

[教育講演1]

新型コロナウイルスと血液事業

佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

SARS-CoV-2(新型コロナウイルス)が血液事業に与えた影響は甚大であり、また多くの局面にわたるが、この総説では、1. 輸血用血液製剤がこのウイルスに関して安全であるかどうか、すなわちこのウイルスが輸血を介して患者に伝播することはないかどうか、2. SARS-CoV-2感染症から回復した人の血漿を、治療用として用いることが可能かどうか、3. 感染が拡大するに従い、必要な献血数を確保できるかどうか、の3点について概略を述べる。

1. SARS-CoV-2の輸血による伝播のリスク

基本的に呼吸器に感染するウイルスが輸血感染症の病原因子となることは、あまり現実味を持って考えられてこなかった。古くは、インフルエンザウイルスが末梢血中に見いだされたとする論文もあるが、それは肺組織が破壊された病状末期の血液サンプルを用いた研究結果であり、健常人から得られた献血血液にそのまま当てはめることはできない。2009年にH1N1インフルエンザウイルスのパンデミックが起きた際、献血後にH1N1インフルエンザと診断、またはその疑いのもたれた献血者500名あまりについて、献血時の血液をPCRで調べたが、ウイルスは一件も検出されなかった。これらのことから、一般に、呼吸器感染ウイルスが、無症候の状態の献血者の末梢血に紛れ込むことは極めてまれであろうと考えられてきた。

2003年のSARS-CoVと2011年のMERS-CoVは、今回のSARS-CoV-2と同じグループに属するベータコロナウイルスである。これらの流行の際にも、ウイルス血症の有無は問題となった。これら患者の血中には30%以上の頻度でウイルス

血症が認められている。しかしながら、これらのウイルスが輸血により感染したとされる例は世界で1例も報告されていない。もちろんこれは受動的ヘモビジランスの結果であり、能動的調査を行えば疑い例は出てくるかもしれない。またパンデミックの状況では輸血感染を証明すること自体が非常にむつかしいので、輸血感染は完全になかったとは言い切れないが、少なくとも臨床的に問題となるような感染例はなかったといえる。

今般のSARS-CoV-2についても、その臨床や研究の報告の最初期から、患者血液でのウイルスゲノムの検出が報告されており、多くの論文を総合すると、10%以上の患者で血中にSARS-CoV-2ゲノムが見出されている。そして重症であるほど検出される頻度が高い傾向がある。おそらく肺組織でのウイルス濃度が高いために血中にspill overしたのか、あるいは肺組織の損傷によりウイルスが血中に漏れ出たものであろうと考えられる。しかし問題は、献血血液にSARS-CoV-2が含まれるかどうかである。そのリスクのあるドナーは、発症前の時期にある献血者か、本人自身も自覚できないような穏やかな症状を持つ献血者か、あるいはもともと無症候で終わる感染の状態にある献血者のいずれかである。健康な献血者で体系的にPCR調査を行った報告はわずかであるが、中国の武漢の血液センターでの約7000人のPCRスクリーニングでは、少なくとも4人にRNAemiaが見出されている。その他、フランスで3例(厳密には1例)、イスラエルで1例、USAで1例のSARS-CoV-2ゲノムの検出例の報告がある。フランスの例では、ウイルス陽性の血液が実際に輸血されたが、それが輸血感染を起こしたかどうかは不明である。中国湖北省での10

万人余りの献血者のPCRでは1例も陽性例は出でていない。日赤ではSARS-CoV-2に関する献血後情報を150例以上受けており、その中で献血後COVID-19またはその疑いとされた41例についてPCRを行っているが、陽性例は1例もない(8月31日データ)。いずれにしても全体として、献血血液でゲノム陽性となる頻度は極めて低い。また、検出されたウイルスの濃度はいずれも検出限界付近にあり、極めて低濃度である。さらに、患者末梢血からSARS-CoV-2を分離した試みは少ないが、これまで増殖可能なウイルスを分離できた例はない。したがって、末梢血中に検出されるウイルスゲノムは、感染・増殖の可能なウイルス粒子ではなく、ゲノム断片と推定される。これが「ウイルス血症」と表記せず「RNAemia」と表記される所以である。SARS-CoVやMERS-CoVの場合でも患者血からのウイルス分離には成功していない。

以上から、健康な献血者においては、発症前の時期であってもRNAemiaである確率は非常に低く、RNAemiaであったとしてもその濃度は極めて低い。さらにRNAがあったとしてもそれは増殖不可能なゲノム断片である可能性が高い。実際には、これだけのパンデミックであれば輸血血液にSARS-CoV-2が混じっていたケースは少数ながらあると思われる。それにもかかわらず最終結果としての輸血感染症が証明された例がない。SARS-CoVやMERS-CoVの場合も同様であった。これらのことから、SARS-CoV-2が輸血感染を起こすことはおそらくないだろうと考えられ、WHOをはじめほとんどの血液関連の公的機関は血液スクリーニングを推奨していない。リアルタイムで血液スクリーニングを導入しているのは、世界でも武漢とアメリカの一施設のみである。献血の現場において、的確な問診と現症の把握によってリスクのある献血者を受け入れないことが、最も効率的でまた現実的な方策であり、日赤血液センターは当初からこの方針で臨んでいる。

ただし、血中のウイルスの役割に関して新しい知見が出た際には、改めてスクリーニングの要否を考慮する必要がある。たとえば、COVID-19では血管内凝固を伴った多臓器障害が報告されてい

るが、それが感染症の結果惹起されるサイトカインストームのような生体反応によるものではなく、血中のウイルスの直接作用であることがより明らかになれば、考え方を変えなければならないだろう。血液スクリーニング向けの試薬は大手の企業が既に完成させている。スクリーニングを導入するとすれば、NATの作業は2倍となり費用もそれなりのものとなる。

2. 回復者血漿の利用について

COVID-19から回復した患者の血中にはSARS-CoV-2に対する中和抗体が含まれていると予想される。したがってその血漿を採取し、COVID-19患者に投与する受動免疫による治療法が考えられる。古くはスペイン風邪をはじめとする種々の感染症の治療に用いられた。近年ではH1N1インフルエンザやエボラ出血熱など有効な治療薬が存在しない重症感染症の治療に用いられたが、その効果については評価が分かれている。

まずそのような抗体が回復者血中に見つかるかどうかであるが、COVID-19患者が発症してから2週間位でその95%以上にSARS-CoV-2に対する抗体はできるようである。SARS-CoV-2はVero cellなど一般的な培養細胞に感染するので、中和能などを比較的よく評価できるが、それによると中和能はELISAなどによる抗体価にある程度相関し、また重症患者ほど中和能が高い傾向がある。抗体価は個人にもよるが3カ月ぐらいから比較的早く減衰するようである。特異抗体がウイルスの感染を助長する現象(antibody-dependent enhancement)が危惧されていたが、どうやらそれはほとんど起こっていないようである。

その効果については、発表される論文のほとんどがエピソード的な報告である中で、わずかのランダム化比較試験と、アメリカからの大規模オープンラベル後方視試験の結果が出ている。全体として評価は、とくに有効性は認められないというものから有効とするものまでまちまちである。投与される患者の臨床状態がさまざまであること、投与時期や投与される血漿の中和抗体価もまちまちであることなどがメタアナリシスを困難にし

ている。とくに、患者の重症度は大きな要因で、試験投与の性格から、重症で他に有効な治療法が見当たらない場合に投与される傾向があるが、肺組織がすでに破壊された状態では効果を発揮できないと思われる。実際、この時期に投与するとウイルス量は著明に低下するが病状は変わらないとする報告が出ている。したがって病初期に投与することが最も有効と思われるが、約80%が軽症で治癒するはずの患者の中で、どの患者に投与するかを決めるることは困難である。

日赤は、大規模で臨床研究の態勢のととのった研究グループに参加し、回復者から得られた血液の、輸血用血液としての適格性検査（血液型関連検査、感染症検査）をしている。回復者が周囲へ感染を拡げる可能性については完全には否定できていないことから、それらの人々を一般的の献血ルームで採血することのリスクと周囲への影響を考慮し、日赤は回復者からの血漿採取そのものには関与していない。また、回復者の名簿を保有しているのは医療機関であり、医療機関において採血をすることが手続き上最もスムーズでもある。

3. 献血の減少について

感染者が爆発的に増えた欧米では、献血者自身がSARS-CoV-2に感染または濃厚接触者とされて、献血可能人口が実際に縮小した可能性もあるが、それはごく一部であろう。献血数が少なくなった大きな原因の一つは、欧洲ではいわゆるロックダウン、日本では外出の自粛が呼びかけられたことである。これにより多くの人々が巷間に出来なくなり、出社、通学も控えて自宅に待機することになった。必然的に献血サイトを訪れる人は激減した。このため多くの国で、献血行動はロックダウンの対象ではなく常に国民が心掛けなければならないことであるとの宣言が国から出され、欧洲においてはこの宣言は非常に重要な役割を果たした。日本の厚労省からも同様の通知がされた。多くの企業の活動が縮小して出社する人の人数も減り、高校や大学なども一時的に休校し、大きなイベントも中止となり、また大規模な商業施設も縮小・休業せざるを得なくなったり。このため、これ

らの施設やイベントに併置された献血サイトの開設が相次いで中止を余儀なくされた。この傾向は大都市で顕著であった。

この献血の減少に対して、日赤は、ドナーをリクルートする従来の手法を徹底し、献血事業への自治体の積極的な関与を求め、ラブラッド会員を増やして予約献血を推進し、ドナー開拓の対象を適宜変更するなどの方策を進めた。そして、医療機関においても輸血を要する予定手術の延期や、輸血の適応をより厳しくするなどの対策をとることにより、血液の需要が5～10%減少した。これらが相まって、今日まで血液の在庫が注意報水準を下回ったのはわずか数日間であった。また、献血会場に来所される献血者が感染元、あるいは被感染者とならないよう献血者への対応を徹底し、同時に職員と献血環境についても十分な感染対策を施していることを外部にアピールした。これは、献血者が会場で感染を受けることを恐れて来場を忌避することを防ぐうえで重要なことである。注目されるのは、献血の減少が問題となるのは常に全血採血のみであることである。血小板や血漿の採血は極めて安定しており需要に十分応えている。このことは、これらの成分採血の献血者は、献血と輸血に深い理解のあるリピーターであり、どのような社会状況においても定期的な献血をしてくださる方々であることがあらためて認識された。

2020年のいわゆるコロナ禍では、種々の困難にもかかわらず血液事業は大きな問題を生じることなく維持されている。これには、これまでのSARS-CoVやH1N1インフルエンザ、デングウイルス、ジカウイルスなどの脅威に対する対応の蓄積が大いに役立っている。以後に起こりうる新興再興感染症に一層適切な対応をするためには、感染症の実態を見極め、何が起こりうるかを的確に予想し、それに最適な対応策を立てることが重要である。そして、日赤の方針を当局とし合わせ、医療界に向けて素早く発信していくことが必要である。

文 献

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Huang C, *et al.* Lancet 2020; 395(10223): 497-506.

No evidence of SARS-CoV-2 RNA among blood donors: A multicenter study in Hubei, China. Chang L, *et al.* Transfusion First published: 14 July 2020
<https://doi.org/10.1111/trf.15943>

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.

Chang L, *et al.* Emerg Infect Dis 2020; 26:1631-1633.

SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. Andersson MI, *et al.* University of Oxford. <https://www.expmmedndm.ox.ac.uk/publications/1123229>

Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance, 10 July 2020
[https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Li L, *et al.* JAMA 2020; 324:1-11.

Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Joyner M, *et al.* medRxiv 2020; 2020.08.12. 20169359.