

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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)
分担研究報告書
問診項目や採血基準の再評価の研究
分担研究者 岡田義昭 (埼玉医科大学 医学部 准教授)

研究要旨

本研究班では、採血業に関する基準等に関する検討を行なっているが、問診項目として変異型クロイツヘルトヤコブ病 (以下 vCJD) 予防のための献血制限地域と期間について、各国の vCJD と牛海綿状脳症 (以下 BSE) の発生件数のデーターを収集した。さらに論文等から地理的な vCJD 感染リスクや FDA の 2020 年 8 月のガイダンスを検討した。vCJD 感染者数は 2012 年以降激減し、2020 年の発生件数は 0 であった。また、牛海綿状脳症の発生頭数も激減していることに加えて vCJD の予防に効果が期待できる白血球除去フィルターの導入がリスク軽減になると報告されている。そのため FDA は、英国、フランス、アイルランド以外の献血制限地域を廃止した。

また、E 型肝炎ウイルス (以下 HEV) は多くの種類の動物が感染し、多くの遺伝子型が存在することが判明しており、動物由来の HEV のヒトへの感染リスクを評価した。香港では肝機能障害を有する患者の 3.76% からラット由来の HEV-RNA が検出され、中東からはラクダ由来の HEV の感染例の報告があった。動物由来の HEV はヒト HEV とのホモロジーが低いため検出できないことがあり今後も情報収集をする必要がある。

A. 研究目的

血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための問診項目作成の参考のために変異型クロイツヘルトヤコブ病 (以下 vCJD) 予防のための献血制限地域と期間について各国の vCJD や 牛海綿状脳症 (以下 BSE) の発生件数のデーターを収集した。また、E 型肝炎ウイルス (以下 HEV) の核酸増幅検査 (NAT) は導入されているが、HEV は広い動物種から多くの遺伝子型が報告され、Genotype3 と 4 以外のウイルスも実験的にヒト細胞株やサル類に感染することが報告されていることから動物由来の HEV がヒトに感染するリスクを検討した。

B. 研究方法

1. vCJD 発生件数のデーター収集と地理的献血制限の評価

Creutzfeldt-Jakob Disease Internal Surveillance Network 及び World Organization for Animal Health で公開されている 1995 年から 2020 年までの各国の年度別の vCJD と BSE の発生件数を入手した。FDA の 2020 年 8 月にアップデートされた Recommendation to Reduce The Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components, Jean-Philippe ら (NEJM 2020. 383: July 2)、Yang ら (Transfusion 2017. 57:924-932)、等の報告書や論文を参考とした。

2. ヒトへの動物由来 HEV の感染リスクの評価

Sridhar (Emerg Infect Dis 2018. 24(12): 2241-2250)、Andonov (J. Infect Dis. 2019: 220, 951-955)、Han (Viruses 2020. 12:53)、Liu (Vet Microbiol 2019, 229:168-175)、Li (Hepatology Commun 2019. 3:160-172)、Li (J. Hepatology. 2016. 65:1104-1111)、Wang (J. Virol. 2019, 93:)、Lee (Gastroenterology 2016, 150:355-357)、Sridhar (Hepatology 2021. 73. 10-22) を参考にリスク評価を行なった。

C. 研究結果

1. vCJD の発生件数のデーター収集と地理的献血制限の評価

1995 年から 2020 年までの世界の vCJD 発生件数は合計で 232 症例であり、2020 年の発生はなかった。232 例の発生国は、英国 178 例、フランス 28 例、アイルランド 4 例であり 3 カ国で世界の 90.5% を占めている。BSE は英国において 1992 年にピークがあり約 37000 頭が発生していた。英国での vCJD 発生件数は 2000 年の 28 例をピークがありそれ以降は激減している。対人口比では英国、フランス、アイルランドが他の国に比較して高率に発生していた。2020 年の FDA の recommendation では Yang らの Transfusion 誌に発表された論文を基に英国、フランス、アイルランドの滞在歴による献血制限は継続するも他のヨーロッパの国々の献血制限はなくなり reentry できるようになった。また、実験中に感染したことが疑われたフランスの症例が論文として報告された。2010 年に 24 歳の女性が BSE に感染したヒトプリオン発現トランジェニックマウス脳を取り扱う際に鉗子で親指

を負傷し、7.5年後にvCJDを発症した。食物から感染した可能性は完全には否定できないが実験等で暴露したことが感染リスクになる可能性が明らかとなった。

2. ヒトへの動物由来HEVの感染リスクの評価

HEVの遺伝子型3と4はヒト、ブタ、イノシシ、シカ、サル類等に感染する人畜共通感染症だが、ラット由来のHEVがヒトに感染した例が香港やカナダから報告されている。また、アラブ首長国連邦ではラクダの乳や肉を喫食した肝移植患者からラクダ由来のHEV感染例の報告もあった。香港では新たに2,201名の肝炎患者からラット由来のHEV-C1 RNAを検査したところ6名から検出(0.27%)され、その内5名は免疫抑制状態の患者からであった。また、186頭のラットから7頭(3.7%)がHEV-C1 RNA陽性との報告があった。実験的にラット由来のHEVはブタやアカゲザルには感染しなかったがヒト由来の複数の肝癌細胞株に感染し増殖することが報告されている。また、フランスではウサギ由来のHEV感染の報告がある。実験的にウサギ由来のHEVはブタやカニクイザルに感染し、ヒト由来の細胞株で増殖するとの報告があった。さらにフェレットやコウモリも特有のHEVを保有している。多くのHEVが存在し、各のウイルス間で遺伝子のホモロジーが低いため全てのHEV-RNAを検出することは現時点では困難である。その一方で香港の報告ではヒトHEVに対する抗体検出試薬はラットのHEVに対する抗体も検出可能な場合があることが示された。

D. 考察

輸血によって4例のvCJD感染が疑われた症例が報告され、さらに羊を用いた発症前の血液の輸血による感染の証明によって、主に英国を中心とした欧州の滞在歴を有する供血者からの採血を制限してきた。各国のBSE対策が徹底したことを受けてBSEの発生頭数とそれぞれの国でのvCJD症例数から滞在時期と滞在期間は2010年から緩和された。その一方でスイスやノルウェーなど国内からvCJD症例がなくBSEがコントロールされている国において現在も滞在期間が加算されている国も多数存在している。また、フランスでは異常プリオンを取り扱うラボワークの既往がある感染者が発生していた。牛の喫食からの感染は否定できないが、我が国においても異常プリオン等を取り扱う研究者等はvCJDに暴露している可能性がある。また、輸血用血液からの白血球除去がvCJD感染の低減化に有効であることが報告されており、FDAのガイダンスにおいても血液からの白血球除去が高率に実施されていることも考慮されている。

HEVに関しては、我が国において既にHEVに対するNAT検査が導入されているが、海外でラッ

ト由来やウサギ由来のHEVのヒトへの感染が報告されている。HEVは多数の動物からウイルスが分離され、その動物特有のウイルスかと思われたが、実験レベルでヒト由来細胞株で増殖し、免疫抑制患者からラットやラクダ由来のHEV感染報告がある。ラット由来のHEVは複数の遺伝子型があるが、5' UTRとORF2によく保存されている塩基配列が存在し、ユニバーサルに増幅・検出できることも報告されている。今のところ我が国においてラットHEVの感染報告はないが、イノシシやシカと異なりラットはいたるところに存在しているため原因不明の肝炎の場合に考慮する必要がある病原体であると考えられる。

E. 結論

HEVは多くの動物が様々な遺伝子型を有しているため現行の核酸増幅検査によっては検出されない可能性があり、ヒトへの感染リスクが過小評価されている可能性がある。その一方でvCJD発生状況からvCJD感染リスク軽減のための地理的献血制限は再評価する必要があると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし