

②『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

〔演者〕 東京都赤十字血液センター 飴谷 利江子

(座長：奥山先生)

それでは、輸血療法 Q&A の次の講演に移ります。座長の都立駒込病院の奥山です。よろしくお願いいたします。

Q&A の2つ目の講演は、『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、東京都赤十字血液センター事業推進一部付課長の飴谷利江子先生にご講演賜ります。

遡及調査ガイドラインは、初めて出てから十数年たち、折に触れて何度か改正されております。今年もまた一部改正されたので、その内容もご説明いただけるかと思えます。それでは、よろしくお願いいたします。

【スライド1】

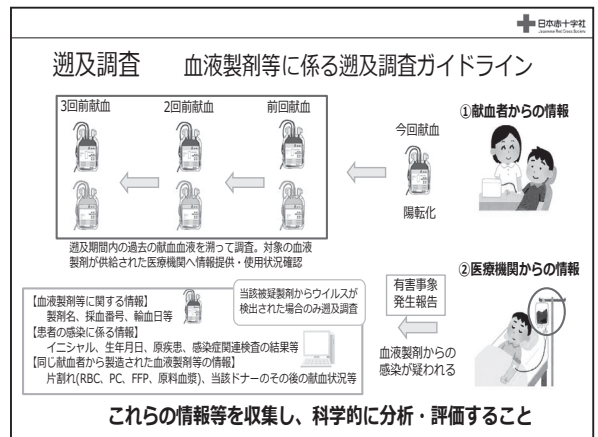
東京都赤十字血液センターの飴谷利江子です。血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正について、説明させていただきます。

【スライド2】

昨年9月、そして今年5月と、このところ続けて2回ほど、遡及調査ガイドラインの一部改正が出ております。こちらに示しているのは日赤からお届けしているお知らせ文になります。これに関連する内容を今日はお話しさせていただきます。

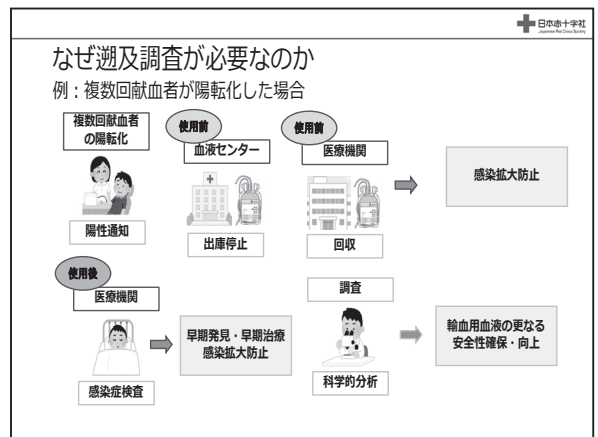
【スライド3】

まず初めに遡及調査について説明します。もう今更のお話で恐縮ですが、遡及調査には2つの方法があります。1つが献血者からの情報で、これを献血後情報と呼んでいます。もう一つが医療機関からの情報で、こちらは自発報告と呼んでいます。この2つの方法があります。この献血者からの情報は、例えば複数回献血者の陽転化になります。陽転化が疑われると、当該ドナーが過去に行った献血血液について、遡って調査をします。医療機関からの情報、こちらは輸血による感染症疑い報告になります。感染症疑い報告があった場合は、その当該被疑製剤からウイルスが検出された場合、遡及調査を実施します。また、当該ドナーがウインドウ期を超えた次回献血がない場合、事後検査を依頼して、その後の感染状況の有無を調査します。こういった情報を収集して、科学的に分析・評価すること、これが遡及調査になります。



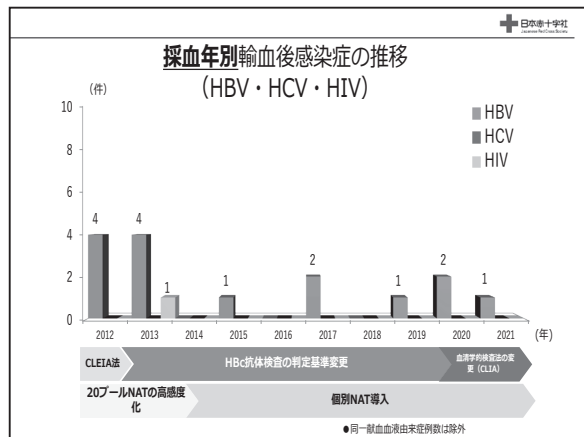
【スライド4】

では、なぜ遡及調査が必要なのか。例えば複数回献血者の陽転化、こちらの例ですけれども、そのドナー由来の血液製剤が血液センターに在庫としてある場合は、出庫を停止します。医療機関で未使用の場合は回収をします。そうすることで、感染の伝播・拡大の防止につながります。既に、輸血済みの方は、感染症の検査など実施することで、早期発見・早期治療へつなぐことができます。また、輸血用血液製剤と感染との因果関係について科学的な分析を行うことで、輸血用血液製剤の更なる安全性の確保・向上につながっていきます。



【スライド5】

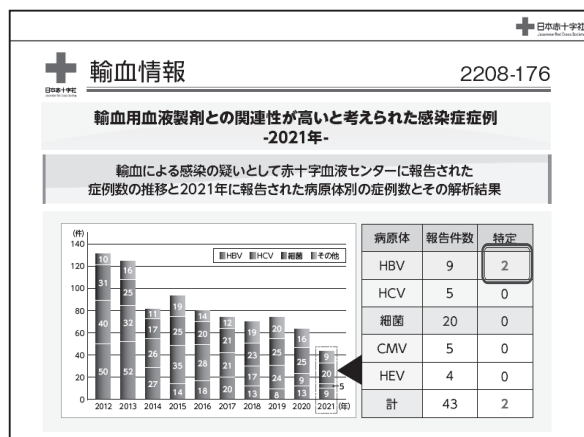
こちらに示しているのは、採血年別の輸血後感染症の推移になります。HBV、HCV、HIVについて示しています。HBc抗体については、一度HBVに感染した人からほぼ生涯にわたって検出されるため、感染既往の指標となる抗体とされています。この感染既往への対策として、2012年8月からHBc抗体検査の判定基準を厳格化しております。



また、2014年8月から、個別検体によるNATスクリーニング検査を開始しています。これらの安全対策の強化によって、HCV、HIVについては、個別NATスクリーニング導入後、輸血による確定症例は出ていません。しかし、HBVに関しては7件の感染事例が報告されています。

【スライド6】

こちらは、今年の輸血情報176になります。輸血による感染の疑いとして赤十字血液センターに報告された症例数の推移と2021年に報告された病原体別の症例数、また、その解析結果になります。2021年は、輸血による感染と特定された症例は、HBVが2例ありました。



【スライド7】

こちらが、その概要になります。1例目は、自発報告として医療機関からウイルス感染疑いとして報告された症例です。もう一例は、献血後情報による献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査によって判明した症例です。この1例目の症例が、遡及調査ガイドライン改正の発端となった症例になります。この症例について少々詳しくお話しします。

症例概要 (献血血液の検体等に病原体等が検出され、輸血による感染と特定された症例) -2021年-

HBV

◎自発報告: 輸血によるウイルス感染の疑いとして医療機関から報告された症例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤 (採血年月)	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT (U/L)	患者転帰	
					検査項目	検査結果	陽転項目	輸血からの期間			
1	急性大動脈解離	FFP-IR (2019.12)	60代	男	HBV DNA HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	陰性	HBV DNA HBs抗体 HBc抗体	11週 18週	1255	18週	軽快

◎献血後情報: 献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査により判明した事例

症例No.	原疾患	輸血用血液製剤 (採血年月)	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT (U/L)	患者転帰	
					検査項目	検査結果	陽転項目	輸血からの期間			
1	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2021.7)	60代	男	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	陰性	HBs抗原	21週	◆	◆	未回復

