

平成 28 年度安全技術調査会

<議題 3 関連 資料>

- 資料 3-1 東京地域における HEV 感染実態調査について
- 資料 3-2 血小板製剤への感染症軽減化技術の導入について
- 資料 3-3 HBV-DNA 国内標準品及び HIV-RNA 国内標準品の力価の再評価について
- 資料 3-4 日本赤十字社におけるヘモビジランスについて
- 資料 3-5 平成 27 年度感染症安全対策整備事業について
- 資料 3-6 平成 27 年度 NAT コントロールサーベイ事業について

(参考資料 3-1) 輸血用血液製剤に係る受血者への HEV 感染症防止対策について

平成28年8月3日開催
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会資料

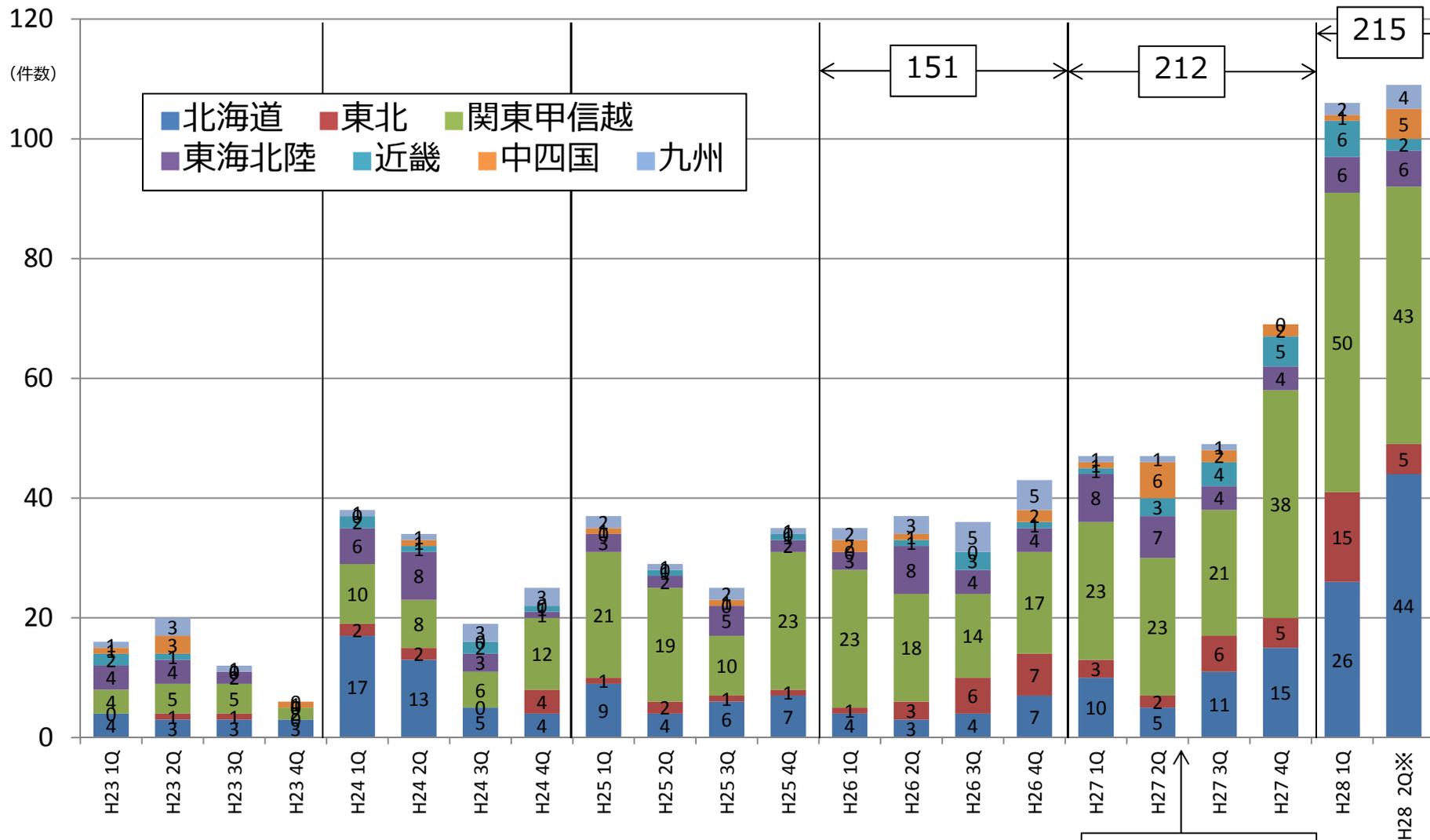
資料3-1
平成28年度第1回血液事業部会
安全技術調査会

東京地域における HEV感染実態調査



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

1 E型肝炎報告件数の推移（感染症発生動向調査）

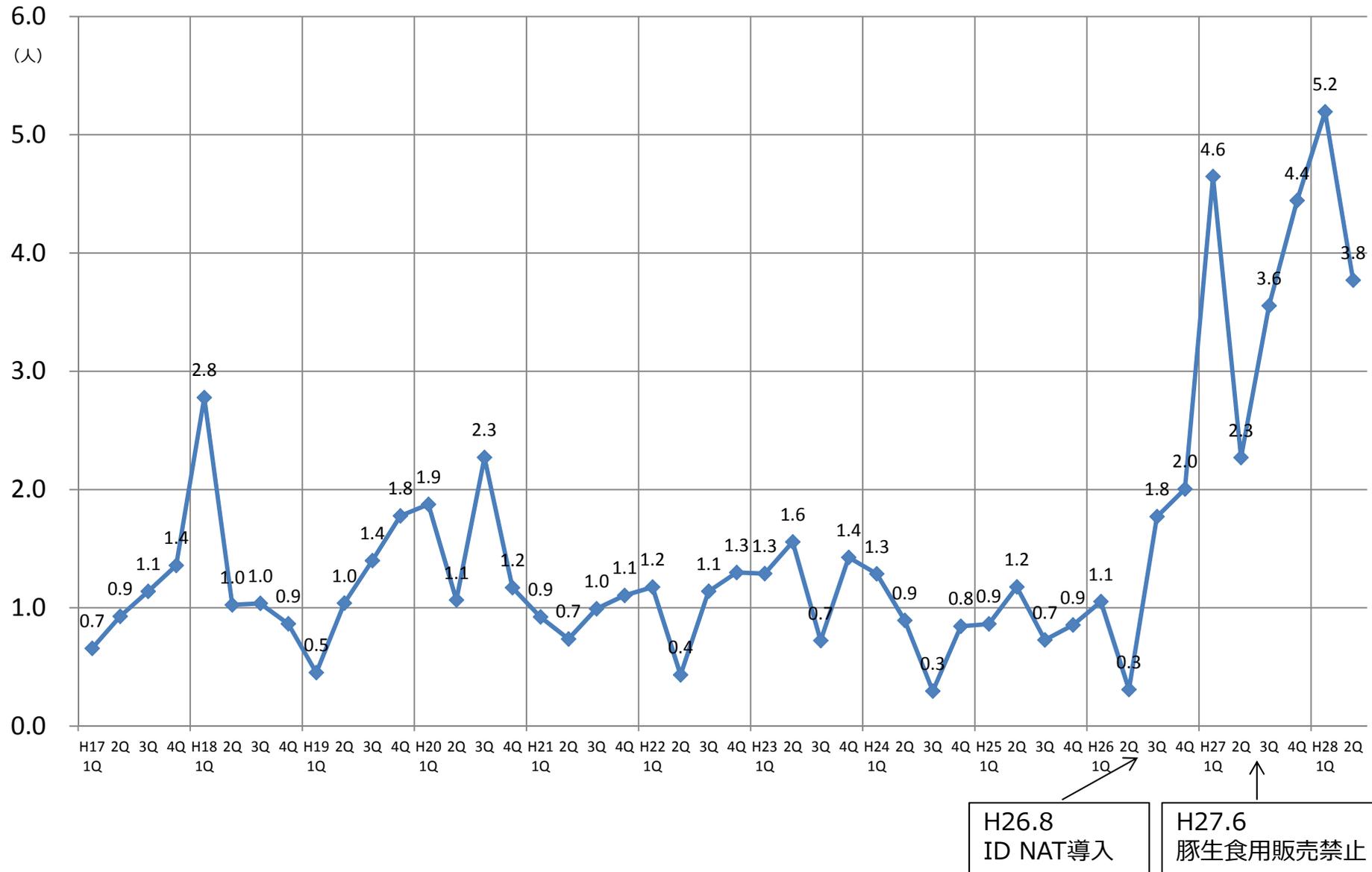


国立感染症研究所 感染症発生動向調査週報(IDWR)

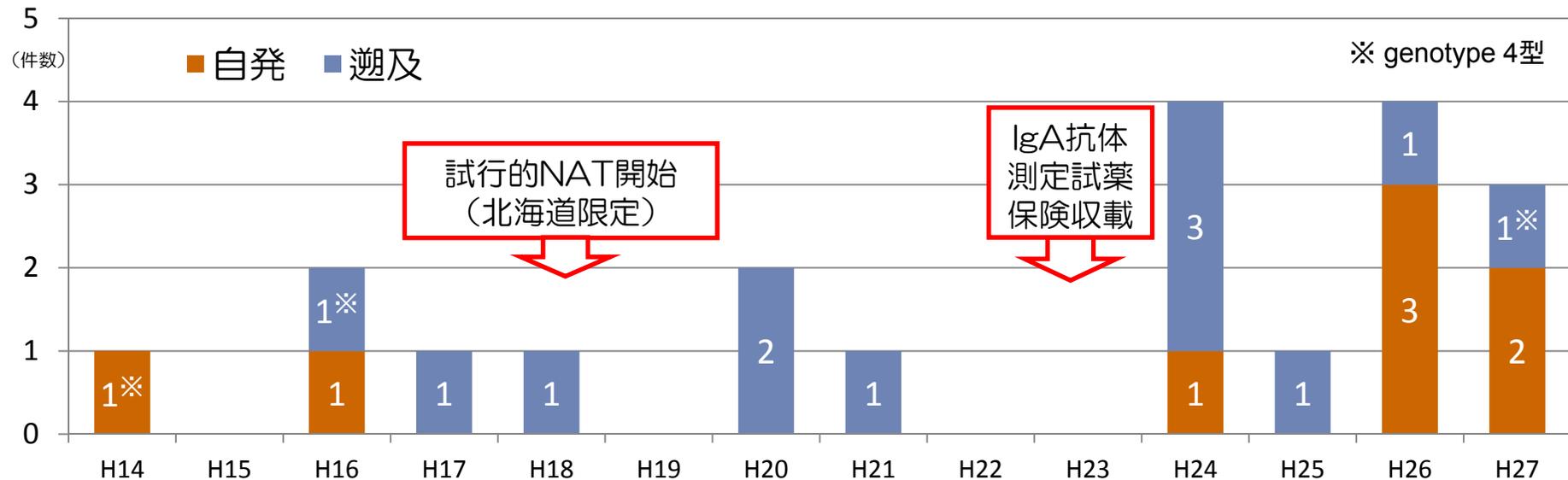
※H28 2Qは、2016年第1週より第26週までを集計

H27.6
豚生食用販売禁止

2 試行的HEV NAT（北海道）陽性頻度の推移（1万人あたりの陽性者数）



3 輸血後HEV感染事例数の推移



- 17年間に20例の輸血後HEV感染例(自発報告;8例、遡及調査;12例)
- 感染最低ウイルス量は、38,400 IU/bag
- 原因血液の献血者は、感染初期の抗体陰性例が大多数
- HEVのgenotypeは、4型が3例(すべて北海道)、3型が17例
- 多くは急性一過性感染、5例においてウイルス血症が遷延
- ALT値ピークは、1,000以上2,000 IU/L未満が2例、劇症肝炎や死亡例の報告なし
- リバビリンが有効
- 感染率 50%(輸血後HEV感染事例と北海道における遡及調査)

輸血後HEV感染20例の詳細（過去17年間）

- 15例

すべてALTは正常化し、肝炎は治癒

- 臓器移植例 2例 （Inagaki et al. EBioMedicine 2015）

60歳代女性 原発性胆汁性肝硬変、生体肝移植

40歳代男性、NASH + 肝がん、生体肝移植

いずれも「慢性肝炎」の診断あり、リバビリン投与でウイルス消失

- 血液疾患症例 3例

30歳代女性、バーキットリンパ腫（878日目にHEV RNAを検出）

– 肝生検にて中等度の線維化を伴う慢性肝炎

– 8カ月のリバビリン投与でウイルス消失せず（Miyoshi et al. Int Med 2016）

20歳代男性、悪性リンパ腫（171日目にHEV RNA検出）

– 肝生検にて中等度の線維化を伴う慢性肝炎（Tamura et al. Hep Res 2007）

70歳代男性、急性骨髄性白血病（約50日目よりリバビリン投与開始）

– 肝炎ほぼ治癒、原疾患にて死亡

E型肝炎の慢性化に関する主な文献

Kamarら：臓器移植後患者(免疫抑制状態下)ではE型肝炎は慢性化する。
(NEJM 2008; 358, 811-817)

Kamarら：臓器移植患者では、HEV感染を生じた場合に60%以上が慢性化する。
(Gastroenterology 2011;140:1481-9.)

Kamarら：臓器移植患者E型肝炎に対するRibavirin単独治療の成績
ウイルスクリアランス率95%、クリアランス維持率(投与中止後6カ月以上)
78%(NEJM 2014;370;1111-1120)

Versluisら：同種造血幹細胞移植後の急性HEV感染の頻度は低いものの、強力な免疫抑制状態の下では慢性肝炎へ進展するリスクが高い。高リスク患者は適宜HEVスクリーニングをすべきである。
(Blood 2013;122,1079-1086)

Hewittら：HEV RNA陽性血液を輸血された際の感染率42%。輸血感染で発症するのはまれ、しかし免疫抑制患者ではウイルス血症が遷延する。
(Lancet 2014;384:1766-73)

東京地域におけるHEV感染実態調査結果

- 1 調査期間：平成28年3月31日～6月23日（検査実施日数：34日）
東京辰巳の関東甲信越ブロック血液センターの検査検体を対象
（ほぼ都内中心部の採血）
平日実施
無作為サンプル抽出

2 調査実施本数：15,039本

3 個別NAT感度：7.9 IU/mL

4 陽性本数

11本（男性7本、女性4本、年齢 20～60代）

陽性率：0.073%（1／1,367本）

※北海道地域の試行的HEV NAT（平成26年8月1日～平成28年3月31日）

陽性率：0.036%（1／2,816本）

5 HEV RNA陽性献血者

No.	年代・性別	ALT	genotype	濃度 (IU/mL)	IgM抗体	IgG抗体	IgA抗体	居住地
1	20代・男性	17	3	3.8E+03	陰性	陰性	陰性	神奈川
2	20代・女性	14	3	定量限界以下	陰性	陰性	陰性	埼玉
3	20代・女性	8	3	1.0E+04	陰性	陰性	陰性	東京
4	30代・女性	32	3	9.2E+03	陰性	陽性	陽性	東京
5	30代・女性	16	3	5.2E+02	陰性	陰性	陰性	東京
6	30代・男性	19	3	定量限界以下	陽性	陽性	陽性	千葉
7	50代・男性	25	3	6.8E+02	陰性	陰性	陰性	東京
8	50代・男性	33	3	4.4E+01	陽性	陽性	陰性	東京
9	50代・男性	51	3	1.2E+03	陰性	陰性	陰性	山梨
10	50代・男性	28	3	6.1E+01	陰性	陽性	陰性	埼玉
11	60代・男性	46	3	1.1E+02	陽性	陽性	陽性	東京

6 HEV RNA陽性献血者への対応

(1) 陽性通知等の送付

HEV陽性通知(6カ月の献血延期)と喫食歴アンケート調査表を送付

(2) 日赤システムへの登録

今回陽性となった11名の献血者へ安全確保措置の実施

7 遡及調査への対応

対象献血者の献血歴の調査で、2名に各1件(それぞれ陽性献血の106日前、113日前)の遡及調査対象があったが、保管検体の個別HEV NATは陰性

8 HEV RNA陽性献血者の追跡調査

(20160714現在)

No.	採血年月日	年齢・性別	ウイルス濃度 (IU/mL)	HEV抗体			ALT
				IgA	IgM	IgG	
1	2016/6/1	20代・男性	3.79E+03	陰性	陰性	陰性	17
	35日後		ND	NT	陰性	陽性	24
2	2016/3/31	20代・女性	定量限界以下	陰性	陰性	陰性	14
	9日後		3.30E+02	陰性	陰性	陰性	16
	16日後		5.65E+03	陰性	陰性	陰性	16
	37日後		ND	陰性	陰性	陰性	14
3	2016/6/22	20代・女性	1.01E+04	陰性	陰性	陰性	8
	13日後		8.37E+03	NT	陽性	陽性	132*
4	2016/4/25	30代・女性	9.18E+03	陽性	陰性	陽性	32
	13日後		ND	陽性	陽性	陽性	21
	49日後		ND	陰性	陽性	陽性	12
5	2016/5/31	30代・女性	5.15E+02	陰性	陰性	陰性	16
	10日後		9.84E+02	陰性	陰性	陰性	19
6	2016/5/25	30代・男性	定量限界以下	陽性	陽性	陽性	19
7	2016/5/12	50代・男性	6.78E+02	陰性	陰性	陰性	25
	20日後		3.06E+04	陰性	陰性	陰性	25
	27日後		3.08E+03	陰性	陰性	陽性	27
8	2016/5/30	50代・男性	4.38E+01	陰性	陽性	陽性	33
9	2016/6/1	50代・男性	1.23E+03	陰性	陰性	陰性	51
	29日後		ND	NT	陰性	陽性	34
10	2016/6/8	50代・男性	6.10E+01	陰性	陰性	陽性	28
	16日後		ND	陰性	陰性	陽性	21
11	2016/6/13	60代・男性	1.12E+02	陽性	陽性	陽性	46

ND: 未検出、NT: 未実施

* 医療機関受診、ALT正常化 9

推定されるHEV陽性血液数とHEV感染報告について

関東甲信越

- 1年間の献血数 180万本
- ドナーのHEV RNA陽性率 0.073%
- 推定HEV RNA陽性献血 1,314本／年
- 過去に関東甲信越で確定された輸血後HEV感染数 約1件／年

北海道

- 20プールNAT感度:1,020 IU/mL 個別NAT感度:7.9 IU/mL
- 20プールNATの時期(8年5カ月)に、538本の個別NAT陽性・20プールNAT陰性血液が在庫されていたと推定される
- この間、北海道地域では輸血後感染疑い報告なし

→輸血血液中のHEVは、感染性が低いか、感染しても臨床的にほとんど問題にならない。

各集団におけるHEV感染数 (推定)

関東甲信越地域献血者

- ドナーのHEV RNA陽性率:0.073%
- 関東甲信越ドナーの年間HEV感染率・感染数
 $0.073 \times 6 = 0.44\%$
(HEV RNA陽性期間を2ヵ月とすると献血による捕捉率は 1/6)
毎年約8,000人が感染

北海道献血年齢人口

- ドナー各年代のHEV RNA陽性率から年間感染率を算出
- これを北海道各年代人口にかけて積算 → 毎年約7,000人が感染
- 北海道HEV肝炎報告 41例(H27) → 推定有病率 0.6%

肝移植患者 (Inagaki et al. EBioMedicine 2015;2:1607-12)

- 患者1,893人中54人(2.9%)がHEV IgG陽性
- 患者1,651人中2人(0.12%)がHEV RNA陽性

輸血後HEV感染にかかる各国の対応

Vox Sanguinis (2016) 110, 93-130

国名（地域）	IgG陽性率	RNA陽性率	備考
オーストラリア	6%	0%	献血者3,237名のうちIgG陽性194名、そのうちHEV RNA陽性者はゼロ。 (個別NAT) さらに調査規模を拡大し国内のHEV RNAの陽性率を確認する。
カナダ	5.90%	0%	献血者4,102名のうちIgG陽性が5.9%、そのうちHEV RNA陽性はゼロ。 この結果からスクリーニング導入は考えていない。(詳細不明)
フランス	23.6%	1/2,218	献血者53,234名中のHEV RNA陽性者は24名(96プールNAT)。 少なくともハイリスク患者向けの血液はスクリーニングが必要と考える。 ANSMはHEV陰性要件を発出していない。
ドイツ	5.5-15.5%	1/2,027	献血者91,216名中のHEV RNA陽性者は45名(96プールNAT)。(2014) 連邦保健省諮問委員会で一部スクリーニングの導入が勧告、実施については結論保留。 2015年1月から一部の血液センターで自家製試薬で実施している。
イタリア	9% (ローマ)	未実施	スクリーニング導入には更なるデータが必要であるが、対象は免疫不全患者でよいと考える。 アブルツォ(中央部南)では抗体陽性率が46%と非常に高い。
オランダ	27%	1/658	献血者11,191名中のHEV RNA陽性者は17名(96プールNAT)。 一般国民の陽性率が非常に高いので、現状ではHEVスクリーニングの導入は考えていない。
スペイン	2.8-3.1%	未実施	導入は免疫不全患者を対象に選択的NATになるだろう。無症候性HEV感染のウイルス量を検討する必要がある。
(カタルニア)	11-20%	1/3,333	献血者9,998名中のHEV RNA陽性者は3名(個別NAT)。 患者の6割が易感染性なので、導入するのであれば全数NATだろう。
英国	12%(ENG) 4.7%(SCO)	1/2,848(ENG) 1/14,500(SCO)	2015年春にSaBTOの勧告があり、NHSBTは選択的HEV NATを導入し、 2016年3月よりHEV陰性輸血用血液を免疫不全患者等向けに供給。
米国	7.7%	1/9,500	献血者18,829名中のHEV RNA陽性者は2名。(個別NAT) さらに検討が必要だが、導入するのであれば選択的検査でよいだろう。

HEV-NATを導入した国の状況

国	導入時期	NAT方式	検査対象	供給製剤（HEV陰性）
アイルランド	2016年1月	ID NAT	全ての献血血液	全ての製剤
英国	2016年3月	24P（以下） NAT	選択的検査	全ての製剤

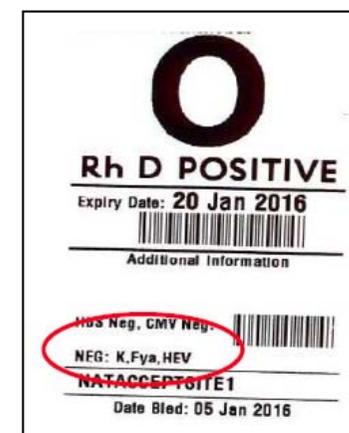
輸血用血液のHEV-NAT実施国の状況（詳細）

アイルランド:

- 年間採血量は15万献血程度。
- 年間予算は840Kユーロ(1億円強)、3年間限定の国家予算。
- 1/1-2/15の状況 17,727本検査、7本陽性。
- 2/16-3/31の状況 17,160本検査で1本陽性。
- 現在、HEV NAT陽性率は1/4,360となっている。
- 陽性ドナーは6カ月供血延期。

英国:

- 追加検査として実施する。追加料金17.18GBP(2,500円くらい)。
- NHSBTが供給する全ての製剤についてHEV検査済みを発注できる。
- 新生児用、子宮内輸血用の製剤は全てHEV検査済みで供給する。
- 対象は臓器移植患者、急性白血病(移植有無問わず)、造血幹細胞移植患者、胎児・新生児・乳児とする。
- ラベルにはHEV陰性を表示する
- 陽性ドナーは6カ月供血延期。





Worden bloeddones getest op Hepatitis E?

Nee, Sanquin screent donaties niet op Hepatitis E (HEV). Dit beleid is afgestemd met Engeland en Frankrijk. De infectiedruk wordt continu gemonitord. De infectiedruk van HEV is momenteel hoog, gezonde mensen en patiënten lopen een hoog risico om geïnfecteerd te raken met HEV via o.a. voedsel. Daarom geven maatregelen tegen HEV-overdracht via bloedtransfusie geen extra bescherming.

HEV is overigens, mits tijdig ontdekt, goed te behandelen. Sanquin heeft transplantatieartsen en hematologen geïnformeerd over de mogelijkheid van HEV-infectie via voedsel en transfusie.

HEV検査は実施しますか？

いいえ、SanquinはHEVのスクリーニングを実施しません。このポリシーはイギリスやフランスと同様です。(国内のHEV)感染状況は継続的にモニターしています。現在、HEV感染は多く、健康な人も、感染のリスクが高い患者も、食物からHEVに感染しています。したがって、HEV感染に対し、輸血用血液を通じた感染防御にかかる追加の対策は実施しません。

E型肝炎は早期に発見すれば治療が可能です。Sanquinの移植担当医及び血液内科医は食物及び輸血によるHEV感染の可能性について情報提供を行っています。

De prijs van bloed

オランダのSanquinの
ウェブサイト
ドナー向けQ&Aより

事務連絡
平成27年11月16日

(一社) 日本移植学会
(一社) 日本造血細胞移植学会] 御中

厚生労働省健康局難病対策課
移植医療対策推進室

臓器移植時の輸血を原因とする E 型肝炎ウイルス感染
への対応について（注意喚起）

厚生労働行政の推進につきましては、日頃よりご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

標記につきましては、厚生労働科学研究班が行った全国調査により、生体肝移植時の輸血が原因で2名が E 型肝炎ウイルス（以下、HEV）に感染し、1名が慢性肝炎を発症したことが国内で初めて確認されました。

現時点では、HEV 感染により慢性肝炎が引き起こされる頻度や機序等について、不明な部分も多く、今後、同研究班において他臓器の移植事例について調査研究が行われる予定となっておりますが、今般の報告を踏まえ、肝臓に限らず、これまで臓器又は造血幹細胞を移植された者であって免疫抑制状態下にあるものにおいて、原因不明の肝機能低下が疑われた場合、HEV 感染の可能性についてもご考慮頂きますよう、会員等に対する周知につきましてご配慮のほどよろしくお願いいたします。