

平成21年12月10日血液事業部会運営委員会配布資料

諸外国における欧州滞在歴を有する者からの献血制限の状況

実施国	実施機関	対象国	滞在期間※	滞在時期※	制度開始時期
アメリカ	食品医薬局(FDA) 米国赤十字血液サービス	英国	通算3カ月以上	1980年～1996年	1999年11月
		欧州	通算5年以上	1980年～	2002年1月
カナダ	連邦保健省 カナダ血液サービス	英国	通算3カ月以上	1980年～1996年	1999年8月
		フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年	2000年8月
		西欧	通算5年以上	1980年～	2001年8月
	ケベック血液サービス	英国	通算1カ月以上	1980年～1996年	1999年9月
		フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年	2000年8月
		西欧	通算6カ月以上	1980年～	2001年10月
フランス	雇用連帯省(保健人道活動担当省)	英国 アイルランド	通算1年以上	1980年～1996年	2000年12月
ドイツ	ポール・エーリッヒ研究所	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年	2000年12月
イタリア		英国	通算6カ月以上	1980年～1996年	2000年11月
豪州	豪州赤十字血液サービス	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年	2000年12月

※ 2009年11月末現在での基準

厚生労働省 血液事業部会運営委員会(2009.12.10)
変異型Creutzfeldt-Jakob病(vCJD)
の国内外の発生状況

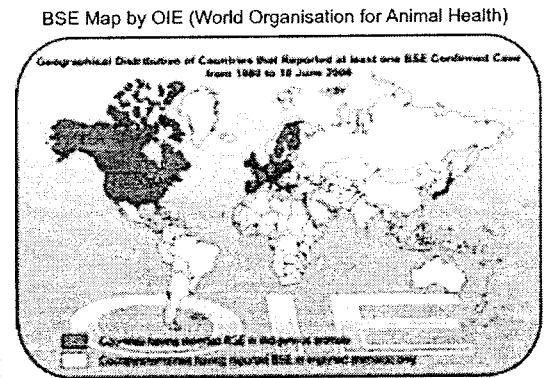
山田正仁
 CJDサーベイランス委員会
 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)

- [1] vCJDの発生状況
 [2] 国内におけるプリオン病の発生状況

1

世界におけるBSEおよびvCJDの発生状況

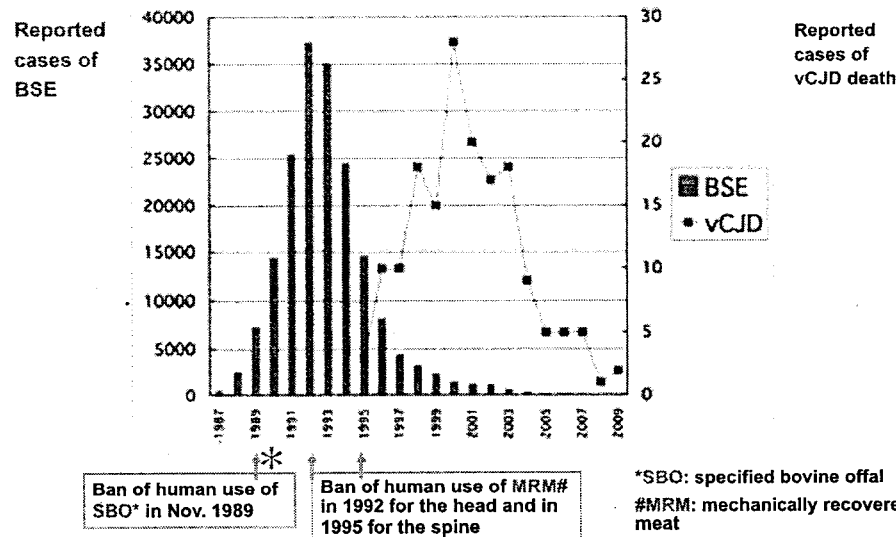
	BSE*	vCJD**
1. UK	184,594	170 (3 BT)
2. Ireland	1,642	4 (2 UK)
3. Portugal	1,061	2
4. France	1,001	25 (1 UK)
5. Spain	742	5
6. Switzerland	464	
7. Germany	417	
8. Italy	142	2
9. Belgium	133	
10. Netherlands	85	3
11. Poland	67	
12. Japan	36	1 (UK)
13. Czech	28	
14. Slovakia	24	
Other countries	<20	#



*Number of BSE cases: by OIE, updated in Sep, 2009
 **Number of vCJD cases with or without official publication (Oct, 2009)
 # vCJD in other countries: USA (n=3), Canada (n=1), and Saudi Arabia (n=1)

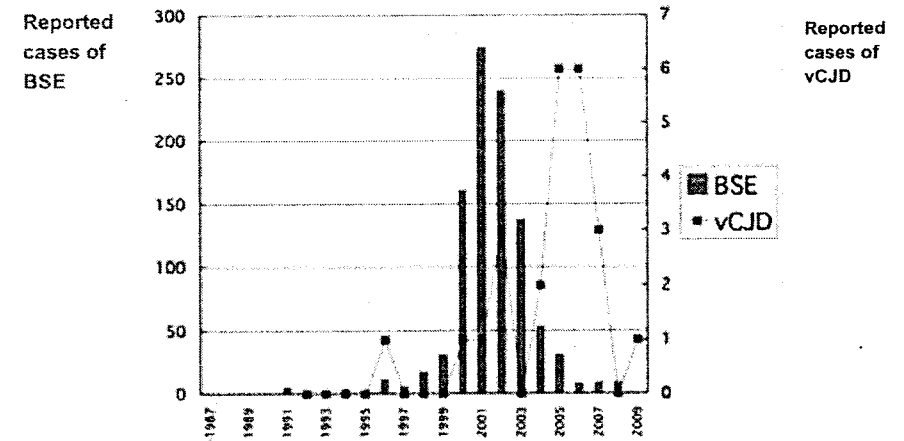
2

英国におけるBSEおよびvCJD数の推移(-Oct, 2009)



