

輸血用血液製剤の副作用報告

今まで述べてきたような検査を行っても、ウインドウ期等による感染事例や副作用をゼロにすることはできません。そこで、図3-8に示すとおり、医薬品の製造販売業者（輸入を含む。以下同じ）、医療機関等は、医薬品の使用により副作用や感染症の発生を把握した場合は、厚生労働省に報告することとされています。製造販売業者等からの報告については昭和55年（感染症については平成9年）から、医療機関からの報告については平成15年から、薬事法により義務付けられました。

図3-9では、厚生労働省に報告された輸血用血液製剤に関する副作用報告件数の推移を示しています。移植片対宿主病*（GVHD）を除き、「疑い例」も含まれます。

輸血用血液製剤への放射線照射が普及したことによりGVHDの確定率が減少している一方、平成9年から平成15年にかけての報告件数の総数が増加していますが、最近の血液製剤に関する関係機関の取組状況及び医療機関の副作用に対する危機意識の高揚を考えると、この数字は副作用等の発生率の増加ではなく、副作用報告制度

の医療現場における浸透度を反映している可能性があります。

今後、注視すべき副作用としては、「呼吸困難」の病態の一つとされる輸血関連急性肺障害（TRALI）や発熱反応等の免疫反応による副作用があります。これらの副作用の一部は、輸血用血液製剤に含まれる白血球を除去することによって、その発生率を減少させることができるといわれています。

厚生労働省は、平成15年6月の血液事業部会で、輸血用血液製剤に対する保存前白血球除去の基準案を取りまとめ、平成16年10月より成分採血由来血小板製剤について白血球除去を導入しています。

日本赤十字社でも、保存前白血球除去の基準に適合する赤血球製剤及び血漿製剤の製造体制を整えるべく、準備を進めています。

※移植片対宿主病（GVHD）
輸血用血液に混入した白血球（リンパ球）が患者の細胞を異物と認識して攻撃することによって起こる免疫反応。

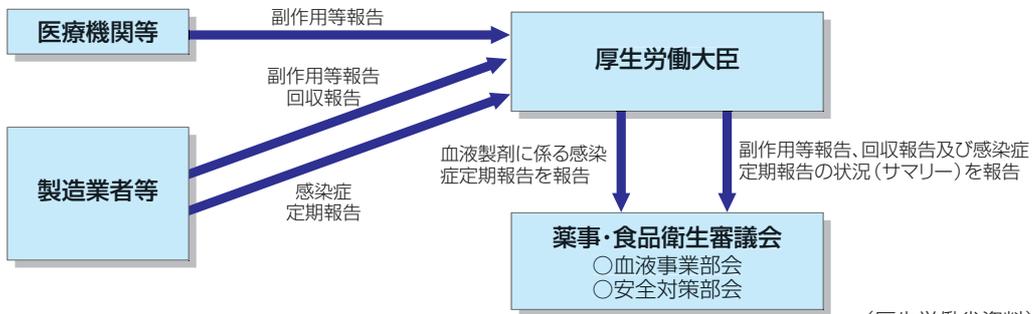
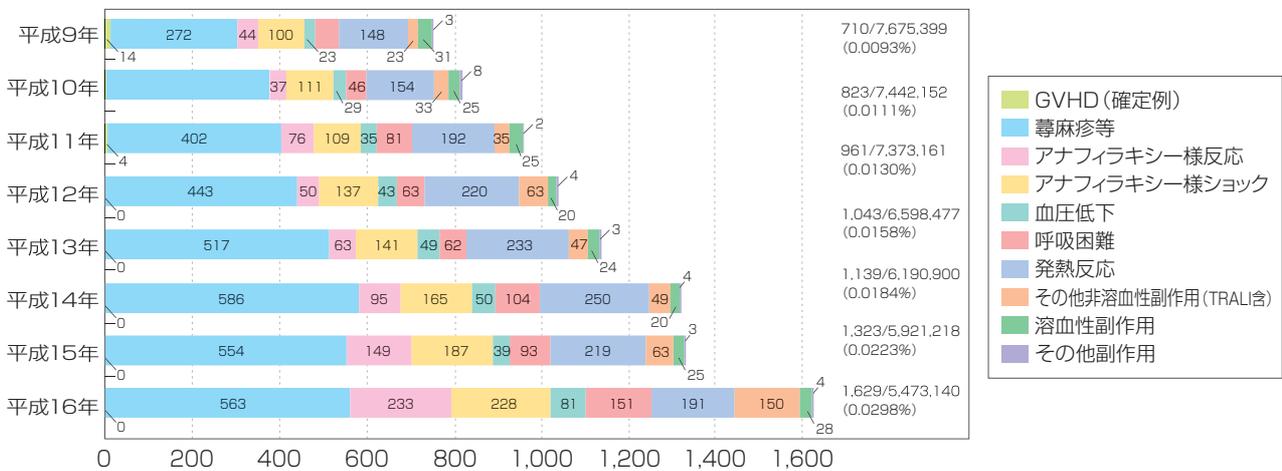


図3-8 市販後安全対策の概要

（厚生労働省資料）



〔輸血情報(0509-91, 0409-85, 0310-78, 0207-74, 0109-67, 0008-61, 9908-50, 9805-45)〕
（日本赤十字社中央血液センターより厚生労働省作成）※平成17年分は集計中。

図3-9 輸血用血液製剤に関する副作用（疑い例含む）報告件数の推移と本数当たり発生頻度

感染症報告とウィンドウ期

感染症報告については、副作用の場合のような報告を行うだけでなく、図3-10のように、日赤を含めた各製造業者において保存されている検査検体の再検査等を行って、使用された製剤と感染症の間に因果関係があるかどうかを調査します。このように、感染症の発生原因を製剤の原料まで遡って調査することを、「遡及調査」といいます。なお、再検査の際は、製剤の有効期限による時間的制約がないので、個別NATやWB法など、時間はかかりますが、精度の高い確認検査が行われるのが普通です。

遡及調査を行うことによって、当初の製造・供給段階で血清学的検査やNATによって検出できないほどごく微量のウイルスを含む血液が出荷される場合があることが確認されています。これは、製剤の原料となった血液が感染後ごく初期の「ウィンドウ期」に採血され、ウイルスの量が検出限界を下回っていたため、あるいは低濃度のウイルスが血中に持続していたため（後述）であると考えられています。

図3-11～3-13は、HBV、HCV、HIVそれぞれの、ウイルス感染後のRNA又はDNA及び抗原・抗体の動向を示したものです。

それぞれの曲線が検出限界を下回っている時期が「ウ

インドウ期」です。

「ウィンドウ期」は、詳しくは2つに分けられます。すなわち、感染してからNATで検出されるウイルス量に達するまでの「NATのウィンドウ期」と、血清学的検査で「陽性」と判定される状態になるまでの「血清学的ウィンドウ期」です。

HBV、HCV、HIVに感染した場合、「NATのウィンドウ期」にある血液中にはNATで検出できない微量のウイルスが存在し、これらの血液が感染源となる場合があることが知られています。「血清学的ウィンドウ期」の血液は感染源となり得ます。

HBVの場合、感染後34日前後までの間のウイルス量は個別NATでも検出できないほど少なく、さらに10日ほど経過するとようやく10本以上の検体をプールして1検体としたNATで検出可能な量に達します。HBs抗原では感染後59日間は検出限界を下回ります。

HBVの急性感染では、ほとんどの場合、臨床的には自然治癒します（これを「一過性の感染」と呼びます。）が、肝臓の中にはごく微量のHBVが残っており、血液中にも、NATでは検出できない程度のごく微量のHBVが存在し続ける場合がある（いわゆる「低濃度キャリア」）ことが知られています。

○疑われた使用血液について調査する

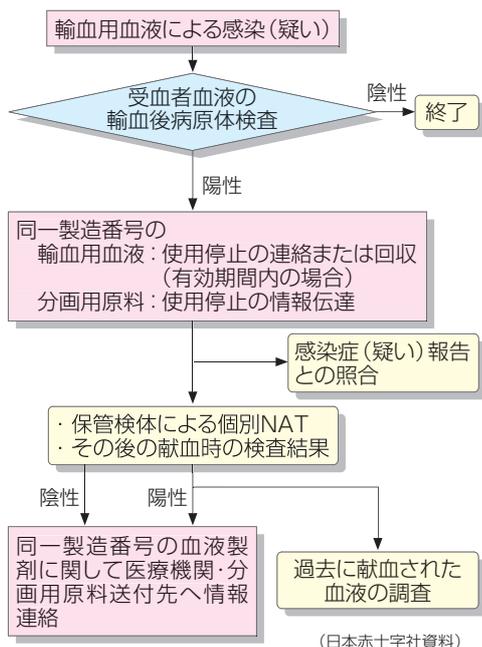


図3-10 医療機関からの感染情報（輸血用血液製剤の使用）に基づく遡及調査（HBV・HCV・HIV）

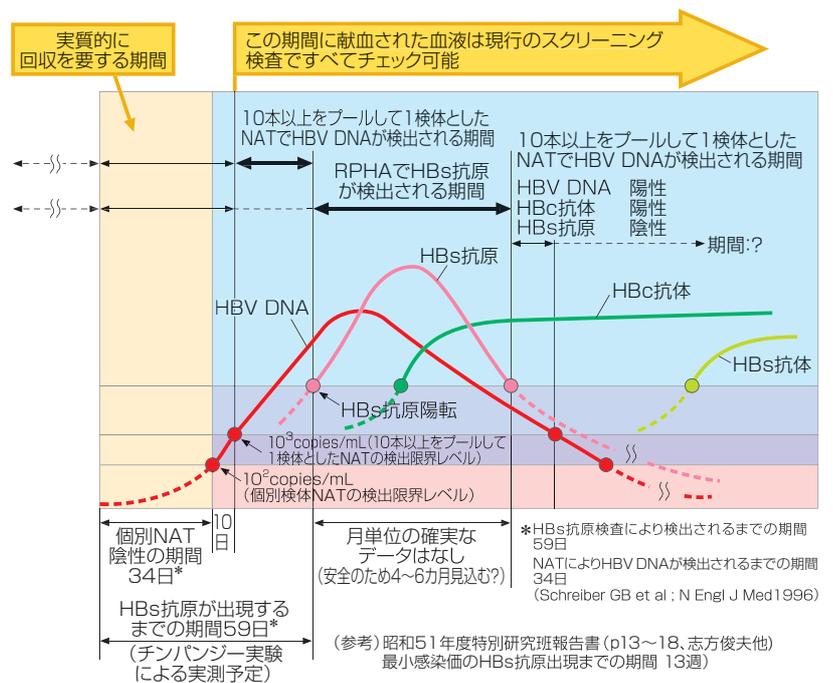


図3-11 HBV急性感染の経過図

「一過性の感染」を経過した後、感染防御のためのHBs抗体が十分に生じる前、あるいは、何らかの理由により血液中のHBVの量がわずかに増え、HBs抗体の量が少なくなった時期に当たった場合の血液は、感染源となる場合があることが知られています。ただし、この時期に採血されると、Hbc抗体検査で不適とされます。

HCVでは、感染後6～8日で個別NAT、さらに2日ほどで10本以上の検体をプールして1検体としたNATで検出できるようになり、3.3か月ほどでHCV抗体が検出されるようになります。その後、約30%～40%の人は自然に治癒し、まずウイルス量が、次に抗体価が減少します。残りの約60%～70%の人はキャリア化し、長期にわたってウイルスと抗体が検出されることとなります。

HIVについては、感染後、1か月以内にまずウイルス血症が起こります。さらに、11日程度でNATで検出できるようになり、22日程度で抗体が検出されるように

なります。

なお、これらの日数は、あくまで、平均値に過ぎません。ウイルスや抗体が体内で増える期間は、感染したウイルス量や感染者の状態など、様々な要因により変動します。

感染したかもしれないとの不安があったら、まずは検査を受け、早期発見・早期治療に努めてください。

HIVについては、保健所等で無料・匿名の検査を受け付けています。HCVについては、「C型肝炎等緊急総合対策」により、老人保健事業における肝炎ウイルス検査（住民健診）、政管健保等の生活習慣病予防健診事業（一般健診）のほか、保健所等で検査を受け付けています。

「ウインドウ期を経過したから献血してもよい」というのは間違いです。感染症の検査のために献血をすることはやめましょう。検査で発見できない場合に、受血者に感染させてしまうことがあるからです。

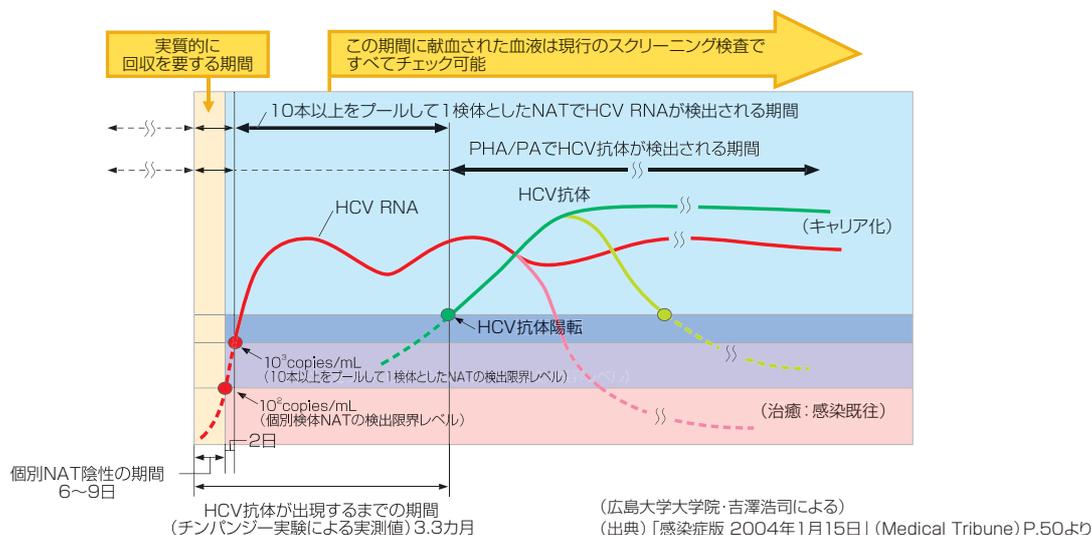


図3-12 HCV急性感染の経過図

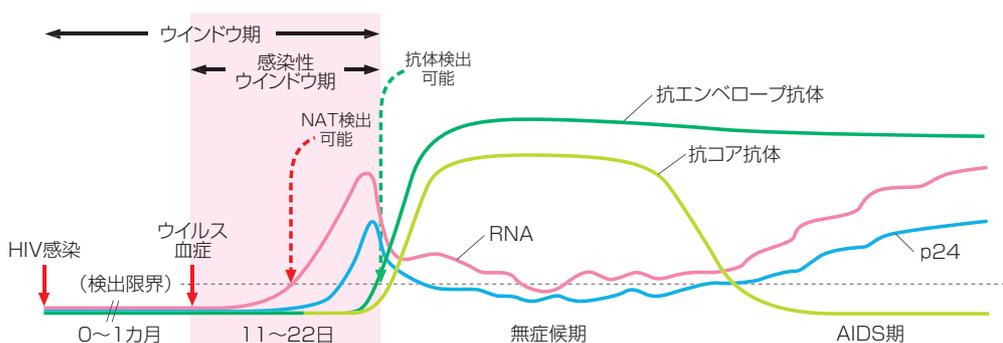


図3-13 HIV感染とウイルスマーカー

輸血用血液製剤の感染症報告

感染症について日本赤十字社が医療機関から報告を受けた件数と、その後の同社による遡及調査の結果を図3-14から図3-21にまとめました。

図3-14は、輸血用血液製剤を使用した方についてのHBV感染の報告状況です。図の赤い部分で示したとおり、HBVについては、毎年、保管検体による調査でウイルス核酸が検出されるなど、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、その件数は減少しましたが、ゼロにするには至っていません。

図3-15は、HCV感染の報告状況です。HCVについては、NAT導入前は、保管検体による調査でウイルス核酸が検出され、輸血による感染の可能性が考えられる事例が年に数件ほど報告されていました。平成11年10月のNAT導入後は、平成14年まで、そのような事例は報告されていませんでしたが、後述する「供血者からの遡及調査」の徹底により、平成15年に、保管検体中にウイルス核酸が発見された事例が1件報告されました。また、平成17年5月及び平成18年5月に保管検体と受血者の双方から発見されたウイルスの核酸が一致した事例が報告されています。

図3-16は、細菌感染の報告状況です。輸血による細菌感染は、ウイルス検査の改良や輸血の副作用対策により、今まで見過ごされていたものが医療関係者に認識されるようになったといわれており、近年、報告件数が増加傾向にあります。平成15年には、輸血によるエルシニア菌の感染疑い例が1件報告され、また、輸血用血液製剤と患者の血液から異なる細菌が検出された事例もありました。平成17年には、投与中止した血液製剤のバッグから細菌が検出された事例が、平成18年5月には、血液製剤に細菌が混入し受血者への感染が確認された事例が報告されています。

図3-17は、HIV感染の報告状況です。平成9年の「供血者からの遡及調査」により1件、平成11年の「原料血漿のミニプールNAT陽性血液からの遡及調査」により2件、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、平成15年12月に、「供血者からの遡及調査」により、輸血を受けた患者が感染している事例が1件報告されました。

図3-18は、梅毒感染の報告状況ですが、平成9年から平成15年にかけて、輸血による梅毒感染疑い例は報

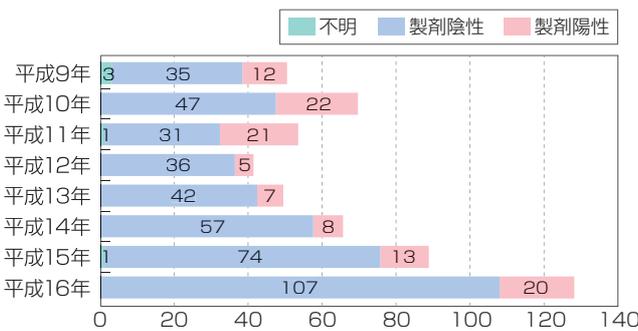


図3-14 HBVに関する報告状況

(「輸血情報(0409-84)」(日本赤十字社中央血液センター)より厚生労働省作成) ※平成17年分は集計中。

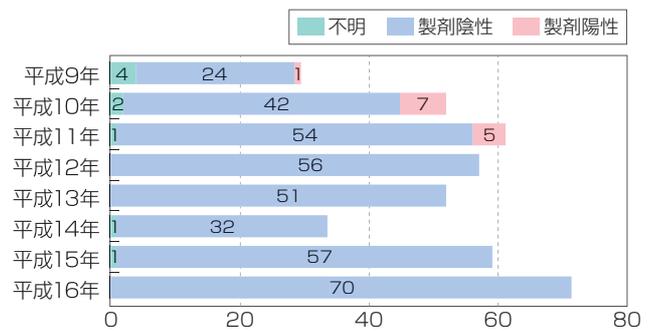


図3-15 HCVに関する報告状況

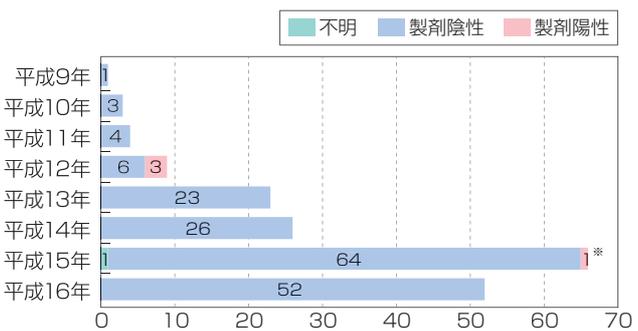


図3-16 細菌に関する報告状況

※患者と異なる(文中参照)

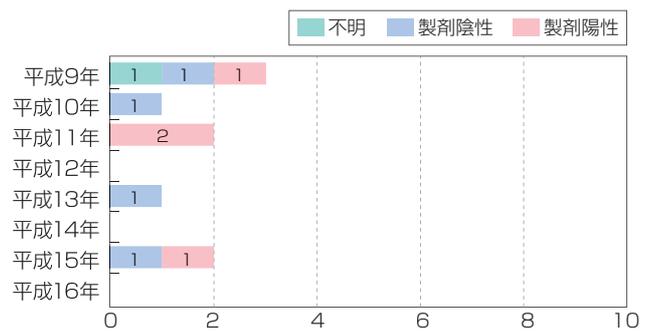


図3-17 HIVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成17年分は集計中。

告されていません。

図3-19は、HTLV-1感染の報告状況です。平成12年に輸血による感染疑い例が1件報告されましたが、保管検体からはウイルス核酸が検出されず、因果関係は確認されませんでした。

図3-20は、ヒトパルボウイルスB19感染の報告状況です。平成12年に1件、平成14年に3件、保管検体からウイルス核酸が検出され、輸血による感染が報告されています。

図3-21はHEV感染の報告状況です。従来よりHEVは輸入感染症と考えられていましたが、最近国内の野生動物（猪、鹿）などの生肉を食することにより感染することが明らかにされました。平成14年に輸血後HEV感染が初めて確認されました。その後平成16年には、2例が確認されましたが、うち1例は平成11年の輸血によるものです。このようなことから、HEVの罹患率が比較的高いとされる北海道においてHEVのNATを試験的に導入するとともに、現在国内におけるHEV感染の実態調査が行われています。

このように、問診や検査によって感染症のリスクを減小させる努力をしています。しかしながら現時点では、

輸血による感染症の発生のリスクをゼロにすることはできません。日本赤十字社は、検査精度の向上や、病原体を不活化する技術の導入を検討していますが、それ以外の関係者も、リスクの低減に協力することが求められます。

例えば、献血者等には、輸血による感染症の実情をよく認識し、問診や検査の意義を理解し、献血を感染症の検査目的に利用せず、輸血を受ける患者に、自らの血液の安全性について責任の持てる血液を提供するための「責任ある献血」を是非お願いします。

また、医療関係者には、こうした輸血の持つリスクと、患者が輸血によって受ける利益を十分に考慮した上で、適正に輸血用血液製剤を使用するようにお願いします。また、その際は、薬事法の規定に基づき、患者又はその家族に適切な説明を行い、その同意を得るよう努めて下さい。

厚生労働省では、血液法に定められた国の責務を着実に果たすため、後述する「輸血医療の安全性確保のための総合対策」を、関係者と連携して実施することとしています。

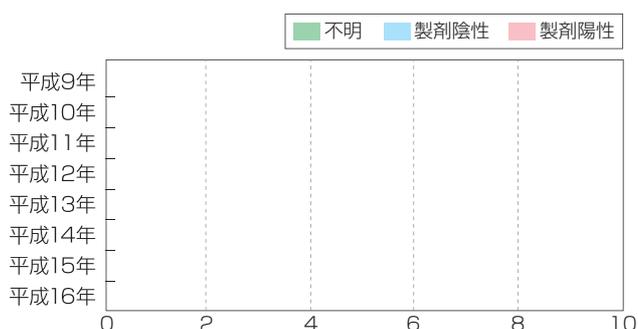


図3-18 梅毒に関する報告状況

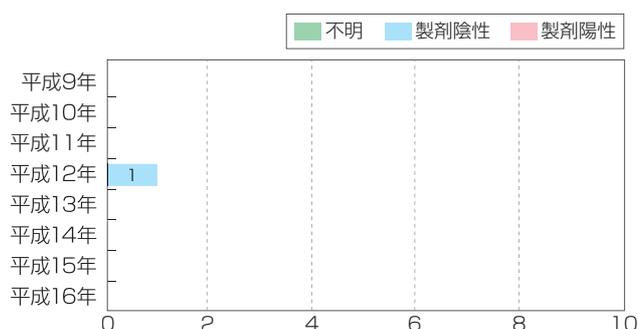


図3-19 HTLV-1に関する報告状況

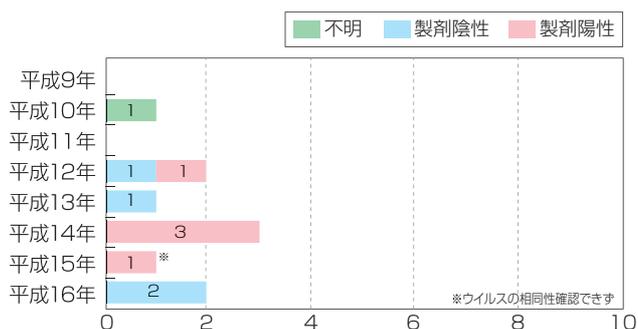


図3-20 ヒトパルボウイルスB19に関する報告状況

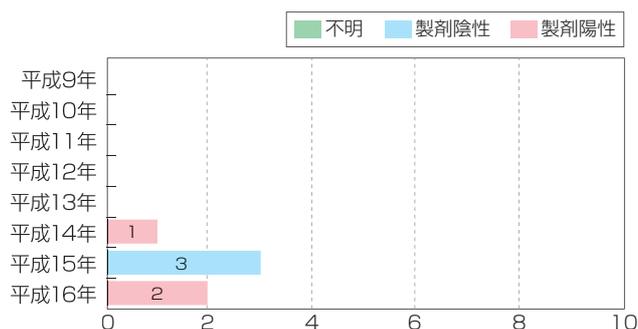


図3-21 HEVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成17年分は集計中。

血漿分画製剤の製造方法

献血者等から採血された血液の一部と輸入された血漿は、54ページから55ページの見開き図のとおり、各種の血漿分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿分画製剤は、4ページの図1-1のとおり、見かけはふつうの医薬品と変わりありませんが、人の血液から製造されているため、感染リスクを考慮して、「特定生物由来製品」に指定されています。

表3-12のとおり様々な種類がありますが、製法は概ね共通しています。まず、採血基準や感染症の検査で適とされた供血者の血漿（原料血漿）を一定数集めて、プール血漿を作ります。

このプール血漿にエタノールや酸を添加するなどし

て、物理化学的条件を少しずつ変化させ、特定のたん白質が沈殿しやすい条件を作り、目的とするたん白質を取り出します。この工程は「コーン分画法」と呼ばれており、1940年代に、米国で開発されたものです。各製造業者によって独自の方法があり、図3-22はその一例です。

分画によって取り出されたたん白質は、表3-13に示すウイルス除去・不活化工程を経ます。これらの工程によって、原料血漿にウイルスなどの病原体が検査をすり抜けて混入したとしても、効果的にその感染力を失わせたり、ウイルスそのものを除去したりすることができるので、血漿分画製剤の感染リスクは、輸血用血液製剤と比べて大幅に低くなっています。

表3-12 血漿分画製剤の種類

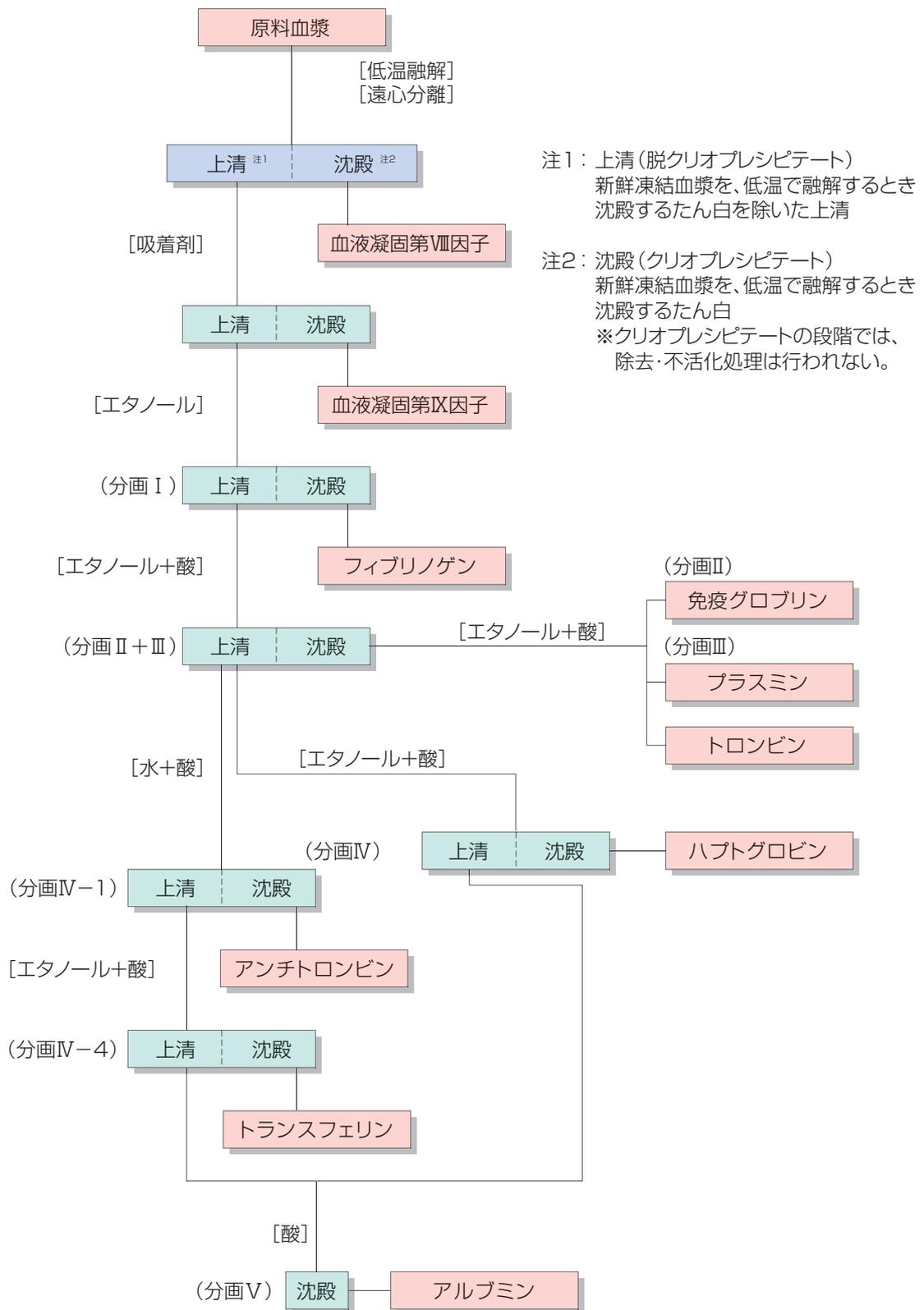
| 血漿分画製剤の種類 | 主な形状 | 主な用法 | 主な効能・効果 |
|-----------------------|--------|----------|---|
| アルブミン | 液剤 | 静注・点滴 | 熱傷、ネフローゼ症候群、出血性ショック等の治療 |
| 乾燥人フィブリノゲン | 粉末 | 静注 | 先天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の抑制 |
| 組織接着剤 | 粉末、シート | 形状により異なる | 組織の接着・閉鎖（ただし、他に適切な処置法のない場合に限る。） |
| 血液凝固第Ⅷ因子 | 粉末 | 静注・点滴 | 血友病A患者の第Ⅷ因子の補充・出血傾向の抑制 |
| 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 | 粉末 | 静注 | 血友病B患者の出血傾向の抑制 |
| インヒビター製剤 | 粉末 | 静注 | 第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価の高い患者の血液凝固活性を補い、出血傾向を抑制 |
| 乾燥血液凝固第Ⅻ因子 | 粉末 | 静注 | 先天性第Ⅻ因子欠乏による出血傾向の抑制 |
| トロンピン | 粉末 | 噴霧・経口 | 通常の結紮で止血困難な出血の抑制 |
| 人免疫グロブリン | 液剤、粉末 | 筋注・静注・点滴 | 筋注用：麻疹、ポリオ、A型肝炎の予防及び症状の軽減 静注用：重症感染症、ITP、川崎病等 |
| 抗HBs人免疫グロブリン | 液剤、粉末 | 筋注・静注・点滴 | B型肝炎の発症予防（針刺し事故、母子感染予防等） |
| 抗D (Rho) 人免疫グロブリン | 粉末 | 筋注 | Rh (-) の産婦における分娩後の抗D (Rho) 抗体産生の防止 |
| 抗破傷風人免疫グロブリン | 液剤、粉末 | 筋注・静注・点滴 | 破傷風の発症予防及び発症後の症状改善 |
| 乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ | 粉末 | 静注・点滴 | 先天性アンチトロンピン欠乏に基づく出血傾向 アンチトロンピン低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC) |
| 乾燥濃縮人活性化プロテインC | 粉末 | 点滴 | 先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症等の治療 |
| 人ハプトグロビン | 液剤 | 点滴 | 熱傷、輸血などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症等の治療 |
| 乾燥濃縮人C1 -インアクチベーター | 粉末 | 静注・点滴 | 遺伝性血管神経性浮腫の急性発作の治療 |

注) 1. 各製造業者及び輸入販売業者の添付文書を基に厚生労働省作成。
2. 個別の製剤の形状、用法、効能・効果については、各製剤の添付文書を参照のこと

表3-13 主な除去・不活化工程

| 除去・不活化法 | 概要 |
|---------------|--|
| 低温エタノール分画法 | エタノールを用い、製剤に必要な成分だけを物理化学的に分離する。 |
| SD処理 | 有機溶媒 (Solvent) と界面活性剤 (Detergent) を用いて、ウイルスや細菌の外被膜 (エンベロープ) を破壊する。 |
| 加熱処理 | 液状、乾燥、加熱蒸気化等の方法により加熱して、ウイルスや細菌を失活させる。 |
| ナノ・フィルトレーション法 | ナノ単位のウイルス除去膜を通し、ウイルスを除去する。 |

(厚生労働省資料)



(厚生省血液事業対策室監修「血液ハンドブック」(薬業時報社) 1995年 p.90より一部改変)

図3-22 コーン分画法の一例