

輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル

熊川みどり¹⁾ 長井 一浩²⁾ 豊嶋 崇徳³⁾ 水落 利明⁴⁾ 佐竹 正博⁵⁾
 佐川 公矯⁶⁾ 高橋 孝喜⁷⁾ 山口 一成⁴⁾
 (日本輸血・細胞治療学会輸血感染症対策タスクフォース)

平成 16 年 9 月厚生労働省は輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について検討し、「輸血療法の実施に関する指針」を一部改正した。その中で、輸血前検査として HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HCV コア抗原, HIV 抗体を検査して感染の状況を把握し、輸血後に「医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などに」HBV (NAT), HCV コア抗原, HIV 抗体検査等を行う必要がある、としている。これを受けて日本輸血・細胞治療学会が運用マニュアルを作成した。①輸血前に核酸増幅検査に耐えうる検体を凍結保存する。②輸血前検査として HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HCV コア抗原, HIV 抗体を必要に応じて適宜施行する。③輸血後 3 カ月後をめぐり肝機能検査, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体を測定して感染を早期に発見することに努めるという内容である。輸血後マーカー検査の実施率を高めるためには、医師へのマニュアルの周知徹底と共に、輸血前の患者へのインフォームドコンセントの際に輸血後感染症の説明をして輸血後検査を勧めることが必要である。

キーワード：輸血感染症, 感染症マーカー検査, 運用マニュアル

厚生労働省が輸血前後の感染症マーカー検査の指針を平成 16 年 9 月に改正したことを受け、医療機関において輸血後感染症の早期の診断および治療に向けて検査の実施率を高めていくために、日本輸血・細胞治療学会が作成した運用マニュアル、それに対して寄せられたパブリックコメントの趣旨とその返答について述べる。

1. 輸血前後の感染症マーカー検査

平成 16 年 9 月厚生労働省は輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について検討し、「輸血療法の実施に関する指針」を一部改正した¹⁾。

その中で、輸血前検査として HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HCV コア抗原, HIV 抗体を施行して感染の状況を把握し、輸血後に「医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などに」HBV (NAT), HCV コア抗原, HIV 抗体検査等を行う必要がある、と

している。

そこで輸血後感染症の早期の診断および治療のために、日本輸血・細胞治療学会は輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について、以下のことを基本にしたより実践的な運用マニュアルを策定した。

輸血前検査：感染症マーカー検査 HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HCV コア抗原を必要に応じて適宜施行する。また未知の病原体を検索する可能性および受血者が HBV 低濃度キャリアであった場合のウイルス再活性化も考慮して、核酸増幅検査に耐えうる検体を凍結保存し、輸血後感染症が疑われた場合にのみ、凍結保存検体を検査するという二本立てで対応する。

輸血後感染症が発生した場合に輸血との因果関係を明確にして生物由来製品感染等被害救済制度に救済を申請するためには、輸血を受ける患者において輸血前検体が保存されていることが望ましい。なお保存期間

1) 福岡大学病院輸血部

2) 長崎大学医学部・歯学部附属病院輸血部

3) 九州大学病院遺伝子・細胞療法部

4) 国立感染症研究所血液・安全性研究部

5) 東京都赤十字血液センター

6) 久留米大学病院臨床検査部

7) 東京大学医学部附属病院輸血部

[受付日：2006 年 11 月 22 日, 受理日：2007 年 6 月 14 日]

表1 指針の一部改定と運用マニュアルとの相違点一覧表

	輸血前	輸血後
指針	HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体 HCV 抗体, HCV コア抗原 HIV 抗体	HBV 核酸増幅検査 (NAT) HCV コア抗原検査 HIV 抗体検査
マニュアル	輸血前に検体を保存し, 輸血後 感染症が疑われた場合に検査 なお指針上の輸血前検査は必要 に応じて施行	HBs 抗原, HCV 抗体, 肝機能をセットで検査 次いで感染が疑われる際に HBVNAT, HCV コア抗原検査 HIV 抗体検査は必要に応じて施行

は可能な限り長期間が望まれるが、厚生労働省「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」のQ&A「実施関連の解説」²⁾に記載されている2年間が目安となる。

