厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

国内外でのシャーガス病キャリアーの把握と献血対策に関する研究
（慢性期シャーガス病の調査研究）

研究代表者：倉根一郎（国立感染症研究所　副所長）
研究協力者：日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部・三浦左千夫

研究要旨：
在日ラテンアメリカ人の定住化が進み、企業献血を含め地域に密着した献血に協力する者も増加傾向にある。また、定住化に伴ないわが国での出産、育児、教育など日本人として成長をする第二、第三世代がすでに献血年齢に達成し、先天性シャーガス病キャリアーが献血をする危険性も出てきた。シャーガス病慢性感染者が潜んでいる可能性が極めて高いことはすでに明らかであり。本疾患を媒介する昆虫が生息しない我が国では輸血感染、臓器移植感染、母子感染以外に感染経路はない。二次感染防止対策上ラテンアメリカ人集住地域での献血血については日赤中央血液研究所で極力実施した。一方献血の機会のないラテンアメリカ人についてはブラジル移動領事館及びラテンアメリカ人コミュニティーで開催される健康相談会に支援協力し、健康相談に合わせて*T. cruzi*抗体のRapid法による検査を実施した。本年度は研究調査により判明した *T.cruzi* 抗体陽性者に対してどのように医療体制を整えるかを検討、先天性感染例を含めて３例について、南米で本疾患治療に推奨されているLAFEPE-Benzonidazolを用いて治療を行った。わが国での*T. cruzi*抗体陽性者及び有症者に対する医療関係機関での対応について具体的に経験しChagas病に対する我が国での治療指針作りのデーターの集積が出来た。

A.　**研究目的**

①在日ラテンアメリカ人集住地域での *Trypanosoma cruzi*（*T.cruzi*）**抗体保有者の検索。**

②献血者の*T. c*ruzi キャリアーに対するケアーの在り方の検討。

③在日ラテンアメリカ人先天性感染Ｃｈａｇａｓ病例の有無について検討する。

④T.cruzi **抗体陽性者に対する対処マニュアル作成**

B.　**研究方法**

１）在日ラテンアメリカ人集住地域において NPO**、ブラジル領事館などの協力の基で調査研究参画への同意書が得られた人たちを対象に抗体検査を行う。**

２）ラテンアメリカ人集住地域医療機関から検査依頼を受けた血清を用いて病
ら検査依頼を受けた血清を用いて病
原体 *T.cruzi* **に対する** IgG **抗体の有無をクロマト法、**IFA**、**ELISA **法** PCR **法で検討する。以上の血清検査診断は、各地の医療機関から依頼される血清検体と同様にブラジル領事館倫理委員会・日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会、治療行為に関しては防衛医科大大学校付属病院倫理委員会、那須日赤病院倫理委員会の承認の下に行った。**

また、抗体陽性者の健康上の精査に関しては紹介先医療機関の指針に従った。

C．結果：

１＆２）愛知県、静岡県、神奈川県、群馬県、三重県下のラテンアメリカ人定住者コミュニテイーのある地域で T.cruzi　抗体の有無につい Chagas-Stat-Pack (Chembio)および、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ－Ｄｅｔｅｃｔ（Ｉｎ－Ｂｉｏｓ）キット)を用いて検討した。

今年度１2 月末日現在２７２名の抗体検査を実施した。今年度は男女 1 名ずつの抗体陽性者を検出、即ち本年度の健常者検診者の内０.７２％に抗体陽性者を検出した。検査を受けた男女比は男性１０５名、女性が１６７名であった。又、平均年齢分布は男性 48 才、女性 45 歳であった。今年度の抗体陽性者はいずれも 50 代の日系ブラジル人で、ブラジルの疫学的流行地Ｊａｌｅｓ－ＳＰ，Ａｓｓａｉ－ＰＲの出身であった。また在日歴は両者とも２０年以上を経過している。男性は自覚症状もなくＰＣＲでも陰性で虫血症は認なかっ　た。一方女性は既に循環器合併障害を訴え、循環器科を受診中であった。彼らは日赤で実施している疫学調査対象地域外に居住していた。また日赤の疫学対象地域外でのラテンアメリカ人コミュニテイーで 33/272 名（12.13%）名が日本での献血を経験していた。本年度の *T.cruzi* 抗体陽性者の男性は定住地域の基幹病院での経過観察を行っている。一方、女性陽性者については本人の希望で Benznidazole による治療を実施し、現在通院経過観察中である。彼女には３名の息子が居るが全員抗体は陰性で母子感染は否定された。

