

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

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（1999-2017年データ）

- 研究代表者：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：阿江竜介 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 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：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)
研究協力者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科
研究協力者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科・病態神経学
研究協力者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部
研究協力者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
研究協力者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
研究協力者：佐藤克也 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科学講座運動障害リハビリテーション分野
研究協力者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究協力者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学
研究協力者：青木正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座・神経内科
研究協力者：小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科学
研究協力者：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
研究協力者：道勇 学 愛知医科大学・神経内科学
研究協力者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科
研究協力者：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
研究協力者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：松下拓也 九州大学病院・神経内科
研究協力者：黒岩義之 財務省診療所
研究協力者：桑田一夫 岐阜大学大学院・連合創薬医療情報研究科
研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学
研究協力者：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨：1999年4月～2017年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（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3185人にのぼり，昨年度から268人増加した．病態分類別の分布は主に，孤発性CJDが77%，家族性CJDが16%，ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%，硬膜移植歴を有するCJDが4%であった．プリオン病の罹患率は年々増加しているが，この背景には，プリオン病の患者が真に増加しているのではなく，全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である．新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより，以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が，適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主要因と考えられる．

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国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ことにある。

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わが国の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 CJD 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。

特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票

感染症法に基づく届け出(5類感染症)

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 CJD 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(最終診断)、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2017年9月までの期間中に得られたに6266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、CJD サーベイランス委員会でプリオン病と認定された3185人(昨年度から1年間で268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65人を合わせた合計154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。

CJD サーベイランスの実施には、すでに金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

(発病者数の年次推移) 図1

サーベイランスデータから発病者数の推移(ヒストグラム)を示し、人口動態統計データから死亡数の推移(折れ線グラフ)を示した(図1)。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降は200~250人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報が CJD サーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定(最終診断)されるまでの期間は、早くても半年(長くても数年)を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2016年には未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上(現段階では)少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類(ICD-10th)では、プリオン病はA81.0(クロイツフェルト・ヤコブ病)とA81.8(中枢神経系のその他の非定型ウィルス感染症)に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名(=コード)が主治医によって死亡

診断書に記載された死亡者の総数を意味している。2005年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している（直近では9割以上補足できていると推察できる）。すなわち、主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断（あるいは除外診断）されるようになってきていることがうかがえる。

（罹患率の年次推移） 図2, 3

2015年（直近）におけるわが国のプリオン病罹患率（人口100万人対年間）は1.6であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率（0.7）と比べて約2倍以上に上昇している（図2）。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層（60歳代、70歳代、80歳以上）では上昇する傾向が見られた。そこで、高齢層（70歳以上）とそれ以外（40-69歳）の2群に分けて罹患率を示した（図3）。2000年以降、40-69歳で罹患率にごくわずかな上昇を認める一方、70歳以上で著しく上昇していることがわかる。このように、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めている。

（病態分類別の特徴） 図4, 表1

孤発性CJD（sCJD）は2444人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が499人（16%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が130人（4%）、致死性家族性不眠症（FFI）が4人、変異挿入例が2人であった。獲得性CJDでは、vCJDが1人、dCJDが91人（3%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは14人であった。これらの14人については現在追加情報収集中であり、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

（性差） 図5, 6

全体のうち男が1385例（43%）、女が1800例（57%）と、これまでの報告と同様に女がやや多い傾向が見られた（図5）。

性・年齢別の人口あたりの患者数（年齢調整済）は男女ともに年齢とともに増加し、70歳代が最も多かった（図6）。40-70歳代までは女の患者数が男よりも多い一方で、80歳以上では逆に、男の患者数が女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各年齢層の人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

（発病時の平均年齢） 図7, 表1

病態分類別の発病時平均年齢（標準偏差）は、全体では69.0（11.0）歳であった。sCJD 69.6（9.8）歳やfCJD 72.2（11.2）歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.2（10.3）歳やdCJD 57.7（16.2）歳は比較的若年発病であった。ただし、dCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

（主要症候・検査所見の特徴） 表2

プリオン病には、脳波上の周期性同期生放電（PSD）やMRIでの脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する。たとえば、遺伝性プリオン病ではPSDを欠く例が多い。表2に示す通り、家族性CJDの65%、GSSの89%でPSDを欠くことが観察された。

（死亡者の特徴） 図8, 9

追跡調査を含めて現段階で2678人の死亡（昨年度より209人増）が確認された（図8）。

発病から死亡までの平均期間（標準偏差）は、全体では19.8（22.0）ヶ月であり、わが国では発病からおよそ1年半で死亡することが明らかとなった（図9）。病態分類別では、sCJDが16.8（15.9）ヶ月と最も短く、次いでdCJD 23.1（28.6）ヶ月、fCJD 24.6（25.2）ヶ月であった。GSSは69.2（45.9）ヶ月と最も長かった。

（診断の確実性） 図10

WHO分類に基づく診断の確実度は、病態分類別にsCJD（確実例：11%、ほぼ確実例：75%、疑い例：14%）、dCJD（45%、38%、16%）、fCJD（13%、85%、2%）、GSS（12%、88%、2%）であり、すべての病態分類で確実

例あるいはほぼ確実例が全体の 80%以上を占めた。

（剖検率） 図 10，表 3

剖検実施率は全体で 14.4%（死亡者 2678 人のうち 385 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 11，12，表 4

現段階で 91 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 154 人であった。

硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が 69 例（45%）と半数弱を占め、次いで Jannetta 手術（顔面痙攣・三叉神経痛）26 例（17%）、脳出血 25 例（16%）、などであった（表 4）。

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 を発病した症例が 11 人（7%）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 13 年であり（図 11）、昨年度から微増した。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。硬膜移植年から dCJD 発病までの分布を図 12 に示す。

（世界全体からみた dCJD の発症動向） 図 13

最後に、世界全体からみた dCJD の発病者数を図 13 に示す。dCJD はおよそ 3 分の 2 が本邦で発症していることがわかる。

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁻³⁾では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。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）では罹患率が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。すなわち、近年の発病者の大半は 70 歳以上の高齢層が占めていることが明らかとなった。

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知（recognition）が向上しているためと解釈するのが自然である⁴⁾。新たな検査法の導入や CJD サーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。実際に、近年では CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も増加傾向にある。神経内科医を主とする全国の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）できるようになってきていることが裏付けられる。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCJD) は、EU 諸国における国ごとの CJD 死亡数の年次推移を公開している¹⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の 2 国だけである。

英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJD の発病動向を監視している^{2,3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3 つの情報源（B. 研究方法を参照）をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。すなわち、厳密に（疫学的に）は「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期間分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

CJD サーベイランス委員会には次の 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

が、最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

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、少数ではあるが dCJD 患者の発病が認められる⁵⁾。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（ピークは過ぎていると推測できるが）今後も国内で dCJD の患者が発病することが推察される。dCJD の発病監視と追跡は、引き続き CJD 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。

[参考文献]

- 1) EUROCID: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpsc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. J Epidemiol. 2015; 25: 8-14.
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 274-278.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2017/4/1～2018/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease – Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 274-278.

2. 学会発表

- 1) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. Prion2017 (May 23-26, 2017: Edinburgh)
- 2) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. The 21th IEA World Congress of Epidemiology 2017 (August 19-22, 2016: Saitama)
- 3) 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 他. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学(1999-2016). 第28回日本疫学会学術総会(2018年2月1-3日: 福島)

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

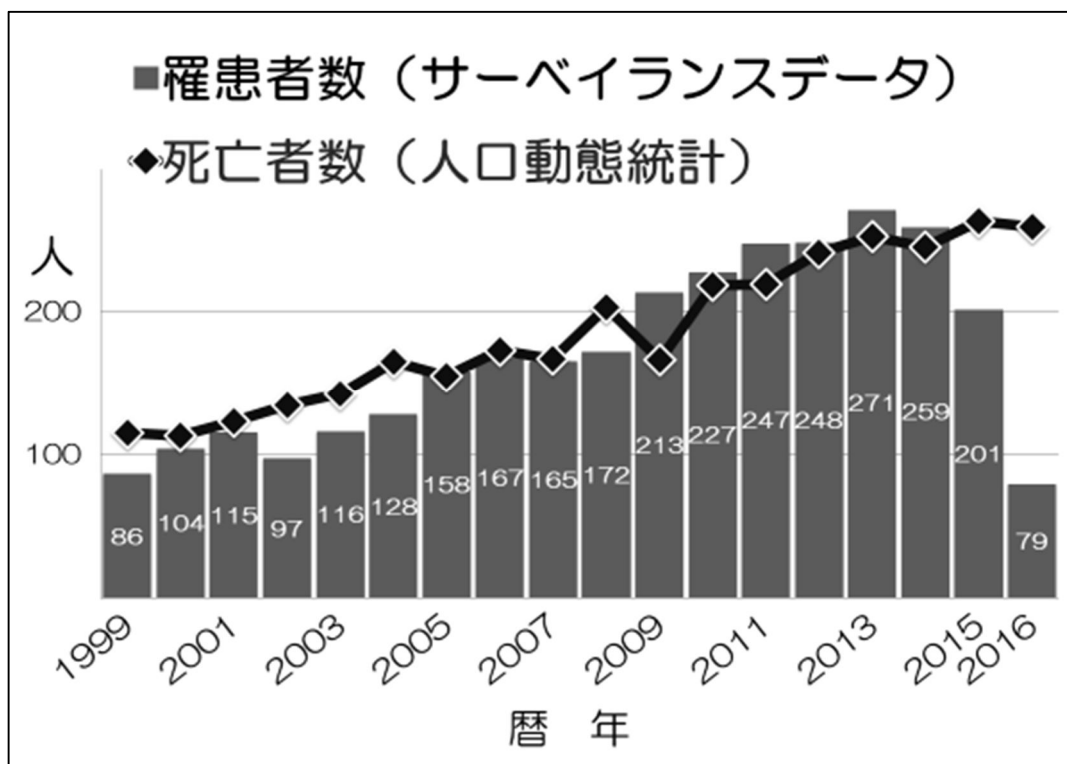
2. 実用新案登録

なし

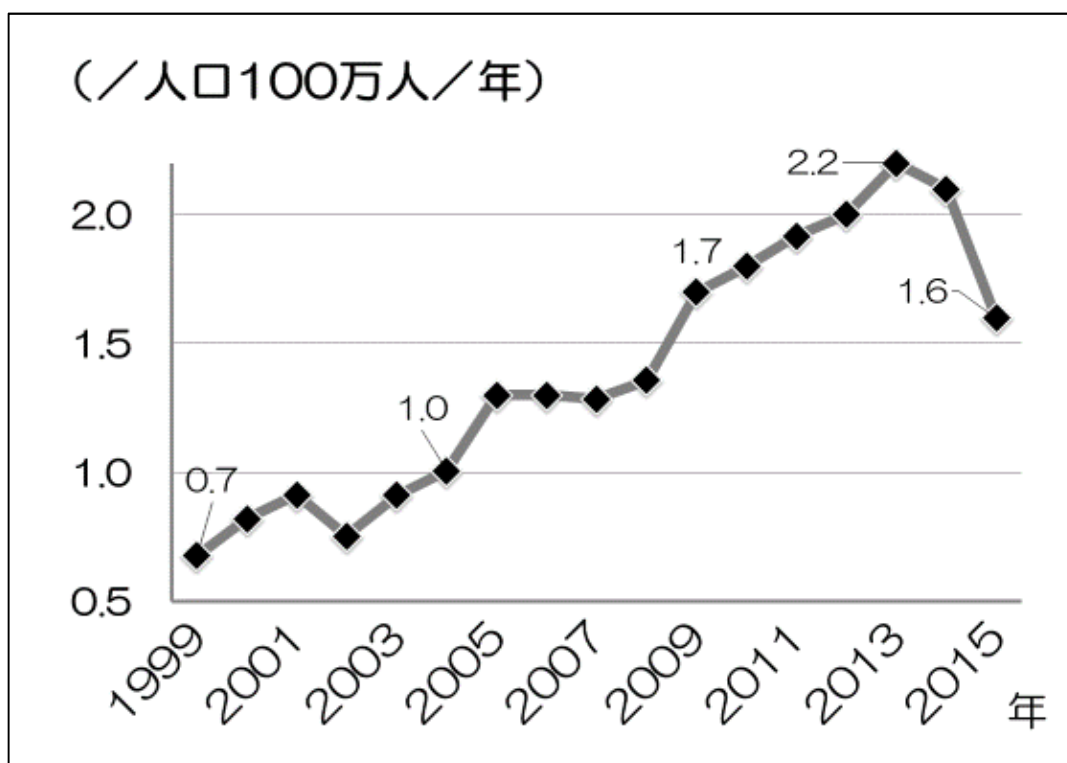
3. その他

なし

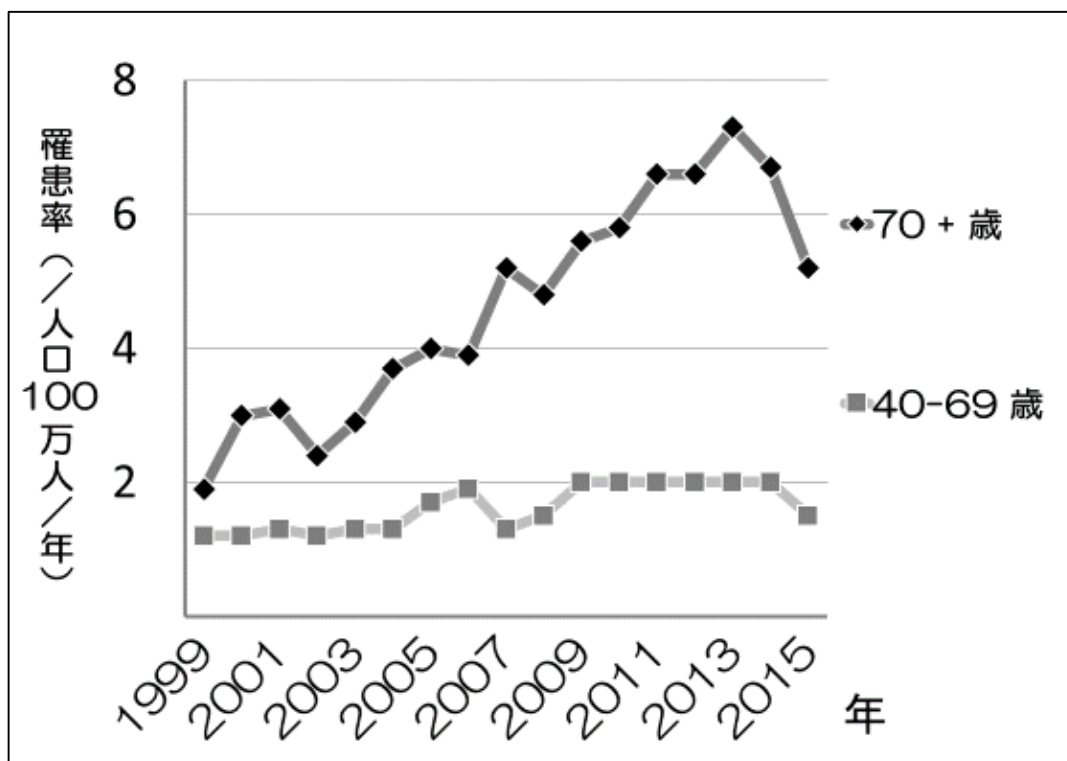
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=3185）



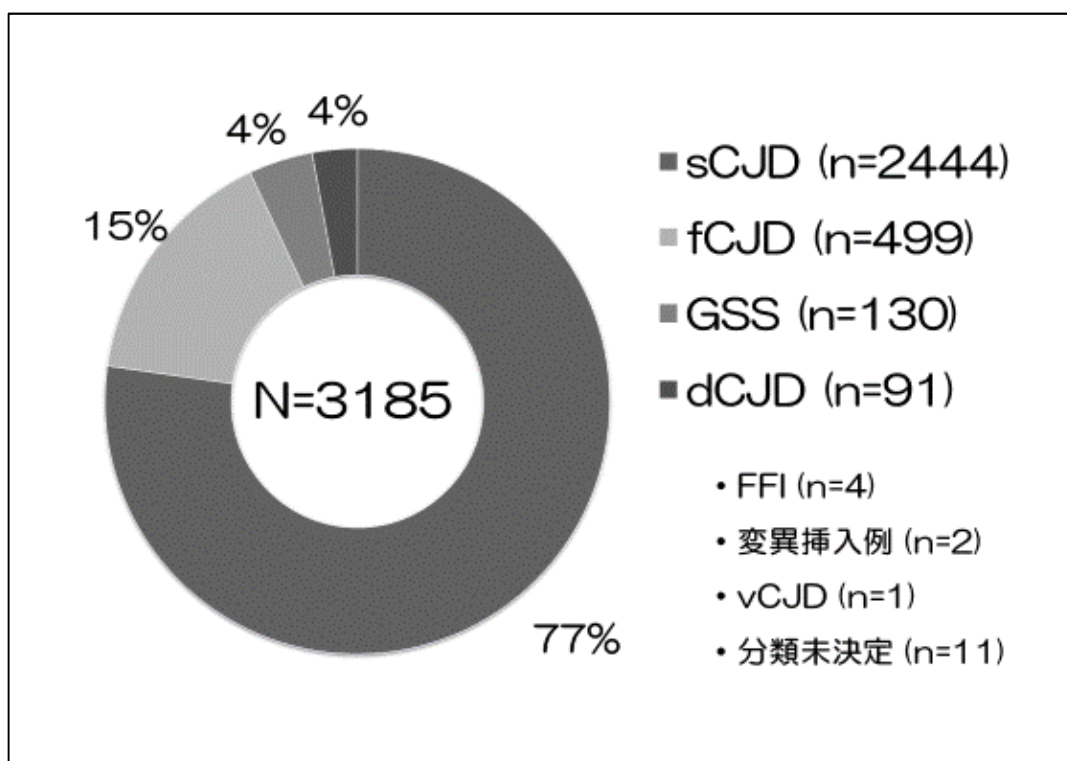
【図2】プリオン病：罹患率(全体)の推移：2000年の人口で年齢調整後（N=3185）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=3185）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=3185）



【表1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=3185）

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	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 ⁴⁾	
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI		その他 ³⁾
性									
男	1385 (43)	1060 (43)	1	39 (43)	212 (42)	63 (48)	3	1	6
女	1800 (57)	1384 (57)		52 (57)	287 (58)	67 (52)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (5)	1 (0)	2 (2)			
30-39	35 (1)	14 (1)		9 (10)	1 (0)	11 (8)			
40-49	101 (3)	58 (2)	1	7 (8)	15 (3)	15 (12)	1	1	3
50-59	419 (13)	293 (12)		20 (22)	46 (9)	57 (44)	2		1
60-69	923 (29)	748 (31)		26 (29)	108 (22)	37 (28)	1		3
70-79	1195 (38)	972 (40)		20 (22)	191 (38)	7 (5)			5
80-89	461 (14)	335 (14)		2 (2)	122 (24)				2
90-99	28	15 (1)			13 (3)				
不明	10	8			1	1			
計	3185 (100)	2444 (100)	1	91 (100)	499 (100)	130 (100)	4	2	14
	3185 (100)	2444 (77)	1	91 (3)	499 (16)	130 (4)	4	2	14
平均(歳)	69.0	69.6		57.7	72.2	55.2	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.2	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

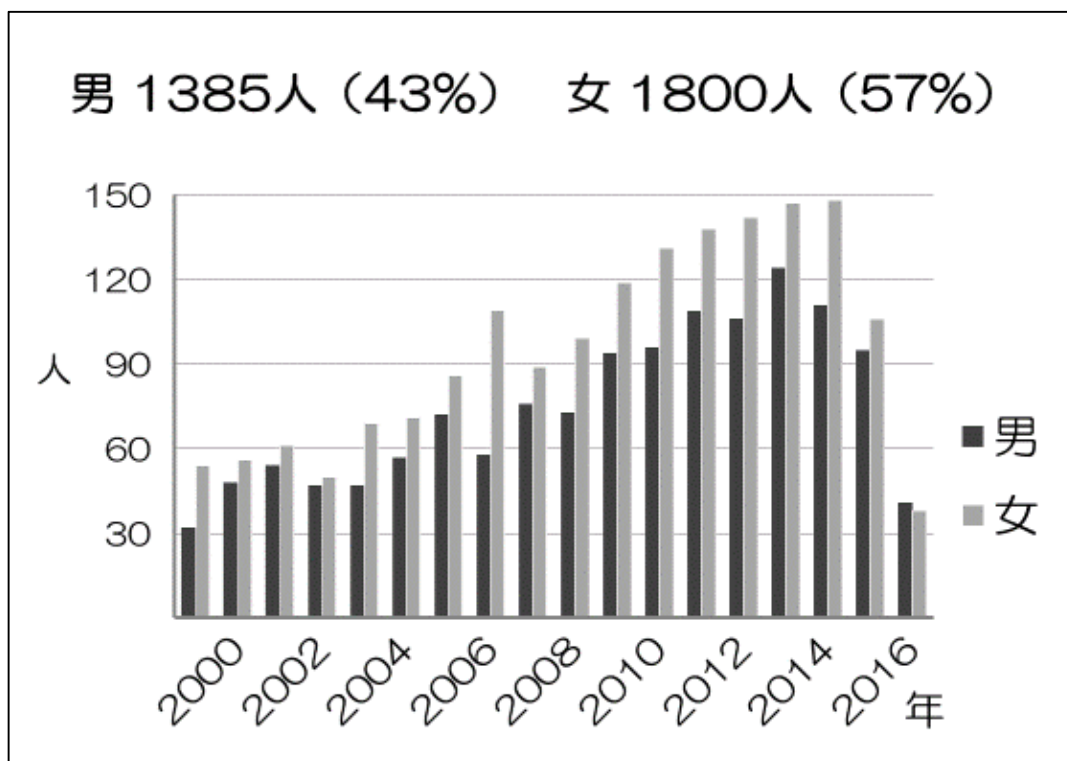
注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

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。

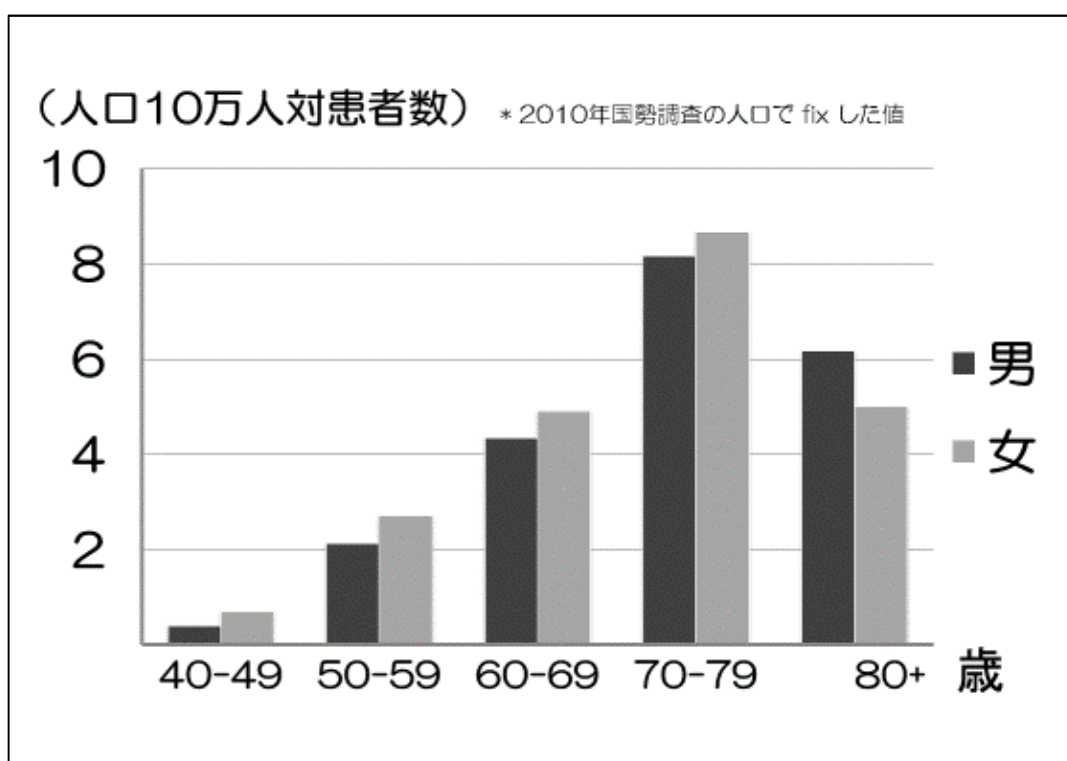
3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

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

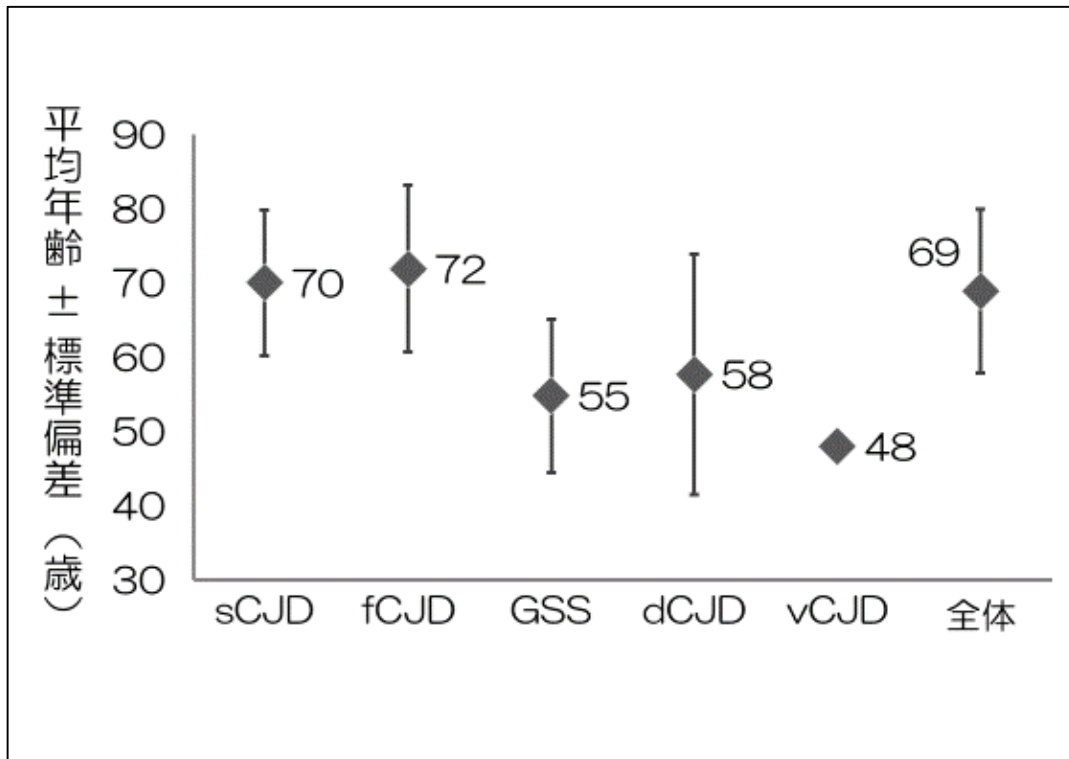
【図5】プリオン病：男女別の年次推移（N=3185）



【図6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=3185）



【図7】プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=3185）



【表2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=3185）

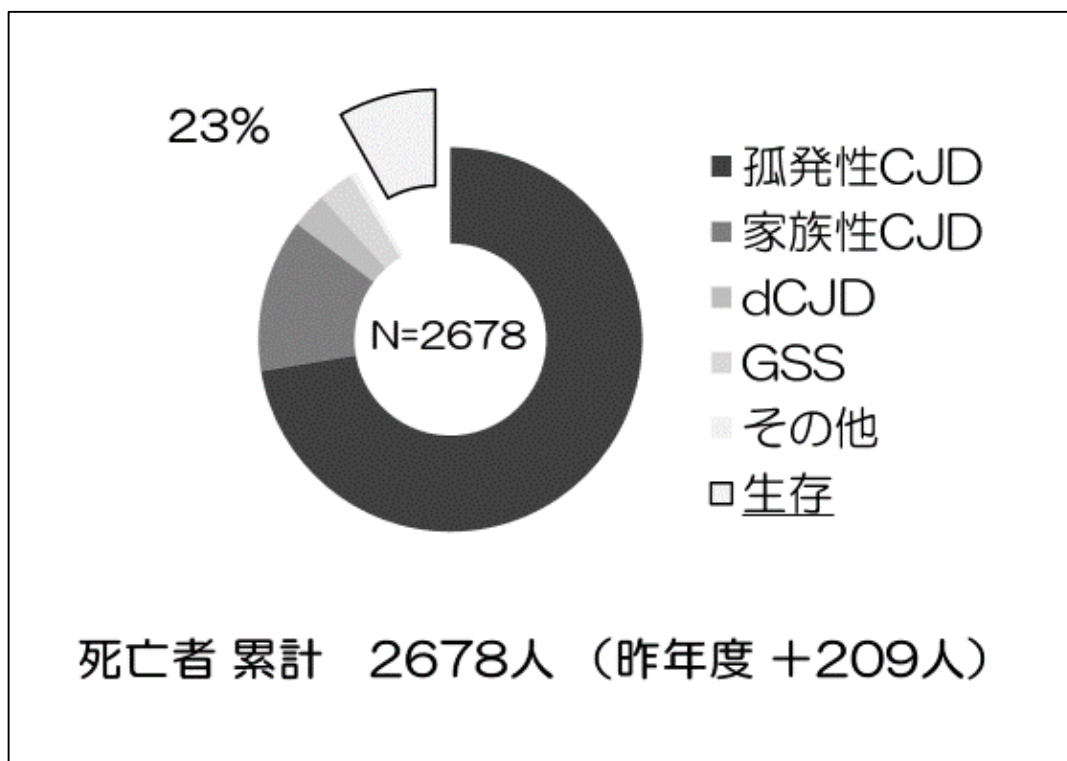
	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	3149 (99)	2419 (99)	90 (99)	489 (98)	130 (100)
ミオクローヌス	2397 (75)	2004 (82)	76 (84)	267 (54)	38 (29)
進行性認知症又は意識障害	3097 (97)	2406 (98)	89 (98)	488 (98)	94 (72)
錐体路症状	1847 (58)	1450 (59)	65 (71)	254 (51)	66 (51)
錐体外路症状	1638 (51)	1292 (53)	56 (62)	245 (49)	36 (28)
小脳症状	1539 (48)	1165 (48)	67 (74)	182 (36)	111 (85)
視覚異常	1130 (35)	987 (40)	37 (41)	96 (19)	7 (5)
精神症状	1773 (56)	1429 (58)	54 (59)	231 (46)	52 (40)
無動・無言状態	2426 (76)	1948 (80)	77 (85)	320 (64)	70 (54)
脳波: PSD	2246 (71)	1986 (81)	60 (66)	176 (35)	14 (11)
脳波: 基礎律動の徐波化	2350 (74)	1882 (77)	73 (80)	331 (66)	51 (39)
MRI: 脳萎縮	1838 (58)	1409 (58)	63 (69)	278 (56)	71 (55)
MRI: 高信号	2756 (87)	2185 (89)	52 (57)	463 (93)	43 (33)
計	3185 (100)	2444 (100)	91 (100)	499 (100)	130 (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。

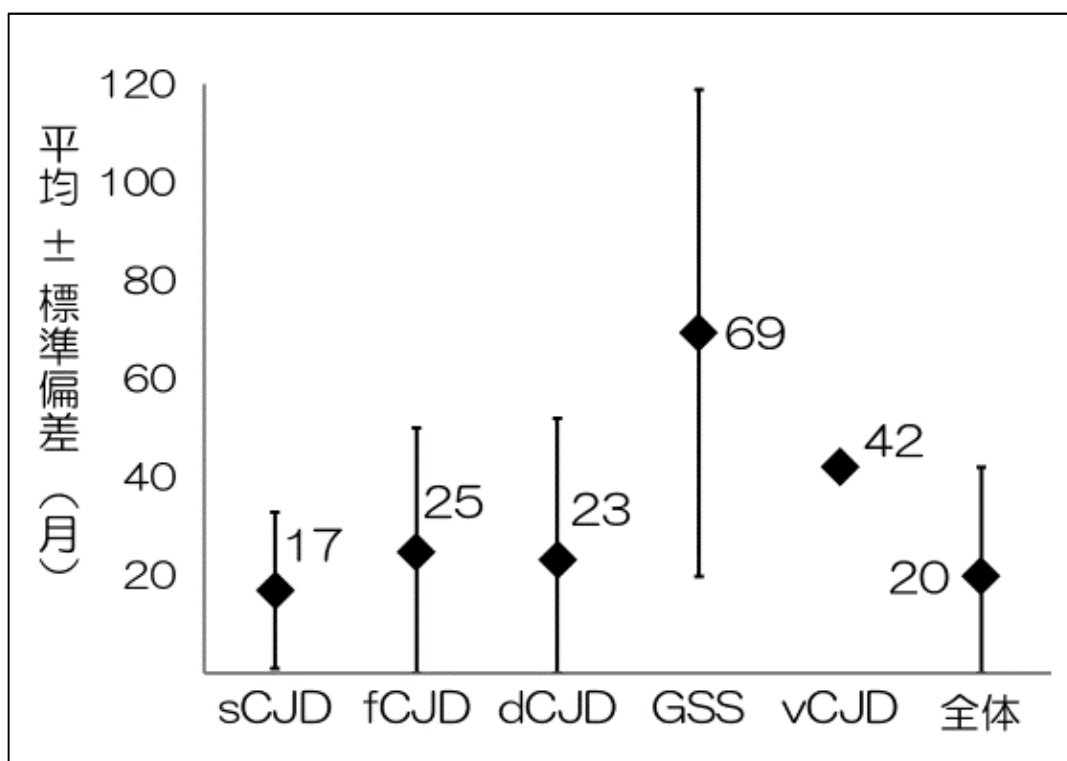
2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

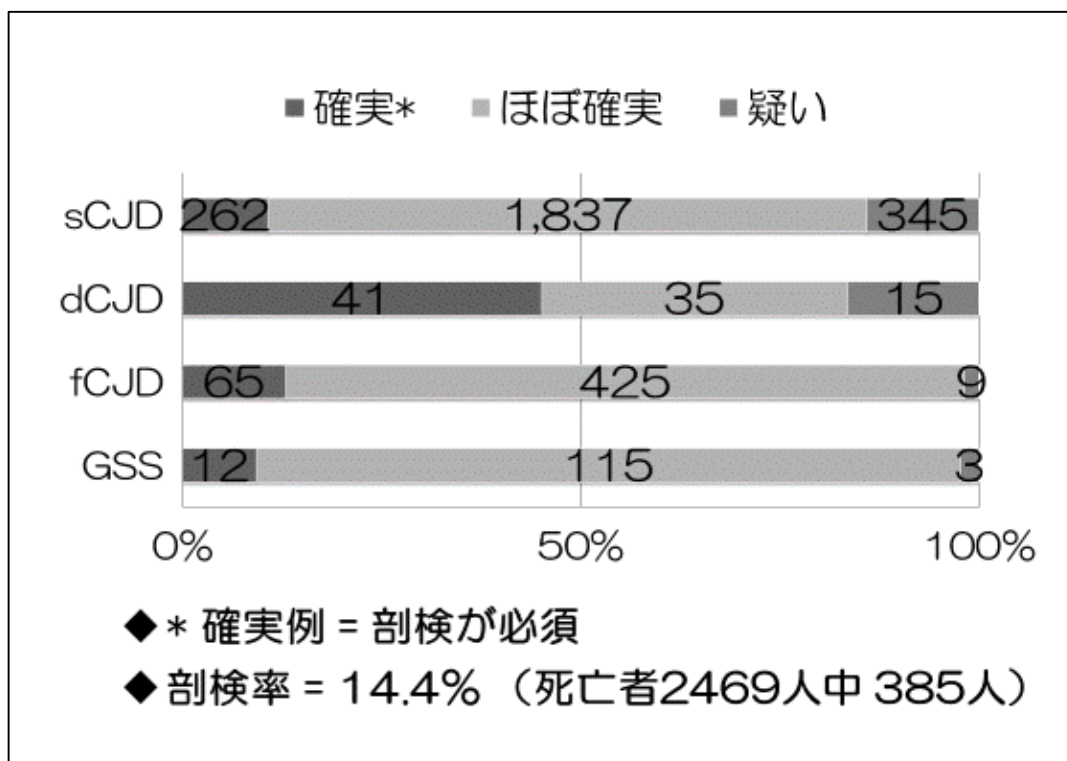
【図8】プリオン病：死亡者の状況（N=3185）



【図9】プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間（n=2678）



【図 10】プリオン病：病態分類別の診断の確実度（N=3185）



【表 3】プリオン病：病態分類別の剖検率（n=2678）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2111	262	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	87	38	44
家族性CJD	377	67	18
GSS	88	13	15
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	11	1	9
合計	2678	385	14

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

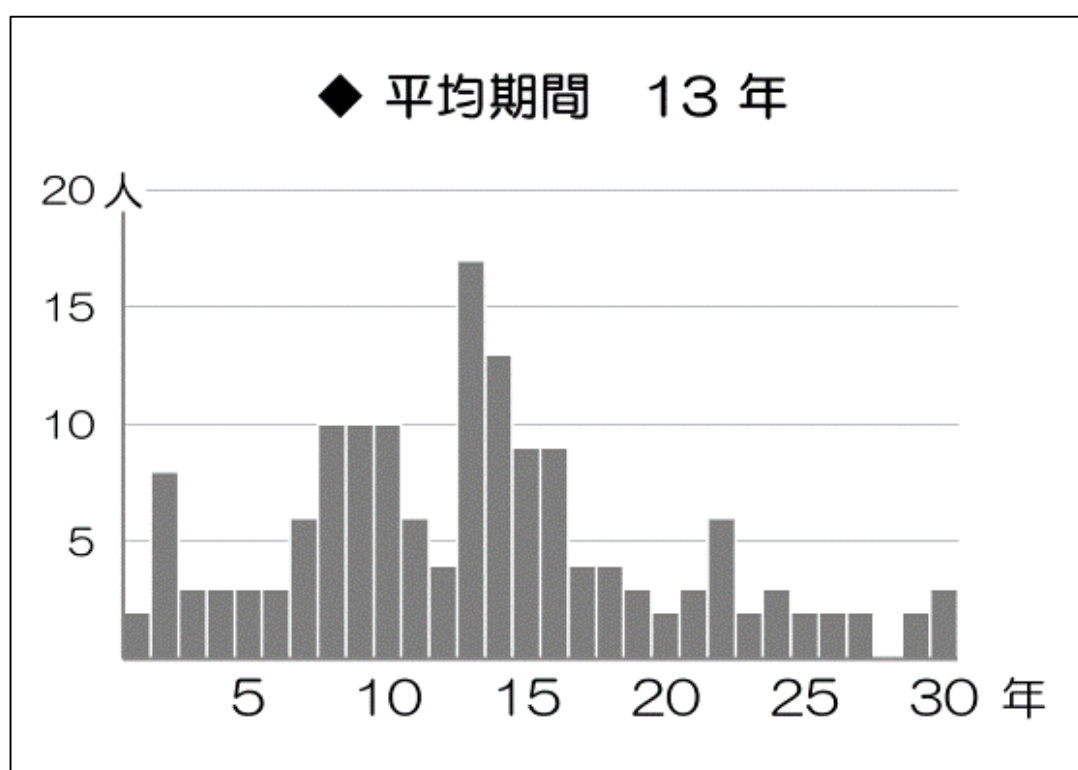
【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（ n=154 ）

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

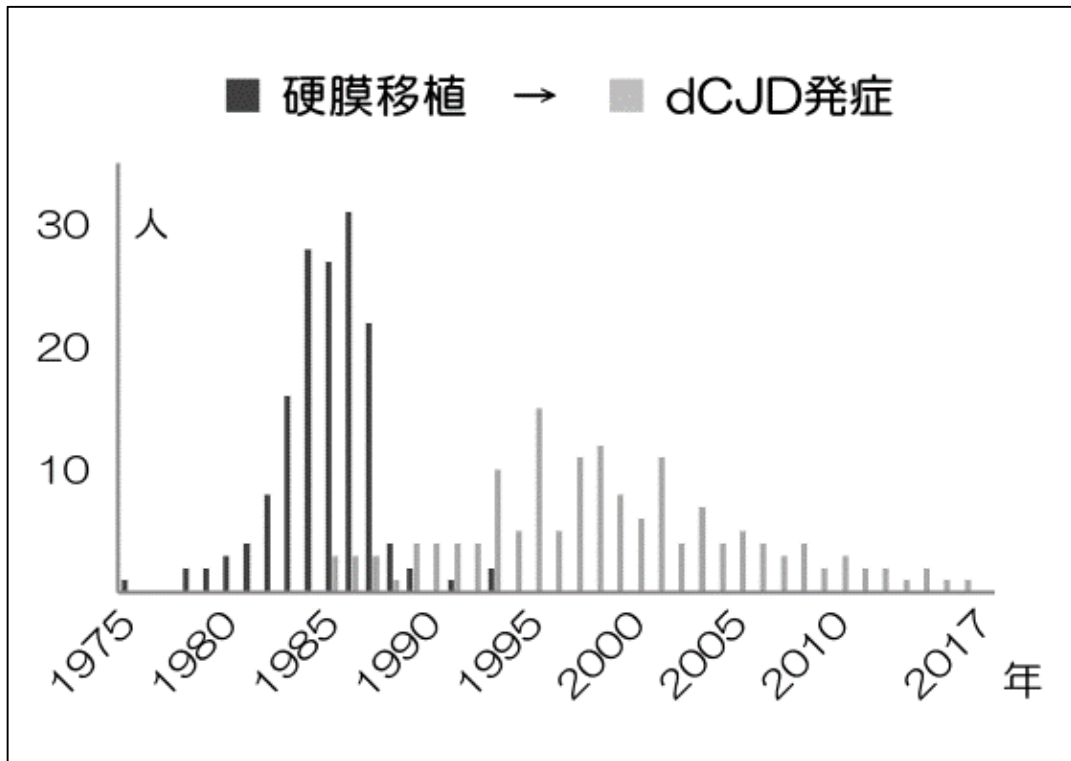
1) 後縦靱帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

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 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（ n=154 ）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発症の分布 (n=154)



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向 (n=223)

