

# 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学

自治医科大学公衆衛生学教室

中村好一

## わが国のプリオン病疫学調査の歴史

- 緊急全国調査
  - 1996年
    - 1985年～1996年の患者を対象
- クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査
  - 1997年～1999年
- プリオン病サーベイランス
  - 1999年から現在まで

# 日本におけるCJDの記述疫学

## 緊急全国調査

(1996)

背景: BSEと変異型CJDの関連(英国)

- ✓ Will RG, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996;347:921-5.

緊急全国疫学調査

- ✓ Study question: わが国にも変異型CJD患者が存在するか?

## 結論 (1)

821 人の CJD 患者が観察した11年5か月間で報告された。

43 人はヒト乾燥硬膜移植歴を有していた。

英国で牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)との関連が疑われている変異型CJD患者はいなかった。

人口100万対年間罹患率は、男で 0.49, 女で 0.67であった。

---

## 社会的影響

硬膜移植歴を有する43例が明らかになり、訴訟などにもなった。

世界保健機関 (WHO) の勧告もあり、1997年3月末に厚生省 (当時) はヒト乾燥硬膜の使用停止と回収を決定した。

# 我が国第1例目の 変異型クロイツフェルトヤコブ病

2005年2月4日

## 我が国唯一のvCJD症例

- 発病時48歳(2001年6月) 男
- サーベイランス委員会では生存中は狐発性CJDと判定していた
  - 画像はvCJD相当
  - 脳波でPSDを認めた
- 死亡時51歳(2004年12月):全経過:42月
- 剖検:脳の病理とWesternブロットでvCJD確定診断

Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. Lancet 2006; 367: 874.

Shinde A, et al. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Neuropathology 2009; 29: 713-719.

## 感染経路に関する調査

- 1990年前半に英国に24日程度滞在、フランス、その他vCJDが発生していない欧州2か国にそれぞれ3日程度滞在。
- 硬膜移植歴などの手術歴なし
- プリオン蛋白遺伝子の変異なし(家族性CJD否定)
  - コドン129はメチオニンホモ(MM)

## 感染経路に関する調査

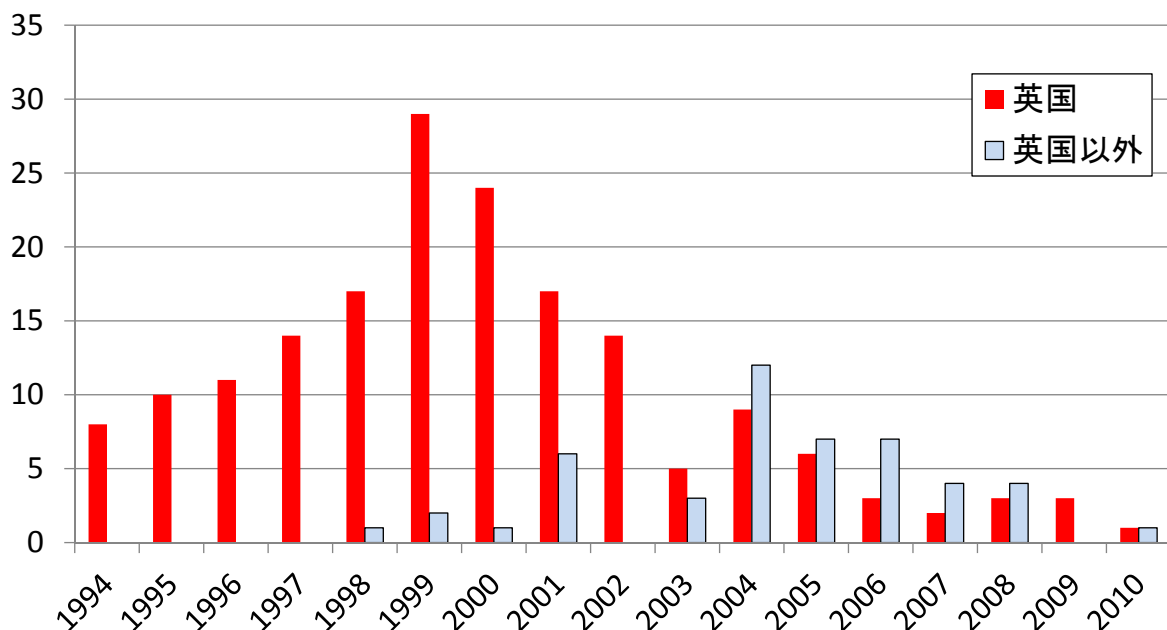
- 我が国でのBSEの報告は2001年9月が最初
  - この患者の発病の年
- フランスや日本での感染も否定できないが、英国における感染の蓋然性が高い。
  - 可能性があるものをすべて挙げ、その中で確率を検討する

# 世界での変異型CJD発生状況

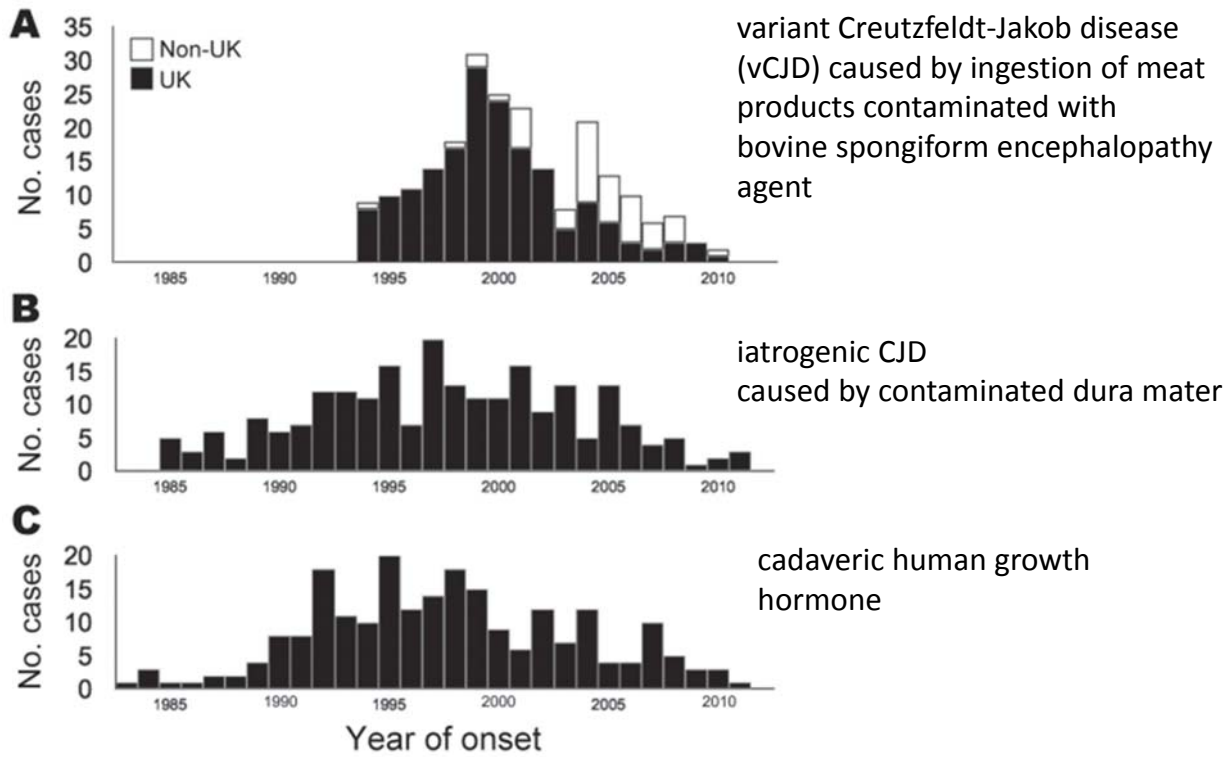
- 英国 176
  - 輸血による感染例4例(疑い例を含む)を含む
- フランス 25
- スペイン 5
- アイルランド 4
- 米国、オランダ 各3
- ポルトガル, イタリア、カナダ 各2
- サウジアラビア、日本、台湾 各1
  
- 合計 225

2012年2月現在 EUROCJD  
<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>  
 他

## vCJD発症年別患者数



Will RG. Prion 2012, May 2012, Amsterdam



Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.

Table 2. Incubation periods and clinical presentations of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, according to source of infection\*

Source of Infection	No. cases	Mean incubation period, y (range)	Clinical signs†
Dura mater graft	228	12 (1.3–30)	Cerebellar, visual, dementia
Neurosurgical instruments	4	1.4 (1–2.3)	Visual, dementia, cerebellar
Stereotactic EEG needles	2	1.3, 1.7	Dementia, cerebellar
Corneal transplant	2	1.5, 27	Dementia, cerebellar
Growth hormone	226	17 (5–42)‡	Cerebellar
Gonadotropin	4	13.5 (12–16)	Cerebellar
Packed red blood cells§	3	6.5, 7.8, 8.3	Psychiatric, sensory, dementia, cerebellar

\*EEG, electroencephalogram.

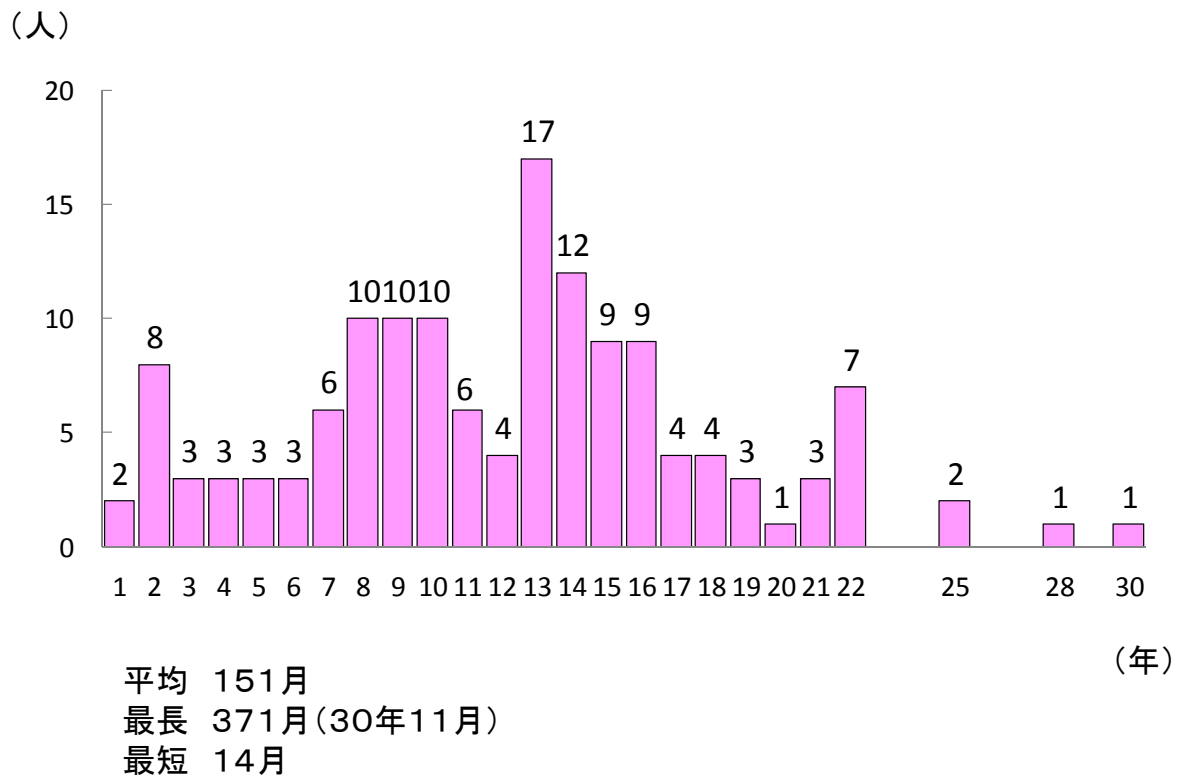
†In order of decreasing frequency.

‡Averages and ranges were 13 (5–24) y in France; 20 (7–39) y in the United Kingdom; and 22 (10–42) y in the United States.

§An additional asymptomatic but infected red-cell recipient died of an unrelated illness; another asymptomatic infected hemophilia patient who had been exposed to potentially contaminated factor VIII also died of an unrelated illness (neither is included in the table).

Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.

## 結果:硬膜移植からCJD発病までの期間



## vCJDの特徴

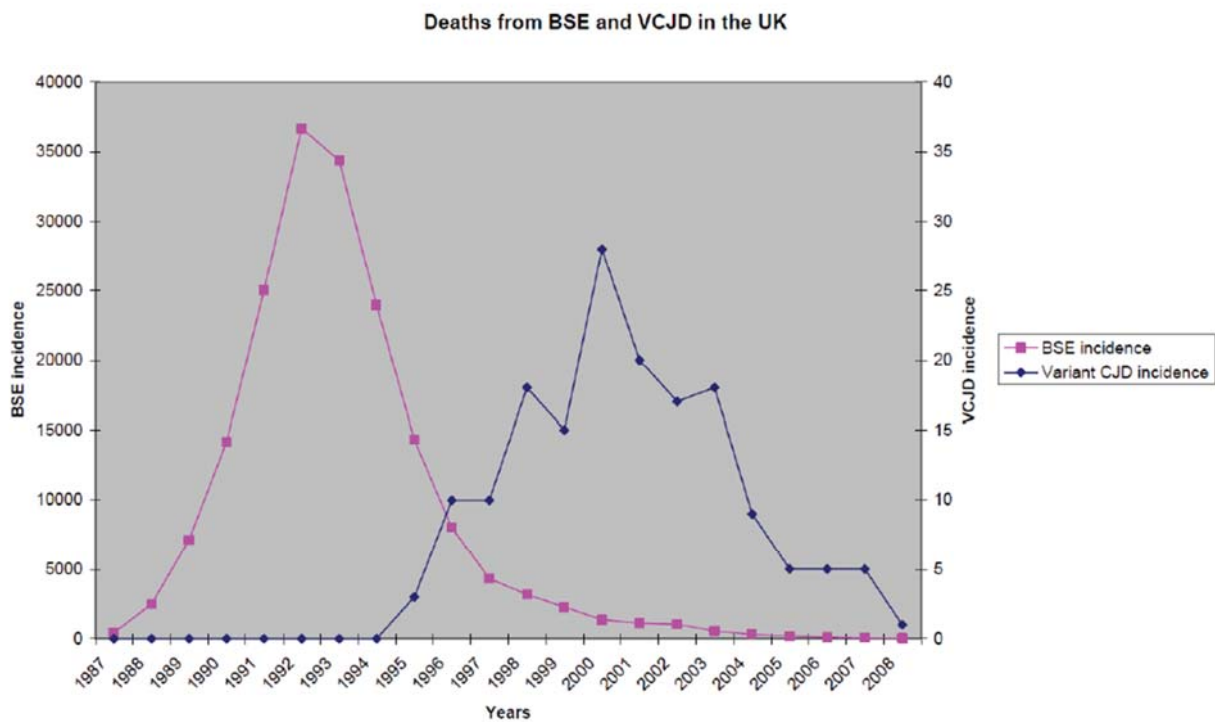
- 若年者が多い
- Codon129がすべてメチオニンのホモ(MM)
  - ヴァリンがらみ(ヘテロ: MV、VV)は確認されていない
  - ただし、輸血例で無症状、虫垂にprionが認められた症例でMVあり
    - Vがらみは 発病しない
    - 潜伏期間が長い
- 臨床症状が孤発性CJDと異なる
- 経過が比較的長い



**Table 2.** Clinical differences between Sporadic and Variant CJD

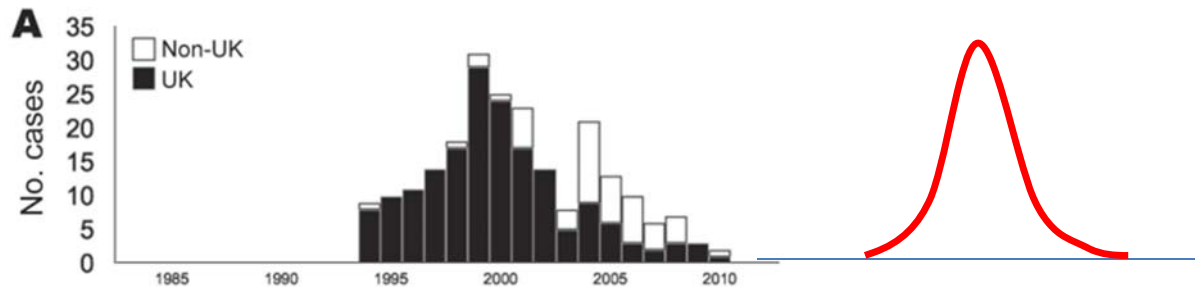
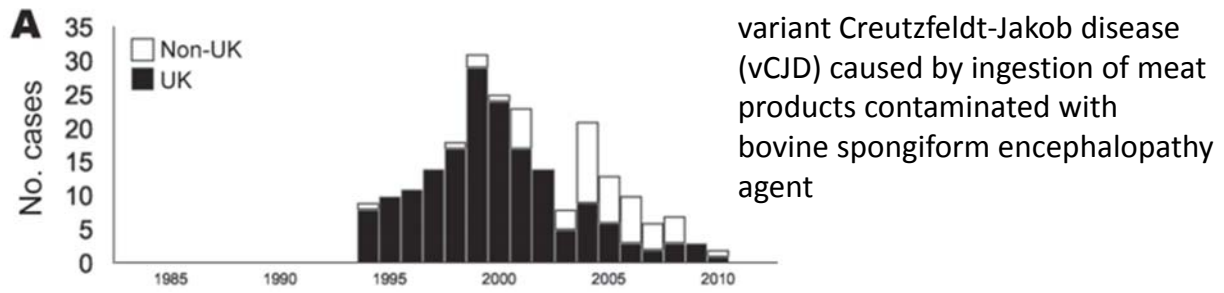
	Sporadic CJD	Variant CJD
Mean age at death (years)	67	29
Mean duration of illness (months)	4	13
Rapidly progressive dementia	Common	Rare
Psychiatric symptoms at onset	Rare	Common
Sensory symptoms	Rare	Common

Mackay GA, et al. The molecular epidemiology of variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2:217-227



**Figure 1.** Reported incidence of BSE and vCJD in the UK. Note that the scale on the left is in increments of 5000 cattle. The scale on the right is in increments of 5 vCJD cases.

Mackay GA, et al. The molecular epidemiology of variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2:217-227



Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerging Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.

**Table 4.** PRNP codon 129 distribution in the UK

	% MM	%MV	%VV
Normal population <sup>29</sup>	37	51	12
Pathologically confirmed Sporadic CJD (NCJDSU UK 1990-2005) <sup>4</sup>	65	17	18
Pathologically confirmed Variant CJD (NCJDSU 1995-2010) <sup>4</sup>	100 (N=166)	0	0

Mackay GA, et al. The molecular epidemiology of variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011;2:217-227

Table 3. Comparison of *PRNP* codon 129 genotype frequencies and incubation periods in growth hormone– and dura mater– associated cases of iatrogenic CJD\*

Category	MM	VV	Homozygotes	Heterozygotes
<b>Population</b>				
Healthy Caucasian, %†	40	10	50	50
European, with sporadic CJD, %	67	17	84	16
Healthy Japanese, %	92	0	92	8
Japanese, with sporadic CJD, (%)	97	1	98	2
<b>Infection source</b>				
<b>Growth hormone</b>				
France (111)				
Genotype frequency, %	54	15	69	31
Incubation period, y	12	9	11	17
United Kingdom (28)				
Genotype frequency, %	4	50	54	46
Incubation period, y	21	18	20	23
United States (11)				
Genotype frequency, %	55	18	73	27
Incubation period, y	21	18	20	23
Combined total (150)				
Genotype frequency, %	45	22	67	33
Incubation period, y	13	12	13	17
<b>Dura mater</b>				
Japan (54)‡				
Genotype frequency, %	96	0	96	4
Incubation period, y	16	NA	16	13
Countries other than Japan (54)§				
Genotype frequency, %	65	15	80	20
Incubation period, y	12	12	12	16
Combined total (108)				
Genotype frequency, %	81	7	88	12
Incubation period, y	14	12	14	16

\*CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; M, methionine; V, valine; NA, not applicable. All values are rounded to the nearest whole number.

†Based on several large-scale population studies (5–9).

‡Personal communication from M. Yamama, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan.

§Cases from France (11), Spain (11), Germany (10), Italy (8), the Netherlands (5), and 1 or 2 cases from each of 6 other countries with Caucasian populations.

Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.