

我が国における英国渡航歴がある者の献血から変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が感染するリスクに関する推計

・現状

- ・ 献血者の年齢：16～69歳
- ・ 1980年から1996年の17年間に英国に1か月以上の滞在歴がある者は問診の段階で除外
 - ・ BSEに起因する変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の感染リスクのため
- ・ 該当する人口は不明
- ・ もう1つの前提：2024年でのリスク評価
 - ・ さらに後年になると、その分リスクは低下する
 - ・ 英国滞在歴がある者の減少（死亡、高齢化）
 - ・ 英国滞在歴がある者からのvCJD発病（自動的に献血からは除外される）
- ・ さらに、日本人はcodon129の多型はメチオニンホモ（MM）が90%以上なので、ヘテロ（MV）やバリニンホモ（VV）は考慮しない
 - ・ MMが97%（Brown, 2012）

米国・オーストラリアのリスク推計の問題

- ・ CJD患者発生に関して死亡による探知を原則としている
- ・ このために、vCJD等では潜伏期間が明確ではない
- ・ 従って、英国における虫垂や扁桃の標本から推計した有病率や、仮設を積み上げた上での潜伏期間の推計などの値を元にリスクの評価を行っている

我が国の有利な点

- 1999年からの精度の高いプリオン病サーベイランス（登録）データ
 - 1例しかいないvCJD
 - 1990年4月に2週間ほど英国滞在
 - 2001年6月発症（潜伏期間＝11年2月）
 - 輸血歴はない
 - 157例の硬膜移植歴があるクロイツフェルト・ヤコブ病（dCJD）
 - 潜伏期間
 - 平均：169 標準偏差：87.4 標準誤差：6.97 （単位：月）
 - 最長：451月（37.5年）
 - vCJDの確実な把握
 - 臨床的に疑われる場合には、英国渡航歴などの調査
 - 輸血歴がある場合には病型の詳細な検討

我が国の問題点

- 現在の供血中止者(1980～1996年に英国滞在歴1か月以上の者)の数が不明
 - まず、この推計が必要

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 資料：法務省・出入国管理統計（政府統計の窓口 [e-Stat] ）
 - [渡航先別 出国日本人の渡航目的](#)
 - [滞在期間別 帰国日本人の渡航目的](#)
 - 1980～1996年の年次別
 - 方法
 - 「[渡航先別 出国日本人の渡航目的](#)」より渡航目的別に渡航者全体に占める英国渡航者数（割合）を求める（年次ごと）
 - 渡航目的：（総数）、外交、公務、業務、海外支店勤務、学術研究調査、留学技術取得、役務提供、永住、同行同居、観光・その他、不詳（年次により表記が若干異なるが、内容は同一）
-

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（つづき）
 - 「[滞在期間別 帰国日本人の渡航目的](#)」より、渡航目的別に1か月以上の滞在歴がある帰国者の人数を求める（年次ごと）
 - 渡航目的別に1か月以上の滞在歴がある者の数に英国への出国者割合を乗じた数値を渡航目的別英国滞在歴1か月以上の帰国者数とする（年次ごと）
 - この数値の1980～1996年の17年間、渡航目的すべての合計を17年間の英国滞在歴1か月以上の帰国者延べ人数推計値とする
 - 重複率0%（最大のリスク評価）、20%、40%、60%、80%の5つで実人数推計値を求める。
 - 実人数推計値に英国でのvCJD推定有病率の人口100万人あたり493人を乗じた数値をvCJD感染推定数とした

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（補足）
 - 英国での切除虫垂標本から推定したvCJD有病率は、次の2つである
 - 1995～1999年切除標本
 - 3例／12,674サンプル
 - 有病率：人口100万対237（95%信頼区間：42－692）
 - 2000～2012年切除標本
 - 16例／32,441サンプル
 - 有病率：人口100万対493（95%信頼区間：269－1596）
 - このうち、よりリスクが高いと推計される人口100万対493を採用

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（補足）
 - 3つの潜伏期間（推計値を含む）が存在
 - 15年（米国でのリスク評価で用いたコドン129MMの潜伏期間）
 - 日本ではコドン129のメチオニンホモ（MM）が97%を占めるので、より潜伏期間が長いとされるMVやVVは無視
 - Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.
 - 11年2月（我が国唯一のvCJD患者の潜伏期間）
 - 感染：1990年4月の3週間程度の英国滞在中
 - 発病：2001年6月
 - 146月（我が国の硬膜移植歴があるCJDの潜伏期間の平均）
 - しかし、これらの潜伏期間は用いずに、全期間での推計を行う（最大リスク）

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者からの血液を介した感染リスクの推定

• 方法

- 英国の人口（5600万人）に切除虫垂標本から推定されたvCJD感染率（人口100万対493人）を乗じると、英国では27,608人がvCJDに感染していたと推計される
- 英国でこれまで報告されたvCJD患者数は178人なので、

$$178 / 27608 = 0.0064474$$

- で、感染者に対するvCJD発症者の割合は0.0064474（0.64474%）と推計される。

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者からの血液を介した感染リスクの推定

• 方法（つづき）

- 英国滞在者で感染推定人数にこのvCJD発症者割合を乗じた数値を実際の感染者数の推定値とする
- このうちの10%が供血を行ったと仮定
 - 全期間中で考えるので、推計リスクは最大となる
 - 2023年の供血者数（延べ）：3440811人（日本赤十字社）
 - 2020年国勢調査人口（15～69歳）：57883112人
 - $3440811 / 57883112 = 5.94\%$
- 感染者からの供血で輸血を受けた者の感染確率 = 100%
 - 最大リスク
- この前提で、輸血者からのvCJD発症期待値を求め、ポアソン分布を仮定して患者数0人及び1人の確率を計算し、これを元にリスク評価を行う

結果（１）

- 17年間の英国滞在歴1か月以上者推計値：68,913人
 - 重複を含む
- VCJD感染者数（推計値）：33,98人
 - $68,913 \times (493/1000000)$
- 献血者割合の推定：5.94%
 - 供血者数（延べ）：3,440,811人（2023年、日本赤十字社）
 - 15-69歳人口：57,883,111（2020年国勢調査）
 - $3440811/57883111 = 5.94\%$
- このうちの献血者数（推定値、英国滞在者のリピータ割合を考慮）

		英国渡航リピータの割合（％）				
		0	20	40	60	80
献血者割合（％）	5.94	2.018594	1.614875	1.211156	0.807437	0.403719
	10	3.398306	2.718645	2.038983	1.359322	0.679661

結果（２）

- リピータ割合を考慮した供血者中の感染者数0, 1, 1以下の確率

		英国渡航リピータの割合（％）				
		0	20	40	60	80
献血者割合 = 5.94%	供血者中の感染者0の確率	0.132842	0.198916	0.297853	0.446000	0.667832
	供血者中の感染者1の確率	0.268154	0.321224	0.360746	0.360117	0.269616
	供血者中の感染者1以下の確率	0.256835	0.065964	0.016942	0.004351	0.001118
献血者割合 = 10%	供血者中の感染者0の確率	0.033430	0.065964	0.130161	0.256835	0.506789
	供血者中の感染者1の確率	0.113605	0.179333	0.265396	0.349121	0.344445
	供血者中の感染者1以下の確率	0.147035	0.245297	0.395557	0.605956	0.851233

考察（１）

- パラメータとしての推計値を用いずに、リスクを最大限に見積もった
 - 英国滞在者数におけるリピート（重複）への配慮
 - リピート割合＝０％が最大リスク
 - 英国滞在期間（＝英国での食事の回数）
 - 問題の１７年間全期間中滞在と仮定
 - 英国での切除虫垂を用いた感染割合の推計は、そのほとんどが英国人のはずであり、ほとんどは問題の期間を通して英国に滞在
 - 血液を介しての感染危険期間
 - 現在に至るまで（＝無限大）
 - 献血者割合
 - 実際の数値（＝５．９４％〔重複への配慮なし〕）に加えて１０％も
 - そもそも、英国滞在歴１か月上の者が、普通の人ほど献血するとは考えにくい
 - 例えば、永住者

考察（２）

- 次の設定のみで $p < 0.05$ で統計学的に有意に感染者数が少なかった
 - 供血者割合＝１０％、英国渡航者リピータ割合０％、感染者０人
 - 現実にはあり得ない設定

考察（３）

- いくつかの条件のもとで統計学的に有意に v C J D 患者数が少なかったとなったが、いずれの条件もリスクを過大評価するものである。
 - 例１：供血者割合＝５．９６％は供血者の延べ人数を人口で除したものであり、実人数はさらに小さく、この数値を用いた推計はリスクを過大評価している
 - 例２：英国渡航者リポート割合０％もリスクの過大評価であり、「観光」以外は、リポート者なしは考えられず、逆に「永住」などは、ほとんどがリポート者と推測される。
 - 例３：英国滞在が長期に渡る者が我が国で献血に協力する頻度が一般の人より高いとは考えにくい。むしろ、低くて当然と考える（我が国にいないことの方が多いため）
-

考察（４）

- このような中で、一部の（リスクを過大評価した）条件以外では統計学的に有意に v C L D 患者数は少なかったわけではない、という結果は、「英国滞在者の供血制限によって防ぐことができた v C J D 患者はいなかった」と結論づけて良い。
- 従って、時間の経過と共に v C J D 感染リスクが軽減していくので、今後とも英国滞在者の供血制限を解除しても、これによって v C J D 患者が増加することはないと判断できる。

補足（１）

- 安全性に関わる傍証
 - 我が国でデータとして把握されている C J D の潜伏期間
 - 唯一の v C J D 例：11 年 2 月
 - d C J D の潜伏期間：平均＝169 月（14 年 1 月）
 - ただし、最長は 451 月（37 年 7 月）
 - 最後のリスクである 1996 年から既に 27 年半経過
 - 英国での食事が感染源と考えられている唯一の v C J D 症例の潜伏期間の 2 倍以上が経過
 - 米国でのコドン 129 MM ホモの潜伏期間推計値（15 年）のほぼ 2 倍が経過

補足（２）

- 既に英国滞在歴 1 か月以内の者の供血は既に解禁されている。
- v C J D 感染の確率は英国滞在の期間に異存（期間が長いほど感染している確率は高い）が、1 か月以内の滞在だと「感染確率ゼロ」というわけではない
 - 唯一の v C J D 症例は 1990 年の 3 週間程度の英国滞在中で感染している。
- そこでこれまでも英国滞在 1 か月以内のものからの供血もあった可能性があるが、これによる感染の報告はない

結論

- 我が国で「1980～1996年の間に英国滞在歴が1か月以上あ者」の供血停止を解除しても、このことによる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病患者の増加は考えにくい

補足（3）

- 現在の供血制限が無用の措置だったのか
- そうではない
 - リスクが数値で提示されなくても、危険がある可能性がある場合には「危険がある」としての対応を取る必要がある
 - その上で、危険がないことが明らかにされれば、その後に規制の解除を行えば良い