

平成 26 年 6 月 4 日
薬事・食品衛生審議会
安全技術調査会

日本赤十字社

献血時のシャーガス病に対する今後の安全対策について(案)

1. 疫学調査の結果
2. 各国の状況
3. 問診内容
4. 検査方法等
5. 運用開始時期

1. 疫学調査の結果

疫学調査の結果から、以下のことが明らかとなった。

- ・検査施設毎 1 日当たりの安全対策対象者数は 0.3～9.7 人／日であった。
- ・安全対策対象者の 73.5%の方に疫学調査へ協力していただいたが、26.5%の方には協力していただけなかった。
- ・本人及び母親が中南米出身の献血者2名から *T. Cruzi* 抗体が検出された。
- ・滞在歴のみの献血者から *T. Cruzi* 抗体は検出されなかった。
- ・滞在期間半年以上の割合がおおよそ 50%を占めていた。
- ・対象者の多くが複数回献血者であった。

2. 各国の状況

中米の風土病〈シャーガス病〉との闘いと 青年海外協力隊



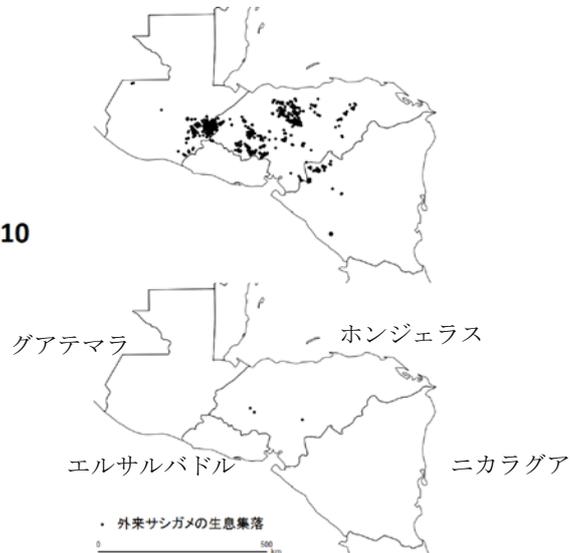
協力隊員は現場で何を見て、どう行動したのか？

JICA研究所・地球ひろば共催セミナー
2013年4月11日

サシガメ(*R.p.*)
の生息集落



1997-2010



成果

- サシガメの減少と消滅
 - *R. prolixus*種による感染の中断:
グアテマラ(2008)、ホンジュラス(2011)、ニカラグア(2011)
 - *R. prolixus*種の消滅:
エルサルバドル(2010)
 - *T. dimidiata*種の減少
- 中米の感染者数の減少(1990年代vs.2006年)
 - 推定患者数: 1,77万人 → 81万人
 - 年間新規感染者数: 6万2000人 → 9000人



The early implementation of *Trypanosoma cruzi* antibody screening of donors and donations within England: preempting a problem

Volume 52, September 2012 TRANSFUSION 1931

Subsequent guidelines, introduced in 2002, required the permanent exclusion of any individual who was born in South America or Central America (including Southern Mexico), whose mother was born in these countries, who had had a blood transfusion in these countries, or who had lived and/or worked in rural subsistence farming communities in these countries for a continuous period of 4 weeks or more. Donations could only be accepted from such donors if a validated test for *T. cruzi* antibodies was negative at least 6 months after date of last return from an endemic area.

2002年から使われている現在のガイドラインでは、メキシコ南部を含む中南米諸国で生まれた者、母親がこれらの国で生まれた者、これらの国の農村部の自給自足的集落で連続して4週間以上居住または就労した者を、永久的に除外している。これらに該当する者からの献血は、流行地から最後に帰国してから少なくとも6か月以上経過後に検証済みの*T. Cruzi*抗体検査を実施し、陰性であれば受け入れる。

TABLE 3. Referral of samples for *T. cruzi* antibody testing

Year	Number of samples screened	Number of samples referred for confirmation (%)	Number confirmed positive	Number inconclusive	Number confirmed negative
1998	4,406	9 (0.2)	1	8	0
1999	4,939	58 (1.2)	0	0	58
2000	4,127	40 (1)	0	6	34
2001	4,870	58 (1.2)	0	0	58
2002*	2,530	10 (0.4)	0	0	10
2003	1,979	11 (0.6)	0	0	11
2004	1,003	0 (0)	0	0	0
2005	2,317	7 (0.3)	0	0	7
2006	2,319	9 (0.4)	0	0	9
2007	2,233	18 (0.8)	0	0	18
2008	2,588	1 (0.04)	0	0	1
2009	2,902	2 (0.07)	2	0	0
2010	2,372	0 (0)	0	0	0
2011	805 (end March)	0 (0)	0	0	0
Totals	38,585	223 (0.6)	3	14	206

* Implementation of new donor selection guidelines.

TABLE 6. Confirmed-positive donors

Donor	Basic demographics	Declared risk
1	Female, aged 43 at pick-up	Born in Uruguay, mother Brazilian, father British, came to UK age 26. No clear risk for exposure but family holiday home in rural area of Uruguay. Fit and well. Referred to HTD London for care.
2	Male, aged 57 at pick-up	Born in Brazil, parents Brazilian, came to UK age 26. Traveled in Amazon basin. Fit and well. Referred to HTD London for care.
3	Female, aged 22 at pick-up	Born in Argentina, mother born in Argentina. No further information available.

Testing blood donors for Chagas disease in the Paris area, France: first results after 18 months of screening

Volume 50, March 2010 TRANSFUSION 575

Blood donors born in LA and/or whose mother had been born in LA and/or returned from traveling in LA more than 4 months previously were screened for Chagas disease.

中南米諸国(LA)で生まれた献血者、母親が中南米で生まれた献血者、及び、以前に4か月間以上中南米諸国へ旅行して帰国した献血者についてシャーガス病スクリーニングを実施した。

TABLE 1. The distribution of blood donors and results of *T. cruzi* antibody testing in blood donors grouped by place of birth

Country	Total number	Negative results (%)	Positive results (%)	Indeterminate results (%)
Africa	908	895-98.57	0-0	13-1.43
LA	972	948-97.53	3-0.31	21-2.16
Central America*	124	120-97.77	2-1.61	2-1.61
South America	848	828-97.64	1-0.12	19-2.24
North America United States-Canada	192	188-97.92	0-0	4-2.08
French Caribbean islands*	307	300-97.72	0-0	7-2.28
Other Caribbean islands*	36	36-100	0-0	0-0
Asia	257	255-99.42	0-0	2-0.58
Europe	27,994	27,729-99.05	0-0	265-0.95
Oceania	53	53-100	0-0	0-0
Unknown	118	117-99.15	0-0	1-0.85
<i>Total</i>	30,837	30,521-99.98	3-0.01	313-1.02

* In this study, donors born in Mexico were included with those born in Central America and donors born in Caribbean islands are considered to be a distinctive group.

結果

中南米出身3名の献血者で陽性が確認されたが、アフリカ、北米、カリブ海諸国、アジア、オセアニア等で生まれ、4か月間以上中南米に旅行した献血者29,865人は全て陰性であった。

No Evidence of *Trypanosoma cruzi* Incidence in US Blood Donors: A 4-Year Study

TRANSFUSION 2011; 51 Suppl 3S:1A

Results/Findings: In 4 yrs of study, 4.22 million allogeneic repeat donors were followed over 6.06 million pys with a mean interdonation interval of 1.435 yrs and with zero observed seroconverting donors, for an upper 95% limit for incidence of 0.061 per 100,000 pys (or <1 per million). Two subsets of data provided longer interdonation intervals: 1.696 yrs each for all apheresis donors, and allogeneic donors in S CA (56-month total, due to the inclusion of investigational testing). During the 4-yr study, 21 RIPA-positive donors were identified with a prior nonreactive donation but none evolved a further antibody response over 8-mos to 4-yrs; all ELISA sample/cutoff values remained stable during follow-up (all <2.0 with the exception of 1 upjumper) and no donor had persistent RIPA positivity or demonstrated parasitemia.

Conclusion: Based on the 4-yr study and zero observed incidence, selective testing provides comparable safety to universal testing in the US.

結果/所見: 4年の試験期間中、422万名の反復供血者の606万人年以上の献血を追跡した結果、平均供血間隔1.435年、抗体陽転供血者0名、罹患率の95%信頼限界の上限は100万人年あたり0.061人(あるいは100万人あたり1人未満)であった。2種類のデータサブセットでは供血間隔がより長かった(全アフェレーシス供血者、南カリフォルニア州の同種供血者、共に1.696年)(研究用検査も含めたため56か月間)。4年間の試験中、過去に陰性でありその後RIPA陽性となった供血者21名が確認されたが、8か月および4年後にさらなる抗体反応が見られた供血者はいなかった。追跡期間中、ELISAの試料/カットオフ値は持続的に安定しており(1名の上昇者を除いて是陰々が2.0未満)、RIPAの陽性あるいは寄生虫血症が持続した者はいなかった。

結論: 4年間の試験の結果、観察された罹患率は0%であり、米国における選択的検査は全体検査と同等の安全性を持つことが示される。

各国の献血時の対応

国	献血制限	検査	遡及	出典
米国		スクリーニング検査として抗体検査を <u>1</u> 回行い、陰性であれば可	○	FDA Guidance for Industry
カナダ	中南米での <u>6</u> ヶ月以上の滞在歴がある場合、本人、母又は祖母が中南米で出生した場合には、血小板製剤や凍結血漿には使用しない。	左記の該当者に対し抗体検査を実施	○	Canadian Blood Services Homepage
スペイン		流行地域で、本人が出生した、母が出生した、輸血を受けた供血者、流行地域で居住した供血者についてスクリーニング検査を実施	○	MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO Promoción de la donación de sangre II
英国	中南米での出生(本人又は母)、輸血、 <u>連続して4週間以上農村部に居住又は就労の場合</u>	流行地域から帰国後 <u>6</u> ヶ月以上経過し、認証された <i>T.cruzi</i> 抗体検査が陰性ならば可としても良い	不明	UKBTS & NIBSC Whole Blood and Components Donor Selection Guidelines
オーストラリア	流行地域で出生した、又は流行地域で輸血を受けた供血者からは分画原料のみ		不明	Australian Red Cross Blood Service Homepage
WHO	流行地域から帰国後 <u>6</u> ヶ月以内ならば献血延期。 検査しないのであれば永久制限	中南米での出生(本人又は母、母系祖母)、輸血、 <u>4</u> 週間以上農村部に居住又は就労した者について、流行地域から帰国後 <u>6</u> ヶ月以上経過し、認証された高感度の <i>T.cruzi</i> 抗体検査(EIA 法)が陰性ならば可。	—	WHO Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation

各国の状況から、以下が明らかとなった。

- ・中南米諸国におけるシャーガス病対策が進み、サシガメ生息地は縮小しており、サシガメを媒介とする新規感染者数は大きく減少している。
- ・イングランド、パリの献血時の調査では、陽性が確認されたのは中南米出身者(母親が中南米出身者を含む)に限られており、中南米以外の出身で滞在経験者から感染者は確認されていない。
- ・米国においても、複数回献血者で抗体が陽転した例は認められず、一回の検査のみで十分な輸血感染防止効果が認められている。
- ・滞在期間として、対象国内の地域を限定せず6か月としているところと、農村部に限定して4週間としているところがある。
- ・農村部に限定している場合は、帰国後6か月間の献血制限を設けている。

3. 今後の安全対策の基本的考え方

以上の結果から、日本の献血における今後のシャーガス病の安全対策は、以下を考慮して策定する。

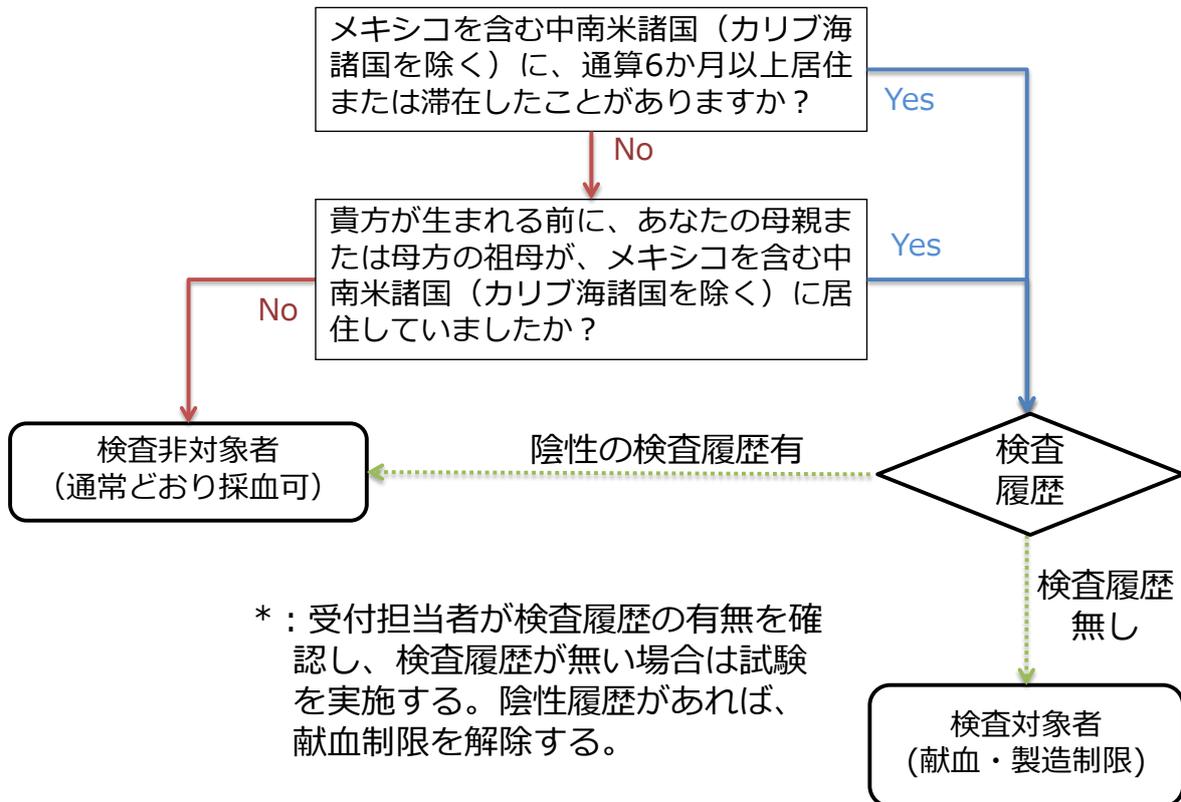
- ・中南米諸国に滞在して新規に感染する可能性は極めて低いことから、既感染者および母子感染者を中心とした対策とする。
- ・問診該当献血者に選択的スクリーニングを実施する。
- ・複数回献血者が多いことから、陰性の場合には献血、製造制限を解除する。

4. 問診内容

上記の考え方を踏まえ、以下も考慮した問診内容とする。

- ・問診の際は、差別的な表現にならないよう配慮する。
出身、生まれ→居住、滞在
- ・献血者本人の「居住」や「滞在」を問う場合は、献血現場での混乱を防止するため、期間を限定する必要がある。
- ・中南米諸国の流行地域(農村部、都市部以外、等)を献血現場で特定することは困難である。
- ・母方の祖母の居住歴も確認する。

問診アルゴリズム

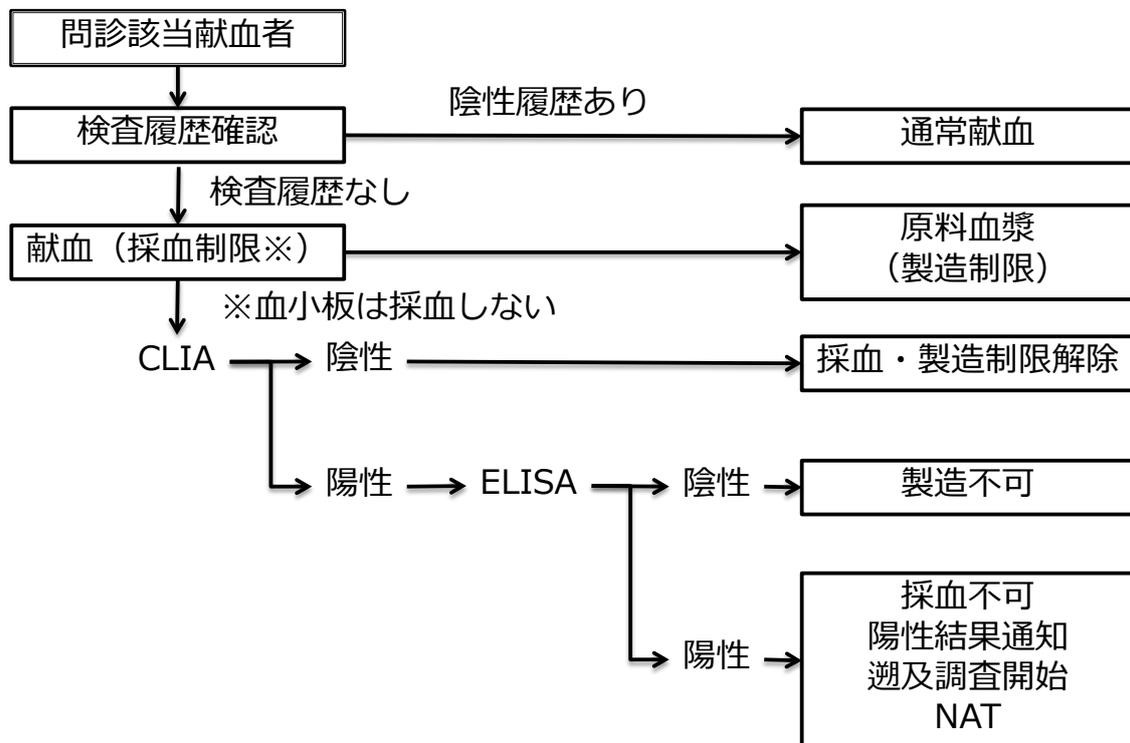


5. 検査方法等

これまでに行った安全対策、疫学調査の結果から、該当献血者は少なく、ELISA等の高感度試験を実施するためには、検体を搬送し集約施設で検査を実施する必要がある。一方、イムノクロマト等の簡易検査を実施する場合は、検体搬送の必要はないが、毎回検査を実施する必要があり、血小板の製造はできないことから、頻回献血者に対するコストが問題となる。献血者の負担、検査の感度、血液事業の効率性等を考慮して、高感度法を採用することとし、CLIAとELISAを組み合わせ陽性を判定する。その際、測定方法の自動化、システムとの接続を考慮して、CLIA法でスクリーニングを行い、陽性の場合には確認検査としてELISA法を実施する。

これまでの疫学調査(ELISA)で陰性が確認された献血者については、「陰性履歴あり」とする。

T. Cruzi抗体検査アルゴリズム



6. 運用開始時期

準備期間および献血者への周知期間が必要となるが、紙ベースであれば年内に運用を開始できると考えている。システム対応は来年度になる予定である。

※検査法に関する資料

VI. 疫学調査に用いた抗体検査法のバリデーション

No.	ID	背景	年	性別	年齢	国	T.cruzi抗体検査						原虫培養	PCR		
							ELISA		CLIA		IFA				イムノクロマト法(迅速検査)	
							オーソ	アボット	in-house	StatPak	Inbios	Inbios Plus				
1	Y.A	患者検体	2000	F	62	Bolivia	Positive (0.300)	negative (0.43)	x80	negative	negative	negative	N.T	N.T		
2	A.K		2000	NA	NA	NA	Positive (0.394)	Positive (2.05)	x80	Positive	negative	negative	N.T	N.T		
3	M.O		2000	F	49	Brazil	Positive (1.954)	Positive (11.25)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
4	S.U		2001	F	52	Bolivia	Positive (2.831)	Positive (11.32)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
5	R.M.A		2004	F	62	Brazil	Positive (Over)	Positive (14.54)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
6	A.L.H		2007	M	50	Bolivia	Positive (2.261)	Positive (11.69)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
7	D.M.S		2007	F	51	Brazil	Positive (2.412)	Positive (12.62)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
8	N.A.S		2009	NA	NA	NA	Positive (2.552)	Positive (12.27)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
9	A.S.S.		2010	M	55	Brazil	Positive (2.624)	Positive (11.79)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
10	K.K		2010	M	59	Brazil	Positive (2.457)	Positive (12.04)	>x160	Positive	negative	Positive	N.T	N.T		
11	Tc-1	患者検体	2011	F	49	Bolivia	Positive (2.810)	Positive (10.07)	x256	Positive	Positive	Positive	negative	negative		
12	Tc-2		2011	M	13	Japan	Positive (3.130)	Positive (10.77)	x256	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive		
13	Tc-3		2012	F	32	Bolivia	Positive (Over)	Positive (11.46)	>x160	Positive	Positive	Positive	negative	negative		
14	Tc-4		2012	F	67	Brazil	Positive (3.404)	Positive (14.62)	>x160	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive		
15	Tc-5		2012	F	53	Brazil	Positive (Over)	Positive (12.24)	>x160	Positive	Positive	Positive	negative	negative		
16	PMT204-01	購入パネル	NA	NA	NA	Honduras	Positive (1.189)	Positive (7.44)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
17	PMT204-02		NA	NA	NA	Argentina	Positive (1.196)	Positive (6.68)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
18	PMT204-03		NA	NA	NA	Honduras	Positive (0.943)	Positive (10.52)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
19	PMT204-04		NA	NA	NA	NA	Positive (2.340)	Positive (7.69)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
20	PMT204-05		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.446)	Positive (8.36)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
21	PMT204-06		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.427)	Positive (10.70)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
22	PMT204-07		NA	NA	NA	Honduras	Positive (2.011)	Positive (8.58)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
23	PMT204-08		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.652)	Positive (2.74)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
24	PMT204-09		NA	NA	NA	NA	Positive (0.753)	Positive (4.51)	negative	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
25	PMT204-10		NA	NA	NA	Mexico	Positive (0.894)	Positive (5.47)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
26	PMT204-11		NA	NA	NA	U.S.	Positive (1.143)	Positive (7.49)	negative	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
27	PMT204-12		NA	NA	NA	Honduras	Positive (1.154)	Positive (12.04)	negative	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
28	PMT204-14		NA	NA	NA	U.S.	Positive (2.193)	Positive (10.48)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
29	PMT204-15		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.970)	Positive (10.81)	>x160	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
30	PMT204-16		NA	NA	NA	Argentina	Positive (2.090)	Positive (5.51)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
31	PMT204-17		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.185)	Positive (1.61)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
32	PMT204-18		NA	NA	NA	Guatemala	Positive (1.029)	Positive (7.90)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
33	PMT204-19		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.178)	Positive (8.82)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
34	PMT204-20		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.880)	Positive (9.03)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		
35	PMT204-21		NA	NA	NA	Guatemala	Positive (2.143)	Positive (10.50)	x80	Positive	Positive	Positive	N.T	N.T		

(OD値) (S/CO)

PCR: 領域:核タンパク質領域(反復配列)、検体量:40 μL相当 参考文献:Marcon et al, Diagn Microbiol Infect Dis 43,2002, 39-43

国際標準品を用いた、シャーガス抗体検査試薬の感度評価

	IU/mL	Tc I								Tc II							
		ELISA		CLIA		IFA	PA	StatPAK	Inbios	ELISA		CLIA		IFA	PA	StatPAK	Inbios
		OD value	判定	S/CO	判定					OD value	判定	S/CO	判定				
1	1	1.707	+	10.44	+	+	+	+	+	1.909	+	9.20	+	+	+	+	+
2	0.5	1.293	+	9.37	+	+	+	+	+	1.347	+	7.94	+	+	+	+	+
3	0.25	0.995	+	7.97	+	+	+	+	+	0.97	+	6.25	+	+	±	+	+
4	0.125	0.737	+	6.60	+	±	±	+	±	0.658	+	4.56	+	+	-	+	-
5	0.063	0.522	+	4.88	+	-	-	±	-	0.416	+	2.62	+	±	-	-	-
6	0.031	0.341	-	3.07	+	-	-	-	-	0.27	-	1.33	+	-	-	-	-
7	0.016	0.241	-	1.66	+	-	-	-	-	0.166	-	0.65	-	-	-	-	-
8	0.008	0.15	-	0.82	-	-	-	-	-	0.111	-	0.31	-	-	-	-	-