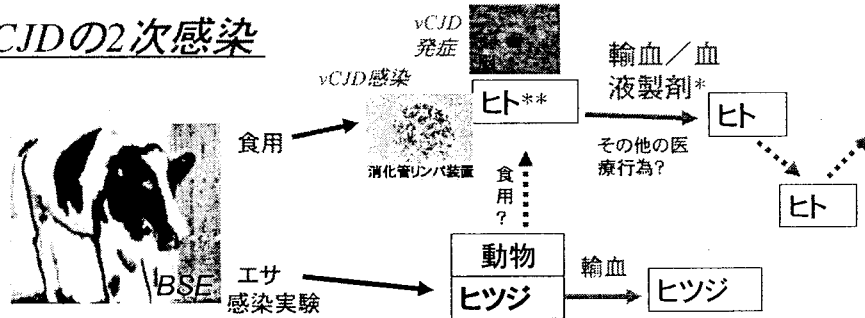
3-2

フランスにおけるBSEおよびvCJD数の推移



4

vCJDの2次感染



*輸血/血液製剤によるvCJD感染疑い例が5例ある: (1) 輸血例(n=4): vCJDを後に発症した患者が献血した血液の輸血を受け4例が感染(3例は輸血約6年後にvCJD発症、1例は剖検時脾臓にのみ潜伏感染)(vCJD発症2例はコドン129 MM、潜伏感染例はコドン129 MV) (Lancet 363:417, 2004; Lancet 364:527, 2004; Lancet 368:2061, 2006)。後にvCJDを発症した患者が献血した輸血を受けて5年以上生存した場合の感染率は13% (Vox Sang 91:221, 2006)。 (2) 血液製剤例(n=1): vCJDを6ヶ月後に発症した患者が提供した血漿から製造された第VIII因子製剤を1999年以前に使用された血友病患者が最近70歳で死亡(神経症状なし)、剖検にて脾臓にvCJD型異常PrPが見出された(潜伏感染) (BMJ 338:b705, 2009)。

**vCJDは英国人に潜伏感染している可能性がある: 英国における虫垂or扁桃切除標本12,674例中3例の虫垂標本で陽性(陽性率 = 237/100万) (J Pathol 203:733, 2004)。この3例虫垂陽性例のうち2例がDNA解析可能で、2例ともPrPコドン129はVV (J Pathol 203:733, 2004; BMJ 332:1186, 2006)。英国における扁桃切除標本の解析でvCJDが多発しているbirth cohort (1961-85) 12,753例は全て陰性であった (BMJ 338:b1442, 2009)。

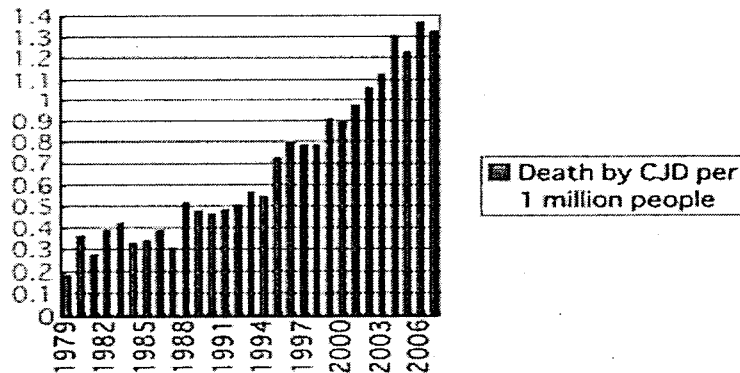
Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. (Clewley JP, et al., BMJ. 2009;338:b1442)

Table 2 Prevalence of disease related prion protein (Pr^{PCJD}) in Britain by birth cohort (positive/total; rate per million with 95% confidence intervals*)

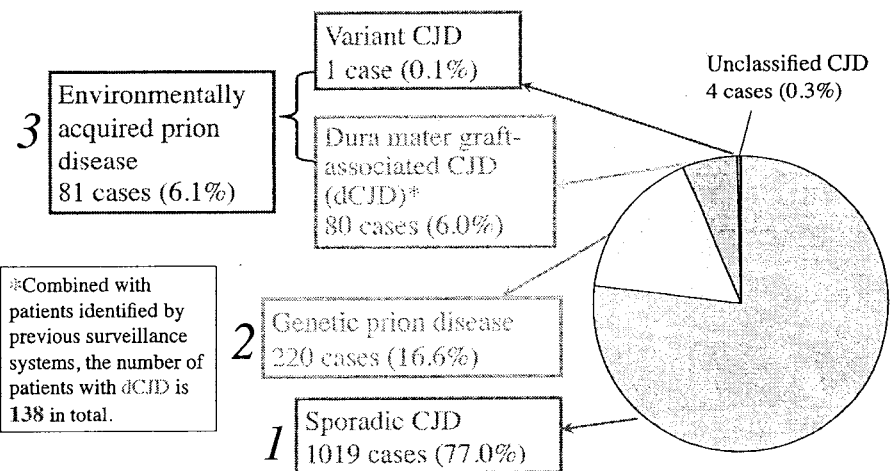
Birth cohort	Current (2004-September 2008) national tissue survey:	Earlier (1995-9) tonsils national tissue survey	
		Appendices	Tonsils
1940 and before	NA	NA	0/225
1941-60	NA	0/573	0/266
1961-85	0/12 753; 0 (0 to 289)	3/10 278; 292 (60 to 853)	0/694
1986-90	0/9 564; 0 (0 to 386)	0/396	0/119
1991-5	0/10 344; 0 (0 to 357)	NA	0/106
1996-2000	0/15 708; 0 (0 to 253)	NA	0/17
2001-7	0/14 638; 0 (0 to 252)	NA	NA
Total	0/63 007; 0 (0 to 59)	3/11 247; 267 (55 to 779)	0/1 427; 0 (0 to 2 582)

NA=not available.*95% confidence interval calculated only when denominator exceeds 1000.Data from separate tissue survey of 2000 tonsils (July 2000-August 2002) in southeast England (including London)* not included.

わが国におけるプリオン病による年次死亡率 1979~2007 (人口動態統計による)



Classification of 1324 patients with prion diseases in Japan, identified by the current surveillance system (Apr 1999 to Sep 2009)



獲得性プリオン病

1. クールー (kuru)
2. 医原性CJD
 - 硬膜移植
 - ヒト下垂体制剤(成長ホルモン/ゴナドトロピン)
 - 角膜移植
 - 脳波深部電極
 - 脳外科手術
 - 輸血あるいは血液製剤(変異型CJD)
3. 変異型CJD (variant CJD; vCJD)

赤色:わが国で発生しているもの

世界における医原性プリオン病の発生数

(Brown et al. Neurology 67:389, 2006を改変)

1. 硬膜移植	211*
2. ヒト下垂体制剤(成長ホルモン)	194**
3. ヒト下垂体制剤(ゴナドトロピン)	4
4. 脳外科手術器具	4
5. 脳波深部電極	2
6. 角膜移植	2
7. 輸血/血液製剤	3+2***

*硬膜移植: 日本138、フランス13、スペイン10、ドイツ8、英国7、オーストラリア5、他

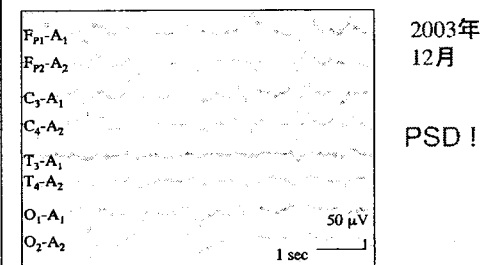
**成長ホルモン: フランス107、英国51、米国26、ニュージーランド6、他

***輸血: すべてvCJD。英国5例中3例はvCJD発症、2例は剖検時脾臓に異常PrP(脳にはなし)。

わが国初のvCJD例 (Yamada, vCJD WG. Lancet 367:874, 2006)

発症時40歳代の男性

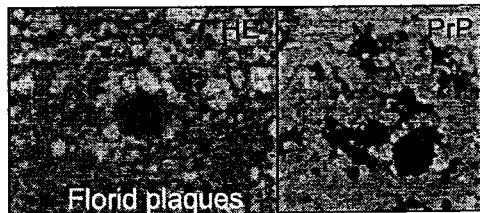
1990年前半 英国に24日程度、フランスに3日程度、他のヨーロッパ諸国に2週間程度の滞在歴あり。
 2001年夏頃～ 精神症状
 2002～ 疼痛性異常感覚、認知症、失調、不随意運動
 2003.1 入院 脳波: PSD(-)、PrP遺伝子: 変異(-)、コロン129MM。
 2003.11 無動性無言
 2003.12 入院 脳波: PSD(+), MRI: sCJDに合致
 2004.2～ CJDサーベイランス開始。“孤発性CJD、ほぼ確実”
 2004.12 死亡、剖検。全経過: 約3.5年



2003年
12月

PSD!

剖検所見



Westernプロット

Type 2B
(Parchi分類)

変異型CJDの診断基準 (WHO 2001)

- I. A. 進行性の神経精神症状
 B. 6か月以上の病気の経過
 C. ルーチン検査は他の疾患が除外できる
 D. 明らかな医原性原因の可能性がない*
 E. 家族性CJDを否定できる
- II. A. 初期の精神症状(うつ状態、不安、無関心、妄想など)
 B. 持続性の疼痛性感覚症状
 C. 失調
 D. ミオクローヌス、舞踏様運動、またはジストニア
 E. 痴呆
- III. A. 脳波所見が孤発性CJDの典型像を示さない**
- IV. A. 扁桃生検で異常プリオン陽性

確実例 (definite): IA (進行性の神経精神症状) および特徴的な神経病理学的所見

ほぼ確実例 (probable): I + IIの5項目中4項目以上 + IIIA + IIIB、または I + IVA

疑い例 (possible): I + IIの5項目中4項目以上 + IIIA

変異型CJDの診断基準の改訂 (EuroCJD 2006)

*硬膜移植歴や下垂体制剤の使用歴がない(輸血/血液製剤による感染例あり)

**脳波所見が初期には孤発性CJDの典型像を示さない。病後期にはPSDが出現する場合がある。

手術や輸血によるプリオン病二次感染のリスク

孤発性CJD (sCJD) 発症前に受けた医療行為の頻度

(わが国のCJDサーベイランスデータ1999-2008による)

	sCJD (n = 753)	対照(プリオン病否定例) (n = 210)	
発症年齢#	67.7 ± 9.5	59.3 ± 16.6	* <i>p</i> < 0.0001
全ての手術	372 (49.4%)	104 (49.5%)	ns
脳外科手術	25 (3.3%)	13 (6.2%)	ns
眼科手術	42 (5.6%)	11 (5.2%)	ns
脳外科・眼科以外 の手術	337 (44.8%)	89 (42.4%)	ns
輸血	78 (10.4%)	20 (9.5%)	ns

#年齢階層別の解析でも、sCJDと対照間に有意差を認めなかった

Hamaguchi T, et al. *Emerg Infect Dis* 15:265, 2009

13

sCJD発症後に受けた手術の頻度

全ての手術	脳外科手術 ^{#1}	眼科手術 ^{#2}	脳外科・眼科以外の手術
34 (4.5%)	6 (0.8%)	14 (1.9%)	16 (2.1%)

#1. sCJD発症後脳外科手術例

手術病名	手術時期(月)	発症年齢	初発症状
急性硬膜下血腫	0	71	認知症
慢性硬膜下血腫	0	77	精神症状
慢性硬膜下血腫	1	57	認知症
髄膜腫	1	74	めまい
脳動脈瘤	2	46	認知症
脳動脈瘤	3	67	めまい

手術時期(月): sCJD発症後から手術までの期間

#2. sCJD発症後眼科手術例: 全例、白内障手術。初期に視症状があり、進行が遅い例が多い。

Hamaguchi T, et al. *Emerg Infect Dis*, 13:162, 2007; Hamaguchi T, et al. *Emerg Infect Dis* 15:265, 2009

14

血液事業部会運営委員会資料(2009年12月10日)

英国渡航に由来するvCJD感染リスクの評価と 献血制限のあり方について

梯 正之(かけはし・まさゆき)
広島大学大学院保健学研究科



はじめに



- 英国渡航に由来してvCJDに感染するリスクと、その感染者が献血し、輸血を通して国内で感染が拡大するリスクを評価するとともに、献血制限の効果について検討します。

この資料は、食品健康影響評価技術研究：

vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究(主任研究者：山本茂貴／国立医薬品食品衛生研究所・食品衛生管理部長)

の研究成果の一部です。

報告書で用いた仮定を一部修正し、再計算しています。

全体の構成

1. 英国渡航によるリスクの評価
2. 献血・輸血によるリスクの評価
3. 献血制限によるリスク低減の効果
4. 補足

英国渡航に由来するリスクの評価

- 1-1 英国滞在のリスク(年次変化)
- 1-2 日本人渡航者・帰国者の人数
- 1-3 帰国者の滞在日数
- 1-4 潜伏期間の分布
- 1-5 発症者の予測(※感受性の考慮)
- 1-6 予測の検証(実発症数との比較)

1-1 英国滞在のリスク

- BSEに感染した牛の肉等を摂食して感染するルートを想定
- そのリスクは、その時点(年次)のBSE感染牛の数に比例と仮定

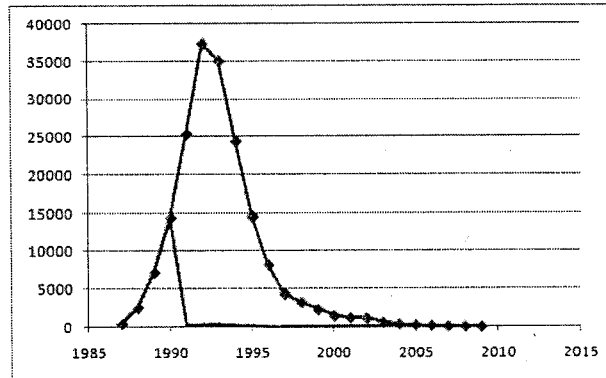
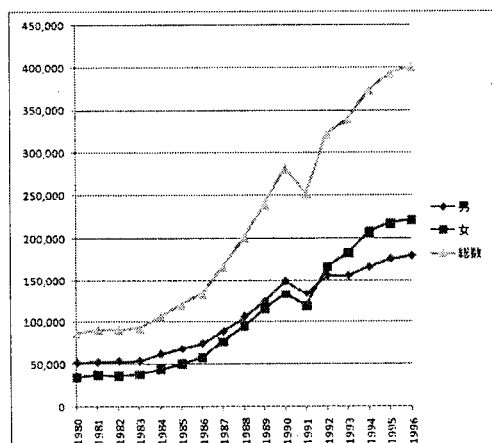


図1 英国におけるBSE感染牛報告数の年次推移(1987年-2009年)
 <朱線は対策の効果を考慮した補正值:このデータを計算に使用>

1-2 日本人出国者(英国へ)

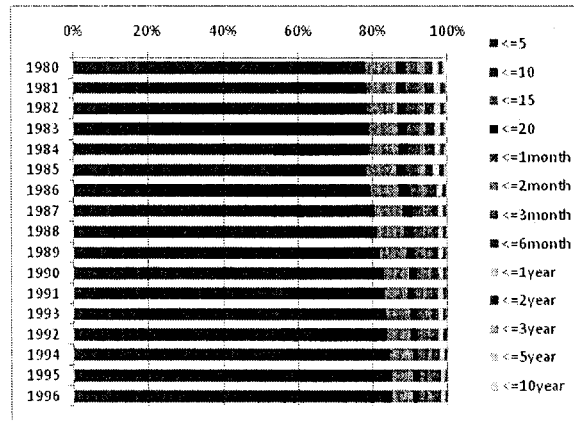
- 英国渡航数は年間約30万人前後(1990年頃)



出入国管理統計年報(各年度版)

1-3 滞在日数(※英国に限らない)

- 過半数は、5日以内。1年以上は5%未満。
- 各層の中央値(5日以内なら2.5日など)を用いて、平均値を計算。



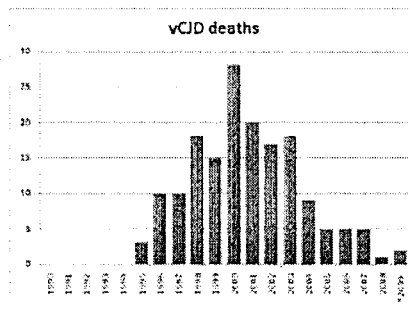
出入国管理統計年報(各年度版)

1-4 潜伏期間の分布

- 逆計算法(back calculation) :
曝露量と発生数の年次データから、潜伏期間の分布を推定する数学的な手法がある



- <参考文献>
- 稲葉 寿編(2008) 感染症の数理モデル, 培風館.
 - 日本数理生物学会編(2008) 「数」の数理生物学, 共立出版.



vCJDによる死亡数の年次分布(英国)

(潜伏期間の分布)

- 英国データ(BSEおよびvCJD)に基づき計算。
- ワイブル分布を仮定し、パラメーターを最尤推定する。
- 推定結果(潜伏期間の平均=11.5年)の適合度を見る。

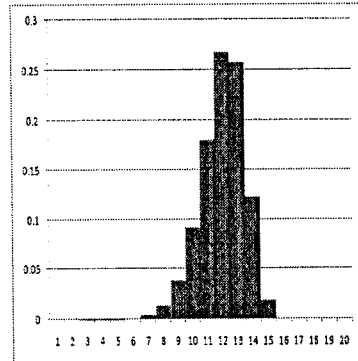


図 潜伏期間の分布(ワイブル分布)
※連続分布から年単位に再計算

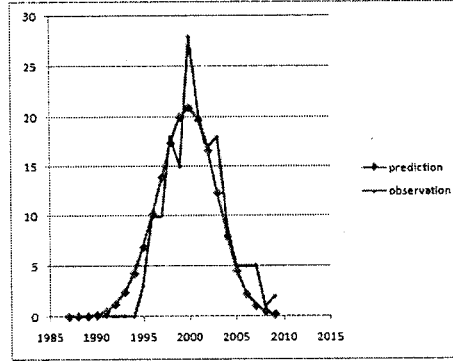


図 vCJD死亡者数の観察値と予測値(英国)

1-5 発症者の予測(日本)

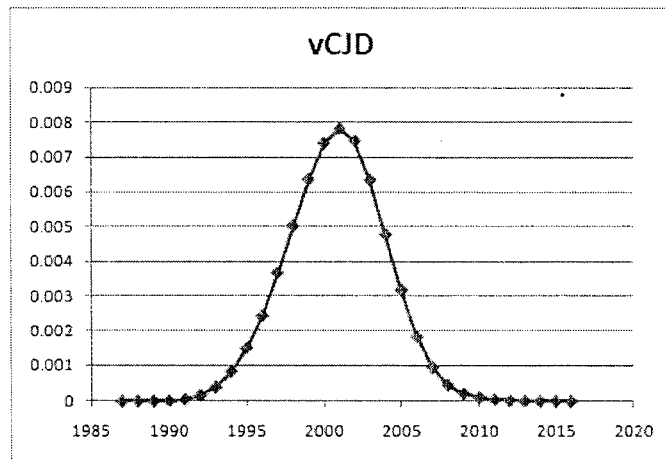
• 方法:

- 1) 1980年から1996年間の英国渡航数
- 2) 渡航した年に、平均滞在日数に比例して、英国人と同じリスクを受ける
- 3) 遺伝的感受性の違いから93/37倍(約2.5倍)する
- 4) 潜伏期間の分布により発症が予測される年次に配分し、年次ごとに合計する

• 結果:

2007年までに、0.06人が発症(死亡)する

+ 英国渡航に由来するvCJD患者の発生(予測)



1-6 予測の検証

- 実際の発症数(日本人): 2005年, 1人
1990年の前半に24日間, 英国に滞在
Source: Yamada M (2006) Lancet 367:874
- 予測結果:
期待値(平均値): 2007年までに0.06人
このとき, ポアソン分布を仮定すると:
1人以上の発症者が現れる確率 **5.82%**
2人以上の発症者が現れる確率 **0.17%**
⇒『1人以上発生』: 有意水準5%では, 棄却できない
◎もう1人患者が発生する可能性は, 極めて低いと考えられる

献血・輸血によるリスクの評価

2-1 献血の現状

献血件数, 献血者の年齢分布

2-2 輸血の現状

輸血件数, 輸血者の年齢分布

2-3 献血と輸血による感染拡大の危険性

1人のvCJD感染者から, 献血と輸血により, 感染が拡大するか?

2-1 献血の現状

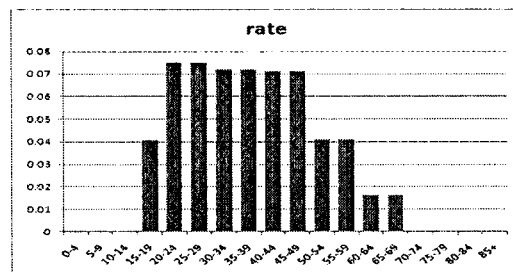
<日赤事業報告(平成19年度)による>

• 献血件数:

献血者 496万人 (うち 18万人は不合格)

400ml献血296万人/200ml献血54万人/成分献血145万人

• 献血者の年齢分布(下図)



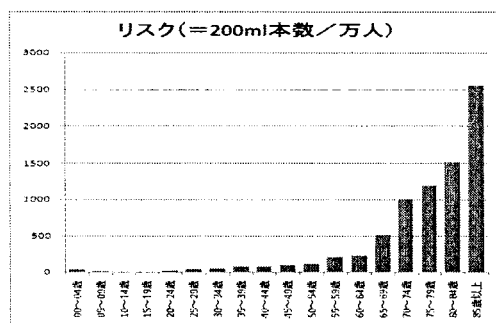
もとデータは,
10歳階級ごと。
15-19歳は,
16-19歳より推計

2-2 輸血の現状

<平成19年 社会医療診療行為別調査(ホームページ版)より>

※平成19年6月審査分:保健の種類を補正後, 12倍して使用

- 輸血件数:のべ150万件, 390万本(200ml換算)
- 輸血者の年齢分布(下図)



2-3 献血と輸血による感染拡大

- 現在の日本の人口構成に近い人口モデル(平均寿命81.9歳で合計特殊出生率1.54)を作成し, 年齢階級に応じた献血と輸血の率を毎年実施するシミュレーション
 - 初期条件: 1990年に, 20歳代前半(最も献血の可能性が高い)の感染者1名がいたと想定
 - 感染に関する仮定:
 1. 潜伏期間は, 食物由来の場合と同じ
 2. 汚染血の輸血で, 必ず感染*
 3. 輸血経験者・海外渡航者の献血制限を設けない*
 4. 輸血経験者の死亡率は増加しない*
- * worst case scenario(最悪条件を設定)

2-3 献血と輸血による感染拡大

- 感染者数(有病数)は, 2003年頃ピークを迎える
 - 累積発症者数※の増加は2010年代の前半でほぼ終わる
- ※発症以前に死亡した感染者を除く

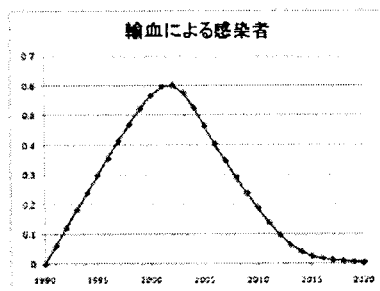


図 感染者数の年次推移(1990-2020)

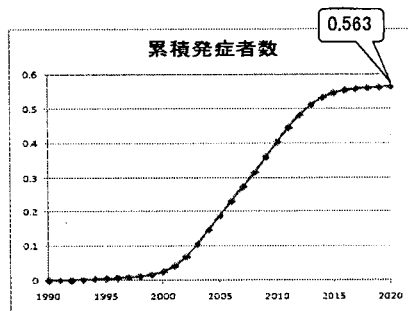
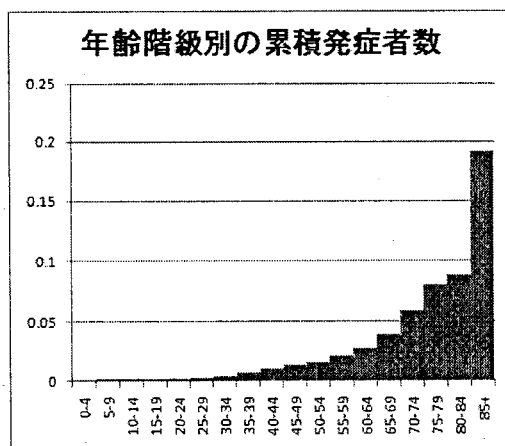


図 累積発症者数の年次推移(1990-2020)

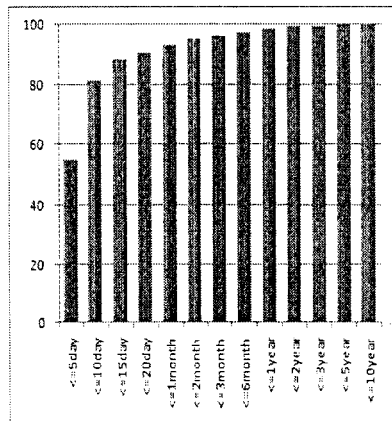
+ 献血と輸血による感染拡大

- vCJD発症者は高齢者に多い(献血する人は少ない)



献血制限によるリスク低減の効果

3-1 制限条件の設定内容とリスク低減の効果



■ 献血制限の対象者数

(左図):

全渡航者の中で、条件を満たす渡航者が占める割合

5日以内の渡航者が55%以上、
1か月以内の渡航者が93%以上を占める

※1989年の帰国者の海外滞在日数分布に基づく

+ 献血制限によるリスク低減の効果

- 献血に起因するvCJD感染拡大の絶対リスクは極めて小さいものの、献血制限を全く加えない場合に比べ、滞在期間が1年を超える渡航者の献血制限により43%以上の相対的残存リスクの低減が期待される。
- 6ヶ月の場合60%以上、3ヶ月の場合で67%以上、1ヶ月の場合は75%以上、15日の場合80%以上の相対的残存リスクの低減が期待される。

補足

- 外科手術による感染のリスク: 感染者から手術器具, 手術器具から被手術者への感染確率がある程度小さければ(3分の1程度以下), 感染拡大は起きない。
※手術器具の感染力保持回数による(上の結果は10回の場合)
- 英国の研究: 流行拡大もあり得るが, 可能性は小さい。白血球除去の早期導入や引き続く輸血経験者の献血制限は有効。
- ドイツの研究: vCJD対策としての輸血経験者の献血制限は効果に乏しい。

Clarke P, Will RG, Ghani AC (2007) Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK?, J. R. Soc. Interface 4:675-684.

Dietz K *et al.* (2007) Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease, Emerging Infectious Diseases 13:89-96.

まとめ

- 感染者がいる可能性が小さく, もし, 存在しても感染拡大の可能性が小さいので, 献血に起因するvCJD感染拡大のリスクは非常に小さい
- 英国渡航に由来する新たなvCJD発症者が報告されない状況が続いているので, その可能性はますます小さくなりつつある
- 献血条件を少し緩めるだけで, 多くの人が献血可能になる

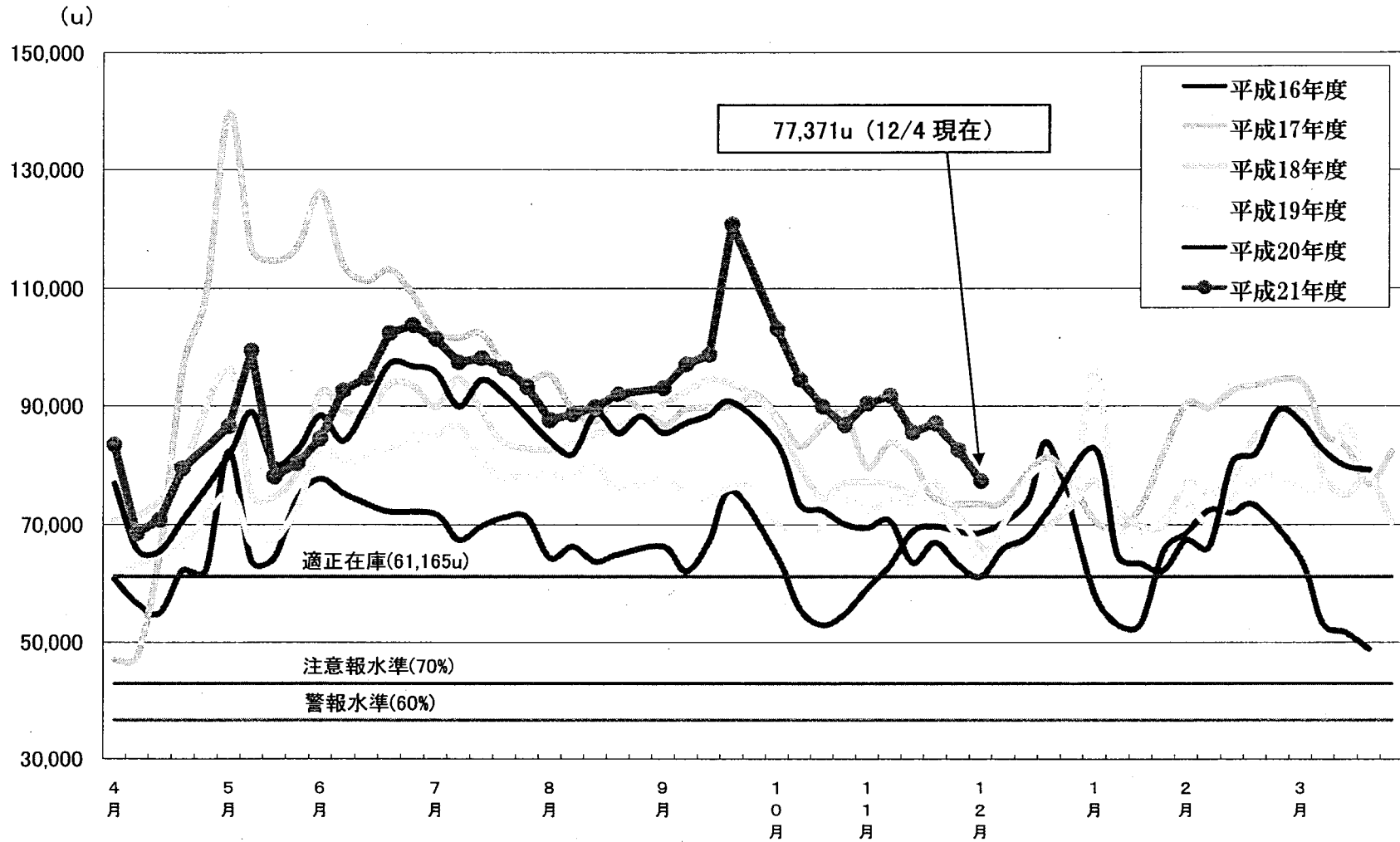
※BSE対策の経験から, リスクコミュニケーションの重要性に留意する必要がある

新型インフルエンザが更に蔓延した場合の 赤血球製剤在庫シミュレーションについて

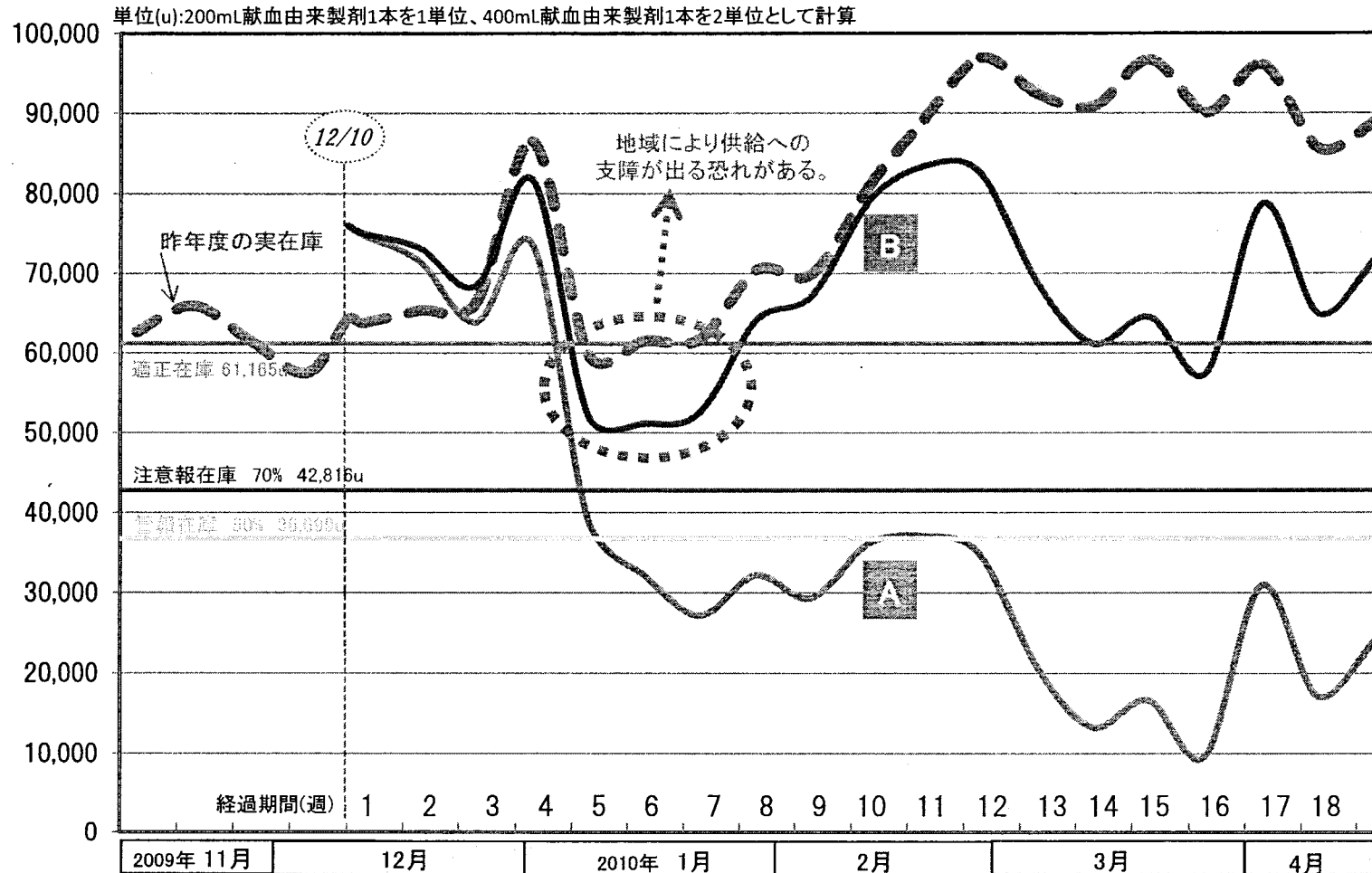
2009.12.10



年度別赤血球製剤在庫の推移（全国集計）



新型インフルエンザが更に蔓延した場合の赤血球製剤在庫シミュレーション



パターン	採血数			供給数					適正在庫を下回った後 1ヶ月間における 献血確保必要量(u)
	減少率	減少率	減少率	減少率	減少率	減少率	減少率	増加率	
発生後経過期間	1~4週	5~6週	7~8週	2~3週	4~5週	6~7週	8週	9~11週	
A	20%	15%	5%	10%	15%	10%	0%	10%	68,000
B	15%	10%	0%	10%	15%	10%	0%	10%	20,000

※上記Aパターンは、本年5月に発生した兵庫・大阪における新型インフルエンザ蔓延時の影響をもとに設定した。

英国渡航歴の献血制限緩和による献血増加予測(理論値)

単位:人

20年度献血申込者数(延べ)			
200mL献血	400mL献血	成分献血	計
703,964	3,743,734	1,757,485	6,205,183

↓ 英国に1日以上滞在歴がある者の割合 3.42%
 *平成17年3月16~22日に8都道府県(北海道, 宮城, 東京, 愛知, 大阪, 岡山, 福岡, 神奈川)の血液センターで調査実施

単位:人

滞在者全数に占める割合		献血申込者の増加予測数(最大理論値)/年			
滞在日数		200mL献血	400mL献血	成分献血	計
1-14(2週間)	88.8%	21,400	113,700	53,400	188,500
1-31(1ヶ月)	94.9%	22,800	121,500	57,000	201,300
1-93(3ヶ月)	97.0%	23,400	124,200	58,300	205,900

