

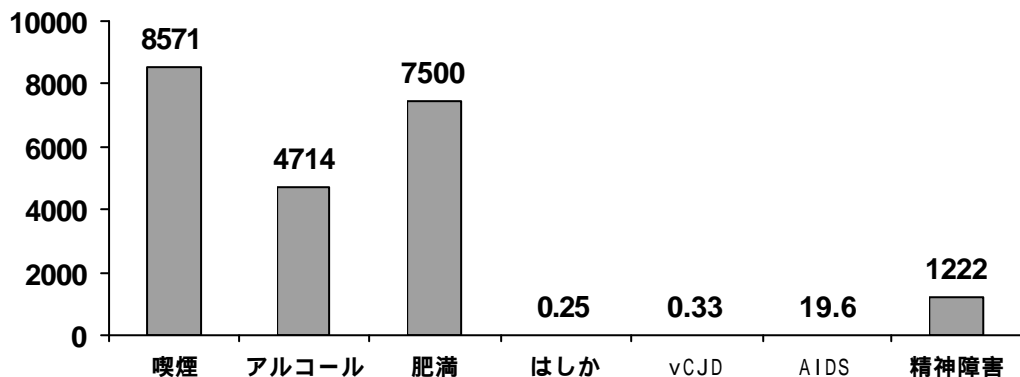
# 英国におけるBSEおよびvCJD (変異型 クロイツフェルト・ヤコブ病)の流行

ピーター・スミス

伝染病 熱帯病学科  
ロンドン大学 公衆衛生学 熱帯医学大学院

海綿状脳症諮問委員会 (SEAC) 委員長

英国放送協会 (BBC) ニュースで  
取り上げられた死亡者の死因  
(ハラビンほか、2003年)



## なぜvCJDは、その流行規模に比して 過度の注目を集めたのか？

- 新しい病気である
- 平均潜伏期間が不明で、今後数年間のうちにも発症例が大幅に増加する可能性がある
- プリオンという驚くべき生存能力を有する“伝染性タンパク”によって引き起こされる
- 感染者は圧倒的に若年層で、病気の進行をくいとめることができないうえに、現時点では治療もなく、病状は非常に痛ましく、やがて必ず死に至る
- 英国の人口の大部分だけでなく、英国への旅行者や輸出牛肉製品の消費者も、病原因子にさらされた可能性がある
- BSEの流行によって世界貿易が大きな打撃を受けるとともに、世界中で広く消費されている食品の安全性に関する懸念を呼び起こした
- BSEの流行に伴うコストは50億ドルを超え、将来的にも大きな追加コストが発生し続けると考えられる

**伝達性**                      同種間もしくは異種間でも、実験的に - 通常は接種によって - 感染させることが可能

**海綿状**                      脳組織の切片を顕微鏡検査すると空洞(空胞)群がみられる

**脳症**                         脳の退行性症状

## TSE(伝達性海綿状脳症)は“これまでとは異なる病原因子”によって引き起こされる:

- 免疫反応が起こった形跡がない
- 紫外線、電離放射線の照射、化学的消毒剤、熱といった不活性化処理に対して、驚異的な抵抗性を示す
- 病原因子の性質および構造についてはほとんど知られていない

PrPは、コード化されたタンパク質を有し、感染した組織内で変性して、中枢神経系の病巣部分の周辺に蓄積する(プリオン蛋白)

## 1986年以前に自然発生した主な伝達性海綿状脳症

<u>発生種</u>	<u>病名</u>	<u>発生分布</u>
ヒト	クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD) (1920年代に特定) (孤発性(散発性) 85%、 家族性 <15%、医原性 1%)	全世界 (発生率 約1人 / 百万人 / 年)
	クールー(1957年に報告)	パプアニューギニア 減少し、近年ではまれ
ヒツジ (ヤギ)	スクレイピー (250年前から既知)	広く分布 (発生の報告の無い国もある オーストラリア、ニュー ジーランド、アルゼンチンなど)
ミュールジカ エルク	慢性消耗病	北アメリカ (局所的)

## BSEの第一号の感染源は？

BSE第一号の感染源はわかっていない

最も有力視されている仮説：

- スクレイピーの突然変異型で、ウシへの感染力を有したものの
- ヒツジの集団中に低い割合で存在したスクレイピーの株
- ウシにおける孤発的発生 (ヒトにおける“孤発性” CJD の発生と同様)

しかし他の原因である可能性も除外できない

## 流行の認識および調査

- BSEの第一号症例は1986年に認定、英国の動物園のニアラが海綿状脳症と診断された直後
- 1987にかけてさらに何件か発生 - 流行の開始と認識?
- 疫学的研究の開始：
  - 南部 > 北部
  - 乳牛 > 肉牛
  - 以下の要因との関連性はなし：
    - 輸入動物もしくは動物製品
    - ワクチンおよび化学物質
    - ヒツジとの接触
    - ウシの品種
- 共通要因 - 補助飼料として肉骨粉(MBM)を使用

仮説 - 1980年代、MBM中にスクレイピー様の病原因子が混入し、ウシがこれを突然摂取したため、4? 5年の潜伏期間を経て発病し、流行へとつながった

## BSE 流行の起源は？

- 高タンパク性補助飼料の生産にウシおよびヒツジの臓器を用い、それをヒツジおよびウシに給餌
- 化製プロセスでBSEが混入 - 出所は不明
- 感染性の病原因子が飼料を通して再循環し、流行が拡大 (クールーも同様?)
- 潜伏期間が長いため問題の認識が遅れ、疾病が広く蔓延
- しかし、なぜ英国だったのか？ なぜ1980年代だったのか？

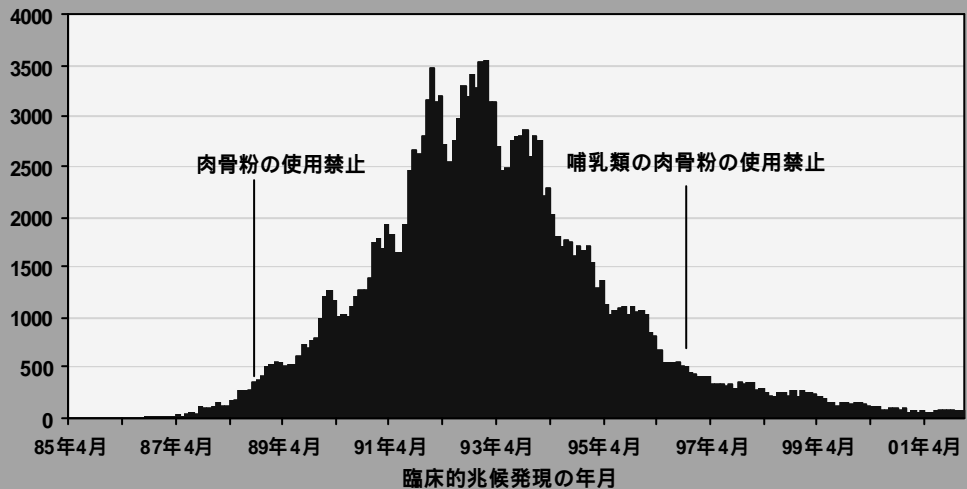
### なぜ英国だったのか？ なぜ1980年代だったのか？

- 偶然で、(英国は) 運が悪かっただけ?
- 英国は、他の大部分の地域に比して、ウシの飼料として利用されるヒツジの割合が高い
- 1980初頭における溶媒利用および蒸気加熱抽出処理の縮減 -ウシへのスクレイピーの曝露が増加、ウシ適応菌株が出現
- 非常に若齢の子ウシに対するMBM給餌の開始

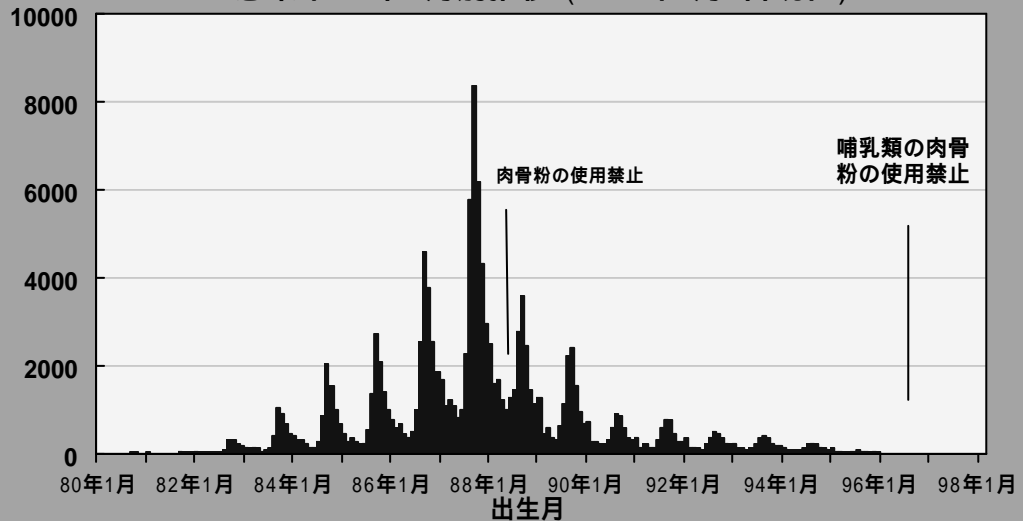
## 当初の規制措置および監視

- |          |   |
|----------|---|
| 1988年7月  | 反芻動物由来タンパク質の反芻動物への給餌の禁止 (ブタおよび家禽には依然給餌可能)       |
| 1988年8月  | BSE感染牛のフードチェーン (食糧生産から消費までの流れ)への流入禁止            |
| 1989年11月 | 牛特定臓器(SBO)の人間が消費する食物への使用の禁止 (脳、脊髄、腸など)          |
| 1990年5月  | CJDサーベイランスの強化 (しかしBSEが人間に影響を及ぼす危険性は“ほとんどなし”と判断) |

### 臨床的兆候の発現件数の月別推移



BSE感染牛の出生月別推移 (2002年4月5日現在)



## 家畜でのまん延を防止するための 主要規制措置

- |          |   |
|----------|---|
| 1988年7月  | 反芻動物性飼料の禁止  |
| 1990年9月  | あらゆる動物種に対するSB0使用禁止措置の適用の拡大                        |
| 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  | 全ての家畜に対する哺乳類由来タンパク質の使用禁止(この措置は、2001年1月には、EU全体に導入) |
| 1996年6月  | 哺乳類のMBMの回収実施                                      |

# 英国(グレートブリテン)におけるBSE流行の縮小

		前年比減少率 (%)
1995年	14,301	40
1996年	8,013	44
1997年	4,310	46
1998年	3,179	26
1999年	2,256	29
2000年	1,311	42
2001年	781	40
2002年	445	42

2003年7月3日

## 1996年8月1日以降に英国で生まれたウシにおけるBSE検出件数

出生年	件数
1996年	17
1997年	40
1998年	19
1999年	6
合計	82

区分	件数
受動検査	21
故障/死廃牛	46
OTMS*	15
合計	82

\*OTMS：30ヶ月齢以上の牛の全頭殺処分

2004年1月14日



## 英国からECへの輸出牛におけるBSE

1985～90年における輸出牛の頭数	57,900
“予期される” BSE の検出件数 (英国における検出率から算出)	1668
“確認された” BSE の件数	18

(ペテリナリー・レコード1996年6月)

## 自国産牛におけるBSE発生第一号が報告された順序

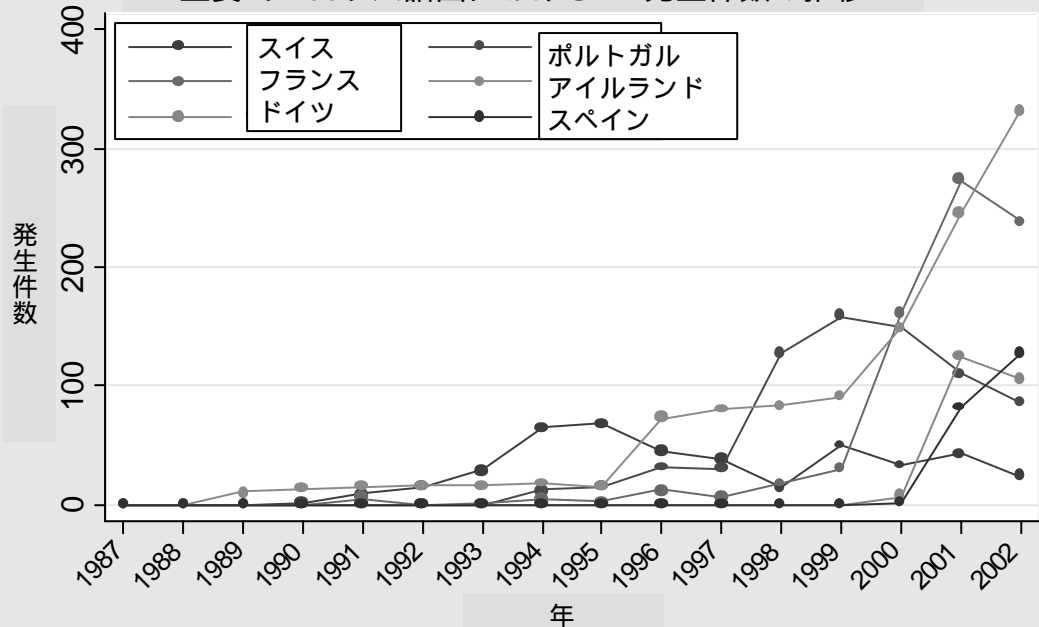
- 1986年 英国
- 1989年 アイルランド
- 1990年 ポルトガル、スイス
- 1991年 フランス
- 1997年 ベルギー、ルクセンブルグ、フランス
- 1998年 リヒテンシュタイン
- 2000年 デンマーク、ドイツ、スペイン
- 2001年 オーストリア、チェコ共和国、フィンランド、ギリシア、イタリア、日本、スロバキア、スロベニア
- 2002年 イスラエル、ポーランド
- 2003年 カナダ

## 他のヨーロッパ諸国におけるBSE発生件数

	2000年 より前	2000年	2001年	2002年
アイルランド	430	149	246	333
ポルトガル	361	163	110	86
スイス	333	33	42	24
フランス	79	162	274	239
ベルギー	10	9	46	38
オランダ	6	2	20	24
ドイツ	0	7	125	106
スペイン	0	2	82	127
デンマーク	0	1	4	3
イタリア	0	0	50	36

<http://ourworld.cs.com/j1braakman/BSE.htm?f=fs> 2003年2月10日

### 主要ヨーロッパ諸国におけるBSE発生件数の推移



## EU 諸国における、フードチェーンに向けて 出荷された牛のBSE検査結果 (2001年データ)

	検査された月齢 30 ヶ月以上の牛の頭数 (24 ヶ月以上の国を含む)	+ve(陽性反応)の件数
アイルランド	636,930	34
ポルトガル	28,384	19
フランス	2,382,225	83
ベルギー	359,435	28
オランダ	454,649	11
ドイツ	2,565,341	36
スペイン	328,517	35
デンマーク	250,414	3
イタリア	377,201	27
合計 (EU)	7,670,176	279

## BSEの流行に関する結論

- 1988年以降の規制措置 (特に1996年以降の英国における措置および2001年以降の他のEU諸国における措置)によって、BSEの流行はかなりコントロールできるようになった。
- 過去10年間と同様に、発生件数は、今後も引き続き減少すると予想されるが、“撲滅”はかなり難しいと考えられる。
- 現時点において、フードチェーンに流入する感染動物(特に潜伏期間後期にある動物)の数は、非常に低い水準に保たれていると考えられる。
- ウシの組織を適切に管理し続ければ、人間の健康に対するリスクは非常に低くおさえられ、年々減少していくはずである。
- 現行の規制が実施されている限り、公衆衛生にとって、ウシの疾病はもはや重大な問題ではなくなった。
- しかし、多くの課題は依然残されている！

## 英国における外来動物の伝達性海綿状脳症(TSE) (2002年3月現在)

ニアラ	1	ピューマ	2
ゲムズボック	1	トラ	3
クーズー	6	オセロット	3
オリックス	2	アンコールウシ	2
エランド	6	バイソン	1
チーター	5	ライオン	4

ネコ(自国産)\* 89

### 自国産のネコにおける TSE 発生件数の推移

1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
12	12	10	11	16	8	6(1)	6(2)	4(2)	2(1)	1(1)	1(1)

\*北アイルランド、ノルウェイ、リヒテンシュタインで発生した各1件、スイスの2件を含む  
( )内はSBO使用禁止措置があらゆる動物種へと拡張された1990年9月以降に生まれた個体の数

### 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病による死亡人数 イングランドおよびウェールズ、1970? 2002年

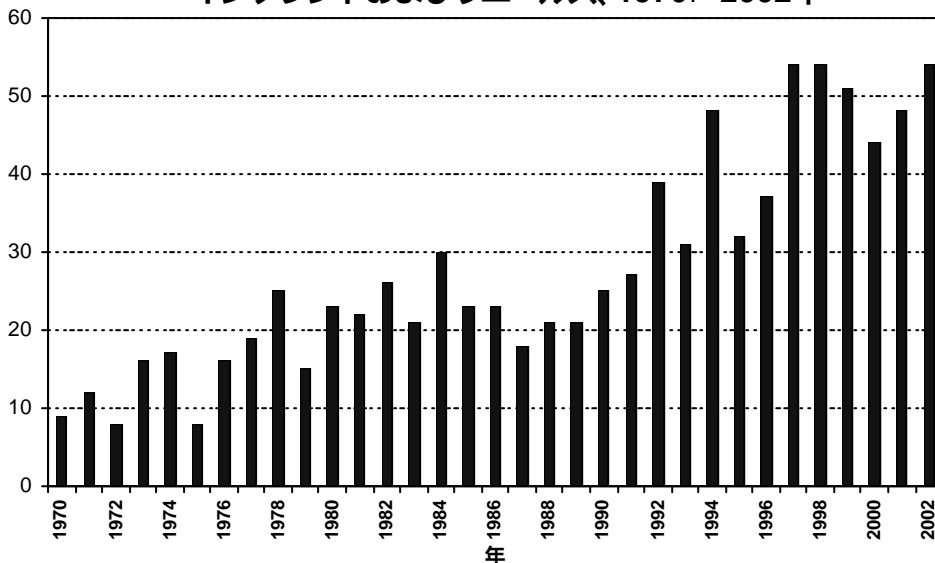
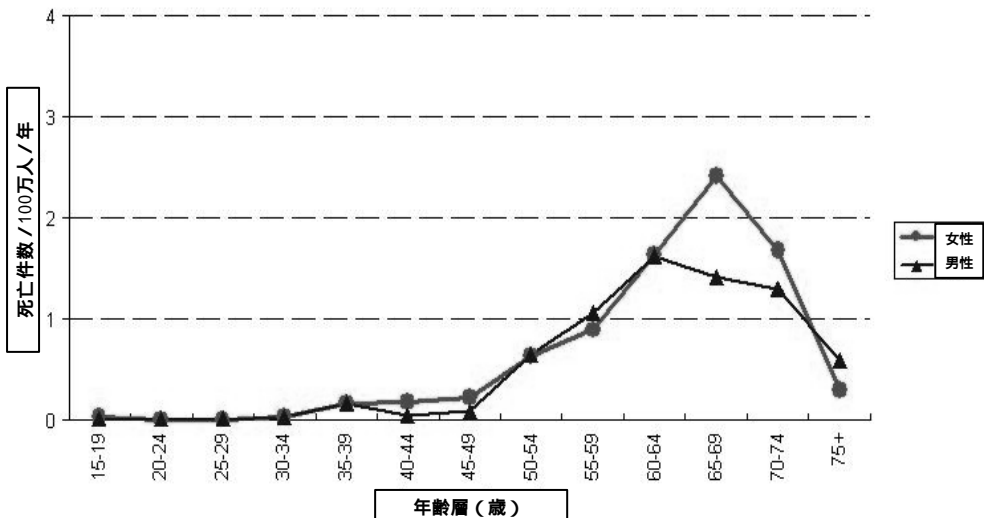


図2a

英国における孤発性CJDによる  
年齢層別・性別死亡率：1970? 1989年

(注：1970? 1984年はイングランドおよびウェールズのみ、以後は英国全体)

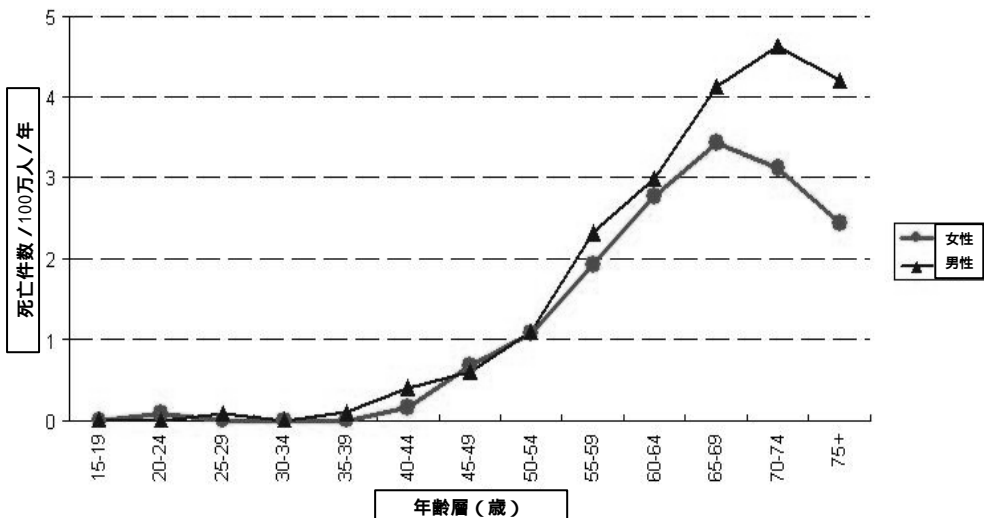


英国本土は1981年人口調査結果をもとに、北アイルランドは1991年人口調査結果をもとに、死亡率を算出

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? 2001年



1991年人口調査結果をもとに死亡率を算出

**英国における既知の CJB 件数、1970 年? 1996 年 3 月、  
45 歳未満の死亡者数**

(医原性もしくは遺伝性であることが明らかな症例を除く)

	30 歳 未満	30? 34 歳	35? 39 歳	40? 44 歳
1970? 79 年	0	2	3	2
1980? 84 年	1	1	3	1
1985? 89 年	0	0	3	3
1990? 94 年	0	0	1	2
1995? 96 年(3 月)	5(1)	2(1)	0	1

() 内は生存患者数

**新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の  
症例に見られる神経病理学的特徴**

- 海綿状の病変
- 広範な PrP 斑 (海綿状の病変部が帯状に取り巻くクールー病と同様の斑 - “フローリッド(縁飾りつき)・プラーク”)
- 調査を行った孤発性 CJD、175 症例中、上記所見がみられたものは皆無

## 1996年3月時点で BSE と vCJD の “原因物質” に 関連があるとされた根拠

- vCJD および BSE が英国に地理的に限定
- vCJD 発生のタイミングが BSE 曝露後 5? 10 年といふ潜伏期間と一致
- 生物学的にみて説得力がある
- 他に説得力のある説明がない

## 1996年3月以降の1年間に提示された 原因物質の関連を裏づけるさらなる証拠

- 1994 年以前は vCJD の症例がない
- 英国以外では 1 例の記録のみ (フランス)
- サル(マカック)に BSE を接種した場合と同様の病理的所見
- 菌株のタイピングに関する研究

## 英国におけるvCJD症例数 (2004年2月2日現在)

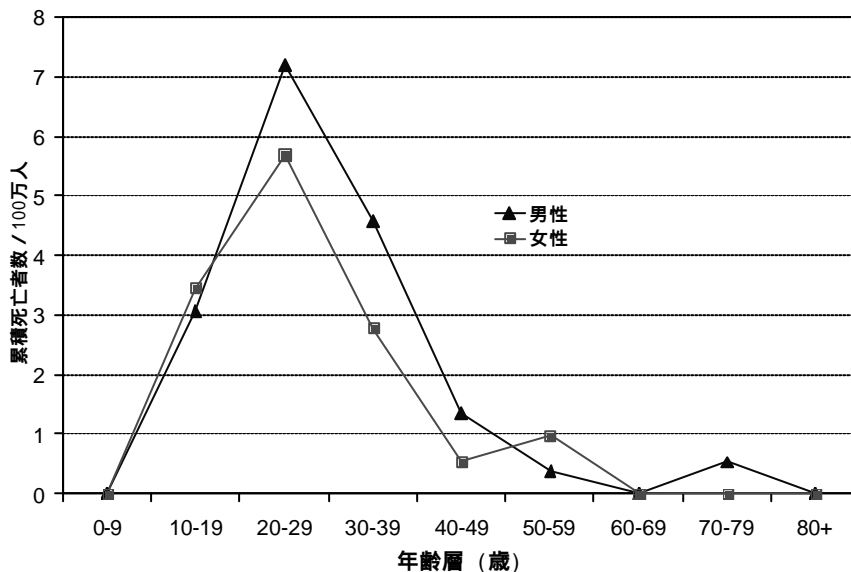
年	死亡件数
1995	3
1996	10
1997	10
1998	18
1999	15
2000	28
2001	20
2002	17
2003	18
2004	0
死亡者総数	139*
生存者数	7
全症例数	146

\*神経病理学的所見によって確認されていない36症例を含む

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\*

\*英国に長期間滞在経験あり

## 英国におけるvCJDによる年齢層別・性別累積死亡率 2002年12月31日現在



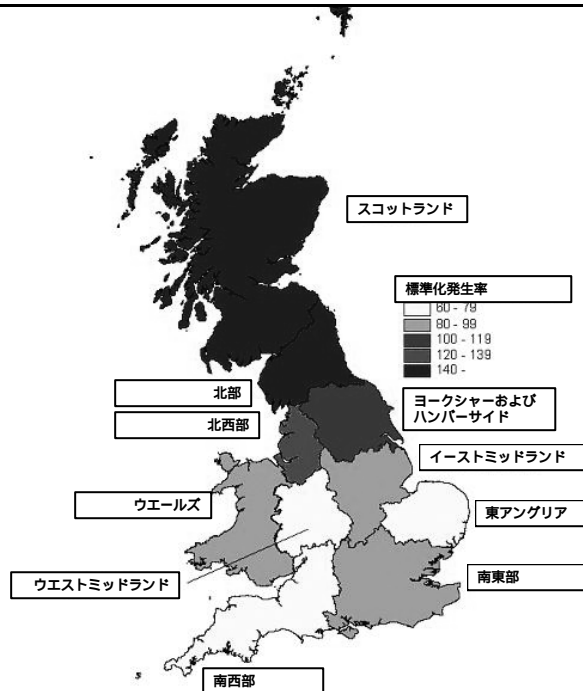


## CJD に対する遺伝的感受性 PrP 遺伝子の多型性

コドン 129 番の型	人口全体	孤発的 CJD	vCJD
MM	37%	82%	100%
VV	12%	8%	0
MV	51%	10%	0

## vCJDの地域別標準 化発生率 - 1991年時 点の居住地に基づく

(カズンズほか 2003年)

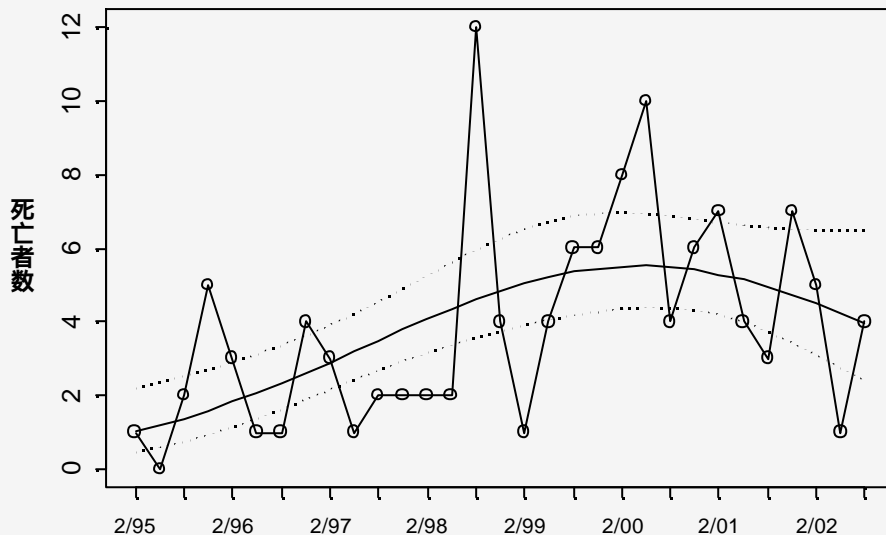


## vCJDの流行規模に関する予測

研究者	用いた症例データ	流行規模に関する予測範囲
カズンズほか (1997年)	1996年以前に発症した13例	100件以下から80,000件まで 平均潜伏期間を25年以下と仮定
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	数百件以下 平均潜伏期間6~16年
ガーニほか(2000年)	1999年末までに死亡した55例	100件以下から136,000件まで 平均潜伏期間を90年以下と仮定
ウイラードほか(2001年)	2000年以前に発症した82例	最大数千件 しかし感染者数は予測不可能
ガーニほか(2003年5月)	2002年末までに死亡した121例	最良推定値161件 95%信頼区間で130件から661件

### 四半期ごとのvCJDによる死亡者数の推移

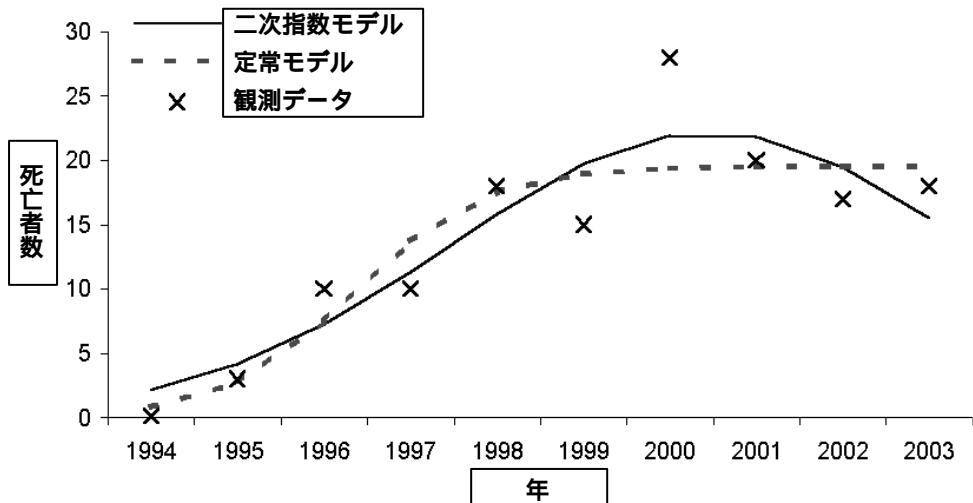
実線(—)は推移を二次曲線で近似したもの、点線(...)は95%信頼限界の上限および下限



四半期/年

(アンドリュース、2003年1月)

図2c : vCJDによる死亡者数の推移についての  
二次指数モデルおよび定常モデル



アンドリュース (2004年) <http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdq.htm>

## 目下の課題

- OTM (月齢30ヶ月以上の牛の全頭殺処分)規制の解除時期
- ヒツジにおけるBSE/スクレイピーの発生の可能性
- 医源性伝染? 輸血、手術器具の再使用
- (後期) 感染の広がりに関する大規模調査 (扁桃腺および虫垂)
- 感染を判定するための(血液)検査法の開発

# OTM規制の改定

考えられる改訂案 :BSE検査後、 フードチェーンへの流入を許可	2年間の コスト見積 2004? 2006年 (100万ポント)	2004? 09年に おける曝露に起 因するとした vCJD件数*
全頭	48	.04 (<2)
96年8月1日以降に生まれた牛	380	.02 (<1)
98年10月1日以降に生まれた牛	486	
01年1月1日以降に生まれた牛	552	
改訂せず	736	

\*今日までの曝露により5000件の発生があるとする“悲観的”仮説に基づく数値

## 輸血によるvCJDの伝染?

