

2) ウイルス分離：患児の咽頭拭い液を B95-8 細胞に接種してウイルス分離を行った⁶⁾⁻⁹⁾。

3) ウイルス遺伝子の解析：咽頭拭い液または血清から直接、あるいは B95-8 細胞で分離されたウイルス培養上清から、Trizol 試薬を用いて RNA を抽出し、それを鋳型にしてランダムプライマーと逆転写酵素を用いて cDNA を作製した。その後、麻疹ウイルス特異的プライマーを用いて PCR 法により H 遺伝子あるいは N 遺伝子の一部を増幅し、その塩基配列を常法により決定した。この塩基配列及び推定アミノ酸配列を、ワクチン株及び既知のタイプの野外流行株の配列と比較検討した⁶⁾⁻⁸⁾。

〔倫理面への配慮〕

被験者が成人の場合には本人に、未成年者の場合にはその保護者に、血中抗麻疹ウイルス抗体の測定を行う旨説明し、了承を得た。また、麻疹ワクチン接種後に麻疹に罹患した患児の保護者に、麻疹ウイルスの分離と同定を行う旨説明し、了承を得た。

〔結 果〕

1) 年齢別中和抗体価の測定：麻疹罹患の既往が明らかな者は、いずれの年齢層においても、高力価の麻疹中和抗体を保持していた（図 1）。一方、ワクチン接種者では、とくに小児期に、麻疹既往者に比べて中和抗体価が有意に低かった（表 1）。また、中和抗体の持続期間も短く、ワクチン接種後 15～20 年すると中和抗体価の低下する傾向がみられた。なお、この中和抗体価測定においては、遺伝子型 D5 タイプの野外流行株を抗原として用いた。

2) 年齢別 HI 抗体価の測定：HI 抗体価も中和抗体価の年齢別推移と同様の傾向を示した（図 2）。ただし、HI 抗体価は中和抗体価より低値で、明らかに中和抗体陽性でも HI 抗体陰性と判定される検体も多くみられた。しかし、HI 抗体測定法が低感度であること以外には、両測定法による抗体価は良く相関していた（図 3）。

3) ウイルス株間における抗原性の比較：中和抗体価測定における抗原として遺伝子型 D5 タイプ以外に、D3 タイプの野外流行株及びワクチン株の親株であるエドモントン株を用いて比較検討したが、いずれの抗原を用いてもほぼ同様の抗体価が得られた（図 4、5）。

4) ワクチン接種後に典型的麻疹症状を呈した症例の解析：ワクチン接種後 2 週間以内に麻疹症状を呈した患児から麻疹ウイルスが分離されたが、それらはワクチン株ではなく野外流行株であった（表 2、3）。また、それらの患児の中和抗体価は低かった。一方、ワクチン接種後 2～6 ヶ月経過して典型的麻疹症状を呈した患児からは麻疹ウイルスは分離されず、RT-PCR により麻疹ウイルス RNA が検出されるのみであった。それらの患児は麻疹ウイルスに対する高い中和抗体価を有していた（表 2）。

〔考 察〕

麻疹ワクチン接種者、麻疹既往者いずれの場合でも、個々人の血清は、ワクチン株親株及び 2 種類の異なる遺伝子型（D3 及び D5 タイプ）の野外流行株に対して同程度の中和抗体価を示した。ワクチン株と最近の流行株それぞれを比較するといくつかの遺伝子変異がみられ、ウイルスエンベロープ H 蛋白遺伝子変異によるウイルス抗原性や赤血球凝集性等も若干異なっていることもわかってきた^{6), 7)}。しかし、これらの変異にもかかわらず、現行麻疹ワクチンの感染防御能（中和抗体）誘導効果は、ほとんど影響を受けていないことが示された。一方、ワクチン接種による中和抗体誘導効果を自然麻疹感染の場合と比較すると、ワクチン接種者においては平均中和抗体価が有意に低く、また、その持続期間が短くて、ワクチン接種後 15～20 年すると中和抗体価の低下する傾向がみられた。ワクチン接種後 20～30 年以上経過した者では再び中和抗体価の上昇がみられ、この時期に野外流行株への暴露の機会が増加する可能性が示唆された。この時期は乳幼児の育児時期に一致しており、麻疹感染者が身近にいることが関係していると思われる。

小児では、ワクチン接種後 2～6 ヶ月経過しても感染防御免疫の誘導が不十分で、野外流行株によ

る麻疹に罹患する症例が時にみられた。安全性は保ちつつ、より有効性を高めるワクチンの改良が望まれる。しかし、このような症例でも麻疹ウイルスは PCR で検出されるのみであり、ウイルス分離は陰性であった。すなわち、このような症例は、ウイルスをまき散らして感染源になる危険性は低いものと考えられた。一方、このような患児においては、抗体介在性ウイルス感染促進等の機序を介して、通常の麻疹とは異なる感染動態を呈し、将来 SSPE を発症しやすくなる可能性も考えられる。この点について今後検討する必要があると思われる。

麻疹抗体の測定には HI 抗体法がよく用いられる。HI 抗体法は比較的簡便で、一度に多数の検体を処理できるという利点があるが、一方、その検出感度がやや低いという欠点もある。今回の調査でも、明らかに中和抗体陽性で HI 抗体陰性の血清が少なからず認められた。麻疹の疫学調査を正確に行うためには、HI 抗体法より鋭敏な抗体検査法を用いる必要がある。今回我々が用いた中和抗体測定法は、HI 抗体法に比べるとやや手間がかかるが、その感度は高く、しかも、麻疹ウイルスに対する主要な感染防御能を測定することができる。今回の研究目的のひとつとしてあげたように、ワクチン株と野外流行株に対する感染防御能の異同の有無を調査したり、個々人の感染防御能を正確に解析する研究においては、中和抗体測定法は最良の検査法ということができる。

【結 論】

現行麻疹ワクチンの感染防御効果は、最近の野外流行株の H 蛋白抗原性の変化による影響をほとんど受けていないことが示された。しかし、ワクチン接種者においては、自然麻疹感染の場合に比べて、中和抗体価がやや低く、持続期間も短くて、ワクチン接種後 15~20 年すると中和抗体価の低下する傾向がみられた。ワクチン接種後 20~30 年以上経過した者では再び中和抗体価の上昇がみられ、この時期に野外流行株への暴露の機会が増加する可能性が示唆された。また、小児では、ワクチン接種後 2~6 ヶ月経過しても感染防御免疫の誘導が不十分なため野外流行株による麻疹に罹患する症例が時にみられた。安全性は保ちつつ、より有効性を高めるワクチンの改良が望まれる。しかし、このような症例でも麻疹ウイルスの排出はほとんどなく、感染源になる危険性は低いものと考えられた。一方、このような患児が将来 SSPE を発症しやすいか否かについては今後の検討を要する。

【参考文献】

- 1) 植田浩司、田中能文、宮崎千明、柴田瑠美子、西間三馨：重症心身障害児・者における麻疹生ワクチン接種後の抗体価の持続に関する研究。厚生省「精神・神経疾患研究」平成 7 年度研究報告書：121-124, 1996
- 2) 今野貞夫、石川恭子、藤森宗徳、赤塚祐計、伊藤ルミ、入枝幸三郎、忍足美代子、大浜博利、柏崎良子、木屋和見、久保美智子、篠崎正樹、清水精子、瀬古雅弘、成瀬孟、平沢与枝子、堀田光臣、山本昌夫、渡辺福、小林廣茂、江澤健一、鈴木一義、堀内清：麻疹ワクチン「チバ」の千葉市における市販後臨床調査(II)-ワクチン接種者の追跡調査成績。小児科臨床 52:269-275, 1999
- 3) 菅野恒治、梶田房男、和田博泰、高砂子祐平、藤原哲郎、佐々木繁子、中山哲夫：乾燥弱毒性麻疹おたふくかぜ風疹混合ワクチンを接種した肢体不自由児の閉鎖集団における 5 年度の追跡調査。日本小児科学会雑誌 99:527-533, 1995
- 4) Whittle, H., Aaby, P., Samb, B., Cisse, B., Kanteh, F., Soumare, M., Jensen, H., Bennett, J., and Simondon, F.: Poor serologic responses five to seven years after immunization with high and standard titer measles vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18:53-57, 1999
- 5) Davidkin, I., and Valle, M.: Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 16:2052-2057, 1998
- 6) Shibahara, K., Hotta, H., Katayama, Y., and Homma, M.: Increased binding activity of measles virus to monkey red blood cells after long-term passage in Vero cell cultures. *J. Gen. Virol.* 75:3511-3516, 1994
- 7) Katayama, Y., Shibahara, K., Kohama, T., Homma, M., and Hotta, H.: Molecular epidemiology and

changing distribution of genotypes of measles virus field strains in Japan. J. Clin. Microbiol. 35:2651-2653, 1997

- 8) 堀田博、片山友子、伊藤正恵、本間守男：麻疹ワクチン接種後に麻疹症状を呈した患児から得られたウイルス株の解析。厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染」調査研究班、(班長 北本哲之) 平成 11 年度研究報告書：30-37, 2000
- 9) Kobune, F., Sakata, H., and Sugiura, A.: Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. J. Virol. 64:700-705, 1990

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Itoh, M., Katayama, Y., Homma, M., and Hotta, H.: Analysis of measles virus isolates obtained from patients who presented measles-like symptoms after vaccination. (in preparation)
- 2) Katayama, Y., Kohso, K., Sato, T. A., Homma, M., and Hotta, H.: Characterization of the P gene and P protein of wild-type measles virus in Japan. (in preparation)
- 3) 高祖清泰：麻疹ウイルス野生株の P 遺伝子および P 蛋白の解析。神戸大学医学部紀要 60:193-201, 2000.
- 4) Katayama, Y., Hirano, A. and Wong, T. C.: Human receptor for measles virus (CD46) enhances nitric oxide production and restricts virus replication in mouse macrophages by modulating production of alpha/beta interferon. J. Virol., 74:1252-1257, 2000.

2. 学会発表

なし

NT titer

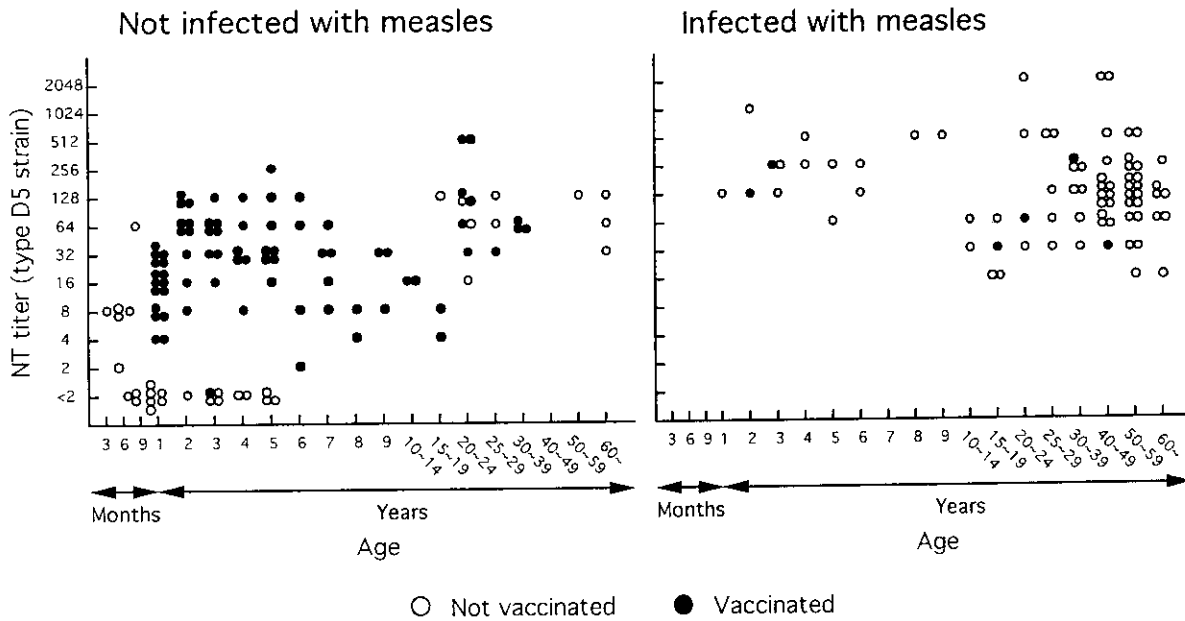


Fig. 1. NT antibody titers against measles virus

Table 1. Comparison of NT antibody titers against measles virus between vaccinees and measles patients.

Group	NT titer (Log ₂)
Vaccinee ^{a)} (≤ 9 y. o.; n=63)	4.7 ± 1.6 ^{c)}
Measles ^{b)} (≤ 9 y. o.; n=12)	8.0 ± 1.0

a) No past history of measles.

b) Not vaccinated.

c) $P < 0.001$ (F distribution test).

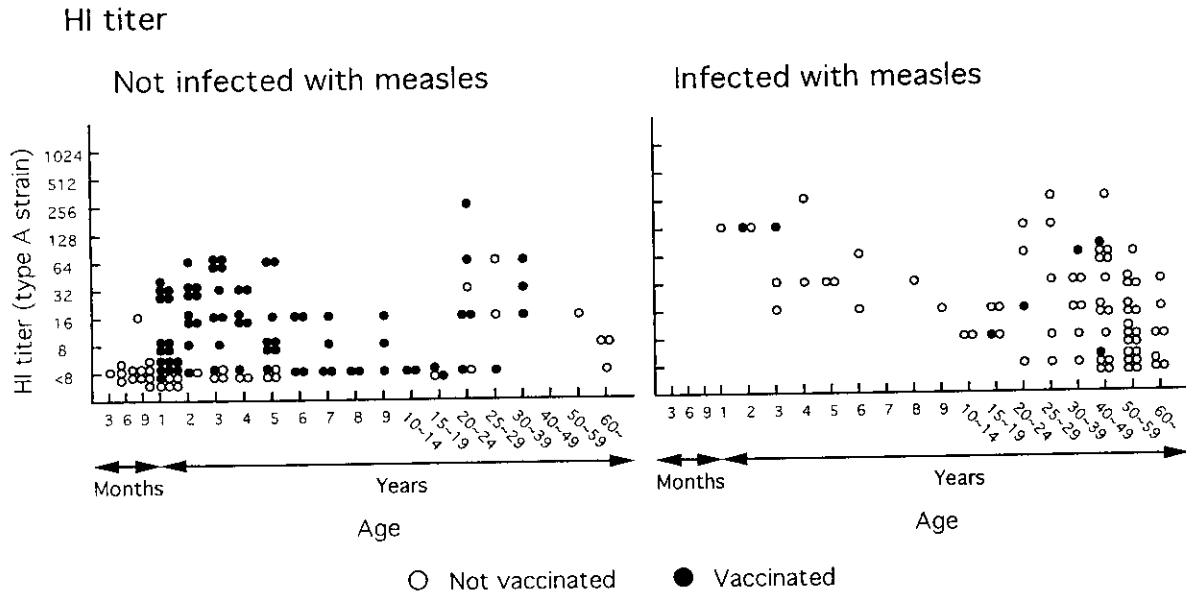


Fig. 2 . HI antibody titers against measles virus

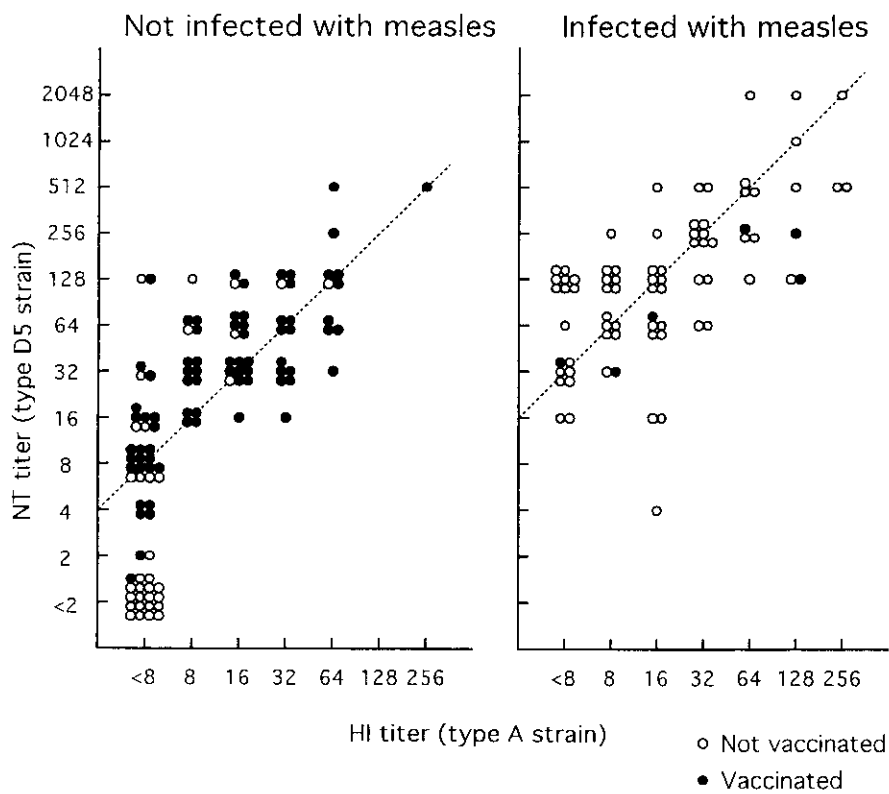


Fig. 3. Comparison between NT and HI antibody titers

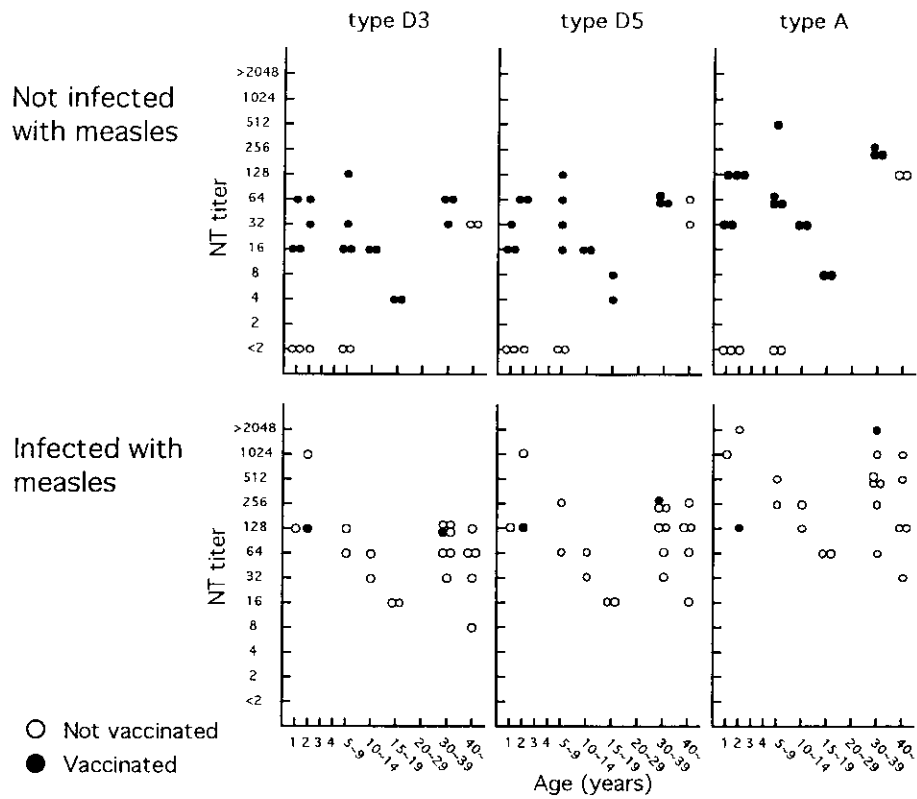


Fig. 4. Comparison of NT antibody responses to different measles virus strains

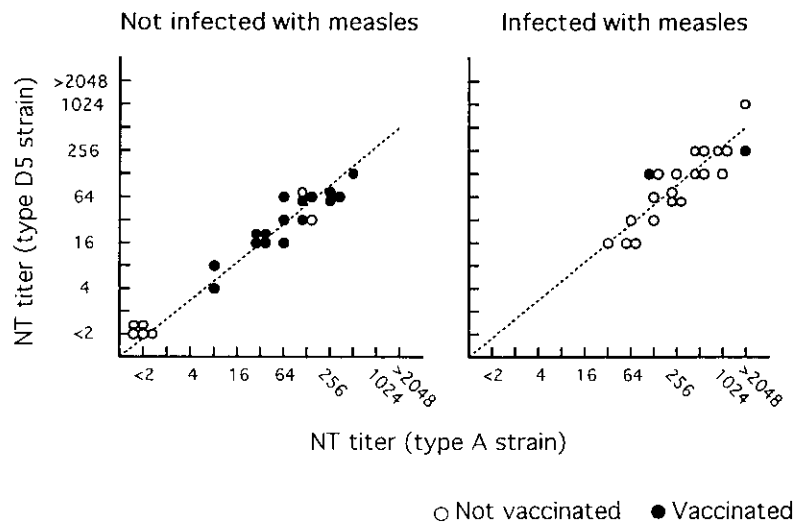


Fig. 5. Comparison of NT antibody responses to different measles virus strains

Table 2. Summary of 7 cases of MV infection after vaccination

Patient	Initial Age	Sex	Duration to onset after vaccination	Skin eruption	Koplik's spot	Fever	MV isolation	Detection of genome by PCR	MV type	NT titer (3~5th day after onset)
1 M.K.	1y11m	F	8 days	+	nd	nd	+	H N	D3	4
2 A.O.	1y8m	F	10 days	+	-	41°C	+	H	D5	<4
3 S.S.	2y	M	11 weeks	+	-	38°C	-	H	D3	64
4 K.A.	1y8m	M	7 months	nd	+	40°C	-	H	D5	nd
5 M.I.	3y	F	>3 months	+	nd	38.4°C	-	H N	D5	256
6 J.S.	1y1m	M	6 weeks	+	-	39.5°C	-	H	D5	64
7 H.M.	1y8m	F	6 months	+	+	40°C	-	N	D3/D5	16

nd; Not determined.

Table 3. Analysis of the H gene of MV from measles patients who had received MV vaccination

Strain	Nucleotide sequence of the H gene																												Type
(A)ED/Vac	1008	1021	1022	1035	1043	1061	1127	1133	1142	1169	1179	1184	1189	1224	1232	1266	1289	1307	1356	1385	1430	1461	1475	1481	1496	1499	1520	A	
(D3)CHICAGO	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D3
(D5)PALAU	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D5
1 M.K.	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D3
2 A.O.	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D5
3 S.S.	T	G	C	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D3
4 K.A.	*	*	*	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D5
5 M.I.	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D5
6 J.S.	-	-	-	-	-	T	-	G	-	G	C	A	T	-	T	A	-	G	A	-	A	-	A	-	T	A	-	A	D5

*; Not determined.

特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票をもとにしたクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像とこれをもとにしたサーベイランス結果

班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
班 員：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
研究協力者：志賀 裕正（東北大・医・神経内科）
研究協力者：村井 弘之（九州大・脳研・神経内科）
研究協力者：森若 文雄（北海道大・大学院脳科学・神経病態・神経内科）
研究協力者：西川 隆（大阪大・大学院医・D3 生体統合医学精神医学）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大・医・神経内科）
研究協力者：山田 正仁（金沢大・医・神経内科）
研究協力者：小林 央（新潟大・脳研）
研究協力者：黒田 重利（岡山大・医・神経精神）
研究協力者：水澤 英洋（東京医歯大・大学院総合研・脳神経機能病態学）
研究協力者：岩淵 潔（神奈川県総合リハビリテーションセンター）
研究協力者：黒岩 義之（横浜市大・医・神経内科）
班 長：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）

〔研究要旨〕

1999 年度に研究班によって収集されたクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床個人調査票を解析することにより、(1) わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像を明らかにする、(2) 臨床個人調査票を利用する場合の限界について検討する、という 2 点の目的で、研究を実施した。さらに、臨床個人調査票などのデータをもとに研究班が実施したサーベイランスの結果の解析を行った。臨床個人調査票のデータについては診断の確実性などの問題点もあるが、サーベイランスではこれらの点が解決されている。しかし、死亡数との比較より、患者の補足率は今後の検討課題である。サーベイランスでは 112 例が報告され、このうち 90 例が新規登録例であった。新規登録例のうち 5 例でプリオン蛋白遺伝子異常を認め、3 例が硬膜移植歴を有していた。硬膜移植は 1987 年以前に行われており、移植から発病までの期間の延長傾向が続いている。

Epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: availability of clinical data of patients with the diseases receiving a public aid for treatment and results of a surveillance

Nakamura Yosikazu,¹⁾ Sato Takeshi,²⁾ Yusei Shiga,³⁾ Hiroyuki Murai,⁴⁾ Fumio Wakamori,⁵⁾ Takashi Nishikawa,⁶⁾ Shigeki Kuzuhara,⁷⁾ Masahito Yamada,⁸⁾ Hisashi Kobayashi,⁹⁾ Shigetoshi Kuroda,¹⁰⁾ Hidehiro Mizusawa,¹¹⁾ Kiyoshi Iwabuchi,¹²⁾ Yoshiyuki Kuroiwa,¹³⁾ and Kitamoto Tetsuyuki¹⁴⁾

1:Department of Public Health, Jichi Medical School

2:Khonodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

3:Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

4:Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

5:Division of Neurology, Department of Neurological Disorders, Neurological Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine

- 6:Department of Clinical Neuroscience Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine
7:Department of Neurology, Mie University School of Medicine
8:Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine
9:Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
10:Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School
11:Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences
12:Department of Neurology and Psychiatry, Kanagawa Rehabilitation Center
13:Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine
14:Department of Neuropathology, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

In 1999, clinical data for 156 patients with Creutzfeldt-Jakob disease were obtained by the Research Committee through local prefectural governments. The patients received the public aid for the treatment of the disease, and the data, which physicians treating the patients made, were handed in to the governments when the patients applied the aid. Through analyzing the data, we observed the epidemiologic features of the disease in Japan, and discussed the availability of the data for the source of epidemiologic researches. Of the 156 patients, 53 were males and 103 were females. Sixty-two patients were suffered from the disease in 1999, 39 were in 1998, and 29 were in 1997. The longest history of the disease was 13 years. Patients with their 60's years of age were most prevalent (60 patients), followed by 50's (44 patients) and 70's (29 patients). Because the data includes some problems, we have to observed the epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in this country through some different data source, considering the advantages and the disadvantages. On the other hand, in the surveillance system, in which neurologists obtained detailed data from patients and physicians who treated the patients, correct information was obtained and exact epidemiologic and clinical features were observed. The average durations from the onset of the disease and appearance of clinical symptoms were a few months, which told us the rapid progress of the disease. Three new cases with cadaveric dura transplantation were observed. All of them were transplanted before 1987, when the treatment methods of the graft changed, and the duration between the transplantation and disease onset became longer.

〔はじめに〕

わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の記述疫学像は、1996年に実施された全国疫学調査¹⁾、及びこれに引き続き厚生省によって実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」^{2、3)}で観察されている。しかし、1999年4月からの「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」施行により、クロイツフェルト・ヤコブ病は4類感染症に指定され、サーベイランス対象疾患となったため、「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」は同年3月までで終了した。これとは別に1999年度から、特定疾患治療研究事業で医療費の公費給付制度を受けている難病患者について、申請時に添付する臨床個人調査票が研究目的で利用することが可能となり⁴⁾、新たな疫学データのソースとして利用できるようになった。

遅発性ウイルス感染調査研究班では臨床個人調査票などの情報をもとに、研究協力者である専門医を医療機関に派遣し、詳細な情報収集を行うサーベイランスを本年度から開始した。具体的には患者の診察や主治医からの情報収集を行い、最終的には関係者全員でサーベイランス委員会を開催して1例ごとに検討を加え、クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像・臨床像を明らかにしていった。

本研究ではこれらの情報源をもとに明らかにされたわが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の解析を行った。

〔目 的〕

本研究では1999年度に研究班によって収集されたクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床個人調査票を解析することにより、(1)わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像を明らかにする、(2)臨床個人調査票を利用する場合の限界について検討する、(2)という2点の目的で、実施した。さらに、サーベイランス委員会によりクロイツフェルト・ヤコブ病と確定した症例について、疫学像、臨床像を明らかにすることを目的とした。

〔方 法〕

A. 臨床個人調査票の解析

1999年度に特定疾患治療研究事業で治療費の公費負担申請を行い、対象となったクロイツフェルト・ヤコブ病患者を対象とした。申請時に提出される臨床個人調査票のうち、研究に使用することについて患者本人(あるいは家族)が同意したものについては、そのコピーが厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班(班長:北本哲之)に送付されてくる。本研究ではこれを解析した。なお、1999年度は、臨床個人調査票について厚生省が疾患ごとに様式を示したが、都道府県によって異なる様式が使用されており、本研究の対象者全員に関して統一した情報が収集できたわけではない。しかし、多くの患者について、性、年齢、新規・更新の別、発病時年齢、既往歴、症状、臨床所見、診断の確実度などの情報が記載されている。

なお、研究班に集められた臨床個人調査票は、都道府県によって受給者本人(あるいはその家族)が研究目的で使用することに対して同意していることを確認したものだけであり、情報利用についてのインフォームド・コンセントについては問題なく、倫理的にも問題のない研究方法である。

B. サーベイランス結果の解析

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999年度より、クロイツフェルト・ヤコブ病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班に送付され、難病の研究に活用されることとなった。研究班では神経内科の専門医を全国のブロックごとにサーベイランス委員として配置し、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。サーベイランス委員は定期的に開催される研究班のサーベイランス委員会で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について評価(診断の確実性、病態[孤発例・家族性]、原因[硬膜移植例など])を行っている。本稿では2000年10月3日に開催された研究班サーベイランス委員会で検討された結果を報告する。

サーベイランスでは患者本人(あるいは家族)、及び主治医の同意のもとに情報収集を行っており、情報利用についてのインフォームド・コンセントについては問題なく、倫理的にも問題のない研究方法である。

〔結 果〕

A. 臨床個人調査票の解析

全国47都道府県のうち、37都道府県から合計156人分の臨床個人調査票が提出された。表1に都道府県別対象患者数を示す。東京都が最も多く15人、次いで千葉県の10人であった。また、男が53人、女が103人で女が男の倍であった。表2に発病年次別患者数を示す。1999年が最も多く62人、次いで1998年の39人、1997年の29人となっていた。最も経過の長い患者は1986年に発病した者(発病後13年が経過)であった。

発病時の年齢分布を性別に表3に示す。60歳代が最も多く60人、次いで50歳代の44人、70歳代の29人であった。40歳未満の若年発病例は6人おり、最年少は26歳であった。このうち2人は硬膜移植歴を有していたが、他の4人は硬膜移植歴なし、あるいは移植歴に関する記載がなかった(ただし、手術の既往などから全員、移植例はないものと思われる)者である。いわゆる新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の患者かどうかは臨床個人調査票からは判断がつかなかった。

既往歴の有無を表4に示す。外傷で6人、手術歴で37人、開頭術で9人、硬膜移植歴で10人、輸血歴で5人がそれぞれ「あり」と記載されていた。表4に示すように、項目によっては記載がない調査票も多い。クロイツフェルト・ヤコブ病の危険因子であるヒト乾燥硬膜移植歴^{5, 6)}の有無は「なし」とされた調査票が131人、「不明」と明記された調査票が1人で、残りの14人については記載がなかった。

主要症状の出現頻度は表5に示すとおりであった。意識障害と視覚異常で記載がない例が多いのは、調査票自体に記載欄がないものが多いためである。進行性でない症例、痴呆が出現していない症例など、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断名を疑わせるものの中には存在する。

主要所見の出現頻度は表6に示すとおりであった。脳波所見であるPSD、画像(CT、MRIなど)所見である脳萎縮は多くの症例で出現していた。プリオン蛋白遺伝子の異常の有無は多くの症例で検索されていなかった。

診断名と診断の確実性は表7に示すとおりであった。クロイツフェルト・ヤコブ病が146人、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が8人で、致死性家族性不眠症はいなかった。病名の記載がない2人は調査票自体に上記3種類の病名記載欄がないものであった。また、確実例と記載された者が33人、ほぼ確実例とされた者が97人、容疑例とされた者が5人、確実性について記載のない者が20人であった。

B. サーベイランス結果の解析

2000年9月末日までに研究班事務局に届いた臨床調査個人票は156件155人例(重複例1例を含む)であった。このうち109例に関する情報がサーベイランス委員によって収集され、委員会に報告された。さらに、訪問調査を行う中で臨床調査個人票では情報が得られていないクロイツフェルト・ヤコブ病患者9例が把握され、これらについても同様の情報収集を行った。従って、今回検討を行った患者は合計118例である。このうち2例は委員会でクロイツフェルト・ヤコブ病が否定され(1例は、前頭葉・側頭葉萎縮症、他の1例は脊髄小脳変性症)、4例は保留として今後とも情報収集を継続することとなった。この6例を除く112例がクロイツフェルト・ヤコブ病と判定された。また、このうちの22例は以前の全国調査(1996年実施)や1999年3月まで実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」で報告された症例であった。従って今回新たにクロイツフェルト・ヤコブ病として登録された症例は90例である。

表8に患者の性・発病年の分布を、報告例全員と新規登録例のみ(再掲)で示す。発病年は1999年が最も多かった。

表9に発病時の年齢分布を病態別に示す。全患者112例のうちクロイツフェルト・ヤコブ病が105例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が7例であった。クロイツフェルト・ヤコブ病のうち孤発例と判定された者(プリオン蛋白遺伝子の異常を認めない例、及びプリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例)が86例、プリオン蛋白遺伝子に異常を認め家族性と判定された者が8例、プリオン蛋白遺伝子には異常を認めなかったが兄弟にクロイツフェルト・ヤコブ病患者がいる家族例が1例、硬膜移植の既往がある者が10例であった。全患者で見ると60歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢も60歳代であった。硬膜移植例及びゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病では年齢が低い傾向が見られた。

主要症状・所見の出現頻度を表10に、発病から症状出現までの期間を表11に示す。

プリオン蛋白遺伝子検索は68例で実施されており、このうち1例を除く67例で結果が判明していた。67例のうちプリオン蛋白遺伝子の異常を認めたのは14例で、その内訳はコドン102が6例、同180が3例、同200、同232がそれぞれ2例、同105が1例であり、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病患者で家系内集積傾向を示すものもみられた。

診断は全報告例ではクロイツフェルト・ヤコブ病確実例が12例、同ほぼ確実例が84例、同疑い例が9例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病ほぼ確実例が6例、同疑い例が1例であった。新規登録例では、クロイツフェルト・ヤコブ病確実例が8例、同ほぼ確実例が69例、同疑い例が7例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病ほぼ確実例が5例、同疑い例が1例であった。

若年発症者(39歳以下)は、5名新たに報告があり、内訳は2例がゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、2例が硬膜移植例、1例が孤発例であり、新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と判定され

た症例は確認されなかった。

今回新たに判明した硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病 4 例を表 12 に示す。1987 年 5 月の処理方法変更以前に移植を受けた者からの発病が続くため、移植からクロイツフェルト・ヤコブ病発病までの期間は長期化する傾向にある。なお、表 12 の最後の例（1983 年 4 月に脳腫瘍で移植の 29 歳発病例）は、2000 年 8 月末日までに感染症新法に基づく届出があった硬膜移植歴がある 8 例のうちの 1 例と、都道府県、性、年齢、移植年月日が一致しており、同一例と思われる。なお、他の 7 例で都道府県、性、年齢などから同一例と思われる患者はいない。また、これまでの全国調査、類縁疾患調査、および本調査で把握されず、文献的に確認されている硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者が 1 例ある（男、1985 年 12 月左顔面麻痺手術で使用、1996 年 6 月に 68 歳でクロイツフェルト・ヤコブ病発病、剖検により確実例）。

〔考 察〕

A. 臨床個人調査票の解析

わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の頻度については、全国調査¹⁾やサーベイランス^{2, 3)}など種々の情報源からその一端が明らかにされてきている。これに今回からは、医療費公費負担制度を受ける患者によって提出される臨床個人調査票が情報源として加わった。本研究は臨床個人調査票によって収集された情報を解析したものである。

1999 年度は前述の通り、厚生省の意向に反して臨床個人調査票の様式が統一されておらず、いくつかの都道府県で異なる様式が使用された。このため、収集された情報も統一されておらず、また、調査票の様式に含まれていても記載漏れなどが相当あり、情報源としては多少の問題を抱えたものとなった。

特定疾患治療研究事業は保険診療における患者の一部自己負担分を公費で肩代わりする制度である。このため、生活保護受給者など健康保険・国民健康保険の対象者以外の患者は制度の対象とならない。また逆に、対象者と認定されると医療費の自己負担が解消されるため、対象疾患ではなくても近縁疾患に罹患している患者からの申請もあり得る。図 1 に示すように人口動態統計から見たクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡者数や死亡率は上昇傾向にあり、同疾患の発病から数年以内の致命率がほぼ 100%であることに鑑みると、今回挙がってきた患者数は実際の患者数よりは相当少ないと考えることができる。

表 5、表 6 に示したように臨床症状や検査所見からクロイツフェルト・ヤコブ病が疑わしい例も存在している。また、通常は診断の確実度として世界保健機関（WHO）が採用しているものを用いている^{2, 7)}。これによると確実例は病理所見（剖検または生検）が必要であるが、33 例の確実例（表 7、クロイツフェルト・ヤコブ病に限っても 28 例）というのは、患者が生存中に申請がなされることを考えると、多すぎる。すなわち、診断の確実性について熟知していない臨床医が臨床個人調査票に記載した可能性もある。また、硬膜移植歴がないと推測される 40 歳未満の若年発症例が 4 人も存在することも、新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の可能性は否定できないものの、頻度としては多すぎる。また、10 年以上の経過を有する患者も診断について再検討する必要があるかもしれない。

B. サーベイランス結果の解析

臨床個人調査票の結果と比較すると、サーベイランスの結果は、診断名や診断の確実性においては格段に勝るものと考えられる。その理由として（1）専門医による情報収集、（2）サーベイランス委員会による症例ごとの検討、の 2 点を挙げることができる。

しかしながら、表 8 に示すようにサーベイランス委員会に上がってきた症例も発病年は 1998 年が 21 例（新規登録例のみ）、1999 年が 43 例であり、図 1 に示す死亡数から考えると少ないと言わざるを得ない。いかにして補足率を上げていくかが今後の課題であろう。

今回の検討例でプリオン蛋白遺伝子の異常を認めた症例が 112 例中 8 例（7%）存在した。しかしながら、プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例も多く、実際に遺伝子異常を持つ症例の割合はこれよりも高いものと思われる。委員会では遺伝子異常の検索を積極的に勧めており、今後、実体が明らかになってく

るものと思われる。

表 10、表 11 に示す臨床像は、一般的に考えられているクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床像と比較して、特に変わったものではない。特に表 11 に示す発病から主要症状出現までの期間の分布では、いずれの症状も極めて短期間に多くの症例で出現していることを示している。

硬膜移植例は新たに 3 例加わったが、いずれも 1987 年の処理法変更以前のものを使用していた。このために移植から発病までの期間は延長傾向にある。今後とも硬膜移植歴のあるものからクロイツフェルト・ヤコブ病が発症することは充分考えられる⁸⁾ ため、詳細な情報収集と観察が必要である。

本研究のうち、臨床個人調査票の解析に関する部分は厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染調査研究」班と同「特定疾患の疫学に関する研究」班の共同研究として実施された。

〔参考文献〕

- 1) Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, et al. : Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol.* 28:130-134, 1999
- 2) 厚生省保険医療婦局疾病対策課監修:クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル.新企画出版社, 東京 : 27-30, 1997
- 3) 中村好一、北本哲之、佐藤猛、他 : クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果. 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 : 55-65, 2000
- 4) 中村好一、玉腰暁子、稲葉裕 : 臨床個人調査票による患者実態調査とその体系的利用に関する試案。厚生省厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成 11 年度研究業績集 : 19-25, 2000
- 5) Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H: Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology.* 53:218-220, 1999
- 6) Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, et al.: A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol*; in press.
- 7) Masters CL, Harris JO, Gajdusek C, et al.: Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol.* 5:177-88, 1979
- 8) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, Sato T: Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect.* 125:201-205, 2000

〔研究発表〕

1. 論文発表
- 1) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Nakamura Y, Yanagawa H, Sato T: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology.* 55:718-721, 2000
- 2) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, Sato T: Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect.* 125:201-205, 2000
- 3) Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H, Kitamoto T, Sato T. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol.* in press

表 1. 都道府県別受給者数

	男	女	計
北海道	2	4	6
青森	1	1	2
岩手			
宮城			
秋田	1	2	3
山形	3		3
福島	2	4	6
茨城	2	3	5
栃木	1	2	3
群馬		2	2
埼玉	2	6	8
千葉	4	6	10
東京都	5	10	15
神奈川県	2	7	9
新潟	2	3	5
富山			
石川	1	3	4
福井		1	1
山梨			
長野	1	2	3
岐阜	3	3	6
静岡県		6	6
愛知県	3	2	5
三重		1	1
滋賀	1	3	4
京都	1	3	4
大阪	3	4	7
兵庫県	1	4	5
奈良			
和歌山			
鳥取			
島根		1	1
岡山	1	1	2
広島	3		3
山口	3	3	6
徳島		1	1
香川		1	1
愛媛		1	1
高知			
福岡	1	3	4
佐賀			
長崎	1	3	4
熊本			
大分	2	3	5
宮崎		1	1
鹿児島		2	2
沖縄	1	1	2
計	53	103	156

表 2. 発病年次別受給者数

発病年	受給者数
1986	1
1990	1
1992	2
1995	8
1996	9
1997	29
1998	39
1999	62
2000	2
記載なし	2
計	156

表 3. 性・発病時年齢別受給者

発病時年齢 (歳)	男	女	計
-29	2		2
30-39	2	2	4
40-49	1	9	10
50-59	15	29	44
60-69	23	37	60
70-79	10	19	29
80-89		5	5
記載なし		2	2
計	53	103	156

表 4. 既往歴の有無別受給者数

	外傷	手術歴	開頭術	椎弓 切除術	硬膜 移植歴	臓器 製剤	輸血歴
あり	6	37	9		10		5
なし	116	68	78	74	131	122	116
不明					1		2
記載なし	34	51	69	82	14	34	33
計	156	156	156	156	156	156	156

表 5. 主な症状の出現頻度

	進行性	ミオ クローヌス	痴呆	意識 障害	錐体路/ 錐体外路症状	小脳 症状	無動・ 無言	視覚 異常
あり	137	134	145	97	117	72	110	10
なし	1	13	2	14	17	36	31	1
不明		1	3	3	7	32	1	5
記載なし	18	8	6	42	15	16	14	140
計	156	156	156	156	156	156	156	156

表 6. 主要所見の出現頻度

	PSD	脳萎縮	遺伝子 異常
あり	121	109	12
±	1		
なし	27	40	24
検索中			2
不明	6	3	87
記載なし	1	2	31
計	156	156	156

表 7. 診断名と診断の確実性

	確実例	ほぼ 確実例	容疑例	記載 なし	計
クロイツフェルト・ヤコブ病	28	94	5	19	146
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	5	2		1	8
致死性家族性不眠症 記載なし		1	1		2
計	33	97	6	20	156

表 8. 対象患者の性・発病年の分布（サーベイランス）

		報告例全員	新規登録例
性	男	35 (31)	32 (36)
	女	77 (69)	58 (64)
発病年	— 1995	10 (9)	5 (6)
	1996	8 (7)	4 (4)
	1997	20 (18)	13 (14)
	1998	27 (24)	21 (23)
	1999	43 (38)	43 (48)
	2000	4 (4)	4 (4)
計		112 (100)	90 (100)

注) 括弧内は, %

表 9. 患者の発病時年齢分布[病態別] (サーベイランス)

年齢 (歳)	全患者	C J D				G S S
		孤発例 ¹⁾	家族性 ²⁾	家族性 ³⁾	硬膜移植例	
報告例全員						
20-29	2 (2)				2 (20)	
30-39	4 (4)	1 (2)			1 (10)	2 (29)
40-49	7 (6)	3 (3)	2 (25)		1 (10)	1 (14)
50-59	31 (28)	23 (27)	1 (13)	1	3 (30)	3 (43)
60-69	40 (36)	33 (38)	3 (38)		3 (30)	1 (14)
70-79	25 (22)	23 (27)	2 (25)			
80-89	3 (3)	3 (3)				
計	112	86	8	1	10	7
平均 (歳)	61.9	64.4	60.6	52.0	50.2	50.1
標準偏差 (歳)	11.6	9.4	12.3		15.9	10.7
新規登録例						
20-29	2 (2)				2 (67)	
30-39	3 (3)	1 (1)				2 (33)
40-49	4 (4)	2 (3)	1 (20)			1 (17)
50-59	24 (27)	19 (25)	1 (20)	1		3 (50)
60-69	29 (32)	27 (36)	1 (20)		1 (33)	
70-79	25 (28)	23 (31)	2 (40)			
80-89	3 (3)	3 (4)				
計	90	75	5	1	3	6
平均 (歳)	63.0	65.2	63.1	52	41.4	47.8
標準偏差 (歳)	11.7	9.5	12.2		19.0	9.7

注 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の異常を認めた例。

3) プリオン蛋白遺伝子の異常を認めないが、クロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴がある例。
 なお、括弧内は%

表 10. 主要症状・所見の出現頻度（サーベイランス）

	報告例全員	新規登録例
進行性	112(100)	90(100)
ミオクローヌス	104(93)	83(92)
進行性痴呆又は意識障害	111(99)	89(99)
錐体路症状	85(76)	68(76)
錐体外路症状	89(79)	70(78)
小脳症状	57(51)	42(47)
視覚異常	33(29)	27(30)
精神症状	69(62)	57(63)
無動・無言状態	99(88)	78(87)
PSD	92(82)	74(82)
基礎律動の徐波化	104(93)	83(92)
脳萎縮	95(85)	74(82)
高信号	49(44)	37(41)
計	112(100)	90(100)

注) 括弧内は%

表 11. 発病から主要症状出現までの期間[平均と標準偏差, 月]（サーベイランス）

	報告例全員	新規登録例
ミオクローヌス	1.0(6.4)	3.6(3.6)
進行性痴呆又は意識障害	2.6(5.9)	2.4(6.4)
錐体路症状	1.8(10.1)	5.3(9.8)
錐体外路症状	3.3(9.7)	4.9(9.2)
小脳症状	3.4(6.8)	3.0(7.4)
視覚異常	2.4(1.9)	1.9(2.0)
精神症状	1.5(5.5)	2.0(6.0)
無動・無言状態	1.4(10.6)	5.5(8.7)

注) 括弧内は標準偏差

表 1 2 . 硬膜移植例 (4 例) の詳細 (新規) (サーベイランス)

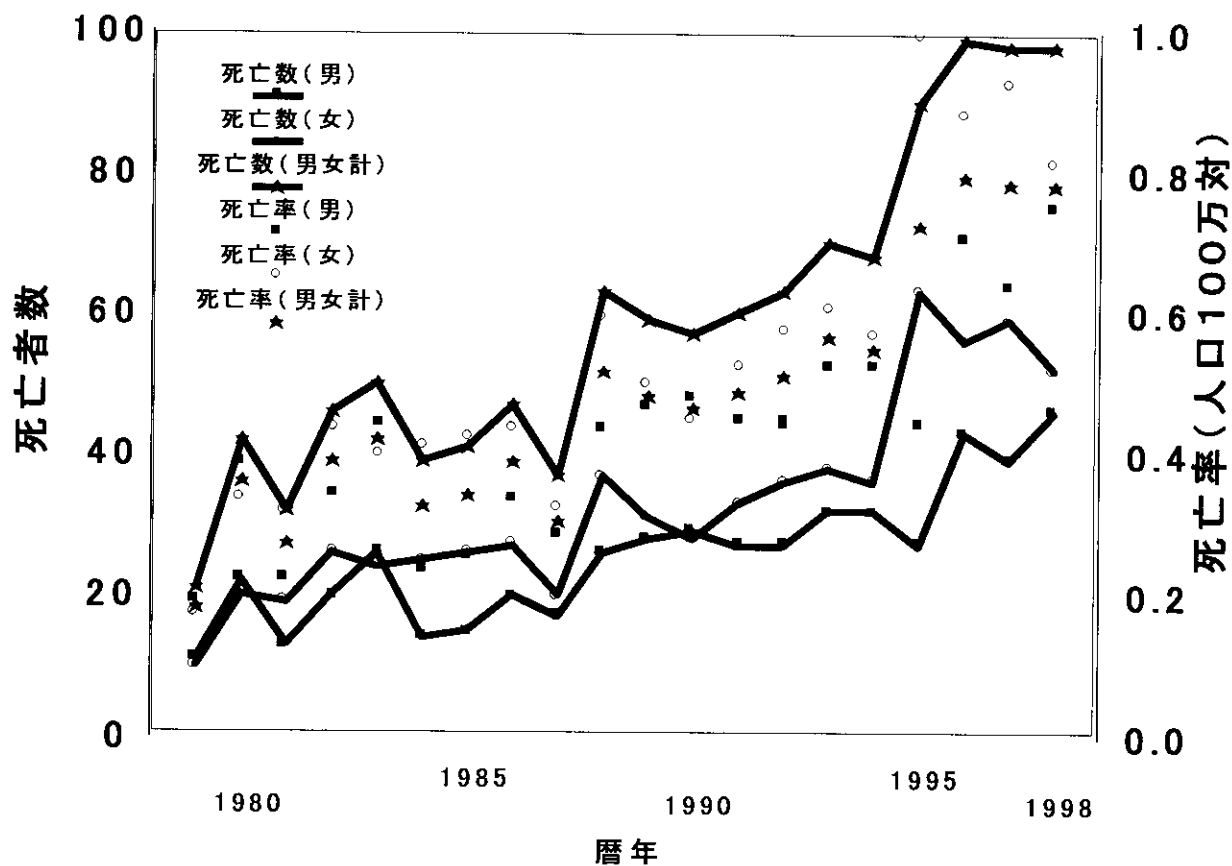
硬膜移植年月日	硬膜移植時の年齢	移植の原因疾患	発病時の年齢	硬膜移植から発病までの期間	
1984年6月	28歳	下垂体卒中	42歳	13年7月	*
1986年3月	12歳	動静脈奇形	26歳	13年10月	
1984年9月	53歳	三叉神経痛	68歳	14年8月	
1983年4月	14歳	脳腫瘍	29歳	15年3月	**

(硬膜移植から発病までの期間順)

*) クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査報告例

**) 1999年12月までに感染症新法に基づいて届出があった硬膜移植歴を有する5例のうちの1例に都道府県, 性, 年齢, 移植年月日が一致している.

図 1 . クロイツフェルト・ヤコブ病年次別死亡数・死亡率 (性別)



人口動態統計

1979-1994 : ICD 9 t h = 0 4 6 . 1

1995 - : ICD 1 0 t h = A 8 1 . 0