

4. サーベイランス体制の問題点と改善点

(1) 現在のサーベイランスの問題点 - 調査のスピードと剖検の現状 -

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））

研究協力者：浜口 毅（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））

班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））

[講演要旨]

わが国のプリオン病サーベイランスの問題点、特に、調査のスピード、剖検の現状について検討した。現在のプリオン病サーベイランスの主体である特定疾患ルートによる患者情報入手では、主治医の診断書記入から調査開始までの期間が平均約7ヶ月と長く、円滑なサーベイランスの妨げになっていた。迅速な患者情報入手方法の確立が必要である。わが国のサーベイランスにおけるプリオン病の診断では病理学的裏付けを有する確実例（definite）の割合が15%と少ない。各都道府県CJD担当専門医へのアンケート調査により、プリオン病の剖検を実施している施設は全国で66施設と少なく、実施施設が一つもない都道府県が19%もあることが明らかになった。プリオン病剖検は通常とは異なり感染防御の問題がある。剖検推進のために、補助金等によるサポート、安全かつ簡便な剖検手技の普及、さらには感染防御対応の剖検室の整備が望まれる。

[はじめに]

わが国におけるプリオン病の発生を人口動態統計でみると、Creutzfeldt-Jakob病（CJD）による死亡は過去20年以上に渡り増加傾向を続け、2000年には人口100万対約0.9人に達している。疾患の認識が高まり診断がつきやすくなったことが一因と考えられるが、その実態を明らかにするためには綿密な調査の長期継続が必要である。

わが国のプリオン病調査は1996年、厚生省『CJDに関する緊急調査研究班』（佐藤班）による全国調査（1986～1995年の患者発生調査）に始まり、その後厚生省による『CJD及びその類縁疾患調査』に引き継がれ、さらに1999年からは『厚生省特定疾患 遅発性ウイルス感染調査研究班』・CJDサーベイランス委員会によるCJDサーベイランスが開始された。2002年からは各都道府県に設置されたCJD担当専門医の協力を得ている。CJDサーベイランス委員会はわが国のプリオン病全例を実地調査により同定し、臨床症候、検査所見、病理所見、分子生物学的データ等を解析することにより、疫学動態、各病型の発生状況、危険因子等を明らかにすることを目的としている。

現在のサーベイランス体制の概略を述べる。サーベイランスのための患者情報の入手経路は①特定疾患の臨床調査個人票によるルート、②感染症サーベイランスによるルート、

③その他（地域における情報の直接的な入手など）の3つに大別される。それらにより得た患者情報に基づき、サーベイランス委員長は地域ブロック担当のサーベイランス委員に調査の連絡をし、サーベイランス委員は該当する都道府県のCJD担当専門医に調査協力を依頼し、実地調査が行われる。実地調査にあたっては、病院の協力のもとに、患者（家族）の同意を得て調査を行う。調査の結果をサーベイランス調査票に記入し、サーベイランス調査票をCJD担当専門医からサーベイランス委員へ、更に委員長へ返送する。サーベイランス委員長はサーベイランス委員会を開催し、委員会で審議し判定を行う。変異型CJD疑いなど、極めて緊急性の高い問題症例の場合は、委員長が該当する地域ブロック担当のサーベイランス委員と共に緊急実地調査を行う。

本研究報告書においては、『厚生省特定疾患 遅発性ウイルス感染調査研究班』・CJDサーベイランス委員会によるCJDおよび類縁疾患のサーベイランスについて、現在のシステムの問題点、改善点について述べるが、特に、調査のスピードの問題と剖検の現状に焦点を当てて検討した結果を報告する。

[方法]

現在のサーベイランスシステムの問題点を検討し、その改善法について考察した。特に、調査のスピード、剖検の現状を明らかにする目的で、以下の2点について検討した。

(1) 調査開始までのスピード：現在、サーベイランスのための患者情報の入手経路で最も大きなウェイトを占めているのは特定疾患ルートである。サーベイランス委員長は、主治医が記入した臨床調査個人票の情報を厚生労働省あるいは都道府県経由で入手し、各地域担当のサーベイランス委員に調査を依頼している。平成15年度（平成16年1月まで）にサーベイランス委員長が調査を委員に依頼した81症例について、主治医が臨床調査個人票提出を記載した日から、サーベイランス委員に調査を依頼した日までの期間（日数）を検討した。

(2) プリオン病剖検の現状：プリオン病確実例（definite）の診断には病理学的な検索が必要である。各地域におけるプリオン病剖検の実態を把握する目的で、都道府県CJD担当専門医に、①担当する都道府県におけるプリオン病剖検実施施設の有無とその数、②プリオン病剖検の問題点に関する意見の2点についてアンケート調査を行った（平成15年5月）。

（倫理面での配慮）

本報告はCJDサーベイランスシステムについての検討であり、特定の患者情報は扱っていない。

[結果と考察]

現在のサーベイランスシステムについて、以下のような問題点や改善すべき点があった。

①サーベイランスの円滑化・迅速化の必要性

a. サーベイランスへの理解の向上

b. 調査のスピードアップへ向けての改善：特定疾患の申請から調査時まで長期間経過し、調査時には患者が既に死亡している例も少なくない。

c. 困難な調査へのサポート：特に硬膜移植例では、移植後非常に長期間が経過しているため、使用硬膜の調査が難航するケースが多い。

② 病理サーベイランス充実の必要性：我が国の CJD サーベイランスでは剖検率が低く、確実例 (definite) が少ない。

③ 患者対照研究の必要性、他：現在我が国のサーベイランスにおいては患者調査のみを行っており患者対照研究はなされていない。プリオン病発症の危険因子を同定していくためには、患者対照研究が必要である。

本研究においては特に、調査スピードの問題、剖検の現状について検討を加えたが、結果は以下の如くである。

(1) 調査開始までのスピードの問題：

本年度、サーベイランス委員長が特定疾患ルートで患者情報を入手し、委員に調査依頼をした 81 症例について、臨床調査個人票提出のために主治医が記載した日から、サーベイランス委員への調査依頼日までの期間は、最短で 53 日、最長で 625 日、平均 221 日であった。サーベイランス委員が都道府県 CJD 担当専門医の協力のもとに、患者調査を行う時点で、しばしば『患者が既に死亡していたり、他施設に転院していたりして、十分な調査ができない、スムーズに調査が進まない』ということが問題になってきたが、このデータは、患者情報入手経路で最も大きな部分を占める特定疾患ルートにおいて、調査開始までにあまりに長期間を要している例が多いことを示しており、それがスムーズな調査を阻害する大きな要因になっていることが推測される。

昨年度から、特定疾患ルートの情報伝達の迅速化、感染症サーベイランスルートの強化などの調査スピードアップのための方策が厚生労働省疾病対策課によって検討されてきた。感染症ルートについては、従来変異型 CJD、硬膜移植例、若年例などの問題例に限って主治医の了解の上で情報が提供されていたが、今年度後半からは対象をプリオン病全体に広げるべくご努力いただいている。

(2) プリオン病剖検の現状：

プリオン病の確実な (definite) 診断は脳の病理学的な検索あるいは異常プリオン蛋白の証明による。プリオン病のサーベイランスの精度を高めるためには脳の検索に裏付けら

れた確実例を増やしていくことが必要である。

これまでのわが国の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の診断の確実度をみると、確実例は、プリオン病全体（426 例）では 15%、孤発性 CJD（334 例）では 13%にすぎず、死亡例に限っても剖検率は 25%であった。一方、英国 CJD サーベイランスユニットにおけるプリオン病診断の確実度をみると、孤発性 CJD（1022 例）では 77%、変異型 CJD（143 例）では 71%と報告されている¹⁾。

アンケート結果では、全国でプリオン病の剖検を実施している施設は 66 施設あり、各都道府県におけるプリオン病の剖検実施施設数をみると、1 つも実施施設がない都道府県が 9（19%）、1 施設のみが 25（53%）、2 施設が 8（17%）、3 施設が 3（6%）、4 施設および 12 施設が各 1（2%）であった。剖検を実施している施設においても剖検にあたっては、他施設からの持ち込みの剖検は不可、病理は剖検をしないので神経内科医が剖検を行うなどの条件がしばしばみられた。

プリオン病の剖検について寄せられた意見には以下のようなものがあつた。

①剖検までの問題：

- a. 基本的に病理医が剖検をやりたがらない。
- b. 他院への御遺体を搬送して剖検をお願いする場合、移送料や剖検料が必要。

②剖検時の問題：

- a. 剖検器具の問題：ディスポ用品の費用、剖検器具の買い替えを病理から要求される、など。
- b. 感染防御の問題：技師を含めた安全性確保の問題、感染防御の剖検室が必要などの意見。

③剖検後の問題：

- a. 検体輸送方法の確立の必要性。
- b. 剖検時に採取したプリオン病凍結組織の保管場所の問題。
- c. 標本作成のための専門施設確立の必要性。

このアンケート調査によって、剖検における感染防御や安全性の問題により、全国的にみるプリオン病の剖検を実施している施設が少なく、実施施設が一つもない都道府県も 19%あることが明らかになった。一部の特定施設以外では、プリオン病患者を担当する臨床医が剖検を実施することは極めて困難な状況にあると言えよう。

プリオン病の剖検を推進するためには、①剖検を実施するための実質的なサポート（御遺体の移送料、剖検料、剖検器具購入のための補助金）、感染防御の観点から、②安全か

つ簡便なプリオン病剖検手技の確立と普及、さらに③各都道府県に感染防御対応の剖検室を整備することが望まれる。①、②に関しては早急な対応が、③については将来に向けての構想が必要である。

[結論]

わが国のプリオン病サーベイランスシステムの問題点、特に、調査のスピードの問題、剖検の現状について検討した。現在、患者情報入手ルートの主体である特定疾患ルートでは診断から調査開始までの期間が平均7ヶ月と長いこと、都道府県 CJD 担当専門医へのアンケートの結果、プリオン病の剖検を実施している施設が少なく、実施施設が一つもない都道府県が約2割あることが明らかになった。サーベイランスの迅速化、プリオン病剖検推進のための方策が至急必要である。

[参考文献]

1) Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit in the UK. The Eleventh Annual Report 2002 (available at <http://www.cjd.ed.ac.uk/eleventh/rep2002.htm>)

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi, I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques. *Neurology* 60:514-517, 2003.
- 2) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T. Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases *J Gen Virol* 84: 2885-2893, 2003.
- 3) Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, 1979-2003. *MMWR* 52:1179-1180, 2003.
- 4) 山田正仁：プリオン病の実態と全国調査。臨床神経 43:2003, 印刷中
- 5) 山田正仁：ヒトのプリオン病の診断。神経進歩 47:59-67, 2003.
- 6) 山田正仁：プリオン蛋白遺伝子変異と臨床型。神経進歩 47:73-89, 2003.
- 7) 佐藤 猛、水澤英洋、袖山信幸、増田真之、黒岩義之、戸田宏幸、山田正仁、黒田重利、北本哲之：感染性プリオン病：硬膜移植後 CJD と変異型 CJD。神経進歩 47:100-108, 2003.
- 8) 山田正仁：感染症診療・投薬ガイド：クロイツフェルト・ヤコブ病。総合臨床 52:1052-1060,

2003.

9) 山田正仁：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病。最新医学 58:986-994 2003.

10) 山田正仁, 浜口 毅：わが国におけるプリオン病の疫学と分子遺伝学。Cognition and Dementia 2:304-310, 2003.

11) 山田正仁：プリオン病の生物学的診断。老年精神医学 14:1477-1482, 2003.

12) 浜口 毅、山田正仁：医原性クロイツフェルトーヤコブ病。老年精神医学 14:1495-1501, 2003.

2. 学会発表

1) 浜口 毅, 中村好一, 佐藤 猛, 北本哲之, 水澤英洋, 山田正仁：我が国におけるプリオン病若年発症例の特徴. 日本神経感染症学会総会、宇部、2003年10月.

4. サーベイランス体制の問題点と改善点

(2) 新しいサーベイランス体制

菊岡 修一（厚生労働省・健康局・疾病対策課）

〔概要〕

プリオン病については、その病態の特殊性、迅速な患者発生の動向把握の必要性等より、厚生労働科学研究「プリオン病及び遅発性ウイルスに関する研究班」においてサーベイランス委員会を設置し、プリオン病対策の強化を図っている。現在、サーベイランスは特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票と感染症発生動向調査が主な情報源となっているが、より迅速な患者発生状況の把握及び臨床情報の把握が求められていることから、厚生労働省はサーベイランスシステムにおいて迅速性、情報収集の精度の両面からの改善を行った。

具体的には、各都道府県が、臨床調査個人票を速やかにサーベイランス委員会事務局宛てに送付するよう、平成15年12月1日付事務連絡により、協力依頼を行った。さらに、感染症発生動向調査においても患者発生の届出があった全ての事例について、届出がなされた時点でCJD専門医による診断支援の実施に関する要望の有無を主治医に照会し、その結果を厚生労働省へ速やかに報告するよう通知（平成15年11月12日付健疾発第1112003号・健感発第1112001号厚生労働省健康局疾病対策課長・結核感染症課長連名通知「感染症発生動向調査におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の届出に関する取り扱いについて」）を発出した。

現在は、上記に基づいた制度の円滑な運用が図られるよう、各都道府県にお願いしているところであるが、今後は、現状の課題を整理・解決していくとともに、プリオン病サーベイランスの迅速化等の体制について一層の強化を図っていきたい。

4. サーベイランス体制の問題点と改善点

(3) プリオン病剖検率向上のために

班 員：村山繁雄（東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学）

研究協力者：齊藤祐子（東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学）

研究協力者：文村優一（東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学）

〔講演要旨〕

当施設では、2001年に18年ぶりにプリオン病の剖検を再開、脳のみ限定することでコンセンサスを得、2003年には転入院を前提とする院外症例を剖検する場合の取り扱い規約を制定、さらに、2004年度より限定的であるが全身検索を行うよう剖検指針を改定した。これは、担当臨床科（神経内科）の強い要望、病理科の受容、診断システムの完備がありはじめて可能となった。一方、厚生労働省プリオン病剖検マニュアルを厳密に適用すると、一例の剖検にかかる費用が一般病院で扱える限界を超えることが予想される。限定的剖検を行い、あとの解析を専門施設で行う体制の構築が、現時点では現実的と考えられる。

〔はじめに〕

当施設では厚生労働省の手引きに従い、脳のみ剖検を2001年に18年ぶりに再開した。これは病院剖検室で厳密な感染コントロール下に脳のみを取り出し、前頭葉をその場で採取、ダブルシールの上、ドライアイス下に解析施設に直送、標本作製は、ホルマリン固定、99%蟻酸1時間処理後、研究所で行うこととした。今年度院外症例の剖検依頼があり、当院神経内科に転入院のうえプリオン病の診断を確認、死亡後当施設プリオン病剖検プロトコールに従い剖検を行うことを、ご家族が同意していることを前提に受け入れた。さらに該当症例が本来全身剖検が必要な症例であったのが、脳のみ剖検のコンセンサスしかないため、検索が不十分となったことをふまえ、以下の全身剖検規約を作成した。1. 脳はこれまで通り厳密な感染防御下に開頭する、2. 脊髄は頭蓋内より高位頸髄を採取、3. 腓腹神経・短腓骨筋を生検の手法で採取、4. 口蓋扁桃は口腔内から採取、5. 骨髄は胸髄穿刺針で採取、6. 虫垂については右腹部からの皮切で採取、7. 脾臓は生検針を用い採取する。これは、開胸・開腹のコンセンサスが得られないことによる。また、資料作成については、蟻酸処理後、研究所で作製することを条件としている。

当施設においては、臨床側の熱意、病理側の許容、病理評価が確実にできることを前提に、ひとつひとつのステップを総員の同意のもとに進めている。しかし、標本を病院病理で作るコンセンサスは未だに得られていない。

以下に、東京大学医学系大学院人体病理助手宇於崎博士、信州大学医学部精神医学教室教授からの情報、並びに国立療養所静岡神経医療センターの場合を以下に呈示する。

〔東京大学の場合〕

東京大学医学部附属病院病理では、プリオン病疑い剖検例（実際はちがったが、あくまで可能性があるとのことであった）に対し、以下の対応を行った。

1. 剖検室は、特殊感染症用のものが用意されておりそちらを使用。

標本処理は、特別室に、感染対策安全キャビネット 130万、マイクロトーム、60Cの温浴槽（パラフィン用）。機材のオートクレーブはアルカリ処理で代用、ゴミはバイオハザードとして廃棄。現在、東大病院病理部では、HIV、結核などの術中迅速診断の切り出しに1室設けていて、上記のキャビネット、オートクレーブの他、クリオスタットを入れ、P2(に準じた)換気としている。パラフィン包埋についてはキャビネット内に60Cの温浴を入れて、手作業でアルコール、キシレン、パラフィンと回した。HE染色、封入もキャビネット内で行った。パラフィン伸展器は専用にした。

結核やHIV、肝炎ウイルスのときにも感染対策を完全に行うべきなので、CJDのみに特別必要な機材は限られてくる。最近では、感染対策に気を遣うようになっており、近い将来、通常の手術検体などの切り出しは安全キャビネット内で行うことを考えている。それがベースと考えると、下の3点が必要。

- ・オートクレーブ 40万～（厚生省推奨だと130Cまで上げられる物が必要、その場合もっと高額）
- ・マイクロトーム 60万（安全キャビネット内専用=CJDぐらいしか用が無い）
- ・解剖時に頭部を覆うための枠 10万？（通常解剖でも有った方がいい）
- ・60C温浴槽、HE染色の染色槽

消耗品としては

- ・ギ酸(組織不活化用)、NaOHやハイター
- ・頭部を覆うビニール
- ・ストライカーの菌
- ・パラフィン、アルコールなどは1回で捨てるので多く必要が通常の標本作製以上に必要です。

なお、実際の剖検は、HIV感染者と同様の対応を行った。

〔信州大学の場合〕

解剖器具

ストライカー	520,000x1	520,000
--------	-----------	---------

刃	34,608x1	34,608	
ピンセット	1,730x1	1,730	
丁字のみ		5,120x1	5,120
はさみ	6,380x1	6,380	
メス	1,400x1	1,400	
針	1,133x1	1,133	
臓器保存タンク	2,000x1	2,000	
テンポジッション枕	40,000x1	40,000	
計		612,371	
感染防御対策直接準備品			
T4 ヘルメット	130,410x3	391,230	
T4 ヘルメットバッテリー	41,580x3	124,740	
T4 バッテリーチャージャー		217,350x1	217,350
T4 ガウンプルオーバータイプ	51,975x2	103,950	
手術用手袋	9,240x1	9,240	
シューズカバー	403x25	10,075	
器械台カバー	1,436x20	28,720	
アンダーパット高級ポリマー	386x10	3,860	
メワブライトベンチレーター付き	1,848x10	18,480	
医療廃液凝固剤ポリマー	1,680x12	20,160	
次亜塩素酸ナトリウム	680x6	4,080	
タンク（器具消毒用、排気用）20L 用	2,300x2		4,600
計		936,485	
総計		1,548,856	

この中で、ストライカーは感染除去不能として廃棄。

標本の処理過程は含まず。

[国立療養所静岡神経医療センター（Shizuoka MIND）の場合]

剖検室は P2 レベルの感染対策が施されているが、剖検医がいないため、神経内科医長が保健所長の許可をとり、その都度対応している。これまでは、CJD の剖検は、普通の剖検と全くかわりなく行っていた。筆頭研究者が対応するようになり、東京都老人医療センターCJD 剖検マニュアルに準拠し、以下のように改めた。

1. 物品の購入

ストライカーと刃は CJD 専用とする。

以下の物品を購入する。

エプロン	HOGY	YSP&TSR (50枚入)	30,500
ズボン	HOGY	UW-DPL (72枚入)	32,000
術衣	HOGY	MG13 (30枚入)	40,500
手術用ゴム手袋 ^{ワン}	サンコー	産婦人科用 ^{ワン}	600
アルプス手袋	アルプス	布製	3,400
カットレジスタント手袋	ペリー	STYLE 710/715	20,000
サージカルマスク	HOGY	HPR-R (50枚入)	5,000
帽子	HOGY	MCS-103 (100枚入)	11,500
目出し帽	HOGY	HCS204 (50枚入)	13,000
セーフティーゴーグル	アズワン	GJ-1342-10	2,200
アンダーウェア (上下)	HOGY	MGM-13	780
ゴム長靴	ミツマ	耐油	1,590
ラミロール	HOGY	SP-60R100	2,100
テープ付ラミシート	HOGY	LS-33TW 90x80 cm	1,120
吸水パット	HOGY	APB-70	2,400
アンダーパット	HOGY	UP-32P	2,300
サルバ (紙おむつ)	白十字	LLDウスカ ^タ 72x30 cm	750
医療廃液凝固剤アクアゲルポリマー	アソロジー	4kg入	9,500
工事用防水シート		3600 x 5400 mm	2,400
まな板スタント ^ト	ナガイ	木製	580
ライナーバック	セントラルユニ	大	3,068
Surgical Blade Handle	FEATHER	SURGICAL BLADE No. 4	700
両口玄能	与板利器	300 g	498
バチミ	YAYOI	YK-173	7,000
T字のみ	YAYOI	YK-174	8,500
はさみ	瑞穂	メツエン ^バ ウム型剪刀 18 cm	6,100
止血セツシ	瑞穂	マカント ^ト 型	5,600
解剖用針	オバ ^タ	TYPE 解剖針孔 No. 3	500
Autopsy Blade Handle	FEATHER	F100	2,500
蟻酸特級	和光	500ml	1,900
次亜塩素酸ナトリウム	オーヤラックス	ピュールラックス	3,000

* 市澤ら (病理と臨床 15:969-972, 1997) による

計 22,1586 円

剖検は、以下の東京都老人医療センターCJD解剖マニュアルに準拠し行う。

2 遺体搬送前に行っておくこと

- 1) 解剖台の上にラミロールシートを敷く。頭部は特に体液、血液などが流出する場所なので厚アンダーパットを肩甲骨から後頭部に敷き、受け皿にはベースンカバーを敷いておく。
- 2) 血液が飛散しそうな床にはあらかじめラミシートを敷いておく (執刀者、介助者の位置)。

- 3) MDボックスは解剖台から近いところに置き、廃棄するものからの血液のしたたりなどを防止する。
- 4) 器具は必要最小限かつ過不足なく用意する。器具などが剖検中不足した場合は、執刀者、介助者が直接取りに行くのではなく、直接手を出さない介助者（あるいは相当する者）が手渡すようにする。
- 5) 臓器の運搬にはかならずバットを用いる。バットはぬれた台の上には置かない。
- 6) 重量計の上にはおむつパッドを引いておく。

3 剖検作業手順

- 1) 基本的な作業手順は従来の方法と変わりはないが、液体はベースンカバーを貼った収集容器に入れ、凝固剤で固形化する。
- 2) 開頭時に髄液、血液が流出するが、受け皿に被せた血液収集袋で回収し、固形化する。
- 3) 取り出した脳は容器を使って運搬する。運搬経路にはラミシートをあらかじめ敷いておく。
- 4) 作業者は限られた場所以外は歩かない。
- 5) 脳のスライス、切開などもシートを敷いたまな板の上で行う。
- 6) 写真撮影台周辺にもラミシートをあらかじめ敷いておき、写真は最小限にとどめる。
- 7) 固形化した体液、血液は体腔内に戻し、縫合する。容量を増すための物は直接手を出さない介助者が手渡す。
- 8) 血液、体液が長靴、床に付着した場合は、その都度外回りの介助者が拭く。
- 9) 縫合し終えた後は蒸しタオル等で清拭し、皮膚に付着した血液、汚れを除去する。

4 遺体搬送後に行うこと

- 1) 解剖台や床に敷いてあったラミシートは、汚れた面同士を合わせてたたみ、汚れた面を閉じこめる。
 - 2) ベースンカバーに残っている液体は凝固剤で固形化し、カバーごとMDボックスに廃棄する。
 - 3) 術者がまとった予防衣なども汚れた面を内側に閉じこめたたむ。
 - 4) 床はモップのようなもので清掃し、水を流さない。
 - 5) 解剖台は水を流して洗ってもよいが、床に水が飛び散らないように気をつける。
 - 6) 解剖器具は一カ所でまとめて洗浄し、必要があれば消毒、滅菌する。
5. 凍結材料は、測定施設に送付する。
 6. 脳はホルマリン固定後、ドライコンディションで筆者が赴き検索。蟻酸処理後、ホル

マリンで再固定し、通常標本を MIND で作製する。切り余し切片を、当施設に引き受け、プリオンを含む各種免疫染色で対応する。

7. 上記にかかる交通費・切片作成費については、MIND 非常勤医師医師謝金で対応する。

[考察]

CJD 剖検が困難である背景として、病理検査技師 2 名が罹患したという報告に基づく、検査技師からの強い拒否が背景にある。しかし、この報告自体は極めて短い記述のみで、診断基準も感染経路もその後のフォローも明白ではない。また、病理側にとっても、なぜやっかいな剖検を引き受けるのかに関する見返りが無い。静岡神経医療センターの場合は、臨床責任担当医師が剖検を行っているため、この部分の障害がない。実際、CJD 剖検可能施設でも、神経内科医が担当しているところは少なくない。

実際厚生労働省の基準を厳守すると、信州大学の費やした金額に、東京大学が費やした施設費がかかることになる。ただ、今後感染の問題が重要視されてくれば、CJD だけにかかる費用というのは、最終的にはストライカーだけとなる可能性がある。

プリオン病の感染については、同一種内の組織の移行による感染が基本である。従って、消化管あるいは血液を通じての組織そのものの感染が起きない限りは問題なく、HB と同様の配慮で本来は十分のはずである。

以上の点より、当面は、我々の施設で施行予定の全身剖検プロトコルに従い、限定的な剖検を行うことが、現実的と思われる。検体の送付については、自施設の検討が不可能の場合は、東北大学北本哲之博士、国立感染研究所高橋秀宗博士へ送付することは、事前承認の上可能である。

今後 SARS、インフルエンザをはじめ、感染症が大きな問題となってくる時、何が CJD 固有であり、医療としてどこまで引き受けるかの議論を行っていく必要がある。

[参考文献]

1. WHO infection control guidelines CJD autopsy manual(2000)
2. CJD surveillance unit, Edinburg; Protocol for neuropathological high risk autopsy(2002)
3. High risk autopsy. Neuropathology Techniques, Arnold. London(2003)
4. 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班 診療マニュアル(2002)
5. 厚生労働省科学研究費補助金特別研究事業 クロイツフェルトヤコブ病感染予防ガイドライン(2003)
4. 東京都老人医療センター剖検業務感染防止マニュアル

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) 村山繁雄、齊籐祐子：プリオン病の病理概説。最新医学 2003： 58： 973-978
- 2) 村山繁雄、齊籐祐子：CJD: Diffusion MRI と病理との対比。Clinical Neuroscience 2003；
21： 1332-33

2. 学会発表

- 1) 三谷和子、山之内博、村山繁雄、石井賢二：Creutzfeldt-Jakob 病における MRI 拡散強調画像大脳皮質高信号域は海綿状態を反映する。第 43 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p267, 2002 年 5 月、札幌

5. プリオン病の診断と問題例

(1) 変異型 CJD が疑われた例および孤発性 CJD MM2 型の診断

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
研究協力者：浜口 毅（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
研究協力者：野口もえ子（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
研究協力者：石田 千穂（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
研究協力者：三谷 和子（東京都老人医療センター・神経内科）
研究協力者：村山 繁雄（東京都老人総合研究所・神経病理部門）
研究協力者：郡山 達男（広島大学・大学院医歯薬・第3内科）
研究協力者：片山 禎夫（広島大学・大学院医歯薬・第3内科）
研究協力者：山下真理子（大阪府済生会中津病院・神経内科）
研究協力者：宇高不可思（住友病院・神経内科）
研究協力者：川上 明男（下越病院・神経内科）
研究協力者：井原 雄悦（国立南岡山病院・臨床研究部）
研究協力者：西中 哲也（国立南岡山病院・臨床研究部）
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医歯・精神神経病態）
研究協力者：鈴木 直輝（東北大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）
班 員：中村 好一（自治医科大学・疫学・地域保健部門）
研究協力者：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
研究協力者：袖山 信幸（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））
班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））

[講演要旨]

CJD サーベイランスにおいて変異型 CJD (vCJD) の疑いにて緊急調査された症例の特徴をまとめ、さらに、時に vCJD との鑑別が問題となる孤発性 CJD (sCJD) MM2 型の臨床診断法を確立することを目的とした。平成 15 年 10 月までにサーベイランスを行った 501 例のうち、vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 7 例（男 4/女 3、年齢 3~34 歳）で、若年発症の精神神経症状や MRI 上の視床異常信号にて vCJD が疑われたが、調査により全例 vCJD は否定された。調査後の診断は、他のプリオン病 3 例（うち GSS102 ほぼ確実 1 例、sCJD MM2 型（視床型）の疑い 2 例）、Wernicke 脳症 1 例、脳幹脳炎の疑い 1 例、てんかん + 悪性症候群 1 例、未確定 1 例であった。次に、プリオン蛋白遺伝子解析、脳の病理およ

び Western プロットにて sCJD MM2 型と確定診断された 8 例（男 4/女 4、年齢 30~75 歳）について、臨床的特徴を検討した。2 例は皮質型、5 例は視床型、1 例は皮質視床型に分類された。皮質型 2 例は共に痴呆を呈し、いずれも早期より MRI 拡散強調画像にて大脳皮質に高信号を認め CJD が疑われた。視床型 5 例は、発症 30-71 歳、死亡までの期間 13-73（平均 38.8）ヶ月で、死亡あるいは死亡直前まで無動無言にはならなかった。痴呆・精神症状、小脳失調、錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌス等の症候がみられ、不眠と自律神経症候を示したのは 1 例のみであった。PSD は 1 例のみに発症 3 年後にみられ、頭部 MRI では、経過につれて萎縮が出現したが、拡散強調画像を含め視床や大脳皮質に異常信号を認めた例はなかった。脳血流 SPECT が行われた 4 例では、全例比較的早期より視床に血流低下を認めた。皮質視床型 1 例は痴呆、錐体外路・錐体路症候、ミオクローヌスなどを呈し、早期より MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号と PET における視床と大脳皮質の糖代謝低下を示した。以上より、sCJD MM2 型の早期診断では、皮質型では MRI 拡散強調画像が、視床型では脳血流 SPECT や PET が有用であり、vCJD と異なり MRI 上視床領域に異常を認めないと考えられる。

[はじめに]

わが国における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) および類縁疾患のサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、特に vCJD との鑑別が問題となる疾患との鑑別診断、②医原性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発、および③その他の問題（患者発生の地域集積性の疑いなど）がある。

本研究では①の問題に焦点を当て、第 1 に、vCJD の疑いにて緊急サーベイランスを行った症例群について解析し、それらの診断や vCJD との鑑別上の問題点を明らかにした。

第 2 に、vCJD との鑑別が問題となる疾患の診断について検討した。昨年度、我々は、vCJD との鑑別診断上問題となるプリオン病若年発症例について検討し、①プリオン病全体の約 1 割が若年発症例であること、②若年例では非若年例と比較して遺伝性プリオン病、硬膜移植後 CJD が多いこと、③孤発性 CJD (sCJD) 若年例では、経過が長く脳波上 PSD を欠く非典型例が多く、そうした例の剖検所見は視床型 (MM2 型) を示す場合が多いことを明らかにし、vCJD の鑑別診断上、sCJD MM2 型の臨床診断法の確立が重要であることを示した¹⁾。そこで、今年度は、sCJD MM2 型の臨床的特徴を解析し、臨床診断法を確立することを目的とした。

[方法]

1) vCJD 疑い例に対する緊急サーベイランスの実施：平成 15 年 10 月までに本サーベイランスにて検討された 501 例のうち、vCJD の可能性があるとして連絡があった 7 例について、CJD

サーベイランス委員会は、委員長と地域ブロック担当サーベイランス委員を含む複数で緊急サーベイランスを実施した。各例の病歴、所見、経過、診断等についてまとめ、その特徴を検討した。

2) sCJD MM2 型の臨床的特徴の検討：脳病理、Western ブロット (2A 型)、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子解析 (コドン 129 が Met/Met) により確定診断された sCJD MM2(A)型 8 例を対象とし、臨床症候、脳波、MRI、脳血流 SPECT、脳代謝 PET、髄液 (14-3-3 蛋白ほか) などの検査所見を検討した。

(倫理面での配慮)

サーベイランス実地調査においては、主治医が患者 (家族) から同意書をいただき、調査者は同意をいただいたという確認書を主治医から得て、調査を行った。サーベイランスデータは匿名化されており、匿名化された情報が調査研究上取り扱われた。また、現行のサーベイランスの対象外であった症例についても同様に匿名性を確保し臨床データの解析を行った。

[結果]

1) vCJD が疑われた症例の検討： vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 7 例 (男 4/女 3、年齢 3~34 歳) あった (表 1)。vCJD が疑われた理由は若年発症の精神神経症状や MRI 上の視床異常信号であった。調査により全例 vCJD は否定された。調査後の診断は、他のプリオン病 3 例 (内訳：GSS102 ほぼ確実 1 例、sCJD MM2 型 (視床型) の疑い 2 例)、Wernicke 脳症 1 例、脳幹脳炎の疑い 1 例、てんかん+悪性症候群 1 例、診断未確定 1 幼児例であった。

2) sCJD MM2 型の臨床的特徴の検討：MM2 型 8 例は、2 例が皮質型、5 例が視床型、1 例が皮質型および視床型両者の病理像を有する皮質視床型に分類された (表 2)。

皮質型 2 例は、それぞれ 65 歳、75 歳発症で、共に痴呆を呈し、いずれも早期より MRI 拡散強調画像にて大脳皮質に高信号を認めたことにより CJD が疑われた。しかし、両例とも痴呆以外の神経症候に乏しかった (表 2)。1 例は発症 27 ヶ月目より脳波上 PSD を認めた (表 3)。髄液検査では、共に 14-3-3 蛋白は陽性で、tau 蛋白が著明に高値であった (表 3)。脳血流 SPECT では、大脳皮質の血流低下が目立つが、明らかな視床血流の低下は認めなかった (表 4)。

視床型 5 例は、発症 30-71 歳、死亡までの期間 13-73 (平均 38.8) ヶ月で、死亡あるいは死亡直前まで無動無言にはならなかった (表 2)。痴呆・精神症状、小脳失調、錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌス等の症候がみられ、不眠と自律神経症候の両方を示したのは 1 例のみであった (表 2)。PSD は 1 例のみに発症 3 年後にみられ、髄液 14-3-3 蛋白を測定した 2 例では、1 例は増加、1 例は疑陽性を示した (表 3)。頭部 MRI では、経過につ

れて萎縮が出現したが、拡散強調画像を含め視床や大脳皮質に異常信号を認めた例はなかった（表 4）。症状の進行が遅く、頭部 MRI でも早期には異常所見が認められないため、初期診断で CJD と診断された例はなく、進行性核上性麻痺 (PSP)、脊髄小脳変性症 (SCD)、アルツハイマー病 (AD) が疑われていた（表 2）。脳血流 SPECT が行われた 4 例では、全例大脳皮質の血流低下に加えて、比較的早期より両側視床に血流低下を認めた（表 4）。

皮質視床型 1 例は、65 歳発症で痴呆、錐体外路・錐体路症候、ミオクローヌスなどを呈し、発症 14 ヶ月で死亡した（表 2）。脳波では PSD を認めず、髄液所見でも 14-3-3 蛋白は疑陽性と CJD を支持する検査所見に乏しかったが（表 3）、早期より MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号病変を認め（表 4）、臨床的には CJD 疑い例と診断されていた（表 2）。発症 5 ヶ月、11 ヶ月と FDG-PET が行われており、視床と大脳皮質の糖代謝低下を示した（表 4）。

[考察]

CJD サーベイランスにおいて、vCJD の疑いにて緊急調査の対象となった 7 症例（表 1）は、若年発症の精神神経症状あるいは MRI 上の vCJD 類似の視床領域の異常信号のために vCJD が疑われたが、いずれも vCJD については否定された。調査後の診断は、vCJD 以外のプリオン病、Wernicke 脳症、脳幹脳炎、てんかんなどであった。プリオン病以外の診断の症例（#271, #272, #331）は、infantile neuroaxonal dystrophy などの可能性を検討中の 1 幼児例（#574）を除き、臨床経過や画像上の特徴などから、診断は比較的容易であった。一方、vCJD 以外のプリオン病が疑われる 3 症例については、1 例（#525）は PrP 遺伝子検査にて P102L 変異に伴う GSS と診断された。一方、他の 2 例（#245, #515）は sCJD MM2 型が疑われたが、現行の CJD の診断基準によっては臨床診断が困難であった。そのため、sCJD MM2 型の臨床診断法を確立するため、sCJD MM2 型と確定診断された症例群の臨床的特徴を解析した。

sCJD MM2 型の皮質型 2 例、皮質視床型 1 例では、比較的早期より頭部 MRI にて皮質に異常所見を認め、早期から CJD が疑われた。しかし、皮質型 2 例では、痴呆以外の臨床症候の出現が乏しく、発症 13 ヶ月、28 ヶ月が経過した時点でも、現在使用されている診断基準では CJD 疑い例にも含まれない。一方、CJD 診断における MRI 拡散強調画像の有用性は、以前より多数報告されている 2), 3)。孤発性 CJD MM2 型の皮質型を臨床診断するためには、進行性痴呆と頭部 MRI 拡散強調画像の皮質高信号のみで CJD と診断できるように診断基準を改訂する必要がある。

視床型の 5 例では、臨床症状の進行が遅く、脳波所見、髄液所見、頭部 MRI 所見にて明らかな異常を認めないことから、発症早期には CJD とは診断されず、SCD、PSP、あるいは AD が疑われており、視床型の臨床診断の困難さが裏付けられた。しかし、注目すべき所

見として、脳血流 SPECT が行われた 4 例にて、大脳皮質の血流低下に加え両側視床の血流低下を認め、両側視床の血流低下が早期診断に有用であると考えられる。孤発性致死性不眠症 (SFI) として報告されている視床型 1 例において、致死性家族性不眠症 (FFI) と同様に、FDG-PET で両側視床の糖代謝低下が報告されており 4)、この視床の代謝異常は脳血流 SPECT でも検出できる可能性が考えられる。また、vCJD 症例の脳血流 SPECT 所見では、両側視床の血流低下は報告されておらず 5)、脳血流 SPECT は vCJD との鑑別にも有用である可能性がある。

病理学的に皮質型および視床型の両者の特徴を併せ持つ皮質視床型の症例では、MRI 拡散強調画像上の皮質高信号と糖代謝 PET での視床の低下が認められ、皮質型および視床型の両者に合致する画像所見と考えられた。

[結論]

CJD サーベイランスにおいて vCJD 疑いにて緊急サーベイランスの対象となった 7 症例は、調査の結果、いずれも vCJD は否定された。vCJD との鑑別が問題となる sCJD MM2 型 8 症例を検討し、sCJD MM2 型の早期診断では皮質型では MRI 拡散強調画像が、視床型では脳血流 SPECT が有用であり、vCJD と異なり MRI 上視床領域には異常を認めないものと考えられた。

[参考文献]

- 1) 山田正仁、浜口 毅、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、立石 潤、森若文雄、志賀裕正、袖山信幸、村山繁雄、黒岩義之、小林 央、葛原茂樹、西川 隆、黒田重利、村井弘之、水澤英洋：CJD サーベイランスの実施状況および問題例の検討：特に若年例の特徴と変異型 CJD との異同。厚生労働省特定疾患対策研究事業・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。平成 14 年度研究報告書。pp56-62, 2003. 3
- 2) Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G: Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 52: 205-208, 1999.
- 3) Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, Dom R, Vandermeulen D, Maes F, Wilms G: Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. 250: 222-225, 2003.
- 4) Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, Telling GC, Han d, DeArmond SJ, Prusiner SB: Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med*. 340:1630-1638, 1999.
- 5) de Silva R, Patterson J, Hadley D, Russell A, Turner M, Zeidler M: Single photon emission computed tomography in the identification of new variant Creutzfeldt-Jakob

disease: case reports. *BMJ*. 316: 593-594, 1998.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi, I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques. *Neurology* 60:514-517, 2003.
- 2) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T. Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases *J Gen Virol* 84: 2885-2893, 2003.
- 3) Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, 1979-2003. *MMWR* 52:1179-1180, 2003.
- 4) 山田正仁：プリオン病の実態と全国調査。臨床神経 43:2003, 印刷中
- 5) 山田正仁：ヒトのプリオン病の診断。神経進歩 47:59-67, 2003.
- 6) 山田正仁：プリオン蛋白遺伝子変異と臨床型。神経進歩 47:73-89, 2003.
- 7) 佐藤 猛、水澤英洋、袖山信幸、増田真之、黒岩義之、戸田宏幸、山田正仁、黒田重利、北本哲之：感染性プリオン病：硬膜移植後 CJD と変異型 CJD。神経進歩 47:100-108, 2003.
- 8) 山田正仁：感染症診療・投薬ガイド：クロイツフェルト・ヤコブ病。総合臨床 52:1052-1060, 2003.
- 9) 山田正仁：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病。最新医学 58:986-994 2003.
- 10) 山田正仁, 浜口 毅：わが国におけるプリオン病の疫学と分子遺伝学。Cognition and Dementia 2:304-310, 2003.
- 11) 山田正仁：プリオン病の生物学的診断。老年精神医学 14:1477-1482, 2003.
- 12) 浜口 毅、山田正仁：医原性クロイツフェルトーヤコブ病。老年精神医学 14:1495-1501, 2003.

2. 学会発表

- 1) 浜口 毅, 中村好一, 佐藤 猛, 北本哲之, 水澤英洋, 山田正仁：我が国におけるプリオン病若年発症例の特徴。日本神経感染症学会総会、宇部、2003年10月