

内閣府食品安全委員会  
平成15年度食品安全確保総合調査

食品の安全に係る緊急事態に備えた英国における  
v C J Dの疫学に関する調査報告書  
(参考文献 英文・和訳)

平成16年3月

昭和大学医学部公衆衛生学教室

## 【目 次】

文献1	A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK 英国の新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 .....	3
文献2	Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain, 1994-2000 1994 - 2000年の英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の地理的分布 .....	19
文献3	Investigation of geographically associated cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease 地理的関連性のある変異型クロイツフェルト・ヤコブ病症例の研究 .....	35
文献4	Protocol for the investigation of Geographically Associated Cases of variant Creutzfeldt-Jakob Disease 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の地域関連患者の研究プロトコル .....	43
文献5	Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の伝播 .....	89
文献6	Annual Report of the CJD Incidents Panel, 2001-2002 クロイツフェルト・ヤコブ病事例委員会年次報告書 2001～2002 .....	103
文献7	Management of possible exposure to CJD through medical procedures 医療処置によって生じうるクロイツフェルト・ヤコブ病曝露の管理 .....	179
文献8	Update on the ‘transfusion’ vCJD case “輸血”による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病症例に関する最新情報 .....	299
文献9	Predicting the CJD epidemic in humans 人におけるクロイツフェルト・ヤコブ病流行の予測 .....	315
文献10	Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets and deaths in the UK, January 1994-December 2003 英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生数と死亡数 1994年1月 - 2003年12月 .....	323

文献11	The predictability of the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease by back-calculation methods 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病流行の逆解析法による予測の可能性 ……………	347
文献12	Department of Health Annual summary of TSE-related research, April 2002-March 2003 英国保健省 TSEに関する研究の年次概要 2002年4月～2003年3月 ……………	377
資料1	Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) worldwide (excluding the United Kingdom) 牛海綿状脳症 (BSE) の世界で報告された症例数 (英国を除く) ……………	397
資料2	Monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics March 2004 月例クロイツフェルト・ヤコブ病 統計 2004年3月号 ……………	405
資料3	The Epidemics of BSE and vCJD in the UK 英国におけるBSEおよび変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の流行 ……………	415
資料4	National CJD Surveillance Unit 国立クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスユニット ……………	441
資料5	National Creutzfeldt-Jakob disease surveillance protocol 国立クロイツフェルト・ヤコブ病調査プロトコル ……………	463
資料6	The vCJD in curve in UK 曲がり角に來た英国の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 ……………	485
資料7	National Anonymous Tonsil Archive (NATA) For Studies of Detectable Abnormal Prion Protein 検出可能な異常プリオンタンパク質の研究用の全国匿名扁桃腺アーカイブ (NATA) ……………	495

調査委員会

研究協力者

## 文献 1

### A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK

英国の新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

出典

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al, Lancet 1996; 347: 921-5.

# A new variant of Creutzfeldt–Jakob disease in the UK

*R G Will, J W Ironside, M Zeidler, S N Cousens, K Estibeiro, A Alperovitch, S Poser, M Pocchiari, A Hofman, P G Smith*

## Summary

**Background** Epidemiological surveillance of Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) was reinstituted in the UK in 1990 to identify any changes in the occurrence of this disease after the epidemic of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle.

**Methods** Case ascertainment of CJD was mostly by direct referral from neurologists and neuropathologists. Death certificates on which CJD was mentioned were also obtained. Clinical details were obtained for all referred cases, and information on potential risk factors for CJD was obtained by a standard questionnaire administered to patients' relatives. Neuropathological examination was carried out on approximately 70% of suspect cases. Epidemiological studies of CJD using similar methodology to the UK study have been carried out in France, Germany, Italy, and the Netherlands between 1993 and 1995.

**Findings** Ten cases of CJD have been identified in the UK in recent months with a new neuropathological profile. Other consistent features that are unusual include the young age of the cases, clinical findings, and the absence of the electroencephalogram features typical for CJD. Similar cases have not been identified in other countries in the European surveillance system.

**Interpretation** These cases appear to represent a new variant of CJD, which may be unique to the UK. This raises the possibility that they are causally linked to BSE. Although this may be the most plausible explanation for this cluster of cases, a link with BSE cannot be confirmed on the basis of this evidence alone. It is essential to obtain further information on the current and past clinical and neuropathological profiles of CJD in the UK and elsewhere.

National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, UK (R G Will FRCP, J W Ironside MRCP, M Zeidler MRCP, K Estibeiro BSc); Department of Epidemiology and Population Science, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (S N Cousens Dip Math Stat, Prof P G Smith DSC); INSEAM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France (A Alperovitch MD); Klinik und Poliklinik für Neurologie, Georg-August-Universität, Göttingen, Germany (S Poser MD); Laboratorio di Virologia, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy (M Pocchiari MD); Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands (Prof A Hofman MD) Correspondence to: Dr R G Will

## Introduction

Because of the epidemic of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle, surveillance of Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) in the UK was reinstituted in May, 1990. The purpose of the surveillance is to identify changes in the pattern of CJD which might indicate an association with BSE. We report ten cases of CJD in the UK with clinical onset of disease in 1994 and 1995. These cases all have neuropathological changes which, to our knowledge, have not been previously reported. They are also unusual in that they occurred in relatively young people, and the clinical course was not typical of cases of sporadic CJD in the UK.

## Methods

Since May, 1990, cases of CJD have been identified to the CJD Surveillance Unit, usually by direct referral from professional groups, which include neurologists and neuropathologists. All death certificates in the UK on which CJD is mentioned are obtained and some cases are identified retrospectively in this way; some are identified from other sources. Clinical details are obtained for all cases, and information on potential risk factors for CJD is obtained with a standard questionnaire, usually administered to a close relative of the case. After obtaining informed consent from the relatives or patients, blood is obtained for DNA analysis in most patients. Information on all known cases of CJD in England and Wales since 1970 and in Scotland and Northern Ireland since 1985 is also available from previous surveys of CJD[1]. Parallel studies of CJD have been carried out in France, Italy, Germany, and the Netherlands between 1993 and 1995 with similar methods[2].

Whenever possible, neuropathological examination is carried out on cases and suspect cases notified to the CJD Surveillance Unit. Such examinations have been done on about 70% of cases notified since May, 1990, either by referral for necropsy in Edinburgh or in cooperation with neuropathologists in other centres who refer cases after diagnosis. Blocks from the frontal, temporal, parietal, and occipital cortex; basal ganglia; thalamus; hypothalamus; cerebellum midbrain; pons; and medulla are fixed in formalin. Blocks are immersed in 96% formic acid for 1 hour before routine processing into paraffin wax. Sections are cut at 5µm and stained by conventional histological techniques and immunocytochemistry for prion protein (PrP). Pretreatments for immunocytochemistry with two monoclonal PrP antibodies (KG9 and 3F4)[3] include incubation in 96% formic acid for 5 min, then 4 mol/L guanidine thiocyanate for 2 hours, and hydrated autoclaving at 121deg.C for 10 min.

## Results

### Patients

Of the 207 cases of CJD examined neuropathologically since May, 1990, ten have neuropathological findings that clearly distinguish them from other cases examined by the CJD Surveillance Unit (two have been reported previously [4,5]).

	<30	30-34	35-39	40-44
1970-79	0	2	3	2
1980-84	1	1	3	1
1985-89	0	0	3	3
1990-94	0	0	1+	2
1995-96++	5 (1)	2 (1)	0	1

\*Excludes known iatrogenic and inherited cases. \*\*England and Wales only for the period 1970-84. ++Numbers in brackets indicate patients alive. +Died before May 1990.

Table 1: Known cases of sporadic CJD\* in the UK, \*\*1970-96, dying aged less than 45 years

These ten cases (four male) had disease onset from February, 1994, to October, 1995. One came to the attention of the CJD Surveillance Unit in March, 1995, and the other nine between October, 1995, and January, 1996. The ages at death of the eight patients who have died range from 19 to 41 years (median 29). Two patients remain alive at ages 18 and 31 years. Intervals between disease onsets and death range from 7.5 to 22.5 months (median 12). Surviving patients in March, 1996, have disease durations of 6 and 22 months. These patients are relatively young compared with most patients with CJD and their disease duration is relatively long. Among 185 cases of sporadic CJD identified since May, 1990, average age at onset was 65 years and median duration of disease four months; for half of these patients, duration was 2.5 to 6.5 months. Since May, 1990, only two other sporadic cases of CJD with age less than 45 years have been identified, both aged 44 years. These cases had disease onsets in 1993 and 1994; neither showed the neuropathological changes described.

Table 1 shows the cases of CJD dying in England and Wales between 1970 and 1984 and in the UK from 1985 to 1996 at age less than 45 years. Six cases of CJD aged less than 30 years and three aged 30 to 34 years have been identified since 1990—all these cases were identified within the last 10 months. In comparison only one case of CJD aged less than 30 years and three aged 30 to 34 years were identified between 1970 and 1989. We have been able to examine pathological material from one of these earlier cases which did not show the neuropathological pattern described in this report and in the three other cases review of neuropathological reports did not suggest this pattern.

#### *Clinical course*

The clinical course of disease in the ten patients was distinct from that usually seen in sporadic CJD (table 2). Nine had behavioural changes as an early clinical feature and were referred to a psychiatrist. In four patients, an early symptom was dysaesthesiae and in another, pain in the feet persisted throughout the illness. Nine patients developed ataxia early in the course of the disease. While all patients developed progressive dementia, in only two was memory impairment part of initial clinical presentation. Seven of the patients developed myoclonus, often late in the course of the disease, and three had choreoathetosis. None of the cases had the electroencephalographic (EEG) features usually associated with CJD.

With established diagnostic criteria for CJD[6] none of these cases would have been classified as "probable" cases of CJD on clinical grounds. At the time of initial referral to the CJD Surveillance Unit, two patients were classified as definite cases (after brain biopsy) and another as a possible case, while the remaining seven did not fulfil the criteria for even "possible" CJD.

Information on PrP genotype is available for eight cases. All were methionine homozygotes at codon 129 of the PrP gene and none of the known mutations associated with the inherited forms of CJD was identified. In a study of codon 129 genotypes in sporadic CJD in the UK, 1990-93, 83% of cases (n=111) were methionine homozygotes.

#### *Neuropathological features*

Neuropathological examination in all ten cases showed spongiform change and PrP plaques confirming the diagnosis of CJD[6]. In two cases investigated by cerebral biopsy and in the eight necropsy cases, neuropathological features were uniform, with spongiform change in a relatively sparse distribution throughout the cerebral cortex (although all areas were involved to a variable extent in each case who came to necropsy). Spongiform change, neuronal loss, and astrocytosis were most evident in the basal ganglia and thalamus, and were present focally in the cerebrum and cerebellum, most evidently in areas with confluent spongiform change.

The most striking and consistent neuropathological abnormality in all cases was PrP plaques. In the eight necropsy cases, plaques were extensively distributed throughout the cerebrum and cerebellum, with smaller numbers in the basal ganglia, thalamus, and hypothalamus. Many of these plaques resembled kuru-type plaques with a dense eosinophilic centre and pale periphery and, unusually for this type of lesion, were surrounded by a zone of spongiform change (figures 1 and 2). This unusual feature was not seen in any of the other 175 sporadic CJD cases investigated. Similar lesions have, however, been described in scrapie, where they have been referred to as "florid" plaques[7]. Immunocytochemistry for PrP showed strong staining of these plaque-like lesions, but also showed many other smaller plaques, which appeared both as single and multicentric deposits. PrP deposition was also seen in a pericellular distribution in the cerebral cortex and in the molecular layer of the cerebellum, the pattern of which suggested deposition around small neurons (figure 3). Plaque and pericellular PrP deposits occurred throughout the cerebrum and cerebellum, and were clearly visible in the absence of confluent spongiform change in the surrounding neuropil. In the

basal ganglia and thalamus, a perivacuolar pattern of PrP staining was also seen, with linear tract- like deposits within the grey matter. PrP plaques were also noted in these regions although there were fewer than in the cerebrum and cerebellum (figure 4).

Age at onset	Sex	Year of onset	Year of death	Duration of illness (months)	Presenting symptom	Psychiatric symptoms	Ataxia	Dementia	Myoclonus
16*	F	1994	Alive	>22	Dysaesthesiae	+	+	+	+
18*	M	1994	1995	11	Behavioural change	+	+	+	+
19	M	1995	1996	13	Personality change	+	+	+	
26	F	1994	1996	22.5	Dysaesthesiae	+	+	+	+
28*	F	1995	1996	10	Memory impairment	+	+	+	+
28	F	1995	1995	11	Behavioural change	+	+	+	+
29	F	1994	1996	17	Depression	+	+	+	
29	M	1995	1995	7.5	Foot pain	+	+	+	+
31	M	1995	Alive	>6	Memory impairment	+	+	+	
39	F	1994	1996	21	Dysaesthesiae	+	+	+	+

\*Already published (references 4, 5, and 18).

Table 2: Characteristics of ten cases of CJD in the UK

These qualitative differences in the nature of the neuropathological lesions and morphology of PrP deposits were matched by an apparent increase in the amount of PrP deposited in all grey- matter regions compared with sporadic cases, 12 iatrogenic cases, six cases of inherited CJD, and in four cases of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome.

#### *Risk factors*

Information on potential risk factors for CJD is available for nine cases. None had a history of potential iatrogenic exposure to CJD through neurosurgery or human-pituitary-derived hormones, and none had had a blood transfusion. Four cases had no history of any operation, four had undergone minor surgery (two tonsillectomy in 1975 and 1991, one a foot operation in 1984, one a dilatation and curetage in 1989), and one had had a caesarean section (1974), colonoscopy (1992, 1994), and laparoscopy (1986). One patient had worked as a butcher from 1985 to 1987 and another had visited an abattoir for two days in 1987. None had ever worked on farms with livestock, although one patient had spent 1 week's holiday a year on a dairy farm between 1976 and 1986. There was no record of BSE in this herd. All nine cases were reported to have eaten beef or beef products in the last 10 years, but none was reported to have eaten brain. One of the cases had been a strict vegetarian since 1991.

#### *Discussion*

The ten cases of CJD in this report are remarkable in that they have a specific neuropathological profile which, to our knowledge, has not been described previously[6,8] and which is so consistent that neuropathological samples from the cases are virtually indistinguishable. The cases are further characterised by having remarkably low ages at onset for CJD and other atypical features, including a generally protracted and unusual clinical course and absence of EEG changes typical of CJD. These findings raise the possibility that the cases represent a new clinicopathological variant of CJD.

#### *Effect of age*

It is possible that the unusual neuropathological profile of these cases is due to their young age. Review of published reports on previous young patients worldwide did not reveal any descriptions of neuropathology similar to these UK cases. In 14 cases of CJD aged less than 30 years previously reported outside the UK, plaques are described in only one, and in this report the possible diagnosis of Gerstmann- Straussler- Scheinker syndrome was raised. In four of these cases,[9-12] pathological reports have been reviewed and there was no evidence of PrP plaques (Paul Brown, personal communication). We did immunocytochemical staining on another of these cases of CJD aged 27 years from Poland (courtesy of Professor Kulczycki) and on a 16- year- old patient from the UK dying of CJD in 1980, and there was no evidence of plaque formation in either case. We also did immunocytochemical staining on 11 cases of CJD developing after administration of human growth hormone (mean age 27.5 years) and although PrP plaques were present predominantly in the cerebellum, the neuropathological features in these cases'3 were otherwise quite distinct from the young patients in this report. We emphasise that plaque distribution and spongiform change in these ten young cases were clearly apparent on routine light microscopy. Current evidence suggests, therefore, that the pathological

profile in these cases is unlikely to be simply an age-related feature.

CJD has been described previously in young patients, but these are usually isolated case reports[9-12] and in systematic surveys the identification of CJD in patients aged less than 30 years old is exceptional. In the UK, only one such case was identified between 1970 and 1989. In France, between 1968 and 1982[14], only two patients aged less than 30 years old were identified; only one was identified in Japan between 1975 and 1977; and none at all in Israel between 1963 and 1987. Additional cases aged less than 40 years have been identified through the European surveillance project on CJD (1993- 95); two cases aged 22 and 34 years old were found in the Netherlands; two aged 31 and 33 years old in Germany; two aged 26 and 37 years old in France; and one aged 37 years old in Italy. Six of these cases are judged on clinical evidence not to be similar to the cases described in this report. Neuropathological information is available on two of these six cases, neither of which showed the characteristic changes. In the remaining case, full neuropathological information will be available shortly.

#### *Case ascertainment*

The overall incidence of CJD has risen in the UK in the 1990s[15], although this is due mainly to an increase in the incidence of CJD in those aged over 75 years (these cases have a typical clinicopathological profile). The most likely explanation for this is improved ascertainment of CJD in the elderly, with the possible implication that the identification of young cases of CJD may be due to similar improved case ascertainment due in part to the publicity surrounding the BSE epidemic. It is noteworthy that three of the ten cases in this report were notified to the CJD Surveillance Unit as suspect cases of CJD only after biopsy samples had been examined. In the absence of neuropathological examination, these cases might not have come to the attention of the CJD Surveillance Unit. It seems likely, however, that patients of this age dying of a progressive neurological condition would have undergone necropsy in the past. Two cases came to the attention of the CJD Surveillance Unit through unconventional means (through a newspaper report and after a clinical presentation of other cases) which led to their notification earlier than would otherwise have been the case. All of the ten cases were identified over 10 months and although there was extensive publicity surrounding two young cases in late 1995, there has been considerable publicity regarding CJD and BSE since 1990. Other European countries have undertaken systematic surveillance of CJD over a similar period and there has been no obvious increase in the incidence of CJD in young patients despite detailed investigation.

There is a possibility that the diagnosis of such atypical cases may previously have been previously missed. Three of the 14 cases discussed above were from Poland, aged 19, 23, and 27 years, and were identified in the course of a study of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)[16]. A recent review of the clinical details of suspect but unconfirmed cases of SSPE held by the SSPE register in the UK has provided no evidence that cases of CJD were misdiagnosed as SSPE in the UK. Although improved ascertainment remains a potential explanation for the identification of the young patients we report, such information as is available does not support this interpretation.

#### *Possible link with BSE*

The first aim of the CJD Surveillance Unit has been to identify any changes in CJD that might be attributable to the transmission of BSE to the human population. Although the small number of cases in this report cannot be regarded as proof, the observation of a potentially new form of CJD in the UK is consistent with such a link. The common neuropathological picture may indicate infection by a common strain of the causative agent, as in sheep scrapie in which strains of the disease have been identified which can be distinguished on the basis of disease incubation period and distinctive neuropathological profile in mouse models[17]. Exposure of the human population to the BSE agent is likely to have been greatest in the 1980s, and especially towards the end of that decade, before the ban on the use of specified bovine offal was introduced. This would be consistent with an incubation period of between 5 and 10 years for these cases.

If the present cases are due to exposure to the BSE agent and this accounts for the distinctive neuropathological appearance, it is not clear why this previously unrecognised variant of the disease has been found only in persons under the age of 45 years. The absence of this variant in older persons could be due to age-related exposure to the agent; to reduced susceptibility among older persons; or to misdiagnosis of this variant of the disease in older age-groups, especially in those in which dementia is more common.

We were alerted earlier to a possible link between CJD and BSE by our finding of an apparent excess of CJD among cattle farmers[15]. Our interpretation of this was tempered by observations of high rates among cattle farmers in other European countries in which BSE was either very rare or had not been reported. None of the four farmers showed the neuropathological features described here, and all were consistent with previous experience of sporadic cases of CJD.

#### *Conclusions*

We believe that our observation of a previously unrecognised variant of CJD occurring, to date, only in persons under the age of 45 years is a cause for great concern. That it is due to exposure to the BSE agent is perhaps the most plausible interpretation of our findings. However, we emphasise that we do not have direct evidence of such a link and other explanations are possible. That these cases have been observed now because of improved ascertainment cannot be completely dismissed. It seems unlikely, however, that such a distinctive neuropathological pattern would have been missed previously, especially among persons dying at a young age. It is essential to obtain information on the clinical and neuropathological characteristics of young patients with CJD in Europe and elsewhere, and historically in the UK, but proof of an association between BSE and CJD may depend on animal transmission studies and continued epidemiological vigilance. If there is a causal link then, given the potentially long and widespread exposure to the BSE agent, further cases of this new variant of CJD are likely to arise.

We thank J Mackenzie for data management, P Brown for reviewing an early version of the manuscript, J Collinge for

assistance with the molecular analysis, and W B Matthews who initiated CJD surveillance in the UK in the 1980 for advice. The CJD Surveillance Unit is funded by the Department of Health and the Scottish Home and Health Department and supported by BBSRC (grant no 15/BS204814). The Concerted Action on CJD Surveillance in Europe was funded through the EC Biomed I Programme. The epidemiological surveillance of CJD would not be possible without the collaboration of neurologists and neuropathologists throughout the UK and Europe.

## References

- 1 Cousens SN, Harries- Jones R, Knight R, Will R, Smith PG, Matthews WB. Geographical distribution of cases of Creutzfeldt- Jakob disease in England and Wales 1970- 84. *J Neurol Neurosurg Psych* 1990; 53:459- 65.
- 2 Delasnerie- Laupretre N, Poser S, Pocchiari M, Wientjens DPWM, Will R. Incidence of Creutzfeldt- Jakob disease in Europe. *Lancet* 1995; 346:898.
- 3 Goodbrand IA, Ironside JW, Nicolson D, Bell JE. Prion protein accumulation in the spinal cords of patients with sporadic and growth hormone associated Creutzfeldt- Jakob disease. *NeurosciLett* 1995; 183: 127 30.
- 4 Britton TC, Al- Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease in a 16- year old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155.
- 5 Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease in a 18- year old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155- 56.
- 6 Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt- Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995; 5: 459- 66.
- 7 Fraser H. The pathogenesis and pathology of scrapie. In: Tyrrell DAJ, ed. Aspects of slow and persistent virus infections. The Hague: Martinus Nijhoff, 1979: 30- 58.
- 8 Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Brit Med Bull* 1993; 49: 738- 77.
- 9 Monreal J, Collins GH, Masters CL, et al. Creutzfeldt- Jakob disease in an adolescent. *J Neuro Sciences* 1981; 52: 341- 50.
- 10 Brown P, Cathala F, Labauge R, Pages M, Alary JC, Baron H. Epidemiologic implications of Creutzfeldt- Jakob disease in a 19- yearold girl. *Euro J Epid* 1985; 1: 42 47.
- 11 Packer RJ, Cornblath DR, Gonatas NK, Bruno LA, Asbury AK. Creutzfeldt- Jakob disease in a 20- year- old woman. *Neurology* 1980; 30: 492- 96.
- 12 Berman P, Davidson GS, Becker LE. Progressive neurological deterioration in a 14- year- old girl. *Pediatr Neurosci* 1988; 14: 42 49.
- 13 Weller RO, Steart V, Powell- Jackson JD. Pathology of Creutzfeldt- Jakob disease associated with pituitary- derived human growth hormone administration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12: 117- 29.
- 14 Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Cataigne P. The epidemiology of Creutzfeldt- Jakob disease: conclusion of a 15- year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37: 895- 904.
- 15 The National CJD Surveillance Unit, and the Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine. Creutzfeldt- Jakob Disease Surveillance in the United Kingdom: Fourth Annual Report, 1995.
- 16 Kulczycki J, Jedrejowska H, Gajkowsh K, Tarnowska- Dzikusko E, Lojkowska W. Creutzfeldt- Jakob disease in young people. *Euro J Epid* 1991; 7: 501- 04.
- 17 Bruce ME, McConnell I, Fraser H, Dickinson AG. The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis. *J Gen Virol* 1991; 72: 595- 603.
- 18 Howard RS. Creutzfeldt- Jakob disease in a young woman. *Lancet* 1996; 347:945 48.

Please click on each image for a larger image

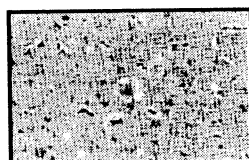


Figure 1: Large kuru- type plaque surrounded by a zone of spongiform change in a cerebral cortical- biopsy

specimen (centre). A smaller plaque is also present (right) but spongiform change is sparse Haematoxylin and eosin.

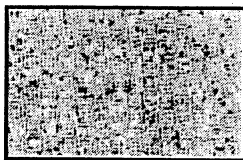


Figure 2: Cerebral cortex in a case at necropsy with a large kuru- type plaque surrounded by spongiform change (centre) with smaller lesions present in the surrounding neuropil (right and below) Haematoxylin and eosin.

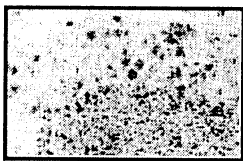


Figure 3: Immunocytochemistry for PrP in the cerebellum shows strong staining of a kuru- type plaque (centre) with multiple smaller plaques in the granular layer and abundant pericellular deposition in the molecular layer

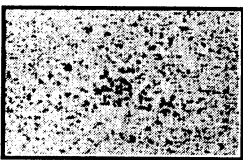


Figure 4: Immunocytochemistry for PrP in the thalamus shows several large multicentric plaques (centre) with perivacuolar and synaptic deposition in the surrounding neuropil

---

Reproduced with kind permission of the Lancet.

The Lancet is a weekly subscription journal. For further information on how to subscribe please contact our Subscription Department

Tel: +44 (0)171 436 4981 Fax: +44 (0)171 580 8175

North America Tel: +1 212 633 3800 Fax: +1 212 633 3850

---

[Return to the CJD Surveillance unit index](#)

## 英国の新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

### 要約

**背景：**クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の疫学サーベイランスユニットが 1990 年に英国（UK）に再び設置され、BSE（牛海綿状脳症）流行後に本疾患の発症に変化が起きたことを確認した。

**方法：**多くの CJD 症例の確認は、神経学者や神経病理学者からの直接に照会されることによって行われた。CJD による死亡診断書も同様に得られた。詳細な臨床データもすべての症例について得ている。可能性のあるリスク因子についての情報は患者の家族に配布された標準的アンケートから得た。CJD の疑いのある症例の約 70% に神経病理学的検査が行われた。英国とほぼ同じ方法論を使って 1993 年から 1995 年の間に、フランスやドイツ、イタリア、オランダでも CJD の疫学調査が行われた。

**結果：**英国では、新しい神経病理学的性状をもった CJD 症例 10 例が、最近数ヶ月間に確認された。その他にも患者が若年であること、臨床知見、CJD に特有の脳波の特徴等に従来とは異なった共通の性状が見られた。欧州のサーベイランスユニットの他の国々では、このような症例はまだ確認されていない。

**説明：**このような症例は英国に特有の新変異型 CJD であることを示唆すると思われる。このことは、その原因が BSE に関係する可能性を提起し、これが、これら症例群の最も可能性の高い説明と思われるが、BSE との関連性はこの知見だけでは確認できないので、英国やその他の国々の最近とそれ以前の CJD の病態や神経病理学的性状に関するデータをさらに集める必要がある。

R. G. Will FRCP, J. W. Ironside MRCP, M. Zeidler MRCP, K. Estibeiro BSc : 国立 CJD サーベイランスユニット、西部総合病院、英国エジンバラ H4 2U),

S. N. Cousens, Dip Math Stat, P. G. Smith 教授 DSC : 衛生熱帯医学ロンドン大学 疫学教室及び集団学教室

T. A. Alperovitch MD : INSEAM, Hospital de La Salpetriere, Paris (仏)

U. Poser MD : Klinik and polyklinik fur Neurologie, Georg-August-Universität (ゲッティンゲン、ドイツ),

M. Pocchiari, MD : Laboratorio di Virologia, Istituto Superiore di Sanita (ローマ、イタリア)

A. Hofman 教授 : エラスムス大学 (ロッテルダム、オランダ)

問合せ先 : R. G. Will

## 緒言

乳牛に牛海綿状脳症（BSE）が流行したので CJD サーベイランスユニットが 1990 年、英国に再び設置された。サーベイランスを行う目的は、BSE との関連性が指摘される CJD のタイプの変化を確認する事である。1994 年から 1995 年の間に英国に発症した CJD 症例の 10 例について報告する。これらの症例すべてに、我々の知る限り発表されたことのない神経病理学的変化がみられた。比較的若い患者に発症し、英国の孤発性 CJD 症例に特有の病態経過が見られないなど通常の CJD とは異なっていた。

## 研究方法

1990 年 5 月以来、CJD の症例は CJD サーベイランスユニットによって確認されてきた。通常は、神経学や神経病理学などの専門家から直接、患者が照会されている。英国の CJD 症例の死亡診断書がすべて入手された。また、遡及的な確認も同様に行われているが、なかには別の情報源で確認される症例もある。すべての症例から詳細な臨床データを得、CJD のリスク要因についての情報は、通常患者の家族に渡たされる標準アンケートから得ている。親族や両親から同意を得て、殆どの患者から DNA 分析のための血液を採取している。イングランドとウェールズは 1970 年から、スコットランドと北アイルランドは 1985 年から、全 CJD 症例の情報をこれまでの CJD 調査結果で入手できる（1）。同じような方法でフランス、ドイツ、イタリアなどでは 1993 年～1995 年間に並行して CJD 研究が行われている<sup>2)</sup>。

CJD と告知された症例とその疑いのある症例に対して可能な限りいつも神経病理学的検査が行われた。1990 年 5 月以来、エジンバラでの検死照会もしくは診断後に他の医療センターに照会した神経病理学者との協力で同様の検査が成された症例は 70%に達している。前頭部、側頭部、後頭部と頭頂部の各皮質と、基底核、視床、視床下部、小脳、中脳、橋、延髄などの各ブロックをホルマリン固定し、通常のパラフィン包埋の 1 時間前に 96%蟻酸に浸した。各組織部分を 5 $\mu$ m の厚さでカットし、従来の組織科学的技法と免疫細胞化学的方法でプリオンタンパク質（PrP）を染色した。2 種類の PrP モノクローナル抗体（KG9, 3F4）<sup>3)</sup> の免疫細胞化学的方法の前処理を行った。すなわち、96%蟻酸中で 5 分間インキュベーション、それから 4mol/l のグアニンジンチオシアネート液で 2 時間インキュベーションの後、121℃のオートクレーブで 10 分間水和させる。

## 結果

患者：1990 年 5 月以後の神経病理学的検査が行われた CJD 症例 207 例のうち 10 例は、CJD サーベイランスユニットが調べた他の CJD 症例とは明らかに異なった神経病理学的特徴を持っていた。そのうちの 2 例はすでに公表されている<sup>4, 5)</sup>。

表 1 1970～1996 年間に 45 歳未満で死亡した孤発性 CJD 患者の英国における既知症例

\* 医原性症例と家族性の症例は除く。 \*\* 1970～1984 年間のイングランドとウェー

ルズ、++カッコの中の数字は生存中の患者数、+1990年以前に死亡

この10例（男性4人）は、1994年2月から1995年10月の間に発病した。そのうちの1例は1995年5月に、残り9例は1996年1月にCJDサーベイランスユニットが注目するところとなった。患者8人の死亡時年齢は19～41歳（中央値29歳）の範囲で、生存患者2人の年齢は18歳と31歳である。発病から死亡までの期間は7.5～22.5ヶ月（中央値12ヶ月）であった。1996年5月の時点で生存中の患者の病悩期間は6ヶ月と22ヶ月である。多くのCJD患者と比べるとこれらの患者は比較的若く、疾病期間も長い。孤発性CJD患者は1990年5月以来185人が確認され、その平均年齢は65歳で、平均病悩期間は4ヶ月であったが、その半数の患者の病悩期間は2.5～6.5ヶ月であった。1990年5月以後は、45歳以下の孤発性CJD患者はわずか2例だけ確認された。2例共44歳で、病悩期間は1993年と1994年であった。また、いずれの患者についても神経病理学的病変は報告されていない。

表1は、イングランドとウェールズについては1970年～1984年、北アイルランドを含む英国（UK）は1985～1996年にCJDで死亡した45歳未満の患者を示している。30歳以下の患者6人と30～34歳の患者3人が1990年以降に確認されているが、すべて最後の10ヶ月間に確認されている。一方、30歳以下の1例と30～34歳の3例は1970年～1989年に確認された。われわれは、この初期の症例の1例から病理標本を検査したが、この報告書に記載したような神経病理学的パターンは見られなかった。他の3例の神経病理学的報告を検討したが、このようなパターンを示唆するものはなかった。

## 臨床経過

上に述べた患者10人の症状の臨床経過は孤発性CJD症例に通見られるものとは明らかに異なっていた（表2）。9人の患者には初期の臨床症状として行動において変化が見られ、精神科医に紹介されている。4人の患者には、知覚異常が初期症状として見られ、他の1人には、足の痛みが病悩期間中ずっと持続した。9人には発病初期に運動失調が見られた。全ての患者に進行性痴呆が見られたが、初発症状として記憶障害が現れたのは2患者のみであった。7人はミオクローヌスを発症し、多くの場合、病悩期間後期に見られ、3人には舞踏病様運動失調が見られた。しかし、通常、CJDに伴ってみられるEEGの特徴はいずれの患者にもなかった。

確定したCJDの診断基準<sup>6)</sup>を使って以上の患者を分類すれば、臨床症状によってCJD可能性ありに分類される症例はなかったかもしれない。最初にCJDサーベイランスユニットに照会された時、2人が脳の生検後に確定診断され、もう一人は、可能性ありと診断され、残り7人は、CJDの可能性あり症例の基準さえ満たしていなかった。

PrP遺伝子型の情報は8症例から得た。この8症例すべてが、PrP129番コドンのメチオニンホモ接合体であった。家族性CJDに伴う既知変異はまだ検出されていない。

## 神経病理学的所見

神経病理学的検査の結果、10人のCJD患者すべてに海綿状変化とPrPプラークが認められた。これらの証拠によってもCJD診断の確認が出来る。大脳の生検で調べた2症例と剖検8症例の神経病理学的所見は類似し、大脳皮質全体に比較的まばらに分布する海綿状変化が見られた（剖検が行われた症例については、程度は異なっていたが全領域が含まれていた）。基底核や視床では、海綿状変化、神経欠損、星状細胞増加症などが最も顕著で、大脳と小脳には限局性に、集密的海綿状変化のある領域では最もはっきりと見られた。すべての症例に見られる最も顕著で、かつ一致した神経病理学的異常は、PrPプラークであった。剖検8例については、大脳と小脳の全体に多数の同プラークが分布し、基底核や視床、視床下部にも少数の分布が見られた。このようなプラークの多くは、エオジンに濃く染色される中心と浅く染色される周辺部分をもつkuru型のプラークであり、海綿状に変化した領域が取りまいていた（図1、図2）。従来の性状とは異なるこのような特徴は、調べた他の孤発性CJD症例175例のいずれにも見られなかった。しかし、同じような損傷はスクレイピーでも報告され、“florid”プラーク（クールー斑）と考えられている<sup>7)</sup>。

PrPの免疫組織学的検査によりこれらのプラーク様損傷は強く染色されたが、同時に、他の小さなプラークが多数みられ、それらは、単中心性及び多中心性の沈着であった。PrP沈着は大脳皮質と小脳の分子層では細胞周辺分布を示した。この分布パターンから小さな神経細胞周辺に分布する沈着であると推察された（図3）。プラークと細胞周辺のPrP沈着物は、大脳と小脳全体に存在し、周りの神経網の集密的海綿状変化がないため、はっきりと見ることができる。基底核と視床では、灰白質中の直線性トラック様の沈着物と共に、血管周辺のPrP染色パターンが見られた。大脳や小脳と比べると少なかったが、PrPプラークもこの領域に認めた（図4）。

孤発性CJDの症例や医原性の12症例、家族性CJD症例6例さらにGerstmann-Straussler-Scheinker症候群の4例などと比べると、灰白質全領域に沈着したPrP量の顕著な増加は、神経病理学的損傷とPrP沈着物の形態などの定性的性状の違いと良く一致している。

#### リスク要因

CJDのリスク因子の可能性についての情報は9症例から入手できる。いずれの症例ともCJDに対する医原性曝露経験、例えば、神経外科手術やヒト下垂体由来のホルモンなどへの曝露経験はなく、輸血経験もなかった。4例は手術経験がなく、小手術経験は4例（1975年と1991年に扁桃腺摘出術が2例、1984年に足の手術が1例、1989年に子宮内膜搔爬術が1例）、さらに、1例は1974年に帝王切開、1992年と1994年に結腸内視鏡検査、1986年に腹腔鏡検査を受けていた。1人は、1985～1987年の間、屠畜場で働き、もう1人は1987年に2日間、屠畜場を訪れたことがあった。1976～1986年の間は毎年、酪農場で1週間の休暇を過ごしたひとが1人いたが、この牧場でのBSE発生の報告はない。牧場で働いた経験のある人はいなかった。これら9人すべてが牛肉及びその製品を過去10年間に食べたことがあると報告されているが、ウシの脳を食べたという記録はなかった。1人は1991年か

ら厳密な菜食主義者であった。

## 考察

本報告の CJD 症例 10 例は、特異的な神経病理学的所見、われわれの知る限り発表されることがない特異的な神経病理学的特徴を持ち、その特徴は非常に良く類似し、症例から採取された神経標本はほとんど識別不可能であった。さらに、これらの症例の CJD 発症年齢や、長くてかつ珍しい一般的臨床経過や、CJD 特有の脳波異常はないなど変則的な性状が出現した時の患者年齢が極めて低いという特徴があった。このような知見はこれらの症例が新しい臨床病理的変異型 CJD である可能性を提起している。

## 年齢効果

上に述べた症例にみられる珍しい神経病理学的所見は、患者の年齢が低いことによるという可能性もある。これまでに報告された世界中の低年齢の CJD 患者の報告書を再検討したが、ここに述べたような英国の症例に類似した神経病理学的記述はなかった。英国以外の国々で過去に発表された 30 歳以下の CJD 患者 14 例では、1 例のみにプラーク検出があった。その報告では、Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群の可能性があると診断されている。これら症例のうちの 4 例については<sup>9~12)</sup> 病理組織報告書を吟味し、PrP プラークがないことを確認している (Paul Braun からの私信)。その内の 1 人、ポーランドの 27 歳の CJD 患者と 1980 年の英国の 16 歳の CJD 患者について免疫組織学的検査を行い、いずれの症例にもプラーク形成がないことをわれわれは確認している。さらに、ヒト成長ホルモンが投与された後発症した CJD 症例 11 例 (平均年齢 27.5 歳) についても免疫組織学的検査を行った。PrP プラークが小脳に優位に分布したが、3 症例の神経病理学的所見は、本報告の若い CJD 患者に見られた所見とは全く異なっていた。したがって、これら 10 人の若い患者に見られたプラークの分布と海綿状変化は、通常の光学顕微鏡の観察によってはっきりと見えることを強調したい。これら症例の病理学的所見が単に年齢によるものとは考えられないことを最新の知見が示している。

若い患者の CJD がこれまでも発表されているが、通常は、単発的な症例であり<sup>9~12)</sup>、系統的に行われた調査によると、30 歳以下の患者に CJD が見つかることは例外的である。英国では、そのような若年患者の例は、1970 年から 1989 年の間に 1 例だけ確認されている。フランスでは、1968~1982 年間に 30 歳以下の患者はわずかに 2 例で、日本では 1975~1977 年に 1 例のみが報告されているが、イスラエルでは、1963~1987 年の間に 1 例もなかった。さらに 40 歳以下の症例は、ヨーロッパ CJD サーベイランスプロジェクト (1993~1995) によって確認され、オランダで 22 歳と 34 歳の 2 例、ドイツでは 31 歳と 33 歳の 2 例、フランスでは、26 歳と 37 歳の 2 例、イタリアでは 37 歳の 1 例であった。これら 6 例の臨床データによると本報告に述べた症例の病態と類似性がないと判断される。これら 6 例のうち 2 例から神経病理学的データが得られたが、いずれにも特徴的な変化は見られなかった。残りの 4 症例についても、完全な神経病理学的データをまもなく入手する予定である。

## 症例確認

英国の CJD 症例の全体の罹患数が 1990 年に上昇した。この上昇は、主に 75 歳以上の高齢者に CJD 発生が増加したためである（これらの症例は典型的な臨床病理学的特徴を持っていた）。これは、若年患者の CJD 症例の確認が BSE 流行を取りまく行政によって CJD の発見が改善されている面もあるが、高齢者における CJD の確認作業が改善されたことにより上昇したという説明が最も可能性が高い。本報告の 10 例中 3 例は、生検標本検査の後、CJD の疑いありとして CJD サーベイランスユニットによって認定された症例であることに注目すべきである。神経病理学的検査がなければ、これらの症例は CJD サーベイランスユニットに注目されることがなかったかもしれない。しかしながら、進行性の神経症状のためにこの年齢で死亡した患者が、剖検された可能性も考えられる。そうでなければ、症例とはみなされなかった可能性のある 2 症例は、新聞記事や別の症例の病態報告など、従来とは異なる手段を通じて CJD サーベイランスユニットに注目された。10 症例はすべて 10 ヶ月以上経って発見されている。1995 年後半には、若い 2 人を取りまく状況は非常に有名であったが、1990 年以降の CJD と BSE に関するさわぎは相当に大きかった。他のヨーロッパの国々でも CJD の系統的調査がほぼ同時期に行われたが、詳細な調査にもかかわらず、若年患者に CJD が増加しているという知見はなかった。

このような非典型的な症例の診断は、これまで見過ごされていた可能性がある。先に検討した 14 症例中 3 例は、ポーランドの 19 歳と 23 歳、27 歳の 3 患者の症例で、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）研究の過程で発見されたケースである<sup>16)</sup>。英国の SSPE 登録によって行われた SSPE の疑い例だが確実例ではない例に関する臨床データが厳密に検討され、英国では過去に CJD 症例が SSPE と誤診されたケースはなかったことが確認された。われわれが報告した若年症例の発見は、CJD 症例の確認方法が改善されたためであるという可能性は残るが、得られた情報によればこのような説明の妥当性は低い。

## BSE との関連の可能性

CJD サーベイランスユニットの第一の目的は、ヒトへの BSE 感染によって起きた可能性のある CJD の何らかの変化を明らかにすることであった。本報告の症例の一部をその証拠とみなす事はできないが、英国における新しい型の CJD の観察は、CJD と BSE との関連性で一致している。モデルマウスでの培養期間と特有の神経病理学的所見に基づいて鑑別されて、その病因となった株がすでに同定されているヒツジのスクレイピーにおいてもそうであったように、共通の神経病理学的特徴が、共通の原因株に感染したことを意味しているかもしれない<sup>17)</sup>。ヒトが BSE 物質に曝露された可能性は 1980 年代、特に特定のウシの内臓の利用禁止令が導入される前の 80 年代の終わりに、最も大きかったと思われる。このことは以上の症例の潜伏期間が 5～10 年であったことと良く一致する。

本報告の症例が BSE 物質への曝露によるもので、それが特有の神経病理学的所見の理由を説明できると仮定すれば、これまでに確認されなかった変異型の本疾患が 45 歳以下の人にしか見出されていない理由は不明である。この種の CJD がもっと高齢の人に見つかって

いないのは、年齢依存的な BSE 曝露のために高齢者の罹病率が低くなっているか、もしくは高齢グループ、特に痴呆が一般的な年齢層では、この種の CJD が誤診されている可能性もある。

畜産業者の間に CJD 発病が多いというわれわれの知見に基づいて、CJD と BSE の関連の可能性について早くから警鐘が発せられていた。BSE が極めて稀であるか、あるいは全く報告されたことのないヨーロッパの他の国々の畜産業者の間にも CJD が高率でみられたために、そのような警鐘が弱くなっていた。4 人の畜産業者のいずれにも、ここに述べたような神経病理学的所見はみられず、4 人とも孤発性 CJD 症例のこれまでの経験内容とよく一致していた。

## 結論

これまで確認されたことのないタイプの CJD が、今のところ 45 歳未満にのみ出現したというわれわれの観察に大きな関心が寄せられている。BSE 因子への曝露が原因であるという説明が、もっともらしい説明であるが、CJD 発症と BSE とを結びつける直接的な証拠は持ち合わせていない。CJD 診断が改善されたためにこのような症例が発見されたという説明も完全には除外できないが、これまでに述べたような特有の神経病理学的所見が、とりわけ若年層の患者でのみ見過ごされていたという可能性は低いだろう。ヨーロッパやその他の国々で、また英国の歴史において、若い CJD 患者の病態および神経病理学的所見についてのもっと多くの情報を集める必要がある。BSE と CJD の関連性の証拠は、動物感染の研究と連続的に疫学的警戒を行うことによって得られるであろう。もしそのような関連性が見つかれば、BSE 因子に対して長期間、広範囲に曝露すれば、さらにこの新変異型の CJD の症例が出現するであろう。

J. Mackenzie と P. Brawn に対してそれぞれ、データ処理と本論文の初稿校閲にご尽力頂いたことに深謝します。また、J. Collinge には分子分析の協力に対して感謝し、1980 年に英国の CJD サーベイランスを開始された W. B. Matthews には有意義なアドバイスを頂いたことに感謝します。CJD サーベイランスユニットは健康部門とスコットランドの home と健康部門からの基金を得た。BBSRC の補助金 (No. 15/BS204814) を受けた。ヨーロッパの CJD サーベイランスへの協力は BCBiomedI プロジェクトを通じて得た。CJD の疫学的サーベイランスは英国やヨーロッパの神経学者と神経病理学者の方々の協力を得て行われた。

さらに拡大像を得るにはそれぞれの像をクリックして下さい。

図 1 大脳皮質バイオプシー標本における海綿状変性帯で取り囲まれた大きな kuru タイプのプラーク (中央) 小さなプラークもあるが (右側)、海綿状変性はまばらである。ヘマトキシリン-エオジン染色 (HE 染色)

図 2 剖検症例における神経網周辺 (右下) の小さな損傷を伴う海綿状変性 (中央) で取り囲まれた kuru タイプの大きなプラークのある大脳皮質 (HE 染色)

図 3 小脳の PrP の免疫細胞化学染色により顆粒層の多数の小プラークを伴うクールー斑

(中央) と分子層の多量の細胞周辺沈着が強く染色されることを示す。

図 4 視床の PrP の免疫細胞化学染色により神経網で囲まれた細胞周辺沈着とシナプス沈着を伴う数個の大きな多中心プラークを示す。

これは Lancet の許可を得て複製した。

Lancet は週刊の学術雑誌で、購読方法に関する詳しい情報は当方の出版部に問合わせて下さい。

電話：+44 (0) 1714364981

Fax： +44 (0) 1715808175

北アメリカ 電話： +1 2126333800

Fax： +1 2126333850

CJD サーベイランスユニットインデックスに戻って下さい。

表 1

英国における機知の弧発性 CJD 発生数 \*\* 1970-96 年 45 歳未満で死亡したもの

表 2

英国における 10 名の CJD 患者の特徴

## 文献 2

### Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain, 1994-2000

1994-2000 年の英国における  
変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の地理的分布

出典

Cousens S, Smith PG, Ward H, et al, Lancet 2001; 357: 1002-7.

# Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain, 1994–2000

Simon Cousens, P G Smith, H Ward, D Everington, R S G Knight, M Zeidler, G Stewart, E A B Smith-Bathgate, M-A Macleod, J Mackenzie, R G Will

## Summary

**Background** Geographical variation in the distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) might indicate the transmission route of the infectious agent to man. We investigated whether regional incidences of vCJD were correlated with regional dietary data.

**Methods** The National CJD Surveillance Unit prospectively identified 84 people with vCJD up to Nov 10, 2000, in Great Britain. Their lifetime residential histories were obtained by interviews with a close relative. Cumulative incidences of vCJD by standard region were calculated. Grid references for places of residence in 1991 were identified and evidence of geographical clusters were sought. Data on diet in the 1980s were analysed for regional correlations with vCJD incidence. The socioeconomic status of the places of residence of people with vCJD was compared with that of the general population.

**Findings** vCJD incidence was higher in the north of Great Britain than the south. The rate ratio (north vs south) was 1.94 (95% CI 1.27–2.98). The mean Carstairs' deprivation score for areas of residence of people with vCJD was  $-0.09$  ( $-0.73$  to  $0.55$ ), which is close to the national average of zero. Regional rates of vCJD were correlated with consumption of other meat or meat products as classified and recorded by the Household Food Consumption and Expenditure Survey ( $r=0.72$ ), but not with data from the Dietary and Nutritional Survey of British Adults. Five people with vCJD in Leicestershire formed a cluster ( $p=0.004$ ).

**Interpretation** Regional differences in vCJD incidence are unlikely to be due to ascertainment bias. We had difficulty determining whether regional variations in diet might cause these differences, since the results of dietary analyses were inconsistent.

*Lancet* 2001; **357**: 1002–07

Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT (S N Cousens MA, P G Smith DSc); National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK (H Ward MPhM, D Everington MSc, R S G Knight FRCP, M Zeidler MRCP, G Stewart MRCP, E A B Smith-Bathgate RGN, M-A Macleod MRCP, J Mackenzie, R G Will FRCP)

**Correspondence to:** Mr Simon Cousens (e-mail: [simon.cousens@lshtm.ac.uk](mailto:simon.cousens@lshtm.ac.uk))

## Introduction

Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) was first identified in the UK in 1996,<sup>1</sup> and there is strong evidence that it is caused by the same agent as bovine spongiform encephalopathy (BSE).<sup>2–5</sup> The main route of infection in cattle was probably contaminated feed.<sup>6,7</sup> The route by which people were infected with vCJD remains uncertain. The National CJD Surveillance Unit (CJDSU) in Edinburgh prospectively identifies people with vCJD. Methods of case ascertainment have been described.<sup>8</sup> Definite cases are those confirmed neuropathologically. Criteria for identification of individuals as probable cases have been published,<sup>9,10</sup> and all those so identified for whom neuropathological data have become available have been confirmed as having vCJD. People with suspected vCJD are, whenever possible, visited by a CJDSU neurologist and a research nurse who, with informed consent, interviews a close relative of the patient about a wide range of factors, including lifetime residential history.

The geographical distribution of people with vCJD might provide clues to its transmission routes. From such data we have previously reported an apparent excess of cases in the north of Great Britain.<sup>11</sup> This excess was difficult to interpret without an *a priori* hypothesis for the regional distribution of vCJD. We therefore aimed to look at the present distribution of vCJD and examine whether it was related to dietary data. Reports of a cluster of people with vCJD in an area of Leicestershire have provoked much interest. We therefore investigated vCJD clustering on the basis of place of residence in 1991.

## Methods

We noted the place of residence on Jan 1, 1991, of each person with the disease. We chose this date because accurate small-area census data by age are available for Great Britain for 1991. Specified bovine offals were banned in 1989. 1991 is likely to have been close to the time of peak exposure; the peak would have occurred in 1989 if the ban on specified bovine offals had been effective, or 1992–93 if it had not. We calculated crude cumulative incidences of vCJD for the ten standard regions of Great Britain, with the population aged 10 years and older at the 1991 census as the denominator. We used data based on the 1991 census (source: the 1991 Census, Crown copyright, Economic and Social Research Council purchase). We did a statistical comparison of rates in the north and south, which took account of age and sex, on the assumption that cases had a Poisson distribution.

We located two sources of regional data on diet in the 1980s: the Dietary and Nutritional Survey of British Adults;<sup>12</sup> and the Household Food Consumption and



Figure 1: Map of Great Britain showing place of residence in 1991 of 84 people with definite and probable vCJD, identified up to Nov 10, 2000

vCJD=variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Expenditure report for 1998.<sup>13</sup> The Dietary and Nutritional Survey of British Adults was done in 1986–87. A weighed, 1-week dietary record was obtained for 2197 adults aged 16–64 years. For regional analyses, Great Britain was divided into four areas: Scotland; north England; Wales; the midlands and southwest England; and southeast England.<sup>12</sup> The Household Food Consumption and Expenditure report covered 1984–86, and was based on 1-week records from about 20 000 households of all foods that entered the home for human consumption. Great Britain was divided into nine areas that corresponded with the ten standard regions, but with southeast England and East Anglia combined.<sup>13</sup> We compared dietary data with regional vCJD incidence by use of Spearman's rank correlation coefficient.

We identified the grid reference of each person with vCJD's place of residence in Great Britain at the beginning of 1991 by postcode (AFD Postcode Plus version 4.1.17). We also used the postcode to

identify the census enumeration district and ward in which the person lived. An enumeration district is the smallest managed census area, typically 150–250 households. Each enumeration district is the responsibility of one census employee. A ward is a group of enumeration districts. We used the Carstairs' index to compare the affluence or deprivation of the places of residence (enumeration district) of people with vCJD with that of the general population. The index is a composite measure available at enumeration district level, and is based on overcrowding, unemployment, social class, and car ownership.<sup>14</sup> The index has a mean of zero with negative values indicating relative affluence and positive values indicating relative deprivation.

We used Kulldorff and colleagues' method<sup>15,16</sup> to look for clusters of cases. This method uses a spatial scan statistic that can detect clusters of any size anywhere in the study region, whether or not they cross administrative borders. Circles of continuously varying size centred on many different locations are examined. For each circle, a likelihood ratio is calculated for the hypothesis that there is an increased risk of disease inside the circle against the null hypothesis that there is not. The most likely cluster is that with the largest likelihood ratio. Statistical significance of the cluster is assessed with a likelihood ratio test, whose distribution under the null hypothesis is obtained by Monte Carlo simulation, which takes account of the multiple testing inherent in the procedure.

## Results

By Nov 10, 2000, we had identified 85 people with vCJD in the UK, 75 of whom had died. 68 cases had been confirmed neuropathologically. The other 17, ten of whom remained alive, were classified as probably having vCJD. Median age at onset was 26 years (range 12–74) and 42 (49%) were female. One person, who had lived in Northern Ireland all their life, was excluded from the subsequent geographical analyses—which are thus based on 84 cases.

Figure 1 shows the geographical distribution of people with vCJD. Table 1 and figure 2 show cumulative regional rates of vCJD. We previously analysed the geographical distribution of the first 51 cases, distinguishing two areas.<sup>11</sup> The north was four standard regions: Scotland, north England, Yorkshire and Humberside, and northwest England. The south was the remaining six regions: Wales, West Midlands, East Midlands, East Anglia, southwest

Standard region	Number of people aged 10 years and older at the 1991 census (million)	Number (cumulative incidence per million) of people with vCJD by place of residence in 1991
Scotland	4.4	13 (2.98)
North England	2.6	7 (2.66)
Yorkshire and Humberside	4.2	10 (2.38)
Northwest England	5.4	13 (2.41)
East Midlands	3.4	7 (2.03)
West Midlands	4.5	2 (0.45)
East Anglia	1.8	1 (0.56)
Wales	2.5	4 (1.62)
Southeast England	15.0	21 (1.40)
Southwest England	4.1	6 (1.48)
<b>Total*</b>	<b>47.8</b>	<b>84 (1.76)</b>

vCJD=variant Creutzfeldt-Jakob disease. \*Does not add up exactly due to rounding.

Table 1: Distribution of 84 people with vCJD by standard region of residence on Jan 1, 1991

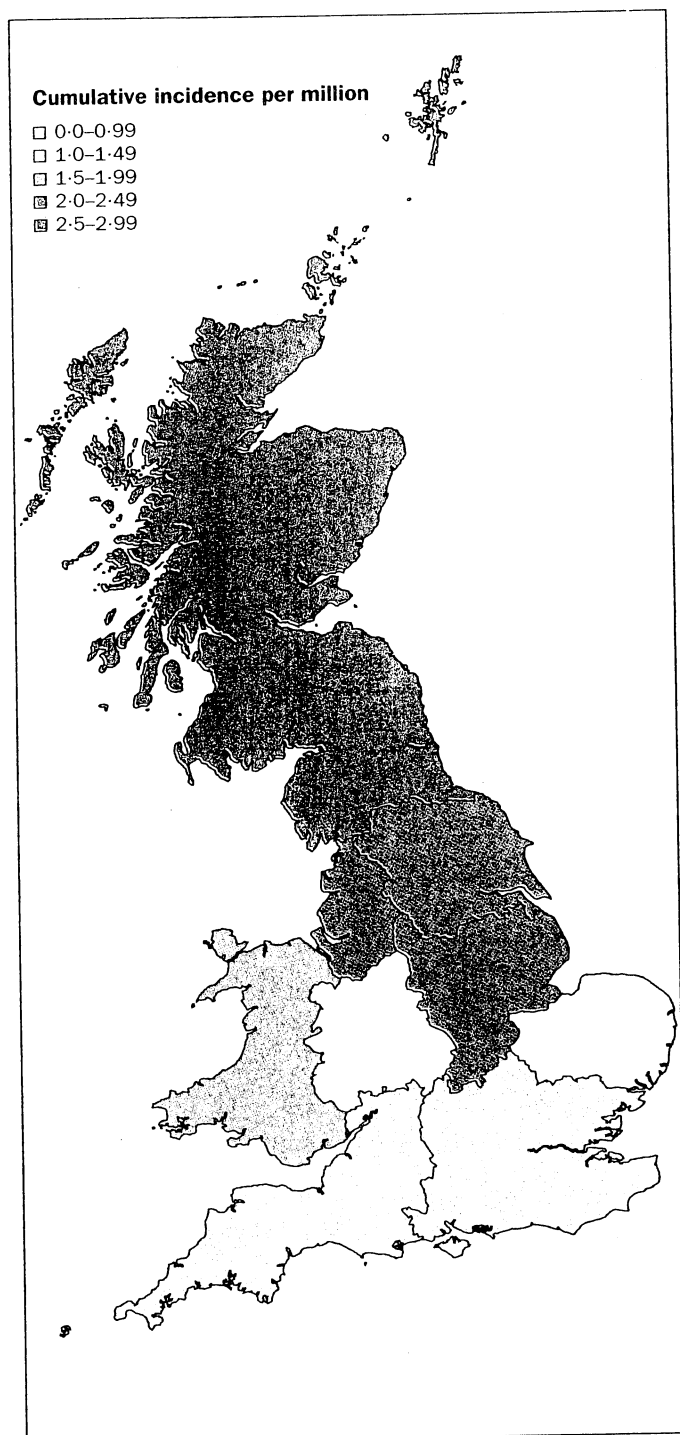


Figure 2: Cumulative incidence up to Nov 10, 2000, of vCJD per million people aged 10 years and above, by place of residence on Jan 1, 1991

vCJD=variant Creutzfeldt-Jakob disease.

England, and southeast England. Table 2 shows the distribution of people with vCJD between the north and the south, distinguishing between those cases included in the previous analysis and those classified as cases subsequently (under an a priori hypothesis). The excess of people with the disease previously identified in the north (rate ratio, adjusted for age and sex=1.94; 95% CI 1.12-3.36) seems to have continued in subsequent cases (1.95; 0.99-3.86). The estimated rate ratio for all 84 cases together was 1.94 (1.27-2.98).

We examined data on sporadic CJD cases since May, 1990 (when the CJD Surveillance Unit was set

Region	Number of people aged 10 years and older at the 1991 census (million)	Number (cumulative incidence per million) of people with vCJD by place of residence on Jan 1, 1991		
		First 51 cases	Subsequent cases	Total
North*	16.6	26 (1.57)	17 (1.02)	43 (2.59)
South†	31.2	25 (0.80)	16 (0.51)	41 (1.31)
<b>Total (rate ratio)‡</b>	<b>47.8</b>	<b>51 (1.94)</b>	<b>33 (1.95)</b>	<b>84 (1.94)</b>

vCJD=variant Creutzfeldt-Jakob disease. \*North=northwest England, Yorkshire and Humberside, north England, and Scotland. †South=southwest England, southeast England, Wales, West Midlands, East Midlands, and East Anglia. ‡North versus south, adjusted for age and sex.

Table 2: Comparison of cumulative vCJD incidence between the north\* and south† of Great Britain

up), to see whether rates of sporadic CJD were higher in the north than the south. Up to 31 Dec, 1999, 151 sporadic CJD cases had been identified in the north (population 19.1 million, annual mortality per million=0.82) and 270 in the south (population 35.8 million, annual mortality per million=0.78). We also looked at the regional distribution of individuals who were referred to the unit as suspected cases of vCJD but who were subsequently shown to have some other condition or who are currently thought unlikely to have vCJD. There were 15 such individuals from the north (0.9 per million people aged 10 years and older) and 35 from the south (1.1 per million people aged 10 years and older).

Northern people with vCJD were slightly older at onset than those in the south (median [range] of 27 [12-74] vs 24 [14-52] years, respectively,  $p=0.24$ ) and more were male people (25 of 43 vs 17 of 41,  $p=0.13$ ). The mean Carstairs' score for the enumeration districts of the 84 cases was -0.09 (95% CI -0.73 to 0.55), which is close to the national average (zero), and to the average adjusted for regional distribution (0.11). The cases were evenly distributed across the five quintiles of the index (data not shown).

Table 3 shows data from the Dietary and Nutritional Survey of British Adults<sup>12</sup> on consumption of food items most relevant to putative transmission of BSE. Those items most likely to have contained mechanically recovered meat or high-titre BSE agent material from the central nervous system (burgers and kebabs, sausages, meat pies and pastries, and other meat products) showed no consistent pattern of higher consumption in northern regions. People in the north ate more meat pies and pastries than those in the south, but those in southeast England consumed the most burgers and kebabs and other meat products.

Food type	Mean quantity per person (g) by region			
	Scotland	North England, northwest England, and Yorkshire and Humberside	East Midlands, East Anglia, West Midlands, southwest England, and Wales	Southeast England
Beef and veal	351	342	319	362
Burgers and kebabs	170	166	139	205
Sausages	147	136	142	143
Meat pies and pastries	251	284	243	237
Other meat products	170	201	197	215
<b>Total</b>	<b>1089</b>	<b>1129</b>	<b>1040</b>	<b>1162</b>

\*From the Nutritional Survey of British Adults.<sup>12</sup>

Table 3: Regional variations in quantities of foods consumed per week from 1986 to 1987\*

Food type	Mean quantity per person (g) by region								
	Scotland	North England	Yorkshire and Humberside	Northwest England	East Midlands	West Midlands	Southwest England	Southeast England and East Anglia	Wales
Carcass meat	325	362	359	377	373	392	395	382	355
Bacon	102	119	113	121	110	122	89	88	113
Poultry	158	192	174	199	175	212	196	205	191
Other meat and meat products	455	456	369	408	367	376	362	338	339
<b>Total</b>	<b>1040</b>	<b>1129</b>	<b>1015</b>	<b>1105</b>	<b>1025</b>	<b>1102</b>	<b>1042</b>	<b>1013</b>	<b>998</b>

\*From Household Food Consumption and Expenditure: 1988.<sup>13</sup>

Table 4: **Regional variations in quantities of foods per week brought into the home from 1984 to 1986\***

Table 4 shows data on meat consumption from the Household Food Consumption and Expenditure report for 1988,<sup>13</sup> for 1984-86. Four categories of meat or meat products were distinguished. Carcass meat included: joints; steaks; chops; and mince of beef, pork, and lamb. The products most likely to have contained bovine mechanically recovered meat or high-titre BSE agent material from the central nervous system were classed as other meat and meat products. Consumption of other meat and meat products showed some correlation with vCJD incidence ( $r=0.72$ ,  $p=0.03$ ) (figure 3), whereas for both carcass meat and poultry the correlation was negative ( $r=-0.70$ ,  $p=0.04$ ; and  $r=-0.68$ ,  $p=0.04$ , respectively), and bacon consumption was not correlated ( $r=0.12$ ,  $p=0.77$ ).

We identified a group of five people with vCJD in Leicestershire as the most likely cluster ( $p=0.004$ ). There were no other significant ( $p<0.05$ ) clusters. In particular, the cases in Kent which have been much debated<sup>17</sup> were not identified as a cluster. The population of Leicestershire at the 1991 census was about 870 000, which gave a local cumulative vCJD incidence of about 5.7 per million, whereas overall cumulative incidence

in Great Britain was about 1.5 per million. Four of the five Leicestershire people lived in the district of Charnwood. Charnwood had a population of about 142 000 in 1991, which gave a cumulative incidence for this district of about 28.2 per million. The fifth person lived a few km outside Charnwood District; the greatest distance between any two of the Leicestershire cases was less than 10 km. Apart from the closeness of place of residence, these cases did not seem different from others from elsewhere in the country. Two were women and ages at onset ranged from about 17 to 33 years. All five people were reported to have eaten beef products and one had worked as a farm labourer.

Four of the Leicestershire people with vCJD lived in the area from birth until onset. The fifth person lived in the area from birth until mid-1991, then moved to the south coast but returned regularly to their previous home. When the cluster analysis was repeated with this person's place of residence not recorded as Leicestershire, the four remaining Leicestershire cases still formed the most likely cluster ( $p=0.02$ ). None of the other 79 people with vCJD had ever lived in Leicestershire.

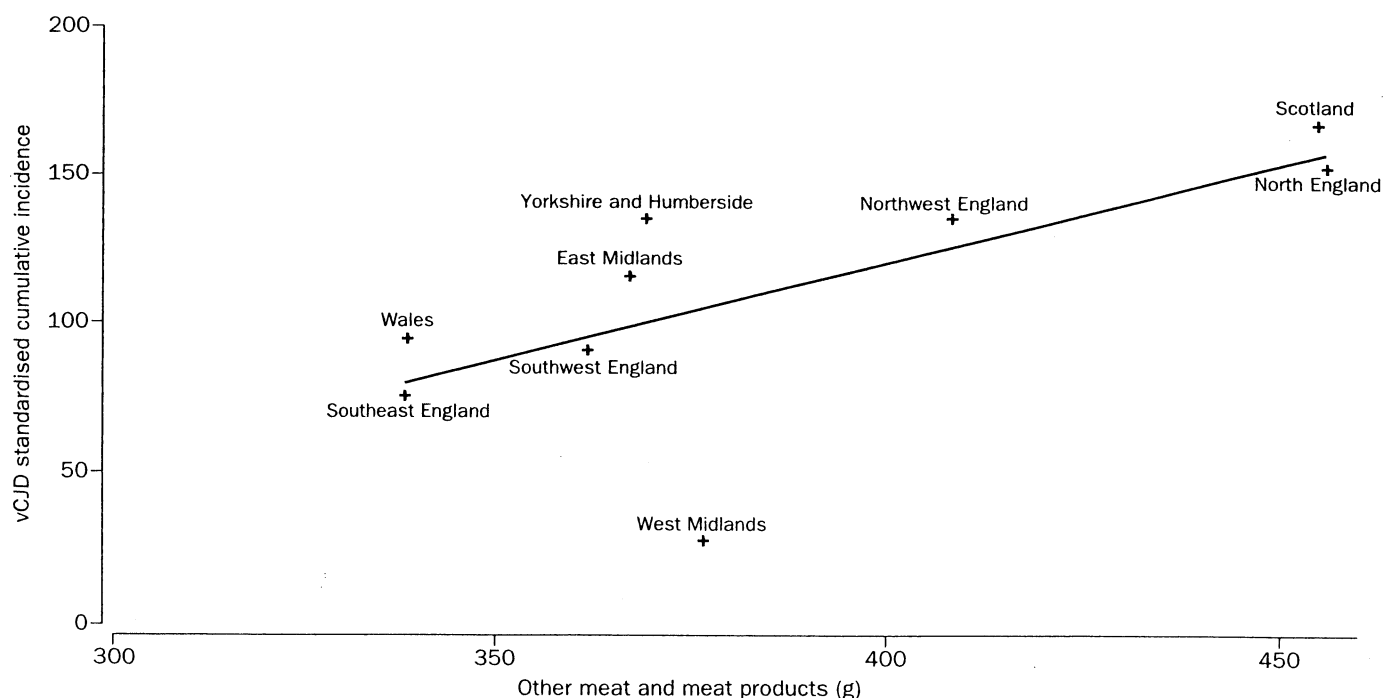


Figure 3: **Scatterplot of cumulative, age-standardised vCJD incidence against weekly consumption of other meat and meat products by region**

Dietary data are from Household Food Consumption and Expenditure: 1998.<sup>13</sup> vCJD=variant Creutzfeldt-Jakob disease.

## Discussion

When we first reported<sup>11</sup> an excess of people with vCJD in the north compared with the south of Great Britain, we were cautious about interpretation in the absence of an a priori hypothesis that incidence of vCJD might be higher in the north. Our results show that a similar excess has been maintained in subsequent cases, which suggests that the original observation was not a chance finding. We also showed that five people with vCJD in Leicestershire (which is in the south in our classification) formed a cluster. Both these findings are based on analyses of place of residence on Jan 1, 1991. Our findings are not, however, sensitive to this choice of date; distribution of cases in 1985 (46 in the north of Great Britain, 37 in the south, and one overseas) and at onset (45 in the north *vs* 39 in the south) also suggest higher incidence among individuals living in the north.

Such regional differences could have arisen if ascertainment of people with vCJD is more complete in the north, perhaps because the CJD Surveillance Unit is located there (in Edinburgh, Scotland). However, the similarity of the regional rates for sporadic CJD and for vCJD referrals who do not have the disease does not lend support to the hypothesis that there are major differences in ascertainment of CJD between the two regions.

The socioeconomic profile of the places of residence of individuals with vCJD was close to that of the whole population, suggesting that the difference in cumulative incidence between north and south cannot solely be explained by regional variations in socioeconomic circumstances. The leading hypothesis for the mode of transmission of the BSE agent to the human population is that infection occurred through dietary exposure to contaminated bovine products. Data from the Dietary and Nutritional Survey of British adults,<sup>12</sup> showed no clear pattern of higher consumption in the north of Great Britain of food items thought most likely to contain high BSE agent titre material. Data from the Household Food Consumption and Expenditure report,<sup>13</sup> on the other hand, showed a correlation between consumption of other meat and meat products and vCJD incidence. Consumption of poultry and carcass meat showed an inverse relation with vCJD incidence, perhaps because of an inverse correlation between the consumption of poultry and carcass meat and that of other meat and meat products.

The positive regional correlation of vCJD incidence with other meat and meat products is difficult to interpret. Because the analysis was ecological, the correlation could be attributable to some confounding factor which is, or was, more prevalent in the north. Furthermore, no clear correlation was identified between vCJD incidence and the data from the Dietary and Nutritional Survey of British Adults.<sup>12</sup> Regional rates of vCJD have not correlated with BSE incidence, which has tended to be higher in the south than in the north.<sup>18</sup> These findings might indicate merely that beef and beef products were generally consumed far from the place where the cattle were raised.

Exposure routes that might distinguish cases at a national level have not yet been established—eg, all people with vCJD had eaten beef and beef products at some time during their lives, but then so have most of the population. Recent results<sup>19</sup> from an investigation of a cluster of people with vCJD in Leicestershire, led by the local public health department, indicate that most of

these individuals were probably infected through their diet. Beef carcass meat was unwittingly cross contaminated with the BSE agent in local butchers' shops where cattle heads were split. The proportion of other people with vCJD who might have been infected in a similar way is as yet unknown.

We think the regional differences in cumulative vCJD incidence are not likely to be attributable to ascertainment bias. Although the general view is that there are regional differences in diet, do these differences cause the variations in incidence of vCJD? First, we are unsure about which food items carried the highest risk, if indeed the BSE agent was transmitted to human beings through their diet. Second, the limitations of ecological analyses, including the difficulty of controlling confounding, are well known even when they provide consistent results. Our analyses with two independent data sources do not provide consistent results. A national case-control study of vCJD is presently underway, which includes an investigation of potential dietary risk factors in individuals. However, unbiased dietary data from years past will be difficult to obtain. Relatives rather than the person with vCJD will have to provide the information and there has been substantial media coverage of a possible link between diet and risk of vCJD. Results from the Leicestershire investigation suggest that it might not be only the type of food consumed that determines risk of vCJD, but also where and how items were prepared.

## Contributors

P Smith, S Cousens, H Ward, R Knight, and R Will initiated the study. M Zeidler, G Stewart, M-A Macleod, and R Knight obtained data. J Mackenzie coordinated the study. S Cousens and D Everington did statistical analyses. S Cousens wrote the first draft and all authors contributed to subsequent drafts of the manuscript.

## Acknowledgments

The CJD Surveillance Unit is funded by the Department of Health and the Scottish Executive Department of Health. Simon Cousens is funded in part by the Department of Health. The census boundaries used were provided with the support of the ESRC and are copyright of the Crown and EDLINE. We thank Chris Grundy for assistance with census data, the families of vCJD cases for providing the information on which this report is based, and the neurologists and neuropathologists in the UK for their cooperation in surveillance activities.

## References

- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; **347**: 921–25.
- Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; **383**: 685–90.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; **389**: 498–501.
- Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; **389**: 448–50.
- Scott MR, Will RG, Ironside JW, et al. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; **96**: 15137–42.
- Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; **123**: 638–44.
- Wilesmith JW, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy: observations on the incidence during 1992. *Vet Rec* 1993; **132**: 300–01.
- Will RG. Surveillance of prion diseases in humans. In: Baker H, Ridley R, eds. *Methods in molecular medicine: prion diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 1996: 119–37.
- Department of Health. Monthly Creutzfeldt-Jakob disease figures. <http://www.doh.gov.uk/cjd/stats/july00.htm>. (Accessed [March 9, 2001]).

- 10 Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
- 11 The National CJD Surveillance Unit and the London School of Hygiene and Tropical Medicine. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK: eighth annual report 1999. Edinburgh, 2000.
- 12 Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. Dietary and nutritional survey of British adults. London: HM Stationery Office, 1990.
- 13 National Food Survey Committee (MAFF). Household food consumption and expenditure: 1988. London: HM Stationery Office, 1989.
- 14 Carstairs V, Morris R. Deprivation and health in Scotland. Aberdeen: Aberdeen University Press, 1991.
- 15 Kulldorff M, Hagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med* 1995; 14: 799-810.
- 16 Kulldorff M, Feuer EJ, Miller BA, Freedman LS. Breast cancer clusters in the Northeast United States: a geographic analysis. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 161-70.
- 17 Cousens SN, Linsell L, Smith PG, et al. Geographical distribution of variant CJD in the UK (excluding Northern Ireland). *Lancet* 1999; 353: 18-21.
- 18 Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, et al. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996; 382: 779-88.
- 19 Bryant G, Monk P. Summary of the final report of the investigation into the North Leicestershire cluster of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Leicestershire NHS Health Authority, 2001. <http://www.leics-ha.org.uk> (Accessed [March 22, 2001]).

## The uses of error: Quality control

It was the first day of my medical house job and we were on take; no induction period, straight in the deep end. The man in his forties was in coma and sweating profusely. At the hand-over, I was assured by the outgoing houseman that it was a stroke case and there was nothing to be done. Twenty-four hours later he was dead for want of a glucose drip for his hypoglycaemic coma. During this time my feet hadn't touched the ground and the duty senior never appeared.

The lessons are self evident so that by the time I reached consultant status, on call meant regular ward rounds by the specialist registrar and consultant and monthly morbidity and mortality meetings. How many lives were lost in vain so that the chief could have a good night's sleep?

As an arrogant young surgical registrar I was called to see a young girl with asthma and an acute abdomen. In spite of the anaesthetist's protestations I insisted that I open her belly. It was a negative laparotomy and she died in status asthmaticus. There was no forum to discuss this case and I got off without being called to task so that others might learn of pseudoperitonitis in acute asthma.

As a lecturer/senior registrar I was doing a difficult vagotomy in a man with a duodenal ulcer and concurrent Crohn's disease which had involved his oesophagus. Without recognising at the time I pushed my index finger through the intra-abdominal portion of his oesophagus with disastrous consequences. Perhaps I could be forgiven for that mistake but no one else learnt from it apart from myself.

Finally as a professor of surgery I was attempting a very low anterior resection in a woman with an early carcinoma of the rectum. It all went badly wrong and she developed a rectal vaginal fistula and ended up with a colostomy for life. At this point I realised I was becoming de-skilled in this branch of surgery and simply didn't have the time for retraining or for learning the emerging new techniques of large bowel anastomosis. I never allowed myself to do another case and capitulated to my ultimate full-time specialisation as a breast surgeon.

In fairness to my generation and myself this was all a long time ago. Since then I've been involved in monthly audit and morbidity and mortality meetings and have introduced weekly clinical-pathological audit meetings into my breast cancer practice. As this has been over more than a decade it can not have been a defensive response to current frenzy of self-recriminations. Let us continue to learn from each other's mistakes.

Professor Michael Baum

University College London, London W1P 7LD, UK

# 1994－2000 年の英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の 地理的分布

## 要約

**背景：**変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の地理的分布の変動は、この感染性因子のヒトへの伝播経路を示していることがある。我々は、vCJD の地域別罹患率が、地域別食物データと相関するか否かを検討した。

**方法：**国立 vCJD サーベイランスユニットは、2000 年 11 月 10 日までの vCJD 罹患者 84 名を前向き研究で確定した。彼らの生涯の居住歴は、近親者への聞き取り調査によって得られた。標準地域による vCJD の累積罹患率を計算した。1991 年の時点での居住場所に関するグリッド（ブロック毎の）照合を行ない、地理的集団の証拠を探索した。食物と vCJD 罹患率との地域的相関性については、1980 年代の食物データを分析した。vCJD 罹患者の居住場所の社会経済的状況を、一般国民の場合と比較した。

**成果：**vCJD の罹患率は、英国の南部よりも北部の方が高かった。率比（北部対南部）は 1.94（95%信頼区間は 1.27－2.98）であった。vCJD の地域別罹患率は、世帯別食品消費・経費調査によって分類・記録されたその他の肉類及び肉製品の消費と相関していた（ $r = 0.72$ ）が、英国成人の食物・栄養調査のデータとは相関しなかった。レスター州の 5 名の vCJD 罹患者は一群に集積した（ $p = 0.004$ ）。

**解説：**地域別の vCJD 罹患率の違いは、確認のバイアスによるものとは考えられない。食事分析の結果が一致しなかったために、食事の地域的変動がこのような罹患率の違いをもたらしたのかどうかを決定するのは困難であった。

## 緒言

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は、1996 年に英国で最初に確認され、この疾患が、牛海綿状脳症（BSE）と同一の病原因子によって引き起こされるという強力な証拠がある。家畜における主要な感染経路はおそらく、病原因子で汚染された食物であると考えられた。ヒトが vCJD に感染した経路はまだ不明である。エジンバラに存在する国立 CJD サーベイランスユニット（CJDSU）は、前向きに vCJD 罹患者を確定した。症例の確認方法は既に報告されている。確定症例は、神経病理学的に確認されたものである。確実性の高い症例として同定するための判定基準は既に報告されていて、このように同定

されてその神経病理学的データが入手できるようになった人達はすべて、vCJD に罹患していることが確認された。vCJD の疑いのある人達は、いつでも CJDSU の神経学者と調查看護師による診察を受け、これらの医療スタッフは、インフォームドコンセントを得た上で、生涯の居住歴を含めた広範な要因についてその患者の近親者に質問する。

vCJD 罹患者の地理的分布を調べると、vCJD の伝播経路についての手掛かりが得られるかもしれない。このようなデータから、我々は以前に、英国の北部において見かけ上過剰な症例の存在することを報告した。このような症例過剰は、vCJD の地域的分布に関する事前仮説なしに説明するのは困難であった。そこで我々は、現時点での vCJD の分布を調べて、その分布が食物データを関係するかどうかを検討することを目的とした調査を行なった。レスター州の一地域において vCJD 罹患者の集団が存在するという報告は、大いに興味を引いた。そこで我々は、1991 年における居住場所に基づいた vCJD の集団的罹患を調査した。

## 方法

我々は、各 vCJD 罹患者の 1991 年 1 月 1 日の居住場所に注目した。この日を選んだのは、1991 年については英国での年齢別の正確な小区域国勢調査データが入手できたためであった。1989 年に、特定部位牛臓物の利用が禁止された。つまり、特定部位牛臓物の利用禁止が効果を発揮していれば、その最大曝露は 1989 年に起こっていたはずであり、もし禁止効果が出ていなければ、最大曝露は 1992－1993 年に起こったはずであった。我々は、1991 年の国勢調査の時点で 10 才以上であった人口を分母として、英国の 10 カ所の標準地域について、vCJD の粗累積罹患率を計算した。1991 年の国勢調査（出典：1991 年度の国勢調査、英国の著作権、経済・社会調査審議会から購入）に基づいたデータを用いた。北部と南部における vCJD 罹患者の罹患率を統計学的に比較し、その際に、症例がポアソン分布すると仮定して、年齢及び性別を考慮した。

1980 年代の食物に関する地域別データの出典は次の 2 つであった。つまり、「英国成人の食物・栄養調査」と、1998 年の「世帯別食品消費・経費調査報告書」であった。英国成人の食物・栄養調査は、1986－1987 年に実施された。16－64 才の成人 2197 名について、1 週間の献立記録が得られた。地域別分析のために、英国を 5 地域、すなわち、スコットランド、北部イングランド、ウェールズ地方、中部及び南西部イングランド、並びに南東イングランドに分割した。世帯別食品消費・経費調査報告書は、1984－1986 年にわたるものであり、ヒトが消費するために家庭に持ち込まれた全食品についての約 20,000 世帯の 1 週間の記録であった。英国は、10 標準地域に相当する 9 地区に分割されたが、南東イングラ

ンドと東アングリアは1つにまとめられた。我々は、Spearman の順位相関係数を用いて、地域別の vCJD 罹患率と食物データを比較した。

我々は、1991 年当初における英国内での各 vCJD 罹患者の居住場所のグリッド照合を、郵便番号（AFD 郵便番号プラス改訂版 4.1.17）によって確認した。さらに、その罹患者が住んでいる国勢調査区と行政区を確定するためにも郵便番号を利用した。国勢調査区とは、管理されている最小の国勢調査地域であり、150–250 世帯から成っているのが典型例である。各国勢調査区は、1 名の国勢調査員の受け持ちである。行政区とは、1 グループの国勢調査区である。vCJD 罹患者の居住場所（国勢調査区）の人口の流入と流出を、一般国民の場合と比較するために、Carstairs 指数を用いた。この指数は、国勢調査レベルで入手できる複合的測定値であり、過密状態、失業、社会階級及び自動車の所有権を基礎としている。この指数は、相対的な人口流入を示す負の値と、相対的な人口流出を示す正の値を示して、その平均値はゼロになる。

vCJD 罹患症例の集団を捜すために Kulldorff らの方法を用いた。この方法は、その集団が行政上の境界にまたがっていてもいなくても、その調査地域のどこにおいてもいかなる規模であっても集団を検出できる空間スキャン統計を利用している。多くの異なる地点に集中している連続的に大きさの変動している円を調査する。各々の円について、罹患リスクがないという帰無仮説に対して、円内では罹患リスクが高いという仮説を立てて、尤度比を計算する。最もリスクの大きい一群は、最大の尤度比を示す集団である。その集団の有意差は、Monte Carlo シミュレーションによって帰無仮説の下でのその分布が得られる尤度比検定を用いて評価した。このシミュレーションは、その評価過程に固有の多重検定を考慮したものである。

## 結果

2000 年 11 月 10 日までに、我々は、英国において 85 名の vCJD 罹患者を確認し、そのうちの 75 名は既に死亡していた。68 例は、神経病理学的検査で確定した。残りの 17 名（そのうち 10 名は生存していた）は、vCJD に罹患している可能性が高いと分類された。発症時の年齢の中央値は 26 才（12–74 才の範囲）であり、42 名（49%）が女性であった。生涯を北アイルランドで暮らした 1 名は、その後の地理的分析から除外したので、84 例について分析した。

図 1 は、vCJD 罹患者の地理的分布を示したものである。表 1 及び図 2 は、vCJD の地域別累積罹患率を示す。我々は以前に、最初の 51 症例の地理的分布を分析し、2 地域に区別した。北部は 4 カ所の標準地域、すなわち、スコットランド、北イングランド、ヨークシャー

州とハンバーサイド州、及び、北西イングランドであった。南部は残りの 6 カ所の地域、すなわち、ウェールズ、西中央部、東中央部、東アングリア、南西イングランド、及び、南東イングランドであった。表 2 は、北部と南部との間の vCJD 罹患者の分布を示したものであり、以前の分析に含まれている vCJD 症例と、その後に vCJD 症例として分類された症例との間で区別されている（先に立てた仮説の下で）。以前に北部で確定された罹患者数の過剰（年齢及び性別で調整した率比 = 1.94 ; 95%信頼区間 1.12-3.36）は、その後の症例においても引き続き認められるようである（率比 = 1.95 ; 95%信頼区間 0.99-3.86）。すべてを合わせて 84 症例について計算した率比は 1.94（95%信頼区間 1.27-2.98）であった。

孤発性 CJD の罹患率が南部に比べて北部の方が高いかどうかを調べるために、我々は、1990 年 5 月（この時に CJD サーベイランスユニットが設置された）以降の孤発性 CJD 症例のデータを検討した。1999 年 12 月 31 日までに、北部では 151 例の孤発性 CJD 症例が確認され（人口 1910 万人、100 万人当りの年間患者数 = 0.82）、また、南部では 270 症例が確認された（人口 3580 万人、100 万人当りの年間患者数 = 0.78）。vCJD の疑い例と当部門で呼ばれていたがその後何らかの他の症状を呈したり、現在では vCJD には罹患していないと考えられている人達の地域別分布についても調べた。このような人達は、北部では 15 名（10 才以上の人口 100 万人当たり 0.9 人）、南部では 35 名（10 才以上の人口 100 万人当たり 1.1 人）存在した。

北部の vCJD 罹患者は、南部に比べて発症時の年齢がわずかに高く（北部における中央値は 27 才、12-74 才の範囲、南部における中央値は 24 才、14-52 才の範囲）、また、男性が多かった（北部では 43 名中 25 名、南部では 41 名中 17 名、 $p = 0.13$ ）。84 症例の国勢調査区に対する Carstairs 得点は -0.09（95%信頼区間は -0.73-0.55）であり、この値は全国平均（ゼロ）に近く、地域別分布で調整した平均（0.11）にも近かった。vCJD 症例は、指数の五分位数の 5 カ所にわたって均等に分布していた（データは示していない）。

表 3 は、BSE 伝播経路と推定するのが最も妥当とされている食品の消費に関する英国成人の食事・栄養調査からのデータを示している。機械的に処理された食肉や中枢神経系由来の高力価の BSE 病原体を含んでいる可能性が最も高い食品（ハンバーガー、ケバブ、ソーセージ、ミートパイ類、その他の肉製品）は、北部地域での消費量が高いという一致したパターンを示さなかった。北部の住民は南部に比べてミートパイ類を多量に摂取したが、南東イングランドの住民はハンバーガー、ケバブ及びその他の肉製品を最も多量に消費した。

表 4 は、1988 年に発表された 1984 - 1986 年における世帯別食品消費・経費調査報告書

からの食肉消費量に関するデータを示している。食肉や肉製品を 4 種類に分類した。屠畜体食肉には、牛、豚及び子羊の関節、ステーキ、厚切りの肉片、ひき肉が含まれていた。機械的に処理した牛肉や中枢神経系由来の高力価の BSE 病原体を含んでいる可能性の最も高い肉製品は、その他の肉類及び肉製品として分類された。その他の肉類及び肉製品の消費量は、vCJD 罹患率と若干の相関がみられ ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.03$ ) (図 3)、一方、屠畜体食肉と鶏肉のいずれに関しても、負の相関がみられ (それぞれ、 $r = -0.70$ ,  $p = 0.04$ 、及び、 $r = -0.68$ ,  $p = 0.04$ )、ベーコン消費量は相関がみられなかった ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.77$ )。

我々は、レスター州の 5 名の vCJD 罹患者グループを最も可能性の高い罹患集団 ( $p = 0.004$ ) として確定した。他には有意 ( $p < 0.05$ ) な集団は存在しなかった。とくに、以前に大いに議論されたケント州の症例は、罹患の集積は確定されなかった。1991 年の国勢調査の時点でのレスター州の人口は約 87 万人であり、人口 100 万人当りの地方の累積 vCJD 罹患率は約 5.7 例となり、一方、英国での全体的な累積罹患率は人口 100 万人当り約 1.5 例であった。レスター州の 5 名の罹患者のうちの 4 名はチャーンウッド地区に住んでいた。チャーンウッドの 1991 年での人口は約 14 万 2 千人であり、この地区での人口 100 万人当りの累積罹患率は約 28.2 例となった。残りの 1 名はチャーンウッド地区から数キロメートル離れた場所に住んでいた。レスター州の罹患者については、いずれの 2 名の間の最大居住距離も 10 km 以下であった。居住場所が接近しているという点を除いては、これらの症例は、英国の他の場所の症例と異なる点はみられなかった。5 例のうちの 2 例は女性であり、発症年齢は約 17–33 才であった。5 名はいずれも牛肉製品を摂取していたと報告されていて、1 名は農場労働者として働いていた。

レスター州の vCJD 罹患者のうちの 4 名は、生後から発症時までその地域に住んでいた。残りの 1 名は生後から 1991 年中頃までその地域に住んでいて、その後南海岸地域に移住したが、以前の住居に定期的に帰省した。この罹患者の居住場所がレスター州とは記録されていない場合について集団分析を繰り返し行なったところ、他の 4 名のレスター州の症例はまだ最も可能性の高い集団 ( $p = 0.02$ ) を形成した。他の 79 名の vCJD 罹患者はいずれもかつてレスター州に住んだことはなかった。

## 考察

英国の北部においては、南部に比べて vCJD 罹患者が過剰に存在することを我々が初めて報告した時、我々は、vCJD 罹患率が北部の方が高いであろうという事前仮説を欠いていたために、解釈は慎重であった。今回の我々の結果から、その後の vCJD 症例においても同様の北部での過剰例が維持されていたことが明らかになった。このことは、最初の観察

結果が偶発的な所見ではなかったことを示唆する。我々は、レスター州（この地域は、我々の分類では南部に位置する）に住む 5 名の vCJD 罹患者が集団を形成することも明らかにした。これらの所見はいずれも、1991 年 1 月 1 日での居住場所の分析に基づいている。しかし、我々の所見は、このようなデータの選択によって変動を受けにくい。つまり、1985 年における症例の分布（46 例は英国の北部、37 例は南部、1 例は海外）と、発症時の症例の分布（北部 45 例に対して南部 39 例）も、北部の住民の方が罹患率が高いことを示唆している。

おそらく CJD サーベイランスユニットは北部（スコットランド地方のエジンバラ）に位置するために、もし vCJD 罹患者の同定が北部においてより完全であれば、このような地域差が生じえたであろう。しかし、孤発性 CJD の地域別罹患率と、CJD に罹患していない vCJD 罹患患者の地域別罹患率が類似していたことは、2 つの地域間の CJD 同定に大きな差異があるという仮説を支持していない。

vCJD 罹患者の居住場所の社会経済的状況は、全国民の場合と近接していたことから、北部と南部との間の累積罹患率の差異は、単に社会経済的環境の地域間変動によって説明することはできない。ヒト集団への BSE 病原因子の伝播様式についての先に述べた仮説は、その病原因子で汚染された牛製品への食物を介した曝露によって感染が起こったというものである。英国成人の食事・栄養調査からのデータでは、高力価の BSE 病原因子を含有している可能性が最も高いと考えられる食品の摂取量が、英国の北部においては多いという明白なパターンが認められなかった。一方、世帯別食物消費・経費報告書からのデータでは、他の肉類及び肉製品の消費量と vCJD 罹患率との間に相関がみられた。鶏肉及び屠畜体食肉の消費量は、vCJD 罹患率と逆の関係がみられたが、これはおそらく、鶏肉及び屠畜体食肉の消費と他の肉類及び肉製品の消費との間に逆相関があるためであろう。

vCJD 罹患率が他の肉類及び肉製品の消費量と地域的な正の相関を示すことは説明困難である。分析は生態学的なものであったことから、このような正の相関が生じた原因は、北部の方が頻度の高い（または高かった）何らかの交絡因子に帰することができるのかもしれない。さらに、vCJD 罹患率と英国成人の食事・栄養調査由来のデータとの間には、明らかな相関は認められなかった。vCJD の地域別罹患率は BSE 罹患率とは相関を示さず、後者の BSE 罹患率は北部よりも南部の方が高い傾向がみられている。これらの所見は単に、牛肉や牛肉製品がウシの飼育場所からはるかに離れた所で一般的に消費されたことを示しているだけかもしれない。

全国レベルで症例を区別できる曝露経路はまだ確認されていない。例えば、vCJD 罹患者全員がその生涯中のある時期に牛肉や牛肉製品を摂取していたが、その時に他の国民の大

部分も牛肉や牛肉製品を摂取している。地方公衆衛生部門の指導の下で行なわれたレスター州における最近の vCJD 罹患者群の調査結果は、これらの罹患者の大部分はおそらくその摂取食物を介して感染したのであらうということを示している。ウシの屠畜体食肉が、ウシの頭部を分割する地方の食肉店において BSE 病原因子と知らず知らずのうちに交叉汚染した。同様の経路で感染したと思われる他の vCJD 罹患者の割合はまだ不明である。

我々は、累積 vCJD 罹患者率の地域的差異が確認のバイアスのために生じたとは思われな  
いと考えている。地域によって食物に違いがあるというのが一般的な見解ではあるが、こ  
のような食事の違いが vCJD の罹患者率に変動をもたらすのであらうか。第一に、我々は、  
もし本当に BSE 病原因子がその食物を介してヒトに伝播されたとしても、どの食品が最も  
高いリスクを負っているのかを確認していない。第二に、たとえその分析によって一致し  
た結果が得られたとしても、要因の交絡を除くことが困難であるという点も含めて、生態  
学的分析の限界はよく知られている。2 つの独立したデータ源を用いた我々の分析では、一  
致した結果が得られていない。対照群を置いた全国的な vCJD 症例調査が現在進行中であ  
り、これには罹患者における潜在的な食物由来の危険因子の調査が含まれている。しか  
し、過去何年間から偏見のない食事データを入手するのは困難であらう。vCJD 罹患者より  
もむしろ親族が情報を提供しなければならないだろうし、食事と vCJD の危険性との間に  
関連がある可能性が既に実質的にマスコミ報道されてきた。レスター州の調査結果から、  
vCJD の危険性を決定するのは、消費される食品の種類だけでなく、食品が調理された場所  
と方法も考えることが示唆される。

図 1 : 2000 年 11 月 10 日までに同定された 84 名の確定 vCJD 罹患者及び vCJD に罹患し  
ている可能性の高い人達の 1991 年における居住場所を示している英国地図

表 1 : 1991 年 1 月 1 日の時点での標準居住地域別の vCJD 罹患者 84 名の分布

標準地域（上から）：スコットランド、北イングランド、ヨークシャー州及びハンバーサイ  
ド州、北西イングランド、東中央部、西中央部、東アングリア、ウェールズ、南東イング  
ランド、南西イングランド

1991 年の国勢調査時の 10 才以上の人口（単位：100 万人）

1991 年の時点での居住場所による vCJD 罹患者数（100 万人当りの累積罹患者率）

図 2 : 1991 年 1 月 1 日の時点での居住場所別の 10 才以上の人口 100 万人当りの 2000 年

## 11 月 10 日までの vCJD 累積罹患率

表 2：英国の北部と南部との間の累積 vCJD 罹患率の比較

- ・ 地域
- ・ 1991 年の国勢調査の時点での 10 才以上の人口（単位：100 万人）
- ・ 1991 年 1 月 1 日の時点での居住場所別の vCJD 罹患者数（100 万人当りの累積罹患率）
- \* 北部 = 北西イングランド、ヨークシャー州及びハンバーサイド州、北イングランド、及びスコットランド
- † 南部 = 南西イングランド、南東イングランド、ウェールズ、西中央部、及び東中央部
- ‡ 北部対南部、年齢及び性別で調整した。

表 3：1986 -1987 年の間の 1 週間当りに消費された食品量の地域別変動（英国成人の栄養調査から）

食品の種類：牛肉及び子牛肉、ハンバーガーおよびケバブ、ソーセージ、ミートパイ類、その他の肉製品

地域別の一人当りの平均消費量（g）…スコットランド他

表 4：1984 -1986 年の間の家庭に持ち込まれた 1 週間当りの食品量の地域別変動（1988 年の世帯別食品消費・経費調査から）

食品の種類：屠畜体食肉、ベーコン、鶏肉、その他の肉類及び肉製品

地域別の一人当りの消費量（g）

図 3:地域別にみたその他の肉類の 1 週間の平均消費量と vCJD 累積罹患率との相関関係(年齢は標準化済み)

（横軸）その他の肉の消費量（g）

（縦軸）年齢調整累積罹患率

## 文献 3

### Investigation of geographically associated cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease

### 地理的関連性のある 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病症例の研究

出典

**vCJD GAC Investigations Working Group, 25 November, 2003.**

## SUMMARY

*vCJD GAC Investigations Working Group*  
*25<sup>th</sup> November 2003*

---

### **1. Investigation of all cases of CJD**

Scientific evidence suggested that vCJD is caused by transmission of the BSE agent to humans. Clinicians suspecting a diagnosis of CJD, including vCJD, are encouraged to refer patients to the National CJD Surveillance Unit (NCJDSU), Edinburgh for confirmation of diagnosis and further investigation. Following referral the NCJDSU undertakes a medical assessment of the patient and seeks detailed risk factor information through interviews with a close relative (diet, medical procedures and possible occupational, educational, social and recreational exposures).

### **2. Geographically associated cases of vCJD**

Geographically associated cases are cases of probable or definite vCJD with a geographic association either through proximity of place of residence or through another link to the same location (occupational, educational or social/recreational). Such cases are of considerable interest since it may be possible to identify shared local exposures to the BSE agent and hence identify transmission routes of the BSE agent.

Geographical associations are identified principally by detection of cases resident within 5km of at least one other since 1980 for any common period up to 2 years before disease onset. Additional cases including those otherwise linked to the same location, and near outliers in geographic space and time, which ought to be considered for inclusion in any local investigation, may be identified by further examination of data by staff at the NCJDSU, or local sources.

### **3. Investigations of geographically associated cases of vCJD (vCJD GAC Investigations)**

Following an investigation in North Leicestershire (see <http://www.leics-ha.org.uk/publics/cjdrep.pdf>) a protocol has been developed to facilitate vCJD GAC investigations (see <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjdguidance.htm>). In the event of an association becoming apparent a local investigation will be conducted, lead by the public health department/health protection unit representing the locality(s) involved and supported by a national steering group. Consent to share available information is sought from the relatives of each of the cases involved; this is reviewed in confidence and further investigations agreed and actions undertaken.

The purpose of these investigations is to establish common factors linking the cases through geographic location, that might be related to their becoming infected with the BSE agent and plausibly explain their local occurrence. As well as identifying risk factors for local transmission, the

investigations will seek to determine whether the risk is continuing, and inform control measures. Information obtained following referral to NCJDSU may need to be clarified, and further “additional” and “beef-purchasing” questionnaires may be completed through interviews with relatives. Medical and dental records may be reviewed to assess the possibility of iatrogenic transmission of vCJD. An environmental investigation may also be undertaken, in which information pertaining to local butchery practices and beef supply chains, waste management procedures and water supplies, as well as the occurrence of BSE and other TSEs in the area, may be collected from key local informants.

A full report of any vCJD GAC investigation will be produced by the local investigation team. To date reports of 4 investigations are available in the public domain, listed below:

#### **vCJD-GAC Investigation Reports\***

##### **North Leicestershire**

Monk, P. and Bryant, G. *Final report of the investigation into the North Leicestershire cluster of variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Leicester: Leicestershire NHS Health Authority, April 2001. Available online at <http://www.leics-ha.org.uk/Publics/cjdrep.pdf>.

##### **Southampton**

Southampton and South West Hampshire Health Authority. Report of the investigation into the geographically associated cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Eastleigh and Southampton. Southampton: Southampton and South West Hampshire NHS Health Authority, February 2002. (Requests for information should be directed to Dr Mike Barker, CCDC ([Michael.barker@sswh-ha.swest.nhs.uk](mailto:Michael.barker@sswh-ha.swest.nhs.uk))).

##### **North East**

North East vCJD regional investigation team. *Investigation of geographically associated cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the North East. Summary report*. Durham: Communicable Disease Surveillance Centre, July 2002. (Requests for information should be directed to Dr Vivien Hollyoak, Regional Epidemiologist ([vivien.hollyoak@hpa.org.uk](mailto:vivien.hollyoak@hpa.org.uk))).

Anonymous. Investigation of geographically associated cases of variant CJD in north east England. *CDR Weekly*, 2002, 12, 3202. Available online at <http://193.129.245.226/publications/cdr/archive02/News/news3202.html>

---

\* reports available in the public domain

## 地理的関連性のある変異型クロイツフェルト・ヤコブ病症例の研究：

vCJD GAC 研究グループ報告（2003）

要約

vCJD GAC 研究作業班 2003 年 11 月 25 日

### 1. 全 CJD 症例の検討

vCJD は、BSE 物質のヒトへの感染によって起きることが科学的証拠によって示唆されている。臨床医は vCJD を含む CJD の疑いのある患者には、診断確定とさらに詳細な検討を行うために国立 CJD サーベイランスユニット（NCJDSU、エジンバラ）に患者を照会するように求められている。照会された患者を同ユニットが診察し、関連性のある要因（食事、医学治療、職業、教育、社会及びリクリエーションなどに関連した曝露）について、面談を通してさらに詳細なリスク要因の解明を行う。

### 2. 地理的関連のある CJD 症例

地理的関連性ある症例とは、居住場所の近接性あるいはその他、同一地域との関連性、例えば、職業、教育、社会・リクリエーションなどを介した地理的関連の見られる vCJD との疑いのある症例もしくは vCJD と診断された症例である。それらに共通した BSE 因子への地域的曝露を特定することが可能と考えられるので、非常に興味深い症例と思われる。

地理的関連性は、原則として、発病の最低 2 年前に 5 km 以内に居住した住民に検出された症例と見なされるか、あるいは、同一局在性に関連した症例など地理的空間と時間共通性のみられる職場外の症例は、それらは地域研究に包括すべきかもしれないが、NCJDSU

のスタッフによるデータを詳しく再検証か、あるいは地域資料を基にそのような症例は識別できる可能性がある。

### 3. 地理的関連性のある vCJD の検討 (vCJD GAC の検討)

北部レスター州の研究 (<http://www.leics-ha.org.uk/publics/cjdrep.pdf> を参照) に続き、vCJD GAC 研究を促進するプロトコールが開発された

(<http://www.doh.gpv.uk/cjd/cjdguidance.htm> を参照)。関連性の有無が明らかになった事例については、関係のある地域または国の進める研究班が関与するか、または支援する関係地域を代表する国の保健所や健康増進課などによって今後、地域研究が進められるだろう。該当する各症例の家族からの情報提供について同意を得る必要がある。本報告には、信頼性の高い総説と今後の研究及び取るべき行動について概説した。

この研究の目的は、BSE 因子感染に至ったことと関係する要因、また地理的発症を説明できる地理的局在性によってそれぞれの症例を関連づける可能性のある何か共通した因子を特定することである。地域的伝播のリスク要因を特定すると同時に、そのリスクが継続しているかどうか、またそのリスク因子が発症をコントロールする手段の情報を提供するかどうかも本研究によって明らかになるであろう。NCJDSU 機構に紹介された後、得られた情報はすべて解明される必要がある。その他にも家族の面接調査を通じて牛肉購入などに関する質問事項も明らかになるかもしれない。医業や歯科医業の診療録を検討すれば、医源性 vCJD が伝播しているかどうか判定できるかもしれない。環境調査によってその地域における BES・TSE 発症のほかに地域の食肉処理業務、牛肉供給経路、廃棄物処理方法、給水設備などに関する情報を入手し、さらに重要な地域情報の提供者からも情報が集まるかもしれない。

地域研究班は、vCJD GAC 研究についての完全な論文を発表する予定である。下記の行政地域から最新の 4 研究報告が入手可能である。

## vCJD－GAC 研究報告

### 北部レスター州地域

Monk, P. and Bryant, G. 変異型クロイツェルフェルト・ヤコブ病の北部レスター州患者群についての最終研究報告書：レスター州NHS保健所 2001年4月  
(<http://www.leics-ha.org.uk/Publics/cjdrep.pdf>で入手可能)

### サザンプトン

サザンプトンと南西ハンプシャー保健所：イーストレイとサザンプトン地域の地理的関連性のある変異型クロイツェルフェルト・ヤコブ病の症例に関する研究報告書  
サザンプトン：サザンプトンと南西ハンプシャーのNHS保健所 2002年2月 (情報提供依頼は、Dr. Mike Barker まで、CCDC (Michael.barker@sswh-ha.swest.nhs.uk))

### 北東地域

北東地域の vCJD 地域研究チーム。 北部地域における変異型クロイツェルフェルト・ヤコブ病の地理的関連性のある症例に関する研究。 要約報告書。Durham： 伝染性疾患監視センター 2002年7月 (情報の提供依頼は、地域疫学専門家の Dr.ViVien Hollyoak まで、(vivien.hollyoak@hpa.org.uk))

筆者不明 北東イングランドにおける地理学的関係のある変異型 CJD 症例に関する研究  
CDR 週報、2002年12月3202, 下記アドレスで入手可能  
(<http://193.129.245.226/publications/cdr/archive02/News/news3202.html>)



## 文献 4

# Protocol for the investigation of Geographically Associated Cases of variant Creutzfeldt-Jakob Disease

## 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の 地域関連患者の研究プロトコール

出典

Horby P, Ward H, Cousens S, et al, 9 April, 2001.

from URL: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/05/81/03/04058103.pdf>

**Title**            **Protocol for the investigation of Geographically  
Associated Cases of variant Creutzfeldt-Jakob Disease**

**Version**        **Final version**

**Authors**       **Peter Horby  
Hester Ward  
Simon Cousens  
Noel Gill  
Nicky Connor  
David Walker  
Alan Harvey  
Roland Salmon**

**Date**            **9<sup>th</sup> April 2001**

## 1 Background

Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) was first recognised in 1996. The disease is thought to be caused by the same agent that causes Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in cattle, but the route(s) by which transmission to humans occurs remains to be established.

Cases of vCJD have been identified that appear to be associated with one another geographically. This may be by virtue of geographical proximity of residence or another link with the same area e.g. attending the same school or work place. The geographical association may be current or historic. Individuals with vCJD who appear to be associated in these ways are referred to here as geographically associated cases.

The association between these cases may reflect a common experience that is related to their having become infected with the BSE agent. Investigating cases that are associated geographically may therefore help to identify risk factors for transmission of infection.

An understanding of how the infectious agent is transmitted is important for a number of reasons:

- It allows the design of appropriate control strategies.
- It will permit more accurate estimates of how many people are likely to have been exposed to the agent causing vCJD.
- It will improve predictions of how the epidemic will develop and thereby facilitate appropriate planning.

In addition to the reasons outlined above, when geographically associated cases of vCJD are identified, the Director of Public Health (DPH) of the Health Authority or Health Board involved will want to determine if there is a continuing risk to public health. The DPH of a Health Authority or Board has a statutory duty to ensure that effective arrangements are in place to control communicable diseases.

However, it is important to recognise that cases of vCJD that are geographically associated may have acquired their infection through a different route to cases that are not geographically associated. Hence any hypotheses generated for geographically associated cases will also need to be tested in cases that have no apparent geographical association with other cases.

## 2 Investigation framework

All suspected cases of vCJD should be referred to the National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU) for confirmation of diagnosis. As soon as possible after referral the NCJDSU will carry out a medical examination of the individual and interview a close family member. The interview seeks detailed information on diet, medical procedures, occupation, and educational and residential histories. Since individuals from the NCJDSU are amongst the first to become aware of new cases of vCJD and have early contact with the families of cases, the NCJDSU is most likely to identify an association between cases.

All suspected cases of vCJD referred to the NCJDSU will be reported to the Public Health Department of the Health Authority or Board where the case is resident (see guidance on local reporting of CJD). Local public health teams may therefore identify geographical associations between cases.

The detailed investigation of geographically associated cases of vCJD requires a co-ordinated and consistent approach that incorporates local and national expertise, knowledge and information.

A National Steering Group will provide guidance on the appropriate response to geographically associated cases of vCJD (Appendix 1). This National Steering Group will be composed of representatives from the NCJDSU, the Scottish Centre for Infection and Environmental health (SCIEH), the Department of Health, the London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), the Public Health Laboratory Service, Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) and the Public Health Medicine Environmental Group (PHMEG).

When a decision is required on whether to undertake a detailed investigation of geographically associated cases of vCJD, a Working Group of the National Steering Group will be convened. This Working Group will comprise the relevant Consultant(s) in Communicable Disease Control (C(s)CDC) from the Health Authority or Board where the cases currently reside, the relevant Regional Epidemiologist (RE), a representative from the NCJDSU, a representative from LSHTM and a representative from CDSC. To avoid delays, this group may convene by teleconference. An individual known as the Investigation Co-ordinator will act as the Secretary to the Working Group.

If the Working Group recommends detailed investigation of an apparent association, the Investigation Co-ordinator will be appointed to act on behalf of the National Steering Group and provide support to local agencies.

The agency that should lead the local investigation of geographically associated cases of vCJD is the Public Health Department of the Health Authority or Board in which the cases live. The relevant CCDC will lead the local Investigation Team on behalf of the DPH.

This protocol will be updated as information from these investigations accumulates.

### **3 Aim of investigation**

To identify, through a series of co-ordinated and standardised investigations of geographically associated cases of vCJD, routes of transmission of the BSE agent to humans.

### **4 Objectives of investigation**

- 1) To combine and co-ordinate local and national expertise and information.
- 2) To investigate geographically associated cases of vCJD in a standardised way.
- 3) To identify if geographically associated cases of vCJD share any common factors which may represent a plausible route of transmission of the BSE agent to humans.
- 4) To determine whether there is any continuing risk of transmission of infection.
- 5) To document the circumstances, methods and findings of these investigations in a standardised way.
- 6) To inform the relevant local and national agencies of the findings of investigations in a timely and consistent way.

### **5 Identifying geographically associated cases of vCJD**

#### **5.1 Definition**

Because knowledge of vCJD is currently rudimentary, a useful definition of geographically associated cases will necessarily be loose.

#### **Definition of geographically associated cases**

Two or more cases of probable or definite vCJD where preliminary investigations suggest there is an association between the cases because of:

- a) Geographical proximity of residence at some time either now or in the past.
- b) Other link with the same geographic area e.g. attending the same school or work place, or attending functions in the same area.

There are a number of mechanisms by which geographically associated cases may be identified:

- 1) When the NCJDSU is first notified of a suspected case of vCJD staff will be aware of earlier cases from the same area and therefore may identify a close geographical association.
- 2) An association may be picked up during the interview of family members of a case. The interviewer may identify a link with a previous case or the family may be aware of a link with a previous case.
- 3) Information on lifetime residential addresses of each case is collected by NCJDSU. The LSHTM in collaboration with the NCJDSU performs a monthly systematic check of the residential database to identify all pairs of cases who have lived within 5 km of each other at any time since 1980.
- 4) The NCJDSU regularly reviews data held at NCJDSU in order to identify other possible associations between cases e.g. school, occupational addresses.
- 5) As all cases of vCJD will be reported to local public health departments, local agencies may be the first to identify an association between cases.
- 6) On occasions the press may be the first to uncover a link between cases.

## ***5.2 Initial action if the NCJDSU becomes aware of an association between cases***

- The agreed national procedure will apply for reporting of all cases of vCJD.
- If the NCJDSU becomes aware of a geographical association between probable or definite vCJD cases they will as a first step inform the CCDC of the Health Authority or Board where the cases live and also the relevant RE. If the associated cases live in different Health Authorities or Boards then each CCDC will be informed. The CCDC will be responsible for informing other relevant individuals in the locality such as the DPH.
- The decision to undertake further investigation of an association should be jointly taken by a Working Group made up of, the relevant C(s)CDC, RE, and representatives from the NCJDSU, LSHTM and CDSC (See section 6).

### ***5.3 Initial action if local agency becomes aware of an association between cases***

- The agreed national procedure will apply for reporting of all cases of vCJD.
- The agency that should lead the local investigation of geographically associated cases of vCJD is the Public Health Department of the Health Authority or Board in which the cases live. If any other person or agency becomes aware of an association between cases of vCJD they should as a first step contact the CCDC of the Health Authority or Board where the cases live. If the associated cases live in different Health Authorities or Boards then each relevant CCDC should be informed.
- If the NCJDSU have not already informed the Health Authority or Board of the cases or the apparent association, then the C(s)CDC should as first step contact the NCJDSU (Tel: 0131 537 2128).
- The NCJDSU will confirm if the individuals are probable or definite cases of vCJD. If the individuals are not probable or definite cases then further investigation is not warranted at this time.
- If the individuals are probable or definite cases of vCJD the CCDC should inform the RE. A decision then needs to be taken on whether further investigation is required. The decision should be jointly taken by a Working Group made up of the C(s)CDC, RE and representatives from the NCJDSU, LSHTM and CDSC (See section 6).

## **6 Deciding to initiate further investigations**

A Working Group of the National Steering Group should be convened by telephone to review available evidence including that already gathered by the NCJDSU. The membership of this working group should include:

- a) The relevant C(s)CDC
- b) Regional Epidemiologist
- c) NCJDSU representative
- d) LSHTM representative
- e) CDSC representative [SCIEH representative in Scotland]

In deciding whether further investigation is necessary, the Working Group will consider the following information:

- a. The total number of cases, the certainty of diagnosis and the dates of onset of illness.
- b. The proximity, duration and nature of the geographical association between the cases.
- c. The reliability of information on the geographical association. There may be a need to corroborate the information through other sources before embarking on a detailed investigation.
- d. The influence of population density and chance on apparent geographical clustering of cases. However, statistical confirmation that a geographical association is unlikely to be due to chance is not a pre-condition for investigation.
- e. Whether further information, in addition to that already collected, is required.
- f. The local context and how it may influence the feasibility of particular courses of action.

If the decision is taken not to initiate further investigations this should be documented along with the rationale for this decision. All decisions will have to be re-visited if further associated cases are identified.

### ***6.1 Notifying national agencies***

Once the decision to initiate further investigations has been taken, the Working Group will inform the relevant Department(s) of Health. The Department of Health will consider cascading the information to other national agencies if necessary e.g. Food Standards Agency, Ministry of Agriculture Fisheries and Food.

As Secretary to the Steering and Working groups, the Investigation Co-ordinator will be responsible for ensuring that the Department of Health is kept informed of decisions made by these two groups.

## **6.2 *Biennial review of geographically associated cases***

The Working Group will meet every six months to review all geographically associated cases. At this meeting the group will review:

- 1) Findings of completed investigations.
- 2) Progress of ongoing investigations.
- 3) Changes to the investigation protocol.
- 4) Recently identified geographically associated cases.

The six monthly review meetings will be timetabled to take place approximately one month before the six monthly meeting of the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) Epidemiology sub-group. This will allow the Working Group to prepare a summary report for the SEAC Epidemiology sub-group.

The full National Steering Group will meet annually, alternately in London and Edinburgh.

## **7 The Local Investigation**

### **7.1 Membership of Local Investigation Team**

The investigation will be undertaken by a Local Investigation Team. The chair and lead investigator should normally be the CCDC of the Health Authority or Board in which the majority of the cases reside. Suggested membership of the Local Investigation Team includes:

- 1) C(s)CDC (Chair)
- 2) Senior Environmental Health Officer
- 3) Regional Epidemiologist
- 4) Director of Public Health
- 5) Representative of local MAFF Veterinary Investigation Centre
- 6) Investigation Co-ordinator supported by:
  - a) NCJDSU representative
  - b) CDSC (national) representative

### **7.2 Operational issues**

The Local Investigation Team should deal with the following issues as a priority at their first meeting:

- Terms of reference of the Local Investigation Team
- Remit of the investigation
- Roles and responsibilities of members of the Team
- Likely duration of investigation and resources required
- Communications strategy
- Liaison with the families and possibility of press injunction

### **7.3 Design issues**

The investigation can be divided into a number of phases.

#### **7.3.1 Preliminary phase**

- Review all the available information
- Establish working definitions

### *Population at risk*

In order to investigate geographically associated cases it is important to try to define a population from which the cases have arisen. This helps provide parameters to the investigation and also will allow the appropriate selection of controls if this should become necessary.

#### Time

Exposure period. Exposure of the UK population to the BSE agent is likely to have been greatest between 1980 and 1996. However, earlier or later exposure cannot be ruled out.

#### Place

Can a meaningful geographic area be defined which contains the population at risk?

#### Person

Can a social network be defined which contains the population at risk?

### *Case definition*

Individuals from the *population at risk* diagnosed with probable or definite vCJD.

- Consider hypotheses

An agreed checklist of hypotheses to consider (Appendix 2) will drive the investigations. This checklist will not be fixed and items may be added as further hypotheses are generated.

### 7.3.2 Descriptive phase

This phase is likely to be important whilst hypotheses for transmission are being developed. This phase may involve the use of more qualitative techniques to gather information to guide the investigation. Whilst novel hypotheses may be explored, it is envisaged that a 'minimum information set' will be generated which provides essential details relating to the most likely hypotheses (Appendix 3). Steps in the descriptive phase may include:

- Interviews with relatives of the cases to develop hypotheses further. The NCJDSU will have already undertaken interviews and careful consideration will be needed as to how valuable additional information will be.
- Interviews with key local informants – farmers, butchers, vets etc. (See environmental investigation below)
- Review of medical and dental records to gather information on certain hypotheses e.g. immunisation or surgery. Primary care notes are likely to be the most

accessible and comprehensive records. Note that for any individual case of vCJD a review of medical and dental records may be necessary to assess the risk of iatrogenic transmission of vCJD.

#### Environmental investigation

E.g. meat trading and butchering practices, agricultural practices, herd structure (beef/dairy, breed), history of BSE, water supply etc. Routine data sources will provide some information but interviews are also likely to be necessary.

### 7.3.3 Review phase

Once all the relevant descriptive information has been gathered it should be reviewed. Certain hypotheses may be discarded at this stage. Others may appear more plausible or new hypotheses may present themselves. At this stage the Investigation Team need to decide whether a formal epidemiological study is required to test specific hypotheses.

### 7.3.4 Analytic phase

This phase may become more important as information from investigations accumulates and hypotheses need to be tested.

## 7.4 *Reporting findings*

As is normal practice, the Chair of the Local Incident Control Team will be responsible for producing a full report of the investigation. Due to the lengthy delays that can occur in writing and agreeing final reports, the Investigation Co-ordinator will compile a standardised interim report for each investigation. This will be agreed by the local team and reviewed by the Working Group. The National Steering Group will present a summary of all investigations to the SEAC Epidemiology Sub-group biennially.

## **8 Roles and responsibilities**

### **8.1 *National Steering Group***

- a) To establish and develop an informative and acceptable process for the detailed investigation of geographically associated cases of vCJD.
- b) To provide members for the Working Group deciding whether to undertake detailed investigation of geographically associated cases of vCJD.
- c) To review and interpret the results of the investigations.
- d) To present a biennial summary of the investigations to the SEAC Epidemiology Sub-group.

### **8.2 *Working Group***

- a) To decide if further investigation of geographically associated cases of vCJD is necessary.
- b) To document the circumstances, methods and findings of these investigations in a standardised way.
- c) To provide operational guidance to the Local Investigation Team on the investigation of geographically associated cases of vCJD.
- d) To support the Investigation Co-ordinator.
- e) To review and interpret the results of the investigations.
- f) To report to the National Steering Group

### **8.3 *Local Investigation Team***

- a) To undertake investigation of geographically associated cases of vCJD when agreed by the Working Group.
- b) To adhere to standard 'good practice' in local outbreak investigation.
- c) To address community concerns and to keep relatives and the local community informed of the progress of the investigation.
- d) To control any ongoing risk after taking national advice.
- e) To write an incident report.

#### **8.4 CCDC**

- a) To inform the NCJDSU and RE of geographically associated cases of vCJD of whom the CCDC becomes aware.
- b) To serve as a member of the Working Group deciding whether to undertake further investigation of geographically associated cases of vCJD.
- c) To chair the Local Investigation Team.
- d) To co-ordinate the local investigation of geographically associated cases of vCJD.

#### **8.5 Investigation Co-ordinator**

- a) To provide direct support to the Local Investigation Team in the field investigation.
- b) To ensure a standardised approach to the investigation of geographically associated cases of vCJD.
- c) To write an interim investigation report agreed by the Local Investigation Team for review by the Working Group.
- d) To liaise between the Local Investigation Team and members of the Working Group.
- e) To act as Secretary for the National Steering Group and the Working Group.

#### **8.6 NCJDSU**

- a) To provide a representative for the National Steering Group and Working Group.
- b) To attempt to ascertain if cases of vCJD referred to NCJDSU are geographically associated, working in collaboration with statistical & epidemiological support from the LSHTM.
- c) To inform local CCDC, RE, & CDSC of any geographically associated cases of vCJD that are identified by NCJDSU.
- d) To provide epidemiological advice and more general advice on all aspects of vCJD to the local investigation team.

### **8.7 LSHTM**

- a) To provide a representative for the National Steering Group and Working Group.
- b) To perform statistical analysis, in collaboration with the NCJDSU, which will help to inform the decision as to whether geographically associated cases merit detailed investigation.
- c) To perform monthly checks of the vCJD residential database to identify pairs of cases who have lived within 5 km of each other.
- d) To inform local CCDC, RE, & CDSC of geographically associated cases on behalf of NCJDSU if necessary.
- e) To provide epidemiological and statistical guidance to the Local Investigation Team.

### **8.8 CDSC**

- a) To provide a representative for the National Steering Group and Working Group.
- b) To inform the NCJDSU of geographically associated cases of vCJD that CDSC becomes aware of.
- c) To provide epidemiological guidance and assistance to the Local Investigation Team.

### **8.9 Department of Health**

- a) To provide a representative for the National Steering Group.
- b) To provide policy guidance to the Local Investigation Team.
- c) To cascade information to other relevant Government Departments.
- d) To provide generic press support to the Local Investigation Team.

If you have any questions or comments on this protocol please contact Dr Hester Ward at the NCJDSU ([h.ward@ed.ac.uk](mailto:h.ward@ed.ac.uk)) or Dr Noel Gill at CDSC ([ngill@phls.org.uk](mailto:ngill@phls.org.uk)).

## **Appendix 1.**

### **Membership of National Steering Group**

Dr N Connor – Department of Health, Communicable Diseases Branch  
Mr A Harvey – Department of Health, Communicable Diseases Branch  
Dr N Gill – PHLS Communicable Disease Surveillance Centre (convenor)  
Dr R Salmon - PHLS Communicable Disease Surveillance Centre  
Dr H Ward – National CJD Surveillance Unit  
Mr S Cousens - London School of Hygiene and Tropical Medicine  
Dr D Walker – Durham HA / Public Health Medicine Environmental Group  
Dr P Horby – PHLS Communicable Disease Surveillance Centre (secretary)

## **Appendix 2.**

### **Checklist for investigation of Geographically Associated Cases of vCJD**

#### **1 DIET**

*Rationale:* Large numbers of BSE infected cattle were slaughtered for human consumption.

*Specific hypothesis of interest:* local butchering practices, particularly butchering of the head on the same premises as the butchering of the rest of the carcass, may have led to consumption of material with a high infectious titre.

##### **1.1 Meat/ meat product purchase**

Where did cases purchase meat/ meat products, especially mince, burgers, meat pies, sausages during the period 1980-1996? A detailed questionnaire on the purchase of meat products is now part of routine data collection that takes place during the initial visit by the NCJDSU to all cases of vCJD.

##### **1.2 Butchering practices**

Did any of these outlets butcher cattle heads on the same premises as they butchered other parts of the carcass?

##### **1.3 Local cattle**

Where did these cattle come from? What were they used for? What age were they? What breed were they? Was BSE reported in these herds?

##### **1.4 Take-away/ restaurant purchasing**

Did the cases purchase meat products such as burgers, sausages or meat pies regularly from the same fast-food/takeaway outlets, restaurants or pubs?

#### **2 Medical**

*Rationale:* a large number of medical products were produced using bovine materials including a wide range of medicines, some vaccines and catgut sutures. Surgical procedures also carry the theoretical risk of secondary transmission from an infected individual to another individual.

*Specific hypotheses of interest:*

- (i) Individuals may have been infected by exposure to a common batch of medical products contaminated with BSE infected bovine products.
- (ii) Infection may have been transmitted from one infected individual to other, previously uninfected individuals, through medical procedures.

## **2.1 General practice**

Did cases share the same general practitioner at any time between 1980 and 1996? If so, did they undergo minor procedures at the GP's surgery at around the same time? Did they receive the same treatments at the same time?

## **2.2 Vaccination**

When and where were the cases vaccinated during the period 1980 to 1996? Which makes and types of vaccine did they receive (routine and travel)? Were they vaccinated with the same vaccine batch?

## **2.3 Surgery**

Did cases undergo surgical procedures in the same hospital at around the same time during the period 1980-1996?

## **2.4 Out-patients clinics (hospital, community)**

Did cases attend out-patients at the same location and at the same time during the period 1980- 1996? If so, did they undergo minor procedures/ interventions in the out-patient clinic at around the same time? Did they receive the same treatments at the same time?

## **3 Dentistry**

Did cases share the same dentist at any time between 1980 and 1996? If so, did they undergo any dental procedures (other than cleaning/dental hygiene) at around the same time?

## **4 Ophthalmology**

Did the cases use contact lenses in the period 1980 to 1996, including those worn for social reasons (e.g. to change eye colour)? Did they undergo tonometry in the same location at around the same time during this period?

## **5 Water Supply**

*Rationale:* it has been suggested that waste material from abattoirs or rendering plants, spread onto fields could lead to infectious material reaching the water course and hence the water supply.

*Specific hypothesis:* individuals were infected through contamination of a shared water supply.

- Were abattoirs/rendering plants discharging waste material in the catchment area of the water supply during the period 1980-1996?
- Did cases share a common water supply at any time during the period 1980-1996?

## 6 Social or leisure activities

*Rationale:* individuals may have been exposed to a common source of infection through social or leisure activities.

*Specific hypothesis:* individuals may have been infected through a common exposure linked to social or leisure activities.

- Did cases have any social or leisure activities in common during the period 1980-1996? For example, did they go to the same pub? Did they attend the guides/scouts/ the same youth club/night clubs? Did they go to watch the same football team? Were the cases sexual partners?

## 7 Occupation

*Rationale:* individuals may have been exposed to a common source of infection at work.

*Specific hypothesis:* individuals may have been infected through a common exposure to infected materials linked to work.

- Did the cases work in the same organisation at any time during the period 1980-1996?
- Did the cases work in occupations involving contact with animals or animal products? (could include leather, etc.)

## 8 Schooling

*Rationale:* individuals may have been exposed to a common source of infection at school.

*Specific hypothesis:*

- (i) Individuals were infected through eating the same school dinners
- (ii) Individuals were infected through dissecting bulls' eyes.

- Did cases attend the same school during the period 1980 to 1996?
- Did cases eat school meals during this period?
- Even if cases did not attend the same schools, were they eating school meals from the same source?
- Did they dissect bulls' eyes? If so, what was the source of the bulls' eyes?

## **9 Other exposure to animals**

*Rationale:* it is known that cats get FSE. It has been suggested that transmission of BSE to humans could have occurred indirectly through transmission to other animals, such as cats.

*Specific hypothesis:* individuals were infected through being bitten or scratched by animals such as cats.

- Did the cases keep pets or take part in leisure activities involving contact with animals? If they had contact with cats, were any sick from an unexplained illness during 1980 to 1996?
- Did cases have a history of being bitten by pets or other small animals?
- What was the incidence of FSE in the area from 1980- 1996?

## **10 Needle puncture**

*Rationale:* individuals may have been infected through cross- contamination of re-used needles for non- medical or recreational purposes.

*Specific hypothesis:* individuals were infected through ear piercing, body- piercing, acupuncture, intravenous drug use.

- Did the cases have ear or body piercing? When and where was this carried out?
- Did the cases undergo acupuncture? When and where was this carried out?
- Did the cases take recreational drugs? Did they ever inject them? Did they ever share needles?

### Appendix 3

#### **Information set to guide the investigation of geographically associated cases of vCJD.**

The National CJD Surveillance Unit (NCJDSU) undertakes a detailed interview of every suspected case of vCJD referred to them. The interview seeks detailed information on diet, medical procedures, occupation, and educational and residential histories. However, since associations between cases will often only become apparent some time after the initial interview, the initial interview cannot probe for particular associations between cases.

When geographically associated cases of vCJD are identified the information in the following tables should be checked or collected. Given that exposure of the UK population to the BSE agent is likely to have been greatest between 1980 and 1996, it is reasonable to limit the investigation to exposures or events occurring from 1980 onwards.

Where an association is identified, further investigation may be necessary. For instance, it may be discovered that a number of cases purchased meat from the same source. Information that might then be required includes the original source of the meat, the BSE history of the particular farms that supplied the meat, where the animals were butchered and the butchering practices in the establishment that supplied the meat.

A detailed review of medical and dental records may not always be a necessary part of the investigation of associations between cases of vCJD e.g. if the cases were never registered with the same dental practice. However, such a review may be necessary for individual cases to establish if there is any risk of iatrogenic transmission of vCJD. The *CJD Incident Panel* at the Department of Health (Tel: 020 7972 5324) has been established to provide advice on the management of the possible risk of transmission resulting from medical or dental procedures in people subsequently diagnosed with CJD.

## Check list

**Note: Details of cases must not be disclosed to the family of associated cases unless permission to share this information has been sought and granted.**

Questions	Availability of information
<b>Educational</b>	
Did any of the cases ever attend the same school? If yes, did the cases attend the same school at the same time?	An educational history is collected by NCJDSU.
Did any of the cases eat school meals from the same source? One supplier of school meals may supply many schools.	Local Education Authority.
<b>Medical / dental history</b>	
Did any of the cases ever undergo surgery at the same hospital? If yes, further investigation in partnership with the relevant Trust will be necessary.	A history of operations is collected by NCJDSU. Primary care notes. Some information may have already been collected for the CJD Incident Panel.
Did the cases ever attend the same hospital outpatients clinic? If yes, further investigation in partnership with the relevant Trust will be necessary.	The NCJDSU collects information on regular attendance at hospital outpatients. Primary care notes. Some information may have already been collected for the CJD Incident Panel.
Were any of the cases ever registered with the same GP practice at the same time? If yes, a full review of the notes will be necessary to produce a chronology of visits and the purpose of each visit, including vaccinations and minor surgery.	Primary care notes. Supplementary interview with case informant may be necessary. Some information may have already been collected for the CJD Incident Panel.
Were any of the cases ever registered with the same dental practice at the same time? If yes, a full review of the notes will be necessary to produce a chronology of visits and the purpose of each visit.	NCJDSU ask about history of dental treatment other than fillings. Supplementary interview with case informant may be necessary. Some information may have already been collected for the CJD Incident Panel.
Did any of the cases ever attend the same opticians? If yes, a full review of the notes will be necessary to produce a chronology of visits and the purpose of each visit.	Supplementary interview with case informant will be necessary.
<b>Occupational / recreational / social</b>	
Did any of the cases ever share the same occupation?	An occupational history is collected by NCJDSU.
Did any of the cases ever work at the same place? If yes, did the cases work there at the same time and what was the nature of their job?	An occupational history is collected by NCJDSU. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases ever have tattoos, body piercing or acupuncture carried out at the same establishment? If yes, further investigation will be necessary to produce a chronology of visits and the purpose of each visit.	NCJDSU collect information on acupuncture, piercing and tattoos but not the establishment. Supplementary interview with case informant may be necessary.

**Note: Details of cases must not be disclosed to the family of associated cases unless permission to share this information has been sought and granted.**

Question	Availability of information
Were two or more of the cases intra-venous drug users? If yes, further investigation will be necessary to try to establish if the cases may have shared injecting equipment.	NCJDSU collect information on intra venous drug use. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases know each other? If yes, what was the nature of the relationship? Close friends, casual acquaintance?	Supplementary interview with case informant will be necessary.
Did any of the cases ever belong to the same clubs or groups?	NCJDSU may have some information on social activities. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases share any hobbies or sports?	NCJDSU may have some information on social activities. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases regularly eat meat products purchased from the same establishment?	NCJDSU will have some information on where meat products consumed by cases were purchased. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases regularly eat out at the same restaurant, pub or café?	NCJDSU may have some information on restaurants / pubs regularly visited by the cases. Supplementary interview with case informant may be necessary.
Did any of the cases suffer animal bites?	NCJDSU may have some information on bites. Supplementary interview with case informant may be necessary. Primary care notes.
<b>Environmental</b>	
Was there a rendering plant, abattoir or meat processing plant close (5 km) to where the cases lived? If yes, there may be a need to investigate the waste management procedures of the plant and the cases' water supply.	Local Environmental Health Department. Relevant water supply company.
What is the history of BSE and Feline Spongiform Encephalopathy in the local area?	

# 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の地域関連患者の研究プロトコール

タイトル 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の地域関連患者の調査プロトコール

版 最終版

著者

Peter Horby

Hester Ward

Simon Cousens

Noel Gill

Nicky Connor

David Walker

Alan Harvey

Roland Salmon

日付 2001 年 4 月 9 日

## 1. 背景

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は 1996 年に始めて確認された。この疾病は畜牛の牛海綿状脳症（BSE）を引き起こすものと同一の媒介物によって引き起こされると考えられているが、ヒトに伝播される経路はまだ確定されていない。

vCJD 患者は相互に地域的に関連しているらしいことが明らかになった。これは居住地の地理的近接性によるものかもしれないし、あるいは同一の学校や同一の職場に通っているなど同一エリアのつながりかもしれない。地理的関連は現在のものかもしれないし、過去のことかもしれない。この方法で結びついていると思われる vCJD 患者を、この研究では地理的関連患者と呼ぶ。

これらの患者間の関係は彼等が BSE 媒介物に感染する原因となったことに関係する共通の経験を反映しているかもしれない。したがって、地理的に関連する患者を調査することは、感染の伝播に対する危険因子を特定するのに役立つかもしれない。

感染媒介物はどのように伝播されるかを理解することは、多くの理由から重要であると思われる。

- ・適切な防御戦略を計画することができる。
- ・どれくらいの人数が vCJD を引き起こす媒介物に暴露された可能性があるかをもっと正確に概算することができる。
- ・この疫病の広がり方の予測が改善され、それによって適切な計画の立案が容易になる。

上記の要点に加え、vCJD の地理的関連患者を特定する場合、当該 Health Authority もしくは Health Board の公衆衛生責任者 (DPH) は、公衆衛生に対する継続的リスクがあるかどうかを調査させる。Health Authority もしくは Health Board の公衆衛生責任者 (DPH) は、法令上の義務として、感染症を防御するために効果的な手筈を整えなければならない。

しかし、地理的に関連する vCJD 患者が地理的に関連していない患者と異なる経路を通して感染を獲得するかもしれないということを認識するのは重要である。したがって、地理的関連患者に関して立てられた仮説は、その他の患者と明らかな地理的関連を持たない患者においても試験を行う必要があるだろう。

## 2. 調査の骨組み

診断を確証するために、vCJD の疑いのある患者すべてを英国国立クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスユニット (NCJDSU) に照会すること。照会後できるだけ早く NCJDSU は患者の検診を行い、近親者との面談を行う。面談では食事、医療処置、職歴、学歴および居住歴を問う。NCJDSU は新しい vCJD 患者であることにいち早く気づき、患者の家族と早期に接触を持つので、NCJDSU は患者間の関連を特定する可能性が最も高い。

NCJDSU に照会された vCJD の疑いのある患者はすべて、患者が居住している Health Authority もしくは Health Board の公衆衛生部門に報告される (CJD の地域報告に関するガイダンス参照)。したがって地域の公衆衛生チームが患者の地理的関連を特定するかもしれない。

vCJD 地理的関連患者についての詳細な調査は、地域的かつ国家的な専門性、知識および情報を導入する組織的で継続的なアプローチを必要とする。

National Steering Group は vCJD 地理的関連患者に対する適切な反応に関するガイダン

スを提供する（付録1）。この National Steering Group は NCJDSU、スコットランド感染・環境衛生センター（Scottish Center for Infection and Environmental health, SCIEH）、英国保健省、ロンドン大学公衆衛生学熱帯医学大学院（LSHTM）、英国公衆衛生検査サービス（PHLS）、伝染病サーベイランスセンター（CDSC）および公衆衛生医学環境グループ（PHMEG）の代表から構成されている。

vCJD 地理的関連患者の詳細な調査に着手するかどうかの決定を必要とする場合、National Steering Group の Working Group が招集される。この Working Group は患者が現在居住している Health Authority もしくは Health Board の当該伝染病管理コンサルタント（C(s)CDC）、当該地域伝染病学者（RE）、NCJDSU の代表、LSHTM の代表および CDSC の代表から構成されている。遅延を避けるために、このグループはテレビ会議によって招集される。調査コーディネーターとして知られている人が Working Group の事務局として働く。

Working Group が明白な関連についての詳細な調査を推奨する場合、調査コーディネーターは National Steering Group の代表として働くように任命され、地方団体政府機関（local agency）を支援する。

vCJD 地理的関連患者の地域調査を先導すべき機関は、患者が居住している Health Authority もしくは Health Board の公衆衛生部門である。当該伝染病管理コンサルタント（CCDC）は公衆衛生責任者（DPH）の代表として地域調査チームを先導する。

このプロトコールはこれらの調査から得られた情報の蓄積に伴い、更新される。

### 3. 調査の目標

vCJD 地理的関連患者に関する統合かつ標準化された一連の調査を通して、BSE 媒介物のヒトへの伝播経路を特定すること。

### 4. 調査の目的

- 1) 地域と国家の専門的知識および情報を組み合わせ、統合すること。
- 2) 標準化された方法で vCJD 地理的関連患者を調査すること。
- 3) vCJD 地理的関連患者が BSE のヒトへの伝播の有望な経路を示す共通の因子を共有し

ているかどうかを特定すること。

4) 感染の伝播の継続的リスクがあるかどうかを調べること。

5) 標準化された方法でこれらの調査の環境、方法およびデータを文書化すること。

6) 適宜、一定の方法で、調査データを当該地方団体政府機関（local agency）および政府機関（national agency）に知らせること。

## 5. vCJD 地理的関連患者の特定

### 5.1. 定義

vCJD に関する知識が現在のところ初歩的な段階なため、地理的関連患者の有用な定義が明確に定まっているとはいいがたい。

#### 地理的関連患者の定義

以下の理由のために、予備調査で患者間に関連があることが示唆される 2 例以上のほぼ確実例（probable vCJD）および確定例（definitive vCJD）の患者。

- a) 現在もしくは過去のある時点における居住地の地理的近接
- b) 同一の地理的エリアのその他の結びつき、たとえば、同一の学校もしくは職場に通う、同一のエリアでの会合に参加するなど。

地理的関連患者が特定される多くのメカニズムがある。

- 1) NCJDSU がはじめに vCJD の疑いのある患者について通報を受けた場合、スタッフは同一エリアの以前の患者に気づき、それゆえ密接な地理的関連を特定できるかもしれない。
- 2) 患者の家族の面談中にある団体が抽出されることもある。面談によって以前の症例との結びつきが特定される場合や、家族が以前の症例との結びつきに気づく場合がある。
- 3) 各患者の生涯の居住地に関する情報は NCJDSU によって収集される。NCJDSU と連携する LSHTM は 1980 年以降いかなる時点においても相互に 5km 以内に住んでいた対の患者すべてを特定するために、居住地データベースの体系的チェックを月毎に行っている。

- 4) NCJDSU は学校、職場の住所などその他の可能性がある患者間の関連を特定するために、NCJDSU にあるデータを定期的に再検討している。
- 5) 全 vCJD 患者が地域公衆衛生部門に報告されるので、地方団体政府機関 (local agency) がまず患者間の関連性を特定するかもしれない。
- 6) 時として報道機関が最初に患者間の結びつきを発見することがあるかもしれない。

## 5.2 NCJDSU が患者間の関連性に気づいた場合の初期行動

- ・すべての vCJD 患者の報告に対して、承認された国内手続きが適用される。
- ・NCJDSU がほぼ確実例 (probable vCJD cases) もしくは確定例 (definite vCJD cases) の間の地理的関連性に気づいた場合、第一段階として患者が居住している Health Authority もしくは Health Board と、当該 RE に知らせること。関連する患者が異なる Health Authority もしくは Health Board に居住している場合には、各伝染病管理コンサルタント (CCDC) に知らせること。伝染病管理コンサルタント (CCDC) は公衆衛生責任者 (DPH) などその地域のその他の当該者に知らせる責任を負う。
- ・関連性についてのさらなる調査に着手する決定は、当該 C(s) CDC、RE および NCJDSU、LSHTM および CDSC の代表から成る Working Group によって合同で行われること (セクション 6 参照のこと)。

## 5.3 地方団体政府機関 (local agency) が患者間の関連性に気づいた場合の初期行動

- ・全 vCJD 患者の報告に対して、承認された国内手続きが適用される。
- ・vCJD 地理的関連患者の地域的調査を先導すべき機関は、患者が居住している Health Authority もしくは Health Board の公衆衛生部門である。他の人もしくは機関が vCJD の患者間の関連性に気づいた場合、第一段階として患者が居住している Health Authority もしくは Health Board の伝染病管理コンサルタント (CCDC) と接触を持つこと。関連する患者が異なる Health Authority もしくは Health Board に居住している場合、各々の当該伝染病管理コンサルタント (CCDC) に知らせること。
- ・NCJDSU が患者もしくは明確な関連について Health Authority もしくは Health Board にまだ知らせていない場合、C(s) CDC は第一段階として NCJDSU に接触を取ること (電

話：0131 537 2128)。

- ・ vCJD ほぼ確実例 (probable cases) もしくは確定例(definitite cases)の場合、NCJDSU は確証すること。ほぼ確実例 (probable cases) もしくは確定例(definitite cases)でない場合、その時点でのさらなる調査は認められない。
- ・ ほぼ確実例 (probable cases) もしくは確定例(definitite cases)である場合、CCDC は RE に知らせること。さらなる調査が必要かどうか、決定する必要がある。決定は C(s)CDC、RE および NCJDSU、LSHTM および CDSC の代表から成る Working Group によって合同で行われること (セクション 6 参照)。

## 6. さらなる調査に着手する決定

National Steering Group の Working Group は電話で招集され、NCJDSU によってすでに収集されたものを含め有用な証拠を再検討すること。この Working Group のメンバーには以下の人々を含めること。

- a) 当該 C(s)CDC
- b) 地域疫学者
- c) NCJDSU 代表
- d) LSHTM 代表
- e) CDSC 代表[スコットランド SCIEH 代表]

さらなる調査が必要かどうかを決定する際、Working Group は以下の情報を考慮する。

- a. 総症例数、診断の確実さおよび疾病の発症日
- b. 患者間の地理的関連の近接性、期間および特性
- c. 地理的関連についての情報の信頼性
- d. 患者が地理的に明確に集まることに対して、人口密度および人口の変化はどのような影響を及ぼすか。しかし、地理的関連性が偶然によるものではないように思われるという統計的確定は調査の前提条件ではない
- e. すでに収集された情報に加えて、さらなる情報が必要かどうか

- f. 地域的事情、さらに特定の活動方向の実行可能性に地域的事情がどのように影響を及ぼすか

さらなる調査に着手しないと決定された場合、この決定の理論的根拠に沿ってこれを文書化すること。さらなる関連患者が特定された場合、すべての決定に関して最初に立ち戻ること。

#### 6.1. 政府機関への通知

さらなる調査に着手する決定がいったんなされたら、Working Group は当該英国保健省に知らせる。必要に応じて、英国保健省は Food Standards Agency や英国農漁食糧省などその他の政府機関への情報転送を考慮する。

Steering Group および Working Group の事務局として、調査コーディネーターはこれらの2つのグループによってなされた決定を必ず英国保健省に知らせる責任を負う。

#### 6.2. 地理的関連患者の隔年再検討

Working Group は6ヶ月毎に会議を持ち、すべての地理的関連患者を再検討する。この会議で、以下の内容を再検討する。

- 1) 完了した調査のデータ
- 2) 進行中の調査の進展
- 3) 調査プロトコールの変更
- 4) 最近特定された地理的関連患者

6ヶ月毎の再検討会議は、海綿状脳症調査委員会（SEAC）疫学サブグループによる6ヶ月ごとの会議の約一ヶ月前に開催されるようにスケジュールリングされる。これによってSEAC 疫学サブグループのためのサマリーレポートを Working Group が準備することができる。

National Steering Group は完全な形でロンドンとエジンバラで交互に年一回会議を行う。

### 7. 地域調査

#### 7.1 地域調査チームのメンバー

調査は地域調査チームによって行われる。議長および調査リーダーは通常患者の大半が居住している Health Authority もしくは Health Board の CCDC であること。地域調査チームに提示されるメンバーは以下の通りである。

- 1) C(s)CDC (議長)
- 2) 上級環境衛生官
- 3) 地域疫学者
- 4) 公衆衛生責任者
- 5) 地域 MAFF 動物調査センターの代表
- 6) 以下の人々の支援を受ける調査コーディネーター
  - a) NCJDSU 代表
  - b) CDSC (国内) 代表

## 7.2 運営上の問題

地域調査チームは最初の会議で優先して以下の問題を取り扱うこと。

- ・ 地域調査チームの権限
- ・ 調査の付託事項
- ・ チームのメンバーの役割および責任
- ・ 予定調査期間および必要なリソース
- ・ コミュニケーション戦略
- ・ 家族との連絡および報道の差止め命令の可能性

## 7.3 デザイン問題

調査は多くの段階に分けられる。

### 7.3.1 準備段階

- ・ 利用できる情報すべてを再検討
- ・ 仮の定義を定める

リスク人口

地理的関連患者を調査するために、患者が発生した人口を明確にしようとするのが重要である。これは調査にパラメータを提供するのに役立ち、万が一必要になった場合

に、適切な制御の選択を行うことができる。

#### 時間

暴露期間。英国人口の BSE 媒介物への暴露は 1980 年から 1996 年の間に最大になったと思われる。しかし、それ以前およびそれ以降の暴露も無視できない。

#### 場所

リスク人口を含む地理的エリアを明確にできるか。

#### ヒト

リスク母集団を含む社会的ネットワークを明確にできるか。

#### 患者の定義

vCJD のほぼ確実例 (probable cases) もしくは vCJD 確定例 (definite cases) の診断が下されているリスク人口の患者。

#### ・考慮すべき仮説

考慮すべき仮説についての承認済みチェックリスト (付録 2) によって、調査が進む。このチェックリストは固定されたものではなく、さらなる仮説が生じた場合には項目が追加される。

#### 7.3.2 記述的段階

この段階は伝播に関する仮説が展開されている間は重要であろう。この段階では調査を導く情報を集めるために、さらに定性的方法を用いることがある。新しい仮説が探求される間に、「最低限の情報セット」が集められ、それによって最も可能性の高い仮説に関係する不可欠な情報の詳細が入手される (付録 3) と予想される。この記述的段階のステップには、以下のものが含まれる。

- ・ 仮説をさらに発展させるために患者の親類と面談する。NCJDSU はすでに面談を行っており、価値ある情報をさらに得るためにはどのようにしたらよいかということについて注意深く考慮する必要がある。
- ・ 鍵となる地域情報提供者との面談－農夫、肉屋、獣医 (以下の環境調査を参照)。

- ・ある仮説に関する情報を収集するために医学的記録および歯学的記録を再検討する（例えば、免疫記録、外科手術記録など）。プライマリーケアノートは最もアクセスしやすく、包括的な記録であると思われる。個々の vCJD 患者に対して、医学的記録および歯科的記録を再検討することは、vCJD の医原性伝播のリスクをアセスメントするために必要であるということに留意する。

## 環境調査

例えば、肉の取引および屠殺作業、農作業、群構成（牛／酪農場、血統）、BSE 歴、給水など。日常のデータソースから多少情報を入手できるかもしれないが、面談も必要であろう。

### 7.3.3 再検討段階

すべての当該記述的情報がいったん収集されたら、それを再検討する必要がある。ある仮説はこの段階で破棄されるかもしれない。別の仮説はもっともらしく思われるかもしれないし、あるいは新しい仮説が現れるかもしれない。この段階では、調査チームは特定の仮説を試験するために正式な疫学的研究が必要であるかどうかを決定する必要がある。

### 7.3.4 分析段階

調査からの情報が蓄積し、仮説を試験する必要が起こった場合、この段階はさらに重要になる。

## 7.4 報告データ

通常の慣行通り、地域事例制御チーム（ the Local Incident Control Team）の責任者は調査の全報告を作成する義務を負う。最終レポートを文書化し同意を得る際に起こりうる長期にわたる遅延に備えて、調査コーディネーターは各調査に対する標準化された暫定的レポートを編集する。これは地域チームによって承認され、Working Group によって再検討される。National Steering Group は SEAC 疫学サブグループに対して 2 年に一度すべての調査のサマリーを提示する。

## 8. 役割および責任

### 8.1 National Steering Group

- a) vCJD 地域関連患者の詳細な調査に対する有益かつ受諾できる過程を確立し、進展させる。

b) vCJD 地域関連患者の詳細な調査に着手するかどうかを決定する Working Group のメンバーを供与する。

c) 調査の結果を再検討し、解釈する。

d) SEAC 疫学サブグループに調査のサマリーを 2 年に 1 度提示する。

## 8.2 Working Group

a) vCJD 地理的関連患者のさらなる調査が必要かどうかを決定する。

b) 標準化された方法でこれらの調査の環境、方法およびデータを記録する。

c) vCJD 地理的関連患者の調査に関して地域調査チームに作業ガイダンスを提供する。

d) 調査コーディネーターを支援する。

e) 調査結果を再検討し、解釈する。

f) National Steering Group に報告する。

## 8.3. 地域調査チーム

a) Working Group の同意を得て、vCJD 地理的関連患者の調査に着手する。

b) 地域発生調査の標準的「適正実施」を順守する。

c) 地域社会の懸案事項に取り組み、調査の進展を親戚や地域社会に常に知らせる。

d) 国家的助言に従い、現行のリスクを制御する。

e) 事例レポートを書く。

## 8.4 CCDC

a) CCDC が認識した vCJD 地理的関連患者を NCJDSU および RE に知らせる。

b) vCJD 地理的関連患者のさらなる調査に着手するかどうかを決定する Working Group のメンバーとして機能する。

c) 地域調査チームの議長を務める。

d) vCJD 地域関連患者の地域調査を調整する。

## 8.5 調査コーディネーター

a) 野外調査で地域調査チームを直接支援する。

b) vCJD 地域関連患者の調査アプローチを標準化させる。

c) Working Group による再検討のために、暫定調査レポートを書き、地域調査チームによって承認を受ける。

d) 地域調査チームメンバーと Working Group の間の連携を取る。

e) National Steering Group と Working Group の事務局として機能する。

## 8.6 NCJDSU

a) National Steering Group と Working Group の代表を供与すること。

b) NCJDSU に言及される vCJD 患者が地理的に関連している場合、LSHTM からの統計的・疫学的支援と連携して作業を確実にするように努めること。

c) NCJDSU によって特定された vCJD 地理的関連患者を地域 CCDC、RE および CDSC に知らせること。

d) 地域調査チームに vCJD の全局面に関する疫学的助言およびさらなる一般的助言を提供する。

## 8.7 LSHTM

a) National Steering Group および Working Group の代表を送る。

b) NCJDSU と協力して統計分析を行うこと。これは地理的関連患者が詳細な調査に値するかどうかの決定の情報を知らせるのに役立つであろう。

c) 相互に 5km 以内に居住している対の患者を特定するために vCJD 居住データベースの月毎のチェックを行う。

d) 必要に応じて、NCJDSU に代わって地理的関連患者の情報を CCDC、RE および CDSC に伝える。

e) 地域調査チームに疫学的・統計的ガイダンスを提供する。

## 8.8 CDSC

a) National Steering Group および Working Group に代表を送る。

b) CDSC が気づいた vCJD 地理的関連患者の情報を NCJDSU に伝える。

c) 地域調査チームに疫学的ガイダンスおよび援助を提供する。

## 8.9 英国保健省

a) National Steering Group に代表を送る。

b) 地域調査チームに政策ガイダンスを提供する。

c) その他の当該政府機関に情報を転送する。

d) 地域調査チームに包括的なプレスサポートを提供する。

このプロトコールに質問もしくはコメントがある場合、NCJDSU の Hester Ward 博士 ([h.ward@ed.ac.uk](mailto:h.ward@ed.ac.uk)) もしくは CDSC の Noel Gill 博士 ([ngill@phls.org.uk](mailto:ngill@phls.org.uk)) に連絡を取ること。

## 付録 1.

### National Steering Group のメンバー

N Connor 博士－英国保健省、伝染病分科  
A Harvey 氏－英国保健省、伝染病分科  
N Gill－PHLS 伝染病サーベイランスセンター（議長）  
R Salmon 博士－PHLS 伝染病サーベイランスセンター  
H Ward 博士－国立 CJD サーベイランスユニット  
S Cousens 氏－ロンドン大学公衆衛生学熱帯医学大学院  
D Walker 博士－ダラム州 HA／公衆衛生医学環境グループ  
P Horby 博士－PHLS 伝染病サーベイランスセンター（事務局）

## 付録 2.

### vCJD 地理的関連患者の調査用チェックリスト

#### 1 食べ物

理論的根拠：数多くの BSE 感染牛はヒトの食糧用に屠殺されていた。

明示された重要な仮説：地域の屠殺作業、特に屠殺時に頭の部分をその他の部分と同一の敷地で解体することによって、高い感染力価を持つ物質が精肉として消費されるかもしれない。

##### 1.1 精肉／肉製品購入

1980 年から 1996 年の期間に患者が精肉や特に挽肉、ハンバーガー、ミートパイ、ソーセージなどの肉製品を購入した場所はどこか？ 肉製品の購入に関する詳細な質問は、NCJDSU による全 vCJD 患者の最初の訪問中に行われた通常の方法に現在含まれている。

##### 1.2 屠殺作業

これらの屠殺業者の中で屠殺時にウシの頭をその他の部分と同一の敷地内で解体した者があったか？

##### 1.3 地域の牛

これらの牛の産地はどこか？ 何に使用されたか？ 何歳であったか？ 品種は何であったか？ これらの群の中で BSE は報告されたか？

## 1.4 テイクアウト／レストランでの購入

患者がハンバーガー、ソーゼージもしくはミートパイなどの肉製品を定期的に同一のファーストフード／テイクアウトアウトレット、レストランもしくはパブから購入していたか？

## 2. 医療

理論的根拠：広範囲の薬剤、ある種のワクチンおよび腸線縫合糸など、数多くの医薬製品が牛を原料として作られている。外科的手法も感染者から他の患者への二次的伝播という理論上のリスクをもたらす。

明示された重要な仮説：

- (i) BSE 感染牛製品に汚染された共通のバッチの医薬製品に暴露されることによって患者は感染したかもしれない。
- (ii) 感染はある感染者から医薬製品を通してそれまで感染していなかった別の患者に伝播されたかもしれない。

### 2.1 一般診療

患者達は 1980 年から 1996 年の間に同一の開業医にかかったか？ その場合、ほぼ同時期にその開業医の診療所で軽微な手術を受けたか？ 彼等は同時に同一の処置を受けたか？

### 2.2 予防接種

1980 年から 1996 年の間に患者はいつ、どこで予防接種を受けたか？ 彼等が受けた（通常もしくは旅行目的）予防接種の製造元および種類はなにか？ 彼等は同一バッチの予防接種を受けたか？

### 2.3 外科手術

1980 年から 1996 年の間のほぼ同時期に、同一の病院で患者たちは外科手術を受けたか？

### 2.4 外来診療（病院、コミュニティー）

患者は 1980 年から 1996 年の間に同一場所で同一時期に外来診療を受けたか？ もし受けた場合、ほぼ同時期に、外来クリニックで軽微な処置／インターベンションを受けたか？ 彼等は同時期に同一の処置を受けたか？

## 3. 歯科

患者は 1980 年から 1996 年の間に同一の歯科にかかったか？ もしかかっていた場合、ほぼ同時期に歯の処置（クリーニング／歯科衛生以外）を受けたか？

#### 4. 眼科

社会的理由のために装着していた人（例：目の色を変えるなど）を含めて、1980 年から 1996 年の間に患者はコンタクトレンズを使用したか？ この期間のほぼ同時期に同じ場所で彼等は眼圧測定を受けたか？

#### 5. 給水

理論的根拠：食肉処理場もしくは動物飼料精製工場からの廃棄物が野原に広がり、感染物質が水路に達し、その後給水されたことが示唆されている。

明示された重要な仮説：共用の給水の汚染を通して感染した。

－1980 年から 1996 年の間に給水の集水地域に食肉処理場もしくは動物飼料精製工場があったか？

－患者達は 1980 年から 1996 年の間に共通の給水を共有したか？

#### 6. 社会活動もしくは余暇活動

理論的根拠：患者は社会活動もしくは余暇活動を通して共通の感染源に暴露されたかもしれない。

明示された仮説：患者は社会活動もしくは余暇活動に結びつく共通の暴露を通して感染したかもしれない。

－1980 年から 1996 年の間に、患者は共通の社会活動もしくは余暇活動を行ったか？ たとえば、彼等は同じパブに行ったか？ 彼等はガイド／スカウト／同一のユースクラブ／ナイトクラブに行ったか？ 彼等は同一のサッカーチームを見に行ったか？ 患者達は性交渉の相手か？

#### 7. 職業

理論的根拠：患者達は工作中的の共通の感染源に暴露された。

明示された仮説：患者たちは仕事に関連する感染物質への共通の暴露を通して感染したのかもしれない。

- －1980 年から 1996 年の間に同一の組織で患者達は働いたか？
- －患者たちは動物もしくは動物製品（皮なども含まれる）との接触を含めた職業についていたか？

## 8. 学校

理論的根拠：患者たちは学校で共通の感染源に暴露されたかもしれない。

明示された仮説：

- （i）患者達は同一の学校給食を食べて感染した。
- （ii）患者達は雄牛の眼の解剖を通して感染した。

- －患者達は 1980 年から 1996 年の間に同一の学校に通ったか？
- －患者達はこの期間に学校給食を食べたか？
- －患者達が同一の学校に行っていなかったとしても、同一源からの学校給食を食べていたか？
- －彼等は雄牛の眼の解剖をしたか？ もし解剖した場合、雄牛の眼はどこに由来するものか？

## 9. 動物のその他の暴露

理論的根拠：猫が FSE を獲得することが知られている。BSE のヒトへの伝播が猫などのその他の動物への伝播を通して間接的に起こる可能性が示唆されている。

明示された仮説：患者達は猫など動物によって噛まれたり、引っかかれたりすることによって感染した。

- －患者達はペットを飼っていたか、あるいは動物との接触を含めた余暇活動に参加したか？  
猫との接触があった場合、1980 年から 1996 年の間に原因不明の病気から病人となったか？
- －患者達はペットもしくはその他の小動物に噛まれたことがあるか？
- －1980 年から 1996 年にその地域での FSE の発生率はどうであったか？

## 10. 穿刺

理論的根拠: 非医療目的もしくは娯楽目的での針の再利用による交差汚染を通して感染したかもしれない。

明示された仮説: 患者は耳ピアス、ボディーピアス、針治療、静脈内薬剤使用を通して感染した。

－患者は耳ピアスもしくはボディーピアスをしたか？ これはいつどこで行われたか？

－患者は針治療を受けたか？ これはいつどこで行われたか？

－患者は気晴らしでドラッグを摂取したか？ 彼等はそれらを注射で摂取したか？ 彼等は針を共用したか？

## 付録 3

### vCJD 地理的関連患者の調査の指針となる情報

国立 CJD サーベイランスユニット(NCJDSU)は vCJD の疑いのある患者各々の詳細な面談に着手している。面談では食事、医療処置、職業および学歴および居住歴に関する詳細な情報を求めた。しかし、患者間の関連は最初の面談後に明らかになることが多かったので、最初の面談では患者間の特定の関係を綿密に調べることはできない。

vCJD の地理的関連患者が特定された場合、次の表の情報をチェックもしくは収集すること。英国国民の BSE 媒介物への暴露が 1980 年から 1996 年の間で最大であるとする、1980 年以降に起こった暴露もしくは出来事に調査を限定することが合理的である。

ある関連が特定された場合、更なる調査が必要である。たとえば、多くの患者が同一源から肉を購入したことが発見されるかもしれない。次に必要とされる情報としては、肉の感染源、肉を供給した特定の農場の BSE 歴、動物が屠殺された場所、肉を供給した施設の屠殺方法が挙げられる。

医療記録および歯科記録の詳細な再検討は、例えば、患者が同一の歯科医療で全く記録されていない場合など、vCJD 患者間の関連の調査において必ずしも必要であるとは限らない。しかし、vCJD の医原性伝播があるかどうかを確認するためには、個々の患者に対してこのような再検討が必要であるかもしれない。CJD であると後に診断された人々について、医療行為もしくは歯科医療の結果生じた伝播の可能性を持つリスクの制御に関して助言を与

えるために、英国保健省にCJD事例委員会(CJD Incident Panel) (電話:020 7972 5324) が設けられた。

## チェックリスト

注：この情報を共有する承認が求められ受諾されない限り、患者の詳細は関連患者の家族に公開されてはならない。

質問	情報の可用性
----	--------

教育	
患者達のなかで同一の学校に通ったことがある者がいるか？ 「はい」の場合、その患者達は同一の時期に同一の学校に通ったのか？	学歴は NCJDSU によって収集される。
患者達の中に同一源の給食を食べたものがあるか？ 1箇所(1箇所)の学校給食供給業者が複数の学校に供給している場合もある。	地域教育委員会

医療歴／歯科医療歴	
患者達の中に同一の病院で外科手術を受けたものがいるか？ 「はい」の場合、当該 Trust と連携してさらなる調査が必要であろう。	手術歴は NCJDSU によって収集される。 プライマリーケアノート。 情報の中には CJD 事例委員会 (CJD Incident Panel) にすでに収集されているものがあるかもしれない。
患者達は同一の病院外来診療にかかっていたことがあるか？ 「はい」の場合、当該 Trust と連携してさらなる調査が必要であろう。	NCJDSU は病院の外来患者の定期的な来診に関する情報を収集している。 プライマリーケアノート。 情報の中には CJD 事例委員会 (CJD Incident Panel) にすでに収集されているものがあるかもしれない。
患者達の中に同時期に同一の一般開業医の診療に記録されている者がいるか？ 「はい」の場合、来診歴と予防接種および軽微な外科手術などの各来診の目的を明らかにするために、ノートの十分な再検討が必要である。	プライマリーケアノート。 症例情報提供者との補足的面談が必要であるかもしれない。 情報の中には CJD 事例委員会 (CJD Incident Panel) にすでに収集されているものがあるかもしれない。

患者達の中には同時期に同一の歯科医の診療に記録されている者がいるか？ 「はい」の場合、来院歴と予防接種および軽微な外科手術などの各来診の目的を明らかにするために、ノートの十分な再検討が必要であろう。	NCJDSU は充填術以外の歯科治療歴について質問する。 症例情報提供者への補足面談が必要かもしれない。 情報の中には CJD 事例委員会（CJD Incident Panel）にすでに収集されているものがあるかもしれない。
患者達の中で同一の眼科医にかかった者がいるか？ 「はい」の場合、来院歴と各来院の目的を明らかにするためにノートの十分な再検討が必要であろう。	症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。

職業／余暇／社会的	
患者達の中で同一の職業についていた者がいたか？	職歴は NCJDSU によって収集されている。
患者達の中で同一の場所で働いていた者がいたか？ 「はい」の場合、同時期に患者達がそこで働いていたか、どのような職種か？	職歴は NCJDSU によって収集されている。 症例情報提供者の補足的面談が必要であるかもしれない。
患者達の中で刺青、ボディーピアスもしくは針治療が同一施設で行われた者がいたか？ 「はい」の場合、来院歴および各来院の目的を明らかにするためにさらなる調査が必要であろう。	NCJDSU は針治療、ピアスおよび刺青に関する情報を収集しているが、施設に関する情報は収集されていない。 症例情報提供者の補足的面談が必要であるかもしれない。

注：この情報を共有する承認が求められ受諾されない限り、患者の詳細は関連患者の家族に公開されてはならない。

質問	情報の可用性
患者の 2 人以上が静脈内薬剤使用者であったか？ 「はい」の場合、患者が注射器を共有していたかどうかを調べるためにさらなる調査が必要である。	NCJDSU は静脈内薬剤使用者に関する情報を収集している。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。
患者達はお互いを知っていたか？ 「はい」の場合、どのような関係であったか？ 親密な関係、ちょっとした知り合い？	症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。

患者達の中に同一クラブもしくはグループに属していた者がいるか？	NCJDSU は社会的活動に関する情報を有しているかもしれない。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。
患者達の中に趣味もしくはスポーツが共通している者がいたか？	NCJDSU は社会的活動に関する情報を有しているかもしれない。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。
患者の中に同一の施設から購入した肉製品を定期的に食べていた者がいるか？	NCJDSU は患者によって消費された肉製品が購入された場所に関する情報を有しているかもしれない。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。
患者の中で同一のレストラン、パブもしくはカフェで定期的に食べていた者がいるか？	NCJDSU は患者が定期的に訪れたレストラン／パブに関する情報を有しているかもしれない。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。
患者達の中に動物に噛まれたものがいるか？	NCJDSU は交合に関する情報を有しているかもしれない。 症例情報提供者との補足的面談が必要であろう。 プライマリーケアノート。

<b>環境</b>	
患者が居住している場所の近くに（5km）動物飼料精製工場、食肉処理場もしくは食肉加工工場があったか？ 「はい」の場合、廃棄物処理方法および患者の給水を調査することが必要であるかもしれない。	地域環境保健部。 当該水供給会社。
地域エリアの BSE 歴および猫海綿状脳症歴はどうか？	



## 文献 5

### Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion

輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の  
伝播

出典

Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al, Lancet 2004; 363: 417-21.

# Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion

C A Llewelyn, P E Hewitt, R S G Knight, K Amar, S Cousens, J Mackenzie, R G Will

## Summary

**Background** Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) is a novel human prion disease caused by infection with the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE). Epidemiological evidence does not suggest that sporadic CJD is transmitted from person to person via blood transfusion, but this evidence may not apply to vCJD. We aimed to identify whether vCJD is transmissible through blood transfusion.

**Methods** The national CJD surveillance unit reported all cases of probable or definite vCJD to the UK blood services, which searched for donation records at blood centres and hospitals. Information on named recipients and donors was provided to the surveillance unit to establish if any matches existed between recipients or donors and the database of cases of vCJD. Recipients were also flagged at the UK Office of National Statistics to establish date and cause of death.

**Findings** 48 individuals were identified as having received a labile blood component from a total of 15 donors who later became vCJD cases and appeared on the surveillance unit's register. One of these recipients was identified as developing symptoms of vCJD 6.5 years after receiving a transfusion of red cells donated by an individual 3.5 years before the donor developed symptoms of vCJD.

**Interpretation** Our findings raise the possibility that this infection was transfusion transmitted. Infection in the recipient could have been due to past dietary exposure to the BSE agent. However, the age of the patient was well beyond that of most vCJD cases, and the chance of observing a case of vCJD in a recipient in the absence of transfusion transmitted infection is about 1 in 15 000 to 1 in 30 000.

*Lancet* 2004; **363**: 417–21

See Commentary

National Blood Service, Cambridge Centre, Cambridge CB2 2PT, UK (C A Llewelyn PhD); National Blood Service, North London Centre, London NW9 5BG (P E Hewitt FRCP); London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London WC1 7HT (Prof S Cousens MA); and National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU (R S G Knight FRCP, K Amar FRCP, J Mackenzie HND(Comp), Prof R G Will FRCP)

Correspondence to: Prof R G Will  
(e-mail: r.g.will@ed.ac.uk)

## Introduction

Human prion diseases include sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), which is of unknown cause; hereditary forms associated with mutations of the prion protein gene; variant CJD (vCJD), which has been causally linked to the bovine spongiform encephalopathy (BSE) agent; and iatrogenic cases transmitted via human pituitary hormones, human dura mater grafts, corneal grafts, and neurosurgical devices. All instances of iatrogenic transmission of CJD to date have been due to cross-contamination with high-titre tissues in or adjacent to the CNS,<sup>1</sup> and findings of epidemiological and observational studies have failed to provide evidence of transmission via blood transfusion or fractionated plasma products.<sup>2,3</sup> This evidence may not apply to vCJD, which is caused by a novel infectious agent for human beings and in which there is evidence of a peripheral pathogenesis different from other forms of human prion disease.<sup>4</sup> In vCJD, prion protein is readily detectable in lymphoreticular tissues such as appendix, spleen, tonsil, and lymph nodes, whereas these tissues are negative—by comparable methods—in other forms of human prion disease.<sup>4</sup>

The possibility that vCJD might be transmitted by blood transfusion led us to start a study with the aim to identify whether vCJD was transmissible by this mechanism.

## Methods

### Procedures

In 1997, a surveillance system was set up between the UK national CJD surveillance unit and the UK national blood services. Workers at the surveillance unit notified the relevant medical director of the blood services (National Blood Authority, Scottish National Blood Transfusion Service, Welsh Blood Service, Northern Ireland Blood Transfusion Service) of vCJD patients who were old enough to have donated blood (age >17 years). On receipt of this notification, workers at the blood services began an immediate search of donor records, irrespective of whether or not the case was reported by relatives to have been a blood donor. We searched current computer databases and archived records (computerised and paper-based records where appropriate) at individual blood centres, with name, date of birth, and a full set of previous addresses as identifiers. No search took place for donations or transfusions given before 1980, the presumed earliest possible exposure date to BSE. When donor records were found we identified all blood components made and issued to hospitals, and established their fate as recorded on blood transfusion laboratory records. We then checked recipient details against the national CJD surveillance unit register to establish if any individuals had developed vCJD.

This report does not include details of the current negative reverse study, in which donors of blood transfused to vCJD cases are traced, nor of a concurrent

study of sporadic CJD. The study has not, to date, entailed tracing of recipients of fractionated plasma products produced from pools containing a donation from an individual later diagnosed as a case of vCJD.

We received ethical approval for the study, and it is noteworthy that hospitals were passed masked details with no mention of the diagnostic category. The UK Office of National Statistics flagged all identified donors and recipients to establish the date and cause of death. This component of the study also received ethical approval.

From the information provided by the Office of National Statistics, we calculated the length of time since receipt of the transfusion until death or Dec 18, 2003, for every recipient. Based on the total amount of follow-up time in the cohort of recipients, we calculated the number of vCJD cases we would have expected to record in the cohort in the absence of any vCJD transmission through blood transfusion, and hence the probability of noting one or more cases, assuming a Poisson distribution. We obtained the expected number of vCJD cases by assuming that the vCJD epidemic in the UK had been in progress for a period of 10 years (the first known case had onset at the beginning of 1994), calculating average annual crude and age-specific incidence rates in the UK population over this period, and applying these to the cohort of transfusion recipients, assuming that all recipients were susceptible (not just those methionine homozygous at codon 129 of the PrP gene, *PRNP*).

#### Role of the funding source

The sponsor of this study had no role in study design; in collection, analysis, and interpretation of data; in writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

## Results

### Case report

In 1996, a patient aged 62 years was transfused with 5 units of red cells at time of surgery. One of the units had been donated by a 24-year-old individual who developed symptoms of vCJD 3 years 4 months later, and who died in 2000 of pathologically confirmed vCJD.

In late 2002, 6.5 years after the blood transfusion, the recipient became withdrawn and irritable, and within 3 months, treatment with antidepressants was started—without benefit. The depression deteriorated and was associated with a shuffling gait and repeated falls. Blurred vision, shooting pains in the face and abdomen, fidgety movements, and difficulty with motor tasks such as dressing developed over subsequent months. Admission took place 6 months after onset of symptoms, and cognitive impairment, dyspraxia, a shuffling unsteady gait, and extensor plantar responses were seen. Routine investigations were normal. Cerebrospinal fluid (CSF) was acellular with normal constituents apart from a modest rise of CSF protein of 0.67 g/L. CSF 14-3-3 immunoassay was not done. MRI brain scan was reported as normal and was not judged to show the pulvinar sign after review. The patient deteriorated rapidly, showed myoclonic jerks of the limbs, and died 13 months after onset of illness.

As a result of flagging, the death certificate, which listed dementia as a cause of death, was forwarded from the Office of National Statistics to the national CJD surveillance unit, and the link through blood transfusion to the donor case was established. Independently of this process, the post mortem had been provisionally reported as showing changes suggestive of CJD, and the case was referred to the surveillance unit after death and tissues were

Year of transfusion	Blood component transfused	Number of recipients (n=48)
1980–1984	Whole blood	1
	Red blood cells	1
1985–1989	Red blood cells	1
	Red blood cells	8
1995–1999	Whole blood	1
	Red blood cells	16
	Red blood cells, buffy coat depleted	2
	Red blood cells, leucodepleted	1
	Fresh frozen plasma	3
	Cryodepleted plasma	1
	Cryoprecipitate	1
	Platelets	1
2000–2003	Red blood cells, leucodepleted	10
	Fresh frozen plasma, leucodepleted	1

Table 1: Number of recipients transfused, by year and blood component given

sent for review. Subsequent investigation showed that the patient was a methionine homozygote at codon 129 of the prion protein gene (*PRNP*), and sequencing did not show any mutation. Prion-protein typing confirmed deposition in the brain of type 2B prion protein, which is pathognomic of vCJD. The neuropathological changes were typical of those seen in vCJD, with extensive florid plaque deposition.

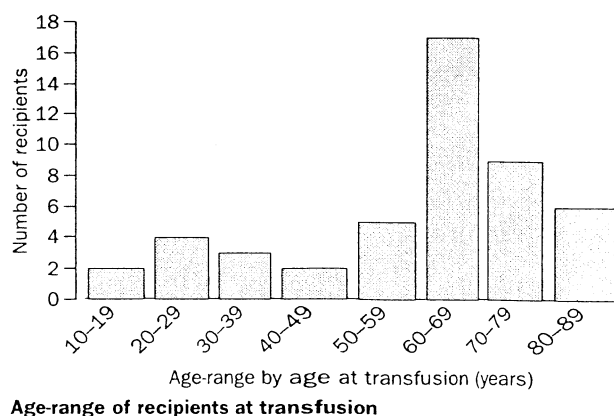
Statistical analysis, taking account of reported vCJD mortality to date and details of the recipients of vCJD donations (see below), indicated that the probability of recording a case of vCJD in this population in the absence of transfusion transmitted infection ranges between about 1 in 15 000 and 1 in 30 000. The first figure is based on crude analysis of the data, whereas the latter figure takes account of the ages of the transfusion recipients.

Review of records established that the affected donor had donated another unit of blood, the red cells of which were transfused to a patient who died of cancer 5 months after the transfusion. The platelets from this donation were included in a platelet pool, which has not been traced to a recipient. Plasma from both the donations was included in two different plasma pools for the production of fractionated plasma products.

### vCJD cases with history of blood donation

As of Dec 18, 2003, 135 vCJD cases (of a total of 145 on the national CJD surveillance unit register) who were old enough to have been potential blood donors were notified to the UK blood services. 15 individuals were confirmed to have donated blood, with the number of components made and issued for use by the blood services ranging from one to eight per donor.

55 labile components originating from 15 donors were issued to UK hospitals over the period 1982–2002, most being issued between 1996 and 2000. Of these, 48 were



Interval from transfusion to death (years)	Number of recipients (age [years] at death)	Cause of death	Blood component transfused (single units)	Interval between blood donation and onset of clinical symptoms in donor (months)
<1	7 (68, 68, 65, 87, 88, 53, 69) 1 (64) 2 (76, 66) 1 (81) 1 (70) 1 (68) 2 (53, 17) 2 (49, 72)	Cancer Myocardial infarction Myelodysplasia Myelofibrosis Peritonitis Postoperative pneumonia Septicaemia Not yet available	FFP, RBC-BCD, RBC-LD, RBC-LD, RBC, RBC, WB Cryoprecipitate RBC, RBC RBC-LD RBC-LD RBC-LD FFP, RBC RBC, RBC	17, 15, 2, 18, 59, 31, 9 7 58, 7 13 10 16 -6, 93 139, 116
1 to <2	1 (52) 1 (27)	Acute myeloid leukaemia Heart disease and chronic renal failure	RBC FFP	34 13
	1 (62) 1 (85)	Spinal haemangioblastoma Not yet available	RBC RBC	55 127
2 to <3	1 (76)	Chronic obstructive airways disease	RBC	32
	1 (68)	Acute myeloid leukaemia	Platelets	58
3 to <4	1 (29) 1 (36)	Disseminated sepsis Ischaemic heart disease	RBC-LD FFP	21 0
4 to <5	1 (80)	Ischaemic heart disease	RBC-BCD	6
6 to <7	1 (23)	Acute lymphoblastic leukaemia	RBC	93
7 to <8	1 (69) 1 (70)	Dementia* Ischaemic heart disease	RBC RBC	40 112
>10	1 (99) 1 (69)	Bronchopneumonia Ischaemic heart disease	WB RBC	141 191

\*vCJD case. RBC=red blood cells. RBC-BCD=red blood cells, buffy coat depleted. RBC-LD=red cells, leucodepleted. FFP=fresh frozen plasma. WB=whole blood.

Table 2: **Dead recipients (n=31) of labile components from vCJD donors**

transfused to recipients. Seven components (issued between 1982 and 1996) were sent to hospitals that were unable to trace their fate. 18 units of plasma were included in pools for the production of fractionated products.

48 people were identified who received blood from 15 donors who went on to develop vCJD. Table 1 shows the number of recipients transfused by year and the type of blood component transfused. 41 (85%) received red-cell components (39 red blood cells, two whole blood), six (13%) were transfused with plasma components (four fresh frozen plasma, one cryoprecipitate, one cryodepleted plasma), and one (2%) received platelets. A third of the red-cell recipients received cells that had been leucocyte-depleted by prestorage filtration to less than  $5 \times 10^6$  leucocytes per unit after introduction of universal leucocyte depletion of the UK blood supply in 1999 as a precautionary measure against vCJD transmission.

The figure shows the age-range of the 48 recipients. 32 (67%) were aged older than 60 years at the time of transfusion and thus would not have been eligible to enrol

as blood donors subsequently. At Dec 18, 2003, none of the remaining recipients had themselves donated blood, although five were still young enough to be eligible as donors.

31 recipients (65%) were known to have died, with mean age at death 63 years (SD 20; range 17–99). 17 (55%) died less than 12 months after receiving their transfusion. Table 2 shows the cause of death as stated on death certificates for 28 recipients; the other three were confirmed dead, but cause of death was not available from the Office of National Statistics. No further information on clinical or neuropathological features was available for these cases.

At Dec 18, 2003, 17 (35%) recipients were alive. The mean age of these recipients was 65 years (SD 19, range 29–88). Ten patients survived for longer than 5 years after being transfused. Table 3 shows the number of living recipients according to time elapsed since transfusion, component transfused, and the interval between donation and onset of clinical symptoms of vCJD in the donor, as estimated by the national CJD surveillance unit to the nearest month after reviewing the case notes. None of these recipients have appeared on the surveillance register as vCJD cases. Most donations were made before onset of clinical illness (table 3) although two cases donated shortly after the first signs of clinical illness. These individuals would have seemed healthy when attending donor sessions and passed the normal medical checks as being fit to donate.

## Discussion

The identification of a case of vCJD who received a blood transfusion from a donor who later died of vCJD raises the possibility that this infection was transfusion transmitted. Although statistical analysis suggests that coincidence is an unlikely explanation for this case, it is important to stress that this is a single case and there is a possibility that infection was due to dietary exposure to the BSE agent, the presumed route of zoonotic transmission of BSE.

Time elapsed since transfusion (years)*	Number of recipients (current age in years*)	Blood component transfused (single units)	Interval between blood donation and onset of clinical symptoms in donor (months)
1 to <2	1 (88)	RBC-LD	-5
2 to <3	2 (50, 65)	RBC-LD	9, -3
3 to <4	2 (69, 73)	RBC-LD	5, 4
4 to <5	2 (40, 82)	RBC	5, 18
5 to <6	3 (71, 80, 85)	RBC	17, 13, 55
6 to <7	2 (29, 74)	RBC	20, 49
7 to <8	1 (72)	RBC	70
8 to <9	1 (31)	Plasma†	7
	2 (47, 85)	RBC	15, 82
>9	1 (65)	RBC	46

\*To Dec 18, 2003. †Cryoprecipitate-depleted plasma. RBC=red blood cells. RBC-LD=red blood cells, leucodepleted.

Table 3: **Living recipients (n=17) of labile blood components donated by vCJD cases**

The hypothesis of transfusion transmitted infection implies an incubation period of 6.5 years and that there was infectivity in the blood of the donor more than 3 years before development of clinical symptoms. The shortest incubation period in iatrogenic CJD due to human growth hormone treatment is 4.5 years,<sup>1</sup> which accords with the incubation period in this case. The route of administration, intramuscular rather than intravenous, and the probable amounts of infectivity in the implicated tissue—brain versus blood—suggest that a direct comparison between these iatrogenic mechanisms of prion transmission might not be valid. However, findings in experimental models show that blood may contain infective agents of prion diseases,<sup>5,6</sup> that no barrier to transmission exists with intraspecies transmission, and that the intravenous route of exposure to prions is fairly efficient.<sup>7</sup> The seminal experiments by Houston and Hunter<sup>8,9</sup> have shown transmission of BSE by blood transfusion in sheep, and it is noteworthy that the blood for transfusion in these experiments was obtained from sheep midway through the incubation period. Infectivity has also been noted in the incubation period and symptomatic phase in a rodent model of vCJD.<sup>10</sup> This evidence accords with the possibility of transfusion transmitted infection in the case reported here.

No evidence of transmission of sporadic CJD by blood transfusion exists, despite the identification of individuals who were exposed to blood donated by people who later developed this disease.<sup>3</sup> These data may not, however, be relevant to vCJD because this disease is due to a novel infectious agent in human beings and because the amount of disease-associated prion protein in peripheral lymphoreticular tissues is higher than in sporadic CJD,<sup>4</sup> indicating a different pattern of peripheral pathogenesis. In one study, infectivity in plasma and buffy coat in vCJD has not been detected,<sup>11</sup> but this fact, as in many previous studies of prion diseases, might be because of the severe restrictions in volumes of blood components that can be inoculated intracerebrally into experimental animals, leading to sampling errors in a tissue with low levels of infectivity and species-barrier effects.

The clinical presentation of the individual in this report is typical of vCJD,<sup>12</sup> and preliminary examination confirmed that the neuropathological features were identical to previous experience of this disease.<sup>13</sup> The MRI scan did not show the pulvinar sign, which is present in most cases of vCJD, but fluid attenuated inversion recovery sequences were not obtained, and these have the highest sensitivity.<sup>14</sup> The fact that the clinical and pathological phenotype was largely consistent with vCJD does not preclude the possibility that this case is caused by secondary transmission. The effects of serial transmission on phenotype are unpredictable in experimental models,<sup>15</sup> but it is noteworthy that the neuropathological features are stable in serial transmission of BSE and vCJD in macaque monkeys.<sup>16</sup> It is also of note that this case is the second oldest one of vCJD identified to date.

The red blood cells transfused in this case were not leucodepleted, although this measure was introduced during 1998 as a precaution to keep the chance of transmitting vCJD through blood transfusion to a minimum. However, uncertainty exists about the probable efficiency of leucodepletion in reducing infectivity,<sup>6</sup> and we cannot assume that the risk of transmitting vCJD will have been abolished by this measure.

The surviving recipients of blood transfusions donated by individuals who later developed vCJD may be at increased risk of developing vCJD and, after consideration by the Department of Health CJD incidents panel, are

being informed of this risk and the need not to act as blood or organ donors. Additional measures might be considered, including exclusion of transfusion recipients from donating blood and extension of the policy of sourcing of fresh frozen plasma from outside the UK, but the most direct action to reduce risk is a careful case-by-case evaluation of the need for blood transfusion. Although the epidemic of vCJD presently seems to be in decline,<sup>17</sup> a proportion of the UK population could be incubating vCJD<sup>18</sup> and acting as blood donors.

18 units of plasma from individuals who later developed vCJD were included in pools for the production of fractionated products before 1998, at which time a policy was introduced to source plasma for fractionation from outside the UK. Before this date, many thousands of individuals may have been exposed to fractionated products derived from pools containing a donation from an individual incubating vCJD. To date, no case of vCJD has been identified with a history of exposure to fractionated blood products, and findings of experimental studies show that significant clearance of infectivity happens in several of the component steps in the plasma fractionation process.<sup>19</sup> The risks from fractionated plasma products to a recipient are probably less than from blood transfusion, not least because the volume of material to which an individual is exposed could be an important determinant of the level of risk.

Our report suggests that human prion diseases may be transmissible through blood transfusion and underlines the importance of epidemiological surveillance systems. Although experimental studies are important, only through the study of natural disease can evidence of an actual iatrogenic risk be identified. The risk of vCJD is not restricted to the UK, and the identification of cases of vCJD and examination of history of blood donation may be important in other European countries and elsewhere.

#### Contributors

C A Llewellyn, P E Hewitt, J Mackenzie, and R G Will were responsible for design, data collection, and management of this study. S Cousens did statistical analyses. R S G Knight and K Amar were responsible for the clinical data in the case report. All authors contributed to writing and amendment of the paper.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### Acknowledgments

We thank Prof James Ironside for neuropathological data, Mark Head for prion protein typing, Matthew Bishop for genetic analysis, and clinicians throughout the UK for their help with the study. This study would not have been possible without the collaboration of the National Blood Authority, the Scottish National Blood Transfusion Service, the Welsh Blood Service, and the Northern Ireland Blood Transfusion Service. We thank the relatives of vCJD cases for their assistance and are especially grateful to the relatives of the index case for permission to publish this paper. The project was funded by the National Blood Service and grant no 007/0097 from the Department of Health.

#### References

- 1 Brown P, Preece M, Brandel J-P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075–81.
- 2 Esmonde TFG, Will RG, Slattery JM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341: 205–07.
- 3 Wilson K, Code C, Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 17–19.
- 4 Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183–89.
- 5 Casaccia P, Ladogana L, Xi YG, Pocchiari M. Levels of infectivity in the blood throughout the incubation period of hamsters peripherally injected with scrapie. *Arch Virol* 1989; 108: 145–49.

- 6 Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; **39**: 1169-78.
- 7 Kimberlin RH. Early events in the pathogenesis of scrapie in mice: biological and biochemical studies. In: Prusiner SB, Hadlow WJ, eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*. New York: Academic Press, 1979: 33-54.
- 8 Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000; **356**: 999-1000.
- 9 Hunter N, Foster J, Chong A, et al. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol* 2002; **83**: 2897-905.
- 10 Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, et al. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003; **43**: 1687-94.
- 11 Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001; **358**: 208-09.
- 12 Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; **47**: 575-82.
- 13 Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; **37**: 1-9.
- 14 Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 1560-69.
- 15 Bruce ME, Dickinson AG. Biological stability of different classes of scrapie agent. In: Prusiner SB, Hadlow WJ, eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol 2. New York: Academic Press, 1979: 71-86.
- 16 Lasmézas CI, Fournier J-G, Nouvel V, et al. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 4142-47.
- 17 Andrews NJ, Farrington CP, Ward HJT, et al. Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2003; **361**: 751-52.
- 18 Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; **355**: 1693-94.
- 19 Foster PR, McLean C, Welch AG, et al. Removal of abnormal prion protein by plasma fractionation. *Transfus Sci* 2000; **22**: 53-56.

# 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の伝播

## 要約

### 背景

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) は、牛海綿状脳症 (BSE) の原因物質に感染することで発症する新規のヒトプリオン病である。疫学的証拠によると、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) が輸血を介してヒトからヒトに伝播することは示唆されていないが、この証拠を vCJD には適用できない可能性もある。したがって、本研究の目的は、vCJD が輸血を介して伝播するか否かを確認することにある。

### 方法

国立 CJD サーベイランスユニットは vCJD の確実例とほぼ確実例をすべて英国国家血液サービスに報告した。英国国家血液サービスは、血液センターおよび病院での献血記録を探索し、指名された受血者および献血者に関する情報を調査部会に提出し、調査部会は、受血者および献血者と vCJD 例のデータベースが合致するかどうかを確認した。受血者は、さらに英国政府統計局に報告され、死亡日と死因が確認された。

### 所見

後に vCJD を発症し調査部会の記録に掲載された合計 15 人の献血者から供給された不安定血液成分製剤を、48 人が使用していたことが判明した。これらの受血者のうちの 1 人は、献血者が vCJD を発症する 3 年半前に提供した赤血球を輸血されて 6 年半後に vCJD を発症した。

### 解釈

本研究の所見から、本感染症が輸血により伝播される可能性が示唆された。受血者における感染は、過去に BSE の原因物質を食事により、摂取したことが原因である可能性もある。しかし患者の年齢は大部分の vCJD 例の年齢をはるかに上回っており、また、受血者が輸血以外で、vCJD にかかる確率も 1 万 5 千分の 1 から 3 万分の 1 にすぎない。Lancet 2004;383:417-21 論評参照

### 緒言

ヒトプリオン病には、原因不明の sCJD、プリオンタンパク遺伝子変異を伴う家族性 CJD、牛海綿状脳症 (BSE) の原因物質に起因する vCJD、そしてヒト下垂体ホルモン、ヒト硬膜移植片、角膜、および脳神経外科の手術用機器を介して伝播する医原性 CJD がある。現在までに報告されている CJD の医原性伝播例は、すべて中枢神経の内部、あるいは中枢神経に隣接した、高力価の組織との交差汚染が原因であり、疫学的・観察的研究による所見からは、輸血や血漿分画製剤を

介する伝播の証拠は得られていない。ただし、この証拠は、vCJD には適用できない可能性がある。なぜなら、vCJD はヒトに対する新規の感染性物質が原因であり、また、他のヒトプリオン病とは異なる末梢性の病態を示す証拠が存在するからだ。vCJD では、虫垂、脾臓、扁桃およびリンパ節にて、プリオンタンパクが容易に検出できるが、一方、そのほかのヒトプリオン病では、類似した検査法を用いて、これらの組織を検査した結果は陰性であった。vCJD が、輸血により伝播される可能性が考えられることから、我々は、vCJD がこのメカニズムにより伝播可能であるか否かを確認する目的で本研究を開始した。

## 方法

### 手順

1997 年に、国立 CJD サーベイランスユニットと英国国家血液サービスとの間で、調査システムが確立された。調査部会の作業者は、イングランド、スコットランド、ウェールズ、および北アイルランドそれぞれの血液サービス機関（National Blood Authority、Scottish National Blood Transfusion Service、Welsh Blood Service、Northern Ireland Blood transfusion Service）の医療ディレクターに、献血が可能な年齢（17 歳以上）に達している vCJD 患者について連絡した。連絡を受けた各血液サービスの職員は、患者が献血を行ったという家族からの報告の有無にかかわらず、献血者記録を直ちに調査した。個々の血液センターにて、患者の氏名、生年月日、そして過去のすべての住所を識別子として、最新のコンピューターデータベースとアーカイブされた記録（必要に応じてコンピュータおよび紙ベースの記録）を検索した。BSE への曝露が起きた可能性のある最初の年は、1980 年であることから、それ以前に行われた献血や輸血に対しては、いかなる検索も行わなかった。献血者記録が見つかった場合、製造され病院に供給されたすべての血液成分を確認し、その製剤の行方を輸血検査室記録により確認した。それから、受血者の詳細を国立 CJD 調査部会の記録と照合することにより、vCJD を発症した人がいるかどうかを確認した。本報告には、vCJD 症例に輸血された血液の提供者を追跡した最新の **negative reverse study** や、sCJD について、同時に行われた研究についての詳細は含まれていない。今のところ本研究では、後に vCJD 症例と診断された患者からの献血血液を含むプール血漿から作られた血漿分画製剤を使用した患者の追跡は行っていない。本試験に関しては、倫理的な承認が得られている。また、個々の病院に提供した詳細には、診断群についての言及が含まれていないことは注目に値する。英国政府統計局は、確認されたすべての献血者と受血者を割り出し、その死亡日と死因を確認した。この部分の研究についても、倫理的な承認が得られている。英国政府統計局から提供された情報に基づき、我々は、すべての受血者について、輸血を受けた日から死亡年月日、または 2003 年 12 月 18 日までの期間を計算した。受血者コホートにおける総追跡期間に基づき、輸血による vCJD 伝播を除外した場合に、コホートにおいて予想される vCJD 発症例数を計算し、それに従ってポアソン分布を仮定した場合に症例 1 例以上を認める確率を計算した。英国での vCJD の流行が、10 年間継続したと仮定して（判明している最初の症例は 1994 年初頭に発症した）この期間中の、英国国民における年間平均年齢別粗罹患率を計算し、これを受血者全員が感

受性を持つ（PrP 遺伝子 PRNP のコドン 129 にメチオニンホモ接合を示す受血者だけでなく）と想定して、受血者コホートに適用することにより、vCJD の予測症例数を割り出した。

## 資金提供源の役割

本研究の出資者は、試験デザイン、データの収集・解析・解釈、論文の執筆、ならびに、論文の投稿決定において、いかなる役割も持たなかった。

## 結果

### 症例報告

1996 年に、62 歳の患者 1 例に手術時に赤血球が 5 単位輸血された。そのうち、1 単位は 24 歳の献血者から供給されたものであったが、この献血者は、献血から 3 年 4 カ月後に vCJD の症状を発現し、病理学的に確認された vCJD により 2000 年に死亡した。

輸血から 6 年半過ぎた 2002 年後半に、この受血者は、引きこもりがちになって怒りっぽくなり、3 カ月以内に抗うつ薬の治療が開始されたが効果はなかった。うつ状態は悪化し、引きずり歩行と度重なる転倒を伴った。霧視、顔面や腹部の電撃痛、落ちつかない運動、そして衣服の着脱などの運動課題の困難が、その後、数カ月にわたり現れた。発症から 6 カ月後に入院し、認知障害、統合運動障害、不安定な引きずり歩行、ならびに、バビンスキー反応が認められた。所定の検査結果は正常であった。脳脊髄液（CSF）は、無細胞性で成分に異常はなかったが、例外として CSF タンパクが 0.67g/L と中等度の上昇を示した。14-3-3 の CSF イムノアッセイは、実施されなかった。MRI 脳スキャンの結果は正常であり、その後のレビューでも視床枕の高信号を示さないと判断された。患者は急激に悪化し、四肢のミオクロヌス様単収縮を呈し、発症から 13 カ月後に死亡した。

データのフラグ付けを行った結果、英国政府統計局は痴呆が死因としてリストされている本患者の死亡診断書を国立 CJD サーベイランスユニットに転送し、輸血を介した献血者症例とのつながりが確認された。このプロセスとは別に、この患者の剖検結果が CJD が疑われる異常を示すとして暫定的に報告されており、この症例は、死後に調査部会に照会され、組織が検査のために送られた。その後の調査で、この患者はプリオンタンパク遺伝子（PRNP）のコドン 129 にてメチオニンホモ接合を示すことがわかり、塩基配列決定では、いかなる変異も認められなかった。プリオンタンパクの型分類により、vCJD に特徴的なタイプ 2B のプリオンタンパクの脳内沈着が確認された。神経病理学的変化は、vCJD にて認められる典型的なものであり、広範囲の花弁状斑(florid plaque：クールー斑)を呈した。

現在までに報告された vCJD の死亡数と、vCJD 例から供給された血液の受血者の詳細（以下参照）を考慮した統計的解析によると、輸血を通しての感染を除外した場合に、本集団にて vCJD 症例が記録される確率は、1 万 5 千分の 1 から 3 万分の 1 である。前者の数字はデータの年齢調整しない解析に基づいた確率であり、後者の数字は、輸血の受血者の年齢を考慮した場合の確率

である。

記録をレビューした結果、この感染した献血者はさらにもう 1 単位の血液を献血しており、その血液から得た赤血球がある 1 例の患者に輸血されたが、その患者は、輸血後 5 カ月で癌により死亡した。この献血血液から得た血小板は、血小板プールに混合されたが、この血小板プールに関しては、まだ受血者は判明していない。2 回の献血による血漿は、血漿分画製剤を製造するために 2 つの異なる血漿プールに混合された。

### 献血歴のある vCJD 症例

2003 年 12 月 18 日の時点で献血できる年齢に達した 135 例の vCJD 症例（国立 CJD サーベイランスユニットの記録に登録されている全 145 症例のうち）について、英国国家血液サービスは、報告を受けた。そのうち、15 例が献血をしたことが確認され、血液サービスにより製造および供給された血液成分製剤の数は献血者 1 人当たり 1～8 本であった。

献血者 15 人に由来する 55 本の不安定血液成分製剤が 1982～2002 年にかけて英国内の病院に供給されたが、その大部分は、1996～2000 年の間に供給されていた。そのうちの 48 本が受血者に輸血された。7 本の血液成分製剤（1982 年から 1996 年の間に供給）が送られた病院では、行方の追跡ができなかった。また、18 血漿単位が、血漿分画製剤の製造用にプールされた。

後に vCJD を発症した 15 人の患者から得た血液が、48 人に輸血されていたことが判明した。表 1 は、年度別および輸血された血液成分別の受血者数を示している。そのうち、41 人（85%）が赤血球成分（赤血球 39 人、全血 2 人）、6 人（13%）が血漿成分（新鮮凍結血漿 4 人、クリオプレシピテート 1 人、脱クリオ血漿 1 人）、そして 1 人（2%）が血小板を輸血されていた。ただし、赤血球受血者の 3 分の 1 に輸血された血球は、保存前濾過により白血球数が輸血単位当たり  $5 \times 10^6$  個まで除去されていた。これは、vCJD の伝播に対する予防策として 1999 年に英国の血液供給において白血球除去工程が導入された後の輸血であったことによる。

図は、48 人の受血者の年齢幅を示している。32 人（67%）は輸血時に年齢 60 歳以上であり、したがって、その後献血者として登録することは不可能であったと思われる。2003 年 12 月 18 日時点で、残りの受血者のなかで自ら献血者となった人はいなかったが、5 人はまだ献血者として登録可能な年齢にあった。

31 人の受血者（65%）が死亡していたことが判明し、死亡時平均年齢は 63 歳であった（SD 20；幅 17～99 歳）。17 人（55%）が輸血後 1 年以内に死亡していた。表 2 は、28 人の受血者の死亡診断書に記載されている死因を示している。その他 3 人が死亡したことが確認されているが、死因については英国政府統計局から情報が入手できなかった。これらの症例における臨床または神経病理学的特徴の追加情報は得られなかった。

2003 年 12 月 18 日時点で、17 人（35%）の受血者が生存していた。これらの受血者の平均年齢は 65 歳であった（SD 19、幅 29～88 歳）。10 人が輸血から 5 年以上生存していた。表 3 は、輸血後に経過した時間、輸血された成分、そして献血時から献血者の vCJD 発症時までの期間別の生存受血者数を示している。vCJD 発症の時期は、国立 CJD 調査部会が症例記録をチェックし

て最も近い月を推定した。これらの受血者のうち、vCJD 症例として調査記録に掲載された受血者はいなかった。ほとんどの献血は臨床症状の発現前に行われているが（表 3）、2 例は、疾患の最初の徴候が発現してまもなく献血を行っていた。これらの患者は、献血者のための説明会では健康そうにみえ、献血資格があるとして、通常のメディカルチェックに合格していた。

## 考察

後に vCJD により死亡した献血者からの輸血を受けた vCJD 症例が 1 例確認できたことから、この感染症が輸血を介して伝播する可能性が示唆される。統計的解析は、この症例が偶然の一致では説明できないことを示しているが、これは単独例であり、また BSE の原因物質に食べ物を介して曝露したこと——動物からヒトへの BSE 伝播ルートとされる——が感染原因の可能性もあることに留意すべきである。

輸血により感染症が伝播したと仮定すると、潜伏期間が 6 年半であり、また症状発現より 3 年以上前の献血者の血液に感染性があったことになる。ヒト成長ホルモン療法が原因の医原性 CJD における最も短い潜伏期間は 4 年半であり、したがって、この症例の潜伏期間と合致する。投与経路が筋注と静脈注射とでは異なり、また、脳と血液といった関係組織の感染性の程度も異なることから、これらのプリオン伝播の医原的メカニズムを直接比較することは、妥当でないかもしれない。しかし、実験モデルにおける所見は、血液がプリオン病の感染因子を含み、種内伝播にはいかなる障も存在せず、また、静脈内ルートによるプリオンへの曝露が、かなり効率的であることを示している。Houston と Hunter による独創的な試験（seminal experiments）では、ヒツジで輸血により BSE が伝播したことが報告されたが、これらの試験で、輸血に使用された血液は、潜伏期間中のヒツジから採取されたものであった点に留意すべきである。また、vCJD のげっ歯類モデルにおいても、潜伏期間や発症期間で感染性が認められた。この証拠は、今回報告された症例での輸血による感染の可能性と合致する。

後に sCJD を発症した患者が、過去に提供した血液に曝露された人は確認されたが、この疾患の輸血による伝播の証拠は得られていない。しかし、これらのデータは、vCJD には関連しない可能性がある。なぜなら、本疾患はヒトにおける新規の感染性因子によるものであり、末梢リンパ網内系組織中の病原性プリオンタンパクの量が sCJD よりも高く、末梢での病態に異なるパターンが示唆されるからである。ある試験では、vCJD における血漿およびバフィーコート中の感染性は認められなかった。ただし、これは過去に行われたプリオン病の多くの研究と同様に、実験動物に脳内接種できる血液成分の容量に厳しい制限があることで、感染性の低い組織での抽出誤差や種間障壁が生じたことが原因であるかもしれない。

本報告書中の患者の臨床症状は、vCJD の典型的なものであり、予備検査では、神経病理学的特徴が本疾患の過去の経験と一致していることが確認できた。MRI スキャンでは、ほとんどの vCJD 症例に存在する視床枕の高信号を認めなかったが、FLAIR（fluid attenuated inversion recovery）シーケンスは得られず、これらの検査の感度は最高であった。この臨床および病理学的表現型が vCJD と大幅に一致している事実から、この症例が二次伝播により生じる可能性が除

外されたわけではない。表現型における連続感染（serial transmission）の影響は、実験モデルでは予測不可能であるが、マカクザルにおける BSE と vCJD の連続感染において神経病理学的特徴が安定していることは注目に値する。さらに、本症例は、現在までに確認されている 2 番目に高齢の vCJD 症例であることも留意すべきである。

本症例に輸血された赤血球は白血球を除去する工程を経ていなかった。この方法は、輸血を介する vCJD 伝播の可能性を最小限に抑えるための予防策として 1998 年に導入された。しかし、白血球の除去が感染性を減じる効果は明確には確認されておらず、vCJD の伝播リスクがこの方法により消失すると仮定することはできない。

後に vCJD を発症した患者が提供した輸血を受け生存している受血者で、vCJD の発症リスクが上昇する可能性があることから、Department of Health CJD incidents panel による検討の結果、受血者にこのリスクについて知らせ、血液または臓器の提供者になることを避ける必要があることを伝えた。過去に輸血を受けた人を献血者から除外することや、英国外から新鮮凍結血漿を入手する方針の実施などの追加の対策が検討されているが、リスクを減らす最も直接的な行動は輸血の必要性について、ケースバイケースで慎重に評価することである。vCJD の流行は、現在では下火になっているようだが、ある割合の英国国民は vCJD を潜伏させたまま献血者となる可能性がある。

血漿分画製剤用の血漿を、英国外から調達する方針が導入された 1998 年までに、後に vCJD を発症させた患者からの血漿 18 単位が、すでに血漿分画製剤の製造用にプールされていた。1998 年以前は、vCJD を潜伏させている人からの献血を含む血液プールから作られた血漿分画製剤に何千人もの人びとが曝露されていた。現在までに血漿分画製剤への曝露歴を持つ vCJD 症例は確認されておらず、また、実験的研究の所見は、血漿分画工程の諸段階にて感染性の有意な消失が起きることを示している。血漿分画製剤が受血者に与えるリスクは、おそらく輸血よりも低いであろうが、その主たる理由は、個々の患者が曝露される物質の量がリスクレベルの重要な決定因子と考えられるからである。

本報告は、ヒトプリオン病が輸血を通して伝播可能であることを示唆しており、疫学調査システムの重要性を強調している。実験的研究も重要ではあるが、自然な病気の研究を通してのみ、実際の医原性のリスクを証明し得る。vCJD のリスクは英国だけの問題ではない。すなわち、他の欧州諸国をはじめ全世界で vCJD 症例を確認し、献血歴の調査を行うことが重要であろう。

寄稿者

C A Llewelyn、P E Hewitt、J Mackenzie および R G Will は本研究のデザイン、データ収集ならびにマネジメントを担当した。S Cousens は、統計的解析を行った。R S G Knight および K Amar は症例報告書の臨床データを担当した。すべての著者は本論文の執筆と訂正に貢献した。

利害の衝突に関する陳述

なし

## 謝辞

神経病理学的データに関して Prof James Ironside に、プリオンタンパクの型分類に関して Mark Head に、そして遺伝子解析に関して Matthew Bishop に感謝します。また英国全土の臨床医の方々に研究を助けて頂いたことを感謝します。National Blood Authority、Scottish National Blood Transfusion Service、Welsh Blood Service および Northern Ireland Blood Transfusion Service の協力なくしては本試験の実施は不可能でした。また vCJD 患者のご家族にも協力して頂いたことに感謝し、そしてとりわけこの論文の発表を許可して下さった初発症例のご家族に心から感謝いたします。このプロジェクトは国家血液サービスからの資金提供と英国保健省からの助成金（番号 007/0097）を受けて実施されました。

## 表 1

年度別および輸血された血液成分別の受血者数

## 表 2

vCJD 患者からの血液成分と受血した死亡者

## 表 3

vCJD 患者からの血液成分と受血した生存者

## 文献6

### Annual Report of the CJD Incidents Panel, 2001-2002

### クロイツフェルト・ヤコブ病事例委員会 年次報告書 2001-2002

出典

**CJD Incidents Panel, January 2002.**

**from URL: [http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/cjd/report\\_01\\_02.pdf](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/cjd/report_01_02.pdf)**

# **Annual Report of the CJD Incidents Panel**

## **2001 - 2002**

# **CJD INCIDENTS PANEL**

**Second Annual Report August 2001–August 2002 to  
the Joint Working Group on Transmissible  
Spongiform Encephalopathies of the Spongiform  
Encephalopathy Advisory Committee and the  
Advisory Committee on Dangerous Pathogens**

# **CONTENTS**

## **1. The role of the CJD Incidents Panel**

## **2. Introduction and background to the establishment of the Panel**

- 2.1. The nature of CJD
- 2.2. Minimising the risks of transmission

## **3. Outline of the work of the Panel (August 2001-August 2002)**

- 3.1. Framework document (Consultation paper)
- 3.2. Blood components and plasma derivatives
- 3.3. Other tissue and organ transplantation
- 3.4. Storage of contaminated instruments

## **4. Cumulative analysis of incidents reported to the Panel (27/8/00-6/8/02)**

- 4.1. Definitions and procedures
- 4.2. Types of incidents reported

## **5. Issues of concern and matters of principle**

- 5.1. Dental procedures
- 5.2. Endoscopy
- 5.3. Ventilators
- 5.4. Haemodialysis
- 5.5. Plasma derivatives
- 5.6. Decontamination review
- 5.7. Potential secondary transmission
- 5.8. Incidents involving possible or probable sporadic CJD
- 5.9. Revision of Panel advice on matters of principle
- 5.10. Surgical instruments

## **6. Future work**

## **7. References**

## **APPENDICES**

- 1. CMO's update August 2000
- 2. CJD Incidents Panel membership list
- 3. Code of practice (including Terms of Reference at Annex A)
- 4. Declarations of interests
- 5. Dates of meetings

## **1 The role of the CJD Incidents Panel**

The CJD Incidents Panel assists all those bodies responsible for the provision and delivery of health care to decide on the most appropriate action to take to handle incidents involving potential transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) between patients through clinical interventions, including via surgical instruments, tissues, organs and blood and to keep the relevant devolved administrations informed.

The Panel also advises on what studies or follow-up of patients may be needed; on patient tracing and notification exercises where these are indicated; and on what should be done with any equipment that may have been contaminated.

## **2 Introduction and background to the establishment of the Panel**

### **2.1 The nature of CJD**

CJD is a rare and fatal condition that affects the nervous system, and is one of a group of transmissible diseases known as the prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies. Three major types of CJD are recognised:

- Sporadic CJD is the commonest form of CJD, which accounts for around 85% of all cases worldwide and for which the underlying cause is **unknown**.
- Familial CJD (along with the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and Fatal Familial Insomnia) is associated with a point mutation or insertion mutation in the human prion protein gene, and is inherited as an autosomal dominant condition.

- Acquired forms of CJD include iatrogenic CJD, which is caused by human-to-human disease transmission through medical and surgical procedures. Other forms of acquired human prion disease include kuru, which was confined to the Fore tribe in Papua New Guinea and vCJD, which results from the exposure to the bovine spongiform encephalopathy agent.

All forms of CJD and other human prion diseases are associated with the accumulation of an abnormal form (known as a prion) of a host-encoded protein (called the prion protein) within the central nervous system. This abnormal protein is thought to be neurotoxic and responsible for the characteristic pathology occurring in the brain. There is an increasing body of research to indicate that the transmissible agent may be composed entirely of the abnormal form of prion protein, and it is thus distinct from microorganisms. The highest level of infectivity in CJD occurs in the brain. Infectivity can be reduced, but not removed, by the currently available decontamination procedures in NHS facilities.

Between 1970 and December 2001, the National CJD Surveillance Unit (NCJDSU) identified 944 cases of sporadic CJD in the UK.<sup>1</sup>

Since 1970, up to 31<sup>st</sup> December 2001, 45 cases of CJD attributable to iatrogenic exposure have been identified, 6 in individuals receiving dura mater implants, 38 in individuals who had received human-derived growth hormone (hGH) and one in a recipient of human gonadotrophin (hGN).

The figures for the number of cases familial forms of prion disease in the UK are not available.

Variant CJD (vCJD), a new disease, is believed to be caused by the same abnormal 'prion' protein that causes Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) and is thought to result from eating contaminated beef products. vCJD was first recognised as a distinct clinical entity in 1996. At 5th August 2002, there were a total of 125 confirmed or probable cases of vCJD (dead and alive) in the UK<sup>2</sup>. It is not known how many people have been infected but have not yet developed symptoms. Although there have been no documented cases of transmission of vCJD through medical interventions to date, it must be assumed that vCJD has the potential for transmission between patients as has been shown for the older, better known forms of the disease, known as classical CJD.

## **2.2 Minimising the risks of transmission**

In order to minimise the risk of transmission of CJD in a healthcare setting, the Joint Working Group (JWG) set up by the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee and the Advisory Committee on Dangerous Pathogens drew up guidelines on the action required to prevent the possible spread from patients who are diagnosed, suspected or considered to be at risk of developing CJD<sup>3</sup> (This guidance is currently being reviewed).

However, infectious prions are thought to accumulate in the tissues of patients for a long period before symptoms of disease are apparent. Such patients incubating sporadic or variant CJD cannot currently be identified. The elimination of any risk of

transmission as a result of medical procedures carried out on such individuals could only be achieved by the exclusive use of single-use equipment for all patients, or the development of a decontamination process that is shown to be completely effective against prions.

Single use tonsillectomy kits were introduced in the UK in 2001. They were withdrawn the same year in England on patient safety grounds in the light of reports of adverse incidents. Most Trusts in Northern Ireland returned to using reusable instruments in 2002. Single use instruments are still used in Wales and reprocessing is not approved. In Scotland single use instruments use recommenced in March 2002.

DH funded research projects are working on the development of novel decontamination procedures. This is overseen by the Working Group on Research into the Decontamination of Surgical Instruments, which reports to SEAC. In 2001, £200 million of special initiative funding was secured by the Department of Health to improve decontamination services in the NHS and bring them to an acceptable level.

Although good decontamination reduces the risk of transmission of CJD, it cannot be relied on to eliminate the risk entirely because abnormal prion protein is extremely sticky and can survive even the best current decontamination processes used for surgical instruments. Therefore, whilst the potential for the risk of transmission as a result of medical procedures remains, guidance has to be given on the appropriate action to take when possible exposure has occurred.

The JWG considered developing guidelines to assist healthcare providers to take the appropriate action but concluded that the issues were too complex to be addressed by a guidance document applicable to all the anticipated types of incidents. Therefore the Government's Chief Medical Officer established an expert panel to consider the details of incidents and provide the appropriate advice on a case-by-case basis. The establishment of the CJD Incidents Panel was announced by the Chief Medical Officer in his August 2000 Update (Extract.Appendix 1). The Panel is chaired by an ethicist and reports to the JWG. Local clinicians are asked to report incidents to the Panel. The Panel comprises independent experts in the field of prion diseases, a range of clinical specialities, legal and ethics advisers and members who speak for the general public. (Appendix 2). The Panel provides advice on a case-by-case basis to local clinicians on follow-up action to incidents in which individuals who develop CJD are found to have had previous surgery, or to have donated blood, tissues or organs.

### **3 Outline of the work of the Panel: August 2001-August 2002**

There were three full Panel meetings (October 2001, April 2002, June 2002). The minutes of the Panel meetings are provided, in confidence, to the JWG. Public summaries are posted on the Department of Health website<sup>4</sup>

In addition to the full Panel meetings, subgroups of the Panel met to consider the details of specific incidents and individual Panel members provided the Secretariat with advice by telephone and correspondence.

A table listing the meetings of the Panel and subgroups is given at Appendix 6

### **3.1 Framework Document (Consultation Paper)<sup>5</sup>**

A significant amount of time and effort has been expended by Panel members in the development of this document. At the first meeting of the Panel in November 2000, it was agreed to draw up a draft framework document setting out the principles underlying the Panel's advice on individual incidents. The draft framework document "Management of possible exposure to CJD through medical procedures. A consultation paper" was made publicly available for consultation in October 2001.

The aims of the management actions as outlined in the draft framework document are:

- To protect patients from the risk of acquiring TSEs in healthcare settings.
- To ensure that those who might have been exposed are informed in a manner appropriate to their level of risk.
- To ensure that those who might have been exposed to lower levels of risk, while not being actively informed, are able to find out about their exposure if they so wish.
- To increase our knowledge about the risk of transmitting TSEs in healthcare settings, to be better able to manage any risk to individuals and to public health.
- To ensure that the public is informed about possible risks of acquiring TSEs through healthcare.

Because the Panel recognised the need for reflection and discussion in relation to its proposals, the Panel asked the Department of Health to put the framework document out to a full consultation with stakeholders and with the general public. This consultation was launched on 10 October 2001 and concluded with a public meeting

on 17 April 2002. The consultation document and response form was made publicly available on the CJD section of the Department of Health website and was also posted to approximately 3000 people, including health professionals, patient representative groups and lay and religious groups. A total of 336 written responses (11.5% of the total mailed) were received. The open meeting was intended to provide a further opportunity to receive comments and suggestions from interested bodies, health professionals and patient groups. The public meeting attended by just over 300 individuals from throughout the UK, including a range of professional healthcare workers, patient representative groups, relatives of CJD patients, representatives of professional bodies and national organisations, and those with ethics, legal or insurance backgrounds. A report summarising the responses is available on the CJD Incidents Panel website and it is intended to put all the responses received on this site. Further discussions have also taken place with the British Medical Association and the Information Commissioner.

The framework document was revised in the light of the consultation, which made a vital contribution to thinking about the scientific, ethical and practical aspects of the Panel's proposals. The sections dealing with the general principles and surgical instruments are now complete; the section on blood and blood products is still under consideration, pending completion of the blood risk assessment and sections on dentistry and tissue and organ donations have yet to be added. Even then, the framework document will remain a working document. It is anticipated that it will need updating on an ongoing basis in the light of new developments in understanding of the disease, in decontamination methods and in the light of experience of the outcomes of the management actions advised. Changing attitudes in society may also require modifications to the balances struck.

The revised Framework Document (Consultation Paper), together with a discussion of the key issues raised will be submitted to the CMOs. There are currently three particular areas of concern to the Panel as follows:

Firstly, proposals for the management of CJD incidents represent, the Panel believe, a coherent package of measures and it is important that they are recognised as such. In particular, it is crucial that the establishment of a database and the identification of a contactable group be accompanied by an effective communications strategy regarding CJD and its management, including the proper provision and funding of appropriate counselling services.

Secondly, the Panel considers that for their proposals to be workable there are certain practical issues to be addressed, which can be tackled more appropriately by the Departments than by the Panel itself. In particular, it is vital that steps be taken to ensure that the actions taken to protect public health do not compromise the ability of individuals to obtain access to medical, dental or financial services. In addition, the Panel is aware that the precise terms under which the database could be established raises legal questions in relation to the use of confidential patient information.

Thirdly, although the Panel is charged with advising on the management of incidents arising from medical procedures, it believes it appropriate to stress how important it is that the risk of future incidents be reduced by the appropriate introduction of single use instruments and the effective implementation of the Departments' policies for improvements in decontamination. In addition, the speedy introduction of traceability

of instruments will crucially assist the Panel in providing appropriate and effective advice in the years to come.

### **3.2 Blood components and plasma derivatives**

The Panel developed a strategy for recipients of blood components, based on the risk assessment published by the independent consultants Det Norske Veritas (DNV) in 1999<sup>6</sup>, which it used to advise on individual incidents. The Panel however found that the risk assessment was not suitable for the Panel's work in that it was not comprehensive. It also lacked transparency and was out of date. The Panel considered that the information available on infectivity in different plasma derivatives required further analysis to reach conclusions as to the level of risk. The Department of Health therefore commissioned DNV to provide a revised risk assessment for blood products and plasma derivatives. The assessment has been considered in 2002 by SEAC, the Committee on the Safety of Medicines and the Committee for the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation. The risk assessment is being updated in the light of the comments from these committees and other experts. The CJD Incidents Panel will use the revised risk assessment as the basis for advice on incidents involving blood and blood products. Meanwhile, the Panel continues to provide advice on a precautionary basis, to ensure the protection of public health until a more robust evaluation is available.

### **3.3 Other tissue and organ transplantation**

Guidance on the microbiological safety of organs, tissues and cells used in transplantation sets out selection criteria for prospective donors. A theoretical risk of vCJD transmission exists, but addressing the immediate clinical need for which

organ/tissue transplantation is required is paramount. The CJD Incidents Panel will provide specific advice if an incident involving transplantation occurs and the basis for such advice will be included in the revised framework document. Whilst a full risk assessment in this area has yet to be developed, advice will be given for incidents involving tissue and organ donations on a precautionary basis.

### **3.4 Storage of contaminated instruments**

The Panel welcomes the Department of Health's proposed arrangements for storage of instruments that may have been contaminated with CJD for research purposes and will provide advice on the information that would need to be linked to these instruments.

## **4 Cumulative analysis of incidents reported to the Panel** **(27/8/00-6/8/02)**

### **4.1 Definitions and Procedures**

Incidents arise when patients who are diagnosed or suspected of having CJD are found to have undergone a medical procedure at some time in the past. Other patients could be put at risk if CJD is transmitted through contaminated instruments and/or devices, blood or other tissues or organs donated by patients with CJD.<sup>5</sup>

The incidents reported and analysed in the following section, exclude certain queries which have come in to the Panel Secretariat, such as historical incidents in which actions had been taken prior to the establishment of the Panel, incidents outside the UK and incidents for which the information available was insufficient to allow follow up.

When an incident is reported to the Panel a patient incident number (PI number) is allocated and given to the person reporting the incident for use in all future correspondence. One PI number may include one or more procedures that the patient has undergone. These procedures often cover a range of specialities at various hospitals and clinics. In many incidents, additional information from the clinicians involved is required before advice can be given. In many cases, final advice on the full actions to take must await Government agreement with the Panel's proposals and establishment of the appropriate infrastructure required for their implementation.

#### 4.2. Types of incidents reported

The CJD Panel Secretariat had received at 6 August 2002 a total of 113 incidents or requests for advice from the Panel. Of these, 77% (n= 87) involved surgery or other invasive procedures. The remaining 23% of reports almost all related to blood donations. (Table 1).

**Table 1: Incidents (n=113) reported to the CJD Incidents Panel (27/8/00 – 6/8/02)**

YEAR	SURGERY-RELATED	NOT SURGERY-RELATED *	TOTAL
2000 (27/8-31/12)	16	0	16
2001 (1/1-31/12)	38	16	54
2002 (1/1-6/8)	33	10	43
<b>Total (27/8/00-6/8/02)</b>	<b>87</b>	<b>26</b>	<b>113</b>

\* These incidents are almost all related to blood donations but also include other examples such as a human growth hormone-recipient query.

### **Incidents not related to surgery (or other invasive procedures)**

The non-surgical incidents comprise 25 blood-related incidents and one query about procedures on a recipient of human growth hormone. These non-surgical incidents are mainly requests for advice on the precautions required for invasive procedures on recipients of plasma derivatives but also include reports of a CJD diagnosis being made on people who have donated blood. The Panel has agreed that concern about blood donations is restricted to vCJD cases. No incidents involving transplantation of organs or tissues have been received to date.

At present, the Panel is only able to provide advice to clinicians caring for recipients of plasma derivatives as and when the clinicians request advice. This is the basis on which many blood-related incidents are logged. This does not necessarily mean that the patient is at special risk, only that the potential risk needs to be considered. This is done on an individual patient risk assessment based on the details of the batch of product and the number of units of the plasma-derived product each has received. The Panel is able to advise on the risks once the full details are provided.

Incidents of 9 potentially contaminated blood donations have been reported with 29 recipients of the blood (of whom 13 patients were still alive in August 2002). None of these patients have been informed but precautions have been taken to protect the blood supply.

### **Incidents related to surgery (or other invasive procedures)**

The following tables relate to the 87 surgery-related incidents. 85% of cases were reported from England, 10% from Scotland and the remainder from Wales and Northern Ireland. (Table 2).

**Table 2: Surgery related incidents reported to the CJD Incidents Panel 27/8/00-6/8/02 by country**

COUNTRY	NUMBER	% TOTAL
England	74	85
Northern Ireland	2	2
Scotland	9	10
Wales	2	2
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>99*</b>

\* % do not add up to 100 due to rounding

Most of the incidents reported (90%) involving surgery or other invasive procedures were related to cases of either sporadic (45%) or vCJD (45%). (Table 3) Some incidents reported to the Panel related to patients eventually confirmed as a diagnosis other than CJD. In a few cases the type of CJD was unclear. The Panel Secretariat advises the local incident team to provide the opinion of the NCJDSU using their terminology and classifications for the diagnosis.

**Table 3: Types of CJD involved in surgery-related incidents (n=87) reported to the CJD Incidents Panel 27/8/00 – 6/8/02**

FINAL DIAGNOSIS	NUMBER	% TOTAL
Sporadic CJD (possible, probable or definite)	39	45
Variant CJD (possible, probable or definite)	39	45
Other types of CJD (including 1 familial and 1 probable GSS) or CJD type unclear	6	7
Not CJD	3	3
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

When surgery-related incidents are reported to the Panel, information is sought about the surgical instruments used. This includes the traceability of the instruments. Where the instruments used cannot be identified, it may be advised that all the

instruments that could have been used are placed in quarantine. Lack of traceability also means that it is not possible to identify patients who may have been exposed subsequently. Some or all of the surgical instruments of concern were traceable (by tray) in only 45% of incidents reported to the Panel (Table 4). This is a matter of concern as the Department of Health has advised Chief Executives of NHS Trusts to have 'taken steps towards having systems in place to enable the tracing of surgical instrument sets to patients on whom they have been used by 31<sup>st</sup> March 2002'.<sup>7</sup>

**Table 4: Instruments/equipment traceable/not traceable in surgery-related incidents (n=76\*) reported to the CJD Incidents Panel 27/8/00 – 6/8/02**

TRACEABILITY (BY TRAY)	NUMBER	% WHERE TRACEABILITY SOUGHT
Traceable (some or all)	34	45
Not traceable	18	24
Missing/awaited information	24	31
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

\* 11 of the total 87 are not included in this table because traceability was not an issue for such reasons as the instruments were disposable or the tissue was low risk.

The procedures involved contact with a range of tissues and a variety of specialities.

The most common related to the gastrointestinal tract (often endoscopy). (Table 5).

**Table 5 Specialities involved in incidents reported to the CJD Incidents Panel (note one incident often involves several procedures across a range of specialities)**

SPECIALITY	NUMBER	% TOTAL
Gastrointestinal	29	20
Obstetrics and gynaecology	18	13
Neurology/neurosurgery	16	11
Orthopaedics	14	10
Ophthalmology	13	9
ENT (including 4 tonsillectomies)	12	8
Thoracic	11	8
Other*	18	13
<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>100</b>

\*including general surgery, urology, accident and emergency, anaesthesia, vascular surgery.

## **Panel Advice**

In one surgery-related incident reported, there are 3 patients who will be 'contactable' for public health reasons as assessed by the Panel and based on the Framework Document (Consultation Paper).

The Panel is advising that these patients should be contacted as soon as adequate support is available. The Panel Chairman has written to the CMOs requesting the establishment of a communication strategy to support full implementation of the Panel's proposals.

## **Quarantine and withdrawal**

Instruments were quarantined (either on Panel advice or already before reporting the incident) in 55% (n=48) of reported incidents involving surgery or other invasive procedures. Following consideration and receipt of further information, the Panel advised that the instruments were returned to use in 21 (44%) of these 48 incidents.

The Panel advised that a small number of instruments were to be permanently removed from use. Other instruments may have been destroyed, but not on Panel advice.

## **5 Issues of concern and matters of principle**

### **5.1 Dental procedures**

The Panel is concerned to obtain more information on the possible risks that could arise from various types of dental procedures and awaits the outcome of risk assessments being carried out by the Department of Health before including these procedures in its framework document. Problems have been recognised in connection with identifying which dentist(s) a CJD patient may have attended prior to the diagnosis of CJD. The name of a patient's dentist is not formally recorded in their

medical records and immediate relatives may not know this information. Dental records are kept for at least seven years for all registered patients over eighteen years of age but this will not be the case for non-regular attenders. When patients change their dentist there is no formal system for transferring their records to the new dentist. Another area of concern in dentistry is that some of the reusable instruments are extremely difficult to clean e.g. reamers and files used in root canal treatments. Questions have been asked about infection control issues in dentistry including methods of sterilisation, auditing of decontamination in dental surgeries and traceability of instruments. The JWG has been asked to consider the risks of transmission of CJD through dental procedures.

## **5.2 Endoscopy**

Incidents involving endoscopy/fibreoptic equipment accounted for 26% of procedures reported. The endoscopic procedures involved a range of specialities e.g. gastroscopy, flexible laryngoscopy, cystoscopy.

The Panel was asked for advice on the potential risk of transmission of CJD via endoscopes and on precautions required when performing endoscopy on patients identified as risk. A subgroup of the JWG was convened to address these issues and present a report to the JWG.

## **5.3 Ventilators**

The Panel was advised on the potential risk from ventilators used on a patient with suspected CJD by the Advisory Committee on Dangerous Pathogens and Spongiform Encephalopathy Advisory Committee Joint Working Group on Transmissible Spongiform Encephalopathies (JWG). The advice was that a single-use filters should

always be used at the patient end of an anaesthetic breathing circuit and that all constituent parts of the patient circuit should be disposable and be discarded at the end of the case.

## **5.4 Haemodialysis**

The Panel considered the issue of possible risks of transmission of CJD from the use of haemodialysis equipment on a patient recipient of potentially contaminated blood products or a patient with suspected CJD. The Panel sought additional guidance from the Advisory Committee on Dangerous Pathogens and Spongiform Encephalopathy Advisory Committee Joint Working Group on Transmissible Spongiform Encephalopathies (JWG).

The JWG advised advice was that, provided the equipment was suitably monitored and there were no failures, such as leakages in the system, and that single-use components such as the dialyser and extracorporeal lines, were not re-used, there was little risk of transmission of CJD from dialysis machines (haemofilters and diafilters). The advice was valid for equipment in which there were filters between the machine and the blood, so the machine itself does not come into contact with blood or other body fluids, and pressure gauges were also barrier-protected. It was noted however that, if older machinery, which may not include such single-use disposable components, has been used, the JWG would be far less likely to conclude that the risks are acceptably low.

## **5.5 Plasma derivatives**

The Panel has requested a full evaluation of the potential infectivity in plasma derivatives before including a final evaluation of the potential risks from receipt of these products. In the interim, the Panel is advising that special precautions should be taken in the treatment of recipients who might eventually be included in the contactable group.

## **5.6 Decontamination Review**

The Panel considered whether any information in the report 'A review of the decontamination of surgical instruments in the NHS in England' published in 2001 changed the decisions as set out in the draft framework document. It was agreed that no revisions were necessary since the proposals had been based on the previously published Scottish review, which had obtained similar results.

The Review had assessed NHS performance with a 'traffic light' system, looking at: i) environment; ii) equipment; iii) training and iv) services. Members were assured that a significant amount of time, manpower and resources had been dedicated to rapidly improving any sites identified to be in urgent need of improvement. This work would be ongoing, and each NHS Trust now had an appointed person responsible for ensuring that standards continue to be met. £200 million had been dedicated to the improvement of decontamination and state-of-the-art Central Sterile Service Departments would be installed over the next three years in each region to maintain standards. £75 million had already been spent. There was also stated to be a commitment across the NHS to ensure that improvements are made and maintained.

It was noted that the decontamination improvement exercise would include some work in primary care and dentistry.

### **5.7 Potential secondary transmission**

The Panel agreed that the surgical history of all patients in the 'contactable' group (including blood product recipients) should be examined individually to determine whether any further risk of onward transmission may have occurred.

### **5.8 Incidents involving possible or probable sporadic CJD**

The Panel agreed that it was possible to give advice in incidents where the diagnosis is possible or probable sporadic CJD in advance of, or in the absence of, a postmortem confirmation of the diagnosis. This decision was based on information from the NCJDSU that of the referrals of 42 possible and 7 probable sporadic CJD cases to the NCJDSU in 2000 no cases were later diagnosed as vCJD.

The Panel has agreed that, although transmission from tissues other than the CNS and eye of sporadic CJD patients cannot be excluded with certainty for all possible individual cases of this form of the disease, the balance of evidence indicates that the risk of this occurring is extremely low. Given that all UK inhabitants must be considered to be at some risk of variant CJD as a result of exposure to BSE before strict enforcement of controls, the Panel concluded that no special actions were justified in incidents involving sporadic CJD and tissues other than the CNS or eye.

## **5.9 Revision of Panel Advice on matters of principle**

The Secretariat agreed that, should the Panel significantly revise its advice on any matter of principle, the Secretariat would write to those people who had reported any relevant incident in the past explaining the reasons for the change of opinion.

## **5.10 Surgical Instruments**

The speedy introduction of traceability of instruments will assist the Panel in providing appropriate and effective advice in the years to come.

Although the Panel is charged with advising on the management of incidents arising from procedures it considers it appropriate to stress the importance of reducing the risk of future incidents occurring by the appropriate introduction of single use instruments where possible. It also strongly supports the effective implementation of the Departments' policies for improvements in decontamination.

The Panel highlighted a particular problem with instruments used for taking brain biopsy samples and will draw this to the attention of the relevant professional bodies.

## **6 Future Work**

- The Framework Document and the sections of the Framework Document relating to blood components and plasma derivatives will be developed as a high priority.
- The framework document will be extended to include dental procedures.
- The framework document will be extended to include organs and tissues donated by patients who subsequently develop CJD.

- The Panel feel that it is crucial that the establishment of a database and the identification of a contactable group be accompanied by an effective communications strategy regarding CJD and its management, including the proper provision and funding of appropriate counselling services. The Panel is concerned that an appropriate system of expert support should be available to support those charged with providing information and counselling to patients involved in look-back and notification exercises. A communication strategy is currently being developed by the Communicable Diseases Surveillance Centre.
- The Panel requests the Department of Health to keep the Panel informed on their plans to mount an exercise to increase public understanding of the nature of CJD, the ethical issues surrounding individual patient interests and public health and the purpose of the proposed database of potentially exposed individuals.
- The Panel is considering asking the Department of Health to reconsider the retention period of health records in the light of the potential long incubation period for CJD and the possible need to trace records over decades.
- The Panel will continue to report to the JWG in the follow ways:-
  - provide the JWG Chairman with Panel meeting agendas in advance of each meeting
  - provide a public summary of each meeting of the Panel for release on the agreement of the JWG Chairman
  - provide an annual report to the JWG for public release
  - append a confidential annex to the annual report containing the minutes of the Panel meetings.

## **7. References**

1. The National CJD Surveillance Unit. 2001 Tenth Annual Report 2001.  
Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK ([www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk)).
2. Department of Health. Monthly CJD statistics at [www.doh.gov.uk/cjd/cjd\\_stat.htm](http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd_stat.htm)
3. Advisory Committee on Dangerous Pathogens Spongiform Encephalopathy  
Advisory Committee. Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe  
Working and the Prevention of Infection. 1998. The Stationery Office.
4. Department of Health. Public Summaries of CJD Incidents Panel Meetings at  
[www.doh.gov.uk/cjd/incidentspanelmeetings.htm](http://www.doh.gov.uk/cjd/incidentspanelmeetings.htm).
5. Department of Health. CJD Incidents Panel. Management of possible exposure to  
CJD through medical procedures. A consultation paper. October 2001 (and  
responses to the consultation) at [www.doh.gov.uk/cjd/consultation](http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation)).
6. Det Norske Veritas (DNV) Assessment of the risk of exposure to variant CJD  
infectivity in blood and blood products. Final report for the Spongiform  
Encephalopathy Advisory Committee and Department of Health February 1999.
7. Department of Health. Health Service Circular HSC 2000/032. Decontamination  
of medical devices.

## **APPENDIX 1**

### **EXTRACT FROM CMO'S UPDATE 27 AUGUST 2000**

#### **Expert panel on the management of incidents involving Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and surgery**

- An expert panel has been set up to provide advice to clinicians on what action to take if a patient is diagnosed as having, or develops symptoms suggestive of, Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) some time after having undergone invasive surgery.
- The panel will advise on what action, if any, needs to be taken with the instruments involved and on the likely level of risk to other patients on whom the instruments may have been used. The level of risk will depend on a number of factors and the panel will consider each case individually.  
Clinicians with patients in this category should contact the secretariat who will arrange for details of the case to be put to the panel for advice.

## **APPENDIX 2 Membership of CJD Incidents Panel**

<b>Name</b>	<b>Expertise</b>
<b>Chairman</b>	
Professor Michael Banner	Ethics
<b>Vice Chairman</b>	
Professor Don Jeffries	Virology
<b>Members</b>	
Mr John Barker	Sterile Service Management
Professor Mike Bramble	Gastroenterology
Dr Geoff Craig	Dental Surgery
Professor Ian Cooke	Obstetrics and Gynaecology
Professor Len Doyal	Ethics
Ms Jean Gaffin	Lay Representative
Dr Noel Gill	Epidemiology
Mr Luke Gormally	Ethics
Dr Pat Hewitt	Blood Safety
Professor Peter Hutton	Anaesthesia
Professor James Ironside	TSE and Neuropathology
Ms Diana Kloss	Law
Professor John Lumley	General Surgery
Ms Susan MacQueen	Infection Control
Mr Henry Marsh	Neurosurgery
Professor John O'Neill	Ethics
Dr Mike Painter	Microbiology
Dr Geoff Ridgway	Microbiology
Dr Roland Salmon	Epidemiology
Professor Graham Smith	Anaesthesia
Professor Dame Lesley Southgate	General Practice
Dr David Taylor	TSE and Decontamination
Mr Andrew Tullo	Ophthalmology
Ms Gillian Turner	Lay Representative
Dr Hester Ward	Epidemiology
Ms Kate Woodhead	Theatre Nursing
Dr Tim Wyatt	Microbiology

### **Observers**

<b>Name</b>	<b>Affiliation</b>
Dr Martin Donaghy	Scottish Executive Health Directorate
Dr Glenda Mock	Department of Health, Social Services and Public Safety, Northern Ireland
Dr Mike Simmons	National Assembly of Wales

### **Secretariat**

<b>Name</b>	<b>Affiliation</b>
Dr Nicky Connor (until May 02)	CJD/ BSE Policy Unit, DH
Dr Pip Edwards	CJD/ BSE Policy Unit, DH
Miss Claire Mills (until June 02)	CJD/ BSE Policy Unit, DH

## **APPENDIX 3: CODE OF PRACTICE FOR MEMBERS OF THE CJD INCIDENTS PANEL**

The Code of Practice for CJD Incidents Panel members is based on a Cabinet Office model, which contains guidance on matters such as required standards in public life, the role of the Panel, declarations of interest and the handling of Panel papers. The code has been agreed with the Panel.

### **INTRODUCTION**

1. The CJD Incidents Panel operates as a subgroup of the ACDP/SEAC Joint TSE Working Group. Its terms of reference are given in Annex A.
2. In line with Government policy on standards in public life, openness and accountability, the CJD Incidents Panel Secretariat has drawn up the following Code of Practice which members have agreed to follow in carrying out duties associated with the Panel.

### **STANDARDS IN PUBLIC LIFE**

3. Members of the CJD Incidents Panel are expected to:
  - follow the Seven Principles of Public Life as set out by the Committee on Standards in Public Life (see Annex B), as they apply to their service on the Panel;
  - comply with this Code, and ensure that they understand their duties, rights and responsibilities, and that they are familiar with the function and role of the Panel and relevant Government policy;
  - not misuse information gained in the course of their Panel duties for personal gain or for political purpose, not seek to use the opportunity of Panel service to promote their private interests or those of connected persons, firms, businesses or other organisations; and;
  - not hold any paid or high profile unpaid posts in a political party, and not engage in specific political activities on matters directly affecting the work of the Panel. When engaging in other political activities, members should be conscious of their public role and exercise proper discretion.

## **ROLE OF MEMBERS**

4. The terms of appointment of CJD Incidents Panel members are set out in Annex C.
5. Members of the CJD Incidents Panel have collective responsibility for the operation of the Panel. They should engage fully in the collective consideration of issues, taking account of the full range of relevant factors, including any guidance issued by the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee/Advisory Committee on Dangerous Pathogens Joint TSE Working Group. The members are expected to:
  - agree the advice, recommendations and reports as set out in the Panel terms of reference;
  - ensure that the Panel does not exceed its remit.

## **ROLE OF THE CHAIRMAN**

6. The Chairman has particular responsibility for providing effective leadership on the issues above. In addition, he/she is responsible for:
  - ensuring that the advice and recommendations, produced by the Secretariat, and any reports to the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee/Advisory Committee on Dangerous Pathogens Joint TSE Working Group accurately record the decisions taken and, where appropriate, the views of individual Panel members have been taken into account. The Chairman will indicate that the advice, recommendations and reports accurately reflect the Panel's views by "signing-off" once they have been agreed by the Panel;
  - representing the views of the Panel to the general public as appropriate; and
  - briefing new members on appointment, as appropriate; and providing an assessment of their performance, on request, when they are being considered for re-appointment to the Panel.

## **ROLE OF THE DEPUTY CHAIRMAN**

7. The Deputy Chairman has all the responsibilities of the Panel members. In addition, he/she:
  - provides advice and support to the Chairman in the exercise of his/her duties as described in paragraph 9 above and
  - takes over the Chairman's duties in the event that the Chairman is for any reason unable to fulfil them.

## **ROLE OF THE SECRETARIAT**

8. The Secretariat is provided by Department of Health officials. Communications between the Panel and the clinicians, Regional Health Authorities or Health Boards and the SEAC/ACDP TSE Working Group will generally be through the Secretariat, except where it has been agreed that an individual member should act on the Panel's behalf. Nevertheless, any Panel member has the right of access to the Joint TSE Working Group on any matter, which he or she believes raises important issues relating to his or her duties as a Panel member. In such cases, the agreement of the rest of the Panel should normally be sought.
9. The Secretariat is also responsible for:
  - maintaining an up-to-date record of Panel Members' interests;
  - ensuring that the Panel does not exceed its powers or functions;
  - ensuring that the Code of Practice is adhered to, and any complaints are dealt with appropriately.

## **DECLARATIONS OF INTERESTS**

10. It is important to avoid any danger of members of the CJD Incidents Panel being influenced, or appearing to be influenced, by their private interests in the exercise of their public duties. All members should, therefore, declare any personal or business interests which may, or may be perceived (by a reasonable member of the public) to influence their judgement. This should include, as a minimum, payments to members personally and payments to the relevant part of the organisation for which a member works. Financial or clinical involvement in any particular establishment or individual cases under consideration, and financial interests in businesses supplying medical equipment are examples of interests that should be declared. Members should be aware of their responsibility not to be seen to allow their judgement to be influenced in considering receipt of any gifts or hospitality offered in the exercise of their public duties.
11. If members feel that there are interests, outside the scope of this Code, which could be perceived as influencing their work in relation to the CJD Incidents Panel, for example the personal or business interests of close family members (personal partners, parents, children, brothers and sisters and the personal partners of any of these) they should declare those or approach the Secretariat for advice.

### **Declarations of interests at meetings**

12. A declaration of any interest should be made at any Panel meeting where it relates specifically to a particular issue under discussion. The Secretariat will

record this declaration in the minutes (whether or not a member also withdraws from the meeting). Members should not participate in the discussion or determination of matters in which they have an interest, as defined above, and may be asked by the Chair to withdraw from the meeting.

### **Register of interests**

13. The Secretariat will maintain a Register of Members Interests. This will be kept up to date, will be included in the reports to the SEAC/ACDP Joint TSE Working Party, and will be publicly available. Members should notify the Secretariat, immediately, of any changes in interests of relevance to the work of the Panel.

### **OPENNESS**

14. The majority of papers considered by the Panel will relate to specific clinical cases, and therefore must be considered as confidential and are excluded from the requirement for public disclosure (see Annex D).
15. The minutes of meetings will include details of individual cases and must therefore also remain confidential.
16. The underlying basis on which the Panel reaches conclusions will be publicly available through the SEAC/ACDP Joint TSE Working Group.
17. Advice given to individual Health Authorities or Health Boards and clinicians involving individual cases will be given in confidence, but the Health Authorities or Health Boards and clinicians may choose to make the advice publicly available if they consider this appropriate.
18. Annual reports to the SEAC/ACDP Joint TSE Working Group will be publicly available following acceptance by the Working Group.

### **RELATIONS WITH THE MEDIA**

19. The Secretariat (via the DH Press Offices or Regional Health Authorities or Health Boards, as appropriate) will usually be responsible for handling media enquiries about the CJD Incidents Panel and its work. However, members may need to deal with direct enquiries from the media, and should do so with circumspection. Unless the Panel has agreed that an individual member should speak on their behalf, members should make it clear that they speak as individuals, not on behalf of the Panel. Members may prefer to refer any such media enquiries to the Secretariat in the first place, or to seek advice on how to handle particular enquiries.
20. Members may, in the course of their work, address conferences and seminars, or have other speaking arrangements at which the media are present. In these

circumstances, members should take care to make it clear that they are speaking in a personal capacity and not as a member of the CJD Incidents Panel. **ANNEX A**

### **CJD Incidents Panel Terms of Reference**

"To assist individual Health Authorities or Health Boards and clinicians to decide on the most appropriate action to take to handle incidents involving potential transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant CJD (vCJD) between patients through clinical interventions, including via surgical instruments, tissues, organs and blood and to keep the relevant devolved administrations informed.

To consider what information should be collected on patients who may have been exposed; advise on what studies or follow-up may be needed; advise Directors of Public Health on patient tracing and notification exercises where these are indicated; and advise on whether any other measures are needed to protect the wider public health.

To make regular reports to the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee and Advisory Committee on Dangerous Pathogens Transmissible Spongiform Encephalopathy Joint Working Group (JWG).

To keep the expert guidance under review and make recommendations to JWG for further guidelines as necessary, in the light of experience of incidents and research in progress."

## **ANNEX B**

### **THE SEVEN PRINCIPLES OF PUBLIC LIFE**

#### **Selflessness**

Holders of public office should take decisions solely in terms of the public interest. They should not do so in order to gain financial or other material benefits for themselves, their family, or their friends.

#### **Integrity**

Holders of public office should not place themselves under any financial or other obligation to outside individuals or organisations that might influence them in the performance of their official duties.

#### **Objectivity**

In carrying out public business, including making public appointments, awarding contracts, or recommending individuals for awards and benefits, holders of public office should make choices on merit.

#### **Accountability**

Holders of public office are accountable for their decisions and actions to the public and must submit themselves to whatever scrutiny is appropriate to their office.

#### **Openness**

Holders of public office should be as open as possible about all the decisions and actions that they take. They should give reasons for their decisions and restrict information only when the wider public interests clearly demands.

#### **Honesty**

Holders of public office have a duty to declare any private interests relating to their public duties and to take steps to resolve any conflicts arising in a way that protects the public interests.

#### **Leadership**

Holders of public office should promote and support these principles by leadership and example.

## **ANNEX C**

### **TERMS OF APPOINTMENT OF CJD INCIDENTS PANEL MEMBERS**

Appointments to the Panel are made by the Chief Medical Officer. Terms of appointment usually range from 1-3 years. Appointments may be terminated at members' request; Panel members can normally be removed from office by the Chief Medical Officer if they fail to perform the duties required of them in line with the standards expected in public office, or at the Chief Medical Officers' discretion.

Members may claim travel and subsistence allowances at standard DH rates.

## ANNEX D

### EXEMPTIONS FROM PUBLIC DISCLOSURE

1. The Code of Practice on Access to Government Information allows exemption from disclosure of:

- information which would harm national security, defence or international relations;
- information that would harm the frankness and candour of internal discussion;
- information which would prejudice law enforcement and legal proceedings or would harm public order or public security;
- vexatious requests and requests which are manifestly unreasonable or formulated in too general a manner;
- information about to be published;
- incomplete analysis, research or statistics or information held only for the purpose of research and statistics, where the individual record will not be identified;
- information which would cause an unwarranted invasion of personal privacy;
- commercially confidential information;
- information given in confidence;
- information whose disclosure is prohibited by law.

**APPENDIX 4      DECLARATIONS OF MEMBERS INTERESTS**

<b>Name</b>	<b>Name of Organisation</b>	<b>Nature of Interest</b>
Rev. Prof. Michael Banner	1. Animal procedures Committee, Home Office 2. Agriculture and Environment Biotechnology Commission 3. King's College, University of London 4. Shell Advisory Panel on Animal Testing	1. Chairman 2. Member  3. Professor of Moral and Social Theology 4. Chair
Mr John Barker	1. Nuffield Hospital 2. Institute of Sterile Service Management	1. Decontamination Manager 2. Fellow
Prof. Mike Bramble	1. Astrazeneca 2. Roche. Wyeth 3. Wyeth	1. Member of advisory board 2. Ad hoc advice 3. Research Grant Holder
Prof. Ian Cooke	1. Denfleet International (pharmaceutical company) 2. M L Laboratories	1. Consultant  2. Consultant on adhesion reduction strategies at operation
Dr Geoff Craig	British Dental Association	Member
Prof. Len Doyal		
Mrs Jean Gaffin OBE	1. Brent Primary Care Trust	1. Chair
Dr Noel Gill	PHLS	Expects to be in receipt of funding to assist in the management of CJD incidents.
Mr Luke Gormally		

C:\WINDOWS\TEMP\p.notes.data\2002.doc

Dr Pat Hewitt	None	
Prof. Peter Hutton	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Birmingham University</li> <li>2. Anaesthetists Academic Foundation</li> <li>3. Academy of Medical Royal Colleges</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Professor of Anaesthesia</li> <li>2. Trustee</li> <li>3. Chair</li> </ol>
Prof. James Ironside	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baxter Healthcare USA</li> <li>2. Department of Health</li> <li>3. Medical Research Council</li> <li>4. BBSRC</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Research investigator on a Baxter funded project on the transmission of CJD (principle investigator Dr Paul brown USA)</li> <li>2. Research grant holder: Surveillance of CJD (neuropathology); DoH 1216469 – National retrospective review of CJD and respective disorders; DoH 1216982 – Immunocytochemical testing for disease-associated prion protein in lymphoid tissues; Advisor:- Decontamination of surgical instruments; Assessment of risk of exposure to vCJD; infectivity in blood and blood products.</li> <li>3. Grant Holder:- G9708080 – Edinburgh HIV brain and tissue resource; G9627376 – Phenotypic variation in CJD, a clinical pathological and molecular study</li> <li>4. Grant Holder:- 15/BS204814 – Neuronal pathology in CJD: an</li> </ol>

	<p>immunocytochemical study with quantitative and microscopic analysis; 20L/BS410537 – The relationship between neuron damage and clinical disease: relating murine and ovine scrapie to BSE</p> <p>Advisor: BSEP</p> <p>5. Grant Holder:- ECBI04-98-6046 – Diagnosis of TSE using PrP<sup>sc</sup>/PrP<sup>c</sup>; EC CT98-6015 – European centralised facility for human transmissible spongiform encephalopathies (prion disease); EC PL97-6003 – Transgenic mice expressing human prion protein. Use for characterisation of human encephalopathies and sensitivity for detection of infectivity; EU CT98-6048 – Quantitative analysis of MR scans in CJD (QAMRIC)</p> <p>Advisor</p> <p>6. Advisor</p> <p>7. Advisor</p> <p>8. Advisor</p>	<p>immunocytochemical study with quantitative and microscopic analysis; 20L/BS410537 – The relationship between neuron damage and clinical disease: relating murine and ovine scrapie to BSE</p> <p>Advisor: BSEP</p> <p>5. Grant Holder:- ECBI04-98-6046 – Diagnosis of TSE using PrP<sup>sc</sup>/PrP<sup>c</sup>; EC CT98-6015 – European centralised facility for human transmissible spongiform encephalopathies (prion disease); EC PL97-6003 – Transgenic mice expressing human prion protein. Use for characterisation of human encephalopathies and sensitivity for detection of infectivity; EU CT98-6048 – Quantitative analysis of MR scans in CJD (QAMRIC)</p> <p>Advisor</p> <p>6. Advisor</p> <p>7. Advisor</p> <p>8. Advisor</p>
	<p>5. European Union</p> <p>6. Committee on Safety of Medicines</p> <p>7. World Health Organisation</p> <p>8. UK Xenotransplantation Interim Regulatory Body</p>	<p>Non personal, non specific honorarium to department to provide out of hours HIV consultant services</p>
Prof. Don Jeffries	<p>1. Glaxo Smith Kline Stevenage</p> <p>2. Head of Department of Microbiology and Virology St Bartholomews, Royal London School of Medicine &amp; Dentistry</p>	

Ms Diana Kloss	1. Hon. Senior Lecturer, School of Law 2. Barrister, 28 St John Street Manchester	Retiring from the University on 31.07.02 but will still be a barrister in private practice, a part-time Chairman of Employment Tribunals, and an honorary Senior Lecturer in the University
Prof. John Lumley	None	
Ms Susan Macqueen	1. Infection Control Nurses Association	1. Past Chair
Mr Henry Marsh	1. Society of British Neurological Surgeons	1. Member
Prof. John O'Neill	1. Lancaster University	
Dr Mike Painter	1. Consultant Public Health Physician, Greater Manchester Health Protection Unit	
Dr Geoff Ridgway	1. UCLH NHS Trust (includes Eastman Dental & NHNN) 2. Royal College of Pathologists 3. Infection Control Services Ltd 4. Abbott Diagnostic Laboratories 5. Lykos, Becton Dickinson, Biev-Merieux-Abbott 6. Pharmaceutical and Device Manufactory Industry	1. Consultant Microbiologist Infection Control Doctor 2. Council Member 3. Director. Infection control service provider to private sector 4. Paid consultancy, renewable annually 5. Hospitality and travel grants in last year 6. Consultant
Dr Roland Salmon	1. Public Health Laboratory Service, Wales	1. Consultant Epidemiologist
Prof. Graham Smith	1. European Academy of Anaesthesiology 2. British Journal of Anaesthesia 3. Royal College of Anaesthetists	1. senator 2. Chairman 3. Member of Counsel
Prof. Dame Lesley Southgate	1. General Medical Council	1. Leader assessments for poorly performing doctors (throughout the

	2. University College London 3. GMC Revalidation Technical Group 4. Royal College of General Practitioners 5. Academy of Medical Royal Colleges	profession) 2. Professor 3. Member 4. President 5. Vice Chair
Dr David Taylor	1. Waste Reduction Europe 2. Johnson & Johnson 3. Abbott Laboratories 4. Scottish Centre for Infection and Environmental Health 5. Joint Advisory Committee on Dangerous Pathogens/Spongiform Encephalopathy Advisory Committee 6. USA National Academy of Sciences Institute of Medicine Committee on Transmissible Spongiform Encephalopathies	1. Scientific Advisor 2. Scientific Advisor 3. Paid Lecturer 4. Inspector 5. Member 6. Member
Mr Andrew Tullo	1. Royal College of Ophthalmologists	1. Member
Ms Gillian Turner	1. CJD Support Network	1. Co-ordinator
Dr Hester Ward	1. National CJD Surveillance Unit 2. Scottish Centre for Infection & Environmental Health	
Ms Kate Woodhead	1. International Federation of Perioperative Nurses	1. Vice President
Dr Tim Wyatt	1. Consultant Microbiologist, Belfast	

**APPENDIX 5 Meetings of CJD Incidents Panel November 2001-November 2002**

<b>Date</b>	<b>Meeting title</b>	<b>Timing</b>	<b>Attendees</b>
30/11/2001	Blood/ Tissues	½ day	Secretariat & Organ Donation body representative
12/12/2001	Consultation Report Discussion	½ day	Secretariat & Shamrock Marketing Rep.
14/12/2001	PI 69	½ day	Panel Sub-group
09/01/2002	Open meeting planning	½ day	Secretariat and conference organisers
11/01/2002	Draft consultation report discussion	½ day	Secretariat & Shamrock Marketing Rep.
25/01/2002	Progress meeting with Chair	½ day	Secretariat and Chair of Panel
07/02/2002	Consultation report discussion	½ day	Secretariat & Shamrock Marketing Rep.
14/02/2002	Database issues	½ day	Secretariat and CDSC rep.
15/03/2002	Open meeting planning	½ day	Secretariat and conference organisers
18/03/2002	Communication strategy planning	½ day	Secretariat and CDSC rep.
10/04/02	Open meeting briefing	½ day	Chairman and Secretariat
11/04/2002	Open meeting facilitator briefing	½ day	Secretariat, Chair & Vice-Chair of Panel, conference organisers and Michael Buerk
12/04/02	Closed meeting briefing	½ day	Chairman and Secretariat
16/04/2002	Briefing for panel open meeting	½ day	Secretariat and members responding to questions at open meeting
<b>17/04/2002</b>	<b>Full Panel meeting</b>	<b>½ day</b>	<b>Members and observers and Secretariat</b>
17/04/2002	Open Meeting to discuss consultation document	½ day	Members, Secretariat and the public
07/05/02	Chairman's meeting	½ day	Chairman and Secretariat
08/05/2002	Communications strategy planning	½ day	Secretariat and CDSC reps.
14/05/2002	Discussion BMA of concerns about framework document	½ day	Panel sub-group
17/05/2002	PI 117	½ d0ay	Panel sub-group
29/05/2002	BMA concerns about framework document	½ day	Secretariat, Panel sub group and BMA reps.

C:\WINDOWS\TEMP\p.notes.data\2002.doc

20/06/2002	Full panel meeting		1/2 day	Panel members, observers and Secretariat
26/06/2002	Future support for the Panel		1/2 day	Chairman, Secretariat, Deputy Chief Medical Officer

C:\WINDOWS\TEMP\p.notes.data\2002.doc

# クロイツフェルト・ヤコブ病事例委員会年次報告書 2001～2002

## CJD 事例委員会

海綿状脳症諮問委員会と危険病原体諮問委員会の伝染性海綿状脳症に関する合同作業部会に対する第2回年次報告書 2001年8月～2002年8月

### 目次

1. CJD 事例委員会の役割
2. 序論および委員会設立の背景
  - 2.1 CJD の性格
  - 2.2 伝染の危険の最小化
3. 委員会の作業の概略（2001年8月～2002年8月）
  - 3.1 枠組文書（諮問文書）
  - 3.2 血液成分と血漿誘導体
  - 3.3 その他の組織および臓器移植
  - 3.4 汚染器具類の保管
4. 委員会に報告された事例の累積分析（2000年8月27日～2002年8月6日）
  - 4.1 定義と手順
  - 4.2 報告事例のタイプ
5. 懸念される問題と原則の問題
  - 5.1 歯科処置
  - 5.2 内視鏡検査
  - 5.3 ベンチレーター
  - 5.4 血液透析

- 5.5 血漿誘導体
- 5.6 除染の検討
- 5.7 潜在的二次伝染
- 5.8 可能な、またはありうる孤発性 CJD を含む事例
- 5.9 原則の問題に関する委員会の助言の変更
- 5.10 外科用器具

## 6. 今後の作業

## 7. 参考文献

### 補遺

- 1. CMO の更新 2000 年 8 月
- 2. CJD 委員会名簿
- 3. 行動規範（附属文書 A の権限も含む）
- 4. 利害の公表
- 5. 会議開催年月日

## 1 CJD 事例委員会の役割

CJD 事例委員会は、保健医療の提供に責任を負い、外科用器具、組織、臓器、血液を含めて、臨床介入による患者間のクロイツフェルト・ヤコブ病の潜在的伝染にかかわる事例を処理するため、適正な措置を講じるすべての組織、また、その管理を委ねられた関係行政機関に情報を提供するすべての組織を支援する。

そのほか委員会は、どのような患者研究もしくは追跡調査が必要か、それが望ましい場合には患者の追跡および届出の実行、汚染された器具をどのようにすべきかなどについても助言する。

## 2 序論および委員会設立の背景

## 2.1 CJD の性格

CJD は神経系を侵すまれな致死性の状態であり、プリオン病もしくは伝染性海綿状脳症として知られる伝染性疾患群の 1 つである。CJD については下記の主要な 3 タイプが知られる。

- 孤発性 CJD は CJD の最も一般的な形態であり、世界の全症例のおよそ 85% を占めるが、その基本原因は不明である。
- 家族性 CJD (Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群および致死性家族性不眠症を伴う) は、ヒト・プリオンタンパク質遺伝子の点変異もしくは挿入変異と関係し、常染色体優性状態として遺伝する。
- 後天性 CJD には医原性 CJD がある。これは内科もしくは外科的処置によって、ヒトからヒトへ伝染して生じる。その他の後天性ヒト・プリオン病にはクールーがある。これはパプアニューギニアの Fore 族に限られる。また、vCJD は牛海綿状脳症の病原体への曝露に起因する。

CJD や他のヒト・プリオン病のいずれの型も中枢神経系内に異常な型の宿主コード化タンパク質 (プリオンタンパク質という) が蓄積することに関係する。この異常なタンパク質は神経毒性で、脳内で発症する特徴的病理の原因となる。伝染性病原体が完全に異常な型のプリオンタンパク質からなっている可能性があり、したがって、微生物とははっきり異なると指摘する研究機関は増えている。CJD のなかで感染力レベルが最も高いものは脳で発症する。現在、NHS (国民保健サービス) 施設で用いている除染法をつかえば、感染力を低くはできるが、なくすことはできない。

1970 年から 2001 年 12 月にかけて、国立 CJD サーベイランスユニット (NCJDSU) は、英国国内で 944 例の孤発性 CJD を確認した。

1970 年から 2001 年 12 月 31 日までに、45 例の医原性曝露に起因する CJD が確認され、

そのうち 6 例は硬膜移植を受けた個人、38 例はヒト成長ホルモン（hGH）を投与された個人、1 例はヒト性腺刺激ホルモンのレシピエントであった。

英国における家族性プリオン病の症例数を示す数字はない。

新しい疾患の変異型 CJD（vCJD）はウシ海綿状脳症（BSE）を惹き起こすのと同じ異常な《プリオン》タンパク質に起因すると考えられ、また、汚染された牛肉製品を食べたことに起因すると考えられている。vCJD が明らかな臨床的存在として初めて認識されたのは、1996 年のことである。2002 年 8 月 5 日の時点で、英国では、確実に vCJD、あるいはたぶん vCJD と思われるものが、総数で 125 例見られた<sup>2</sup>。どのくらいの人びとが感染しているかは不明であるが、まだ症状は発現していない。これまでのところ、医学的介入によって vCJD が伝染したことが立証された例はないが、古くからよく知られた型の疾患である古典的 CJD でも明らかなように、vCJD には患者間伝染の可能性があると思ななければならぬ。

## 2.2 伝染の危険の最小化

医療環境における CJD 伝染の危険を最小限に抑えるため、《海綿状脳症諮問委員会》および《危険病原体諮問委員会》が設立した合同作業部会（JWG）は、CJD と診断された患者、CJD の疑いのある患者、CJD を発現する危険があると思なされる患者から広がる可能性を防止するのに求められる行動に関するガイドラインを作成した<sup>3</sup>（このガイドラインは、現在、見なおしが進められている）。

しかし感染性プリオンは、疾患の症状が明らかになるまでには、長期間にわたって患者の組織に蓄積すると考えられている。現時点では、孤発性 CJD もしくは変異型 CJD が潜伏する患者を確認することはできない。そのような患者に対する医療処置に起因する伝染の危険をなくすには、全患者に対してもっぱら単回使用の器具を使用するか、プリオンに完璧な効果を発揮することが立証された除染プロセスの開発によって初めて達成される。

英国では、2001 年、単回使用の扁桃摘出キットが導入された。しかし同年イングランドで

は、有害事例の報告があったため、患者の安全性を理由にキットは回収された。2002 年、北アイルランドのほとんどの信託病院では、再使用可能な器具の使用を再開した。ウェールズでは、依然として単回使用の器具が使用され、再処理は認可されていない。2002 年 3 月、スコットランドでは、単回使用の器具の使用が勧告された。

DH（英国保健省）出資の研究プロジェクトは新たな除染方法の開発研究を進めている。このプロジェクトは外科用器具の除染研究に関する作業部会の監督下に置かれ、SEAC（海綿状脳症諮問委員会）に報告書を提出する。2001 年、英国保健省は特別設立資金を確保すると、NHS の除染サービスを改善して許容可能なものにした。

適正な除染によって CJD 伝染の危険が低下するとはいえ、危険を完全になくそうとすればあてにはならない。異常なプリオンタンパク質は粘着性がきわめて強く、現在、外科用器具に使用される最もすぐれた除染プロセスでも生き残る可能性があるからである。したがって、医療処置に起因する伝染の危険の可能性は残るとしても、曝露の生じる可能性があれば、講じるべき適正な措置の指針を示さなければならない。

JWG はガイドラインを作成すれば、保健医療の提供者が適正な措置を講じる役に立つとも考えたが、対処すべき問題があまりにも複雑すぎて、指針文書を予測されるあらゆるタイプの事例に適用できないという結論を下した。そのため、政府の保健部長は事例を詳細に検討するとともに、ケースバイケースで適正な提言を行なう専門家委員会を設置することにした。CJD 事例委員会の設置を保健部長が発表したのは、2000 年 8 月のことであった（抜粋は補遺 1）。委員会は倫理学者が委員長を務め、JWG に報告書を提出する。地元の臨床研究者は委員会に事例を報告するよう求められる。委員会はプリオン病の独立専門家、広範な臨床専門家、法律および倫理顧問、国民大衆の代表者で構成される（補遺 2）。委員会は、CJD を発現した人で、以前に手術を受けた人、もしくは血液、組織、臓器を提供したことがある人の事例を追跡調査するよう個別に助言する。

### 3 委員会の作業の概略 2001 年 8 月～2002 年 8 月

委員総会はこれまでに 3 回開催された（2001 年 10 月、2002 年 4 月、2002 年 6 月）。委

委員会の会議の詳細については JWG に秘密扱いで提供される。要旨は英国保健省ウェブサイトで公開されている 4。

委員総会のほかに、委員会のサブグループも会合を開いて特定事例の詳細を検討するとともに、個々の委員が電話や書面で事務局に提言を行ってきた。

委員会およびサブグループの委員の名簿は補遺 6 に示す。

### 3.1 枠組文書（諮問文書）

委員会の委員はこの文書の作成に相当量の時間と努力を費やしてきた。2000 年 11 月の第 1 回会議では、個々の事例に関する委員会の提言の基本となる原則を記した枠組文書案の作成について合意した。枠組文書「医療処置による可能性のある CJD 曝露の管理。諮問文書」は 2001 年 10 月の諮問のために公表された。

枠組文書に概略を示した管理措置の目標は、下記のとおりである。

- 保健医療の環境で TSE 獲得の危険から患者を守る。
- 曝露した可能性のある人びとに危険のレベルを適正に告知することを保証する。
- 低レベルの危険に曝露した可能性のある人びとに対する積極的な告知が行なわれていない場合、彼らが望めば、その曝露がわかるようにすることを保証する。
- 保健医療の環境における TSE 伝染の危険に関するわれわれの知識増進をはかるとともに、個人および公衆の健康に対する危険の一段とすぐれた管理を可能にする。
- 保健医療によって TSE を獲得する危険のありうることを公衆に告知することを保証する。

委員会は提言に関する反省および考察の必要性を認識しているため、委員会は保健省が枠組文書を提出して投資者グループや一般大衆と十分に協議するよう求めてきた。この協議は 2001 年 10 月 10 日に始まり、2002 年 4 月 17 日の公開会議をもって終了した。諮問文書と回答書は英国保健省ウェブサイトの CJD の欄に公開され、保健専門家、患者代表グ

ループ、一般人および宗教団体を含む約 3000 人の人びとにも提供された。総数にして 336 点の回答書（郵送総数の 11.5%）が寄せられた。公開会議は、関係諸機関、保健専門家、患者団体から意見や提言をさらに聴取することが目的であった。広範な保健医療従業者、患者代表グループ、CJD 患者の親族、職業団体や国立機関の代表、倫理、法律、保健関係の代表を含む 300 人余りの人びとが、英国全土から公開会議に出席した。回答をまとめた報告は CJD 事例委員会のウェブサイトに掲載されており、すべての回答もこのサイトで受け付ける予定である。ほかに、英国医学協会や情報コミッショナーとの検討も行なわれた。

枠組文書には、委員会の提言を科学的、倫理的、実際の側面について考える上で決定的な寄与を果たした諮問を考慮した修正が加えられた。一般原則および外科用器具について論じた部分はすでに完成している。血液および血液製剤に関する部分はいまも検討が進められ、血液のリスク・アセスメントについては未完成であり、歯科および組織・臓器提供に関する部分は今後追加しなければならない。その場合も、枠組文書が作業文書であることに変わりはない。疾患に関する理解や除染方法の新たな進展を考慮して、また、諮問された管理措置の結果に関する経験に照らして、枠組文書は継続的に更新する必要があると予測される。社会の姿勢が変化する場合にもバランスの変更が必要になるかもしれない。

改訂枠組文書（諮問文書）は、主要な問題の検討も併せて、CMO に提出されることになる。現在のところ、委員会が懸念する 3 つの特殊な分野は下記のとおりである。

第 1 に、CJD の事例管理に関する提言とは、密接に関連する包括的な措置であり、そういうものとして認識することが大切である。とりわけ、データベースの確定や連絡する機関の確認には、適正な規定やしかるべきカウンセリングへの資金提供も含めて、CJD とその管理に関する効果的な情報戦略の伴うことが決定的に重要である。

第 2 に、委員会は、提言が機能するには対処すべき実際的な問題があり、それは委員会そのものよりも保健省が取り組んだほうがよいこともある。とりわけ、公衆の健康を守るために講じる措置が医療、歯科、金融サービスを利用する個人の能力を弱めたりすることがないように保証する手段を講じることが肝要である。加えて、データベースを確定する厳密

な擁護が患者の機密情報の使用にかかわる法的な問題を生じること、委員会は承知している。

第3に、委員会には医療処置に起因する事例の管理について提言を行なう任務が課されているが、単回使用器具の適正な導入や除染の改善に関する英国保健省の政策を効果的に実施して、今後の事例の危険を少なくすることの重要性に力点を置くことが適切であると、委員会は考えている。加えて、器具の迅速な追跡を導入すれば、今後数年間における委員会の適正かつ効果的な提言に決定的に役立つものとなろう。

### 3.2 血液成分と血漿誘導体

委員会は、独立コンサルタントの Det Norske Veritas (DNV) が 1999 年に公表したリスク・アセスメント<sup>6</sup>をもとに、血液成分のレシピエントに関する戦略を立て、それを個々の事例に関する提言に用いている。しかし委員会はこのリスク・アセスメントが包括的なものではなく、委員会の作業には適さないことを明らかにした。加えて、透明性が欠如している上に、時代遅れでもあった。委員会は、さまざまな血漿誘導体の感染力に関する情報は、危険レベルに関する結論を導くまでにはさらに分析が必要であると、考えている。したがって、保健省は DNV に対して血液製剤および血漿誘導体のリスク・アセスメントを変更するよう依頼した。アセスメントは、2002 年、SEAC、医薬品の安全に関する委員会、血中および移植組織中の微生物の安全に関する委員会で検討が行なわれた。リスク・アセスメントは上記委員会や他の専門家の意見を考慮して変更された。CJD 事例委員会は変更されたリスク・アセスメントを、血液および血液製剤を含む事例に対する提言の根拠として利用することにしている。他方、委員会は、ひきつづき予防的に提言を行なうとともに、一段と確固たる評価が得られるまでは、公衆の健康保護を保証する。

### 3.3 その他の組織および臓器移植

移植に使用する臓器、組織、細胞の微生物学的安全に関する指針は前向きドナーの選択基準について規定している。vCJD 伝染の理論的な危険は存在するが、最も大切なのは、臓器・組織移植に求められる臨床上のニーズに即時に対処することである。CJD 事例委員会

は、移植にかかわる事例が発生した場合には特殊な助言を行なうことになっており、その助言の根拠も改訂枠組文書に含めることになっている。この分野での十全なリスク・アセスメントは今後の発展に俟たねばならないが、組織および臓器提供にかかわる事例については予防的に助言することになっている。

### 3.4 汚染器具類の保管

委員会は研究目的で CJD に汚染した器具類の保管取り決めに関する英国保健省案を歓迎するとともに、こうした器具類に必要な情報に関する助言を提供する。

## 4 委員会に報告された発生の累積分析(2000 年 8 月 27 日～2002 年 8 月 6 日)

### 4.1 定義と手順

CJD と診断されるか CJD の疑いがあるとされる患者が、過去のいずれかの時点で医療処置を受けたことが明らかになった場合、事例が発生する。汚染した器具そして／または装置、CJD 患者の提供する血液や他の組織や臓器によって、CJD が伝染する場合には、他の患者も危険にさらされる可能性がある<sup>5</sup>。

以下の節で報告と分析を行なう事例では、委員会事務局に届いたある種の質問は除外している。たとえば、委員会設置以前に措置が取られた歴史的事例、英国以外の事例、追跡調査を行なうには、得られる情報が不十分な事例などである。

委員会に事例が報告されると、患者事例番号 (PI 番号) がつけられ、以後は同人が事例を報告する書信に使用する。PI 番号には患者がそれまでに受けてきた 1 回以上の処置も含まれることがある。こうした処置はさまざまな病院やクリニックの広範な診療科を対象とする。多くの事例では、助言を行なうに先立って、関係する医師の新たな情報が求められる。多くの場合、講じるべき徹底した措置に関する最終的な助言は、政府が委員会の提言に同意し、その実施に必要な適正なインフラストラクチャーの設立を待たなければならない。

## 4.2 報告事例のタイプ

CJD 委員会事務局は、2002 年 8 月 6 日、総数にして 113 件の事例または委員会の助言請求を受け取った。そのうちの 77% (87 件) は、手術もしくは侵襲的処置にかかわるものであった。残り 23% の報告はほとんどが献血に関するものであった (表 1)。

表 1 : CJD 事例委員会への報告事例 (113 件) (2000 年 8 月 27 日から 2002 年 8 月 6 日)

1) 年 2) 手術関連 3) 非手術関連\* 4) 総数 5) 総数 6) \*これらの事例のほとんどは献血にかかわるものであるが、ヒト成長ホルモンのレシピエントの質問のように、その他の例も含む

### 外科以外（もしくは他の侵襲的処置）の事例

外科以外的事例には、25 件の血液関連事例と 1 件のヒト成長ホルモンのレシピエントの処置に関する質問が含まれる。このような外科以外的事例は、血漿誘導体レシピエントに対する侵襲的処置に必要な予防措置に関する助言の要請がおもなものであるが、血液提供を受けた人に下した CJD の診断報告が含まれることもある。委員会は献血に関する懸念は vCJD 患者に限定することに同意している。臓器もしくは組織移植にかかわる事例はこれまでのところない。

現時点では、委員会は血漿誘導体のレシピエントの治療にあたる医師に対し、医師が助言を求める場合に限って、助言を行なうことしかできない。これが多くの血液関連事例を記録する基準である。これは、潜在的な危険を考える必要さえなければ、必ずしも患者が格段の危険にさらされていることを意味しない。これは、製品の詳しいバッチやそれぞれの患者が投与された血漿製剤の単位数をもとに、個別患者のリスク・アセスメントについて行なう。委員会はあらゆる詳細が提供された場合に限って危険に関する助言を行なうことができる。

29 人の血液レシピエント（そのうちの 13 人の患者は 2002 年 8 月の時点では生存していた）について、提供血液が汚染されている可能性のある 9 件の事例が報告された。これら

の患者はいずれも告知を受けていないが、血液の供給を守るための予防措置は講じられている。

#### 手術（または他の侵襲的処置）に関連する事例

下に示す表は 87 件の外科関連事例を示す。症例の 85% はイングランドで報告されたもので、10% がスコットランド、残りはウェールズと北アイルランドで報告された（表 2）。

表 2: 2000 年 8 月 27 日から 2002 年 8 月 6 日までに CJD 事例委員会に報告された地域別の外科関連事例

1) 地域 2) イングランド 3) 北アイルランド 4) スコットランド 5) ウェールズ 6) 総数 7) 数 8) % 総数 9) \* % はまるめたために、100 にはならない

手術もしくは他の侵襲的処置を含めて報告事例の多く（90%）は、孤発性（45%）または vCJD（45%）の症例のいずれかであった（表 3）。委員会に報告された事例のあるものは、最終的には CJD 以外の診断が確認された患者に関するものであった。数例については CJD のタイプがはっきりしなかった。委員会事務局は、地元の事例チームに対して、診断に関するそれぞれの用語や分類を用いて、NCJDUS の意見を寄せるよう助言している。

表 3: 2000 年 8 月 27 日から 2002 年 8 月 6 日までに CJD 事例委員会に報告された外科関連事例（87 件）に含まれる CJD のタイプ

1) 最終診断 2) 孤発性 CJD（可能性がある、見こみがある、確定的） 3) 変異型（可能性がある、見こみがある、確定的） 4) 他のタイプの CJD（1 件の家族性と 1 件の GSS の見こみを含む）もしくは CJD のタイプ不明 5) CJD ではない 6) 総数 7) 件数 8) % 総数

外科関連事例が委員会に報告されると、使用した手術器具に関する情報提供が要求される。これには器具の追跡可能性も含まれる。使用器具の確認ができない場合、使用した可能性のある全器具を隔離する。追跡可能性の欠如は、その後に曝露した可能性のある患者を特定できないことを意味する。重要な外科用器具の一部もしくは全部は、委員会に報告され

た事例の 45%しか追跡（トレイ別）できなかった（表 4）。これは、英国保健省が NHS 信託病院の部長に対して、「2002 年 3 月 31 日までに患者に使用した外科用器具の追跡を可能にするシステムを整備する措置を講じる」よう助言したほどの重要問題である<sup>7</sup>。

**表 4：2000 年 8 月 27 日から 2002 年 8 月 6 日にかけて、CJD 事例委員会に報告された外科関連事例（76 件）において追跡可能・追跡不能の器具類**

1) 追跡可能性（トレイ別） 2) 追跡できる（一部または全部） 3) 追跡不能 4) 紛失・情報待ち 5) 総数 6) 件数 7) 追跡可能性を調査した場合の% 8) \*総数 87 件のうちの 11 件がこの表に入っていないのは、器具が使い捨てであるか、組織の危険が低いために、追跡可能性がさほど問題にならなかったからである

処置は広範な組織や多様な診療科との接触も含む。

最も一般的なものは胃腸管にかかわりがあった（内視鏡検査法が多い）（表 5）。

**表 5：CJD 事例委員会に報告された事例に関与する診療科（1 件の事例が広範な診療科にまたがるいくつかの処置にかかわっていることに注意）**

1) 診療科 2) 胃腸科 3) 産婦人科 4) 神経・神経外科 5) 整形外科 6) 眼科 7) 耳鼻咽喉科（4 例の扁桃摘出を含む） 8) 胸部 9) その他\* 10) 総数 11) 件数 12) % 総数 13) \*一般外科、泌尿器科、事故および救急科、麻酔科、血管外科を含む

## 委員会の助言

報告された 1 件の外科関連事例では、委員会が評価を行ない、梓組文書（諮問文書）に基づく公衆衛生上の理由から《接触可能な》3 人の患者がいる。

委員会は、適正な支援が整いしだいすみやかに、この患者に接触すべきであると助言している。委員長は連絡戦略を確立して委員会の提言の完全実施を支持するよう求める書簡を CMO に送った。

## 隔離と撤去

器具は、外科もしくは他の侵襲的処置を含む報告事例の 55%（48 件）で、隔離されていた（委員会の助言によって、または事例の報告以前に）。検討を重ね、新たな報告を受け取った上で、委員会は、この 48 件の事例のうちの 21 件（44%）については、器具をもとどおり使用するよう助言した。

委員会は、少数の器具については、永久的に使用しないよう助言した。その他の器具は破壊された可能性があるが、それは委員会の助言によるものではない。

## 5. 懸念される問題と原則の問題

### 5.1 歯科処置

委員会は、種々の歯科処置によって生じる可能性のある危険に関してさらに多くの情報を得ようと努めており、こうした処置を枠組文書に含める前に保健省の行なうリスク・アセスメントの結果が出るのを待っている。CJD の診断が下される前に患者がどこの歯科医に通院していたか確認するには問題のあることが認識されている。患者の歯科医の名前が正式に診療記録に記録されることはなく、身近の親族でもこのような情報は知らない可能性があるからである。歯科記録は 18 歳以上の登録患者については少なくとも 7 年間は保管されるが、これは不定期通院者にはあてはまらない。患者が歯科医を変える場合には、その記録を新しい歯科医に移転する正規の制度もない。歯科にかかわるもうひとつの懸念は、たとえばリーマーや根管治療に用いるファイルなどを清掃することがきわめて困難なことである。滅菌方法、口腔外科における除染の検査、器具の追跡可能性を含む歯科の感染管理の問題について質問が出されている。JWG には歯科処置による CJD 伝染の危険を検討することが求められる。

### 5.2 内視鏡検査

内視鏡検査や光ファイバー器具にかかわる事例は、報告された処置の 26% を占める。内視

鏡法には、たとえば、胃鏡検査法、可撓式喉頭検査法、膀胱鏡検査法など、広範な診療科が含まれる。

委員会には、内視鏡による CJD 伝染の潜在的危険や、危険が確認されている患者に内視鏡検査を行なう場合に求められる予防措置に関する助言が求められる。JWG のサブグループはこの問題に取り組む会合を開き、JWG に報告書を提出している。

### 5.3 ベンチレーター

委員会には、CJD の疑いのある患者に使用したベンチレーターによる潜在的危険に関して、危険病原体諮問委員会と海綿状脳症諮問委員会の伝染性海綿状脳症に関する合同作業部会（JWG）から助言が寄せられている。助言は、麻酔時呼吸回路の患者側末端には単回使用のフィルターを必ず使用すべきであり、患者用回路の構成部品は使い捨てにして、終了時には廃棄すべきであるというものであった。

### 5.4 血液透析

委員会は、汚染している可能性のある、もしくは CJD の疑いのある患者の血液製剤のレシピエント患者に対する血液透析器具の使用による CJD 伝染の危険の可能性の問題を検討した。委員会は、危険病原体諮問委員会と海綿状脳症諮問委員会の伝染性海綿状脳症に関する合同作業部会（JWG）に新たな指針を求めた。

JWG の助言は、器具のモニターが適正で、システムの漏れなどの故障がなく、透析装置や体外ラインなどの単回使用の構成部品を再使用しなければ、透析機（血液フィルターやダイアフィルター）による CJD 伝染の危険はほとんどない、というものであった。装置と血液の間にフィルターがあり、装置そのものが血液や他の体液と接触しない器具で、圧力計もバリアによって防護されている器具の場合には、この助言は有効であった。しかし単回使用の使い捨て部品を含まない旧式の装置の場合には、JWG も危険が無難なくらい低いという結論を下すことはあるまい。

### 5.5 血漿誘導体

委員会は、血漿誘導体の受容による潜在的危険の最終評価を行なう前に、血漿誘導体の潜在的感染力に関する徹底した評価を求めてきた。その間、委員会は、最終的には接触可能グループに入る可能性のあるレシピエントの処置にはとくに注意を払うよう、助言している。

## 5.6 除染の検討

委員会は、2001年に公表された報告書「イングランドにおける NHS の外科用器具除染の検討」に示された情報に、枠組文書案に述べる決定を変更しているかどうかを検討した。改訂の必要はないことが合意された。提案は先に公表されて、同様の結果が得られたスコットランドの検討を踏まえたものだったからである。

検討では、以下の点に注目しつつ、《交通信号》システムをもつ NHS の能力評価が行なわれた。i) 環境、ii) 器具、iii) 訓練、iv) サービス。緊急に改善の必要があると確認された箇所を急速に改善するために、メンバーには充分量の時間、人材、資金を注入することが保証された。この作業は現在も進行中であり、各 NHS 信託病院は基準を確実に達成する責任者を任命した。これまでに 2 億ポンドをつぎこんで除染の改善を進めるとともに、今後 3 年間に最新の中央滅菌サービス局を各地域に設置して、基準の維持をはかる。すでに 7500 万ポンドが出資された。改善を確実に実施して維持するために、NHS をあげて取り組むと述べられている。除染改善の課題には初期医療と歯科における若干の作業が含まれることが明らかになった。

## 5.7 潜在的二次伝染

委員会は、《接触可能》グループの全患者（血液製剤のレシピエントを含む）の外科病歴を個別に検査して、新たな伝染の危険が発生するかどうかを決定しなければならないことについて合意した。

## 5.8 可能な、またはありうる孤発性 CJD を含む事例

委員会は、診断の剖検確認が行なわれないうちは、もしくは剖検確認が行なわれていないため、診断が可能な、またはありうる孤発性 CJD とされている事例については、助言することができることに合意した。この決定は、2000 年に 42 件の可能な孤発性 CJD および 7 件のありうる孤発性 CJD として NCJDSU に照会された症例のうち、その後 vCJD と診断された例は皆無だったという NCJDSU の情報に基づいて行なわれた。

孤発性 CJD 患者の CNS や眼以外の組織による伝染は、この疾患型のあらゆる個別例について確信をもってないとは言いきれないが、委員会は、エビデンスを比較考量する限り、これが発生する危険がきわめて低いことに合意した。厳格な管理が実施される前に、BSE に曝露した結果、英国の全国民が変異型 CJD については、若干の危険にさらされていることを考えて、委員会は、孤発性 CJD および CNS や眼以外の組織にかかわる事例については、特別の措置は正当化できないという結論を下した。

## 5.9 原則の問題に関する委員会の助言の変更

事務局は、委員会が原則の問題に関して助言を大幅に変更した場合、過去に関連する事例について報告してきた人に対しては、事務局が意見の変更理由を記した書簡を送付することに合意した。

## 5.10 外科用器具

今後数年間、委員会が適正かつ有効な助言を行なう上で、追跡可能な器具の迅速な導入が有益である。

委員会は処置によって生じる事例の管理について助言を行なう義務があるが、可能な場合には、単回使用器具の適正な導入によって、今後発生する危険を少なくすることの重要性に力点を置くことが適切であると考えている。そのほか委員会は、除染の改善に関する各局の政策を効果的に実施することを強く支持する。

委員会は、脳生検サンプルの採取に用いる器具に関する特別の問題を強調するとともに、

関連する専門機関に対して、この問題に注意するよう呼びかけている。

## 6 今後の作業

◆ 枠組文書と枠組文書の血液成分および血漿誘導体に関する各節を最優先事項として作成する。

◆ 枠組文書は拡大して歯科手技も含める。

◆ 枠組文書は拡大して、後に CJD を発現する患者の提供した臓器および組織も含める。

◆ 委員会は、データベースの作成と接触可能グループの確認には、適正なカウンセリング・サービスの規定と資金提供を含めて、CJD とその処置に関する有効な連絡戦略が不可欠であると考えている。委員会は、適切な専門家支援システムによって、回顧 look-back や通告を実施する場合に、患者に情報やカウンセリングを提供する義務のある人びとを支援することに関心を抱いている。現在、連絡戦略は伝染病サーベイランスセンターが開発を進めている。

◆ 委員会は、CJD の性質、個々の患者の利害や国民の健康をめぐる倫理的な問題、暴露した可能性のある個人のデータベース案提出などに関する国民の理解を深める行動を起こす計画について、委員会に情報を提供するよう英国保健省に求めている。

◆ 委員会は、CJD の培養期間が長期に及ぶ可能性や 10 年間を超えて記録を追跡することが必要になる可能性を考慮して、健康記録の保管期間を再検討するよう、保健省に求めようと考えている。

◆ 委員会はひきつづき以下の方法で JWG に報告することになっている。

● JWG 委員長には、会議に先立って委員会の会議議題を提供する。

- JWG 委員長との合意に基づいて、委員会のそれぞれの会議の要旨を公表する。
- JWG に公表用の年次報告書を提出する。
- 年次報告書には、委員会会議の詳細を含む秘密付属文書を添付する。

## 7 参考文献

[略]

### 補遺 1

#### 2000 年 8 月 27 日付 CMO 更新の抜粋

#### クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）にかかわる事例の処置および手術に関する専門家委員会

● 患者が、侵襲的手術を受けてしばらくしてから、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に罹患している、もしくはそれを示唆する症状が発現していると診断された場合に講じるべき措置に関する助言を医師に与える専門家委員会を設置した。

● 委員会は、使用した器具についてどのような措置を講じる必要があるか、また、その器具を使用した他の患者に生じうる危険のレベルについて助言を与える。危険のレベルは要因の数に依存するものであり、委員会はそれぞれの事例を個別に検討する。

このカテゴリーの場合、医師は患者とともに事務局と連絡を取らなければならない。事務局はその事例について委員会の助言を得るための細かい手はずを整える。

### 補遺 2 CJD 事例委員会名簿

氏名	専門
委員長	
Michael Banner 教授	倫理学

副委員長

Don Jeffries 教授

ウイルス学

委員

John Barker 氏

滅菌サービス管理

Mike Bramble 教授

胃腸病学

Geoff Craig 博士

口腔外科

Ian Cook 教授

産婦人科

Len Doyal 教授

倫理学

Jean Gaffin 氏

一般人代表

Noel Gill 博士

疫学

Luke Gormally 氏

倫理学

Pat Hewitt 博士

血液の安全

Peter Hutton 教授

麻酔

James Ironside 教授

伝染性海綿状脳症および神経病理学

Ms Diana Kloss

法律

John Lumley 教授

一般外科

Ms Susan MacQueen

感染管理

Henry Marsh 氏

神経外科

John O'Neil 教授

倫理学

Mike Painter 博士

微生物学

Geoff Rigway 博士

微生物学

Roland Salmon 博士

疫学

Graham Smith 教授

麻酔

Dame Lesley Southgate 教授

一般診療

David Taylor 博士

伝染性海綿状脳症および除染

Andrew Tullo 氏

眼科学

Ms Gillian Turner

一般人代表

Hester Ward 博士

疫学

Ms Kate Woodhead

手術教室付看護師

Tim Wyatt 博士

微生物学

## オブザーバー

氏名	所属
Martin Donghy 博士	スコットランド保健部長
Glenda Mock 博士	北アイルランド保健省社会福祉事業および公共の安全
Mike Simmons 博士	ウェールズ下院

## 事務局

氏名	所属
Nicky Connor 博士（5月2日まで）	英国保健省 CJD/BSE 政策班
Pip Edwards 博士	英国保健省 CJD/BSE 政策班
Miss Claire Mills（6月2日まで）	英国保健省 CJD/BSE 政策班

## 補遺 3：CJD 事例委員会委員の行動規範

CJD 事例委員会委員の行動規範は内閣事務局のモデルをもとにしたもので、公的生活に必要な基準、委員会の役割、利害の公表、委員会文書の取り扱いなどの問題に関する指針も含まれる。規範は委員会の同意を得た。

### 序論

1. CJD 事例委員会は ACDP/SEAC 合同 TSE 作業部会のサブグループとして働く。権限は付属文書 A に示す。
2. 公的生活の基準、透明性、説明責任に関する政府の政策に従って、CJD 事例委員会事務局は下記の行動規範を作成し、委員は委員会に関係する責務の遂行にあたってその規範を遵守することに同意した。

### 公的生活の基準

3. CJD 事例委員会は以下を行なうことが期待される。

- 公的生活の基準に関する委員会（附属文書 B 参照）の定める公的生活の基準の 7 原則を委員会のサービスに適用して遵守する。
- この規範を遵守し、みずからの義務、権利、責任を確実に理解するとともに、委員会および関連する政府の政策の機能ならびに役割に習熟する。
- 委員会の職務の過程で入手した情報を個人の利益や政治目的に悪用しない。委員会のサービスの機会を利用して個人や関係する人物、会社、事業、他の機関の利益増進を追求しない。
- 政党内で有給もしくは人目を惹く無給の地位につかない。委員会の仕事に直接影響する問題に関して特定の政治活動に従事しない。それ以外の政治活動に従事する場合も、委員はみずからの公的役割を自覚して適切な判断を下さなければならない。

#### 委員の役割

4. CJD 事例委員会委員の選任の条件については附属文書 C に述べる。

5. CJD 事例委員会委員は委員会の運営に関して共同責任を負う。委員は、海綿状脳症諮問委員会・危険病原体諮問委員会の合同 TSE 作業部会の公布した指針も含めて、関連するさまざまな因子を全面的に考慮しつつ、集団として問題の検討に全力をあげてあたなければならない。委員は以下を行なうことが期待される。

- 委員会の権限で出された助言、勧告、報告に同意する。
- 委員会はその検討事項を逸脱してはならない。

#### 委員長の役割

6. 委員長は上記の諸問題について有効な指導力を発揮する特別の責任を負う。加えて、委員長は以下についても責任を負う。

- 事務局の作成した助言および勧告、海綿状脳症諮問委員会・危険病原体諮問委員会の合同 TSE 作業部会に提出された報告書は、下された決定を正確に記録するとともに、適当ならば、個々の委員会委員の見解も考慮してきた。委員長は、委員会の見解が委員会の同意を得たら、《最後に署名して》、助言、勧告、報告が委員会の見解を正確に反映するよう指示するものとする。

- 適当ならば、一般大衆に対して委員会の見解を説明する。

- 適当ならば、新任の委員に対して任命時に簡単な説明を行なう。委員の再任が検討される時点で、請求があれば、委員の業績に関する評価を行なう。

#### 委員長代理の役割

7. 委員長代理は委員会委員のすべての責任を有する。加えて、委員長代理は以下を行なう。

- 上記のパラグラフ 9 に述べる委員長の職務行使に際して、委員長に助言し、支える。

- 何らかの理由により委員長が職務を全うできない場合には、委員長の職務を代行する。

#### 事務局の役割

8. 事務局は英国保健省職員によって規定される。委員会と医師、地方保健当局もしくは保健委員会、SEAC/ACDP TSE 合同部会のあいだの連絡は、個別委員が委員会を代表して行動する場合を除いて、事務局をつうじて行なうのが通例である。しかし委員会のいずれの委員も、委員会委員としてみずからの職務に関係する重要な問題が発生すると考える場合には、合同 TSE 作業部会にアクセスする権利を保有する。そのような場合、他の委員

会委員の同意を取り付つけるのが通例である。

9. そのほか、事務局は以下についても責任を負う。

- 委員会委員の利害の最新記録の管理。
- 委員会がその権限もしくは機能を逸脱しないように保証する。
- 行動規範を厳守し、いかなる苦情にも適正に対処することを保証する。

## 利害の公表

10. CJD 事例委員会委員がそれぞれの公務遂行に際して、各自の個人的利害に影響される危険、もしくは影響されたと見られる危険を避けることが重要である。したがって、全委員はそれぞれの判断に影響する、もしくは影響すると見なされる（然るべき社会の成員から）個人または事業上の利害を公表しなければならない。これには、最低限、委員個人の報酬および委員が働く機関の関連部分に対する報酬が含まれなければならない。公表しなければならない利害の例としては、特定の機関もしくは検討中の個々の事例に対する金銭的ないし臨床的関与、医療器具を納入する事業における金銭的利害などがある。委員は、公務遂行に際して受領した贈与品や接待を考慮したためにその判断が影響されたと見られないよう、各自の責任を自覚しなければならない。

11. 委員は、当該規範の範囲外にも、CJD 事例委員会に関連する仕事に影響すると見なされる可能性のある利害がある場合、たとえば、近しい家族の成員（個人の伴侶、両親、子供、兄弟姉妹、それら各人の伴侶）の個人的もしくは事業上の利害がある場合には、それを公表するか、事務局に助言を求めなければならない。

## 会議開催時の利害の公表

12. 委員会の会議が検討中の特定の問題にとりわけ関係する場合には、会議の開催時に利

害を公表しなければならない。事務局はこの公表内容を詳細に記録するものとする（委員が会議を退席するか否かにかかわらず）。委員は、上記に示す利害を有する問題については議論や決議に加わってはならず、委員長が会議から退席するよう求めることもある。

### 利害の記録簿

13. 事務局は利害記録簿を管理するものとする。これは更新を重ねて、SEAC/ACDP 合同作業部会への報告に含めるとともに、公開するものとする。委員は、委員会の仕事に係る利害に何らかの変更があった場合には、ただちに事務局に通知しなければならない。

### 透明性

14. 委員会の検討する文書の大多数は特定の臨床症例に関係するため、機密と見なされ、開示請求から除外される（附属文書 D）。

15. 会議の細部には個人の症例の詳細が含まれることがあるため、やはり機密が保たれるものとする。

16. 委員会の下す結論の基本的な根拠はSEAC/ACDPの合同TSE作業部会をつうじて公表される。

17. 個人の症例にかかわる個々の保健当局もしくは保健委員会や医師に対する助言は秘密に行なわれるが、保健当局もしくは保健委員会や医師は、そのほうが適切だと考えれば、助言を公開するほうを選択することもできる。

18. SEAC/ACDP の合同 TSE 作業部会に対する年次報告書は、作業部会の承認を得て公開されるものとする。

### メディアとの関係

19. 事務局（保健省プレス担当局、該当する場合には、地域保険当局もしくは保健委員会を介して）は、通常、CJD 事例委員会とその仕事に関するメディアの問い合わせに対応する責任を負う。しかし委員もメディアの直接の問い合わせに対応する必要が生じることがあり、その場合には慎重に行なわなければならない。個々の委員が委員会を代表して話すことに委員会が同意しない限り、委員は委員会を代表してではなく、個人として話すことをはっきりさせておかなければならない。委員はその種の問い合わせはまず事務局にさせることを選ぶか、さもなければ、特定の問い合わせに対応する方法を事務局に尋ねてもよい。

20. 委員は、その研究の過程で、メディアが居合わせる会議やセミナーで話をすることもあり、他の講演を行なう手はずになっていることもある。そのような場合、委員は個人の資格で話しているのであり、CJD 事例委員会委員として話しているのではないことをはっきりさせるよう、注意しなければならない。附属文書 A。

### CJD 事例委員会の権限

「個々の保健当局もしくは保健委員会や医師が、外科用器具、組織、臓器、血液を経由する場合も含めて、臨床介入によって潜在的に患者間でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）や変異型 CJD（vCJD）が伝染する事例を処理するのに講じるべき最も適切な処置について決定するのを補佐するとともに、委託を受けた関係行政機関に情報を提供する」。

「曝露された可能性のある患者に関して収集すべき情報を検討する。いかなる研究もしくは追跡調査が必要か助言する。そうすることが望ましければ、患者の追跡および通知の実施について公衆衛生長官に助言する。さらに広範な国民の健康を守るのに必要とされる他の措置が必要かどうかを助言する」。

「海綿状脳症諮問委員会および危険病原体諮問委員会の伝染性海綿状脳症合同作業部会（JWG）に定期的に報告する」。

「事例に関する経験や進行中の研究に照らして、常時、専門的指針を検討して、必要なら

ば、新たなガイドラインについて JWG に勧告を行なう」。

## 附属文書 B

### 公的生活の 7 原則

#### 無私

公職に就いている者はもっぱら公共の利益を基準にして決定を下さなければならない。彼らはみずからの、家族の、あるいは友人の金銭的利益や他の物質的利益を得んがために決定を下してはならない。

#### 誠実

公職に就いている者は、公務の遂行に影響する可能性のある外部の個人や機関の金銭的義務や他の義務を負ってはならない。

#### 客観性

公的指名、落札契約、個人が賞や利益が得られるように推薦するなどを含む公職を遂行するにあたって、公職に就いている者はその真価をもとに選択しなければならない。

#### 説明責任

公職に就いている者は公衆に対してみずからの決定や行動が説明できるものとし、いかなる精査も職務に該当するものならば甘受しなければならない。

#### 透明性

公職に就いている者は、彼らの行なうあらゆる決定や行動について透明でなければならな

い。彼らは決定の理由を説明しなければならないし、広範な公衆の利害が必要とする場合に情報を限定しなければならない。

## **正直**

公職に就いている者は、みずからの公務に関係する個人的利害を公表するとともに、発生した紛争は公益を守るように解決する措置を講じる義務を負う。

## **指導力**

公職に就いている者は、指導力と模範によって、上記の原則を推進し支えなければならない。

## **附属文書 C**

### **CJD 事例委員会委員の任期**

委員会への任命は保健部長が行なう。任期は 1 年間から 3 年間が通例である。任期は委員の要請があれば終了することができる。公職に期待される基準に照らして求められる職務を委員が遂行できない場合には、もしくは保健部長の裁量によって、委員会委員の職務を解かれることがある。

保健省の標準料金によって、委員は交通費および生活手当を請求することができる。

## **附属文書 D**

### **開示の免除**

1. 政府情報へのアクセスに関する行動規範によって、以下については開示の免除が認められている。

- 国家の安全保障、防衛、国際関係を損なう情報。
- 内部の率直かつ誠実な議論を損なう情報。
- 法律の執行および法的手続きに偏見を抱かせる情報や、公共の秩序または公共の安全を損なう情報。
- 混乱した請求や、明らかに不合理な請求もしくはあまりにも漠然たる請求。
- まもなく公表が予定される情報。
- 不完全な分析、研究、統計や、もっぱら研究や統計目的で保存されている情報で、個人の記録が確認されていないもの。
- 個人のプライバシーの不当な侵害を生じる情報。
- 商業上の機密情報。
- 内密に提供された情報。
- 開示が法律で禁じられている情報。

#### 補遺 4 委員の利害の公表

1) 氏名 2) Michael Banner 師・教授 3) John Baker 氏 4) Mike Bramble 教授 5) Ian Cook 教授 6) Geoff Craig 博士 7) Len Doyal 教授 8) Jean Gaffin 夫人 OBE 9) Noel Gill 博士 10) Luke Gormally 氏 11) 所属機関名 12) 1.動物処置委員会、本部；2.農業および環境バイオテクノロジー委員会；3.ロンドン大学キングズ・カレッジ；4.動物試験に関するシェル諮問委員会 13) 1.Nuffield 病院；2.滅菌サービス管理研究所 14) 1.Astrazeneca；2.Roche, Wyeth；3.Wyeth 15) 1.デンフリート・インターナショナル（製薬会社）；2.M L ラボラトリーズ 16) 英国歯科協会 17) 1.Brent 初期医療信託病院 18)

PHLS 19) 利害の性質 20) 1.委員長；2.委員；3.道徳社会神学教授；4.委員長 21)  
1.除染部長；2.大学評議員 22) 諮問委員会委員；2.特別勸告；3.研究補助金受給者 23)  
1.コンサルタント；2.手術時の癒着減少戦略に関するコンサルタント 24) 委員 25) 1.  
委員長 26) CJD 事例の管理補佐による資金提供を受ける予定

1) Pat Hewitt 博士 2) Peter Hutton 教授 3) James Ironside 教授 4) なし 5) 1.  
バーミンガム大学；2.麻酔医アカデミック財団；3.アカデミー・オブ・メディカル・ロイ  
ヤル・カレッジ 6) 1.バクスター・ヘルスケア、USA；2.英国保健省；3.医学研究審議会；  
4.BBSRC 7) 1.麻酔学教授；2.大学評議員 3.委員長 8) 1.CJD の伝染に関するバクスタ  
ー創設プロジェクトの研究員(研究主任は Paul Brown 博士、USA)；2.研究補助金受給者、  
CJD サーベイランス(神経病理学)、DoH 1216469—CJD および個々の障害に関する全国  
後ろ向き再調査、DoH 1216982—リンパ組織における疾患関連プリオンタンパク質に関す  
る免疫細胞化学試験；顧問—外科用器具の除染、vCJD 曝露のリスク・アセスメント、血  
液および血液製剤の感染性；3.補助金受給者：G9708080—エジンバラ HIV の脳および組  
織資源、G9627376—CJD における表現型変異、臨床病理学および分子研究；4.補助金受  
給者：15BS204814—CJD におけるニューロン病理学、定量的顕微鏡分析による免疫細胞  
化学研究

1) Don Jeffries 教授 2) 5.欧州連合；6.医学安全委員会；7.世界保健機関；8.英国異種移  
植暫定規制団体 3) 1.Glaxo Smith Kline Stevenage；2.セント・バーソロミュー病院ロ  
イヤル・ロンドン医科歯科学部微生物ウイルス科長 4) 20L/BS410537—ニューロン損傷  
と臨床疾患の関係：ネズミおよびヒツジ・スクイピーと BS の関係、顧問：BSEP；5.補助  
金受給者：ECBI04-98-6046—PrPsc/PrPc を用いた TSE 診断、EC CT98-6015—ヒト伝達  
性海綿状脳症(プリオン病)の欧州集中施設、EC PL97-6003—ヒト・プリオンタンパク  
質を発現する形質転換マウス。ヒト脳症の特性化および感染性検出感度の利用、EU  
CT98-6048—CJD における MR スキャンの定量分析(QAMRIC) 顧問；6.顧問；7. 顧問；  
8. 顧問 5) 時間外 HIV 相談サービスを提供する部門に対する非個人的、非特定謝礼金

1) Ms Diana Kloss 2) John Lumely 教授 3) Ms Susan MacQueen 4) Henry Marsh  
氏 5) John O'Neil 教授 6) Mike Painter 博士 7) Geoff Ridgway 博士 8) Roland

Salmon 博士 9) Graham Smith 教授 10) Dame Lesley Southgate 教授 11) 1.法学部上級名誉講師；2.法廷弁護士、28 St. John Street Manchester 12) なし 13) 1.感染管理看護師協会 14) 1.英国神経外科学会 15) 1.ランカスター大学 16) 1.公衆衛生顧問、グレーター・マンチェスター健康防護班 17) 1.UCLH NHS 信託病院（イーストマン・デンタル&NHNN を含む）；2.英国病理学会；3.感染管理サービス株式会社；4.アボット・ダイアグノスティック・ラボラトリーズ；5.Lykos, Becton, Dickinson, Biev-Merieux Abbott；6.医薬品医療器具製造会社 18) 1.公衆衛生試験サービス、ウェールズ 19) 1.欧州麻酔学アカデミー；2.英国麻酔雑誌；3.英国麻酔医学会 20) 1.全国医学協議会 21) 2002 年 7 月 31 日をもって大学を退職したが、ひきつづき民間法廷弁護士を開業、非常勤裁判所雇用委員長、大学上級名誉講師 22) 1.旧委員長 23) 1.委員 24) 1.微生物学顧問、感染管理医師；2.評議員；3.民間部門感染管理サービス提供ディレクター；4.有料コンサルタント、毎年更新；5.昨年のホスピタリティ・アンド・トラベル補助金受給者；6.コンサルタント 25) 1.疫学顧問 26) 1.上院議員；2.委員長；3.審議会委員 27) 1.実績の乏しい医師の首席査定者（すべての専門）

1) David Taylor 博士 2) Andrew Tullo 氏 3) Ms Gillian Turner 4) Hester Ward 博士 5) Ms Kate Woodhead 6) Tim Wyatt 博士 7) 2.ロンドン大学カレッジ；3.GMC リバリデーション・テクニカル・グループ；4.英国一般開業医医師会；5.英国医師会アカデミー 8) 1.廃棄物削減ヨーロッパ；2.ジョンソン&ジョンソン；3.アボット・ラボラトリーズ；4.スコットランド感染環境保健センター；5.危険病原体諮問委員会・海綿状脳症諮問委員会の合同諮問委員会；6.米国科学アカデミー医学研究所の伝染性海綿状脳症委員会 9) 1.英国眼科医師会 10) 1.CJD 支援ネットワーク 11) 1.国立 CJD サーベイランスユニット；2.スコットランド感染環境保健センター 13) 1.周術期看護師連合会 14) 1.顧問微生物学者、ベルファスト 15) 2.教授；3.委員；4.会長；5.副会長 16) 1.科学顧問；2.科学顧問 3.有給講師；4.検査員；5.委員；6.委員 17) 1.委員 18) 1.コーディネーター 19) 1.副会長

## 補遺 5：CJD 事例委員会会議 2001 年 11 月から 2002 年 11 月

1) 年月日 2) 会議議題 3) 血液・組織 4) 協議報告書の検討 5) PI69 6) 公開会

議プランニング 7) 協議報告書案の検討 8) 議長との進行会議 9) 協議報告書の検討  
10) データベースの発行 11) 公開会議プランニング 12) 連絡戦略プランニング 13)  
公開会議のブリーフィング 14) 公開会議ファシリテーターのブリーフィング 15) 非公  
開会議のブリーフィング 16) 委員会公開会議のブリーフィング 17) 委員総会 18) 諮  
問文書検討公開会議 19) 委員長会議 20) 連絡戦略プランニング 21) 枠組文書をめぐ  
る懸念について BMA の検討 22) PI 117 23) 枠組文書をめぐる BMA の懸念 24) 所  
要時間 25) 半日 26) 半日 27) 半日 28) 半日 29) 半日 30) 半日 31) 半日 32)  
半日 33) 半日 34) 半日 35) 半日 36) 半日 37) 半日 38) 半日 39) 半日 40)  
半日 41) 半日 42) 半日 43) 半日 44) 半日 45) 半日 46) 出席者 47) 事務局  
および臓器提供機関の代表 48) 事務局およびシャムロック・マーケティング代表 49)  
委員会サブグループ 50) 事務局および会議主催者 51) 事務局およびシャムロック・マ  
ーケティング代表 52) 事務局および委員会議長 53) 事務局およびシャムロック・マ  
ーケティング代表 54) 事務局および CDSC 代表 55) 事務局および会議主催者 56) 事  
務局および CDSC 代表 57) 委員長および事務局 58) 事務局、委員会議長、副議長、  
会議主催者、Michael Buerk 59) 委員長および事務局 60) 公開会議で質疑応答する委  
員長および委員 61) 委員、オブザーバー、事務局 62) 委員、事務局、公衆 63) 委員  
長および事務局 64) 事務局および CDSC 代表 65) 委員会サブグループ 66) 委員会  
サブグループ 67) 事務局、委員会サブグループ、BMA 代表

1) 委員会総会 2) 委員会に対する今後の支援 3) 半日 4) 半日 5) 委員会委員、オ  
ブザーバー 6) 委員長、事務局、保健副部長



## 文献7

Management of possible exposure to CJD  
through medical procedures  
— A consultation paper —

医療処置によって生じうる  
クロイツフェルト・ヤコブ病曝露の管理

出典

**CJD Incidents Panel, October 2001.**

**from URL: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/07/82/21/04078221.pdf>**

# *CJD INCIDENTS PANEL*

## *Management of possible exposure to CJD through medical procedures*

### *A consultation paper*

October 2001

# Contents

<b>List of Tables</b>	<b>3</b>
<b>List of Figures</b>	<b>3</b>
<b>Foreword</b>	<b>4</b>
<b>Executive summary</b>	<b>5</b>
1 Removing the instruments/blood products from use	5
2 Setting up a confidential database of all possibly exposed people	5
3 Informing some individuals about their exposure to CJD	6
4 Providing publicity	6
<b>Section 1: Introduction</b>	<b>7</b>
Background	7
Aims	9
Purpose of document	9
Principles	10
<b>Section 2: Supporting evidence</b>	<b>11</b>
Introduction	11
Infectivity of tissues in variant CJD	11
Infectivity of tissues in sporadic CJD	16
Conclusions on tissue infectivity	17
Infectivity transmitted via instruments	17
Infectivity of Blood Components and Plasma derivatives	22
Susceptibility of subsequent patients	26
Summary of infectivity of blood components and surgical instruments	26
<b>Section 3: Public health investigation of incidents</b>	<b>28</b>
<b>Section 4: Public health management of surgical incidents</b>	<b>31</b>
Instruments	31
People with a 'contactable risk' of CJD	32
People with a 'possible' risk of acquiring CJD	34

<b>Section 5: Interim advice on the investigation and management of incidents involving blood (variant CJD only)</b>	<b>35</b>
Investigation	35
Management	36
<b>Section 6: Public awareness</b>	<b>38</b>
Principles	38
Objectives	38
National Information	39
Local information in an incident	39
Information for Concerned Individuals	39
<b>Bibliography</b>	<b>41</b>

**List of Tables**

Table 1 Relevance of experimental evidence	12
Table 2 Infectivity estimates in variant CJD	15
Table 3 Potential infectivity in variant CJD, by source tissue and site of exposure	15
Table 4 Iatrogenic transmission of CJD (up to July 2000)	16
Table 5 Tissue infectivity in sporadic and variant CJD	17
Table 6 Effectiveness of instrument decontamination	19
Table 7 Possible infectivity levels of blood components in variant CJD	24
Table 8 Estimates of the infectivity of plasma derivatives in variant CJD	25
Table 9 Comparison of possible infectivity of blood components and surgical instruments	26
Table 10 Clinical procedures – categorisation by possible risk	27
Table 11 Further information required characterise risk	30
Table 12 Patients to be included in 'contactable' group	33

**List of Figures**

Figure 1 Probable pattern of tissue infectivity in variant CJD, based on Scrapie models	14
Figure 2 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients. Tissue infectivity $10^{10}$ ID <sub>50</sub> /G (e.g. CNS in patient with symptoms of CJD)	20
Figure 3 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients. tissue infectivity $10^8$ ID <sub>50</sub> /G (e.g. CNS in patient in the later stages of incubation period)	20
Figure 4 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients. tissue infectivity $10^6$ ID <sub>50</sub> /G (LRS or anterior eye in patient at any stage of CJD infection, more pessimistic assumption)	21
Figure 5 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients. tissue infectivity $10^5$ ID <sub>50</sub> /G (LRS or anterior eye of patient in any stage of CJD infection, less pessimistic assumption)	21

# Foreword

This document sets out proposals for managing incidents involving possible exposure to CJD in healthcare settings. Incidents arise when patients who are diagnosed or suspected of having CJD are found to have undergone a medical procedure at some time in the past. Other patients could be put at risk if CJD is transmitted through contaminated instruments and/or devices, blood or other tissues or organs donated by patients with CJD.

The CJD Incidents Panel is the expert committee set up by the Department of Health to advise Health Authorities and Trusts on how to manage these incidents. This document explains the basis on which the panel provides advice.

The risk of transmitting CJD through medical interventions is not fully understood, and this document has been prepared in the face of great scientific uncertainty. While there are many areas of doubt, this guidance has been able to draw on the work of the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC), the government's expert scientific committee on CJD and BSE.

The guidance particularly draws on two reports: 'Risk Assessment for Transmission of variant CJD via Surgical Instruments: A modelling approach and numerical scenarios (referred to in this guidance as the surgical risk assessment), and 'Assessment of the risk of exposure to variant CJD infectivity in blood and blood products' (referred to in this guidance as the blood risk assessment). The guidance also builds on the conclusions of an expert Peer Review Group that was set up by SEAC to assess the available data in this area. The risk assessment for blood and plasma derivatives requires further work and the framework document provides provisional guidance, based on the assessment currently available.

This is a working document and will be updated as new scientific evidence becomes available. It currently covers incidents involving surgery and blood donations. Future versions will also address tissue and organ donations and transplantation, as well as dental procedures carried out on patients who subsequently develop CJD.

This document sets out the reasoning behind the Incidents Panel's advice, and is intended to support health care professionals and trust managers involved in incidents.

The document is also being made available to others in the medical and allied professions and to anyone else with an interest. It is being published on the Department of Health's website at: <http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation>

# Executive summary

It is possible that variant and sporadic CJD may be transmitted on surgical instruments used on patients incubating the disease, or in blood, other tissues or organs donated by individuals incubating the disease. These risks are unknown, but current procedures for decontaminating surgical instruments between uses cannot be guaranteed to eliminate the abnormal prion proteins that are thought to be responsible for the transmission of CJD. In addition, while there is evidence that sporadic CJD is not transmitted in blood, less is known about variant CJD. Therefore transmission of variant CJD in blood cannot be ruled out.

The Department of Health has set up an expert advisory group to advise health authorities and trusts on managing incidents in which an invasive medical procedure has been carried out on someone who later develops CJD.

The panel includes bioethicists, lay members, and relevant experts, under the chair of a moral theologian. This document sets out a proposed framework for the Panel's advice, and will also inform health professionals and managers involved in these incidents.

Public health actions are needed as contaminated surgical instruments may transmit CJD to other patients. Public health actions are also needed in case blood transmits variant CJD.

There is a great deal of scientific uncertainty about the infectivity of different tissues (including blood) in people incubating CJD, and about the effects of decontaminating surgical instruments and of processing blood. This document sets out what is known about these factors, and shows how the Panel assesses the risk for different medical procedures.

The document also advises on identifying, investigating and managing these incidents. The Panel proposes four main courses of action:

## **1 Removing the instruments/blood products from use**

This protects public health while the risks are being assessed. The Panel may advise that instruments are destroyed or that they are unlikely to pose a risk to the public and may be returned to use. The Panel will also advise on the removal from use of blood or plasma products donated by people who later develop CJD.

## **2 Setting up a confidential database of all possibly exposed people**

The database would be used for the long-term follow up of individuals who could have been exposed to CJD through medical procedures. This database would be used to find out whether any exposed individuals go on to develop CJD themselves, so increasing our knowledge of these risks.

It is proposed that most people would not be informed about their possible exposure. This is because the average incubation period for CJD transmitted between people is unknown but could be well over 10 years; there is currently no reliable diagnostic test for people incubating the disease; there is no cure for this fatal disease; and the risks of transmitting CJD through medical procedures are very uncertain. Moreover, CJD is not thought to spread between people through normal social contact. Therefore, learning about one's exposure would be of doubtful benefit to individuals and could inflict psychological harm.

There is a strong argument that people should be able to choose whether or not they are told about their possible exposure. Therefore it is proposed that possibly exposed people are not asked for their informed consent before being recorded on this register. This is because such action would remove the choice of not being told about their exposure. Instead it is proposed that individuals who wish to know if they are on the database, and the details and significance of their exposure, should be able, after appropriate counselling, to obtain the information through their doctor.

### **3 Informing some individuals about their exposure to CJD**

The exception to this would be a small sub group of possibly exposed people who the Panel considers to be at sufficient risk to warrant public health action. It is proposed that these people are contacted and informed about their exposure so that they can be advised not to donate blood or organs, and to contact their doctor if they required surgery in the future.

### **4 Providing publicity**

The Panel proposes that publicity is provided to alert the public to the existence of the database and that information is provided on how someone could find out whether they are on the database, and how they can have their details removed if so desired.

# Section 1: Introduction

## Background

### Creutzfeldt-Jakob disease

- 1.1 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare and fatal neurological condition that affects the nervous system. It is one of a group of transmissible disease known as the prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). All types of CJD are associated with a conformational change in a protein called the 'prion protein'. The abnormal form of this protein accumulates in the brain in these disorders and results in the death of nerve cells.
- 1.2 The commonest form of CJD is sporadic CJD, which affects approximately one per million of the population per annum across the world, and accounts for around 85% of all cases of CJD. Around 60 cases of sporadic CJD are reported annually in the UK. The underlying cause of sporadic CJD is not known. Around 10% of cases occur as familial diseases (Familial CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and Fatal Familial Insomnia). These disorders are associated with mutations in the prion protein gene and are inherited as autosomal dominant conditions. Rarer forms of TSEs include acquired diseases such as Kuru (confined to the Fore tribe in Papua New Guinea), and iatrogenic CJD transmitted between people by medical and surgical procedures including injections with human pituitary hormones, dura mater (membrane covering the brain) grafts, and very rarely by neurosurgical instruments.
- 1.3 Variant CJD (variant CJD) is a novel form of human TSE which was first recognised in 1996. This new disease is associated with the same transmissible agent that is responsible for Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). Experimental studies have shown that the BSE agent is not related to sporadic CJD. There have been over 100 confirmed or probable cases of variant CJD in the UK<sup>a</sup>. Variant CJD is thought to have resulted from the consumption of contaminated bovine food products. Most of the population of the UK has probably been exposed to BSE, and we do not know how many people have been infected but currently show no signs of neurological disease. Estimates range from a few hundred to many thousands. Variant CHD also differs from other human TSEs in that the transmissible agent accumulates outside the central nervous system in the lymphoid tissues throughout the body and in parts of the peripheral nervous system (see section 2).

### Transmission of CJD

- 1.4 While there is no evidence that any type of CJD can spread between people through normal social contact, sporadic CJD has been transmitted between patients undergoing certain medical treatments. Transmission has followed neurosurgical procedures, corneal graft operations and treatment with hormones prepared from human pituitary glands. One of the reasons that transmission may occur is that prion proteins are resistant to normal methods of decontaminating surgical instruments.

---

<sup>a</sup> On 3rd August 2001, 106 definite and probable cases of variant CJD had been reported to the CJD Surveillance Unit

- 1.5 Variant CJD has not yet been shown to be transmitted through surgical operations, or blood or tissue donations. However, it is a new disease, and there is no practical screening test to detect it during its (probably) long incubation period. This means that it may be too early to detect any cases that may have been transmitted between individuals.

## Action to prevent transmission of CJD through healthcare

- 1.6 Guidance has been issued on what action should be taken to prevent CJD being transmitted from patients who have symptoms of CJD or who have a specific risk of developing CJD (**Annex 1**). Actions include destroying surgical instruments used on these patients<sup>3</sup> and not donating their blood, tissues or organs to other patients<sup>4</sup>.
- 1.7 However, it is more difficult to prevent transmission of CJD from patients who are incubating the disease. This is relevant when patients diagnosed or suspected of having CJD are found to have undergone surgical procedures or donated blood, tissues or organs in the past.
- 1.8 For procedures performed some years ago, most of the risk from instruments contaminated with prion agents is likely to have already occurred. However, as prion agents resist standard decontamination procedures, it is possible that such instruments could continue to pose a risk to future patients.
- 1.9 This situation is difficult to manage as it may not be possible to identify which instruments were used in a particular operation carried out some time ago. To remove all possibly remaining risk one would need to destroy any instrument that might have been used on a patient with CJD. In practice this could leave surgical units unable to function.
- 1.10 Some people with CJD may have donated blood, tissues or organs before they developed symptoms. The long incubation period of CJD makes it likely that such donated tissues will have been used by the time the donors are diagnosed with CJD.
- 1.11 Action has been taken to reduce the risk of transmitting variant CJD through plasma derivatives such as clotting factors and immunoglobulins. Since 1998 the plasma used to make these products has been imported from countries with little or no BSE. Donors in these countries are highly unlikely to be incubating variant CJD.
- 1.12 Much remains to be discovered about the infectivity of different tissues and the effect of decontamination processes on prion proteins. As the risk of transmitting CJD in healthcare settings is unknown, a precautionary approach to the management of the possible risk is advisable. However, the unknown risk of acquiring CJD from medical procedures needs to be considered alongside the background risk to the UK population following exposure to BSE. The known risks and benefits inherent to surgery and other medical procedures must also be considered.
- 1.13 There are ethical and practical issues around informing people that they might have been put at risk. Some of these people may have a relatively high chance of being infected with CJD. They will need to be informed so that they do not themselves transmit the infection to other patients. Other people will have a smaller risk of acquiring the disease. For this group, information about possible exposure risks should be made available to those who want it. However, this information potentially brings with it a great burden, as CJD is a fatal disease for which there is as yet no diagnostic test and no cure.

## Aims

- 1.14 This document provides a framework for managing incidents which arise when individuals have undergone medical procedures or have donated blood, tissues or organs and are subsequently diagnosed or suspected of having CJD. This framework has four main aims:
- To protect patients from the risk of acquiring CJD in healthcare settings.
  - To ensure that those who might have been exposed are informed in a manner appropriate to their level of risk.
  - To ensure that those who might have been exposed to lower levels of risk, while not being actively informed, are able to find out about their exposure if they so wish.
  - To increase our knowledge about the risk of transmitting CJD in healthcare settings, to be better able to manage any risk.
  - To ensure that the public is informed about possible risks of acquiring CJD through healthcare.

## Purpose of document

- 1.15 The CJD Incidents Panel is an expert group set up by the Department of Health on behalf of all UK Health Authorities to advise Health Authorities (Health Boards in Scotland) and Trusts on how to manage possible exposures to CJD in healthcare settings. The Panel advises on incidents throughout the UK.
- 1.16 All incidents should be referred to the CJD Incidents Panel at the start of any investigation.
- 1.17 This document sets out the basis for decision making by the CJD Incidents Panel, and should be used by public health doctors, infection control teams, clinicians, trust managers and other professionals responding to local incidents.
- 1.18 This framework sets out what is known about the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures including blood donation. It then describes how incidents should be identified and investigated, and the public health actions to be taken. The final section describes how public communication should be carried out.
- 1.19 Current scientific uncertainties mean that this framework will evolve, being revised as scientific research proceeds.
- 1.20 This guidance should be seen in the context of other policy and advice on preventing the spread of CJD in healthcare (**Annex 1**).

## Principles

1.21 Incidents should be managed according to the following principles:

- To protect patients from the risk of acquiring CJD in healthcare settings.
- To provide consistently high quality advice and information to people who may have been put at risk.
- To provide information to people who may have been put at risk while respecting where possible the wishes of those who do not want to be informed.
- To be open about the risk of acquiring CJD in healthcare settings and the scientific uncertainties surrounding this risk.
- To increase our knowledge about the risk of spreading CJD through medical procedures.
- To protect the confidentiality of infected patients and those at risk of acquiring CJD.
- To ensure that actions taken to protect the public health do not prejudice individual patient care.

# Section 2: Supporting Evidence

## Introduction

- 2.1 This section describes what is currently known about the risk of transmitting variant Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) or sporadic CJD through medical interventions. While some of our understanding is based on direct evidence on variant CJD or sporadic CJD in humans, more is known about how other Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) behave in animal models.
- 2.2 Little work has been carried out into tissue infectivity in familial or iatrogenic CJD. This guidance assumes that infectivity in these diseases resembles that found in sporadic CJD. Similarly, in the absence of any data to the contrary, other human TSEs are assumed to have the same infectivity pattern as sporadic CJD.
- 2.3 Broadly, four inter-relating factors determine whether the use of a surgical instrument is likely to transmit CJD infection between patients. These are:
- The infectivity of the tissues in the patient with CJD that come into contact with instruments.
  - The amount of infectivity remaining on the instruments following decontamination.
  - Which tissues in subsequent patients come into contact with the instruments.
  - The susceptibility of subsequently exposed patients.
- 2.4 In a similar way, the likelihood of transmitting CJD through blood or tissue donation depends on the infectivity in the donated blood and other tissues; the amount of infectivity remaining after processing, the amount of blood or tissue that is transferred to the recipient patients; and the susceptibility of recipient patients.
- 2.5 A key element affecting the transmission of an infection is the relationship between the dose received and the 'response' to it – i.e. the chance of becoming infected. This guidance is based on a linear dose-response relationship, i.e. the chance of infection is proportional to the dosage received, with no lower threshold. This assumption has been endorsed by SEAC as a provisional working model and has been used for the basis of risk calculations.

## Infectivity of tissues in variant CJD

- 2.6 There is a growing body of experimental evidence on which tissues contain PrP<sup>Sc</sup> and which may transmit CJD. There is also epidemiological evidence on the transmission of CJD through medical procedures involving different tissues.

- 2.7 Most of the experimental research has been carried out using animal models and TSEs other than CJD. Only a small number of studies have examined the behaviour of CJD in humans. Because of this, the available evidence has been categorised according to its likely relevance to transmission of CJD in healthcare. Studies considered to be most relevant are those that have demonstrated infectivity in the tissues of patients with CJD. Studies considered to be least relevant include those that have detected infectivity in tissues of animals infected with TSEs such as scrapie (Table 1). This classification does not reflect the quality of the studies considered.

**Table 1 Relevance of experimental evidence**

Experimental evidence	Relevance of evidence
CJD in human tissue: infectivity demonstrated	A
CJD in humans: epidemiological evidence	B
CJD in human tissue, PrP <sup>Sc</sup> detected	C
TSE in animal model, infectivity demonstrated	D

## Infectivity in the brain and spinal cord

- 2.8 Brain tissue of patients who have died of variant CJD has the highest level of infectivity of all the tissues studied<sup>5</sup>. **A**
- 2.9 The brain and spinal cord tissue have also been found to have the highest levels of infectivity in studies conducted on scrapie-infected mice,<sup>6</sup> The dura mater of scrapie-infected hamsters<sup>7</sup> has also been shown to transmit infection. **D**
- 2.10 Experiments performed on scrapie-infected mice indicate that abnormal prion protein in the brain and spinal cord appears later in the incubation period than in lymphoreticular tissue<sup>8</sup>. **D**

## Infectivity in the eye

- 2.11 Recent research has detected PrP<sup>Sc</sup> in the optic nerve and retina of a single patient with variant CJD . The amount of PrP<sup>Sc</sup> in these tissues was equivalent to 2.5% and 25% respectively of the levels found in the brain. PrP<sup>Sc</sup> was not detected in the sclera, vitreous humour, lens, aqueous humour, iris or cornea. The limitations of the detection methods used in this study mean that if PrP<sup>Sc</sup> was present in these tissues, it was at levels less than 1/400 of that found in the brain. It is not known how levels of PrP<sup>Sc</sup> relate to tissue infectivity. **C**
- 2.12 Studies on scrapie-infected hamsters indicate that infectivity levels in the optic nerve and retina are comparable with levels in the brain<sup>10</sup>. Lower levels of infectivity are present in the cornea, pigment epithelium/choroid and lens. This animal model experiment also suggested that infectivity is present in the brain and eye before the signs of disease. **D**
- 2.13 Experiments on hamsters infected with transmissible mink encephalopathy also indicate that the cornea is less infective than brain tissues<sup>11</sup>. This study did not demonstrate infectivity in the aqueous humour. **D**
- 2.14 PrP<sup>Sc</sup> has been detected in eye tissues in experimental scrapie at a similar point in the incubation period as it is found in the brain<sup>12</sup>. **D**

## Infectivity in the lymphoreticular system (LRS)

- 2.15 Recent research has found that the spleen and tonsil have similar levels of infectivity in variant CJD, and that these levels are 100 to 1,000 times lower than infectivity levels in the brain<sup>5</sup>. **A**
- 2.16 Other research has indicated that levels of PrP<sup>Sc</sup> are higher in the tonsils than in other parts of the LRS<sup>9</sup>. **C** The relationship between the amount of PrP<sup>Sc</sup> in tissues and infectivity is not clear.
- 2.17 The LRS is involved in the incubation period of variant CJD infection. PrP<sup>Sc</sup> has been detected in the appendix of a patient eight months before symptoms of variant CJD developed<sup>13</sup>. **C**
- 2.18 The LRS continues to be involved during clinical disease, and PrP<sup>Sc</sup> has been detected in the tonsil, spleen and lymph nodes of people who have died of variant CJD and in tonsillar biopsies of patients with symptomatic disease<sup>14</sup>. **C**
- 2.19 Infectivity has been detected in the LRS of scrapie-infected mice and sheep early in the incubation period<sup>8 15</sup>. Infectivity levels in the LRS of scrapie-infected mice have been found to be lower than in brain and spinal cord tissue.<sup>6</sup> **D**

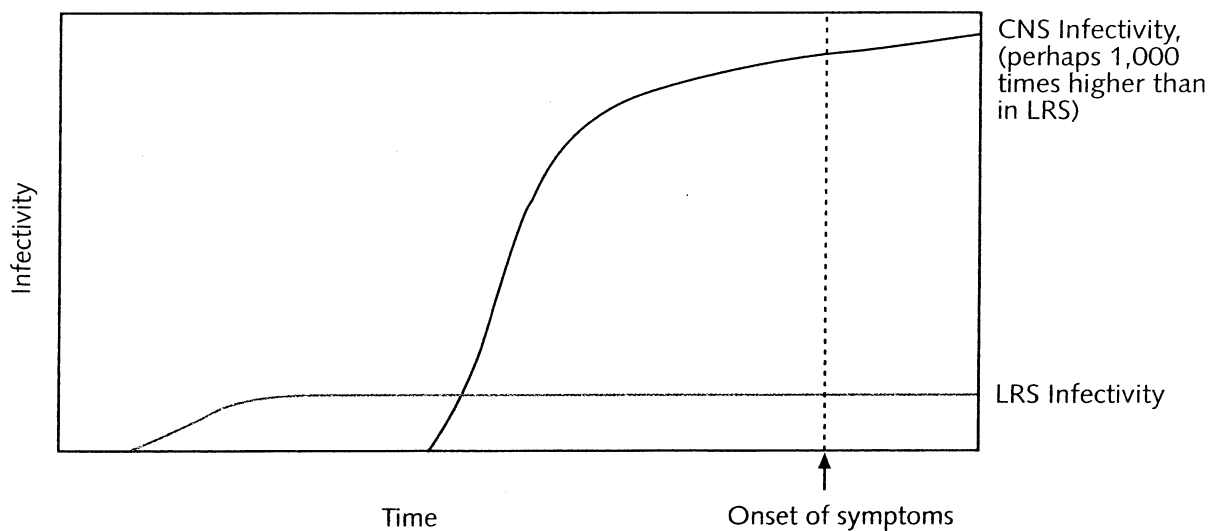
## Infectivity in other tissues

- 2.20 Studies on peripheral nerve tissue from four patients with variant CJD did not detect PrP<sup>Sc</sup>. PrP<sup>Sc</sup> has been detected in dorsal root ganglia and trigeminal ganglia in variant CJD<sup>16</sup>. **C**
- 2.21 Research on other peripheral tissues has detected low levels of PrP<sup>Sc</sup> in the rectum, adrenal gland and thymus of a single patient with variant CJD. Levels of PrP<sup>Sc</sup> in these tissues were about 1/50,000 of that found in brain tissue<sup>9</sup>. **C**
- 2.22 Infectivity has been demonstrated in the dental tissue of scrapie-infected hamsters that were in the clinical stage of the disease<sup>17</sup>. This experiment indicated that infectivity levels in the gingival and pulp tissues were lower than in the trigeminal ganglia. **D**
- 2.23 Other studies on scrapie-infected mice indicate that gingival tissues are infective, although experimental transmission was only achieved with difficulty.<sup>18 19</sup> **D**

## Disease progression

- 2.24 The incubation period for variant CJD is not known, but the median incubation period could be between 10 and 30 years. For practical purposes, this is taken to be any time since BSE could have started in 1980. Extrapolating from animal models, the distribution of PrP<sup>Sc</sup> and infectivity in variant CJD is expected to change as the infection progresses.
- 2.25 The expected time course for the changes in infectivity in different tissues in variant CJD is shown schematically in Figure 1.

Figure 1 Probable pattern of tissue infectivity in variant CJD, based on scrapie models



## Route of transmission

- 2.26 Disease transmission depends not only how much infectivity is present in the tissue, but also on where in the recipient the tissue is deposited. Animal experiments indicate that the most efficient transmission route is directly into the brain (intracerebral inoculation)<sup>20 21 22</sup>. **D**
- 2.27 This guidance follows the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup>, that transmission of variant CJD via material deposited into brain, spinal cord or posterior eye is at least ten times more efficient than if similar material is deposited into any other site. The same assumption is made for sporadic CJD.

## Conclusions on tissue infectivity in variant CJD

- 2.28 The infectivity levels in different tissues in variant CJD are uncertain. However, assumptions may be based on the limited amount of evidence that is available. This guidance builds on the infectivity assumptions used in the surgical risk assessment<sup>1</sup> endorsed by SEAC. These conclusions are described in Table 2. **[Dental tissues will be added at a later date].**

Table 2 Infectivity estimates in variant CJD

<b>CNS</b>
Infectivity within the CNS is low in the early incubation stage, but increases as disease develops <sup>b</sup> . Infectivity levels of $10^8$ i/c ID <sub>50</sub> /g may occur in the last 40% of the incubation period and increase to $10^9$ i/c ID <sub>50</sub> /g, or even $10^{10}$ i/c ID <sub>50</sub> /g during clinical disease.
<b>Eye</b>
The retina and optic nerve are thought to have infectivity levels that could be as great as that found in brain tissue. Other parts of the eye (cornea, lens, conjunctiva) are thought to contain 10 to $10^2$ times less infectivity than brain tissue.
Infectivity in the eye is believed to increase as disease develops, with the levels cited appearing in the last 40% of the incubation period. A further 10-fold increase may also occur in the final year before the onset of symptoms.
<b>Lymphoreticular System (LRS)</b>
From early in the incubation period until death, infectivity levels of $10^6$ – $10^7$ i/c ID <sub>50</sub> /g may be widely dispersed in the LRS.
<b>Other Tissues</b>
Other tissues may have some infectivity, but at much lower levels than CNS, eye or LRS tissues

- 2.29 These infectivity estimates have been combined with possible transmission routes to give infectivity estimates for exposed tissues in subsequent patients. These estimates in Table 3 assume that instruments come into contact with similar tissues in the CJD patient and subsequent patients.

Table 3 Potential infectivity in variant CJD, by source tissue and site of exposure

Source tissues and tissues exposed during surgery	Disease stage	Infectivity (ID <sub>50</sub> /g)
CNS to CNS (or retina or optic nerve)	First 60% of incubation period	$0 - 10^4$
	Last 40% of incubation period and during clinical disease	$10^8$ (this could increase to $10^9$ in the final year and to $10^{10}$ after the onset of symptoms)
Other parts of eye to other parts of eye	First 60% of incubation period	$0 - 10^4$
	Last 40% of incubation period and during clinical disease	$10^5 - 10^6$
LRS to LRS	All of the incubation period and during clinical disease	$10^5 - 10^6$
Remaining tissues, including blood	All of the incubation period and during clinical disease	$0 - 10^4$

<sup>b</sup> Infectivity is expressed as an ID<sub>50</sub>. This is the dose that is expected to cause disease in 50% of the recipients to whom it is administered. A pre-script, indicates the route of administration. Thus for a tissue that contains 1 i/c ID<sub>50</sub>/g, one gram of tissue contains a dose which, when given by intracerebral inoculation, is expected to infect 50% of recipients.

## Infectivity of tissues in sporadic CJD

### Infectivity in the brain, spinal cord and eye

- 2.30 PrP<sup>Sc</sup> has been detected in the brain and spinal cord and eye (personal communication, Professor James Ironside) of patients with sporadic CJD. High levels of infectivity have also been found in the brain and eye tissue of patients who have died of sporadic CJD<sup>24</sup>. **A, C**
- 2.31 There have been 267 reports of transmission of sporadic CJD by medical procedures throughout the world<sup>25</sup>. These have followed treatment with growth hormone, dura mater grafts, neurosurgery, treatment with gonadotropin, corneal transplants and stereotactic EEG. These data are summarised in Table 4. **B**

**Table 4 Global cases of iatrogenic transmission of CJD (up to July 2000)<sup>25</sup>**

Mode of infection	Number of patients infected
<i>Tissues/Organs</i>	
Growth Hormone	139
Dura mater graft	114*
Gonadotropin	4
<i>Surgery/invasive procedures</i>	
Neurosurgery	5†
Corneal transplant	3#
Stereotactic EEG	2

\*In two cases, dura was used to embolise vessels of non-CNS tissues, rather than as intracranial grafts.

†Contaminated neurosurgical instruments

#One definite, one probable and one possible case.

- 2.32 The level of PrP<sup>Sc</sup> in the brain, spinal cord, retina and optic nerve in sporadic CJD is thought to be similar to levels in variant CJD.
- 2.33 Experiments in which corneas from humans and guinea pigs infected with CJD have been transplanted into animals indicate that corneas can transmit CJD<sup>26 27</sup>. **A, D**
- 2.34 Transmission of sporadic CJD has been reported after corneal graft operations<sup>28 29</sup>. It is not known whether other parts of the anterior eye are infective. **B**

### Infectivity in other tissues

- 2.35 Most evidence indicates that in sporadic CJD tissues outside the nervous system, including the LRS, do not contain significant levels of infectivity<sup>14</sup>. **C**
- 2.36 However, one report suggested that low levels of infectivity are present in the kidney, liver and lung tissues of patients with sporadic CJD<sup>24</sup>. This report did not demonstrate infectivity in several other peripheral tissues including peripheral nerve, intestine and blood. **A**
- 2.37 Interpretation of the positive findings is uncertain, and further work is needed to confirm or refute these observations. This guidance assumes that if any tissues outside the nervous system are infective in sporadic CJD, then it is only with low levels of infectivity.

- 2.38 A recent experiment on dental tissues from patients with sporadic CJD did not detect PrP<sup>Sc</sup>, but further work is needed in this area. C
- 2.39 The incubation period for sporadic CJD is not known. For practical purposes, this guidance assumes that the incubation period is 20 years. This assumption is used to estimate the duration of infectivity of tissues such as the brain and eye.

## Conclusions on tissue infectivity

- 2.40 The likely infectivity of tissues from patients with sporadic and variant CJD are summarised in Table 5. These relative infectivity levels are based on current knowledge and advice from SEAC. Dental tissues will be added at a later date.

**Table 5 Tissue infectivity in sporadic and variant CJD**

Tissue	Sporadic CJD	Variant CJD
Brain, spinal cord, cranial and spinal ganglia, dura mater	High	High
Optic nerve and retina	High	High
Other eye tissues	Medium	Medium
Appendix	Low	Medium
Tonsil	Low	Medium
Spleen	Low	Medium
Other lymphoreticular tissues	Low	Medium
Blood <sup>1</sup>	Low	Low
Other tissues	Low	Low

High:  $\geq 10^7$  ID<sub>50</sub>/g; Medium  $10^4$ - $10^7$  ID<sub>50</sub>/g; Low  $< 10^4$  ID<sub>50</sub>/g

<sup>1</sup> See section on infectivity in blood.

## Infectivity transmitted via instruments

- 2.41 Instruments may be contaminated with prion agents during contact with infective tissue in surgery. There is concern that prion agents can resist normal decontamination processes, and that infectivity may remain on instruments when they are used on other patients.
- 2.42 Little evidence is available in this area, which is the subject of a research programme. Until further evidence becomes available, this guidance builds on the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup> endorsed by SEAC.
- 2.43 The amount of infective material contaminating an instrument following surgery depends on the type of instrument and the tissues with which it is contaminated. This guidance follows the assumptions used in the surgical risk assessment<sup>1</sup> that an average of 10 mg of material could remain on an instrument. This is derived from an estimate that 5mg may adhere to an instrument with plane surfaces, such as a blade<sup>31</sup>. This is an area of considerable uncertainty, but the amount of material contaminating an instrument directly after surgery is less important than the amount that remains after decontamination.

c  $10^7$  is a mathematical expression for  $10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000,000$

- 2.44 A *decontamination cycle* for a surgical instrument involves two stages; physical cleaning, typically using a mechanical washer/drier; followed by inactivation of any remaining infectious material, e.g by autoclaving.

## Cleaning

- 2.45 Instruments undergo a large number of decontamination cycles during their working lives. Studies on instruments with flat surfaces indicate that the first cycle of cleaning may reduce the amount of protein on an instrument by  $10^3$ <sup>32</sup>. However, instruments with serrated edges and hinges, and others, and others with narrow lumens such as flexible endoscopes, are much more difficult to clean. This guidance follows the assumptions made in the Risk Assessment<sup>1</sup> that cleaning is likely to reduce the infectivity remaining on an instrument by a factor of  $10^2$  to  $10^3$ .
- 2.46 Subsequent cleaning rounds are likely to be much less effective as any material that has survived the first cleaning cycle may have been baked on during further processing. There is little experimental evidence on how much would remain. This guidance follows the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup> that subsequent cleaning cycles could reduce the amount of infectivity remaining on an instrument by as much as a factor of  $10^2$ .
- 2.47 This guidance uses the assumption of the ACDP/SEAC Joint Working Group on TSEs, that cross-contamination of instruments during cleaning was unlikely to occur. This was because in a wet environment, and in the presence of detergents, proteins are unlikely to migrate from one surface and stick on another.

## Inactivation

- 2.48 Inactivation is generally carried out by high pressure steam autoclaving of instruments. Different autoclaving processes vary in their effectiveness in inactivating prion agents<sup>33</sup>. The effectiveness may be altered by small differences in temperature<sup>34</sup>. This guidance uses the assumptions made in the Risk Assessment<sup>1</sup>, that the first autoclaving cycle would achieve a  $10^3$  to  $10^6$ -fold reduction in infectivity. C
- 2.49 Subsequent autoclaving cycles may have less additional effect. This guidance follows the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup> that these could achieve up to  $10^3$ -fold reduction in infectivity.
- 2.50 It is possible that even following a great many cycles of use and decontamination, some infectivity remains on instruments. This guidance assumes that any infectivity that has resisted removal and remained on instruments, would be firmly attached and unlikely to transfer to subsequent patients during normal surgical procedures. This guidance follows the provisional assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup>, that infective material must be transferred from an instrument into a subsequent patient for disease transmission to take place.

## Combined effect of cleaning and inactivation

- 2.51 This guidance follows the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup> that the first washing and autoclaving cycles combined would achieve at least a  $10^5$ -fold reduction in infectivity. Subsequent cycles may have much less effect. In ideal conditions decontamination processes are likely to be even more effective but these cautious estimates allow for less than optimal working practices.

- 2.52 A major research programme into instrument decontamination is underway and the results of these studies may provide some of the basic information that is currently lacking in this area. This guidance will be revised as new evidence becomes available.
- 2.53 The guidance assumes that infectious and non-infectious material is removed from instruments in similar proportions. There is as yet no data to suggest otherwise.
- 2.54 The likely effectiveness of instrument decontamination is summarised in Table 6. This summarises the assumptions made in the surgical risk assessment<sup>1</sup> endorsed by SEAC.

**Table 6 Effectiveness of instrument decontamination**

Variable	Value/range
Initial amount of material on instruments (mean, per instrument)	10 milligrams
Cleaning (washing/disinfecting)	
Reduction in amount of material after first cleaning	$10^2 - 10^3$ fold reduction
Reduction in amount of material after subsequent cleanings	$0 - 10^2$ fold reduction
Deactivation (sterilising/autoclaving)	
Reduction in infectivity after first autoclaving	$10^3 - 10^6$ fold reduction
Reduction in infectivity after subsequent autoclaving	$0 - 10^3$ fold reduction

## Type of instruments used

- 2.55 Decontamination is affected by an instrument's material and construction – whether it has joints, lumens, serrated jaws, ratchets etc. (**Annex 2** categorises types of instrument by their ease of decontamination).
- 2.56 In some cases, only parts of instruments may come into contact with infective tissues (for example drill bits or the probe in a stereotactic frame). These may cross-contaminate the rest of the instrument.
- 2.57 Some instruments cannot be autoclaved. These include flexible endoscopes and other optical equipment. Glutaraldehyde is sometimes used to decontaminate rigid endoscopes. However, this is likely to stabilise any proteins present on the instruments.
- 2.58 Endoscopes are more difficult to decontaminate effectively than normal stainless steel instruments, and this problem is increased if biopsies are carried out using endoscopes. Endoscopes that come into contact with LRS and other infective tissue may continue to pose a risk to subsequent patients despite going through many cycles of use and decontamination. Certain CNS procedures also use devices that are very difficult to decontaminate – e.g. ventricular endoscopes and these may be considered separately.

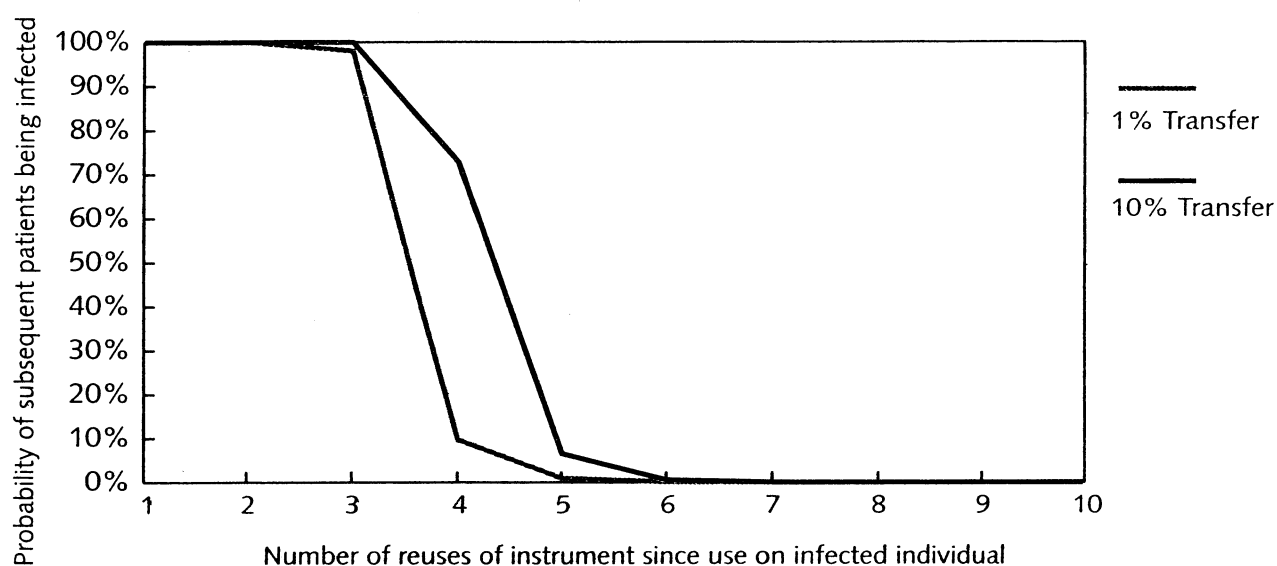
## Modelling scenarios

- 2.59 Scenarios modelling the infection risk for subsequent patients following surgery on a 'index' patient with CJD are illustrated in Figures 2–5. These scenarios use different tissue infectivity levels in the 'index' patient and different proportions of contaminating prion protein transferred from the instruments to subsequent patients. In each scenario the risk of transmitting infection drops dramatically for subsequent patients and is close to zero before the 10th reuse of an instrument.

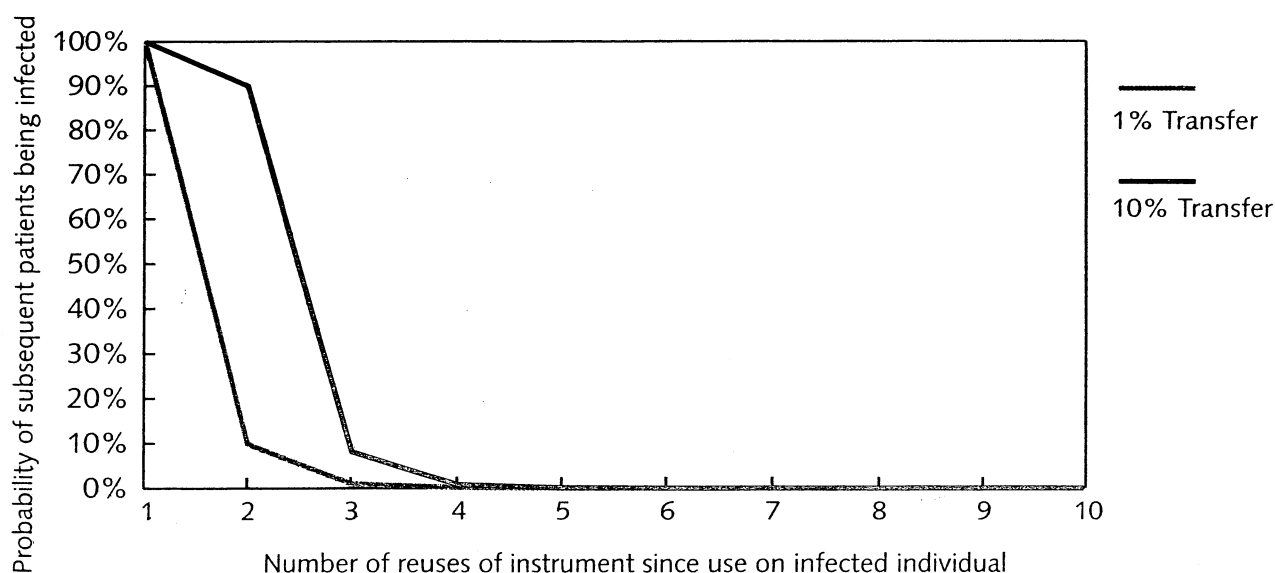
2.60 These scenarios have been prepared by the Economics and Operational Research Division of the Department of Health, and are based on the following assumptions:

- 20 instruments are used per operation.
- Each instrument used is initially contaminated with 10 mg of tissue.
- The first decontamination cycle reduces contamination by a factor of  $10^5$
- Subsequent decontamination cycles reduce contamination by a factor of 10.
- The instruments contact the same type of tissue in the CJD and subsequent patients.

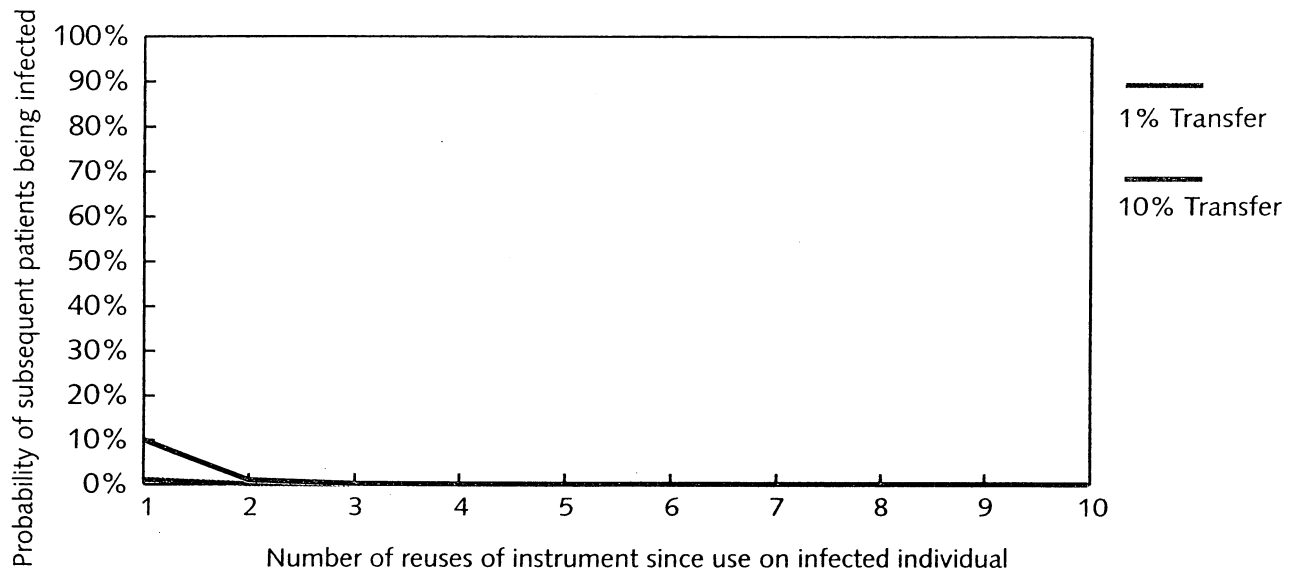
**Figure 2 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients.** Tissue Infectivity  $10^{10}$  ID<sub>50</sub>/g (e.g. CNS in patient with symptoms of CJD)



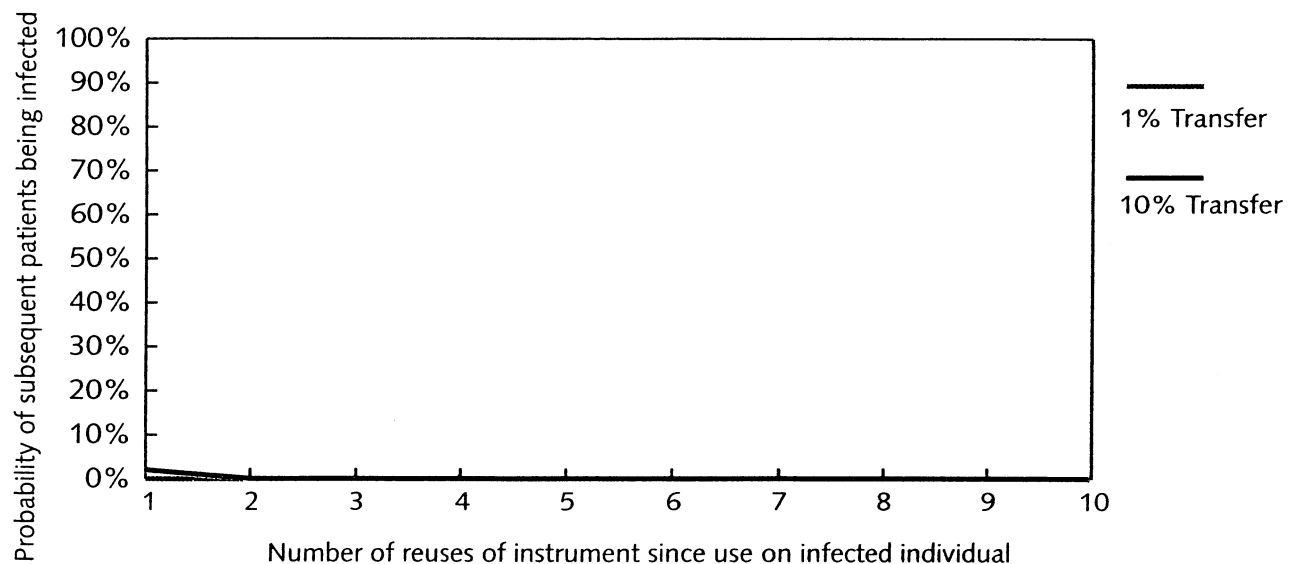
**Figure 3 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients.** Tissue Infectivity  $10^8$  ID<sub>50</sub>/g (e.g. CNS in patient in the later stages of incubation period)



**Figure 4 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients.** Tissue Infectivity  $10^6$  ID<sub>50</sub>/g (LRS or anterior eye in patient at any stage of CJD infection, more pessimistic assumption)



**Figure 5 Scenario modelling probability of infecting subsequent patients.** Tissue Infectivity  $10^5$  ID<sub>50</sub>/g (LRS or anterior eye of patient in any stage of CJD infection, less pessimistic assumption)



## Conclusions

- 2.61 On the basis of the preceding evidence and reasoning, most instruments that have gone through ten cycles of use and decontamination are unlikely to pose a significant risk. However, this is an area of active research, and the CJD Incidents Panel should consider the type of instrument used in each incident as some are particularly difficult to decontaminate.

## Infectivity of Blood Components and Plasma derivatives

### Definitions

- 2.62 This section deals with the potential infectivity of blood components and plasma derivatives produced from blood donated from people who go on to develop CJD.
- 2.63 Blood components are derived from a single blood or plasma donation or in the case of platelets, a small pool usually of about four donations. These are labile products with a short shelf life. Blood components include whole blood, red cell concentrates; platelets (cell fragments involved in blood clotting), granulocytes (a form of white blood cell), fresh frozen plasma, and cryoprecipitate (made by freezing and thawing plasma).
- 2.64 Plasma derivatives are prepared from human plasma pooled from a large number of donations. These products have a long shelf life and, unlike blood components, are licensed medicinal products. Plasma derivatives include clotting factors, immunoglobulins, albumin, and anti-thrombin.

### Background

- 2.65 This document builds on the information summarised in the blood risk assessment<sup>2</sup>, which has been accepted by SEAC. This risk assessment will be reviewed to reflect new research on plasma derivatives and the effects of purification processes. This section will be revised when the new assessment becomes available.
- 2.66 There is no epidemiological evidence that any form of CJD (familial, sporadic or variant CJD) has ever been transmitted as a result of treatment with blood components or plasma derivatives. Studies of recipients of blood donated by people who go on to develop sporadic CJD, and studies of sporadic CJD prevalence among haemophiliacs, have not demonstrated an increased risk of developing CJD<sup>2 35</sup>. **B**

### Variant CJD

- 2.67 In variant CJD the disease process involves many tissues, including the LRS. There is however, no evidence that variant CJD can be transmitted by blood components or plasma derivatives. However, variant CJD is a new disease with a long incubation period, and it may be too soon for cases transmitted by this route to be detected.
- 2.68 Evidence on the possible infectivity of blood in variant CJD is limited. One study has investigated whether blood from people with variant CJD can transmit the disease to mice<sup>5</sup>. This study did not detect infectivity in plasma or in buffy coat (a blood fraction rich in white cells and platelets). However, the methods used had a detection limit of about 200 human i/v ID<sub>50</sub>s per ml, and therefore would not have detected levels of infectivity that could result in transmission of variant CJD in humans. **A**
- 2.69 Even low infectivity levels could be important because large quantities of blood and plasma derivatives are used to treat individual patients. These quantities greatly exceed the trace amount of protein remaining on surgical instruments after decontamination.
- 2.70 Another research study failed to detect any PrP<sup>Sc</sup> in the buffy coat of blood of a patient with variant CJD<sup>9</sup>. The detection limits of the techniques used meant that if any PrP<sup>Sc</sup> was present, it must have been at a concentration 300,000-fold lower than that found in the patient's brain. **C**

- 2.71 Research is also being carried out on whether BSE can be transmitted between sheep by whole blood transfusion<sup>36</sup>. BSE has been transmitted to one transfused animal. This study is ongoing, and it is not yet possible to estimate the infectivity levels. **D**

### Whole blood

- 2.72 The infectivity of whole blood is estimated as most likely to be 1 i/v ID<sub>50</sub> per ml. This estimate is drawn from the blood risk assessment, and is based on infectivity levels reported in the blood of hamsters infected with scrapie, and in mice infected with a familial form of human CJD. The relevance of this model to estimates of infectivity in the blood of variant CJD in humans is uncertain. However, the data from studies of people with variant CJD are consistent with infectivity values ranging from zero to 200 i/v ID<sub>50</sub>s per ml<sup>5</sup>.
- 2.73 Infectivity in blood is assumed to be constant throughout the incubation period for variant CJD. For practical purposes, the earliest time that patients could start to incubate the disease is taken to be the onset of the BSE epidemic in 1980.
- 2.74 The route of administration affects the transmission of TSEs in animal models. The intravenous and intramuscular routes used for blood components and plasma derivatives are less efficient than direct inoculation into the brain. This document follows the assumption made in the blood risk assessment<sup>2</sup> report, that the intravenous route is 10 times less efficient than the intra-cerebral route. Recent studies by Brown *et al* suggest a comparable value<sup>37</sup>.

### Leucodepletion

- 2.75 The LRS is involved in variant CJD and this raises the possibility that white blood cells could contain infectivity. While this has not been demonstrated, leucodepletion (removal of white blood cells) has been carried out on all UK-sourced blood since 1999 as a precautionary measure. In the absence of convincing evidence, this guidance has not made any assumptions about the effect of leucodepletion on infectivity.

### Blood components

- 2.76 Most modern treatments use blood components rather than whole blood. The literature on infectivity of different components of blood was reviewed as part of the blood risk assessment. This concluded that studies carried out on familial CJD in mice provide the best available model for the distribution of infectivity in variant CJD in human blood<sup>38</sup>. However, this model may not be directly relevant to infectivity in the blood of humans with variant CJD. One recent study has reported experimental transmission of BSE in a sheep model following experimental infection. It may be that data emerging from this model will be more relevant to variant CJD in humans. **D**
- 2.77 Other studies have examined infectivity in blood that has been 'spiked' with brain material from hamsters infected with scrapie. This model has also been used to investigate the effects of different processing steps on infectivity. However, these experiments may not give a true impression of the distribution of infectivity in blood in people with variant CJD. This guidance and the blood risk assessment have only drawn on data from these experiments when no other information is available.
- 2.78 Estimates for infectivity used in the blood risk assessment are reproduced in Table 7.
- 2.79 These results should be interpreted with some caution as the distribution of infectivity within blood in people with variant CJD may well differ from that found in mice infected with a familial human prion disease. Also, the fractionating procedures used in the mice experiments may not be directly comparable with those used for human blood.

**Table 7 Possible infectivity levels of blood components in variant CJD**

Component	Infectivity per ml (iv ID <sub>50</sub> /ml)	Infectivity per unit (iv ID <sub>50</sub> /unit)
whole blood	1	450
plasma	1	200
White cells + platelets	7	100
red cells	0.005-1*	1-200*
cryo-precipitate	8	20

\*This depends on the purification processes used

- 2.80 Preparations of red cells and plasma with varying degrees of purity are transfused into patients. Given the uncertainties over the infectivity values in general, and over how infectivity is distributed between white cells and platelets, this guidance assumes that the infectivity of platelet preparations is the same as the mixed white cell plus platelets fraction.
- 2.81 The figures in Table 7 are based on very uncertain estimates from the blood risk assessment<sup>2</sup> that are derived from the data from Brown *et al* 1998<sup>38</sup>. However studies using the same model that have been published since the blood risk assessment<sup>37 39</sup> give similar estimates for infectivity.
- 2.82 Patients usually receive more than one unit in a transfusion, and may be transfused several times. Even so a patient is unlikely to receive more than one unit of a blood component from a particular donor with variant CJD.

### Estimates of infectivity in plasma derivatives

- 2.83 Plasma is estimated to have approximately the same infectivity as whole blood, i.e. 1 ID<sub>50</sub>/ml (see Table 7). The infectivity in plasma derivatives depends on the size of the pool of donations used to manufacture the derivative, the effect of processing, and the amount administered.

### Size of donor pool

- 2.84 Tens of thousands of donations of plasma may be combined to prepare plasma derivatives, so greatly diluting any single infected donation. For example, if plasma derivatives are derived from a pool of 20,000 donations, then the infectivity in the starting product is estimated to be  $0.5 \times 10^{-4}$  iv ID<sub>50</sub>/ml.
- 2.85 Specific immunoglobulins (e.g. anti-D, hepatitis B, tetanus, rabies, Varicella zoster) are produced from much smaller pools of donations. The number of donations used depends on the type of immunoglobulin and the producer, and ranges from less than 50 to 4,000.
- 2.86 In specific incidents, the size of the pool used should be used to calculate the potential infectivity of plasma derivatives.

### Effect of processing

- 2.87 Plasma derivatives undergo various processing stages including cryoprecipitation, extraction with ethanol, precipitation, filtration, partitioning, virus inactivation and heat treatment.
- 2.88 Discussions on the effect the different processing steps for various products have been based on the known characteristics of infectivity isolated from brain. Studies on the effects of processing on infectivity have also been carried out on hamster blood 'spiked' with brain material infected with scrapie. However the characteristics of any infectivity that might be present in blood could be quite different from that found in the brain.

**Dose**

- 2.89 A 'dose' of a plasma derivative may contain high concentrations of proteins. Some clinical conditions require repeated doses, so that large amounts may be given over a period of time. This is important as patients could receive multiple doses from the same possibly contaminated batch of plasma derivative. This document assumes that the risks from such repeated doses of variant CJD would be additive.

**Infectivity**

- 2.90 The risk from plasma derivatives is even more uncertain than from blood components. Further risk assessment work is being carried out on the infectivity of different fractions and the effects of processing. In the meantime, this guidance provides an interim assessment of the risk, based on the blood risk assessment.
- 2.91 The blood risk assessment based its infectivity calculations on a combination of the low dose and spiking experiments of Brown et al 1998. It assumed that the infectivity (per gram of protein) in the end-product plasma derivatives was the same as in the plasma fraction from which it was derived. The calculations ignore any possible dilution effects arising from the pooling of plasma donations. The infectivity values in Table 8 are derived from the blood risk assessment.

**Table 8 Estimates of the infectivity of plasma derivatives in variant CJD**

Derivative	Infectivity <sup>a</sup>
Factor 8 (Crude)	24 ID <sub>50</sub> per standard dose of 2000 iu
Factor 8 (Highly purified)	4 * 10 <sup>-2</sup> ID <sub>50</sub> per standard dose of 2000 iu
Factor 9	4 * 10 <sup>-1</sup> ID <sub>50</sub> per standard dose of 1250 iu
Normal Immunoglobulin	660 ID <sub>50</sub> per 90g intravenous dose
Albumin 20%	2 * 10 <sup>-3</sup> ID <sub>50</sub> per standard dose of 100ml

<sup>a</sup> These values ignore any possible dilution effect arising from the pooling of plasma donations.

- 2.92 The blood risk assessment did not provide estimates of infectivity values for any other plasma derivatives.

**Conclusions**

- 2.93 While the pool size and processing details will need to be assessed for each incident, it seems clear that albumin, Factor IX, and high purity Factor VIII are all likely to have low infectivity levels.
- 2.94 Crude factor VIII and immunoglobulin may, however, be of concern. The management of incidents involving these, and other plasma derivatives is discussed in section 6.
- 2.95 These risks will be reassessed once a revised estimate of infectivity has been completed.

**Sporadic CJD**

- 2.96 There is no epidemiological evidence that sporadic CJD has ever been transmitted as a result of treatment with blood components or plasma derivatives<sup>2</sup>. **B**
- 2.97 There is a general consensus that blood components and fractionated plasma derivatives prepared from donors who go on to develop sporadic CJD, are unlikely to increase the risk of recipients developing the disease. This guidance has not attempted to further characterise this risk.

## Susceptibility of subsequent patients

- 2.98 All patients with variant CJD for whom genetic information is available have the same genotype (methionine homozygous) at codon 129 position on the PrP gene. This does not mean that other genotypes are not susceptible. Indeed, patients with other genotypes have been infected with CJD following treatment with contaminated growth hormone<sup>40</sup>.

## Conclusions

- 2.99 The role of genetic susceptibility in the transmission of CJD between people is unclear. Until the role of genetics is better understood, it is prudent to assume that everyone is equally susceptible to transmission from CJD, although the incubation period may vary.

## Summary of infectivity of blood components and surgical instruments

- 2.100 The risks from blood components and plasma derivatives are unknown. However, should blood be infective, the risk from blood components could be on a par with that from surgical instruments. This is because the quantity of a blood component used to treat patients is much larger than the traces of tissue transferred to patients from contaminated surgical instruments. This means that even relatively low infectivity levels may be of concern. Table 9 compares the possible infectivity transmitted to patients following surgery with that following treatment with blood components (variant CJD only).

Table 9 Comparison of possible infectivity of blood components and surgical instruments

Source tissues and tissues exposed during surgery (all CJD)	Possible infectivity transferred to next patient per procedure <sup>2</sup>
CNS to CNS, or optic nerve/retina to optic nerve/retina (last 40% of incubation period)	20 ID <sub>50</sub>
Other eye tissues to other eye tissues (last 40% of incubation period) or LRS to LRS for whole duration of infection	0.2 ID <sub>50</sub>
<b>Blood components (Variant CJD Only) – whole duration of infection</b>	<b>Possible infectivity per unit</b>
whole blood, plasma, white cells + platelets, red cells, cryoprecipitate	Possibly zero, but estimates for different components range from 20-450 ID <sub>50</sub> <sup>1</sup>

<sup>1</sup> See Table 7

<sup>2</sup> Assuming an infectivity of 10<sup>8</sup> ID<sub>50</sub>/g for CNS and back of the eye to similar tissues; an infectivity of 10<sup>6</sup> ID<sub>50</sub>/g for other eye tissues and LRS to similar tissues; 10 mg initial load per instrument; 20 instruments per procedure; 10<sup>5</sup>-fold decrease in infectivity by decontamination and a 10% transfer of residual infectivity to the subsequent patient.

## Clinical procedures categorisation by risk

- 2.101 This document categorises clinical procedures according to their likely risk of transmission of prion proteins. In sporadic CJD, only CNS and the eye pose a major risk. These categories are summarised in Table 10. **Annex 3** provides a detailed breakdown by type of operations.

**Table 10 Clinical procedures – categorisation by possible risk<sup>a</sup>**

<p><b>High risk procedures</b></p> <p>All procedures that involve piercing the dura, or contact with cranial ganglia (including the trigeminal and dorsal root ganglia), or the pineal and pituitary glands.</p> <p>Procedures involving the optic nerve and retina.</p> <p>Treatment with blood components. <b>Variant CJD only</b></p> <p><b>Medium risk procedures</b></p> <p>Other procedures involving the eye, including the conjunctiva, cornea, sclera and iris.</p> <p>Procedures involving contact with lymphoreticular system (LRS). <b>Variant CJD only</b></p> <p>Anaesthetic procedures that involve contact with LRS during tonsil surgery (for example laryngeal masks). <b>Variant CJD only</b></p> <p>In certain instances only, to be assessed for each batch of product, treatment with high doses of specific immunoglobulins, normal immunoglobulin and certain clotting factors. <b>Variant CJD only</b></p> <p><b>Low risk procedures</b></p> <p>All other invasive procedures including other anaesthetic procedures.</p> <p>Treatment with albumin, Factor IX, and high purity Factor VIII and certain doses of normal immunoglobulins. <b>Variant CJD</b></p> <p>Treatment with any blood component or product. <b>Sporadic CJD</b></p>
--

<sup>a</sup> Applies to both sporadic and variant CJD unless otherwise stated

## Section 3: Public Health Investigation of Incidents

- 3.1 This section describes the role of the local health teams and the Department of Health's CJD Incidents Panel in investigating incidents that involve invasive medical procedures. The investigation of incidents involving blood donations is covered in Section 5. Advice on the investigation of incidents involving tissue and organ donation will be added at a later date.
- 3.2 Health Authorities are currently responsible for protecting the population from communicable disease. The public health response to an incident involving possible exposure to CJD through an invasive medical procedure will usually be led by the Consultant in Communicable Disease Control (CCDC).
- 3.3 In all incidents, the CCDC should contact the Department of Health secretariat to the CJD Incidents Panel.

### Identifying possible exposures to CJD in healthcare settings

- 3.4 The National CJD Surveillance Unit (CJDSU) collects, manages and analyses information on all suspect cases of CJD in the UK. Suspect cases are referred to the CJDSU by clinicians. A neurologist from the unit then visits each case and assigns them to a diagnostic category.
- 3.5 The clinician caring for the patient should inform the Consultant in Communicable Disease Control (CCDC), or equivalent, about all possible, probable and confirmed cases of sporadic and variant CJD. This reporting system is described in recent guidance prepared by the CJDSU, the Public Health Medicine Environmental Group and the UK Health Departments .
- 3.6 The CCDC is responsible for co-ordinating the initial response to this information including contacting the Department of Health's CJD Incidents Panel.
- 3.7 Should other local professionals become aware of a possible incident, they should contact the local CCDC who will liaise with the CJDSU and the Incidents Panel.

### Initial Information Collection

- 3.8 The CCDC should gather the initial information on the case so that the Incidents Panel can assess the need for immediate action. The CCDC should use the reporting form in **Annex 4** to collect information on the clinical status of the patient with CJD, and the invasive medical procedures carried out on this patient.
- 3.9 The CCDC or their equivalents from all parts of the UK should swiftly inform the Department of Health secretariat to the CJD Incidents Panel about incidents. Those from Scotland, Wales and Northern Ireland should also send a copy of the notification to the medical officer in their respective Health Department with responsibility for CJD.

- 3.10 The contact point for the Incidents Panel is Dr Philippa Edwards at the Department of Health.

Telephone: 020 7972 5324; Fax: 020 7972 5092

E-mail: philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk

## Initial Appraisal and Control Measures

- 3.11 The CJD Incidents Panel will rapidly appraise the information on the reporting form, and decide:

*either*

that there is no significant risk to other patients and no further action is required.

*or*

that there may be a risk to other patients and that the potentially contaminated instruments should be removed from use (quarantined). This should be carried out following the ACDP/SEAC Guidance<sup>3</sup>. The CJD Incidents Panel will advise on what additional information is required to assess the risk to other patients.

## Further information to characterise risk

- 3.12 Where further investigation is required, the CCDC may set up a local incident management team. Epidemiologists from the PHLS Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) may assist with any risk characterisation exercise, particularly when more than one health authority is involved. This arrangement pertains to Scotland, Wales and Northern Ireland.
- 3.13 The team should collect detailed information about the surgical instruments used on the patient with CJD and the patients who may have been exposed to each instrument (Table 11). This information should be presented to the Incidents Panel so that the potential risks may be assessed and managed.

**Table 11 Further information required to characterise risk**

<b>Surgical instruments</b>
Description of instruments including name, make, size, function and any identifying number.
Standards of documentation of use and decontamination of instruments.
Details of subsequent use of the instruments.
Number of times the instruments have been reused.
Details of decontamination procedures.
Date of removal if the instruments have been removed from clinical use.
Information on whether the instruments have remained in the same set.
If use and decontamination of instruments are not documented, information will also be required on:
Number of instruments in use at the time of the index patient's procedure.
Number of procedures for which they are used prior to being discarded.
Number and type of procedures for which these instruments are used in a given time period.
<b>Possibly exposed patients</b>
Number of patients definitely and possibly exposed to the instruments.
Details of how they are identified as being definitely or possibly exposed.
Date, location and type of procedures in which instruments were definitely or possibly used.
Tissues to which the instruments would have been exposed during these procedures.

## Risk assessment

- 3.14 The Incidents Panel will assess the risk of exposure to CJD to subsequent patients by reviewing the data collected by the local incident team. In each case the Panel will consider the clinical condition of the patient, the type of instruments used, the decontamination processes in place and whether the instruments can be traced.

### Question Box: Investigation of incidents

We have proposed a system to identify and investigate incidents involving surgical procedures carried out on people who later develop CJD. This would build on existing public health systems, both locally and nationally.

Q1 Do you agree with our proposals for investigating and managing surgical incidents?

# Section 4: Public Health Management of Surgical Incidents

- 4.1 While the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures is uncertain, precautionary action should be taken to prevent the possible transmission of infection. It is also important to collect information about possible exposures to CJD so that the risk of transmitting CJD can be better understood. It is important to ensure that actions taken to protect the public health do not prejudice individual patient care.
- 4.2 The Incidents Panel will advise the local Incident Management Team on the action required to manage incidents involving possible exposure to CJD in healthcare settings. These actions have four main aims:
- To prevent transmission of CJD from potentially contaminated instruments.
  - To prevent further transmission of CJD through healthcare from exposed patients who are considered to have a significant risk of having contracted CJD.
  - To collect information on people who could have been exposed to further our understanding of the risk of transmitting CJD in healthcare settings.
  - To inform the public about a local incident.
- 4.3 The Incidents Panel will use the algorithm in **Annex 5** to help make decisions on managing possibly exposed patients and instruments. The decision points in the algorithm are not automatic, and multiple factors will need to be considered for each case.

## Instruments

- 4.4 In most circumstances, instruments used on the 'index patient' will already have been re-used many times by the time the patient is diagnosed. It follows that most of the risk associated with these instruments will have already occurred.
- 4.5 Nevertheless, there are grounds for a strongly precautionary approach toward instruments, withdrawing all those that *might* be implicated as soon as possible. Where it is necessary to destroy instruments, this should be done by incineration where possible, as described in the ACDP/SEAC Guidance<sup>3</sup>.
- 4.6 In general, instruments that have undergone **ten or fewer decontamination cycles** since being used on the index patient with CJD should be incinerated. Some of these instruments are of potential research value and the Panel will advise on this.
- 4.7 The Panel may advise that particular instruments are incinerated even if they have undergone more than 10 decontamination cycles. This may be because they are difficult to clean, or because they can not be mechanically washed or autoclaved.

- 4.8 This advice should not be interpreted as meaning that possibly contaminated instruments may be repeatedly decontaminated and then returned to use. This is because current scientific knowledge is insufficient to be sure that such instruments would be safe.
- 4.9 If instrument tracing systems are inadequate, it may not be possible to identify the instruments used on the index patient with CJD. In these cases, **any** instrument that may have been used on the index patient, and is not known to have undergone at least 10 decontamination cycles might have to be incinerated.

**Question Box: The surgical instruments**

Q2 Do you agree with our proposal that instruments used on infective tissues of patients who later develop CJD, may continue to be used if they are judged to have undergone a sufficient number of cycles of use and decontamination?

Q3. Do you agree with our proposal that instruments that have not undergone a sufficient number of cycles of use and decontamination, should be permanently removed from use (either destroyed or used for research)?

## People with a 'contactable risk' of CJD

- 4.10 While the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures is very uncertain, the modelling set out in figures 2–5 in Section 2 shows that some patients are likely to be at a higher risk than others. The modelling indicates that patients who have undergone procedures with instruments that have only undergone a small number of cycles of use and decontamination since being used on tissues infective for CJD, will be at a greater risk of becoming infected than other exposed patients.
- 4.11 If these patients do acquire CJD, then they too could pose a risk to others. Therefore these people should be contacted and informed about their possible risk. This is in order to protect public health by advising these individuals not to donate blood, organs or tissues. They should also be advised to inform their carers should they require further surgery. Details of patients in this group should also be recorded on the confidential database (see paragraphs 4.19–4.25). These individuals would not have the option of removing their details from this database
- 4.12 The CJD Incidents Panel will advise the Incident Management Team on how many people should be included in this 'contactable' group [Annex 5]. The size of this group will depend on the infectivity of the source tissues in the 'index' patient with CJD [Table 8].
- 4.13 If instrument tracing systems are inadequate, it may not be possible to identify these patients with certainty. Decisions on the group to be contacted should then be made by the CJD Incidents Panel on a case-by-case basis.

Table 12 Patients to be included in 'contractable' group

Clinical procedure in index patient <sup>d</sup>	'Contractable' group
<b>High risk procedures</b>	
CNS, retina, optic nerve procedures in patient with symptoms or within one year of developing symptoms of any type of CJD	First 6 patients
CNS, retina, optic nerve procedures in patient who subsequently develop any type of CJD (in last 40% of incubation period*).	First 4 patients
<b>Medium risk procedures</b>	
Other eye tissue procedures in patients who have, or subsequently develop any type of CJD (in last 40% of incubation period*).	First 2 patients
LRS procedures in patients who have, or subsequently develop variant CJD (at any stage in incubation period).	First 2 patients

\* In sporadic CJD the mean incubation period is assumed to be 20 years. In variant CJD the incubation period is assumed to start in 1980.

- 4.14 The CCDC should inform the patients' general practitioners and the UK Blood Service.
- 4.15 Particularly sensitive arrangements will be needed for informing patients that they are included in this group. This information will be burdensome and of little overall benefit to the individuals themselves. It might additionally result in practical difficulties (e.g. insurance).
- 4.16 We would hope that the task of informing patients would be readily accepted by an appropriate clinician already responsible for the individual's care, in many cases their general practitioner. However a small cadre of individuals should be developed, knowledgeable as to the broader aspects of CJD and experienced in discussing its implications, from whom those clinicians could expect active support up to and including sharing the relevant consultation(s).
- 4.17 Appointments should be scheduled at such a time and be of sufficient length to allow exploration of issues and concerns. There should be a facility to supplement advice with telephone contact and a further appointment if required. Written material supporting the consultation, to be taken away, will be available, prepared under the auspices of the CJD Incidents Panel.
- 4.18 In essence, patients will be counselled as to the current incomplete understanding of risk, and requested to collaborate with active follow up by informing whoever manages the database of any changes of address. They will, as stated, be advised against blood or organ donation. They will also be advised of the need to inform their carers if they require further surgery.

#### Question Box: The 'contractable' group

We propose that public health action may be required for certain patients who have been exposed to CJD. These exposed people should be advised not to donate blood, or organs and to inform their doctors if they require future surgery. We propose that they should be told about their exposure by their doctor, and given appropriate counselling and support.

Q4. Do you agree with our proposals to reduce the risk of further spread of CJD via surgery and donated blood and organs?

Q5 Do you agree with our proposals to contact these exposed patients so that public health actions may be taken to protect others?

<sup>d</sup> See Box 2 for detailed categorisation of clinical procedures

## People with a 'possible' risk of acquiring CJD

- 4.19 It is unlikely that anyone outside the 'contactable' group would acquire CJD from an incident. Even so Incident Management Teams should collect information on other 'possibly exposed' people so that the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures can be better understood.
- 4.20 To this end, a public health database will be maintained at CDSC. This database will include relevant details of exposed individuals from all countries within the UK. The database will enable the long term follow up of people possibly exposed in incidents. The database may also be used to contact people should a prophylaxis for sporadic or variant CJD be developed.
- 4.21 The CJD Incidents Panel will advise the local team which people should be recorded on this confidential public health database.
- 4.22 It is important that members of the public are aware of the existence of this database, and realise that they are able to a) find out if they are on the database and b) ask for their records to be altered if incorrect, or deleted (see Public Awareness section).
- 4.23 All patients in the 'contactable' group should be included in this database.
- 4.24 In general, the Panel will advise that **the first ten patients** operated on with the instruments used on the index patient with CJD should be entered on this database.
- 4.25 If instrument tracing systems are inadequate, it may not be possible to identify these patients. In this case, anyone who could be one of the first 10 patients should be entered on the database.

### Question Box: The 'possibly exposed' group

We propose that a database is set up to enable follow up of all patients who might have been exposed to CJD through medical procedures. While we believe that the risk for most people in this group is low, the database will be used to find out whether any of them develop CJD. This will increase our knowledge and understanding about risks from medical procedures.

We propose that patients (except for those in the contactable group) are not told about their possible exposures and that their details are recorded on the database. We propose that the database is publicised so that individuals are aware of its existence, and can find out about their exposure details and have their names removed from the database if they wish.

Q6. Do you agree with our proposals not to inform possibly exposed people (except for those in the contactable group) of their possible exposure?

Q7. Do you agree with our proposals to set up a database to follow up all possibly exposed people, with the aim of increasing our knowledge of the risk of transmitting CJD through medical interventions?

Q8 Do you agree with our proposal that informed consent should not be sought from individuals before recording their details on the database?

Q9 Do you agree with our proposal that the database should be publicised so that individuals can find out whether they are on it, and about their possible exposures?

Q10 Do you agree with our proposal that individuals (except for those in the contactable group) should be able to remove their names from the database, without having to find out whether they have been put at risk?

# Section 5: Interim advice on the investigation and management of incidents involving blood (variant CJD only)

## Investigation

- 5.1 The UK Blood Services (UKBS) work with the CJD Surveillance Unit to identify blood donations from people who later are found to have developed variant CJD<sup>42</sup>.
- 5.2 If blood from donors who later develop variant CJD has been used to produce plasma derivatives, UKBS inform the relevant manufacturer; Bio Products Laboratory for England and Wales, and the Protein Fractionation Centre for Scotland and Northern Ireland.
- 5.3 The manufacturer can then identify and trace the implicated products. If the products are still within their shelf life, the manufacturer is obliged to notify the incident to the Medicines Control Agency (MCA). The MCA will then advise the manufacturer to recall any implicated products by contacting pharmacy departments, haemophilia centres etc. Where necessary, the MCA facilitates this process by issuing a 'Drug Alert' to health professionals.
- 5.4 If the products are still within their shelf life the manufacturer is also obliged to inform other companies who have purchased implicated products as ingredients in other medicines.
- 5.5 If implicated products have been sold overseas, the manufacturer should inform their customers and the regulatory authorities. The MCA will issue a rapid alert to regulatory authorities in other EC member states, and will contact other countries via the WHO.
- 5.6 If the products are time expired (as is likely to be the case in a variant CJD Incident), recall is not an option, and the manufacturer is not obliged to take any action.

## Proposals

- 5.7 When the UKBS become aware of implicated blood donations, they should inform the local CCDC for the trust(s) where the blood components were used. The CCDC should inform the CJD Incidents Panel about the incident. The CCDC should also inform CDSC who will provide assistance, and help co-ordinate incidents that involve more than one health authority.
- 5.8 The CCDC, together with the hospital infection control doctor, should then investigate the incident, identifying the recipients of the blood components.
- 5.9 The UKBS should inform the CJD Incidents Panel if any implicated blood has been used to manufacture plasma derivatives.

- 5.10 The UKBS should ask the manufacturers to provide the CJD Incidents Panel with the information required to assess the risks from the plasma derivatives. This should include details of the products issued, their manufacture and the number of plasma donations pooled.

## Management

### Removal of blood from use

- 5.11 The UKBS are responsible for ensuring that any implicated blood components that are in date are withdrawn from use.
- 5.12 The relevant manufacturer is responsible for ensuring that implicated plasma derivatives are withdrawn from use.

### Blood Components

- 5.13 While blood has not yet been found to be infective in variant CJD, as a precautionary step, recipients of blood components (red cells, platelets, plasma, white cells, cryoprecipitate) donated by someone who goes on to develop variant CJD should be included in the contactable group.
- 5.14 The CCDC should ensure that these individuals are informed about their exposure, and receive public health advice. This may be carried out by the patients' GP or other suitable health professional (see Section 4).
- 5.15 The CCDC should also pass information about these individuals to the CJD Incident database at CDSC.

### Plasma Derivatives

- 5.16 The risk from plasma derivatives is less clear and the CJD Incidents Panel will need to assess each case individually, using the information supplied by the manufacturer.
- 5.17 As an interim measure (see Section 2), the CJD Incidents Panel may advise contacting recipients of some implicated plasma products where assessment indicates a medium level of risk. In this interim period, advice on the precautions required should these patients undergo surgery may be less stringent than those recommended for the contactable group in surgical incidents.
- 5.18 As an interim measure the CJD Incidents Panel may advise that recipients of albumin, Factor IX, and high purity Factor VIII need not be contacted, but where possible, they should be recorded on the CJD incidents database.
- 5.19 The CJD Incidents Panel will ask the manufacturers to inform organisations in their distribution chain, including pharmacy departments and haemophilia centres, about the implicated product.
- 5.20 The CJD Incidents Panel will provide information to the manufacturer for distribution to these organisations. This will explain which doses of products are unlikely to pose a risk to recipients, and will direct the organisation to contact the local CCDC(s).

- 5.21 The CCDC will then work with the hospitals and other organisations to identify recipients and collect details of the doses of derivatives that have been given. The CCDC will then pass this data on to CDSC for entry onto the database.
- 5.22 It may not be possible to identify all recipients. For example, albumin is used in a wide variety of medicinal products, and there may be no way of identifying who has received products made from an implicated batch.
- 5.23 When the Panel advises that recipients should be contacted, the CCDC should ensure that these individuals are informed about their status, and that public health advice is given. This may be carried out by the patients' GP or other suitable health professional (see Section 4).

**Question Box: People who receive implicated blood components and plasma derivatives**

Q12. Do you agree with our proposal to include people who have received blood components donated by people who later develop CJD, in the contactable group?

Q13 Do you agree with our proposals to manage people who have received plasma products derived from blood donated by people who later develop CJD?

# Section 6: Public awareness

## Principles

- 6.1 Principles of public openness underlie this guidance:-
- 6.2 Information about CJD should be widely available. This should include information on the current knowledge of the risk of contracting CJD through medical procedures and the actions being taken to improve our knowledge and minimise these risks.
- 6.3 Members of the public have a right to know about specific incidents and if they could have been exposed to a potential risk. Concerned individuals who wish to find out about possible exposure should be advised that there is currently no test to find out whether someone is incubating CJD and no cure for the disease.
- 6.4 Health teams should try to avoid informing people about possible risk-exposure against their will. The only exception to this is where there is a need to take action to protect the public health. In these cases patients would always be informed.
- 6.5 A database of possibly exposed patients will be set up to help to determine the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures. Patients have a right to decide whether their personal information is kept on this database. Systems should be set up to allow patients to exercise this right without necessarily having to find out about their own exposure status.

## Objectives

- 6.6 Following on from this, the public communication has five main objectives:-
- To provide general information on CJD, the current knowledge of the risk of contracting CJD through medical procedures and actions being taken to improve our knowledge and minimise these risks.
  - To provide general information about particular incidents.
  - To provide an opportunity for individuals to discuss, clarify and obtain reassurance about any of this.
  - To provide a mechanism for individuals who remain concerned to find out if they were possibly exposed and to receive appropriate local care and support.
  - To provide information to concerned individuals about the current lack of a diagnostic test and cure for CJD.
  - To provide a mechanism for individuals to remove themselves from the database of exposed individuals without needing to find out if they were actually exposed.

## National Information

- 6.7 The public should have access to information about CJD, what is known about the risk of transmitting CJD through invasive medical procedures, how we are reacting to this situation, and the need for further research.
- 6.8 The public may be informed through publicity material including leaflets and posters that are made widely available in healthcare settings. A media campaign would also be effective in informing members of the public.
- 6.9 Additional information should be available on recognised health websites.
- 6.10 Further information and support may be provided by **NHS Direct**. Equivalent arrangements for Scotland have yet to be established. Until such time information on local incidents should be the subject of local arrangement following the principles described in this document.

## Local information in an incident

- 6.11 The public should have access to information on particular incidents. This should:
- Reiterate the general information outlined above.
  - Provide specific information about the incident.
  - Provide reassurance where possible.
  - Explain the purpose, value and mechanism of the database of exposed people.
  - Advertise a means for individuals who remain especially concerned to discuss or clarify any issues.
  - Enable individuals who still remain especially concerned to be removed from the database and/or to find out whether they were exposed.
- 6.12 This would be done in the following ways:
- A press release which refers to the general information leaflet and websites as sources of information (points a to d above).
  - These information sources also advertise that individuals who remain concerned can ring **NHS Direct** to discuss the issues involved.

## Information for Concerned Individuals

- 6.13 Individuals who ring NHS Direct speak initially to a Health Information Adviser who notes the caller's demographic details and that this call is related to clinical exposure to CJD. There are then two possible options.
- 6.14 The concerns are addressed by this Health Information adviser using the attached flowchart (**Annex 6**) and question and answer sheets.

- 6.15 The call is passed to one of a smaller group of Health Information Advisers who are experienced in this field. They would also use the flow chart and question and answer sheets to address the caller's concerns.

**Question Box 2: Public awareness**

Q14. Do you agree with our proposals for a national publicity campaign to raise public knowledge and awareness about these risks?

Q15. Do you agree with our proposals for local publicity campaigns for each incident?

Q16. Do you agree with our proposals for enabling concerned individuals to find out about their possible exposures and whether they are on the database?

# Bibliography

- <sup>1</sup> Risk assessment for Transmission of variant CJD via surgical instruments: A modelling approach and numerical scenarios. Economics and Operational Research Division Department of Health, December 2000, London. <http://www.doh.gov.uk/cjd/riskassessmentsi.htm>
- <sup>2</sup> Det Norske Veritas (DNV) 'Assessment of the risk of exposure to variant CJD infectivity in blood and blood products' Final report for the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee and Department of Health, February 1999.
- <sup>3</sup> The Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) Joint Working Group 'Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and the Prevention of Infection', 1998. <http://www.official-documents.co.uk/document/doh/spongifm/report.htm>
- <sup>4</sup> Advisory Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation MSBT. Guidance on the Microbiological Safety of Human Organs, Tissues and Cells used in Transplantation. Department of Health August 2000. <http://www.doh.gov.uk/msbt/msbt.pdf>
- <sup>5</sup> Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant CJD infectivity in extraneural tissues. *The Lancet*: 2001; 358: 208-209.
- <sup>6</sup> Kimberlin RH & Walker CA. Pathogenesis of experimental scrapie: dynamics of agent replication in spleen, spinal cord and brain after infection by different routes, *Journal of Comparative Pathology* 1979; 89: 551-562
- <sup>7</sup> Diringer H, Braig HR. Infectivity of unconventional viruses in dura mater. *Lancet* 1989; 1: 439-40
- <sup>8</sup> Kimberlin RH & Walker CA. Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. *Virus Res* 1989; 12: 213-220
- <sup>9</sup> Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslas M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *The Lancet* 2001; 358:: 171-80.
- <sup>10</sup> Hogan RN *et al.* Replication of scrapie protein in hamster eyes precedes retinal degeneration. *Ophthalmic Res* 1986; 18: 230-5
- <sup>11</sup> Marsh RF, Hanson RP. Transmissible mink encephalopathy: infectivity of corneal epithelium. *Science*. 1975; 21;187(4177):656.
- <sup>12</sup> Kimberlin RH & Walker CA. Pathogenesis of experimental scrapie. In: *Novel Infectious Agents and the Central Nervous System Ciba Foundation Symposium No 135*, Edited by G Bock and J Marsh, 1988 pp 37-62. Wiley, Chichester
- <sup>13</sup> Hilton DA *et al.* Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant CJD. *The Lancet* 1998; 352: 703 -704.

- <sup>14</sup> Hill AF *et al.* Investigation of variant CJD and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *The Lancet* 1999; 353: 183-189.
- <sup>15</sup> Hadlow *et al.* Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *Journal of Infectious Diseases* 1982; 146, 5: 657-664
- <sup>16</sup> Ward HJT, Head MW, Will RG, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinics in Laboratory Medicine* (in press).
- <sup>17</sup> Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M. Transmission of the 263K scrapie agent by the dental route. *Journal of General Virology* 1999; 80: 3043-3047
- <sup>18</sup> Adams DH, Edgar WM. Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob Disease. *British Medical Journal* 1978; 1: 987.
- <sup>19</sup> Carp RI. Transmission of scrapie by the oral route: Effect of Gingival Scarification. *The Lancet* 1982; 170-171
- <sup>20</sup> Kimberlin RH, Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): epidemiology, low dose exposure and risks. In: *Slow infections of the central nervous system*: Edited by J Bjornsson, RI Carp, A Love and HM Wisniewski. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994; 724: 210-220
- <sup>21</sup> Fraser J R. Infectivity in extraneural tissues following intraocular scrapie infection. *Journal of General Virology* 1996; 77: 2663-2668
- <sup>22</sup> Taylor DM, Fraser JR. The potential risk of transmitting variant CJD through surgery. *Journal of Hospital Infection* 2000; 44: 318-321
- <sup>23</sup> Goodbrand *et al.* Prion protein accumulation in the spinal cords of patients with sporadic and growth hormone associated CJD. *Neuroscience Letters*. 1995; 183: 127-130
- <sup>24</sup> Brown P, Gibbs Jr CJ, Rodger-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human Spongiform Encephalopathy: The National Institutes of Health Series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurology* 1994; 35: 513-529
- <sup>25</sup> Brown P, Preece J-P, Brandel T, Sato L *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease at the millenium *Neurology* 2000; 55: 1075-1081
- <sup>26</sup> Manuelidis *et al.* Experimental CJD transmitted via the eye with infected cornea. *New England Journal of Medicine* 1977; 1334-1337
- <sup>27</sup> Tateishi J. Transmission of CJD from human blood and urine into mice. *Lancet* 1988; 2: 1074
- <sup>28</sup> Heckmann JG *et al.* Transmission of CJD via corneal transplant. *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 63: 388-90
- <sup>29</sup> Duffy P *et al.* Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease. *New England Journal of Medicine* 1974; 290: 692-3
- <sup>30</sup> Blanquet-Grossard F, Sazdavitch V, Jean A *et al.* Prion protein not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Dent Res*. 2000; 79 (2): 700

- <sup>31</sup> Chen SG *et al.* Effect of consecutive treatments of STERIS TM on protease-resistant prion protein contaminated devices in vitro (poster). Abstracts of 3rd NMHCC Conference on TSEs, San Diego. 16-17 March 1998
- <sup>32</sup> Verjat D *et al.* Fluorescence-assay on traces of protein on re-usable medical devices: cleaning efficiency. *Int. J. Pharm.* 1999; 179: 267-271.
- <sup>33</sup> Taylor DM Inactivation of prions by physical and chemical means *J. Hosp. Infection* 1999; 43 (Supplement) S69-S76.
- <sup>34</sup> Taylor DM Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: *A Review Veterinary Journal* 2000; 159: 10-17.
- <sup>35</sup> Lee CA, Ironside JW, Bell JE, Glangrande P, Ludlam C, Esiri MM, McLaughlin JE. Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophilia patients. *Thrombosis and Haemostasis* 1998; 80: 909-11
- <sup>36</sup> Houston F, Foster JD, Chong A, hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *The Lancet*, 2000; 356: 999-1000.
- <sup>37</sup> Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, & Drohan WN Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999. 39: 1169-1178
- <sup>38</sup> Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998; 38: 810-816
- <sup>39</sup> Taylor DM, Fernie K, Reichl HE, & Somerville RA. Infectivity in the blood of mice with a BSE-derived agent. *J. Hosp. Infect.* 2000. 46: 78-79
- <sup>40</sup> Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease. *The Lancet* 1991; 377: 1441-2
- <sup>41</sup> H Ward, M Schweiger. Guidance on local reporting of CJD and local action by CsCDC. 2001. CJD Surveillance Unit, Public Health Medicine Environmental Group and Department of Health. <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjdlocal.htm>
- <sup>42</sup> Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK. Ninth Annual Report. 2000. The National CJD Surveillance Unit, Edinburgh. Dept of Infectious and Tropical Diseases London School of Hygiene and Tropical Medicine, London <http://www.cjd.ed.ac.uk/2000rep.html>

# Annex 1: Advice and policy on reducing the risk of CJD through medical procedures

Rigorous implementation of washing, decontamination and general hygiene procedures is key in minimising the risk of transmitting CJD on surgical instruments. This is the advice from SEAC which has been incorporated into several sets of advice from the Department of Health to the NHS.

Health service Circular (HSC) 1999/179 emphasises the importance of implementing existing guidance on the cleaning & sterilisation of medical devices<sup>1</sup>. It is complemented by a CD-ROM titled *Decontamination Guidance*, which draws together existing guidance on decontamination of medical equipment.

Health Service Circular HSC 2000/032 requires NHS organisations to review their management arrangements urgently and to carry out a health and safety audit of their decontamination procedures<sup>2</sup>.

Systems that can track instrument sets through decontamination and use on patients are vital in identifying which instruments are used on a particular patient. Health Service Circular HSC 2000/032 also instructs trusts to set up such systems.

In addition to advising on the importance of effective decontamination, SEAC also advised that the use of single use instruments should be considered where practicable, provided patient safety is not compromised.

This advice is reiterated in HSC 1999/178. This describes the actions that health organisations and clinicians should take to reduce the risk of transmission<sup>3</sup>.

Following the advice from SEAC, the Department of Health has introduced single-use instruments for tonsil surgery<sup>4</sup>.

The Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) advises government on health and safety risks from infectious diseases. A SEAC/ACDP Joint Working Group has been set up to advise on health and safety risks arising from CJD. This committee has issued advice on the measures to be taken when surgical interventions are carried out on patients with known or suspected CJD, or in one of the 'at risk' categories (3). This includes advice on the use and disposal of surgical instruments.

The Joint Working Group guidance considers the following groups to be potentially 'at risk' of developing CJD: recipients of hormone derived from human pituitary glands e.g. growth hormone, gonadotrophin; recipients of dura mater grafts; people with a family history of CJD, i.e. close blood line relatives (parents, brothers, sisters, children, grandparents and grandchildren).

---

1 Health service Circular (HSC) 1999/179 "Controls Assurance in Infection Control: Decontamination of Medical Devices"

2 Health Service Circular HSC 2000/032 "Decontamination of medical devices"

3 HSC 1999/178 "Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD): Minimising The Risk Of Transmission"

4 Department of Health Announcement 04 January 2001

Three precautionary measures have been taken to reduce any potential risk of transmitting CJD through blood. First, people at risk of developing CJD are excluded from donating blood. Second, since April 1999, all major blood products (e.g. Factor VIII, immunoglobulins and anti-D for Rhesus negative pregnant women) have been manufactured from plasma donated outside the UK. Third, since October 1999 blood donated in the UK has been processed to remove its white blood cells (leucodepletion).

## Annex 2: Instrument construction

The large majority of surgical instruments are manufactured from stainless steel. This can vary in quality (there are over 60 types of steel). Major European and USA manufacturers usually use high quality steel, but instruments of other origin may be made from lower grade steel which is difficult clean effectively.

The finish on an instrument can be polished or matt, and matt finished devices are more difficult to clean. Other materials such as aluminium, titanium and plastics can be part or the whole of an instrument structure. Aluminium and plastic are more difficult to clean than high grade stainless steel. Titanium devices should clean easily. Construction of devices varies from simple “single surface” to complex, multi-jointed or multi-part construction.

The following categorisation of instruments may help in considering how easily cleanable a particular instrument might be. Expert advice should be sought on instruments where category is not clear.

Instrument category	Examples of instruments
<b>Category A: Can be decontaminated<sup>5</sup></b>	
Single-surface, no working parts	Macdonalds dissector, Deaver retractor
Jointed smooth jaws and no ratchet	Sinus forceps/scissors
Jointed with serrated jaws and ratchet	Spencer-Wells artery forceps
Multi-part instrument that can be dismantled into component parts	Balfour retractor
<b>Category B: Varying degree of decontamination possible</b>	
Multi-part/jointed instrument that cannot be fully dismantled	Compound action bone rongeur
Instruments with lumen	Minimal invasive surgery kit
<b>Category C: Impossible to guarantee safe decontamination<sup>6</sup></b>	
Power tools(air or electric driven), not machine washable	Maxi-driver, Hall saw
Exotic kit with multi-part, multi-material, only partly strippable	Stereotactic neuro set
Fibre optic flexible scopes	
Instruments with lumen	neuro brain canula

<sup>5</sup> If made from poor quality steel instruments may not be effectively decontaminated.

<sup>6</sup> Some well-constructed kit in this category may be possible to decontaminate

# Annex 3: Classification of specific procedures

Following advice from SEAC and various specialist subgroups, the following table classifies specific procedures according to whether they are normally liable to encounter potentially-infective tissues. These are defined as in the annual Hospital Episode Statistics, and shown with the standard “two letter” HES coding. Only procedures that would commonly have involved re-usable instruments are included.

## Procedures encountering CNS (including pituitary and pineal glands) or posterior ophthalmic tissue

AA	Tissue of brain
AB	Ventricle of brain and subarachnoid space
AC	Cranial nerves
AD	Meninges of brain
AE	Spinal cord and other contents of spinal canal <b>Excluding:</b> Therapeutic epidural injection, Drainage of CSF, Therapeutic/Diagnostic spinal puncture, Spinal nerve root i.e. <b>leaving only:</b> Partial extirpation of, Other open operations on, Other destruction of and Other operations on spinal cord; Repair of spina bifida; Other operations on meninges of spinal cord; Drainage of spinal canal – except of CSF
BA	Pituitary and pineal glands
CA	Orbit
CE	Conjunctiva and cornea <b>Excluding:</b> Subconjunctival injection
CF	Sclera and iris <b>Excluding:</b> Laser iridotomy
CH	Retina and other parts of eye <b>Excluding:</b> Cauterisation/Cryotherapy of lesion of retina, Laser photocoagulation of retina for detachment, Biopsy of lesion of eye nec, Repair of globe, Suture of eye nec, Removal of foreign body from eye nec, Fluorescein angiography of eye, Examination of eye under anaesthetic, Other
LC	Carotid, cerebral and subclavian arteries <b>Excluding:</b> Reconstruction/Other open/Transluminal operations on carotid artery, Transluminal operations on cerebral artery, Reconstruction/Other open/Transluminal operations on subclavian artery i.e. <b>leaving only:</b> Operations on aneurysm of, and other Open operations on, cerebral artery
LG	Veins and other blood vessels <b>Excluding:</b> Arteriovenous shunt; Embolisation of Arteriovenous abnormality; Connection of vena cava (or branch of vc); Other bypass operations on/Repair of valve of vein; Other operations for venous insufficiency; Ligation of/Injection into varicose vein in leg; Open removal of thrombus from vein; Other vein related operations; Other open operations on vein; Therapeutic/Diagnostic transluminal operations on vein; Other operations on blood vessel i.e. <b>leaving only:</b> Other arteriovenous operations except Embolisation of arteriovenous abnormality

- VA      Bones of cranium and face  
**Excluding:** Plastic repair, Opening of cranium; 90% of other operations on cranium without elevation of depressed fracture; Excision of bone of face; Reduction of fracture of maxilla/other bone of face; Division/Fixation of other operations on bone of face; Excision of/Reduction of Fracture of (bones); Division of/Fixation of/Other operations on mandible; Reconstruction of/Other operations on temporomandibular joint  
i.e. **Leaving only:** Elevation of depressed fracture of cranium, 10% of the remaining other operations on cranium (V05\V053)

## Procedures encountering Anterior Eye tissue

- CG      Anterior chamber of eye and lens  
**Excluding:** Capsulotomy of posterior lens capsule

## Procedures encountering Lymphatic and equivalent risk tissue

- BC      Other endocrine glands  
BD      Breast  
FD1    Excision of tonsil  
FE      Salivary apparatus  
GA      Oesophagus including hiatus hernia  
GB      Stomach pylorus & general upper gastrointestinal tract endoscopy  
GC      Duodenum  
GD      Jejunum  
GE      Ileum  
HA      Appendix  
HB      Colon  
HC      Rectum  
JA      Liver  
JB      Gall bladder  
JC      Bile duct  
JD      Pancreas  
JE      Spleen  
MC      Bladder  
TG      Lymphatic and other soft tissue

## Provisionally excluded from any of the above categories:

- A      Nervous system**  
AE      Operations on spinal nerve root,  
         Insertion of/attention to neurostimulator adjacent to spinal cord  
AE      Therapeutic epidural injection, Drainage of CSF,  
         Therapeutic/Diagnostic spinal puncture

AF	Peripheral nerves
AG	Other parts of nervous system
<b>B</b>	<b>Endocrine system and breast</b>
BB	Thyroid and parathyroid glands
<b>C</b>	<b>Eye</b>
CB	Eyebrow and eyelid
CC	Lacrimal apparatus
CD	Muscles of eye
CE	Subconjunctival injection (C434)
CF	Laser iridotomy (C623)
CG	Capsulotomy of posterior lens capsule (C733)
CH	Cauterisation/Cryotherapy of lesion of retina, Laser photocoagulation of retina for detachment, Biopsy of lesion of eye nec, Repair of globe, Suture of eye nec, Removal of foreign body from eye nec, Fluorescein angiography of eye, Examination of eye under anaesthetic, Other)
<b>D</b>	<b>Ear</b>
DA	External ear and external auditory canal
DB	Mastoid and middle ear
DC	Inner ear and Eustachian canal
<b>E</b>	<b>Respiratory tract</b>
EA	Nose
EB	Nasal sinuses
EC	Pharynx
ED	Larynx
EE	Trachea and bronchus
EF	Lung and mediastinum
<b>F</b>	<b>Mouth</b>
FA	Lip
FB	Tooth and gingiva
FC	Tongue and palate
FD	Tonsil and other parts of mouth <b>apart from</b> “FD1 Excision of tonsil”
<b>H</b>	<b>Lower digestive tract</b>
HD	Anus and perianal region
<b>K</b>	<b>Heart</b>
KA	Wall septum and chambers of heart
KB	Valves of heart and adjacent structures
KC	Coronary artery
KD	Other parts of heart and pericardium

<b>L</b>	<b>Arteries and veins</b>
LA	Great vessels and pulmonary artery
LB	Aorta
LC	Reconstruction/Other open/Transluminal operations on carotid artery, Transluminal operations on cerebral artery, Reconstruction/Other open/transluminal operations on subclavian artery
LD	Abdominal branches of aorta
LE	Iliac and femoral arteries
LF	Other arteries
LG	Arteriovenous shunt; Embolisation of Arteriovenous abnormality; Connection of vena cava; Other bypass operations on/repair of valve of vein; Other operations for venous insufficiency; Ligation of/injection into varicose vein in leg; Open removal of thrombus from vein; Other vein related operations; Other open operations on vein; Therapeutic/Diagnostic transluminal operations on vein; Other operations on blood
<b>M</b>	<b>Male Urinary</b>
MA	Kidney
MB	Ureter
MD	Outlet of bladder and prostate
ME	Urethra and other parts of urinary tract
<b>N</b>	<b>Male genital organs</b>
NA	Scrotum and testis
NB	Spermatic cord and male perineum
NC	Penis and other male genital organs
<b>P</b>	<b>Lower female genital tract</b>
PA	Vulva and female perineum
PB	Vagina
<b>Q</b>	<b>Upper female genital tract</b>
QA	Uterus
QB	Fallopian tube
QC	Ovary and broad ligament
<b>R</b>	<b>Female genital tract associated with pregnancy, birth &amp; puerperium</b>
RA	Foetus gravid uterus
RB	Induction and delivery
RC	Other obstetric
<b>S</b>	<b>Skin</b>
SA	Skin or subcutaneous tissue
SB	Nail

**T Soft tissue**

- TA Chest wall pleura and diaphragm
- TB Abdominal wall
- TC Peritoneum
- TD Fascia, ganglion and bursa
- TE Tendon
- TF Muscle

**V Bones and joints of skull and spine**

- VA 90% of Other operations on cranium without Elevation of depressed fracture (90% V05\V053)
- VA Remaining Bones of cranium and face
- VB Jaw and temporomandibular joint
- VC Decompression operations on spine
- VD Operations on intervertebral disc
- VE Other operations on spine

**W Other bones and joints**

- WA Complex reconstruction of hand and foot
- WB Graft of bone marrow (W34)
- WB Other Bone (Excluding Graft of bone marrow)
- WC Joint

**X Miscellaneous operations**

- XA Operations covering multiple systems
- XB Miscellaneous operations

# Annex 4: Reporting form for possible exposures to CJD through medical procedures

Please complete this form for all invasive medical procedures.

Please report all possible exposures to Pip Edwards at the Department of Health on 020 7972 5324.

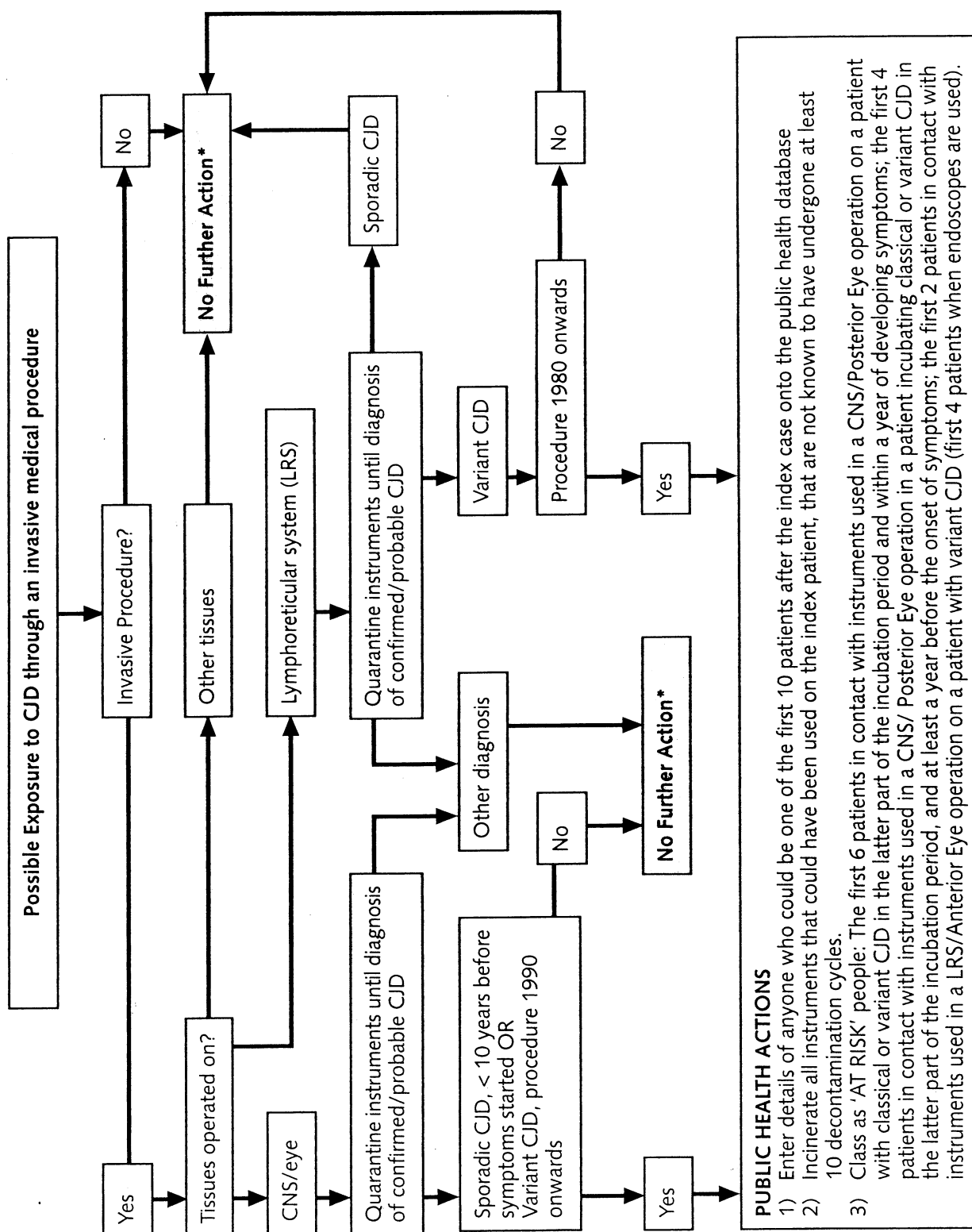
Please send this form to her by fax on 020 7972 5092, or by e-mail at [Philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk](mailto:Philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk).

DH team member contacted	Date	<b>PI</b>	
Your details (name, position)			
Organisation (address)			
Telephone/fax/email contact details			
Patient's name			
CJD diagnosis (please tick box)	possible	probable	confirmed
sporadic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
variant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
familial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iatrogenic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If diagnosis has not been confirmed, please give supporting details			
Who made the diagnosis (NCJDSU, local neurologist etc.)			
Date of onset of symptoms of CJD			

## Possible exposure (please use a new page for each procedure)

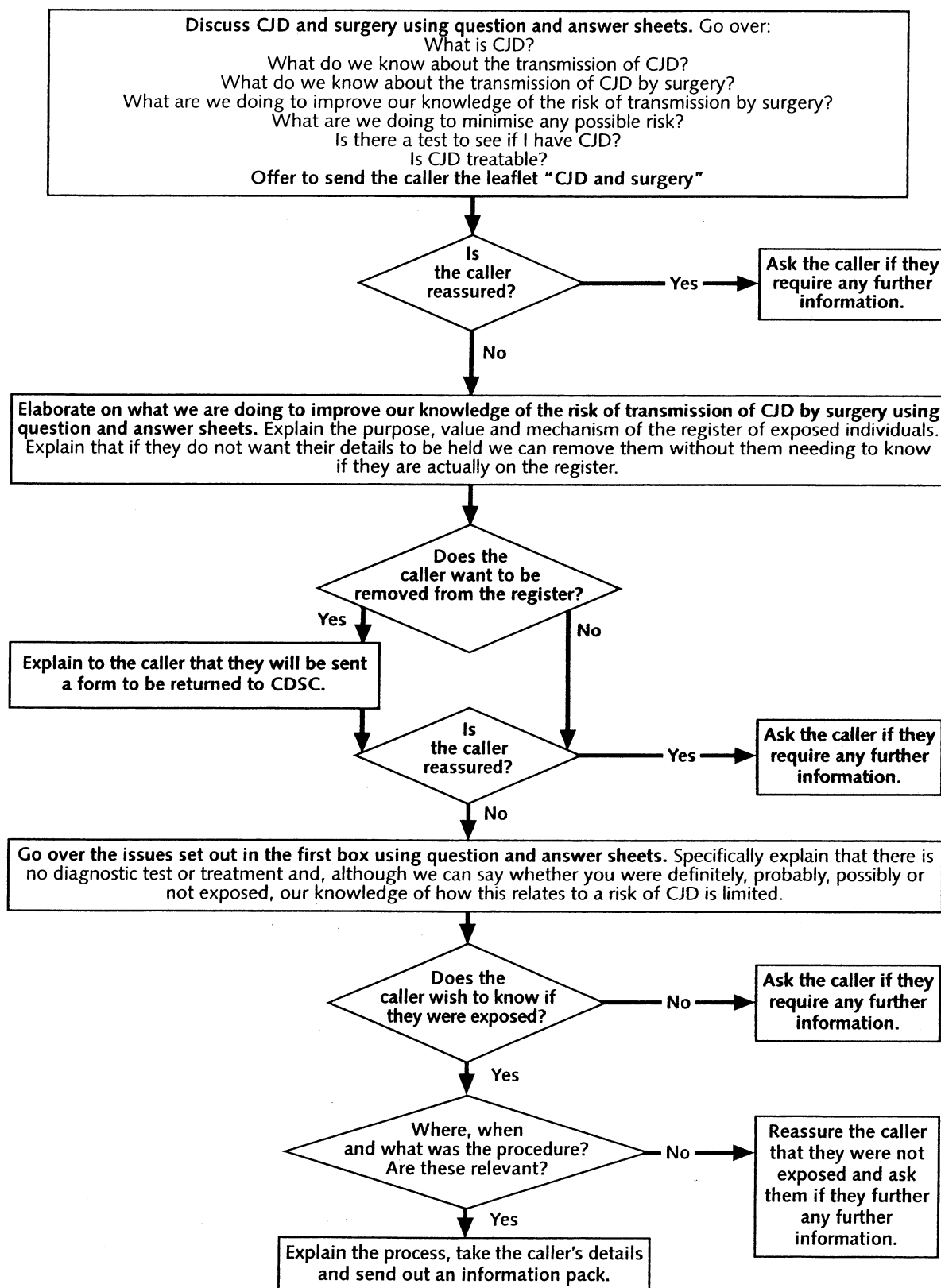
Date of procedure	
Description of procedure	
Tissues involved	
Anaesthetic procedures	
Clinical reason why the procedure was required (for surgical procedures)	
Was an endoscope used? (please tick box)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

# Annex 5: Possible exposure to CJD through an invasive medical procedure



\* Clean and sterilise instruments according to guidance and return to use. No other action required.

# Annex 6



# Glossary

<b>ACDP</b>	Advisory Committee on Dangerous Pathogens, established in 1981 to advise the Health and Safety Executive on all aspects of hazards and risks to workers and others from exposure to pathogens.
<b>BSE</b>	Bovine Spongiform Encephalopathy, a slowly progressive and ultimately fatal neurological disorder of adult cattle transmitted by contaminated animal feed.
<b>CDSC</b>	Communicable Disease Surveillance Centre. Responsible for monitoring human infectious diseases.
<b>CJD</b>	Creutzfeldt-Jakob Disease, a human transmissible spongiform encephalopathy that can occur in sporadic, familial and acquired (iatrogenic) forms.
<b>Cleaning</b>	A process which physically removes contamination but does not necessarily destroy micro-organisms.
<b>CNS</b>	Central nervous system. This includes the brain, cranial nerves and spinal cord.
<b>Contactable Patients</b>	People exposed in an incident who are considered to have a higher risk of acquiring CJD. They should be contacted and informed about their exposure so that action may be taken to prevent any further spread of disease.
<b>CSF</b>	Cerebrospinal fluid, the fluid that bathes the brain and spinal cord.
<b>Decontamination</b>	A process which removes or destroys contamination and thereby prevents micro-organisms or other contaminants reaching a susceptible site in sufficient quantities to initiate infection or any other harmful response.
<b>Definite case of CJD</b>	An international definition used by the CJD Surveillance Unit that refers to the diagnostic status of cases. In definite cases the diagnosis will have been pathologically confirmed, in most cases by post mortem examination of brain tissue (rarely it may be possible to establish a definite diagnosis by brain biopsy while the patient is still alive).
<b>Dose response relationship</b>	This describes how the amount of an infectious agent affects the likelihood that an exposed individual becomes infected.
<b>Dura mater</b>	The outermost and strongest of the three membranes (meninges) which envelop the brain and spinal cord.
<b>Endoscopes</b>	Tube-shaped instruments inserted into a cavity in the body to investigate and treat disorders. There are many types of endoscopes e.g. arthroscopes, laparoscopes, cystoscopes, gastroscopes, colonoscopes and bronchoscopes.

# Membership of CJD Incidents Panel

## Chairman

Professor Michael Banner

Ethicist, Professor of Moral and Social Theology, King's College,  
University of London

## Members

Professor Don Jeffries	Vice Chairman, Virologist, St Bartholomew's Hospital (JWG)
Professor James Ironside	Neuropathologist, National CJD Surveillance Unit (JWG)
Dr Hester Ward	National CJD Surveillance Unit
Dr Mike Painter	Consultant in Communicable Disease Control, Manchester (JWG)
Dr Tim Wyatt	Consultant Microbiologist, Belfast (JWG)
Dr Geoff Ridgway	Consultant Microbiologist, London (JWG)
Dr Roland Salmon	Public Health Laboratory Services, Wales (JWG)
Dr Noel Gill	Public Health Laboratory Services, London
Ms Susan MacQueen	Chair, Infection Control Nurses Association
Professor Dame Lesley Southgate	Royal College of General Practitioners
Ms Diana Kloss	Law Faculty, University of Manchester
Ms Jean Gaffin	Lay Representative
Ms Gillian Turner	Lay Representative, CJD Support Network
Professor Len Doyal	Ethicist, Bartholomew's & Royal London School of Medicine & Dentistry
Mr Luke Gormally	Ethicist, Linacre Centre for Healthcare Ethics
Professor John O'Neill	Ethicist, Lancaster University
Mr John Barker	Institute of Sterile Service Management, Technical Committee Member
Professor Mike Bramble	British Society of Gastroenterologists
Professor Peter Hutton	President, Royal College of Anaesthetists
Professor Graham Smith	Vice-President, Royal College of Anaesthetists
Mr Andrew Tullo	Royal College of Ophthalmologists
Ms Kate Woodhead	Chair, National Association of Theatre Nurses
Professor John Lumley	Royal College of Surgeons
Professor Ian Cooke	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
Dr Pat Hewitt	National Blood Authority
Mr Henry Marsh	Society of British Neurological Surgeons
Dr Geoff Craig	Dental Representative
Dr David Taylor	SEDECON 2000

## Secretariat

Dr Pip Edwards	CJD/ BSE Policy Unit, DH
Dr Nicky Connor	CJD/ BSE Policy Unit, DH
Miss Claire Mills	CJD/ BSE Policy Unit, DH

## DH Officials

Dr Mary O'Mahony	Communicable Disease Branch, DH
Mr Alan Harvey	CJD/ BSE Policy Unit, DH
Mr Peter Jones	CJD/ BSE Policy Unit, DH

## Observers

Dr Glenda Mock	Department of Health, Social Services & Public Safety, Northern Ireland
Dr Martin Donaghy	Scottish Executive Health Directorate
Dr Mike Simmons	National Assembly of Wales
Ms Carole Fry	Communicable Diseases Branch, DH

# Reporting form for possible exposures to CJD through medical procedures

Please complete this form for all invasive medical procedures.

Please report all possible exposures to Pip Edwards at the Department of Health on 020 7972 5324.  
Please send this form to her by fax on 020 7972 5092, or by e-mail at [Philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk](mailto:Philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk).

DH team member contacted	Date	<b>PI</b>	
Your details (name, position)			
Organisation (address)			
Telephone/fax/email contact details			
Patient's age			
CJD diagnosis (please tick box)	possible	probable	confirmed
sporadic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
variant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
familial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iatrogenic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If diagnosis has not been confirmed, please give supporting details			
Who made the diagnosis (NCJDSU, local neurologist etc.)			
Date of onset of symptoms of CJD			



**Possible exposure (please use a new page for each procedure)**

Date of procedure	
Description of procedure	
Tissues involved	
Anaesthetic procedures	
Clinical reason why the procedure was required (for surgical procedures)	
Was an endoscope used? (please tick box)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>



If you require further FREE copies of this publication  
please contact:

Department of Health Publications  
PO Box 777  
London SE1 6XH  
Fax: 01623 724524  
E-mail [doh@prolog.uk.com](mailto:doh@prolog.uk.com)

Please quote reference 25478 A/F 2001/20 when ordering.

It is also available on our website at:  
[www.doh.gov.uk/cjd/consultation](http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation)

This publication can also be made available in braille, on  
audiocassette tape, by email, on disk, in large print, and in other  
languages on request.

The text of this document may be reproduced without  
Formal permission or charge for personal or in-house use.

First Published: October 2001

© Crown Copyright  
Produced by Department of Health

25478 1p 6k OCT 01 (CWP)

CHLORINE FREE PAPER

# 医療処置によって生じるクロイツフェルト・ヤコブ病曝露の管理

CJD Incident Panel（専門家会議報告）2001 年 10 月

## 目次

### 表一覧

### 図一覧

### 緒言

### 重要事項要旨

1. 用具／血液製剤の使用停止
2. 曝露可能患者全例に関する機密データベースの作成
3. 一部の患者への CJD 曝露情報の提供
4. 広報活動

### セクション 1：緒言

背景

意図

本書の目的

原則

### セクション 2：裏付ける証拠

緒言

変異型 CJD の組織感染能

孤発性 CJD の組織感染能

組織感染能に関する結論

用具を介した感染能の伝達

血液成分及び血漿由来製剤の感染能

二次患者の感受性

血液成分及び外科用具の感染能に関する概要

### セクション 3：罹患の公衆衛生調査

### セクション 4：外科的処置による罹患の公衆衛生管理

用具

CJD の「接触可能リスク」を有する患者

CJD 罹患リスクの「可能性」を有する患者

## セクション 5：血液に伴う事例の調査及び管理に関する中間段階での助言（変異型 CJD のみ）

調査

管理

## セクション 6：情報の開示

原則

目的

国内情報

事例に関する地域情報

該当する患者のための情報

## 文献

### 表一覧

表 1：実験に基づく証拠の関連性

表 2：変異型 CJD の感染能予測

表 3：感染源組織及び曝露部位による変異型 CJD の潜在的感染能

表 4：CJD の医原性感染（2000 年 7 月まで）

表 5：孤発性及び変異型 CJD の組織感染能

表 6：用具除染の有効性

表 7：変異型 CJD の血液成分感染レベル予測

表 8：変異型 CJD の血漿由来製剤感染能予測

表 9：血液成分と外科用具の感染能の比較

表 10：臨床手順－リスク別分類

表 11：リスクの特性解明に必要な追加情報

表 12：「接触可能」群に含めるべき患者

### 図一覧

図 1：スクレイピーモデルに基づく変異型 CJD の組織感染能パターン予測

図 2：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^{10}$  ID<sub>50</sub>/G（症候性 CJD 患者の CNS など）

図 3：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^8$  ID<sub>50</sub>/G（潜伏期後期の患者の CNS など）

図 4：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^6$  ID<sub>50</sub>/G（CJD 感染のあらゆる段階にある患者の LRS 又は眼球前部組織；より悲観的な推測）

図 5：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^5$  ID<sub>50</sub>/G（CJD 感染のあらゆる段階にある患者の LRS 又は眼球前部組織；あまり悲観的ではない推測）

## 緒言

本書は、医療の場で CJD 曝露を生じた可能性がある事例の管理に関する提案をまとめたものである。この事例は、CJD と診断された又はその疑いのある患者が過去のある時点で医療（行為）に関わっていたことが判明した場合に発生する。CJD が汚染された用具及び／又は装置、血液又はその他の組織、あるいは CJD 患者から提供された臓器を介して感染するものであるならば、他の患者にリスクをもたらすと考えられる。

CJD Incident Panel (CJD 事例委員会) は、これらの事例をどのように管理するかを保健衛生機関及び委託者に助言するために英国保健省 (Department of Health) によって設置された専門家委員会である。本書は、同委員会が助言を提供する際の根拠を説明している。

医学的介入を通じた CJD 感染のリスクは完全に解明されておらず、それらの多大な学術的不確実性のもとで、あえて本書が作成された。疑念が持たれている多くの領域が存在するものの、CJD 及び BSE に関する政府の学術専門家会議である海綿状脳症諮問委員会 (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee; SEAC) の作業を通じて本ガイダンスを作成することができた。

本ガイダンスは、特に 2 件の報告書に基づいている。それらは、「外科用具を介した変異型 CJD 感染のリスク評価：モデリングアプローチと数値シナリオ」[1] (本ガイダンスでは外科的リスク評価とする) と「血液及び血液製剤を介した変異型 CJD 感染能の曝露におけるリスク評価」[2] (本ガイダンスでは血液リスク評価とする) である。本ガイダンスはまた、この領域の利用可能なデータの評価を目的として SEAC により設置されたピアレビューグループの結論に従っている。血液及び血漿由来製剤のリスク評価には一層の研究が必要であり、この枠組み文書は、現時点で利用可能な評価に基づく暫定的ガイダンスを示す。

これは作業文書であり、新たな学術的証拠が得られた段階で改訂される。ここでは、外科的処置及び供血に伴う事例を扱う。将来の改訂版では、組織及び臓器提供と移植、また、後に CJD を発症する患者に対して行なわれた歯科治療についても取り上げる予定である。

本書は、CJD Incident Panel の助言の根拠となった推論を示すと共に、事例に関係する保健衛生の専門家及び委託責任者の支援を意図している。

本書は、医学及び関連分野の専門家、また、この問題に関心を持つ人々にも提供される。保健省は、次のウェブサイトで本書を公開している：

<http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation>

## 重要事項要旨

変異型及び孤発性 CJD は、潜伏期にある CJD 患者に使用された外科用具、それらの患者から提供された血液、その他の組織又は臓器を介して感染する可能性がある。これらのリスクは不明であるが、次回の使用に備えた使用済み外科用具の現行の除染手順は、CJD 感染の原因と考えられている異常プリオンタンパク質を確実に除去することができない。加えて、孤発性 CJD は血液を介して感染しないとする証拠が存在するものの、変異型 CJD

に関しては情報が少ない。そのため、血液を介した変異型 CJD の感染の可能性を除外することはできない。

保健省は、侵襲的医療を受けたことがあり、後に CJD を発症する事例の管理について保健衛生機関及び委託者に助言を行う、専門家による顧問団を設置した。

この委員会は、生命倫理学者、法律家及び関連の専門家で構成され、宗教心理学者を議長としている。本書は、同委員会の助言に関する枠組みの提案を示すと共に、これらの事例に関係する保健衛生の専門家及び管理者にも情報を提供するものである。

汚染された外科用具は、他の患者に CJD を感染させるおそれがあるため、公衆衛生活動が必要である。公衆衛生活動はまた、血液が変異型 CJD を感染させる場合にも必要である。

潜伏期にある CJD 患者の多様な組織（血液を含む）の感染能、また、外科用具の除染及び血液の処理の効果については、多大な学術的不確実性が存在する。本書は、これらの因子に関する情報を詳細に述べると共に、様々な医療の場におけるリスクを同委員会がどのように評価しているかを示すものである。

本書は、これらの事例の同定、調査及び管理についても助言を行っている。また、同委員会の活動方針として、以下の 4 項目が提案されている：

## 1. 用具／血液製剤の使用停止

これは、リスク評価が行なわれている段階での人の健康を保護するものである。本委員会は、用具を廃棄する、あるいは、国民にリスクをもたらす可能性が低く、再使用できることを助言すると思われる。また、後に CJD を発症する人から提供された血液又は血漿製剤の使用停止を助言する。

## 2. 曝露可能患者全例に関する機密データベースの作成

このデータベースは、医療を介して CJD への曝露を生じたと思われる人の長期追跡に利用されるであろう。また、これらのリスクに関する我々の理解を深めるべく、曝露を生じた人が CJD を発症するかどうかを明らかにするために利用されると思われる。

大半の人には、曝露の可能性を通知しないことが提案されている。その理由は、人から人に感染した CJD の平均潜伏期間は不明であるが、10 年以上と思われる；この疾病の潜伏期にある人に対する信頼性の高い診断試験が現時点で存在しない；致死的な疾病であり、治癒が見込めない；医療を介した CJD 感染のリスクは極めて不確実なものであるためである。さらに、CJD が通常の社会的接触を通じて拡大するとは考えられない。従って、曝露情報を得ることが個人の利益となるかは疑わしく、心理学的危害を与えかねない。

曝露の可能性について、通知を受けるかどうかを選択できるようにすべきであるとの強い主張が存在する。そのため、曝露の可能性がある人には、記録に記載する前のインフォームドコンセントを行なわないことが提案されている。これは、このような行動によって曝露情報の提供を受けないとの選択が排除されると思われるためである。その代わりとし

て、データベースへの登録の有無、また、曝露の詳細とその意味を知りたいと希望する人に対しては、適切なカウンセリングを行なった後に担当医を通じて情報が得られるようにすべきであることが提案されている。

### 3. 一部の患者への CJD 曝露情報の提供

上記に対して、曝露を生じた可能性のある人のうち、公衆衛生活動を正当化するだけの十分なリスクを有すると本委員会が考える小規模なサブグループは例外とされるであろう。これらの人々には、血液又は臓器提供を行なわないこと及び将来において手術が必要な場合に医師に相談することを助言できるように、曝露情報を提供することが提案されている。

### 4. 広報活動

本委員会は、このデータベースの存在を国民に知らせる広報活動及と共に、データベースへの登録の有無を調べる方法及び希望すれば詳細を削除できる方法についての情報提供を行なうことを提案している。

## セクション 1: はじめに

### 背景

#### クロイツフェルト・ヤコブ病

1.1 クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob Disease; CJD) は、神経系が侵される稀な致死的神経障害である。これは、プリオン病又はヒト伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy; TSE) として知られる一群の感染症のひとつである。すべてのタイプの CJD は、「プリオンタンパク質」と呼ばれるある種のタンパク質のコンフォメーションの変化を伴う。これらの疾病では、この異常型タンパク質が脳に蓄積し、神経細胞を死滅させる。

1.2 CJD の最も一般的な型は、世界全体で年間に 100 万人あたり約 1 人が発症する孤発性 (sporadic) CJD であり、CJD の全症例のおよそ 85% を占める。英国では、年間約 60 例の孤発性 CJD が報告されている。孤発性 CJD の根源的な原因は不明である。症例の約 10% は、家族性疾患として発生している (家族性 CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群、致死性家族性不眠症)。これらは、プリオンタンパク質遺伝子の突然変異を伴う常染色体優性遺伝である。稀なタイプの TSE には、Kuru 病 (パプアニューギニアの Fore 族に限定される)、ヒト下垂体ホルモン注射や硬膜 (脳を覆っている膜) 移植をはじめとする内科及び外科的処置により、また、極めて稀に脳神経外科用の用具を介して人から人に感染する医源性 CJD などの後天性がある。

1.3 変異型 (variant) CJD は、1996 年に初めて認められたヒト TSE の新しいタイプである。この新しい疾病は、牛海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy; BSE) と同じ感染性病原体によるものである。実験研究は、BSE 病原体が孤発性 CJD と関連していないことを示した。英国では、これまでに 100 例以上が変異型 CJD と確認又は推定されている[a]。変異型 CJD は、汚染されたウシ由来食品の摂取によって生じたと考えられる。英国民の大半が BSE への曝露を生じたと推測されており、感染したが現時点で神経障害の徴候を示していない人数がどの程度であるかは、我々には分からない。予測値は、数百から膨大な数まで幅がある。また、変異型 CJD は他のヒト TSE と異なり、中枢神経系以外にも全身のリンパ組織及び末梢神経系の一部に感染性病原体が蓄積する (セクション 2 を参照)。

[a] 2001 年 8 月 3 日の時点で、変異型 CJD の確定及び推定患者 106 例が CJD サーベイランス部会に報告された。

#### CJD の感染

1.4 何らかのタイプの CJD が通常の社会的接触を介して人から人に感染するという証拠は存在しないものの、孤発性 CJD は、ある種の医学的処置を受けた患者間で感染した。感

染は、脳神経外科的手順、角膜移植手術及びヒト下垂体から調製されたホルモンの治療を受けた後であった。この感染が生じたと思われる理由のひとつは、外科用具の通常の除染法に対してプリオンタンパク質が耐性を有することである。

1.5 変異型 CJD が外科手術又は血液や組織提供を介して感染することは、依然として示されていない。しかし、これは新しい疾病であり、(おそらくは)長い潜伏期の段階でこの疾病を検出する実用的なスクリーニングテストは存在しない。このことは、人から人に感染したかもしれない症例を検出するには早すぎる段階にあることを意味している。

#### 医療を介した CJD 感染に対する予防行動

1.6 CJD の症状を示す又は CJD 発症の特異的リスクを有する患者からの感染を予防するために行なうべき行動について、ガイダンスが策定された(別添 1)。その行動とは、このような患者に使用した外科用具を廃棄すること[3]及びその血液、組織又は臓器を他の患者に提供しないこと[4]である。

1.7 しかし、CJD の潜伏期にある患者からの感染を予防することは、より困難である。この状況は、CJD と診断された又はその疑いのある患者が過去に外科手術を受けた又は血液、組織又は臓器を提供したことが認められた場合に発生する。

1.8 手術が数年前であれば、プリオン病原体で汚染された用具によるリスクの大半がすでに生じた後であると考えられる。しかし、プリオン病原体は標準除染手順に対して耐性であるため、このような用具が将来の患者に引き続きリスクをもたらす可能性がある。

1.9 何年も前に行われた手術にどの用具が使用されたかを同定することは不可能であると思われるため、この状況に対処することは困難である。依然として存在すると考えられるすべてのリスクを排除するためには、CJD 患者に使用されたかもしれないあらゆる用具を廃棄する必要がある。現実的な面から見れば、この方法は、外科部門の機能を停止させてしまいかねない。

1.10 一部の CJD 患者は、症状の発現前に血液、組織又は臓器を提供していたおそれがある。CJD の潜伏期間の長さは、ドナーが CJD と診断されるまでにその提供組織がすでに使用されてしまったという事態を考えさせる。

1.11 凝固因子や免疫グロブリンなどの血漿由来製剤を介した変異型 CJD 感染に対し、そのリスクを軽減する行動が取られた。1998 年以降、これらの製剤の原料となる血漿は、BSE が発生していない又は少数である国々から輸入されてきた。これらの国のドナーは、変異

型 CJD の潜伏期にある可能性が極めて低い。

1.12 各種組織の感染能及びプリオンタンパク質に対する除染手順の効果については、解明すべき点が数多く残されている。医療の場での CJD 感染のリスクが不明であるため、考えられるリスクを管理する予防的アプローチが望ましい。しかし、医療の場における CJD 罹患の未知のリスクは、BSE 曝露という英国国民の背景となるリスクを含めて検討される必要がある。手術やその他の医療に固有の既知のリスク及び利益も考慮されなければならない。

1.13 リスクを生じたかもしれない人への通知には、倫理的及び現実的な問題が存在する。これらの人々の一部は、CJD に感染するチャンスが比較的大きいと思われる。このような人では、感染を他の患者に伝達しないように、通知することが必要になる。その他の人々は、この疾病に罹患するリスクが小さいであろう。この集団では、曝露が考えられる場合のリスクに関する情報を希望者に提供すべきである。しかし、CJD は、依然として診断試験や治療法が存在しない致死的な疾病であるため、この情報は、それを受けた人に潜在的に多大な負担をもたらす。

## 意図

1.14 本書は、医療を受けた又は血液、組織又は臓器を提供したことがあり、後に CJD と診断された又はその疑いのある事例の管理に関する枠組みを示す。その意図は、主に以下の 5 つ（訳注：原文は 4 つ）である。

- ・医療の場における CJD 罹患のリスクから患者を保護する。
- ・曝露のおそれのある人に対し、そのリスクレベルに適した方法によって情報が提供されるようにする。
- ・曝露のリスクレベルが低いと思われる人では、積極的に情報を伝えることはしないが、希望するのであれば曝露情報が得られるようにする。
- ・医療の場での CJD 感染のリスクに関する知識を高め、より良いリスク管理を行なう。
- ・医療を介した CJD 罹患のリスクの可能性について、国民への情報提供を保証する。

## 本書の目的

1.15 CJD Incident Panel は、英国のすべての保健衛生機関（スコットランド：保健衛生委員会（Health Board））を代表して保健省により設置された、医療の場での CJD 曝露の可能性をどのように管理するかをこれらの機関及び委託者に助言する専門家グループである。本委員会は、英国全土の事例について助言を行う。

1.16 すべての事例は、調査を開始する時点で CJD Incident Panel に回付すべきである。

1.17 本書は、CJD Incident Panel による意思決定の根拠を示すものであると共に、公衆衛生医、感染症対策チーム、臨床医、委託責任者及び地域の事例に対処するその他の専門家によって利用されるべきである。

1.18 この枠組みは、供血を含む侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクについて判明していることを示す。さらに、事例の同定及び調査、ならびに公衆衛生活動をどのように行うべきかを述べる。本書の最終章では、行なうべき広報活動を記す。

1.19 現時点での学術的不確実性は、学術研究の進歩に伴ってこの枠組みが発展・改訂されることを意味する。

1.20 本ガイドは、医療における CJD 拡大の予防に関するその他の政策及び助言を考慮して理解されるべきである（別添 1）。

## 原則

1.21 事例は、以下の原則に従って取り扱われるべきである：

- ・医療の場における CJD 罹患のリスクから患者を保護する。
- ・リスクを生じたおそれのある人に対し、一貫して信頼性の高い助言及び情報を提供する。
- ・リスクを生じたおそれのある人に対し、通知を受けたくないという希望を可能な限り尊重しつつ、情報を提供する。
- ・医療の場での CJD 罹患のリスク及びこのリスクの学術的不確実性について、情報を開示する。
- ・医療を介した CJD 拡大のリスクに関する知識を高める。
- ・CJD 感染患者及び罹患のリスクを有する人の機密情報を保護する。
- ・公衆衛生保護のために行なわれる活動が個々の患者の治療を侵害しないことを保証する。

## セクション 2：裏付け証拠

### はじめに

2.1 本項は、医学的介入を通じた変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）又は孤発性 CJD 感染のリスクに関する現在の知識を記す。我々の理解の一部は、ヒトにおける変異型 CJD 又は孤発性 CJD の直接証拠に基づいているが、その他のヒト伝達性海綿状脳症（TSE）の動物モデルにおける挙動については、より多くの情報が得られている。

2.2 家族性又は医源性 CJD の組織感染能に関する研究は、あまり行なわれてこなかった。本ガイダンスは、これらの疾病の感染能が孤発性 CJD で認められたものに類似すると仮定している。同じく、これとは対照的にデータが欠如しているその他のヒト TSE については、孤発性 CJD と同じ感染能パターンを有すると仮定している。

2.3 外科用具の使用が患者間に CJD 感染を伝達しうるかどうかを決定付けるものは、おおまかに以下の 4 つの相互関連因子である：

- ・用具に接触する CJD 患者組織の感染能
- ・除染後の用具に残留する感染能の量
- ・その用具と接触する二次患者組織の部位
- ・二次曝露を生じる患者の感受性

2.4 同様に、血液又は組織提供を介した CJD 感染の可能性は、提供された血液又はその他の組織の感染能、処理後の残留感染能の量、レシピエントに移る血液又は組織の量及びレシピエントの感受性によって異なる。

2.5 感染症の伝達に影響を与える重要な要素は、投与量とそれに対する「応答」との関連性、すなわち、感染のチャンスである。本ガイダンスは、線形量・反応関係に基づいている。すなわち、感染のチャンスは投与量に比例し、閾値は低下しない。この仮定は、暫定的な作業モデルとして SEAC が承認し、リスク計算の根拠として使用されたものである。

### 変異型 CJD の組織感染能

2.6 どの組織が PrP<sup>Sc</sup>を含み、CJD を感染させるおそれがあるかについては、実験に基づく証拠が蓄積されつつある。また、多様な組織に係わる医療を介した CJD 感染に関する疫学的証拠も存在する。

2.7 大半の実験研究は、動物モデルを用いて CJD ではなく TSE について行なわれており、ヒトにおける CJD の挙動に関する研究は少数しかない。そのため、医療における CJD 感染との関連の可能性に従って、利用可能な証拠が分類された。最も関連性が高いと考えら

れる研究は、CJD 患者の組織の感染能を示したものである。また、最も関連性が低いと考えられる研究は、スクレイピーなどの TSE に感染した動物の組織から感染能が検出されたものである（表 1）。この分類は、考察を行なった研究の質を反映したものではない。

表 1：実験に基づく証拠の関連性

実験に基づく証拠	証拠の関連性
ヒト CJD 組織：感染能の証明	A
ヒト CJD：疫学的証拠	B
ヒト CJD 組織：PrP <sup>Sc</sup> 検出	C
動物モデル TSE：感染能の証明	D

#### 脳及び脊髄の感染能

2.8 変異型 CJD で死亡した患者の脳組織は、分析を行ったすべての組織の中で最も感染能レベルが高い[5]。A

2.9 スクレイピー感染マウス[6]による研究でも、脳及び脊髄組織の感染能が最高レベルであることが認められた。スクレイピー感染ハムスター[7]の硬膜も感染を伝達することが示された。D

2.10 スクレイピー感染マウスを用いて行なった実験は、リンパ性細網系組織に比べ、脳及び脊髄の異常プリオンタンパク質が潜伏期の後期に出現することを示している[8]。D

#### 眼球の感染能

2.11 最近の研究において、変異型 CJD 患者 1 例の視神経及び網膜から PrP<sup>Sc</sup> が検出された。これらの組織の PrP<sup>Sc</sup> 量は、脳で認められたレベルのそれぞれ 2.5%と 25%であった。強膜、硝子体液、水晶体、眼房水、虹彩及び角膜では、PrP<sup>Sc</sup> が検出されなかった。この研究における検出限界は、これらの組織に PrP<sup>Sc</sup> が存在していたとしても、脳で認められたレベルの 1/400 以下であることを意味している。どの程度のレベルの PrP<sup>Sc</sup> が組織感染能と関連しているかは不明である。C

2.12 スクレイピー感染ハムスターの研究は、視神経及び網膜の感染能レベルが脳のそれに匹敵することを示している[10]。角膜、色素上皮／脈絡膜及び水晶体には、より低レベルの感染能が存在する。この動物モデル実験は、症状が発現する前の脳及び眼球が感染能を有することも示唆している。D

2.13 ミンク感染性脳症に感染したハムスターの実験も、角膜の感染性が脳組織に比べて低

いことを示している[11]。この研究は、眼房水の感染能を明らかにしなかった。D

2.14 実験的スクレイピーモデルの眼球組織における PrP<sup>Sc</sup> は、脳と同様の潜伏期の時点で検出された[12]。D

#### リンパ性細網系 (*lymphoreticular system; LRS*) の感染能

2.15 最近の研究は、脾と扁桃が同等の変異型 CJD 感染能を有し、そのレベルは脳の感染能の 1/100 から 1/1,000 であることを認めた[5]。A

2.16 その他の研究は、LRS の他の部位に比べて扁桃の PrP<sup>Sc</sup> レベルが高いことを示した[9]。C 組織の PrP<sup>Sc</sup> 量と感染能との関係は不明である。

2.17 LRS は、変異型 CJD 感染の潜伏期に関与している。変異型 CJD の症状が発現する 8 ヶ月前の患者 1 例の虫垂から PrP<sup>Sc</sup> が検出された[13]。C

2.18 LRS は、臨床期にも関与しており、変異型 CJD で死亡した患者の扁桃、脾及びリンパ節、また、症候性患者の扁桃生検において PrP<sup>Sc</sup> が検出されている[14]。C

2.19 潜伏期初期のスクレイピー感染マウス及びヒツジの LRS は、感染能を有することが認められた[8,15]。スクレイピー感染マウスの LRS の感染能レベルは、脳及び脊髄組織よりも低いことが認められた[6]。D

#### その他の組織の感染能

2.20 変異型 CJD 患者 4 例の末梢神経組織の試験は、PrP<sup>Sc</sup> を検出しなかった。変異型 CJD の脊髄神経節及び三叉神経節から PrP<sup>Sc</sup> が検出されている[16]。C

2.21 その他の末梢組織に関する研究では、変異型 CJD 患者 1 例の直腸、副腎及び胸腺から低レベルの PrP<sup>Sc</sup> が検出された。これらの組織の PrP<sup>Sc</sup> レベルは、脳組織の約 1/50,000 であった[9]。C

2.22 臨床期にあるスクレイピー感染ハムスターの歯組織の感染能が認められた[17]。この実験は、歯肉及び歯髄組織の感染能レベルが三叉神経節のそれより低いことを示した。D

2.23 感染の実験的伝達は困難であり、ようやく確認されたものの、スクレイピー感染マウスによるその他の試験は、歯肉組織が感染性であることを示している[18,19]。D

## 疾病の経過

2.24 変異型 CJD の潜伏期は不明であるが、その中央値は 10~30 年であろう。実用目的のため、BSE が始まったと考えられる 1980 年以降のいずれかの時点を取る。動物モデルから推測すると、変異型 CJD の PrP<sup>Sc</sup> 分布と感染能は、感染が進行するにつれて変化することが考えられる。

2.25 変異型 CJD の多様な組織の感染能の変化に関する予想経過を図 1 に示す。

### 図 1：スクレイピーモデルに基づく変異型 CJD の組織感染能パターン予測

1) 感染能、2) 時間、3) 症状の発現、4) CNS 感染能（おそらくは LRS の 1,000 倍）、5) LRS 感染能。

## 感染経路

2.26 疾病の伝達は、組織の感染能レベルだけでなく、その組織がレシピエントのどの部位に移るかによって異なる。動物実験は、最も効率的な伝達が脳への直接的な経路（脳内移植）であることを示している [20,21,22]。D

2.27 本ガイダンスは、他の部位に比べ、脳、脊髄又は眼球後部組織へ移るのは、同じ材料でも変異型 CJD の伝達効率が少なくとも 10 倍になるとする、外科的リスク評価[1]における仮定に従っている。同じ仮定は、孤発性 CJD についても用いられている。

### 変異型 CJD の組織感染能に関する結論

2.28 変異型 CJD の多様な組織の感染能レベルは不確実である。しかし、利用可能な限られた証拠に基づいて仮説を立てることはできると思われる。本ガイダンスは、SEAC が承認した外科的リスク評価[1]で用いられた感染能仮説に基づいている。それらの結論を表 2 に示す。[歯組織については、後日、追加の予定]

表 2：変異型 CJD の感染能予測

#### CNS

潜伏期の初期における CNS の感染能は低い、疾病の進行に伴って増大する[b]。感染能は、潜伏期間の後半 40%に  $10^8$  i/c ID<sub>50</sub>/g となり、臨床期には  $10^9$ 、あるいは  $10^{10}$  i/c ID<sub>50</sub>/g にまで上昇すると思われる。

#### 眼球

網膜及び視神経は、脳組織と同様に高い感染能を有すると考えられる。その他の部位(角膜、水晶体、結膜)の感染能は、脳組織の 1/10 から 1/10<sup>2</sup> と考えられる。

眼球組織の感染能は、疾病の進行に伴って潜伏期間の後半 40%に出現するとされるレベルまで増大すると思われる。症状発現の前年には、感染能がこの 10 倍に増大するおそれがある。

#### リンパ性細網系 (LRS)

潜伏期の初期から死亡まで、大半の LRS の感染能レベルは  $10^6 \sim 10^7$  i/c ID<sub>50</sub>/g であると思われる。

#### その他の組織

その他の組織は、CNS、眼球や LRS 組織に比べてかなり低い、若干の感染能を有すると思われる。

[b] 感染能は ID<sub>50</sub> で表わす。これは、投与を受けるレシピエントの 50%に疾病を生じさせると考えられる用量である。処方投与経路を示す。すなわち、1 i/c ID<sub>50</sub>/g の組織は、脳内注入によって投与される組織 1 グラムがレシピエントの 50%に感染を生じさせると考えられる用量を含むことを示す。

2.29 これらの感染能予測と考えられうる感染経路を組合せ、二次患者における曝露組織の感染能予測を得た。表 3 のこの予測は、CJD 患者と二次患者の類似組織に用具が接触すると仮定している。

表 3：感染源組織及び曝露部位による変異型 CJD の潜在的感染能

感染源組織及び 手術中の曝露組織		
	疾病段階	感染能 [ID <sub>50</sub> /g]
CNS から CNS (又は網膜又は視神経)	潜伏期間の前半 60%	0 ~ 10 <sup>4</sup>
	潜伏期間の後半 40% 及び臨床期	10 <sup>8</sup> (最終年には 10 <sup>9</sup> に、症状発現後は 10 <sup>10</sup> に上昇)
眼球のその他の部位 から眼球のその他の部位	潜伏期間の前半 60%	0 ~ 10 <sup>4</sup>
	潜伏期間の後半 40% 及び臨床期	10 <sup>5</sup> ~ 10 <sup>6</sup>
LRS から LRS	潜伏期間全体及び臨床期	10 <sup>5</sup> ~ 10 <sup>6</sup>
血液を含む残りの組織	潜伏期間全体及び臨床期	0 ~ 10 <sup>4</sup>

#### 孤発性 CJD の組織感染能

##### 脳、脊髄及び眼球の感染能

2.30 孤発性 CJD 患者の脳、脊髄及び眼球から PrP<sup>Sc</sup>が検出された (James Ironside 教授の個人的書簡)。孤発性 CJD で死亡した患者の脳及び眼球組織でも、高レベルの感染能が認められた[24]。A, C

2.31 医療を介した孤発性 CJD の感染は、これまでに世界全体で 267 例が報告されている [25]。これらは、成長ホルモン投与、硬膜移植、脳神経外科手術、ゴナドトロピン投与、角膜移植及び定位 EEG を受けた患者であった。データを表 4 にまとめる。B

表 4：世界の医源性 CJD 感染例（2000 年 7 月まで）[25]

感染形態	感染患者数
<i>組織／器官</i>	
成長ホルモン	139
硬膜移植	114*
ゴナドトロピン	4
<i>手術／侵襲的手順</i>	
脳神経外科手術	5†
角膜移植	3#
定位 EEG	2

\* うち 2 例は、頭蓋内移植ではなく非 CNS 組織の血管の塞栓形成に硬膜が使用された。

† 脳神経外科用用具の汚染

# 確定 1 例、推定 1 例及び可能 1 例

2.32 孤発性 CJD における脳、脊髄、網膜及び視神経の PrP<sup>Sc</sup> レベルは、変異型 CJD と同等であると考えられる。

2.33 CJD に感染したヒト及びモルモット角膜を動物に移植した実験は、角膜が CJD を伝達しうることを示した[26,27]。A,D

2.34 角膜移植手術後の孤発性 CJD 感染が報告されている[28,29]。その他の眼球前部組織が感染性であるかどうかは不明である。B

#### その他の組織の感染能

2.35 孤発性 CJD の場合、大半の証拠は、LRS を含む神経系以外の組織が有意なレベルの感染能を有していないことを示している[14]。C

2.36 しかし、1 件の報告は、孤発性 CJD 患者の腎、肝及び肺組織が低レベルの感染能を有することを示唆した[24]。この報告は、末梢神経、腸及び血液を含むその他のいくつかの末梢組織の感染能を明らかにしなかった。A

2.27 これらの陽性所見の解釈は不確実なものであり、これらの観察を確認又は否定するためにはさらに研究が必要である。本ガイダンスは、孤発性 CJD において神経系以外の組織が感染能を有するとしても、そのレベルは低いと仮定している。

2.38 孤発性 CJD 患者の歯組織に関する最近の実験は PrP<sup>Sc</sup>を検出していないが、この領域については、さらに研究が必要である。C

2.39 孤発性 CJD の潜伏期間は不明である。実用目的のため、本ガイドスは潜伏期間を 20 年と仮定している。この仮定は、脳や眼球などの組織感染能の持続期間の予測に使用されている。

### 組織感染能に関する結論

2.40 孤発性及び変異型 CJD 患者で予測される組織感染能を表 5 にまとめる。これらの相対的感染能レベルは、現在の知識及び SEAC の助言に基づく。後日、歯組織を加える予定である。

表 5：孤発性及び変異型 CJD の組織感染能

組織	孤発性 CJD	変異型 CJD
脳、脊髄、脳／脊髄神経節、硬膜	高	高
視神経及び網膜	高	高
その他の眼球組織	中	中
虫垂	低	中
扁桃	低	中
脾	低	中
その他のリンパ性細網系組織	低	中
血液[1]	低	低
その他の組織	低	低

高  $\geq 10^7$  ID<sub>50</sub>/g [c]；中  $10^4 \sim 10^7$  ID<sub>50</sub>/g；低  $< 10^4$  ID<sub>50</sub>/g

[1]「血液の感染能」に関する項を参照

[c]  $10^7$  とは、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000,000$  の数学的表現である。

### 用具を介した感染能の伝達

2.41 用具は、手術時に感染性組織と接触することによってプリオン病原体に汚染されるおそれがある。プリオン病原体は、通常の除染手順に対して耐性であり、他の患者に再使用される用具に感染能が残留しているかもしれないとの懸念が存在する。

2.42 この領域における利用可能な証拠はわずかであり、研究プログラムのテーマとなっている。新たな証拠が得られるまで、本ガイドスは、SEAC が承認した外科的リスク評価での仮定に従う。

2.43 手術後の用具を汚染する感染性材料の量は、用具のタイプ及びそれらを汚染する組織によって異なる。本ガイダンスは、ひとつの用具に残留する感染性材料が平均 10 mg という、外科的リスク評価[1]において使用された仮定に従っている。これは、メスなどの平面を持つ用具には 5 mg が付着するであろうとの予測に由来する[31]。この領域は、不確実性が極めて高いが、手術の際に用具を汚染する材料の量は、除染後に残る量に比べれば重要性が低い。

2.44 外科用具の除染サイクルは、2段階で構成される。すなわち、通常は洗浄／乾燥装置を用いる物理的クリーニング及びその後に残った感染性材料のオートクレーブ殺菌などによる不活性化である。

#### クリーニング

2.45 用具は、その使用限度までの間にかんりの数の除染サイクルを経て再使用される。平らな面の用具に関する研究は、用具に付着したタンパク質量の初回クリーニングによる減少が  $10^3$  であると思われることを示している[32]。しかし、鋸歯状のエッジやヒンジ部分などの付いた用具、また、柔軟な内視鏡用などの管腔の小さいものでは、クリーニングがより困難である。本ガイダンスは、用具に残留した感染性材料のクリーニングによる減少が  $10^2$  から  $10^3$  であるとしたリスク評価[1]の仮定に従っている。

2.46 初回クリーニングサイクルで残った材料は、次の処理の間に固着してしまうおそれがあるため、それ以後のクリーニングは初回ほど有効ではないと思われる。用具に残る材料に関する実験証拠はわずかである。本ガイダンスは、用具に残留した感染性材料のその後のクリーニングサイクルによる減少が  $10^2$  であるとした外科的リスク評価[1]の仮定に従っている。

2.47 本ガイダンスは、クリーニング時の用具の交差汚染の発生は考えにくいとした、TSE に関する ACDP/SEAC 共同作業グループの仮定を用いている。これは、湿潤環境において、また、洗浄剤の存在下では、タンパク質がある表面から別の表面に移動して付着するとは考えにくいためである。

#### 不活性化

2.48 用具の不活性化は、通常、高圧蒸気によるオートクレーブ殺菌によって行なわれる。オートクレーブ殺菌のプロセスが違えば、プリオン病原体の不活性化効果も異なる[33]。この効果は、わずかな温度の違いによって変化するおそれがある[34]。本ガイダンスは、オートクレーブ殺菌の初回サイクルが  $10^3 \sim 10^6$  の感染能低下をもたらすとの仮定を用いている。

## C

2.49 その後のオートクレーブ殺菌サイクルでは、これ以上の効果が得られにくいと思われる。本ガイドンスは、これらの殺菌による感染能の低下が  $10^3$  までとした外科的リスク評価[1]の仮定に従っている。

2.50 かなりの回数の使用／除染サイクルを経た後ですら、ある程度の感染能が用具に残留している可能性がある。本ガイドンスは、除去作業に抵抗して用具に残った感染性材料はその場に固着し、通常の外科手順の際に二次患者に移ることは考えにくいと仮定している。本ガイドンスは、疾病の伝達が生じるには、感染性材料が用具から二次患者に移らなければならないとした、外科的リスク評価[1]の暫定的な仮定に従っている。

### クリーニング／不活性化の併用効果

2.51 本ガイドンスは、初回の洗浄／オートクレーブ殺菌サイクルの併用が少なくとも  $10^5$  の感染能低下をもたらすとした外科的リスク評価[1]の仮定に従っている。その後のサイクルの効果は、かなり低下するであろう。理想的な条件下での除染手順はより有効ですらあるかもしれないが、これらの慎重な予測は、最適以下の作業を考慮したものである。

2.52 用具の除染に関する主要な研究プログラムが進められており、そこでの結果は、現時点では得られていないこの領域の基本的な情報を示すものとなろう。本ガイドンスは、新たな証拠が得られた段階で改訂される予定である。

2.53 本ガイドンスは、感染性・非感染性の材料が同等の比率で用具から除去されると仮定している。それ以外に助言できるだけのデータは、得られていない。

2.54 用具除染の推定効果を表 6 に示す。この表は、SEAC が承認した外科的リスク評価[1]における仮定をまとめたものである。

表 6：用具除染の有効性

変数	値／範囲
用具における材料の初期残留量（平均；用具 1 個あたり）	10 ミリグラム
クリーニング（洗浄／消毒）	
初回クリーニング後の材料の減少	$10^2 \sim 10^3$ の低下
その後のクリーニング後の材料の減少	$0 \sim 10^2$ の低下
不活性化（滅菌／オートクレーブ殺菌）	
初回オートクレーブ殺菌後の感染能の低下	$10^3 \sim 10^6$ の低下
その後のオートクレーブ殺菌後の感染能の低下	$0 \sim 10^3$ の低下

#### 使用用具のタイプ

2.55 除染の効果は、用具の材質及びジョイント、管腔、鋸歯状のあご部、歯止め具の有無などの構造に左右される(別添 2 は、除染の容易さによって用具のタイプを分類している)。

2.56 場合によっては、用具の一部だけが感染性組織に接触すると思われる（例：定位フレームにおけるドリル先端部又はプローブ）。これらは、その用具の他の部分と交差汚染を生じるおそれがある。

2.57 一部の用具は、オートクレーブ殺菌を行なうことができない。その一例は、柔軟な内視鏡やその他の光学装置である。硬質の内視鏡の除染には、時にグルタルアルデヒドが利用される。しかし、この方法は、用具に残ったタンパク質を固定してしまう可能性がある。

2.58 内視鏡は、通常のステンレス製用具に比べて効果的な除染が困難であり、内視鏡による生検を行なう場合、これが大きな問題となる。LRS 及びその他の感染性組織と接触する内視鏡は、何回もの使用／除染サイクルにもかかわらず、二次患者に引き続きリスクをもたらすおそれがある。ある種の CNS 手順でも、脳室内視鏡などの除染が極めて困難な装置が使用されており、これらは別個に検討されると思われる。

#### モデリングシナリオ

2.59 CJD で「印を付けられた」患者の術後における二次患者の感染リスクについて、モデリングのシナリオを図 2-5 に示す。これらのシナリオは、印を付けられた患者の多様な組織感染能レベル及び用具から二次患者への汚染プリオンタンパク質の多様な移る割合に基づいている。各シナリオとも、二次患者では感染伝達リスクが劇的に低下し、用具の 10 回目の再使用までにほぼゼロになる。

2.60 これらのシナリオは、保健省経済事業研究部（Economics & Operation Research Division, Department of Health）が作成したものであり、以下の仮定に基づく：

- ・ 1 回の手術で 20 個の用具が使用される。
- ・ 使用後のそれぞれの用具は、当初、組織 10 mg で汚染されている。
- ・ 初回除染サイクルにより、汚染が  $10^5$  に低下する。
- ・ その後の除染サイクルにより、汚染が 10 に低下する。
- ・ 用具は、CJD 患者と二次患者で同じタイプの組織に接触する。

図 2：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^{10}$  ID<sub>50</sub>/g（症候性 CJD 患者の CNS など）

1) 二次患者の感染確率、2) 感染者に使用した後の用具の再使用の回数、3) 1%転移割合、4) 10%転移割合。

図 3：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^8$  ID<sub>50</sub>/g（潜伏期後期の患者の CNS など）

1) 二次患者の感染確率、2) 感染者に使用した後の用具の再使用の回数、3) 1%転移割合、4) 10%転移割合。

図 4：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^6$  ID<sub>50</sub>/g（CJD 感染のあらゆる段階にある患者の LRS 又は眼球前部組織；より悲観的な推測）

1) 二次患者の感染確率、2) 感染者に使用した後の用具の再使用の回数、3) 1%転移割合、4) 10%転移割合。

図 5：二次患者感染確率モデリングのシナリオ／組織感染能  $10^5$  ID<sub>50</sub>/G（CJD 感染のあらゆる段階にある患者の LRS 又は眼球前部組織；やや悲観的な推測）

1) 二次患者の感染確率、2) 感染者に使用した後の用具の再使用の回数、3) 1%転移割合、4) 10%転移割合。

## 結論

2.61 上述の証拠と推論によれば、10 回の使用／除染サイクルを経た用具の大部分は、有意なリスクをもたらす可能性が低いと思われる。しかし、これは活発な研究が行なわれている領域であると共に、一部の用具は特に除染が困難であるため、CJD Incident Panel は、各事例に使用された用具のタイプを考慮しなければならない。

血液成分及び血漿由来製剤の感染能

定義

2.62 本項は、CJD を発症しつつある人から提供された血液を原料とする血液成分及び血漿由来製剤の潜在的感染能について記す。

2.63 血液成分は、全血又は血漿成分の 1 回の提供分から得る。血小板の場合は、通常、約 4 回の提供分の小規模なプールによる。これらは、使用期限の短い不安定な製品である。血液成分には、全血、濃縮赤血球／血小板（血液凝固に係わる細胞分画）、顆粒球（白血球の一種）、新鮮凍結血漿及び寒冷沈降物（血漿の凍結／解凍によって製造される）がある。

2.64 血漿由来製剤は、大量にプールされた提供血液のヒト血漿から製造される。これらの製品の使用期限は長く、血液成分とは異なり、認可を受けて製造される医薬品である。血漿由来製剤には、凝固因子、免疫グロブリン、アルブミン及び抗トロンビンがある。

#### 背景

2.65 本書は、SEAC が承認した、血液リスク評価[2]においてまとめられた情報に基づく。このリスク評価は、血漿由来製剤及び精製プロセスの効果に関する新たな研究を反映して見直しが行なわれる予定である。本項は、新たな評価が得られた段階で改訂される。

2.66 血液成分又は血漿由来製剤による治療の結果として各種 CJD（家族性、孤発性又は変異型 CJD）が感染したとする疫学的証拠は存在しない。孤発性 CJD を発症しつつある人から提供された血液のレシピエントに関する研究、また、血友病患者における孤発性 CJD の罹患率に関する研究は、CJD 発症リスクの増大を示さなかった[2,35]。B

#### 変異型 CJD

2.67 変異型 CJD の発症プロセスには、LRS をはじめとする多くの組織が関与している。変異型 CJD が血液成分又は血漿由来製剤を介して感染しうることを示す証拠は存在しないものの、変異型 CJD は潜伏期間の長い新しい疾病であり、この経路による感染例の検出は、時間的に早すぎると思われる。

2.68 変異型 CJD における血液感染能の可能性については、証拠が限られている。変異型 CJD 患者の血液がマウスにこの疾病を伝達するかどうかの研究は、1 件だけである[5]。この研究は、血漿又は軟膜（白血球と血小板を豊富に含む血液分画）の感染能を検出できなかった。しかし、ここで使用された方法の検出限界は約 200 ヒト i/v ID<sub>50s</sub>/ml であり、従って、ヒトへの変異型 CJD 感染を生じうる感染能レベルが検出されなかったのであろうと思われる。A

2.69 個々の患者の治療には大量の血液及び血漿由来製剤が使用されるため、たとえ低レベ

ルの感染能であっても重大なものになりうる。そこに含まれるタンパク質は、除染後の外科用具に残留している僅かな量をはるかに超えている。

2.70 もう 1 件の調査研究は、変異型 CJD 患者の血液の軟膜において PrP<sup>Sc</sup>を検出しなかった[9]。ここで使用された方法の検出限界は、PrP<sup>Sc</sup>が存在したとしても、この患者の脳で認められた濃度の 1/300,000 であったはずであることを意味している。C

2.71 現在、BSE が全血輸血によってヒツジ間で感染するかどうかの研究が行なわれている[36]。BSE は、輸血を受けた 1 匹の動物に感染した。これは進行中の研究であり、感染能レベルの予測には至っていない。D

#### 全血

2.72 全血の感染能は、1 i/v ID<sub>50</sub>/ml である可能性が最も高いと予測されている。この予測値は、血液リスク評価から導かれたものであり、スクレイピー感染ハムスター及び家族性ヒト CJD 感染マウスの血液で報告された感染能レベルに基づく。このモデルと変異型ヒト CJD の血液感染能の予測との関連性は不明である。しかし、変異型 CJD 患者に関する研究データは、0~200 i/v ID<sub>50</sub>s/ml という感染能の値と矛盾しない [5]。

2.73 変異型 CJD では、血液感染能が潜伏期間を通して一定であると仮定されている。実用目的のため、この疾病の潜伏期が開始される最も早い段階を BSE の流行が始まった 1980 年としている。

2.74 動物モデルの TSE 感染では、投与経路が影響を与える。血液成分及び血漿由来製剤の静注及び筋注投与は、脳内への直接注入に比べて効果が低い。本書は、静注投与が脳内注入に比べて 1/10 の効果しかないとした血液リスク評価[2]の仮定に従っている。Brown らによる最近の研究は、同等の値を示唆している[37]。

#### 白血球除去

2.75 変異型 CJD では LRS が関与しており、このことは、白血球に感染能が存在する可能性を考えさせる。証明はされていないが、1999 年以後、予防手段として英国内で集められたすべての血液に対して白血球除去が実施されてきた。納得できる証拠が得られていないため、本ガイダンスは、感染能に対する白血球除去の効果について、何ら仮定を行なわなかった。

#### 血液成分

2.76 現代的な治療のほとんどは、全血ではなく血液成分を用いている。血液リスク評価の

一環として多様な血液成分の感染能に関する文献レビューが行なわれ、ヒト血液における変異型 CJD の感染能分布について、マウスによる家族性 CJD の研究が利用可能な最善のモデルであると結論された[38]。しかし、このモデルは、変異型 CJD 患者の血液感染能にそのまま関連付けることはできないと思われる。ある最近の研究は、実験的に感染させたヒツジモデルにおける実験的 BSE 感染を報告した。このモデルのデータは、ヒトの変異型 CJD との関連性が強いと思われる。D

2.77 その他の研究では、スクレイピー感染ハムスターの脳組織で「スパイク」した血液の感染能が分析された。このモデルは、感染能に対する多様な処理プロセスの効果を評価する際にも使用された。しかし、これらの実験は、変異型 CJD 患者の血液の感染能分布の実像を示さないと思われる。本ガイダンス及び血液リスク評価は、その他の情報が得られていない場合に限り、これらの実験データを参照した。

2.78 血液リスク評価に用いられた感染能予測を表 7 に示す。

2.79 変異型 CJD 患者の血液の感染能分布は、家族性ヒトプリオン病に感染させたマウスで認められたものとは大きく異なるおそれがあるため、これらの結果は、慎重に解釈すべきである。また、このマウス実験で用いられた分画化手順は、ヒト血液に使用される方法と全く同等ではないと思われる。

表 7：変異型 CJD の血液成分感染レベル予測

成分	感染能 (ml あたり) (iv ID <sub>50</sub> /ml)	感染能 (単位あたり) (iv ID <sub>50</sub> /unit)
全血	1	450
血漿	1	200
白血球＋血小板	7	100
赤血球	0.005-1*	1-200*
寒冷沈降物	8	20

\* この値は、使用した精製プロセスによって異なる。

2.80 多様な純度の赤血球及び血漿製剤が患者に投与される。それらの一般的な感染能レベル、また、白血球と血小板との感染能分布に関する不確実性を考慮し、本ガイダンスは、

血小板製剤の感染能が白血球／血小板分画混合物と同じであると仮定している。

2.81 表 7 の数値は、Brown ら（1998）[38]のデータを用いた血液リスク評価[2]における極めて不確実な予測に基づく。しかし、この血液リスク評価と同じモデルを用いて後に発表された研究[37,39]は、類似の感染能予測を示している。

2.82 患者への投与は、通常、1 回に 1 単位以上であり、それが複数回行なわれると思われる。そうであるとしても、変異型 CJD に罹患した特定のドナーの 1 単位以上の血液成分が一人の患者に投与されることは考えにくい。

#### 血漿由来製剤の感染能予測

2.83 血漿は、全血とほぼ同じ、すなわち、1 ID<sub>50</sub>/ml の感染能を有すると予測される（表 7 を参照）。血漿由来製剤の感染能は、製剤の製造に使用された提供血液のプールのサイズ、処理の効果及び投与量によって異なる。

#### ドナープールのサイズ

2.84 血漿由来製剤の製造には、数万件の提供血液の血漿がプールされると思われ、従って、感染者の 1 回分の提供血液は大幅に希釈される。例えば、血漿由来製剤が 20,000 件の提供血液プールから製造される場合、開始材料の感染能は  $0.5 \times 10^{-4}$  iv ID<sub>50</sub>/ml と予測される。

2.85 特異的免疫グロブリン（抗 D、B 型肝炎、破傷風、狂犬病、水痘－带状疱疹など）は、かなり小規模なプールから製造される。使用される提供血液の件数は、免疫グロブリンのタイプ及び製造者によって異なり、50 件以下から 4,000 件に及ぶ。

2.86 特異的事例では、使用されたプールのサイズを用いて血漿由来製剤の潜在的感染能を計算するべきである。

#### 処理の効果

2.87 血漿由来製剤は、寒冷沈降、エタノール抽出、沈殿、ろ過、分画化、ウイルス不活性化や熱処理をはじめとする様々な処理段階を経て製造される。

2.88 各種製剤の多様な処理ステップの効果に関する討議は、脳組織で認められた感染能の既知の特性に基づくものであった。感染能に対する処理の効果に関する研究は、同じくスクレイピー感染動物の脳組織で「スパイク」したハムスターの血液を用いて行なわれている。しかし、血液に存在するかもしれない感染能の特性は、脳で認められたものとは全く異なる可能性がある。

## 用量

2.89 血漿由来製剤の 1 回分の「用量」は、高濃度のタンパク質を含むと思われる。臨床状態によっては複数回の用量が必要とされるため、その間に大量のタンパク質が投与されるおそれがある。汚染された可能性のある同じバッチの血漿由来製剤が患者に複数回投与されることが考えられるため、これは重要な問題である。本書は、このような反復用量による変異型 CJD のリスクが付加的なものであらうと仮定している。

## 感染能

2.90 血漿由来製剤のリスクは、血液成分のリスクよりもさらに不確実である。多様な血液分画の感染能及び処理の効果について、さらなるリスク評価作業が進められている。それとは別に、本ガイダンスは、血液リスク評価に基づいてこのリスクの中間評価を示す。

2.91 血液リスク評価における感染能の計算は、Brown ら（1998）の低用量／スパイク実験の組合せに基づいている。ここでは、最終製品の血漿由来製剤の感染能（タンパク質 1 g あたり）がその材料となった血漿分画のそれと同じであると仮定された。この計算は、提供された血漿をプールすることで生じるとと思われる希釈効果を見逃している。表 8 の感染能の値は、血液リスク評価に由来する。

表 8：変異型 CJD の血漿由来製剤感染能予測

血漿由来製剤	感染能[a]
第 8 因子（粗製）	標準用量 2000 IU あたり 24 ID <sub>50</sub>
第 8 因子（高純度）	標準用量 2000 IU あたり $4 \times 10^{-2}$ ID <sub>50</sub>
第 9 因子	標準用量 1250 IU あたり $4 \times 10^{-1}$ ID <sub>50</sub>
標準免疫グロブリン	静注投与量 90 g あたり 660 ID <sub>50</sub>
アルブミン 20%	標準用量 100 ml あたり $2 \times 10^{-3}$ ID <sub>50</sub>

[a] この値は、提供血漿のプールによって生じるとと思われる希釈効果を見逃している。

2.92 血液リスク評価は、その他の血漿由来製剤の感染能レベルの予測を示していない。

## 結論

2.93 プールサイズと処理の詳細については、今後、各事例ごとの評価が必要であるが、アルブミン、第 IX 因子及び高純度第 VIII 因子は、すべて感染能レベルが低いことは明らかであらう。

2.94 しかし、粗製第 VIII 因子及び免疫グロブリンについては、懸念が存在すると思われる。これら及びその他の血漿由来製剤に関連する事例の管理については、第 6 項で述べる。

2.95 これらのリスクは、感染能予測が修正された段階で再評価が行なわれる予定である。

#### 孤発性 CJD

2.96 血液成分又は血漿由来製剤での治療の結果として孤発性 CJD が感染したとする疫学的証拠は存在しない[2]。B

2.97 孤発性 CJD を発症しつつあるドナーの血液から製造された血液成分及び血漿分画製剤がレシピエントにおけるこの疾病の発症リスクを増大させることは考えにくいという、一般的な合意が存在する。

#### 二次患者の感受性

2.98 遺伝学的情報が得られている変異型 CJD のすべての患者は、PrP 遺伝子上のコドン 129 の位置に同じ遺伝子型（メチオニンホモ接合体）を有している。これは、その他の遺伝子型が非感受性であることを意味するものではない。事実、他の遺伝子型を有する患者が汚染された成長ホルモンでの治療後に CJD 感染を生じている[40]。

#### 結論

2.99 人から人への CJD 感染における遺伝学的感受性の役割は明らかにされていない。遺伝学の役割がより深く理解されるようになるまで、潜伏期間は異なるかもしれないが、誰でも等しく CJD 感染の感受性を有すると仮定することが賢明である。

#### 血液成分及び外科用具の感染能に関する概要

2.100 血液成分及び血漿由来製剤のリスクは不明である。しかし、血液が感染能を有するのであれば、血液成分のリスクは、外科用具のリスクと同様のものになりうる。その理由は、患者の治療に使用される血液成分の量が、汚染された外科用具から患者に移る微量の組織よりもはるかに大量であるためである。これは、比較的低レベルの感染能であっても懸念されることを意味する。表 9 は、外科手術によって患者に伝達される感染能と血液成分（変異型 CJD のみ）による治療後の感染能の可能性を比較している。

表 9：血液成分と外科用具の感染能の比較

感染源組織及び 手術中の曝露組織（全 CJD）	二次患者に移ると思われる 手順あたりの感染能[2]
CNS から CNS 又は視神経／網膜から 視神経／網膜（潜伏期間の後半 40%）	20 ID <sub>50</sub>
その他の眼球組織からその他の眼球組織 （潜伏期間の後半 40%）又は全感染期間に おける LRS から LRS	0.2 ID <sub>50</sub>
血液成分（変異型 CJD のみ）－ 全感染期間	単位あたりの推定感染能
全血、血漿、白血球＋血小板、 赤血球、寒冷沈降物	おそらくゼロであるが、 各種成分の予測値は 20 ～ 450 ID <sub>50</sub> [1]

[1] 表 7 を参照。

[2] CNS 及び眼球後部組織から類似組織への感染能 108 ID<sub>50</sub>/g、その他の眼球組織及び LRS から類似組織への感染能 106 ID<sub>50</sub>/g；用具 1 個あたりの初期負荷量 10 mg；1 回の手術に使用する用具 20 個；除染による感染能低下 105；二次患者への残留感染能の 10%転移割合を仮定している。

#### リスク別臨床手順カテゴリー

2.101 本書は、プリオンタンパク質が移る推定リスクに従って臨床手順を範疇化している。孤発性 CJD では、CNS と眼球だけが有意なリスクをもたらす。これらのカテゴリーを表 10 にまとめる。別添 3 は、手術のタイプの詳細な分類を記している。

表 10：臨床手順－リスク別分類[a]

**高リスク手順**

硬膜貫通又は脳神経節（三叉神経節及び脊髄神経節を含む）との接触又は松果体及び下垂体に係わるすべての手順

視神経及び網膜に係わる手順

血液成分による治療・変異型 CJD のみ

**中等度リスク手順**

結膜、角膜、強膜及び虹彩を含む眼球に係わるその他の手順

リンパ性細網系（LRS）との接触を伴う手順・変異型 CJD のみ

扁桃手術時の LRS 接触を伴う麻酔手順（例：喉頭マスク）・変異型 CJD のみ

特殊な場合に限り、高用量が使用される特異的免疫グロブリン、標準免疫グロブリン及び一部の凝固因子製剤の各バッチを評価する・変異型 CJD のみ

**低リスク手順**

その他の麻酔手順を含むその他のすべての侵襲的手順

アルブミン、第 IX 因子及び高純度第 VIII 因子、ある用量の標準免疫グロブリンによる治療・変異型 CJD

血液成分又は血液製剤による治療・孤発性 CJD

[a] 特に記載がない限り、孤発性 CJD と変異型 CJD の双方に適用される。

### セクション 3：事例の公衆衛生調査

3.1 本項は、侵襲的医療に伴う事例の調査における地域保健チームと保健省 CJD Incident Panel の役割を記す。血液提供に関係する事例の調査は、セクション 5 で述べる。組織及び臓器提供に伴う事例の調査に関する助言は、後日、追加される予定である。

3.2 保健衛生機関は、現在、感染性疾患から国民を保護する責任を負っている。侵襲的医療を介した CJD 曝露の可能性のある事例に対する公衆衛生面の対応は、通常、感染症管理専門医（Consultant in Communicable Disease Control; CCDC）が中心となる。

3.3 すべての事例について、CCDC は、保健省事務局を通じて CJD Incident Panel に連絡すべきである。

#### 医療場での CJD 曝露の可能性の同定

3.4 全国 CJD サーベイランス部会（CJD Surveillance Unit; CJDSU）は、英国におけるすべての CJD 疑惑例に関する情報を収集、管理、分析する。CJD が疑われる症例は、臨床医から CJDSU に回付される。次いで、同部会の神経科医が各症例を訪問し、その診断カテゴリーを決定する。

3.5 患者を治療している臨床医は、感染症管理専門医（CCDC）又は同等の関係者に対し、孤発性及び変異型 CJD のすべての可能例、推定例、確定例に関する情報を通知すべきである。この報告システムの詳細は、CJDSU、公衆衛生医療環境グループ（Public Health Medicine Environmental Group）及び英国保健省が作成した最近のガイダンスに示されている。

3.6 CCDC は、保健省 CJD Incident Panel への連絡を含め、この情報への初期対応を調整する責任を有する。

3.7 事例の可能性があると判断したその他の地域の専門家は、地域の CCDC に通知すべきであり、CCDC が CJDSU 及び CJD Incident Panel への連絡を行なう。

#### 初期情報収集

3.8 CCDC は、CJD Incident Panel が迅速な行動の必要性を判断できるように、症例に関する初期情報を収集すべきである。CCDC は、CJD 患者の臨床状態及び同患者に実施された侵襲的医療に関する情報の収集に別添 4 の報告書式を用いるべきである。

3.9 英国全土の CCDC 又は同等の関係者は、事例に関する情報を保健省事務局を通じて

CJD Incident Panel に速やかに通知すべきである。スコットランド、ウェールズ及び北アイルランドの関係者は、CJD を管轄するそれぞれの保健衛生部門の医療担当官にもこの通知のコピーを送付すべきである。

3.10 CJD Incident Panel の窓口は、保健省の Dr. Philippa Edwards である。

電話：020 7972 5324      ファクス：020 7972 5092

E メール：philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk

#### 初期評価及びコントロール手段

3.11 CJD Incident Panel は、上記の報告書式における情報を迅速に評価し、以下のいずれかを決定する：

他の患者への有意なリスクは存在せず、さらなる行動は不要である。

又は

他の患者にリスクをもたらすおそれがあり、汚染された可能性のある用具の使用を停止すべきである（隔離）。これは、ACDP/SEAC ガイダンス[3]に従って行なわれるべきである。CJD Incident Panel は、他の患者に対するリスクの評価に必要な追加情報について助言を行う。

#### リスクの特性解明のための追加情報

3.12 追加調査が必要な場合、CCDC は、地域の事例管理チームを組織することができる。特に 1 ヶ所以上の保健衛生機関が関係している時は、PHLS 感染症サーベイランスセンター（Communicable Disease Surveillance Center; CDSC）の疫学者がリスクの特性解明を支援すると思われる。このシステムは、スコットランド、ウェールズ及び北アイルランドにおけるものである。

3.13 このチームは、CJD 患者に使用された外科用具及び各用具への曝露を生じたおそれのある患者に関する詳細な情報を収集すべきである（表 11）。潜在的なリスクを評価し、管理できるように、この情報を CJD Incident Panel に通知すべきである。

表 11：リスクの特性解明に必要な追加情報

<p><b>外科用具</b></p> <p>名称、素材、サイズ、機能及び識別番号を含む用具の記述</p> <p>用具の使用及び除染に関する証明文書の基準</p> <p>当該用具の二次使用の詳細</p> <p>当該用具の再使用の回数</p> <p>除染手順の詳細</p> <p>当該用具の臨床使用を停止した場合の停止日</p> <p>当該用具が同じセットに残されているかどうかの情報</p> <p>用具の使用及び除染が文書化されていない場合は、以下の情報も要求される</p> <p>CJD で印を付けられた患者の処置に際して使用された用具の数</p> <p>廃棄に先立ってそれらの用具が使用される手順の数</p> <p>所定の期間にそれらの用具が使用される手順の数とタイプ</p>
<p><b>曝露可能例</b></p> <p>当該用具への曝露が明らかな又は考えられる患者の数</p> <p>それらの患者の曝露が明らかである又は考えられると判断した方法の詳細</p> <p>当該用具の使用が明らかである又は考えられる手順の実施日、場所及びタイプ</p> <p>それらの手順において当該用具への曝露を生じたと思われる組織</p>

## リスク評価

3.14 CJD Incident Panel は、地域事例管理チームが収集したデータを精査することにより、二次患者への CJD 曝露のリスクを評価する。各症例について、本委員会は、患者の臨床状態、使用された用具のタイプ、実施された除染手順及び当該用具の追跡可能性を検討する。

## 質問ボックス：事例の調査

我々は、後に CJD を発症する患者に対して行なわれた外科的処置に伴う事例を同定し、調査するシステムを提案した。この調査システムは、地域及び全国の双方の規模による既存の公衆衛生システムを基盤として構築されるであろう。

**Q1：**外科的事例の調査及び管理に関する我々の提案に同意するか。

## セクション 4：外科的処置による事例の公衆衛生管理

4.1 侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクは不確実ではあるが、考えられる感染を防ぐための予防措置を講じるべきである。また、CJD 感染のリスクについて理解を深めることができるように、CJD 曝露の可能性に関する情報の収集が重要である。さらに、公衆衛生保護のために取られる行動は、個々の患者の治療を侵害しないことを保証するものでなければならない。

4.2 CJD Incident Panel は、地域事例管理チームに対し、医療の場での CJD 曝露が考えられる事例の管理に必要な行動について助言を行う。これらの行動の主な目的は、以下の 4 点である。

- ・汚染された可能性のある用具を通じた CJD 感染を防止する。
- ・CJD 罹患の有意なリスクを有すると考えられる曝露患者からの医療を介したさらなる CJD 感染を防止する。
- ・医療の場での CJD 感染のリスクに関する我々の理解を深めるため、曝露が考えられる人に関する情報を収集する。
- ・地域の事例に関する情報を住民に開示する。

4.3 CJD Incident Panel は、曝露が考えられる患者及び用具の管理に関する判断の一助とすべく、別添 5 のアルゴリズムを用いる。このアルゴリズムにおける判断は自動的に行なわれるのではなく、症例ごとに複数の要因を考慮する必要があるだろう。

### 用具

4.4 ほとんどの場合、「CJD で印を付けられた患者」に使用された用具は、その患者が診断されるまでに何回も再使用されている。これは、これらの用具によるリスクの大半がすでに発生していることを意味する。

4.5 しかしながら、ここには、用具に対する積極的な予防アプローチ、すなわち、使用されたかもしれないすべての用具をできるだけ早く撤去する理由が存在する。用具の廃棄が必要な場合、ACDP/SEAC ガイダンス[3]に記されているように、可能であれば焼却処分にするべきである。

4.6 一般に、CJD で印を付けられた患者に使用された後の除染サイクルが 10 回又はそれ以下の用具は、焼却すべきである。これらの用具の一部は、潜在的な研究価値を有するものであり、本委員会は、この点に関する助言を行う予定である。

4.7 本委員会は、10 回以上の除染サイクルを経ているとしても、特定の用具に対しては焼

却処分を助言すると思われる。その理由は、これらのクリーニングが困難、すなわち、機械洗浄又はオートクレーブ殺菌ができないためである。

4.8 この助言は、汚染された可能性のある用具を繰り返し除染すれば、再使用することができるという意味に解釈すべきではない。その理由は、このような用具の安全性を保証するには、現在の科学的知識が不十分なためである。

4.9 用具の追跡システムが不十分なものであれば、CJD で印を付けられた患者に使用された用具を特定することは不可能であろう。このような場合、CJD で印を付けられた患者に使用されたおそれがあり、少なくとも 10 回の除染が行なわれたことを確認できないあらゆる用具を焼却しなければならないと思われる。

#### 質問ボックス：外科用具

**Q2:** 後に CJD を発症する患者の感染性組織に対して使用された用具は、十分な回数の使用／除染サイクルを経ていると判断された場合に引き続き使用することができるという我々の提案に同意するか。

**Q3:** 十分な回数の使用／除染サイクルを経ていない用具は、永久に使用を停止すべきである（廃棄処分又は研究目的の使用のいずれか）という我々の提案に同意するか。

#### CJD の「接触可能リスク」を有する患者

4.10 侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクは、極めて不確実であるものの、セクション 2 の図 2-5 に示したモデリングは、一部の患者が他の患者よりも高いリスクを有する可能性があることを示している。このモデリングは、CJD の感染性組織に対して使用された後の使用／除染サイクルが少数回でしかない用具を用いて処置を受けた患者では、その他の曝露患者に比べて感染を生じるリスクが高くなることを示唆している。

4.11 このような患者が CJD に罹患すれば、同じく他の患者にリスクをもたらさう。そのため、これらの患者に連絡を取り、考えられるリスクについて情報を伝えるべきである。その理由は、これらの患者に血液、臓器又は組織を提供しないように助言することによって公衆衛生を保護するためである。また、さらなる手術が必要な場合、このことを担当医に伝えるように患者に助言すべきである。この集団に含まれる患者の詳細についても、機密データベースに記録すべきである（4.19-4.25 を参照）。これらの人々は、データベースから自身の詳細なデータを削除することを選択しないであろう。

4.12 CJD Incident Panel は、どの程度の人数をこの「接触可能」群に含めるべきかについて、上述の事例管理チームに助言を行う（別添 5）。この集団のサイズは、CJD 「インデ

リスク」患者の感染源組織が有する感染能によって異なる（表 8）。

4.13 用具の追跡システムが不十分なものであれば、これらの患者の確実な同定は不可能であろう。連絡を取るべき集団に関する判断は、CJD Incident Panel が事例ごとに行なうべきである。

表 12：「接触可能」群に含めるべき患者

CJD で印を付けられた患者の臨床手順[d]	「接触可能」群
<b>高リスク手順</b> いずれかのタイプの CJD の症候性患者又は症状発現から 1 年以内の患者における CNS、網膜、視神経に係わる手順	最初の 6 例
後にいずれかのタイプの CJD を発症する（潜伏期の後半 40%*） 患者における CNS、網膜、視神経に係わる手順	最初の 4 例
<b>中等度リスク手順</b> いずれかのタイプの CJD をすでに発症した又は後に発症する（潜伏期の 後半 40%*）患者におけるその他の眼球組織に係わる手順	最初の 2 例
変異型 CJD をすでに発症した又は後に発症する（潜伏期のあらゆる段階） 患者における LRS に係わる手順	最初の 2 例

\* 孤発性 CJD の平均潜伏期間は 20 年、変異型 CJD の潜伏期間は 1980 年に始まったと仮定している。 [d] 臨床手順の詳細な分類については、ボックス 2 を参照。

4.14 CCDC は、当該患者の一般医及び英国 Blood Services [血液事業団体]に情報を通知すべきである。

4.15 このグループに含まれる患者への通知については、特に慎重な配慮が必要になろう。この情報は、通知を受ける人にとって耐えがたい負担となり、全体的な利益は少ない。また、現実的な困難（保険など）をもたらすかもしれない。

4.16 我々は、すでにその患者のケアを担当している適切な臨床医、多くは一般医が患者への通知というこの課題を引き受けてくれることを願っている。しかし、CJD の幅広い様相を良く理解し、その意味についての相談経験が豊富な少数の中核メンバーを開拓すべきであり、臨床医は、適切な共同診療を含む積極的な支援をこれらのメンバーに期待することができよう。

4.17 面談はこのような時期に行い、問題や懸念を明らかにできるように、十分な時間を取るべきである。電話で助言を補足する、また、必要に応じてさらに面談を行なう施設が存

在すべきである。CJD Incident Panel の後援によって作成された、患者に配布するための診療に関する補助的な文書が提供される予定である。

4.18 本質的には、リスクに関する現在の理解が不完全なものであることを患者に伝え、データベースの管理者に住所変更を連絡することによって追跡調査に協力するように依頼する。すでに述べたように、血液又は臓器を提供しないように患者に助言する。また、さらに手術を必要とする場合には、患者から担当医にこの情報を伝える必要があることも助言する。

#### 質問ボックス：「接触可能」群

我々は、CJD 曝露を生じたある種の患者に対する公衆衛生活動が必要と思われることを提案している。これらの曝露患者は、血液又は臓器提供を行わず、また、さらなる手術を必要とする場合には、この情報を医師に伝えるように助言されるべきである。我々は、患者には担当医から CJD 曝露を伝え、適切なカウンセリングと支援が与えられるべきであることを提案している。

**Q4：**手術及び血液又は臓器提供を介した CJD のさらなる拡散のリスクを軽減するための我々の提案に同意するか。

**Q5：**他の患者を保護するための公衆衛生活動を行えるように、曝露患者に連絡を取るといふ我々の提案に同意するか。

#### CJD 罹患リスクの「可能性」を有する患者

4.19 「接触可能」群以外の人から事例から CJD に罹患することは考えにくい。そうであるにせよ、侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクをより良く理解できるように、事例管理チームは、「曝露の可能性」がある人の情報を収集するべきである。

4.20 この目的のため、CDSC に公衆衛生データベースが設けられる。このデータベースは、英国全土の曝露可能例に関する詳細を含む。このデータベースは、事例と接触した可能性のある人の長期追跡を可能にする。また、孤発性又は変異型 CJD の予防措置が講じられるべき人との連絡にも利用されられると思われる。

4.21 CJD Incident Panel は、どのような人をこの機密公衆衛生データベースに登録すべきかを地域事例管理チームに助言する。

4.22 このデータベースの存在が国民に公表され、国民は、a) データベースへの登録の有無を知ることができる、及び b) 不正確な記録の修正又は記録の削除を要求できることが重要である（「情報の開示」の項を参照）。

4.23 「接触可能」群のすべての患者は、このデータベースに含めるべきである。

4.24 本委員会は、一般に、CJD で印を付けられた患者に使用された用具で手術を受けた最初の 10 例をデータベースに含めることを助言する。

4.25 用具の追跡システムが不十分なものであれば、これらの患者の同定は不可能であろう。このような場合、この最初の 10 例の一人になりうるすべての患者をデータベースに含めるべきである。

#### 質問ボックス：「曝露可能」群

我々は、医療を介して CJD 曝露を生じたかもしれないすべての患者を追跡できるように、データベースの作成を提案している。我々は、この集団の大部分はリスクが低いと考えているものの、このデータベースは、この中に CJD を発症する人がいるかどうかを明らかにするために利用される。これは、医療に伴うリスクに関する我々の知識と理解を高めるものとなるだろう。

我々は、患者（接触可能群の患者を除く）には曝露の可能性を通知せず、その詳細をデータベースに記録することを提案している。また、国民がその存在を知り、自分の詳細な曝露情報を入手すると共に、希望する場合にはデータベースから名前が削除されたことが分かるように、データベースの公表を提案している。

**Q6：**曝露が考えられる人（接触可能群を除く）に曝露の可能性を通知しないという我々の提案に同意するか。

**Q7：**医学的介入を通じた CJD 感染のリスクに関する知識を高めることを目的として、曝露が考えられるすべての人を追跡するためのデータベースを作成するという我々の提案に同意するか。

**Q8：**データベースへの詳細の記載に先立って本人にインフォームドコンセントを求めるべきでないという我々の提案に同意するか。

**Q9：**データベースへの登録の有無及び曝露の可能性について知ることができるように、データベースを国民に公表すべきであるという我々の提案に同意するか。

**Q10：**データベースに登録された人（接触可能群を除く）がリスクの有無を確認することなく名前を削除できるべきであるという我々の提案に同意するか。

## セクション 5：血液に伴う事例の調査及び管理に関する中間段階での助言 (変異型 CJD のみ)

### 調査

5.1 英国 Blood Services (UKBS) は、後に変異型 CJD 発症が認められた人から提供された血液の同定作業を CJD サーベイランス部会と共同で行なっている[42]。

5.2 後に変異型 CJD を発症したドナーの血液が血漿由来製剤の製造に使用されていた場合、UKBS は、関係する製造者に通知する。イングランド及びウェールズは Bio Products Laboratory、スコットランド及び北アイルランドは Protein Fractionation Center である。

5.3 これにより、製造者は、当該製品を同定し、追跡することができる。当該製品が使用期限内にあるときの製造者は、医薬品管理庁 (Medicines Control Agency; MCA) にその事例を通知することが義務付けられている。MCA は、薬局、血友病センターなどを通じて当該製品のリコールを行なうように製造者に助言する。必要であれば、MCA が保健衛生の専門家に「医薬品警告 (Drug Alert)」を出してこのプロセスを支援する。

5.4 当該製品が使用期限内にあるときの製造者は、他の医薬品の材料として当該製品を購入したその他の企業に対しても通知の義務を負う。

5.5 当該製品が国外に販売されていた場合、製造者は、販売先及びその国の管轄官庁に通知すべきである。MCA は、他の EC 加盟国の管轄官庁に対して緊急警告を行なうと共に、その他の国々に対しては WHO を通じて連絡する。

5.6 当該製品が使用期限を過ぎている場合 (変異型 CJD の事例について考えられる)、リコールが選択肢とはならず、製造者は何らかの行動を起こす義務を負わない。

### 提案

5.7 問題のある血液提供を認めた UKBS は、その血液成分が使用された委託者のために地域 CCDC に通知するべきである。CCDC は、その事例を CJD Incident Panel に通知するべきである。CCDC は CDSC にも通知するべきであり、CDSC は、複数の保健衛生機関が関係する事例を支援し、それらの調整を行なう。

5.8 CCDC は、院内感染管理専門医と共に、その血液成分のレシピエントを同定する事例調査を行うべきである。

5.9 問題の血液が血漿由来製剤の製造に使用されている場合、UKBS は CJD Incident Panel に通知するべきである。

5.10 UKBS は、その血漿由来製剤によるリスクの評価に必要な情報を CJD Incident Panel に提供するように、製造者に依頼するべきである。この情報には、販売された当該製品の詳細、それらの製造者及びプールに使用された血漿の数を含めるべきである。

## 管理

### 血液の使用停止

5.11 UKBS は、使用期限内にある問題の血液成分の使用停止を保証する責任を有する。

5.12 関係する製造者は、問題の血漿由来製剤の使用停止を保証する責任を有する。

### 血液成分

5.13 血液における変異型 CJD の感染能は依然として認められていないが、予防措置として、変異型 CJD を発症しつつある人から提供された血液成分（赤血球、血小板、血漿、白血球、寒冷沈降物）のレシピエントを接触可能群に含めるべきである。

5.14 CCDC は、これらの人に対して曝露情報が通知され、公衆衛生上の助言が与えられることを保証するべきである。これは、その患者の GP 又はその他の適切な保健衛生の専門家によって行なわれると思われる（セクション 4 を参照）。

5.15 CCDC はまた、CJD 事例データベースに加えるように、これらの人々に関する情報を CDSC に伝達するべきである。

### 血漿由来製剤

5.16 血漿由来製剤のリスクは解明が進んでおらず、CJD Incident Panel は、製造者から提供された情報に基づいて事例ごとに評価する必要があるだろう。

5.17 中間対策として（セクション 2 を参照）、CJD Incident Panel は、評価が中等度のリスクを示している問題の血漿由来製剤を使用したレシピエントに連絡を取ることを助言すると思われる。この中間段階では、手術を受けるこれらの患者に与えられるべき予防措置に関する助言は、外科的事例の接触可能群に対する勧告に比べてそれほど厳格なものにならないと思われる。

5.18 中間対策として、CJD Incident Panel は、アルブミン、第 IX 因子及び高純度第 VIII

因子のレシピエントについて、連絡の必要はないものの、可能であれば CJD 事例データベースに登録すべきであることを助言すると思われる。

5.19 CJD Incident Panel は、製造者に対し、薬局及び血友病センターを含めてその流通経路にある組織に当該製品の情報を提供するように依頼する。

5.20 CJD Incident Panel は、これらの組織に伝達される情報を製造者に提供する。この情報は、レシピエントにリスクをもたらすことが考えにくい用量を説明すると共に、地域 CCDC への連絡をそれらの組織に促すものとなろう。

5.21 CCDC は、病院及びその他の組織と共同でレシピエントを同定し、問題の製剤の投与量に関する詳細な情報を収集する。さらに、データベースに登録するため、CCDC はこのデータを CDSC に伝達する。

5.22 すべてのレシピエントの同定は不可能であると思われる。一例として、アルブミンは様々な医療に利用されており、問題のバッチから製造された製剤を投与された患者を同定する方法は存在しないと思われる。

5.23 本委員会がレシピエントに連絡すべきであると助言する場合、CCDC は、これらの患者が自身の状況に関する説明を受け、公衆衛生上の助言が与えられることを保証すべきである。これは、患者の GP 又はその他の適切な保健衛生の専門家によって行なわれると思われる（セクション 4 を参照）。

#### 質問ボックス：問題の血液成分及び血漿由来製剤を投与された患者

**Q12：**後に CJD を発症した人から提供された血液成分の投与を受けた患者を接触可能群に含めるという我々の提案に同意するか。

**Q13：**後に CJD を発症した人から提供された血液で製造された血漿由来製剤の投与を受けた患者を管理するという我々の提案に同意するか。

## セクション 6：情報の開示

### 原則

6.1 情報開示の原則は、本ガイダンスの基礎をなすものである。

6.2 CJD に関する情報は、広く公開されるべきである。これには、医療を介した CJD 罹患のリスクに関する現在の知識、ならびに、これらの知識を高め、リスクを軽減するために実施される行動に関する情報を含めるべきである。

6.3 各国民は、特異的な事例について、また、自分が潜在的リスクの曝露を生じたかどうかを知る権利を有する。曝露を心配し、その可能性を知りたいと考える人に対しては、現時点では CJD の潜伏期にあるかどうかを判別する試験法が存在しないこと及びこの疾病は治癒しないことを伝えるべきである。

6.4 保健衛生チームは、患者の希望に反してリスク曝露の可能性を伝えないように務めるべきである。唯一の例外は、公衆衛生保護のための行動が必要とされる場合である。このような場合には、常に患者に通知されるであろう。

6.5 侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクを明らかにする一助として、曝露が考えられる患者のデータベースが作成される。患者は、このデータベースに個人情報が記載されるかどうかを決定する権利を有する。自身の曝露状況を必ずしも明らかにすることなく、患者がこの権利を行使できるシステムを設けるべきである。

### 目的

6.6 この原則に従い、広報活動は、以下の 6 つ（訳注：原文は 5 つ）を主な目的とする。

- ・ CJD 及び医療を介した CJD 罹患のリスクに関する現在の知識、ならびにこれらの知識を高め、リスクを最小化するために取られる行動に関する一般情報を提供する。

- ・ 特殊な事例に関する一般情報を提供する。

- ・ この情報のいずれかについて相談し、明確にすると共に安心を得る機会を国民に提供する。

- ・ 依然として不安を感じる患者のために、曝露の可能性を明らかにし、適切な地域医療及び支援が受けられるメカニズムを構築する。

- ・ 不安を感じる患者に対し、現時点では CJD の診断試験及び治療法が存在しないことを伝える。

- ・ 実際に曝露を生じたかどうかを明らかにすることなく、曝露患者のデータベースから個人情報を削除するメカニズムを構築する。

## 国内情報

6.7 国民は、CJD の詳細、侵襲的医療を介した CJD 感染のリスクに関する現在の知識、この状況に対する我々の対策及びさらなる研究の必要性について、情報を得る手段を有しているべきである。

6.8 国民は、広く医療の場に提供されるリーフレットやポスターなどの広報資料を通じて情報を得られる。国民への情報伝達では、メディアキャンペーンも有効な手段となろう。

6.9 認可を受けた医療関係のウェブサイトを追加情報を掲載するべきである。

6.10 さらなる情報と支援は、**NHS Direct** によって提供されると思われる。スコットランドでは、同様の取決めがまだ決定していない。それらが確立されるまでの地域事例に関する情報は、本書に記した原則に従って地域で管理されるべきである。

## 事例に関する地域情報

6.11 国民は、特殊な事例に関する情報を得る手段を有しているべきであり、以下のように行なわれるべきである：

- ・ 上述の一般情報を繰り返す。
- ・ 事例に関する特異的情報を提供する。
- ・ 可能であれば、安心させる。
- ・ 曝露患者のデータベースの目的、価値及びメカニズムを説明する。
- ・ 依然として特に不安を感じる患者のために、問題を相談する又は明らかにする方法を通知する。
- ・ 依然として特に不安を感じる患者に対し、データベースから削除する及び／又は曝露を生じたかどうかを知ることができるようにする。

6.12 この活動は、以下のように行われるであろう：

- ・ 情報源としての一般情報のリーフレット及びウェブサイトを紹介する報道発表。
- ・ これらの情報源は、依然として不安を感じる患者が **NHS Direct** に電話で相談できることを知らせるものでもある。

## 不安を感じる患者のための情報

6.13 **NHS Direct** への電話相談では、健康情報アドバイザーが最初の窓口となる。アドバイザーは、相談者の人口統計の詳細と共に、その電話が CJD の臨床曝露に関するものであることを記録する。これ以後は、2つの選択肢が考えられる。

6.14 健康情報アドバイザーは、別添のフローチャート（別添 6）及び質疑応答シートを用いて相談者の懸念に対応する。

6.15 この分野の経験が豊富な少数の健康情報アドバイザーの誰かが電話を代わる。これらのアドバイザーも、フローチャート及び質疑応答シートを用いて相談者の懸念に対応する。

**質問ボックス：情報の開示**

**Q14:** これらのリスクに関する国民の知識と理解を高めるために全国的な広報キャンペーンを行なうという我々の提案に同意するか。

**Q15:** 各事例に関する地域の広報キャンペーンを行なうという我々の提案に同意するか。

**Q16:** 不安を感じる患者が自身の曝露の可能性及びデータベース登録の有無を知ることができるようにするという我々の提案に同意するか。

### 別添 1：医療を介した CJD のリスク軽減に関する助言及び政策

洗浄、除染及び一般衛生手順の厳格な実施は、外科用具を介した CJD 感染のリスクを最小化するための鍵となるものである。これは、保健省から NHS へのいくつかの助言に取り入れられた、SEAC による助言である。

公共医療情報（Health Service Circular; HSC） 1999/179 は、医療器具のクリーニング及び殺菌に関する既存のガイダンスの遵守の重要性を強調している[1]。これには、医療機器の除染に関する既存のガイダンスをまとめた「除染に関するガイダンス（*Decontamination Guidance*）」という表題の CD-ROM が付けられている。

公共医療情報 HSC 2000/032 は、NHS の施設に対し、その運営方法を早急に見直すと共に、そこで行なわれている除染手順に関する衛生及び安全面の監査を実施するように求めている[2]。

患者に対する用具の使用と除染を追跡できるシステムは、特定の患者に使用された用具を同定するために極めて重要である。公共医療情報 HSC 2000/032 は、委託者に対してもこのようなシステムの構築を指示している。

効果的な除染の重要性に関する助言に加え、SEAC は、患者の安全が脅かされないことを条件として、現実的であれば使い捨て用具の利用を検討すべきであることも助言した。

この助言は、感染リスクの軽減のために医療施設及び医師が取るべき行動を記した HSC 1999/178 でも繰り返されている[3]。

SEAC の助言を受け、保健省は、扁桃手術に対する使い捨て用具の導入を決定した[4]。

有害病原体に関する諮問委員会（Advisory Committee on Dangerous Pathogens; ACDP）は、感染症による衛生及び安全面のリスクに関する助言を政府に行っている。CJD に伴う衛生及び安全面のリスクに関する助言を行うべく、SEAC/ACDP 共同作業グループが設置された。この委員会は、CJD が確認された又は疑われる、あるいは「リスク」群（3）のいずれかに含まれる患者に外科的介入を行なう際に取りべき手段について、助言を行なっている。これは、外科用具の使用及び廃棄に関する助言を含む。

この共同作業グループによるガイダンスは、以下の集団を CJD 発症の潜在的「リスク」群と見なしている：成長ホルモン、ゴナドトロピンなどのヒト下垂体由来ホルモンのレシピエント；硬膜移植のレシピエント；CJD の家族歴を有する、すなわち、CJD 患者との血族関係が近い（両親、兄弟姉妹、子供、祖父母、孫）人。

血液を介した CJD 感染の潜在的リスクを軽減するため、3 つの予防手段が講じられてきた。第 1 に、CJD 発症のリスクを有する人は供血者から除外されている。第 2 に、1999 年 4 月以降、すべての主要な血液製剤（第 VIII 因子、免疫グロブリン及び Rhesus 陰性妊婦用の抗 D）は英国以外で提供された血漿から製造されている。第 3 に、1999 年 10 月以降、英国における提供血液に対して白血球除去の処理が行なわれている。

[1] 公衆衛生情報 HSC 1999/179「感染防止における管理保証：医療器具の除染 (*Controls Assurance in Infection Control: Decontamination of Medical Devices*)」

[2] 公衆衛生情報 HSC 2000/032「医療器具の除染 (*Decontamination of Medical Devices*)」

[3] HSC 1999/178「変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (*vCJD*)：感染リスクの最小化 (*Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) : Minimizing The Risk Of Transmission*)」

[4] 2001 年 1 月 4 日付け保健省通達

## 別添 2：用具の構造

外科用具の大部分は、ステンレス製である。その品質は大きく異なる可能性がある（60 種類以上のステンレス鋼が存在する）。欧州と米国の主要企業は、通常、高品質のステンレス鋼を使用しているが、その他の国々で製造されている用具には、効果的なクリーニングが困難な低品質のステンレス鋼が使用されているおそれがある。

用具の最終処理は、光沢又はつや消し仕上げであり、つや消し製品は、クリーニングがより困難である。アルミニウム、チタンやプラスチックなどのその他の素材は、用具の部品として使用されている又は全体を構成している。アルミニウム及びプラスチックは、高品質ステンレス鋼に比べてクリーニングがより困難である。チタン製の装置は、容易にクリーニングできるはずである。装置の構造は、単純な「ひとつの表面」から複数の接合部を有する又は複数の部品からなる複雑なものまで多岐にわたる。

用具に関する以下のカテゴリーは、クリーニングが容易であるかどうかを判断する一助となろう。カテゴリーが不明な用具については、専門家の助言を求めるべきである。

用具のカテゴリー	参考例
<b>カテゴリーA：除染が可能[5]</b>	
単一表面、可動部分なし	Macdonalds 切開器、Deaver 開創器
滑らかなあご部で接合、歯止め具なし	洞鉗子／はさみ
鋸歯状のあご部で接合、歯止め具あり	Spencer-Wells 動脈鉗子
分解可能な複数の部品で構成される用具	Balfour 開創器
<b>カテゴリーB：多様な除染可能レベル</b>	
完全に分解できない複数の部品／接合部を有する装置	複雑な動きをする骨鉗子
管腔を有する装置	最小の侵襲を伴う外科キット
<b>カテゴリーC：安全な除染の保証が不可能[6]</b>	
動力による工具（空気又は電気）、機械洗浄不可	マキシドライバー、Hall のこぎり
一部のみ取り外し可能な複数の部品、複数の素材による新種のキット	定位神経外科セット
柔軟な光ファイバースコープ	
管腔を有する装置	脳神経カニューレ

[5] 低品質のステンレス鋼を使用した用具は、効果的に除染されないおそれがある。

[6] このカテゴリーでも、構造がきちんとしているキットは除染が可能であると思われる。

### 別添 3：特異的手順の分類

以下のリストは、SEAC 及び様々な専門家グループの助言に基づき、潜在的感染性組織との接触の一般的な可能性に応じて特異的手順を分類したものである。これらは、院内事例統計年報（annual Hospital Episode Statistics; HES）において定義されているものであり、「アルファベット 2 文字」による標準 HES コードを付記している。一般に再使用可能な用具による手順のみを記す。

*CNS*（下垂体及び松果体を含む）又は眼球後部組織と接触する手順

AA：脳組織

AB：脳室及びくも膜下腔

AC：脳神経

AD：脳髄膜

AE：脊柱管の脊髄及びその他の内容物

**除外：**治療的硬膜外注射；CSF 排液；治療的／診断的脊髓穿刺；脊髓神経根

すなわち、**残る手順：**脊髓の部分摘出、その他の開放手術、その他の破壊及びその他の手術；二分脊椎の修復；その他の脊髓膜手術；脊柱管排液（CSF を除く）

BA：下垂体及び松果体

CA：眼窩

CE：結膜及び角膜

**除外：**結膜下注射

CF：強膜及び虹彩

**除外：**レーザー瞳孔形成術

CH：網膜及び眼球のその他の部位

**除外：**網膜病変部の焼灼／寒冷療法；網膜剥離のレーザー光凝固術；眼球 nec 病変部の生検；眼球の修復；眼球 nec の縫合；眼球 nec からの異物除去；眼球の蛍光眼底血管造影；麻酔下での眼球検査；その他

LC：頸動脈、大脳動脈及び鎖骨下動脈

**除外：**頸動脈の再建／その他の開放手術／経管手術；大脳動脈の経管手術；鎖骨下動脈の再建／その他の開放手術／経管手術

すなわち、**残る手順：**大脳動脈の動脈瘤及びその他の開放手術

LG：静脈及びその他の血管

**除外：**動静脈シャント；動静脈異常に対する塞栓形成；大静脈（又は大静脈分枝）の結合；その他の静脈バイパス手術／弁の修復；静脈不全に対するその他の手術；脚の拡張蛇行静脈の結索／静脈内注射；静脈血栓の開放摘出手術；その他の静脈関連手術；その他の静脈開放手術；静脈の治療的／診断的経管手術；その他の血管手術

すなわち、**残る手順：**動静脈異常に対する塞栓形成を除くその他の動静脈手術

VA：頭蓋骨及び顔面骨

**除外：**頭蓋骨の形成修復、開頭術；陥没骨折部の引き上げを伴わないその他の頭蓋骨手術の 90%；顔面骨の切除；上顎骨／その他の顔面骨骨折の整復；顔面骨の分割／固定／その他の手術；（骨の）骨折部の切除／整復；下顎骨の分割／固定／その他の手術；顎関節の再建／その他の手術

すなわち、**残る手順：**頭蓋骨陥没骨折部の引き上げ；その他の頭蓋骨手術の残り 10%（V05/V053）

*眼球前部組織と接触する手順*

CG：前眼房及び水晶体

**除外：**後部水晶体包の包切開術

*リンパ及び同等のリスク組織と接触する手順*

BC：その他の内分泌腺  
BD：乳房  
FD1：扁桃切除  
FE：唾液分泌器  
GA：裂孔ヘルニアを含む食道  
GB：胃幽門部及び上部胃腸管全体の内視鏡検査  
GC：十二指腸  
GD：空腸  
GE：回腸  
HA：虫垂  
HB：結腸  
HC：直腸  
JA：肝  
JB：胆嚢  
JC：胆管  
JD：膵  
JE：脾  
MC：膀胱  
TG：リンパ及びその他の軟組織

上述のカテゴリーからの暫定的除外

#### A 神経系

AE：脊髄神経根手術；脊髄に隣接する神経刺激器の挿入（または差し込み）  
AE：治療的硬膜外注射；CSF 排液；治療的／診断的脊髄穿刺  
AF：末梢神経  
AG：神経系のその他の部位

#### B 内分泌系及び乳房

BB：甲状腺及び上皮小体

#### C 眼球

CB：眉及び眼瞼  
CC：涙器  
CD：眼球筋  
CE：結膜下注射（C434）  
CF：レーザー瞳孔形成術（C623）

CG：後部水晶体包の包切開術（C733）

CH：網膜病変部の焼灼／寒冷療法；網膜剥離のレーザー光凝固術；眼球 nec 病変部の生検；眼球の修復；眼球 nec の縫合；眼球 nec からの異物除去；眼球の蛍光眼底血管造影；麻酔下での眼球検査；その他

## D 耳

DA：外耳及び外耳道

DB：乳頭様突起及び中耳

DC：内耳及びエウスタキ管

## E 気道

EA：鼻

EB：鼻洞

EC：咽頭

ED：喉頭

EE：気管及び気管支

EF：肺及び縦隔

## F 口腔

FA：唇

FB：歯及び歯肉

FC：舌及び口蓋

FD：「FD1 扁桃切除」以外の扁桃及び口腔のその他の部位

## H 下部消化管

HD：肛門及び肛門周辺部

## K 心

KA：中隔及び房室

KB：心臓弁及び隣接構造

KC：冠状動脈

KD：心のその他の部位及び心膜

## L 動脈及び静脈

LA：大血管及び肺動脈

LB：大動脈

LC：頸動脈の再建／その他の開放手術／経管手術；大脳動脈の経管手術；鎖骨下動脈の再建／その他の開放手術／経管手術

LD：腹部大動脈分枝

LE：回腸動脈及び大腿動脈

LF：その他の動脈

LG：動静脈シャント；動静脈異常に対する塞栓形成；大静脈の結合；その他の静脈バイパス手術／弁の修復；静脈不全に対するその他の手術；脚の拡張蛇行静脈の結索／静脈内注射；静脈血栓の開放摘出手術；その他の静脈関連手術；その他の静脈開放手術；静脈の治療的／診断的経管手術；その他の血管手術

## **M 男性泌尿器**

MA：腎

MB：尿管

MD：膀胱出口及び前立腺

ME：尿道及び尿路のその他の部位

## **N 男性生殖器**

NA：陰囊及び精巣

NB：精索及び男性会陰

NC：ペニス及びその他の男性生殖器

## **P 女性下部生殖管**

PA：陰門及び女性会陰

PB：膣

## **Q 女性上部生殖管**

QA：子宮

QB：ファローピウス管

QC：卵巣及び子宮広間膜

## **R 妊娠、出産及び産褥における女性生殖管**

RA：懐胎子宮

RB：誘導及び分娩

RC：その他の産科学

## **S 皮膚**

SA：皮膚又は皮下組織

SB：爪

#### **T 軟組織**

TA：胸壁、胸膜及び横隔膜

TB：腹壁

TC：腹膜

TD：筋膜、神経節及び滑液包

TE：腱

TF：筋

#### **V 頭蓋及び脊椎の骨及び関節**

VA：陥没骨折部の引き上げを伴わないその他の頭蓋骨手術の 90% (90%V05/V053)

VA：残りの頭蓋骨及び顔面骨

VB：顎及び顎関節

VC：脊椎徐圧術

VD：椎間円板手術

VE：その他の脊椎手術

#### **W その他の骨及び関節**

WA：手足の複雑な再建

WB：骨髄移植 (W34)

WB：その他の骨 (骨髄移植を除く)

WC：関節

#### **X その他の手術**

XA：複数の系に係わる手術

XB：その他の手術

#### **別添 4：医療を介した CJD 曝露の可能性に関する報告書式**

すべての侵襲的医療（医療行為）について、この書式に記入して下さい。

すべての曝露可能例を保健省 Pip Edwards (020 7972 5324) まで報告して下さい。

この書式は、ファクス (020 7972 5092) 又は E メール (philippa.edwards@doh.gsi.gov.uk) で送付して下さい。

書式：

1) DH チーム連絡先、2) 日付、3) 報告者の詳細（氏名、肩書）、4) 組織（住所）、5) 電話／ファクス／E メール、6) 患者氏名、7) CJD 診断（ボックスにチェックを入れて下さい）、8) 孤発性、9) 変異型、10) 家族性、11) 医原性、12) 可能、13) 推定、14) 確認、15) 診断が確定していないときは、裏付けとなる詳細を記して下さい、16) 診断を下した医師（NCJDSU、地域の神経学者など）、17) CJD 症状発現日、18) 曝露の可能性（処置ごとにページを替えて下さい）、19) 処置を行なった日、20) 処置の記述、21) 関係する組織、22) 麻酔手順、23) その処置を必要とした臨床上の理由（外科的処置について）、24) 内視鏡使用の有無（ボックスにチェックを入れて下さい）、25) あり、26) なし。

#### 別添 5：侵襲的医療を介した CJD 曝露の可能性

1) 侵襲的医療を介した CJD 曝露の可能性、2) はい、3) 侵襲的処置、4) いいえ、5) 手術を行なった組織、6) その他の組織、7) 以後の行動は不要[\*]、8) CNS/眼球、9) リンパ性細網系（LRS）、10) 確定／推定 CJD の診断まで用具を隔離、11) 確定／推定 CJD の診断まで用具を隔離、12) 孤発性 CJD、13) 孤発性 CJD：症状発現まで<10 年又は変異型 CJD：1990 年以後の処置、14) その他の診断、15) 変異型 CJD、16) いいえ、17) 1980 年以後の処置、18) いいえ、19) はい、20) 以後の行動は不要[\*]、21) はい、22) 公衆衛生活動：(1) CJD で印を付けられた患者発生後の最初の 10 例に含まれる可能性がある人の詳細を公衆衛生データベースに記録する、(2) CJD で印を付けられた患者に使用された可能性があり、少なくとも 10 回の除染サイクルの実施が不明であるすべての用具を焼却処分にする、(3) 「リスク」群の分類：潜伏期の後半及び症状発現から 1 年以内である従来型又は変異型 CJD 患者の CNS/眼球後部組織の手術に使用された用具と接触した最初の 6 例；潜伏期の後半及び少なくとも症状発現の 1 年前である従来型又は変異型 CJD の潜伏期患者の CNS/眼球後部組織の手術に使用された用具と接触した最初の 4 例；変異型 CJD 患者の LRS/眼球前部組織の手術に使用された用具と接触した最初の 2 例（内視鏡が使用されている場合は最初の 4 例）、23) [\*] ガイダンスに従って用具を清掃・殺菌し、再使用する。その他の行動は不要である。

#### 別添 6

1) 質疑応答シートを用いて CJD 及び手術について話す。内容：CJD とは何か。CJD 感染について何が分かっているか。手術を介した CJD 感染について何が分かっているか。手術を介した感染のリスクに関する知識を高めるためにどのようなことが行なわれているか。考えられるリスクを最小化するためにどのようなことが行なわれているか。CJD に罹患したかどうかを明らかにする検査はあるか。CJD の治療は可能か。リーフレット「CJD と手術」の送付を相談者に申し出る、2) 相談者は安心して良いか、3) はい、4) さらなる情報が必要かどうかを相談者に質問する、5) いいえ、6) 手術を介した CJD 感染の

リスクに関する知識を高めるために我々が行なっていることについて、質疑応答シートを用いて詳しく述べる。曝露患者登録の目的、価値及びメカニズムを説明する。個人情報の登録を希望しない相談者に対し、実際の登録の有無を明らかにすることなくそれらの情報を削除できることを説明する、7) 相談者は登録の削除を希望しているか、8) はい、9) いいえ、10) CDSC に返送する書式が相談者に送付されることを説明する、11) 相談者は安心して良いか、12) はい、13) さらなる情報が必要かどうかを相談者に質問する、14) いいえ、15) 質疑応答シートを用いて最初のボックスに記した内容を繰り返す。特に、診断試験や治療法は存在しないこと、また、我々は、相談者の曝露の確認、推定、可能性又はその否定を明らかにすることはできるが、それらとCJDのリスクとの関連性に関する我々の知識は限られていることを説明する、16) 相談者は曝露の有無を知りたいと考えているか、17) いいえ、18) さらなる情報が必要かどうかを相談者に質問する、19) はい、20) いつ、どこで、どのような処置を受けたか。それらは関連性のあるものか、21) いいえ、22) 曝露を生じていないことを伝えて相談者を安心させ、さらなる情報が必要かどうかを質問する、23) はい、24) プロセスを説明し、相談者の詳細な情報を聞き取り、情報パックを送付する。

## 用語集

**ACDP**：有害病原体に関する諮問委員会（Advisory Committee on Dangerous Pathogens）。労働者その他に対する病原体曝露の危険及びリスクのすべての面に関する助言を衛生安全担当機関に対して行なうべく、1981年に設置された。

**BSE**：牛海綿状脳症（Bovine Spongiform Encephalopathy）。徐々に進行して最終的に死に至る成牛の神経障害であり、汚染された動物性飼料によって感染する。

**CDSC**：感染症サーベイランスセンター（Communicable Disease Surveillance Center）。ヒト感染症のモニタリングを行なう。

**CJD**：クロイツフェルト・ヤコブ病。ヒト伝達性海綿状脳症であり、孤発性、家族性及び後天性（医原性）として発生する。

**クリーニング**：汚染を物理的に除去するが、必ずしも微生物を死滅させないプロセス。

**CNS**：中枢神経系。脳、脳神経及び脊髄を含む。

**接触可能患者**：CJD罹患のリスクが高いと考えられる事例への曝露を生じた患者。疾病のさらなる拡大を防止する行動を取れるように、これらの患者に連絡を取り、曝露情報を

伝えるべきである。

**CSF**：脳脊髄液。脳及び脊髄を満たしている液体。

**除染**：汚染を除去又は消滅させ、それにより、感染又はその他の有害な応答をもたらす十分量の微生物又はその他の汚染物質が反応を生じやすい部位に移ることを防ぐプロセス。

**CJD 確定例**：症例の診断状況を示すために CJD サーベイランス部会が用いている国際定義。確定例の診断は、多くの場合、死後の脳組織の剖検によって病理学的に確認されたものであろう（稀には、生存患者の脳生検による確定診断が可能であるかもしれない）。

**量-反応関係**：曝露患者が感染を生じる可能性に影響を与える感染性病原体の量を記述するもの。

**硬膜**：脳及び脊髄を包む 3 層の膜（髄膜）のうち、最も外側にある最も強固な膜。

**内視鏡**：疾病の検査及び治療のために体内腔に挿入されるチューブ状の器具。関節鏡、腹腔鏡、cystoscope [\*]、胃鏡、結腸鏡や気管支鏡など各種の内視鏡がある。

[\*] cystoscope（膀胱鏡）の間違いと思われる。

**家族性 CJD**：PrP 遺伝子の突然変異を有する家族内に生じる CJD 例（CJD 例全体の 10~15%）。

**HGH**：ヒト成長ホルモン。かつては死体の下垂体から製造されていた。稀に CJD 病原体に汚染されており、現在では、低身長の治療として hGH 投与を受けた患者のうち数例に CJD を感染させたことが分かっている。

**医源性 CJD**：医療の結果として生じた CJD 感染。英国における近年の患者は、ヒト下垂体由来成長ホルモンの投与又は硬膜（頭蓋骨を包む膜）移植の結果として生じたものである。

**リンパ性細網系（LRS）**：リンパ性細網系は、変異型 CJD の感染能が考えられる部位とされている。変異型 CJD では、リンパ節、虫垂リンパ組織、脾及び扁桃の感染能が認められた。

**感染用量中央値（ID<sub>50</sub>）**：一定の実験条件下において所定の生物集団の 50%に感染を生じ

させると考えられる、統計学的に導かれた感染性病原体の単回用量。

**医療器具：**単独で使用又は適切に機能させるために必要な付属器又はソフトウェアと併用され、疾病又は外傷の診断、予防、観察、治療又は緩和；解剖学又は生理学的プロセスの検査、置換又は修正；受胎の調節における臨床使用を目的として製造されたものであって、意図した結果を薬理的、化学的、免疫学的又は代謝的な手段によって得るのではなく、それらの手段によって機能を補う用具、装置、器具、素材又はその他の物品。

**NCJDSU：**全国 CJD サーベイランス部会（National CJD Surveillance Unit）。英国内のすべての CJD 症例の同定と研究を行うために、1990 年にエジンバラに設置された。

**CJD 可能例：**症例の診断状況を示すために CJD サーベイランス部会が用いている国際定義。可能例は、ある種の臨床基準を満たすが、推定又は確定例の基準には合致しない。

**プリオン：**タンパク質様感染性（PROteinaceous INfectious）病原体。プリオン理論は、CJD（及びその他の TSE）の感染性病原体が 1 タンパク質のみで構成され、従来型のウィルスであるなら存在するはずの核酸を含まないことを示唆している。

**プリオンタンパク質（PrP）：**プロテアーゼ耐性膜タンパク質。プリオンタンパク質（PrP）としても知られる。感染組織においてプロテアーゼに抵抗し、TSE の CNS 病変部に蓄積する標準宿主コード化タンパク質。最近まで、健康な動物の脳を含む多種多様な器官及び組織におけるその存在にもかかわらず、PrP の機能は不明であった。近年、未感染動物における PrP は、有害な「酸素遊離基」を分解する又は細胞間の信号伝達においてある種の機能を果たすことを示す証拠が得られている。

**CJD 推定例：**症例の診断状況を示すために CJD サーベイランス部会が用いている国際定義。推定例は、臨床基準を満たすが、確定例の基準には合致しない。

**予防措置：**感染又は疾病の予防に用いられる処置。

**PrPC：**PrP の標準細胞性イソ型。

**PrPSc：**翻訳後 PrPC に由来する PrP の異常な疾病特異的イソ型。PrPSc は、現在、一般名としてすべての疾病関連 PrP に使用されている。

**スクレイピー：**英国におけるヒツジの風土病性 TSE であり、世界各地で認められている。

ヤギにも発生している。スクレイピーは、マウスなどの他の動物に自然に又は実験的に伝達させることができるため、TSE 研究の実験モデルとなっている。

**SEAC**：海綿状脳症諮問委員会（Spongiform Encephalopathy Advisory Committee）。海綿状脳症関連の問題について政府に助言を行うため、1990 年 4 月に設置された。

**使い捨て器具**：製造者が再処理に適さないと考える器具。

**孤発性 CJD**：世界各地で無作為に発生する原因不明の CJD 例。CJD で最も多いタイプである。

**TME**：ミンク感染性脳症。米国のミンク飼育農場で発見されたミンクの TSE であり、おそらくはスクレイピー汚染飼料によるものと思われる。

**TSE**：ヒト伝達性海綿状脳症（Transmissible Spongiform Encephalopathy）。進行性の痴呆と共に脳のスポンジ様変性を特徴とする、神経系の致死性疾患である。その一例は、ヒト CJD と動物のスクレイピー及び BSE である。

**変異型 CJD**：新しい病理学と一貫した疾患パターンを示す、それまでにない CJD のタイプとして 1996 年に同定された。この疾患の出現の説明として最も可能性が高いものは、BSE への曝露である。かつては、nvCJD（新変異型 CJD）として知られていた。

#### **CJD Incident Panel 委員**

議長、委員、事務局、DH 担当、オブザーバー（氏名、所属は省略）

#### **医療を介した CJD 曝露の可能性に関する報告書式**

[別添 4 に同じ]



## 文献 8

### Update on the ‘transfusion’ vCJD case

“輸血”による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病  
症例に関する最新情報

出典

Spongiform Encephalopathy Advisory Committee, SEAC/81/2.  
from URL: <http://www.seac.gov.uk/papers/paper81-2.pdf>



## UPDATE ON THE 'TRANSFUSION' vCJD CASE

### Issue

1. In December 2003 the Secretary of State for Health informed Parliament of the death of a patient who died of vCJD 6.5 years after receiving a blood transfusion donated by an individual who subsequently developed the disease. SEAC will be updated on this case.

### Background

#### Blood transfusion vCJD case

2. The recipient was transfused blood in 1996 from a donor who was, at the time of donation, free of clinical signs of vCJD. The donor developed vCJD in 1999. The recipient died of vCJD in the autumn of 2003. A case report has recently been published in the *Lancet* by Llewelyn *et al* 2004 (Annex 1).
3. It is possible that the disease was transmitted from donor to recipient by blood transfusion, in circumstances where the blood of the donor was infectious, three years before the donor himself or herself developed vCJD, and where the recipient developed vCJD after a six and a half year incubation period. This is a possibility not a proven causal connection, as it is also possible that this patient acquired vCJD by eating BSE-infected meat or meat products.
4. This development is not entirely unexpected, and over the last 7 years, SEAC have worked on the assumption that blood may be infective and based on precautionary risk assessments, measures have already been put in place by the Department of Health and the National Blood Service to protect the blood supply. Additionally, experimental research in animals has shown that prion diseases can be transmitted via blood transfusion.

#### Parliamentary questions on the case

5. The statement made by the Secretary of State and supplementary Parliamentary questions and answers relating to the vCJD transfusion case are presented in Annex 2.

## **Measures already in place to protect the blood supply**

6. In view of the possibility of transmission of CJD from transfused blood, exclusion criteria have been put in place to prevent people "at risk" from CJD donating blood (Annex 3). The precautionary measures that have been put in place in the UK are as follows:
  - All blood for transfusion has been leucodepleted (white cells removed by filtration) since 31 October 1999.
  - From the end of 1999, plasma for blood products has been sourced from outside the UK.
  - Since December 2002, fresh frozen plasma for those born after 1<sup>st</sup> January 1996 has been sourced from the USA.
7. In June 2003, the Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) published revised guidance on safe working and prevention of infection for transmissible spongiform encephalopathy agents, see web link: <http://www.doh.gov.uk/cjd/tseguidance/>. The ACDP guidance assumes that blood can be infective but that the level of infectivity in blood from sCJD or vCJD infected humans is low. This guidance is based on previous SEAC advice and advice from a joint ACDP/SEAC working group.

## **Previous SEAC opinions**

8. SEAC considered the possibility that blood may be infective in October 1997 when they initially advised leucodepletion of blood and that assessments be carried out on the risk of transmission of vCJD by blood transfusion, which would help inform decisions on any measures that may be necessary to protect blood transfusion recipients. In 1999 SEAC considered a report on the assessment of the risk of exposure to vCJD infectivity in blood and blood products by Det Norske Veritas (DNV). Following this assessment, SEAC identified several measures that might provide significant reduction in risk of transmission via blood, in particular leucodepletion and elimination of UK plasma products.
9. In June 2002 SEAC were informed of several research projects which were in progress and where results might necessitate revision of the assessment at a later date.

## Experimental research evidence for transmission of TSEs by blood transfusion

10. Houston *et al.*, 2000<sup>a</sup> and Hunter *et al.*, 2002 (Annex 4) transfused blood (400-450mL) or buffy coat (1 unit, equivalent to 400-450mL blood) from sheep experimentally infected with BSE or natural scrapie to scrapie-susceptible recipient sheep. Two out of 17 recipients of whole blood showed clinical signs typical of TSE in sheep. Both these recipients were transfused with whole blood taken during the preclinical stage of donor BSE infection. Although still incomplete at the time of publication, this study indicated a frequency of transmission of BSE in at least 8% of the 24 recipients transfused with either whole blood or buffy coat. This would rise to 17% if a further 2 suspected cases transfused with whole blood taken during the clinical stage of donor BSE infection were to be confirmed.
11. One positive transmission occurred in a sheep transfused with buffy coat taken at the clinical end-point from the donor, no other transmissions from the 7 buffy coat donations were seen at the time of reporting.
12. Of the 21 sheep transfused with whole blood taken from natural scrapie-infected animals, 4 animals have shown clinical signs of scrapie at the time of publication, indicating a frequency of transmission of scrapie in at least 21% of the recipients.
13. Hunter *et al* 2002 comment that infectivity may not be confined to the buffy coat fraction and there may also be significant levels of infectivity in the plasma and/or red cell fractions.
14. Previous studies on the infectivity of blood from animals with TSE have been reviewed by Brown *et al* (2001), see Annex 5. In the experimental models it was clear that blood or its components can be infectious during both the incubation and clinical phases of TSE disease. On the weight of the available data the authors considered that transmission of the disease by the intravenous route required 5-7 times more whole blood, buffy coat or plasma than transmission by the intracerebral route.

---

<sup>a</sup> Houston F., Foster J.D., Chong A., Hunter N. and Bostock C.J. (2000) Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356, 999-1000

15. From the review by Brown *et al* (2001) attempts to detect infectivity in the blood of humans with CJD have centred largely on sporadic CJD, with isolated studies using blood from iatrogenic CJD and familial CJD, with infectivity demonstrated in buffy coat, whole blood or plasma in some studies using rodent bioassays but not in monkey or chimpanzee bioassays. With vCJD, no infectivity was detected in blood from 2 patients using mouse bioassays (Bruce *et al* 2001)<sup>b</sup> however sensitivity could be limited by the species barrier.
16. Herzog *et al* 2004 (see paper SEAC INF/81/6) reported that, on the basis of primate data, the intravenous route should be considered as efficient as the intracerebral route for the transmission of BSE, indicating that blood can carry infectivity round the body.

#### **SEAC opinion on transmission of prion diseases by blood transfusion**

17. In September 2002 SEAC considered the Hunter *et al* 2002 transfusion study in sheep and concluded that the work did not directly inform about the level of risk but there remained a theoretical risk for human health from the transfusion of blood or blood products. SEAC recommended that more targeted fractionation studies should be performed to determine which fractions contained infectivity and whether this varies according to the stage in the incubation period, and should include testing for infectivity in leucodepleted sheep blood.

#### **EC Scientific Steering Committee (SSC) Opinion**

18. The SSC reviewed the studies on transmission of BSE by blood transfusion in sheep by Hunter *et al* 2002 in their Opinion issued in September 2002 (Annex 6). The SSC concluded that “these results support already published SSC, SCMPMD and EMEA opinions and recommendations on blood safety”. (These opinions are summarised on pages 7 and 8 of the SSC opinion in Annex 6). The SSC also stated that “although the transmission of infectivity through blood in vCJD urgently needs further study, the data presented in this paper neither justify nor add arguments for the introduction of new methods or approaches to the assessment of blood safety.”

---

<sup>b</sup> Bruce M.E., McConnell I., Will R.G., and Ironside J.W. (2001) Detection of variant Creutzfeld-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 358, 208-209

## **List of accompanying material**

### **Annex 1**

Llewelyn C.A., Hewitt P.E., Knight R.S.G., Amar K., Cousens S., Mackenzie J and Will R.G. (2004) Possible transmission of variant Creutzfeld-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* **363**; 417-421

### **Annex 2**

The 17 December 2003 Statement by the Secretary of State for Health and related Parliamentary Questions

### **Annex 3**

ACDP/SEAC guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe working and the prevention of infection.

Extract from Part 4: Infection control of CJD and related disorders in the healthcare setting

Annex A.1 Distribution of TSE infectivity in human tissues and body fluids

### **Annex 4**

Hunter N., Foster J., Chong A., McCutcheon S., Parnham D., Eaton S., Mackenzie C and Houston F. (2002) Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J. Gen. Virol.* **83**; 2897-2905

### **Annex 5**

Brown P., Cervenáková L. and Diringer H. (2001) Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeld-Jakob disease. *J. Lab. Clin. Med.* **137**; 5-13

### **Annex 6**

EC Scientific Steering Committee Opinion on: "The implications of the recent papers on transmission of BSE by blood transfusion in sheep (Houston et al, 2000; Hunter et al, 2002)" adopted on 12-13 September 2002

**Guidance from the Advisory Committee on Dangerous Pathogens and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee**

***Extract from: Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe working and the prevention of infection, Infection control of CJD and related disorders in the healthcare setting***

**Part 4**

**Infection Control of CJD and Related Disorders in the Healthcare Setting**

**Blood**

4.10 Ongoing epidemiological studies have not revealed any cases of CJD or vCJD being caused by blood or blood products. However, vCJD is a relatively new disease on which there are few data. There is experimental evidence that intracerebral inoculation of some blood components can occasionally transmit the CJD agent. Recent work (Bruce *et al* 2001, Wadsworth *et al* 2001) found no infectivity or PrP-res in buffy coat prepared from blood from vCJD patients. However, the transmission of experimental BSE from sheep-to-sheep via whole blood transfusion has been reported from ongoing experimental work (Hunter *et al* 2002).

4.11 In consideration of the possibility of transmission of CJD via transfused blood, exclusion criteria were put in place to prevent people “at risk” from CJD – see Table 4a, sections 2 and 3 - donating blood. In addition, in view of the uncertainties surrounding the risk of transmission of vCJD via blood or blood products, the following precautionary measures have been put in place in the UK:

- All blood destined for transfusion has been leucodepleted (white cells removed by filtration) since 31 October 1999;
- Plasma for blood products has been sourced from outside the UK since 1998;
- Fresh frozen plasma (FFP) for those born after 1 January 1996 has been sourced from the United States since 2002.

**Patient risk groups**

4.16 When considering measures to prevent transmission to patients or staff in the healthcare setting, it is useful to make a distinction between *symptomatic* patients, *i.e.* those who fulfil the diagnostic criteria for definite, probable or possible CJD or vCJD, and *asymptomatic* patients *i.e.* those with no clinical symptoms, but who are potentially *at risk* of developing one of these diseases, *i.e.* having a medical or family history which places them in one of the risk groups – see Annex B for diagnostic criteria.

Table 4a below details the classification of the risk status of symptomatic and asymptomatic patients.

**Table 4a: Categorisation of patients by risk**

4.17 Patients should be categorised as follows, in descending order of risk:

1. Symptomatic patients	<p>1.1 Patients who fulfil the diagnostic criteria for definite, probable or possible CJD or vCJD (see Annex B for diagnostic criteria).</p> <p>1.2 Patients with neurological disease of unknown aetiology who do not fit the criteria for possible CJD or vCJD, but where the diagnosis of CJD is being actively considered</p>
2. Asymptomatic patients at risk from familial forms of CJD linked to genetic mutations	<p>2.1 Individuals who have or have had two or more blood relatives affected by CJD or other prion disease, or a relative known to have a genetic mutation indicative of familial CJD.</p> <p>2.2 Individuals who have been shown by specific genetic testing to be at significant risk of developing CJD or other prion disease.</p>
3. Asymptomatic patients potentially at risk from iatrogenic exposure <sup>##</sup>	<p>3.1 Recipients of hormone derived from human pituitary glands, e.g. growth hormone, gonadotrophin.</p> <p>3.2 Individuals who have received a graft of <i>dura mater</i>. (People who underwent neurosurgical procedures or operations for a tumour or cyst of the spine before August 1992 may have received a graft of <i>dura mater</i>, and should be treated as <i>at risk</i>, unless evidence can be provided that <i>dura mater</i> was not used).</p> <p>3.3 Patients who have been contacted as potentially <i>at risk</i> because of exposure to instruments used on, or receipt of blood, plasma derivatives, organs or tissues donated by, a patient who went on to develop CJD or vCJD*.</p>

<sup>##</sup> NB: A decision on the inclusion of corneal graft recipients in the "iatrogenic at risk" category is pending completion of a risk assessment.

\* The CJD Incidents Panel, which gives advice to the local team on what action needs to be taken when a patient who is diagnosed as having CJD or vCJD underwent surgery or donated blood, organs or tissues before CJD/vCJD was identified, will identify contacts who are potentially at risk.

## “輸血”による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病症例に関する最新情報

SEAC（海綿状脳症勧告委員会）

“輸血”による vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）症例に関する最新情報

### 問題点

1. 2003 年 12 月に保健大臣は、vCJD をその後に発症した人物から提供された血液を輸血されて 6 年半後に vCJD のため死亡した 1 名の患者の死亡について、英国議会に報告した。

### 背景

#### 輸血による vCJD 症例

2. その受血者は、献血の時点では vCJD の臨床症状のみられなかった血液提供者から 1996 年に輸血を受けた。その献血者は 1999 年に vCJD を発症した。受血者は 2003 年秋に vCJD のために死亡した。症例報告は最近、Llewelyn らによって 2004 年に Lancet に発表された（付属文書 1）。

3. 献血者自身が vCJD を発症する 3 年前にその献血者の血液が感染性である場合や、6 年半の潜伏期の後にその受血者が vCJD を発症した場合には、この vCJD が輸血によって献血者から受血者へと伝播された可能性がある。この患者が BSE（ウシ海綿状脳症）に感染した肉や肉製品を摂取することによって vCJD に罹患した可能性もあることから、これはあくまでも可能性であってその因果関係が証明されたわけではない。

4. このような vCJD の発生は全く予期しないことではなく、最近 7 年間にわたって SEAC は、血液が感染性を有することがあるという仮定の下に、また予防的な危険評価に基づいて作業を行なってきた。血液供給事業を保護するために保健省と国立血液事業所によって既に対策が適宜とられてきた。その上、動物を用いた実験的研究によって、プリオン病は輸血を介して伝播されうることが証明されている。

#### 本症例に関する議会での質疑

5. 輸血による vCJD 症例に関しての保健大臣が行なった声明や補足的な議会での質疑応答は、付属文書 2 に示す。

## 血液供給事業を保護するための対策は既に実施

6. 輸血された血液からの CJD の伝播の可能性を考慮して、CJD 感染者の供血から“危険性のある”人達を保護するために除外基準が適宜作成されている（付属文書 3）。英国で適宜行なわれている予防的措置は次の通りである：

- ・ 輸血用の血液はすべて、1999 年 10 月 31 日以降、白血球除去処理（ろ過による白血球の除去）が行なわれてきた。
- ・ 1999 年末から、血液製剤用の血漿は、英国以外の国から調達されてきた。
- ・ 2002 年 12 月以降、1996 年 1 月 1 日以後に生まれた人達のための新鮮凍結血漿は、米国から調達してきた。

7. 2003 年 6 月に、危険病原体に関する勧告委員会（ACDP）は、伝播可能な海綿状脳症病原体に対する安全な作業と感染防止に関する改訂指針を発表した（ウェブリンク <http://www.doh.gov.uk/cjd/tseguidance/>を参照のこと）。ACDP 指針は、血液は感染能力を有することがあるが、sCJD または vCJD の感染者からの血液については感染力は低いと推察している。この指針は、以前の SEAC の勧告と、ACDP/SEAC 合同作業グループからの勧告に基づいている。

## 以前の SEAC の見解

8. SEAC は、本委員会が最初に血液の白血球除去処理を勧告した 1997 年 10 月の時点では血液が感染力を有することがあるという可能性と、輸血による vCJD の伝播の危険性に関する評価を実施すべきであるという可能性を検討したが、これは、受血者を保護するために必要とされるいかなる対策に関する決定も知らせるのに役立つであろう。1999 年に SEAC は、Det Norske Veritas (DNV) 社による血液及び血液製剤におけ vCJD 感染への曝露の危険性評価に関する報告を検討した。この評価を行なった後、SEAC は、血液を介する vCJD 伝播の危険性を著しく低下させうる幾つかの対策、とくに白血球除去処理及び英国産の血漿製剤の排除を明らかにした。

9. 2002 年 6 月に SEAC は、進行中であり、その後の評価を改訂する必要があるような結果が得られるかもしれない幾つかの研究プロジェクトについて通知された。

## 輸血による TSE（伝播性海綿状脳症）の伝播に関する実験的研究の証拠

10. Houston ら（2000 年）<sup>a</sup>と Hunter ら（2002 年）（付属文書 4）は、実験的に BSE に感染させたヒツジまたはスクレイピーに自然感染したヒツジから採取した血液（400 – 450 ml）または白血球層（1 単位、400 – 450 ml の血液に相当する）を、スクレイピーに罹患しやすいヒツジに輸血し

た。17例の受血ヒツジのうちの2例に、典型的なTSEの臨床症状がみられた。これら2例の受血ヒツジはいずれも、供血動物がBSE感染の前臨床時期（発症していない時期）の間に採取された全血を輸血された。論文発表の時点ではまだ不完全であったが、本研究は全血または白血球層を輸血された24例の受血動物においてはBSE伝播頻度が少なくとも8%であることを示した。供血動物がBSE感染の前臨床時期の間に採取された全血を輸血されたさらに2例に感染が疑われれば、この頻度は17%にまで上昇するであろう。

<sup>a</sup> Houston F., Foster J.D., Chong A., Hunter N., Bostock C.J. (2000 年)。ヒツジにおける輸血によるBSEの伝播。Lancet 356 巻、999-1000 頁。

1 1. 供血動物から臨床的に末期の時点で採取された白血球層を輸血されたヒツジにおいて、1例の伝播陽性例が発生し、報告の時点では7例の白血球層の受血動物からは伝播例はみられなかった。

1 2. スクレイピーに自然感染した動物から採取した全血を輸血された21頭のヒツジのうち4頭において、論文発表に時点でスクレイピーの臨床症状がみられていた。これは、スクレイピーの伝播頻度が少なくとも受血動物の21%であることを示している。

1 3. Hunter ら（2002 年）は、感染力のあるのは白血球層画分に限定されるわけではなく、血漿及び赤血球画分またはその一方に著しく高い感染性のみられることもあると注釈している。

1 4. TSE を呈する動物由来の血液の感染性に関する以前の研究については、Brown ら（2001 年）が精査している（付属文書5を参照のこと）。実験モデルでは、TSEの潜伏期と臨床症状を呈する時期の両者の期間には、血液またはその血液成分が感染性を有しうことは明瞭であった。入手可能なデータを重視して、この著者達は、静脈内感染経路による本疾患の伝播は、脳内感染経路による伝播に比べて5-7倍量の全血、白血球または血漿を必要とすると考えた。

1 5. Brown ら（2001 年）による総説から、CJD 患者の血液において感染性を検出する試みはほとんどが孤発性CJDに集中しており、別の研究では医原性CJD及び家族性CJD由来の血液を用いて、げっ歯類でのバイオアッセイを用いた一部の研究では白血球層や全血、血漿に感染性が証明されたが、サルやチンパンジーでのバイオアッセイでは感染性が証明されなかった。vCJDの場合には、マウスでのバイオアッセイを用いて2名の患者由来の血液を検討したが感染性は認められなかった（Bruce ら、2001 年）<sup>b</sup>が、種の壁があるために感受性が制限されたとも考えられた。

<sup>b</sup> Bruce M.E., McConnell I., Will R.G., Ironside J.W. (2001 年)。神経外組織における異型クロイツフェルト・ヤコブ病の感染性の検出。Lancet 358 巻、208-209 頁。

1 6. Herzog ら（2004 年）（SEAC INF/81/6 の論文を参照のこと）は、霊長類のデータに基づいて、静脈内感染経路がBSEの伝播にとって、脳内感染経路と同じほど有効であると考えらるべきだと報告した。これは、血液が身体全体に感染性を運搬しうることを示している。

## 輸血によるプリオン病の伝播に関しての SEAC の見解

17. 2002 年 9 月に SEAC は、Hunter ら（2002 年）のヒツジにおける輸血実験を検討し、本研究は危険レベルに関する情報を直接的に発しているわけではないが、血液または血液製剤の輸血によるヒトの健康に対する理論的危険性は残されているという結論を出した。SEAC は、いずれの血液画分が感染力を有するのか、またその感染力が潜伏期における段階に応じて変動するのかどうかを解明するために、さらに標的を絞った分画実験を実施すべきであり、白血球を除去したヒツジ血液についての感染性についての試験も含めるべきであると勧告した。

## EC（欧州共同体）科学運営委員会（SSC）の見解

18. SSC は、2002 年 9 月発行のその“見解”（付属文書 6）の中で、Hunter ら（2002 年）によるヒツジを用いた輸血による BSE 伝播研究を精査した。SSC は、“これらの結果は、既に発表された SSC、SCMPMD 及び EMEA の血液安全性に関する見解及び勧告を支持するものである”と結論した。（これらの見解は、付属文書 6 の SSC 見解の 7 頁及び 8 頁に要約されている）。SSC は、“血液を介した vCJD の感染伝播をさらに詳細に研究することが緊急に必要ではあるが、この論文に示されたデータは、血液の安全性を評価するための新規の方法ややり方を導入することを正当化したり議論したりするものではない”とも述べた。

## 同封した資料の一覧

### 付属文書 1

Llewelyn C.A., Hewitt P.E., Knight R.S., G., Amar K., Cousens S., Mackenzie J., Will R.G. (2004 年)。輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の伝播の可能性。Lancet 363 巻、417 – 421 頁。

### 付属文書 2

保健大臣による 2003 年 12 月 17 日付けの声明及び関係する議会での質疑

### 付属文書 3

伝播性海綿状脳症病原体に関する ACDP/SEAC 指針：安全な作業及び感染防止。

第 4 部からの抜粋：健康管理の職務遂行における CJD 及び関連疾患の感染防御

付属文書 A.1 ヒトの組織及び体液における TSE 感染性因子の分布

#### 付属文書 4

Hunter N., Foster J., Chong A., McCutcheon S., Parnham D., Eaton S., Mackenzie C., Houston F. (2002 年)。輸血によるプリオン病の伝播。J. Gen. Virol. 83 巻、2897 – 2905 頁。

#### 付属文書 5

Brown P., Cervenuáková L., Diringer H. (2001 年)。クロイツフェルト・ヤコブ病における血液の感染性と診断的スクリーニングテストに向けた展望。J. Lab. Clin. Med. 137 巻、5 – 13 頁。

#### 付属文書 6

2002 年 9 月 12 – 13 日に採択された“ヒツジにおける輸血による BSE 伝播に関する最近の論文（Houston ら、2000 年；Hunter ら、2002 年）の意味するところ”に対する EC 科学運営委員会の見解

#### 危険病原体に関する勧告委員会及び海綿状脳症勧告委員会からの指針

「伝播性海綿状脳症病原体：安全な作業、感染防止、健康管理の職務遂行における CJD 及び関連疾患の感染防御」からの抜粋

#### 第 4 部

##### 健康管理の職務遂行における CJD 及び関連疾患の感染防御

##### 血液

4. 1 0 進行中の疫学研究では、CJD や vCJD のいずれの症例も血液や血液製剤に原因のあることが明らかにされていない。しかし、vCJD は比較的新しい疾患であり、それに関するデータは少ない。一部の血液成分を脳内接種すると時々 CJD 病原体が伝播されうるという実験的証拠がある。最近の研究（Bruce ら、2001 年；Wadsworth ら、2001 年）では、vCJD 患者由来の血液から調製された白血球層に感染性や PrP<sup>res</sup>（プロテアーゼ抵抗性のプリオン蛋白質）が認められなかった。しかし、実験的に作出された BSE が全血輸血を介してヒツジからヒツジへと伝播することが、進行中の実験的研究で報告された（Hunter ら、2002 年）。

4. 1 1 輸血された血液を介して CJD の伝播が起こる可能性のあることを考慮して、“危険性のある”人達を CJD（表 4a、第 2、3 節を参照のこと）に罹患した供血から守るために、除外基準が設定された。その上、血液または血液製剤を介する vCJD 伝播の危険性を取り巻いている不確実さの

見地から、次のような予防的措置が英国では適宜行なわれてきた：

- ・ 1999 年 10 月 31 日以降は、輸血用の血液はすべて白血球除去処理（白血球をろ過によって除去すること）されている；
- ・ 血液製剤用の血漿は、1998 年以降、英国以外の国から調達されてきた；
- ・ 1996 年 1 月 1 日以後に生まれた人達のための新鮮凍結血漿（FFP）は、2002 年以降米国から調達されてきた。

## 患者リスクグループ

4.16 患者や健康管理の職務を行なっている職員への伝播を防止するための対策を検討する時には、症状のみられる患者、すなわち、明白なまたは可能性の高いまたは可能性のある CJD や vCJD に関する診断基準を満たす患者と、無症状の患者、すなわち、臨床症状はみられないが、CJD や vCJD の 1 つを発症する危険性が潜在的にある、つまりリスクグループの 1 つに組み込ませる治療歴または家族歴のある患者とを区別することは役立つ。

下の表 4a は、症状のみられる患者と無症状の患者の危険状態の分類を詳細に示したものである。

表 4a . 危険性による患者の分類

### 1. 症状のみられる患者

1. 1 明白なまたは可能性の高いまたは可能性のある CJD や vCJD に関する診断基準を満たす患者（診断基準については付属文書 B を参照のこと）
1. 2 可能性のある CJD や vCJD の判定基準を満たしていないが CJD の診断が積極的に検討されている、未知の病因による神経疾患のみられる患者

### 2. 遺伝子変異に結び付いた家族性 CJD の危険のある無症状の患者

2. 1 CJD または他のプリオン病に罹患した 2 名以上の血縁者、または、家族性 CJD を示す遺伝子変異を呈することが知られている 1 名の親族がいるか、または以前にいた人
2. 2 CJD または他のプリオン病を発症する危険性が著しく高いことが特殊な遺伝学的検査によって証明されている人

### 3. 医源性曝露<sup>##</sup>によって潜在的に危険性のある無症状の患者

3. 1 例えば成長ホルモンや生殖腺刺激ホルモンなどのヒト脳下垂体由来のホルモンを供与されたヒト
3. 2 脳硬膜の移植片を供与された人。（1992 年 8 月以前に腫瘍または脊椎嚢胞のために神経外科的処置や手術を受けた人は、硬脳膜を移植されている可能性がある。このような人達は、脳硬膜が使用されなかったという証明が得られなければ、危険性のある人として対処されるべきである）。
3. 3 CJD または vCJD をずっと発症していた患者に用いられた器具への曝露や、このよ

うな患者から提供された血液、血漿分画製剤、臓器または組織の授与のために潜在的に危険性がある者として接触されてきた患者\*

##注意：角膜移植患者を“医原的危険性のある患者”の分類に入れるかどうかの決定は、危険評価が完了していない未決定事項である。

\*CJD 発生審査委員会は、CJD または vCJD に罹患していると診断される患者が、その CJD や vCJD が確認される以前に外科手術を受けたり、血液や臓器、組織を提供したりした時にどのような処置をとる必要があるかを地方の医療チームに勧告するが、この委員会が、潜在的に危険性のある人との接触を検証する。

## 文献 9

Predicting the CJD epidemic in humans

人におけるクロイツフェルト・ヤコブ病  
流行の予測

出典

Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, et al, *Nature* 1997; 385: 197-8.

# Predicting the CJD epidemic in humans

**Fourteen cases of new-variant Creutzfeldt–Jakob disease have so far been confirmed in the United Kingdom. Are they the start of an epidemic? If so, how informative will cases in the next few years be in predicting its course?**

S. N. Cousens, E. Vynnycky,  
M. Zeidler, R. G. Will and P. G. Smith

Since the description of ten cases of a new variant of Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) in the United Kingdom in March 1996 (refs 1, 2), four more UK cases and one French case have been confirmed<sup>3</sup>. It remains unknown whether the 'new form' of CJD is due to human infection with the agent responsible for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle<sup>1,2</sup>. But the possibility that many infected cows have entered the human food supply<sup>4</sup> has fuelled fears that there might be many cases of vCJD in the future. Too little is known about prion diseases to make, at this stage, confident predictions about what might happen in humans. But the rate at which a disease appears early in an epidemic can give clues about its future size.

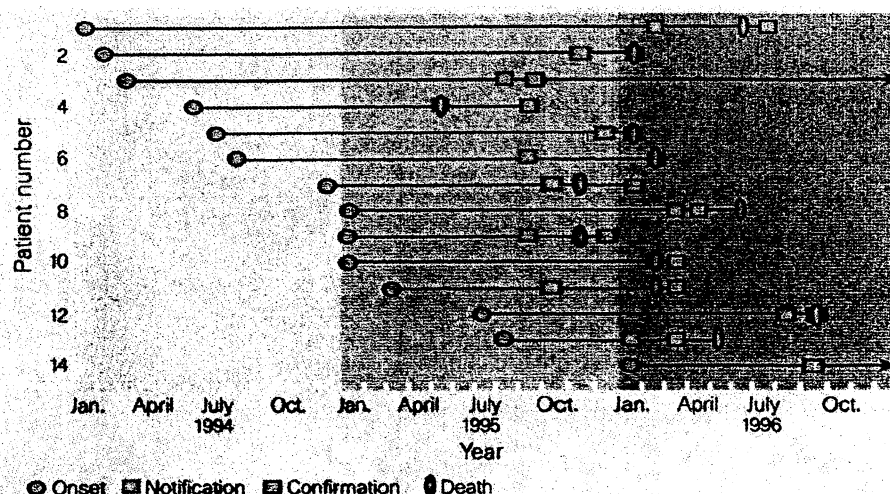
Assuming that vCJD is due to exposure to the BSE agent, we consider two related questions. Given that only 14 UK cases have been confirmed up to the end of 1996, with 13 showing clinical onset in 1994 or 1995, can we rule out the possibility of a large epidemic of vCJD? If not, how informative will cases in the next few years be in predicting the epidemic?

We used mathematical models that make assumptions about the distribution of exposure of the human population to the BSE agent over time and about the time from infection to clinical onset (incubation period) of vCJD. The models estimate, by back calculation<sup>5</sup>, how many human infections eventually resulting in disease would have been required to produce 13 cases of vCJD with onset in 1994/95 (see figure) and how many cases might arise in the next three years.

**Table 1 Numbers of BSE cases**

Year of clinical onset	No. of confirmed cases	No. of cases using maximum bounds on under-reporting
	(EPA)	(EPB)
1983	0	25
1984	0	50
1985	15	240
1986	63	1,052
1987	662	3,310
1988	3,238	4,760
1989	7,823	7,823
1990	14,693	14,693
1991	26,160	26,160
1992	37,488	37,488
1993	34,089	34,089
1994	22,957	22,957
1995	13,766	13,766
1996*	2,262	2,262

EP, exposure pattern. \*Up to 31 March.



Dates of onset, death, referral and confirmation of diagnosis for 14 cases of new-variant CJD in the United Kingdom. For the case with most recent onset, referral and confirmation were almost simultaneous.

We assume that, until 1989, the number of people newly infected with the BSE agent each year was proportional to the number of cases of BSE with onset in that year (Table 1). This assumption is reasonable if bovine material is infectious to humans for only a short period before cattle develop clinical BSE. The order requiring the destruction of cattle clinically suspected of having BSE was not introduced until August 1988, and, until then, clinically affected animals may themselves have entered the human food chain. Two sets of figures for the number of BSE cases are used. The first set, the number of confirmed cases of BSE, assumes that the degree of under-reporting of BSE changed little over time (exposure pattern A). The second set (exposure pattern B) assumes that under-reporting was greatest early in the epidemic (maximum estimates, kindly provided by R. Anderson and N. Ferguson, based on their BSE epidemic model<sup>6</sup>).

In November 1989, UK legislation was introduced that banned specified bovine offals (SBO) from human consumption. We further assume that from 1990 the number of people newly infected each year, while remaining proportional to annual numbers of BSE cases, decreased by 90 or 100 per cent.

We assume that individuals infected with the BSE agent develop vCJD after a long and variable incubation period. Just how long and variable, we do not at present know. For many infectious diseases, the distribution of incubation periods is roughly lognormal<sup>6</sup>. Other distributions used to model incubation periods include the gamma and the Weibull<sup>4,7</sup>. We used all three, unlagged, in our calculations.

The estimated number of infections is extremely sensitive to the shape of the incubation

period distribution, its mean and its variability; the number ranges from less than a hundred to many thousands (Table 2). The largest estimates arise with a long mean incubation period and little variation about the mean. Some important differences in the distribution curves greatly affect estimates of the epidemic size based on cases appearing early on. The lognormal distribution generally produces larger estimates than the gamma. The Weibull distribution produces an earlier rise in cases than the lognormal and gamma distributions and so implies a smaller total number of infections. Using the Weibull, the estimated number exceeds 1,000 in only a few situations, the largest being around 3,000.

Few data are available to guide our choice of incubation period for vCJD. But no cases of vCJD with onset before 1994 have been identified. If our model is to predict fewer than, say, five cases with onset before 1994, then the unlagged Weibull would not be a good approximation to the incubation period distribution and the mean incubation period of vCJD would be unlikely to be as short as five years. Several scenarios based on longer mean incubation periods would also be judged incompatible with no cases before 1994 (Table 2). But this restriction alone does not greatly reduce the range of possible outcomes.

For kuru, incubation periods of up to 30 years have been recorded<sup>8</sup>. The mean incubation period for CJD caused by contaminated human pituitary hormone is currently about 13 years<sup>9</sup>, although this may be an underestimate as cases with longer incubation periods may yet appear. The range of 'spreads' that we consider (90% of individuals developing disease within 1.5–2 times the mean incubation

**Table 2 Predicted numbers of new-variant CJD cases under various possible scenarios**

Mean incubation period (yr)	Ninetieth centile of incubation period distribution (yr)	Effectiveness of ban on specified bovine offals (%)	Lognormal incubation period distribution										Gamma incubation period distribution					
			Exposure pattern A					Exposure pattern B					Exposure pattern A				Exposure pattern B	
			Predicted cases with onset pre-1994	in 1996	in 1997	in 1998	Total no. of human infections	Predicted cases with onset pre-1994	in 1996	in 1997	in 1998	Total no. of human infections	Predicted cases with onset pre-1994	in 1996	in 1997	in 1998	Total no. of human infections	Total no. of human infections
10	15.0	90	3	12	15	18	213	5	10	12	13	151	4	11	14	17	211	156
		100	3	11	12	12	99	5	9	10	9	83	4	10	11	11	103	88
	20.0	90	13	8	8	7	104	17	7	7	7	101	15	7	8	7	117	114
		100	19	6	5	4	75	23	5	5	4	79	22	6	6	5	92	94
15	22.5	90	1	19	32	48	1,595	3	15	22	30	801	3	14	22	30	1,001	620
		100	1	18	29	40	714	3	14	21	27	430	3	13	19	24	469	342
	30.0	90	10	8	9	10	174	13	8	8	9	158	13	8	8	9	188	177
		100	13	7	6	6	107	16	6	6	6	107	19	7	7	6	137	137
20	30.0	90	1	26	54	97	12,000	2	19	34	54	5,000	2	16	27	41	4,000	2,179
		100	1	25	51	89	5,000	2	19	33	51	2,421	2	15	24	35	1,800	1,189
	40.0	90	8	9	10	11	284	11	8	9	10	244	13	8	9	9	276	255
		100	10	7	8	8	162	13	7	7	7	156	18	7	7	7	195	191
25	37.5	90	1	32	79	166	80,000	2	22	45	83	24,000	2	18	31	50	13,000	7,000
		100	1	31	76	156	35,000	2	22	45	80	13,000	2	17	28	44	6,000	4,000
	50.0	90	7	10	11	13	450	9	9	10	11	370	12	8	9	10	380	346
		100	8	8	9	9	245	11	8	8	8	228	17	7	7	8	263	256

Numbers greater than 2,500 have been rounded to the nearest 1,000. Numbers greater than 25,000 have been rounded to the nearest 5,000.

period) corresponds closely with the range of 'dispersion factors' reported for a variety of acute infectious diseases<sup>6</sup> and is consistent with that used to model the BSE epidemic<sup>4</sup>. A mean incubation period for vCJD of around 15 years points to an epidemic of between several hundred and several thousand cases. But a longer mean incubation period or a 'narrower' incubation period distribution allows for a much larger epidemic.

If under-reporting of BSE cases was common at the start of the epidemic and then declined (exposure pattern B), then we would be further into any BSE-related vCJD 'epidemic' than if under-reporting remained constant over time (exposure pattern A). Exposure pattern B therefore generally leads to lower estimates of the total number of infections. If, say, the distribution of vCJD incubation periods is lognormal, with a mean of 10 years and 90 per cent of infected individuals developing the disease within 15 years, and the SBO ban was 90% effective, exposure pattern B would indicate a total epidemic of about 151 infections (Table 2). Exposure pattern A would indicate a total epidemic of about 213 infections.

If bovine material becomes infectious to humans well before clinical onset of BSE, humans would have been exposed to the BSE agent earlier, relatively, than we have assumed. This would put us further into the vCJD 'epidemic' and so would generally lead to lower estimates of human infections. Although we assume that the SBO ban was either 90% or 100% effective, our results do not critically depend on this assumption. If, say, the SBO ban was only 50% effective, the estimated number of infections in the lognormal model is two to three times greater in the scenarios examined in Table 2. This difference is small compared with the effect of varying

the assumptions about incubation period.

If we allow for variability in onset times or the identification of further cases with onset in 1994/95, an even wider range of outcomes is possible. The 13 cases identified are compatible with an underlying expected number of cases with onset in 1994/95 of anything from 6 to 20 (95% confidence interval), resulting in a proportional decrease or increase in the numbers in Table 2. Given the typically long delay between onset and confirmation (see figure), further cases with onset in 1994/95 are likely. If cases continue to accrue at the present rate, the final number with onset in 1994/95 might be about 23 (C. P. Farrington and D. De Angelis, personal communication).

We hesitate to draw sweeping conclusions from calculations based on few data and several currently unverifiable assumptions. Enormous uncertainty inevitably surrounds any modelling when only 14 cases of the disease have been confirmed and without good information about the incubation period distribution. Still, if cases of vCJD are due to exposure to the BSE agent, as recent evidence suggests<sup>10</sup>, two tentative conclusions may be drawn. First, it would be premature to conclude that because only 14 UK cases have been confirmed so far, any subsequent epidemic will necessarily be small. Second, although the numbers of cases over the next few years may provide a better indication of how large any epidemic might eventually be, much uncertainty may remain even in four years' time.

If, for example, the number of vCJD cases with onset in each of the next three years is roughly constant and less than 20 a year, the final size of the epidemic may well be a few hundred cases or less. Alternatively, if there are 25 or more cases with onset in 1996, with a

doubling or tripling in each of the following years, this would be compatible with a long mean incubation period and an epidemic of many thousand cases. On the other hand, 20 or so cases in 1996, 30–35 in 1997 and about 50 in 1998 would be compatible with both a lognormally distributed incubation period with a mean of 15 years and a ninetieth centile at 22.5 years (around 1,600 infections) and a gamma-distributed incubation period with a mean of 25 years and a ninetieth centile at 37.5 years (around 13,000 infections) (exposure pattern A; SBO ban, 90% effective).

If it is shown that vCJD is due to exposure to the BSE agent, then improved estimates of the incubation period distributions of the two closest analogies we have to vCJD – kuru and CJD in recipients of pituitary hormones – will become a high priority. So too will estimates of the routes and the amount of infectious material entering the human food supply. □

S. N. Cousens, E. Vynnycky and P. G. Smith are in the Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK. M. Zeidler and R. G. Will are at the National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, UK.

Acknowledgement: We thank R. Kimberlin and P. Fine for comments on earlier versions of the manuscript. Correspondence should be addressed to S. N. C.

- Statement by the UK Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (House of Commons, 20 March 1996; HMSO).
- Will, R. G. *et al. Lancet* 347, 921–925 (1996).
- Chazot, G. *et al. Lancet* 347, 1181 (1996).
- Anderson, R. M. *et al. Nature* 382, 779–788 (1996).
- Brookmeyer, R. *Biometrics* 52, 781–796 (1996).
- Sartwell, P. E. *Am. J. Hyg.* 51, 310–318 (1950).
- Marion, S. A. & Schechter, M. T. *Stat. Med.* 12, 617–631 (1993).
- Klitzman, R. L., Alpers, M. P. & Gajdusek, D. C. *Neuroepidemiology* 3, 3–20 (1984).
- Brown, P., Preece, M. A. & Will, R. G. *Lancet* 340, 24–27 (1992).
- Collinge, J., Sidle, K. C. L., Meads, J., Ironside, J. & Hill, A. F. *Nature* 383, 685–690 (1996).

## 人におけるクロイツフェルト・ヤコブ病流行の予測

### 人における CJD 流行の予測

これまでに英国内で新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が 14 例確認されている。これはこの疾患の流行の始まりを意味するのであろうか。そうであるなら、今後数年間に発生する症例から流行の予測に有用などのような情報が得られるだろうか。

S. N. Cousens, E. Vynnycky, M. Zeidler, R. G. Will and P. G. Smith

新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) は英国内の 10 例が 1996 年 3 月に報告されて以来 (文献 1、2)、新たに英国で 4 例、フランスで 1 例が確認されている<sup>3</sup>。この「新型」CJD が牛のウシ海綿状脳症 (BSE) 病原体の人への感染によるものなのかは明らかになっていない<sup>1,2</sup>。しかし、多くの感染乳牛が人の食糧中に流入していた可能性が<sup>4</sup>、将来、多数の vCJD 例が発生するかもしれないという危惧を煽る結果となっている。現段階ではプリオン病に関する知識は非常に少なく、人において何が起るのかを正確に予測することはできない。しかし、流行初期の疾患発生頻度から、将来の流行の規模に関する鍵が得られる可能性がある。

vCJD が BSE 病原体への曝露から生じると仮定すると、我々は 2 つの関連する疑問を抱く。英国で 1996 年末までに確認されたのは 14 例のみで、その中の 13 例が 1994 年または 1995 年に臨床症状を発症したことを考えると、vCJD の大規模な流行の可能性を排除することは可能であろうか。もし不可能ならば、今後数年間に発生する症例は流行の予測に有用などのような情報を与えてくれるだろうか。

我々は数学モデルを用いて、人間集団における BSE 病原体への長期にわたる曝露の分布、および vCJD の感染から臨床症状の発現までの時間 (潜伏期間) を推定した。このモデルにより、逆計算<sup>5</sup>を行って、1994/95 に発病した 13 例の vCJD が発生するには、何名の感染が必要であったのかを推定し (図を参照)、また今後 3 年間に何例が発生するかを推定する。

1989 年までは、毎年の BSE 病原体の新たな感染者数は、各年の BSE 発症例数に比例すると我々は仮定する (表 1)。牛由来の原材料が牛が BSE の臨床症状を発現するまでの短い期間のみ人への感染性を持つとすれば、この仮定は妥当である。BSE の臨床的疑いのある牛を殺処分とする規則は 1988 年 8 月まで導入されておらず、それまでは臨床症状を呈した動物が人の食糧中に混入していた可能性がある。BSE の症例数を示す 2 種のデータの図を用いた。BSE 確認例数を示す第 1 のデータは、BSE の報告漏れの程度が時間と共に小さくなったと推定している (曝露パターン A)。第 2 のデータ (曝露パターン B) は報告漏れ数が流行の初期に最大であったと推定している (R. Anderson と N. Ferguson によって寛大

にも提供された最大推定値、彼らの BSE 流行モデル<sup>4</sup>に基づく)。

1989 年 11 月、英国の法律は牛特定臓器 (SBO) の食用使用を禁止した。我々はさらに 1990 年以降、毎年新たな感染者数が、各年の BSE 症例数に比例しながらも、90%から 100%の減少を示したと仮定する。

我々は BSE 病原体に感染した人は長い、また様々な期間の潜伏期を経て CJD を発症すると仮定する。期間の長さ、期間の変動の大きさは、現在のところ不明である。多くの感染症では、潜伏期間の分布は概ね対数正規型である。潜伏期間のモデル化に用いられる他の分布型としては、ガンマ分布とワイブル分布<sup>47</sup>がある。我々は計算にすべての遅れを伴わない 3 種のモデルを使用した。

感染者推定数は潜伏期間の分布型、平均値および変動から大きな影響を受け、その数は 100 人未満から何千人までと幅がある (表 2)。最大の推定数は平均潜伏期間が長く、平均値の分散が小さい場合に得られる。分布曲線の重要な差によって、初期に発生した症例に基づく流行規模の推定が大きく影響されることもある。対数正規分布では一般にガンマ分布よりも推定数が大きくなる。ワイブル分布では、対数正規およびガンマ分布よりも症例数が早期に増加し、従って合計感染者数が少ないことが示される。ワイブル分布を用いると、推定値が 1,000 人を超えるのは数少ない状況のみであり、最大は約 3,000 人となる。

vCJD の潜伏期間の選択に我々が利用可能なデータはほとんどない。しかし、1994 年以前には vCJD 発症例は確認されていない。我々のモデルから 1994 年以前の発症例が、たとえば 5 例未満と推定されるのであれば、遅れを伴わないワイブル分布は潜伏期間の分布に対する良い近似とはならないであろうし、vCJD の平均潜伏期間は 5 年という短期にはならないであろう。より長期の平均潜伏期間に基づく数種のシナリオもまた、1994 年以前に症例がないことと矛盾していないと判断されるだろう (表 2)。この制限のみでは起こりうる結果の幅を大きく縮小させることにはならない。

クールーでは、最大 30 年までの潜伏期間が記録されている<sup>8</sup>。汚染されたヒト下垂体ホルモンによって起こる CJD の平均潜伏期間は、現在のところ約 13 年であるが<sup>9</sup>、これはより長い潜伏期間を経て発症する症例がまだ出現していないために、過小評価と考えられる。我々の考える「広がり」の幅 (90%の感染者が平均潜伏期間の 1.5 から 2 倍以内の期間に疾患を発症する) は、多数の急性感染症に報告されている「分散因子」の幅と密接な相関を示し<sup>6</sup>、BSE 流行のモデル化に用いられた幅と一致している<sup>4</sup>。約 15 年という vCJD の平均潜伏期間は数百から数千の間の症例数の発生を示唆している。しかし、平均潜伏期間が長くなると、または潜伏期間の分布幅が狭くなると、かなり大規模な発生が予測される。

BSE 症例の報告漏れが流行開始時に一般的に認められ、その後に減少を示したとすると (曝露パターン B)、報告漏れが長期にわたって一定数であった (曝露パターン A) よりも、すべての BSE 関連の vCJD の「流行」をさらに深く検討することになるだろう。従って曝露パターン B では一般に総感染者数は過小推定される。例えば、vCJD の潜伏期間の分布が対数正規型であり、平均値が 10 年間、感染者の 90%が 15 年以内に発症し、SBO 使用禁

止が 90%有効であれば、曝露パターン B は約 151 例の総感染者数を持つ流行を示唆するであろう（表 2）。曝露パターン A は 213 例の総感染者数を持つ流行を示唆するであろう。

牛由来の原材料が BSE の臨床症状の発現よりもかなり前に、人に対する感染性を持つようになるのであれば、人は我々が推定するよりも早期に BSE 病原体に曝露していることになるだろう。このことから、我々はさらに深く vCJD の「流行」を検討することになるであろうし、このため一般に人の感染者推定数が低くなる。我々は SBO 使用禁止が 90%あるいは 100%有効であったと推定しているが、我々の結果はこの推定に大きく基づくものではない。例えば、SBO 使用禁止の有効性がわずか 50%だった場合、対数正規モデルにおける感染者推定数は表 2 において検討したシナリオの 2 倍から 3 倍となる。この差は潜伏期間の推定値を変動させる効果と比べると小さい。

発症時期が変動すること、または 1994/95 年に発症した症例がさらに確認されることを考慮に入れるならば、さらに広い幅の結果を得ることが可能となる。確認されている 13 例は、表 2 において比例的な減少または増加を示している 1994/95 年に発症したと予測される可能性数の 6 例から 20 例（95%信頼区間）の間のどの数字とも適合する。発症から確認までに典型的に長く遅延した期間があったとすると（図を参照）、さらなる症例が 1994/95 年に発生したと考えられる。症例の発生が現在の割合で増え続けているとすれば、1994/95 年に発症した症例の最終的な数は 23 例となるだろう（C. P. Farrington and D. De Angdis、私信）。

我々は少ないデータに基づいた計算と現在立証が不可能ないくつかの推定から包括的な結論を導くことを躊躇する。わずか 14 例が確認されているのみで、また潜伏期間に関する情報が不十分である場合には、どのようなモデル化にも必然的に大きな不確実性が生じる。しかし、最近の根拠が示唆しているように<sup>10</sup>、vCJD の症例が BSE 病原体に対する曝露によるものとすれば、2 つの暫定的な結論が導かれるだろう。第 1 に、これまでに確認されているのは英国の 14 例のみであることから、将来の流行は必然的に規模が小さいと結論することは早急と考えられる。第 2 に、今後数年間の症例数によって、流行が最終的にどの程度の規模になるのかが示されるであろうが、この 4 年間という期間においてでさえも不確実性は大きいだろう。

例えば、次の 3 年間に vCJD を発症する症例の毎年数が概ね一定で、年に 20 症例以内であれば、流行の最終的な規模は数百例か、またはそれより少ないであろうと十分考えられる。あるいは、1996 年に発症した症例が 25 例以上あり、その後に毎年 2 倍または 3 倍となる場合、平均潜伏期間は延長し、症例数が何千例にもなる流行となるだろう。一方、1996 年に 20 例程度、1997 年に 30 - 35 例、1998 年に約 50 例の発症例がある場合、潜伏期間は平均 15 年、90 パーセンタイルが 22.5 年（感染者数約 1,600 人）の対数正規分布、および平均 25 年、90 パーセンタイルが 37.5 年（感染者数約 13,000 人）のガンマ分布の両方を示すだろう（曝露パターン A、SBO 使用禁止が 90%有効）。

vCJD が BSE 病原体への曝露から生じることが証明されると、下垂体ホルモン服用患者

におけるクールーと CJD という、我々が知る vCJD に最も近い 2 つの類似する疾患における潜伏期間の分布をさらに推定し直すことが優先課題となるであろう。また、人の食糧中に流入する感染材料の経路と量の推定も同様に重要視されるだろう。

C. S. N. Cousens、E. Vynnycky および P. G. Smith は、ロンドン大学公衆衛生・熱帯医学大学院の疫学・人口学部に所属している（住所：Keppel Street, London WC1E 7HT, 英国）。M. Zeidler と R. G. Will は Western General Hospital の国立 CJD 調査部に所属している（住所：Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, 英国）。

謝辞：我々は R. Kimberlin と P. Fine に対して初期草稿にコメントを下さったことに感謝する。

連絡の場合は S.N.C.まで。

## 文献 10

Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease  
onsets and deaths in the UK,  
January 1994-December 2003

英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病  
の発生数と死亡数  
1994 年 1 月-2003 年 12 月

出典

Andrews NJ, Senior Statistician, Statistics Unit, CDSC, Health Protection  
Agency, 16 January, 2004.

# Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets and deaths in the UK

January 1994 – December 2003

N J Andrews, Senior Statistician

Statistics Unit, CDSC, Health Protection Agency

16<sup>th</sup> January 2004

## Summary

Two new cases of vCJD were diagnosed from October to December 2003, bringing the total to 145. Two cases died in the last quarter to bring the total number of deaths to 139 with six diagnosed cases alive.

There is statistically significant evidence ( $p=0.001$  for death,  $p=0.0003$  for disease onset) that the epidemic is no longer increasing exponentially. Furthermore estimates from quadratic models fitted to the incidence suggest that the epidemic may have reached a peak. Estimates for the time of this peak are September 1999 (95% CI: December 1998-June 2001) for disease onset and December 2000 (95% CI: March 2000-August 2002) for deaths. Although these models suggest a peak may have been reached, for the deaths data an alternative model with an increase to a plateau of 19 deaths per year rather than a peak was also fitted and was consistent with the data. The fact that the epidemic may have reached a peak does not exclude the possibility of further peaks in the future.

For the purposes of short-term predictions the model used is important; predictions are best made based on the quadratic model or plateau model rather than the exponential model which has a poor fit. The quadratic models estimate the current incidence of onsets to be 2.5 per quarter and deaths to be 3.5 per quarter with 11 deaths predicted in the next 12 months (95% prediction interval 4 to 19). The plateau model estimates the current incidence of deaths to be 4.9 per quarter with 19 deaths predicted in the next 12 months (95% prediction interval 10 to 29). A plateau model has not as yet been fitted to the onsets data.

An analysis that looks at deaths by birth cohort (pre 1970, 1970s, 1980s) showed that the shape of the epidemic differs between cohorts, mainly due to the fact that deaths of individuals born in the 1980s were only seen from 1999 onwards.

## 1. Introduction

Each quarter data on diagnosed cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) in the UK are reviewed in order to investigate trends in the underlying rate at which disease onsets and deaths are occurring. The present report reviews the data for all individuals who had been classified as definite or probable cases by the end of December 2003. Since the previous report, which covered the period to the end of September 2003 two further cases of vCJD have been diagnosed giving a total of 145 cases. There have now been a total of 139 deaths reported with two in the most recent quarter.

## 2. Background information

Definite cases are those confirmed neuropathologically. To date all probable cases for which neuropathological data have become available have subsequently been confirmed as definite. The date of diagnosis is taken as the date when diagnosed as probable or, when this is not available, the date of confirmation of a definite case.

For these analyses we have included all cases notified to the National CJD Surveillance Unit and classified as definite or probable by the end of December 2003 (Table 1).

**Table 1. Cases of vCJD classified as definite or probable  
by end of December 2003.**

	<b>Died*</b>	<b>Alive</b>	<b>Total</b>
Male	78	4	82
Female	61	2	63
<b>Total</b>	<b>139</b>	<b>6</b>	<b>145</b>

\* Deaths including 103 definite, 35 probable (without neuropathological confirmation), 1 probable (neuropathological confirmation pending).

Although 57% are male this proportion is not significantly different from 50% ( $p=0.14$ ).

Numbers of cases by onset, notification, diagnosis and death are given below by quarter (Table 2) along with the median age at death by year of death (Table 3). The median number of days from onset to diagnosis is 334 days and from onset to death is 414 days. The overall median age at death is 28 with a range from 14 to 74.

**Table 2. Quarterly cases by onset, notification, diagnosis & death.**

Quarter	Onset	Notification	Diagnosis	Death
94-1	3	0	0	0
94-2	1	0	0	0
94-3	2	0	0	0
94-4	2	0	0	0
95-1	4	0	1	0
95-2	0	1	0	1
95-3	3	3	2	0
95-4	3	4	4	2
96-1	5	4	4	5
96-2	2	1	1	3
96-3	0	3	2	1
96-4	4	1	1	1
97-1	2	6	5	4
97-2	0	0	1	3
97-3	4	5	4	1
97-4	8	2	2	2
98-1	4	1	2	2
98-2	6	4	5	2
98-3	6	7	2	2
98-4	1	8	8	12
99-1	5	2	5	4
99-2	9	5	5	1
99-3	5	6	4	4
99-4	10	3	3	6
00-1	7	8	6	6
00-2	4	8	8	8
00-3	3	7	10	10
00-4	10	6	3	4
01-1	3	4	9	6
01-2	7	8	5	7
01-3	3	4	5	4
01-4	4	5	6	3
02-1	3	6	4	7
02-2	2	4	7	5
02-3	4	3	4	1
02-4	5	2	1	4
03-1	1	4	5	5
03-2	0	4	2	6
03-3	0	4	7	5
03-4	0	2	2	2
Total	145	145	145	139

**Table 3. Annual cases by onset, notification, diagnosis and death (including median age at death by year of death).**

Year	Onset	Notification	Diagnosis	Death	Median age at death
1994	8	0	0	0	-
1995	10	8	7	3	-
1996	11	9	8	10	30
1997	14	13	12	10	26
1998	17	20	17	18	25.5
1999	29	16	17	15	29
2000	24	29	27	28	25.5
2001	17	21	25	20	28
2002	14	15	16	17	29
2003	1	14	16	18	28
<b>Total</b>	145	145	145	139	28

### 3. Methods

#### 3.1 Onsets

The incidence of onsets by quarter was analysed with Poisson models using polynomials (constant, exponential, quadratic exponential). When modelling the incidence of onsets over time, delay to diagnosis, and the fact that this delay may be shortening over time because of new diagnostic methods, must be taken into account. Consequently the data were cross-classified by quarter of onset and number of quarters delay from onset to diagnosis, and the delay from onset to diagnosis modelled using a gamma distribution with a mean that can vary over time.

#### 2.2 Deaths

After grouping deaths by quarter the incidence of deaths were modelled by Poisson regression using polynomials. Most deaths are reported quickly so an adjustment for reporting delay is not necessary. So far the age at death has not increased as may have been expected, assuming that most exposure to BSE ceased in the early 1990's. In order to examine this further the cases were stratified by quarter of death and birth cohort (pre1970, 1970s and 1980s). Trends in deaths over time were compared between these cohorts.

In order to further investigate whether the epidemic has reached a peak an alternative model was also considered using annual data in which incidence rises to a plateau.

#### 4. Results for Onsets

Since vCJD was first identified, the average interval between the onset of first symptoms and the diagnosis of vCJD has decreased. The mean delay to diagnosis is estimated to have reduced by an average of 5% per year and is currently estimated at 10 months.

Figure 1a shows the observed and expected number of onsets and the estimated trend (assuming exponential growth) with 95% confidence intervals (CIs). This model estimates that the number of onsets have increased by 9% per year since 1994 (95%CI 1.3-16). The estimated incidence in the current quarter is 6.1 cases per quarter.

A separate model including a quadratic trend showed significant evidence of a better fit ( $p=0.001$  for quadratic term). Figure 1b shows the quadratic model fitted to the data. The quadratic model is consistent with an epidemic that has reached a peak and this model gives an estimated current incidence of 2.5 onsets per quarter. If the quadratic model is assumed to be correct then the peak is estimated to have occurred in September 1999 with a 95% CI for the time of the peak from December 1998 to June 2001.

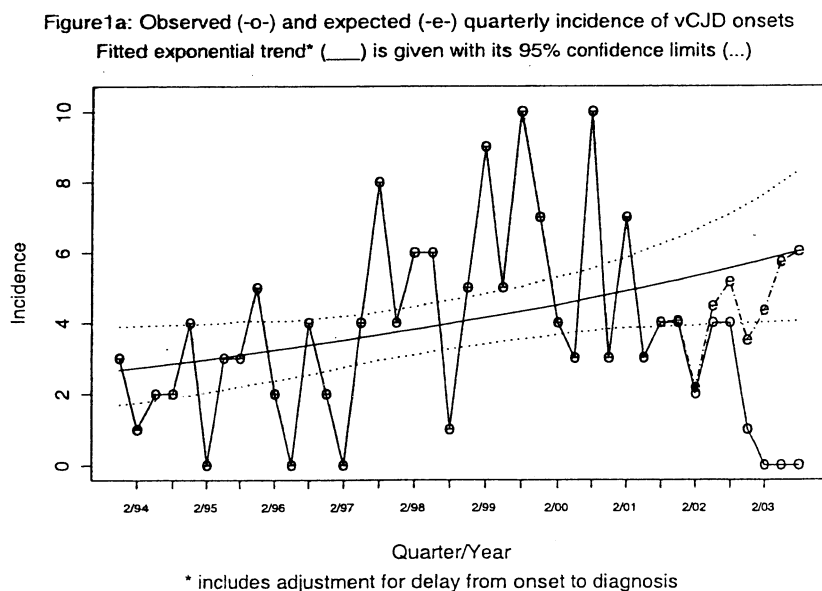
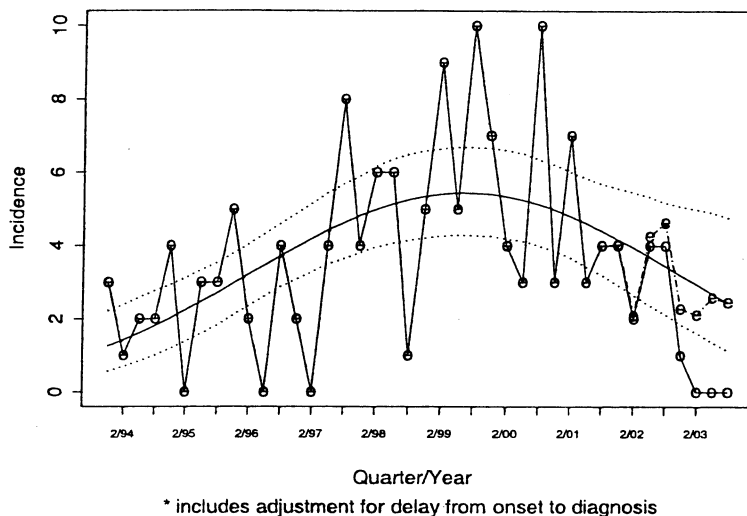


Figure1b: Observed (-o-) and expected (-e-) quarterly incidence of vCJD onsets  
Fitted quadratic trend\* (—) is given with its 95% confidence limits (...)



#### *Predicted onsets by the end of December 2003*

Based upon the exponential model, the estimated total number of cases with onset by December 2003 is 165 (145 already diagnosed +20 not yet diagnosed) with a 95% prediction interval of 158 to 174. Based on the quadratic model, however, the estimated total number of cases with onset by December 2003 is 155 (145 already diagnosed + 10 not yet diagnosed) with a 95% prediction interval of 150 to 162.

## 5. Results for Deaths

### 5.1 All deaths combined

Figure2a shows the observed numbers of deaths by quarter with the exponential model fitted. The annual number of deaths has increased by an estimated 13% per year, (95% CI, 5-20). Based on this model the estimate of the current quarterly incidence of deaths is 6.2.

The model that included a quadratic term gave a significantly better fit ( $p=0.0003$ ) indicating a departure from a constant exponential increase. Figure 2b shows the data with the fitted quadratic trend. This model estimates that the current quarterly incidence of deaths is 3.5. If the quadratic model is assumed to be correct then the peak is estimated to have occurred in December 2000 with a 95% CI for the time of the peak from March 2000 to August 2002.

An alternative model in which the incidence of deaths rises to a plateau was also fitted to the annual data (figure 2c). This model, which gave an estimate for the plateau at 19.5 deaths per year (4.9 per quarter), fitted the observed incidence of deaths as well as the quadratic model with neither model showing evidence of lack of fit. Therefore it is not possible to distinguish between a trend that has reached a peak and one that has reached a plateau.

Figure2a: Observed (-o-) quarterly incidence of vCJD deaths  
Fitted underlying trend (—) is given with its 95% confidence limits (...)

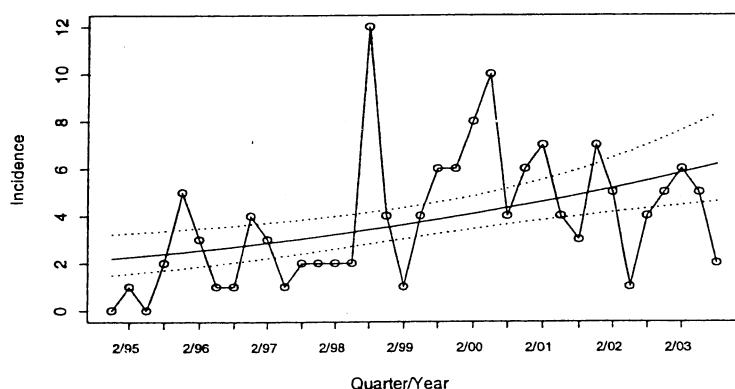


Figure2b: Observed (-o-) quarterly incidence of vCJD deaths  
Fitted underlying Quadratic trend (—) is given with its 95% confidence limits (...)

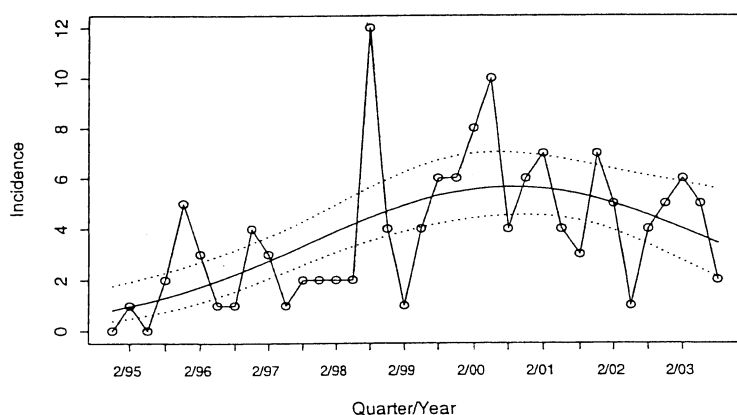
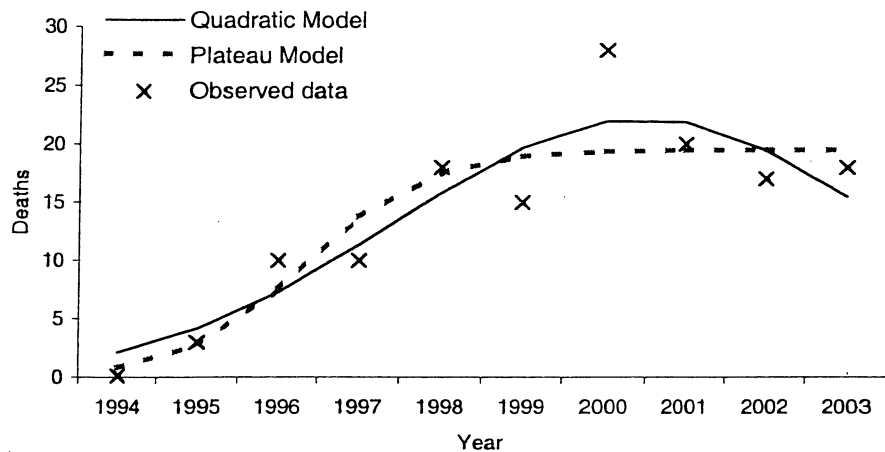


Figure 2c: Quadratic-exponential and plateau models for vCJD deaths incidence trend



#### *Prediction for deaths in the next 12 months*

From the model with an increasing exponential trend, the predicted total number of deaths in the next 12 months is 27 with a 95% prediction interval of 16 to 39. However the model with the quadratic term predicts a total of 11 deaths in the next 12 months with a 95% prediction interval of 4 to 19. The plateau model predicts a total of 19 deaths for the next 12 months with a 95% prediction interval of 10 to 29.

#### *Assessment of Predictions made at the end of December 2002*

The exponential model gave a prediction of 28 with a 95% prediction interval of 16-40, whereas the quadratic model gave a prediction of 13 with a 95% prediction interval of 5-23. The actual observed number was 18. Although this is within both prediction intervals it is more consistent with the prediction by the quadratic model.

### **5.2 Deaths by cohort**

The age at death has so far remained stable, contrary to what might be expected given that most exposure to BSE is presumed to have ceased in the early 1990s. This finding is consistent, for example, with different age-specific susceptibility or exposure or possibly different incubation periods by age. To examine this in more detail the epidemic curves (quadratic model) are compared in those born before 1970 with those born in the 1970s and the 1980s. This analysis showed significant differences by cohort in the shape of the fitted curves ( $p < 0.001$ ). The main difference is due to the fact that in the 1980's cohort no deaths were seen prior to 1999. Figure 3 shows the fitted quadratic epidemic curves for each of the cohorts. The shape of the curve in the pre 1970s cohort does not differ significantly from the 1970s cohort ( $p = 0.15$ ). Note that in the

1980s cohort the confidence intervals are very wide due to small numbers and it is unclear in this cohort whether or not the trend is still exponential

Figure3a: Quarterly incidence of vCJD deaths (born pre1970 cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits

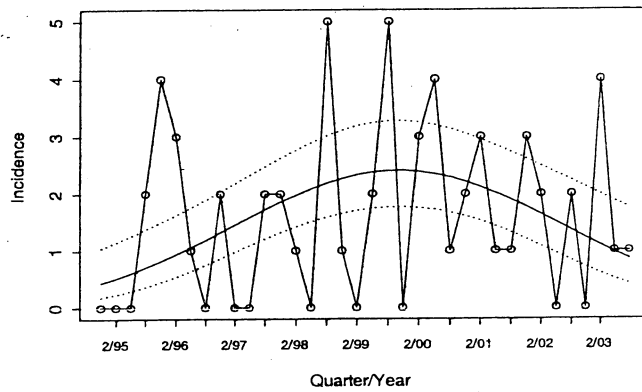


Figure3b: Quarterly incidence of vCJD deaths (born 1970s cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits

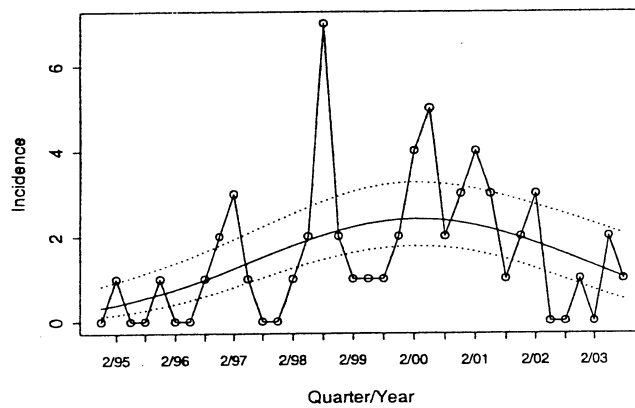
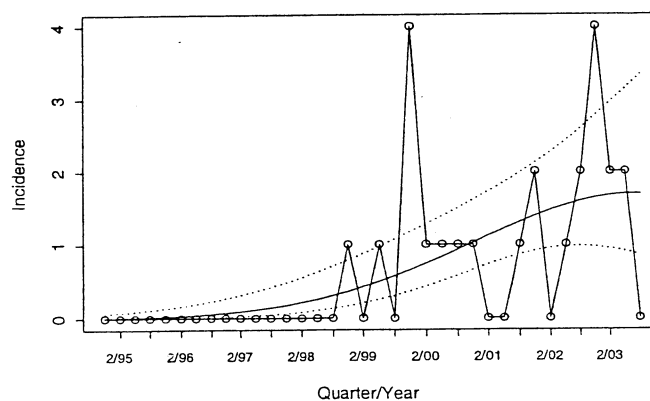


Figure3c: Quarterly incidence of vCJD deaths (born 1980s cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits



## Appendix (Extra Details not for the Website)

### Appendix 1. Parameter estimates for onsets

The parameters (with parametric percentile bootstrap 95% CI) for the model are given below along with an estimate of the total number of cases which have had onsets by the end of this quarter.

Parameter	Estimate (95% CI) (exponential model)	Estimate (quadratic-exponential model)
$\alpha$	4.02 (3.29 to 4.67)	5.31 (4.18 to 6.55)
$\beta$	0.021 (0.003 to 0.038)	0.017 (0.0001 to 0.037)
$\Gamma$		-0.0029 (-0.0048 to -0.0012)
$\rho$	-0.009 (-0.015 to -0.003)	-0.011 (-0.018 to -0.004)

#### Models

exponential incidence  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t-t_m))$

quadratic exponential incidence:  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t-t_m) + \gamma(t-t_m)^2)$

delay from onset to diagnosis has a gamma distribution with mean  $(u) = \exp(\rho t)$

$t$  is the current quarter,  $t_m$  is the middle quarter between the first onset and the current quarter

## Appendix 2. Parameter estimates for deaths

Parameter	Estimate (95% CI) (exponential model)	Estimate (95% CI) (quadratic-exponential model)
$\alpha$	0.639	-1.11
$\beta$	0.030 (0.012 – 0.046)	0.202
$\Gamma$		-0.0036 (-0.0056 to -0.0016)

exponential incidence  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t))$

quadratic exponential incidence:  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t) + \gamma(t)^2)$

$t$  is the current quarter

Models are compared by change in deviance. The variance is now NOT re-scaled to allow for over dispersion since it is not significant ( $p=0.07$ ). The analysis uses all deaths from the first quarter of 1995. The cubic term was also examined and was not significant ( $p=0.79$ ).

For the plateau model the formula is  $y = a/(1+\exp(b - ct))$  where  $a$  is the plateau,  $b$  effects the location of the rise and  $c$  the steepness of the rise. The parameter estimates for  $a$ ,  $b$  and  $c$  were 19.5, 4.5 and 1.34 respectively. The residual deviance was for this model was 7.6 on 6 d.f. compared to 8.8 on 6 d.f. for the quadratic exponential model.

**Appendix3: Estimated trend of onsets and deaths for this analysis and the analyses in previous quarters**

Analysis	Model parameter	Trend for Onsets	Trend for deaths
December 2003	Linear (Linear model)	1.09 (1.01 – 1.16)	1.13 (1.05-1.20)
	Quadratic term	-0.0029 (-0.0048 to -0.0012)	-0.0036 (-0.0056 to -0.0016)
	Cubic Term	not done	0.00003 (-0.0002 to 0.0003)
September 2003	Linear (Linear model)	1.10 (1.04 – 1.18)	1.15 (1.07-1.23)
	Quadratic term	-0.0025 (-0.0045 to -0.0007)	-0.0032 (-0.0054 to -0.0010)
	Cubic Term	not done	0.000011 (-0.001 to 0.0003)
June 2003	Linear (Linear model)	1.09 (1.03 – 1.19)	1.16 (1.07-1.24)
	Quadratic term	-0.0032 (-0.0055 to -0.0011)	-0.0035 (-0.0059 to -0.0011)
March 2003	Linear (Linear model)	1.12 (1.04 – 1.20)	1.16 (1.07-1.25)
	Quadratic term	-0.0028 (-0.0052 to -0.0008)	-0.0040 (-0.0066 to -0.0014)
December 2002	Linear (Linear model)	1.13 (1.06 – 1.23)	1.15 (1.06-1.25)
	Quadratic term	-0.0030 (-0.0057 to -0.0006)	-0.0040 (-0.0069 to -0.0010)
September 2002	Linear (Linear model)	1.16 (1.07 – 1.25)	1.17 (1.05 – 1.30)
	Quadratic term	-0.0021	-0.0040
June 2002	Linear	1.18 (1.08 – 1.29)	1.20 (1.08 – 1.35)
March 2002	Linear	1.18 (1.08 – 1.29)	1.22 (1.08 – 1.38)
Dec 2001	Linear	1.21 (1.09 – 1.34)	1.23 (1.08 – 1.41)
Sep 2001	Linear	1.22 (1.10 – 1.37)	1.27 (1.11 – 1.46)
June 2001	Linear	1.24 ( 1.10 – 1.38)	1.30 (1.13 – 1.51)
Mar 2001	Linear	1.26 (1.11-1.45)	1.33 (1.13 – 1.56)
Dec 2000	Linear	1.23 (1.07 – 1.41)	1.35 (1.13 – 1.61)
Sept 2000	Linear	1.27 (1.11 – 1.46)	1.38 (1.15 – 1.67)
June 2000	Linear	1.23 (1.07-1.42)	1.33 (1.08 – 1.64)

#### Appendix 4: Analysis by quarter of diagnosis

Using quarter of diagnosis has the advantage that all cases can be included but the potential disadvantage that changes in diagnostic practice may affect the numbers diagnosed each quarter and unlike onset and death diagnosis is not a disease outcome. However once the criteria for diagnosis as a probable were established previous cases were given retrospective diagnosis dates. This should minimise the effect of changes in diagnostic practice. The analysis by date of onset has shown the time from onset to diagnosis has declined over time, however the change is fairly small and will not effect the overall trends.

The analysis uses all results from the first quarter of 1995.

#### 4.1 Results overall

As with deaths the quadratic term is significant ( $p=0.0005$ ).

Parameter	Estimate (95% CI) (exponential model)	Estimate (95 % CI) (quadratic-exponential model)
$\alpha$	0.823	-0.743
$\beta$	0.024 (0.008 – 0.040)	0.182
$\Gamma$		-0.0033 (-0.0053 to -0.0013)

exponential incidence  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t))$

quadratic exponential incidence:  $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t) + \gamma(t)^2)$

$t$  is the current quarter

The quadratic model predicts 11 diagnoses in the next year with 95% PI (4-19). The exponential model predicts 25 cases (15-37). Note that a cubic term was also fitted but was not significant ( $p=0.42$ , term= - 0.00009).

The current quarterly incidence estimated from the quadratic model is 3.5 compared to 5.9 from the exponential model. The data along with the exponential and quadratic models are shown in Figures 4a and 4b. Assuming the exponential model is correct, the estimated time of the peak for diagnoses is August 2000 with a bootstrap 95% CI from September 1999 to January 2002. As with deaths a model using the annual data was also fitted in which incidence rose to a plateau. The residual deviance for this model was 10.0 on 6 d.f compared to 7.4 on 6 d.f. for the exponential model, indicating that neither model shows a lack of fit.

Figure4a: Observed (-o-) quarterly incidence of vCJD diagnoses  
Fitted underlying trend (—) is given with its 95% confidence limits (...)

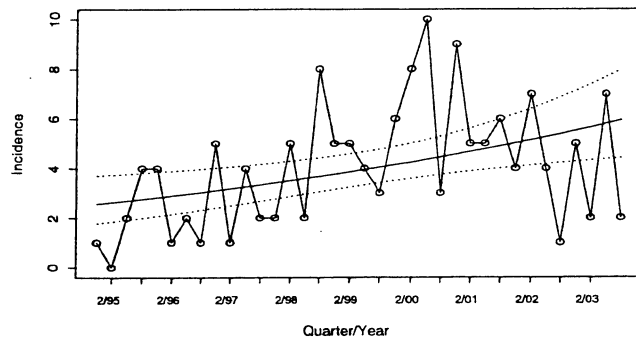


Figure4b: Observed (-o-) quarterly incidence of vCJD diagnoses  
Fitted underlying Quadratic trend (—) is given with its 95% confidence limits (...)

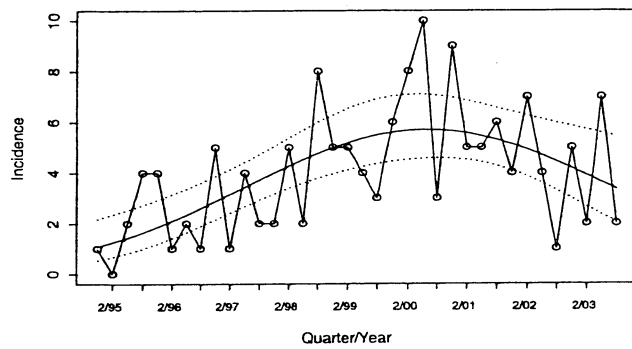
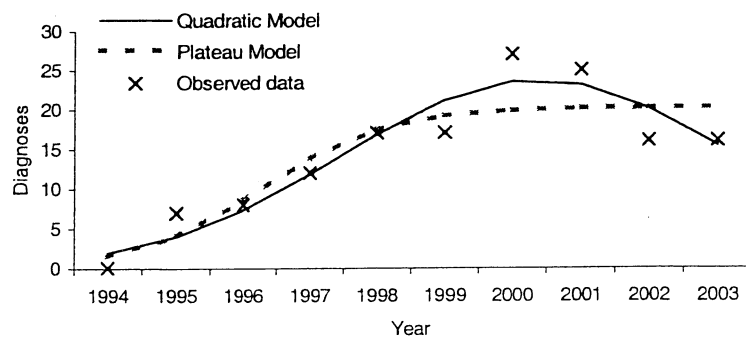


Figure 4c: Quadratic-exponential and plateau models for vCJD diagnoses incidence trend



## 4.2 Diagnosis results by Cohort

The results show highly significant differences in the shapes of the underlying incidence trends by birth cohort ( $p < 0.001$ ). This is mainly due to the recent increase in those born in 1980s. The pattern seen in the 1970s and pre-1970s is fairly similar. The fitted curves can be seen in Figures 5a, 5b and 5c. They appear to show that whilst the pre 1970s and 1970s cohort may be at a peak the 1980s cohort may still be increasing, note however that numbers are small in this cohort.

Figure5a: Quarterly incidence of vCJD diagnoses (born pre1970 cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits

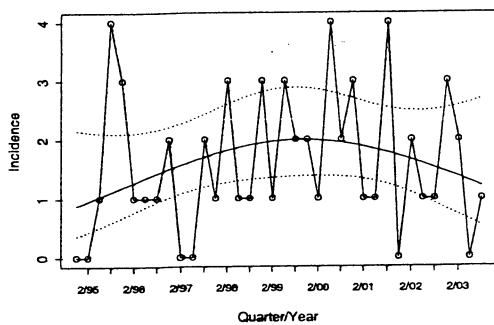


Figure5b: Quarterly incidence of vCJD diagnoses (born 1970s cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits

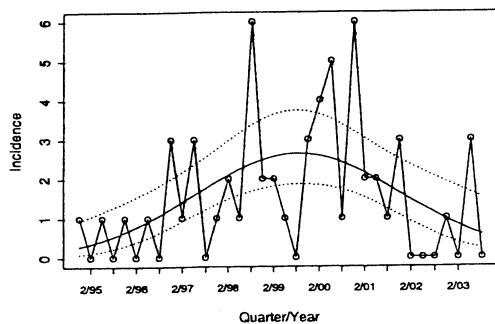
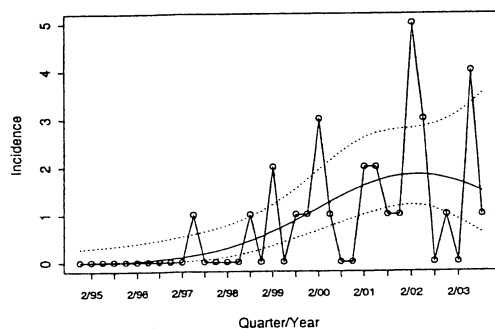


Figure5c: Quarterly incidence of vCJD diagnoses (born 1980s cohort)  
Fitted underlying quadratic trend is given with its 95% confidence limits



# 英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生数と死亡数

1994 年 1 月 - 2003 年 12 月

2004 年 1 月 16 日

保健予防局 (Health Protection Agency) 感染症調査センター (CDSC) 統計部

上席統計専門官 N J Andrews

## 要約

2003 年 10 月から 12 月までの間、2 例の vCJD が新たに診断され、これまでの合計数が 145 となった。最近の四半期に 2 例が死亡し、これにより死亡者合計数は 139、生存者数は 6 となった。

この流行がこれ以上指数関数的に拡大しないことを示す統計学的に有意な根拠がある（死亡では  $p=0.001$ 、発生では  $p=0.0003$ ）。さらに、発生数に当てはめた二次指数モデルからの推定により、流行が既にピークに達した可能性が示唆される。このピークの時期は、発生では 1999 年 9 月（95% CI : 1998 年 12 月 - 2001 年 6 月）、死亡では 2000 年 12 月（95% CI : 2000 年 3 月 - 2002 年 8 月）と推定される。これらのモデルにより、既にピークが過ぎていることが示唆されるが、死亡データには、毎年の死亡数がピークの代わりに年間死亡数 19 例のプラトーまで増加するという別のモデルも当てはまり、データと一致した。流行が既にピークに達していると考えられるという事実は、将来、さらにピークが発生する可能性を排除するものではない。

短期予測では使用するモデルが重要となる。当てはまりの良くない指数モデルよりも二次指数モデルまたは定常モデルに基づく最良の予測ができる。二次指数モデルより、現在の発生数は四半期ごとに 2.5 例と推定され、死亡数は四半期ごとに 3.5 例、次の 12 ヶ月の死亡数は 11 例（95% 予測区間 4 - 19）と推定される。定常モデルでは、現在の死亡数は四半期あたり 4.9 例、次の 12 ヶ月間の死亡数は 19 例（95% 予測区間 10 から 29）と推定される。定常モデルはまだ発生データに当てはめられていない。

出生コホート別（1970 年以前、1970 年代、1980 年代）に死亡数を扱った分析により、流行の型がコホート間で異なることが示され、これは主に 1980 年代に出生した人の死亡が 1999 年以降にのみ認められたという事実によることが示された。

## 1. 緒言

英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の診断例に関する四半期ごとのデータを検討し、疾患の発症と死亡が発生する割合におけるトレンドを調査した。本報告では、2003 年 12 月末までに確定または可能性例と分類された全患者のデータをレビューする。以前の 2003 年 9 月末までの期間を対象とした報告以来、新たに 2 例の vCJD が診断され、合計数が 145 例となった。死亡は、これまでに最近の四半期に発生した 2 例を含め、139 例が報告されている。

## 2. 背景の情報

確定例とは神経病理学的に確認された症例である。これまで神経病理学データが入手可能となった可能性例は、その後すべて確定例と判断されて来た。診断年月日は、可能性があると診断された年月日、またはこれが不明であれば、確定例と確認した年月日とした。

本分析には、2003 年 12 月末までに国立 CJD 調査部 (the National CJD Surveillance Unit) に報告され、確定例または可能性例と分類された全症例を対象とした (表 1)。

57%が男性であるが、この割合は 50%とは有意差がない ( $p=0.14$ )。

発生、届出、診断および死亡の数を下に四半期毎に示し (表 2)、死亡時の年齢中央値を死亡年ごとに示してある (表 3)。発症から診断までの期間の中央値は 334 日であり、発症から死亡までは 414 日である。死亡時の全体の年齢の中央値は 28 歳で、幅は 14 歳から 74 歳である。

## 3. 方法

### 3. 1 発生数

四半期毎の発生数をポアソンモデルによって多項式 (定数、指数、二次指数) を用いて解析した。長期の発生数のモデル化の際には、診断までの遅れ、およびこの遅れが新しい診断法の出現により時間と共に短縮される可能性があるという事実を考慮に入れる必要がある。従って、データは発症の四半期毎および発症から診断までの期間の四半期数毎に交差分類し、発症から診断までの遅れは時間と共に変動する平均値を持つガンマ分布を用いてモデル化した。

### 3. 2 死亡数

四半期毎に死亡例をグループ化した後、死亡数をポアソン回帰により多項式を用いてモデル化した。死亡例の多くは迅速に報告されており、このため報告の遅延に対する補正は不

必要であった。これまでに、死亡時の年齢は予想されたような上昇を示しておらず、BSE に対する曝露の大半は1990年代初期に終了したと推定できる。これをさらに検討するため、症例を死亡の四半期と出生コホート（1970 年以前、1970 年代、1980 年代）で層化した。長期にわたる死亡の傾向をコホート間で比較した。

流行が既にピークに達したかどうかをさらに検討するために、発生数がプラトーまで上昇した年間データを用いた代替モデルも考慮した。

#### 4. 発生数の結果

vCJD を最初に確認したために、初発症状の発生から vCJD の診断までの平均期間は短縮した。診断までの平均期間は、平均して毎年 5%短縮されたと推定され、現在では 10 ヶ月と推定される。

図 1a に発生の推定数と実際の発生数、推定した傾向（指数関数的増加を仮定）とその 95% 信頼区間（CI）を示す。このモデルでは発生数が 1994 年以来毎年 9%増加したことが推定される（95% CI 1.3 - 16）。現四半期の推定発生数は四半期毎に 6.1 例である。

二次指数トレンドを含む別のモデルからは、より適合度の良い有意な根拠が示された（二次項では  $p=0.001$ ）。図 1b はデータに当てはめた二次指数モデルを示している。二次指数モデルはピークに達した流行と一致し、このモデルから四半期毎に 2.5 例の新規発生という現在の推定発生数が導きだされる。この二次指数モデルが正確であると仮定すると、ピークの発生時期は 1999 年 9 月と推定され、95%CI は 1998 年 12 月から 2001 年 6 月である。

#### 2003 年 12 月末までの推定発生数

指数モデルに基づく、2003 年 12 月までの合計発生数は 165 例（診断確定例 145 例 + 未確定例 20 例）と推定され、95%予測区間は 158 例から 174 例である。しかし二次指数モデルでは、2003 年 12 月までの合計発生数は 155 例（診断確定例 145 例 + 未確定例 10 例）となり、95%予測区間は 150 例から 162 例となる。

#### 5. 死亡数の結果

##### 5. 1 総死亡数

図 2a は指数モデルを当てはめた四半期毎の実際の死亡数を示している。年間死亡数は毎年 13%の増加を示していると推定される（95% CI、5 - 20）。このモデルに基づく、現在の四半期の死亡数は 6.2 例と推定される。

二次項を含むモデルは、有意により良い適合度を示し（ $p=0.0003$ ）、指数関数的な一定増加

とは異なる傾向を示している。図 2b は二次指数傾向に当てはめたデータを示している。このモデルから現四半期の死亡数は 3.5 例と推定される。この二次指数モデルが正確であると仮定すると、死亡ピークは 2000 年 12 月に発生したと推定され、95% CI は 2000 年 3 月から 2002 年 8 月である。

死亡数がプラトーまで上昇するという別のモデルもまた年間データに当てはまった(図 2c)。このモデルから年間死亡数が 19.5 例(四半期毎では 4.9 例)でプラトーに達すると推定されたが、これは二次指数モデルと同様に実際の死亡数に当てはまり、どちらのモデルにも当てはまらない証拠は示されなかった。従って、ピークに達した傾向とプラトーに達した傾向を識別するのは不可能である。

#### 次の 12 ヶ月間における死亡数の予測

指数関数的増加傾向を持つモデルでは、次の 12 ヶ月間における総死亡数は 27 例、95% 予測区間が 16 例から 39 例と推定される。しかし、二次項を持つモデルでは、次の 12 ヶ月間の総死亡数は 11 例、95% 予測区間は 4 例から 19 例と推定される。定常モデルでは、次の 12 ヶ月間の総死亡数は 19 例、95% 予測区間は 10 例から 29 例と推定される。

#### 2002 年 12 月末における予測数の評価

指数モデルでは予測数 28 例、95% 予測区間 16 - 40 例が得られたが、二次指数モデルからは予測数 13 例、95% 予測区間 5 - 23 例が得られた。実際に観察された死亡数は 18 例であった。この値は両モデルによる予測区間内に入っているが、二次指数モデルからの予測数により高く一致を示している。

### 5. 2 コホート別の死亡数

死亡時年齢は、BSE に対する曝露の大半が 1990 年代初期に終息したと推定されることから考えた予測に反して、これまで一定で推移している。この知見は例えば年齢特異的な感受性および曝露に差があること、または潜伏期間が年齢によって異なる可能性があることと一致している。これをより詳細に検討するため、流行曲線(二次指数モデル)を 1970 年以前に生まれた者と 1970 年代および 1980 年代に生まれ者で比較した。これにより、あてはめた曲線の型にコホートによる有意差があることが明らかになった ( $p < 0.001$ )。この差は主に 1980 年代生まれのコホートに 1999 年以前の死亡例が認められなかった事実から生じている。図 3 は、各コホートの流行の二次指数当てはめ曲線を示している。1970 年以前のコホートの曲線型は 1970 年代のコホートと有意差はない ( $p = 0.15$ )。1980 年代のコホートでは症例数が少ないため信頼区間が非常に広く、傾向がなお指数関数的であるのかどうかは不明であることに留意すべきである。

## 付録（ウェブサイト用以外の詳細データ）

### 付録 1. 発生数のパラメータ推定値

モデルに対するパラメータ（パラメトリックなパーセンタイルのブートストラップ 95%CI）を、現在の四半期末までに発生した総症例数の推定数と共に下に示してある。

#### モデル

指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t - t_m))$

二次指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t - t_m) + \gamma(t - t_m)^2)$

発症から診断までの遅延期間はガンマ分布を示し、平均値  $(u) = \exp(\rho t)$

$t$  は現四半期、 $t_m$  は最初の症例が認められた四半期と現四半期の中間の四半期

### 付録 2. 死亡数のパラメータ推定値

指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t))$

二次指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t) + \gamma(t)^2)$

$t$  は現在の四半期

モデルは乖離度の変動で比較した。分散は有意ではない ( $p=0.07$ ) ため、ここでは過分散を考慮するためのスケールの取り直しは行っていない。この分析は 1995 年の第 1 四半期からの全死亡例を対象としている。また三乗項も検討したが有意ではなかった ( $p=0.79$ )。

プラトーモデルでは、式は  $y=a/(1+\exp(b-ct))$  であり、ここで  $a$  はプラトーであり、 $b$  は上昇した位置、 $c$  は上昇の勾配を示す。 $a$ 、 $b$  および  $c$  のパラメータ推定値は、それぞれ 19.5、4.5 および 1.34 であった。このモデルの残差乖離度は、7.6（自由度 6）であり、これに対して二次指数モデルでは 8.8（自由度 6）であった。

### 付録 3. 現四半期と前四半期の推定された発生数の動向と死亡数

#### 付録 4：診断の四半期毎の分析

診断が確定した四半期を用いると、全症例を含めることが可能という利点があるが、潜在的に不利な点は、診断方法の変化により各四半期の診断数が影響を受ける可能性があること、また発生および死亡とは違って診断は疾患の結果ではないことである。しかし、可能性例とする診断基準が確立された後は、以前の症例は後向き診断の年月日を与えられた。

これによって診断方法の変化による効果が最小限となる。発症の年月日による分析から、発症から診断までの期間が時が経過するとともに短縮されたことが明らかになったが、この変化はかなり小さく、全体的傾向に影響するものではない。

この分析には 1995 年の第 1 四半期からのすべての結果を用いている。

#### 4. 1 全体的結果

死亡数と同様、二次項は有意であった ( $p=0.0005$ )。

指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t))$

二次指数モデルによる発生数： $\lambda(t) = \alpha \exp(\beta(t) + \gamma(t)^2)$

t は現在の四半期

二次指数モデルでは、次年度の診断例が 11 例、95%PI (4 - 19) と予測される。指数モデルでは 25 例と予測される (15 - 37)。三乗項もまた当てはめたが、有意ではなかった ( $p=0.42$ 、項=-0.00009)。

現在の四半期の発生数は二次指数モデルから 3.5 例、指数モデルから 5.9 例と推定される。指数および二次指数モデルでのデータを図 4a と 4b に示してある。指数モデルが正確であると仮定すると、診断数のピークは 2000 年 8 月、ブートストラップ 95%CI が 1999 年 9 月から 2002 年 1 月と推定される。死亡数と同様、年間データを用いたモデルも当てはめ、ここでは発生数がプラトーまで増加した。このモデルの残差乖離度は 10.0 (自由度 6) であり、これに対して指数モデルでは 7.4 (自由度 6) であり、これからどちらのモデルも適合不良を示さないことが示唆される。

#### 4. 2 コホート別の診断結果

結果から、出生コホート毎の発生数のトレンドの型に非常に大きな有意差があることが示されている ( $p<0.001$ )。これは主に 1980 年代に生まれた者が最近増加していることによる。1970 年代と 1970 年以前のコホートにおけるパターンは非常に類似している。当てはめ曲線を図 5a、5b、5c に示してある。ここから 1970 年以前と 1970 代のコホートがピークに達している可能性があり、一方 1980 年代コホートでは依然として上昇が続いていることが示されていると考えられるが、しかしこのコホートは症例数が少ないことに留意すべきである。



The predictability of the epidemic of  
variant Creutzfeldt-Jakob disease  
by back-calculation methods

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病流行の  
逆解析法による予測の可能性

出典

d'Aignaux JNH, Cousens SN, Smith PG, Statistical Methods in Medical  
Research 2003; 12: 203-20.

# The predictability of the epidemic of variant Creutzfeldt–Jakob disease by back-calculation methods

Jérôme N Huillard d'Aignaux, Simon N Cousens and Peter G Smith Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

We present a back-calculation analysis of the variant Creutzfeldt–Jakob (vCJD) epidemic in the UK to estimate the number of infected individuals and to explore the likely future incidence of the disease. The main features of the model are that the hazard of infection was assumed proportional to the incidence of BSE in the UK with allowance for precautionary control measures taken in 1988 and in 1996, and that the incubation period distribution of vCJD follows an offset generalized  $F$  distribution. Our results indicate that current the numbers of cases with onset up to 31 December 2000 data are broadly compatible with numbers of primary infections ranging from a few hundred to several million. However, if a very large number of persons were infected, the model suggests that the mean incubation period is likely to be well beyond the human lifespan, resulting in a disease epidemic of much smaller size (maximum several thousand). A sensitivity analysis indicates that our results are sensitive to the underreporting of vCJD cases before 1996. Finally, we show that, in the absence of a reliable test for asymptomatic infection, uncertainty in estimates of the total number of infections is likely to remain for at least several years, even if the number of clinical cases remains low.

## 1 Introduction

Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) is caused by an agent that is currently indistinguishable from that responsible for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle.<sup>1–3</sup> However, seven years after the identification of vCJD great uncertainty remains over how many individuals have been infected with the agent and how many of these individuals will go on to develop clinical disease.

In the absence of a test for asymptomatic infection, one approach to estimating the number of infected individuals is provided by back-calculation, a statistical technique developed in the context of the HIV/AIDS epidemic.<sup>4,5</sup> This approach utilizes the number of observed cases, and requires assumptions about the distribution of infection (exposure) over time and the incubation period distribution, to estimate how many individuals must have been infected to account for the number of observed cases. The estimate of the number of infected individuals is then used to make projections about the future incidence of the disease. Previous work has shown that the estimated number of infections/cases produced by this approach is very sensitive to

---

Address for correspondence: SN Cousens, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London, WC1E 7HT, UK.

the assumptions made about the incubation period distribution<sup>6-8</sup> and about the exposure pattern, *vide infra*.

In making predictions of the AIDS epidemic, it was possible to utilize information on incubation periods with respect to cases of AIDS with known dates of infection.<sup>9</sup> There are few such data to guide the choice of the form of the incubation period for vCJD. Without information about the incubation period distribution derived from other sources, it is unclear at what point during the epidemic it might be possible to make reasonably reliable estimates of the number of individuals infected and, consequently, future cases. This paper presents a back-calculation model developed to estimate the number of individuals incubating vCJD in the UK and discusses the epidemic's predictability within this framework.

## 2 Methods

### 2.1 Basic principle of back-calculation

The back-calculation method uses the fact that the number (and timing) of cases of disease that occur (which we can observe) depends on how many people were infected, when they were infected, and when the disease becomes apparent following infection – the incubation period.

Under certain assumptions we can formulate mathematically the relationship between these different components in terms of a number of parameters. Statistical techniques can be used to estimate these parameters and to make predictions within the framework of the model.

To apply this approach to the vCJD epidemic, we use data on when cases occur and make assumptions about when people were exposed to infection and the form of the incubation period distribution.

### 2.2 A back-calculation model for vCJD

The basic back-calculation equation can be written as:

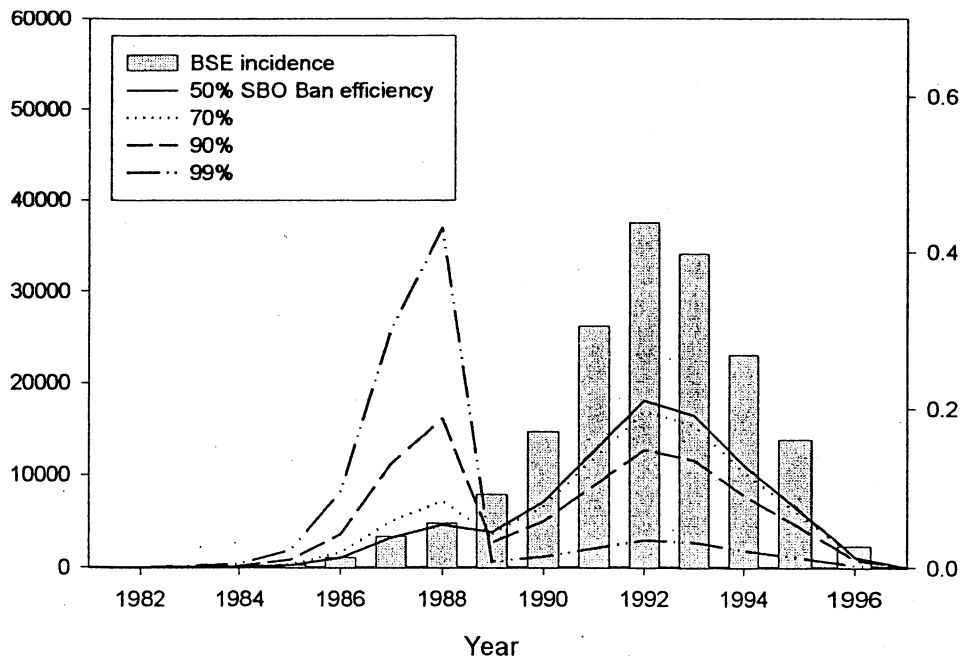
$$n(t|\rho, \theta) = \int_a^b i(s|\rho)f(t-s|\theta) ds \quad (1)$$

where  $n(t|\rho, \theta)$  is the number of cases with disease onset at time  $t$ ,  $i(s|\rho)$  represents the number of individuals newly infected at time  $s$ , and  $f(t-s|\theta)$  represents the incubation period distribution,  $\rho$  and  $\theta$  being the unknown parameters of these two distributions (the distributions of infections and incubation periods). The times  $a$  and  $b$  are the lower and upper limits of the calendar time period on which it is assumed there was a non-zero risk of infection. The integration adds together individuals infected at different times but experiencing disease onset at the same time. When fitted to data on the number of cases with onset of disease at different times, the modelling process needs to take account of delays between disease onset and when the disease is diagnosed and reported as vCJD in national statistics. One way of doing this is to allow for such delays explicitly in the model, but this increases the number of parameters to be estimated.

To avoid this (and also at the request of the editor to ensure comparability between studies), we have chosen instead to model only data on onsets up to the end of 2000 on the basis that the current median delay between onset and diagnosis is around 10 months, so ascertainment of cases occurring up to the end of 2000 should be complete or almost complete. Of cases diagnosed since the start of 2001, only one (out of 41) had a delay of 18 months or more between onset and diagnosis.

### 2.3 Assumptions about the exposure pattern

In the context of vCJD, a plausible assumption regarding the hazard of infection over time is that it was approximately proportional to the incidence of cases of BSE (with some correction for different rates of underreporting of BSE at different times), with the 'constant' of proportionality varying over time as measures were implemented to prevent highly infectious material entering the human food supply. Figure 1 shows the number of cases of BSE reported annually. The data for the period 1982–98 have been adjusted for under-reporting as estimated by Donnelly *et al.*<sup>10</sup> In our model, we assume that the constant of proportionality (a component of  $\rho$  in Equation 1) is a step function with a partial step down at the end of 1989, when the specified bovine offals (SBO) ban was introduced (banning bovine brain and spinal cord, among other tissues, from human consumption), and a further step down to zero in 1996, following the identification of variant CJD and the introduction of the over 30 months scheme



**Figure 1** BSE incidence and hazard density of infection of the vCJD back-calculation mode for various values of specified bovine offal (SBO) ban efficiencies. BSE incidence is plotted on the left scale. The hazard densities are normalized and are plotted on the right scale.

(OTMS) preventing cattle over the age of 30 months entering the human food supply. It was assumed that the decision in August 1988 to remove reported clinical cases from human food chain had a significant effect only from 1989. There are no reliable data on the rigour with which the SBO ban was enforced and for some sources of infectivity (e.g., mechanically recovered meat, MRM) it may have had little impact on human exposure to BSE.<sup>11</sup> In the model, we assume that the SBO ban reduced the baseline hazard function by 90%. This percentage can be interpreted as the effectiveness of the 1989 SBO ban. In sensitivity analyses, we allow this proportion to vary between 50 and 100%. The corresponding hazard density functions for human exposure over time are shown in Figure 1 (showing 50, 70, 90 and 99% effectiveness). Clearly, changes in assumptions about the effectiveness of the SBO ban can have a significant impact on the shape of the hazard function.

The expected number of new infections at time  $s$  (in one time unit) can be written as  $r(s) \times N_{\text{sus}}(s)$ , where  $N_{\text{sus}}(s)$  represents the susceptible population at time  $s$ , and  $r(s)$  is the hazard of infection at time  $s$  [assumed to be proportional to the number of BSE cases— $I_{\text{BSE}}(s)$ , i.e.  $r(s) = \rho(s)I_{\text{BSE}}(s)$ ]. If a substantial proportion of the population becomes infected over the course of the exposure period then  $N_{\text{sus}}(s)$  will decline over time. It can be shown that for a fixed cohort of individuals

$$N_{\text{sus}}(s) = \exp[-R(s)] \times N_{\text{sus}}(0)$$

where  $R(s)$  is the cumulative hazard of infection up to time  $s$ . Then, we can express the number of infections occurring at time  $s$  as

$$i(s|\rho) = r(s) \times \exp[-R(s)] \times N_{\text{sus}}(0)$$

This equation assumes that the total population in the cohort (infected + susceptible) remains constant over the period of exposure (i.e., that changes in the cohort through death or migration are negligible in the period during which infection may have occurred).

## 2.4 Taking account of age

Any back-calculation model for vCJD will need to take age into account for two reasons. First, vCJD incidence is strongly related to age with roughly half of all cases having disease onset between the ages of 20 and 30 years. This suggests that either exposure or susceptibility or both are strongly age related. The possibility that this age distribution is explained entirely by variations in incubation period with age appears increasingly unlikely as the age distribution of the cases has remained largely unchanged throughout the epidemic so far. Secondly, for a disease such as vCJD with a long incubation period, some infected individuals will die of other unrelated causes before they develop symptoms of vCJD and the probability of this happening will vary with age. To address these issues we incorporate the age structure of the UK population into

the model and include in the equation a term for the probability of surviving from infection to disease onset. We can rewrite Equation (1) for a particular birth cohort  $c$  as:

$$n(t, c|\rho, \theta) = \int_a^b i(s, c|\rho) u(s, t, c) f(t-s|\theta) ds \quad (2)$$

Here  $n(t, c)$  represents the expected number of cases from birth cohort  $c$  with disease onset at time  $t$ ,  $i(s, c|\rho)$  represents the expected number of individuals from birth cohort  $c$  newly infected at time  $s$  and  $u(s, t, c)$  represents the proportion of individuals from birth cohort  $c$  who will survive to the time  $t$  among those who have survived up to time  $s$ . These survival probabilities are derived from census data and they are not estimated in the fitting of the back-calculation model itself.

To take into account variation in exposure/susceptibility to infection between birth cohorts, the hazard of infection must be allowed to vary with birth cohort in the above equation (i.e., the function  $r$  is allowed to vary with  $c$  as well as with  $s$ ). In order for the parameters of the model to be estimable, we must make some assumptions about the way in which  $r(s, c)$  varies with  $c$  (birth cohort). One possible approach is to assume that  $r(s, c)$  can be rewritten as  $\phi(s)\eta(c)$ , which assumes that the dependency of the hazard on birth cohort does not vary over time. That is, changes in the risk of infection at different times affect the different age groups proportionally. This yields the following expression for the distribution of infection over time:

$$i(s, c|\rho) = \phi(s|\rho)\eta(c) \times \exp[-\eta(c)\Phi(s|\rho)] \times N(0, c)$$

where  $\Phi(s|\rho)$  represents the cumulative value of  $\phi(s|\rho)$ . In this equation, the time dependence in the proportionality factor is contained in the function  $\phi(s)$  and the function  $\eta(c)$  represents the relative exposure/susceptibility of the birth cohort  $c$ . In the model fitting,  $\eta(c)$  was derived from the birth cohort distribution of observed cases, assuming the susceptibility/exposure for a given birth cohort was proportional to the incidence of vCJD in that birth cohort. For birth cohorts 1939 backward, the susceptibility/exposure factor was arbitrarily set to one-third of the one of the cohort 1940–44. This was done to avoid gaps in the susceptibility/exposure function. Hence, by construction, the birth cohort – and therefore the age – distribution of the cases expected from the model closely matches the observed age distribution of cases. The validity of this simplification of the model depends upon the assumption that incubation period does not vary with age at infection, an assumption also encapsulated in the absence of any dependence of  $f(t-s|\theta)$  on  $c$  (see below).

The unknown components in Equation (2) are the incubation period distribution,  $f(t-s|\theta)$ , and the absolute level of the hazard of infection over time  $r(s, c)$ . In back-calculation models developed in the context of AIDS, the distribution of the incubation period,  $f(t-s|\theta)$  is often assumed to follow a lognormal, gamma or Weibull distribution. However, it has been argued that these common two-parameter distributions may be poor representations of the true incubation period distribution and that the use of a more flexible distribution is desirable.<sup>12</sup> Some authors have suggested the use of a modified lambda distribution.<sup>7</sup> This probability distribution is defined from its inverse

cumulative density function and there is no closed form for the density function itself, making parameter estimation more difficult. In our analysis, it is assumed, initially, that the incubation period of vCJD follows an offset generalized  $F$  distribution, a five-parameter distribution that includes most of the classical two-parameter distributions as special cases and which can take a wide variety of shapes.<sup>13</sup> The offset in the incubation period distribution is used to describe a latent period following infection where onset cannot occur. Such a latent period has been observed during all experimental transmission of all types of TSE agents. We also assume that the incubation period distribution does not vary with age at infection or time of infection.

## 2.5 Parameter estimation and confidence intervals

We fitted a discrete formulation (annual) of the above model to observed cases with onsets up to the end of 2000. To obtain parameter estimates, we maximized the likelihood of the observed data under the assumption that the observed numbers of cases follow a Poisson distribution with mean equal to the expected number of cases obtained using the back-calculation equation.

An initial sensitivity analysis was performed to evaluate the impact of changing the exposure pattern (the support of the hazard of infection) on the estimates and their uncertainty. The various baseline hazard functions are displayed in Figure 1 with bars showing the number of observed clinical BSE cases. These hazard functions have been normalized so that each has a total area of 1. Hazard functions for scenarios with high SBO ban effectiveness therefore have higher density before the SBO ban than those for scenarios with lower SBO ban effectiveness. Another sensitivity analysis was performed to evaluate the impact of any underreporting of vCJD cases before 1996. The model was fitted again with the number of unidentified vCJD cases occurring before 1996 arbitrarily set to 1, 2, 4 and 6. The birth cohorts of these unidentified cases were assumed to be distributed as in the current observed cases.

The simultaneous estimation of all the model parameters needed care because the likelihood function is very flat. That is, different combinations of the parameter values of the incubation period distribution and the number of infections result in almost the same likelihood value. We had to be careful, therefore, to ensure that we found the global maximum likelihood.

We approached this problem by estimating only the parameters of the incubation period distribution, and repeating this estimation across the full range of possible numbers of infections and for different assumptions concerning the effect of the SBO ban, and by using two optimization algorithms successively. The parameters were first estimated using the direction set or Powell's method (computer program developed specifically for this purpose) and the results were then checked using dual quasi-Newton optimization (available from SAS PROC IML routine), with derivatives approximated by finite differences.<sup>14</sup>

There are different ways to quantify the uncertainty around parameter estimates. In the context of likelihood inference, two approaches can be distinguished: the quadratic approximation to the log-likelihood ratio and the profile likelihood. Because the vCJD data are truncated there is a strong natural correlation between parameter estimates.<sup>15</sup> This means that the use of the quadratic approximation to the log-likelihood ratio will inevitably lead to an underestimate of the width of the confidence interval, and we must

therefore use the profile likelihood approach. Bootstrap techniques can also be used to estimate confidence intervals.<sup>16</sup> In the present situation, however, this approach presents some technical problems. Bootstrapping consists of resampling the incidence data and then refitting the model described. All this has to be repeated many times. As mentioned above, the process of fitting the model requires a lot of attention to ensure that the correct solution is obtained, a process which cannot be automated easily.

For a given expected number of infections, and corresponding estimates of the incubation period distribution parameters, the expected number of clinical cases that will occur in the future can be estimated (taking into account survival). Obtaining a confidence interval for the expected number of future cases is more problematic because this number does not appear explicitly in the model, and is a nonlinear function of the model parameters which do appear explicitly (level of the hazard of infections, incubation period distribution, survival).

In order to explore the upper limit of uncertainty around future expected numbers of cases and to obtain 95% confidence intervals for short-term predictions, we fitted models in which the numbers of clinical cases for the years 2005, 2010 and 2020 were set to values between the point estimate and several hundreds and then calculated the likelihood of the data up to 2000 and compared this with the likelihood for the best-fit model to identify numbers of cases which produced a log-likelihood ratio statistic of 3.84 (1 df).

### **3 Results**

In all models whose results are presented here, the susceptible population was assumed to be individuals who are methionine homozygotes at codon 129 of the PRNP gene since all cases to date have been of this genotype. This genotype is estimated to represent about 40% of the general UK population.<sup>17</sup> This, along with the observed age distribution of cases and the assumption that the incubation period distribution does not vary with age at infection, enables us to put a rough initial upper bound on the number of individuals who could conceivably have been infected of around 12 million. This number is obtained by considering the worst case scenario where the prevalence of infection in the birth cohort born between 1970–75 (the birth cohort with maximum incidence observed so far) reaches 100% and that the relative prevalence of infection in other birth cohorts matches the current birth cohort distribution of observed cases. By definition, the marginal age distribution of predicted cases matches almost exactly that of observed cases. However, our conclusions apply only to the methionine homozygous section of the population.

Allowing a very flexible incubation period distribution, we found that the cases observed to the end of 2000 were compatible with almost any number of infections up to several million, with the profile log likelihood for the number of infections very flat over a wide range (Figure 2). However, for the model to predict a very large number of infections required the average incubation period to be very long and, in most instances, well beyond the normal human lifespan. As a result, the corresponding epidemic sizes (expected numbers of clinical cases) lay within a much narrower range, from a few hundred to a few thousand cases (Table 1).

Our results are particularly sensitive to the assumptions we make about the form of the incubation period distribution. Making stronger assumptions about the incubation

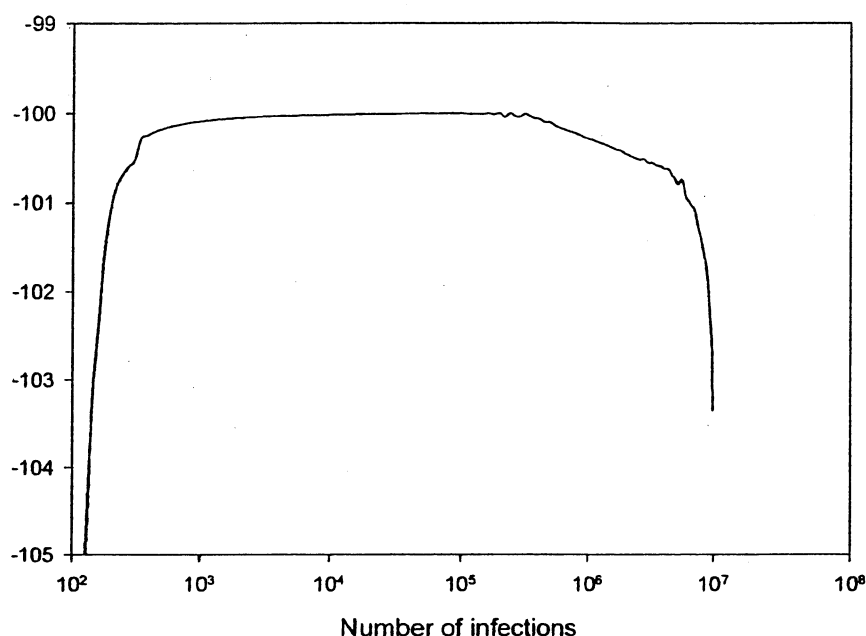


Figure 2 Profile log-likelihood for the back-calculation model assuming that the incubation period distribution follows an offset generalized *F*-distribution.

period distribution (e.g., assuming no offset or constraining the distribution to be log-normal, Weibull or gamma) reduces substantially the upper limits on the expected number of infected individuals (Table 1) but has little impact on point estimates of the expected total number of cases.

Table 2 shows the prediction intervals for the number of cases in the end of the years 2005, 2010 and 2020. For each postulated incubation period distribution, the table gives the central estimate for the number of clinical cases for each year and upper 95 and 99% confidence limits. The last column gives the total epidemic size corresponding to the point estimate and to the 95 and 99% limits. These results indicate that under most assumptions the annual expected number of vCJD death is unlikely to exceed 100 cases per year.

Results with respect to the expected numbers of clinical cases under different assumptions about the incubation period distribution are shown in Figure 3. Three different sets of expected numbers of clinical cases are shown for each different incubation period distribution: expected cases corresponding to the central estimate for the number of infections; expected numbers of cases corresponding to the upper 95 and 99% prediction limits for 2005. Figure 4 shows the corresponding shapes of incubation period distributions, revealing that, in scenarios where the expected number of infection is very large, the mean incubation is very long and, in some instances, the distribution is almost uniform.

The exposure pattern (i.e., the incidence of BSE used as the support for the hazard of infection) used in the model is based on confirmed clinical cases together with some

**Table 1** Maximum likelihood estimates of number of infections and corresponding epidemic sizes (clinical cases) assuming an SBO ban effectiveness of 90%

Incubation period distribution	No. of parameters	Log likelihood+ constant	Estimated number of infections (expected number of clinical cases)	95% limits for expected number of infection (corresponding range of expected number of clinical cases)	Median incubation period in years (90th percentile)	Median incubation period (years) corresponding to upper 95% confidence limit for expected number of infections
Offset generalized <i>F</i>	5	-100.0	Unrestricted <sup>a</sup> (1500)	Unrestricted (170-1500)	10.0 (15.8)	> 150
Generalized <i>F</i> (no offset)	4	-100.8	250 (240)	143-2700 (142-1600)	10.1 (15.5)	36.2
Offset log-normal	3	-100.1	800 (450)	144-25000 (142-2900)	34.8 (>150)	> 150
Offset Weibull	3	-100.1	550 (470)	144-14000 (143-4400)	17.3 (51.1)	67.6
Offset gamma	3	-100.5	310 (300)	108-27000 (107-5000)	11.3 (18.3)	100.3
Log-normal (no offset)	2	-101.2	230 (230)	144-1400 (143-1200)	10.0 (13.2)	22.7

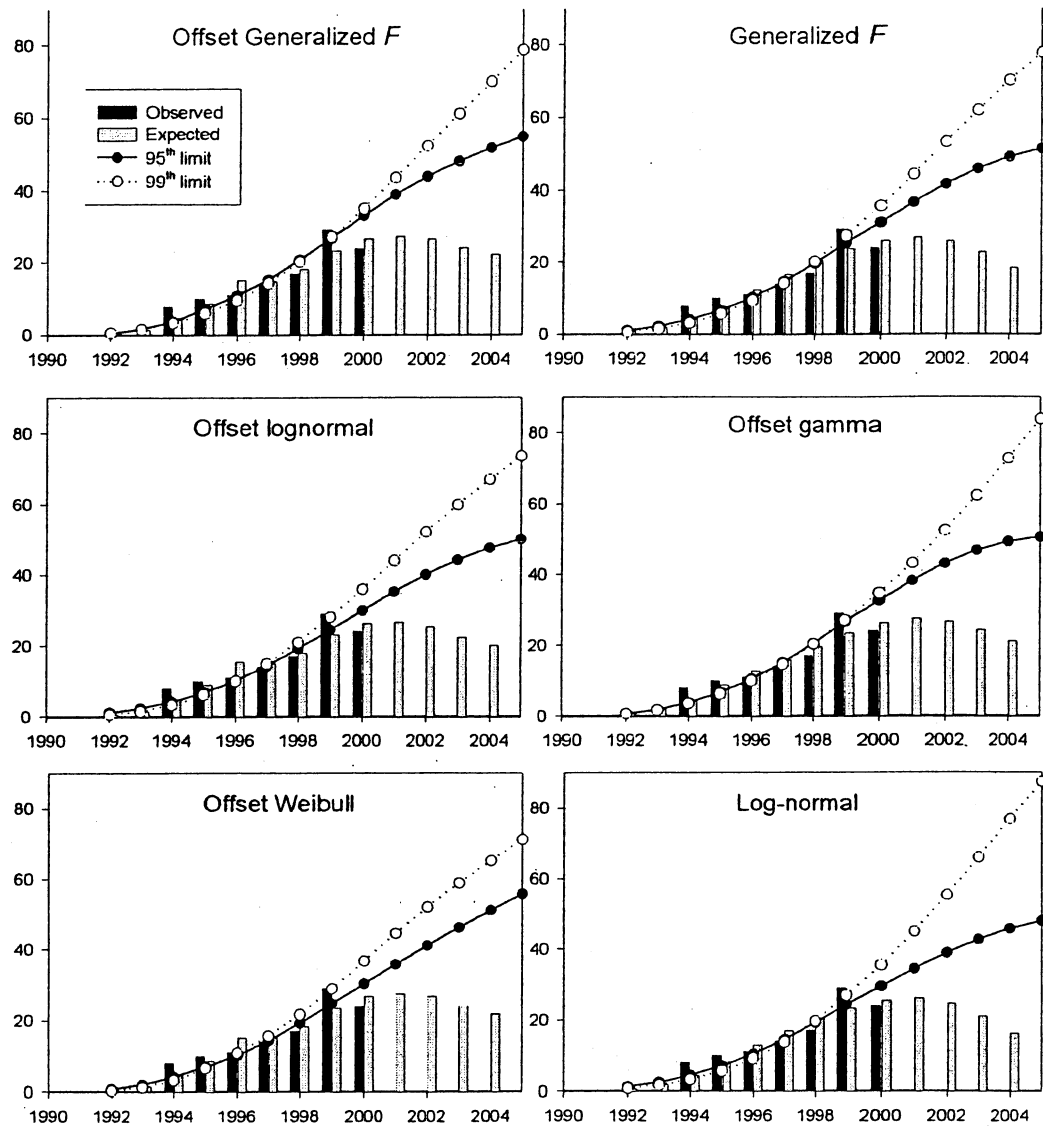
<sup>a</sup>The data were compatible with any number of infections up to 12 million (maximum allowed in the model, cf. text). The number in brackets is the point estimate of the number of clinical cases for 12 million infections.

**Table 2** Upper prediction limits for the expected number of cases in the years 2005, 2010 and 2020 and corresponding total epidemic sizes assuming an SBO ban effectiveness of 90%

Incubation period distribution	Expected number of cases in year (upper 95% and 99% limits <sup>a</sup> )			Corresponding total number of clinical cases expected over the whole epidemic <sup>b</sup>		
	2005	2010	2020	2005	2010	2020
Offset generalized $F$	22 (57; 77)	17 (67; 102)	13 (83; 148)	(2800; 4800)	(3100; 5400)	(3400; 6200)
Generalized $F$ (no offset)	16 (51; 66)	3 (48; 83)	0 (35; 90)	(770; 1100)	(1200; 2300)	(1400; 3300)
Offset log-normal	21 (51; 71)	8 (48; 103)	1 (61; 291)	(820; 1600)	(1000; 3100)	(2200; 16 000)
Offset Weibull	19 (49; 69)	12 (57; 87)	6 (61; 101)	(1000; 1800)	(1800; 3000)	(2400; 3800)
Offset gamma	21 (51; 76)	14 (64; 124)	7 (112; 137)	(820; 2100)	(1700; 9400)	(5000; 5900)
Log-normal (no offset)	16 (51; 76)	1 (51; 96)	0 (30; 120)	(690; 1400)	(1100; 2400)	(1300; 4000)

<sup>a</sup>Limits of 95 and 99% were obtained by fitting the vCJD model to incidence data where the numbers of cases in 2005, 2010 and 2020 were increase step-by-step. The threshold used to determine the upper bounds was the likelihood ratio test.

<sup>b</sup>Expected number of cases over the whole epidemic when the incidence in a given year is set to its upper 95% (respectively 99%) confidence limit.



**Figure 3** Observed and expected numbers of vCJD cases with upper prediction limits for the expected number of cases (95<sup>th</sup> and 99<sup>th</sup>).

adjustment for under-reporting early on in the epidemic based on estimates obtained from a back-calculation model published earlier.<sup>10</sup> This is unlikely to be the exact representation of exposure, in particular, at the beginning of the period, when under-reporting may have been greatest. Two different sensitivity analyses regarding the exposure pattern used in the model were performed. First, we examined the impact of different assumptions about the effectiveness of the SBO ban (Tables 3 and 4).

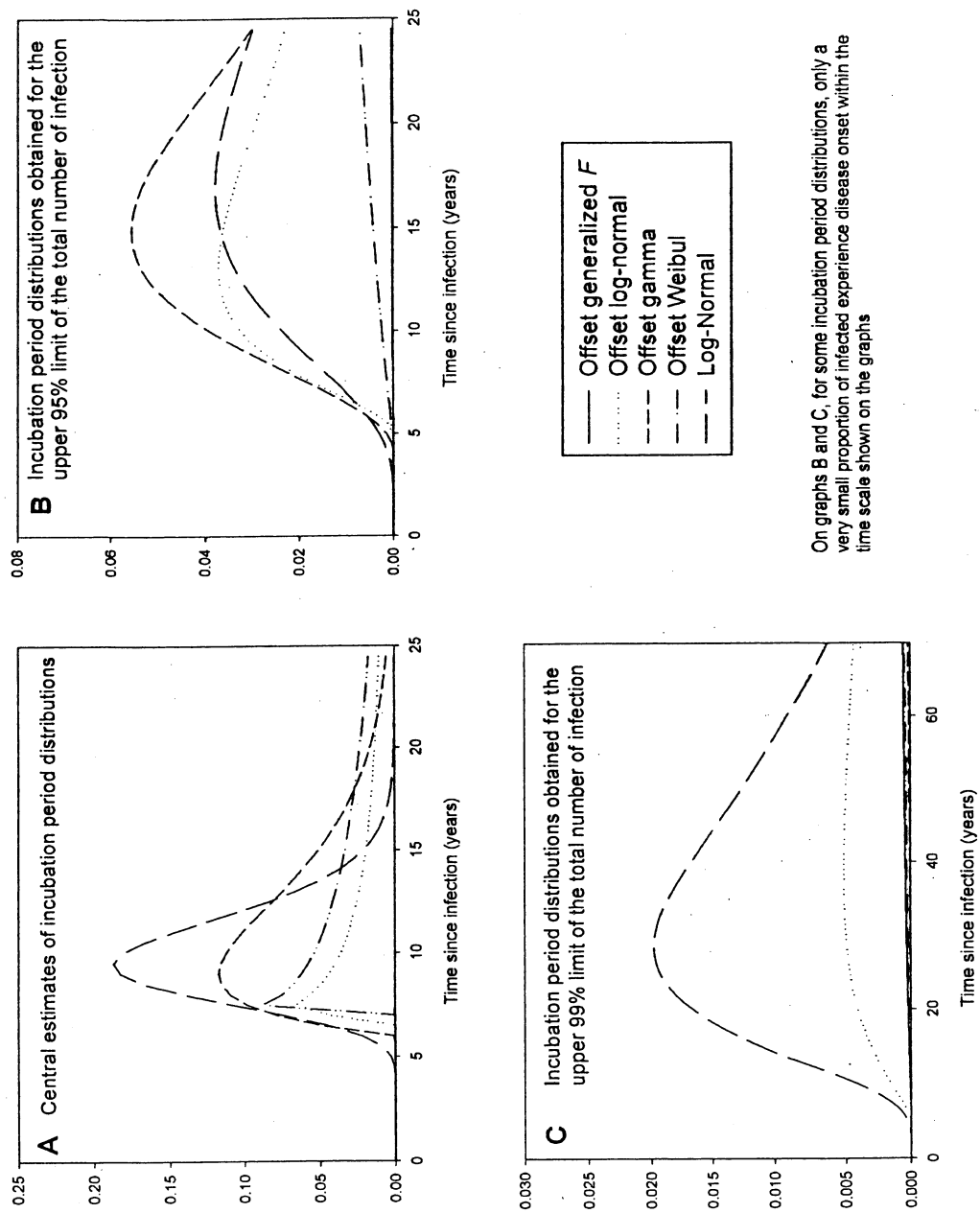


Figure 4 Incubation period distributions.

Table 3 Sensitivity analysis: impact of varying assumptions about the effectiveness of the SBO ban and the extent of under-reporting early in the BSE epidemic

Incubation period distribution	Parameter	100% BSE reporting	50% SBO ban efficiency	70% SBO ban efficiency	90% SBO ban efficiency	99.9% SBO ban efficiency
Offset generalized $F$	Estimated number of infections (expected cases)	Unrestricted (2400) <sup>a</sup>	Unrestricted (1100)	Unrestricted (1700)	Unrestricted (1500)	Unrestricted (960)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	10.0 (16.0)	7.7- $\infty$ (8.4- $\infty$ )	7.9- $\infty$ (8.8- $\infty$ )	8.8- $\infty$ (11.2- $\infty$ )	12.7- $\infty$ (18.5- $\infty$ )
	95% confidence limits for numbers of infections (expected cases)	Unrestricted (105-2400)	Unrestricted (115-1100)	Unrestricted (127-1700)	Unrestricted (170-1500)	Unrestricted (203-960)
Offset gamma	Estimated number of infections (expected cases)	260 (250)	160 (160)	210 (210)	310 (300)	5400 (2000)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	10.1 (15.9)	7.7 (8.7)	9.2 (11.9)	11.3 (18.3)	80.4 (>150)
	95% confidence limits for numbers of infections (expected cases)	140-1 100 000 (140-19 000)	108-260 (107-250)	108-1100 (107-750)	108-27 000 (107-5000)	158-1 200 000 (156-19 000)
Offset log-normal	Estimated number of infections (expected cases)	230 (230)	140 (140)	170 (170)	230 (230)	310 (300)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	9.5 (14.3)	7.5 (8.0)	8.3 (9.5)	10.0 (13.2)	14.7 (20.6)
	95% confidence limits for numbers of infections (expected cases)	108-19 000 (107-4400)	108-230 (107-230)	119-280 (118-280)	144-1400 (143-1200)	144-17 000 (142-7300)

<sup>a</sup>The data were compatible with any number of infections up to 12 million (maximum allowed in the model, cf. text). The number in brackets is the point estimate of the number of clinical cases for 12 million infections.

Table 4 Sensitivity analysis: variations with vCJD under-reporting

Distribution	Parameter	One case before 1996	Two cases before 1996	Four cases before 1996	Six cases before 1996
Offset generalized <i>F</i>	Estimated number of infections (expected cases)	Unrestricted <sup>a</sup> (1500)	Unrestricted (1500)	Unrestricted (1500)	Unrestricted (1500)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	> 150 (> 150)	> 150 (> 150)	> 150 (> 150)	> 150 (> 150)
	95% limits for number of infections (expected cases)	Unrestricted (153–1500)	Unrestricted (153–1500)	Unrestricted (153–1500)	Unrestricted (140–1500)
Offset gamma	Estimated number of infections (expected cases)	800 (710)	800 (700)	1100 (840)	1100 (830)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	24.2 (45.0)	24.6 (46.1)	31.6 (61.5)	32.0 (62.6)
	95% limits for number of infections (expected cases)	108–48 000 (107–6000)	108–110 000 (107–7900)	158–1 800 000 (157–20 000)	108–7 300 000 (107–32 000)
Offset log-normal	Estimated number of infections (expected cases)	230 (230)	260 (250)	280 (280)	410 (400)
	Mean incubation period (90th percentile), in years	10.2 (13.5)	10.7 (14.7)	11.3 (16.3)	14.3 (22.7)
	95% limits for number of infections (expected cases)	144–4100 (143–2700)	144–7900 (143–3900)	144–13 000 (143–4800)	131–7 200 000 (130–18 000)

<sup>a</sup>The data were compatible with any number of infections up to 12 million (maximum allowed in the model, cf text). The number in brackets is the point estimate of the number of clinical cases for 12 million infections.

A second analysis was performed to evaluate the sensitivity of the results to the degree of under-reporting assumed for clinical BSE in the early 1980s (i.e., no under-reporting of BSE cases). The different corresponding ranges of baseline hazard of infection are displayed in Figure 1. Confidence bounds were sensitive to the assumptions made about the exposure pattern. First, when assuming 100% reporting of BSE incidence, the expected number of cases arising when the number of infections attains its upper bound was increased to about 20 000 (instead of 5000). A similar increase was observed when varying the SBO ban efficiency. However, the impact on point estimates was small (except with the offset gamma distribution for extreme scenarios).

The model was sensitive to under-reporting of vCJD cases before 1996. Point estimates of the predicted number of cases varied slightly (although remaining of the same order of magnitude) but confidence limits were much wider. When allowing for six unseen vCJD cases before 1996, the predicted number of cases corresponding to the upper 95% confidence limit for the number of infections reached 32 000.

#### **4 Discussion**

Except for the scenario in which six or more vCJD cases were missed at the beginning of the epidemic, none of our models suggest that the number of primary cases of vCJD in methionine homozygotes is likely to be more than a few thousand, and in most scenarios our best estimates for the number of cases are of the order of a few hundred. However, the number of primary infections underlying the observable clinical cases could be anything from a few hundred to many thousands or even millions. In interpreting these results, and extrapolating them to other codon 129 genotypes, we must bear in mind our model assumptions. Our key finding that, regardless of the number of infections that have occurred, the expected number of clinical cases is unlikely to exceed a few thousand (in any one genotype), is sensitive to a number of assumptions. The principal model assumptions are listed below and discussed.

- The model is restricted to the 40% (approximately) of the UK population assumed to be methionine homozygous at codon 129 of the PrP gene. (All cases of vCJD identified to date have been of this genotype.)
- The incubation period of the disease is assumed to follow an offset generalized *F*-distribution, which is a unimodal five-parameter distribution. As special cases of the generalized *F*-distribution we also investigated the log-normal, Weibull and gamma distributions.
- We assumed that the incubation period of the disease is independent of age at infection.
- The hazard of infection is assumed to have been proportional to the incidence of BSE. We did not consider onward, human-to-human, transmission of the infectious agent.
- Age-specific mortality rates for causes of death other than vCJD were obtained from national census data.

- The models were fitted to the data on cases with onsets prior to 2001 that had been identified by 31 July 2002 and, except in our sensitivity analyses, assume 100% reporting of vCJD cases in this period.

First, we have assumed in codon 129 methionine homozygotes, the incubation period for vCJD has a unimodal distribution. This is a key assumption that is open to question. It has long been known that in mouse models there are genetic factors lying outside the coding region of the PrP gene which have an important influence on the incubation period of TSEs.<sup>18-21</sup> It is possible, therefore, that among human codon 129 methionine homozygotes there are other, presently unknown genetic factors that influence the vCJD incubation period. In our work we have used the generalized *F*-distribution which can take a wide range of unimodal forms. If, across the methionine homozygous population, the mixture of other genetic factors affecting incubation period results in an overall incubation period distribution which is close to unimodal, we would be confident that, broadly, our findings with respect to the numbers of clinical cases hold. If, however, the overall incubation period distribution is strongly multimodal, there might be many more clinical cases of vCJD than our models predict. If the latter is the case, then the development of reliable back-calculation models will only be possible when the relevant genetic factors have been identified and measured in the population. Strong multimodality is most likely to apply if only a small number of other genetic factors are involved and there was little variation between infected individuals in the infecting dose to which they were exposed.

Secondly, we have assumed that the incubation period distribution does not vary greatly with age at infection. There is some experimental evidence in mice that, for a fixed dose, incubation period does vary with age at inoculation. However, this variation is small, with young mice having incubation periods that are seven days longer than older mice, compared with mean incubation periods of several hundred days.<sup>22</sup> An analysis of data on kuru suggests that the infectious dose to which an individual was exposed is more important in determining their incubation period than their age at infection.<sup>23</sup> The variations in mean incubation periods between different subgroups of the population likely to have been exposed to different amounts of infectivity were small relative to the variance of the estimated incubation period distribution. If vCJD infections occurred through diet, infected individuals are likely to have been exposed to varying infectious doses and kuru may provide a good analogy in this regard.

Thirdly, to extrapolate from codon 129 methionine homozygotes to other genotypes, we need to assume that across codon 129 genotypes the relationship between the mean and the variance of the incubation period distribution does not vary greatly. If other genotypes have longer mean incubation periods but with lower variance, then we might observe larger numbers of cases in these genotypes. It is, however, unusual for the variance of a distribution to decrease as the mean increases. If this is not the case, then to extend our results to include all genotypes one could, as a worst case scenario, multiply our predictions by about 2.5 to obtain a figure for the whole population.

A further assumption of the model is that infection was essentially through diet and that the amount of infectivity consumed in food during any given period was proportional to the number of BSE cases occurring up until 1996. In the absence of

ongoing human-to-human transmission of the vCJD agent, our findings are likely to be less sensitive to this assumption than they are to the assumptions about incubation period. Surprisingly, we found that the expected number of vCJD cases increased with the SBO ban effectiveness. The interpretation of this result is unclear. One possibility is that the effect of the increase of the SBO ban effectiveness is to increase the incubation period of the observed cases (by shifting the average time at infection to earlier dates). This could be an indication of a low species barrier and therefore increase the number of infected individuals.

Our models suggest that the number of primary cases of vCJD is unlikely to exceed a few thousand but that considerably greater uncertainty surrounds the number of primary infections with the vCJD agent that have occurred. Although the number of primary infections makes relatively little difference to the number of primary cases that will occur, whether a few hundred or many more people have been infected has important consequences for the potential risk of secondary transmission. Of concern in this regard is the observation in experimental TSE models that the mean incubation period with respect to transmission within species is substantially smaller than that the infection crossing into that species from another species.<sup>24</sup> The impact of secondary transmission on the dynamics of the epidemic could therefore be complex.

The possibility that many individuals might be infected with the vCJD agent but do not develop clinical disease in their lifetime also has important implications for the use and interpretation of any routine test for asymptomatic infection that may become available in the future. First, at the population level, a large number of positive test results would not inevitably imply a large number of clinical cases occurring in the future. Secondly, at the individual level, counselling of individuals testing positive will be challenging. In this context, such testing could also be used to investigate some of the strongest model assumptions, namely the constancy of incubation period with age, and the restriction of the model to individuals who are of the methionine-methionine genotype. This would be possible if age and genotype data on tested individuals are available.

Our work suggests that, in the absence of a reliable test for asymptomatic infection, considerable uncertainty about the number of infected individuals may remain for a number of years.

## References

- 1 Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-25.
- 2 Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCordle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. [See comments.] *Nature* 1997; 389 (6650): 498-501.
- 3 Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-50.
- 4 Brookmeyer R, Gail MH. Minimum size of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic in the United States. *Lancet* 1986; 2 (8519): 1320-22.
- 5 Brookmeyer R. Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. *Science* 1991; 253 (5015): 37-42.

- 6 Cousens SN, Vynnycky E, Zeilder M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; 385: 197–99.
- 7 Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406 (6796): 583–84.
- 8 Huillard d'Aignaux J, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob Disease Epidemic. *Science* 2001; 294: 1729–31.
- 9 Brookmeyer R, Gail MH. Minimum size of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic in the United States. *Lancet* 1986; 2: 1320–22.
- 10 Donnelly CA, Ferguson NM. *Statistical aspects of BSE and vCJD. Models for epidemics.* Monographs on Statistics and Applied Probability 84. London: Chapman & Hall, 2000.
- 11 Cooper JD, Bird SM. UK dietary exposure to BSE in beef mechanically recovered meat: by birth cohort and gender. *Journal of Cancer Epidemiology and Prevention* 2002; 7 (2): 59–70.
- 12 Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data.* New York: Wiley, 1980.
- 13 Peng Y, Dear KB, Denham JW. A generalized F mixture model for cure rate estimation. *Statistical Medicine* 1998; 17 (8): 813–30.
- 14 SAS Version 8.2. Cary, NC: SAS Inc.
- 15 Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology.* Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 16 Carpenter J, Bithell J. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A Practical guide for medical statisticians. *Statistical Medicine* 2000; 19: 1141–64.
- 17 Berr C, Richard F, Dufouil C, Amant C, Alperovitch A, Amouyel P. Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study. *Neurology* 1998; 51 (3): 734–37.
- 18 Cervenakova L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee HS, Gajdusek DC, Brown P. Phenotype-genotype studies in kuru: implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 1998; 95 (22): 13239–41.
- 19 Manolakou K, Beaton J, McConnell I, Farquar C, Manson J, Hastie ND, Bruce M, Jackson JJ. Genetic and environmental factors modify bovine spongiform encephalopathy incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2001; 98 (13): 7402–407.
- 20 Lloyd SE, Onwuzor ON, Beck JA, Mallinson G, Farrall M, Targonski P, Collinge J, Fisher EM. Identification of multiple quantitative trait loci linked to prion disease incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2001; 98 (11): 6279–83.
- 21 Glatzel M, Pekarik V, Lührs T, Dittami J, Aguzzi A. Analysis of the prion protein in primates reveals a new polymorphism in codon 226 (Y226F). *Biological Chemistry* 2002; 383 (6): 1021–25.
- 22 McLean AR, Bostock CJ. Scrapie infections initiated at varying doses: an analysis of 117 titration experiments. *Philosophical Transactions of the Royal Society London, B: Biological Science* 2000; 355 (1400): 1043–50.
- 23 Huillard d'Aignaux JN, Cousens SN, Maccario J, Costagliola D, Alpers MP, Smith PG, Alperovitch A. The incubation period of kuru. *Epidemiology* 2002; 13 (4): 402–408.
- 24 Lasmezas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marce D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proceedings of the National Academy of Science, USA* 2001; 98 (7): 4142–47.

## 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病流行の逆解析法による予測の可能性

我々は、感染個体数を推定し将来の発症率を予測するため、本稿に英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の流行の逆解析を掲載する。本モデルの主な特徴は、vCJDの感染危険性が1988年と1996年に行われた予防管理対策の許容範囲内で英国における牛海綿状脳症（BSE）発症率に比例すると仮定したことと、vCJDの潜伏期間の分布がオフセット一般化F分布に従うことである。本モデルから得た我々の結果から、2000年12月31日までに発症した現在の症例数は、数百から数百万人に及ぶ一次感染者数にほぼ一致することが示唆された。しかし、あまりにも多数の人が感染した計算では、平均潜伏期間がヒトの寿命をはるかに越えてしまうことになるため、疾患の流行規模はもっと小さく最高で数千例であったことが示唆される。感度解析により、我々の結果が1996年以前のvCJD症例の過少報告を映し出していることが示唆される。最終的に、我々は無症候性の感染に対して信頼性のある試験法がない場合、例えば発症例数が少数であっても、少なくとも数年間は全感染者数の推定値に疑問が残ることを示した。

### 1 緒論

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を発症する病原体は、家畜の牛海綿状脳症（BSE）の原因となっている病原体と現在のところ区別できない<sup>1,3</sup>。しかし、vCJDが同定されて7年後、何人の人がこの病原体に感染し、そのうち何人が今後発症するのかについて大きな疑問がまだ残っている。

無症候性の感染に対する試験法がないので、感染個体数の推定方法には、AIDSの流行とHIVウイルスに関連して開発された統計学的技法<sup>4,5</sup>である逆解析法が適用される。この方法は観察症例数を利用するが、この観察症例数から遡って感染個体数を推定するため感染（暴露）時期の分布と潜伏期間の分布についての仮定条件が必要である。感染個体数の推定は、将来の発症率について予測するためにも用いる。過去の研究は、この方法による推定感染/症例数は、潜伏期間分布<sup>6,8</sup>についてと暴露のパターンについて用いた仮定条件に対して非常によく反応することを示している（下記参照）。

---

連絡先：SN Cousens：ロンドン大学衛生熱帯医学校、熱帯感染症科；Keppel St., London, WC1E7HT 英国

AIDS の流行を予測する際、感染の日時がわかっている AIDS 症例に関して潜伏期間の情報が利用できた<sup>9</sup>。vCJD の潜伏期間の形状の選択に役立つこのようなデータはほとんどない。他の情報源からの潜伏期間の分布についての情報がないので、流行のどの時期に感染個体数の信頼できる推定値の予測が可能で、その結果将来の発症例を予測できるかは明らかではない。本稿は、英国で vCJD に感染し潜伏期間中である個体数を推定する逆解析法を示し、この枠組みの範囲内での流行の予測の可能性を考察する。

## 2 方法

### 2.1 逆解析の基本原則

逆解析法は、観察可能な症状を発現する症例数と発現の時期は感染個体数、感染の時期、感染—潜伏期間を経て症状が発現する時期によって決まるという事実を利用する方法である。

一定の仮定のもとに、若干のパラメータによってこの異なった構成要素の関係性を数式化することができる。このようなパラメータを推定しモデルの枠組みの範囲内で予測するために、統計学的手法を用いることが可能である。

この方法を vCJD の流行に適用するために、症例の発症した時期のデータを用い、感染暴露した時期と潜伏期間の分布の形状について仮定条件を設定する。

### 2.2 vCJD の逆解析モデル

基本的な逆解析の方程式は下記のようになる。

$$n(t|\rho, \theta) = \int_a^b i(s|\rho) f(t-s|\theta) ds$$

$n(t|\rho, \theta)$  は  $t$  時点で発症した症例数であり、 $i(s|\rho)$  は  $s$  時点で新たに感染した個体数を表し、 $f(t-s|\theta)$  は潜伏期間の分布を表し、 $\rho$  と  $\theta$  はこの 2 つの分布の不明パラメータ（感染の分布と潜伏期間の分布）を表す。 $a$  と  $b$ （日時）は、感染のリスクがゼロでなかったと仮定する日時の下限日時と上限日時である。別の時期に感染したが同時期に発症した個体数は積分し統合する。別の時点で発症した症例数のデータに当てはめる時、モデル設定の過程で、発症の時点と vCJD と診断され全国統計に報告される時期の間にずれがあることを考慮する必要がある。このための 1 つの方法としてモデルにこのようなずれを明示する方法があるが、そうすると推定するパラメータの数が増える。このようなことを避け、研究間の比較可能性を高めるという編集者の要求に応えて、モデル設定には 2000 年末までに発症したデータのみを用いた。これは発症と診断のずれの現行の中央値はほぼ 10 ヶ月であることに基づいている。ゆえに、2000 年末までに発症した症例の確認は完了またはほぼ完了しているはずである。2001 年の年頭より診断された症例(41 件)のうち、発症と診断のずれが 18 ヶ月以上であった症例は

1 件のみであった。

## 2.3 暴露パターンについての仮定

vCJD の病態において、感染危険性が（異なる時点での BSE の異なる過少報告率を補正すれば）BSE 症例の発症率にほぼ比例するという仮定は、時期による感染危険性の仮定として許容できる。その比例定数は、感染度の高い部位をヒトの食品に供給しないための対策が実施されたため、時期によって変化する。図 1 は BSE 症例の年間報告件数を示している。1982 年から 1998 年の期間のデータは、Donnelly らによる推定のように過少報告の補正を行った<sup>10</sup>。我々のモデルでは、比例定数（方程式 1 の要素）は、階段関数であると仮定している。関数は、ウシの特定臓器（SBO）使用禁止令（他の組織のうちウシの脳、脊髄をヒトの食用にすることを禁止する）が導入された 1989 年の年末に部分的に 1 段階落ち込み、変異型 CJD の確認と 30 ヶ月齢を超えたウシをヒトの食品供給用に使用することを食い止めた「30 ヶ月超過計画（OTMS0）」が導入された後の 1996 年には関数値はさらに 1 段階落ち込んで 0 になった。ヒトの食物連鎖から報告のあった発症症例を取り除く決議（1988 年 8 月）は、1989 年になってからやっと有意な効果をもたらしたと仮定した。施行された SBO 禁止令がどの程度励行されたかについての信頼できるデータはないが、機械式回収肉（MRM）のような感染源については、SBO 禁止令の施行はヒトの BSE に対する暴露にほとんど効果がなかったと仮定する<sup>11</sup>。本モデルでは、SBO 禁止令がベースラインハザード関数を 90% 低下させたと仮定する。この割合は、1989 年の SBO 禁止令の効果として解釈できる。感度解析では、この割合を 50% から 100% の間で変えた。時期によるヒトの暴露に対応するハザード密度関数は、図 1 に示した（50, 70, 90 および 99% の効果を表示）。SBO 禁止令の効果について仮定条件を変えると、ハザード関数の形状に有意な影響をもたらすことは明らかである。

s の時点（時間の単位）で、新しく感染したと予想される個体数は、 $r(s) \times N_{sus}(s)$  で表すことができる。 $N_{sus}(s)$  は s 時点での感受性集団を表す。 $r(s)$  は s 時点での感染危険度を表し、[BSE 症例数・ $I_{BSE}(s)$  に比例すると仮定する。すなわち、 $r(s) = \rho(s) \cdot I_{BSE}(s)$  である。]この感受性集団の一部が暴露期間を通じて感染した場合は、 $N_{sus}(s)$  は時間の経過とともに減少すると思われる。 $N_{sus}(s)$  は、個体群の閉じたコホート研究では下記のように表すことができる。

$$N_{sus}(s) = \exp[-R(s)] \times N_{sus}(0)$$

$R(s)$  は、s の時点までの累積感染危険度である。s の時点に起こる感染数は下記のように表すことができる。

$$i(s|\rho) = r(s) \times \exp[-R(s)] \times N_{sus}(0)$$

この方程式は、コホート研究の全体の集団（感染集団と感受性集団）は、暴露期間を通じて一定であると仮定した（すなわち、感染が起った可能性のある期間においては死亡または移住に

よるコホート集団の変化はごくわずかであった)。

## 2.4 年齢についての考慮

vCJD の逆解析のモデルはどれも 2 つの理由から年齢を考慮にいれる必要があると思われる。第一に、vCJD の発症率は年齢と強く結びついており、全症例の約半数は 20 歳から 30 歳の間に発症している。このことにより暴露または感受性のいずれか、あるいはその両方が年齢と強く関係していることが示唆される。流行期間を通じて今までのところ症例の年齢分布はほとんど変化しないので、この年齢分布が年齢に伴う潜伏期間のばらつきによって完全に説明される可能性は、ますます小さくなっている。第 2 に、vCJD のような潜伏期間の長い疾病の場合、vCJD の症状を発現する前に、関係のない他の原因で死亡する感染個体もあり、このようなことが起こる確率は年齢と共に変化するとと思われる。このような問題と取り組むために、英国人口の年齢構成をモデルに組み入れ、方程式に感染から発症までの生存の確率の項を入れる。

我々は、特定の出生コホート  $c$  のために下記のように方程式 (1) を書き換える。

$$n(t, c | \rho, \theta) = \int_a^b i(s, c | \rho) u(s, t, c) f(t-s | \theta) ds \quad (2)$$

ここでは、 $n(t, c)$  は出生コホート  $c$  から  $t$  の時点で発症する症例数の期待値を表し、 $i(s, c | \rho)$  は出生コホート  $c$  から  $s$  の時点で新たに感染する個体数の期待値を表し、また  $u(s, t, c)$  は出生コホート  $c$  から  $s$  の時点まで生存した個体が  $t$  の時点まで生存する割合を表す。この生存率は人口調査のデータから導き出したもので、逆解析のモデルそれ自体をあてはめて推定したのではない。

出生コホート間の暴露/感染感受性のばらつきを考慮に入れるために、上記の方程式では感染危険性が出生コホートによって変動することを見込んでおかなければならない (すなわち、関数  $r$  は  $s$  によってのみならず  $t$  によっても変動することを考慮する)。モデルのパラメータを計算できるように、 $r(s, c)$  が  $c$  (出生コホート) によって変動する範囲について仮定しなければならない。ひとつの可能な方法として、 $r(s, c)$  が  $\phi(s) \eta(c)$  に書き換えられると仮定する方法があるが、それは感染危険性の出生コホートへの依存性が時期によって変わらないと仮定することである。すなわち、様々な時期の感染危険性の変化が、様々な年齢群に比例的に影響する。このことから、時期を通じての感染分布に対して下記の式が得られる。

$$i(s, c | \rho) = \phi(s | \rho) \eta(c) \times \exp[-\eta(c) \Phi(s | \rho)] \times N(0, c)$$

$\phi(s | \rho)$  は、 $\phi(s | \rho)$  の累積値を表している。この方程式で、比例因子のなかの時間依存性は関数  $\phi(s)$  に含まれ、関数  $\eta(c)$  は出生コホート  $c$  の相対暴露/感受性を表している。モデルを当てはめる際、 $\eta(c)$  は観察症例の出生コホート分布から導き出し、所定の出生コホートの感受性/暴露はその出生コホートの vCJD 発症率に比例すると仮定した。1939 年出生コ

ホートに関して、感受性/暴露因子は 1940・1944 年のコホートの因子の 1/3 に任意に設定した。これは、感受性/暴露関数の差異を避けるために行った。故に、解釈上、モデルから導き出した症例の出生コホート一年齢分布の期待値は症例の年齢分布の観測値によく一致する。モデルの簡約化の妥当性は、潜伏期間は感染時の年齢によって変動しないという仮定（c に対して  $f(t \cdot s | \theta)$  のいかなる依存性もないという仮定）による（下記参照）。

方程式（2）の不明要素は潜伏期間の分布  $f(t \cdot s | \theta)$  および時期を通じての感染危険性の絶対レベル  $r(s, c)$  である。AIDS の病態から開発された逆解析モデルでは、潜伏期間の分布  $f(t \cdot s | \theta)$  は、対数正規分布、ガンマ分布およびワイブル分布に従うと仮定することが多い。しかし、この一般的な 2 つのパラメータの分布は真の潜伏期間の分布を適切に表しているわけではないのではないかと、もっと順応性のある分布の使用が望ましいとという論議がある<sup>12</sup>。修正ラムダ分布の使用を勧める著者もいた<sup>7</sup>。この確率分布は、この関数の逆関数である累積密度関数から定義するが、この密度関数自体の閉じた形はなく、パラメータの推定はもっと難しくなる。我々の分析では、最初に vCJD の潜伏期間は、オフセット一般化 F 分布に従うと仮定したが、この分布は 5 パラメータ分布で、特別な場合としてたいていの古典的な 2 パラメータ分布を含んでおり、様々な形をとることができる<sup>13</sup>。潜伏期間の分布のオフセットは、感染後症状の発現が起らない潜伏期間を表すために用いる。このような潜伏期間はあらゆるタイプの TSE 病原体のあらゆる実験的感染期間に観察されている。我々はまたこの潜伏期間は感染時の年齢または感染の時期によって変動しないと仮定した。

## 2.5 パラメータの推定と信頼区間

2000 年末までに発症した症例に上記モデルの不連続な定式（毎年の）をあてはめた。パラメータの推定値を求めるために、逆解析の方程式を用いて求めた症例数の期待値に等しい平均値をもつポアソン分布に症例数の観測値が従うと仮定し、観測データの尤度を最大にした。

推定値とその不確実性に対する暴露パターン（感染危険性のサポート）の変化の影響を評価するために、最初の感受性分析を行った。様々なベースラインハザード関数は図 1 に示し、棒は BSE 症例数の観測値を示している。このハザード関数は各関数が総面積 1 になるように正規化した。したがって、SBO 禁止令の高い効果がみられるシナリオをもつハザード関数は SBO 禁止令の効果が低いシナリオをもつ関数よりも、SBO 禁止令以前の密度は高い。1996 年以前の vCJD の過少報告の影響を評価するためにさらに別の感度分析を行った。1996 年以前に発症した vCJD の未確認症例数を任意に 1, 2, 4 または 6 に設定したモデルを再度当てはめた。この未確認症例の出生コホートは現在の観察症例と同じように分布すると仮定した。

尤度関数が非常に単調であるため、モデルのすべてのパラメータを同時に推定する時は注意が必要である。すなわち、潜伏期間分布と感染数のパラメータ値の異なった組み合わせがほと

んど同じ尤度の値になる。したがって、全体の最尤度の検出を確認するために注意が必要である。

我々は潜伏期間分布のパラメータのみを推定し、SBO 禁止令の効果に関して様々な仮定の下、感染数の全可能範囲を通じてこの推定を繰り返し、2つの最適化アルゴリズムを連続的に用いて、この問題に取り組んだ。パラメータは最初、一連の指示つまり Powell 法（この目的のために特に開発されたコンピュタープログラム）によって推定した。結果は、有限差分で近似した導関数による、2重・準ニュートン法最適化（SAS PROC IML プログラムから利用できる）を用いて検討した<sup>14</sup>。

パラメータの推定値の不確実性を測るためには様々な方法がある。尤度の推理において2つの方法が卓越している。すなわち、対数尤度比の2次近似法およびプロファイル尤度法である。vCJDのデータの切り捨てを行うので、パラメータの推定値間に強い自然な相関関係がみられる<sup>15</sup>。これは、対数・尤度比への2次近似法の使用は信頼区間の幅の過少評価につながる事は避けられないことを意味するので、我々はプロファイル尤度法を用いるべきである。ブートストラップ技法も信頼区間を推定するために使用することができる<sup>16</sup>。しかし、現在の状況ではこの技法には技術的な問題がある。ブートストラップ技法では、発症率データを再採集し記載されているモデルに再び当てはめる。これを何度も繰り返さなければならない。上記のように、モデルへの当てはめの過程では、多大な注意を払って正しい解決法が取られているか確かめる必要があり、この過程は簡単に自動化できない。

所定の感染数の期待値と、対応する潜伏期間の分布パラメータの推定値に対して、将来発症する症例の期待値は（生存を考慮に入れて）推定できる。将来の発症症例数の信頼区間を求めることはさらに問題が多い。これは、この信頼区間がモデルに明確に現れず、明確に現れているモデルのパラメータ（感染危険性のレベル、潜伏期間の分布、生存）の非線形関数であるためである。

将来の発症症例数の期待値の不確実性の上限を探り、短期間の予測のための95%信頼区間を求めるために、2005年、2010年、2020年の症例数が点推定と数百の間に設定されたモデルを当てはめ、2000年までのデータの尤度を計算し、これを最もよく当てはまったモデルの尤度と比較し、対数・尤度比の統計値3.84（1df）を算出した症例数を確認した。

### 3 結果

本稿に結果を掲載している全てのモデルでは、感受性集団は PRNP 遺伝子のコドン 129 のメチオニンホモ接合体である個体集団であると仮定したが、これは今までのところ全ての症例がこの遺伝型であったからである。この遺伝子型は英国の全人口の約 40%を占めていると推定される<sup>17</sup>。このことと、症例の年齢分布の観測値および潜伏期間の分布は感染時の年齢に

よって変動しないという仮定によって、感染したと考えられる個体数についておおまかな最初の上限は約 1 千 2 百万であるとすることができる。この数字は、今までで最大の発症率が認められた出生コホートである 1970 年から 1975 年の出生コホートの有病率が 100%に達し、他の出生コホートの相対有病率が観察症例の現在の出生コホートの分布に一致するという最悪の症例シナリオから求めた。定義より、予測症例の周辺年齢分布は、観察症例の周辺年齢分布にほぼ正確に一致する。しかし、我々の結論は全人口のうちメチオニンホモ接合体集団にしかあてはまらない。

非常に順応性のある潜伏期間の分布を認めると、広範囲にわたって非常に単調な感染数のプロファイル対数尤度関数(図 2)により、2000 年末までの観察症例は、数百万件までのほとんどどんな感染数にも匹敵することがわかった。しかし、感染数を非常に大きく予測したモデルでは、平均潜伏期間は非常に長くなり、たいていの場合正常なヒトの寿命を遥かに越えてしまう。故に、対応する流行の規模(臨床症例の期待値)は、相当狭い範囲内、数百から数千症例である(表 1)。

我々の結果は、特に潜伏期間分布の形状についての仮定によって左右される。潜伏期間分布についてもっと強力な仮定(例えば、オフセットを仮定しないまたは分布を対数正規分布、ワイブル分布またはガンマ分布に無理に当てはめる)を定めると、実質的には感染個体数の期待値の上限を引き下げる(表 1)が、全症例の期待値の点推定値にはほとんど影響しない。

表 2 は、2005 年、2010 年および 2020 年の年末の症例数の予測区間を示している。表 2 には各仮定潜伏期間分布に対して、各年の臨床症例数の推定値の中央値、95%および 99%信頼区間の上限を挙げている。最後の欄には、点推定値および 95%と 99%の信頼区間の限度に対応する流行の全規模を挙げている。この結果により、たいていの仮定の下で vCJD による死亡数の年間期待値は年間 100 例を超えないと予想される。

潜伏期間の分布について異なった仮定のもとで計算した臨床症例数の期待値の結果は、図 3 に示す。臨床症例数の期待値の 3 つの異なるセット(感染数の期待値の中央値に対応する症例数の期待値、2005 年の 95%および 99%予測の上限に対応する症例数の期待値)を異なる各潜伏期間分布ごとに示す。図 4 は潜伏期間分布の対応する形状を示し、感染数の期待値の非常に大きなシナリオでは平均潜伏期間が非常に長くなり、その分布がほぼ一定になる場合もあることがわかる。

モデルに用いられている暴露パターン(すなわち、感染危険性のサポートとして用いられる BSE の発症率)は、以前に発表された逆解析法から得た推定値に基づく流行時の初期の過少報告についての補正を行った確定臨床症例に基づいている<sup>10</sup>。これが、暴露の正確な表現になる可能性は低い。過少報告されていたと思われる初期の段階では特にそうである。モデルに用いた暴露パターンに関して 2 つの異なる方法で感度分析を行った。第 1 に、SBO 禁止令の効

果について異なる仮説をたて、その影響について検討した(表 3, 4)。第 2 の感度分析は、1980 年代初期に BSE 症例について仮定した過少報告の程度まで(すなわち、BSE 症例の過少報告はなかったと仮定して)、結果の感度を評価するために行った。ベースラインの感染危険性に対応するそれぞれの範囲は図 1 に表示する。信頼区間は、暴露のパターンについてたてた仮説によって変化した。まず、BSE の発症が 100% 報告されたと仮定すると、感染数が上限にまで達すると症例数の期待値は(5000 ではなく)約 20000 まで増加した。SBO 禁止令の効果の変動時にも同じ増加がみられた。しかし、点推定値への影響は小さかった(両極端のシナリオに対するオフセットガンマ分布を除いて)。

モデルは 1996 年以前の vCJD 症例の過少報告によって変化を受けやすかった。症例数の点推定値の変化はわずかであったが(数量の大きさの順序は変化なく)、信頼区間の限界は大幅に変化した。1996 年以前の未知の vCJD 症例 6 件を考慮に入れると、感染数の 95% 信頼区間の上限に対応する症例数の期待値は 32000 件に達する。

#### 4 考察

流行の初期に vCJD 症例を 6 件以上見落としているシナリオを除いて、我々のモデルでは、メチオニンホモ接合体集団中の vCJD の一次感染症例数が数千を超える可能性はなく、たいいていのシナリオでは我々の最も適切な推定症例数は数百の位である。しかし、観察可能な臨床症例の下に潜在している一次感染数は数百から何千またはさらに何百万であると思われる。この結果を解釈し、この結果を他のコドン 129 の遺伝子型に外挿する時、我々のモデルの仮説を頭に置いておかなければならない。起こった感染数にかかわらず、(どの遺伝子型でも)発症症例数の期待値が数千を超える可能性が少ないことを発見する鍵は、多くの仮説に敏感であることである。主な仮説モデルを下記に挙げ考察する。

- ・ モデルは、PrP 遺伝子のコドン 129 のメチオニンホモ接合体であると仮定される英国人口の約 40% に限定する。(現在までに確認された vCJD 症例はすべてこの遺伝子型である。)
- ・ 疾病の潜伏期間はオフセット一般化 F-分布に従うと仮定するが、これは 5 つのパラメータをもつ単峰形の分布である。一般化 F-分布の特殊な場合として、対数-正規分布、ワイブル分布およびガンマ分布も検討した。
- ・ 疾病の潜伏期間は感染時の年齢と無関係である。
- ・ 感染危険性は BSE 発症率に比例したと仮定した。我々は、ヒトからヒトへの感染病原体の伝播は考えなかった。
- ・ vCJD 以外の死亡原因の年齢に特異的な死亡率は、国勢調査のデータから入手した。
- ・ モデルは 2001 年より以前に発症し 2002 年 7 月 31 日までに確認された症例に関するデータに当てはめた。モデルは我々の感度分析以外では、この期間の vCJD 症例の報告は 100%

であったと仮定している。

第1に、コドン 129 メチオニンホモ接合体の集団では、vCJD の潜伏期間は単峰形の分布になると仮定した。これは問題になりやすい重要な仮説である。マウスモデルでは、PrP 遺伝子のコード領域以外に存在する遺伝子の因子が、TSE の潜伏期間に重要な影響を及ぼすことは長く知られている<sup>18-21</sup>。したがって、ヒトコドン 129 メチオニンホモ接合体のなかに、vCJD の潜伏期間に影響する遺伝子の他の因子が、現在はまだ知られていないが、存在する可能性がある。我々の研究では、広い範囲で単峰形を取りうる一般化F-分布を用いた。メチオニンホモ接合体の集団を通じて、潜伏期間に影響する他の遺伝子因子の複合体により全体としての潜伏期間の分布が単峰形に近くなるのであれば、臨床症例数に対する我々の所見におおむね確信を持てると思われる。しかし、全体としての潜伏期間の分布が明確な多峰性になれば、我々のモデルの予測よりも多くの vCJD 症例が存在すると思われる。後者の場合、信頼できる逆解析モデルの開発は、関連する遺伝子因子が確認され集団内で測定された場合のみ可能になると思われる。関与している他の遺伝子数が少なく、暴露した感染量が感染個体間であまり差がない場合、明確な多峰性を適用できる可能性が最も高くなる。

第2に、我々は潜伏期間の分布は感染時の年齢によってあまり大きく変動しないと仮定した。マウスにおいて、固定した投与量で潜伏期間の分布が接種時の年齢によって変動したという実験エビデンスがみられる。しかし、若年マウスの潜伏期間が老年マウスより7日長かっただけであり、平均潜伏期間である数百日にくらべて、このばらつきは小さい<sup>22</sup>。クールーに関するデータの分析によれば潜伏期間の決定する際、個体が暴露した感染量のほうが感染時の年齢よりも重要である<sup>23</sup>。様々な感染量に暴露された可能性のある別々の部分集団の間の平均潜伏期間のばらつきは推定潜伏期間の分布の分散に比べ相対的に小さかった。vCJD の感染が食物を通じて起こるのであれば、感染個体は様々な感染量に暴露された可能性があり、この点で、クールーはよい類推の材料となると思われる。

第3に、コドン 129 メチオニンホモ接合体の集団の結果から、他の遺伝子型の集団への影響を推定するために、コドン 129 遺伝子型の集団を通じて、潜伏期間の分布の平均値と分散との関係があまり変動しないと仮定する必要がある。他の遺伝子型集団の平均潜伏期間がコドン 129 遺伝子型集団よりも長い分散は小さい場合は、この遺伝子型集団の観察症例数のほうが多い可能性がある。しかし、分布の平均値が増加するにつれてその分散が減少することは普通ではない。そうでなければ、あらゆる遺伝子型集団を含むように我々の結果を広げるために、最悪の症例シナリオとして我々の予測を約2.5倍して集団の全体像が得られると思われる。

モデルはさらに、原則として食物から感染し、食物中の感染物質の量はどの時期におい

ても 1996 年までに起こった B S E 症例の数に比例したと仮定した。進行中のヒトからヒトへの vCJD 病原体の感染はないので、我々の所見が潜伏期間についての仮説よりもこの仮説に影響されることはあまりない。驚くべきことに、S B O 禁止令の効果と共に vCJD 症例の期待値も上昇したことがわかった。この結果の解釈は不明である。ひとつの可能性として、S B O 禁止令の効果が増すと、感染時期の平均値がもっと早い時期に移行し観察症例の潜伏期間が延長する。これは「種の壁」が低い現象であり、従って感染個体数が増加すると思われる。

我々のモデルは、vCJD の一次感染の症例数が数千を超える可能性は低い、vCJD 病原体によって起こった一次感染数は相当大的な疑いに囲まれている。一次感染数は、将来発現する一次感染症例数にあまり影響しないが、感染した個体数が数百かまたはそれより多いかは二次伝播の危険性に重要な影響を与える。この点に関して、実験 T S E モデルで同一種内の伝播が起こった時の平均潜伏期間のほうが他種からの種をこえての感染が起こった時の平均潜伏期間より実質的に短いという観察結果は重要である<sup>24</sup>。したがって、伝染病の動態に対する二次伝播の影響は複雑である。

多くのヒトが vCJD の病原体に感染しても一生のうちに症状の発現しない可能性は、将来利用できるようになると思われる無症状性感染に対する定期的試験の利用と解釈にも重要な示唆を与える。個体群レベルでは、多数の陽性の試験結果が必ずしも将来多数の症状発現を意味しないと思われる。第 2 に個体レベルでは、個人の陽性の試験結果のカウンセリングは難しくなると思われる。現在の状況において、このような試験は最も強力なモデルの仮説、すなわち年齢による潜伏期間の定常性およびメチオニンホモ接合体の遺伝子型個人群へのモデルのあてはめの限界についての検討に使用することもできる。試験を受ける個人に関する年齢と遺伝子型のデータが利用できれば、これは可能になると思われる。

本研究の結果から、無症状性の感染に信頼性のある試験法がない場合、感染個体数についての無視できない不確実性は何年もの間、残ると思われる。

文献 1 2

Department of Health  
Annual summary of TSE-related research,  
April 2002-March 2003

英国保健省 TSE に関する研究の年次概要  
2002 年 4 月-2003 年 3 月

出典

Department of Health in UK. 2003.

# DEPARTMENT OF HEALTH

## ANNUAL SUMMARY OF TSE-RELATED RESEARCH APRIL 2002 – MARCH 2003

### SUMMARY OF ACTIVITIES

The Department, through its Research and Development Directorate, commissions research to inform its policy needs concerning human Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) in the following areas

- Epidemiology and surveillance
- Blood safety
- Tissue infectivity and strain typing
- Diagnosis and detection
- The development and assessment of therapeutic drugs
- Decontamination.

During the period 1/4/02-31/3/03 12 contracts were completed, 55 were still in progress and 5 new contracts were commissioned.

The expenditure for this period was divided among the 6 main research topics as follows

Epidemiology and surveillance	£787,000
Blood safety	£47,000
Tissue infectivity and strain typing	£198,000

Diagnosis and detection	£2,277,000
Development and assessment of therapeutic drugs	£335,000
Decontamination	£1,030,000
<b>Total expenditure for the year</b>	<b>£4,674,000</b>

A complete list of projects is attached (Appendix A) and further details can be found on the MRC website, ([www.mrc.ac.uk/tse\\_2c.htm](http://www.mrc.ac.uk/tse_2c.htm)) or in the DH National Research Register (NRR) ([www.doh.gov.uk/research/nrr.htm](http://www.doh.gov.uk/research/nrr.htm)) and DH ReFeR ([www.doh.gov.uk/research/rd3/information/findings.htm](http://www.doh.gov.uk/research/rd3/information/findings.htm)) databases.

## EPIDEMIOLOGY AND SURVEILLANCE

Mathematical analysis of the number of cases of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) reported each year indicated that the vCJD epidemic may have reached its peak, although all patients analysed so far were homozygous for methionine at ~~codon 129~~codon 129 of the prion protein gene. It may be envisaged that further cases in heterozygotes and valine homozygotes may occur in future years, if these individuals have longer disease incubation periods. Nation-wide surveys of atypical dementia in the elderly and progressive intellectual and neurological deterioration (PIND) in young children continued to fail to provide any evidence that cases were being missed in either the elderly or the very young.

After a fundamental re-assessment, extensive peer review and consideration by the SEAC Epidemiology Sub-Group, the case control study was restarted using a new protocol and initial results suggest that recruitment of controls has improved significantly.

The first PrP<sup>sc</sup> positive sample of appendix tissue was reported by the Plymouth group and initiated widespread debate about the prevalence of disease. The completion of the prospective study had been delayed due to staff recruitment difficulties. The initiation of the national collection of tonsil tissue was also delayed by a slow passage through the ethics approval process, but ethical approval for this study was eventually granted and the Health Protection Agency (HPA) has agreed to carry out this task.

## **BLOOD SAFETY**

Data continued to flow from the experiments studying transmission of infection through blood transfusion in sheep. Although infection rates appear low (20-25%) they were high enough to begin discussions over designing further experiments to study the ability of leucodepletion and the fractionation of blood products to remove prion infectivity. Support for the Transfusion Medicine Epidemiology Review (TMER) study, to identify possible transfusion-related cases of vCJD, was renewed.

Although no prion detection system, suitable for blood screening, has yet been developed, DH convened a subgroup of MSBT to help the blood transfusion services prepare for the rapid introduction of a test, should one become available. The group, chaired by Professor Don Jeffries, met on two occasions and is due to report in the summer of 2003.

## **TISSUE INFECTIVITY**

Newly commissioned research to analyse levels of infectivity in spinal cord, cerebrospinal fluid, appendix, lymph nodes, peripheral nerve, dorsal root ganglia, trigeminal ganglia and bone marrow has begun, but results are not expected before autumn 2003. Further work is intended to be commissioned to study infectivity in tissues and organs which have a major impact on the Department's risk assessments, such as eye, dental pulp, gingiva, distal ileum, skeletal muscle, kidney, adrenal gland, heart, liver and lung.

## **DIAGNOSIS AND DETECTION**

The diagnosis of pre-clinical infection remains a major target of the DH programme of CJD-related research, but no suitable diagnostic assay has yet been announced. However all the research contracts recommended for support through the co-ordinated call for research proposals have now been awarded. In addition, further support was awarded to the MRC Prion Unit for the development of diagnostic monoclonal antibodies, and a contract was awarded to the National CJD Surveillance Unit to validate Magnetic Resonance Imaging as a diagnostic tool for all forms of human TSEs, bringing the total number of DH-funded contracts in this area to 13.

Although it is almost universally recognised that it is important to develop a non-invasive test which can detect individuals who are infected with CJD but not displaying clinical symptoms, opinion on how to use such a test is divided. Consequently the Chief Medical Officer for England has asked the Health Protection Agency to organise a workshop to debate ethical issues related to CJD diagnosis.

## **THE DEVELOPMENT AND ASSESSMENT OF THERAPEUTIC DRUGS**

In addition to the expanded programme of research funded directly by DH, the MRC Prion Unit, in conjunction with the MRC Clinical trials Unit, undertook a substantial amount of work to develop a clinical trial protocol for quinacrine. This protocol was peer reviewed through the MRC, who recommended that the opinions of patient groups should be sought before a final decision is made. To this end a very successful one-day workshop with them was held in July 2002. In addition it was recommended that current clinical experience of quinacrine use in CJD therapy should be reviewed before a trial is started, and this data is being collected.

## **DECONTAMINATION**

This major area of DH-funded research continues to grow, with 2 new contracts issued during this financial year. The work is overseen by the Working Group for Research into the Decontamination of Surgical Instruments, chaired by Professor Don Jeffries, and recent progress is summarised below.

### Assessing damage to instruments from alkali autoclaving

This research is being carried out by Robert Somerville and Karen Fernie with their colleagues at the Neuropathogenesis Unit (NPU) at the Institute of Animal Health in Edinburgh. Tokens prepared from various grades of stainless steel have been subjected to typical hospital sterilisation protocols or to alkaline autoclaving. These protocols have been designed to simulate the conditions experienced by the average surgical instrument over 12 months. Surface damage has been assessed by visual inspection, scanning white light interferometry and electron microscopy. In general, apart from some surface discoloration, most stainless steels suffer little surface damage when subjected to these conditions and analysed by these methods. The only

exception being some grades of steel with a low nickel content, used in the manufacture of some of the cheaper imported instruments.

Recently commissioned research is concentrating on the evaluation of a commercial “alkali autoclave” and in determining whether less severe procedures involving alkali and heat treatment will be efficacious in removing prion infectivity.

#### Tissue loading on instruments from a typical hospital Sterile Services Department (SSD), before and after processing

Examination of instruments coming to a typical hospital SSD (Bart's) revealed that most instruments were contaminated with 60-100 mg of tissue, rather less (~30 mg) for brain tissue. These levels were consistent with the values assumed for the risk assessment calculations performed by EOR. After processing in the SSD, instruments are inspected visually and those that failed (~0.5%), i.e. had visible residues, were reprocessed.

Using novel chemical detection methods, commercial enzymic cleaners used in hospital SSDs removed greater than 99% of protein bound to surgical instruments after a single wash cycle. However further cycles removed little more than 1% of the remaining protein. However, once proteins had been dried onto instruments they were more difficult to remove and some proteins such as fibrinogen corroded steel surfaces during prolonged contact. It was of interest to note that most of the commercial cleaners used in hospital SSDs operate at pH 11 or above. It is possible therefore that the combination of these detergents with an efficient autoclave cycle could provide an acceptable level of prion inactivation.

These studies have now been extended to include dental instruments which show that many small reusable instruments such as root canal reamers become heavily contaminated with biological material which is not readily removed by procedures used in most dental surgeries.

#### Detection of prions on surfaces

Researchers at the Institute of Biotechnology in Cambridge have developed magnetic acoustic resonance sensors (MARS) for the detection of prions on surfaces. Initially it was not possible to improve the sensitivity of MARS as high acoustic frequencies

were absorbed by the steel. Other studies using Auger electron spectroscopy had demonstrated that the surface of stainless steel was essentially an oxidised layer of chromium. Consequently it was possible to simulate this stainless steel by coating optically polished silica glass with chromium and this material was not subject to the limitations of stainless steel itself. Using this technology prion concentrations as low as 62.5 µg/ml have been detected, although the detection limit of this technology has not yet been determined. Recently improvements have been made by employing novel high frequency acoustic generators which can increase sensitivity still further.

The efficacy of UV-ozone in cleaning these materials has been assessed by using X-Ray Photoelectron Spectroscopy to measure elemental nitrogen. Initial results however indicate that this method can remove only 95% of the total protein bound to the contaminated surface.

Denise Dear, also of the Institute of Biotechnology, has developed an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using 5 mm steel discs to confirm the results obtained from MARS. This assay can detect PrP at between 100 and 10 ng/ml, although initial data suggest that changes in the confirmation of protein upon binding to the steel surface requires careful choice of the epitope specificity of the detector antibody.

The Centre for Applied Microbiology and Research (CAMR) group has developed a high sensitivity ELISA, based on thermostable adenylate kinases and capable of detecting material bound to solid surfaces at femtomolar or attomolar concentrations. In addition, a number of better thermostable enzymes from several thermophilic bacteria and archaea have been identified. The most suitable, from *Sulfolobus acidocaldarius*, has been cloned into *Escherichia coli* and expressed at a high level.

During the past year the group at the University of Southampton has developed rapid visual and epimicroscopy techniques to detect prions on steel surfaces. The technology is readily automated and could be adapted to screen instruments both before and after processing in a hospital SSD. This work has progressed rapidly and an agreement to exploit this technology has been signed with the commercial company Microgen Bioproducts.

#### Novel chemical and enzymic inactivants

CAMR is evaluating a series of highly efficient thermostable proteins, in conjunction with the biotechnology company GENENCOR.

Workers at NPU are studying the biochemical properties of PrP<sup>sc</sup> which correlate with the relative differences in resistance to inactivation observed in various strains of TSEs. This group has also confirmed earlier observations that the disappearance of PrP<sup>sc</sup> does not always correlate with inactivation and thus this may not always be a suitable surrogate marker for infectivity. Future work by this group will extend these studies to evaluate the ability of a number of enzymes, detergents and chaotropic agents to enhance the inactivation of TSEs. The ability of current hospital autoclave protocols to inactivate vCJD is also being evaluated.

#### Physical methods of inactivating prions

This year two research contracts have commenced, one to the commercial company CSMA and the other to the University of Edinburgh, to study the effects of high-energy gas plasmas on prions. Initial results show that this technology is capable of efficiently inactivating conventional micro-organisms and cleaning stainless steel surfaces. Experiments to study the effect on prion infectivity are under way and will be reported later this year.

The CSMA group is developing novel plasma generators and the Edinburgh group is assessing commercially available equipment, but is also developing novel fluorometric methods for detecting low levels of proteins on steel surfaces.

#### Detecting infectious prions bound to solid surfaces

Research in this area is carried out by Charles Weissmann, John Collinge and their colleagues at Imperial College. They have demonstrated that clean stainless steel wires exposed to the brains of scrapie-infected mice, or to brain homogenates, for as little as 5 minutes can efficiently transmit infectivity to indicator mice. These workers have also shown that infectivity bound to the wires persists for far longer in the brain than injected homogenates and prions remaining bound to the wires can transmit disease efficiently. Similar results are obtained with wires exposed to animals in both the preclinical and clinical stages of disease and with wires treated with infected spleens.

Some chemicals, such as sodium hydroxide and sodium isothiocyanate, were shown to efficiently remove infectivity bound to the wires, but formaldehyde did not. This group has also developed a mix of enzymes and detergents which they claim can efficiently remove prions from steel surfaces.

They have also shown that phosphatidylinositol-specific phospholipase C and a prion specific monoclonal antibody can not only prevent scrapie infection *in vitro*, but also cure chronically infected cells.

The group based at the Moredun Institute is carrying out similar studies using standard stainless steel spheres to provide a validated method whereby the efficacy of several potential inactivation agents can be assessed *in vivo*. Their first studies indicate that allowing material to dry onto surfaces increases by several orders of magnitude the resistance of prions to inactivation.

#### **ACTIVITIES BY COMMERCIAL COMPANIES**

1. Microgen Bioproducts plan to market the detection technology developed by Southampton University.
2. The MRC Prion Unit are approaching commercial companies about marketing its cocktail of decontamination chemicals
3. The Japanese-French company MENICON will shortly market its hypochlorite-based reagents for removing prions from contact lenses
4. The Canadian company TSO<sub>3</sub> has received FDA approval to market its UV Ozone technology in the USA and will shortly wish to market it in Europe.
5. The American company Steris Inc. are developing improved chemical methods for inactivating prions.
6. The alkali autoclave manufactured by WR<sup>2</sup> is being evaluated by NPU.
7. Thermostable prokaryotic enzymes for decontamination are being jointly developed by HPA-Porton and GENENCORE

#### Science and Engineering Group

From the rapid progress being made in this area a number of DH contractors are nearing the stage where they will be able to offer novel reagents or protocols for

formal evaluation. In addition, it is apparent that at least 3 commercial companies, MENICON, TSO<sub>3</sub> and Steris Inc. have reagents or technologies which are also close to formal evaluation or being released into the marketplace. Several research groups funded by DH have also formed partnerships with commercial companies or are about to do so. Consequently it was agreed at the January 2002 meeting of the Working Group on the Decontamination of Surgical Instruments to set up a Science and Engineering Group. This group, chaired by Darryn Kerr of NHS Estates, will consider ways in which these new processes can be formally evaluated and, where appropriate, brought into practice by the NHS. A pilot group to decide the remit and composition of this group met in May 2002.

---

## 英国保健省 TSE に関する研究の年次概要

### 2002 年 4 月～2003 年 3 月

#### 活動概要

英国保健省は、同省の研究開発理事会を通じて、伝達性海綿状脳症（TSE）に関して同省の政策に必要なものを報告する以下のような分野の研究を委託している。

- ・ 疫学とサーベイランス
- ・ 血液の安全性
- ・ 組織の感染性と菌株タイピング
- ・ 診断と検出
- ・ 治療薬の開発と評価
- ・ 汚染除去

2002 年 4 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日までに、12 件の契約が完了した。55 件は現在進行中であり、5 件の新しい契約を委託した。

本期間の支出は、以下のように 6 つの主要な研究課題に振り分けられた。

疫学とサーベイランス 787,000 ポンド

血液の安全性 47,000 ポンド

組織の感染性と菌株タイピング 198,000 ポンド

診断と検出 2,277,000 ポンド

治療薬の開発と評価 335,000 ポンド

汚染除去 1,030,000 ポンド

今年度の総支出 4,674,000 ポンド

プロジェクトの全リストを添付する（付属書類 A）。また、詳細は MRC のウェブサイト（[www.mrc.ac.uk/tse\\_2c.htm](http://www.mrc.ac.uk/tse_2c.htm)）または DH ナショナル・リサーチ・レジスター（DH National Research Register=NRR）（[www.doh.gov.uk/reserch/nrr.htm](http://www.doh.gov.uk/reserch/nrr.htm)）、DH ReFeR（[www.doh.gov.uk/research/rd3/information/findings.thm](http://www.doh.gov.uk/research/rd3/information/findings.thm)）のデータベースで見ることができる。

## 疫学とサーベイランス

各年次に報告された変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の症例数の数学的な解析により、vCJD の流行はピークに達していると考えられた。もっとも、今までに分析した患者は全て、プリオンタンパク質遺伝子のコドン 129 のメチオニンに対してホモ接合体だった。ヘテロ接合体とバリンホモ接合体の症例で潜伏期間がもっと長ければ、将来このような患者がさらに発現することもあると予想される。高齢者の非定型痴呆と若年小児の進行性知的神経学的退行症（PIND）に対する全国的な調査が行われているが、引き続き、高齢者においても若年小児においても症例が見逃されていたというエビデンスを提供することはできなかった。

根本的な再評価と広範囲なピア・レビューおよび SEAC 疫学サブグループによる考察の後、新しいプロトコルを用いた症例対照研究が再開された。第一次結果より、対照の募集が有意に改善されたことが示唆されている。

虫垂組織の最初の PrP<sup>Sc</sup> 陽性試料は、プリマスのグループによって報告されたが、これによって、疾患の罹病率について広範囲な論争が始まった。スタッフの募集が困難であったため、前向き試験の終了は遅れた。国による扁桃組織回収も、倫理認可プロセスの通過に時間がかかったために開始が遅れたが、本試験は最終的に倫理的に認可され、健康保護局（the Health Protection Agency=HPA）は本課題の遂行に同意した。

## 血液の安全性

ヒツジにおける輸血を通じての感染の伝播を調査する実験から続々とデータが集まっている。感染率は低いと思われるが（20～25%）、血液製剤から白血球を除去し、分画化を行うと、プリオンの感染性を除去することができるかどうか調査するさらに進んだ実験を計画することについて論議を行うには十分な感染率であった。輸血に関連すると思われる vCJD 症例を同定する輸血医薬品疫学レビュー（the Transfusion Medicine Epidemiology Review=TMER）試験に対するサポートが更新された。血液スクリーニングに適したプリオン検出システムはまだ開発されていないが、そのような検査法が利用可能になれば、輸血部門がそれを迅速に導入することができるように、DH は MSBT のサブグループを召集した。Don Jeffries 教授が議長を務めるこのグループは、2 回会議を開き、2003 年夏には報告が行われる予定である。

## 組織の感染性

脊髄、脳脊髄液、虫垂、リンパ節、末梢神経、後根神経節、三叉神経節、骨髄における感染性のレベルを分析する新たな委託研究が開始されたが、2003 年秋以前には結果は期待できない。本省のリスク評価に大きな影響を与える、眼、歯髄、歯肉、遠位回腸、骨格筋、腎臓、副腎、心臓、肝臓、肺などの組織や器官における感染性を調査するために、さらに研究を委託することが考えられている。

## 診断と検出

前臨床感染の診断は、なおも CJD 関連研究の DH プログラムの主要な標的であるが、適切な診断分析法はまだ公表されていない。しかし、コーディネートされた研究提案の要求を通してサポートを得るために勧告された研究契約は全て、現在では認可されている。さらに、診断用モノクローナル抗体開発に対して、MRC プリオンユニットをさらにサポートすることが認可された。また、全形態のヒト TSE の診断ツールとして核磁気共鳴画像の妥当性の検証のために、国立 CJD サーベイランスユニットに契約が認可され、この分野で DH が資金を提供する契約の総数は 13 になった。

CJD に感染したが臨床徴候を示していない患者を検出することのできる非侵襲的検査方法の開発が重要であることはほぼ普遍的に認識されているが、このような検査方法をどのように使用するかについては意見が分かれている。そこで、英国の主任医療技官（Chief Medical Officer）は、健康保護局に、CJD 診断に関連する倫理的な問題について議論するワークショップを組織するように要請した。

## 治療薬の開発と評価

DH が直接資金を提供した研究の拡大プログラムに加え、MRC プリオンユニットは MRC 臨床試験ユニットと協力して、キナクリンに対する臨床試験プロトコルを開発する大規模な研究に着手した。このプロトコルは MRC がピア・レビューを行ったが、MRC は最終決定を行う前に患者グループの意見を求めるべきであると勧告した。これに合わせて、2002 年 7 月に患者グループと共にワンデー・ワークショップが開催され、大きな成功を収めた。また、臨床試験を開始する前に、CJD 治療にキナクリンを使用して得られた現在の臨床経験を再検討すべきであるとの勧告が行われ、現在データを回収しているところである。

## 汚染除去

DH は研究のこの主要な分野に資金を提供しているが、この分野は次第に大きくなっており、2つの新しい契約が本会計年度中に発表された。この研究は、Don Jeffris 教授が議長を務める、外科用機器の汚染除去研究作業部会（the Working Group for Research into the Decontamination of Surgical Instruments）が監督している。最近の進捗状況を以下に要約する。

### アルカリオートクレーブによる機器損傷の評価

この研究は、エジンバラの動物健康研究所（Institute of Animal Health）の神経病原ユニット（the Neuropathogenesis Unit=NPU）の Robert Somerville と Karen Fernie らによって実施されている。ここでは、様々な等級のステンレススチールから調製されたトークンに、典型的な病院殺菌プロトコルもしくはアルカリオートクレーブを適用している。このプロトコルは、平均的な外科用機器が 12 ヶ月間に経験する条件をシミュレートするようにデザインされている。表面の損傷は目視検査、白色光干渉スキャニング、電子顕微鏡検査によって評価した。一般に、このような条件下に置き、これら方法で分析すると、ほとんどのステンレススチールは、表面がやや変色する以外は、ほとんど表面は損傷を受けない。唯一の例外は、安価な輸入機器の幾つかの製造に使用されている、ニッケル含有量の少ない幾つかの等級のスチールである。

最近、委託された研究は、市販の「アルカリオートクレーブ」の評価と、アルカリ処理と熱処理が関与するそれほど厳密ではない手順が、プリオン感染性を除去するのに有効かどうか決定することに重点を置いている。

### 典型的な病院殺菌サービス部門（SSD）から入手した処理前および処理後の機器の組織の負荷

典型的な病院の SSD（Bart）に送られてくる機器の検査によって、ほとんどの機器は 60～100 mg の組織に汚染されているが、脳組織はむしろ少ない（～30 mg）ことが明らかにされた。このレベルは、EOR が行ったリスク評価計算で推定された値と一致していた。SSD で処理された後、機器は目視検査され、合格しなかった機器（～0.5%）、すなわち残留物が眼で確認できるものは、再処理された。

新しい化学検出方法を用いると、病院の SSD で使用されている市販の酵素クリーナー

では 1 回の洗浄サイクルによって外科用機器に結合したタンパク質の 99%以上を除去することができた。しかし、さらにサイクルを行っても、残存するタンパク質のわずか 1% ほどしか除去することができなかった。ところが、一度タンパク質が乾燥して機器にこびりつくと、除去するのはさらに困難になり、フィブリノーゲンなどのいくつかのタンパク質は、接触時間が長くなるとスチール表面を腐食した。病院の SSD に使用される市販のクリーナーのほとんどは pH11 以上で作用するが、これは興味深いことであった。従って、このような洗浄剤と有効なオートクレーブサイクルを組み合わせると、プリオン不活化レベルを容認可能なものにすることができると思われる。

以上のような試験は現在、歯科用機器を含むように拡大されている。歯科用機器では、根管リーマーなどの再利用可能な多くの小さな機器は、ほとんどの歯科手術で使用されている手順では容易に除去することのできない生物学的材料に重度に汚染されることが示されている。

#### 表面上のプリオンの検出

ケンブリッジのバイオテクノロジー研究所 (the Institute of Biotechnology) の研究者たちは、表面上のプリオンの検出に、磁気音響共鳴センサー (MARS) を開発した。高音響周波数はスチールによって吸収されたので、最初、MARS の感度を上げることはできなかった。オージェ電子分光法を用いた別の試験によって、ステンレススチール表面は基本的にクロムの酸化層であることが明らかにされた。その結果、光学的に研磨した石英ガラスにクロムをコーティングすることによって、このステンレススチールをシミュレートすることができた。この材料には、ステンレススチール自体の限界はなかった。この技術の検出限界はまだ測定されていないが、この技術を用いて、62.5  $\mu\text{g/ml}$  という低濃度のプリオンが検出された。最近、感度をさらに上げることができる新しい高周波数音響発生装置を用いて、さらに改善が行われた。

このような材料のクリーニングに UV オゾンが有効かどうか、元素状態の窒素を測定する X 線光電子分光分析を使用して、評価を行った。しかし、第一次結果からは、この方法では汚染された表面に結合した総タンパク質のわずか 95% しか除去することができないことが示唆された。

同様にバイオテクノロジー研究所のメンバーである Denis Dear は、MARS で得られた結果を確認するために、5 mm のスチールディスクを用いて、酵素免疫吸着法 (ELISA)

を開発した。この分析法では、100～10 ng/ml の PrP を検出することができる。もっとも、第一次データからは、スチール表面に結合するとタンパク質の構造が変化するため、検出を行う抗体のエピトープ特異性を慎重に選択する必要があることが示唆される。

応用微生物研究センター（the Center for Applied Microbiology and Research＝CAMR）グループは、熱安定性アデニル酸キナーゼに基づいて高感度 ELISA を開発した。これは、固体表面に結合した  $10^{-15}$  モル～ $10^{-18}$  モル濃度の物質を検出することができる。さらに、幾つかの好熱性細菌と古細菌から多くの優れた熱安定性酵素が同定されている。最も適した、*Sulfolobus acidocaldarius* 由来の酵素は、大腸菌でクローニングされ、高レベルで発現する。

昨年、サウサンプトン大学のグループは、スチール表面上のプリオンを検出する迅速で視覚的なエピマイクロコピー手法を開発した。この技術は自動化が容易で、病院の SSD で処理する前と処理後のどちらにも、機器のスクリーンに適合させることができた。この研究は迅速に進められ、この技術を有効利用する同意に、企業マイクロジェン・バイオプロダクツ（Microgen Bioproducts）が署名した。

#### 新しい化学的、酵素不活剤

CAMR はバイオテクノロジー企業のジェネンコア（GENENCOR）と協力して、一連の非常に有効な熱安定性タンパク質を評価している。

NPU の研究者たちは、様々な TSE 系で見られる不活化に対する抵抗性の相対的な差に関連する PrP<sup>Sc</sup> の生化学的特徴を研究している。このグループは、PrP<sup>Sc</sup> が存在しないことと不活化は必ずしも相関しておらず、従って、PrP<sup>Sc</sup> が存在しないことは必ずしも常に適切な感染性の代理マーカーではないという初期の観察結果を確認した。このグループによる将来の研究は、このような試験を拡大し、多数の酵素、洗浄剤、カオトロピック剤が TSE の不活化を増大させる能力を評価することになるであろう。vCJD を不活化する現在の病院のオートクレーブプロトコルの能力も評価されているところである。

#### 物理学的プリオン不活化法

本年にはふたつの研究契約が開始された。ひとつは、企業 CSMA に対する契約であり、もうひとつはエジンバラ大学に対する契約である。これは、プリオンに対する高エネルギーガスプラズマの影響を調査するものである。第一次結果は、この技術は従来の微生物を

不活化し、ステンレススチール表面を清浄化するのに有効であることを示している。プリオン感染性に対する影響を調査する実験が行われているところであり、今年後半には発表される予定である。

CSMA グループは新しいプラズマ発生装置を開発中であり、エジンバラグループは商業的に利用可能な装置を評価しているところであり、さらにスチール表面上の低レベルタンパク質を検出する蛍光分析法を開発しているところである。

#### 固体表面に結合した感染性プリオンの検出

この分野の研究は、インペリアルカレッジ (Imperial College) の Charles Weissmann、John Collinge らによって行われている。彼らは、スクレイピーに感染したマウスの脳もしくは脳ホモジネートにわずか 5 分間、清浄なステンレススチールワイヤを曝露しただけで、指標マウスに感染性を有効に伝播することができることを明らかにした。彼らはまた、ワイヤに結合した感染性は、注入したホモジネートよりもはるかに長期間脳に存在し続け、ワイヤに結合したままのプリオンは疾患を有効に伝播することができることを明らかにした。同様の結果が、前臨床段階と臨床段階の疾患の動物に曝露したワイヤや、感染した脾臓で処理したワイヤでも得られている。

水酸化ナトリウムやイソチオシアン酸ナトリウムのような化学物質は、ワイヤに結合した感染性を有効に除去することができるが、ホルムアルデヒドは除去することができないことが明らかにされている。このグループは、酵素と洗浄剤の混合物も開発した。彼らは、この混合物はスチール表面からプリオンを有効に除去できると主張している。

彼らはまた、ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ C とプリオン特異的モノクローナル抗体は *in vitro* でスクレイピー感染を防ぐことができるばかりでなく、慢性的に感染した細胞を治癒することができることを明らかにしている。

モードウン研究所 (Moredun Institute) に本拠地を置くこのグループは、妥当性の評価された方法を提供するために、標準ステンレススチール球面を用いて、同様の試験を行っている。この方法を用いると、幾つかの潜在的な不活化剤の有効性を *in vivo* で評価することができる。彼らの最初の試験は、表面上で物質を乾燥させると、不活化に対するプリオンの抵抗性が数桁増加することを明らかにしている。

#### 民間企業による活動

1. マイクロジェン・バイオプロダクツ (Microgen Bioproducts) はサウザンプトン大学が開発した検出技術の商品化を計画している。
2. MRC プリオンユニットは、汚染除去化学物質カクテルの市場化に関して企業にアプローチしているところである。
3. 日本とフランスの企業メニコン (MENICON) は、コンタクトレンズからプリオンを除去する、次亜塩素酸塩をベースにした試薬をまもなく商品化する予定である。
4. カナダの企業 TSO<sub>3</sub> は、アメリカで同社の UV オゾン技術を販売する認可を FDA から受けており、まもなくヨーロッパでも販売したいと考えている。
5. アメリカの企業ステリス (Steris Inc.) は、プリオンを不活化する優れた化学的方法を開発中である。
6. NPU は、WR<sup>2</sup>が製造したアルカリオートクレーブを評価しているところである。
7. HPA・ポートン (HPA-Porton) とジェネンコア (GENENCORE) は、汚染除去用の熱安定性原核生物酵素を共同開発しているところである。

#### 科学エンジニアリンググループ

この分野における急速な進歩により、DH の多数の契約者は、正式な評価を受けるための新しい試薬、あるいはプロトコルを提供することができる段階に近づきつつある。さらに、少なくとも 3 つの企業、メニコン (MENICON)、TSO<sub>3</sub>、ステリス (Steris Inc) は、正式な評価をまもなく受ける、もしくは市場にまもなく出される試薬もしくは技術を持っている。DH が資金を提供している幾つかの研究グループも、企業と提携したり、まもなく提携しようとしている。その結果、「外科用機器の汚染除去に関する研究グループ (the Working Group on the Decontamination of Surgical Instruments)」の 2002 年 1 月の会議で、科学エンジニアリンググループの設立が同意された。NHS エステート (NHS Estate) の Darryn Kerr が議長を務めるこのグループは、このような新しいプロセスを正式に評価し、適宜、NHS がそれを実践することができる方法を検討しているところである。このグループの付託事項と組織を決定するパイロットグループが 2002 年 5 月に会合を開いた。



## 資料 1

Number of reported cases of bovine spongiform  
encephalopathy (BSE) worldwide  
(excluding the United Kingdom)

牛海綿状脳症（BSE）の世界で報告された症例数  
（英国を除く）

出典

from URL: [http://www.oie.int/eng/info/en\\_esbmonde.htm](http://www.oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm)

# Site map

# Search

[Fran#is][Español]

Home	OIE   News   Animal health situation   Animal health status   Diseases   Animal welfare   Food safety
	Expertise   Standards   Publications   Services
Animal health situation	Emergency messages   Weekly info.   Monthly info.   Annual info.   BSE   Disease Emergency Preparedness   Distribution list

## Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) worldwide\* (excluding the United Kingdom)

Updated: 10.06.2004 (fr)

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Austria</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	...
<b>Belgium</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	15	7(c)
<b>Canada</b>	0	0	0	0	1(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(h)	...
<b>Czech Republic</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4	1(c)
<b>Denmark</b>	0	0	0	1(b)	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	2	0(c)
<b>Finland</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(c)	0	0	...
<b>France</b>	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31(a)	161(d)	274(e)	239(f)	137(g)	23(c)
<b>Germany</b>	0	0	0	1(b)	0	3(b)	0	0	2(b)	0	0	7	125	106	54	14(c)
<b>Greece</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	...
<b>Ireland</b>	15(a)	14(a)	17(a)	18(a)	16	19(a)	16(a)	73	80	83	91	149(d)	246(e)	333(f)	183(g)	47(c)
<b>Israel</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	...
<b>Italy</b>	0	0	0	0	0	2(b)	0	0	0	0	0	0	48	38(a)	29	...
<b>Japan</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(e)	2	4(g)	2(c)
<b>Liechtenstein</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(c)	0	0	0	0	...	...
<b>Luxembourg</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0(c)
<b>Netherlands</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	19	4(c)
<b>Poland</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4(f)	5	6(c)
<b>Portugal</b>	0	1(b)	1(b)	1(b)	3(b)	12	15	31	30	127	159	149	110	86	133	36(c)
<b>Slovakia</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	2	2(c)
<b>Slovenia</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1(c)
<b>Spain</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	167	53(c)
<b>Switzerland</b>	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33(d)	42	24	21(g)	0(c)
<b>United Kingdom</b>	see particular table															

\* Cases are shown by year of confirmation.

... Not available

(a) *France: includes 1 imported case (confirmed on 13 August 1999).*

*Ireland: includes imported cases: 5 in 1989, 1 in 1990, 2 in 1991 and 1992, 1 in 1994 and 1995.*

*Italy: includes 2 imported cases.*

*Portugal: includes 1 imported case (confirmed on 22 November 2000).*

(b) *Imported case(s).*

(c) *Belgium - Data as of 30 April 2004.*

*Czech Republic – Data as of 17 January 2004.*

*Denmark– Data as of 30 April 2004.*

*Finland – Date of confirmation of the case: 7 December 2001.*

*France – Data as of 30 April 2004. Clinical cases = 6. Cases detected at rendering (bovines at risk) = 11. Cases detected as result of systematic screening at the abattoir = 6.*

*Germany – Data as of 31 March 2004.*

*Ireland– Data as of 31 March 2004. Clinical cases = 12. Cases detected by the active surveillance programme = 35.*

*Italy – Data as of 30 January 2002.*

*Japan – Data as of 11 March 2004.*

*Liechtenstein – Date of the last confirmation of a case: 30 September 1998.*

*Luxembourg – Data as of 31 May 2004.*

*Netherlands – Data as of 30 April 2004.*

*Poland – Data as of 26 May 2004.*

*Portugal – Data as of 30 April 2004*

*Slovakia – Data as of 31 March 2004.*

*Slovenia – Data as of 29 March 2004.*

*Spain – Data as of 3 June 2004.*

*Switzerland – Data as of 28 May 2004.*

- (d) *France year 2000 – Clinical cases = 101. Cases detected within the framework of the research programme launched on 8 June 2000 = 60*  
*Ireland year 2000 – Clinical cases = 138. Cases identified by active surveillance of at risk cattle populations = 7. Cases identified by examination of depopulated BSE positive herds, birth cohorts and progeny animals = 4.*  
*Switzerland year 2000 – Clinical cases = 17. Cases detected within the framework of the investigation programme = 16*
- (e) *France year 2001 – Clinical cases = 91. Cases detected at rendering (bovines at risk) = 100 (out of 139,500 bovines tested). Cases detected as result of routine screening at the abattoir = 83 (out of 2,373,000 bovines tested).*  
*Ireland year 2001 – Clinical cases = 123. Cases identified by systematic active surveillance of all adult bovines = 119. Cases identified by examination of depopulated BSE positive herds, birth cohorts and progeny animals = 4.*  
*Japan year 2001 – Clinical cases = 1. Cases detected as result of screening at the abattoir = 2.*
- (f) *France year 2002 – Clinical cases = 41. Cases detected at rendering (bovines at risk) = 124 (out of 274,143 bovines tested). Cases detected as result of systematic screening at the abattoir = 74 (out of 2,915,103 bovines tested). The active BSE surveillance programmes implemented in France in 2002 led to routine examination of cattle aged over 24 months, which were slaughtered for consumption purposes, were euthanised or died due to other reasons.*  
*Ireland year 2002 – Clinical cases = 108. Cases detected by the active surveillance programme = 221. Cases identified by examination of depopulated BSE positive herds, birth cohorts and progeny animals = 4.*  
*Poland year 2002 – Clinical cases = 1. Cases detected as result of routine screening at the abattoir (cattle over 30 months) = 3.*
- (g) *France year 2003 – Clinical cases = 13. Cases detected at rendering (bovines at risk) = 87. Cases detected as result of systematic screening at the abattoir = 37.*  
*Japan – Data as of 5 November 2003. The 9th case was a bullock aged 21 months.*  
*Ireland year 2003 – Clinical cases = 41. Cases detected by the active surveillance programme = 140.*  
*Switzerland year 2003 – Clinical cases: 8. Cases detected within the framework of the official surveillance programme: 11. Cases detected through voluntary testing following routine slaughter: 2.*
- (h) 1 case diagnosed in Canada in May 2003 + 1 case diagnosed in the United States of America in December 2003 and confirmed as having been imported from Canada

## 牛海綿状脳症(BSE)の世界で報告された症例数(英国を除く)

更新日：2004 年 10 月 6 日（フランスにて）

オーストリア

ベルギー

カナダ

チェコ共和国

デンマーク

フィンランド

フランス

ドイツ

ギリシャ

アイルランド

イスラエル

イタリア

日本

リヒテンシュタイン

ルクセンブルク

オランダ

ポーランド

ポルトガル

スロバキア

スロベニア

スペイン

スイス

英国                      個別の表を参照のこと

\* 症例数は確認年度での数字

・・・入手不能

(a) フランス： 輸入症例 1 件を含む（1999 年 8 月 13 日確認）。

アイルランド：1989 年に 5 件、1990 年に 2 件、1991 年および 1992 年に 2 件、1994 年および 1995 年に 1 件の輸入症例数を含む。

イタリア： 2 件の輸入症例を含む。

ポルトガル： 1 件の輸入症例を含む(2000 年 11 月 22 日に確認)。

(b) 輸入症例数。

(c) ベルギー — データは 2004 年 4 月 30 日現在。

チェコ共和国 — データは 2004 年 1 月 17 日現在。

デンマーク — データは 2004 年 4 月 30 日現在。

フィンランド — 症例確認日：2001 年 12 月 7 日

フランス — データは 2004 年 4 月 30 日現在。臨床例＝6 件。加工処理時点で発見された症例（リスクのあるウシ）＝11 件。屠畜場での系統的スクリーニングの結果発見された症例数＝6 件。

ドイツ — データは 2004 年 3 月 31 日現在。

アイルランド — データは 2004 年 3 月 31 日現在。臨床例数＝12 件。積極的サーベイランス計画で発見された症例数＝35 件。

イタリア — データは 2002 年 1 月 30 日現在。

日本 — データは 2004 年 3 月 11 日現在。

リヒテンシュタイン — 症例最終確認日：1998 年 9 月 30 日。

ルクセンブルク — データは 2004 年 5 月 31 日現在。

オランダ — データは 2004 年 4 月 30 日現在。

ポーランド — データは 2004 年 5 月 26 日現在。

ポルトガル — データは 2004 年 4 月 30 日現在。

スロヴァキア — データは 2004 年 3 月 31 日現在。

スロヴェニア — データは 2004 年 3 月 29 日現在。

スペイン — データは 2004 年 6 月 3 日現在。

スイス — データは 2004 年 5 月 28 日現在。

(d) フランス 2000 年—臨床例数 101 件。2000 年 6 月 8 日から発足した研究計画の枠組

みで発見された症例数=60 件

アイルランド 2000 年一臨床例数=138 件。リスクのある家畜母集団の積極的サーベイランスによる確認症例数=7 件。家畜数の減少した BSE 陽性群、出産コホートおよび後代ウシの検査によって確認された症例数=4 件。

スイス 2000 年一症例数=17 件。調査計画の枠内で発見された症例数=16 件。

- (e) フランス 2001 年一臨床例=91 件。処理加工時点で発見された症例数=100 件（検査済みウシ 139,500 頭中）。屠畜場での通常のスクリーニングの結果発見された症例数=83 件（検査済みウシ 2,373,000 頭中）。

アイルランド 2001 年一臨床例数=123 件。全成長ウシの系統的積極的サーベイランスによって確認された症例数=119 件。家畜数の減少した BSE 陽性群、出産コホートおよび後代ウシの検査で確認された症例数=4 件。

日本 2001 年一臨床例=1 件。屠畜場でのスクリーニングの結果発見された症例数=2 件。

- (f) フランス 2002 年一臨床例=41 件。処理加工時に発見された症例数(リスクのあるウシ)=124 件（検査済みウシ 274,143 頭の内）。屠畜場での系統的スクリーニングの結果発見された症例数=74 件（検査済みウシ 2,915,103 頭の内）。2002 年にフランスで施行された常時 BSE サーベイランス計画により 24 月齢以上のウシに対しルーチン検査が行われたが、これは消費目的用に屠殺し、または他の目的のために安楽死ないし死亡したものである。

アイルランド 2002 年一臨床例=108 件。積極的サーベイランス計画で発見された症例数=221 件。家畜数の減少した BSE 陽性群、出産コホートおよび後代ウシの検査により確認された症例数=4 件。

ポーランド 2002 年一臨床例=1 件。屠畜場での通常のスクリーニングの結果発見された症例数(生後 30 ヶ月以上のウシ)=3 件。

- (g) フランス 2003 年一臨床例=13 件。加工処理時点で発見された症例数(リスクのあるウシ)=87 件。屠畜場での系統的スクリーニングの結果発見された症例数=37 件。

日本—データは 2003 年 11 月 5 日現在。9 件目のウシは生後 21 ヶ月の雄の子ウシであった。

アイルランド 2003 年一臨床例=41 件。積極的サーベイランス計画で発見された症例数=140 件。

スイス 2003 年一臨床例=8 件。正規のサーベイランス計画の枠内で発見された症例数

=11 件。ルーチンの屠殺後自発的検査で発見された症例数=2 件。

(h) 2003 年 5 月にカナダで診断された 1 件+2003 年 12 月に米国で診断され、カナダから輸入されたことが確認された 1 件。

## 資料 2

Monthly Creutzfeldt Jakob disease statistics

March 2004

月例クロイツフェルト・ヤコブ病 統計

2004 年 3 月号

出典

from URL: [http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT\\_ID=4074900&chk=553JID](http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT_ID=4074900&chk=553JID)

## Monthly Creutzfeldt Jakob disease statistics March 2004

**Published:** Monday 1 March 2004

**Reference number:** 2004/0084

The Department of Health is today issuing the latest information about the numbers of known cases of Creutzfeldt Jakob disease. This includes cases of variant Creutzfeldt Jakob disease (vCJD) - the form of the disease thought to be linked to BSE. The latest results which are correct as at \*1 March 2004 can be seen by clicking on the link below.

### Summary of vCJD cases

#### Deaths

Deaths from definite vCJD (confirmed): 103

Deaths from probable vCJD (without neuropathological confirmation): 35

Deaths from probable vCJD (neuropathological confirmation pending): 1

**Number of deaths from definite or probable vCJD (as above): 139**

#### Alive

Number of definite/probable vCJD cases still alive: 7

**Total number of definite or probable vCJD (dead and alive): 146**

The next table will be published on Monday 5th April 2004

**Referrals:** a simple count of all the cases which have been referred to the National CJD Surveillance Unit for further investigation in the year in question. CJD may be no more than suspected; about half the cases referred in the past have turned out not to be CJD. Cases are notified to the Unit from a variety of sources including neurologists, neuropathologists, neurophysiologists, general physicians, psychiatrists, electroencephalogram (EEG) departments etc. As a safety net, death certificates coded under the specific rubrics 046.1 and 331.9 in the 9th ICD Revisions are obtained from the Office for National Statistics in England and Wales, the General Register Office for Scotland and the General Register Office for Northern Ireland.

**Deaths:** All columns show the number of deaths that have occurred in definite and probable cases of all types of CJD and GSS in the year shown. The figures include both cases referred to the Unit for investigation while the patient was still alive and those where CJD was only discovered post mortem (including a few cases picked up by the Unit from death certificates). There is therefore no read across from these columns to the referrals column. The figures will be subject to retrospective adjustment as diagnoses are confirmed.

**Definite cases:** this refers to the diagnostic status of cases. In definite cases the diagnosis will have been pathologically confirmed, in most cases by post mortem examination of brain tissue (rarely it may be possible to establish a definite diagnosis by brain biopsy while the patient is still alive).

Probable vCJD cases: are those who fulfil the 'probable' criteria set out in the Annex and are either still alive, or have died and await post mortem pathological confirmation. Those still alive will always be shown within the current year's figures.

Sporadic: Classic CJD cases with typical EEG and brain pathology. Sporadic cases appear to occur spontaneously with no identifiable cause and account for 85% of all cases.

Probable sporadic: Cases with a history of rapidly progressive dementia, typical EEG and at least two of the following clinical features; myoclonus, visual or cerebellar signs, pyramidal/extrapyramidal signs or akinetic mutism.

Iatrogenic: where infection with classic CJD has occurred accidentally as the result of a medical procedure. All UK cases have resulted from treatment with human derived pituitary growth hormones or from grafts using dura mater (a membrane lining the skull).

Familial: cases occurring in families associated with mutations in the PrP gene (10 - 15% of cases).

GSS: Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome - an exceedingly rare inherited autosomal dominant disease, typified by chronic progressive ataxia and terminal dementia. The clinical duration is from 2 to 10 years, much longer than for CJD.

vCJD: Variant CJD, the hitherto unrecognised variant of CJD discovered by the National CJD Surveillance Unit and reported in The Lancet on 6 April 1996. This is characterised clinically by a progressive neuropsychiatric disorder leading to ataxia, dementia and myoclonus (or chorea) without the typical EEG appearance of CJD. Neuropathology shows marked spongiform change and extensive florid plaques throughout the brain.

Definite vCJD cases still alive: These will be cases where the diagnosis has been pathologically confirmed (by brain biopsy).

## **ANNEX**

### **DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VARIANT CJD**

- I    A) PROGRESSIVE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER  
      B) DURATION OF ILLNESS > 6 MONTHS  
      C) ROUTINE INVESTIGATIONS DO NOT SUGGEST AN ALTERNATIVE DIAGNOSIS  
      D) NO HISTORY OF POTENTIAL IATROGENIC EXPOSURE
- II    A) EARLY PSYCHIATRIC SYMPTOMS \*  
      B) PERSISTENT PAINFUL SENSORY SYMPTOMS \*\*  
      C) ATAXIA  
      D) MYOCLONUS OR CHOREA OR DYSTONIA  
      E) DEMENTIA
- III   A) EEG DOES NOT SHOW THE TYPICAL APPEARANCE OF SPORADIC CJD \*\*\* (OR NO EEG PERFORMED)  
      B) BILATERAL PULVINAR HIGH SIGNAL ON MRI SCAN
- IV   A) POSITIVE TONSIL BIOPSY

**DEFINITE:**    IA (PROGRESSIVE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER)  
                  and NEUROPATHOLOGICAL CONFIRMATION OF vCJD \*\*\*\*

**PROBABLE:**   I and 4/5 OF II and III A and III B

or                    I and IV A

\*    depression, anxiety, apathy, withdrawal, delusions.

\*\*    this includes both frank pain and/ or unpleasant dysaesthesia

\*\*\* generalised triphasic periodic complexes at approximately one per second

\*\*\*\*spongiform change and extensive PrP deposition with florid plaques, throughout the cerebrum and cerebellum.

## **Related links**

[Download CJD Statistics \(PDF, 3K\)](#)

## **Notes to editor**

1. For further information contact the Department of Health Media Centre.

**Contact** Media Centre

**Phone Press Officer**  
020 7210 4860/5287

Press releases

Contains this content:

[Press releases library](#)

[Terms and conditions](#) [Privacy policy](#) © Crown copyright 2004

## 月例クロイツフェルト・ヤコブ病 統計 2004 年 3 月号

発行：2004 年 3 月 1 日月曜日

参照番号：2004/0084

本日英国保健省は、クロイツフェルト・ヤコブ病の既知症例数に関する最新の情報を発表する。この症例数には、変異型クロイツフェルト・ヤコブ症(vCJD)—BSE に関連していると考えられる疾患の形態—が含まれている。2004 年 3 月 1 日現在\*での正確な最新の結果をホームページに接続することにより、以下の通り閲覧することができる。

### vCJD 症例の要約

#### 死亡数

vCJD 確実例(病理所見による確認)による死亡数：103 例

vCJD ほぼ確実例(神経病理学的確認なし)による死亡数：35 例

vCJD ほぼ確実例(神経病理学的確認作業中)による死亡数：1 例

vCJD 確実例またはほぼ確実例の死亡数(上記)：139 例

#### 生存数

確実／ほぼ確実 vCJD 症例の内の生存数：7 例

確実またはほぼ確実 vCJD 総数（死亡数および生存数）：146 例

次回の表は、2004 年 4 月 5 日月曜日に発表する。

参照： 該当年度中に詳細な調査を行うために国立 CJD サーベイランスユニット

(National CJD Surveillance Unit) に照会された全症例の単純総数。CJD は、推定数を超えることはない、と考えられる；過去に照会された症例数の約半数は CJD ではなかったことが判明している。当ユニットへの症例報告は様々な情報源からであるが、これには神経病学者、神経病理学者、神経生理学者、一般内科医、精神科医、脳波(EEG)測定科、等が含まれる。セイフティネットとして、第 9 版 ICD 改訂版の特別規定に基づいて 046.1 および 331.9 とコード化された死亡診断書は、イングランドおよびウェールズの Office for National Statistics、スコットランドの General Register Office および北アイルランドの General Register Office で入手することができる。

死亡：すべての欄に、表示年度内の全種類の CJD および GSS の確実およびほぼ確実症例で発生した死亡件数が示されている。数字には、調査のため当ユニットに照会された症例であって患者が依然生存している場合および CJD が検死後初めて発見される場合（死亡診断書から当ユニットが拾い上げた若干の症例を含む）の両方の症例が含まれる。従って、これらの欄から照会欄へまたがった読み込みは無い。数字は診断が確定した場合、遡って修正されるものとする。

確実例：これは症例の診断状態を指す。確実例では、診断が病理学的に、ほとんどの場合、脳組織の死亡後の検査によって確認されるものである（稀に、患者が生存中であっても脳生検による確定診断を行うことは可能である）。

ほぼ確実 vCJD 症例：これは添付文書で規定されている「ほぼ確実例」基準を満たし、生存しているか、または死亡している場合のいずれかであって、病理学的検死確認を待機している症例を指す。生存症例は、現行年度の数字に必ず表示される。

孤発性症例：典型的 EEG および脳病理学を伴う古典的 CJD 症例。孤発性症例は識別可能の原因を伴わずに自然発生的に生じるものと考えられ、全症例の 85%を占めている。

孤散発性ほぼ確実例：急速に発達する痴呆の病歴、典型的 EEG および次の臨床的徴候のうち少なくとも 2 つを伴う症例；ミオクローヌス、視覚または小脳徴候、錐体路／錐体外

路症状または無動性無言。

医原性症例：古典的 CJD を伴う感染が医療行為の結果偶発的に生じた場合。英国での全症例は、ヒト由来下垂体成長ホルモンを用いた治療から、または硬膜（頭蓋骨の内側を被う膜）を用いた移植から生じたものである。

家族性症例：PrP 遺伝子の突然変異に係わる家族で生じる症例（全体の 10～15%）。

GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群—極めて稀な遺伝性常染色体優性疾患で、慢性進行性運動失調および末期性痴呆を特徴とする。臨床期間は 2 年ないし 10 年で、CJD より遙かに長期間である。

vCJD：変異型 CJD は、従来認められなかった CJD 異型であり、国立 CJD サーベイランスユニット（National CJD Surveillance Unit）が発見し、1996 年 4 月 6 日 The Lancet 誌に発表されたものである。これは進行性神経精神病的異常を臨床的特徴とし、CJD の典型的 EEG 像は伴わずに運動失調、痴呆およびミオクローヌス（または舞蹈病）を発症するに至る。神経病理学的検査は、顕著な海綿状変化と脳全体の広範囲に亘るクールー斑を示す。

確実 vCJD 生存症例：これらは、病理学的に診断が確認（脳生検による）されている症例である。

## 添付文書

### 変異型 CJD の診断基準

- I A) 進行性神経精神病的異常
  - B) 疾病期間 >6 ヶ月
  - C) ルーチン検査で他の診断が示唆されないこと
  - D) 医原性曝露の可能性を示す病歴の無いこと
- II A) 早期精神症状\*

B) 持続性有病感覚症状\*\*

C) 失調

D) ミオクローヌスまたは緊張異常

E) 痴呆

Ⅲ A) EEG では典型的散発性 CJD を示さない\*\*\* (または EGG 施行せず)

B) MRI スキャンで両側性視床枕で高シグナル

Ⅳ A) 扁桃生検陽性

確実: I A (進行性神経精神病的異常) がみとめられ、かつ vCJD の神経病理学的確認がある場合。\*\*\*\*

ほぼ確実: I でかつⅡの5の内4、かつⅢA およびⅢB の場合  
または I でかつⅣA の場合。

\* 抑うつ、不安、無関心、逃避、妄想。

\*\* これには、明らかな疼痛および／または不快な感覚異常

\*\*\* 毎秒約1回の全身性3相性周期性コンプレックス

\*\*\*\* 大脳および小脳全体に亘るスポンジ状変性および広範囲に赤桜色プラークを伴う PrP 堆積

関連リンク CJD Statistics をダウンロードする (PDF、3K)

編集注記

1. 詳しい情報については、Department of Health Media Centre に連絡のこと

連絡先: Media Centre

電話: Press Officer 020-7210-4860/5287



## 資料 3

### The Epidemics of BSE and vCJD in the UK

#### 英国における BSE および 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の流行

#### 出典

**Smith P , In Department of Epidemiology and Population Sciences, London  
School of Hygiene and Tropical Medicine, London UK. 8 March, 2004  
(personal communication) .**

## Slide 1

### THE EPIDEMICS OF BSE AND vCJD IN THE UK

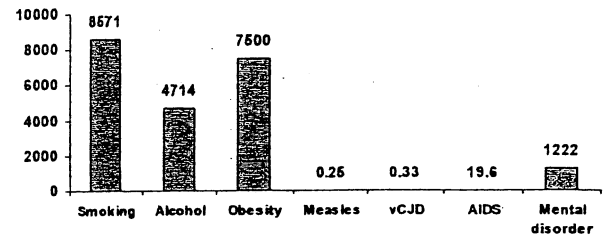
Peter Smith

Department of Infectious and Tropical Diseases  
London School of Hygiene & Tropical Medicine

Chair, Spongiform Encephalopathy  
Advisory Committee (SEAC)

## Slide 2

Deaths per BBC news story  
(Harrabin et al 2003)



## Slide 3

Why has vCJD attracted attention disproportionate to the size of the epidemic?

- a new disease.
- the average incubation period is of unknown length, many more cases may appear in the coming years.
- caused by an "infectious protein", the prion, with remarkable survival characteristics.
- affected predominantly young people and clinical course is inexorable and it is currently untreatable, very distressing and uniformly fatal.
- high proportion of the UK population, as well as visitors and consumers of exported beef products may have been exposed to the agent.
- the BSE epidemic has impacted substantially on world trade and has caused concern about the safety of a widely consumed food product.
- cost of the epidemic of BSE has exceeded \$5 billion and substantial additional costs will continue to be incurred in the future.

## Slide 4

<b>TRANSMISSIBLE</b>	can be experimentally transmitted to same or different species - usually by inoculation
<b>SPONGIFORM</b>	group of holes (vacuoles) seen in brain tissue sections on microscopy
<b>ENCEPHALOPATHY</b>	degenerative condition of the brain

## Slide 5

TSE's are caused by "unconventional agents":

- stimulate no detectable immune response
- extraordinarily resistant to inactivation by ultra-violet and ionising radiation, chemical disinfectant and heat
- nature and structure of agent largely unknown

Prp host coded protein that becomes modified in infected tissue and accumulates around CNS lesions (prion protein)

## Slide 6

Main naturally occurring transmissible spongiform encephalopathies reported before 1986

HOST	DISEASE	DISTRIBUTION
Man	Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) (described in 1920's) (sporadic c.85%, familial c.<15%, iatrogenic c.1%)	Worldwide (incidence about 1/million/yr)
	Kuru (reported 1957)	Papua New Guinea Declined to rarity
Sheep (Goats)	Scrapie (known for 250 years)	Widely distributed (not reported in some countries - eg. Australia, New Zealand, Argentina)
Mule deer, Elk	Chronic wasting disease	North America (localised)

## 英国における BSE および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の流行

### スライド1

英国における BSE および vCJD の流行      ピーター・スミス

ロンドン大学衛生学・熱帯医学大学院

伝染病・熱帯病学科

海綿状脳症諮問委員会 (SEAC) 委員長

### スライド2

BBC ニュースにおいて報道された死因      (2003 年、ハラビン他)

喫煙、アルコール、肥満、麻疹(はしか)、vCJD、AIDS、精神障害

### スライド3

なぜ vCJD はその流行規模には不釣り合いなほど注目されているのか？

- ・ 新しい疾病である
- ・ 平均潜伏期間が不明であり、今後数年間にさらに多くの症例発生の可能性がある
- ・ 並外れた生命力を持つ”感染性タンパク質”のプリオンが原因である
- ・ 感染者の大多数が若年層であり、臨床経過を改善する手段がないことに加え現時点では治療法もなく、確実に死に至る極めて悲惨な疾病である
- ・ 英国人の大部分のみならず、英国への訪問者や輸出牛肉製品の消費者も病原体に曝された可能性がある
- ・ BSE の流行は世界貿易に大打撃を与えており、世界中で消費されている食品の安全性に対する問題意識が高まった
- ・ BSE の流行に伴うコストは 50 億ドルを超えており、将来的には大幅な追加コストが発生し続けると予想される

### スライド 4

伝播性 同種もしくは異種間での実験的な(通常は接種による)伝播が可能

海綿状 顕微鏡検査において脳組織切片に空孔(空胞)群が認められる

脳症 脳が退行状態に陥る

## スライド 5

伝達性海綿状脳症(TSE)は”未知の病原体”が引き起こす:

- ・ 検知可能な免疫反応の活性化が認められない
- ・ 紫外線、電離放射線、化学消毒剤、熱による不活性化に対し驚くべき抵抗性を示す
- ・ 病原体の性質および構造に関してほとんど解明されていない

PrP はコード化されたタンパク質を有し、感染組織内で変換され CNS 病変部周辺に蓄積する(プリオンタンパク質)

## スライド 6

1986 年以前に報告された主な自然発生的伝達性海綿状脳症

宿主 ヒト 羊(ヤギ) ニュールジカ、エルク

疾病

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)(1920 年代に記述)(孤発性 85%、家族性<15%、医原性 1%)

クールー(1957 年に報告)

スクレイピー(250 年前から既知)

慢性消耗病

分布

世界的規模(発生率; 年間 100 万人に約 1 人)

パプアニューギニア

近年では希少

広範に分布(一部の国々では発生報告がないーオーストラリア、ニュージーランド、アルゼンチンなど)北米(局所的)

## Slide 7

### ORIGINS OF THE FIRST CASE(S) OF BSE?

Origin of first BSE infection is unknown

Most widely favoured hypotheses:

- mutated cattle-adapted form of scrapie
- strain of scrapie at low level in sheep population
- sporadic case in cattle (as "sporadic" CJD occurs in humans)

but other causes cannot be excluded

## Slide 8

### RECOGNITION AND INVESTIGATION OF THE EPIDEMIC

- First cases of BSE diagnosed in 1986 shortly after diagnosis of spongiform encephalopathy in nyala from British zoo
- Further cases into 1987 - recognition of start of epidemic?
- Epidemiological studies initiated:
  - South > North
  - Dairy > Beef
  - No association:
    - imported animals or products
    - vaccines and chemicals
    - contact with sheep
    - cattle breed
- Common factor - use of meat and bone meal (MBM) as supplementary feed

Hypothesis - epidemic due to sudden exposure of cattle to MBM containing scrapie like agent in early 1980s, followed by disease after 4-5 year incubation period

## Slide 9

### ORIGINS OF THE EPIDEMIC OF BSE?

- Rendering of cattle and sheep offal to produce high protein supplement feed, fed to sheep and cattle
- BSE introduced into the rendering process - source unknown
- Infectious agent recycled in feed to multiply the epidemic (similar to kuru?)
- Long incubation period delayed recognition of problem until epidemic well established
- But why in the UK and why in the 1980's?

## Slide 10

### WHY IN THE UK AND WHY IN THE 1980'S?

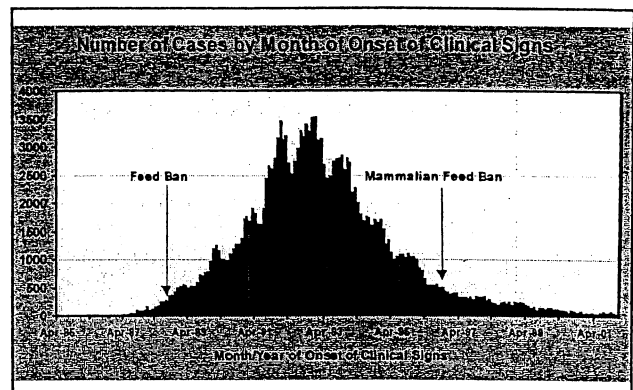
- Unlucky (for the UK) chance?
- Ratio of sheep to cattle entering rendering higher in UK than most other places
- Early 1980's reduction in use of solvents and live steam stripping - increased exposure of cattle to scrapie and emergence of cattle-adapted strain
- Practice started of feeding MBM to very young calves

## Slide 11

### INITIAL CONTROL MEASURES & SURVEILLANCE

Jul 1988	Ban on feeding ruminant protein to ruminants (but still allowed to pigs and poultry)
Aug 1988	Ban on BSE affected cattle from entering the food chain
Nov 1989	Ban on Specified Bovine Offals (SBO) for human consumption (including brain, spinal cord and intestines)
May 1990	Intensified CJD surveillance started (though risk to humans was judged to be "remote")

## Slide 12



## スライド 7

BSE 第 1 号の感染源とは？

BSE 感染第 1 号の感染源は不明である

最も広く支持されている仮説:

- ー ウシに適応したスクレイピーの突然変異型
- ー ヒツジの集団においてわずかに発生したスクレイピー株
- ー ウシにおける孤発的な症例(ヒトにおける”孤発性”CJD 発生と同様)

しかし、他の原因も排除できない

## スライド 8

流行の認識および調査

- ・ 1986 年に BSE 第 1 号が診断されたが、これは英国内の動物園で飼育されていたニアラが海綿状脳症と診断された直後である
- ・ 1987 年にかけてさらに症例数が増加ー流行発生を認識か？
- ・ 疫学研究に着手:

南部＞北部

乳牛＞肉牛

以下は関連性なし

- ・ 輸入動物もしくは輸入動物製品
- ・ ワクチンおよび化学物質
- ・ ヒツジへの接触
- ・ ウシの品種

共通した要因ー補助飼料としての肉骨粉(MBM)の使用

仮説ー1980 年代、スクレイピー類似の病原体が混入した MBM をウシに急激に与えたため、4-5 年間の潜伏期間を経て BSE が発生し、流行へとつながった

## スライド 9

### BSE 流行の起源とは？

- ・ ヒツジやウシに対し、ウシやヒツジの内臓を加熱処理後に製造した高タンパク補助飼料を使用
- ・ 製造過程における BSE 混入－情報源不明
- ・ 飼料中の感染因子が再循環され、流行が拡大（クールーと同様か？）
- ・ 潜伏期間が長いため、流行が蔓延するまで問題認識が遅れた
- ・ しかし、なぜ英国だったのか？そして、なぜ 1980 年代だったのか？

## スライド 10

### なぜ英国だったのか？そして、なぜ 1980 年代だったのか？

- ・ （英国は）運が悪かった
- ・ 英国はウシの飼料として加工されるヒツジの割合が他の多くの地域よりも高い
- ・ 1980 年代初頭に溶剤およびスチームストリッピングの利用が低減－ウシのスクレイピーへの曝露増加とウシ適応菌株出現
- ・ 非常に若齢の子ウシに対する MBM 使用が開始

## スライド 11

### 初期の規制措置および監視

1988 年 7 月 反芻動物に対する反芻動物由来タンパク質の使用を禁止(豚および家禽に対する使用は依然として許可)

1988 年 8 月 BSE 感染牛のフードチェーンへの流入を禁止

1989 年 11 月 人間が消費する食品への牛特定臓器(SBO)使用の禁止(脳、脊髄、腸を含む)

1990 年 5 月 CJD 監視体制の強化(しかし、対人間リスクは”ないに等しい”と判断された)

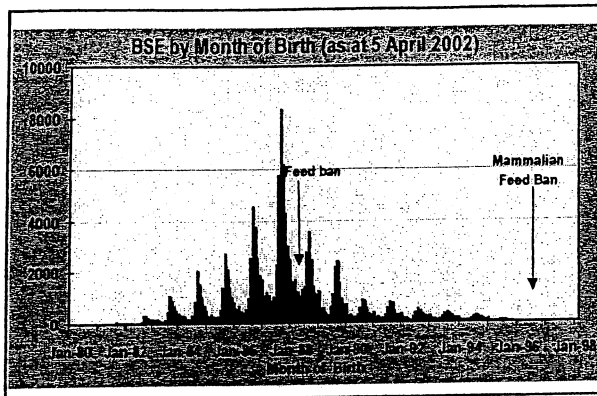
## スライド 12

### 臨床徴候の月別発生件数

肉骨粉の使用禁止      哺乳類の肉骨粉の使用禁止

### 臨床的兆候発現の年月

Slide 13



Slide 14

### Main control measures to prevent animal transmission

Jul 1988	Ruminant feed ban
Sep 1990	SBO ban extended to any animal feed
Nov 1994	Any mammalian protein banned from ruminant feed
Mar 1996	Ban on mammalian protein to all farmed animals (measure introduced across the EU in Jan 2001)
Jun 1996	Mammalian MBM recalled

Slide 15

### DECLINE OF BSE EPIDEMIC IN GB

		% reduction from prev. year
1995	14,301	40
1996	8,013	44
1997	4,310	46
1998	3,179	26
1999	2,256	29
2000	1,311	42
2001	781	40
2002	445	42

03.07.03

Slide 16

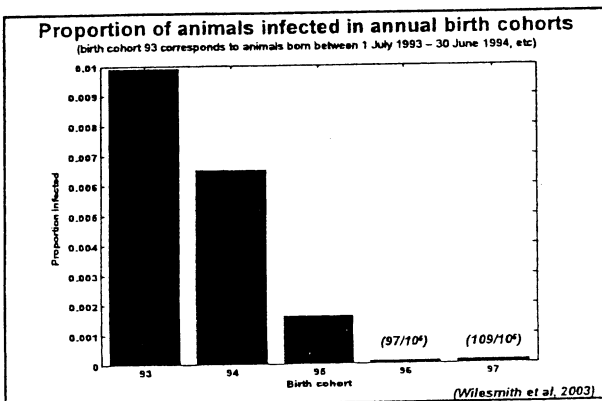
### Cases of BSE born in the UK after 1 Aug 1996

Year of birth	No. cases
1996	17
1997	40
1998	19
1999	6
<b>TOTAL</b>	<b>82</b>

Source	No. cases
Passive	21
Cas./Fall. Stock	46
OTMS	15
<b>TOTAL</b>	<b>82</b>

14 Jan 2004

Slide 17



Slide 18

### BSE in cattle exported to EC from the UK

Cattle exported 1985 - 90	57,900
"Expected" BSE cases (at UK rates)	1668
"Observed" BSE cases	18

(Vet. Record June 96)

### スライド 13

BSE 感染牛の月別出生件数(2002 年 4 月現在)

肉骨粉の使用禁止 哺乳類の肉骨粉の使用禁止 出生月

### スライド 14

動物伝播予防に関する主な規制措置

1988 年 7 月 反芻動物由来飼料の禁止

1990 年 9 月 全ての動物に対し SBO 使用禁止措置の適用を拡大

1994 年 11 月 反芻動物に対する全ての哺乳類由来タンパク質の使用禁止

1996 年 3 月 全ての家畜動物に対する哺乳類由来タンパク質の使用禁止(2001 年 1 月 EU 全域に導入)

1996 年 6 月 哺乳類由来 MBM の回収

## スライド 15

GB(英国)における BSE 流行規模が減少

前年比減少率 %

## スライド 16

1996 年 8 月 1 日以降の英国で出生したウシにおける BSE 感染例数

出生年	件数	合計
-----	----	----

ソース

受動的監視システム

Cas/死廃牛

OTMS

合計

2004 年 1 月 14 日

## スライド 17

年別出生コホートにおける感染動物比率

93 年出生コホートは、1993 年 7 月 1 日－1994 年 6 月 30 日の間における動物出生  
数に相当、etc

感染動物比率

出生コホート

2003 年 ウィルスミス他

## スライド 18

英国から EC への輸出牛における BSE 例

1985-90 年における輸出牛頭数 57,900

BSE と“予測された”件数(英国における検出率) 1668

BSE と“確認された”件数 18

(96 年 6 月 獣医記録)

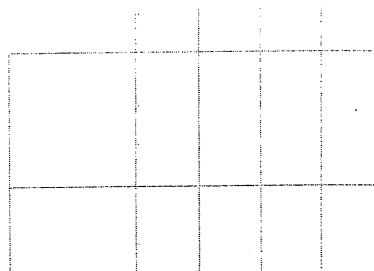
## Slide 19

### Sequence of first report of BSE in native-born cattle

1986 UK  
 1989 Ireland  
 1990 Portugal, Switzerland  
 1991 France  
 1997 Belgium, Luxembourg, Netherlands  
 1998 Liechtenstein  
 2000 Denmark, Germany, Spain  
 2001 Austria Czech Republic, Finland,  
 Greece, Italy, Japan, Slovakia, Slovenia  
 2002 Israel, Poland  
 2003 Canada

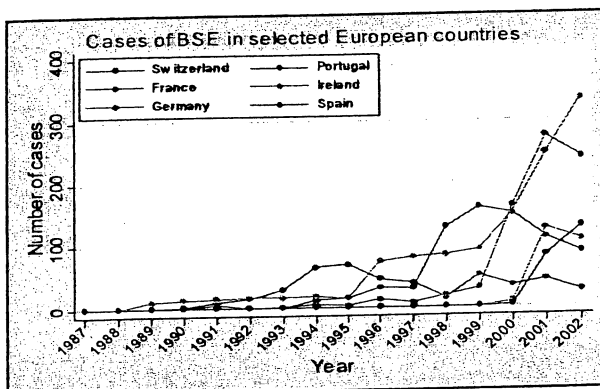
## Slide 20

### CASES OF BSE IN OTHER EUROPEAN COUNTRIES



<http://ourworld.cs.cmu.edu/breakman/BSE.htm> 10 Feb 2003

## Slide 21



## Slide 22

### TESTING FOR BSE IN CATTLE DESTINED FOR FOOD CHAIN IN EU COUNTRIES (DATA FOR 2001)

	>30 mo. Tests (some >24 mo.)	No. +ve
Ireland	636,930	34
Portugal	28,384	19
France	2,382,225	83
Belgium	359,435	28
Netherlands	454,649	11
Germany	2,565,341	36
Spain	328,517	35
Denmark	250,414	3
Italy	377,201	27
<b>TOTAL (EU)</b>	<b>7,670,176</b>	<b>279</b>

## Slide 23

### CONCLUSIONS REGARDING THE BOVINE EPIDEMIC

- Control measures since 1988 (and especially since 1996 in the UK and since 2001 in rest of EU) have brought the epidemic well under control
- Likely that the consistent decline over the last decade will continue though "disappearance" is difficult to predict.
- The numbers of infected animals entering the food chain now (especially those in the late stage of the incubation period) is likely to be at a very low level.
- The bovine tissue controls in place should ensure that any risks to human health are very low and diminishing year on year.
- Disease in cattle is no longer a significant public health problem, provided existing controls are enforced.
- However, many challenges remain!

## Slide 24

### TSE's in Exotic Species in the UK (Mar 2002)

Nyala	1	Puma	2
Gemsbok	1	Tiger	3
Kudu	6	Ocelot	3
Oryx	2	Ankole cow	2
Eland	6	Bison	1
Cheetah	5	Lion	4

Cat (domestic)\* 89

#### Cases in domestic cats

1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
12	12	10	11	16	8	8(1)	6(2)	4(2)	2(1)	1(1)	1(1)

\*Plus: 1 in N Ireland, 1 in Norway, 1 in Lichtenstein, 2 in Switzerland  
( ) born after Sept 1990 when SBO ban was extended to any animal feed

## スライド 19

自国産牛における BSE 第 1 号が報告された順序

1986 年 英国

1989 年 アイルランド

1990 年 ポルトガル、スイス

1991 年 フランス

1997 年 ベルギー、ルクセンブルグ、オランダ

1998 年 リヒテンシュタイン

2000 年 デンマーク、ドイツ、スペイン

2001 年 オーストリア、チェコ共和国、フィンランド、ギリシャ、イタリア、日本、スロバキア、スロベニア

2002 年 イスラエル、ポーランド

2003 年 カナダ

## スライド 20

他のヨーロッパ諸国における BSE 発生件数

<http://ourworld.cs.com/j1braakman/BSE.htm7f=fs> 2003 年 2 月 10 日

アイルランド

ポルトガル

フランス

ベルギー

オランダ

ドイツ

スペイン

デンマーク

イタリア

## スライド 21

タイトル:ヨーロッパ主要諸国における BSE 発生件数

縦軸:発生件数 横軸:年

凡例:

スイス           ポルトガル

フランスアイルランド

ドイツ           スペイン

## スライド 22

EU 諸国のフードチェーンへ出荷された牛における BSE 検査状況(2001 年データ)

月齢 30 ヶ月以上全頭検査(国により 24 ヶ月以上)           +ve 件数

アイルランド

ポルトガル

フランス

ベルギー

オランダ

ドイツ

スペイン

デンマーク

イタリア

合計(EU)

## スライド 23

### ウシにおける流行に関する結論

- ・ 1988 年以降の規制措置（特に 1996 年以降の英国、2001 年以降の英国以外の EU 諸国における規制措置）により、BSE の流行を管理することが可能になった
- ・ 過去 10 年間ににおける一貫的な減少傾向は今後も継続すると思われるが、“BSE の消滅”を予測するのは困難である
- ・ 現在フードチェーンに流入している感染動物（特に潜伏期後期にある動物）の数は非常に少ないと思われる
- ・ ウシの組織の適切な管理により、人間の健康に対するリスクは極めて低下し、年を追うごとにさらに減少し続ける
- ・ 現行の規制措置が実施されている限り、ウシの疾病はもはや深刻な公衆衛生問題ではない
- ・ しかし、未だ課題は山積している！

## スライド 24

### 英国における外来動物の TSE（2002 年 3 月）

ニアラ	ピューマ
ゲムズボック	トラ
クーズー	オセロット
オリックス	アンコールウシ
エランド	バイソン
チーター	ライオン

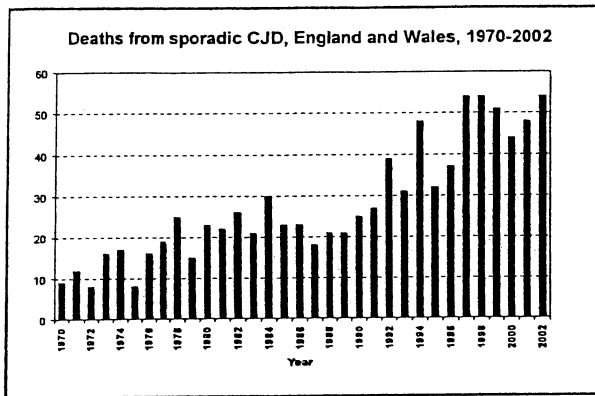
ネコ（国産）89

### 国産ネコにおける発生件数

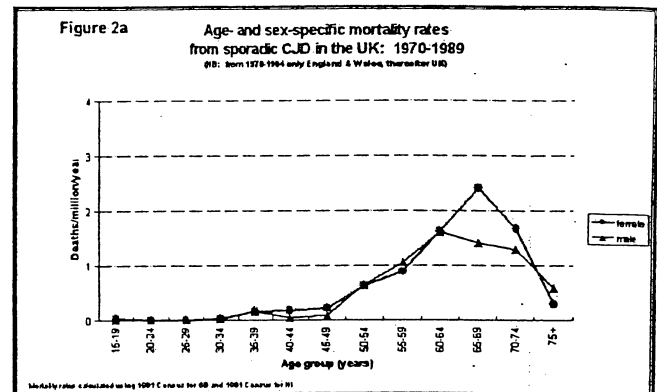
北アイルランド、ノルウェイ、リヒテンシュタイン各 1 件、スイス 2 件を含む

（ ）内は、全ての動物に対し SBO 禁止措置適用を拡大した 1990 年 9 月以降の出生数

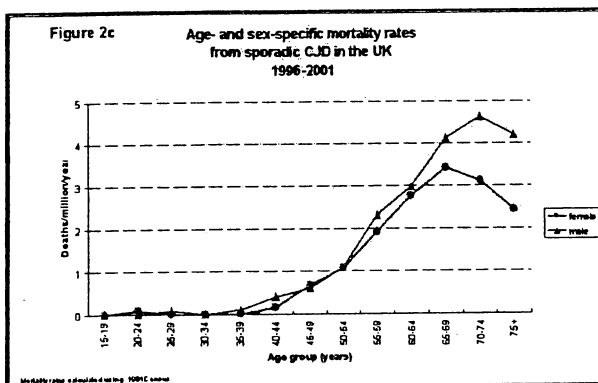
## Slide 25



## Slide 26



## Slide 27



## Slide 28

**KNOWN CASES OF CJD IN THE UK, 1970 - Mar 96, DYING AGED LESS THAN 45 YEARS**  
(excludes known iatrogenic and inherited cases)

	<30y	30-34	35-39	40-44
1970-79	0	2	3	2
1980-84	1	1	3	1
1985-89	0	0	3	3
1990-94	0	0	1	2
1995-96(Mar)	5(1)	2(1)	0	1

( ) patients alive

## Slide 29

### NEUROPATHOLOGICAL FEATURES OF CASES OF THE NEW VARIANT OF CJD (vCJD)

- Spongiform changes
- Extensive PrP plaques (Kuru-type plaques surrounded by zone of spongiform change - "florid plaques")
- Not seen in any of 175 cases of sporadic CJD investigated

## Slide 30

### BASIS OF "CAUSATIVE" LINK BETWEEN BSE AND vCJD IN MARCH 1996

- Geographical limitation of vCJD and BSE to UK
- Temporal occurrence of vCJD consistent with incubation period 5-10 years after BSE exposure
- Biologically plausible
- No other persuasive explanation

## スライド 25

タイトル: イングランドとウェールズにおける孤発性 CJD による死亡者数、1970 年-2002 年 横軸: 年

## スライド 26

図 2a 英国における孤発性 CJD による年齢層別・性別死亡率: 1970 年-1989 年  
注: 1970 年-1984 年はイングランドおよびウェールズのみ、以降は英国全体  
縦軸: 死亡件数/100 万人/年 横軸: 年齢層(歳) 凡例: 女性、男性

## スライド 27

図 2c 英国における孤発性 CJD による年齢層別・性別死亡率: 1996 年-2001 年  
注: 1970 年-1984 年はイングランドおよびウェールズのみ、以降は英国全体  
縦軸: 死亡件数/100 万人/年 横軸: 年齢層(歳) 凡例: 女性、男性

## スライド 28

- ① 英国における既知の CJD 症例数、1970 年-1996 年 3 月  
45 歳未満の死亡者数  
(明らかに医原性もしくは遺伝性である症例を除く)
- ② 1995 年-1996 年(3 月)  
( )内は生存している患者数

## スライド 29

新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)症例における神経病理学的特徴

- ・ 海綿状変性
- ・ 広範な PrP 斑(海綿状変性部に取り囲まれているクールー斑と同種の”花弁状斑”)
- ・ 調査した孤発性 CJD 症例 175 例において、上記特徴が認められた症例はなかった

## スライド 30

1996 年 3 月時点における BSE および vCJD と”原因”との関連性を示す根拠

- ・ vCJD および BSE 発生が地理的に英国に限定されている
- ・ vCJD 発生時期が、BSE 曝露後 5-10 年の潜伏期間と一致する
- ・ 生理学的に説得力がある
- ・ 説得力ある説明が他にはない

## Slide 31

### SUPPORTIVE EVIDENCE FOR CAUSATIVE LINK IN YEAR FOLLOWING MARCH 1996

- No cases of vCJD found with onset before 1994
- Only one case described outside the UK (France)
- Similar pathology when BSE injected into macaque
- Strain typing studies

## Slide 32

### CASES OF vCJD IN UK (as at 2 Feb 2004)

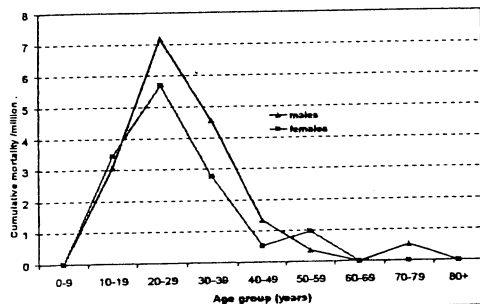
Year died	Number of cases
1995	3
1996	10
1997	10
1998	18
1999	15
2000	28
2001	20
2002	17
2003	18
2004	0
<b>Total deaths</b>	<b>139*</b>
<b>Cases alive</b>	<b>7</b>
<b>Total cases</b>	<b>146</b>

\*includes 36 without neuropathological confirmation

Cases outside UK: France 6; Ireland 1; Italy 1; US 1; Canada 1  
\*resided in the UK for substantial period

## Slide 33

### Cumulative age- and sex-specific mortality rates for vCJD in the UK up to 31<sup>st</sup> December 2002



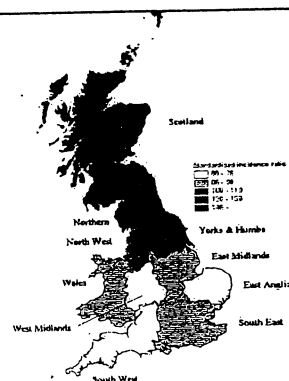
## Slide 34

### GENETIC SUSCEPTIBILITY TO CJD POLYMORPHISM OF THE PrP GENE

Codon 129	General Population	Sporadic CJD	vCJD
MM	37%	82%	100%
VV	12%	8%	0
MV	51%	10%	0

## Slide 35

Standardised incidence ratio of vCJD by Standard Region - based on cases' place of residence in 1991  
(Cousens et al 2003)



### スライド 31

1996 年 3 月以降 1 年間における原因との関連性を裏付けるエビデンス

- ・ 1994 年以前の vCJD 発生例がない
- ・ 英国以外で記述された症例は 1 件のみである(フランス)
- ・ マカクザルへの BSE 接種実験で示した症状と類似している
- ・ 菌株の分類に関する研究

### スライド 32

英国における vCJD 症例数(2004 年 2 月 2 日現在)

死亡年、死亡者数

死亡者総数

生存者数

症例総数

神経病理学的に確認されていない症例 36 例を含む

英国以外の症例数: フランス 6、アイルランド 1、イタリア 1、米国 1、カナダ

英国での長期滞在経験有り

### スライド 33

英国における vCJD による年齢層別・性別累計死亡率

2002 年 12 月 31 日現在

## スライド 34

CJD に対する遺伝的感受性

PrP 遺伝子の多型性

コドン 129、人口全体、孤発性 CJD、vCJD

## スライド 35

標準地域ごとの vCJD 標準発生率－1991 年時点の症例居住地に基づく

(カズンズ他 2003 年)

スコットランド

北部

北西部

ウェールズ

ウエストミッドランド

ヨークシャー・ハンバー地域

イーストミッドランド

イーストアングリア

南東部

南西部

## スライド 36

### vCJD 流行規模の予測

筆者、使用した症例データ、流行規模の予測範囲

カズンズ他(1997 年)

1996 年以前に発症した 13 例

100 例以下から 80,000 例、平均潜伏期間を 25 年以上と仮定

トーマスとニュービー(1999 年)

1995 年から 1997 年に死亡した 23 例

数百例以下、平均潜伏期間 6-16 年

ガーニ他(2000 年)

1999 年末までに死亡した 55 例

100 例以下から 136,000 例、平均潜伏期間を 90 年以下と仮定

ウィラード他(2001 年)

2000 年以前に発症した 82 例

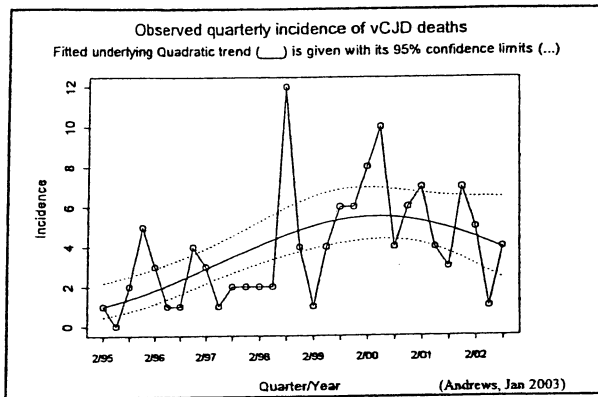
最大数千例、感染例数は予測不可能

ガーニ他(2003 年 5 月)

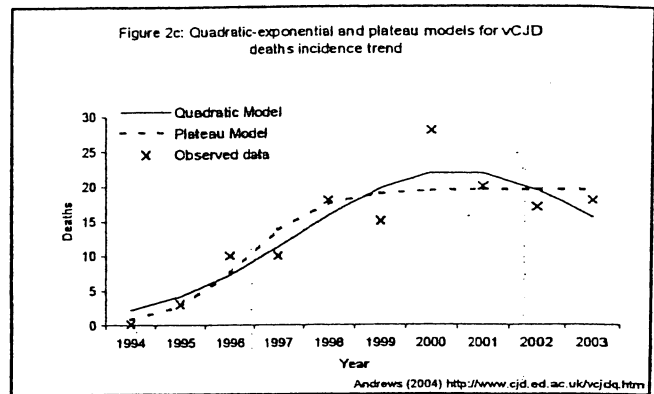
2002 年末までに死亡した 121 例

最良推定値 161 例、95%信頼区間 130 件-661 件

## Slide 37



## Slide 38



## Slide 39

### Some current issues

- When to lift the OTM Rule?
- BSE/scrapie in sheep?
- Iatrogenic transmission - blood transfusion, re-use of surgical instruments
- Large-scale surveys of prevalence of (late-stage) infection (tonsils and appendices)
- Development of (blood) test for infection

## Slide 40

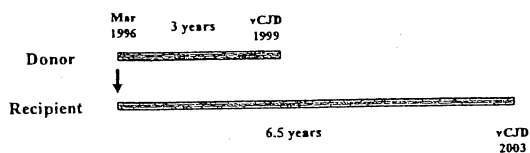
### Changing the OTM rule

Option for change: allow into food chain after BSE testing -	Est. cost 2y 2004-2006 (£m)	vCJD cases from 2004-9 exposure*
All cattle	48	.04 (<2)
Born after 01.08.96	380	.02 (<1)
Born after 01.10.98	486	
Born after 01.01.01	552	
No change	736	

\*based on "pessimistic" assumption of total of 5000 cases from exposure to date

## Slide 41

### Transmission of vCJD through blood transfusion?



### スライド 37

四半期ごとの vCJD による死亡者数

(□)は傾向に二次曲線を当てはめた、(··)は 95%信頼限界を示す

死亡者数

四半期/年

アンドリュース、2003 年 1 月

### スライド 38

図 2c: vCJD による死亡者数の推移に関する二次指数モデルおよび定常モデル

二次モデル

定常モデル

観察データ

死亡者数

年

アンドリュース(2004 年)

<http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm>

### スライド 39

現在抱えている課題

- ・ いつ OTM 規制を解除するか？
- ・ ヒツジにおいても BSE/スクレイピー発生か？
- ・ 医源性伝播に関する問題－輸血、手術器具の再使用
- ・ (後期)感染蔓延に関する大規模調査(扁桃腺および虫垂)
- ・ 感染を検知する(血液)検査法の開発

### スライド 40

OTM 規制の改正

改定対象: BSE 検査後のフードチェーンへの流入許可

2 年間におけるコスト見積り額

2004 年-2006 年(単位 100 万 £)

2004 年-2009 年に曝露した vCJD 症例数

全頭

96 年 8 月 1 日以降に出生したウシ

98 年 10 月 1 日以降に出生したウシ

01 年 1 月 1 日以降に出生したウシ

改正なし

現在までの曝露により計 5000 例が発生するとした”悲観的”仮定に基づく

### スライド 41

輸血による vCJD 伝播? 1996 年 3 月

3 年間

1999 年 vCJD

ドナー レシピエント

6.5 年間 2003 年 vCJD



## 資料 4

National CJD Surveillance Unit

国立クロイツフェルト・ヤコブ病  
サーベイランスユニット

出典

Will RG, National CJD Surveillance Unit in UK, 5 March, 2004  
(personal communication).

## Slide 1

### National CJD Surveillance Unit

Established 1990

identify any changes in CJD that may be linked to BSE

Now:

- Identify all cases of sporadic & variant CJD in UK
- Investigate risk factors of sporadic & variant CJD
- Investigate the geographic distribution of CJD
- Estimate short & long term trends
- Identify mechanism of transmission of BSE to humans
- Evaluate potential risks of onward transmission
- Identify any novel forms of human TSEs
- Evaluate case definitions & diagnostic tests

## Slide 2

### National CJD Surveillance Unit

- Surveillance
  - Patient review & examination
  - Risk factor questionnaire
    - demographic details, occupational & educational histories
    - surgical & medical histories, dietary histories
- Case - control study

## Slide 3

### CASE CONTROL STUDY OF RISK FACTORS FOR VARIANT & SPORADIC CJD

## Slide 4

### Case control study for risk factors

Cases- those with CJD (sporadic & variant) } interview relative

Controls- those without CJD

#### Risk Factor Questionnaire

Medical & surgical

Dietary

Occupational

Residential

Educational

Animal/ farm contact

} histories

## Slide 5

### Case control study

1998- 2002: 3 different control groups

Hospital controls

Suspect cases

General practice recruited community controls

BUT:

Disadvantages of each control group

Response rate poor from letter from GP- 24%

Ethical approval

## Slide 6

### Case Control Study

2002- 2005

Further funding from DH

Ethics committee approval (MREC)

4 groups of controls

Hospital controls (n=74)

Suspect cases (n=34)

Relative nominated controls

General population controls (n=922)

## 国立クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスユニット

### スライド 1

#### 国立 CJD サーベイランスユニット

1990 年設立

BSE（牛海綿状脳症）に関連する可能性がある CJD の変化を同定する。

現在の活動：

- 英国における散発性および変異体 CJD のすべての症例を同定する。
- 孤発性および変異型 CJD のリスク因子を調査する。
- CJD の地理的分布を調査する。
- 短期および長期傾向を推定する。
- BSE の人間への感染機構を同定する。
- 進行する感染の潜在的リスクを評価する。
- 人間の TSE（感染性海綿状脳症）の新しい型を同定する。
- 症例の定義と診断試験を評価する。

### スライド 2

#### 国立 CJD サーベイランスユニット

- 調査
  - －患者の調査と検査
  - －リスク因子に関する質問票
    - 人口分布の詳細、職歴および学歴
    - 手術歴および医療歴、食事の履歴
- 症例 － 対照研究

### スライド 3

## 変異体および孤発性 CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）のリスク因子の症例 対照研究

### スライド 4

#### リスク因子の症例対照研究

症例 — CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）  
発症者（散発性および変異体）



親族からの  
聞き取り調査

対照 — CJD 非発症者

#### リスク因子に関する質問票

医療および手術

食事

職業

居住地

教育

動物および農場との接触



履歴

## スライド 5

### 症例対照研究

1992年 — 2002 年： 三つの異なる対照群

病院対照群

疑われる症例群

一般診療から集められた地域社会対照群

しかし：

各対照群には不都合がある。

一般診療群からの文書による回答率は低い — 24%

倫理委員会の承認

## スライド 6

### 症例対照研究

2002年 — 2005 年

英国保健省からのさらなる調査資金提供

倫理委員会の承認（MREC（医学研究倫理委員会））

四つの対照群

病院対照群（n=74）

疑われる症例群（n=34）

親族指名者対照群

一般国民対照群（n=922）

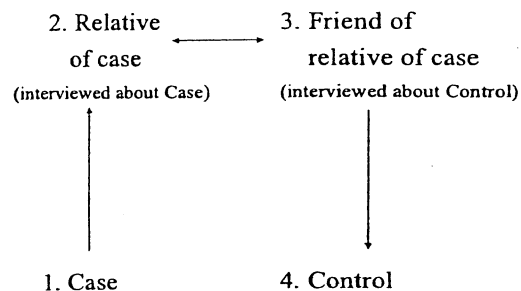
## Slide 7

### Hospital controls

- Neurologist to seek permission from clinician caring/cared for case
- Clinician to nominate a member of staff for Research nurse to contact
- Research nurse contact member of staff & together identify suitable hospital control
- Consent will be sought, if not obtained next suitable patient will be approached

## Slide 8

### Relative nominated controls



## Slide 9

### General population controls

National Centre for Social Research (NatCen)

Largest, independent social research institute in UK

Postcode Address File- randomly pick 4000 addresses

1000 interviews- trained interviewers

700 10- 50 years

300 >50 years

Research nurse to complete GP Medical History Forms

## Slide 10

### Results from case control study.....

Preliminary results: diet, surgery, occupation (case n=51)

GP controls (n=116)- DIET

Consumption of sausages >1/week: OR 8.4 (2.2-32.5)\*

Consumption of MRM >8/month: OR 4.4 (1.5-12.7)\*

\*p<0.01

BUT, ? recall bias

Consumption in suspect non-cases: findings consistent with above, but not significant

## Slide 11

### Problems with case control study

- Rare disease
- Surrogate witness
- Recall bias
- Ethical approval

## Slide 12

### vCJD and PUBLIC HEALTH

Local reporting of CJD cases

Geographically Associated Cases ('clusters')

CJD Incidents

TMER

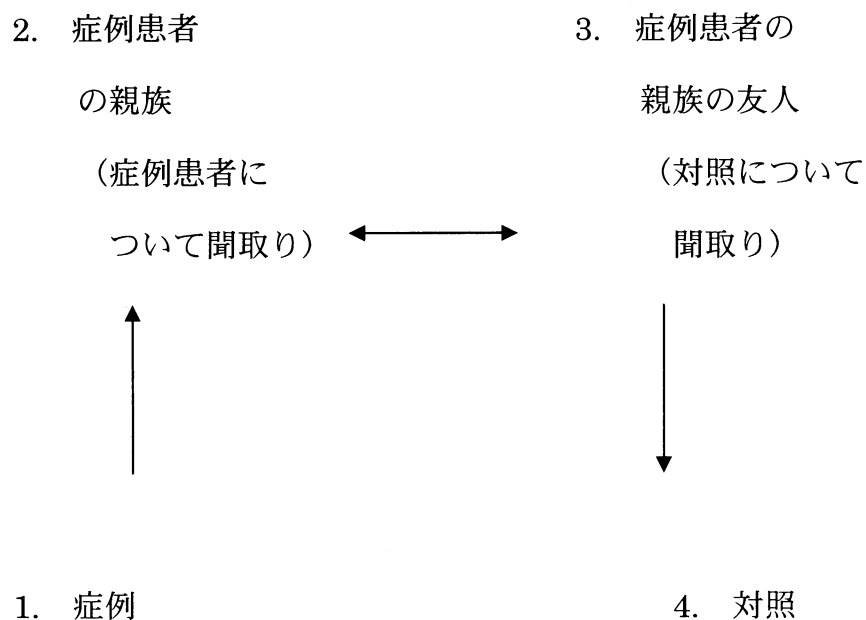
## スライド 7

### 病院対照群

- 神経病学者が、治療を行う診療医および治療を受ける症例患者からの許可を求める。
- 診療医が、研究担当看護師が連絡を取る担当者を指名する。
- 研究担当看護師が、その担当者と連絡を取り、一緒に適切な病院対照患者を決める。
- 患者の同意を求める。同意が得られない場合は、別の適切な患者にアプローチする。

## スライド 8

### 親族指名者対照群



## スライド 9

### 一般国民対照群

国立社会研究センター (NatCen)

英国で最大の独立した社会研究所

郵便番号住所ファイル – 4000 の住所を無作為に選ぶ。

1000 回の聞き取り – 訓練された聞き取り担当者

700 人                      10 歳から 50 歳

300 人                      50 歳以上

研究担当看護師が、一般国民医療歴の調査書式に記入する。

## スライド 10

### 症例対照研究の結果

予備的な結果： 食事、手術、職業 (症例 n=51)

ソーセージの摂取 > 週一回： OR (オッズ比) 8.4 (2.2–32.5) \*

機械回収肉の摂取 > 月 8 回： OR 4.4 (1.5–12.7) \*

\*p<0.01

しかし、思い出しバイアスは?

疑われたが症例ではなかった患者の場合の消費：結果は上記と一致するが、有意ではない。

## スライド 11

### 症例対照研究の問題

- 稀な疾病
- 代理証人
- 思い出しバイアス
- 倫理委員会の承認

## スライド 12

### vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）と公衆衛生

CJD 症例の地域における報告

地理的に関連する症例（"群"）

CJD 発生事例

TMER（輸液医薬疫学調査）

Slide 13

#### LOCAL REPORTING OF CJD

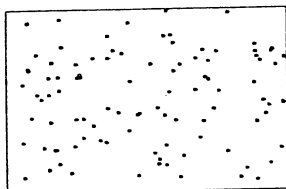
- Neurologist/clinician notifies case to local CCDC
- Local CCDC- action- 'invasive incidents', infection control, care, media
- Quarterly tables to CCDC via SCIEH (REs)

Slide 14

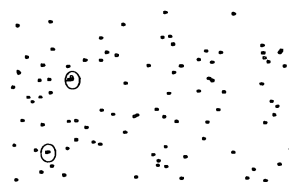
#### GEOGRAPHICALLY ASSOCIATED CASES of vCJD

Slide 15

#### A random distribution



Slide 16



Slide 17

#### The Leicester cluster<sub>1</sub>

5 cases of variant CJD lived in Leicestershire (population 870, 000)

##### Cumulative incidence:

UK 1.5/ million

Leicester 5.7/ million

4/5 from Charwood (142, 000): 28.2 / million

Kulldorff's method- spatial scan statistic-

Leicestershire- most likely cluster ( $p < 0.004$ )

No other significant clusters ( $p < 0.05$ ), including Kent

(Cousens et al. Lancet 2001; 357: 1002- 1007)

Slide 18

#### The Leicester cluster

- All cases ate beef frequently
- 4/5 were reported to have bought meat from butchers who processed whole carcass beasts & split the heads to remove the brains for commercial purposes
- Friesian cross cattle- locally reared & slaughtered around 36 months of age

## スライド 13

### CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）の地域における報告

- 神経病学者と診療医が CCDC（伝染病予防センター）に症例を連絡する。
- 地域の CCDC 事務所 — 行動 — ‘侵入的処置の発生頻度’、感染予防、診療、報道媒体
- SCIEH（スコットランド感染症環境保健センター）（RE（地域の疫学社））を介して CCDC に四半期の報告表が提出される。

## スライド 14

### vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）の地理的に関連する症例

## スライド 15

### 機会分布

## スライド 16

（訳者注： テキスト無し）

## スライド 17

### レスター群<sub>1</sub>

レスター州（人口 87 万人）に、変異体 CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）の症例患者が 5 人居住する。

累積罹患率：

英国全体 1.5／百万人

レスター 5.7／百万人

Charnwood（人口 14 万 2 千人）から 5 分の 4： 28.2／百万人

Kulldorff 法 — 地域走査統計

レスター州 — 最も可能性が高い群（ $p < 0.004$ ）

Kent を含め、他に有意な群はない（ $p < 0.05$ ）

（Cousens 等、*Lancet* 2001; 357: 1002-1007）

## スライド 18

### レスター群

- すべての症例患者が牛肉を頻繁に食べた。
- 5 分の 4 は、全屠体进行处理し頭部を割って商業目的で脳を除去する肉屋から、肉を購入したと報告された。
- Friesian（フリージアン）交配牛 — 地元で養育され約 36 ヶ月の年令で屠殺される。

## Slide 19

### The Leicester cluster

**Hypothesis:** the BSE agent entered the food chain as a result of cross- contamination of beef with brain during the process where butchers split heads to remove the brain

Tested- case- control study- matched each case to 6 community controls  
OR 15 (1.6- 139)

## Slide 20

### The Leicester cluster

**If true:** minimal incubation- between 10- 16years  
Does this explain other cases in UK & in other countries?

#### BUT

BIAS- recall & interviewer  
Interview with butchers- 'unblinded'  
Brain- where did it go?- food chain.....

## Slide 21

### GEOGRAPHICALLY ASSOCIATED CASES (GACs)

National protocol developed (on NCJDSU web site)

Collaborate with colleagues at:-  
London School of Hygiene & Tropical Medicine

Communicable Diseases Surveillance Centre  
(Noel Gill & Anna Molesworth)

Local Health Protection Teams, Environmental Health, Vets etc.

Report to SEAC Epidemiology Sub Group

## Slide 22

### vCJD - "CLUSTERS"

**Geographically associated cases (GACs):**  
2 or more cases vCJD where there is an association between the cases because of:

- Geographical proximity of residence at some time, either now or in the past;
- Other link with the same geographic area, eg. attending the same school or work place or attending functions in the same area.

## Slide 23

### GEOGRAPHICALLY ASSOCIATED CASES (GACs)

How to detect GACs (NCJDSU, local, families, media)  
5km analysis  
Other factors eg. same school

Decision as to whether to investigate- size of population & local factors

Investigation- with local Public Health & other colleagues

Descriptive epidemiology

## Slide 24

### GEOGRAPHICALLY ASSOCIATED CASES (GACs)

Current situation in the UK

21 areas identified with with 2 or > geographically associated cases by 5km analysis

13 areas, including Leicester, with 2 or > geographically associated cases selected for investigation to date

11 areas, including Leicester, finished investigation

## スライド 19

### レスター群

仮説： 肉屋が脳を除去するために頭部を割る作業中に、牛肉が脳により交差汚染された結果、BSE（牛海綿状脳症）病原菌が食物連鎖に入った。

症例対照研究の検定 — 各症例を 6 地域社会対照群と照合する。

OR（オッズ比）15（1.6–139）

## スライド 20

### レスター群

真実ならば： 最短潜伏期間は 10 年間から 16 年間

これは英国および他の諸国での他の症例を説明できるか？

しかし

バイアス — 思い出しおよび面接者による

肉屋からの聞き取り — ‘盲検’ではない

脳 — どこへ行ったのか？ — 食物連鎖...

## スライド 21

### 地理的に関連する症例（GACs）

国定手順が開発された [NCJDSU {国立 CJD サーベイランスユニット} のウェブサイトに掲載]

下記機関の同僚と協力：

ロンドン衛生熱帯医学学校

伝染病調査センター（Noel Gill および Anna Molesworth）

地域の保健チーム、環境健康部門、獣医

SEAC（海綿状脳症諮問委員会）疫病サブ・グループへの報告

## スライド 22

### vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病) — ‘群’

地理的に関連する症例 (GACs) :

2 件またはそれ以上の vCJD の症例があり、次の理由でそれらの症例が関連している :

- a) 現在または過去のある時点において居住地が地理的に近い。
- b) 同地域での他の結びつき、たとえば、  
おなじ学校または職場に通う。  
または同じ地域の活動に参加する。

## スライド 23

### 地理的に関連する症例 (GACs)

GACs を検出する方法 [NCJDSU {国立 CJD サーベイランスユニット}、地域、家族、報道媒体]

5km 分析

他の要因、たとえば、同じ学校

調査するか否かの決定 — 人口規模および地域の要因

調査 — 地域の公衆衛生部門および他の同僚

記述疫学

## スライド 24

### 地理的に関連する症例（GACs）

#### 英国における現状

21 地域で、5km 分析により 2 件またはそれ以上の地理的に関連する症例があると決定された。

レスターを含む 13 地域で、2 件またはそれ以上の地理的に関連する症例が、これまでの調査のために選ばれた。

レスターを含む 11 地域で、調査が完了した。

## Slide 25

### GEOGRAPHICALLY ASSOCIATED CASES (GACs)

Results to date

5 cases in Leicestershire remain the only statistically significant cluster

No evidence of transmission through surgery (iatrogenic)

No evidence of butchering practice as suggested in Leicestershire

BUT: same beef supplier (6 locations), same school (3), social contact (2), same GP, dentist or hospital (4), vaccine batch (1)

## Slide 26

National CJD Surveillance Unit

Neurology Bob Will &

Richard Knight

Neuropathology James Ironside,  
Director

Statistics Dawn Everington

Genetics Matthew Bishop

CSF Biochemistry Alison Green

Protein Biochemistry Mark Head

Care co-ordinator Gordon Maclean

Health Protection Agency

Noel Gill

Anna Molesworth

Nicky Connor

Katie Oakley

Helen Janeczek

Nick Andrews

London School of Hygiene &  
Tropical Medicine

Peter Smith

Simon Cousens

## Slide 27

### CJD INCIDENTS

CJD Incidents Panel

Protocol developed  
risk assessment & management

## Slide 28

### Tissue infectivity in CJD

	Variant CJD	Sporadic CJD
Central nervous system	High	High
Optic nerve & retina	High	High
Other eye tissues	Medium	Medium
Lymphoreticular system- tonsil, appendix, spleen	Medium	Low
Blood	Low (?)	Low
Other tissues	Low	Low

## Slide 29

### CJD INCIDENTS

Risk assessment

- Gathering invasive incident history (surgical, dental & blood donation/ transfusion)
- CJD Incidents Panel

Management of risk

- Instruments
- People

## Slide 30

### CJD INCIDENTS

People

Potential risk- contact- public health

## スライド 25

### 地理的に関連する症例 (GACs)

これまでの結果

レスターの 5 件が、唯一の統計学的に有意な群である。

手術を介しての感染 (医原性) の証拠はない。

レスターの症例において示唆されたような肉屋の作業による伝染の証拠はない。

しかし：        同じ肉卸企業 (6 地域)、同じ学校 (3)、社会的な接触 (2)、  
                  同じ一般診療・歯科医・病院 (4)、ワクチンのバッチ (1)

## スライド 26

### 国立 CJD サーベイランスユニット

神経学	Bob Will, Richard Knight
神経病理学	James Ironside, 理事
統計学	Dawn Everington
遺伝学	Mathew Bishop
CSF (脳脊髄液) 生化学	Alison Green
タンパク質生化学	Mark Head
看護コーディネーター	Gordon Maclean

健康保険庁

Noel Gill

Anna Molesworth

Nickey Conner

Katie Oakley

Helen Janecek

Nick Andrews

ロンドン衛生熱帯医学学校

Peter Smith

Simon Cousens

## スライド 27

### CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）発生事例

CJD 事例委員会

手順が開発された

リスク審査と管理

## スライド 28

### CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）における組織感染性

	vCJD	孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)
中枢神経系	高	高
視神経と網膜	高	高
そのほかの眼組織	中	中
リンパ網内系扁桃腺、 虫垂、脾臓	中	低
血液	低(?)	低
ほかの組織	低	低

## スライド 29

### CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）の発生事例

#### リスク審査

- 医学的侵襲の履歴データ収集（手術、歯科、献血、輸血）
- CJD 事例委員会

#### リスクの管理

- 医療用具
- 担当者

## スライド 30

### CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）の発生事例

#### 担当者

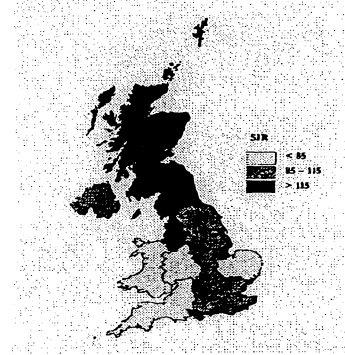
潜在的なリスク   －  接触   －  公衆衛生

## Slide 31

### RESIDENCE IN NORTH OF UK

## Slide 32

STANDARDISED INCIDENCE RATIOS (SIRs) UP TO 31 JANUARY 2003 OF vCJD BY STANDARD REGION ON 1 JANUARY 1991



## Slide 33

### Variant CJD - GEOGRAPHY

Distribution of 51 variant CJD cases by region of residence in 1991

Standard region	Population aged 16-54 at the 1991 census (%)	Number (rate/million) of vCJD cases
Scotland	2,684,004 ( 9)	8 (2.98)
Northern	1,592,257 ( 5)	5 (3.14)
North-West	3,293,814 (11)	6 (1.82)
Yorkshire & Humberside	2,567,630 ( 9)	7 (2.73)
Wales	1,461,006 ( 5)	2 (1.37)
West Midlands	2,749,699 ( 9)	1 (0.36)
East Midlands	2,121,678 ( 7)	4 (1.89)
East Anglia	1,072,018 ( 4)	1 (0.93)
South-West	2,379,370 ( 8)	3 (1.26)
South-East	9,469,745 (32)	14 (1.48)
Total	29,393,174 (100)	51 (1.74)

## Slide 34

Comparison of cumulative incidence in the "North" of the UK (excluding Northern Ireland) with that in the "South"

Region	Population aged 10 years and above at the 1991 census	Number (rate/million) of vCJD cases by place of residence at 1 <sup>st</sup> January 1991	
		First 51 cases	Total
"North" (North West, Yorks & Humbs, Northern, Scotland)	16.6 million	26 (1.57)	58 (3.49)
"South" (South West, South East, Wales, West Midlands, East Midlands, East Anglia)	31.2 million	25 (0.80)	67 (2.15)
Total (rate ratio)	47.8 million	51 (1.94)	125 (1.65)

## Slide 35

### Variant CJD- GEOGRAPHY

Dietary & Nutritional Survey of British Adults

- 1986 - 1987
- 2197 adults aged 16 to 64 years
- weighed, 7 day dietary records

Household Food consumption & Expenditure Report

- 1984 - 1986
- 20,000 households
- One week records of all foods entering home for consumption

## Slide 36

### OTHER POTENTIAL RISK FACTORS FOR vCJD

- Diet
- Occupation
- Social class, race, urban/rural residence
- Secondary transmission- surgery, blood transfusion
- Medicines, vaccines
- Contact between cases

### スライド 31

英国北部の居住者

### スライド 32

2003 年 1 月 31 日までの vCJD（変異体クロイツフェルト・ヤコブ病）の標準化発生率(SIRs)

1991 年 1 月 1 日の標準地域別

### スライド 33

変異体 CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病） — 地理

1991 年における居住地別変異型 CJD 症例の 51 件の分布

### スライド 34

英国 “北部”（北アイルランドを除く）と “南部” の累積罹患率の比較

### スライド 35

変異型 CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病） — 地理

英国成人の食事と栄養調査

- 1986 年 — 1987 年
- 16 歳から 74 歳までの成人、2187 人
- 体重測定、7 日間の食事記録

家庭の食料消費と食費の報告

- 1984 年 — 1986 年
- 2 万戸の家庭を調査
- 消費用に調達されたすべての食品の 1 週間の記録

### スライド 36

vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）に関するその他の潜在的リスク因子

- 食事
- 職業
- 社会的階級、人種、都市または地方在住
- 二次感染 — 手術、輸血
- 医薬品、ワクチン
- 症例患者間の接触



## 資料 5

# National Creutzfeldt Jakob disease surveillance protocol

## 国立クロイツフェルト・ヤコブ病調査 プロトコール

出典

from URL: <http://www.cjd.ed.ac.uk/PROTOCOL.HTML>

## NATIONAL CREUTZFELDT JAKOB DISEASE SURVEILLANCE PROTOCOL

### DISEASE OR SYNDROME

Sporadic, familial, iatrogenic and variant Creutzfeldt Jakob Disease (CJD), including Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS) and Fatal Familial Insomnia (FFI).

### RATIONALE FOR SURVEILLANCE

Following the identification in UK cattle of bovine spongiform encephalopathy (BSE) as one of the transmissible spongiform encephalopathies, the Southwood Report recommended that CJD should be monitored. The National CJD Surveillance Unit (CJDSU) was established in 1990 with the primary aim of identifying any changes in the characteristics of CJD that might be linked to BSE. In 1996 a new variant of CJD (vCJD) was identified and evidence has since gathered that links vCJD causally to BSE. The exact mechanism of transmission of the BSE agent to the human population has not been identified, but dietary exposure to BSE contaminated beef products remains the most likely hypothesis.

The primary aim of CJD surveillance in the UK is to inform the scientific community, policy makers and, ultimately, the general public of changes in the epidemiology of CJD and vCJD and of potential risk factors, in order to plan for and to reduce the potential consequences of this disease.

The main objective of the CJDSU is to identify all cases of CJD in the UK and to investigate each case further by clinical examination, clinical investigations, neuropathological examination, genetic analysis, molecular biological studies, collecting basic epidemiological data and carrying out a case-control study in order to:

- provide accurate data on the incidence of CJD, including vCJD;
- investigate risk factors for CJD, including vCJD;
- identify the mechanism of transmission of BSE to the human population;
- provide estimates of short-term and long-term trends in the rate of occurrence of vCJD;
- evaluate the potential risks of onward transmission of vCJD, including through iatrogenic routes;
- identify any novel forms of human spongiform encephalopathy;
- evaluate case definitions of CJD, including vCJD; and
- evaluate diagnostic tests for CJD, including vCJD.

### CURRENT SURVEILLANCE

#### ROUTINE SURVEILLANCE

**Referral** of suspect cases to the CJDSU occurs in three ways:

- **Clinical-** passive ascertainment: neurologists, neuropathologists and neurophysiologists are reminded annually of the need to refer any individuals in whom CJD or vCJD is considered a possible diagnosis to the CJDSU.

- **Death certificates-** passive ascertainment: the Office for National Statistics for England and Wales and the General Register Offices for Scotland and Northern Ireland supply all death certificates coded under the rubrics 046.1 and 331.9 (9th ICD revision).
- **Other sources-** passive ascertainment: psychiatrists, paediatricians, geriatricians, other health professionals and members of the general public may refer cases to the CJDSU.

## CLASSIFICATION

Suspect cases are classified according to the criteria below by a neurologist from the CJDSU. This is an on-going process, being constantly up-dated as more information is ascertained. The date of any change of classification and the reason for that change is recorded. In addition, the classification is recorded at the following key stages:

- At notification;
- When the suspect case was first seen in life by a neurologist from the CJDSU;
- The highest classification on the basis of clinical information alone (ie. not including neuropathological information); and
- When review by the CJDSU is complete (ie. when the case-file is 'closed').

## CLASSIFICATION CRITERIA

### SPORADIC CJD (Rotterdam 1998)

---

- I**        Rapidly progressive dementia
  
- II**    **A**    Myoclonus
- B**    Visual or cerebellar problems
- C**    Pyramidal or extrapyramidal features
- D**    Akinetic mutism
  
- III**       Typical EEG

<b>DEFINITE SPORADIC CJD</b>	Neuropathological/immunocytochemical confirmation.
<b>PROBABLE SPORADIC CJD</b>	I and 2 of II and III <b>OR</b> possible sporadic CJD and positive 14-3-3.
<b>POSSIBLE SPORADIC CJD</b>	I and 2 of II and duration < 2 years.
<b>IATROGENIC CJD<sup>1</sup></b>	Progressive cerebellar syndrome in a pituitary hormone recipient <b>OR</b> sporadic CJD with a recognised exposure risk, <i>eg. dura mater transplant</i> .
<b>FAMILIAL CJD<sup>1</sup></b>	Definite or probable CJD plus definite or probable CJD in a first degree relative <b>OR</b> neuropsychiatric disorder plus disease- specific PRNP mutation.

## VARIANT CJD (UK, 2000)

---

- I**
  - A** Progressive neuropsychiatric disorder.
  - B** Duration of illness > 6 months.
  - C** Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis.
  - D** No history of potential iatrogenic exposure.
- II**
  - A** Early psychiatric symptoms\*
  - B** Persistent painful sensory symptoms\*\*
  - C** Ataxia.
  - D** Myoclonus or chorea or dystonia.
  - E** Dementia.
- III**
  - A** EEG does not show the typical appearance of classical CJD (after review by CJDSU staff)\*\*\* **OR** no EEG performed.
  - B** Posterior thalamic high signal on MRI scan (after review by

CJDSU staff).

IV            A        Positive tonsil biopsy.

**DEFINITE VARIANT CJD**        IA **and** neuropathological confirmation of vCJD\*\*\*\*

**PROBABLE VARIANT CJD**        I **and** 4/5 of II **and** IIIA **and** IIIB **OR**

**PROBABLE VARIANT CJD**        1 **and** IV A

**POSSIBLE VARIANT CJD**        I **and** 4/5 of II **and** IIIA

\*                depression, anxiety, apathy, withdrawal, delusions.<sup>2</sup>

\*\*               including both frank pain and/ or unpleasant dysaesthesia.

\*\*\*             generalised triphasic periodic complexes at approximately one per second.

\*\*\*\*            spongiform change and extensive PrP deposition with florid plaques, throughout the cerebrum and cerebellum<sup>3</sup>

**In addition, there are three additional sub-categories for those referrals that do not meet the criteria of possible CJD, which are:**

- **Diagnosis unclear-** when the diagnostic criteria for possible, probable or definite CJD are not met *nor* is there a reasonable alternative diagnosis and, therefore, CJD remains a possibility;
- **CJD thought unlikely-** when information indicates that a clinical diagnosis of CJD is very unlikely because of atypical disease features, and/or an atypical course, and/or atypical clinical investigation results, and/or a reasonable alternative diagnosis is made, but is *not* confirmed. This category includes cases which improve clinically without another firm diagnosis being made; and
- **Definitely not CJD-** when information indicates that CJD is not the diagnosis *and* there is another definite diagnosis proven by clinical examination, clinical investigations or pathology.

## **FOLLOW UP OF SUSPECT CASES**

Whenever possible all referrals to the CJDSU categorised as 'definite CJD', 'probable CJD', 'possible

CJD', and 'diagnosis unclear' are visited in life in order to carry out a physical examination, to take specimen samples and to gather systematic clinical information from the suspect case and their relatives. During such visits, a CJDSU neurologist completes a copy of the "Patient Review and Examination Form" and where possible makes a copy of the relevant sections of the hospital records and relevant investigation results, including EEGs. A request is also made for copies of any relevant MRI scans to be sent to the CJDSU. At the same visit, as part of the case control study to investigate risk factors for CJD, a close relative or nominated spokesperson is interviewed by a nurse practitioner/ research nurse, or deputy, from the CJDSU, who completes a copy of the risk factor "Questionnaire".

Following this visit a "Final Review Form" is opened for each suspect case and held in their file at the CJDSU. Incoming clinical, pathological and laboratory data are recorded on this form as they arrive at the CJDSU. Following the death of a suspect case, if a post-mortem is performed, every effort is made to obtain details of the report and review of any pathological material is organised. In addition, following the death of a definite or probable case of variant CJD, the general practice records are requested and used to update the "Final Review Form". This form is closed when it is apparent that no further data are likely to be forthcoming.

If notification to the CJDSU is made after death or death occurs soon after notification and before a visit can be performed, for definite cases (and in cases that the final classification is probable) hospital records are requested. In addition, an attempt is made to visit the relatives of the case in order to gather further clinical information. Data extracted from the hospital records and obtained from relatives are recorded on a copy of the "Late Referral Form" by a CJDSU neurologist. At the same visit, a close relative or nominated spokesperson is interviewed by a nurse practitioner/ research nurse, or deputy, from the CJDSU, who completes a copy of the risk factor "Questionnaire". The "Late Referral Form" is closed when it is apparent that no further clinical, pathological or other laboratory data are likely to be forthcoming.

Changes in diagnostic criteria that occur as data is accrued in relation to suspect cases of CJD are noted on the "Change in Classification Form".

Notifications classified as probable or definite familial CJD, Gertsmann- Straussler- Scheinker Syndrome (GSS), Fatal Familial Insomnia (FFI) and iatrogenic CJD are not followed up, unless the diagnosis is unclear or a specific request is made by the local clinician for a visit by a neurologist from the CJDSU.

## **CESSATION OF FOLLOW UP**

In order to obtain as much complete data on each case as is possible, following the death of a suspect case (or following recovery) the files are reviewed twice yearly. When it is apparent that no further clinical, pathological or other laboratory data are likely to be forthcoming, the case file is closed.

## **ENHANCED SURVEILLANCE**

### **Paediatric surveillance**

This is carried out through prospective active surveillance in conjunction with the British Paediatric Surveillance Unit. The aim is to identify cases of progressive intellectual and neurological deterioration and to determine whether or not cases of CJD are occurring in children resident in the UK aged under 16

years at onset of symptoms.

### **Retrospective review of CJD and related disorders**

This is a three-year project involving all the neuropathology laboratories in the UK, which commenced in 1999. The aim is to review cases of CJD which have been identified in diagnostic files back to 1970 (the earliest point of prospective clinical surveillance data) and to review selected groups of atypical dementia cases in order to determine whether any cases of CJD have been misclassified or missed altogether.

### **RECOMMENDED MINIMUM DATA ELEMENTS**

The following minimum data sets are collected. Please note, the "Patient Review and Examination", "Late Referral" and "Final Review" forms are completed on those suspect cases outlined in the previous section, "Follow-up of Suspect Cases".

#### **Notification Form**

Identification information, notification details, history, examination at notification, investigations, risk factors, classification at notification.

#### **Change in Classification Form**

For each change in classification: classification, criteria for classification, date of change and reason for change.

#### **Patient Review and Examination Form**

Identification information, clinical history, state of patient at admission/ first seen by a neurologist, previous medical history, examination of the patient by CJDSU neurologist, history and examination related to current illness, investigations (including EEG, MRI and CSF), specimens collected and classification based on clinical information.

#### **Late Referral Form**

Identification information, clinical history, state of patient at admission/ first seen by a neurologist, previous medical history, history and examination related to current illness, investigations (including EEG, MRI and CSF), clinical and neuropathological materials available, post mortem results and classification history.

## **Final Review Form**

Identification information, summary of clinical history and examination, investigations (including EEG, MRI and CSF), clinical and neuropathological materials available, post mortem results and classification history.

## **Neuropathological**

Post-mortem report with the referring pathologist's diagnosis, and any other relevant findings at autopsy. Review of the neuropathological material includes PrP immunocytochemistry and investigations on non-central nervous system (CNS) tissues, including lymphoid and peripheral nervous system tissues. All referring pathologists are encouraged to freeze CNS and other tissues for biochemical studies and (when necessary) DNA extraction.

## **Genetic**

Prion protein gene (PRNP) analysis is performed in cases in which consent for genetic analysis is obtained.

## **Molecular biological**

Prion protein (PrP<sup>RES</sup>) typing is performed where possible on the CNS and other tissues in cases in which frozen tissues are stored at post mortem.

## **RECOMMENDED DATA ANALYSIS, PRESENTATION, REPORTS**

### **By case of variant CJD**

Once relatives and local clinicians have been informed of the diagnosis of definite vCJD and in those cases that have a final classification of probable vCJD, the CJDSU informs the following:

- The Chief Medical Officer is notified by fax of the gender, date of death and vCJD classification. The DOH informs other government departments and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) Secretariat;
- The Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre are notified of the CJDSU identification number, age at death, gender, date of onset, date of notification to the CJDSU, date of birth, date of death and date confirmed as 'definite/probable' vCJD.
- Colleagues in the EU Surveillance System, WHO Headquarters, CDC Atlanta, European

Commission, Alzheimer's Disease Society, Human BSE Foundation, BSE Enquiry and other interested parties are sent the gender, date of death, vCJD classification and the current total number of definite (and those with a final classification of probable) vCJD cases.

## **Transfusion Medicine**

### *Transfusion Medicine Epidemiology Review (TMER)*

The UK Transfusion services are informed six monthly of all definite and probable cases of sporadic and familial CJD who were reported as blood donors ("main TMER") and those that were reported as blood product recipients ("reverse TMER"). The basic information they are sent is the name, maiden name, gender and date of birth of the case. In addition, for blood donors, they are informed of the year of donation(s), the home address at the time of donation(s) and where the donation(s) was given and, for transfusion recipients, they are informed of the year of the transfusion(s), the home address at the time of transfusion(s), the hospital where the transfusion(s) occurred and the indication for the transfusion(s). Similar details for controls are also given. The information sent is 'blinded' with regards to whether it relates to cases or controls.

*Variant CJD:* As soon as a suspect case is classified as 'probable', the Medical Director(s) of the relevant (according to residential history) Transfusion Service(s) is notified with the following information (Appendix 8): forename, surname, maiden name, gender, date of birth, residential history, whether a donor, donation dates, places of donation, vCJD classification and country (England, Wales etc.) notified. An anonymised copy is sent to the appropriate Department of Health(s). Details on controls of probable vCJD cases are also sent to the relevant Transfusion Service(s), which are the forename, surname, maiden name, gender, date of birth, residential history, whether a blood donor and whether received a blood/ blood product transfusion. The information sent is not 'blinded' with regards to whether it relates to cases or controls.

## **Monthly**

Numbers of referrals for investigation, numbers of sporadic, iatrogenic, familial, GSS and vCJD cases by year are published by the Department of Health (press release and web-site), on the CJDSU web-site and in the SCIEH weekly report.

## **Annually**

The CJDSU annual report contains the following minimum information:

### *Sporadic CJD*

- Deaths from sporadic CJD by region (England and Wales, Scotland and Northern Ireland) by year;
- Cases of sporadic CJD by year of death and by age;
- Age- and sex- specific mortality rates from sporadic CJD;
- Trends in mortality rates from sporadic CJD by time;
- Standardised mortality ratios by Region; and
- Analysis of risk factors, depending on available information.

### ***Variant CJD***

- Cases of vCJD by date of onset;
- Geographical distribution of places of residence (UK only) at onset of vCJD; and
- Analysis of risk factors, depending on available information.

### **Web sites**

#### ***UK*** ([www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk))

- Table of referrals and deaths from definite and probable sporadic, iatrogenic, familial and variant CJD and GSS by year.
- Latest annual report of CJDSU.
- CJD in Europe

#### ***Europe*** ([www.eurocjd.ed.ac.uk](http://www.eurocjd.ed.ac.uk))- tables of:

- Deaths (absolute numbers and annual mortality rates per million population) from definite and probable cases of sporadic, familial, GSS and iatrogenic CJD by country by year;
- Total number of cases of sporadic CJD (definite and probable cases and deaths) by country by year;
- Annual mortality rates from sporadic CJD by country by year;
- Total number of cases (deaths) of familial/genetic CJD and iatrogenic CJD by country; and
- Referrals of suspected CJD < 50 years old (from 1996 onwards) and number of cases of vCJD by country.

### **Ad hoc**

As requested.

### **Principal uses of data for decision making**

- Develop and test hypotheses about novel forms of spongiform encephalopathy;
- Track trends over time;
- Detect clusters;
- Detection of risk factors and mechanisms of transmission;
- Determine magnitude of public health problem;
- Inform prevention strategies; and
- Development and evaluation of diagnostic tests.

### Special aspects

Collaboration with surveillance units within the EU and world-wide.

### Reference section

1. Budka et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995; 5: 319-322.
2. Will RG, Stewart G, Zeidler M, Macleod MA, Knight RSG. Psychiatric features of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychiatric Bulletin* 1999; 23: 264- 267.
3. Ironside JW, Sutherland K, Bell JE et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: neuropathological and clinical features. *Cold Harbour Symposia on Qualitative Biology* 1996; 61: 523- 530.

# 国立クロイツフェルト・ヤコブ病調査プロトコール

## 疾患あるいは症状

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と致死性家族性不眠症（FFI）を含む弧発性、家族性、医原性、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）

## 調査の論理的根拠

英国の牛で牛海綿状脳症（BSE）が伝染性海綿状脳症のひとつであることが明らかにされたことを受けて、サウスウッド報告書（Southwood Report）は、CJD を監視すべきであると勧告した。1990 年に英国 CJD 調査部会（CJDSU）が設立された。その主目的は BSE に関連していると思われる CJD の特徴に何らかの変化があれば、それを確認することである。1996 年には、CJD の新しい変異型（vCJD）が確認され、それ以後、vCJD が BSE に原因として関係することを示すエビデンスが集められた。ヒト集団への BSE 作用物質の感染の正確な機序は明らかにされていないが、BSE に汚染された牛肉製品を食することによる暴露が、最も有望な仮説となっている。

英国における CJD 調査の主目的は、この疾患の予想される結果に対して計画を立て、そのような結果が生じることが少なくなるように、科学界、為政者、ひいては一般大衆に、CJD と vCJD の疫学的変化と潜在的なリスクファクターについて情報を提供することである。

CJDSU の主目的は、英国における全ての CJD 症例を確認し、臨床検査、臨床試験、神経病理学的検査、遺伝学的分析、分子生物学的試験を行い、基本的な疫学的データを回収し、症例対照研究を行うことによって、各症例についてさらに調査することである。これらは、以下のために行われる。

- ・ vCJD を含む CJD の罹患率に関する正確なデータを提供する。
- ・ vCJD を含む CJD のリスクファクターを調査する。
- ・ ヒト集団への BSE の感染機序を明らかにする。
- ・ vCJD の発現率の短期的、長期的傾向を推定し、その情報を提供する。
- ・ 医原性経路を含め、vCJD の今後の潜在的感染リスクを評価する。
- ・ ヒト海綿状脳症の新しい形が認められれば確認する。
- ・ vCJD を含む CJD の症例定義を評価する。

## 国立クロイツフェルト・ヤコブ病調査プロトコール

### 現在の調査

#### 通常の調査

CJDSU への疑わしい症例の紹介は、次の 3 つの方法で行われる。

- ・ **臨床的** – 受動的確認： 神経学者、神経病理学者および神経生理学者に毎年、CJD もしくは vCJD と診断される可能性がある患者を全て CJDSU に紹介することの必要性を指摘する。
- ・ **死亡診断書** – 受動的確認： 英国（イングランドとウェールズ）国家統計局（Office for National Statistics for England and Wales）およびスコットランド・北アイルランド統計局（General Register Offices for Scotland and Northern Ireland）は指示 046.1 および 331.9（ICD＝国際疾病分類第 9 改訂版）によってコードされる全ての死亡診断書を提供する。
- ・ **その他の出典** – 受動的確認： 精神科医、小児科医、老人病専門医、その他の医療専門家、一般市民が症例を CJDSU に紹介することが考えられる。

### 分類

疑わしい症例は、CJDSU の神経学者によって、以下の基準に従って分類される。これは現在進行中のプロセスであり、より多くの情報が確認されるに従って、常に更新される。分類に何らかの変更があればその日付と変更の理由が記録される。さらに、この分類は以下の主要な段階に従って記録される。

- ・ 届出時
- ・ CJDSU の神経学者が疑わしい症例患者に生前初めて会った時。
- ・ 臨床情報のみ（すなわち神経病理学的情報を含まない）に基づいて最も高く分類された時。
- ・ CJDSU による再審査が完了した時（すなわちケースファイルが「終了」した時）

### 分類基準

#### 弧発性 CJD（1998 年ロッテルダム）

##### I. 急速進行性痴呆

II. A. ミオクローヌス

B. 視覚あるいは小脳障害

C. 錐体あるいは錐体外路性特徴

D. 無動無言症

III. 典型的な EEG (脳波図)

確定孤発性 CJD： 神経病理学的/免疫細胞化学的に確認

疑似孤発性 CJD： II と III の 1 および 2、または、疑わしい孤発性 CJD であり 14-3-3 陽性。

疑わしい孤発性 CJD： II の 1 および 2 で持続期間 2 年未満。

医原性 CJD<sup>1</sup>： 下垂体ホルモン受容体に進行性小脳症候群、または硬膜移植などの暴露リスクが認識されている孤発性 CJD。

家族性 CJD<sup>1</sup>： 確定 CJD または疑似 CJD に加え一等親血縁者が確定 CJD または疑似 CJD、あるいは、精神神経疾患に加え疾患特異的 PRNP 突然変異

変異型 CJD (2000 年イギリス)

I. A. 進行性神経精神疾患

B. 疾患継続期間が 6 ヶ月 以上

C. 通常の検査では別の診断が考えられない。

D. 考えられる医原性暴露歴がない。

II. A. 早期精神科症状\*

B. 持続性疼痛感覚性症状

C. 運動失調

D. ミオクローヌスまたは舞踏病または失調

E. 痴呆

III. A. EEG では古典的 CJD の典型的な様子は認められない(CJDSU スタッフによる再審査後) \*\*\*。または、EEG を実施していない。

B. MRI スキャンでは、後視床に高信号域が認められる(CJDSU スタッフによる再審査後)。

IV. A. 扁桃生検陽性

確定変異型 CJD： IA であり神経病理学的に vCJD が確認されている\*\*\*\*。

疑似変異型 CJD： I と II の 4/5 と IIIA と IIIB または IA と IV A

疑わしい変異型 CJD： I と II の 4/5 と IIIA

\* 抑うつ、不安、無気力、離脱、妄想<sup>2</sup>

\*\* 両脇腹痛および/あるいは不快な異常感覚を含む

\*\*\* 1 秒間に約 1 回の全身性三相性周期的強迫観念

\*\*\* 大脳と小脳全体にまたがる海綿状変化とクールー斑（florid plaque）を伴う広範囲な PrP（プリオンタンパク質）の沈着<sup>3</sup>

さらに、疑わしい CJD の基準を満たさない紹介症例に対して、次のようなさらに 3 つのサブカテゴリーが存在する。

- ・ 不明確診断 – 疑わしい CJD、疑似 CJD、確定 CJD に対する診断基準を満たさない時、あるいは、妥当な別の診断が存在せず、従って、CJD が可能性として残る時。

- ・ CJD の可能性が低い – 情報によると、この疾患に非定型の特徴を示し、また/あるいは、非定型の経過をたどり、また/あるいは、非定型の臨床検査結果を示し、また/あるいは、別の妥当な診断が行われないために CJD であると臨床診断することはほとんど考えられないが、確認できない時。このカテゴリーには、臨床的に改善するが、別の確定診断が行われない症例も含まれる。

- ・ 明らかに CJD ではない – 情報から、CJD であるとは診断されず、さらに、臨床試験、臨床検査、あるいは病理学的検査によって別の確定診断であることが証明された時。

### 疑わしい症例の追跡調査

可能な場合には常に、CJDSU に紹介された「確定 CJD」、「疑似 CJD」、「疑わしい CJD」、「診断不明確」と分類された全ての症例に対して、理学的検査を行い、検体を採取し、疑わしい症例患者とその親類から系統的な臨床情報を集めるために、生前訪問を行う。この訪問の際に、CJDSU の神経学者は「患者再審査調査書類（Patient Review and Examination Form）」の写しを完成させ、可能な場合には、病院の記録の関連部分と、EEG を含む関連する検査結果の写しを取る。関連する MRI スキャンの写しがあれば全て CJDSU に送るよう要請する。同じ訪問時に、CJD のリスクファクターを調査する症例対照研究の一部として、CJDSU の臨床看護師/研究看護師または代表者が近親者もしくは指名されたスポークスマンに面接を行う。面接者はリスクファクター「アンケート（Questionnaire）」の写しを完成させる。

このような訪問の後、疑わしい症例各々に対して「最終審査書類（Final Review Form）」

を開き、CJDSU の各ファイルの中に保持する。CJDSU に臨床データ、病理学的データ、検査データが届くと、それをこの書類に記録する。疑わしい症例の患者が死亡すると、検死が行われた場合には、報告書の詳細を出来る限り入手し、病理学的材料があれば全て再検討する。さらに、確定もしくは疑似変異型 CJD 患者が死亡した場合には、一般診療記録を要求し、それを用いて「最終審査書類 (Final Review Form)」を更新する。この用紙は、さらにデータが得られないと明らかに思われるようになったら、終了にする。

CJDSU への通知が死亡後に行われたり、通知後すぐに死亡したり、訪問する前に死亡した場合には、確定症例（および最終分類が疑似症例）では、病院の記録を要求する。さらに、その他の臨床情報を集めるために、症例患者の親類の訪問を試みる。病院の記録から得たデータと親類から得たデータを、CJDSU の神経学者が「後期紹介書類 (Late Referral Form)」の写しに記録する。その訪問時に、CJDSU の臨床看護師/研究看護師あるいは代表者が近親者もしくは指名されたスポークスマンに面接を行い、面接者はリスクファクター「アンケート (Questionnaire)」の写しを完成させる。「後期紹介書類 (Late Referral Form)」は、さらに臨床データや病理学的データ、あるいはその他の検査データが得られないと明らかに思われるようになったら、終了する。

CJD の疑わしい症例に関連してデータが得られるのに従って診断基準に変更が生じるが、これは、「分類変更書類 (Change in Classification Form)」に書き留める。

疑似もしくは確定家族性 CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、致死性家族性不眠症 (FFI)、医原性 CJD と分類されたことが通知された症例では、診断が不明確であったり、CJDSU の神経学者の訪問を地域の臨床医が特別に要求していない場合には、追跡調査を行わない。

## 追跡調査の中止

各症例のデータをできる限り完全なものにするために、疑わしい症例の患者が死亡すると（あるいは回復すると）、年 2 回、ファイルを再審査する。さらに臨床データや病理学的データあるいはその他の検査データが得られないと明らかに思われる場合には、その症例のファイルを終了にする。

## 強化調査

### 小児科調査

小児科調査は、英国小児疾患サーベイランスチーム（British Paediatric Surveillance Unit）と協力して、前向き活動的調査を通じて行われる。その目的は、進行性の知的神経学的退化を示す症例を確認し、CJD の症状が英国在住の 16 歳以下の小児で発現していないかどうか確認することである。

### **CJD と関連障害の後ろ向き調査**

これは、1999 年に始まった英国の全ての神経病理学的研究所が関与する 3 年間のプロジェクトである。その目的は、1970 年（前向き臨床調査データが得られる最初の時点）までさかのぼって診断ファイルで確認されている CJD の症例を再検討し、CJD の症例が誤って分類されていないか、あるいは完全に見逃されていないかどうか確認するために、非定型痴呆症例のグループを選び、再調査することである。

### **勧告最小限データ要素**

以下の最小限データセットを回収する。前節「疑わしい症例の追跡調査」で概説した、疑わしい症例に関する「患者再審査調査 (Patient Review and Examination)」、「後期紹介 (Late Referral)」、「最終再審査 (Final Review)」書類が完成しているよう注意すること。

### **通知書類**

識別情報、通知の詳細、既往歴、通知時の調査、検査、リスクファクター、通知時の分類。

### **分類書類の変更**

分類の各変更に対して、分類、分類基準、変更日と変更理由

### **患者再審査調査書類**

識別情報、病歴、入院時/神経学者初診時の患者の状態、既往歴、CJDSU の神経学者による患者の調査、現在の疾患に関連する病歴と調査、検査（EEG、MRI、CSF を含む）、回収した検体、臨床情報に基づく分類

### **後期紹介書類**

識別情報、病歴、入院時/神経学者初診時の患者の状態、病歴、現在の疾患に関する病歴と

調査、検査（EEG、MRI、CSF を含む）、利用可能な臨床および神経病理学的材料、検死結果、分類歴

### 最終再審査書類

識別情報、病歴と調査の要約、検査（EEG、MRI、CSF を含む）、利用可能な臨床および神経病理学的材料、検死結果、分類歴

### 神経病理学的検査

紹介病理学者の診断と剖検時の他の関連する所見を含む検死報告書。神経病理学的材料の再審査には、PrP 免疫細胞化学的検査と、リンパと末梢神経系組織を含む非中枢神経系（CNS）組織の検査が含まれる。紹介病理学者全員には、CNS と他の組織を凍結し、生化学的試験と、（必要に応じて）DNA の抽出を行うよう促している。

### 遺伝学的検査

プリオンタンパク質遺伝子（PRNP）の分析は、遺伝学的分析に対する同意が得られた時に行われる。

### 分子生物学的検査

検死時に凍結組織が保存された症例では、可能な場合、CNS と他の組織に対してプリオンタンパク質（PrP<sup>RES</sup>）タイピングを行う。

### 勧告データ分析、発表、報告

#### 変異型 CJD の場合

親類と地域の臨床医に確定 vCJD との診断を報告する。最終的に疑似 vCJD と分類された症例では、CJDSU は以下の情報を報告する。

- ・ 主任医療技官（Chief Medical Officer）にファックスで、性別、死亡日、vCJD 分類を報告する。DOH は他の政府部門と海綿状脳症諮問委員会（Spongiform Encephalopathy Advisory Committee=SEAC）事務局に情報を伝える。
- ・ 公衆衛生研究サービス伝染性疾患サーベイランスセンター（Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre）に、CJDSU 識別番号、死亡年齢、

性別、発症日、CJDSU への報告日、生年月日、死亡日、「確定/疑似 vCJD」と確認された日を報告する。

・ EU サーベイランスシステム、WHO 本部、CDC アトランタ、欧州委員会、アルツハイマー病協会、ヒト BSE 基金、BSE 調査団体および他の関連団体の同業者に、性別、死亡日、vCJD 分類、現在の確実（および最終的にほぼ確実とされた）vCJD 症例総数を通知する。

## 輸血医学

### 輸血医学疫学再調査 (*Transfusion Medicine Epidemiology Review=TMER*)

英国輸血サービスは、献血者（「主要 TMER」）および血液製剤被提供者（「逆 TMER」）であることが報告された弧発性および家族性 CJD の全ての確定症例と疑似症例について、半年に 1 回、報告を受けている。送られる基本的な情報は、患者の名前、旧姓、性別、生年月日である。さらに、献血者に対しては、献血年、献血時の住所、献血を行った場所が報告され、輸血受血者に対しては、輸血年、輸血時の住所、輸血を受けた病院、輸血の適応症が報告される。対照についても同様の詳細な情報が提供される。送られた情報については、それが症例のものか、対照のものかについては「明らかにされていない (blinded)」。

変異型 CJD: 疑わしい症例が「疑似」症例であると分類されるとすぐに、関連する（居住歴に従って）輸血サービスの医学部長に以下の情報が伝えられる（添付書 8）。すなわち、名前、姓、旧姓、性別、生年月日、居住歴、献血者かどうか、献血日、献血場所、vCJD 分類、地域（イングランド、ウェールズなど）が報告される。患者名を匿名にした写しが適切な保健部門に送られる。疑似 vCJD 症例の対照者の詳細についても、関連する輸血サービスに送られる。すなわち、名前、姓、旧姓、性別、生年月日、居住歴、献血者かどうか、輸血受血者/血液製剤受血者かどうか報告される。送られた情報は、それが症例のものか対照のものかに関して「明らかにされて」いる。

## 毎月

英国保健省（プレスリリースとウェブサイト）は、CJDSU ウェブサイトと SCIEH のウィークリーレポートで、各年の、検査のために紹介された症例数、弧発性、医原性、家族性、GSS および vCJD 症例数を発表している。

## 毎年

CJDSU 年次報告書には以下の最低情報が含まれている。

#### 弧発性 CJD

- ・ 各年の地域別（イングランドとウェールズ、スコットランドと北アイルランド）弧発性 CJD による死亡数
- ・ 死亡年と年齢ごとの弧発性 CJD 症例
- ・ 弧発性 CJD による年齢および性別特異的死亡率
- ・ 弧発性 CJD による死亡率の時期による傾向
- ・ 地域による標準化死亡比
- ・ 利用可能な情報に基づくリスクファクターの分析

#### 変異型 CJD

- ・ 発症時ごとの vCJD 症例
- ・ vCJD 発症時の居住地（英国のみ）の地理的分布
- ・ 利用可能な情報に基づくリスクファクターの分析

#### ウェブサイト

##### 英国 ([www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk))

- ・ 各年の紹介症例と確定および疑似弧発性、医原性、家族性、変異型 CJD と GSS の表
- ・ CJDSU 最新年次報告
- ・ ヨーロッパの CJD

##### ヨーロッパ ([www.eurocjd.ed.ac.uk](http://www.eurocjd.ed.ac.uk)) 以下の表

- ・ 各国の各年の、確定および疑似弧発性、家族性、GSS および医原性 CJD による死亡（絶対数と人口 100 万人あたりの年間死亡率）
- ・ 各国の各年の弧発性 CJD 症例総数（確定および疑似症例と死亡数）
- ・ 各国の各年の弧発性 CJD による年間死亡率
- ・ 各国の家族性/遺伝性 CJD および医原性 CJD 症例（死亡）総数
- ・ 各国の 50 歳未満（1996 年以降）の疑わしい CJD 症例数と vCJD 症例数

#### 特定の問題について

要求に応じて

### 意思決定のためのデータの主用途

- ・ 海綿状脳症の新しい形に関する仮説の発展と検証
- ・ 時間の経過に従った傾向の追跡
- ・ クラスターの検出
- ・ リスクファクターと伝染機序の検出
- ・ 公衆衛生の問題規模の判断
- ・ 予防戦略情報提供
- ・ 診断検査の開発と評価

### 特別な観点

EU 内と全世界のサーベイランス部門との協力

### 参考文献

(省略)

## 資料 6

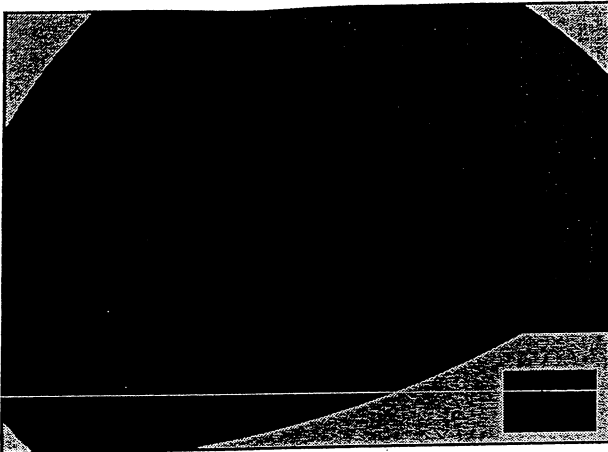
The vCJD in curve in UK

英国の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の  
グラフ

出典

Andrews N, In the Health Protection Agency in UK, 9 March, 2004  
(personal communication) .

## Slide 1



## Slide 2

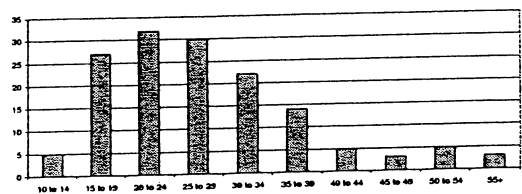
### Outline

- vCJD incidence: The current situation
- Modelling the underlying incidence trend
- Has the epidemic peaked?
- Short-term projections
- Why hasn't the mean age of cases changes?
- Back-calculation models
- Further work

## Slide 3

### The current situation

- By March 9<sup>th</sup> 2004: 146 cases, 6 still alive
- Still all homozygous for methionine at codon 129
- Of 146 cases 82 males 64 females ( $p=0.16$ )
- Median age at onset of symptoms=26 (range 12-74)



## Slide 4

### Modelling the underlying incidence

Look at cases by year (and quarter)

Analysis has been performed every quarter since 1996 (Paddy Farrington) – latest analysis can be found at:  
[www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm](http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm)

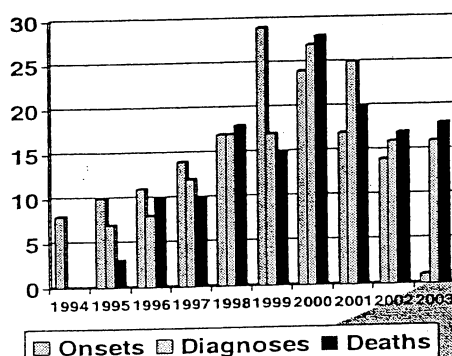
Should we look at cases by onset, diagnosis or death?

- Onset of symptoms> A Feature of the disease but need to allow for the delay from onset to diagnosis (average 11 months).
- Diagnosis> Changes in diagnostic criteria mean cases now diagnosed sooner by a few months – small bias.
- Death> Some cases still alive, treatment may delay death.

- In Practice we look at the data by all three dates

## Slide 5

### Onsets, Diagnoses and deaths by year



## Slide 6

### Shapes for the underlying trend

1. Linear (exponential) Model:  $Y = \exp(b, t)$
2. Quadratic (exponential) Model:  $Y = \exp(b, t + b_2 t^2)$
3. Plateau model:  $Y = a/(1 + \exp(b - ct))$

For diagnoses and deaths models are fitted to the data using Poisson regression.

The fit of the Models to the data can be compared

For comparing model 1 and 2 this allows us to determine whether the quadratic time effect is significant

For Onsets it is also necessary to model the delay from onset to diagnosis – this can be done using a gamma distribution for the delay. (Results not shown – see web document)

## 曲がり角にきた英国の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

### スライド 1

(訳注：判読不能。)

### スライド 2

#### 概要

vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病)。頻度：現在の状況／潜在する罹患状況 (トレンド) のモデル作成／流行はピークを迎えたか?／短期予測／発症年齢の平均年齢はなぜ変わらないか?／逆計算モデル／さらに成すべき仕事

### スライド 3

#### 現在の状況

- 2004 年 3 月 9 日以前： 症例 146、6 人存命中
- コドン 129 のメチオニンは依然としてすべてホモ接合体
- 症例 146 のうち、男性 82 人、女性 64 人 ( $p=0.16$ )
- 症状発生時の平均年齢=26 歳 (範囲、12-74 歳)

### スライド 4

#### 潜在する罹患状況のモデル作成

年別 (四半期別) 発症例を見よ。分析は 1996 年以来四半期ごとに行われた (Paddy Farrington)。最新の分析結果は次のサイトに掲載されている：  
[www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm](http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm)

症例は、自覚症状、診断または死亡で見えるか?

- 自覚症状の発生 疾病の特徴を見る。ただし発生から診断までの遅れ (平均 11 ヶ月) を考慮する必要がある。
- 診断 診断基準の変更があり、現在は数ヶ月早く症例が診断されることになる - 小さな偏りがでる。
- 死亡 存命中の発症者がいる。治療が死亡を遅らせるかもしれない。
- 実際には、上記の 3 つのそれぞれの時点においてデータを調査する。

### スライド 5

図 年別の自覚症状、診断または死亡

### スライド 6

#### 潜在するトレンドの形

1. 線型指数モデル：  $Y = \exp(b_1 t)$
2. 二次指数モデル：  $Y = \exp(b_1 t + b_2 t^2)$
3. 定常モデル：  $Y = a / (1 + \exp(b \cdot ct))$

診断と死亡については、モデルはポアソン回帰を使うデータに当てはまる。／モデルとデータとの当てはまり具合が比較できる。／モデル 1 とモデル 2 を較べると、時間の二次元 (二乗) の効果が有意であるか否かを決定できる。／自覚症状発生については、診断までの遅れをモデルに組み込むことも必要である。これを行うには遅れのガンマ分布を使用する。(結果は示してない。ウェブの文書を参照する)。

## Slide 7

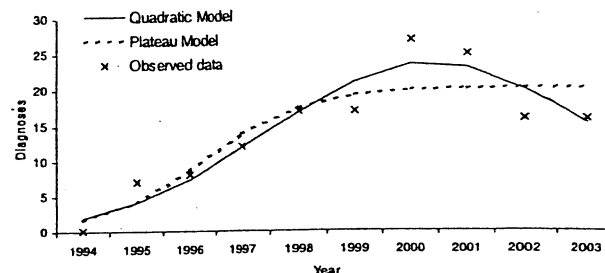
### Results

Quadratic term significant ( $P < 0.01$ ) indicating that incidence is no longer increasing exponentially.

Quadratic model and Plateau model fit the data equally well

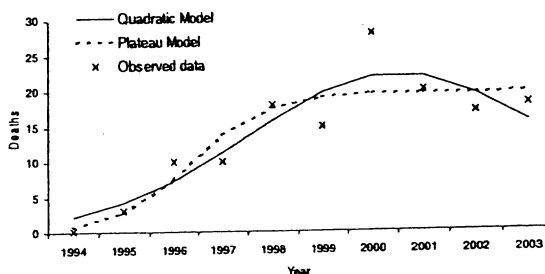
## Slide 8

Figure 4c: Quadratic-exponential and plateau models for vCJD diagnoses incidence trend



## Slide 9

Figure 2c: Quadratic-exponential and plateau models for vCJD deaths incidence trend



## Slide 10

How many Deaths or Diagnoses will there be in 2004?

Problem: Which underlying trend model do we use?

	Deaths (95% PI)	Diagnoses (95% PI)
Plateau	19 (10 to 29)	20 (11 to 30)
Quadratic	11 (4 to 19)	11 (4 to 19)

Since the models give quite different predictions the situation should be clearer at the end of 2004. Clearly there maybe other underlying trend models not considered yet.

## Slide 11

Have we reached the peak?

If we assume the quadratic model is correct we can estimate the time of 'the' peak and a confidence interval on this using bootstrapping.

Diagnoses: August 2000 (September 1999-January 2002)

Deaths: December 2000 (March 2000-August 2002)

### Problem

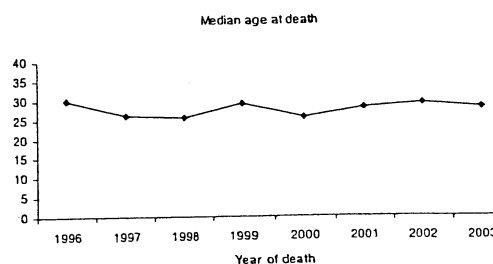
Assumes the quadratic model is correct

May not be THE peak – there may be future (larger) peaks

May be human-human transmission

## Slide 12

The average age of the cases over time



## スライド 7

### 結果

二次式の項は有意 ( $p < 0.01$ ) である、もはや頻度が指数的に増加していないことを示す。

二次指数モデルと定常モデルは、共にデータに合致する。

## スライド 8

図 4c vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病) 診断の二次指数モデルおよび定常モデル

## スライド 9

図 2c vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病) 死亡の二次指数モデルおよび定常モデル：罹患のトレンド

## スライド 10

2004 年には死亡と診断された数はどれくらいになるであろうか？

問題：どの潜在するトレンドモデルを使えばよいか？

	死亡 (95%信頼区間)	診断 (95%信頼区間)
定常モデル	19 (10–29)	20 (11–30)
二次指数モデル	11 (4–19)	11 (4–19)

モデルにより予測結果は全く異なるので、2004 年末には状況はより明らかになるであろう。まだ考慮されていない、他の潜在トレンドモデルがある可能性はある。

## スライド 11

ピークに達したか？

二次指数モデルが正しいと仮定すると、ブーストラップ法を使い二次指数モデルでピーク時期と信頼水準を推定できる。

診断： 2000 年 8 月 (1999 年 9 月から 2002 年 1 月)

死亡： 2000 年 12 月 (2000 年 3 月から 2002 年 8 月)

問題：

- ・二次指数モデルが正しいと仮定してのことである。
- ・ピークではないかもしれないー将来(より大きい)ピークが複数でるかもしれない。
- ・人間から人間への感染があるかもしれない。

## スライド 12

図 発症例の年齢の年次推移

x 軸：死亡した年、y 軸：死亡時の年齢 (中央値)

## Slide 13

Why hasn't the average age at death changed over time?

- Exposure to BSE was from 1986-1996.
- Therefore may expect age of cases to increase each year since we are a year further away from exposure.
- This hasn't occurred – needs explaining

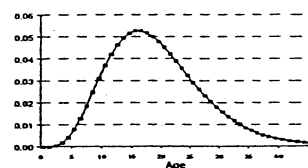
### Possible explanations

- Constant on-going exposure (unlikely)
- Age-specific incubation periods from exposure-onset (longer in those exposed when younger – not likely)

## Slide 14

Most plausible:

Given a unit of BSE in the food chain, the risk of infection starts very low in under 5's then increases to peak late teens, then declines.



- A case born in 1980 is more likely to have been infected nearer the end of the BSE epidemic (1995)
- A case born in 1970 is more likely to have been infected nearer the beginning (1988)

Therefore, on average you see the 1980s cases later in the vCJD epidemic. This could give a constant age

Use back-calculation models to explore this further

## Slide 15

Back –calculation models

- These use
  - Data on the BSE epidemic and control measures
  - Data on vCJD epidemic (including age of cases)
- Simultaneously estimate age-specific risk of infection and the incubation period distribution
- Also incorporate data on tonsil / appendix testing
- Can be used to estimate the total epidemic size

## Slide 16

Conclusions

### Reasons for optimism

- The vCJD epidemic has probably reached a peak (or at least a plateau)
- Projections for future cases are much lower than before

### Cautions

- Possible epidemic in Methionine heterozygous
- Possible person-person spread
- Long tail to the epidemic

## Slide 17

Further work

More modelling work required

- Further data on cases
- Further information from testing of tonsils for PrPsc
- Information on age-specific exposure to meat products
- Further models for current incidence

PhD with London School of Hygiene and Tropical Medicine

### スライド 13

死亡時の年齢（中央値）がなぜ年によって変わらなかったか？

- BSE（牛海綿状脳症）への曝露は 1986 年から 1996 年までであった。
- それゆえ、症例の年齢は毎年上昇するかもしれない。なぜなら、曝露から 1 年離れているから。
- それは起こらなかった－説明が必要である。

#### 可能な説明

- 常に継続する曝露（可能性は低い）
- 曝露から発症までの、年齢に特異的な潜伏期間  
（若年例で曝露した場合、潜伏期間が長い－可能性は低い）

### スライド 14

#### 最も妥当な説明

BSE（牛海綿状脳症）の 1 単位が食物連鎖の中に生じたとすると、感染のリスクは 5 歳以下では非常に低い確率で始まり、それから上昇して 10 代後半にピークに達し、その後低下する。

- 1980 年に生まれた症例は、BSE 流行の終末に（1995 年）に近い時期に感染した可能性が大きい。
- 1970 年に生まれた症例は、その初めの時期（1988 年）に感染した可能性が大きい。

それゆえ、平均すると、1980 年代の症例が後になって vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）の流行の後期に現れた。その結果、年齢が一定になった可能性がある。このことをさらに探求するには、逆計算モデルを使う。

## スライド 15

### 逆計算モデル

- これらの使用
- BSE（牛海綿状脳症）の流行に関するデータと予防対策
- vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）の流行に関するデータ（症例の年齢を含む）
- 年齢に特異的な感染のリスクと潜伏期間の分布を同時に推定できる。
- 扁桃と下垂体の試験に関するデータも入れる。
- 流行の全体規模を推定することに使用できる。

## スライド 16

### 結論

#### 楽観的な理由

- vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）の流行は多分ピークに達した（または、少なくとも横ばい）。
- 将来の予測は、以前の予測より、はるかに低い。

#### 注意

- メチオニンホモ接合体が流行する可能性
- 人間から人間へ広がる可能性
- 流行は長期間尾を引く。

## スライド 17

### 将来の作業

モデル作成作業がさらに必要

- 症例に関するデータがさらに必要
- PrP<sup>sc</sup> に対する扁桃の試験結果がさらに必要
- 肉製品に対する、年齢に特異的な曝露に関する情報
- 現在の発生についてのさらなるモデル

PhD with London School of Hygiene and Tropical Medicine



## 資料 7

# National Anonymous Tonsil Archive (NATA) For Studies of Detectable Abnormal Prion Protein

検出可能な異常プリオンタンパク質の  
研究用の全国匿名扁桃腺アーカイブ (NATA)

出典

Kelly C. , In the Health Protection Agency in UK. 9 March, 2004  
(personal communication).



## 検出可能な異常プリオンタンパク質の 研究用の全国匿名扁桃腺アーカイブ

### スライド 1

検出可能な異常プリオンタンパク質の研究用の全国匿名扁桃腺アーカイブ  
(NATA)

収集戦略

キャロル・ケリー (Carole Kelly)

NATA 学術コーディネーター

CJD チーム

CDSC

2004 年 3 月

### スライド 2

扁桃腺アーカイブ

検出可能な異常プリオンタンパク質の研究用の全国匿名扁桃腺アーカイブ

集団有病率調査

廃棄された可能性のあった扁桃組織

通常の扁桃摘出術（すべての年齢）

連結不可能匿名化法

### スライド3

#### NATA プロジェクトの背景

- ・ アーカイブの目的は、通常の扁桃摘出術後に残った 100,000 人分の扁桃組織を使って連結不可能匿名化コレクションを設立し、このコレクションを異常性プリオンタンパク質の集団有病率研究に使用することにある
- ・ 検出可能な異常性プリオンタンパク質の研究に基づき、医療審議会(MRC)/保健省(OH) 運営グループが、主席医務官に対して早期設立を勧告
- ・ 明白な個人の同意なしに扁桃を収集することに関し、多施設共同研究倫理委員会の承認を取得。患者に対して、情報リーフレットを配付するとともに、本研究に組織が使用されることについて拒否する機会が与えられる

### スライド4

#### 公衆衛生から見た意味合い

- ・ 信頼できる有病率推定値は、以下のために不可欠である
  - － 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 流行の影響を最小限にとどめることを目的とした合理的な介入計画の立案
  - － 罹患した人々に対するケア提供計画の立案
- ・ 将来の vCJD 患者数を予想することは、信頼できる有病率推定値なしでは困難である。なぜならば、
  - － vCJD の潜伏期間は 10 年を超えると思われる
  - － ヒトでの BSE の仲介物質の病原性については殆ど知られていない
- ・ 現在のところ患者数は相対的には少ないものの、多数の人間が感染していると考えられる

## スライド 5

### なぜ扁桃を？

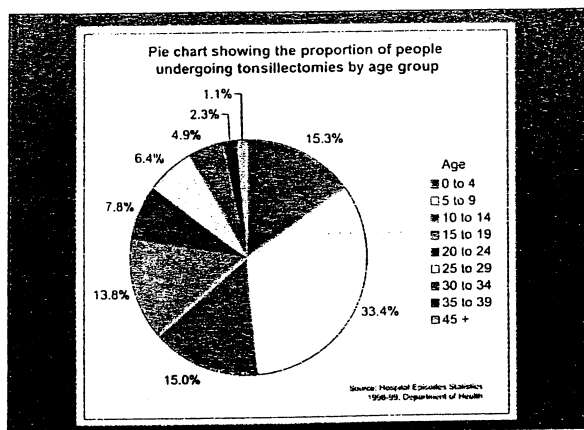
- ・ 動物モデルからの根拠とヒトに関する限られたデータから、vCJD の前臨床段階において、PrP<sup>Sc</sup> が抹消リンパ組織で検出可能であることが示唆されている
- ・ 中枢神経系を除くと、扁桃は vCJD に罹患したヒトで PrP<sup>Sc</sup> を検出するのに最適な組織であると思われる
- ・ 通常の手術や病理解剖により除去された組織（ほとんどが虫垂である）の後向き研究が 1997 年以来進行中である
- ・ 扁桃組織は虫垂組織に比べて PrP<sup>Sc</sup> の濃度が高いと思われるため、新鮮な扁桃組織に関する前向き研究はより感度が高いと見込まれている
- ・ しかし、無症候の人では、PrP<sup>Sc</sup> 陽性検査の予測の有意性は未知である

## スライド 6

### 扁桃摘出術

- ・ 通常の扁桃摘出術を受けた患者から採取した扁桃組織に限る
  - － 緊急手術で採取した組織や臨床病理学が必要な組織は不适当である
- ・ 1996 年以後では曝露が起こる筈がないが、アーカイブは、すべての年齢層の患者から少なくとも 3 年間扁桃を収集する予定である
  - － ウシの内臓は 1989 年に禁止され、30 ヶ月を超えた牛は 1996 年に人間の消費から排除された
- ・ 9 歳未満に対して行うほとんどの扁桃摘出術を除き、すべての年齢層が対象
  - － 手術室での混乱の防止
  - － 陰性対照群
  - － 他の曝露ルート
- ・ BSE に曝露した英国の母集団が高齢化するとともに、食事を通じて曝露した人々の扁桃の入手可能性が減少する

## Slide 7

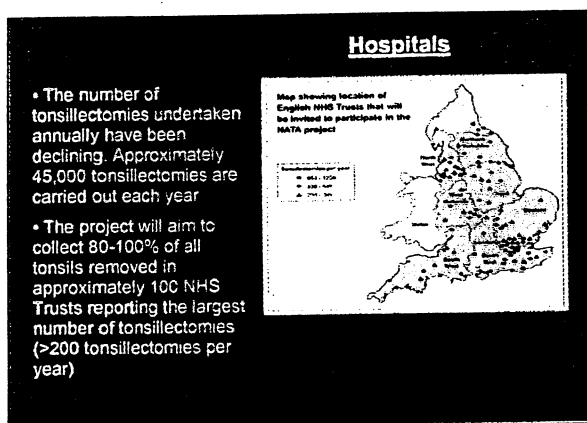


## Slide 8

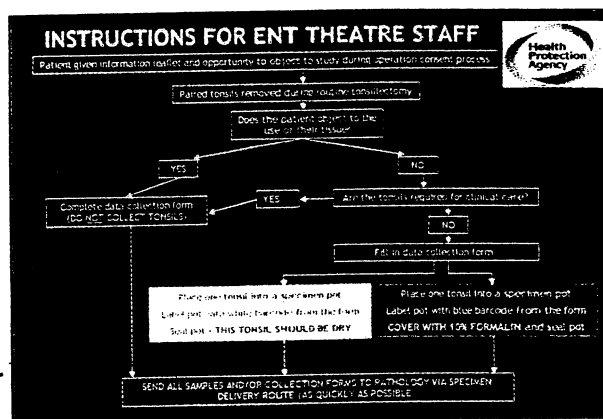
### Unlinked anonymous method

- All specimens are irreversibly anonymised before any testing starts
  - no possibility of tracing the identity of the individual from whom the tissue originated, either directly or indirectly
  - This study will use only 'leftover' tissue
- The Tonsil Archive was established on an unlinked anonymous basis for the following reasons:
  - There is currently no effective treatment for vCJD
  - The prognostic significance of a positive test for PrP<sup>Sc</sup> in an asymptomatic person is not known
  - Potentially serious psychological harm may arise from being told they may be incubating a fatal and incurable neurological illness
- After tonsillectomy, residual tissue remains present in the tonsil bed
  - A biopsy of tonsil tissue can be done at any time in the future should this be required for diagnostic purposes

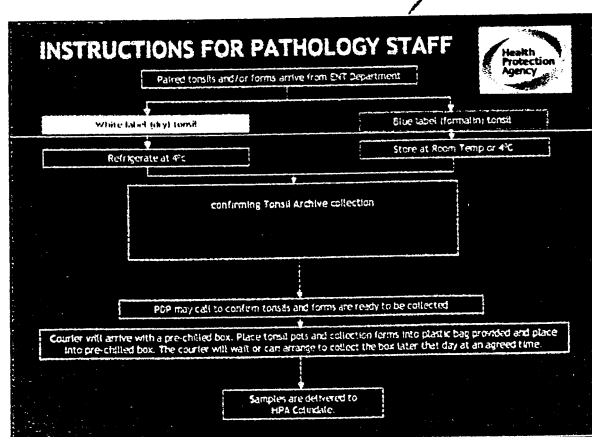
## Slide 9



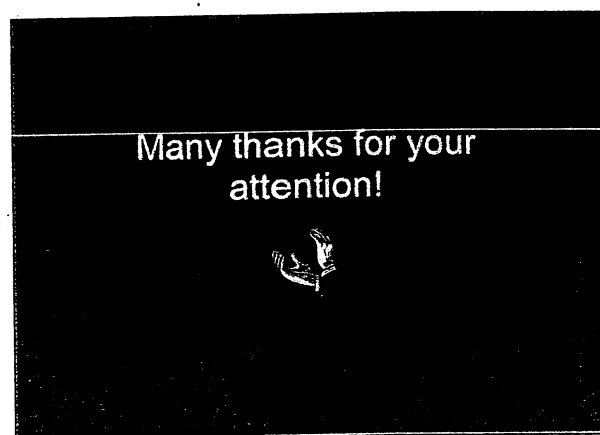
## Slide 10



## Slide 11



## Slide 12



## スライド 7

年齢群別に扁桃摘出術を受けた人の割合を示す円グラフ

年齢

0 歳～4 歳

45 歳以上

出所：病院での発症例の統計、1998～99 年、英国保健省

## スライド 8

連結不可能匿名化法

- ・ 何らかの検査を開始する前にすべての標本を、不可逆的に匿名化する
  - 組織の由来となった個人の身元をたどることは、直接的にも間接的にも不可能
  - 本研究では、「残された」組織のみを使用する
- ・ 扁桃アーカイブは、以下の理由で連結不可能匿名化を基本として設立された
  - 現在、vCJD に対する有効な治療法が存在しない
  - 無症候の人では、PrP<sup>Sc</sup> 陽性検査の予測の有意性は未知である
  - 致命的で治療不可能な神経疾患が潜伏しているかもしれないと知ることによって、潜在的に重度の精神的被害を生じる恐れがある
- ・ 扁桃摘出術後、残余の組織が扁桃床に依然として存在する
  - 診断目的のために必要ならば、扁桃組織の生検を将来いつでも行うことが可能である

## スライド 9

### 病院

- ・ 年間の扁桃摘出術の実施数は減少傾向にある。毎年、約 45,000 件の扁桃摘出術が実施されている
- ・ 本プロジェクトは、最大件数の扁桃摘出術（年間 200 件超）を報告する約 100 のナショナルヘルスサービス（NHS）財団において切除される全扁桃のうち 80～100%を収集することを目的とする

## スライド 10

### 耳鼻咽喉科手術室スタッフに対する指示

患者に情報リーフレットを配付し、手術の同意書の入手時に研究への提供を拒否する機会を提供する

通常の扁桃摘出術中に切除した扁桃を一組にする

患者は組織の使用を拒否したか？

はい                    データ収集用書類に記入する                    （扁桃の収集禁止）

いいえ                  扁桃は、臨床治療に必要か？

いいえ

データ収集用書類に記入する

扁桃一片を標本容器に入れる

書類の白いバーコードで容器にラベルを付ける

容器を密封する - この扁桃は常に乾燥させること

扁桃一片を標本容器に入れる

書類の青いバーコードで容器にラベルを付ける

10%のホルマリンに漬けて容器を密封する

全ての標本及び/または収集用書類を標本配送ルート経由で病理学に送ること  
（できる限り速やかに）

## スライド 11

### 病理学スタッフへの指示

一組の扁桃及び/または書類が耳鼻咽喉科（ENT）より到着

「(乾燥) 扁桃」と書いた白ラベルを付ける

4℃で冷蔵する

「(ホルマリン) 扁桃」と書いた青ラベルを付ける

室温または 4℃で保存する

午後 6 時までに PDP couriers Ltd. (01784-420466) に電話し、扁桃アーカイブ  
収集を確認するか、または、午後 6 時までに PDP couriers Ltd. (01784-424300)  
に FAX を送信する

PDP は扁桃と書類が回収可能かどうかを確認する電話をかけてくることがある

宅配サービス業者があらかじめ冷却した箱を持って到着する。扁桃の入った  
容器と収集に関する書類を提供されたビニール袋に入れ、冷却済の箱に収納す  
る。宅配サービス業者は待っているか、または、合意した当日の後刻に回収す  
るよう手配することができる

標本は、HPA コリンデールに配送される

## スライド 12

ご謹聴ありがとうございました。



## 調査委員会委員

### 委員長

埼玉県立大学学長

柳川 洋

### 委 員

昭和大学教授

川口 毅

自治医科大学教授

中村 好一

金沢大学教授

山田 正仁

自治医科大学

上原 里程

## 研究協力者

昭和大学助教授

神田 晃

昭和大学助手

神山 吉輝

昭和大学助手

白澤 貴子

昭和大学研究補助員

星野 祐美

昭和大学

大西 貴幸