厚生労働科学研究費補助金（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 ）
総合研究報告書

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像
（1999 年-2019 年）

研究協力者：小佐見光樹　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（脳神経内科学）
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	東海大学医学部 基盤診療学系 臨床薬理学
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 放射線科学分野
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 運動障害リハビリテーション分野（神経内科学）
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：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 神経内科学教室
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 神経内科学
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：三條伸夫	東京医科歯科大学 脳神経病態学
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 脳神経内科
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 内科学講座 神経内科
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学
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：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：高橋良輔	京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部 認定遺伝カウンセラー
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

研究要旨：1999年4月から2018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3639人にのぼり，2017年から714人増加した．1年間で約240人が新たに登録されている．主な病態分類別の分布は，孤発性CJDが2789人（76.6%），遺伝性CJDが593人（16.3%），ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が144人（4.0%），硬膜移植歴を有するCJDが91人（2.5%）であった．プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが，これ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によって，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．

A．研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease, 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分析し，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情報収集を実施した．

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実施した．（生存例は現在も追跡中）

（分析対象）

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までの期間中に得られた 7229 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 3639 人（昨年度から 223 人増加）を分析対象とした．なお，硬膜移植歴を有する CJD 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（昨年度から増加なし）を分析対象とした．

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報は生年月日，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

（概要）

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに 7229 人の患者情報が収集され，3639 人がプリオン病と認定された．（2018 年から 223 人増）孤発性 CJD（sCJD）が 2789 人（76.6%），遺伝性 CJD（gCJD）が 593 人（16.3%），ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病，GSS）が 144 人（4.0%），硬膜移植歴を有する CJD（dCJD）が 91 人（2.5%），変異型 CJD（vCJD）が 1 人，致死性家族性不眠症（Fatal Familial insomnia, FFI）が 4 人，その他のプリオン病が 17 人だった．dCJD の発病者は 2016 年以来認めていない．3639 人の内，1569 人（43.1%）が男性，2070 人（56.9%）が女性だった．（表 1）

2016 年以前と 2017 年以降の登録患者の内訳を比較すると，2016 年以前では sCJD が 77%，dCJD が 3%，gCJD が 16%，GSS が 4% だった．一方，2017 年以降では，sCJD が 75%，gCJD が 19%，GSS が 5%だった．2017 年前後で病型の内訳に大きな変化はなかった．（図 1）

（発病者数の年次推移）

サーベイランス登録患者数の推移を図 2 に示した．2016 年以降の 1 年あたりの登録患者数は約 240 人で推移している．図 2 の年ごとの増加数の分布から分かるように，新規患者の情報が CJD サーベイランス委員会に提供され，プリオン病と認定されるまで，早くて半年，長くて数年の期間を要する．2013 年と 2014 年の発病者数が最も多く，285 人だった．

（罹患率の年次推移）

発病者数の増加に伴い，罹患率は年々上昇している．（図 3）発病者数が最も多かった 2013 年と 2014 年の罹患率は 2.3（人口 100 万人対年間）だった．罹患率は 2011 年から 2.0 を超

えている．一方で年齢調整罹患率は 2011 年以降も 1.0 程度で推移している．

年齢階級別に罹患率を観察したところ，罹患率の上昇は 60 歳以上の高齢者で顕著であり，59 歳以下の若年者では罹患率はほぼ横ばいであった．（図 4）

（診断の確実度）

WHO 分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を図 5 に示す．診断の確実度はプリオン病全体では確実例とほぼ確実例で 87.7%と占めているが, 確実例の割合は 12.0%と低かった．dCJD では確実例の割合がその他の病型と比較して高かった．

主な病型における確実例が占める割合の年次推移を図 6 に示した．dCJD においては確実例が占める割合は一貫して比較的高い値を示しているが，その他の病型では年次を経るごとに低下している．

（発病時の年齢）

発病時の年齢の中央値（四分位範囲）は，sCJD では 70 歳（64~77 歳）, vCJD では 48 歳, dCJD では 62 歳（49~69 歳），gCJD では 75 歳（67~81 歳），GSS では 56 歳（49~61 歳），FFI では 55.5 歳（48~75 歳）だった．（図 7）GSS と dCJD では発病時の年齢がやや若い傾向が認められた．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．

2016 年以前の発症時の年齢の中央値（四分位範囲）は sCJD では 70 歳（63~76 歳）, gCJD では 74 歳（65~80 歳）, GSS では 56 歳（51~61 歳）で，2017 年以降は sCJD では 72 歳（65~78 歳），gCJD では 79 歳（69.5~84 歳），GSS では 55.5 歳（45.5~60.3 歳）だった．

（生存期間と無動性無言までの期間）

2019 年 9 月までに 3476 人の死亡が確認されている．発病から死亡までの期間（月）の中央値（四分位範囲）は sCJD では 13.1 か月（6.0~23.3 か月）、vCJD では 42.4 か月，dCJD では 14.2 か月（10.0~25.8 か月），gCJD では 18.5 か月（9.4~33.7 か月），GSS では 63.7 か月（37.9~95.5 か月）, FFI では 12.5 か月（8.1~63.2 か月）だった．（図 8）

2016 年以前の発病から死亡までの期間（月）の中央値（四分位範囲）は sCJD では 13.3 か月（6.3~24.0 か月）, gCJD では 18.9 か月（9.8~37.3 か月），GSS では 61.8 か月（38.1~95.5 か月）で, 2017 年以降は sCJD では 11.8 か月（4.9~20.8 か月），gCJD では 13.8 か月（8.0~23.7 か月），GSS では 69.1 か月（38.1~93.8 か月）だった．

プリオン病では無動性無言が病態の終末像とみなされる．無動性無言に至るまでの期間（月）の中央値（四分位範囲）は，sCJD では 3 か月（2~4 か月）、vCJD では 23 か月，dCJD では 4 か月（2~7 か月），gCJD では 5 か月（3~10 か月），GSS では 14 か月（6~48.8 か月）だった．（FFI 症例の無動性無言までの期間は不明）

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．わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は高齢者で顕著であり，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高齢者の進行性認知症が，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．したがって，わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は，患者の真の増加ではなく，全国の神経内科医の間でプリオン病の認知が向上してきたためと解釈するのが自然である[4]．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．患者数は未だ増加傾向であり，サーベイランスの継続とともに，2015 年以降の患者数も増加していくと予想される．

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．本研究は厳密には「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の分析だけでなく，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．

発症時の年齢について，2017 年以前の登録症例と 2017 年以降の登録症例を比較すると，sCJD と gCJD では 2017 年以降の方が発症時の年齢が高くなっている．また sCJD と gCJD では 2017 年以降の症例では 2016 年以前と比較して生存期間が短くなっている．これは依然と比較して近年ではより高齢の患者が登録されるようになっていることを反映していると考えられる．もともと発症時の年齢が若かった GSS では 2017 年前後で大きな変化は認めていない．

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，剖検率が低く，確実例の割合が低いことである．プリオン病の確定診断は病理所見によってなされるため，剖検率の向上は重要な課題である．dCJD 以外の病型では剖検率は年次を経るごとに低下しており，全体では約 10%にとどまっている．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

全国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．患者数はまだ増加傾向にあり，サーベイランスの継続が必要である．

【参考文献】

1)EUROCJD: http://www.eurocjd.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．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋．全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学（1999-2019）．第 30 回日本疫学会学術総会（2020 年 2 月 20 日-2 月 22 日, 京都）, Journal of Epidemiology. 2020;30(supplement 20):115.

G．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

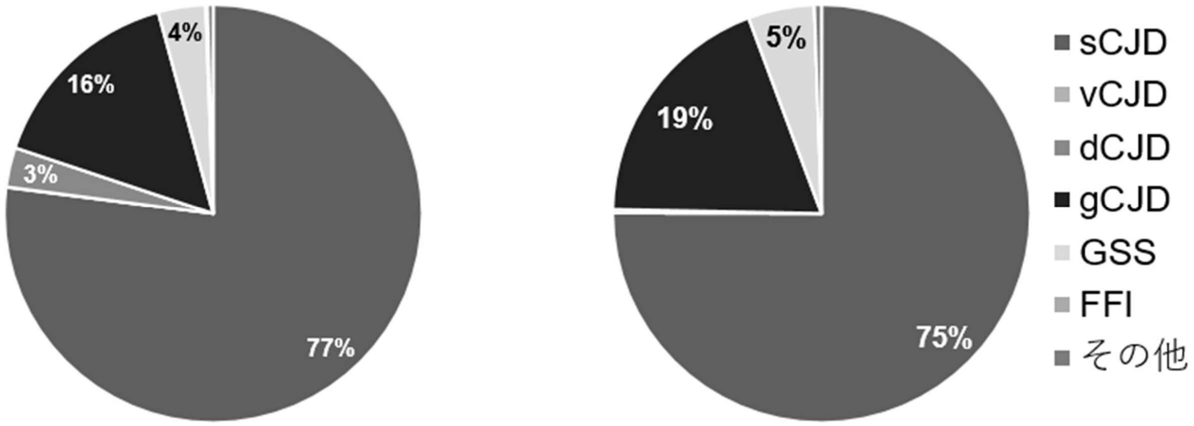
なし

【表1】病態分類別の性・発病年齢分布

	全患者		sCJD[1)]		vCJD		dCJD		gCJD[2)]		GSS		FFI		その他[3)]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別																
男	1569	(43.1)	1211	(43.4)	1		39	(42.9)	239	(40.3)	69	(47.9)	3	(75.0)	7	(41.2)
女	2070	(56.9)	1578	(56.6)			52	(57.1)	354	(59.7)	75	(52.1)	1	(25.0)	10	(58.8)
年齢階級別																
10～19歳	4	(0.1)					2	(2.2)	2	(0.3)						
20～29歳	11	(0.3)	1	(0.0)			5	(5.5)	2	(0.3)	3	(2.1)				
30～39歳	39	(1.1)	14	(0.5)			9	(9.9)	3	(0.5)	13	(9.0)				
40～49歳	111	(3.1)	64	(2.3)	1		7	(7.7)	15	(2.5)	20	(13.9)	1	(25.0)	3	(17.6)
50～59歳	462	(12.7)	329	(11.8)			20	(22.0)	49	(8.3)	60	(41.7)	2	(50.0)	2	(11.8)
60～69歳	1045	(28.7)	854	(30.6)			26	(28.6)	120	(20.2)	40	(27.8)	1	(25.0)	4	(23.5)
70～79歳	1349	(37.1)	1095	(39.3)			20	(22.0)	221	(37.3)	7	(4.9)			6	(35.3)
80～89歳	575	(15.8)	409	(14.7)			2	(2.2)	162	(27.3)					2	(11.8)
90～歳	34	(0.9)	17	(0.6)					17	(2.9)						
不明	9	(0.2)	6	(0.2)					2	(0.3)	1	(0.7)				
合計	3639	(100.0)	2789	(100.0)	1		91	(100.0)	593	(100.0)	144	(100.0)	4	(100.0)	17	(100.0)

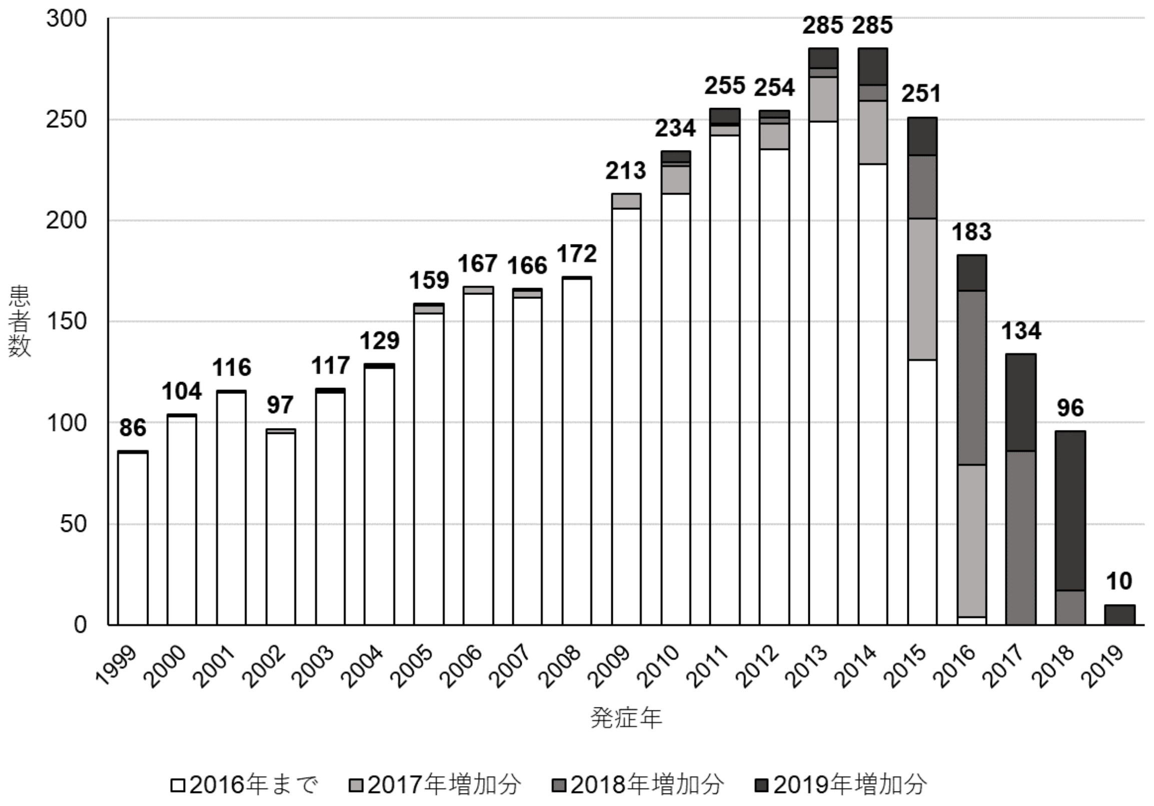
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD.
1）プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む.
2）プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが，CJDの家族歴がある例を含む.
3）硬膜移植歴を調査中，患者死亡（剖検なし）により追加情報なし，プリオン蛋白遺伝子検索中，家族歴を調査中，など.

【図1】2016年以前と2017年以降の発病者における各病型の占める割合

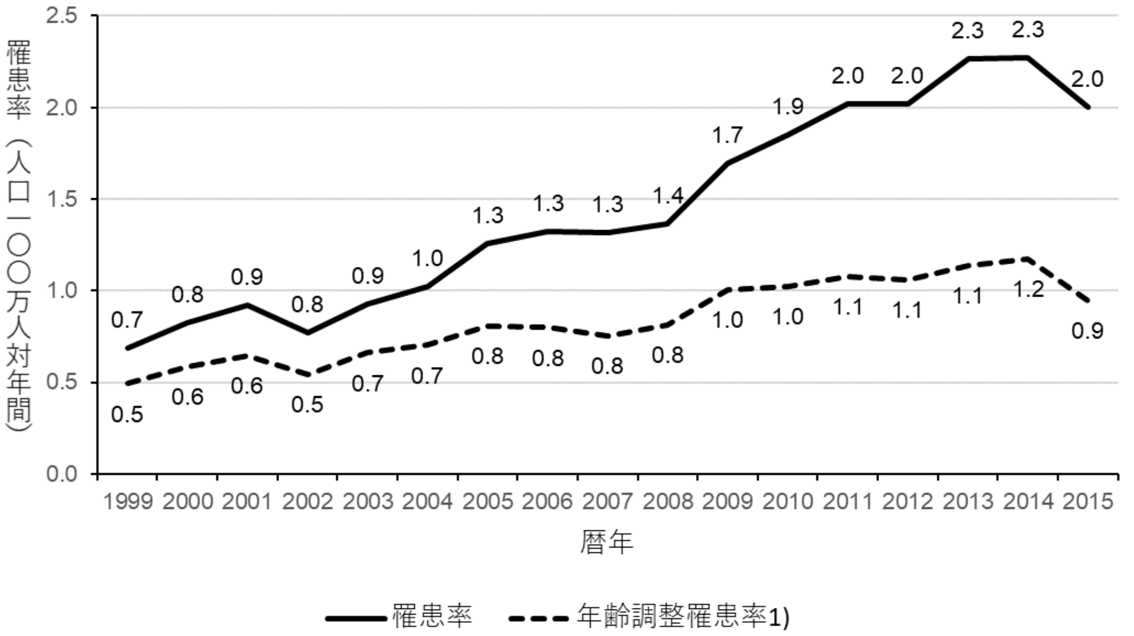


CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD.

【図2】サーベイランス登録患者数の推移

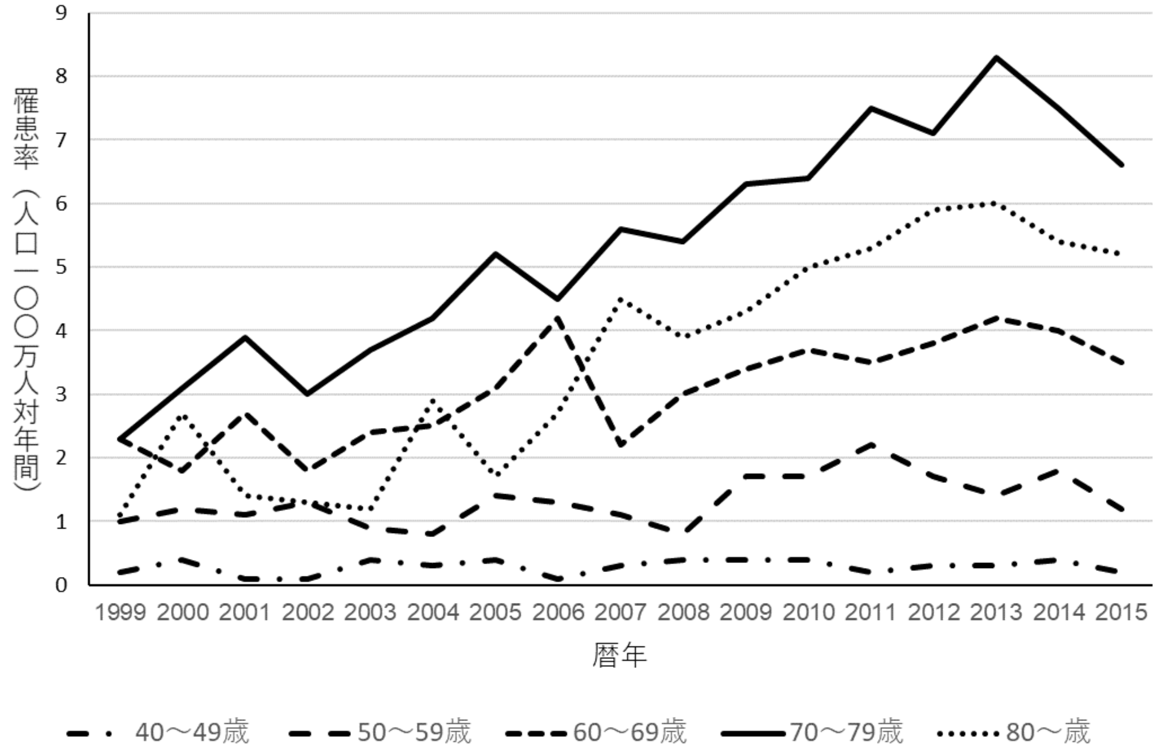


【図3】罹患率の推移

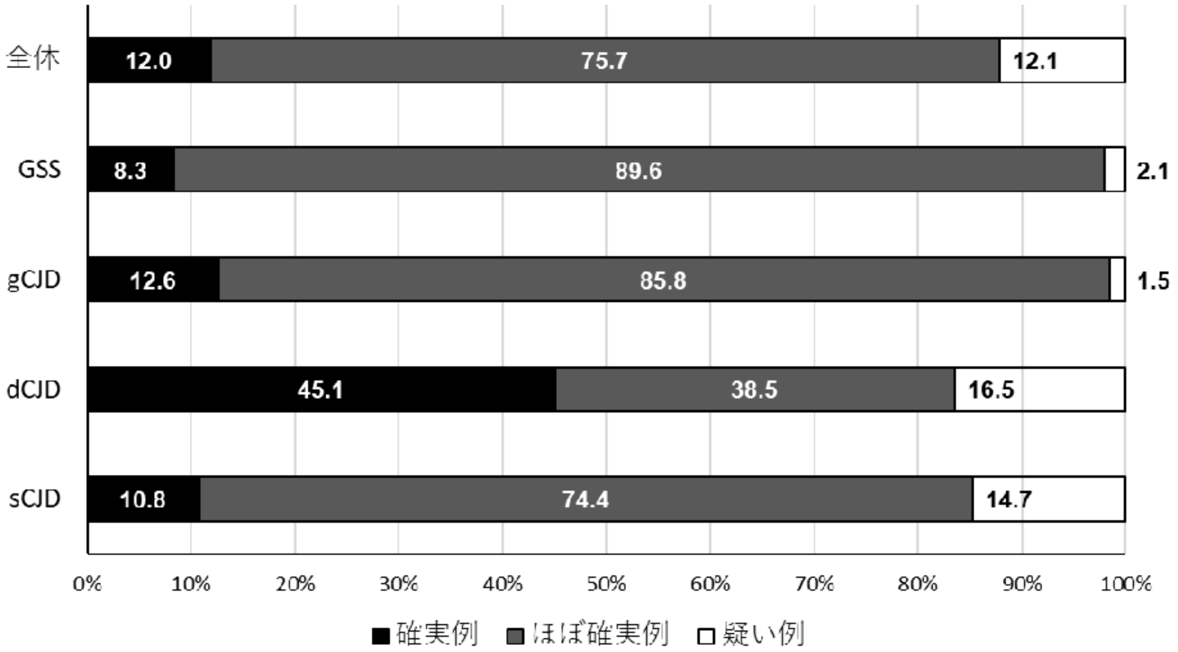


1) 年齢調整罹患率は昭和60年人口モデルを用いて調整した.

【図4】年齢階級別罹患率の推移

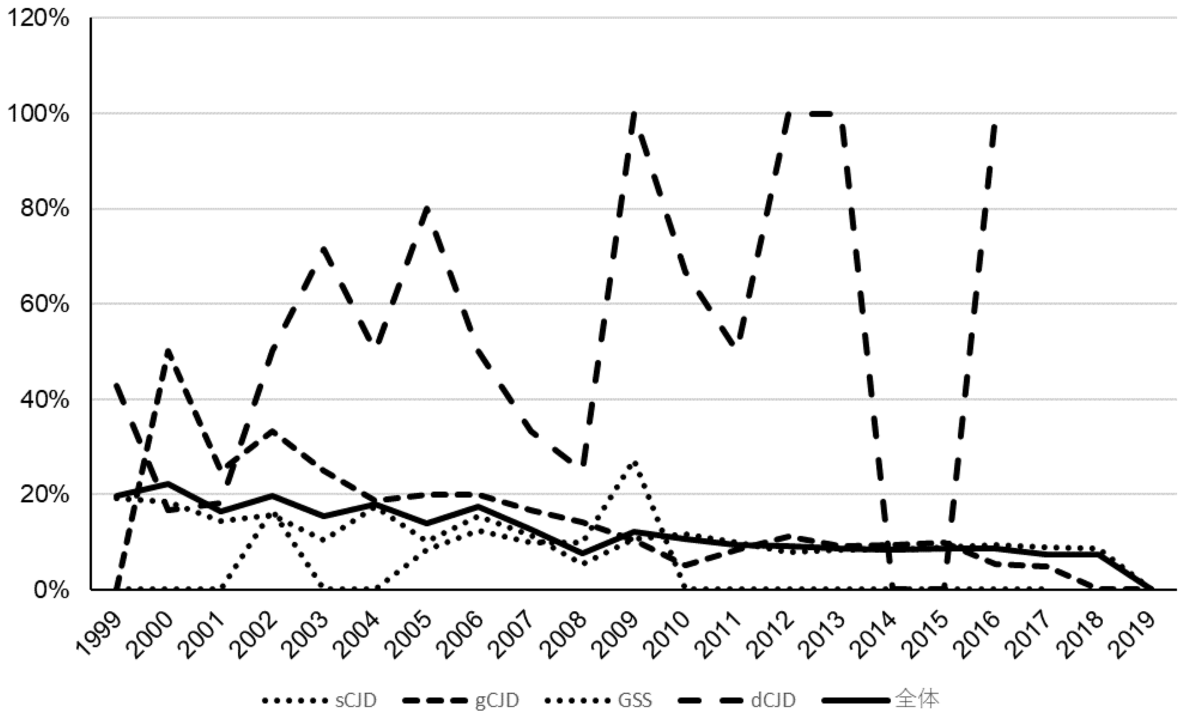


【図5】主な病型ごとの診断の確実度の割合(%)



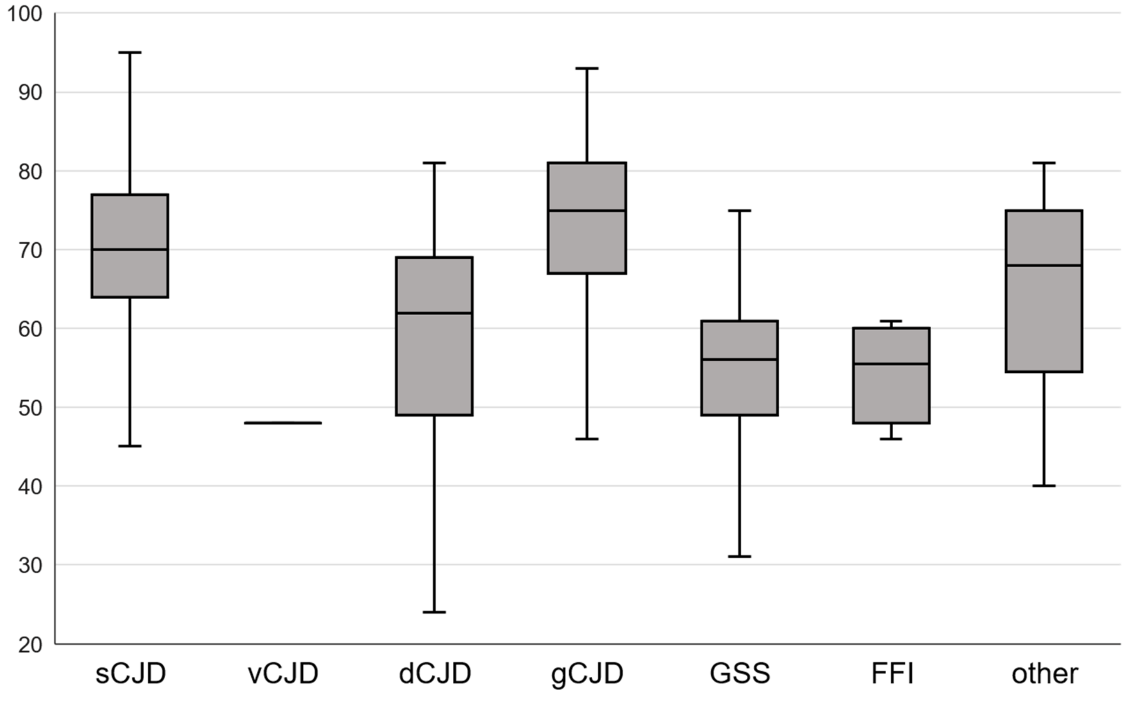
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD.

【図6】主な病型における確実例が占める割合の年次推移



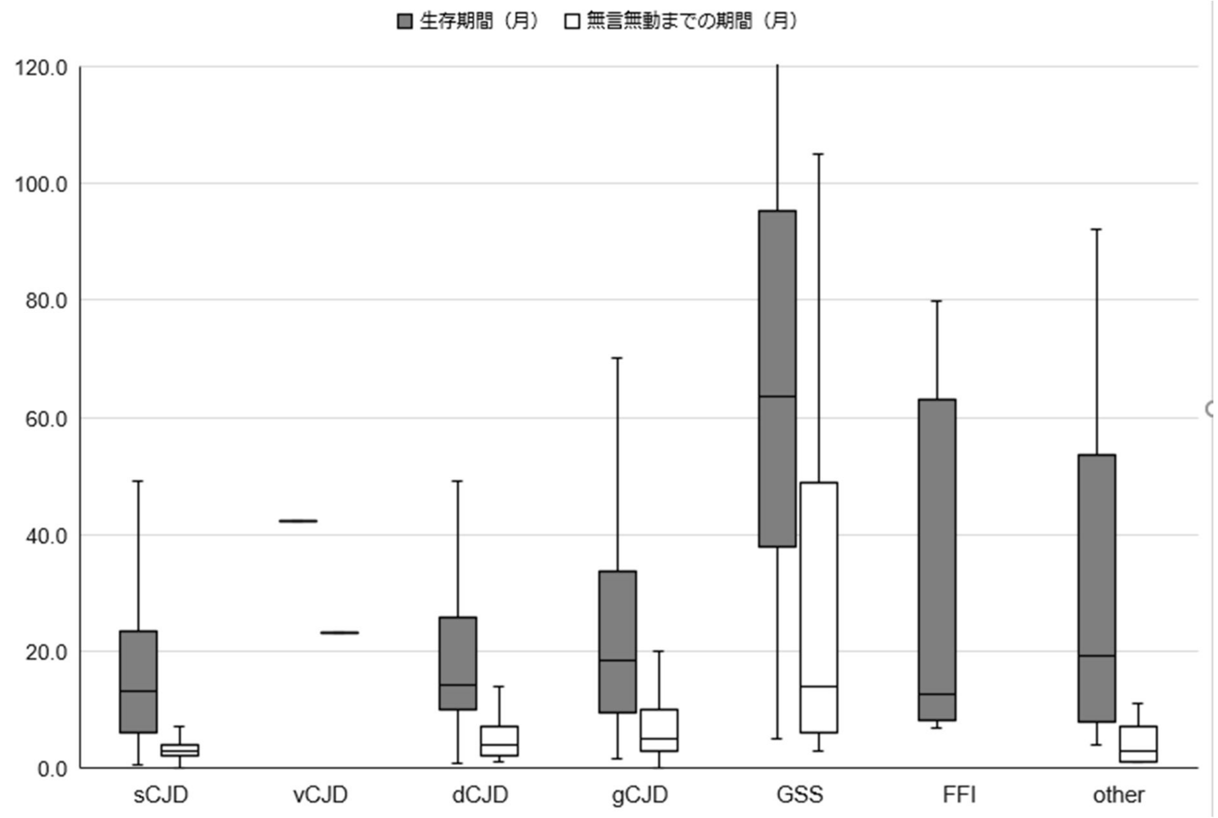
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．

【図7】主な病型の発病時年齢分布



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

【図8】病型ごとの生存期間と無動性無言までの期間の分布



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．