



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14090
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94594
Type	doctoral thesis
File Information	Shinsuke_Hamada.pdf



学 位 論 文

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

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

目次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・	1 頁
要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2 頁
略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5 頁
緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6 頁
対象と方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	18 頁
結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	19 頁
考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	23 頁
結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	30 頁
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	31 頁
利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	31 頁
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	32 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

1. Itaru Tamura, Shinsuke Hamada, Hiroyuki Soma, Fumio Moriwaka & Kunio Tashiro
A case of pure autotopagnosia following Creutzfeldt-Jakob disease
Cognitive Neuropsychology, 33, 398-404 (2016)
2. Shinsuke Hamada, Ichiro Yabe, Ikuko Iwata, Katsuya Satoh, Tetsuyuki Kitamoto,
Hidehiro Mizusawa, Fumio Moriwaka, Hidenao Sasaki
Evaluation of 20 years of CJD surveillance in Hokkaido, the northern-island of Japan
Neurology 投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Hamada S, Soma H, Homma S, Hamada K, Takei A, Moriwaka M, Tashiro K, Kitamoto T, Sato
K
A family of hereditary progressive dementia with five-octapeptide repeat insertion
in prion protein gene : An unique case of genetic Creutzfeldt-Jakob disease
Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, 7.21-22. (2013)

要旨

【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。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 CJD 187 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 CJD 2 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、CJD 241 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。

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。

【略語表】

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである

BSE	bovine spongiform encephalopathy
CJD	Creutzfeldt-Jakob disease
CWD	Chronic Wasting Disease
FFI	fatal familial insomnia
GSS	Gerstmann- Sträussler- Scheinker disease
PSD	periodic synchronous discharge
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy

緒言

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ありプリオン病と総称される。プリオン(prion)病は、正常プリオン蛋白(PrP^c)が構造変換し、伝達性(transmissibility)のある異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})となり、神経細胞が変性・脱落することにより発症する疾患である。プリオンとは感染性蛋白粒子(proteinaceous infectious particle)の意味で、ウィルス感染粒子ビリオンに準えて Prusiner により造られた名称で PrP^{Sc} そのものということになる。本邦では、発症すると、平均約 1.5 年で 100%死に至る致死性疾患である。伝達性と病理組織学的に海綿状変化を呈することから、本来は伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathy:TSE)と呼ばれる。

プリオン病は、このように異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積する致死性神経疾患であるが、種々の疾患、病型が知られている。ヒトのプリオン病では、プリオン蛋白遺伝子に異常がなく、感染原因が特定できない孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease)、プリオン蛋白遺伝子異常によるゲルストマン・シュトロスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease(GSS))、致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia(FFI))や家族性CJD(familial CJD)を含む遺伝性プリオン病(genetic Prion disease)と、感染原因が特定できる獲得性プリオン病(environmentally-acquired Prion disease)に分けられる。獲得性プリオン病には、医療行為による硬膜移植後CJD(dura mater graft-associated CJD)や英国を中心に若年者にみられた変異型CJD(variant CJD)が含まれる(水澤, 2015)。

CJDの臨床診断は、急速に進行する認知機能障害、ミオクロームスなどを呈し、数ヵ月以内に無動性無言に至る典型的な臨床経過、臨床症状を認める場合は比較的容易であるが、大多数を占める孤発性CJDにおいても非典型例を認め、遺伝性プリオン病においても極めて浸透率が低い疾患群、非典型的経過を認める疾患群を認めている。我が国では2003年から五類感染症に分類されており、医師は診断後1週間以内に保健所へ届け出ることが義務づけられている[難病情報センター]が、診断が困難なことは少なくない。

プリオン病の診断にはその基準が最も重要となるが、世界的に広く用いられているのがWHOの診断基準(Zeidler M, et al., 1998)である。

著者の「Clinical Neuroscience」への投稿「プリオン病の診断と治療 WHOの診断基準と鑑別診断」より、WHOの診断基準による各病型の特徴とWHO診断基準の特性を記したい(濱田, 2013)。

【WHO 診断基準】

WHO(世界保健機関)診断基準では、孤発性 CJD (sporadic CJD : sCJD)、遺伝性 CJD (familial CJD : fCJD)、医原性 CJD (iatrogenic CJD : iCJD)、変異型 CJD (variant CJD : vCJD) の 4 つのカテゴリーに分類されており、その概要を述べる。

〔孤発性 CJD〕

ヒトプリオン病のほぼ 8 割を占め、特徴的な脳波所見 (periodic synchronous discharge : PSD) や、脳 MRI 拡散強調像の脳皮質・基底核の高信号、髄液タウ蛋白・14-3-3 蛋白の高値などを認める。WHO の孤発性 CJD 診断基準(1998)は、1979 年の Master らの診断基準(Master CL, et al., 1979)をもとに、14-3-3 蛋白を補助項目に追加している(参照表 1)。診断の確実性を Definite(確実例)、Probable(ほぼ確実例)、Possible(疑い例)の 3 群に別け、“Definite”は脳組織において特徴的な病理所見を有するか、または Western blot 法や免疫染色法で脳に異常なプリオン蛋白が検出された症例である。“Probable”は、病理所見はないが、進行性認知障害を示し、脳波で PSD を認め、さらにミオクロヌス、錐体路・錐体外路徴候、小脳症状または視覚異常、無動性無言のうち 2 項目以上を示す症例と定義している。この場合、臨床経過は言及されない。“Possible”は、“Probable”と同様の臨床症状像を示すが PSD を認めない症例であり、かつ全経過が 2 年未満のものをさす。臨床症状が“Possible”で髄液 14-3-3 蛋白が陽性、全経過が 2 年未満であるものは、“Probable”と診断されることに留意したい。本邦のプリオン病診療ガイドライン(厚生労働省特定疾患対策研究事業、遅発性ウィルス感染症調査研究班、2002.)もこれに準拠し、sCJD の診断基準が作成されている。参照表 1 <孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準>

WHO(世界保健機関)の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 診断基準	
I	進行性認知機能障害
II	A ミオクロヌス
	B 視覚異常または小脳失調
	C 錐体路または錐体外路徴候
	D 無動性無言
III	A 脳波にて周期性同期性放電(PSD)を認める
	B 髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満であるもの
Possible CJD: I および IIの4項目中2項目を認め、全経過が2年未満のもの (脳波上、PSDを認めない)	
Probable CJD: 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、I および IIの4項目中2項目を認め、IIIを1項目以上満たすもの	
Definite CJD: 脳組織において CJD に特徴的な病理所見を証明するか、または、Western blot 法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの	

[遺伝性 CJD]

WHO の診断基準では、“Definite fCJD” は、プリオン蛋白遺伝子変異が認められる “Definite CJD” であり、一親等内に “Definite or probable TSE (伝達性海綿状脳症: transmissible spongiform encephalopathy)” を認めるものとする。“Probable fCJD” は、“Probable CJD” かつ一親等内に同様に、“Probable CJD” を認めるか、または疾患特異的なプリオン蛋白遺伝子変異を伴う神経精神疾患を認める症例をさす。サーベイランス目的に用いられる場合、GSS、FFI も含まれる。

[医源性 CJD]

医源性 CJD は、世界的には、硬膜移植と下垂体ホルモン製剤による発症を多く認めている。本邦では硬膜移植後 CJD 患者を 140 名以上認めており、フランス、イギリスでは下垂体ホルモン製剤投与に伴う発症を多く認めている。WHO では、“Definite iCJD” を硬膜移植後などの感染性リスクを伴った “Definite CJD” と定義している。また “Probable iCJD” を、同様のリスクを伴った “Probable CJD” および遺体由来のヒト成長ホルモン製剤を投与された進行性小脳症候群 (progressive cerebellar syndrome) と定義している。本邦に関して言及すると、硬膜移植後 CJD は、孤発性 CJD の診断基準にそって診断し、過去の手術歴を確認することで診断される。

[変異型 CJD]

変異型 CJD は、1996 年 Will らにより報告 (Will, et al., 1996) され、その後、英国を中心に多数の発症を認めている。牛海綿状脳症 (BSE) 由来の食品や輸血を介した感染が原因と考えられ、発症までの期間は約 10 年である。若年発症であり進行は緩徐、初期は精神症状が主体であり、原発性の精神疾患として診断されている事があり注意を要する。発症より平均 1 年近く経て診断に至っている症例も多い。

WHO の診断基準では、pulvinar sign と称される特徴的な頭部 MRI 所見 (T2WI, FLAIR 像での左右対称性の視床枕高信号) などを含む (参照表 2)。

脳波では PSD 等典型的な所見は認めないとされるが、本邦初の変異型 CJD では発症後期に PSD を認めている (Yamada, 2006)。WHO の診断基準にも “Probable vCJD” に、後期では周期性全般性複合波を認めることがあることが加筆されている。このことは、PSD を認める vCJD を見逃さないためにも重要である。

変異型 CJD は、人畜共通感染症であるプリオン病を社会的全体に意識させる契機となった。2019 年現在、収束傾向を認めているが常にその発症を意識すべき病態である。

参照表2 <変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準>

WHO(世界保健機関)の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 診断基準	
I	A. 進行性精神・神経障害 B. 経過が6か月以上 C. 一般検査上、他の疾患が除外できる D. 医原性の可能性がない E. 家族性プリオン病を否定できる
II	A. 発症初期の精神症状^a B. 遷延性の痛みを伴う感覚障害^b C. 失調 D. ミオクローヌスか、舞踏運動か、ジストニア E. 認知症
III	A. 脳波で PSD 陰性^c（または脳波が未施行） B. MRI で両側対称性の視床枕の高信号^d
IV	A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性^e
確 実 例：I A と神経病理で確認したもの^f ほぼ確実例：I + II の4/5項目 + IIIA + IIIB または I + IVA * 後期には PSD が稀に認められることがある 疑 い 例：I + II の4/5項目 + IIIA	

a : 抑鬱, 不安, 無関心, 自閉, 錯乱

b : はっきりとした痛みや異常感覚

c : 約半数で全般性三相性周期性複合波

d : 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

e : 口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり, 孤発性 CJD に典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが, 臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めない vCJD 疑い例には有用である。

f : 大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花弁状クールー斑

[WHO 診断基準の注意点]

WHO 診断基準は、CJD の指標としては有用であるが、感度、特異度が高いものではないことに留意したい。Parchi らは孤発性 CJD を6型に分類しているが(Parchi et al.,

1999)、そのうち緩徐進行型などは本診断基準を満たさない。逆に WHO 診断基準を満たしても、その他の疾患を確実に除外するものでもない。診断が困難であり、CJD も疑われ、剖検で診断がついたレヴィー小体病 (DLB)、アルツハイマー病 (AD) 症例では、それぞれ臨床診断基準を満たしても (DLB : 74%、AD : 90%)、同時に CJD の診断基準も満たしていること (DLB : 42%、AD : 58%) が報告されている (Tschampa et al., 2001)。

最も典型的な孤発性 CJD の診断基準においても、1) 無動性無言、PSD は病後期に認めることが多い、2) 失語、失行、など大脳皮質障害の項目を補っていない、3) 運動症状項目であるミオクローヌス、パーキンソニズム、小脳症状はその他の神経変性疾患で広く認められ、錐体外路症状を伴ったミオクローヌスはレヴィー小体病 (DLB) の 70% に、アルツハイマー病 (AD) の 50% に認めるとの報告もある (Rosembloom et al., 2011)。変異型 CJD はさらに診断が困難であり、臨床症状及び諸検査結果を総合的に判断する必要がある。

[鑑別診断]

CJD の診断は、まず、この希少疾患を疑うことから始まる。CJD では進行性に認知障害を呈し、特に急速進行性認知機能障害 (Rapidly Progressive Dementia : RPD) を認めたときは常に考慮することが重要である。RPD を呈する疾患群の一覧を参照表 3 にあげた (Rosembloom et al., 2011) が、vascular (脳血管障害)、infection (感染)、Toxic/Metabolic (中毒/代謝性)、autoimmune (自己免疫性)、Metastases/Neoplastic (転移/腫瘍)、Iatrogenic/Idiopathic (医原性/特発性)、Neurodegenerative (神経変性疾患)、Systemic (全身性疾患) の鑑別を要する。神経変性疾患群では、AD も多く認めるが、認知症を伴う運動ニューロン疾患 (FTD-MND)、パーキンソン関連疾患 (大脳皮質基底核変性症 : CBD、進行性核上性麻痺 : PSP、等) が、臨床的に鑑別が必要となる。

また、特に重要な鑑別疾患は、治療可能な疾患群 (potentially treatable disease) である。自己免疫性疾患 (傍腫瘍性辺縁系脳炎、橋本脳症など) は、進行性の認知機能障害、行動異常などを認め、臨床経過、臨床所見も CJD と酷似し、WHO の診断基準を満たす症例も多く認める。抗神経抗体 (Hu 抗体、Ma 2 抗体、CRMP 5 / CV 2 抗体、VGKC 抗体) 等、各種抗体の検索が必要となり、治療方針にも影響する。ウィルス性脳炎等、感染性疾患は日常的に診察しうる疾患であり、早期治療の重要性も考慮し、速やかに適切な診断検査を施行すべきである。その他、中毒/代謝性疾患、全身性疾患等、治療可能な疾患群は確実に鑑別する必要がある。

臨床報告でも、前述の通り、発症初期では、CJD の診断は困難を伴うことが多く、進行性認知機能障害を認め CJD が疑われた剖検例 1106 例のうち、352 例が prion negative cases であったとの報告がある (Chitravas et al., 2011)。352 例のうち組織

不十分例 48 例をのぞく、304 例中 233 例（77%）が、incurable prion disease mimics であった。一方、71 例（23%）が、免疫関連疾患、腫瘍、感染、代謝性脳症等、治療可能な疾患群であったが、WHO 診断基準を当てはめると 71 例中、8 例（11%）が“Probable CJD”、13 例（18%）が“Possible CJD”の診断基準を満たしていた。

確実な RPD の評価、鑑別には、1) 臨床経過、発症要因、病態の特徴など詳細な病歴の聴取、2) 精神症状を含めた正確な臨床神経所見の把握、3) 適切な診断検査の施行（鑑別に沿った採血検査、髄液検査、脳 MRI、脳波、など）が必要である。

CJD の臨床診断では、より正確な早期診断のみならず treatable disease を確実に鑑別することが重要であることを常に忘れてはいけない。

参照表 3

急速進行性認知機能障害の鑑別診断

脳血管障害	脳梗塞、血管性認知症 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 血栓性血小板減少性紫斑病 過粘稠度症候群/パラプロテイン血症 (多血症、単クローン性ガンマグロブリン血症)/ 低酸素性虚血性脳症	転移 腫瘍性障害	中枢神経系転移 中枢神経系原発悪性リンパ腫 血管内リンパ腫 リンパ腫様肉芽腫症 大脳神経膠腫症
	感染症 ウィップル病 梅毒 ライム病 亜急性硬化性全脳炎 HIV 関連神経認知障害 進行性多巣性白質脳症	医原性 特発性障害	橋中心髄鞘崩壊症 インスリン誘発性低血糖 正常圧水頭症
		神経変性疾患	アルツハイマー病 CJD(クロイツフェルト・ヤコブ病) 孤発性CJD 家族性CJD 変異型CJD 前頭側頭葉変性症 行動障害型前頭側頭型認知症 意味性認知症 進行性非流暢性失語 認知症を伴う運動ニューロン疾患 パーキンソン関連疾患 レヴィー小体病 大脳皮質基底核変性症 進行性核上性麻痺 認知症をともなうパーキンソン病 ハンチントン病
		全身性疾患	巨細胞性動脈炎 睡眠時無呼吸症候群
中毒 代謝性障害	ビタミンB12欠乏症 チアミン欠乏症 ナイアシン欠乏症 葉酸欠乏症 尿毒症性脳症 ウィルソン病 肝性脳症 ポルフィリン症 重金属 ビスマス中毒 アルコール中毒 リチウム中毒 水銀中毒 ヒ素中毒 鉛中毒 電解質異常 クフス病 メチルマロン酸血症 ミトコンドリア脳症		
自己免疫性疾患	傍腫瘍性辺縁系脳炎 抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎 橋本脳症 ループス脳炎 サルコイドーシス 中枢神経血管炎 セリアック病		

【プリオン病の歴史】

近年になり一般的に知られるようになった疾患だが、その歴史は古く、1920年に Creutzfeldt が 1 例、翌年 Jakob が 5 例の急速に進行する認知症例を報告し、1936年には Gerstmann らが Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の家系を、Stern は 1939 年に視床変性症を報告している。1957 年には Zigus と Gajdusek がパプアニューギニアの Kuru を報告し、その病因として 1954 年に Sigurdsson が slow virus infection を提唱したこともあり、1966 年には Gajdusek が Kuru のチンパンジーへの伝達に成功した。1968 年には Gibbs らが CJD のチンパンジーへの伝達に成功して、この感染因子を探索する多くの研究の中で、1982 年に Prusiner らは感染因子はウィルスやファージのように核酸を含まず蛋白そのもの、すなわちプリオンであるというプリオン仮説を提唱した。これらの業績により Gajdusek と Prusiner は各々 1976 年、1997 年にノーベル賞を受賞している。

プリオン病は、ヒト屍体乾燥硬膜、成長ホルモン、CJD 患者由来の角膜、深部脳波電極、脳外科手術器具、変異型 CJD 患者に置ける献血由来の輸血などの医原性 CJD も医療界に大きな問題を提起した。特に脳外科手術時の乾燥硬膜移植に伴う医原性 CJD に関しては、全ての硬膜移植後 CJD を引き起こしているドイツ製品(商品名 : Lyodura)が 1987 年には製造中止されたが、日本での使用禁止は 1997 年であり、それが本邦で硬膜外移植後 CJD が多い理由の一つと考えられている(水澤, 2015)。

また、一時期、英国等においてウシ海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy : BSE)からの感染が考えられる変異型 CJD の発生が世界的な問題となり、また、我が国においても、変異型 CJD の発生や硬膜移植後の CJD が多発するなど、社会的にも大きな注目を集めた。

これら、多くの研究と医療界でも、一般社会でも大きな注目をされているにも関わらず、プリオン病に関しては、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。それゆえ、これらの疾患群の発生の動向を把握することは、極めて重要な課題となっている。

【プリオン病：世界の疫学】

CJD を代表とする人プリオン病の罹患率は、100 万人あたり年間 1 人程度で地域差はないと言われているが、しかしながら各地域ごとにフォーカスを当てると世界的には地域差がある。また予後に関しても、地域差が疑われる。本邦では発病から 1 年以内に死亡する例は約半数であるが、世界的に見ると約 9 割が 1 年以内に死亡するとされている。ただいずれにしても、前述の通り、数年以内の致命率はほぼ 100%であり、死亡数と罹患数に差はない。

欧州では、European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD (EUROCJD) と、Extended European Collaborative Study Group of CJD (NEUROCJD) という 2 つの組織がある。EUROCJD には、オーストラリア、オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スロバキア、スペイン、スイス、英国が、NEUROCJD には、ベルギー、デンマーク、フィンランド、ギリシャ、アイスランド、アイルランド、イスラエル、ノルウェー、ポルトガル、スウェーデンが所属しており、それぞれ情報を共有している。EUROCJD には、カナダ、オーストラリアなど欧州以外の国も参加しているが、この 2 組織でほぼ欧州をカバーしている。この 2 つの組織は、合同の会議を開催するなど情報を交換しており、共通のホームページからそれぞれのサイトに入ることができるようになっている。これらからも、欧州において、CJD に対する関心が極めて高いことを推察できる。この 2 組織の 1993 年から 2008 年の 15 年間の統計をもとに、その傾向を考えたい。EUROCJD と NEUROCJD 加盟国のプリオン病死亡数は、EUROCJD で 1.06～1.60(人/100 万人/年)、イスラエルを除く NEUROCJD で 0.63～1.54(人/100 万人/年)と 100 万人あたり年間 1 名程度と世界での報告と大きな差はない(参照表 4, 5)。イスラエルに関しては、死亡数が 2.33(死亡数/100 万人/年)と高く、家族性 CJD がこの国では多いことが影響している。このことは、家族性の CJD が統計にも影響を及ぼしうることを示しており、家族性 CJD の観察が重要なことにも繋がる。これら欧州の統計では、1990 年代と比較し、2000 年代の方が死亡者数が多い傾向がある。その背景には、それまで診断がつかなかった、あるいは報告がされていなかったプリオン病患者が診断、報告に繋がった可能性が示唆される。

参照表 4 プリオン病死亡数と死亡率、国別(EUROCLD)
～2008 年 3 月

	死亡率*			死亡率**	
	全プリオン病 (a)	孤発型 CJD (b)	孤発型 CJD の 占める割合 (b/a, %)	全プリオン病	孤発型 CJD
オーストラリア	360	322	89.4	1.17	1.04
オーストリア	174	153	87.9	1.39	1.22
カナダ	359	331	92.2	1.12	1.03
フランス	1554	1305	84.0	1.60	1.34
ドイツ	1398	1295	92.6	1.13	1.05
イタリア	1237	1007	81.4	1.40	1.22
オランダ	272	253	93.0	1.06	0.99
スロバキア	120	46	38.3	1.54	0.59
スペイン	695	631	90.8	1.18	1.07

スイス	188	180	95.7	1.64	1.60
英国	1017	876	86.1	1.14	0.98

*：1993 年からの累積死亡数だが、国によって観察開始年次や終了年次が若干異なる

**：人口 100 万対年間

参照表 5 国別死亡率(EUROCLD, 1999～2007 年)	
	死亡率 (人口 100 万対年平均)
ベルギー	1.54
デンマーク	1.22
フィンランド	1.36
ギリシャ	0.63
アイスランド	0.65
アイルランド	1.2
イスラエル	2.33
ノルウェー	1.01
ポルトガル	0.78
スウェーデン	1.34

確実例(definite)、ほぼ確実例(probable)のみ

タイプ別プリオン病死亡数からは、イスラエル、スロバキアで家族性プリオン病の占める割合が多く、スロバキアは、EUROCLD で 1.54(人/100 万人/年)と死亡率は他の国とほぼ同程度ながら、家族性プリオン率が 64.1%と高い。多くはプリオン蛋白遺伝子の変異を伴っている可能性が示唆され、地域的な集積が統計にも影響を及ぼすことが考えられる。医原性の CJD に関しては、圧倒的に EUROCLD からの報告が多く、フランスおよび英国の成長ホルモンによる CJD が突出している。硬膜移植によるものは EUROCLD から 53 例報告されているが、同時期、米国が 4 例であるのに対して、ほぼ同時期の本邦で 139 例(2010 年 2 月)と圧倒的に多い。日本における硬膜移植例で使用された硬膜の大半がドイツからのメーカーから輸入されたものであるのに、ドイツでは 9 例、フランス 11 例、イタリア 6 例、英国 4 例と欧州では少ない。このことは、本邦での硬膜の使用量が欧州と比較し多かったこと、神経系の疾患で死亡したドナーの硬膜が選別的に日本に輸出された可能性があること、前述の硬膜輸入制限の時期など、様々な要因が考えられる。このことも、地域的なサーベイランスが重要なことを示している。変異型の CJD に関しては、英国が全発症 216 例のうち 169 例を認め、圧倒的に多い(～2010 年 3 月)。日本は 1 例のみである。

欧州と並び、地域的にも同緯度にあり、民族構成としても欧州を始め様々な地域から集まる米国について考えたい。

米国のプリオン病に関するデータは、疾病予防センター(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)および、その関連組織である National Prion Disease Pathology Surveillance Center から公表されている。CDC のサイトで 1979 年以降の死亡数と死亡率が公表されているが、死亡数は 1~1.3 人(人/100 万人/年)程度と安定している。孤発性が 83.3%とその大多数を占めるが、家族性プリオン病が 14.2%で欧州よりは高い傾向にある(1979~2008 年)。(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ィルス感染症に関する調査研究班., 2010.)

【プリオン病：日本の疫学】

本邦でのヒトプリオン病のサーベイランスは、プリオン病に関する疫学的な情報として、特定疾患治療研究事業の際に提出される臨床調査個人票（使用の同意が得られた場合）のデータ、1999 年 4 月の「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）の施行に伴い実施されている感染症発症動向、死亡診断書の死因を集計した人口動態統計などがある。しかしながら、人口動態統計や感染症法による感染症発症動向調査では、プリオン病の診断は担当医に任されており、幅広いスペクトラムを持つと考えられるプリオン病の診断そのものが確実でない可能性があり、臨床調査個人票に伴うデータが最も正確と考えられる。ただ人口動態統計では本邦でのプリオン病による年次死亡率は、1988 年 0.5 人、1998 年約 0.8 人、2008 年 1.6 人(人/100 万人/年)と上昇を認めており、少なくとも増加している印象があり、見かけ上の増加なのも含め、慎重な検討が必要となる。

そもそも、本邦のプリオン病サーベイランスは、1996 年、英国における変異型 CJD の発生を受けて、厚生省「クロイツフェルト・ヤコブ病に関する緊急調査研究班」によって全国疫学調査が初めて実地された。さらに、調査は厚生省「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその類縁疾患調査」に引き継がれた（1997 年から 1999 年 3 月）。そして現行のサーベイランスが 1999 年 4 月から開始された。

現行の CJD サーベイランスに関しては、1999 年より厚生労働省・難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班」に、脳神経内科医、精神科医、病理学者、疫学者などからなる CJD サーベイランス委員会が設置され、全例実地調査、統一した診断基準を用いた病型分類、診断確実性の評価などを行う、現在のサーベイランス体制が開始された。プリオン病が疑われる患者についての情報が提供されると、CJD サーベイランス委員長は患者が居住（もしくは入院）している地域担当のサーベイランス委員に調査を依頼し、都道府県神経難病専門医と協力して実地調査を行う。

プリオン病が疑われる患者についての情報提供ルートには以下のようなものがあり、いずれの場合にも匿名性を確保された上で患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供される。1) 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票によるルート（患者によるプリオン病の特定疾患の申請および臨床個人調査票使用の同意が得られた場合、都道府県よりCJDサーベイランス委員会事務局に患者の臨床個人調査票の情報が提供される）、2) 感染症法に基づく届けによるルート（感染症法によりCJD発生の届け出があった際、診断支援とサーベイランスの同意が得られた患者に関しては、厚生労働省よりCJDサーベイランス委員会に患者発生の情報が提供される）、3) その他（サーベイランスの一環としてプリオン蛋白(PrP)遺伝子や脳脊髄液検査を行う際の情報提供、地域での情報入手などによる）。

実地者は患者（家族）から実地調査の同意を得た上で、病院などに行って患者を診察し、画像、脳波、などの検査データがを確認し、サーベイランス調査票に結果を記入する。変異型CJD疑い例など問題例の場合は、サーベイランス委員長及び担当サーベイランス委員による緊急調査が実地される。調査結果に基づきサーベイランス委員会において個々の症例について診断と病型、その確実性などの評価と登録を行う。

本邦では、このサーベイランスのデータを用いて、2010年に10年間の調査結果の概要を英文誌Brainに報告している。1999年からの10年間で1222人のCJD患者を確認し、922名(75.5%)が孤発性CJD、216名(17.7%)が遺伝性プリオン病、81例(6.6%)が獲得性CJDであり、そのうち80例が硬膜移植に関するCJDであった。変異型CJDも1例認めた。分類不能CJDを3例認めた。この報告では、罹患率の上昇も認めている。1999年に0.65(人/100万人/年)が、2006年には1.10(人/100万人/年)、平均0.85(人/100万人/年)と上昇を認めている。このことは、前述のヨーロッパ諸侯と同じ傾向であった。(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ィルス感染症に関する調査研究班, 2010.)

【北海道の地理的条件】

北海道は、欧州、米国とほぼ同緯度にあり、四季がはっきりし、気候も似ている。その環境も、酪農が盛んであり、歴史的に移住者が多いなど共通点も多い。

プリオン病は人獣共通感染症であり、前述のウシ海綿状脳症(BSE)、羊のスクレーピー(scrapie)、鹿の慢性消耗性疾患(Chronic Wasting Disease : CWD)など、多種の獣畜でプリオン病を認めている。

農林水産省の畜産統計調査では、全国で飼育されている乳用牛は132.8万頭であるが、北海道は79.1万頭を飼育しており、全国の乳牛の59.6%が北海道で飼育されている(2018年)。また、全国の人口10万人あたりの乳用牛飼育数は、1,118頭であるのに対し、北海道は人口10万人あたり飼育数14,855頭と、全国1位である。2位の岩手

県でも同 3,514 頭と顕著な差があり、北海道は全国平均の 13 倍と突出している(2013 年)。その放牧数に関しても、59.1%が放牧実施しており、全国平均 28.7%と比較し高く、自然環境に接する機会も多い。肉用牛飼育数においても、52.4 万頭(全国 251 万頭)と全国 1 位である。めん羊に関しても、全国飼養頭数 17,821 頭のうち、北海道は養頭数 11,529 頭と全国の 64.7%を飼育しており第 1 位である(2017 北海道農政部生産振興局)。エゾシカは、北海道にのみ生息するニホンジカの亜種だが、本州以南のニホンジカよりも体が大きく、オスは体長 190cm、体重 150kg に達する国内最大の草食動物である。明治初期には一時絶滅寸前まで生息数が減少したが、高い繁殖力と生育環境の変化により急速に分布域を拡大しており、現在 66 万頭生息しており、人間社会との交差が問題となっている。

ウシ海綿状脳症(BSE)発症は、英国で 1986 年に確認されたのが最初であり、その後急激に増加し、ヒトに感染し変異型 CJD を引き起こすことが明らかとなっている。これは、試料に用いられていた牛などの肉骨粉がプリオンに汚染されていたこと、汚染された臓器を含む食品からヒトにも感染したと考えられている。北海道では現時点で認めていないものの、環境から以前よりその動向が注視されている。羊のスクレーピー(scrapie)に関しては、18 世紀中頃から知られており、1981 年にすでにその発症を北海道で認めている。鹿の慢性消耗性疾患(CWD)に関しては、北米で汚染地域が拡大しており、非常に注目されている。シカ科の動物が罹患する伝達性海綿状脳症(Transmissible Spongiform Encephalopathy : TSE)であり、ニホンジカも感受性動物であることが知られている。これまで日本における発生は確認されていないが、米国、カナダ、ノルウェー、フィンランド、そして隣国の韓国で発生が確認されている。食品を介した経路も含めて病原体である CWD プリオンがヒトへ感染することを示す証拠はこれまでに確認されていないが、牛海綿状脳症(BSE)とは異なり、血液、唾液、尿および糞中からも感染性が確認されており、直接または間接接触によるシカからシカへの水平感染が生じることが示唆されている(2019 内閣府食品安全委員会)。現時点では、CWD の人への伝達リスクは低いと考えられるものの、米国疾病予防管理センター(CDC)は、近年学会で発表された研究結果を基に「CWD がヒトに対するリスクとなる可能性があるという懸念を生じさせ、ヒトの CWD へのばく露を防止することの重要性を示唆している。」としており、また、欧州食品安全機関(EFSA)は、in vitro での実験結果に基づき、「CWD 感染シカ科動物と人の間に置ける絶対的な種間バリアを示す証拠はない。」としている。

北海道は、酪農が極めて盛んであり、自然環境内にもそれらと接する機会が非常に多い。また、牛肉、ジンギスカン(羊肉)、鹿肉などを含む食肉文化が定着している。この地域のサーベイランスおよび詳細な検証は極めて重要であると考えられる。

【本研究の意義】

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、2010 年の全国報告しかないわが国にとっても非常に重要である。また前述の通り、アジアにとっても、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。

また、北海道は 1860 年代以降、全国から移住者を認めており、遺伝性プリオン病に関しては、本州、四国、九州におけるあらゆるタイプを認める可能性があり、逆に全国でも稀な遺伝タイプも確認している。

北海道におけるプリオン病の臨床的検証は、早期診断、感染予防等にもつながり、医学的見地からも非常に意義が高く、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、その経過において確認した特異な症例も含め解析、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全プリオン病患者 241 名の発症状況を解析した。CJD サーベイランスでは、1999 年度よりの全国を 10 ブロックに分け、北海道地区で特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票、髄液マーカー検査（長崎大学）、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学）と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）より CJD が疑われた症例のサーベイランスを行い、特徴的な病理所見、神経学的所見、画像診断、特に脳 MRI 拡散強調画像（DWI）での大脳皮質、基底核部の高信号所見、脳波での周期性同期性放電（PSD）、髄液 14-3-3 蛋白陽性から、CJD 確実例、ほぼ確実例、疑いに分け、診断している（厚生労働省特定疾患対策研究事業厚生労働省遅発性ウィルス感染調査研究班，2002）。

CJD の臨床診断は、急速に進行する認知機能障害、ミオクロームスなどを呈し、数ヵ月以内に無動性無言に至る典型的な臨床経過、臨床症状を認める場合は比較的容易である。しかしながら、その早期診断は困難なことが少なくない。

現在、CJD の臨床診断に WHO の診断基準 [Zeidler, et al., 1998] が世界的に広く用いられている。WHO 診断基準では、孤発性 CJD (sporadic CJD : sCJD)、遺伝性 CJD (familial CJD : fCJD)、医源性 CJD (iatrogenic CJD : iCJD)、変異型 CJD (variant CJD : vCJD) の 4 つのカテゴリーに分類されており、今回のサーベイランスでも WHO の診断基準を用いた。患者本人と家族に十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。本研究は北海道大学医の倫理委員会承認研究である。

結果

[1] 北海道のプリオン病の全体的な特徴および分類

北海道地区では、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た（図 1）。サーベイランス調査対象は、年度別には年間 3 名～30 名と変動があるが、年間平均 16.6 名であった。北海道地区のサーベイランス調査では、332 名中 241 名（72.6%）が CJD と診断され、91 名（27.4%）が CJD を否定された。

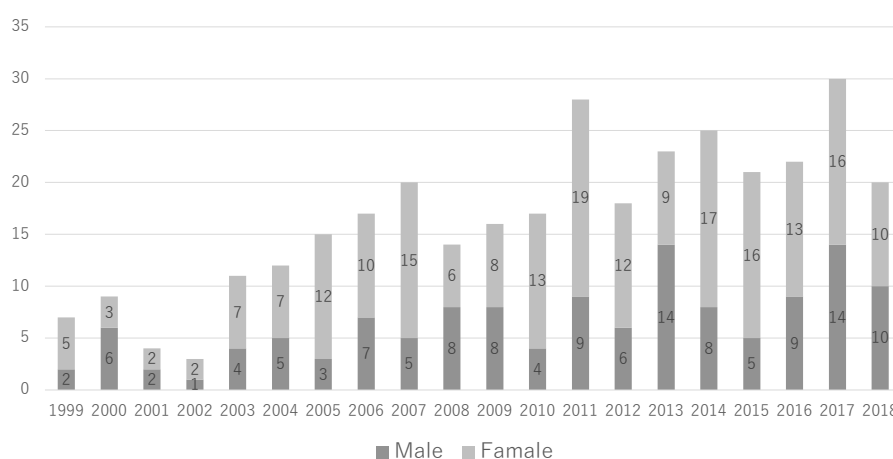


図1 CJDサーベイランス年度別男女患者数(1999年-2018年)
(332名 : 男性130名, 女性202名)

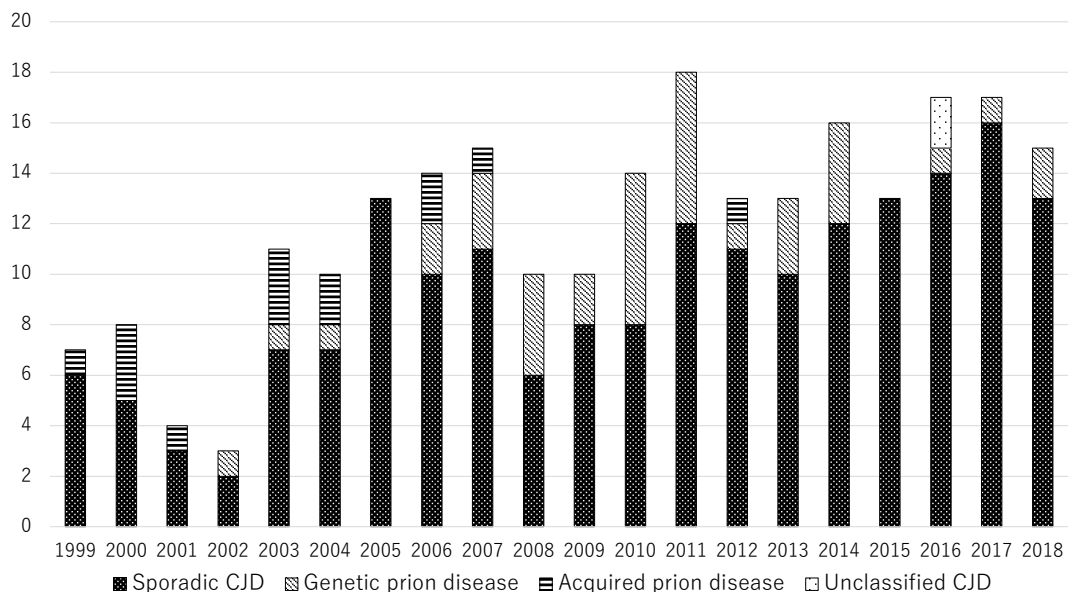


図2 CJDサーベイランス年度・病型別患者数 (241名)

表1 北海道におけるCJD241例(1999年~2018年)

	孤発性 CJD (n=187)	硬膜移植後CJD (n=14)	遺伝性プリオン病 (n=38)							分類不能 CJD
			GSS (P102L)	FFI (D178N)	V180I	M232R	E200K	V210I	Octapeptide repeat	
発症数	187	14	4	1	23	6	1	1	2	2
男/女	73/114	6/8	1/3	0/1	5/18	3/3	0/1	0/1	2/0	0/2
全体における割合	77.6%	5.8%	15.8%							0.8%
発症時年齢 ^a (範囲)	71.0±10.1 (35~90)	57.9±16.0 (19~81)	72.4±12.0							81, 92
			55.5±11.2 (40~66)	47	79.0±5.9 (69~91)	70.7±10.2 (60~84)	74	55	A:54 B:58	
罹病期間(月) ^b (範囲)	1.7±2.6 (1~7) (n=81)	3.5±2.2 (1~8) (n=12)	3.36 (n=2)	(-)	3.12 (n=2)	3.44 (n=3)	3 (n=1)	4 (n=1)	A:(-) B:156	NR
死亡までの期間(月) (範囲)	13.7±14.8 (1~69) (n=36)	26.9±30.5 (5~93) (n=7)	NR	12	24 (n=1)	NR	NR	NR	both of them survive	NR
硬膜移植後期間(年) ^c (範囲)		16.8±6.5 (9~31) (n=14)								

a 発症時年齢: 平均値 ± SD(標準偏差)

b 発症から無動性無言までの期間: 平均値 ± SD(標準偏差)

c 硬膜移植後CJDにおける硬膜移植からCJD発症までの期間: 平均値 ± SD(標準偏差)

NR: 報告無し

241名のCJDの内訳は孤発性CJD187例(77.4%); ほぼ確実例148名、疑い例39名、硬膜移植後CJD14例(5.8%)、遺伝性プリオン病38例(15.8%)であった。変異型CJDは北海道地区には認められていない(図2)。分類不能CJD(Unclassified CJD)として2例も認めている。1例は脳外科手術に伴うCJDあるいは孤発性CJDが鑑別できず、もう一

例は、遺伝子検査が未検査であり、遺伝性を否定できない状況であった。CJDとして詳細確認が可能であった症例の各傾向を示す（表1）。

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 歳であった。遺伝性プリオン病は 72.4 ± 12.0 歳であった。

男女比では、北海道地区でのCJD241例中、男性90名、女性151名（女性62.7%）と女性が多い傾向が認められた（表1）。タイプ別では、孤発性CJD187名（男性73名、女性114名）（女性61.0%）、硬膜移植後CJD14名（男性6名、女性8名）（女性57.1%）と遺伝性プリオン病38名（男性11名、女性27名）（女性71.1%）であり、獲得性プリオン病（硬膜移植後症例）に関しては、後天的な要素であり評価は困難であるが、孤発性CJD、遺伝性プリオン病に関しては女性に多い傾向が認められた。これは前述の発症年齢が比較的高齢であることも関与している可能性がある。

CJD否定例91名の原因疾患は、脳症、認知症、脳梗塞、てんかんなどが多くみられた。

年度別の発症患者数は、20年間（241名）では、平均12.1名/年の発症、罹患率2.24（発症数/100万人/年）であった。しかしながら、サーベイランス期間を5年毎、4期に分類すると、1999年から2003年までの第1期5年間は平均6.6名/年、罹患率1.23（人/100万人/年）であったが、2004年から2008年までの第2期5年間は平均12.4名/年、罹患率2.30（人/100万人/年）、2009年から2013年までの第3期5年間は平均13.6名/年、罹患率2.53（人/100万人/年）、2014年から2018年までの第4期5年間は平均15.6名/年、罹患率2.90（人/100万人/年）と増加を認めている。（希少疾患であり、罹患率は年間100万人当たりの新たな患者数を提示した。）（図3）

CJD症例の初発症状は認知症が多く、続いて視覚異常、歩行時のふらつきがみられ、孤発性CJD、遺伝性プリオン病および硬膜移植後CJDのどの病型でも同様であったが、失語症、左右弁別不能などの高次機能障害を示唆する神経所見での発症は遺伝性CJDで多くみられた。

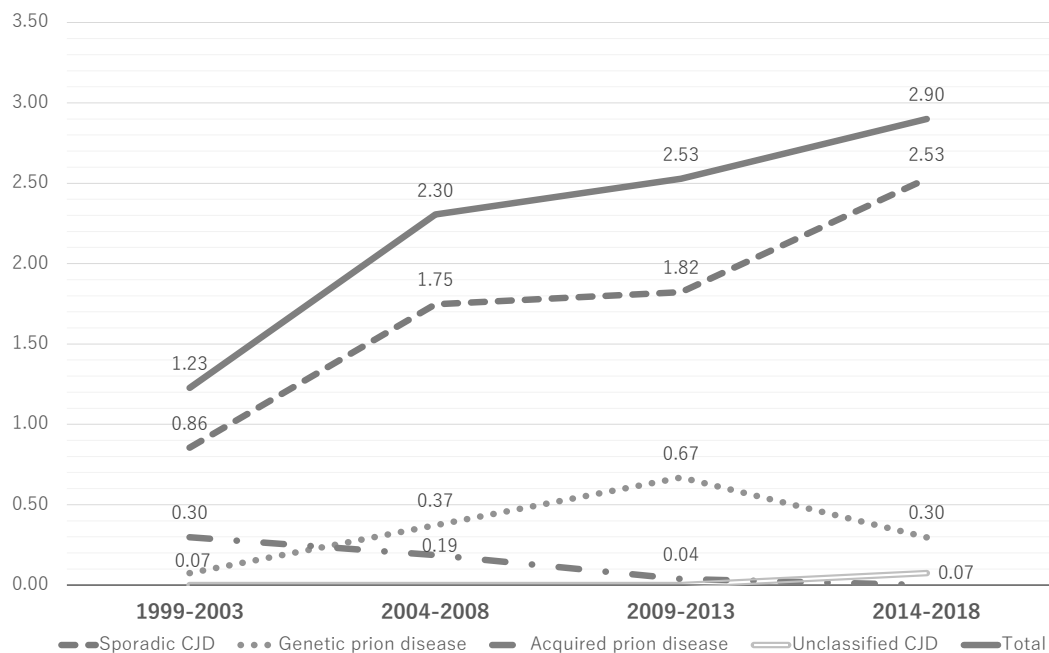


図3 北海道地区におけるプリオン病の罹患率(発症数/100万人/年)

[2] 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の特徴

詳細確認可能な孤発性 CJD 症例に関して、発症平均年齢 71.0 ± 10.1 歳、無動性無言までの期間 1.7 ± 2.6 カ月 (81 例)、死亡までの期間 13.7 ± 14.8 ヶ月 (36 例) であった (表 1)。

[3] 硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の特徴

研究期間内に 14 例の硬膜移植後 CJD を認めた。経過詳細確認可能な硬膜移植後 CJD について、平均年齢は 57.9 ± 16.0 歳、無動性無言までの期間 3.5 ± 2.2 カ月 (12 例)、死亡までの期間 26.9 ± 30.5 カ月 (7 例)、硬膜移植後から発症までの期間 16.8 ± 6.5 年 (14 例) であった (表 1)。

[4] 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病は認めなかった。

[5] 遺伝性プリオン病の特徴

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、それに続き 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。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。(図4) 平均発症年齢は、遺伝性プリオン病全体では72.4±12.0歳であり、その内訳は、V180I 変異 CJD で79.0±5.9歳、GSS で55.5±11.2歳、M232R 変異 CJD で70.7±10.2歳であった。孤発性CJDに関しては、日本国内の報告と大きな相違は認めないものの、北海道では遺伝性プリオン病に関して特異な症例を複数認めている。(表1)

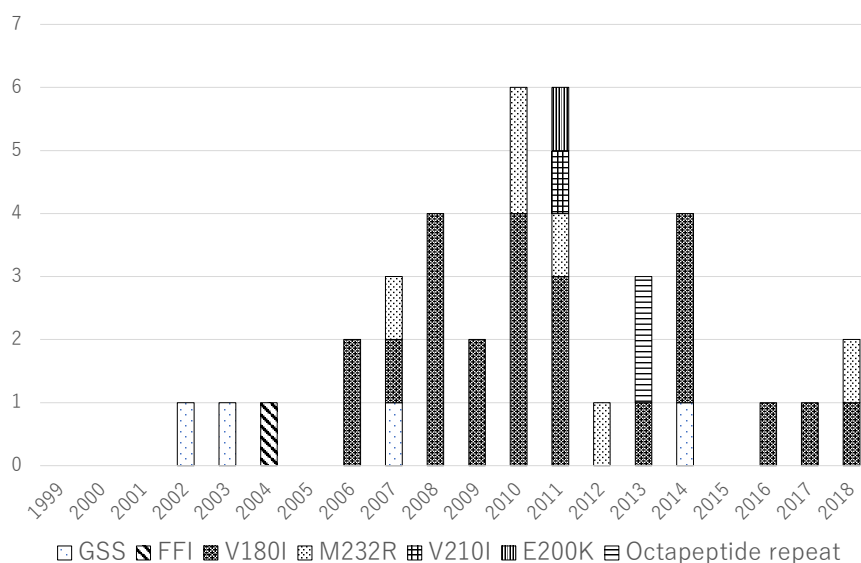


図4 年度別遺伝性プリオン病:病型別(38名)

考察

本研究は、北海道におけるプリオン病の疫学的および臨床的特徴を明らかにした。北海道は、日本北部に位置する島であり、全域が亜寒帯湿潤気候である。人口538万人(2015年)であり、2000年から2015年までの人口の年増減率が-0.2%~2.2%と比較的人口動態も安定している。都道府県としては最大の83,456km²の面積を有し、神経内科専門医1人の担当地域は、455.8km²となり、東京都の2.9km²と比較すると、担当面積は、157倍になる(深浦, 2010)。しかしながら、その特徴として、主要都市部に人口が集中する傾向があり、道庁所在地である札幌に195万人と人口が集中している。主要市町村人口20位までに410万人が生活しており(平成27年度(2015年)国勢調査)、日本神経学会専門医教育施設28施設、脳神経外科学会専門医訓練施設53施設を含む、それぞれの地域中核施設に患者が集中する傾向があり、適切な施設で迅速に対応を受けている可能性がある。

酪農が盛んであり、人獣共通感染症であり、感染性を認めるプリオン病に関しては、牛海綿状脳症(BSE)の発症は認めないものの、乳牛、肉用牛共に全国1位の飼育数を誇る。羊に関しても飼育数は全国1位であり、めん羊のプリオン病、TSEであるスクレーピーは、すでに1981年に北海道で確認されている。鹿の慢性消耗性疾患(CWD)は、シカ科の動物が罹患する伝達性海綿状脳症(Transmissible Spongiform Encephalopathy : TSE)であり、ニホンジカも感受性動物として確認されている。その亜種であるエゾシカは北海道に66万頭認め、人間の生活圏に頻繁に出没を認め社会問題となっている。地元のブランド牛のみならず、羊肉、鹿肉など、食肉文化が北海道では定着している。

北海道のプリオン病及びその各タイプの傾向を全国報告(Nozaki, et al., 2010)と比較し検証したい。

表2 北海道のCJD241名と全国報告1222名(2010年)との比較

	孤発性 CJD	硬膜移植後 CJD	変異型 CJD	遺伝性 プリオン病	罹患率 (発症数/100万人/年)
北海道地区** (n=241)	187(77.6%) 71.0±10.1	14(5.8%) 57.9±16.0	0	38(15.8%) 72.4±12.0	2.24
全国* (n=1,222名)	922(75.5%) 68.2±9.6	80(6.6%) 56.5±16.0	1 48	216(17.7%) 65.5±13.9	0.85

* 2010年全国報告 Nozaki, I. et al.2010.
Prospective 10-year surveillance of
human prion disease in Japan. Brain.33、
3043-3057

* 2010年全国報告は3例の分類不能CJDを含む

** 北海道地区報告は2例の分類不能CJDを含む

北海道のプリオン病の特徴

[1]プリオン病の発症率

北海道のプリオン病の罹患率2.24(人/100万人/年)は、全国報告0.85と比較し、全国より高い傾向にある。その大部分が孤発性CJDであり、同タイプは高齢で発症、70～79歳にpeakがあるとされる(Nozaki, et al., 2010)。北海道の65歳以上の人口比

率は 29.1 と全国平均 26.6 より高く、高齢化率も全国平均より高い（平成 27 年度国勢調査）。高齢化の影響も考えられるが、サーベイランスの協力体制構築および地域中核施設への患者の集中も影響している可能性がある。

協力体制の構築と疾患の周知に関しては、罹患率の増加（1999～2003 年：1.23、2004 年～2008 年：2.30、2009 年～2013 年：2.53、2014 年～2018 年：2.90（人/100 万人/年））にも影響している可能性がある。全国報告でも全 CJD 症例で、100 万人あたりの発症数/年が、1999 年 0.64、2006 年 1.10 と増加を認めており、全国的にもサーベイランスの周知、疾患管理の徹底がなされてきている可能性が考えられた。年度別サーベイランス調査では年次とともに CJD 否定例が多くなっているが、これらの増加に関しても、やはりサーベイランスの周知とともに依頼数の増加に伴う結果と考えられた。

しかしながら、すでに本サーベイランスは 20 年を経過しているにも関わらず、北海道では、遺伝性プリオン病の発症が、一定数で落ち着いてきている印象があるのに対し、北海道発症 CJD の主体である孤発性 CJD に関しては依然、明らかに増加の傾向を認めている。また、その発症率は全国平均と比較しても高い。

慎重な検討が必要であるが、前述した、生活環境としての獣畜との接触、食肉文化などの影響も今後考慮し、サーベイランスにあたる必要がある。

男女比では、北海道地区での CJD241 例中、男性 90 名、女性 151 名（女性 62.7%）と女性が多い傾向が認められたが、全国 1,222 症例中、男性 512 名、女性 710 名（女性 58.1%）と全国的にも女性が多い傾向がある。海外の報告では、女性が多いとの報告もあるが、男女差を認めないとするオーストラリアの報告（Collins, et al., 2002）、むしろ男性が多いとする米国の報告もある（Holman, et al., 2010）。CJD の男女比に関しては、各国の一般人口の性別分布から補正されたデータが必要である。北海道に関しては、男性 254 万人、女性 285 万人（女性 52.9%）と女性が多い傾向がある。さらに 65 歳の平均余命は、男性 19.25 年、女性 24.36 年であり、人口性比（女性 100 人に対する男性の数）に関しても、65 歳 95.3、70 歳 90.6、75 歳 83.8 と、80 歳 73.8 と高齢女性が多い傾向がある。この傾向が CJD の男女差にも影響していると考えられる。

[2] 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

北海道における孤発性 CJD187 例（77.6%）、発症平均年齢 71.0 ± 10.1 歳は、全国 922 例（75.5%）、発症平均年齢 68.2 ± 9.6 歳とほぼ同様の結果であった（表 2）。孤発性 CJD の罹患率に関しては、1999～2003 年：0.86、2004 年～2008 年：1.75、2009 年～2013 年：1.82、2014 年～2018 年：2.53（人/100 万人/年）と増加を認めている（図 3）。全国報告でも孤発性 CJD は、100 万人あたりの発症数/年が、1999 年 0.55、2006 年 0.87 と増加を認め

ているが、北海道は、大多数をしめる孤発性 CJD の罹患率が高い傾向があり、CJD 総数としての罹患率の上昇に影響を及ぼしている。

古典型孤発性 CJD は、疾患特異的な神経症状・徴候が知られ、臨床的には初老期に亜急性に発症し、進行性に認知症、ミオクローヌス、無動性無言を呈し、脳波は周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge (PSD)) を示す。神経症状が出そろった進行期には、その臨床診断は容易に行われ、ヒトプリオン病の代表的疾患といえる。一方、孤発性 CJD の中の MM2 型、MV2 型、VV1 型、VV2 型は、非典型的な病像を呈する (Hamaguchi, et al., 2005)。

本研究では、孤発性 CJD のうち着衣失行を主症状とした 69 歳、男性の皮質型 CJD 症例 (MM2) を確認している。着衣失行を主体に、身体部位失認、観念運動失行、肢節運動失行、視空間認知障害、構成障害等を認めたが、認知機能は保持され、見当識障害は認めず、典型的な孤発性 CJD とは異なる臨床症状を認めた。純粋な自己身体部位失認を示す貴重な症例と考えられ報告している (Tamura, et al., 2016)。

[3] 硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病

硬膜移植後 CJD は 14 例 (5.8%) と全国 80 例 (6.6%) と比較し、ほぼ変わらない印象がある (表 2)。発症平均年齢 57.9 ± 16.0 歳も全国発症平均年齢 56.5 ± 16.0 歳とほぼ同様であった。硬膜移植後 CJD の発症年齢は孤発性 CJD (71.0 ± 10.1 歳) に比較して 10 歳以上若年発症である。硬膜移植後から発症までの期間 (北海道 16.8 ± 6.5 年 (表 1)、全国 11.8 ± 5.5 年) も同様の傾向があり、本質的な病態は変わらないものと推察された。発症すると比較的速やかに進行し、無動性無言までの期間 3.5 ± 2.4 ヶ月 (11 例)、これは全国報告 5.7 ± 4.3 ヶ月よりも比較的早い傾向があった。北海道の硬膜移植後 CJD は、死亡までの期間が 26.9 ± 30.5 ヶ月と他の CJD タイプと比較し、延長を認めている。基本的に硬膜移植後 CJD は孤発性 CJD より長い病気を有するとされるが、検討した 7 名の内、1 名が 93 ヶ月であったことも影響しているものと考えられた。

硬膜移植後 CJD の罹患率に関しては、1999~2003 年:0.30、2004 年~2008 年:0.19、2009 年~2013 年:0.04、2014 年~2018 年:0.00 (人/100 万人/年) と減少を認めている (図 3)。硬膜移植後 CJD は、本邦での感染硬膜輸入が 1973 年 (昭和 48 年) から 1997 年 (平成 9 年) であり、その多くが 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた患者である (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)., 1997)。今後もこれらの要因から発症の可能性は低くなると考えられるが、野崎らの国内報告でも平均潜伏期間が 11.8 年とされ、潜伏期間が 30 年におよぶ本邦報告例 (Ae, et al., 2018) を認めている。今回、北海道の検討でも 2006 年発症例 (移植後 30 年)、2014 年発症例 (移植後 31 年) と長期潜伏期間症例を認めた。移植後症例に関しては今後も慎重に対応する必要がある。

[4] 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

今回の研究では、変異型 CJD の発症は認めなかった。変異型 CJD は 12~74 歳までの年齢層で発症し、平均 26 歳と若年層に多く (Spencer, et al., 2002)、本邦で認めた唯一の vCJD 報告は 40 歳代発症である (Yamada, 2006)。変異型 CJD は、1996 年 Will らにより報告 (Will, et al., 1996) され、その後、英国を中心に多数の発症を認めている。牛海綿状脳症 (BSE) 由来の食品や輸血を介した感染が原因と考えられ、発症までの期間は約 10 年である。若年発症であり進行は緩徐、初期は精神症状が主体であり、原発性の精神疾患として診断されている事があり注意を要する。発症より平均 1 年近く経て診断に至っている症例も多い。脳波では PSD 等典型的な所見は認めないとされるが、本邦初の変異型 CJD では発症後期に PSD を認めている。WHO の診断基準にも “Probable vCJD” に、後期では周期性全般性複合波を認めることがあることが加筆されている。このことは、PSD を認める vCJD を見逃さないためにも重要である。

[5] 遺伝性プリオン病

北海道内では 17 年間に 38 例の遺伝性プリオン病を確認した。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 例と比較し、全 CJD における割合 (17.7%) としてはほぼ同様であったが、発症平均年齢は、全国報告が 65.5 ± 13.9 歳であり、やや発症平均年齢が高い印象があった (表 1、表 2)。

遺伝性プリオン病に関しては、その罹患率は、1999~2003 年:0.07、2004 年~2008 年:0.37、2009 年~2013 年:0.67、2014 年~2018 年:0.30 (人/100 万人/年) と第 3 期間 2009~2013 をピークに増加を認めている (図 3)。全国報告でも遺伝性プリオン病は、100 万人あたりの発症数/年が、1999 年 0.04、2005 年 0.20 と増加を認めている。1999~2003 年から 2009~2013 年の増加に関してはサーベイランスの周知とともに依頼数の増加に伴う結果と考えられるが、2014~2018 年にかけてやや低下した印象を認める。このことは、本来の発症数をほぼ網羅しうる体制が整った可能性も考えられた。今回の解析からは、サーベイランスの協力体制の構築、疾患理解の周知および、専門医の診断により診断率が向上したことが推察された。

V180I 変異例の遺伝性プリオン病における割合は、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。プリオンタンパク遺伝子コドン 180 の Valine (V) から Isoleucine (I) への変異による家族性 CJD であり、日本では現在頻度の最も多い遺伝性 CJD であるが、欧米では遺伝性プリオン病のうち 0.2% (Kovács GG, 2005) との報告もあり稀な変異である。緯度、風土に関して、北海道は欧州に近いとも考えられるが、民族、遺伝的要素が発症に関与しており、むしろ北海道では高い発症率を認めることから、環境要因は少ないことが推察された。同変異の発症は 79.0 ± 5.9 歳と、国内報告 76.1 ± 7.4 とほぼ相違なく、北海道と全国の分布は相応していると考え

られた。高齢発症を特徴とし(Jin, et al., 2004)、認知症、高次脳機能障害で発症する傾向を認める。発症から無言無動まで 13.3 ± 10.9 ヶ月 (Nozaki, et al., 2010) と古典的な CJD と比較し緩徐な傾向を認め、初期では老年期認知症との鑑別が困難と考えられる。また、孤発性 CJD との鑑別が必要となるが、ミオクロヌスを認めるものの、脳波検査で周期性同期生放電(PSD)を認めず、臨床所見が重要となる。その浸透率が極めて低いのが特徴であるが、V180I 変異 23 例中、2 例は兄妹例(兄 90 歳、妹 79 歳)で、本邦では千葉の家系と本家系の 2 家系のみが 180 変異家系内発症例として報告されている。

M232R 変異 6 名(男性 3 名、女性 3 名)(15.8%)は全国報告 33 例/216 例(15.3%)と同等であった。発症年齢は 70.7 ± 10.2 歳であり、国内報告 64.2 ± 12.5 歳と同様に最多数の 180 変異より若い傾向を認めた。日本を中心にアジアで認める変異であるが、典型的孤発性 CJD に酷似したタイプとミオクロヌスを認めず、PSD も認めない MM2 皮質型孤発性 CJD に近いタイプが報告されているが、浸透率も低く、遺伝子検査なしには孤発性 CJD との鑑別は困難である。コドン 180 変異 CJD とコドン 232 変異 CJD は、浸透率が低く家族歴の認められない孤発例として発病することにも注意を要する。

GSS (P102L 変異) は、4 例/38 例(10.5%)と全国 39 例/216 例(18.1%)よりやや少ない印象であるが、北海道内では帯広に大家系を認めており、今後同家系内からの発症が考えられる。GSS の発症年齢は 55.5 ± 11.2 歳と孤発性 CJD(70.0 ± 10.4 歳)に比較して 10 歳以上若年発症である特徴がある。発症から無動無言状態までの罹病期間は、全国報告で 36.7 ± 30.1 カ月との報告もあり、確認し得た 2 例は 3 カ月と 36 カ月であった。長期罹病期間を特徴とし、今回のサーベイランスでも最終的な病態が確認できていない。

FFI (家族性致死性不眠症 : D178N 変異) 男性 47 歳発症の 1 例(2.6%)認めたが、全国報告でも 4 例/216 例(1.9%)であり、遺伝性 CJD でも稀な疾患である。

E200K 変異に関しては、74 歳女性 1 名(2.6%)を認めているが、全国では 37 例/216 例(17.1%)と比較的一般的な遺伝性 CJD であり、発症年齢 58.5 ± 9.8 歳からは年齢が高めではあるが、発症から無動無言状態まで 3 カ月であったことは、全国報告 3.9 ± 3.6 カ月と合致する。国内では山梨県富士川流域に集簇を認める。臨床症状も孤発性 CJD と酷似し、孤発例も認めることから遺伝子検査が重要となるが、明治期以降、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傾向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ている (Tajima, et al., 2014)。

今回の研究では、Octapeptide repeat 挿入変異兄弟例（男性2名）（5.3%）も認めている。プリオン蛋白はプリオン病の発症に関与するが、このプリオン蛋白の Octapeptide repeat 挿入部位、Codon129Met と同一アレルに 120bp の 5 Octapeptide repeat 挿入変異をこの兄弟例（58 歳男性、54 歳男性）では認めた。長期間の経過で緩徐進行性の認知症、パーキンソニズムを呈し、脳 MRI 拡散強調画像では高信号域を認めず、全般的脳萎縮を示し、髄液 14-3-3 陰性、脳波 PSD 陰性と、典型的な CJD と異なる臨床像を示した。前頭側頭型認知症（FTD）と酷似し、兄弟の父も FTD と診断されていた（表 3）。国内の Octapeptide repeat 挿入報告例は、挿入反復数が 4, 6, 7, の報告はあるが、5 Octapeptide repeat 挿入例の学術報告は初めてであり、欧米でも 5 Octapeptide repeat 挿入例は極めて少ない（Mead S, et al., 2007）。特に同変異で、進行性の認知症とパーキンソニズムを認めたのは、オランダの 35 歳発症女性 1 例報告（Jansen, et al., 2009）を認めるのみである。オランダ報告例では、進行性の認知症とパーキンソニズムを呈する点で合致するが、同報告は CJD で重要な脳 MRI 検査（拡散強調像）、脳波検査が未施行である。同病態を呈する家族発症確認例は本症例以外報告がない。

我々が確認した兄弟症例は、拡散強調像を含む脳 MRI 検査、脳波、髄液検査を施行しており、兄弟ともに同じ Octapeptide repeat 挿入異常を認めている。病態の進行は、兄（経過 2 年）：日常生活自立、弟（経過 13 年）：ほぼ寝たきり状態も意思疎通可能、父（経過 27 年死去）：晩年は意思疎通困難であったが、最後まで摂食可能で死去、と極めて緩徐な経過で、臨床神経初見は、進行性認知症とパーキンソニズムを認め、前頭葉側頭葉部主体の全般的脳萎縮を認めるなど、前頭側頭型認知症と所見は酷似している。米国では、進行性認知症、運動失調、強直性間代性発作を特徴とし、臨床的に前頭側頭型認知症の病態を示す 288bp の 12 オクタペプチド挿入変異例の報告を認めている（Kumar, et al., 2011）。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は、プリオン遺伝子のオクタペプチド異常挿入に伴う非典型的遺伝性プリオン病疾患群である可能性が推察された。オクタペプチドの挿入異常数が臨床病態に影響を与えている可能性も示唆される。この家族例の確認と検証は、今後の認知症診断に新たな一群として影響を与える可能性がある。

表3 5 Octapeptide repeat挿入変異報告例(オランダ1例)との比較

	C Jansen, et al ¹	症例1(兄)	症例2(弟)	症例3(父)
挿入反復数(部位)	5 (129塩基)	5 (129塩基)	5 (129塩基)	未検 5 (129塩基)と推定
発症年齢	35歳女性	57歳男性	41歳男性	49歳男性
初発症状	無気力・記憶力低下 書字困難	認知機能障害 巧緻動作障害	認知機能障害 易転倒性	振戦、動作緩慢 易転倒性
経過	緩徐進行性の認知症 Parkinsonism(錐体外路徴候) 見当識障害:時間場所 失行、構音障害	進行性認知症 前頭葉徴候 錐体外路徴候	進行性認知症 前頭葉徴候 錐体外路徴候 錐体路徴候	進行性認知症 前頭葉徴候 錐体外路徴候 錐体路徴候・失行
ミオクローヌ	(-)	(-)	(-)	(-)
脳MRI,CT	全般的脳萎縮	全般的脳萎縮 脳室拡大	前頭・側頭葉を中心に 全般的脳萎縮	前頭・側頭葉を中心に 全般的脳萎縮
DWI高信号病変	施行せず	(-)	(-)	施行せず
脳波(PSD)	施行せず	(-)	(-)	(-)
14-3-3	(-)	(-)	(-)	×
死亡時年齢	42歳(7年)	経過2年	経過13年	76歳(27年)
その他	Pt.父:45歳発症(55歳死去) 認知症+Parkinsonism	進行性認知症+Parkinsonism が主体	進行性認知症+Parkinsonism が主体	進行性認知症+Parkinsonism が主体

*1 C Jansen, et al : Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. JNNP 2009;80:1386-89.

結論

1. 北海道地区におけるヒトプリオン病の発症状況を報告した。人獣共通感染症であるプリオン病において、パンデミックを引き起こしうる環境、食肉文化もあり、極めて重要な地域であるが、総括的な検証を行った報告は本研究が初めてである。
2. 平成11年から平成30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。その内訳は、弧発性CJD187例、遺伝性CJD38例、硬膜移植後CJD14例、分類不能CJD2例であった。この間、91例がCJDを否定された。
3. 北海道のプリオン病の罹患率2.24(人/100万人/年)は、全国報告0.85より有意に高い傾向を認めた。また、罹患率の増加(1999~2003年:1.23、2004年~2008年:2.30、2009年~2013年:2.53、2014年~2018年:2.90(人/100万人/年))も認めている。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。しかしながら、全国平均よりも明らかに高い罹患率からは、獣畜と接する可能性が高い環境と北海道の生活文化も考慮し、今後も慎重にサーベイランスを行う必要があり、継続を含めた本研究の意義は大きい。
4. 北海道は1860年代以降に全国より移住者が来道しており、その出身地の影響が分布に影響している可能性が示唆された。

5. 北海道では、遺伝性プリオン病に特異な症例を認めることがある。基本的に浸透率も低く、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。
6. CJD の臨床像は、古典型孤発性 CJD 以外に、若年、または高齢発症を特徴とする病型や緩徐進行性の臨床経過を示す病型があり、CJD の症状・徴候は多彩で、かつ、広いスペクトラムがみられる。より幅広い臨床スペクトラムが考えられ、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。

本研究は、北海道地区におけるプリオン病の高い罹患率及び病型別発症状況を明らかにした。また、遺伝性プリオン病に関しては集簇が疑われる地域や全国調査でも認めないタイプの CJD も確認した。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。

謝辞

稿を終えるにあたり、研究の御指導を頂きました北海道大学大学院研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学 矢部一郎准教授に謝意を表します。また、北海道の CJD サーベイランスの前北海道担当研究者であり、共同研究者であった私に常に御指導および貴重な御助言、御協力を賜りました北祐会神経内科病院森若文雄先生、北海道大学大学院研究科脳科学専攻神経病態学講座 佐々木秀直名誉教授、厚生省プリオン病および遅発性ウィルス感染症研究班 CJD サーベイランス委員会(平成 11 年～平成 21 年)、厚生労働省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 CJD サーベイランス委員会(平成 22 年～)の皆様に心より感謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない

引用文献

Ae, R., Hamaguchi, T., Nakamura, Y., Yamada, M., Tsukamoto, T., Mizusawa, H., Belay, ED., Schonberger, LB. (2018). Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease – Japan, 1975-2017, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67, 274-278.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1997). Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts — Japan, January 1979–May 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 46, 1066–1069.

Chitravas, N., Jung, RS., Kofskey, DM., Blevins, JE., Gambetti, P., Leigh, RJ., Cohen, M. (2011). Treatable Neurological Disorders Misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 70, 437–444.

Collins, S., Boyd, A., Lee, JS., Lewis, V., Fletcher, A., McLean, CA., Law, M., Kaldor, J., Smith, MJ., Masters, CL. (2002). Creutzfeldt-Jakob disease in Australia 1970–1999. *Neurology.* 59, 1365–1371.

Hamaguchi, T., Kitamoto, T., Sato, T., Mizusawa, H., Nakamura, Y., Noguchi, M., Furukawa, Y., Ishida, C., Kuji, I., Mitani, K. et al. (2005). Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 64, 643–648.

Holman, RC., Belay, ED., Christensen, KY., Maddox, RA., Minino, AM., Folkema, AM., Haberling, DL., Hammett, TA., Kochanek, KD., Sejvar, JJ., et al. (2010). Human Prion Diseases in the United States, *PLoS One.* 5, e8521.

Jansen, C., van Swieten, JC., Capellari, S., Strammiello, R., Parchi, P., Rozemuller, AJ. (2009). Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 80, 1386–1389.

Jin, K., Shiga, Y., Shibuya, S., Chida, K., Sato, Y., Konno, H., Doh-ura, K., Kitamoto, T., Itoyama, Y. (2004). Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology.* 62, 502–505.

Kovács, GG., Puopolo, M., Ladogana, A., Pocchiari, M., Budka, H., van Duijn, C., Collins, SJ., Boyd, A., Giulivi, A., Coulthart, M., et al. (2005). Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet.* 118, 166-174.

Kumar, N., Boeve, BF., Boot, BP., Orr, CF., Duffy, J., Woodruff, BK., Nair, AK., Ellison, J., Kuntz, K., Kantarci, K., et al. (2011). Clinical characterization of a kindred with a novel 12-octapeptide repeat insertion in the prion protein gene.. *Arch Neurol.* 68, 1165-1170..

Masters, CL., Harris, JO., Gaidusek, DC., Gibbs, CL Jr., Bemoulli, C., Asher, DM. (1979). Creutzfeldt-Jakob disease : patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol.* 5, 177-188.

Mead, S., Webb, T.E.F., Campbell, T.A., Beck, J., Linehan, J.M., Rutherford, S., Joiner, S., Wadsworth, J.D.F., Heckmann, J., Wroe, S. et al. (2007). Inherited prion disease with 5-OPRI. *Neurology.* 69, 730-738.

Nozaki, I., Hamaguchi, T., Sanjo, N., Noguchi-Shinohara, M., Sakai, K., Nakamura, Y., Sato, T., Kitamoto, T., Mizusawa, H., Moriwaka, F., et al. (2010). Prospective 10-year surveillance of human prion disease in Japan. *Brain.* 133, 3043-3057.

Parchi, P., Giese, A., Capellari, S., Brown, P., Schulz-Schaeffer, W., Windl, O., Zerr, I., Budka, H., Kopp, N., Piccardo, P., et al (1999). Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotype analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 46, 224-233.

Rosebloom, MH., Atri, A. (2011). The Evaluation of Rapidly Progressive Dementia. *Neurologist.* 17, 67-74.

Spencer, M., Knight, R. Will, R. (2002). First hundred cases of variant creutzfeldt-Jakob disease : retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ.* 324(7352), 1479-1482.

Tajima, Y., Satoh, C., Mito, Y., Kitamoto, T. (2014). Creutzfeldt-Jakob Disease with a Codon 210 Mutation : First Pathological Observation in a Japanese Patient. *Intern Med.* 53, 483-487.

Tamura, I., Hamada, S., Soma, H., Moriwaka, F., Tashiro, K. (2016). A case of pure autotopagnosia following Creutzfeldt-Jakob disease. *Cogn Neuropsychol.* 33, 398-404.

Tschampa, HJ., Neumann, N., Zerr, I., Henkel, K., Schroter, A., Schulz-Schaeffer, WJ., Steinhoff, BJ., Kretschmar, HA., Poser, S. (2001). Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 71, 33-39.

Will, RG., Ironside, JW., Zeidler, M., Cousens, SN., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., Smith, PG. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 347, 921-925..

Yamada, M. variant CJD working group, (2006). The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet.* 367, 874.

Zeidler, M., Gibbs, C. J. J. Meslin, F. (1998). *HO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease.* Geneva, World Health Organization.

厚生労働省特定疾患対策研究事業厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班. (2002). クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル 改訂版.

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. (2010). プリオン病と遅発性ウイルス感染症.

濱田晋輔. 森若文雄. (2013). プリオン病の診断と治療 WHO の診断基準と鑑別診断. *Clinical Neuroscience.* 31, 1090-1092.

深浦彦彰. (2010). 北東北における神経難病患者の医療事情-医療デバイドとは-. *臨床神経.* 50, 1069-1072.

水澤英洋. (2015). プリオン病の現状とその克服への展望. 日本内科学会雑誌 104, 1783-1809.

難病情報センター, 日付不明 プリオン病(1)クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD). [オンライン] Available at: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>