

にのみ効果を認めた。一方、医原性 CJD 症例では 5 例中 2 例 (40%) に覚醒度の改善を認めた。遺伝性プリオン病症例では 4 例のうち長期経過の 1 例 (GSS<sup>102</sup>) において効果を認めたが、他の 3 例(いずれも CJD<sup>200</sup>)では無効であった。

治療中止を余儀なくされた副作用として、肝機能障害を 16 例(52%)に、溶血性貧血、発熱、誤嚥、偽膜性大腸炎、および皮疹をそれぞれ 1 例に認めた。肝機能障害により治療が中止された症例のキナクリン血中濃度は、中止されなかった症例のものに比べて有意に高値を示した。副作用症状はキナクリン投与中止後に全例で改善した。キナクリン投与中の死亡例として、投与開始 10 日目に誤嚥・窒息が疑われ死亡した 1 例と、12 週間を過ぎて継続投与中に突然死した 1 例を認めた。前者はキナクリン投与前から認めていた出血性胃潰瘍と嘔吐が死因に関与したと考えられた。後者は突然死の原因は不明であった。

(倫理面への配慮)

キナクリン治療は、患者が入院中の各施設の倫理審査委員会の承認を得て行われた。診断が確定した症例について、患者・家族にインフォームドコンセントを行い、同意を得た場合にのみ治療研究が開始された。

[PPS 治療]

動物実験 (1) での効果と安全性を踏まえて、英国の変異型 CJD 患者 1 名において脳室内 PPS 持続投与治療が行われた (2)。2 年 4 ヶ月前 (17 歳時) に大好きなサッカーへの関心の低下、巧緻運動障害、軽度の構音障害で発症し、2 ヶ月後には歩行障害が顕著となりミオクローヌスが出現した。発症 4 ヶ月目に扁桃生検で診断が確定し、キナクリン治療が行われたが無効であった。発症 8 ヶ月頃に嚥下障害が出現し、一過性の呼吸停止をきたした。その後神経症状は急速に増悪し臥床状態。会話は困難で唾液の頻回な誤嚥による肺炎を繰り返したため胃ろうより栄養補給が開始された。

発症 1 年 4 ヶ月目 (1 年前) に右側脳室前角部へのカテーテル留置手術が行われた。その約 2 週間後より Ommaya reservoir に外部より微量注入ポンプを接続し、PPS (SP54、Benc Arzneimittel GmbH 社製を 0.9% NaCl で希釈して使用) を  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  ( $5 \text{ ml}/\text{日}$ ) 20 時間かけて投与が開始された。翌日より  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  ずつ増量されて、11 日目に予定の維持量 ( $11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) に達した。この間に副作用は出現しなかった。その後、患者は体内埋め込み型持続注入器具 (SynchroMed®、Medtronic 社製) を右上腹部の皮下に埋め込み脳室カテーテルに接続する手術を受けた。術後 2 週目より維持量 ( $11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) が再開された。患者は、在宅看護を受けており、月に 1 度は PPS 薬液の交換・充填と頭部 CT 検査・髄液検査・血液凝固系検査・血液生化学検査のため近隣の病院に通院している。

体内埋め込み型注入器具による脳室内 PPS 持続注入が開始されて 7 ヶ月目に、右頭頂部に硬膜下水腫が確認され、先頭術にて吸引除去されたが、明らかに PPS によると考え

られる副作用（高濃度 PPS 投与群の動物で観察されたような痙攣や脳出血など）は出現していない。本症例は病気がかなり進行してから PPS 治療が開始されたため、すでに脳高次機能の障害がひどく、脳高次機能の改善を判定するのは困難であったが、PPS 治療開始後は明らかな神経症状の増悪はなく、ミオクローヌスの減少、人や物への固視反応の回復、日内リズムの回復、簡単な指示動作への対応の改善、単語レベルの発語の出現、嚥下機能改善による誤嚥性肺炎の消失、体重の増加が確認されている。特に嚥下機能の改善は目覚しく、PPS 開始以前には 24 時間体制で唾液吸引処置を必要としたのが、PPS 開始後は唾液吸引処置を全く必要としなくなった。他覚的には、髄液所見や CT などの画像所見に明らかな変化を認めず、脳幹機能の改善を示す heart rate variability の所見が指摘されている。

#### （倫理面への配慮）

本患者への PPS 脳室内投与療法の実施は、英国連邦政府高等裁判所、北アイルランド高等裁判所、さらには LREC(ローカル・リサーチ倫理審査会)で審議され、患者の権利として認められた。

#### 〔考察〕

多施設における調査の結果、キナクリンはプリオン病患者において臨床的に短期間の部分的改善をもたらすことが明らかになった。肝障害による中止例が多かったが、肝障害は血中キナクリン濃度と関連しており、他の副作用と同様に可逆的な障害と考えられた。検討を行った限りにおいて、副作用の出現を治療開始前に予測できる因子の存在を確認できず、キナクリンの吸収・代謝の個体差が考えられる。早期例での治療効果の発現率が高いことと、キナクリン投与中の死亡例が進行例で全身状態が安定していなかったことより、キナクリン治療の適応症例を絞込む必要がある。また、注意深い経過観察と血中濃度モニターにより重篤な副作用は十分に防げると考えられる。また、ベラパミルがキナクリンの脳移行を高めること、シメチジンが肝臓へのキナクリンの取り込みを抑えることが報告(3)されており、これらの薬物を併用することでより安全性と効果を高めることが可能かもしれない。さらに、今回認められた効果は、キナクリンの血中濃度が比較的低い治療早期であったことから、低用量での使用を検討する必要がある。

一方、PPS 脳室内投与療法についてであるが、この治療法の最大の課題はどのようにして患者での最適な投与量を探っていくかということである。現在の維持投与量は、マウスを用いた動物実験で得られた最適投与量の 20 分の 1 である(1)。マウスとヒトでは薬物代謝効率が違うのは明らかであり、脳室内に投与した際の薬物の分布動態が異なる可能性も否定できないため、動物実験からだけではヒトの最適投与量を予想することは困難である。しかし、PPS は弱いながらもヘパリンと同様な抗凝血作用（ヘパリンの 15 分の 1 の

効果)があり、PPS 脳室内投与の副作用として脳出血などの致死性の重篤なものが想定されるだけに、まずマウスでの最適投与量と同量を患者に投与してみてその後に量の調整を図っていくという事はできない。英国では、PPS 脳室内持続投与が本症例のような進行例でもある程度の有効性を示した事と、心配された重篤な副作用が見られなかった事とより、存命中の変異型ヤコブ病患者や遺伝性プリオン病患者(特に発症早期例)の4症例にも同治療法が実施されており、複数の患者で同治療法の効果と安全性が確認されることになる。

なお、本症例で経過中に出現した硬膜水腫の原因として、内容物が血性でなかった事とより PPS の副作用とは考えられない。本症例において、月一度の髄液検査で15~20mlの多量の髄液が脳室内カテーテルから吸引されている事、脳萎縮による脳室拡大がある事、カテーテル留置のために前頭部経皮質的手術アプローチが取られた事などは、術後の硬膜水腫発生のリスクファクターとして報告されている要因に合致するものである(4)。

#### [結論]

CJD 治療研究班が関係したキナクリン治療と PPS 治療について、これまでの経過を報告した。本邦のプリオン病患者31例での検討より、キナクリン治療は約40%の症例に一過性の効果が観察されたが、肝障害による中止例(52%)が多いことが判明した。併用薬の使用、血中濃度モニター、低容量での効果の検討が必要である。一方、脳室内 PPS 持続注入療法は、動物実験での成果を踏まえて、変異型 CJD 患者(進行例)1例において実施された。これまでの経過観察から、患者での効果と安全性が確認されたが、ヒトでの最適投与量をどのように求めるかが課題である。

#### [参考文献]

- 1)Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T: Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. J Virol (in press)
- 2)Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hara S, Farling P, Duddy M, Rainov NG: Intracerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet (in revision)
- 3)Dohgu S, et al: Uptake and efflux of quinacrine, a candidate for the treatment of prion diseases, at the blood-brain barrier. Cell Mol Neurobiol (in press)
- 4)Tanaka Y, Sugita K, Kobayashi S, et al: Subdural fluid collections following transcortical approach to intra- or paraventricular tumours. Acta Neurochir 99:0-25,

1989

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T: Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* (in press)
- 2) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T: Amyloid imaging probes are useful for evaluation and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol* (in press)
- 3) Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi Y, Kataoka Y, Doh-ura K: Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press)
- 4) Murakami-Kubo I, Doh-ura K, Ishikawa K, Kawatake S, Sasaki K, Kira J, Ohta S, Iwaki T: Quinoline derivatives are therapeutic candidates for transmissible spongiform encephalopathies. *J Virol* (in press)
- 5) Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita T, Tanaka M: Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. *J Neuroimaging* (in press)
- 6) Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Tanoue Y, Ishikawa K, Katsuragi S, Nakamura M, Sun X, Nakagawa K, Sasamoto K, Takesako K, Ishizaki T, Sasaki Y, Doh-ura K: A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo. *Lab Invest* (in press)
- 7) Sasaki K, Doh-ura K, Furuta A, Nakashima S, Morisada Y, Tateishi J, Iwaki T: Neuropathological features of a case with schizophrenia and prion protein gene P102L mutation before onset of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Acta Neuropathol* 106: 92-96, 2003
- 8) Nishida T, Tokumaru AM, Doh-ura K, Hirata A, Motoyoshi K, Kamakura K: Probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 and bilateral middle cerebellar peduncle lesions. *Intern Med* 42:199-202, 2003
- 9) Kikuchi H, Yamada T, Furuya H, Doh-ura K, Ohyagi Y, Iwaki T, Kira J: Involvement of cathepsin B in the motor neuron degeneration of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 105:462-468, 2003

10) 堂浦克美：プリオン病治療薬の開発. 神経研究の進歩、47:109-118, 2003

11) 堂浦克美：プリオン病研究の進歩. 脳科学研究の現状と課題 杉田秀夫、高橋清久編集、311-315 頁、平成 15 年 9 月、じほう社、東京

## 2. 学会発表

1) 堂浦克美：「プリオン病の治療戦略」 第 26 回日本医学会総会学術講演会、痴呆の克服、シンポジウム、福岡、2003 年 4 月

2) 堂浦克美：「プリオン病の治療」 第 44 回日本神経学会総会、シンポジウム、横浜、2003 年 5 月

3) 堂浦克美：「ヒトプリオン病の現況」 第 51 回日本輸血学会総会、シンポジウム、北九州、2003 年 5 月

4) 堂浦克美：「BSE とヒトプリオン病」 第 24 回衛生微生物技術協議会総会、シンポジウム、福岡、2003 年 7 月

5) Doh-ura K: "Experimental animal studies on pentosan polysulphate." Case conference on Jonathan Simms. An inter-disciplinary meeting. Belfast, UK, September 2003

6) Kawatake S, Doh-ura K, Murakami-Kubo I, et al: "Interaction of anti-prion chemicals with prion protein analyzed by surface plasmon resonance." International prion conference. München, Germany, October 2003

7) Doh-ura K: "Interaction of prion protein and anti-prion chemicals." 第 76 回日本生化学会大会、シンポジウム、横浜、2003 年 10 月

8) 堂浦克美：「抗プリオン作用を持つ化合物の性質」 生体分子ダイナミクスと機能立体構造形成研究会、岡崎、2003 年 12 月

# サーベイランス関連資料

## クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い

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」班長

水澤英洋（東京医科歯科大学大学院 脳神経機能病態学（神経内科学）教授）

同 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長

山田正仁（金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学）教授）

「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」では、平成11年度からクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を発足させ、特定疾患治療研究事業により患者さんから各都道府県に提出された臨床調査個人票等に基づき、クロイツフェルト・ヤコブ病に罹患されている患者さんのご承諾を得て、サーベイランス調査を実施してまいりました。

現在、全国を10の地域ブロックに区分し、それぞれのブロックにサーベイランス委員をおき、更に全都道府県にクロイツフェルト・ヤコブ病担当専門医を配置し、直接患者さんの診察をお願い申し上げております。このサーベイランス調査は、クロイツフェルト・ヤコブ病の感染予防、早期診断、今後の治療法の開発になくてはならない調査です。

あなたの病状について調べさせていただき、その記録を調査・研究のために使わせていただくことをお願いいたします。このことをお願いするにあたって、以下のことをお約束いたします。

・この調査・研究を実施するために、あなたの治療・処置方針が変えられるということは決してありません。

・調査の結果は後日主治医の先生にお知らせしますので、あなたは主治医の先生からそれをお聞きになることができます。

・プライバシーをお守りすることをお約束いたします。お名前やご住所など個人を特定するようなデータが外部にもれたり、公表されるようなことは決してありません。また、ご了承なしに「遺伝子診断」などの検査を勝手に行うことはいたしません。

・ここまで説明文をご覧になって、また主治医の先生からの説明を十分お聞きになって、もし、私たちの調査・研究について理解して下さり、協力して下さいのお気持ちがおありでしたら、ご面倒ですが「同意書」にご署名下さるようお願いいたします。なお、この調査・研究に同意なさらなくても、不利益をこうむることは一切ありませんので、どうぞ全くご自由なお気持ちでご判断下さいますようお願いいたします。もし、いったん同意なさった後で、お気持ちが変わるようなことがあれば、いつでも同意を撤回することができます。私たちは必ずお気持ちを尊重いたします。

様式 1

## 同意書

厚生労働省特定疾患対策事業「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」  
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長 山田正仁先生

「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 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスについて、その目的について説明を受け、調査・研究の意義・必要性について理解いたしました。サーベイランスについて、私の臨床記録を提供するというかたちで協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が調査研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意志で行うことができ、しかもいったん同意した後でもそれを撤回できることを説明され確認いたしました。

以上の理解に基づいて、この調査・研究に協力することに同意します。

平成 年 月 日

患者氏名

本人または代理人 氏名 印  
住所

主治医または説明者 氏名 印  
所属

以上

主治医の先生にお願い

この同意書（様式 1）は患者の個人情報保護のため先生の方で保管して下さい。同意が得られたことを示すために、様式 2 に必要事項を記入の上、調査に伺いましたサーベイランス委員/CJD 担当専門医にお渡し下さい。

様式 2

「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  
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスについての同意の確認書

厚生労働省特定疾患対策事業「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」  
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長 山田正仁先生

下記の患者について、クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに協力することについての書面による同意が得られましたので、ご連絡いたします。

平成 年 月 日

主治医氏名

所 属

記

患者氏名（イニシャル）

生年月日 M T S H 年 月 日

性別 男 女

同意者 患者本人 代理人（患者との関係）

主治医の先生にお願い

様式 1 の同意書は患者の個人情報保護のため先生の方で保管して下さい。同意が得られたことを示すために、この確認書（様式 2）に必要事項を記入の上、調査に伺いましたサーベイランス委員/CJD 担当専門医にお渡し下さい。

クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患サーベイランス調査票

サーベイ ランスNo	イニシャル (姓・名)	性別	1.男 2.女	生年 月日	明治、大正 昭和、平成	年 月 日
出生地(都 道府県・ 市町村名)	主な生活場 所(都道府 県名)	現在の住所 (都道府県 名)	カルテ 番号			
発症年月	年 月	初診日	年 月 日	受診状況	1.通院 2.入院 3.在宅 4.死亡 (死亡日 平 年 月 日)	
家族歴	1.有 2.無 3.不明	1.有 の場合	父・母・兄・姉・弟・妹・祖父・祖母(父方・母方)他( ) CJD・痴呆・その他( )			
職業歴				食品嗜好など		
接触歴	1) 他のCJD患者(組織等)との接触歴 1.有 2.無 3.不明(有の場合、内容 ) 2) 動物との職業的接触歴 1.有 2.無 有の場合 a.と畜・食肉処理等 b.畜産(牛・羊・山羊・豚・馬・他 ) c.その他の動物に接触する職業( ) 3) 海外渡航歴 イギリス 1.有 2.無 有の場合( 年頃, 期間 年, 月, 週, 日 ) イギリスを除くEU諸国 1.有 2.無 有の場合(国名 , 年頃, 期間 年, 月, 週, 日 )					
既往歴	手術歴 1.有 2.無 3.不明 病名 施設 1) 脳 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 ( ) ( ) 2) 脊髄 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 ( ) ( ) 3) 他の神経系 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 ( ) ( ) 4) 外傷 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 ( ) ( ) 5) 他の手術 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 ( ) ( ) 硬膜移植 1.確実有(下記) 2.可能性が高い(下記) 3.不明(可能性を否定はできない) 4.無 使用硬膜製品名 Lot.No. サイズ cm× cm 手術名( ) 実施日(昭・平 年 月 日)施設名( ) 主治医名( ) その他の臓器移植・製剤による治療歴 1.有 2.無 3.不明 1.有の場合: 角膜移植・成長ホルモン製剤・その他( ) 実施時期: 昭・平 年 月 日, 実施施設: 歯科(インプラント術) 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日(施設名 ) 輸血歴 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日(施設名 ) 献血歴 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日 鍼治療歴 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日(施設名 ) 内視鏡検査歴 1.有 2.無 3.不明 昭・平 年 月 日(施設名 ) 既往歴 1.有 2.無 3.不明 病名 発症大・昭・平 年 月 日 病名 発症大・昭・平 年 月 日					
症候	経過 進行性で 1.ある 2.ない 3.不明 ( ) 症候 初発症状 ( ) 1) ミオクローヌス 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 2) 進行性痴呆又は意識障害 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 3) 錐体路症候 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 4) 錐体外路症候 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 5) 小脳症候 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 6) 視覚異常 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 7) 精神症候 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 8) 無動・無言状態 1.有 2.無 3.不明 平 年 月から 9) その他の症候: 症候( ) 平 年 月から 症候( ) 平 年 月か					
検査	1) 脳波: PSD 1.有 2.無 3.不明 (検査時期 平成 年 月 日) 基礎律動の徐波化 1.有 2.無 3.不明 (検査時期 平成 年 月 日) 2) 画像: CT・MRIで脳萎縮 1.有 2.無 3.不明 (検査時期 平成 年 月 日) diffusionまたはFLAIR MRIで高信号 1.有 2.無 3.不明 (検査時期 平成 年 月 日) 3) プリオン蛋白(PrP)遺伝子検査 1.施行[変異 1.有 2.無 3.不明 内容( )] 2.未施行 コドン129の多型 Met/Met Met/Val Val/Val コドン219の多型 Glu/Glu Glu/Lys Lys/Lys 4) 脳脊髄液 検査時期 平成 年 月 日 蛋白質(正・増 mg/dl) 細胞数(正・増 /3) NSE (正・増 ng/ml) 14-3-3 (正・増 )					

脳病理 (資料 添付)	1.有 (1.生検 2.剖検 /標本の所在: 標本番号 ) 2.無 3.予定あり 4.予定無し 病理:海綿状変化 1.有 2.無 3.不明, クールー斑 1.有 2.無 3.不明, 病型(1.CJD典型 2.他(視床型等): ) 異常PrP検出: PrP免疫染色 1.施行 [陽性 ( ), 陰性] 2.未施行 PrP Westernブロット 1.施行 [陽性 (1型, 2型, ), 陰性] 2.未施行																																
鑑別診断	<table border="0"> <tr> <td>1) アルツハイマー型痴呆</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>2) 脳血管性痴呆</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>3) 脊髄小脳変性症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>4) パーキンソン痴呆症候群</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>5) 痴呆を伴う運動ニューロン疾患</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>6) ピック病</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>8) 脳原発性リンパ腫</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>9) 代謝性脳症・低酸素脳症</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> <tr> <td>10) その他の病因による痴呆性疾患</td> <td>1. 鑑別できる</td> <td>2. 鑑別できない</td> </tr> </table>			1) アルツハイマー型痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	2) 脳血管性痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	3) 脊髄小脳変性症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	4) パーキンソン痴呆症候群	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	5) 痴呆を伴う運動ニューロン疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	6) ピック病	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	8) 脳原発性リンパ腫	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	9) 代謝性脳症・低酸素脳症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない	10) その他の病因による痴呆性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
1) アルツハイマー型痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
2) 脳血管性痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
3) 脊髄小脳変性症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
4) パーキンソン痴呆症候群	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
5) 痴呆を伴う運動ニューロン疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
6) ピック病	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
7) 単純ヘルペス等のウイルス性脳炎	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
8) 脳原発性リンパ腫	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
9) 代謝性脳症・低酸素脳症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
10) その他の病因による痴呆性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない																															
診断	<p>1) 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) ( 型<sup>※</sup>) ※コドン129の多型とWestern blotの型による</p> <p>1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出)</p> <p>2. ほぼ確実例 (病理所見がない症例で, 進行性痴呆を示し, 脳波でPSDを認める. 更に, ミオクローヌス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常, 無言・無動状態のうち2項目以上示す)</p> <p>3. 疑い例 (ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するが, PSDを欠く)</p> <p>2) 感染性クロイツフェルト・ヤコブ病</p> <p>(1) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJDと同様の診断基準による)</p> <p>1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例</p> <p>種類: 1. 硬膜移植 2. 角膜移植 3. その他 ( )</p> <p>(2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) (WHO 2001 診断基準による)</p> <p>1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例</p> <p>3) 遠伝性プリオン病</p> <p>1. 確実例 (特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出し, PrP遠伝子変異を有するもの)</p> <p>2. ほぼ確実例 (病理所見はないが, PrP遠伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しないもの)</p> <p>3. 疑い例 (病理所見がなく, PrP遠伝子変異も証明されていないが, 遠伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴があるもの)</p> <p>種類と変異: 1. 家族性CJD 2. GSS 3. FFI [PrP遠伝子変異 ( )]</p> <p>4) その他</p> <p>1. 診断不明 (プリオン病の診断基準には合致しないが, 診断不明でプリオン病の可能性は残る例. 要追跡調査)</p> <p>2. ほぼ否定 (他の疾患の可能性が高いが確定診断に至ってない例 疑われる疾患名: )</p> <p>3. 確実に否定 (他の疾患の確定診断が可能な例 診断名: )</p>																																
主治医 所属施設	所属施設名 住所 〒	電話番号	主治医名																														
転出(予 定)先	転院予定 1.有 2.無 1.の場合 予定施設名	転出時期	紹介元医 療機関名																														
調査日 調査方法	平成 年 月 日 1.訪問診察(検査資料の調査を含む) 2.カルテ・検査資料のみ調査 3.電話調査 4.その他 ( )																																
都道府県 CJD担当 専門医	コメント	所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)																															
サーベイラ ンス委員	コメント	所属・氏名(サイン, 複数での調査は連名で)																															

38 プリオン病 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 生 (満 歳)
住 所	郵便番号			電話 ( )	出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
発 病 年 月	1. 昭和 2. 平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成	年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老
身体障害者 手 帳	1. あり (等級 _____ 級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 _____) 2. 要支援 3. なし			
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ( _____ )) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						
受 診 状 況 (最近6か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 ( ___/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ( _____ )						
発症と経過 (具体的に記述)							
[WISH 入力不要]							
家族内発症	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合: 父・母・兄・姉・弟・祖父・祖母 (父方・母方)・他 ( _____ ) (プリオン病・痴呆・その他 ( _____ ))						
職 業 歴							
食 品 嗜 好 等							
接 触 歴	1) 他のプリオン病患者 (組織等) との接触歴 1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合; 内容 ( _____ ) 2) 動物との接触歴 1. あり 2. なし ありの場合; ①と畜・食肉処理等 ②畜産 (牛・羊・山羊・豚・馬・その他 ( _____ )) ③その他動物と接触する職業 ( _____ ) 3) 海外渡航歴 イギリス (1. あり 2. なし) ありの場合; (昭和・平成 年頃) (期間 _____ 年・月・週) イギリスを除くEU諸国 (1. あり 2. なし) ありの場合; (昭和・平成 年頃) (期間 _____ 年・月・週)						
既 往 歴	手術歴 1. あり (下記) 2. なし 3. 不明						
	①脳	(1. あり 2. なし 3. 不明)	昭和・平成	年 月 日	(病名 _____)	(施設 _____)	
	②脊髄	(1. あり 2. なし 3. 不明)	昭和・平成	年 月 日	(病名 _____)	(施設 _____)	
	③他の神経系	(1. あり 2. なし 3. 不明)	昭和・平成	年 月 日	(病名 _____)	(施設 _____)	
	④外傷	(1. あり 2. なし 3. 不明)	昭和・平成	年 月 日	(病名 _____)	(施設 _____)	
	⑤他の手術	(1. あり 2. なし 3. 不明)	昭和・平成	年 月 日	(病名 _____)	(施設 _____)	
	硬膜移植 1. 確実にあり (下記) 2. 可能性が高い 3. 不明 (可能性を否定できない) 4. なし						
	使用硬膜製品名 ( _____ ) サイズ ( _____ ) cm × ( _____ ) cm						
	手術名 ( _____ )						
	その他の臓器移植・製剤による治療歴 1. あり 2. なし 3. 不明						
1. ありの場合 (1. 角膜移植 2. 成長ホルモン製剤) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (施設 _____)							
歯科 (インプラント) (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (施設 _____)							
輸血歴 (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (施設 _____)							
献血歴 (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (場所 _____) (施設 _____)							
鍼治療歴 (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (施設 _____)							
内視鏡検査歴 (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (施設 _____)							
既往歴 (1. あり 2. なし 3. 不明) 昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (発症 _____)							
昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (発症 _____)							
昭和・平成 年 月 日 (病名 _____) (発症 _____)							

臨床症候	1 経過 経過の進行性	1. あり	2. なし	3. 不明 ( )		
	2 症候 初発症状 ( )					
	(1) ミオクローヌス	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(2) 進行性痴呆、又は意識障害	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(3) 錐体路症候	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(4) 錐体外路症候	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(5) 小脳症状 (ふらつき)	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(6) 視覚異常	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(7) 精神症候	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(8) 無動・無言状態	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
	(9) その他症候 ( )	1. あり (平成 年 月から)	2. なし	3. 不明		
検査所見	(1) 脳波: PSD	1. あり	2. なし	3. 不明 (検査時期 平成 年 月 日)		
	基礎律動の徐波化	1. あり	2. なし	3. 不明 (検査時期 平成 年 月 日)		
	(2) 画像: CT、MRI で脳萎縮	1. あり	2. なし	3. 不明 (検査時期 平成 年 月 日)		
	diffusion 又はFLAIRで高信号	1. あり	2. なし	3. 不明 (検査時期 平成 年 月 日)		
(3) プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査	1. 施行	2. 未施行	(検査時期 平成 年 月 日)			
	変異 (1. あり 2. なし 3. 不明) 内容 ( )					
	コドン129の多型: Met/Met Met/Val Val/Val			コドン219の多型: Glu/Glu Glu/Lys Lys/Lys		
	(4) 脳脊髄液 (検査時期 平成 年 月 日)					
	蛋白量 (1. 正 2. 増 ( mg/dl) )			細胞数 (1. 正 2. 増 ( /3))		
	NSE (1. 正 2. 増 ( ng/dl、基準値 ))			14-3-3 (1. 正 2. 増 ( ))		
鑑別診断	①アルツハイマー型痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	②痴呆脳血管障害型痴呆	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	③脊髄小脳変性症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	④パーキンソン痴呆症候群	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑤痴呆を伴う運動ニューロン疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑥ピック病	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑦単純ヘルペス等のウイルス性脳炎	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑧脳原発性リンパ腫	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑨代謝性脳症・低酸素脳症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
	⑩その他の病因による痴呆性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない			
診断	1) 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD)	1. 確実例; 特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出				
		2. ほぼ確実例; 病理所見がない症例で、進行性痴呆を示し、脳波上にPSDを認める。 さらに、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路障害、小脳症状/視覚異常、無言無動状態のうち2項目以上を示す。				
		3. 疑い例; ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するが、PSDを欠く。				
	2) 感染性クロイツフェルト・ヤコブ病	(1) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJDと同様の診断基準による)				
	1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例					
	種類: 1. 硬膜移植 2. 角膜移植 3. その他 ( )					
	(2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) (WHO 2001 診断基準による)					
	1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例					
3) 遺伝性プリオン病	1. 確実例; 特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出し、PrP 遺伝子変異を有するもの					
	2. ほぼ確実例; 病理所見はないが、PrP 遺伝子変異を認め臨床所見が矛盾しないもの					
	3. 疑い例; 病理所見がなく、PrP 遺伝子変異も証明されていないが、遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴があるもの					
	臨床病型: 1. 家族性 CJD 2. GSS (ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病)					
	3. FFI (致死性家族性不眠症) 4. その他 ( )					
4) その他	1. プリオン病の可能性あり: プリオン病の診断基準には合致しないが、プリオン病の可能性のある例					
	所見 ( )					
ケ	(1) 鼻腔栄養	1. あり (昭和・平成 年 月から)	2. なし	(2) 胃瘻	1. あり (昭和・平成 年 月から)	2. なし
ア	(3) 気管切開	1. あり (昭和・平成 年 月から)	2. なし	(4) 人工呼吸器	1. あり (昭和・平成 年 月から)	2. なし
転出 (予定) 先	転出予定	1. あり 2. なし		紹介元		
	1. の場合予定施設名		転出時期 平成 年 月	医療機関名		
医療上の問題点						
【WISH入力不要】						
医療機関名						
医療機関所在地						
電話番号 ( )						
医師の氏名						
印						
記載年月日: 平成 年 月 日						

38 プリオン病 臨床調査個人票

(2. 更新)

ふりがな 氏名			性別	1. 男 2. 女	生年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生 (満 歳)
住 所	郵便番号			電話 ( )		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県
発病年月	1. 昭和 2. 平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成	年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老
身体障害者 手 帳	1. あり (等級 _____ 級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 _____) 2. 要支援 3. なし			
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ( _____ ))						初回認定年月
	日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						1. 昭和 2. 平成
受診状況 (最近1年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 ( ____/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ( _____ )						
治療と経過 (前回申請からの変化を中心に具体的に記述)							
【WISH 入力不要】							
家族内発症	1. あり 2. なし ありの場合: 父・母・兄・姉・弟・祖父・祖母 (父方・母方)・他 ( _____ ) 3. 不明 (プリオン病・痴呆・その他 ( _____ ))						
臨 床 症 候	1 経過 経過の進行性		1. あり 2. なし 3. 不明 ( _____ )				
	2 症候 初発症状 ( _____ )						
	(1) ミオクローヌス	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(2) 進行性痴呆、又は意識障害	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(3) 錐体路症候	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(4) 錐体外路症候	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(5) 小脳症状 (ふらつき)	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(6) 視覚異常	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(7) 精神症候	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
	(8) 無動・無言状態	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明			
(9) その他症候 ( _____ )	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明				
( _____ )	1. あり (平成 _____ 年 _____ 月から)		2. なし 3. 不明				
検 査 所 見	(1) 脳波: PSD		1. あり 2. なし 3. 不明		(検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		
	基礎律動の徐波化		1. あり 2. なし 3. 不明		(検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		
	(2) 画像: CT、MRI で脳萎縮		1. あり 2. なし 3. 不明		(検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		
	diffusion 又はFLAIRで高信号		1. あり 2. なし 3. 不明		(検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		
	(3) プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査		1. 施行 2. 未施行		(検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		
	変異 (1. あり 2. なし 3. 不明) 内容 ( _____ )						
コドン129の多型: Met/Met Met/Val Val/Val		コドン219の多型: Glu/Glu Glu/Lys Lys/Lys					
(4) 脳脊髄液 (検査時期 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)							
蛋白量 (1. 正 2. 増 ( _____ mg/dl) )		細胞数 (1. 正 2. 増 ( _____ /3))					
NSE (1. 正 2. 増 ( _____ ng/dl、基準値 _____ ))		14-3-3 (1. 正 2. 増 _____ )					



## 38 プリオン病 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

### プリオン病の分類

プリオン病はその発症機序から、1. 原因不明の孤発性、2. プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、3. 異常プリオン蛋白の伝播による感染性、の3つに大きく分類される。

### 38-1 孤発性プリオン病

#### 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

#### 1 臨床症状

古典型 CJD の臨床病期は一般に3期に分けられる。

- (1)第1期：発症は60歳代が中心。倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、視覚異常、失調症状等の非特異的症状。
- (2)第2期：痴呆が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意志の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応 (startle response)等が認められる。
- (3)第3期：無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1-2年程度で死亡する。

#### 2 検査所見

##### (1)脳波

①非特異的な徐波化

②periodic synchronous discharge (PSD)

③体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP)で giant SEP

(2)脳脊髄液

①神経細胞特異的エノラーゼ (NSE)の上昇

②14-3-3 蛋白の上昇

(3)脳 MRI

①拡散強調画像または FLAIR 画像にて病初期より大脳皮質、大脳基底核や視床が高信号

②脳萎縮が第3期に急速に進行する。

### 3 プリオン蛋白遺伝子コドン129番の多型と異常プリオン蛋白タイプによる孤発性 CJD の臨床分類

異常プリオン蛋白は、プロテアーゼ処理後のウェスタンブロット法による泳動パターンの違いからタイプ1とタイプ2に分類される。この異常プリオン蛋白タイプとプリオン蛋白遺伝子のコドン129番の多型 (Met または Val) が CJD の臨床像に影響を与えていることが明らかとなり、この2つの組み合わせにより患者は6つのサブグループに分類されるようになった。それぞれのサブグループの臨床像を表1にまとめた。

### 4 鑑別診断

アルツハイマー病、脳血管障害、パーキンソン痴呆症候群、脊髄小脳変性症、痴呆を伴う運動ニューロン疾患、脳炎、脳腫瘍、梅毒、代謝性脳症、等

### 5 診断基準

簡便な検査によるスクリーニングや発症前診断は孤発性 CJD では現在のところ確立していない。遺伝性であっても一見孤発性的のように見える例があり、正確な診断にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

## CJD の診断基準

1. 確実例 (definite) : 脳組織において CJD に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性痴呆を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状（ふらつき歩行を含む）または視覚異常、無動無言状態のうち 2 項目以上を呈するもの。
3. 疑い例 (possible) : ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

## 38-2 遺伝性プリオン病

### 遺伝性プリオン病の診断基準

#### 1 概念

表 2 に示すように現在まで二十数種の遺伝子変異が遺伝性プリオン病の原因として報告されている。遺伝性プリオン病の代表的な病型に、プリオン蛋白遺伝子 102 番の変異によるゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Str 隔 ssler-Scheinker102: GSS102)、家族性致死性不眠症 (familial fatal insomnia: FFI)および家族性 CJD がある。

#### (a) プリオン蛋白遺伝子変異 **Pro102Leu** による GSS (GSS<sup>102</sup>)

##### 1 概念・疫学

プリオン蛋白遺伝子コドン 102 の Proline から Leucine への変異による GSS (GSS<sup>102</sup>)は遺伝性プリオン病のうちで最も頻度の高いものであり、遺伝性プリオン病の 90 %を占める。

##### 2 臨床症状

発症年齢は 40-60 歳代で、平均約 50 歳である。初発症状は歩行障害であり、その後に痴呆を伴って両者が緩徐に進行する。神経学的には四肢の小脳失調、眼振、構音障害、下肢異常感覚、腱反射の低下、病的反射、痴呆が認められる。ミオクローヌスの出現はまれである。全経過は約 5-10 年である。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症で死亡する。ただし、上記のような典型例の他に痴呆を初発症状とし、比較的急速に進行する亜型が存在する。

##### 3 検査所見

#### (1)脳波

①PSD は約 50 %に認める

#### (2)脳脊髄液

①NSE や 14-3-3 蛋白の上昇はふつう認めない

#### (3)脳 MRI

①脳 MRI の拡散強調画像または FLAIR 画像にて大脳皮質と大脳基底核の高信号が認められることがある。

②初期には脳萎縮はないか、あっても軽度の大脳・小脳萎縮にとどまるが、病期の進行に伴い、脳萎縮も次第に明らかとなる。

### 4 鑑別診断

アルツハイマー病、脳血管障害、パーキンソン痴呆症候群、脊髄小脳変性症、痴呆を伴う運動ニューロン疾患、脳炎、脳腫瘍、梅毒、代謝性脳症、家族性痙性対麻痺、等

### 5 診断基準

臨床症状から GSS を疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。遺伝子変異が認められなければ、少なくとも遺伝性プリオン病は否定してよい。

#### GSS の診断基準

1. 確実例 (definite) : 進行性痴呆を呈し、さらに小脳症状か痙性対麻痺を伴う。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査に