

第34回日本血液事業学会総会

特別講演 1

血液の安全対策：歴史と展望

[特別講演 1]

血液の安全対策：歴史と展望

十字猛夫

日本赤十字社中央血液研究所名誉所長

私が大学を卒業して、インターン、研修医として働き始めた頃(昭和38年)の我が国の輸血の状況を、現在思い出してみますと、極めて貧しいもので、過去40数年間に、輸血医学および血液事業の進歩は、信じられないほど著しいものでありました。この講演を依頼された理由は、私がこの偉大な進歩の歴史と、HBV発見者の一人である大河内一雄先生の身近に居たという歴史の証人の一人であることによると思われます。

東大病院輸血部で行われていた当時の業務の一部をご紹介します。すでに東京では日赤血液センターが、村 upper 省三先生、徳永栄一先生達によって、現在の渋谷区広尾の日赤医療センター内に作られておりまして、献血運動を始めておられましたが、民間売血血液銀行に圧されて、献血者数は伸びず、東大病院では、患者家族か、民間の売血者紹介会社から紹介される売血者の血液が輸血用血液の主役でした。患者家族(友人を含む)や売血者は採血の1週間前に、問診、血液比重などを測定後、検査用血液の採血を行いました。昭和23年東大病院分院産婦人科で子宮筋腫の手術の際におこなわれた売血者からの枕元輸血で患者が梅毒に感染する事故が起きました。それを契機として、昭和27年に東大病院に輸血部が設置されたのです。ですから採血者の検査の主役は梅毒血清学的検査でした。梅毒検査のほかには、血液型と不規則性抗体検査と、肝炎感染予防に、肝機能検査(私の知っている時期には、GOT, GPT, (東大病院中央検査部に依頼))が行われていました。輸血副作用として大きな問題とされていた肝炎ウイルスはまだ発見されておらず、GOT, GPTなどの採血者の事前検査がおこなわれているに過ぎなかったことは、驚くべきことであり、また大河内

先生が関与されたB型肝炎ウイルスの発見は衝撃的なショックを我々に与えました。昭和20年代の東大病院輸血部の設立後しばらくは、東大医学部血清学教室の技術的支援、とくに松橋直先生のご協力を得ていたようで、松橋先生がMatuhasi Ogata Phenomenonを発見される背景となったのではないのでしょうか。検査が合格した売血者は、手術の行われる朝に輸血部で空気を抜かれた200mLの真空ガラス瓶に採血されます。使用後のガラス瓶は、輸血部で洗浄滅菌されて再使用されていました。病棟における看護師さんの仕事として、滅菌前の注射針を砥石で研ぐことがおこなわれていました。デイスポの注射器、注射針の発売は、1960年代の中頃とされていますので、上記の針研ぎの作業は1960年代後半まで続けられていたと思われます。このように、デイスポの注射器具をはじめ、血液バッグ、アフエレーシス器具などの進歩は、輸血の安全性の向上に大きな貢献を果しました。

1964年の閣議決定以後、国、都道府県、市町村をはじめ、マスコミ、各企業、学生を中心としたボランティア等のご協力で日本赤十字社による献血推進運動が行われ、1970年代中頃には、我が国での輸血は、売血を必要としない時代を迎えました。また1980年には、献血者数は800万人を超え、国内で必要とされる輸血用血液は、献血で完全に賄えるようになりました。また第二次世界大戦後には、多くの日本人は低栄養状態で、輸血用血液の採血量は200mLとされていましたが、国際レベルに近い400mL献血とHLA抗体産生患者にHLA適合献血者から十分な血小板を得るためのアフエレーシス採血の必要性が問題となり、1986年4月から400mL採血とアフエレーシス採血が導入されま

した。400mL採血は、輸血に必要な献血者数を半減でき、感染性微生物の感染チャンスを半減させるという意味で重要であり、またアフエーシス採血の導入は、外国の売血者から得られた血漿に依存していた我が国の血友病患者さんに国内献血者の血漿から作られた凝固因子の供給が可能となりました。

つぎに、BlumbergのAu抗原の発見とB型肝炎ウイルスの発見の昔話を、文献的に考察してみます。Blumbergは学生時代に南米スリナムで象皮病の研究中、環境が同じなのに人種により罹患率が異なることに、気づき、疾患感受性に関連する人種マーカーとなる血清タンパクの遺伝的多型を解明することを考えて、ゲル内沈降反応で、低比重リボタンパクの多型を解析して、Ag(x)を同定した。数年遅れて同じ方法で大河内先生も、輸血副作用の原因として、血清タンパクの多型の研究を始められました。全く同じ方法で、輸血を頻回に受けた人の血清を用いての研究により、当然のことながら、Blumbergと同じ低比重リボタンパクの型として、Ag(x)、とその対立因子Ag(y)を発見しました。それ以後も、ほぼ同じ発想で、輸血を頻回に受けた患者血清を抗体保有者と仮定して、色々な人の血清との反応を観察した。そしてその次の重要な沈降線をそれぞれ独立して発見することとなります。Blumbergは、血友病患者血清がオーストラリア原住民の一人の人の血清と反応することを1963年に発見し、Au(オーストラリア)抗原と命名したが、これをイソ(同種)抗原と考え、色々な人種での抗原頻度の差を明らかにし、肝炎ウイルスとの関連性は考えなかった。しかし1966年にBlumbergらは、Au抗原陰性であったDown症の患者が、Au抗原陽性となり、肝炎を発症したことを報告し、この抗原と肝炎ウイルスと関連に気づいた。大河内先生は1967年の日本輸血学会に、低比重リボタンパクとは異なる沈降線を発見して、報告した。そしてこの沈降線は、輸血後肝炎と密接に関連することを示された。やがて血清交換によりこの抗原がAu抗原であることが明らかとなった。大河内と村上は、1968年に、Au抗原陽性血液が輸血された患者を後方視的に観察し、Au抗原陽性血液が高頻度に肝炎を発症

させること、肝炎発症とともに現れるAu抗原は、やがて消えることなどを明らかにし、Vox Sanguinisで報告された。Blumbergは、自身の論文の中でこの論文を高く推奨していた。

そして、日赤の血液事業には、1972年からゲル内沈降反応によるHBVスクリーニングが開始され、1978年からはHB抗原のRPHA検査が導入された。

HBVの検査の普及にも拘わらず、輸血後肝炎は、絶滅できず、非A非B肝炎ウイルスの解明が急務となった。カイロン社は、CDCから非A非B肝炎ウイルスに感染したチンパンジーの血漿を大量に入手して、その中に含まれるウイルスRNAを抽出して、発現ベクターに組み込み、大量の遺伝子産物を発現させ、それを非A非B肝炎ウイルスに対する抗体で、選別しながら、ウイルスゲノムの全塩基配列を決定し、新しいフラビウイルス、C型肝炎ウイルスが同定された。これを基にしてカイロン社は、EIAによるHCV抗体の検査キットを発売した。日赤では1989年12月からHCV抗体と、HBc抗体の検査法が同時に導入された。これに先立ち、1986年11月からHIV抗体検査法、HTLV-I抗体検査法がすでに日赤ではスクリーニング検査として導入されていた。

輸血の安全性をさらに高めるために、NAT(核酸増幅検査)が導入された。500本検体プール、50本検体プールを経て、現在20本検体プールで、HBV、HCV、HIVの三種類のウイルス遺伝子を同時に検査しているが、輸血される100万人に近い患者で、HBVに感染される人は、年間20~30人と推定されており、HIV、HCVに感染される患者は数年に一人と推定されている。輸血をされた患者の約半数が肝炎ウイルスに感染していた40数年前と比較すると、夢のような話である。また我が国では、すべての献血者の献血時の血液を7mL、10年以上凍結保存しており、輸血後感染症が起きたときに、原因究明のための検査に利用できる。

また年間50例以上の死亡例が多発していた輸血後GVHDの実態を把握する意味で、ヘモビランシステムが、我が国の血液事業に創設された。1992年から準備を始め。1993から、全国血液センターに配備されたMR職員を中心に、病院から、

輸血副作用の症例を発掘し、本社に研究検査体制を作り、副作用の頻度と、その病態の解明を行った。明らかになったことは、我が国の輸血後GVHD患者は1例を除いて、免疫不全患者ではなかった。HLA one-way matchingというHLAの特殊な組み合わせで起きていることが明らかとなり、欧米先進国が制定していた、免疫不全患者を選別するガイドラインは無意味であり、厚生労働省と相談の上、2000年から輸血用細胞成分製剤のすべてを、15Gy～50Gyの範囲で放射線照射して、供

給することとなった。幸いなことに日赤血液を使用した患者に過去10年間輸血後HVHDの報告はない。日本のヘモビジランスシステムは、年間数十人の死亡者を出していた、輸血後GVHDを根絶することに成功したのである。この実績は、多くの人々の努力の結晶であり、実績もあげていない日本輸血医学：細胞治療学会の一部の人々が、不完全であると批判されるのは理解に苦しむ。また講演時間は1時間でその内容をこのスペースでまとめることは至難であった。