

平成13年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
「変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と臓器移植に関する研究」  
（H13－特別－0061）

総括報告書

主任研究者 長谷川 友紀

## 研究組織

主任研究者 長谷川友紀 (東邦大学医学部公衆衛生学)

研究協力者 大島 伸一 (名古屋大学医学部泌尿器科)

研究協力者 篠崎 尚史 (東京歯科大学市川総合病院角膜移植センター)

研究協力者 大森 豊緑 (国立循環器病センター)

研究協力者 瓜生原葉子 (ノバルティスファーマ株式会社)

研究協力者 藤澤 由和 (国立保健医療科学院)

## 要約

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)の移植による感染防止対策のあり方について、現在の医学的知見のレビュー、諸外国（北米、ヨーロッパ）における対策の実態調査、疫学的検討により明らかにした。

その結果、①全ての移植形態（臓器・組織・細胞）に関わらず、これまで移植による vCJD 感染を示す事例は報告されていないこと、②vCJD のリスクファクターとして確立されたものはない。現在 classic CJD のリスクファクターが用いられているが、これは便宜的に準用されているに過ぎず、医学的な根拠は検証されていないこと、③vCJD のスクリーニング、発症前診断の有効な方法は確立されていないこと、④日本における vCJD の有病者数は 1 人以下であると推計されること、が示された。

リスク管理は、想定されるリスクの大きさ、それによりもたらされるベネフィットを比較考量することにより行われる。たとえリスクが同一であっても、ベネフィットが異なる場合には、異なる対応が取られることはしばしば認められるし、これはリスク管理の観点からは正当である。

移植による vCJD 感染防止対策の検討にあたっては、vCJD 感染リスクと移植医療のベネフィットが比較考量される必要がある。移植医療を一律に取り扱うことは合理的ではなく、個別に緊急性、代替可能性が考慮される必要がある。また vCJD の感染リスクについても同様に考慮される必要がある。血液については代替可能性から vCJD 感染防止を重視した対策に一定の合理性が有る。レシピエントが生命の危険に晒される臓器移植、一部組織（骨髄）移植においては、十分な説明に基く同意が重視される必要がある。これらについて、今後、行政、学会、患者、その他関係者により構成されるパネルなどにより検討され、指針として示されることが望ましい。

なお、本研究終了後、新しい知見として、英国における虫垂・扁桃腺などの病理組織を基にした推計結果が公表された。また血液を媒介にしたと思われる vCJD 感染が報告された。しかしながら、本研究の基本的な考え方、結論は変わらない。

主任研究者 長谷川 友紀

## 1. はじめに

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(variant Creutzfeld-Jacob Disease : vCJD)は1994年英国(UK)で初めて報告され、英国以外にも、これまでフランス (6 例)、アイルランド、イタリア、米国で2002年5月末までに117例が報告されている。vCJDはclassic CJDと比較して、発症年齢が若く、罹病期間が長く、臨床症状では精神症状、行動変化が神経症状に先行することが多く、EEGでclassic CJDに特有の波形を認めない、MRIでは特有の所見を認めるなどの特徴を有する。確定診断は脳生検により行われる<sup>[1]</sup>。脳生検で診断が確定されない場合にはprobable caseとなる。これまでの発生状況を表1、2に示す。

1996年3月20日には、英国政府が、vCJD患者がBSE(Bovine Spongiform Encephalitis、牛海綿状脳症)牛より感染した可能性があることを認めて以降、(1) vCJDがプリオンの感染により生じること、(2) プリオンの感染はBSE牛をヒトが摂食することにより種を超えた感染により生じること、(3) プリオンのヒトからヒトへの感染が可能性として考えられること、が注目されている。本研究は、特に(3)について、

- ・ 臓器移植によるvCJDのリスク評価
- ・ 臓器移植によるvCJD感染防止のための各国における対応
- ・ 日本での今後の望ましい方策

を明らかにする目的で行われた。

表1 vCJDの患者数(文献<sup>[1]</sup>より)

	Confirmed (Died)*	Probable (Died)	Probable (Alive)	Total
Males	58	2	3	63
Females	49	1	4	54
Total	107	3	7	117

\*: 脳生検で診断確定が行われていない18例を含む

表2 vCJDの発生状況(文献<sup>[1]</sup>より)

Year	Onset	Notified	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	4	20	25	20	28
2002 Q1	0	2	4	6	29.5

## 2. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生予測

vCJD のモデルに基づいた患者数推計についてはこれまでに3件の報告がなされている。これらはいずれも英国での発生状況を基に、(1) 潜伏期間(incubation period)の平均値及びその分布、(2) 年齢による感受性(感染者が年間に発症する確率が異なる)、(3) vCJD の正診率、(4) BSE 対策の有効性、について一定の仮定の下に推計を行ったものである。このうち推計数に最も大きな影響を与えるのは潜伏期間である。一般に潜伏期間が長いほど、既に感染が成立しているが未だ発症していない感染者が多くなり、将来の患者数が増大する。

表3 vCJD の患者発生予測

報告者	患者数(人)	対象国	潜伏期間	報告年
Alain-Jacques Valleron et al <sup>[2]</sup>	205(95%CI-403)	UK	16.7年	2001
Ghani AC et al <sup>[3]</sup>	80 110-2800 150-6000 1300-136000	UK	<20年 20-30年 30-60年 ≥60年	2000
Cousens SN et al <sup>[4]</sup>	75-213 107-1595 156-12000 228-80000	UK	10年 15年 20年 25年	1997

