

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 患者の性・発病年の分布

		男	女	計
発病年	-1995	7 ( 1 )	12 ( 1 )	19 ( 1 )
	1996	3 ( 0 )	5 ( 1 )	8 ( 0 )
	1997	7 ( 1 )	24 ( 2 )	31 ( 2 )
	1998	22 ( 3 )	34 ( 4 )	56 ( 3 )
	1999	31 ( 4 )	54 ( 6 )	85 ( 5 )
	2000	46 ( 6 )	56 ( 6 )	102 ( 6 )
	2001	54 ( 8 )	61 ( 6 )	115 ( 7 )
	2002	46 ( 6 )	49 ( 5 )	95 ( 6 )
	2003	45 ( 6 )	67 ( 7 )	112 ( 7 )
	2004	57 ( 8 )	67 ( 7 )	124 ( 7 )
	2005	71 ( 10 )	82 ( 8 )	153 ( 9 )
	2006	54 ( 8 )	105 ( 11 )	159 ( 9 )
	2007	73 ( 10 )	82 ( 8 )	155 ( 9 )
	2008	71 ( 10 )	91 ( 9 )	162 ( 10 )
	2009	81 ( 11 )	101 ( 10 )	182 ( 11 )
	2010	48 ( 7 )	73 ( 8 )	121 ( 7 )
	2011	4 ( 1 )	5 ( 1 )	9 ( 1 )
	不明	0	3 ( 0 )	3 ( 0 )
計		720 ( 100 , 43 )	971 ( 100 , 57 )	1691 ( 100 , 100 )

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)  
発病年不詳が3人おり、現在調査中である。

表2 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (b)	
-39	18	27839	0.065	19	27924	0.068	0.95
40-49	23	7897	0.291	38	7913	0.480	0.61
50-59	115	9590	1.199	144	9834	1.464	0.82
60-69	235	7950	2.956	288	8559	3.365	0.88
70-79	251	5555	4.518	355	6885	5.156	0.88
80-	78	2138	3.648	123	4510	2.727	1.34

注) 人口は2005年の国勢調査結果  
年齢不詳が4人おり、現在調査中である。

表3 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD <sup>3)</sup>
					家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	
性								
男	720 ( 43 )	543 ( 42 )	1	33 ( 42 )	105 ( 44 )	33 ( 51 )	3	2
女	971 ( 57 )	754 ( 58 )		46 ( 58 )	134 ( 56 )	32 ( 49 )	1	4
年齢(歳)								
10-19	3			2 ( 3 )	1 ( 0 )			
20-29	8 ( 0 )			5 ( 6 )	1 ( 0 )	2 ( 3 )		
30-39	26 ( 2 )	11 ( 1 )		6 ( 8 )	1 ( 0 )	8 ( 12 )		
40-49	61 ( 4 )	36 ( 3 )	1	5 ( 6 )	9 ( 4 )	8 ( 12 )	1	1
50-59	259 ( 15 )	185 ( 14 )		19 ( 24 )	24 ( 10 )	29 ( 45 )	2	
60-69	523 ( 31 )	422 ( 33 )		25 ( 32 )	61 ( 26 )	14 ( 22 )	1	
70-79	606 ( 36 )	489 ( 38 )		16 ( 20 )	92 ( 38 )	4 ( 6 )		5
80-89	189 ( 11 )	143 ( 11 )		1 ( 1 )	45 ( 19 )			
90-99	12	8			4			
不明	4	3			1			
計	1691 ( 100 )	1297 ( 100 )	1	79 ( 100 )	239 ( 100 )	65 ( 100 )	4	6
	1691 ( 100 )	1297 ( 77 )	1	79 ( 5 )	239 ( 14 )	65 ( 4 )	4	6
平均(歳)	67.5	68.4		57.6	70.3	53.7	54.5	
標準偏差(歳)	11.2	9.8		16.0	11.8	11.5	6.4	
最年長(歳)	94	94		80	93	75	61	
最年少(歳)	15	30		15	15	22	46	

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3)硬膜移植歴を調査中が3例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例、画像所見を調査中が1例ある。

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表4 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
進行性	1675 ( 99 )	1288 ( 99 )	78 ( 99 )	233 ( 97 )	65 ( 100 )
ミオクローヌス	1376 ( 81 )	1146 ( 88 )	66 ( 84 )	139 ( 58 )	18 ( 28 )
進行性痴呆又は意識障害	1650 ( 98 )	1284 ( 99 )	77 ( 97 )	231 ( 97 )	47 ( 72 )
錐体路症状	1038 ( 61 )	820 ( 63 )	55 ( 70 )	125 ( 52 )	31 ( 48 )
錐体外路症状	957 ( 57 )	755 ( 58 )	49 ( 62 )	126 ( 53 )	21 ( 32 )
小脳症状	855 ( 51 )	646 ( 50 )	59 ( 75 )	91 ( 38 )	52 ( 80 )
視覚異常	612 ( 36 )	530 ( 41 )	35 ( 44 )	42 ( 18 )	4 ( 6 )
精神症状	1009 ( 60 )	798 ( 62 )	48 ( 61 )	128 ( 54 )	30 ( 46 )
無動・無言状態	1379 ( 82 )	1111 ( 86 )	68 ( 86 )	162 ( 68 )	32 ( 49 )
脳波:PSD	1285 ( 76 )	1125 ( 87 )	52 ( 66 )	93 ( 39 )	10 ( 15 )
脳波:基礎律動の徐波化	1352 ( 80 )	1076 ( 83 )	63 ( 80 )	175 ( 73 )	30 ( 46 )
MRI:脳萎縮	1117 ( 66 )	870 ( 67 )	55 ( 70 )	145 ( 61 )	38 ( 58 )
MRI:高信号	1358 ( 80 )	1075 ( 83 )	43 ( 54 )	212 ( 89 )	22 ( 34 )
計	1691 ( 100 )	1297 ( 100 )	79 ( 100 )	239 ( 100 )	65 ( 100 )

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

表5 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 月]

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
ミオクローヌス	3.2 ( 4.4 )	2.8 ( 3.9 )	3.3 ( 3.0 )	4.7 ( 5.6 )	13.8 ( 10.8 )
進行性痴呆又は意識障害	1.4 ( 4.7 )	1.0 ( 4.0 )	2.0 ( 2.5 )	1.0 ( 1.9 )	15.2 ( 15.2 )
錐体路症状	3.1 ( 4.9 )	2.5 ( 3.4 )	3.6 ( 3.3 )	3.6 ( 6.0 )	17.6 ( 14.6 )
錐体外路症状	3.0 ( 4.6 )	2.5 ( 3.5 )	4.0 ( 3.9 )	3.6 ( 5.3 )	13.9 ( 15.7 )
小脳症状	1.5 ( 3.0 )	1.4 ( 2.4 )	1.1 ( 2.0 )	2.5 ( 5.6 )	1.2 ( 3.3 )
視覚異常	1.3 ( 2.6 )	1.2 ( 2.4 )	2.2 ( 3.1 )	1.2 ( 1.6 )	18.0 ( 8.5 )
精神症状	1.8 ( 4.9 )	1.4 ( 2.7 )	1.6 ( 2.1 )	1.3 ( 2.1 )	17.3 ( 22.1 )
無動・無言状態	5.4 ( 9.5 )	4.4 ( 7.4 )	5.2 ( 4.0 )	7.4 ( 8.2 )	32.5 ( 34.1 )

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は標準偏差

表6 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
0-11	577 ( 45 )	481 ( 47 )	28 ( 38 )	65 ( 41 )	1 ( 3 )
12-23	391 ( 30 )	308 ( 30 )	29 ( 40 )	48 ( 30 )	4 ( 13 )
24-35	188 ( 15 )	152 ( 15 )	8 ( 11 )	25 ( 16 )	3 ( 9 )
36-47	57 ( 4 )	35 ( 3 )	5 ( 7 )	11 ( 7 )	5 ( 16 )
48-59	29 ( 2 )	20 ( 2 )	1 ( 1 )	6 ( 4 )	2 ( 6 )
60-	37 ( 3 )	13 ( 1 )	2 ( 3 )	4 ( 3 )	16 ( 50 )
不明	8 ( 1 )	6 ( 1 )		1 ( 1 )	1 ( 3 )
合計	1287 ( 100 )	1015 ( 100 )	73 ( 100 )	160 ( 100 )	32 ( 100 )
平均(月)	17.9	16.1	19.2	19.6	62.0
標準偏差(月)	16.6	13.5	15.7	17.2	33.2
最大(月)	143	126	99	143	126
最小(月)	1	1	2	2	10

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表7 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	131 ( 10 )	1023 ( 79 )	143 ( 11 )	1297 ( 100 )
dCJD	34 ( 43 )	32 ( 41 )	13 ( 16 )	79 ( 100 )
fCJD	35 ( 15 )	198 ( 83 )	4 ( 2 )	239 ( 100 )
GSS	4 ( 6 )	60 ( 92 )	1 ( 2 )	65 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法でで脳に異常プリオン蛋白を検出.

ほぼ確実例: 病理所見がない症例で, 進行性痴呆を示し, 脳波でPSDを認める. 更に, ミオクローヌス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常. 無動・無言状態のうち2項目以上示す. あるいは、「疑い例」に入る例で, 髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満.

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

表8 病態別剖検率

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1015	151	15
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	73	32	44
家族性CJD	160	40	25
GSS	32	4	13
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	3	1	33
合計	1287	232	18

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

表9 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

病態(疾患)	人数 ( % )
脳腫瘍	62 ( 44 )
脳出血	24 ( 17 )
未破裂動脈瘤	9 ( 6 )
脳血腫	6 ( 4 )
奇形	8 ( 6 )
事故	6 ( 4 )
顔面痙攣	19 ( 13 )
三叉神経痛	7 ( 5 )
後縦靭帯骨化症	1 ( 1 )

計 142 ( 100 )

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表10 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

移植年	移植から発病までの期間(年)																														不詳	合計	
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30												
1975																														1		1	
76																																	
77																																	
78													1	1																			2
79				1					1																								2
1980					1	1																											2
81	1			1												1		1															4
82	4			2		1							1																				8
83	6			1	5	1						1																					14
84	12	2		4	1	1	1	2				1	1				2																27
85	12	1	1	2	2		2		1	2																							23
86	10	1	2	3	2	4	4	2					3																				31
87	8	2	1	3	1		2		2		1																						20
88	1					1				1																							3
89	2																																2
1990																																	
91	1																																1
92																																	
93	1																															1	2
合計	58	6	4	17	12	9	9	4	4	3	1	3	6		1	2	1														1	1	142

硬膜移植日が確定していないため、移植から発病までの期間が確定していない者が1名いる

図1 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 142 人の発病年の分布

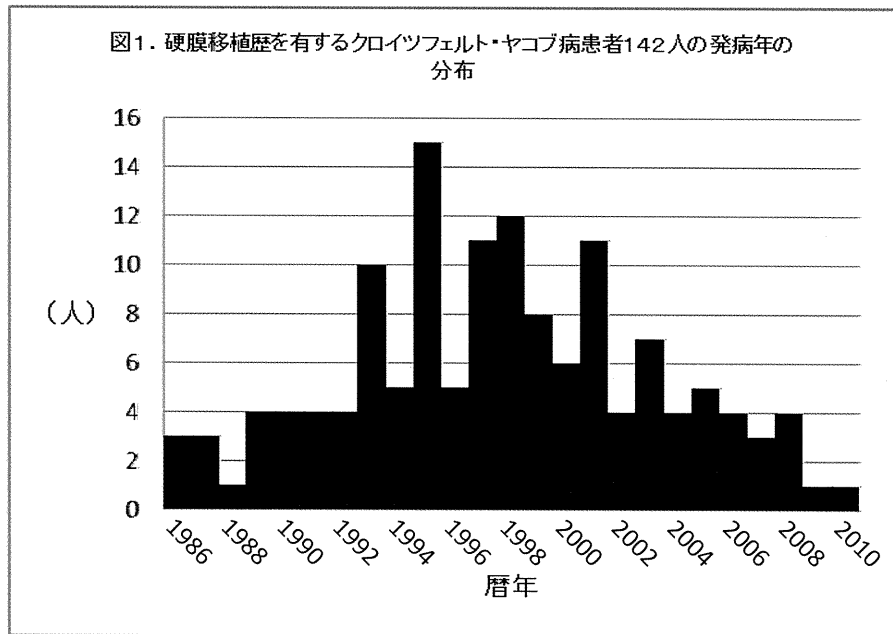
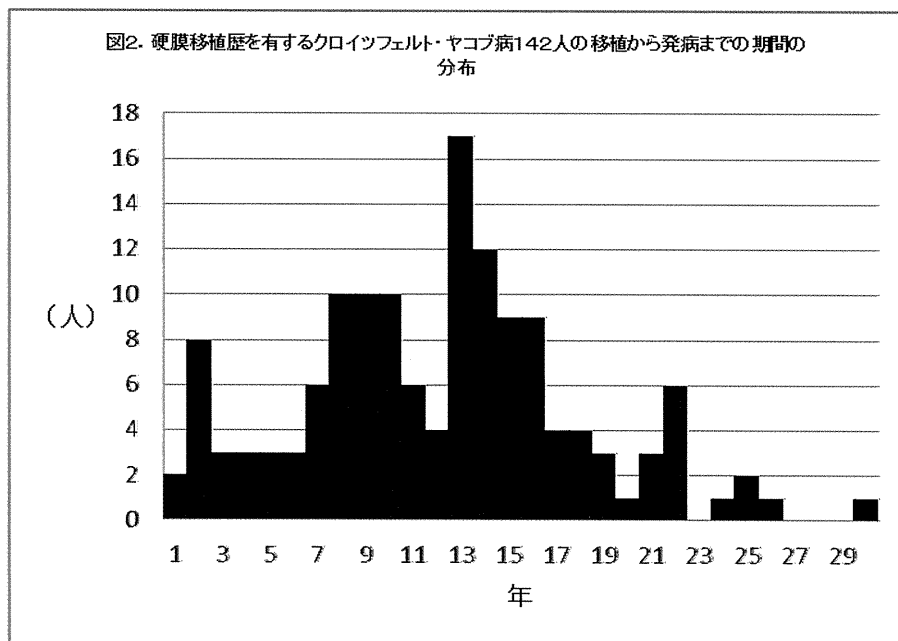


図2 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 142 人の移植から発病までの期間の分布



## プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学大学院脳神経外科学

### 研究要旨

外科手術に関したプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)の感染の危険のある患者(リスク保有可能性者)の発生状況、フォロー状況に関して全国的な疫学調査をおこなっている。今年度は追跡調査と現地調査を行った。これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。

### A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。将来的には感染対策防止、異常プリオン蛋白対応消毒方法の確立、リスク保有可能性者の発症予防法の開発も目指している。

### B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

### (倫理面への配慮)

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている

### C. 研究結果

平成 23 年度第 1 回サーベイランス委員会からの新規インシデント事案はなかったが、サーベイランス委員会で手術記載を入手し精査すべき事案が 3 例あった。第 2 回サーベイランス委員会直前に要検討事例が発生し、調査を開始した。

過去の事案についてフォローアップを積極的に行うために、平成 23 年 11 月に対象機関に調査の依頼を行った。特にフォローアップ終期に近づいている 4 機関については、担当者が重点的に現地調査を行った。10 例目の事例発生施設の支援目的で説明会を行った。

これまでに 10 施設から約 143 例のリスク保有可能性者がフォローアップ対象となっている。これまでに確実にフォローアップ調査が行われた回答のあった施設は 7 施設、告知対象者は 85 例で、クロイツフェルト・ヤコブ病の発症者はなかった。

### D. 考 察

過去の 10 件の事案について、フォローアップの状況と今後のフォローについて検討し、最新の情報にバージョンアップが必要であることが確認された。事例 No.8 までは厚労審議会で報告されているが、その後のフォローアップを積極的に行う必要性が検討された。

## E. 結 論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

### [参考文献]

なし

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(2011/4/1～2012/3/31 発表)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他



## プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

### 研究要旨

プリオン病の把握は、わが国の健康危機管理上極めて重要な課題であり、迅速な情報の収集に向けて平成 13 年度より臨床調査個人票の電子入力開始され、これにより迅速な症例の把握が可能となった。しかしながら、その後の新たな診断技術の追加が行われる一方でシステムの見直しは行われていない。一方で、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においては、臨床調査個人票で得られた情報に加え、病理、遺伝子検査、髄液検査、画像検査の視点から診断の精度を高める体制が構築されている。現行の特定疾患調査解析システムは、臨床調査個人票の情報に基づき自動的に「確実」、「ほぼ確実」、「疑い」の 3 段階に区分することで適正な症例数の把握に努めているものの 14-3-3 蛋白の増加が診断アルゴリズムを大きく左右することとなっている。本研究においては、国の調査解析システムの向上を目指すものであり、既存情報の整理を行うものである。

### A. 研究目的

プリオン病の全国規模での把握に向けて平成 13 年度より稼働している特定疾患調査解析システムからの情報収集について、医療機関と地方自治体における申請窓口をオンラインで接続することで迅速かつ正確な情報の取得が可能となるか技術的な実証実験を行ってきた。既に、2 つの医学部附属病院において自動的にデータを自治体窓口に送付することに成功したが、研究班として幅広い医療機関からの情報収集を可能とすること、さらに自治体からはセキュリティの問題から外部インターネットとの接続が困難であることから記憶媒体を用いた情報の収集を可能とすることが求められた。一方、当該システムで把握されたプリオン病の患者数は、平成 16 年の 311 件から平成 21 年 424 件と増加しており、年齢別では 70 歳以上が 125 件から 217 件となっており、平成 16 年から 21 年の 113 例のうち 70 歳以上が 92 例と極めて高い伸びを示し

ている。特定疾患調査解析システムは、全ての自治体から登録される症例を、国の診断基準に従い自動的に「確実」、「ほぼ確実」、「疑い」の 3 段階に区分することで正確な登録を目指しているが、前出のとおり不自然な動向を示していることから現行の判定システムの見直しが必要である。そこで、本研究においては、疾病登録における診断の正確性の向上に向け、既存の自動診断に係るアルゴリズムを見直すとともに、新たに加えるべき項目について精査するものである。

### B. 研究方法

現行の臨床調査個人票の入力項目と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における調査票の入力項目を比較することで新たに現行システムに加えるべき項目を明らかにする。さらに、病理、遺伝子検査、髄液検査、画像検査に関する項目について、新たに診断アルゴリズムに加えることで

入力されたレコードを対象に自動診断機能の評価を行う。なお、評価を行うにあたり、以下の調査票を使用した。

- 1 クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患サーベイランス調査票
- 2 プリオン病診断支援により登録され、プリオン病が疑われる場合のサーベイランス調査票
- 3 プリオン病診断支援により登録され、既にプリオン病が否定されている場合のサーベイランス調査票
- 4 プリオン病関連検査依頼用紙(クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会)
- 5 プリオン病関連脳脊髄液検査依頼用紙(クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会)

### (倫理面への配慮)

今年度においては、情報基盤の構築のため倫理面については該当なし。

### C. 研究結果

特定疾患治療研究事業において使用されている臨床調査個人票による入力必須項目と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を比較した場合、特に診断と大きく関わる検査項目である脳波、画像、脳脊髄液、脳病理の結果について既存の登録システムの入力項目に含まれておらず、新たに項目を追加する必要があった。さらに、自動診断アルゴリズムに関わる項目として検査に関する項目として脳波(PSD)、プリオン蛋白遺伝子検索(施行有無、変異有無、変異内容、コドン 129 の多型)、脳脊髄液(14-3-3 の増加)に限られていることから、新たに追加する項目を考慮した診断アルゴリズムに加えることとした。

### 新たに調査解析システムに追加する項目

項目名	型	桁数	備考	個人票	自動診断項目	調査票			
受診状況 (過去6月)	5.入退院なし	数字	1.1.選択	○	●	×			
	1.退院	数字	1.1.選択	×		1.4.5			
受診状況	2.入院	数字	1.1.選択	×		1.4.5			
	3.在宅	数字	1.1.選択	×		1.4.5			
検査	1)脳波	検査時期	数字	8 YYYMMDD(西暦)	×	1.4.5			
	2)画像	MRI	有無	数字	1.1.あり 2.なし	×	1.4.5		
		検査時期	数字	8 YYYMMDD(西暦)	×	1.4.5			
		撮影法	1.拡散強調	数字	1.1.選択	×	1.4.5		
			2.FLAIR	数字	1.1.選択	×	1.4.5		
			3.T2強調	数字	1.1.選択	×	1.4.5		
		MRI上の画位号	有無	数字	1.1.あり 2.なし 3.不明	×	1.4.5		
			部位	1.大脳皮質	数字	1.1.選択	×	1.4.5	
				2.基底核	数字	1.1.選択	×	1.4.5	
				3.視床	数字	1.1.選択	×	1.4.5	
			4.その他	数字	1.1.選択	×	1.4.5		
	施行有無		数字	1.1.施行 2.未施行	×	1.4.5			
4)脳脊髄液	施行の場合	検査施設	14-3-3	正・増	数字	1.1.正 2.増	○	●	1-5

項目名	型	桁数	備考	個人票	自動診断項目	調査票
脳脊髄液の採取の際のADL	数字	1	Grade 0-5	×		5
話す能力	数字	1	1.可能2.不可能	×		5
歩行	可否	数字	1.可能2.不可能 3.補助にて可能	×		5
	補助にて可能な場合	1.杖	数字	1.1.選択	×	5
		2.歩行器	数字	1.1.選択	×	5
		3.介助者	数字	1.1.選択	×	5
	有無	数字	1.あり 2.なし	×		1.2.4
ありの場合	生検/剖検	数字	1.生検 2.剖検	×		1.2
	標本の所在	文字	1.2.剖検の場合に入力	×		1.2
	標本番号	文字	1.2.剖検の場合に入力	×		1.2
	発熱状況	数字	1.あり 2.なし 3.不明	×		1.2
病理	クールー病	数字	1.あり 2.なし 3.不明	×		1.2
	脳病理	病型	数字	1.0JD典型 2.他(視床型等)	×	
他の内容		文字	1.2.他(視床型等)の場合に入力	×		1.2
施行		数字	1.1.施行 2.未施行	×		1.2
異常PP検出	免疫染色	数字	1.1.陽性 2.陰性	×		1.2
	陽性の内容	文字	1.陽性の場合に入力	×		1.2
	施行	数字	1.1.施行 2.未施行	×		1.2
WB	陽性陰性	数字	1.1.陽性 2.陰性	×		1.2
	型	数字	1.1.1型 2.2型 3.3型	×		1.2
	他の内容	文字	1.陽性の場合に入力	×		1.2

### D. 考察

臨床調査個人票からのプリオン病患者情報の取得は、全国的な規模で症例を集める観点からは重要な枠組みであると考えられる。しかしながら、今日の自動診断のアルゴリズムは、以下の国の診断基準に沿って判定を行うようプログラムされている。

1. 確実例(definite) : 脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例(probable) : 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクロヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状(ふらつき歩行を含む)または視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。あるいは、「3.疑い例」に該当する

例で、髄液 14-3-3 蛋白陽性で全臨床経過が 2 年未満であるもの。

3. 疑い例 (possible) : ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

しかしながら、今回のアルゴリズムの検証では、実際に自動判定では、脳波 (PSD)、プリオン蛋白遺伝子検索 (施行有無、変異有無、変異内容、コドン 129 の多型)、脳脊髄液 (14-3-3 の増加) が使用されており、内容としては平成 13 年度のシステム構築時の項目が使用されている。

自動解析システムの設計から 10 年が経過したが、この間に、研究班として脳波、画像、脳脊髄液、脳病理に関する新たな知見が蓄積されてきていることから、これらの項目を現行の自動診断プロセスに加えることはより全国規模のサーベイランス機能の向上につながることを期待される。

今年度においては、システムの改修を行うとともに、平成 23 年度内にこれまでサーベイランス委員会に報告のあった症例についてレコードの電子化を図る。

## E. 結 論

今年度の研究において、わが国のプリオン病登録システムの精度の向上に向けた診断ア

ルゴリズムの見直しと今後のデータ整理に向けた方向性について考え方を示した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2011/4/1～2012/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Kimura E, Kobayashi S, Kanatani Y, Ishihara K, Mimori T, Takahashi R, Chiba T, Yoshihara H. Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan. Stud Health Technol Inform 169 : 255-9, 2011

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## 異常型プリオンタンパク試験管内増幅法(RT-QUIC法)と バイオマーカーを用いたヒトプリオン病の髄液診断法の確立

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野

### 研究要旨

我々は新規異常プリオン蛋白検出法 RT-QUIC 法を確立し、ヒトプリオン病の髄液診断への応用を行ってきた。CJD 確定例では髄液中の 14-3-3 蛋白およびタウ蛋白と RT-QUIC の併用にて高い精度での診断が可能であったが、遺伝性を含む様々な病型ごとの検討、検査時期による検出力の比較検討など、多くの検討課題が残されている。

確定例の孤発性プリオン病における検出感度、遺伝性プリオン病における病型ごとの検出感度は明らかにされていない。今回確定例の検討とともに非プリオン病について検討を行った。しかしながら非プリオン患者の中で RT-QUIC 陽性を示すものがあった。RT-QUIC 陽性を示した非プリオン病 2 例(国内 1 例、韓国 1 例)を経験したので報告する。

### A. 研究目的

我々は新規異常プリオン蛋白検出法 RT-QUIC 法を確立し、ヒトプリオン病の髄液診断への応用を行ってきた。CJD 確定例(以前報告した計 34 例)の検討では髄液中の 14-3-3 蛋白およびタウ蛋白と RT-QUIC の併用にて高い精度での診断が可能であったが、多くの検討課題が残されている。その課題を明らかにし、髄液検査を確立することが本研究の課題である。

### B. 研究方法

本年度 9 月末までの集計では、国内からの髄液検査依頼総数は 225 件あった。一方海外からの検査依頼はドイツ 40 症例、オーストラリア 31 症例、韓国 114 症例であった。これらのうち、確定例に限って検査結果をまとめ髄液診断法の感度特異度を再検討した。確定例では新規症例を加え延べ国内 22 症例、ドイツ 40 症例、オーストラリア 17 症例、韓国 4 症例総計 58 症例についてバイオマーカーの検討を行った。同時に非プリオン病につい

ても 50 症例について検討を行った。

### (倫理面への配慮)

長崎大学倫理委員会にて承認されている。サーベイランスの実施に際しては各主治医が患者または患者の家族から文書で同意を得た後試行している。

### C. 研究結果

CJD の definite cases における検討結果のまとめを示す。現在まで検討できたものは日本 28 症例、オーストラリア 16 症例、韓国 4 症例、ドイツ 10 症例であった。14-3-3 蛋白 ELISA では 94.8%、総タウ蛋白と RT-QUIC 法では 84.5%であった。病型ごとの結果も示すが、type2 の MM タイプでは陽性率が低い傾向を示した(図 1)。

又非プリオン病患者における 50 症例の検討も行い、さらに 8 症例ではコドン 129 のバリリンとメチオニンのリンコビント蛋白にて RT-QUIC 法を行って検討を行った。日本の痙攣患者 2 症例と韓国の神経梅毒 1 症例では

RT-QUIC 法にて陽性を示した(図 2)。

#### D. 考 察

コドン 129 のバリンのリンコビント蛋白にて RT-QUIC 法を施行すると偽陽性がでる可能性が示唆された。

#### E. 結 論

CJD の definite cases における髄液のバイオマーカーの検討結果では 14-3-3 蛋白 ELISA は 94.8%、総タウ蛋白と RT-QUIC 法は 84.5%であった。

RT-QUIC 法ではコドン 129 のメチオニンのリンコビント蛋白にて RT-QUIC 法施行する方がアッセイする方より有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表(2011/4/1～2012/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

1. Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Real-time quaking-induced conversion : A highly sensitive assay for prion detection. Prion 5, 2011
2. Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T et al. High sensitivity of an ELISA kit for detection of the gamma-isoform of 14-3-3 proteins : usefulness in laboratory diagnosis of human prion disease. BMC neurology 11 : 120, 2011
3. Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 82 : 942-943, 2011
4. Takeda N, Yokota O, Terada S et al. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein

gene in two cases showing different disease courses : A clinicopathological study. Journal of the neurological sciences 312 : 108-116, 2012

5. Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H et al. A CLCN1 mutation in dominant myotonia congenita impairs the increment of chloride conductance during repetitive depolarization. Neuroscience letters 494 : 155-160, 2011
6. Koga T, Okada A, Kawashiri S et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. Clinical and experimental rheumatology 29 : 811-815, 2011

##### 2. 学会発表

- 1) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行. 日本におけるプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 2) Analysis of biochemical markers and the method of the detection of abnormal prion protein (RT-QUIC method) in cerebrospinal fluid in human prion disease, 15th EFNS Congress, ブタペスト, 2011.9.10-13

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特許出願中。14-3-3 蛋白  $\gamma$  アイソフォーム特異的 ELISA 特願 2011-244809

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

陽性率	14-3-3 $\gamma$ ELISA	t-tau	RT-QUIC
	94.80%	84.50%	84.50%

図1 プリオン病患者における髄液検査のバイオマーカーの検討結果(definite cases)のまとめ

sex	age	t-tau protein (pg/ml)	14-3-3 protein WB method	14-3-3 protein ELISA	RTQUIC assay		診断名
					recombinan t PrP 129V	recombinan t PrP 129M	
male	41	<40	-	1520	+	+	神経梅毒
male	67	700	-	1650	+	-	痙攣後脳症
male	72	2872	+	3482	+	-	痙攣後脳症
female	61	<40	-	2706	-	-	ウイルス性脳炎
male	70	<40	+	9761	-	-	ウイルス性脳炎
male	70	<40	+	16122	-	-	ウイルス性脳炎
male	18	226	+	5443	-	-	ウイルス性脳炎
female	76	50	-	3257	-	-	ウイルス性脳炎

図2 非プリオン病患者における髄液検査のバイオマーカーの検討結果(definite cases)

## 我が国の遺伝性プリオン病における髄液中バイオマーカー所見と 発症年齢・予後・進行速度の関連性について

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(神経内科学)  
研究協力者：日熊 麻耶 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子  
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(神経内科学)  
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老年病理学研究チーム  
研究協力者：森若 文雄 北祐会神経内科病院神経内科学  
研究協力者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学  
研究協力者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野  
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  
研究協力者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野  
研究協力者：武田 雅俊 大阪大学大学院医学研究科精神医学教室  
研究協力者：阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学  
研究協力者：村井 弘之 飯塚病院神経内科  
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
研究協力者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門  
研究協力者：原田 雅史 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野  
研究協力者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理部御名前 所属機関

### 研究要旨

わが国の遺伝性プリオン病における髄液生化学マーカーの 14-3-3 蛋白、tau 蛋白の定量値、および QUIC 法による異常プリオン蛋白の定性所見と各病型の発症年齢、生存期間、症状の進行速度を比較検討した結果、14-3-3 蛋白と tau 蛋白が陽性の症例は、早期に医療機関を受診し、罹病期間も短いことより、これらの因子は神経細胞の障害(破壊)や疾患の進行速度を反映していることが示唆された。一方、髄液中の PrPSc は陽性率が高い変異ほど若年発症であり、発症年齢を規定する因子であることが示唆されたが、発症後の疾患の進行速度への影響は認めなかった。

### A. 研究目的

孤発性プリオン病に比べて、遺伝性プリオン病は発症年齢、臨床病型、進行速度、予後などが各病型において大きく異なる傾向がある。このような表現型の差が髄液生化学マーカーに反映されているかどうか確認するため、

わが国の遺伝性プリオン病における髄液生化学マーカーの 14-3-3 蛋白、tau 蛋白の定量値、および QUIC 法による異常プリオン蛋白の定性所見と各病型の発症年齢、生存期間、症状の進行速度を比較検討した。

## B. 研究方法

1999年4月から2010年2月までのCJDサーベイランス委員会において検討された遺伝性プリオン病の各病型の症例のうち、保存髄液が残っている症例で測定可能な検体を標準化手法による14-3-3蛋白測定法を用いた再測定値と、tau蛋白測定値、QUIC法による髄液中の異常プリオン蛋白の有無について測定し、各個人ごとに、それらの値と髄液採取時期、発症年齢、生存期間(無動性無言までの期間)、症状の進行速度として発症からサーベイランス調査医療機関受診までの期間の関連性を各症例のデータを用いて解析した。

### (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東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の審査承認を受け、全ての患者の同意を得ている。

## C. 研究結果

遺伝性プリオン病の各個人のデータの解析では、発症年齢が若年になるほど罹病期間が長くなる、すなわち余命が長くなる傾向にあった。

14-3-3蛋白とtau蛋白が陽性の症例は、発症から早期に医療機関を受診していた。これらの患者は、罹病期間も短い傾向にあった。ことより、神経細胞の障害(破壊)や疾患の進行速度を反映していると思われる。

QUIC法の結果が陽性の症例群と陰性群の比較では、陽性群の発症年齢が有意に若く、QUIC陽性率が高い遺伝子変異ほど若年発症であったが、陽性群と陰性群で罹病期間に差を認めなかった。

## D. 考 察

変異遺伝子に関わらず、14-3-3蛋白とtau蛋白が陽性の症例は、受診までの期間も罹病期

間も短いことより、これらのバイオマーカーは神経細胞の障害(破壊)や疾患の進行速度の早さを反映しており、進行が早いほど数値が高くなる傾向にあることが判明した。

一方、QUIC法が陽性の症例群では発症年齢が若く、各遺伝子変異の発症年齢とQUIC陽性率には逆相関を認めたことより、髄液中のPrP<sup>Sc</sup>の量は発症年齢に影響を与える因子であるが、罹病期間との関連性を認めなかったことより、発症後の疾患の進行速度への影響が少ない因子であることが示唆された。

若年発症例ほど罹病期間が長い傾向にある理由は今回の解析では明らかにならなかった。

## E. 結 論

遺伝性プリオン病において、髄液中バイオマーカーであるtau蛋白や14-3-3蛋白の定量値は病勢に関連し、QUIC法によるPrP<sup>Sc</sup>の陽性率は発症年齢に関連する因子である可能性が示唆された。

### [雑誌]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, 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, Sirabe S, Harada M, Yamada M. Prospective 10-years surveillance for human prion diseases in Japan. *Brain* 133(10) : 3043-57, 2010

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表(2011/4/1~2012/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T,



Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease : a reliability and agreement study. *BMJ open*. (in press), 2011

- 2) 三條伸夫, 水澤英洋. J.プリオン病. シリーズ アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 認知症 神経心理学的アプローチ, 2011 中山書店(印刷中), 2011
- 3) 三條伸夫, 水澤英洋. 中年期の厳格なコントロールが高齢期での発症予防に. 特集 認知症診療新時代. 朝日 medical 8 : 23-4, 2011
- 4) 三條伸夫, 水澤英洋. IV. 治療の実際. 認知症 Q&A, 2011 中外医学社(印刷中), 2011
- 5) 三條伸夫, 水澤英洋. その他の疾患 I.

診断・症候・鑑別診断 6) その他の疾患. プリオン病 認知症 Q&A, 2011 中外医学社(印刷中), 2011

## 2. 学会発表

- 1) 日詰正樹, 関口輝彦, 三條伸夫, 水澤英洋. 長期間にわたって緩徐進行性の認知機能障害のみを呈する孤発性 Creutzfeldt–Jakob 病(CJD)の1例. 第16回日本感染症学会学術集会, 東京, 2011.11.5

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## ヒトプリオン病の遺伝子解析

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

平成 22 年 11 月 6 日から平成 23 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。  
遺伝子検査の症例数は、202 例であった。

変異なしの症例の内訳	129M/M 219E/E	149 例
	129M/V 219E/E	5 例
	129M/M 219E/K	3 例
	129M/M 219K/K	1 例
変異症例の内訳	P102L	9 例
	V180I	19 例(うち 5 例は 129M/V、 1 例は M232R と合併)
	E200K	5 例(うち 2 例は 129M/V)
	M232R	8 例(うち 2 例はホモ)
	P105L	2 例(すべて 129Val アレルに変異)
	96bp 挿入	1 例
	-2bp deletion at codon 178	

### A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

### B. 研究方法

【材料】平成 22 年 11 月 6 日から平成 23 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。

【方法】同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変

異のあった症例は、その確認のため全て制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が 2 つ以上ある症例では、PCR 産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞれのアレルを確認した。

### C. 研究結果

遺伝子検査の症例数は、202 例であった。  
変異なしの症例の内訳

129M/M 219E/E	149 例
129M/V 219E/E	5 例
129M/M 219E/K	3 例
129M/M 219K/K	1 例

変異症例の内訳

P102L	9 例
V180I	19 例
E200K	5 例

M232R	8例
P105L	2例
96bp挿入	1例
2bp deletion at codon 178	

#### D. 考察

従来からの変異に加えて新たに 2bp deletion at codon 178 変異の存在を認めた。

#### E. 結論

202例の遺伝子解析を行った。注目すべきは、2bp deletion 変異が存在することである。この変異は、FFI や V180I を検出する制限酵素で診断可能である。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrPres in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1. *Am J Pathol* 178:1309-1315, 2011
- 2) Takeuchi A, Komiya M, Kitamoto T, Morita M. Deduction of the evaluation limit and termination timing of multi-round protein misfolding cyclic amplification from a titration curve. *Microbiol Immunol* 55(7) : 502-9, 2011
- 3) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17(2) : 175-8, 2011.2

- 4) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 31(5) : 540-8, 2011.10
- 5) Yokoyama T, Takeuchi A, Yamamoto M, Kitamoto T, Ironside JW, Morita M. Heparin enhances the cell-protein misfolding cyclic amplification efficiency of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 8 ; 498(2) : 119-23. 2011.7
- 6) Nishimoto Y, Ito D, Suzuki S, Shimizu T, Kitamoto T, Suzuki N. Slow-progressive ataxia with a methionine-to-arginine point mutation in codon 232 in the prion protein gene (PRNP). *Clin Neurol Neurosurg* 113(8) : 696-8, 2011.10
- 7) Kono S, Manabe Y, Fujii D, Sakai Y, Narai H, Omori N, Kitamoto T, Abe K. Serial diffusion-weighted MRI and SPECT findings in a Creutzfeldt-Jakob disease patient with V180I mutation. *J Neurol Sci* 15 ; 301(1-2) : 100-3, 2011.2
- 8) Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Oshima E, Ishizu H, Satoh K, Kitamoto T, Ihara Y, Uchitomi Y. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses : A clinicopathological study. *J Neurol Sci*. 2011 (in press)

##### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし