

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A

「基礎知識」編

- I B型肝炎ウイルス（HBV）とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHBV DNAとの関係
- II C型肝炎ウイルス（HCV）とHCV抗体、HCV抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHCV RNAとの関係

「実施関連の解説」編

- III 輸血前後の検査と保管検体について
- 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）
- 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）
- 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関が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）
- 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
- VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など

<予備知識>

1 抗原・抗体

生体には、ウイルスや細菌など、もともと生体の中にはなかったもの（「異物」）が侵入すると、これらの異物に対していろいろな反応を起こす「免疫」という仕組みがあります。生体の中に異物が侵入すると、その仕組みが働いて異物に反応する特殊なタンパク質（免疫グロブリン）が作り出されます。異物に反応する免疫グロブリンを「抗体」といい、生体に侵入した異物を「抗原」といいます。

B型肝炎ウイルス（HBV）について言えば、HBVを構成するタンパク質（HBs抗原、HBc抗原、HBe抗原）が異物、すなわち「抗原」で、HBVを構成するタンパク質と反応する免疫グロブリンが抗体（HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体）にあたります。

2 急性感染・持続感染

病原体が生体の中に侵入し、増殖を始めることを「感染」と呼びます。生体は感染した病原体に対して免疫反応を起こして、生体から駆逐し、一定期間の後に感染は終了します。このような感染の様式を一過性の感染（急性感染）と呼びます。急性感染のうち、症状が出現する（発病する）場合を「顕性感染」、全く気付かないうちに病原体を駆逐して治ってしまう場合を「不顕性感染」と呼びます。一方、感染した病原体が駆逐されずに長期間にわたって生体の中に存在し続ける感染様式があり、この状態を「持続感染」と呼び、持続感染状態に陥っている人を、その病原体の「持続感染者：キャリア」と呼びます。キャリアのうち、長期症状が認められない場合を「無症候性キャリア」と呼んでいます。

HBVとHCVの感染には、急性感染と持続感染の2つの感染様式があります。

3 急性B型肝炎の「臨床的治癒」と「ウイルス学的持続感染」

一般に成人が初めてB型肝炎ウイルス（HBV）に感染すると、急性感染の経過をたどって、完全に治癒し、生体は免疫を獲得して再びHBVに感染することはありません。この状態をこのQ&Aでは（急性B型肝炎の）「臨床的治癒」と表現しています。

一般に、HBVの急性感染を経過した人では血中のHBs抗原は消失し、代わってHBs抗体（感染防御抗体）とHBc抗体（感染既往の指標となる抗体）とがほぼ生涯にわたって検出されます。

以上のように、HBVの急性感染を「肝炎という病気の側面」から見た場合、これまでの概念を変更する必要は全くないことは明らかとなっています。

しかし、感染既往とされていたHBs抗原陰性、HBc抗体陽性のドナーの肝臓を移植された患者（レシピエント）では、HBVの感染が起こることが

示され、その後、研究が進められた結果、ほとんどの HBc 抗体陽性 (HBs 抗原陰性) の人の肝細胞内にはごく微量の HBV が持続感染しており、これが肝移植後の免疫抑制療法に伴って活性化し、レシピエントが B 型肝炎を発症することがわかりました。

また、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性の人の中にはまれにごく微量の HBV が核酸増幅検査 (NAT) により検出される場合があります、このような血液の輸血を受けると HBV に感染することがあることもわかってきました。言い換えると、HBV の急性感染を経過した人のほとんどでは、本人の健康上何ら問題はない (臨床型肝炎は治癒している) もの、肝臓内にはごく微量の HBV が感染し続けている (ウイルス学的には持続感染状態にある) ことがわかってきました。

4 核酸増幅検査 (NAT) によるウイルス濃度の表示

核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test : NAT、詳しくは I の 4 を御覧ください。) により測定した 1ml 中のウイルスの (核酸) 濃度を表示する単位として、国際的には IU/ml (国際単位) で表示するようになっていきます。

コピー/ml と IU/ml の両者の間及び検体中のウイルス濃度との間には一定の相関関係があります。しかし、これらはいずれもウイルス粒子の実数を数えているのではなく、検体 1ml 中の NAT により測定したウイルスの核酸の定量値を表示する「単位」として用いられているものです。

5 感染価

「感染力」を定量的に表す単位として用いられています。

チンパンジーを用いた HCV の感染実験を例に挙げると (詳しくは I の 5、II の 8 を御覧ください)、NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として、10 コピー相当の接種材料を経静脈的に投与すると HCV の感染は成立するのに対して、1 コピー相当の接種材料を接種しても HCV の感染は成立しないことが明らかとなっています。

この結果から HCV のチンパンジーへの感染価 (Chimpanzee Infectious Dose : CID) は、下記のように表示されることになります。

1 CID = 10 コピー相当

I B型肝炎ウイルス (HBV) と HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体との関係及び核酸増幅検査 (NAT) により検出される HBV DNA との関係

1 B型肝炎ウイルス (HBV) 粒子と HBs 抗原、HBc 抗原との関係は？

B型肝炎ウイルス (HBV) は、直径約 42nm の DNA 型ウイルスです。

HBV 粒子は、内部に HBV の遺伝子 (HBV DNA) を持つ、直径約 27nm のコア粒子と、これを包む外殻 (エンベロープ) から成る (二重構造の) 球形をしています。

HBV の外殻を構成するタンパク質が「HBs 抗原」 (Hepatitis B surface 抗原) であり、コア粒子の表面を構成するタンパク質が「HBc 抗原」 (Hepatitis B core 抗原) です。

HBV が肝細胞に感染すると、HBV の増殖に伴って肝細胞内で HBV の外殻タンパク質 (HBs 抗原：小型球形粒子、桿状粒子) が過剰に作られて、多量に血液中に放出されます。これらが日常検査で検出される HBs 抗原です。一般に HBV に感染している人の血液中には、HBV 粒子 1 個に対して、500~1,000 個の小型球形粒子及び 50~100 個の桿状粒子が存在します。

なお、HBc 抗原は外殻に包まれて HBV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません (詳しくは 3 をご覧ください)。

2 「HBs 抗原陽性」の意義は？ また、「HBs 抗体陽性」の意義は？

(1) HBs 抗原陽性の意義は？

HBs 抗原陽性ということは、その人が B型肝炎ウイルス (HBV) に感染しているということを意味します。

HBV に感染している人の血液中には、HBV 粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子 (いずれも「HBs 抗原」タンパク質) が存在します。

日常検査で検出している「HBs 抗原」は、これらの小型球形粒子や桿状粒子 (いずれも HBs 抗原タンパク質) であり、HBV 粒子それ自体を検出している訳ではありません。

言い換えれば、HBs 抗原タンパク質 (HBV の外殻タンパク質と同じ抗原性を有する小型球形粒子や桿状粒子) を検出することにより、HBV それ自体が肝臓内や血液中に存在することを間接的に知る方法が HBs 抗原検査です。

(2) HBs 抗体陽性の意義は？

HBs 抗体は HBV の感染を防御する働きをもつ抗体です。

HBs 抗体は HBs 抗原に対応する抗体で、B型肝炎ウイルス (HBV) の外殻タンパク質 (HBs 抗原) のみならず、小型球形粒子及び桿状粒子 (いずれも HBs 抗原) とともに反応します。

HBs 抗体が HBV 粒子の外殻タンパク質と反応すると、その HBV 粒子は肝細胞内へ侵入することができなくなり、その結果、感染が阻止されます。言

い換えれば、HBs 抗体は HBV の感染を防御する働きを持つ（中和抗体としての働きをもつ）と言えます。

また、HBV に感染し、（臨床的に）治癒した（HBV の一過性の感染を経過した）後に血中に出現することから、HBs 抗体陽性ということは、過去に HBV に感染して（臨床的に）治癒した後の状態（既往感染）であることも意味します（ただし、感染既往以外にも HB ワクチンを接種し、HBs 抗体が陽性となっている例もあります。）。

3 HBc 抗原とは？ HBc 抗体陽性の意義は？

(1) HBc 抗原とは？

HBc 抗原は B 型肝炎ウイルス（HBV）の内部粒子（コア粒子）の表面を構成するタンパク質です。

HBc 抗原は、外殻（エンベロープ）に包まれて HBV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。検体（血清）に特殊な処理を施して、HBV のコア粒子をタンパク質の最小単位（ペプチド）にまで分解して HBc 抗原をコア粒子の内部に存在する HBc 抗原とともに感度よく検出する試みが行われています。

(2) HBc 抗体陽性の意義は？

HBc 抗体には HBV の感染を防御する働き（中和抗体としての働き）はありません。

HBc 抗体は B 型肝炎ウイルス（HBV）のコア抗原（HBc 抗原）に対する抗体です。

HBV に一過性に感染し（臨床的に）治癒する経過をたどった人では、HBc 抗体は HBs 抗原が血液中から消える前の早い段階から出現し、ほぼ生涯にわたって血中に持続して検出されます。

言い換えれば、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の人は、過去に HBV に感染し、（臨床的には）治癒したことを意味します（臨床的既往感染）が、極微量の HBV が血液中に検出される持続感染者も存在します。

HBV の既往感染例では、HBc 抗原による免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中の HBc 抗体の量は徐々に低下します。その結果、HBc 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

一方、HBV の持続感染者（HBV キャリア）では、血液中に HBs 抗原とともに高力価の HBc 抗体が検出されます（HBc 抗体「高力価」陽性）。

これは、HBV キャリアでは、①血液中に放出され続ける HBV 粒子の中の HBc 抗原による免疫刺激に身体がさらされ続けていることから HBc 抗体が沢山作られ血液中に大量に存在すること、②HBc 抗原が HBV 粒子の外殻に包まれた形で存在するために、血液中の HBc 抗体が抗原・抗体反応によって消費されないこと、によるものと解釈されています。

なお、ほとんどの HBc 抗体陽性の人ではその人自身の健康に影響を及ぼすことはないものの、血液中に HBs 抗原が検出されない場合（HBs 抗原陰性）

でも、肝臓の中にごく微量のHBVが存在し続け、核酸増幅検査（NAT）によりHBV DNAが検出される程度のHBVが血液中に放出されている場合があることがわかってきました。

4 核酸増幅検査とは？

核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）は、標的とする遺伝子の一部を試験管内で約1億倍に増やして検出する方法です。この方法をB型肝炎ウイルスの遺伝子（HBV DNA）の検出に応用することにより、最近では血液（検体）中のごく微量（4.3IU/ml；25.0コピー/ml程度）のHBVを検出することができるようになりました。平成26年8月よりは、献血者の1人分の検体にそれぞれNATを実施して、HBs抗原がまだ検出されないHBV感染のごく初期（HBs抗原のウインドウ期）にあるHBV陽性の献血者の血液を見つけ出したり、HBs抗原が陰性でHBc抗体だけが陽性である人の中から、ごく微量のHBVを血液中に放出している献血者の血液を見つけ出すことにより、輸血用血液製剤の安全性を向上させるために役立てられています。

しかし、特にHBV感染のごく初期（HBs抗原のウインドウ期）に献血された血液の一部については、NATによるHBV DNAの検出によるだけでは輸血によるHBV感染をなくすことは困難であることがわかっています（詳しくは7を御覧下さい）。

5 感染してからHBs抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

HBs抗原検査法の感度にもよりますが、ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後約36日経てばHBs抗原検査でHBVに感染したことがわかるとされています（Kleinman ET 他、Transfusion 2009）。

我が国で過去に行われたチンパンジーによる感染実験の結果をみると、HBV量の多い血清を1ml（ 10^7 感染価）接種した場合、約1か月後にHBs抗原が検出できたのに対して、同じ血清を最小感染価近くにまで希釈したHBV量が極めて少ない血清を1ml（1感染価相当）接種した場合、HBs抗原が検出できるようになるまでに接種後約3か月かかったと記録されています。（志方他、厚生省研究班 昭和51年度報告書）

感染時に生体に侵入したHBVの量や、経過観察時に選択したHBs抗原検査法の感度などによりHBs抗原が陽性となるまでの期間に多少の差はみられますが、チンパンジーにごく少量のHBV（感染成立に必要な最少ウイルス量：10コピー相当のジェノタイプCのHBV）を感染させた場合には、50～64日、増殖速度の遅いジェノタイプAのHBVを同様に感染させた場合でも、69～97日で血中のHBs抗原が検出できるようになることがわかりました。（Komiya Y 他、Transfusion. 2008）

6 感染してから核酸増幅検査でHBV DNAが検出できるまでの期間は？

ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後、約 21 日経てば HBV DNA 検査でウイルスに感染したことがわかるとされています。

(Kleinman ET 他、Transfusion 2009)

感染してから HBs 抗原が検出されるまでの期間に差がみられることと同様に、感染時に生体に侵入した HBV 量によって HBV DNA が検出されるまでの期間が異なることは容易に想定されます。、チンパンジーにごく微量の HBV (感染に必要な最少 HBV 量：HBV DNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー相当のジェノタイプ C の HBV) を感染させた場合には、35～50 日、増殖速度が遅いジェノタイプ A の HBV を同様に感染させた場合でも、55～76 日で血中の HBV DNA が検出できるようになることがわかりました。(Komiya Y 他、Transfusion. 2008)

7 核酸増幅検査 (NAT) によるスクリーニング導入後も輸血後 B 型肝炎がごく稀に発生するのは何故？ その対処方法は？

スクリーニングに用いられている核酸増幅検査 (NAT) による 1 検体あたりの HBV DNA の検出感度はごく最近では 4.3IU/ml ; 25.0 コピー/ml 程度とされています。平成 26 年 8 月からは、献血者の 1 人分の検体にそれぞれ NAT を実施しています。このことは、献血者 1 人分の血液の中に少なくとも 4.3IU/ml ; 25.0 コピー/ml 程度の HBV が含まれている場合に、「HBV DNA 陽性」と判定されることを意味しています。

一方、チンパンジーを用いた感染実験により、感染ごく初期の HBV DNA 陽性の血清を用いた場合、「絶対量」として 10 コピー相当の HBV を経静脈的に接種すると HBV の感染が成立することがわかりました。ただし、(臨床的に) 治癒した人 (既往感染) の血液、すなわち HBs 抗原が陰性で、NAT により HBV DNA が検出され、同時に HBe 抗体も検出される血液では、その約 100 倍のウイルスを接種することにより、ようやく感染が成立することがわかっています。

この結果と、現行の 1 人分の血清を 1 検体とした NAT (個別 NAT) を行ってもその検出感度が 4.3IU/ml ; 25.0 コピー/ml であること、輸血には血漿量として少なくとも 20ml (200ml 全血由来 1 単位の赤血球濃厚液中の血漿量) 以上が投与されることからして、NAT を含めた現存する全ての検査を動員しても輸血に伴う HBV の感染を完全に防ぐことはできないことは自明のことであると言えます。

つまり、輸血に伴う HBV 感染のリスクを少しでも軽減するためには、社会的対応、すなわち感染のリスク行為 (よく知らない人との性交渉など) があつた場合には、供 (献) 血は絶対に「しない」、「させない」ことを徹底することが大切であることを示していると言えます。

Ⅱ C型肝炎ウイルス (HCV) と HCV 抗体、HCV 抗原との関係及び 核酸増幅検査 (NAT) により検出される HCV RNA との関係

1 C型肝炎ウイルス (HCV) 粒子と HCV 抗体、HCV 抗原との関係は？

C型肝炎ウイルス (HCV) は、直径 55～57nm の RNA 型のウイルスです。

HCV 粒子は内部に HCV の遺伝子 (HCV RNA) を持つ直径約 30～32nm の内部粒子 (コア粒子) と、これを被う外殻 (エンベロープ) から成る (二重構造の) 球形をしています。

HCV のコア粒子の表面を構成するタンパク質が HCV コア抗原です。

HCV コア抗原は、外殻 (エンベロープ) に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

一般に、C型肝炎ウイルス (HCV) の感染を知るための検査としては以下のようなものが用いられています。

(1) 「HCV 抗体検査」

C型肝炎ウイルス (HCV) に感染した生体 (宿主) が作る抗体を検査する方法で、「HCV 抗体陽性」と判定された人の中には、「現在 HCV に感染している人」と「過去に HCV に感染し、治癒した人：既往感染者」とが混在しています。

(2) 「HCV コア抗原検査」

C型肝炎ウイルス (HCV) 粒子を構成するコア粒子のタンパク質を直接検査する方法で、HCV コア抗原陽性と判定された検体 (血清) 中には HCV それ自体が存在する (HCV に感染している) ことを意味します。

(3) 「核酸増幅検査」 (Nucleic acid Amplification Test : NAT)

C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子 (RNA) の一部を試験管内で約 1 億倍に増やして検査する方法で、検体 (血清) 中に存在するごく微量の HCV を感度よく検出する方法です。

2 「HCV 抗体」とは？ 「HCV 抗体」は感染防御に役立つか？

「HCV 抗体」には、HCV の感染を防御する働き (中和抗体としての働き) はありません。

HCV 抗体は、C型肝炎ウイルス (HCV) のコアに対する抗体 (HCV コア抗体)、エンベロープに対する抗体 (E2NS1 抗体) 及び HCV が細胞の中で増殖する過程に必要な酵素などのタンパク質 (非構造タンパク質) に対する抗体 (NS 抗体：c100-3 抗体、C-33c 抗体、NS5 抗体など) のすべてを含めた総称です。

上記のそれぞれの抗体を組み合わせた総和としての HCV 抗体を検出することにより、HCV のどの遺伝子型 (ジェノタイプ) に感染した場合でも HCV の感染の有無をもれなく検出できる検出系 (第 2 世代、第 3 世代の HCV 抗体

の検出系)が完成し、HCVの感染の有無を正しく診断ができるようになりました。

一般に、ウイルスの外殻(エンベロープ)に対する抗体は感染防御抗体(中和抗体)としての働きがありますが、HCVの場合はエンベロープを構成するタンパク質が変異しやすいことから、エンベロープに対する抗体(E2NS1抗体)には「一般的な意味での感染防御抗体」としての働きはありません。

また、HCVコア抗体、非構造タンパク質に対する抗体(NS抗体)も「感染防御抗体」としての働きはありません。

実際、HCVの既往感染者(HCV抗体陽性、HCV RNA陰性の人)に新たにHCVの再感染が起こった例が見出されています。

3 「HCV抗体陽性」の意義は？

「HCV抗体陽性」と判定された人は、「現在C型肝炎ウイルス(HCV)に感染しているキャリア」と、「過去にHCVに感染し、治癒した後の人：既往感染者」とに大別されます。

一般に、HCVキャリアでは、肝細胞内で増殖し、血液中に放出され続けるHCVの免疫刺激に身体がさらされていることからHCV抗体がたくさん作られています(HCV抗体「高力価」陽性)。しかし、抗体を作る能力には個人差があることから、ごく稀に、HCVキャリアでも抗体があまりたくさん作られていない人(HCV抗体「中力価」陽性)や、少ししか作られていない人(HCV抗体「低力価」陽性)も存在します。

一方、HCVに感染して、自然に治った後の人や、HCVキャリアであった人が、インターフェロン治療などによりHCVが身体から完全に駆除されて治った後の人(HCVの既往感染者)では、HCVによる免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中のHCV抗体は徐々に低下します。その結果、一般にHCV抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

しかし、HCVが身体から駆除されて間もない人(インターフェロン治療などで)では、まだ血液中に多量のHCV抗体が存在する(HCV抗体「高力価」陽性)場合があります。また、逆に、HCVに感染した直後であるために、HCV抗体陰性、HCV RNA陽性の時期(HCV抗体のウインドウ期)にあたる場合もありますが、これは新規のHCV感染の発生が少ないわが国では、ごく稀なこととされています。

4 「HCV抗体陽性」の血液はすべて感染源となるか？

「HCV抗体陽性」の血液すべてが感染源となるわけではありません。

「HCV抗体陽性」の人のうち、「現在C型肝炎ウイルス(HCV)に感染している」人の血液はHCVの感染源となりますが、過去にHCVに感染し、治癒した既往感染者の血液はHCVの感染源とはならないことが明らかにされています。このことは、下記の実験によって立証されています。すなわち、供(献)血時のHCV抗体検査で「HCV抗体陽性」($2^6 \sim 2^8$ HCV PHA 価:「中力価陽性」)であったものの核酸増幅検査(NAT)によりHCV RNAが検出されなかった2

人の供(献)血者由来の新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma : FFP)それぞれ 280ml、270ml 及び同様の供(献)血者 13 人に由来する FFP からそれぞれ 20~25ml ずつをプールして合計 290ml としたものを、3 頭のチンパンジーに輸注したところ、3 頭ともに HCV の感染はみられないとの結果が得られています。

この結果は、「HCV 抗体陽性」であっても、NAT による HCV RNA 検査結果等との組み合わせにより「HCV の既往感染」と判定される人の血液は HCV の感染源となることはないことを示していると言えます。

5 「HCV 抗体」検査での偽陽性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種の C 型肝炎ウイルス抗体検査 (HCV 抗体検査) の試薬を用いた場合、偽陽性 (交叉反応、非特異的反応等により、HCV 抗体「陰性」の検体が「陽性」と判定される場合) はほとんどないと言ってよいでしょう。

しかし、3 に記述したように HCV 抗体陽性者の中には、「現在 HCV に感染している人」(HCV キャリア) と、「HCV に感染したが治ってしまった人」(HCV の既往感染者) とがいることから、HCV 抗体検査そのものの感度をあげるだけでは C 型肝炎ウイルス持続感染者 (HCV キャリア) であるかどうかの正しい診断はできないことがわかっています。特に、HCV 抗体が陽性であっても、HCV 抗体「低力価」と判定される群では、そのほとんどで HCV RNA は検出されない (HCV の既往感染例と判定してよい) ことから、必要以上に HCV 抗体の検出感度が高い (必要以上に低力価の HCV 抗体を検出する) 試薬を用いることは C 型肝炎の診断、予防、治療を目的とする医療の立場からみて意味のないことであると言えます。

なお、現在では、HCV キャリアと HCV 既往感染者とを適切に区別するために、血清中の HCV 抗体の量 (HCV 抗体価) を測定することと、HCV コア抗原検査又は核酸増幅検査 (NAT) により HCV の存在を確かめることとを組み合わせる方法が一般に採用されています。

6 「HCV 抗体」検査での偽陰性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種の HCV 抗体検査の試薬を用いた場合、感染している HCV の遺伝子型 (ジェノタイプ) にかかわらず、偽陰性 (HCV キャリアであるにもかかわらず HCV 抗体「陰性」と判定される場合) はほとんどないと言ってよいでしょう。

ただし、HCV 抗体のウィンドウ期 (HCV に感染した直後であるために、身体の中に HCV がいても、HCV 抗体が作られる以前の時期) があるため、この期間の検査では感染していても HCV 抗体は検出されないことがあるので注意が必要です。

7 HCV コア抗原の検査法は？ その意義は？

HCV コア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

また、感染ごく初期（HCV 抗体のウインドウ期：詳しくは 3、6 を御覧下さい。）の人を除いて、一般に HCV に感染している人の血中には HCV 粒子と共に HCV のコアに対する抗体も多量（高力価）に共存することから、単純に検体（血清）中のウイルスの外殻（エンベロープ）を壊してもすぐに HCV コア抗原と抗体の反応が起きてしまい、検出することができなくなってしまいます。

このため、HCV コア抗原を検出するためには、検査に先立って、HCV 粒子それ自体とともに、HCV に対する抗体（免疫グロブリン）をタンパク質の最小単位（ペプチド）の大きさにまで分解する処理をします（前処理）。

この前処理により、HCV のコアペプチドの抗原活性は残りますが、ペプチドの大きさにまで分解された免疫グロブリンは抗体活性を失います。

この性質を利用して、検体（血清）を十分に前処理した後に HCV のコア抗原を酵素抗体法（EIA 法）、化学発光免疫測定法（CLIA 法）などの手段を用いて感度よく検出する方法が第 2 世代の HCV コア抗原の検査法です。

「HCV コア抗原陽性」ということは、その検体（血清）中に HCV が存在する（HCV に感染している）ことを意味します。

第 2 世代の HCV コア抗原検査は、コアペプチド上の異なる抗原決定基を認識する 2 種類のモノクローナル抗体を用いることにより、その感度及び特異度が核酸増幅検査（NAT）による HCV RNA 検査にほぼ匹敵するレベルまで向上したことから、HCV それ自体を検出する目的での日常検査に利用できるようになりました。

8 感染してから HCV 抗体検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

感染した C 型肝炎ウイルス（HCV）の量によって多少の差はありますが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の HCV を感染させた場合でも、約 3.3 か月で HCV 抗体が検出されるようになることが明らかとなりました。

感染の時期、感染 HCV 量がはっきりしたヒトの例はありませんが、感染してから「HCV 抗体」陽性と判定できるまでの期間はヒトでも約 3 か月前後であると想定されます。

9 感染してから HCV コア抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

ヒトへの感染例での詳しいデータはありませんが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の C 型肝炎ウイルス（HCV）を感染させた場合でも、8 日～9 日目には核酸増幅検査（NAT）により検出される HCV RNA が $10^3 \sim 10^4$ コピー/ml にまで増加することが明らかとなりました。

また、感染後のチンパンジーを経時的に追跡、観察することにより、感染成立直後のチンパンジーの血中で HCV の量が 10 倍に増えるために要する時間は 1.3 日～1.8 日と増殖のスピードが極めて速いことも明らかとなりました。

チンパンジーによる感染実験の結果と、現在一般的に用いられている第2世代のHCVコア抗原の検出感度とを併せて考えると、HCVに感染した場合、少なくとも10日以上経てばHCVコア抗原検査により「陽性」（HCVに感染している）と判定することができることとなります。

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及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？

医師が感染リスクを考慮し、必要と認める場合に行います。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、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（又は血漿）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（又は血漿）の量は約2ml、-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、他の患者や試薬の混入を避けるために、検体を分注する際には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して下さい。

3 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の不活化処理が行われていきますので、輸血用血液製剤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。しかし、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独立行政法人医薬品・医療機器総合機構へ提出してください。

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）

	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	
HBV	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	いずれも陰性 【未感染】	↓	3ヶ月後にNAT	陽性 →【急性感染】	早期治療が必要
	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	いずれか陽性 【キャリア又は感染既往】			陰性 → 感染なし	

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）（核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く。）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
HBs 抗体
HBc 抗体

 の「3 者がともに陰性」の場合：

○ 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）を -20°C 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 か月を目安に核酸増幅検査（NAT）により HBV DNA を測定します（核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く）。

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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3 か月+1 か月^(注)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^(注)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°C 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ヶ月後に 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 陰性 【感染既往】			陰性 → 感染なし	---
	HCV抗体 HCVコア抗原	陰性 陽性 【感染初期】				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、その目的が達成できます。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、その目的が達成できます。

- (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 感染の初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様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：

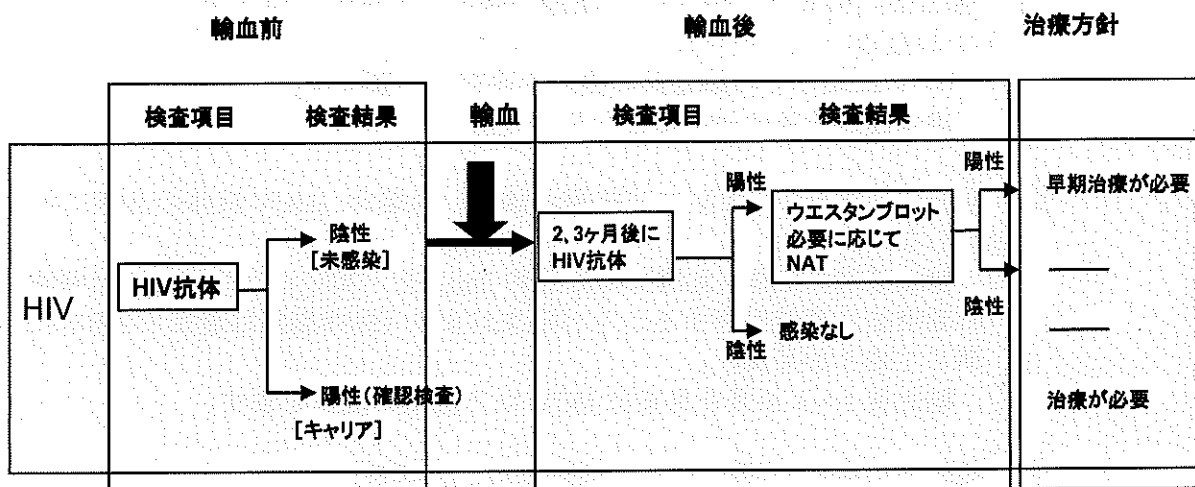
- ① 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陽性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - HCV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
 - 輸血後の検査の対象にはなりません。
- ② 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陰性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）を -20°C の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
 - 輸血後 1~3 か月を目安に HCV コア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCV コア抗原陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は 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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 +3 か月 +1 か月^(注)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^(注)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°C 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、その目的が達成できます。

- (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、ウエスタンブロット法、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2ml）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、必要に応じて核酸増幅検査（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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3か月+1か月^(注)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^(注)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。

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、現在は治った後の状態(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。

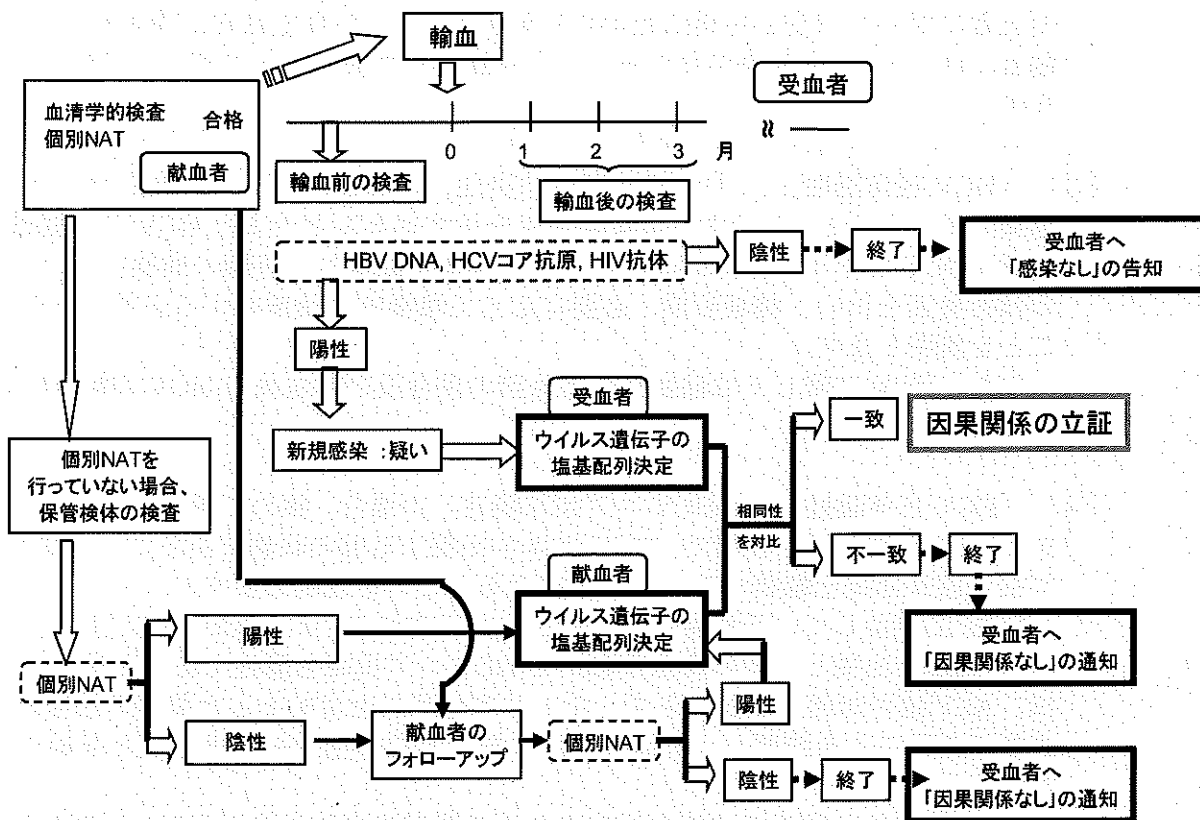
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HIV 抗体陽性」の場合、まずウエスタンブロットによる確認検査、必要に応じて核酸増幅検査（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。

VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など



輸血後の検査で、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 を行っていない場合は、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（対象者は本ガイドラインに記載）に検査採血（全血で5ml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（検査採血の依頼に当たっては、本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。

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records and the role of the auditor in ensuring the integrity of the financial statements. It highlights the need for transparency and accountability in the reporting process.

The second part of the document focuses on the specific procedures and methods used to verify the accuracy of the data. This includes a detailed description of the sampling techniques and the use of statistical analysis to identify any potential discrepancies or anomalies.

The third part of the document provides a comprehensive overview of the findings and conclusions drawn from the audit. It discusses the overall health of the organization's financial position and identifies any areas that require further attention or improvement.

The fourth part of the document outlines the recommendations and suggestions for enhancing the internal controls and risk management processes. It emphasizes the importance of proactive measures to prevent future issues and ensure the long-term success of the organization.

The fifth part of the document provides a detailed analysis of the specific areas identified as needing improvement. It includes a breakdown of the findings and a clear explanation of the underlying causes and contributing factors.

The sixth part of the document discusses the implementation of the recommendations and the timeline for completing the necessary actions. It outlines the responsibilities of the management and the support staff in ensuring that the changes are effectively implemented.

The seventh part of the document provides a final summary and conclusion, reiterating the key findings and the overall impact of the audit. It expresses confidence in the organization's ability to address the identified issues and improve its financial performance.

The eighth part of the document includes a list of references and a glossary of terms used throughout the report. It also provides contact information for the auditor and the organization's management for any further inquiries or discussions.