

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

安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究

分担研究者 岡田義昭 (埼玉医科大学 医学部 客員准教授)

研究要旨

1、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に関して下記の5項目を検討した。

- ① 血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正、②新規 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の採血制限、③国内発生サル痘に関する採血制限、④SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直し、⑤供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直しについて、現状の考え方を議論しまとめた。

2、その他

- ・変異型クロイツヘルトヤコブ病予防のための献血制限について国外の情報を収集した。

2000 年をピークに変異型 CJD 発症者数は激減したことに加えて新型コロナの流行によって採血量が減少したこともあり英国、米国、オーストラリアにおいて血液製剤による感染リスクの再評価が実施された。英国では 1999 年から中止していた自国採血の血漿からの免疫グロブリンの製造を 2021 年から再開した。また、米国とオーストラリアでは 1980～1996 年に 6 ヶ月以上の英国滞在歴を有する供血者からの採血制限を 2022 年に撤廃した。

- ・血液製剤における動物由来の E 型肝炎ウイルスの潜在的感染リスク等について検討した。

E 型肝炎ウイルスは多くの種類の動物から検出され、固有の宿主以外にも種を超えてヒトに感染する可能性がある。これまでの報告では免疫不全状態の患者が感染する可能性が高いためフランスでは臓器移植や造血幹細胞移植後に肝機能異常が認められた患者検体からラット由来の HEV-RNA 検出を試行したが全て陰性であった。しかし、ラット等動物由来の HEV 遺伝子間には多型性がありメタゲノム解析等が必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスの世界的な流行や予防のためのワクチン接種、M (サル痘) の国内発生、遡及対象外の血液製剤からの感染症発生などが発生し、血液製剤の安全性を確保とともに供血者の安全を守るために迅速に採血制限等の再評価を行うことを目的に研究を実施した。その一方で世界では、変異型クロイツヘルトヤコブ病 (以下 vCJD)

の地理的採血制限の再検討や動物由来の E 型肝炎ウイルス (以下 HEV) の感染リスクに関する研究が多く報告されている。文献等から対策が必要であるかどうか、予備的に情報等を集め検討した。

B. 研究方法

1. 新型コロナウイルスに関する検討

- ・ワクチンの種類によって接種後の献血制限期

間を検討した。

- ・既感染者からの採血制限を検討した。

2. M (サル) 痘への安全対策

- ・既感染者からの採血制限
- ・接触者からの献血制限
- ・遡及調査期間

3. 血液製剤等に関する遡及調査ガイドラインの改定

・輸血による感染事例から HBV、HCV、HIV の遡及対象製剤の再検討を行った。

- ・HEV の遡及期間を評価・提案した。

4. その他

- ・vCJD 予防のための献血制限について国外の情報を収集した。

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た。また、European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Variant Creutzfeldt-Jacob disease in donors of blood and plasma having temporarily resided in or visited the United Kingdom. Stockholm: ECDC; 2023, <https://www.go.uk/government/publications/critical-risk-assessment-report-use-of-uk-plasma-for-the-manufacture-of-immunoglobulins-and-vcjd-risk>., European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). The risk of variant Creutzfeldt-Jacob disease transmission via blood and plasma-derived medicinal products manufactured from donations obtained in the United Kingdom-3 August 2021., Gill ら: Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. BMJ. 2013; 347: f5675. Gill ら: Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendixes before and after exposure to the cattle BSE epizootic. Acta Neuropathol. 2020; 139:965-

976., United States Food and Drug Administration (FDA): Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jacob Disease and Variant Creutzfeldt-Jacob Disease by Blood and Blood Components. Rockville: FDA; 2022. 等から英国、米国、オーストラリアの規制当局の情報を集めた。

・血液製剤における動物由来の HEV の潜在的感染リスクについて情報を収集した。

これまで多くの論文が報告されているが、以下の 6 報についても検討した。Wang ら: Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. Curr Opin Microbiol. 59: 8-15.

2022., Parraud ら: Rat hepatitis E virus: Presence in human in South-Western

France?. *frontiers* doi:10.3389. 2021., Sridhar ら: transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis.

Hepatology. 73:10-22. 2021, Sooryanarain ら: Hepatitis E virus: reasons For emergence in human. Curr Opin Virol 34:10-17. 2019,

Khuroo ら: Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. World

J. Gastroenterol. 22:7030-7045. 2016.

Faber ら: No Evidence for Orthhepevirus C In Archived human samples in Germany, 2000-2020. Viruses. 2022.

C. 研究結果

1～3 は研究代表者を参照。

4. その他

- ・vCJD 予防のための献血制限について

英国では vCJD の発生は 2000 年をピークに激減し、当初の予想よりも実際の発症数が少ないこと加えて新型コロナの流行もあり血液製剤による感染リスクの再評価が実施された。その結果、免疫グロブリンを継続的に投与されても vCJD に感染するリスクは、許容範囲と結論され、1999 年から禁止されていた自国の血漿から免疫グロブリンの製造が 2021 年 2 月から再開された。また、米国では 2020 年に英国、アイルランド、フランス以外の欧州滞在歴や滞在中の輸血歴を有する献血者からの献血制限を解除したが、英国での感染リスクの再評価を受け、さらにフランスやアイルランドの滞在歴によるリスクは英国よりも低いことから 2022 年 5 月に上記 3 ヶ国の滞在歴や滞在中に受けた輸血による献血制限を撤廃した。また、オーストラリアの規制当局もこれまでの英国に 1980～1996 の間に 6 ヶ月以上の滞在歴を有する献血者からの採血制限を行っていたが、英国での未発症の感染者を 100 万人当たり 1.7 人と推定し、1980～2020 年の実際のオーストラリアでの発症者が 0 であることから頻度は低いと推

定した。また、新規献血者の 3.5%に相当する献血者がこの制限の対象となっていたことから 2022 年7月に廃止した。

その一方で英国では、vCJD に感染していても発症していない感染者がどれくらい存在しているのか検討されていた。検体は、手術によって摘出された虫垂を用いた異常プリオン検出の疫学調査である。これまでに3回実施され、未発症者が2回目の調査では人口100万人当たり493人と推定され、全人口では最大1万人程度存在することになると報告されている。同じプリオン病のKuru(ヒト脳を食べることによる経口感染)では、発症まで50年を要した事例も報告されている。

・血液製剤における動物由来 HEV の潜在的感染リスク等の検討

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 によるヒトへの感染例が香港やカナダ、2022年にはスペインからも報告されている。特に免疫不全の患者が感染するリスクが高いとも指摘されている。フランスから臓器移植や造血幹細胞移植後に肝機能が悪くなった患者検体を用いてラット HEV 抗体も検出可能なキットを用いて測定したところ、IgG が49%、IgM が9.4%それぞれ陽性だったが、ラット HEV-RNA は検出されなかったと報告された。また、ドイツからは HEV 感染が疑われた2000~2020年の検体からランダムに200検体を検査したところラット HEV-RNA は一例も検出されなかったと報告されている。また、これまで genotype3 や4の培養に使用されてきたヒト肝癌細胞株 PLC/PRF/5はラット由来のHEVの増殖が悪いことも報告され、同じヒト肝癌細胞株 Huh7由来の細胞の方が増殖しやすいとの報告もあった。

D. 考察

英国においては、新型コロナウイルスの流行もあって海外からの原料血漿を得にくくなったことや当初の予想よりも vCJD の発症者数が少ないことから、血液製剤による感染リスクが再評価され、自国血漿から免疫グロブリン製造を再開した。なお、輸血用血液は一部を除いて英国で採血された血液から製造されている。一

方、米国やオーストラリアは英国との人の往来が多く、献血制限の影響も大きいと考えられる。そのため英国での再評価を受けて地理的献血制限を撤廃した。我が国においては、予防的処置において英国、フランス、アイルランド以外の欧州の国の滞在歴やウシ海綿状脳症の発生頭数に応じて献血制限が実施されている。牛海綿状脳症の発生があったが、1例も vCJD 発症がない国もあり再評価が必要と考える。英国に対する献血制限に関しては、未発症者が存在するが留学や仕事で数年間英国に滞在した場合の感染リスクは、非常に低いと推定される。その一方で我が国の人口の9割は、vCJD を発症し易いプリオン遺伝子を有していることも考慮する必要がある。

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ラクダ由来の HEV のヒトへの感染が報告されている。ヒトの感染の報告はないが、コウモリからも検出されている。他のウイルスではコウモリ由来のウイルスはヒトに感染することが知られており、無視できない。フランスやドイツではラット由来の HEV 感染リスクを評価するための検査が実施され、いずれも検出されず感染リスクは低いと推定されている。しかし、ラットの HEV は多型性があり、我々も検討しているがユニバーサルに検出できるプライマーの設定は難しい。また、ラット由来 HEV を培養するための細胞株を検討したが、Huh7細胞から無刺激で脂肪滴を多く形成するクローンを得ることができた。この細胞の感受性等の解析は来年度に行う予定である。

E. 結論

現代の各国の vCJD の発生状況から欧州等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。また、ラット由来 HEV のヒトへの感染リスクは、現時点では低いものと考えられているが、メタゲノム解析等の評価も必要だと考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

- 1、山麻衣子、玉栄建次、加藤由佳、鈴木雅之、内野富美子、山田攻、小原祥、天野博

明、小林清子、岡田浩一、岡田義昭：カラム凝集法で検出感度以下であった 不規則抗体による遅発性溶血性副反応の一例、第70回日本輸血・細胞治療学会総会，名古屋，2022.

2、岡田義昭、小林清子、野島清子：B型肝炎ウイルスのin vitro培養系を用いた血液製剤の不活化効果の評価と抗HBs免疫グロブリンの中和活性の測定 第70回日本輸血・細胞治療学会総会，名古屋，2022.

3、岡田義昭、渡士幸一、野島清子：In vitro感染系とB型肝炎ウイルス陽性血漿を用いた血漿分画製剤における液状加熱による不活化と抗HBs免疫グロブリン製剤による中和活性の評価 第69回日本ウイルス学会学術総会、長崎、2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし