

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. 7. 18	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	Transfusion. 2006 Jul;46(7):1256-8. No abstract available. Allain JP, Reesink HW, Lucey C.	公表国 英国	
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	<p>○B型肝炎ウイルス陽性となった供血者と血液の管理に関するヨーロッパの考え方 2005年7月21日、米国FDAの血液製剤諮問委員会(BPAC)の会合が開かれ、「核酸増幅検査(NAT)でB型肝炎ウイルス(HBV)陽性となった供血者と血液の管理」に関して勧告された。一部の血液センターでは、B型肝炎表面抗原(HBsAg)とB型肝炎コア抗原に対する抗体(HBc抗体)検査に加えてHBV NAT検査の実施を選択した。供血者のリエントリーについては基準の検討中である。 ヨーロッパ北西部ではHBVの有病率は低く(1%未満)南部では高い(5~15%)。南東部ではジェノタイプDが多く、北西部ではジェノタイプAが多く見られる。有病率の低い国では抗HBcスクリーニングが導入されており、有病率の高い南欧の国ではHBV NATが導入される傾向にある。感染の広がっていない国ではどちらも実施されていない。 HBVの感染ルートはほとんどが性感染や静注薬物乱用であり、HBV NATで検出されるのは、HBsAgが検出される前のウィンドウ期の症例およびオカルト感染症例の双方である。人口移動によってHBVジェノタイプの種類が多様化し、感染リスクが高まることも指摘されている。 オカルトHBV症例の中で、HBs抗体陽性のものは感染しないが、HBs抗体陰性であれば感染性があると考えられる。HBV DNA、HBc抗体陽性でHBs抗体レベルが100IU/L以上の場合には供血を続けることができるというリエントリー・アルゴリズムが検討されている。HBs抗体陰性のオカルトHBVキャリアでは、DNA検査の結果に誤りがあったと証明されない限り、リエントリーは認められない。 効果的なHBV NATスクリーニングシステムと症例の積み重ねの経験のみが、この補完検査アルゴリズムが血液の安全性と供血者の管理の向上にとって最善、実用的、決定的なものであるかどうかを教えてください。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>報告企業の意見</p> <p>B型肝炎ウイルス陽性となった供血者と血液の管理に関して、ヨーロッパではHBV DNA、HBc抗体陽性でHBs抗体レベルが100IU/L以上の場合には供血を続けることができるというリエントリー・アルゴリズムが検討されているとの報告である。</p>					
報告企業の意見			今後の対応			
<p>B型肝炎ウイルス陽性となった供血者と血液の管理に関して、ヨーロッパではHBV DNA、HBc抗体陽性でHBs抗体レベルが100IU/L以上の場合には供血を続けることができるというリエントリー・アルゴリズムが検討されているとの報告である。</p>			<p>日本赤十字社では、HBV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。</p>			



COMMENTARY

A European perspective on the management of donors and units testing positive for hepatitis B virus DNA

On July 21, 2005, the US FDA's Blood Products Advisory Committee (BPAC) met to advise FDA on "Management of Donors and Units that Test Positive for Hepatitis B Virus (HBV) DNA by Nucleic Acid Tests (NAT)." The best and most complete record of the meeting is the transcript, slides, and accompanying material.¹

With the approval of the COBAS Ampliscreen HBV test, some US centers have opted to test for HBV NAT in addition to hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc), which are both required for whole-blood donations (source plasma omits anti-HBc testing).² The algorithm does not change previous FDA deferral guidance, but the reentry of donors who may have a false-positive NAT test is under regulatory consideration. (Tables 1 and 2 in Reference 2 summarize the deferral algorithm for whole blood and source plasma.)³ The algorithm follows three main principles:

1. Any HBsAg repeatedly reactive donor (initial screen positive with at least one of two repeat tests positive) that is confirmed by neutralization is permanently deferred.
2. Any NAT-positive and anti-HBc repeat-reactive donor (both lacking a licensed confirmatory test) is permanently deferred (two positive screening tests employing different laboratory methods).
3. Any NAT-positive HBsAg repeat-reactive donor without neutralization confirmation may be reentered.

Reentry can be evaluated at 6 months by the donation facility by retesting the screening panel (the NAT test would be single unit, not pooled) without a blood unit donation to protect against accidental release. If testing before the 6-month point has been performed for medical or donor notification, any NAT test positive permanently defers the donor.² If reentered, normal screening would be done on the next donation, thus providing two testing opportunities of the donor's blood following a deferral.

