

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （1月12日報告）について

1 経緯

平成17年1月12日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液、血小板濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

60歳代の男性。原疾患は血液疾患。平成16年1月8日から5月25日まで12回に亘り、輸血（赤血球濃厚液合計26単位、血小板濃厚液合計30単位）を受ける。

輸血前の血液検査（1月8日）では、HBs抗原検査陰性であったが、平成16年11月18日に食欲不振のため、検査したところ、HBs抗原陽性が確認され、同22日の採血の検体で、HBs抗原（+）、HBs抗体（-）、HBc抗体（+）、HBV-DNAのNATの（+）も確認された。平成17年1月8日劇症肝炎を呈した後、肝不全により死亡した。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には16人の供血者から採血された赤血球濃厚液及び血小板濃厚液を輸血。
- ② 輸血の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は3本が確保、12本は使用済み、新鮮凍結血漿12本は全て医療機関に提供済み。

(2) 16人の供血者について

- ① 輸血時の供血者16人のうち、8人が再献血し、再献血時の検査結果はHBV関連検査（-）であった。
- ② 供血時保管検体の2人の陽性血から、原料血漿2本、新鮮凍結血漿が2本製造され、原料血漿は使用済み、新鮮凍結血漿も使用済みであった。当該新鮮凍結血漿の受血者2名のうち、1人は輸血後11日目で死亡、もう1人はHBs抗原検査（-）であった。

(3) 供血者個別 NAT の試験結果

- ① 輸血時の供血者16人の供血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、2人がNAT（+）であった。
- ② 当該2人は、共に、複数回再献血を行っているが、再献血時にHBV関連検査（-）であり、HBc抗体及びHBc抗体-IgMは（-）、個別NATも共に（-）であった。
- ③ 当該2名の供血時の保管検体のウイルス解析の結果、共に、ゲノタイプCサブタイプadrと推定、また、497番目と498番目の間に12塩基が挿入した極めて特殊な変異株と挿入のない野生株が存在していた。これらは、受血者の血液も同様に挿入のある変異株と挿入のない野生株を有しており、三者のウイルスのシーケンスは完全に一致した。

4 今後の対応

(1) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

(2) 輸血時の供血者16人のうち、再献血に訪れていない8人について引き続き、調査する。

(3) その他

- ① 供血時保管検体でNAT（+）となった2名は、その後の再献血の検査がすべて（-）であり、HBc抗体も（-）であり、感染歴があった可能性は低い。
- ② また、発見されたウイルスのシークエンスは稀なものであり、これらが偶然に保管検体2本一致することは考えにくい。
- ③ 当該供血者の血液から同時に製造された新鮮凍結血漿の受血者で感染は発生していない。
- ④ 以上のことから、NAT時に受血者血液が供血者サンプルに混入する等の測定上の誤差が発生した可能性も考えられる。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （2月4日報告）について

1 経緯

平成17年2月4日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

60歳代の男性。原疾患は悪性腫瘍。平成16年9月8日から11月24日まで、貧血のため、輸血を計9回（赤血球濃厚液合計14単位）を受ける。

輸血前の血液検査（平成16年8月3日及び9月8日）では、HBs抗原検査陰性であったが（9月8日はHBs抗体及びHBc抗体検査も陰性）、平成16年11月24日の輸血時にHBs抗原検査陽性が確認された（HBs抗体及びHBc抗体検査は陰性）。

平成17年1月26日の輸血施行時に、HBs抗原検査陽性に加え、HBc抗体検査が陽性となり（HBs抗体検査は陰性）、1月31日には黄疸が出現するとともに、肝機能検査で高値を示し、2月2日に劇症肝炎により死亡した。

なお、当該患者の輸血前血液（平成16年9月8日）の保管検体のHBV-NATは陰性で、輸血後血液（平成16年10月21日）はHBV-NATは陽性であった。

3 状況

（1）輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には9人の供血者から採血された赤血球濃厚液を輸血。
- ② 9人の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は7本が確保、新鮮凍結血漿4本のうち2本は確保済み。残りの新鮮凍結血漿2本は医療機関へ供給済みであるが、医療機関への情報提供は実施済み。

（2）9人の供血者について

供血者9人のうち、再献血した人はいない。

（3）供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者9人の供血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。

4 今後の対応

（1）供血者9人の再献血・検査に係るフォローを行う（再採血の依頼中）。

（2）血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

（3）その他

悪性腫瘍の治療にプラチナ系抗癌剤等（8月18日）及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（11月10日）を使用しており、薬剤性の劇症肝炎の疑いも完全には否定できない。

輸血用血液製剤で HEV（E 型肝炎ウイルス）感染が 疑われた事例（10月8日報告）について

1 経緯

平成16年10月8日夜、日本赤十字社から、遡及調査* に伴い、供血者（1人）の保管血液で HEV の核酸増幅検査（NAT）陽性であった輸血（人血小板濃厚液（放射線照射））による HEV 感染の疑い事例の報告があった（輸血による感染は国内2例目）。

当該内容を踏まえた HEV 検査体制及び遡及調査の在り方について、同月14日、日本赤十字社と協議の上、翌15日に安全技術調査会の三代委員（厚生労働科学研究（肝炎等克服緊急対策研究事業）「本邦における E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」主任研究者）に当該情報を提供するとともに、その後主治医等から入手した情報を加えて18日に日本赤十字社、血液対策課、三代委員と協議した。

なお、平成15年度には2,452例中15例に HEV の NAT 陽性が判明し、15例の血液については遡及調査の結果、医療機関へ提供していない。

※ 日本赤十字社は平成15年度から同社の安全対策8項目の一環として、また三代班の研究班員として全国の ALT 高値の供血血液を集め、HEV 検査を実施していたところ、平成16年度分として集めた38例のうち3例に HEV の NAT 陽性が判明し、遡及調査の結果、うち1例の過去の献血血液に由来する血液製剤が医療機関へ提供・使用されていることが判明した。

2 事例

60歳代の男性。原疾患はリンパ腫。平成16年9月9日に、輸血（人血小板濃厚液10単位を1袋分）を受ける。

輸血前の保管されていた患者血液（平成16年8月6日）で HEV の NAT は陰性であったが、輸血後の平成16年10月1日及び4日の患者血液は HEV の NAT 陽性であった。

18日に供血者保管検体及び当該受血者（患者）血液の塩基配列が一致していることが報告された。

3 供血血液又は供血者に関する情報

(1) 輸血された血液製剤について

当該製剤に関わる血漿は、原料血漿1本であり、確保済み。

(2) 供血者の情報

供血者は、ALT 軽度高値以外に何ら症状・異常所見はみられない。供血後1ヶ月目で HEV-RNA 陰性となり、2ヶ月目に HEV-IgG 抗体及び IgM 抗体検査が陽性となった。肝機能検査値は、ALT (GPT) 20。

4 今後の対応

(1) 受血者（患者）への治療

輸血後90日で HEV-RNA 検査陰性、95日で AST (GOT) 21、ALT (GPT) 26。

(2) HEV の輸血による安全対策

① 献血時 HEV 検査等の実施体制の検討（案）

HEV は主として経口感染と言われていることから、問診を徹底することで対応する。なお、問診票の改訂には時間が掛かること、感染実態の把握が不十分であること等か

ら、まずは HEV 陽性率が高い北海道において該当する質問を文書で示しつつ、口頭説明を行い、疑われた者の血液について HEV の NAT を行い、陽性検体は使用しないこととする。

○ 問診票の改訂及び問診時の確認事項

まずは HEV の NAT 陽性率の高い北海道^{*1}において、受付で「過去3か月以内^{*2}に豚・猪・鹿^{*3}の生肉（刺身、ルイベ）又は生レバーを食べたか（生焼けを含む）」を確認する。なお、受付の質問で該当する者を全て除外することは、血液製剤の安定供給に支障を来す可能性があることから、まずはデータを収集し、適宜、本調査会等で検討していただく。

※1：平成15年度疫学研究で ALT 異常 2,452 検体における HEV の NAT 陽性率を調査した結果、ALT200IU/L 以上の検体でみると、北海道で 4.6%（全国平均 1.1%）。

※2：厚生労働省「食肉を介する E 型肝炎ウイルス感染事例について（E 型肝炎 Q & A）」による潜伏期間が 2～9 週間（平均 6 週間）。

※3：厚生労働省科学研究「本邦における E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」平成 15 年度研究報告

○ 検査の検討

供（献）血者全例に NAT を実施するには、体制整備の面で時間を要すること、現在の NAT の感度についても研究段階にあること等から、NAT の実施は受付での質問で感染の可能性がある者全例に限定する。

② 遡及調査の検討（案）

医療機関からの副作用感染症報告による場合は、これまで通り、ガイドラインの対象病原体と同様に遡及する。なお、供（献）血者からの情報に基づく遡及調査は、感染実態の把握が不十分であることのほか、ウイルスの体内動態が未解明でもあり、現時点では遡及期間の設定が困難であることなどから、当該施策を通じ得られる各種結果や研究班での研究結果などを踏まえて、本調査会等で御検討いただきたい。

③ 血漿分画製剤製造時の検討（案）

今回提案しているガイドラインの対象病原体と同様に取り扱う。

〈HEV（E 型肝炎ウイルス）〉

熱帯亜熱帯の大規模集団発生では water-borne、先進工業国での散发例では zoonotic transmission が主な感染経路と考えられている。HEV の感染が確認されている動物（即ち HEV ゲノムが検出された動物）は、ヒト、ブタ、イノシシ、シカ、ネズミであり、推定される動物（即ち抗体が検出されるに留まっている動物）は、ヤギ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ、ニワトリである。

