

## 新興感染症発生時の献血対応に関する研究

研究分担者 平 力造（日本赤十字社 血液事業本部）

研究協力者 篠原 直也、蕎麥田 理恵子、大和田 尚、松林 圭二（日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所）

### 研究要旨

輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症（ジカウイルス、デングウイルス及びチクングニアウイルス）への対策として、リスク分析等を行い、その安全対策を検討した。その中でジカウイルスについては、感染した場合に胎児へのリスクのある妊婦の輸血実態調査を行った。さらには、その他の新興・再興感染症の検査系の準備を進めた。

また、輸血用血液製剤（赤血球製剤・血小板製剤）の保管期間中にデングウイルスが増殖することが報告されているため、近縁ウイルスであるジカウイルスの動態について評価を行った。

### A. 研究目的

輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症（ジカウイルス、デングウイルス及びチクングニアウイルス）への対策として、リスク分析等を行い、その安全対策を検討した。その中でジカウイルスについては、感染した場合に胎児へのリスクのある妊婦の輸血実態調査を行った。さらには、その他の新興・再興感染症の検査系の準備を進めた。

また、輸血用血液製剤（赤血球製剤・血小板製剤）の保管期間中にデングウイルスが増殖することが報告されているため、近縁ウイルスであるジカウイルスの動態について評価を行った。

措置及び国内の対応について、WHOのガイドランスやAABBのファクトシートを参考に作成する。

#### イ 対応手引き（案）の作成

蚊媒介ウイルス感染症の発生状況別に分類し（「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」を参考）、分類ごとにとりまとめ対応手引き（案）を作成する。

#### ウ その他

- ・献血会場における掲示物の掲示、献血者への対応及び献血後情報への対応等については、同感染症の国内外の発生状況等を確認したうえ、リーフレット（案）等を作成する。

- ・蚊媒介ウイルス感染症の問い合わせ用Q&A（案）を作成する。

- ・ジカウイルスの国内感染発生時の「ZIKV 陰性血液の供給手順（案）」を作成する。

#### (2) 本邦における妊婦輸血の現状調査

妊婦のジカウイルス感染が母子感染によ

### B. 研究方法

#### 1. 輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症への対策

##### (1) 対応手引き（案）の作成等

##### ア ファクトシートの作成

デング熱、ジカウイルス感染症、チクングニア熱及び麻疹（はしか）について、疫学、症状、感染経路、輸血感染、海外

る小頭症等の先天異常の原因になると結論付けられたことから、本邦における妊婦輸血（出産時の輸血を除く。）の実施状況について、厚生労働省委託事業「平成29年度血液製剤使用実態調査（輸血業務に関する総合的調査）」にて、新規項目を作成し調査依頼を行った。

(3) その他のウイルスの検査系の準備

ア 風疹ウイルス

風疹参照RNA（国立感染研より分与）を用いて検出感度の評価を行った。方法は国立感染症研究所の検査マニュアルに従って実施した。

イ 麻疹ウイルス

麻疹参照RNA（国立感染研より分与）と弱毒性麻疹ウイルスワクチン（シュワルツFF-8株）を用いて検出感度の評価を行った。日赤中研法の評価を行った。方法は国立感染症研究所の検査マニュアルに従って実施した。

ウ ウツスウイルス

合成RNA（IDT社 Ultramer RNA）を用いて検出感度の評価を行った。方法はB. Nikolayらの論文を参考とした。

2. ジカウイルスの輸血用血液製剤中の動態評価

血小板製剤（N=3）と赤血球製剤（N=3）にジカウイルス（7.34 Log<sub>10</sub>TCID<sub>50</sub>/mLを 約2mL）をスパイクし、それぞれの保存期間中の影響について、ウイルスRNA濃度（リアルタイムRT-PCR：TaqManプローブ法）と感染力価（プラークアッセイ）から評価した。なお、対照として生理食塩液を用いた。

(倫理面への配慮)

倫理審査を受け、血液製剤の使用についての承認を得ている。（倫理審査番号：2018-017）

C. 研究結果

1. 輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症への対策

(1) 対応手引き（案）の作成等

ア ファクトシートの作成

最新の情報を収集して「蚊媒介ウイルス感染症にかかるファクトシート」を作成した。

イ 対応手引き（案）の作成

上記ファクトシートを参考として蚊媒介ウイルス感染症の国外及び国内の発生状況を、発生状況別に5つのレベルに分類し、それぞれの分類に応じて「蚊媒介ウイルス感染症への対応」（別添）のとおり対応する。