Based on the scientific data, BPAC unanimously agreed with FDA's proposal that

1. A donor of whole blood and blood components for transfusion who tests HBV NAT positive, anti-HBc nonreactive, and HBsAg nonreactive or HBsAg repeatedly reactive and/or not confirmed by neutralization may be reentered, if after a minimum period of 6 months, a sample from the donor tests negative for HBV DNA by individual-donation NAT, nonreactive for anti-HBc, and nonreactive for HBsAg.
2. A donor of source plasma for further manufacture into plasma derivatives who tests HBV NAT positive and HBsAg nonreactive or HBsAg repeatedly reactive and/or not confirmed by neutralization may be reentered, if after a minimum period of 6 months, a sample from the donor tests negative for HBV DNA by individual-donation NAT and nonreactive for HBsAg.

BPAC did not propose or approve any alternative approaches that the FDA should consider.¹ This commentary will provide a European viewpoint, with the *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK*, 7th Edition, cited as a background reference.³

COMMENTARY: THE HBV DNA SITUATION IN THE EUROPEAN UNION

HBV epidemiology in Europe is characterized by a northwest to southeast shift in infection prevalence and genotype distribution. There is a low prevalence of HBV in the northwest (<1%) and higher in the south (5-15%), with genotype D more prevalent in the southeast and genotype A in the northwest.⁴ As a result of the differences in prevalence, approaches to transfusion safety vary. In countries of relatively low prevalence such as France, Germany, or Ireland, anti-HBc screening has been introduced; in other countries, such as Greece, Italy, Spain, and Portugal, with higher prevalence, screening for anti-HBc would defer an unacceptable number of donors and blood banks are inclined to implement HBV-NAT. In most low endemic countries, neither anti-HBc nor NAT has been implemented for a variety of reasons including lack of cost-efficiency.

To date, there is no consensus in the EU or at national levels regarding HBV NAT except in Poland, where it was made mandatory in 2005 to test in either individual plasma samples or pools of no more than 24 donations, depending on the test manufacturer. Although not mandatory in Germany, Austria, and Luxembourg, some blood

These authors do not represent the opinions of any agency or organization. No official support or endorsement of this article should be inferred.

TRANSFUSION 2006;46:1256-1258.

banks in these countries have implemented HBV NAT in pools of various sizes, utilizing in-house or commercial assays, in which the loss of sensitivity is often compensated by a concentration step by ultracentrifugation.

The CE marking of the GenProbe/Chiron TMA triplex for HCV, HIV, and HBV genomes in 2004, called Ultrio, has somewhat modified the blood centers' attitude with regard to HBV NAT, particularly in those areas of southern Europe where HBV infection is prevalent but anti-HBc testing impractical. In these countries, HCV NAT is mandatory and HIV NAT rapidly spreading. A desire to ensure blood safety suggested more attention to HBV and the cost increase from the duplex (Procleix) to the triplex (Ultrio) appeared to be acceptable.

The epidemiology of HBV in southern Europe has changed with the widespread use of HBV vaccination, either in infants or in older children, beginning in the mid-1980s. These infant immunization programs have not yet significantly affected blood donors. HBV infection routes are mostly sexual or through intravenous drug abuse. As a result, the intended targets of HBV NAT are both incident cases in the pre-HBsAg window period and HBsAg-negative late stages of chronic or recovered infection (occult HBV infection is defined as a carrier of HBV DNA without detectable HBsAg irrespective of the anti-HBc and anti-HBs status).⁵ In both cases, but more so in occult infection, DNA levels are very low, defeating the pooling strategies designed for HCV and HIV NAT. The proponents of HBV DNA screening also point out that the increasing influx of workers from areas of high HBV endemicity and their families will progressively diversify the spectrum of HBV genotypes and increase the risk of HBV in the donor pool. Overall, while centers in Germany, Austria, and Luxembourg continue pool testing, individual blood centers of southern Europe have mostly chosen individual donation screening (80%) or testing on small pools of eight samples (20%). No data have been published yet since screening started in 2005. Unpublished data suggest, however, that occult HBV infections are considerably more frequent than window-period cases. Health authorities in the EU and in individual countries are probably awaiting these data to define a policy that is likely to be heterogeneous depending on member state epidemiology.

In the European discussion forum, the position taken by the FDA is interesting but applies to donated blood screened for anti-HBc. The European situation more frequently tests donors without anti-HBc, although screening for anti-HBc is being considered as a strategy to avoid NAT and still be able to defer occult HBV carriers with detectable levels of anti-HBc. Dealing with three assays (HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA) has the considerable advantage of assuming that two positive markers would be confirmatory and direct the permanent deferral of the donor. In European countries where NAT will be implemented without anti-HBc, the issue raised by the BPAC

panel of an absence of licensed confirmatory HBV DNA assay will not be a factor since both Ultrio and Roche COBAS Ampliscreen HBV DNA are CE-marked. Either assay can be used for screening; the alternate can be used for confirmation.

Moreover, in countries where anti-HBc testing is introduced, it is common practice to measure the anti-HBs titer to determine the recovery status of the donor. In Germany, an algorithm is being considered to reinstate HBV NAT-negative anti-HBc-positive donors on the basis of an anti-HBs titer. Among occult HBV cases, those with anti-HBs (recovered) are unlikely to be infectious while those without anti-HBs (anti-HBc only) may be infectious. Examples of HBV transmission by transplanted livers from anti-HBs-positive donors, however, suggest caution when anti-HBc- and anti-HBs-positive blood components, even with titers of greater than 100 IU per L, are transfused to immunodeficient recipients. Nearly 50 percent of the transfused blood in Western Europe is given to recipients with some level of immunodeficiency. As a result the proposed algorithm being anti-HBc instead of HBV NAT is that every anti-HBc-positive sample be tested for both anti-HBs and HBV DNA. Donors HBV DNA-positive would be permanently deferred but those DNA negative with anti-HBs levels of at least 100 IU per L could continue donating. This prudent attitude is not necessarily endorsed by all European blood services or regulatory agencies. Where HBV NAT is implemented, detection and titration of anti-HBs would be useful to counsel donors, an anti-HBs titer of at least 100 IU per L strongly suggesting noninfectivity (see Fig. 1). This algorithm is hypothetical and to our knowledge not implemented anywhere in Europe.

For occult HBV without anti-HBs (anti-HBc only or DNA only), reentry is not an option unless the DNA result can be proven erroneous. We remain concerned that these donors may be infectious. There are a few reported cases of infectivity by transfusion and many of infectivity by transplanted organs from donors with the anti-HBc-only profile. Some cases might carry anti-HBs at the viral surface without detectable circulating anti-HBs, and those might be revealed by dissociation procedures. Others, and probably the most frequent, correspond to the tail end of chronic carrier state at the nonreplicative phase and are more likely infectious. This area remains problematic, and detailed characterization of the virus and solid clinical data are critically needed.

Although contamination has been raised as a source of difficulty for interpretation of positive tests, going back to the original units was not recommended. In Europe, it is likely that both returning to the collected unit and accessing the mandatory archived samples will be authorized. In Europe, unlike the United States, it is mandatory that a sample from all tested blood donations be kept for 2 years or more, depending on the country. This sample is

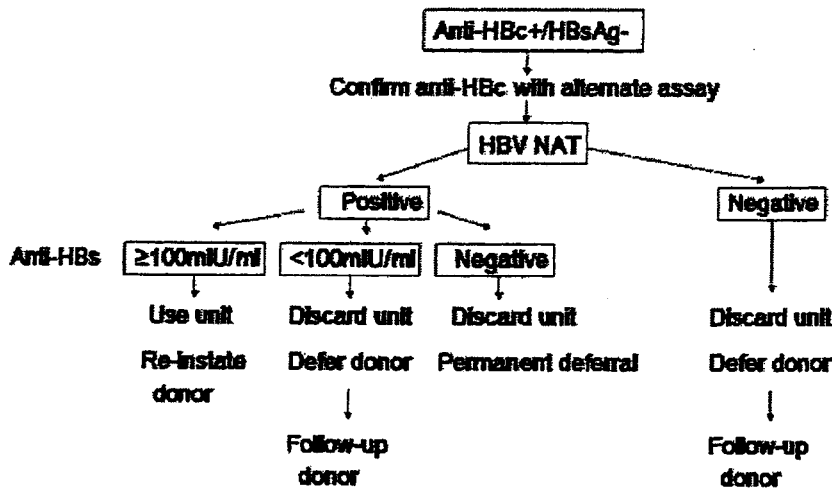


Fig. 1. Proposed European algorithm for blood donors anti-HBc-positive and HBsAg-negative.

intended for studies related to potential or emerging infectious agent transmission by transfusion. The alternative method of HBV diagnosis confirmation provided by the comparison of sequences will be difficult to implement for two reasons: one is that even in the most variable pre-S-S region, identical sequences within the same genotype are often found; the second is that when dealing with a low viral load, this method has a high failure rate.