このうち、現在までにヒトへの HEV 感染が直接証拠を以て証明された動物はシカであり、多数の間接証拠よりほぼ確実視されている動物は、イノシシとブタである。

HEV は加熱あるいは凍結融解に対して脆弱である。肝臓、脾臓、腸管での増殖が確認されている（マイナス鎖 RNA の証明）が、骨格筋および心筋での増殖の証拠はない。

若年者には不顕性感染が多いとされ、重症化のリスク因子は、高齢、妊娠、飲酒である。

輸血用血液製剤によるHEV（E型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （12月3日報告）について

1. 経緯

平成16年12月3日、日本赤十字社から、輸血（人赤血球濃厚液、人血小板濃厚液）を受けた症例でHEV感染の疑い事例の報告があった。平成16年12月1日に当該症例は日本肝臓学会東部会で主治医より発表されている。

2. 事例

患者は、平成11年から12年にかけて血液疾患の治療のため、輸血を複数回受けた20歳代の男性。

輸血後の平成12年3月の血液検査で肝機能値の異常が認められたが、A型、B型及びC型肝炎ウイルス関連検査は陰性であり、当初薬剤性肝障害が疑われたが、同年4月の保存検体を用い、HEV-RNA陽性（但しHEV抗体はIgM、IgG共に陰性）が確認（平成16年8月末）され、E型肝炎が疑われた。

患者はその後に肝機能は改善したが、転院し、原疾患の合併症により死亡との情報を入手している。

3. 感染についての状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 平成11年9月から12年3月にかけて当該患者に投与された人赤血球濃厚液、人血小板濃厚液の供血者数は62人との情報あり。
- ② 当該の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された新鮮凍結血漿は医療機関へ供給済みである。投与された別の受血者（平成11年11月投与）において、現在まで肝障害等特に異常はなかったとの報告を受けている。

(2) 供血者個別 NAT の試験結果

調査した62本の保管検体のうち、1本からHEV-RNAが検出。受血者及び供血者共にジェノタイプⅢであることを確認し、塩基配列の比較は、100%一致の相同性が確認された。

(3) 供血者に関する情報

- ① 供血者の平成11年当時の海外渡航歴はなく、喫食歴については調査中である。
- ② 供血者の当該献血以後の献血は、肝機能値が高値のため、不適となっている（保管検体のHEV-RNA検査は陰性）。

4. E型肝炎の状況

- (1) E型肝炎は通常は経口感染が主な感染経路である。潜伏期間は2～9週間である（平均6週間）。また、感染初期にウイルス血症を起こすため、輸血による感染を起こすおそれがあり、国内での輸血による感染が2例報告されている。（平成14年及び16年）
- (2) 現在厚生労働科学研究班（主任研究者：三代俊治東芝病院研究部長）において、E型肝炎の疫学調査を進めている。

5. 厚生労働省の対応

- (1) 供血者の平成11年当時の渡航歴はなく、喫食歴については調査中である。
- (2) E型肝炎は通常は経口感染が主な感染経路であることから、豚由来の食品や野生動物の食肉は十分に加熱調理を行うよう営業者及び消費者に対し、再度周知徹底する通知が食品安全部から発出されている（11月29日）。
- (3) 献血における問診強化・HEV検査の北海道での試行的な対策の効果及び疫学調査の動向を踏まえ、これらの対策の拡大を検討する。

感染症報告の取扱について

H16.8.10
血液対策課

1 これまでの取扱

- (1) 血液製剤投与後に使用患者の感染症検査結果が陽性（+）であつて、保管検体の個別 NAT も陽性（+）の場合、又は死亡等の重篤な転帰となった場合等の重要なケースでは、その後の当該原料血の他製剤原料としての使用停止等の取扱を含め、運営委員会委員と相談の上、血液対策課が血液事業部会運営委員会に報告してきたところ。
- (2) また、遡及調査により、献血者等において感染が判明し、その献血者に由来する血液の使用如何に関わらず、その後の当該原料血の他製剤原料としての使用停止等の取扱を含め、主として日本赤十字社が血液事業部会運営委員会に報告してきたところ。
- (3) ただし、感染症検査結果陽転例でも、死亡例等ではなく、また、保管検体の個別 NAT が陰性（-）の場合には、重篤性の観点から、また、報告時点では明確な因果関係がわからないことから、必ずしも運営委員会に報告は行ってはいない。

2 今後の対応

- (1) 血液製剤等の使用との関連が疑われる使用患者の感染症の報告については、感染症救済制度の検討対象となることから、平成 16 年 4 月以降は、個別 NAT が（-）、また、死亡等の転帰如何に関わらず、血液製剤投与後に感染症検査結果が陽性（+）のものについては、血液対策課又は日本赤十字社から定期的に血液事業部会運営委員会に報告することとする。（報告は一覧表で行う。）
- (2) 8 月 10 日の運営委員会においては、4 月以降の（1）の症例についてもまとめて報告し、また、4 月に近接する時期の重篤な事例についても併せて報告する。

