

平成19年4月20日

特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票をもとにした  
クロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランス結果

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業  
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

【方 法】

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、平成11年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」（以下、「研究班」という。）に送付され、プリオン病および遅発性ウイルス感染症の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県の神経難病専門医の協力を得て、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。また、平成18年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて届け出られた全症例についても、同意のもとで調査対象とするようになった。また、調査を行ううちにサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例についても同様に調査している。さらに、サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者（あるいは家族）の同意の下にプリオン蛋白遺伝子検索の依頼が研究班の研究協力者である北本哲之教授（東北大学）に寄せられるが、この情報も調査に活用している。なお、以上の調査はいずれも患者（あるいは家族）の同意が得られた場合にのみ実施している。

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会（以下、「サーベイランス委員会」という）で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について、診断の確実性、原因〔孤発例・家族性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

今回のクロイツフェルト・ヤコブ病等委員会（以下、「委員会」という。）では、これまで登録されてきたデータに加え、平成19年2月16日までにサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

【結 果】

1. 平成11年4月1日から平成18年末日までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた1411件（重複例を含む）の情報を得ている。

このうち平成19年2月16日現在までに合計897人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録されている。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2001年が114例で最も多い。2000年以降はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数（1999年：112人、2000年：113人、2001年：123人、2002年：134人、2003年：142人、2004年165人）との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。40～70歳代で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表3に発病時の年齢分布を病態別に示す。全登録症例897例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「sCJD」という。）が704例（78%）、感染性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルトヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）66例（7%）である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「fCJD」という。）が94例（10%、このうち89例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。4例は家族で変異が観察されているが本人は未検出、1例は変異を認めていないがクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が28例（3%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が2例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検出中で分類未定例が2例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢も65.8歳であった。dCJD及びGSSでは発病年齢が低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表4に、発病から症状出現までの期間を表5に示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検出は603例で実施されており、このうち2例を除く601例で結果が判明していた。601例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認められたのは123例で、主な変異はコドン102が24例、同105が3例、同178が3例（fCJDが1例、FFIが2例）、同180が41例、同200が25例、同203が1例、同208が1例、同232が16例、180+232が1例、insertionが3例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検出は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、この結果と表2は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検出が行われていない者もいる。

研究班では、遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を留めることは、医療行為を介して伝播させることにつながりかねず、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に679人の死亡が確認されている。このうち死亡年月日が確認できた者が671人いる。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表6に示した。CJDは全期間の平均が1年強だがdCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。
6. 診断は表7に示すとおりである。また病態別剖検率は表8に示すとおりで、全体では21%であるが、dCJDやfCJDでは剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者がおり、このような症例に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。
7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表3に示すように合計66名である。この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計129例が登録されている。なお、2007年2月15～16日のサーベイランス委員会で、（1）過去に孤発例として登録されていたが、その後の調査で硬膜移植歴が確認され、分類変更となったものが2例、（2）1996年の全国調査で孤発例と分類されていたが、その後の調査により硬膜移植歴が確認されたものが2例、報告された。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表9に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表10に示すように多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植からCJD発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は139か月（標準偏差：60か月）である。患者の発病年の分布を図1に、移植から発病までの期間の分布を図2に示す。なお、硬膜の処理法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している1993年の移植例を除き、処理法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。2006年9月のサーベイランス委員会ではこれまでになかった最長例（移植から発病までの期間が24年）が報告された。1981年に移植し、298か月後の2006年に発症した例である。これまで報告されていた最長例は275月〔約23年〕であり、2年以上の延長が観察された。前述の通り現在登録されている症例の中で硬膜移植の存在を再確認中の者もおり、1980年代の硬膜で特にリスクが高かったとすれば、今後もdCJDが新たに明らかになる可能性は高い。また、この他に硬膜移植の可能性のある症例が6例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、平成19年2月23日現在、確認されたすべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

以上

表 1. 患者の性・発病年の分布

		男	女	計
発病年	-1995	7( 2)	11( 2)	18( 2)
	1996	2( 1)	3( 1)	5( 1)
	1997	7( 2)	23( 4)	30( 3)
	1998	22( 6)	33( 6)	55( 6)
	1999	30( 8)	54(10)	84( 9)
	2000	44(12)	56(11)	100(11)
	2001	53(14)	61(12)	114(13)
	2002	45(12)	48( 9)	93(10)
	2003	42(11)	62(12)	104(12)
	2004	54(14)	60(12)	114(13)
	2005	48(13)	61(12)	109(12)
	2006	26( 7)	45( 9)	71( 8)
	計		380(100, 42)	517(100, 58)

注) 括弧内は% (四捨五入の関係で合計は 100 %にならないこともある)

表 2. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢 (歳)	男			女			人口 10 万対 患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口 10 万対 患者数 (人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口 10 万対 患者数 (人) (b)	
-39	15	27839	0.054	10	27924	0.036	1.5
40-49	17	7897	0.215	21	7913	0.265	0.81
50-59	73	9590	0.761	89	9834	0.905	0.84
60-69	127	7950	1.597	170	8559	1.986	0.80
70-79	121	5555	2.178	186	6885	2.702	0.81
80-	27	2138	1.263	41	4510	0.909	1.4

注) 人口は 2005 年の国勢調査結果 (速報値)

表 3. 患者の発病時年齢分布 [病態別]

年齢 (歳)	全患者	遺伝性プリオン病						分類 未定の CJD <sup>3)</sup>
		孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	
10-19	2			2( 3)				
20-29	5( 1)			4( 6)	1( 1)			
30-39	18( 2)	8( 1)		5( 8)	1( 1)	4(14)		
40-49	38( 4)	21( 3)	1	5( 8)	5( 5)	4(14)	1	1
50-59	162(18)	118(17)		17(26)	14(15)	12(43)	1	
60-69	297(33)	243(35)		23(35)	25(27)	6(21)		
70-79	307(34)	256(36)		9(14)	39(41)	2( 7)		1
80-89	65( 7)	55( 8)		1( 2)	9(10)			
91-99	2	3						
計	897(100)	704(100)	1	66(100)	94(100)	28(100)	2	2
	897(100)	704( 78)	1	66( 7)	94( 10)	28( 3)	2	2
平均 (歳)	65.8	67.1		56.3	67.4	53.9	51.5	
標準偏差 (歳)	11.1	9.7		15.6	11.6	11.5		

注 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) 硬膜移植歴の有無を調査中が 2 例、プリオン蛋白遺伝子検索中が 1 例ある。  
括弧内は% (四捨五入の関係で合計は 100 %にならないこともある)

表4. 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 C J D <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある C J D	家族性 C J D <sup>2)</sup>	G S S
進行性	895(100)	703(100)	65( 96)	94(100)	28(100)
ミオクローヌス	792( 88)	663( 94)	55( 81)	59( 63)	10( 36)
進行性痴呆又は意識障害	887( 99)	700( 99)	64( 94)	94(100)	24( 86)
錐体路症状	608( 68)	486( 69)	49( 72)	55( 59)	14( 50)
錐体外路症状	562( 63)	449( 64)	42( 62)	58( 62)	11( 39)
小脳症状	478( 53)	354( 50)	53( 78)	45( 48)	21( 75)
視覚異常	327( 36)	278( 39)	29( 43)	19( 20)	0
精神症状	531( 59)	425( 60)	37( 54)	52( 55)	14( 50)
無動・無言状態	773( 86)	634( 90)	57( 84)	66( 70)	14( 50)
脳波：P S D	733( 82)	637( 90)	41( 60)	48( 51)	4( 14)
脳波：基礎律動の徐波化	785( 86)	637( 90)	52( 76)	76( 81)	15( 54)
M R I：脳萎縮	651( 73)	523( 74)	48( 71)	56( 60)	20( 71)
M R I：高信号	632( 70)	514( 73)	31( 46)	76( 81)	9( 32)
計	897(100)	704(100)	66(100)	94(100)	28(100)

注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。  
括弧内は%

表5. 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 月]

	全患者	孤発性 C J D <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある C J D	家族性 C J D <sup>2)</sup>	G S S
ミオクローヌス	3.2( 4.4)	3.0( 4.3)	3.3( 2.9)	3.8( 3.9)	11.3( 7.6)
進行性痴呆又は意識障害	1.6( 5.3)	1.2( 5.0)	2.0( 2.4)	1.1( 1.8)	13.5(12.3)
錐体路症状	3.1( 5.0)	2.5( 3.0)	3.7( 3.4)	3.4( 6.9)	22.4(16.4)
錐体外路症状	3.1( 5.0)	2.5( 3.3)	4.1( 3.8)	3.7( 7.0)	18.8(18.4)
小脳症状	1.7( 3.4)	1.6( 2.7)	1.2( 2.1)	3.1( 7.6)	1.3( 3.9)
視覚異常	1.3( 2.3)	1.2( 2.3)	2.2( 3.2)	1.2( 1.8)	
精神症状	1.8( 5.3)	1.3( 2.8)	1.5( 1.9)	1.1( 1.6)	22.1(25.0)
無動・無言状態	5.3(10.7)	4.4( 8.1)	5.5( 4.0)	7.0(10.7)	39.5(41.4)

注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。  
括弧内は標準偏差

表6. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間 (月)	全患者	孤発性 C J D <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある C J D	家族性 C J D <sup>2)</sup>	G S S
0-11	313(47)	260(49)	21(37)	29(48)	1(6)
12-23	206(31)	165(31)	22(39)	17(28)	1(6)
24-35	93(14)	75(14)	7(12)	9(15)	2(12)
36-47	28(4)	16(3)	4(7)	3(5)	4(24)
48-59	15(2)	10(2)	1(2)	3(5)	1(6)
60-	16(2)	6(1)	2(4)		8(47)
合計	671(100)	532(100)	57(100)	61(100)	17(100)
平均 (月)	17.2	15.5	20.5	16.6	61.6
標準偏差 (月)	15.8	12.8	16.8	12.5	32.8

注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。

この他に変異型CJD (発病後3年で死亡) 1例とFFI (発病後1年未満と2年未満で死亡) が2例、分類未定のCJD (発病後2年未満で死亡) が1例いる。

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表7. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
s C J D	78(11)	579(82)	47(7)	704(100)
d C J D	25(38)	27(41)	14(21)	66(100)
f C J D	16(17)	75(80)	3(3)	94(100)
G S S	1(4)	26(93)	1(4)	28(100)
FFI	2			

これ以外に表2に示すように変異型CJD 1例 (確実例) と分類未定のCJDが3例がいる。またfCJDで診断分類未定のものが3例いる。

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・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

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法でで脳に異常プリオン蛋白を検出。

ほぼ確実例: 病理所見がない症例で, 進行性痴呆を示し, 脳波でPSDを認める。更に, ミオクロームス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常, 無動・無言状態のうち2項目以上示す。

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く。

fCJD, GSS, FFI

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法でで脳に異常プリオン蛋白を検出し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する。

ほぼ確実例: 病理所見はないが, プリオン蛋白遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しない。

疑い例: 病理所見がなく, プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが, 遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある。

表 8. 病態別剖検率

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率 (%)
孤発性 CJD	537	91	16.9
変異型 CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有する CJD	60	23	38
家族性 CJD	61	23	38
GSS	17	3	18
FFI	2	2	100
合計	679	143	21.1

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表 7 の結果とは一致しない。

表 9. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

病態 (疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	59 (46)
脳出血	21 (16)
未破裂動脈瘤	9 (7)
脳血腫	6 (5)
奇形	6 (5)
事故	4 (3)
顔面痙攣	16 (12)
三叉神経痛	7 (5)
後縦靭帯骨化症	1 (1)
計	129 (100)

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は 100 %にならないこともある)

表 10. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

移植年	移植から発病までの期間 (年)														合計	
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		24
1978													1	1		2
79				1					1							2
1980					1	1										2
81	1			1											1	3
82	4			2		1							1			8
83	6			1	5	1						1				14
84	12	2		4	1	1	1	2								23
85	12	1	1	2	2		2		1	2						23
86	10	1	2	3	2	4	4	2								28
87	8	2	1	3	1		2		1							18
88	1					1										2
89	2															2
1990																
91	1															1
92																
93	1															1
合計	58	6	4	17	12	9	9	4	3	2		2	2		1	129

図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者発症年の分布

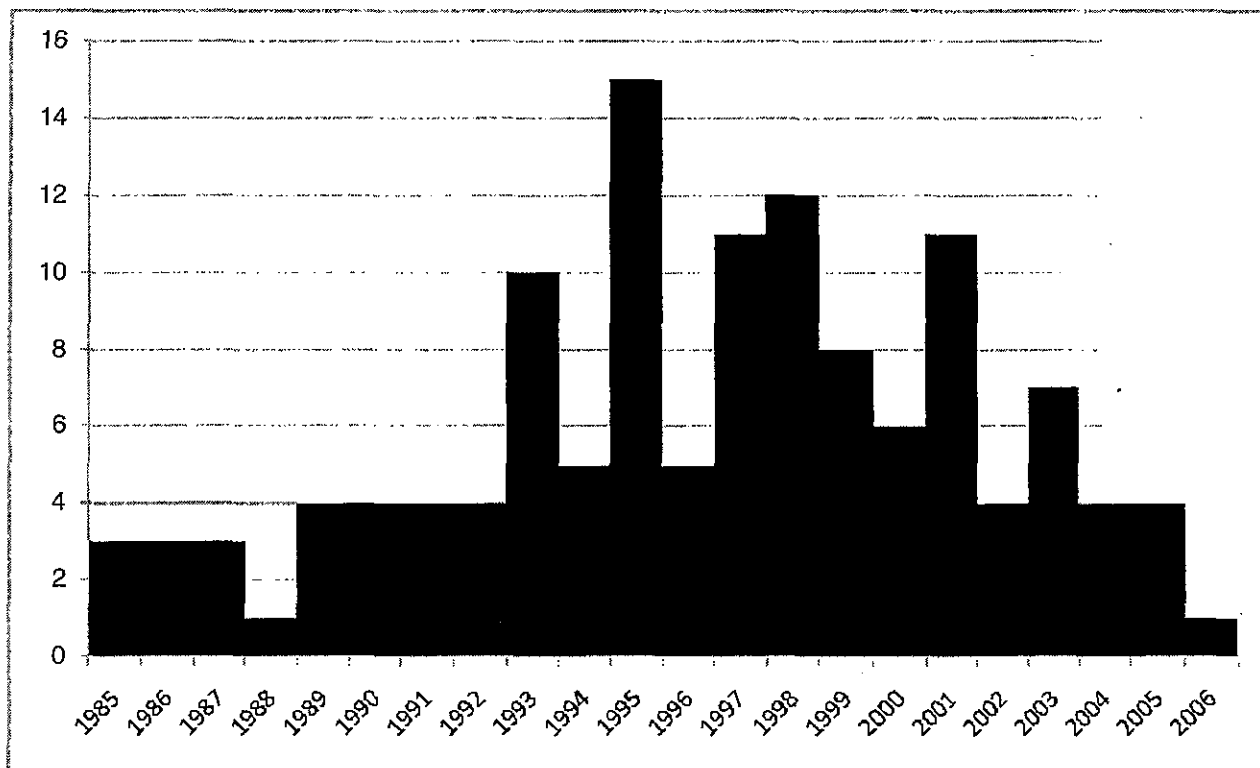


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植から発病までの期間の分布

