

## A. 研究目的

プリオン病では進行性の認知機能障害、精神症状、視覚症状、小脳失調や錐体外路/錐体路徴候で発症することが多いが、比較的緩徐に進行する病型では失語などの大脳皮質症状で発症する場合がある。我々は書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) を経験している<sup>1)</sup>。本研究では書字障害で発症したプリオン病を解析し、その特徴を明らかにする。非典型的に発症するプリオン病の症候を明らかにすることで、プリオン病の早期臨床診断の精度向上に寄与することが本研究の目的である。

## B. 研究方法

書字障害で発症したプリオン病の自験例を呈示し、2014年9月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会による検討の結果、疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象として、書字障害で発症した症例の解析を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

## C. 研究結果

自験例の呈示<sup>1)</sup>：59歳の女性、右手利き。字が書けないことを主訴に受診。2ヶ月前より漢字が思い浮かばず、辞書を見ても間違ふようになった。1ヶ月前からはドアの開け方がわからなくなった。入院時、書字障害(漢字、平仮名)、手指の失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害を認めた。下顎および四肢腱反射亢進や下肢病的反射を認

めたが、その他の症候に明らかな異常は認めなかった。WAIS-IIIではFIQ 69、VIQ 76、PIQ 67で、SLTAでは漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていたが、かなやカタカナの書字や書き取りは比較的保たれ、音読、復唱、言語理解や模写も保たれていた。頭部MRI拡散強調画像で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号を認めた。脳血流SPECTでは両側後頭葉に加えて、左側頭葉下部の血流低下が認められた。脳波は正常であったが、髄液総tau、14-3-3蛋白は軽度上昇していた。プリオン蛋白遺伝子に変異はなくコドン129多型はMet/Metであった。WHO診断基準ではpossibleも満たさないが、緩徐進行性の症状と画像所見からsCJDと診断し、MM2皮質型が疑われた。

サーベイランス症例の解析：2014年9月までにプリオン病と診断された症例は2412例であった。そのうち2121例(88%)で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は23例(1%)であった。内訳はsCJD 18例、変異型CJD 1例、家族性CJD 3例(V180I変異1例、M232R変異1例)、P102L変異を持つGerstmann-Sträussler-Scheinker病が1例であった。

sCJDのみの解析では、確実例2例(MM1のみ)、ほぼ確実例11例、疑い例5例だった。発症時年齢の中央値は71歳(50-81)。遺伝子検査は13例で行われ、全例でコドン129はMet/Met、コドン219はGlu/Gluであった。経過中に認められた臨床症候について、書字障害以外で初発したsCJD 1827例との検討では、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なかった(17% vs 42%,  $P = 0.017$ )。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状や精神症状に両群間で有意差はなかった。また、頭部MRIでの高信号を認めた割合に有意差はなかったが、脳波でのPSDの有無については書字障害で発症した群で有意に少なかった(72% vs 84%,  $P = 0.024$ )。

## D. 考察

自験例は漢字の書字障害で発症し、中等度の認知機能障害が認められた。頭部MRIの

拡散強調画像では大脳皮質の頭頂葉から側頭葉、後頭葉に広範囲に大脳皮質の異常信号が認められたが、脳血流シンチにて両側後頭葉の血流低下に加えて、左後頭側頭部の血流低下が明らかであった。

頭部 MRI 拡散強調画像の高信号については海綿状変化や異常プリオン蛋白の蓄積が原因と考えられているが、その詳細は不明である。自験例では書字障害の責任領域と一致して脳血流の低下が認められた。一方、拡散強調画像ではより広範囲に異常信号が認められており、脳血流シンチは MRI の異常信号よりも鋭敏に神経細胞の機能障害を反映していると考えられた。

サーベイランス症例の解析では、書字障害で発症した sCJD 18 例中 5 例が疑い例であった。MM2 皮質型の sCJD では、臨床診断において WHO 診断基準の probable を満たさないことが多い<sup>2)</sup>。書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

緩徐進行性のプリオン病では大脳皮質巣症状が目立つ場合があるため、早期診断には注意が必要であり、頭部 MRI や脳血流シンチでの血流低下が病変部位の把握に重要と考えられた。

## E. 結論

大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。また、書字障害で発症した sCJD 例は、その他の症候で発症した症例と比較して、経過中に視覚症状を呈することが少なく、PSD の陽性率が有意に低い。

## [参考文献]

### [雑誌]

1. Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med*

*Case Rep* 8:269, 2014.

2. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64:643-648, 2005.

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 8:269, 2014.
- 2) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.
- 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Severioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* (In Press)
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan:1999-2012. *J Epidemiol* (In Press)

### 2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in

Japan: a prospective surveillance from 1999. PRION2014, Trieste, 5.27-30, 2014.

- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N,

Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.