輸血後検査：厚生労働省が目標とする早期治療のための早期発見を行うには、原則として輸血を受けた患者すべてを対象とする。

指針とマニュアルの相違点の一覧表を表1に示す。

2. 輸血前後の感染症マーカー検査についての日本輸血・細胞治療学会運用マニュアル

1) 輸血前検体保存：血清あるいは全血の凍結保存

- ・保存には患者同意を要する
- ・採血管は開栓せずに血清保存が可能な、ガンマ線滅菌した分離剤入りの真空採血管を用いる
- ・検体は輸血部（検査部）にて可能な限り長期間（2年間を目安）凍結（-20℃以下）保存する
- ・輸血後に感染症が疑われた場合にのみ、輸血前の検体を検査する

・継続輸血患者については最低1年に1回をめぐりに検体を採取する

2) 輸血前検査：HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, HCV コア抗原, HIV 抗体検査などを必要に応じて適宜施行する

3) 輸血後検査：輸血を受けた患者に検査を勧める

- ・輸血3カ月後を目途に検査を施行する
- ・検査項目：厚生労働省の推奨はHBV (NAT), HCV コア抗原, HIV 抗体など

ただしHBVとHCVについてはHBs 抗原とHCV 抗体および肝機能検査をセットで検査し、次いで感染が疑われる際にHBV (NAT)とHCV コア抗原を施行する

・保険病名については「輸血後感染症疑い（〇年〇月〇日輸血）」とする

前提として輸血が妥当と判断される病名が必要となる

・継続輸血患者については3カ月に1回をめぐりに検査を施行する

◎ 採血困難な小児や新生児についてはこの運用マ

ニュアルの限りではない

3. 感染症検査についてのインフォームドコンセント

輸血を受ける患者にはあらかじめ輸血の必要性や輸血で起こりうるリスク等の説明をして同意を得るが、その際に輸血後感染症の説明の一環として輸血後肝炎およびヒト免疫不全ウイルス感染についての感染症マーカー検査の説明や、遡及調査の可能性がありうることを説明することも不可欠である。各施設は図1の内容をひな形として輸血の説明および同意書に盛り込んで、輸血前検体保存についての同意も書面で得ることとする。

4. 日本輸血・細胞治療学会の運用マニュアルについてのQ&A

Q1：学会が「運用マニュアル」を示すことで、国が通知した「輸血療法の実施に関する指針」とダブルスタンダードになるのではないかと？

A：「厚生労働省ガイドラインとの位置関係」については、今回のマニュアルの中に述べているように、ガイドラインの実践的運用法を策定したものであり、全ての医療機関で実施可能な『最大公約数』的内容を目指したものです。

輸血前検体の保存：血清あるいは全血の凍結保存

Q2：ガイドラインに規定されているように血清あるいは血漿で凍結保存すべき。全血の状態では凍結融解した場合には、溶血により検査結果の信頼性が損なわれる。

A：採血した試験管を遠心分離し、分離剤により血漿と血球が分かれた状態で凍結保存する方法は、現在日本赤十字血液センターで献血検体を10年間凍結保存している方法と同じです。分注による取り違い、コンタミ等がなく、しかも増幅検査などが可能です。

継続輸血患者での検査間隔について

Q3：継続輸血患者においては、輸血前後の検体採取と検査間隔が不明瞭である。

A：輸血前の検体保存については「最低1年に1回」、

【輸血を受けられる患者様へ】

—輸血によるウイルス感染の説明と検体保存の同意書—

現在日赤血液センターでは、ウイルス性肝炎（B型、C型）、エイズ、梅毒、成人T細胞性白血病などの病原体について、全ての献血血液に対して厳しい検査を実施し、合格したものを供給しています。まれに、検査では検出できない程度のごく少量の病原体が混入していることがあります。多くの場合はそれらが悪影響を及ぼすことはありません。しかし血液製剤を介した感染症の危険度が全くないわけではありません。

具体的に、全国調査の結果*を基に発表された輸血後感染の危険度の推定値は

- B型肝炎ウイルス（HBV）：約30万本の輸血に対して1例の感染
- C型肝炎ウイルス（HCV）：例数が少ないが、2200万本に1例の感染と推定
- エイズウイルス（HIV）：例数が少ないが、1100万本に1例の感染と推定

* 2000年2月～2004年1月の4年間の日本赤十字社の集計データ³⁾

と非常に低くなっています。

しかし、万が一、輸血による感染症が疑われた場合には、その早期の診断および治療のために以下の対策を実施しており、その説明をいたします。

① 感染症検査の必要性

肝炎ウイルス（B型、C型）およびエイズウイルス（HIV）感染について、輸血後感染の有無を確認する血液検査を輸血後3ヶ月後をめどにすることが勧められています。なおHIV検査については実施に同意されることが必要です。

② 遡及（そきゅう）調査の可能性

過去に献血をしたことのある人が、再度献血をして、その血液が初めて感染していることが明らかになった際、過去にその人から輸血を受けた全ての患者さんに感染がおきていないかを調査します。これを遡及調査といいます。その場合には輸血後数年経っていても健康調査をお願いすることがあります。

③ 感染成立の際の救済制度と検体保存

輸血により感染症が生じた場合には、医療費などに関する感染被害救済制度があります。ただし感染症と輸血との因果関係を明らかにするためには輸血前の状態を確認する必要があります。そのために輸血前のあなたの血液を採血して保存しておくことが必要となります。輸血前の血液は、採血管1本分を当院において約2年間凍結して保存します。この血液はあなたが輸血後感染症を疑われる場合以外には使用せず、約2年が経過した後に廃棄します。

あなたに使用する血液製剤の安全性確保や感染した場合の調査に使用するための輸血前の血液の保存について同意しますか。

- 同意する
 同意しない

平成 年 月 日

本人の署名 または 記名・捺印

_____ (印)

説明医師の署名 または 記名・捺印

_____ 科 _____ (印)

図1 輸血によるウイルス感染の説明と検体保存の同意書

また輸血後検査については「3カ月に1回をめどに」としているため、それぞれの病院の状況により、実施可能な期間を設定されれば良いと思います。

輸血前検体保存について

Q4：検体の保存スペースの確保が大変であり、市中病院の負担増が考慮されていない。

A：このようにお考えの施設は多いと思います。しながら検体保存は今回のマニュアルの中では重要な位置を占めており、実施されることをお勧めします。

輸血前検査項目

Q5：日本赤十字社が行った「医療機関での輸血後感染症に関する全数調査の実施」によると、HBV感染調査対象数1,024例中、輸血前HBVDNA陰性で輸血後HBVDNA陽性が9例あった。これら9例中8例はHBc抗体検査陽性であり、感染既往あるいは再活性化例であった。以上から、HBc抗体検査はHBs抗原検査と

ともに輸血前の必須検査とすべき。

A：輸血前検査についてはマニュアル上適宜としたので、各病院の判断で必要な検査をしていただいて結構です。HBc抗体とHBs抗原を共に輸血前の必須検査とすべきとの御意見は、現時点では保険診療の面からすべての医療機関では困難な状況です。輸血後に感染症が疑われる場合に、輸血前保存検体を検査するということになりました。

Q6：輸血後肝炎が疑われた症例において、輸血前検体を後から保険診療で検査することは出来ないため、マニュアルに輸血前の必要検査を具体的に記載する必要がある。

A：当然、厚生労働省が推奨する輸血前マーカー検査が実施可能な施設では実施して下さい。しかし実際には、輸血前検査は入院時検査で代用されているケースがほとんどであるため、厚労省の推奨項目を必須とは

していません。また輸血後肝炎の頻度からいえば、実際に輸血前保存検体を用いた検査をすることはまれと考えます。

輸血後検査

Q7：もし輸血後 B 型肝炎の感染症例が発生した場合に、3 カ月後のスクリーニングの感染症マーカー検査では陰性であったとしたら、HBV (NAT) 検査を施行していれば検出出来ていたかもしれない、従って早期発見するチャンスを逃したことになる。この点を患者側から指摘されたらどうするのか。

A：頻度は極めて低いものの、あり得ることと思います。その場合の責任問題を問われるとすると、学会としても「保険で査定されてでも全例ガイドラインの勧める検査をしてください」と言わざるを得なくなります。しかしながら、輸血後肝炎の検査においてはウイルスマーカーよりも肝機能検査が最も大切です。

Q8：輸血によるウイルス感染を出来る限りひろいあげる立場からすると、検査項目は HBs 抗原、HBc 抗体、HBV (NAT)、HCV 抗体、HCV (NAT) であり、また治療および経過観察が必要な症例の選択には HBs 抗原、HBV (NAT)、HCV (NAT) である。

A：肝臓がご専門の先生のご意見をいただきましたが、輸血後肝炎の早期発見には、まずは肝機能検査を実施していただくことが重要と考えます。HBV、HCV のスクリーニング方法は精度を求めればきりがありませんので、各施設で可能な範囲としています。

Q9：検査項目、検査法については、当院ではせっかく指針どおりに実施しているのだから、マニュアルも指針どおりとしてほしい。

A：指針通りに検査を行って、保険査定されない施設は問題ありません。マニュアルは、指針どおりにするのが困難な病院にもある程度、最低限の方法を示すこ

とにあります。そのためにマニュアル上の検査項目については、まずガイドラインの推奨項目を記載しています。

5. 輸血感染症対策タスクフォース委員会のまとめ

この運用マニュアルの内容は、全国の状況が異なる医療機関の中で、「最大公約数」的内容を打ち出したものと考えています。しかしそのレベルを超えた対応が可能な施設からは、もっとマニュアルのレベルを高めた内容（検査項目、検査間隔）にするようにというご意見も出されました。マニュアルは厚労省の指針通りにするのが困難な一般病院においても「最低これぐらいはしてほしい」ということを記載しているものです。

査定の問題など医療経済の観点から、あるいは病院のシステムとして実施可能なものを提案するという観点から、今回のマニュアルはかなり柔軟な書き方にならざるを得ませんでした。現時点では NAT はもとより、HCV コア抗原、HBc 抗体検査などを全ての施設で輸血前後に実施するのは困難な状況です。そこで輸血前の検体保存が重要になってくると考えます。御理解いただければと思います。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第 0917005 号：輸血療法の実施に関する指針の一部改正について。平成 16 年 9 月 17 日付。
- 2) 厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第 0310012 号：血液製剤等に係る週及調査ガイドライン。平成 17 年 3 月 10 日付。
- 3) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血情報 0506-89。2005。

OPERATION MANUAL FOR DIAGNOSIS OF TRANSFUSION-ASSOCIATED INFECTION PREPARED BY THE JAPAN SOCIETY OF TRANSFUSION MEDICINE AND CELL THERAPY

*Midori Kumagawa*¹⁾, *Kazuhiro Nagai*²⁾, *Takanori Teshima*³⁾, *Toshiaki Mizuochi*⁴⁾, *Masahiro Satake*⁵⁾, *Kimitaka Sagawa*⁶⁾, *Koki Takahashi*⁷⁾ and *Kazunari Yamaguchi*⁴⁾

Task Force of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

¹⁾The Blood Transfusion Services, Fukuoka University Hospital

²⁾Transfusion Services, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

³⁾Center for Cellular and Molecular Medicine, Kyushu University Hospital

⁴⁾Department of Safety Research on Blood Products and Biologics, National Institute of Infectious Diseases

⁵⁾Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center

⁶⁾Department of Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

⁷⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, the University of Tokyo Hospital

Abstract:

The Ministry of Health, Labour and Welfare amended the guideline for blood transfusion in September, 2004. This guideline states that pre-transfusion examinations for HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, HCV core Ag, and HIVAb are necessary to understand a patient's infectious status, and that post-transfusion examinations of HBV (NAT), HCV core Ag, and HIVAb are required when transfusion-associated infection is suspected. Accordingly, the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy prepared an operation manual for the diagnosis of transfusion-associated infection. The main points are as follows: ① Before transfusion, patient's blood sample should be kept frozen (below -20°C) in a tube for nucleic acid amplification testing in preparation for suspected transfusion-associated infection. ② Serological markers for HBV, HCV, and HIV should be examined, as physicians need to know this information before blood transfusion. ③ Liver functions should be examined and screening tests for HBsAg, HCVAb, and HIVAb should be performed about three months after transfusion for early detection of post-transfusion infection. Optimal implementation of these post-transfusion diagnostic examinations requires that physicians be kept informed about this operational manual. Further, doctors should explain the possible risks of transfusion-associated infection to patients before undergoing transfusion at the time consent is provided.

Keywords:

Transfusion-associated infection, Viral markers, Operational manual