

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	#

BSE Map by OIE (World Organisation for Animal Health)



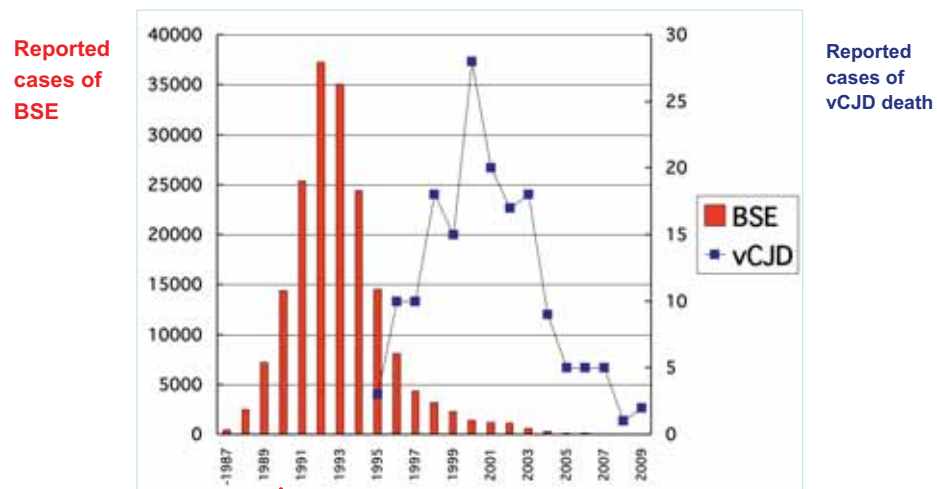
*Number of BSE cases: by OIE, updated in Sep, 2009

**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)



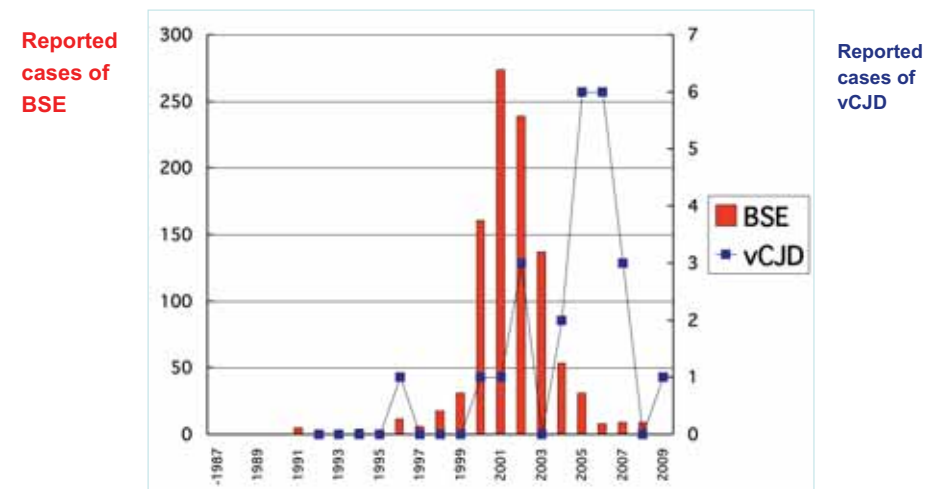
Ban of human use of SBO* in Nov. 1989

Ban of human use of MRM# in 1992 for the head and in 1995 for the spine

*SBO: specified bovine offal
#MRM: mechanically recovered meat

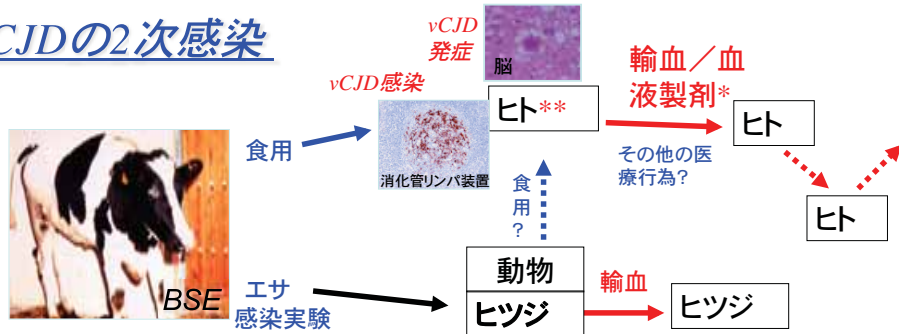
3

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:** 英国における虫垂や扁桃切除標本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)。

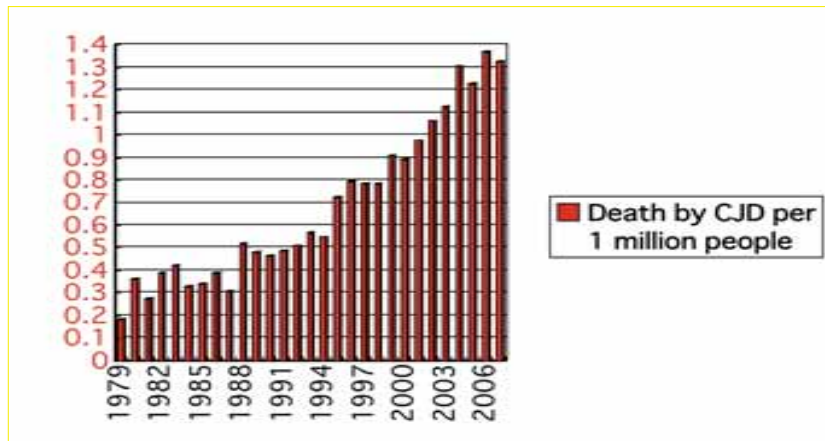
Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. (Clewley JP, et al., BMJ. 2009;338:b1442)

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

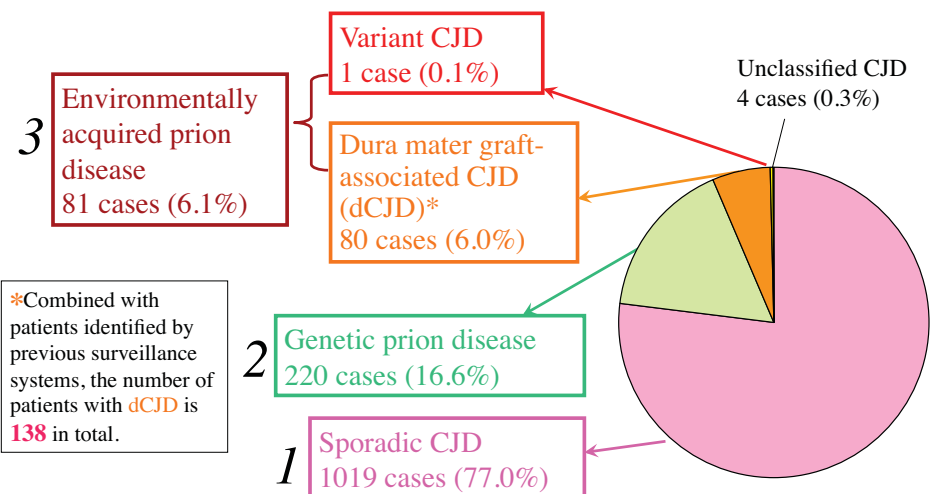
Birth cohort	Current (2004-September 2008) national tissue survey:	Earlier (1995-9) tonsils national tissue survey	
		Appendices	Tonsils
1940 and before	NA	NA	0/225
1941-60	NA	0/573	0/266
1961-85	0/12 753; 0 (0 to 289)	3/10 278; 292 (60 to 853)	0/694
1986-90	0/9 564; 0 (0 to 386)	0/396	0/119
1991-5	0/10 344; 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)⁶ 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)



*Combined with patients identified by previous surveillance systems, the number of patients with dCJD is 138 in total.

獲得性プリオン病

1. クールー(kuru)
2. 医原性CJD
 - 硬膜移植
 - ヒト下垂体製剤(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. ヒト下垂体製剤(成長ホルモン)	194**
3. ヒト下垂体製剤(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歳台の男性

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

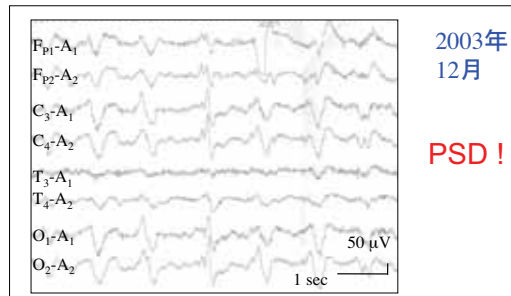
2003. 1 入院 脳波: PSD(-)。PrP遺伝子: 変異(-)、コドン129MM。

2003. 11 無動性無言

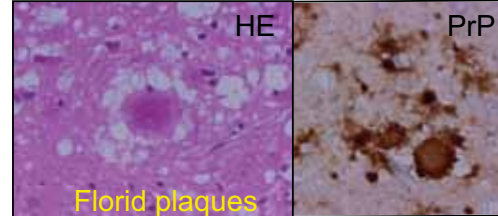
2003. 12 入院 脳波: PSD (+)。MRI: sCJDに合致

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



剖検所見



Westernブロット

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****
 - B. MRI上で、両側の視床枕の高信号域
- 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製剤の使用歴がない(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	*p < 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