

### Ⅲ 輸血前後の検査と保管検体について

#### 1 輸血前後の検査は輸血予定患者および輸血を受けた患者全例に行わなければならないのでしょうか？

早期治療を目的として、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などに行います。この場合の判断は、医師が必要と認める場合となります。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、これまでの調査から2004年10月の時点で、日本赤十字社から供給される輸血用血液のHBV、HCV、HIVの伝播の確率は、次のように推定されます。すなわち、HBVは約25万分の1、HCVは1999年からの感染例は報告されていません（HCVについては陽性血が供給され、原疾患で死亡した受血者が1例ありました。）。また、HIVは1999年からは1例の感染例が報告されています。

日本赤十字社は1999年からHBV、HCV、HIVの献血者検査に関して核酸増幅法（NAT）を導入していますが、感度の点からすり抜けが起こる可能性があり、実際上記のようにHBVで特に問題となっています。

一方、受血者（患者）側のリスクとしては、年余にわたって頻回に輸血を受ける者、移植、抗がん化学療法、免疫抑制剤を受け、繰り返し輸血を受ける者ではリスクが高いと考えられます。

#### 2 輸血前後の患者血清（または血漿）の保管と輸血前後の感染症検査の関係はどのように考えればいいのでしょうか？

今回示された検査項目では、輸血前の検査は血清学的な検査のみですので、ウイルスの塩基配列などの同定には限界があります。したがって、血清あるいは血漿を凍結保存し、必要な場合にウイルスの核酸を検査することは意義があります。しかし、輸血前の患者検体を保管することが、全ての医療機関で行うことに限界がありますので、その場合は輸血前の検査を今回のガイドラインに従って行う必要があります。

一方、輸血前後の検査を全ての患者で徹底して行うことの限界もありますので、患者検体を保管し、必要な場合に検査することでも対応可能と考えます。

#### 3 輸血前後の患者血清（または血漿）の保管の条件と期間はどのように考えればいいのでしょうか？

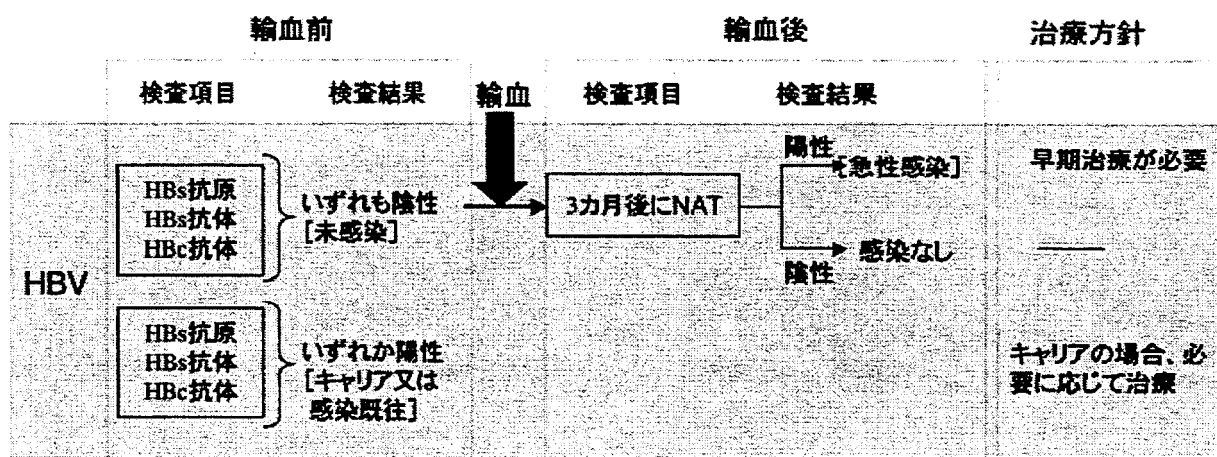
患者血清（または血漿）の量は約1 mL、-20℃以下で、2年間を目安に保管することが望まれます。この場合、輸血検査の残りの血清または血漿でよいので、他の患者や試薬の混入を避けるように検体ごとにピペットを変える必要があります。

なお、保管期間は次章以降ウイルスごとの検査結果ごとに記載してあるので参照されたい。

#### 4 血漿分画製剤の使用時には感染症検査や患者検体保管は必要ないのでしょうか？

血漿分画製剤はHBV、HCV、HIVに関してはウイルス不活化処理が行われていますので、輸血用血液よりも安全性が高いと考えられます。したがって、血漿分画製剤に関しては、今回の感染症検査や患者検体の保管の対象となりませんが、リスクが「0」とは言えませんので、感染のおそれのある場合は速やかに副作用感染症報告を厚生労働省へ提出ください。

**IV 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B型肝炎ウイルス：HBV）**



**1 輸血前の検査**

HBs 抗原検査、HBs 抗体検査、HBc 抗体検査の3者は、現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的が達成できます。

- (1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の3者がともに陰性の場合、その人はこれまでにHBVに感染したことはなく、また現在もHBVに感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査を行います。
- (2) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性であった時は、輸血後の検査の対象にはなりません。

**2 輸血後の検査**

検体（血清）中にHBVが存在するか否かを知るための検査として、核酸増幅検査（NAT）（定量測定は除く）について輸血後3か月を目安に行います。

### 3 検体の保存期間、保存条件

#### (1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で 

HBs 抗原	の「いずれかが陽性」の場合：
HBs 抗体	
HBc 抗体	

- HBV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
- 輸血後の検査の対象にはなりません。

- ② 輸血前の検査で 

HBs 抗原	の「3者がともに陰性」の場合：
HBs 抗体	
HBc 抗体	

- 輸血直前の検体（血清又は血漿約 1 ml）を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（約 3 か月間）。
- 輸血後 3 か月を目安に NAT による HBV DNA を測定します（定量測定は除く）。

③ 輸血後の検査で「HBV DNA 陰性」の場合：

- 輸血前の保存検体はその時点で廃棄可能です。
- 輸血後の検査検体もその時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HBV DNA 陽性」の場合：

- その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

#### (2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

同時に供（献）血された同一供（献）血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 + 3 か月 + 1 か月の保存が望まれる。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月 + 3 か月 + 1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で -20℃ に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の 1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

**V 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（C型肝炎ウイルス：HCV）**

輸血前		輸血	輸血後		治療方針	
検査項目	検査結果		検査項目	検査結果		
HCV	HCV抗体 HCVコア抗原	いずれも陰性 [未感染]	1~3カ月後に HCVコア抗原	陽性 [急性感染]	早期治療が必要	
	HCV抗体 HCVコア抗原	陽性[感染既往] 陰性		陰性	感染なし	---
	HCV抗体 HCVコア抗原	陰性[感染早期] 陽性(極めて稀)				早期治療が必要
	HCV抗体 HCVコア抗原	いずれも陽性 [キャリア]				必要に応じて治療

**1 輸血前の検査**

HCV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技のもとに行う限り、その目的を達します。また、HCV コア抗原検査は認可を受けて市販されている第2世代のHCV コア抗原測定試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的を達します。

- (1) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陰性であった場合、その人は現在HCVに感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査をします。

- (2) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陽性であった場合、その人は、HCV キャリアであるか、ごく稀に HCV 感染の早期であることを示しています。この場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。

## 2 輸血後の検査

HCV コア抗原検査は、輸血後 1～3 か月を目安に、輸血前検査に用いたものと同一の試薬を用いて行います。

## 3 検体の保存期間、保存条件

### (1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陽性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
  - HCV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
  - 輸血後の検査の対象にはなりません。
- ② 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陰性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
  - 輸血直前の検体（血清又は血漿約 1 ml）を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
  - 輸血後 1～3 か月を目安に HCV コア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCV コア抗原 陰性」の場合：
  - 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
  - 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。
- ④ 輸血後の検査で「HCV コア抗原 陽性」の場合：
  - その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

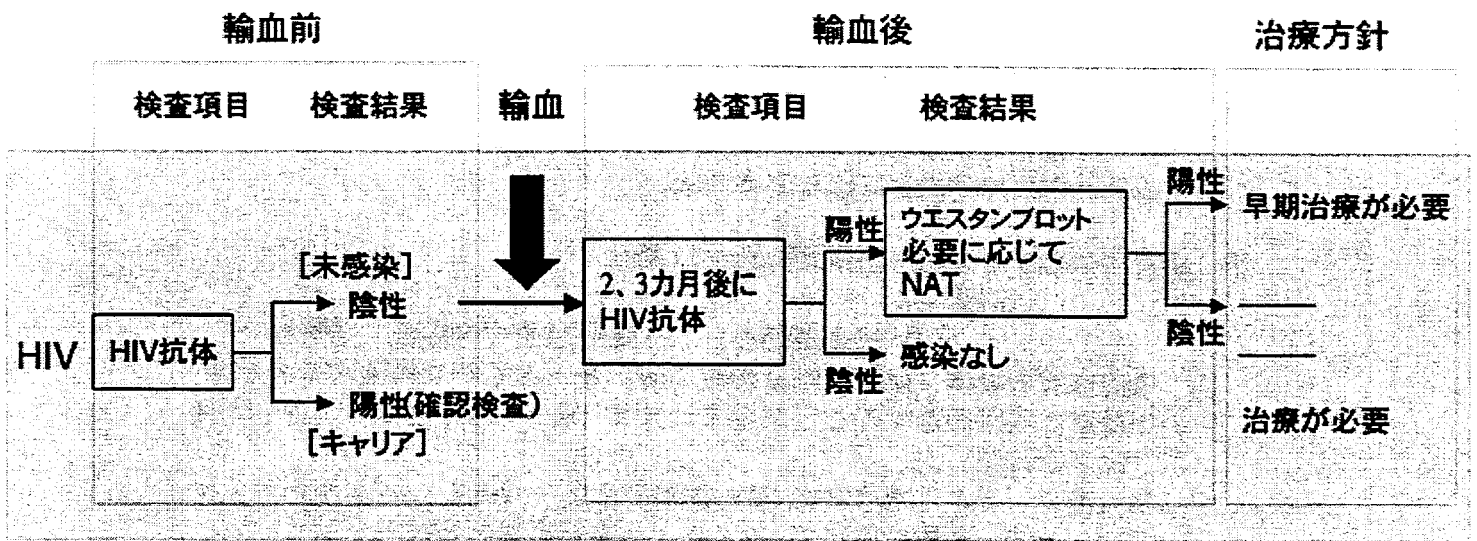
### (2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

同時に供（献）血された同一供（献）血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 + 3 か月 + 1 か月の保存が望まれます。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月 + 3 か月 + 1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で-20℃に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の1か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

**VI 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）**



**1 輸血前の検査**

HIV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的は達します。

- (1) HIV 抗体が「陰性」の場合、その人は現在 HIV に感染していないことを示しています。この場合は、輸血後の検査を実施します。
- (2) HIV 抗体が「陽性」の場合、ウエスタンブロット法等による確認検査を実施します。
  - ① 確認検査で「陰性」であった場合は輸血後の検査を実施します。
  - ② 確認検査で「陽性」であった（HIV に感染している）場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。



## 2 輸血後の検査

HIV 抗体検査は、輸血後 2～3 か月後を目安に行います。

「HIV 抗体陽性」の場合は、ウェスタンブロット法、必要に応じて核酸増幅検査 (NAT) による確認検査を行います。

## 3 検体の保存期間、保存条件

### (1) 輸血前(後)の検査を行った場合：

① 輸血前の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：

- HIV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
- 輸血後の検査の対象にはなりません。

② 輸血前の検査で「HIV 抗体が陰性」の場合：

又は

「HIV 抗体が陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血直前の検体 (血清又は血漿約 1 ml) を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます (保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間)。
- 輸血後 2～3 か月を目安に HIV 抗体の検査 (「陽性」の時はウエスタンブロット法、必要に応じて NAT による確認検査) を実施します。

③ 輸血後の検査で「HIV 抗体陰性」

又は

「HIV 抗体陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
- 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：

- その旨を日本赤十字社又は厚生労働省 (独立行政法人医薬品・医療機器総合機構) へ届け出るとともに、要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

### (2) 輸血前、後の検査を行わなかった場合：

同時に供 (献) 血された同一供 (献) 血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 + 3 か月 + 1 か月の保存が望まれる。最長の場合は、新鮮凍結血漿 (FFP) であり、12 か月 + 3 か月 + 1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で-20℃に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の1か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

## **Ⅶ 輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応**

輸血前に検査の意義について、輸血後の感染の危険性を含めて、できるだけ分かり易く丁寧に患者さん(受血者)に説明し、検査の了解を得ます。

なお、輸血前に実施する HBV、HCV、HIV の検査結果の意義は下記の通りです。

### **1 HBV**

- (1) 「HBs 抗原陰性」、「HBs 抗体陰性」、「HBc 抗体陰性」の場合、その人は、現在 HBV に感染しておらず、また過去に HBV に感染したこともないことを説明します。

できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して(安心を得るために)輸血後3か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HBV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HBs 抗原陽性」、「HBc 抗体陽性」の場合、その人は HBV の持続感染者(HBV キャリア)である可能性が高いことから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて治療をする必要があることを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

- (3) 「HBs 抗原陰性」、「HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性」の場合、その人は HBV に感染して(臨床的に)治癒した後の状態(既往感染)であり、今後新たに HBV に感染することはないことを説明します。また、検査の結果、ALT、AST 値の異常を認めなければ、特に経過観察、健康管理等をする必要はないことを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

### **2 HCV**

- (1) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、現在 HCV に感染しておらず、また過去に HCV に感染したこともないことを説明します。

また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して(安心を得るために)輸血後1～3か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、過去に HCV に感染し、現在は治った後(既往感染)であること、現在、C型肝炎に関する限り、健康上何の問題もなく、他人に感染させる恐れもないことを説明します。

また、「HCV 抗体」は感染防御抗体ではない（HCV に対する免疫を獲得している訳ではない）ことから、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して（安心を得るために）輸血後1～3か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (3) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、その人は現在 HCV に感染していること、このような検査結果を示すほとんどの人は HCV の持続感染者（HCV キャリア）であることから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて積極的な治療をする必要があることを説明します。

なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

- (4) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、極めて稀なケースですが、HCV 感染のごく初期で、HCV 抗体が出現する前の状態であること、従って引き続き経過を観察することが大切であることを説明します。

HCV に感染している場合には、約3か月以内に HCV 抗体が出現します。HCV 抗体が出現し、その時点において HCV コア抗原も陽性であった場合には、ALT 値の如何にかかわらず、キャリア化阻止を目的とした早期の治療が必要であることを説明し、肝臓専門医の協力を得て治療を受けることを勧めます。

なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

### **3 HIV**

- (1) 「HIV 抗体陰性」の場合、その人は、HIV に感染していないことを説明します。

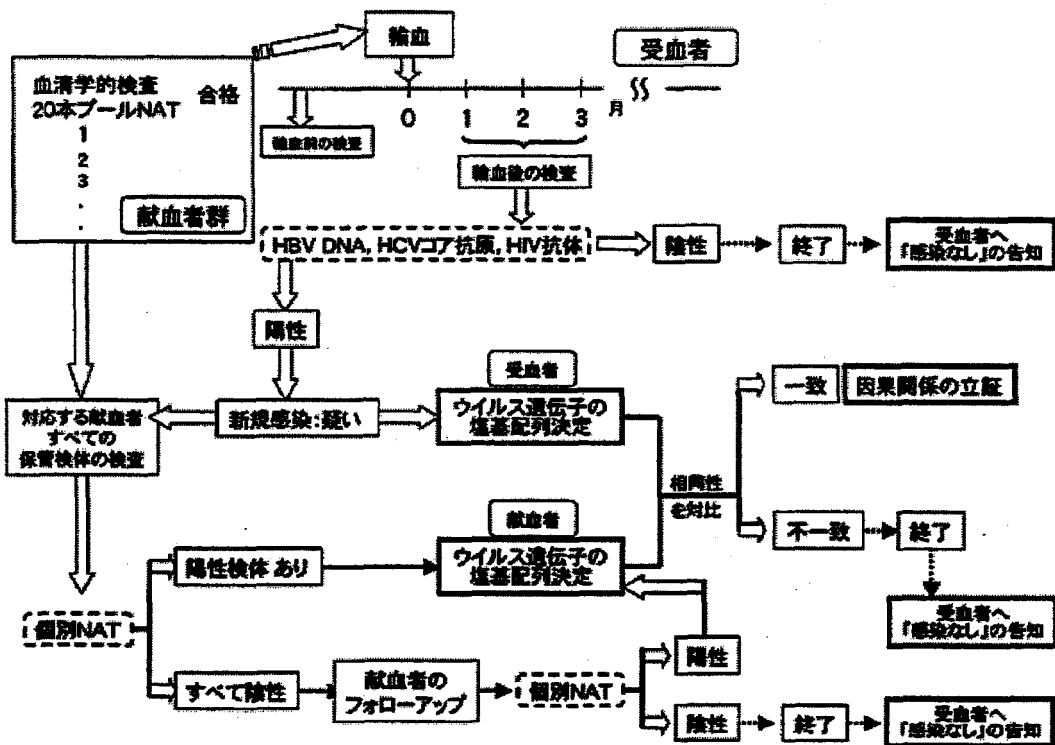
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後2～3か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HIV 抗体陽性」の場合、まずウェスタンブロットによる確認検査、必要に応じて NAT による HIV RNA の検査を行います。

確認検査により HIV に感染していないことがわかった場合にはその旨を説明します。なお、この場合はできれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後2～3か月を目安に HIV の検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

確認検査により、HIV に感染していることが明らかとなった場合は、その旨を十分に説明し、治療を受けることを勧めます。なお、この場合は HIV に関しては輸血前の血清の保存及び輸血後の HIV 検査は不要です。

## VII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など



後

輸血後の査で、HBV、HCV、HIV いずれかの「感染疑い」例に遭遇した場合、日本赤十字社は図の手順に従って輸血に用いた血液製剤と受血者の感染の因果関係の解析をすすめます。

### 1 献血時の保管検体を対象とした検査

日本赤十字社は、当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者全ての献血時の保管検体を対象として、個別 NAT によるウイルスの検出を行います。

保管検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合：

ウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、別途決定した感染した受血者（患者）の血中のウイルスの塩基配列と対比します。また、必要に応じて、保管検体からウイルス遺伝子のクローニングを行い、複数のクローンについて塩基配列を決定し、受血者（患者）由来の塩基配列と対比します。

### 2 献血者のフォローアップ

保管検体の中に、該当する「ウイルス陽性」の検体がない場合、日本赤十字社は当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者（対象者はガイドラインに記載）に検査採血（全血で 5 ml 程度）を依頼し、個別 NAT 等によるウイルス

の検出等を行います（検査採血の依頼にあたっては、ガイドラインに記載されている事項を遵守することが求められます。）。

- (1) 献血者のフォローアップ検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合は「1」に準じた解析を行います。
- (2) 献血者のフォローアップ検体全てが該当する「ウイルス陰性」であった場合、輸血に用いた血液製剤と受血者の感染との「因果関係は無い」と判断します。

