

輸血用血液製剤の感染症報告

図2-11から図2-17までに、日本赤十字社が医療機関から報告を受けた件数と、その後の同社による遡及調査の結果をまとめました。

図2-11は、輸血用血液製剤を使用した方についてのHBV感染の報告状況です。図の赤い部分で示したとおり、HBVについては、毎年、保管検体による調査でウイルス核酸が検出されるなど、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、その件数は減少しましたが、ゼロにするには至っていません。

図2-12は、HCV感染の報告状況です。HCVについては、NAT導入前は、保管検体による調査でウイルス核酸が検出され、輸血による感染の可能性が考えられる事例が年に数件ほど報告されていました。平成11年10月のNAT導入後は、平成14年まで、そのような事例は報告されていませんでしたが、後述する「供血者からの遡及調査」の徹底により、平成15年に、保管検体中にウイルス核酸が発見された事例が2件報告されました。ただし、いずれの事例においても、受血者への感染は確認されていません。

図2-13は、細菌感染の報告状況です。輸血による細菌

菌感染は、ウイルス検査の改良や輸血の副作用対策により、今まで見過ごされていたものが医療関係者に認識されるようになったといわれており、近年、報告件数が増加傾向にあります。しかし、日本赤十字社による調査では、輸血用血液製剤から細菌が検出されたのは平成12年の3例です。うち1例は、輸血用血液製剤と患者の血液から異なる細菌が検出されました。平成15年には、輸血によるエルシニア菌と緑膿菌の感染疑い例がそれぞれ1件ずつ報告されましたが、いずれも、同じ血液に由来する血漿製剤からは細菌が検出されず、因果関係が確認できませんでした。

図2-14は、HIV感染の報告状況です。平成9年の「供血者からの遡及調査」により1件、平成11年の「原料血漿のミニプールNAT陽性血液からの遡及調査」により2件、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、平成15年12月に、「供血者からの遡及調査」により、輸血を受けた患者が感染している事例が1件報告されました。

図2-15は、梅毒感染の報告状況ですが、平成9年から平成14年にかけて、輸血による梅毒感染疑い例は報

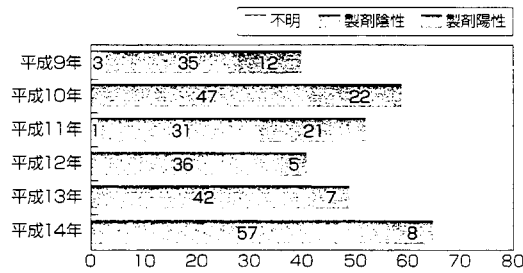


図2-11 HBVに関する報告状況

(「輸血情報(0310-77)」(日本赤十字社中央血液センター)より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

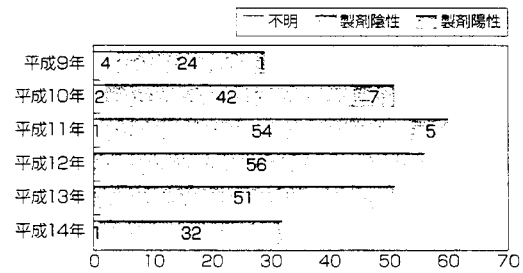


図2-12 HCVに関する報告状況

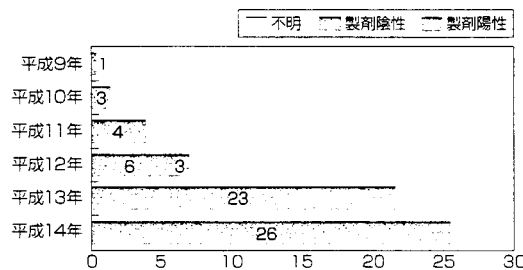


図2-13 細菌に関する報告状況

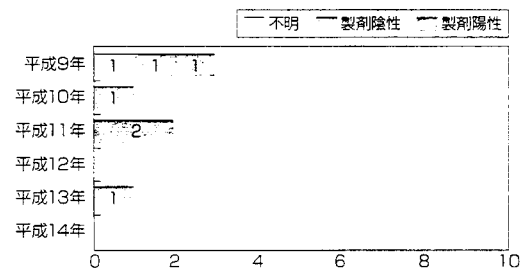


図2-14 HIVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

告されていません。

図2-16は、HTLV-1感染の報告状況です。平成12年に輸血による感染疑い例が1件報告されましたが、保管検体からはウイルス核酸が検出されず、因果関係は確認されませんでした。

図2-17は、ヒトパルボウイルスB19感染の報告状況です。平成12年に1件、平成14年に3件、保管検体からウイルス核酸が検出され、輸血による感染が報告されています。

その他、平成7年にマラリア原虫、平成11年にバベシア原虫の輸血による感染の疑い例が1件ずつ報告されました。バベシア原虫の事例では、保管検体からも原虫のDNAが検出されました。

さらに、平成9年と平成15年にG型肝炎ウイルス(HGV)の感染が1件ずつ報告され、保管検体からウイルス核酸が検出されました。ただし、HGVは健常人からも一定の割合で検出されることから、今のところ、HGVに感染しても、通常は肝炎を発症することはないというのが世界の大方の認識です。

このように、問診や検査によって感染症のリスクを減

少させる努力をしているにもかかわらず、輸血による感染症の発生のリスクをゼロにするには至っていません。日本赤十字社は、検査精度の向上や、病原体を不活化する技術の導入を検討していますが、それ以外の関係者も、リスクの低減に協力することが求められます。

例えば、献血者等には、輸血による感染症の実情をよく認識し、問診や検査の意義を理解し、献血を感染症の検査目的に利用せず、輸血を受ける患者に、自らの血液の安全性について責任の持てる血液を提供するための「責任ある献血」を是非お願いします。

また、医療関係者には、こうした輸血の持つリスクと、患者が輸血によって受ける利益を十分に考慮した上で、適正に輸血用血液製剤を使用するようにお願いします。また、その際は、薬事法の規定に基づき、患者又はその家族に適切な説明を行い、その同意を得よう努めて下さい。

厚生労働省では、血液法に定められた国の責務を着実に果たすため、後述する「輸血医療の安全性確保のための総合対策」を、関係者と連携して実施することとしています。

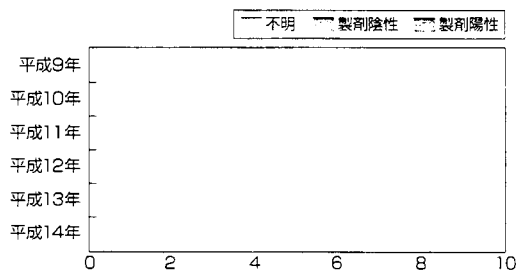


図2-15 梅毒に関する報告状況

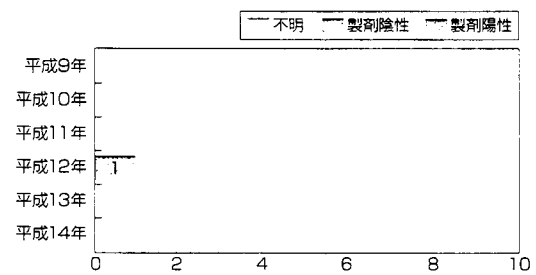


図2-16 HTLV-1に関する報告状況

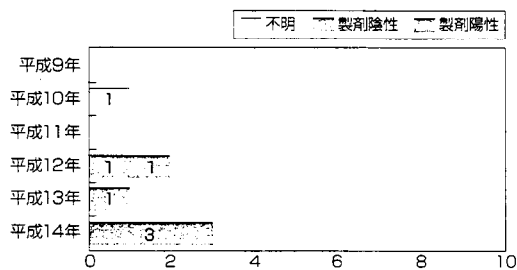


図2-17 ヒトパルボウイルスB19に関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

血漿分画製剤の製造方法について

献血者等から採血された血液の一部と輸入された血漿は、4ページから5ページの見開き図のとおり、各種の血漿分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿分画製剤は、3ページの図1-2のとおり、見かけはふつうの医薬品と変わりありませんが、人の血液から製造されているため、感染リスクを考慮して、ほとんどが「特定生物由来製品」に指定されています。

表2-10のとおり様々な種類がありますが、製法は概ね共通しています。まず、採血基準や感染症の検査で適とされた供血者の血漿（原料血漿）を一定数集めて、プール血漿を作ります。

このプール血漿にエタノールや酸を添加するなどし

て、化学的条件を少しずつ変化させ、特定のたん白質が沈殿しやすい条件を作り、目的とするたん白質を取り出します。この工程は「コーン分画法」と呼ばれており、1940年頃、米国で開発されたものです。各製造業者によって独自の方法があり、図2-18はその一例です。

分画によって取り出されたたん白質は、表2-11に示す除去・不活化工程を経ます。このため、原料血漿にウイルスなどの病原体が検査をすり抜けて混入したとしても、その感染力を失わせたり、除去することを効果的に行うので、感染リスクは、輸血用血液製剤と比べて大幅に低くなっています。

表2-10 血漿分画製剤の種類

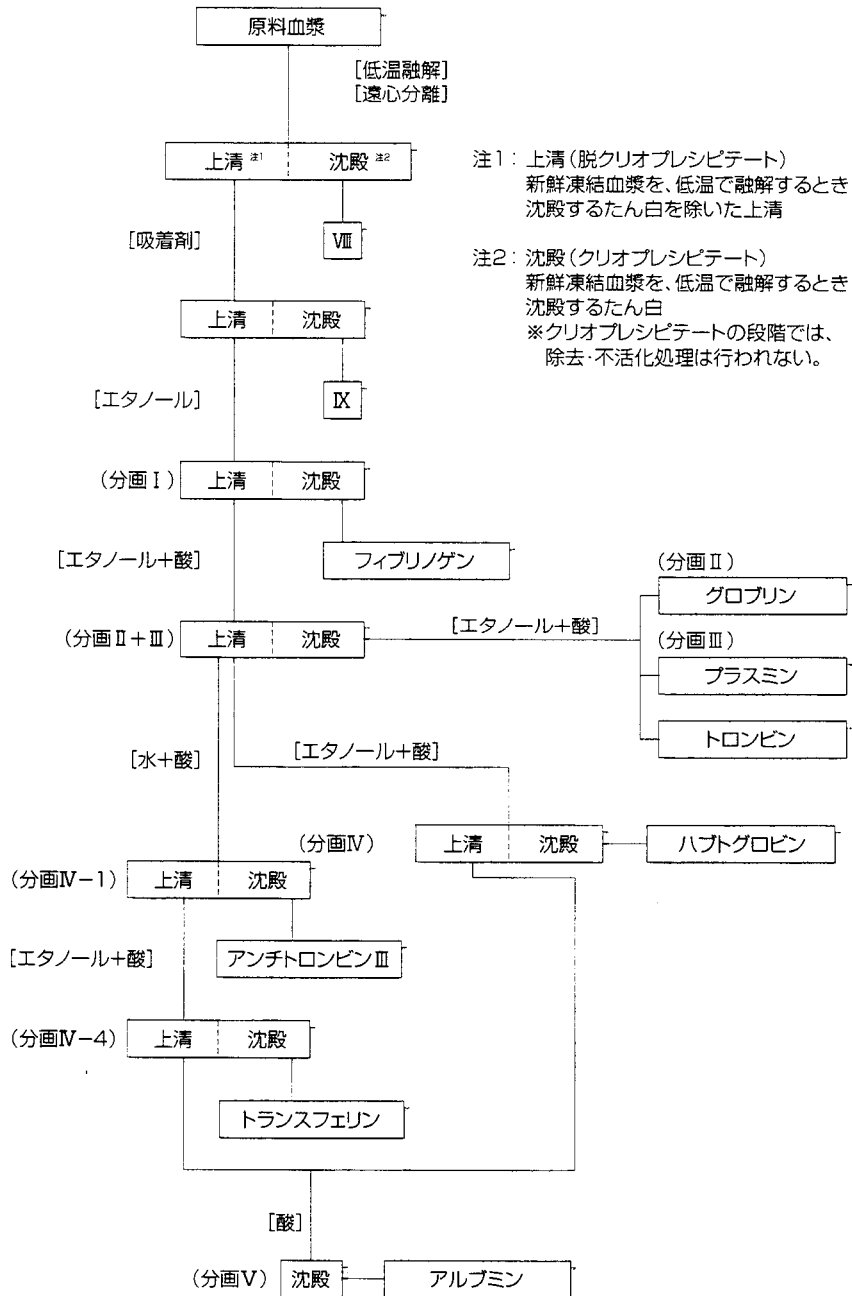
血漿分画製剤の種類	主な形状	主な用法	主な効能・効果
アルブミン	液剤	静注・点滴	熱傷、ネフローゼ症候群、出血性ショック等の治療
乾燥人フィブリノゲン	粉末	静注	先天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の抑制
組織接着剤	粉末、シート	形状により異なる	組織の接着・閉鎖（ただし、他に適切な処置法のない場合に限る。）
血液凝固第Ⅷ因子	粉末	静注・点滴	血友病A患者の第Ⅷ因子の補充・出血傾向の抑制
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	粉末	静注	血友病B患者の出血傾向の抑制
インヒビター製剤	粉末	静注	第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価の高い患者の血液凝固活性を補い、出血傾向を抑制
乾燥血液凝固第Ⅻ因子	粉末	静注	先天性血液凝固第Ⅻ因子欠乏による出血傾向の抑制
トロンピン	粉末	噴霧・経口	通常の結紮で止血困難な出血の抑制
人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	筋注用：麻疹、ポリオ、A型肝炎の予防及び症状の軽減 静注用：重症感染症、ITP、川崎病等
抗HBs人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	B型肝炎の発症予防（針刺し事故、母子感染予防等）
抗D (Rho) 人免疫グロブリン	粉末	筋注	Rh (-) の産婦における分娩後の抗D (Rho) 抗体産生の防止
抗破傷風人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	破傷風の発症予防及び発症後の症状改善
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	粉末	静注・点滴	先天性アンチトロンピンⅢ欠乏に基づく出血傾向 アンチトロンピンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)
乾燥濃縮人活性化プロテインC	粉末	点滴	先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症等の治療
人ハプトグロビン	液剤	点滴	熱傷、輸血などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症等の治療
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	粉末	静注・点滴	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作の治療

注) 1. 各製造業者及び輸入販売業者の添付文書を基に厚生労働省作成。
2. 個別の製剤の形状、用法、効能・効果については、各製剤の添付文書を参照のこと

表2-11 主な除去・不活化工程

除去・不活化法	概要
低温エタノール分画法	エタノールを用い、製剤に必要な成分だけを物理化学的に分離する。
SD処理	有機溶媒 (Solvent) と界面活性剤 (Detergent) を用いて、ウイルスや細菌の外被膜 (エンベロープ) を破壊する。
加熱処理	液状、乾燥、加熱蒸気化等の方法により加熱して、ウイルスや細菌を失活させる。
ナノ・フィルトレーション法	ナノ単位のウイルス除去膜を通し、ウイルスを除去する。

(厚生労働省資料)



(厚生省血液事業対策室監修「血液ハンドブック」(薬業時報社) p.90より一部改変)

図2-18 コーン分画法の一例

血漿分画製剤に関する副作用等報告

血漿分画製剤は、血液から必要なたん白質だけを取り出しているため、免疫性副作用のリスクは、輸血用血液製剤に比べて低くなっています。ただし、図2-19に示すとおり、様々な副作用報告が寄せられています。

図2-20から図2-22のとおり、HBV、HCV、HIVについては、平成9年から現在に至るまで、血漿分画製剤による感染が確認された事例は報告されていません。梅毒、細菌、HTLV-1についても同様です。

しかし、混入したウイルスが多すぎる場合や、ウイルスの構造上、除去・不活化工程が効きにくい場合などは、感染するおそれがあります。例えば、ヒトパルボウイルスB19は、エンベロープがないために、エンベロープを持つウイルスには有効なSD処理が効かず、他のウイルスと比べて小さいために、ナノ・フィルトレーション法も効果がない場合があります。したがって、図2-23のとおり、製剤中にウイルスが混入していたと疑われる事例が報告されています。

A型肝炎ウイルス（HAV）もエンベロープを持たな

いウイルスであり、英国では、1990年代に、第Ⅶ因子製剤によって感染したとされる事例が報告されています。

このように、血漿分画製剤は、病原体の除去・不活化工程により、ウイルスに対する安全性は高くなっていますが、副作用や感染症のリスクを完全にゼロにはできていません。医療現場においては、患者に対し、製剤のリスクと利益について十分な説明をし、その同意を得て、適正に使用するべきである点については、輸血用血液製剤と同様です。

なお、平成15年8月と平成16年4月には、アルブミン製剤によるHCV感染の疑い例が、1例ずつ報告されました。前者では、製剤の投与を受けた患者からウイルスが検出されず、第二世代の抗体検査のみで陽性を示したことから、抗体検査の偽陽性である可能性が指摘されています。後者では、原料となった血漿プールからウイルスが検出されませんでした。

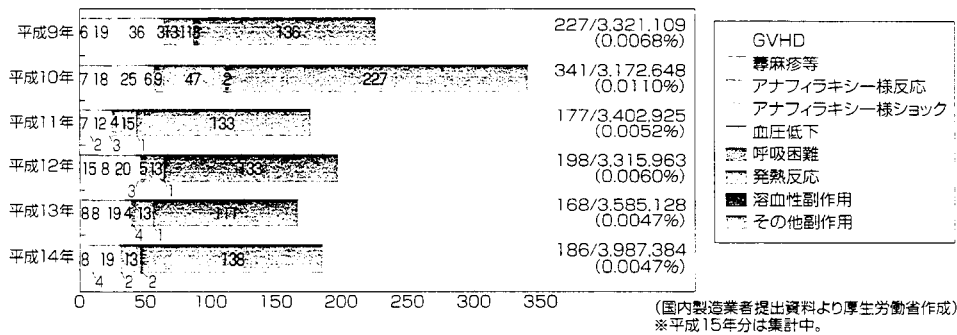


図2-19-1 国内血液由来の血漿分画製剤に関する副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

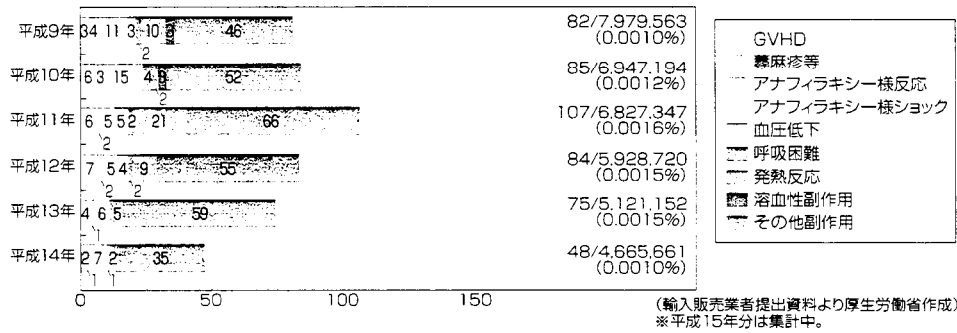


図2-19-2 輸入血液由来の血漿分画製剤に関する国内の副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

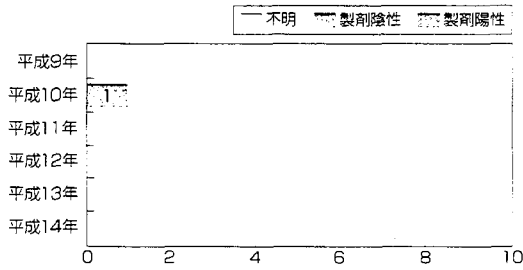


図2-20-1 HBVに関する報告状況(国内血)