The last and probably the most relevant issue is that a sample from an individual with a very low viral load might well be negative 6 months after deferral due to fluctuation of DNA level in occult infections.⁶ Reinstatement of a NAT-positive donor on the basis of a negative result in a second test of the index donation or in a follow-up sample at 6 months tends to become "a lottery." Many Mediterranean blood banks that use HBV NAT on individual donations have started to confirm NAT reactivity not only with alternate assays, but also with duplicate or multiple repeat NAT screening tests. This procedure enables them to minimize the risk of missing low-level HBV DNA carriers and alerts them in time to save the unit for HBV resolution testing, which involves nucleic acid extraction from larger plasma volume and serological assays (N. Lelie, personal communication).

On both sides of the Atlantic, only experience with efficacious HBV NAT screening systems and the accumu-

lation of yield case data will tell whether a given supplementary test algorithm is optimal, practical, and critical for improving blood safety and donor management.

Jean-Pierre Allain, MD, PhD
University of Cambridge
Cambridge, UK

Henk W. Reesink, MD, PhD
Department of Gastroenterology
and Hepatology
Sanquin Blood Supply Foundation and
Academic Medical Center (AMC)

Amsterdam, the Netherlands
Charles Lucey, MD, JD, MPH
21st Century Health Concepts Assoc.
Houston, TX

REFERENCES

1. Transcript, 83rd Meeting of: The Blood Products Advisory Committee [monograph on the Internet]. Rockville (MD): Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2005 [cited 2006 Mar 23]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4164t1.htm>
2. Topic I: FDA's current considerations on the management of whole blood and source plasma donors and units when a donor tests positive for hepatitis B virus (HBV) DNA by a nucleic acid test (NAT) [monograph on the Internet]. Gaithersburg (MD): Blood Products Advisory Committee; 2005 [cited 2006 Mar 23]. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4164B1_01.doc
3. Guidelines for the blood transfusion services in the UK [monograph on the Internet]. London: UK Blood Transfusion Services; 2005 [cited 2006 Mar 23]. Available from: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.asp?Publication=RB>
4. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267-80.
5. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004;86:83-91.
6. Dreier J, Kroger M, Diekmann J, Gotting C, Kleesiek K. Intermittent HBV viremia in an anti-HBc and anti-HBs-positive blood donor. *Transfus Med* 2005;15:65-6. ■

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	佐竹正博. 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	○遡及調査からみた残存リスクの評価 HBV、HCV、HIVについて、2000年2月から2004年1月までの4年間の遡及調査と、従来のヘモビジランスの結果から、日本での輸血感染症の実態を報告する。遡及調査は、主に複数回献血者において感染症マーカーが陽転した場合に前回の血液のサンプルを個別NATで精査するもので、HBVについては50プールNAT、HBsAg、HBcAbのいずれかの陽転例約1万6千人について前回の保管検体を調べた。全体で1.01%が個別NATで陽性であった。HBcAbの有無でこれを分類すると、その60%はHBV感染既往者(オカルトキャリア)、40%がウインドウピリオドのドナーによるものであった。これらの個別NATのみ陽性の血液を輸血された患者63人の輸血前後の情報を集めると、感染が確認された患者は12人のみであった(感染確率19%)。感染を起こした血液をHBcAbの有無で分類すると、ウインドウ期由来の血液は22本のうち11本が感染を起こした(感染確率50%)のに対し、キャリア由来の血液は33本のうち1本のみが感染を起こした(感染確率3%)。前者の感染性は後者の10倍以上高いことになる。感染を起こした製剤と起こさなかった製剤とで、含まれるHBVのコピー数には違いはなかった。赤血球製剤もFFPと同じく高い感染性を有していた。感染を起こした患者が免疫抑制状態にあるという傾向は認められなかった。1年間に頻回献血者の血液の輸血で起こるHBV感染は、キャリア血液によるもの0.7~0.9例、ウインドウ期の血液によるもの7.1~9.7例と推察される。医療機関からの従来の副作用報告によるものをあわせると、日本では輸血によるHBV感染が1年に約19例起こることが予想される。感染性をもつオカルトキャリアによる頻回の献血がこれからの問題となる。輸血によるHCV感染は4年に1例、HIVは2年に1例起こるものと推定される。				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			
輸血用血液製剤のHBV、HCV、HIVについて、2000年2月から2004年1月までの4年間の遡及調査と、医療機関からの副作用報告による感染例をあわせると、日本では輸血によるHBV感染が1年に約19例、HCV感染は4年に1例、HIV感染は2年に1例起こるものと推定されるとの報告である。なお、HBV感染のリスクは、以前13~17例と推計していたが、今回の推計は直近のデータ数も含めたものである。		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。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。			

