

vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病)の流行拡大に関する予測 (英国の事例)

目 的

- 英国での発生事例からvCJD発生予測の方法を検討する基礎とする。
- ピーター・スミス博士のグループが行った解析法を紹介する。
- 日本での発生予測が可能かを議論する材料とする。

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 年という潜伏期間と一致
- 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(マカク)に BSE を接種した場合と同様の病的所見
- 菌株のタイピングに関する研究

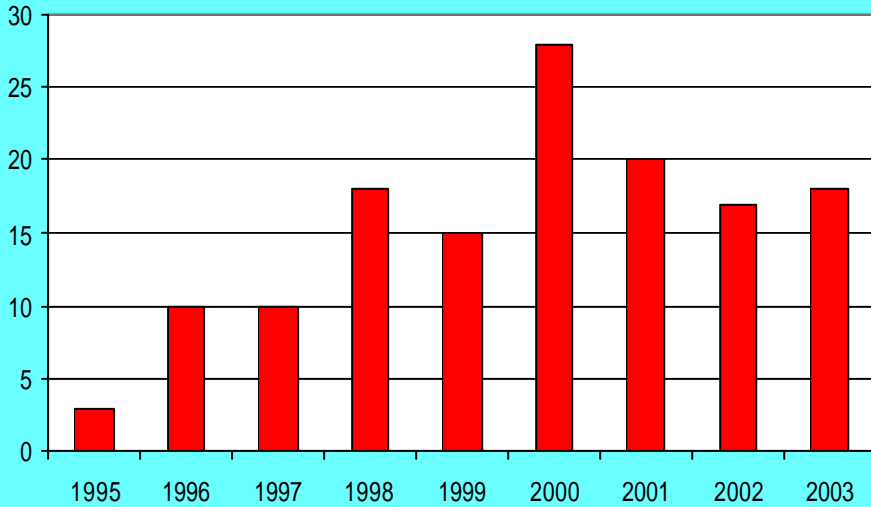
英国におけるvCJD症例数 (2004年2月2日現在)

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

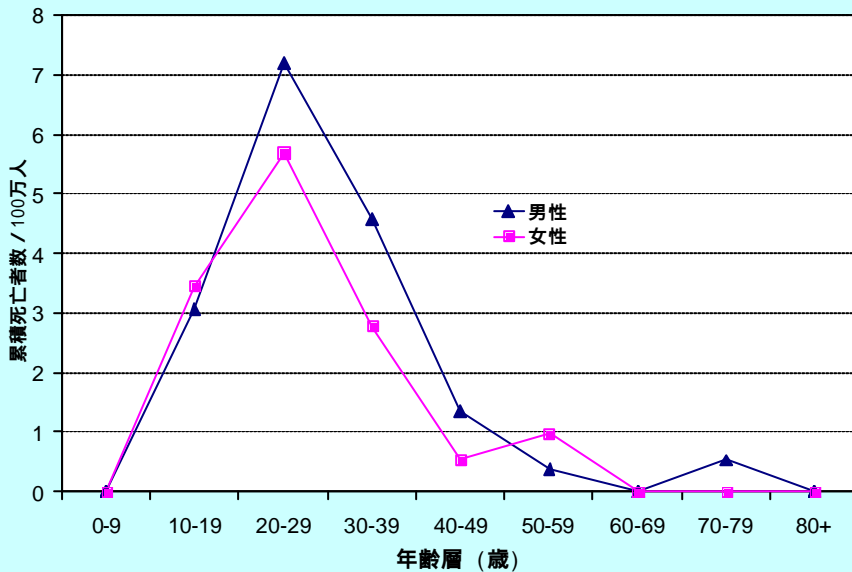
*神経病理学的所見によって確認されていない36症例を含む

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 による死亡件数 (2004年1月6日現在)



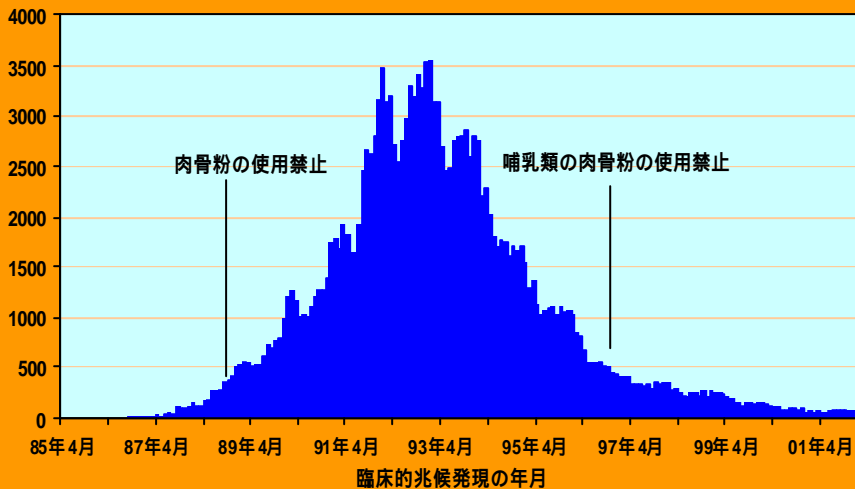
英国におけるvCJDによる年齢層別・性別累積死亡率
2002年12月31日現在



予測に必要な情報

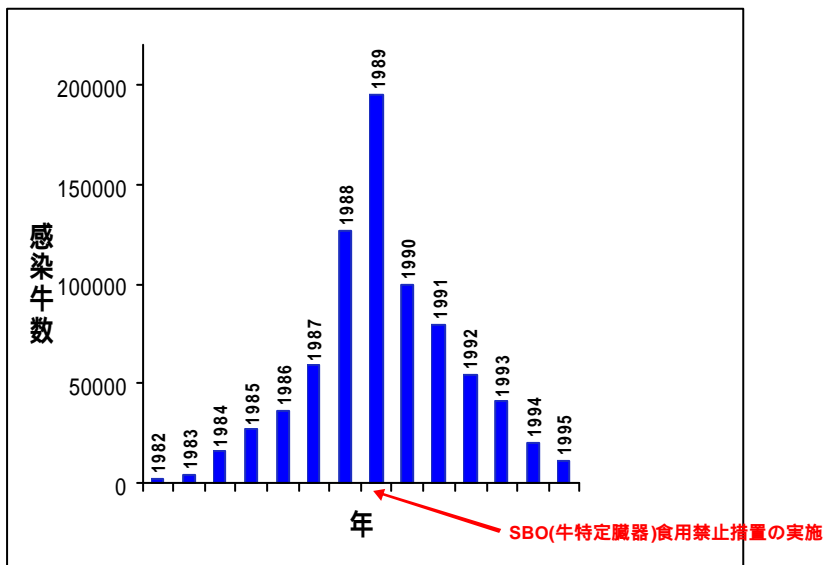
- BSE に汚染された製品に曝露した人口総数
 - 感染用量別の人口分布
 - 感染用量と発症率の相関
 - ヒト個体間の感受性のばらつき
 - 潜伏期間の分布
- 知ることができれば非常に有用な情報：
- 現時点での感染者数

臨床的兆候の発現件数の月別推移

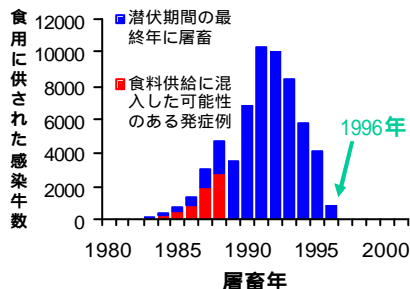
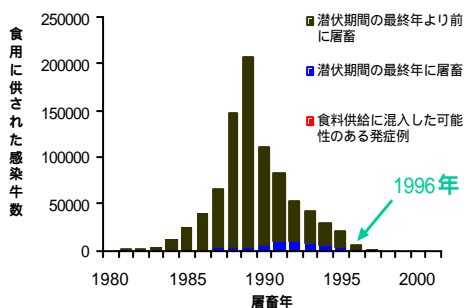


