

厚生労働科学研究費補助金 【医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業】

輸血用血液製剤と血漿分画製剤の安全確保と安定供給のための新興・再興感染症の研究
研究報告書

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、蕎麦田 理英子、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、国内感染等が発生した場合の対応の手引き等を作成し、日赤血液センターへ情報共有をした。昨年度の日本における妊婦輸血の実態調査結果を臨床医による検証を行った結果、実態はさらに少なくなることが推定された。

さらには、ウスツウイルス（USUV）の国内侵入時に備え、高感度な核酸検出系を構築した。また、献血者血清によるZIKVおよび、USUVの感染中和能を評価し、日本へ侵入した場合の輸血感染等のリスクを推定する一助とした。

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）による国内感染が発生した場合に備え、事前にリスク分析等を行い、その安全対策について日赤血液センターに情報共有を行い、迅速な対応に資することとした。その中でジカウイルス（ZIKV）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について、昨年度の調査結果を再評価しリスクの把握の一助とした。さらには、ウスツウイルス（USUV）の検査系の準備を行った。

また、ZIKVおよび、USUVは日本脳炎ウイルス（JEV）と同じフラビウイルス属である。日本人の多くは、JEVワクチン接種によって抗JEV抗体を保有しており、これらウイルスに対して感染中和することも期待される。よって、献血者血清によるZIKVおよび、USUVの感染中和能を評価し、日本へ侵入した場合の輸血感染等のリスクを推定する一助とした。

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)対応手引き等の日赤血液センターへ

の情報提供

作成した対応手引き等について、日赤血液センターへ情報共有を行う。

ア ファクトシート

イ 対応手引きの作成

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
- ・蚊媒介ウイルス感染症の問い合わせ用 Q&A(案)
- ・ZIKV の国内感染発生時の

「ZIKV 陰性血液の供給手順(案)」

(2)日本における妊輸血の現状調査結果にかかる再評価

妊婦のZIKV感染が母子感染によ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、日本における妊婦輸血(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)」にて調査した結果を再評価する。

(3)USUVの検査系の準備

USUVの遺伝子情報や、論文で報告されている方法を参考に、遺伝子保存性が高く、効率良く増幅される遺伝子領域を選択し、TaqMan法による核酸検出系を構築した。合成遺伝子を用いて増幅効率を算出した。培養・増殖させたUSUVを献血者血漿に添加し、多段階希釈法により検出感度を算出した。また、近縁の日本脳炎ウイルス(JEV)および、ウエストナイルウイルス(WNV)との

非特異的増幅反応について評価した。

2. 献血者血清によるZIKVおよび、USUVの感染中和能の評価

Vero細胞を用いた感染中和実験(We gene Borena et al., 2017)により、献血者血清(N=12)のJEVに対する感染中和能を算出した。同様に、同じ血清を用いてZIKVおよび、USUVに対する感染中和能も算出した。算出されたJEVに対する感染中和能と、ZIKV、USUVに対する感染中和能の相関関係を解析し、各々のウイルスの抗体交差性について評価した。

(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:2019-044)

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)対応手引き等の日赤血液センターへの情報提供

対応手引き等について、日赤血液センターへ通知し情報共有を行った。

(2)日本における妊婦輸血の現状調査結果にかかる再評価

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)」にて調査した結果から、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本と試算されが、血漿製剤の使用数が多く、一部分娩時輸血が含まれていることが推測された。そのため、本調査の詳細データの入手依頼を行ったがデータ開示不能であった。輸血業務管理システムでは、妊婦輸血について、分娩時等に区分することができないことから多く報告されていることが推測された。

(3)USUVの検査系の準備

Silvia C Barros et al., 2013の論文を参考にした検査系が良好であった。当系で合成遺伝子を用いた検量線を作製したところ、増幅効率は89%であった。ヒト血漿中に添加したUSUVにおいては、12.4 copies/mLまで100%の検出率であった。また、JEV (Mie41株とJa Gar01株)および、WNV (NY99株)との非特異的増幅反応は認められなかった。

2. 献血者血清によるZIKVおよび、USUVの感染中和能の評価

献血者血清は、ZIKV に対して感染中和能は認められなかったが、USUV に対しては5倍～10倍の血清希釈下まで感染中和能が認められた。このUSUVの感染中和能は血清中のJEVの感染中和能と相関があり(スピアマンの順位相関係数, $r = 0.858$)、抗JEV抗体との交差性が示唆された。

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(ZIKV、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として作成し、国内感染等が発生した場合の迅速な対応に資するために日赤血液センターへ情報共有した。

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が、日本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り、また、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)」からは、輸血管理システムでの区分が困難なことから一部分娩時輸血が含まれている可能性があり、その実態は、少なくなることが推測された。

今回構築したUSUVの核酸検査系の感度は十分であり、かつ日本土着のJEVおよび、近縁のWNVとの非特異的増幅反応もなかったことから、検査の準備を行うことは出来た。今後は、これらウイルスは症状等類似する場合もあるため、輸血感染事例等が生じたさい簡易判別出来る様に、JEVおよび、WNVとのマルチプレックス化を検討していきたい。

献血者血清は、ZIKV に対して感染中和能は認められなかったが、USUV に対しては少なからず感染中和能が認められた。USUV に対する感染中和能は、血清中のJEV 感染中和能と相関があり、JEV ワクチン接種等によって得られた抗JEV抗体と交差していることが示唆された。

USUV のみ感染中和能が認められた要因として、ZIKV より USUV の方が JEV と分子系統樹的に近縁であるためと考えられた。よって、USUV が日本へ侵入した場合の輸血感染リスクは、他のウイルスよりも低い可能性が予想された。

なし

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（ZIKV、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、今後見込まれる観光目的や東京オリンピック・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対応手引き等を作成し、日赤血液センターへ情報共有を行った。

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が、再評価の結果、その実態は、さらに少なくなることが予測された。

USUV の国内侵入時に備え、高感度な核酸検出系を構築した。また、USUV が日本へ侵入した場合の輸血感染リスクは、JEV ワクチン接種等から得られる抗 JEV 抗体の存在により他のウイルスよりも低い可能性が予想された。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

G . 知的所有権の取得状況

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし