

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto Y, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T.	Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Relationship between sites of grafts and clinical features.	Kitamoto T.	PRIONS Food and Drug Safety	Springer -Verlag	Tokyo	2005	31-40
Sodeyama N, Nakamura Y, Yamada M, Sato 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.	Kitamoto T.	PRIONS Food and Drug Safety	Springer -Verlag	Tokyo	2005	235-236
Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M.	Involvement of the peripheral nervous system in human prion disease including dural glaft-associated Creutzfeldt-Jakob disease.	Kitamoto T.	PRIONS Food and Drug Safety	Springer -Verlag	Tokyo	2005	239-240
Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizuzawa 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: clinicoradologic features and clinical diagnosis.	Kitamoto T.	PRIONS Food and Drug Safety	Springer -Verlag	Tokyo	2005	241-243
Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hoshino M, Takatsu M, Komatsusaki 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.	Kitamoto T.	PRIONS Food and Drug Safety	Springer -Verlag	Tokyo	2005	249-250

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yokoyama T, Kimura, KM, Shinagawa, M.	Bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Japan.	Kitamoto T	PRIONS food and drug safety	Springer-Verlag	Tokyo	2005	99-108
Sakaguchi S.	Prion protein, prion protein-like protein, and neurodegeneration	David R. Brown	Neurodegeneration and Prion Disease	Springer-Verlag	USA	2005	167-193
Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K.	Treatment options in patients with prion disease—the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate	Kitamoto T	PRIONS Food and Drug Safety	Springer-Verlag	Tokyo	2005	41-66
Sawa H, Komagome R.	The JC virus-like particle overlay assay.	Lieberman PM	Methods in Molecular Biology	Humana Press	Totowa, NJ	2005	292: 175-186
Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto Y, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T.	Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Relationship between sites of grafts and clinical features.	Kitamoto T.	PRIONS Food and drug safety	Springer-Verlag	Tokyo	2005	31-40
袖山信幸, 水澤英洋	プリオン病の疫学	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明	Annual Review 神経	中外医学社	東京	2005	355-361
水澤英洋	プリオン病	石原博博/ 監修 池田修一/編	アミロイドーシスの基礎と臨床	金原出版	東京	2005	277-286
水澤英洋	プリオン病	疾病対策研 究会	難病の診断と治療指 針1	東京六法出版	東京	2005	456-475
立石 潤	プリオン病	岡庭 豊	Year Note 2006 Selected Articles	Medic Media	東京	2005	1689

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	富野康日己	内科疾患診療マニ アル	中外医学社	東京	2005	936-941
山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	武田雅俊	現代老年精神医療	永井書店	大阪	2005	618-625
山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	武田雅俊	看護のための最新医 学講座 [第2版] 第13 巻 認知症	中山書店	東京	2005	217-223
細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎		今日の小児治療指針	医学書院		2006 発刊予定	

プリオン病及びサーベイランスと
対策に関する全国担当者会議

研 究 報 告

プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

日時：平成17年2月24日（金曜日）13:00～16:00

会場：国立がんセンター国際会議場

司会：水澤英洋

1. 厚生労働省挨拶

健康局疾病対策課長 関山昌人 13:00～13:05

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症に関する調査研究班による プリオン病のサーベイランスと対策

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 水澤英洋 13:05～13:15

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 13:15～13:40

4. 医療行為によるプリオン病感染の危険性－事例検討－

横浜市立大学神経内科 黒岩義之 13:40～13:55

5. 医療行為によるプリオン病感染の危険性－サーベイランスデータから－

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 山田正仁 13:55～14:20

休息 14:20～14:40

司会：山田正仁

6. 変異型CJDと牛海綿状脳症の現状

東京医科大学第二生理学 金子清俊 14:40～15:00

7. 患者・家族への支援－カウンセリングの立場から

お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース 田村智英子 15:00～15:20

8. プリオン病のサーベイランスと対策－厚労省の取り組み－

健康局疾病対策課 野上耕二郎 15:20～15:40

9. 総合討論

15:40～16:00

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症に関する 調査研究班によるプリオン病のサーベイランスとその対策

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 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が英国で多発したことから、1996 年にプリオン病の全国疫学調査、1997 年以降は CJD およびその類縁疾患調査を行い、1999 年からは新感染症法にもとづき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を組織し、本日お集まりの各都道府県の行政担当者と厚生労働省から委嘱された難病担当専門医の皆様と協力してその任に当たっている次第です。この全国担当者会議は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班での研究成果、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、感染予防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。

したがって、まず例年どおり研究班で疫学をご担当いただいている中村教授に現在の本邦におけるプリオン病の実態を世界と対比してお話いただきます。その後、今年度の会議の第一のポイントである医療行為による感染についてご協議いただきます。実は一昨年このような事例が発生し昨年度のこの会議でもご報告いたしました。その後も医療行為によるプリオン病感染が生じた可能性のある事例が発生し続けております。このような場合の処置とともにこのようなことを発生させない対策が重要です。この会議ではまず、感染予防ガイドライン作成をご担当いただいた黒岩教授に具体的な事例を紹介していただき、その後医療行為によるプリオン病感染の危険性一般について研究班で把握したデータをもとにサーベイランス委員長の山田教授に報告していただきます。また、このような感染の危険に曝された方々、発症者とその家族あるいは未発症者などに対する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あり、研究班にてこの方面をご担当いただいている田村先生にお話しいただきます。

このような医療行為によるプリオン病感染の可能性に適切に対処したり、その発生を予防したりするためには英国のインシデントパネルに相当する専門組織が必要でありますし、その前提となるサーベイランスをより迅速により徹底させることも必要です。国もこのために様々な努力を続けておりますが来年度は大きな進展が見込まれております。それらの施策について厚生労働省健康局疾病対策課からご説明いただきます。

途中には、変異型 CJD と牛海綿状脳症の現状について感染予防ガイドライン作成の主任研究員をされた金子教授にご解説いただきます。前述のごとくプリオン病というまれな疾患がこのように注目されるようになったきっかけは、牛海綿状脳症と変異型 CJD の発生です。果たしてこれらの疾患は今後も蔓延していくのかなど非常に大きな関心が寄せられていますが、ご理解を深めていただければと存じます。

今回のテーマであります医療行為によるプリオン病感染の対策は非常に重要で、厚生労働省からの通達などの他、昨年末には脳神経外科学会で全会員に緊急情報を発していただきました。本日のプリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議を皆様の日常診療、サーベイランスあるいは啓発活動などプリオン病の克服に向けて役立てて下さいますようお願い申し上げます。

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691人（男292人(42%)、女399人(58%)）が登録され、このうち540人(78%)が孤発性、56人(8%)が家族性、64人(9%)が硬膜移植歴を有するもの、1人が2005年2月に明らかになった変異型CJDであった。

〔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691人のプリオン病患者についてその疫学像を報告する。

〔材料と方法〕

研究班では神経内科専門医を全国のブロック毎にサーベイランス委員として配置し、さらに都道府県担当専門医を指名して、臨床調査個人票で情報の得られた患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。2005年9月22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2004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2005年9月までの6年6か月間に全国で691人（男292人(42%)、女399人(58%)）が新規のプリオン病患者として登録された。このうち540人(78%)が孤発性、56人(8%)が家族性、64人(9%)が硬膜移植歴を有するCJD、1人が2005年2月に明らかになった変異型CJDであった（表1）。病態ごとの診断の確実度は図1に示した通りである。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 2)。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 67 歳、64 歳に比べ若年であった (表 3)。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 2)。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。

〔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。

表1 病態ごとの患者数

f 孤発性CJD (sCJD)	540(男:233, 女:307)
f 家族性CJD (fCJD)	64(男: 26, 女: 38)
f 硬膜移植によるCJD (dCJD)	56(男: 18, 女: 38)
f 変異型CJD (vCJD)	1(男)
f 病態未決定のCJD	3(男: 1, 女: 2)
f GSS	25(男: 12, 女: 13)
f FFI	2(男女各1)
合計	691(男:292, 女:399)

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

表2 家族性CJD遺伝子変異の種類と頻度

- 64例中
- コドン178 1
- コドン180 24
- コドン200 19
- コドン208 1
- コドン232 10
- その他 4
- 不明 5

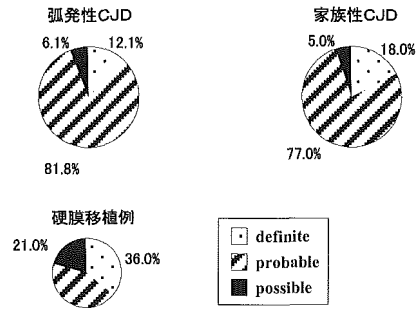
(コドン180と232の重複1例含む)

表3 発病時の年齢[平均と標準偏差]

f 孤発性CJD (sCJD)	66.7±10.1
f 家族性CJD (fCJD)	64.3±12.4
f 硬膜移植によるCJD (dCJD)	56.4±16.2
f 変異型CJD (vCJD)	40歳代
f GSS	53.8±10.9
f FFI	51.5±7.8
f 全体	65.1±11.5

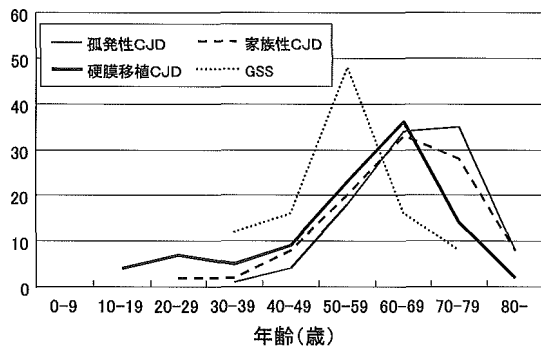
GSS:ゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病
FFI:致死性家族性不眠症

図2 診断の確実度



(臨床的にはいずれも確実なCJDである)

図2 病態ごとの発病時年齢分布



医療行為によるプリオン病感染の危険性 —事例検討—

班 員：黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

〔要 旨〕

2004年に脳外科手術後に孤発性のクロイツフェルトヤコブ病（sCJD）と診断された事例が報告されたが、今回、2例目の医療行為（脳外科手術）後のsCJD診断例が発生した。症例は70歳、女性。もともとパーキンソンニズムと認知症でフォローされていた患者が転倒による急性硬膜外血腫で手術を受け、その後の症状や検査でsCJDと診断された。診断までの経過中に同一手術器具で手術を受けられた患者に対しての対応が検討された。今後、同様の医療行為によるプリオン病の感染の危険性に対する予防を考える上で重要な事例と考え、報告した。

〔事 例〕

<症例> 70歳、女性。

<患者プロフィール> 出身：東京都、両親の出身：山梨県塩山市。

食品嗜好など：少食で、牛肉はあまり食べない。

<家族歴> 類症なし。

<既往歴> 65歳頃：卵巣癌手術（輸血なし）。

<現病歴要約>

2004年4月頃から手のふるえや歩行時のふらつきを認め、近医にパーキンソン病の疑いで通院していた。その後、洗濯、料理、買い物など日常生活でうまくできないことが認められるようになり、これらの症状は徐々に悪化していた。8月26日午後10時頃自宅玄関先で転倒。救急車で病院に搬送された。CTで急性硬膜外血腫を認めたため、緊急入院した。

<手術名>

硬膜外血腫除去術（開頭血腫除去）

<手術後経過要約>

2004年8月27日、急性硬膜外血腫の緊急手術施行。術後、意識障害と右不全片麻痺を認め、一時、改善傾向は認めたものの、反応や疎通はなかった。その後、意識障害に変化はなく、10月にはミオクローヌスが出現し、脳波上PSD、頭部MRI（拡散強調画像）で尾状核、被殻、大脳皮質に高信号領域を認めたため、12月14日にCJDと診断した。その後、無言無動の状態となり、2005年4月12日、肺炎で死亡した。剖検はなかった。

<症例のまとめ>

症状：進行性の痴呆、ミオクローヌス、錐体外路症状、小脳症状、精神症状、無言無動。

脳波：PSD 画像所見（MRI 拡散強調画像）：尾状核、被殻、大脳皮質に高信号領域。

髄液所見：蛋白増加、NSE 80ng/ml 高値。プリオン蛋白遺伝子：異常なし（正常多型）。

診断：孤発性クロイツフェルトヤコブ病（sCJD）

<診断後の病院の対応>

CJDの診断を受けて病院では12月17日には手術を停止し、異常プリオンに対応した器具の滅菌方法に変更した。

<サーベイランス委員会での検討>

8月の当該患者の手術以降に同病院で手術を受けた全患者は45名であったが、そのうち当該患者に使用した器具セットを用いた対象者は23名であった。手術器具を10回消毒すると感染性はほぼ消失する

という英国での報告を考慮して、これらの対象者のうち10名をリスク保有者として告知することを決定された。

<その後の対応>

2005年12月下旬に当該病院で同一器具を使用したリスク保有者へ説明を実施する行政指導がなされた。当該患者に使用した器具セットを用いた対象者23名のうち、リスク保有者とされなかった13名については今後、カルテの保存をする。また、リスク保有者に対しては定期的な診察、画像検査などのフォローをしていく方針となった。

〔今後の予防対策〕

1. 医療行為前の診断

進行性の痴呆や意識障害を呈する患者の場合、脳外科手術前に専門医の診察が必要。

2. 手術後の滅菌法の対策

脳外科手術後の滅菌消毒法においては、異常プリオンに対する滅菌処置を行う。

医療行為によるプリオン病感染の危険性 —サーベイランスデータから—

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））
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：三條 伸夫（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経病態（神経内科））
班 員：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・脳神経病態（神経内科））

〔研究要旨〕

1999年4月から2005年9月にわが国のクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会にプリオン病として登録された712例のうち、医原性プリオン病は61例（8.1%）あり、それらは全例硬膜移植後CJDであった。次に、これらのプリオン病712例に対する医療行為によってプリオン病感染が生じる可能性を検討した。英国CJD Incidents Panelの基準を適用すると、異常プリオン蛋白の伝播の可能性を問題とすべき例が54症例（7.6%）（手術件数で62件）あり、脳外科手術例や眼科手術例が含まれていた。医療行為に伴うプリオン病感染の予防、監視のために、医療機関や関係学会等に対して注意を喚起すると共に、こうした事例に適切に対応するための委員会（英国CJD Incidents Panelに相当）を設置する必要がある。

〔はじめに〕

医療行為によるプリオン病の感染として、ヒト下垂体由来の成長ホルモン・ゴナドトロピン注射、ヒト屍体由来の硬膜移植、角膜移植、脳外科手術、深部脳波電極、輸血等の医療行為に伴う例が、現在までに計300例以上報告されている。わが国では、特に、硬膜移植後のクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の多発が問題となっている。

プリオン病患者に対する侵襲的な医療行為によって2次的な感染を引き起こす可能性のある事例に対応するため、英国ではCJD Incidents Panelという専門委員会がガイドラインを策定し、関係医療機関へ助言を行っている。CJD Incidents Panelは2000年に英国保健省が設立し、そのメンバーにはプリオン病を専門とする医療従事者や研究者の他に、生命倫理学者や非専門家などが含まれている。

本研究報告では、わが国の医原性プリオン病の発生状況、2次感染の可能性のある医療行為が行われたプリオン病症例の実態を、わが国のサーベイランスデータに基づき明らかにする。

〔方法〕

1999年4月から2005年9月までに、現行のサーベイランス体制によってCJDサーベイランス委員会が調査、判定を行った790例を対象とした。プリオン病は孤発性CJD (sCJD)、遺伝性プリオン病、感染性プリオン病に分類し、感染性プリオン病の中で、医原性プリオン病の症例数、その臨床的特徴を検討した。

