



Title	北海道におけるプリオン病の臨床的および疫学的研究 [全文の要約]
Author(s)	濱田, 晋輔
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14090号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78051
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。; 配架番号 : 2556
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Shinsuke_Hamada_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文 (要約)

北海道におけるプリオン病の臨床的および疫学的研究
(Clinical and epidemiological study of human prion diseases in Hokkaido)

2020年3月

北 海 道 大 学

濱 田 晋 輔

学 位 論 文 (要約)

北海道におけるプリオン病の臨床的および疫学的研究
(Clinical and epidemiological study of human prion diseases in Hokkaido)

2020年3月

北 海 道 大 学

濱 田 晋 輔

【背景と目的】

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) およびその類縁疾患は人獣共通感染症、遺伝性などの多面的な特徴を有する疾患群でプリオン病と総称される。ヒトのプリオン病は、孤発性CJD、獲得性プリオン病（硬膜移植後CJD、変異型CJD等）、遺伝性プリオン病（ゲルストマン・シュトロスラー・シャインカー病(GSS)、致死性家族性不眠症(FFI)、家族性CJD）等に分類されるが、その感染や発症のメカニズム、感染防止策、治療法等は未だに解明されていない。プリオン病は、急速に進行する認知症と極めて致死率の高い感染性神経疾患であり、適切な診断と対応が必要不可欠であり、サーベイランスの意義とその情報の解析は、公衆衛生学的にも重要である。欧米においては、統計的な複数の報告を認めるが、アジアでの詳細な検討は本邦の全国報告2010年(Nozaki, et al., 2010)のみであり、欧州と同緯度に位置する北海道での総括的な検証はまだない。この北海道で、正確なサーベイランスが開始された1999年から2018年の20年間に及ぶサーベイランスの解析と検証を行う事は、10年間の解析、検証を行った全国報告(2010年)しかないわが国にとっても非常に重要である。また、アジアにおいても、同様の纏まった報告は2010年の本邦報告のみであり、世界的にも貴重と考えられる。四方を海に囲まれ、独立した島である北海道は、人口動態の推移も安定しており、動植物の流入も少なく、生態系が安定している。この事は、他の日本の地域には無い特徴でもある。この地域性に根ざした研究は、全世界の報告を鑑みても、CJDの地域性を明らかにする意味でも非常に貴重な報告になる事は間違いない。北海道におけるプリオン病の臨床的検証は、早期診断、感染予防等につながり、公衆衛生並びに臨床医学的にも意義深く、今後の病態解明にも寄与するものと考えられ、北海道地区におけるCJDサーベイランス調査資料を基に解析、検証を行った。

【対象と方法】

本研究は、北海道地区におけるCJDサーベイランス調査として協力した資料を基に、1999年から2018年まで、20年間の北海道地区におけるCJDサーベイランス調査を解析した。

【結果】

北海道では、1999年から2018年12月末までの20年間に332名（男性130名、女性202名）CJDサーベイランス調査を実施し、241名(72.6%)がCJDと診断、91名(27.4%)がCJDを否定された。241名のCJDの内訳は孤発性CJD187名(77.6%)、硬膜移植後CJD14例(5.8%)、遺伝性プリオン病38例(15.8%)、分類不能CJD2例(0.8%)であった。変異型CJDは北海道では認めなかった。発症時年齢は、孤発性CJD71.0±10.1歳、硬膜移植後CJD57.9±16.0歳、遺伝性プリオン病72.4±12.0歳であった。男女比は、CJD241

名中、男性 90 名、女性 151 名（女性 62.7%）と女性が多い傾向を認めた。CJD 罹患率（発症数/100 万人/年）は、全体（20 年間）2.24、各 5 年毎に、第 1 期 5 年間 1.23、第 2 期 5 年間 2.30、第 3 期 5 年間 2.53、第 4 期 5 年間 2.90、と増加を認めた。硬膜移植後 CJD に関しては 2008 年以降急激に減少している。

孤発性 CJD での無動性無言までの期間 1.7 ± 2.6 ヶ月、死亡までの期間 13.7 ± 14.8 ヶ月であった。硬膜移植後 CJD の無動性無言までの期間は 3.5 ± 2.2 ヶ月、死亡までの期間 26.9 ± 30.5 ヶ月、硬膜移植後から発症までの期間 16.8 ± 6.5 年であり、道内では変異型 CJD の発症は認めなかった。

