

ratio of the antibodies, and the possibility of antibody-mediated infection enhancement. We confirmed that average titers of anti-MV antibodies were significantly lower in vaccinees of young generation than in the individuals of the same age group who had experienced measles in the past. The antibody titers of both vaccinees and naturally infected individuals decreased gradually over time until age 20, but significantly increased thereafter to the level comparable to what was induced soon after natural infection. When compared at given HI titers, NT antibody titers of vaccinees were significantly lower than those of naturally infected individuals. This result suggests a possible qualitative difference, in addition to the quantitative difference, between anti-MV antibodies induced by vaccination and those induced by natural infection. It has been demonstrated with certain viruses, such as dengue virus, that anti-viral antibodies, when diluted beyond detectable NT levels, enhance virus infection through increased uptake of virus-antibody complexes via Fc receptors by B cells and mononuclear phagocytes. We tested to see whether or not this was the case with measles virus. Anti-MV antibodies in human sera, either induced by vaccination or natural infection, did not enhance infection of the Edmonston strain of MV in the U937 human monocytic cell line.

【はじめに】

麻疹ウイルスが中枢神経系に持続感染することによって、遅発性ウイルス感染症の一種である亜急性硬化性全脳炎（SSPE）が発症する。SSPEは麻疹罹患者100万人に1人程度の割合で、平均約7年の潜伏期の後に発症する。しかし麻疹ワクチン接種者がSSPEを発症する場合には、その潜伏期はワクチン非接種者に比べて有意に短縮されることが最近報告され¹⁾、SSPE発症に及ぼす抗麻疹ウイルス免疫の影響についてあらためて詳細に検討する必要性が指摘されている。麻疹ウイルス感染は一般にワクチンによって予防可能であるが、ワクチンにより誘導された感染防御免疫はあまり長期間持続しないこと^{2),3)}、そしてそのことが最近問題になっている成人麻疹の増加の一要因であることも指摘されている^{4),5)}。また、ワクチン株と最近の流行株の間でいくつかの遺伝子変異がみられ、ウイルス抗原性が異なっていることも観察されている^{6),7)}。従って、現行の麻疹ワクチンによって誘導された抗体と自然感染によって誘導された抗体が質的に異なる可能性も存在し、このことが、麻疹ワクチン接種者におけるSSPE発症までの潜伏期が短いことと関連していることも考えられる。一方、デングウイルスをはじめいくつかのウイルスでは、抗体・ウイルス免疫複合体がB細胞やマクロファージのFcレセプターに効率よく結合することを介して、抗体介在性感染促進のおこることが知られている^{8),9)}。ワクチンや自然感染により誘導された抗麻疹ウイルス抗体が、リンパ球やマクロファージにおける麻疹ウイルス感染を促進するか否かについては未だ明確な結論は得られていない。このような点も含めて、ワクチンや自然感染により誘導された抗麻疹ウイルス抗体の性状を詳細に明らかにすることは意義がある。

【目 的】

本研究では、ヒト血清中の抗麻疹ウイルス抗体の性状、とくに抗体活性の成長・加齢に伴う変動、HI/中和活性比およびウイルス感染促進活性の有無について、麻疹ワクチンあるいは自然感染により誘導されたヒト血清中の抗体の比較検討を行うことを目的とした。

【材料と方法】

1) ヒト血清：大阪近郊の診療施設を受診した患者を対象に、本人あるいは保護者の同意のもとに採血を行い血清を得た。同時に、麻疹罹患歴、ワクチン接種歴等に関するアンケート調査も行った。

2) 抗麻疹ウイルス抗体価の測定とHI/中和活性比の検討：①中和抗体価：既報の方法により測定した^{4),5)}。被験血清の階段希釈系列と麻疹ウイルス液を混合して1時間反応させた後、B95-8細胞に接種して1晩培養した。酵素抗体免疫染色によりウイルス感染細胞数を計測し、ウイルス感染性を完全に抑制する血清の希釈度の逆数を中和抗体価として求めた。抗体測定用の麻疹ウイルスとして、遺伝子型D5 (Mvi/Osaka.JPN/40.99/1株) およびD3 (Mvi/Osaka.JPN/29.99株) の野外

流行株とワクチン株親株のエドモンスター株を用いた。② HI 抗体価の測定：麻疹ウイルス豊島株を抗原とし、アフリカミドリザル血球を用いて、マイクロタイター法により行った。③ 上記の抗体価をもとに HI/中和活性比を検討した。

3) 抗体介在性ウイルス感染促進の有無の解析：被験血清の階段希釈系列（中和抗体価測定時よりさらに高度希釈段階まで）と麻疹ウイルス液を混合して1時間反応させた後、U937 細胞または末梢血単核球に接種して30時間培養した。その後、B95-8 細胞または Vero 細胞を重層してさらに30時間培養後、細胞を固定し、酵素抗体法を用いた免疫染色によりウイルス感染細胞数を計測した。細胞に感染させる麻疹ウイルスとして、エドモンスター株および前述の2種類の野外流行株を用いた。抗体介在性ウイルス感染促進の陽性コントロールとして、デングウイルス2型（Trinidad 1751 株）と免疫マウス腹水を用いた⁹⁾。

4) ウイルス遺伝子の解析：抗体価および抗体介在性ウイルス感染促進の測定に用いたウイルス株について、既報の RT-PCR 法によりウイルス遺伝子の塩基配列を決定、確認した^{4),5)}。

（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。

【結 果】

1) 加齢による血中抗麻疹ウイルス抗体価の変動：9歳以下の小児では、ワクチン接種者の平均中和抗体価は $2^{4.8}$ NT units/ml、麻疹感染既往者では $2^{8.0}$ NT units/ml であり、両者の差は有意であった（表1）。ワクチン接種者の中和抗体価は10-19歳では $2^{3.3}$ NT units/ml と有意に低下したが、20歳以上になると $2^{6.9}$ NT units/ml と有意に上昇した。一方、麻疹感染既往者でも、10-19歳では $2^{5.0}$ NT units/ml と有意に低下したが、同じ年齢層のワクチン接種者の抗体価に比べると有意に高く、ワクチン接種後あまり時を経っていない者（9歳以下）と同程度の抗体価を維持していた。麻疹感染既往者においてもまた、20歳以上になると中和抗体価は $2^{7.6}$ NT units/ml と有意に上昇した。20歳以上では、ワクチン接種者と麻疹既往者の抗体価には有意差は認められなかった。HI 抗体価においても、中和抗体価と同様の年齢別変動がみられた。

2) HI/中和活性比の検討：同じ HI 抗体価を持つ者の中和抗体価について、ワクチン接種者と麻疹感染既往者の間で違いがあるか否かについて検討した。同じ HI 抗体価を持つ者どうしを比較した場合、いずれの HI 抗体価においても、ワクチン接種者の中和抗体価は麻疹感染既往者より有意に低かった（図1）。また、このことはいずれの年齢層においても同様にみられた。

3) 抗体介在性ウイルス感染促進の有無の検討：抗麻疹ウイルス抗体がリンパ球や単核球への麻疹ウイルス感染を促進する可能性があるか否かについて検討した。抗体介在性ウイルス感染促進のおこることが実証されているデングウイルスを用いた実験を平行して行い、陽性コントロールとした。抗麻疹ウイルス抗体陽性血清は、ワクチン接種者および麻疹感染既往者の血清を用い、1～2歳の若年者から20歳以上の成人までを対象とした。それらの被験血清はそれぞれの抗麻疹ウイルス中和抗体価を大幅に超える段階まで希釈して解析に供したが、いずれの被験血清も、U937 細胞に対する麻疹ウイルスエドモンスター株の感染を促進しなかった（表2、図2）。末梢血単核球（提供者 M. I.）に対する麻疹ウイルス野外流行株の感染に対しても、明らかな感染促進は認められなかった。

【考 察】

麻疹ワクチン接種者、麻疹既往者いずれにおいても、抗麻疹ウイルス抗体価は9歳以下の小児よりも10-19歳の者のほうが有意に低いことが明らかに示された。10-19歳の麻疹既往者の抗体価は9歳以下のワクチン接種者のものと同程度であり、十分な感染防御能を保持していると考えられるが、一方、10-19歳のワクチン接種者の中和抗体価は低く、感染防御に必要な中和抗体価を保持してい

ない者も少なからず存在することが懸念される。このことが、近年我が国で問題となっている成人麻疹の増加の要因の一つであると考えられる。地球規模での麻疹根絶が進められるなかで、我が国における麻疹制圧のためには、1歳児の麻疹ワクチン接種率の向上を図ることとあわせて、幼年期におけるワクチン追加接種を行う必要性があるという考え¹⁰⁾を、本研究結果は支持している。

ワクチン接種者の抗麻疹ウイルス抗体は、麻疹既往者の抗体に比べて、同じ HI 抗体価あたりの中和活性が有意に低いことがわかった。このことは、ワクチン接種者と麻疹既往者において、質的に若干異なる抗体が産生されている可能性を示唆している。デングウイルス感染において、HI 活性は高いが中和活性の低い抗体が誘導されることがあり、そのような抗体によってウイルス感染が促進されることが知られており⁸⁾、このことがデングウイルスワクチンの開発と実用化にとって大きな障害となってきた。もし、抗麻疹ウイルス抗体にも同様の抗体介在性感染促進活性があるのなら、麻疹ワクチンの追加接種に伴って特定の標的細胞（例えばマクロファージ等）への感染が促進され、被接種者に悪影響を及ぼす危険性も懸念される。今回の我々の実験結果は、抗麻疹ウイルス抗体による麻疹ウイルス感染促進の可能性は、ワクチン株と解析に供したいくつかの野外流行株については低いことを示している。しかしながら、現時点では、ある少数のウイルス株と個々の血清（または末梢血単核球）の組み合わせによって抗体介在性感染促進がおこる可能性を完全に否定することはできず、さらに検討を加える必要があると考えられる。

【結 論】

麻疹ワクチン接種者の抗麻疹ウイルス抗体価は 10-19 歳頃に明らかに低下しており、このことが成人麻疹の増加の要因の一つであると考えられた。麻疹根絶に向けてワクチン追加接種の必要性が示唆された。一方、ワクチン接種により誘導された抗麻疹ウイルス抗体は、自然感染により誘導された抗体に比べると HI 活性の割に中和活性が低いことが明らかになった。このような抗体によるウイルス感染の促進現象が他のウイルスで知られているが、抗麻疹ウイルス抗体による感染促進は明らかに認められず、麻疹ワクチン再接種時の抗体介在性感染促進の可能性は低いと推測された。

【参考文献】

- 1) 二瓶健次、越智友子：亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の生存例の検討。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 10 年度研究報告書：52-56, 1999
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 堀田博、伊藤正恵、奥野良信、片山友子、本間守男：ワクチン接種者及び麻疹既往者の麻疹中和抗体価の解析ならびにワクチン接種後の麻疹ウイルス感染の解析。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 12 年度研究報告書：51-60, 2001
- 5) Itoh, M., Okuno, Y., and Hotta, H.: Comparative analysis of serum antibody titers against measles virus in vaccinated and naturally infected Japanese individuals of different age groups. *J. Clin. Microbiol.* (revised)
- 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) Halstead, S. B., and O'Rourke, E. J.: Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J. Exp. Med.* 146:201-217, 1977

- 9) Hotta, H., Sjahrurachman, A., and Hotta, S.: Antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in mouse macrophage cell line Mkl and Mm1. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 175:320-327, 1984
- 10) Bass, J. W., Halstead, S. B., Fischer, G. W., Podgore, J. K., Pearl, W. R., Schydlower, M., Wiebe, R. A., and Ching, F. M.: Booster vaccination with further live attenuated measles vaccine. *JAMA* 235:31-34, 1976

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Itoh, M., Okuno, Y., and Hotta, H.: Comparative analysis of serum antibody titers against measles virus in vaccinated and naturally infected Japanese individuals of different age groups. *J. Clin. Microbiol.* (revised)
- 2) Anlar, B., Ayhan, A., Hotta, H., Itoh, M., Engin, D., Kose, O., and Barun, S.: Measles virus antigen and RNA in asymptomatic subjects in Turkey. (Submitted)
- 3) 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)
- 4) 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)

2. 学会発表

なし

Table 1. Anti-MV antibody titers of vaccinees and measles-contracted individuals.

Subject	Age (year)	Antibody titer (Log ₂)	
		NT	HI
Vaccinee	≤9	4.8 ± 1.5	3.7 ± 1.4
	10-19	3.3 ± 1.0	2.0 ± 0.0
	20-29	6.9 ± 1.7	4.3 ± 2.3
Measles	≤9	8.0 ± 1.1	5.4 ± 1.3
	10-19	5.0 ± 1.0	3.4 ± 0.5
	20-29	7.6 ± 2.2	5.0 ± 2.4

P < 0.05 (Vaccinee ≤9 vs Vaccinee 10-19)
P < 0.0001 (Vaccinee ≤9 vs Vaccinee 20-29)
P < 0.01 (Vaccinee 10-19 vs Vaccinee 20-29)
P < 0.0001 (Measles ≤9 vs Measles 10-19)
P < 0.0001 (Measles 10-19 vs Measles 20-29)
P < 0.05 (Measles ≤9 vs Measles 20-29)
P < 0.05 (Vaccinee ≤9 vs Measles ≤9)
P = 0.09 (Vaccinee 10-19 vs Measles 10-19)
P < 0.01 (Vaccinee 20-29 vs Measles 20-29)
P < 0.0001 (Vaccinee ≤9 vs Measles 10-19)
P < 0.01 (Vaccinee 10-19 vs Measles 20-29)
P = 0.61 (Vaccinee 20-29 vs Measles 20-29)

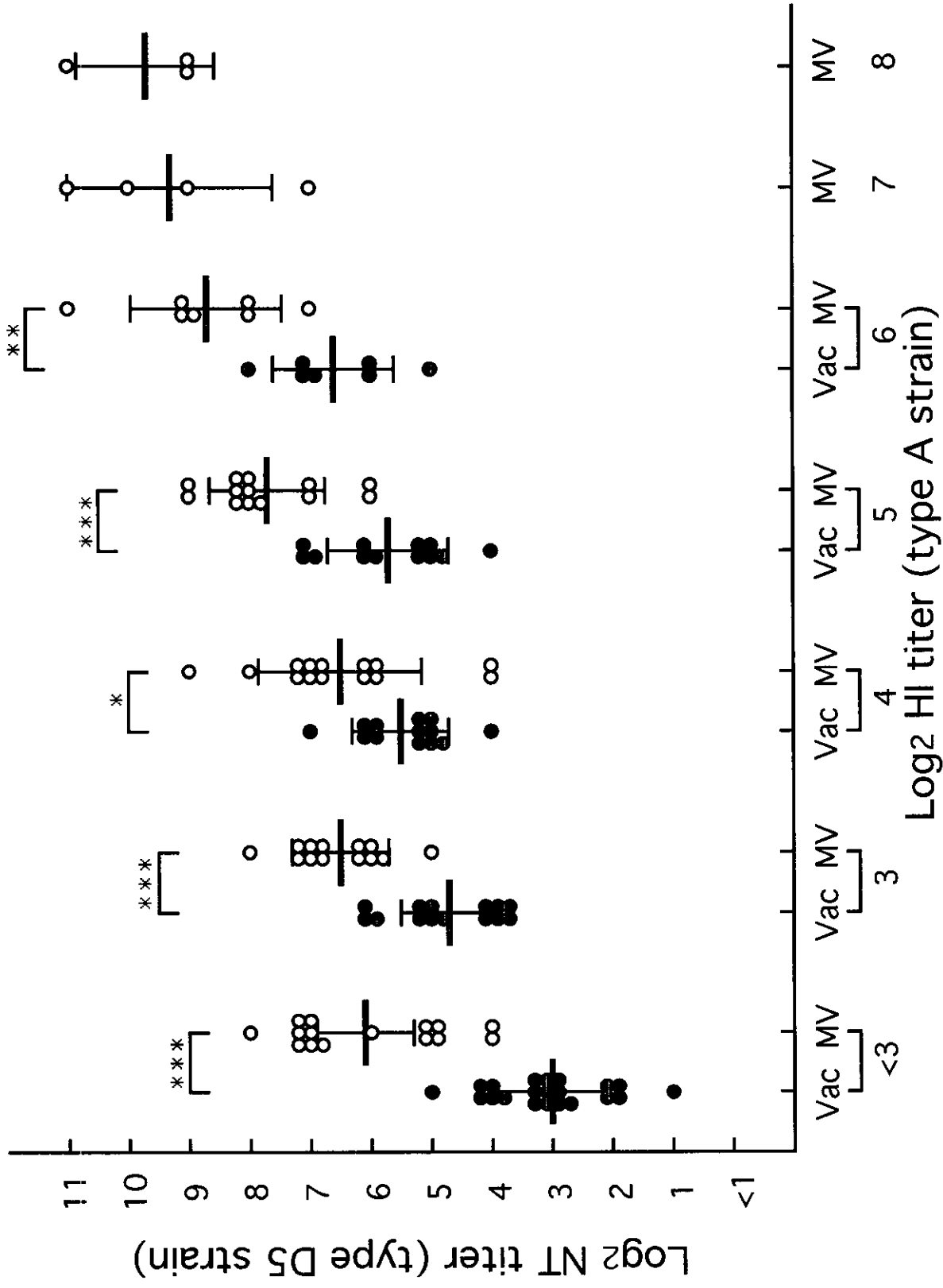


Fig. 1. Comparative analysis of antibodies induced by vaccination and natural measles infection in terms of NT/HI ratios.

Table 2. Effect of anti-MV antibodies on MV infection to U937 cells.

Serum	Age	Sex	Vaccine	Measles infection	NT	Number of syncytia											
						Serum dilution (1:4 ⁿ)											Without serum
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
A13	1	M	+	-	8	0	0	21	33	47	46	42	44	38	54	40	50
A17	1	M	+	-	8	0	1	9	37	39	54	42	48	52	42	52	
A31	4	F	-	+	512	0	0	0	0	0	15	38	47	42	56	55	
A37	2	M	-	+	1024	0	0	0	0	0	1	10	21	42	52	62	
A50	1	M	+	-	16	0	0	9	26	37	58	58	62	52	38	62	
A55	1	M	+	-	16	0	1	6	25	51	44	52	41	49	48	63	
A56	4	M	-	+	256	0	0	0	0	3	7	24	46	55	42	54	
A82	1	F	-	+	128	0	0	0	0	0	16	33	29	31	56	62	
C1	10	F	-	+	32	0	0	0	20	33	49	48	53	50	40	57	
C2	12	M	+	-	16	0	0	5	26	54	52	64	60	56	48	54	
C3	10	F	-	+	64	0	0	0	5	18	25	38	62	63	45	64	
C4	12	F	+	-	16	0	0	1	25	25	57	56	50	54	65	62	
E14	22	F	-	-	16	0	0	1	22	54	58	48	53	48	46	59	
E21	24	F	+	-	64	0	0	0	7	38	57	52	61	52	62	64	
E25	22	F	-	+	32	0	0	0	20	41	57	43	52	46	57	56	
E29	22	F	-	+	2048	0	0	0	0	0	0	15	39	42	52	50	

*, Not determined.

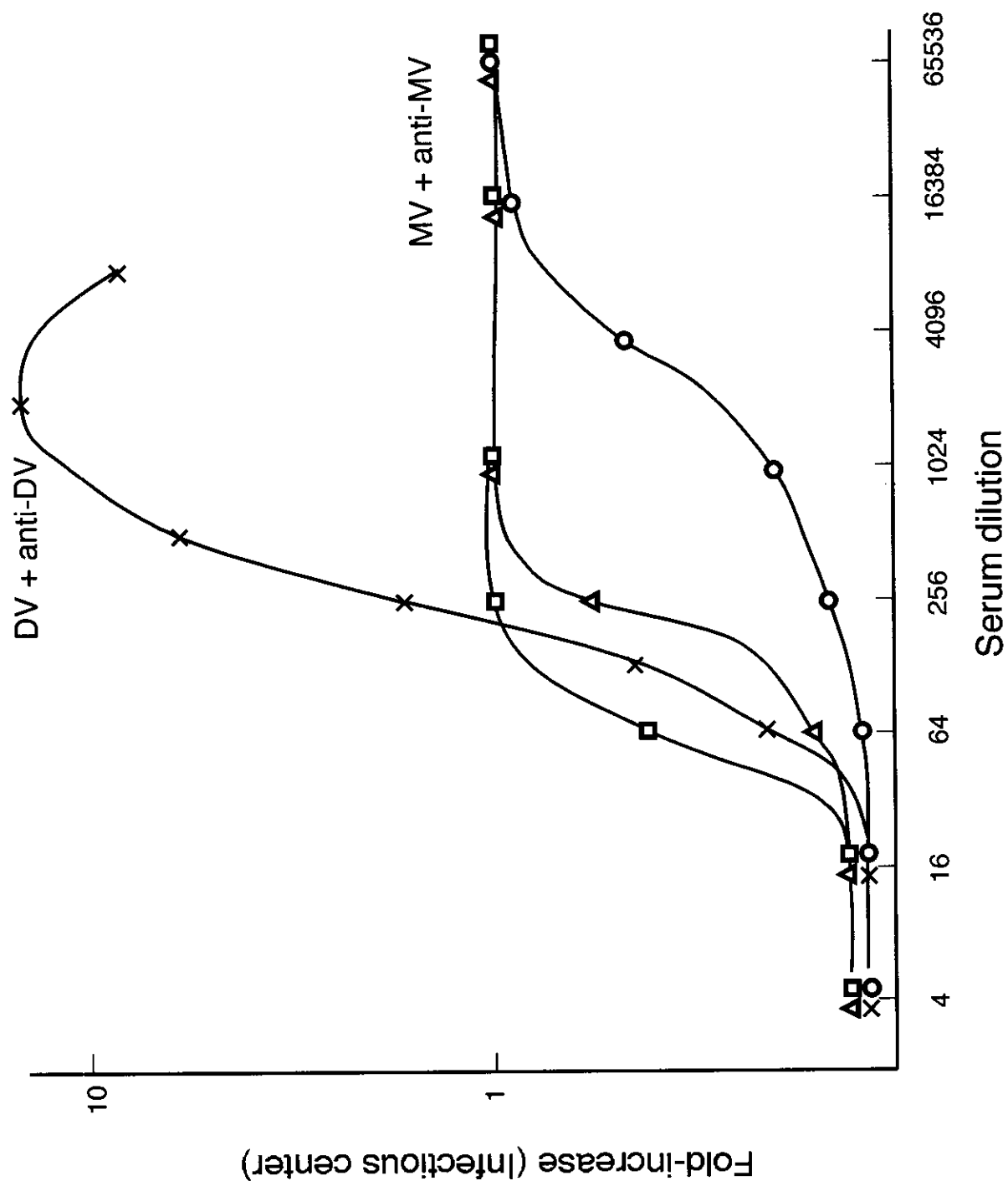


Fig. 2. Antibody-mediated neutralization and infection enhancement

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床像：サーベイランスで問題となった症例

班 員：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
班 員：堂浦 克美（九大・脳研・神経病理）
班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
研究協力者：瀧 龍児（徳島大学・医・神経内科）
研究協力者：祖父江 元（名古屋大学・医・神経内科）
班 員：森若 文雄（北海道大・大学院脳科学・神経内科）
班 員：志賀 裕正（東北大・医・神経内科）
班 員：小林 央（新潟大・脳研・神経内科）
研究協力者：水澤 英洋、袖山 信幸（東京医歯大・大学院総合研・神経内科）
研究協力者：増田 眞之（東京医大・第三内科）
班 員：黒岩 義之（横浜市大・医・神経内科）
研究協力者：戸田 宏章（横浜市大・医・神経内科）
班 員：岩淵 潔（神奈川県総合リハビリセンター）
班 員：山田 正仁（金沢大・大学院医・脳老化・神経病態）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大・医・神経内科）
研究協力者：西川 隆（大阪大・大学院医・精神科）
班 員：黒田 重利（岡山大・医・精神科）
班 員：村井 弘之（九大・脳研・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〕

1996年厚生省緊急研究として行われたCJDの全国調査、および2000年4月から本研究班の事業として各ブロック毎のサーベイランス委員によって行われた全国のCJD患者の訪問調査の成績に基づいて、次の諸問題についてまとめた。

(1) 硬膜移植歴を有するCJD。これまでの調査で把握された硬膜移植CJD患者85例中、硬膜の種類が確認された76例は全てアルカリ処理前の旧Lyoduraが使用されていた。硬膜移植を受けた手術は1979年から1991年に及んでいたが、1983年から1987年に手術を受けた患者からのCJD発症が多かった。硬膜移植を受けてからCJD発症までの期間は2年から17年にわたっていた。

(2) 若年発症例とvariant CJD疑いの症例の追跡調査。これまで若年発症のCJD、あるいはvariant CJD疑いとして届け出られた9例の症例の追跡調査を行った。1例は孤発型CJDで視床型の疑い、2例(38, 39歳)は若年発症のCJD、1例(15歳)は脳外科手術歴を有するが硬膜未使用とされたCJD、2例は若年性前頭葉萎縮症、3例はCJDを否定され、全快、ないし軽快している症例である。現在までvariant CJDを疑われる症例は日本では認められていない。

Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan

¹Takeshi SATO, ²Katsumi DOH-URA, ³Yoshikazu NAKAMURA, ⁴Ryuji TAKI, ⁵Gen SOFUE, ⁶Fumio MORIWAKA, ⁷Yusei SIGA, ⁸Hiroshi KOBAYASHI, ⁹Hidehiro MIZUSAWA, ⁹Nobuyuki SODEYAMA, ¹⁰Masayuki MASUDA, ¹¹Yoshiyuki KUROIWA, ¹¹Hiroaki TODA, ¹²Kiyoshi IWABUCHI, ¹³Masahito YAMADA, ¹⁴Sigeki KUZUHARA, ¹⁵Takashi NISHIKAWA, ¹⁶Shigetosi KURODA, ¹⁷Hiroyuki MURAI, ¹⁸Tetsuyuki KITAMOTO

¹Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neuropathology, University of Kyushu, ³Department of Public Health, Jichi Medical School, ⁴Department of Neurology, University of Tokushima, ⁵Department of Neurology, University of Nagoya, ⁶Department of Neurology, University of Hokkaido, ⁷Department of Neurology, University of Tohoku, ⁸Department of Neurology, University of Niigata, ⁹Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University School, ¹⁰Department of ³rd Internal Medicine, Tokyo Medical University, ¹¹Department of Neurology, Yokohama School of Medicine, ¹²Kanagawa Center of Rehabilitation, ¹³Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine, ¹⁴Department of Neurology, Mie University School of Medicine, ¹⁵Department of Psychiatry, University of Osaka, ¹⁶Department of Psychiatry, University of Okayama, ¹⁷Department of Neurology, University of Kyushu, ¹⁸Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

- (1) The 1st and 2nd nationwide survey documented 85 patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) who had received cadaveric dura mater grafts during the period between January 1979 and September 1991. At least 76 patients received the same brand of dura mater grafts from the same processor.
- (2) Of the 9 referred cases informed as possible juvenile CJD or variant CJD, one remains a possible juvenile CJD, thalamic form, 2 remains probable juvenile sporadic CJD, 2 are diagnosed as juvenile frontal dementia, 3 have alternative diagnosis clinically as malignant syndrome, brain-stem encephalitis and epilepsy.

【目的】

1996年に行われた全国疫学調査により日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学、および臨床像について報告されている¹⁻⁵⁾。当時の調査はアンケート形式で回答をもとに臨床症状などがまとめられた。1999年度からは特定疾患治療研究事業の医療費の公費給付制度における申請書に添付する臨床個人調査票をもとに、本研究班のなかのサーベイランス委員により個別に調査が行われるようになり、情報がより正確に把握されるようになった。今回の調査をもとに硬膜移植歴を有するCJD患者85例についての発生動向等について報告する。

さらに1996年の全国調査以来、若年発症CJD、あるいはvariant CJDと届け出のあった9症例の追跡調査、および英国で学んだvariant CJDの新診断基準に基づいて日本でこれまで届け出のあった若年発症CJDとの鑑別診断上のポイントを紹介する。

【方法】

1996年(平成8年)に行われた厚生省「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査」では調査票の郵送による調査が行われた。調査対象期間は1985年1月から1996年5月までの間で、829名のCJD患者が把握された(回収率78.2%)。次いで2000年に厚生省「遅発性ウイルス感染調査研究班」の中のサーベイランス委員によって1999年から2001年にわたって特定疾患として登録されたCJD患者について直接の訪問、あるいは電話などによる詳細な調査が行われた。これらの方法によって得られた調査表をもとに種々の検討がなされた。なおプリオン遺伝子の解析は北本、および堂浦班員により行われた。

(倫理面への配慮)