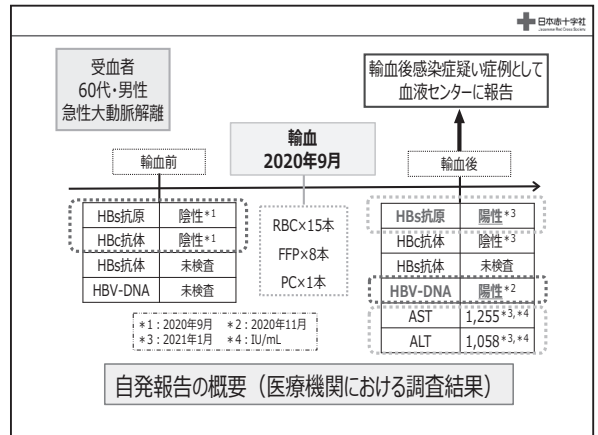
◎当院献血はHBV NAT陽性、12週間後献血時にHBV NAT陽性。なお、当時の「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の遡及調査期間外のため遡及調査は未実施

◎献血後情報: 献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査により判明した事例

◎当院献血はHBV NAT陽性、4週間後献血時にHBV NAT陽性 ◆比較データなし

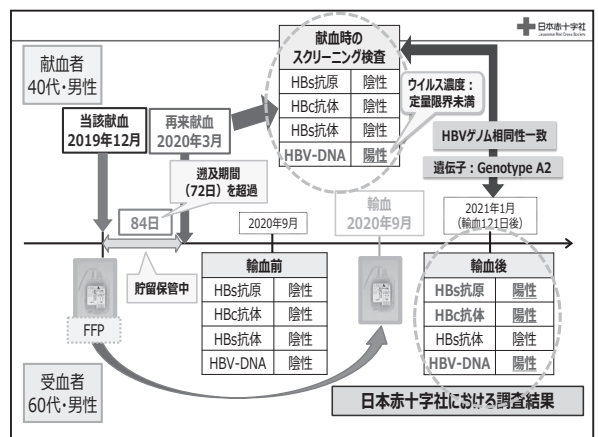
【スライド8】

こちらは、自発報告の概要、医療機関で実施した検査結果になります。受血者は60代男性、急性大動脈解離です。2020年9月に、赤血球15本、FFP8本、血小板1本の合計24本の輸血を受けています。輸血前検査では、HBs抗原とHBc抗体の陰性が確認されています。その後、2020年11月に、HBV-DNAが陽性になり、2021年1月に肝炎を発症しています。発症した時の肝機能値は1000を超え、さらにHBs抗原が陽性ということで、血液センターに感染症疑い症例として報告がありました。




この報告を受けて、赤十字で行った検査結果を示します。2020年9月の検体では、HBV関連は全て陰性でした。2021年1月、輸血から121日後の検体では、HBs抗原、HBc抗体、HBV-DNAが陽性となっています。輸血された血液は24本でしたが、そのうち1人の献血者は、2020年3月に再度献血に来ていただきました。その時にスクリーニングNATが陽性になり、献血には使われていません。この時のスクリーニングNAT陽性のウイルスと患者のウイルスについて相同性を確認したところ、一致しており、欧米に多いGenotype A2が検出され、これは輸血による感染症例と特定されました。このスクリーニングNAT陽性の時のウイルスですが、ウイルス濃度は定量限界未満ということで、非常に微量でした。通常、複数回の献血があつて陽転した場合には、遡及調査が行われます。ただ、この場合は献血間隔が84日でした。スクリーニングNAT陽性の時の遡及期間は72日なので、その期間を超えていたために遡及調査が動かなかったという症例になります。赤十字では、FFPに関する安全対策として、採血後6カ月間の貯留保管を行っています。ですから、この供給された血液は、貯留保管中にその後の献血で陽性になっていたということになります。

【スライド9】



【スライド10】

これを踏まえて、昨年9月、遡及調査ガイドラインの一部改正が行われました。

令和3年9月15日付業生発0915第3号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 

令和3年10月

血液製剤に係る遡及調査ガイドラインの一部改正について

2. 主な改正内容

① HBV、HCV及びHIVの個別スクリーニングNAT等の陽性が判明した供（献）血者の過去の献血血液由来の輸血用血液製剤が有効期限内の場合には医療機関に連絡をし、使用前であれば直ちに回収いたします。

※回収対象の未使用の輸血用血液製剤が院内にある場合は、回収されるまで患者に使用されることの無いよう、適切に保管してください。

② HBV Genotype Aにおける増殖速度（倍加時間）によるウィンドウ期間¹⁾に基づき、遡及期間が変更されました。

	HBs抗体が検出された場合	HBs抗体が検出されない場合
スクリーニングNAT 陽転時	可能な限り過去に遡り、保管箱体等の個別NATが陽性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血液を遡らす。	遡及期間は24日*以内とする。遡及期間内の過去の遡及（前遡）及び前遡から遡去55日**以内の全ての輸血用血液製剤、原料血液を遡らす。
血清学の検査 陽転時	HBs抗原が陽転した場合（HBs抗体との重複陽性例含む） ※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は、可能な限り過去に遡り、過去の遡及（前遡）及び前遡から遡去55日**以内の全ての輸血用血液製剤、原料血液を遡らす。	HBs抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管箱体等の個別NATが陽性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血液を遡らす。

（一：改正前） *改正前72日 **改正前42日

【スライド11】

改正された内容は、HBV、HCV、HIVの検査陽転が認められた場合、当該献血者由来の有効期間内にある製剤を可能な限り供給停止および回収するという事です。さらに、HBVに関しては、欧米型に多いこのGenotype A2の倍加時間を加味して、個別NATのウィンドウ期を21日から27.5日に、血清学のウィンドウ期を36日から47日に延長しました。遡及調査期間はウィンドウ期の2倍に設定しているため、遡及調査期間を55日、94日と延ばしています。

当該事例により変更された遡及調査ガイドライン
(令和3年9月15日付業生発0915第3号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

HBV、HCV、HIVの検査陽転が認められた場合
当該献血者由来の有効期間内にある製剤を可能な限り供給停止及び回収

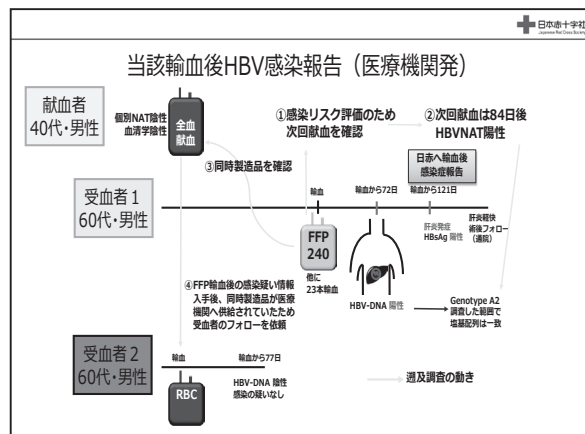
HBV (Genotype A2) のウィンドウ期に合わせて遡及調査期間を設定。

倍加時間 2.6日 → 3.4日
個別NATウィンドウ期 21日 → 27.5日 (遡及調査期間 42日 → 55日)
血清学ウィンドウ期 36日 → 47日 (遡及調査期間 72日 → 94日)

遡及調査期間はウィンドウ期の2倍に設定しているため、遡及調査期間を55日、94日と延ばしています。

【スライド12】

この受血者の方は、その後、肝炎治療のために他院へ転院し、エンテカビルの治療を受け、2021年6月にHBV-DNA陰性が確認されています。この被疑製剤はFFPでしたが、同時製造の赤血球製剤について、こちらは医療機関で既に使用されていましたが、感染の疑いはなしという報告を受けております。



【スライド13】

個別NAT導入後の輸血後HBV感染事例について、こちらに示します。2014年8月から2021年まで、7例の感染事例が確認されています。6例は献血者のNAT陽転情報を発端としたウインドウ期の製剤による感染になります。残る1例、この6番ですが、これが今お話しした自発報告を発端とした症例になります。原因製剤は、個別NAT陰性で全てお届けしています。6件は血小板製剤、先ほどお話しした1件が血漿製剤になります。Genotype A2が5件あり、最も多くなっています。

日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

個別NAT導入後の輸血後HBV感染事例について

No. (報告年)	1 (2016年)	2 (2017年)	3 (2018年)	4 (2020年)	5 (2020年)	6 (2021年)	7 (2021年)
原因製剤	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	血漿製剤	血小板製剤
HBV陽転までの 献血期間	31日	20日	14日	23日	29日	84日	28日
HBV Genotype	A2	C2	A2	A2	A2	A2	B2

- 2014年8月から個別NATを導入以降、個別NAT導入後の輸血用血液製剤によるHBV感染は7件確認。
- 輸血に使用された製剤は個別NATでHBV陰性でしたが、献血者の次回以降の献血においてHBVの陽転を認め、受血者から検出されたHBVとのワイルス塩基配列の同一性が確認。
- 確認されたHBVのGenotypeはA2が5件、B2及びC2が各1件。

【スライド14】

続いて、HEVの遡及調査ガイドライン改正についてです。HEVに関しては、2020年8月から個別NATのスクリーニングを導入しています。また、2021年12月からは遡及調査も実施しています。これを踏まえ、当面の間は遡及調査の対象病原体として扱うこととされました。HEVの遡及調査期間については、HEV-RNA持続陽性期間が約3カ月間であることを考慮し、十分な安全域を確保した上で6カ月間と設定されています。遡及調査期間内で有効期間内にある輸血用血液製剤については供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行うとされております。

日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

令和4年5月17日付薬生発0517第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知
令和4年6月

**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
(E型肝炎ウイルスの遡及調査について)**

2. 主な改正内容

病原体	スクリーニングNAT陽転時
HEV	遡及期間は6カ月以内とする。 なお、遡及期間内かつ有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。

※HEVに対する血清学的検査は実施していません。

3. 医療機関へのお願い

- ・輸血による感染疑いの症例が発生した場合は、速やかに赤十字血液センター医薬情報担当者へご連絡をお願いします。
- ・遡及調査が発生した場合は、供給された輸血用血液製剤の使用状況や、使用されていた場合は、受血者についての感染に係る情報の提供をお願いします。
- ・遡及調査対象の未使用の輸血用血液製剤が院内にある場合は、回収されるまで患者に使用されることの無いよう、適切に保管してください。
- ・HEV-NAT導入から遡及調査開始(令和2年6月～令和3年12月)までの対象献血血液についても、遡及に遡り遡及調査を実施しますので、引き続き協力の程よろしくお願いします。

【スライド15】

こちらが遡及調査ガイドラインの実際の記述です。ここには「E型肝炎は一般的に慢性化しないことが知られている。また、HEVは経口感染で何度も感染する特性があり」という記載もあります。

日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

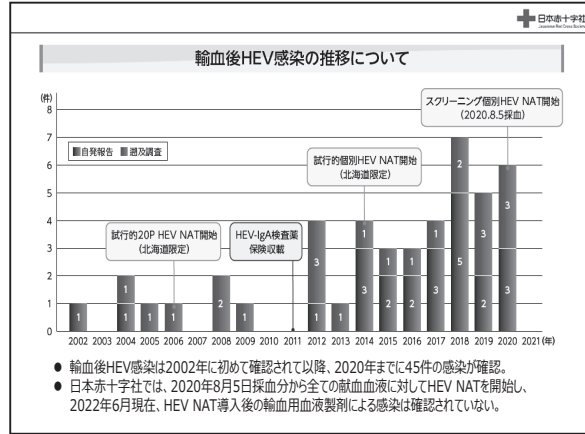
遡及調査ガイドラインの一部改正
(令和4年5月17日付薬生発0517第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

3 調査対象範囲

(1) 病原体
対象とする病原体は、HBV、HCV及びHIVとする。
ただし、HEVについては、ウインドウ期間等に関する明確な知見は得られていないもの、血液を介した感染事例等が認められ、令和2年8月からスクリーニング検査としてHEV-NATが全国導入されていること等を踏まえ、当面の間は遡及調査の対象病原体として扱う^{※1}。また、HEVの遡及調査期間については、HEV-RNA持続陽性期間が約3カ月であることを考慮し、十分な安全域を確保した上で6カ月とするが、ウインドウ期間等に関する知見が確立した段階で改めて検討することとする。

【スライド16】

こちらに輸血後HEV感染の推移について示します。2002年に初めて輸血によるHEV感染が確認された後、2020年までに45件の輸血によるHEV感染が確認されています。特に2011年にHEV-IgA抗体が保険収載された後、輸血後HEV感染の報告も増加しています。2020年8月に全国でHEV-NATのスクリーニングを開始しており、開始以降、NAT済みの輸血用血液製剤によるHEV感染は確認されていません。



【スライド17】

これは先ほどのE型肝炎ウイルスの遡及調査についてガイドラインが改正された時のお知らせ文ですが、この一番下のところに「HEV-NAT導入から遡及調査開始までの対象献血血液についても、過去に遡り遡及調査を実施します」という文言があります。多くの医療機関に今HEVの遡及調査をお願いしている状況だと思います。大変お手数をおかけしますが、ご協力のほどよろしくお願いいたします。

令和4年6月

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 (E型肝炎ウイルスの遡及調査について)

2. 主な改正内容

病原体	スクリーニングNAT開始時
HEV	遡及期間は6カ月以内とする。 なお、遡及期間内かつ有効期限内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。

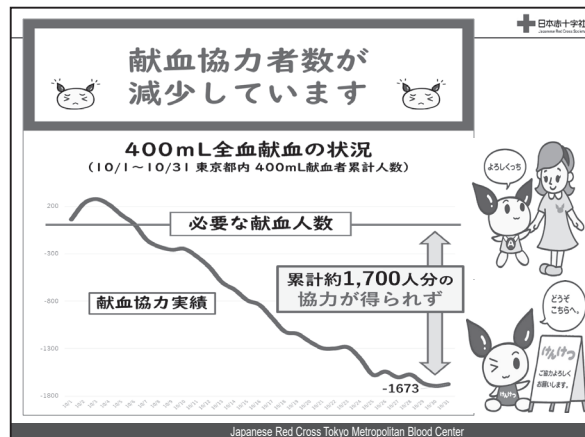
※HEVに対する血清学的検査は実施していません。

3. 医療機関へのおお願い

- 輸血による感染症疑いの症例が発生した場合は、速やかに赤十字血液センター医療情報担当者へご連絡をお願いします。
- 遡及調査が発生した場合は、供給された輸血用血液製剤の使用状況や、使用されていた場合は、受血者についての感染に係る情報の提供をお願いします。
- 遡及調査対象の未使用の輸血用血液製剤が院内にある場合は、回収されるまで患者に使用されることの無いよう、適切に保管してください。
- HEV-NAT導入から遡及調査開始(令和2年8月～令和3年12月)までの対象献血血液についても、過去に遡り遡及調査を実施しますので、引き続きご協力の程よろしくお願いたします。

【スライド18】

最後になります。献血者が非常に減少しております。こちらは東京都内の10月の状況ですが、必要な献血者に対して1,700人分足りていません。今月も厳しい状況が続いています。皆さんは、輸血の必要性、献血の重要性を十分理解されていると承知しています。ぜひ献血へのご協力をお願いします。ご自身が難しい場合、ぜひ周りの方にお声掛けいただければと思います。



また、本日、入り口のところには都内献血ルームの案内も置かせていただいております。ぜひ献血への協力もお願いして、私のお話を終わりにしたいと思います。ご清聴ありがとうございました。

(座長：奥山先生)

非常に分かりやすい講演、ありがとうございました。ちょうど時間となりましたので、質問はフロアで聞いていただければと思います。

それでは、これで輸血療法 Q&A のセッションを終わりにいたします。