

## ワークショップ 5

輸血感染症への対策

## ワークショップ 5 司会のことば

## 輸血感染症への対策

佐竹正博(東京都西赤十字血液センター)  
脇坂明美(日本赤十字社血漿分画センター)

HBV, HCV, HIVの3つのウイルスについては、核酸増幅検査の導入によって、検査で検出できるほぼ限界近くまで感度が高められた。なお数例の輸血HBV感染症が毎年報告されているが、その一部はすでに原理的に検査法で捕捉できない領域のものである。今回のワークショップではこれら以外の、あまり表面化はしていないが、潜在的に大きな問題を抱えている輸血感染症をテーマとした。

E型肝炎(HEV感染による)は発展途上国に特有のものと考えられてきたが、最近の知見はHEVが先進国にも広く浸淫していることを示している。そのリザーバーはブタやイノシシ・シカなどの野生の動物であり、それらの肉を摂取することによりヒトに経口感染する。また、短からぬウイルス血症の時期があるので、重大な輸血感染症となりうるものである。実際北海道ではすべての献血血液に対してHEVの核酸増幅検査を試行しているが、そのRNA陽性率は約8千人に一人と極めて高い。全国でもこれに近い陽性率があると思われるが、不思議にも輸血感染疑いの報告はきわめて少ない。HEVのヒトへの感染と発症の様式、さらに輸血医療での意義等についてこれから調査と研究が精力的になされるであろう。

HTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルス1型)は、1986年にすでに献血血液のスクリーニングが開始され、輸血感染症としてはすでに解決済みと考えられているウイルスである。一方、一般国民の間での感染については、その感染予防策が明らかであるにもかかわらず全国的な施策が示されないままになってきた。今回新たな厚労省研究班が組織され、あらためて全国の実態調査とそれに基づいた施策の検討が開始された。現在でもHTLV-1のキャリアは100万人以上いるとされ、それらのキャリアからのHTLV-1関連疾患の発症阻止と治療、またキャリアからの感染の拡大阻止対策等について、どのような研究と事業が展開されていくか注目される。

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病は、血液事

業にとって重大な事項である。輸血による感染が示されているために、その予防策として取られている対策は、献血の事業にとって重大な影響がある。vCJDの第一波は、英国の発症のカーブを見る限り終焉に近づいたが、第二波が到来する可能性は残っている。それがどのような分子生物学的理論に基づいた予測なのか、また他の新たな分子論的・遺伝学的感染メカニズムが存在するのか、それに対応する施策はとれるのか等について、最先端の理論が展開されるものと期待する。

ヒトパルボウイルスB19は、成人での抗体保有率が50%を超え、献血年齢でも盛んに感染が起きていることが推測される。実際、現在のCLEIAより感度の低い凝集法にてB19抗原をスクリーニングすると、年に4~500人の陽性者が検出される。したがって、献血血液にもそのウイルスゲノムが混入している率は相当高いと思われる。さらに、輸血感染を起こした場合の病態は時に重篤である。それにもかかわらず輸血感染疑いの報告は非常に少ない。急性感染期の末梢血でのウイルスの存在の仕方、輸血を受ける患者の状態などがそれに関わっていると思われる。献血血液を何らかの方法でスクリーニングしているのは日本とドイツだけであり、これらの国から重要な知見が出るのが期待される。

最後に、スクリーニングによらない、病原因子の低減化(不活化)法についてその概略が述べられる。不活化と聞くと、すべての病原因子が完璧に不活化されるイメージを持つかもしれないが、実際には病原体によってほとんど不活化されないものもかなりある。また、本来の輸血用血液の有効成分(血小板や凝固因子)に全く影響のない不活化法は存在しないことを銘記すべきである。不活化法導入を進める要因としては、血小板製剤の細菌汚染の防御と、進行再興感染症が知らぬうちに拡がって、その検査体制が整わないうちに輸血感染が起きることを防ぐことであろう。

## ワークショップ 5

## プリオン病の最近の話題

北本哲之(東北大学医学系研究科病態神経学)

英国におけるvCJDの発生動向は、徐々に発病する患者が低下し終息に向かっている。もちろん、この終息はBSEプリオンに汚染された食事由来のvCJD患者それもプリオン蛋白遺伝子が129Met/Metの患者の発生数が終息に向かいつつあるということ、将来感受性の低い129Met/Valや129Val/Valの患者が発病してくる可能性は否定できない。またもう1つの危惧は、輸血や手術によるvCJDの2次感染例が出現する可能性である。

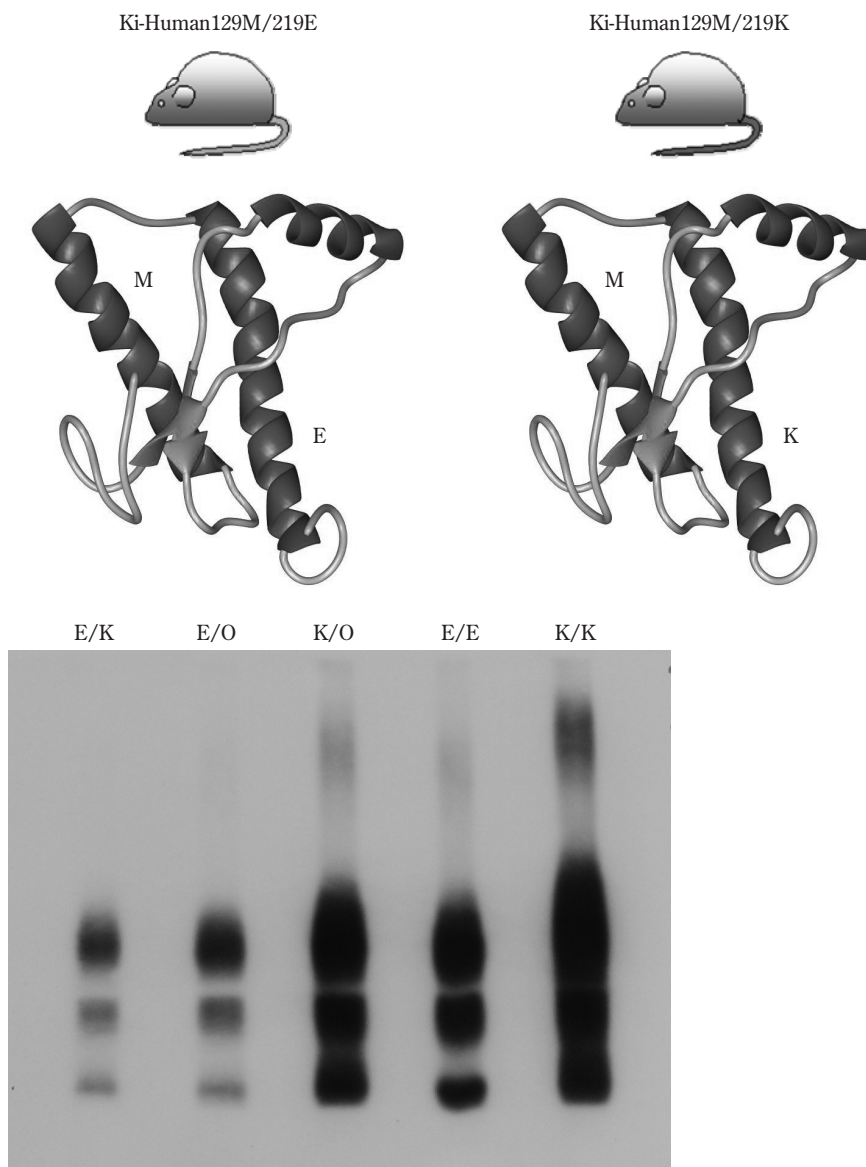
我々は、129Met/Met以外のvCJD患者が発病する可能性があるかどうかを、プリオン蛋白遺伝子をヒト型プリオン蛋白に置換したノックインマウスを用いて検討してきた。遺伝子型として、129Met/Met, 129Met/Val, 129Val/Valに加えて、コドン219の多型性に関しても219Lysのマウスを用意してvCJDプリオンの感染実験を行った。その結果、コドン129の多型性では、腹腔内感染による伝搬実験を行った。脾臓のFDCへの異常プリオン蛋白の沈着で観察すると、コドン129Met/Met, 129Met/Valの遺伝子型のノックインマウスが感染しやすいことが明らかとなり、さらにコドン219Lysのマウス(この219Lysは、図1のようにコドン129Metのアレルに存在し、コドン219Lys/Lysをもつノックインマウスでは219Glu/Gluのノックインマウスより明らかに感染しやすいことを報告した。また、同時に219Glu/Lysのヘテロ型のノックインマウスも容易に感染することを報告してきた(図1のウエスタンブロットでE/Kのレーンを参照)。つまり、我々の実験結果から、129Val/Val以外のあらゆるヒトの多型性がvCJD感染に対して感受性を示し、なかでも日本人をはじめ東洋人に見られる219Lysのプリオン蛋白は一番感受性が高いことが明らかとなったのである。この我々の報告から注目されてきた219の多型性に関して、2010年Arch. Neurol.誌に2例のvCJD with 219Glu/Lysが発病したでさらに219Lysの多型性が問題となっている。というのは、219Lysの遺伝子型はヨーロッ

パ人ではほとんど見なれない遺伝子型にも関わらず今回2例ものvCJD患者が出たからである。このように、ヒト型プリオン蛋白を導入したノックインマウスを用いた感染実験は、現実的なvCJD感染に対する感受性の評価として有用であることが明らかとなったのである。

さて、最近我々は腹腔内投与に加えて、最も感受性の高い投与方法である頭蓋内投与による感染実験を行っている。vCJDプリオンの頭蓋内投与を受けたノックインマウスでは、129Val/Valや129Met/Valのノックインマウスも確実に発病することが明らかになりつつある。つまり、今後vCJDは、129Met/Metのヒトだけでなく129Met/Valや129Val/Valのヒトでも発病する可能性がノックインマウスを用いた感染実験からは強く示唆されるのである。ここで、129Met/Valや129Val/ValのヒトがvCJDに感染すると困った事態が予想される。それは、sporadic CJD(従来型のCJD)で129Met/Metの遺伝子型を持つ人は、脳内にアミロイド斑が存在せず、シナプス型の異常プリオン蛋白の沈着を見る症例ばかりであり、アミロイド斑をもつvCJDとは容易に鑑別できた。しかしながら、129Met/Valや129Val/Valの遺伝子型を持つヒトは、sporadic CJDでも脳内にアミロイド斑をもつのである。よって、病理的にvCJDと簡単には診断することができないことになる。この問題点を解決するために、BSE由来のvCJDプリオンが、ウシ型プリオン蛋白を導入したウシ型ノックインマウスに感染しやすいという事実を利用して、vCJDに感染した129Val/Valのノックインマウスの脳を用いてウシ型プリオン蛋白のノックインマウスへの感染実験をおこない、129Val/Valの遺伝子型でも容易に感染が成立することを証明した。つまり、今後問題となる129Val/Val型のvCJDに対しても短期間でvCJDであると診断できる方法を開発したわけである。

これらのノックインマウスを用いた取り組みは、

vCJDの輸血による感染を早期に鑑別することによって、これ以上の感染の広がりを防ぐために役立つものと思われる。



Codon 219の正常多型性とvCJDプリオンに対する感受性。

Codon 219Lysは、codon 129Metのプリオン分子に存在する多型性であり、日本人の12%は219Glu/Lysのヘテロの遺伝子型をもつ。この219Lysのプリオン蛋白は、219Gluのプリオン蛋白に比べてvCJD感染に対してより高い感受性を示すことは、ウエスタンブロットから明らかである。また、異常プリオン蛋白は219Glu/Lysというヘテロ遺伝子型のノックインマウスでも証明された(レーンE/K)

図 1

## ワークショップ 5

## E型肝炎ウイルス感染の現状と対策

岡本宏明(自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門)

流行性肝炎の原因ウイルスとしてA型肝炎ウイルスとは異なるウイルスの存在が証明されたのは約30年前の1983年のことである。そのウイルスは、7年後の1990年に遺伝子RNAがクローン化され、E型肝炎ウイルス(HEV)と呼称されるようになった。また、抗体やウイルス核酸の検出による科学的根拠に基づいた診断が可能となり、HEVに起因する肝炎はE型肝炎と呼ばれるようになった。それ以降、HEVは発展途上国での流行性肝炎の主たる原因ウイルスであり、先進国では輸入肝炎の原因ウイルスの一つに過ぎないという理解が長く続いていた。しかし、1997年に米国で海外渡航歴がない急性肝炎患者から新種のHEV(3型)が発見されたことが契機となって、HEVについての認識が大きく変わった。すなわち、HEVは熱帯・亜熱帯に位置する衛生状態が良好でない地域や国に分布するだけでなく、日欧米を含めた先進諸国にも広く分布しているウイルスであることが明らかになった。この10年間でE型肝炎の診断や疫学に関する研究が急速に進展し、先進国でのE型肝炎はブタやイノシシなどの動物を宿主とする動物由来感染症(人獣共通感染症)であり、ブタや野生動物の肉・内臓の喫食を通じた(zoonotic food-borne)感染例や輸血による感染例もあることが明らかになった。加えて、演者らはHEVの効率的な感染培養系の樹立に成功した。本ワークショップでは、E型肝炎の特徴についての今日理解、およびフランスや英国、オランダなどから報告され、今後わが国でも問題になる可能性のある臓器移植患者でのHEV感染の慢性化について言及しながら、わが国におけるHEVの顕性・不顕性感染の現況と対策について述べた。

## 臓器移植症例での慢性E型肝炎

HEV感染は一過性で終息し、通常慢性化しない。しかし、感染後にHEVが排除されずに慢性肝炎を発症し、急速に肝硬変に進展する例もあるこ

とが明らかになっている。最初の報告では、フランスの移植施設における後ろ向きコホート調査によるもので、腎臓、肝臓、あるいは腎臓・脾臓の移植後患者14人にHEV感染が起こり、そのうち8人が慢性化した。その後、オランダやドイツからも報告され、移植患者全体でのHEV感染率は移植後6.1年(平均値)、あるいは8.9年(中央値)の観察期間において1.1%ないし1.3%であるが、慢性化率は約60%と高い。慢性E型肝炎の治療法としてインターフェロン療法のみならず、リバビリン単独療法がウイルス排除に有効であったことが紹介されている。わが国でも臓器移植患者やその他の免疫抑制状態にある患者におけるHEVの感染状況および慢性化について早急に調査を行い、対策を講じる必要がある。

## わが国におけるHEVの顕性・不顕性感染の現況

国民がどの位の頻度でHEVの暴露経験を有するのかを推定するため、健常成人を対象にした全国規模の調査を実施した。具体的には、30都道府県の20歳から108歳までの住民(22,027人の健診受診者)を対象として血清中のIgG型HEV抗体を測定した。その結果、健常成人の5.3%が感染既往を有し、女性よりも男性の方が有意に高い感染率であることが分かった(3.4% [414/12,341] vs. 7.8% [753/9,686])。IgG型HEV抗体の陽性率は20歳代では男女ともにそれぞれ1.7%、1.3%と低いと60歳代まで緩やかに上昇をつづけ、男性では10.4%に達し、以後ほぼ横ばいの状態であった。一方、女性では低率ながら、60歳代まで徐々に上昇し、4.5%に到達したあと、徐々に下降し、80歳代では3.3%、90歳以上の年齢層では2.5%の陽性率であった。総務省の「人口推計月報」による男女別・年齢別の人口に上記データを当てはめて計算したところ、日本人成人の約500万人がHEVに対する感染既往を有するものと推定された。IgG型HEV抗体陽性血清がHEVの感染を阻止しうること、すなわち中和



活性を有することは培養系を用いた感染実験によって確かめられている。

20歳から69歳までの間にIgG型HEV抗体陽性率が概ね直線的に上昇し、男性では1.7%から10.4%に推移し、女性では1.3%から4.5%になることから、年間感染率は男性では $(10.4-1.7) \div 50 = 0.17\%$ 、女性では $(4.5-1.3) \div 50 = 0.06\%$ と算定される。換言すると、年間に約12万人(成人男性4.96千万人の0.17%、成人女性5.33千万人の0.06%)がHEVに感染していると推定される。

2003年11月の感染症法改正に伴い、E型肝炎は四類感染症に分類され、診断後に直ちに届け出ることが義務付けられている。国立感染症研究所感染症情報センターから公開されているE型肝炎の届出症例数は、2006年が71例、2007年が54例、2008年が43例、2009年が54例、2010年が66例であり、最近5年間での年間平均症例数は57.6例である。本年10月にはじめてHEV抗体検査薬の「イムニスIgA anti-HEV EIA」が保険適用になったが、それまでは保険収載されたE型肝炎の診断薬は一つもなく、E型肝炎の正確な実態把握が困難な状況が続いていたことから、これまでの届出件数には見落としや報告漏れが相当数あるものと考えられる。

わが国での最近の急性肝炎の年間発生件数は5万件と推定されている。厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「経口感染する肝炎ウイルス(A型、E型)の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究」によって、急性肝炎の10%がA型、43%がB型、8%がC型、残りの39%がnon-ABC型であり、Non-ABC型急性肝炎の11%がE型であることが明らかにされている。仮に10%としても、国内の年間のE型肝炎症例数は約2,000例と算定される。保険適用になったE型肝炎の診断薬の登場により、今後より正確なE型肝炎の発生状況の実態把握が可能になるものと期待さ

れる。

#### わが国におけるE型肝炎への対策

中長期的には、zoonotic food-borne感染を根絶させるための国家的な対策として、HEワクチン接種による、最も重要なreservoirであるブタからのHEV感染の根絶、およびhigh risk群のヒトでのHEV感染予防対策の実施が望まれる。短期的には、HEV感染の遮断に全力を尽くすことであり、zoonotic food-borne感染の危険性とその予防対策についての周知を徹底し、直ちに実行可能な感染予防対策を実行に移すことが重要である。すなわち、①生のまま摂取する食材を扱う「まな板」や「包丁」、「箸」などを動物の生肉・内臓と共通にしない、②動物の肉・内臓を生で摂取しない。摂取する場合には、中心部まで十分に火が通るように調理することを遵守し、medium-to-rare cookingに相当する56℃、1時間の加熱ではHEVは不活化されず、70℃で10分以上の加熱が必要であることを周知することである。

#### まとめ

- ・わが国において、HEV感染は年間約12万件発生していると推測され、その殆どは不顕性であるが、肝炎発症例での高い重症化・劇症化率は無視できない。
- ・E型肝炎の患者数は年間約2,000例と推定されるが、現状では過少評価されている。E型肝炎の減少傾向はない。
- ・10月1日付けで保険適用になった抗体測定系が登場したことにより、今後より正確な発生状況の把握が可能になるものと考えられる。
- ・詳細な実態調査の結果が、より効果的な感染予防対策案の構築に資するものと期待される。

## ワークショップ5

## HTLV-1感染症—現状と対策—

山口一成(国立感染症研究所)

## 1. ATL/HTLV-1の現状

我が国には人口の1%にヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)感染者(キャリア)が存在しており、年間1,000人以上が死亡する成人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。

2010~11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、およびATL、HTLV-1関連脊髄症(HAM)の全国調査を行い、現時点での全国の推定キャリア数は108万人と、1980年代の120万人から減少はみられるものの引き続き多くの感染者が存在していたことを明らかにした。また地域別割合では、九州沖縄のキャリア数の割合は減少しているものの、関東は増加しており、感染が大都市圏に拡散していた。

## (a) ATLの全国実態調査

ATLの全国調査(2006~07年までの2年間に発症)では、報告された154施設の患者数は、ATL902例(11.4%)、B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)7,008例(88.5%)。九州沖縄では全国のATLの60%、B-NHLは20%で、ATL発症の大きな地域差が再確認された。ATL患者数は確実に増加しており、年間発症数は20年前の700人/年から、現在は1,146人と推測された。男女比は1.16と男性にやや多く、発症年齢の中央値は67歳であり、第9次ATL調査(平均61歳)と比較してこの20年で約10歳近く高齢化が進んでいた。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、患者はますます高齢化すると推測された。

ATLに対する根治的治療法として同種造血幹細胞移植療法がおこなわれているが、ミニ移植を除くと対象年齢の上限はおおよそ55歳である。今回の患者年齢の分布を見ると、55歳未満は全体の19.2%に過ぎない。第9次ATL全国実態調査では55歳未満が32.5%であり、10年間で55歳未満の症

例が13%も減少したことになる。今後も移植が行える症例は持続的に減少していくと推測され、治療戦略の変更を余儀なくされると思われる。

## (b) HAMの全国実態調査

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、2004年以降は毎年50名以上が新規に診断されている。患者は九州以外の大都市でも多くみられた。平均年齢は63.0歳、男女比は1:2.5で女性が多く、発症時年齢は49.4歳である。

これらの結果は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、患者の分布が地方から都会へと拡散していることを示し、全国での感染防止対策、高齢者のATL/HAM対策という二つの問題を提起している。前者ではHTLV-1の主な感染ルートである母子感染対策として、全国一律の妊婦スクリーニングが提案され、実行に移されている。妊婦への感染の通知は、授乳の選択を含めて、十分に配慮されたものでなければならない。後者では高齢者にも耐えうる治療法の開発、そして早期診断・早期治療が待たれるところである。

## 2. HTLV-1抗体検査とHTLV-1プロウイルス遺伝子診断—ウイルス量測定の標準化へ

現在HTLV-1感染に関しては血清学的方法によって診断が行われているが、偽陽性検体が一定数存在するなど問題点も残っている。母子感染スクリーニングにおける判定保留を改善させるためにも、HTLV-1の核酸検査は課題の一つである。末梢血中のプロウイルス量の多いキャリアからATLが発症しやすいとのデータも蓄積されつつあり、今後キャリアでのウイルス量測定の重要性が増してくるものと思われる。プロウイルスコピー数は、ほぼ感染細胞数に近似し、その測定値はHTLV-1感染の病態生理学的な理解に貢献しており、現在定量PCR法についての再評価、測定系の標準化が進められている。近い将来には良質で安定した標準品

を供給することで可能であろう。

### 3. HTLV-1の感染ルートについての話題

- (a) ATL発症に直接結びつくと考えられている母乳を介した母子感染：母親がキャリアの場合、その子どもは15～30%が感染する。これを遮断する試みとして、キャリアの母乳を中止することがおこなわれている。しかし断乳した場合でも2～3%の児に感染が成立しており、また短期間の母乳投与は人工乳投与と差がないという結果もあるため、研究班が発足し、検討が行われている。
- (b) 精液中のリンパ球を介する夫婦間感染(主に夫から妻へ)：成人後の感染によりATLが発症することはきわめてまれであり、現実感染を予防することが困難であることから放置されているが、従来考えられていたよりも男女間の感染は高い頻度で起こっている可能性が示唆されている。
- (c) 輸血：献血者に対するスクリーニングは1986年から開始されている。スクリーニング以前には多くの患者が輸血によりHTLV-1に感染したと推定されるが現在は完全に防いでいる。スクリーニング以前には輸血によるHAMの発症の報告が多数あったが、ATLについての報告はきわめてまれである。現在、献血者でのHTLV-1抗体陽性率は年々減少しており、とくに若い世代ほど抗体陽性率は年々低くなっている。この自然減少の理由として、戦後人工栄養が増え母乳が急激に減ったこと、しかも母乳栄養の期間が著しく短くなっていること、性行動の変化などの複合的なことが考えられている。

### 4. 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

キャリアにおけるATL発症要因についてはこれまで明確に同定されていなかったが、多施設共同研究JSPFADプロジェクトにより、全国の拠点病院で2002～8年の間に1,218例のキャリアをフォローされ、そのうち14例がATLを発症し、14名の発症

前の末梢血中のウイルス量はいずれも高かった。多変量解析により、1) ウイルス量、2) ATLの家族歴、3) 年齢、4) 他の疾患で治療中、等が発症のリスクファクターとして確認された。

### 5. 「慢性HTLV-1感染症」の概念

ATLを含むHTLV-1関連疾患の理解に向けて、血液学、ウイルス学、分子生物学、腫瘍学、神経学などで多くの成果を上げてきた。しかしこれまでの研究を振り返ってみると、ATL、HTLV-1関連疾患をHTLV-1感染症としてとらえる視点、その対策が不十分ではなかったのではないかと考える。再度ATLを含めたHTLV-1関連疾患の原点は「感染症」であることを認識し、感染を防止すること、すなわち母子感染の遮断、感染防止ワクチンの開発、HTLV-1キャリア期、「慢性HTLV-1感染症」の時期における積極的な薬物療法の開発などが望まれる。

「慢性HTLV-1感染症」はキャリアの末梢血リンパ球にウイルス感染細胞数が4%以上に増加した状態で、さらに何らかの基礎疾患、たとえば慢性気管支炎、非特異的リンパ節炎、糞線虫症、関節炎などに罹患している状態を示す新たな疾患概念と定義し、この時期にHTLV-1関連疾患発症を防止する戦略を全力で構築すべきであろう。

### 6. 今後の展望

ATL/HTLV-1研究は30年が経過した。今後のHTLV-1感染・関連疾患発症の予防や治療に関する総合的な対策を策定し、それを実践する目的で、ATLおよびHAMの現時点の全国的な実態が明らかにされ、ATL/HTLV-1対策に大きな動きが出てきた。そして新しい研究の芽生えも見えている。感染予防のための教育・啓蒙や予防法、治療法の周知・徹底といった医療および行政面からの総合的な取り組みも今後速やかに実践していく必要がある。今後のHTLV-1感染症への対策として、国を挙げてのHTLV-1感染症の実態の把握、病態および発症機構の解明、HTLV-1関連疾患の発症予防、治療法の開発、研究基盤の整備などが挙げられる。



## ワークショップ 5

## 献血者におけるヒトパルボウイルスB19の分布状況

松倉晴道(大阪府赤十字血液センター)

ヒトパルボウイルス陰性血液の確保に関する研究グループ

## はじめに

ヒトパルボウイルスB19(以下B19)は、その疾患として幼児期の飛沫感染による伝染性紅斑(リンゴ病)がよく知られているが、B19抗体陰性の妊産婦、その胎児・新生児、血液疾患や臓器移植等の免疫不全状態の、いわゆるB19感染ハイリスク患者は、B19の感染により急性赤血球癆や胎児水腫等の重篤な病状に陥る可能性が高い。

日本赤十字社血液センターでは、1997年よりRHA法で、2008年よりCLEIA法で全献血血液のB19抗原検査を導入し、分画製剤の原料血漿および輸血用血液からB19ウイルス血症期の血液を除外し現在に至っている。この間に輸血によるB19感染が強く疑われる事例が8件発生している<sup>1)</sup>。

本ワークショップでは、さらなる輸血用血液の安全性向上に資するため、献血者におけるB19抗原、B19抗体、B19 DNAの分布状況を調査した結果を報告する。

## 方 法

## 1. B19感染の動態調査

1997年から1999年に大阪府赤十字血液センターで献血されたB19抗原陽性献血者20名についてB19感染の動態調査を実施した。すなわち、RHA法(検出感度： $10^{10}$  IU/mL)でB19抗原陽性となった20名の献血者(B19感染後間もなく献血されたと推測される)について、その後引き続いて献血された血液を用いてB19関連マーカー：B19抗原(RHA法)、B19 IgM抗体(EIA法)、B19 IgG抗体(EIA法)、B19 DNA定量(TaqMan PCR法)の検査を実施し、101～1,749日間のフォローを行った。

## 2. B19関連マーカーの分布調査

2001年～2007年までの全国7年間におけるB19抗原陽性献血者の年代別、性別の陽性率および年別、月別陽性率を調査した。

2008年2月～2009年1月の1年間における大阪府赤十字血液センターで献血された、B19抗原陽性以外の献血者について、献血月、年代、性別の数を均等化した計651名について、B19 IgM抗体(EIA法)、B19 IgG抗体(EIA法)、B19 DNA定量(TaqMan PCR法)の検査を実施した。

## 結 果

## 1. B19感染の動態調査結果

B19抗原陽性献血者のフォローアップ20例中18例は、14～70日後にB19抗体(IgM、IgG)陽性を示し、73～181日後にはB19 IgM抗体が陰性化した(図1)。B19 DNAは2～4週間以内に $10^{12}$ から $10^{4-5}$  copies/mLへと急減し、その後 $10^2$  copies/mLレベルまで徐々に低下するものの、フォローアップ期間が1年未満：2例、1～2年：8例、2～3年：3例、3～4年：4例、4～5年：3例の全例で陰性化が認められなかった<sup>2)</sup>(図2)。

## 2. B19関連マーカーの分布調査結果

2001年～2007年までの全国7年間におけるB19抗原陽性献血者は2,806名(0.008%)で、30歳代が0.014%、次いで40歳代が0.011%と高値で、60、50歳代は0.002%、0.003%と低値であった。また、有意な男女差は認められなかった(図3)。献血年別の陽性率は、2001年が0.010%と最も高く、2003年が0.004%と最も低い値であった(図4)。

2008年2月～2009年1月のB19 IgG抗体陽性率は56.7%で、年代および性差は認められなかった(図5)。B19 IgM抗体陽性率は1.2%で、10歳代男性が4.3%、次いで30歳代女性が3.3%と高値で、60歳代男女は0%であった(図6)。B19 DNA陽性率は13.5%で、40歳代が25.9%、10歳代が23.4%と高値で、60歳代男女は0%であった(図7)。B19 IgG抗体陽性群：369名中のB19 DNA陽性率は23.8%であった(図8)。

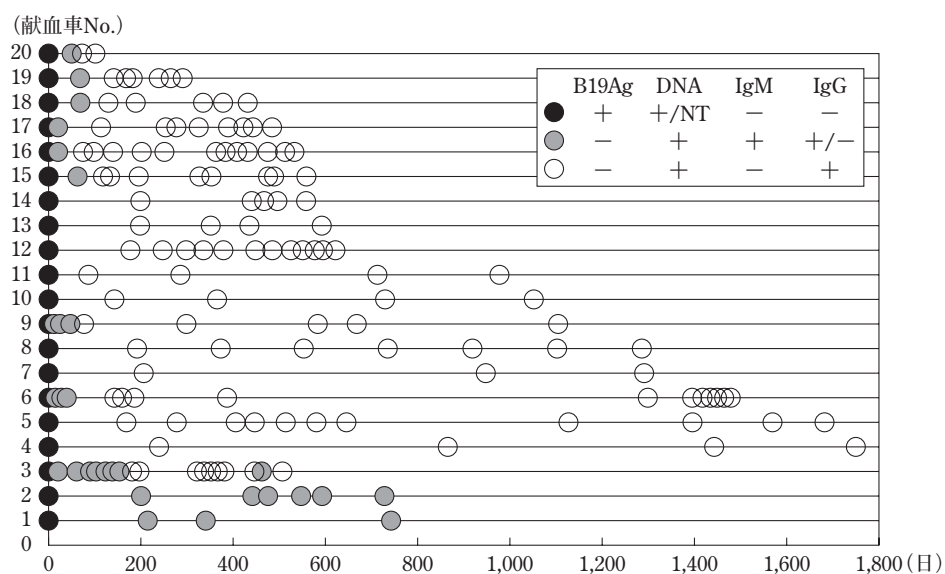


図1 B19抗原陽性献血者のフォローアップ(1)

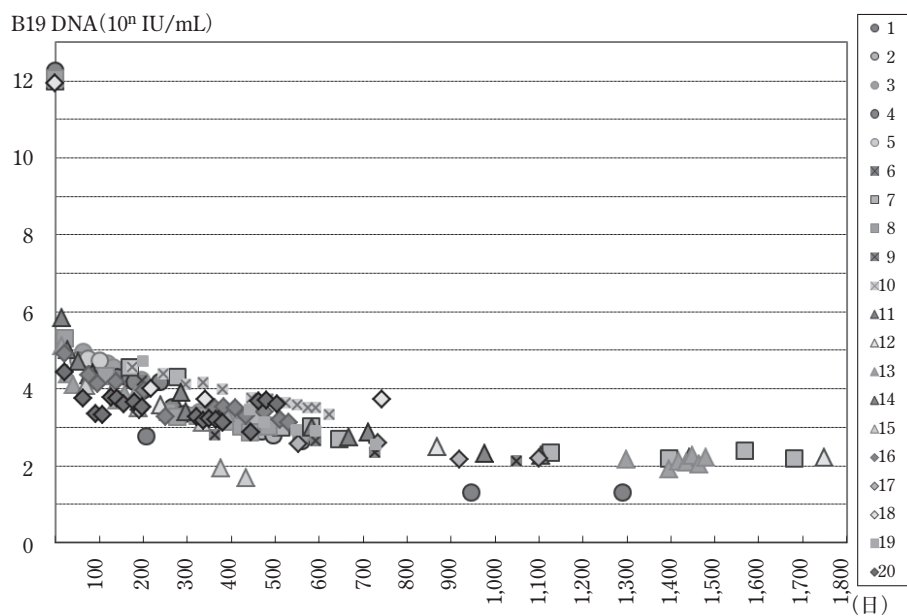


図2 B19抗原陽性献血者のフォローアップ(2)

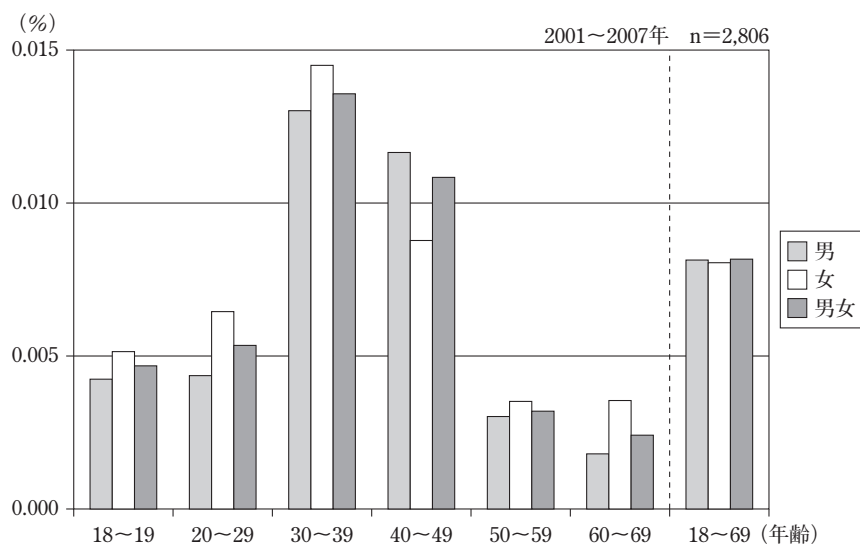


図3 B19抗原陽性献血者の年代別分布

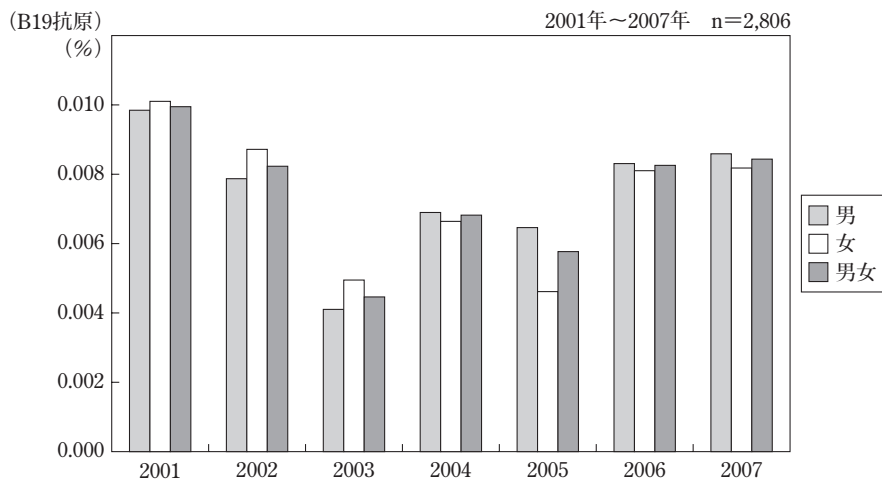


図4 B19抗原陽性献血者の献血年別分布

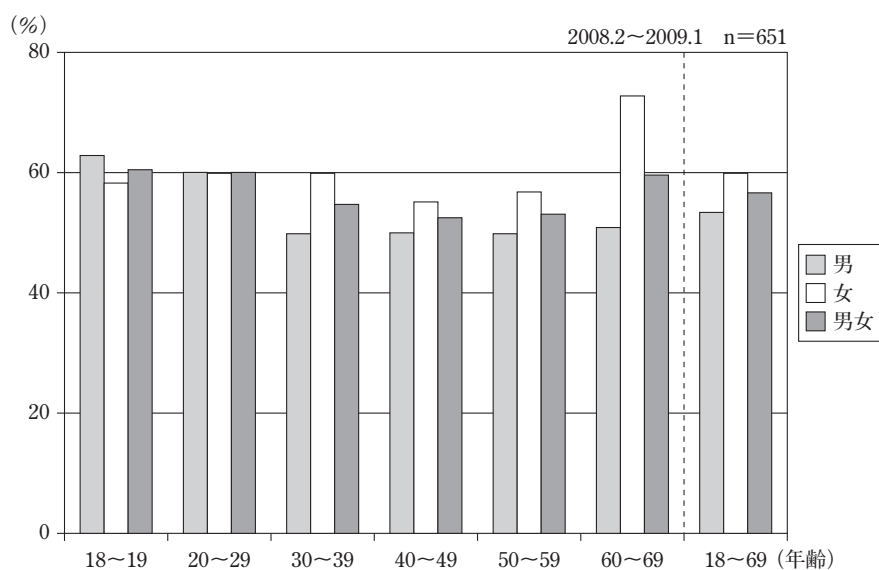


図 5 B19 IgG抗体陽性献血者の年代別分布

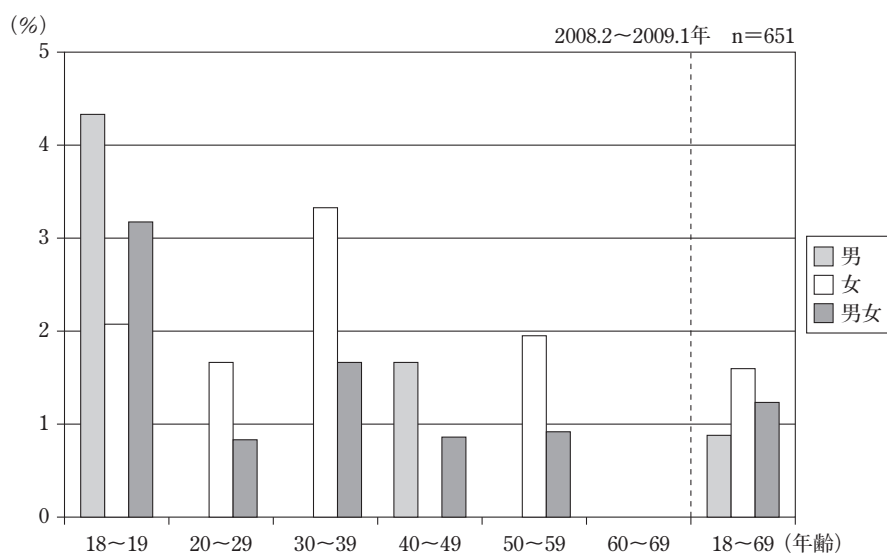


図 6 B19 IgM抗体陽性献血者の年代別分布

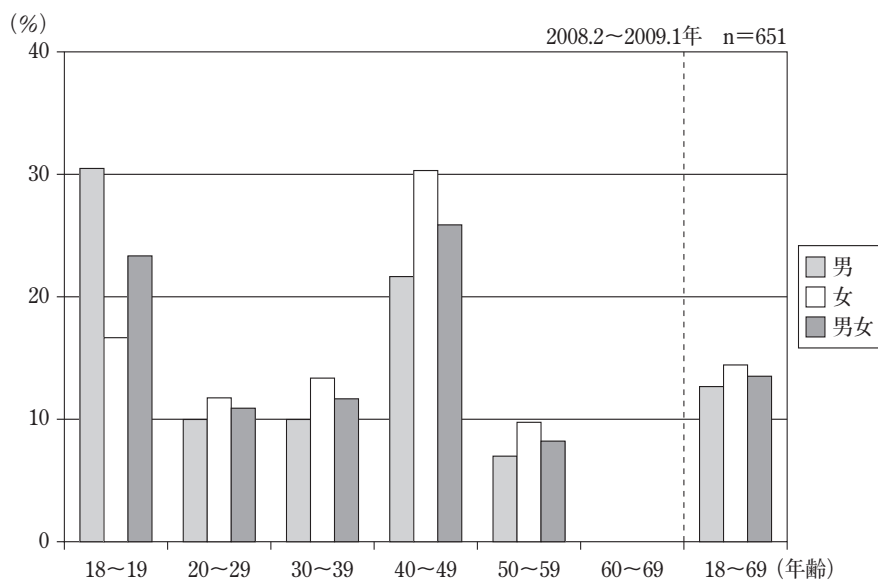


図 7 B19 DNA陽性献血者の年代別分布 (1)

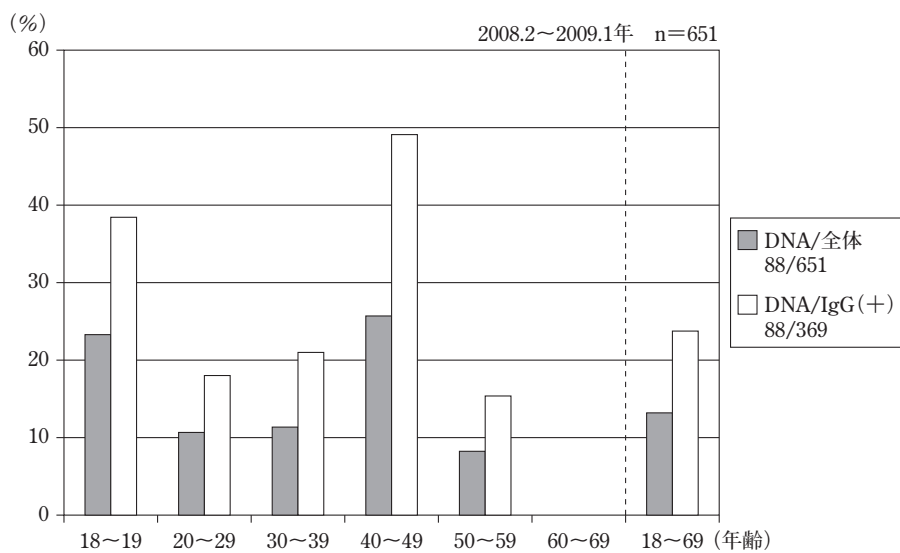


図 8 B19 DNA陽性献血者の年代別分布 (2)



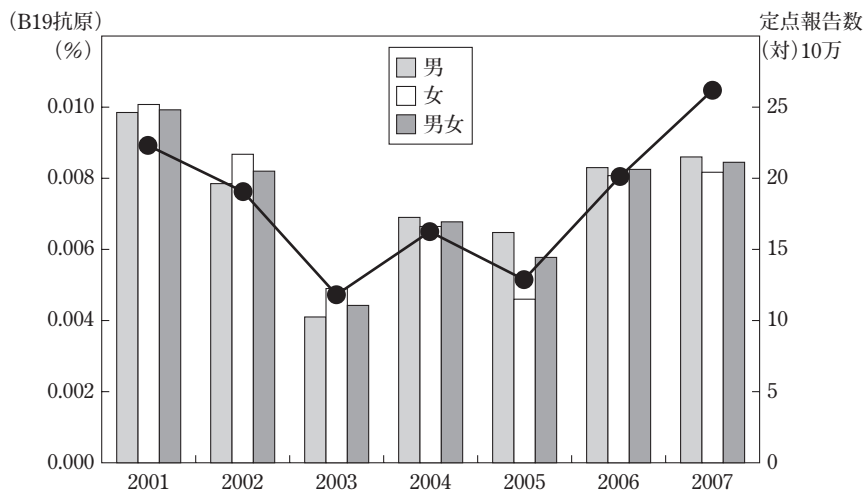


図9 B19抗原陽性率(年別)と伝染性紅斑報告数

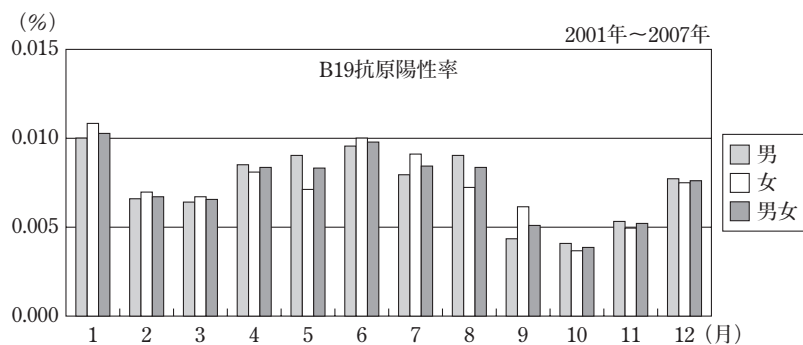
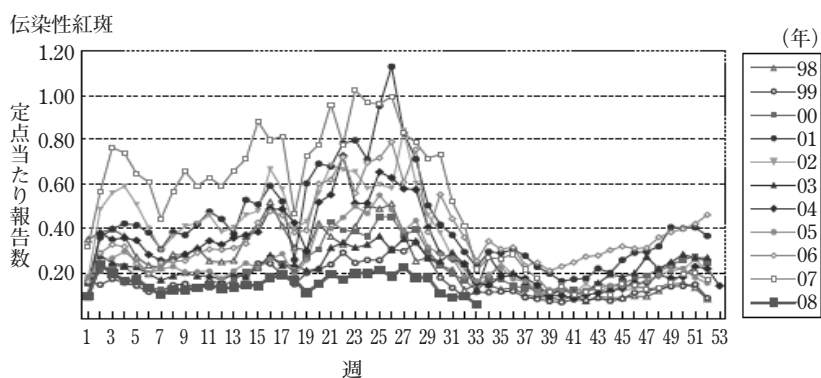


図10 B19抗原陽性率(月別)と伝染性紅斑報告数

### 考 察

年別および月別のB19抗原陽性率は、国立感染症研究所が集計している伝染性紅斑の定点報告数と比例関係であることが判明した（図9，10）。

献血者血液のB19抗原検査をRHA法（検出感度： $10^{10}$  IU/mL）で実施していた2000年から2008年初旬の期間で、輸血後B19感染が強く疑われる事例が8件発生した。2008年初旬より順次CLEIA法（検出感度： $10^6$  IU/mL）に検査方法を変更した後、2010

年までは輸血後B19感染が強く疑われる事例発生していない。一方、アメリカ、ドイツ等の一部地域でのプールNAT（検出感度： $10^{5-6}$  IU/mL）実施状況下ではB19輸血後感染例の報告はない<sup>3)</sup>。しかしながら、本邦ではB19 DNA陽性率が欧米諸国のおよそ10倍であり、また、本年は伝染性紅斑の報告数が過去10年間で最高であることなどから、輸血後B19感染について引き続き注視していく必要がある。

---

### 文 献

1) Satake M., *et al.* Transfusion. 2011; 51: 1887-95

2) Matsukura H., *et al.* Transfusion. 2008; 48: 1036-37

3) Steven H., *et al.* Blood. 2009; 114 (17): 3677-83

## ワークショップ 5

## 輸血用血液製剤の感染性因子の低減化について

佐竹正博(東京都西赤十字血液センター)

赤血球製剤、血小板製剤は細胞成分を含むため、血漿分画製剤の場合のように激しい物理化学的な不活化法を適用することができない。このため、新たな方法が開発されまた一部で導入されてきている。開発されてきた多くの方法は、核酸に修飾を加えて病原因子が複製増殖できなくするものである。これは、赤血球・血小板・凝固因子がその生理活性を発揮するためには核酸の機能が不要であることと符合している(ただし血小板のミトコンドリアDNAは問題となり得る)。

現在までに開発され実用に供されているのは、Cerus社のInterceptシステムで、これはamotosalenを血液製剤に混和後、UVAを照射することによってその官能基を核酸の二重鎖にクロスリンクさせ、核酸の複製を完全に止めるものである。Amotosalenは遺伝子変異原性があるので、最終段階でそれを吸着除去する工程が加えられている。Caridian BCT社のMirasolシステムは、riboflavin(ビタミンB<sub>2</sub>)を加えてUVBを照射することによって上記と同じ反応を起こさせるとともに、活性酸素による核酸の障害も加わる。ビタミンB<sub>2</sub>は元来体内の生理活性物質なので、除去する必要はない。いずれの物質も五員環または六員環が横に三つ連なった構造をしており、それらが核酸の二重鎖の間にうまくキレートする大きさであることが、核酸への親和性を高めている。

不活化法に求められる条件としては次のようなものがある。1) 高い不活化能を持つこと。不活化可能に関しては一般に、エンベロープウイルスに対しては不活可能が高く、ノンエンベロープウイルスに対しては不活可能が低い。細菌の不活可能も細菌の種類によって異なり、とくに芽胞菌を不活化することは非常に困難である。2) 病原因子に対して広いスペクトラムを持つこと。たとえば、ウイルス、細菌(Gram+, Gram-), リケッチア, 原虫, 寄生虫, また病原因子ではないが白血球も不活化できることが望ましい。3) 血液成分の本来

の機能を損なわないこと。すなわち、赤血球、血小板、凝固因子などの機能・活性が保たれていて十分な輸血効果が得られること。4) 高い安全性を持つこと。急性毒性、慢性毒性、変異原性、発癌性、催奇形性、生殖毒性、光毒性などについて厳密な評価がなされていること。5) 実用化が可能であること。血液センターにおいて大量・短時間の処理が可能であり、またコストの上昇が許容範囲であること。

不活化に伴って血液各成分の受ける影響は、輸血医療に大きな影響を及ぼすため詳細に検討されている。我々も、たとえば血小板製剤については、血小板機能が保たれることを評価するために、容量、外観(スワーリング)、血小板数、MPV、pH、pCO<sub>2</sub>、pO<sub>2</sub>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、% disc、凝集能、% HSR、p-selectin、glucose、lactateなどを計測してきた。それらの中で、我々独自の実験系で評価したものがある。プラスチックビーズにコラーゲンをコーティングしてカラムに詰め、そこに一定の流量で血小板液を流し込み、カラムへの血小板の捕捉を計測するものである。これによると、Mirasolシステムでは、不活化処理後血小板は活性化され、ビーズに粘着しやすくなるが、day3頃までには元の値に戻る。これに対しInterceptシステムでは、不活化処理後粘着能が低下するが、day5頃までに元の値に戻ることがわかった。いずれにしても、現在開発されている方法は、血小板の機能に全く影響せずに病原体のみを不活化するような方法ではないことに留意すべきである。したがって、不活化のメリットとデメリットのバランスを考慮しなくてはならない。

不活化済みの血小板製剤を事業に取り入れた国・地域が少しずつ増えてきたが、そこでわかってきたことは、不活化によって製剤中の血小板が量的にも質的にも減少低下し、そのため患者への輸血量・輸血回数が増えたことである。最終的には、必要採血数を増やさなければならないことになり、

これは患者・医療機関・血液センターにとって大きな負担となる。

現在の日本で不活化法を導入すべきか否かを決定するには、次の項目が主な論点となるだろう。

1) 現在の輸血感染症の残存リスクを評価する。不活化を導入しなければならないほど残存リスクが大きいのか。2) 現行の安全対策は十分なのか。3) どの病原因子を標的とするのか。4) 導入するとすれば、どの製剤に導入すべきか。このうち、現行の安全対策を概観すると、HBV・HCV・HIVについては血清学スクリーニングとNATを施行しており、海外ではこれで十分とする評価が多いが、日本では依然HBVを中心とする輸血感染が年に5～10例報告されている。梅毒・HTLV-1・ヒトパルボウイルスB19についてはとくに不満はない。細菌については、血小板製剤の有効期限は事実上85時間程度であり、世界でも最も短いもののひとつである。また初流血除去・白血球除去も導入されている。しかしながら全品培養は導入されておらず、細菌に汚染された血小板製剤の輸血による敗血症が年に1～2例報告されている。血小板製剤の細菌汚染が日本で不活化の導入をすすめる一つの根拠であろう。

不活化の導入によってどれだけリスクが減らせるかを試算すると次のようになる。2006年から2010年までの5年間に確認された輸血感染症は、HBV 41例、HCV 4例、HAV/HEV 5例、B19 1例、細菌感染7例の合計58例である。このうち赤血球製剤によるものは、赤血球製剤の不活化法がまだ完成していないので対象とならず、対象病原因子としてはHAV/HEVとB19は不活化されない。これらを考慮すると、上記58例のうち不活化を導入しておいて感染を免れた可能性のあるのは26例、45%である。5年間に26例、すなわち1年に5.2例(HBV 3.8例、HCV 0.4例、細菌感染1例)の輸血感染症を防ぐことができることになる。これにかかるコストを計算すると、不活化のためのパッケージを仮に1万円とすると、不活化を維持する費用は年に190億円、1症例当たり36億円をかけて感

染症を防御することになる。ここには初期設備費用や特許料は含まれていない。

有限である国民の医療費を有効に使うには、それぞれの医療に要する費用のバランスの妥当性を国民に理解していただかなければならない。上記の概算の結果は、明らかに輸血感染症へのとびぬけた出費を示している。念のために、輸血感染症の防止はあらゆる医療手段の中で最優先とされるべき課題であるとの側に立った意見を、大動脈瘤の手術と輸血感染症を対比して推量してみると次のようになる。1) 現在の病態に、自分にもある程度の責任があるかどうか。高血圧を放っておいたというとは異なり、輸血感染症の場合は全く自分には非がない。2) 本来の治療手段による合併症ではなく、補助療法による合併症である。3) 一般にやむをえないと受け止められているfailure(たとえば難易度の高い手術の場合など)か、あるいは予防可能なものと受け止められているか。輸血感染症は、検査で当然防がれるものと思われているだろう。4) エイズを始めとする感染症に対する恐怖・偏見と、輸血HIV感染の悲劇の歴史。単なる経済効果の面からだけでなく、これらの考え方も忘れてはいけないだろう。

不活化の導入は、医療界全体で考えなければならない。輸血感染症の残存リスクはどこまで許容されるか、またはあくまでもゼロリスクを求めなければならないか。不活化剤による新たなリスク・不具合はどこまで許容されるか。コストの上昇はどこまで許容されるか。さらに、有限な医療資源の適切な配分についてコンセンサスを得る必要がある。不活化の恩恵を受けない99.999%の患者は、ひたすら、品質の下がった製剤の投与を受け続けることを考慮しなければならない。しかしながら一方、HIV感染の歴史をひも解けば、Reactiveな戦略は手遅れで、Proactiveな戦略が必要とされるであろう。すなわち、病原因子が同定され、そのスクリーニング法が確立されるまでに、多数の感染例が生じてしまうことは繰り返されてはならないだろう。