シンポジウム4 輸血感染症の実態とその対策

SY4-1 遡及調査からみた残存リスクの評価

東京都赤十字血液センター副所長

佐竹正博

TEL : 03-3406-1211(303) FAX : 03-3406-7892 E-mail : ma-satake@tokyo.bc.jrc.or.jp

HBV, HCV, HIV について、2000年2月から2004年1月までの4年間の遡及調査と、従来のヘモビジランスの結果から、日本での輸血感染症の実態を報告する。遡及調査は、主に複数回献血者において感染症マーカーが陽転した場合に前回の血液のサンプルを個別 NAT で精査するもので、HBV については50プール NAT、HBsAg、HBcAb のいずれかの陽転例約1万6千人について前回の保管検体を調べた。全体で1.01%が個別 NAT で陽性であった。HBcAb の有無でこれを分類すると、その60%はHBV 感染既往者(オカルトキャリアー)、40%がウィンドウピリオドのドナーによるものであった。これらの個別 NAT のみ陽性の血液を輸血された患者63人の輸血前後の情報を集めると、感染したことが確認された患者は12人のみであった(感染確率19%)。感染を起こした血液をHBcAb の有無で分類すると、ウィンドウ期由来の血液は22本のうち11本が感染を起こした(感染確率50%)のに対し、キャリア由来の血液は33本のうち1本のみが感染を起こした(感染確率3%)。前者の感染性は後者の10倍以上高いことになる。感染を起こした製剤と起こさなかった製剤とで、含まれるHBV のコピー数には違いはなかった。赤血球製剤もFFPと同じく高い感染性を有していた。感染を起こした患者が特に免疫抑制状態にあるという傾向は認められなかった。1年間に頻回献血者の血液の輸血で起こるHBV 感染は、キャリア血液によるもの0.7~0.9例、ウィンドウ期の血液によるもの7.1~9.7例と推察される。医療機関からの従来の副作用報告によるものをあわせると、日本では輸血によるHBV 感染が1年に約19例起こることが予想される。感染性をもつオカルトキャリアによる頻回の献血がこれからの問題となる。輸血によるHCV 感染は4年に1例、HIV は2年に1例起こるものと推定される。

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	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	
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)			日本	
研究報告の概要	<p>○受血者全数調査による実態の把握</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p>				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	今後の対応	<p>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。</p> <p>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。</p>		



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を検出し週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。【結論】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

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2006. 6. 20</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>(製造承認書に記載なし)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>柚木久雄. 第54回日本輸血学会 総会; 2006 Jun. 9-11; 大阪.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)</p>				<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○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と伴に減少していたが、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%あり感染源に近い可能性を示唆していた。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>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。</p>			<p>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。</p>			



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 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と共に減少していたが、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った。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

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2006. 6. 20</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>(製造承認書に記載なし)</p>		<p>研究報告の公表状況</p> <p>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.</p>		<p>公表国 日本</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)</p>					
<p>研究報告の概要</p>	<p>○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献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。</p>					<p>使用上の注意記載状況- その他参考事項等</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>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。</p>					<p>合成血「日赤」 照射合成血「日赤」</p> <p>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</p>
<p>報告企業の意見</p> <p>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。</p>			<p>今後の対応</p> <p>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。</p>			



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@bs.jrc.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

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2006. 6. 20</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>(製造承認書に記載なし)</p>			<p>E. Martinez-Bauer, X. Forn, 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.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>合成血「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血「日赤」(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>スペイン</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○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、明らかなる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。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>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。</p>			<p>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。</p>			



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.