

輸血により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に感染した可能性のある患者報告 (ProMED情報)

記事番号	20040723-0120
重要度	C
タイトル	PROCJD (new var.), blood transmission, 2nd case - UK: susp
感染症名	クロイツフェルト・ヤコブ病
主症状	
日付	0004/07/22
流行国	イギリス
和訳概要	<p>クロイツフェルト・ヤコブ病(新変異型)、輸血による感染伝播、2例目の患者-英国:疑い#</p> <p>情報源: The Scotsman online, Press Association report, 7月22日。 2例目の患者が輸血により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に感染した可能性。</p> <p>輸血を介して変異型クロイツフェルト・ヤコブ病[ProMED-mailではCJD (new var.)またはvCJDと略記。]に感染した2例目の可能性患者が確認されたと保健省が7月22日に発表した。この患者は1999年に、後にvCJDを発症した血液ドナーから輸血を受けた。</p> <p>National CJD Surveillance Unitによれば、この患者はvCJDとは関連のない原因で死亡したが、死後剖検で脾臓にVcjd病原体の存在を指摘されたと保健省が発表した。今回の症例は、2003年12月に保健相John Reidによって公表された、輸血によってvCJDに感染した最初の報告患者に次ぐものである。1997年の手術中に輸血を受けたその患者は、vCJDを発症し6年後に死亡した。</p> <p>その(世界初のvCJDヒト・ヒト感染と考えられる)患者に対応して政府は、1980年1月以後の輸血受容者での献血を将来に渡り禁止した。保健省は本日、2004年8月2日以降、輸血受容者の中で献血が禁じられる対象範囲をさらに拡大する予定であると発表した。</p> <p>Dr Reidは本日、「当局は、引き続き高度に予防的なアプローチを遵守している。今回の声明の内容に国民は懸念を持つ可能性があるが、小さいが定量困難なリスクが存在するため、除外基準が強化されていることを再度強調したい。国民は本当に必要なときには、引き続き輸血を受けるべきである。輸血の際のいかなる小さなリスクも、最も必要なときに輸血を受けなかった際の明らかなリスクと対比すれば、十分に見合うはずである。」</p>

情報詳細【和文】

クロイツフェルト・ヤコブ病(新変異型)、輸血による感染伝播、2例目の患者-英国:疑い#
 情報源: The Scotsman online, Press Association report, 7月22日。
 2例目の患者が輸血により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に感染した可能性。
 輸血を介して変異型クロイツフェルト・ヤコブ病[ProMED-mailではCJD (new var.)またはvCJDと略記。]に感染した2例目の可能性患者が確認されたと保健省が7月22日に発表した。この患者は1999年に、後にvCJDを発症した血液ドナーから輸血を受けた。
 National CJD Surveillance Unitによれば、この患者はvCJDとは関連のない原因で死亡したが、死後剖検で脾臓にVcjd病原体の存在を指摘されたと保健省が発表した。今回の症例は、2003年12月に保健相John Reidによって公表された、輸血によってvCJDに感染した最

初の報告患者に次ぐものである。1997年の手術中に輸血を受けたその患者は、vCJDを発症し6年後に死亡した。

その(世界初のvCJDヒト・ヒト感染と考えられる)患者に対応して政府は、1980年1月以後の輸血受容者での献血を将来に渡り禁止した。保健省は本日、2004年8月2日以降、輸血受容者の中で献血が禁じられる対象範囲をさらに拡大する予定であると発表した。

Dr Reidは本日、「当局は、引き続き高度に予防的なアプローチを遵守している。今回の声明の内容に国民は懸念を持つ可能性があるが、小さいが定量困難なリスクが存在するため、除外基準が強化されていることを再度強調したい。国民は本当に必要なときには、引き続き輸血を受けるべきである。輸血の際のいかなる小さなリスクも、最も必要なときに輸血を受けなかった際の明らかなるリスクと対比すれば、十分に見合うはずである。」

情報詳細【英文】

Return-Path: <m1ist@promed.isid.harvard.edu>

Received: from qvg1.forth.go.jp (promed.isid.harvard.edu [134.174.190.40])

by qmail1.forth.go.jp (Post.Office MTA v3.6.2 release 110

ID# 1002-391U1000L100S0V36J) with ESMTP id jp;

Fri, 23 Jul 2004 14:44:54 +0900

Received: from promed.isid.harvard.edu(134.174.190.40) by qvg1.forth.go.jp via csmmap id 35150b58_dcb9_11d8_95a8_00304827aeac_11602;

Fri, 23 Jul 2004 15:01:44 +0000 (UTC)

Received: from localhost (daemon@localhost)

by promed.harvard.edu (8.9.3+Sun/8.9.3) with SMTP id BAA16331;

Fri, 23 Jul 2004 01:43:23 -0400 (EDT)

Received: by promed.harvard.edu (pmm_mailer v1.12); Thu, 22 Jul 2004 21:54:10 -0400

Received: (from majordom@localhost)

by promed.harvard.edu (8.9.3+Sun/8.9.3) id VAA10236;

Thu, 22 Jul 2004 21:53:27 -0400 (EDT)

Date: Thu, 22 Jul 2004 21:53:27 -0400 (EDT)

Message-Id: <200407230153.VAA10236@promed.harvard.edu>

To: promed-ahead-edr@promedmail.org

From: ProMED-mail <promed@promed.isid.harvard.edu>

Subject: PRO/AH/EDR> CJD (new var.), blood transmission, 2nd case - UK: susp

X-ProMED-Id: 20040722.2009

Sender: owner-promed-ahead-edr@promed.isid.harvard.edu

Precedence: bulk

CJD (NEW VAR.), BLOOD TRANSMISSION, 2ND CASE - UK: SUSPECTED

A ProMED-mail post

<<http://www.promedmail.org>>

ProMED-mail is a program of the

International Society for Infectious Diseases

<<http://www.isid.org>>

Date: Thu 22 Jul 2004

From: Pablo Nart <p.nart@ntlworld.com>

Source: The Scotsman online, Press Association report, Thu 22 Jul 2004 [edited]

<<http://news.scotsman.com/latest.cfm?id=3238602>>

2nd Person May Have Contracted Variant CJD via Blood Transfusion

A 2nd possible case of a patient contracting variant Creutzfeldt-Jakob disease [abbreviated as CJD (new var.) or vCJD in ProMED-mail] through a blood transfusion has been confirmed, the Department of Health (DOH) said

Update on precautions to protect blood supply

Published: Thursday 22 July 2004

Reference number: 2004/0270

Following advice from the Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissue (MSBT) further measures to reduce the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD) via blood transfusion were announced today.

Following the first resport of a possible transmission of vCJD from person to person via blood in December 2003 it was recommended that recipients of blood transfusions since January 1980 be excluded from donating blood in the future. This precautionary measure was implemented from April 5th this year.

Today two further groups who have received transfusions since January 1980 will be added to those excluded from giving blood in the future. They are:

donors who are unsure if they have previously had a blood transfusion; and

apheresis donors who have previously had a blood transfusion. Apheresis donors are a small pool of committed donors who make frequent attendances to centres to donate blood, where machine processing removes only certain blood components, and the rest is returned to the donor.

When actions were taken in April 2004 neither of these groups were excluded until any potential impact on the blood supply became clearer. However, it has become apparent that the impact on blood supplies is small and MSBT has therefore recommended that these additional groups can be excluded. These new exclusions will take effect from 2nd August 2004.

In a separate development, a second case of possible transmission of vCJD from person to person via blood tranfusion has now been confirmed by the National CJD Surveillance Unit. A patient in the UK received a blood transfusion in 1999 from a donor who later went on to develop vCJD. The patient died of causes unrelated to vCJD but a post mortem revealed the presence of the vCJD agent in the patient's spleen.

After the first person to person transmission of vCJD was indentified it was expected that further cases may follow. This second case is of particular scientific interest as the patient had a different genetic type to that so far found in patients who have developed vCJD. A detailed account of the case will be appearing in *The Lancet* medical journal shortly.

Precautions already in place to protect the blood supply include:

Since 1997 all cases of vCJD that are reported to the National CJD Surveillance Unit and diagnosed as having 'probable' vCJD, result in a search of the National Blood Service blood donor records. If the patient has given blood, subsequently any stocks of that blood are immediately destroyed.

Since 1998, plasma derivatives, such as clotting factors, have been prepared from plasma imported from the USA.

Since October 1999, white blood cells (which may carry the greatest risk of transmitting vCJD) have been removed from all blood used for transfusion.

In August 2002 we announced that fresh frozen plasma for treating babies and young children born after 1st January 1996 would be obtained from the USA.

In December 2002, the Department of Health completed its purchase of the largest remaining independent US plasma collector, Life Resources Incorporated. This secures long-term supplies of non-UK blood plasma for the benefit of NHS patients.

The Secretary of State for Health John Reid said:

"We are continuing to follow a highly precautionary approach. Although people may have concerns about the implications of this announcement, I would emphasise again that the exclusion criteria are being tightened because of a small but unquantifiable risk. People should continue to have a blood transfusion when it is really necessary. Any slight risk associated with receiving blood must be balanced against the significant risk of not receiving that blood when it is most needed.

"People who can, should continue to give blood. Blood donation is a safe procedure and people should continue to donate blood regularly. We place great value on those who already donate and would welcome new donors."

For media enquiries ONLY please contact the Department of Health press office on the numbers provided:

Contact Press Office

Phone Press Officers
020 7210 5649/5656/5282.

血漿分画製剤の製造工程中のプリオン除去等に係る安全性確保について

1 経緯

- (1) 平成15年3月に血液から血液への羊におけるプリオン病の感染事例を受けて、国内での輸血用血液製剤についての献血者の渡航先についてEUから全欧州に対象地域を拡大する結論（血液製剤安全技術調査会、伝達性海綿状脳症対策調査会）。
- (2) 同両調査会の結論に基づき、血漿分画製剤について、製造工程がプリオンの不活化・除去に効果があるという報告もあることから、採血国に制限を行わないが、各製品後の工程について評価を行うよう製造業者等を指導（平成15年4月）。
- (3) 同両調査会の結論に基づき、血漿分画製剤原料の血液及び医薬品原料の原料尿については、vCJD発生国（英国、フランス、イタリア）で採血・採取されたものを使用しないよう指導（平成15年4月）。
- (4) 平成15年12月に英国で輸血によるvCJDの伝播の疑いのある第1症例の報告。ひきつづき、平成16年6月に第2症例。
- (5) 平成16年9月には、英国政府が、過去に英国産の血漿から製造された血漿分画製剤を使用した患者に対して、リスクは低いものの、vCJDに対するリスクがあることを警告することとした。

2 現状について

- (1) 日本で現在販売されている血漿分画製剤及び過去に販売していた血漿分画製剤に「英国産血液」が使用されたことはないことの報告を製造業者から受けている。
- (2) 平成15年4月の指導に基づき、平成16年9月17日時点で各社から提出された製造工程中の評価については、概ね別表のようである。各工程について、自社試験又は文献により評価が行われているものが報告されている。各製造工程における評価においては、プリオンに関する不活化・除去に一定の効果が期待できる状況である。
 - ① エタノール分画
 - ② PEG分画
 - ③ グリシン分画
 - ④ イオンクロマト処理
 - ⑤ ナノフィルトレーション
 - ⑥ アフィニティークロマト
- (3) 一方、プリオンの製造工程中での不活化・除去についての試験方法・評価方法につ

いては、現時点でもコンセンサスの得られた方法はなく、その不活化・除去効果について vCJD 感染の実態を反映したものかの検証が必要であると指摘されている。また、そのような状況も踏まえ、製造工程の評価については容易に製品間の比較等が行われる状況ではない。

- ① 現在の工程評価は、vCJD のモデルとして感染動物の脳が使用されているが、調整方法（脳ホモジェナイズ、ミクロソーム分画、Caveolae 様部分、精製 PrP^{Sc}）が統一されていない。
 - ② 人の血液中での異常プリオンの存在様態（単一分子、重合体、又は他の因子との結合体等）の解明がなされていない。
 - ③ 感染性の実態（感染単位、感染経路）が解明されていない。
- (4) 外国当局においては、EU が 2004 年 6 月に「CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob disease and Plasma-derived and Urine-derived Medicinal Products, EMEA/CPMP/BWP/rev 1」を公表している。ここでは、要約すると次のことが述べられている。
- ① 一定期間以上英国に居住した経験のある者を血液製剤のドナーから排除すること、
 - ② 血漿分画製剤の製造工程は vCJD 感染因子が原料血漿中に存在しても、低減させることができることが示されているが、製造業者は各製造工程を調べ、感染性がその固有の工程でどの程度低減されるか調査するよう求めること、
 - ③ 製造業者は各規制当局と相談し、この勧告を発展し、製造工程の評価に関する指針を作成中であること

3 今後の予定

- (1) これらの情報については、EU のガイドラインの指摘する評価方法の問題も踏まえつつ、伝達性海綿状脳症対策調査会においても評価をいただく予定である。
- (2) 各製品において存在する製造工程に対してすべての工程の評価を引き続き行うように指導する。また、その際に可能な限り自社の工程での試験を行い製品に固有の製造工程におけるデータを評価するよう指導する。
- (3) エタノール分画 I から製造される成分については、プリオンの除去に効果があると考えられる精製工程等を追加することにより、さらなる安全性の確保に努めるよう指導する。

血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去効果の評価状況 (平成16年10月20日現在)

各工程毎に異常プリオンのクリアランス評価を行った製品の数を記載： 実数は当該製品の工程にクリアランス試験を実施したもの、()内数は文献から考察したもの

分類	販売名	推定Rf値 の範囲 (Log)	エタノール分画					その他分画 PEG分画 グリシン分画	精製工程 イオン交換、アフィニティ、ナノフィルトレーション	その他の 処理
			FI	FI+III	FIII	FIV-1	FIV-4			
フィブリノゲン	フィブリノゲンHT-Wf、ベリプラスト/Pコンビセット、タココンブ、ボルヒール、ティシール-デュオ(未発売)、ティシール	1.6~4.9	2/6					2/6	1+(1)/6	2/6
									文献5	
トロンピン	トロンピン・ヨシトミ、献血トロンピン経口・外用剤、注射用アナクトC、ボルヒール、ベリプラスト/Pコンビセット、ティシール-デュオ(未発売)、ティシール	1.5~7.2	1+(3)/7						6+(1)/7	1/7
			文献2,4,7						文献3,5,8	
血液凝固第Ⅷ因子	コンコエイト-HT、コンファクトF、クロスエイトM	1.7~10.7	(1)/3					(1)/3	2/3	
			文献10					文献2		
血液凝固第Ⅸ因子/ 複合体/迂回活性複合体	PPSB-HT「ニチャク」、ノバクトM クリスマスM、プロブレック スST、ファイバ	1.5~8.9	(2)/5	1/5				(1)/5	3+(1)/5	
			文献3,4,7					文献7	文献3,5,8	
血液凝固第ⅩⅢ因子	ボルヒール、ティシール-デュオ(未発売)、ベリプラスト/Pコンビセット、フィログミンP	1.8~8.2	2+(1)/4	2/4				1/4	1/4	2/4
			文献2,7							
人アンチトロンピンⅢ	ノイアート、献血ノンスロン注射用、アンスロピンP(献血)、アンスロピンP-ベリング、(タココンブ、ベリプラストPコンビセットは製造工程中に使用)	3.9~15.0	2+(2)/4	2+(1)/4					1+(1)/4	2/4
			文献1,2,4	文献1,2,3					文献5	
人免疫グロブリンG	グロブリン-Wf、ガンマグロブリンニチャク、ヒスタグロビン ベリグロビンP	5.0~13.3	1+(3)/4	1/4	2+(2)/4			1/4	1+(2)/4	
			文献1,2,4,7	文献2	文献1,3,4				文献5,8	

一般名	販売名	推定Rf値 の範囲 (Log)	エタノール分画					その他分画 PEG分画 グリシン分画	精製工程 イオン交換、アフィニティ、ナノフィルトレーション	その他の 処理
			FI	FI+III	FIII	FIV-1	FIV-4			
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血グロベニンニチャク、献血ヴェノグロブリンIH ヨシトミ、ヴェノグロブリンIH	5.1~11.0	(2)/3		(1)/3			(2)/3	2+(1)/3	
			文献 1,2,4		文献 3,4			文献 6	文献 58	
スルホ化/ペプシン処理人免疫グロブリン	ベニロン、献血ベニロン-I、献血静注グロブリン“化血研”、ガンマ・ベニンP	5.5~9.1	1+(3)/4		4/4				3/4	
			文献 2,7		文献 2					
イオン交換樹脂/pH4処理人免疫グロブリン	ポリグロビンN、サングロポール、ガンマガード	5.3~15.2	1/3		2/3				1/3	1/3
			文献 3		文献 3,9				文献 9	
抗HB人免疫グロブリン	静注用ヘブスプリンIH、ヘブスプリン、乾燥HBグロブリンニチャク、ヘパトセーラ、抗HBs人免疫グロブリン「日赤」	5.6~13.3	(5)/5		1+(3)/5			(1)/5	2+(3)/5	
			文献 1,2,4,7,10		文献 1,3,4			文献 6	文献 58	
抗破傷風人免疫グロブリン/破傷風抗毒素	テタノブリン、破傷風グロブリンニチャク、テタノセーラ、テガタムP、テタノブリンIH	5.0~13.3	(3)/5	1/5	2+(2)/5			(1)/5	2+(3)/5	
			文献 1,2,4,7	文献 2	文献 1,3,4			文献 6	文献 58	
抗D人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリンWf、抗Dグロブリンニチャク	6.1~13.3	(2)/2		(2)/2				(2)/2	
			文献 1,2,4		文献 1,3,4				文献 58	
人血清アルブミン 人血漿たん白	献血アルブミン-Wf、献血アルブミンニチャク、献血アルブミン“化血研”、赤十字アルブミン、ブミネート、アルブミン「バクスター」、アルブミン・カッター、アルブミン、アルブミン・ベリング、献血アルブミネートニチャク、プラズマネート・カッター、プラズマプロテインフラクション	5.0~15.8	4+(5)/12	8+(4)/12		6+(6)/12	3+(1)/12		1/12	
			文献 1,2,3,4,7,10	文献 1,2,3,11		文献 2,3,4,11	文献 3			
活性化プロテインC、人C1インアクチベーター、人ハプトグロビン	ハプトグロビン注-ヨシトミ、ベリナートP、注射用アナクトC2500単位	3.1~19.8	1+(2)/3		(1)/3			(1)/3	1+(1)/3	1/3
			文献 1,2,4,7		文献 1,2,3			文献 3,7	文献 5	

表の見方に関する注意

- 販売名欄は、製造工程が同じ、同一販売名・規格違い製剤については、一つの販売名に集約して記載した。
- 製造工程中で使用されている血液成分については参考として可能な限り記載したが、添加剤としてのアルブミンについては省略した。それらの成分については、表中の「分母」には含めていない。
- 推定Rf値は、プリオンのクリアランス指数(Log)である。
- 推定Rf値は、文献調査、予備試験結果を含んでおり、また、様々なプリオン検出方法、添加試料を用いて得られたものであることから、統一された試験方法、評価基準がないため、相互に比較が困難であるり、同一分類内の各製剤毎の推定値の範囲を最大値と最小値を目安として表示することに留めるものであることに注意。
- 製品のRf値は各工程の合算値で表しているが、全工程を対象とした実際のRf値は必ずしも工程毎のRf値の合算値と一致しない場合がある。

文献

- 1 Cai K. et al. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002; 1597: 28-35
- 2 Vey M. et al. *Biologicals* 2002; 30: 187-196
- 3 Lee D.C. et al. *Transfusion*, 2001; 41: 449-455
- 4 Lee D.C. et al. *J. Virol Methods* 2000; 84: 77-89
- 5 Tateushi J. et al. *Biologicals* 2001; 29: 17-25
- 6 Baron H. FDA TSE Advisory Committee Feb. 20, 2003
- 7 Stenland C.J. et al. *Transfusion* 2002; 42: 1497-1500
- 8 Flan B. et al. Cambridge Healthtech Institute's (CHI) TSE Conference Feb 12-13, 2003
- 9 Gregori L et al. *Biologicals* 2004; 32: 1-10
- 10 Brown P et al. *Transfusion* 1998; 38: 810-816
- 11 Foster PR *Vox Sang* 2000; 78: 86-95

