

教育講演 8

輸血後感染症について

[教育講演8]

輸血後感染症について

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

輸血は他人の血液を輸注する行為であり、既知や未知の病原体による感染症のリスクを内包している。とりわけ、ウイルス感染は主たる輸血副作用であり、そのリスクをゼロに近づける努力がなされてきている。これまでに実施されてきた対策のなかで、1999年からのNATは最も有効であり、HBV、HCV、およびHIVの感染リスクは大幅に減少した。2014年からの個別NATに移行後、HCVやHIVによる輸血後感染確定例はゼロであり、HBVの感染事例は3例にまで減少した。しかし、同じ2014年からの5年間でHEVによる感染事例は21例特定され、輸血感染する肝炎ウイルスとして、HEVは無視できない存在にある。かかる状況を踏まえ、本教育講演では、HEVに特化して輸血後感染症について述べた。

1. HEVのユニークな特徴

HEVは肝臓で増殖する。HEVは経口感染するウイルスでありながら、肝細胞から放出される時にはエンベロープ(膜)に覆われている。血管内ではそのまま膜に覆われた粒子(eHEV)として存在しているのに対して、胆管に放出された粒子は胆汁酸などの作用で膜成分が除去され、膜のない粒子(neHEV)として腸管内に存在し、糞便と共に体外に排泄される。興味深いことに、これらの粒子はともに感染性があり、血液中のeHEVは中和抗体存在下でも中和されず、感染性を保持している。実際、輸血前にIgG-HEV抗体が陽性であるながら、輸血後E型肝炎を発症した症例がある。

同じく経口感染するHAVの宿主域が齧歯類に限られているのに対して、HEVは宿主域が広く、ニワトリや魚などからも分離されている。ヒトから分離されるHEVは主として1型から4型まで

の4種類の遺伝子型に分類されている。E型肝炎には、発展途上国での水系感染による流行性肝炎としての側面と、衛生環境に寄らず世界各地で認められる人獣共通感染症(動物由来感染症)としての側面がある。このようなE型肝炎の二面性は感染するHEVの種類(遺伝子型)に起因しており、1型と2型のHEVはヒトのみに感染し、発展途上国での流行性肝炎の原因となっているのに対して、3型と4型のHEVはブタやイノシシなどの動物を主たるリザーバーとし、動物からヒトに感染することで、主として先進国においてヒトでの散発性E型肝炎の原因となっている。

2. わが国におけるHEV感染の現況

わが国では、年間の新規HEV感染者数は男性では約10.8万人、女性では約4.3万人、全体で約15万人と推定されている。HEV感染では不顕性感染が多いが、有病率(発症率)が仮に1%と低く見積もっても年間約1,500人、3%とすると約4,500人がE型肝炎を発症していると推定される。2011年10月にHEV抗体検査(IgA-HEV抗体)が保険収載され、2012年以降は届出患者数がそれまでの倍以上となり、年々増え続けている。2016年と2017年はE型肝炎が急性ウイルス肝炎のなかで第1位となり、2018年にはA型肝炎の流行があったため、E型は第2位となったが、過去最高の届出患者数の442例を記録した。これでもいまだ全数把握には至っていないと考えられるが、E型肝炎およびその検査法についての認知度の高まりが届出患者数の右肩上がりの上昇に寄与しているものと推測される。2019年も11月末現在、E型肝炎の届出患者数は450例と第1位である。

演者らが全国の医療機関から患者血清の提供を受け、精査することができたE型肝炎症例415例についての解析結果によると、4%（14例）が輸入感染例で、残りの96%（401例）は国内感染例である。国内感染例での年齢は16歳～91歳（平均58歳）であり、男性が約8割を占めていた。HEVの遺伝子型は3型が75%を占め、4型が25%であった。4型では劇症肝炎発症率が8.1%と、3型の0.7%に比べて有意に高く（ $p < 0.0001$ ），国内感染例では遺伝子型（4型）が重要な重症化因子である。感染源と推定される食材として、ブタレバー・ホルモンが国内感染例全体の35%を占め、イノシシ肉・内臓、シカ肉、あるいは生の二枚貝がそれぞれ4～13%を占めていた。西日本ではジビエからの感染例が相対的に多い傾向にあった。一方、輸血後E型肝炎例が5例（1.2%）認められた。しかし、全体としては不明例が依然として多く、45%を占めていた。すべて加熱調理されたものを食し、生ものは刺身のみならず、生野菜も口にしないという人がE型肝炎を発症している。HEV汚染食材への接触後の手洗いの励行、食器や器具の使い分け、もしくは洗浄・滅菌が徹底されていないために、他の非加熱食材や調理済み食品への交差汚染が起こり、それを知らないで摂取することによる感染が起こっている可能性が十分に考えられる。

3. HEV感染の慢性化

免疫能が低下した状態にある臓器移植患者や造血器腫瘍患者、HIV感染者などではHEV感染が慢性化しうることが報告されている。わが国でも肝臓移植患者（1,893例）や腎臓移植患者（2,526例）、心臓移植患者（99例）での調査により、実際に現行感染例や慢性E型肝炎発症例の存在が確認されている。HEV RNA陽性率は0.3%（14/4,276）と、海外に比べると約6分の1の陽性率であったが、慢性化率は50%（7/14）と高率であった。HEV RNAが検出された14例の臓器移植患者での抗体陽性率は免疫能の低下に起因して低く、IgA-HEV抗体が7例、IgM-HEV抗体は6例、IgG-HEV抗体も8例で検出されるに過ぎなかつた。保険収載されているIgA-HEV抗体検査は急

性E型肝炎の診断を目的としたものであり、免疫能が低下した状態にある患者での慢性E型肝炎（慢性HEV感染）の診断にはHEV RNAの測定が必須である。現在、わが国ではHEV RNA測定は保険適用になっていないことから、HEV感染の慢性化例が相当数見逃されているものと推測され、HEV RNA測定法の早期の保険収載が望まれる。

4. 輸血によるHEV感染の実態と対策

日本赤十字社からの報告によると、輸血用血液製剤からHEVに感染した事例が2002年から2018年までに34例把握されている。そのうち、少なくとも6例は慢性E型肝炎を発症し、1例は劇症肝炎を発症し死亡している。慢性E型肝炎の6例中2例は肝臓移植患者で、残りの4例と劇症肝炎の1例はいずれも血液疾患患者である。

わが国全体では年間1,000人前後がHEVに汚染された血液を輸血されていると推定されている。HEV RNA陽性血の輸血により42%ないし50%で感染が成立するというデータがあることから、相当数の輸血後HEV感染例が見逃されていると想定され、輸血によるHEV感染の低減化が必要である。抜本的なHEV感染防止対策はすべての献血血液に対するHEVスクリーニングの導入であるという考え方のもと、現行の3価NATにHEVを加えた4価NATの導入の方向で準備されている。

結語として、まず、E型肝炎は決してまれな疾患ではなく、経口ルートでの感染のみならず、輸血用血液製剤からのHEVの感染事例があることを強調したい。わが国では、4価NATとして、来年夏には国内で採取されたすべての献血血液に対してHEV-NATが行われる方向で準備が進められている。しかし、それで万全ということではなく、引き続き主たるルートである経口でのHEV感染を減らす努力が必要であり、そのためには、動物の肉や内臓を喫食・調理する場合の感染危険性や留意点を食べる人と提供する人に十分に周知することが重要であり、さらに養豚場でのHEV清浄化に向けた実効性のある対策が必要である。