

教育講演 7

細菌不活化・NATスクリーニングの国内外の現状

[教育講演7]

細菌不活化・NATスクリーニングの国内外の状況

佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

1. NATスクリーニングの現状

日本の献血血液のNATスクリーニングは、Roche社の20プールフォーマットによるHBV、HCV、HIVのマルチスクリーニングを用いている。血清学的検査と合わせた現行体制下で、輸血用血液製剤による感染が確定されたのは、HBV感染が年間4～13例、HCV感染が3、4年に1件、HIV感染が2003年の1件であった（講演時資料による。その後2013年末にHIV感染例が1例追加された）。とくにHBVについては、分析用PCR

の感度が上昇するにつれて、感染確定例が増加する傾向にあり、その対策が急がれていた。この状況は図1に示すとおりである。すなわち、日赤のNATはその感度によって第1期から第3期まで3つの時期に分けられる。感度が上昇するにつれてウィンドウ期献血血液による感染例は確実に減少した。ところがオカルトHBV感染者（OBI）由来血液による感染例は第2期から第3期にかけてかえって増加した。これは、感染疑い例を分析する際のPCRの感度が上昇したことに並行してい

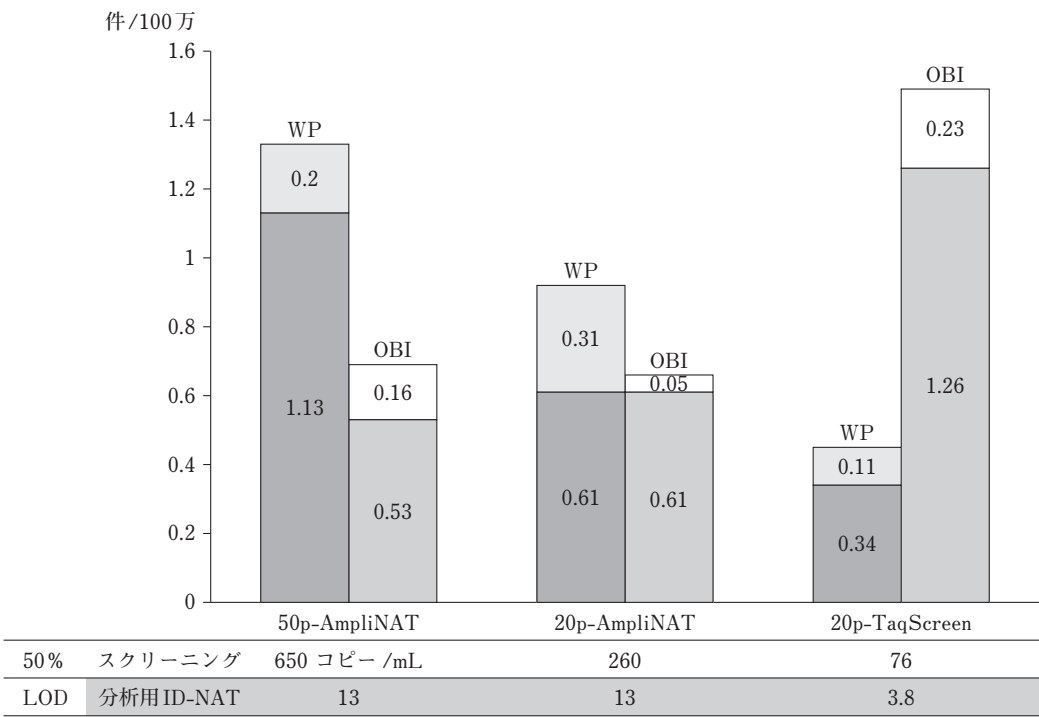


図1 HBV NAT感度と輸血感染頻度の推移

る。これにより OBI 関連感染例が確定例以外にも潜在することが示唆された。OBI 関連の感染は劇症肝炎の恐れもあるため、2012 年 8 月から、HBs 抗体が 200IU/L 未満の例については HBe 抗体陽性の血液はすべて排除することとなった。その後 OBI 由来血液による感染はまだ 1 例も起きていない(2013 年 9 月現在)。

輸血 HBV 感染の残存リスクのほとんどはウィンドウ期由来の血液となった。実際に確定される感染例数は毎年数例であるが、各マーカーの陽転ポイント間の期間の長さとその間の有リスク献血数が比例することを基に推定したウィンドウ期血液のリスクは依然として大きい。すなわち、HBV の末梢血中での増加の緩慢さのために、製剤 1 バッグ中に 1 個のウイルスが存在する時点から現行 20 プール NAT で検出される濃度に達するまでの範囲に存在しうる製剤数は 1 年に約 80 個余りと推定される。ただしそれらすべての製剤に感染性があるわけではない。

HCV のスクリーニングにおいて、抗体陰性かつ NAT 陽性のウィンドウ期の献血は年ごとに減ってきており、ここ数年は毎年 1～3 例のみである。HCV は末梢血中では急激に濃度が上昇するので、20 プール NAT で捕まえられる期間はわずか 2、3 日と非常に短い。したがってウィンドウ期の献血も非常にまれであると考えられる。HIV は HCV よりも倍加時間が少し長く、年に 1、2 例のウィンドウ期の献血があるのではないかと推定される。

ウィンドウ期血液のリスクを減らす方法は唯一、NAT の感度を上げることである。日赤の血液センターでは、現在の 20 プールを廃止し、個別検体による NAT (ID-NAT) を平成 26 年度中に導入する予定である。個別検体での感度が現行と同じと仮定すると、検体プールを廃止することによりスクリーニングの感度は 20 倍に上昇することになる。これにより HBV のウィンドウ期は約 11 日短縮されると思われるが、HCV と HIV のウィンドウ期の短縮はごくわずかである。NAT スクリーニングは血清学検査と同時並行で行われる。核酸増幅検査の感度としては限界近くなってきており、これ以上の感度のスクリーニング検査

は困難である。ID-NAT 検査は 7 つのブロックセンターと埼玉製造所で行う予定である。世界的には ID-NAT は、国土が小さく大がかりな改編の必要がない国において導入が進んでいる傾向がある。USA やカナダ、ドイツ、日本など大規模な事業を展開している国で導入が遅れている。

2. 血液製剤の細菌汚染

細菌汚染が最も危惧される血液製剤は、常温保存される血小板製剤 (PC) である。日本でのその汚染の頻度は、数年前に日赤が全国的に行った期限切れ PC 2 万 1 千本あまりの培養調査により、0.17% とされた。そして初流血除去によりその汚染は約 70% 減少し、0.05% となることが示された。初流血除去後に検出される細菌は、重大な合併症を併発することはまれと考えられる *P. acnes* を除くと、黄色ブドウ球菌やドナーの血中に存在した細菌が主なものである。USA では、全品培養スクリーニングの導入後も、年に 2、3 例の細菌汚染製剤による死亡事故が続いている。英国では 2010 年に培養スクリーニングを導入してからここ 2 年間、細菌感染疑い例の報告は一件もない。サンプリングまでのインキュベーション時間を長くとしたスクリーニング法が有効であることが推定される。日本では 2000 年以降これまでに PC 輸血による細菌感染は 8 例確認され、そのうち 2 例が死亡例である。

ほとんどの西欧先進国では培養スクリーニング法をすでに導入している。日本では培養法を導入していないが、PC の有効期限を 72 時間 + α (α は最長で実質 13 時間) としている。すなわち細菌が汚染したとしてもそれが重大な敗血症を起こす濃度に達しないうちに輸血をする方向である。同じ方針をとっているのがドイツとフランスであるが、それらの国々では PC の有効期限は 96 時間またはそれ以上である。日本の採っている方向性が培養スクリーニングと比べてどのくらい有効であるかを検証する必要がある。敗血症を起こした PC の保存期間が明記されている資料は少ないが、USA の BaCon study, 1991 年の P. Ness の報告 (JAMA 1991), 2012 年のドイツ赤十字の報告 (ISBT) などをまとめると、72 時間以上保存され

たものが60%，72時間より短い保存時間のものが40%であった。一方多くの報告から，培養スクリーニングの感度は24～40%と計算されている(Dumont 2010, Pearce 2011)。したがって，大まかではあるが日本の有効期限を短くする戦略は培養スクリーニングと同程度の効果があると考えられる。ただし一般に，病原性の高い細菌は増殖速度が速いため培養でより検出されやすく，いっぽうそのような細菌は有効期限内に危険な濃度にまで増殖する可能性があり，予防している頻度は同程度でも培養法のほうが危険度の高い細菌を検出しやすい可能性はある。

3. 血小板製剤の病原因子低減化策

PCの病原因子低減化法については，インターセプトとミラソルの二法があるが，現在の日本の血液事業への導入のしやすさなどの点から，日赤ではまずミラソルを中心に評価を進めている。最も汚染頻度の高い菌である*S. aureus*をスパイクしたPCをミラソル法で処理し，その後の細菌の増殖をみると，日本の有効期限の最終日(採血日を1日目として4日目)には50%が培養陰性で残り50%に細菌の再増殖が見られたがその濃度は最大で 10^4 cfu/mLレベルであり，臨床的に問題とな

る濃度には達していなかった。インターセプトの細菌の不活化能はこれより高いことが知られている。

インターセプトはスイスで全国的に導入され，またベルギーの半分，フランスのストラスブール地方で導入が済んでいる。その他17カ国の約100血液センターで導入されており，これまで125万バッグが処理され実際に患者に使用されている。また6万件がヘモビジランスの対象となって検出されている。ミラソルは後発の技術であり，2007年にCEマークを取得しこれまで40万バッグのPCまたはFFPが処理され輸血に供されている。PCは4万件がヘモビジランスの対象となっている。これまで重篤な副作用などは報告されていない。

日本で病原因子低減化製剤の製造承認を得るには，治験が必要となるであろう。日本では輸血用血液製剤は医薬品として位置づけられているため，治験を行うに際しても製造承認申請レベルの詳細なデータが求められる。その際海外の治験のデータ，臨床のデータの存在は極めて重要である。また，従来のPCをどのように位置づけるかは，臨床側からの要請の多様性と相まってやや複雑な問題である。