

- 8) 新潟大・脳研・神経内科
- 9) 東京医科歯科大神経内科
- 10) 横浜市大神経内科
- 11) 神奈川県総合リハビリセンター
- 12) 金沢大神経内科
- 13) 三重大神経内科
- 14) 大阪大精神科
- 15) 岡山大精神科
- 16) 九大・脳研・神経内科
- 17) 東北大病態神経

A-1-4. プリオン病診断におけるDWIの意義

○ 湯浅龍彦¹⁾、西宮 仁²⁾、根本英明³⁾、渡部雄治²⁾

¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

²⁾ 安来第一病院神経内科

A-1-5. Codon 200変異Creutzfeldt-Jakob病における臨床症状および頭部MRIの経時的変化

黒岩義之、○ 上田直久、戸田宏幸、波木井靖人、薄敬一郎、谷川明代
横浜市立大神経内科

A-1-6. CJDサーベイランスにおける問題例の検討：特に若年例の特徴と変異型CJDとの異同

○山田正仁、浜口 毅、中村好一、佐藤 猛、北本哲之、立石 潤、森若文雄、志賀裕正、水澤英洋、袖山信幸、村山繁雄、黒岩義之、小林 央、葛原茂樹、西川 隆、黒田重利、村井弘之

金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）、自治医科大学疫学・地域保健部門、国立精神・神経センター国府台病院、東北大学大学院病態神経学、老人保健施設春風、北海道大学大学院神経内科、東北大学大学院神経内科、東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学（神経内科）、東京都老人総合研究所神経病理部門、横浜市立大学神経内科、新潟大学脳研究所神経内科、三重大学神経内科、大阪大学大学院精神医学、岡山大学大学院精神神経病態、九州大学大学院脳研神経内科

A-2-1からA-2-6 (10:53-12:11)

座長：山田正仁

A-2-1. キナクリンによるプリオン病治療

○中島雅士、山田達夫

福岡大神経内科

A-2-2. 既存薬剤とその改変によるプリオン病治療の試み—第一報

○調 漸¹⁾、佐藤克也¹⁾、江口勝美¹⁾、片峰 茂²⁾、丹羽正美³⁾、
片岡泰文⁴⁾

¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経病態制御学

²⁾同・大学院 感染分子病態学

³⁾同・大学院 神経感覚医学解析学

⁴⁾福岡大学薬学部薬剤学

A-2-3. Pentosan polysulfate脳室内投与によるプリオン病の病態修飾に関する研究

○堂浦克美

九州大脳研病理

A-2-4. プリオン病の診断および治療効果判定に対する尿中プリオン蛋白解析の有用性
に関する検討

○古川ひさ子

長崎大学医学部薬理学第1教室

A-2-5. プリオン病の動的神経病理

○村山繁雄、斉藤祐子、三谷和子、新井富生、山之内博

都老人総合研究所老化臨床神経科学、都老人医療センター神経内科・病理

A-2-6. プリオン病の神経病理

○天野直二

信州大精神医学

昼食12:11-13:00

P-1-1からP-1-4 (13:00-13:52)

座長：毛利資郎

P-1-1. プリオンタンパク関連遺伝子導入マウスの作成と解析

○三好一郎、岡村匡史、北本哲之、村本環、毛利資郎

東北大動物実験施設、東北大病態神経学、九州大動物実験施設

P-1-2. ScN2a細胞における異常型プリオン蛋白検出に用いるC末端エピトープタグの
開発とspecies barrier解析への応用

○村本環

東北大学院病態神経学

P-1-3. 遺伝子工学的手法を用いたプリオンタンパク新規抗体の作成の試み

○川嶋 剛、中村尚登、宮本和慶、丸山智裕、松田治男

広島大学大学院生物圏科学研究科 免疫生物学

P-1-4. PrPSc検出用ELISAの迅速・高感度化に関する研究

○堀内基広

帯広畜産大原虫病研究センター 獣医公衆衛生

P-2-1からP-2-4 (13:52-14:44)

座長：金子清俊

P-2-1. プリオン蛋白欠損マウスに認められたプルキンエ細胞変性死の分子機構

○坂口末廣

長崎大学院感染分子病態学

P-2-2. 正常プリオン蛋白質の機能と酸化ストレスに関する研究

○佐伯圭一

東京大学院農学生命科学研究科

P-2-3. 正常プリオン蛋白質の分解酵素同定に関する研究

○金子清俊、八谷如美

国立精神神経センター 神経研究所

P-2-4. プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験

○毛利資郎

九州大大学院動物実験施設実験動物学

休憩 (14:44-15:15)

P-3-1からP-3-5

座長：二瓶健次 (15:15-16:20)

P-3-1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン併用療法に関する全国調査
(第二回報告)

○友田明美¹⁾、野村恵子¹⁾、白石晴士¹⁾、三池輝久¹⁾、細矢光亮²⁾、二瓶健次³⁾、
飯沼一宇⁴⁾、岡英次⁵⁾

¹⁾熊本大発達小児科

²⁾福岡県立医大小児科

³⁾国立成育医療センター神経小児科

⁴⁾東北大小児科

⁵⁾岡山大小児科

P-3-2. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン療法に関する基礎的ならびに
臨床的研究

○細谷光亮

福島県立医大小児科

P-3-3. パプアニューギニアにおけるSSPE多発の背景

○高須俊明

日本大神経内科

P-3-4. パプアニューギニアにおける急性麻疹の血清中サイトカインー日本とのー比較

○市山高志

山口大小児科

P-3-5. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者髄液中のサイトカインの検討

○山崎裕子¹⁾²⁾、藤巻春香¹⁾、南陸彦¹⁾、成相昭吉³⁾、清水透子⁴⁾、二瓶健次⁵⁾

¹⁾ 横浜市立大免疫

²⁾ BD Bioscience

³⁾ 横浜南共済

⁴⁾ 久留米大小児科

⁵⁾ 国立成育医療センター神経科

P-4-1からP-4-5（16:20-17:25）

座長：長嶋和郎

P-4-1. 亜急性硬化性全脳炎における髄液中抗CD9抗体の病的意義の検討

○清水透子¹⁾、松石豊次郎¹⁾、二瓶建次²⁾

¹⁾ 久留米大学小児科

²⁾ 国立成育医療センター 神経科

P-4-2. ヒト樹状細胞における麻疹ウイルスの増殖：野外流行株とワクチン株の質的差異

○扇本真治、扇本かおり、伊藤正恵、堀田博
神戸大学大学院医学系研究科・微生物学

P-4-3. カニクイザルを用いた麻疹ウイルス脳内接種法の検討

○網康至
国立感染症研究所動物管理室

P-4-4. 進行性多巣性白質脳症（PML）の核内ウイルス封入体形成メカニズム--Minorカプシド蛋白VP2/VP3の機能--

○穴戸一原由紀子
都立神経科学総合研究所

P-4-5. JCウイルス転写調節領域に結合する神経系細胞特異的蛋白質の同定

○長嶋和郎
北海道大分子細胞病理

分担研究報告

1997-1999年のクロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患調査 (厚生省) 成績 (最終報告)

班 員：中村 好一 (自治医科大学・公衆衛生学)
班 員：佐藤猛 (国立精神・神経センター国府台病院)
班 員：北本哲之 (東北大学・大学院医・病態神経)
研究協力者：渡邊 至 (自治医科大学・公衆衛生学)

〔研究要旨〕

厚生省が1997年2月より1999年3月の間に実施した「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」に報告のあがった94例について、疫学的に解析を行った。患者は男39人(41%)、女55人(59%)であった。発病時の平均年齢は62.8歳、標準偏差10.9歳であった。60歳代が最も多く40人(43%)、次いで50歳代、70歳代となっていた。発病年は調査が開始される前年の1996年以降の患者が多数を占めていた。硬膜移植歴のある患者は17例(18%)存在した。硬膜移植から発病までの期間は平均10.8年、最短2年、最長18年であった。硬膜移植から発症までの期間をみると、今後とも硬膜移植歴を持つ患者が出現する可能性があり、さらに長期の監視がされるべきである。

Results of Creutzfeldt-Jakob disease and related disease surveillance

Yosikazu NAKAMURA, Takeshi SATO, Tetsuyuki KITAMOTO, Makoto WATANABE

Department of Public Health, Jichi Medical School
National Neuro-Psychiatry Center Kohnodai Hospital
Department of Neuropathology, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

Epidemiological analyses were conducted for 94 patients with Creutzfeldt-Jakob disease and related disease that were reported to the surveillance system conducted by the Ministry of Health and Welfare between February 1997 through March 1999. There were 39 male patients and 55 females. The average and standard deviation of age at onset were 62.8 years and 10.9 years respectively. The major age group was their 60's years, followed by 50's and 70's. Many of the patients were affected in and after 1996, which was the previous year when the surveillance started. Another 17 patients with a history of cadaveric dura mater transplantation were newly reported. The average period between transplantation and disease onset was 10.8 years (maximum 18 years, minimum 2 years). Considering this period, some other patients can be reported in the future. Further observation should be required.

〔はじめに〕

英国におけるウシ海綿状脳症および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病との関連の報告をうけ、日本においても厚生省が全国疫学調査を1996年に実施し、その結果、1)変異型クロイツフェルト・ヤコブ病は発生していない。2)患者数は増加傾向にある。3)ヒト乾燥硬膜移植を受けた患者から43名発生している、といった事実が明らかになった。このため今後とも同病の監視体制が必要ということになり、厚生省では1997年1月より「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」を実施してきた。クロイツフェル

ト・ヤコブ病は1999年4月からは感染症法の施行により第4類感染症に分類され全数把握対象疾患となったため、今回の研究では1997年1月から1999年3月までに確認された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」の最終結果について解析、検討を行った。

〔方法〕

1997年1月から1999年3月までに「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」において確認されたクロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患患者について検討する。本調査では診断した主治医が患者の病前情報（既往歴、職業歴など）、症状、検査所見などをクロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアルの調査票に従って報告する。性、生年月日、氏名（イニシャル）より1996年度緊急全国調査の登録患者と重複している症例がないことを確認している。

解析したデータは、性別、生年月日、硬膜移植歴、硬膜移植時年齢、CJD発病年、発病時年齢、CJDの診断機基準に基づいた診断の確実性である。診断の確実性については神経内科専門医などで構成される専門委員会で検討された結果である。

（倫理面への配慮）

本研究では、厚生省が実施したサーベイランスの小票のデータを解析している。それぞれの小票には、CJD患者の個人データが記載されている。個人データの中には疫学解析必須の性と生年月日は含まれているが、倫理面に配慮し、氏名はイニシャルのみ、住所は都道府県のみで不完全なものであり、個人の同定は不可能である。従って、本研究の倫理面での問題はないと判断した。

〔結果〕

1997年1月から1999年3月までに94例のクロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患に関する情報提供があった。このうち91例がクロイツフェルト・ヤコブ病（以下「CJD」）、3例がゲルストマン・ストロイラー・シャインカー症候群（以下「GSS」）であり、致死性家族性不眠症は認められなかった。Table.1に病態別・性別発症時年齢分布、およびTable.2に平均発症時年齢と緊急全国調査の結果を示した。CJD91例のうち、弧発性CJDは68例、家族性CJDは6例、17例は硬膜移植後であった。全体ではこれまでの疫学データと同様に60歳代の患者が最も多く、ついで50歳代、70歳代であった。また、硬膜移植後CJDは弧発性CJDに比べ発症時年齢が低い傾向にあった。

Table.3に病態別の診断確実性を示した。弧発性CJDの診断の確実性は確実例（特徴的な病理所見を有する例またはウエスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出）が4例、ほぼ確実例（病理所見がない症例で、進行性痴呆を示し、脳波でPSDを認める。更にミオクローヌス、錐体路／錐体外路障害、小脳症状、視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上示す）が58例、疑い例（ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するがPSDをかく）が6例、家族性CJDでは確実例が0例、ほぼ確実例6例、疑い例が0例、硬膜移植後では確実例が0例、ほぼ確実例12例、疑い例が5例、GSSにおいては確実例が1例、ほぼ確実例が2例、疑い例が0例であった。

Table.4に病態別、性別発症年の分布を示した。調査実施要項では1996年1月以降に診断された者を対象とするとしているが、それ以前の患者も14例存在した。

CJD患者の居住地の分布は、出身都道府県では、東京8例、大阪、北海道、静岡が各5例であった。生活都道府県では三重7例、東京6例、愛知、岩手、静岡、栃木が各5例であった。居住都道府県では東京7例、三重6例、栃木、岩手、愛知、山口、福岡が各5例であった。

Table.5にCJD患者91例中の過去の治療歴を示した。手術歴のある者は48例（55%）、硬膜使用脳手術の既往歴のある者は17例（19%）、他神経系の手術歴のある者は1例（白内障）（1%）、輸血歴のある者は14例（15%）、針治療歴のある者は8例（9%）、臓器移植歴のある者はいなかった。

