HOKKAIDO UNIVERSITY

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［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	濱田, 晋輔
Description	配架番号：2556
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14090号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78050
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinsuke_Hamada_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　濱田　晋輔

学 位 論 文 題 名

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 ）

【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、遺伝性などの多方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。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 CJD 14 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 CJD 71.0±10.1 歳、硬膜移植後 CJD 57.9±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 ヵ月、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 ヵ月、死亡までの期間 26.9±30.5 ヵ月、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、女性が多い傾向が認めたが、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。北海道は全国から住民が移住してきた経緯もあり、その出身地による発症の偏りが現れている可能性がある。

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。

5 Octapeptide repeat 挿入変異兄弟例は、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、食肉文化を通し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。

遺伝性プリオン病に関して、北海道では特異な症例を認めることがある。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。

Octapeptide repeat 挿入変異家族例の確認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。