

第5回厚生科学審議会疾病対策部会
クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 議事次第

平成16年2月12日(木)
15:00~17:00
厚生労働省共用第7会議室

1 開 会

2 議 事

- (1) 平成15年度クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する疫学調査の調査結果および解析結果について
- (2) 感染症法に基づくクロイツフェルト・ヤコブ病の届出結果について
- (3) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生数について
- (4) その他

3 閉 会

(添付資料)

- | | |
|-------|---|
| 資料1 | 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 |
| 資料2 | 感染症法に基づくクロイツフェルト・ヤコブ病(5類感染症)の届出結果について |
| 資料3 | 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生数(累計) |
| 参考資料1 | クロイツフェルト・ヤコブ病患者数の各調査による把握の状況 |

平成16年2月12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。サーベイランス委員は定期的な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。

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、平成15年10月30日に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を報告する。

【結 果】

1. 平成11年4月1日から平成15年9月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587件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち平成15年3月17日のサーベイランス委員会での報告以降、48例に関する情報がサーベイランス委員・都道府県担当専門医によって収集され、平成15年10月30日のサーベイランス委員会で報告・検討された（過去の報告例で、新たに情報収集された症例も含む）。このうち7例は既に登録されている例に関する追加情報の報告であった。1例はこれまでに報告され、登録されている症例の重複報告であった。1例は前回までにプリオン病として登録され、解析対象となっていたが、剖検による病理の情報が新たに入手され、これによりプリオン病を否定され、登録除外された。新規に検討された症例のうち3例は委員会でプリオン病を否定し、4例については保留として今後とも委員会で情報収集を継続することとなった。これらの16例を除く32例が

新たにプリオン病と判定された。前回の委員会で登録症例を409例と報告したが、これにこれらの32例を加え、上述の登録除外例（1例）を今回の解析から除外し、これまでにプリオン病として登録されたのは合計440例となった。

2. 表1に患者の性・発病年の分布を、登録例全員と新規登録例のみ（再掲）で示す。発病年は、登録例全員、新規登録例共に2001年が最も多かった。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：114人、2000年：112人、2001年：122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。

3. 表2に発病時の年齢分布を病態別に示す。全登録症例440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343例（78%）、感染性クロイツフェルト・ヤコブ病のうち硬膜移植歴を有するもの（以下、「dCJD」という。）が41例（9%）であり、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「vCJD」という）は今日まで認められていない。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31例（7%、このうち29例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。1例は未検索、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20例（5%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が1例であった。また、現在硬膜移植歴の有無を確認中、あるいはプリオン蛋白遺伝子検索中でCJDは確定しているものの分類未定例がこの他に4例存在する。全患者で見ると60歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢も64.1歳であった。dCJD及びGSSでは年齢が低い傾向が見られた。FFIの患者の発病年齢は57歳であった。

新規登録例でも同様の傾向が観察された。

主要症状・所見の出現頻度を表3に、発病から症状出現までの期間を表4に示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は244例（新規登録例では22例）で実施されており、このうち10例を除く233例で結果が判明していた。233例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは49例で、その内訳はコドン102が17例、同105が2例、同178が2例（fCJDが1例、FFIが1例）、同180が8例、同200が14例、同232が3例、extra-repeat insertional mutationが1例、詳細不詳が2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索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索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。

5. 診断は表5に示すとおりである。なお、probableおよびpossibleの症例を含めて、

すべての症例は臨床的には確実なプリオン病である。なお、この中には剖検されているが、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可能性もある。

6. 今回新たに登録された中に若年発症者（49歳以下）が4例存在した。2例は硬膜移植例（26歳と40歳）、1例はGSS（42歳）、1例（45歳）は現在硬膜移植歴の有無を調査中（CJD分類未定例）である。
7. 今回新たに登録された硬膜移植歴を有するCJD症例は5例である。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102例が登録されている。表6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発症までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は125か月（標準偏差：54か月）である。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、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。現在までに把握されている移植から発症までの最長例は1978年に移植し、275月〔約23年〕後の2001年に発症した症例であり、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あり、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7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、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

		登録例全員	新規登録例（再掲）
性	男	180 (41)	12 (42)
	女	260 (59)	20 (58)
発病年	-1995	15 (3)	0
	1996	5 (1)	0
	1997	29 (7)	0
	1998	53 (12)	0
	1999	82 (19)	0
	2000	93 (21)	3 (9)
	2001	103 (23)	12 (38)
	2002	52 (12)	9 (28)
	2003	8 (2)	8 (25)
計		440 (100)	32 (100)

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. 患者の発病時年齢分布 [病態別]

年齢 (歳)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			未定の CJD ³⁾
				家族性CJD ²⁾	GSS	FFI	
登録例全員							
10-19	2		2 (5)				
20-29	3 (1)		3 (7)				
30-39	7 (2)	3 (1)	1 (2)		3 (15)		1
40-49	28 (6)	15 (4)	5 (12)	4 (13)	3 (15)	1	
50-59	99 (22)	70 (20)	10 (24)	10 (32)	8 (40)		2
60-69	151 (34)	123 (36)	13 (32)	9 (29)	4 (20)		1
70-79	124 (28)	107 (31)	7 (17)	7 (23)	2 (10)		
80-89	26 (6)	25 (7)		1 (3)			
計	440 (100)	343 (100)	41 (100)	31 (100)	20 (100)	1	4
	440 (100)	343 (78)	41 (9)	31 (7)	20 (5)	1	4 (1)
平均(歳)	64.1	65.9	55.7	62.3	54.3	57.0	
標準偏差(歳)	11.3	9.8	16.1	10.4	11.8		
新規登録例 (再掲)							
20-29	1 (3)		1 (20)				
30-39							
40-49	3 (9)		1 (20)		1		1
50-59	7 (22)	3 (15)	2 (40)	1	1		
60-69	10 (31)	9 (45)					1
70-79	11 (34)	8 (40)	1 (20)		1		1
計	32 (100)	20 (100)	5 (100)	1	3		3
	32 (100)	20 (63)	5 (16)	1 (3)	3 (10)		3 (10)
平均(歳)	62.4	66.7	49.4	59.0	56.7		
標準偏差(歳)	11.6	5.8	17.9		14.0		

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、およびプリオン蛋白遺伝子検索中が各2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3. 主要症候・検査所見の出現頻度

	登録例全員	新規登録例（再掲）
進行性	440 (100)	32 (100)
ミオクローヌス	405 (92)	30 (94)
進行性痴呆又は意識障害	433 (98)	31 (97)
錐体路症状	328 (75)	23 (72)
錐体外路症状	309 (70)	23 (72)
小脳症状	231 (52)	19 (59)
視覚異常	162 (37)	14 (44)
精神症状	237 (54)	19 (59)
無動・無言状態	389 (88)	26 (81)
脳波：PSD	363 (82)	26 (81)
脳波：基礎律動の徐波化	380 (86)	25 (78)
MRI：脳萎縮	359 (82)	23 (72)
MRI：高信号	238 (54)	22 (69)
計	440 (100)	32 (100)

注) 括弧内は%

表4. 発病から主要症候出現までの期間 [平均と標準偏差, 月]

	登録例全員	新規登録例（再掲）
ミオクローヌス	3.2 (4.6)	2.6 (2.3)
進行性痴呆又は意識障害	1.8 (4.6)	1.9 (2.3)
錐体路症状	3.5 (6.0)	2.3 (2.2)
錐体外路症状	3.5 (6.0)	2.6 (2.9)
小脳症状	1.7 (3.9)	1.5 (2.5)
視覚異常	1.1 (1.9)	1.0 (1.6)
精神症状	2.0 (5.1)	1.1 (1.3)
無動・無言状態	4.3 (5.7)	4.2 (3.3)

注) 括弧内は標準偏差

表5. 診断分類

		definite	probable	possible	合計
s C J D	全登録例	37 (11)	286 (83)	20 (6)	343 (100)
	新規登録例 (再掲)	1 (5)	19 (95)		20 (100)
d C J D	全登録例	12 (29)	20 (49)	9 (22)	41 (100)
	新規登録例 (再掲)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	5 (100)
f C J D	全登録例	4 (13)	23 (74)	4 (13)	31 (100)
	新規登録例 (再掲)		1		1
G S S	全登録例		19 (95)	1 (5)	20 (100)
	新規登録例		3		3
F F I	全登録例		1		1
	新規登録例				0

これ以外に表2に示すように分類未定のC J Dが4例がいる。
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

definite: 病理所見で診断が確認されている。

probable: 臨床的には確実で、脳波でPSDを認めるが、病理所見が得られていない。

possible: 臨床的には確実だが、脳波でPSDを認めず、病理所見が得られていない。

fCJD, GSS, FFI

definite: 病理所見で診断が確認されている。

probable: 臨床的には確実で、プリオン蛋白遺伝子変異を認めるが、病理所見が得られていない。

possible: 臨床的には確実だが、プリオン蛋白遺伝子検索がなされておらず、病理所見も得られていない。

表6. 硬膜移植例（97例）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
1978													1	1
79				1					1					2
1980					1									1
81	1			1										2
82	3			2		1								6
83	6			1	5	1								13
84	12	2		3	1		1	2						21
85	11	1		2	1		2							17
86	10	1	2	2	2	3	1							21
87	8	2		2	1	1								14
88	1													1
89	2													2
1990														
91	1													1
合計	55	6	2	14	11	6	4	2	1				1	102

感染症法に基づくクロイツフェルト・ヤコブ病（5類感染症）
の届出結果について

	孤発性CJD	変異型 CJD*1	家族性 CJD	GSS*2	FFI*3	計
平成11年 4月～12月	82 (内 硬膜移植5)	0	4	1	0	87
平成12年	91 (4)	0	6	5	0	102
平成13年	124 (4)	0	4	0	2	130
平成14年	140 (5)	0	5	2	0	147
平成15年	113 (6)	0	2	1	0	116
平成16年 (1月28日現在)	10 (0)	0	0	0	0	10

資料：感染症発生動向調査（なお、平成15年以降については概数である。）

※1：感染症発生動向調査では「新変異型CJDと記載」

※2：GSS（ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群）

進行性の小脳症状か、痙性対麻痺のいずれか、または両方に痴呆を合併した症候群

※3：FFI（致死性家族性不眠症）

頑固な不眠、記憶障害、交感神経興奮状態、ミオクローヌスなどを認めるもの

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生数（累計）
（平成16年2月2日現在）

	発生数	備 考
日 本	0 例	
世 界	1 5 6 例	
(再掲) イギリス	1 4 6 例	・うち139例死亡 ・中国(香港)例含む
フ ラ ンス	6 例	
アイルランド	1 例	・英国滞在歴あり
イ タ リ ア	1 例	
ア メ リ カ	1 例	・在米英国人
カ ナ ダ	1 例	・英国滞在歴あり

〔 出典：UKCJDSU（英国保健省報告）[2004. 2. 2]
症例報告等 [2004. 2. 2現在で把握しているもの] 〕

クロイツフェルト・ヤコブ病患者数の各調査による把握の状況

調査例	調査対象期間	報 告	C J D全患者数	ヒト乾燥硬膜移植の既往を持つ患者数	特定疾患治療研究事業による医療受給者証交付件数
クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国疫学調査	昭和60年1月より 平成8年5月まで	公衆衛生審議会成人病難病部会中間報告 (平成8年7月31日)	766例	28例	
		公衆衛生審議会成人病難病部会最終報告 (平成9年4月3日)	829例	43例	
クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患調査 (個人への遡及調査可)	平成8年6月より 平成11年3月まで	クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成9年8月27日)	863例	46例	
		クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成10年3月16日)	891例	54例	147件 (平成9年度末)
		クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成10年8月28日)	908例	60例	
		クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成11年2月27日)	922例	61例	158件 (平成10年度末)
		クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成11年8月23日)	937例	65例	
		クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成12年3月30日)	939例	67例	
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	平成11年4月より 平成15年2月まで (3月以後も情報収集を継続中)	クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会 (平成12年10月13日)	1,029例	70例	186件 (平成11年度末)
		第1回クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 (平成13年11月7日)	1,078例	76例	215件 (平成12年度末)
		第2回クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 (平成14年7月5日)	1,186例	82例	240件 (平成13年度末)
		第3回クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 (平成15年2月12日)	1,306例	93例	
		第4回クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 (平成15年8月1日)	1,357例	97例	280件 (平成14年度末)