

## 第34回日本血液事業学会総会

## シンポジウム 1

輸血感染症—最近の知見

## シンポジウム1 司会のことば

## 輸血感染症—最近の知見

佐藤博行(日本赤十字社九州血液センター)

本シンポジウムの基礎データとなる輸血感染症の事例報告を中心とした解析を基調講演として事業本部の平力造先生にお願いした。本学会の教育講演8で発表された国立国際医療センターの溝上雅史先生の「急展開するB型肝炎ウイルスの臨床」への序曲ともなる内容や輸血によるHCV、HIVの感染リスクは、極めてゼロに近づいていること、ウエストナイル熱やシャーガス病等の新興・再興感染症についての対応状況について発表がなされた。

次に本年1月に英国渡航歴による献血制限が緩和された事の科学的裏づけとなるvCJDの感染リスクの評価に関する報告を広島大学の梯先生に講演頂いた。種々の統計学的手法でvCJDの推定潜伏期が11.5年、流行は2010年前半には収束することが

推測された。

昨年、世界的に流行した新型インフルエンザを間近に見てこられた国立感染症研究所の山口先生から反省の意味も込めて、これからも続くであろうインフルエンザ対策のあるべき姿を探って頂いた。加えて、最近話題に上ることが多くなったHTLV-1の情報提供も行っていた頂いた。

最後に、血液事業を担う者として無視することができない新しいウイルスであるXMRVについて大阪府赤十字血液センターの古田先生から現状の報告を行っていただいた。前立腺がんや慢性疲労症候群との関連が疑われたが、確定的な結果はいまだ得られていないこのウイルスについて、血液事業に与えるインパクトをお話いただいた。

## シンポジウム 1

## 輸血感染症事例報告

平 力造(日本赤十字社血液事業本部)

百瀬俊也(日本赤十字社血液事業本部)

## 〔はじめに〕

日本赤十字社では、輸血用血液の安全性向上を目的に、その時代に対応した検査法を導入し対応してきた。HBV、HCV、HIVのウイルス遺伝子を同時に検出する核酸増幅検査(NAT:500本検体プール)を世界で初めて1999年7月に全面導入し、2000年2月から50本検体プールで行い、また、2003年12月に献血者陽転情報に伴う遡及調査により、NAT導入後初めての輸血後HIV感染例が確認され、その対策として翌年8月から検出感度向上を目的に20本検体プールで実施している。その間の輸血後肝炎発症率は0.001%、0.0007%とさらに減少している。また、2008年8月からは、更なる安全性向上のために、血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法(CLEIA法)へ変更し、NATについても制度を向上させた新NATシステムを導入している。輸血感染症事例の現状・傾向と解析結果を報告し、輸血用血液製剤の安全対策の一環として導入したスクリーニングNATシステムの導入効果の検証を行い、更なる安全対策の在り方について報告する。また、ウエストナイルウイルス、シャーガス病等の新興・再興感染症に関連する安全対策の考え方について整理し報告する。

## 〔対象と方法〕

1. 2004年から2009年の6年間に医療機関より報告された輸血感染疑い事例を対象とし、輸血による感染症例の情報入手別状況、報告数の推移について調査・解析した。
2. NATスクリーニング(HBV、HCV、HIV)の安全対策の効果の検証について、2000年から2010年7月までの輸血後HBV、HCV、HIV感染例の原因となった献血時の検査システムを調査し、検出感度向上による減少効果を検証した。
3. 新興・再興感染症に関連する安全対策の現状を報告する。

## 〔結 果〕

1. 2004年から2009年の6年間に輸血によるウイルス感染が疑われるとしてHBV 532件(60%)、HCV 312件(35%)、ヒトパルボB19(B19)10件、CMV 9件、HIV 9件、HEV 9件、HTLV-1 5件、HAV 2件、HSV 1件、HBV/HCV 1件、CMV/EBV 1件の計891件が医療機関から報告された。そのうち、日赤による保管検体等(献血者検体)の調査により輸血がウイルス感染の原因であった事例は、HBV 61件、HCV 3件、HEV 7件、B19 4件であった。HBV感染61件のうち自発報告例が33件、遡及調査例が23件、自発報告の同時製造品例が2件、同一献血者の追跡調査例が3件であった。HCV感染3件中2件、HIV感染1件は遡及調査により判明した事例であった。遡及調査を含む献血後情報を発端として判明した事例(HBV、HCV、HIV例)が31件(47%)であり自発報告のみでは把握できなかった事例が明らかとなり、遡及調査等による医療機関への情報提供の重要性が確認された。

2004年から2009年の報告件数の年次推移は、HBV感染疑い例において137件、130件、85件、74件、61件、45件、HCV例で87件、71件、49件、41件、38件、26件と減少傾向にある。この要因として「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」による医療機関の輸血前後の検査等の対応が浸透したこと、さらにHBVについては日本肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」によりHBV再活性化への対策が輸血感染症事例との関連で注意喚起の必要性が示されたことが推測された。

2. NATスクリーニング(HBV、HCV、HIV)の安全対策の効果の検証について

2000年1月から2010年7月までに医療機関より報告された輸血関連感染(疑)症例より、輸血による感染が確認できたHBV感染例(TT-HBV)は101症例、HCV感染例(TT-HCV)は3例、HIV

感染例(TT-HIV)は1例であった。原因となった献血血液は96献血, 3献血, 1献血であった。NATスクリーニングの導入効果について, TT-HBVの原因となった96献血をNATシステム(プール本数)で区分すると50本(00.2-04.7)期は46献血(10.2献血/年), 20本(04.8-08.7)期は31献血(7.8献血/年)であった。精度向上を図った現行システム下(08.8以降)では10献血(5.7献血/年)と減少しており検出感度向上を目的としたプール本数の縮小効果・試薬検出感度向上効果が確認された。

この減少効果が, 当該検体個別NAT陽性事例でウインドウ期例が, 5.6件/年(50本期), 3.0件/年(20本期), 1.7件/年(現行システム)と確認されたが, 感染既往例・個別NAT陰性例では大きな効果は確認されなかった。

### 3. 新興・再興感染症に関連する安全対策の現状について

ウエストナイルウイルス対策については, 国の指示により5000テスト分のWNV-NAT試薬(Procleix WNV Assay)を血液管理センターに備蓄している。本年度の厚労科研費研究事業により, Roche社の同試薬(TaqScreen WNV assay)について感度試験, 特異性試験等について検討す

る。

シャーガス病については, 日本の現状において輸血によるシャーガス病感染事例は報告されていないが, 南米からの定住者が約37万人おり, T.cruziキャリアが日本において約3000人存在するとされていることから, シャーガス病のリスクを評価することが重要であり, 上記研究事業に併せて試行的に検討する。

### 【まとめ】

- ・「血液製剤等の適及調査ガイドライン」により, 医療機関, 日赤の対応が明確となり, その適切な運用により, 輸血による感染リスクが明らかになってきた。
- ・新NATシステム導入で輸血によるHCV, HIVの感染リスクは, 極めてゼロに近づいている。一方, HBVは, スクリーニングNATのプール数縮小・新システムの導入により減少傾向ではあるが, その傾向は新規感染の個別NAT陽性例に限定されている。現状を踏まえ, 今後の安全対策の導入の必要性を検討する必要がある。
- ・新興・再興感染症に関連する安全対策については, 国・感染研と情報を共有しながら, 迅速な対応を行う必要がある。

## シンポジウム 1

## 英国渡航歴に由来するvCJD感染リスク

梯 正之(広島大学大学院保健学研究科)

## はじめに

1990年代の前半をピークに英国で牛海綿状脳症(BSE)が流行し、その後、患牛の肉等を摂取することに由来すると考えられる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)患者が多数現れる事態となった。この中には、患者からの輸血や汚染された手術器具によると考えられる感染も含まれていた。当初、患者数の推計が難しかったこともあり、社会的にも大きな不安を呼んだが、流行規模の推計や対策の効果評価などの研究が進められ、その後、患者数も2000年頃をピークに減少し、総患者数150名余りを数えて終息に向かったように見える。日本でも、2005年に英国渡航歴のある患者が1名報告され、BSEの流行期に英国に渡航歴のある者の献血制限などがとられることとなった。本論文では、日本において英国渡航に由来するvCJD感染のリスクの評価(感染規模の推計)と、そこからの輸血を介した感染の可能性についての分析結果について報告する。

## 資料と分析方法

日本人の英国渡航に由来するリスクの分析にあたっては、1980年から1996年までの英国渡航者数、海外滞在日数のデータを使用し、感染リスクを英国人と同等とした。ただし、遺伝的に感受性の高い者の割合の違いを考慮して、感染者数を約2.5倍と見積もった。潜伏期についてはワイブル分布を仮定し、逆計算法(back calculation)<sup>3, 4)</sup>により推定した。また、全体のリスクについて、渡航者の滞在期間別の寄与割合を推計した。

一方、献血に由来する感染の分析では、献血者や輸血を受ける者の年齢分布などのデータを使用した。感染のシミュレーションに当たっては、最近の日本の総人口に近い状況(合計特殊出生率1.54, 平均寿命82歳程度)を設定して実施した。感染に関しては、食物由来と同じ潜伏期間の分布を仮定し、さらに、感染血の輸血により必ず感染が

成立し、献血制限などの予防対策が全くとられない状況下で、輸血経験者の死亡率の増加も考慮しないなど、もっとも感染しやすい状況を仮定した「最悪のシナリオ」に基づく予測を行った。

## 結 果

英国渡航に由来するvCJD患者については、2007年までに0.06人が発症(死亡)するとの予測値が得られた(図1a)。図1bには、英国の感染リスクと英国患者発生データから推定された潜伏期間の分布(平均11.5年)を、図1cには、その分布を使用した英国患者発生の計算結果が示してある(折れ線は報告数、曲線は予測値)。また、リスクの由来については、全体のリスクのうち、80%以上が滞在期間15日以上の渡航者に由来し、75%が滞在期間1カ月以上の渡航者に由来することが推計された。

また、献血・輸血を介しての感染シミュレーションでは、1990年に20歳代前半の感染者が1名いたと仮定したときの献血・輸血による感染は累積発症者数が0.56人となった(図2a)。図2bは、感染者数の年次推移で、2002年頃にピークがある結果となっている。流行は一過性で2010年代前半までに消失すると予測された。また、図2cには、発症者の年齢分布が示してある。輸血に由来する感染者は高齢者が大部分を占めることがわかった。

## 考 察

英国渡航に由来するvCJD患者は0.06人と、かなり小さな数値が得られた。しかし、実際には、2005年に1名の患者発生が報告されている<sup>5)</sup>。とはいえ、この予測値のもとでも1人以上の発症者が現れる確率は5.82%となり、必ずしも予測が外れているとは判断できない。2人以上の発症者が現れる確率は0.17%であるので、2人目が報告される可能性はかなり小さいが、もし報告されたならば予測結果を棄却する必要があるだろう。また、全体のリスクは、比較的少数の長期渡航者に多くが

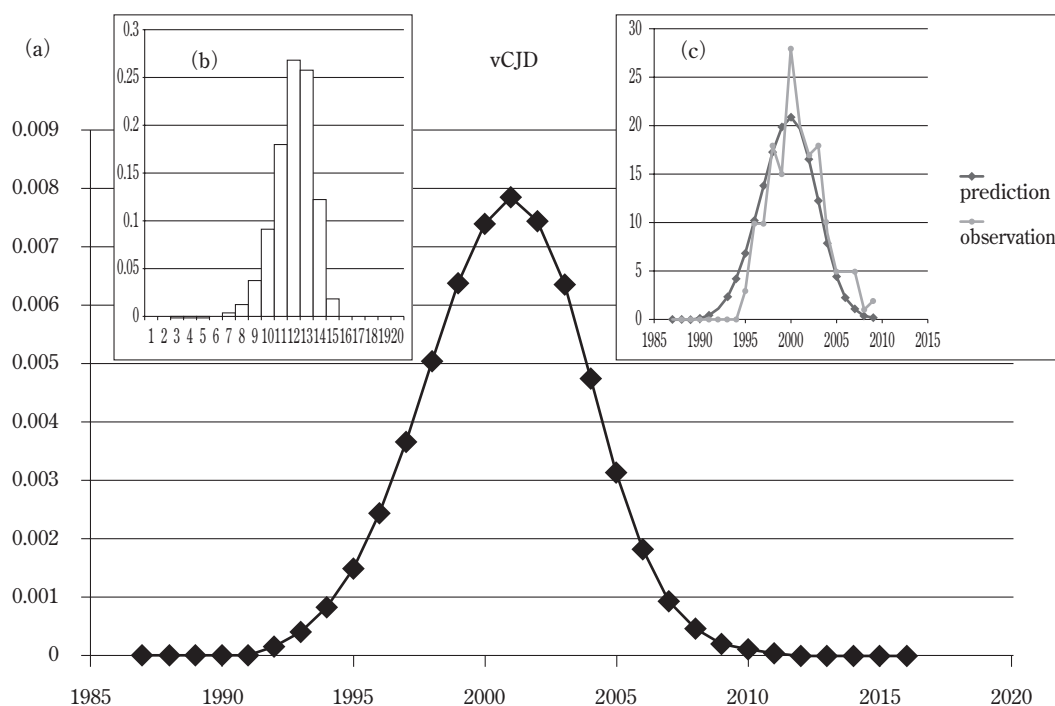


図 1 英国渡航に由来する日本人vCJD患者数の予測

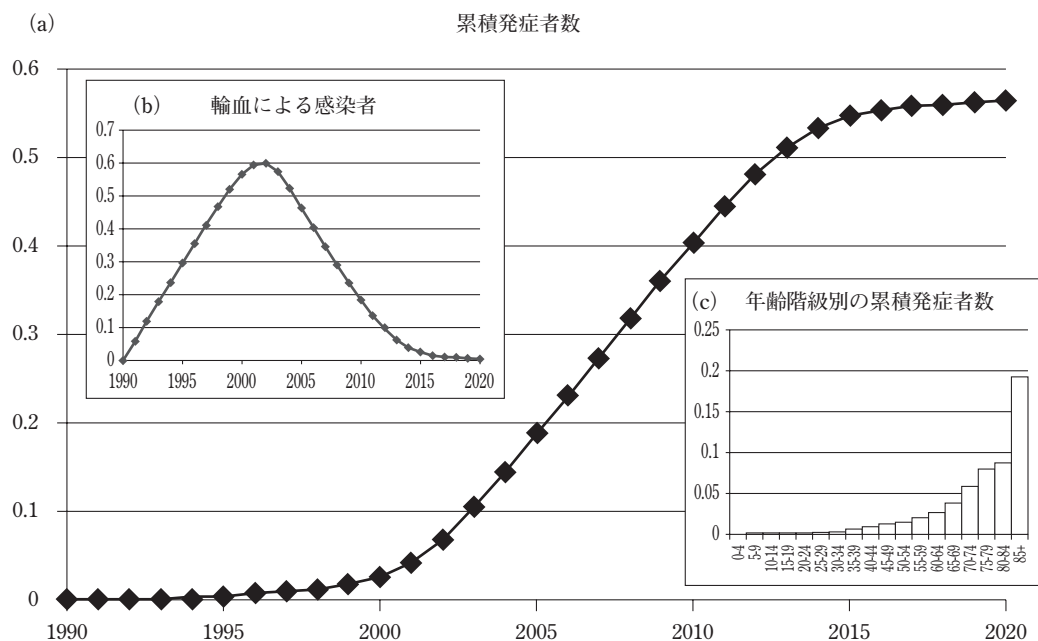


図 2 輸血に由来する日本人vCJD患者数の予測

由来することがわかった。したがって、献血制限を長期滞在者に限ることにより、全体のリスクを小さいままに保って多くの人が献血できるようにすることが可能である。

輸血を介しての感染は、最悪のシナリオであっても、0.56人と見積もられた。また、流行の拡大は起きないと判断された。これは、献血者が比較的若齢者に多く、輸血を受ける者が高齢者に多い傾向があることが影響していると考えられた。

今回は、できるだけ日本の状況に即した分析を行った。海外の研究では、白血球の除去や輸血経

験者の献血制限が有効であるとする英国の研究<sup>1)</sup>や、vCJD対策としての輸血経験者の献血制限は効果に乏しいとするドイツの研究<sup>2)</sup>がある。それぞれの国の状況に応じた仮定をおいて分析することが重要と考えられる。

この研究は、食品健康影響評価技術研究(vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究)として行ったものの一部です。発表の機会をいただきました本学会の皆様、ならびに共同研究者の諸氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Clarke P, Will RG, Ghani AC (2007) Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK?, J. R. Soc. Interface 4: 675-684.
- 2) Dietz K et al. (2007) Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease, Emerging Infectious Diseases 13: 89-96.
- 3) 梯正之：エイズと性感染症の数理モデル，感染症

の数理モデル，稲葉寿編，培風館，東京：219-239，2008.

- 4) 梯正之：理論疫学：数理モデルによる感染症流行の分析，「数」の数理生物学，日本数理生物学会・瀬野裕美編，共立出版，東京：117-134，2008.
- 5) Yamada M (2006) The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram, Lancet 367: 874.



## シンポジウム1

## 話題の感染症と輸血

## —「新型インフルエンザ」から何を学ぶか

山口一成(国立感染症研究所, 熊本大学発生医学研究所)

輸血医療にとって安全性向上と血液の完全国内自給の実現は悲願であり, それに向けての不断の努力が続けられている。血液製剤を介する感染症, とくにHBV, HCV, HIVの3ウイルスについては, HBVに関してはやや問題は残るもののほぼ克服され輸血の安全性は飛躍的に進歩した。しかし新たな感染症, 既知の感染症が輸血により脅威になることが分かってきている。HEV, 西ナイルウイルス, シャーガス病などに対する備えが必要である。

2009年, 日本中がパニックになり, 社会生活, 経済活動に重大な影響を及ぼした「新型インフルエンザ」については, 一時期輸血事業と絡めての議論があったが, インフルエンザ感染者の血液にはインフルエンザウイルスは検出されなかった。今回の「新型インフルエンザ」は平成22年5月までに感染者は若年層を中心に2000万人を超え, 疑い例を含めて199名が亡くなった。死亡率は0.001%以下となり, 例年のインフルエンザの死亡率の10分の1以下であった。一方, 最大210万人が死亡するという最悪のシナリオで作成した行動計画が, 社会の活動を大きく制限し, 大きな混乱と経済損失をもたらした。「新型インフルエンザ」対策については, 今後厳しい検証が必要と思われるが, この間, 露呈したインフルエンザに対する科学的裏付けのなさを考えると, 一層の基礎, 臨床研究の充実も必要である。

感染症の危機管理では, 医療・行政がともに柔軟に対応し, 社会の「パニック度」を下げるために, 判断すべき人, 専門家, メディアが冷静になることが必要である。インフルエンザ流行時期の献血者の減少などへの対応は, 血液供給の広域体制の整備などである程度対応できると考えられる。

次に最近取り上げられることが多い, HTLV-1/ATLについても最新の知見を述べたい。我が国には人口の1%のヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)感染者が存在し, 成人T細胞白血病(ATL)をはじめとするHTLV-1関連疾患の発症予防

や治療法の開発は急務である。昨年から今年にかけて, HTLV-1に関連して大きな動きがあった。厚生労働省の研究班が20年ぶりにHTLV-1の感染者の全国調査を行い, 現時点での推定キャリア数は108万人と, 20数年前の120万人からさほど減少していないことを明らかにした。またATLの患者数も20年前の700人/年から, 今回の調査で, 年間発症数は1,146例と推測された。ATL患者発症年齢の中央値は67歳とこの20年で約10歳近く高齢化しており, 我が国における高齢者を中心とした巨大なキャリアのプールから, 今後も持続的にATLは発症し, ますま高齢化すると推測された。そして少なくとも過去10年間ATL発症数は減少していないことが確認された。HAMについても新規に発症し診断される患者は増加傾向にあり, 患者は九州以外の大都市でも多くみられた。

この結果はHTLV-1が決して「消えゆくウイルス」ではなく, むしろ全国的にはキャリア, 患者の分布は地方から都会へと拡散していることが示された。

このことは二つの問題を提起している。ひとつは全国的な感染防止対策であり, もうひとつは高齢者ATL対策である。HTLV-1の主な感染ルートである母子感染に対して, 全国一律の妊婦スクリーニングが研究班から提案されている。

また著名人がATLに罹患したことがマスコミでも取り上げられ, この疾患についての国民の関心が高まっている。平成20年にはHAMが特定疾患に認定され, さらに, HTLV-1感染に対する総合対策が望まれる。本講演ではATL/HTLV-1の現状と今後の展望について以下の項目について述べた。

1. 全国のHTLV-1キャリア, ATLの実態: 日本赤十字社血液センターの協力を得て平成18,19年の全国のキャリア数の把握を行ったところ, 約108万人であることが明らかになった。また地域別割合を解析し, 以前の報告と比較したところ, 感染者が九州沖縄から全国へ拡散している可能

性が示唆された。ATLについての全国調査の結果、報告された154施設の2年間の患者数は、ATL902例(11.4%)、B細胞性非ホジキンリンパ腫(内部標準)7,008例(88.5%)であった。九州沖縄では全国のATLの60%、B細胞性非ホジキンリンパ腫は20%。ATL患者数は20年前に比べて確実に増加している。この調査で、我が国における年間のATL発症数は1,146例と推測された。

2. 官邸の特命チームの発足とともに全国一律の母子感染対策が始まった。

3. ハイリスクキャリアの早期同定を目指したHTLV-1キャリアの前向き研究(JSPFAD)の成果：

末梢血のHTLV-1プロウイルス量の多いこと、ATLの家族歴がある、高齢などがATL発症のリスクファクターであることが明らかになった。

4. ATL様腫瘍幹細胞の同定と解析

5. 治療の現状は依然として厳しいが、早期発見、早期治療の観点からの治療戦略の見直しが必要と思われる。

6. 抗体検査、PCR、ウイルス量測定の標準化：HTLV-1関連疾患発症のリスク因子と考えられているウイルス量の測定、および各施設で独自の方法で行われているPCR法についての再評価、標準化の検討がなされている。

## 文 献

- 1) 平成21年度厚労科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業報告書。本邦におけるHTLV-1感染および関連疾患の実態調査と

総合対策(研究代表者 山口一成)

- 2) <http://www.htlv1.org/>(JSPFADホームページ)
- 3) HTLV-1と疾患(渡辺俊樹, 上平 憲, 山口一成編集)文光堂, 2007年