

- type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 2010, (in press)
- 2) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrP^{res} in sCJD-MM1. *Am J Pathol* 2010, (in press)
 - 3) Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2010, (in press)
 - 4) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 2010, (in press)
 - 5) Tsukui K, Iwasaki Y, Nagaoka M, Tadokoro K. Detection of RNA in the plasma of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straüssler syndrome and other non-transmissible spongiform encephalopathy brain disorders. *Microbiology Insight* 3 : 27-36, 2010
 - 6) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 吉田眞理, 橋詰良夫. 全脳型で長期の経過を示した MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. *神経内科* 72 : 413-418, 2010
 - 7) 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
 - 8) Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Murakami N, Sobue G. An autopsied case of panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene at codon 232 and type 1 prion protein. *Neuropathology* 29 : 727-734, 2009
 - 9) Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Straüssler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 111 : 606-609, 2009
 - 10) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 祖父江元, 橋詰良夫. 剖検例からみた孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討. *臨床神経* 49 : 463-467, 2009
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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) 三室マヤ, 新堂晃太, 伊藤伸朗, 岩崎 靖, 吉田眞理, 葛原茂樹, 橋詰良夫. MRI FLAIR 像著明高信号域に一致して粗大空胞を認めた MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 49 回日本神経病理学会総会, 東京, 2008.5.22
- 4) 横井風児, 岩崎 靖, 吉田眞理, 橋詰良夫. 幻視で発症し異常行動が強く 1 年後よりミオクロヌスが出現した全経過 1 年 5 ヶ月の 74 歳女性例. 第 49 回日本神経病理学会総会, 東京, 2008.5.22
- 5) 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
- 6) 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 プリオン研究会, 新得, 2008.8.30
- 7) 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
- 8) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床経過に関する検討. 第 106 回日本内科学会総会, 東京, 2009.4.11
- 9) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病における大脳新皮質病変の検討. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009.5.22
- 10) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的スペクトラム. 第 50 回日本神経病理学会総会, 高松, 2009.6.6
- 11) 酒井竜一郎, 出井里佳, 岩井克成, 空野謙次, 吉田眞理, 橋詰良夫, 岩崎 靖. 病理解剖により移植硬膜を同定しえたプリオン病の剖検例. 第 124 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2009.6.27
- 12) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的スペクトラム. 2009 プリオン研究会, 蔵王, 2009.8.29
- 13) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 川上 治, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. 全脳型を呈した全経過約 2 年の MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 1 回日本神経病理学会東海北陸地方会, 金沢, 2009.10.3
- 14) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病剖検例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の検討. 第 14 回神経感染症学会総会, 宇都宮, 2009.10.17
- 15) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院における無動性無言状態のプリオン病患者の治療に関する検討. 第 107 回日本内科学会総会, 東京, 2010.4.11
- 16) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 家田俊明, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. プリオン蛋白遺伝子コドン 180 変異を伴う Creutzfeldt-Jakob 病の長期経過例. 第 51 回日本神経病理学会総会, 東京, 2010.4.23
- 17) 加藤博子, 安藤哲朗, 川上 治, 杉浦 真,

- 吉田眞理, 橋詰良夫, 岩崎 靖, 北本哲之. 急速に進行し, ミオクローヌス, PSD を認めた孤発性 CJD MM2 皮質型と MM1 型の合併が疑われた 1 例. 第 51 回日本神経病理学会総会, 東京, 2010.4.23
- 18) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的スペクトラム. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.21
- 19) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 家田俊明, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. プリオン蛋白遺伝子コドン 180 変異を伴うクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 127 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2010.6.26
- 20) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases 2010, Sapporo, 2010.7.24
- 21) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. PRION 2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 22) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. XVIIth International Congress of Neuropathology, Salzburg, 2010.9.11-15
- 23) Tsukui K, Iwasaki Y, Nagaoka M, Tadokoro K. Detection of a common RNA in the plasma of patients with different neurodegenerative diseases. XVIIth International Congress of Neuropathology, Salzburg, 2010.9.11-15
- 24) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院における無動性無言状態のプリオン病患者の治療に関する検討. 第 15 回日本神経感染症学会総会, 福島, 2010.10.8

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

プリオン病の早期診断に向けた画像、バイオマーカーの活用

研究分担者：湯浅 龍彦	鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科
研究協力者：藤田 浩司	徳島大学病院神経内科
研究協力者：原田 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学
研究協力者：佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター
研究協力者：山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
研究協力者：調 漸	長崎大学保健・医療推進センター
研究協力者：佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学
研究協力者：志賀 裕正	あおば脳神経外科
研究協力者：三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
研究協力者：長田 乾	秋田県立脳血管研究センター神経内科
研究協力者：前田 哲也	秋田県立脳血管研究センター神経内科
研究協力者：村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所
研究協力者：坂井 健二	金沢大学附属病院神経内科
研究協力者：高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
研究協力者：岩崎 靖	小山田記念温泉病院神経内科

研究要旨

本研究では Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断法および病態評価法の開発を目指した。まず実地臨床に資するために、画像診断支援事業の運用を開始した。次に、MR spectroscopy の経時的变化を解析し、Cho/NAA 比が進行評価の指標として有用であること、CJD 患者脳で乳酸が上昇していることを示した。最後に、CJD で抗グルタミン酸受容体抗体の上昇を確認し、本抗体測定が診断に寄与しうること、及び CJD の病態に免疫学的機序が関与している可能性を示した。

A. 研究目的

画像及び biomarker を用いたプリオン病、特に Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断法および病態評価法の開発を目的に、以下の3点を課題とした。

1. 画像診断支援事業の開始・運用
2. CJD 病変評価における MR spectroscopy (MRS)の有用性評価
3. CJD における抗グルタミン酸受容体 (glutamate receptor : GluR)抗体の解析

B. 研究方法

1. 画像診断支援事業

プリオン病画像小委員会【委員長：湯浅龍彦、委員：上記研究協力者(但し高橋幸利、岩崎靖は除く)】と水澤英洋班長による議論を踏まえ、サーベイランス委員会画像担当である原田雅史委員を窓口として開始した。

2. MRS

対象は孤発性 CJD 2例(ほぼ確実1例、確実1例)。3 Tesla MR 装置(Signa 3T HDx ; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)

にて MRS を施行、NAA(神経細胞の指標)、Cr、Cho(細胞増加の指標)、lactate を測定した。

3. 抗 GluR 抗体

対象は CJD 13 例、ALS 10 例、非炎症性てんかん 19 例、健常者 13 例とした。血清・髄液の抗 GluR 抗体価を ELISA で測定した。GluR ζ 1(NR1) N 末及び C 末、GluRe2(NR2B) の N 末、C 末、及び transmembrane regions 間の細胞外ドメイン(TM3-4)のペプチドを作成し抗原として用いた。

(倫理面への配慮)

当該施設倫理委員会の承認を取得した。

C. 研究結果

1. 2009 年に画像診断支援事業を開始した。
サーベイランス委員会(画像担当)の徳島大学放射線科原田雅史委員に画像の DICOM データを CD-R などで送付して頂くと、プリオン病画像小委員会における検討を経て、画像診断をお返しするものである。これまでに複数のコンサルトを受けた。
2. 孤発性 CJD 2 例で Cho/NAA 比が経時的に上昇した。また、経過を通じて乳酸が陽性であった。
3. CJD では GluRe2 の C 末及び TM3-4 に対する血清中の抗体が疾患対照に比して有意に上昇していた。髄液の抗体は CJD で上昇していたが疾患対照との有意差はなかった。

D. 考察

プリオン病診断には MRI が有用との知見が集積されているが、プリオン病は稀な疾患であることから、臨床での画像診断には困難を伴うことも多いと考えられる。本研究を基に開始された画像診断支援事業は、そういった診断困難例の評価に活用されつつある。

次に MRS の解析から、Cho/NAA 比は神経細胞脱落とグリオシスの進行を反映する指標として有用と考えられた。また、乳酸高値からグリア細胞による乳酸代謝の障害が示唆された(J Neurol, 校正中)。

最後に、本研究では CJD における抗 GluR 抗体上昇を確認した。プリオン病ではこれまでに複数の自己抗体が報告されている。例えば CJD における抗 axonal filaments 抗体、BSE における抗 Acinetobacter 抗体、抗 glial fibrillary acidic protein(GFAP)抗体などである。本研究の結果は、プリオン病において免疫学的あるいは自己免疫的反応が生じているという概念の更なる傍証となる。ただし、これら自己抗体がどのようにして産生されるかは不明である。

E. 結論

DWI・MRS などの画像、血清抗 GluR 抗体等のバイオマーカーがプリオン病の早期診断、病態評価に寄与する可能性を示した。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images : a multi-vendor multi-institutional study. Magn Reson Med Sci 6 : 133-137, 2007
- 2) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR ζ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. Epilepsia 46 : 152-158, 2005

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2008/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 志賀裕正. 特殊な病型の Creutzfeldt-Jakob 病画像. 神経内科. 69 : 316-322, 2008
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 藤田浩司, 志賀裕正, 佐々木真理, 町田明, 長田 乾, 原田雅史, 湯浅龍彦. 検査所見-画像:MRI, PET, SPECTと脳波-. In : 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」・編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版株式会社, 96-105, 2010
- 7) Fujita K, Nakane S, Harada M, Izumi Y, Kaji R. Diffusion tensor imaging in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79 : 1304-1306, 2008

2. 学会発表

- 1) 藤田浩司, 原田雅史, 佐々木真理, 梶 龍兒, 湯浅龍彦. 画像所見を含む孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の早期診断基準案. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009. 5.20-22

- 2) 藤田浩司, 原田雅史, 島谷佳光, 佐々木真理, 湯浅龍彦, 梶 龍兒. Creutzfeldt-Jakob 病における新規 MRI の役割. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5. 20-22
- 3) 藤田浩司, 原田雅史. シンポジウム 1 プリオン病の疫学から治療まで. プリオン病の画像診断. 第 15 回日本神経感染症学会総会, 福島, 2010.10.8-9
- 4) Fujita K, Nakane S, Harada M, Izumi Y, Yuasa T, Kaji R. Diffusion tensor imaging in patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting, Seattle, WA, 2009.4.25-5.2
- 5) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Glia and neuron monitored *in vivo* by high-field MR spectroscopy in CJD. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases (AOSPD 2010), Sapporo, 2010.7.24-25
- 6) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Temporal evolution of Creutzfeldt-Jakob disease monitored by 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy. PRION 2010, Salzburg, 2010.9.8-11

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

体内埋め込み型微量注入器具を用いた ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する検討

分担研究者：山田 達夫 福岡大学医学部神経内科学

研究協力者：坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨

プリオン病治療のターゲットと考えられる、異常プリオン蛋白の蓄積を防ぐ効果的薬剤および投与法の検討において、ペントサンポリサルフェート(PPS)の脳室内持続投与に注目した。この方法により、スクレイピー感染マウスモデルで延命効果が認められた。倫理委員会の承認を経てヒトプリオン病、11例に同治療を行った。病型は孤発性 CJD 6例、硬膜移植後 CJD 2例、家族性 CJD(GSS 1例)3例で、これまで9例が亡くなり、2例が長期生存している。治療開始からの経過は4~65ヶ月で、治療前の modified Rankin Scale(mRS)は2-5で、現在は全例5-6になり症状は進行した。周術期の問題はなく、経過中に血液データの異常はみられなかった。手術後3ヶ月以降に全例に硬膜下水腫が認められた。治療開始後5年以上の長期生存例もあり、延命効果の可能性があり、6例の剖検脳から治療効果の検討中。PPS 脳室内持続投与は、安全で長期治療にも耐えうる治療法であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法のプロトコールを確立し、本邦のプリオン病患者に応用して同治療の安全性と患者の生命予後改善への効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

プリオン病の診断は、WHO の診断基準に従った。治療法は、まず体内埋め込み型微量注入器具(Archimedes® 20 ml reservoir, Codman Inc.)を腹部皮下に留置し、同時に脳室内カテーテルの留置手術を施行。その後、カテーテルを通じ PPS の持続投与を行った(維持濃度は120 μ g/kg/day)。薬剤注入は定期的に腹部より注入器具に補充し、長期の治療効果の評価、副作用の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

患者、患者家族に十分に説明し、理解の上で同意された患者にのみ本治療研究は実施された。人権保護の立場から、安全確保に充分配慮し、患者のプライバシー保護に充分配慮を行った。同意が得られない場合も差別なく疾患に必要な治療を行うことを原則とした。

C. 研究結果

11例のプリオン病患者に対して施行された(表)。この11例の病型は孤発性 CJD 6例、硬膜移植後医原性 CJD が2例、家族性 CJD(GSS 1例を含む)が3例。治療開始からの経過は4~65ヶ月で、治療前の mRS は3.5(2-5)で、現在は5.8(5-6)で症状の進行がみられた。11例中9例が死亡し、治療開始から24.7(4-65)ヶ月であった。周術期の問題はなく、手術後3ヶ月以降全例に硬膜下水

腫が出現した。これらは無症候性であった。経過中、血算、生化学、凝固能の異常は認められなかった。

D. 考察

同治療により、明らかな機能改善効果は示せなかったが、5例が治療後2年以上の生存を示し、生命予後改善効果の可能性を示唆した。副作用の検討から、硬膜下水腫以外には大きな問題はなく、PPS脳室内持続投与法は、長期治療に耐える、安全性の高い治療法であると考えられた。今後6例の剖検脳のプリオン蛋白蓄積の定量的検討の結果が待たれる。

E. 結論

本研究は、脳血液関門を通過しない薬剤の中枢内への投与方法開発としての意味と、プリオン病に対する臨床効果およびPPS治療の安全性の検討という2つの意味がある。本研究の成果は今後、プリオン病患者の生命予後改善効果のある治療法として発展することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2008/4/1~2011/3/31発表)

1. 論文発表

- 1) Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta. Neurol. Scand* 121 : 127-130, 2010
- 2) 堂浦克美, 片岡泰文, 工藤幸司, 坪井義夫, 志賀裕正, 佐々木健介, 長谷部理絵, 堀内基広, 佐藤克也. プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事

業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成19年度~21年度総括研究報告書 1-18, 2010

- 3) 堂浦克美, 片岡泰文, 工藤幸司, 坪井義夫, 佐々木健介, 堀内基広, 佐藤克也. プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成21年度総括研究報告書 1-11, 2010
- 4) 工藤幸司, 佐々木健介, 坪井義夫, 堂浦克美, 岡村信行, 古本昭三, 谷内一彦. 異常型プリオン蛋白検出プローブの開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成21年度総括研究報告書 30-35, 2010
- 5) 坪井義夫, 山田達夫. プリオン病に対する体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成21年度総括研究報告書. 41-43, 2010
- 6) 坪井義夫. IX. 神経・筋 プリオン病. 内科疾患の診断基準病型分類・重症度. *臨床雑誌内科* 105(6) : 1357-1361, 2010
- 7) 坪井義夫, 田中美紀, 山田達夫. 第1部プリオン病. II ヒト・プリオン病治療の現状. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 編集: 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」. 金原出版株式会社 176-187, 2010
- 8) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate; Clinical trial against prion disease. *Neuropathology* 29(5) : 632-636, 2009

- 9) 坪井義夫, 片岡泰文, 堂浦克美. 医療従事者・研究者の針刺し損傷時の対応に対する試案. プリオン病感染予防ガイドライン 2008年版 152-157, 2009
- 10) 山田達夫, 坪井義夫. 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する検討. 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年度総括・分担研究報告書 85-88, 2009
- 11) 工藤幸司, 佐々木健介, 坪井義夫, 堂浦克美, 岡村信行, 古本昭三, 谷内一彦. 異常型プリオン蛋白検出プローブの開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成20年度総括研究報告書 24-27, 2009
- 12) 坪井義夫, 山田達夫. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成20年度総括研究報告書 28-30, 2009
- 13) 堂浦克美, 坪井義夫. 海外で実施されている治験に関する調査分析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成20年度総括研究報告書 31-33, 2009
- 14) 坪井義夫, 山田達夫. プリオン病の治療研究: 体内埋め込み型ポンプを用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成19年度総括研究報告書 31-33, 2008
- 15) 坪井義夫, 片岡泰文, 堂浦克美. 医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成19年度総括研究報告書 44-49, 2008
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 坪井義夫, 山田達夫. 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する検討. 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19年度総括・分担研究報告書 132-135, 2008
- 19) 坪井義夫, 山田達夫. 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する検討. 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17~19年度総合研究報告書 81-86, 2008

2. 学会発表

- 1) 山田達夫, 坪井義夫, 三嶋崇靖, 樋口正晃, 津川 潤. 髄液中の14-3-3蛋白, Tau蛋白が高値を示した免疫介在性脳症. 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」, 「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」平成22年度班会議, 東京, 2011.1.17
- 2) 坪井義夫, 山田達夫, 尾畑十善, 小野澤里衣子, 佐々木健介, 岩城 徹. 血清抗NH₂-terminal of alpha-enolase (NAE) 抗体陽性の一側性 Creutzfeldt-Jakob

- disease の臨床, 病理学的検討. 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 21 年度班会議, 東京, 2010.1.18
- 3) 尾畑十善, 坪井義夫, 井上展聡, 馬場康彦, 山田達夫. 左手失行と半側空間無視を呈した一側性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD) の 1 例. 第 185 回日本神経学会九州地方会, 福岡大学医学部, 2009.3.28
- 4) 石原健司, 菊池雷太, 山崎貴博, 杉江正行, 河村 満, 坪井義夫, 佐々木健介, 中野今治. 人工硬膜移植 25 年後に発症しペントサン硫酸治療を受けた CJD 剖検例. 第 50 回日本神経病理学会総会, 高松, 2009.6.4-6
- 5) 坪井義夫. 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法: 長期生存例の経過と分析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」平成 21 年度班会議, 東京, 2009.12.4
- 6) 樋口正晃, 坪井義夫, 高野浩一, 藤見恒平, 佐々木健介, 山田達夫. クロイツフェルトヤコブ病患者の MRI と病理所見の比較. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 7) 徳田隆彦, 笠井高士, 石神紀子, 中川正法, 坪井義夫. CJD 患者髄液中では α -synuclein の断片ペプチドが増加している. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 8) 坪井義夫, 山田達夫, 堂浦克美. プリオン病ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法. 第 49 回日本神経病理学会総会シンポジウム II, タワーホール, 船堀, 2008.5.20-22
- 9) 坪井義夫, 田中美紀, 岡村信行, 志賀裕正, 堂浦克美, 本田裕之, 佐々木健介, 山田達夫. BF-227 を用いたプリオンアミロイドイメージング-Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病における画像と病理の対比-Prion Symposium 2008 文部科学省「人獣共通感染症研究クラスター」支援事業, 十勝, 北海道サホロリゾート, 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

わが国のプリオン病のサーベイランス結果(1999~2010年)

研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)

研究分担者：坂井 健二 金沢大学附属病院神経内科

研究要旨

わが国における現行の CJD サーベイランスは 1999 年 4 月より開始された。2010 年 8 月までに 2005 例の情報が収集され 1552 例がプリオン病と判定された。孤発性 CJD 1192 例(76.8%)、遺伝性プリオン病 271 例(17.5%)、硬膜移植後 CJD(dCJD) 83 例(5.3%)、変異型 CJD(vCJD) 1 例(0.1%)、分類不能 CJD 5 例(0.3%)で、人口 100 万人対の罹患率は 1.01 人/年だった。遺伝性プリオン病では V180I 変異が最も多く、dCJD は過去の調査で確認された症例を加えると 141 例となった。dCJD の発生は減少傾向にあるが持続している。vCJD は英国への滞在歴がある 1 例が 2005 年に確認されたのみであった。

A. 研究目的

わが国のプリオン病では、硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)が多発し、ウシ海綿状脳症(BSE)関連の変異型 CJD も確認されている。サーベイランスデータに基づき、わが国におけるヒトプリオン病の発症動向を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2010 年 8 月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会では 2005 例の情報が収集され検討が行われた。検討の結果、プリオン病と判定された症例を対象とし、その内訳や発症状況を検討した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1552 例がプリオン病と判定された。その内

訳は、孤発性 CJD(sCJD) 1192 例(76.8%)、遺伝性プリオン病 271 例(17.5%)、硬膜移植後 CJD(dCJD) 83 例(5.3%)、変異型 CJD(vCJD) 1 例(0.1%)、分類不能 CJD 5 例(0.3%)だった(図 1)。

人口 100 万人対の罹患率は 1.01 人/年、プリオン病全体の剖検率は 19.2%であった。sCJD におけるコドン 129 多型の分布は Met/Met 94.5%、Met/Val 4.9%、Val/Val 0.7%で、Parchi 分類では 49 例が検討されており、MM1 31 例、MM2 7 例、MM1+2 5 例、MM2+1 1 例、MV2 3 例、VV2 2 例で、MV1 と VV1 はなかった。遺伝性プリオン病では V180I が 43.5%と最も多く、P102L 18.8%、E200K 14.8%、M232R 14.8%の順であった。dCJD は 83 例が確認されたが、過去の調査で確認された症例を加えると 141 例となった。vCJD は英国に滞在歴がある 1 例が 2005 年に確認されたが、その後は確認されていない。

D. 考察

わが国におけるプリオン病の特徴として、sCJD での非典型例は MM2 が多くを占めて

いること、dCJD の症例が多いこと、遺伝性プリオン病の変異の分布がヨーロッパと比較して著しく異なっていることがあげられる¹⁾。dCJD については、発生は減少傾向にあるが発生が持続している。プリオン病の剖検率は低く、その向上が必要である。

E. 結 論

1999年4月からのCJDサーベイランスで1552例がプリオン病と判定された。dCJDの発生は減少傾向にあるが持続している。vCJDは英国滞在歴のある1例目以外に新規に確認された症例はない。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 2) Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease : a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis* 43 : 340-346, 2006
- 3) Avrahami D, Gabizon R. Age-related alterations affect the susceptibility of mice to prion infection. *Neurobiol Aging*, (in press)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2008/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M, Sadakane A, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger L. Update : Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts-Japan, 1979-2008. *MMWR* 57 : 1152-1154, 2008
- 2) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 15 : 265-271, 2009
- 3) 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* 29 : 609-618, 2009
- 4) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology* 29 : 625-631, 2009
- 5) Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, Wate R, Nakano S, Ito H, Yamada M, Kitamoto T, Nakamura Y, Matsumoto S, Kusaka H. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuropathology* 29 : 713-719, 2009
- 6) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N,

- Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 7) 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
- 8) 佐村木美晴, 森永章義, 野崎一朗, 篠原もえ子, 浜口 毅, 石田千穂, 山田正仁. 硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例: 二次感染予防の観点から. *治療学* 42 : 106-108, 2008
- 9) 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 : 537-539, 2008
- 10) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 医原性プリオン病. *神経内科* 68 : 17-22, 2008
- 11) 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). In: 鈴木則宏・編. 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 6 神経疾患. 東京, 日本医事新報社 136-145, 2008
- 12) 浜口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. In: 永井良三(監修). 看護に役立つ疾患・症候事典, 東京, メジカルフレンド社 572-574, 2008
- 13) 北本哲之, 山田正仁. <シンポジウム 11> プリオン病の最新トピックス オーバービュー. *臨床神経* 49 : 935, 2009
- 14) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *精神科治療学* 24 : 1345-1350, 2009
- 15) 篠原もえ子, 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病. *化学療法の領域* 25 : 81-90, 2009
- 16) 山田正仁, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 北本哲之, 中村好一, 佐藤 猛, 水澤英洋. <シンポジウム 11>プリオン病の最新トピックス プリオン病サーベイランスの現状と成果. *臨床神経* 49 : 939-942, 2009
- 17) 山田正仁. プリオン病: 感染予防と治療法開発. *神経治療学* 26 : 767-772, 2009
- 18) 山田正仁. PrP 遺伝子. In: 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨, 編. 医学大辞典 第 2 版, 東京, 医学書院 2297, 2009
- 19) 山田正仁. プリオン. In: 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨, 編. 医学大辞典 第 2 版, 東京, 医学書院 2475, 2009
- 20) 山田正仁. プリオン病. In: 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨, 編. 医学大辞典 第 2 版, 東京, 医学書院 2475-2476, 2009
- 21) 山田正仁. プリオン病. In: 浦上克哉, 編. 大内尉義, 監. 老年医学の基礎と臨床 II 認知症学とマネジメント, 東京, ワールドプランニング 141-150, 2009
- 22) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. In: 小川 聡, 編. 内科学書 改訂第 7 版(全 7 冊)第 6 巻 血液・造血期疾患, 神経疾患(部門編集: 小澤敬也, 祖父江 元), 東京, 中山書店 272-276, 2009
- 23) 坂井健二, 山田正仁. 目で見る症例: Creutzfeldt-Jakob. *内科* 105 : 691-695, 2010
- 24) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *JOHNS* 26 : 1813-1817, 2010
- 25) 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. In: 金澤一郎・永井良三・編. 今日の診断指針 第 6 版, 東京, 医学書院 662-664, 2010
- 26) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. In: 田村 晃・松谷雅生・清水輝

夫・編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第3版, 東京, メジカルビュー 388-389, 2010

- 27) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In : 厚生労働省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」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 16-21, 2010
- 28) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病)－臨床病型の特徴と診断のポイント－: MM2 視床型と皮質型. In : 厚生労働省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」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 112-118, 2010
- 29) 山田正仁. プリオン病. In : 松田博史, 朝田 隆, 編. 認知症の画像診断 改訂第2版, 大阪, 永井書店 294-307, 2010

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Nakamura Y. CJD surveillance in Japan. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group, Riga, 2008.5.29-31
- 2) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Medical procedures and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : analyses with the Japanese CJD surveillance. PRION 2008, Madrid, 2008.10.8-10
- 1) Sanjo N, Shiga Y, Sato T, Yuasa T, Nakamura K, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. MRI evidence of early cerebellar involvement in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jacob disease. Prion 2009, Thessaloniki, 2009.9.23-25
- 2) Shiga Y, Nakamura Y, Hisanaga K, Yamada M, Mizusawa H. Potential risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. The 61st Annual Meeting of American Academy of Neurology, Seattle, 2009.4.25-5.5
- 3) Yamada M, Nakamura Y. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Stockholm, 2009.6.4-5
- 4) Yamada M, Nakamura Y, Takumi I. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Rotterdam, 2010.6.17-18
- 5) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asia-Oceania Symposium on Prion Disease, Sapporo, 2010.7.24-25
- 6) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human Prion Disease in Japan. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 7) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamanaka H, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamada

- M, Mizusawa H, Kitamoto T, McGlade A, Collins S, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive Human Prion Detection in Cerebrospinal Fluids by Real-time Quaking-Induced Conversion. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 8) Ohara M, Sanjo N, Hizume M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shiga Y, Satoh K, Satoh T, Shirabe S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Genetic Prion Disease in Japan, An Analysis Based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 9) 浜口 毅, 篠原もえ子, 野崎一郎, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 山田正仁. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病における医療行為の実態. 第49回日本神経学会総会 2008, 横浜, 2008.5.15-17
- 10) 野崎一郎, 浜口 毅, 篠原もえ子, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 葛原茂樹, 黒田重利, 村井弘之, 村上繁雄, 立石 潤, 山田正仁. わが国におけるプリオン病の発症状況. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 11) 浜口 毅, 篠原もえ子, 野崎一郎, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 山田正仁. シンポジウム II プリオン病. 最近のトピックス. 医療行為に伴う医原性CJDの危険性. 第49回神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2008.5.20-22
- 12) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一郎, 北本哲之, 佐藤 猛, 中村好一, 水澤英洋. シンポジウム II プリオン病. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の疫学. 臨床. 病理. 第49回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2008.5.20-22
- 13) 野崎一郎, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況. 最近 9 年間のサーベイランスデータ. Prion Symposium 2008, 北海道, 2008.8.29-30
- 14) 志賀裕正, 久永欣哉, 中村好一, 山田正仁, 水澤英洋. 東北地方の Creutzfeldt-Jakob 病の発症状況について. Prion Symposium 2008, 北海道, 2008.8.29-30
- 15) 坂井健二, 野崎一郎, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一郎, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況: 最近 10 年間のサーベイランスデータ. 2009 年プリオン研究会, 蔵王, 2009.8.29-30
- 16) 中村好一, 定金敦子, 名越 究, 山田正仁, 水澤英洋. わが国におけるプリオン病の現状. 第19回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009.1.23-24
- 17) 野崎一郎, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋, 佐藤 猛, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 太組一郎, 調 漸, 立石 潤, 山田正仁. プリオン病若年発症例の検討. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009.5.20-22
- 18) 山田正仁, 野崎一郎, 浜口 毅, 篠原もえ子, 北本哲之, 中村好一, 佐藤 猛, 水澤英洋. <プリオン病の最新トピックス> プリオン病サーベイランスの現状と成果. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009.5.20-22
- 19) 山田正仁. <シンポジウム 神経アミロイドーシスの病態解析と新たな治療法の