**H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし

## プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

### 研究要旨：

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

### A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

### B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

#### （倫理面への配慮）

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会承認を得ている。

### C. 研究結果

1)新規インシデント事例：平成 26 年は新規インシデント可能性事案が 4 件あった。この

内 1 件は MM2C 型疑いの possible CJD の症例で、現地調査を行い 12 例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他、インシデント事例とならなかった事例が 3 件あった。いずれもハイリスク手技ではないと判断された。この内 1 例は歯科の口腔ケアを受けた患者さんが CJD である事が判明した例で、基本的には CJD インシデントの事例ではないが、念のため、vCJD の除外診断を待つこととなった。

2)フォローアップ集計：平成 25 年末までに、14 事例がフォローアップの対象となっている。このうち昨年度までに 2 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。今年度でさらに 2 事例のフォローが終了する見こみ。これまでのところ、クロイツフェルト・ヤコブ病の二次感染発症者はいない。

### D. 考察

患者の手術や病理検索時における医療従事者側のインシデント対応について、ペンタサン・ポリサルフェートの静注の是非、および、次亜塩素酸による消毒の効果について、検討課題となっている。引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現

地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う必要がある。

## E. 結論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2013/4/1～2014/3/31 発表)

### 1. 論文発表

[雑誌]

なし

なし

[書籍]

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

平成 25 年 11 月 1 日から平成 26 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、277 例であった。変異なし 222 例(129M/M, 219E/E 200 例、129M/V, 219E/E 9 例、129M/M, 219E/K 12 例、129V/V, 219E/E 1 例) 変異あり 55 例 (P102L 3 例、 P105L 1 例、 V180I 32 例、 E200K 11 例、 M232R 8 例)。

硬膜移植後 CJD の経験から、VV2 または MV2 プリオンが 129Met/Met のヒトに感染した場合、従来見られなかった MMiK(129Met/Met, intermediate type PrPres, kuru plaques)タイプのプリオンが見られるようになることが明らかとなった今、129Met/Met 遺伝子のヒトが、タイプ 2 以外の PrPres を持ちアミロイド斑陽性の症例が存在するのか文献的に検討すると、2 症例が sCJD として報告されていることが明らかとなった。今年度は、そのような報告例からの感染実験の結果、VV2 や dura-grafted CJD with MMiK と同様の感染性、ウエスタンブロットの結果を得ることになった。MMiK という診断基準は、従来 sCJD に分類されていた症例から獲得性プリオン病を見つけるのに役立ち、新しい感染経路解明に繋がることが予想される。

### A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、25 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを加えた。

### B. 研究方法

#### 【材料】

平成 25 年 11 月 1 日から平成 26 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。

129Met/Met の遺伝子型を有し、異常プリオン蛋白がタイプ 1 かタイプ i と報告されている症例を文献的に検索し、その検索した 症例の脳材料から感染実験を行った。

#### 【方法】

同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変異のあった症例は、その確認のため全て

制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が2つ以上ある症例では、PCR産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞれのアレルを確認した。

脳材料を手に入れた症例に関しては感染実験を行った。我が国例は、2003年にNeurologyで報告された症例(文献1)で脳外科手術後の症例であり、もう一例は米国例で、1981年にArchives of Neurologyに報告された脳外科医の発病症例である(文献2)。脳内接種したマウスは、一定の観察期間後に発病したマウスは、組織学的に検索し、またはウエスタンブロットで異常型プリオン蛋白の存在によって発病を確認した。

### C. 研究結果

(結果) 症例277例である。前年度の報告と同様であるが、この症例数はCJDと確定した症例数ではなく、CJD疑い例としてサーベイランスの許可を得た症例数である。もちろん、最終的にCJDを否定された症例も含まれている。

変異なし	222例
129M/M, 219E/E	200例
129M/V, 219E/E	9例
129V/V, 219E/E	1例
129M/M, 219E/K	12例
変異あり	55例
P102L	3例
P105L	1例
V180I	32例
E200K	11例
M232R	8例

感染実験は、我が国例に関しては、2次

感染実験まで、米国例では1次感染実験までほぼ終了した。脳内接種したKi-129Val/Valマウスは、最も短い潜伏期間を呈し、Ki-1129Met/Valのマウスが最も長い潜伏期間を呈した。これらの潜伏期間は、MV2、VV2の感染と同様の結果であり、また硬膜移植後CJDのMMiK症例とそっくりであった。2次感染実験に関しても、1次感染実験に使用したヒト型ノックインマウスの遺伝子型が129M/M, 129M/V, 129V/Vという遺伝子型に関わらずVV2プリオンの感染と潜伏期間が一致していた。

具体的な1次感染実験の潜伏期間は以下の通りである。

本邦例

Ki-129M/M,  $590 \pm 81$  days (4/5)  
Ki-129M/V;  $699 \pm 75$  days (5/5)  
Ki-129V/V,  $296 \pm 9$  days (6/6)

米国例

Ki-129M/M,  $663 \pm 36$  days (5/5)  
Ki-129M/V,  $725 \pm 39$  days (4/5)  
Ki-129V/V,  $313 \pm 10$  days (6/6)

### D. 考察

基本的に、遺伝子検索は例年通りの結果であった。

論文として調べた症例に関しては、MM1プリオンとは全く違い、VV2プリオンと同様の潜伏期間を示しつつある。これは、硬膜移植後のCJDのアミロイド斑陽性例と同様の結果を示しつつあるデータである。

### E. 結論

280例の遺伝子解析を行った。

## F. 健康危険情報

従来では孤発性 CJD とされていた症例の中に、新しい獲得性プリオン病の存在が明らかになった。今後のサーベイランス調査にて新しい感染経路の追及が必要である（論文は *J. Virol.*にて印刷中）。

### [参考文献]

#### [雑誌]

Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. *Neurology*. 2003. 60:514-517.

#### [書籍]

Shoene WC, Masters CL, Gibbs CL Jr, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, Dammin GJ. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). Atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol* 1981.38:473-477.

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, Kitamoto T. Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP. *Structure*. 2014 ; 22 : 560-571.
- 2) Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerg Infect*

*Dis*. 2014 Jan;20(1):88-97.

- 3) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open*. 2014 May 16;4(5):e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.
- 4) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Comparison of the clinical course of Japanese MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease between subacute spongiform encephalopathy and panencephalopathic-type. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jun;121:59-63.
- 5) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci*. 2014 Jun 15;341(1-2):97-104.
- 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Mar 31;2(1):32.
- 7) Tajima Y, Satoh C, Mito Y, Kitamoto T. Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 210 mutation: first pathological observation in a Japanese patient.

- Intern Med.* 2014;53(5):483-7.
- 8) Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Kitamoto T, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: The clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2014 Dec;34(6):541-6. doi: 10.1111/neup.12133. Epub 2014 Jul 2.
- 9) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol.* 2014 Oct 4. [Epub ahead of print]
- 10) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Straeussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol.* 2014 Sep-Oct; 33(5):344-53. doi: 10.5414/NP300733.
- 11) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?. *J. Virol.* (in press)

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2014年データ）

研究分担者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：水澤英洋	（独）国立精神・神経医療研究センター病院
山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理
佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
森若文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学
田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
武田雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学
阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井弘之	九州大学大学院 医学系研究科 神経内科学
田村智英子	胎児クリニック東京
古賀雄一	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学
黒岩義之	帝京大学医学部附属溝口病院神経内科・脳卒中センター
桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)
塚本 忠	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

### 研究要旨

1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。2014年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2394人であり、昨年度から232人増加した。病態別の分布は、孤発性CJDが1836人(77%)、家族性CJDが365人(15%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が95人(4%)、硬膜移植歴を有するCJDが85人(4%)、致死性家族性不眠症が4人、変異型CJDが1人、分類未決定のCJDが7人であった。プリオン病の罹患率や死亡率は年々増加傾向を認めたが、増加の主体は高齢者であった。この要因は、臨床医の間でプリオン病の認知度が向上したことや、遺伝子検索・髄液検査による診断技術の進歩により、プリオン病が適切に診断されるようになったことが影響していると考えられ、近い将来、罹患率や死亡率は横ばい傾向に転じると予想できる。

## A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランスのデータベースを解析し、わが国プリオン病の疫学像を概観する。

## B. 研究方法

### （サーベイランス体制・情報源）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班が組織した CJD サーベイランス委員会により、1999 年 4 月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、1) 国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりプリオン病の疫学像を明らかにすること、2) 国内における変異型 CJD (vCJD) の発生を監視することの 2 点にある。全国を 10 のブロックに分け、その各々にサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県の CJD 担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。サーベイランスの情報源は次の 3 つの経路で入手した。

- ① 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票
- ② 感染症法に基づく届け出（5 類感染症）
- ③ 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供

これらの端緒を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

収集されたすべての情報をサーベイランス委員会（年 2 回実施）で 1 例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定、診断の確実度、原因などを詳細に評価した。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に主治医に調査票を送付して追跡調査を行った（生存例は現在も追跡中）。

### （分析対象）

1999 年 4 月から 2014 年 9 月までの期間中に得られたに 4749 人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、サーベイランス委員会でプリオン病と認定された 2394 人（昨年度から 232 人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有する CJD (dCJD) については、CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査および 1997-99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された 63 人を合わせた合計 148 人（昨年度から 2 人増加）を分析対象とした。

### （倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

## C. 研究結果

分析結果を項目別に示す。

### （発症者数の年次推移） 図 1

2000 年以降、発症者数は年々増加し、2009～2012 年にピークが観察された。発症者が最も多かったのは 2011 年の 209 人であり、次いで 2012 年の 208 人、2009 年の 200 人であった。

### （性差） 図 2、表 1

全体のうち男が 1023 例(43%)、女が 1368 例(57%)であった。80 歳以上を除きすべての年齢階級で人口あたりの患者数が女は男よりも多い傾向が認められた。

### （性・年齢別人口あたりの患者数） 表 1

人口あたりの患者数は、男女ともに 70 歳代で最も多かった。80 歳以上を除きすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男より

も多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

#### (罹患率の年次推移) 図3、表2

2012年における年齢階級別の罹患率(人口100万人対年間)は、それぞれ40-49歳:0.3、50-59歳:1.4、60-69歳:3.0、70-79歳:6.3、80歳以上:4.5と、年齢とともに高くなる傾向が観察された。罹患率の年次推移を観察すると、40~50歳代の比較的若い世代では罹患率の上昇は見られなかった一方で、70~80歳代では罹患率の上昇傾向が観察された。

#### (病態別の特徴) 図4、表3

孤発性CJD(sCJD)は1836人(77%)、遺伝性プリオン病では、家族性CJD(fCJD)が365人(15%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が95人(4%)、致死性家族性不眠症(FFI)が4人、変異挿入例が1人であった。獲得性CJDでは、変異型CJD(vCJD)が1人、硬膜移植歴を有するCJD(dCJD)が85人(4%)であった。分類未定で情報収集中のCJDは7人であった。これらの7人については現在追加情報収集中で、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

#### (発病年齢) 図5、表3

病態別の平均発病年齢(標準偏差)は、sCJD 69.0(9.9)歳やfCJD 71.5(11.3)歳が高齢発症なのに対して、GSS 54.4(10.5)歳やdCJD 57.4(16.0)歳は比較的若年発症であった。

#### (主要症候・検査所見の特徴) 表4-5

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度、発病から症状出現までの期間をそれぞれ表4と表5示した。

#### (死亡者の特徴) 図6、表6

追跡調査を含めて現段階で1846人の死亡が確認された。

発病から死亡までの平均期間(標準偏差)はsCJDが16.2(14.6)月と最も短く、次いでdCJD 20.6(17.6)月、fCJD 20.7(18.7)月であった。GSSは64.5(47.7)月と最も長かった。

#### (診断の確実性) 図7、表7

WHO分類に基づく診断の確実度は、病態別にsCJD(確実例:10%、ほぼ確実例:77%、疑い例:13%)、dCJD(44%、40%、16%)、fCJD(14%、85%、1%)、GSS(11%、88%、1%)であり、すべての病態で確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めた。

#### (剖検率) 表8

剖検実施率は全体で16%(死亡者1846人のうち297人)であった。dCJDやfCJDはsCJDと比較して剖検率が高い傾向が観察された。

#### (dCJDの特徴) 図8-9、表9

現段階で85人(昨年度+2人)がdCJDとしてデータベースに登録されている。CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査と、1997-99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された患者(63人)を含めると、dCJDは全体で148人であった。

硬膜移植を受ける原因となった病態は脳腫瘍が65例(44%)と半数弱を占め、次いで脳出血25例(17%)、Jannetta手術(顔面痙攣・三叉神経痛)26例(18%)などであった。

dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の1988年以降でもdCJDを発症した症例が9人(6%)確認された。

硬膜移植からdCJD発病までの平均期間は、現段階では12.7年であり、昨年から0.2年増加した。多くの患者が硬膜処理方法変更以前

に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。

#### D. 考察

プリオン病の発症者数の年次推移は、諸外国<sup>リ</sup>では概ね横ばいであるのに対し、わが国では図表 1 に示す通り増加傾向にある。この背景を探るために、年齢層別罹患率の記述疫学観察を行ったところ、若年者(40～50 歳代)では罹患率は横ばい傾向であるのに対し、高齢者(70～80 歳代)では上昇傾向であることが明らかとなった。この原因として、臨床医の間でプリオン病の認知度が向上したことが考えられる。つまり、急速に進行する認知症患者において以前は診断が付かずに死亡していた症例を、臨床医が適切にプリオン病と診断できるようになったことが影響したと考えられる。1999 年以降、CJD サーベイランス委員会・研究班の研究活動が活発化し、プリオン病の診断に寄与する遺伝子検索や髄液検査も広く普及した。近年、CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も著しく増加している。臨床医がプリオン病を疑い適切に診断(あるいは除外診断)できるようになったことが、近年の罹患率の増加に寄与していると考えられる。

本研究には次の 2 つの課題がある。ひとつは、剖検の実施状況が依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられる。

もうひとつの課題は、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に 1 規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も dCJD 患者は発症している。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、減少傾向ながらも今後もわが国では dCJD の患者が発生することが推察される。dCJD の発症監視と追跡は、引き続きサーベイランス委員会の重要な課題と言える。

#### E. 結論

サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

本報告は、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班におけるサーベイランス委員会の報告であり、同研究班の報告書と同一の内容となっている。

#### [参考文献]

1) EUROCCJD: <http://www.euroccjd.ed.ac.uk/>

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

Nakamura Y, Ae R, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology*. 2015; 25(1): 8-14.

##### 2. 学会発表

Ae R, Nakamura Y, et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 14-year surveillance. *International Epidemiology Association World Congress on Epidemiology*. Anchorage, Alaska, USA, 18 August 2014)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

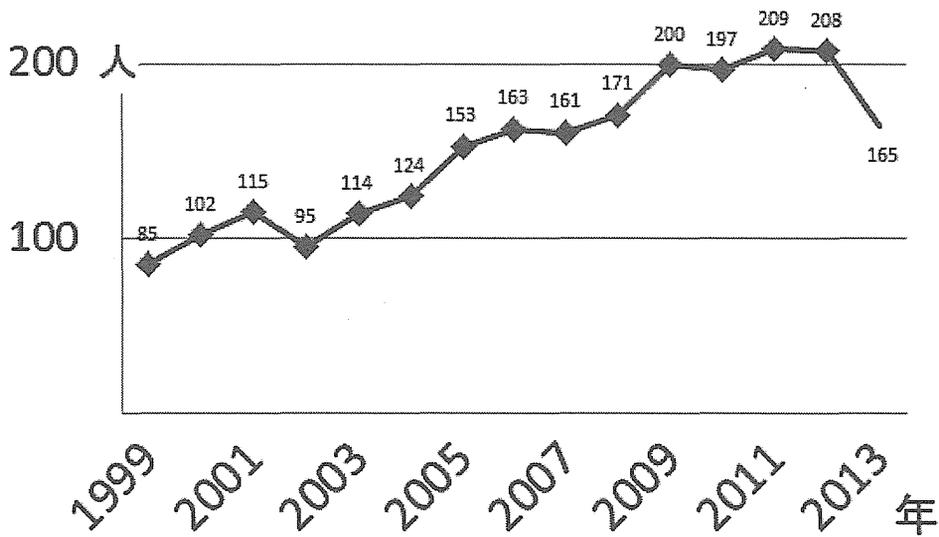
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

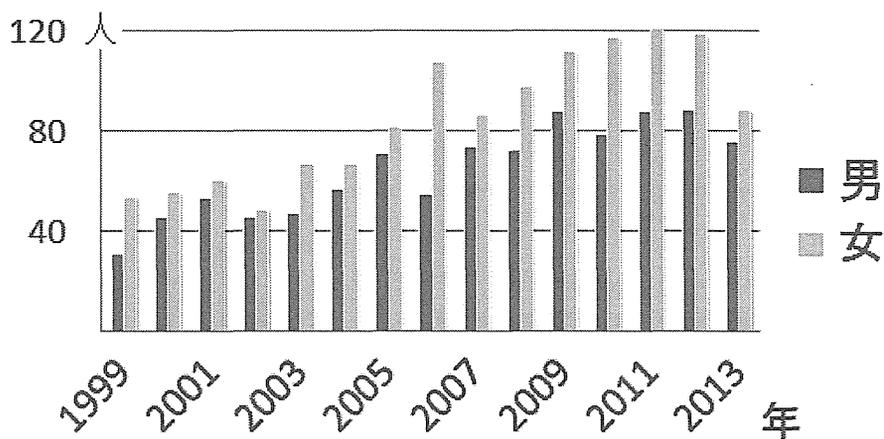
なし

【図1】 発症者数の年次推移 ( N=2394 )



【図2】 性差；男女別の発症者数の年次推移 ( N=2394 )

男 1023人(43%) 女 1371人(57%)

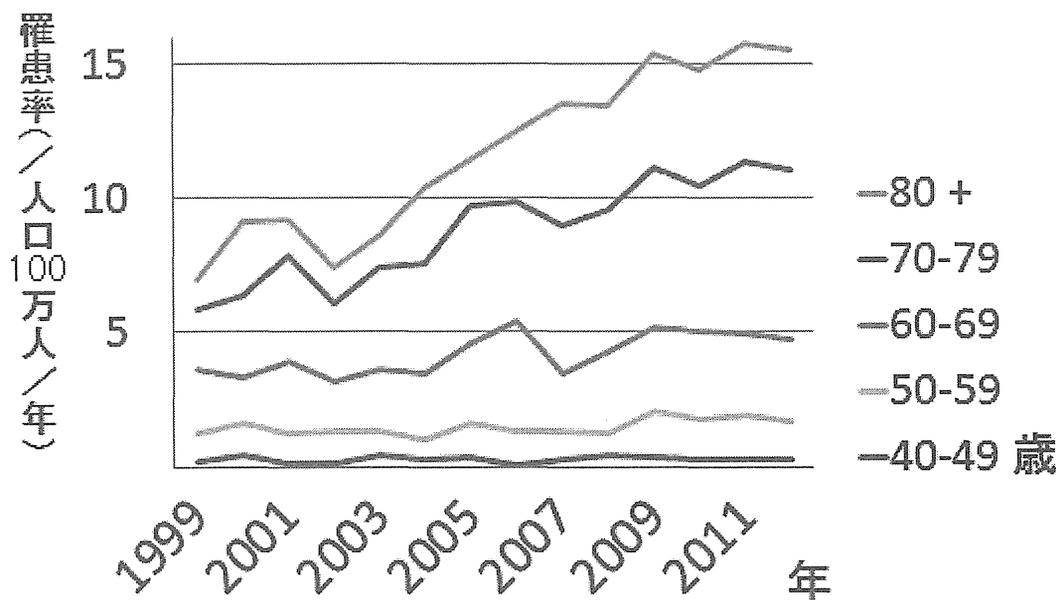


【表1】性・年齢別人口あたりの患者数（N=2394）

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (b)	
-39	20	27619	0.072	22	26460	0.083	0.87
40-49	30	8397	0.357	51	8219	0.621	0.58
50-59	149	8104	1.839	197	8160	2.414	0.76
60-69	321	8871	3.619	387	9414	4.111	0.88
70-79	374	5829	6.416	508	7131	7.124	0.90
80-	129	2752	4.688	203	5425	3.742	1.25

