

## 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 2025 年 2 月までに 10220 例の患者情報を収集し、そのうち 5433 例をプリオン病と認定した。2024 年度には 517 例が委員会(2024 年 9 月・2025 年 2 月開催)で検討され、そのうち 372 例がプリオン病と認定された。

1999 年以降、発症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。2025 年 2 月の時点では、2014 年の 303 例が最多で、2020 年の 295 例、2021 年の 291 例が続く。また、発症から調査を経て登録されるまでには数年を要している。

登録症例全体の内訳は孤発性 CJD が 4102 例(75.5%)、変異型 CJD が 1 例、硬膜移植歴を有する CJD が 94 例(1.7%)、その他の獲得性 CJD が 1 例、遺伝性プリオン病が 1215 例(22.4%)、未分類のプリオン病が 20 例(0.4%)だった。遺伝性プリオン病の内訳は、遺伝性 CJD が 1012 例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker。以下「GSS」という。)が 194 例、家族性致死性不眠症(Fatal Familial Insomnia。以下「FFI」という。)が 9 例だった。2024 年度に登録された症例の内訳は、孤発性 CJD が 272 例、遺伝性 CJD が 90 例、GSS が 7 例、FFI が 1 例、未分類のプリオン病が 2 例だった。

### A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease。以下「CJD」という。)に代表されるプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの多彩な神経症状を呈し、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、(1)わが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、(2)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。本サーベイランスでは全国を 10 のブロックに分け、その各々に CJD サーベイランス委員(脳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、情報を収集している。

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)国立精神・神経医療研究センターに寄せられるプリオン蛋白質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、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原則実地調査を行い、診断に必要な情報を収集する。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される。

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 例ずつ検討され

る。プリオン病と認定された症例はデータベースに登録される。登録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が郵送され、死亡が確認されるまで追跡調査が実施される。

#### (解析対象)

1999年4月から2025年2月までの期間中に収集された10220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)の患者情報うち、サーベイランス委員会を経て、プリオン病と認定された5433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、氏名のイニシアル、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2025年2月までに10220例の患者情報を収集し、そのうち5433例をプリオン病と認定した。2024年度には517例が委員会(2024年9月・2025年2月開催)で検討され、そのうち372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、発症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。2025年2月の時点では、2014年の303例が最多で、2020年の295例、2021年の291例が続く。また、発症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4102例(75.5%)、変異型CJDが1例、硬膜移植歴を有するCJDが94例(1.7%)、その他の獲得性CJDが1例、遺伝性プリオン病が1215例(22.4%)、未分類のプリオン病が20例(0.4%)だった。遺伝性プリオン病の内訳は、遺伝性CJDが1012例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker。以下「GSS」という。)が194例、家族性致死性不眠症(Fatal Familial Insomnia。以下「FFI」とい

う。)が9例だった。2024年度に登録された症例の内訳は、孤発性CJDが272例、遺伝性CJDが90例、GSSが7例、FFIが1例、未分類のプリオン病が2例だった。(表1)

発病年齢の中央値(四分位範囲)は孤発性CJDが71歳(64, 77)、硬膜移植歴を有するCJDが61歳(49.2, 69)、遺伝性プリオン病が73歳(62, 81)、未分類のプリオン病が70歳(63, 75)だった。変異型CJDの1例の年齢は48歳、その他の獲得性プリオン病の年齢は75歳だった。

男女比(男/女)は、孤発性CJDが0.79(1813/2289)、硬膜移植歴を有するCJDが0.74(40/54)、遺伝性プリオン病が0.68(492/723)、未分類のプリオン病が0.82(9/11)だった。変異型CJDの1例の性別は男、その他の獲得性CJDの1例の性別は女だった。

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85.4%(3502/4102)、硬膜移植歴を有するCJDが83%(78/94)、遺伝性プリオン病が98.6%(1198/1215)、未分類のプリオン病が35%(7/20)だった。一方で、確実例が占める割合は、孤発性CJDが10%(411/4102)、硬膜移植歴を有するCJDが43.6%(41/94)、遺伝性プリオン病が12.2%(148/1215)、未分類のプリオン病が10%(2/20)だった。

プリオン蛋白質遺伝子にはコドン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95%(2539/2674)、硬膜移植歴を有するCJDが95.5%(64/67)、遺伝性プリオン病が82.5%(966/1171)、未分類のプリオン病が100%(11/11)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95%(2539/2674)、硬膜移植歴を有するCJDが95.5%(64/67)、遺伝性プリオン病が82.5%(966/1171)、未分類のプリオン病が100%(11/11)だった。ただし、プリオン蛋白質遺伝子検査が未施行の例も相当数存在するため、上記の割合は遺伝子検査を実施された例に限定して計算している。(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質の遺伝子変異によって遺伝性 CJD、GSS、FFI に分類される。登録症例全体の遺伝性プリオン病 1215 例において、主な遺伝子変異ごとの内訳は、V180I (遺伝性 CJD) が 677 例 (55.7%)、E200K (遺伝性 CJD) が 138 例 (11.4%)、M232R (遺伝性 CJD) が 138 例 (11.4%)、P102L (GSS) が 166 例 (13.7%)、P105L (GSS) が 24 例 (2%)、D178N (FFI) が 9 例 (0.7%)、その他の変異が 63 例 (5.2%) だった。10220 年度に登録された 98 例の内訳は、V180I が 66 例、E200K が 11 例、M232R が 10 例、P102L が 6 例、P105L が 1 例、D178N が 1 例、その他の変異が 3 例だった。

発病年齢 (四分位範囲) は、V180I (遺伝性 CJD) が 79 歳 (75, 84)、E200K (遺伝性 CJD) が 61.5 歳 (55, 67.8)、M232R (遺伝性 CJD) が 67 歳 (60, 73)、P102L (GSS) が 57 歳 (51, 62)、P105L (GSS) が 46.5 歳 (41, 48.2)、D178N (FFI) が 57 歳 (54, 60)、その他の変異が 67 歳 (52.5, 74) だった。

男女比 (男/女) は、V180I が 0.53 (234/443)、E200K が 1 (69/69)、M232R が 0.94 (67/71)、P102L が 0.87 (77/89)、P105L が 1.18 (13/11)、FFI が 1.25 (5/4)、その他の変異が 0.75 (27/36) だった。

コドン 129 多型でメチオニンホモ接合体 (Met/Met) の占める割合は、V180I が 76.2% (513/673)、E200K が 95.6% (131/137)、M232R が 97.8% (134/137)、P102L が 93.3% (140/150)、P105L が 0% (0/22)、FFI が 100% (9/9)、その他の変異が 90.7% (39/43) だった。一方、コドン 219 多型でグルタミン酸ホモ接合体 (Glu/Glu) の占める割合は、V180I が 100% (668/668)、E200K が 92.7% (127/137)、M232R が 99.3% (136/137)、P102L が 94.7% (124/131)、P105L が 100% (16/16)、D178N が 100% (8/8)、その他の変異が 97.6% (41/42) 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 4780 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 13.1 ヶ月、硬膜移植歴を有する CJD が 15.5 ヶ月、V180I が 23.4 ヶ月、E200K が 10.5 ヶ月、M232R が 14.6 ヶ月、P102L が 73.4 ヶ月、P105L が

183.7 ヶ月、D178N が 18.9 ヶ月、その他の変異が 18.6 ヶ月だった。

#### D. 考察

プリオン病発症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症者数も後を追って増加してくると予想される。

発症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、真に発症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。

一方で、2014 年以降で最も多い発症者数が観察されたのは 2020 年、ついで 2021 年となっている。2014 年以降の登録患者数の少なさは新型コロナウイルス感染症の流行がサーベイランス体制に影響を及ぼした可能性があるものの、2014 年のピークからすでに 10 年以上が経過しており、サーベイランスの登録患者数が真の発症者数に近づいてきているとも考えられる。

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。

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。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。<sup>1</sup>

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おり、剖検症例数は徐々に増加している。もうひとつは、硬膜移植歴を有する CJD 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、少数ではあるが硬膜移植歴を有する CJD 患者の発病が認められている。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。<sup>2</sup>しかし、2023 年度にも 1 例の登録があったように、今後も国内で硬膜移植歴を有する CJD の患者が発生する可能性があり、サーベイランスの継続が重要である。

## 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) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012. J Epidemiol. 2015 ; 25 : 8-14.
- 2) 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  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

図 1. サーベイランス登録患者数の年次推移

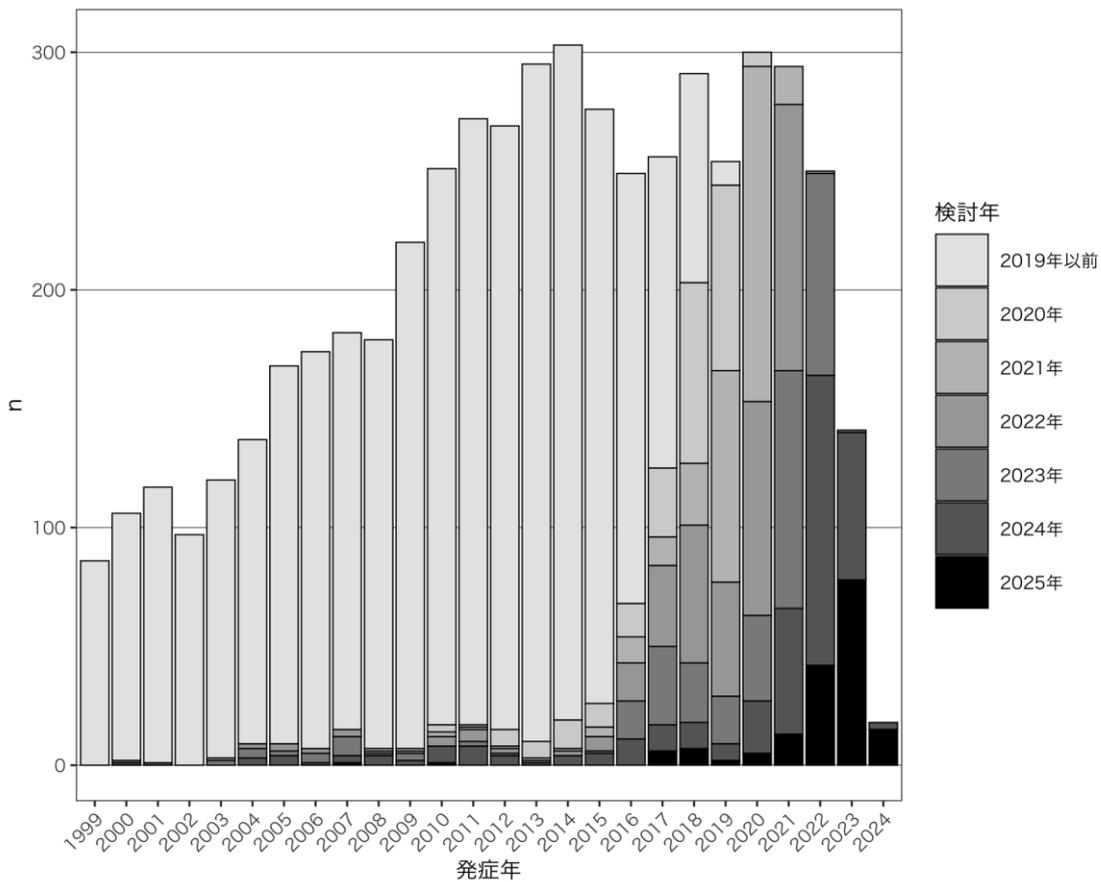


表 1. 2024 年度の登録症例の集計

	2024 年度, N = 372	2024 年度以前, N = 5,061	合計, N = 5,433
孤発性 CJD	272 (73%)	3,830 (76%)	4,102 (76%)
変異型 CJD	0 (0%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
硬膜移植歴を有する CJD	0 (0%)	94 (1.9%)	94 (1.7%)
その他の獲得性 CJD	0 (0%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
遺伝性 CJD	90 (24%)	922 (18%)	1,012 (19%)
GSS	7 (1.9%)	187 (3.7%)	194 (3.6%)
FFI	1 (0.3%)	8 (0.2%)	9 (0.2%)
未分類のプリオン病	2 (0.5%)	18 (0.4%)	20 (0.4%)

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.

表 2. 診断ごとの基本的特徴の集計

	孤発性 CJD, N = 4,102	硬膜移植歴を有する CJD, N = 94	遺伝性プリオン病, N = 1,215
<b>性別</b>			
女	2,289 (56%)	54 (57%)	723 (60%)
<b>発症年齢</b>	71 (64, 77)	61 (49, 69)	73 (62, 81)
<b>診断の確実性</b>			
確実例	411 (10%)	41 (44%)	148 (12%)
ほぼ確実例	3,091 (75%)	37 (39%)	1,050 (86%)
疑い例	600 (15%)	16 (17%)	17 (1.4%)
<b>コドン 129 多型</b>			
Met/Met	2,539 (95%)	64 (96%)	966 (82%)
Met/Val	123 (4.6%)	3 (4.5%)	204 (17%)
Val/Val	12 (0.4%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
<b>コドン 219 多型</b>			
Glu/Glu	2,651 (99%)	61 (92%)	1,120 (98%)
Glu/Lys	11 (0.4%)	5 (7.6%)	17 (1.5%)
Lys/Lys	3 (0.1%)	0 (0%)	2 (0.2%)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. 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	その他の変異, N = 63
	V180I, N = 677	E200K, N = 138	M232R, N = 138	P102L, N = 166	P105L, N = 24	D178N, N = 9	
<b>性別</b>							
女	443 (65%)	69 (50%)	71 (51%)	89 (54%)	11 (46%)	4 (44%)	36 (57%)
<b>発症年齢</b>	79 (75, 84)	62 (55, 68)	67 (60, 73)	57 (51, 62)	47 (41, 48)	57 (54, 60)	67 (53, 74)
<b>診断の確実性</b>							
確実例	72 (11%)	28 (20%)	20 (14%)	14 (8.4%)	2 (8.3%)	4 (44%)	8 (13%)
ほぼ確実例	604 (89%)	110 (80%)	118 (86%)	152 (92%)	22 (92%)	5 (56%)	39 (62%)
疑い例	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (25%)
<b>コドン 129 多型</b>							
Met/Met	513 (76%)	131 (96%)	134 (98%)	140 (93%)	0 (0%)	9 (100%)	39 (91%)
Met/Val	159 (24%)	6 (4.4%)	3 (2.2%)	10 (6.7%)	22 (100%)	0 (0%)	4 (9.3%)
Val/Val	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>コドン 219 多型</b>							
Glu/Glu	668 (100%)	127 (93%)	136 (99%)	124 (95%)	16 (100%)	8 (100%)	41 (98%)
Glu/Lys	0 (0%)	10 (7.3%)	1 (0.7%)	6 (4.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lys/Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.4%)

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.