英国のCJD Incidents Panelは、医療行為によって異常プリオン蛋白に曝露された可能性のある人に関する機密データベースを作成し経過をフォローすること、特に曝露の可能性が高い一部の人に対して告知を行うことを勧告している。データベースに登録する人の基準は、手術等の手技の対象となる組織の感染性(表1)と通常の洗浄法による異常プリオン蛋白の除去の効率などによって決めている。sCJDでは、患者の脳・脊髄・硬膜・眼・嗅上皮の手術で使用された器具を用いて手術を行われた最初の10例を登録の対象とし、表2のように、手技(A～D)によって異なる症例数を告知の対象としている。

本研究では、サーベイランスにてプリオン病と判定された患者について、手術手技に関する英国CJD Incidents Panelの基準(A～D)を用いて、それに該当する手術手技が行われていたかどうかを評価した[A:既に症状を呈している患者、あるいは発症前1年以降に行われた中枢神経、網膜、視神経の手技、B:中枢神経、網膜、視神経に対する手技で、手技後1年以上たって発症したケース(潜伏期間(sCJDなら20年とする)の40%の間に行われたもの)、C:網膜、視神経以外の眼の組織、あるいは嗅上皮の混入が予想される手技(潜伏期間の40%の間に行われたもの)、D:変異型CJDを発症している、あるいは後に発症した患者に対するリンパ組織に対する手技]。また、その中で特に曝露の危険性が高いと考えられるプリオン病発症1年前以降に脳手術を受けた症例、プリオン病発症後に眼の手術を受けた症例について検討した。

〔結果〕

(1) わが国の医原性プリオン病の発生状況

1999年4月から2005年9月までに調査、検討を行った790例中712例がプリオン病と判定され、その内訳はsCJD 552例(77.5%)、遺伝性プリオン病95例(13.3%)、感染性プリオン病62例(8.7%)、病型不明のプリオン病3例(0.4%)であった。感染性プリオン病のうち、1例の変異型CJD (vCJD)を除く61例は医原性プリオン病で、全例硬膜移植後CJD (dCJD)であった。

dCJDの症例数は以前のサーベイランスシステムで同定された例を合計すると計117例となった。硬膜移植年は1978年から1993年まで、特に1983年から1987年に多い。硬膜移植時の患者年齢は平均44歳、硬膜移植の原因疾患は腫瘍、出血、奇形、外傷などで、硬膜移植からCJD発症までの潜伏期間は平均11年(最長23年)、CJD発症時年齢は平均55歳であった。

現行のサーベイランス体制で検討されたdCJD 61例の特徴を検討した。病理検索例を検討すると、プリオン蛋白アミロイド斑の形成を示すプラーク型(p-dCJD)(57%)と、古典型CJDの病理像を示す非プラーク型(np-dCJD)(43%)に分類された。また、臨床的には、発症9ヶ月以内に無動性無言を呈し、脳波上周期性同期性放電(PSD)を示す典型例(66%)と、比較的緩徐な経過を示しPSDを検出しにくい非典型例(34%)に大別された。dCJD非典型例の臨床像は、p-dCJDのそれとほぼ一致し、非典型例の病理学的背景はp-dCJDである可能性が高いと考えられた。

(2) 2次感染の可能性のある医療行為が行われたプリオン病症例の実態

プリオン病症例の中で、英国のCJD Incident Panelの基準に該当する、2次感染の可能性のある手技が行われていた症例数は、A 10例、B 13例、C 31例、D 0例(合計54例)で、手術件数はA 13件、B 13件、C 36件(合計62件)であった(表3)。これらの症例数から、英国のCJD Incidents Panelによって定められているデータベース登録数/曝露の可能性を告知すべき人の数を算定すると、A 130人/78人、B 130人/52人、C 360人/72人(合計620人/202人)であった(表3)。

最も感染性が高いと考えられる、プリオン病発症1年前以降に脳手術を受けていた症例(カテゴリーA

に該当)は7例(sCJD 6例、dCJD 1例)存在し、7例中4例はプリオン病発症後に手術されていた。手術病名では、硬膜下血腫4例が最も多く、動脈瘤2例、水頭症1例であった。また、眼科手術が数多くみられ、その中で、プリオン病発症後に眼科手術を受けた例が9例(sCJD 8例、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病1例)あり、何れも白内障手術を受けていた。

〔考察〕

(1) わが国の医原性プリオン病の発生状況

わが国のプリオン病サーベイランスで、医原性プリオン病と判定された例は、すべてdCJDであった。dCJDの患者数は、以前の調査結果も総計すると117例に達している。未だに発症が続いており、硬膜移植からの潜伏期間は長くなる傾向があり、今後も十分な監視が必要である。

dCJDには、古典型CJD同様の臨床病理像を呈する典型例(np-dCJD)と、失調などで発症し進行が比較的緩徐で、脳にプリオン蛋白陽性アミロイド斑を認める非典型例(p-dCJD)があることが知られていたが、最近のサーベイランスデータの解析で、dCJD全体の中でp-dCJDあるいは非典型例が占める割合は従来考えられていたよりも高いことが明らかになった。また、dCJDの臨床診断ではsCJDの診断基準を適用しているが、非典型的臨床像を呈するp-dCJDの多くは疑い例(possible)にしかならないことから、今後は、MRI等を併用したp-dCJDを診断しうる新しい診断基準を確立する必要があり、現在、臨床診断法を検討している。

(2) 2次感染の可能性のある医療行為が行われたプリオン病症例の実態

最近のサーベイランスデータを検討すると、プリオン病を伝播させる可能性のある医療行為が行われたプリオン病症例が少なからぬ頻度で存在することが明らかとなった。問題となる事例には、高度の感染性を有する中枢神経系の手術ばかりでなく、中等度の感染性を有するとされる眼組織に対する手術例も数多く含まれていた。CJDは視症状で発症することも少なくないことから、併存する白内障が手術治療されてしまう場合がある。

英国CJD Incidents Panelの基準を、わが国のプリオン病症例に適用してシミュレーションすると、グレードAからCのリスクを有する手技が行われた事例の合計54症例(プリオン病症例全体の7.6%)における62件の手術が問題となり、それに関連して多数の人が監視対象として登録され、その一部はリスクについて告知を受けることになる(表3)。

異常プリオン蛋白に対する消毒の困難さ、プリオン病の確実な早期診断の難しさなどから、今後こうした医療行為を介するプリオン病感染は大きな問題になるものと考えられる。サーベイランス委員会では、厚生労働省や関連学会(脳神経外科学会や眼科学会など)に対して注意を喚起すると共に、(1)わが国においても英国のCJD Incidents Panelに相当する委員会を設置し、そこで対応ガイドライン(監視対象とする手術等の医療行為の範囲、2次感染のリスクがある人について登録や追跡調査の範囲の設定、登録システム、告知、説明内容、フォローアップ体制など)の策定、アドバイス等を行うこと、(2)上記委員会設置までの応急処置的な対応として、最もリスクの高い脳・脊髄・視神経・網膜手術に関し、発症前1年以降のケースについて対応し(ただし、vCJDの場合は全身リンパ系臓器に対する対応等が必要なので別途対応)、監視や告知等の対象は、暫定的に当該患者手術後の10人とする、この2点を厚生労働省に提言した(平成17年2月)。

〔結論〕

CJDサーベイランスにおいてプリオン病と判定された712例中、医原性プリオン病は61例(8.1%)あり全例dCJDであった。2次感染の可能性のある医療行為が行われたプリオン病症例は、登録や告知等の対応を必要とする英国CJD Incidents Panelの基準を適用すると54症例(7.6%)存在し、脳外科手術例や眼科手術例が含まれていた。

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 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. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 64:643-648, 2005.
- 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*. 76:325-329, 2005.
- 3) Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*. (In Press)
- 4) 山田正仁：変性疾患の治療に向けて：プリオン病。 *内科* 95:889-895, 2005.
- 5) 浜口 毅、山田正仁：変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等の現状。 *VIRUS REPORT* 2:28-33, 2005.
- 6) 山田正仁：変異型クロイツフェルト・ヤコブ病。 *臨床精神医学* 34:1586-1588, 2005.
- 7) 山田正仁、浜口 毅：変異型 Creutzfeldt-Jakob 病—わが国および世界における最近の発生動向と今後の課題。 *医学のあゆみ* 215:895-900, 2005.

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Nakamura Y, Kawaguchi R. vCJD in Japan. European and Associated Countries CJD Surveillance Group Meeting. Striling, May 5-7, 2005
- 2) 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 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 2 生検例、第 46 回日本神経病理学会総会、宇都宮、2005. 5. 12-14
- 3) 浜口 毅、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、中村好一、野口もえ子、古川 裕、久慈一英、三谷和子、村山繁雄、郡山達男、山下真理子、川上明男、井原雄悦、黒田重利、鈴木直輝、志賀裕正、荒井啓行、山田正仁：MM2 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床診断。第 46 回日本神経学会総会、鹿児島、2005. 5. 25-27
- 4) 浜口 毅、野口もえ子、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、山田正仁、CJD サーベイランス委員会：プリオン病発症前後以降に眼科手術を受けたプリオン病症例の臨床的特徴。2005 年プリオン研究会、天童、2005. 8. 26-27
- 5) 山田正仁、浜口 毅、野口もえ子、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、CJD サーベイランス委員会および vCJD ワーキンググループ：わが国におけるプリオン病サーベイランス：変異型 CJD を含む最近のサーベイランスデータ。2005 年プリオン研究会、天童、2005. 8. 26-27
- 6) 山田正仁：〈シンポジウム 4〉 BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病。第 24 回日本痴呆学会、大阪、2004. 9. 30-10. 1
- 7) 山田正仁、浜口 毅、野口もえ子、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、CJD サーベイランス委員会および vCJD ワーキンググループ：わが国のプリオン病サーベイランスにおける変異型 CJD (vCJD) および vCJD 疑い例。第 10 回日本神経感染症学会、東京、2005. 10. 21-22.
- 8) 野口もえ子、浜口 毅、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、中村好一、山田正仁、CJD サーベイランス委員会：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) プラーク型の臨床的特徴：dCJD 非プラーク型との比較。第 10 回日本神経感染症学会、東京、2005. 10. 21-22.

〔知的所有権の取得状況〕

なし

表 1. 孤発性および変異型 CJD における組織感染性

	sCJD	vCJD
脳, 脊髄, 脳および脊髄の神経節, 硬膜	高	高
視神経, 網膜	高	高
上記以外の眼の組織, 嗅上皮	中	中
虫垂, 扁桃, 脾臓, 他のリンパ組織	低	中
血液	低	低
歯髄や歯肉を含む他の組織	低	低

sCJD: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease 孤発性 CJD

vCJD: variant Creutzfeldt-Jakob disease 変異型 CJD

表 2. 英国 CJD Incidents Panel が推奨する、異常プリオン蛋白との接触の可能性を告知すべき症例

プリオン病患者に対する手技	プリオン病患者の後にその手技を受けた例で、異常プリオン蛋白との接触の可能性を告知すべき症例
A 既に症状を呈している患者、あるいはその手技の後一年以内に症状を呈した患者に対する中枢神経系, 網膜, 視神経の手技	最初の 6 例
B 上記手技で、手術後 1 年以上たって発症した例 (潜伏期間*の 40% 以内の時期に行われたもの)	最初の 4 例
C 上記以外の眼の組織, あるいは嗅上皮の混入が予想される手技 (潜伏期間*の 40% 以内の時期に行われたもの)	最初の 2 例
D 変異型 CJD を発症している、あるいは後に発症した患者に対するリンパ組織の手技	最初の 2 例

* 潜伏期間: 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病は 20 年とする

表 3. わが国の CJD サーベイランス結果 (1999 年 4 月~2005 年 9 月) に、英国 CJD Incidents Panel の対応法を当てはめた場合の該当患者数および監視対象や告知対象数のシミュレーションの結果

手技*	プリオン病症例数	手術件数	データベースに登録する症例数**	告知すべき症例数***
A	10****	13****	130	78
B	13	13	130	52
C	31	36	360	72

* 手技の分類 (A, B, C) は、表 2 の分類に従う

** データベースに登録する症例数は、全ての手技で最初の 10 例

*** 告知すべき症例数は、表 2 で指定された症例数で計算

**** 脳外科手術 7 例 (9 件)、脊椎手術 2 例 (3 件)、網膜手術 1 例 (1 件) を含む

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)と牛海綿状脳症(BSE)

班 員：金子 清俊（東京医科大学第二生理学）

〔要 旨〕

我が国で牛海綿状脳症（BSE）が発見されて以来、BSE 並びにその人への感染型とされる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（変異型 CJD）に対する関心が高まっている。1986 年、英国に端を発した BSE は、その後主に欧州大陸に感染が拡大し、現在では我が国を含め世界 24 カ国において公式発表で総計約 19 万頭にのぼる BSE 感染牛が確認されているが、牛から牛への感染対策の結果、その発生頭数は減少傾向にある。牛から人への感染型である変異型 CJD と、年間百万人当たり一人という有病率を有する自然発症型の孤発性 CJD とを比較すると、様々な相違点が認められる。また、変異型 CJD においては末梢リンパ組織から感染型プリオン蛋白質が検出されるため、人から人への感染予防を考慮する必要がある。

〔プリオン病〕

プリオン病は人獣共通感染症であり、プリオンと称される感染性病原体に起因すると考えられている。人のプリオン病は、(1) 原因不明の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、(2) ゲルストマン症候群（GSS）、家族性致死性不眠症（FFI）といった遺伝歴を有する家族性、あるいは(3) 感染性に分類される。感染性のタイプには、BSE 由来とされる変異型 CJD をはじめ、食人習慣に伴うクールーや医療行為による医原性プリオン病（乾燥硬膜移植後 CJD）が含まれる¹⁾。また、動物のプリオン病としては、牛海綿状脳症（BSE）以外にも、200 年以上以前からその存在が知られていたヒツジのスクレイピー、北米大陸で問題となっている野生鹿のプリオン病（CWD）などが挙げられる。プリオンの本体は、正常型プリオン蛋白質（PrP^c）を基に複製される感染型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）であるとのプリオン説が有力である。両者のアミノ酸配列に違いは見られないが、立体構造には違いが認められ、PrP^cに比べると PrP^{Sc}は非常にベータ構造に富んでいる（図 1）。

〔BSE〕

1986 年、英国に端を発した BSE は、その後主に欧州大陸に感染が拡大し、現在では我が国を含め世界 24 カ国において総計約 19 万頭にのぼる BSE 感染牛が確認されている（図 2）。BSE 診断法としては、まずエライザ法の原理に基づいた第一次検査が行われるが、その結果陽性が疑われる場合は、ウェスタンブロット法(WB 法)あるいは組織検査・免疫組織化学検査法からなる確定検査が行われ、BSE かどうかの確定診断がなされる。これらの検査法は、いずれも抗プリオン蛋白質抗体を用いた抗原抗体反応を応用した検査法であるが、現状では BSE 検査に用いられる延髄かんぬき部に検出限界以上の PrP^{Sc}が沈着した場合（すなわちある一定の月齢以上）において陽性と診断できる。

〔変異型 CJD〕

BSE の人への感染型である変異型 CJD は、現在まで世界 8 カ国で確認されているが、その大部分は我が国の発症例を含め、英国での感染と考えられる（図 2, 3）。しかし、オランダでの発症者は、英国滞在歴等がないため、100 頭にも満たない BSE 感染牛しか確認されていない自国内での感染が疑われている。

現在まで確認された変異型 CJD 患者において、プリオン遺伝子のコドン 129 の遺伝子多型は、すべてがメチオニン/メチオニン（M/M）であり、メチオニン/バリン（M/V）やバリン/バリン（V/V）を有する患者は後述の未発症者を除いては認められていない。ちなみに、英国における M/M の頻度は 40%程度である一方、我が国のそれは 90%以上となっており、変異型 CJD 罹患リスクを考える際に考慮すべき重要な因子となっている。

〔牛から牛、牛から人、人から人へのプリオン感染〕

変異型 CJD 対策としては、(1)牛から牛への感染、(2)牛から人への感染、(3)さらには人から人への感染、の3点を考慮する必要がある(図4)。

牛から牛への感染に関しては、BSEの根絶ということになる。具体的には、(1)BSE病原性を牛が摂取しないよう飼料規制を行うこと(フィードバン)、さらには(2)牛の履歴を完全に把握すること(トレーサビリティの確立)の2つが主なBSE管理対策となる。我が国における今までのBSE検査の結果によると、1995-1996年、2001-2002年にBSE発症のピークが疑われている。それらのデータに基づく専門家の試算によると、今後さらに数十頭程度のBSE感染牛が摘発される可能性も推察されている。

牛から人への感染、つまりBSEによる変異型CJDの発症リスクを考える場合、主に3つの要因が挙げられる。第一に種の壁(species barrier)という安全弁の存在、第二に摂取経路、第三には摂取量である。第一の要因である種の壁とは、プリオン蛋白質のアミノ酸配列が異なる程、PrP^CとPrP^{Sc}が相互作用しにくくなることを指すが、残念ながら牛と人の間の種の壁の強さに関する定量的なデータは存在しない。感染経路に関しては、脳に直接感染型プリオンを注射した場合に比べ、経口摂取の場合には感染率は低下する事が知られている。これは、感染症状の主座である脳まで到達する間に感染効率が低下するためであると推察される。最後にプリオン摂取量の問題が挙げられる。プリオンが多く蓄積する特定危険部位(SRM)の摂取と変異型CJD発症の間の相関が示唆されている。牛から人への感染防御の手段としては、(1)SRM除去、(2)BSE検査等による感染牛の食物連鎖からの排除が挙げられる。

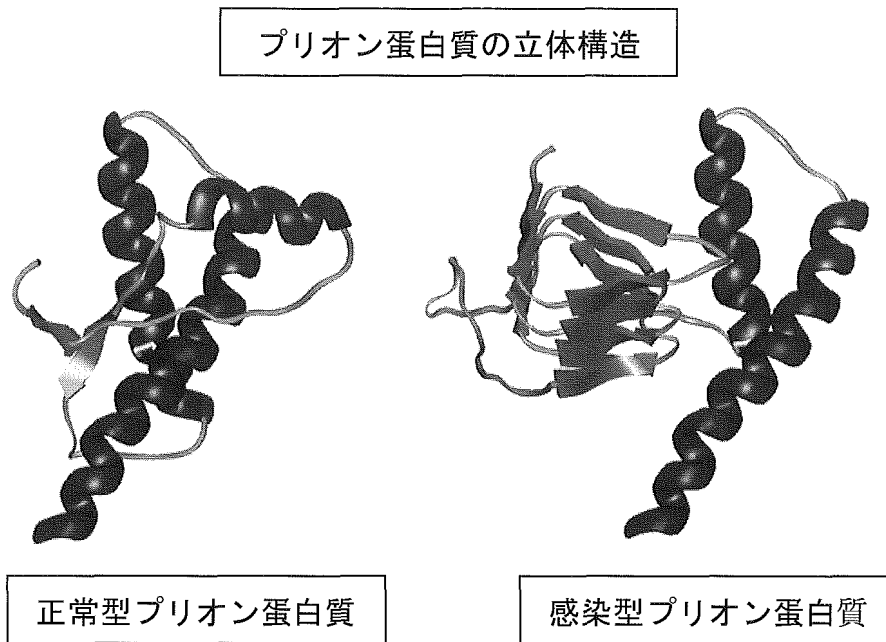
人から人への感染に関して、変異型CJDの扁桃や虫垂等のリンパ組織からPrP^{Sc}が証明されたとの報告が相次いでなされ、白血球を含むリンパ組織の感染性に関する警鐘が鳴らされている。最近、英国人の12,674サンプル(虫垂、扁桃腺)を検査した結果、3サンプルからプリオンが検出されたという²⁾。この確率を当てはめると、英国全体で3,800名から検出されるという推計がなされる。ただし、実際の患者数から考えると、こういったリンパ組織でプリオンが検出されても、全員が変異型CJDを発症するわけではない可能性も考えられる。

変異型CJD患者由来血液の輸血後に変異型CJDを発症したという報告もなされている³⁾。さらに輸血歴を有する非発症例ではあるが、他疾患による死亡後の剖検により脾臓からPrP^{Sc}が検出されたとする報告がなされた⁴⁾。この例ではコドン129のプリオン遺伝子多型がM/V型であったという。このことから、必ずしもM/M型だけが変異型CJDのリスクではない可能性が示唆されている。しかし、M/V型では感染しても変異型CJD発症には至らない可能性も残されており、今後の十分な検証が重要である。なお、我が国で変異型CJDが同定されたため、新たに1980年から1996年の間に1日以上又は1997年から2004年の間に6ヶ月以上の英国滞在歴がある者からの献血が禁止された。

〔参考文献〕

- 1) 厚生省調査研究「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班」研究報告書(班長 佐藤 猛)、1997年3月
- 2) Hilton, D. A. A. C. Ghani L. Conyers P. Edwards L. McCardle D. Ritchie M. Penney D. Hegazy J. W. Ironside: Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. J Pathol 203: 733-9, 2004
- 3) Llewelyn, C. A. P. E. Hewitt R. S. Knight K. Amar S. Cousens J. Mackenzie R. G. Will: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 363: 417-21, 2004
- 4) Peden, A. H. M. W. Head D. Ritchie J. E. Bell J. W. Ironside: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 364: 527-28, 2004

図 1



Copyright 2004 The University of California, San Francisco, CA
Regents of the University of California

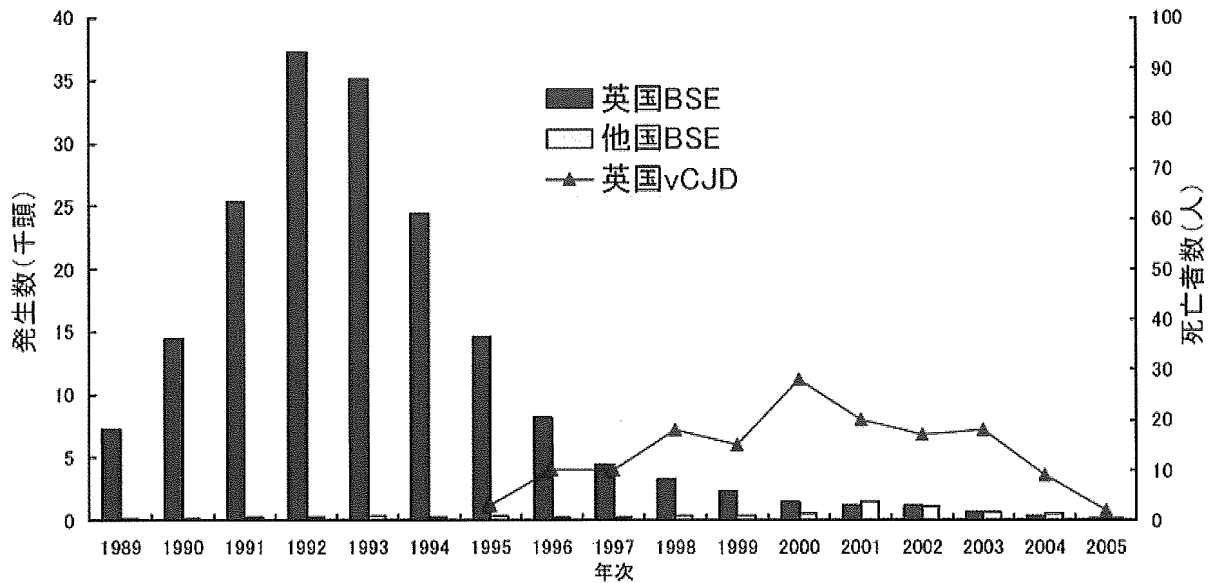
図 2

国別・地域別	BSE頭数	変異型CJD患者数
英国	184,207/ 184,296	155/ 159
フランス	945/ 945	11[*3]/ 15 [*3+?]
アイルランド	1,504/ 1,553	2[*1]/ 3[*1]
イタリア	124/ 127	1/ 1
オランダ	77/ 77	1/ 1
日本	17/ 22	1*/ 1*
カナダ	5/ 6	1*/ 1*
米国	1/ 1	1*/ 2*
ポルトガル	963/ 987	0/ 1
スペイン	531/ 590	0/ 1
スイス	456/ 459	0
ドイツ	357/ 363	0
ベルギー	129/ 130	0
ポーランド	31/ 38	0
スロバキア	20/ 20	0
チェコ共和国	15/ 23	0

2005年5月/ 2006年1月現在 * 英国滞在との関連

図 3

牛海綿状脳症(BSE)発生頭数と変異型加ワイルト・ヤブ病(vCJD)による死亡者数の推移



*vCJD 患者のうち、2005年12月5日現在、9人が生存。

*英国以外のvCJD症例数 アイルランド 3名^{注1}；フランス 15名；イタリア 1名；
ポルトガル 1名；カナダ 1名^{注2}；日本 1名^{注2}；オランダ 1名；アメリカ 2名^{注3}；スペイン 1名

注1) うち1名は英国滞在歴のある患者

注2) 英国滞在歴のある患者

注3) 在米英国人

内閣府食品安全委員会より

図 4

牛海綿状脳症 (BSE) と変異型CJD対策

- 牛から牛への感染
 - 飼料規制 (フィードバンの徹底)
 - トレーサビリティーの確立 (耳標装着など)
- 牛から人への感染
 - 特定危険部位 (SRM)除去
 - BSE検査 (エライザ法、ウエスタンブロット法、免疫組織化学法)
- 人から人への感染 (変異型CJDのみ)
 - 輸血 (2例の既報告)
 - 臓器移植 ? (実例は未報告)
 - 内視鏡 ? (扁桃を擦過するため)