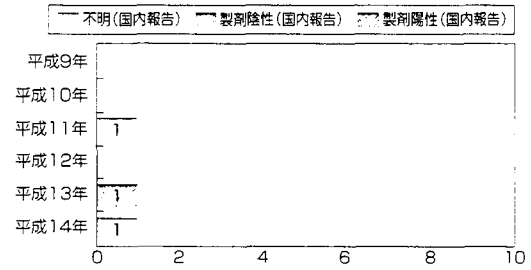


図2-20-2 HBVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

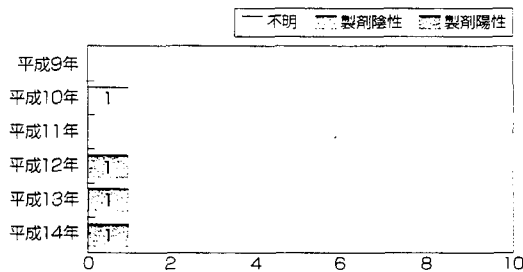


図2-21-1 HCVに関する報告状況(国内血)

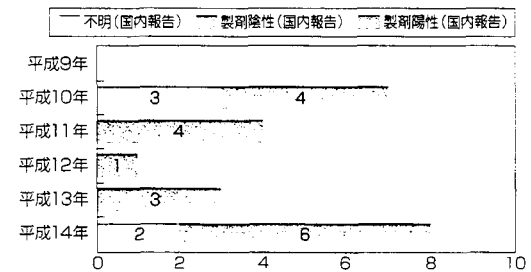


図2-21-2 HCVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

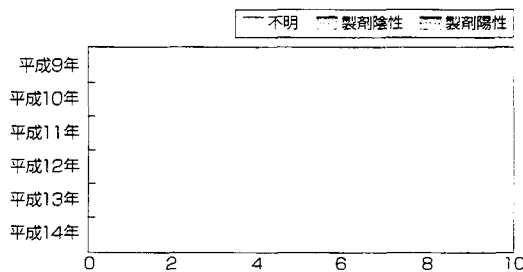


図2-22-1 HIVに関する報告状況(国内血)

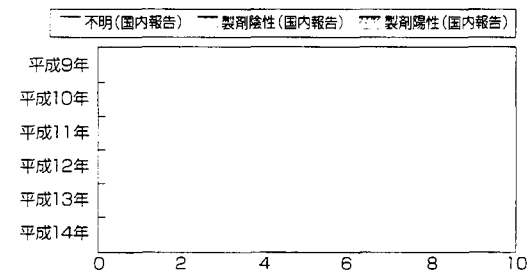


図2-22-2 HIVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

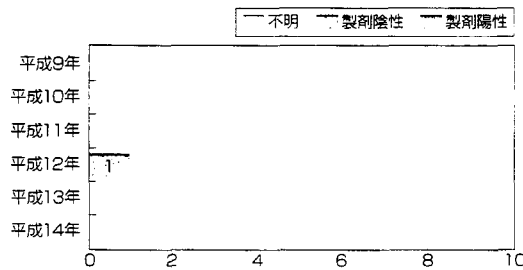


図2-23-1 B19に関する報告状況(国内血)

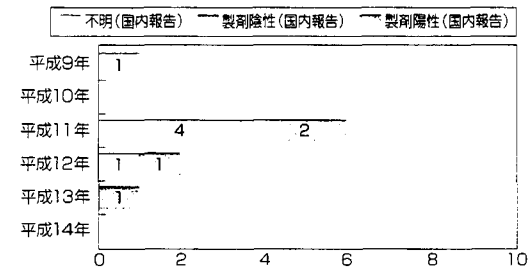


図2-23-2 B19に関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成15年分は集計中。

遺伝子組換え製剤について

遺伝子組換え製剤とは、次ページ図2-29のとおり、遺伝子操作によって動物細胞又は大腸菌等のDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製剤のことです。リコンビナント製剤とも呼ばれています。

