

血液安全監視体制

年 報

2004 年（平成 16 年）

日本赤十字社

発 行：2007 年（平成 19 年）8 月

発行元：日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課

〒135-8521

東京都江東区辰巳 2 丁目 1 番 67 号

TEL 03-5534-7503

FAX 03-5534-3774

目 次

はじめに	1
 第Ⅰ章 日赤の血液安全監視体制	2
1. 血液安全監視体制（ヘモビジランス：Haemovigilance）	2
2. 副作用・感染症報告	3
3. 献血後情報と遡及調査	4
4. 副作用・感染症の調査にかかる検査項目	6
5. 感染症定期報告	6
6. 海外措置報告・研究報告	7
 第Ⅱ章 2004 年の結果	8
1. 概要	8
2. 非溶血性副作用	9
3. 溶血性副作用	14
4. 輸血関連移植片対宿主病	15
5. 輸血感染症	16
6. 献血後情報と遡及調査	27
7. 感染症定期報告	35
8. 海外措置報告・研究報告	37
 第Ⅲ章 輸血関連急性肺障害	39
1. 概要	39
2. 調査	41
3. 結果と評価	41
4. 対応	45

はじめに

この年報は、全国の医療機関から日赤血液センターに寄せられた副作用・感染症情報及び、献血後情報等に基づく感染症情報とその分析、評価及び対応に関する報告である。患者に起きている既知及び未知の副作用や感染症の検出とその原因の調査、調査結果に基づく輸血との因果関係の評価、副作用・感染症を予防するための対応策の検討及びわが国に新たに発生する可能性のある未知の疾患を、献血者を通して監視することが主な内容となっている。

なお、この年報は2004年についてまとめたものであるが、2003年から2005年にかけて段階的に施行された「改正薬事法」及び「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」、2005年4月に薬事法の改正にあわせて施行された「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令；Good Vigilance Practice（GVP）」及び2004年10月の日本赤十字社における組織改編が密接に関わっているため、副作用・感染症にかかる内容については2004年、安全監視体制、献血後情報・遡及調査等については2003年から2005年までの変遷も併せて記載した。

また、2004年4月、カナダのトロントにおいて「Toward an understanding of Transfusion-related Acute Lung Injury（TRALIに対する理解に向けて）」と題したコンセンサス会議が開催され、TRALIの定義や診断基準等が策定された。これに基づき、2004年までに日本赤十字社で収集したTRALI症例の再解析を行ったので、その結果を記載した。

第 I 章 日赤の血液安全監視体制

1. 血液安全監視体制（ヘモビジランス：Haemovigilance）

輸血用血液製剤及び血漿分画製剤等の血液製剤は、人の血液を原料としていることに由来する感染の危険性をはじめとした輸血に伴う副作用・感染症等（有害事象）のリスクが存在する。血液製剤の安全を常に監視することは、過去に発生した非加熱製剤によるHIV感染問題等の悲惨な事件を二度と起こさないためにも重要なシステムと位置付けられる。2003年から2005年にかけて段階的に施行された「改正薬事法」及び「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、特に人由来の血液製剤の製造販売業者に対する市販後安全対策が強化され、また、医療関係者についても適正使用等の責務が明記された。

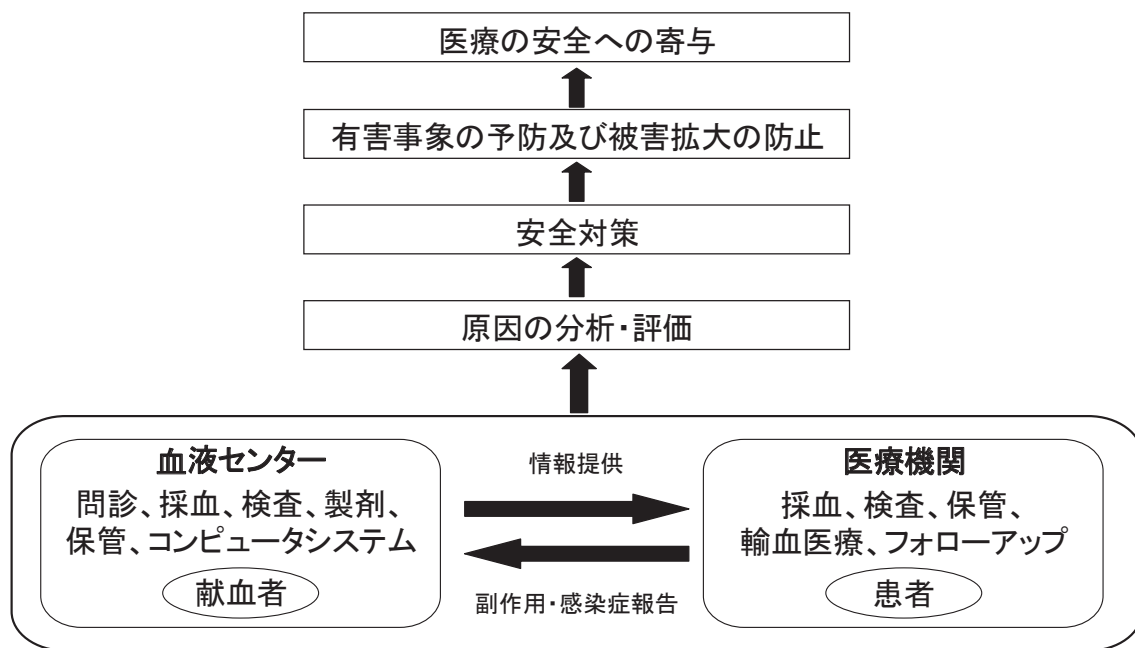
血液の安全を監視するということは、【献血者】－【血液の製造・品質管理（血液センター）】－【患者（医療機関）】の一連の流れの中で一貫性を持って監視することであり、単に献血者の健康状態や血液の適格性を評価するだけにとどまらず、その献血者の社会集団や環境についても疫学的に調査することをも意味している。

これらの分析・評価の結果、有害事象や新興・再興感染症の被害拡大が予測された場合には、国、医療機関あるいは血液センター等に対して迅速に適切な対策を講じることによって、被害を最小限にとどめることを可能とする。さらに、評価された情報を医療機関等へフィードバックすることにより医療の安全への寄与に資する。このような情報収集・分析・評価・対策の一連の監視システムを血液安全監視体制と称している。

日赤は薬事法改正に伴い2005年4月より適用される製造販売業者としての組織体制を整備するために、2004年10月、血液事業部から血液事業本部制へ組織を改編し、血液製剤の適正な品質保証体制と安全管理体制を再構築した。

日赤の血液安全監視体制の主な対象は、医療機関から報告される「副作用・感染症報告」、献血後に献血者又は検査データから得られた安全性に関する情報に基づく「献血者発の遡及調査」、製品又は原料に由来する感染症に関する論文等から得られた知見の評価に基づく「感染症定期報告」及び海外措置情報や研究報告に関する情報に基づく「海外措置・研究報告」である。医療機関における輸血に伴う有害事象の発生について、医療機関から直接当局へ報告する制度も整備されている。今後は、血液安全監視の内容をより充実させていくことが重要である。

血液安全監視体制の概要を図－1に示す。



図－１ 血液安全監視体制の概要

２．副作用・感染症報告

血液製剤による副作用・感染症が疑われた場合、医療機関から市販後調査実施部門^(注1)である血液センターに配置された医薬情報担当者（MR）に連絡される。情報入手した副作用・感染症報告はMRから市販後調査管理部門^(注2)へ報告され、患者血液をはじめとする調査用検体を用いて精査される。アナフィラキシーショック、血圧低下及び輸血関連急性肺障害等の非溶血性副作用については、血漿タンパク抗体、抗白血球抗体等を検査して^(注3)原因追求する。

また、HBV、HCV及びHIV等の感染症報告については、当該献血時の保管検体（11年保管、次項３参照）を用いてウイルスの核酸増幅検査（NAT）を行い、陽性と判明した場合は、患者血液と保管検体中のウイルスについて相同性試験を実施し、輸血との因果関係を明らかにする。細菌感染報告については、輸血に使用された血液バッグが廃棄されて確保することが難しいため、同時に採血された凍結血漿等を用いて細菌培養を行うこととしている。検査結果については、MRから主治医に報告する。

医療機関からの副作用・感染症報告をはじめとした全ての適正使用情報^(注4)は、市販後調査管理部門が一括して管理し、薬事法及び薬事法施行規則に基づき、医薬品医

¹ 2005年４月、薬事法の改正にあわせて施行された「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令；Good Vigilance Practice（GVP）」に基づき、「市販後調査管理部門」は「安全管理統括部門」に、「市販後調査実施部門」は「安全管理実施部門」となった。

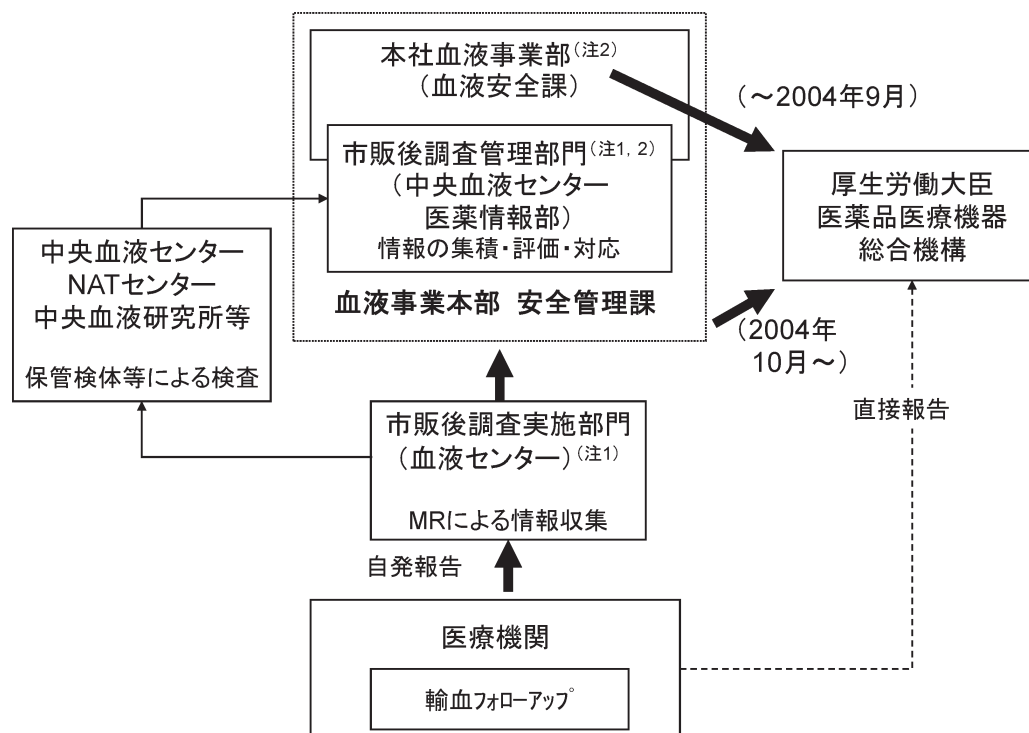
² 2004年10月、日本赤十字社は組織を改編し、これまで中央血液センター医薬情報部が行ってきた市販後調査管理部門の業務を新たに設置した血液事業本部安全管理課に統合し、安全監視体制を再構築した。

³ 2004年10月の組織改編時に、中央血液センター研究部に代わり中央血液研究所が設置され、副作用解析業務を担うことになった。

⁴ 2005年４月、薬事法の改正にあわせて施行された「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令；Good Vigilance Practice（GVP）」に基づき、「適正使用情報」は「安全管理情報」となった。

療機器総合機構を通じて厚生労働大臣に報告している。

医療機関からの副作用・感染症報告の流れを図－２に示す。



図－２ 副作用・感染症報告の流れ

３．献血後情報と遡及調査

遡及調査の目的は、血液製剤に保健衛生上の危害発生の可能性が考えられた場合、１）使用されていない血液製剤を迅速に回収して保健衛生上の被害を最小限にとどめること、２）既に使用されていた場合には有害事象等の早期発見・早期治療を可能にする、３）血液製剤のさらなる安全対策のための検証を行うことなどである。

輸血に伴う有害事象の原因究明のため、日赤では1996年９月以降、全ての献血血液についてその一部を調査用検体として11年間保管している。また、2003年７月以降は薬事法の改正に伴い、生物由来製品に対する安全対策が強化され、GMPの改正により、10年間の検体の保管が義務づけられた。

また、1999年５月以降、献血者、採血、検査、製剤及び供給に関する記録は全国的に統一されたコンピュータシステムで一元管理され、逐次遡及調査の実施が可能な体制となっている。

2000年７月以降、血漿分画製剤用原料血漿については、６ヶ月間の貯留保管を実施しており、採血から６ヶ月以内に輸血用血液製剤によるウイルス等の感染症報告があった場合は、製造工程に入る前に排除することを可能としている。輸血に使用される新鮮凍結血漿(FFP)についても、2005年7月より６ヶ月間の貯留保管を開始している。

献血後に得られた情報に基づく対応については、一元管理システムの稼働にあわせ、統一手順を定めて1999年５月より実施しているが、さらに2003年６月からは、複

数回献血者の血清学的試験を含むウイルス関連マーカー陽転化検査情報に伴う遡及調査と、これに伴う医療機関への対応を全国的に開始した。2004年7月には、日本赤十字社として各病原体に関する科学的知見を踏まえて「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」を作成するとともに、8月には献血者から献血後に得られた申告情報（献血後情報）に基づく医療機関への対応も含めた業務を開始した。なお、2005年4月には先に日赤が作成したガイドラインを踏まえて国が「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」を作成・制定している。

表－1 に日赤の遡及調査体制の概要を示した。

表－1 日赤の遡及調査体制

血液安全監視体制の開始	：	1993年2月
医薬情報担当者の配置	：	約150名
検体の保管	：	1996年9月～ 6mL、冷凍保管、11年間
核酸増幅検査	：	HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA等
原料血漿の貯留保管	：	2000年7月～ 6ヶ月間
新鮮凍結血漿の貯留保管	：	2005年7月～ 6ヶ月間
遡及調査	：	1999年5月～
遡及調査（複数回献血者におけるウイルス関連マーカーの陽転化）	：	2003年6月～
遡及調査（献血後情報）	：	2004年8月～
その他の検査	：	血清学的検査、細菌学的検査

遡及調査の対象となる献血後情報の種類は以下の通りである。

【AIDSの自己申告情報】

献血者から、献血した血液を使用しないで欲しい旨の連絡が専用電話にあった場合

【献血者健康情報】

献血後に、献血者又は家族等から得られた献血者の健康障害に関する情報

【感染症報告に関する情報】

輸血を受けた患者の健康障害に関する情報

【複数回献血者の陽転情報】

複数回献血者のウイルス関連マーカー陽転に該当する献血者からの情報

【問診不適格の事後連絡情報】

献血受付時又は献血後に問診不適格情報に該当する献血者からの情報

【プリオン病情報】

プリオン病と診断された患者に献血歴があるとの情報

【その他安全性情報】

上記のいずれにも属さないその他安全性情報

4. 副作用・感染症の調査にかかる検査項目

1) 非溶血性副作用

- ・抗HLA抗体
- ・抗血小板抗体
- ・抗顆粒球抗体
- ・抗血漿タンパク質抗体（抗IgA抗体等の7種類の抗体）
- ・血漿タンパク質の欠損

2) 溶血性副作用

- ・ABO血液型、Rh血液型
- ・不規則抗体

3) ウイルス感染症

- ・核酸増幅検査（NAT）
- ・ウイルス遺伝子の塩基配列の相同性検査
- ・血清学的検査

4) 細菌感染症

- ・無菌試験
- ・細菌同定検査

5) 輸血後GVHD

- ・マイクロサテライトDNA検査（患者血液と献血者血液のキメリズム検査）

5. 感染症定期報告

感染症定期報告とは、薬事法の改正に伴い、2003年7月より新たに生物由来製品の製造業者^(注5)が、製品及び原料に由来する感染症に関する国内外の最新の論文、学会及びホームページから情報を収集し、得られた知見を評価して定期的に厚生労働大臣に報告する制度である。

⁵ 薬事法の改正に伴い、2005年4月からは「製造販売業者」とみなされている。

また、CJD等プリオン病に関する内外の新たな知見及び情報についても感染症と同時に収集して報告することとなっている。

これら報告された情報は、厚生労働省の審議会で報告され、広く国民に公表される仕組みとなっている。

1) 調査対象となる研究報告

- ・人その他の生物から人に感染すると認められる疾病
- ・原材料から人に感染すると認められる疾病
- ・原料又は材料から人に感染すると認められる疾病
- ・原材料から生物由来成分に至る間のものから人に感染すると認められる疾病
- ・当該生物由来製品から人に感染すると認められる疾病

2) 調査方針

- ・新たに判明した感染症に関するもの
- ・感染症の発生頻度の増加に関するもの
- ・新たに判明した感染経路に関するもの
- ・重大な感染症に関するもの

6. 海外措置報告・研究報告

海外措置報告については、薬事法第77条の4の2及び薬事法施行規則第64条の5の2^(注6)に規定されているとおり、日赤の製造品目^(注7)に関連する「外国医薬品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施」にかかる情報を入手した場合に報告を行っている。

研究報告については、薬事法第77条の4の2及び薬事法施行規則第64条の5の2^(注6)に規定されているとおり、日赤の製造品目^(注7)に関連する「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと又は当該医薬品が承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告」にかかる情報を入手した場合に報告を行っている。

⁶ 薬事法の改正に伴い、2005年5月からは「薬事法施行規則第253条」となった。

⁷ 2005年4月からは、「製造販売品目」となった。

第Ⅱ章 2004年の結果

1. 概 要

2004年、医療機関から輸血が原因と疑われた副作用・感染症の報告数は、文献から入手した情報を含めて1,943件であった（2003年1,606件、対前年比121.0%）。その内訳は、非溶血性副作用1,609件、輸血感染症293件、溶血性副作用28件、輸血関連移植片対宿主病（Transfusion Associated-Graft versus Host Disease:TA-GVHD）9件、血漿分画製剤による副作用4件である。このうち、薬事法に基づいて厚生労働大臣に報告した症例は、非溶血性副作用440件、輸血感染症（疑いを含む）265件、溶血性副作用9件、血漿分画製剤2件の計716件であった。

2004年に報告されたTA-GVHD疑い報告症例9件のうち、臨床症状ならびにマイクロサテライトDNA検査によりTA-GVHDが確認された例はない。

輸血感染症報告では、2002年に続き輸血が原因であることが確認されたHEV感染症例が2例あったこと、そして、HBV感染症例において、1人の低濃度HBV感染既往献血者による、過去の自発報告症例にも及ぶ一連のHBV感染症例が明らかになったことが特記される。

当該輸血用血液製剤の保管検体もしくは同一の献血者から同時にあるいはその前後に採血された輸血用血液製剤から、患者血液と相同性を有するウイルス遺伝子が検出された症例はHBV感染を疑われた20例であった。

血漿分画製剤に関する副作用は4件報告されたが、感染症は報告されていない。

2004年度の遡及調査は、当初は前年度に引き続き実施していたが、「献血後情報の対応手順」を改訂し、2004年8月15日以降に献血後情報の対象となった事例より、改訂された対応手順に基づき実施した。

複数回献血における検査結果陽転数は、3,363件であった。うち、遡及調査対象2,869検体についてHBV、HCV、HIV個別NATを実施した結果、陽性となったのはHBV64件であった。このうち、63本が使用されており、1本が廃棄処分されていた。使用された製剤により1名HBVマーカー陽転化、12名非陽転、21名死亡（原疾患等）2名退院・未検査ということが医療機関の調査により判明した。

参考)

2004年の血液製剤供給数は以下のとおりである；

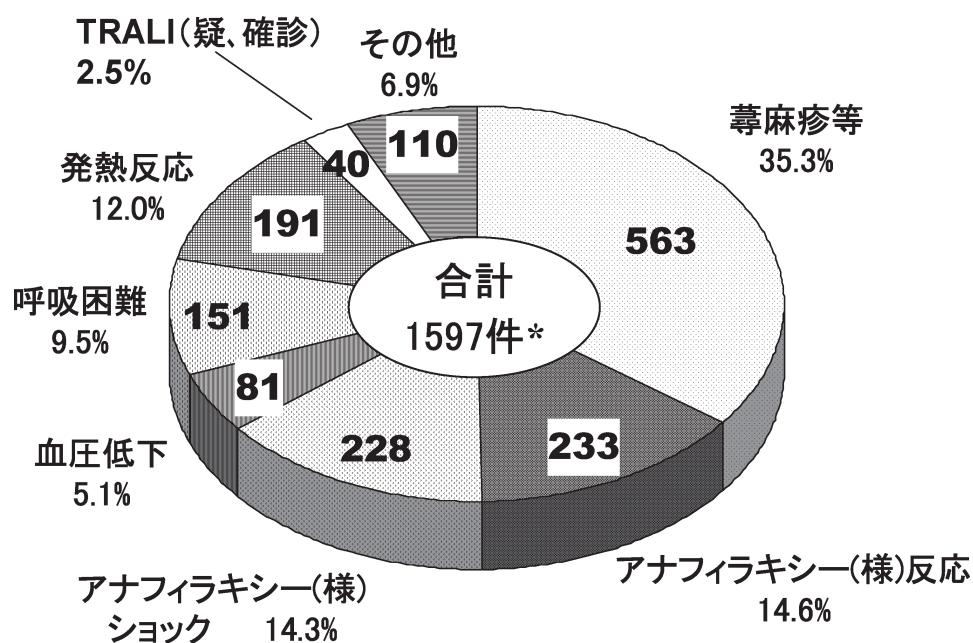
(輸血用血液製剤)	血小板製剤	709,835	本
	血漿製剤	1,363,706	
	赤血球製剤	3,345,229	
	全血製剤	5,853	
計		5,424,623	
(血漿分画製剤)	アルブミン製剤	513,443	バイアル
	抗HBs人免疫グロブリン製剤	1,207	
	血液凝固第VIII因子製剤	118,843	
	計	633,493	

2. 非溶血性副作用

1) 非溶血性副作用の症状別報告数

2004年の非溶血性副作用報告数は1,609件であり、輸血による副作用・感染症報告総数1,943件の82.8%を占める。報告後に担当医が「輸血との関連性なし」と変更した12症例を除いた1,597件について、症状別の報告数を図－3に示す。

蕁麻疹、発疹、嘔気等（以下、蕁麻疹等と略す）が最も多く全体の35.3%、発熱反



* 非溶血性副作用の報告総数は1,609件であるが、報告後担当医が「輸血との関連性なし」と変更した12症例を除外して解析した

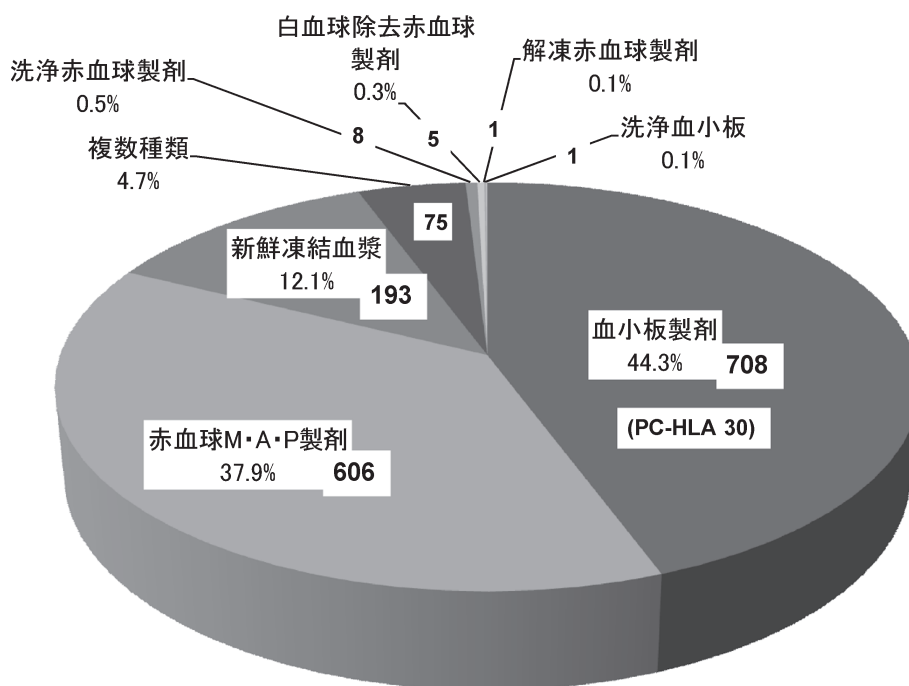
図－3 非溶血性副作用の報告数 (2004)

応が12.0%であり、この2つの副作用で47.3%を占めた。重篤な副作用であるアナフィラキシー（様）反応は14.6%、アナフィラキシー（様）反応に血圧低下を伴うアナフィラキシー（様）ショックは全体の14.3%、呼吸困難および血圧低下がそれぞれ9.5%、5.1%であった。また、TRALIは2.5%であった。

2) 副作用発現時に使用された輸血用血液製剤

報告された副作用症例に使用された輸血用血液製剤の種類を図－4に示す。

輸血用血液製剤の種類別報告件数は、血小板製剤（PC）が最も多く44.3%を占めている。次いで赤血球M・A・P（RC-MAP）製剤が37.9%、血漿製剤（FFP）が12.1%となっている。

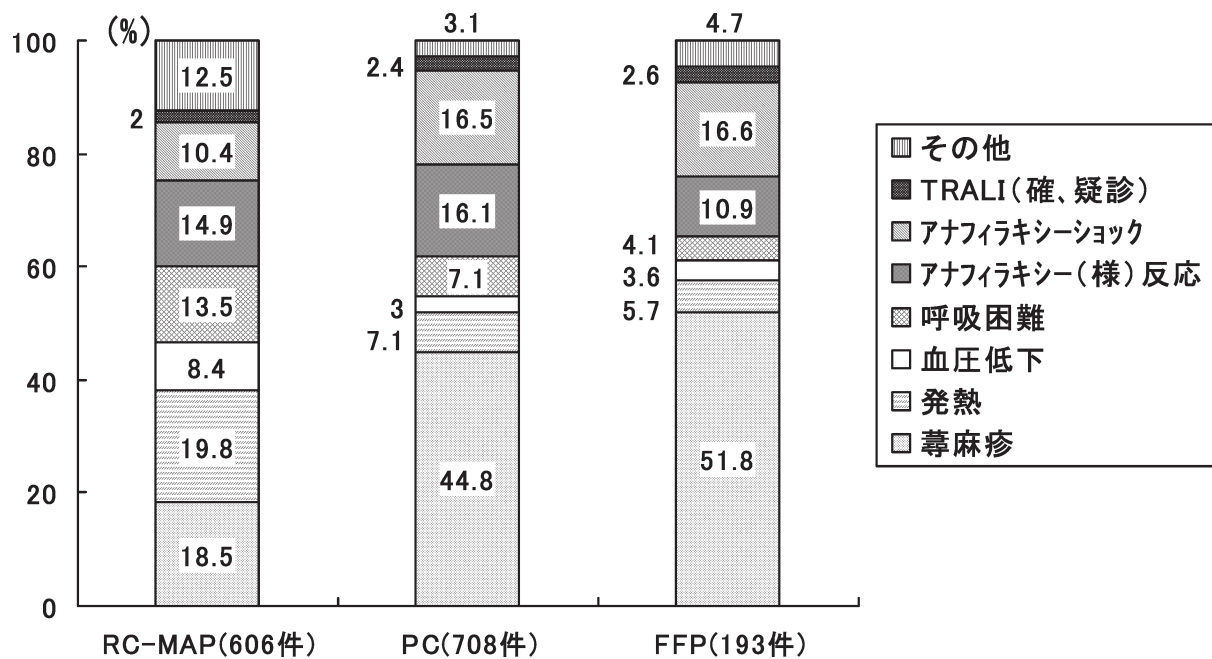


図－4 報告された副作用に使用された輸血用血液製剤の種類別比率（2004）

3) 副作用症状と輸血用血液製剤

輸血用血液製剤の種類別に発現した副作用の比率を図－5aに示す。

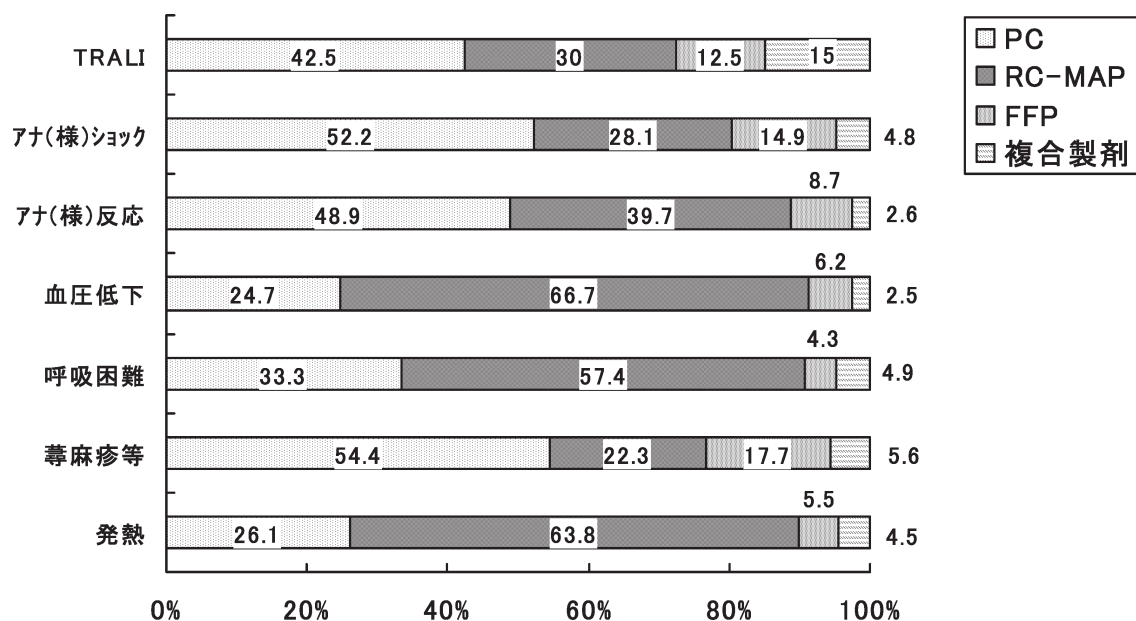
血小板製剤では蕁麻疹等、アナフィラキシー（様）ショックの報告が多く、血漿製剤も同様に蕁麻疹等やアナフィラキシー（様）ショックが多い。一方、赤血球製剤は発熱、呼吸困難および血圧低下の比率が高くなっている。



図－5a 輸血用血液製剤種類別の副作用比率（2004）

報告された各副作用で輸血された血液の種類別比率を図－5bに示す。

アナフィラキシー（様）ショック、アナフィラキシー（様）反応、蕁麻疹等の原因製剤としては、（血漿成分を多く含む）血小板製剤が約5割であり、血漿製剤を含めると全体の6～7割を占めた。これに対し、血圧低下、呼吸困難、発熱では、赤血球製剤の比率が過半数を占めた。



図－5b 副作用症状別の輸血用血液製剤の比率

4) 副作用報告頻度

製剤の種類別供給数と副作用報告数およびその頻度を表－2に、輸血用血液製剤の供給数10,000本あたりの副作用報告頻度を図－6に示す。

表－２ 輸血用血液製剤の種類別供給数と副作用報告数（2004）

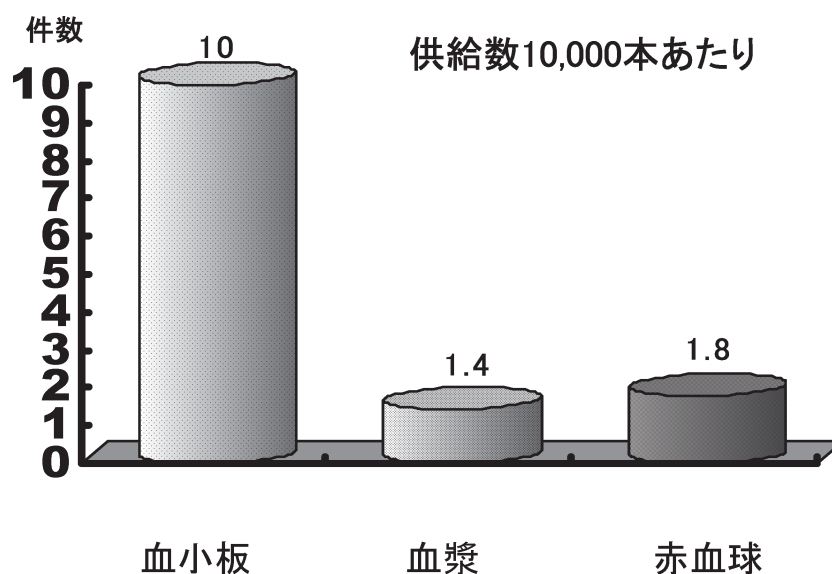
製 剤	供 給 数 (本)	副作用報告数 (件)	副作用報告頻度
血 小 板	709,835	708	1 / 1,003
血 漿	1,363,706	193	1 / 7,066
赤 血 球	3,292,781	606	1 / 5,434

血小板：PC, PC-HLA

血 漿：FFP

赤血球：RC-MAP

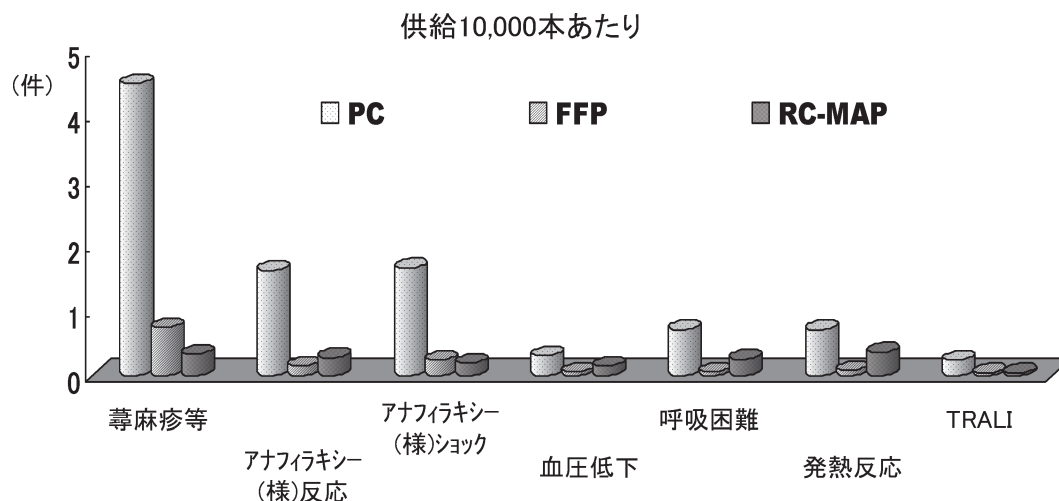
報告頻度は、血漿製剤、赤血球M・A・P製剤では供給数10,000本あたりそれぞれ1.4件、1.8件であるのに対し、血小板製剤は10件と著しく高かった。



図－６ 輸血用血液製剤の種類別の副作用報告頻度（2004）

次に、供給本数10,000本あたりの副作用症状、輸血用血液製剤別の副作用報告頻度を図－７に示す。

副作用症状別の報告頻度をみると、蕁麻疹等、アナフィラキシー（様）反応、アナフィラキシー（様）ショックにおいては血小板製剤によるものが顕著であった。また、呼吸困難、発熱および血圧低下においても血小板製剤は赤血球製剤と同等以上の主要な原因製剤であった。

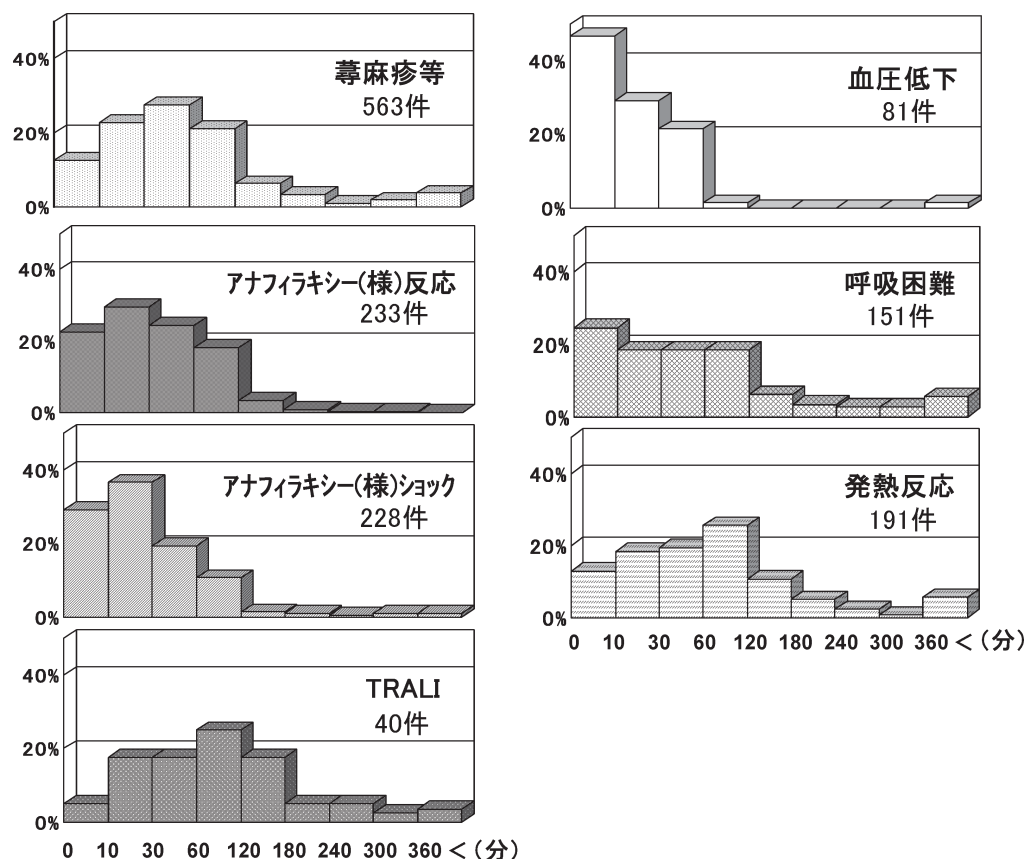


図－7 副作用症状、輸血用血液製剤別の副作用報告頻度 (2004)

5) 副作用症状の発現時間

輸血開始から副作用症状発現までの時間を図－8に示す。

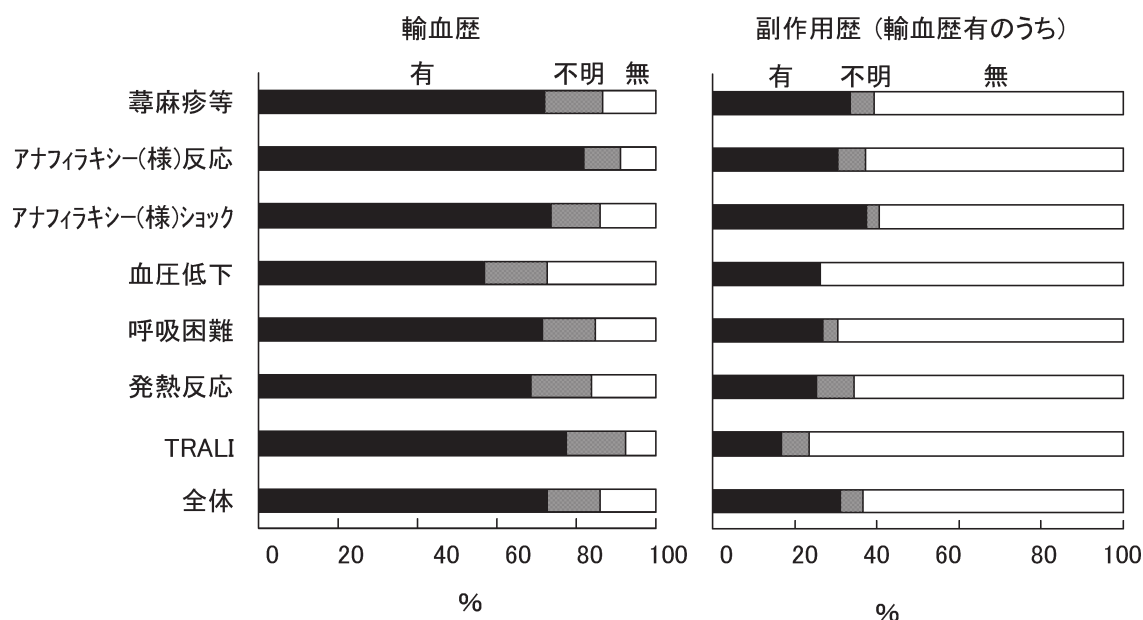
血圧低下は、約47%の症例が10分以内に発現していた。また、アナフィラキシー(様)反応、アナフィラキシー(様)ショックも半数以上が30分以内に発現した。一方、呼吸困難や発熱反応は60分以降に多く発現している。TRALIでは、10分以降180分まで高い率で発現しており、180分以降でも15%が発現していた。



図－8 副作用の発現時間 (2004)

6) 患者の輸血歴、副作用発現歴

患者の輸血歴および副作用発現歴を図－9に示す。過去に輸血歴のある患者が全副作用症例の72%を占めている。また、そのうちの約30%では、過去に輸血副作用歴があった。



図－9 患者の輸血歴・副作用発現歴 (2004)

3. 溶血性副作用

前年(25件)とほぼ同数の28件の溶血性副作用が報告され、うち即時型は20件、遅发型は8件であった。副作用が、輸血開始後24時間未満に発現した場合を即時型とし、24時間以降に発現した場合を遅发型とした。

即時型溶血性副作用の内訳は以下の通りであった。

- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗Di^a陽性、輸血用血液製剤がDi(a+)であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗Jk^b、抗E陽性、輸血用血液製剤がJk(b+)であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗C、抗e、抗Jk^a陽性、輸血用血液製剤がC(+)、e(+)であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗c、抗E陽性、副作用発生後に行った確認のための交差試験が不適合となった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗Jk^a、抗M陽性だが、輸血用血液製剤の抗原は不明だった。

上記症例は輸血と副作用の因果関係があると考えられた。

その他、因果関係は低いと考えられるものの、患者血液から不規則抗体が検出された症例を以下に上げる。

- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗E陽性、輸血用血液製剤はE(－)であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗M陽性だが、交差試験は適合であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液は抗P₁陽性だが、輸血用血液製剤はP₁(－)であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液は直接抗グロブリン法陽性だが、解離液に血液型に対する特異性はなかった。
- 患者の原疾患（自己免疫性溶血性貧血）による溶血と考えられる。

検査結果に異常が見られず、輸血と副作用の因果関係が不明であった症例が7例、また、加温器が使用されていた症例は3例報告された。

医療機関から報告された副作用名（重複有り）は、溶血7例、発熱、溶血各3例、ヘモグロビン尿、黄疸各2例、腎・肝障害、血中カリウム値上昇がそれぞれ1例ずつであった。

遅発型溶血性副作用の内訳は以下の通りである。

- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗c、抗E、抗Fy^bが陽性であり、輸血用血液製剤（複数本）はいずれかの抗原陽性であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗E、抗c、抗S陽性であったが、輸血用血液製剤の抗原は不明であった。
- 輸血後に実施した検査にて、患者血液が抗C陽性であったが、輸血用血液製剤の抗原は不明であった。

以上3例は輸血と副作用の因果関係があるものと考えられた。また、患者血液はA型で抗Le^{bH}陽性であったが、同じA型のLe(a-b+)の血球とは反応しない症例が1例、検査結果に特に異常が認められず因果関係が不明であった症例が4例あった。医療機関から報告された副作用名（重複有り）は、溶血、溶血性貧血、高ビリルビン血症、血小板減少がそれぞれ2例、発熱、腎不全、血圧低下、溶血性黄疸、黄疸、血尿、肝機能障害、血球減少がそれぞれ1例ずつであった。

4. 輸血関連移植片対宿主病

2004年は、GVHDの疑い報告は9件であったが、TA-GVHD確定症例はなかった。

5. 輸血感染症

1) 因果関係の評価

ウイルス感染症報告における輸血との因果関係の評価は、患者血液においてHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗原、HBe抗体、HCV抗体、HIV抗体、ウイルス遺伝子等のウイルス関連マーカーが輸血前陰性であったものが輸血後陽性となり、かつ、輸血用血液製剤の保管検体等に当該ウイルス遺伝子が検出され、患者血液と保管検体から検出されたウイルス遺伝子の塩基配列が測定領域内において一致した場合に、輸血による感染の可能性が高いと判断した。

2004年に報告された293例（HBVとHCVの重複例1件を含む）を分析した結果を表－3に示す。

HBV感染を疑われた症例は138件で前年の96件より42件増加した。一方、HCV感染を疑われた症例は88件であり、前年の86件より2件増加した。この中には、HBV及びHCVの重複感染が疑われた症例1例がそれぞれに含まれている。

HIV感染を疑われた症例は5件報告されたが、いずれも輸血との因果関係は否定され、報告が取り下げられた。

細菌感染を疑われて報告された症例は、本年は53件であり、前年の66件より13件減少した。当該輸血用血液あるいは同時に製造された血液製剤の細菌培養検査の結果は陰性であり、輸血による細菌感染は確認されなかった。

表－3 輸血感染症報告の評価結果（2004）

293例(294件)の内訳と因果関係

輸血との 因果関係	HBV	HCV	HEV	HIV	HTLV-1	パルボ B19	CMV	HSV	細菌	真菌
I	16		2							
II	4									
III	107(1)	70(1)			1	2		1	52	1
不 明							1			
除 外	11	18		5	2				1	
合 計	138	88	2	5	3	2	1	1	53	1

（ ）：HBV及びHCVの重複感染が疑われた症例数

- 因果関係Ⅰ：1）当該輸血用血液製剤の保管検体等からウイルス遺伝子が検出され、患者血液中のウイルス遺伝子との相同性が一致した。
- 2）当該輸血用血液製剤又は同時に採血された血漿等から血液培養にて細菌が検出され、その血清型または遺伝子配列が一致した。
- 因果関係Ⅱ：1）当該輸血用血液製剤の保管検体等からウイルス遺伝子が検出され、患者血液中のウイルスマーカーが陽性であったが、ウイルス遺伝子の相同性が確認できなかった。
- 2）当該輸血用血液製剤又は同時に採血された血漿等から血液培養にて細菌が検出されたが、患者血液中の細菌と異なった菌種であった。

- 因果関係Ⅲ： 1) 当該輸血用血液製剤の保管検体からウイルス遺伝子が検出されなかった。
- 2) 当該輸血用血液製剤又は同時に採血された血漿等のバッグ等から細菌が検出されなかった。

保管検体あるいは同時に採血された血液から個別NATによりウイルスが検出され、患者血液のウイルス遺伝子との相同性が確認された等により、輸血により感染した可能性が高いと判断された症例はHBVの20例及びHEVの2例であった。

保管検体あるいは同時に採血された輸血用血液製剤の個別NATが陰性で当該ウイルスが検出されず、輸血による感染の可能性は低いと推定された症例はHBVの107例、HCVの70例、HTLV-1の1例、ヒトパルボウイルスB19の2例、単純ヘルペスウイルス（HSV）の1例であった。CMVの1例は、保管検体の血清学的検査はIgM-CMV抗体陰性及びCMV抗体陽性であったが、因果関係を確認するには至らず不明であった。この外に、再度の精査により輸血前の患者血液が陽性または輸血後の患者血液が陰性であることが判明して除外された症例がHBVで11例、HCVで18例、HIVで5例、HTLV-1で2例あった。

細菌感染を疑われた53例、真菌感染を疑われた1例では、輸血後の血液バッグあるいは同一の献血者から同時に製造された血液製剤から細菌または真菌は検出されず、輸血による感染は確認されなかった。

2) 情報の入手経路

輸血による感染の可能性が高い症例の情報入手経路を表－4に示す。

感染症自発報告は、輸血によるウイルス感染の疑いとして医療機関から血液センターに報告された症例である。

献血後情報は遡及調査と追跡調査に分類した。遡及調査は、複数回献血者のスクリーニング検査陽転情報により、前回又は前々回の献血血液の遡及調査を実施し、個別NAT陽性が確認された場合、医療機関に当該輸血用血液製剤の個別NAT陽性情報を提供したものに対し、当該輸血用血液製剤を輸血された患者のウイルス感染について血液センターへ報告された症例をいう。追跡調査は、感染症自発報告症例の解析から当該輸血用血液製剤のNAT陽性が判明し、これと同時に製造された輸血用血液製剤を供給した医療機関に情報提供し、その後に報告された症例、あるいは同じ献血者のそれ以前又は以降の献血血液による輸血用血液製剤を供給した医療機関に情報提供しその後に報告された症例をいう。

表－４ 輸血による感染の可能性が高い症例の情報入手経路（2004）

	情報の入手経路			計
	感染症自発報告	献血後情報		
		遡及調査	追跡調査* 1	
HBV	8	7(1 * 2)	5	20
HEV	1	1	0	2

*1 自発報告症例に基づく追跡調査から判明した症例

*2 うち1例は遡及調査及び特定医療機関での輸血後感染症全数調査により判明した症例

3) HBV感染症例の調査

感染症自発報告および献血後情報から得られたHBV感染の可能性が高い20例の献血血液について、ウイルスDNAを解析した結果を表－5に示す。

表－５ 輸血によるHBV感染の可能性が高いと考えられた症例の献血血液の解析（2004）

症例No.	年齢 性別	保管検体の DNA量 (copies/mL)	保管検体 個別NAT	Genotype	Subtype	Pre-core	患者 HBV-DNA との相同性＊
1	57M	<100	陽性	C	** dr	wild	確認不能 [#]
2	20F	n.t.	陽性	C	adr	wild	一致
3	55F	n.t.	陽性	B	*** ad	wild	1箇所除き 一致
4	26F	n.t.	陽性	C	adr	wild	一致
5	43M	n.t.	陽性	C	adr	wild	一致
6	症例No.5 と同一献血血液の献血者						一致
7	30F	n.t.	陽性	C	adr	wild	一致
8	20M	210	陽性	A	adw	wild	一致
9	24M	<100	陽性	A	adw	wild	一致
10	40M	380	陽性	C	adw	wild	1箇所除き 一致
11	25M	n.t.	陽性	A	adw	wild	一致
12	34M	230	陽性	C	adr	wild	確認不能 ^{##}
13	51M	n.t.	陽性	B	adw	wild	1箇所除き 一致
14	42F	n.t.	陽性	C	adw	wild	1箇所除き 一致
15	21F	170	陽性	B	adw	wild	一致
16	54M	<100	陽性	C	adw	mutant	2箇所除き 一致
17	症例No.16と同一献血 者の一連の献血事例		陰性	No.16の発端献血血液との比較			1箇所除き 一致
18			陽性				確認不能 ^{##}
19			陰性	No.16の発端献血血液との比較			1箇所除き 一致
20			陽性				確認不能 ^{##}
2003年 事例	症例No.16と同一献血 者の一連の献血事例		陰性	No.16の発端献血血液との比較			2箇所除き 一致

＊：PreS/S領域を含むP領域の前半部1,550bp(nt2,333-3,215/1-667)の塩基配列を比較。

Genotype Aの場合は1,556bp (nt2,333-3,221/1-667)

＊＊：HBs抗原エスケープミュータント (codon145 Gly→Ala)

***：r/wを決定するcodon160のアミノ酸がLsy/ArgではなくAsnに置換

#：患者HBsAb(+), HBcAb(+), HBV-DNA(-)

##：患者HBsAb(+); 患者追跡不能のため検体確保できず

献血血液の全品検査（スクリーニング）としてのNATは、1999年10月から500検体を一つにプールして開始し（500プールNAT）、2000年2月からはプール数を500から50に減らし（50プールNAT）、さらに、2004年8月からはプール数を20に減らして実施している（20プールNAT）。輸血用血液製剤によるHBV感染の可能性が高い20例のうち1例はプールNAT実施前、1例は500プールNAT時の献血であり、いずれも個別NATで陽性となった。残りの18例は50プールNAT時の献血であり、50プールNATでは全て陰性であったが、個別NATでは陰性2例、陽性16例であった。

20例の献血者15名のうち、11名は献血者が感染して間もないウィンドウ期の献血によるものと推測され、4名はプールNATで検出できないごく微量のウイルスを保有しているHBV持続感染者の献血によるものと推測された。

4）HBV感染症例のケース・レポート

（患者年齢はいずれもウイルス関連マーカー陽性が医療機関にて確認された時点の年齢を示す）

症例－1（献血後情報）

本症例は、HBc抗体陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が疑われた事例である。患者（76歳女性）は狭心症に対する手術を受け、1999年11月に輸血（当該製剤：照射赤血球MAP2単位、1999年10月採血）した。輸血前（9日）HBs抗原陰性であったが輸血後214.0週でHBs抗体陽性、HBe抗体陽性、HBc抗体陽性（ALT 13 IU/L）であった。ALT値の変動は輸血後認められなかった。

遡及対象時の保管検体は、500プールNATは陰性であったが、個別NATは陽性であった。患者検体がHBV-DNA陰性であったため、保管検体と患者検体のウイルスは比較できなかった。

症例－2（自発報告）

患者（73歳男性）は骨盤骨折による貧血の増悪のため2003年8月に輸血（当該製剤：赤血球MAP1単位、2003年7月採血）した。輸血前（4日）HBs抗原陰性であったが輸血後20.9週でHBs抗原陽性（ALT 1,479 IU/L）であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－3（自発報告）

患者（75歳女性）は十二指腸癌による高度貧血のため2003年7月に輸血（当該製剤：照射赤血球MAP2単位、2003年7月採血）した。輸血前（1日）HBs抗原陰性であったが、輸血後27.3週でHBs抗原陽性（ALT 168 IU/L）であった。（ALTの最高値は輸血後29.9週の668 IU/L）。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにB型であり測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

症例－４（自発報告）

患者（88歳女性）は骨髄異形成症候群による血小板減少、貧血のため2003年9月に輸血（当該製剤：濃厚血小板10単位、2003年9月採血）した。輸血前（35.3週）HBs抗原陰性であったが、輸血後25.0週でHBs抗原陽性、HBe抗原陽性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陽性（ALT 427 IU/L）であった。（ALTの最高値は輸血後26.0週の772 IU/L）。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－５（自発報告）

患者（31歳女性）は常位胎盤早期剥離による帝王切開術のため2003年10月に輸血（当該製剤：照射赤血球MAP 2 単位、2003年10月採血）した。輸血前（19.9週）HBs抗原陰性であったが、輸血後16.0週でHBs抗原陽性、HBe抗原陽性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陽性（ALT 1,005 IU/L）であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

なお、当該献血者は献血53日後から急性B型肝炎で入院加療していた。（ALT最高値2,892IU/L）

症例－６（献血後情報）

本症例は、症例－５から献血者を遡及し、同時に製造された輸血用血液製剤の供給先の医療機関に情報を提供し、調査の結果、感染が判明した事例である。患者（80歳女性）は脳腫瘍摘出術の術中出血のため2003年12月に輸血（対象製剤：新鮮凍結血漿 2 単位、2003年10月採血）した。輸血前（1.0週）HBs抗原陰性であったが、輸血後13.3週にHBs抗原陽性（ALT 13 IU/L）であった（ALTの最高値は輸血後16.9週の61 IU/L）。

保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－７（自発報告）

患者（56歳男性）は2003年10月、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術を施行、術後に輸血（当該製剤：赤血球MAP 2 単位、2003年10月採血）した。輸血前（10.7週）HBs抗原陰性であったが、輸血後22.4週にHBs抗原陽性、HBe抗原陽性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陽性（ALT 521 IU/L）であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－8（献血後情報）

本症例は、50プールNAT陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（19歳女性）は慢性腎不全、溶血性尿毒症症候群であり、2003年4月に血漿交換を施行（当該製剤：新鮮凍結血漿5単位、2003年4月採血）した。輸血前（42.7週）HBs抗原陰性であったが、輸血後50.3週にHBs抗原陽性、HBV-DNA陽性（ALT 13 IU/L）であった。

遡及対象時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにA型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－9（献血後情報）

本症例は、HBc抗体陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（72歳男性）は2003年12月胃癌に対する残胃全摘術を受け、術中輸血（当該製剤：赤血球MAP 2単位、2003年12月採血）を施行した。輸血前（5日）HBs抗原陰性であったが、輸血後25.4週にHBs抗原陽性、HBe抗原陽性、HBc抗体陽性（ALT 148 IU/L）であった。

遡及対象時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにA型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－10（献血後情報）

本症例は、50プールNAT陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（61歳男性）は急性骨髄性白血病による骨髄機能不全のため、2003年11月に輸血（当該製剤：照射濃厚血小板15単位、2003年11月採血）した。輸血前1.6週はHBV-DNA陰性であったが、輸血後7.6週にHBV-DNA陽性（ALT 19 IU/L）であった。（ALTの最高値は輸血後23.9週の66 IU/L）

遡及対象時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

なお、本症例は、特定医療機関における輸血後感染症の全数調査に基づく感染症症例でもある。

症例－11（自発報告）

患者（58歳男性）は2004年2月大腸癌に対する手術を施行、術後に輸血（当該製剤：赤血球MAP 2単位、2004年1月採血）した。輸血前（55.4週）HBs抗原陰性であったが、輸血後20.4週にHBs抗原陽性（ALT 1,216 IU/L）であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにA型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は一致した。

症例－12（献血後情報）

本症例は、HBc抗体陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が疑われた事例である。患者（67歳女性）は1997年6月、関節リウマチに対する右人工膝関節置換術を受け、術後に輸血（当該製剤：赤血球MAP 2単位、1997年6月採血）した。輸血前HBs抗原陰性、HBs抗体陰性であったが、輸血後72.4週にHBs抗原陰性、HBs抗体陽性であった。（ALTの最高値は輸血後18.0週の1,421 IU/L、輸血後20.0週にHBs抗原陰性、HBs抗体±）

遡及対象献血時はプールNAT導入前であり、保管検体の個別NATは陽性であった。症例報告時、既に患者が追跡不能であったため、保管検体と患者検体のウイルスは比較できなかった。

症例－13（自発報告）

患者（26歳男性）は急性骨髄性白血病に対する化学療法による骨髄抑制に対して2003年12月に輸血（当該製剤：照射赤血球MAP 2単位、2003年12月採血）した。輸血前（2.6週）HBs抗原陰性、HBs抗体陰性であったが、輸血後36.6週でHBs抗原陽性であった。（ALTの最高値は輸血後37.1週の1,912 IU/L）

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにB型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

症例－14（献血後情報）

本症例は、HBc抗体陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤（遡及対象血液）を輸血された患者の輸血歴を調査した結果、その他の輸血された輸血用血液製剤からの感染が確認された事例である。患者（62歳男性）は骨髄異形成症候群による汎血球減少により頻回に輸血を受けていた。遡及対象血液（2003年4月採血）は50プールNAT、個別NATとも陰性であり、院内保存患者検体の検査により、患者は遡及対象の輸血用血液製剤を輸血前にHBV-DNAが陽転していたことが判明した。このため、陽転前に輸血された他の輸血用血液製剤の保管検体を精査した結果、1本がHBV-DNA陽性であった（当該製剤：赤血球MAP 2単位、2002年5月採血）。患者は輸血前（13.3週）HBs抗原陰性であったが、赤血球MAP輸血後56.0週にHBs抗原陽性であった。（ALTの最高値は輸血後61.0週の135 IU/L）患者は上部消化管出血、脳出血等により死亡していた。

当該製剤の保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

症例－15（献血後情報）

本症例は、HBc抗体陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（65歳男性）は外傷により2004年7月に輸血（当該製剤：新鮮凍結血漿 2単位、2004年4月採血）した。患者は輸血前（3日）HBs抗原陰性であったが、輸血後18.6週でHBs抗原陽性となった。（ALTの最高値は輸

血後22.7週の2,281 IU/L)

遡及対象献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにB型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列はすべて一致した。

症例－16（自発報告）

患者（51歳男性）は急性骨髄性白血病に対する化学療法による骨髄抑制で2004年1月に輸血（当該製剤：濃厚血小板10単位、2004年1月採血）した。輸血前（4.2週）HBs抗原陰性であったが、輸血後36.1週でHBs抗原陽性、HBe抗体陽性であった。（ALTの最高値は輸血後37.1週の1,165 IU/L）

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。保管検体と患者検体を比較したところ、ウイルスの遺伝子型はともにC型であり、測定範囲内でウイルスの塩基配列は2塩基を除き一致した。

なお、本症例はいわゆるHBV低濃度既往感染者による複数回献血感染例判明の発端となった症例である。

* 2003年自発報告症例（症例－16からの遡及症例）

本症例は、症例－16から献血者を遡及し、過去の献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（1歳女性）は急性リンパ性白血病に対する化学療法による貧血、血小板低下で2002年4月に輸血（当該製剤：濃厚血小板10単位、2002年4月採血）した。同年8月同胞間骨髄移植施行。輸血後37.4週でHBs抗原陽性であった。

患者は2002年3月～8月に赤血球製剤及び血小板製剤を25本輸血しており、被疑製剤の保管検体の個別NATはいずれも陰性であったが、症例－16で保管検体陽性となった献血者の過去の献血血液が被疑製剤の中に含まれており、患者検体についてTAクローニング法を用い得られた株の塩基配列を、症例－16の保管検体の塩基配列と比較したところ、測定範囲内でウイルスの塩基配列は2塩基を除いて一致した。

* 2003年に自発報告されたが、当時の調査結果では因果関係が確認できなかった。

症例－17（自発報告→献血後情報）

本症例は、症例－16から献血者を遡及し、過去の献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。当初自発報告された際の調査では献血者血液（被疑製剤40本）の保管検体の個別NATが全て陰性であったが、症例－16で保管検体陽性となった献血者の過去の献血血液が被疑製剤に含まれていた。患者（72歳女性）は急性リンパ性白血病による血小板減少で2003年9月に輸血（濃厚血小板10単位、2003年9月採血）した。輸血前（1.6週）HBs抗原陰性、HBs抗体陰性であったが、輸血後14.9週でHBs抗原陽性、その翌日HBV-DNA陽性であった。

献血時の保管検体の個別NATは陰性であったが、症例－16で陽性となった保管検体と患者検体を比較したところ、測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

症例－18（献血後情報）

本症例は、症例－16から献血者を遡及し、過去の献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が疑われた症例である。患者（10歳男性）は悪性リンパ腫に対する化学療法による骨髄抑制で2003年10月に輸血（当該製剤：濃厚血小板10単位、2003年10月採血）した。輸血前（10.1週）HBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陰性であったが、輸血後54.1週でHBs抗原陰性、HBs抗体陽性、HBc抗体陽性であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。患者検体がHBV-DNA陰性であったため、保管検体と患者検体のウイルスは比較できなかった。

症例－19（献血後情報）

本症例は、症例－16から献血者を遡及し、過去の献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。患者（31歳男性）は急性骨髄性白血病による血小板低下により2003年12月に輸血（当該製剤：照射濃厚血小板10単位、2003年12月採血）した。輸血前（9.7週）HBs抗原陰性、HBs抗体陰性であったが、輸血後46.3週でHBV-DNA陽性であった。

献血時の50プールNAT、保管検体の個別NATはいずれも陰性であったが、症例－16で陽性となった保管検体と患者検体を比較したところ、測定範囲内でウイルスの塩基配列は1塩基を除き一致した。

症例－20（献血後情報）

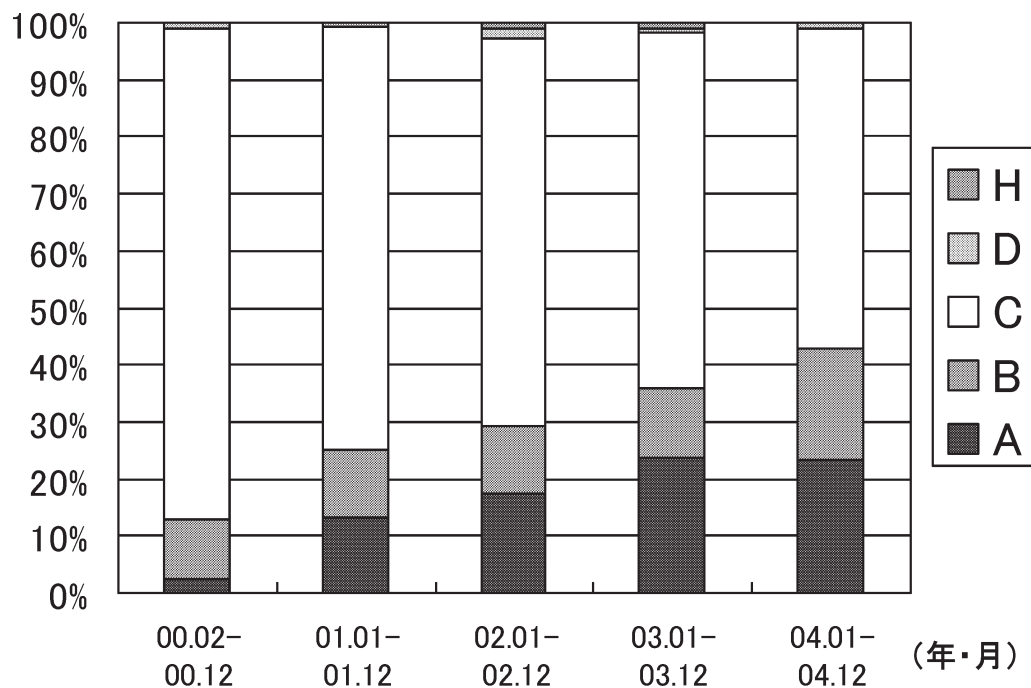
本症例は、症例－16から献血者を遡及し、再来献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が疑われた事例である。患者（70歳男性）は骨髄異形成症候群の悪化により2004年3月に輸血（当該製剤：照射濃厚血小板10単位、2004年3月採血）した。輸血前HBV関連マーカー不明であったが、輸血後35.7週でHBs抗体陽性、HBc抗体陽性であった。

献血時の50プールNATは陰性であったが、保管検体の個別NATは陽性であった。患者検体がHBV-DNA陰性であったため、保管検体と患者検体のウイルスは比較できなかった。

5）HBV-NAT陽性献血者のウイルス遺伝子型

血清学的検査が陰性でスクリーニングNATが陽性の献血者（2004年7月以前は50プールNAT、それ以降は20プールNAT）について、その遺伝子型を分析した結果を図－10に示す。

血清学的検査陰性かつスクリーニングNAT陽性の献血者における、2004年のHBV遺伝子型の比率はA型23.2%；19/82、B型19.5%；16/82、C型56.1%；46/82、D型1.2%；1/82であった。従来、日本ではHBVの遺伝子型はC型およびB型が多く、欧米型のA型は数%にすぎなかったが、近年、HBVの遺伝子型A型が増加傾向にあり、2004年は2003年と同様の比率であった。



図－10 NAT陽性（血清学的検査陰性）献血者のHBV遺伝子型の比率

6) HEV感染症例のケース・レポート

（患者年齢はいずれもウイルス関連マーカー陽性が医療機関にて確認された時点の年齢を示す）

症例－1（献血後情報）

本症例はHEV-RNA陽性の献血者を遡及し、前回献血時に製造された輸血用血液製剤による感染が判明した事例である。当該献血者は発端献血時においてALT高値(236 IU/L)を示し、厚生労働科学研究班協力事業として実施している研究的HEV-NATを実施したところHEV-RNA陽性と判明、前回献血時（2週前、ALT 27 IU/L）の血液が、HEV-RNA陽性（IgG-HEV抗体、IgM-HEV抗体はいずれも陰性）であることが判明した。患者（64歳男性）の原疾患は非ホジキンリンパ腫であり、自家末梢血幹細胞移植後の血小板減少に対して2004年9月に輸血（当該製剤：照射濃厚血小板10単位、2004年9月採血）した。輸血前（4.9週）HEV-RNA陰性であったが、輸血後3.1週でHEV-RNA陽性、ALT 67 IU/Lとなった。（ALTの最高値は輸血後8.4週の673 IU/L）

後に献血者への聞き取り調査を行った結果、当該献血時の3.3週前に焼肉店で会食し、同席したうちの一人が劇症E型肝炎を発症していたことが判明した。当該献血者と患者のウイルスの遺伝子配列は測定範囲内（ORF1,ORF2）で一致し、Genotype4であった。

症例－2（自発報告）

患者（22歳男性）の原疾患は非ホジキンリンパ腫であり、化学療法による貧血、血小板減少に対して頻回に輸血し、時折肝障害が認められ、その後、骨髄移植後の合併症で死亡した。2004年、院内にて患者保存血清を検査したところ2000年4月にHEV-

RNA陽性であったことが確認された。1999年9月～2000年3月までに輸血された輸血用血液製剤の保管検体（62本）についてHEV-NATを実施したところ、保管検体1本（当該製剤：赤血球MAP2単位、1999年10月採血）がHEV-RNA陽性であった。患者は当該血液製剤輸血後16.7週目にALT 832 IU/Lと最高値を示していた。

当該献血者の献血時のALT値は53 IU/L、IgG-HEV抗体、IgM-HEV抗体はいずれも陰性であった。当該献血者と患者のウイルスの遺伝子配列は7,231全塩基長が一致し、Genotype3であった。

6. 献血後情報と遡及調査

1) 遡及調査と献血後情報

2004年度の遡及調査は、当初は前年度に引き続き実施していたが、「献血後情報の対応手順」を改訂し、2004年8月15日以降に献血後情報の対象となった事例より改訂された対応手順に基づき実施した。

それまで不定期に実施していた「遡及調査に係る核酸増幅検査(NAT)で陽性となった血液に由来する輸血用血液製剤及び血漿分画製剤について」の厚生労働省への報告は、同年4月発生事例の報告より月例報告となった。

これに伴い、遡及調査の進捗管理も月単位で実施することとし、各血液センターからの報告も月毎の報告を翌月に血液事業本部安全管理課宛報告する体制とした。

2) 献血後情報

献血後情報(Post Donation Information)とは、献血後に献血者、検査データ、医療機関等から得られる献血血液の安全性に関する情報である。調査対象となる輸血用血液製剤、血漿分画製剤等の供給停止、回収処理及び医療機関への情報提供、原料血漿の送付停止及び使用を一時停止する等の措置を講じ、感染被害の拡大を防止するとともに、受血者の感染状況の確認により感染の早期発見、早期治療を目的としている。

(1) 献血後情報の種類

- ・ AIDS自己申告情報 (PDI-1)

献血者から献血した血液を使用しないで欲しい旨の連絡が専用電話にあった場合。

- ・ 献血者健康情報 (PDI-2)

献血後に献血者又は家族等から得られた献血者の健康障害に関する情報。

- ・ 感染症報告に関する情報 (PDI-3)

輸血を受けた患者の健康障害に関する情報。

- ・複数回献血者の陽転情報（PDI-4）

複数回献血者のウイルス関連マーカー陽転に関する情報。

- ・問診不適格の事後連絡情報（PDI-6）

献血受付時又は献血後に問診不適格情報に該当する献血者からの情報。

- ・プリオン病情報

プリオン病と診断された患者に献血歴があるとの情報。

- ・その他安全性情報（PDI-その他）

上記のいずれにも属さないその他安全性情報。

(2) 献血後情報に基づく遡及対象事例の推移

医療機関への対応を含め新たに制定した手順に従い、業務を開始した2004年8月15日から12月31日までに収集された、感染症報告(PDI-3)及び複数回献血者の陽転情報(PDI-4)以外の献血後情報に基づく遡及対象事例の推移を図-11に示す。292件の献血後情報が報告され、うちAIDS自己申告情報（PDI-1）18件、献血者健康情報(PDI-2) 39件、問診不適格の事後連絡情報(PDI-6) 222件、その他安全性情報(PDI-その他) 13件であった。

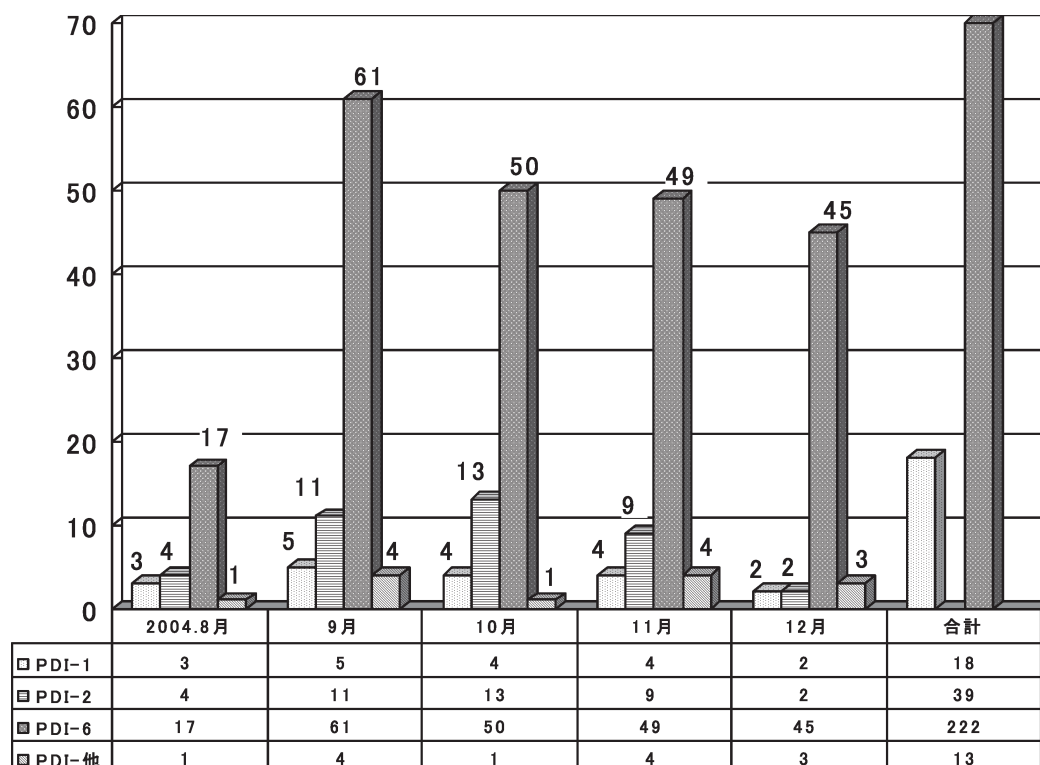


図-11 献血後情報に基づく遡及対象事例の推移（2004.8.15～12.31）

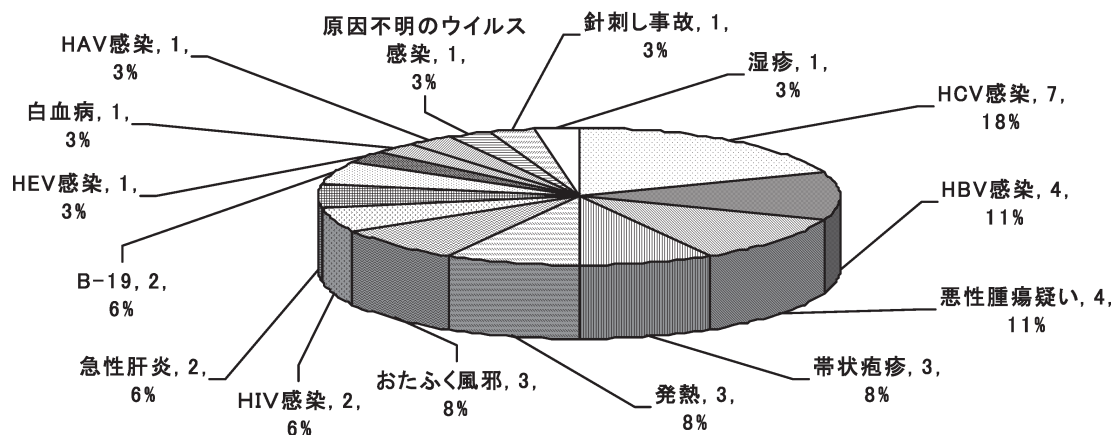
(3) 献血後情報の種類別報告の内訳

献血後情報の種類別報告（2004年8月15日～2004年12月31日）の内訳を図－12に示す。

● 献血者健康情報（PDI-2）

HCV感染7件、HBV感染4件、悪性腫瘍疑い4件、带状疱疹、発熱及びおたふく風邪が各3件、HIV感染、急性肝炎及びパルボウイルスB19が各2件。HEV感染、白血病、HAV感染、原因不明のウイルス感染、針刺し事故及び湿疹が各1件であった。

【 献血者健康情報 PDI-2 報告内訳 】

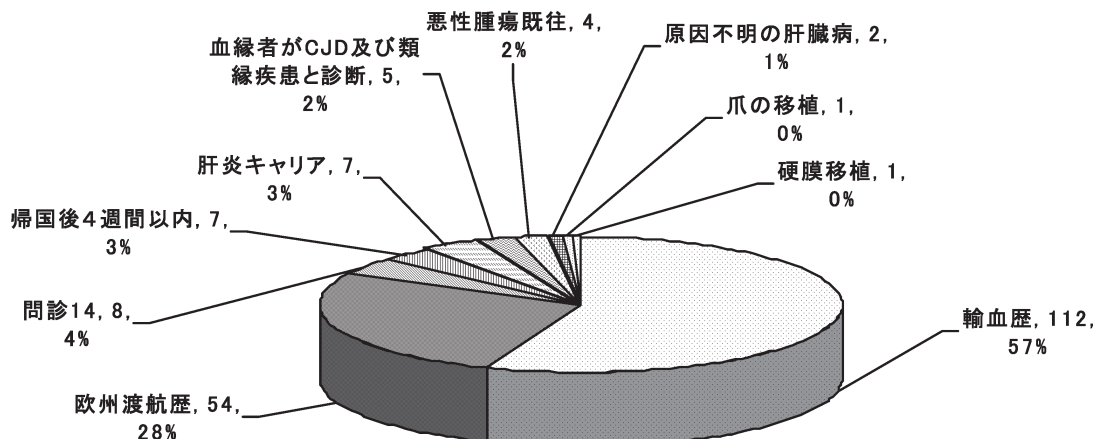


図－12－1 献血後情報の種類別報告内訳（2004.8.15～12.31）

● 問診不適格の事後連絡情報（PDI-6）

輸血歴112件、欧州渡航歴54件、問診14（HIV感染リスク関連の問診事項）8件、帰国後4週間以内の献血7件、肝炎キャリア7件、血縁者がCJD及び類縁疾患と診断された5件、悪性腫瘍既往4件、原因不明の肝臓病2件、爪の移植及び硬膜移植が各1件であった。

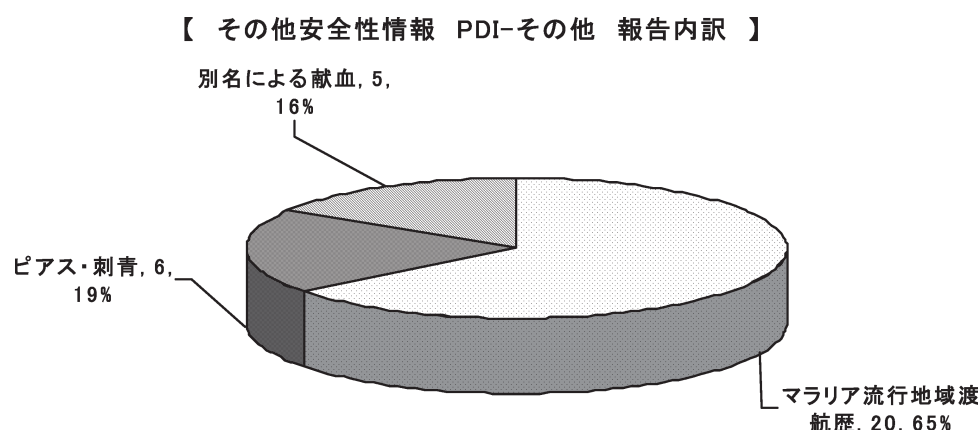
【 問診不適格の事後連絡情報 PDI-6 報告内訳 】



図－12－2 献血後情報の種類別報告内訳（2004.8.15～12.31）

- その他安全性情報（PDI-その他）

その他安全性情報は、マラリア流行地域渡航歴20件、ピアス・刺青6件、別名による献血5件であった。



図－12－3 献血後情報の種類別報告内訳（2004.8.15～12.31）

HBV、HCV又はHIVに関する事例、輸血歴、問診14（HIV感染リスク関連）、ピアス・刺青については保管検体を用いたNATを実施したが、全ての検体においてウイルスは検出されなかった。

3）遡及調査

(1) 輸血用血液製剤及び血漿分画製剤用原料血漿の遡及状況

輸血用血液製剤及び血漿分画製剤用原料血漿の遡及状況を図－13に示す。

- 輸血用血液製剤

（回収事例）

医療機関に供給したが、まだ輸血に使用されておらず回収対象となった事例は11件報告された。薬事法第77条の4の3に基づき、厚生労働省に報告した35件の回収対象事例のうちの3割を占めた。その内訳は、AIDS自己申告情報（PDI-1）2件、献血者健康情報（PDI-2）1件、問診不適格の事後連絡情報（PDI-6）8件、その他安全性情報（PDI-その他）0件であった。

（FFP貯留保管中）

各血液センターにおいてFFPが貯留保管中であった事例は64件報告された。

（医療機関への情報提供等）

製剤の有効期間の超過又は既に輸血に使用されていた等の事由により回収できないため、医療機関に情報提供を行った事例が382件報告された。

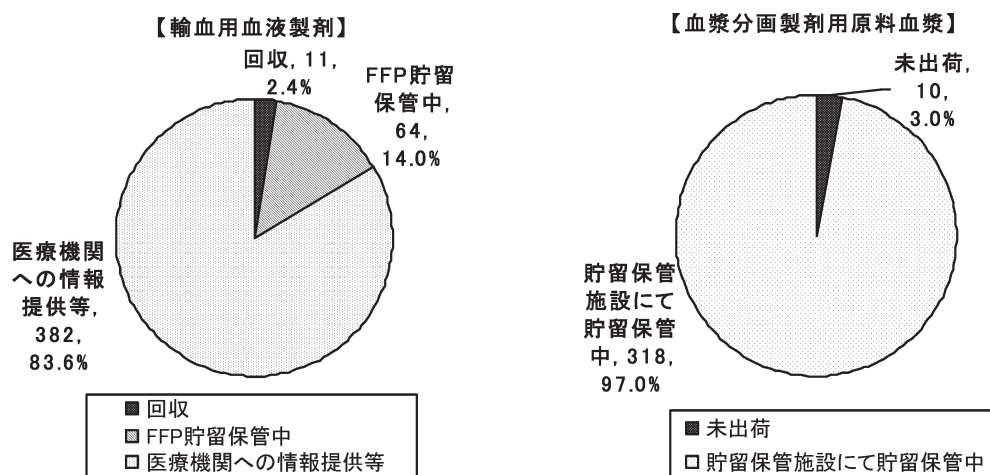
● 血漿分画製剤用原料血漿

(未出荷)

各血液センターから原料血漿の貯留保管施設又は血漿分画製剤の製造施設にまだ送付されていなかった事例は10件報告された。

(貯留保管施設にて貯留保管中)

日赤の原料血漿貯留保管施設（血漿分画センター、血液管理センター）にて貯留保管中であった事例は318件報告された。



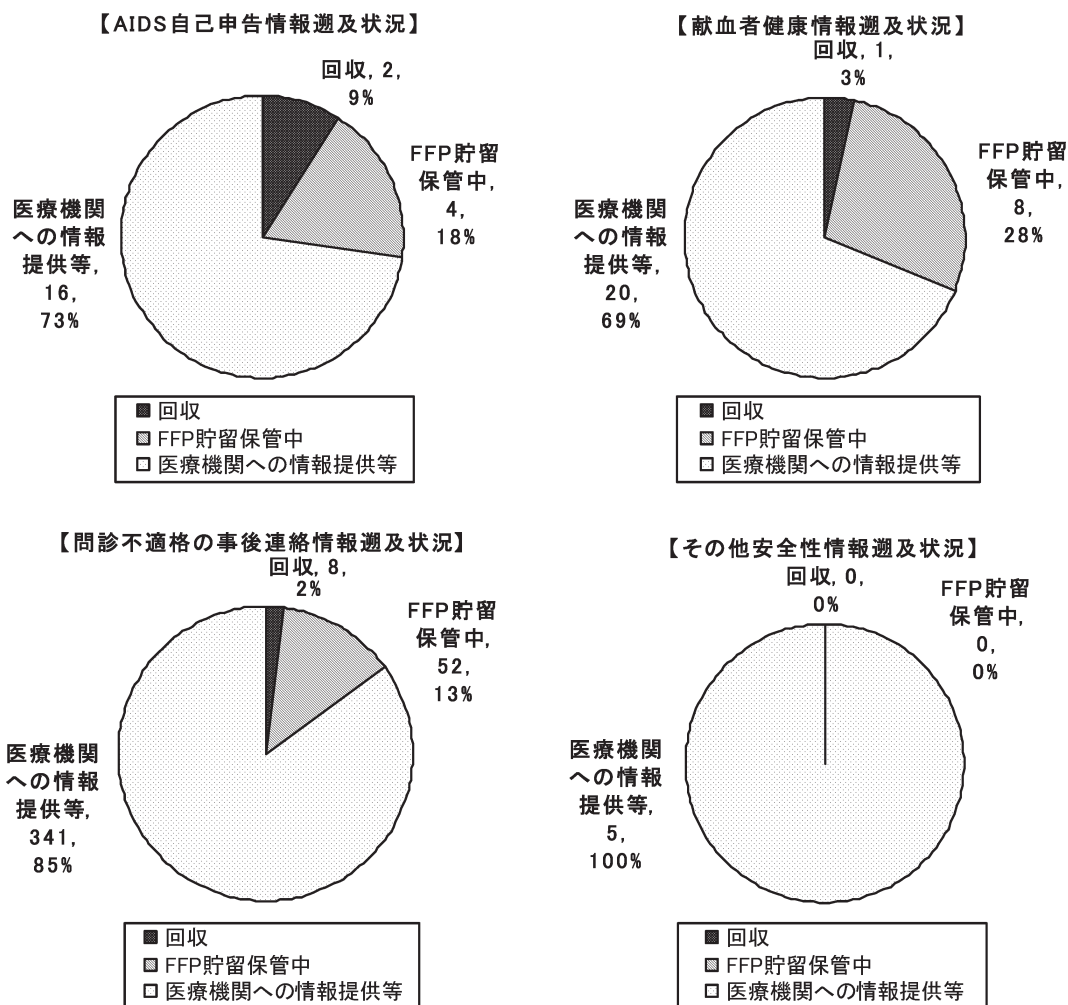
図－13 輸血用血液製剤及び血漿分画原料血漿の遡及状況（2004.8.15～12.31）

(2) 献血後情報の種類別遡及状況

献血後情報の種類別遡及状況を図－14－1及び図－14－2に示す。

● 輸血用血液製剤

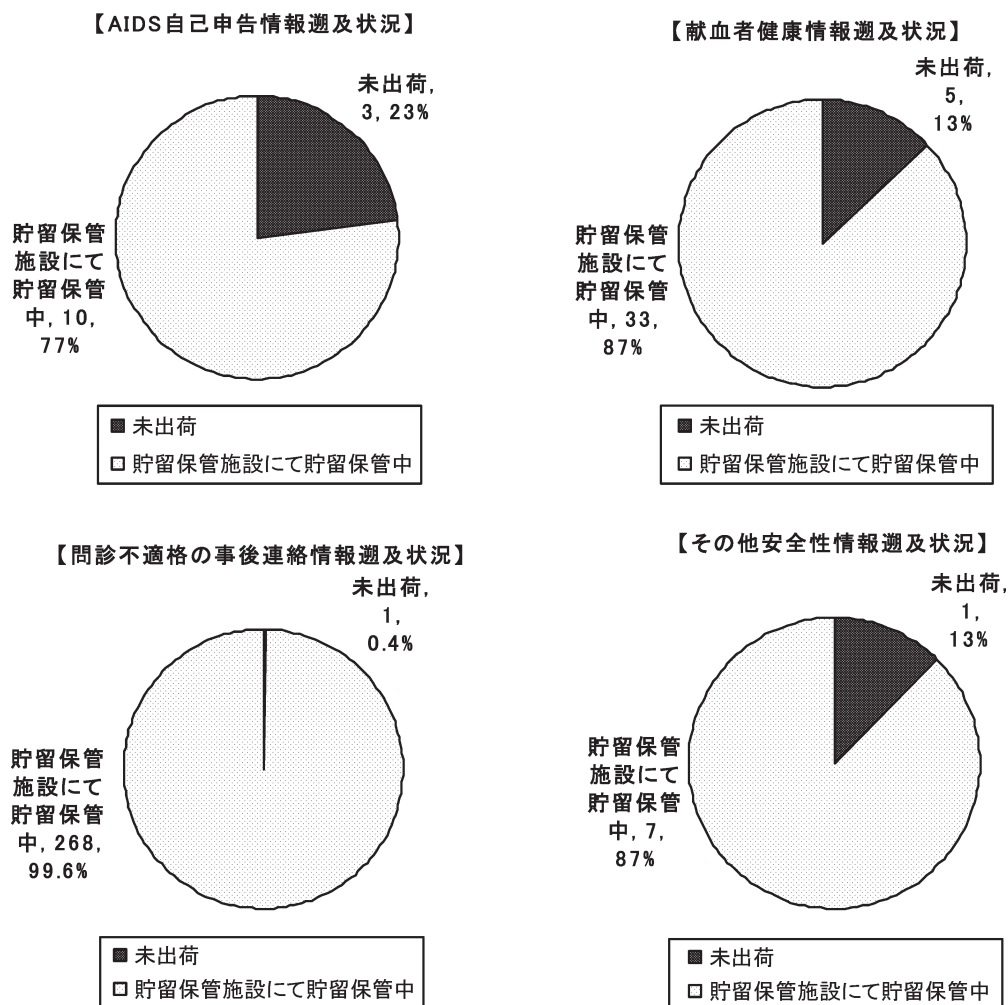
AIDS自己申告情報では27%、献血者健康情報では31%が回収又はFFPが貯留保管中であり輸血に使用されなかった。問診不適格の事後連絡情報では未使用の割合は15%であった。その他安全性情報については、全て有効期間の超過又は既に輸血に使用されており医療機関への情報提供を行った。



図－14－1 献血後情報の種類別遡及状況（輸血用血液製剤）（2004.8.15～12.31）

● 血漿分画製剤用原料血漿

AIDS自己申告情報では23%、献血者健康情報及びその他安全性情報では13%が各血液センターから未出荷の段階であった。残りは貯留保管施設にて貯留保管中であり、いずれも血漿分画製剤の製造には使用されなかった。

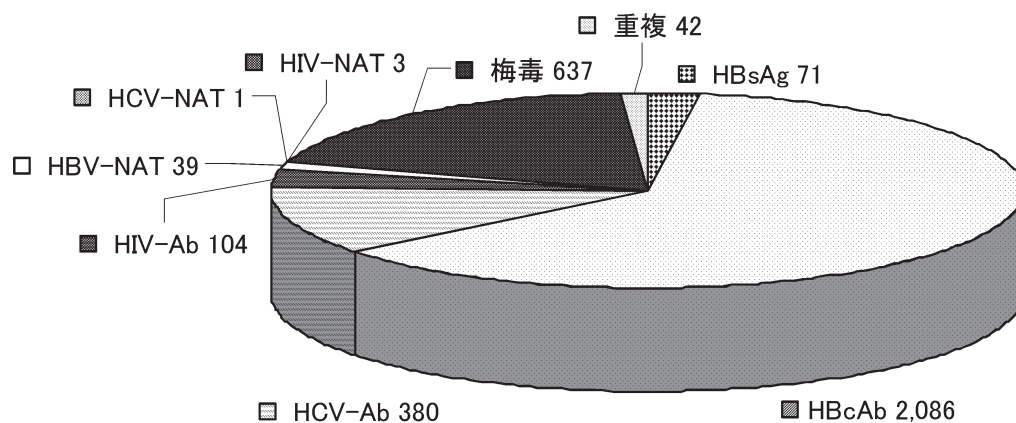


図－14－2 献血後情報の種類別遡及状況（血漿分画製剤用原料血漿）(2004.8.15～12.31)

(3) 複数回献血者の陽転情報（PDI-4）に基づく遡及調査

● 陽転件数

複数回献血における検査結果陽転数は、3,363件であった。検査項目別では、HBs抗原71件、HBc抗体2,086件、HCV抗体380件、HIV抗体104件、HBV-NATスクリーニング39件、HCV-NATスクリーニング1件、HIV-NATスクリーニング3件、梅毒637件、2項目以上の複合（その他重複）42件である。（図－15）



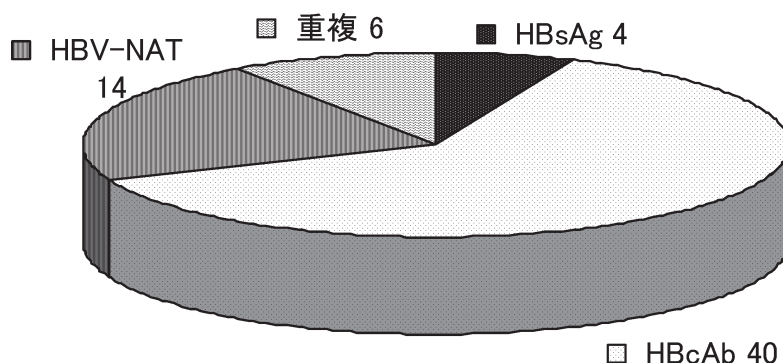
図－15 複数回献血者の陽転件数

● 個別NAT結果

遡及調査対象2,869検体についてHBV、HCV、HIV個別NATを実施した。

陽転化項目別における検査数は、HBs抗原82、HBc抗体2,150、HCV抗体404、HIV抗体112、HBV-NATスクリーニング63、HCV-NATスクリーニング 1、HIV-NATスクリーニング 4、その他重複59であった。

このうち個別NAT陽性となったのはHBV64件であり、項目別ではHBs抗原 4 件、HBc抗体40件、HBV-NATスクリーニング14件、その他重複 6 件であった。(図－16)



図－16 個別NAT陽性例（陽転化項目別割合）

● 受血者の状況

調査対象となった製剤3,890本(HBV関連:2,794本、HCV関連:443本、HIV関連128本、梅毒518本、重複 7 本) について、各医療機関へ情報提供を行った。このうち1,022本(26.3%)の製剤について受血者情報を得る事ができた。

また、個別NAT陽性となった製剤は63本が使用されており、 1 本が廃棄処分されていた。(表－ 6)

使用された製剤により 1 名HBVマーカー陽転、12名非陽転、21名死亡（原疾患等）2 名退院・未検査ということが医療機関の調査により判明した。(表－ 7)

表－6 受血者情報

個別NAT陽性血	
院内使用	63
院内破棄	1

→

表－7 受血者の状況

受血者の状況	
HBVマーカー陽転	1
HBVマーカー非陽転	12
(原疾患等による) 死亡	21
退院・未検査	2

7. 感染症定期報告

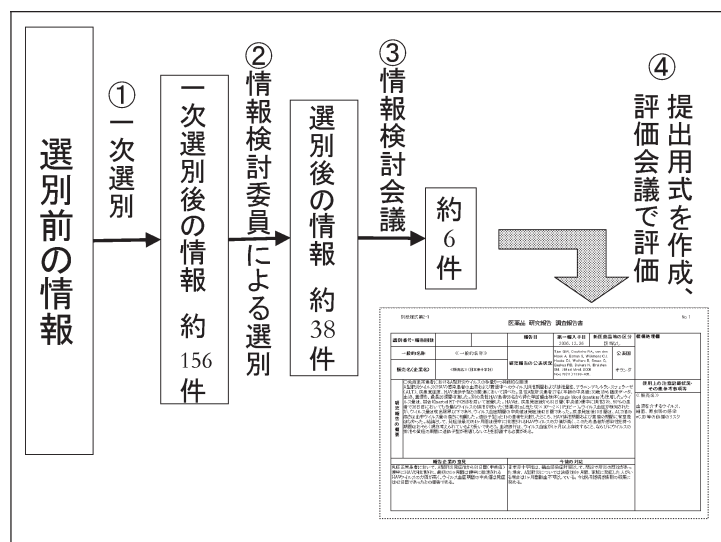
2003年7月の改正薬事法の部分施行に伴い新たに定められた感染症定期報告制度に基づき、日本赤十字社は生物由来製品の製造業者として、所定の形式に従って厚生労働大臣（実際には医薬品医療機器総合機構）に感染症定期報告書の提出を開始した。報告は、製造承認を受けている各製品毎に6ヶ月毎に行うことが求められており、また、報告の内容については、法令及び各種通知によって詳細が定められている。

報告の中心となるのは、感染症に関する研究報告である。国が示す、調査対象となる研究報告及び調査方針（第I章参照）に従い、国が指定する学会誌、文献、ホームページ等から情報を収集し、評価を行っている。また、CJD等プリオン病に関する内外の新たな知見及び情報についても、併せて情報収集と評価、報告を行う。

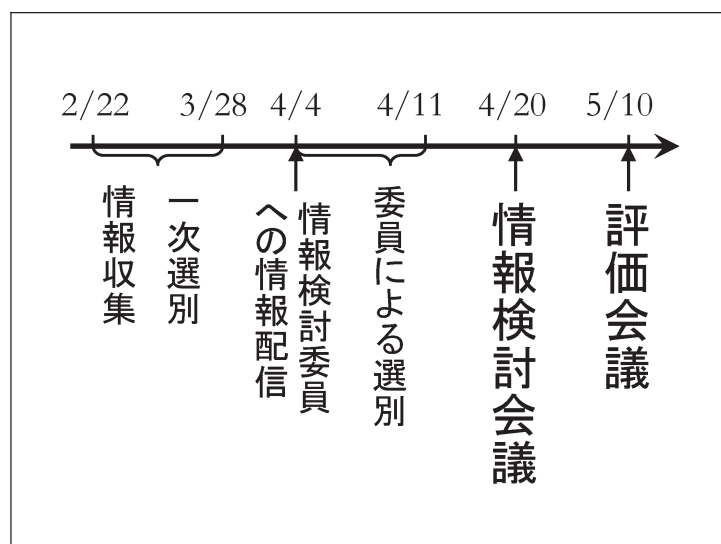
日本赤十字社では、感染症定期報告のための情報の選別と評価は以下のように行っている。

- ① 毎月の情報を収集し、事務局で一次選別を行う。
- ② 選別された情報を全国の血液センター所長などから成る情報検討委員に配信し、さらに選別する。
- ③ 血液事業本部で情報検討会議を開催し、最終的に報告対象とする情報を決定する。
- ④ 報告対象となった情報について提出用の様式を作成、評価会議にて評価し、研究報告の概要、企業の意見・今後の対応等の文言を検討する。

情報選別の流れ（例）を図－17、1ヶ月のスケジュール（例）を図－18に示した。



図－17 情報選別の流れ（例）



図－18 1ヶ月のスケジュール（例）

2004年に収集された情報

論文35,525件、ホームページ546件、学会演題244件の中から77件の情報を選別し、報告した。

2003年に予測されていたとおり、アジアでデング熱の流行が拡大した。

新たに注目された疾患としては、アジア各地でH5N1型トリインフルエンザの感染が発生し、トリだけではなく人の症例が発生したという情報、ブタやネコに感染したという情報を報告した。

米国で2003年から流行が拡大していたウエストナイルウイルスに関しては、米国内の対応として、FDAが感染者は56日間供血延期とするよう推奨したとの情報、アイルランドと英国で米国からの帰国者向け供血制限を実施したとの情報などを報告した。

HEVに関しては、2004年に輸血によるHEV感染の国内第2例目が発生し、献血者

及びその家族が焼肉店での飲食によりHEVに感染したとの情報などを報告した。

HIV感染に関しては、日本でNAT導入後初めての輸血後HIV感染が発生した情報、ドイツでHIV-1のグループOがNATをすり抜けた情報などを報告した。

近年関心の高い血小板製剤の細菌汚染に関しては、リボフラビンやソラレンによる不活化の情報、日本国内で輸血による*Morganella morganii*感染が疑われた症例などを報告した。

プリオン情報としては、血漿分画製剤の製造過程でプリオンが除去されうるとした情報のほか、ヒツジやシカのプリオン病についての研究など、報告件数の約3分の1がプリオンに関する情報となった。

8. 海外措置報告・研究報告

1) 海外措置報告

表－8に2004年に厚生労働大臣へ報告した措置報告一覧を示した。

表－8 2004年に報告した措置報告

情報源	タイトル	対象品目
英国DH	英国において、輸血を介したvCJDの伝播の可能性がある2例目の症例が報告されたため、供血者の除外基準が拡大される予定である	人全血液他
英国DH	vCJD感染因子の混入が疑われる血漿分画製剤を投与された患者に対して、伝播リスクに関して医師から通知されることになった	人血清アルブミン他
フランス Ministère de la santé et de la Protection sociale	フランスで発生した8番目のvCJD患者は10年間に10回供血を行っていたことから血液製剤及び血漿分画製剤の回収等を行った	人全血液他

英国DH：Department of Health（英国保健省）

フランスMinistère de la santé et de la Protection sociale（フランス保健・社会保護省）

2004年は、輸血を介したvCJDの症例報告がなされたため、vCJD発生国における供血者・受血者・製剤それぞれに対する措置報告が目立った。

2) 研究報告

表－9に2004年に厚生労働大臣へ報告した研究報告一覧を示した。

表－９ 2004 年に報告した研究報告

情報源	タイトル	対象品目
BBC News	英国全体では3800人がvCJDの潜伏期にある可能性が示唆された	人全血液他
Lancet 2004;364 (9433):527-9	英国から輸血を介したvCJD伝播の可能性がある2例目の症例が報告された。患者のプリオン遺伝子型は129番目のコドンがヘテロ接合型(MV型)であった	人全血液他

輸血を介したvCJD感染症例の2例目が報告された。この論文に基づき、英国保健省は供血者・受血者に対する措置をとったものと推測される。

第Ⅲ章 輸血関連急性肺障害

1. 概要

輸血関連急性肺障害 (TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury) は、近年、重篤な輸血副作用として認識されつつある。本章では、日赤が1997年から2004年までの8年間に収集した本副作用にかかる報告205件について、評価・解析を行った結果を記載する。

TRALIは、輸血開始後概ね6時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難と低酸素血症を呈することで特徴づけられる重篤な輸血副作用である。同種血輸血による非心原性肺水腫が初めて報告されたのは1951年であるが、1980年代に入り独立した一つの副作用として認識されるようになった。しかし、その病態は明らかにされてはおらず、本副作用の定義および診断基準はいまだ確立されていない。また、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome)、アナフィラキシーショック、細菌感染症との鑑別診断が難しいことも医療従事者の本副作用に対する認識を困難にしてきた。2004年4月、TRALIに関するコンセンサス会議がカナダのトロントで開催され、協議結果が「Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel」と題してTransfusion誌に掲載され^(注8)、国際的な定義及び診断基準が決まりつつある (2007年現在、国際輸血学会のワーキンググループにおいて、他の副作用と併せTRALIの定義及び診断基準についても検討が行われている)。上記基準等を参考に、各国でその実態調査や原因の解析が行われている状況にある。

典型的な臨床症状は急性の呼吸困難、重度の低酸素血症、血圧低下および発熱である。これらの症状の早期発見と呼吸補助等の治療により大部分のTRALIは回復し、一般的には一過性である。しかし、まれに重症化する場合があります。米国では輸血関連死亡例の中で溶血性副作用、細菌感染症に次いで三番目に多い原因とされている。文献では、TRALIの発症頻度は輸血バッグ数の0.01～0.04%、死亡率は発症例の6～10%と報告されているが、その原因や作用機序は明らかではない。抗白血球抗体等を介した免疫学的機序、血液製剤中に検出されるTNF- α 、IL-6、IL-8等のサイトカインやLysophosphatidylcholines等の生理活性脂質が関与する非免疫学的機序、あるいは両機序の関与、あるいは未知の作用機序の存在が考えられている。

TRALIに関与したとされる血液製剤は全血、赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤、そしてごく稀に静注用免疫グロブリン等^(注9)が報告されており、リスクのある血液製剤は特定されていない。

⁸ Kleinman S et.al, Transfusion 2004, 44(12):1774-1789

⁹ Rizk A et.al, Transfusion 2001, 41(2):264-8

表－10、表－11にTRALI(確診例)及びpossible TRALI(疑診例)の診断基準を示した。

表－ 10 TRALI の診断基準

- a. ALI(急性の肺障害)
 - i. 急激に発症
 - ii. 低酸素血症
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air)
またはその他の低酸素血症の臨床症状
 - iii. 胸部X線上両側肺野の浸潤影
 - iv. 左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない
- b. 輸血以前にALIがない
- c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- d. 時間的に関係のあるALIの他の危険因子がない

表－ 11 possible TRALI の診断基準

- a. ALI(急性の肺障害)
 - i. 急激に発症
 - ii. 低酸素血症
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air)
またはその他の低酸素血症の臨床症状
 - iii. 胸部X線上両側肺野の浸潤影
 - iv. 左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない
- b. 輸血以前にALIがない
- c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- d. 時間的に関係のあるALIの他の危険因子がある

(参考) ALIの危険因子

直接的肺障害	間接的肺障害
Aspiration (誤嚥)	Severe sepsis (重症敗血症)
Pneumonia (肺炎)	Shock (ショック)
Toxic Inhalation (有害物吸入)	Multiple trauma (多発外傷)
Lung contusion (肺挫傷)	Burn injury (火傷)
Near drowning (溺水)	Acute pancreatitis (急性膵炎)
	Cardiopulmonary bypass (心肺バイパス)
	Drug overdose (薬物過剰投与)

2. 調査

- 1) 調査期間：1997年（平成9年）～2004年（平成16年）の8年間。
- 2) 対象症例：胸部X線、胸部聴診所見等を含む臨床経過から、肺水腫を伴った呼吸困難と考えられる症例（TRALIとしての明確な診断基準は確立されていないため、幅広い基準で症例を選択した）。

3) 検査

TRALIの原因として、輸血用血液製剤中あるいは患者血液中の抗白血球抗体の関与が考えられていることから、それぞれの抗HLA抗体および抗顆粒球抗体を検査した。

- ① 抗HLA抗体検査
- ② 抗顆粒球抗体検査
- ③ 抗体が検出され、患者または献血者の白血球検体を入手できた場合の交差試験

3. 結果と評価

1) TRALIを疑われた呼吸困難症例の報告数の推移

担当医から報告された副作用の症状から、肺水腫を伴った呼吸困難を呈し、TRALIである可能性が考えられる症例数の推移を図-19に示す。担当医が報告してきた副作用名は「TRALI」のほかに「ARDS」、「肺水腫」、「肺障害」、「呼吸困難」等多岐に亘った。

8年間で205件の症例が報告された。報告数は、全非溶血性副作用報告8,740件の2.4%を占めている。情報媒体「輸血情報」においてTRALIの特集を初回発出した2002年

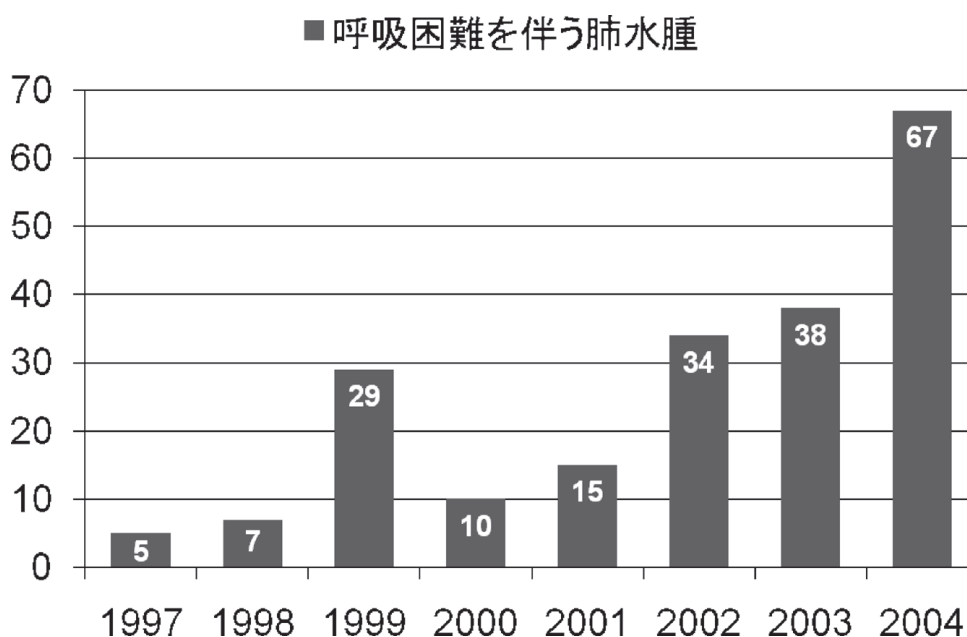


図-19 TRALIを疑われた呼吸困難症例の報告数の推移

1 月以降、担当医のTRALIに対する認識が高まったと考えられ、報告数は急増した。2004年にはTRALI報告数は全非溶血性副作用報告の4.2%となっている。1999年の報告数の増加理由は不明である。

2) 診断基準に基づいて診断されたTRALIとpossible TRALIの発生状況

2004年4月のコンセンサス会議において定義された診断基準に基づいて診断されたTRALI（確診）とpossible TRALI（疑診）の各年での発生数を図-20に示した。報告されたTRALI様症例205件のうち、99件がTRALI、27件がpossible TRALIであった。この数は非溶血副作用報告8,740件（1997年～2004年）の1.4%を占める。

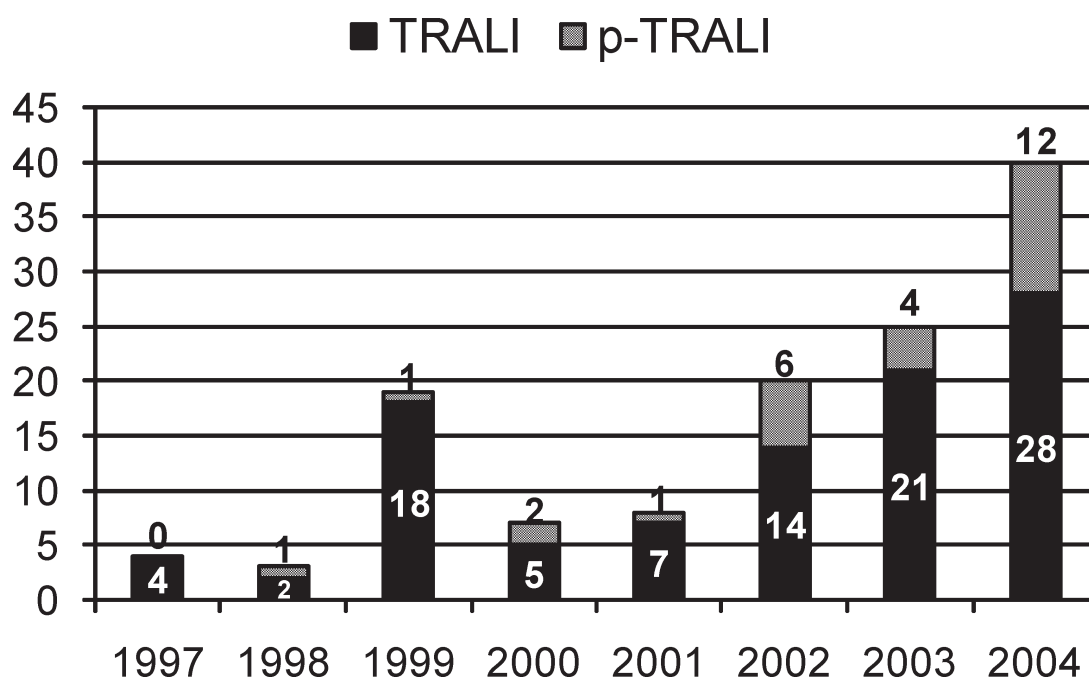


図-20 診断基準に基づいて診断されたTRALIとpTRALIの発生推移

3) TRALI確診例及び疑診症例の症状発現時間

TRALI確診例においては、輸血開始後1時間以内に症状を発現した症例は49件（49%）、2時間以内では66件（67%）であった（図-21）。TRALI疑診例では、輸血開始後1時間以内に16件（59%）、2時間以内が23件（85%）であった。

諸外国では、TRALIの典型例として症状発現の時間を6時間以内あるいは4時間以内とする意見がある。

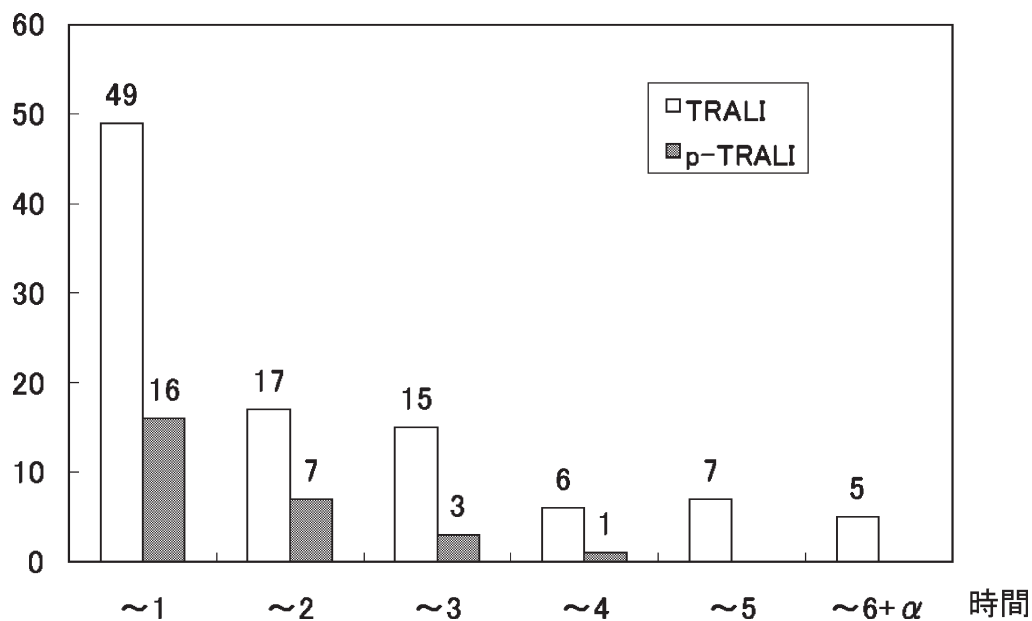


図-21 TRALIの発現時間

4) 輸血用血液製剤と報告数・報告頻度

TRALIを疑われた症例に関与した輸血用血液製剤別の報告数・報告頻度を表-12に示す。ただし、この頻度は、輸血用血液製剤供給数に対するTRALIを疑われた報告数の頻度であり、実際のTRALIの発症頻度ではない。

諸外国では、血漿成分を多く含有するFFPやPCの輸血によるTRALIが多く報告されているが、本調査ではPC輸血による報告数は多かったものの、FFP輸血による報告数は少なかった。この理由として、諸外国ではunrecognized TRALI、under-reporting of non-fatal TRALI等が含まれているためと思われる。

表-12 輸血用血液製剤と報告数・報告頻度

輸血製剤	TRALI (確診例)	possible TRALI (疑診例)	確診例+疑診例	頻度
濃厚赤血球(RC)	35	10	45	1/60万
凍結血漿(FFP)	15	0	15	1/106万
濃厚血小板(PC)	37	13	50	1/11万
全血(WB)	0	1	1	1/48万
RC+PC	5	2	7	—
RC+FFP	5	0	5	—
PC+FFP	1	0	1	—
RC+PC+FFP	1	1	2	—
Total	99	27	126	1/39万

5) 患者背景

TRALI確診99例の患者は男性61人、女性38人であった。患者の疾患は血液疾患が最も多く54例、固形癌20例、心疾患5例、肝疾患5例、腎疾患4例、良性消化管疾患4例、膠原病3例、その他4例であった（複数原疾患の患者も含む）。手術を実施したり、G-CSF製剤を使用した症例も存在し、これらの背景因子に輸血が加わり、重篤な副作用が発現した可能性が考えられた。

TRALI疑診27例の患者は、男性14名、女性13名であった。原疾患としては肺炎が最も多く15例、ついで敗血症9例、多発外傷2例、人工心肺使用1例であった。

6) 抗白血球抗体の検査結果

TRALI確診例及びTRALI疑診例における抗白血球抗体の検出率を表-13に示した。TRALI確診例では、献血者の抗HLA抗体あるいは抗顆粒球抗体の陽性率は40.9%であり、他の非溶血性副作用発生患者（アレルギー等）の14.8%（52/352）と比べて有意に高かった。TRALI疑診例での陽性率は26.9%であった。輸血用血液製剤あるいは患者血液のいずれかにおいて抗体が検出された割合はTRALI確診例で61.1%、TRALI疑診例で42.3%であった。

現在、諸外国では抗白血球抗体がTRALIの主な原因と考えられているが、抗白血球抗体以外の原因も考えられる。

表-13 抗白血球抗体の検出率

	患者血液	献血者（輸血用血液製剤）
TRALI確診例	35.8% (34/95)	40.9% (38/93)
TRALI疑診例	23.1% (6/26)	26.9% (7/26)
他の輸血副作用	36.2% (160/442)	14.8% (52/352)

TRALI（確診及び疑診）症例における抗体陽性献血者の内訳を表-14に示した。抗体陽性であった献血者の性別は、男性7名、女性45名で、女性献血者の割合が86.5%を占めた（複数製剤が投与された症例の2名の献血者が陽性であった1症例、3名の献血者が陽性だった3症例を含む）。

表－ 14 抗白血球抗体陽性献血者 52 名の内訳

	女 性	男 性
陽 性 数	45	7
割 合	86.5%	13.5%
年齢：中央値（範囲）	37（19-69）	40（18-51）

7) 抗白血球抗体の交差試験の結果

抗白血球抗体の交差試験の結果を表－15に示す。

TRALI（確診及び疑診）症例において輸血用血液製剤あるいは患者血液から検出された抗白血球抗体と対応する白血球との交差試験の結果である。患者もしくは輸血用血液製剤に抗HLA抗体あるいは抗顆粒球抗体、もしくはその両方が検出され、交差試験を実施できた37症例のうち、それぞれの白血球抗原と反応した陽性例は25症例、反応しなかった陰性例は8症例、判定不能例は4症例であった。このうち、患者が抗体陽性、輸血用血液製剤が抗体陰性で、交差試験陽性となったものが5症例あった。

表－ 15 抗白血球抗体の交差試験の結果（n=37）

	交差試験陽性	交差試験陰性	判定不能
TRALI確診	22	7	4
TRALI疑診	3	1	0
確診＋疑診	25	8	4

4. 対応

8年間で報告されたTRALI確診例及び疑診例は126症例（確診99例、疑診27例）であった。このうち16例の死亡が認められた。

日赤では、副作用調査に関しては、抗HLA抗体検査においてHLAクラスⅠ抗体からHLAクラスⅡ抗体にまで拡大したこと、および抗顆粒球抗体を免疫蛍光法で測定する等の検査体制を強化してきた。2004年9月からは、TRALIの可能性があると考えられる症例において、輸血用血液製剤から抗白血球抗体が検出された場合、同時に製造された輸血用血液製剤の使用を停止するとともに、当該献血者のそれ以降の献血血液についても暫定的に輸血用血液製剤としての使用を停止する措置を講じている。また、抗白血球抗体が検出された当該輸血用血液製剤の同時製造品が有効期間内にあって既に医療機関において使用されている場合には、当該医療機関に対して情報提供を行っている。

日赤の医薬関係者向け情報媒体「輸血情報」においても、数回にわたりTRALIを特集し、広く情報提供を行っている。