開発>プリオン病—感染予防と治療法開発— 第 27 回日本神経治療学会総会, 熊本, 2009.6.11-12

- 20) 坂井健二, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

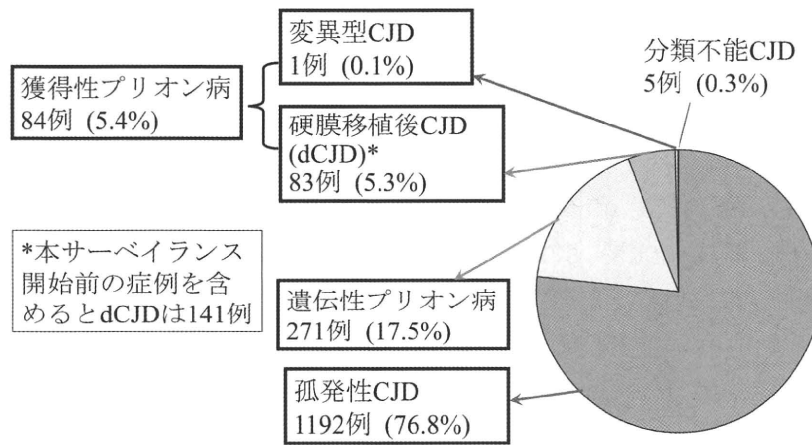


図1 現行のサーベイランスシステムによって同定されたプリオン病 1552 例の診断分類 (1999年4月から2010年8月)

本邦の家族性プリオン病の特徴、およびリスク保有可能性者のフォロー

研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

研究要旨

我が国の遺伝性プリオン病の特徴と欧米との違いを比較検討し、髄液所見や病理所見と臨床所見を統計解析したところ、罹病期間に関する解析では、髄液バイオマーカーである 14-3-3 蛋白や tau 蛋白は遺伝性プリオン病の病勢、罹病期間をある程度反映しているものと思われた。発症年齢に関連する因子としては髄液中の異常プリオン蛋白の陽性率に相関が疑われた。剖検の切片の解析から、プラーク型沈着タイプはシナプス型沈着タイプに比べて発症年齢が若く、進行が遅かった。また、現在フォロー中の脳外科手術後のリスク保因可能性者にはプリオン病発症者は確認されなかった。

A. 研究目的

脳外科手術における「CJD 2 次感染リスク保有可能性者」(我が国第 1 事例)に関し、フォローアップ調査を行い、わが国の遺伝性プリオン病の各病型に特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1. リスク保有可能性者のフォロー

当該病院通院中の症例の診察をした。

2. 我が国の遺伝性プリオン病の特徴

CJD サーベイランス委員会においてプリオン病と判定された患者のデータと、保存髄液が残っている症例で 14-3-3 蛋白、tau 蛋白、QUIC 法による髄液中の異常プリオン蛋白の有無について新規に測定し、臨床症状、病理所見などを比較した。

(倫理面への配慮)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある金沢大学医学部倫理審査委員会の審査承認を受けている。

C. 研究結果

1. リスク保有可能性者のフォロー

記銘力低下を訴える症例はアルツハイマー病であった。その他にプリオン病の発症を疑わせるリスク保有可能性者はいなかった。

2. 我が国の遺伝性プリオン病の特徴

プリオン病と判定された 1323 例のうち遺伝性プリオン病と診断されたのは 215 例であった(表 1)。各々の特徴を表 2 に、髄液バイオマーカーのデータを表 3 に纏めた。

D. 考 察

今後は全ての事例のリスク保有可能性者はインシデント委員会でフォローされる。

遺伝性プリオン病に関しては、我が国特有とされている codon105、232、180 を合計すると 125 例と半数以上であり臨床的にも興味深い特徴を有していた。

E. 結 論

わが国の遺伝性プリオン病で特徴的なタイプは臨床症状、検査所見においてユ

ニークな特徴を有している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2008/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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(4) : 329-335, 2008
- 2) 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
- 3) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病・遅発性ウイルス感染症. 神経疾患最新の治療 小林祥泰 水澤英洋編. 南江堂, pp132-137,
- 4) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病 一本邦の特徴と診断のポイント. 臨床神経学 50(5) : 287-300, 2010
- 5) 三條伸夫, 水澤英洋. 神経診察法の基本とピットフォール 認知機能. クリニカル・ニューロサイエンス 28(10) : 1092-1093, 2010
- 6) 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13) プリオン病. 臨床放射線 55 巻臨時増刊号, 1523(223)-1539(239)
- 7) Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Yosikazu Nakamura, Takeshi Sato, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Fumio Moriwaka, Yusei Shiga, Yoshiyuki Kuroiwa, Masatoyo Nishizawa, Shigeki Kuzuhara, Takashi Inuzuka, Masatoshi Takeda, Shigetoshi Kuroda, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Jun Tateishi, Ichiro Takumi, Susumu Sirabe, Masafumi Harada, Masahito Yamada. Prospective 10-years

surveillance for human prion diseases in Japan. Brain 133(10) : 3043-3057, 2010

- 8) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋, プリオン病画像小委員会. 脳外科手術によるCJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. CI 研究 31(4) : 233-239, 2010

2. 学会発表

- 1) 三條伸夫. 医療行為によるプリオン病感染の危険性. 平成 19 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. 東京, 2008.2.8
- 2) 坂井健二, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調漸, 太組一郎, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況 : 最近 10 年間のサーベイランスデータ. Prion Symposium 2009. 宮城, 2009.8.29-30
- 3) Sanjo N, Shiga Y, Sato T, Yuasa T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. MRI evidence of early cerebellar involvement in dura mater graft-associated Creutzfeldt- Jakob disease. Prion 2009, Chalkidiki, Greece, 2009.9.23-25
- 4) 三條伸夫, 久保寺隆行, 渡邊睦房, 石橋哲, 横田隆徳, 水澤英洋. 遺伝性プリオン病(GSS P105L)類似の臨床症状を呈した家族性アルツハイマー病(PSEN : I143T)の臨床像. 第 29 回日本認知症学会総会, 名古屋, 2010.11.5-7
- 5) Maya Ohara, Nobuo Sanjo, Ichiro Nozaki, Tsuyosi Hamaguchi, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yusei Shiga,

- Katsuya Satoh, Takeshi Satoh, Susumu Shirabe, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Genetic Prion disease in Japan, An analysis based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. Prion 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 6) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asia Oceania Symposium on Prion Disease 2010, Sapporo, 2010.7.24-25
- 7) 沼沢祥行, 新谷周三, 三木一徳, 石原正一郎, 堀 匠, 三條伸夫, 水澤英洋. 孤発性

Creutzfeldt-Jakob病7例における臨床診断の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22

- 8) 坂井健二, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22

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 各国別遺伝性プリオン病患者数

	総プリオン患者数	遺伝性プリオン患者数
オーストラリア	215	22 (10.2%)
オーストリア	90	13 (14.4%)
カナダ	189	16 (8.5%)
フランス	938	84 (9.0%)
ドイツ	900	68 (7.6%)
イタリア	662	115 (17.4%)
オランダ	142	3 (2.1%)
スロバキア	59	41 (69.5%)
スペイン	429	44 (10.3%)
スイス	85	1 (1.2%)
英国	732	48 (6.6%)
EUROCID参加国全体	4,441	455 (10.2%)
日本	1,323	215 (16.3%)

Kovácsら(2005)

表2 わが国の遺伝性プリオン病の特徴

mutated codon	102	105	178	180	200	203	208	232	180 232	Insertion	その他
例数	38	5	4	88	37	2	1	32	1	3	6
%	17.20%	2.30%	1.90%	40.90%	16.70%	0.90%	0.50%	14.90%	0.50%	1.40%	2.60%
発症 年齢	53.7	41.0	57.8	76.3	58.4	73.0	74.0	65.0	73.0	49.7	
罹病期間(月)	4.5	11	1.2	1.9	1.1	0.8	2.8	1.7	2.3	2.1	
無動性無言までの期間(月)	2.3	9.4	—	0.8	0.3	0.4	0.3	0.5	0.1	0.7	
ミオクローヌス	31.40%	20.00%	75.00%	48.10%	88.60%	100%	100%	86.70%	100%	33.30%	
PSD	22.60%	0%	0%	11.60%	91.70%	100%	100%	64.50%	0%	66.70%	
MRI (DWI)	37.50%	0%	0%	100%	93.80%	100%	100%	86.20%	100%	50.00%	
129MM	28	0	3	65	34	2	1	29	1	2	1
129MV	3	4	1	20	0	0	0	2	0	0	0
possibility of FH (defined)	57.1(84.2)%	60(80)%	50.0%	6.8%	51.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	100.0%

表3 主な遺伝性プリオン病の髄液バイオマーカーと病理所見

Mutated codon	P102L	P105L	V180I	E200K	M232R (rapid)	M232R (slow)
14-3-3 定性 (%)	2/8(25)	0/2 (0)	40/57(70.1)	13/15(86.6)	6/11(54.5)	4/5(80.0)
14-3-3 定量 (µg/ml)	448.6±792.3	397.0±561.4	2304±3275	3523±3239	1170±1126	1730±1200
total tau 定量 (pg/ml)	2198±3111	711±214	4044±5628	11985±16863	15184±18117	4311±3128
PrP ^{sc} positive by QUIC (%)	4/4(100)	NE	1/5(20)	1/2(50)	1/2(50)	1/1(100)
age at onset	54.4±12.1	41.6±8.0	76.6±7.4	58.6±9.6	67.2±6.7	57.3±20.0
duration (death) (months)	53.1±31.5	132±74.2	21.5±17.6	12.5±11.3	19.8±26.0	19.8±26.0
duration (akinetic mutism) (months)	27.9±27.8	113±10.6	10.1±6.8	3.1±2.6	2.8±1.7	17.7±3.7
PrP ^{sc} deposition	plaque	plaque	synaptic	synaptic	synaptic	plaque
PrP ^{sc} immunoreactivity	++	++	equivocal	++	++	++
spongiosis	+	-	+++	+	+	+

症例数の少ない変異例と髄液測定ができなかった変異例は除外した。