

## 血友病治療：クリオプレシピテート使用によるHIV曝露の累積危険率の評価

### Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate

B. L. Evatt, H. Austin, G. Leon, A. Ruiz-Sáez and N. De Bosch

From the Hematologic Diseases Branch, Division of AIDS, STD and TB Laboratory Research, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia and Banco Municipal de Sangre, Centro Nacional de Hemofilia, Caracas, Venezuela; Hematologic Disease Branch, Atlanta, Georgia; Department of Epidemiology, School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia; Banco Municipal de Sangre, Centro Nacional de Hemofilia, Esquina Pirineos, Venezuela

**要約**：世界の血友病患者の大多数は発展途上国の人々である。これらの患者の多くは、ウイルス不活化凝固因子製剤を用いた治療を受けることができない状況にあり、自国で供給された血液から製造されたクリオプレシピテート (cryoprecipitate) による治療を受けている。これらの国々においてウイルス不活化製剤の代わりにクリオプレシピテートが用いられている理由として、次のような誤った思い込みがある。つまり、今日の血液バンクは近代的な検査システムを導入しているので、かなり安全な製剤を提供可能でHIVや他の血液性ウイルスの伝播はめったに起こり得ない、と信じているのである。しかしながら、血液性感染症にかかるリスクは累積的であり、クリオプレシピテートや新鮮凍結血漿を用いた治療を受けている血友病患者にいたっては、生涯を通じて数百人、あるいは数千人のドナーに曝露されているのが現状である。HIV感染者が“ウインドウ・ピリオド (window period)” 期にドナーになるリスクは、そ

の国のHIV感染数の増加に直接関係してくる。この問題を検証するため、我々は1人の血友病患者にHIV汚染されたクリオプレシピテートが投与される危険率を、治療継続年数とドナー群における潜在的なHIV陽性率の関数として算出するモデルを考案した。我々はこのモデルをHIV発生率が異なるベネズエラと米国に適用した。1人の血友病患者が15人のドナーに由来する血漿から製造されたクリオプレシピテートの投与を月に1度、生涯(60年間)を通じて受けた場合、HIVに曝される累積危険率は有意に高く、米国で2%、ベネズエラにいたっては40%であった。したがって、医師はクリオプレシピテートを用いるに当たり、この危険率が累積的であることを十分踏まえ、慎重に評価すべきである。ただし、緊急時やウイルス不活化製剤が入手不可能な場合は例外である。

**Key words**：血液の安全性、クリオプレシピテート、HIV、血液伝播性感染、血液バンク、輸血

### はじめに

通常、重症血友病患者は血液凝固因子濃縮製剤投与を毎月必要とする出血症状を呈する。先進国では、これらの製剤はヒト血漿から製造され、ウイルス不活化処理されるか、あるいは遺伝子組換え技術を用

いて細胞培養培地から製造される。しかし、世界の血友病患者の80%を占める発展途上国の血友病患者は、これらの安全な血液製剤を利用できない状況にある。発展途上国では、膨大な医療ニーズとは裏腹に、財源は非常に乏しく、血友病患者はしばしば自国で供給された血液から製造されるクリオプレシピテートの投与のみに頼らざるを得ない<sup>(1)</sup>。濃縮製剤や組換え技術の代わりにクリオプレシピテートを

用いている理由は、盲目的な費用便益分析にある。不活化凝固因子濃縮製剤はクリオプレシピテートに比べ高価であると考えているのである。それに加え、今日のクリオプレシピテート技術により血液バンクはかなり安全な製剤を提供できるようになったと一般に信じられている。米国において輸血による HIV 感染は極めてまれであるという報告は、これらの誤った考えをより強固なものにしている。米国でドナーが HIV 感染している割合は 1/500,000 ~ 1/350,000 である<sup>(2)</sup>。

クリオプレシピテートが安全であると結論付ける前にいくつかの点が考慮されて然るべきである。第一に、血液を介した感染症にかかるリスクは累積的であるということである。血友病患者はその生涯を通じて数百人、あるいは数千人のドナーの血液から製造された血液製剤の投与を受けるのである。第二に、HIV などの感染症の感染率は国によって大きく異なるということである。この数字は、HIV 感染したドナーが、感染してから検出する抗体をもつようになるまでの期間内、すなわち“ウインドウ・ピリオド”に献血する危険率に大きく左右される。第三に、各国で採用されている血液スクリーニング方法の妥当性と厳密さ、および検査手法の全体的な質である。これらすべての因子が、輸血を受ける 1 人 1 人が輸血を受けるたびに曝される血液性感染症リスクに大きな影響を及ぼすのである。特に、血友病患者は血液製剤投与を繰り返し受けるため、最新の技術を駆使して検査・製造された製剤を用いても、感染リスクに曝されるのである。

今回我々は、血友病患者が HIV 汚染されたクリオプレシピテートを投与される危険率を、治療年数とドナー群の潜在的 HIV 陽性率の関数として算定した。本問題への関心をさらに高め解決策を探る動機づけとするため、我々はドナーのスクリーニング方法や HIV 検査の精度・感受性は将来においても今日の水準のまま変わらないものと仮定した（もっとも、この仮定は近い将来崩れ去ることは間違いないが）。我々はこの算定法をベネズエラの血友病患者に適用し、その結果を米国などの HIV 感染率が低い国で血友病患者の治療にクリオプレシピテートを用いたと仮定して算出した結果と比較した。

## 方 法

### モデル作成

#### 米国で 1 人の HIV 陽性者が献血する危険率

HIV 陽性ドナーからの血液が米国赤十字 (ARC) の血液供給システムに混入する危険率が、つい最近算定された<sup>(2)</sup>。研究背景および方法を示すため、この算定方法に微妙に修正を加えたものをここにまとめた。算定方法の詳細については参考文献を参照して頂きたい。

HIV 汚染された血液が ARC の血液供給システムに混入する確率は、様々な因子に影響されるが、特に、ある一定期間内のドナー数の内訳、つまり初めて献血したドナーの数と複数回献血したことのあるドナーの数により左右される。ARC へボランティア献血した複数回ドナー群と初回ドナー群の HIV 陽性率を Table 1 に示す。

米国ではボランティア献血のおよそ 80% が複数回ドナーに由来し、残りは初回ドナーに由来する。Table 1 が示すように、初回ドナー群の HIV 陽性率は複数回ドナー群の約 9 倍である。この違いは、おそらく、複数回ドナー群は自己選択がなされた集団で、HIV 感染リスクが低く、HIV 陽性者は複数回ドナーとしては不適格者であることを反映しているのかもしれない。

しかし、ドナーの HIV 陽性率は、HIV 汚染された血液が国の血液供給システムに混入する確率を左右する決定的な因子ではない。なぜならば、HIV 汚染が認められた血液は廃棄されるからである。より重要な決定因子は、HIV 陰性状態から HIV 陽性状態への転換率を示す HIV 感染の発生率 ( $I_R$ ) である。Lackritz らは複数回ドナー（最後の献血で HIV 陰性であった者）のデータを用いて、複数回ドナー群の

**Table 1.** The number and prevalence of HIV-positive persons among first-time and repeat volunteer blood donors to the ARC.

	Donor type		
	Repeat	First-time	Total
No. HIV-infected	142	349	491
No. donors	7 148 580	1 898 739	9 047 319
HIV prevalence	$2.0 \times 10^{-5}$	$18.4 \times 10^{-5}$	$5.43 \times 10^{-5}$

HIV 感染  $I_R$  は 1 年で 1 人当たり約  $2.6 \times 10^{-5}$  であると算出した<sup>(2)</sup>。初回ドナー群の HIV 感染  $I_R$  は彼らの献血前の血清状態を示すデータを入手できないため、直接算出することはできない。しかし、Lackritz らは他の情報を用い、初回ドナー群の HIV 感染  $I_R$  は複数回ドナー群の 1.8 倍であると算出した。これに対して、我々は初回ドナー群の複数回ドナー群に対する HIV 感染  $I_R$  比は約 3 であると考えている<sup>(3)</sup>。この比を 2.4 と見積もっている研究者もいる<sup>(4)</sup>。以下に示す計算式では、比の値に 1.8 と 3.0 のどちらを用いても結果にほとんど違いはない。そこで我々は 2.5 を採用し、米国における初回ドナー群の HIV 感染  $I_R$  は 1 年当たり約  $6.5 \times 10^{-5}$  であると算出した。よって、ARC へのボランティアドナーを総括した  $I_R$  は次のように計算される。

$$I_R = 0.8 \times \frac{2.6}{10^5 \text{y}} + 0.2 \times \frac{6.5}{10^5 \text{y}} = \frac{3.4}{10^5 \text{y}}$$

このドナー群における新規 HIV 感染率は、汚染された血液が ARC 血液供給システムに混入する確率を部分的に決めているにすぎない。なぜならば、HIV 感染が検出されれば、汚染された血液はすべて廃棄処分されるからである。問題なのはウインドウ・ピリオド（約 25 日間）である。この期間中に HIV 感染者が献血すると、感染が検出できず、汚染された血液が血液供給システムに混入してしまう<sup>(2,5)</sup>。したがって、上記の  $I_R$  は 25/365 倍されなければならない（その結果、 $2.3 \times 10^{-6}$ /年になる）。すなわち、献血された 100 万単位の血液のうち、およそ 2 単位は HIV 汚染されていることになる。これらは、血液中にウイルスが存在するウインドウ・ピリオドにあったドナーから得られたものであるため、感染が検出されなかったことになる。

検査機関のミスによって汚染血液が国の血液供給システムに混入することもある<sup>(6-8)</sup>。Lackritz らは、献血時に HIV 感染が認められたドナーにより提供された血液の約 0.5% が、誤って血液供給システムに混入すると算定している<sup>(2)</sup>。検査機関でミスが起こる確率は、HIV に汚染された血液が国の血液供給システムに入る危険率  $I_R$  を  $0.005 \times (5.43 \times 10^{-5}/\text{年})$  増加させ、その値を約  $2.6 \times 10^{-6}/\text{年}$  に押し上げる。また、彼らは HIV 感染ドナーが献血した血液の 15 ~

42% は他の理由（例えば、HBsAg 陽性など）で廃棄されると見積もっている。これらのことから、HIV 汚染された血液が国の血液供給システムに混入する確率は  $1/659,900 \sim 1/450,300$  であると推定され、幾何平均をとった  $1/545,100$  が点推定値になる。先に述べた通り、これらの推定値は Lackritz らが算出した値とよく一致している。

#### ベネズエラで HIV 感染血液が献血される危険率の算定

カラカスにある Banco Municipal de Sangre は、1988 ~ 1997 年にかけて 269,509 単位の血漿を収集した。カラカス連邦区におけるドナー群の HIV 陽性率を見積もるため、該当期間中の HIV スクリーニング検査の結果を調査した。改良された検査方法がスクリーニングプログラムに導入されつつあった時期でもあり、この期間に施行された検査は統一されたものではなかった。1995 年までは、次の検査システムを用いて HIV 抗体を検出していた：Ortho HIV Elisa Test System, Abbott Recombinant anti-HIV-EIA, Vironostika HIV Microelisa System-Organon teknika, Bio-Test anti-HIV Recombinant elisa, Recombigen (env and gag) HIV Cambridge Biotech. 結果確認は Biotech/Dupont HIV-1 Western blot Kit, Chiron Riba HIV 216 Test system, および Inno-Lia HIV 1/2 Ab immunogenetics SA を用いて行われた。1995 年以降に施行されたすべての検査については、HIV1/HIV2 および Abbott Diagnostics 製 3rd generation plus EIA を用い、結果確認には Cambridge Biotech 製 (Worcester, MA) HIV-1 Western Blot を用いた。ドナー群の HIV 陽性率は緩やかに、しかし着実に増加し、1986 年に 0.05% であったが 1992 年には 0.31% に達した。1995 ~ 1997 年にかけては、0.23 ~ 0.24% で推移した。我々は以下に示す計算をするに当たり、ベネズエラドナー群の HIV 陽性率の推定値を 0.23% とした。

ベネズエラで献血された血液のほとんどは初回ドナー由来であるため、ベネズエラ血液バンクにより収集されたデータに基づいて HIV 感染  $I_R$  を算定することは不可能である<sup>(9,10)</sup>。我々は、ベネズエラと米国の HIV 発生率の比は両国の HIV 陽性率の比に等しいと仮定し、ベネズエラドナー群の HIV 感染  $I_R$  を

推定した。ベネズエラの米国（陽性率は  $18.4 \times 10^{-5}$ , Table 1 参照）に対する初回ドナー群の HIV 陽性率比は約 12.5 である。そこで我々は、ベネズエラの初回ドナー群の HIV 感染  $I_R$  も米国の約 12.5 倍であると仮定し、 $81 \times 10^{-5}$ /年と算定した。この値にウィンドウ・ピリオド (25/365) を考慮して修正すると、 $5.5 \times 10^{-5}$ /年となる。さらに、検査機関でミスが起きる確率 ( $0.005 \times 0.23\%$ ) を加味し、 $6.6 \times 10^{-5}$ /年の危険率を得た。最後に、HIV 感染ドナーに由来する血液の 15~42% は他の理由により廃棄されると仮定した。その結果我々は、ベネズエラで HIV 汚染血液が初回ドナーの献血を通し血液供給システムに混入する確率は  $1/25,700 \sim 1/17,500$ , 幾何平均で約  $1/21,200$  であると算定した。

#### ベネズエラで HIV 感染血液が献血される危険率の実際

Banco Municipal de Sangre における血液スクリーニング方法と検査方法は米国で採用されているものと同一であり、米国血液バンク協会 (American Association of Blood Banks) の認定を受けている。1988 ~ 1997 年にかけて収集された血漿 269,509 単位のうち約 70% は、クリオプレシピテートあるいは新鮮凍結血漿に加工され、血友病患者の治療に用いられた。血液バンクにより供給されたこれらの血漿あるいはクリオプレシピテートの投与を受けている血友病患者は、1 年ごとに HIV 抗体検査を受けている。血液バンクが製造した血漿の投与を受けている他の患者群は、HIV 感染症状が発現しない限り、定期的にこの検査を受けてはいない。クリオプレシピテートあるいは新鮮凍結血漿の投与を同時期に受けた血友病患者のうち 13 例で HIV 血清転換が認められ、HIV 汚染された血液製剤の投与がその原因であった。したがって、観察された血清転換率は、収集された血漿 1 単位当たり、総じて  $1/20,700$  である。ベネズエラ血液バンクに集まる血液のうち  $1/25,700 \sim 1/17,500$  は潜在的に HIV に感染しているとした我々の算定とこの数字は一致する。しかし、血友病患者以外の血漿レシピエントに対して十分な検査がなされていないため、これはかなり控えめな数値である。

## 結 果

我々はこれまで述べてきた情報に基づいて、ベネズエラの血友病患者が HIV 汚染血液製剤に曝される危険率を算定した。ベネズエラの典型的な血友病患者は年に 12 回クリオプレシピテート投与を受け、各クリオプレシピテートは異なる 15 人のドナーに由来すると仮定した。この条件下で 10 年間治療を続けた場合、1 人の血友病患者は約 1,800 人のドナーから得られた約 120 回の因子投与を受けることになる。これら 1,800 人のドナーのうち HIV に感染している者の数を  $X$  とすると、 $X$  は 1 回の試行で事象が起こる確率が  $1/21,200$  ( $=p$ ) である時に 1,800 回の独立試行を行う ( $=n$ ) 場合の二項確率の法則に従う。 $n$  が大きく  $p$  が小さければ、二項分布はパラメータ (すなわち平均) を  $np$  とするポアソン分布に近似できるので<sup>(11)</sup>, パラメータを  $1,800/21,200$  とするポアソン分布を用いてこれらの二項確率を算出した。少なくとも 1 人の HIV 感染ドナーに曝される危険率は HIV 感染ドナーにまったく曝されない確率の補数として求めた。ポアソン分布に従う確率変数を定義する式によると、事象が起こらない確率は  $e^{-[1,800/21,200]}$  である。したがって、ベネズエラで 1 人の血友病患者が 10 年間治療を受ける間に HIV 汚染血液製剤に曝される危険率はおよそ、

$$\text{危険率} = 1 - e^{-(1,800/21,200)} = 0.08$$

である。Table 2 はベネズエラで 1 人の血友病患者が HIV 汚染された血液製剤に曝される危険率を、治療期間および前式で表された危険率の関数として算出した結果を示している。先に述べたように、実際、米国においては純化濃縮製剤と組換え型製剤 (因子) が使用されている。しかしながら、比較のために、ARC に集められた血液をベネズエラと同様の方法で加工したクリオプレシピテートが米国で使用されていると仮定し、米国の血友病患者に対してこの計算式を適用した。

このように、生涯の治療 (60 年間) を通して、15 人のドナーに由来する血漿から製造されたクリオプレシピテートの投与を月に 1 度受け続けるベネズエラの血友病患者が、HIV 汚染された血液製剤に少なくとも 1 回曝される累積危険率は 40% である。

**Table 2.** Risk (%) that a Venezuelan or a US haemophiliac will be exposed to HIV contaminated blood product by years of treatment and risk of an HIV-infected donation.

Years of treatment	Venezuela		USA	
	Lower [1/25 700]*	Mid [1/21 200]*	Upper [1/17 500]*	Mid [1/545 100]*
5	3.4	4.2	5.0	0.16
10	6.8	8.1	9.8	0.33
15	10.0	12.0	14.3	0.49
20	13.1	15.6	18.6	0.66
30	19.0	22.5	26.6	0.99
40	24.4	28.8	33.7	1.3
50	29.5	34.6	40.2	1.6
60	34.3	39.9	46.0	2.0

\*Estimated risk for HIV-infected donation.

## 考 察

汚染血液を介して HIV に感染する危険率は国によって大きく異なる。この危険率は、ドナー群の潜在的な HIV 陽性率や HIV スクリーニング検査の質の高さ（これは、現在の技術では 25 日間以上である ウインドウ・ピリオドの長さにも影響する）、検査機関の総合的な質（検査機関におけるミスは汚染血液の明らかな拡散源である）、ウイルス感染したドナーの血液を可能な限り排除するための他の検査の数と厳密さ、および生涯にわたってレシピエントに行われる総輸血回数や総曝露回数、といった様々な要因に左右される。また、ドナー群の重複感染率（例えば、HBV と HIV）も HIV 汚染された血液により製造された製剤の拡散やそれらが使用される確率に直接影響する。

我々のモデルによると、ベネズエラで現状以上にクリオプレシピテートが血友病患者の治療に使用された場合、患者が HIV に曝される危険性は計り知れないものになると予想される。高度な HIV 検査やスクリーニング方法を導入しているにもかかわらず、血液製剤を通じた HIV 伝播が起こっているという事実は、その予想を裏書きするものであろう。発展途上国にいたっては、HIV 感染率が著明に高いことに加え、財源不足により近代的な HIV スクリーニング検査を導入できず、また検査機関の質の維持もままならず、状況はさらに深刻であるといえる。ベネズエラでは HIV 感染率が米国の 12 倍であるため、ク

リオプレシピテートを用いた治療を受けている血友病患者が一生を通して HIV 汚染血液製剤に曝される危険率は 40% と、想像を絶する高率になっている。

我々の仮定が正しければ、上記のモデルにより血友病患者が HIV 汚染血液製剤に曝される危険率を適切に算出することができる。しかし、これらの仮定には不確かな部分があり、我々が算出した危険率の妥当性についても不確実性があることを認めざるを得ない。例えば、ベネズエラと米国ではドナーの HIV 陽性率に約 12 倍の差があることが認められたが、ベネズエラドナー群の HIV 感染  $I_R$  は米国ドナー群  $I_R$  の 12 倍ではないかもしれない。また、ベネズエラ血液バンクにおける HIV や他の病原体に対する血液スクリーニング方法は米国血液バンクが採用している方法と同等であると考えられているが、両国の検査機関における品質保証が同等であるとはいえず、両国における検査が同じ熟練レベルで行われているとも言い難い。ベネズエラでは財源不足が米国よりはるかに深刻であることを考え合わせると、我々のモデルはベネズエラの血友病患者が HIV 汚染因子を投与される危険性を実際より低く見積もっている可能性もある。さらに、危険率は投与回数および製剤に関与したドナー数に明らかに依存する。我々は投与回数が年に 12 回で、各製剤が 15 人のドナーに由来すると仮定した。さらに高頻度で投与すると、危険率は上昇するであろうし、逆に、より少ないドナーに由来する製剤を使用すれば、累積危険率は低くなるであろう。最後に、我々のモデルで予測されるのは血友病患者が HIV 汚染因子に曝露される危険率であり、各患者が実際に HIV に感染する危険率ではないということを強調しておきたい。HIV 血清転換が起こる危険率は必然的にさらに小さい。また、このモデルでは、15 人のドナーのうちたった 1 人でも HIV に感染していれば、それだけで血液製剤は“汚染されている”と仮定している。14 人の正常ドナーと 1 人の HIV 感染ドナーに由来するクリオプレシピテート中の HIV ウイルス血症はレシピエントに血清転換を引き起こすにはレベルが低すぎる、という考えももっともらしく聞こえる。しかしながら、適切な HIV 不活化処置が実施される以前に凝固因子を用いた治療を受けた米国血友病患者の HIV 感

染率が、60%であったという事実は、たとえ小さなウイルス負荷であっても、汚染された血液製剤に繰り返し曝されるとHIVが高い確率で伝播するということを暗示している。それ故、限られたデータではあったが、ベネズエラの血液製剤レシピエントの経験が示すように、前述の危険率はおそらく高いHIV血清転換率につながると思われる。

またこのモデルは、米国のような比較的HIV感染率が低い国においても、生涯を通じたクリオプレシピテートによる治療は、患者をHIV汚染血液製剤に曝す危険性（約2%）があり、深刻な問題となり得ることを示している。とはいえ、ヨーロッパや北米といった先進国では、ドナースクリーニング検査の精度や感受性が現状のまま進歩しないという仮定は、60年の寿命を考え合わせると、かなり非現実的である。実際、血液バンクはすでにドナースクリーニング手法にHIV抗原検査を追加し、またARCは1999年末までにドナーに対するHIVのゲノム検査を導入する予定である。これらの進歩により、HIV汚染された血液が血液供給システムに混入する確率は減り、慢性的に血液製剤を使用している患者への高感染リスクも軽減されるに違いない。一方、発展途上国における血液供給システムの安全性が急速に改善される可能性は極めて不透明である。仮に、後者の国々の技術水準が今日のまま変わらないとすると、繰り返し血液成分に曝露されている患者の一生に於ける感染リスクは高止まりするであろう。複数回ドナーを増やすためのボランティアドナー制度の奨励やドナースクリーニング方法の改良、最新血液バンキング技術の導入、血液成分中ウイルスを不活化する技術の開発、といった長期的な解決策を模索することにより将来的に危険率を減らすことができるであろう。しかし、血液バンキングシステムの改良によって達成された危険率の低下が、ドナーのHIV感染率の上昇により相殺される可能性もある。多くの貧しい国々の血友病患者にとって、HIV感染リスクの軽減は緊急を要する課題である。最良の方法は、使用する製剤をウイルス不活化血液製剤に切り替えることである。

今日製造されている濃縮製剤の安全性は、究極的には非常に効率的なウイルス不活化技術と厳格に規

則化された品質管理に基づいている。ウイルス不活化技術をクリオプレシピテートに応用する試みがこれまでなされてきたが、凝固因子活性が有意に失われるため、未だ成功には至っていない。クリオプレシピテートの製造コストは国際単位 (i.u.) 当たりUS\$0.10~0.20であると算定されており<sup>(12)</sup>、ウイルス不活化・中純度濃縮製剤はi.u. 当たりUS\$0.20で一般に入手可能であると報告されている。医療関係者は次の点を十分考慮し、クリオプレシピテートの使用を慎重に評価すべきである。(1) クリオプレシピテート投与により血友病患者がHIV感染する危険率は累積的であること、(2) クリオプレシピテートは治療成績が劣ること、(3) 血友病患者の治療に必要とされる十分な血漿を集められないこと、(4) クリオプレシピテートとウイルス不活化濃縮製剤の価格差は比較的小さいこと。ただし、緊急時あるいはウイルス不活化濃縮製剤が入手不可能な発展途上国で治療を行う必要がある場合、または患者が身体障害や死に直面している場合は例外である。

## References

- 1 Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 474-80.
- 2 Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J *et al*. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *New Engl J Med* 1995; 333 (26): 1721-5.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. *National HIV Serosurveillance Summary: Results through 1992*, Vol. 3. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
- 4 Busch MP, Rawal BD, Stramer SL *et al*. Estimation of HIV incidence in US blood donors using a novel detuned anti-HIV EIA test strategy. *5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, Feb 1-5, 1998.
- 5 Busch MP, Lee LLJ, *et al*. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-7.
- 6 Kleinman SH, Niland JC, *et al*. Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 among blood donors prior to screening. *Transfusion* 1989; 29 (7): 572-80.
- 7 Linden JV, Kaplan HS. Transfusion errors: causes and effects. *Transfus Med Rev* 1994; 8: 169-83.
- 8 Linden JV. Error contributes to the risk of transmissible disease. *Transfusion* 1994; 34: 1016.
- 9 Leon G, Hernández T, Arias F *et al*. VIH y donantes de sangre: pasado, presente y futuro. *Sangre* 1993; 39 (1): 15-21.
- 10 Leon G, Hernández T, Quiróz AM, Maio A, García L. Como reducir la prevalencia de donantes de sangre VIH positivos. *Investigación Clínica* 1998; 39 (4): 307-21.
- 11 Kendall MG, Stuart A. *The Advanced Theory of Statistics*, 3rd edn. New York: Hafner Publishing Company, 1969; 1: 264.
- 12 Bird A, Isarangkura P, Almagro D, Gonzaga A, Srivastava A. Factor concentrates for haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 481-5.