

## CJD関連各種論文等について

血液事業部会運営委員会委員 岡田義昭  
血液事業部会運営委員会委員 山口照英

## CJDに関する各種論文等(要約)一覧表

資料 番号			概要
A.	血漿分画製剤とvCJDについて		
A-1	血液凝固第	因子製剤投与歴のある患者脾臓に異常プリオンタンパクが集積していた事例について	
	英国保健省(2009.6.5)	vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure	<p>後にvCJDを発症した供血者からの血漿が入った原料血漿から製造された第 因子を投与された血友病患者がvCJD以外の疾患で死亡し、剖検によって脾臓から異常プリオンタンパクが検出された。脳を含めた他臓器からは検出されなかった。なお、当該患者の脾臓検体24切片の異常プリオンタンパクが陽性であったものは1切片であり、他の23切片は陰性であった。</p> <p>問題の第 因子製剤のロットは、 FHB4547: 26303人のプールから製造され、DNVモデルから60 ID50の感染性があると推定され、このロット全体で18.38 ID50が含まれていることになる。患者は8025単位の投与を受けたので0.16 ID50に相当する異常プリオンタンパクを投与されたと推定されている。 FHC4237: 21330人のプールから製造され、0.05 ID50に相当する異常プリオンタンパクを投与されたと推定されている。</p> <p>一方、この患者は他に、39万単位の英国で採血された血漿由来の第 因子製剤を投与されている。虫垂と扁桃の摘出検体の調査から、英国での献血者の中に未発症の感染者が1万人に1人存在していると推定されている。その推定に基づくと、2万人プールの原料血漿に2人の未発症の血漿が入っていることになり、ロット毎に感染価が異なるものの、平均すると第 因子1単位あたり<math>6 \times 10^{-5}</math> ID50の異常プリオンタンパクが混入していたと推定される。その結果、患者に投与された総異常プリオンタンパク量は24 ID50に相当する達し、上記の2ロット以外のロットからの方が多くの異常プリオンタンパクに暴露されていたことになる。この患者は内視鏡、輸血等も受けていたが上記の計算から第 因子製剤からの感染が疑われている。</p> <p>問題点： 該当する製剤の製法が不明。また、linear dose-response modelを用いて個々のロットの感染リスクを加算することによってこの症例が、第 因子製剤から感染したと推定しているが、化学物質と同様なことが異常プリオンタンパクの感染にも当てはまるのかについては不明である。さらに献血者1万人あたり1人未発症の感染者がいるという推定についても、献血後少なくとも10年経つにもかかわらず発症者が問題となっているロットの1人のみということから考えても感染率を過大評価している可能性もある。また、現在も多くの感染者が潜伏期の状態にあるとした場合、10年から20年以上前に献血した血液中に感染性があるのか、という疑問が残る。しかし、該当する2ロットについては発症前の感染者の血漿が混入していたこと、及び他の文献等から当時の製造工程によっては最終製品にプリオンが混入する可能性があると考えられる。</p>

