

令和4年度第3回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和4年度第3回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1 感染症安全対策体制整備事業（令和3年度）実績報告…………… 4
- ・ 資料2 NATコントロールサーベイ事業 2021年度 実績報告…………… 11
- ・ 資料3 日本赤十字社におけるヘモビジランス 2021…………… 18
- ・ 資料4 新型コロナウイルス既感染者の採血制限について…………… 52
- ・ 参考資料4-1 （令和3年8月23日薬生発0823第9号）新興・再興感染症（新型コロナウイルス感染症）の既感染者に対する健康診断・問診等について…………… 54
- ・ 参考資料4-2 新型コロナウイルス既感染者の採血制限の見直しについて（令和4年9月30日開催 大隈班会議資料）…………… 56
- ・ 参考資料4-3 新型コロナウイルス既感染者の受け入れについて（令和4年9月30日開催 大隈班会議資料）…………… 71
- ・ 参考資料4-4 新型コロナウイルス既感染者に関わる採血制限について（令和3年度第2回安全技術調査会資料1）…………… 76
- ・ 参考資料4-5 浜口班の議論における参考資料1（令和3年度第2回安全技術調査会参考資料1-1）…………… 79

- ・参考資料 4-6 浜口班の議論における参考資料 2（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-2） 92

- ・参考資料 4-7 新型コロナウイルス感染症の後遺症（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-3） 97

- ・参考資料 4-8 発症後日数と SARS-CoV-2 の感染性について（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-4） 130

- ・参考資料 4-9 日本赤十字社による献血者への問診等の実施について（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-5） 132

- ・参考資料 4-10 日本赤十字社による新型コロナウイルス既感染者の採血制限に関する提案について（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-6） 134

- ・参考資料 4-11 （平成 15 年 5 月 20 日医薬血発 0520004 号）重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する WHO 勧告に基づく対応について（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-7） 136

- ・参考資料 4-12 発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-8） 140

- ・参考資料 4-13 日本赤十字社による新型コロナウイルス既感染者への対応について（令和 3 年度第 2 回安全技術調査会参考資料 1-9） 142

- ・参考資料 4-14 新型コロナウイルス感染症に係る対応について（令和 3 年度第 1 回安

全技術調査会資料 1)	152
・参考資料 4-15 新型コロナウイルス感染症にかかる現状及び今後の対応について（令和 2 年度第 1 回安全技術調査会資料 5-1）	158
・参考資料 4-16 血液製剤の SARS-CoV-2 に関するウイルス安全性について（令和 2 年度第 1 回安全技術調査会資料 5-2）	160
・参考資料 4-17 （令和 4 年 3 月 30 日薬生発 0330 第 2 号）健康診断・問診等通知の一部改正について	162

令和4年度第3回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和4年10月25日（火）15:00～17:00

赤坂インターシティコンファレンス4階 404

（東京都港区赤坂1-8-1 赤坂インターシティ AIR4階）（Web 会議）

2 出席者 ※敬称略

○安全技術調査会委員（10名）※五十音順

朝比奈 靖浩、天野 景裕、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、岡田 義昭、熊川 みどり、長村 登紀子、濱口 功、脇田 隆字（欠席 荒戸 照世）

○日本赤十字社（3名）

佐竹 正博、松田 由浩、後藤 直子

○参考人（2名）

水上 拓郎（国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第1室 室長）

手塚 健太（国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第2室 主任研究官）

3 議事概要

○議題1 感染症安全対策体制整備事業について

本事業は血液対策課が国立感染症研究所に実施を依頼している事業であり、日本の献血血液への混入のリスクのある病原体について、高感度の核酸検査法や標準品・参照品パネルを整備し、将来的な血液の安全性対策に資することを目的としている。

水上参考人より、2021年度の成果として、令和2年度に開発したSARS-CoV-2に対する高感度核酸検査法を発展させ、複数の高感度Primerを組み合わせたMultiplex高感度核酸検査法を開発したこと、SARS-CoV-2核酸検査法のための変異株参照パネルを構築したこと等が報告された。2022年度は、ジカウイルス・チクングニアウイルスに対する高感度核酸検査法の国内標準品の整備等に取り組む予定であることが報告された。

（委員からの主なご意見）

- ・ 今年度事業において実施予定とする内容の中に、ジカウイルスに対する検査法の国内標準品の整備が含まれているが、米国においてはジカウイルスについて、血液上の安全性の監視の必要性を低いとする報告もあるので、ジカウイルスよりもデングウイルスについて優先的に対応した方が良いのではないかと。

○議題2 NATコントロールサーベイ事業について

本事業は血液対策課が国立感染症研究所に実施を依頼している事業であり、国内のNAT実施施設におけるNATの精度管理の実情を把握することを目的としている。

手塚参考人より、2021年度の成果として、HBV、HCV、HIV-1、HEVの4ウイルスパネルを

用いた NAT コントロールサーベイを輸血用血液製剤の NAT 実施施設 8 施設を対象に実施した結果、全施設において HBV、HCV、HIV-1、HEV の 4 ウイルス NAT の精度管理が適切に実施されていることが確認されたと報告された。2022 年度は、血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT を実施する施設を対象に HBV、HCV、HIV-1 NAT の精度管理の実情把握を目的とした NAT コントロールサーベイを実施する予定であることが報告された。

○議題 3 日本赤十字社のヘモビジランスについて

日本赤十字社より、医療機関から報告された輸血感染症、遡及調査、輸血副作用等について報告がなされた。2014 年の個別 NAT 導入以降、輸血後の感染疑い例の年間報告件数は 100 例以下が続いている。2021 年に発生した輸血による感染症は HBV 感染の 2 例であった。

2020 年に報告された輸血副作用は約 2800 件であり、非溶血性副作用が大半を占めていた。非溶血性副作用の約 4 分の 1 が重篤であり、分類別では重症アレルギーや呼吸困難が多数を占めた。残りの 4 分の 3 は軽微なアレルギーや発熱が多数を占めた。

(委員からの主なご意見)

- ・ 輸血後 HBV 感染症例 2021-②の受血者 2 名の例より、原疾患等の治療中に輸血した患者については、各種治療の影響を受けてウイルス感染から検出までに期間を要する可能性が考えられるので、従来の考え方よりも更に長期間にわたり輸血後フォローする必要があるのではないか。

○議題 4 新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

事務局より、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、令和 3 年度第 2 回安全技術調査会における審議結果を踏まえ、令和 3 年 8 月に「症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から 4 週間」と定める通知を発出・運用していること、併せて、同通知にて「少なくとも 1 年ごとに本通知の適切性を評価すること」としたことを説明した。これらの経緯を踏まえ、今般、研究班で議論された結果、上記運用について変更不要とする意見が取り纏められたことを説明し、運用を変更しない案を提示した。

大隈委員より、上記の内容に係る研究班で行われた議論内容について説明がなされた。また、現時点では変更不要と結論づけたが、今後の新型コロナウイルスの感染拡大に伴い、血液製剤の供給等が逼迫した状態を想定して、新型コロナウイルス既感染者の採血制限の変更の可否について検討を続けていく旨の説明がなされた。

日本赤十字社より、新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ基準の変更を考えていない旨の説明がなされた。

委員より、事務局が提示した新型コロナウイルス既感染者の採血制限について変更しない案が了承された。

(委員からの主なご意見)

- ・ 現状では採血制限の変更は不要と考えるが、血小板製剤に関しては有効期限が短いため、次の新型コロナ感染拡大が起こった際には供給不足が起こる可能性も考えられる。成分

献血については2週間間隔で献血可能でもあるので、供給不足になった場合に備えて、採血制限期間の短縮案を今のうちに検討しておくのが良いのではないかと。

- ・ 地方の病院では、コロナの感染状況がやや落ち着いている今の状況でも血小板製剤の供給が逼迫しているので、日赤においてシミュレーションする場合には、少し厳しめな検討をしてほしい。

以上

感染症安全対策体制整備事業（令和3年度）実績報告

事業代表者 濱口 功 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長
報告者 水上 拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 1室 室長

1. 事業の目的

輸血用血液製剤を含む血液製剤は、ヒト血液を原料とするためウイルス等の病原体混入のリスクが常に存在しており、日本では HIV, HCV, HBV や梅毒, パルボウイルス B19 等に関しては、血清学的検査, 核酸増幅検査が実施されており、極めて高い安全性が保持されてきた。しかし、グローバル化が進む現代においては国内ではほとんど発生例のないような感染症、特に海外での新興・再興感染症が国内に輸入され、問題となることが少なくない。そこで平成 25 年4月より新たな病原体が移入した場合に備えて国立感染症研究所と厚生労働省血液対策課, 日本赤十字社とが連携し「感染症安全対策体制整備事業」を開始した。

本事業では日本の献血血液への混入のリスクのある病原体について、高感度の核酸検査法や標準品・参照品パネルを整備し、将来的な血液の安全性対策に資することを目的としている。令和 3 年度は 2019 年末に発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関し、その後、発生してきた新規変異株に対応するため、複数の高感度 Primer を組み合わせた Multiplex 高感度核酸検査法を開発するとともに、アルファ、ベータ、ガンマ、オミクロンなどの新規変異株を不活化して作製した「変異株参照品パネル」を整備し、既に令和 2 年度に複数施設による共同測定で値付け・整備した国内参照品を元に、相対的な核酸量の参考値を付与することとした。

2. 実施内容

課題 1. SARS-CoV-2 に対する高感度核酸検査法の開発

SARS-CoV-2 感染に関し、一部の重症患者の血液から、核酸検査 (PCR) によりウイルス RNA が検出されることが報告されたため、無症候性感染者からの献血を想定し、献血血液にウイルスが存在するリスクに至急備える必要があった。また、様々な変異株が出現し、変異株の流行により、病原性の変化、検査系における感度の低下等も懸念されうるので、WHO が定める「懸念される変異株 (Variants of Concern; VOC)」などに関しては変異株等に対応可能な高感度 multiplex PCR 検出法の開発とともに、参照品及び変異株パネル参照が必要となった。

そこで、本事業では献血血液に微量に混入したウイルスを検出可能な高感度核酸検査系を別途開発し準備することを目的とした。令和3年度は令和2年度に開発した高感度核酸検査法を発展させ、複数の高感度 Primer を組み合わせた Multiplex 高感度核酸検査法を開発することとした。

研究方法および結果

高感度 multiplex RT-PCR 法の構築

変異株対策として令和2年度に構築した複数の高感度 primer-probe を multiplex 化して、多くの変異株を包括的に検出できる核酸検出系とすることとした。構築した 11 セットの内、NCBI 登録株約 4000 株 (2020 年 5 月時点) に対して相同性を評価し、登録株と 100%一致する率が 99%以上の primer-probe を変異によるミスマッチの生じにくい高感度 primer-probe として 3 セット選出し (Table.1), Multiplex 化した。感度評価の結果、Single 系と 3plex 系で増幅効率が変わらないことを確認した (Table.2)。

高感度 multiplex RT-qPCR の感度確認

構築した NIID-S2 3plex 法の 95%検出感度を検討した。その結果、世界的に使用されている 2019-nCoV_N2 法(米国 CDC で公開された検出系)が 28.7 copies/reaction であったのに対して、NIID-S2 3plex は、16.3 copies/reaction であったことから、現行法と比べても同等以上の検出感度があることが確認できた。SARS-CoV-1 に対する 95%検出感度は、37.6 copies/reaction であった(Table.3)

血液関連ウイルス、類似コロナウイルスに対する特異性の確認

輸血感染ウイルスとして、HIV-1, HBV, HCV, HEV, Parvovirus B19, 蚊媒介ウイルス:Dengue virus 1,2,3,4, Chikungunya virus, Zika virus, 日本脳炎ウイルス, West Nile virus, Yellow fever virus, 一般的な Human coronavirus として, 229E, NL63, OC43, HKU1 を対象として, それぞれの精製 RNA を鋳型として, RT-qPCR における増幅を検討した。その結果, これらのいずれのウイルスに対しても, 増幅を示さなかった(Table.4)。

課題 2. SARS-CoV-2 核酸検査法のための変異株参照パネルの構築

SARS-CoV-2 に関しては, 抽出効率を反映させた生ウイルス由来の核酸検査用標準品は日本にはなく, 一般に, 国際標準品も令和3年頃までは入手が困難であった。我々は令和2年度に, 核酸検査用に見える国内参照品候補品2種類を10施設で測定し, 値付けを実施し国内参照品に対して国際単位 IU/mL の表示値を付与した。そこで令和3年度は, 既存の検出法の評価に使用できるよう, 新規に発生した VOC などの変異株に対する参照品パネルを構築し, 複数施設で値付けを行った。

研究方法および結果

SARS-CoV-2 変異ウイルス株の選定とウイルスの不活化処理

変異ウイルス株は 2021 年 12 月の時点で国立感染症研究所の分与株対象となっていた 5 株(アルファ, ベータ, ガンマ, デルタ, オミクロン)を対象とした。各変異ウイルス液は 60 分加熱処理を実施して不活化し, さらに 50%酢酸による酸処理(処理後アルカリで中和)し, 安全性マージンを追加した。不活化処理済みウイルス液をユニバーサルバッファーで適宜希釈し, 分注したものをパネルとした。パネルは veroE6/TMPRSS2 に作用させ 3 代継代し, 細胞変性効果 (CPE) が認められず, 感染性は認められないことを確認した。

パネルの測定と核酸量の算出

日本赤十字社, 国立感染症研究所を含む 4 施設において, 核酸量の参考値付与のための共同測定を実施した。5 種類の参照品および国内参照品 (NIID_002/2020), 国際標準品(NIBSC_20/146) を 3 希釈 3 回測定し, 定量値, Ct 値を集計し解析した(Table.5)。その結果, 施設 1 のデータが他より低値で, 各変異ウイルス株定量値の変動係数 GCV%は 186~361%で乖離が認められた。

パネル核酸量の相対評価による値付け

各パネルの核酸量参考値は, 国内参照品(NIID_002/ 2020)の値付け値(6.92 log₁₀ Units/mL, 7.08 log₁₀ IU/mL)を元に平行線定量法にて相対的に算出した(Table.6)。各施設の相対定量値の幾何平均値をパネルの核酸量の参考値として定めた(Table.7)。その結果, 変動係数の低下が認められ, 各施設間差

は減少し、いずれの施設においても同等な定量値が得られた(Table.8)。

課題3：海外における血液安全に関する情報の収集および交換

WHO の血液安全に関するカンファレンスに定期的に参加するとともに、各国の血液事業に携わるネットワーク会議 (Blood Regulators Network)にて活動し、感染症リスクの早期察知および評価に基づく安全対策の検討を行った。また、国立感染症研究所の病原体関連部署と連携し、情報の収集や交換を行った。

3. 考察と課題

1. 課題1：SARS-CoV-2 に対する高感度核酸検査法の開発

本事業にて構築した SARS-CoV-2 に対する高感度核酸検査法 NIID-S2 3plex は、血液の SARS-CoV-2 に対する安全対策として、非常に優れた検出法であると考えられた。今後、WHO の国際規格で規定された標準品や我々の制定した参照品パネル等を用いて、感度を評価する予定である。

2. 課題2：SARS-CoV-2 核酸検査法のための変異株参照パネルの構築

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の変異ウイルス株パネルが整備され、参考値が付与された。変異ウイルス株のパネルと国内参照品が整備されたことにより、いずれの施設で実施する核酸検査であっても国内外のキットの検出感度を比較でき、試験精度が管理できることが確認された。このような不活化ウイルス由来の参照品/パネルは現状では整備されていないため、今後希望があれば配布できる体制を整える。

今後も引き続き VOC 等の変異株が確認された場合は、必要に応じ変異株の追加を検討する。

4. 結論

本事業では、血液を介して感染し得る病原体に関する情報を継続して収集し、日本において感染のリスクのある病原体については高感度核酸検査法を開発して小規模モニタリングを継続しており、アウトブレイクに備えた体制整備に貢献してきた。

令和3年度は、SARS-CoV-2 の multiplex 法による高感度核酸検査法を開発し、現在までに流行した変異株のパネルを構築し、参考値を付与した。令和3年度事業により、核酸検査に関しては、標準化が可能となり、信頼性が向上したといえる。

世界規模でのコロナ収束と社会活動の活発化に合わせて、サル痘をはじめ、その他の新興・再興感染症の流行が起こっている。引き続き、新たな感染症リスクの早期把握と評価及び対策を実施するとともに、血液を介して感染する新たな病原体等について常に注視・情報収集し、血液の安全性確保のために適宜対応していくことが必要である。

5. 令和4年度の実施予定内容

1. ジカウイルスに対する高感度核酸検査法の国内標準品の整備
2. チクングニアウイルスに対する高感度核酸検査法の国内標準品の整備
3. 海外における血液安全に関する情報の収集及び交換

Table 1 Summary of primer and probe screening for SARS-CoV-2 nucleic acid amplification test

Primer design	Primer selection	Test probes	Probe selection	Multiplex primer set
299	62	24	11	1

Table 2. Comparison of Ct scores (cycles) between multiplex and single-plex reactions.

	Copies/well	NIID-S2-3plex	Single-plex	Difference of Ct (3plex-single)
S2-A	1000	34.5	34.2	0.3
	100	38.0	37.8	0.2
S2-B	1000	33.9	33.3	0.6
	100	37.3	36.7	0.6
S2-C	1000	32.7	32.3	0.4
	100	35.9	35.7	0.2
S1-A	630	33.1	32.2	1.0
	63	36.3	35.5	0.8

Ct, cycle threshold

Table 3. Concentration of viral RNA at 95% detection limit determined by logistic analysis

Method	Concentration of detection limit (copies/reaction)	
	SARS-CoV-2	SARS-CoV
NIID-S2 3plex (95% confidence interval)	16.3 (10.9–33.1)	37.6 (24.9–74.9)
2019-nCoV_N2 (CDC) (95% confidence interval)	28.7 (24.9–74.9)	-
SS-GP (Nitsche et al.) (95% confidence interval)	-	15.6 (10.7–32.2)

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; CDC, centers of Disease Control and Prevention

Table 4. Test results of SARS-CoV-2 multiplex real-time RT-PCR with other viruses.

Virus	Genotype or strain	Nucleic acid concentration/reaction		NIID-S2-3plex RT-PCR
Blood-borne virus		Genotype		
HIV-1	B	2×10^3	IU	UD
HBV	C	2×10^4	IU	UD
HCV	1b	5×10^3	IU	UD
HEV	3b	5×10^3	IU	UD
Parvovirus B19	1	2×10^4	IU	UD
Mosquito-borne virus		Strain		
Chikungunya virus	SL11131	4×10^6	copies	UD
	Mal09-02	2×10^8	copies	UD
	DOM14-73	3×10^7	copies	UD
Zika virus	PRVABC59	2×10^7	copies	UD
	MR766	2×10^7	copies	UD
Yellow Fever virus	17D-204	1×10^4	copies	UD
Dengue virus 1	01-44	1×10^4	copies	UD
Dengue virus 2	01-46	1×10^4	copies	UD
Dengue virus 3	00-40	1×10^4	copies	UD
Dengue virus 4	08-11	1×10^4	copies	UD
Japanese encephalitis virus	smb37	not assigned		UD
West Nile virus	NY99-4132	1×10^4	copies	UD
Human coronavirus		Strain		
229E	VR-740	1×10^8	copies	UD
	Sendai-H/1121/04	4×10^5	copies	UD
NL63	Amsterdam I	2×10^8	copies	UD
OC43	VR-1558	4×10^9	copies	UD
	Tokyo/SGH-36/2014	6×10^6	copies	UD
	Tokyo/SGH-06/2015	8×10^6	copies	UD
HKU1	Tokyo/SGH-15/2014	1×10^7	copies	UD
	Tokyo/SGH-18/2016	1×10^8	copies	UD

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; IU, international unit; UD, undetermined; HIV, human immunodeficiency virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HEV, hepatitis E virus.

Table. 5 Reported Assay result of log₁₀ genome copies of reference material

(Log₁₀ copies/mL)

Facility code	n	#1 α	#2 β	#3 γ	#4 δ	#5 O	RM
4a	5	5.851	5.719	5.864	5.786	6.489	7.399
2	3	5.827	5.742	5.774	5.682	6.350	7.446
3	3	5.861	5.721	5.757	5.807	6.397	7.498
1a	3	4.843	4.631	4.666	4.696	5.165	6.294
1b	3	4.913	4.752	4.975	4.654	5.088	6.442
Average		5.459	5.313	5.407	5.325	5.898	7.016
95% CL	Lower	4.799	4.607	4.726	4.586	5.021	6.278
	Upper	6.118	6.019	6.088	6.065	6.775	7.754
GCV (%)		186.0	213.6	198.0	235.7	361.8	234.8
N		5	5	5	5	5	5

RM: Reference material, CL: confidence interval, GCV: % Geometric coefficient of variation

Table. 6 Summary of laboratory reported mean log₁₀ unit (U) or international unit (IU) calculated relative to reference standard.

(Log₁₀ units/mL)

(Log₁₀ IU/mL)

Facility Code	n	#1 α	#2 β	#3 γ	#4 δ	#5 O
4a	5	5.297	5.220	5.320	5.186	5.901
2	3	5.304	5.241	5.246	5.202	5.827
3	3	5.282	5.120	5.089	5.245	5.786
1a	3	5.264	5.117	5.219	5.138	5.643
1b	3	5.313	5.136	5.269	5.126	5.604
Reference Value (Average)		5.292	5.167	5.228	5.179	5.752
95% CI	Lower	5.268	5.094	5.121	5.119	5.597
	Upper	5.316	5.240	5.336	5.240	5.907
GCV(%)		4.5	13.6	20.1	11.3	29.4
N		5	5	5	5	5

Facility Code	n	#1 α	#2 β	#3 γ	#4 δ	#5 O
4a	5	5.457	5.380	5.480	5.346	6.061
2	3	5.464	5.401	5.406	5.362	5.987
3	3	5.442	5.280	5.249	5.405	5.946
1a	3	5.424	5.277	5.379	5.298	5.803
1b	3	5.473	5.296	5.429	5.286	5.764
Reference Value (Average)		5.452	5.327	5.388	5.339	5.912
95% CI	Lower	5.428	5.254	5.281	5.279	5.757
	Upper	5.476	5.400	5.496	5.400	6.067
GCV(%)		4.5	13.6	20.1	11.3	29.4
N		5	5	5	5	5

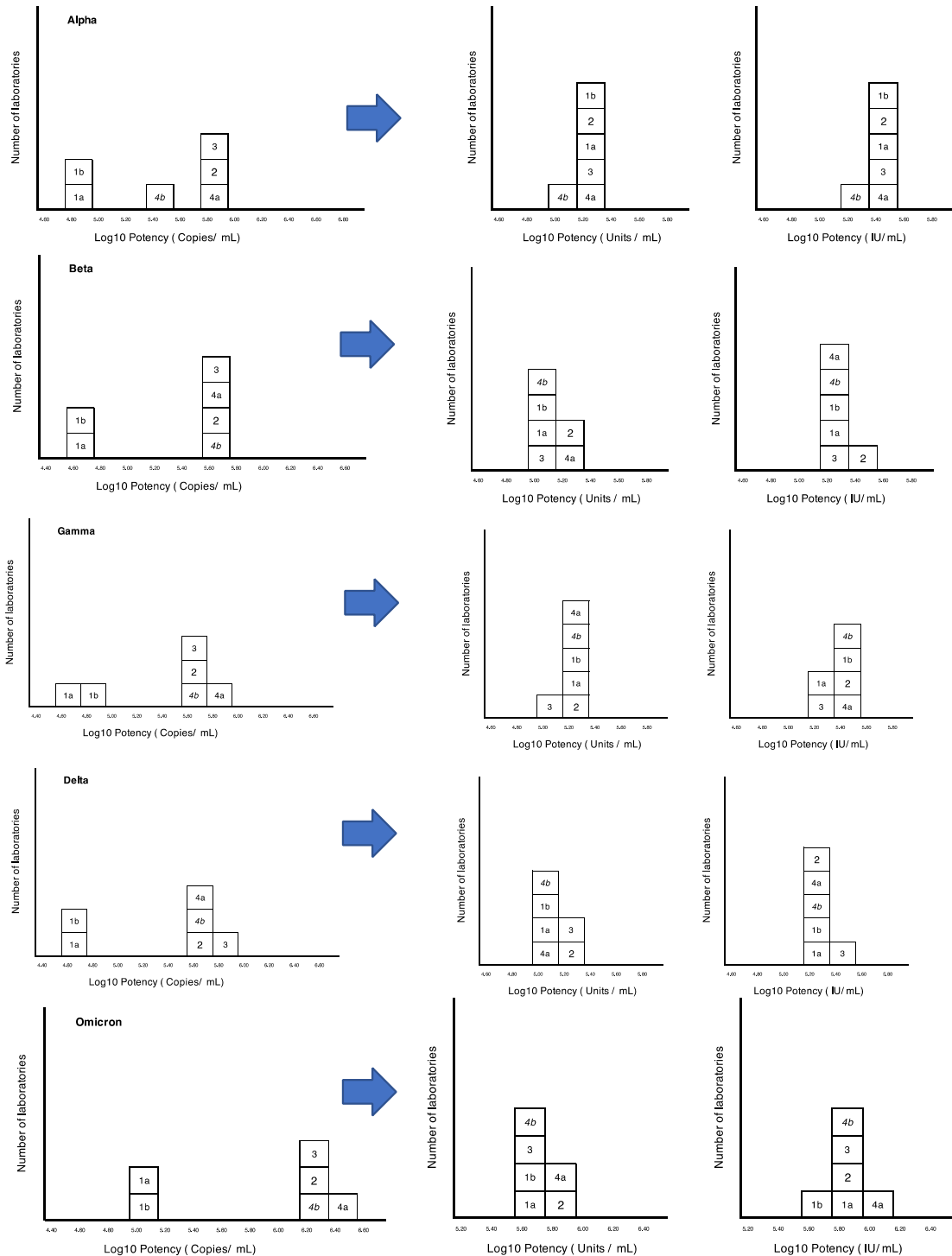
Table.7 Specification of SARS-CoV-2 variants reference material

Variant name	log ₁₀ unit (U) or international unit (IU)/mL			
Alpha QHN001	5.292	log 10 Units/mL	5.452	log 10 IU/mL
Beta TY8-612 (B.1.351)	5.167	log 10 Units/mL	5.327	log 10 IU/mL
Gamma TY7-501(P.1)	5.228	log 10 Units/mL	5.388	log 10 IU/mL
Delta TY11-927(B.1.617.2)	5.179	log 10 Units/mL	5.339	log 10 IU/mL
Omicron TY38-873 (BA.1)	5.752	log 10 Units/mL	5.912	log 10 IU/mL

Table.8 Histograms of reference panel log₁₀ unit (U) or international unit (IU) estimates in assay from laboratory and calculated relative to reference material

Histograms of each reference panel Log₁₀ genome copy estimates in assay from Laboratory reported result

Histograms of each reference panel Log₁₀ unit (U) or international unit (IU) estimates in assay from Laboratory reported result



NATコントロールサーベイ事業 2021年度 実績報告

事業代表者 浜口 功

国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長

1. 事業の目的

最近の NAT 技術の進歩は目覚ましく、我が国においても 2013-14 年に血漿分画製剤の原料プールと輸血用血液の NAT スクリーニングの試験法がそれぞれ新しいマルチプレックス法に更新された。それを踏まえて、2014 年の薬食発 0730 第 1 号により「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査 (NAT) の実施に関するガイドライン (以下、NAT ガイドライン)」の改正が行われ、薬食血発 0730 第 2 号により輸血用血液スクリーニングへの個別 NAT 導入に伴う NAT に必要とされる検出限界値の改正が行われた。以降、2016 年度に新しいマルチプレックス法を用いた HBV NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HBV ジェノタイプ国際参照パネルを用いた第 8 回 NAT コントロールサーベイ、2017-18 年度に HIV-1 NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HIV-1 サブタイプ国際参照パネルを用いた第 9 回 NAT コントロールサーベイ、2019 年度に HCV NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として HCV サブタイプ国内参照パネルを用いた第 10 回 NAT コントロールサーベイ、2020 年度に新しいマルチプレックス法における HIV-1 NAT の検出感度と特異性の実情把握を目的として WHO HIV-1 CRF 国際参照パネルを用いた第 11 回 NAT コントロールサーベイを実施した。

輸血用血液の NAT スクリーニング試験法が 2020 年 8 月より HEV の検出を加えたマルチプレックス法に更新された。これを踏まえて、2021 年度は HBV, HCV, HIV-1, HEV の 4 ウイルスパネルを用いて、新試験法のそれぞれのウイルスに対する検出感度と特異性の把握を目的とした第 12 回 NAT コントロールサーベイを、輸血用血液の NAT スクリーニング試験及び同定試験の NAT 試験を対象として実施した。

2. 実施内容

1) 参加施設 (表 1)

輸血用血液製剤の NAT 実施施設 8 施設

オブザーバーとして、試薬メーカー 1 施設、研究施設 1 施設

2) パネルの調製 (表 2)

材料として、HBV, HCV, HIV-1, HEV 国内標準品を用いて評価用のパネルを作製した。陰性血漿検体ならびに陽性検体の希釈には国内献血由来の陰性血漿 (HCV 抗体、HBs 抗原、HIV-1/2 抗体、及び HBV、HCV、HIV-1/2、HEV の NAT 全てが陰性) を用

いた。HBV、HCV、HIV-1については、輸血用血液の NAT で必要とされる検出限界値 (HBV: 100IU/mL, HCV: 100IU/mL, HIV-1: 200IU/mL) とその 3 倍濃度にあたる 300 IU/mL 或いは 600 IU/mL に検体を希釈調製した。HEV NAT については、輸血用血液の NAT で必要とされる検出限界値はまだ設定されていないが、日本赤十字社の導入した検査システムの 95%分析感度は 3.6 IU/mL と極めて低いことを鑑み、HBV や HCV と同様の 100 IU/mL とその 3 倍濃度にあたる 300 IU/mL に検体を希釈調製した。スクリーニング試験用パネルとして 9 検体、及び同定試験用パネルとして 6 検体の計 15 検体をブラインド化したパネルを参加施設に送付した。

3) 測定

輸血用血液製剤の NAT 実施施設と研究施設は Procleix UltrioPlex E ABD Assay (グリフォルス株式会社) を用いて測定した。この試験法は個別検体のスクリーニング試験 (HBV、HCV、HIV-1/2 を識別せず検出し、同時に HEV を単独で検出する) と HBV、HCV、HIV-1/2 を識別するための同定試験とから構成されている。参加施設はスクリーニング試験と同定試験の両方の試験法を用いて、スクリーニング試験用パネル 9 検体及び同定試験用パネル 6 検体に対してそれぞれ日を変えて 2 回ずつ測定した。

4) 結果

(1) 輸血用血液製剤の NAT (表 3)

日本赤十字社ブロック血液センター全 8 施設において改正後の NAT ガイドラインに基づいて実施している NAT 試験は、スクリーニング試験法と同定試験法の両方において HBV、HCV、HIV-1、および HEV に関する精度管理が適切に実施されていた。全施設において HBV、HCV、HIV-1、および HEV の検出限界値に希釈された検体およびその 3 倍濃度に希釈された検体を全て検出できることを確認した。陰性対照は全て陰性と判定された。

(2) 研究施設および試薬メーカーにおける NAT

オブザーバーとして参加した研究施設および試薬メーカーにて実施されている NAT 試験は HBV、HCV、HIV-1、および HEV の検出限界値に希釈された検体およびその 3 倍濃度に希釈された検体を全て検出できることを確認した。陰性対照は全て陰性と判定された。

3. 考察

2021 年度に実施した HBV、HCV、HIV-1、HEV の 4 ウイルスパネルを用いた第 12 回 NAT コントロールサーベイにて、輸血用血液の NAT スクリーニング試験と同定試験の両試験法において、HBV、HCV、HIV-1、および HEV の各ウイルスの陽性検体を問題なく検出できることを確認できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

輸血用血液製剤の NAT 実施施設 8 施設において、輸血用血液の NAT スクリーニング試験法が 2020 年 8 月より従来の HBV、HIV、HCV に HEV の検出を加えたマルチプレックス法に更新された。今回のサーベイによって、新しい試験法に関する精度管理が適切に実施されていることを確認した。

4. 2022 年度の実施計画（表 4）

2022 年度は、血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT を実施する施設を対象に HBV、HCV、HIV-1 NAT の感度と特異性の実情把握を目的とした第 13 回 NAT コントロールサーベイの実施を計画している。

表1 参加施設一覧

日本赤十字社

北海道ブロック血液センター

東北ブロック血液センター

関東甲信越ブロック血液センター

関東甲信越ブロック血液センター 埼玉製造所

東海北陸ブロック血液センター

近畿ブロック血液センター

中四国ブロック血液センター

九州ブロック血液センター

以上 8施設

オブザーバー参加施設

日本赤十字社 中央血液研究所

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

表2 国内標準品を用いた4ウイルスパネル

検体番号	試料	Genotype/Subtype	濃度 (IU/mL)	表示力価 (IU/mL)
01	HBV DNA国内標準品	Genotype C	300	1.06x10 ⁶
02	陰性血漿	—	—	—
03	HIV-1 RNA国内標準品	Subtype B	600	7.5x10 ⁴
04	HEV RNA国内標準品	Genotype 3b	300	2.5x10 ⁵
05	HCV RNA国内標準品	Genotype 1b	300	2.6x10 ⁵
06	HEV RNA国内標準品	Genotype 3b	100	2.5x10 ⁵
07	HBV DNA国内標準品	Genotype C	100	1.06x10 ⁶
08	HCV RNA国内標準品	Genotype 1b	100	2.6x10 ⁵
09	HIV-1 RNA国内標準品	Subtype B	200	7.5x10 ⁴

表3 日本赤十字社ブロック血液センターの 4ウイルスの検出・同定結果

検体番号	試料	Genotype/Subtype	濃度 (IU/mL)	スクリーニング 試験 (施設)	同定試験 (施設)
01	HBV DNA国内標準品	Genotype C	300	8/8	8/8
02	陰性血漿	—	—	0/8	—
03	HIV-1 RNA国内標準品	Subtype B	600	8/8	8/8
04	HEV RNA国内標準品	Genotype 3b	300	8/8	—
05	HCV RNA国内標準品	Genotype 1b	300	8/8	8/8
06	HEV RNA国内標準品	Genotype 3b	100	8/8	—
07	HBV DNA国内標準品	Genotype C	100	8/8	8/8
08	HCV RNA国内標準品	Genotype 1b	100	8/8	8/8
09	HIV-1 RNA国内標準品	Subtype B	200	8/8	8/8

表4 国内標準品を用いた3ウイルスパネル（案）

	検体	濃度 (IU/mL)	希釈血漿
01~10	低濃度HBV陽性検体	HBV 300	HCV陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	低濃度HCV陽性検体	HCV 300	HBV陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	低濃度HIV-1陽性検体	HIV-1 300	HBV陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			HCV陽性血漿 (> 10 ⁴ IU/mL)
			陰性血漿
	陰性検体	-	陰性血漿

日本赤十字社における ヘモビジランス2021



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

令和4年10月25日(火)
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会

本日のお話

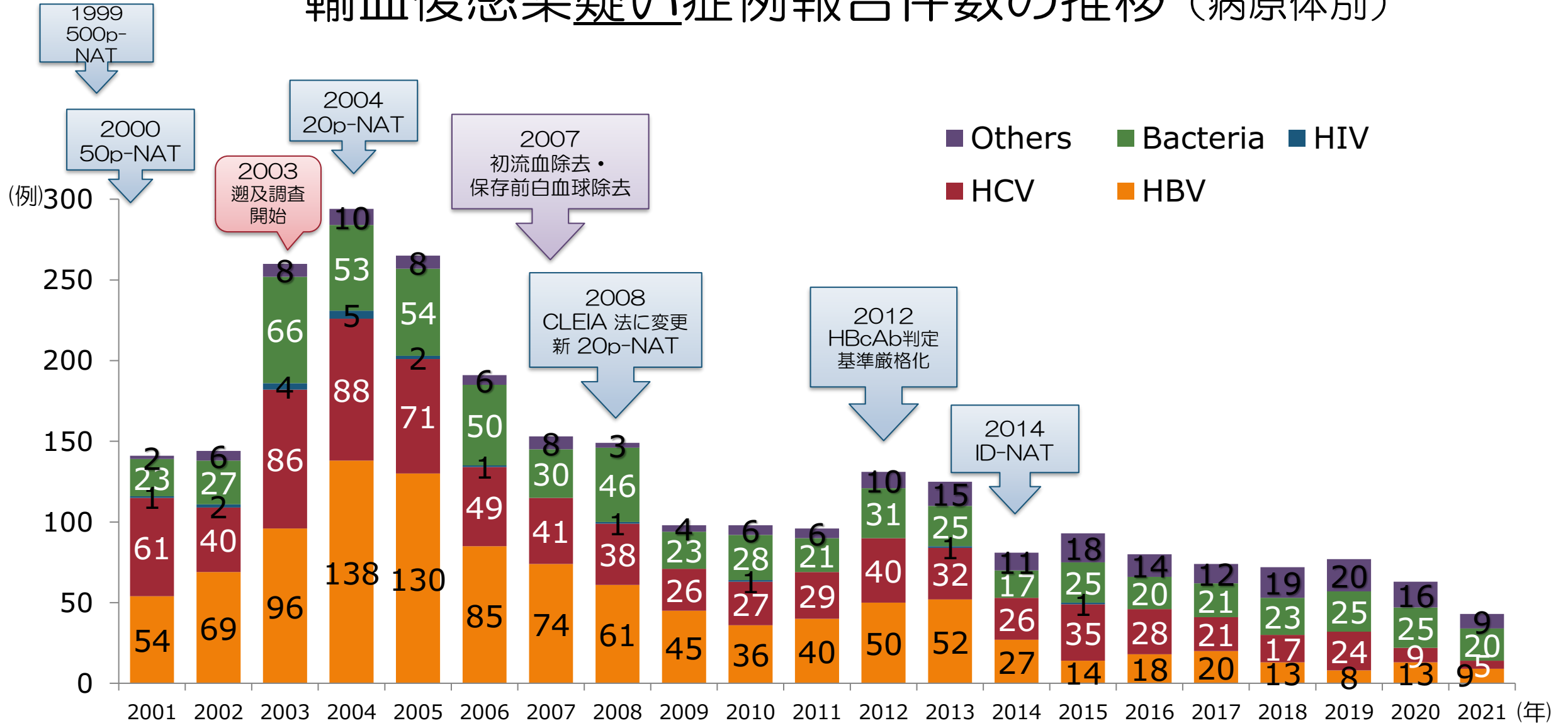
■ 輸血感染症

- 病原体別報告件数の推移
- 輸血後ウイルス感染症
- 輸血後細菌感染症

■ 輸血副作用

- 非溶血性副作用
- TRALIとTACO
- 溶血性副作用

輸血後感染疑い症例報告件数の推移 (病原体別)



病原体別解析結果（2021年）

病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	9	2	1	1*
HCV	5	0	0	0
細菌	20	0	0	0
CMV	5	0	2*	0
HEV	4	0	0	1*
計	43	2	3	2

HBV * : 医療機関輸血後検査にてHBV-DNA陰性を確認し因果関係なしと判断

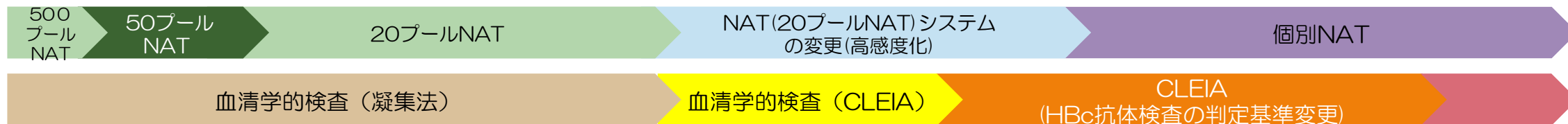
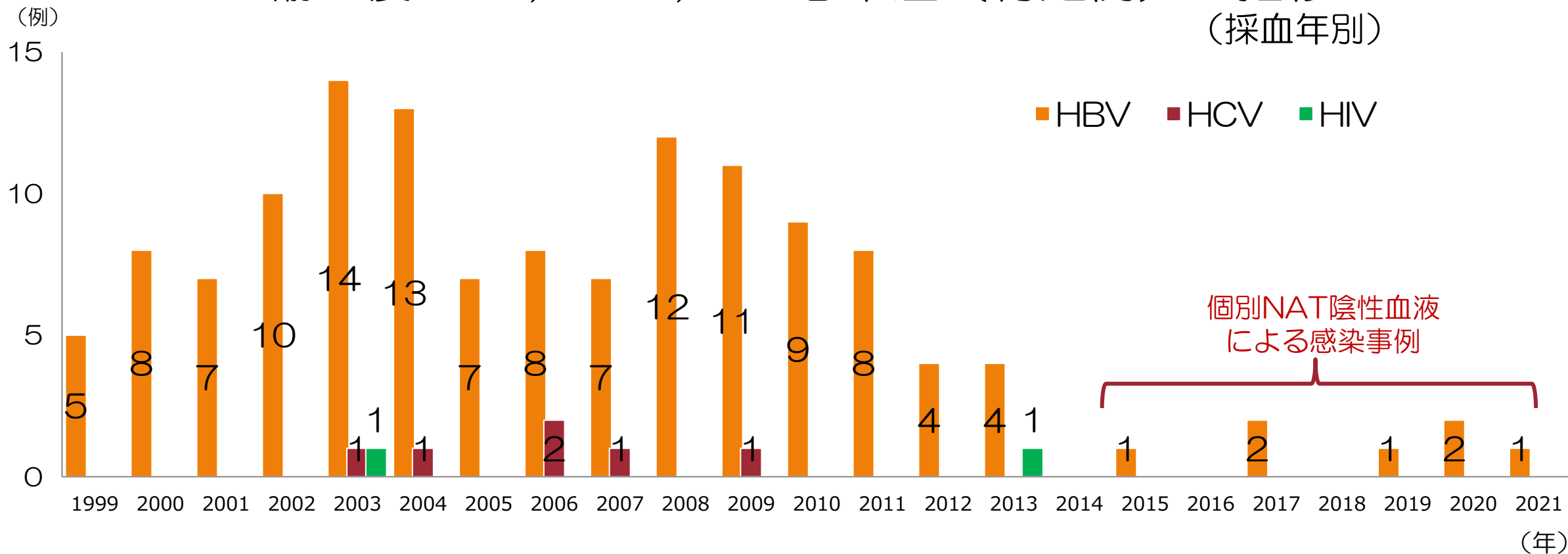
CMV * : 母乳からの感染にて因果関係なしと判断

HEV * : 輸血前後HEV-RNA陰性、HEV-IgA抗体陽性にて因果関係なしと判断

輸血後感染症

輸血後ウイルス感染症

輸血後HBV, HCV, HIV感染症（特定例）の推移 （採血年別）



血清学的検査法(CLIA)

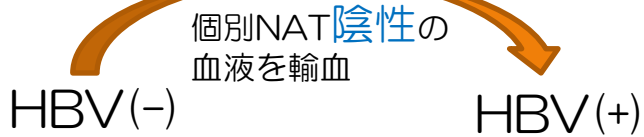
遡及調査（個別NAT時代）

医療機関発



輸血された患者
(受血者)
の陽転情報

ウィンドウ・ピリオドを超えた次回献血/事後検査依頼の検査結果で当該血液の感染リスクを評価し、リスクに応じて供給先医療機関へ情報提供する



輸血用血液の献血者の過去の検査結果



保管検体は調査しない
(スクリーニングNATの結果で評価する)

供血者発

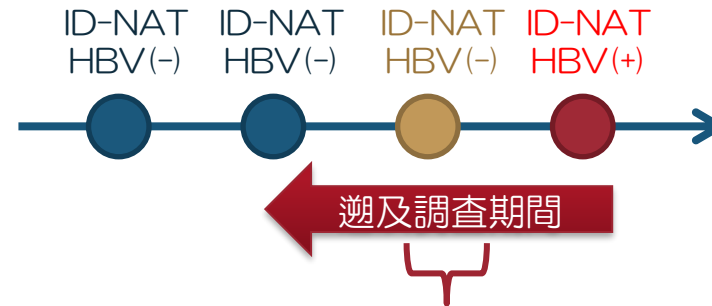
複数回献血者の陽転情報

献血者



陽転したマーカーの種類に応じて感染リスクを判断し、遡及調査期間内の献血について遡及調査を実施する

過去の献血時の検査結果

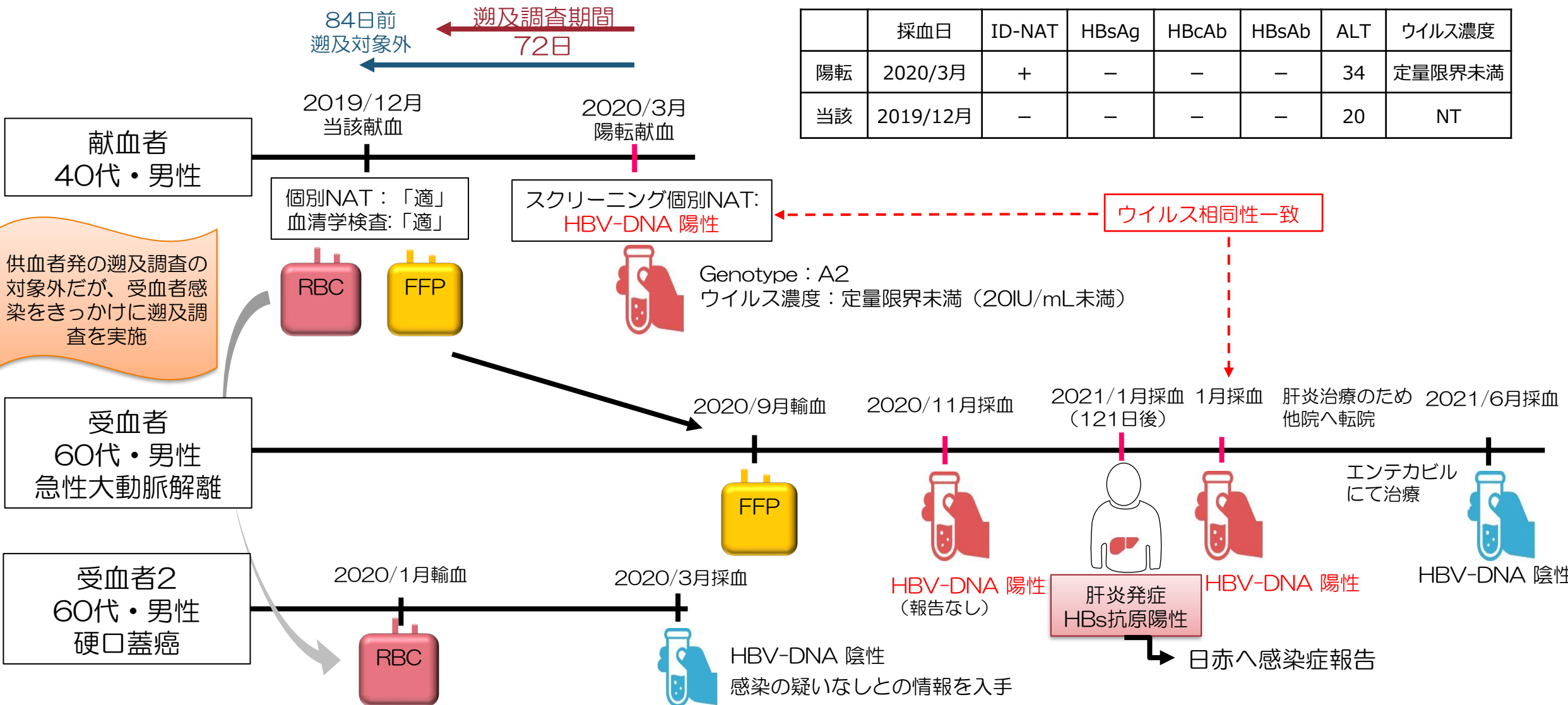


遡及調査期間内の献血による製剤が調査対象

輸血後HBV感染症例 2021 - ①

献血者のスクリーニング検査結果

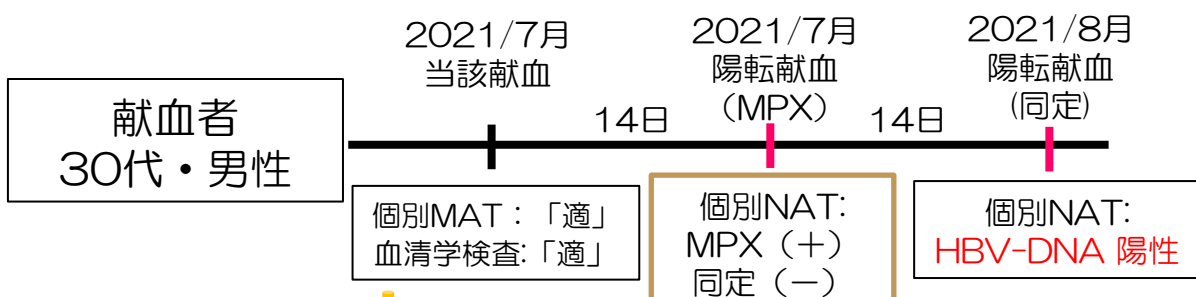
	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転	2020/3月	+	-	-	-	34	定量限界未満
当該	2019/12月	-	-	-	-	20	NT



輸血後HBV感染症例 2021 - ②

献血者のスクリーニング検査結果

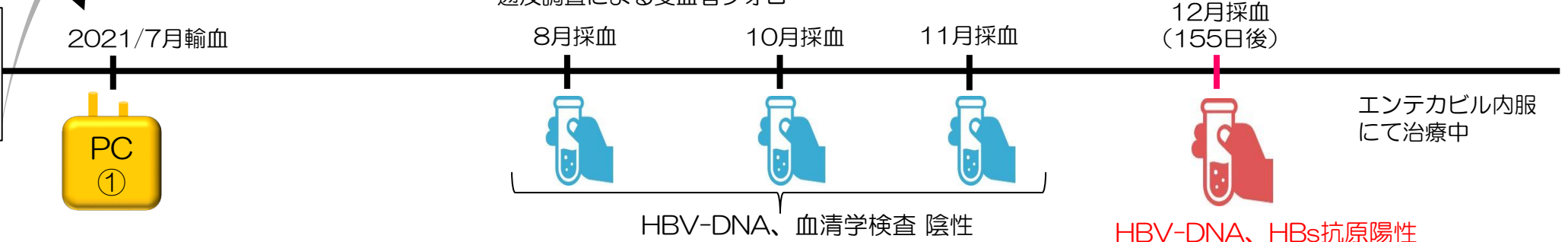
	採血日	ID-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転(同定)	2021/8月	HBV+	-	-	-	20	定量限界未満
陽転献血(MPX)	2021/7月	MPX+(同定-)	-	-	-	14	NT
当該	2021/7月	-	-	-	-	18	NT



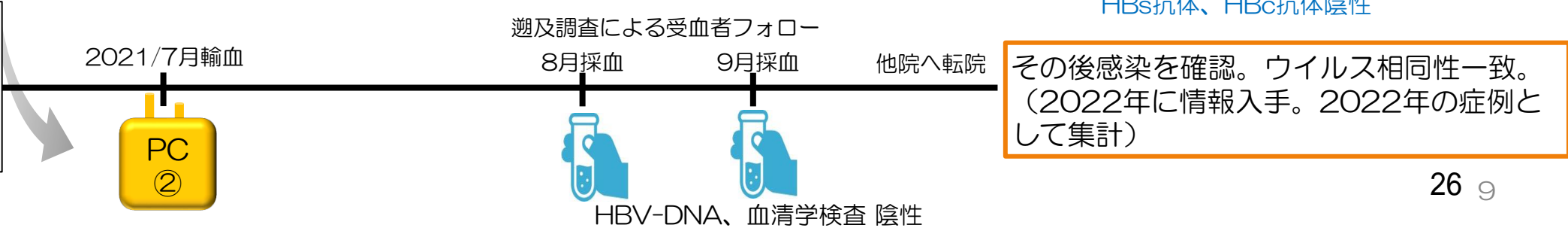
Genotype : B2
Subtype : adw
ウイルス濃度 : 定量限界未満 (20IU/mL未満)

← ウイルス相同性一致

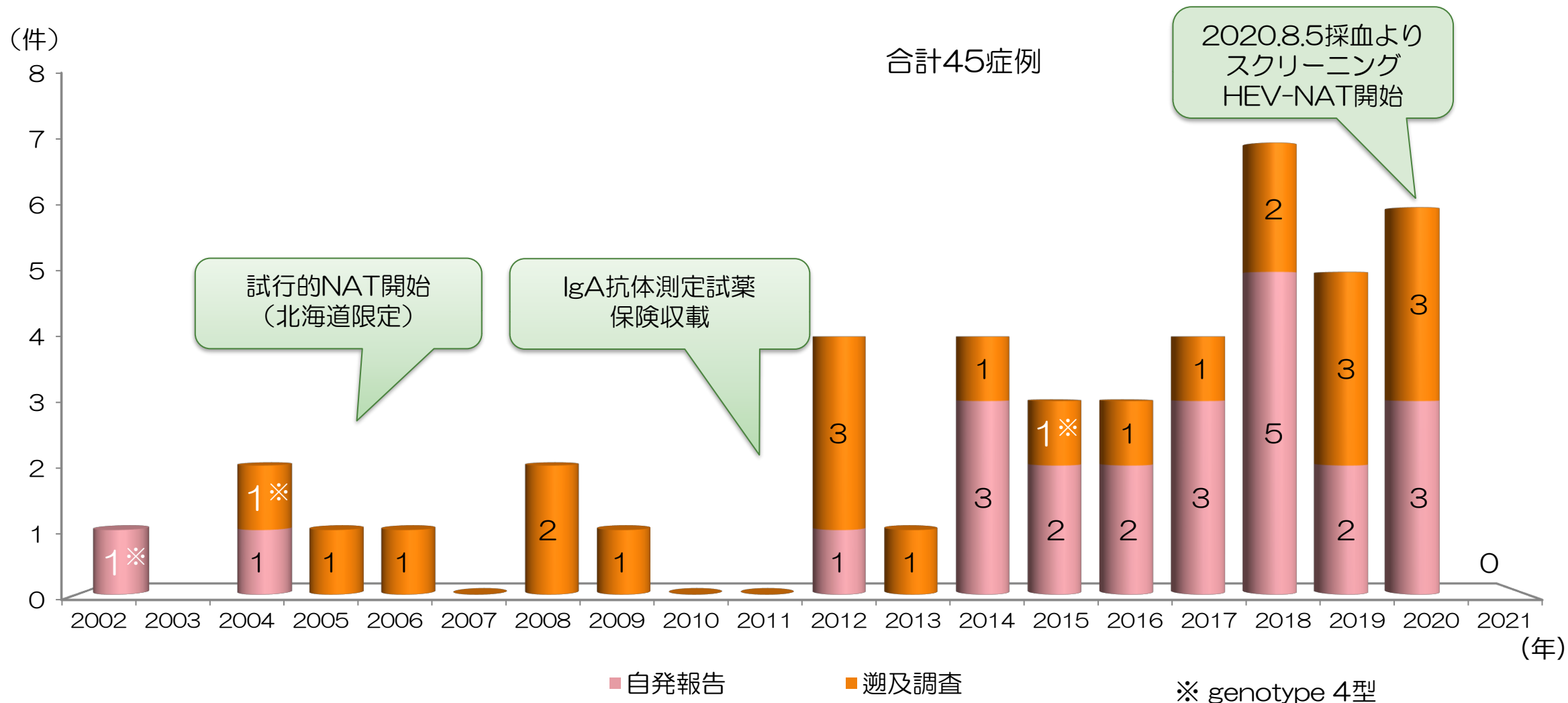
受血者①
60代・男性
急性骨髄性白血病



受血者②
80代・女性
再生不良性貧血
悪性リンパ腫



輸血後HEV感染症例の推移

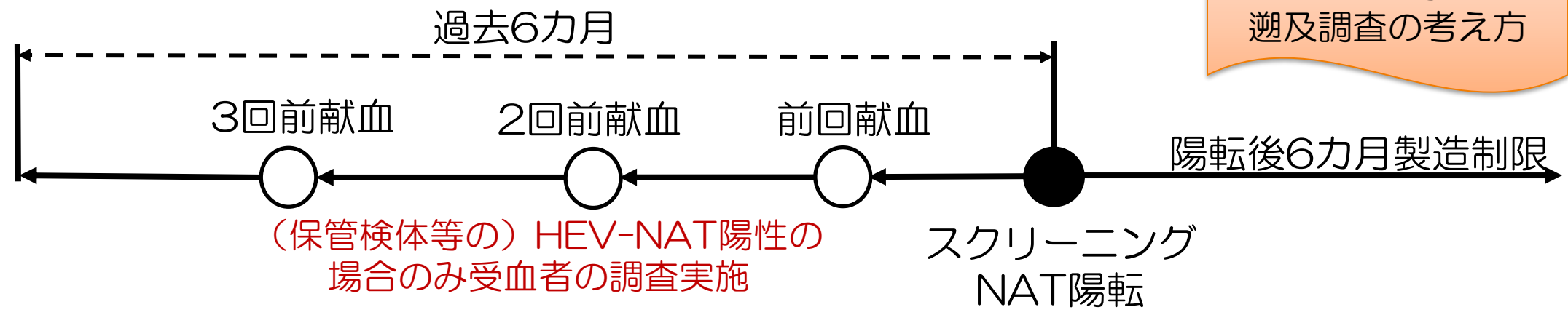


スクリーニングHEV-NAT導入後の製剤においてHEV感染症例は認めていない。

HEVの遡及調査（経過報告）

HEV-NATスクリーニング導入後のHEV遡及調査 (2020年8月5日～)

HEV-NAT導入時の
遡及調査の考え方



【遡及調査の概要】

1. HEV-NAT陽転の過去6カ月を遡及調査対象とし、保管検体で個別HEV-NAT陰性が確認されるまでNATを実施する、またはスクリーニングHEV-NAT検査済みであればその結果を参照する。
2. 個別HEV-NAT陽性の血液の受血者について、感染状況を調査する。
3. 遡及調査対象となり出庫保留とした同時製造品のFFPや原料血漿は、HEV-NATが陽性の場合には調査に利用し、陰性の場合には原料血漿として送付する。対象製剤が供給済みの場合は医療機関に使用状況を確認し、未使用であれば回収する。

2021年2月4日以降は、過去6カ月以内の血液がすべてHEVNAT済みであるため、対象献血血液がNAT陰性であれば、遡及調査期間内の製剤に対してのアクション（出庫停止や受血者の調査）は発生しない。29

HEV遡及調査報告を受けた令和3年度第3回 運営委員会及び第5回安全技術調査会の議論

- HEVのウィンドウ期は不明であるが、ウィンドウ期を考慮し、遡及調査期間の6ヶ月間はHEV-NAT陰性であっても遡及調査（受血者の調査）を実施する必要がある
- スクリーニングHEV-NAT開始時（2020年8月5日）に遡り、HEV-NAT陽転献血者の過去6ヶ月の献血血液の受血者について感染状況を調査すること
- （HEV遡及調査の）データを元にHEVのウィンドウ期等の検討を実施し、適切な遡及調査期間等について安全技術調査会で議論する

運営委員会の議論を踏まえ、R3年12月より実施中のHEV遡及調査

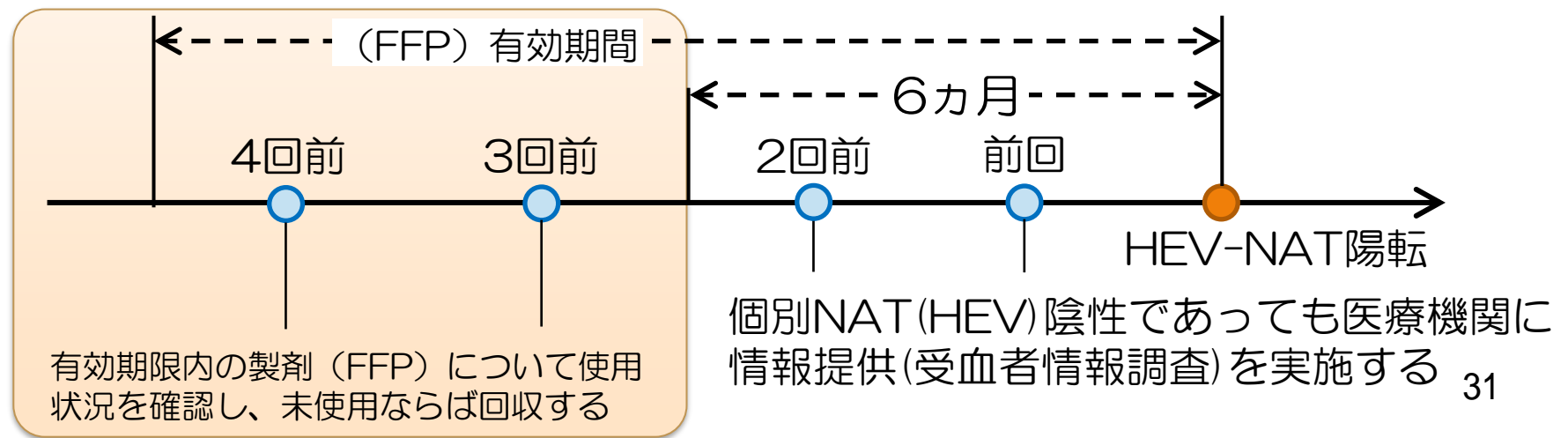
- スクリーニングNAT(HEV)陽転情報への対応

遡及期間は陽転献血日から過去6ヶ月間とし、遡及調査対象血液について追加検査（個別 HEV-NAT）を実施する。医療機関へ供給済の輸血用血液製剤がある場合、受血者の感染状況を調査する。

- 有効期限内輸血用血液製剤への対応

陽性献血日から過去1年以内の献血血液から製造した製剤のうち、貯留保管中及びセンター内在庫の輸血用血液製剤がある場合、出庫保留処理を行う。有効期限内かつ医療機関供給済みの輸血用血液製剤は使用状況を確認し、未使用の場合は回収を実施する。

令和4年5月11日開催の安全技術調査会での議論を経て、6カ月より過去の献血血液は回収等の対象外とされた



個別NAT(HEV)陰性であっても医療機関に情報提供(受血者情報調査)を実施する

HEV遡及調査の受血者情報追加調査 (2020.8.5 ~ 2021.12.26 採血分)

陽性・陽転献血：2,011件

献血者数：2,007人 (HEV陽性後6カ月の献血延期期間を経て再度陽性となった4人を含む)

遡及調査対象献血数：5,648件

4,877件

Sc.HEV-NAT陰性

756件

保管検体にて追加検査実施

(すべてHEV-NAT陰性)

これらの献血血液から製造した輸
血用血液製剤の供給先医療機関へ
情報提供及び受血者の感染状況調
査を実施中

15件

保管検体にてHEV-NAT陽性 …対応済

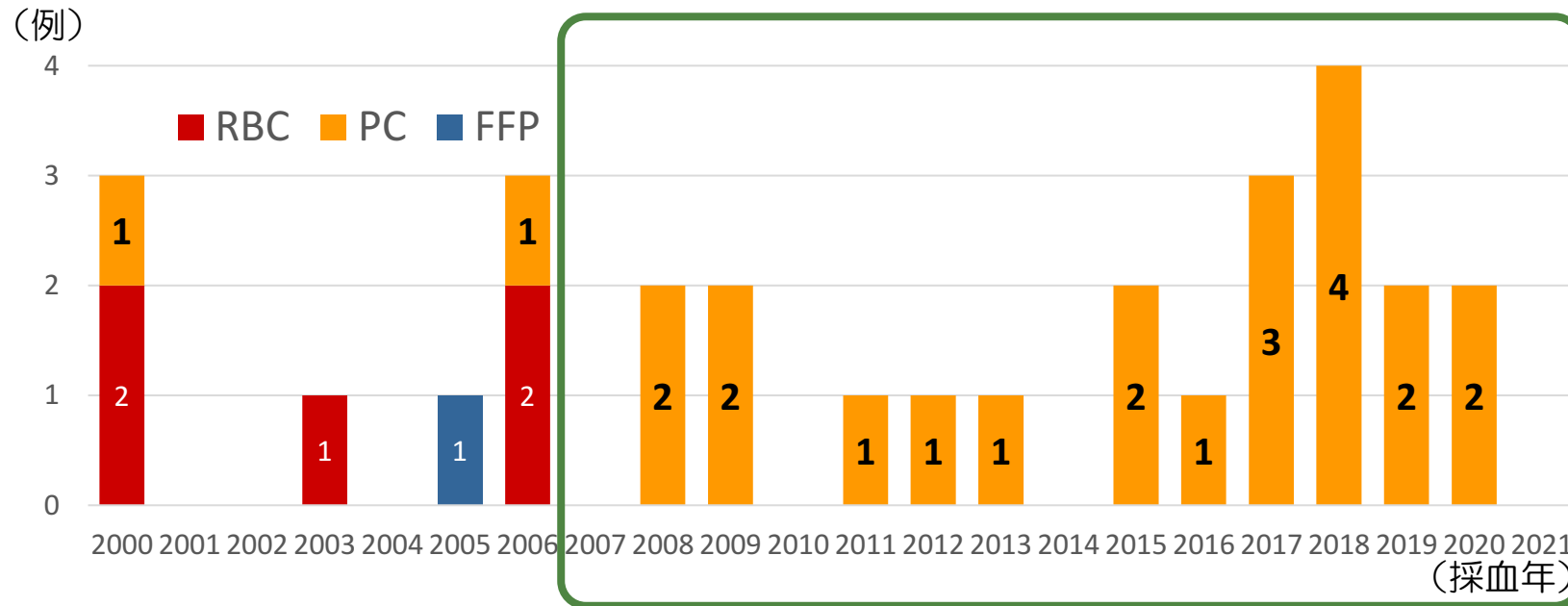
輸血後ウイルス感染症まとめ

- 個別NAT導入後初めて、医療機関からの報告症例で輸血によるHBV感染が特定された。当該輸血用血液の献血者は次回献血時にHBV-NAT陽性だったが、遡及調査ガイドラインに定められた遡及調査期間外に該当したので調査は実施していなかった。
- 本事例を受けて、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインが改正され、遡及調査期間や陽転献血者由来の輸血用血液製剤の取扱等が見直された。
- 2020年8月5日採血分よりHEVスクリーニングを導入後、個別HEV NAT陰性の血液が原因でHEV感染が特定された事例はなかった。HEVの遡及調査については引き続き実施している。

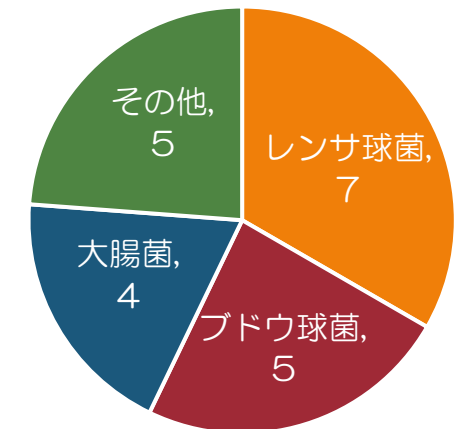
輸血後感染症

輸血後細菌感染症

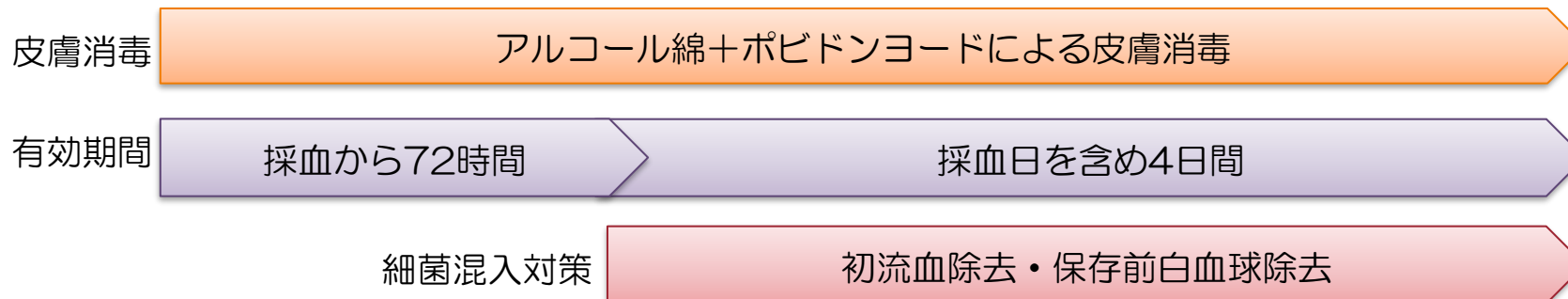
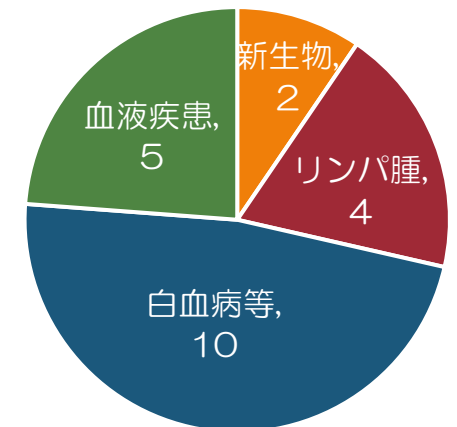
輸血後細菌感染症（特定例）と安全対策の推移



特定例において製剤から検出された菌種



特定例の患者の原疾患



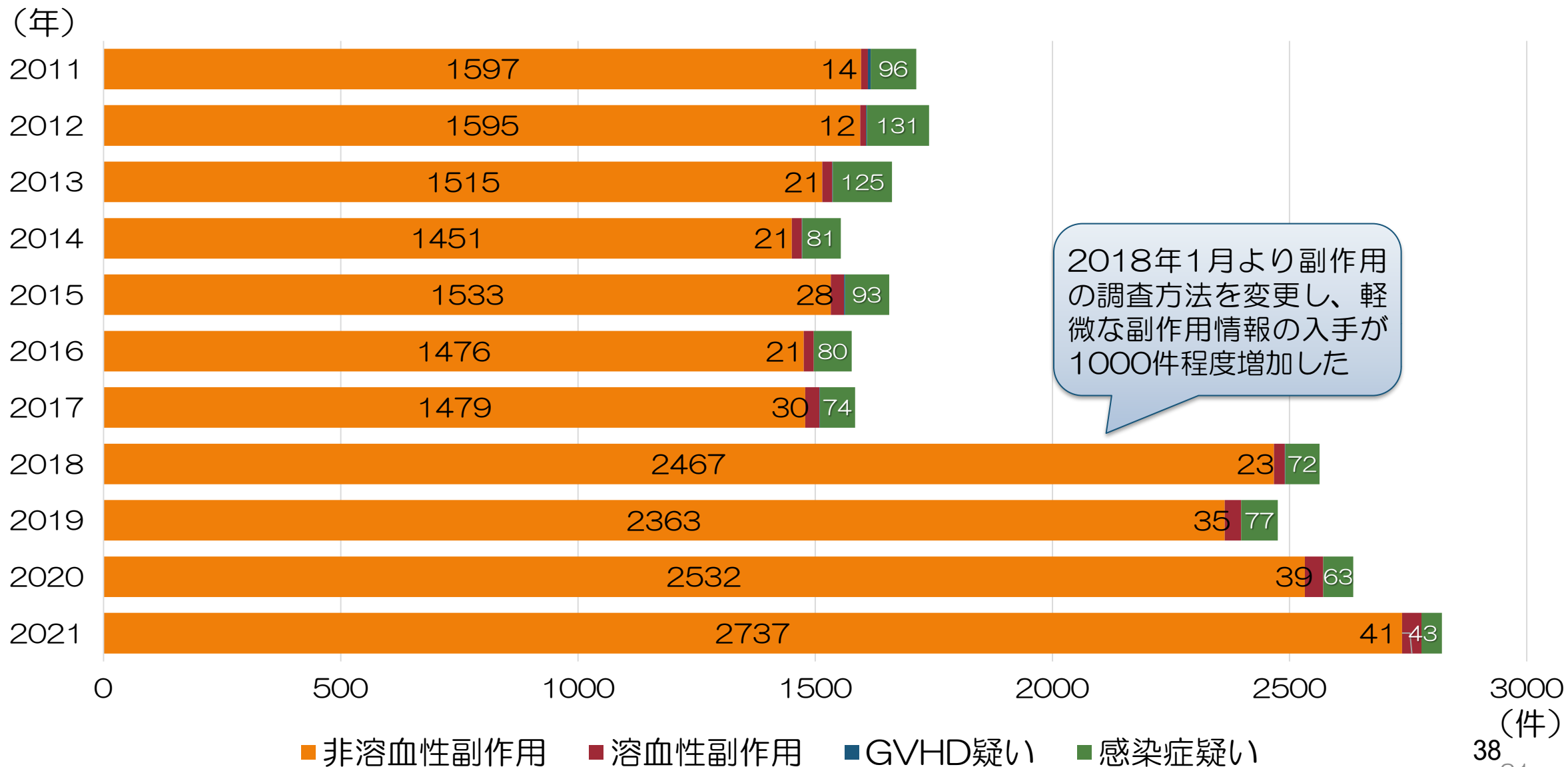
輸血後細菌感染症まとめ

- 輸血による細菌感染は非常にまれではあるものの、発生した時には緊急対応が必要となることから、輸血後に悪寒、発熱等の副作用が観察された時は、症状の発現の状況や重篤度をよく観察し、十分な量の抗生剤を投与するなど、迅速に対応することが重要である。
- 血小板輸血において輸血セットの詰まりや流速低下が認められた場合は細菌混入リスクを考慮し、輸血を中止する。
- 輸血による細菌感染が特定された事例はすべて血小板製剤で、その2/3は採血4日目の血小板輸血によるものである。日本赤十字社では採血後はなるべく早く血小板製剤を供給し、医療機関で使用いただくようお願いしている。また、さらなる安全対策として細菌スクリーニングの導入に向けて検討を進めている。

輸血副作用

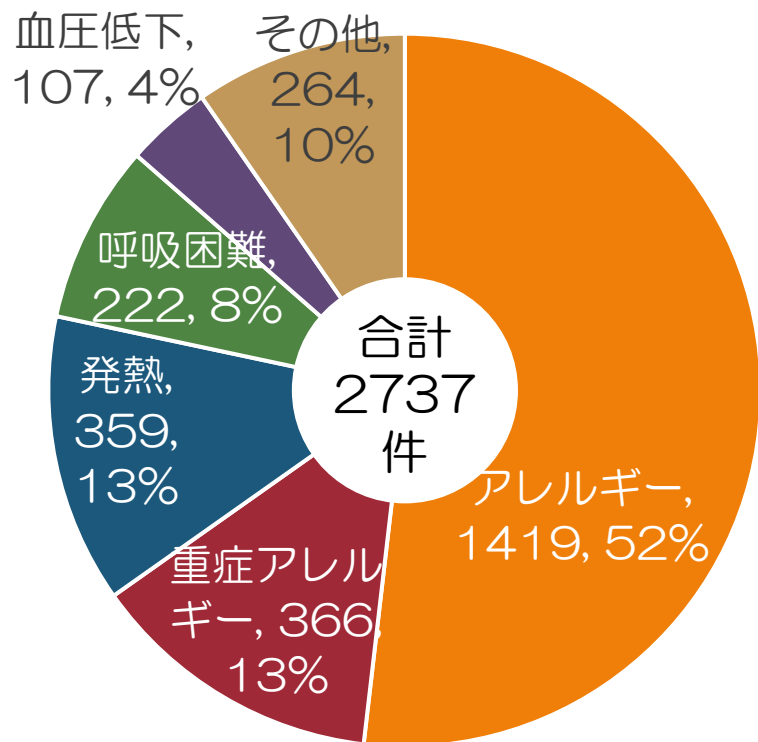
非溶血性副作用

副作用・感染症報告の推移



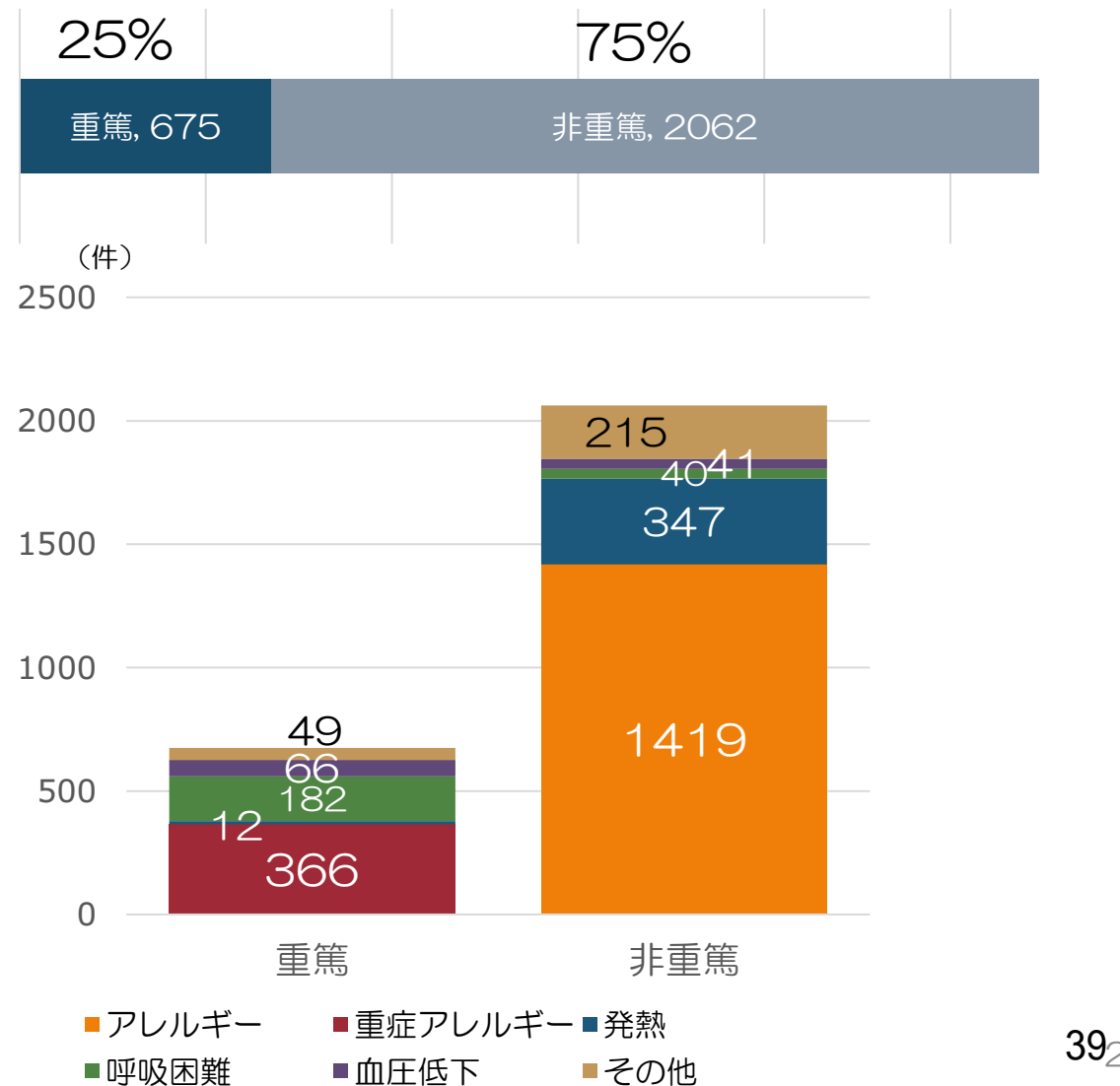
非溶血性副作用の分類別報告件数 (2021年)

総報告件数

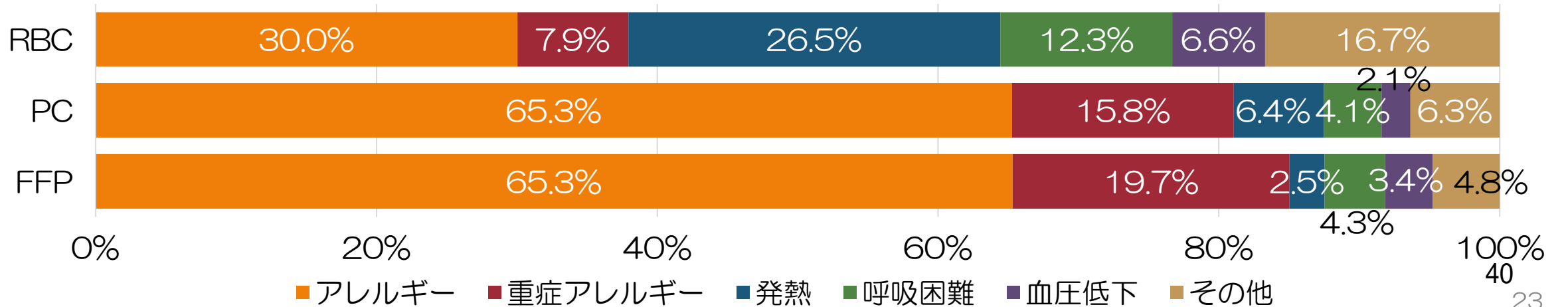
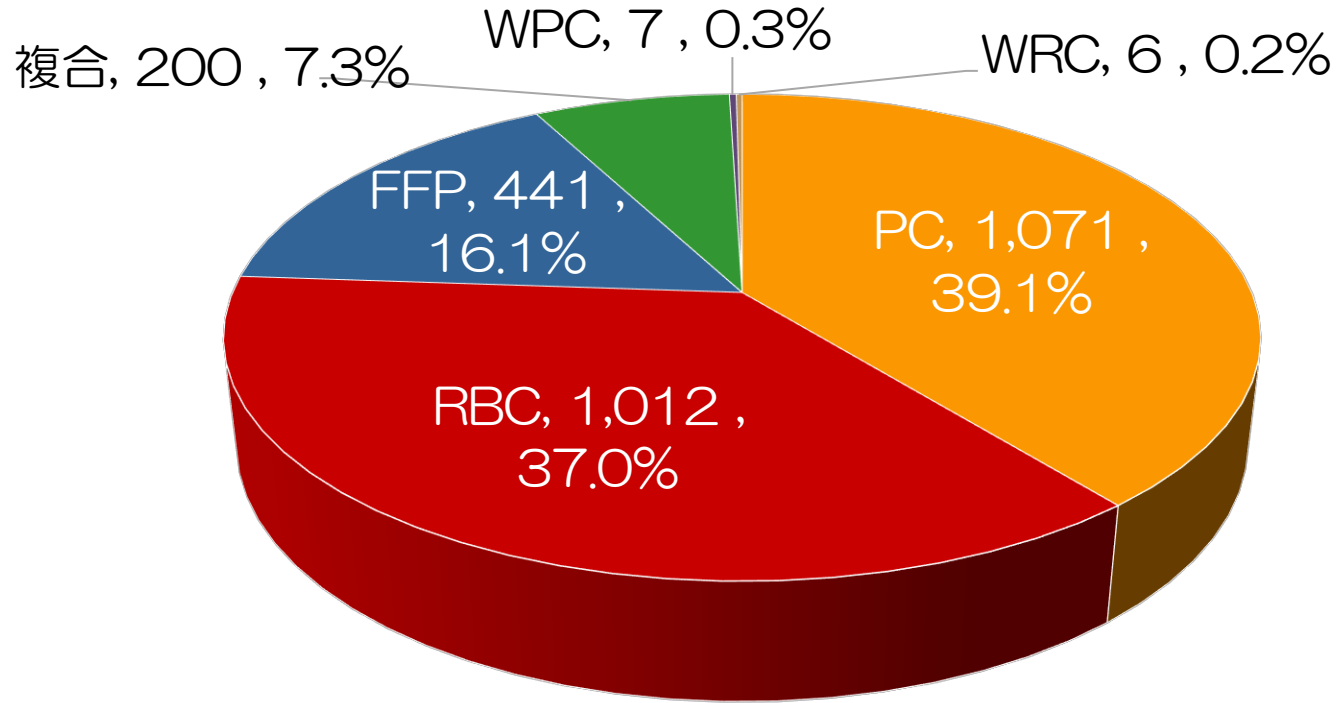


注) 呼吸困難にはTRALI、TACOを含む

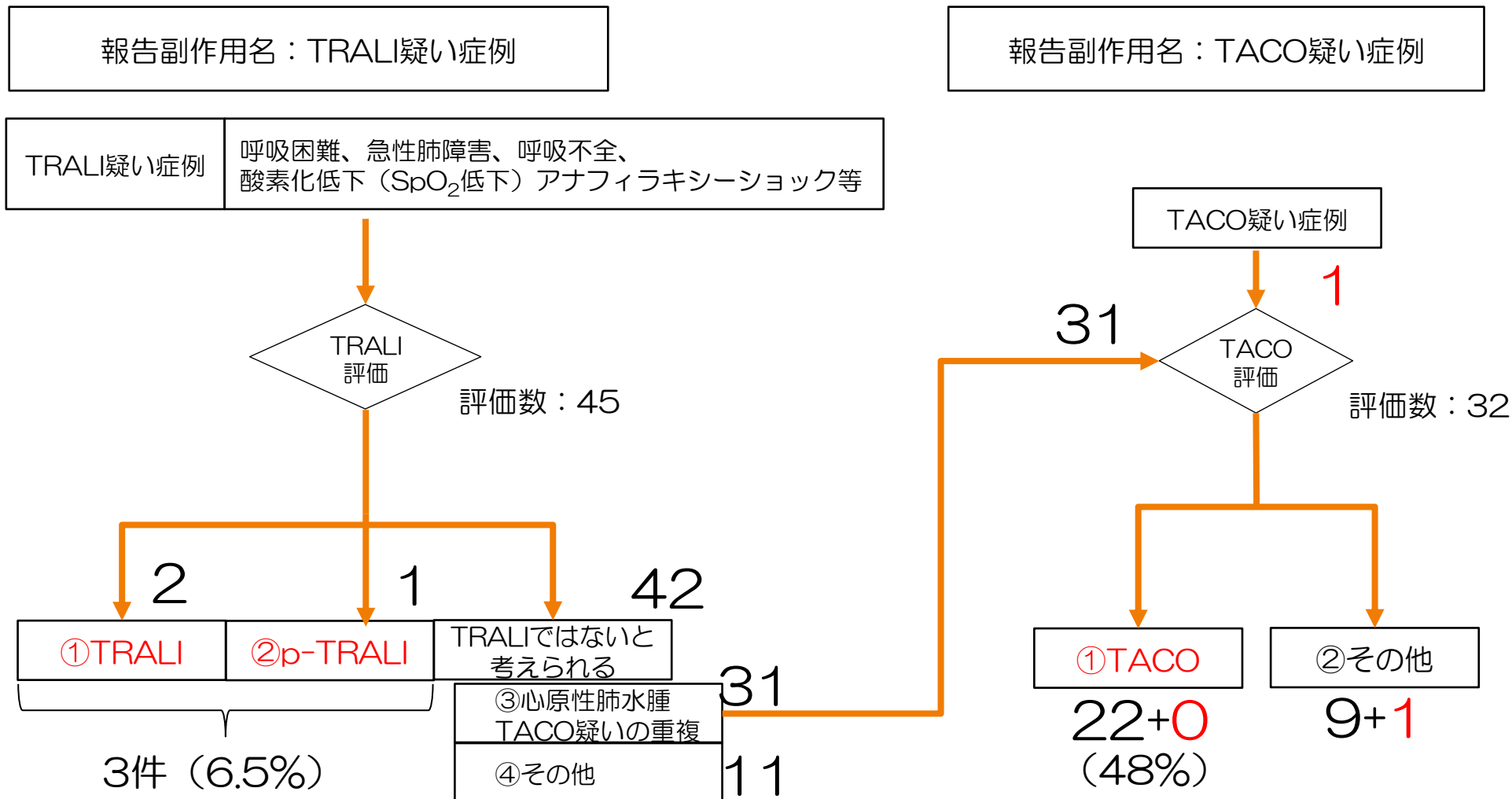
重篤度別報告件数



使用製剤割合と製剤別症例数(2021年)



TRALI・TACO評価結果（～2021年3月）



新TRALI・TACO評価基準（2021年4月～）

これまでの評価基準

輸血関連急性肺障害（TRALI）の診断基準¹⁾

- a ALI（急性の肺障害）
 - ▷ 急激に発症
 - ▷ 低酸素血症
 - ▷ 胸部X線上両側肺野の浸潤影
 - ▷ 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

輸血関連循環過負荷(TACO)の評価基準

- a 急性呼吸不全
 - b 胸部X線上肺うっ血像を認める
 - c 輸血・輸液過負荷を認める
 - d 輸血中・後6時間以内に発症
- 【除外項目】
- 透析中の患者
 - 人工心肺使用中・後の患者
 - 補助体外循環装置使用患者
 - 現在治療している心不全
又は慢性呼吸不全がある患者

これらの基準に当てはまるものをTRALIまたはTACOに分類

- a ALI（急性の肺障害）
 - ▷ 急激に発症
 - ▷ 低酸素血症
 - ▷ **画像**上明らかな両側肺野の浸潤影
 - ▷ 左房圧上昇の証拠がない
or 認めるが低酸素血症の原因ではない
 - ▶ 基礎疾患では説明できない心血管系の変化
 - ▶ 体液過剰
 - ▶ BNP(NT-proBNP)の基準範囲を超えかつ輸血前の1.5倍以上
- b 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- c 時間的に関係のあるARDSの他の危険因子なし
- d **輸血前12時間以内の呼吸状態**の安定

当てはまる項目のマトリクスでTRALI・TACOなどに分類

- 1) Kleinman S, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion, 44: 1774-1789, 2004.
- 2) Vlaar APJ, et al: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 59: 2465-2476, 2019.
- 3) ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with IHN and AABB. Transfusion-associated circulatory overload(TACO) Definition(2018).

新たな評価基準²⁾³⁾

新評価の指標

	急激に発症	低酸素血症	両側の浸潤影	左房圧上昇なし	6時間以内の発症			ARDSの危険因子	輸血前呼吸状態	
					心血管系	体液過剰	BNP上昇			
TRALI Type I	○	○	○	○	×	×	×	○	なし	良好
TRALI Type II	○	○	○	○	×	×	×	○	あり	良好
TRALI/TACO	○	○	○	×	(○)	(○)	(○)	○	なしあり	良好
TACO	○	—	—	×	(○)	(○)	(○)	○	—	—
ARDS	—	○	○	○	×	×	×	—	あり	悪化
TAD	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—

○：該当 (○)：一つ以上該当 ×：該当せず
 (—：輸血との関連を評価するための項目)

ARDSの危険因子

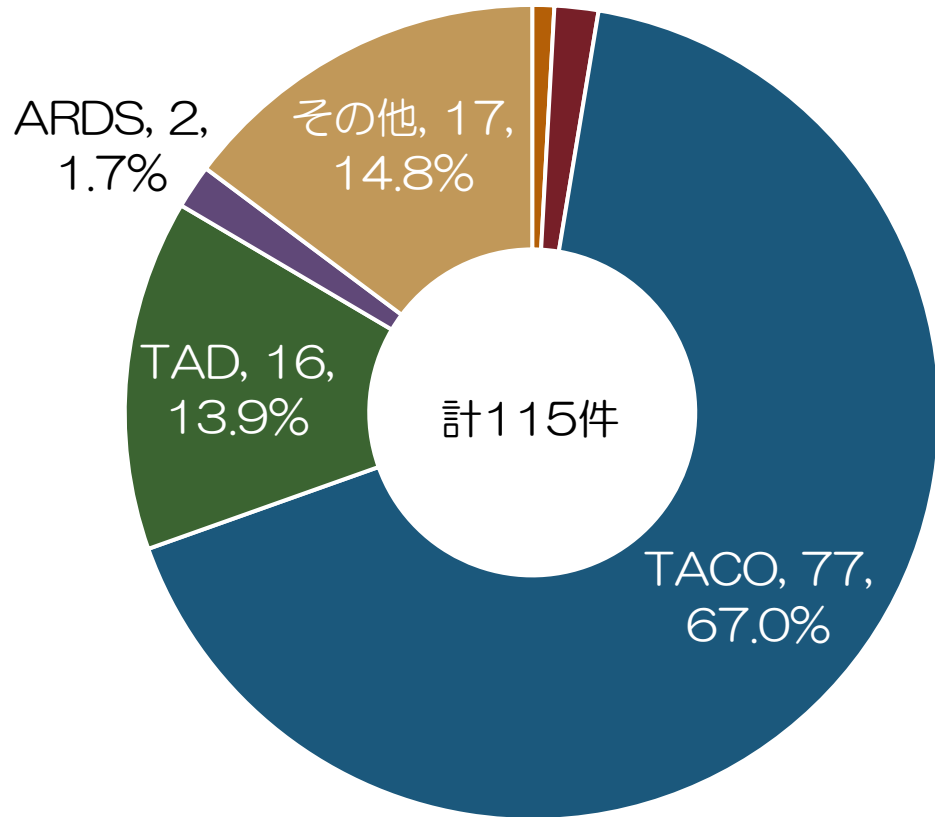
- 肺炎
- 胃内容物の誤嚥
- 有害物吸入
- 肺挫傷
- 肺血管炎
- 溺水
- 肺以外の敗血症
- 外傷
- 臍炎
- 重症熱傷
- 非心原性ショック
- 薬剤過剰投与

上記指標を参考に、症例の経過と胸部画像から総合的に評価

TRALI・TACO評価結果 (2021年4月～)

新評価基準 (2021年4月～)

TRALI Type I, 1, 0.9% TRALI/TACO, 2, 1.7%

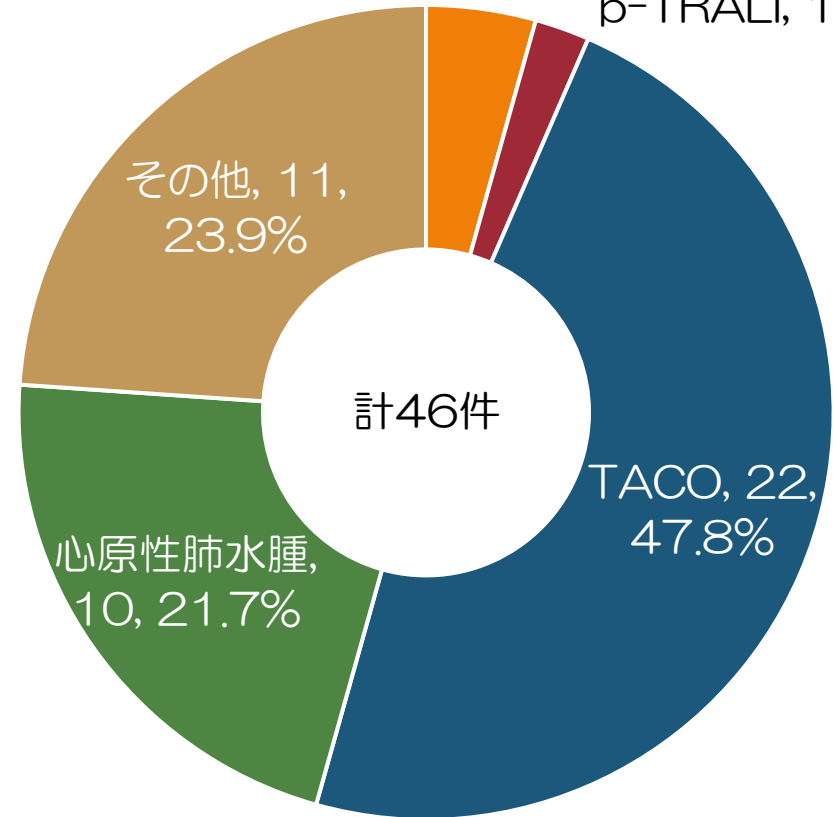


- TRALI Type I
- TRALI/TACO
- TACO
- TAD
- ARDS
- その他

(参考) 旧評価基準分 (2021年3月まで)

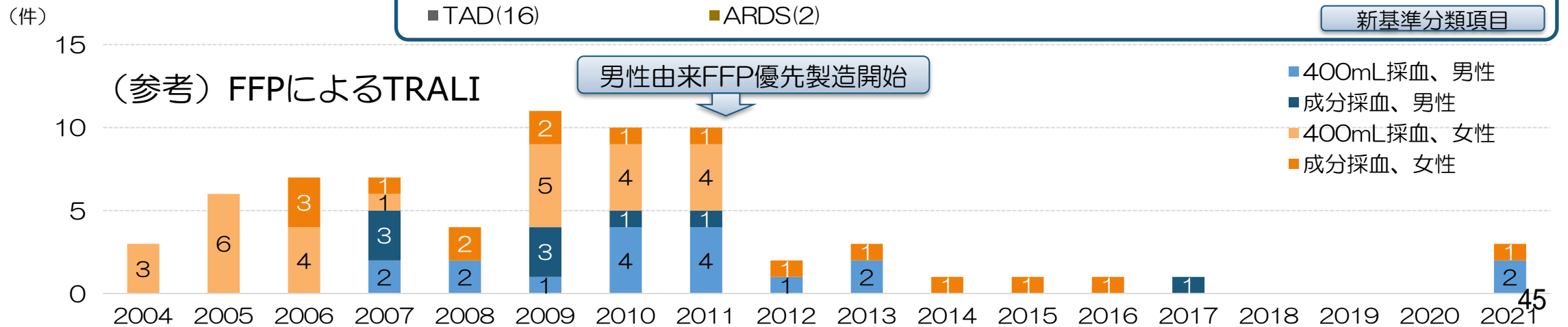
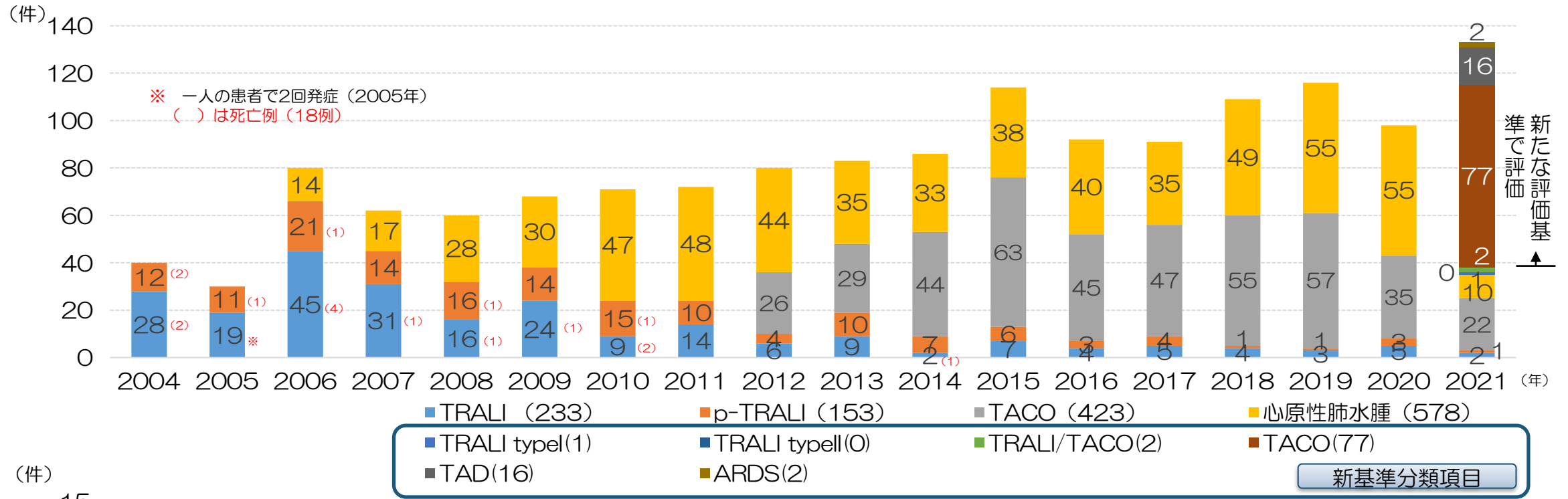
TRALI, 2, 4.3%

p-TRALI, 1, 2.2%

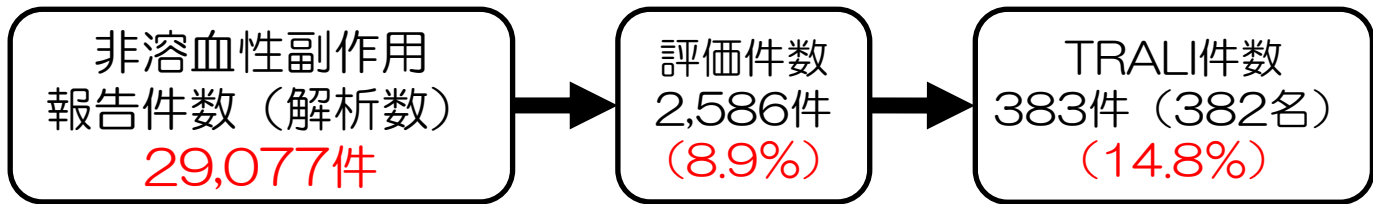


- TRALI
- p-TRALI
- TACO
- 心原性肺水腫
- その他

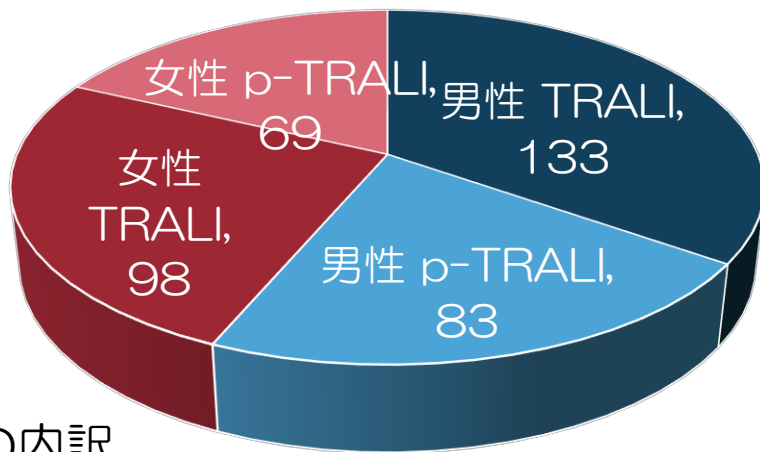
TRALI・TACO評価状況 (2004-2021年)



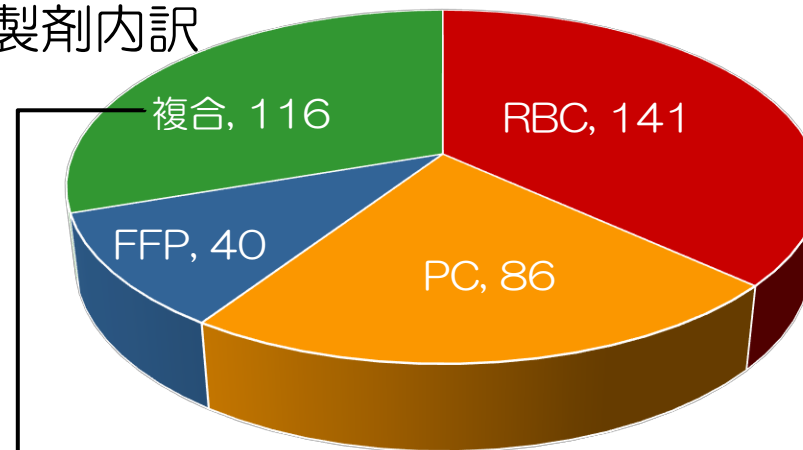
TRALI (p-TRALI含む) 症例の患者内訳と原因製剤 (2004-2020年)



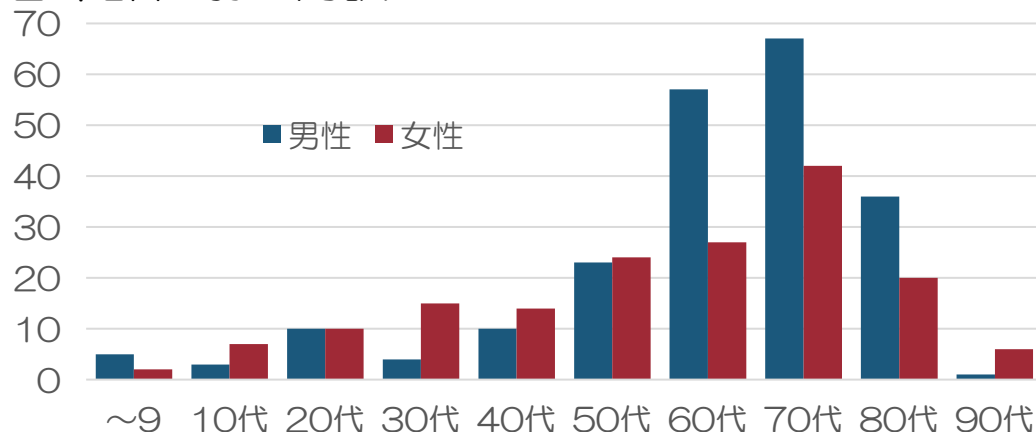
患者内訳



製剤内訳



患者年齢性別の内訳

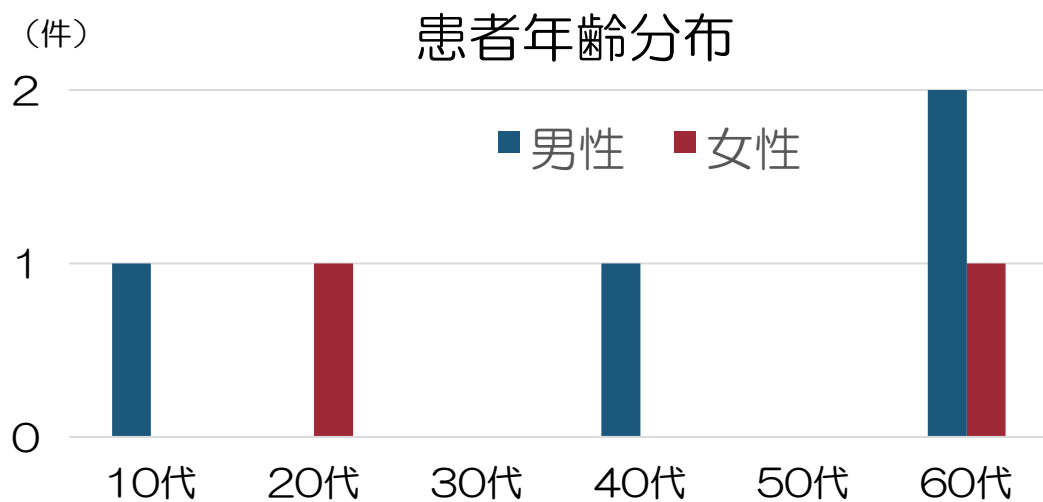


複合製剤等 内訳	TRALI	p-TRALI	計
	56	60	116
WB	1	0	1
RBC+PC	20	10	30
RBC+FFP	18	23	41
PC+FFP	4	3	7
RBC+PC+FFP	12	24	36
PC+LPRC	1	0	1

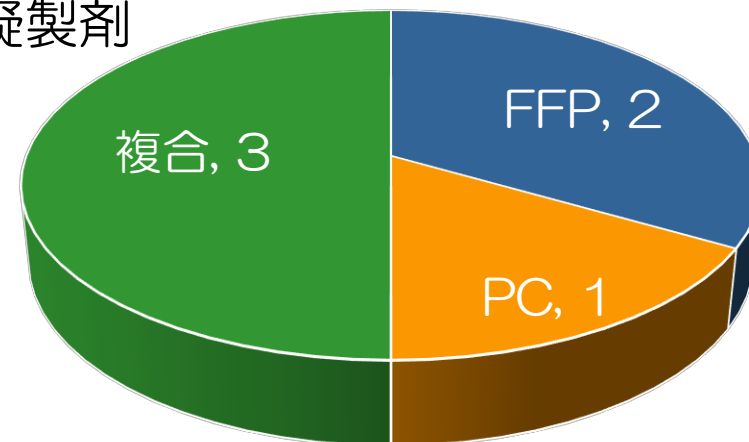
TRALI症例の患者内訳と被疑製剤 (2021年)

	TRALI	p-TRALI	TRALI type I	TRALI/TACO
男性	1	1	1	1
女性	1			1

旧基準 (TRALI, p-TRALI) 新基準 (TRALI type I, TRALI/TACO)



被疑製剤



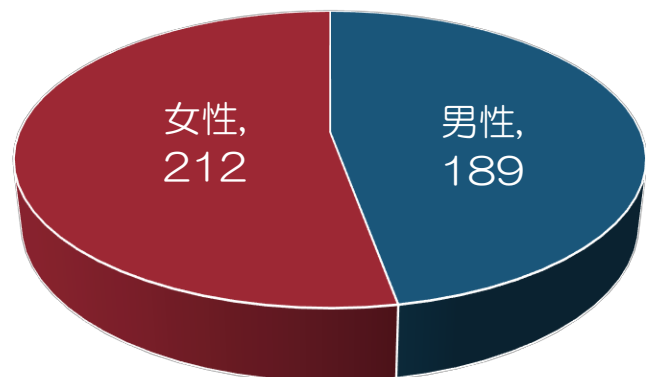
	TRALI	p-TRALI	TRALI type I	TRALI/TACO
RBC				
PC	1 (1)			
FFP		1 (1)		1 (1)
FFP+PC				1 (1*2)
RBC+FFP	1 (1*1)			
RBC+PC+FFP			1	
計	2 (2)	1 (1)	1	2 (2)

() : うち献血者の抗白血球抗体陽性症例
抗白血球抗体陽性製剤 *1 : RBC、*2 : FFP

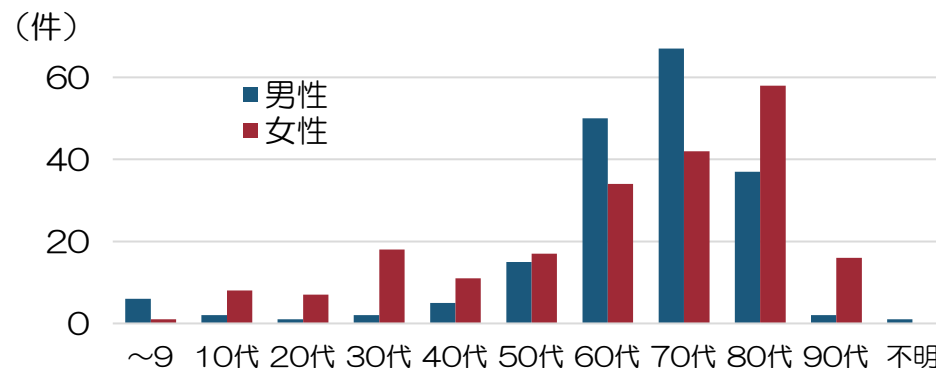
TACO症例の患者内訳と原因製剤

【2012～2020年】（旧基準）

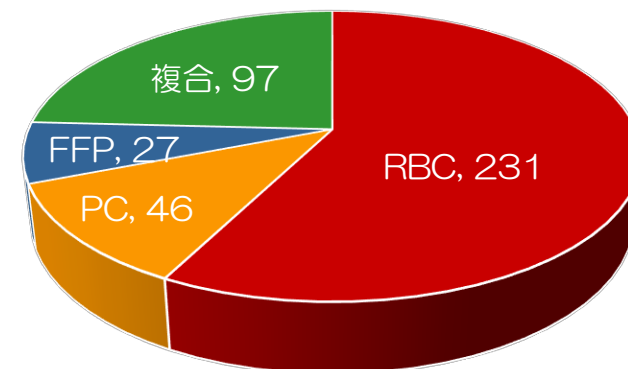
患者内訳



患者年齢分布

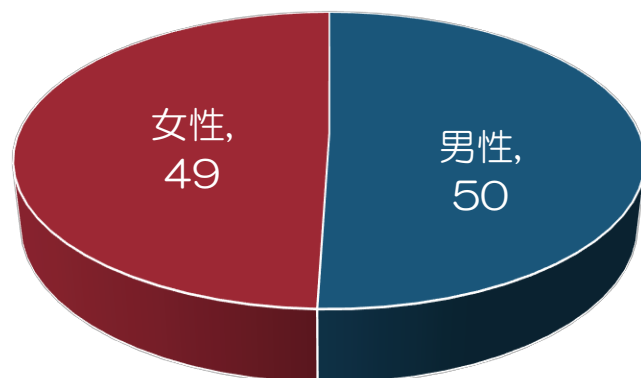


原因製剤

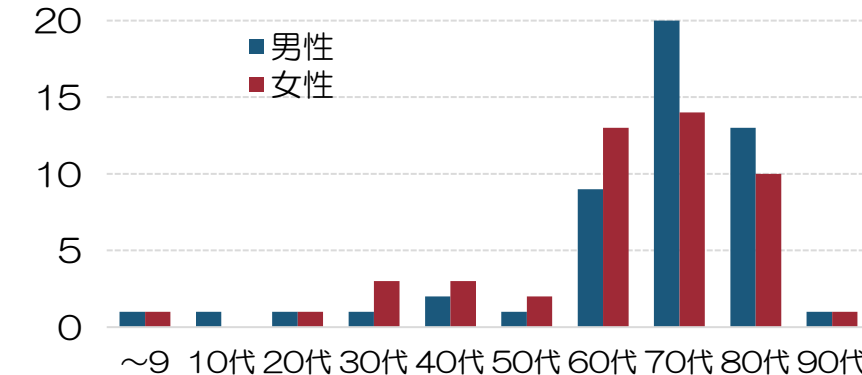


【2021年】（旧基準+新基準）

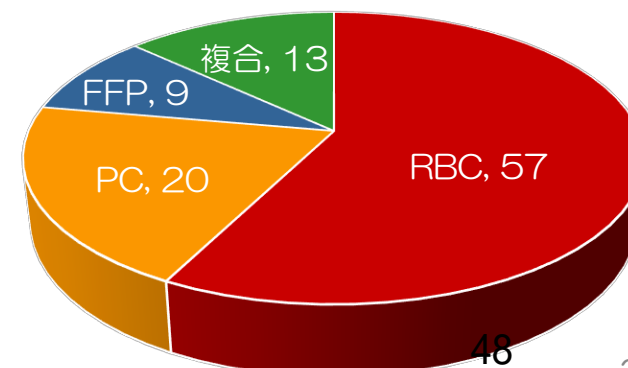
患者内訳



患者年齢分布



原因製剤

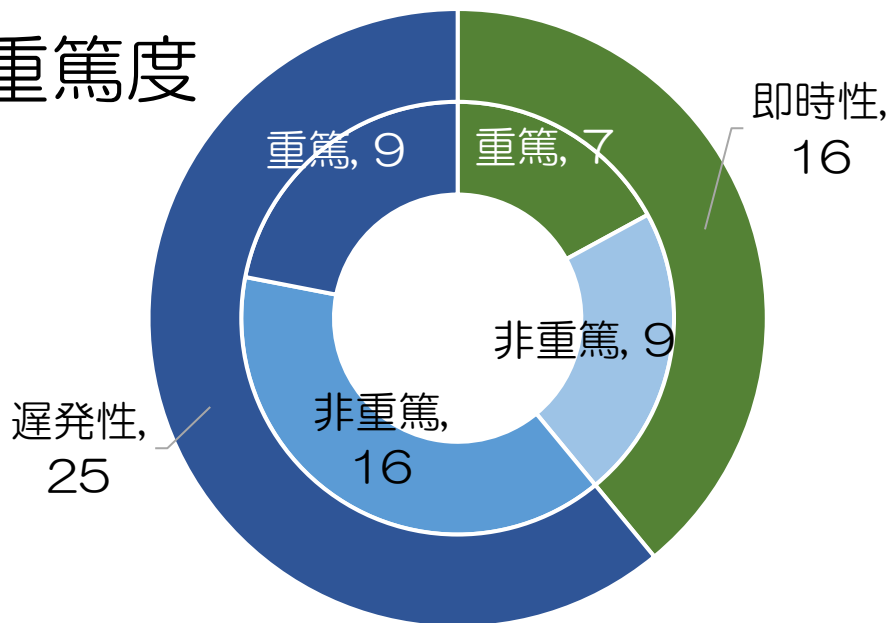


輸血副作用

溶血性副作用

溶血性副作用報告件数 (2021年)

重篤度



被疑製剤はいずれも赤血球製剤

患者不規則抗体陽性 (17例) と検出された抗体

	重篤		非重篤	
	件数	抗体	件数	抗体
即時性	4	Jr ^a : 2 Jk ^a 、E、c、M(冷式) : 1 P1 (冷式) : 1	1	E*
遅発性	7	Jk ^a : 1 C、e、Jk ^b : 1 E、c、Jk ^b : 1 E、c : 1 C、e : 1 自己抗体 : 2	5	E、c* C、e+α (同定不能) * e+α (同定不能) * 自己抗体+P1+E* 自己抗体 (抗c様)

※ 医療機関で実施した抗体同定検査結果

輸血副作用まとめ

- 2021年に報告された非溶血性輸血副作用は2,737件で、重篤症例が675件、24.7%であった。
- 副作用分類別では、アレルギー・重症アレルギーが1,785件であり、報告の65%を占めていた。
- 副作用報告頻度が最も高いのは血小板製剤であった。
- 2021年のTRALI確定症例は6件（TRALI 2件,p-TRALI 1件,TRALI type I 1件,TRALI/TACO 2件）であり、評価数の3.7%であった。TACOと評価された症例は99件であり、評価数の61.5%であった。
- 報告された溶血性副作用は41件であり、即時型が16件、遅発型が25件であった。医療機関又は日赤の検査で不規則抗体（もしくは自己抗体）が確認された症例は17件であった。

令和4年10月25日
血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

1. 新型コロナウイルス既感染者に対する対応についてのこれまでの経緯
 - 新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限については、令和2年7月22日に開催された令和2年度第1回安全技術調査会以降、数度にわたって議論を行ってきたところである。
 - 厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究」（代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部 部長））で整理した知見を踏まえて、令和3年7月27日に開催された令和3年度第2回安全技術調査会でご審議頂いた。その結果、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点、並びに採血所における感染拡大防止の観点から、以下の案にてご了承いただいた。

新型コロナウイルス既感染者の採血制限

対象者	採血制限の期間
新型コロナウイルス感染症と診断された者	症状消失 ^{※1} （無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間 ^{※2}

※1：症状消失の定義は、新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる退院基準・解除基準に基づく。

※2：採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると考えられる後遺症の有無等に係る問診を適切に行うことにより、採血を回避すべきと考えられる後遺症を発症している者については、対象から除外する。なお、必要に応じて、当該問診に加えて動脈血酸素飽和度の測定を行うこと。

- 上記の審議結果を反映させた「新興・再興感染症（新型コロナウイルス感染症）の既感染者に対する安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について」（令和3年8月23日付け薬生発0823第9号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）を発出し、「なお、新興・再興感染症につ

いては、今後新たな知見が得られる可能性等も踏まえ、本問診等の適切性について再考する必要があると考えることから、少なくとも1年ごとに本通知の適切性について評価すること」としたところである。

- 上記の通知発出から1年が経過し、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究」（代表 大隈和 関西医科大学 医学部 微生物学講座 教授）、以下「大隈班」という。）において改めて知見の収集・整理を行ったことを受け、同通知の適切性について評価することとしたい。

2. 大隈班の見解

- 令和4年9月30日に研究会議を開催し、以下の理由から、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については変更不要とする旨の意見を取り纏めた。
 - 新型コロナウイルス感染後の感染性ウイルスの排出期間は、PCR陰性になるまでの期間・培養による確認方法にて、デルタ株・オミクロン株共に11日以内と考えられている。
 - 諸外国における新型コロナウイルス既感染者の症状消失後の採血制限期間は4週間より短いものが多い。
 - 現行の基準に従った運用の中で、血液製剤の供給への影響は現時点までに生じていない。

3. 対応方針

以上の議論を踏まえ、安全技術調査会として、新型コロナウイルス既感染者の採血制限について、変更しない（症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間のままとする）案についてご審議頂きたい。

薬生発 0823 第 9 号
令和 3 年 8 月 23 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

新興・再興感染症（新型コロナウイルス感染症）の既感染者に対する安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等について

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和 31 年法律第 160 号。以下「血液法」という。）第 25 条及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（昭和 31 年厚生省令第 22 号。以下「規則」という。）第 14 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号。以下「基準」という。）第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等の方法等については、献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上を目的に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等について」（令和 2 年 8 月 27 日付け薬生発 0827 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）において示してきたところです。

今般、新型コロナウイルス感染症に関する後遺症等の知見が集積されてきたことを踏まえ、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等について」の第 1 の 1（2）ア①七に定めるリスク評価に基づいた感染症ごとに示す方針について、新興・再興感染症の 1 つとして、新型コロナウイルス既感染者に対して追加で実施する問診等を下記のとおり定めるので、貴職におかれては御留意の上、貴管内日本赤十字血液センターに対し、周知徹底をお願いします。

なお、新興・再興感染症については、今後新たな知見が得られる可能性等も踏まえ、本問診等の適切性について再考する必要があると考えることから、少なくとも 1 年ごとに本通知の適切性について評価することに留意されますようお願いいたします。

記

第1 健康診断及び問診等の方法について

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断並びに基準第2の1(1)及び2(1)に規定する問診等のうち、新型コロナウイルス既感染者に対して追加で実施する問診等については、以下の方法によること。

1 献血者等の保護の観点から実施する問診

新型コロナウイルス感染症の症状消失後（無症状の場合にあつては陽性確定に係る検体採取後）4週間が経過していること。なお、「症状消失」とは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて」（令和2年2月3日付け健感発0203第3号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）の「第1 退院に関する基準」を満たす状態をいうこと。

また、献血希望者の後遺症の有無及びその内容を確認すること。

2 その他必要な診察

動脈血酸素飽和度測定を必要に応じて医師の判断の下で実施すること。

第2 採血が健康上有害であると認められる者の基準

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断の結果、採血が適当でないと判定された者

第3 既存の通知の廃止について

本通知の適用に伴い、次に掲げる通知は廃止する。

重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について（平成15年5月20日付け医薬血発第0520006号厚生労働省医薬局血液対策課長通知）

第4 その他

本通知は、令和3年9月8日から適用する。

新型コロナウイルス既感染者の 採血制限の見直しについて

関西医科大学医学部
微生物学講座
大隈 和

新型コロナウイルス既感染者の採血制限設定の経緯

- 新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、これまで厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功）で整理した知見を踏まえて、安全技術調査会で議論し対応方針を定めてきた。

①献血者の安全性確保の観点

- I. 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」が、『発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過すること』と設定されていることを考慮し、**症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から2週間の採血制限期間を設けるとともに、献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2週間の期間を追加した計4週間の採血制限期間を設定する**ことにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。
- II. 現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加で実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。

②採血所における感染拡大防止の観点

新型コロナウイルス感染症については、再陽性者が認められることや、発症後4週間を超えて咽頭ぬぐい液によるPCR検査が陽性となる例が知られているものの、症状消失後4週間の採血制限期間を設けることにより、採血所におけるクラスターの発生を抑制できると考えられること。

③血液製剤の安全性の観点

新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤について感染性があったとの文献報告はないこと。

- 以上から、総合的に勘案し、令和3年7月27日の安全技術調査会の見解として、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については以下とされた。

対象者	採血制限の期間
新型コロナウイルス感染症と診断された者	症状消失 ^{※1} （無症候の場合）は陽性となった検査の検体採取日）から4週間 ^{※2}

※1：症状消失の定義は、新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる退院基準・解除基準に基づく。

※2：採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると考えられる後遺症の有無等に係る問診を適切に行うことにより、採血を回避すべきと考えられる後遺症を発症している者については、対象から除外する。なお、必要に応じて、当該問診に加えて動脈血酸素飽和度の測定を行うこと。

7

退院基準・解除基準

臨床症状による基準と病原体検査による基準があり、いずれかを満たせばよい。

1. 退院基準

臨床症状による基準と病原体検査による基準があり、いずれかを満たせばよい。

	臨床症状による基準	病原体検査による基準
有症状者* ¹	発症日* ² から10日間経過し、かつ、症状軽快* ³ 後72時間経過した場合、退院可能とする。	症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査* ⁴ で24時間以上間隔をあげ、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。
無症状病原体保有者	B.1.1.529系統（オミクロン株）の無症状患者の療養解除基準については、検体採取日* ⁵ から7日間を経過した場合には8日目に療養解除を可能とする。また、10日間が経過するまでは、検温など自身による健康状態の確認や、リスクの高い場所の利用や会食などを避けること、マスクを着用することなどの感染対策を求めること。詳細は厚生労働省事務連絡「新型コロナウイルス感染症の感染急拡大が確認された場合の対応について（2022.1.5 発出，2022.2.2 一部改正）」を参照すること。	検体採取日から6日間経過後、PCR検査または抗原定量検査* ⁴ で24時間以上間隔をあげ、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。
* 上記において、10日以上感染性を維持している可能性がある患者（例：重度免疫不全患者）では、地域の感染症科医との相談も考慮する。		
人工呼吸器等による治療を行った患者	①発症日から15日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過した場合（発症日から20日間経過までは退院後も適切な感染予防策を講じること）	②発症日から20日間経過以前に症状軽快した場合に、症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査で24時間以上をあげ、2回の陰性を確認した場合

* 1：人工呼吸器等による治療を行わなかった場合

* 2：症状が開始した日とし、発症日が明らかではない場合には、陽性確定に係る検体採取日とする。

* 3：解熱剤を使用せずに解熱しており、呼吸器症状が改善傾向である場合をいう。

* 4：その他の核酸増幅法を含む。

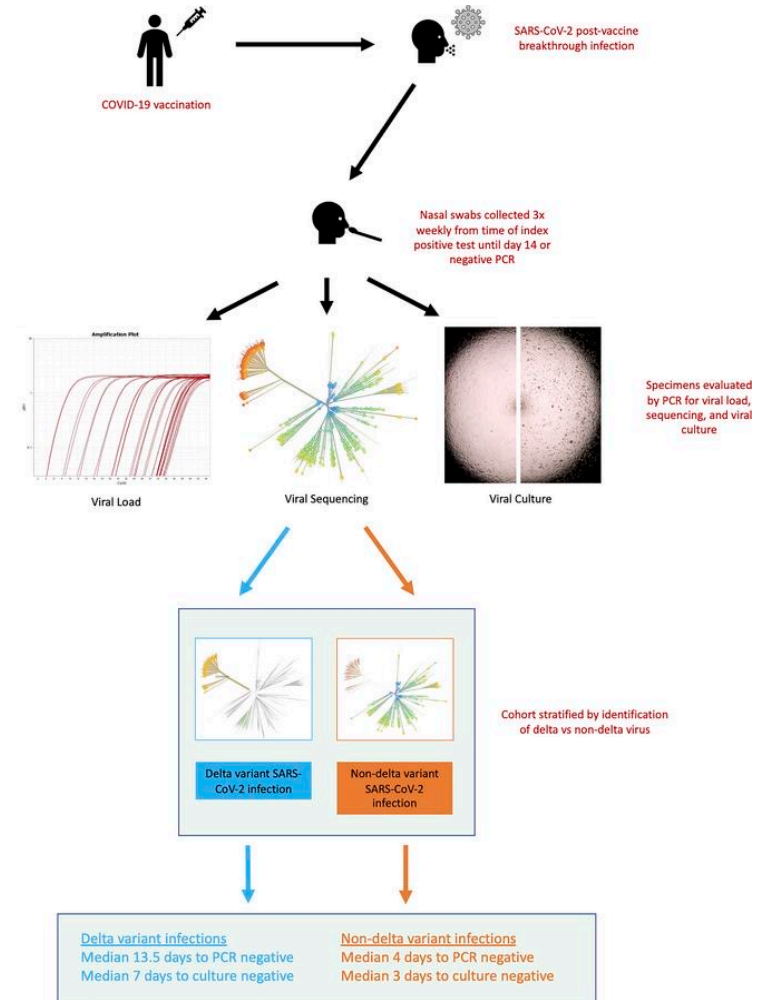
* 5：陽性確定に係る検体採取日とする。

Duration of viral shedding and culture positivity with postvaccination SARS-CoV-2 delta variant infections

Mark J. Siedner,^{1,2} Julie Boucau,³ Rebecca F. Gilbert,¹ Rockib Uddin,¹ Jonathan Luu,⁴ Sebastien Haneuse,⁴ Tammy Vyas,¹ Zahra Reynolds,¹ Surabhi Iyer,¹ Grace C. Chamberlin,¹ Robert H. Goldstein,^{1,2} Crystal M. North,^{1,2} Chana A. Sacks,^{1,2} James Regan,⁵ James P. Flynn,⁵ Manish C. Choudhary,^{2,5} Jatin M. Vyas,^{1,2} Amy K. Barczak,^{1,2,3} Jacob E. Lemieux,^{1,2,6} and Jonathan Z. Li^{2,5}

¹Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA. ²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. ³Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard and ⁴Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA. ⁵Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA. ⁶Broad Institute, Cambridge, Massachusetts, USA

Isolation guidelines for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are largely derived from data collected prior to the emergence of the delta variant. We followed a cohort of ambulatory patients with postvaccination breakthrough SARS-CoV-2 infections with longitudinal collection of nasal swabs for SARS-CoV-2 viral load quantification, whole-genome sequencing, and viral culture. All delta variant infections in our cohort were symptomatic, compared with 64% of non-delta variant infections. Symptomatic delta variant breakthrough infections were characterized by higher initial viral load, longer duration of virologic shedding by PCR, greater likelihood of replication-competent virus at early stages of infection, and longer duration of culturable virus compared with non-delta variants. The duration of time since vaccination was also correlated with both duration of PCR positivity and duration of detection of replication-competent virus. Nonetheless, no individuals with symptomatic delta variant infections had replication-competent virus by day 10 after symptom onset or 24 hours after resolution of symptoms. These data support US CDC isolation guidelines as of November 2021, which recommend isolation for 10 days or until symptom resolution and reinforce the importance of prompt testing and isolation among symptomatic individuals with delta breakthrough infections. Additional data are needed to evaluate these relationships among asymptomatic and more severe delta variant breakthrough infections.



Post-vaccination symptomatic delta variant infections were characterized by significantly longer duration of PCR positivity and longer isolation of replication-competent virus

JCI Insight. 2022;7(2):e155483. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155483>.

> N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):275-277. doi: 10.1056/NEJMc2202092. Epub 2022 Jun 29.

Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection

Julie Boucau¹, Caitlin Marino¹, James Regan², Rockib Uddin³, Manish C Choudhary², James P Flynn², Geoffrey Chen³, Ashley M Stuckwisch³, Josh Mathews³, May Y Liew³, Arshdeep Singh³, Taryn Lipiner³, Autumn Kittilson², Meghan Melberg², Yijia Li², Rebecca F Gilbert³, Zahra Reynolds³, Surabhi L Iyer³, Grace C Chamberlin³, Tammy D Vyas³, Marcia B Goldberg³, Jatin M Vyas³, Jonathan Z Li², Jacob E Lemieux³, Mark J Siedner³, Amy K Barczak³

¹Ragon Institute, Cambridge, MA.
²Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.
³Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

Figure 1

Viral Decay and Time to Negative Viral Culture. Panel A shows viral-load decay from the time of the first positive polymerase-chain-reaction (PCR) assay. Viral loads from nasal-swab samples obtained from individual participants are shown. Each circle or triangle represents a sample obtained on the specified day. The median viral load at each time point for each variant is also shown. LOD denotes limit of detection. Panels B through E show Kaplan–Meier survival curves for the time from an initial positive PCR assay to a negative PCR assay, according to viral variant (Panel B) and vaccination status (Panel D), and the time from an initial positive PCR assay to a negative viral culture, according to viral variant (Panel C) and vaccination status (Panel E). In all panels, shaded areas indicate 95% confidence intervals. Sequencing showed that all omicron variant strains were the subvariant BA.1, inclusive of sublineages.

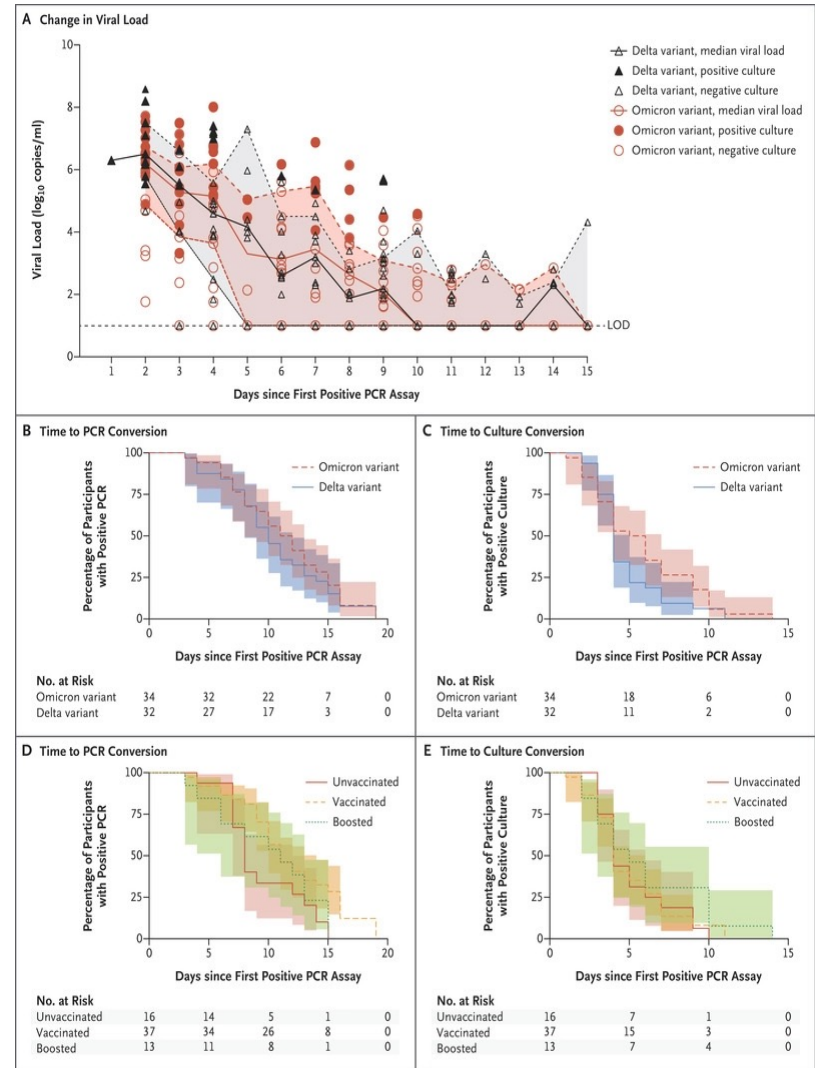


Table S3. Median time to PCR and culture conversion

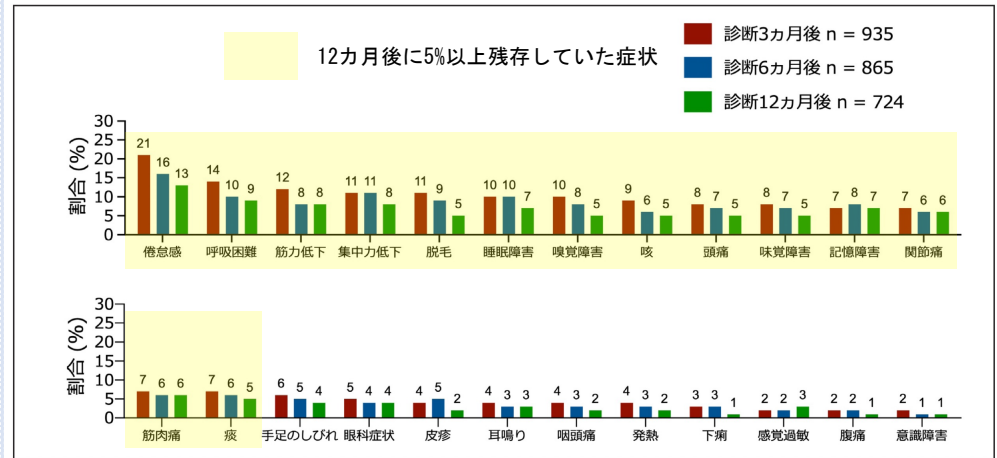
	Days to confirmed PCR Conversion (median, IQR)	Days to Confirmed Culture Conversion (median, IQR)
<u>Days from Index PCR</u>		
Delta	10 (8-14)	4 (3-5)
Omicron	11 (8-15)	5 (3-9)
<u>Days from Index PCR or Symptom Onset</u>		
Delta	12 (9-15)	6 (4-7)
Omicron	13 (11-16)	8 (5-10)

罹患後症状の頻度・持続期間①

多く認められる罹患後症状

【表1】 系統的レビュー①		【表2】 系統的レビュー②	
倦怠感	40%	倦怠感	28%
息切れ	36%	関節痛	26%
嗅覚障害	24%	抑うつ	23%
不安	22%	不安	22%
咳	17%	記憶障害	19%
味覚障害	16%	息切れ	18%
抑うつ	15%	集中力低下	18%
		不眠	12%

【図1】代表的な罹患後症状の経時的变化（日本）



【表3】罹患後症状の世代別検討（日本）

世代別／診断後	3カ月	6カ月	12カ月
若年者（40歳以下）	43.6%	39.0%	32.4%
中年者（41～64歳）	51.9%	45.4%	37.7%
高齢者（65歳以上）	40.1%	34.1%	28.2%

- 英国では51万人の地域住民調査 (REACT-2試験) で、COVID-19罹患患者約76,000人のうち37.7%が12週以上遷延する何らかの症状を認めた。
(ただし、その後の約10万人の地域住民の検討では21.6%に減少)
- また別の海外の57の報告 (計約25万人) の系統的レビューでは、診断あるいは退院後6か月かそれ以上で何らかの症状を有するのは54%と報告されている。

- 診断12か月後でも罹患患者全体の30%以上に1つ以上の症状が認められた。
- いずれも中年者で罹患後症状を認める割合が高かった。

【表1】海外での45の報告 (計9,751例) の系統的レビュー。COVID-19の診断/発症/入院後2か月あるいは退院/回復後1か月を経過した患者では、72.5%が何らかの症状を訴えており、多い順に並べた。
 【表2】武漢からの報告を含めた18の報告 (計8,591例) の系統的レビュー。罹患後12か月時点で見られた症状を多い順に並べた。
 【図1】 【表3】 COVID-19と診断され入院歴のある患者 (1,066例) の追跡調査。

> [Nat Commun](#). 2022 Apr 12;13(1):1957. doi: 10.1038/s41467-022-29521-z.

Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England

Matthew Whitaker ^{# 1 2}, Joshua Elliott ^{# 3 4}, Marc Chadeau-Hyam ^{1 2}, Steven Riley ^{1 5 6}, Ara Darzi ^{3 7}, Graham Cooke ^{3 4 8}, Helen Ward ^{3 5 8}, Paul Elliott ^{9 10 11 12 13 14}

Affiliations – collapse

Affiliations

- 1 School of Public Health, Imperial College London, London, UK.
 - 2 MRC Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK.
 - 3 Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK.
 - 4 Department of Infectious Disease, Imperial College London, London, UK.
 - 5 MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, London, UK.
 - 6 Abdul Latif Jameel Institute for Disease & Emergency Analytics, Imperial College London, London, UK.
 - 7 Institute of Global Health Innovation at Imperial College London, London, UK.
 - 8 National Institute for Health Research Imperial Biomedical Research Centre, London, UK.
 - 9 School of Public Health, Imperial College London, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
 - 10 MRC Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
 - 11 Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
 - 12 National Institute for Health Research Imperial Biomedical Research Centre, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
 - 13 Health Data Research (HDR) UK London at Imperial College, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
 - 14 UK Dementia Research Institute at Imperial College, London, UK. p.elliott@imperial.ac.uk.
- # Contributed equally.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413949/>

罹患後症状の頻度・持続期間③

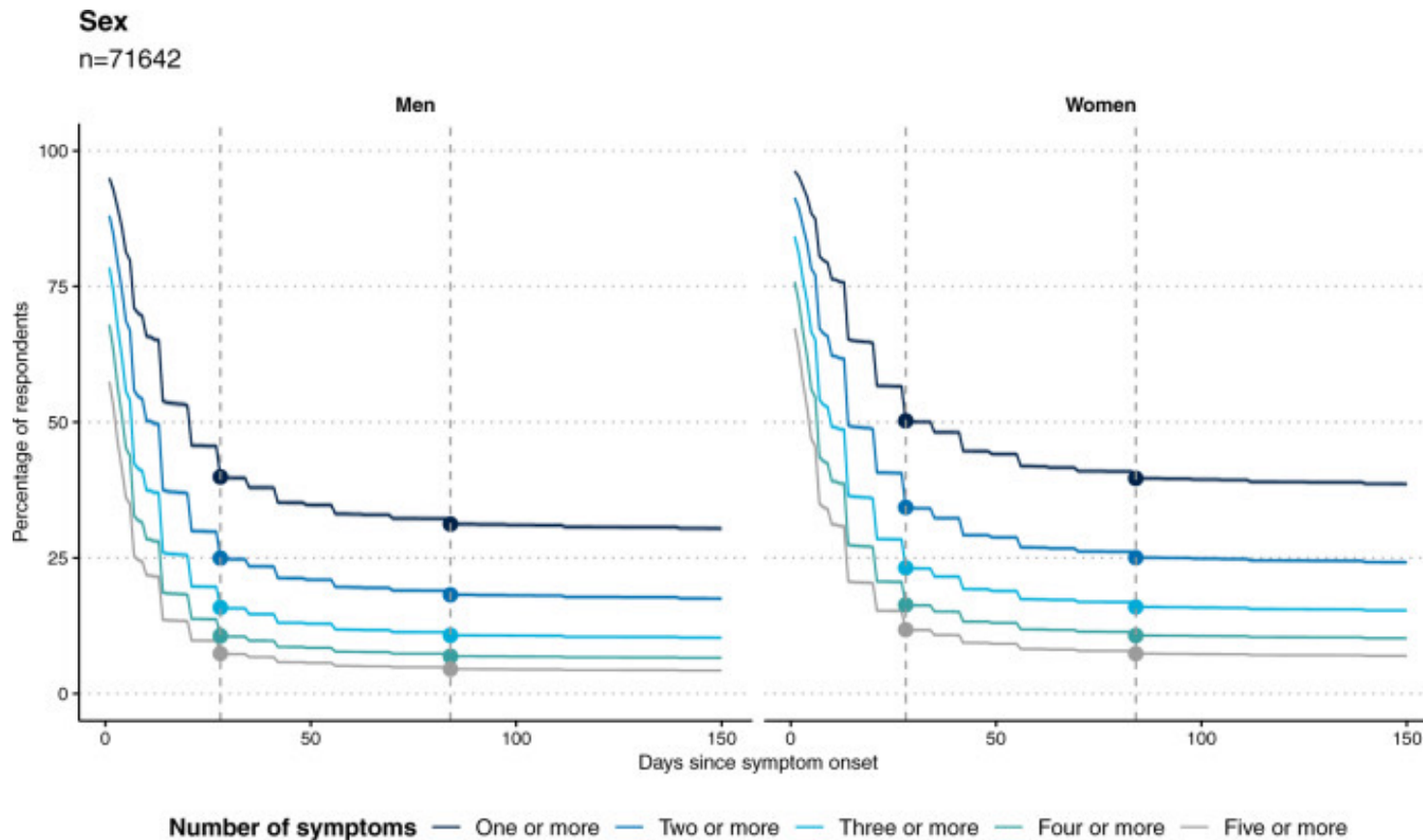


Fig. 2. Persistence of symptoms over time. Plots showing persistence of symptoms as a proportion of those who reported symptoms at any time, among $n = 71,642$ respondents for whom we had 150 days' observation time. Women have higher rates of persistent symptoms; a slower decline in symptom prevalence is observed after 12 weeks in both sexes. The vertical dashed lines show 4 and 12 weeks post symptom onset, respectively.



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

【令和3年9月8日より適用開始】新型コロナウイルス既感染者の 献血受入れについて

2021年8月25日

平素より献血にご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

令和3年9月8日より、新型コロナウイルス既感染者のうち、症状消失後（無症状の場合は陽性となった検査の検体採取日から）4週間が経過し、回復後に治療や通院を要する後遺症がなく、問診等により全身状態が良好であることが確認できれば、献血にご協力いただけることとなりました。

これまで献血をご遠慮いただいていた既感染者の方のうち、前述の条件に該当する方については、献血にご参加いただけるようになります。

今後とも変わらぬご支援のほどよろしくお願い申し上げます。

- 症状消失後（無症状の場合は陽性となった検査の検体採取日から）**4週間**
 - ・ 回復後に治療や通院を要する後遺症がない場合
 - ・ 問診等により全身状態が良好と確認できる場合



**American
Red Cross**

Blood
Services

Red Cross Donation Safety Protocols

Travel and Deferral Information

The American Red Cross has implemented new blood donation deferrals out of an abundance of caution. We are now asking that individuals postpone their donation for 10 days following:

- Diagnosis of COVID-19
- You have had a positive diagnostic test for COVID-19 or you have had any symptoms of COVID-19

As the situation evolves, the Red Cross will continue to evaluate all emerging risks in collaboration with the U.S. Food and Drug Administration, Centers for Disease Control and Prevention and industry partners to determine if additional intervention strategies are needed. Together, we stand ready to keep the American public informed and prepared.

If you are feeling healthy, please [book a donation appointment now](#).

- COVID-19と診断後
- 検査で陽性後
- COVID-19の症状出現後

} 10日



– Can I donate blood if I had COVID-19?

Those who have contracted COVID-19 will be deferred, and the amount of days deferred depends on their symptoms and recovery. A person who had COVID-19 and was asymptomatic is not eligible to donate blood for 14 days after a positive test. If the infected person was symptomatic but not hospitalized, they must wait to donate for 14 days after a full recovery. If the person was hospitalized, they cannot donate until 21 days after a full recovery. For more information about eligibility, we ask donors to call 1 888 2 DONATE (1-888-236-6283).

- COVID-19と診断（症状なし）…検査陽性後**14日**
- COVID-19と診断（症状あり、入院なし）…完全に回復後**14日**
- COVID-19と診断（症状あり、入院あり）…完全に回復後**21日**



Blood and Transplant



Give blood

1. Affected individuals (confirmed or suspected COVID-19)

Had symptoms with positive test

- You may donate 7 days from when your symptoms resolved and no further testing is required

Had symptoms, not tested

- You may attend 14 days from recovery and at least 7 days from any antibiotics and no further testing is required.

No symptoms with positive test

- You may attend 7 days from your last positive test and no further testing is required

No symptoms and no test

- You may attend as long as you remain well

- COVID-19検査陽性、症状あり…症状が消失し、再検査不要となってから**7日**
- COVID-19未検査、症状あり…回復後**14日**、かつ抗生剤・再検査が不要となってから**7日**
- COVID-19検査陽性、症状なし…陽性後**7日** (再検査不要の場合)
- COVID-19未検査、症状なし…献血可能



The eligibility of blood donors

- If you were diagnosed with COVID-19, you need to wait at least 10 days after your symptoms started (or from the day the sample was taken if you have no symptoms) before donating blood. If you have had fever over 38 degrees, you should wait at least 14 days after you have recovered. A severe infection that has required hospital treatment results in a 3-month deferral time.

- COVID-19と診断（症状あり） …症状出現後**10日**
38℃を超える発熱があった場合 …回復後**14日**
入院した場合 …**3ヶ月**
- COVID-19と診断（症状なし） …検体採取後**10日**



If I've been diagnosed with COVID-19, when can I donate blood?

Currently, you may donate blood when you have completed all required public health follow up and 7 days after you've made a full recovery from COVID-19. The 7 days begins on the first day once you are symptom-free.

If you are diagnosed with COVID-19 but do not develop any symptoms, you may donate blood 7 days after the date of the positive test result.

- COVID-19と診断（症状なし）…検査陽性の日から**7日**
- COVID-19と診断（症状あり）…完全に回復した日から**7日**
※症状がなくなった日を1日目として数える

新型コロナウイルス既感染者の受け入れについて

2022年9月30日

大隈班資料



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

令和3年度浜口班の見解

① 献血者の安全性確保の観点

- I. 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」が、『発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過すること』と設定されていることを考慮し、症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から2週間の採血制限期間を設けるとともに、**献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2週間の期間を追加した計4週間の採血制限期間を設定することにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。**
- II. 以下の点を踏まえると、現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加で実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。

② 採血所における感染拡大防止の観点

新型コロナウイルス感染症については、再陽性者が認められることや、発症後4週間を超えて咽頭ぬぐい液によるPCR検査が陽性となる例が知られているものの、以下の点（注：再陽性者や発症後10日以降の症例については感染性のウイルスが認められない）を踏まえると、症状消失後4週間の採血制限期間を設けることにより、採血所におけるクラスターの発生を抑制できると考えられること。

③ 血液製剤の安全性の観点

新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤について感染性があつたとの文献報告はないこと。

新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ基準

令和3年8月23日薬生発0823第8号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知

「新興・再興感染症（新型コロナウイルス感染症）の既感染者に対する安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について」

健康診断及び問診等の方法について

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断並びに基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等のうち、新型コロナウイルス既感染者に対して追加で実施する問診等については、以下の方法によること。

1 献血者等の保護の観点から実施する問診

新型コロナウイルス感染症の**症状消失後（無症状の場合にあっては陽性確定に係る検体採取後）4週間が経過**していること。なお、「**症状消失**」とは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて」（令和2年2月3日付け健感発0203第3号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）の「**第1退院に関する基準**」を満たす状態をいうこと。

また、献血希望者の**後遺症の有無及びその内容を確認**すること。

(参考) 新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

		WHO	欧州 (ECDC)	英国 (UKBTS)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の 確認	体温測定	○	○	○	○	○	○	おそらく 実施
	新型コロナ関連確認項目 (ポスター等による周知含む)	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断(罹患 歴) 濃厚接触	診断(罹患歴) 定期検査歴	診断(罹患歴) 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期 措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	7日 (PCR陽性で症状ない 場合は陽性日から7日)	10日 (PCR陽性で症状ない場 合は陽性日から10日)	28日 (PCR陽性で症状ない場 合は陽性日から28日)	10日	14日 (PCR陽性で症状 ない場合を含む)
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	未検査の場合は症状消 失後14日かつ抗生剤等 の投与終了後7日	10日	PCR陰性の場合14日	10日	14日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	記載なし	記載なし	14日	記載なし	14日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以 内に発症	献血後14日 以内の発症	献血後48時間以内に 発症、または検査陽性 となった場合は、当該製 剤を回収	記載なし?	献血後14日以内に検査 陽性、感染診断(疑い含 む)、関連症状発症 濃厚接触後の献血が判明	記載なし?	記載なし?

2021年春以降変更通知の発出なし

2022年9月27日現在

本件に係る日本赤十字社の見解

- Withコロナの新たな段階への移行を見据え、オミクロン株の特徴を踏まえた療養期間等の見直しが行われたが、発症後10日を経過するまでは感染リスクがあるという評価自体に変更はない
- 新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ基準について、現状においては変更は考えない

令和3年7月27日
血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス既感染者の採血基準等について

新型コロナウイルス感染症の流行による患者数の増加に鑑み、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

昨年7月22日に開催された令和2年第1回血液事業部会安全技術調査会以降、数度にわたって議論を行ってきたところである。

前回（本年4月27日）の本調査会における審議においては、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、新型コロナウイルス既感染者において後遺症が認められていることが報告されているものの、本邦における新型コロナウイルス既感染者における後遺症についての知見が乏しいこと等から、更なる知見を収集した上で再度検討することが適切であるとの結論となった。

今般、本邦における新型コロナウイルス既感染者における後遺症の知見が集積されたこと等から、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）において改めて知見の整理を行ったところ、以下の通りであった。

○浜口班における見解（6月23日、7月7日）

国内外における、新型コロナウイルス既感染者における後遺症等について整理を行った。その結果、以下の点を踏まえると、新型コロナウイルス既感染者における献血の採血制限については、後遺症の有無に係る問診を実施することや、必要時には動脈血酸素飽和度を測定する等の新たな健康診断の項目を加えた上で、新型コロナウイルス感染症による症状消失日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間とすることが適切である。

① 献血者の安全性確保の観点

- I. 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」が、『発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過すること』と設定されていることを考慮し、症状消失（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から2週間の採血制限期間を設けるとともに、献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2週間

の期間を追加した計4週間の採血制限期間を設定することにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。

- II. 以下の点を踏まえると、現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加で実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。
- 本邦において、新型コロナウイルス既感染者については、発症後120日を超えても全身倦怠感や呼吸苦といった比較的重度の後遺症が、それぞれ10%前後の者に認められていることが報告されていること。
 - 海外からの報告では、入院加療を必要としなかった患者において、新型コロナウイルス感染後6カ月の間に、約55%の患者において何らかの後遺症が認められており、うち約15%には呼吸困難が認められていることが報告されていること。
 - 上記のような、献血を実施する上で問題となる後遺症について報告がなされている一方で、後遺症を認めない患者や、後遺症を認めたとしても嗅覚障害や味覚障害のように献血を実施する上で問題とならない後遺症のみを認める患者も存在すること。

② 採血所における感染拡大防止の観点

新型コロナウイルス感染症については、再陽性者が認められることや、発症後4週間を超えて咽頭ぬぐい液によるPCR検査が陽性となる例が知られているものの、以下の点を踏まえると、症状消失後4週間の採血制限期間を設けることにより、採血所におけるクラスターの発生を抑制できると考えられること。

- 再陽性者の接触者における新型コロナウイルス感染は認められておらず、また、再陽性となった検体のウイルス培養は陰性であることから、再陽性者より感染性のあるウイルス株は分離されていない旨が報告されていること。
- 軽症又は中等症の患者については、発症後10日以降の症例からの感染リスクは低いことから、少なくとも発症後10日目以降については、咽頭からウイルスRNAが検出されていたとしても、感染性がなくなっている可能性が高いと考えられること。

③ 血液製剤の安全性の観点

新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemia を認められた場合に、当該血液から製造された血液製剤について感染性があったとの文献報告はないこと。

以上から、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点、並びに採血所における感染拡大防止の観点を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、新型コロナウイルス既感染者の採血制限については、以下のとおりとしてはどうか。

新型コロナウイルス既感染者の採血制限（案）

対象者	採血制限の期間
新型コロナウイルス感染症と診断された者	症状消失 ^{※1} （無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間 ^{※2}

※1：症状消失の定義は、新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる退院基準・解除基準に基づく。

※2：採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると考えられる後遺症の有無等に係る問診を適切に行うことにより、採血を回避すべきと考えられる後遺症を発症している者については、対象から除外する。なお、必要に応じて、当該問診に加えて動脈血酸素飽和度の測定を行うこと。

2021年06月23日 (水)
17:30-19:00

採血事業 濱口班 第3回 班会議

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
濱口 功
(協：水上 拓郎)

発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ

2021年2月18日

国立感染症研究所感染症疫学センター

発症10日目以降の症例からの感染リスクについて

- 軽症から中等症の患者において、発症11日目・12日目にそれぞれ1例ずつ感染性のあるウイルスが分離された症例を含む報告があるが、その他では、ウイルスが分離されるのは、発症10日目までであった[2]
台湾: 発症5日以内の接触者では陽性発症者が1%(二次発症率)、6日以降の接触者では二次発症者なし[3]
- 英国: 確定症例の発症5日経過後以降の接触者では二次発症者なし[4]。
- 日本: 発症9日目の鼻咽頭ぬぐい液、発症13日目の気管吸引物から、感染性ウイルス分離[5]。症状不明

軽症・中等症においては、発症10日目以降の症例からの感染のリスクは低い

再陽性症例における感染性についてと二次感染リスクについて

- 韓国: 再陽性者の感染期の接触者790名から二次感染者なし、再陽性108検体のウイルス培養は陰性[6]
- 中国: 再陽性者は、他の患者と同様の中和抗体価を示し、感染性のあるウイルス株は分離されなかった[7]
- 中国: 退院後28日間の経過観察期間中に再陽性となった189名の濃厚接触者から二次感染者なし[8]。

核酸検査再陽性例よりウイルス培養の陽性例(感染性の再燃)はなしや二次感染なし

SARS-CoV-2排泄が長引く場合について

- 感染性ウイルス分離期間の中央値は発症後8日(四分位範囲:5-11、範囲:0-20日)。ウイルス分離可能性は、発症15.2日で5%以下まで低下[13]。
- 免疫不全患者20名の調査では、発症後20日以降も3名からウイルス培養[14]。
- 高齢はRNA排泄持続の独立したリスク因子だが、感染性ウイルス排泄が遅延するという報告はない[11, 15]

重症者や免疫不全者では感染性ウイルスの排泄が長引く可能性が示唆

- 軽症・中等症においては、現行の退院基準を満たした症例からの二次感染のリスクは低い
- 重症者は発症15日程度までは一部の症例で感染性ウイルス排泄があり、重度免疫不全者では、それ以降も感染性のあるウイルス排泄が長引く。
- 変異株に関しては感染性に関する情報が乏しい。

Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019



Circulation Journal
 Circ J 2021; 85: 944–947
 doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
 Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
 Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD

hsTnT >0.003ng/mL

hsTnT陽性者

Table. Comparison of the Characteristics of hsTnT-Positive and -Negative Patients				
	COVID-19 (n=209)	hsTnT >0.003 ng/mL (n=135)	hsTnT ≤0.003 ng/mL (n=74)	P value^a
Patient characteristics				
Age, mean (SD) years	45 (19)	50 (42.5–56)	36 (31–45)	<0.001
Male sex, n (%)	106 (51)	93 (69)	13 (18)	<0.001
Days since onset (SD), days	56 (62)	54 (35–97.5)	56.5 (32.3–89.8)	0.507
Comorbidities and medication				
Hypertension, n (%)	33 (16)	30 (22)	3 (4)	<0.001
Diabetes, n (%)	16 (8)	16 (12)	0 (0)	0.002
Dyslipidemia, n (%)	26 (12)	24 (18)	2 (3)	0.002
History of smoking, n (%)	47 (23)	32 (24)	15 (20)	0.608
COPD, n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1
OMI, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
CABG, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Arrhythmia, n (%)	4 (2)	4 (3)	0 (0)	0.300
Use of ACEi/ARB, n (%)	24 (12)	23 (17)	1 (1)	<0.001
Use of β-blocker, n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1
Severity of COVID-19				
Non-severe; no oxygen n (%)	165 (79)	96 (71)	69 (93)	<0.001
Severe; inhalation of oxygen, intubation, and ECMO n (%)	44 (21)	39 (28)	4 (5)	<0.001
Laboratory data				
White blood cells, mean (SD), μL	5,310 (1,725)	5,310 (1,630)	5,330 (1,875)	0.652
Hemoglobin, mean (SD), mg/dL	13.7 (2.2)	14.1 (2.1)	13.1 (1.5)	<0.001
Platelets, mean (SD), 10 ⁴ /μL	24.6 (7.1)	23.5 (7)	26.0 (5.9)	0.009
Echocardiography				
Ejection fraction, (SD) %	64.9 (6.5)	65.4 (6.5)	63.6 (6.5)	0.069

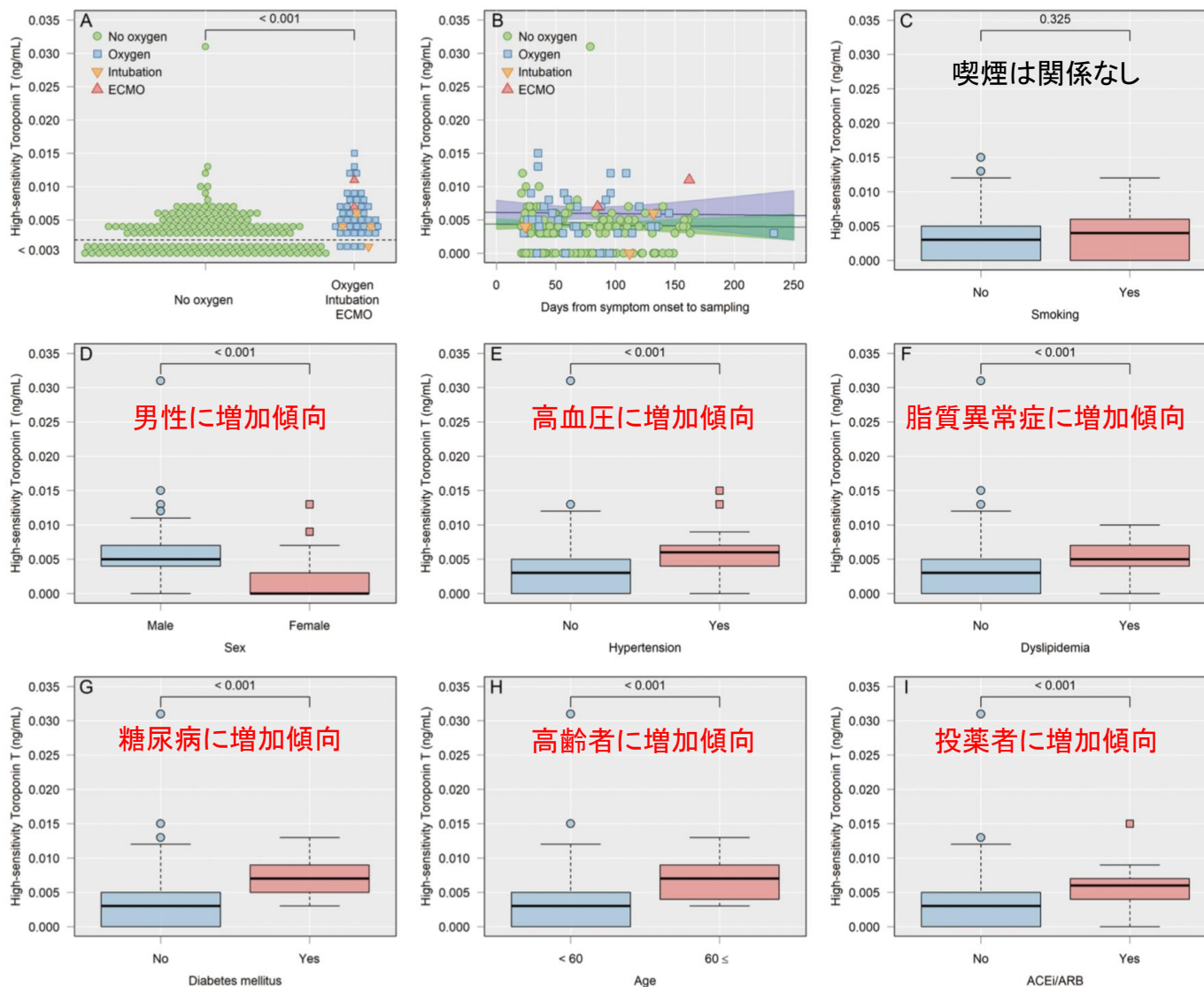
Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019



Circulation Journal
 Circ J 2021; 85: 944–947
 doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
 Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
 Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD

hsTnT陽性者 hsTnT >0.003ng/mL



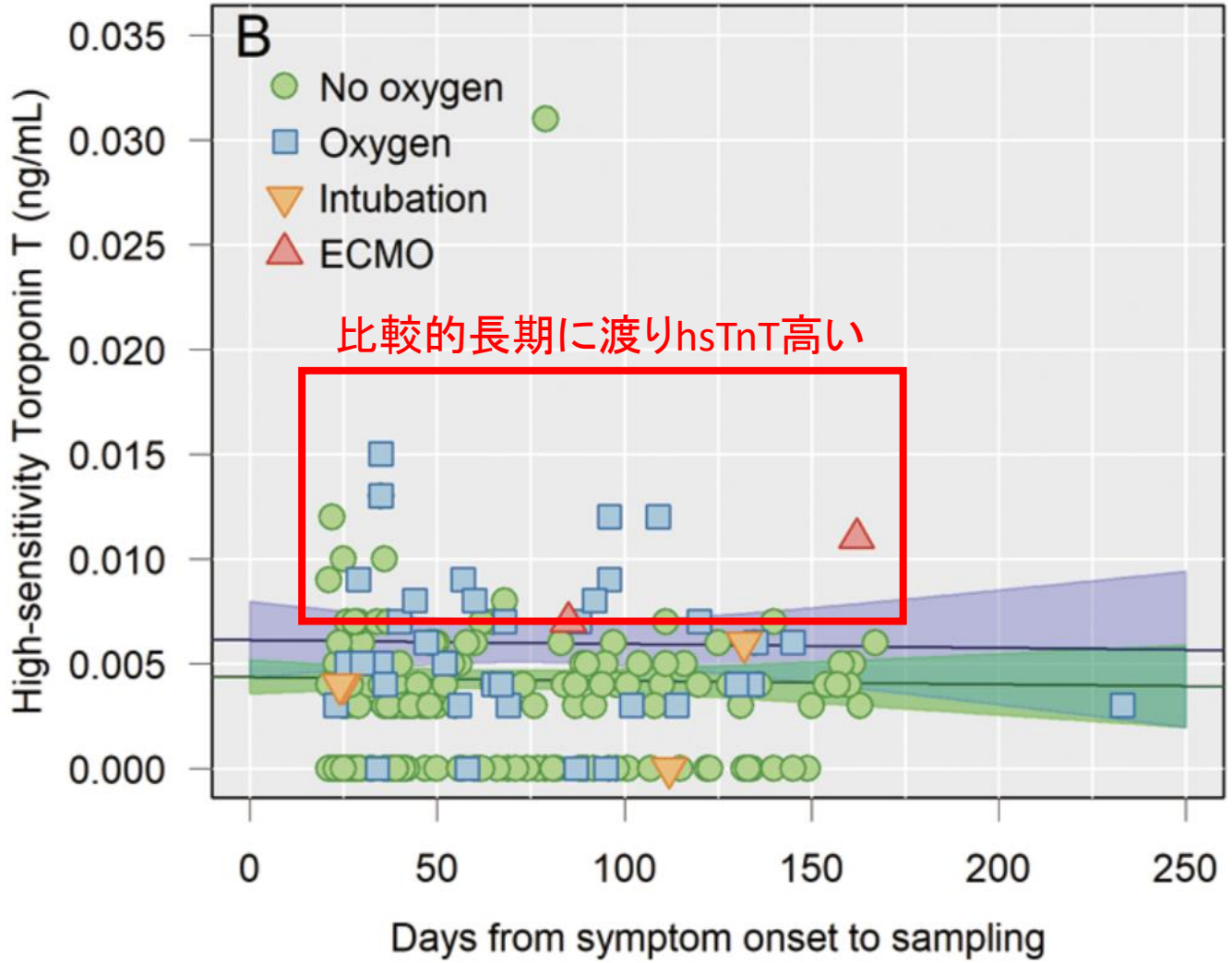
Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019

Satoshi Ide, MD; Hiromasa Hayama, MD; Yusuke Asai, PhD;
Mari Terada; Hidetoshi Nomoto, MD; Satoshi Kutsuna, MD, PhD;
Norio Ohmagari, MD, PhD; Yukio Hiroi, MD, PhD



Circulation Journal
Circ J 2021; 85: 944-947
doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

hsTnT陽性者 hsTnT >0.003ng/mL

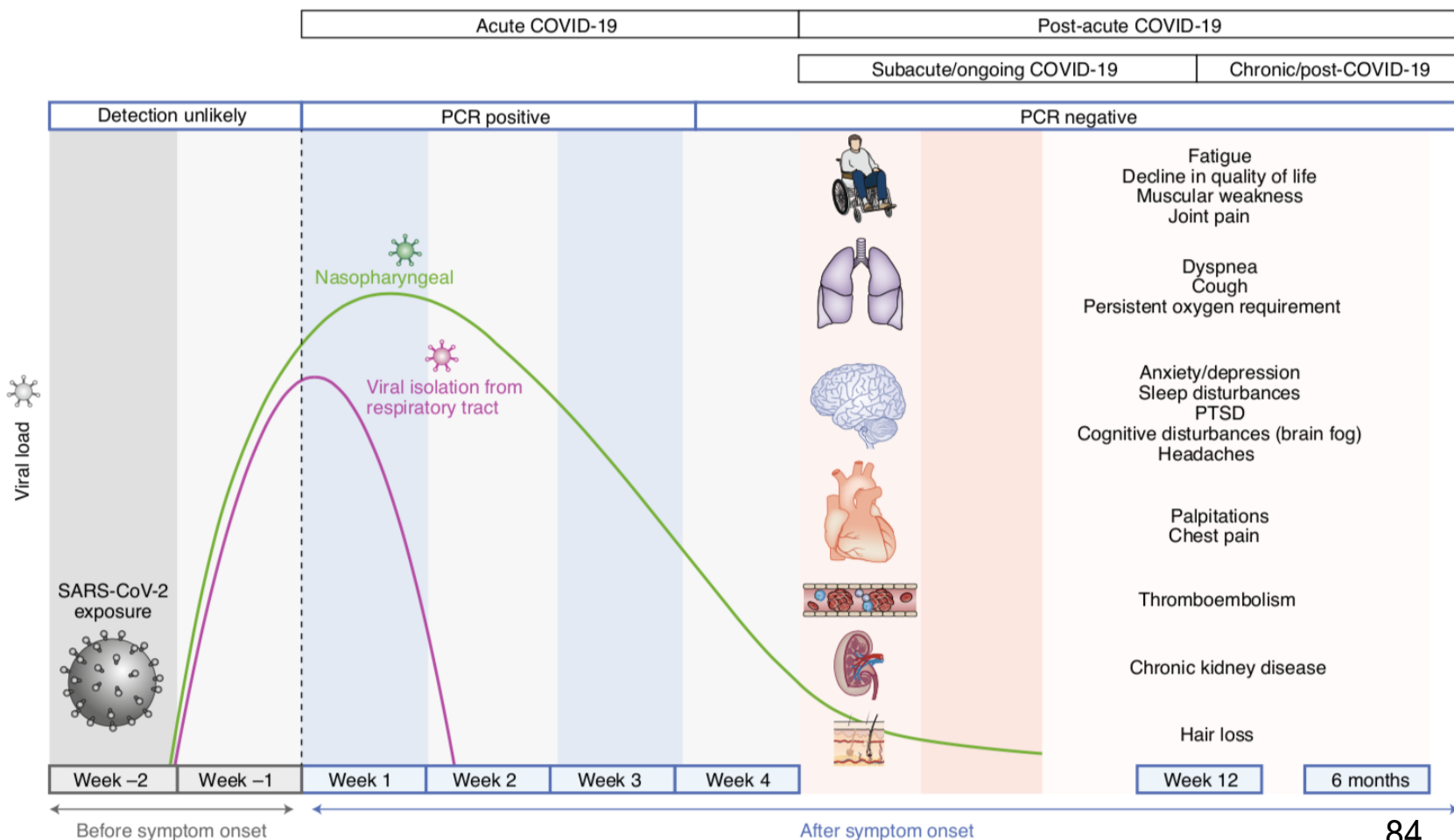


Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- **post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms

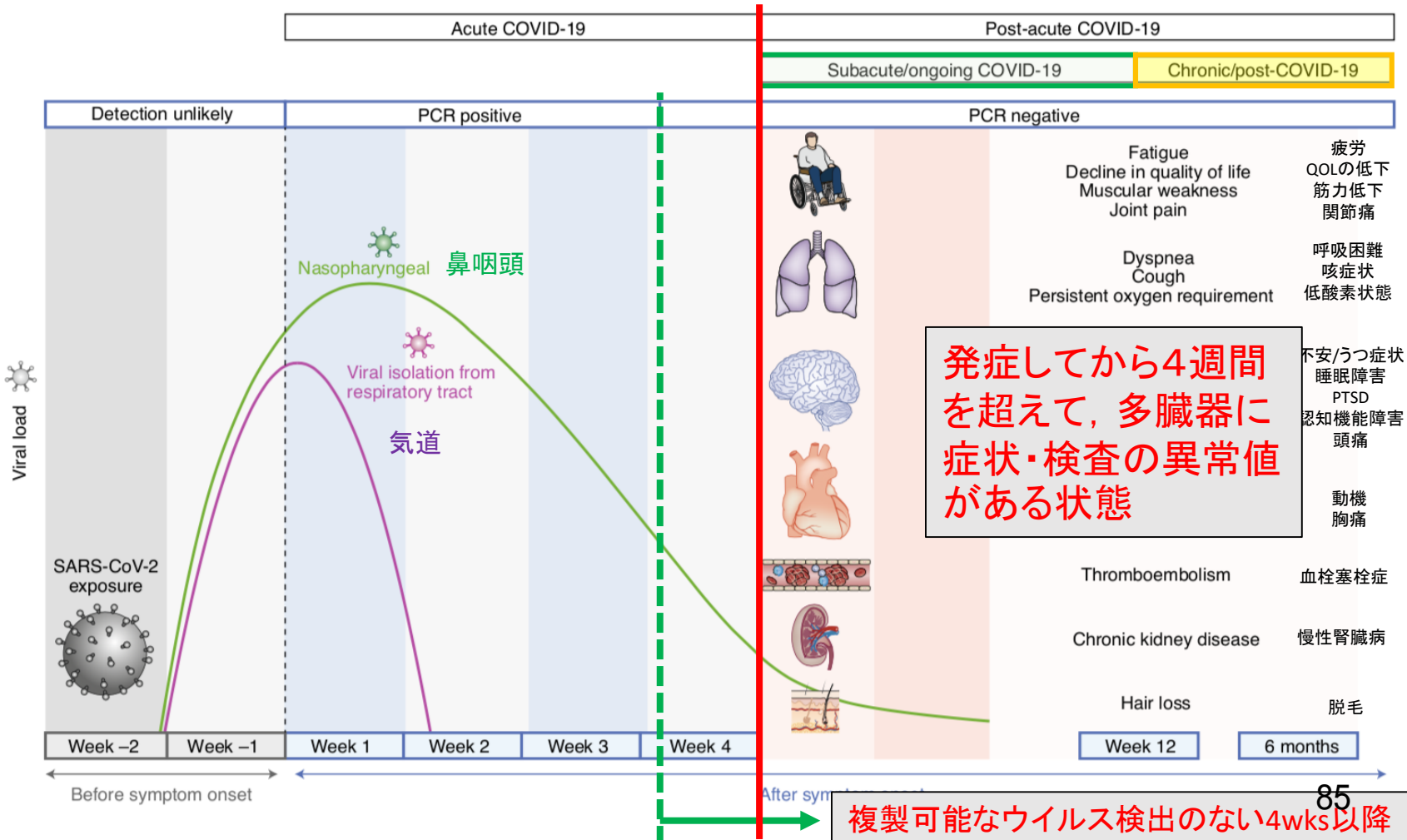


急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikhdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- **post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms

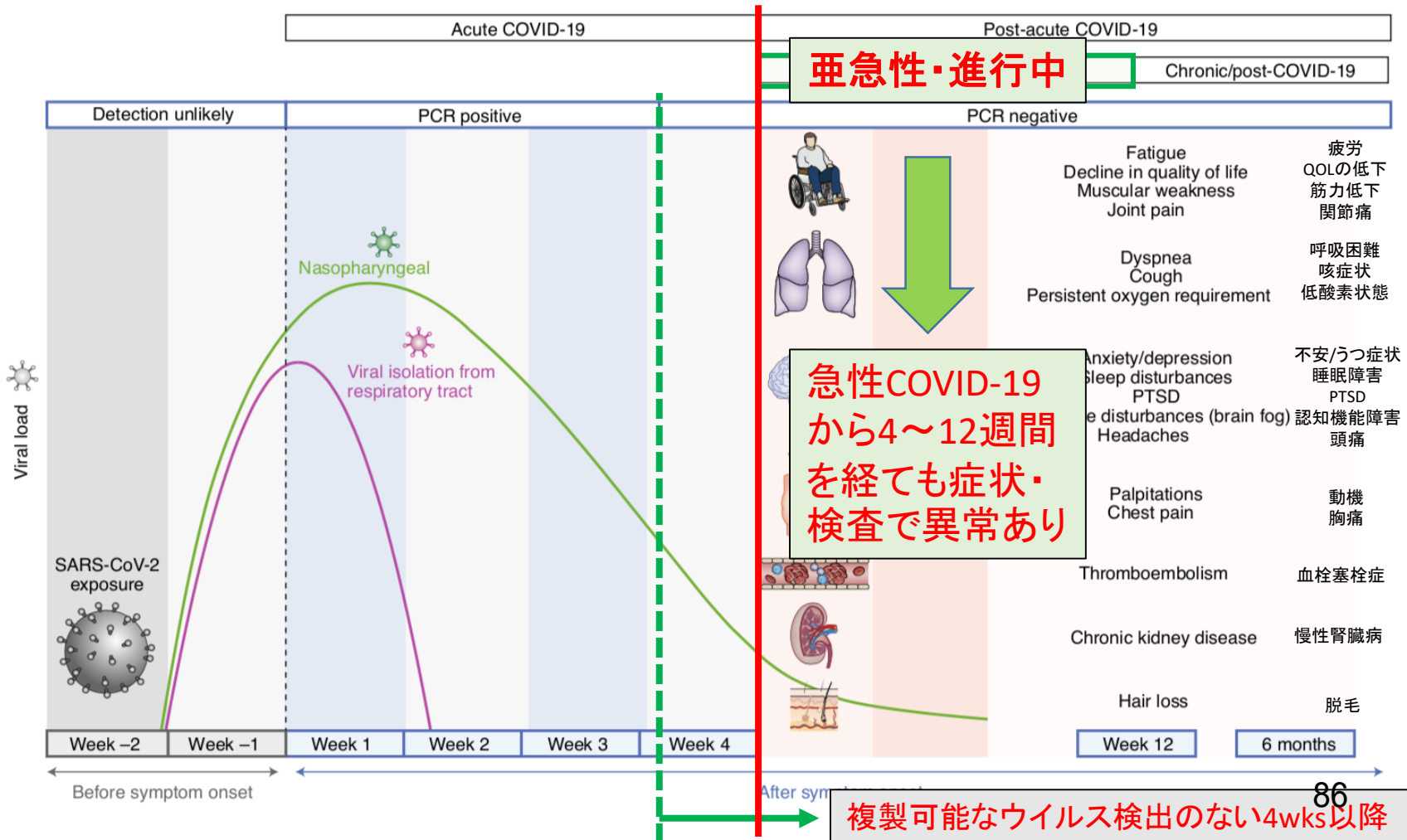


急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikhdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

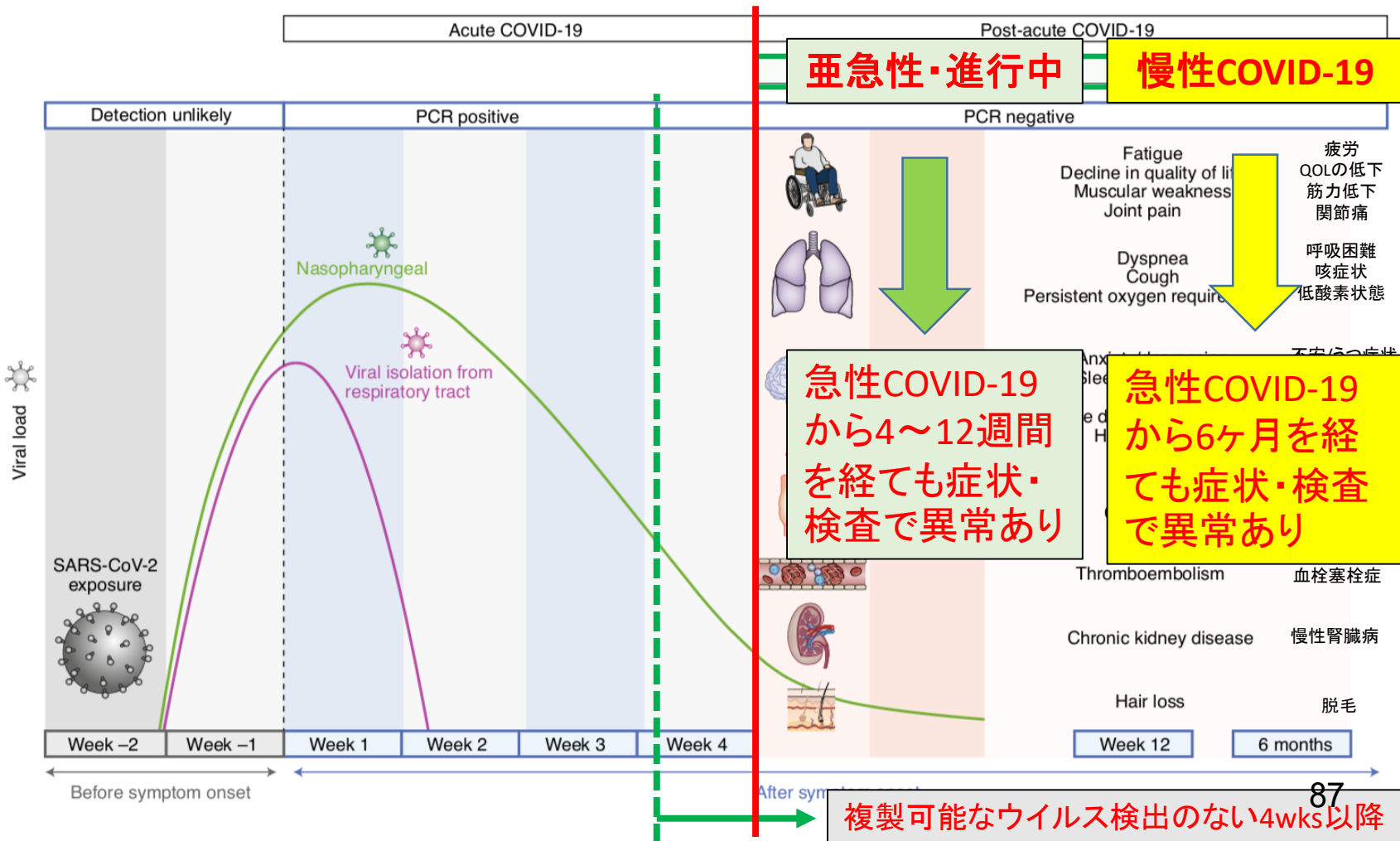
- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- **post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms



急性COVID-19 後遺症・症候群

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

- COVID-19 is now recognized as a **multi-organ disease** with a broad spectrum of manifestations.
- **post-acute COVID-19**: a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or **long-term complications beyond 4 weeks** from the onset of symptoms



Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasv S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁹, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁹, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan⁹

Table 1 | Findings from clinical studies on the prevalence of post-acute COVID-19 syndrome

	Carfi et al. ⁴	Halpin et al. ²⁴	Carvalho-Schneider et al. ²¹	Chopra et al. ²⁰	Arnold et al. ²²	Moreno-Pérez et al. ²³	Moreno-Pérez et al. ²³	Garrigues et al. ²⁶	Huang et al. ⁹
Site	Italy	United Kingdom	France	United States	United Kingdom	Spain	Spain	France	China
Number of participants	143	100	150	488	110	277	277	120	1,733
Follow-up									
Duration	2 months post-symptom onset	1-2 months post-discharge	2 months post-symptom onset	2 months post-discharge	3 months post-symptom onset	2-3 months post-COVID-19 onset	4 months post-COVID-19 onset	3-4 months post-admission	6 months post-symptom onset
Mode of follow-up evaluation	In person	Telephone survey	Telephone survey	Telephone survey	In person	In person	In person	Telephone survey	In person
Baseline characteristics									
Age (years)	Mean (s.d.) = 56.5 (14.6)	Median (ward/ICU) = 70.5/58.5	Mean (s.d.) = 45 (15)	NR	Median (IQR) = 60 (44-76)	Median (IQR) = 56 (42-67.5)	Median (IQR) = 56 (42-67.5)	Mean (s.d.) = 63.2 (15.7)	Median (IQR) = 57 (47-65)
Female (%)	37.1	46	56	NR	38.2	47.3	47.3	37.5	48
Acute COVID-19 features									
Oxygen therapy requirement (%)	53.8	78			75.4				75
Non-invasive ventilation (%)	14.7	30							6
Invasive ventilation (%)	4.9	1							1
ICU care (%)	12.6	32	0		16.4	8.7	8.7	20	4
Post-acute COVID-19									
≥1 symptom (%)	87.4		66	32.6	74	50.9			76
≥3 symptoms (%)	55.2								
General sequelae									
Fatigue (%)	53.1	64	40		39	34.8		55	63
Joint pain (%)	27.3		16.3		4.5	19.6			9
Muscular pain (%)						19.6			2
Fever (%)	0		0		0.9	0			0.1
Respiratory sequelae									
Dyspnea (%)	43.4	40	30	22.9	39	34.4	11.1	41.7	23
Cough (%)	-15			15.4	11.8	21.3	2.1	16.7	
Cardiovascular sequelae									
Chest pain (%)	21.7		13.1		12.7			10.8	5
Palpitations (%)			10.9						9
Neuropsychiatric sequelae									
Anxiety/depression (%)									23
Sleep disturbances (%)								30.8	26
PTSD (%)		31							
Loss of taste/smell (%)	-15		22.7	13.1	11.8	21.4		10.8-13.3	7-11
Headache (%)	-10				1.8	17.8	5.4		2
Gastrointestinal sequelae									
Diarrhea (%)					0.9	10.5			-5
Dermatologic sequelae									
Hair loss (%)								20	22
Skin rash (%)									3
Quality of life									
Scale	EuroQol visual analog scale	EQ-5D-5L			SF-36	EuroQol visual analog scale		EQ-5D-5L	EuroQol visual analog scale
Decline (percentage of patients reporting or yes/no)	44.1	Yes			Yes	Yes		Yes	Yes

IQR, interquartile range; NR, not reported; s.d., standard deviation; SF-36, 36-Item Short Form Survey.

倦怠感
關節痛

呼吸困難
咳症狀
胸部痛

嗅覺·味覺
異常

QOL低下

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,24}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹

Box 1 | Summary of post-acute COVID-19 by organ system

Pulmonary

- Dyspnea, decreased exercise capacity and hypoxia are commonly persistent symptoms and signs
- Reduced diffusion capacity, restrictive pulmonary physiology, and ground-glass opacities and fibrotic changes on imaging have been noted at follow-up of COVID-19 survivors
- Assessment of progression or recovery of pulmonary disease and function may include home pulse oximetry, 6MWTs, PFTs, high-resolution computed tomography of the chest and computed tomography pulmonary angiogram as clinically appropriate

Hematologic

- Thromboembolic events have been noted to be <5% in post-acute COVID-19 in retrospective studies
- The duration of the hyperinflammatory state induced by infection with SARS-CoV-2 is unknown
- Direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin may be considered for extended thromboprophylaxis after risk–benefit discussion in patients with predisposing risk factors for immobility, persistently elevated D-dimer levels (greater than twice the upper limit of normal) and other high-risk comorbidities such as cancer

Cardiovascular

- Persistent symptoms may include palpitations, dyspnea and chest pain
- Long-term sequelae may include increased cardiometabolic demand, myocardial fibrosis or scarring (detectable via cardiac MRI), arrhythmias, tachycardia and autonomic dysfunction
- Patients with cardiovascular complications during acute infection or those experiencing persistent cardiac symptoms may be monitored with serial clinical, echocardiogram and electrocardiogram follow-up

Neuropsychiatric

- Persistent abnormalities may include fatigue, myalgia, headache, dysautonomia and cognitive impairment (brain fog)
- Anxiety, depression, sleep disturbances and PTSD have been reported in 30–40% of COVID-19 survivors, similar to survivors of other pathogenic coronaviruses
- The pathophysiology of neuropsychiatric complications is mechanistically diverse and entails immune dysregulation,

inflammation, microvascular thrombosis, iatrogenic effects of medications and psychosocial impacts of infection

Renal

- Resolution of AKI during acute COVID-19 occurs in the majority of patients; however, reduced eGFR has been reported at 6 months follow-up
- COVAN may be the predominant pattern of renal injury in individuals of African descent
- COVID-19 survivors with persistent impaired renal function may benefit from early and close follow-up in AKI survivor clinics

Endocrine

- Endocrine sequelae may include new or worsening control of existing diabetes mellitus, subacute thyroiditis and bone demineralization
- Patients with newly diagnosed diabetes in the absence of traditional risk factors for type 2 diabetes, suspected hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression or hyperthyroidism should undergo the appropriate laboratory testing and should be referred to endocrinology

Gastrointestinal and hepatobiliary

- Prolonged viral fecal shedding can occur in COVID-19 even after negative nasopharyngeal swab testing
- COVID-19 has the potential to alter the gut microbiome, including enrichment of opportunistic organisms and depletion of beneficial commensals

Dermatologic

- Hair loss is the predominant symptom and has been reported in approximately 20% of COVID-19 survivors

MIS-C

- Diagnostic criteria: <21 years old with fever, elevated inflammatory markers, multiple organ dysfunction, current or recent SARS-CoV-2 infection and exclusion of other plausible diagnoses
- Typically affects children >7 years and disproportionately of African, Afro-Caribbean or Hispanic origin
- Cardiovascular (coronary artery aneurysm) and neurologic (headache, encephalopathy, stroke and seizure) complications can occur

**Multisystem
inflammatory syndrome
in children (MIS-C)**

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Ani Nalbandian^{1,2,4}, Kartik Sehgal^{2,3,4,24}, Aakriti Gupta^{1,5,6}, Mahesh V. Madhavan^{1,5}, Claire McGroder⁷, Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook⁹, Anna S. Nordvig¹⁰, Daniel Shalev¹¹, Tejasav S. Sehrawat¹², Neha Ahluwalia¹³, Behnood Bikdeli^{4,5,6,14}, Donald Dietz¹⁵, Caroline Der-Nigoghossian¹⁶, Nadia Liyanage-Don¹⁷, Gregg F. Rosner¹, Elana J. Bernstein¹⁸, Sumit Mohan⁸, Akinpelumi A. Beckley¹⁹, David S. Seres²⁰, Toni K. Choueiri^{2,3,4}, Nir Uriel¹, John C. Ausiello⁹, Domenico Accili⁹, Daniel E. Freedberg²¹, Matthew Baldwin⁷, Allan Schwartz¹, Daniel Brodie⁷, Christine Kim Garcia⁷, Mitchell S. V. Elkind^{10,22}, Jean M. Connors^{4,23}, John P. Bilezikian⁹, Donald W. Landry⁸ and Elaine Y. Wan¹✉

Box 1 | Summary of post-acute COVID-19 by organ system

Pulmonary

- Dyspnea, decreased exercise capacity and hypoxia are commonly persistent symptoms and signs
- Reduced diffusion capacity, restrictive pulmonary physiology, and ground-glass opacities and fibrotic changes on imaging have been noted at follow-up of COVID-19 survivors
- Assessment of progression or recovery of pulmonary disease and function may include home pulse oximetry, 6MWTs, PFTs, high-resolution computed tomography of the chest and computed tomography pulmonary angiogram as clinically appropriate

Hematologic

- Thromboembolic events have been noted to be <5% in post-acute COVID-19 in retrospective studies
- The duration of the hyperinflammatory state induced by infection with SARS-CoV-2 is unknown
- Direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin may be considered for extended thromboprophylaxis after risk-benefit discussion in patients with predisposing risk factors for immobility, persistently elevated D-dimer levels (greater than twice the upper limit of normal) and other high-risk comorbidities such as cancer

Cardiovascular

- Persistent symptoms may include palpitations, dyspnea and chest pain
- Long-term sequelae may include increased cardiometabolic demand, myocardial fibrosis or scarring (detectable via cardiac MRI), arrhythmias, tachycardia and autonomic dysfunction
- Patients with cardiovascular complications during acute infection or those experiencing persistent cardiac symptoms may be monitored with serial clinical, echocardiogram and electrocardiogram follow-up

Neuropsychiatric

- Persistent abnormalities may include fatigue, myalgia, headache, dysautonomia and cognitive impairment (brain fog)
- Anxiety, depression, sleep disturbances and PTSD have been reported in 30–40% of COVID-19 survivors, similar to survivors of other pathogenic coronaviruses
- The pathophysiology of neuropsychiatric complications is mechanistically diverse and entails immune dysregulation,

inflammation, microvascular thrombosis, iatrogenic effects of medications and psychosocial impacts of infection

Renal

- Resolution of AKI during acute COVID-19 occurs in the majority of patients; however, reduced eGFR has been reported at 6 months follow-up
- COVAN may be the predominant pattern of renal injury in individuals of African descent
- COVID-19 survivors with persistent impaired renal function may benefit from early and close follow-up in AKI survivor clinics

Endocrine

- Endocrine sequelae may include new or worsening control of existing diabetes mellitus, subacute thyroiditis and bone demineralization
- Patients with newly diagnosed diabetes in the absence of traditional risk factors for type 2 diabetes, suspected hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression or hyperthyroidism should undergo the appropriate laboratory testing and should be referred to endocrinology

Gastrointestinal and hepatobiliary

- Prolonged viral fecal shedding can occur in COVID-19 even after negative nasopharyngeal swab testing
- COVID-19 has the potential to alter the gut microbiome, including enrichment of opportunistic organisms and depletion of beneficial commensals

Dermatologic

- Hair loss is the predominant symptom and has been reported in approximately 20% of COVID-19 survivors

MIS-C

- Diagnostic criteria: <21 years old with fever, elevated inflammatory markers, multiple organ dysfunction, current or recent SARS-CoV-2 infection and exclusion of other plausible diagnoses
- Typically affects children >7 years and disproportionately of African, Afro-Caribbean or Hispanic origin
- Cardiovascular (coronary artery aneurysm) and neurologic (headache, encephalopathy, stroke and seizure) complications can occur

- 急性腎機能障害が6ヶ月持続する例もあり
- コロナ関連腎症
- 初期に腎機能があった日は継続的にフォローアップ

- 内分泌関連後遺症、糖尿病の人は悪化の傾向、甲状腺炎、骨脱灰化
- 新規に糖尿病の診断を受けた人は、視床下部-下垂体-副腎軸の異常、甲状腺機能亢進の可能性

- 鼻咽頭swabで陰性でも糞便中で陽性の例あり
- 腸内細菌叢の変化

- 20%に脱毛

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

- 21歳以下で発熱・炎症性マーカーの増加、多臓器疾患
- 7歳以下の影響大、人種による偏り
- 新機能・神経系の合併症

- 呼吸困難、運動能力の低下、低酸素
- 肺拡散機能の低下、スリガラス陰影、線維症の兆候あり
- 6分間平地歩行テスト、PFT、胸部CTなどで確認

- 5%以下に血栓塞栓症
- 過剰炎症の持続期間不明
- 凝固能が高くD-dimer値が2倍以上の場合、経口薬、Heparinが推奨

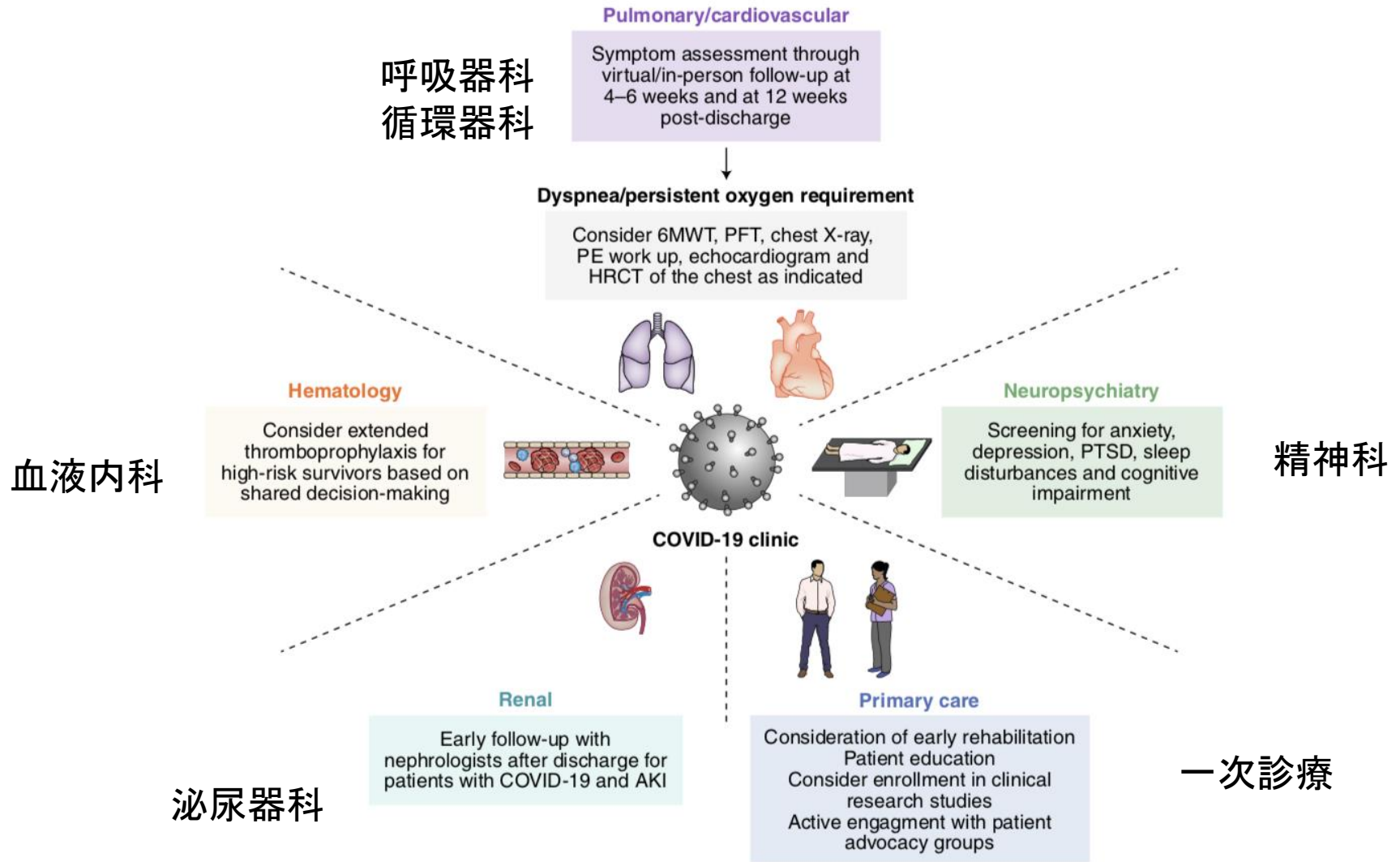
- 動悸、呼吸困難、胸痛
- 心筋の繊維化、不整脈、頸脈、血圧異常の後遺症
- 心エコー、心電図検査によるモニター

- 倦怠感、筋肉痛、頭痛、不眠、認知機能異常
- 不安、鬱、睡眠障害、PTSDなど30-40%に生じる
- 免疫学的な異常、炎症、血栓、投薬による可能性

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021 | 601-615 | www.nature.com/naturemedicine

Interdisciplinary management in COVID-19 clinics



様々な専門分野の協力によるacute COVID-19ケアが必要



OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchhausen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14} and Nina Langeland^{1,2,3,14}

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

Norway Bergen 調査結果

Table 1 | Characteristics of study population available for follow-up at 6 months

	Seronegative exposed controls	All patients with COVID-19	Hospitalized COVID-19	Home-isolated COVID-19
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
	N = 60	N = 312	N = 65	N = 247
Female sex	63% (38)	51% (160)	46% (30)	53% (130)
Age, median (IQR)	29 (14–48)	46 (30–58)	55 (45–68)	43 (27–55)
Age categories				
0–15 years	28% (17)	5% (16)	0% (0)	6% (16)
16–30 years	23% (14)	21% (65)	6% (4)	25% (61)
31–45 years	22% (13)	22% (69)	17% (11)	23% (58)
46–60 years	25% (15)	29% (90)	35% (23)	27% (67)
>60 years	2% (1)	23% (72)	42% (27)	18% (45)
BMI, median (IQR)	23.3 (20.9–25.6)	24.6 (22.8–27.3)	27.0 (24.1–29.9)	24.3 (22.5–26.5)
Any comorbidity ^a	15% (9)	44% (137)	69% (45)	37% (92)
Asthma, COPD ^b	2% (1)	12% (38)	22% (14)	10% (24)
Hypertension	0% (0)	11% (35)	25% (16)	8% (19)
Chronic heart disease	0% (0)	7% (22)	18% (12)	4% (10)
Rheumatic disease	2% (1)	6% (20)	12% (8)	5% (12)
Diabetes mellitus	3% (2)	4% (13)	9% (6)	3% (7)
Immunosuppression	0% (0)	4% (11)	8% (5)	2% (6)
Current or prior smoker ^c	19% (11/57)	31% (96/310)	39% (25/64)	29% (71/246)
Severity of disease ^d				
Asymptomatic (1)	53% (30/57) ^e	2% (5/312)	-	2% (5/247)
Home-isolated with symptoms (2)	47% (27/57) ^e	78% (242/312)	-	98% (242/247)
Hospitalized without medical needs (3)	-	-	-	-
Hospitalized with medical needs (4)	-	10% (31/312)	48% (31/65)	-
Hospitalized needing O ₂ (5)	-	8% (24/312)	37% (24/65)	-
Hospitalized needing NIV (6)	-	1% (4/312)	6% (4/65)	-
Hospitalized needing respirator (7)	-	2% (6/312)	9% (6/65)	-
Dead (8)	-	-	-	-



Bjørn Blomberg^{1,2,3}, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchhausen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14} and Nina Langeland^{1,2,3,14}

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Table 2 | Long-term complications by age group in 247 home-isolated patients with COVID-19 at 6-month follow-up

Characteristic	All	0-15 years	16-30 years	31-45 years	46-60 years	Over 60 years
	% (n/N)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
	N = 247	N = 16	N = 61	N = 58	N = 67	N = 45
Age, median (IQR)	43 (27-55)	8 (6-12)	24(22-27)	37 (34-41)	53 (49-55)	67 (63-73)
Female gender	53% (131/247)	56% (9)	54% (33)	52% (30)	52% (35)	53% (24)
Status at 6 months						
Any symptoms	55% (136/247)	13% (2)*	52% (32)	59% (34)	61% (41)	60% (27)
Fever	2% (4/247)	0% (0)	0% (0)	5% (3)	1% (1)	0% (0)
Cough	6% (15/247)	0% (0)	0% (0)	9% (5)	4% (3)	16% (7)
Dyspnea	15% (38/247)	0% (0)	13% (8)	17% (10)	18% (12)	18% (8)
Palpitations	6% (15/247)	0% (0)	3% (2)	7% (4)	9% (6)	7% (3)
Stomach upset	6% (15/247)	6% (1)	5% (3)	7% (4)	6% (4)	7% (3)
Disturbed taste/smell	27% (67/247)	13% (2)	28% (17)	34% (20)	28% (19)	20% (9)
Fatigue	30% (69/231)	- ^a	21% (13)	31% (18)	33% (22)	36% (16)
Concentration problems	19% (44/231)	- ^a	13% (8)	19% (11)	21% (14)	24% (11)
Memory problems	18% (42/231)	- ^a	11% (7)	16% (9)	22% (15)	24% (11)
Sleep problems	5% (13/247)	0% (0)	5% (3)	7% (4)	4% (3)	7% (3)
Headache	11% (28/247)	0% (0)	11% (7)	14% (8)	9% (6)	16% (7)
Dizziness	10% (24/247)	0% (0)	7% (4)	10% (6)	10% (7)	16% (7)
Tingling in fingers	4% (9/247)	0% (0)	0% (0)	2% (1)	4% (3)	11% (5)

*Statistically significant difference at level $P < 0.05$ in univariable analysis using binomial logistic regression with age group 46-60 as reference group. ^aChildren younger than 16 years were not assessed for these symptoms; therefore, $N = 231$ for these categories.

R3年度 第4回 採血事業浜9班班会議資料

感染6ヶ月後で自宅療養者・軽症者でも52%が後遺症あり。若齢世代16-30歳でも決して少なくない

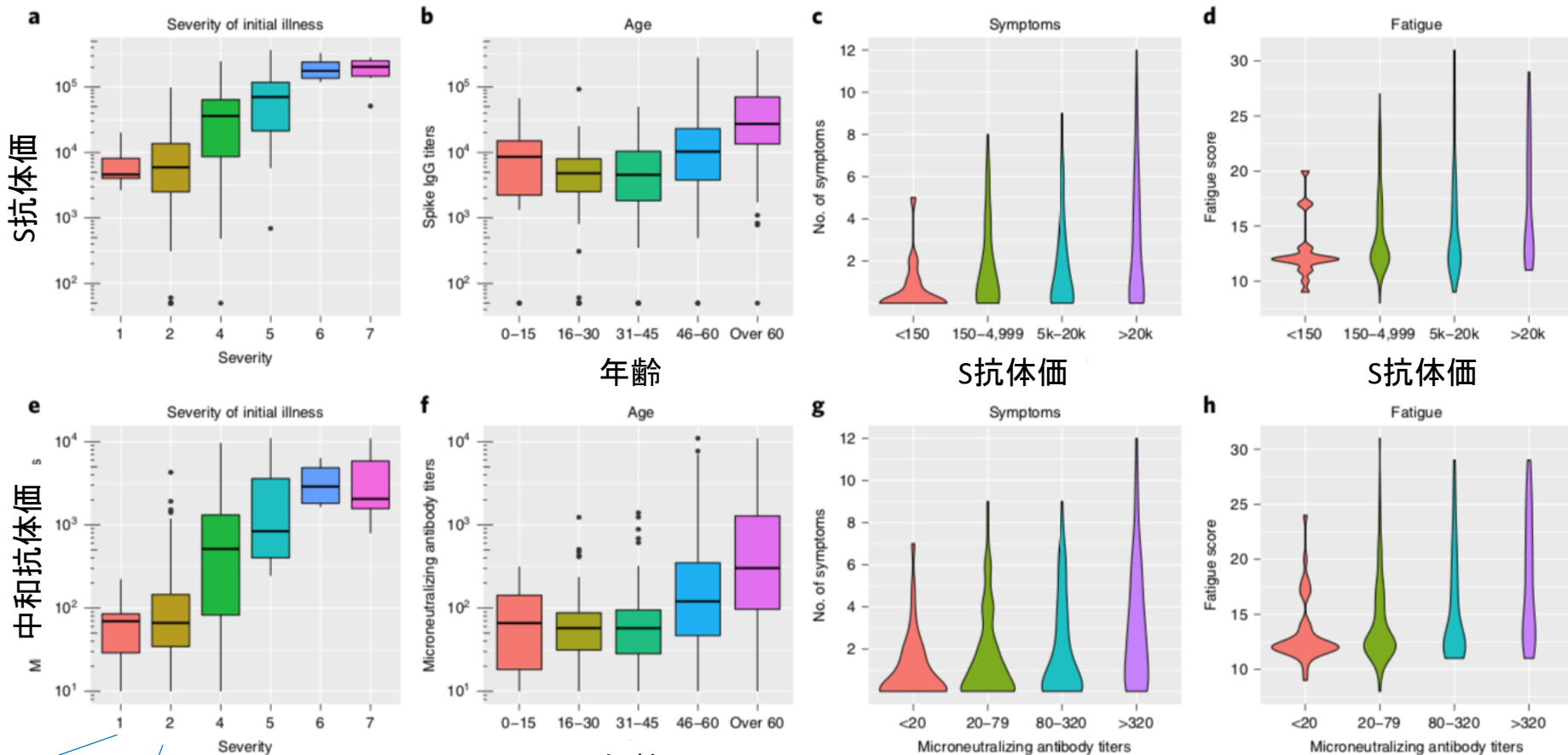


OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchusen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuweller^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14} and Nina Langeland^{1,2,3,14}

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>



無症状

入院

O₂ respi
治療 venti

自宅
待機

中和抗体価

中和抗体価

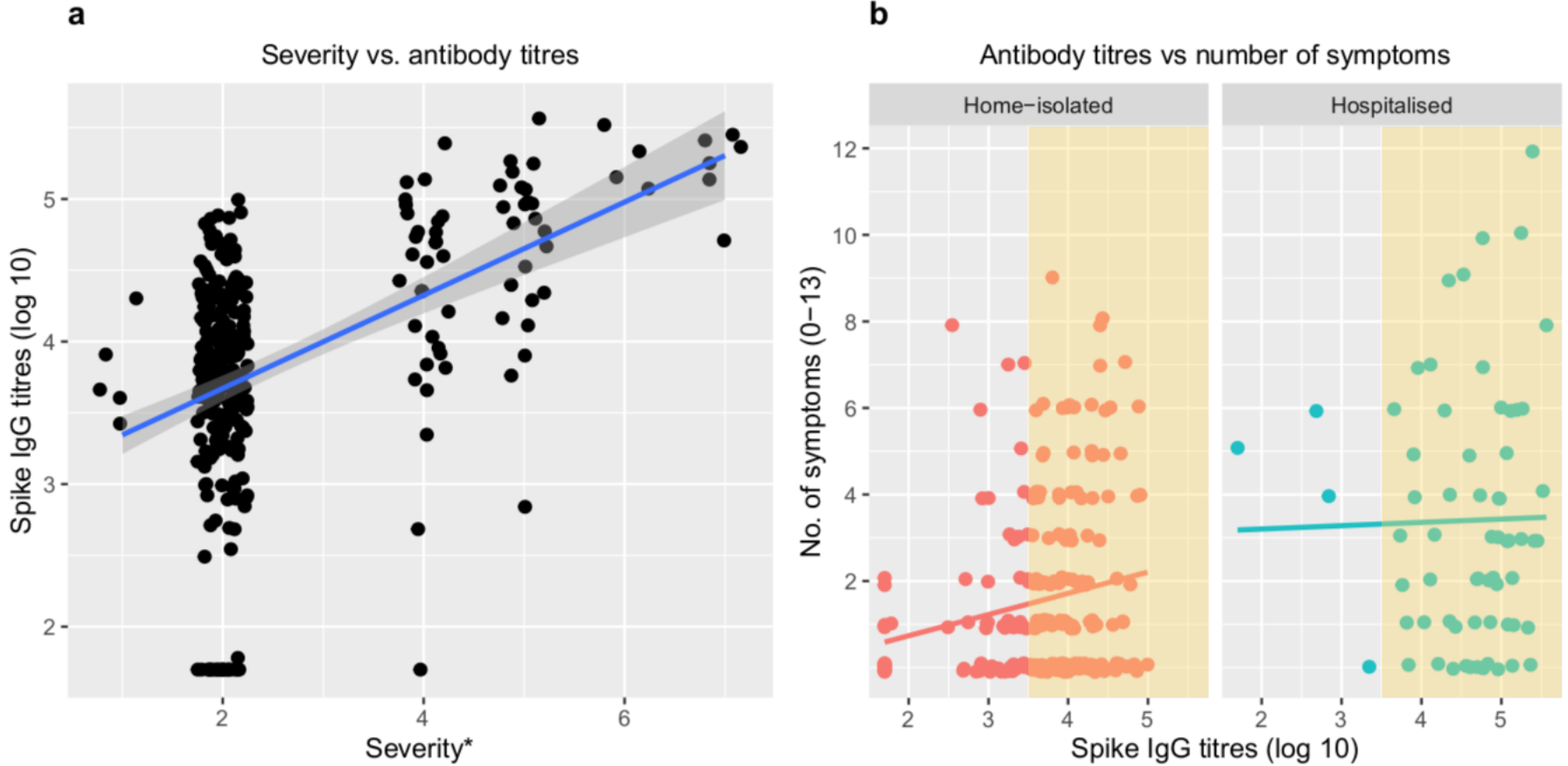
OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg^{1,2,3}, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchusen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14} and Nina Langeland^{1,2,3,14}

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

抗体価と重症度の関係





Bjørn Blomberg^{1,2,3}, Kristin Greve-Isdahl Mohn^{3,4}, Karl Albert Brokstad^{5,6}, Fan Zhou⁴, Dagrun Waag Linchhausen⁷, Bent-Are Hansen⁸, Sarah Lartey⁴, Therese Bredholt Onyango⁴, Kanika Kuwelker^{1,2,3,4}, Marianne Sævik³, Hauke Bartsch^{9,10}, Camilla Tøndel^{11,12}, Bård Reiakvam Kittang^{1,8}, Bergen COVID-19 Research Group*, Rebecca Jane Cox^{4,13,14} and Nina Langeland^{1,2,3,14}

Nature Medicine (2021) Published: 23 June 2021
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>

OPEN

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

後遺症に関するリスク因子解析

Table 4 | COVID-19 patient factors associated with increasing number of symptoms and higher fatigue score at 6-month follow-up—negative binomial regression analysis

	Number of symptoms (0–13) ^a				Fatigue score (0–33) ^b		
	<i>n</i> (%)	RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d	<i>n</i> (%) ^b	RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d	
	<i>N</i> = 312			<i>N</i> = 293			
Female sex	160 (51%)	1.28 (0.95–1.73) 0.101	1.35 (1.01–1.81) 0.040	149 (51%)	1.09 (1.01–1.16) 0.018	1.09 (1.02–1.16) 0.014	
Older age (by 10-year intervals)		1.18 (1.06–1.28) <0.001	1.08 (0.98–1.19) 0.092		1.03 (1.01–1.05) 0.002	1.00 (0.98–1.02) 0.924	
BMI		1.04 (1.01–1.08) 0.016	1.00 (0.97–1.04) 0.876		1.01 (1.00–1.02) 0.048	1.00 (0.99–1.01) 0.715	
Comorbidity							
Asthma/COPD	38 (12%)	2.00 (1.33–3.07) 0.001	1.57 (1.05–2.37) 0.031	37 (13%)	1.22 (1.11–1.34) <0.001	1.14 (1.03–1.25) 0.008	
Hypertension	35 (11%)	1.44 (0.93–2.30) 0.114		34 (12%)	1.13 (1.02–1.26) 0.017	1.01 (0.90–1.13) 0.902	
Chronic heart disease	22 (7%)	1.70 (1.01–3.02) 0.057	1.23 (0.71–2.18) 0.460	21 (7%)	1.20 (1.06–1.35) 0.005	1.08 (0.94–1.23) 0.295	
Rheumatic disease	20 (6%)	1.35 (0.77–2.50) 0.321		20 (7%)	1.15 (1.01–1.30) 0.038	1.05 (0.92–1.18) 0.460	
Diabetes	13 (4%)	1.33 (0.67–2.87) 0.438		13 (4%)	1.14 (0.97–1.34) 0.098	1.06 (0.91–1.23) 0.445	
Immunosuppression	11 (4%)	1.18 (0.56–2.76) 0.679		10 (3%)	1.12 (0.93–1.34) 0.232		
Current or prior smoker	96 (31%)	1.18 (0.86–1.63) 0.305		95 (32%)	1.05 (0.97–1.12) 0.230		
Severity of initial illness		1.28 (1.14–1.44) <0.001	1.17 (1.00–1.37) 0.062		1.08 (1.05–1.10) <0.001	1.06 (1.02–1.10) 0.004	
Days in hospital		1.02 (1.00–1.05) 1.016	0.99 (0.97–1.02) 0.525		1.01 (1.00–1.01) 0.002	1.00 (0.99–1.00) 0.464	
Spike IgG titer at 2 months ^e		1.51 (1.26–1.81) <0.001	1.25 (1.01–1.56) 0.037		1.11 (1.07–1.16) <0.001	1.07 (1.02–1.12) 0.009	
Microneutralizing antibody titer at 2 months ^e		1.52 (1.25–1.86) <0.001	^{-f}		1.13 (1.08–1.19) <0.001	^{-f}	

Analysis of associated factors was done by negative binomial regression. aRR, adjusted rate ratio; RR, rate ratio. Statistical significance at the level of $P < 0.05$ is shown in bold text. ^aPatients were assessed for 13 symptoms mentioned in Table 2. ^bChalder fatigue score is validated only for patients aged ≥ 16 years ($n = 293$); possible fatigue scores range from 0 (no fatigue) to 33 (worst possible fatigue). ^cNeurological illness ($n = 8$) and malignancy ($n = 5$) were not significantly associated with the outcomes and were not included in the table. ^dFactors with statistical significance of < 0.1 were included in the multivariable analysis. ^eSARS-CoV-2 spike protein antibody titers, \log_{10} transformed. ^fMicroneutralizing antibody titers were omitted owing to collinearity with spike IgG antibody titers.

新型コロナウイルス感染症の後遺症

2021年6月23日

国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター 総合感染症科
AMR臨床リファレンスセンター
医療教育部門 副部門長

森岡 慎一郎

内容

1. コロナ後遺症の疫学
2. コロナ後遺症のリスク因子
3. 後遺症の病態 (Long COVID)
4. 後遺症の原因と治療
5. 今後の課題と方向性

海外からの報告

Figure. COVID-19-Related Symptoms

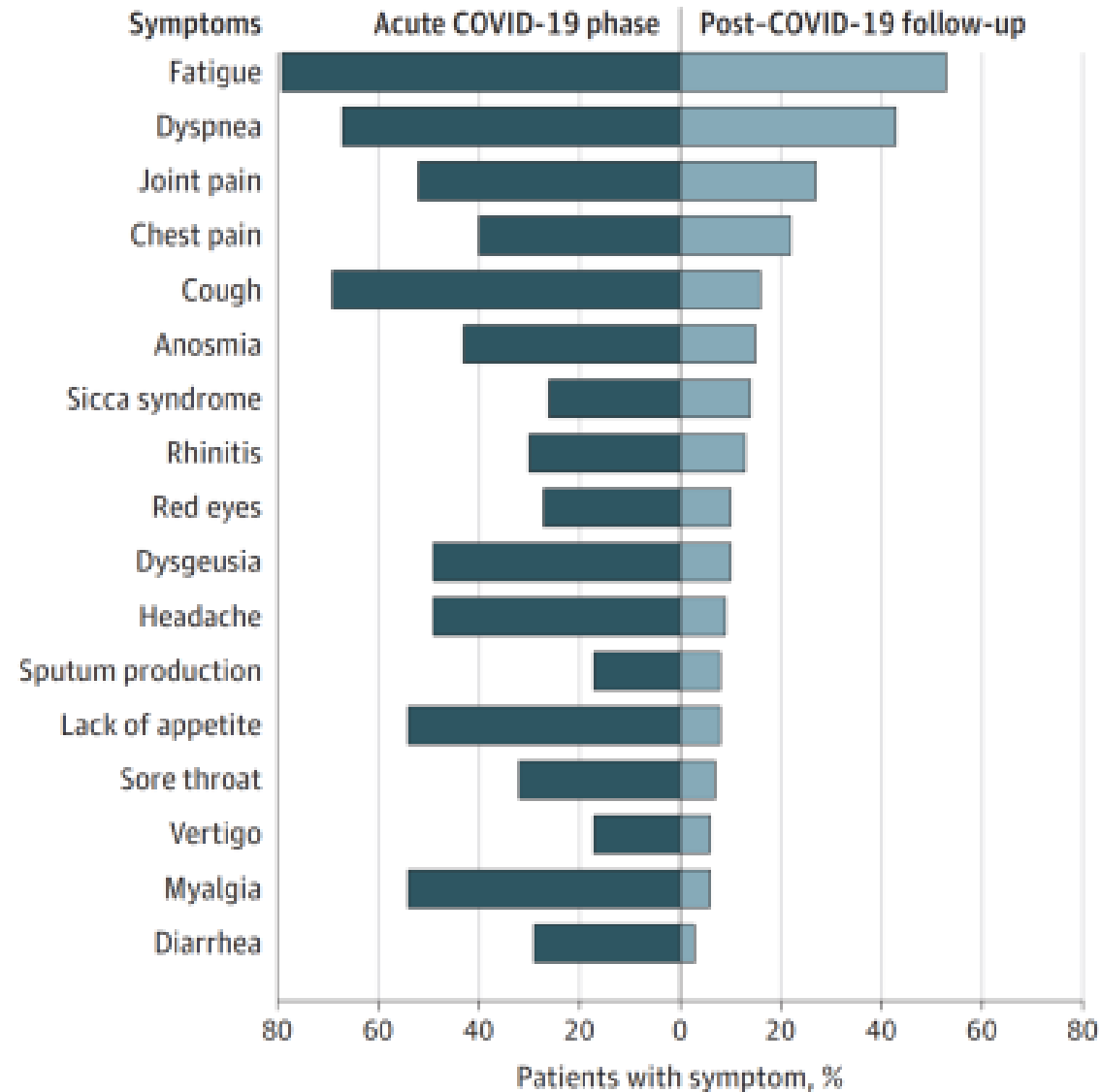
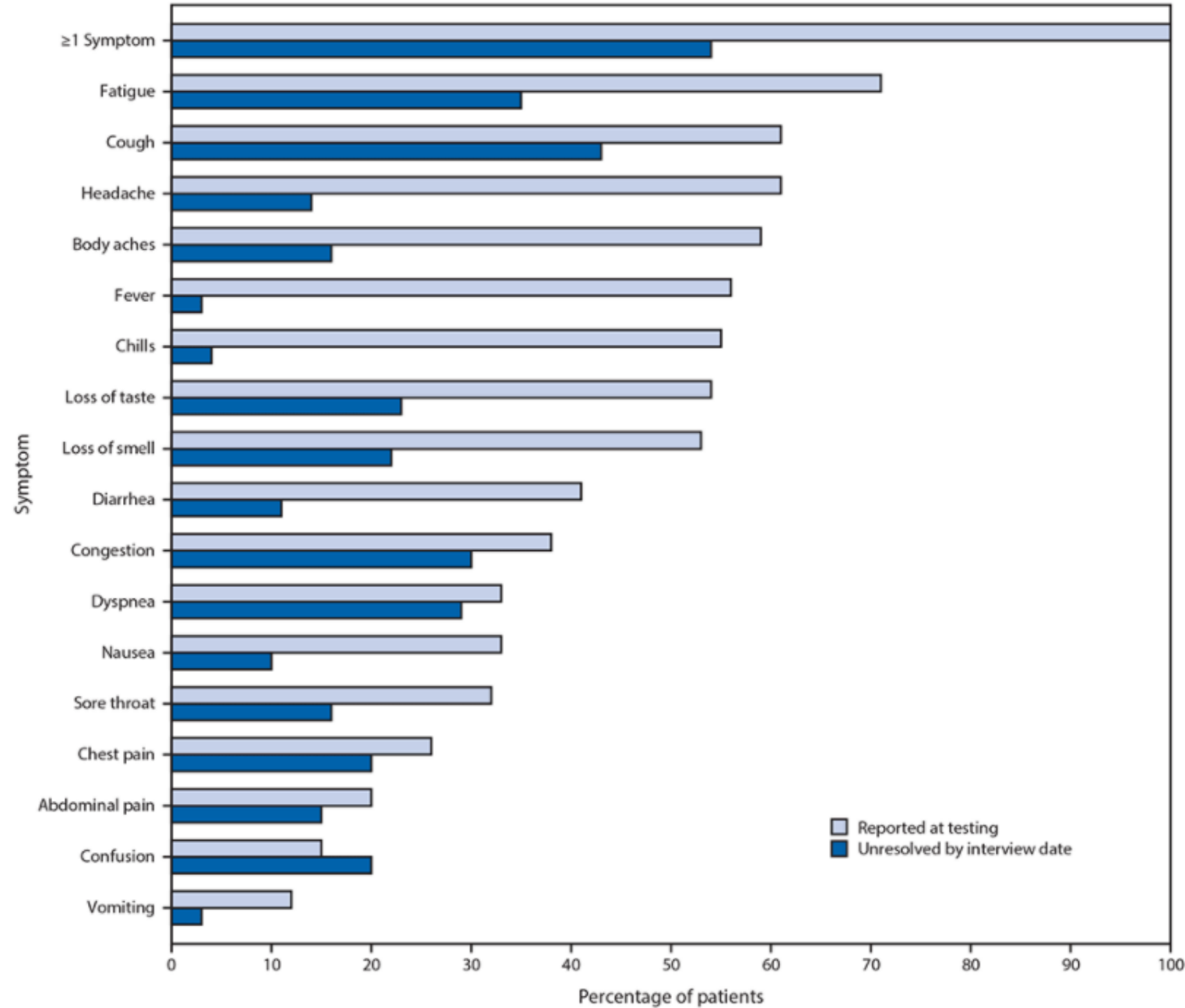


FIGURE. Self-reported symptoms at the time of positive SARS-CoV-2 reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) testing results and unresolved symptoms 14–21 days later among outpatients (N = 274)* — 14 academic health care systems, † United States, March–June 2020



国立国際医療研究センターでの後遺症に関する疫学調査

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019

Yusuke Miyazato,¹ Shinichiro Morioka,^{1,2,3} Shinya Tsuzuki,^{3,4} Masako Akashi,¹ Yasuyo Osanai,¹ Keiko Tanaka,¹ Mari Terada,¹ Michiyo Suzuki,¹ Satoshi Kutsuna,¹ Sho Saito,^{1,2} Kayoko Hayakawa,^{1,3} and Norio Ohmagari^{1,3,④}

¹Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan, ²Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan, ³AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan, ⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

- 2020年2～6月に当院を退院した患者を対象
- 7月～8月に電話で後遺症に関する聞き取り調査
- 調査内容
 - 患者背景や治療内容
 - 遷延する急性期症状、遅発性症状

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

Characteristics	Value
Age, mean (SD), years	48.1 (18.5)
Female sex, no. (%)	21 (33.3)
Body mass index, mean (SD) ^a	23.7 (4.0)
Ethnicity, no. (%)	
Japanese	56 (88.9)
Chinese	3 (4.8)
Bangladeshi	1 (1.6)
Vietnamese	1 (1.6)
American	1 (1.6)
French	1 (1.6)
Smoking history, no. (%) (12 missing)	
Yes	23 (45.1)
No	28 (54.9)
Alcohol use, no. (%) (14 missing)	
Yes	31 (63.3)
No	18 (36.7)

* SD, standard deviation.

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

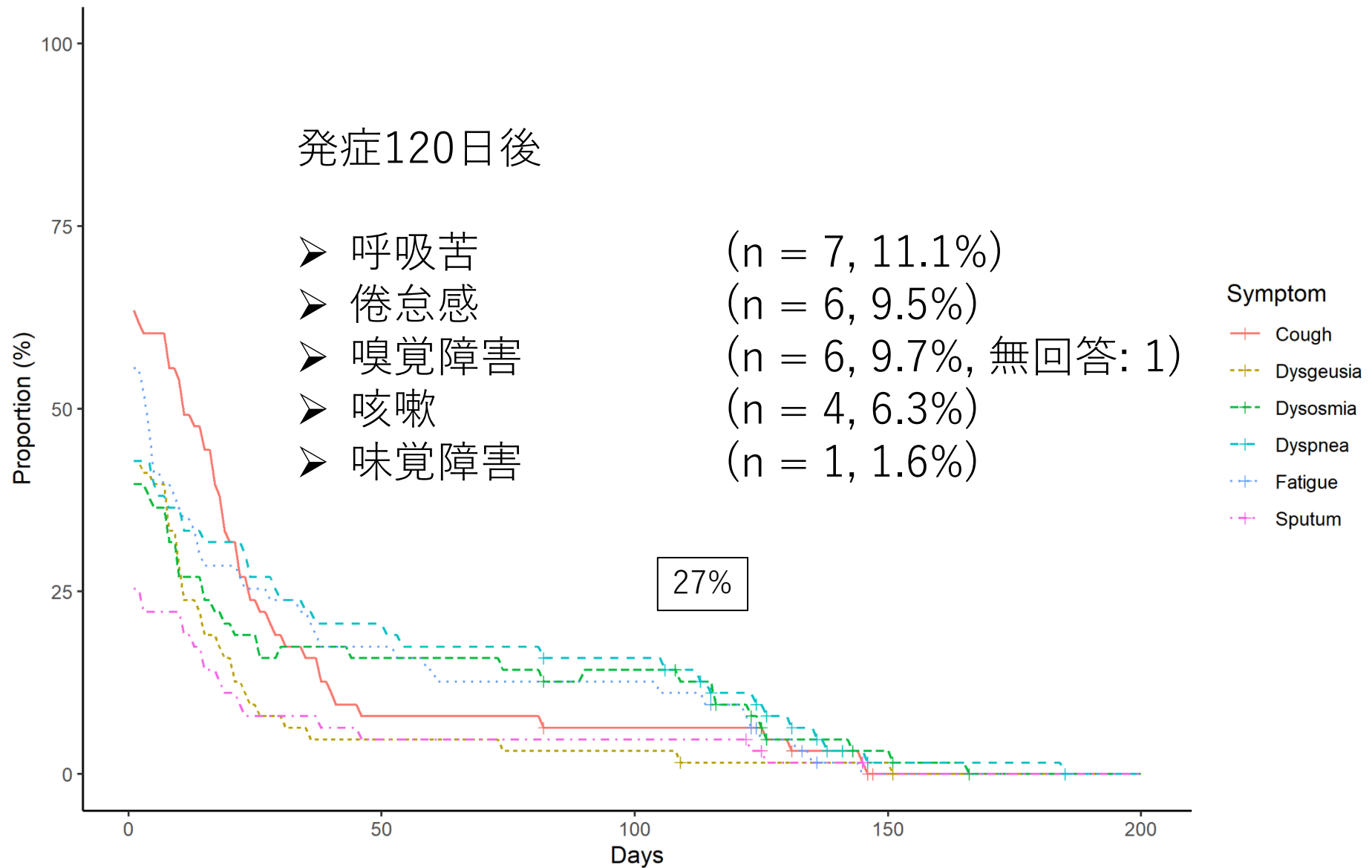
Characteristics	Value
No. of medical conditions, no. (%)	
0	37 (58.7)
1	11 (17.5)
2	7 (11.1)
≥3	8 (12.7)
Individual medical conditions, no. (%)	
Hypertension	16 (25.4)
Dyslipidemia	16 (25.4)
Diabetes	9 (14.3)
Connective tissue disease	3 (4.8)
Cerebrovascular disease	2 (3.2)
Bronchial asthma	1 (1.6)
Congestive heart failure	1 (1.6)
Solid tumor	1 (1.6)
Peripheral artery disease	1 (1.6)
HIV/AIDS	1 (1.6)

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (n = 63)

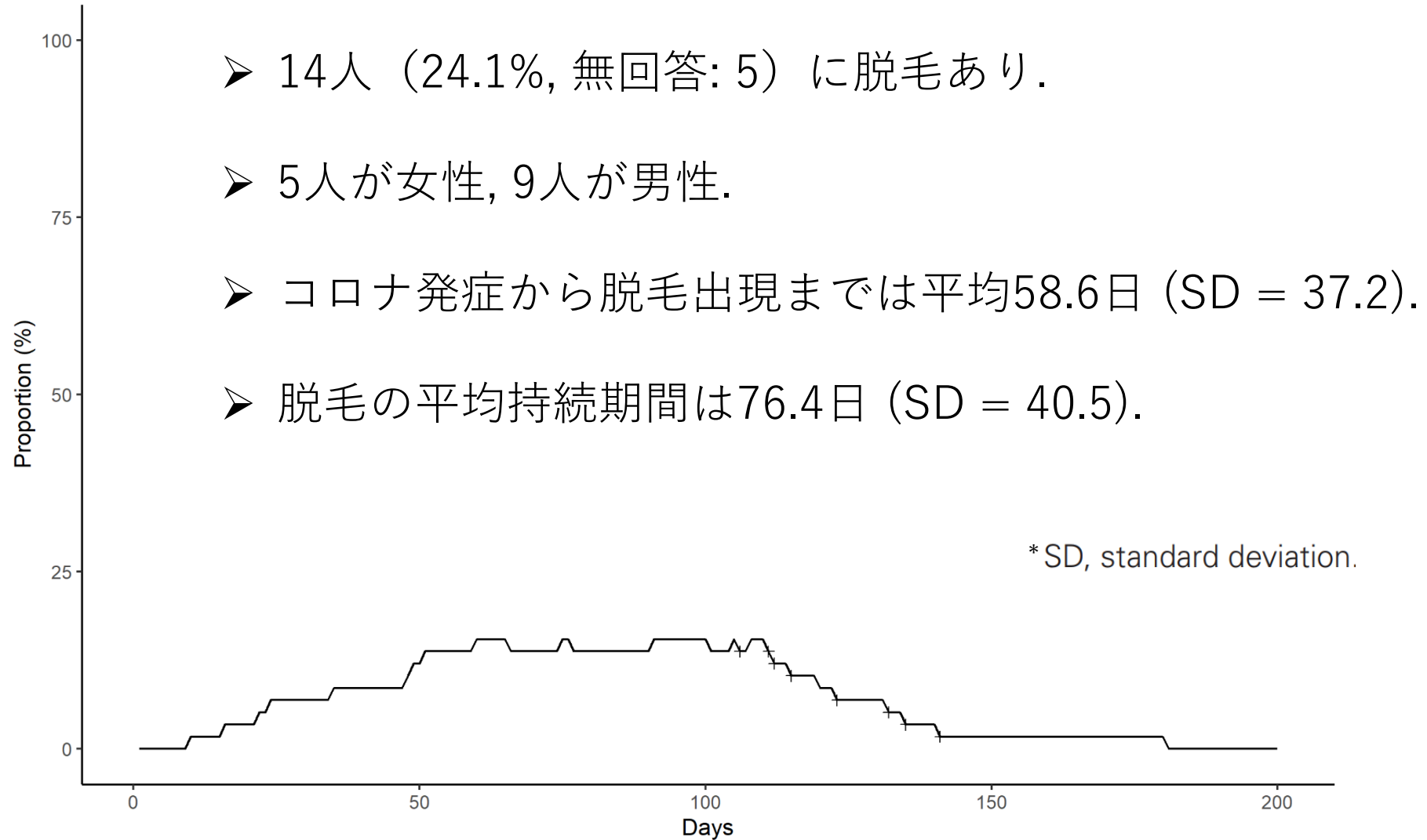
Characteristics	Value
Acute COVID-19 characteristics, no. (%)	
Pneumonia diagnosed	47 (74.6)
Oxygen supplementation	
Oxygen therapy	17 (27.0)
Mechanical ventilation	5 (7.9)
ECMO	0 (0.0)
Pharmacological treatments	
Antiretroviral	29 (46.0)
Corticosteroids	9 (14.3)
Anticoagulant	7 (11.1)
Length of hospital stay, mean (SD), days	14 (10.0)
Point-by-telephone interview	
Days since symptom onset, mean (SD)	129 (21)
Days since discharge: mean (SD)	108 (23)

➤ 大半が軽症者であった。

Proportion of patients who presented symptoms after admission (n = 63)



Proportion of patients who presented alopecia after admission (n = 58)



年齢別のコロナ後遺症患者の割合

どの年代でも後遺症を認めた患者は存在（合計76%）し、20歳代、30歳代でも後遺症を有する割合は高い。

年齢	調査対象となった患者数	後遺症を認めた患者数	後遺症を有する割合 (%)
20歳未満	2	0	0
20歳代	12	9	75
30歳代	6	5	83
40歳代	15	10	67
50歳代	10	9	90
60歳代	8	7	88
70歳以上	10	8	80
合計	63	48	76

* 後遺症は、14日間を超えて遷延する症状と定義した

コロナ後遺症における主な症状の年齢別頻度（発症14日時点）

せき、呼吸困難、倦怠感のほか、20歳代は、嗅覚障害、味覚障害の割合が高い。

	1位	2位	3位
20歳未満 (n=2)	-	-	-
20歳代 (n=12)	嗅覚障害 (50%)	味覚障害 (47%)	たん (33%)
30歳代 (n=6)	<u>せき (50%)</u>	<u>呼吸困難 (50%)</u>	<u>倦怠感 (50%)</u>
40歳代 (n=15)	せき (33%)	<u>倦怠感 (27%)</u>	<u>呼吸困難 (27%)</u>
50歳代 (n=10)	せき (80%)	<u>倦怠感 (40%)</u>	<u>呼吸困難 (40%)</u>
60歳代 (n=8)	せき (50%)	<u>嗅覚障害 25%)</u>	<u>呼吸困難 (25%)</u>
70歳以上 (n=10)	<u>せき (60%)</u>	<u>倦怠感 (60%)</u>	<u>呼吸困難 (60%)</u>

新型コロナウイルス感染症の後遺症等の アンケート調査の結果について

令和2年11月



目 的：和歌山県における新型コロナウイルス感染者の退院後の症状や生活状況等を把握し、啓発や対策に繋げる

対 象 者：新型コロナウイルス感染者で9月14日時点で退院後2週間以上経過している者

方 法：感染者の管轄保健所からの郵送若しくは聞き取り調査

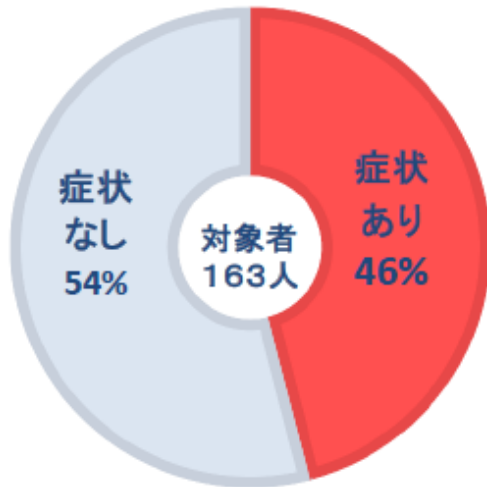
対象者数：216人

回答者数：163人 回答率：75.5%

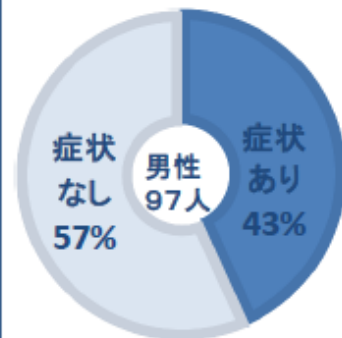
有症状者の状況

- 回答者163人中、何らかの症状がある人は、75人(46%)で、男性97人中42人(43%)、女性66人中33人(50%)であり、やや女性の方が有症状者が多かった。
- 年代別では、30代が最も有症状者の割合が77%と高く、40代～60代までが有症状者の割合が半数以上であった。20代以下でも30%以上に有症状者がいた。

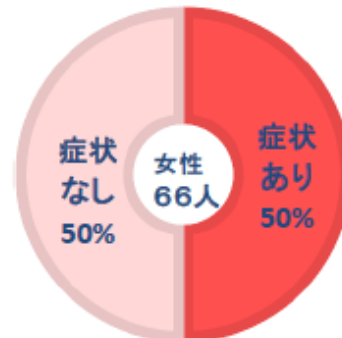
有症状者割合



男性

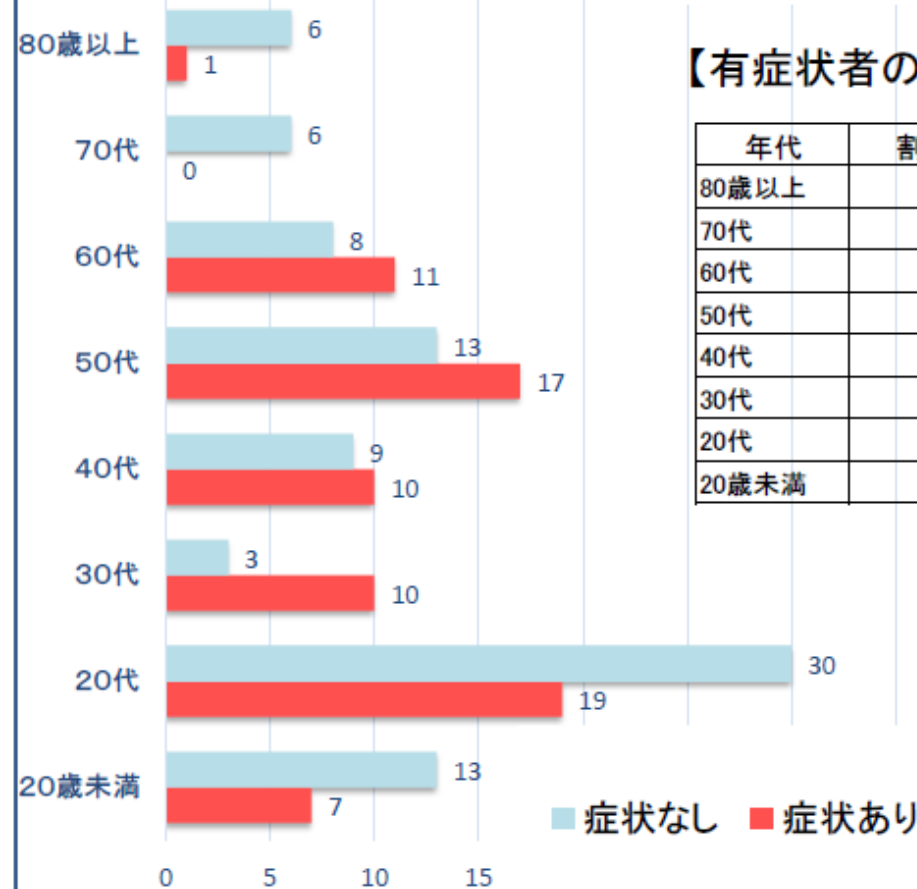


女性



年代別有症状者数

n=163



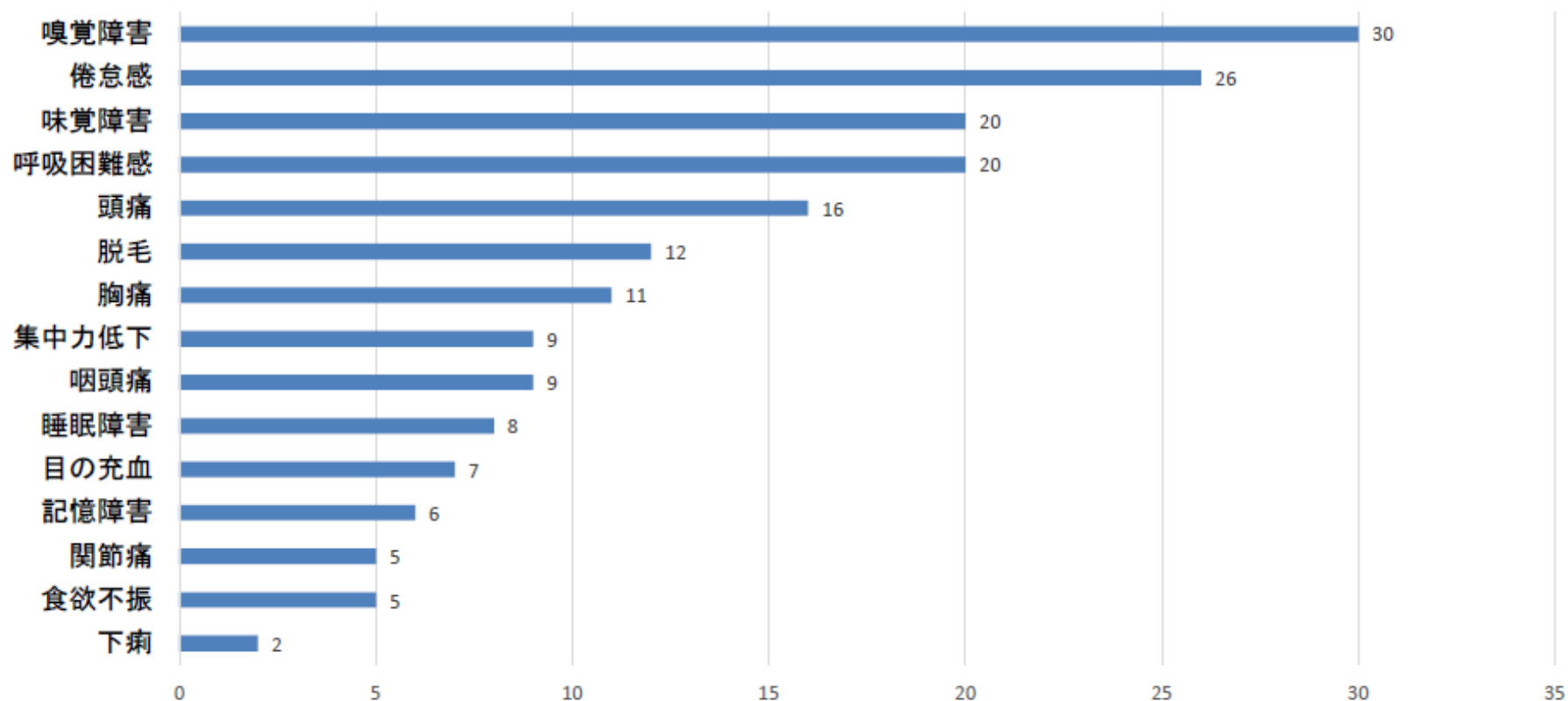
【有症状者の割合】

年代	割合
80歳以上	14%
70代	0%
60代	58%
50代	57%
40代	53%
30代	77%
20代	39%
20歳未満	35%

退院後の症状（全体）

- 退院後何らかの症状がある75人のうち、症状で最も多かったのは、嗅覚障害であった。続いて倦怠感、味覚障害、呼吸困難感が多かった。
- 脱毛が12人あり、集中力低下や睡眠障害、目の充血、記憶障害を訴える人もいた。
- 入院中、無症状で経過した人が退院後に倦怠感や集中力低下、記憶障害、目の充血を訴えていた。

退院後残存した症状別件数（重複回答あり）

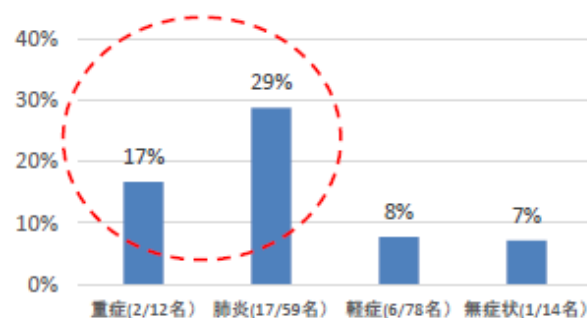


※その他、めまい、咳、微熱、体力低下、筋力低下、鼻の違和感、声のかすれ、舌や唇のしびれなど様々な症状があった

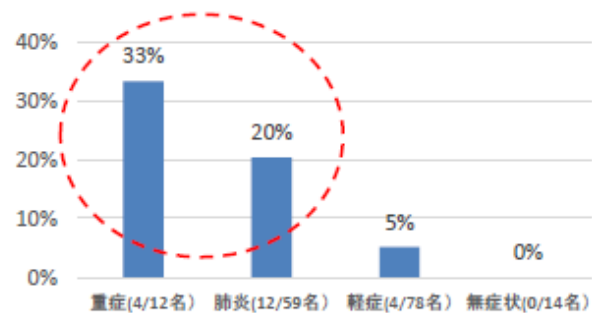
入院中重症度別 後遺症 ①

○ 退院後、肺炎以上の重症度のうち約2,3割の人において倦怠感や呼吸困難感が継続していた。
また、胸痛も約1割の人にあった。重症者に関節痛が約2割と多かった。

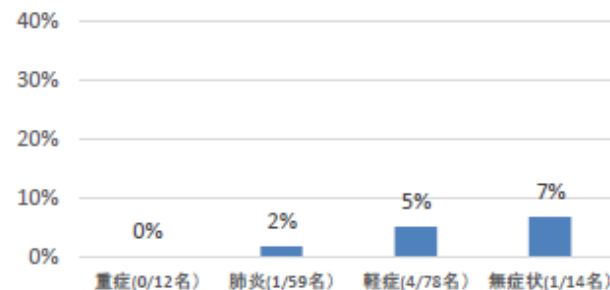
①倦怠感



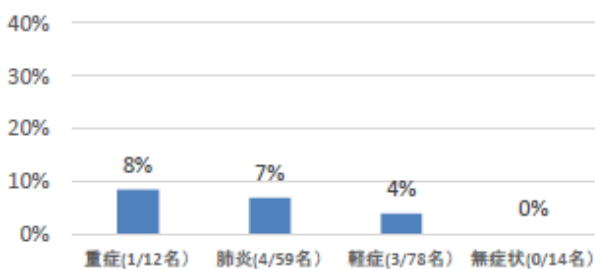
②呼吸困難感



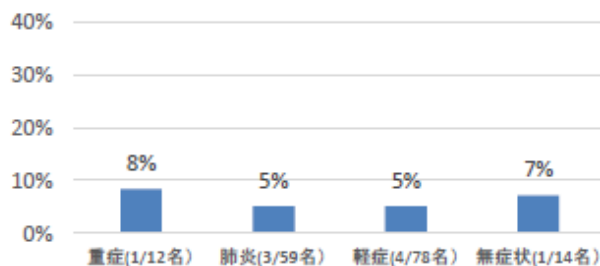
③記憶障害



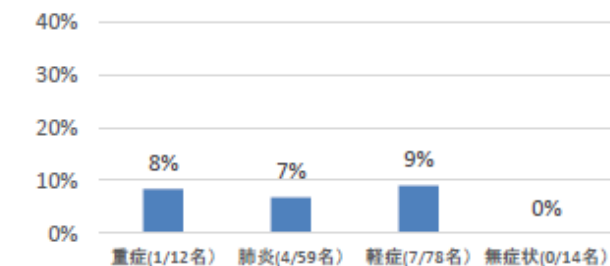
④睡眠障害



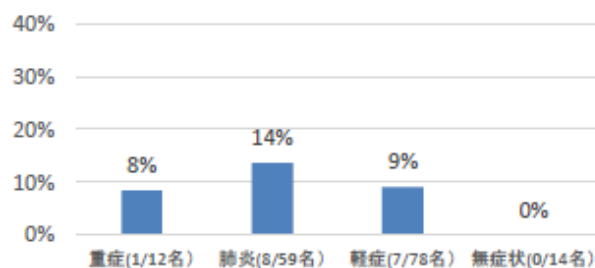
⑤集中力低下



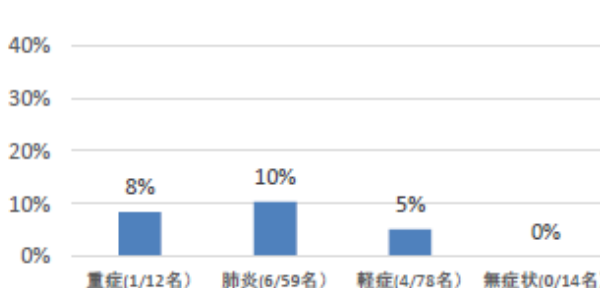
⑥脱毛



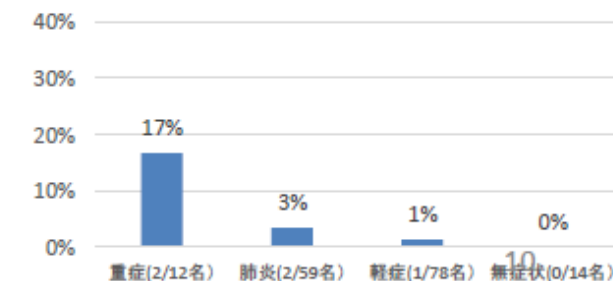
⑦頭痛



⑧胸痛



⑨関節痛



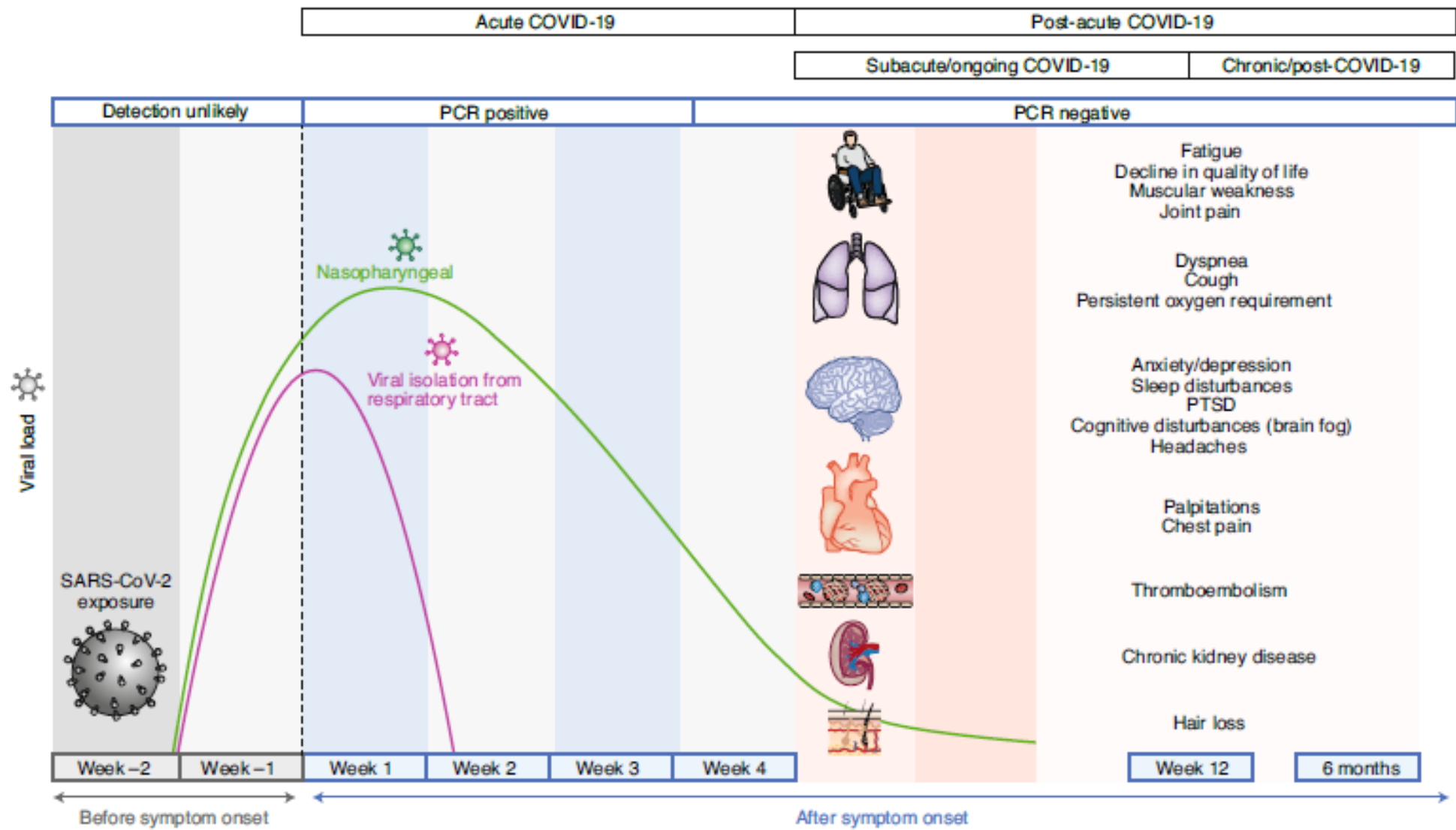


Fig. 1 | Timeline of post-acute COVID-19. Acute COVID-19 usually lasts until 4 weeks from the onset of symptoms, beyond which replication-competent SARS-CoV-2 has not been isolated. Post-acute COVID-19 is defined as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of symptoms. The common symptoms observed in post-acute COVID-19 are summarized.

Long COVIDのリスク因子

➤ 高齢

➤ BMI

➤ 女性

➤ 発症時の症状が5つ以上

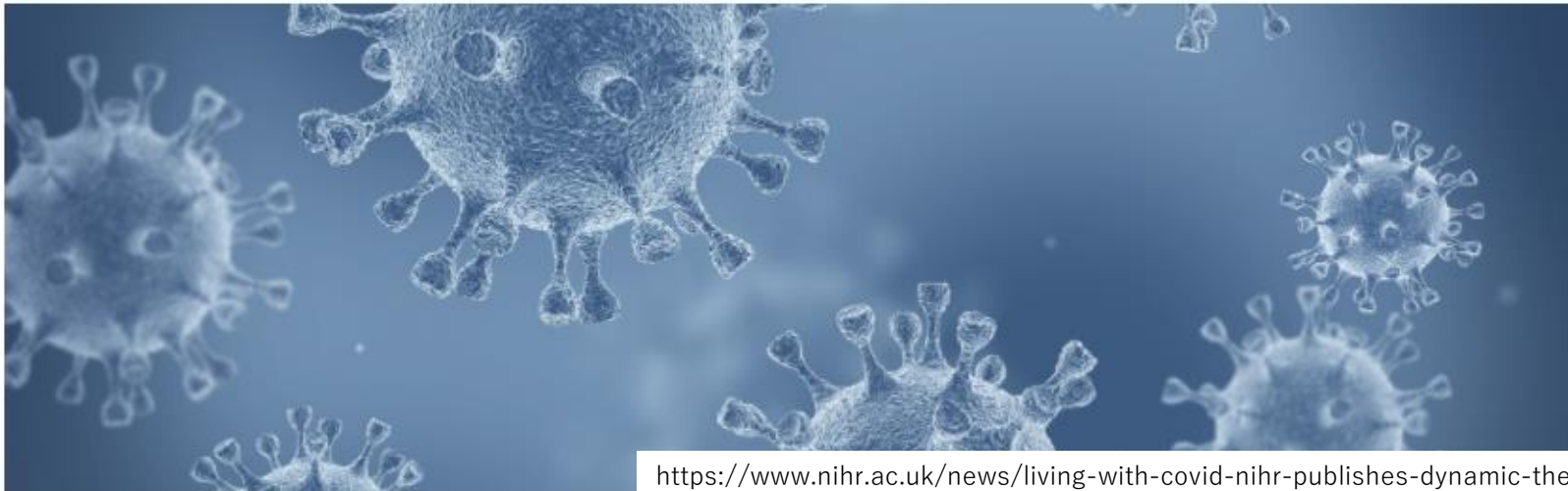
内容

1. コロナ後遺症の疫学
2. コロナ後遺症のリスク因子
3. 後遺症の病態 (Long COVID)
4. 後遺症の原因と治療
5. 今後の課題と方向性
6. さいごに

🔍 Search...

Living with COVID: NIHR publishes dynamic themed review into 'ongoing COVID'

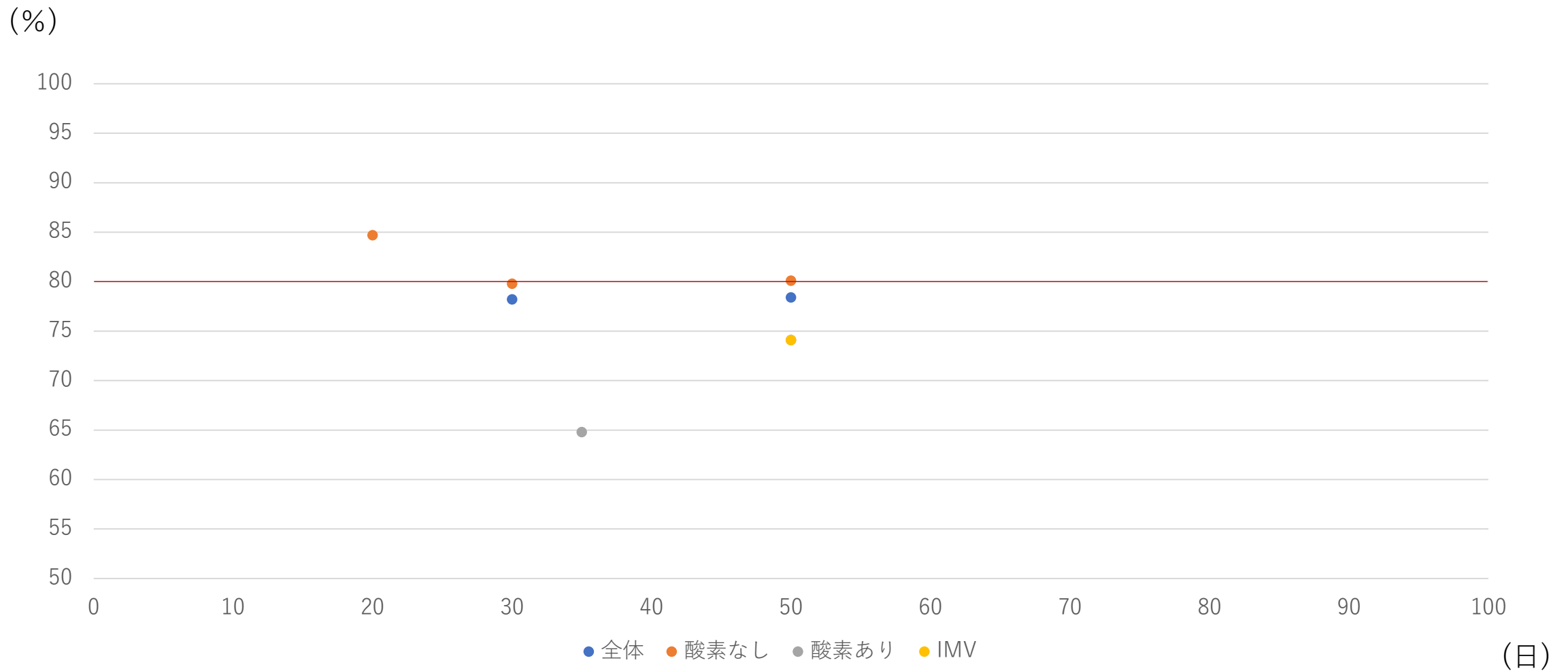
📅 Published: 15/10/2020 📖 Read Time: 6 minutes 🖨️ [Print](#)



① 急性期から遷延する症状

- 最も多く見られたのは、肺の機能低下と関係する症状
- 肺の線維化が症状の遷延に関係している

発症後日数とDLco値 (%)



嗅覚味覚障害はCOVID-19に特異的

症状	頻度 (%)
発熱	83-89
咳	68-82
呼吸苦	19-31
筋肉痛/関節痛	11-15
頭痛	8-14
咽頭痛	5-14
鼻汁	4-5
臭覚/味覚障害	34-65
嘔気嘔吐	1-5
下痢	2-4

② ウイルス後疲労症候群 (post-viral fatigue syndrome)

➤回復後に出てくる症状

➤発症から約110日後に電話で聞き取った回復者のうち、約3割の人に脱毛、記憶障害、睡眠障害、集中力低下などの症状が見られた（フランス）。

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>

➤ウイルスが直接影響した症状ではなく、感染による肉体的精神的ストレスによって起きている可能性

③ 集中治療後症候群

(post intensive care syndrome : PICS)

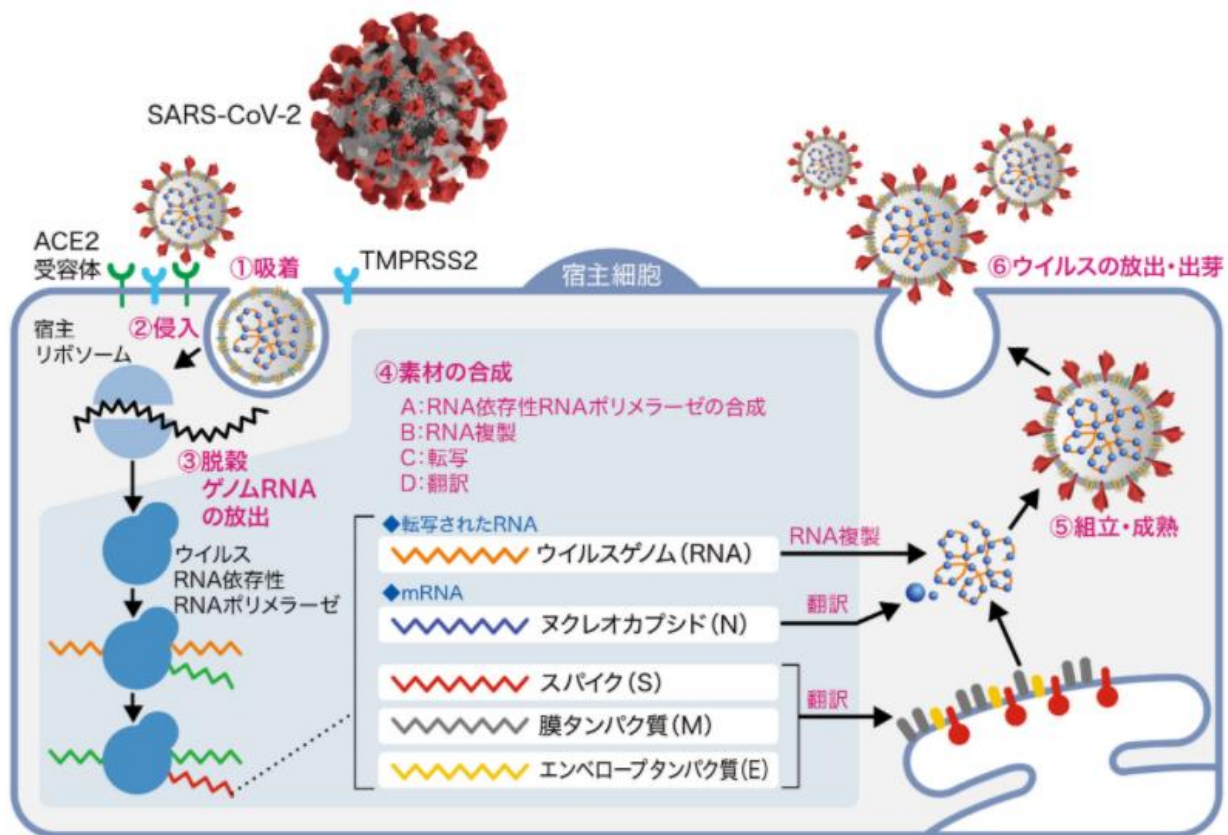
- 集中治療室での治療後に生じる身体障害・認知機能障害・精神の障害
- 重症者の多くが高齢者

④ 肺, 心臓への恒久的障害

- 脳では髄膜炎や脳炎、心臓では心筋炎や心房細動など

後遺症の原因

■ コロナウイルス複製サイクル



➤ACE2受容体は肺, 脳, 心臓, 血管内皮, 小腸などの細胞, 鼻咽腔の粘膜に発現

➤ACE2は年齢とともに増加する

➤年齢が高いほど重症化するリスクが上がることに関係している可能性

その他の後遺症の原因

1. 過剰な炎症（サイトカインストーム）の影響

(Nature Rev Microbiol. 2020;20:363-374. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198686.)

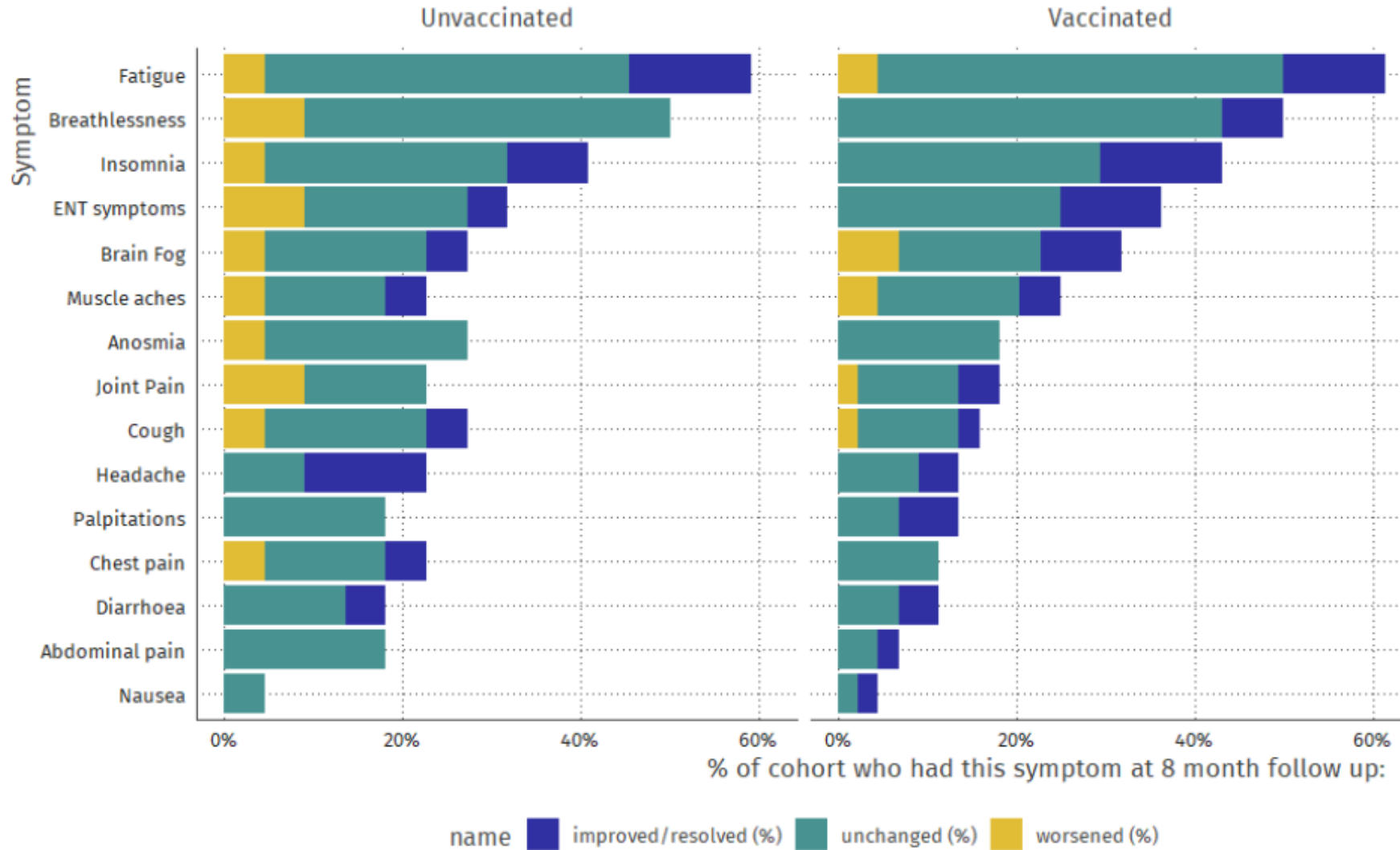
2. 活動性のウイルスそのものの影響

(Microorganisms. 2020;8(4):594.)

3. 不十分な抗体の応答

(<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/06/2020.03.30.20047365.full.pdf>)

Figure 1: Symptoms at 8-month follow up with change following vaccination (or matched timepoint in unvaccinated group)

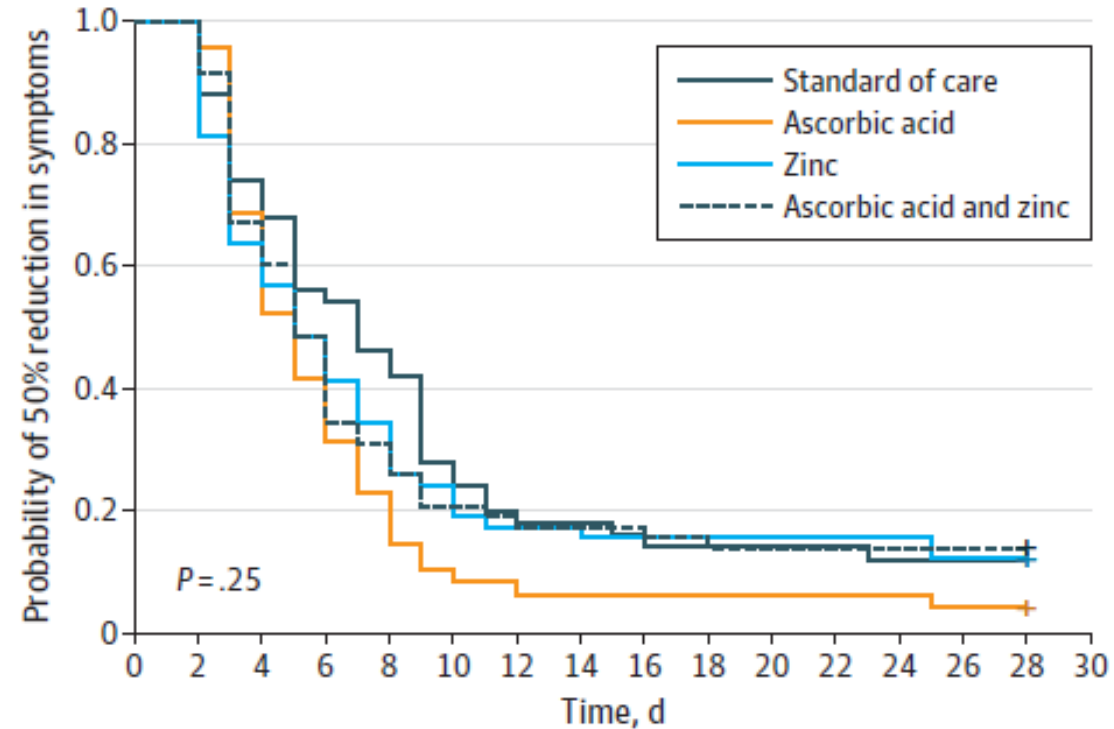


後遺症の治療

- 現段階で、確立した治療法はない
- 対症療法が中心

ビタミンCや亜鉛製剤は症状の短縮に寄与しなかった


Figure 3. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point by Treatment Group



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
Standard of care	50	50	37	28	23	14	10	9	8	7	7	7	6	6	6	0
Ascorbic acid	48	48	33	20	11	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2	0
Zinc	58	58	37	28	20	14	10	10	9	9	9	9	9	7	7	0
Ascorbic acid and zinc	58	58	39	28	18	12	11	10	10	9	8	8	8	8	8	0

今後の課題と方向性

- 相談窓口, フォロー 全国で開設されつつある
- 社会保障 後遺症の診療費, 復職
- 後遺症の定義作成 客観的なCOVID-19の診断ありき？
- 病態解明 ACE-2, サイトカイン, 免疫応答
- 疫学調査 国立国際医療研究センターでの調査

A group of people, mostly in white shirts, are gathered on a rooftop terrace overlooking a city. They are looking towards the sky where a bright, streaky object is visible. A white rectangular box is overlaid on the sky, containing the Japanese text "ご清聴ありがとうございました".

ご清聴ありがとうございました

台湾からの100例の確定患者とその濃厚接触者2761人に関する報告によると、濃厚接触者のうち22人が発症した(1)。発症したのは、発症前または発症から5日以内の確定患者と接触した人だけであり、発症から6日以降に確定患者と接触した人のうち発症者はいなかった(図1)。また、入院患者の気道検体を用いた研究では、ウイルス培養が陽性となったのは発症後8日までであり、発症9日後以降の検体は全てウイルス培養陰性であった(2)。ウイルス培養が陽性となる期間は感染性のある期間と考えられるため、発症9日目以降は感染性がなくなる可能性がある。厚生労働省の退院基準が発症14日目以降から発症10日目以降へと、入院期間が短縮されてきたことは、これらの知見が根拠となっている。

1. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-9.

図1. 発症から濃厚曝露までの日数

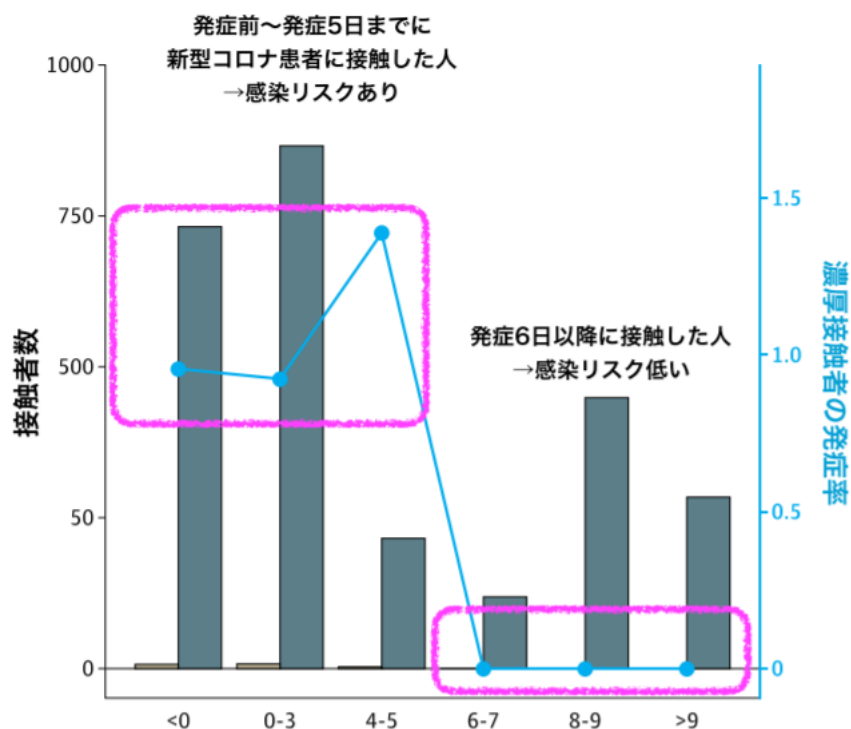
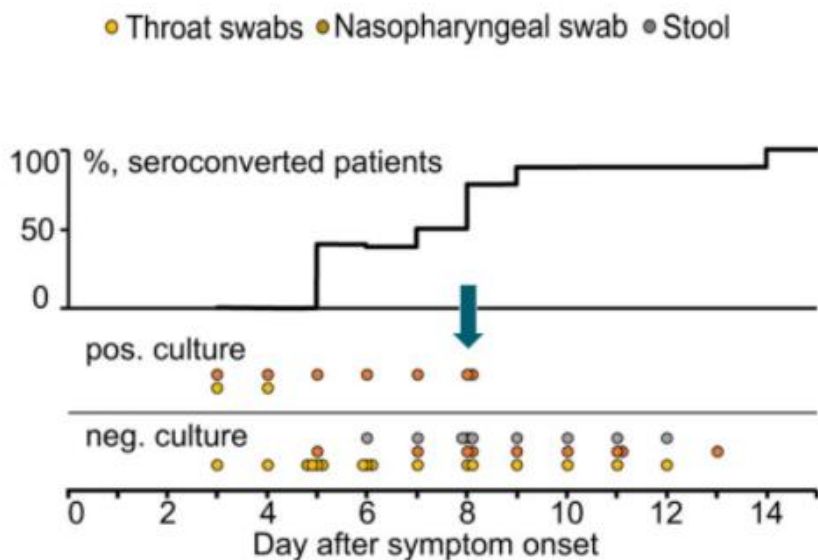


図2. 発症日数とウイルス培養検査結果



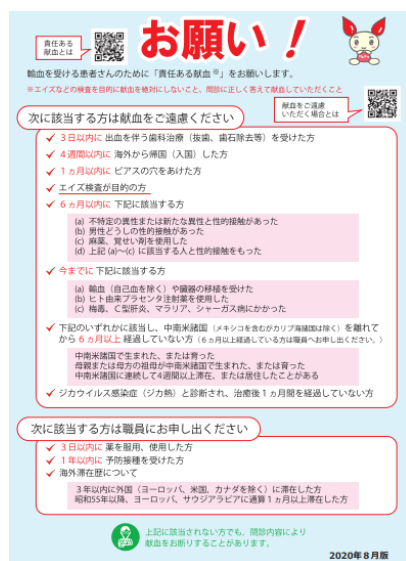
献血者への問診等の実施について

1 受付時における対応

献血者の受入れにあたっては、献血希望者に対し「お願い！」パンフレットを配布し、海外渡航歴等の有無を確認することで、何らかの感染症のリスクのある方は事前にお断りしている。

加えて、新型コロナウイルス感染症対策として、発熱や咳・呼吸困難等の症状のある方の献血制限についてポスターにより周知し、受付する際には体調不良等がないことを受付職員の口頭による確認をした上で受け入れ、問診及び健康診断を行っている。また、献血会場に入場する際には体温測定を実施しており、発熱が確認された場合（37.5℃以上）は入場を制限している。

<パンフレット>



お願い！

献血を受ける患者さんのために「責任ある献血」をお願いしています。
※エイズなどの感染症を予防し献血を絶えず続けていくこと、同時に定식으로書かずにお願いしています。

次に該当する方は献血をご遠慮ください

- ✓ 3日以内に 出血を伴う歯科治療（抜歯、歯石除去等）を受けた方
- ✓ 4週間以内に 海外から帰国（入国）した方
- ✓ 1ヵ月以内に ヒアスの穴をあけた方
- ✓ エイズ検査が目的の方
- ✓ 6ヵ月以内に 下記に該当する方
 - (a) 不特定の相手または新たな相手と性的接触があった
 - (b) 男性どうしの性的接触があった
 - (c) 麻薬、覚せい剤を使用した
 - (d) 上記(a)~(c)に該当する人と性的接触があった
- ✓ 今までに 下記に該当する方
 - (a) 献血（自己血を除く）や臓器の移植を受けた
 - (b) トリブネアブラスカ注射器を使用した
 - (c) 梅毒、C型肝炎、マラリア、シニアガス病にかかった
- ✓ 下記いずれかに該当し、中南米諸国（メキシコを含むカリブ海諸国を除く）を離れてから6ヵ月以上経過していない方（6ヵ月以上経過している方は職員へお申し出ください。）
 - 中南米諸国で生まれた、または育った
 - 母親または母方の祖母が中南米諸国で生まれた、または育った
 - 中南米諸国に渡航して1週間以上滞在し、または滞在したことがある
- ✓ ジカウイルス感染症（ジカ熱）と診断され、治療後1ヵ月間を経過していない方

次に該当する方は職員にお申し出ください

- ✓ 3日以内に 薬を服用、使用した方
- ✓ 1年以内に 予防接種を受けた方
- ✓ 海外滞在について
 - 3年以内の外国（ヨーロッパ、北米、カナダを除く）に滞在した方
 - 昭和55年以降、ヨーロッパ、アジア諸国に渡航1ヵ月以上滞在した方

上記に該当されない方も、問診内容により献血をお断りすることがあります。

2020年8月版

<ポスター>

新型コロナウイルス感染症対策として
以下に該当する方は

「献血」をご遠慮いただいております。

- ◆ 今までに新型コロナウイルス感染症と診断された、または新型コロナウイルス検査（PCR、抗原または抗体検査）で陽性になったことがある方
- ◆ 新型コロナウイルス感染症が疑われ、PCR または抗原検査を受けた結果は陰性だが、検体採取日から4週間以内の方
- ◆ 何らかの理由で新型コロナウイルス検査を受け、直近の結果が判明していない方
- ◆ 現在、発熱及び咳・呼吸困難などの急性の呼吸器症状を含む新型コロナウイルス感染症を疑う症状（※1）のある方
- ◆ 4週間以内に新型コロナウイルス感染者の濃厚接触者とされた方（保健所からの連絡、もしくはCOCOAによる通知）（※2）
- ◆ 味覚・嗅覚の違和感を自覚する方
- ◆ 海外から帰国して「4週間以内」の方

※1 発熱、咳、呼吸困難、全身倦怠感、経路痛、鼻汁・鼻血、頭痛、関節・筋肉痛、下痢、嘔吐、喉炎など
※2 「濃厚接触者」とは、「患者（感染者）」の感染可能期間（発症2日目から入浴や自宅待機を開始するまでの間）に接触した方のうち、次の期間に該当する方とする。
※ 「無症状濃厚接触者」の場合は、「検体採取2日後」とする。
● 患者（感染者）と同居あるいは同様の施設（施設、宿泊施設等を含む）があった方
● 患者（感染者）と患者（感染者）を介して、長時間（15分以上）接触した方
● 患者（感染者）の気道に直接またはほぼ直接的に濃厚接触し感染リスクが高い方
● 患者（感染者）と患者（感染者）が同居する（同居として1メートル以内で、必要に応じて無症状で、「患者（感染者）」と15分以上の接触があった方

（※1・※2の感染可能期間）「新型コロナウイルス感染症患者に対する濃厚接触者調査票集計書」(2020年5月29日監修)参照

日本赤十字社
Japan Red Cross Society

⇒受付時の段階で、感染症のリスクのある方及び健康でない方はお断りしている。

2 手順書（参考2）に従った問診内容の確認

質問項目23項目のうち、1つ目の質問として本日の体調について確認する項目があり、献血者の最近の健康状態（食事や睡眠に関する事も含む）を把握し、体調が悪い方からの採血はしないこととしている。さらに、新型コロナウイルス感染症対策として、発熱や咳・呼吸困難等の症状がないことを確認している。

また、献血者の既往歴については、1年以内に罹患した疾患や現在の健康状態を確認することで、献血者自身と受血者双方の安全性を判断している。

⇒複数の問診を行うことで、感染症のリスクのある方及び健康に問題のある方は採血対象から除外している。

参考1) 問診項目

質問事項1 今日体調は良好ですか。

質問事項11 1年以内に次の病気等にかかったか、あるいは現在治療中ですか。

（外傷、手術、肝臓病、腎臓病、糖尿病、結核、性病、ぜんそく、アレルギー疾患、その他）

参考2) 問診を判断する手順書

・ 検診 SOP 問診判断基準

<一部抜粋>

● 質問事項1：体調確認

今日の体調は良好ですか。

【目的】
献血者の最近の健康状態を把握するための質問である。

【問診判断基準】

- (1) 有熱者、急性疾患にかかっている人、体調が悪いと訴えている人からは採血しない。
- (2) 当該献血者自身にとって、過度の空腹や睡眠不足であると思われる場合は採血しない。
- (3) 原則として、当日に飲酒した人からは採血しない。
- (4) 原則として、健康診断で消化管内視鏡検査やX線造影検査を受けた当日は採血しない。

・ 検診医参考資料

献血延期期間について、疾患は約 2,000 種類、薬は約 5,000 種類掲載している。

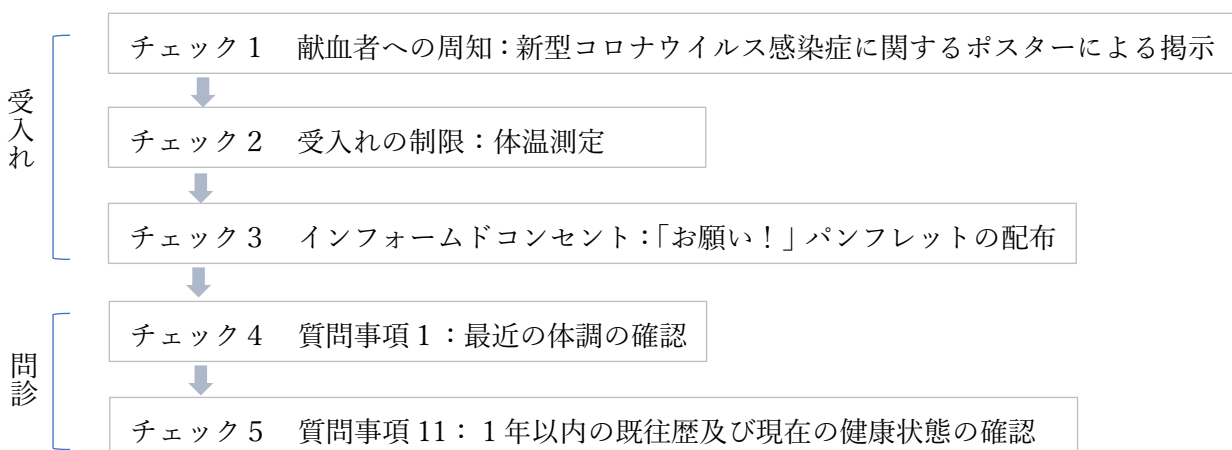
(一部抜粋)

(版数 11)

検診医参考資料	既往歴と採血可否	2-1
感染症		
細菌感染症		パラチフス.....C (1m)
Q熱 (コクシエラ症).....C (2y)		鼻疽.....C
壊死性筋膜炎.....C		非結核性抗酸菌症.....C
エルシニア感染症.....C (6m)		百日咳.....C
回帰熱.....C		ブドウ球菌感染症.....C
ガス壊疽.....C (3m)*		ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)
カブノサイトファーガ・カニモルサス感染症	C
.....C		ブルセラ症 (マルタ熱).....D
劇症型溶血性レンサ球菌感染症		ヘリコバクター・ピロリ保菌者.....A
(STSS).....C		蜂窩織炎 (蜂巣炎).....C

※ 採血基準等の変更時には関連職員に対し教育訓練を行い、適切な健康診断及び問診が実施できるようにしている。

参考3) 受付から問診までの確認



新型コロナウイルス既感染者の採血制限に関する提案について

1 提案の背景

新型コロナウイルスの既感染者については、当該ウイルスの流行初期において他者への感染リスクに関する評価が十分定まっていなかったことに加え、同ウイルスの病原体が SARS コロナウイルスの一種であり、平成 15 年 5 月 20 日付医薬血発第 0520004 号「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する WHO 勧告に基づく対応について」により「SARS 患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。」と定められていることも踏まえ、献血者や担当職員、献血会場の安全を確保し保持する観点から、当面の措置として、採血を行わないこととしてきたところである。【※1】

その一方で、当該ウイルスの感染拡大後 1 年以上が経過し、国内外で各種知見が集積された結果、既感染者からの感染性に関する評価も定まりつつあり、国立感染症研究所感染症疫学センターからも令和 3 年 2 月 18 日付で、軽症・中等症の既感染者からの二次感染リスクは低いと考えられる旨のエビデンスが示されたところである。【※2】また、既感染者については、感染（回復）後の健康状態が一様ではないと考えられるが、その 8 割が軽症のまま治癒するとのデータもある。【※3】

このように、ウイルスの特性の解明が進んだこともあり、海外の主要国においては、既感染者からの採血を一律に制限する措置は行われておらず、採血が可能となるまでの日数（症状消失後 14 日～180 日）や条件に違いはあるものの、既感染者からの採血が行われている状況にある（既感染者の採血制限を継続している主要国は日本のみである）。【※4】

また、対象者の受入れを行っている諸外国においては、当該ウイルスの輸血による感染事例は現在まで報告されていない。【※5】

さらに、我が国においては、各血液センターでの献血者の受入れにあたり、従前から受付時や採血前の問診時に献血希望者の健康状態や既往歴等を確認しており、健康状態に不安のある方や血液製剤の安全性に対するリスク要因のある方については、献血をご遠慮いただくことで、献血（希望）者と受血者の双方の安全を担保している。【※6】

加えて、健康状態に問題のない既感染者の方から、採血制限が依然継続していることへの不満の声が多数寄せられており、今後の献血協力への影響も懸念されるほか、献血の受入れを担う血液センター職員からも、コロナワクチン（RNA ワクチン）の受入条件が定められた一方で、既感染者の受入条件がなかなか定まらないことに対して、戸惑いの声もあがっている。【※7】

以上の点を総合的に勘案し、従来どおり、既感染者に対して一律に採血制限を行うのではなく、以下のとおり、各人の健康状態に応じた形での制限に変更することを提案したい。

※1：参考資料1「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する WHO 勧告に基づく対応について（平成 15 年 5 月 20 日付医薬血発第 0520004 号）」参照

※2：参考資料2「発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リス

クに関するエビデンスのまとめ」参照

- ※3：参考資料3の3P参照
- ※4：参考資料3の4P及び5P参照
- ※5：参考資料3の4P参照
- ※6：参考資料4参照
- ※7：参考資料3の4P参照

2 提案内容

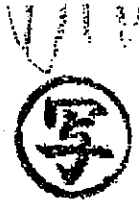
(1) 受入対象者

既感染者のうち、治療や通院を要する後遺症がなく、健康状態も問題のない方

(2) 受入条件

(1)の条件に該当する方については、症状消失後（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日から）4週間【※8】が経過し、問診時の確認で健康状態に問題がなければ、献血受入可とする。

※8：「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第5版）」における「退院職場復帰基準」（発症日（無症候の場合は陰性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ症状軽快後72時間経過していること）を考慮し、設定4週間＝「退院職場復帰基準」を踏まえた期間（10日間＋72時間）＋2週間（念のための安全対策としての追加期間）（参考資料3の6P～10P参照）

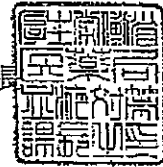


別添 1

医薬血発第 0520004 号
平成 15 年 5 月 20 日

日本赤十字社事業局血液事業部長 殿

厚生労働省医薬局血液対策課長



重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について

本日、重症急性呼吸器症候群（以下「SARS」という。）に対する血液製剤の安全性確保に関する世界保健機構（WHO）からの平成15年5月15日付勧告（勧告内容は、<http://idsc.nih.go.jp/others/urgent/update57-bld.html>にて入手可能）を踏まえ、SARSに罹患した者（以下「SARS患者」という。）やその診療に携わる医療従事者等からの採血について「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について（医薬血発第0520005号）」により、本日、関係者に通知しましたので、貴職におかれましても、血液製剤の安全性確保の観点から下記の通り対応をお願いします。

記

1. 採血時における採血希望者の発熱等の症状の有無の確認を一層徹底すること。また、「輸入感染症対策に係る問診の強化について」（平成15年2月21日、医薬発第0221008号）により通知した海外渡航歴のある者の取扱についても引き続き徹底されたい。
2. 採血の際には、採血希望者の職業を確認し、医療従事者については十分問診を行うこと。特に、採血希望者がSARSに罹患の疑いのある患者の治療等に携わっている医療従事者等の場合、当該患者の診断が確定するまでの間、当該医療従事者等に発熱等の症状がなくとも採血を行わないこと。また、採血希望者がSARSに罹患の疑いのある患者の治療等に携わっていた医療従事者等の場合、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、当該医療従事者等に発熱等の症状が無くとも採血を行わないこと。
3. 今後、国内でSARS患者が発生した場合、当該患者の治療等に携わっ



ていた医療従事者等からは、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間以内は、当該医療従事者等に発熱等の症状がなくとも採血を行わないこと。

4. 採血希望者に対し、採血後3週間以内にSARS患者又はSARSに罹患の疑いとなった場合には、直ちに採血を行った赤十字血液センター、又は、医療従事者に対し、供血を行った事実を伝えるよう周知すること。
5. 採血した血液が、SARSウイルスに汚染、又は、汚染された可能性があることが判明した場合、当該血液を血液製剤の原料としないこと。また、当該血液を原料とする血液製剤が既に医療機関に供給されていた場合は、当該医療機関に対して遅滞なく情報を提供するとともに、当該製剤を回収すること。
6. SARS患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。



医薬血発第 0520005 号

平成 15 年 5 月 20 日

〔 社団法人 日本医師会
感染症危機管理対策室長
社団法人 日本歯科医師会会長
社団法人 日本薬剤師会会長
社団法人 日本看護協会会長
社団法人 日本病院会会長
社団法人 全日本病院協会会長
社団法人 全国自治体病院協議会会長 〕 殿

厚生労働省医薬局血液対策課長

重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について

重症急性呼吸器症候群（以下「SARS」という。）に対する血液製剤の安全性確保に関する世界保健機構（WHO）からの平成15年5月15日付勧告（勧告内容は、<http://idsc.nih.go.jp/others/urgent/update57-bld.html> にて入手可能）を踏まえ、赤十字血液センター等において供血する際の取扱等を、別添の通りとしました。

つきましては、医療従事者等が注意すべき事項等を下記の通りとしますので、貴管下の関係者に対し周知をお願いします。

記

1. 医療従事者等が赤十字血液センター等で供血を行うことについて

SARSに罹患が疑われる患者への治療等に携わっている医療従事者等については、当該患者がSARSに罹患していないことが確定するまでの間、発熱等の症状が無くとも供血を行わないこと。また、SARSに罹患が疑われる患者への治療等に携わっていた医療従事者等については、当該患者がSARSに罹患していないことが確認できない場合、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、発熱等の症状が無くとも供血を行わないこと。

2. 赤十字血液センターへの情報提供について

SARSに罹患が疑われる患者が、SARSに罹患が疑われる症状が発生した日から遡って3週間以内に供血を行っていたことが判明した場合、医療従事者等は遅滞なく最寄りの赤十字血液センターに連絡をすること。

3. SARS患者が発生した場合の対応について

今後、国内でSARSに罹患した者（以下「SARS患者」という。）が発生した場合、当該患者の治療等に携わっている医療従事者等については、最後に当該患者に接触した日から起算して3週間は、発熱等の症状が無くても供血を行わないこと。また、当該患者がSARSに罹患が疑われる症状が発生した日から遡って3週間以内に供血を行っていたことが判明した場合、「2.」と同様に対応すること。なお、SARS患者については、完全に回復した場合においても、当面の措置として採血を禁止するよう日本赤十字社に指導しているため、退院時等に供血できないことを当該患者や家族等に対して説明を行うこと。

4. 血液製剤の取扱について

医療機関において、血液製剤が、SARSウイルスに汚染された可能性があるとの情報を赤十字血液センター等から入手した場合、当該製剤の使用を中止するとともに、既に患者に投与した場合にあつては、当該患者の経過観察を行うなど、適切に対応すること。

印刷

発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ

2021年2月18日
国立感染症研究所感染症疫学センター

令和2年3月6日の結核感染症課事務連絡「『新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の陰性が確認され退院される患者の方々へ』の配布について」では、退院後の経過観察期間を4週間設け、再陽性化等に備えた症状の経過観察や感染管理などを求めているが、現行の退院基準のうち、退院時に検査を実施しない場合の基準（発症日から10日間かつ症状軽快後72時間経過）との齟齬が生じているとの指摘もあり、発症からの感染可能期間についてのエビデンスや再陽性症例における感染性や二次感染リスクに関するエビデンスをまとめた。

なお、本文書においては、発症初日を発症0日目として、発症翌日を発症1日目と定義している。

1. 発症10日目以降の症例からの感染リスクについて

新型コロナウイルス感染症においては、症状が消失してからも長期的に SARS-CoV-2 RNAが陽性になる症例が一定数あることは知られている[1]。これらの症例で感染性が持続する期間についての検討がいくつかの報告でなされており、RNAが陽性であっても必ずしも感染性のあるウイルス粒子が存在しているとは限らず、軽症・中等症においては、発症10日目以降の症例からの感染のリスクは低いことが示唆される。

- 2020年1月から8月までの文献を用いてSARS-CoV-2 核酸検査（PCR法など）陽性患者の感染可能期間を調べたシステマティックレビューでは、軽症から中等症の患者において、発症11日目・12日目にそれぞれ1例ずつ感染性のあるウイルスが分離された症例を含む報告があるが、その他では、ウイルスが分離されるのは、発症10日目までであった[2]。
- 台湾における確定症例100例の濃厚接触者2,761例（発症率は0.7%）の追跡では、確定症例の発症5日以内の接触者では陽性発症者が1%（二次発症率）であったのに対して、6日以降の接触者では陽性発症者（二次発症者）を認めなかった[3]。
- 英国における確定症例269例の濃厚接触者472例についての追跡では、確定症例の発症5日経過後以降の二次発症者を認めなかった[4]。
- 日本からの報告として、発症9日目の鼻咽頭ぬぐい液、発症13日目の気管吸引物から、感染性のあるウイルスが分離されたとの文献があるが、重症度についての情報は不明であった[5]。

2. 再陽性症例における感染性についてと二次感染リスクについて

退院後の患者の呼吸器検体のSARS-CoV-2 RNA再陽性化についての検討では、PCR等核酸検査での再陽性化が見られたとしても、ウイルス培養の陽性化（感染性の再燃）や二次感染を生じるという報告は現時点では国内外ともに見つからなかった。

- 隔離解除後に再度SARS-CoV-2 再陽性となった285名を対象に行われた韓国CDCの調査では、再陽性となった人の感染期間の接触者790名から二次感染者は発生しなかった他、再陽性となった108検体のウイルス培養はすべて陰性であった[6]。
- 中国における退院後に再陽性となった87名（14%）の検討では、再陽性例は、他の患者と同様の中和抗体価を示し、感染性のあるウイルス株は分離されなかった[7]。
- 中国広東省の32の指定病院から退院後28日間の経過観察期間中に再陽性となった189名（14.7%）では、その濃厚接触者から二次感染者を認めなかった[8]。

3. SARS-CoV-2排泄が長引く場合について

軽症や中等症においては上記の通り、発症10日目以降であれば感染性のあるウイルスが残存している可能性は低いと考えられる。重症者や免疫不全者では感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている[9,10,11,12]

- 重症・重篤な新型コロナウイルス感染症入院患者129名（30名の免疫不全患者を含む）を対象とし、気道検体のウイルス培養から感染性の持続期間を検討した研究では、感染性を有するウイルス分離期間の中央値は発症後8日（四分位範囲：5-11、範囲：0-20日）であった。ウイルス分離可能性は、発症15.2日で5%以下まで低下した[13]。
- 免疫不全患者20名のウイルス分離を行った研究では、発症後20日以降も3名の患者からウイルスが培養された。これらの患者は同種造血幹細胞移植を受けた患者2名（発症後25日、26日）とキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）療法を受けた1名（発症後61日）で、重症免疫不全患者では発症20日目以降も感染性を有するウイルスが分離される可能性が示された[14]。
- 年齢に関しては、高齢がRNA排泄持続の独立したリスク因子であることを示す研究が報告されているが、感染性のあるウイルス排泄が遅延したという研究は報告されていない[11, 15]。

4. まとめ

軽症・中等症において、感染性のあるウイルス粒子の分離報告は10日目以降では稀であり、これらの症例において、症状が消失してからも長期的にウイルスRNAが検出される例からの二次感染を認める報告は現時点では見つからなかった。また、退院後のPCR再陽性例における感染性や、再陽性例からの二次感染を認める報告も現時点では見つからなかった。こうしたことから、軽症・中等症においては、現行の退院基準（発症日から10日間経過かつ症状軽快後72時間経過）を満たした症例では、退院前のPCR検査の結果によらずこれらの症例からの二次感染のリスクは低いと考えられる。

一方で、重症者（人工呼吸器またはECMOによる治療を必要とした者）は発症15日程度までは一部の症例で感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されており、重度免疫不全者（造血幹細胞移植後の患者など）では、それ以降も感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている。また、変異株に関しては感染性に関する情報が乏しい。これらの症例については、国内外における更なるエビデンスの蓄積が必要である。

参考文献

1. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, et al. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review, *Clinical Infectious Diseases*, ciae1764, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1764>
2. Walsh KA, Spillane S, Comber L, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;81(6):847-856. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.009
3. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
4. Bernal JL, Panagiotopoulos N, Byers C, et al. Transmission dynamics of COVID-19 in household and community settings in the United Kingdom. medRxiv 08.19.20177188; doi:10.1101/2020.08.19.20177188
5. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses*. 2020;12(12):1420. doi:10.3390/v12121420
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. Findings from investigation and analysis of re-positive cases. 5/19/2020. http://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=41 (2020/12/16閲覧)
7. Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine*. 2020;59:102960. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102960
8. Chen SL, Xu H, Feng HY, et al. Epidemiological and Clinical Findings of Short-Term Recurrence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction Positivity in 1282 Discharged Coronavirus Disease 2019 Cases: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa432. Published 2020 Sep 13. doi:10.1093/ofid/ofaa432
9. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. 2020/6/17. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>. (2020/12/16閲覧)
10. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. 10/19/2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (2020/12/16閲覧)
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation of people with COVID-19, 10/16/2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-discharge-and-ending-isolation-people-covid-19> (2020/12/16閲覧)
12. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):387-389. doi:10.1016/j.jiac.2020.12.001
13. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature Communications*. 2020. doi: 1038/s41467-020-20568-4
14. Aydilto T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2031670. doi:10.1056/NEJMc2031670
15. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

新型コロナウイルス既感染者への対応について

2021年6月23日

日本赤十字社 血液事業本部

新型コロナウイルス感染者の対応にかかる経緯

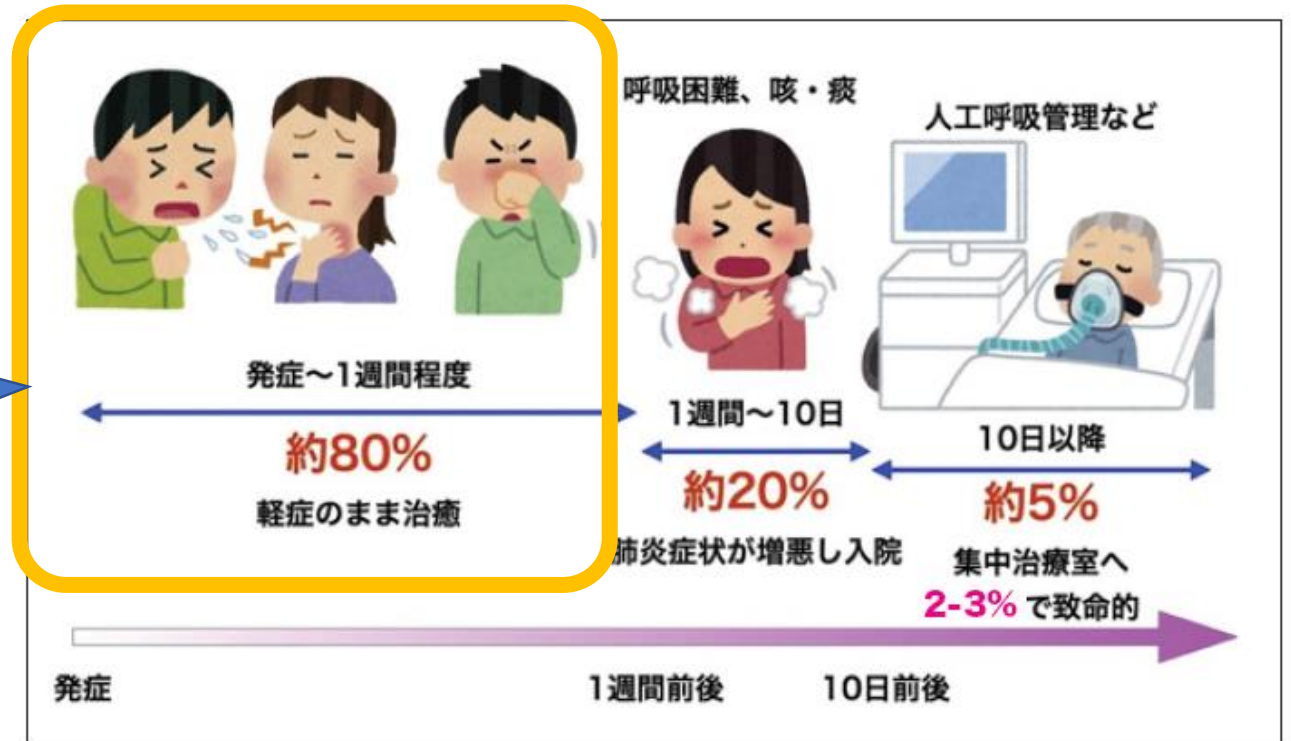
新型コロナウイルスの既感染者には献血をご遠慮いただいている

- 当該ウイルスの流行初期においては、他者への感染リスクに関する評価が十分定まっていなかった
- 同ウイルスの病原体がSARSコロナウイルスの一種であり、平成15年5月20日付医薬血発第0520004号「重症急性呼吸器症候群（SARS）に関するWHO勧告に基づく対応について」において、「SARS患者が、完全に回復した場合においても、当面の措置として当該者から採血を行わないこと。」と定められている
- 献血者や担当職員、献血会場の安全を確保し保持する観点から、より慎重な対応として献血をお断りしてきた

新型コロナウイルス感染者の症状 (献血受入対象者のイメージ)

日赤が主な受入対象として考えているのは、
軽症のまま治癒した感染者*

*重症化した場合であっても、完全に回復し、
治療や通院を要する後遺症等もなく、
健康状態に問題のない方は受け入れ可能と考える



1 新型コロナウイルス感染症について

症状は

発熱や呼吸器症状が1週間前後つづくことが多く、強いだるさ(倦怠感)を訴える方が多くなっています。

重症化するリスク

罹患しても約8割の方は軽症で経過し、治癒する例も多いことが報告されています。一方、重症度は、季節性インフルエンザと比べて死亡リスクが高いことが報告されています。特に、高齢者や基礎疾患のある方では重症化するリスクが高いことも報告されています。

厚生労働省ホームページ

新型コロナウイルス既感染者への対応状況

- 新型コロナウイルス感染により献血をお断りしている方は、献血後情報で判明したもの（462件）、献血受付時に判明したもの（680件）を合計して**2021年5月末現在で1142名にも及ぶ**。
- このうち**約1/3は成分献血の複数回献血者であり**、年間で数千の献血協力が失われている。
- 当該献血者（特に成分献血者）からは、制限の解除後には、また献血に協力したいとのご意見を多数いただいている。
- 当該献血者の中には献血できないことに納得せず、立腹して帰られる方もいる。
- 献血血液による新型コロナウイルス感染は、輸血用血液からの感染報告はなく、また、**既感染者の献血を受け入れている国においても輸血感染の報告がない**。
- なお、諸外国においては、感染後に献血可能になるまでの日数に差があるが（症状消失後14日～180日）、**症状回復後も献血不可としている国はない**。



withコロナの時代を踏まえ、日本においても感染後に症状が回復され、献血が可能な体調である方については、献血受入が可能と考える。

【参考】諸外国における既感染者の献血受入状況

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく実施
	新型コロナ関連確認項目（ポスター等による周知含む）	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断（罹患歴） 濃厚接触	診断（罹患歴） 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	14日 (PCR陽性で症状ない場合は陽性日から14日後)	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以内に発症	献血14日以内の発症	採血後48時間以内の発症	献血後28日以内に検査陽性、感染診断（疑い含む）、関連症状発症濃厚接触後の献血が判明	献血後14日以内に発症	献血後28日以内に発症

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-1

- 体調不良の無い人の受け入れを大原則とする
- 感染者の退院・職場復帰基準*を参考に対応する

退院・療養解除基準（新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 診療の手引き・第5版）

1. 有症状【注1】の場合

- ① 発症日【注2】から10日間経過し、かつ、症状軽快【注3】後72時間経過した場合、退院可とする。
- ② 症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査【注4】で24時間以上間隔を開け、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。

2. 無症状病原体保有者の場合

- ① 検体採取日【注5】から10日間経過した場合、退院可能とする。
- ② 検体採取日から6日間経過後、PCR検査または抗原定量検査【注4】で24時間以上間隔を開け、2回の陰性を確認できれば、退院可能とする。

* 上記の1、2において、10日以上感染性を維持している可能性がある患者（例：重度免疫不全患者）では、地域の感染症科医との相談も考慮する。

【注1】人工呼吸器等による治療を行わなかった場合

【注2】症状が出始めた日とし、発症日が明らかではない場合には、陽性確定に係る検体採取日とする

【注3】解熱剤を使用せずに解熱しており、呼吸器症状が改善傾向である場合をいう

【注4】その他の核酸増幅法を含む

【注5】陽性確定に係る検体採取日とする

【注6】退院後に再度陽性となった事例もあることから、退院・解除後4週間は自ら健康観察を行い、症状が出た場合には、速やかに帰国者・接触者相談センターへ連絡し、その指示に従い、医療機関を受診する。

退院・療養解除基準（新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 診療の手引き・第5版） 続き

3. 人工呼吸器等による治療を行った場合

- ① 発症日から15日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過した場合（発症日から20日間経過までは退院後も適切な感染予防策を講じること）
- ② 発症日から20日間経過以前に症状軽快した場合に、症状軽快後24時間経過した後、PCR検査または抗原定量検査で24時間以上をあげ、2回の陰性を確認した場合

生活指導

- 患者が円滑に社会復帰できるよう保健所や近隣の医療機関などと連携する。特に心理的支援の必要性について評価する。
- 再燃や後期合併症の有無など病態には未解明の部分がある。体調不良の場合には適切な医療機関を受診するよう勧める。
- 3密（密閉、密集、密接）を避けるように指導する（3密は1つでもあれば感染のリスクとなるため、リスクを減らすこと）
- 咳嗽が長引く場合は、マスクの着用など、咳エチケットを指導する。

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-2

諸外国の基準

WHO

- COVID-19：症状消失後14日
- 無症候感染：最後の検査陽性後14日

ECDC

- COVID-19（無症候感染含む）：症状消失後14日または上気道検体のPCR陰性化後
- 抗体検査陽性だが無症候または遺伝子/抗原検査陰性：抗体検査陽性後14日

FDA

- COVID-19：症状消失後14日
- 無症候感染：最後の検査陽性後14日

【参考】諸外国における既感染者の献血受入状況

	WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の 確認	<ul style="list-style-type: none"> ・体温 ・関連症状の有無 ・罹患歴 ・濃厚接触 	<ul style="list-style-type: none"> ・過去14日に発熱(37.5℃以上) なし ・関連症状の有無 ・診断(罹患)歴 ・濃厚接触 	<ul style="list-style-type: none"> ・体温 ・診断(罹患)歴 ・関連症状の有無 	<ul style="list-style-type: none"> ・体温 ・コロナ検査陽性 ・診断(罹患)歴 ・関連症状の有無 ・濃厚接触 	<ul style="list-style-type: none"> ・体温 ・(感染の)診断 ・関連症状の有無 	<ul style="list-style-type: none"> ・(感染の)診断 ・関連症状の有無
献血延期措 置期間	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19: 症状消失後14日 ・無症候感染: 最後の検査陽性後14日 ・濃厚接触後: 各国の隔離期間終了後(無症状で最小14日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19(無症候感染含む): 症状消失後14日または上気道検体のPCR陰性化後 ・抗体検査陽性だが無症候または遺伝子/抗原検査陰性: 抗体検査陽性後14日 ・濃厚接触後: 各国の隔離期間終了後 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19: 症状消失後14日 ・無症候感染: 最後の検査陽性後14日 <p>(抗体検査陽性だが無症候または他の検査陰性: 献血可)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19: 当面 ・無症候感染: 当面 ・抗体検査陽性: 当面 ・濃厚接触後: 4週間 	<ul style="list-style-type: none"> ・感染後PCR陰性化して3カ月 	<ul style="list-style-type: none"> ・回復後180日
献血後情報 の対応	<ul style="list-style-type: none"> ・献血後14日以内に発症または検査陽性となれば連絡 ・発症前14日以内もしくは濃厚接触後14日以内に採血した血液は回収 	<ul style="list-style-type: none"> ・献血14日以内に発症したら連絡 ・献血後72時間以内に発症した場合、当該製剤を廃棄 	<ul style="list-style-type: none"> ・献血後にCOVID-19と診断された場合は速やかに連絡 ・採血後48時間以内に発症またはCOVID-19と診断された血液は回収 	<ul style="list-style-type: none"> ・献血後28日以内に検査陽性、感染診断(疑い含む)、関連症状を発症した及び濃厚接触後の献血が判明した場合に連絡 ・有効期間内で未使用の血液は回収 	<ul style="list-style-type: none"> ・献血後14日以内に発症した場合に連絡 	<ul style="list-style-type: none"> ・献血後28日以内に発症した場合に連絡

2021/5/28現在 詳細版

新型コロナウイルス既感染者の献血受入基準-3

(考え方の基準)

治療や通院を要する後遺症等もなく、健康状態に問題のない方を受入対象とする

発症日（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から10日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過していることを大前提とする

献血者の安全を最大限考慮する

(既感染者の献血受け入れ基準案)

治療や通院を要する後遺症がなく、健康状態も問題のない方

**症状消失後（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日から）
4週間以上経過していること**

令和3年4月27日
血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス感染症に係る対応（案）

新型コロナウイルス感染症の流行及び新型コロナウイルスのワクチン接種が開始されたことに鑑み、新型コロナウイルス既感染者及び新型コロナウイルスのワクチン接種者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

なお、ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性向上の観点を中心に議論が進められてきた経緯があり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号により、通知されているところである。

（1）新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）においてとりまとめられた知見を参考に、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

今般、本邦におけるワクチン接種が進められていることから、浜口班において改めて知見の整理を行ったところ、以下のとおりであった。

① 浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（mRNA ワクチン）については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

- ・ ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）において、2回目接種後の37.5℃以上の発熱（4割）、頭痛（5割）、全身倦怠感（7割）を

認めたとの中間報告がなされていること。

- ・ mRNA ワクチンの接種後の発熱等の多くは、接種後2日までに認められており、接種後1日以降に発現する症例も認められること。
- ・ mRNA ワクチンは、本邦において承認されているいずれのワクチンとも異なる新しい種類のワクチンであること。

一方で、採血制限の期間は、血液製剤の安全性に着目して考えるべきであり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づく従来からの考え方を踏まえ、他の不活化ワクチンと同様に接種後24時間とすべきとの意見もあった。

② 日本赤十字社のワクチン接種者への採血制限に関する基本的な考え方

採血事業者においては、献血者等の保護や血液製剤の安全性向上の観点から、問診等においてワクチン接種後の体調の確認を徹底し、採血当日に発熱等が認められる場合は、献血者の安全を確保するため、採血を行っていない。また、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンについては、血中に病原体が存在する危険性はないと考えられるものの、献血者の体調を考慮し、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づき、接種後24時間の採血制限を設けている。

なお、新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限期間についても、令和2年8月27日付薬生発0827第7号を基本とし、科学的妥当性に基づき判断すべきと考えている。その結果、下記③のとおり、献血血液の確保に大きな影響が見込まれる場合は、国や関係団体とも連携し、状況に応じた適切な対策を講じることで必要血液量の安定確保に努めることとしている。

③ 新型コロナウイルスのワクチン接種後の採血制限による血液確保量への影響

血液製剤の安定供給のために必要な献血血液の確保について、日本赤十字社で推計を行った。新型コロナウイルスのワクチンは、献血可能人口（約700万人）が接種対象となるため、採血制限期間を接種後1週間とした場合、本邦におけるワクチン接種の進捗状況によっては、約3.6～17.1%の献血血液の減少が予想され献血血液の確保に大きな影響が懸念される結果であった。

以上から、血液製剤の安全性、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、ワクチン接種者の採血制限については、以下のとおりと考える。

【案1】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 48 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

【案2】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 24 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

また、今後、本邦においても接種が開始されると想定される、ウイルスベクターワクチン等のこれまで本邦で使用されてきたものとは異なるタイプのワクチンについては、引き続きさらなる知見の収集を行うとともに、血液製剤の供給状況、本邦におけるワクチンの開発状況等を注視した上で、改めて検討すべきと考える。

（2）新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

新型コロナウイルス既感染者について、令和2年7月22日安全技術調査会に提出された浜口班の見解では、血液製剤の安全性及び既感染者の安全確保の観点から、引き続き、知見の収集を行った上で検討が必要とのことであった。

改めて浜口班において、最新の知見を整理したところ、既感染者の回復後の症

状や血中ウイルスの状況等に関する海外の知見はある程度確認できたが、本邦の知見は未だ限定的であることなどから、以下のような見解であった。

このため、新型コロナウイルス既感染者の採血制限の期間については、さらなる知見を収集した上で改めて検討すべきであると考えている。

なお、今回の浜口班において、浜口班では一般の献血における新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限について議論を行うことを確認した。(回復者由来の血漿療法及びグロブリン製剤の製造を目的として血漿採取する場合の、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限については、他の研究班において作成している)

○浜口班の見解（4月19日）

- ・ 新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤に感染性があったとの文献報告はない。
- ・ 現段階の報告においては、感染後9カ月間の調査で30%の既感染者が後遺症を有しているとの報告があり、また、感染後4カ月間の調査で51%の既感染者が新型コロナウイルス感染症に罹患する前にはなかった症状を有しているという報告がある。
- ・ これらの報告において、報告されている後遺症については、軽度のものから、呼吸障害等の採血制限が必要であると考えられるものも認められている。
- ・ また、新型コロナウイルス感染症が軽症であった者と重症であった者の後遺症の差異については、現段階で不明であり、無症状又は軽症であった者と中等症又は重症であった者の採血制限を、分けて考えるのがよいという意見もあった。
- ・ 現段階においては、本邦での新型コロナウイルス既感染者の人口に占める割合は、諸外国と比較して小さく、血液の安定供給に影響を及ぼす状況にはない。
- ・ 本邦における感染後長期間にわたる状況についての知見は未だ限定的である一方、本邦でも関連する研究が行われていることから、それらの報告も可能な限り確認すべきと考えられる。

参考 1

ワクチン等の接種状況に応じた採血制限期間の現行の取り扱い

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A 型肝炎、狂犬病等	接種後 24 時間
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG 等	接種後 4 週間
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 か月
B 型肝炎ワクチン		接種後 2 週間
咬傷後の狂犬病ワクチン		接種後 1 年

【基本的な考え方】

不活化ワクチン接種の場合は血中に病原体が存在する危険性はないが、献血者の体調を考慮して 24 時間以内は採血しない。生ワクチンの場合は一過性の感染の可能性を考慮して 4 週以内は採血しない。

※「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」(令和 2 年 8 月 27 日薬生発 0827 第 7 号局長通知)より、第 1 の 1 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診「エ ワクチン等の接種状況」を抜粋。

参考 2

諸外国における新型コロナウイルス既感染症者の採血制限について

(4) 諸外国の新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

諸外国においても、新型コロナウイルスに関する献血血液の安全対策を以下の表のように講じています。また、WHO¹⁾や欧州疾病予防管理センター (ECDC)¹²⁾や米国食品医薬品庁 (FDA)¹³⁾からも輸血用血液の安全対策及び安定供給についてガイダンス等が発出されています。

新型コロナウイルス感染症は新興感染症であり献血血液の安全性を示す情報が不十分だったため、日本赤十字社では輸血用血液製剤の安全性を最大限重視し慎重な対応を行ってきました。今後、審議会等における検討結果やこの1年で得られた知見をもとに、献血制限や献血後情報対応の条件、また、新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ等について見直しを行うこととしています。

新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく実施
	新型コロナ関連確認項目 (ポスター等による周知含む)	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断 (罹患歴) 濃厚接触	診断 (罹患歴) 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	14日 (PCR陽性で症状ない場合は陽性日から14日後)	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以内に発症	献血14日以内の発症	採血後48時間以内の発症	献血後28日以内に検査陽性、感染診断 (疑い含む)、関連症状発症濃厚接触後の献血が判明	献血後14日以内に発症	献血後28日以内に発症

2021年1月20日現在

新型コロナウイルス感染症にかかる現状及び今後の対応について

1. 製剤の安全性について

(1) 輸血用血液製剤の安全性について

現状

- ・新型コロナウイルス感染症（又は感染疑い）と診断された方からの献血は受け入れておらず、献血後に感染と診断された方については遡及調査等を行っている。また、新型コロナウイルスにかかるスクリーニング検査等は行われていない。
- ・安全性確保の観点から、現時点での対応は科学的に妥当と考えられる。

今後の対応（案）

- ・引き続き情報収集に努め、新たな知見を踏まえ必要な対応を行う。

<研究班^(※)の検討結果（概要）>

- ・「血流感染で感染するリスク」について、SARS-Cov-2感染者において血中にウイルスが存在するケースはそれほど多くはなく、またウイルス血症（RNAemia）になっているケースは重症の患者に多く、SARSに比較してウイルス濃度は高くないとの報告があるが、安全性を評価する上では、引き続き知見の集積が必要。
- ・WHOガイドライン（WHO Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)）に基づき、リスクとベネフィットのバランスを考慮に入れた対応が求められる。
- ・WHOガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。
- ・①製剤の安全性についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤はこれまでの類似ウイルスについての血液安全性に関する経験上の事象、中国での献血者から得られた血液での核酸検査の結果（陽性率、コピー数）などから直ちに安全性に対する踏み込んだ対処をする状況にないとしている。
- ・研究班では、現時点での日赤の対応は、科学的に妥当であると考えるが、輸血に関するSARS-Cov-2の情報は少ないので情報収集に努め、新しい知見が得られた場合に対応できるようにすることが必要であると考える。

(※) 研究班：厚生労働行政推進調査事業（研究代表者 国立感染症研究所 浜口功）

(2) 血漿分画製剤の安全性について

現状

- ・国内で流通している血漿分画製剤については、現在、製剤の製造過程においてウイルス低減化の対応が十分に行われている。

今後の対応（案）

- ・引き続きウイルス低減化の対応により安全性を確保する。

<研究班^(※)の検討結果(抜粋)>

- ・ SARS-CoV-2 はエンベロップを持つ直径約 100nm の RNA ウイルスであり、分画製剤各製造所においてはウイルス安全性を担保するために、適切なモデルウイルスの設定がなされ、製剤の製造工程においてウイルスの低減化の対応が十分に図られている。
- ・ なお、諸外国においては、新型コロナウイルス既感染者からの献血を一定の条件下で許可しているが、海外で得られた血漿を元に製造された血液製剤のうち、国内で流通しているものは、血漿分画製剤のみである。

2. 新型コロナウイルス既感染者の献血制限について

現状

- ・ 新型コロナウイルス感染(または感染疑い)と診断された方からの献血は受け入れていない。
- ・ 献血血液を確保するため、ホームページやラブラッド等を通じた献血協力の依頼を行っている。

今後の対応(案)

- ・ 再燃及び再再燃の事例の感染性に関する詳しい情報を収集し、供給量の状況も考慮した上で既感染者の献血制限について検討する。検討にあたっては、献血者の安全性を確保する観点を考慮する。併せて、献血従事者の安全性確保の観点も考慮する。
- ・ 引き続き献血協力の依頼を行うなど、献血推進に取り組む。

<研究班^(※)の検討結果(抜粋)>

- ・ WHO ガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。(再掲)
- ・ 供給体制が堅持できている現状では、COVID-19 回復者からの献血を至急考慮すべき状況ではない。しかしながら、可能性の問題として、供給が厳しい状況が発生した場合においては、COVID-19 回復者からの献血を可能とする条件を考えておくべき。
- ・ WHO や海外の基準は、COVID-19 診断後、回復してPCR咽頭スワブで陰性が2回確認されたか、症状が完全に回復して28日以降、とされているものが多いが、28日以降に症状が再燃し、咽頭スワブで陽転する事例が散見されることから、上記の基準はこれらのデータを踏まえると安全とは言えない。
- ・ COVID-19 回復者の再エントリーの条件は今後、再燃及び再再燃の事例の感染性に関する詳しい解析結果が出てから、供給量の状況と照らし合わせて検討すべきと考える。特に献血血液の安全性のみならず献血における献血従事者や他の献血者の安全性を確保する観点からの考慮も必要である。

血液製剤の SARS-CoV-2 に関するウイルス安全性について

「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」班

浜口 功

SARS-CoV-2 に関連して血液製剤の安全性に関し、「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」班で現状を検討した結果、以下の見解で一致したので報告する。

「輸血用血液製剤の安全性について」

- 「血流感染で感染するリスク」について、SARS-Cov-2 感染者において血中にウイルスが存在するケースはそれほど多くはなく、またウイルス血症 (RNAemia) になっているケースは重症の患者に多く、SARS に比較してウイルス濃度は高くないとの報告がある。
- こうした状況のもと、WHO ガイドライン (WHO Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)) に基づき、リスクとベネフィットのバランスを考慮に入れた対応が求められる。
- WHO ガイドラインでは①製剤の安全性、②採血所での献血者や採血事業従事者の安全性、①及び②を踏まえた③安定供給の備えについて対応が述べられている。
- ①製剤の安全性についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤はこれまでの類似ウイルスについての血液安全性に関する経験上の事象、中国での献血者から得られた血液での核酸検査の結果(陽性率、コピー数)などから直ちに安全性に対する踏み込んだ対処をする状況にないとしている。
- これに対し、研究班では、現時点での日赤の対応は、科学的に妥当であると考え、輸血に関する SARS-Cov-2 の情報は少ないので情報収集に努め、新しい知見が得られた場合に対応できるようにすることが必要であると考え。
- 研究班からのコメント：現時点での日赤の対応は安全性確保の観点から妥当と考える。ただし、今後 SARS-CoV-2 に関する血液を介する感染及びそれに基づく健康被害のリスクが増大した場合には、核酸検査や病原体不活化法の導入等の積極的な対処を考慮すべき。
- ②採血所の安全対策についての日赤の対応は以下のとおりである。日赤は献血会場におけるウイルス感染予防対策の実施を行っている。
- 研究班からのコメント：献血会場が感染クラスターにならないように、引き続き十分に対処を行うべきと考える。
- ③安定供給の備えについての日赤の対応は以下のとおりである。供給量では、コロナ感

染拡大の状況下では医療機関での不急な手術等の延期等により、日赤の予定供給量の92～93%で推移した。緊急事態宣言解除後の現在では102%程度であり、今後もし国内で、一定程度、感染が広がっても、供給は理論上可能とした。

- WHO ガイドラインでは、血液の供給不足を懸念し、COVID-19 回復者からの献血を一定期間経過後に再エントリーを可能としている。
- 研究班からのコメント：供給体制が堅持できている現状では、COVID-19 回復者からの献血を至急考慮すべき状況ではない。しかしながら、可能性の問題として、供給が厳しい状況が発生した場合においては、COVID-19 回復者からの献血を可能とする条件を考えておくべき。

「血漿分画製剤の安全性について」

- SARS-CoV-2 はエンベロップを持つ直径約100nmのRNAウイルスであり、分画製剤各製造所においてはウイルス安全性を担保するために、適切なモデルウイルスの設定がなされ、製剤の製造工程においてウイルスの低減化の対応が十分に図られていることを確認した。
- なお、諸外国においては、新型コロナウイルス既感染者からの献血を一定の条件下で許可しているが、海外で得られた血漿を元に製造された血液製剤のうち、国内で流通しているものは、血漿分画製剤のみである。

「新型コロナウイルス既感染者の献血制限について」

- 前項の「輸血用血液製剤の安全性について」の③安定供給の備えについての日赤の対応は、現状COVID-19回復者の献血制限の解除の必要性はないとの立場であるが、研究班として献血制限の解除の必要性について検討した。
- WHOや海外の基準は、COVID-19診断後、回復してPCR咽頭スワブで陰性が2回確認されたか、症状が完全に回復して28日以降、とされているものが多いが、28日以降に症状が再燃し、咽頭スワブで陽転する事例が散見されることから、上記の基準はこれらのデータを踏まえると安全とは言えない。
- 研究班からのコメント：COVID-19回復者の再エントリーの条件は今後、再燃及び再燃の事例の感染性に関する詳しい解析結果が出てから、供給量の状況と照らし合わせて検討すべきと考える。特に献血血液の安全性のみならず献血における献血従事者や他の献血者の安全性を確保する観点からの考慮も必要である。

以上

薬生発 0330 第 2 号
令和 4 年 3 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」の一部改正について

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和 31 年法律第 160 号。以下「血液法」という。）第 25 条及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（昭和 31 年厚生省令第 22 号。以下「規則」という。）第 14 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号。以下「基準」という。）第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等の方法等については、献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上を目的に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」（令和 2 年 8 月 27 日付け薬生発 0827 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）において示してきたところです。

今般、新型コロナウイルス感染症に関する知見が集積されてきたこと、ウイルスベクターワクチンが新型コロナウイルスに対するワクチンとして承認され、予防接種が開始されたこと等を踏まえ、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」の一部を改正し、別紙のとおりとしたので、貴職におかれては、下記に御留意の上、貴管内日本赤十字血液センターに対し、周知徹底をお願いします。

記

1 趣旨

献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上の観点から、血液法第 25 条及び規則第 14 条に基づく健康診断並びに基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等の方法について、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」において示してきた。今般、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関し、新たな種類のワクチンが承認されたこと、予防接種が開始されたこと、ワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査) に関する中間報告がなされたこと等から、当該問診等について所要の改正を行うものである。

なお、今後、ワクチンの性状やワクチン接種後の長期的な状況等について新たな知見を踏まえ、変更する可能性があることに留意いただきたい。

2 主な改正内容

「第 1 健康診断及び問診等の方法について 1 問診 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診 エ ワクチン等の接種状況」において、六を七とし、五を三とし、四を六とし、三を四とし、四の次に「五 ウイルスベクターワクチン (新型コロナウイルス等) 接種後 6 週間を経過していること」を追記する。

3 適用期日

本通知は、令和 4 年 4 月 1 日から適用する。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について

第1 健康診断及び問診等の方法について

血液法第25条第1項及び規則第14条第1項に基づく健康診断並びに基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等は、以下の方法によること。

1 問診

（1）献血者等の保護の観点から実施する問診

ア 年齢及び性別

イ 献血間隔

過去52週間以内に行われた全ての種類の献血の内容を確認すること。

ウ 妊娠・授乳に関すること

① 現在妊娠中又は授乳中でないか確認すること。

② 過去6月以内に出産、流産がないか確認すること。

エ 病歴

採血により悪化するおそれがある循環器病（心血管疾患、脳卒中）、血液疾患、てんかん、無呼吸その他の疾患の病歴がないか確認すること。

オ 献血当日の体調と過去の採血時の体調変化等

① 献血当日の体調

献血当日の体調及び女性の場合は必要に応じて月経困難症の有無を確認すること。

② 喫食状況

喫食内容・直近の食事時間等を確認すること。

③ 睡眠状況

直近の睡眠時間等を確認すること。

④ 過去の採血時の体調変化等

過去の採血時における体調変化等の有無や副作用の既往を確認すること。

（2）血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診

ア 感染症の既往

① 献血希望者の感染状況

献血希望者が献血時点及び過去に感染した感染症の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 インフルエンザの既往がある場合は治癒後3日が経過していること

二 はしか（麻疹）、風疹、おたふくかぜ、带状疱疹、水疱瘡の既往が

ある場合は治癒後3週が経過していること

三 デング熱、ジカ熱、細菌性下痢疾患の既往がある場合は治癒後1月が経過していること

四 B型肝炎、チクングニア熱、伝染性単核球症、ウエストナイル熱、りんご病（伝染性紅斑）、A型肝炎、E型肝炎、エルシニア感染症及び性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ等の梅毒以外の性感染症の既往がある場合は治癒後6月が経過していること

ただしB型肝炎は完治しキャリアでないこと

五 結核の既往がある場合は治癒後2年が経過していること

六 梅毒、C型肝炎、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症、HIV、HTLV-1の既往がないこと

七 新興・再興感染症発生時には、リスク評価に基づいた感染症ごとに示す方針に従うこと

② 献血希望者の周囲の者の感染状況

献血希望者の周囲の者の献血時点での感染状況を確認し、A型肝炎、E型肝炎、りんご病（伝染性紅斑）に感染していないことを確認すること。

イ 感染症以外の病歴等

① 感染症以外の病歴

献血時点及び過去の既往を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

一 肝臓病、腎臓病、外傷の既往がある場合は、治癒していること（胆石や体質による黄疸、起立性蛋白尿、特発性腎出血や遊走腎等を除く。）

二 糖尿病、ぜんそく、アレルギー疾患の既往がある場合は、病態が安定に保たれていること

三 がん（悪性腫瘍（造血器腫瘍を除く。））の既往がある場合は治癒後5年が経過していること

四 開胸・開腹・開頭を要する大きな侵襲を伴う手術を受けた場合は、治療後6月が経過していること

五 がん（造血器腫瘍に限る。）、クロイツフェルト・ヤコブ病の既往がないこと

六 輸血、移植医療及び再生医療等製品、同種由来の特定細胞加工物の投与を受けていないこと

② 献血希望者の血縁者の病歴

献血希望者の血縁者にクロイツフェルト・ヤコブ病に罹患した者がいないこと。

ウ 服薬状況

血液の性状に影響しうる薬剤について、献血時点及び過去の服薬状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 原疾患により採血しない対象薬物を服用していないこと
- 二 服薬中止後の献血延期期間が定められている薬剤を服用した場合は服薬中止後の献血延期期間を経過していること

エ ワクチン等の接種状況

ワクチン等の接種状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

- 一 不活化ワクチン（インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等）接種後24時間を経過していること
- 二 RNAワクチン（新型コロナウイルス等）接種後48時間を経過していること
- 三 B型肝炎ワクチン接種後2週間を経過していること
- 四 弱毒生ワクチン（黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等）接種後4週間を経過していること
- 五 ウイルスベクターワクチン（新型コロナウイルス等）接種後6週間を経過していること
- 六 抗血清（破傷風、蛇毒、ジフテリア等）接種後3月を経過していること
- 七 咬傷後の狂犬病ワクチン接種後1年を経過していること

オ 海外渡航・滞在

① 検疫期間

海外渡航から帰国後4週間を経過していること。

② 海外地域別の滞在期間

血液を介して伝搬しうる感染症発症リスクに基づく海外地域、通算滞在歴、滞在期間別の採血制限に該当していないこと。

カ その他の感染リスク

① 歯科治療

過去3日以内に出血を伴う歯科治療を受けていないこと。

② ピアス処置

過去6月以内に感染防止が不十分なピアス処置を受けていないこと。

③ 刺青処置

過去6月以内に刺青処置を受けていないこと。

④ 使用済み注射針等の使用

過去6月以内に使用済み注射針等による傷処置を受けていないこと。

⑤ 性的接触

過去6月以内に不特定または新たなパートナー、または血液にリスクを及ぼすウイルス持続保持者との性的接触がないこと。

2 体温測定

3 体重測定

4 血圧測定

5 血色素検査

6 血小板数検査

血小板成分採血の希望者に対しては、血小板数検査を実施すること。

7 その他必要な診察

(1) 脈拍

(2) 視診、触診、聴診、打診等、必要に応じて医師の判断の下で実施すること。

第2 採血が健康上有害であると認められる者の基準

1 血液法第 25 条第 2 項の規定により、採血が健康上有害であると認められる者は、規則別表第二の採血の種類欄に掲げる区分に応じ、それぞれ同表の基準欄に掲げる各号の一に該当する者であること（規則第 14 条第 2 項）。

2 有熱者その他健康状態が不良であると認められる者

別表第 2 の「200ml 全血採血」の基準 11、「400ml 全血採血」の基準 11、「血漿成分献血」の基準 11 及び「血小板成分献血」の基準 14 に規定する「有熱者その他健康状態が不良であると認められる者」の内容は以下のとおりであること。

(1) 有熱者

37.5℃以上の発熱をしている者であること。

(2) その他健康状態が不良であると認められる者

ア 血圧

最高血圧が 90 mmHg 未満 180 mmHg 以上、最低血圧が 50 mmHg 未満 110 mmHg 以上である者

イ 脈拍

安静を保った状態での脈拍が 40 回/分未満 100 回/分より上である者

ウ その他

血液法第 25 条第 1 項及び規則第 14 条第 1 項に基づく健康診断の結果、採血が適当でないと判定された者

第3 採血の適否の判定

医師は、血液法第 25 条第 2 項に規定する採血が健康上有害であると認められる者に該当せず、かつ、上記第 1 の 1 (2) に掲げる事項を全て満たす者について、問診その他診察の内容を総合的に勘案し、献血希望者からの採血の適否を判定すること。

第4 既存の通知の廃止について

本通知の適用に伴い、次に掲げる通知は廃止する。

- 1 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成16年7月13日付け薬食発第0713008号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 2 ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について（平成16年7月13日付け薬食血発第0713001号厚生労働省医薬食品局血液対策課長通知）

第5 その他

本通知は、令和4年4月1日から適用する。