

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-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 客員准教授)

研究要旨

1) 変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD) 予防のための献血制限について

2000 年をピークに vCJD 発症者数は激減したため米国やオーストラリアでは、英国や欧州での滞在歴を有する献血者の感染リスクが再評価され、2022 年から地理的献血制限を撤廃した。我が国の地理的制限の再評価のために内外の資料を収集し、班会議に報告した。現在の献血制限対象国において、これまで 1 例も発生例がない国や現在も渡航歴が加算されている国があった。その一方で、英国では、虫垂切除標本を用いた疫学調査で 100 万人あたり 493 人程度の未発症者が存在していると推定されている。

2) LGBT : Lesbian、Gay、Bisexual、Transgender (主に MSM) からの採血制限について

主に SMS を念頭に輸血の安全性向上のために献血制限が世界的に導入されているが、個別の行動リスクによって献血制限が評価されるようになり、anal sex の有無によって評価する国が多くなった。また、LGBT の理解が広がり、同性や異性等の性を区別する表記はなくす傾向にあった。

3) 非特定血液製剤による C 型肝炎ウイルス感染疑い症例の検討

投与された製剤の製法や投与時期、臨床経過等を検討した。

A. 研究目的

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様々な採血制限が導入されているが、疾患の発生件数の変化やリスク解析等の結果から新規に導入する必要もあるが、同時に現行の制限を再評価し、適正な制限にすることを目的に研究を実施した。

報を収集し、班に報告した。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;

B. 研究方法と結果

1. vCJD 予防のための献血制限の再評価

昨年に続いて vCJD の発生件数や各国の対応の情

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 (EDCC). 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 appendices 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.等から情報を集めた。

我が国の献血制限対象国となっている多くの国では、英国を除き2009年以降、新たなvCJD発症の報告はほとんどない。英国においても2011年に5例の報告があったがそれ以降12年間に2例しか報告されていない。フランスも同様に2009年以降3例の報告があったが、内1例は実験中の受傷による感染である。問題となるのは、英国においてこれまで3回実施された摘出された虫垂を用いた異常プリオンの解析結果である。特に第2回の調査では、BSEに暴露されたと推定されるヒトから摘出された虫垂の陽性件数は16件、100万人当たり493人の陽性者がいることになる。プリオン蛋白の多形性の解析ではMM8例、MV4例、VV4例であった。また、

第3回目の調査では、BSEに暴露されていないヒト、つまり1891年～1965年に生まれ1970～1979年に切除された虫垂、1996年～2015年に生まれ2000～2015年に切除された虫垂をそれぞれ解析したところ、前者では14,692例中2例が陽性、後者では15,824例中5例が陽性と判断された。これらの陽性例から実際のvCJDの発症者は、確認されていない。

2. LGBTからの献血制限の再評価

Recommendations for Evaluating Donor Eligibility Using Individual Risk-Based Questions to Reduced the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products (FDA May 2023), Armstrong ら BMC Public Health. (2022)22:849, Fisher ら Transfusion (2023)63:531-540, Ferguson ら Transfusion (2023)63:171-181, Wainberg ら CMAJ (2010) DOI:10.1503/cmaj.091476, 等を参考にして各国の献血制限について情報を集めた。

結果は主にMSMの個別の行動リスクによって献血制限の再評価が行われ、3ヶ月以内に新しいパートナーや複数と性的関係を持った場合、リスクが高いanal sexの有無によって3ヶ月の献血制限が導入されている国が多かった。性的対象者の男女による区別はされていなかった。特にmonogamous relationship といって性に関係なく特定の性的パートナーが1名の場合は、献血制限はない。

3. 非特定血液製剤によるC型肝炎ウイルス感染 疑い症例の検討

特定血液製剤の投与した後にC型肝炎ウイル

スに感染した場合、投与歴が証明されれば救済対象となる。一方、特定血液製剤に指定されていない製剤（非加熱製剤を含め）を投与された場合は対象となっていない。特定製剤以外の血漿分画製剤（主に血液凝固因子製剤）の投与後に C 型肝炎ウイルスに感染したとされる症例について検討した。

4. その他

血液製剤におけるラット由来の HEV の潜在的感染リスクについて情報を収集し、研究した。

これまで多くの論文が報告されているが、Sridhar ら:transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis. *Hepatology*. 73:10-22. 2021、がよく知られているが Faber ら :No Evidence for Orthhepevirus C In Archived human samples in Germany, 2000-2020. *Viruses*. 2022. と否定的な報告もあった。Yang らのラット由来の HEV がアカゲザルに感染したとの報告 (*viruses* 2022.

14(2). 293)があったが、スペインのブタからラット由来の HEV が検出されたとの注目すべき報告 *Emerging Infection Diseases*. 2024. 30(4) :823-826 があった。ブタは ヒトに病原性を示す HEV の遺伝子型 3 や 4 に感染し、ヒトへの感染源となっているためラットからブタ、そしてヒトへの感染経路となる可能性を示したものである。

C. 考察

英国以外の vCJD 関連の地理的献血制限に関し

ては、ウシ海綿状脳症の対策がされ、各国の発症者数が少ない上に最近では報告がないことから献血制限の廃止は適当であると考えられる。一方、英国においては、切除した虫垂を用いた疫学調査から異常プリオン陽性者が 2 万人程度存在する可能性がある。そのため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が、我が国の人口の 9 割は、vCJD を感染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。虫垂陽性者からこれまで誰も vCJD 発症例がないこと、1996 年以降既に 27 年が経ち 2000 年に vCJD の発症者がピークを示したことから未発症者が種の壁を乗り越えて発症するのか、未発症者の血中に感染性が存在するのか（動物実験では B 細胞に感染し、貯留前白血球除去が発症予防に有効であることが確認済み）等を検討する必要がある。また、米国とオーストラリアが制限を撤廃したことに関し、暴露する危険性がある時期に英国に滞在した米国やオーストラリアからのヒトの人数と同時期に我が国から滞在した人数を比較することからリスクを評価できる可能性もある。

LGBT に関しては、主に MSM からの血液製剤による HIV 感染防止のために献血が制限された経緯があるが、個別の行動リスクに基づいた評価となり緩和された。HIV 感染対策としては、抗 HIV 薬が経口に加えて注射薬（1～2 ヶ月に 1 回接種すれば感染予防する）も開発されたことから暴露前予防 (PrEP:Pre-Exposure Prophylaxis) や暴露後予防 (PEP:Post-Exposure Prophylaxis) の有無について問診することが重要になっている。特に注

射剤は強力にウイルスの増殖を抑えることから FDA では、2年間の献血制限（経口剤は3ヶ月）を導入している。

D. 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廃止しても血液製剤の安全性に問題はないと考えるが、英国に関しては、潜在的な感染者がいると考えられることから、長期間の英国滞在歴を有する我が国の供血者の中には感染している供血者がいる可能性は否定できない（二次感染源となるかは不明だが）。そのため更なる検討が必要と考えられた。また、LGBT に関しては制限緩和に伴い、リスク行為の該当者にその間の献血を自粛を促すなどの啓発が必要と考えられた。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 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72回日本輸血・細胞治療学会総会, 千葉, 2023.

3、岡田義昭、野島清子：B型肝炎ウイルスの *In vitro* 感染系を用いた血液製剤の不活化効果と抗HBs免疫グロブリン製剤の中和活性の評価（第2報） 第70回日本ウイルス学会学術総会、仙台、2023.

著書

岡田義昭 血液製剤から見たプリオン、バム
サジャーナル35（3） 144-151, 2023.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし