

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2006. 6. 20	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	(製造承認書に記載なし)	研究報告の公表状況	田守昭博, 柴田弘俊, 吉澤浩司. 第54回日本輸血学会総会; 2006 Jun. 9-11; 大阪.	公表国 日本	
販売名(企業名)	合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○受血者全数調査による実態の把握 【目的】医療機関において輸血後感染症の全数調査を実施し、赤十字血液センターの協力の下で感染症原因の徹底した調査を行い、輸血後感染症の実態を明らかにする。 【対象と方法】厚生労働省肝炎克服事業の一環として多施設共同研究として計画した。平成15年11月より岩手、大阪、愛媛の3医療機関において血液製剤の非輸血症例を対象とした。輸血前と輸血後3ヶ月目の患者血清を保存し輸血後の血清を赤十字血液センターにてHBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNAをNATにて検査した。陽性項目に関しては輸血前血清にてその有無を調査し、輸血後陽転化した症例を明らかにした。 【結果】輸血後3ヶ月での陽性率は各々HBV3.1%(32/1024)、HCV8.7%(87/1000)HIV0%(0/976)であった。陽性者中、輸血前検査にて陰性例(輸血後陽転例)はHCVとHIVでは1例も認められずHBVのみ9例(0.9%)存在した。このうち1例では献血者保存血清中にHBV DNAを検出し遡及調査の対象例でもあり、受血者血清のHBV DNA塩基配列との一致を確認したため輸血後B型肝炎と診断した。他の8例はルックバックにてHBV DNAを検出できず、感染晩期のHBVキャリアに免疫抑制剤や化学療法によるHBVの再活性化が起こったと考えられた。 【結語】全数検査によりHBV、HCV、HIVの輸血による新規感染例と輸血前からの持続感染の鑑別が可能となったHBVによる輸血後の感染が問題であるが、多くはHBVの再増殖と推定された。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	医療機関において輸血後感染症の全数調査を実施したところ、輸血後陽転例はHBVで9例(0.9%)存在し、1例のみが輸血後B型肝炎と診断され、他の8例は感染晩期のHBVキャリアで再活性化が起こったと考えられたとの報告である。輸血後肝炎ウイルス感染の調査には、HBVキャリアの再活性化など輸血以外の要因について考慮する必要がある。			
報告企業の意見		今後の対応			
医療機関において輸血後感染症の全数調査を実施したところ、輸血後陽転例はHBVで9例(0.9%)存在し、1例のみが輸血後B型肝炎と診断され、他の8例は感染晩期のHBVキャリアで再活性化が起こったと考えられたとの報告である。輸血後肝炎ウイルス感染の調査には、HBVキャリアの再活性化など輸血以外の要因について考慮する必要がある。		日本赤十字社では、HBV、HCV、HIVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。HBV/HCV/HIV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。次世代NAT試薬についての評価、検査方法の改良に向けた開発・検討を進める。			

SY4-2 受血者全数調査による実態の把握

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾病態内科学¹⁾,
大阪府赤十字血液センター大阪府赤十字血液センター²⁾,
広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学³⁾
田守昭博¹⁾, 柴田弘俊²⁾, 吉澤浩司³⁾

TEL: 06-6645-3811 FAX: 06-6645-3813 E-mail: atamori@med.osaka-cu.ac.jp

【目的】医療機関において輸血後感染症の全数検査の実施し、赤十字血液センターの協力の下で感染症原因の徹底した調査を行い、輸血後感染症の実態を明らかにする。【対象と方法】厚生労働省肝炎克服事業の一環として多施設共同研究として計画した。平成 15 年 11 月より岩手、大阪、愛媛の 3 医療機関において血液製剤の被輸血症例を対象とした。輸血前と輸血後 3 ヶ月目の患者血清を保存し輸血後の血清を赤十字血液センターにて HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA を NAT にて検査した。陽性項目に関しては輸血前血清にてその有無を調査し、輸血後陽転化した症例を明らかにした。【結果】輸血後 3 ヶ月での陽性率は各々 HBV 3.1% (32/1024), HCV 8.7% (87/1000), HIV 0% (0/976) であった。陽性者中、輸血前検査にて陰性例（輸血後陽転例）は HCV と HIV では 1 例も認められず HBV のみ 9 例 (0.9%) 存在した。この内 1 例では献血者保存血清中に HBV DNA を検出し遡及調査の対象例でもあり、受血者血清の HBV DNA 塩基配列との一致を確認したため輸血後 B 型肝炎と診断した。他の 8 例はルックバックにて HBV DNA を検出できず、感染晩期の HBV キャリアに免疫抑制剤や化学療法による HBV の再活性化が起こったと考えられた。【結語】全数検査により HBV, HCV, HIV の輸血による新規感染例と輸血前からの持続感染の鑑別が可能となった HBV による輸血後の感染が問題であるが、多くは HBV の再増殖と推定された。

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2006. 6. 20	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	(製造承認書に記載なし)	研究報告の公表状況	柚木久雄. 第54回日本輸血学会 総会; 2006 Jun. 9-11; 大阪.	公表国 日本	
販売名(企業名)	合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○核酸増幅検査によるウイルス陽性血液の検出状況と陽性献血者のウイルス学的解析 日本赤十字社では、HBV、HCV、HIV-1の3ウイルスに対する核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Testing, NAT)を1999年7月に開始した。その間プールサイズも500から50、2004年8月からは20と下げてきた。2005年12月までにNATで33,735,075例検査しHBV、HCV、HIV陽性数はそれぞれ625、93、12例であった。以下NAT陽性者の86%を占めるHBV NAT陽性者について解析した。年齢別のNAT陽性率は男性では20歳代が最も高く加齢に伴って減少していたが、50歳代、60歳代では逆に増加していた。この原因を解析するためHBV NAT陽性血液のHBc抗体を測定すると、HBV感染初期と考えられるHBc抗体陰性の陽性率は20歳代以降以降加齢とともに減少していた。これに対し、感染晩期と考えられるHBc抗体陽性者は陽性率が40歳代まではほぼゼロであるが、50歳代、60歳代では陽性率が上昇していた。感染晩期の陽性例が増加した結果、高年齢層でHBV陽性率が上昇したものと考えられる。同様の傾向が女性群でも観測された。20プールになって感度が上がりウイルス濃度の低い検体の比率が高まっていたが、HBV陽性率は50プールで1/52000、20プールでは1/53000と差が見られなかった。20プールでは40歳代以降の献血者の比率が高くなっていた。これは2004年10月に全国で献血者の本人確認を実施したため感染初期の例数が減少したが、逆に感度上昇に伴い感染晩期の例数が増加したため全体として陽性率が変らなかったものと考えられる。HBV Genotype Aは101例(女性1例)検出された。陽性数の高い地域は千葉県から愛知県までの太平洋側と大阪府であった。その周辺で2005年新たにGenotype Aを検出した県が6県あり、全国に広がる傾向が見られた。亜型Ae(欧米型)が84%を占め、更に核酸配列の変異が2塩基以内の株がそのうち74%あり感染源が近い可能性を示唆していた。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	日本の献血者におけるHBV NAT陽性者について解析したところ、20歳代ではHBV感染初期、50歳代、60歳代では感染晩期の陽性例が多かった。HBV Genotype Aは101例(女性1例)検出され、全国に広がる傾向が見られたとの報告である。			
		日本赤十字社では、HBV、HCV、HIVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。HBV/HCV/HIV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。次世代NAT試薬についての評価、検査方法の改良に向けた開発・検討を進める。			

SY4-5 核酸増幅検査によるウイルス陽性血液の検出状況と陽性献血者のウイルス学的解析

日本赤十字社中央血液研究所核酸増幅検査部

柚木久雄

TEL: 03-5713-8837 FAX: 03-5713-8838 E-mail: yugi@bs.jrc.or.jp

日本赤十字社では HBV, HCV, HIV-1 の 3 ウイルスに対する核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Testing 以下 NAT と略) を 1999 年 7 月に開始した。その間プールサイズも 500 から 50, 2004 年 8 月からは 20 と下げた。2005 年 12 月までに NAT で 33,735,075 例検査し HBV, HCV, HIV 陽性数はそれぞれ 625, 93, 12 例であった。以下 NAT 陽性者の 86% を占める HBV DNA 陽性者について解析した。年齢別の NAT 陽性率は男性では 20 歳代が最も高く加齢に伴って減少していたが、50 歳代、60 歳代では逆に増加していた。この原因を解析するため HBV DNA 陽性血液の HBc 抗体を測定すると、HBV 感染初期と考えられる HBc 抗体陰性の陽性率は 20 歳代以降加齢とともに減少していた。これに対し、感染晩期と考えられる HBc 抗体陽性者は、陽性率が 40 代まではほぼゼロであるが、50 歳代、60 歳代では陽性率が上昇していた。感染晩期の陽性例が増加した結果、高年齢層で HBV 陽性率が上昇したものと考えられる。同様の傾向が女性群でも観測された。20 プールになって感度が上がりウイルス濃度の低い検体の比率が高まっていたが、HBV 陽性率は 50 プールで 1/52000, 20 プールでは 1/53000 と差が見られなかった。20 プールでは 40 歳代以降の献血者の比率が高くなっていた。これは 2004 年 10 月に全国で献血者の本人確認を実施したため感染初期の例数が減少したが、逆に感度上昇に伴い感染晩期の例数が増加したため全体として陽性率が変らなかったものと考えられる。HBV Genotype A は 101 例 (女性 1 例) 検出された。陽性数の高い地域は千葉県から愛知県までの太平洋側と大阪府であった。その周辺で 2005 年新たに Genotype A を検出した県が 6 県あり、全国に広がる傾向が見られた。亜型 Ae (欧米型) が 84% を占め、更に核酸配列の変異が 2 塩基以内の株がそのうち 74% あり感染源に近い可能性を示唆していた。

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日 2006. 6. 20	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称		(製造承認書に記載なし)	研究報告の公表状況	百瀬俊也, 平力造, 沼本高志, 伊藤綾香, 後藤直子, 日野学, 柚木久雄, 金光公浩, 田所憲治. 第54回日本輸血学会総会; 2006 Jun. 9-11; 大阪.	公表国 日本	
販売名(企業名)		合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○医療機関から寄せられた輸血感染症報告の現状(2005年) 2005年に全国の医療機関から日赤血液センターへ報告された輸血感染症(疑い症例を含む)の現状とその解析結果について報告する。 【対象と方法】医療機関から輸血による感染を疑われて報告された症例を対象とした。ウイルス感染(疑い)症例については当該献血者の保管検体の個別NAT等により、また細菌感染(疑い)症例については当該製剤又は同一製造番号の凍結血漿の無菌試験等により、調査を行い評価した。 【結果と考察】2005年輸血感染症(疑い)症例の報告数は260例(12月22日現在)であり、前年の293例に比べ減少した。その内訳はHBV:127、HCV:71、HEV:2、HIV:2、CMV:3、ヒトパルボウイルスB19(以下B19):3、細菌:52であった。このうち輸血との因果関係が高いと評価した症例はHBV:10例、HCV:1例、HEV:1例、B19:3例であった。HBV10例の情報入手別内訳は、自発報告5例、遡及調査4例、追跡調査1例であった。これにはHBV低濃度既往感染者の献血による感染症例と思われる症例が2例、個別NATウインドウ期と考えられる症例が3例含まれていた。HCVは、50プールNAT導入後輸血による感染が確認できた初めての症例である。HEVは、北海道地域で研究的に実施しているHEV-NATにより明らかになった症例である。B19の3例については、調査したNS1/VP1領域1069bpの塩基配列が献血者検体と受血者検体とですべて一致した。遡及調査および感染症報告の解析を基礎としたHBVの過去に公表している感染リスクの推計値(年間13~17例)と比較し、過去3年間のHBV感染症例(13+20+10例)の平均値は14例とこれを裏付けた数値となった。今後の安全対策のさらなる向上とともに、医療機関では国の遡及調査ガイドラインに示されたように「指針」に基づく適正使用の推進と輸血前後検査の確実な実施が望まれる。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見		2005年に全国の医療機関から日本赤十字社へ報告された輸血後感染症(疑い症例を含む)の現状とその傾向についての報告である。			
今後の対応		日本赤十字社では、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(平成17年3月10日付薬食発第0310009号)に基づき、輸血感染症の調査を行っている。今後も引き続き、感染症自発報告と遡及調査をあわせて情報の収集に努める。				

0-16 医療機関から寄せられた輸血感染症報告の現状 (2005 年)

日本赤十字社血液事業本部

百瀬俊也, 平 力造, 沼本高志, 伊藤綾香, 後藤直子, 日野 学, 柚木久雄, 金光公浩, 田所憲治

TEL: 03-5733-8223 FAX: 03-5402-7627 E-mail: momose@bsjrc.or.jp

【はじめに】日本赤十字社 (以下, 日赤) では, 薬事法に基づき副作用・感染症症例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告している。2005 年に全国の医療機関から日赤血液センターへ報告された輸血感染症 (疑い症例を含む) の現状とその解析結果について報告する。

【対象と方法】医療機関から輸血による感染を疑われて報告された症例を対象とした。ウイルス感染 (疑い) 症例については当該献血者の保管検体の個別 NAT 等により, また細菌感染 (疑い) 症例については, 当該製剤又は同一製造番号の凍結血漿の無菌試験等により, 調査を行い評価した。

【結果と考察】2005 年輸血感染症 (疑い) 症例の報告数は 260 例 (12 月 22 日現在) であり, 前年の 293 例に比べ減少した。その内訳は HBV: 127, HCV: 71, HEV: 2, HIV: 2, CMV: 3, ヒトパルボウイルス B19 (以下, B19): 3, 細菌: 52 であった。このうち輸血との因果関係が高いと評価した症例は, HBV: 10 例, HCV: 1 例, HEV: 1 例, B19: 3 例であった。

HBV10 例の情報入手別内訳は, 自発報告 5 例, 遡及調査 4 例, 追跡調査 1 例であった。この中には HBV 低濃度既往感染者の献血による感染症例と思われる症例が 2 例, 個別 NAT ウィンドウ期と考えられる症例が 3 例含まれていた。HCV については, 50 プール NAT 導入後輸血による感染が確認できた初めての症例である。HEV については, 北海道地域で研究的に実施している HEV-NAT により明らかになった症例である。B19 の 3 例については, 調査した NS1/VP1 領域 1069bp の塩基配列が献血者検体と受血者検体とですべて一致した。

遡及調査および感染症報告の解析を基礎とした HBV の感染リスクの推計値 (年間 13~17 例) と比較し, 過去 3 年間の HBV 感染症例 (13+20+10 例) の平均値は 14 例とこれを裏付けた数値となった。今後の安全対策の更なる向上とともに, 医療機関では国の遡及調査ガイドラインに示されたように「指針」に基づく適正使用の推進と輸血前後検査の確実な実施が望まれる。

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2006. 6. 20	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	(製造承認書に記載なし)	研究報告の公表状況	E. Martinez-Bauer, X. Forns, M. Armelles, R. Planas, R. Sola, M. Vergara, S. Fabregas, R. Vega, J. Salmeron, M. Buti, J.M. Sánchez-Tapias, M. Bruguera. 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2006 Apr. 26-30; Vienna.	公表国 スペイン	
販売名(企業名)	合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○入院は大部分の急性C型肝炎症例における唯一の疫学的リスクファクターである疫学的研究により、西側諸国においては薬剤の静脈内投与が急性C型肝炎に関連する主なリスクファクターであることが示された。しかし、医療行為に関連する処置により伝播される急性C型肝炎の孤発例は、集団発生と同様、院内感染によるC型肝炎への注目を集めている。この理由により、スペインの肝臓及び消化器専門クリニック数施設を調査し、急性C型肝炎の全報告例について後方視的疫学解析を行った。1998年から2005年の間、急性C型肝炎103例の記録がまとめられた。55例(53%)が男性で感染者の年齢の中央値は46歳であった(21-87歳)。診断時のトランスアミナーゼの中央値は、ASTが471IU/L、ALTが942IU/Lであった。診断前6ヵ月間のリスクファクターの内訳は、入院67例(65%)、麻薬の静脈内投与10例(10%)、不特定多数との性交渉8例(8%)、針刺し事故6例(6%)、歯科受診4例(4%)、血液透析1例(1%)、鍼治療1例(1%)、コカイン吸入1例(1%)の他、明らかなリスクファクターを認めなかったものが5例あった。入院のみがリスクファクターと考えられた67例のうち30例は外科手術、16例は診断的検査を受けており、9例はバイアルの複数回使用による集団発生の症例であった。45例は治療の適応とはならなかった(21例はHCV感染の自然治癒のため、その他は禁忌であったため)。よって、58例が抗ウイルス療法を受け、49例(84%)が持続的なウイルス学的反応に至った。要約すると、急性C型肝炎患者の大部分では、感染に関連する唯一の立証されたリスクファクターは入院である(院内感染であると指摘)。本研究により、統一的な予防手段を厳格に守ることの必要性が強調された。幸い、大部分の急性C型肝炎は、自然に、又は抗ウイルス療法により治癒した。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 合成血「日赤」 照射合成血「日赤」 血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
報告企業の意見		今後の対応			
スペインの肝臓及び消化器専門クリニック数施設における急性C型肝炎の全報告例について後方視的疫学解析を行ったところ、大部分の症例で感染に関連する唯一の立証されたリスクファクターは入院であったとの報告である。輸血後HCV感染症の調査には、院内感染など輸血以外の伝播ルートについて考慮する必要がある。		HCV感染の新たな伝播ルート等について、今後も情報の収集に努める。			

540

HOSPITAL ADMISSION IS THE ONLY EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTOR IN MOST CASES OF ACUTE HEPATITIS C

E. Martínez-Bauer¹, X. Forns¹, M. Armelles², R. Planas³, R. Sola⁴, M. Vergara⁵, S. Fabregas⁶, R. Vega⁶, J. Salmeron⁷, M. Buti⁸, J.M. Sánchez-Tapias¹, M. Bruguera¹

¹Hospital Clinic, Barcelona ²Departament de Salut, Generalitat de Catalunya ³Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona ⁴Hospital del Mar, Barcelona ⁵Corporació Parc Taulí, Sabadell ⁶Hospital de Figueres ⁷Hospital Universitario San Cecilio, Granada ⁸Hostpial Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Epidemiological studies have shown that intravenous drug use is the main risk factor associated with acute hepatitis C in the Western World. However, isolated cases of acute hepatitis C, as well as hepatitis C outbreaks, transmitted by health-care related procedures have increased the attention on nosocomial hepatitis C. For this reason, we performed a retrospective epidemiological analysis of all reported cases of acute hepatitis C referred to several Spanish Hepatology and Gastroenterology clinics. Between 1998 and 2005, 103 cases of acute hepatitis C were documented. Fifty-five (53%) occurred in men; the median age of the infected individuals was 46 years (21-87). At the time of diagnosis the median AST and ALT values were 471 IU/L and 942 IU/L, respectively. Risk factors registered during the 6-month period preceding the diagnosis of acute hepatitis C were: hospital admission 67 (65%), intravenous drug use 10 (10%), promiscuous sex 8 (8%), accidental needle stick 6 (6%), dentist visit 4 (4%), hemodialysis 1 (1%), acupuncture 1 (1%), cocaine inhalation 1 (1%) and no apparent risk factors 5 (5%). Among the 67 patients in whom hospital admission was the only risk factor, 30 underwent surgery, 16 a diagnostic test and 9 were part of an outbreak linked to the use of a multidose vial. In 45 patients treatment was not indicated (in 21 due to spontaneous resolution of HCV infection and in the remaining due to contraindication). Therefore, 58 patients underwent antiviral therapy and 49 (84%) achieved a sustained virological response. In summary, in most patients with acute hepatitis C the only documented risk factor associated with the infection is a hospital admission (pointing out to its nosocomial origin). The results of this study stress the need of strict adherence to universal precaution measures. Fortunately, most cases of acute hepatitis C resolve spontaneously or after antiviral therapy.