

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 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

**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～2020年)**

研究分担者：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：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

研究要旨

1999年4月から2021年2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はプリオン病と認定された症例は3975人にのぼり、2019年9月から366人増加した。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが3030人（76.2%）、遺伝性CJDが676人（17%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が156人（3.9%）、硬膜移植歴を有するCJDが92人（2.3%）だった。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分析し、わが国の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、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、わが国における変異型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、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査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2021年2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はプリオン病と認定された3975人（昨年度から366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155人（2019年9月から1例増加）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

(概要)

1999年4月から2021年2月までに7939人の患者情報が収集され、3975人がプリオン病と認定された(2019年9月から366人増)。孤発性CJD (sCJD) が3030人(76.2%)、遺伝性CJD (gCJD) が676人(17%)、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156人(3.9%)、dCJDが92人(2.3%)、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16人だった。dCJDの発病者は2016年以来認めていなかったが、2020年に1例の新規発症が確認された。3975人の内、1708人(43%)が男性、2267人(57%)が女性だった(表1)。

(発病者数の年次推移)

サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の推移を図1.1に示した。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イルス感染症)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。プリオン病はほとんどの症例が発症から短期間で死亡するため、暦年ごとの発病者数と死亡者数は近似すると考えている。2000年以降、サーベイランスによる発病者数は増加傾向である。2014年の発病者数が最も多く、296人だった。図1.2内の2019年9月以降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、長くても数年の期間を要する。

(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2)。発病者数が最も多かった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。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3)。

(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4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88.1%と占めているが、確実例の割合は11.7%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。

(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71歳(64, 77歳)、vCJDでは48歳、dCJDでは61.5歳(49.8, 69歳)、gCJDでは75歳(67, 81歳)、GSSでは56歳(49, 61歳)、FFIでは55.5歳(52, 58歳)だった(図5)。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。

(生存期間と無動性無言までの期間)

2021年2月までに3548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か月(6, 23か月)、vCJDでは42.4か月、dCJDでは14か月(10, 25か月)、gCJDでは18か月(10, 35か月)、GSSでは65.5か月(39, 98.8か月)、FFIでは12.5か月(8.1, 63.2か月)だった(図6)。

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ため、主な病型ごとに発病から無動性無言に至るまでの期間(月)の中央値(四分位範囲)も計算した。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, 45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。

人口動態調査では近年も死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って

増加してくると予想される。2005年ごろから発病者数と死亡者数の差がほぼなくなり、2009年には発病者数が死亡者数を上回るようになった。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が上昇してきていることを示している。近年では9割以上補足できていると推察できる。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伺える。

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。

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。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⁴⁾。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。2020年には新たに1例、dCJDの発生が確認された。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/npdpssc>
- 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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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, 濱口 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(1999-2020). 第31回日本疫学会学術総会, 佐賀 (WEB), 1.27-29, 2021.

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

【表 1】病態分類別の性・発病年齢分布

	Overall, N = 3,975 ¹	sCJD ² , N = 3,030 ¹	vCJD, N = 1 ¹	dCJD, N = 92 ¹	gCJD ³ , N = 676 ¹	GSS, N = 156 ¹	FFI, N = 4 ¹	その他 ⁴ , N = 16 ¹
性別								
女	2,267 (57%)	1,721 (57%)	0 (0%)	53 (58%)	404 (60%)	79 (51%)	1 (25%)	9 (56%)
男	1,708 (43%)	1,309 (43%)	1 (100%)	39 (42%)	272 (40%)	77 (49%)	3 (75%)	7 (44%)
年齢階級								
10～19 歳	4 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.2%)	2 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
20～29 歳	11 (0.3%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	5 (5.4%)	2 (0.3%)	3 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)
30～39 歳	40 (1.0%)	15 (0.5%)	0 (0%)	9 (9.8%)	3 (0.4%)	13 (8.4%)	0 (0%)	0 (0%)
40～49 歳	121 (3.1%)	67 (2.2%)	1 (100%)	7 (7.6%)	18 (2.7%)	25 (16%)	1 (25%)	2 (12%)
50～59 歳	492 (12%)	352 (12%)	0 (0%)	21 (23%)	52 (7.7%)	64 (41%)	2 (50%)	1 (6.2%)
60～69 歳	1,144 (29%)	926 (31%)	0 (0%)	26 (28%)	144 (21%)	43 (28%)	1 (25%)	4 (25%)
70～79 歳	1,463 (37%)	1,188 (39%)	0 (0%)	20 (22%)	241 (36%)	7 (4.5%)	0 (0%)	7 (44%)
80～89 歳	648 (16%)	454 (15%)	0 (0%)	2 (2.2%)	190 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12%)
90～歳	41 (1.0%)	18 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	11	9	0	0	1	1	0	0

¹ Statistics presented: n (%)

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

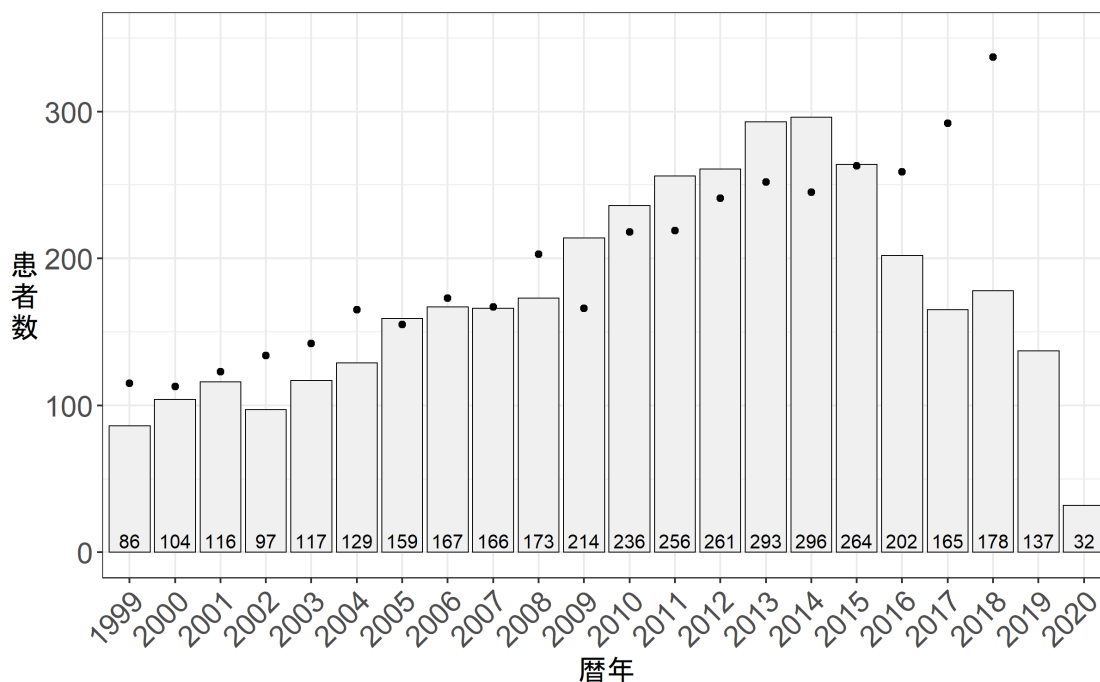
dCJD : 硬膜移植歴を有する CJD FFI : 致死性家族性不眠症 vCJD : 変異型 CJD

² プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

³ 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。

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。

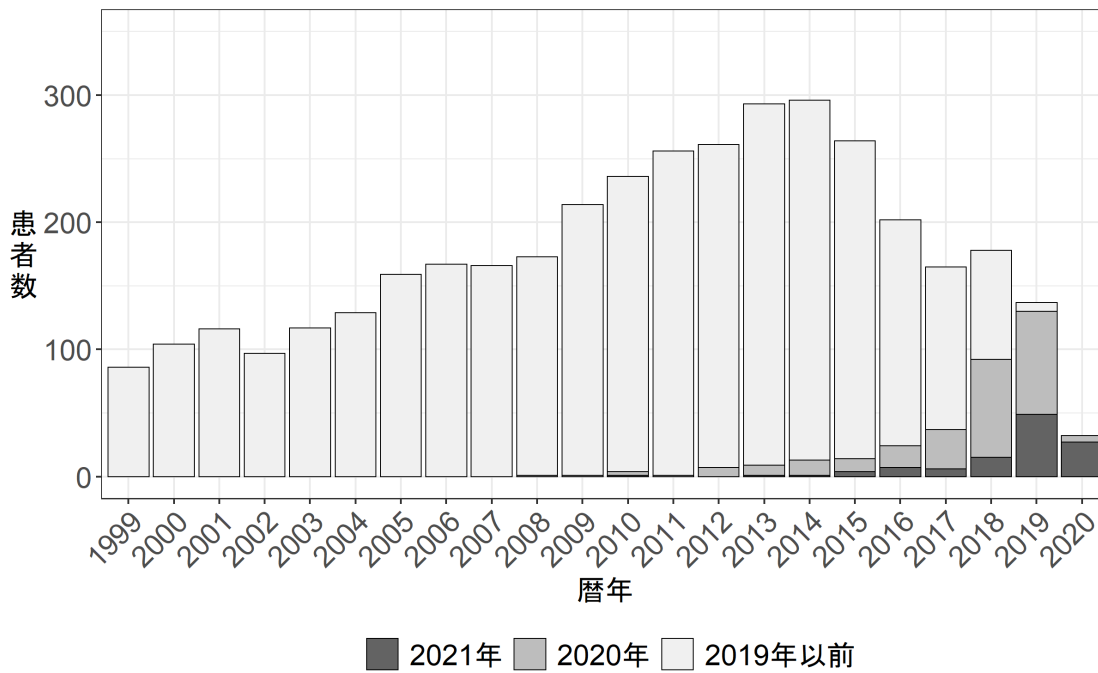
【図 1.1】サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病死亡者数の推移



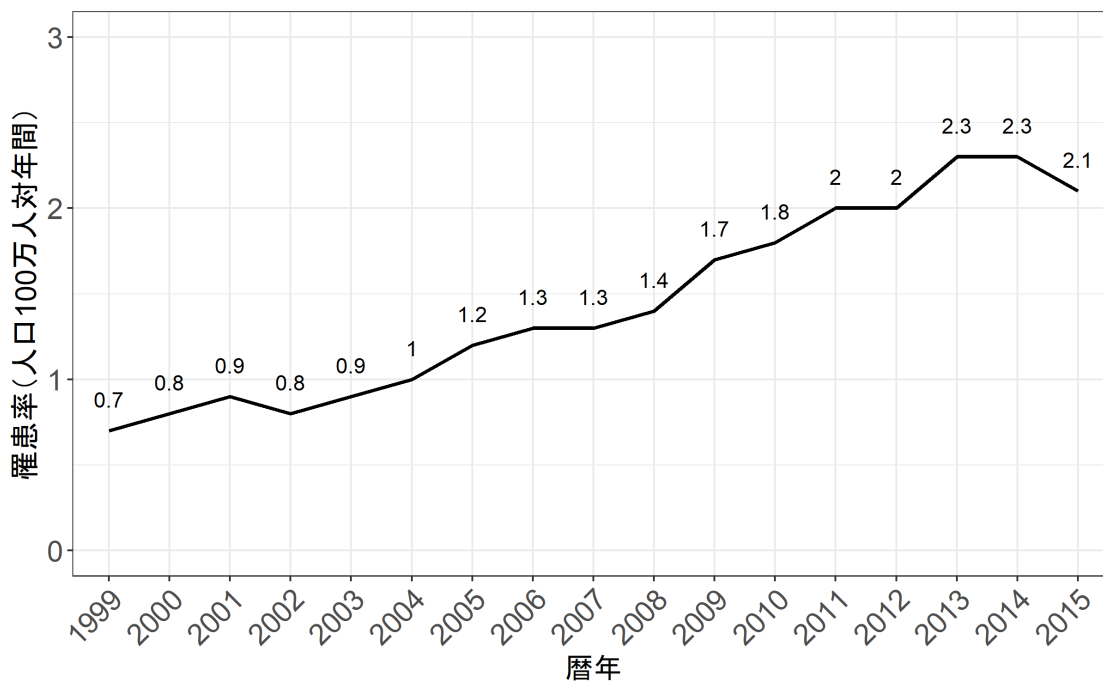
1) ICD-10 の A81.0 (クロイツフェルト・ヤコブ病)、A81.8 (中枢神経系のその他の非定型ウィルス感染症) の合計をプリオン病と定義した。グラフ内の黒点が人口動態調査によるプリオン病の死亡者数を表す。

2) グラフ内の数値はサーベイランスに登録されている各暦年に発症したプリオン病の総数である。

【図 1.2】2019 年以降のサーベイランス登録患者数の増加数の推移

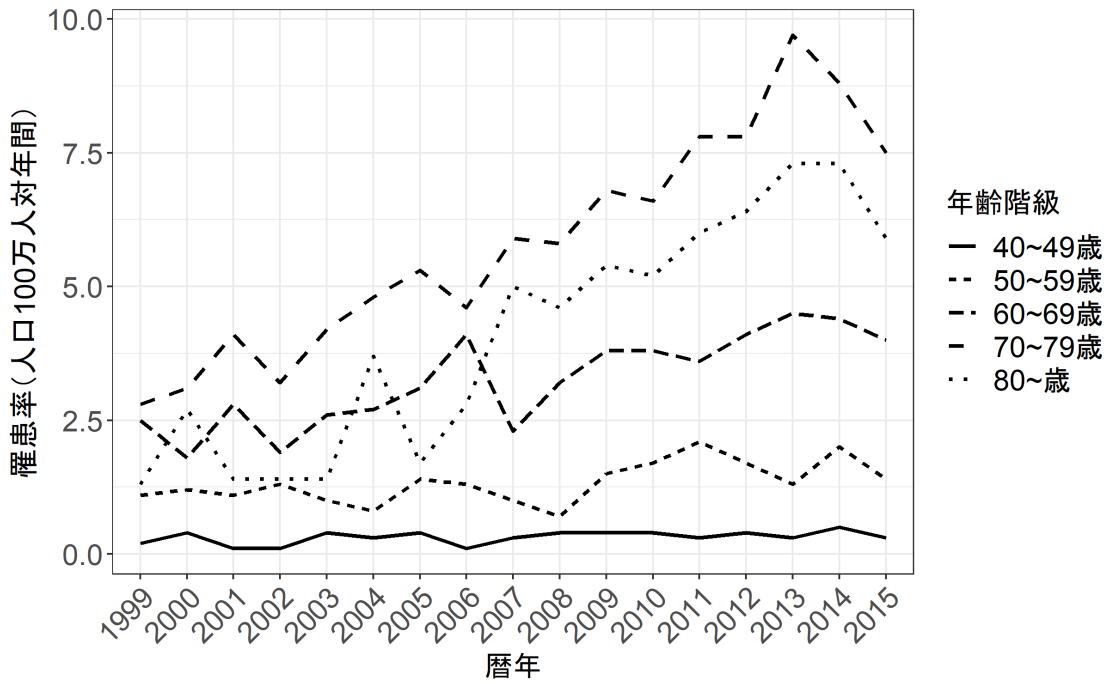


【図 2】罹患率の推移

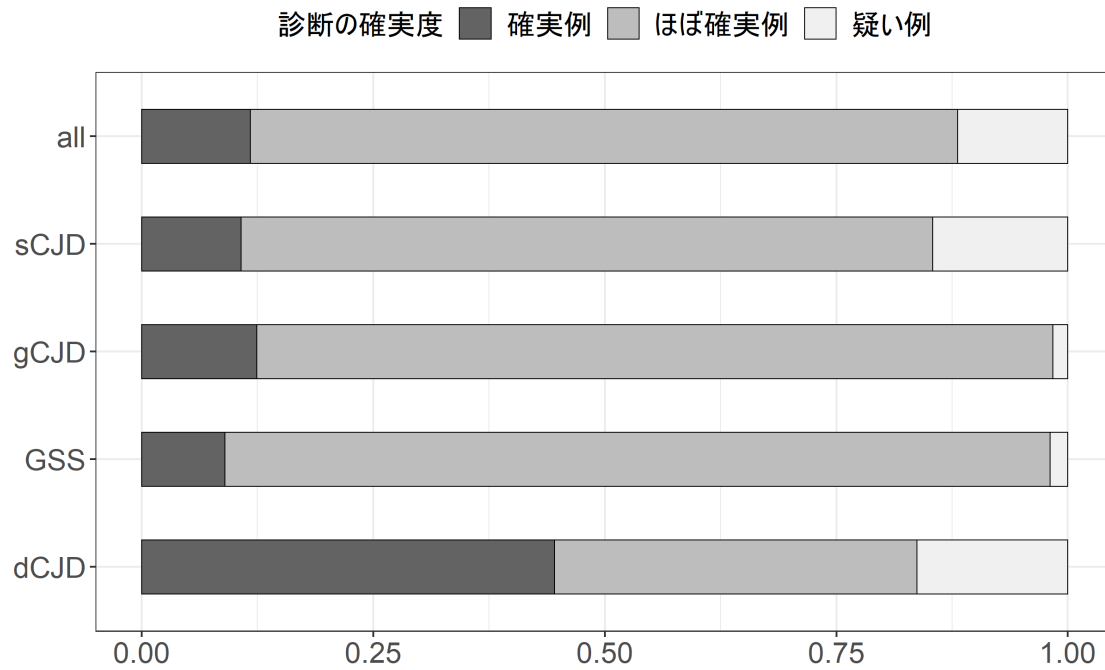


1) 罹患率の計算には直前の国勢調査の結果を用いた。

【図3】年齢階級別罹患率の推移

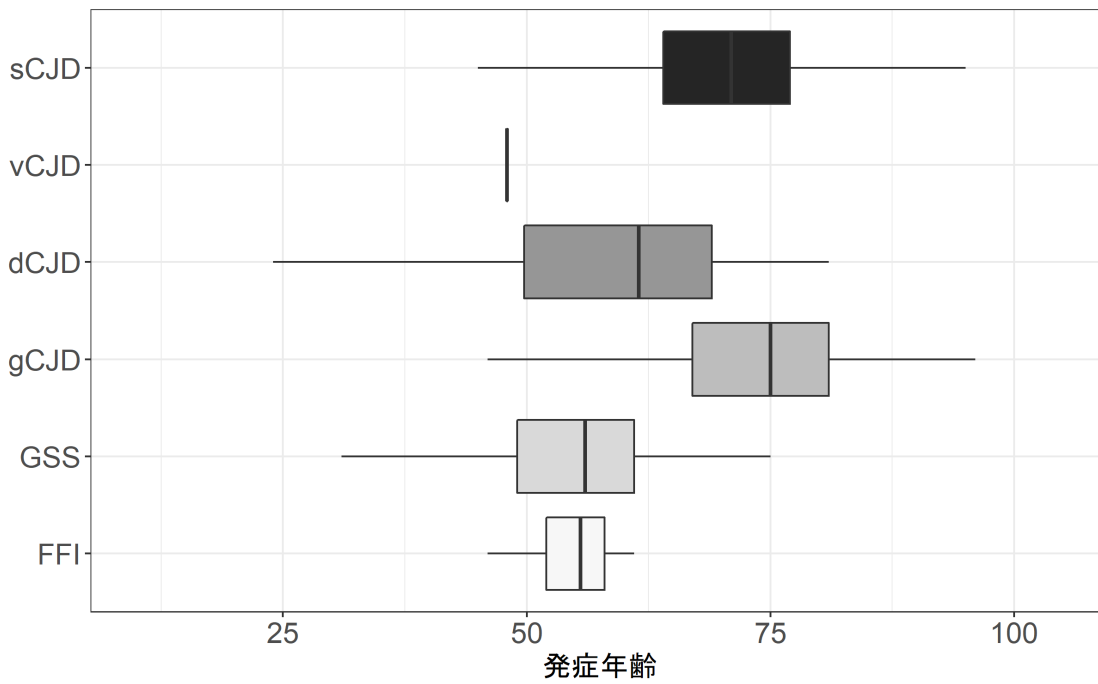


【図4】主な病型ごとの診断の確実度の割合



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

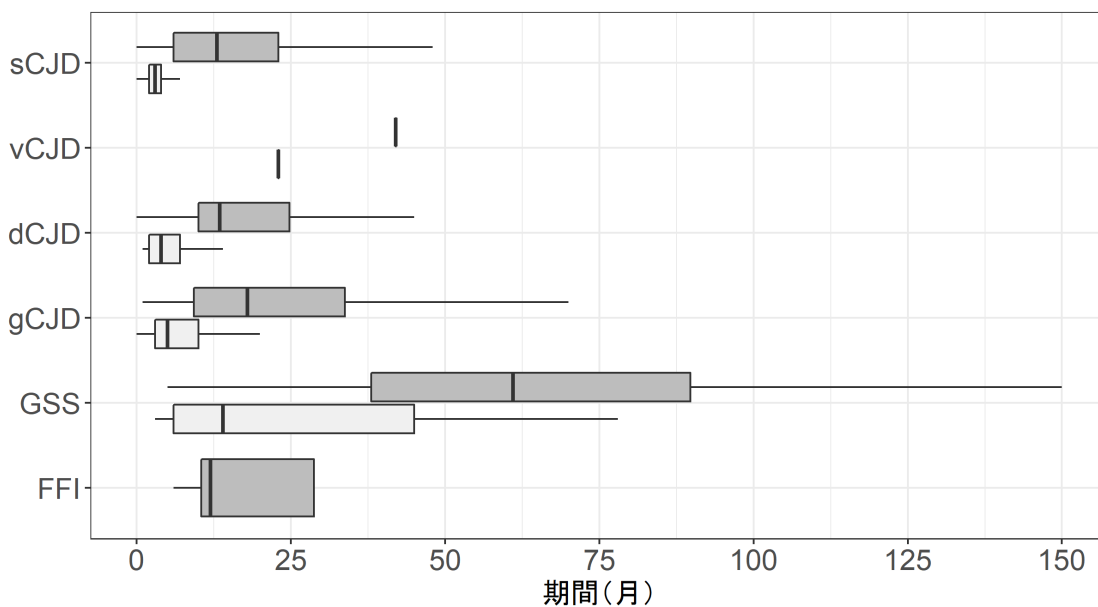
【図 5】 主な病型の発病時年齢分布



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 6】 病型ごとの生存期間と無動性無言までの期間の分布

■ 死亡 □ 無動性無言



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

