

---

## シンポジウム

---

### 各科領域におけるウイルス病学の進歩

Recent Progress in Medical Virology of Five Etiologies

第 449 回新潟医学会

日 時 平成元年 6 月 17 日 (土) 午後 1 時 50 分～3 時 50 分

会 場 新潟大学医学部有壬記念館 2 階大会議室

司 会 浜田忠弥教授 (ウイルス学)

演 者 森 茂 (神経内科), 松山東平 (細菌学), 小池 正 (第一内科), 高橋益広 (第一内科), 小方則夫 (第三内科), 久保田康夫 (茨城県)

発言者 金沢光男 (柏崎中央病院), 荻部久子 (西蒲原西川町開業), 光山正雄 (細菌学)

註: 演題 3) ヒトパルボウイルスによる造血障害, は都合により小池 正氏講演, 高橋益広氏執筆となった (司会).

司会 今回のシンポジウム・テーマは“各科領域におけるウイルス病学の進歩”ということで, 主として臨床の現場でウイルス病に取り組んでいらっしゃる先生方に演者になっていただきました. 森先生には中枢神経系, 松山先生には呼吸器系, 小池先生には造血系, 小方先生には消化器系, 久保田先生には周産期, それぞれのウイ

ルス感染症についてお話いただきます. 演者の方々には自前のデータについてお話いただくわけで, 本学関係者により, このような形でシンポジウムが組めますことを大変心強く思っております. では早速, 第一席, 森先生からお願い致します.

#### 1) クロイツフェルト・ヤコブ病

(その研究に関する最近の動向, および新潟県における疫学・臨床像について)

新潟大学脳研究所神経内科 森 茂

The Epidemiological and Clinical Studies of Creutzfeldt-Jakob  
Disease in Niigata Prefecture

Shigeru MORI

Department of Neurology, Brain Research  
Institute, Niigata University

Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease was surveyed in Niigata Prefecture, where a

---

Reprint requests to: Shigeru MORI,  
Department of Neurology, Brain  
Research Institute, Niigata University,  
Asashimachi-Dori 1, Niigata City,  
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町  
新潟大学脳研究所神経内科

森 茂

total of 13 cases were recognized during the 25 years of May 1965 to May 1990. Nine cases were diagnosed clinicopathologically and 4 cases clinically. Incidence by sex was 3 males and 10 females, and age of onset ranged from 25 to 81 years old. During the surveillance of 25 years, the incidence was markedly high in the recent 4 years (1986~1989) giving 9 cases, as compared with 4 cases in the past 21 years (1965~1985). When based on the population of 2.469 million in Niigata Prefecture (April 1, 1988), this recent 4 year incidence accounted for a minimal annual incidence rate of 0.40~1.21 (mean 0.91) and a minimal annual prevalence rate of 0.81~2.43 (mean 1.92) per million, each. This recent high incidence may depend partly on increasing interest of physicians in the disease and partly on advancing diagnostics with CT and MRI, that capable of ruling out alike diseases manifesting similar clinical symptoms but distinct tissue alterations. For the geographical distribution of the disease, Shibata City, a local town in the northeast area of Niigata Prefecture, proved a hot spot, where 3 cases were confirmed in less than 3 years of December 1986 to June 1989; however, neither familiar nor etiological correlation was found among these cases, though one case, a 25-year-old patient, was suspected to be caused by a contaminated dura matter. For iatrogenic concern to the disease, 3 out of the total 13 cases had the past history of neurosurgical operation.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, Niigata Prefecture, epidemiology

クロイツフェルト・ヤコブ病, 新潟県, 疫学

## はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は、進行性の痴呆を主症状とする、ヒトの致命的な脳症である。病理組織学的には、通常のウイルス性脳炎像を示さず、いわゆる変性像を示す。だが、他の例えばアルツハイマー病などとは違って、他動物への伝播が可能で、伝播された動物で明らかに感染力価の上昇がみられる。この点で、病理組織学的には変性疾患だが、これを引き起こしているのは伝播性病原体なのである。そのため、本病原体の本態については不明な所が多いが、ウイルス学、あるいは中枢神経感染症の領域で記載されて来ている。私達も患者脳より CJD 病原体の小動物への伝播に成功し、長年研究を続けてきた<sup>1)2)</sup>。

本シンポジウムでは、CJD 病原体の研究に関する最近の動向、そして新潟県における CJD の疫学・臨床像について述べる。

### 〔CJD 病原体の研究に関する最近の動向〕

CJD およびその類似疾患の病原体に関する概説を数年前に書いたが<sup>3)4)</sup>、その後も新たな情報が付け加わっ

た。結論から言えば、トピックである Prusiner らのプリオン仮説は、彼等の分子生物学的手法によって、病的プリオン蛋白が確かに、これらの疾患の発症病理に深くかかわっていることが明らかとなり、古典的ウイルス学者の病原体特異的な核酸存在説 (ウイルスあるいはウィロイド類似説) を葬ろうとしているかにみえる。だが、結着がついたわけではない。プリオン蛋白をコードする遺伝子でのアミノ酸置換が、疾患発症の潜伏期の長短と相関するという純系マウスでの実験<sup>5)</sup>、類縁疾患である Gestmann-Sträussler 症候群の家系では、プリオン蛋白をコードする遺伝子に正常人にみられぬアミノ酸置換が共通してみられるという報告<sup>6)</sup>、ハムスター・プリオン蛋白をマウスで発現させる transgenic mouse に、ハムスター馴化スクレビー病原体を接種すると、病的ハムスター・プリオン蛋白が産生され、ハムスターに接種した時と同様の短潜伏期となったという報告<sup>7)</sup>は、確かに異常プリオン蛋白が本症において、重要な役割を演じていることを示した。そして、Prusiner は、全世界で 100 万人に 1 人という稀な有病率を有する CJD は、プリオン蛋白をコードする遺伝子の突然変異によるとい

う仮説に到達している。だが、陽性データがないため旗色が悪いが、ウイルス説、ウィロイド類似説による反論も続いているのが現状である。いくつかの偶発的事例を除いて、CJD のヒト間の水平感染は、疫学的には否定的であるが、類縁疾患である羊のスクレピーや最近注目されている牛の海綿状脳症<sup>8)</sup>での経口による水平感染の事実は、感染症としての性格を浮きぼりにさせ、ヒトでも汚染食品からの感染の可能性を秘めており、その防止対策はないがしろには出来ない。

新潟県における CJD の疫学

新潟大学医学部に神経内科が開設された1965年5月から、1990年5月までの25年間で、大学神経内科および関連病院で、臨床病理学的あるいは臨床的に CJD と確診された症例は、13例であった(表 1)。死亡例10例中9例が剖検され、病理学的にも CJD と診断された。剖検出来なかった1例は、臨床的に典型的な症例で、残りの3例は生存中である。CJD の発症状況をみると(図 1)、1986年以前は、21年間にたった4例と収集症例数が少ないのに対して、それ以降は、4年間に9例と著明に増えている。1986年～1989年の4年間における、最小年間発病率は、人口100万当り、0.40～1.21(平均0.91)であり、最小期間有病率は、人口100万当り、0.81～2.43(平均1.92)であった(表 2)。日本での1975年から3年間での最小年間発病率は人口100万当り、0.12～0.19、最小期間有病率は、人口100万当り、0.25～0.45であった<sup>9)</sup>から、これと比較すると、新潟県での最近の CJD の最小年間発病率および最小期間有病率は高値であった。

脳 CT や MRI による画像診断の出現、普及により、悪性腫瘍や脳血管障害、その他の疾患が容易に除外されるようになったこと、CJD 病に対する医師側の関心や知識が深まったことなどが、以前極めて少なく、最近経験例が増えている主な理由と考えられる。

新潟県における CJD の地理的分布をみると、北から南まで散在して分布している。ただ、新発田市で3例と多いが、3者間には意味のある関連性は認められていない。血縁関係はなかった。新潟県では、Gerstmann-Straüssler 症候群例は見つかっていない。新発田市での3症例中1例は、1年10ヶ月前に von Hippel-Lindau 病の脳外科手術を受けており、凍結硬膜の移植を施行されており、しかも25才と極めて若年発症であることから、汚染硬膜による伝播の可能性がある。脳外科手術の既往のある症例は、他に2例ある。1例は、CJD 発症5ヶ月前に三叉神経痛の手術、もう1例は、7年3ヶ月前にクモ膜下出血の手術を受けている。

CJD 症例の内訳(表 3)をみると、女性例が多いが、一般的には男女差のない疾患とされる。最低発症年令は、25才、最高発症年令は81才であったが、文献的には前者には、17才、後者には83才の報告がある。通常は中年発症の疾患である。予後の悪い疾患で全例短期間で死亡しており、罹病期間の最短は、50日、最長は2年10ヶ月であった。無言無動の状態になるまでの期間は、発症後10週から、9ヶ月で、3ヶ月前後が1番多かった。短期間で死亡した2例を除いて、脳重量は700～920gと著減していた。

診断は、急速に進行する痴呆、精神症状や小脳症状に、

表 1 新潟県における Creutzfeldt-Jakob 病

No.	姓 名	年令・性	職 業	住 所	発症年月	死亡年月	罹病期間
1	M.I.	33 F	教 師	見 附 市	'74. 11	'77. 2	2年3月
2	T.F.	58 F	事務員	東京(大潟町)	'78. 11	'80. 9	1年11月
3	Y.T.	38 F	主 婦	朝 日 村	'79. 1	'81. 11	2年10月
4	S.M.	58 M	会社員	長 岡 市	'84. 12	'85. 2	50 日
5	F.H.	62 F	無 職	中 郷 村	'86. 11	'89. 1	2年3月
6	M.M.	25 F	会社員	新 発 田 市	'86. 暮	'88. 7	1年7月
7	M.Y.	61 F	保険の外交員	新 発 田 市	'87. 2	'89. 1	2年
8	Y.S.	75 M	運転手	上 川 村	'87. 10	'88. 12	1年2月
9	R.I.	55 F	肉の小売り業	三 条 市	'87. 12	'88. 4	3ヶ月20日
10	H.H.	81 M	無 職	佐 和 田 町	'88. 8	'89. 10	1年2月
11	S.W.	60 F	主 婦	上 越 市	'89. 1	} 生 存	
12	M.I.	69 F	野菜等の店屋	新 発 田 市	'89. 6		
13	E.S.	67 M	事務員	新 津 市	'89. 6		

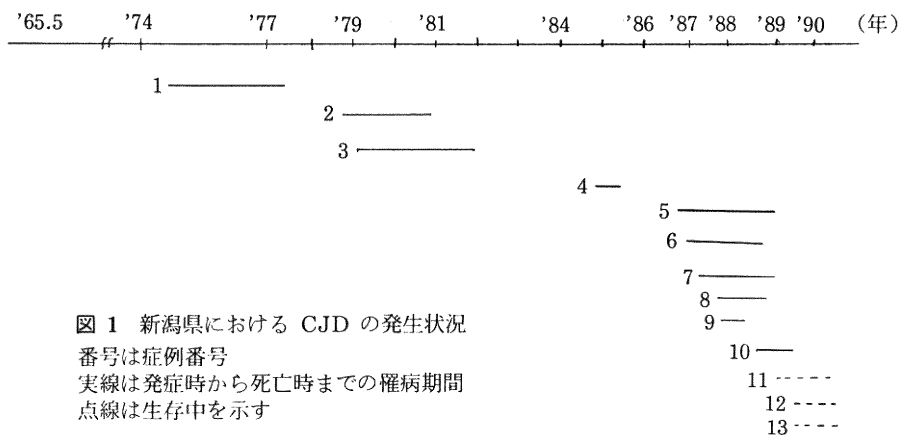


図1 新潟県における CJD の発生状況  
番号は症例番号  
実線は発症時から死亡時までの罹病期間  
点線は生存中を示す

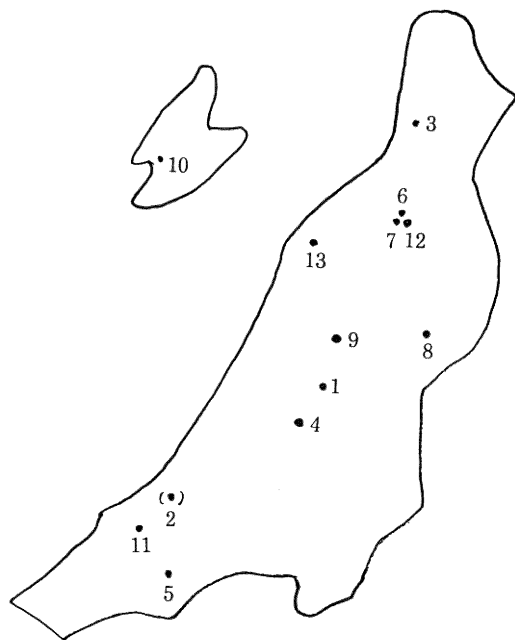


図2 新潟県における CJD の地理的分布  
番号は症例番号  
●印：発症時の住所  
(●)印：郷里を示し、発症時の職場は県外

表2 CJD の新潟県における発病率・有病率

	'85	'86	'87	'88	'89
新 患 発 生 数	0	2	3	1	3
最小年間発病率 (人口100万当り)	0	0.81	1.21	0.40	1.21
患 者 数	1	2	5	6	6
最小期間有病率 (人口100万当り)	0.40	0.81	2.01	2.43	2.43
県 人 口			248万	247万	

'86～'89 (4年間)

最小年間発病率 人口100万当り 0.91  
最小期間有病率 人口100万当り 1.92

表3 CJD 症例の内訳

- (a) 性別：男性3例，女性10例
- (b) 発症年齢：20～29才(1例)，30～39才(2例)，40～49才(0例)，50～59才(3例)，60～69才(5例)，70～79才(1例)，80才以上(1例)
- (c) 診療病院：大学病院(6例)，大学外病院(7例)
- (d) 罹病期間：6ヶ月以内(2例)，6ヶ月～1年以内(2例)，1年～1年半以内(2例)，1年半～2年以内(3例)，2年～2年半以内(2例)，2年半～3年以内(1例)
- (e) 脳重量：700～800gr 以下(3例)，800～900gr 以下(1例)，900～1,000gr 以下(2例)，1,100～1,200gr 以下(1例)，1,400gr～1,500gr 以下(1例)

ミオクローヌスが付け加わり、脳波で periodic synchronous discharge (PSD) が認められ、脳 CT や MRI など、悪性腫瘍やヘルペス脳炎、多巣性白質脳症などの他疾患が否定されると、臨床的に CJD の可能性が大となる。だが、ことに病初期における診断は困難で、CJD と診断される前には、かぜ、心身症、うつ病、側頭葉てんかん、ウイルス性脳炎によるてんかん重積状態、脳梗塞、脊髄小脳変性症、小脳腫瘍などと診断されていた。CJD 13症例の初発症状（1症例あたり1～2項目）を集計すると、①めまい、頭重感、疲労感の非特異的症状と、②眼症状（物がぼやける、ゆがんで見える、複視、眼瞼をあげにくい）が各々4症例、③ふらつき歩行が3症例、④動作緩慢、意欲低下と⑤痴呆が各々2症例、その他精神症状、失認、下腹部が焼けるような感じ、choreo-athetosis が各々1症例の順であった。

脳波での PSD は、13例全例で認められ、補助診断上重要であったが、病初期にはみられず、PSD 出現前の診断は難しい。脳 CT, MRI でも病初期は著変を認めず、早期診断には有用ではないが、通常、無動無言の状態になってからの脳萎縮の進行は速い。MRI は4例で施行されたが、そのうち1例では、著明な白質病変が認められた。髄液検査は多くは異常を認めないが、症例3では病初期に蛋白 71mg/dl (IgG% 19.7%) とすでに高値であったが、その後 225mg/dl (IgG% 22.2%) とさらに上昇した。症例6の蛋白も 200mg/dl (IgG% 11.3%) と高値であったが、von Hippel-Lindau 病の合併例なので、それによる影響もあったと思われる。

稿を終えるにあたり、症例の主治医であった大学神経内科の諸先生に深謝するとともに、貴重な症例を診察させていただいたり、カルテを見させていただいた、若林允甫先生、福原信義先生、巻潤隆夫先生（国療犀潟病院）、本間義章先生（佐渡総合病院）、村上直人先生（ガンセンター新潟病院）、川瀬康裕先生（三条三之町病院）、永井博子先生（水原郷病院）、鈴木昭治先生（信楽園病院）、川上明男先生（下越病院）に深謝致します。

付記）シンポジウム後、4症例が判明したので、それらを加えて考察をした。

## 参 考 文 献

- 1) 森 茂: Creutzfeldt-Jakob 病病原体（越後1株）に関する研究—モルモットによる分離、継代実験を中心として—新潟医誌, 100: 541～550, 1986.
- 2) Mori, S., Hamada, C., Kumanishi, T., Fukuhara, N., Ichihashi, Y., Ikuta, F., Miyatake, T. and Tsubaki, T.: A Creutzfeldt-Jakob disease agent (Echigo-1 strain) recovered from brain tissue showing the 'panencephalopathic type' disease. *Neurology*, 39: 1337～1342, 1989.
- 3) 森 茂: Scrapie agent の性質, *Annual Review 神経* 1987, pp.1～10, 中外医学社, 1987.
- 4) 森 茂, 宮武 正, 浜田忠弥: Creutzfeldt-Jakob 病の病原体, 痴呆のすべて, pp.52～69, 科学評論社, 1987.
- 5) Carlson, G.A., Kingsbury, D.T., Goodman, P.A., Coleman, S., Marshall, S.T., DeArmond, S., Westaway, D. and Prusiner, S.B.: Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell*, 46: 503～511, 1986.
- 6) Hsiao, K., Baker, H.F., Crow, T.J., Poulter, M., Owen, F., Terwilliger, J.D., Westaway, D., Ott, J. and Prusiner, S.B.: Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature*, 338: 342～345, 1989.
- 7) Scott, M., Foster, D., Mirenda, C., Serban, D., Coufal, F., Wälchli, M., Torchia, M., Groth, D., Carlson, G., DeArmond, S.J., Westaway, D. and Prusiner, S.B.: Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. *Cell*, 59: 847～857, 1989.
- 8) Wilesmith, J.W., Wells, G.A.H., Cranwell, M.P. and Ryan, J.B.M.: Bovine spongiform encephalopathy: epidemiologic studies. *Vet Rec*, 123: 638～644, 1988.
- 9) 辻 貞俊, 黒岩義五郎, 石田名香雄: Creutzfeldt-Jakob 病の日本における有病率, 臨床像の統計学的研究. *臨床神経*, 20: 951～955, 1980.

司会 どうも有難うございました。大変興味ある病気のお話で、この実験系が1つには老化の動物モデルと解されること、今1つには起原因が infectious であるという点に大きい問題を含んでおります。ご質問があるかと思いますが、後刻まとめて時間をとることに致しまして次の演者、松山先生に続けていただきます。インフルエンザウイルスの抗原変異—多核白血球の役割—。これは村上先生、大阪市環境科学研の方との共同研究であります。お願い致します。