### **3 結果の判定（診断）など**

日本赤十字社は、

- ① 塩基配列決定部位の妥当性、保管検体中のウイルス遺伝子のクローニングの要、不要等の実験室レベルでの解析手法
- ② 決定された塩基配列の対比による因果関係の確定（診断）

等に関して、日赤以外の専門家（ウイルス肝炎の臨床、ウイルスの分子生物学、ウイルス感染の免疫・血清学等の専門家から成る）を置き、助言を求めることとします。

## Ⅸ HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、 その必要性と実施方法など

輸血用血液製剤等の安全性の確認、更なる安全性の向上を図るためには、正しい検査結果に基づいて正しく現状（実態）を把握することが出発点となると言えます。

本ガイドラインの中に記載された HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイが、下記の手順により実施されることが望ましいと考えられます。

### 1 標準パネル血清

厚生労働省「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班作製の標準パネル血清を用います。

この標準パネル血清は、個別の献血者血漿から成る HBV 用、HCV 用、HIV 用各 100 本から成り、下記の特徴があります。

#### (1) 「HBV 用の標準パネル血漿」：

- ① HBV の感染早期（HBV DNA 陽性、HBs 抗原陰性の血漿）、
- ② HBV キャリア期の血漿、
- ③ HBV の（臨床的）既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HBV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

#### (2) 「HCV 用の標準パネル血漿」：

- ① HCV の感染早期（HCV RNA 陽性、HCV 抗体陰性の血漿）、
- ② HCV キャリア期の血漿、
- ③ HCV 既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HCV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

#### (3) 「HIV 用の標準パネル血漿」：

- ① HIV の感染早期（HIV RNA 陽性、HIV 抗体陰性の血漿）、
- ② HIV キャリア期の血漿、
- ③ 陰性対照血漿

から成ります。

なお、HBV、HCV、HIV 用の WHO 標準品との同時測定による検査値の評価（検査、測定値の互換性の検定）を済ませてあります。

## 2 コントロールサーベイの対象施設

民間の衛生検査所のうち、輸血前後の検査を受託する検査所はコントロールサーベイに参加することが望ましい。

## 3 コントロールサーベイに用いる標準血清

「1」に記述したHBV、HCV、HIV用標準パネル血漿から適宜選択し、個別献血者由来の検体と、陰性血漿により希釈調製した検体の両者を用います。

## 4 配布する検体のウイルス濃度、抗原価、抗体価

免疫血清学的検査及び核酸増幅検査ともに、本ガイドラインに示された目的にかなう感度及び特異度が確保されていることを確認するために必要と考えられるウイルス濃度、抗原価及び抗体価の検体をおのおの複数準備します。

## 5 検査項目

HBV：HBs 抗原、HBV DNA\*

HCV：HCV 抗体、HCV コア抗原、(HCV RNA) \*

HIV：HIV 抗体、HIV RNA\*

## 6 実施の実際

コントロールサーベイの機関を定め、各施設へ検体を送付、検査結果を回収して評価。必要に応じて民間の衛生検査所に対して指導、助言を行い、感度、特異度の維持、向上を図ります。

## 7 コントロールサーベイ実施の頻度

第1回のコントロールサーベイ実施時の評価結果による。

検討課題：メモ

- \* 核酸増幅検査のための標準血漿は、ウイルス濃度が $10^3$ コピー/ml（検出限界である $10^2$ コピー/mlの10倍の濃度）の検体を目安に準備して用います。
- \* HCV コア抗原検査のための標準血漿はHCV RNA 量に換算して、 $10^3\sim 10^4$ コピー/ml（検出限界である $10^2\sim 10^3$ コピー/mlの10倍の濃度）の検体を目安に準備して用います。
- \* この場合、コントロールサーベイのプロトコールを企画、実施し、検査結果を評価する委員会（専門家から成る第3者委員会）の編成が必要になります。