血液製剤の代替医薬品としては、現在、血液凝固第Ⅷ因子とインヒビター製剤の一種である血液凝固第Ⅷ因子が実用化され、市場に流通していますが、日本国内では製造されておらず、海外からの輸入に頼っています。

これらの製剤は、有効成分を製造する過程で人の血液を使わないため、感染症のリスクが低いといわれています。

ただし、培養工程で人の血漿を用いたり、安定剤

として血漿分画製剤を使用しているものは、薬事法上の「特定生物由来製品」に指定されており、安全性に関して血液製剤と同様の規制が課せられています。人の血漿を用いていないものは「生物由来製品」に指定されています。いずれにせよ、これらは血液製剤の代替医薬品として、同じ医療現場で用いられることから、血液製剤と同様に、使用に際しての説明と同意や、使用記録の保存が必要です。

図2-24から図2-28のとおり、遺伝子組換え製剤にも副作用に関する報告が寄せられていますが、HBV、HCV、HIV、HTLV-1、ヒトパルボウイルスB19については、平成9年から現在に至るまで、感染が確認された事例は報告されていません。

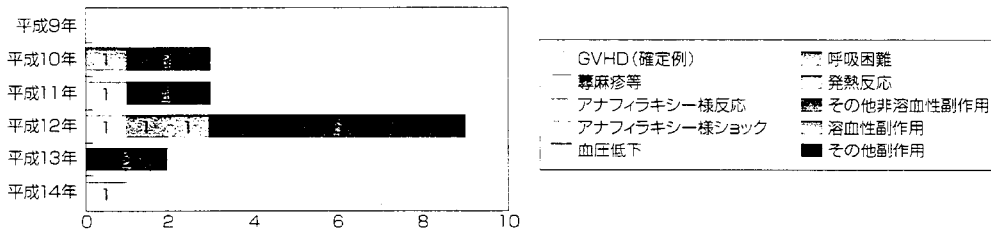


図2-24 遺伝子組換え製剤の国内の副作用報告 (疑い例含む)

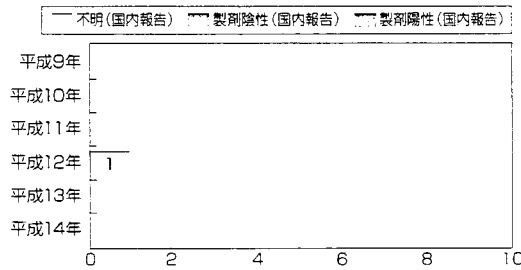


図2-25 HBVに関する国内の報告状況

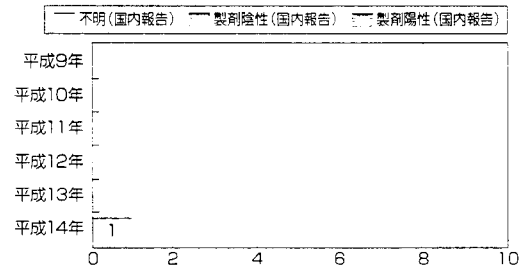


図2-26 HCVに関する国内の報告状況

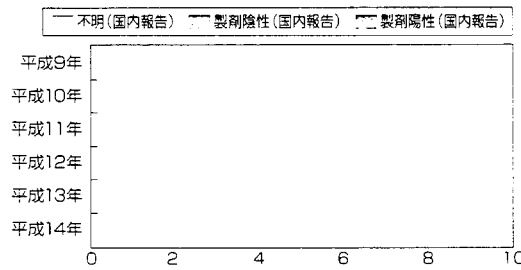


図2-27 HIVに関する国内の報告状況

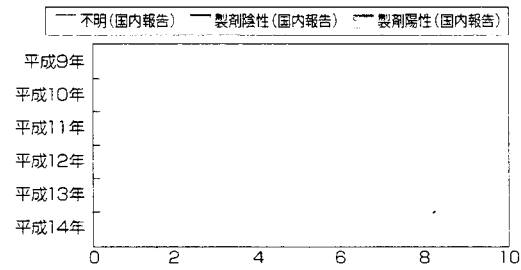
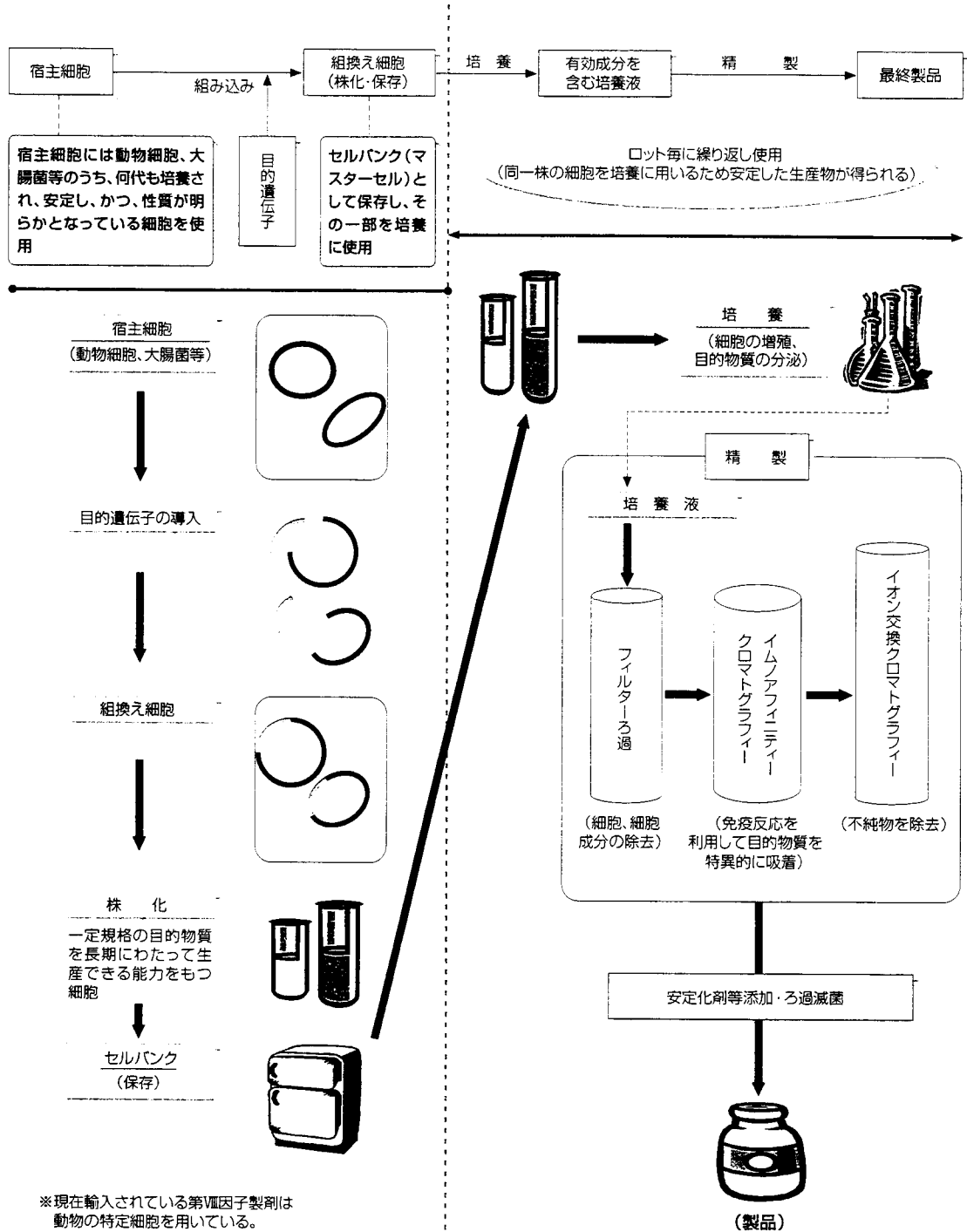


図2-28 B19に関する国内の報告状況

(輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成)



リコンビナント：遺伝子操作によるDNAの組換え分子を生細胞に移行して組換え体をつくること

図2-29 リコンビナント製剤の製造工程