本年度4月から12月までのラテンアメリカ人コミュニテイーでのT. cruzi 抗体検査

- 抗体検査法（迅速診断*STAT-Pack*、*Chagas-detect*）いずれかの方法

結果
検査総数 **272名**
男女比：男性 105名（**1**）、女性167（**1**）
抗体陽性率：0．74%
平均年齢：男性47才 女性 44才
日本での献血歴 33名（12．1%）

献血者の多かった地域は静岡、長野が複数人それ以外の地域では岐阜、埼玉、群馬、神奈川、栃木が各一名づつであった。同一地域での複数献血は企業献血の可能性がある。

昨年度からの東海4県のパイロット地域以外の地域からの献血者が多かった。

今回献血者から T. cruzi キャリアーが出たが、今回の血液センターでの献血以外の分は勤務先での企業献血であった事が判明。

今回のラテンアメリカ人の平均滞日年数は１５．５年であり、治療対象となった先天性感染児もすでに初回検査時には１２歳であった。感染に気付くことなく数年後には献血年齢に達し善意の献血にボランテイアとして参加することが可能となる。本人周囲もＣｈａｇａｓ病を認知することなく病原体を広めてしまう危険があることを熟知させ、二次感染予防に努めるべく医療機関へ紹介経過観察を推奨した。特に１2013 年度に行ったラテンアメリカ人コミュニテイーでのＴ－ｃｒｕｚｉ抗体検査では 2 名、更に献血者より２名（４/２７２＝１．４７%）と前年調査研究期間を下回るものであった。

2011～13年度*T－cruzi*抗体陽性者数

年度	検査数	*T.cruzi* 抗体陽性者数
2011	*55*	*2*
2012	*195*	*5*
2013	*272*	*4*
合計	*522*	*11(2,1%)*

前回調査期間中の抗体陽性者 *20/ 1,108(1,8%)*

更に在日ブラジル人およびボリビア人の献血人数と現在までの在日ラテンアメリカ人の T.cruzi 抗体陽性率（１．９%）から潜在

する抗体陽性者数は数十名と推定される。シャーガス病に関する世界的な見直しにより情報は国内外伴に関心が高まりつつあり在日ラテンアメリカ人の検診相談が増加した。母国での啓蒙教育のため病名だけは知っている程度であったが在日ラテンアメリカ人の集住地域東海４県以外でもシャーガス病に関する啓発活動は自治体の多文化共生課など行政（各県国際交流課など）が NPO、NGO と共同で実施するようになった。各地のコミュニテイーで行われる *T. cruzi* 抗体診断キット（試験研究用）は現在 CHAGAS-STAT-PACK（CHEMBIO）、Detect-Trypanosoma cruzi(In-Bios)の両者が特異性が高く中南米の流行地でスクリーニングにも採用をされている。しかし、実情は各地方自治体やラテンアメリカ人集住地域の基幹病院検査科などでは検査用キットを常備出来ない。同時に一般医家も含めて Chagas 病に関する情報をもっと知りたいとの要望もあった。世界的にＣｈａｇａｓ病のグローバル化が進み、我が国でも慢性 Chagas 病に対する具体的な治療対策が期待され更には慢性キャリアーの対策は先天性感染児に対する早期治療に繋がる。

スクリーニング検査法等に関して現在日赤中央血液研究所において検査用キットの国産化なども視野に検討中であり、当面は既存の研究用キットを併用し検討を行うが、今回分離出来た *T.cruzi* を有効利用し IFA 検査キットの標準化、LAMP 法、PCR 法にて潜在感染者の抗原キャリアー検出を行っている。今年は抗体陽性者即ちＣｈａgas 病感染者に対する特異的治療を行った。予後の経過観察に関しては、日赤中央血液研究所感染症解析部で行っている。

本研究期間内のラテンアメリカ人コミュニテイーでの検診で抗体陽性者に対しては、病院受診を奨め、治療に至った２例について以下に示す。

治療後の経過 *(1)*

本邦発の先天性感染シャーガス病を示唆された例
*Benznidazole*での治療後、経過観察中

項目	単位	Day 0	Day5	Day12	Day19	Day40	Day76	Day 185
WBC	/μL	6,000	5,600	5,600	6,000	7,800	6,600	6,600
RBC	10^6/μL	5.11	5.18	5.25	5.22	5.10	5.18	5.40
Plat	/μL	27.0	23.4	23.3	26.1	29.5	25.1	24.8
AST	IU/L	19	20	21	21	21	24	19
ALT	IU/L	13	15	22	20	13	18	14
T-Bil	mg/dL	0.5	0.7	0.5	0.5	0.6	0.5	0.7
Cr	mg/dL	0.61	0.70	0.75	0.68	0.70	0.73	0.71

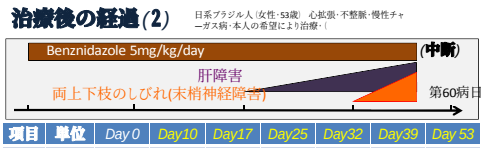
１）先天性感染例（自覚症状なし）Ｂｅｎznidazole 国内未承認薬による治療ではあるが、流行国での１５歳未満のＴ．ｃruzi 感染者に対しての治療指針・病院倫理委員会の承認の基で入院治療を実施した。

治療開始後に見られた皮疹(手掌)

NDMC

投薬開始後９日目より掻痒感を伴う小紅斑が出現したが３日目には自然消滅した。現在も *T.* ｃｒｕｚｉ抗体は陽性であるが、虫血症は（ＰＣR,全血培養）消滅した。
今後更に経過観察を日赤中央血液研究所感染症解析部にて継続検討を行う。　症例２）は循環器の異常を訴え、地元循環器センターで心臓のケアーを受けつつ、ブラジル領事館で行っている健康相談 *T. cruzi* 抗体検

査にてＣｈａｇａｓ病末期合併症の診断の下、Ｃｈａｇａｓ病慢性期に対するＢｅｎznidazole 治療の困難さは否定できないが、本人の希望で（１）同様に防衛医科大学病院にて入院治療を実施した。



項目	単位	Day 0	Day10	Day17	Day25	Day32	Day39	Day 53
WBC	/μL	4,900	5,700	5,000	4,800	5,200	5,300	4,900
RBC	10^6/μL	4.26	4.64	4.03	4.20	4.15	4.11	5.40
Plat	/μL	25.1	28.2	24.2	25.3	27.6	25.9	26.8
AST	IU/L	23	23	21	26	45	55	71
ALT	IU/L	19	18	14	24	59	87	130
T-Bil	mg/dL	0.4	0.5	0.4	0.6	0.5	0.5	0.5
ALP	IU/L	357	362	314	317	382	372	382
γ-GTP	IU/L	34	28	23	24	24	24	23
Cr	mg/dL	0.91	0.99	1.06	1.13	1.00	1.10	1.06
BNP	pg/mL	130.1	76.5	106.1	60.9	84.5	90.5	120.8

この例は今後我が国で最も多く遭遇する症例と思われる。日系２世ブラジルパラナ州出身５５歳女性（子供３名は抗体陰性)、治療経過中に肝障害、末梢神経障害などの副作用を発現したがその後対症療法にて軽減し、現在は通常の通院観察を継続している。ＰＣＲ，全血培養では虫血症は認められないが抗体価の改善は未だ認めない。

日赤血液センターでの献血者に２名の抗体陽性者が出たが、そのうちの１名は日系ブラジル人２世（自覚症状なし）については日赤安全管理課より基幹病院を紹介、紹介先病院からの連絡の基に日赤中央血液研究所感染症解析部の協力を得、那須日赤病院にて Benznidazole を用いての治療を行っている。軽度の循環器異常を理学所見として認めるものの、自覚症状は全くないために、合併症の抑制を目的とした、治療を行った。予後検査等に関しては日赤中央血液研究所にて行う。

Ｄ：考察

全国に散在するラテンアメリカ人集住地域での Trypoanosoma cruzi に対する抗体検査は、2013 年は在日ラテンアメリカ系メディア・インターナショナルプレス（ＩＰC）の新聞、ＴＶ放送を通じて在日ラテンアメリカ人の多くにＣｈａｇａｓ病について啓蒙的な呼びかけを行い、日系ブラジル人の患者の一人（症例２）は自らＴＶ出演をして、日本でも Chagas 病に関しての相談、ケアーが出来ることを呼びかけた。また、在日ブラジル領事館（東京・名古屋）の協力で地域国際交流課などとの共同作業で広い地域での抗体検査を呼びかけた結果２７２名の検査が実施出来、官民一体となっての作業が重要である事が認識された。今年の抗体陽性者４名の内１名は Chagas 病慢性期合併症発症を診る以外は２名は自覚症状なし、１名は医療機関への受診が無く不明である。いずれも感染慢性期であり２名についてはＰＣＲで *T.cruzi*-DNA が検出され病原体キャリアーであることが示唆され治療を推奨した。今後Ｂｒａｚｉｌ．Ｂｏｌｉｖｉａからの在日日系定住者のシャーガス病の慢性期合併症発症例が増加する事に対しての、日本の医療機関での対応マニュアルの作成が待たれる。同様に在日ラテンアメリカ人の献血者で抗体陽性を認めた場合の輸血制限に関しては日本赤十字社の輸血制限基準を順守すると同時に、当該者に対する的確な医療機関への紹介及びそのケアーが懸案事項となる。特に一般のコミュニテイーでの検査対象者の平均年齢がブラジル人集団５３歳、ボリビア人集団５２歳と、明らかに献血対象者の平均年齢３７歳と隔たりが認められ、今回の献血者からの陽性者も自覚症状は認めない慢性期合併症発現初期の治療対象になり得るケースであった

事は、今後の慢性感染者対策に有意な多くのデーターが得られるであろうことを期待する。

今回日赤血液センターを通じての献血対象者の中かからT.cruzi抗体陽性者は２名であり、一名については既に本人希望により治療が行われ、通院観察中であるのに対して、先にも記述のように日赤を通じての医療機関への紹介にも関わらず、６ヵ月を過ぎた現在も医療機関への受診が確認をされていない。ラテンアメリカ人献血平均年齢が３０代と若年であるため、慢性期の合併症発現を見ない者が多いと思われるため、その抑制のためには早めの医療機関への受診相談が待たれる。今日でもなお南米に於いて最もシャーガス病感染リスクの高いボリビアからの在日定住者は６０００名前後であるが、ボリビア人集団を組織的に健診が出来ないのは、彼らのコミュニテイーを把握するリーダーが居ないことにある。今年はNPO-日本ビリビア中央協会の協力でＢｏｌｉｖａｉ日系家族に対するT.cruzi抗体スクリーニングおよび、検査啓発を三重県津市で行い国内での健康相談、抗体検査が可能とをアピールした。そうした中で日系ボリビア人の抗体陽性者が献血者から判明したのはChagas病検査目的で有ったとも推測される。

Ｔ．ｃｒｕｚｉ 抗体陽性者に対する今後の対策については、既に滋賀県守山成人病センター、滋賀県公立甲賀病院・愛知県岡崎市市立病院・三重医大付属病院・
那須日赤病院・東海大学大磯病院・防衛医科大学病院など複数の医療機関が慢性期合併症に関して対処している。中でも防衛医科大学病院、那須日赤病院では我が国未承認薬Benznidazoleを用いてのＣｈａgas病治に関して倫理委員会の承認を経て本疾患の治療を実施出来た事は今後の我が国での本疾患に対する治療指針作りに貢献するとその結果、及び予後経過観察について期待する。既にこうした治療結果の評価を待つ抗体陽性者も少なくないはずである。

なお、今回の治療例３例とも本研究班を通じて、ブラジル連邦共和国保健局シャーガス病対策部門へ患者情報を提供、政府管理下にある治療薬（ＬＡＦEPE-Ｂｅｎｚｎｉｄａｚｏｌｅ）の提供を各治療担当医療機関に行った。南米、中南米ではＣｈａｇａｓ病対策プロジェクトが国レベルで対応しており、年少者１５歳未満のＴ．ｃｒｕｚｉ抗体陽性者には積極的治療を行っている、然しながら慢性期の治療に関しては合併症との関連で、必ずしも実施されるものではない。然し其の検査から治療に至るまで全て対象者は国の支援で医療補助が受けられる。今後我が国においても慢性Ｃｈａgas病・先天性Chagas病に関しても検査～治療全ての医療行為に対して保険対象になるようにＣｈａgas病の認知が必要となる。これらの未承認薬剤に関して熱帯病治療薬研究班の協力を得て、治療の必要がある場合には速やかに提供可能にすべく協力要請を行う。研究用検査試薬に関してもラテンアメリカ人集住地域の基幹病院には研究班を通じて提供するべく方策を検討する事がのぞましい。既に平均在日歴が１５年以上となる今日、日本生まれの３世、４世の時代となり、先天性感染Ｃｈａｇａｓ病児が更に見出されることは充分に予想され、日本生まれの潜在Ｃｈａgas病感染者が新たな*Ｔ．ｃｒｕｚｉ*キャリアーとなりうる。

二次感染予防のためにも献血者以外のラテンアメリカ人に対しての疫学的抗体検査は可能な限り継続すべきである。また、今回献血者からの抗体陽性者が既に数年にわたり我が国で献血を行い、汚染血を材料とした輸血加工製剤が用いられていた事が判明し、日赤による遡及調査の結果受血者からは幸い感染者は検出されていないが、そのほかに同様のケースは充分に予想される。現に当該献血者は今回以前の献血行為は全て企業献血でリスクチェックをされないままに献血を経験してきている。また今回のコミュニテイー検診時に３３名の国内献血経験者がおり、彼らの多くも企業献血であった事を報告している。中には日赤献血センターでの献血も数例あるが全て抗体陰性であった。

T. cruzi 抗体検査キットの評価対象として用いたChagaｓ－Stat-Pack（Ｃｈｅｍｂｉｏ－ＵＳＡ）は特異性が高くＲｅｃｏｍｂｉｎａｎｎｔｅ－ａｎｔｉｇｅｎを用いて、中南米で広く用いられているスクリーニングキットである。　抗体をチェックするキットは多いが、一方で献血現場、医療現場で問題となる抗原のチェックシステム開発を急ぐことが急務である。そこでＬＡＭＰ法による検討を今後さらに推進することがのぞましい。Ｌａｍｐ法に用いてのＴ．ｃruzi抗体検査キットに関してＮＰＯ-FIND（スイス）と栄研化学が提携をし、開発検討が始まった。今後在日ラテンアメリカ人を対象とした疫学調査の実施では地域特性を把握し成人を対象に検査を行うことが望ましいが、先天性感染シャーガス病検討のためには母親が抗体陽性の場合はその限りではない。中南米の治療指針では抗体陽性者が15歳未満であれば、必然的に治療対処となる今後我が国でも増加は充分に予想される。こうしたことから特異的な治療薬に関して備蓄が望まれる、現在Ｃｈａgas病治療についてはLampit(nifurtimox)がバイエル社から流行国の多くに、及び我が国の熱帯病治療薬研究班にも提供をされている。然しＣｈａｇａｓ病慢性期合併症抑制にも期待されるBenznidazoleに関しては備蓄が無い。ラテンアメリカ人集団を中心に調査を更に継続すれば潜在感染者が検出されるはずであり、早期発見につながり彼らにとっても、自身の健康管理に有益である。また在日平均年から考え、すでに献血年齢に達する、わが国での出生、成人が増加することは十分に考えられる、彼らは日本人として献血する可能性が高い。また今回の先天性感染児のように、本人家族はまったくＣｈａｇａｓ病感染に気付いていないことがほとんどである。Chagas病慢性感染母からの出産に関係した医療機関従事者の抗体検査も行い、2次感染の有無についても抗体検査が必要である。ラテンアメリカ人の出産に関わった医療関係者はすでにかなりの数になるはずである。

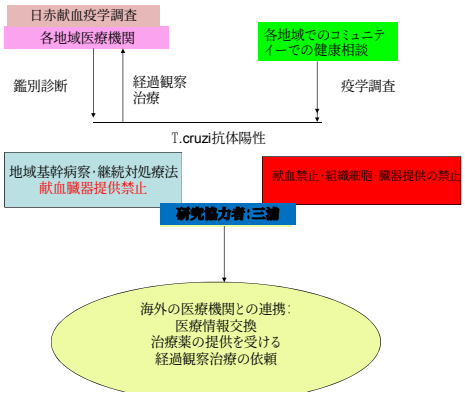
Ｂｏｌｉｖｉａでは慢性シャーガス病妊婦の約５％に先天性感染児の出産が報告されている.今年度も多くの検診調査ができたのも各地のNPO、NGO、及びブラジル領事館の協力が得られた結果である。地域社会医療の面からも意義があったと思われ、今後のラテンアメリカ人集住地域での活動の推進につながりかつ、安全な献血協力への呼びかけにもなる。

今後も益々臨床的にケアーすべき症例も増加傾向になり下記のごとく内外ともに協

力体制を整え、国内においても検査、治療がスムースに実施される様に行政的にも法改正提案等を検討する。

Ｅ．結論

抗体陽性者、有症者に対するケアーの流れを示す。



今後もラテンアメリカ人のシャーガス病慢性感染者を見出すために、南米からの定住者に対するブラジル領事部移動領事館業務、NPO,NGO、コミュニテイーのイヴェント会場での健康相談会を利用することで、より多くの検討が出来る。

ブラジル人を対象にしたイヴェントでも、ペルー人、ボリビア人コロンビア人、アルゼンチン人などのラテンアメリカ諸国の参加もあった。ラテンアメリカ人支援NPO,NGO が実施するネットワークを通じシャーガス病検診のみならず、ラテン諸国の知られざる感染症に対する啓蒙講演は彼らを受け入れる地域社会の医療機関関係者への呼びかけにもなりうる。日本全国に散在するラテンアメリカ人集住地域での献血現場で実施する問診票の改訂も行い、感染のリスクのある者からの献血検体については日赤中央研究所に於いて、ELISA 法を用いてのスクリーニングを行い陽性者に関しては血漿分画成分に限る製造制限を設け、病原体による汚染を予防すべく措置を徹底した。

Ｆ）健康危険情報

現在各地で内外問わずＣｈａｇａｓ病啓蒙活動に大変役に立っている医療コミック『ネメシスの杖』のダイジェスト版をポルトガル語版にして作成、掲示、検査の呼びかけを行っている。

総括報告参照

Ｇ）２０１３年度業績

論分：邦文雑誌

１）シャーガス病における遺伝子学的診断法の開発と検討. 今井一男、前田卓哉、三木田馨、吉川幸尾、佐山勇輔、小野岳史、岩田理、武田晋 作、宮平靖、川名明彦、三浦左千夫. 臨床寄生虫学会雑誌. 23 号 p41-45,2013

２）Volume 20, Number 1—January 2014
Dispatch
Mother-to-Child Transmission of Congenital Chagas Disease, Japan
Kazuo Imai, Takuya Maeda, Yusuke Sayama, Kei Mikita, Yuji Fujikura, Kazuhisa Misawa, Morichika Nagumo, Osamu Iwata, Takeshi Ono, Ichiro Kurane, Yasushi Miyahira, Akihiko Kawana, and Sachio Miura
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/1/13-1071_article.htm

３）ベンズニダゾールにより治療を行ったシャーガス病の２症例：
前田卓哉、南雲盛親、佐山祐輔、三沢和央、今井一男、藤倉雄二、河野修一、原悠、叶宗一郎、三木田馨、小野岳史、宮平靖、川名明彦、三浦左千夫

日本臨床寄生虫学会誌　Ｖｏｌ-24-1-33
２０１３
講演：
１）「在日日系ブラジル人家族の健康管理と輸入感染症（シャーガス病）の現況について」。
サンパウロ人文科学研究所：研究例会
三浦左千夫
http://www.nikkeyshimbun.com.br/2013/131106-74colonia.html
ＴＶ放映：
１）奇跡体験・アンビリーバボー　緊急報告！恐怖の輸血感染★知られざる衝撃の真実
http://www.fujitv.co.jp/unb/contents/131226_3.html

Ｈ）該当なし