

## JACOP によるプリオン病の患者登録と自然歴調査

○石村優子<sup>1)</sup>, 水澤英洋<sup>1)</sup>, 塚本忠<sup>1)</sup>, 桑田一夫<sup>2)</sup>, 山田正仁<sup>3)</sup>, 堂浦克美<sup>4)</sup>,  
坪井義夫<sup>5)</sup>, 佐藤克也<sup>6)</sup>, 中村好一<sup>7)</sup>, 三條伸夫<sup>8)</sup>, 田村智英子<sup>9)</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター病院, 2) 岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野, 3) 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), 4) 東北大学大学院医学系研究科神経内科学, 5) 福岡大学医学部神経内科, 6) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション学講座, 7) 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門, 8) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学), 9) FMC 東京クリニック

JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease) は、プリオン病に対する将来の治療法開発の際の臨床研究の実施を目指して、オールジャパンの臨床研究体制構築のために設立された。

2015年4月に事務局を国立精神・神経医療研究センターに移転し、研究参加を呼び掛けるため日本神経学会専門医に宛てたアナウンスを発信するなど努力を継続している。2016年1月現在、参加施設数100施設、参加研究者数232名に拡大した。

これまでの登録者数は35例。このうち、9例は死亡又は患者家族の意向で研究未参加の施設に移動したため観察が中止となっている。その他26症例中の多くの症例が、すでに無言無動状態またはそれに近い状態である。

JACOPでは、発症からできるだけ早い段階での症例の登録を目指し、各施設における倫理審査の手続きに要する期間を割愛するための努力として患者（又はその家族）による登録の方法を開発し、国立精神・神経医療研究センターでの倫理審査の代行の受け入れなどを実施してきた。

今後、更なる症例の登録の促進のため、日本神経学会専門医不在の施設での調査実施や、患者主導型の研究参加の方策を重点的に充実させる努力を進める努力を継続していく。また、本疾患の患者の多様性に対応した調査のあり方を模索していく。

同時に JACOP では、現在、サーベイランス研究と別に行われている自然歴調査研究の連携を進め、実際に研究や診療にあたる医師・患者双方の負担を軽くする必要があると考えている。それにより登録率の向上、サーベイランスの迅速化が期待される。

## Prion 2016およびOECD・食品安全委員会の関連会議

国立精神・神経医療研究センター病院

水澤英洋

プリオン病は、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)) を始めとして、多くの動物にも見られる人獣共通感染症です。ヒトでは主に急速進行性の認知症を呈し、治療薬は1つも無く、発症すれば平均 1.5 年で 100%死に至る致死性難病で遺伝性の病型もあります。世界で最も悲惨な難病といっても過言ではありません。

その原因は正常なプリオン蛋白が伝達（感染）性を有する異常プリオン蛋白に変換して神経細胞を障害するとされています。1996 年、牛海綿状脳症に罹患した牛からの食品の経口感染によりヒトの変異型 CJD が発症した時には世界は驚愕しました。単にヒトの病気が動物から感染するというのではなく、食品の安全性が脅かされた訳です。このプリオン蛋白の異常化、伝達性とくに経口感染などのメカニズムはまだ全く解明されていないのが実情です。一方、最近の研究は、A $\beta$  蛋白、タウ蛋白、 $\alpha$ シヌクレインなどアルツハイマー病やパーキンソン病の原因蛋白も皆プリオンとしての特徴を有し、動物に感染しその脳内で自己増殖することが確認されています。また、鹿のプリオン病である慢性消耗病 (Chronic Wasting Disease: CWD) は米国やカナダで蔓延しており、経口感染で汚染地域はさらに拡大しています。この事実は、アルツハイマー病などの神経変性疾患が何時の日か感染力を持ったり、CWD が直接あるいは BSE の様に間接的にヒトに感染する可能性を示しているとも言えます。

今こそ、全世界が協力してこの悲惨なプリオン病を克服すべく立ち上がるべきであり、日本はその先頭に立って貢献することができます。欧州を中心とする唯一の世界規模の国際学会である NeuroPrion の 2016 年度の学術大会である PRION 2016 が、その歴史の中で初めてアジアは東京で 5 月 10~13 日に開催されるこの機会に、是非、プリオン病研究を飛躍的に発展させ、日本ならびに世界の人々にプリオン病とその克服の重要性をよく理解していただき、一日も早くプリオン病の克服が実現するように願っております。幸い日本を中心とする Asian Pacific Prion Symposium 2016 には共催という形で全面的にご協力をいただいております。PRION 2016 に関連して、OECD のサポートを受けて動物のプリオン病に関するワークショップを行いますし、食品安全委員会もプリオン病の講演会を開催する予定です。5 月 7~9 日には、研究発表の進め方に関する一流講師による少人数のハンズオンが開催されます。併せてご活用下さい。

各都道府県のプリオン病担当専門医ならびに行政担当者の皆様には、是非参加登録をお願い申し上げます。

## VI.プリオン病サーベイランス調査資料

病院長 殿

厚生労働省 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 班長  
同 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長  
水澤英洋（東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学（神経内科学）教授）

## クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する協力依頼

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）および、その類縁疾患は進行性の神経難病ですが、その感染や発病のメカニズム、予防・治療法等は未だ解明されておりません。ウシ海綿状脳症（BSE）罹患牛からの感染が考えられる新しいタイプのCJD（変異型CJD）が発生が世界的な大問題となり、また、我が国においても、硬膜移植後のCJDが多発し、ウシにBSEが発生するなど、これらの疾患の発生の動向を把握することは、極めて重要な課題となっております。

平成8年度、厚生省『CJDに関する緊急調査研究班』（佐藤 猛班長）による全国調査（過去11年間の調査）が行われ、その後厚生省によるCJD及びその類縁疾患調査に引き継がれ、平成11年度より厚生省遅発性ウイルス感染症調査研究班CJDサーベイランス委員会、平成22年度より厚生労働省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、CJDを中心としたプリオン病に関する患者発症状況について全国的な疫学調査を継続しております。

本調査の目的は、本症の疫学動態を明らかにすることにより、感染防止対策を確立し、病態の解明、早期診断法や治療法の開発を目指すことであります。

サーベイランス委員会の地域ブロック担当の委員あるいは厚生労働省の指定する都道府県CJD担当専門医が調査にうかがいますので、御協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、患者さんを始め貴院のプライバシーについては十分配慮いたします。

以上、重ねてお願い申し上げます。

謹白

水澤英洋

健医発 1 3 1 9 号  
平成 1 2 年 9 月 1 1 日

社団法人 日本医師会  
会 長 坪井 栄孝 殿

厚生省保健医療局長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）

難病対策の推進につきましては、かねてからご尽力を賜っているところであり、感謝申し上げます。

さて、平成 1 2 年度よりクロイツフェルト・ヤコブ病を中心としたプリオン病に関する患者発生状況を厚生省「遅発性ウイルス研究班・サーベイランス委員会」において全国的に疫学調査をすることとなりました。本研究の目的は、特定疾患治療研究事業により各都道府県から同サーベイランス委員会に送付された臨床調査個人票に基づき、本症の年次的な疫学動態を明らかにすることで、感染防止対策を確立し、早期診断法や治療法の開発を目指すこととあります。

医療機関へは同サーベイランス委員会委員長（国立精神・神経センター国府台病院、佐藤 猛名誉院長）より連絡することとしており、調査は、ブロック担当調査班員がそれぞれ医療機関へ伺い行うこととしております。

つきましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、特定疾患治療研究事業の委託を受けている、貴団体所属関係機関に対する協力方につきご依頼いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、参考までに、調査の概要、調査票及びチェック項目表を添付いたします。

健医疾発 74号  
平成12年9月8日

社団法人 日本病院会会長 殿  
社団法人 全日本病院協会会長 殿  
社団法人 全国自治体病院協議会会長 殿  
社団法人 日本精神病院協会会長 殿

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）

平成12年度よりクロイツフェルト・ヤコブ病を中心としたプリオン病に関する患者発生状況を厚生省「遅発性ウイルス研究班・サーベイランス委員会」において全国的に疫学調査をすることとなりました。本研究の目的は、特定疾患治療研究事業により各都道府県から同サーベイランス委員会に送付された臨床調査個人票に基づき、本症の年次的な疫学動態を明らかにすることで、感染防止対策を確立し、早期診断法や治療法の開発を目指すことであります。

医療機関へは同サーベイランス委員会委員長（国立精神・神経センター国府台病院、佐藤 猛名誉院長）より連絡することとしており、調査は、ブロック担当調査班員がそれぞれ医療機関へ伺い行うこととしております。

つきましては、貴職におかれましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、特定疾患治療研究事業の委託を受けている、貴団体所属関係機関に対する協力方につきご依頼いただきますようお願い申し上げます。

なお、参考までに、調査の概要、調査票及びチェック項目表を添付いたします。

患者様ならびにご家族の方へ

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス（実地調査）のお願い

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「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 班長

同 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長

水澤英洋（東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学（神経内科学）教授）

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下 CJD と略します）やその類縁の疾患は進行性の神経系の難病で、近年、ウシ海綿状脳症（BSE）罹患牛からの感染が考えられる新しいタイプの CJD（変異型 CJD と呼ばれます）が発生するなど大きな社会問題となっております。しかし、これらの疾患の発病のメカニズム、予防策、治療法などは未だ解明されておりせん。ここで皆様をお願いするサーベイランス調査は、これらの疾患の発生動向を明らかにし、感染予防、新しい診断法、有効な治療法の開発などに役立たせることを目的としております。

「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」班では、平成11年度から CJD サーベイランス委員会を発足させ、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業により患者さんから各都道府県に提出された臨床調査個人票等に基づき、CJD に罹患されている患者さんのご承諾を得て、サーベイランス実地調査を実施してまいりました。現在、全国を10の地域ブロックに区分し、それぞれのブロックにサーベイランス委員をおき、更に全都道府県に配置された CJD 担当専門医の協力のもとに、直接、患者さんの病状を調べさせていただいております。

具体的には、診察をさせていただき、同時に検査結果も拝見させていただき、その記録を調査・研究のために使わせていただくことをお願い申し上げます。このことをお願いするにあたりまして、以下のことをお約束いたします。

- ・ この調査・研究を実施するために、あなたの治療・処置方針が変えられるということは決してありません。
- ・ 調査の結果は後日主治医の先生にお知らせしますので、あなたは主治医の先生からそれをお聞きになることができます。
- ・ プライバシーをお守りすることをお約束いたします。個人を特定するようなデータが外部にもれたり、公表されるようなことは決してありません。また、ご了承なしに「遺伝子診断」などの検査を勝手に行うことはありません。
- ・ 説明文を御覧になり、主治医の先生からの説明を十分お聞きになり、ご理解、ご協力がいただけたら、ご面倒ですが「同意文書」にご署名下さるようお願いいたします。なお、同意なさらなくても、不利益をこうむることは一切ありませんし、いったん同意なさった後でも、いつでも同意を撤回することができます。必ずお気持ちを尊重いたします。

## 同意書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「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

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長 水澤英洋先生

「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 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス（実地調査）について、その目的について説明を受け、調査・研究の意義・必要性について理解いたしました。サーベイランスについて、私の臨床記録を提供するというかたちで協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が調査研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意志で行うことができ、しかもいったん同意した後でもそれを撤回できることを説明され確認いたしました。

以上の理解に基づいて、この調査・研究に協力することに同意します。

平成 年 月 日

患者氏名

本人または代諾者、親権者氏名 印  
住所

主治医または説明者 氏名 印  
所属

以上

主治医の先生にお願い

この同意書は患者の個人情報保護のため先生の方で保管して下さい。 同意が得られたことを示すために、この確認書（様式2）に必要事項を記入の上、調査に伺いました担当者にお渡しください。

「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  
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス（実地調査）についての同意確認書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「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

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長 水澤英洋先生

下記の患者について、クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに協力すること  
についての書面による同意が得られましたので、ご連絡いたします。

平成 年 月 日

主治医氏名

所 属

記

患者氏名（イニシャル）

生年月日 M T S H 年 月 日

性別 男 女

同意者 患者本人 代諾者（本人との関係）

主治医の先生にお願い

様式 1 の同意書は患者の個人情報保護のため先生の方で保管して下さい。同意が得られたことを示すために、この確認書（様式 2）に必要事項を記入の上、調査に伺いました担当者にお渡しください。



<b>脳病理 (資料添付)</b>	1. 有 (1. 生検 2. 剖検 / 標本の所在: 標本番号 ) 2. 無 病理: 海綿状変化 1. 有 2. 無 3. 不明, クールー斑 1. 有 2. 無 3. 不明, 病型 (1. CJD典型 2. 他(視床型等): ) 異常PrP検出: PrP免疫染色 1. 施行 [陽性( ), 陰性] 2. 未施行 PrP Westernブロット 1. 施行 [陽性 (1型, 2型, ), 陰性] 2. 未施行																														
<b>鑑別診断</b>	<table border="0"> <tr> <td>1) アルツハイマー型認知症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>2) 脳血管性認知症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>3) 脊髄小脳変性症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>4) パーキンソン認知症候群</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>5) 認知症を伴う運動ニューロン疾患</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>6) ピック病</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>8) 脳原発性リンパ腫</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>9) 代謝性脳症・低酸素脳症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>10) その他の病因による認知症性疾患</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> </table>	1) アルツハイマー型認知症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	2) 脳血管性認知症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	3) 脊髄小脳変性症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	4) パーキンソン認知症候群	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	5) 認知症を伴う運動ニューロン疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	6) ピック病	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	8) 脳原発性リンパ腫	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	9) 代謝性脳症・低酸素脳症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	10) その他の病因による認知症性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
1) アルツハイマー型認知症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
2) 脳血管性認知症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
3) 脊髄小脳変性症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
4) パーキンソン認知症候群	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
5) 認知症を伴う運動ニューロン疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
6) ピック病	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
8) 脳原発性リンパ腫	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
9) 代謝性脳症・低酸素脳症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
10) その他の病因による認知症性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																													
<b>診断</b>	<p>1) 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) ( 型※) ※ コドン129の多型とWestern blotの型による</p> <p>1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出)</p> <p>2. ほぼ確実例 (病理所見がない症例で、進行性認知症を示し、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、無言・無動状態のうち2項目以上示す。あるいは、「3. 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)</p> <p>3. 疑い例 (ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するが、PSDを欠く)</p> <p>2) 獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病</p> <p>(1) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJDと同様の診断基準による)</p> <p>1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例 種類: 1. 硬膜移植 2. 角膜移植 3. その他( )</p> <p>(2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) (WHO 2001 診断基準による)</p> <p>1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例</p> <p>3) 遺伝性プリオン病</p> <p>1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出し、PrP遺伝子変異を有するもの)</p> <p>2. ほぼ確実例 (病理所見はないが、PrP遺伝子変異を認め、臨床所見が矛盾しないもの)</p> <p>3. 疑い例 (病理所見がなく、PrP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もの)</p> <p>種類と変異: 1. 家族性CJD 2. GSS 3. FFI [PrP遺伝子変異( )]</p> <p>4) その他</p> <p>1. 診断不明 (プリオン病の診断基準には合致しないが、診断不明でプリオン病の可能性は残る例。要追跡調査)</p> <p>2. ほぼ否定 (他の疾患の可能性が高いが確定診断に至ってない例 疑われる疾患名: )</p> <p>3. 確実に否定 (他の疾患の確定診断が可能な例 診断名: )</p>																														
<b>主治医 所属施設</b>	所属施設名 電話番号 住所〒 主治医名																														
<b>転出 (予定)先</b>	転院予定 1. 有 2. 無 1. の場合 予定施設名 転出時期 紹介元医療機関名																														
<b>調査日 調査方法</b>	平成 年 月 日 1. 訪問診察(検査資料の調査を含む) 2. カルテ・検査資料のみ調査 3. 電話調査 4. その他( )																														
<b>都道府県 CJD担当 専門医</b>	コメント 所属・氏名(サイン、複数での調査は連名で)																														
<b>サーベイラ ンス委員</b>	コメント 所属・氏名(サイン、複数での調査は連名で)																														

## プリオン病診断支援により登録され、プリオン病が疑われる場合のサーベイランス調査票

サーベイ ランスNo	イニシャル (姓・名)	性別	1. 男 2. 女	生年 月日	明治、大正 昭和、平成	年 月 日
検査	3) 脳脊髄液 検査時期:平成 年 月 日 (検査施設: ) 14-3-3 (正・増 ) 総tau蛋白 ( pg/ml)					
	4) プリオン蛋白(PrP) 遺伝子検索 1. 施行 [変異 1. 有 2. 無 3. 不明 内容( )] 2. 未施行 コドン129の多型 Met/Met, Met/Val, Val/Val コドン219の多型 Glu/Glu, Glu/Lys, Lys/Lys 検査時期:平成 年 月 日 (検査施設: )					
脳病理 (資料添付)	1. 有 (1. 生検 2. 剖検 /標本の所在: 標本番号 ) 2. 無 病理:海綿状変化 1. 有 2. 無 3. 不明, クールー斑 1. 有 2. 無 3. 不明, 病型 (1. CJD典型 2. 他(視床型等): ) 異常PrP検出:PrP免疫染色 1. 施行 [陽性( ), 陰性] 2. 未施行 PrP Westernプロット 1. 施行 [陽性 (1型, 2型, ), 陰性] 2. 未施行					
鑑別診断	1) アルツハイマー型認知症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 2) 脳血管性認知症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 3) 脊髄小脳変性症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 4) パーキンソン認知症候群 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 5) 認知症を伴う運動ニューロン疾患 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 6) ピック病 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 8) 脳原発性リンパ腫 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 9) 代謝性脳症・低酸素脳症 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 10) その他の病因による認知症性疾患 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない					
診断	1) 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) ( 型*) ※ コドン129の多型とWestern blotの型による 1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンプロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出) 2. ほぼ確実例 (病理所見がない症例で, 進行性認知症を示し, 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, 無言・無動状態のうち2項目以上示す. あるいは, 「3. 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) 3. 疑い例 (ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するが, PSDを欠く) 2) 感染性クロイツフェルト・ヤコブ病 (1) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJDと同様の診断基準による) 1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例 種類: 1. 硬膜移植 2. 角膜移植 3. その他( ) (2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)(WHO 2001 診断基準による) 1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例 3) 遺伝性プリオン病 1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンプロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出し, PrP遺伝子変異 を有するもの) 2. ほぼ確実例 (病理所見はないが, PrP遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しないもの) 3. 疑い例 (病理所見がなく, PrP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 あるもの) 種類と変異: 1. 家族性CJD 2. GSS 3. FFI [PrP遺伝子変異( )] 4) その他 1. 診断不明 (プリオン病の診断基準には合致しないが, 診断不明でプリオン病の可能性は残る例. 要追跡調査) 2. ほぼ否定 (他の疾患の可能性が高いが確定診断に至っていない例 疑われる疾患名: ) 3. 確実に否定(他の疾患の確定診断が可能な例 診断名: )					
主治医 所属施設	所属施設名 住所〒		電話番号		主治医名	
転出 (予定)先	転院予定 1. 有 2. 無 1.の場合 予定施設名		転出時期		紹介元医 療機関名	
調査日 調査方法	平成 年 月 日		1. 訪問診察(検査資料の調査を含む) 2. カルテ・検査資料のみ調査 3. 電話調査 4. その他( )			
都道府県 CJD担当 専門医	コメント		所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)			
サーベイ ランス委員	コメント		所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)			

## プリオン病診断支援により登録され、既にプリオン病が否定されている場合のサーベイランス調査票

サーベイ ランスNo		イニシャル (姓・名)	・	性別	1. 男 2. 女	生年 月日	明治、大正 昭和、平成	年 月 日
検査	3) 脳脊髄液 検査時期:平成 年 月 日 (検査施設: ) 14-3-3 (正・増 ) 総tau蛋白 ( pg/ml) 4) プリオン蛋白(PrP)遺伝子検索 1. 施行 [変異 1. 有 2. 無 3. 不明 内容( )] 2. 未施行 コドン129の多型 Met/Met, Met/Val, Val/Val コドン219の多型 Glu/Glu, Glu/Lys, Lys/Lys 検査時期:平成 年 月 日 (検査施設: )							
診断	その他 1. ほぼ否定 (他の疾患の可能性が高いが確定診断に至ってない例 疑われる疾患名: ) 2. 確実に否定(他の疾患の確定診断が可能な例 診断名: ) * 診断の根拠となる臨床経過、神経所見、検査所見など ( )							
主治医 所属施設	所属施設名 住所〒		電話番号		主治医名			
調査日 調査方法	平成 年 月 日 1. 電話調査 2. その他( )							
都道府県 CJD担当 専門医	コメント				所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)			
サーベイ ランス委員	コメント				所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)			

特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票等をもとにした  
プリオン病のサーベイランス結果（案）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
「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」

【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、平成11年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」（以下、「研究班」という。平成22年度より「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」へ移行）に送付され、プリオン病の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県の神経難病専門医の協力を得て、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。また、平成18年度からは「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」（感染症法）に基づいて届け出られた全症例についても、同意のもとで調査対象とするようになった。また、調査を行ううちにサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例についても同様に調査している。さらに、サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者（あるいは家族）の同意のもとにプリオン蛋白遺伝子検索の依頼が東北大学に、脳脊髄液マーカー検索の依頼が長崎大学に寄せられるが、この情報も調査に活用している。なお、以上の調査はいずれも患者（あるいは家族）の同意が得られた場合にのみ実施している。

サーベイランス委員は定期的で開催される研究班のサーベイランス委員会（以下、「委員会」という）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、診断の確実性、原因〔孤発例・家族性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

今回のクロイツフェルト・ヤコブ病等委員会（以下、「委員会」という。）では、これまで登録されてきたデータに加え、2015年9月10日、11日の2日間に渡って開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

【結 果】

1. 1999年4月1日から2015年8月までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイラ

ンスを進めていく中で判明してきた5041件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2015年9月11日現在までに合計2596人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2012年が223例で最も多く、次いで2011年と2013年（共に222例）となっている。表1に示すように近年はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表3に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2010年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表4に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例2596例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「sCJD」という。）が1999例（77%）、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）86例（3%）である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「fCJD」という。）が398例（15%、このうち389例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。9例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が99例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計7例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は68.5歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表5に、発病から症状出現までの期間を表6に示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は1854例で実施されており、このうち18例を除く1836例で結果が判明していた。1836例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは492例で、主な変異はコドン102が83例、同105が12例、同178が5例（fCJDが1例、FFIが4例）、同180が234例、同200が70例、同203が3例、同208が1例、同210が1例、同232が68例、180+232が4例、insertionが8例、deletionが1例、遺伝子変異はあるがアミノ酸変異が認められない例が2例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、この結果と表4は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為を介する伝播につながりかねないと研究班では考え、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じて

サーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に2061人の死亡が確認されている（2015年10月現在）。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表7に示す。sCJDは全期間の平均が1年強（16.4か月）だが、dCJDとfCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

6. 診断は表8に示すとおりである。また病態別剖検率は表9に示すとおりである。剖検率は全体では16%であるが、dCJDやfCJDでは剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることを期待される。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表4に示すように合計86名である。今回の委員会で新たに登録されたdCJDはいなかった。

この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計149例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表10に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表11に示すように多くの患者が1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植からCJD発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は158か月（標準偏差：76か月）である。患者の発病年の分布を図1に、移植から発病までの期間の分布を図2に示す。なお、硬膜の処理法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している1993年の移植例（1例）を除き、処理法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、2015年2月末日現在、確認されたすべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) <sup>1)</sup>		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	7 ( 1 )	13 ( 1 )	20 ( 1 )			
	1996	3 ( 0 )	5 ( 0 )	8 ( 0 )			
	1997	7 ( 1 )	24 ( 2 )	31 ( 1 )			
	1998	22 ( 2 )	34 ( 2 )	56 ( 2 )			
	1999	31 ( 3 )	54 ( 4 )	85 ( 3 )	51	64	115
	2000	47 ( 4 )	56 ( 4 )	103 ( 4 )	44	69	113
	2001	54 ( 5 )	61 ( 4 )	115 ( 4 )	62	61	123
	2002	46 ( 4 )	49 ( 3 )	95 ( 4 )	54	80	134
	2003	47 ( 4 )	67 ( 5 )	114 ( 4 )	70	72	142
	2004	57 ( 5 )	67 ( 5 )	124 ( 5 )	68	97	165
	2005	71 ( 6 )	82 ( 6 )	153 ( 6 )	72	83	155
	2006	55 ( 5 )	108 ( 7 )	163 ( 6 )	70	103	173
	2007	75 ( 7 )	87 ( 6 )	162 ( 6 )	70	97	167
	2008	73 ( 7 )	98 ( 7 )	171 ( 7 )	96	107	203
	2009	89 ( 8 )	114 ( 8 )	203 ( 8 )	79	87	166
	2010	80 ( 7 )	121 ( 8 )	201 ( 8 )	93	125	218
	2011	95 ( 9 )	127 ( 9 )	222 ( 9 )	107	112	219
	2012	94 ( 8 )	129 ( 9 )	223 ( 9 )	99	142	241
	2013	104 ( 9 )	118 ( 8 )	222 ( 9 )	116	136	252
	2014	51 ( 5 )	66 ( 4 )	117 ( 5 )	115	130	245
	2015	1 ( 0 )	4 ( 0 )	5 ( 0 )			
	不明	1	2	3			
計		1110 ( 100, 43 )	1486 ( 100, 57 )	2596 ( 100, 100 )	1266	1565	2831

1) ICD 10th: A81.0+A81.8

注) 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)  
発病年不詳が3人おり、現在調査中である。

表2. 患者の年齢別発病年の分布

発病年		年齢(歳)											
		-39				40-49			50-59			60-69	
		患者数	患者数	人口 <sup>1)</sup> (千人)	罹患率 <sup>2)</sup>	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率		
1999	1	4	17,158	0.0	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3			
2000	4	7	16,552	0.2	23	19,089	1.2	25	14,803	1.7			
2001	3	2	16,080	0.4	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7			
2002	3	2	15,739	0.1	23	19,159	1.2	28	15,406	1.8			
2003	5	6	15,566	0.1	17	19,052	0.9	37	15,636	2.4			
2004	3	4	15,533	0.4	14	18,806	0.7	39	15,921	2.4			
2005	4	5	15,619	0.3	25	18,968	1.3	47	15,950	2.9			
2006	2	1	15,419	0.3	24	19,085	1.3	64	15,677	4.1			
2007	2	4	15,685	0.1	20	18,324	1.1	35	16,216	2.2			
2008	3	7	15,908	0.3	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0			
2009	2	6	16,127	0.4	28	16,712	1.7	56	17,698	3.2			
2010	3	5	16,617	0.4	24	16,264	1.5	59	18,285	3.2			
2011	0	4	16,992	0.3	30	15,793	1.9	59	18,392	3.2			
2012	0	5	17,400	0.2	23	15,469	1.5	61	18,349	3.3			
2013	0	3	17,794	0.3	17	15,295	1.1	57	18,262	3.1			
2014	1	2	17,943	0.2	14	15,268	0.9	27	18,027	1.5			
2015	0	0			2			2					
計 <sup>3)</sup>	36	65	262,132	0.2	336	282,646	1.2	720	265,176	2.7			

発病年		年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	85	125432	0.7	
2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	100	125613	0.8	
2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	120	125908	1.0	
2002	32	10,847	3.0	7	5,353	1.3	95	126008	0.8	
2003	42	11,219	3.7	7	5,631	1.2	110	126139	0.9	
2004	47	11,526	4.1	17	5,949	2.9	126	126176	1.0	
2005	61	11,896	5.1	11	6,335	1.7	152	126205	1.2	
2006	54	12,179	4.4	18	6,728	2.7	167	126154	1.3	
2007	69	12,438	5.5	32	7,112	4.5	159	126085	1.3	
2008	67	12,612	5.3	29	7,486	3.9	168	125947	1.3	
2009	78	12,670	6.2	33	7,869	4.2	204	125820	1.6	
2010	75	12,960	5.8	35	8,177	4.3	202	126382	1.6	
2011	88	13,273	6.6	41	8,540	4.8	223	126180	1.8	
2012	88	13,595	6.5	46	8,914	5.2	222	125957	1.8	
2013	96	13,840	6.9	49	9,275	5.3	224	125704	1.8	
2014	52	14,137	3.7	21	9,622	2.2	118	125431	0.9	
2015	0			0			6			
計 <sup>3)</sup>	943	193,305	4.9	371	111,475	3.3	2357	1889709	1.2	

1) 人口動態統計で分母として使用している人口

2) 人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999~2013年以降は未報告が多いと推測されるため)  
発症年および発症時年齢が明らかな例のみを集計した。

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

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	22	27619	0.080	23	26460	0.087	0.92
40-49	30	8397	0.357	52	8219	0.633	0.56
50-59	158	8104	1.950	211	8160	2.586	0.75
60-69	346	8871	3.900	415	9414	4.408	0.88
70-79	410	5829	7.034	554	7131	7.769	0.91
80-	143	2752	5.196	229	5425	4.221	1.23

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。

表4. 患者の性・発症時年齢分布[病態別]

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	遺伝性プリオン病					分類 未定の CJD <sup>4)</sup>
				硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	その他 <sup>3)</sup>	
性									
男	1110 ( 43 )	849 ( 42 )	1	37 ( 43 )	170 ( 43 )	47 ( 47 )	3	1	2
女	1486 ( 57 )	1150 ( 58 )		49 ( 57 )	228 ( 57 )	52 ( 53 )	1	1	5
年齢(歳)									
10-19	4			2 ( 2 )	1 ( 0 )			1	
20-29	9 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 6 )	1 ( 0 )	2 ( 2 )			
30-39	32 ( 1 )	14 ( 1 )		7 ( 8 )	1 ( 0 )	10 ( 10 )			
40-49	82 ( 3 )	47 ( 2 )	1	7 ( 8 )	12 ( 3 )	12 ( 12 )	1	1	1
50-59	369 ( 14 )	261 ( 13 )		20 ( 23 )	39 ( 10 )	47 ( 47 )	2		
60-69	761 ( 29 )	622 ( 31 )		25 ( 29 )	88 ( 22 )	23 ( 23 )	1		2
70-79	964 ( 37 )	776 ( 39 )		18 ( 21 )	161 ( 40 )	5 ( 5 )			4
80-89	354 ( 14 )	265 ( 13 )		2 ( 2 )	87 ( 22 )				
90-99	18	10 ( 1 )			8 ( 2 )				
不明	3	3							
計	2596 ( 100 )	1999 ( 100 )	1	86 ( 100 )	398 ( 100 )	99 ( 100 )	4	2	7
	2596 ( 100 )	1999 ( 77 )	1	86 ( 3 )	398 ( 15 )	99 ( 4 )	4	2	7
平均(歳)	68.5	69.2		57.7	71.6	54.3	54.5		
標準偏差(歳)	10.4	9.9		16.1	11.2	10.5	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	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)

表5. 主要症候・検査所見の出現頻度

	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	2575 ( 99 )	1986 ( 99 )	85 ( 99 )	391 ( 98 )	99 ( 100 )
ミオクローヌス	1996 ( 77 )	1674 ( 84 )	72 ( 84 )	219 ( 55 )	24 ( 24 )
進行性認知症又は意識障害	2528 ( 97 )	1974 ( 99 )	84 ( 98 )	389 ( 98 )	68 ( 69 )
錐体路症状	1544 ( 59 )	1228 ( 61 )	60 ( 70 )	202 ( 51 )	46 ( 46 )
錐体外路症状	1406 ( 54 )	1107 ( 55 )	54 ( 63 )	208 ( 52 )	30 ( 30 )
小脳症状	1286 ( 50 )	978 ( 49 )	64 ( 74 )	154 ( 39 )	81 ( 82 )
視覚異常	930 ( 36 )	811 ( 41 )	36 ( 42 )	75 ( 19 )	6 ( 6 )
精神症状	1494 ( 58 )	1210 ( 61 )	52 ( 60 )	186 ( 47 )	40 ( 40 )
無動・無言状態	2034 ( 78 )	1845 ( 92 )	73 ( 85 )	266 ( 67 )	43 ( 43 )
脳波:PSD	1880 ( 72 )	1661 ( 83 )	56 ( 65 )	154 ( 39 )	13 ( 13 )
脳波:基礎律動の徐波化	1971 ( 76 )	1579 ( 79 )	39 ( 45 )	274 ( 69 )	40 ( 40 )
MRI:脳萎縮	1538 ( 59 )	1195 ( 60 )	59 ( 69 )	222 ( 56 )	51 ( 52 )
MRI:高信号	2209 ( 85 )	1753 ( 88 )	49 ( 57 )	366 ( 92 )	34 ( 34 )
計	2596 ( 100 )	1999 ( 100 )	86 ( 100 )	398 ( 100 )	99 ( 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6. 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 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
ミオクローヌス	2.9 ( 3.9 )	2.6 ( 3.5 )	3.2 ( 3.0 )	4.1 ( 4.8 )	12.1 ( 11.0 )
進行性認知症又は意識障害	1.2 ( 4.0 )	0.9 ( 3.4 )	1.9 ( 2.5 )	0.9 ( 1.8 )	13.3 ( 15.0 )
錐体路症状	2.7 ( 4.4 )	2.3 ( 3.0 )	3.6 ( 3.3 )	3.4 ( 5.8 )	14.8 ( 14.4 )
錐体外路症状	2.7 ( 4.2 )	2.4 ( 3.2 )	3.9 ( 3.9 )	3.3 ( 5.2 )	13.2 ( 15.6 )
小脳症状	1.5 ( 2.8 )	1.4 ( 2.4 )	1.1 ( 2.0 )	2.3 ( 4.6 )	0.9 ( 2.9 )
視覚異常	1.2 ( 2.3 )	1.1 ( 2.2 )	2.2 ( 3.1 )	1.1 ( 1.6 )	12.3 ( 11.5 )
精神症状	1.7 ( 4.3 )	1.4 ( 2.6 )	1.4 ( 2.1 )	1.5 ( 2.4 )	16.6 ( 21.9 )
無動・無言状態	5.3 ( 9.0 )	4.4 ( 7.0 )	5.2 ( 4.0 )	7.7 ( 8.4 )	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