資料 番号			概要
A-2	血漿分画製剤における異常プリオンの不活化・除去法について		
	Vox Sanguinis 2004;86(2):92-99	Distribution of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent over ion-exchange chromatography used in the preparation of concentrates of fibrinogen and factor VIII	Scottish National Blood Transfusion Serviceにより第 因子製剤「Liberate」について、S/D処理と陰イオン交換クロマトを用いた製造法により、異常プリオンタンパクの感染性はBSE由来の異常プリオン株BSE301Vで2.7Log(フィブリノゲンは2.9Log)除去される。なお、イムノクロマトを用いた方法では4.57Log除去されると報告。
	Vox Sanguinis 2004;87 supply2:7-10	Removal of TSE agents from blood products	クリオプリシピテートの精製工程では、1log程度の異常プリオンタンパク除去効果があると報告。
	Haemophilia 2002;8:53-75	Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety	第 因子製剤「Liberate」について、異常プリオンの感染性は異常プリオンタンパク株263Kに対して6.8Log除去されると報告。
	Vox Sanguinis 2000;78:86-95	Studies on the Removal of Abnormal Prion Protein by Processes Used in the Manufacture of Human Plasma Products	263Kに感染したハムスター脳の細胞内小器官の一つであるマイクロゾームのフラクションをパルスし、除去効果をウエスタンブロット法にて評価。グロブリンよりも下流の分画から感染性が証明されなかった。
	Transfusion Medicine 1999;9:3-14	Assesment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy	各種クロマトグラフィーや各種フィルトレーション等の製造工程における異常プリオンタンパクの除去効果について検討。
	Transfusion Medicine 1998;38:810-816	The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy	プリオン感染マウス血液の各分画ごとに異常プリオンタンパクの感染性を評価。クリオプリシピテートが一番感染性が高い。免疫グロブリン分画でも感染性がある。
	Vox Sanguinis 2006;91:292-300	Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins	種々のクロマトグラフィーとコーンの分画法によるアルブミン製剤と免疫グロブリン製剤の製造工程における異常プリオンタンパク除去効率を検討し、それぞれ、3-5Log程度reductionするとされている。
	Biologicals 2008;36:27-36	Prion removal by nanofiltration under different experimental conditions	異常プリオン株263Kを感染させたハムスター脳の細胞内小器官の一つであるマイクロゾームのフラクションを血液製剤にパルスしてプラノバによるプリオン除去能を評価した。35nm、20nm、15nmの各ポア(小孔)サイズのプラノバでプリオンの除去が可能であったが、15nmのものが除去効率が最も高く、WB法では3 Log前後の除去が可能であった。また、評価に用いるプリオンの性状は重要な要素であってプリオンの大きさを小さくするように調整することが必要である。

資料番号			概要
	Biologicals 2006;34:227-231	CJD PrPsc removal by nanofiltration process: Application to a therapeutic immunoglobulin solution (Lymphoglobuline)	製造工程で人由来の赤血球や胎盤を使用するウマ抗人胸腺細胞免疫グロブリンにプリオン病に感染した人の脳乳剤を添加し、ナノフィルトレーションを行なったところ、1.6～3.3 Logのプリオン除去が可能であった。
<b>A-3 白血球除去による異常プリオンの除去について</b>			
	Vox Sanguinis 2006;91:221-230	Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study	白血球除去フィルターが導入された1999年以降、献血後にvCJDを発症した供血者から輸血を受けた27例の受血者については、今までのところ感染発症したとの報告はない。
	Lancet 2004;364:529-531	Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood	白血球除去工程によって異常プリオンタンパクの感染性を60%減少させることができるが、すなわち血漿には感染性が40%残存する。(WBCは $1 \times 10^6$ /unit未満になっており赤血球製剤や血小板製剤の感染リスクはバッグに残存する血漿に依存している。文献)
	Lancet Neurology 2006;5:393-398	Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD	ヒト型のプリオンタンパクを発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製し、BSE感染牛及びvCJD由来の脳乳剤をそれぞれ脳内接種により感染実験を行った。ヒト型TgにBSE由来異常プリオンタンパクは感染しなかったが、遺伝子型がMM(メチオニン・メチオニン)型やMV(メチオニン・バリオン)型のTgはvCJD由来の異常プリオンタンパクに感受性を示し、VV型のTgに対しては他の遺伝子型よりも抵抗性を示したが感染が成立した。vCJDの感染効率はヒトからヒトの方が、牛からヒトよりも高い。
	Blood 2008;112:4739-4745	Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep	プリオン病が輸血で感染することをヒツジの系で詳細に解析した報告である。TSE発症前の状態を含めた異常プリオンに感染したヒツジの血液を輸血することによって、BSE由来のプリオン病では36%、scrapie由来のプリオン病では43%の輸血を受けたヒツジがプリオン病を発症した。これまでのマウスなどの小動物を用いた実験と異なり、ヒトの輸血に使用する量を投与できると及び長期間の観察が可能(マウスでは2年以下)な点がヒトに近い。
<b>B. 英国、フランス、アメリカ、カナダにおける対応</b>			
	Transfusion 2009;49:797-812	From mad cows to sensible blood transfusion: the risk of prion transmission by labile blood components in the United Kingdom and in France	英国においてはBSE感染牛のピークから12年後にvCJD発生のピークを迎えている。現在、英国でのvCJD新規発症者数が減少しているが、今後70例(10～190例)くらい発症すると推定されている。一方、扁桃と虫垂における異常プリオン陽性率(3/12500例)から更に3000例発生すると推定されている。(現在、さらに10万検体を目標に追跡プロジェクトは進行している(0/45000、2008年))。この違いは感染者の93%が長い潜伏期の状態にいるとのことである。その結果からすると供血者の1/4000人が感染しており、血液や組織、医療機器を介して2次感染が起こる可能性がある。なお、虫垂から検出された2人の遺伝子型はVV型であった。フランスでは1996～2007年に計23症例のvCJDが報告されている。この中には、献血後にvCJDを発症した3例が含まれている。これまでにこの3例の供血については、42人に投与され、うち16人が生存していることが判明している。
	British journal of haematology 2008;144:14-23	An update on the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products	
	British journal of haematology 2005;132:13-24	Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products	

資料番号			概要
	FDA(2009.6.18)	Questions and Answers on "Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products	アメリカにおいては、英国滞在歴通算3ヵ月以上、フランス滞在歴通算5年以上の者については献血制限を行う施策を続行する(2009.6.18現在)。
	Health Canada	Donor Exclusion to Adress Theoretical Risk of Transmission of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) through the Blood	カナダにおいては、1980～1996年に英国滞在歴通算3ヵ月以上、フランス滞在歴通算3ヵ月以上の者の献血制限を行っている。
	Health Canada	Additional Donor Exclusion Measures to Address the Potential Risk of Transmission of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) through the Blood Supply	
④	オーストラリア		1980～1996年に英国滞在歴通算6ヵ月以上の者からの献血制限を行なっている。



## **vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure**

**Peter Bennett and Jenny Ball**

Health Protection Analytical Team  
Department of Health  
Wellington House  
133-155 Waterloo Road  
London SE1 8UG

5<sup>th</sup> June 2009

### **Preface**

This paper was developed in response to a request from the CJD Incidents Panel following the finding of abnormal prion protein in the spleen of a patient with haemophilia. Assuming that the abnormal protein represents a marker of vCJD infection, the paper sets the various possible routes through which such infection could have occurred, and considers their relative likelihood in various scenarios. As well as dealing with this specific "incident", the paper sets out a more general methodology for assessing multiple possible infection routes. The analysis was considered by the Panel at its meeting on 20<sup>th</sup> May 2009, and informed the advice subsequently issued. This version of the paper repeats the analysis presented to the Panel, while giving slightly more background information for other readers, and is placed here for public record.

## Introduction

1. This paper offers an analysis of the recent finding of abnormal prion protein in the spleen of a haemophilic. This involves a patient exposed to a large number of potential vCJD infection routes (including multiple blood component transfusions, repeated receipt of UK-sourced fractionated plasma products including some units linked to a donor who later went on to develop clinical vCJD, and several invasive biopsies) who was found post mortem to have abnormal prion protein in a spleen sample.
2. If this finding is interpreted as an instance of asymptomatic vCJD infection, this raises questions as to the operational meaning of the “prevalence” of infection. The discovery of abnormal protein in a single spleen sample was the only positive result after exhaustive investigation of tissues taken at autopsy of an elderly haemophilia patient who died of other causes with no symptoms of vCJD or other neurological condition. All other tissues from this patient tested for the presence of abnormal prion protein – fixed samples of brain, heart, liver, blood vessel, appendix, spleen and lymph node and frozen samples of frontal lobe, occipital lobe, cerebellum, lymph node and 23 other samples from the spleen – were negative. This individual would not have tested “positive” on any of the vCJD prevalence tests conducted so far, and possibly not even in a post mortem spleen survey (depending on the size of spleen sample used). Nor do we know whether someone with this limited distribution of abnormal prion protein would be infective - and if so, by what routes of transmission.
3. For present purposes, however, these issues of interpretation are ignored. We simply assume that the abnormal prion protein found in this patient is a marker for asymptomatic vCJD infection: the task is then to investigate the relative likelihood of the infection having come from the various possible routes. This is done in order to inform discussion by the CJD Incidents Panel (“the Panel”) as to the implications of the finding, and in particular whether the new evidence warrants any change to the “at risk” status of any individuals or groups.
4. The ideal would be to quantify these likelihoods in a robust way. However, this is not possible due to the multiple uncertainties involved. These are well-rehearsed. We do not know the prevalence of infectious donors – and in this instance, some of the potential routes are dependent on prevalence while others are not, so the relativities change. The probability of an infected blood component transmitting infection is uncertain - though on the precautionary approach adopted by the Panel, it is presumed to be substantial. The risks of an implicated plasma derivatives transmitting infection are even more uncertain. However, they can be estimated using methods suggested in an existing assessment by independent consultants DNV (DNV, 2003), which have been used in drawing up Panel recommendations to date. These calculations have also been regarded as “precautionary”, i.e. giving a pessimistic view of the levels of infectivity likely to be present.
5. Given these unknowns, we make no attempt at definitive probability calculations, though illustrative examples are provided. Instead, we concentrate on the more limited task of determining whether different groups in the complex chain of contacts associated with the index patient can be robustly placed under or above

the additional 1% (over the UK population risk derived from consumption of beef and beef products) “risk threshold” used by the CJD Incidents Panel to trigger decisions on notification of increased risk status. We also consider the wider implications for groups that are or might be classed as “at risk”. Although the analysis does throw some light on these questions, it also highlights some conundrums for our understanding of vCJD prevalence and transmissibility.

## Summary of findings

6. Specifically, we conclude that on the evidence available:
  - (i) **The chance of the patient having been infected via an endoscopic procedure is very small**, probably comparable to that of having been infected via primary (dietary) exposure. The potential risk associated with the endoscopies can be disregarded in assessing the risks associated with the possible blood-borne transmission routes, and no specific action is called for with regard to other patients on whom those endoscopes may have been used.
  - (ii) Comparing the blood-borne routes, **the patient is much more likely to have been infected through receipt of plasma products, rather than any of the 14 units of red cells known to have been received**. The implied risk of each of these 14 donors being infected appears to lie below the 1% threshold that would trigger “at risk” status.
  - (iii) Given the large pool sizes involved (of the order of 20,000 donations per pool), **the risk differential between “implicated” and “non-implicated” batches of blood product is not marked**. Unless the prevalence of infection is very low, there is a strong possibility of *any* given batch of blood products prepared from large pools sourced from UK donors in the period 1980-2001 containing at least one infected donation. This reinforces the logic of the CJD Incidents Panel’s 2004 decision to consider all haemophilia and blood disorder patients exposed to such UK-sourced plasma products as an “at risk” group. There is no strong case for differentiating between sub-groups.
  - (iv) Given the precautionary assumptions in the DNV risk assessment, any patient exposed to substantial quantities of UK plasma product (as this haemophilia patient was) would almost certainly have received a substantial infective dose, *whether or not* any of the batches were “implicated” (i.e. traceable to a donor who later went on to develop clinical vCJD). In fact, this patient may have been more likely to have been infected by receipt of large quantities of “non-implicated” plasma, than by the smaller quantities of “implicated”.
  - (v) The lack of any clinical vCJD cases to date amongst patients with haemophilia may suggest that the DNV infectivity scenario is overly-pessimistic. Risk assessments carried out elsewhere assume that a greater proportion of the infectivity would be removed during the manufacturing processes. This raises issues beyond the scope of this paper. Nevertheless, we have re-run the analysis using a markedly lower infectivity assumption with regard to plasma products, and the conclusions listed in (ii) – (iv) above still hold.