

日本赤十字社血液事業本部

「献血時のシャーガス病対策について」の安全技術調査会審議結果と
日本赤十字社の今後の対応について

1. 安全技術調査会における審議内容

平成 24 年度第 1 回血液事業部会安全技術調査会において、三浦参考人及び日本赤十字社から、シャーガス病の非流行地域である日本における中南米からの定住者のシャーガス病の状況、輸血への影響、中南米居住歴を有する献血者の状況、東海 4 県における中南米居住歴を有する献血者に対する研究的 *Trypanosoma cruzi* 抗体検査の状況及び日本における安全対策案と課題などについて報告後（参考資料 1、2）、国内でのシャーガス病に対する安全対策について審議が行われた。

その結果、中南米出身者、母親が中南米出身者、中南米に 4 週間以上の滞在歴のある人については、血漿分画製剤の原料にのみ使用することとされた。また、当該対象者の検体を保存しておき、以後に研究的な *T.cruzi* 抗体検査を行うこととし、陽性の判断基準や遡及調査の対象、今後の献血者のリエントリーのあり方などについては、今後の動向、研究の進捗状況等を安全技術調査会に提案することとされた。

2. 日本赤十字社での今後の対応

- ・献血者に対し、以下の追加質問を行い、該当者の献血血液は血漿分画製剤の原料にのみ使用する。
 - ①中南米諸国で生まれました、又は育ちました。
 - ②私の母が、中南米諸国で生まれました、又は育ちました。
 - ③（①以外の方）中南米諸国に通算 4 週間以上滞在しました。
- ・該当者には別途同意を得て、研究的に *T.cruzi* 抗体検査を実施し、リスク評価の検討を行い、今後、「通算 4 週間以上」の期間についても評価する。
- ・遡及調査、献血者のリエントリーなどの対応は、研究的抗体検査の結果等により改めて検討する。
- ・事前周知のためにポスター等を掲示する。
- ・平成 24 年 10 月実施を目途に準備を進める。

3. 事前調査結果

日本赤十字社では、10月の全国的な実施に先立ち、献血者の中に該当者がどの程度いるか等の実態把握や運用の検証等のため、以下のとおり、事前調査を実施した。

8月7日～20日の2週間、7カ所の血液センターにて、問診時に前述の追加質問を実施したところ、下表のとおり、献血者73,815名のうち該当者は126名(0.17%)であり、全国の1年間の該当者は約9,000名と推計された。

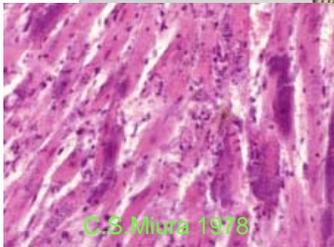
血液センター	該当者数:①中南米出身者、②母親が中南米出身者、 ③通算4週間以上の中南米滞在者	上段:献血申込者数 下段:献血者数	該当者割合
北海道	①1名、②0名、③5名、計6名 献血者数6名、不採血0名	12,424名	0.05%
		10,625名	0.06%
宮城県	①1名、②0名、③4名、計5名 献血者数5名、不採血0名	4,331名	0.12%
		3,462名	0.14%
東京都	①16名、②0名、③65名、計81名 献血者数66名、不採血15名	27,805名	0.29%
		22,916名	0.29%
愛知県	①10名、②0名、③7名、計17名 献血者数13名、不採血4名	12,213名	0.14%
		10,172名	0.13%
大阪府	①0名、②1名、③34名、計35名 献血者数32名、不採血3名	17,152名	0.20%
		14,439名	0.22%
広島県	①1名、②0名、③7名、計8名 献血者数4名、不採血4名	5,022名	0.16%
		4,116名	0.10%
福岡県	①0名、②0名、③0名、計0名	9,532名	0%
		8,085名	0%
合計	①29名、②1名、③122名、計152名 献血者数126名、不採血26名	88,479名	0.17%
		73,815名	0.17%
全国推計 (年間)	<u>対象献血申込者数⇒10,811名</u>	献血申込者数(H23) 6,293,006名	0.17%
		献血者数(H23) 5,252,182名	0.17%

対象献血者数(年間推計) = $126 / 73,815 \times 5,252,182$ (平成23年の献血者数) $\approx 9,000$

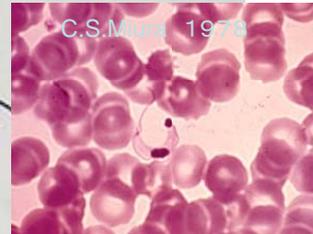
Trypanosoma cruzi & Chagas disease クルーズ・トリパノソーマとシャーガス病

- Ciclo de vida de trypanosoma

T.cruzi no tecido
組織型増殖虫体



T.cruzi
sangucolai
血液型虫体

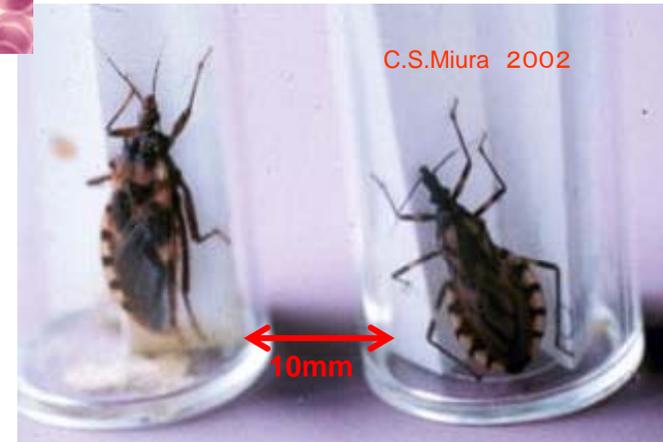
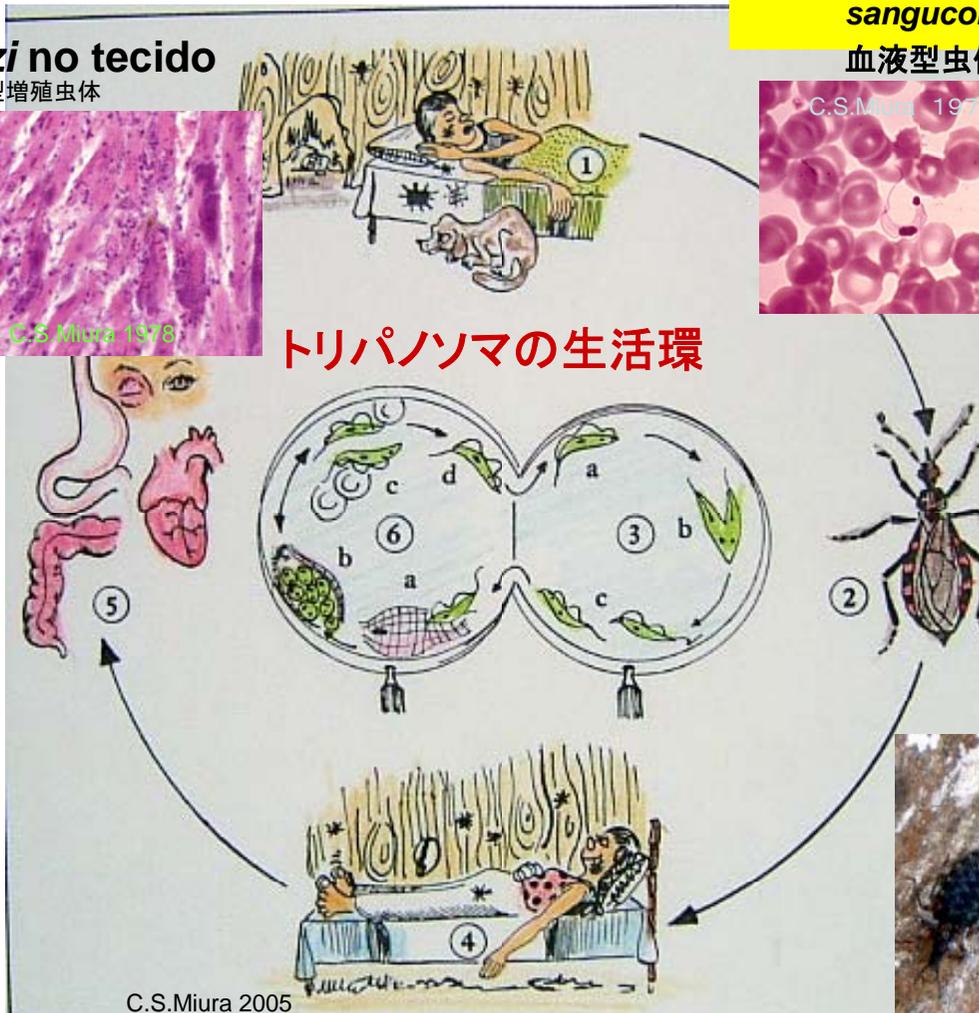


Vetores de T.cruzi

- Barbeiros ou bicudo

媒介昆虫: サシガメ

トリパノソーマの生活環

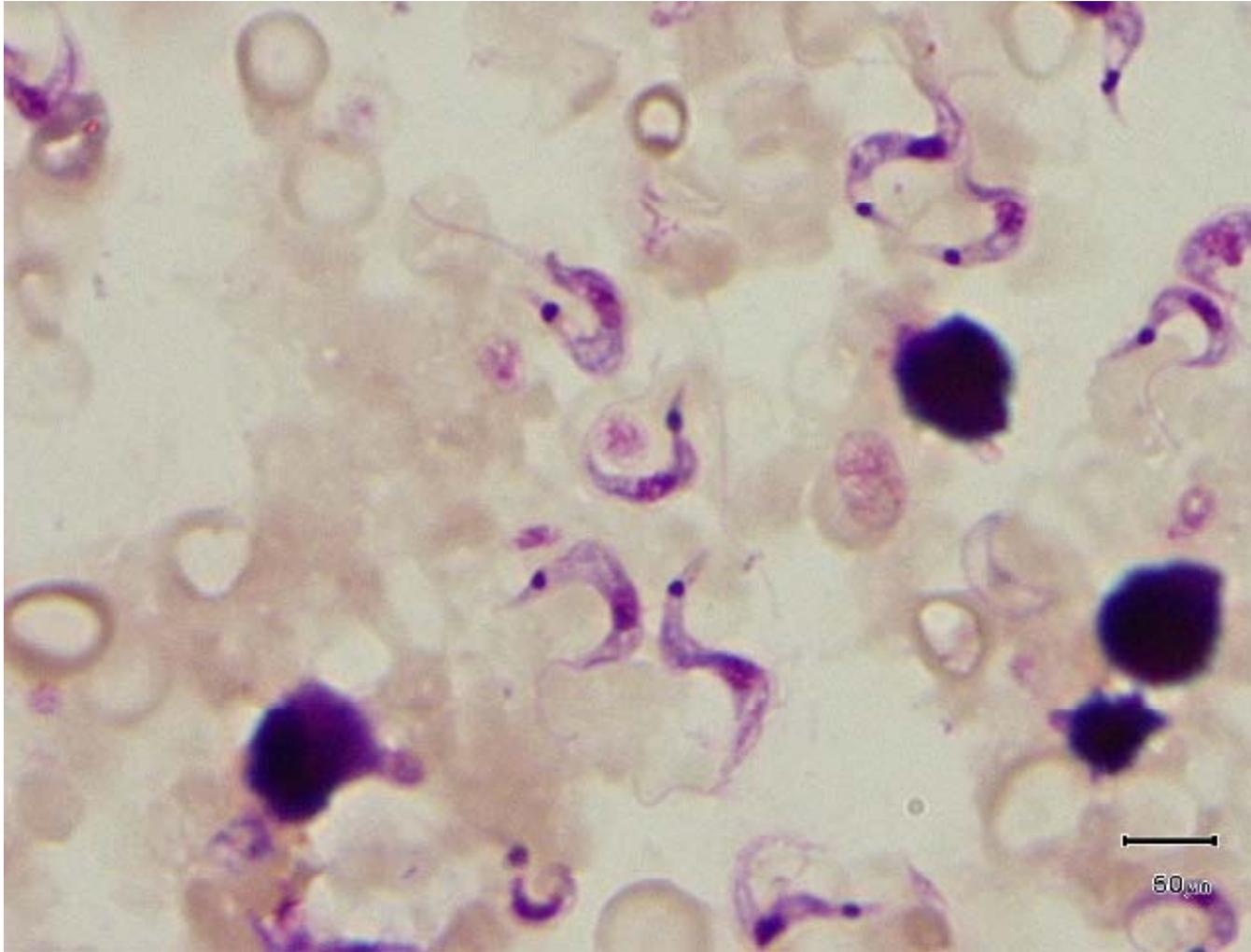


三浦左千夫

北里大学・医療保健学部・健康科学
科・非常勤講師

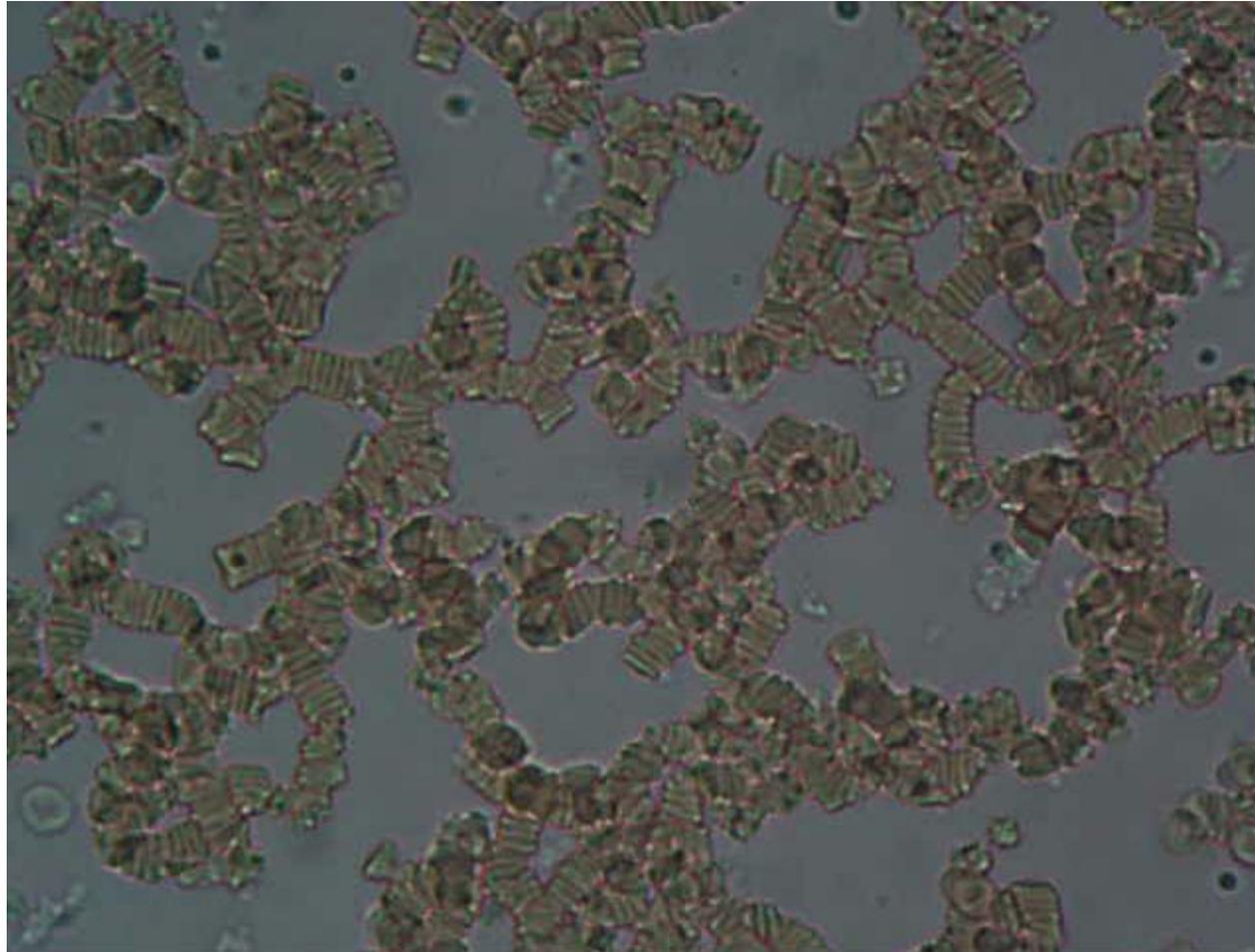
日本赤十字社・中央血液研究所・感
染症解析部・特別研究員

miurask@gmail.com

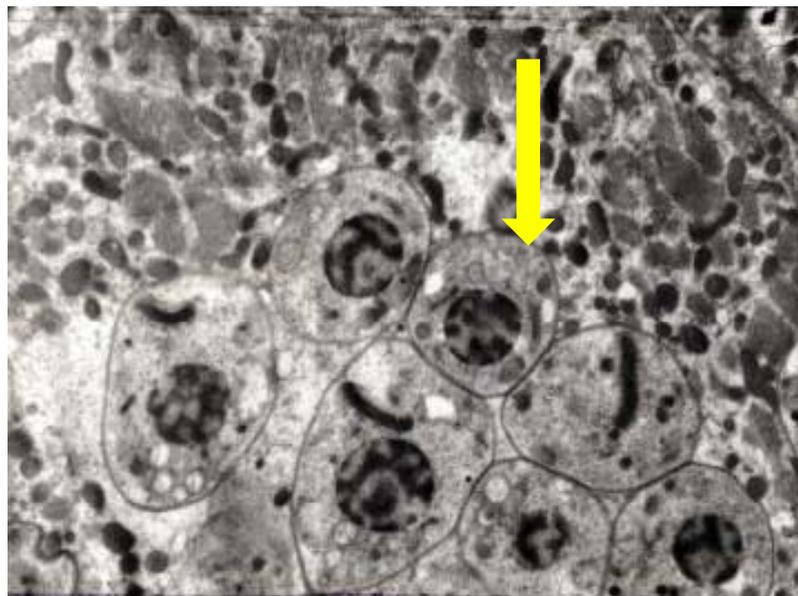
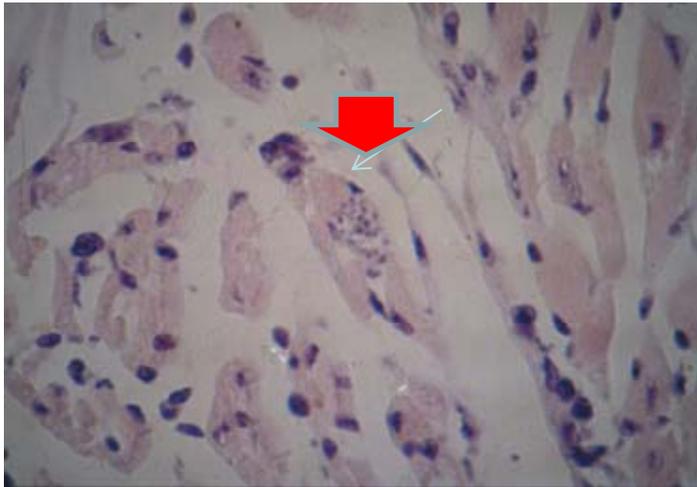


T. Cruzi Trypomastigote (血液型虫体) X1,000

血液内に見られる *Trypanosoma cruzi*



光学顕微鏡で観察される細胞内
増殖虫体塊（赤矢印に示される点
状のもの） X1, 000



黄矢印で示す円形の
Amastigote 電子顕微鏡像
X8, 000



南米の片田舎の炊事場

病原体T.cruziを媒介する吸血昆虫の幼虫が容易に見つかる



シャーガス病

- 潜伏期1～3W
- 急性期(虫血症)
- 緩急期(無症状)
- 慢性期

megasynndrome

心室拡張症

巨大食道、巨大結腸症など

ECG 異常

CRBBB,etc.,

急性期

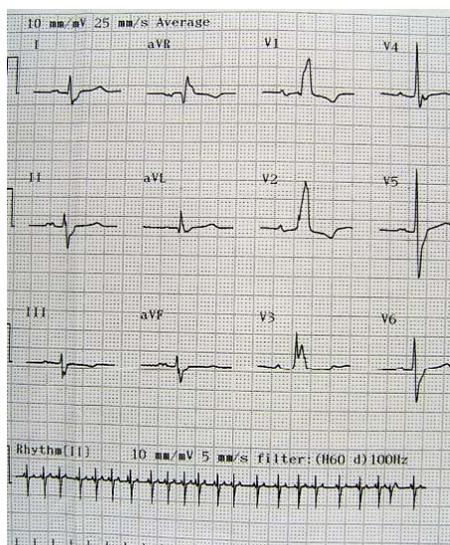
Romanhao sign



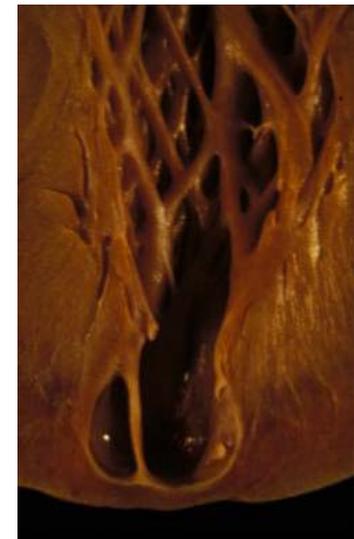
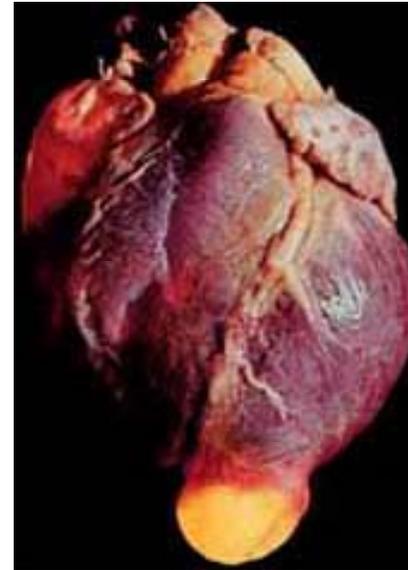
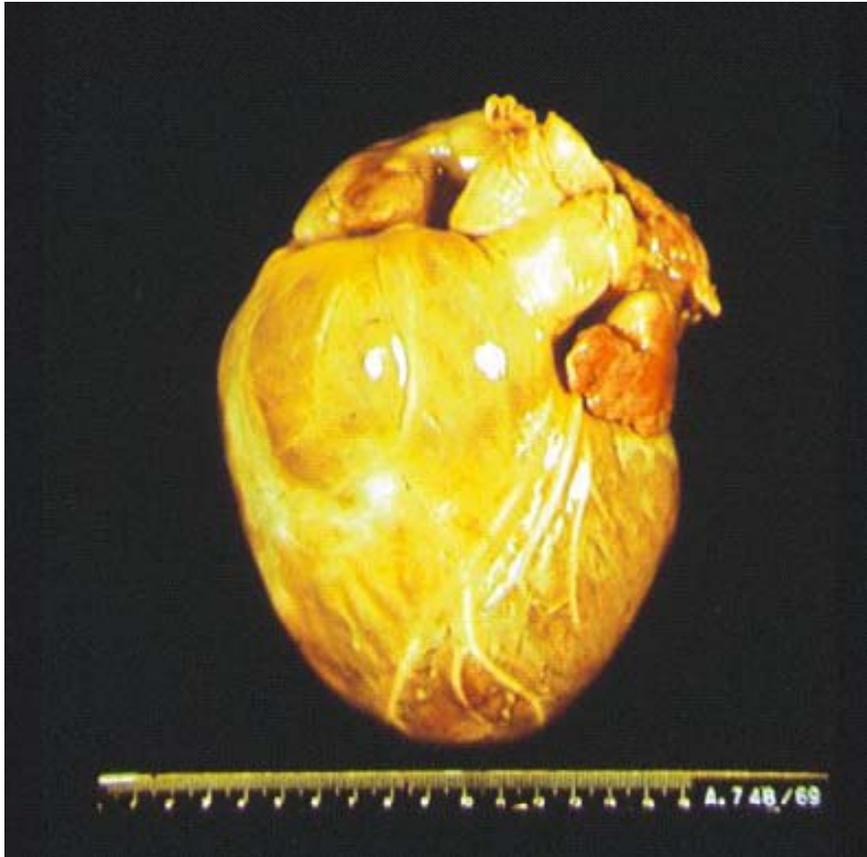
Megacolon



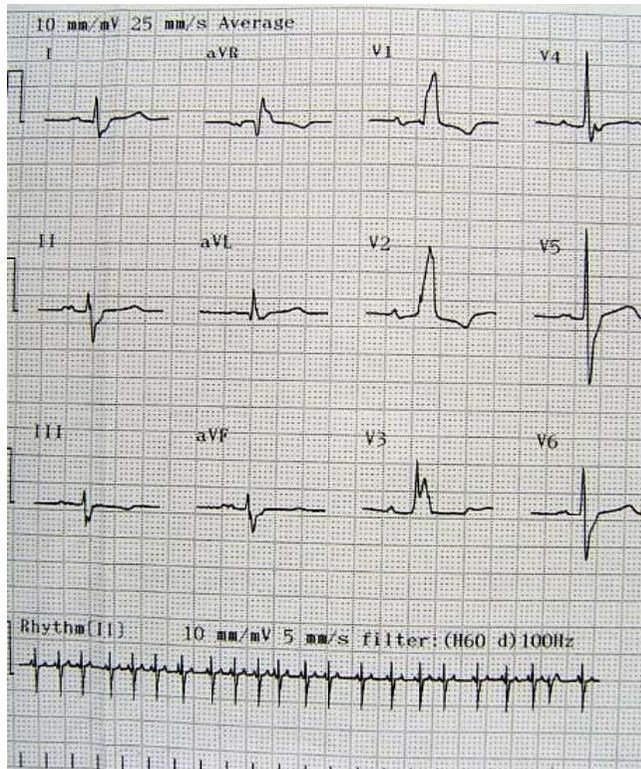
•Cardiomegaly



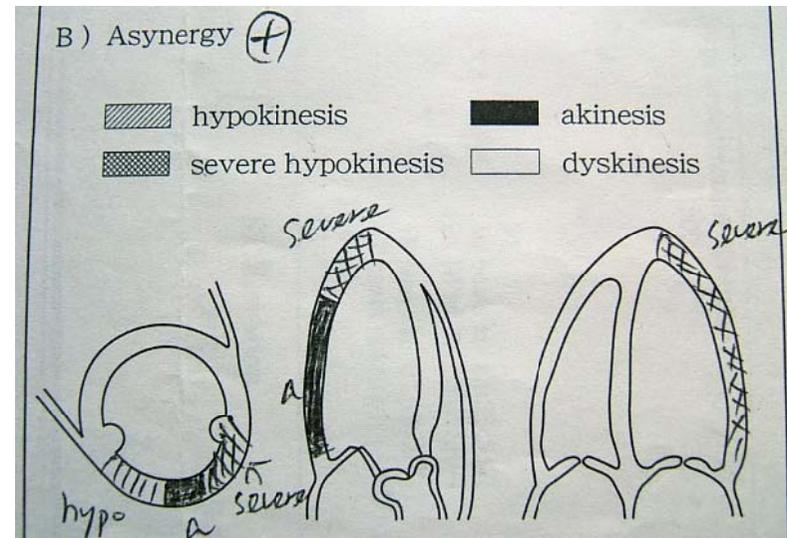
Chronic stage: Cardiomegalia and aneurysm of apex



慢性シャーガス患者(R.M.A)に見られた ECG、UCG所見



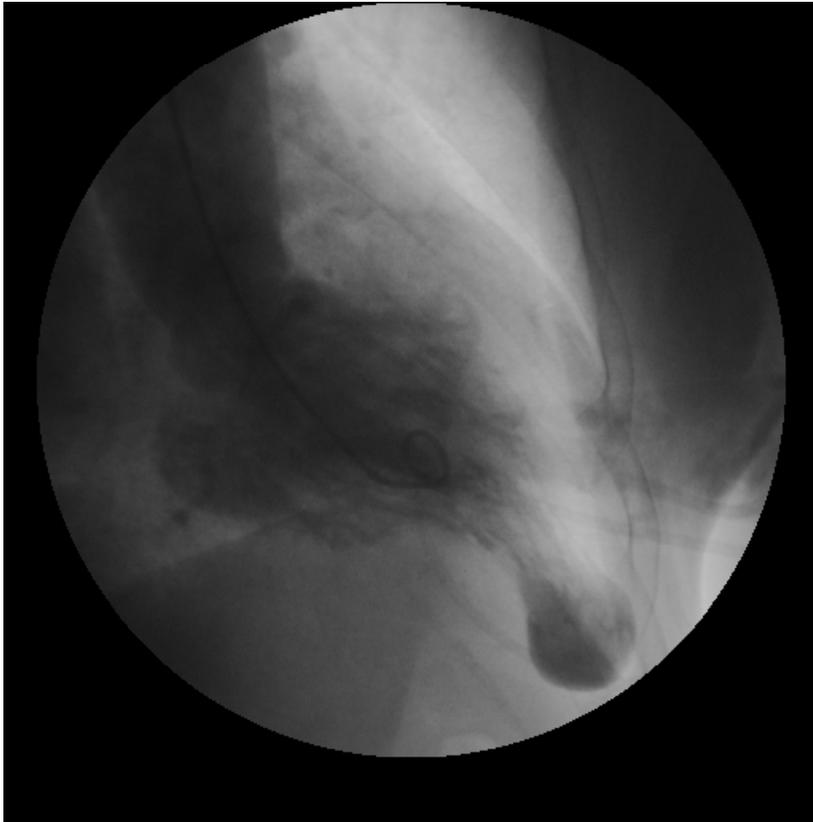
ECG: CRBBB, etc.,
頻発する不整脈は要注意



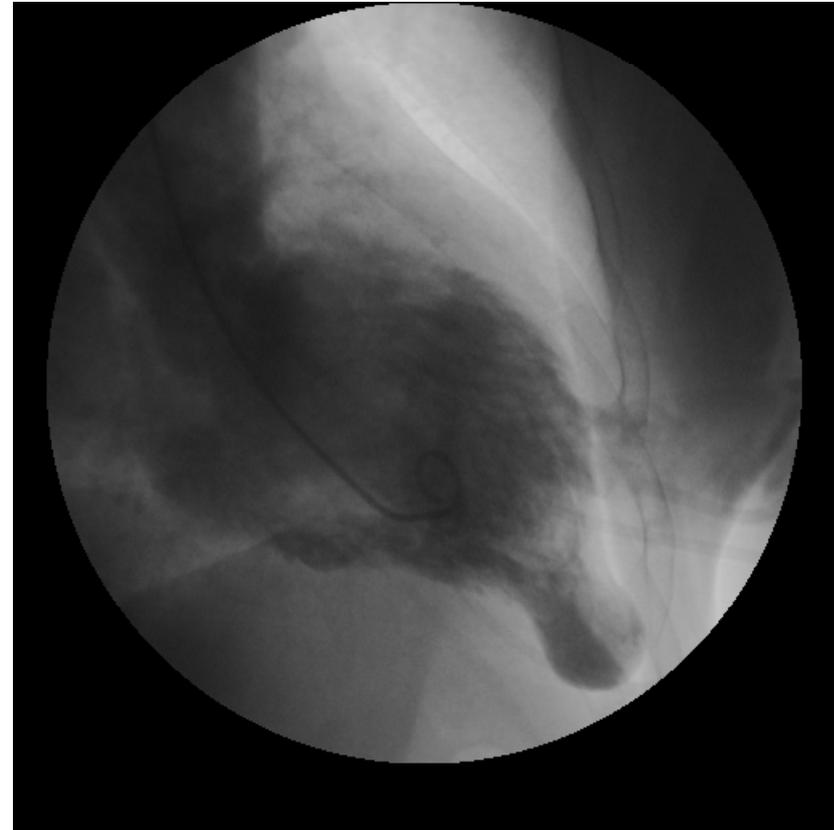
UCG 所見
心室壁の運動低下を示している

典型的なシャーガス病末期心室拡張、心尖瘤を認める

2005年に初診時には全く認められなかったが最近になって心尖瘤が著明となった。 シャーガス病に対する特異的な治療は実施していない。 病状が進行した結果である。



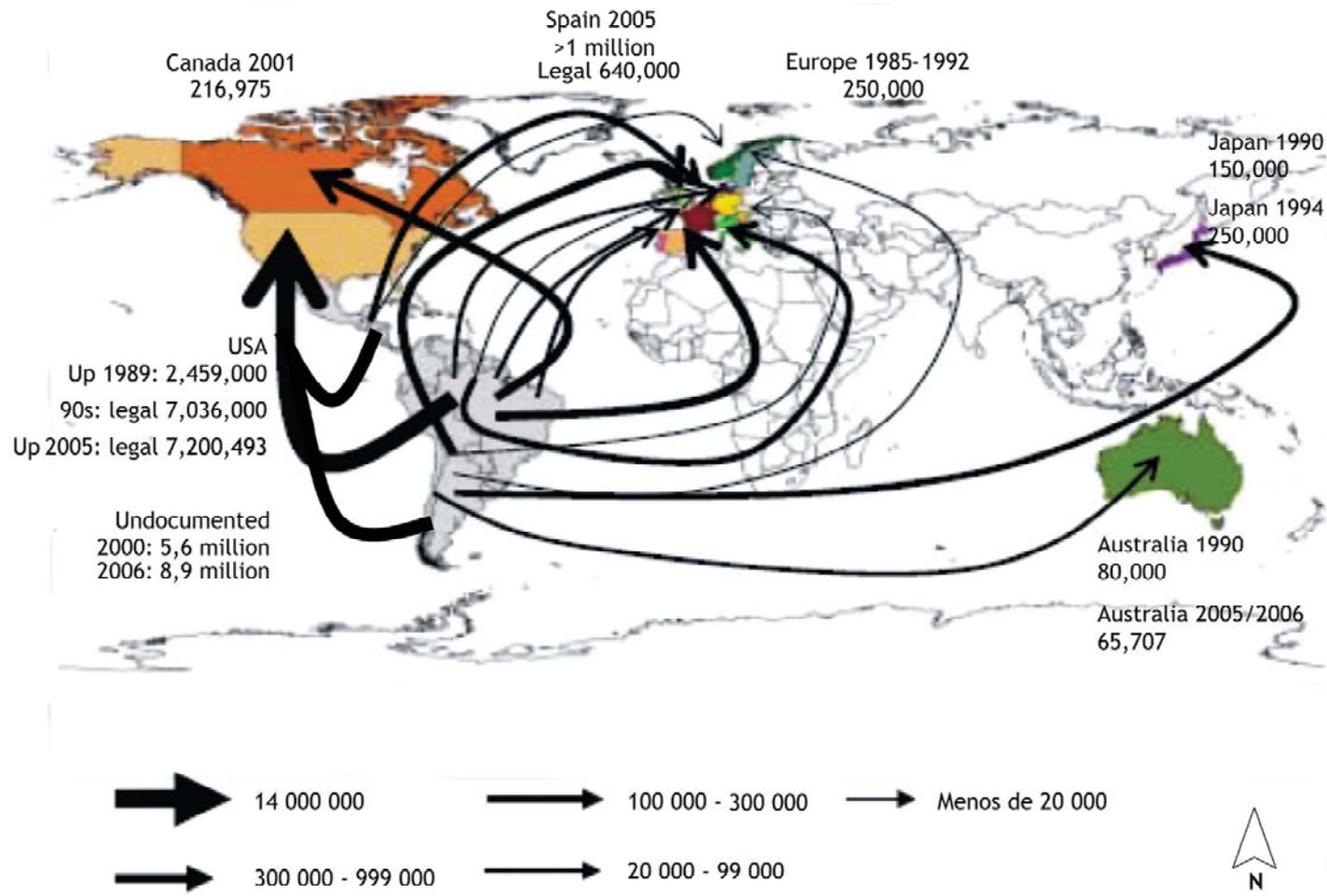
LVG-systole



LVG-diastole

ラテンアメリカ諸国からの就労移民の動き

O emigrante de funcionamento do hispanico



By CELADE and CEPAL

Mem Inst Oswald Cruz, Rio de Janeiro Vol 102 2007

忍び寄るシャーガス病

今日わが国における南米からの定住化人口は、
25万人(外人登録者数200万人)に達している

医療機関を受診し、心疾患で病原診断を行ったところChagas病を示唆された者は
16/42名(38.1%)であった

抗体陽性者のうち7/16名についてPCRで*T.cruzi*-DNAが検出された
そのうち

4/7名の末梢血液から*T.cruzi*が分離された
慢性感染キャリアーが存在する

一方在日ブラジル人コミュニティーで2008～10年に行った抗体検査では
20/1,108名(1,8%)であった。
ボリビア人コミュニティーでは
4/22名(22,2%)であった。

慢性キャリアー検出には*T.cruzi*抗体検査が不可欠

◎ 母子感染例:

母: 1在日19年のBolivia人

子: 日本で出産現在12歳抗体陽性

PCR-DNA 母子ともに検出

我が国には感染急性期*に対応できる薬は常備されていない

Brazil人(含む日系)シャーガス病診断例 <シャーガス病治療について>

T.cruzi anticorpo positivo no Japonês-Brasileiro no Japão

報告検査年	出身地	国籍	年齢	性別	母国での検査歴	Chagas病の認知	Chagas病の治療	居住歴
1976	Dourado-MS	Jap	69	M	有り	なし	?	一時帰国
1992	Ribeirão Preto-SP	JBr	41	M	有り	有り	有り	1991~
1993	Tomé Acú—PA	Br	50	F	なし	なし	なし	1991~
1996	Sat.cruz-Rio Pardo SP	JBr	57	M	なし	なし	なし	1996~
1997	Itambaraca-PR	JBr	50	F	有り	有り	ペースメーカー	1995~
2003	Campo Grande-MS	JBr	27	M	有り	有り	なし	2001~
2005	Posse-GO	Br	52	F	有り	有り	なし	1992~
2005	Cafelandia-SP	JBr	65	F	なし	なし	なし	1993~
2007	Mesopolis-SP	Br	48	M	有り	有り	有り	2004~
2008	Ingai(MG)	Br	59	F	なし	なし	ペースメーカー	1999~
2009	Prana	JBr	59	M	あり ?	なし	ペースメーカー	1999~
2010	Uberaba-MG	Br	71	F	あり	あり	ペースメーカー	2002

赤字=死亡確認例、MS=Mato Grosso do Sul, SP=São Paulo, PA=Pará, PR=Paraná, GO=Goiás

Jap=日本人, JBr=日系ブラジル人、Br=ブラジル人、黄帯:病原体キャリアー(Portador) 平均滞在年数 10年(13.2年)

ブラジル国内の感染リスクが高い地域



ブラジル国内でのシャーガス病感染が多い地域

Piauí, Tocantins, Brasília, Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Paraná

日系人移住地でのシャーガス病感染が多い地域

Uberaba, Franca, Ribeirão Preto, Araraquara, Bauru, Cafelândia, Lins, Marília, Jales Fernandópolis, Ourinhos, Araçatuba, Londrina, Assai, Maringá, Bandeirantes, Campo Grande, Colônia de Okinawa (Bolívia)

在日ボリビア人の *T.cruzi* 抗体陽性者

検査報告年 Ano de Exame inicial	出生地 居住歴 Local de nascimento	国籍 Nacionalidade	年齢 idade	性別 Sexo	母国での検査の有無 Exames de controle no pais de origem	シャーガス病の認知 Entendimento de D.Chagas	治療の有無 Tratamento	在日歴 Tempo no Japão
1996	Liberalta~Santa Cruz	日系ボリビア ボリビア Bolivia	45	M	あり Sim	あり sim	なし Não	1995~
2000	OKINAWA移住地 沖縄(JP)~ Santa Cruz	日本 Japão	62	F	なし Não	なし Não	なし Não	一時帰国 Temporária
2007	Santa Cruz	ボリビア Bolivia	50	M	あり Sim	あり Sim	なし Não	2000~
2008	Liberalta~ Santa Cruz	ボリビア Bolivia	58	M	あり Sim	あり Sim	なし Não	1998~
2009	OKINAWA移住地	Jap-Bolivia	52	M	Não	Não	Não	1989
2011☆ 母子感染	Santa Cruz	Bolivia	49	F	なし	なし	なし	1992
2011☆	Jap	日本	12	M	なし	なし	なし	1999

Se não houver parasitemia de *T.cruzi* não tem tratamento, somente controle dos sintoma;

Amarelo: Possibilidade (portador) com descoberta de *T.cruzi*-ADN, Portador crônico em PCR 2011: 母子感染例 ☆

ボリビアの日系移住地 2000年

OKINAWA移住地におけるシャーガス病感染状況：抗体陽性率
24.5% (N=80)、虫血症13.5% (N=80)

Santa cruzでの献血者の35%が抗体陽性



★日系人が多い所



サンタクルス県内の日系人居住区

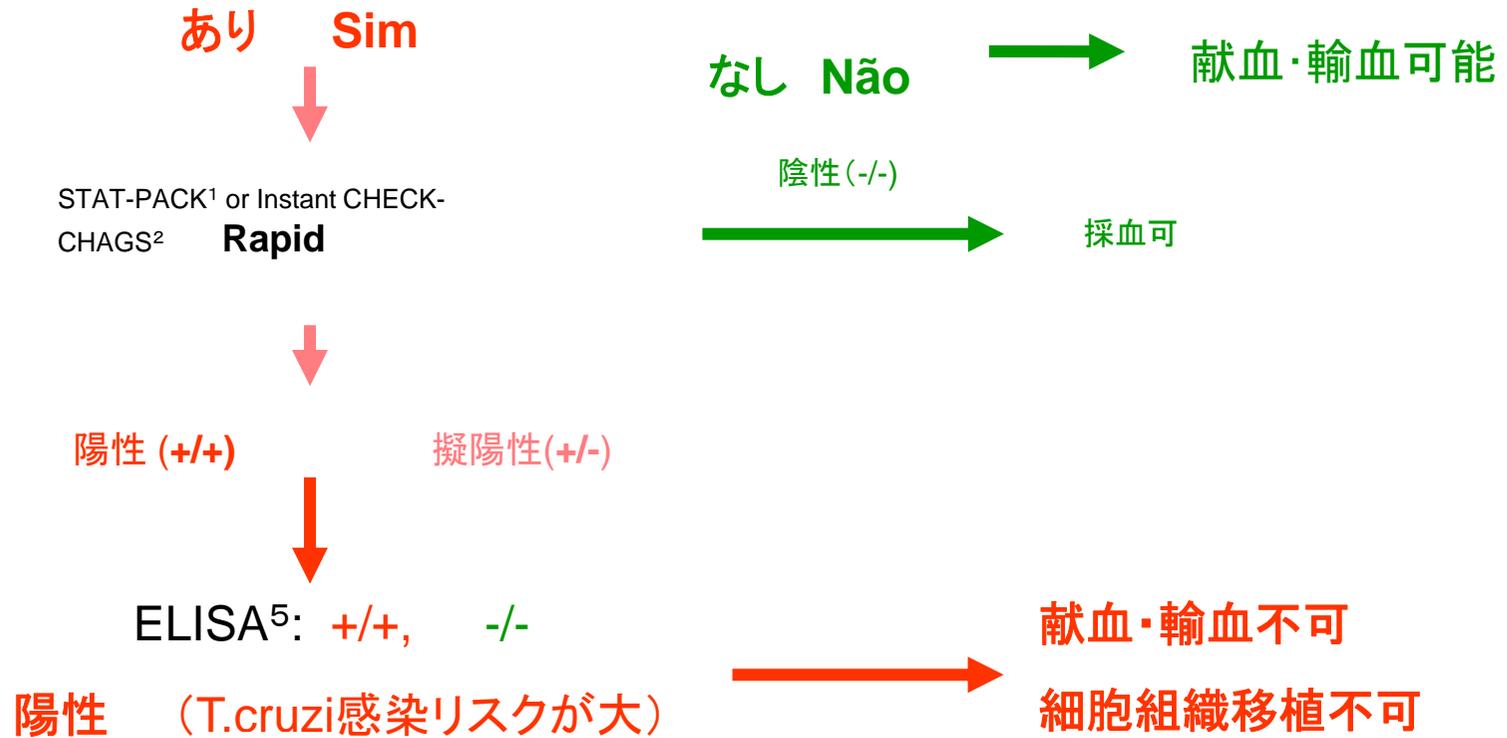
シャーガス病キャリアー検査法

- 血清免疫診断(異なる3法が陽性の場合確定)
- 現場スクリーニングに便利
- STAT-PACK (Chembio)
- Trypanosoma Detect (*In-Bios*)
- Instant CHEK-Chagas (EY-Labo,INC)
- 保存血液などのスクリーニング及び抗体価チェック
- IHA〔SERODIA-CHAGAS〕
- ELISA-Ortho
- IFA

- 虫体確認法 (抗体価が1024倍以上)
- PCR *T.cruzi*-DNA
- 血液培養 (LIT,NNN)

血液検査：抗 *Trypanosoma cruzi*-IgG の検査

問診強化：感染リスク地域（南米＋中米）での居住、渡航歴、及び輸血歴



体外診断薬⁵……薬監申請が必要

感染虫体の確認^{6,7}

⁶ PCR、⁷ 血液(虫体培養)LAMP法

結語

- 現時点では、献血血液を用いた研究においては、陽性例は出ていない。
- しかしながら、輸血によるリスクは否定できないので、血液製剤の安全性確保のために、血漿分画製剤のみに製造を限定する等、入念的な対応が考えられるのではないか。
- また、中南米出身者の献血血液によるシャーガス病のリスクをより正確に評価するため、さらなる研究的検査の実施が必要。

シャーガス病の安全対策に係る現状と課題

1. シャーガス病について

- シャーガス病：原虫 *Trypanosoma cruzi* を病原体とする原虫感染症で、主にメキシコを含む中南米に認められる。*T. cruzi* は、媒介昆虫サシガメの糞便中に存在し、サシガメの刺創や擦創から糞便中の原虫がヒトに感染する。
- サシガメは土壁の割れ目、草葺きの屋根、草むらに生息し、夜間這い出してきた吸血する。住環境の整備されていない農村部や貧困地域に多い。
- 上記以外の感染経路：母子感染、輸血、臓器移植、サシガメの糞に汚染されたサトウキビ・アサイなどのジュースによる経口感染
- 潜伏期：1～2週間。
- 虫体は主にトリポマスチゴート（錐鞭毛型）とアマスチゴート（無鞭毛型）があり、トリポマスチゴートは末梢血中に認められ、これがヒトに感染し、網内系や筋組織に侵入してアマスチゴートに分化、分裂し増殖する。その多くが、常在マクロファージ、心筋細胞、腸管平滑筋細胞や交感神経節細胞に侵入する。
- 症状：急性期（1週間～数ヵ月間、主に小児）は、高熱、発疹、リンパ節炎、肝脾腫、片側性眼瞼浮腫（Romaña sign）、その後は無症状で慢性期（10年～数十年後）に心筋炎、巨大結腸等。
- 現在のところ、有効な薬剤は急性期のみ（ベンズニダゾール、ニフルティモックス）。
- 欧米、カナダの非流行地域では、中南米からの移民の増加が背景にあり、シャーガス病対策が課題となっている。

2. 輸血への影響について

- 全血製剤中の原虫は4℃で18日以上生存
- 4℃の赤血球製剤中での生存は、数日～数週間であるが、赤血球製剤中の生存についての報告は全血製剤ほど十分に確認されていない。
- 通常保管条件下での血小板製剤中の生存は最長5日間である。
- 凍結血漿中の生存率は24時間以下である。
- 冷凍赤血球製剤中の生存率は不明である。
- 白血球除去フィルター又は放射線照射は、リスクを減少させるが完全ではない。
- 輸血による伝播は、米国7例、カナダ2例及びスペイン5例と報告されている。
- 輸血による感染者の多くは、がん、造血幹細胞移植に伴う化学療法により免疫抑制状態の患者である。
- 原因製剤が特定された症例は、すべて血小板製剤によるものである。
- 抗体陽性の感染供血者由来の製剤による受血者への輸血感染率は1.7%と低い。（製剤別内訳：血小板製剤13.3%、赤血球製剤0.0%、血漿・クリオプレシピテート0.0%）
- メキシコを含む中南米諸国では *T. cruzi* 抗体スクリーニング検査が行われており、米国、カナダ、スペイン等では選択的な *T. cruzi* 抗体スクリーニング検査が行われている。

3. 日本の現状について

- ✓ 現在のところ輸血によりシャーガス病に感染した事例は報告されていない。
- ✓ 中南米からの定住者が約30万人。

- ✓ 定住者の中にも *T.cruzi* キャリアがいる（日本人の中南米長期滞在者も含め）
- ✓ 日本語を理解する日系人などが献血している。
- ✓ 発症するまで長期間にわたるため、キャリアの人が献血し、輸血による感染の潜在的リスクが存在する。

(1) 中南米居住又は滞在歴を有する献血者の状況

- ✓ 問診票の取り扱い：シャーガス病の既往がある場合は採血しない。
- ✓ 渡航歴・居住歴、滞在歴：自由回答（～2011年3月）→2011年4月問診票改訂

1980年（昭和55年）以降、海外に旅行または住んでいたことはありますか。	
① それはどこですか。（国、都市名）	
② いつ、どのくらいの期間ですか。（ ）	はい・いいえ
③ 1980年（昭和55年）～1996年（平成8年）の間に英国に通常1ヵ月以上滞在しましたか。（はい・いいえ）	



1年以内に外国（ヨーロッパ・米国・カナダ以外）に滞在しましたか。（国名）	はい・いいえ
4年以内に外国（ヨーロッパ・米国・カナダ以外）に1年以上滞在しましたか。（国名）	はい・いいえ

◇ 中南米居住歴を有する献血受付者及び献血者数（2010年）

国名	献血受付者数(人)	献血者数(人)
ブラジル	4,940	4,159
メキシコ	2,448	2,095
ペルー	845	697
アルゼンチン	769	669
チリ	369	325
パラグアイ	361	313
ボリビア	345	285
コロンビア	217	184
エクアドル	180	146
ベネズエラ	195	160
パナマ	260	223
コスタリカ	180	153
グアテマラ	159	132
ニカラグア	133	112
エルサルバドル	99	77
ウルグアイ	70	58
ホンジュラス	1	1
ガイアナ	1	0
スリナム	4	4
ベリーズ	18	12
合計	11,594 (966/月)	9,805 (817/月)

シャーガス病の感染リスクのある中南米諸国の居住歴を有する2010年の献血受付者数及び献血者数を集計した。その数は、献血受付者数11,594人(966人/月)、献血者数9,805人(817人/月)であった。献血受付者の85%が献血していた。その内ブラジル居住歴を有する者が最も多く、献血者数4,159人であり、全体の42%を占めた。

中南米居住歴のある者の都道府県別の献血者数では、東京都1,503人、神奈川県1,375人、愛知県1,362人の順で多かった。ブラジル居住歴のある者の都道府県別の献血者数では、愛知県が最も多く759人であり、以下、東京都559人、神奈川県365人、静岡県318人と続いた。

ブラジル居住歴者の男女別年代別の分布では、男女比は約3:1と男性の方が多く、年代別では30代が最も多かった。全体では30代以下が約6割、40代以上が約4割であり、シャーガス病の感染リスクの比較的低いと考えられる若い世代が多く献血している状況であった。

献血申込（受付）者1万人当たりのブラジル居住歴を有する受付者数は、全国平均では7.8人であったが、頻度が高い東海四県では、愛知県20.0人、静岡県19.6人、三重県16.7人、岐阜県10.3人であった。

◇ 中南米滞在歴を有する献血受付者及び献血者数（問診票改訂後の状況：2011年4月～12月）

- ・献血受付者数4,471人（497人/月）、献血者数3,581人（398人/月）であった。
- ・国別受付者数は、メキシコ1,525人、ブラジル1,040人、ペルー626人、アルゼンチン376人、チリ228人、ボリビア105人、コロンビア91人の順であった。これは、改訂前の渡航歴と近似した分布である。
- ・氏名により日本人・外国人を分類したところ、改訂前の居住歴の83%、改訂後の滞在歴の96%が日本人であった。

- ・外国人の滞在歴受付者数は169人で、国別内訳は、ブラジル125人、メキシコ17人、チリ8人、コロンビア7人、ペルー5人、エクアドル2人、アルゼンチン、ベネズエラ、パラグアイ、グアテマラ、エルサルバドル各1人であった。
- ・滞在歴上位のメキシコ、ペルー、アルゼンチンの殆ど99%は日本人であった。

- ✓ 滞在歴のある受付者数の減少：震災の影響よりも問診票の改訂が大である。
- ✓ 日系人が日本人の中に含まれている可能性はあるものの、問診票改訂後に中南米滞在歴のある外国人を捕捉できていないと推測される。
- ✓ 中南米滞在歴のある外国人では、ブラジル人が最も多いことから、ブラジル人の動向を把握することが重要である。

(2) 東海4県の中南米居住歴を有する献血者における研究的 *T. cruzi* 抗体検査

- *T. cruzi* 抗体検査：迅速法（イムノクロマト法）及びELISA法
- 132名全員 *T. cruzi* 抗体陰性（未成年2名含む）
- ブラジル112名、ペルー6名、コロンビア、パラグアイ、メキシコ各1名、日本人11名
- 日本人除く121名（男性83名、女性38名）の年齢分布（中央値32歳；10代2名、20代38名、30代53名、40代23名、50代5名）10～30代が77%を占めている。平均滞日年数10年。

4. 欧米の対応

1) 英国

- ・永久制限：中南米での出生（本人又は母）、輸血、4週間以上農村部に居住又は就労
- ・最終曝露から6カ月以上経過し、認証された *T. cruzi* 抗体検査が陰性ならば可

2) 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に対しスクリーニング検査（義務）
- ・流行地域で居住した供血者にもスクリーニング検査実施

3) 米国

- ・シャーガス病の既往のある者、繰り返し *T. cruzi* 抗体検査陽性者は永久排除
- ・スクリーニング検査の最初の1回が陰性であれば可。

4) カナダ

- ・中南米での6ヵ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。
- ・上記の該当者に対して *T. cruzi* 抗体検査を実施する。

5) オーストラリア

- ・シャーガス病の既往のある者は永久制限
- ・流行地域で出生した、又は流行地域で新鮮な血液成分の輸血を受けた供血者からは分画原料のみ可

5. 日本の対策案

- 1) 中南米滞在歴の正確な把握：質問項目追加
上記実施の上で、①～③の案

- ①中南米滞在歴のある者の献血制限
- ②中南米滞在歴のある献血者の血液の製造制限
- ③中南米滞在歴のある献血者の *T. cruzi* 抗体スクリーニング

2) 中南米からの定住者が多い地域でのパイロットスタディの継続と対象地域の拡大

6. 課題と検討事項

- 日本語によるコミュニケーションを徹底するか（献血制限）
- 中南米滞在歴の正確な把握
 - ✓ 当面の間は受付窓口での別紙質問票による捕捉。
 - ・国籍の質問は難しい
 - ・国や地域、都市部、農村部の区別も難しい
 - ・中南米での出生地、居住歴、一定期間以上（3 ヶ月、6 ヶ月、1 年）の滞在歴
 - ・母子感染を考慮するならば母系既往歴？母系出生地？
 - ✓ ポスターなどによる事前周知の徹底
 - ✓ いずれは問診項目にする。

（例）私は、以下のいずれかに該当します。

- 中南米諸国で生まれました、又は育ちました。
- 私の母が、中南米諸国で生まれました、又は育ちました。
- （日本人の場合）中南米諸国に3 ヶ月以上滞在しました。

- 滞在歴を把握した上で①～③の対応案
- ①中南米滞在歴のある者の献血制限：
 - ✓ 数は多く見積もっても1万人なので、採血・製造への影響は少ないが、一律制限することの妥当性。
- ②中南米滞在歴のある献血者の血液の製造制限：

（選択案）

- ・全血製剤、血小板製剤のみ不可（△）
- ・FFP、分画原料可（△）
- ・分画原料のみ可（○）

- ✓ 検査なしでFFP可、RCC不可の理解が得られるか。
- ✓ 「輸血用は不可、分画原料は可」は理解を得やすく、製造の流れとしては一部製剤のみ製造可の対応は、従来実施していないので工夫が必要である。
- ③中南米滞在歴のある献血者の *T. cruzi* 抗体スクリーニング：
 - ✓ 検査件数が少ない
 - ✓ 国内で認可されている試薬がない、研究用として使用。（米国での認可試薬は2社；アボット社 CLIA 法、オーソ社 ELISA 法）
 - ✓ スクリーニング検査ではなく、②で制限した後、研究的（疫学研究）に抗体検査を実施するならば、まとめて検査が可能。別途同意書が必要か。
- パイロットスタディの継続と対象地域の拡大：
 - ✓ 埼玉、群馬ほかブラジル人コミュニティの集住地域にも拡大し継続検討