

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarukia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S	Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis.	J Infect	56	376-380	2008
Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S	Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy.	J Neuroimmunol	196	147-152	2008
Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S	Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis.	Cytokine	44	149-153	2008
Fukano R, Matsubara T, Inoue T, Gondo T, Ichiyama T, Furukawa S	Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF- κ B activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor.	Cytokine	44	293-297	2008
Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S	CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis.	J Neuroimmunol	205	155-159	2008
Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T	Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis.	J Neurovirol	14	486-491	2008
Tahara M, Takeda M, Shirogane Y, Hashiguchi T, Ohno S, Yanagi Y	Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin.	J Virology	82 (9)	4630-4637	2008
Hayashi Y, Kimura A, Kato S, Koumura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Sunden Y, Orba Y, Sawa H, Takahashi H, Inuzuka T	Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjögren syndrome.	J Neurol Sci	268	195-198	2008
Matoba T, Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Shichinohe H, Kuroda S, Ochiya T, Itoh H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H	An siRNA against JC virus (JCV) agnoprotein inhibits JCV infection in JCV-producing cells inoculated in nude mice.	Neuropathology	28	286-294	2008
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

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
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
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
Takahashi T, Tamura M, Asami Y, Kitamura E, Saito K, Suzuki T, Suzuki T, Takahashi SN, Sawada S, Yokoyama E, Takasu	Novel wide-range quantitative nested real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis DNA: Clinical application for diagnosis of tuberculous meningitis.	J Clin Microbiol	46(5)	1698-1707	2008
Takahashi T, Tamura M, Asami Y, Kitamura E, Saito K, Suzuki T, Takahashi SN, Matsumoto K, Sawada S, Yokoyama E, Takasu T	Novel wide-range quantitative nested real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis DNA: Development and methodology.	J Clin Microbiol	46(5)	1708-1715	2008
Takahashi T, Asami Y, Kitamura E, Suzuki T, Wang X, Igarashi J, Morohashi A, Shinojima Y, Kanou H, Saito K, Takasu T, Nagase H, Harada Y, Kuroda K, Watanabe T, Kumamoto S, Aoyama T, Matsumoto Y, Bando T, Sugiyama Y, Yoshida-Noro C, Fukuda N, Hayashi N	Development of pyrrole-imidazole polyamide for specific regulation of human aurora kinase-A and -B gene expression.	Chem Biol	15	829-841	2008
Shishido-Hara Y, Higuchi K, Ohara S, Duyckaerts C, Hauw J-J, Uchiyama T	Promyelocytic leukemia nuclear bodies provide a scaffold for human polyomavirus JC replication and are disrupted after development of viral inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy.	J Neuropathol Exp Neurol	67	299-308	2008
Orba Y, Sundén Y, Suzuki T, Nagashima K, Kimura S, Tanaka S, Sawa H.	Pharmacological cdk inhibitor R-Roscovitine suppresses JC virus proliferation.	Virology	370	173-183	2008

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Sasai K, Nodagashira M, Nishihara H, Aoyanagi E, Wang L, Katoh M, Murata J, Ozaki Y, Ito T, Fujimoto S, Kaneko S, Nagashima K, Tanaka S.	Careful exclusion of non-neoplastic brain components is required for an appropriate evaluation of O ⁶ -methylguanine-DNA methyltransferase status in glioma: relationship between immunohistochemistry and methylation analysis.	Am J Surg Pathol	32	1220-1227	2008
Wong KT, Munisamy B, Ong KC, Kojima H, Noriyo N, Chua KB, Ong BB, Nagashima K	The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways.	J Neuropathol Exp Neurol	67	162-169	2008
Jiang DP, Ide Y, Nagano-Fujii M, Shoji I, Hotta H	Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production.	Microbes Infect		In press	2008
Ogasawara D, Hachiya NS, Kaneko K, Sode K, Ikebukuro K	Detection system based on the conformational change in an aptamer and its application to simple bound/free separations.	Biosens Bioelectron	24	1372-1376	2009
Sakudo A, Ikuta K	Prion protein functions and dysfunction in prion diseases.	Current Medicinal Chemistry	16	380-389	2009
Yokoyama T, Masujin K, Iwamaru Y, Imamura M, Mohri S	Alteration of the biological and biochemical characteristics of bovine spongiform encephalopathy prions during interspecies transmission in transgenic mice models.	J Gen Virol	90	261-268	2009
Yamamoto N, Kuwata K	DFT studies on redox properties of copper-chelating cuprizone: Unusually high-valent copper (III) state.	J Mol Structure THEOCHEM	895	52-56	2009
Hosokawa - Muto J, Kamatari YO, Nakamura HK, Kuwata K	A Variety of Anti-Prion Compounds Discovered through an <i>in silico</i> Screen Based on PrPc Structure: A Correlation Between Anti-Prion Activity and Binding Affinity.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)		765-771	2009

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T	Human Prion Protein (PrP) 219K is converted to PrP ^{Sc} but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob Disease infection.	J Biol Chem	284	3603-3609	2009
Hashimoto K, Mori S, Hashimoto Y, Kaneko H, Ishibashi K, Ishioka K, Kawasaki Y, Peebles RS Jr, Munakata M, Hosoya M, Suzutani T	DSCG reduces RSV-induced illness in RSV-infected mice.	J Med Virol	81 (2)	354-361	2009
Ichiyama T, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsushige T, Hirano R, Furukawa S	Cysteinyl leukotrienes induce macrophage inflammatory protein-1 in human monocytes/macrophages.	Int Arch Allergy Immunol	148	147-153	2009
Honda R, Ichiyama T, Sunagawa S, Maeba S, Hasegawa K, Furukawa S	Inhaled corticosteroid therapy reduces cytokine levels in sputum from very preterm infants with chronic lung disease.	Acta Paediatr	98	118-122	2009
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
Sakudo A, Ikuta K	Fundamentals of prion diseases and their involvement in the loss of function of cellular prion protein.	Protein Peptide Lett	In press		2009
Sakaguchi S	Prospects for Preventative Vaccines against Prion Diseases.	Protein Peptide Lett	in press		
Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T	A traceback phenomenon can reveal the origin of prion infection.	Neuropathology	in press		2009
Shindoh R, Kim C-L, Song C-H, Hasebe R, Horiuchi M	The region approximately between amino acids 81 and 137 of proteinase K-resistant PrP ^{Sc} is critical for the infectivity of the Chandler prion strain.	J Virol			in press
Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H	Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes.	Neuropathology			In Press
Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M	Medical procedures as risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Emerg Inf Dis			In Press

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
横山 隆	牛海綿状脳症(BSE)の生物学的性状.	草食実験動物	32	1-10	2008
桑田一夫	プリオン病治療薬の論理的開発をめざして-蛋白質のダイナミクス解析から構造変換制御物質の探索へ- Rational drug discovery for prion diseases-.	蛋白質 核酸 酵素	53(6)	727-732	2008
桑田一夫	ダイナミクスと安定性が交叉する領域の熱力学-量子暗号熱力学とプリオン-	熱測定	35(3)	140-147	2008
新 竜一郎	Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking.	Nature Methods	5(3)	211-212	2008
佐藤克也, 本村政勝	【透析患者診療のための診断基準・重症度スコア適切な病態評価のために】 臨床所見・徴候からのアプローチ 麻痺.	麻痺	24	814-816	2008
佐々木真理	プリオン病の早期診断における拡散強調画像.	神経内科	69	307-309	2008
高野大樹, 前田哲也, 長田 乾	プリオン病の早期診断におけるSPECT画像.	神経内科	69	310-315	2008
志賀裕正	特殊な病型のCreutzfeldt-Jakob病画像.	神経内科	69	316-322	2008
浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁	孤発性CJD MM2皮質型と視床型.	神経内科	69	323-328	2008
町田 明, 三條伸夫, 水澤英洋, 湯浅龍彦	プリオン病と鑑別すべき疾患の画像.	神経内科	69	329-335	2008
坪井義夫	症状の進行はあるが家族性CJD2例は2年以上生存.	Medical Tribune	41(25)	14	2008
田中美紀, 坪井義夫, 井上貴仁, 山田達夫	プリオン病, SSPE.	Modern Physician	28(5)	729-734	2008
佐村木美晴, 森永章義, 野崎一朗, 篠原もえ子, 浜口 毅, 山田正仁	硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の一部検例:二次感染予防の観点から.	治療学	42	726-728	2008
浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁	病原性プリオン病.	神経内科	68	17-22	2008
浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病.	臨床精神医学	37	573-579	2008
堀 匠, 三條伸夫, 水澤英洋	プリオン病	アレルギー・免疫	15	72-82	2008

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
楠原浩一, 吉良龍太郎, 島集浩幸, 原 寿郎	SSPEの発症要因 -宿主遺伝要因の解析-	Neuroinfection	13	118-124	2008
楠原浩一	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の宿主側遺伝要因.	福岡医学雑誌	99	59-68	2008
竹田 誠, 橋口隆生, 柳 雄介	麻疹ウイルスの受容体と病態.	実験医学	26	2891-2896	2008
橋口隆生, 前仲勝実, 柳 雄介	麻疹ウイルスHタンパク質のX線結晶構造.	ウイルス	58	1-10	2008
岸田修二	HAART療法導入後のHIV関連PML6自験例の臨床的検討.	神経内科	69(6)	568-576	2008
岸田修二	癌分子標的薬による中枢神経合併症.	J Cancer Chemother	35(10)	1659-1664	2008
岩崎 靖, 橋詰良夫	MM2-視床型CJD(視床変性症、孤発性致死性不眠症)	Clin Neurosci	26	1180-1181	2008
宍戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症 (PML) の核内ウイルス封入体形成と細胞変性におけるPMLポデイの役割 -JCウイルスの分子生物学から、進行性多巣性白質脳症の人体病理学まで-	病理と臨床	26	999-1006	2008
宍戸-原 由紀子, 内原 俊記	What you can see in a single picture? 進行性多巣性脳症(PML)とPMLポデイ 癌化か? 変性か? - ウイルス感染によるPMLポデイの機能破綻がもたらす細胞の運命-	Brain Medical	20	207-209	2008
宍戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症 (PML) -臨床医のための神経病理-	Clin Neurosci	印刷中		2009

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
Onodera T, Xue G, Sakudo A, Zanusso G, Sugiura K	Chapter 9: Slow viral disease.	Dongyou Liu	Molecular detection of Foodborne pathogens	Taylor and Francis Group	USA	2009	111-123
Yanagi Y, Takeda M, Ohno S, Hashiguchi T	Measles virus receptors	Griffin and Oldstone	Current Topics in Microbiology and Immunology 329 "Measles-History and Basic Biology"	Springer-Verlag	Berlin Heidelberg	2009	13-30
八谷如美, 金子清俊	プリオン病	平井俊策	アルツハイマー病 -基礎研究から予 防・治療の新しい パラダイム-	日本臨床社	東京	2008	360-365
金子清俊	ウシ海綿状脳症	遠藤斗志也	「蛋白質 核酸 酵 素」増刊号「キー ワード: 蛋白質の 一生」	共立出版	東京	2008	912
桑田一夫	プリオン	飯田啓介	蛋白質核酸酵素6 月増刊 Vol.53 No.8「キーワード : 蛋白質の一生」	共立出版株式会社	東京	2008	991
桑田一夫	プリオン	河野 茂	ウイルス ハンドブック	株式会社 日本医学館	東京	2008	44-45

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
照屋健太, 堂浦克美	プリオン	山口恵三, 戸塚恭一	KEY WORD感染 症 第二版	先端医学社	日本	2008	258-259
浜口 毅, 山田正仁	亜急性に認知機能が低下した65歳女性(クロ イツフェルト・ヤコブ病).	鈴木則宏	専門医を日指す ケース・メソッド ・アプローチ 6 神経疾患	日本医事新報社	東京	2008	136-145
浜口 毅, 山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	永井良三(監修)	看護に役立つ疾患 ・症候事典	メジカルフレンド 社	東京	2008	572-574
市山高志	小児の細菌性髄膜炎	山口 徹, 北原 光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2008年版-私はこ う治療している	医学書院	東京	2008	1042-1043
市山高志, 鮎川浩志	急性喉頭蓋炎	日経メディカル	小児診療のピット フォーラム	日経メディカル	東京	2008	21-22
三條伸夫, 水澤英洋	プリオン病・選発性ウイルス感染症	小林祥泰, 水澤 英洋	神経疾患 最新の 治療	南江堂	東京	2009	132-137
毛利資郎	BSE(ウシ海綿状脳症)		KEY WORD 感 染症 第2版,	先端医学社	東京	2008	236-237

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

厚生労働科学研究費補助金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症に関する調査研究班

平成 20 年度
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 21 年 2 月 13 日（金）13：00～16：00

場所：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:03-3543-0332 FAX:03-3546-7826

http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/symposium/sympo_map.html

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

研究代表者 水澤 英洋

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）

TEL：03-5803-5234 FAX：03-5803-0169

E-MAIL：prionuro@tmd.ac.jp

<http://prion.umin.jp/prion/index.html>

平成 20 年度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

司会：水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）

1. 厚生労働省御挨拶
健康局疾病対策課長 岩崎康孝 13:00～13:05

2. 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. プリオン病の遺伝子検査とその問題点
お茶の水大学大学院遺伝カウンセリングコース 田村智英子 13:40～14:00

5. 厚生労働省における CJD 対策について
厚生労働省健康局疾病対策課 14:00～14:20

休息 14:20～14:40

司会：山田正仁（金沢大学大学院脳老化・神経病態学）

6. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 -その概要-
横浜市立大学神経内科 黒岩義之 14:40～15:00

7. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 -脳神経外科-
日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科 太組一朗 15:00～15:20

8. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 -剖検と病理検査-
東京都老人医療センター高齢者ブレインバンク 村山繁雄 15:20～15:40

9. 総合討論 15:40～16:00

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

水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）

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は、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（以下、プリオン病等研究班）での成果、とくにわが国のサーベイランスの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都道府県の難病担当専門医ならびに行政担当者の方々と共有し、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てることを目指している。

プリオン病は、人獣共通感染症かつ遺伝性疾患であるが感染因子プリオンの生成から感染成立に至る機序も神経障害の機序もまだ不明であり、感染対策や疾患の克服には迅速かつ正確なサーベイランスが必須である。現在、わが国のサーベイランスは厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業であるプリオン病等研究班の中で行われており、対象患者の情報は特定疾患の臨床調査個人票、感染症法に基づく届け出、髄液検査と遺伝子検査申し込みなどに際して同意が得られた場合に限り収集されている。すなわち、これらの情報にもとづいてサーベイランス委員や難病担当専門医がサーベイランスとしての実地調査をする時にはその調査への同意も得る必要がある。現在なお、死因統計とサーベイランスによる頻度には大きな差があり、今後さらに悉皆性を高める努力が必要と思われる。

サーベイランスや日常診療で問題になることの一つは、遺伝性プリオン病あるいはプリオン病の遺伝子検査である。コドン 129 の多型やコドン 180 あるいは 232 の変異の存在から“孤発性”症例の遺伝子検査も推奨されているが、遺伝性と判明したときの患者や家族への説明は必ずしも容易ではない。まず、このことについて国内外の現状と方向性を解説する。もちろん、例年通りわが国と世界の疫学データについて報告し、厚生労働省としてのプリオン病への取り組みについてもご説明いただく。

後半は、漸く完成した、新しい感染予防ガイドラインの紹介と解説であり、まず作成委員長からガイドライン全体についてその概要を報告していただく。ついで、最も感染力の高い脳を扱う脳神経外科領域について特に詳しく解説する。最後に、剖検や病理検査について説明する。この剖検と病理検査のガイドラインは日本神経病理学会でも承認されたものであり、手順通り行えば感染の危険はないことを示している。わが国のサーベイランスにおける大きな問題の一つである剖検率の低さ改善する一助となることを期待したい。

プリオン病のサーベイランスとその対策に関しては、まだまだ多くの問題があるが、我々はそれらを一一つ解決して着実に進歩してきており、今後もこの全国担当者会議、プリオン病等研究班、患者さんの会、厚生労働省などのネットワークを活かしより一層の発展を目指したい。

プリオン病の疫学：本邦と世界の状況

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：定金敦子（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学）

研究分担者：山田正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学）

研究代表者：水澤英洋（東京医科歯科大学・大学院医・脳神経機能病態学）

〔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 2008 年 9 月までに全国で新規罹患として 1129 人(男 476 人(42%)、女 653 人(58%))が登録され、このうち 869 人(77%)が弧発性 CJD、146 人(13%)が家族性 CJD、70 人(6%)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、37 人(3%)が GSS、3 人が FFI 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 1129 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。2008 年 9 月 4 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2008年にかけての新規登録罹患者数は年間80-100人前後で、1999年4月から2008年9月までの9年6か月間に全国で1129人(男476人(42%)、女653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869人(77%)が弧発性CJD、146人(13%)が家族性CJD、70人(7%)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、37人(3%)がGSS、3人がFFIであった(図1)。病態ごとの診断の確実度は図2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(図3)。医原性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57歳、52歳で、弧発性、家族性CJDの68歳、69歳に比べ若年であった(図4)。また、医原性CJD(硬膜移植後)では、10歳代での発症も見られた(図5)。

〔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。

〔国外での状況〕

クロイツフェルト・ヤコブ病の罹患率は人口100万対年間1程度で、世界的に見て地域差はあまりないといわれている。わが国の罹患率も、人口動態統計に基づく死亡率や、サーベイランスへの登録状況より、ほぼこの数値に近いと考えられる。

外国と比較したわが国のプリオン病の特徴として、発病からの経過が長いことが挙げられる。外国の教科書では一般的に発病後1年以内に90%以上の患者が死亡することが記載されているが、わが国では図6に示すように1年以内の死亡は半数弱である。この理由として、医療体制の違いが影響していると考えられる。

別の特徴としては、医原性のプリオン病の中でも硬膜移植による者が多いということである。2008年3月末までの資料では、フランス13人、ドイツ9人、英国8人、スペイン、イタリア各6人、オーストラリア、カナダ、オランダ、米国、スイス各4人、ニュージーランド3人、オーストリア2人、アルゼンチン、ベルギー、クロアチア、南アフリカ、タイ各1人であり、わが国の133人は群を抜いて多い。

幸いなことに変異型CJDは1例しか確認されていない。2006年末までに確認されているのは合計209例で、このうち167例(3例の輸血[疑いを含む]による感染例を含む)が英国からの報告である。

図1. 病態の分布



図2. 診断の確実度

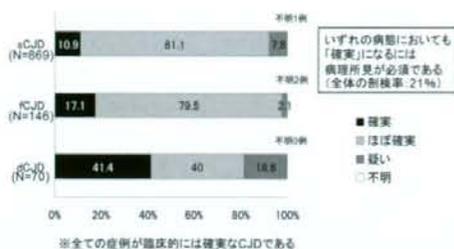


図3. 遺伝性プリオン病のプリオン蛋白遺伝子変異の種類

計 186人中 (コドン100と232の重複例1例を含む)

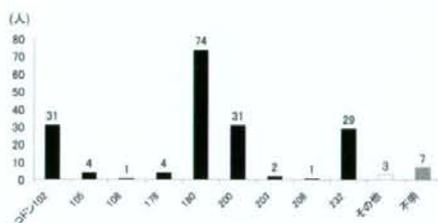


図4. 病態ごとの発病時の平均年齢



図5. 病態ごとの発病年齢の分布

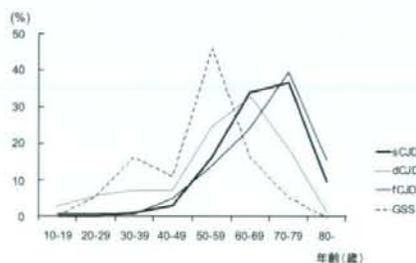
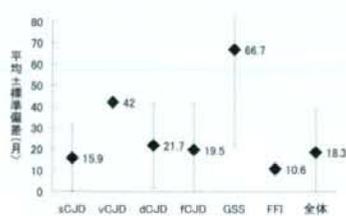


図6. 死亡者における発病から死亡までの期間



プリオン病の遺伝子検査とその問題点

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）

プリオン病症例においては、約 10%が家族性(遺伝性)とされている。我が国においては、サーベイランス制度の下、家族歴がなくても鑑別・除外診断のため及び遺伝子多型解析のために多くの症例において生殖細胞系列のプリオン蛋白遺伝子検査が行われており、その結果、家族性(遺伝性)を示唆する遺伝子変異が見つかることがあり、それに引き続いて、未発症血縁者における発症前遺伝子検査について話し合いが必要となる場合がある。こうした、家族性(遺伝性)プリオン病の遺伝子検査をめぐる諸問題、特に、未発症血縁者における発症前遺伝子検査に関して考慮すべき事項についてまとめてみたい。

まず、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には、「研究責任者は、単一遺伝子疾患等に関する遺伝情報を開示しようとする場合には(中略)、必要に応じ、遺伝カウンセリングの機会を提供しなければならない」とある。しかし、遺伝カウンセリングを担当する臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーは必ずしもプリオン病に詳しいとは限らないので、プリオン病特有の事柄(変異の部位によっては浸透率が非常に低いこと、生殖細胞系列の遺伝子変異と遺伝子多型の説明、プリオン病の症状そのものによる家族の心痛に対する配慮、感染に関する問題など)を考慮してもらうために、神経内科主治医と遺伝カウンセリング担当者との間の情報交換や円滑な連携が望まれる。

また、遺伝医学関連 10 学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」には、有効な治療法及び予防法の確立されていない疾患の発症前検査を行う際の要件の詳細が記されているが、遺伝の専門家の間でも発症前遺伝子検査の取り扱いについては統一見解が得られていない。日本では当事者の意志ではなく医療者が発症前検査実施の是非を決めているケースが多いが、当事者の希望をすべて無視してよいとも言えない。しかし、当事者の決断に沿う場合は、当事者自身が検査を受けるかどうか迷いつつ決断していく過程の支援も必要になってくるなど、発症前遺伝子検査前後の心理社会的な支援の体制の充実が望まれる。

いずれにせよ、我が国においては、神経難病の発症前遺伝子検査については経験が不足している。日本神経学会では、遺伝子検査についてのガイドラインを策定しつつあるが、これは有症状患者を対象とした鑑別・確定診断のための検査が対象で、発症前検査は範疇に入っていない。そこで今後は、プリオン病に詳しい医師および遺伝の専門家との議論を重ねながら、さらに、ハンチントン病の発症前検査に関する国際ガイドラインなどを参考にしつつ、プリオン病の発症前遺伝子検査について配慮すべき点を検討、整理していきたいと考えている。

厚生労働省における CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) 対策について

厚生労働省健康局疾病対策課

我が国における CJD 等に関するサーベイランスは、厚生労働科学研究「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 CJD サーベイランス委員会において、特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票を活用し、患者(または家族)の同意のもと、CJD サーベイランス委員等による主治医に対する聞き取り調査等により行われている。

また、臨床調査個人票による情報以外にも、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づく医師からの届出のほか、医療機関からのプリオンタンパク遺伝子検査および髄液タンパク検査に関する情報についても患者(または家族)の同意のもと調査に活用されている。これらの複数の情報源を活用し、専門医が関与することによって CJD の発生状況および臨床情報が迅速かつ確実に把握されている。

CJD の確定診断(剖検)に要する経費については、神経難病患者在宅医療支援事業において、国庫補助対象にしているとともに、重症難病患者拠点・協力病院設備整備事業においても、CJD 患者の確定診断(剖検)の際に使用する電気メス及び電気鋸について国庫補助対象設備にし、CJD の確定診断(剖検)が円滑に進められるよう整備している。

これまでのところ、手術器具等を介して CJD が感染するという科学的根拠は得られていないものの、CJD を生前に確定診断する検査法は存在せず、手術前に完全な鑑別診断を行うことはできないことから、CJD 患者に用いた手術器具等を使用することによる二次感染のリスクを完全に否定することはできない。国内の医療機関においても、CJD 診断以前に行われた脳外科手術事例が平成 20 年 7 月まで 8 例報告されている。こうしたことから手術器具による CJD の二次感染リスク等について、平成 18 年 6 月より厚生労働省において議論が重ねられ、平成 20 年 5 月に報告書がとりまとめられたところである。当該報告書においては CJD 二次感染リスク低減のため、CJD の感染性が高いハイリスク手技を行うに際し、現時点で推奨すべき対応が示されており、各都道府県等あてにも通知したところである。

また、平成 15 年 3 月に「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者(疑い含む)に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究班」が作成した「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」についても、上記報告書を踏まえ「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」において「プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版)要約」として改訂版がとりまとめられたところであり、平成 20 年 8 月に各都道府県等あてに通知したところである。

今後とも、各都道府県のご協力を頂きながら、このような取り組みを進め、CJD 対策を一層推進してまいりたい。

プリオン病感染予防ガイドライン 2008

— その概要 —

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）

本ガイドラインは医療行為によるプリオン病の感染を予防することを主眼にしている。海外とくに英国では、プリオン病患者等に対応可能なマニュアルが2002年4月に公開された。また2006年4月に英国のNational Institute for Health and Clinical Excellence (Sheffield大学)からPatient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via interventional procedures: Systematic literature reviews (介入的手段における患者の安全とCJD感染の危険軽減について：系統的文献レビュー)が公開された。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。

プリオン病と診断された患者やその疑いがつよい患者に対する医療行為に限らず、全ての患者に対するハイリスク手技について本ガイドラインの推奨する滅菌・消毒法が実践されるよう、感染予防ガイドライン作成に当たっては20名に及ぶ各関連学会を代表する先生方に執筆をお願いした。ハイリスク手技に使用した全ての手術器具に対し、①適切な洗浄+3% SDS溶液で3~5分煮沸処理、②アルカリ洗浄剤を用いたウォッシャーディスインフェクタ(90~93℃)洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ134℃ 8~10分、なおウォッシャーディスインフェクタを用いることができない場合には、適切な洗浄剤による十分な洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ134℃ 18分、③軟性内視鏡については、適切な洗浄剤による十分な洗浄+過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌2サイクル、の3つの滅菌・消毒法を推奨することとした。

ガイドラインでは各論として、本日御発表のある脳神経外科、剖検・病理検査だけでなく、看護・ケア、消化管内視鏡、眼科、整形外科、歯科の領域について記載されている。

プリオン病感染予防ガイドライン 2008

－ 脳 神 経 外 科 －

研究協力者：太組一朗（日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科）

CJDの二次感染防止の観点からみた脳神経外科手術機器の洗浄・滅菌の要点を以下に示す。なお、これらの方法は他動物種のプリオンによる実験結果に基づくものであり、ヒトプリオン病でのエビデンスはまだ得られていない。現在、厚生労働科学研究「プリオン病二次感染対策に対する現実的滅菌法開発研究」班（北本哲之班長）で各処理の汚染除去効果及び手術器具等の摩耗についてさらに調査を行っており、この成果を受けて将来新たな知見が追加・変更される可能性がある。

1. CJD 患者に対して使用した手術機器の滅菌

- ・可能な限りディスポーザブルの機器を使用し焼却
- ・廃棄不可能な機器 → 3% SDS 溶液にて → オートクレーブ滅菌
3-5 分間 100℃煮沸 (プレバキューム方式)
134℃、8~10 分

2. CJD か否か不明の患者に脳神経外科手術（ハイリスク手技）を行う場合の洗浄・滅菌

前処理として手術機器に付着した組織をていねいに拭き取った後、機器別に以下に示す方法のいずれかにより処理を行う。

- 適切な洗浄+3% SDS(ドデシル硫酸ナトリウム)溶液を用い 100℃で 3~5 分間煮沸、こののち機器に応じて日常的な滅菌
- アルカリ洗浄剤を用いたウォッシャーディスインフェクタ(90-93℃)洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ滅菌 134℃ 8-10 分。
なお、ウォッシャーディスインフェクタを用いることができない場合には、適切な洗浄剤による十分な洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ滅菌 134℃ 18 分もありうる。
- 軟性内視鏡については、適切な洗浄剤による十分な洗浄+過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌

プリオン病感染予防ガイドライン 2008

－ 剖検と病理検査 －

研究分担者：村山繁雄（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）

プリオン病剖検時の改訂版マニュアルの要約を添付する。

1. 剖検時の感染防御

- (1) 剖検は乾式で行う。作業域を限定し、手術用の使い捨て防水シート（ビニールシートあるいはポリエチレンろ紙）を解剖台や床に敷き、血液・体液による汚染を防ぐ。
- (2) 剖検は必ず2人以上で行う。1人は手を下さず、厳重に汚染箇所をチェックする。
- (3) 執刀者の注意点
 - ① 手術用手袋を2重に装着し、布手袋を追加する。最後の糸縫いは特に慎重にする。
 - ② 使い捨てフェイス・シールドで顔面を保護、メガネ・ゴーグルを着用する。
 - ③ 解剖の際の保護服はすべて使い捨てとし、防水の上張りを着用する。
- (4) メスなどの用具はできるだけディスポーザブルの物を使用する。
- (5) 診断のために脳の剖検を必須とする。一般臓器の摘出が行える場合、脳を最後にする。
- (6) 脳の取り出し時、手鋸や電気鋸で頭蓋骨を開放する。脳脊髄液・血液はペーパータオルで吸収する。電気鋸を使用する場合、頭蓋をビニール袋でカバーし、脳脊髄液などが外に飛散しないよう注意する。凍結用組織（前頭葉、小脳）はその場で切り出し、チャック付ビニール袋ないしプラスチックチューブに入れ、さらに二重にシールする。残りの脳はホルマリンの入ったバケツに入れ、そのバケツをさらに大きなバケツに入れ、感染性と明記する。
- (7) 解剖後の汚染除去
 - ① 術衣などディスポーザブルの物は焼却廃棄する。
 - ② 焼却できないものは1% SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理し、感染ごみとして廃棄する。
 - ③ 剖検台など固定されている物は、1N 水酸化ナトリウム溶液または10%次亜塩酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いする。

2. 剖検後の遺体よりの感染防御

- (1) 葬儀担当者に、ご遺体に触れるとき手袋の着用が望ましいことを指導する。
- (2) ご遺族には、お棺をあけてのお別れをしない等の注意をする。

3. 脳の処理

- (1) 凍結用組織は、ドライアイスの入った容器内で凍結し、さらにその容器を二重にし、生化学・遺伝子検索可能施設に送る。
- (2) 脳は1週間以上のホルマリン固定後、水洗をせず、剖検と同じ防御下で、切り出しを行う。
- (3) 検索必須部位として、海馬・後頭葉・基底核・視床・小脳・延髄を、5mm厚で、プラスチックカセットに入れ、90%ギ酸で1時間処理する。
- (4) 処理後はWHO/CCDの勧告に従い、通常標本と同様にとり扱う。

4. 通常剖検後、プリオン病と診断された症例への対応

状況をCJDサーベイランス委員会に報告後、個別に対応する。