

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

小佐見光樹、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】

CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2024年2月までに9678例の患者情報を収集し、そのうち5055例をプリオン病と認定した。2023年度には544例が委員会(2023年9月・2024年2月開催)で検討され、そのうち357例がプリオン病と認定された。

登録症例全体の内訳は孤発性CJDが3827例(76%)、遺伝性プリオン病が1115例(22%)、硬膜移植歴を有するCJD(dura mater graft-associated CJD, dCJD)が94例(2%)、変異型CJDが1例、未分類のプリオン病が18例だった。2023年度に登録された症例の内訳は、孤発性CJDが261例(73%)、遺伝性プリオン病が95例(27%)、dCJDが1例だった。

患者数はまだ増加傾向にある可能性があり、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結果を解析し、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、(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、以上の3つである。これらの経路から得た情報をもとに、担当のサーベイランス委員が全例について実地調査を行い、診断に必要な情報を収集した。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、原因などを評価した。認定の時点で生存している例については定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を実施している。

(解析対象)

1999年4月から2024年2月までの期間中に得られた9678例(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、サーベイランス委員会でプリオン病と認定された5055例を解析対象とした。

(倫理面への配慮)

対象者の個人情報(生年月日、性別、氏名)のインシナル、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)

CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2024年2月までに9678例の患者情報を収集し、そのうち5055例をプリオン病と認定した。2023年度には544例が委員会(2023年9月・2024年2月開催)で検討され、そのうち357例がプリオン病と認定された。

(登録患者数の推移)

1999年以降、発病年ごとの集計ではサーベイランス登録患者数は増加傾向である。2024年2月の時点では、2014年の301例が最多であった。また、発病から調査を経て登録されるまでには数年を要している。

(図1)

(診断ごとの集計)

登録症例全体の内訳は孤発性CJDが3827例(76%)、遺伝性プリオン病が1115例(22%)、硬膜移植歴を有するCJD(dura mater graft-associated CJD, dCJD)が94例(2%)、変異型CJDが1例、未分類のプリオン病が18例だった。2023年度に登録された症例の内訳は、孤発性CJDが261例(73%)、遺伝性プリオン病が95例(27%)、dCJDが1例だった。(表1)

発病年齢の中央値(四分位範囲)は孤発性CJDのが71歳(64, 77)、遺伝性プリオン病が73歳(62, 81)、dCJDが61歳(49.2, 69)だった。変異型CJD1例の年齢は48歳だった。男女比(男/女)は、孤発性CJDが0.79(1689/2138)、遺伝性プリオン病が0.69(456/659)、dCJDが0.79(1689/2138)だった。変異型CJDの1例の性別は男性だった。

診断の確実性において、確実例とほぼ確実例が占める割合は孤発性CJDが86%(400/3827)、遺伝性プリオン病が99%(141/1115)、dCJDが83%(41/94)、未分類のプリオン病が39%(2/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。一方で、確実例が占める割合は孤発性CJDが10%(400/3827)、遺伝性プリオン病が13%(141/1115)、dCJDが44%(41/94)、未分類のプリオン病が11%(2/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。

プリオン蛋白遺伝子にはコドン129とコドン219に正常多型が知られており、病態に関連している。わが国において、コドン129多型で最も多く認めるメチオニンホモ接合体(Met/Met)の占める割合は、孤発性CJDが62%(2368/3827)、遺伝性プリオン病が79%(886/1115)、dCJDが68%(64/94)、未分類のプリオン病が56%(10/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。一方、コドン219多型で最も多く認めるグルタミン酸ホモ接合体(Glu/Glu)の占める割合は、孤発性CJDが65%(2472/3827)、遺伝性プリオン病が92%(1027/1115)、dCJDが65%(61/94)、未分類のプリオン病が44%(8/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。ただし、プリオン蛋白遺伝子検査が未施行の例も相当数存在する。(表2)

(遺伝性プリオン病の病型ごとの集計)

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白の遺伝子変異によって遺伝性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)、致死性家族性不眠症(Fatal Familial Insomnia, FFI)に分類される。登録症例全体の遺伝性プリオン病1115例において、主な遺伝子変異ごとの内訳は、V180I(遺伝性CJD)が611例(55%)、M232R(遺伝性CJD)が128例(11%)、E200K(遺伝性CJD)が126例(11%)、P102L(GSS)が160例(14%)、P105L(GSS)が23例(2%)、D178N(FFI)が9例、その他の変異が58例(5%)だった。2023年度に登録された95例の内訳は、V180Iが64例(67%)、M232Rが6例(6%)、E200Kが6例(6%)、P102Lが8例(8%)、P105Lが4例(4%)、その他の変異が58例(5%)だった。

発病年齢(四分位範囲)は、V180Iが79歳(75, 84)、M232Rが67歳(60, 73)、E200Kが62歳(55, 67.8)、P102Lが57歳(50.8, 62)、P105Lが46歳(41, 48)だった。男女比(男/女)は、V180Iが0.53(212/399)、M232Rが0.94(62/66)、E200Kが1.03(64/62)、P102Lが0.88(75/85)、P105Lが1.09(12/11)だった。

コドン129多型でMet/Metの占める割合は、V180Iが75%(461/611)、M232Rが98%(125/128)、E200Kが95%(120/126)、P102Lが84%(135/160)、P105Lが0%(0/23)、D178Nが89%(8/9)だった。一方、コドン219多型でGlu/Gluの占める割合は、V180Iが99%(602/611)、M232Rが98%(126/128)、E200Kが94%(118/126)、P102Lが75%(120/160)、P105Lが65%

(15/23)、D178N が 89%(8/9)だった。(表 3)

(生存期間)

サーベイランスと追跡調査によって 4432 例の死亡が確認された。病型ごとの生存期間中央値は、孤発性 CJD が 13 ヶ月、dCJD が 15 ヶ月、V180I(遺伝性 CJD)が 24 ヶ月、M232R(遺伝性 CJD)が 14 ヶ月、E200K(遺伝性 CJD)が 10 ヶ月、P102L(GSS)が 75 ヶ月、P105L(GSS)が 184 ヶ月だった。

D. 考察

プリオン病発病者数の年次推移を観察すると、サーベイランスの開始から 2014 年まで増加傾向にある。2014 年以降は見かけ上は減少しているが、プリオン病の発病から調査を経てサーベイランスに登録されるまでは数年を要するため、2014 年以降も発病者数は増加している可能性がある。人口動態調査では 2014 年以降も CJD による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。発病者数が増加している主な原因は、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り、以前は診断がつかずに死亡していた進行性認知症がプリオン病と診断されるようになったことであると推測される。しかし、真に発病者数が増加している可能性もあり、サーベイランスの継続が必要である。

近年では遺伝性プリオン病のうち、V180I 変異を伴った遺伝性 CJD と診断される患者が増加している。V180I は発病年齢が他の病型と比較して高齢であり、高齢者の進行性認知症の原因としてのプリオン病の認知度が高まったことで、診断される機会が増加したものと推測される。

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。¹⁾ 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わが国のものとは異なり、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 つの情報源をもとに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実地調査を行っている。またサーベイランスを経て登録

された症例については死亡が確認されるまで追跡調査を実施している。そのため本研究は厳密には「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。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。⁴⁾ この点はわが国のプリオン病サーベイランスの大きな特徴である。

CJD サーベイランス委員会には 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。近年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。もうひとつは、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に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ている。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。しかし、2023 年度も 1 例の登録があったように、今後も国内で dCJD の患者が発生する可能性がある。

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る可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

F. 参考文献

- 1) EUROCID: <http://www.euroid.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/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.

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, 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(1999-2023). 第34回日本疫学会学術
総会(2024年1月31日-2月2日, 滋賀)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【図表】

図 1. サーベイランス登録患者数の年次推移

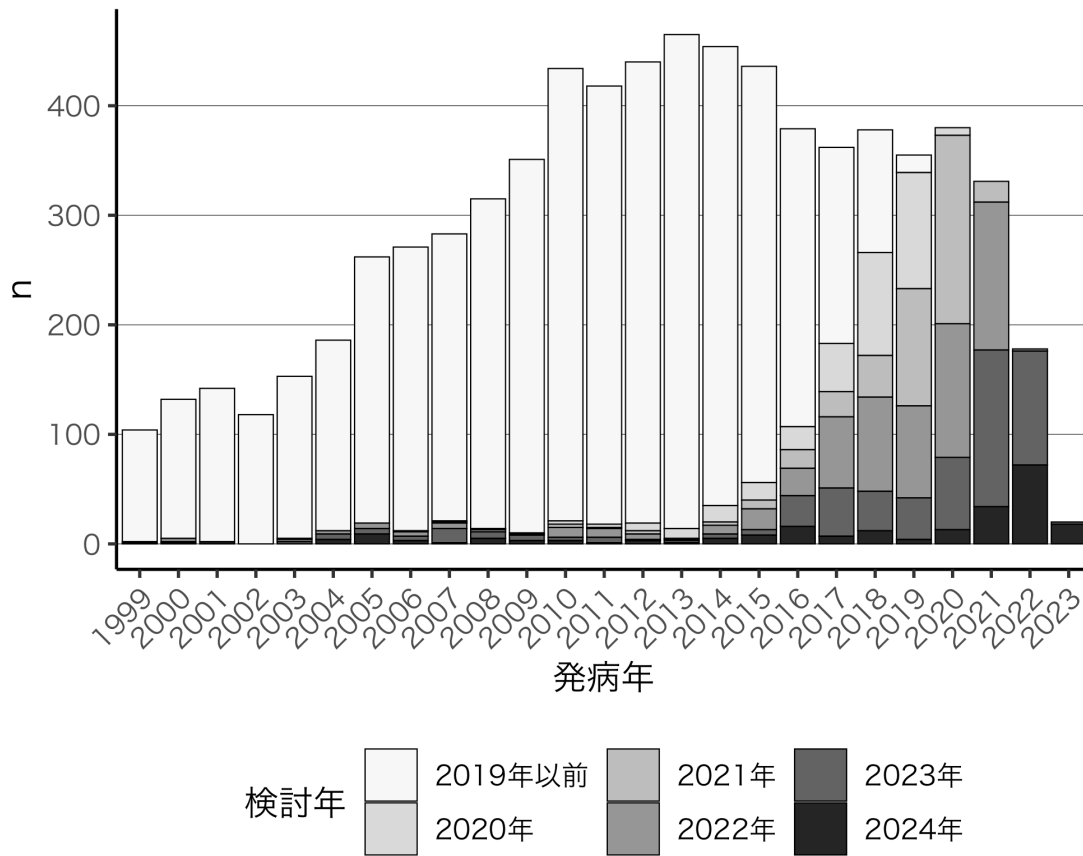


表 1. 2023 年度の登録患者の集計

	2023 年度以前 N = 4698 ¹	2023 年度 N = 357 ¹	合計 N = 5055 ¹
病型			
孤発性 CJD	3,566 (76%)	261 (73%)	3,827 (76%)
変異型 CJD	1 (<0.1%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
dCJD	93 (2.0%)	1 (0.3%)	94 (1.9%)
遺伝性 CJD (V180I)	547 (12%)	64 (18%)	611 (12%)
遺伝性 CJD (M232R)	122 (2.6%)	6 (1.7%)	128 (2.5%)
遺伝性 CJD (E200K)	120 (2.6%)	6 (1.7%)	126 (2.5%)
GSS (P102L)	152 (3.2%)	8 (2.2%)	160 (3.2%)
GSS (P105L)	19 (0.4%)	4 (1.1%)	23 (0.5%)
FFI (D178N)	9 (0.2%)	0 (0%)	9 (0.2%)
その他の遺伝性プリオン病	51 (1.1%)	7 (2.0%)	58 (1.1%)
未分類のプリオン病	18 (0.4%)	0 (0%)	18 (0.4%)

¹n (%)

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

表 2. 診断ごとの基本的特徴の集計

	sCJD N = 3827 ¹	vCJD N = 1 ¹	dCJD N = 94 ¹	遺伝性プリオン病 N = 1115 ¹
性別				
男	1,689 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	456 (41%)
女	2,138 (56%)	0 (0%)	54 (57%)	659 (59%)
年齢	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	73 (62, 81)
確実性				
確実例	400 (10%)	1 (100%)	41 (44%)	141 (13%)
ほぼ確実例	2,876 (75%)	0 (0%)	37 (39%)	959 (86%)
疑い例	551 (14%)	0 (0%)	16 (17%)	15 (1.3%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型				
Met/Met	2,368 (62%)	1 (100%)	64 (68%)	886 (79%)
Met/Val	115 (3.0%)	0 (0%)	3 (3.2%)	187 (17%)
Val/Val	12 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
不明	1,332 (35%)	0 (0%)	27 (29%)	41 (3.7%)
コドン 219 多型				
Glu/Glu	2,472 (65%)	1 (100%)	61 (65%)	1,027 (92%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	0 (0%)	5 (5.3%)	13 (1.2%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)
不明	1,341 (35%)	0 (0%)	28 (30%)	73 (6.5%)

¹n (%); Median (IQR)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD : 孤発性 CJD. dCJD : 硬膜移植歴を有する CJD. vCJD : 変異型 CJD. Met : メチオニン. Val : バリン. Glu : グルタミン酸. Lys : リシン.

表 3. 遺伝性プリオン病における主な遺伝子変異ごとの基本的特徴の集計

	遺伝性 CJD			GSS		FFI
	V180I N = 611 ¹	M232R N = 128 ¹	E200K N = 126 ¹	P102L N = 160 ¹	P105L N = 23 ¹	D178N N = 9 ¹
性別						
男	212 (35%)	62 (48%)	64 (51%)	75 (47%)	12 (52%)	6 (67%)
女	399 (65%)	66 (52%)	62 (49%)	85 (53%)	11 (48%)	3 (33%)
年齢						
	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	46 (41, 48)	58 (54, 61)
確実性						
確実例	69 (11%)	20 (16%)	25 (20%)	14 (8.8%)	2 (8.7%)	4 (44%)
ほぼ確実例	541 (89%)	108 (84%)	101 (80%)	146 (91%)	21 (91%)	5 (56%)
疑い例	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型						
Met/Met	461 (75%)	125 (98%)	120 (95%)	135 (84%)	0 (0%)	8 (89%)
Met/Val	145 (24%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)	10 (6.3%)	21 (91%)	1 (11%)
Val/Val	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	4 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	15 (9.4%)	2 (8.7%)	0 (0%)
コドン 219 多型						
Glu/Glu	602 (99%)	126 (98%)	118 (94%)	120 (75%)	15 (65%)	8 (89%)
Glu/Lys	0 (0%)	1 (0.8%)	7 (5.6%)	5 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Lys/Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	9 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	34 (21%)	8 (35%)	1 (11%)

¹n (%); Median (IQR)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. GSS : ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. FFI : 致死性家族性不眠症. Met : メチオニン. Val : バリン. Glu : グルタミン酸. Lys : リシン.