

た。発症地域の偏りについては広域生活圈毎に平成 12 年度の国勢調査をもとに標準化患者比を計算し、Schoenberg らが作成した表³⁾をもとに 95%信頼区間を計算し、95%信頼区間が 1 をまたいでいない場合を有意とした。

C. 研究結果

9 年間で東北地区では 113 例の CJD が発症した(表 1)。sCJD 87 名(81.4%が PRNP 検査済)、gCJD 21 名(V180I 15 名、M232R 5 名、E200K 1 名)、dCJD 5 名であった。E200K は 1 家系のみ(兄 97 年、弟 08 年発症)であり、GSS 発症者はなかった。dCJD 5 名は C-3、E-1、F-1、F-2、F-6 地区で手術を受けていた。sCJD の 46.5%、遺伝性 CJD の 71.4%に何らかの手術歴を認めたが地域差はなかった。

sCJD は B-1、B-2 地域で 95%信頼区間がそれぞれ 1.35-5.51、1.25-4.21 と有意に発症が多かった。E-2 地域でも発症者が多い傾向を認めたが有意ではなかった(95%信頼区間 0.81-3.72)(表 2)。gCJD では E-4 地域で有意に発症者が多かった(95%信頼区間 2.25-16.17)。隣接する F-4 地域でも発症者が多い傾向を認めたが有意ではなかった(95%信頼区間 0.58-17.18)(表 3)。B-1、B-2 地域と E-4 地域は地理的に離れている地域であり、これらの多発地域は硬膜移植手術が行われた C-3、E-1、F-1、F-2、F-6 地区とも異なっていた。

D. 考察

sCJD については発症年による多少のばらつきはあるものの毎年発症が認められ、ある年に集中してはいなかった。発症率の高い地域の原因は不明であるが、今回検討対象とした 113 名のうち、住所および出身地が判明した 92 名中 82 名(89.1%)は同一地区で生涯生活しており、生活地域は意味を持つものと推測する。多発地域で神経内科専門医数が多いとは限らず、患者数と神経内科専門医数は関

連がなかった。sCJD と gCJD の多発地域の地理的な距離、dCJD の硬膜移植手術を受けた病院の存在地、各地域の被手術率から手術による sCJD→sCJD、gCJD→sCJD、dCJD→sCJD の伝播は否定的と思われた。

gCJD では V180I CJD は 21 例中 15 例を占め、東北地区に広く分布していた。遺伝性 CJD でも発症率の高い地域(E-4 地域)が認められたが孤発性 CJD とは離れた異なる地域であった。E200K CJD は 1 家系のみが確認され、東北地区由来の P102L GSS 症例は確認されなかった。E200K CJD、P102L GSS 発症には日本国内でも地域差が存在すると思われた。

硬膜移植後 CJD では特定の病院で手術を受けていたわけではなかった。

E. 結論

sCJD においても多発地域が存在した。その原因はまだ明らかではない。これまで感染リスクと考えられていた外科手術⁴⁾がリスクという結果は得られなかった。今後もサーベイランス調査を長期に渡って継続する必要がある。

[参考文献]

- 1) Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, et al. Geographic difference of mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Epidemiol* 17 : 19-24, 2007
- 2) Doi Y, Yokoyama T, Sakai M, et al. Spatial clusters of Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Japan between 1995 and 2004. *Neuroepidemiol* 30 : 222-228, 2008
- 3) Schoenberg BS. Calculating confidence intervals for rates and ratio : Simplified method utilizing tabular values based in the Poisson distribution. *Neuroepidemiol* 2 : 257-265, 1983

- 4) Ward HJT, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 63 : 347-354, 2008

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 志賀裕正, 特殊な病型の Creutzfeldt-Jakob 病画像. *神経内科* 69 : 316-322, 2008

2. 学会発表

- 1) 志賀裕正, 久永欣哉, 中村好一, 他. 東北地方の Creutzfeldt-Jakob 病の発症状況について. 2008 年プリオン研究会. 新得北海道, 2008.8.29-30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 各年毎の発症者数

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
sCJD	12	7	16	11	7	13	5	6	10
gCJD	1	1	1	1	2	6	2	2	5
dCJD			2			1	2		
合計	13	8	19	12	9	20	9	8	15

表2 sCJDの広域生活圏毎の年別発症者数

地域	99	00	01	02	03	04	05	06	07	Total	Expected	SIR (O/E)	95%CI
A-1	2		1			1				4	4.7	0.85	0.34-2.47
A-2										0	0.92	0	0
A-3		2	1	1						4	7.37	0.54	0.15-1.38
B-1	3	1	3				1	1		9	3.05	2.95	1.35-5.61
B-2			1	3	2	5		1		12	4.95	2.42	1.25-4.24
B-3				1	1			1		3	2.46	1.22	0.25-3.56
C-1									1	1	1.54	0.65	0.02-3.62
C-2						2				2	1.54	1.3	0.16-4.70
C-3			1						1	2	4.93	0.4	0.005-1.11
C-4				1		1		1		3	4.45	0.67	0.14-1.96
D-1	1				1					2	2.17	0.92	0.11-3.32
D-2	1		1	1		1				4	5.12	0.78	0.21-2.00
D-3										0	0.84	0	0
D-4				1	1			1	1	4	2.82	1.42	0.39-3.64
E-1	1	3		1		2	1		2	10	8.87	1.13	0.54-2.08
E-2		1	2		1	1		1	2	8	4.24	1.89	0.81-3.72
E-3			1		1					2	4.16	0.48	0.06-1.73
E-4			1							1	3.09	0.32	0.01-1.78
F-1	1		4						1	6	4.56	1.32	0.48-2.88
F-2				1					1	2	4.94	0.4	0.01-2.22
F-3										0	1.36	0	0
F-4	2						1		1	4	1.82	2.2	0.60-5.63
F-5	1			1						2	3.18	0.63	0.08-3.51
F-6							2			2	2.86	0.7	0.08-3.90

表3 gCJDの広域生活圏毎の年別発症者数

地域	99	00	01	02	03	04	05	06	07	Total	Expected	SIR (O/E)	95%CI
A-1										0	1.09	0	0
A-2										0	0.21	0	0
A-3									2	2	1.72	1.16	0.015-3.23
B-1								1		1	0.71	1.41	0.036-7.85
B-2				1		1				2	1.15	1.74	0.21-6.28
B-3										0	0.57	0	0
C-1									1	1	0.36	2.78	0.07-15.48
C-2										0	0.36	0	0
C-3										0	1.15	0	0
C-4										0	1.04	0	0
D-1										0	0.51	0	0
D-2										0	1.19	0	0
D-3										0	0.20	0	0
D-4								1		1	0.66	1.52	0.038-8.47
E-1							2			2	2.07	0.97	0.12-3.50
E-2			1						1	2	0.99	2.02	0.24-7.29
E-3						1				1	0.97	1.03	0.026-5.74
E-4	1				2	2				5	0.72	6.94	2.25-16.17
F-1										0	1.06	0	0
F-2										0	1.15	0	0
F-3						1				1	0.32	3.13	0.01-1.78
F-4		1				1				2	0.42	4.76	0.58-17.18
F-5										0	0.74	0	0
F-6									1	1	0.67	1.49	0.038-8.30

プリオン病の臨床研究—¹²³I-iomazenil SPECT について—と感染予防ガイドライン

研究協力者：黒岩 義之 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究要旨

- (1) Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断のために新規の検査法を検討した。孤発性 CJD6 例について ¹²³I-iomazenil SPECT 検査を施行、iNEUROSTAT+による統計画像解析をおこなった。全例において MRI 拡散強調画像(MRI-DWI)で高信号となる皮質(あるいは萎縮した皮質)と、一部の深部灰白質で明らかな高 Z-score 領域を認めた。経時的には同部位の拡大を認めた。¹²³I-iomazenil SPECT は脳内の中枢性ベンゾジアゼピン受容体の分布を調べ、てんかん焦点の検出に利用される。伝達性海綿状脳症では早期に GABA 作動性ニューロンの脱落があり、GABA_A受容体と複合体を形成するベンゾジアゼピン受容体の脱落を本検査で検出することが可能だった。本検査は DWI や他のマーカーで診断困難な CJD に対して利用できる可能性があるほか、CJD の中枢神経の神経変性の評価に有用と考えた。
- (2) また当教室で昨年度から引き続いて編集を行ってきた、プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版)を要約版、本文ともに完成させた。

A. 研究目的

(1) CJD 患者の ¹²³I-iomazenil SPECT の検討

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断には、現在脳 MRI 拡散強調画像(MRI-DWI)が最も有用であり¹⁾、臨床的にも汎用されている。実験的に伝達性海綿状脳症では GABA 作動性ニューロンが早期に脱落する²⁾。¹²³I-iomazenil SPECT 検査(iSPECT)で GABA_A受容体と複合体を形成するベンゾジアゼピン受容体の脱落を検出することで CJD の早期診断に利用することができるか、検討した。

(2) 感染予防ガイドライン(2008 年版)

本邦では、これまで「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版)」が 2002 年 2 月に公開され、診断法に関する解説が中

心ではあるものの CJD 患者に対する基本的な医療行為の留意点についても記載されている。さらにそれを補う形で、2003 年 3 月には厚生労働科学特別研究事業として「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」が公開され利用されている。その後、英国で輸血を介して変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)が感染した事例が報告され、我が国でも vCJD 患者が一名発生したほか、開頭手術後に CJD の発症が確認された事例も判明してきている。医療行為を介したプリオン病の感染予防を主眼におき、脳神経外科手術だけではなく複数診療領域でも感染への留意点をまとめる必要性が指摘され、また滅菌・消毒法や剖検時の留意点についても見直す段階となった。このことを受けて、厚生労働省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は「プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)」を新しく改訂することとなった。

B. 研究方法

(1) 2005年4月～2008年4月に孤発性CJD(probable)と診断、家族からの研究同意が得られ、iSPECTを施行された6名に対して以下のような方法で施行した。

各患者についてCJDと診断後、iSPECTを施行した。¹²³I-*iomazenil* 静注3時間後にガンマカメラ(Millennium VG, GE 横河)で撮像した。画像データをiNEUROSTAT+(統計画像ソフト)で解析した(Z-SCORE 範囲: 1.0-7.0)。

24-42日後に可能な限り再度iSPECTを施行した。

脳MRI-DWI、^{99m}Tc-ECD SPECTでのe-ZIS(easy Z-score Imaging System)解析も経時的に施行した。

(2) 各学会を代表して20名の専門家の先生方と数回のミーティングを行い、御執筆いただいた。

C. 研究結果

(1) iSPECTを施行したCJD患者は55～73歳(平均66±7歳、男:女=4:2)、全例とも孤発性で、遺伝子多型は129MM、219EEだった。全例で脳MRI-DWI高信号域あり、脳波ではPSD陽性だった。

脳MRI-DWIで高信号の皮質にほぼ一致してiSPECTでも集積低下が認められた。大脳基底核については評価困難だった。3名の患者で約1ヶ月後の同じ検査で異常域の拡大が確認できた。またiSPECTは、^{99m}Tc-ECD SPECTより広い脳領域で集積低下を認める傾向があった。

(2) プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)要約版を2008年9月に難病情報センターのHP(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/105_i.htm)に掲載した。また本文は2009年2月に完成し、HP掲載、各学会を通じて配布を予定している。

D. 考察

(1) iSPECTは発症早期からCJDの皮質病変をMRI-DWIや^{99m}Tc-ECD SPECTより良好に検出できたが、大脳基底核の評価は困難だった。

iSPECTはCJD早期診断法としてはMRI-DWIに代わりうる検査ではないが、経時的に神経細胞の変性を評価する上で有用と考えた。またMRI-DWIや他のマーカーで診断困難なCJDに対して利用できる可能性がある

E. 結論

(1) 孤発性CJDではiSPECTで発症早期から集積低下部位が認められ、病状の進行とともにその領域は拡大する。

(2) プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)が完成した。プリオン病の医療行為を介した感染予防に寄与することをつよく祈念するものである。

[参考文献]

- 1) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 63: 443-9, 2004
- 2) Guentchev M, Groschup MH, Kordek R et al. Severe, early and selective loss of a subpopulation of GABAergic inhibitory neurons in experimental transmissible spongiform encephalopathies. *Brain Pathol*, 8: 615-23, 1998

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kishida H, Koyano S, Baba Y, Suzuki Y, Kuroiwa Y. Neuroendocrinologic change in Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International Symposium on the

Autonomic Nervous System. Kauai, Hawaii, 2008.10.29-11.1

- 2) 杉山美紀子, 岸田日帯, 鈴木ゆめ, 黒岩義之. 大脳皮質基底核変性症様の経過をたどったクロイツフェルト・ヤコブ病の74歳男性例. 第187回関東地方会, 東京, 2008.11.29

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

髄液中 14-3-3 タンパク質濃度測定用スタンダード作成と配布

研究協力者：佐多徹太郎 国立感染症研究所・感染病理部

研究協力者：飛梅 実 国立感染症研究所・感染病理部

研究要旨

感染性を有するプリオン病の早期診断は水平感染等を防止するうえで必要であり、その診断の補助としての髄液中 14-3-3 タンパク質濃度測定は有用である。国内での濃度測定誤差を補正するため、リコンビナント 14-3-3 タンパク質を作成し、測定機関に配布する。

A. 研究目的

CJD における髄液中 14-3-3 タンパク質濃度上昇は確認されており、診断補助として有効であることが示されている。CJD 疑いとす
る髄液中の濃度基準は測定系、測定機関において乖離があり、これを補正するため濃度測定用スタンダードを作成し、配布することで国内での濃度基準設定に寄与する。

B. 研究方法

従来、国立感染症研究所での髄液中 14-3-3 タンパク質濃度測定用スタンダードとしては、大腸菌を用いて GST 融合タンパク質として発現させ用いてきた。測定系での誤差を小さくするため、GST 融合型から His 融合型へ変更し、また発現種も大腸菌から哺乳動物細胞を用いた系へと変更した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

His 融合タンパク質として発現させるため 14-3-3 タンパク質 cDNA を哺乳動物細胞発現ベクター pCDNA6 His-MAX (invitrogen 社) に挿入した。発現細胞としてヒト腎由来

293T 細胞を用いた。作成した pCDNA-His-14-3-3 を 293T 細胞にトランスフェクションし 48 時間後に細胞を回収した。回収した細胞は 1% トライトン含有細胞溶解液で破碎後、Ni-アガロースカラムを用いて His 融合 14-3-3 タンパク質を回収した。精製したタンパク質は抗 14-3-3 タンパク質抗体を用いたウエスタンブロット法にて、反応性の確認を行った(図 1)。結果、精製したタンパク質は抗 14-3-3 γ アイソフォーム抗体特異的に反応し、大腸菌発現タンパク質に比べ良好な反応性を有していた。また、各濃度における反応性の再現性にも優れていた。

D. 考察

大腸菌発現 GST 融合 14-3-3 タンパク質に比べ、哺乳動物細胞発現 His 融合 14-3-3 タンパク質は抗体の反応性、濃度再現性に優れていた。また、GST 融合型に比べ実際の髄液中に含まれる 14-3-3 タンパク質に比べ分子量の乖離が少ないためウエスタンブロット法のような検出系に於いても正確な濃度測定を行うことが可能と考えられた。

E. 結論

本研究において作成された His 融合型

a) 精製14-3-3タンパク質の抗体反応性



anti-γ anti-β anti-pan14-3-3

b) 抗14-3-3g抗体を用いた各濃度での反応性



図 1

図 1a) : 精製した His 融合 14-3-3g および b アイソフォームを SDS-page 後 γ、β および両アイソフォームを認識する抗体を用いてウエスタンブロット法にて解析した。

図 1b) : GST 融合型および His 融合型 14-3-3γ の各濃度での抗 γ 特異的抗体反応性をウエスタンブロット法にて検討した。

14-3-3 タンパク質を標準スタンダードとして用いることで、異なった検出法を用いた複数の機関でも正確な濃度を求めることが可能となり、CJD 疑いとする濃度基準策定に寄与するものと考ええる。

[参考文献]

該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表(2008/4/1~2009/3/31 発表)

1.論文発表

該当なし

2.学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

3.その他

該当なし

剖検例から見た Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断についての検討

研究協力者: 岩崎 靖 小山田記念温泉病院 神経内科
研究協力者: 三室 マヤ 愛知医科大学 加齢医学研究所
研究協力者: 吉田 眞理 愛知医科大学 加齢医学研究所
研究協力者: 橋詰 良夫 愛知医科大学 加齢医学研究所

研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の臨床診断について、病理学的に確定診断が得られた症例のデータを元に retrospective に検討した。CJD と臨床診断され剖検が施行された 60 例中 53 例は CJD と確定診断され、7 例は CJD が否定されていた。一方で、病理学的に CJD と確定診断された 56 例中の 53 例は前述の臨床的にも CJD と診断されていた症例(specificity: 94.6%)であったが、他の 3 例は臨床的に CJD が全く疑われていなかった。進行性の認知機能障害は 56 例(100.0%)、視覚症状は 27 例(48.2%)、小脳症状は 30 例(53.6%)、錐体路/錐体外路徴候は 52 例(92.9%)、無動性無言状態は 52 例(92.9%)、ミオクロオスは 53 例(94.6%)、周期性同期性放電は 49 例(87.5%)で認められていた。非典型例を含めた臨床病理学的な検討の蓄積が今後も重要であると思われる。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の確定診断には病理学的検索が必須であるが、本邦における CJD 症例の剖検率は減少傾向にある。東海地区においては愛知医科大学加齢医学研究所を中心として積極的なプリオン病の剖検が行われ、多数の CJD 確定症例のデータ蓄積が行われている¹⁻⁸⁾。我々は自験剖検症例の臨床データ、剖検記録を用いて、CJD の臨床診断について臨床症候、検査所見、画像所見を検討した。

B. 研究方法

愛知医科大学加齢医学研究所において神経病理学的検索が行われた 1976 年から 2007 年までの剖検症例で、1. CJD と臨床診断され剖検が施行された症例、2. 神経病理学的に CJD と確定診断された症例、を対象とした。遺伝性 CJD は本検討に含めたが、

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群、硬膜移植後 CJD 例は除外した。臨床データ、剖検記録を参考に、臨床診断、臨床症候(進行性の認知機能障害、視覚症状、小脳症状、錐体路/錐体外路徴候、ミオクロオス、周期性同期性放電(PSD))、髄液所見(NSE、14-3-3 蛋白)、MRI 拡散強調像所見、プリオン蛋白(PrP)遺伝子解析(遺伝子変異、codon129 と 219 多型)、プロテアーゼ抵抗性 PrP の Western blot 解析(PrP 型)を retrospective に検討した。また、WHO の診断基準(表 1)を用い、各症例の臨床診断(臨床的には Probable CJD か Possible CJD か)について再検討した。

(倫理面への配慮)

剖検にあたって家族による文書同意が全例で得られている。また本研究に用いた臨床データ、剖検記録は全て匿名化して検討され

ており倫理上の問題はない。

C. 研究結果

1. CJD と臨床診断され剖検が施行された 60 症例

53 例は CJD と確定診断され、7 例は CJD が否定された (sensitivity : 88.3%)。CJD が否定された 7 症例の最終病理診断は多発性脳梗塞を伴うレビー小体型認知症、無菌性髄膜炎を伴う慢性アルコール中毒、Binswanger 型多発性脳梗塞、脳原発悪性リンパ腫、硬膜下血腫を伴う慢性アルコール中毒、低酸素脳症、Binswanger 型多発性脳梗塞を伴う進行性核上性麻痺であった (表 2)。

2. 神経病理学的に CJD と確定診断された 56 症例

男性 32 例 (57.1%)、女性 24 例 (42.9%)、発症年齢は 66.4 ± 11.0 歳 (27-89 歳)、臨床経過は 12.9 ± 11.1 ヶ月 (2-58 ヶ月) であった。

56 例中の 53 例は前述の臨床的にも CJD と診断されていた症例 (specificity : 94.6%) であったが、他の 3 例は臨床的に CJD が全く疑われていなかった (表 3)。

33 例で PrP 遺伝子解析が行われ、2 例で遺伝子変異が認められた (V180I⁸⁾ と M232R 各 1 例)。遺伝性 CJD を除く 31 例の codon 129 多型は 28 例が Met/Met (90.3%)、3 例が Met/Val (9.7%) で、Val/Val の症例はなかった。codon 219 は全 31 例が Glu/Glu で、Lys を持つ症例はなかった。

PrP 型は孤発性 CJD 29 例で解析を行い、type I : 24 例、type I + II : 1 例、type II : 4 例だった。Parchi らの分類では⁹⁾、MM1 型 : 22 例、MV1 型 : 2 例、MM1+2 型 : 1 例、MM2 型 : 3 例 (MM2-皮質型、MM2-皮質+視床型、MM2-視床型各 1 例)、MV2 型 : 1 例だった。遺伝性 CJD の V180I は MV1、M232R は MM1 だった。

非典型的 CJD と臨床診断されていた症例

が 3 例あった (表 4)。1 例は変異型 CJD が疑われ、CJD サーベイランス委員会の緊急サーベイランスを受けていた⁵⁾。

臨床所見では、進行性の認知機能障害は 56 例 (100.0%)、視覚症状は 27 例 (48.2%)、小脳症状は 30 例 (53.6%)、錐体路/錐体外路徴候は 52 例 (92.9%)、無動性無言状態は 52 例 (92.9%) で認められた。無動性無言状態を認めなかった 4 症例は MM2-皮質型、MM2-皮質+視床型、MM2-視床型、MV2 型の症例だった。53 例でミオクロオヌスが認められた (94.6%)。ミオクロオヌスを認めなかった 3 症例は MM1+2 型、MM2-皮質+視床型、MM2-視床型だった。49 例で PSD が認められた (87.5%)。PSD を認めなかった 7 症例のうち 4 症例は MM2-皮質+視床型、MM2-視床型、MV2 型、V180I 遺伝性 CJD で、他の 3 例は PrP 遺伝子解析、PrP 型解析が行われていなかった。

髄液検査所見については 20 例で NSE が測定され、19 例で上昇を認めた (95.0%)。MM2-視床型のみ正常範囲であった。14-3-3 蛋白は 13 例で測定され、10 例で陽性 (76.9%) であった。MM1 型の 1 例³⁾ と MM2-視床型、MV2 型で陰性であった。

MRI 拡散強調像所見は 17 例で撮影され 16 例で高信号を認めた (94.1%)。高信号を認めなかった 1 例は MM2-視床型であった⁵⁾。

CJD と確定診断された 56 症例の臨床担当科は神経内科 : 49 例、内科 : 3 例、精神科 : 2 例、老年科と脳神経外科 : 各 1 例であった。

56 症例を retrospective に WHO 診断基準で再検討すると、臨床的には probable CJD : 50 例、possible CJD : 6 例であった。possible CJD となった 6 例は PSD を認めなかった 7 例のうちの 6 例であり、MM2-皮質+視床型例のみが PSD 陰性であるが、髄液の 14-3-3 蛋白陽性で、probable CJD となった (厚生省の診断基準では臨床的には possible CJD となる)。

D. 考 察

CJD の臨床診断は進行性の認知機能障害を呈する症例において、ミオクローヌスや PSD を認めれば比較的容易であると思われた。一方で、臨床症状が非典型的な一部の症例は、画像所見や髄液検査などの検査所見を総合しても臨床診断が困難な場合があると思われた。

E. 結 論

CJD の確定診断には病理学的検索が必須であり、非典型例を含めた臨床病理学的な検討の蓄積が今後重要であると思われた。

[参考文献]

- 1) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Pyramidal tract degeneration in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 27 : 434-441, 2007
- 2) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Ito M, Kitamoto T, Wakayama Y, Sobue G. Enhanced Aquaporin-4 immunoreactivity in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 27 : 314-323, 2007
- 3) Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, Yoshida M, Hashizume Y, Yamada M, Kitamoto T, Sobue G. Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement. *Neuropathology*. 26 : 550-556, 2006
- 4) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol (Berl)*. 112 : 561-571,

2006

- 5) Hirose K, Iwasaki Y, Izumi M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sahashi K. MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with widespread neocortical pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 112 : 503-511, 2006
- 6) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Neuropathologic characteristics of spinal cord lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 110 : 490-500, 2005
- 7) Iwasaki Y, Hashizume Y, Yoshida M, Kitamoto T, Sobue G. Neuropathologic characteristics of brainstem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl)*. 109:557-566, 2005
- 8) 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志, 吉田英治, 印東利勝, 吉田眞理, 橋詰良夫, 山田正仁. プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異とことなるアリル上に codon 129 の多型を伴った Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. *臨床神経* 39:800-806, 1999
- 9) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Shaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46 : 224-233, 1999

F. 健康危険情報

本研究は臨床データ、剖検記録を元におこなった検討であり、健康危険に関する情報は無い。

G. 研究発表(2008/4/1~2009/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease : Accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 277 : 119-123, 2009
- 2) Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology*. 28 : 645-651, 2008
- 3) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 28 : 51-61, 2008
- 4) Hoshino A, Iwasaki Y, Izumi M, Kimura S, Ibi T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y, Sahashi K. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with unusually prolonged disease duration presenting with panencephalopathic-type pathology. *Neuropathology*. 28 : 326-332, 2008

2. 学会発表

- 1) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 祖父江 元. 東海地区における孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病剖検例の疫学的検討. 第 105 回日本内科学会総会. 東京, 2008.4.12
- 2) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 祖父江 元. MM1 型 Creutzfeldt-Jakob 病における亜急性海綿状脳症と全脳型の臨床経過について. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008.5.15
- 3) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 祖父江 元. MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病における大脳新皮質病変の検討. 第 49 回日本神経病理学会総会. 東京, 2008.5.22
- 4) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 祖父江 元. MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床経過に関する検討. 2008 年プリオン研究会. 新得, 2008.8.30
- 5) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 祖父江 元. 剖検例から見た孤発 Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討. 第 13 回日本神経感染症学会総会. 東京, 2008.10.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 Revised WHO Definition of CJD

<p>【Definite CJD】 Diagnosed by standard neuropathological techniques ; and/or Immunocytochemically and/or Western blot confirmed protease resistant PrP and/or Presence of scrapie-associated fibrils.</p>
<p>【Probable CJD】 Progressive dementia ; and At least two out of the following four clinical features : ・Myoclonus ・Visual or cerebellar disturbance ・Pyramidal/extrapyramidal dysfunction ・Akinetic mutism ; and ・A typical EEG during an illness of any duration and/or A positive 14-3-3 CSF assay and a clinical duration to death <2 years ; ・Routine investigations should not suggest an alternative diagnosis.</p>
<p>【Possible CJD】 Progressive dementia ; and At least two out of the following four clinical features : ・Myoclonus ・Visual or cerebellar disturbance ・Pyramidal/extrapyramidal dysfunction ・Akinetic mutism ; and ・No EEG or atypical EEG ; and ・Duration <2 years</p>

表 2 臨床的に CJD と誤診断されていた 7 症例のまとめ

性別	死亡年	発症年齢	罹病期間 (月)	初発症状	進行性の認知機能障害	視覚障害	小脳症状	髄体路/髄体外路症状	ミオクローヌス	PSD	無動性無言状態	臨床症状	脳重 (g)	病理診断	臨床診断の再評価
男	1984	81	2.5	めまい、ふらつき	+	+	+	+	-	N.A.	-	認知症、異常言動	1180	多発性脳梗塞を伴うレビー小体型認知症	Possible
男	1984	32	5	歩行障害、視覚障害	+	+	+	-	+	-	-	けいれん、認知症	1370	無菌性髄膜炎を伴う慢性アルコール中毒	Possible
女	1988	74	1	意識障害	+	-	-	+	+	+	+	けいれん	1160	Binswanger 型多発性脳梗塞	Probable
女	1990	74	3	歩行障害	+	-	+	+	+	N.A.	+	反応性低下	1410	脳原免疫性リンパ腫	Possible
男	1996	62	10	意識障害	+	-	+	+	+	+	+	けいれん、認知症	1065	硬膜下血腫を伴う慢性アルコール中毒	Probable
女	1999	74	14	意識障害	+	-	-	+	-	+	+	けいれん	800	低酸素脳症	Probable
女	1999	77	26	意識障害	+	-	-	+	+	+	+	けいれん、認知症	950	Binswanger 型多発性脳梗塞を伴う進行性核上性麻痺	Probable

表3 臨床的にCJDが疑われていなかった3症例のまとめ

性別	死亡年	発病年齢	罹病期間(月)	初発症状	進行性の認知機能障害	視覚障害	小脳症状	錐体路/錐体外路症状	ミオクローヌス	PSD	無動性無言状態	臨床症状	脳重(g)	臨床診断	臨床診断の再評価
女	1982	76	8	右片麻痺、右上肢不随意運動	+	+	-	+	+	-	+	意識障害、嚥下障害	970	進行性多巣性白質脳症	Possible
女	1984	61	27	視覚異常、歩行障害	+	+	-	+	+	-	+	歩行障害、認知症	640	慢性脳炎	Possible
男	2002	74	24	意識障害	+	-	-	+	+	+	+	パーキンソン病、自律神経障害	995	パーキンソン病+低酸素脳症	Probable

表4 非典型適CJDと臨床診断されていた3症例のまとめ

性別	死亡年	発症年齢	罹病期間(月)	初発症状	進行性の認知機能障害	視覚障害	小脳症状	錐体路/錐体外路症状	ミオクローヌス	PSD	無動性無言状態	髄液中NSE	髄液中14-3-3	拡散強調画像	臨床症状	脳重(g)	病理診断	臨床診断の再評価
男	1997	79	21	右片麻痺、失精	+	-	-	+	+	-	-	29.9	未施行	未施行	認知症	1060	V1801遺伝性CJD	Possible
男	2004	59	32	視覚障害、うつ	+	+	+	+	-	-	-	未施行	弱陽性	大脳皮質	認知症	1330	MM2-皮質+視床型	Probable
男	2004	32	30	食欲不振、不眠	+	-	-	-	-	-	-	11.7	陰性	高信号なし	不眠、精神症状	1320	MM2-視床型	Possible

プリオン病の遺伝子検査をめぐる諸問題

研究協力者：田村智英子 お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成科学研究科
特設遺伝カウンセリングコース

研究要旨

プリオン病の遺伝子検査をめぐる問題、特に発症前遺伝子検査をめぐる事項について、プリオン病患者の家族の遺伝カウンセリング実践を通じて得られた経験を通して浮き上がってきたことを軸に、周辺状況を調査し、考慮すべき事項を整理した。

家族性プリオン病家系の家族からは、結婚や妊娠を考える際に、発症前遺伝子検査の相談が寄せられるニーズが存在することが判明した。しかし、発症前遺伝子検査一般については国や学会レベルの指針で遺伝カウンセリングの重要性などが謳われているが、プリオン病の発症前遺伝子検査は実施例が少なく、遺伝カウンセリングの専門家の間でも知見が蓄積されておらず、プリオン病特有の問題も存在することが明らかになった。今後は、適切な発症前遺伝子検査実施のためのガイドラインの提案などが期待される。

A. 研究目的

プリオン病の遺伝子検査、特に発症前遺伝子検査の現状と問題点を整理し、今後の方策を検討するための基盤とする。

B. 研究方法

本年度実施した、プリオン病の遺伝カウンセリングにおいて得られた知見から現状と問題点に関わるポイントを整理し、さらに、国内外における発症前遺伝子検査に関する主なガイドラインを参照して、発症前遺伝子検査についての考え方の要点をまとめた。

(倫理面への配慮)

見聞きした症例の内容については、守秘義務を守り、個々の症例のプライバシーを厳密に尊重するよう配慮した。個人識別情報は本研究には用いていない。また、個人を識別できる情報でなくても個別性の高い情報については使用しなかった。

C. 研究結果

(1)プリオン病遺伝子検査の現状

現在、プリオン病患者におけるプリオン蛋白遺伝子の検査は、サーベイランスの一環として、全国の症例から東北大学に検体が集められる形で実施されている。実施率は100%ではないが、①家族性プリオン病と孤発例の鑑別、②プリオン蛋白遺伝子の遺伝子多型と病態の関連を解明するためのデータ蓄積、の2つの目的の下、サーベイランスにおいては、できるだけ遺伝子検査の実施率をあげることが推奨されている。

プリオン蛋白遺伝子に生殖細胞系列の変異が認められ、家族性プリオン病とされる例は、全体の10~15%、GSS、致死性家族性不眠症は遺伝性である。一方、生殖細胞系列変異が見つかっても、浸透率が非常に低いと考えられるケースが少なくなく、特に、我が国特有の変異であるコドン180や、コドン232の変異に関しては、ほとんどの症例が孤発例として報告されている。

プリオン病患者において、プリオン蛋白遺伝子の生殖細胞系列の遺伝子変異が見つかった後に、未発症の家系員にて発症前の遺伝子検査が行われている例は多くないが若干数存在する。

発症前遺伝子検査の実施に際しては、国内外の指針により、遺伝カウンセリングの実施が重要とされているが(後述)、プリオン病の発症前遺伝子検査の遺伝カウンセリングについては、実施例はほとんどなく、遺伝カウンセリングの専門家(日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会にて認定された臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー)の間においても、ほとんど経験されていないのが現状であった。

(2) 本研究による遺伝カウンセリング実施

本年、家族性プリオン病(CJD、GSS)5家系の方々を対象として遺伝カウンセリングを実施する機会を得た。遺伝カウンセリングは、面談を中心として、補足的に電話やメールでの相談にも対応した。面談は、それぞれの家系ごとに1~3名の家系員に対して個別および複数名同時に2時間前後、1~4回実施した。対象となったのは、患者の兄弟姉妹、患者の子ども(成人)、患者の配偶者などであった。遺伝カウンセリングにおいては、疾患の遺伝や発症リスク、遺伝子検査などに関する情報提供とともに、関連事項に対する心理支援も実施した。

(3) 発症前遺伝子検査に関する相談の状況

遺伝カウンセリングにて、家族性プリオン病家系における未発症者からの発症前遺伝子検査についての相談としてあげられた内容は、「親が家族性CJD、結婚を考えているので、相手や相手の親に対して、自身の遺伝の状況をはっきりさせてから、結婚を申し込みたい」、「親が家族性CJD、結婚しているが、自分/配偶者の妊娠を機に子どもに遺伝していないか心配になったので、出産前に調べたい」、「同胞が家族性CJD、親にも変異あり、自分は未

検査だが既に子どもがおり遺伝していないか心配、加えて子どもが小さいうちに自分が発症したらと不安なので調べておきたい」、「配偶者の親がGSS、配偶者とは話がしづらいが発症しないか心配だし、既にいる子どもにも遺伝していないか」、「同胞が家族性CJD、これから子どもをもうけようと思うが、自分に変異があるなら子作りをやめようと思うので、その前に調べておきたい」、「子どもが家族性CJDで、自分の配偶者は未発症だが同じ変異があることがわかって、以来話がしづらくなった、未発症の子ども(患者の同胞)や孫のことも心配」、「家族にGSS患者がいて、複数の兄弟姉妹間で、遺伝子検査を受けようかどうか、迷っている」、「親がGSS、自分は遺伝子検査を受けるべきか」、「親や親の親族がGSS、自分も遺伝子検査を受けて遺伝子変異がみついている、これからどう生きていけばよいか考えたい」などであった。

これらをまとめると、主な相談のポイントは、①発症前遺伝子検査を受けるべきかどうかの相談、②家族性(遺伝性)プリオン病という事実と直面した家族の心理的問題の2つであった。①に関しては、結婚や妊娠を考えたことがきっかけでの相談が多かったが、妊娠中、あるいは既に生まれている子どもへの遺伝を心配しての相談もあった。複数の家系員間で検査を受けるべきかどうか意見が交錯しているといった事例もみられた。②としては、家系内に複数の患者がいることによる心理的負担や、未発症変異保持者や検査未実施でもat riskにある人々の発症に対する不安や次世代への遺伝の心配、その周囲の家族の様々な心配などがみられた。発症前検査や遺伝性に関する相談においては、浸透率が低くても、発症しないか心配だという意識が強かったように思われる。

(4) 発症前遺伝子検査の問題点

以上の経験からまとめると、家族性プリオン病の発症前遺伝子検査をめぐる考慮が必

要な点としては、①実施例が少ないため医療者の経験が不足、②浸透率の扱いケースの扱いが難しい、③他の疾患でも発症前遺伝子検査の実施は積極的には行われていない現状で本疾患において発症前遺伝子検査を実施してよいか、④実施してよいかを誰が判断するか(医療者側か本人の意志で決めてよいか)、⑤浸透率をはっきりさせる等の疫学的調査研究として、家族性プリオン病家系の未発症者における遺伝子検査を実施する意義もある、⑥変異を有する/有する可能性のある未発症者における感染性をどう取り扱うか検討が必要、⑦遺伝子検査について話し合う際にはプリオン病の病態そのものに関連して家族の中に生じている様々な心理社会的問題に対する対応も必要、⑧生殖細胞系列の変異の有無と、多型解析結果の解釈をきちんと伝え理解してもらう必要あり、などがあげられた。

(5) 国内外のガイドラインの現状

国内の主な指針としては、研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」¹⁾、臨床(診療)における指針として、「遺伝学的検査に関するガイドライン」²⁾が存在する。これらのガイドラインにおいては、発症前遺伝子検査は、専門家による十分な遺伝カウンセリングの実施を前提に慎重に行うことが謳われている。日本神経学会でも遺伝子検査についてのガイドラインを策定中であるが、これは有症状者の確定診断のみに対するものであり、未発症者の発症前診断については含まれていない。

遺伝性神経難病として知られているハンチントン病に関しては、その発症前遺伝子検査について、World Federation of Neurology と International Huntington Association による指針が提唱されており³⁾、プリオン病の発症前遺伝子検査を考える上で参考になると思われた。

D. 考察

サーベイランスにおける遺伝子検査の実績が蓄積するにつれて、家族性プリオン病が明らかになった家系において、医療者や家系員が検査を考慮するケースが少なからず出てきて、その実施の際に配慮すべき事項が問題となってきた。本年度は、これらをめぐる情報をまず整理したが、実施事例が少なく知見が蓄積していない現状が明らかとなった。一般的な指針やハンチントン病における発症前検査の指針などを参考にして今後の方策を考える必要があるが、浸透率の低いケースや感染性などプリオン病特有の問題に対する配慮も必要である。

E. 結論

家族性プリオン病家系の未発症 at-risk 者を対象とした発症前遺伝子検査を考慮する際の問題点を整理した。ニーズがある一方で、実施例が少なく知見も蓄積していない状況に鑑み、一般的な遺伝子検査の指針や類似疾患の状況を参考に、適切な形で発症前遺伝子検査の実施が可能になるように、プリオン班としてのガイドラインが提示されることが期待される。

[参考文献]

- 1) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針。平成13年3月29日策定、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正。(各省のホームページから参照可能)
- 2) 遺伝医学関連10学会。遺伝学的検査に関するガイドライン。平成15年8月。(日本人類遺伝学会等のホームページから参照可能)
- 3) World Federation of Neurology および International Huntington Association. ハンチントン病発症前遺伝子診断についてのガイドライン。Journal of Medical

Genetics (31: 555-559, 1994)、Neurology (44: 1533-1536, 1994) (日本語訳は日本ハンチントン病ネットワークのホームページから参照可能)

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (2008/4/1~2009/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

パプアニューギニア東部高地州における SSPE のケースコントロールスタディ —地域コントロールによる研究補遺—

研究協力者：高須 俊明 医療法人社団崇徳会長岡西病院神経内科
研究分担者：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：三木 健司 川口市立医療センター内科
研究協力者：東郷 将希 日本大学医学部内科学系神経内科学分野
研究協力者：水谷 智彦 日本大学医学部内科学系神経内科学分野
研究協力者：田村 正人 医療法人社団崇徳会長岡西病院神経内科
研究協力者：田宮 崇 医療法人社団崇徳会長岡西病院心療精神科

研究要旨

パプアニューギニア国東部高地州で実施した SSPE のケース地域コントロールスタディの結果を総括した。SSPE 患者 46 地域コントロール 88 名の麻疹罹患歴、麻疹ワクチンの受種歴を比較した。単変量解析の結果はすでに報告した。主たる要因の麻疹罹患年齢による調整オッズ比もすでに報告した。ワクチン受種の麻疹予防効果と、SSPE 予防効果の関係についてもすでに報告した。今回はロジスティック回帰分析の結果を総括した。

A. 研究目的

パプアニューギニア(Papua New Guinea, PNG)東部高地州における亜急性硬化性前脳炎(SSPE)の発生リスクを知ること。

B. 研究方法

1997～2001年の間にゴロカベースホスピタル(GBH)を受診した SSPE 患者(ケース)46名と生年月日、性、出身地区を同じくする非 SSPE 小児(地域コントロール)88名を見出だし、保護者に面接して質問調査を行った。

質問事項は麻疹罹患状況(罹患年と年齢)と麻疹ワクチン受種状況(受種年と年齢)とした。

SSPE 発生を説明変数とし、麻疹罹患状況とワクチン受種状況に関する複数の独立変数を想定し、(1)ロジスティック回帰によって各独立変数の調整オッズ比(以下、OR)を求め

た。OR は正の実数として表わされ、1 より大きな値なら正のリスク、1 より小さな値なら負のリスクがあると考えられる。粗オッズ比は変数値=1 であるコントロールが 0 名であった場合、0.5 を代入して得た。調整オッズ比は、変数値=1 のケースに対応する N 名のコントロールの変数値が 0 であった場合、0.5/N を代入して得た。(2)線形回帰によって各独立変数間の相関係数、分散拡大係数、条件指標、分散比率を得て、変数間の共線性の診断に資した。統計解析は SPSS によって行なった。(個人情報への守秘に配慮した。)

C. 研究結果

1. 単純要因についての調整オッズ比(表 1)

麻疹罹患(HadM)と麻疹罹患不明(HadUnknownM)は共に 1 より大きな調整オッズ比を示した。麻疹未罹患(HadNom)は 1 よ