

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

**プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討**

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
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：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
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

**研究要旨**

プリオン病の発症における年齢と性別の影響について検討した。1999年4月から2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性Creutzfeldt Jakob病（sCJD）、遺伝性プリオン病、硬膜移植後CJD（dCJD）を対象とした。2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数はsCJDが2378例（男性1016例、女性1362例）、遺伝性プリオン病が730例（男性306例、女性424例）、dCJDが81例（男性35例、女性46例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJDが男性0.66/年、女性0.88/年、遺伝性プリオン病が男性0.20/年、女性0.26/年、dCJDが男性0.017/年、女性0.025/年であり、sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJDの10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、70歳代が最も高かった（男性3.6/年、女性3.8/年）。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I変異、P102L変異、E200K変異では女性患者が男性患者よりも多かった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、V180I変異は男女とも80歳代が最も高く（男性1.0/年、女性1.2/年）、E200K変異は男女とも60歳代が最も高く（男性0.14/年、女性0.11/年）、M232R変異は女性が60歳代（0.13/年）、男性は70歳代（0.17/年）で最も高く、P102L変異は女性が50歳代（0.12/年）、男性が60歳代（0.14/年）で最も高く、変異ごとに違いがみられた。dCJDでは男女とも70歳代の罹患率が最も高かった。sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、dCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

**A. 研究目的**

Creutzfeldt-Jakob病（CJD）はヒトのプリオン病の代表的疾患であり、脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする。ヒトのプリオン病は原因により孤発性CJD（sCJD）、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病に分類される。我が国のプリオン病発症率は人口100万人あたり年間約1～2人である<sup>1)</sup>。我が国のプリオン病患者は70歳代に発症することが多く、sCJD、遺伝性プリオン病、硬膜移植後CJD（dCJD）では男性発症者数よりも女性発症者数が多い<sup>1)</sup>。本研究ではプリオン病の発症における年齢と性別の影響について

検討した。

**B. 研究方法**

1999年4月から2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD、遺伝性プリオン病、dCJDを対象とした。人口動態統計の基本人口を基に粗罹患率、年齢・性別罹患率を算出した。年齢調整罹患率は2000年の人口を用いて直接法にて算出した。

### (倫理面への配慮)

CJDサーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数はsCJDが2378例（男性1016例、女性1362例）、遺伝性プリオン病が730例（男性306例、女性424例）、dCJDが81例（男性35例、女性46例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJDが男性0.66/年、女性0.88/年、遺伝性プリオン病が男性0.20/年、女性0.26/年、dCJDが男性0.017/年、女性0.025/年であり、sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJDは30歳から106歳で発症がみられ、10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、70歳代が最も高かった（男性3.6/年、女性3.8/年）。80歳代（男性3.1/年、女性2.5/年）では男性の罹患率が有意に高く、40歳代（男性0.14/年、女性0.15/年）、50歳代（男性0.59/年、女性0.91/年）、60歳代（男性2.0/年、女性2.2/年）、70歳代では女性の罹患率が有意に高かった。sCJDでは発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間（罹病期間）、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I変異は男性129例、女性243例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.07/年、女性0.14/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも80歳代が最も高かった（男性1.0/年、女性1.2/年）。E200K変異は男性45例、女性50例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.03/年、女性0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも60歳代が最も高かった（男性0.14/年、女性0.11/年）。M232R変異は男性48例、女性43例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.03/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が60歳代（0.13/年）、男性は70歳代（0.17/年）で最も高かった。P102L変異は男性59例、女

性65例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が50歳代（0.12/年）、男性が60歳代（0.14/年）で最も高かった。dCJDの10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも70歳代が最も高かった（男性0.053/年、女性0.064/年）。病型（プラーク型あるいは非プラーク型）、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、罹病期間、PrP遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。硬膜移植部位は女性ではテント下に移植された例が有意に多かった。硬膜移植の原因になった疾患では腫瘍や三叉神経痛あるいは顔面神経麻痺が女性に多かった。

### D. 考察

sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。我が国では、年齢調整罹患率はsCJD、dCJDでは女性が高く、遺伝性プリオン病は男性で高いと報告されているが、オーストラリアではsCJDの年齢調整罹患率に男女差を認めないという報告<sup>2)</sup>や、米国ではプリオン病の年齢調整罹患率は女性よりも男性が高いと報告されており<sup>3)</sup>、国々により男女の罹患率は異なっていた。マウスを用いたプリオン感染実験では、メスのマウスの潜伏期間はオスのマウスと比較して短かく<sup>4)</sup>、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンがプリオン感染に影響を与えたと報告<sup>5)</sup>があるが、女性のsCJD年齢調整罹患率が男性と比較して高かった明確な理由は不明である。sCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高かった。ドイツ<sup>6)</sup>やオーストラリア<sup>7)</sup>、台湾<sup>8)</sup>といった国々でも70歳代に罹患率のピークがみられたが、遺伝性プリオン病では、罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

### E. 結論

sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、dCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

### [参考文献]

1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N,

- Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133:3043-3057.
- 2) Collins S, Boyd A, Lee JS, Lewis V, Fletcher A, McLean CA, Law M, Kaldor J, Smith MJ, Masters CL. Creutzfeldt-Jakob disease in Australia 1970-1999. *Neurology* 2002; 59:1365-1371.
  - 3) Maddox RA, Person MK, Blevins JE, Abrams JY, Appleby BS, Schonberger LB, Belay ED. Prion disease incidence in the United States: 2003-2015. *Neurology* 2020; 94:e153-e157.
  - 4) Loeuillet C, Boelle PY, Lemaire-Vieille C, Baldazza M, Naquet P, Chambon P, Cesbron-Delauw MF, Valleron AJ, Gagnon J, Cesbron JY. Sex effect in mouse and human prion disease. *J Infect Dis* 2010; 202:648-654.
  - 5) Molloy B, McMahon HE. A cell-biased effect of estrogen in prion infection. *J Virol* 2014; 88:1342-1353.
  - 6) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Vargas D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 2007; 130:1350-1359.
  - 7) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64:1586-1591.
  - 8) Lu CJ, Sun Y, Chen SS. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:341-347.
- F. 健康危険情報**  
なし
- G. 研究発表**
- 1. 論文発表**
- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
  - 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
  - 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
  - 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.
  - 5) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, 2020, pp81-94.

- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 2020; 5010:44.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり 2021)* 2021; 72:199-203.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 2021, pp131-135.

## 2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 2) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 3) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.

- 4) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A $\beta$  propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 210.12-14, 2020.
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 7) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし