

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Zheng HY, Yasuda Y, Kato S, Kitamura T, Yogo Y	Stability of JC virus-coding sequences in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy where the viral control region was rearranged markedly	Arch Pathol Lab Med	128:275-278, 2004
Ikegaya H, Iwase H, Yogo Y	Detection of identical JC virus DNA sequences in both human kidneys	Arch Virol	149:1215-1220, 2004
Yogo Y, Sugimoto C, Zheng HY, Ikegaya H, Takasaka T, Kitamura T	JC virus genotyping offers a new paradigm in the study of human populations	Rev Med Virol	14:179-191, 2004
Kato A, Kitamura T, Takasaka T, Zheng HY, Tominaga T, Yogo Y	Detection of archetypal JC virus DNAs in tonsillar tissue from patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy	J Neurovirol	10:244-249, 2004
Takasaka T, Goya N, Tokumoto T, Tanabe K, Toma H, Ogawa Y, Hokama S, Momose A, Funiyu T, Fujioka T, Omori S, Akiyama H, Chen Q, Zheng HY, Ohta N, Kitamura T, Yogo Y	Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region	J Gen Virol	85:2821-2827, 2004
Ikegaya H, Iwase H, Zheng HY, Nakajima M, Sakurada K, Takatori T, Fukayama M, Kitamura T, Yogo Y	JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues	J Viol Methods	in press, 2005
Fu X, Korenaga T, Fu Li, Xing Y, Guo Z, Matsushita T, Hosokawa M, Naiki H, Baba S, Kawata Y, Ikeda S, Ishihara T, Mori M, Higuchi K	Induction of AApoAII amyloidosis by various heterogeneous amyloid fibrils	FEBS Lett	563:179-184, 2004
Tojo K, Tokuda T, Hoshii Y, Fu X, Higuchi K, Matsui T, Kametani F, Ikeda S	Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan	Amyloid: J Protein Folding Disord	in press

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Torisu H, Kusuhara K, Kira R, Bassuny WM, Sakai Y, Sanefuji M, Takemoto M, Hara T	Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan	Neurology	62:457-460, 2004
山田正仁	プリオン蛋白高次構造を標的としたプリオン病の分子治療	医学のあゆみ	208:463-468, 2004
山田正仁	プリオン病	松田博史、朝田 隆 (編) 痴呆の画像診 断、永井書店 (大阪)	220-233, 2004
村山繁雄	パーキンソン病の病理変化、黒質外への進展。	医学のあゆみ	208:489-492, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優 一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子	東京都高齢者ブレインバンクの創設	Dementia Jpn	18:54-63, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	リン酸化タンパク質と神経変性疾患	Molecular Medicine	41:567-572, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	パーキンソン病に伴う痴呆一び慢性レヴィー小体病の位置付け	内科	93:724-726, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	有機溶媒依存症の病理	Clinical Neuroscience	22:702-704, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子, 石井賢 二, 三谷和子, 金丸和富, 山 之内博, 栗崎博司, 今福一郎	痴呆を伴うパーキンソン病一痴呆の責任病巣	臨床神経	44:824-826, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	アルツハイマー病は血管因子によるものか、老化・加齢によるものか	Cognition & Dementia	3:298-303, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	痴呆と血管病変。白質病変の形成機序。アルツハイマー病でみられる白質病変 とビンスワンガー型痴呆の類似点と相違点	分子脳血管病	3:25-30, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	レヴィー小体の意味	メジカルプラクテ イス	21:1081-1083, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	神経	病理と臨床	22:235-239, 2004
齊藤祐子, 村山繁雄	Niemann-Pick 病とリポ蛋白	The Lipid	15:497-501, 2004
村山繁雄, 齊藤祐子	脳加齢現象における形態・機能診断の最前線、病理	臨床画像	20:894-910, 2004

著者名	論文名	雑誌名	巻：頁、発行西暦年号
村山繁雄, 齊藤祐子, 仲博満, 山之内博	亜急性連合性脊髄症	脊椎脊髄ジャーナル	17:1099-1102, 2004
村山繁雄	中枢神経系の病理	現代医療	13:278-281, 2004
網 康至	麻疹ウイルスによる動物脳炎モデル作成の試み	NEUROINFECTION	9:75-78, 2004
市山高志	喘息治療薬の抗炎症作用 - NF- κ B 活性化の抑制 -	日本小児アレルギー学会誌	18:41-44, 2004
古川 漸, 市山高志, 松原知代	川崎病と免疫グロブリン療法 - 免疫グロブリンの作用機序を中心に -	小児感染免疫	16:53-59, 2004
松原知代, 市山高志	長期管理薬：テオフィリン薬の適応と投与方法	小児内科	36:622-626, 2004
古川 漸, 松原知代, 市山高志, 金子美保	症例から学ぶ感染免疫学	Neuroinfection	9:17-23, 2004
市山高志	髄膜炎へのアプローチ	Neuroinfection	9:31-34, 2004
市山高志	脳炎・脳症とサイトカイン	小児内科	36:1025-1029, 2004
市山高志	臨床からみた喘息治療薬の抗炎症作用	小児科	45:1573-1578, 2004
市山高志	急性散在性脳脊髄炎	小児内科	36:1646-1649, 2004
細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法の開発	Neuroinfection	9:79-85, 2004
大場靖子, 澤 洋文, 長嶋和郎	JC virus の分子細胞病理学	脳と神経	54:101-109, 2002
仙葉眞吾, 澤 洋文, 長嶋和郎	JC ウイルスからみたグリアの生物科学	神経研究の進歩	46:557-565, 2002
鈴木忠樹, 澤 洋文, 長嶋和郎	ヒトポリオーマウイルス・JC ウイルスとヒト腫瘍の発生	医学のあゆみ	203:245-247, 2002
佐藤 猛	クロイツフェルト・ヤコブ病	感染症の診断・治療ガイドライン、日本医師会雑誌	132:196-201, 2004
袖山信幸, 水澤英洋	医学と医療の最前線。プリオン病：最近の進歩	日本内科学会雑誌	93:2223-2230, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
佐藤克也, 調 漸, 片峰 茂, 村本 環, 北本哲之	医原性クロイツフェルト・ヤコブ病	日本臨床	62:248-251, 2004
富田逸郎, 佐藤克也, 調 漸, 長郷国彦, 佐藤 聡, 辻畑光 宏	発症早期から MRI 拡散強調画像を経時的にしらべた Creutzfeldt-Jakob 病の I 例	臨床神経	44:182-186, 2004
田丸恒実, 天野直二	プリオン病の神経病理—硬膜移植後 CJD、変異型 CJD を含めて—	神経研究の進歩	47:91-99, 2003
黒田康夫, 江里口誠	神経系感染症の診断と治療	医学と薬学	52:342-348, 2004
新井憲俊, 岸田修二, 頼高朝 子, 大田恵子	AIDS に合併した進行性多巣性白質脳症 8 例の検討	臨床神経 45	掲載予定, 2005
内堀 歩, 小林康弘, 千葉厚 郎, 土屋一洋, 鄭 懐穎, 余 郷嘉明, 作田 学	後天性免疫不全症候群にともなう進行性多巣性白質脳症病巣の拡散強調画像 を主とした MRI による神経放射線学的検討	臨床神経	44:531-536, 2004
楠原浩一, 吉良龍太郎, 原 寿郎	SSPE における宿主側遺伝要因の解析	Neuroinfection	9:66-71, 2004
堂浦克美	プリオン病：遺伝子異常と臨床像・病理像および治療薬開発の展望	臨床神経	44:855-856, 2004

クロイツフェルト・ヤコブ病
サーベイランスに関する全国担当者会議

研 究 報 告

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)サーベイランスに関する全国担当者会議

日時：平成17年2月10日（木曜日）13:00～16:00

会場：国立がんセンター国際研究交流会館 国際会議場

〒104-0045東京都中央区築地5-1-1

TEL:03-3542-2511, FAX:03-3545-3567

(<http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/about/map.html#02>)

司会：水澤英洋

1. 厚生労働省挨拶

健康局疾病対策課長 13:00～13:10

2. 難治疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究」とプリオン病サーベイランス

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 水澤英洋 13:10～13:15

3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況

自治医科大学公衆衛生学 中村好一 13:15～13:30

4. 本邦のサーベイランスと診断上の問題点

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 山田正仁 13:30～13:45

5. 医療行為による感染予防とその対策

事例紹介：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 袖山信幸 13:45～13:55

発生時の対応と予防：福島医科大学脳神経外科 児玉南海雄 13:55～14:15

6. 患者さんとその家族への支援

ヤコブ病サポートネットワーク 上田 宗 14:15～14:30

休息 14:30～14:45

司会：山田正仁

7. 牛海綿状脳症等動物プリオン病の現状とその対策

動物衛生研究所プリオン病研究センター 横山 隆 14:45～15:00

8. プリオン病研究のトピック-新しくわかったこと-

東北大学大学院脳神経病態学 北本哲之 15:00～15:20

9. プリオン病治療の現状と展望

福岡大学医学部第5内科 坪井義夫 15:20～15:35

10. 総合討論

15:35～16:00

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 調査研究班」とプリオン病サーベイランス

班 長:水澤英洋(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)

[講演要旨]

本日は年度末の大変ご多忙の中をプリオン病サーベイランスに関する全国担当者会議に多数ご参加いただきありがとうございます。わが国では牛海綿状脳症からの感染と考えられている変異型 CJD が英国を中心に欧州で多発したことから、プリオン病の全国的なサーベイランスを行うため当研究班内にサーベイランス委員会が組織され、本日お集まりの都道府県の行政担当者と難病専門医の皆様と協力してその任に当たっております。この全国担当者会議は、研究班での成果、サーベイランス委員会での検討結果、あるいはその他の重要な知見を迅速かつスムーズに皆様と共有し、サーベイランスの充実ひいてはプリオン病の克服に役立つことを目指しております。

今回の会議のポイントの一つは医療行為による感染についてです。実は、本年度、不幸にして医療行為による感染が生じた可能性のある事例がありました。そのような場合の処置とともにそのようなことを発生させない予防対策が重要です。また、このような感染の危険にさらされた方々、発症者とその家族あるいは未発症者などの社会生活上あるいは精神面でのサポートも大切な課題です。次のポイントは、皆関心は持っても詳しくは知らない動物のプリオン病で、牛海綿状脳症を中心にご講演いただきます。それと関連して、プリオン病研究の最先端のトピックについて、去る 2004 年 10 月～11 月に仙台で行われた国際シンポジウムでの話題を中心に易しく解説していただきます。最後に、やはり治療の研究がどこまで進んだかということをご理解いただきます。

このように盛り沢山ではありますが、さっそく日常診療、サーベイランスあるいは啓発活動に役立つ情報が満載されていると存じます。本日のプリオン病サーベイランスに関する全国担当者会議がプリオン病の克服に向けて多少とも役立てば幸甚に存じます。

プリオン病の疫学：本邦と世界の状況

班 員：中村 好一（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学）
研究協力者：渡邊 至（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学）
班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学）
班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医・脳神機能病態学）

〔研究要旨〕

特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が1999年度より可能となったことを背景に、クロイツフェルト・ヤコブ病の発生状況に関して、臨床調査個人票を基に訪問調査を行い、詳しい情報を得るサーベイランスが開始された。本研究ではこのサーベイランス結果について報告する。1999年4月から2004年9月までに全国で新規罹患として577人（男240人(42%)、女337人(58%)）が登録され、このうち455人(79%)が孤発性、46人(8%)が家族性、51人(9%)が硬膜移植歴を有するものであったが、変異型CJDは認められなかった。

〔はじめに〕

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下CJD）の発生状況に関して、厚生労働省は1996年に全国疫学調査、1997年から1999年4月の新感染症法施行までは「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその類縁疾患調査」を実施してきた。1999年4月以降は新感染症法に基づくサーベイランスによりその発生を把握するとともに、特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が可能となったことを背景に、臨床調査個人票を基にしたサーベイランスも開始された。

〔目的〕

本研究では臨床調査個人票を基にしたCJDサーベイランスにおいて報告された577例についてその疫学像を報告する。

〔材料と方法〕

研究班では全国のブロック毎に神経内科専門医をサーベイランス委員として配置し、臨床調査個人票で情報の得られた者について、さらに詳しい情報を得るため、訪問調査を行っている。また、サーベイランス委員会が定期的開催され、報告された個々の患者について病型、診断の確実性、原因などについて評価を行っている。2004年9月17日開催のサーベイランス委員会までに検討され、診断の確定した患者について解析した。

（倫理面への配慮）

サーベイランスでは患者本人（あるいは家族）、及び主治医の同意のもとに情報収集を行っており、インフォームドコンセントを含め倫理的に問題はない。

〔結果〕

1999年から2003年にかけての新規登録罹患患者数は年間80-100人前後で、1999年4月から2004年9月までの5年6ヶ月間に全国で577人（男240人(42%)、女337人(58%)）が新規罹患として登録された。このうち455人(79%)が孤発性、46人(8%)が家族性、51人(9%)が硬膜移植歴を有するCJDであったが、変異型CJDは認められなかった（表1）。病態ごとの診断の確実度は表2に示した通りである（表2）。家族性CJDにおける遺伝子変異としてはコドン180とコドン200が多く見られ、それぞれ家族性CJDの3分の1程度を

占めた(表3)。医源性CJD(硬膜移植後)、GSS(ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群)の発病時の平均年齢はそれぞれ56歳、54歳で、弧発性、家族性CJDの66歳、64歳に比べ若年であった(表4)。また、医源性CJD(硬膜移植後)では、10歳代での発症も見られた(図1)。弧発性CJD発症の県別SMRを観察すると、男では近畿地方周辺で低く、女性では近畿地方、九州地方で低い傾向が認められた(図2)。

【考 察】

本サーベイランスにおける診断名やその確実性については、専門医の関与により他の統計調査に比べ格段に優ると考えられるが、悉皆性、遺伝子異常の検索、剖検などについては必ずしも十分ではない。今後、これらの問題点の改善とともに、さらに詳しい実態が明らかになるとと思われる。

【結 論】

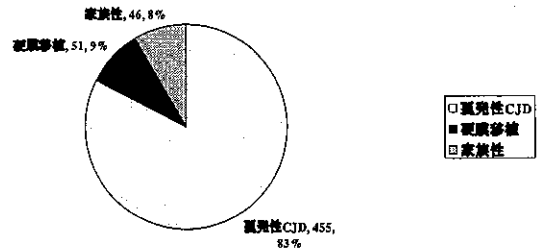
わが国のクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像の一端を明らかにした。

結果(1:病態ごとの患者数)

孤発性CJD(sCJD)	456(男:194, 女:261)
家族性CJD(fCJD)	46(男: 18, 女: 28)
硬膜移植によるCJD(dCJD)	51(男: 16, 女: 35)
病態未決定のCJD	1(男)
GSS	22(男: 10, 女: 12)
FFI	2(男女各1)

GSS:ガルスマンストロイスラー・シャインカー病
FFI:致死性家族性不眠症

結果(2:CJDの病態の分布)

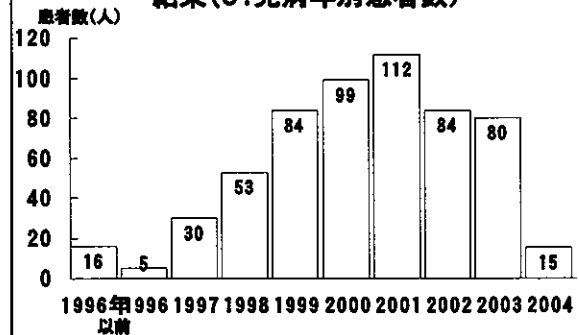


結果(3:発病時の年齢[平均と標準偏差])

孤発型CJD(sCJD)	66.3±10.0
家族性CJD(fCJD)	64.2±11.7
硬膜移植によるCJD(dCJD)	56.4±16.6
GSS	54.2±11.2
FFI	51.5± 7.8
全体	64.7±11.5

GSS:ガルスマンストロイスラー・シャインカー病
FFI:致死性家族性不眠症

結果(5:発病年別患者数)



結果(6:受診状況[追跡調査結果も含む])

通院	13例
入院	231例
在宅	17例
死亡	312例
不明	5例

結果(7:死亡者の発病から死亡までの期間)

平均	12.7月
標準偏差	10.2月
最短	1.1月
最長	79.8月

家族性CJD遺伝子変異の種類と頻度

- 46例中
- ・コドン180 15
- ・コドン200 15
- ・コドン232 8
- ・その他 4
- ・不明 5

(コドン180と232の重複1例含む)

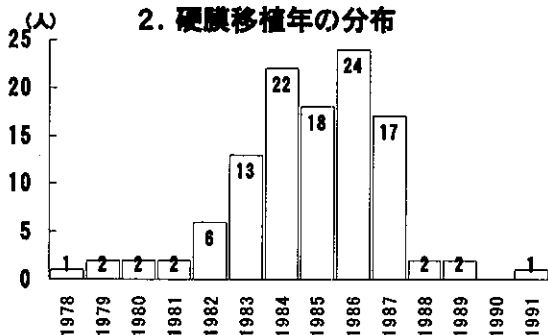
1. 情報源

全国調査(1996年)	43例
類縁疾患調査(1997~1999年)	17例
その後に硬膜移植が判明	1例
サーベイランス	51例
合計	112例

症例はすべて、性・生年月日・氏名(イニシアル)で重複のチェックを行っている。

男:41人、女:71

2. 硬膜移植年の分布



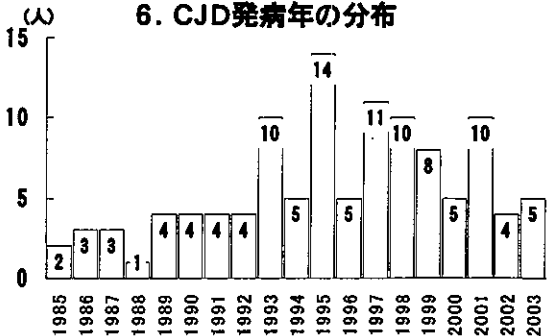
4. 移植の原因となった病態

腰痛	53例
出血	18
動脈瘤(未破裂)	9
血腫	4
奇形	5
外傷	2
顔面神経麻痺	13
三叉神経痛	7
後縦帯骨化症	1

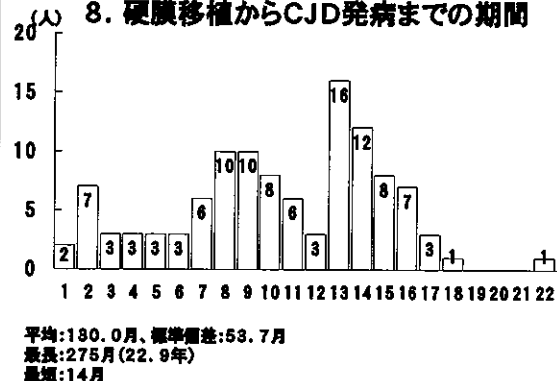
5. 使用した硬膜(ブランド名)

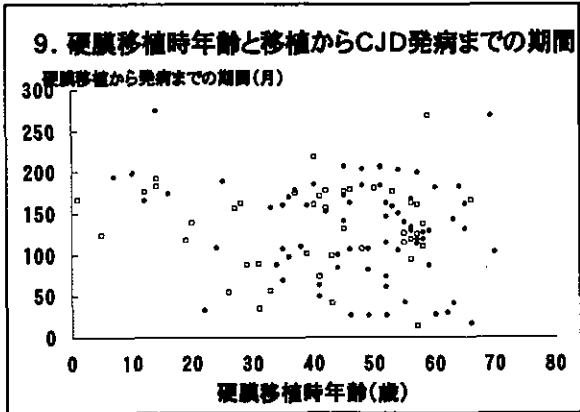
- ★112例中100例で判明
- ★判明したすべての例が、Lyodura
- ★Tutoplastが明らかなケースはない

6. CJD発病年の分布



8. 硬膜移植からCJD発病までの期間





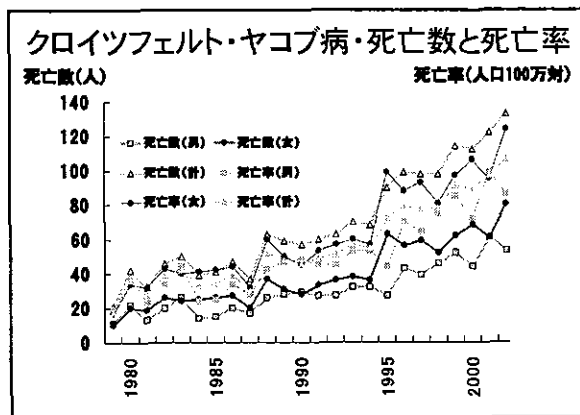
10. 硬膜移植年と、移植からCJD発病までの期間の関係

硬膜移植から発病までの期間(年)

硬膜移植年	1-9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	22	合計
1978												1
1979					1							1
1980						1						2
1981							1					2
1982		2	1			2		1				6
1983		5	1			1	5	1				13
1984		6	4	2		3	1	1				22
1985		10	1	1		2	2		2			18
1986		10	1	1	2	3	2	3	2	1		24
1987		8		2	1	3	1	1	2			17
1988		1							*	*	*	4
1989		1	1					*	*	*	*	4
1990							*	*	*	*	*	5
1991		1				*	*	*	*	*	*	6
合計	47	8	6	3	16	12	8	7	3	1	1	112

*: 推定
*: 1987年以前の硬膜移植

この表によると、硬膜移植歴をもつCJD患者は将来に渡って(少なくとも数年は)出現するはずである。



本邦の CJD サーベイランスと診断上の問題点

- 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 員：中村 好一（自治医科大学・医・公衆衛生学）
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：立石 潤（老人保健施設・春風）
研究協力者：森若 文雄（北海道医療大学・心理学・言語聴覚療法）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）
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））
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：黒岩 義之（横浜市立大学・医・神経内科）
研究協力者：西澤 正豊（新潟大学・脳研究所・神経内科）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）
研究協力者：武田 雅俊（大阪大学・大学院医・精神医学）
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：村井 弘之（九州大学・大学院医・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））

[研究要旨]

わが国における CJD サーベイランスの概要を述べ、わが国の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を総括し、さらに孤発性 CJD (sCJD) 診断困難例の臨床診断法を検討することを目的とした。現行のサーベイランスシステムにより平成 16 年 9 月までに 648 例の調査、判定を行い、結果は sCJD 465 例(71.8%)、遺伝性プリオン病 74 例(11.4%)、感染性プリオン病（すべて硬膜移植後 CJD）56 例(8.6%)、病型不明のプリオン病 2 例(0.3%)、プリオン病否定 33 例(5.1%)、診断不明（プリオン病の可能性があり追跡調査中）18 例(2.8%)であった。vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 9 例あり、調査の結果 vCJD と判定された例はなかった。調査後の診断は、他のプリオン病 5 例〔内訳：sCJD 3 例（うち視床型 2 例）、硬膜移植後 CJD 1 例、コドン 102 変異に伴う GSS 1 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。病理学的な確定診断に至った sCJD50 例について、臨床診断困難例の臨床病理学的特徴や検査所見を検討した。臨床的に診断基準上「診断不明」に分類された 3 例は、病理学的には MM2 皮質型 2 例、視床型 1 例であり、全例とも臨床症候が不足したため診断基準を満たさなかった。臨床診断が「疑い例」であった 9 例は、病理学的には、PrP 斑を伴う MM1 型 1 例、MM2 あるいはタイプ未確認の視床型 5 例、MM2 複合（皮質-視床）型 1 例、VV2 型 2 例であり、いずれも脳波上 PSD を認めなかった。これらの非典型例の多くでは、頭部 MRI 拡散強調画像と髄液 14-3-3 蛋白が診断上有用であったが、MM2 視床型では MRI 拡散強調画像上異常信号を認めず、また 14-3-3 蛋白も正常の場合があり、他の検査法（脳機能画像上の両側視床の血流低下や糖代謝低下など）に注目する必要がある。

[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見ると、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ており、2002 年には人口 100 万対約 1.1 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。

わが国におけるサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、②医原性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発、③その他の問題(患者発生の地域集積性の有無など)がある。

本研究報告では、(1)わが国の CJD サーベイランス体制および結果の概要を記載し、次いでサーベイランスの中で (2)vCJD 疑いにて緊急調査を行った症例を総括し、更に (3)vCJD の鑑別診断においてもしばしば問題となる sCJD 診断困難例について解析し臨床診断法を検討した。

[方法]

- 1) CJD サーベイランスの概要 : CJD サーベイランスの現状の概略を記載した。
- 2) vCJD 疑い例に対する緊急サーベイランスの実施 : 平成 16 年 9 月までにサーベイランスにて検討された 648 例のうち、vCJD の疑いと連絡があった 9 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、診断等について検討した。
- 3) sCJD 診断困難例の検討 : CJD サーベイランス委員会に登録された sCJD465 例のうち、病理学的な確定診断に至った例は 50 例あった。それらの臨床診断は診断基準上「ほぼ確実 (probable)」、「疑い (possible)」、「診断不明 (diagnosis unclear)」の 3 種類に分類され、「診断不明」および「疑い」を診断困難例とした。それらの症例の臨床および検査所見、病理、プリオン蛋白 (PrP) 解析の結果を検討した。

(倫理面への配慮)

サーベイランスはサーベイランス委員長(山田正仁)の所属施設である金沢大学の医の倫理委員会において審査・承認を受けた。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。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。

[結果]

- 1) CJD サーベイランスの概要 : 現在のサーベイランスシステムを図 1 に示す。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。vCJD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。

本サーベイランスシステムにより、平成16年9月までにサーベイランスを行った648例の判定結果はsCJD465例(71.8%)、遺伝性プリオン病74例(11.4%)、感染性プリオン病(すべてdCJD)56例(8.6%)、病型不明のプリオン病2例(0.3%)、プリオン病否定33例(5.1%)、診断不明(プリオン病の可能性があり追跡調査中)18例(2.8%)であった。プリオン病の各病型ごとに、診断の確実性をみると、sCJD465例中「確実」50例(10.8%)、「ほぼ確実」383例(82.8%)、「疑い」32例(6.9%)、遺伝性プリオン病74例中「確実」9例(12.2%)、「ほぼ確実」60例(81.8%)、「疑い」5例(6.8%)、感染性プリオン病(dCJD)56例中「確実」18例(32.1%)、「ほぼ確実」26例(46.4%)、「疑い」12例(21.4%)であった。

- 2) 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9例あった。vCJDが疑われた理由は、MRI上の視床高信号や若年発症の精神神経症状であった。調査により全例でvCJDは否定された。調査後の診断は、他のプリオン病5例[内訳：sCJD3例(うち視床型2例)、硬膜移植後CJD1例、コドン102変異に伴うGSS1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。
- 3) sCJD診断困難例の検討： 病理学的な確定診断に至ったsCJD50例の臨床診断は、診断基準上「ほぼ確実」が38例(76%)、「疑い」が9例(18%)、「診断不明」が3例(6%)であった。診断基準上「診断不明」に分類された3例は、病理学的には、MM2皮質型2例、視床型1例であり、全例とも臨床症候が不足したためsCJD診断基準を満たさなかった。3例とも髄液14-3-3蛋白は高値で、MM2皮質型の2例は、頭部MRI拡散強調画像(DWI)上、皮質高信号を認めた。臨床診断が「疑い例」であった9例は、病理学的には、PrP斑を伴うMM1型1例¹⁾、MM2あるいはタイプ未確認の視床型5例、MM2複合(皮質-視床)型1例、VV2型2例であった。MM1型とVV2型の症例は、髄液14-3-3蛋白高値とMRI上の高信号を認めた。視床型では、検査された4例のうち髄液14-3-3蛋白が3例で上昇、1例は正常であり、MRI DWIで全例で異常信号を認めなかった。MM2複合型では、髄液14-3-3蛋白は正常だが、MRI DWIで皮質高信号を認めた。

[考察]

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、現在のシステムの概要(図1)を述べた。現在のシステムの問題点としては、医療機関におけるプリオン病の診断からサーベイランス調査までの期間が長くかかっていること(調査スピードの問題)、感染防御の問題等により剖検率が低いこと(剖検率の問題)などがある。これらの問題点の現状と改善策については昨年度報告書に報告した。調査スピードを上げるために、感染症法ルートによる情報入手の拡大を厚生労働省に要請しているが、現在、このルートでサーベイランス委員長のもとに患者情報がもたらされているのは、感染症法による届出数の5%以下にすぎないと推定される。剖検率の問題については、現在、剖検に裏づけされた「確実」例の割合は全体で10%台と低く、剖検率向上のため、今年度から、剖検実施のためのサポート(感染防御用の消耗品等の費用)として研究班から研究費が助成されるシステムが試行されつつある。

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例は、MRI上のvCJD類似の視床領域の異常信号あるいは若年発症の精神神経症状のためにvCJDが疑われたが、vCJDと判定された例はなかった。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4症例は臨床経過や画像上の特徴などから、vCJDの除外は比較的容易であった。

vCJD 以外のプリオン病と診断された 5 症例については、1 例は調査後の PrP 遺伝子検査にて P102L 変異に伴う GSS、1 例は調査後に硬膜移植歴が判明したため硬膜移植後 CJD と診断された。一方、他の 3 例は sCJD で非典型的な経過を示す例と考えられ、うち 1 例は剖検にて視床型と確定診断されたが、いずれも臨床診断は容易ではなかった。

注目すべきことは、硬膜移植後 CJD や遺伝性プリオン病において、MRI 拡散強調画像 (DWI) においては、両側視床枕優位の高信号がみられたことである。vCJD では MRI の FLAIR 画像や T2 画像で両側視床枕に高信号がみられ、それがより前方の大脳基底核の高信号よりも優位であり、pulvinar sign として診断的意義を有することが知られている。しかし、vCJD における MRI DWI の検索は未だ不十分であり、今後の所見の集積が待たれる。今回の経験からは、MRI DWI 上でのみ pulvinar sign 様所見がみられる場合は、vCJD に限らない特異性の乏しい所見である可能性が考えられる。

sCJD 診断困難例の検討では、sCJD の様々な亜型が含まれていることが明らかになった。診断基準上「診断不明」に分類された 3 例は MM2 皮質型 2 例、視床型 1 例であり、全例とも臨床症候が不足したため sCJD 診断基準を満たさなかった。臨床診断が「疑い例」であった 9 例は、PrP 斑を伴う MM1 型の特殊例 1 例、MM2 あるいはタイプ未確認の視床型 5 例、MM2 複合 (皮質-視床) 型 1 例、VV2 型 2 例であった。MM2 皮質型・複合型、VV2 型、MM1 特殊例では、MRI DWI 上皮質高信号が認められたが、MM2 視床型では MRI DWI 上異常信号を認めなかった。また、MM2 皮質型、VV2 型、MM1 型では髄液 14-3-3 蛋白増加を認めたが、MM2 視床型では 14-3-3 蛋白が陽性の症例と陰性の症例があった。以上のことから、sCJD 非典型例の臨床診断では、一般に、MRI DWI や髄液 14-3-3 蛋白が補助検査として有用であるが、MM2 視床型では MRI DWI 上も異常信号を認めず、また 14-3-3 蛋白も正常の場合がある。従って、MM2 視床型の臨床診断では、脳機能画像 (SPECT や PET) 上の両側視床の血流低下や糖代謝低下²⁾など、他の検査所見に注目する必要がある。

[結論]

わが国の CJD サーベイランスの概要を記述した。平成 16 年 9 月までに vCJD の疑いにて緊急サーベイランスの対象となった症例には、vCJD と判定された例はなかった。vCJD の診断では、他のプリオン病、特に非典型的な病像を呈する sCJD 診断困難例の鑑別が問題となる。sCJD 非典型例の診断では、MRI DWI や髄液 14-3-3 蛋白が補助検査として有用であるが、MM2 視床型では MRI DWI 上も異常信号を認めず、また髄液 14-3-3 蛋白も正常の場合があり、他の検査法 (脳機能画像上の両側視床の血流低下や糖代謝低下) に注目する必要がある。

[参考文献]

- 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) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura, Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* (In Press)

[研究発表]

1. 論文発表
- 1) Ishida C, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. Reply. *Neurology* 62:1239, 2004.

- 2) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (In Press)
- 3) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* (In Press)
- 4) 山田正仁：プリオン蛋白高次構造を標的としたプリオン病の分子治療。医学のあゆみ 208:463-468, 2004.
- 5) 山田正仁：トピックス／クロイツフェルト・ヤコブ病。 *Infectious Diseases Report* No.14 (2004.4.7), 2004.
- 6) 山田正仁：孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の嗅上皮における異常プリオン蛋白の検出。 *Medical Briefs in Brain & Nerve*. Vol.13, No.2, Article 6, 2004.
- 7) 山田正仁：BSE 病原体に対する感受性の人種差。 *日本医事新報* 4204:90-91, 2004.
- 8) 山田正仁：プリオン病。松田博史、朝田 隆(編) 痴呆の画像診断。永井書店、大阪、pp220-233, 2004.

2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinicoradiologic features and clinical diagnosis. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan.
- 2) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 3) Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T. Relationship between sites of grafts and initial clinical manifestations in dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 4) Sodeyama N, Nakamura Y, Yamada M, Satoh T, Kitamoto T, Mizusawa H. Duration between initial manifestation of CJD and detection of PSD, specific findings on MRI, CSF 14-3-3 protein, or CSF high NSE. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 5) Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hosino M, Takatsu M, Komatsuzaki Y, Nakano S, Arima K, Sasaki K, Takahashi K, Hara M, Hirayasu Y, Yamada M, Kanazawa I. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with five octapeptide repeat insert. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 6) 浜口 毅, 中村好一, 佐藤 猛, 北本哲之, 水澤英洋, 山田正仁：わが国における変異型 CJD の有無とプリオン病若年発症例の特徴。第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004 年 5 月 11-14 日
- 7) 鈴木幹也, 津田笑子, 山内理香, 小泉 武, 静川裕彦, 野中道夫, 久原 真, 今井富裕, 千葉 進, 松本博之, 伊藤公晴, 堂浦克美, 浜口 毅, 山田正仁：遺伝子検索で診断した致死

性家族性不眠症の呼吸障害，自律神経障害の検討．第 45 回日本神経学会総会，東京，2004 年 5 月 11-14 日

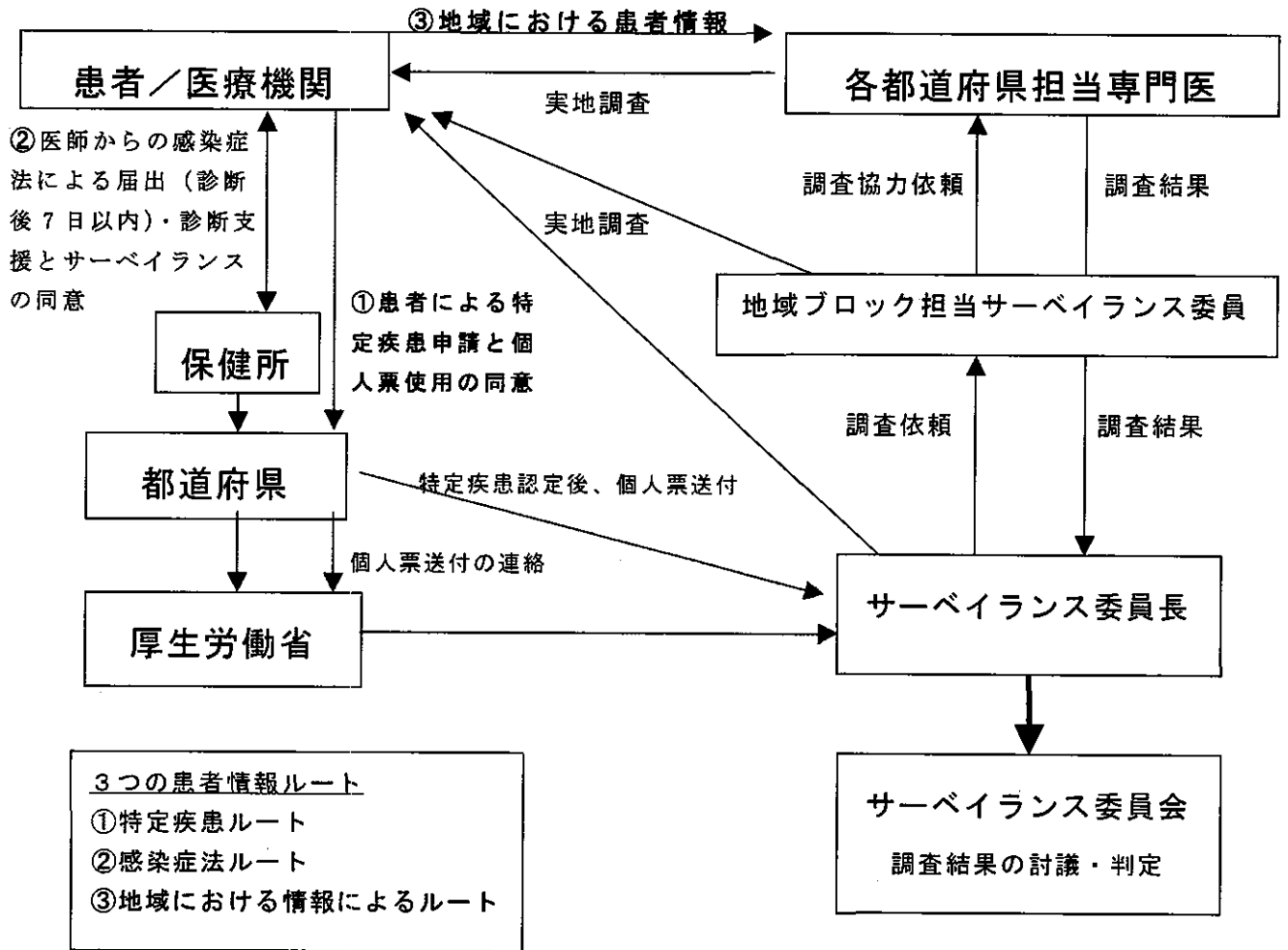
- 8) 道具伸浩，高嶋修太郎，笹原悦子，田口芳治，井上 博，浜口 毅，山田正仁：PrP 遺伝子に R208H 変異を認めたクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例．第 41 回北陸神経内科懇話会，金沢，2004 年 11 月 27 日
- 9) 野口もえ子，吉田光宏，古川裕，岩佐和夫，浜口毅，沖野惣一，柳瀬大亮，石田千穂，飛梅実，山田正仁：孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病に対するペントサンポリ硫酸治療，第 23 回日本痴呆学会，東京，2004 年 9 月 30 日
- 10) 野口もえ子，吉田光宏，古川裕，岩佐和夫，浜口毅，北本哲之，山田正仁：ペントサン硫酸治療を行った孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病 MM2 皮質型の 2 生検例，第 32 回臨床神経病理懇話会，京都，2004 年 11 月 28 日

[知的所有権の取得状況]

なし

追記：原稿締切後の平成 17 年 2 月 4 日に、わが国初の vCJD 確実例を同定した。臨床上、これまでに vCJD では報告のない PSD が脳波上みられるなどの特徴があった。この症例は 1990 年前半に 24 日程度の英国滞在歴があり、その時に BSE 因子へ曝露された可能性が高いが、3 日程度の滞在歴があるフランスや、わが国における曝露の可能性を完全に否定するものではないと評価されている。

図 1. CJD サーベイランスシステム



医療行為による感染予防とその対策

事例紹介

研究協力者: 袖山信幸(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)
班 長: 水澤英洋(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)

[講演要旨]

本邦で 2004 年に、脳神経外科手術の後に孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD)と診断される事例が発生した。CJDと診断されるまでに他の 11 名が脳神経外科手術を受けたことが判明し緊急の対応が行われた。症例は 60 歳代、女性。食欲低下、めまい感、不眠で発症し、その後ふらつき歩行、物がゆがんで見える等の視覚異常等が出現し、徐々に歩行不能となった。頭蓋内病変に対して脳神経外科手術が施行されたが、その後の検査で脳波上の周期性同期性放電 (PSD)と脳 MRI 拡散強調画像で CJD に特徴的な所見が認められ、孤発性 CJD、ほぼ確実例と診断された。同様の事例の発生時の対応と今後の予防を考えるために上記の事例を報告した。

[背景]

プリオン病は発症機序により原因不明の孤発性、遺伝子異常による遺伝性、医療行為や食事により伝播する感染性の3つのサブグループに分類されるが、すべてのプリオン病はその分類にかかわらず感染性を有する。感染因子はウイルスや細菌のように核酸を持たない異常プリオン蛋白と考えられているが、異常プリオン蛋白の不活化に対する抵抗性は驚異的で、通常の消毒法では完全に不活化することはできない。また、プリオン病の感染を考える上ではどの臓器由来の異常プリオン蛋白が、どのような経路で“投与”されたかということが重要である。異常プリオン蛋白の感染性は脳及び眼球が最も高く、次に脊髄・脳脊髄液が高いと考えられており、これらの臓器が最も危険である。投与経路は頭蓋内投与、血管内投与・腹腔内投与、経口投与の順に危険度が高いと考えられている。したがって、中枢神経組織が中枢神経系に“投与”される行為が最も感染のリスクが高く、実際、ヒト由来乾燥硬膜移植では多数のCJDの医原性感染例が報告されている。CJDは発症早期には全身倦怠感、めまい、視覚障害、日常生活上の活動性低下等の非特異的症状を訴えることが多く、患者は様々な医療行為を受けている。そのため、プリオン病の患者が発症前後に脳神経外科手術を施行されている場合はその器械が医原性感染の感染源となる危険がある。

[事例紹介]

【症例】60歳代 女性

【主訴】ふらつき、不眠、めまい感、視覚異常、左片麻痺

【既往歴】10 歳代: 虫垂炎手術

【家族歴】類症なし

【生活歴】特記事項なし

【現病歴】食欲低下、めまい感、不眠が出現、その後ふらつき歩行、物がゆがんで見える等の視覚異常が出現し徐々に歩行不能となった。頭蓋内病変に対して脳神経外科手術が施行されたが、その後に施行された脳波で基礎律動の徐波化と周期性同期性放電 (PSD)の所見と脳 MRI 拡散強調画像(DWI)で大脳皮質、尾状核、被殻に高信号病変を認めた。手術後約 2 週間で無動性無言となった。その後の検索で脳脊髄液中 14-3-3 蛋白は陽性、プリオン蛋白遺伝子は変異なし、コドン 129 番 Met/Met、コドン 219 番 Glu/Glu であることが判明した。約 3 ヶ月後に肺炎により死亡、剖検はなされなかった。