
秋田県でみられた Creutzfeldt-Jakob 病

Creutzfeldt-Jakob diseases in Akita

秋田県立脳血管研究センター・病理

吉田 泰二*

はじめに

ここ数年、秋田県の臨床医（神経内科医あるいは神経放射線科医）の集会で、県内では Creutzfeldt-Jakob 病（以下CJD）の頻度が高い印象との話があった。これは剖検例の結果ではなく臨床的にあるいは放射線学的に CJD が最も疑われるとした症例（6）についてであって、それら症例について追跡調査や転帰について検索したものではなかった。

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の中にプリオン病および遅発性ウイルス感染に関する調査研究班が組織されている（3）。この班研究の中でプリオン病に関するサーベイランス委員会が活動し、秋田県ではCJDの発生頻度がやや高い傾向があるとする委員の意見もある。

一方、感染性 CJD や遺伝子異常を伴う家族性 CJD よりも頻度の高い弧発性 CJD（sCJD）は、現在ではプリオン蛋白遺伝子の正常多型および異常プリオン蛋白質のタイプイングから6種類に分類され（4）、従来のsCJDの臨床的分類とは必ずしも対応していない（6）。従って、従来の古典型 CJD の診断基準はMet/Metのtype I（MM I）に対してあてはまり、その他のタイプについては今後の診断基準作成も必要となってくる。

こうした状況を踏まえ、本研究では秋田県の剖検例について過去に遡って調査し、倫理的および社会的配慮を行いながら病理組織学的解析、遺伝

子解析およびウェスタン・ブロット（WB）によるプリオン蛋白のタイプイングを行った。

材料と方法

CJD 症例は、日本病理学会刊行の日本剖検輯報に登録されている県内の病院からの症例および県内の病院に保存されている症例で、著者が光顕標本を観察し、海綿状変化、神経細胞脱落、グリオシスの程度および分布から CJD の特徴を示し病理診断が可能であった症例は24例であった。このうち1例は他県の在住で、秋田県内の病院で死亡された症例のため、本研究から除外し、23例を対象とした。各症例について、臨床所見、検査所見、プリオン蛋白遺伝子の正常多型、プリオン蛋白質のタイプイング（この両者は東北大北本教授による）、病理所見、およびプリオン免疫染色所見について検討した（表1）。

結果

症例は男性16名、女性7名、年齢は48歳から79歳（平均67.1歳）であった。臨床経過は2月15日から5年で平均1年8ヵ月であった。

23例は1982年から2005年（24年間）に剖検された。2004年6月まで23年間の秋田県の人口の平均は121.7万人であったので、これを1年間の人口100万人当りに換算すると0.79人であった（表2）。各症例の現住所は4市10町に渡っていた。このう

* Yasuji Yoshida: Department of Pathology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita

表 1 症例の概要

症例番号	年齢	性	初発症状	ミオクローヌス	PSD	コドン129	プリオン蛋白質型	臨床経過	脳重(g)	病理組織所見	プリオン免疫染色
1	74	男	幻覚, シビレ	+	+	MM	I+(II)	4m	1,100	CMに古い病変; 大脳にSp; 小脳病変(-)	S+P
2	72	女	左違和感, フラツキ	+	+	MM	I	2y	670	大脳・小脳皮質, BG, 視床の高度変性	S
3	73	男	右手脱力, 振戦	+	-	V1801	II**	9m	1,150	大脳皮質に高度のSp; BGとDMは中等度変性; 小脳変性(-)	S
4	58	男	発動性低下	-	-	MM	II	1y6m	1,250	DMとOliveに変性, 大脳皮質にSp; 小脳皮質変性(-)	S
5	70	男	フラツキ, 痲呆	-	-	VV	II	8m	1,160	大脳・小脳皮質のSpと変性; BGの変性; 視床は軽度変性	S+P
6	69	男	痲呆	+	+	MM	I	1y3m	1,120	大脳・小脳皮質の高度変性; 視床変性(-)	S
7	76	女	フラツキ	-	-	VV	II	1y	1,270	大脳・小脳皮質のSpと変性; BGと視床の中等度変性	S+P
8	74	男	運動拙劣	+	+	MM	I	4m15d	1,300	大脳・小脳皮質のSpと変性; BGと視床の変性	S
9	57	女	集中力低下	+	+	/	/	5y	775	大脳・小脳皮質のSpと変性; 白質の高度変性	S
10	79	男	意識障害	+	+	MM	I	2m25d	1,200	大脳・小脳皮質・線条体, DMのSpと軽い変性	S
11	65	男	動作緩慢	n.r.	+	/	/	1y9m	1,000	大脳・小脳皮質のSpと高度変性; 線条体, 視床の変性	S
12	67	女	痲呆	n.r.	+	(Dural) /	(CJD) /	5y	770	大脳皮質, 線条体の高度変性; 小脳皮質に軽度Sp	大小のP
13	78	男	痲呆	+	+	MM	I	4m	1,200	大脳・小脳皮質のSpと変性; BGとDMにもSp	S
14	55	女	痲呆	+	+	/	/	1y9m	785	大脳・小脳皮質・BG・視床の高度変性	陰性
15	70	男	右手振戦	-?	+	MM	I	1y9m	**500	大脳・小脳皮質の高度変性; 線条体・DMの中等度変性	陰性
16	59	女	右上肢シビレ	+	-	/	/	8m	1,025	大脳・小脳皮質, BG・DM・Oliveの高度変性	S
17	71	男	足のシビレ	-	-	/	/	3y	***300	大脳・小脳皮質, BGの高度変性	S
18	77	女	頭重感	+	+	MM	I	2y1m	890	大脳・小脳皮質, 白質の高度変性	S
19	48	男	痲呆	+	+	/	/	6m	1,100	大脳・小脳皮質のSpと中等度変性	/
20	65	男	左手シビレ	+	+	/	/	2m15d	1,280	大脳皮質の高度のSp, 軽度の変性; 小脳の軽度Sp	/
21	56	男	めまい	+	+	/	/	2y7m	n.r.	大脳・小脳皮質・白質の高度変性	S
22	64	男	フラツキ	+	+	/	/	6m10d	1,140	大脳・小脳, BG, 視床の高度変性	陰性
23	67	男	痲呆	+	+	/	/	9m	1,120	大脳・小脳, BG, 視床の高度変性	S
(平均) 17.7m											
n. r.: not recorded; /材料なし; m, month; d, day; y, year *バンドはtype IIであるが, 2糖鎖バンドが出ない; **右半球と小脳; ***左脳半分 CM, Centromedian nucleus; Sp, sponginess, S, synaptic type; P, plaque type; BG, basal ganglia; DM, dorsomedian nucleus											

ち人口の多い上位2市では24年間にそれぞれ9例および2例で, 1年間の人口100万人当りに換算すると1.22人および1.49人であった。残りの2市と10町では24年間にそれぞれ1例が剖検された。この市町における同様の換算では0.93から6.48人であった。これらの町を含む郡単位でみると, 1郡つまりE郡が人口100万人当り1年に2.90人であり, その他の郡では1.55人以下であった。

23例の中で, 剖検時の凍結組織が保存されていないあるいは行方不明等で, 遺伝子およびプリオン蛋白質の検索不可能が11例あった。この中には手術時に人工硬膜が使用された既往があつてCJDを発症した1症例, 臨床検査でPSDを認めない症例が2例(これらはいずれもシナップス(S)型のプリオン沈着を認めた)が含まれている以外は, 臨床所見と, 病理組織標本からsCJDと考えられ

表2 CJDの頻度

	人口 (万人, 23 年間の平均)		24 年間の症例数		100 万人/年	
秋田県	121.7		23		0.79	
A 市	30.7		9		1.22	
B 市	5.6		2		1.49	
C 市	4.5		1		0.93	
D 市	4.2		1		1.00	
E 郡	7.2		5		2.90	
	i 町	1.6	1		2.64	
	j 町	1.5	1		2.79	
	k 町	1.2	1		3.44	
	l 町	1.0	1		4.35	
	m 町	0.8	1		4.97	
	他	1.1	0		0.00	
F 郡	8.1		3		1.55	
	n 町	1.4	1		3.01	
	o 町	0.6	1		6.48	
	p 町	0.7	1		6.33	
	他	5.4	0		0.00	
G 郡	4.9		1		0.85	
	q 町	2.0	1		2.05	
	他	2.9	0		0.00	
H 郡	12.2		1		0.34	
	r 町	1.2	1		3.57	
	他	11.1	0		0.00	

た。しかし、MM I あるいはMV I を特定することは不可能であった。

遺伝子およびプリオン蛋白の解析は 12 例について行われた。この中にはコドン180がMetからIleへの点変異を認める家族性CJDが1例あり、他の11例は全てsCJDであった。sCJDにはコドン129がVal/Valでプリオン蛋白がII型(VV II)が2例、Met/Metで蛋白がII型(MM II)が1例含まれていた。VV IIの2例はいずれも経過中にミオクローヌスおよびPSDは認められなかった(1)。MM IIの1例では病変が視床型および皮質型の混合型であったが経過中ミオクローヌスおよびPSDは認められず、小脳皮質病変もみられなかった。

異常プリオンに対する免疫染色では、23例中2例でパラフィン・ブロックが行方不明、3例でプリオン免疫染色が陰性であった。免疫染色陽性であった18例についてみると、VV IIの2例とMM Iの1例がS+プラック(P)型、硬膜CJDの1例がP型を示した。それ以外は、いずれもS型であった。

考察

剖検例から見た秋田県のCJDの頻度

1982から2005年までの24年間に県内に現住所を持つCJDの剖検例が23例存在した。この数値は人口100万人/年に換算すると0.79人となり、全国的発症頻度と同様である(1, 3)。これらの症例を現住所の市町村で分けると、上位2市以外では、全例が県南部の症例で、県北部からの症例は見られなかった。県南部の各町では、現在まで各1例の剖検であったが、これを郡としてまとめると1つの郡において人口100万人/年当たり2.90人と高値であった。その他の郡では、0.34から1.55であった。これは県内のCJD発生に地理的要因があることを示唆しており、その背景および今後の動向に注意を払う必要があると考えられた。

CJDの病型の動向

24年間を前半および後半で分けると、前者は9例、後者は14例であった。同様に、1986から1995年までの10年間は6例で、1996から2005年までの10年間は12例であった。こうした調査はアイルランドでも発表されている(2)。前半10年の6例の

うち、3例でプリオン遺伝子と蛋白の検索が行われ、いずれもMM Iであった。後半10年の12例では、硬膜CJDが1例、家族性CJDが1例、VV IIが2例、MM IIが1例、MM Iが5例、検索不能例が2例あった。後半10年に稀な症例が多く含まれているが、これには診断技術の向上やCJDに対する意識の向上など各種の要因が関与していると思われる。本報告では画像所見は割愛したが、臨床と画像解析は今後も益々重要で、症例の慎重な追跡と、病理のみならず遺伝子および蛋白も含めた検索が重要と考えられた。

謝辞

本研究は、東北大学プリオン蛋白研究部門・北本哲之教授、秋田大学第一病理・西川祐司先生、秋田赤十字病院神経内科・石黒英明先生、中通総合病院病理・小野巖先生、由利組合総合病院病理・杉田暁大先生の御協力をいただきました。深謝致します。

文献

- 1) Fukushima R, Shiga Y, Nakamura M et al.: MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion gene and

- PrPsc type2 in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75: 485-487, 2004
- 2) Horan G, Keohane C, Molloy S et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in Ireland: 3. Epidemiological aspects 1980-2002. *Eur Neurol* 51: 132-137, 2004
- 3) 中村好一, 渡辺至, 佐藤猛ほか: クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果。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イルス感染に関する調査研究。平成15年度研究報告書, p33-39, 2004
- 4) Parchi P, Giese A, Capellari S et al.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46: 224-233, 1999
- 5) 疾病対策研究会 (監修): クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル (改訂版), 厚生労働省特定疾患対策研究事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」(班長・北本哲之), 2002
- 6) 山田正仁: ヒトのプリオン病の診断. *神経進歩* 47: 59-67, 2003

この論文は、平成17年7月23日(土) 第19回老年期痴呆研究会 (中央) で発表された内容です。