フードチェーンに流入した感染牛数

(ファーガソンほか 1997年)



これまでの人への曝露



推定値の算出では、1988年以降、過小報告されていないと仮定している。

ロンドン大学、インペリアル・カレッジ医学校、伝染病疫学科

vCJD 流行のモデル化における仮定

- BSE病原因子の感染によって引き起こされた人間の発症事例の大部分は把握されている
 - 老齡者は?
 - 他の臨床的兆候は?
- PrP (プリオン蛋白)遺伝子のコドン129番がMM同型接合の場合の流行は単峰性(ピークが一度)となる
- コドン129番がMV、VVの場合は感染しない、もしくは流行はMMより大規模にはならない
- 二次感染はない

CJD に対する遺伝的感受性 PrP 遺伝子の多型性

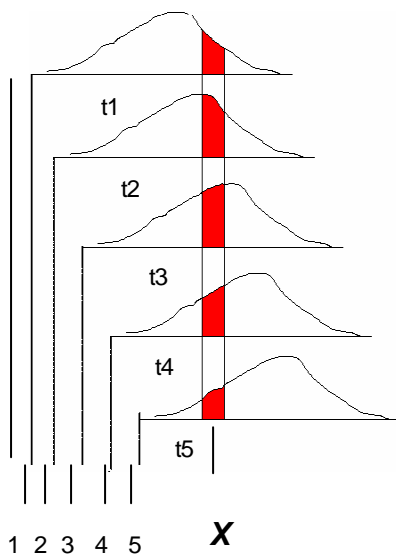
コドン 129 番の型	人口全体	孤発性 CJD	vCJD
MM	37%	82%	100%
VV	12%	8%	0
MV	51%	10%	0

逆解析による予測

各年の発症者数は、以下の項目によって決定される：

- 感染者数
- 感染時期
- 潜伏期間の分布

逆解析法の原理



X年における発症件数

= 第1年目に感染し、潜伏期間 t1の件数
+ 第2年目に感染し、潜伏期間 t2の件数
+ 第3年目に感染し、潜伏期間 t3の件数
+ 第4年目に感染し、潜伏期間 t4の件数
+ 第5年目に感染し、潜伏期間 t5の件数

...

ある時点で発症した症例数を求める考え方

$$n(t|\rho, \theta) = \int_a^b i(s|\rho) f(t-s|\theta) ds$$

$n(t|\rho, \theta)$: t時点で発症した症例数

感染の分布 (不明要因) , 潜伏期間の分布 (不明要因)

$i(s|\rho)$: S時点で新たに感染した個体数

$f(t-s|\theta)$: s時点で感染しt時点で発症した場合の
潜伏期間の分布

a, b (日時) 感染のリスクがゼロでなかったと仮定する日時

$$n(t, c|\rho, \theta) = \int_a^b i(s, c|\rho) u(s, t, c) f(t-s|\theta) ds$$

出生コホートにより補正した、ある時期に生まれた人口宛の症例数

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 F	5	-100.0	Unrestricted ^a (1500)	Unrestricted (170-1500)	10.0 (15.8)	>150
Generalized F (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

^aThe 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.

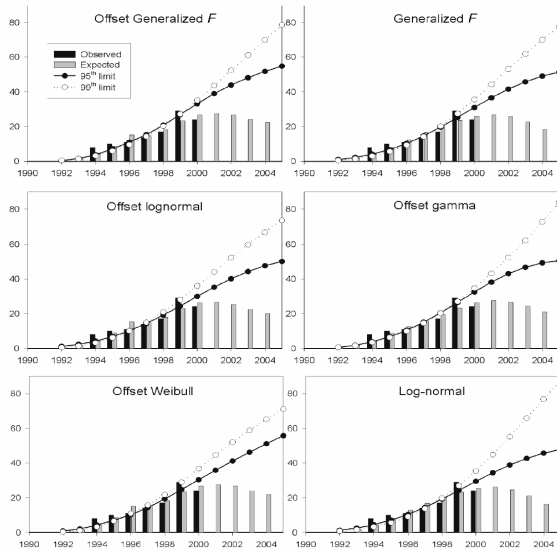


Figure 3 Observed and expected numbers of vCJD cases with upper prediction limits for the expected number of cases (95th and 99th).

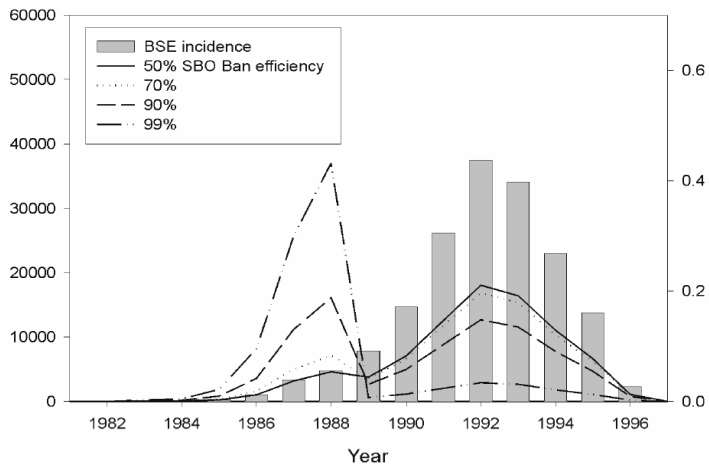
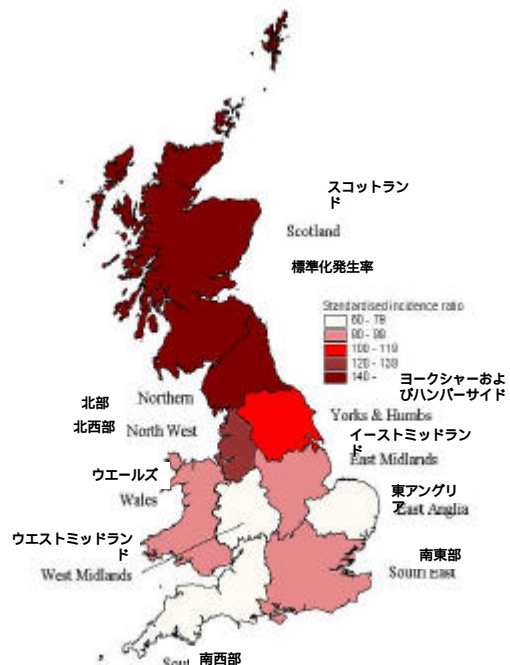


Figure 1 BSE incidence and hazard density of infection of the vCJD back-calculation mode for various values of specified bovine offal (SBO) ban efficiencies. BSE incidence is plotted on the left scale. The hazard densities are normalized and are plotted on the right scale.

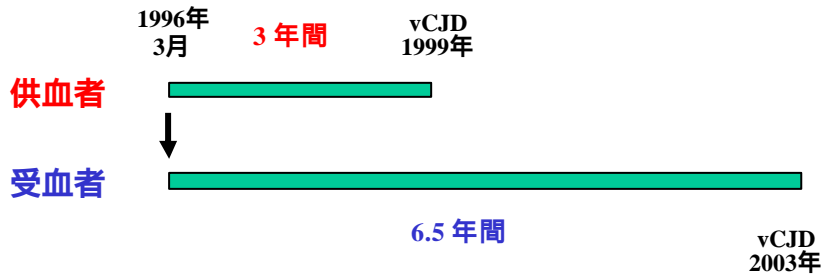
vCJDの流行規模に関する予測

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

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)



輸血によるvCJDの伝染?



vCJD発症予測

感染者数 ;ピーター・スミス博士の方法だと発症者数は大きな影響は受けない

感染時期、潜伏期間 推計する上で重要、考え方は利用可能?

ただし、日本では発症者がいないため、このままの方法を用いることは困難?

定量的方法と定性的方法の組み合わせが可能?