CJD患者の調査時には患者、および家族、さらに医療機関のプライバシーの保護に出来るだけ配慮することを約束して、調査結果をまとめることにした。さらに家族性CJDなどについての情報開示の方法などについては厚生省公衆衛生審議会や本研究班のサーベイランス委員会に諮問して、了解を得

るようにした。

【結果】

(1) 硬膜移植 CJD

硬膜移植歴を有する CJD 患者はこれまでに 85 例が把握された。その中、76 例は B.Braun 社のアルカリ未処理の旧 Lyodura が移植されていた。8 例は 1985 年以降の脳外科手術で硬膜が使用されているが、B.Braun 社の Lyodura か Biodynamics 社の Tutoplast の何れが使用されたのか不明な症例であった。1 例は恐らく硬膜が使用されていたと考えられるが、手術簿等で確認することが出来なかった。

1979 年から 1991 年に脳外科の手術の際に硬膜の移植を受けた患者が 2 年から 17 年後に CJD の発症がみられた。特に 1983 年から 1987 年に硬膜移植を受けた患者からの CJD 発症が多かった (図 1)。1984 年では 17 名の CJD 患者が発症しており、この年に行われた硬膜移植は 1 年間に約 15,000~20,000 と推定されているので、硬膜移植者 1 万人に 1 名の高発症率となる。

1985 年 10 月以降はわが国ではヒト乾燥硬膜製品として Tutoplast も使用されている。また 1988 年からは Lyodura は 1N NaOH で処理された新 Lyodura が使用されている。最近、米国で 1 例、1992 年に Arbold-Chiari 奇形の手術の際、ヒト硬膜として Tutoplast が使用されていたとの報告⁶⁾があるが、日本では現在までに旧 Lyodura 以外の硬膜の移植歴を有する CJD 患者は確認されていない。このことは旧 Lyodura が如何に CJD 発症と因果関係が深いかを示している。

硬膜移植を受けてから CJD 発症までの潜伏期間は 1 年数ヶ月から 17 年におよんでいる。1983 年から 1987 年の間に硬膜移植受け、発症した CJD 患者を手術年毎に累積してみると、17 年後でもなお患者数は増加している。中村班員がこの傾向をすでに報告しており⁸⁾、今後もさらに新たな硬膜 CJD 患者の発生を予測しているが、本報告ではグラフで示してみた (図 2)。潜伏期が 20 年としても今後さらに硬膜 CJD 患者は増加を続け、恐らく総数 100 名に達するものと予想される。

無動性無言までの期間が CJD で早いことが、他の痴呆疾患との鑑別上重要である。コドン 129 が M/M のホモで調査すると、孤発例では平均 4.1 ± 3.1 、硬膜例では 4.8 ± 3.8 ヶ月であった。孤発例の中でコドン 129 が M/M ホモの症例では 13 ヶ月が 2 例、16 ヶ月が 1 例、M/V のヘテロでは 16 ヶ月、27 ヶ月が各 1 例づつ存在していた。硬膜例では 13,14,15,16,17 ヶ月が各 1 例であり、緩徐進行例が認められた (表 1)。無動性無言までの期間が長い硬膜の剖検例で florid plaque 質認められる傾向にあり、緩徐進行例が北本の提唱した dura-variant 型 CJD に相当すると考えられる。

(2) 若年発症と variant CJD 疑いとして届け出のあった症例の追跡調査

CJD の全国疫学調査とその後のサーベイランス委員会に若年発症の CJD、あるいは variant CJD 疑いとして届け出のあった 9 症例の追跡調査の結果を報告する。さらに 2001 年 11 月、英国にて研修した variant CJD の新診断基準に基づきこれらの症例を検討して、今後の CJD サーベイランスの参考資料とする。

a) 若年発症 CJD、あるいは variant CJD として届け出られた症例

[症例 1] 若年発症孤発型 CJD、視床型疑い、possible、(No.245)

発症時 29 歳女性、家族歴、既往歴特記すべきこと無し。歩行のふらつき、情緒不安定にて徐々に発症、異常行動、尿失禁などのため第 1 回入院、後弓反張の発作がみられ、両下肢の腱反射亢進あるものの心因性疑われた。31 歳、けいれん発作のため第 2 回入院、応答に反応せず意識障害疑われた。髄液中の細胞、蛋白は軽度上昇、14-3-3 蛋白陽性、脳波は徐波傾向、PSD (-)、MRI では急速に進行する脳萎縮、Pulvinar sign (-)、SPECT では脳全体の取り込みが低下、プリオン蛋白に遺伝子変異はなく、コドン 129 は Met/Met、219Glu/Lys であった。無動性無言状態が続き、34 歳にて死亡。剖検は施行せず。

本例はサーベイランス委員会にて検討した結果、数年にて急速な脳萎縮を示したことから CJD 以外の疾患は除外できるとした。数年にわたる精神病症状の後、急速に無動性無言、画像にて脳萎縮を来したことから最近、報告されている視床型 CJD⁷⁾が疑われた。

[症例 2] 若年発症孤発型 CJD, probable, (No.281)

発症時 39 歳男性、家族歴、既往歴特記すべきことなし。初発症状は右半身異常、右手が思うように使えない、ブレーキが踏み込めない、スリッパが抜けない、書字障害、歩行時のふらつきなどである。1 ヶ月後痴呆が目立ち、ミオクローヌス、深部腱反射の亢進、振戦などの神経学的徴候が認められ、2 ヶ月後には無動性無言、5 ヶ月後に死亡。脳波 PSD (+)、MRI 両側被殻に高信号、pulvinar sign (-)、髄液の細胞、蛋白は正常、14-3-3 蛋白陽性、プリオン蛋白遺伝子の変異 (-)、コドン 129 は Met/Met, 219 は Glu/Glu, 剖検は行われなかった。

本例はサーベイランス委員会で検討し、臨床所見、検査から variant CJD は除外、孤発型 CJD の若年発症例とされた。

[症例 3] 若年発症孤発型 CJD, probable, (No.21)

発症時 38 歳男性、家族歴、既往歴特記すべきことなし。人格の変化で発症、1 年後の初診時に進行性痴呆、精神症状(うつ、不安など)、深部腱反射の亢進がすでに認められており、次いでミオクローヌス、1 年数ヶ月後無動性無言、4 年後に死亡している。髄液の細胞、蛋白は正常、NSE も正常であった。脳波では PSD (+)、発症から 1 年後の画像でも脳の萎縮が記載されている。プリオン蛋白の遺伝子は未検であるが、他の疾患が考え難いことから CJD probable と認定された。

[症例 4] 脳外科手術歴を有する若年発症 CJD⁸⁾(No.238)

発症時 15 歳の男性、家族歴はなく、既往歴として 5 歳時(1984 年)、右後頭葉の脳動静脈奇形の手術を受けている。当時の脳外科医によるとヒト硬膜は使用していなかったとのことである。15 歳時、コンタクトレンズが上手くつけられない、自動販売機にコインが入れられない、空笑などで発症、2 ヶ月後ミオクローヌス、深部腱反射の亢進が認められ、無動性無言に陥る。髄液では細胞数正常、蛋白は増加、NSE は 160 と著明に増加していた。脳波では PSD (+)、プリオン蛋白遺伝子は未検、画像では全脳の高高度萎縮を認められている。6 年後なお在宅療養中である。

本例は脳外科手術を施行した医師の話で硬膜を使用していないとされているが、当時の手術記録、カルテ、台帳は保存しておらず、詳細な調査はできないので、他に硬膜を使用していなかったか、CJD を疑わせる患者は存在していなかったかなど不明なままである。したがって本例を若年発症の孤発例とするには問題がある。

[症例 5] 前頭・側頭葉型痴呆・パーキンソニズムを呈した若年発症の 1 剖検例、非 CJD (第二次 No.5) (岡田真一、新井公人、千葉大学精神科、神経内科)⁹⁾

発症時 26 歳男性、家族歴なし。1991 年 9 月、1 週間の発熱後、不眠、集中力低下、4 ヶ月後無関心などの脱抑制的精神症状で発症、パーキンソニズム、ミオクローヌス、錐体路症状を呈し、15 ヶ月後無動性無言に陥った。脳波では PSD は認められなかった。髄液は正常、プリオン蛋白の遺伝子変異はなく、コドン 129 は Met/Met, 219 は Glu/Glu であった。第 1 回全国疫学調査では若年 CJD 疑いとして登録され、報告された⁹⁾。8 年後、死亡。剖検の結果、前頭葉と側頭葉は萎縮が高度で、神経細胞は脱落、グリアの増生が著明であった。免疫染色ではプリオン蛋白は検出されず、CJD が否定された。なお光顕ではピック小体やレビー小体、ballooned neuron などは認められなかったが、大脳白質、橋白質に α -synuclein 陽性の glial coiled body 類似の繊維構造物が認められた。

[症例 6] 前頭葉型痴呆・パーキンソニズムを呈し、緩徐な経過を示した非 CJD の 1 例(第一次 No.310)

(上杉秀二、国立精神・神経センター武蔵病院精神科)

発症時 38 歳女性、家族歴なし。1991 年春、書字不能、計算不能、歩行が前傾、小刻みなどで発症した。1 年後入院、無関心、失見当識、失認、失行、失禁、徘徊などが認められた。当時は錐体路、錐体外路症状は認められなかった。髄液異常なく、脳波では棘徐波複合がみられたが、典型的 PSD は認められなかった。プリオン蛋白遺伝子の変異はなく、コドン 129 は Met/Met であった。経過を追って撮影された MRI では前頭・側頭葉の萎縮が著明、PET では前頭・側頭葉で rCBF が低下していた。1993 年 5 月には了解不能となり、顔面けいれん、筋強直、クローヌスなどが認められ、寝たきり、無動性無言となった。1994 年 11 月に死亡したが、剖検は家族の同意が得られなかった。

本例は第一次調査時には CJD も否定できないとして回答されたが、カルテ調査で前頭葉型若年痴呆が疑われ、CJD は否定された。

[症例 7] 精神病、悪性症候群 (国立精神・神経センター国府台病院例)、非 CJD

発症時 20 歳の男性、裸で街へ飛び出すなどの精神病症状で発症、精神病院へ入院、抗精神病薬を大量に使用せざるを得なかった。経過中、血清 CK 中等度に上昇、筋強剛など強くなり、寝たきりの状態となった。約 1 年後、若年発症の CJD との情報をもとにサーベイランス調査に出向いたが、単純な会話は可能、四肢は関節拘縮が強く、寝たきり、仙骨部に巨大な褥瘡を生じていた。脳波、画像では異常がなく、悪性症候群後遺症と診断し、国府台病院へ転院、リハビリによる加療を開始した。約 1 ヶ月後、歩行可能、日常生活動作、会話等も正常となり、全快、退院した。

本例は精神病治療薬により生じた悪性症候群を CJD の経過による症状と誤って判断したため、十分なリハビリが行われておらず、回復が遅れた症例である。

[症例 8] 脳幹脳炎疑い例、非 CJD (No.272)

21 歳男性、複視で発症、近くの眼科医で両側の外転神経麻痺が指摘された。2 ヶ月後、仕事などでの異常行動、独語、感情失禁が出現、3 ヶ月後右下視野欠損が認められた。5 ヶ月後、後方へ倒れるような歩行障害が出現した。7 ヶ月後、神経内科へ入院した。自発語の低下、嚥下障害、歩行障害、四肢に multifocal なミオクローヌスが認められた。髄液では細胞数は正常、蛋白は 83~110mg/dl と上昇、14-3-3 蛋白は (±) であった。脳波は軽度の徐波が混入するも、PSD (-)、画像では脳の萎縮なく、pulvinar sign (-) であった。プリオン蛋白遺伝子検査では変異はなく、コドン 129 は Met/Met であった。

本例は variant CJD 疑いとして届け出があったが、2 回にわたる診察調査とサーベイランス委員会で検討した結果、vCJD、あるいは孤発性 CJD は否定、恐らく脳幹脳炎であろうと診断した。現在なお入院、リハビリ中である。

[症例 9] Epilepsy, 悪性症候群後遺症、非 CJD (No.271)

18 歳女性、不眠、右下肢のしびれで発症、1 ヶ月後、右下肢から始まる全身の間代性硬直性痙攣、意識消失発作あり、神経内科へ入院、抗てんかん薬による治療開始した。しかし、四肢に不規則なミオクローヌス、舞踏病様不随意運動が出現し、炎症性舞踏病疑いにてステロイドホルモンを投与したところ、幻覚を伴う興奮状態が出現し、中止した。頑固な不眠が生じ、睡眠薬の静注、抗精神病薬を投与されたが、発熱、ジストニア出現、血中 CK 高値となり、悪性症候群併発と診断された。その後、抗てんかん薬、一時中止したところ、痙攣重積状態となったが、現在は回復、簡単な会話など可能な状態となっている。髄液は蛋白、細胞異常なく、NSE, 14-3-3 正常であった。脳波は痙攣重積時、全般性高振幅棘徐波群が認められている。非発作時にはほとんど正常、PSD (-)、画像では脳萎縮、信号異常なく、pulvinar sign (-)、プリオン蛋白遺伝子検査では変異なくコドン 129 Met/Met, 219 Glu/Glu であった。

本例は variant CJD として届け出があり、2 回にわたりサーベイランス委員が診察調査、検討会にて

CJD は否定している。

b) 英国で学んだ vCJD の新診断基準と日本での若年発症者の鑑別診断

英国の vCJD の患者数は 2001 年 12 月には 113 名に達しており、増加傾向はなお続いている。日本でも 2001 年 9 月、はじめて BSE が発生して以来、ヒトの vCJD の早期発見、早期診断体制の整備が求められている。日本での CJD のサーベイランス体制は国立感染センターへの情報、特定疾患調査表などの情報に基づいており、49 歳以下の若年発症例の情報があり次第、遅発性ウイルス研究班「CJD サーベイランス委員会」の専門調査員が緊急調査を実施するようになってきている。その際、vCJD との鑑別診断が問題となる症例があり、これまでは文献上の vCJD の情報に基づいていたため、慎重を期していたため明解な診断を下すために専門委員が数回、調査に出向き、検討委員会の開催など多くの時間と労力を要した。

英国で学んだ新しい vCJD の診断基準に基づいて、これまでの日本の症例を検証すると、これまでよりはるかに明解に除外診断をすることが可能となるので、如何なる点が鑑別診断上重要かを報告する。

[Variant CJD の診断基準の要点]

英国での vCJD についての調査、研修結果に基づき、診断上の要点をまとめる。この基準を満たさない症例は probable vCJD の診断からは除外することが可能である。

Variant CJD の診断基準上、重要な項目

1. 40 歳以下の若年発症
 2. 6 ヶ月以上の緩徐な経過
 3. 初発症状は多様な精神病様症状と痛みを伴う持続性感覚障害が重要
 4. MRI で両側視床の pulvinar に高信号がみられる (T2, プロトンで十分所見が得られる)
 5. 脳波では PSD がみられない、ただし、基礎律動の不規則・徐波化はみられる
 6. 髄液における 14-3-3 蛋白陽性とタウ蛋白の上昇
 7. 視床型 CJD (コドン 129 Met/Met, type 2)、医原性 CJD、および家族性 CJD が除外できる
-

[考察と結論]

上記の variant CJD の新診断基準の主要な点をふまえて前述の日本で若年発症の CJD、あるいは variant CJD としてサーベイランス委員会に届け出られた症例を検討してみると、全例、MRI での pulvinar sign が認められていない。Variant CJD では MRI での pulvinar sign が 90%以上に認められており、その特異性は 98%といわれている。日本で variant CJD と届け出された症例には全例 pulvinar sign が認められていない。さらに pulvinar sign を欠いたとしても脳波、臨床症状、経過から日本の症例は容易に variant CJD を否定できる。

また症例 7,8,9 は CJD の可能性すら除外可能であった。日本で variant CJD の疑いを抱いたとき、複数の専門医師の診察と意見を求めるなど患者と家族に対する慎重な配慮が必要である。

一方、若年発症の視床型 CJD の症例でプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 が Met/Met、蛋白の免疫電気泳動パターンが 2 型の症例や若年発症の前頭葉萎縮症などの症例は若年発症の CJD と鑑別診断が必ずしも容易でないことがあり、これらの症例を念頭に置かなければならない。

[参考文献]

- 1) 厚生省「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班報告書」(班長 佐藤 猛) 1997 年 3 月。

- 2) Sato T, Hoshi K, Yoshino H et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan, January 1979-May 1996. *MMWR* 1997; 46:1066-1069
- 3) Hoshi K, Yoshino H, Urata J et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 55: 718-721, 2000
- 4) 佐藤 猛、星 研一、増田眞之他：医源性プリオン病：ヒト硬膜移植後に発症したクロイツフェルト・ヤコブ病、*神経進歩* 43:145-154、1999
- 5) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T et al: Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect* 125:201-205, 2000
- 6) Hannah EL, Beley ED, Gambetti P et al. Creutzfeldt-Jakob disease after receipt of a previously unimplicated brand of dura mater graft. *Neurology* 56: 1080-1083, 2001.
- 7) Yamashita M, Yamamoto T, Nishikawa K et al. Severe brain atrophy in a case of thalamic variant of sporadic CJD with plaque-like PrP deposition. *Neuropathology* 21: 138-143, 2001
- 8) 佐藤 勝、村橋 真、原 一ほか. 脳外科手術歴を有し 15 歳で発症した Creutzfeldt-Jakob 病の一例、*臨床神経* 40:423-432,2000
- 9) 岡田真一、篠田直之、武田直巳他. 前頭葉型痴呆とパーキンソニズムを呈した若年痴呆の 1 症例. *老年精神医学誌* 10: 183-190, 1999

[研究発表]

1. 論文発表
- 1) Hoshi K, Yoshino H, Sato T et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 55: 718-721, 2000
- 2) Brown P, Preece M, Sato T et al: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55: 1075-1081, 2000
- 3) 佐藤 猛. プリオン病—21 世紀に向けての課題、*順天堂医学* 46: 311-321, 2001
- 4) 佐藤 猛. Creutzfeldt-Jakob 病の病型. *Clinical Neuroscience* 19:902-904, 2001

表1 孤発性CJD, および硬膜CJD患者の発症から無動性無言までの期間(月)

無動・期間 (月)	孤発性 CJD		硬膜CJD	硬膜剖 検例	
	M/M	M/V		synaptic	florid
1	16		6	1	
2	25	1	13	1	
3	20		22	1	
4	10		15	1	
5	3		4		
6	5		1		
7	7		2		
8	7		2		1
9	1		2		
10	0		0		
11	0		1		1
12	4		4		1
13	2		1		1
14	0		1		
15	0		1		
16	1	1	1		1
17	0		1		
27	0	1	0		
計(症例数)	100	3	77		
平均(月)	4.1±3.1		4.8±3.8		

図1 硬膜移植年

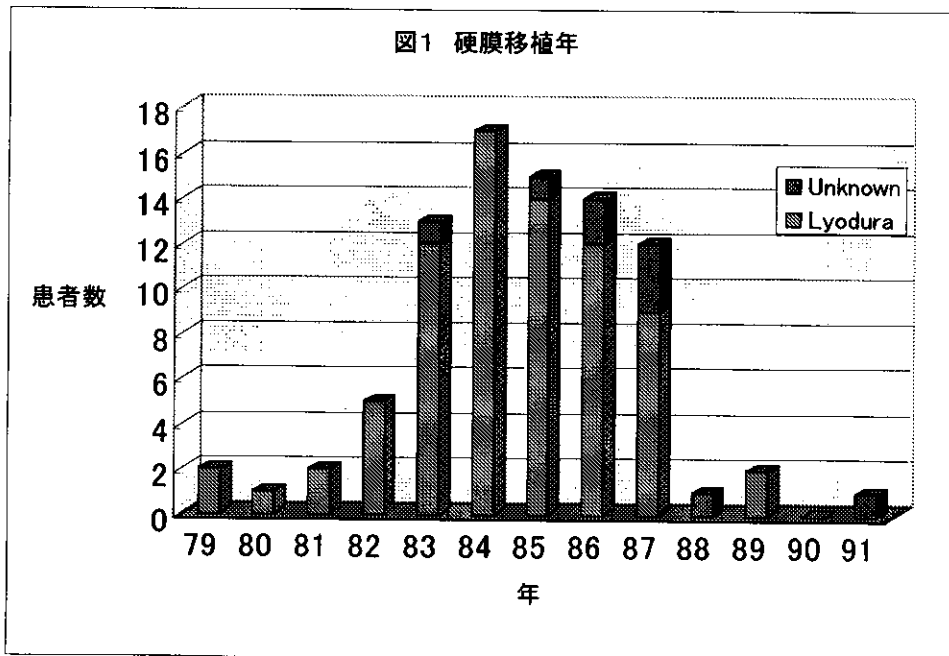
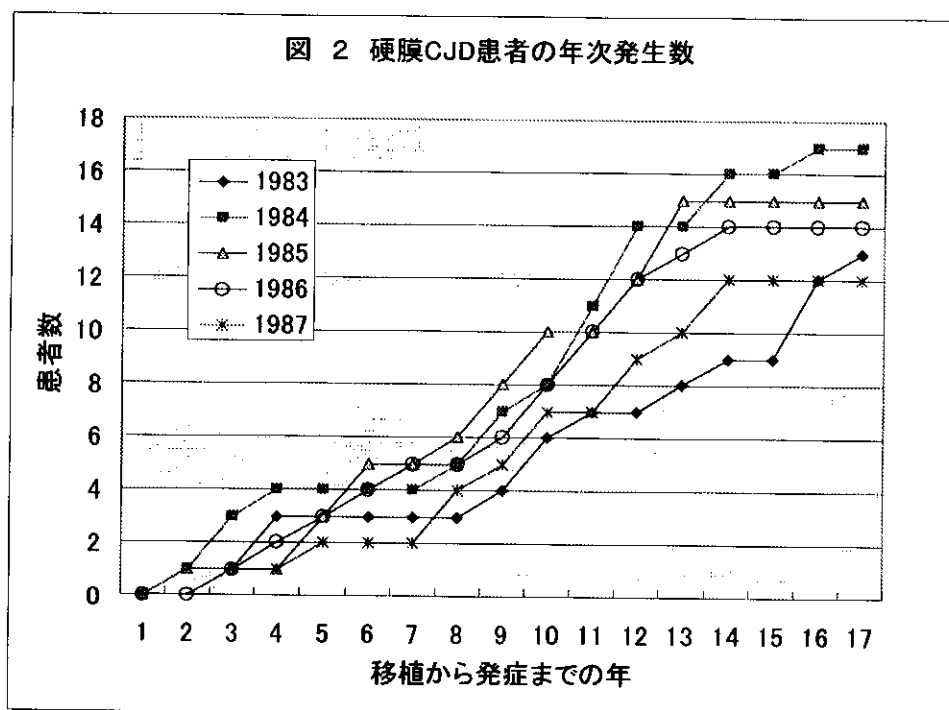


図2 硬膜CJD患者の年次発生数



クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像・臨床像

- 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）
班 員：志賀 裕正（東北大・医・神経内科）
班 員：村井 弘之（九州大・脳研・神経内科）
班 員：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）
班 員：山田 正仁（金沢大・大学院医・脳老化・神経病態）
班 員：小林 央（新潟大・脳研）
班 員：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）
班 員：岩淵 潔（神奈川県総合リハビリテーションセンター）
班 員：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 年度より研究班によって実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランスデータを解析することにより、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した。サーベイランスでは 282 例の患者情報が把握されているが、サーベイランス委員会の検討の結果、CJD が否定された者などを除く 227 例を解析した。硬膜移植例を除く CJD の約 10% がプリオン蛋白遺伝子の異常を有する家族性 CJD であった。硬膜移植のほとんどは 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おり、今後とも硬膜移植歴を有する CJD 患者が発生することが予測された。

Epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan

Nakamura Yosikazu,¹⁾ Sato Takeshi,²⁾ Yusei Shiga,³⁾ Hiroyuki Murai,⁴⁾ Fumio Moriwaka,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 Neurological Science, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

To reveal the epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, surveillance data collected by the Research Committee were analyzed. Of the 282 patients whose data were obtained by the Committee, 227 were eligible for the analyses. About 10% of CJD patients excluding those with a history of cadaveric dura mater transplantation had codon mutations. Many patients with the cadaveric dura mater transplantation had their surgical operation in and before 1987, and the incubation period between the transplantation and disease onset has prolonged. Other such patients are estimated to appear near future.

〔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2000年度から開始した⁵⁾。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〕

2000年度より開始された研究班のCJDサーベイランスで報告された症例の解析を行い、わが国におけるCJDの疫学像を明らかにする。

〔方 法〕

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労働省特定疾患「遅発性ウイルス感染調査研究」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〕など）を行っている。本稿では2001年12月27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までを含めて報告する。

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】

2001年11月末日までに研究班事務局に届いた臨床調査個人票は282件であった。このうち重複例などを除外し、さらにサーベイランス委員会でCJDが否定された者などを除外し、最終的にこれまでに227例が新規のCJD患者として登録された。

患者は男90人(39.6%)、女137人(60.4%)であった。初発時の年齢は、平均63.1歳、標準偏差11.7歳、中央値63歳、最年少15歳、最年長89歳であった。図1に初発時の年齢分布を示す。60歳代が最も多く83人、ついで50歳代(54人)、70歳代(50人)であった。

発病年は図2に示すように、1990年から2001年まで分布していたが、1999年は77人、2000年は63人であった。2001年は臨床調査個人票が研究班に届いていない者も多いため、今後の調査に委ねられる。

調査時点、あるいはそれ以降に死亡が確認された者で、発病から死亡までの期間が明らかな109例の初発から死亡までの期間は、平均13.5月、標準偏差10.6月、中央値10.6月、最小2月、最大49月であった。

既往歴について、ヒト乾燥硬膜移植歴を有する者が16例存在した。この点については後述する。

全員の患者で症状が進行性であった。主要症状の有無を図3に、初発から主要症状出現までの期間を症状別に表1に示す。進行性痴呆または意識障害はほとんどすべての患者で報告されていたが、視覚異常、小脳症状、精神症状などは呈さない患者も相当数存在した。初発から各症状が出現するまでの期間は視覚異常、痴呆または意識障害、小脳症状、精神症状で短く、いずれも平均、中央値共に2月以内であった。ミオクローヌス出現までの平均が3.2月、無動・無言状態までが平均4.5月であった。

中枢神経系の検査所見の結果を図4に示す。脳波上でPSDが観察されたのは不明を除く223人中186人(83.4%)、基礎律動の徐波化が観察されたのは213人中204人(95.8%)であった。CTあるいはMRIで脳萎縮が観察されたのが220人中194人(88.2%)、diffusion MRI及びMRI T2で高信号が観察されたのが154人中106人(68.8%)であった。

プリオン蛋白遺伝子の検索が実施され、結果が判明しているのは122人であった。このうち異常を示した者は22人で、最終診断はプリオン蛋白遺伝子に異常がある家族性CJDが11人、GSSが11人であった。

脳脊髄液の検査結果は図5に示すとおりで、蛋白量や細胞数の増加を示す者は少なかったが、NSEや14-3-3の増加傾向が多く多くの患者でみられた。

他疾患との鑑別については、図6に示すように多くの症例で鑑別可能であったが、その他の原因による老年期痴呆性疾患と鑑別がつかない症例がやや多かった。

最終診断は図7に示すように、全体の約8割がCJD孤発例であった。プリオン蛋白遺伝子の異常が報告されたCJDは11例だが、これ以外に本人の遺伝子検索は行われていないが、家族でプリオン他の悪遺伝子異常が報告され、家族性CJDとされた者が1例いる。また、CJDの家族歴がある者のプリオン蛋白遺伝子異常が認められなかった症例が1例あった。なお、硬膜移植歴のないCJD患者のうち100例からプリオン蛋白遺伝子検索結果が報告されており、このうち11例で異常が認められていた。なお、ウシ海綿状脳症(BSE)と関連があるとされる変異型CJDと診断された者はいなかった。

病名と診断の確実度は図8に示すとおりで、CJD患者214人に限定すると確実例(病理診断あり)が13.6%、ほぼ確実例(病理診断はないが、脳波でPSDを認める)が77.6%、疑い例(脳波でPSDを認めない)が8.9%であった。

硬膜移植の既往がある者がこれまで研究班で81例把握されている。硬膜移植からCJD発病までの期間の分布は図9に示すとおりで、平均112月(9.4年)、標準偏差50.1月、中央値114月、最短14月、最長218月であった。硬膜移植年と移植から発病までの期間の分布を表2に示す。把握されている中で硬膜移植年が多い1984年から1987年の患者は、現在まで認められている最長の潜伏期間をまだ経過しておらず、今後とも硬膜移植歴を有するCJD患者の新たな発生が予想される。

【考 察】

臨床個人調査票の結果は厚生労働省特定疾患難病の疫学調査研究班で集計されているが、これと比較すると、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