患者数推計は、潜伏期間により異なるため、Ghani AC et al、Cousens SN et al では各潜伏期間の仮定の下での患者数推計を行っている。

1985年のBSEの発見以来、1994年のvCJDの報告まで9年を要していること、vCJDの類縁疾患であるクールーでは30年の潜伏期間を有する症例が見られること、汚染されたヒト成長ホルモンにより感染した医原性CJDでの平均潜伏期間は13年であり<sup>[5]</sup>、これはより長い潜伏期間を有するものが今後発症する可能性があることを考慮すると、vCJDの潜伏期間としては10-30年程度の長期間を想定する必要があると思われる。文献[3][4]ではいくつかのモデルを設定し、それぞれのモデルの適合度が報告公表後の各年の患者発生数により検証できるようになっている。潜伏期間を10-30年と仮定し、表2の論文発表後のこれまでの患者発生数を用いて、もっともあてはまるモデルを用いた場合には、患者推計数は文献[3]では80-2800人、文献[4]では469-1001人(潜伏期間15年)となる。これは文献[2]の205人(%CIの上限403人、下限は示されず、潜伏期間16.7年)とほぼ等しい。感染者推計値として1000人を用いた場合、英国の人口5820万人(1997年)における感染者の有病率は、17.2人(人口100万当)となる。(有病率の計算では英国の総人口を用いた。vCJDは15-49歳に患者が多い。これがプリオンの感染性が年齢により異なるためか、あるいは感染成立後の発症リスクが年齢により異なるためか現状では不明である。前者の場合には、ドナーとなる確率の高い年齢層で有病率が高いことが想定される。全ての感染者が15-49歳(2822万人)であると仮定すると有病率は35.5人(15-49歳人口100万人当)となる。後者の場合にはヒトからヒトへの感染の確率は患者の年齢構成には影響されない。)したがって、英国における有病率は17.2-35.5人(人口100万人当)であると推定される<sup>1</sup>。

<sup>1</sup> 本研究終了後(633-634)では、英国における虫垂・扁桃腺の病理所見に基づいた推計と

### 3. 各国の対応

臓器移植による vCJD 感染防止のための各国の対応を明らかにすることは、日本の今後の対応策を検討する上で参考になる。ヨーロッパ及び北米における vCJD/CJD に関する臓器・組織・血液提供のガイドラインの有無及びその内容を明らかにする目的で、2002 年 2 月 1 日～28 日に各国の団体の代表者または移植コーディネーターに面会・e-mail による連絡を行い、インタビュー並びに資料の入手を行った（協力をいただいた方の氏名を資料 3 に示す）。

以下では、vCJD の症例を最も多く有する英国における対応を事例として詳述し、その後、各国の対応を、臓器・組織・血液の順に示す。

### 4. 英国における対応

#### (1) 関係機関及び関連文書

英国での vCJD と臓器等の移植に関する問題については、CJD の伝染阻止を重視するアプローチと、臓器等移植に関する問題としてのアプローチの 2 つが認められる。英国における臓器移植の基本政策は、2001 年に Chief Medical Officer により公表された“The Removal, Retention and Use of Human Organs and Tissue : from Post-mortem Examination”に示されている<sup>[6]</sup>。また CJD/vCJD に関する具体的な指針を含む政策関連文書としては、2000 年に Advisory Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation (MSBT) により公表された“Guidance on the Microbiological Safety of Human Organ, Tissues and Cells used in Transplantation”が基本をなすと考えられる<sup>[7]</sup>。この他にも関連文書として、Advisory Committee on Dangerous Pathogen (ACDP) and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) Joint Working Group による “Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and Prevention of Infection”、2000 年にロンドン大学 Michael Banner を首班とする expert panel である CJD Incidental Panel が ACDP/SEAC Joint Working Group に対して示した “Management of possible exposure to CJD through medical procedures: A consultation paper”、英国厚生省が 1999 年に通達として出し、臨床上の取り扱いにまで言及した “Variant Creutzfeld-Jakob Disease (vCJD): minimizing the risk of transmission” 等がある<sup>[8][9][10]</sup>。

---

して 11228 人から 3 人のリンパ節の病理学的変化を認め、このうち 1 人は vCJD として典型的な変化を示していると報告された。これに基づく感染者数推計は、陽性者を 3 人とした場合に、感染者率 237 人/100 万 (95%CI 49-692 人)、感染者数は 13793 人 (2851-40274 人) となる。また陽性者を典型的な変化を示した 1 人とした場合には、感染者率 79 人/100 万 (95%CI 2-440 人)、感染者数 4598 人 (116-25608 人) となる。この推計の信憑性、また移植医療におけるリスク管理について、2005 年 4 月に第 20 回厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員において検討が行われた。そのときに主任研究者が行った発表資料を巻末に示す。これまでの種々の推計が行われているが、その後の患者発生数はこれらの推計が過大な見積もりであったことを示しており、本研究の結論は基本的に変わるところはない。の 2002 年 9 月に Hilton DA らにより公表された論文(BMJ ; 325:

## (2) MSTB の基本的な考え方

MSTB の役割は、移植等による感染症のリスクを完全に排除することができないまでも、可能な限り最小限に抑えるための方策を示すことである。文献[7]は、1996年に公表された同じタイトルの文書の改訂版である。

MSTB の移植に関する基本的な考え方は、「臓器、組織及び細胞等の移植による感染リスクを最小に抑えることを前提にしながらも、臓器等のレシピエントのリスクとベネフィットを比較考量すべきものである」とするものである。この原則は、より具体的には、緊急時と非緊急時におけるリスクは分けて考えるべきであること、更に組織と臓器の場合にもリスクを分けて考えるべきであるとしている。例えば、何らかの感染もしくはその危険性が高いドナーからの骨の移植が厳密に禁止されなければならないとする一方で、レシピエントの病状によっては、患者及び関係者への十分な説明に基いて、肝臓等の移植以外に生存の見込みがない場合には、たとえ感染リスクがあっても許容されるとしている。

## (3) CJD/vCJD についての考え方

CJD については、「明確ではないがある種の伝染性のリスクが考慮されるために、脳及び硬膜保存及び移植はなされてはならない」と原則を明示している。以下では MSTB の考え方を示す。臓器等の提供を検討するにあたっては、医学的、行動学的アセスメントは全てのドナーに対して同一の基準により行われるべきである。後者は、近親者に対して臓器提供の承諾・確認とともに行われる。感染症の検査は、ドナーの病状等に応じて行われる。臓器・組織・細胞を問わず全てのドナーに行うべき感染症検査としては、HIV 1 及び 2、B 型肝炎(HBs 抗原)、C 型肝炎、梅毒があり、提供臓器により CMV、B 型肝炎(HBc 抗体)、トキソプラズマが追加されるべきである。CJD/vCJD を含むヒト伝達性海綿状脳症の取り扱いについては表 4 に示す。現状では vCJD のリスクファクターを同定するための確立された方法はなく、また有病率も不明であり、確立されたスクリーニングテストも存在しない。したがって、原因不明の神経疾患を有する者はドナーとしては認められない。Classic CJD のリスクファクターを有する場合には、生命に関わる状況での臓器移植、骨髄移植のみが、レシピエント及び近親者への十分な説明・話し合いの上で検討の対象となる。Classic CJD のリスクファクターを表 5 に示す。なお、神経組織（眼球組織、硬膜、下垂体ホルモン）での classic CJD 感染については十分な知見があるものの、神経組織以外の臓器・組織による classic CJD 感染については明確な知見は存在しない。vCJD に関しては、輸血によると思われる 2 件の発生事例を除いては、感染の知見は存在せず<sup>2</sup>、潜在的 vCJD 感染患者をドナーから排除するための、リスクアセスメント手法、スクリーニング手法は存在しない。このため表 4、5 は将来的に見直されるべきであることに留意する必要がある。

---

<sup>2</sup> 輸血によると思われる感染事例が、本研究終了後 2 例報告されたため、この部分は変更を加えた(Expert Rev Anti Infect Ther. 2004 Dec;2(6):873-80)。

表4 MSBT でのヒト伝達性海綿状脳症の取り扱い (文献<sup>7)</sup>より)

感染症	臨床状況	臓器	組織	細胞
ヒト伝達性海綿状脳症 (Transmissible spongiform encephalopathies: TSE)	すべてのタイプの TSE についての確定診断、または強い疑い	提供禁忌	提供禁忌	提供禁忌
	Classic CJD のリスクファクター	原則的には提供は禁忌であるが、レシピエントが生命の危険に晒されている場合には、レシピエント及び近親者と十分な説明をした上で可能。	提供禁忌	原則的には提供は禁忌であるが、骨髄移植レシピエントが生命の危険に晒されている場合には、レシピエント及び近親者と十分な説明をした上で可能。

表5 MSTB で定めるヒト伝達性海綿状脳症のリスクファクター (文献<sup>7)</sup>より)

リスクファクター	内容・解説
CJD/vCJD、Gerstmann-Straussler-Schienenker 病の家族歴	Classic CJD の 15% は家族歴陽性である。家族歴陽性の場合には提供禁忌。
1989 年以前にヒト由来の脳下垂体成長ホルモン及びゴナドトロピンの投与歴がある場合	Classic CJD の患者の脳が混入した可能性があるため。
過去に眼球組織の移植 (角膜、胸膜、眼球幹細胞) を受けた場合	Classic CJD は角膜移植による感染例がある。過去に眼球組織の移植を受けた場合には眼球組織の提供はできない。
1992 年以前に、脳神経外科手術、脊髄腫瘍・のう胞の手術、硬膜移植術を受けた場合	脳神経外科手術ではしばしば硬膜を用いる。1992 年 8 月以前の硬膜では死体由来のものが使用され、これは classic CJD を感染させることが知られている。1992 年 8 月以降は使用されていない。二分脊髄、脊椎症の手術には通常硬膜は使用しない。
原因不明の神経変性疾患の罹患	提供は禁忌。
多発性硬化症、パーキンソン病、サルコイドーシス、クローン病などの原因不明の疾患の罹患	未知の感染源がこれらの疾患の原因である可能性があるため。
全身性疾患に伴う脳炎の既往を有し、かつ過去 6-12 カ月の間に海外渡航歴または海外での動物咬傷を有する	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狂犬病：痙攣を伴わないもの (apathetic) はしばしば見逃される。</li> <li>・ 単純ヘルペス：子供以外では全身性感染を生じることは稀</li> <li>・ 未知のウイルス：更に検索が必要</li> </ul>



#### (4) 血液提供についての考え方

輸血による vCJD の感染事例は輸血によるとおもわれるもの 2 件を除いて、これまで報告されていない<sup>3</sup>。従って、血液提供についての諸施策は、血液による vCJD 感染拡大のリスクをコントロールすることにある。英国政府は、1998 年に Spongiform Advisory Committee の勧告に基いて、UK Blood Service に対して、献血血液からの白血球除去プログラムの実施を要請した。1998 年 4 月以降、ほぼ全ての血液製剤 (Factor III、免疫グロブリン等) が英国外で献血された血漿より生産されるようになり、1999 年 10 月以降は英国内で献血された血液からは白血球除去の手続きがとられるようになった。

#### (5) 英国での対応のまとめ

英国での vCJD と臓器等の移植に関する問題については、CJD の伝染阻止を重視するアプローチと、臓器等移植に関する問題としてのアプローチの 2 つの対応が認められたが、現在、両者は相互補完的な方向で収斂しつつある。特に MSBT の報告書にあるように、移植による vCJD 感染のリスクが小さい状況下においては、提供の可否を患者のリスクとベネフィットの観点から比較考量すべきであるという考え方が一般的となっている。

### 5. 臓器提供に関するガイドライン

以下では各国の対応について示す。英国については 4 章で詳述したが、比較のため 5 章でも簡単に触れる。

#### (1) 英国

英国厚生省諮問委員会の作成したガイドライン<sup>7</sup>においても、CJD に関するドナーの禁忌として、以下が記載されている。

- 1) すべてのタイプの TSE についての確定診断、または強い疑い
- 2) CJD/vCJD、Gerstmann-Straussler-Schienker 病の家族歴
- 3) ヒト由来の脳下垂体成長ホルモン及びゴナドトロピンの投与歴がある場合
- 4) 過去に眼球組織の移植 (角膜、胸膜、眼球幹細胞) を受けた場合
- 5) 脳神経外科手術、脊髄腫瘍・のう胞の手術、硬膜移植術を受けた場合
- 6) 原因不明の神経変性疾患の罹患
- 7) 原因不明の疾患の罹患
- 8) 全身性疾患に伴う脳炎の既往を有し、かつ過去 6-12 カ月の間に海外渡航歴または海外での動物咬傷を有する
- 9) 過去の牛肉摂取に関する規定は定められていない。

1) ~ 8) は臓器、組織ともに共通である。1) については臓器、組織を問わず禁忌、2) ~ 7) については組織では禁忌、臓器については救命の必要性を考慮し十分な議論を尽くした場合には可能であるとしている。以下では、2) ~ 8) を classic CJD のリスクファクターとする。

<sup>3</sup> p9 注を参照。

## (2) Eurotransplant (オーストリア、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグ、オランダ、スロベニア)

臓器提供に関するガイドラインには、絶対的禁忌として、HIV(+)、敗血症、悪性腫瘍、相対的禁忌として B 型肝炎、C 型肝炎、長期治療不可能な高血圧、インスリン依存性糖尿病のみが記載されており、CJD に関する記載はない。実際には、CJD と明確に診断された場合はドナーとして不相当と判断されるが、それ以外の場合（リスクファクターを有する場合を含む）は、医学専門家が症例毎に判断する。常に、臓器移植を必要とする患者とのバランス（移植待機患者の重症度、臓器提供数と移植待機中死亡患者数）を考慮して判断される。

過去の牛肉摂取について考慮されない。

過去の英国滞在歴は考慮されない。

## (3) フランス

臓器提供に関するガイドラインに、禁忌として CJD の記載はない。実際には、CJD と明確に診断された場合はドナーとして不相当と判断されるが、それ以外の場合（リスクファクターを有する場合を含む）は、医学専門家が症例毎に判断する。

過去の牛肉摂取について考慮されない。

過去の英国滞在歴は考慮されない。

## (4) スイス

フランスに同じ。

## (5) 米国

UNOS (United Network for Organ Sharing) は、各 OPO (Organ Procurement Organization) に対して臓器提供の基準を設定することを要求している<sup>[7]</sup>。調査した範囲では OPO の臓器提供に関するガイドラインには禁忌として CJD の記載はない。実際には、CJD と明確に診断された場合はドナーとして不相当と判断されるが、それ以外の場合（リスクファクターを有する場合を含む）は、医学専門家が症例毎に判断する。

過去の牛肉摂取について考慮されない。

過去の英国を含むヨーロッパ滞在歴は考慮されない。

## 6. 組織移植に関するガイドライン

### (1) 英国

臓器に同じ。

### (2) Eurotransplant (オーストリア、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグ、オランダ、スロベニア)

1) 組織提供全般に関するガイドライン<sup>[11]</sup>に、ドナーの禁忌として、以下が記載されている。

①ヒト伝達性海綿状脳症が臨床的に診断された場合または疑われる場合（または家族に罹

- 患歴がある場合)
  - ・ CJD
  - ・ Gerstmann-Straussler-Schienker 病
  - ・ クールー
  - ・ 致死的家族性不眠症
- ②過去に角膜移植、硬膜移植を受けた場合
- ③ヒト由来の成長ホルモンを使用した場合（ヒト脳下垂体抽出物を 1963 年から 1985 年までの期間に使用した場合またはボディビルダーなど使用が疑われる場合、ゴナドトロピンの使用についても同様）
- ④原因不明の痴呆（高齢・動脈硬化などの原因が明確な場合は除く）
- ⑤原因不明の変性神経疾患
  - ・ 筋萎縮性側索硬化症
  - ・ 多発性硬化症
  - ・ アルツハイマー病
  - ・ 他の原因不明・診断がほぼ確実の変性神経疾患、または診断が確立していない神経症状

2) 骨・組織提供に関するガイドライン<sup>[12]</sup>に、ドナーの禁忌として、以下が記載されている。

- ①痴呆を含む変性中枢神経疾患に罹患している場合若しくは疑われる場合（アルツハイマー病、CJD に罹患、または家族が CJD に罹患、多発性硬化症など）
- ②ヒト由来の脳下垂体ホルモン（成長ホルモンなど）を使用した場合、脳硬膜移植を受けた場合、詳細不明の頭蓋内手術を受けた場合

3) 角膜提供に関するガイドライン<sup>[13]</sup>に、原因不明の神経症状に関するドナーの禁忌として、以下が記載されている。

- ①CJD に罹患している場合
- ②CJD のリスクファクターを有する場合（家族が CJD に罹患、脳硬膜移植を受けた場合、ヒト由来の脳下垂体成長ホルモンの投与を受けた場合）
- ③多発性硬化症、アルツハイマーなどの病原因不明の中中枢神経症状に罹患している場合
- ④亜急性硬化性脳炎（CJD 類似症状を示す麻疹ウイルスによるスロー感染）

4) ドナーの英国滞在歴は考慮されないが、プリオンは摘出機器に付着する可能性があるため、コンタミネーションの危険を防ぐため、現在、英国からの組織提供を断っている。

### (3) 米国

組織提供に関するガイドライン<sup>[14]</sup>に、ドナーのリスクファクターとして以下が記載されており、該当する場合の組織提供は受けない様指導している。

- 1) CJD と診断された場合または血縁者に非医源性 CJD 罹患歴がある場合
- 2) ヒト由来の脳下垂体成長ホルモンの投与を受けた場合
- 3) 硬膜移植を受けた場合

## 7. 血液提供に関するガイドライン

### (1) 英国

組織提供と同じ。

(2) Eurotransplant (オーストリア、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグ、オランダ、スロベニア)

Eurotransplant は臓器、組織の移植を目的とした組織であり、血液提供については管轄外である。血液提供のガイドラインについては各国が独自に定めている。

オーストリアでは、1980-1996 年までの間に通算 6 カ月以上英国に滞在した場合には血液提供はできない<sup>[15]</sup>。

ベルギーでは、英国滞在歴を有する場合には血液提供はできない<sup>[16]</sup>。(時期、英国滞在期間等細部については不明である。)

ドイツでは州により 1980-1996 年までの間に通算 6 カ月以上英国に滞在した場合には血液提供はできない<sup>[17]</sup>。しかしながら、ドイツは各州により制度が異なり、血液提供を認めている州もあり、対応は各州により異なっている。

フランスでは 1980-1996 年までの間に通算 1 年以上英国に滞在した場合には血液提供はできない<sup>[18]</sup>。

ルクセンブルグ、オランダ、スロベニアについては不明であった。

(3) 米国

血液提供に関するガイドライン<sup>[19]</sup>に、ドナーの禁忌として、以下が記載されている。

1) CJD 及び vCJD と診断された場合

以下の場合には基本的には禁忌であるが、CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) program に組み込まれており、注射薬以外を製造する場合のみ提供可能とされている。CJD のリスクファクターを有する場合として、

2) 硬膜移植を受けた場合

3) ヒト由来の脳下垂体成長ホルモンの投与を受けた場合

4) 家族に CJD 罹患歴がある場合

5) 1980～1996 年に通算 3 カ月以上英国に滞在した場合 (旅行者を含む)

6) 1980 年以降、通算 5 年以上フランスに滞在した場合 (旅行者を含む)

7) 1980～1990 年までに北ヨーロッパ (ドイツ、英国、ベルギー、オランダ) の米国軍事基地に駐在していた場合

8) 1980～1996 年までにその他のヨーロッパ (ギリシア、トルコ、スペイン、ポルトガル、イタリア) の米国軍事基地に駐在していた場合

9) 1980 年以降英国において輸血を受けた場合

10) 1980 年以降牛インスリンの投与を受けた場合 (英国以外の牛から製造された事が明らかでない場合を除く)

8. 各国の対応の比較

ヨーロッパ (英国、オーストリア、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグ、オランダ、スロベニア) 及び米国における vCJD に関する臓器・組織・血液提供のガイドラインの調査を実施した。その結果を表 6 に示す。

1) 臓器提供に関しては、

- ・英国にのみ明確なガイドラインが存在し、CJD と診断された場合とリスクファクターを有する場合には提供禁忌と規定されていた。
  - ・他の国には明確なガイドラインが存在せず、CJD と診断された場合以外は医学専門家の判断に基づいて決定されていた。
- 2) 組織提供に関しては、明確なガイドラインが存在し、CJD と診断された場合とリスクファクターを有する場合には提供禁忌と規定されていた。
- 3) 血液提供に関しては米国、英国では明確なガイドラインが存在し、CJD と診断された場合とリスクファクターを有する場合には提供禁忌と規定されていた。ヨーロッパでは国により、あるいは同一国でも州により対応が異なっていた。
- 4) BSE の発生率が高い英国等における滞在歴に関しては、米国、ヨーロッパの一部における血液提供のガイドライン中で規定されており、組織移植・臓器移植においては特に規定されていなかった。

表6 各国の対応の比較

	米国	Eurotransplant	英国
臓器提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインなし</li> <li>・CVD の場合には実質的に禁止</li> <li>・リスクファクターについては・症例毎に判断</li> <li>・英国滞在歴は考慮しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインなし</li> <li>・CVD の場合には実質的に禁止</li> <li>・リスクファクターについては・症例毎に判断</li> <li>・英国滞在歴は考慮しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> </ul>
組織提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> <li>・英国滞在歴は考慮しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> <li>・英国滞在歴は考慮しない</li> <li>が英国よりの輸入は事実上禁止している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> </ul>
血液提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> <li>・英国等滞在歴ありの場合には制限</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・対応は各国により異なる</li> <li>・英国滞在歴ありの場合には血液提供を禁止している国もある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインあり</li> <li>・CVD、リスクファクターありの場合には禁止</li> </ul>

## 9. 海外に長期滞在する日本人数

表7に外務省集計による海外長期滞在者数を示す(3カ月以上)<sup>[20]</sup>。ヨーロッパ全域には平均して11万人程度の日本人が滞在している。これは全人口の0.9%に相当する。しかしながら、外務省の統計では在外公館に届け出のない長期滞在者は含まれないこと、6カ月以上の長期滞在者の統計が得られないこと、平均滞在期間が不明であることから、1980-1996年までの間に通算滞在期間が6カ月を超える者の割合を算出することは出来ない。

日本赤十字社の調べによれば、2001年2月5日から2月25日までの間に、東京、愛知、

大阪、広島、福岡の各血液センター献血ルームでの献血申込者 22061 人のうち、ヨーロッパに 3 カ月以上滞在歴を有するのは 54 人 (0.24%)、英国には 14 人 (0.06%)、うち 6 カ月以上の滞在歴を有するのは 38 人 (0.17%)、英国には 10 人 (0.05%) であった<sup>[21]</sup>。

日本赤十字社の別の調査では、1980-1996 年までの間に通算 6 カ月以上英国に滞在したものは、2000 年 10 月の献血申込者のうち 240 人 (=12 カ月換算では 2900 人) であり、これは全献血申込者の 0.05% に相当する<sup>[22]</sup>。これを英国、フランス、アイルランド、ポルトガル、スイス、ドイツ、スペイン地域を拡大した場合には 0.1% が該当すると推計されている。

これらからは、1980-1996 年までの間に、英国、その他のヨーロッパ諸国に通算 6 カ月以上の滞在歴を有する者の割合は人口比で 0.05-0.2% 程度であると想定される。この数値を解釈するには、(1) 海外滞在歴を有する者、献血を行う者はいずれも若年者に多く、全年齢平均よりも高い数値を示している可能性が有る、他方で、(2) 移植等でのドナーは若年者が多いために、全年齢平均よりも高めの数値を考えた方が安全性確保の観点から望ましい、という 2 つの考え方があることに留意する必要がある。

表 7 海外長期滞在者

区分	1997 年	1998 年	1999 年	2000 年	2001 年
西欧	111,220	112,285	113,418	113,728	109,638
中・東欧、・旧ソ連	3410	3901	4082	4230	4346
全世界	507,749	510,915	515,295	526,685	544,434

## 10. 日本赤十字社での献血事業の状況

日本赤十字社では英国・アイルランド・スイス・スペイン・ドイツ・フランス・ポルトガル・イタリア・オランダ・ベルギーの 10 カ国に 1980-1996 年までの間に通算 6 カ月以上の滞在歴のある場合、献血を認めていない。

## 11. 考察

### (1) vCJD の発生状況と日本における有病者数の推計

vCJD は 1994 年以降 117 例が報告されている。BSE とヒト vCJD との間の直接の関連を示す知見は現在まで得られていないものの、両者の関連を示す知見はいくつか報告されており、vCJD は BSE 牛の摂取により感染が成立すると見なして対策を講じることには一定の合理性があると思われる。

現在までの vCJD はその大部分が英国で発生している。vCJD のように潜伏期感が長い疾患においては、患者発生は流行の実態を必ずしも反映しておらず、むしろ過去の流行の結果を示すに過ぎない。総感染者数については一定の仮定の下、モデルを用いた推計が行われている。適合度の比較的高いモデルを用いた推計では英国における総感染者数は 1000 人、

有病率は17.2人（人口100万人当）である。vCJDの原因となるプリオンの感染性が年齢により異なり、全ての感染者が15-49歳で臓器提供ドナーの年齢層とほぼ一致したと仮定した場合には有病率は35.5人（15-49歳人口100万人当）となる。英国での有病率（未発症者を含む）は高々17.2-35.5人（人口100万当）と想定される。

日本赤十字社の調査結果からは、1980-1996年までの間に、西ヨーロッパ諸国に6カ月以上の滞在歴を有する者は0.05-0.2%（6350-25400人）程度であり、滞在歴を有する者が英国人と同じ有病率を有すると仮定した場合の、日本における有病者は0.1-0.9人と推計される。

## （2）vCJDの予防対策の基本的考え方

vCJDの予防対策は、1）BSE牛からヒトへの感染の防止、2）vCJDのヒトからヒトへの感染防止に大別される。ヒトへの感染で数的にもっとも危惧されるのは1）であり牛を対象にしたサーベイランス等が行われている。本研究では2）について、特に臓器移植を介する感染のリスク評価とリスク管理について検討する。現状では、

- 1）輸血によると思われる感染事例2件を除いては、移植形態（臓器・組織・細胞）に関わらず、移植によるvCJD感染を示す事例は報告されていない
- 2）vCJDのリスクファクターとして確立されたものはない。現在classic CJDのリスクファクターが用いられているが、これは便宜的に準用されているに過ぎず、医学的な根拠は検証されていない。
- 3）vCJDのスクリーニング、発症前診断の有効な方法は確立されていない

また前項での推計により、

- 4）日本におけるvCJDの有病者数は1人以下であると推計される

このような状況において、vCJDの感染リスクを過大評価し、移植医療について過度な制限を課すことは好ましくない。移植医療によりもたらされるベネフィットとvCJDの感染防止の整合が図られるべきである。具体的には、MSBTの報告にあるように、移植の要件を明らかにするに当たっては、

### レシピエントのベネフィット

- ① 緊急性：レシピエントが生命の危険に晒されていること
- ② 代替可能性：他の治療方法が得られること、また待機により感染リスクの低いドナーを得ることが期待されること

### ドナーの感染リスク

- ① TSEの確定診断または強い疑い
- ② Classic CJDのリスクファクター

が考慮される必要がある。各国の対応からは、血液について代替可能性が得られるため、比較的安全域を高く取るような政策が取られていた。それに対して、臓器及び一部の組織（骨髄）では、緊急性が高い場合を想定して、十分な説明に基く同意を考え方の基本とし

ていた。これは vCJD の感染リスクと移植医療のベネフィットの整合を図るという観点からも妥当な対応であると考えられる。なお腎臓移植については、特にガイドラインには明記されていなかったが、これは代替治療としての慢性透析の利用可能性、移植用の献腎がどの程度容易に得られるか、により判断を行うべきものと考えられる。

### (3) 提言

本研究の結果、関係諸団体においては以下の取り組みがなされることが望ましいと思われる。

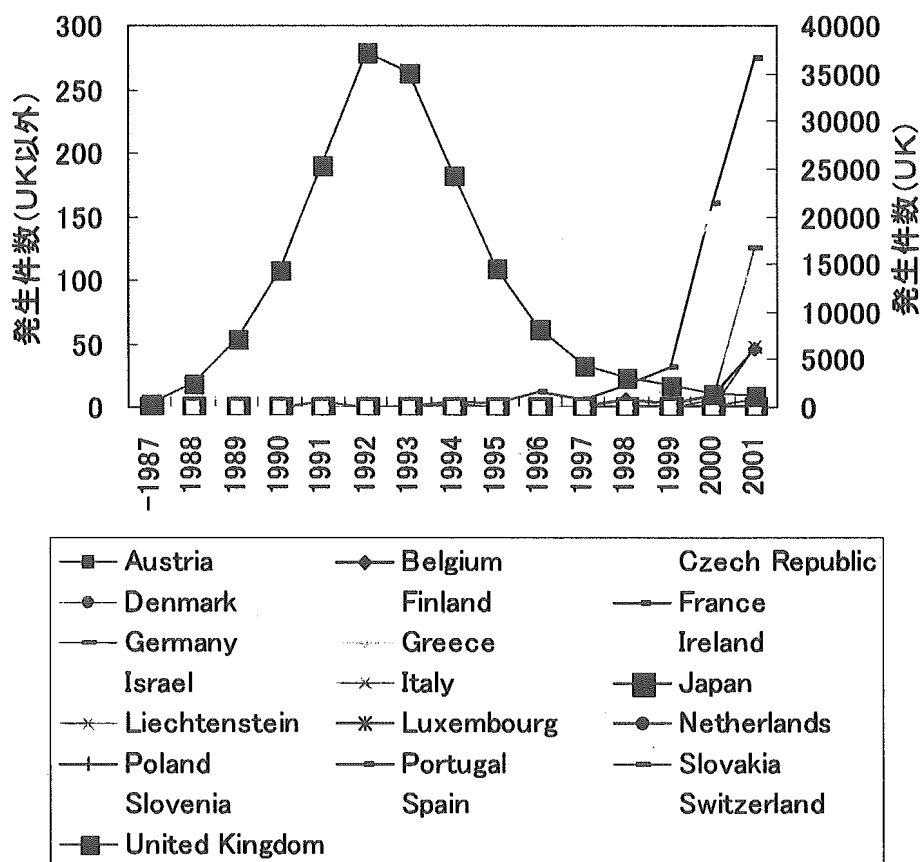
- vCJD の、有病率、リスクファクター、スクリーニング方法については確立したものはない。これらについて明らかにすべく研究が行われる必要がある。
- 移植による vCJD 感染防止対策の検討にあたっては、vCJD 感染リスクと移植医療のベネフィットが比較考量される必要がある。その場合、移植医療を一律に取り扱うことは合理的ではなく、緊急性、代替可能性が考慮される必要がある。また vCJD の感染リスクについても同様に考慮される必要がある。
- 血液については代替可能性から vCJD 感染防止を重視した対策に一定の合理性が有る。レシピエントが生命の危険に晒される臓器移植、一部組織（骨髄）移植においては、十分な説明に基く同意を条件に、移植の実施が考慮される必要がある。レシピエントへの説明に際して、どのような情報が提供されるべきかについては今後検討される必要がある。
- これらについて、行政、学会、患者、その他関係者により構成されるパネルなどにより検討され、指針として示されることが望ましい。



## 資料1 BSE 対策の経緯

- ・ 1985 : (英国) BSE の発見 (2001 年末までに約 18 万頭)
- ・ 1996/03/20 : (英国) 農業大臣諮問機関 vCJD の患者 10 人が BSE 牛との接触と関連している可能性が高いとの声明
- ・ 1996/04 : (世界) WHO が BSE 感染リスク低減の提言
  - (1) 英国産のウシ等由来原料 (羊毛及びラノリン等羊毛由来物を除く。) の医薬品・医療用具等 (医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品) への使用の禁止
  - (2) 英国産以外のウシ等由来原料を医薬品・医療用具等に使用する場合は、BSE 発生群と関係のないウシ等に由来するものに限定
- ・ 1999/02/19 : (日本) CJD 特別部会 (1998/12/22、1999/01/19) の審議を経て、供血者が CJD を発症したことが供血後に判明した場合には、それが明らかに古典的 CJD である場合を除き、関連する血液製剤を念のため回収するよう指示
- ・ 1999/08 : (米国) FDA が 1986-1996 年までの間に英国滞在 6 ヶ月以上の者の献血禁止措置を発表
- ・ 2000/01/13 : (日本) 1986-1996 年までの間に英国滞在通算 6 ヶ月以上の者の献血禁止
- ・ 2000/11 : (ドイツ) (スペイン) ドイツ、スペインでの BSE の発生
- ・ 2000/12/04 : EU 特別農相理事会決議
  - (1) ウシの腸の流通禁止
  - (2) 当面、動物性飼料 (肉骨粉) について、ウシ以外の家畜も含み、全面使用禁止
  - (3) 未検査の 30 月齢以上のウシ肉の使用禁止
- ・ 2000/12/12 : (日本)
  - (1) 対象国拡大 : BSE 発生国又は BSE 発生リスクの高い国を原産国とする原料の使用を禁止する。(米国の措置にならい、欧州諸国を BSE 感染の恐れがある地域として明確化する。)
  - (2) 地域を限定しない使用禁止部位の設定 : 上記に限らず、BSE リスクの高いウシ等の部位を使用禁止とする。(現在 BSE の発生がないとされている国で生産されるウシ原料であっても、未知のリスクに対応。)
- ・ 2001/01 : (米国) FDA は、フランス、ポルトガル、アイルランドに通算 10 年以上滞在した者の献血制限
- ・ 2001/03 : (日本) 英、仏、アイルランド、ポルトガル、独、西、スイスに、1986 年から現在まで通算 6 カ月以上滞在した者からの献血禁止を決定
- ・ 2001/09/10 : (日本) BSE の疑いのある牛の報告
- ・ 2001/09/19 : (日本)
  - (1) 2000/12/12 措置の徹底
  - (2) 狂牛病サーベイランスで BSE 陽性と診断されたウシ由来の原料の使用禁止
  - (3) 原料となる国内産のウシの飼育過程で動物性飼料 (肉骨粉) を使用しないよう指導
- ・ 2001/09/22 : (日本) BSE 発生の確認

資料2 BSEの発生状況 (Office international des épizooties により作成)



資料3 各国の状況については以下の方々の協力を得た。

#### 第4章 BSE全般についての英国の対応

- ・ Professor Gill Walt, Department of Public Health & Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine
- ・ Professor Charles Normand, Head of Department, Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine
- ・ Professor Nick Black, Head of Department, Department of Public Health and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine
- ・ Professor Peter Smith, Head of Department, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine

#### 第5章 各国の移植における BSE 対策の状況

英国: Ms. Carmel MacMaster, Donor Action Program Manager, Portsmouth

Eurotransplant: Dr. Till Gerling, Medical staff, Eurotransplant, Leiden

Eurotransplant: Dr. Theo M.M.H. De By, Director, BIS Foundation, Leiden

ベルギー: Mr. Frank Van Gelder, Senior transplant co-ordinator, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven

スイス: Ms. Ingevolg VAN Hollebeke, National transplant co-ordinator, Swisstransplant, Geneva

フランス Dr. Sophie Cohen, Departement Medical et Scientifique, Etablissement Francais des Greffes, Paris

米国: Mr. Howard M. Nathan, President of Life Donor Program, Pennsylvania

米国: Mr. Scott Brubaker, Director, Lifenet, Massachusetts

米国: Mr. Richard S. Luskin, Executive Director, New England Organ Bank, Massachusetts

---

文 献

- [1] The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (<http://www.cjd.ed.ac.uk/>), July 10, 2002
- [2] Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY: Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 294: 1726-1728, 2001
- [3] Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM: Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 406: 583-584, 2000
- [4] Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG: Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 385: 197-198, 1997
- [5] Brown P, Preece MA, Will RG: "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 340(8810):24-7, 1992
- [6] The Removal, Retention and Use of Human Organs and Tissue from Post-mortem Examination: Advice from the Chief Medical Officer, Department of Health, Department for education and Employment and Home Office, 2001 (UK)
- [7] Guidance on the Microbiological Safety of Human Organs, Tissues and cells used in Transplantation. Advisory Committee on the Microbiological safety of Blood and Tissues for Transplantation MSBT, Department of Health, 2000 (UK)
- [8] Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and Prevention of Infection, The Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) and the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) Jpoint Working Group, 1998 (UK)
- [9] Management of possible exposure to CJD through medical procedures: A consultation paper, Department of Health, CJD Incident Panel, 2000 (UK)
- [10] Variant Creutzfeld-Jakob Disease (vCJD): minimizing the risk of transmission, Department of Health, Health Service Circular HSC 1999/178, 1999 (UK)
- [11] Donor criteria. Eurotransplant, 2000
- [12] Common Standards for Musculo Skeletal Tissue Banking. European Association of Tissue Banks & European Association of Musculo Skeletal Transplantation, 1997
- [13] Directory 10<sup>th</sup> ed. European Eye Bank Association, 2002
- [14] Guidance for Industry, Screening and TSEting of Donors of Human Tissue Intended for Transplantation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 1997 (USA)
- [15] <http://www.roTSEkreuz.at/64.html> (in German), July 12, 2002