもあります。

○濱口委員 今の遡及の日にはこの件もあるかもしれませんが、もう一度確認したいのは、2020年3月の献血時の検査ではNATは陽性と一応判断ができたのですよね。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 もちろんそうです。

○濱口委員 そうしたときには、前回の血液のデータを一応チェックするというのは当然ですが、それが病院の方に出されているのであれば、「その後この方はNAT陽性になりました」ということを、出荷された病院の方には連絡する必要性というのではないのですか。

○田野崎委員長 これについていかがでしょうか。日本赤十字社。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 遡及期間というのは国と一緒に定めたものであって、ある人が陽転したという場合にその人の過去の血液を全て疑って、それを全部遡及するというわけではもちろんないわけであります。ですので、ウイルスの増殖等から見て、リスクがあると思われる期間の血液に対して、我々は対応するわけですので、そういう意味でN A Tが陽転した場合にはどのぐらいまでが以前の血液にリスクがあるかを書いてあるのが、国の遡及のガイドラインであります。

それですと、72 日まではリスクがあるとされていますので、72 日までの血液を見ますと1つもそこには献血はなかったということで、この輸血された12月21日のものはさらにその過去なので、そこまでは至らなかったということでもあります。

○松本委員 これは半年間貯留保管をしている、これはF F Pですよ、これだけ時間を経て投与されていることはF F Pだと思われるので、貯留保管をしているというような状況のものを、その後献血者が陽性になったのが分かったのに、出庫したということにもなるのかと思うのです。

やはり、ちょっとここは八十何日だからいいという判断ではなくて、やはり出荷すべきではなかったのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です。そういうお考えかと思えます。そうしますと、それはクアランチンとして留めてあるものについては遡及とか何かということは関係なく、その辺について全て対応すべきだと、そういうお考えでしょうか。

○松本委員 そのための、貯留保管と私は認識しているのですけれども。調べるところまではいかなくても、そこで残っているものの追加出庫に関して、もう出してしまったものは仕方がないと思うのですが、少なくとも在庫があるものに関してはやはり調べるべきであったのではないかと思います。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 はい。そういうこともお考えがあるかと思えます。そういうことではなく、もともとこの6か月のクアランチンというものは、同時製造の血液についての対応のためのもので、すなわち、あるとき全血を採血したときに赤血球が使われて、F F Pが貯蔵される。その赤血球が使われたときに副作用が起きた、その場合に片割れだった血漿の方を止めると。そのためのものがこのクアランチンというものです。ですので、それとまた遡及というものは別々の基準で運用していたものです。

ですので、もしここで考え方として遡及調査というものについて、今おっしゃられたような考えということであれば、遡及のガイドラインということを、もう一回、国と一緒に全面的に改定して考え方を変えなければならないということになるかと思います。

それから、このF F Pが残っているのであれば、処置をすべきであろうということになりますと、その考え方はH E VだけではなくてH C V、H I V、それから陽転もN A Tだけではなくセロロジーの陽転、全てのところが全て考え方を変えてやっていく必要がありますので、そのようなことをこれからしていかななくてはならないということになるかと思いますので、その辺はこれから検討していきたいと思えます。

ただ、もしここで委員会、国のお考えが遡及期間というようなことと関係なく、対応すべきであるということであれば、そのようなところを我々としてもやっていかなければなりませんので、その準備をしなければならないかと思っております。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。濱口委員どうぞお願いします。

○濱口委員 すみません、濱口です。私、以前に多分関わっていたと思うので、血液製剤に関わる遡及調査ガイドラインの一部改正についてという資料をちらちらと見ながら見ているのですが、その中に日本赤十字社の対応として、基本的には、こういう献血者が陽性になった場合に日赤が取るべき対応として、その製剤をどういうふうに管理するかということがそこに書いてあるのかと思ったのですが。先程言った遡及というところとは、その方法の中では、多分日赤は陽性と出た場合の対応というのはまた（通信不良）次元での対応が求められていたのではないかと思うのですが、もし私の誤認でしたら修正していただきたいと思いますがいかがでしょうか。

○田野崎委員長 いかがでしょうか。こちらに関して今回は 10 本の原料血漿で 6 本の新鮮凍結血漿、8 本の赤血球液を製造して、新鮮凍結血漿を全て確保してあるけれども、赤血球は全て医療機関へ供給済みということで、こちらについては使用済みですが、この辺は医療機関への御連絡に関しては、どの程度までされていたものでしょうか。日本赤十字社の方でお分かりになればですが。

○日本赤十字社後藤技術部安全管理課長 日赤の後藤からお答えします。こちらは医療機関から輸血後に感染が疑われたということで報告された事例ですので、被疑薬とされて報告された血液の同時製造品については、全て情報提供を行っています。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。そういうような形で医療機関には情報提供がされているということになりますので、よろしかったでしょうか、濱口委員の御質問。あるいは松本委員。

○濱口委員 すみません、濱口です。ガイドラインをもう一度委員の中で確認をして、今回の時系列とそれからそれぞれのブ（通信不良）の対応というのについては、もう少し皆さん情報を手元に置いた形で議論した方がいいのかなと思いました。以上です。

○田野崎委員長 ありがとうございます。松本委員いかがでしょうか。

○松本委員 そのとおりだと思います。何かこれはもう起こってしまったことだとは思いますが、今後同じようなことがないようにということで、やはりきちんとした復習というか、そういったことをしておかなければいけないと思います。それでまた今後取れる対応があれば、日赤が取れるようにしていくといいかと思います。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です、よろしいでしょうか。この例については、先程「ウインドウ期のもと見えますので」と話をしましたがけれども、こちらとしてはウインドウ期かどうか、感染既往者かどうかというのは、非常に難しいものだと思います。というのは、この方のセロロジーのマーカーの動き、それから NAT の動き、全部詳しく見ていますけれども、ウインドウとは思えない所がいくつかあります。

これについては極めて、可能性としては本当に極めて特殊な感染既往の方の可能性あります。ですので、取りあえず我々としては、ウィンドウ期とそれから通常の感染既往者のいわゆる、オカルトB感染者ですが、どちらとも判定のできないようなこのような特殊な例はHBVの場合は起こりますので、このような方の輸血感染を防ぐためにクアランチンで置いてある6か月間のFFPについては、今挙げられたようなその精査について、全部こちらで止めるということは、こちらでやっていくことはできますので、そのようなものについてはこちらで即対応していくことが可能です。そういうふうに現在内部で検討を進めているところです。

○田野崎委員長 岡田委員どうぞ。

○岡田委員 この献血者から検出されたB型肝炎のジェノタイプAなのですけれども、通常分離されるジェノタイプAと塩基配列が非常に特徴的だとか、異なっているとか、そういうものはどうなのでしょう。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 佐竹です。全くございません。全く普通のジェノタイプAのものです。

○岡田委員 例えばプロモーター領域に変異が入っていて、活性が落ちているような、そういう所見はないのですか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 そういうこともありません。

○岡田委員 あともう1つ質問がありますけれども、患者さんから複数の株を示唆する塩基配列のものが見つかったという記載があるのですけれども、ということは、この患者さんは別の血液によって感染しているということで、供血者の中に少なくとももう1人陽性の血液が混ざっているという可能性があるかと思うのですけれども、その点について日本赤十字社はどのようにお考えでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 それについては、もう1人別の方というよりは、恐らく1人の献血者の方の中にクアジスピーシーズがありまして、その分布が患者の所と献血者の所で違っている、それだけのことだろうと考えています。

○岡田委員 複数株というのは、もう1つの複数株はジェノタイプはAなのでしょう。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 Aだったと記憶します。

○田野崎委員長 はい、そうしますと日本赤十字社の見解としては、今回血液製剤から感染した方ではない可能性が高いとお考えということでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 いえいえ、そうではなくて、これは輸血による感染は間違いないということです。先程の繰り返しになりますが、日赤としてはこのようなウィンドウともそれから既往感染とも区別がつかないような、非常に難しい症例ですので、こういうものに対応するためにこれからクアランチンされているFFPに対し、全部見ていこうということを、今内部でプロセスを検討しているところです。早急にそれは入れていきたいと思っています。それは遡及の期間などに関係なく、6か月の貯留保管を用いた対応をしていこうと、こういう例がありましたのでそれは考えています。

○田野崎委員長 はい、このケースについて他に御意見のある方がいらっしゃれば。松本委員。

○松本委員 今、佐竹先生がおっしゃられたように、是非その辺り可能であればお願いしたいと思います。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 佐竹ですけれども、これについては、内部だけではなく日本の肝炎の大変高名な先生にも分担して、確かにこれは極めて稀な見たことのないう肝障害の在り方であるというお話も頂いています。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。この1症例から何日まで遡及をしないといけないとか、指針を見直すべきかどうかとか、保管期間も6か月ということも検討する必要があるのかということもあるかもしれませんが、今後とも詳細に時系列と併せてもう一度検討して頂ければと思います。