Table.6に硬膜移植歴のある患者のリストを示した。硬膜移植を受けた時期はほとんどの患者で1982-87年に集中していた。硬膜移植から発症までの期間は平均10.8年であり、1996年の緊急全国調査の結果（7.5年）より長かった。

家族歴を有するものは以下の3例報告されたが、積極的に家族のCJDやGSSを示す者は存在しなかった。1例は弟(自閉症、ジストニー)を家族歴としてあり、CJDとは無関係である。残りの2例のうち、1例は父にチェックがされているだけで詳細は不明、もう1例は母が痴呆であった。

職業歴は様々であり、一定した傾向は見られなかった。看護婦2名、補助看護婦1名、特別養護老人ホーム寮母1名、病院事務1名、主婦および羊毛作業1名、焼き鳥の肉の串打ち1名、農業関係者8名、他職業的に動物と接触すると答えた2名が含まれていた。これら以外に職業としてCJD患者と接触する可能性のある者、あるいはと畜業などと関連する職業の者はいなかった。また、いずれも他のCJD患者との接触は「なし」または「詳細不詳」であった。

〔考察〕

CJD患者は1996年度の緊急全国調査では1996年発症も21例報告されているが、これと今回の調査結果をあわせても、55例しかない。緊急全国調査では1994年106例、1995年113例報告されており、登録漏れの可能性がある。

硬膜移植から発症までの期間は平均10.8年であり、1996年の緊急全国調査の結果(7.5年)より長かったが、これは硬膜移植歴のあるCJD患者のほとんどがアルカリ処理が導入される1987年以前に移植を受けており、発病の観察期間がのびている事によると考えられる。(緊急全国調査では1996年まで、今回の調査では1999年まで。)

病態別の発症時年齢は硬膜移植後CJD患者で、弧発型に比べ低い。硬膜移植後CJD患者では若年で発症する疾患に罹患する者も含まれており、このような傾向が示されると考える。

CJD患者の居住地、治療歴、職業については報告数が限られており、また、各都道府県における患者の把握率等も不明であり、評価困難である。

〔結論〕

厚生省が実施したCJDサーベイランス結果を疫学的に解析した。緊急全国調査に比べ、患者の把握率は低いと思われるが、新たに17人の硬膜移植歴を有する患者が判明しており、硬膜移植後の発症期間から見ても、さらに監視を継続する必要があると考えられた。

〔参考文献〕

- 1) 厚生省特定疾患調査研究事業「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」研究報告書。厚生省特定疾患調査研究事業「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」1997。
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課監修。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)、1997
- 3) Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Sato T: Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol.* 28:130-134, 1999.
- 4) Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H: Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology.* 53:218-220, 1999.

〔研究発表〕

なし

〔知的所有権の取得状況〕

該当なし

Table1. Number of patients with Creutzfeldt- Jakob disease and related disease by subtype, sex and age at onset in Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance, Japan, 1997- 1999

	Age (years)						Total
	- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	80-	
Overall							
Male	2	0	12	11	12	2	39
Female	1	5	11	29	8	1	55
Total	3	5	23	40	20	3	94
Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease							
Male	0	0	8	9	12	1	30
Female	0	2	7	20	8	1	38
Familial Creutzfeldt- Jakob disease							
Male	0	0	0	1	0	0	1
Female	0	1	1	3	0	0	5
Creutzfeldt- Jakob disease due to cadaveric dura mater transplantation							
Male	2	0	4	1	0	1	8
Female	1	2	2	4	0	0	9
Gerstmann Strähjssler Scheinker syndrome							
Male	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	1	2	0	0	3

Table.2 Comparison of average age at onset by subtype between Creutzfeldt-Jakob disease and related disease surveillance (Japan, 1997-1999) the nation wide mail survey of Creutzfeldt- Jakob disease (Japan., 1996)

Subtype	Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance (Japan, 1997- 1999)			Nation wide mail survey of Creutzfeldt- Jakob disease (Japan., 1996)		
	N	Average age	SD	N	Average age	SD
Overall	94	62.8	10.9	829	62	11.1
Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease	68	65.3	8.7	707	63.0	10.4
Familial Creutzfeldt- Jakob disease	6	58.6	9.9	44	61.6	11.2
Creutzfeldt- Jakob disease due to cadaveric dura mater transplantation	17	54.4	15.0	35	53.1	13.0
Gerstmann Sträubjssler Scheinker syndrome	3	60.9	7.1	43	51.3	11.1

Table3. Diagnosis by subtype in Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance, Japan, 1997- 1999

Subtype	N	Diagnosis					
		Definite	(%)	Probable	(%)	Possible	(%)
Overall	94	5	(5)	78	(83)	11	(12)
Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease	68	4	(6)	58	(85)	6	(9)
Familial Creutzfeldt- Jakob disease	6	0	(0)	6	(100)	0	(0)
Creutzfeldt-Jakob disease due to cadaveric dura mater	17	0	(0)	12	(71)	5	(29)
Gerstmann Sträuhjssler Scheinker syndrome	3	1	(33)	2	(67)	0	(0)

Table4. Number of patients with Creutzfeldt- Jakob disease and related disease by subtype and year of onset in Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance, Japan, 1997- 1999

	Calender year							Total
	Before 1993	1993	1994	1995	1996	1997	1998	
Overall								
Male	1	0	1	1	13	16	7	39
Female	2	2	2	5	23	13	8	55
Total	3	2	3	6	36	29	15	94
Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease								
Male	0	0	1	1	12	10	6	30
Female	0	1	1	4	16	10	6	38
Familial Creutzfeldt- Jakob disease								
Male	0	0	0	0	0	1	0	1
Female	0	0	0	0	3	1	1	5
Creutzfeldt- Jakob disease due to cadaveric dura mater transplantation								
Male	1	0	0	0	1	5	1	8
Female	2	1	0	1	3	1	1	9
Gerstmann Strähjssler Scheinker syndrome								
Male	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	1	0	1	1	0	3

Table5. Past medical history of patients with Creutzfeldt-Jakob disease (N=91)
 Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance, Japan, 1997- 1999

Medical history	N	(%)
all surgery	48	(53)
surgery (brain) with cadaveric dura mater	17	(19)
surgery (brain) without cadaveric dura mater	0	(0)
surgery (spinal cord)	0	(0)
surgery (other nervous system)	1	(1)
surgery (injuries)	4	(4)
surgery (others)	27	(30)
organ preparation	0	(0)
blood transfusion	14	(15)
accupuncture	8	(9)

Table6. List of 17 newly reported patients with Creutzfeldt- Jakob disease due to cadaveric dura mater transplantation in Creutzfeldt- Jakob disease and related disease surveillance, Japan, 1997- 1999

	Gender	Year of brain surgery with cadaveric dura mater	Year of onset	Age at onset	Period between transplantation and disease onset
1	Male	1979	1997	58	18
2	Female	1982	1995	46	13
3	Male	1983	1997	61	14
4	Male	1983	1997	27	14
5	Male	1983	1997	59	14
6	Female	1983	1997	30	14
7	Male	1983	1997	80	14
8	Male	1985	1998	55	13
9	Female	1985	1991	41	6
10	Male	1986	1996	28	10
11	Female	1986	1991	57	5
12	Female	1986	1997	67	11
13	Female	1986	1996	66	10
14	Male	1987	1989	58	2
15	Female	1987	1997	67	10
16	Female	1987	1993	58	6
17	Female	1987	1997	62	10

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果

班員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
研究協力者：渡邊 至（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：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
班員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学）
班長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医・脳神経機能病態学）

〔研究要旨〕

（１）わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病等のプリオン病の疫学像を明らかにする、（２）変異型クロイツフェルト・ヤコブ病発生の有無を監視する、の２つの目的で、1999年より研究班でサーベイランスを実施している。サーベイランス委員会でプリオン病と認められた358例の疫学像を明らかにした。硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病が94例報告されており、その疫学像を明らかにすると共に、今後ともこのような患者が発生する可能性を指摘した。

Results of Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan

Yosikazu NAKAMURA,¹ Makoto WATANABE,¹ Takeshi SATO,² Tetsuyuki KITAMOTO,³
Masahito YAMADA,⁴ and Hidehiro MIZUSAWA.⁵

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, Kanazawa University School of Medicine

5: Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

ABSTRACT

To reveal the epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, surveillance data collected by the Research Committee were analyzed. Of the 525 patients whose data were obtained by the Committee, 358 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「プリオン病及び遅発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〕など）を行っている。本稿では2002年12月26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。また、これまでに情報が集められた硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病94例の解析も併せて行った。

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】

2002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などによる患者の情報は525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358例が新規のCJD患者として登録された。

患者は男148人（41.3%）、女210人（58.7%）であった。病態は表1及び図1に示すように、8割が孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、9%が硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病であった。また、遺伝子変異の有無を検索した198例中、19例でプリオン蛋白遺伝子の異常が報告されている。ウシ海綿状脳症（BSE）との関連が疑われている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と認められた例はない。

初発時の年齢分布は表2及び図2に示すように、平均63.7歳、標準偏差11.6歳、最年少15歳、最年長89歳であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病に比較して、遺伝子変異を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病や硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病で初発時の年齢が若い傾向が見られた。

発病年は図3に示すように、1988年から2002年まで分布していたが、1999年は92人、2000年は79人、2001年は70人、2002年は40人であった。図4に人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死

亡数の年次推移を示す。1999年以降は年間100人を超えており、2000年は臨床調査個人票が研究班に届いていない者も多いことが考えられ、今後の調査に委ねられる。

調査時点の受療状況は通院が6人、入院が133人、在宅が11人、死亡が206人であった。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167例の初発から死亡までの期間は、平均12.6月、標準偏差9.5月、最小2月、最大49月であった。

診断の確実度は図5に示すとおりで、家族性及び硬膜移植歴を有する例で病理診断を有する definite が多い傾向が認められた。

硬膜移植の既往がある者がこれまで研究班で94例把握されている。硬膜移植年の分布は図6に示すとおりで、1980年代に移植した例が多かった。硬膜移植時年齢の分布は図7に示すとおりで、50歳代が最も多かった。移植の原因となった病態は表3に示すとおりで、約半数が腫瘍による手術に基づくものであった。使用したブランド名は94例中82例で明らかになっており、そのすべてがライオデュラで、チュトプラストの使用が明らかな症例はない。クロイツフェルト・ヤコブ病発症時の年齢は図8に示すとおりで、60歳代が最も多いが、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の発症時年齢と比較すると若年に偏っている。移植から発病までの期間は図9に示すとおりで、今回新たに275月(22年11月)の最長例が明らかとなった。硬膜移植年と移植から発病までの期間の分布を図10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。

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結果が判明しているCJD患者198人中19例(9.6%)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。

本サーベイランスで硬膜移植例は新たに11例が明らかになった。その多くは1987年あるいはそれ以前に硬膜移植を受けており、1986年の処理方法変更以前のものと思われる。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⁶⁾ことが本研究の結果からも指示されたため、詳細な情報収集と観察が必要である。

【結 論】

研究班のサーベイランスを通じて、わが国のクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像の一端を明らかにした。

【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) 厚生省保険医慮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) 中村好一, 佐藤猛, 志賀裕正, 他: 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. 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班平成12年度研究報告書:61-72, 2001.

6) 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 (該当なし)

2.学会発表

1)中村好一, 佐藤猛, 北本哲之. クロイツフェルト・ヤコブ病の最近の疫学像: 厚生労働省研究班のサーベイランス結果. 第12回日本疫学会学術総会, *Journal of Epidemiology* 2002;12(1 suppl):88.

表1. 病態ごとの患者数

病態	合計	男	女
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	286 (80)	117 (79)	169 (80)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異確認済)	19 (5)	8 (5)	11 (5)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異なし、あるいは未検索)	2 (1)	1 (1)	1
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	32 (9)	12 (8)	20 (10)
硬膜移植が疑われるが未確認のクロイツフェルト・ヤコブ病	2 (1)	2 (1)	
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	16 (4)	7 (5)	9 (4)
家族性致死性不眠症	1	1 (1)	
合計	358 (100)	148	210

表2. 病態ごとの発病時の年齢分布(平均と標準偏差)

病態	発病時年齢(歳)	
	平均	標準偏差
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	65.6	10.1
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異確認済)	61.5	11.1
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異なし、あるいは未検索)	49.0	4.2
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	55.4	16.5
硬膜移植が疑われるが未確認のクロイツフェルト・ヤコブ病	54歳、64歳	
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	52.6	11.1
家族性致死性不眠症	57歳	
全体	63.7	11.6

表3. 硬膜移植の原因となった病態

病態	n (%)
腫瘍	46 (49)
出血	12 (13)
動脈瘤(未破裂)	8 (9)
血腫	3 (3)
奇形	5 (5)
外傷	1 (1)
顔面痙攣(Jannetta)	12 (13)
三叉神経痛(Jannetta)	6 (6)
後縦靱帯骨化症	1 (1)
合計	94 (100)