遺伝性プリオン病 38 名中、最も多く認めたのが V180I 変異 23 名（男性 5 名、女性 18 名）（60.5%）であり、M232R 変異 6 名（男性 3 名、女性 3 名）（15.8%）、GSS（P102 変異）4 名（男性 1 名、女性 3 名）（10.5%）、FFI（D178N 変異）1 名（女性 1 名）（2.6%）、V210I 変異 1 名（女性 1 名）（2.6%）、E200K 変異 1 名（女性 1 名）（2.6%）、を認めた。北海道では、全国でも他に 2 例しか認めていない V210I 症例、V180I 変異家系内発症がみられ、また、海外報告含めても稀な Octapeptide repeat 挿入変異 2 名（男性 2 名、兄弟例）（5.3%）を認めた。

【考察】

北海道のプリオン病の 20 年間の平均罹患率 2.24 は、全国報告 0.85 と比較し、極めて高い傾向にあった。北海道では、サーベイランスを含めた協力体制の構築、疾患理解の周知が浸透し、影響を与えた可能性があるが、全国平均より高い罹患率と常に上昇を認めている罹患率に関しては、発症メカニズムも解明されていない本疾患において、今回の結果は極めて重要な報告であると考えられる。

男女比では、女性が多い傾向を認めたが、人口性比からは高齢女性が多い傾向があり、影響が考えられた。孤発性 CJD と硬膜移植後 CJD に関しては、病態、経過など、全国報告と同様の結果を認めた。孤発性 CJD では、着衣失行を主症状とした純粋な自己身体部位失認を示す特異な皮質型 CJD 症例を確認している。硬膜移植後 CJD では、30 年にも及ぶ長期潜伏期間症例を認め、今後も慎重に対応する必要があると考えられた。

北海道における遺伝性プリオン病 38 例（15.8%）、発症平均年齢 72.4 ± 12.0 歳は、全国報告 216 例（17.7%）、発症平均年齢 65.5 ± 13.9 歳とほぼ同様であった。

V180I 変異例は、北海道で 23 例/38 例（60.5%）と全国 89 例/216 例（41.2%）と比較しても多かった。緯度、風土に関して、北海道は欧米に近いと考えられるが、欧米では同変異は遺伝性プリオン病のうち 0.2%との報告もあり、環境要因は少ないことが推察された。浸透率は極めて低く、本邦では千葉の家系と北海道の家系の 2 家系のみが同変異家系内発症例として報告されている。M232R 変異、GSS、FFI、は、病態、経過など、全国報告と同様の結果を認めた。GSS に関しては帯広に大家系を認めており、今後も

同地区では慎重な観察が必要と考えられた。E200K 変異に関しては、女性 1 例 (2.6%) を認めているが、全国では 17.1% と比較的一般的な遺伝性 CJD であり、山梨県富士川流域に集簇を認める。北海道は 1860 年代以降に全国より移住者が来道しており、その出身地が遺伝性プリオン病の分布に影響している可能性が示唆された。欧米では頻度が高いが日本では極めて稀な V210I 変異症例も北海道で 55 歳女性 1 名 (2.6%) 認めている。本邦では他に 1 例報告があるのみであり、本症例は貴重な剖検報告も行われた。本研究では、日本のみならず欧米においても認めうる多様な遺伝性プリオン病を確認している。遺伝性プリオン病は、基本的に浸透率も低く、一見、孤発性を疑う症例も認め、慎重かつあらゆる可能性を考慮し診察にのぞむ必要がある。さらに本研究では、家族性プリオン病としても極めて特異な 5 Octapeptide repeat 挿入変異の兄弟例を確認している。進行性認知症とパーキンソニズムを認め、前頭側頭型認知症と所見は酷似し、家族発症確認例は本症例以外報告がない。現在、確定診断に至っていない前頭側頭型認知症を疑う遺伝性認知症の一群である可能性が推察された。

【結論】

北海道の CJD に関する総括的な検証を初めて行った。1999 年から 2018 年の 20 年間に 332 例のサーベイランス調査を実施し、241 例のプリオン病を確認した。罹患率は全国平均より高く、さらに増加傾向を認めた。サーベイランス協力体制の構築および疾患認知度の向上により CJD の診断率が高くなっている可能性が示唆されたが、酪農、食肉文化を通じた北海道の特殊な環境も含め、今後も慎重に検討すべき重要な事項と考えられる。

北海道では多様な遺伝性プリオン病を確認しうるが、さらに、特異な症例を認めることがある。本研究で確認した Octapeptide repeat 挿入変異家族例に関しては、今後の認知症診断にも重要な報告と考えられる。

CJD の臨床像は、多彩で、かつ、広いスペクトラムがみられる。認知症の診療では CJD の可能性を常に考慮することが重要と思われる

北海道におけるプリオン病の病型別発症状況の解析検証は、今後の北海道における CJD の発症危険因子、感染予防対策のみならず、CJD の病態の解明や予防、治療法の開発、認知症診断に寄与することが期待される。今後も、CJD 疾患の周知に努め、積極的に地域専門医療機関と連携を密にし、適切かつ包括的に CJD 医療を支えていくことが重要である。