

【手術後 17 日目の神経学所見の要約】

1. 意識障害（亜急性進行性）
2. 両側錐体路徴候
3. ミオクローヌス
4. 無動性無言状態

【Diagnosis】

Probable sCJD

[考察]

進行性痴呆・意識障害を呈する患者の場合、CJD の可能性を常に考え疑わしい例では早期に専門医による診察を要請する等の確定診断に向けての努力が必要である。

## 医療行為による感染予防とその対策 発生時の対応と予防

研究協力者：児玉 南海雄(福島県立医科大学脳神経外科)  
研究協力者：鈴木 恭一 (福島県立医科大学脳神経外科)  
班 長：水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)  
研究協力者：袖山 信幸 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)  
研究協力者：菊岡 修一 (厚生労働省保健局疾病対策課)  
研究協力者：北本 哲之 (東北大学プリオン蛋白研究部門)

### [研究要旨]

2004年6月、CJDの症例に開頭手術が施行された(第1病日)。術前の症状はCJDに類似した点も見受けられたが、頭蓋内病変からもそれらの症状は否定されるものではなく開頭手術が施行された。術後徐々に症状が進行し第11病日には主治医団がCJDを疑った。その間に同一手術器具を用いて11名の患者さんに脳神経外科手術が施行されていた。主治医団はCJDの確診を得るため専門医に診断を依頼すると同時に、手術器具の消毒法を変えると共にディスポーザブル器具等の破棄可能な関係物品を処理した。

第17病日にCJDの確診に至り、その後、手術室内の消毒処理の実際や手術機器消毒法の実施について聞き取り調査および実地検証を行った。ディスポーザブル器具の処理や手術機器の消毒法に問題がない事を確認した。

また、日を改めて病院に出向し、第11病日までの間に手術を施行された11名の患者さんに対し、CJD汚染の可能性が低いもののゼロではない可能性もある事を告知し、今後の状態観察を定期的に施行して行く事を確認した。

その後病院から連絡があり、半年後の時点では11名の患者さんたちに動揺は見られず、問題となる様な事態も発生していないという事であった。

## 第6章 プリオン病感染因子の滅菌法

プリオン病はその他の感染症と全く異なる新しいタイプの感染症である。従来の常識としての滅菌法は無効であることが多く、プリオン病の滅菌法は特別のものとして各施設で導入すべき課題である。

### ①完全な滅菌法<sup>1, 2)</sup>

1. 焼却：最も完全である。
2. 蟻酸処理：60%以上の濃度の蟻酸で、室温2時間処理で感染性は認められなくなる。60%と80%濃度で室温2時間処理で有効という結果であったが、WHOなどでは1時間処理でも十分であると推奨している。蟻酸によって、金属製品などは腐食するので注意が必要である。
3. SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) 処理：3% SDS 溶液で、100℃3分間で完全に感染性は消滅する。大切なことは、SDSの濃度ではなく処理温度である。60℃では2時間処理しても効果が得られない、必ず100℃で処理することが大切である。沸騰状態を確認後3～5分間の処理時間で十分である。この方法は、その他の方法と比べて簡便であり、比較的金属腐食なども起こりにくい。ただし、処理後金属を長期間溶液中につけたままにすると腐食が起こるので、翌日には水洗いすべきである。
4. その他の処理：刺激臭が強かったり、またかなりの蛋白変性剤でもあるのであまり推薦できないが、完全に感染性をなくす処理法を紹介しておく。いずれも、処理時間は2時間である。
  - ・塩酸グアニジン、7M
  - ・グアニジンチオシアネート、3M
  - ・トリクロロアセテート、3M
  - ・フェノール、50%以上

### ②不完全ながら有効な処理（感染性を0.1%以下にするもの）

1. オートクレーブ処理：できる限り高温で使用するのが有効。例えば、132℃で1時間。
2. 水酸化ナトリウム処理：1Nの水酸化ナトリウムで2時間処理。一般的には2Nが用いられているが、我々の経験では2Nよりも1Nの方が有効であった。完全な滅菌法が使えないような、テーブルなどを拭くときに利用可能である。
3. 次亜塩酸ナトリウム処理：1～5%の濃度で、室温2時間。刺激臭が強い。金属製品に関しては、腐食傾向が強い。

### ③無効な従来の滅菌法

誤解のないように、あえて無効な従来の滅菌法を列挙しておく。

- ・ガス滅菌
- ・100℃程度の高温処理
- ・UV 照射
- ・ホルマリン固定

### ④滅菌物別の具体例

- 1) 手術器具等、金属類：SDS 煮沸法が最も有効である。SDS 煮沸処理後、オートクレーブ処理を行えばさらに完全である。
- 2) 燃える物：焼却が完全である。焼却に至るまでの安全性を確保するために、オートクレーブ処理を行うべきである。
- 3) ガラス器具等：SDS 煮沸処理などが応用できない壊れやすいものは、60%以上の濃度の蟻酸が有効である。
- 4) 実験機、解剖台、手術台、床等：あまりにも大きく蟻酸など刺激臭が強いものの滅菌に対する考え方は、まず汚染しないようにポリエチレンろ紙で覆うことが大切である。それでも、汚染したと考える場合には、1N の水酸化ナトリウムで清拭することを薦める。もちろん、従来からの次亜塩素酸ナトリウムでも清拭可能であるが、かなりの刺激臭を伴う。

### 文 献

- 1) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Ann Neurol.* 1988, 24:466.
- 2) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol Immunol.* 1991, 35:163-166.

この経路の代表的なものとして、古くはニューギニアの kuru、最近は英国の vCJD があげられる。

### ③患者の看護と感染防止策

- 1) 感染の危険性：診療、看護や介護などの日常的な接触や非侵襲的検査（例：X線検査、MRIなど）では感染の危険性はない。
- 2) 入院、病室や介護施設での受け入れで感染を理由に差別されるようなことがあってはならない。
- 3) プリオン病患者の隔離は不要、一般病棟で看護ケアすることができる。個室は感染防御のためには不要であるが、慣習的には仕方のない場合がある。
- 4) 患者の看護、介護には一般の患者と同様で、特別な予防衣は必要ない。  
しかし、褥瘡処置、あるいは患者が肺炎などで咳、喀痰が多いときには帽子、メガネ、マスク、手袋、ガウンを使用する。これらはなるべく使い捨て製品とする。
- 5) 注射、採血、髄液検査時の注意は肝炎での注意と同様で針刺し事故に注意する。  
その他、理髪、爪切り、口腔内の洗浄、入れ歯のブリッジの入れ替えなどの際、切傷に注意する。万一、血液で手が汚染されたときには流水で十分洗浄すること。
- 6) 眼が飛沫で汚染された場合、生理食塩水で十分、洗眼する。
- 7) 医療廃棄物（注射針、経管栄養器材、点滴チューブ、吸引チューブ、採血容器、褥瘡処置に使用したガーゼなど）は一般の患者のものと同じ規則に従って廃棄可能である。  
体液で汚染されたものも（リネン類など）は廃棄可能なものは焼却廃棄し、廃棄不可能なものは、1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後、洗濯する。
- 8) 入浴：一般患者と共用の浴室でよく、感染拡大の危険はない。褥瘡などの滲出液で汚染されている場合はシャワー浴とする。
- 9) 排泄物：尿、便などの排泄物の処理は一般患者と同じである。喀痰などの吸引物は、吸引ビンの中に水酸化ナトリウム顆粒を加えて、最終濃度が1Nになるようにする。

### ④手術時の感染防御の基本的注意事項

1. 作業域を限定し、手術室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シートを敷いて行う。要は、血液、体液から保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。
3. 執刀者の注意点
  - ・外科用手袋を2重に装着する。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。
  - ・噴出物を予防するために、メガネの着用は大切である。

- ・手術着は、すべて使い捨てとする。
  - ・術衣などの使い捨てのものは、焼却廃棄する。焼却できないものは、1%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄。
4. メスなどはできるだけ使い捨てのものを使用する。
  5. プリオン病の滅菌法の項目を参照し、各施設で応用可能な方法をあらかじめ検討すること。

#### ⑤検査時の感染防御の基本的注意事項

1. 検査を行う医師、看護婦はマスクとメガネの着用をして、CJD 患者の体液、血液などが直接体内に入ること防ぐ。
2. CJD サーベイランスの結果、CJD 患者の発病初期には不定愁訴のため内視鏡検査が行われた症例が存在することが明らかになった。内視鏡検査は、感染性の高い臓器を対象とするものではないが、現在確立されているプリオンの滅菌法を内視鏡の滅菌法として用いると、内視鏡の機能を損なう（内視鏡に対するダメージが大きく、使用不可能となる）ために、現時点では十分に洗浄をするしか方法がない。よって、CJD 患者を検査する内視鏡は、専用のもを用意するのが望ましい。特に、内視鏡検査時には、バイオプシーなど観血的検査を伴うことが多いので十分注意すべきである。なお、vCJD では、腸管のバイエル氏板の FDC にも異常プリオン蛋白が沈着しており、従来の CJD よりは、感染の機会が多いと考えなければならない。

#### ⑥剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項

##### 剖検時

1. 作業域を限定し、剖検室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シーツを敷いて剖検する。要は、解剖時の血液、体液から剖検台を保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。剖検は乾式で行う。
3. 執刀者の注意点
  - ・外科用手袋を 2 重に装着する。できればカットレジスタンスの金属の手袋、スペクトラ繊維の保護手袋の使用を薦める。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。外科用手袋の 2 枚着用は特に重要で、1 枚目が破損していることを経験する。綿の手袋をさらに使用することも、メスなどで傷つけるのには有効であるが、手術針には無効であるので、最後の糸縫いは特に慎重にすること。
  - ・噴出物を予防するために、使い捨てフェイス・シールドで顔面を保護すること。特に、メガネの着用は大切であり、プラスチック・ゴーグルなどを用意したほうがよい。

厚生労働科学研究費補助金特別研究事業 医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者(疑い含む)に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究。クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン 2003 年。P24-25 より抜粋。

## 第4章 脳神経外科手術

児玉 南海雄 (福島県立医科大学脳神経外科)

### 1. 手術室そのものの汚染防止

手術室内の血液や体液による汚染を最小限にするために、床に手術用の使い捨ての防水シートを敷いて行う。側面の壁も同じような処置が望まれるが、術者の周囲をついたての様に防水シートで囲む簡易な方法がより实际的であろう。

### 2. 術者、麻酔医、看護師、検査技師、その他の入室者の汚染防止

手術着、マスク、帽子、その他全て使い捨ての製品を用いる。全員が手術用手袋を二重に装着し、注射針、メス等の機器との接触で怪我をしない様に注意をする。術野からの血液や体液の飛沫を浴びる可能性があるため、メガネ(出来ればゴーグルスタイル)を必ず装着する。

### 3. 使用器具および装置に関する術中の感染防止

手術器具は可能な限り使い捨て製品を用いる。手術用顕微鏡をはじめドリル、エコー、レーザー、ドップラー、内視鏡等々の診断・手術装置は可能な限り防水シートでカバーする。

### 4. 使用器具の術後の滅菌法および感染防止処理

手術着や防水シート等々の使い捨て製品はすべて焼却廃棄する。

金属の手術器具等の焼却できないものは、3%SDS(ドデシル硫酸ナトリウム)溶液を用い100°Cで5分間煮沸後、オートクレーブ処理を行う。

ガラス器具は60%以上の濃度の蟻酸を用い室温で2時間浸漬処理を行う。手術台、麻酔器、床の一部等が汚染の可能性がある場合には、1Nの水酸化ナトリウムで清拭する。蟻酸や次亜塩素酸ナトリウムでの清拭も可能であるが強い刺激臭を伴う。

### 5. 術中の使用器具および装置の追跡

これまでのWHO、英国のCJD Incidents Panel(英国事例委員会)での報告から、手術器具や患者血液からCJDが感染するという科学的根拠は得られていない。しかしながら、感染の危険がないとも言いきれない。従って、手術時の使用器具のその後の追跡という問題が生じる。即ち、その器具がどのような滅菌法で消毒され、その後どの患者の手術に使用されたかについての追跡調査である。この問題の解決の具体策を考えると - 例えば手術機器セットをすべて廃棄する、英国事例委員会からの勧告のように、使用した手術機器のその後最低10回までの使用期間に使った患者を記録し、その個人の健康状態を追跡する等々 - 手術機器からの感染に関して、現時点では明確な科学的根拠が得られていないことも鑑み、今後各方面の関係者によるデータの集積とともに慎重な討議の上で決定すべき事項と思われる。

### 6. 手術施行に関するインフォームドコンセントおよび 摘出標本の取り扱いや処理法

この件に関しては他項を参照する。

## 7. 脳神経外科学会の対応について

脳神経外科学会としては1991年以来、医療機器委員会がCJDに関する問題に取り組んできた。

主として硬膜移植による医原性CJDを発症した患者、ならびに患者家族・遺族への対応であり、基本的に患者側の立場に立って何らかのかたちで支援をする方針とした。

以下は2002年4月3日に脳神経外科学会が全国の脳神経外科専門医訓練施設（約1200病院）に送付した情報提供ならびに依頼状である。

## 8. 参考文献

- (1) 端 和夫：医原性 Creutzfeldt-Jakob 病-硬膜移植を中心に-。 Clinical neuroscience ; 2001,19 : 922 - 925
- (2) 北本 哲之：厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班。平成11年度研究報告書，2000



## 患者さんとその家族への支援

研究協力者：上田 宗（ヤコブ病サポートネットワーク）

### [講演要旨]

「ヤコブ病サポートネットワーク」の設立背景とその事業内容、相談内容を報告した。2002年の設立以降 300件を超える相談が寄せられた。その内容は、プリオン病の症状、診断、治療、予後について、発症の不安について、医療機関や社会における差別・感染性について、転院先医療機関についてなどの相談であった。これまでの相談事業から受け入れ可能病院の不足が患者・家族にとって大きな問題であり、発症不安や家族の支援といった精神的なサポート体制が必要であると考えられた。

「ヤコブ病サポートネットワーク」は、医療者側と患者側の間の溝を埋める支援を行うことで、両者によりよい関係ができ、患者・家族が治療や介護に専念できるように努める。そのために厚生労働省や医療機関の方々とともに、プリオン病に対応できる医療体制の充実、ヤコブ病克服に向けて早期診断法の確立や治療法の開発・研究に対してできる限りのバックアップを行っていきたいと考えている。

これからのプリオン病を取り巻く環境をよりよくするためには、医師・研究者・看護師・ソーシャルワーカー・臨床心理士の協力を得てより大きなサポートネットワークの必要性が示唆された。

### [設立背景・目的]

日本において、近年ヒト乾燥硬膜（商品名 ライオデュラ）を手術の際に移植されたことによって起こったプリオン病（いわゆる葉害ヤコブ病）が問題となり、被害者が国・企業を被告として訴訟を提起したが、2002年3月に和解が成立し訴訟上の一応の解決をみた。しかし、その後も被害者は増え続け、問題が深刻であることから、これまでなかったヤコブ病に対する相談窓口の必要性を感じ、被害者・医療従事者・弁護士・研究者・市民が参加して、2002年6月「ヤコブ病サポートネットワーク」を設立した。

主な事業内容は

- ・患者・家族の医療・看護・介護・福祉・生活全般における相談に対応し、問題の解決にあたる。
- ・発症不安に対する相談を受ける。
- ・家族・遺族の精神的サポートを行う。
- ・ヤコブ病に関連する調査・研究を行い、情報を開示する。
- ・ヤコブ病に関する啓発を行い、差別の解消にあたる。

### [相談事業]

全国4箇所（北海道、東京、岐阜、滋賀）に相談拠点を設け、電話とインターネットでの相談に対応し、年間6回北海道、東京、名古屋、大津、福岡などでの地方相談会と、年4回相談員の研修会を実施した。また、プリオン病に対する医療環境の改善のために、厚生労働省との交渉や専門家・研究者の先生方を招いての研修会を行い、インターネット上での情報開示と掲示板による相談対応も行った。

2002年以降の相談件数は2005年1月24日時点において335件で具体的な相談内容は次のとおりである。

- ・プリオン病の原因、症状、診断、治療、予後についての相談
- ・自分はヤコブ病ではないかという不安を抱えての相談
- ・医療機関や社会における差別偏見、感染性についての相談
- ・診断・治療してもらうための医療機関の情報を求めている相談
- ・転院を迫られているが受け入れてくれる医療機関の問い合わせ
- ・社会資源の活用方法についての相談

- ・ 裁判関係の様々な相談
- ・ プリオン病全体についての質問

#### [考察]

相談内容から、プリオン病の患者・家族はより多くの情報と相談者を求めている実態がわかり、硬膜移植を受けた経験者は、自分がプリオン病を発症するかもしれないという不安から医療機関を受診し、悩み苦しんでいる現状が判明した。その中で最も多くよせられる相談内容は、診断後直ちに転院を迫られるケースで、独自では受け入れてもらえる医療機関を探し出すことができず、まだまだ受け入れ可能病院が不足しており早期に解決すべき問題である。

プリオン病は早期診断法と治療法が確立されてない病気ではあるが、発症に対する不安を持つものは早期診断法の早期開発を切望し、患者・家族は試みられている治療法の可能性を信じ望んでいる状況が判明した。

#### [結論]

「ヤコブ病サポートネットワーク」の設立背景と事業内容、相談内容を報告した。ヤコブ病サポートネットワークの活動は、患者・家族がヤコブ病を発症するという悲しい状態の中で少しでも後悔を残さずに生活できるように支援することである。医療者と患者間の少しの溝を埋めることでよりよい関係をサポートし、介護に専念できるように努めたいと考えている。

これからのプリオン病を取り巻く環境をよりよくするためには、医師・研究者・看護師・ソーシャルワーカー・臨床心理士の協力を得てより大きなサポート体制の必要性が示唆された。

## 牛海綿状脳症等動物プリオン病の現状とその対策

研究協力者：横山 隆（動物衛生研究所プリオン病研究センター病原・感染研究チーム）

### [講演要旨]

動物のプリオン病には牛海綿状脳症(BSE)、羊・山羊のスクレイピー、鹿慢性消耗病 (CWD)、ミンク伝達性脳症 (TME) が知られている。CWDはアメリカ、カナダに生息する野生シカ（ミュールジカ、オジロジカ、エルク）に認められるプリオン病である。水平感染による伝播が疑われ、発生地域は年々拡大している。北米以外では、韓国でカナダから輸入したエルクの発生例がある。TMEはアメリカのミンク農場で最初に確認されたほか、カナダ、ヨーロッパで発生報告があり、餌を介した感染と考えられている。我が国ではスクレイピーとBSEの発生が確認されているが、CWD、TMEの発生は認められていない。

スクレイピーは一番古くから知られているプリオン病で、オーストラリア、ニュージーランドを除くほぼ全世界に分布している。我が国では1981年のカナダからの輸入羊の発生以来、32戸62頭の発生が確認されている。本邦の緬・山羊の飼養頭数は約4万頭と限られており、また1農家あたりの飼養頭数も少ないためか、多くは散発的な発生に留まっている。続発例の羊の多くは、初発例と血縁関係のあることが認められている。本病は搔痒症や脱毛、協調運動失調、頭・頸部の振戦を主な臨床症状とする。他のプリオン病と同様に、病変は中枢神経系に局限している。脊髄および脳幹の灰白質、特に延髄、脳橋、中脳に空胞変性が認められる。スクレイピー感染羊では異常プリオン蛋白質 (PrP<sup>Sc</sup>) の蓄積は中枢神経系の他に、脾臓、リンパ節、胎盤にも認められる。スクレイピーの伝播経路の一つとして、出産後の胎盤（後産）を介した水平感染が疑われている。羊プリオン蛋白質遺伝子にはアミノ酸多型の存在が知られており、特に136,171番目のコドンがスクレイピーの感受性に関与している。欧州では、羊へのBSEの伝達も危惧されている。そこで、スクレイピー抵抗性遺伝子型羊同士を交配して、スクレイピー抵抗性羊群を作り、本病を制圧する試みが行われている。羊スクレイピーにはマウスへ伝達した際に、生物学的性状の異なる株が多数存在しているが、病原体の株が何によって規定されているかは明らかではない。我が国のスクレイピー症例からも既に複数の株が分離されている。

BSEは1986年に英国で報告されたが、その起源は明らかにされていない。BSE病原体に汚染された肉骨粉を動物性蛋白質飼料として牛に給与したことにより、発生数は急増した。1988年に英国では牛、羊など反芻動物への肉骨粉の給餌を禁止したことから、BSE発生頭数は1992年をピークとして減少した。このことから、本病の平均潜伏期は約5年と考えられている。英国では現在までに18万頭以上の感染牛が淘汰されている。汚染肉骨粉の輸出により、BSEは世界各国へ拡散した。BSEの感受性に影響を及ぼす牛プリオン蛋白質遺伝子のアミノ酸多型は知られていない。また、BSEの水平感染、垂直感染による伝播を示す直接的な証拠は認められていない。従って、汚染飼料の給与防止が本病の防圧の重要な対策となっている。英国政府の実施したBSE対策により、英国での発生頭数は減少したが、依然として本病の撲滅には至っていない。このことは、本病の制圧の難しさを示している。BSEは猫科動物や動物園の偶蹄類にも伝達したほか、実験感染により多くの動物種への伝達性が確認されている。また、1996年にヒトの変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)とBSEの関連性が指摘されて以来、社会問題へと変化した。

BSEの臨床症状として、1)音、光、物理的刺激に対する知覚過敏、2)運動失調、3)唾液の増加、4)搾乳量の減少などが知られている。我が国の様な低頻度の発生率では、臨床症状のみでBSEを診断することは困難であり、診断には実験室内検査が必要となる。BSE感染牛における感染性またはPrP<sup>Sc</sup>の蓄積は、ほぼ中枢神経系に局限している。現在までのところ、野外で応用可能な生前診断法は開発されていない。診断はと殺した牛から採取した脳（延髄門部）でのPrP<sup>Sc</sup>検出に依存している。検査には固相酵素免疫測定法(ELISA)、ウエスタンブロット(WB)、免疫組織化学検査(IHC)が応用されており、市販の迅速キット

も開発されている。脳、脊髄以外では回腸遠位部、網膜、扁桃、脊髄神経節に感染性または PrP<sup>Sc</sup> が検出されているが、出現時期や蓄積量は定まっておらず、これら組織を診断に用いることは不適切である。我が国の BSE 陽性牛の解析で、末梢神経からも微量の PrP<sup>Sc</sup> が検出されているが、感染の時間経過と蓄積の関係は不明である。PrP<sup>Sc</sup> の蓄積動態を明らかにすることは、現行の特定危険部位 (SRM) の定義や BSE 対策を評価する上でも大切である。

わが国では、2001 年 9 月から 2004 年末までに 14 頭の BSE 感染牛が確認された。本邦の牛の飼養頭数は乳用牛約 170 万頭、肉用牛約 280 万頭である。現行の BSE 検査は、食用にと殺されるすべての牛および農場で死亡した 24 ヶ月齢以上の牛 (食用には供されない) が対象となっている。検査は、各県の食肉衛生検査所または家畜保健衛生所で一次検査として ELISA が行われ、確定検査 (WB, IHC) は感染症研究所、北海道大学、帯広畜産大学、動物衛生研究所で実施される。BSE は潜伏期が長く、中枢神経系に PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が認められない、いわゆる感染初期の牛を摘発することは困難である。そこで食肉の安全性確保のため、BSE 病原体の蓄積が示唆される部位は SRM と定め、人の食用から除外されている。なお、SRM および BSE 陽性牛の死体はすべて焼却処分される。なお、スクレイピー、BSE、CWD は「伝達性海綿状脳症」として家畜法定伝染病に指定され、監視されている。

我が国では、BSE 発生国・汚染国からの牛、飼料は輸入禁止し、BSE 病原体の国内への侵入防止を図っている。併せて動物性蛋白質飼料の使用禁止ならびに飼料の交差汚染を防止し、国内での病原体の増幅・循環を防止している。また、BSE 汚染国からの食肉についても輸入を禁止している。本病の性質から、これら BSE 対策の実効性を確認するには長い年月を必要とする。

スクレイピーとは異なり、BSE は単一株に起因すると考えられてきた。しかし、イタリア、フランス、日本、ベルギーで従来型とは異なる BSE (非定型 BSE) の発生が報告されている。それぞれ WB での PrP<sup>Sc</sup> の糖鎖型、PK 消化後の分子量、脳での PrP<sup>Sc</sup> 蓄積分布の違いを基に従来の BSE と比較されている。それぞれの非定型 BSE は異なる特徴を示しており、これらが異なる株の存在に起因するか否かは、今後の問題である。

## プリオン病、最近の進歩

研究協力者：北本哲之 (東北大学大学院脳神経病態学)

### [講演要旨]

2004年11月1日、2日と仙台でプリオン病の国際シンポジウムを開催させていただいた。詳しいシンポジウムの内容は後日出版物として報告する予定であるが、今回 CJD サーベイランス委員の集まりで以下のようなトピックスを紹介させていただく。

- ◎ 英国の vCJD の現状と今後の問題点
- ◎ 末梢組織（中枢神経系以外）での異常プリオン蛋白
- ◎ CWD(Chronic Wasting Disease)の現状

先のシンポジウムでは、これらの話題以外にモデル動物を使ったレポートや異常化の解明など多くの問題が議論されたが今回は上記3点を中心に報告する。

## プリオン病治療の現状と展望

研究協力者：坪井義夫（福岡大学医学部内科第5教室）

### [講演要旨]

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に代表されるプリオン病は、急性に進行する致死性のヒト海綿状脳症である。孤発性 CJD に加え、汚染硬膜の移植による医原性 CJD、変異型 CJD が発生する脅威が本邦にも存在し、有効な治療法の開発が急務となっている。昨年度我々の報告から抗マラリア薬であるキナクリン、キニーネは一過性で軽度ではあるが、臨床効果を示すことが明らかになった。一方で肝機能障害をはじめ無視できない副作用が約3分の2の症例に出現したことから治療プロトコールの再考が望まれた。

今回、キナクリンによる肝障害を予防する目的でシメチジンを、脳内濃度を高める目的でベラパミルを加えた新しいプロトコールを作成した。キナクリン 300 mg/日、シメチジン 600 mg/日、ベラパミル 120 mg/日を1日3回に分けて経口または経管にて連日投与した。12週間の投与が原則とされた。これまでに3例に施行したが1例は1ヶ月後に肝機能障害を認め中止、残る2例は12週の治療期間副作用なく完了した。キナクリン、ベラパミル、シメチジンの3剤併用療法の臨床改善効果は今回の検討では明らかではなかった。この治療に関しては今後の治療の蓄積が必要である。

ペントサン・ポリサルフェート (PPS) は経口投与や静脈内投与では血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。PPS の脳室内持続投与法は、プリオン感染マウスにおける実験で発症を遅延させる効果が証明された。臨床効果のみならずマウスの脳病理においてプリオン蛋白の蓄積が投与側で抑制されていることが認められた。人プリオン病に対する臨床治験は2003年英国で変異型 CJD に対して同治療の1例目が行われて以降、現在までに10例のプリオン病患者に同治療が行われその評価中である。

現在福岡大学で作成したプロトコールは、腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具の留置及び脳室内カテーテルの留置手術を行い、術後8日目より PPS 投与を  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  で開始し、漸増。維持量に到達後は、4週間毎に腹部皮下の微量注入器具中の薬液を新しい薬液に交換充填する。本邦では1例目の PPS の脳室内持続投与は孤発性 CJD の66歳女性例に行われた。治療開始は発症から9ヵ月後であった。PPS はプロトコールどおりに腹部に埋め込んだ持続注入ポンプから右側脳室に注入された。手術後1週間はポンプに生食を満たし、頭部 CT で出血がないことを確認した後 PPS を低濃度よりはじめ、( $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ,  $50 \mu\text{g}/\text{day}$ ) 徐々に濃度を上げて  $22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  ( $1100 \mu\text{g}/\text{day}$ ) とした。現在同濃度にて維持療法中である。治療開始2ヶ月現在、明らかな臨床効果を示していない。一方で、血算、生化学、凝固検査、頭部 CT で副作用は認められない。PPS 脳室内持続投与法は抗プリオン作用の最も期待できる方法である。今後は経過の注意深い観察と、安全域を考えた濃度設定を検討する必要がある。

# わが国において発生した変異型 クロイツフェルトヤコブ病に関する報告

クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス委員会  
変異型クロイツフェルトヤコブ病ワーキンググループ

## 国内における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD） の発生について

平成17年2月4日

CJDサーベイランス委員会

### 1 経緯

- ・ 平成13年12月に40歳台で発症。なお、当該患者（男性）は、平成元年頃、英国渡航歴1ヶ月間という情報あり。
- ・ 平成16年9月16日CJDサーベイランス委員会において、英国サーベイランスユニットとも相談し、孤発型CJDと判断したが、vCJDの可能性も否定できず、病状の経過を見る必要があるとされた。
- ・ 同年12月死亡。
- ・ 平成17年2月3日、北本厚生科学審議会疾病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会委員長によって、ウエスタンプロット及び病理検査の結果、vCJDを強く疑われ、同日、厚生労働省に報告。
- ・ 2月4日、診断の確定及び今後の対応について議論。

### 2 症例についての審議結果

本日、CJDサーベイランス委員会が開催され、国内における最初のvCJD症例が確定された。

- ・ 診断根拠：プリオン蛋白遺伝子変異がみられず、vCJDに特徴的な病理所見及びウエスタンプロットの所見により、vCJDの確実例と判断した。
- ・ 発症原因：輸血歴はなく、平成元年頃の海外渡航歴から見て、短期間ではあるが、英国滞在時の曝露の可能性が現時点では有力と考えられる。

### 3 今後の主な対応

- ・ 発症原因及び二次感染の可能性について更なる調査を行う。
- ・ 国民に対して、CJDに関して正しい知識の普及等を行う。
- ・ 省内関係部局長による連絡調整会議を開催し、適切な対応を進める。

なお、この疾患は、通常の生活で、人から人へは感染するものではないことから、二次感染を心配する必要はない。



## 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（ $vCJD$ ）に係る感染経路について

平成17年3月5日

CJDサーベイランス委員会

### 1. 調査方法

平成17年2月4日に $vCJD$ の確実例と判断して以降、感染経路を把握するため、以下の調査を実施した。

- ・ 御家族及び主治医等へのヒアリング調査
- ・ 患者御本人のパスポート及び出帰国記録による海外渡航歴の確認

### 2. 調査結果

#### 1) 海外渡航歴の状況

御家族へのヒアリング、患者御本人のパスポート及び出帰国記録の調査から、次の内容が確認された。

- 1990年前半に、 $vCJD$ 患者発生国である英国に24日間程度、フランスに3日間程度、 $vCJD$ 患者非発生国に2週間程度滞在。
- 1976年～1979年にかけて、 $vCJD$ 患者非発生国への渡航歴がある。

#### 2) 食生活について

御家族へのヒアリングから、次の内容が確認された。

##### ① 国内の食生活

- 偏食は無かった。外食は少なく、和食中心の家庭料理がほとんどであった。
- 牛肉の摂取は月に2～4回程度。なお、家庭料理では内臓を用いた料理は無かった。

##### ② 海外渡航当時の食生活

###### ア 英国

- 朝食は、日本食が多く、昼食・夕食は主に現地食。
- 地方の庶民料理を好む。キドニーパイ、ローストビーフ、ブラックプディング、カレー、ソーセージ（豚又は羊）、ハンバーガー、グレイビーソースを喫食。なお、キドニーパイ以外の内臓を用いた料理を喫食したか否かは、不明。

###### イ その他渡航国

- 食事内容については不明。

### 3) 手術歴、輸血歴等について

御家族及び主治医等へのヒアリングから、次の内容が確認された。

- 手術歴、輸血歴、歯科治療歴、鍼治療歴、ピアス、刺青等は無し。
- 海外渡航中の医療機関受診歴は無し。

## 3. 英国等渡航当時におけるBSE及びvCJD患者の発生・対策の状況

### 1) 海外の状況

渡航先国の中、vCJD患者発生国は英国及びフランスであり、これらの国の状況については以下のとおり。

#### ① BSE及びvCJD患者発生状況

##### ア 英国

- ・ 1990年当時、BSEの発生が確認されていたのは英国及びアイルランドであり、その大多数(約99%)が確認された英国では、1989年は7,228頭、1990年は14,407頭、1991年は25,359頭となっている(2005年3月3日現在、国際獣疫事務局調べ)。
- ・ vCJD患者の発生については、1994年1月に初めて確認され、これまで154例が報告されている(2005年2月8日現在)。

##### イ フランス

- ・ フランスにおいては、1990年6月、BSEを家畜伝染病に指定し、届出を義務付けたことから、1990年以前の正確な統計は得られていないが、1991年は5頭、1992年は0頭となっている(2005年3月3日現在、国際獣疫事務局調べ)。
- ・ vCJD患者の発生については、1994年2月に初めて確認され、これまで9例が報告されているが、これらの患者については、英国滞在歴はない(2005年2月8日現在)。

#### ② 対策の状況

##### ア 英国

- ・ BSEに関する食品安全対策については、1989年11月に脳、脊髄、脾臓、胸腺、扁桃、腸を「特定危険部位」として、法的に食用目的の販売を禁止した。
- ・ また、英国食品基準庁のBSE対策評価報告書〔2000年12月報告〕において、vCJDの発生原因である可能性が指摘されている頭肉(head meat)及びせき柱などを用いたMRM※については、
  - ① 頭部は1992年3月に脳除去後の頭部の肉の使用を禁止、さらに1996年3月には「特定危険部位」に指定され食用禁止措置がとられた。
  - ② せき柱は1995年12月に禁止措置がとられた。

※ mechanically recovered meat, 機械的回収肉:肉の付着した骨を粉砕したのち、骨くずを除いて回収された挽肉。

#### イ フランス

- ・ フランスにおいては、1989年8月に英国からの反芻動物への飼料としての肉骨粉輸入禁止措置をとっている。国内対策として、1990年12月にBSE牛把握のための監視体制を構築し、1996年3月に英国からの牛の輸入を禁止した。更に、1996年6月に脳、眼、せき髄について特定危険部位として、食用及び家畜飼料からの除去並びに焼却処分を実施。1997年1月MRMの製造禁止。

### 2) 国内の状況

#### ① BSE及びvCJD患者発生状況

- ・ 1996年4月、BSEを家畜伝染病及び食肉検査の対象疾病に指定し、監視対象とした。2001年に3頭のBSEが初めて確認され、2005年3月までに計15頭となっている。

#### ② 対策の状況

- ・ 1951年以降、英国本島からの牛肉について、1990年7月以降、英国からの生きた牛について輸入停止措置を講じた。1996年3月、英国本島からの牛肉加工品及び肉骨粉等、北アイルランドからの牛肉について輸入を停止した。

## 4. 検証

vCJDの感染経路については、①BSE牛の経口摂取、②vCJD患者の血液による感染、③観血的な医療行為等に伴う感染、が考えられるため、(1)御家族及び主治医等からの情報、(2)過去の全てのパスポート等による情報から、上記2、3を踏まえ感染経路について検証した。

1)②vCJD患者の血液による感染や、③観血的な医療行為等に伴う感染については、考えられる主要な感染経路を調査した結果、過去の手術歴等から、これらを経路とした曝露の可能性は、ほぼ無いものと判断された。

### 2) ①BSE牛の経口摂取の可能性

(曝露リスク)

- 「3. 英国等渡航当時におけるBSE及びvCJD患者の発生・対策の状況」を踏まえると、1990年当時のフランスにおける曝露の可能性、日本における曝露の可能性は否定できないが、vCJD患者発生の曝露リスクの一つの目安として、

BSE牛の頭数を考えた場合、1990年当時の英国における曝露リスクが他国より相対的に高いと判断される。

- 英国において摂取したとされる食品の中に、英国食品基準庁のBSE感染源プロジェクトM03108（2002年10月）が提示している、MRMを含有している食品に該当するものとして、ハンバーガー、グレイビーソース等が含まれている。

#### (短期間曝露での発症の可能性)

- これまでヨーロッパ以外で発症している、米国及びカナダの事例は、各々1979年～1992年、1987年～1990年にかけて英国に滞在歴があるが、本事例は24日程度と短期間の滞在となっているため、発症閾値が重要となる。
- ヒトにおけるvCJDの発症機序はまだ解明されていないが、英国獣医研究所において牛がBSEを発症するBSEプリオンの最少量（閾値）については、BSE牛の脳組織0.1g、0.01g、0.001gを経口投与した場合、0.1g投与群で15頭中3頭、0.01g投与群で15頭中1頭、0.001g投与群で15頭中1頭の発症が確認されている（「日本における牛海綿状脳症（BSE）対策について 中間とりまとめ」（平成16年9月 食品安全委員会）報告より）。
- このように、個体差はあるにしても、少量において発症する牛の事例が存在しており、これをヒトの場合にそのまま適用することは無理があるとしても、ヒトにおいて少量のBSE牛の経口摂取をもって発症し得ないとはいえない。

以上のとおり、ヒトにおいても発症閾値の存在が考えられるが、BSE牛の経口摂取の可能性の検討は、限られた情報の下で検討するため、BSE牛を経口摂取しうる蓋然性の検討となり、「牛由来食品の食事回数とその量」並びにその牛由来食品がBSE牛由来であるかは供給元である「BSE牛の頭数」と関係すると思料される。

このようなことから、フランスでの食生活が不明なことなどもあり、フランス及び日本における曝露の可能性を完全に否定するものではないものの、英国滞在時の曝露の可能性が最も高い説明力を有する。

## 5. まとめ

感染経路の厳密な特定は、曝露が疑われる期間から既に長期間が経過しており、情報が限られていることなどから困難であるが、いずれの感染経路が最も高い説明力を有するかを検討した結果、上述の情報に基づけば、他の可能性を完全に否定するものではないものの、英国滞在時の曝露の可能性が有力、との判断に到った。

なお、本事例はBSE牛の経口摂取による曝露が短期間に行われたと考えられたものであるが、より厳密に感染経路を判定するためにも、今後、発症機序解明の研究がより一層進むことを期待する。