

教育講演 5

新興・再興感染症と血液製剤の感染症因子低減化

[教育講演5]

新興・再興感染症と血液製剤の感染症因子低減化

佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

感染症因子低減化技術を導入する際には、目的とする病原因子によって、その考え方や実際の製造供給体制が大きく異なる。細菌汚染の防止を目的とする場合は、次のようなことを考慮しなければならない。現在血小板製剤に起因する死亡事例は極めてまれであること。しかしまれではあるが、感染事例や輸血前に回避できた細菌混入例が発生していること。細菌感染症は重篤となる可能性が高いこと。したがって現時点の日本では、低減化技術を導入する第一の目的と考えるのが妥当である。この場合、細菌汚染のリスクは地域・季節のいかんを問わず常時存在するので、低減化製剤の供給は全国的に通年にわたって行わなければならない。また製剤もすべての血小板製剤が対象となる。このため、製造時の機材・資材をすべて変更し、供給体制も全国的に見直しを図らなければならない。それに要する費用も膨大である。一方、新興・再興感染症対策を目的とする場合は、血小板製剤だけではなく赤血球製剤や血漿製剤への対策も必要となる。まずは献血制限や対応した検査法の導入が図られるであろう。それらの対策で対応ができない場合に低減化処理製剤の製造・供給が必要となる。その新たな感染症の広がり方によっては、地域限定あるいは時期限定の対策も有効であり、必要時に全国展開とすればよい場合もある。新興・再興感染症を対象とする場合に最も問題となるのは、対象とすべき感染性因子の輸血感染症としての評価(感染性、流行・拡大性、重症度、低減化効果など)が明確でない場合が多いことであり、導入に際しての大きな問題となる。

ミラソル法によるPC中の細菌の不活化については日赤は多くのスパイク実験を重ねてきた。日本でPCを汚染する頻度の最も高い細菌は黄色ブ

ドウ球菌である。臨床的にPCに混入する量(100cfu未満)の黄色ブドウ球菌をスパイクしたPCをミラソル法で処理した場合の不活化能は下記のごとくである。採血日をday 0とした場合、約半数で完全な不活化が達成される。あとの半分においてday 4に3log～4logの細菌の再増殖が見られる。一般にこのレベルの細菌量では重篤な敗血症は起こらないとされており、ミラソル法によってほぼ満足のいく結果が得られるのではないかと考えている。また、ミラソル処理を採血翌日に行った場合は、細菌の再増殖が起きやすいことが確認された。その他の表皮ブドウ球菌、大腸菌、G群連鎖球菌、セレウス菌などに対しては、黄色ブドウ球菌に対するよりも不活化能は高い。

ヒトパルボウイルスB19については、現在抗原をスクリーニングしているが、その感度は $10^6 \sim 10^7$ copies/mLと言われており、一方最少感染濃度は 10^5 copies/mLである。したがって依然わずかではあるが感染のリスクが残存する。ミラソル法はこのウイルスを約3log低下させることができる。したがってスクリーニングをすり抜けた血液もほぼ感染性のないレベルに低減化でき、スクリーニングと合わせてこのウイルスの感染性をなくすることが期待できる。

輸血感染症の中で、現在日本に脅威のある新興・再興感染症としては、熱帯・亜熱帯由来の蚊媒介性ウイルス疾患や原虫疾患などが挙げられる。また新興・再興というのではないがスクリーニングしていない病原体として、HEV、HAV、HHV-8なども挙げられる。

HEVのスクリーニングの是非が問題となっているが、一般人の間でも新規感染の頻度が高いために、感染因子低減化法が注目されている。

HEVのウイルス血症は4～6週持続すると言われており、最高ウイルス血症レベルはgenotype 4において 10^7 コピー/mLである。また日本の感染例の分析から、最少感染ウイルス濃度は 10^3 コピー/mLレベル、最少感染ウイルス総量は 10^4 コピー/mLレベルと計算されている。ミラソルの不活化能はgenotype 3の場合3log以上との結果が得られている。このことは、 10^5 コピー/mL以下の製剤については感染性をほぼなくすることができることを示している。北海道でのスクリーニングにおいては、HEV陽性献血のうち、 10^5 コピー/mL以上の濃度の血液が10%未満あり、これらは不活化できない可能性がある。ただし、不活化能の上限値はまだ不明である。

ウェストナイル熱は輸血感染症として北アメリカでスクリーニングが行われている。ウェストナイルウイルス(WNV)は鳥類においてhigh viral loadとなり、それを吸血した蚊は感染する。しかしながら感染した鳥が日本に渡ってくるのは冬であり、その時日本には媒介蚊はいない。またヒトでのウイルス血症はviral loadが低く、それを蚊が吸血しても感染しない。そのためヒト—蚊—ヒトの感染環は存在しない。また、多くの日本人は日本脳炎ウイルスに対して抗体を持っており、それがWNVに交差反応を示すことがわかっている。これらのことから日本ではいまだ土着のWNV感染は発生していない。WNVはその株によって不活化への感受性が異なる。ヒト由来の株に対してはミラソル法は3～5logの不活化能を示す。元来WNVのヒト流血中のviral loadは低いので、この不活化によってほぼ感染惹起レベル以下まで下げることができるようである。

デング熱、チクングニア熱は、ヒト流血中で高いウイルス濃度に達し、また日本に媒介蚊が存在することから、輸血感染の可能性が指摘されている。しかしながら全世界において、デング熱は少数の輸血感染例が報告されているものの、チクングニア熱の明確な輸血感染は報告されていない。蚊が媒介する感染と輸血による感染で感染メカニズムが決定的に異なる可能性が指摘されている。デングウイルスは、ミラソル法によってほとんど不活化ができず、地域的な献血制限や検査による

感染血液の排除のほうが適している。NATによるスクリーニングが現在プエルトリコで試験的に実施されている。ミラソル法はチクングニアウイルスを1.7log不活化することができるが、この不活化能は不十分である。

重症熱性血小板減少症候群(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, SFTS)を起こすウイルスSFTSVは、2011年に中国から報告されたダニ媒介性感染症である。日本で検出されるウイルスは中国や韓国のもとの塩基配列がやや異なる。春から夏にかけて症例が多く報告され、年間発症数は40～50例である。四国・中国・九州地方を中心とした地域に偏在し、60歳以上の年代で急激に発症数が増加する特徴がある。日本での死亡率は27%である。中国からの報告では、ウイルス血症は最長で2週間近くにおよび、血中ウイルスレベルも 10^9 copies/mLに達する。無症候のウイルス血症の血液ドナーがありうるかどうかは不明である。日赤での検討では、ミラソル法によって4log以上の低減化が得られることがわかった。

マラリア、シャーガス病、バベシア症については、問診レベルでその輸血感染を防いでいる。いずれも感染因子低減化法である程度の感染性低減化が得られることが示されている。とくにシャーガス病の原因となる*Trypanosoma cruzi*に対してはミラソル法が3logまたは4logの不活化能を有することが日赤の検討においても示されている。しかしながら、上記のウイルスを含め、低減化法を導入して実際に新興・再興感染を防いだ事実を数字としてあらわした報告は現在の所ない。これは、デング熱を除いて、対象とする感染症の発生頻度をもともと極めて低いために、統計学的に数字に表すことが困難であることが主な原因である。

日赤では、PAS (platelet additive solution)を加えて血漿濃度を35～40%に低くしたPCにミラソル法を適用して製剤を製造することを目指として、以後のデータ採取を進める予定である。PAS置換PCは、ミラソル法が応用できる製剤であり、またPCによる非溶血性輸血副作用を低減できる製剤である。2022年ごろの製造申請をめざしている。