

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、血液製剤の安全性を確保するために採血に関する供血者への質問項目や採血基準の再評価を行なった。再評価するための参考として今年度は、主に以下の3つの項目に関する情報を収集し、検討した。

1. B型肝炎ウイルスの遡及期間の延長:これまで供血者がB型肝炎ウイルスに対するNAT検査が陽性になった場合の遡及期間を超えていた血漿製剤の輸血によって感染した例があり、ヒトでの報告やチンパンジーを使用した実験報告から遺伝子型によって倍加速度が異なることが判明した。そのため倍加速度を3.4日として遡及期間を延長した。
2. 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の再評価を行うために昨年度に続いて、各国のvCJDと牛海綿状脳症(以下 BSE)の発生件数のデータを収集した。vCJD感染者数は2012年以降激減し、2021年の発生件数は0であった。また、英国では近直の5年間でも0件であった。牛海綿状脳症の発生頭数も激減し、この7年間は1桁台となっている。
3. 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。特にラットのHEVはヒトに感染するが、ホモロジーが低い。そこでリスク評価のために比較的共通性が保たれている塩基配列を用いて両者を検出可能な核酸増幅系を検討したが、現行では増幅は認められなかった。

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や採血基準を再評価するためにB型肝炎ウイルス、変異型クロイツヘルトヤコブ病(以下 vCJD)、牛海綿状脳症(以下 BSE)の情報を収集した。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ている

ことからリスク評価のためにラット由来のHEVとヒトの genotype3 の塩基配列を解析する。

B. 研究方法

1. B型肝炎ウイルスの遡及期間の再検討

B型肝炎ウイルスが核酸増幅検査陽性となった供血者由来の血漿だが、遡及期間の対象外のため輸血したところB型肝炎を発症した症例が報

告されたので文献を用いて HBV の増殖速度を調査・解析した。

2. vCJD 発生件数のデータ収集と評価

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 2021 年までの各国の年度別の vCJD と BSE の発生件数を入手し、解析した。

3. ヒト及び動物由来の HEV の感染リスクと同時検出法開発のための塩基配列の解析

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 (Hepatol Commun 2019. 3:160-172), Li (J. Hepatol. 2016. 65:1104-1111), Wang (J. Virol. 2019, 93:), Lee (Gastroenterology 2016, 150:355-357), Sridhar (Hepatology 2021. 73. 10-22) を参考に塩基配列を解析した。

C. 研究結果

1. B 型肝炎ウイルスの遡及期間の再検討

B 型肝炎の倍加速度は、ヒトでの報告として Whally (J. Exp. Med. vol. 193. 2001, 847-853)、チンパンジーでの報告では Komiya ら (Transfusion. vol. 40. 2008. 286-294) が、ヒトの感染例では 2.2~5.8d (平均 3.7d)、チンパンジーでは genotype A: 3.4 日、genotype C: 1.9 日であった。Whally らの報告は英国での症例であることから genotype A と推定されるので検討は少ないものの genotype A は genotype C より倍加時間が長いことが明らかとなった。また、国

内で発生した輸血後に長い潜伏期を経て発症した HBV 感染例の Matsuno ら (Transfusion DOI 10.1111/trf.16557) の報告も genotype A であった。

2. vCJD の発生件数のデータ収集と地理的献血制限の評価

1995 年から 2021 年までの世界の vCJD 発生件数は合計で 232 症例であり、2021 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、年間約 37,000 頭が発生していたが、2021 年は 1 頭と激減している。農林水産省のまとめでは全世界での 2021 年の発生は 7 等であった。2014 年以降、年間発生頭数は一桁に抑えられていた。

3. ヒト及び動物由来の HEV の感染リスクと同時検出法開発のための塩基配列の解析

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、特に免疫抑制状態の患者が感染すると肝炎を発症させる可能性が明らかになった。リスク評価のためには効率よくラット由来の HEV-RNA を検出可能な測定系が必要だが、ラットとヒトのウイルス間では遺伝子のホモロジーが低い。比較的ホモロジーが高いカプシドタンパク領域にラットとヒト由来 HEV が同時に検出可能な検出系を作成したが増幅は確認できなかった。

D. 考察

これまで国内に存在する HBV の genotype は C が多かったが、欧米から持ち込まれた genotype A の割合が増加している。そのため遡及期間対象外の輸血によって HBV 感染例が発生した。文献から genotype A の倍加時間は 3 日を超え、genotype C よりも約 2 倍遅いことが判明した。また、輸血後に長い潜伏期を経て HBV を発症した複数の症例でも genotype は A であった。これらから核酸増幅検査のみ HBV 陽性となった場合の遡及期間が延長された。

vJD に関しては、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 の発生頭数や vCJD 症例数を見ると vCJD 感染者数は 2012 年以降激減し、2021 年の発生件数は 0 であった。また、英国では近直の 5 年間で報告例はなかった。牛海綿状脳症の発生頭数も激減し、この 7 年間は世界全体で 1 桁台となっている。vCJD の潜伏期は長い、BSE 発生と vCJD 発生の時間的なズレから推定される潜伏期を考慮するとこれから発症する例は非常に少ないと推定される。BSE は発生していても vCJD 発生の無い国に滞在歴を有する献血者への献血制限について再評価する必要があると考えられる。

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。特に免疫抑制患者がリスクを有している。ラットとヒトの HEV 間ではホモロジー が低く両者の遺伝子を同時に検出する系は困難であるが、ホモロジー 検索によって

カプシド領域に比較的類似した塩基配列が認められる。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

Genotype A の HBV は倍加時間が国内に広く存在する genotype C より長い、ため遡及調査期間を延長する必要があった。また、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。ラット由来の HEV はヒト由来のものとホモロジー が低く現行の HEV 核酸増幅検査では検出され難い。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

- 1) 岡田義昭、野島清子、血液製剤の安全性向上を目指した B 型肝炎ウイルスの *in vitro* 培養系の開発、第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会、2021 年 東京
- 2) 山麻衣子、鈴木雅之、玉栄建次、内野富美子、加藤由佳、山田攻、小林清子、池淵研二、岡田義昭、輸血副反応報告の実態調査とその重要性の啓発活動、第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会、2021 年 東京
- 3) 岡田義昭、野島清子、Parvovirus B19 培養系の開発、第 69 回日本ウイルス学会総会、2021 年 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし