

## 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～2021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

### 研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会は1999年4月から2021年9月までに8244人の患者情報を収集し、そのうち4166人をプリオン病と認定した。近年では検討症例の62～76%がプリオン病と認定されており、2021年には396人の患者が委員会で検討され、そのうち299人がプリオン病と認定された。

登録患者全体の内訳は孤発性CJDが3167人（76%）、遺伝性CJDが726人（17%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が158人（3.8%）、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）が93人（2.2%）だった。

サーベイランスに登録されるプリオン病発症者数は未だに増加傾向にあり、サーベイランスの継続が必要である。

### 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、ミオクローム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（variant 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、情報を収集した。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路である。(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患者情報は年に2回実施されるCJDサーベイランス委員会で1例ずつ検討した。プリオン病と認定した症例については、診断の確実度、原因などを評価し、死亡例を除き定期的に担当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である）

（分析対象）

1999年4月から2021年9月までの期間中に得られた8244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4166人を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名のイニシアル、住所（都道府県のみ））を収集している。CJDサーベイランスの実施については、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9月までに8244人の患者情報が収集され、そのうち4166人がプリオン病と認定された。表1に近年の検討患者数の推移

を示す。検討症例の62~76%がプリオン病と認定されており、2021年には396人の患者について検討され、そのうち299人がプリオン病と認定された。

登録患者全体では孤発性CJD (sCJD) が3167人 (76%)、遺伝性CJD (gCJD) が726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158人 (3.8%)、硬膜移植歴を有するCJD (dCJD) が93人 (2.2%)、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。(表2)

(性別・発症年齢の分布)

主な病型において女性が占める割合はsCJDが57% (1797/3167)、gCJDが60% (437/726)、GSSが51% (80/158)、dCJDが57% (53/93)だった。(表3)

主な病型における発症年齢の中央値(四分位範囲)はsCJDが71歳 (64, 77)、gCJDが75 (67, 81)、GSSが56歳 (48, 61)、dCJDが61歳 (49, 69)だった。(表3)

(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。2021年9月時点では2014年の発病者数が最も多く、296人だった。

(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表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%を占めているが、確実例の割合は11%と低かった。病型別の観察では確実例の割合は、sCJDで11% (329/3112)、gCJDで12% (87/718)、GSSで8.1% (11/136)、dCJDで44% (31/71) だった。

(生存期間)

2021年9月までに3532人の死亡が確認された。

主な病型ごとの生存期間(月)の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは12か月 (6, 22)、gCJDでは17か月 (9, 30)、GSSでは62か月 (37, 94)、dCJDでは14か月 (10, 25) であった。(図2)

## D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国<sup>1-3)</sup>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。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症例数増加の主な要因と考えている。したがって、わが国におけるプリオン病発症者数の増加は、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<sup>4)</sup>。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。尚、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に数年を要するため、2014年以降は発症患者数が減少しているように見える。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。

人口動態調査による死亡者数との比較では、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 (EUROCID) 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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。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<sup>5)</sup>。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の発病が確認された。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) EUROCID: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCIDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpdc/>
- 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

- 1) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizus

awa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatr, Published Online First: 6 April 2022doi:10.1136/jnnp-2021-328720.

## 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, 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 (1999-2021). 第32回日本疫学会学術総会, 2022.1.26-1.28 (Web). Journal of Epidemiology. 2021; 31(Supplement1): 115.

## G. 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

【表1】 2016年から2021年におけるCJDサーベイランス委員会検討症例の内訳

	プリオン病 <sup>1</sup>	否定例 <sup>1</sup>	全体 <sup>1</sup>
調査年			
2016年	176 (66)	92 (34)	268 (100)
2017年	262 (62)	161 (38)	423 (100)
2018年	227 (64)	130 (36)	357 (100)
2019年	207 (68)	99 (32)	306 (100)
2020年	245 (75)	83 (25)	328 (100)
2021年	299 (76)	97 (24)	396 (100)

<sup>1</sup>括弧内は全体に対する割合（％）である。

【表2】 診断別登録患者数の集計

	全体 N = 4,166 <sup>1</sup>	2018年以前 N = 3,415 <sup>1</sup>	2019年 N = 207 <sup>1</sup>	2020年 N = 245 <sup>1</sup>	2021年 N = 299 <sup>1</sup>
診断					
sCJD	3,167 (76)	2,619 (77)	158 (76)	181 (74)	209 (70)
gCJD	726 (17)	549 (16)	42 (20)	54 (22)	81 (27)
GSS	158 (3.8)	137 (4.0)	6 (2.9)	10 (4.1)	5 (1.7)
dCJD	93 (2.2)	91 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
FFI	4 (<0.1)	4 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
vCJD	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
other	17 (0.4)	14 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	2 (0.7)

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.

<sup>1</sup>括弧内は全体に対する割合（％）である。

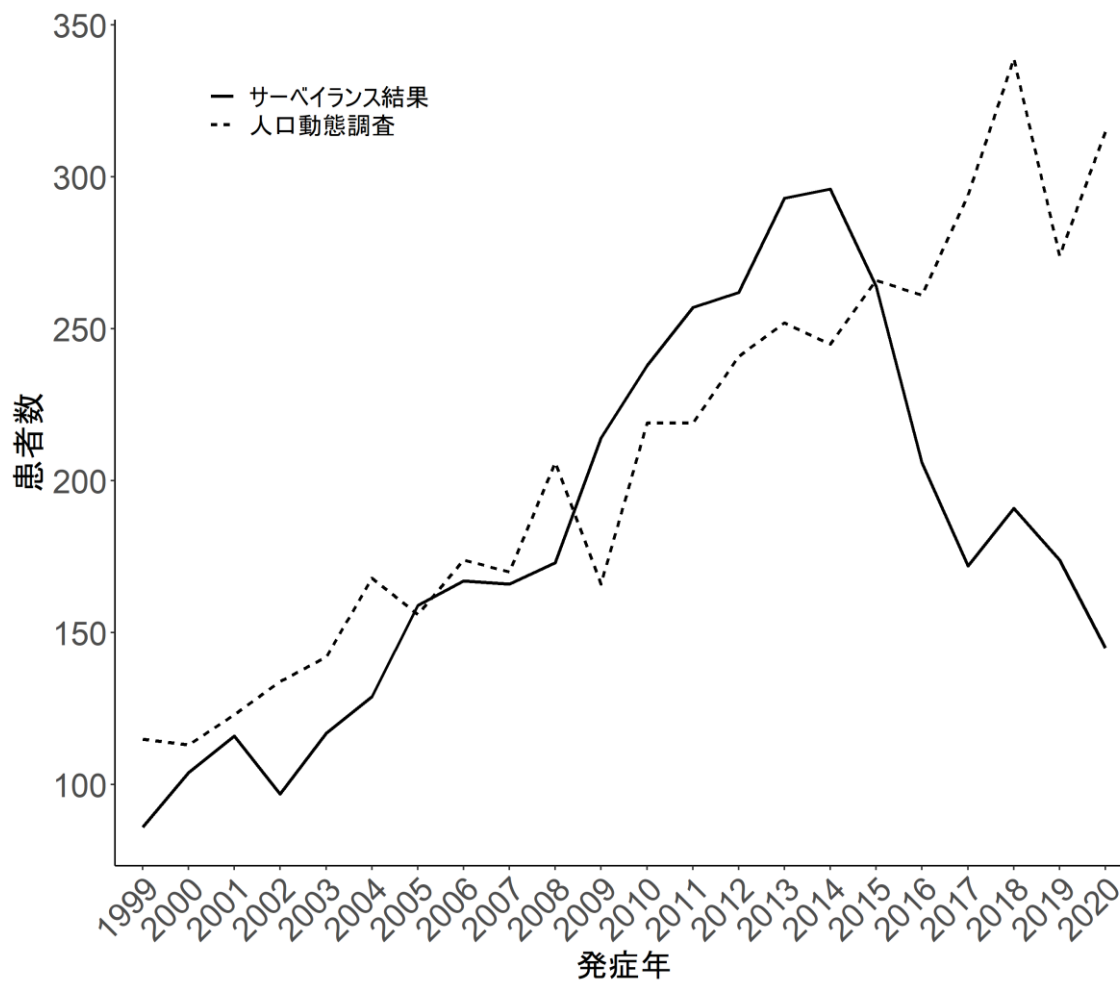
【表3】 主な病型の性別と発症年齢の分布（発症年次が1999年以降の症例を集計）

	全体 N = 4,144 <sup>1</sup>	sCJD N = 3,167 <sup>1</sup>	gCJD N = 726 <sup>1</sup>	GSS N = 158 <sup>1</sup>	dCJD N = 93 <sup>1</sup>
性別					
男	1,777 (43)	1,370 (43)	289 (40)	78 (49)	40 (43)
女	2,367 (57)	1,797 (57)	437 (60)	80 (51)	53 (57)
年齢	71 (63, 77)	71 (64, 77)	75 (67, 81)	56 (48, 61)	61 (49, 69)

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・シヤインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有する CJD.

<sup>1</sup>値は性別については頻度（%）、年齢については中央値（四分位範囲）である。

【図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の死亡者数の年次推移



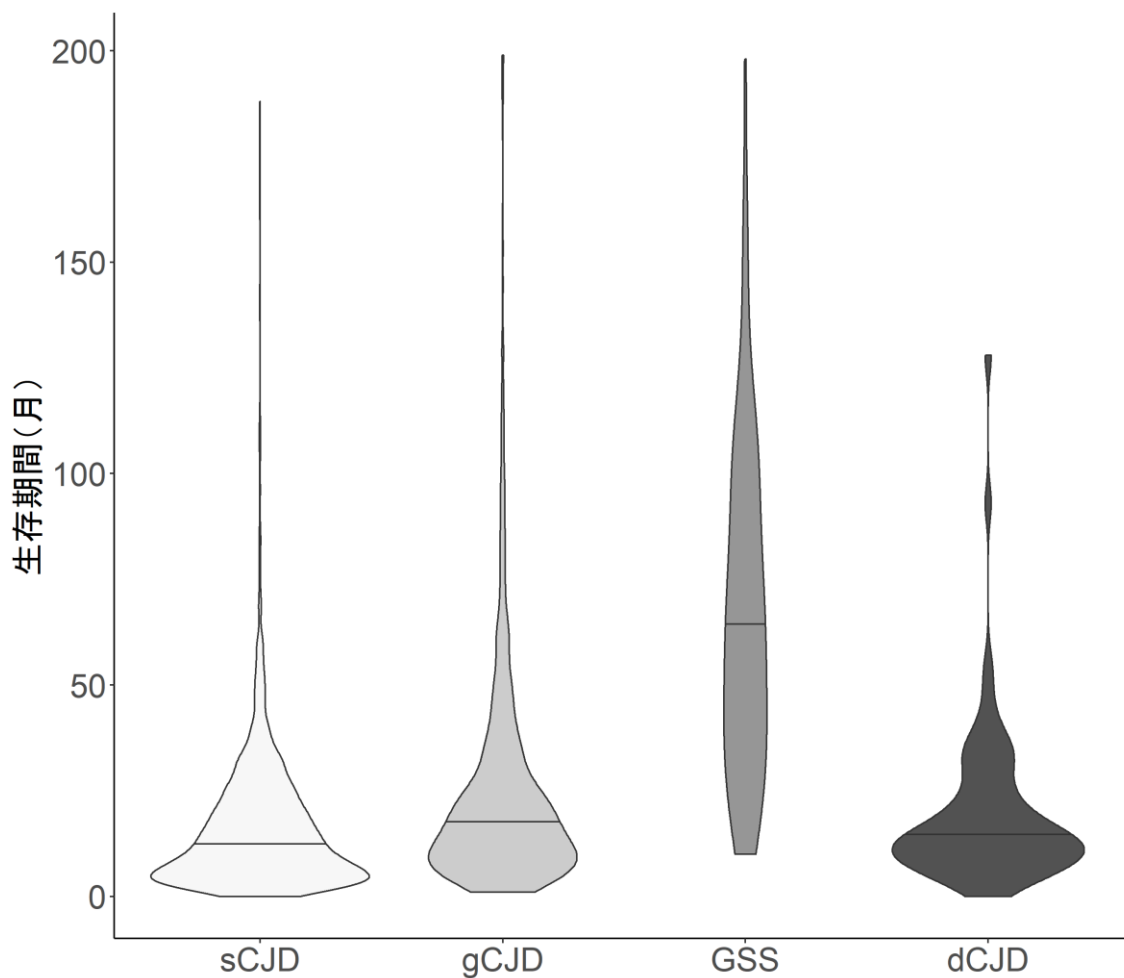
【表4】 主な病型の診断の確実度

	全体 N = 4,037 <sup>1</sup>	sCJD N = 3,112 <sup>1</sup>	gCJD N = 718 <sup>1</sup>	GSS N = 136 <sup>1</sup>	dCJD N = 71 <sup>1</sup>
診断の確実度					
確実例	458 (11)	329 (11)	87 (12)	11 (8.1)	31 (44)
ほぼ確実例	3,092 (77)	2,322 (75)	621 (86)	123 (90)	26 (37)
疑い例	487 (12)	461 (15)	10 (1.4)	2 (1.5)	14 (20)

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.

<sup>1</sup>括弧内は全体に対する割合 (%) である。

【図2】 主な病型ごとの生存期間（月）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.