

個別HEV-NAT開始後のHEV遡及調査



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

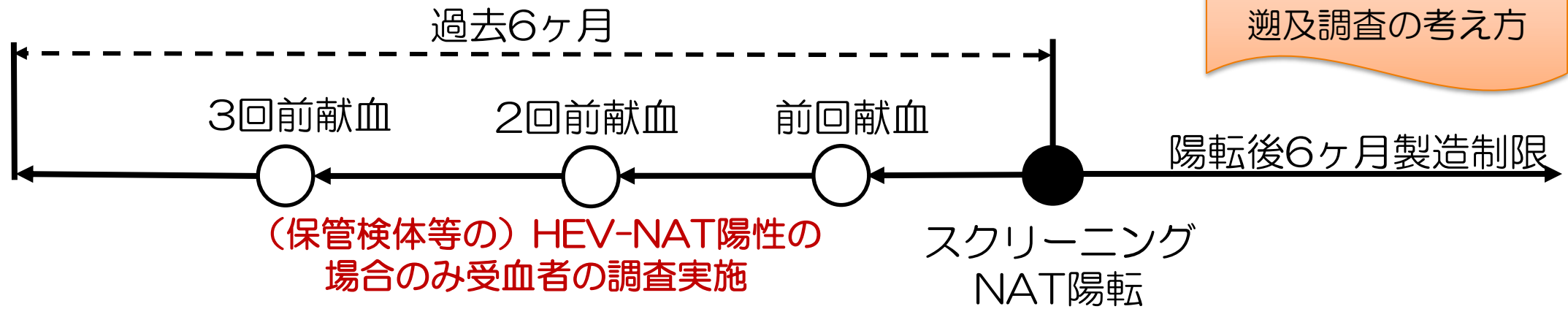
令和5年2月8日(水)
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会

E型肝炎について

- E型肝炎は一過性の急性感染である。HBV等とは異なり治癒後はウイルスが身体から排除される。
- 患者が免疫抑制状態の場合には症状が遷延することがあるが、適切な治療により治癒する。
- 献血者の感染経路は経口感染のみである（輸血歴や移植歴がある場合は献血不可）。
- 健康な献血者においてはHEVに感染後、最長で3ヶ月程度ウイルス血症となるが、その後ウイルスが排除され治癒する。HEV陽転から6ヶ月は献血延期とする。
- 感染から検査で検出可能となるまでのウィンドウ期は明確になってないが、ウイルス血症が最長3ヶ月であることを考慮し遡及調査期間を6ヶ月として運用してきた。

HEVの遡及調査

HEV-NATスクリーニング導入後のHEV遡及調査 (2020年8月5日～)



【遡及調査の概要】

1. HEV-NAT陽転の過去6ヶ月を遡及調査対象とし、保管検体で個別HEV-NAT陰性が確認されるまでNATを実施する、またはスクリーニングHEV-NAT検査済みであればその結果を参照する。
2. 個別HEV-NAT陽性の血液の受血者について、感染状況を調査する。
3. 遡及調査対象となり出庫保留とした同時製造品のFFPや原料血漿は、HEV-NATが陽性の場合には調査に利用し、陰性の場合には原料血漿として送付する。対象製剤が供給済みの場合は医療機関に使用状況を確認し、未使用であれば回収する。

2021年2月4日以降は、過去6ヶ月以内の血液がすべてHEV-NAT済みであり、遡及調査期間内の製剤はすべてNAT陰性であることから出庫停止や受血者の調査は発生しない。

HEV-NAT導入後の遡及調査

- 令和2年8月5日採血分よりHEV-NAT開始
- 遡及期間は6ヶ月のため対象は令和3年2月3日採血分まで

スクリーニング数	2,562,309件
HEV陽性献血数（陽性率）	1,412件（0.055%）
遡及対象献血者数（6カ月以内に献血履歴あり）	756人
遡及対象献血件数	2,163件
保管検体HEV-NAT陽性数	15件 （前回採血12件、前々回採血2件）

HEV-NAT陽性血液の受血者についての調査結果

製剤は20本（**RBC 1本、PC 5本**、FFP 1本*、原料血漿 13本*）

医療機関へ供給→受血者の調査実施 *全て供給停止または送付停止

6本すべて使用済み

- ✓ 2例は輸血前後ともHEV関連検査すべて陰性
- ✓ 1例は輸血前後ともHEV-IgGが陽性
- ✓ 1例は輸血後1回のみHEV RNAのみ陽性となり、その後陰性、肝機能正常
- ✓ 1例は原疾患で死亡（輸血後の検体はHEV RNA陰性）
- ✓ 1例は原疾患で死亡（検体なし）（RBC）

HEV遡及調査報告を受けた令和3年度第3回 運営委員会及び第5回安全技術調査会の議論

- HEVのウィンドウ期は不明であるが、ウィンドウ期を考慮し、遡及調査期間の6ヶ月間はHEV-NAT陰性であっても遡及調査（受血者の調査）を実施する必要がある
- スクリーニングHEV-NAT開始時（2020年8月5日）に遡り、遡及期間6ヶ月間はHEV-NAT陰性の献血血液についても受血者の感染状況を調査すること
- （HEV遡及調査の）データを元にHEVのウィンドウ期等の検討を実施し、適切な遡及調査期間等について安全技術調査会で議論する

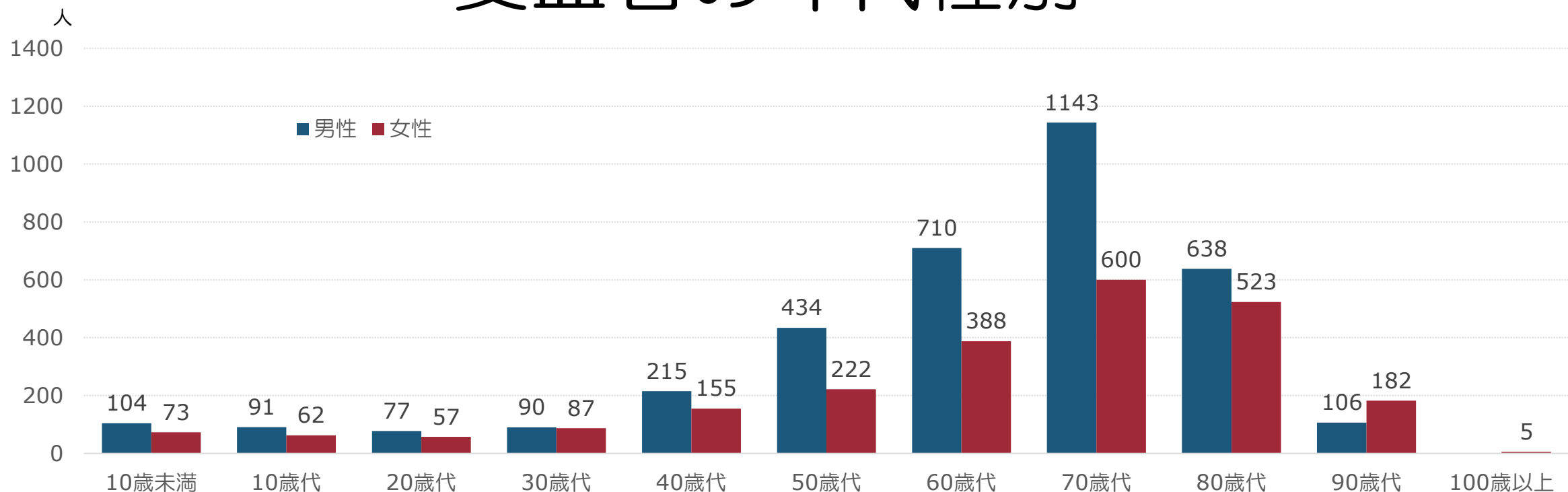
HEV遡及調査（最新版）

HEV-NAT陽転から過去6ヶ月以内で、スクリーニングHEV-NATもしくはは保管検体の **HEV-NAT陰性献血血液由来**の輸血用血液製剤について、受血者の感染状況を調査。

	調査期間① 2020.8.5 ~ 2021.12.26	調査期間② 2021.12.27 ~ 2023.1.6
陽転献血数	2,011件	1,938件
遡及調査対象で医療機関に情報提供を実施した輸血用血液製剤数	3,498本	3,404本
受血者情報回収件数	3,186件	2,829件
医療機関での検査実施件数	IgA抗体：陰性 45件、陽性0件 HEV RNA：陰性 4件、陽性0件	IgA抗体：陰性 243件、陽性1件* (*中央血液研究所においてHEV RNA陰性を確認) HEV RNA：陰性 14件、陽性0件
日赤への受血者検体のNAT検査依頼	1件（陰性）	13件（すべて陰性）

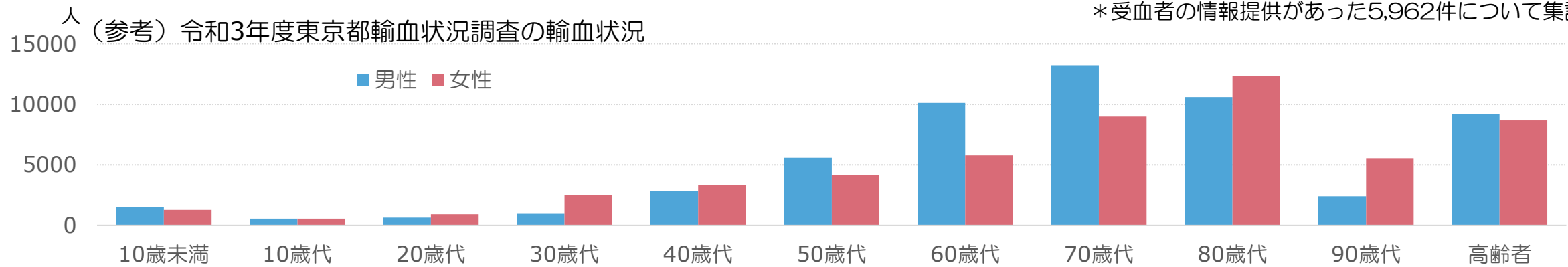
調査期間①はR3年第3回運営委員会の意見を受けての遡り調査
 調査期間②は陽転時の遡及調査対象血液リアルタイム調査

受血者の年代性別

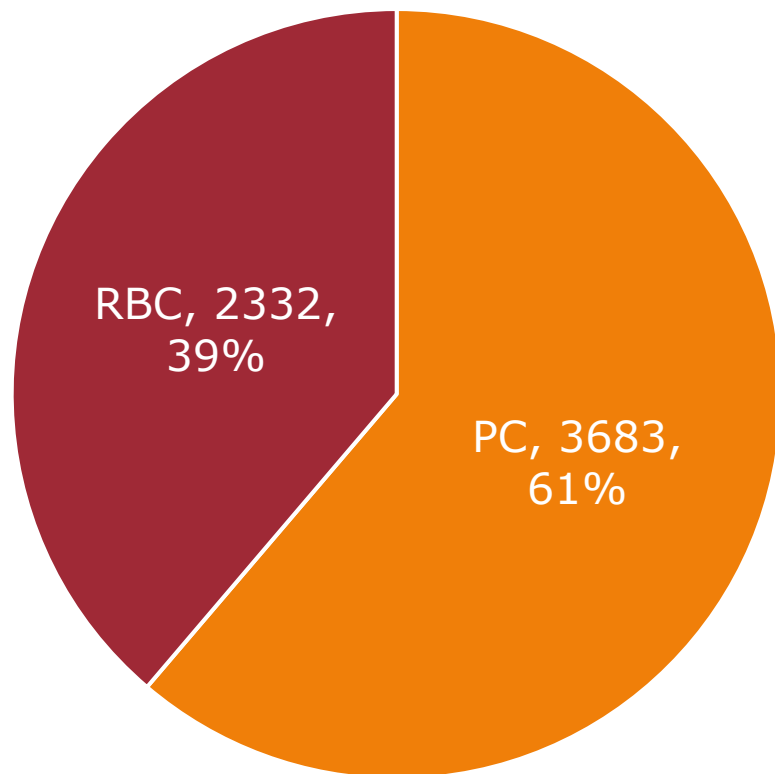


* 受血者の情報提供があった5,962件について集計

(参考) 令和3年度東京都輸血状況調査の輸血状況



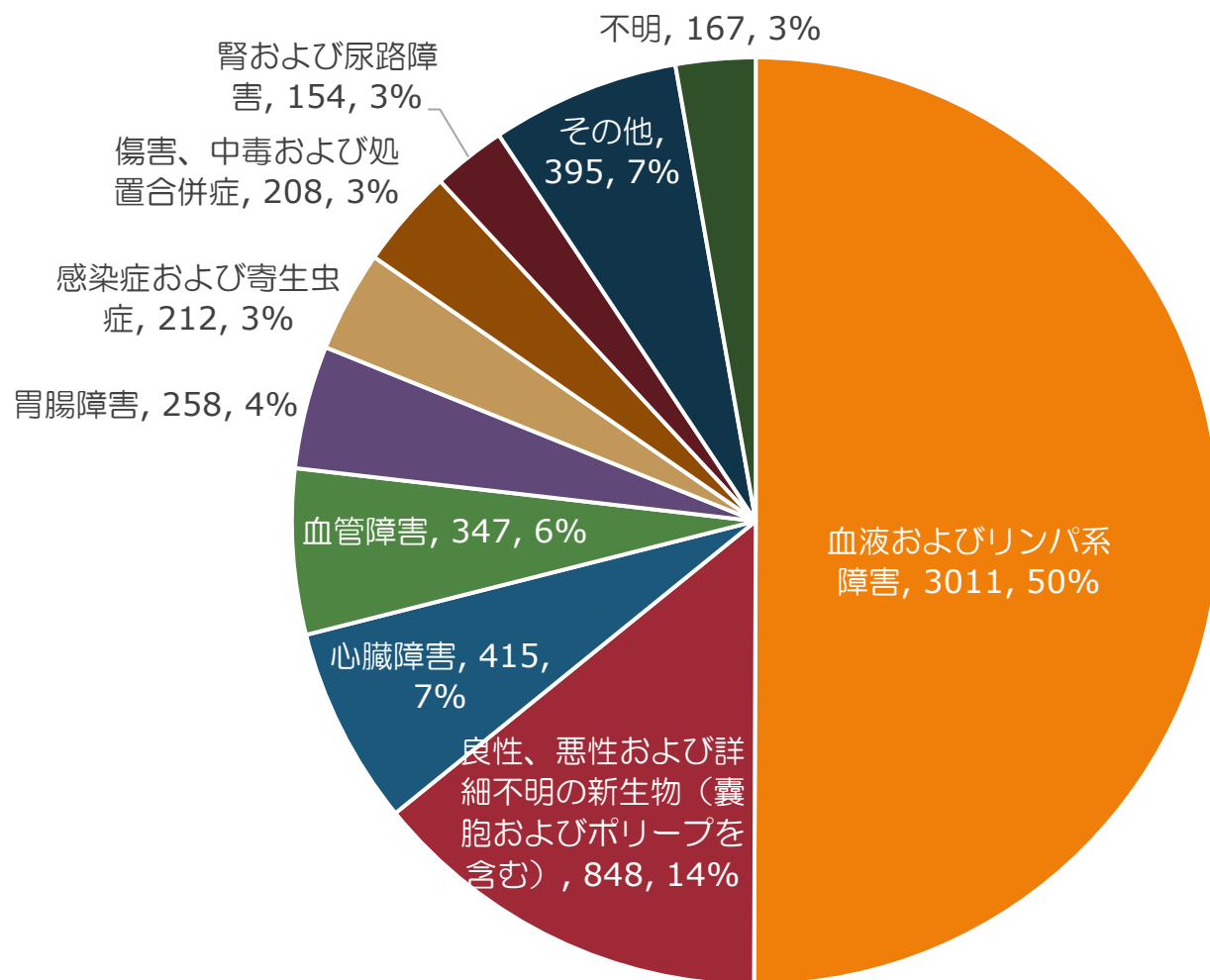
受血者の情報提供があった遡及調査対象製剤内訳



- 血小板献血の献血間隔は最低2週間で、血漿献血と併せて年24回まで献血できることから、遡及調査対象本数が多い
- HEV-NAT陽転時の遡及調査期間は6ヶ月であり、FFPは6ヶ月の貯留保管中で医療機関に供給されていないため、遡及対象となる製剤がない

受血者の原疾患

(MedDRA25.1により分類)

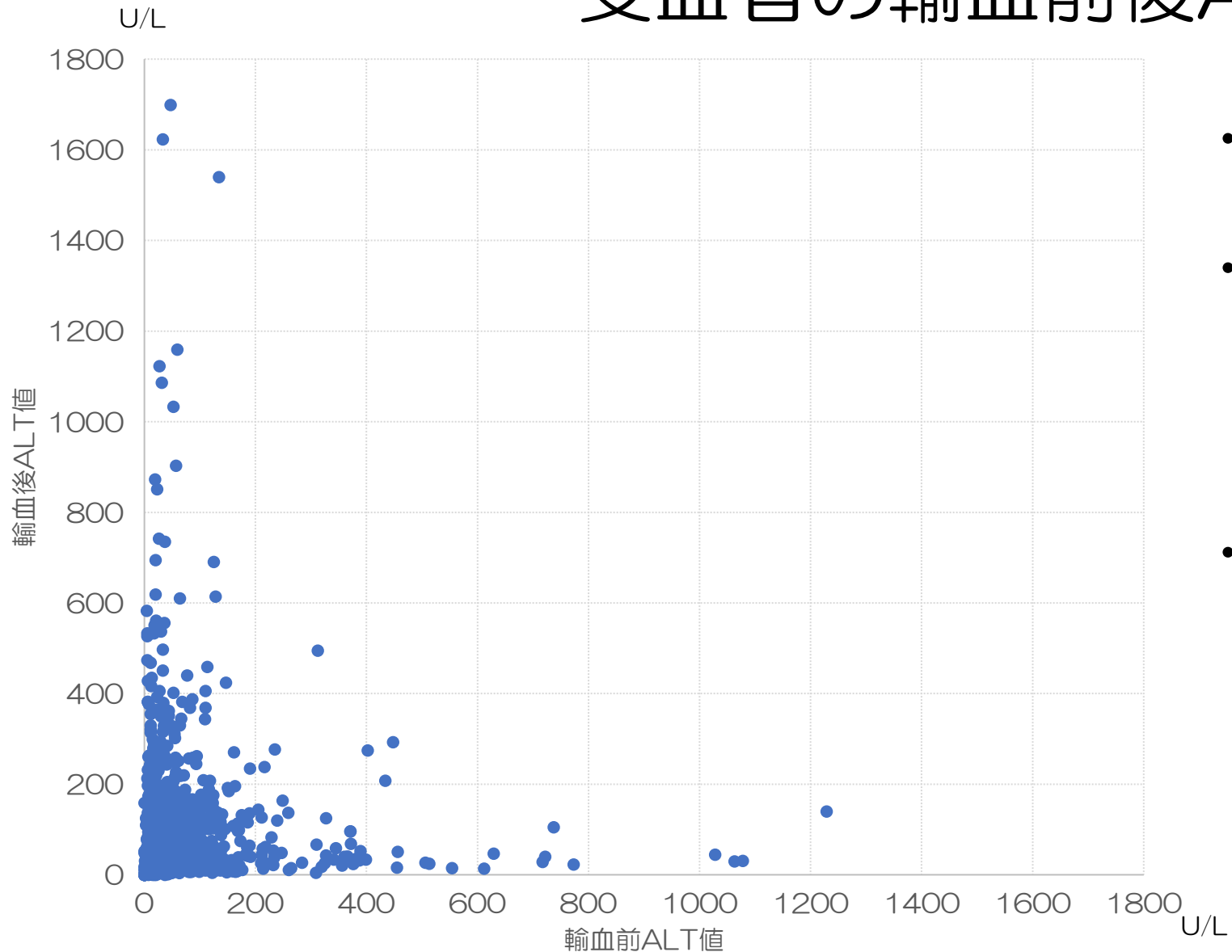


原疾患分類	件数	割合
血液およびリンパ系障害	3011	50.0%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	848	14.1%
心臓障害	415	6.9%
血管障害	347	5.8%
胃腸障害	258	4.3%
感染症および寄生虫症	212	3.5%
傷害、中毒および処置合併症	208	3.5%
不明	167	2.8%
腎および尿路障害	154	2.6%
肝胆道系障害	85	1.4%
神経系障害	67	1.1%
先天性、家族性および遺伝性障害	54	0.9%
筋骨格系および結合組織障害	43	0.7%
妊娠、産褥および周産期の状態	34	0.6%
免疫系障害	31	0.5%
外科および内科処置	27	0.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	0.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	10	0.2%
代謝および栄養障害	10	0.2%
医療機器使用部位感染	6	0.1%
皮膚および皮下組織障害	3	0.0%
内分泌障害	1	0.0%

その他

* 受血者情報回収事例6,015件について集計

受血者の輸血前後ALT値



- 輸血後ALT値は輸血後21日以降の最大値をプロットしている
- 輸血後にALT値が大きく変動している事例も見られたが、担当医師が輸血によるHEV感染を疑う、もしくは（検査により）輸血によるHEV感染が確認された事例はなかった
- 輸血後ALT値1000 U/L以上の7事例のうち6事例の受血者は原疾患等により死亡、残る1事例については輸血後感染の疑い不明であった

*受血者の輸血前後のALT変動にかかる情報提供があった事例（3,674件）をプロット

まとめ

- 遡及調査対象製剤の受血者において輸血後にALTの異常値を示す症例が認められたが、原疾患等の影響か、HEV感染によるものかは不明であった
- HEV-NAT導入後、陽転から過去6ヶ月の遡及調査期間内の、HEV-NAT陰性の献血血液に由来する輸血用血液の受血者の調査においては、明らかに輸血感染と考えられる事例はなかった
- なお、2020年8月以降、医療機関からHEV感染疑い症例報告は6件あり、そのうちHEV-NAT導入前の製剤を含む症例は4症例あったが、保管検体もしくは献血血液の個別HEV-NATが陽性だった症例はなかった（当該血液の献血前後6ヶ月以内の陽転もなし）。

【課題】

- 保険収載されているHEV関連検査はHEV-IgAのみであり、HEV感染を医療機関で判断するのは難しい
- HEV-NAT陽性となった献血血液の約60%はウイルス濃度が非常に低く、ウイルスの塩基配列の調査ができない