

原 著

富士川流域における Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討

戸 田 宏 幸

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

要 旨: 1970年代以降, 静岡, 山梨両県の富士川流域に Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が多いことは知られていたが, 筆者らは同地域に位置する共立蒲原総合病院で1999年の1年間に3例の CJD 患者を経験したことから, 静岡, 山梨両県の36施設に対し, 1990年から1999年の10年間にわたる CJD 患者についてのアンケート調査を行なった. 36施設中26施設から文献例を含む合計34例の CJD 患者が確認された. 症例は男性16例, 女性18例で, 平均発症年齢は 62.5 ± 10.7 歳であった. 遺伝子変異が10/34例 (29.4%) にみられ, 全例が codon 200の変異 (CJD²⁰⁰) であり, そのうち2家系に家族内発症を認めた. 臨床所見では高率にミオクローヌス (95.7%) と脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge, PSD) (95.7%) を認め, 従来の孤発例や CJD²⁰⁰の特徴と一致していた. 過去10年間は富士川中流地区に, 1999年の1年間では下流地区に, それぞれ CJD 患者の有為な集積が確認された (ポアソン分析で $p < 0.01$). さらに CJD²⁰⁰の10例のうち8例が富士川流域 (7例が中流~下流地区) の出身であったことから, 同地区が CJD²⁰⁰の主たる集積地区と考えられた. また周辺の静岡市から三島市にかけても症例 (CJD²⁰⁰ 2例を含む) が散見され, 同地区まで含めた範囲を CJD 関連地域として注目すべきと考えた.

Key words: Creutzfeldt-Jakob 病, 富士川流域, codon 200変異, 地域集積性, Creutzfeldt-Jakob disease, basin of Fuji River, codon 200 mutation, cluster area

はじめに

富士川は笛吹川と釜無川を支流にもち, 山梨県から静岡県駿河湾に至る全長約128kmの河川である. これまで1970年代から1980年代にかけて, 富士川上流の山梨県に CJD 患者が多いことは, 赤井ら^{1)~6)}によって報告されていた. さらに1990年代に入り, 岩淵⁷⁾, 宮川^{8) 9)}らにより, 静岡県の富士川流域に codon 200の遺伝子異常をもつ CJD (CJD²⁰⁰) の家系が確認され, 富士川流域を中心に共通の祖先を持つ CJD 家系が存在する可能性が推定されてきたが, 近年の全国調査¹⁰⁾では特に地域集積性に関する指摘はなく, また同地域においても十分な疫学的検討はなされてこなかった.

共立蒲原総合病院は, 富士川河口の静岡県庵原郡に位置する約300床の総合病院であるが, 1998年4月から新たに神経内科が開設され, 横浜市立大学医学部神経内科

から筆者を含む2名の医師が派遣された. その後1999年の1年間に CJD 患者3例 (CJD²⁰⁰が2例と, 孤発例1例) を相次いで経験したため, 今回あらためて静岡, 山梨両県に1990年から1999年の10年間にわたる CJD 患者に関するアンケート調査を行ない, 当地域における CJD 34例の疫学的特徴, 特に地域集積性の有無について検討した.

対象・方法

静岡, 山梨両県の総合病院と, 神経内科, 精神科, 脳神経外科の専門病院の合計36施設 (共立蒲原総合病院と神奈川県1施設を含む) を対象に, 1990年から1999年までの10年間の CJD 患者についてアンケート調査 (アンケート用紙を郵送) を行なった. 神奈川県の1施設は, 同院に入院した CJD 2例 (横浜市大神経内科で診断) がそれぞれ静岡県と山梨県の出身者であったため, 対象

に加えた。

アンケート回答例と文献例^{7) 11) 12)}の合計34例のCJD患者に対し、1：男女比，発症年齢，罹病期間，2：既往歴，家族歴，3：臨床症状，画像所見，脳波所見，遺伝子変異，病理所見，4：診断基準による分類，5：年度別症例数，出身地別罹患率，地域集積性について検討した。診断基準に関しては1997年クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル¹³⁾を用い，症例を‘確実例’，‘ほぼ確実例’，‘疑い例’に分類した。

静岡，山梨両県の対象地域を以下のごとく分類した。ここで「富士川流域地区」とは，静岡，山梨両県の富士川（支流の釜無川と笛吹川を加える）に隣接する市，郡と定義し，さらに富士川の上流地区，中流地区，下流地区を以下の地域と定義した（図3）。

対象地域の分類：

静岡県：富士川流域下流地区，静岡・清水地区，沼津・三島地区，浜松地区

山梨県：富士川流域上流地区，富士川流域中流地区

富士川流域地区の細分類：

上流地区（山梨県中～北部地区）：甲府市，山梨市，塩山市，韭崎市，東山梨郡，東八代郡，北巨摩郡，中巨摩郡

中流地区（山梨県南部地区）：西八代郡，南巨摩郡

下流地区（静岡県地区）：富士市，富士宮市，富士郡，庵原郡

今回は各年度別の罹患率（人/100万人/年）に加え，アンケート期間の10年間の症例数から1年間の平均罹患率を算出した。静岡，山梨各県の人口は，それぞれ1999

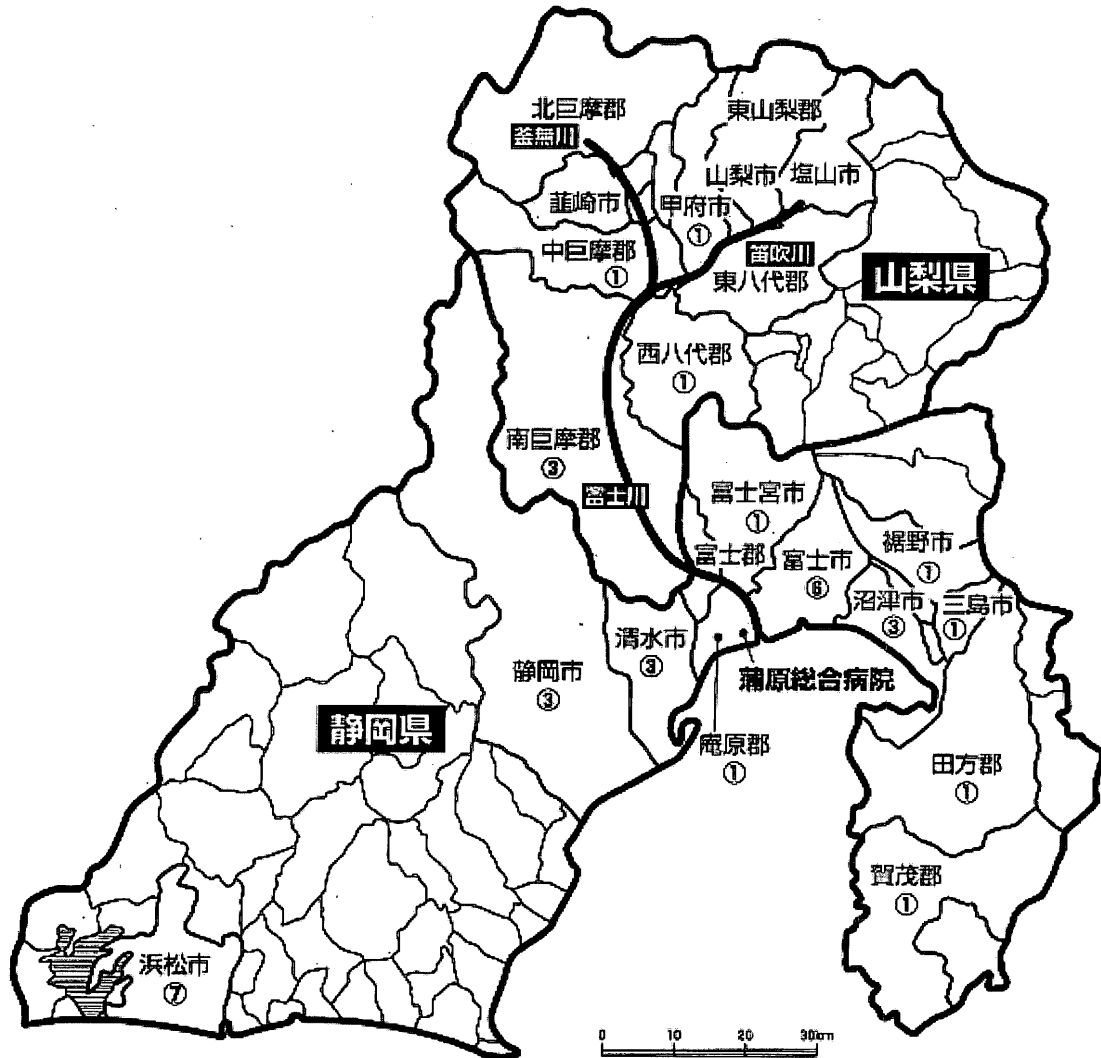


図3 出身地別症例分布

数字は各地域の症例数を示す。富士川流域地区とは，静岡，山梨両県の富士川（支流の釜無川と笛吹川を加える）に隣接する市，郡と定義し，さらに同地区を上流，中流，下流地区に分類した（本文参照）。

年11月と2000年1月の人口統計文献を参考にした。地域集積性に関しては、全国調査¹⁰⁾による1994年、95年の男女それぞれの罹患率（男性 0.86, 女性 0.91）の平均罹患率 0.88人/100万人/年をもとに、各地域での CJD の罹患期待値を算出し、ポアソン分析を用いて統計学的に地域集積性について検討した。

$$P(k) = \mu^k / k! \times e^{-\mu}$$

μ : 単位時間当たりの期待発生頻度に時間をかけた値

e : 自然対数の底 = 約2.71828

結 果

36施設中26施設（静岡県20施設、山梨県5施設、神奈川県1施設）から回答が得られ（回収率72.2%）、1990年から1999年までの10年間で34例（男性16例、女性18例）の CJD 患者が確認された。症例は静岡県出身が28例、山梨県出身が6例であった。個々の質問事項に対しすべて完全に記載されていた回答は少なかったが、各項目に対する回答を検討し有効と判断したものを結果として採用した。また性別、年齢以外ほとんどの項目に記載のなかった例が8/34例あった。

症例を分類する必要性から、遺伝子検索の結果から述べる。検索施行例は18/34例（52.9%）で、未施行例（記載なし、不明例を含む）は16/34例（47.1%）であった。遺伝子変異が確認された例（遺伝子変異例）は10/34例（29.4%）で、その全例が codon 200の変異（CJD²⁰⁰）を有し、その中で家族内発症が2家系にみられた。遺伝子変異のない8/34例（23.5%）は家族内発症もなく孤発例と考えられた。検索未施行の16/34例には家族内発症はみられなかったが、変異例が含まれている可能性がある。

るため、今回は孤発例には分類しなかった。

1) 男女比, 発症年齢, 罹病期間

男女比は1:1.1で、発症年齢（図1）は50歳代~70歳代に多く、平均発症年齢は全症例で62.5±10.7歳、孤発例8例では65.5±9.6歳、CJD²⁰⁰10例では63.5±11.9歳であった。平均罹病期間は全症例で7.3±4.0ヶ月、孤発例はアンケート時に生存者が多く算出できなかった。CJD²⁰⁰例は7.5±2.9ヶ月であった。

2) 既往歴, 家族歴

既往歴として手術歴があったのは6例で、その内容は胆石1例、結腸癌1例、帝王切開1例、肩関節骨折1例、白内障2例であった。アンケート対象期間にはヒト乾燥硬膜移植後の CJD は確認されなかった。輸血歴があったのは帝王切開の1例のみで、胆石、結腸癌の症例には輸血歴の記載はなかった。

家族歴では、34例中2例に CJD の家族内発症者がみられた（いずれも CJD²⁰⁰）。また患者の家族の遺伝子検索により、未発症ながら codon 200の変異を持つ家人が存在する CJD²⁰⁰の2家系が確認された。近親婚例はみられなかった。

3) 臨床症状, 画像所見, 脳波所見, 遺伝子検索, 病理解剖

臨床症状は、ミオクローヌス22/23例（95.7%）、進行性痴呆24/24例（100%）、錐体路症状17/22例（77.3%）、錐体外路症状12/21例（57.1%）、小脳症状10/21例（47.6%）であった。画像検査で大脳萎縮がみ

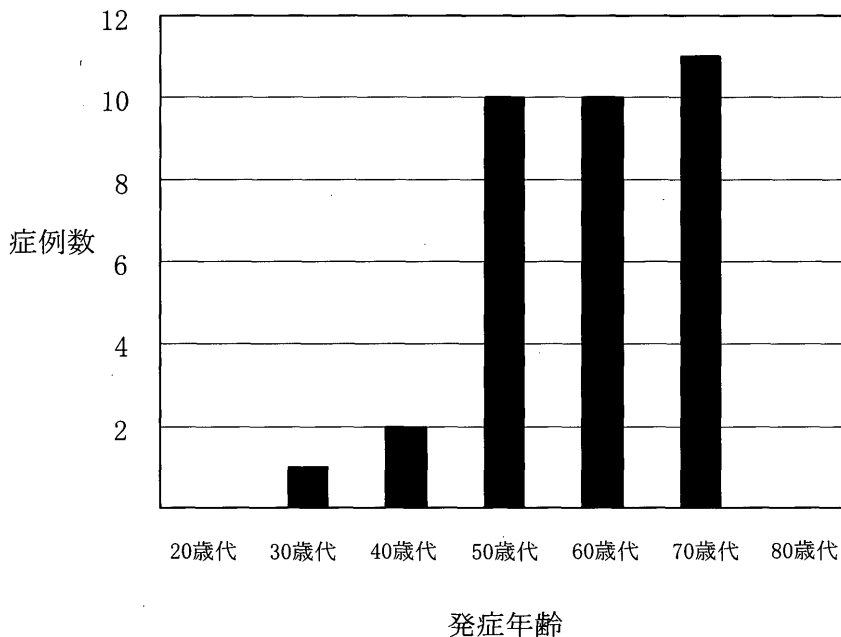


図1 発症年齢別症例数

られた例は17/21例 (80.9%) で、萎縮のなかった例は4/21例 (19.0%) であった。また MRI T2強調画像で両側基底核に高信号を認めた症例が2例と、MRI T2強調画像で大脳白質にびまん性の高信号域を呈した症例が1例¹¹⁾みられた。脳波所見では、周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge, PSD) が22/23例 (95.7%) にみられた。

病理解剖は6/34例 (17.6%) に施行されており、アンケート1例、文献例2例の合計3例 (いずれも CJD²⁰⁰) で、広範な大脳皮質神経細胞の脱落と海綿状変化を認めた。残り3例は詳細が記載されていなかった。

4) 診断基準による分類

アンケート結果から診断基準¹³⁾をもとに分類すると、'確実例' (病理診断例) が6/34例 (17.6%)、'ほぼ確実例' が17/34例 (50.0%)、'疑い例' が3/34例 (8.8%) となった。詳細が記載されておらず診断の分類ができなかった症例は、8/34例 (23.5%) であった。

5) 年度別症例数, 出身地別罹患率, 地域集積性

年度別症例数を図2に示した。1989年以前のアンケート回答例4例と文献例8例^{2)-7) 12)}の合計12例も同時に掲載した。1990年から1998年までは年間の症例数が5例以下で比較的一定していたが、1999年は9例と多かった。

出身地別の症例数と10年間の平均罹患率を表1に示し、出身地の地域分布を図3に示した。各地区10年間の平均罹患率は、富士川流域中流地区 (山梨県南部地区) が5.77で、下流地区 (静岡県地区) が1.95であった。年度別の罹患率 (表2) では、1999年の1年間の9例全例

が富士川流域地区を中心に静岡・清水地区、沼津・三島地区を加えた範囲 (静岡県8例, 山梨県1例) の出身で、そのうち5例が富士川流域地区 (中流地区1例, 下流地区4例) に集中しており、下流地区では1年間の罹患率が9.78であった。また浜松地区では1991年から1995年の5年間に集中して7例を認め、5年間の平均罹患率は2.47人/100万人/年であった。CJD²⁰⁰10例の地域分布としては、8/10例 (80%) が富士川流域地区 (そのうち7例は中流~下流地区) の出身で、他の2例は静岡・清水地区の出身であった。

地域集積性に関しては、全国の平均罹患率0.88人/100万/年に対して各対象地域の罹患率をポアソン分布で解析した結果、10年間の症例数については富士川流域中流地区にのみ有為差 ($p < 0.01$) を認めた (表3)。また1999年1年間は、富士川流域下流地区が有為に高値を示した ($p < 0.01$)。静岡市と浜松市との間の地域 (藤枝市, 焼津市, 島田市, 掛川市, 磐田市, その他) の出身者はみられなかった。

考 察

これまで1970年代から1980年代にかけて、富士川上流の山梨県に CJD 患者が多いことは既に報告されており¹⁾⁻⁶⁾、1990年代には静岡県の富士川流域に CJD²⁰⁰の家系が存在することが確認されてきたが⁷⁾⁻⁹⁾、同地域における疫学的検討は1989年の Akai らの報告¹⁴⁾のみであった。しかし近年の英国における牛海綿状脳症 (BSE) の流行とそのヒトへの感染の可能性 (変異型 CJD)¹⁵⁾、ヒト乾燥硬膜による医原性 CJD の存在^{16) 17)}が明らかになるにつれて、本疾患の重要性があらためて注目されている。今回のアンケートは回収率が72.2%と高率で多数

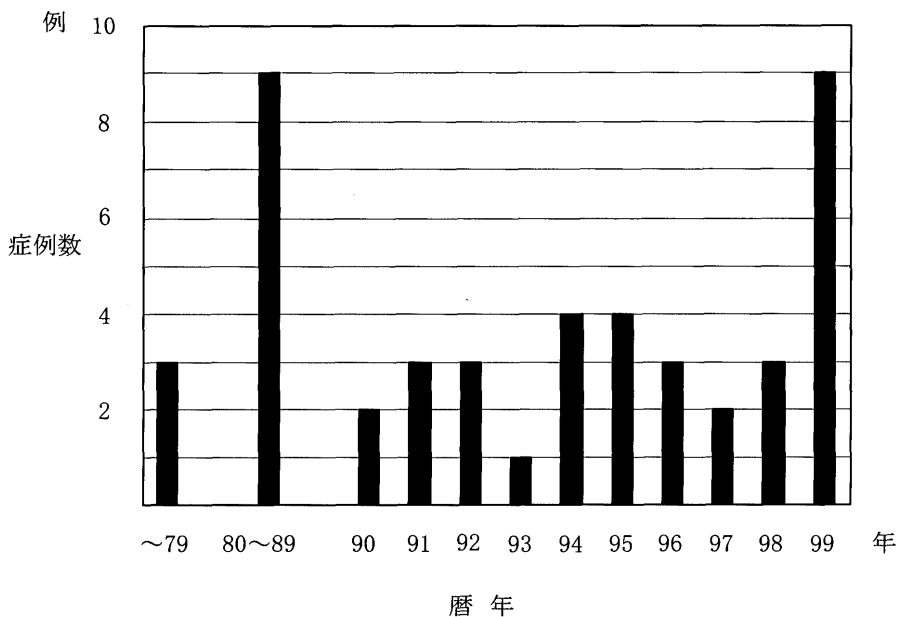


図2 年度別症例数

表1 出身地別患者数, 罹患率, 遺伝子変異

		人口	患者数 (10年間)	罹患率 (10年を1年に換算)	遺伝子変異 (CJD ²⁰⁰)
県全体	静岡県	370万人	28例	0.74	6例
	山梨県	89万人	6例	0.67	4例
	合計		34例		10例
静岡県	富士川下流地区	41万人	8例	1.95	4例
	静岡・清水地区	71万人	6例	0.85	2例
	沼田・三島地区	56万人	7例	1.25	確認できず
	浜松地区	57万人	7例	1.23	確認できず
山梨県	富士川流域地区	59万人	6例	1.05	4例
	上流地区	52万人	2例	0.38	1例
	中流地区	7万人	4例	5.77	3例

表2 特定年度の出身地別患者数, 罹患率

	患者数	罹患率
1999年度 1年間の罹患率		
静岡県(静岡～沼津) 8例, 山梨県 1例	9例	4.76
富士川流域 下流地区(静岡県地区)	4例	9.78
1991～95年(5年間)の浜松地区の罹患率		
	7例	2.47

表3 10年間の地域集積性

*富士川流域中流地区(山梨県南部地区)で有意差 ($p < 0.01$) を認めた

		人口	症例数	期待値	p
静岡県	富士川下流地区	41万人	8例	3.61	0.0267
	静岡・清水地区	71万人	6例	6.24	0.5543
	沼田・三島地区	56万人	7例	4.93	0.2378
	浜松地区	57万人	7例	5.01	0.2378
山梨県	上流地区	52万人	2例	4.58	0.9596
	中流地区	7万人	4例	0.62	0.0034*

表4 全国調査¹⁰⁾とアンケートとの比較

		全国調査(回答率 73.3%)		アンケート(回答率 72.2%)	
期 間		85~96年(11年間)		90~99年(10年間)	
症 例		794例(CJDのみ)		34例	
男女比		1:1.4		1:1.1	
平均年齢	孤発例	63.0 ± 10.4歳		全例	62.5 ± 10.7歳
	家族性	61.6 ± 11.2歳		CJD ²⁰⁰	63.5 ± 11.9歳
罹病期間	孤発例	17.8 ± 18.4ヶ月		全例	7.3 ± 4.0ヶ月
	CJD ²⁰⁰	12.1 ± 6.9ヶ月		CJD ²⁰⁰	7.5 ± 2.9ヶ月
罹患率	85~96年	男 0.49	女 0.67	90~99年	富士川中流 5.77
	94, 95年	0.85	0.91		下流 1.95
臨床症状	ミオクロヌス	85.9%		ミオクロヌス	95.7%
	脳波 PSD	82.2%		脳波 PSD	95.7%
遺伝子	孤発例*	707例(89.0%)		変異なし	8例(44.4%)
	家族性	44例(5.5%)		あり	10例(55.6%)
	CJD ²⁰⁰	11/29例		CJD ²⁰⁰	10/10例

の症例が確認されたが、今回の報告に掲載できない症例(アンケート結果以外少なくとも8例)や、対象施設以外での未確認例の存在も考慮すると、実際の症例数は更に多くなり、当地域でのCJDの集積は医療上及び疾病対策上、極めて重要な問題と言える。

以下、1985年から1996年の11年間の全国調査¹⁰⁾をもとに、今回のアンケート結果を順に検討していく(表2)。なお全国調査では、CJDの合計794例中、家族性CJD(遺伝子変異例を含む)44例とヒト乾燥硬膜移植後のCJD43例を除いた707例を孤発例と定義しているが、この中には遺伝子検索未施行例も含まれ、実際には遺伝子変異例が存在する可能性もあるため、厳密には孤発例とは断定できない(ここでは孤発例*と記す)。一方、今回のアンケートでは、遺伝子検索上変異のなかった8/34例のみを孤発例と定義し、遺伝子検索未施行の16/34例は孤発例には分類しなかった。

1) 男女比, 発症年齢, 罹病期間

男女比1:1.1は全国調査の結果(1:1.4)よりも女性の割合がやや少なかった。平均発症年齢については、アンケートの孤発例とCJD²⁰⁰例はほぼ同じ発症年齢で、全国調査の孤発例*, 家族性CJD例と一致していた。平均罹病期間は、アンケート例全体の平均が全国調査より短い結果となったが、その理由は不明である。

2) 既往歴, 家族歴

ヒト乾燥硬膜移植後のCJD(硬膜移植後CJD)は

1996年までに全国調査で43例が確認され¹⁰⁾、現在ではさらに増加しているが(2003年現在で約100例)、今回の対象期間中には症例は確認されず、静岡、山梨両県で頻度が高いことはなかった。ただし対象期間以前の1987年に、静岡県で硬膜移植後CJD(聴神経腫瘍手術後)が1例(アンケート回答例)確認されていた。

家族歴では、家族内発症者を有する症例は2家系のみであったが、施設によって何家系前までの家族歴を聴取したかに差があると思われ、家系をさかのぼれば共通の祖先に行き着く可能性もあり、今後も追跡調査が必要である。今回遺伝子検索により、CJD²⁰⁰の2家系で未発症ながらcodon 200の変異を持つ家人の存在が確認されている。古澤らの報告¹¹⁾では、CJD²⁰⁰の70歳の男性患者の弟と4人の子供のうち2人にcodon 200の変異がみられた。さらに今回のアンケート調査から、CJD²⁰⁰の43歳の男性患者の母親と姉に同様の変異を認めた。母親は85歳と高齢ながら未発症であり、遺伝子変異を持ちながらも発症しない例が存在することは病態機序を検討する上にも重要と考えるが、家族の遺伝子検査については告知やプライバシーの問題を含むため、慎重に対応すべきである。

3) 臨床症状, 画像所見, 脳波所見, 遺伝子変異, 病理所見

ミオクロヌスの出現と脳波上PSD所見が高率にみられたことは、全国調査と一致していた。画像検査では17/21例(80.9%)に大脳萎縮がみられたが、萎縮のな

かった4/21例はいずれも罹病期間が3～5ヶ月と進行が速い症例であった。

今回のアンケートでは遺伝子検索施行例が18/34例(52.9%)と多かったが、これは近年の遺伝子研究の普及に加え、既に同地域ではCJD²⁰⁰の家系が報告されていたため関心が高く、検査を行う施設が多かったことによると考えられた。全国調査では遺伝性CJDの29例中CJD²⁰⁰は11例(37.9%)で、本邦では頻度の高い変異型である。今回は変異例の10例全例がCJD²⁰⁰であり、今回のアンケートでは他の遺伝子異常は確認されなかった。CJD²⁰⁰例については地域集積性の問題との関連で後に検討する。

病理解剖例は6/34例と少なかったが、これは病理解剖の可能な施設そのものが少ない(共立蒲原総合病院も含め、特に富士川流域地区)ことや感染対策上の問題からCJDの病理解剖を行わない方針の施設があることもその理由と考えられた。記載のあった剖検例3例はいずれもCJD²⁰⁰であり、CJDに典型的な病理所見を示した。

4) 診断基準による分類

病理所見は欠くが、進行性痴呆、脳波のPSD所見の他、ミオクロウズ、錐体路/錐体外路障害、小脳症状、視覚異常、無動性無言のうち2項目以上を示し、'ほぼ確実例'となった症例が17例みられた。CJD²⁰⁰の10例は、全例が'ほぼ確実例'であった。'疑い例'は、脳波上PSDを欠くものが1例、脳波について記載のないものが1例、'確実例'、'ほぼ確実例'のいずれにも該当しない1例の合計3例であった。

5) 年度別症例数, 出身地別罹患率, 地域集積性

年度別症例数をみると、1999年の1年間の症例数は9例と突出していたが、同年はアンケートを実施した年であり症例を確実に回収できたことが一つの要因と思われる。また掲載できなかった症例(8例)や対象施設以外の未確認症例の存在も考慮すると、1998年以前の症例数もアンケート結果より多いことが推定されるため、必ずしも1999年に症例が急増したとは断定できないが、今後も調査の継続が必要である。静岡、山梨両県の県全体の罹患率(それぞれ0.74, 0.67)は全国平均と比べいずれも低値であったが、掲載できなかった症例を加えると実際の罹患率は結果より高値になるため、正確な評価はできなかった。また出身県別の症例数は、静岡県が28例、山梨県が6例と差がみられたが、各県の人口比が約4:1であるため、必ずしも山梨県の症例が少ないとは言えない。

各地区の10年間の平均罹患率をみると、富士川流域中流地区(山梨県南部地区)は人口7万人の少数地域に10年間で4例が集中し、罹患率が5.77で全国平均の約6倍

と高値を示し、また下流地区(静岡県地区)も人口41万人の地区に8例で罹患率は1.95になり、全国平均の2倍以上となった。以上をポアソン分析で解析した結果、10年間の症例数は富士川流域中流地区のみに有為差を認め、まず同地区が過去10年間におけるCJDの集積地区であることが確認された。一方、下流地区は10年間を通じて有意差がみられなかったものの、1999年の1年間の症例数はポアソン分析で有為に高値となり、下流地区にも地域集積性があると考えられた。

遺伝子異常に関しては、全国調査が遺伝子検索例の少ない時期であったことを考慮しても、家族性CJD(遺伝子変異例を含む)が44/794例(5.5%)と少数であったのに対し、アンケートでは変異例が10/34例(29.4%)と多く、しかもその全例がCJD²⁰⁰であった。さらに8/10例が富士川流域地区の出身者で、特に7/8例が中流～下流地区の出身であったことから、同地区がCJD²⁰⁰の主たる集積地区であると考えられた。実際これまで本邦におけるCJD²⁰⁰については、北九州¹⁸⁾や島根県¹⁹⁾の家系も確認されているが、大半が富士川周辺に集中しており^{7) 8) 11) 12) 20)}、今回のアンケートでは未報告例も確認され、従来の報告をさらに支持する結果となった。

しかし一方で、富士川流域地区全体の10年間のCJD患者の合計は14例であるが、その内訳としては8例のCJD²⁰⁰例の他に、遺伝子変異のない孤発例が4例(他、遺伝子検索未施行が1例、記載なしが1例)確認されていることも特筆すべき事実である。富士川流域にCJDの頻度が高い理由は、CJD²⁰⁰家系の存在によるところが大きい。今後は孤発例の存在にも注目していく必要がある。

また統計学的に有意ではないが、富士川流域地区に接する静岡県の都市圏(東側の沼津・三島地区、西側の静岡・清水地区)にも症例が散見され、特に静岡・清水地区ではCJD²⁰⁰の残りの2例が確認されていた。CJD²⁰⁰の集積を認める富士川流域中流～下流地区が両側を山に囲まれた狭い地理的条件であることを考えると、この地区の住民が現在までに北側の山梨県中央部か南側の静岡市から三島市に至る都市圏に移住していった可能性は十分に考えられ、これらの範囲までをCJDの関連地域として注目すべきと考えた。なお1990年代前半(1991年～1995年)にCJD7例が集中した浜松地区も5年間の平均罹患率が高値となったが、アンケートでは遺伝子異常のない孤発例が1例確認されたのみで、5年間の集積性の原因は不明である。

CJD²⁰⁰は臨床病理学的には遺伝子異常のない野生型と類似した特徴を持ち、これまでリビア系ユダヤ人やスロバキア人などに民族集積性があることが知られているが^{21) 21) 23)}、今回の結果から本邦でも特定の地域にCJD²⁰⁰の集積がみられることが確認され、富士川流域にCJD

が多い理由は CJD²⁰⁰家系の存在によるものと考えられる。一方同地域の疫学的特徴としては、CJD が報告されはじめた30年前から現在に至るまで毎年高頻度に症例が持続し、減少傾向がみられないという点がある。富士川中流～下流地区では、過去30年間の人口が比較的一定しており（中流地区は約2万人減少、下流地区は約5万人増加、中～下流地区全体では約3万人増加）、人口流失が少ないことも同地区で症例の発症が持続する一つの要因と考えられた。

われわれは今回のアンケート結果を2000年の日本神経学会総会²⁴⁾に報告したが、同年から開始された厚生省（現厚生労働省）によるクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会でも今回の調査結果が議題として検討され、全国規模の調査と比較しても富士川流域地区の CJD の罹患率が高いことが確認された²⁵⁾。その後の CJD の全国調査は、同委員会により全国が各地域にブロック化され、その地域の指定された施設が毎年 CJD 患者の調査（CJD が確認された施設に訪問し、患者の診察やカルテ確認など）を行なっているが、横浜市大神経内科も神奈川、静岡、山梨三県の担当施設となり毎年調査活動を継続している。

今回の検討から、富士川流域では CJD は決して稀な疾患ではなく、同地区の医療従事者は多くの機会に CJD 患者や CJD 関連対象者（未発症ながら遺伝子変異を有する CJD²⁰⁰患者の血縁者など）に接していることが推定される。CJD はいわゆるプリオン病の一つで、正常型プリオン蛋白が感染型プリオン蛋白に変換することにより神経障害が生じる conformational disease の代表的疾患である。プリオン病は、Prusiner によるプリオン蛋白説²⁶⁾が提唱されて以降、現在まで分子・遺伝子レベルの病態機序の解明にめざましい進歩がみられているが、実際の臨床の場では疾患の診断と患者の感染対策が重要な問題となっている。1999年には WHO（世界保健機関）からプリオン病の感染対策に関するガイドライン^{27) 28)}が発表されたが、発症直前・直後の患者や CJD 関連対象者に使用した各種医療器具（検査・手術器具）に対する感染対策や、献血により提供された血液および血液製剤についての対応はきわめて困難である。CJD は血液での感染力は低いとされるものの実験的には感染性が証明されており、Creange ら²⁹⁾によれば、肝移植後に CJD を発症した1例は、移植時に投与されたアルブミン製剤の提供者が後に CJD を発症したため、アルブミン製剤から感染した可能性も否定できないとしている。献血に関しては、供血者が後に CJD と判明した場合はその血液製剤を回収することが厚生労働省から通知されているが、同地区のように患者および関連対象者が相当数存在すると推定される地域での感染対策は十分とはいえない。

以上今回のアンケート結果は、地域医療上（ことに感

染対策上）、極めて重要な問題であるが、一方では限られた地域における疾患集積性（特に CJD のように遺伝性、感染性を有し、難治性疾患の場合）ということになると、地域住民に与える影響も大きく、差別、偏見の原因になりうることも十分考慮しなければならない。CJD²⁰⁰の地域集積性があり、高頻度の発症を持続する同地区においては、早急に解決すべき問題が山積している。今後も疫学調査を継続し、同地区の CJD の実態を把握しつつ、慎重に対策を検討していくことが肝要である。

文 献

- 1) 赤井淳一郎：クロイツフェルト・ヤコブ病。星野書店，1984。
- 2) 赤井淳一郎，熊谷紀元，ほか：Creutzfeldt-Jakob 病失調型（Brownell-Oppenheimer）の1例。臨床神経，**16**: 124-131, 1976。
- 3) 赤井淳一郎，加藤雄司，ほか：Creutzfeldt-Jakob 病の従兄弟例。神経進歩，**23**: 472-483, 1979。
- 4) 杉田多喜男，田所 衛，ほか：Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的考察。聖マリアンナ医大誌，**5**: 556-565, 1977。
- 5) 川井 充，高津成美，ほか：Creutzfeldt-Jakob 病の従兄妹例。神経内科，**15**: 165-171, 1981。
- 6) Yamamoto T, Nagashima K, et al: Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Japan Three cases in a family with white matter involvement. J Neurol Sci, **67**: 119-130, 1985。
- 7) 岩淵 潔，遠藤青滋，ほか：コドン200の変異（Glu→Lys）をもつプリオン病の2家系。脳神経，**46**: 349-354, 1994。
- 8) 宮川朋大：富士川流域の Creutzfeldt-Jakob 病の研究—プリオン蛋白遺伝子コドン200異常の集積性を中心に—。横浜医学，**50**: 645-655, 1999。
- 9) Miyakawa T, Inoue K, et al: Japanese Creutzfeldt-Jakob disease patients exhibiting high incidence of the E200K PRNP mutation and located in the basin of a river. Neurological Res **20**: 684-688, 1998。
- 10) 佐藤 猛，宗像 紳，ほか：クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学と臨床像。Annual Review 神経，後藤文男ほか（編），309-317，中外医学社，1998。
- 11) 古澤英明，伊藤博明，ほか：家族性 CJD。2. コドン200変異例。Dementia, **8**: 439-446, 1994。
- 12) 河内葉子，岡田雅仁，ほか：プリオン蛋白コドン200変異（Glu→Lys）をもつ山梨県出身の Creutzfeldt-Jakob 病の兄弟例。脳神経，**49**: 460-464, 1997。
- 13) 佐藤 猛ら（厚生省特定疾患調査研究事業監修）：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル，1997。
- 14) Akai J, Ishihara O, et al: Creutzfeldt-Jakob disease in

- Japan: An epidemiological study done in a select prefecture between 1976 and 1986. *Neuroepidemiology*, **8**: 32-37, 1989.
- 15) Will RG, Ironside JW, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, **347**: 921-925, 1996.
- 16) Thadani V, Penar PL, et al: Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. Case report. *J Neurosurg*, **69**: 766-769, 1988.
- 17) Sato T, Hoshi K, et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, January 1979-May 1996. *MMWR*, **46**: 1066-1069, 1997.
- 18) Inoue I, Kitamoto T, et al: Japanese family with Creutzfeldt-Jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. *Neurology*, **44**: 299-301, 1994.
- 19) 妹尾晴夫, 稲垣卓司, ほか: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 4 例 (コドン200点変異 1 家系) の臨床症状の検討. *精神神経誌*, **100**: 1125, 1998.
- 20) 北島和人, 塩澤順子, ほか: コドン200に変異 (Glu→Lys) がみられた Creutzfeldt-Jakob 病の 2 症例. *臨床神経*, **36**: 1012, 1996.
- 21) Goldfarb LG, Korczyn AD, et al: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet*, **336**: 637-638, 1990.
- 22) Hsiao K, Meiner Z, et al: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*, **324**: 1091-1097, 1991.
- 23) Goldfarb LG, Mitrova E, et al: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet*, **336**: 514-515, 1990.
- 24) 戸田宏幸, 波木井靖人, ほか: 富士川流域における Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討. *臨床神経*, **40**: 1403, 2000.
- 25) 戸田宏幸, 黒岩義之: 富士川流域における Creutzfeldt-Jakob 病の疫学調査. 厚生省 CJD サーベランス委員会, 東京, 2000, 7.
- 26) Prusiner SB, Bolton DC, et al: Further purification and characterization of scrapie prions. *Biochemistry*, **21**: 6942-6950, 1982a.
- 27) WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999.
- 28) 戸田宏幸, 岸田日帯, ほか: プリオン病の感染対策. *神経進歩*, **47**: 119-125, 2003.
- 29) Creange A, Gray F, et al: Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol*, **38**: 269-272, 1995.

謝 辞

今回の報告に当たり, アンケート調査にご協力いただいた静岡, 山梨, 神奈川県各施設の先生方, 遺伝子解析を施行していただいた東北大学医学部病態神経学, 北本哲之先生に深謝致します。

アンケートにご協力いただいた施設 (26/36施設)

静岡県 (20施設)

静岡市, 清水市: 国立静岡病院, 静岡市立病院, 静岡済生会病院, 静岡赤十字病院, 静岡厚生病院, 清水市立病院, 清水厚生病院

東部地区: 沼津市立病院, 順天堂伊豆長岡病院, 伊豆通信病院

西部地区: 焼津市立病院, 榛原総合病院, 浜松医科大学, 浜松医療センター, 聖隷浜松病院

富士, 富士宮市: 富士市立中央病院, 大富士病院, 鷹岡病院, 富士宮市立病院

庵原郡: 共立蒲原総合病院

山梨県 (5 施設)

中部地区: 山梨医科大学, 県立中央病院

南部地区: 飯富病院, 鰍沢病院, 市川大門病院

神奈川県 (1 施設)

横浜市: 宮崎脳神経外科病院 (横浜市大神経内科で診断し, 同院に転院した 2 例がそれぞれ山梨県, 静岡県出身であったため対象に加えた)

Abstract

A RETROSPECTIVE STUDY OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE (CJD)
IN THE BASIN OF THE FUJI RIVER DURING THE TEN-YEARS FROM 1990 to 1999

Hiroyuki TODA, M.D.¹⁾, Yasuhito HAKII, M.D.¹⁾, Akiyo TANIGAWA, M.D.²⁾, and Yoshiyuki KUROIWA, M.D.¹⁾

¹⁾*Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine*

²⁾*Department of Neurology, Hadano Red Cross Hospital*

An epidemiological study of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) was carried out during the period between 1990 and 1999. A total of 34 cases with CJD was collected from the information provided by neurologists, psychiatrists, and neurosurgeons in Shizuoka and Yamanashi Prefecture. There was no significant difference between males and females. The average age of onset was 62.5 years, with high occurrence seen in patients in their fifties, sixties, and seventies. The mean duration of CJD was 7.3 months. There were no cases with a cadaveric dural graft. There were two families with CJD patients having codon 200 mutations. Myoclonus occurred in 95.7% of cases and there were electroencephalographic (EEG) tracings with periodic synchronous discharges (PSD) in 95.7% of the cases. Ten patients had a mutation at codon 200 of prion protein gene (CJD²⁰⁰). In the middle reaches of the Fuji River basin (Yamanashi Prefecture), the retrospective incidence of CJD between 1990 and 1999 was 5.77 cases/million/annum; highly significant clustering ($p = 0.01$) was confirmed in this area. The point prevalence rate in 1999 at the lower reaches of the Fuji River (eastern part of Shizuoka Prefecture) was 9.78 cases/million/annum. These results demonstrated significant clusters of CJD patients at the middle and lower reaches of the Fuji River. The incidence of CJD²⁰⁰ appeared to be much higher in these areas than other areas in Japan.