※レベル分類

レベル1（平常時）	国外流行情報なし
レベル2	国外流行情報あり
レベル3	国内感染発生あり（地域未特定）
レベル4	国内感染発生あり（地域特定）
レベル5	国内感染発生あり（パンデミック）

なお、国外（海外）の感染症流行情報は、海外感染症発生情報（厚生労働省検疫所 FORTH）<https://www.forth.go.jp/topics/fragment1.html>、海外安全ホームページ（感染症危険情報）

<https://www.anzen.mofa.go.jp/>、感染症発生動向調査 週報（IDWR）（国立感染症研究所）

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>より入手する。

ウ その他

- ・ 献血会場における掲示物の掲示、献血者への対応及び献血後情報への対応

等については、同感染症の国内外の発生状況等を確認したうえで、リーフレット（案）等を作成した。

- ・蚊媒介ウイルス感染症の問い合わせ用Q&A（案）を作成した。
- ・ジカウイルスの国内感染発生時の「ZIKV 陰性血液の供給手順（案）」を作成した。

## (2) 本邦における妊婦輸血の現状調査

平成29年に妊婦（分娩時以外）への輸血経験のある医療機関は、8,357施設中88施設（1.05%）で、実患者数は667名であった。本調査の病床別の回収率とそれぞれの質問項目の回答率から補正した結果、妊婦（分娩時以外）への輸血経験のある医療機関は1年間に約100施設で、実患者数は約700人と計算された。製剤別の輸血本数は、赤血球製剤は約900本、血小板製剤は約200本及び血漿製剤は約600本であり合計約1,700本と試算された。

## (3) その他のウイルスの検査系の構築

### ア 風疹ウイルス

風疹参照RNAをDWにより多段階希釈して、95%検出感度を算出したところ、35.7 copies/rxn (95% confidence interval, CI 15.8~369.7 copies/rxn)であった。

### イ 麻疹ウイルス

麻疹参照RNAをDWにより多段階希釈して、95%検出感度を算出したところ、10.4 copies/rxn (95% CI 2.6~41.5 copies/mL)であった。弱毒性麻疹ウイルスワクチンをDWにより多段階希釈して、95%検出感度を算出したところ、26.9 copies/rxn (95% CI 11.0~240.1 copies/mL)であった。

### ウ ウツスウイルス

合成RNAをDWにより多段階希釈して、95%検出感度を算出したところ、995.4 copies/rxn (95% CI 432.5~3,396.5 co

pies/rxn)であった。

## 2. ジカウイルスの輸血用血液製剤中の動態評価

血小板製剤の保存期間(0日目~7日目)のジカウイルスRNA濃度と感染力価を評価したところ、共に減少していた。しかしながら、対照(生理食塩水)と比較すると、減少率が低い傾向であった。

赤血球製剤の保存期間(0日目~42日目)のジカウイルスRNA濃度と感染力価を評価したところ、共に減少していた。生理食塩液(対照)と比較しても大きな差はなかった。

## D. 考察

輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症（ジカウイルス、デングウイルス及びチクングニアウイルス）への対策として、ファクトシートを作成し、リスク分析等を行い、その安全対策を検討し国外及び国内の発生状況を考慮した、安全対策について日赤に対応手引き案として作成した。その対応手引き案として、国外における当該ウイルスによる流行情報の有無、国内での感染状況が確認された場合の感染地域の特定状況別を考慮した「蚊媒介ウイルス感染症への対応（案）」（献血者への対応、献血血液の対応及び医療機関への対応）を策定した。

妊婦への輸血の実態調査から、年間約700名の患者に約1,700本の輸血用血液製剤が使用されていることが推定された。このため、ジカウイルスの国内感染が確認された場合の対策として、ジカウイルス陰性血液の確保について、安定的かつ効率的に供給可能となるように日本輸血・細胞治療学会等と情報共有しジカウイルス陰性血液ストック又は予約注文による対応を検討中である。また、今回の調査では、日赤内部の医師への事前調査より、本邦における妊婦輸血については、極力行わないことが慣例となっており、経験がないとする医師が大多数であったこ

とから、その実態を正確に把握するために調査の在り方から検討する。

今回検討した風疹ウイルスと麻疹ウイルスの核酸検査系の感度は十分であったことから、両ウイルスに対する準備は行えた。ウツウイルスに関しては、献血血液のスクリーニング NAT の検出感度と比較して十分な感度ではなかったため、さらなる高感度化の検討が必要であると考えられる。

ジカウイルスは、血小板製剤と赤血球製剤の保存期間中において、ウイルス RNA と感染力価共に、デングウイルスのような増殖は認められなかった。しかしながら、血小板製剤においては、生理食塩液(対照)と比較すると、ウイルス RNA と感染力価共に減少率が低い傾向であったため、少なからず製剤中でウイルスが維持されている可能性が考えられた。

## E. 結論

輸血用血液製剤の安全性確保に係る蚊媒介ウイルス感染症（ジカウイルス、デングウイルス及びチクングニアウイルス）への対策として、対应手引き案を作成した。今後見込まれる観光目的や2020年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向けての様々な国からの訪日客の増加及び同感染症の輸入例の増加に対して、国内感染発生時等における対応について万全を期すため、日赤内の血液センターに、対应手引き案を周知する予定である。

妊婦への輸血の実態調査から、年間約700名の患者に約1,700本の輸血用血液製剤が使用されていることが推定された。このため、ジカウイルスの国内感染が確認された場合の対策として、ジカウイルス陰性血液の確保について、検討を進める。

今回検討した風疹ウイルスと麻疹ウイルスの核酸検査系の感度は十分であったが、今後、ウツウイルスに関しては、陽性検体の確保も含め検出感度の向上を検討していく必要がある。

## F. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的所有権の取得状況

### ① 特許取得

特になし

### ② 実用新案登録

特にナシ

### ③ その他

特にナシ

## 蚊媒介ウイルス感染症への対応

レベル	基本対応	追加対応	
		ジカウイルス	その他ウイルス（デング、チクングニヤ）
レベル1 （平常時） 国外流行情報 なし	<p>【問診】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「今日の体調は良好ですか。」（質問1）</li> <li>「海外から帰国（入国）して4週間以内ですか」（質問14）</li> <li>「1年以内に（ヨーロッパ・米国・カナダ以外）に滞在しましたか？」（質問15）</li> <li>「6カ月以内に次のいずれかに該当することがありましたか。」（質問20）</li> </ul> <p>【献血者配布文「お願い」】</p> <p>「ジカウイルス感染症（ジカ熱）と診断され、治癒後1カ月間を経過していない方」</p>	<p>【本部対応事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血液対策課への情報提供</li> <li>日本輸血・細胞治療学会、関連学会への情報提供</li> <li>医師会等への情報提供</li> </ul>	<p>【本部対応事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血液対策課への情報提供</li> <li>日本輸血・細胞治療学会、関連学会への情報提供</li> <li>医師会等への情報提供</li> </ul>
レベル2 国外流行情報 あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>レベル1の対応を徹底</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 献血者への周知（掲示物：国内未発生用）</li> <li>・ジカウイルス感染症と診断され治癒後1カ月を経過していない方との性的接触後4週間経過していない方 ⇒ 献血辞退</li> <li>② 医療機関への事前周知の検討</li> <li>・ジカウイルスに関する情報、日赤の安全確保対策、陰性血の供給など</li> </ul>	
レベル3 国内感染発生 地域特定なし		<ul style="list-style-type: none"> <li>③ 献血者への周知（掲示物：国内発生用（地域特定なし））</li> <li>・上記①の対応</li> <li>④ 献血後情報への対応</li> <li>・献血後14日以内の発熱等症候に係る健康情報の入手</li> <li>⑤ ZIKV陰性血液の供給検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 献血者への周知（掲示物：国内発生用（地域特定なし））</li> <li>・発熱、発疹等の症状のある方 ⇒ 献血辞退</li> <li>② 献血後情報への対応</li> <li>・献血後14日以内の発熱等症候に係る健康情報の入手</li> </ul>
レベル4 国内感染発生 地域特定あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>レベル1の対応を徹底</li> <li>・非接触式体温計の使用（受付時の申告に対して）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⑥ 献血者への周知（掲示物：国内発生用（地域特定あり））</li> <li>・上記① &amp; 特定地域に立ち寄り4週間経過していない方 ⇒ 献血辞退</li> <li>⑦ 献血後情報への対応</li> <li>・献血後14日以内の発熱等症候に係る健康情報の入手</li> <li>⑧ ZIKV陰性血液の供給検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>③ 献血者への周知（掲示物：国内発生用（地域特定あり））</li> <li>・上記① &amp; 発生地域に立ち寄った方 ⇒ 献血辞退</li> <li>④ 献血後情報への対応</li> <li>・献血後14日以内の発熱等症候に係る健康情報の入手</li> </ul>
レベル5 国内感染発生 パンデミック		レベル4の対応 及び 国と協議し対応する。	レベル4の対応 及び 国と協議し対応する。