注)人口は2010年の国勢調査結果  
発症時の年齢不詳が3人おり、現在調査中である。

【図3】罹患率の年次推移；年齢階級別（N=2394）



【表 2】罹患率の年次推移；年齢階級別（N=2394）

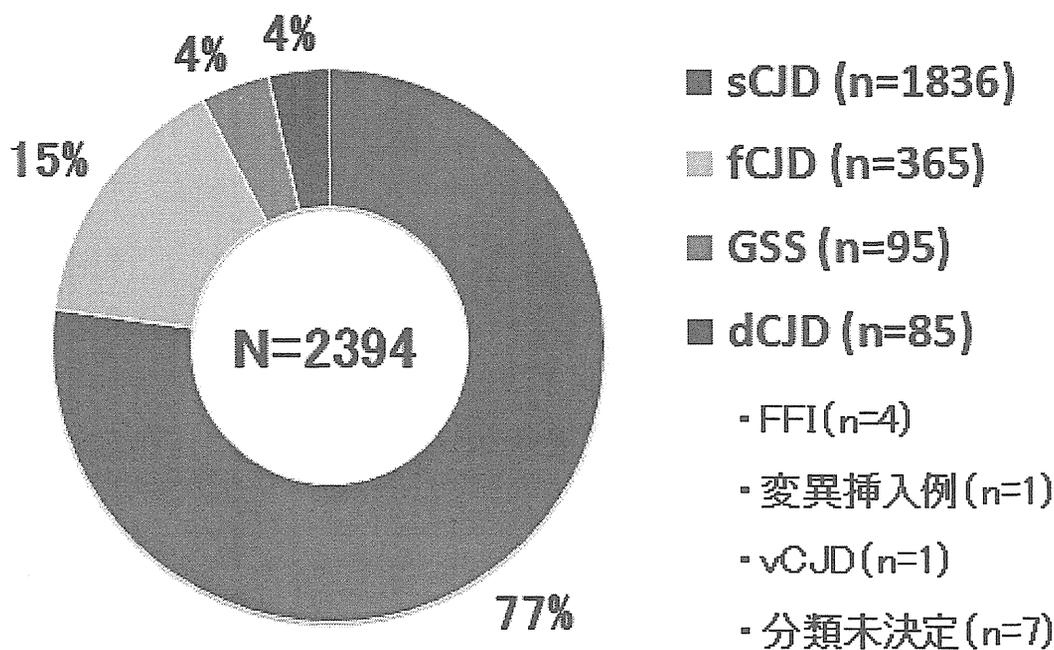
発病年	罹患率 <sup>1,2)</sup>				
	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-歳
1999	0.2	1.0	2.3	2.3	1.1
2000	0.4	1.2	1.7	3.1	2.7
2001	0.1	1.1	2.7	3.9	1.4
2002	0.1	1.2	1.8	3.0	1.3
2003	0.4	0.9	2.4	3.7	1.2
2004	0.3	0.7	2.4	4.1	2.9
2005	0.3	1.3	2.9	5.1	1.7
2006	0.1	1.3	4.1	4.4	2.7
2007	0.3	1.0	2.2	5.5	4.5
2008	0.4	0.8	3.0	5.3	3.9
2009	0.4	1.7	3.1	6.0	4.2
2010	0.3	1.5	3.2	5.5	4.3
2011	0.2	1.7	3.0	6.4	4.3
2012	0.3	1.4	3.0	6.3	4.5
2013	0.2	0.8	2.2	5.3	3.8
計 <sup>3)</sup>	0.3	1.4	3.5	6.2	1.4

1) 人口動態統計で分母として使用している人口を用いて算出

2) 単位は、人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999～2012年(2013年以降は未報告が多いと推測されるため)

【図 4】病態別の特徴（N=2394）



【表 3】病態別の特徴；性・発病時年齢分布（N=2394）

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD <sup>4)</sup>
					家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	
性								
男	1023 ( 43 )	778 ( 42 )	1	37 ( 44 )	157 ( 43 )	45 ( 47 )	3	2
女	1371 ( 57 )	1058 ( 58 )		48 ( 56 )	208 ( 57 )	50 ( 53 )	1	5
年齢(歳)								
10-19	3			2 ( 2 )	1 ( 0 )			
20-29	9 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 6 )	1 ( 0 )	2 ( 2 )		
30-39	30 ( 1 )	13 ( 1 )		7 ( 8 )	1 ( 0 )	9 ( 9 )		
40-49	81 ( 3 )	47 ( 3 )	1	7 ( 8 )	11 ( 3 )	12 ( 13 )	1	1
50-59	346 ( 14 )	242 ( 13 )		20 ( 24 )	37 ( 10 )	45 ( 47 )	2	
60-69	708 ( 30 )	578 ( 31 )		25 ( 29 )	80 ( 22 )	22 ( 23 )	1	2
70-79	882 ( 37 )	708 ( 39 )		18 ( 21 )	147 ( 40 )	5 ( 5 )		4
80-89	314 ( 13 )	233 ( 13 )		1 ( 1 )	80 ( 22 )			
90-99	18	11 ( 1 )			7 ( 2 )			
不明	3	3						
計	2394 ( 100 )	1836 ( 100 )	1	85 ( 100 )	365 ( 100 )	95 ( 100 )	4	7
	2394 ( 100 )	1836 ( 77 )	1	85 ( 4 )	365 ( 15 )	95 ( 4 )	4	7
平均(歳)	68.3	69.0		57.4	71.5	54.4	54.5	
標準偏差(歳)	11.1	9.9		16.0	11.3	10.5	6.4	
最年長(歳)	95	95		80	93	75	61	
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46	

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。

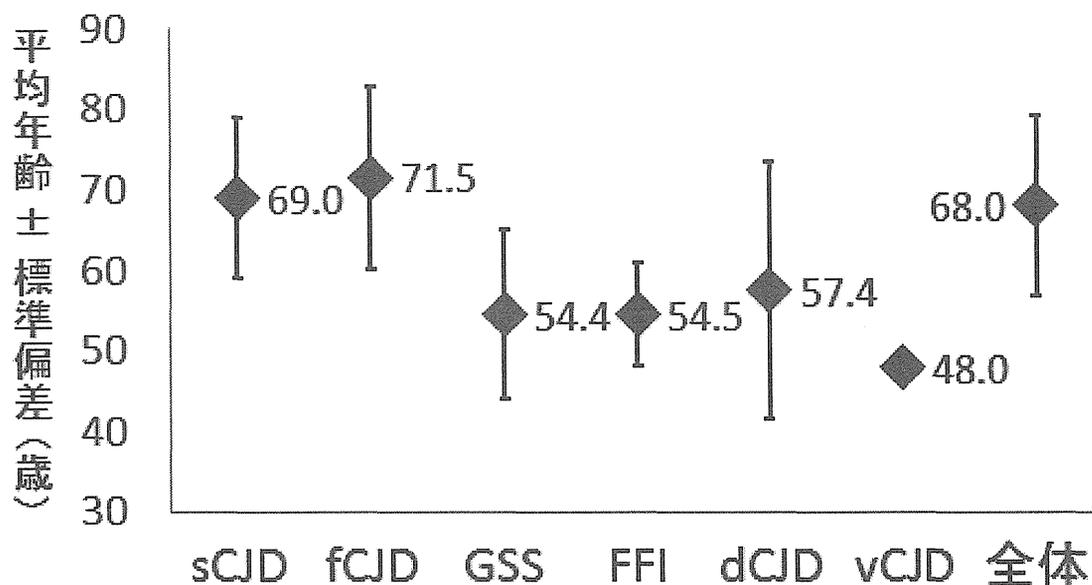
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4)硬膜移植歴を調査中が4例、患者死亡(剖検なし)により追加情報なしが1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例ある。

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

【図 5】発病年齢（N=2394）



【表 4】主要症候・検査所見の特徴：出現頻度（N=2394）

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
進行性	2376 ( 99 )	1823 ( 99 )	84 ( 99 )	358 ( 98 )	95 ( 100 )
ミオクローヌス	1854 ( 77 )	1553 ( 85 )	71 ( 84 )	199 ( 55 )	24 ( 25 )
進行性認知症又は意識障害	2331 ( 97 )	1814 ( 99 )	83 ( 98 )	356 ( 98 )	65 ( 68 )
錐体路症状	1440 ( 60 )	1141 ( 62 )	59 ( 69 )	186 ( 51 )	46 ( 48 )
錐体外路症状	1298 ( 54 )	1020 ( 56 )	54 ( 64 )	187 ( 51 )	30 ( 32 )
小脳症状	1200 ( 50 )	907 ( 49 )	63 ( 74 )	144 ( 39 )	77 ( 81 )
視覚異常	859 ( 36 )	751 ( 41 )	36 ( 42 )	65 ( 18 )	5 ( 5 )
精神症状	1385 ( 58 )	1117 ( 61 )	52 ( 61 )	171 ( 47 )	39 ( 41 )
無動・無言状態	1886 ( 79 )	1522 ( 83 )	72 ( 85 )	243 ( 67 )	43 ( 45 )
脳波: PSD	1739 ( 73 )	1533 ( 83 )	55 ( 65 )	134 ( 37 )	12 ( 13 )
脳波: 基礎律動の徐波化	1839 ( 77 )	1471 ( 80 )	68 ( 80 )	251 ( 69 )	40 ( 42 )
MRI: 脳萎縮	1454 ( 61 )	1130 ( 62 )	59 ( 69 )	203 ( 56 )	51 ( 54 )
MRI: 高信号	2020 ( 84 )	1599 ( 87 )	48 ( 56 )	334 ( 92 )	32 ( 34 )
計	2394 ( 100 )	1836 ( 100 )	85 ( 100 )	365 ( 100 )	95 ( 100 )

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変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

【表 5】主要症候・検査所見の特徴：発病から症候出現までの期間（N=2394）

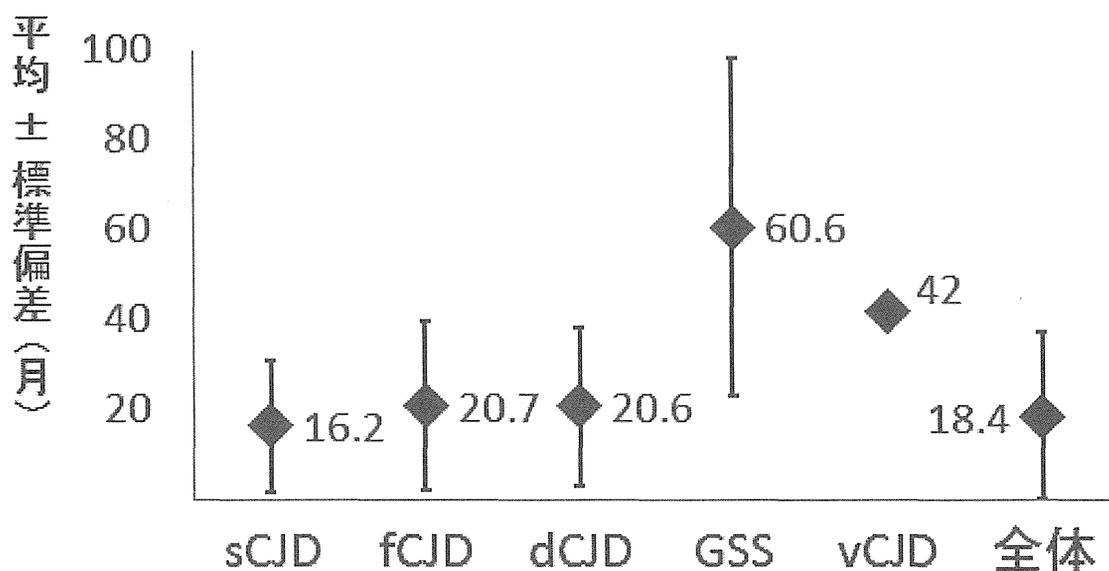
	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
ミオクローヌス	2.9 ( 4.0 )	2.6 ( 3.6 )	3.2 ( 3.0 )	4.2 ( 5.0 )	12.1 ( 11.0 )
進行性認知症又は意識障害	1.2 ( 4.1 )	0.9 ( 3.5 )	1.9 ( 2.5 )	0.9 ( 1.8 )	13.6 ( 15.1 )
錐体路症状	2.8 ( 4.5 )	2.4 ( 3.1 )	3.5 ( 3.3 )	3.6 ( 6.1 )	14.8 ( 14.4 )
錐体外路症状	2.8 ( 4.3 )	2.4 ( 3.2 )	3.9 ( 3.9 )	3.5 ( 5.4 )	13.2 ( 15.6 )
小脳症状	1.5 ( 2.8 )	1.4 ( 2.4 )	1.1 ( 2.0 )	2.4 ( 4.7 )	0.9 ( 2.9 )
視覚異常	1.2 ( 2.4 )	1.1 ( 2.2 )	2.2 ( 3.1 )	1.0 ( 1.4 )	12.3 ( 11.5 )
精神症状	1.7 ( 4.4 )	1.4 ( 2.6 )	1.4 ( 2.1 )	1.4 ( 2.4 )	16.6 ( 21.9 )
無動・無言状態	5.4 ( 9.2 )	4.4 ( 7.1 )	5.3 ( 4.0 )	7.9 ( 8.6 )	32.4 ( 32.1 )

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変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は標準偏差

【図 6】 死亡者の特徴 ( n=1846 )



【表 6】 死亡者の特徴 ( n=1846 )

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
0-11	830 ( 45 )	699 ( 48 )	28 ( 36 )	98 ( 38 )	1 ( 2 )
12-23	553 ( 30 )	428 ( 29 )	30 ( 38 )	84 ( 33 )	8 ( 16 )
24-35	269 ( 15 )	217 ( 15 )	10 ( 13 )	38 ( 15 )	4 ( 8 )
36-47	90 ( 5 )	54 ( 4 )	6 ( 8 )	18 ( 7 )	11 ( 22 )
48-59	43 ( 2 )	28 ( 2 )	1 ( 1 )	8 ( 3 )	6 ( 12 )
60-	56 ( 3 )	20 ( 1 )	3 ( 4 )	10 ( 4 )	21 ( 41 )
不明	5 ( 0 )	5 ( 0 )			
合計	1846 ( 100 )	1451 ( 100 )	78 ( 100 )	256 ( 100 )	51 ( 100 )
平均(月)	18.4	16.2	20.6	20.7	64.5
標準偏差(月)	18.9	14.6	17.6	18.7	47.7
最大(月)	260	202	99	154	260
最小(月)	1	1	2	2	10

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変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

【表 7】 診断の確実性 ( N=2394 )

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	188 ( 10 )	1405 ( 77 )	243 ( 13 )	1836 ( 100 )
dCJD	37 ( 44 )	34 ( 40 )	14 ( 16 )	85 ( 100 )
fCJD	51 ( 14 )	309 ( 85 )	5 ( 1 )	365 ( 100 )
GSS	10 ( 11 )	84 ( 88 )	1 ( 1 )	95 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェ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.

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. あるいは、「疑い例」に入る例で, 髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満.

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

fCJD, GSS, FFI

確実例 : 特徴的な病理所見, またはウェ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し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する.

ほぼ確実例: 病理所見はないが, プリオン蛋白遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しない.

疑い例 : 病理所見がなく, プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが, 遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある.