

## プリオン蛋白遺伝子 V203I ホモ変異を認めた CJD の 1 例

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(神経内科学)  
研究協力者：小松 潤史 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：坂井 健二 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：岩佐 和夫 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)  
研究協力者：杉山 有 金沢市立病院 神経内科

### 研究要旨

プリオン蛋白遺伝子 V203I 変異を認める家族性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)は、わが国におけるサーベイランスでは遺伝性プリオン病の 0.9%、EURO CJD の報告では 1.1%にみられることが報告されている。現在までに報告された V203I 変異例は全例ヘテロ変異例であり、いずれも典型的な CJD の経過を示し、家族内発症が確認された症例はない。今回我々は V203I ホモ変異を来した CJD を経験した。その臨床経過や検査所見はヘテロ変異の既報告例と同様であった。

### A. 研究目的

プリオン蛋白(PrP)遺伝子 V203I ホモ変異を持つ CJD の臨床的特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

当科に入院した PrP 遺伝子 V203I ホモ変異を有する CJD 例の臨床経過や検査所見を検討した。

### (倫理面への配慮)

PrP 遺伝子検査に当たっては金沢大学附属病院のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査承認を受け、家族の同意を得ている。発表に当たっては患者が特定できないように注意を払った。

### C. 研究結果

【症例】73 歳女性

【家族歴】父母に血族婚あり。家庭内に類症なし。

【現病歴】X 年 5 月より歩行時のふらつきが出現し増悪した。6 月よりもの忘れ症状が出現した。7 月より左上下肢の動きが少なくなり、寝たきり状態になった為当院に精査目的にて入院した。

【神経所見】意識障害、見当識障害が強く指示は十分に入らなかった。保続が認められた。左上下肢に不全麻痺を認め、腱反射は左上下肢で亢進し、Babinski 反射を左下肢で認めた。ミオクローヌスはなかった。

【検査所見】血液検査では、NSE、tau の上昇を認めた。自己抗体や NSE 以外の腫瘍マーカーの上昇はなかった。脳脊髄液中の NSE、tau の上昇を認め、14-3-3 蛋白が陽性であった。入院時、脳波は顕著に徐波化していたが periodic synchronous discharge (PSD)はなかった。全身 CT では腫瘍を示唆する所見はなかった。脳 MRI で拡散強調画像、FLAIR にて両側前頭葉皮質、右頭頂葉皮質、両側基底核に高信号を認めた。PrP 遺伝子検査では、

コドン 203 の 656 番目の guanine が adenine に変異しており、ダイレクトシーケンスではシングルバンドのみを検出したため、V203I ホモ変異と判断した。多型部位はコドン 129 は methionine/methionine、コドン 219 は glutamine/glutamine であった。コドン 203 の変異の有無を PCR-RFLP 法を用いて健常者 100 人で検討した所、変異を認めなかった。

入院後、進行性に活動性が低下し、発症後 3 ヶ月で全身にミオクローヌスが出現した。脳波上 PSD が認められ、無動性無言状態となった。

#### D. 考 察

PrP 遺伝子 V203I 変異は、わが国におけるサーベイランスでは遺伝性プリオン病 271 例中 2 例 (0.9%)<sup>1)</sup>、EURO CJD の報告では 455 例中 5 例 (1.1%)<sup>2)</sup> にみられると報告されている。現在まで V203I ホモ変異の報告はない。V203I ヘテロ変異は 2 例の報告があるが<sup>3)4)</sup>、いずれも家族内発症はなく、60 才代後半に認知症、失調症状で発症し、経過でミオクローヌスを起こし発症後 2 ヶ月程で死亡している。ホモ変異例である本例の発症年齢、症状、経過はそれらのヘテロ変異の既報告例と同様だった。

V203I 変異以外のホモ変異例では、E200K ホモ変異例とヘテロ変異例を比較すると、ホモ変異群ではヘテロ変異群に比べて発症年齢が 10 歳ほど若いという報告がある<sup>5)</sup>。ホモ変異例は変異 PrP しか持たないためプロテアーゼ抵抗性 PrP が生じる確率が高いことなどが原因として推測されている。

本例はヘテロ変異例と発症年齢の差はなかった。V203I ホモ変異例は本例以外に報告がなく、ホモ変異例の発症年齢や臨床経過の正確な把握には今後の症例の蓄積が必要である。

#### E. 結 論

PrP 遺伝子 V203I ホモ変異を認めた家族性 CJD の 1 例を経験した。臨床経過や検査所見はヘテロ変異の既報告例と同様であった。

#### [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) Kovács GG, Puopolo M, Landogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E. Genetic prion disease: the EURO CJD experience. *Hum Genet* 118 : 166-174, 2005
- 3) Peoc'h K, Manivet P, Beaudry P, Attane F, Besson G, Hannequin D, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL. Identification of Three Novel Mutations (E196K, V203I, E211Q) in the Prion Protein Gene (*PRNP*) in Inherited Prion Diseases with Creutzfeldt-Jakob Disease Phenotype. *Hum Mutat* 16 : 323-333, 2000
- 4) Jeong BH, Jeon YC, Lee YJ, Cho HJ, Park SJ, Chung DI, Kim J, Kim SH, Kim HT, Choi EK, Choi KC, Carp RI,

Kim YS. Creutzfeldt–Jakob disease with the V203I mutation and M129V polymorphism of the prion protein gene (*PRNP*) and a 17 kDa prion protein fragment. *Neuropathol Appl Neurobiol* 36 : 558–563, 2010

- 5) Simon ES, Kahana E, Chapman J, Treves TA, Gabizon R, Rosenmann H, Zilber N, Korczyn AD. Creutzfeldt–Jakob disease profile in patients homozygous for the *PRNP* E200K mutation. *Ann Neurol* 47 : 257–260, 2000

#### 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, 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 SJ, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluids using real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17 : 175–178, 2011
- 2) 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).
- 3) Nagoshi K, Sadakane Y, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Illness duration of prion diseases in Japan is longer than that in other countries. *J Epidemiol* 21 : 255–262, 2011
- 4) Noguchi–Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *J Neurol* 258 : 1464–1468, 2011
- 5) Nozaki I, Sakai K, Kitamoto T, Yamada M. Prion protein gene M232R mutation as a cause of genetic prion disease (Reply to the Letter to the Editor : Beck et al. Prion protein gene M232R variation is probably uncommon polymorphism rather than a cause of inherited prion disease.) *Brain* (In Press).
- 6) Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishigura N, Kadohira M, Kai S, Mizusawa H, Nagata C, Onodera T, Sata T, Tsutsui T, Yamada M, Yamamoto S. Alternative BSE risk assessment methodology of imported beef and beef offal to Japan. *J Vet Med Sci* (In Press).
- 7) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病のサーベイランス. *最新医学* 66 : 1032–1038, 2011
- 8) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病のサーベイランスと疫学. *Neuroinfection* 16 : 50–56, 2011
- 9) 野崎一郎, 山田正仁. 認知症学(下) : 致死性家族性不眠症. *日本臨牀* 69 : 438–441, 2011
- 10) 山田正仁. ヒトのプリオン病の実態 : 獲得性プリオン病を中心に. *医学のあゆみ* 236 : 868–876, 2011
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病以外のアミロイドーシスは伝播するか? (2) 脳アミロイドーシス. 山田正仁(編) : アミロイドーシス—診療のすべて : ガイドライン完全解説. 医歯薬出版, 東京, 205–211, 2011

- 12) 野崎一朗, 山田正仁. CASE 21. 書字障害を初発として,のちに記憶障害などが出現した症例. 小阪憲司(編)プライマリーケア医の認知症診療入門セミナー. 新興医学出版社, 東京, 196-206, 2011
- 13) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会(編)感染症専門医テキスト. 第I部解説編. 南江堂, 東京, 1146-1154, 2011
- 14) 山田正仁. ヒトのプリオン病の実態. 佐藤真澄, 堤 寛(編)知っておきたい動物の感染症(別冊: 医学のあゆみ). 医歯薬出版, 東京, 147-155, 2011
2. 学会発表
- 1) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, 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. Asian Pacific prion Symposium 2011, Karuizawa, 2011.7.10-11
- 2) Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, 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, Mizusawa H. Prion disease in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, 2011.7.10-11
- 3) Yamada M, Sanjo N, Murayama S, Takeda M, Kuzuhara S, Abe K, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nozaki I, Mizusawa H, Hamaguchi T, Sadakane A, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Kuroda S, Murai H, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M. Human prion disease in Japan : Analysis of 1552 patients in a prospective 11-year surveillance. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, 2011.7.16-21
- 4) 山田正仁, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋: プリオン病の最近の発症動向. 第28回日本医学会総会, 東京, 2011.4.8-10
- 5) 小松潤史, 坂井健二, 岩佐和夫, 杉山 有, 山田正仁. プリオン蛋白遺伝子 V203I ホモ変異を認めた家族性 CJD の1例. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011.11.4-5
- 6) 坂井健二, 野崎一朗, 濱口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 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, 太組一朗, 調 漸, 立石 潤, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 7) 佐村木美晴, 坂井健二, 篠原もえ子, 森永章義, 山田正仁. パーキンソニズムで発症した CJD 疑いの1例. 第13回北陸神経疾患研究会, 金沢, 2011.3.19
- 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

## V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 1 例

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門 神経内科学分野  
研究協力者：横関 明男 新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門 神経内科学分野  
研究協力者：谷 卓 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経内科  
研究協力者：須貝 章弘 長岡赤十字病院 神経内科  
研究協力者：長谷川有香 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経内科  
研究協力者：黒羽 泰子 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経内科  
研究協力者：松原 奈絵 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経内科  
研究協力者：小池 亮子 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経内科  
研究協力者：小宅 睦郎 長岡赤十字病院 神経内科  
研究協力者：藤田 信也 長岡赤十字病院 神経内科  
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院医歯学総合研究科 感染分子解析学  
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

### 研究要旨

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の 1 例を報告した。本症例の特徴は、66 歳で発症し、症状の進行は弧発性 CJD と比較して緩やかであること、家族内類症を認めないこと、脳波で周期性同期性放電 (PSD) を認めないこと、頭部 MRI 拡散強調画像で後頭葉内側面に高信号病変を認めないことであり、V180I に類似の臨床型を示していた。既報との比較では、類似点として、家族内に類症を認めないこと、脳波で PSD を認めないこと、初発症状で失計算を認めたことであり、相違点は、疾患の進行の早さ、ミオクロヌスの有無、後頭葉病変の有無であった。V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の genotype-phenotype correlation の解明には、さらなる症例の蓄積が必要である。

### A. 研究目的

本邦のプリオン病は、16.7%が遺伝性であり、V180I(41.2%)と最も頻度が高く、P102L(18.1%)、E200K(17.1%)、M232R(15.3%)と続く<sup>1)</sup>。V180I+M232R は現在までに 1 例の報告があるのみで、非常にまれな変異である<sup>1,2)</sup>。今回我々がサーベイランスを担当している地区で V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 症例を認めたため、症例を報告するとともに既報との比較検討を実施した。

### B. 研究方法

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 1 例の臨床症状、検査所見、画像所見を後方視的に検討した。

#### (倫理面への配慮)

該当症例については、匿名化してサーベイランスを実施した。

## C. 研究結果

### 1. 臨床経過

症例は、発症時 66 歳の女性。家族内に類症はない。既往歴は 28, 33 歳時に帝王切開を受けているが、脳外科、整形外科等プリオン病の発症リスクとなるような手術歴はなく、海外渡航歴もなかった。

現病歴は、X 年 6 月から自発性が低下し、7 月中旬には「21 時が何時か分からない」「かけ算の九九ができない」「自動車の運転が怖い」などの訴えを認めたため、A 病院を受診した。

初診時の神経学的所見は、見当識は正常であったが、長谷川式簡易認知症スケール 25 点(遅延再生-1, 3 桁の逆唱-2, 計算-2)、計算は 1 桁の計算は可能であったが、2 桁の計算はできなかつた。時計を読むこともできなかつた。運動、感覚、協調運動に異常はなく、不随意運動も認めなかつた。画像、髄液検査所見から、CJD と診断された。その後も在宅加療を継続した。

8 月には動作が緩慢となり、9 月にはシャワーの止め方が分からず、1 人での入浴は不可能となった。9 月下旬には自発語がほとんどなくなり、発話量は単語レベルとなった。10 月上旬までは食事の自力経口摂取が可能であったが、10 月中旬には箸に使い方が分からず、食事の自力摂取が困難となり、10 月中旬に A 病院に入院し、12 月に B 病院に転入院した。転院後 1 週間程度は歩行可能であったが、その後歩行不能となった。食事は介助により経口摂取が可能であった。その後臨床症状は緩やかに進行し、X+1 年 10 月には呼びかけに対して追視はあるが、発語はなく、口頭命令も入らなくなつた。食事は全介助で経口摂取が可能であった。食事の際にはムセを認めることが多くなつてきたが、経過中にまだ肺炎を発症していなかつた。寝返りは不可能で、自発運動はわずかに可能で、四肢(特に上肢)にミオクローヌスを認めた。

### 2. 血液、髄液検査

初診時の血液検査では異常所見はなく、髄液検査では蛋白 36mg/dl、細胞 1.3/μl、14-3-3 蛋白は陽性、総タウ 1170pg/ml であった。プリオン遺伝子は、コドン 129 : Met/Met、コドン 219 : Glu/Glu であり、V180I と M232R 変異をそれぞれ別アレルに認めた。

### 3. 脳波

初診時より経時的に脳波検査を行い、経時的に基礎律動の徐波化を認めたが、周期性同期性放電(PSD)は認めなかつた。

### 4. 頭部 MRI

初診時の頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)では左右差を認め、左前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質、帯状回、左尾状核頭部に高信号病変を認めた。発症 6 ヶ月後の DWI では、前述の病変は増強し、さらに右前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質、右尾状核頭部にも高信号病変が出現してきた。また視床にも淡く高信号病変が出現した。発症 1 年 3 ヶ月後の DWI では、両側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉の大脳皮質に高信号病変が広がり、左右差は認めなくなつた。両側の尾状核病変は淡くなつた。大脳萎縮も進行し、側脳室の拡大が出現してきた。経過観察し得た期間中の頭部 MRI では、後頭葉内側面に病変は認めなかつた。

## D. 考 察

本邦の遺伝性 CJD では、V180I は 41.2%、M232R は 15.3%の頻度で認められるが、V180I+M232R は Hitoshi らの報告が 1 例あるのみであり、極めて貴重な例である。

本症例の特徴をまとめると、家族内に類症がないこと、進行経過が緩やかであること、脳波で PSD を認めなかつたこと、小脳症状や視覚症状は認めず、頭部 MRI(DWI)では発症時は左右差があり、発症 1 年 3 ヶ月の経過中に後頭葉内側面に高信号病変を認めなかつ

たことなどであり、V180I の臨床型に類似していると考えられる<sup>3)</sup>。

M232R は、本邦を始めアジアを中心に報告されているプリオン遺伝子変異であり、その臨床型は、弧発性 CJD 類似の臨床症状を示し、進行が早い rapidly progressive type と脳波上で PSD を示さず、MM2 皮質型弧発性 CJD に類似した slowly progressive type の 2 つのタイプが存在する<sup>4)</sup>。画像所見では、slowly progressive type では視床内側の DWI 高信号病変が特徴とされている。本症例では非常に軽度であるが両側視床内側面に病変を認めており、この所見は M232R の slowly progressive type に類似していると考えられる。

Hitoshi らの症例と比較検討すると、類似点と相違点が存在していた。類似点としては、家族内に類症がないこと、初発症状として失計算を認めたこと、脳波で PSD を認めなかったことがある。一方相違点としては、本症例は 66 歳発症で進行が緩やかであったが、Hitoshi らの症例は 85 歳発症で発症し、6 ヶ月で無動性無言となり 1 年で永眠するという早い経過を示したことである。本症例では、ミオクローヌスを伴っていたが、Hitoshi らの報告ではミオクローヌスを認めていない。画像所見では、本症例では経過中に頭部 MRI (DWI) で後頭葉内側面に高信号病変を認めていないが、Hitoshi らの報告では頭部 MRI プロトン強調画像で後頭葉に病変を認めたと報告している。以上から V180I+M232R の臨床型について、一定の見解を得ることは困難であり、さらなる蓄積と検討が必要である。

## E. 結 論

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 1 例を報告した。本遺伝子変異を伴う遺伝性 CJD は極めて稀であり、phenotype-

genotype correlation の解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

## [参考文献]

- 1) Nozaki I. et al. Prospective 10-year surveillance of human prion disease in Japan. Brain 133 : 3043-3057, 2010
- 2) Hitoshi S. et al. Double mutations at codon180 and codon232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jacob disease. J Neurol Sci 120 : 208-212, 1993
- 3) Jin K. et al., Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. Neurology 62 : 502-505, 2004
- 4) Shiga Y. et al., Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitutions. J neurol 254 : 1509-1507, 2007

## 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

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## CJD サーベイランスにおける codon200 点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の特徴

研究分担者：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：工藤 洋祐 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

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

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター

### 研究要旨

1999-2008年の10年間のサーベイランスで報告された fCJD E200Kのうち54%にあたる20例が静岡、山梨、神奈川の3県から報告され、2009年以降にも4例が追加された。3県の総人口に占める割合(約1368万人 10.7%)を考慮すると本邦の fCJD E200Kの分布には地域集積性が存在すると考えられる。本邦の fCJD E200Kの臨床経過、検査所見、病理像は sCJD に近かった。codon219 は2例(8.3%)のみで EK あり、他の EE の症例より生存期間が長かった。

### A. 研究目的

codon200 点変異を認める家族性 Creutzfeldt-Jakob 病(fCJD E200K)は日本における1999-2008年のサーベイランスで37例が報告され fCJD 全体の3番目に多い17.1%をしめている。本邦の fCJD E200K についてその臨床的特徴を報告する。

### B. 研究方法

1999-2011年までにサーベイランスにおいて静岡、山梨、神奈川の3県から報告された24例の fCJD E200K について、臨床的特徴を本邦の孤発性・家族性 CJD 症例のデータと比較して検討した。

### (倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、症状、画像だけなので決して本人と照合できるものではなく、プライバシーの保護、不利益についても問題はない。

### C. 研究結果

1999-2008年のサーベイランスで報告された fCJD E200Kのうち54%にあたる20例を静岡、山梨、神奈川の3県出身者がしめ、2009年以降にも4例が新たに報告された。発症時平均年齢は61.8歳、男性13例、女性11例であった。家族歴は37.5%に認めた。死亡が確認された例での平均生存期間は11.2ヶ月であった(最長2年6ヶ月)。初発症状は不眠、抑うつなどの精神症状が33.3%、記憶力障害、認知障害が29.1%、歩行障害、運動麻痺が13%、不随意運動8.3%、視力障害は4%であった。経過中にミオクローヌスは87.5%、認知障害は100%に出現し、錐体路症状70.8%、錐体外路症状は33.3%、小脳症状は58.3%、視覚異常16.7%、精神症状は62.5%に認められた。概ね sCJD の経過に近いが錐体外路症状、視覚異常の頻度はやや少なかった。脳波検査では PSD が83.3%、全般性の徐波化が75%に認められた。脳MRIでは全般性脳萎縮が75%、DWI などでの大脳皮質高信号病変は87.5%に認められた。視床での



異常信号の記載があるのは 1 例(4%)のみであった。codon129 は全例が MM であり、codon219 は 2 例(8.3%)のみ EK で残りは EE であった。EK の 2 症例の生存期間は 15 ヶ月、30 ヶ月と長かった。髄液一般所見は軽度の蛋白上昇が見られる症例があるが概ね正常であった。測定に記載がある症例では 14-3-3 蛋白(9 例)総タウ蛋白(6 例)は全例で増加していた。病理解剖は 6 例で施行されており、詳細の確認できている症例の所見は大脳皮質、基底核中心の瀰漫性海綿状変性、神経細胞脱落があり組織学的には全脳型 CJD の所見であった。

#### D. 考 察

1999-2008 年の 10 年間のサーベイランスで報告された fCJD E200K のうち 54%にあたる 20 例が静岡、山梨、神奈川の 3 県から報告され、2009 年以降にも 4 例が追加された。3 県の総人口に占める割合(約 1368 万人 10.7%)を考慮すると fCJD E200K の分布には地域集積性が存在すると考えられる。codon219 が EK であった 2 症例の生存期間が比較的長かったことの意義については今後の症例の蓄積による検討が必要と思われた。

#### E. 結 論

fCJD E200K の臨床症状、経過、検査所見は sCJD の特徴と類似していた。本邦の fCJD E200K の分布には地域集積性が存在すると考えられる。

#### [参考文献]

- 1) Nozaki I, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 2) Kovacs GG, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 118 : 166-74, 2005

#### 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

- 1) Kishida H, Koyano S, Uematsu E, Kugimoto C, Nakano T, Ko S, Suzuki Y, Shizukuishi K, Kuroiwa Y. FDG-PET study before the onset of dementia in the case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2011. Karuizawa, Nagano. 2011.7.10-11
- 2) 岸田日帯, 児矢野 繁, 黒岩義之. V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病患者での FDG-PET の検討. 52 回日本神経学会学術集会. 名古屋国際会議場, 名古屋, 2011.5.18-20
- 3) 岸田日帯, 零石一也, 児矢野 繁, 鈴木ゆめ, 島村めぐみ, 黒岩義之. 発症前の脳 FDG-PET 検査を施行しえた孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 学術総合センター, 東京, 2011.11.4-5
- 4) 岸田日帯, 黒岩義之. プリオン病の感染性と滅菌・消毒法. 第 100 回日本病理学会シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2011.4.29

#### 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

## CJD における画像診断基準の検討と評価

研究分担者：原田 雅史 徳島大学大学院 HBS 研究部画像情報医学  
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学病院神経内科  
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：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：坂井 健二 金沢大学附属病院神経内科

### 研究要旨

弧発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の画像診断能について、サーベイランスで収集された多施設の症例の画像を用いて、多観察者による評価を行い、正診率と読影者間の一致性について検討を行った。弧発性 CJD29 症例、疾患対照 13 例の拡散強調画像 (DWI) と FLAIR 像を用いて、放射線科専門医 5 名と神経内科医 8 名の計 13 名で症例に対する臨床情報を全く与えず読影実験を行った。連続確信度法を用いて、ROC 解析を行い、読影者間の一致性については、級内相関係数を用いた。DWI では、可変表示条件のほか、推奨設定の固定表示でも比較を行った。ROC 解析では、DWI の診断能が FLAIR 像よりも有意 ( $p < 0.05$ ) に高く、表示条件の違いでは差を認めなかった。読影者間の一致率では、神経内科医で FLAIR 像の一致性が低く、推奨画像表示の DWI の一致性が高い傾向がみられた。放射線科専門医では DWI と FLAIR 像の一致性に差は少ないが、DWI の一致性がやや低い傾向がみられた。以上より、正診度と一致性の点から、CJD の画像評価には推奨表示における DWI を中心に行う必要性が示唆された。

### A. 研究目的

弧発性 CJD 症例の診断に有用とされる拡散強調画像 (DWI) と FLAIR 像の診断性能と読影者間の一致性について検討を行う。DWI では、可変表示条件と推奨固定表示の違いについても検討を行う。

### B. 研究方法

対象は、CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD と判定された 29 症例 (CJD 例) とプリオン病が「確実に否定」/「ほぼ否定」と判定された症例と徳島大学病院で MRI が撮像

され、CJD が否定された症例 (否定例) 計 13 例とした。

1.5T 装置で MRI が行われた施設に対して、DWI 画像、b0 画像、FLAIR を DICOM 形式で CD-R などに保存し、徳島大学病院放射線科へ送付していただくよう依頼した。

読影実験は徳島大学と東京医科歯科大にて 13 名の読影者 (放射線科医 5 名、神経内科医 8 名) によって、匿名化された画像のみを用いて行われた。モニタ (RealiaPro/Windows XP/Let'snote) で供覧される画像について、CJD を示唆する異常信号の有無を判定し、連

続確信度法で評価を行った。計3回の読影実験で、固定表示DWI、可変表示DWI（各自が表示条件を調整）、FLAIRについて独立に判定した。実験終了後、判定結果と臨床情報を統合し、ROC解析を行い、観察者の一致性については級内相関係数を算出した。

### (倫理面への配慮)

インフォームド・コンセント：本研究での対象はCJDサーベイランスが行われた症例と徳島大学病院で画像の利用に同意が得られた症例で、本研究は金沢大学医学倫理委員会で承認を得ている「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス」に付随する研究である。CJDサーベイランスではMRIを含めた臨床情報を研究に利用することに同意を得ている。徳島大学病院ではMRIの本研究での利用について倫理委員会の承認を得ている。

個人情報取り扱い：各症例の臨床情報や各施設より送付された画像は、本研究の事務局である徳島大学放射線科において、CJDサーベイランス委員を兼務する原田雅史を個人情報管理者として管理した。

### C. 研究結果

ROC解析では、放射線科専門医、神経内科医ともにDWIの診断能がFLAIR像よりも有意( $p < 0.05$ )に高く、表示条件の違いでは差を認めなかった。正診率の違いでは、放射線科専門医の方がやや低い値であったが、有意差は認めなかった。読影者間の一致率では、神経内科医でFLAIR像の一致性が低く、推奨画像表示のDWIの一致性が高い傾向がみられた。放射線科専門医では固定表示と可変表示のDWIとで差が認められないが、FLAIR像においても一致性の低下は少なかった。

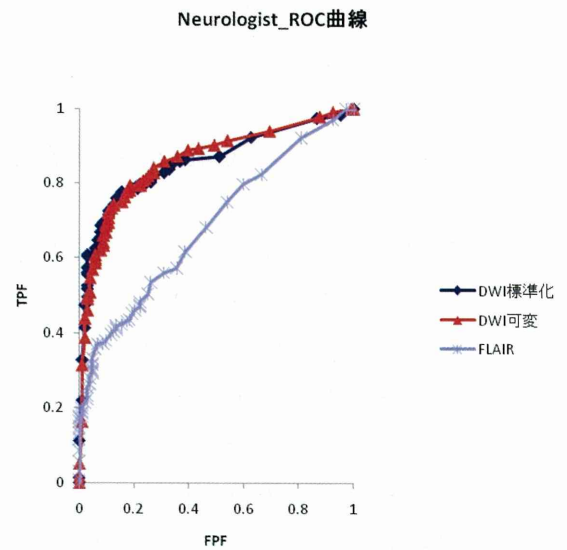


図1 神経内科医のROC解析

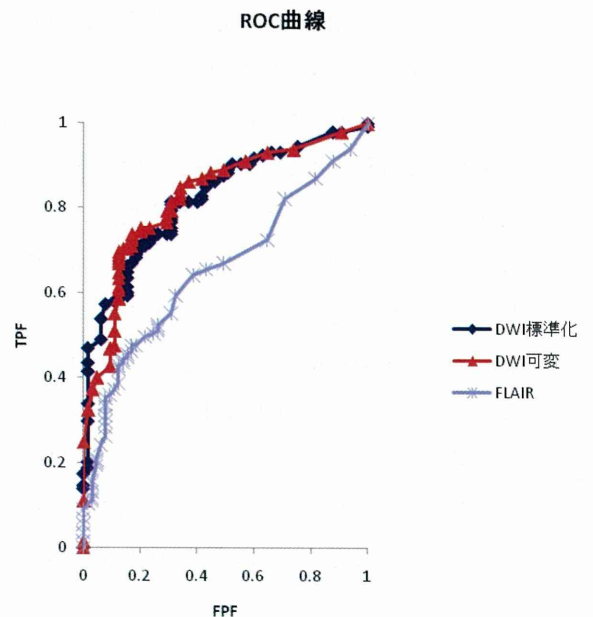


図2 放射線科専門医

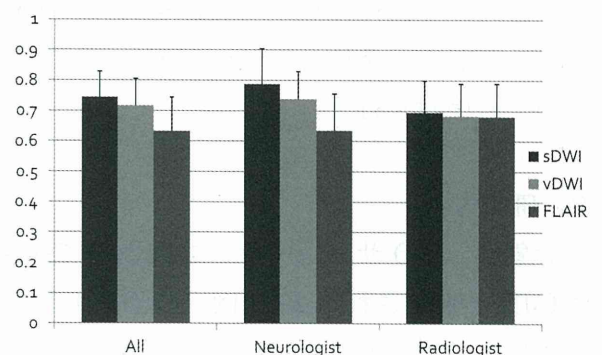


図3 読影者間の一致性(級内相関係数 ρ)

## D. 考 察

DWIにくらべて FLAIR 像の正診率及び読影者間の一致性ともに低く、CJD の診断においては DWI の結果を優先すべきと考えられた。CJD の MRI 診断において DWI の追加は不可欠と考えられる。また、放射線科専門医の正診率が神経内科医にくらべてやや低かったのは、神経放射線科医を含めなかったためと考えられる。しかし、一般放射線科専門医でも正診率は 0.8 を超えており、これまでの文献値と遜色は診られなかった。DWI による CJD 診断の正診率の向上のためには、画像条件の統一のほか、アーチファクトの軽減や機種による差異の軽減が必要と考えられる。今後機種の違いによる画像診断精度の比較を通して、正診率の向上方法を模索したいと考えている。

## E. 結 論

### [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) Hirai T, Sasaki M, Maeda M, et al. Diffusion-weighted imaging in ischemic stroke : effect of display method on observers' diagnostic performance. *Acad Radiol* 16 : 305-312, 2009

## 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) 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

### 2. 学会発表

- 1) 原田雅史, 森田奈緒美, 音見暢一, 大塚秀樹, 久保 均, 藤田浩司, 梶 龍兒, 山田正仁, 三條伸夫, 水澤英洋. CJD サーベイランス症例における DWI 及び FLAIR 画像の診断有用性の多施設読影実験による検討. 日本磁気共鳴医学会, 北九州, 2011.9

## 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

## プリオン病病理コア構築の試み 2011 年次報告

研究分担者：村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：高尾 昌樹	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク、 財団法人脳血管研究所附属美原記念病院神経内科
研究協力者：初田 裕幸	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：伊藤 慎治	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：舟辺 さやか	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：野上 茜	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：鈴木 衣子	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：齊藤 祐子	国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

### 研究要旨

プリオン病に対する医療現場の現状は、感染防御や疾患に対する恐怖などから、診療や入院が不可能な施設が存在する。また入院させても、在宅療養、転院が困難で、長期入院となり、病院経営から入院を忌避する傾向が認められる。また、確定診断のための剖検・組織診断も、多くの施設で困難となっている。これらの要件に対し、神経病理の社会貢献の立場から、高齢者ブレインバンク(BBAR)がコアとなり、この状況への打開を試みている。2011年度の年次経過をここに述べる。

### A. 研究目的

プリオン病病理コアとして、2011年の取り組みと成果、反省点を報告する。

### B. 研究方法

プリオン病の病理診断の推進として、以下の三つの視点から行った。

1. 神経病理社会貢献の視点からの、神経病理学会を通じてのアプローチ。
2. 東京都の医療研究施設としての、都民(国民)への貢献の視点からのアプローチ
3. プリオン病病理研究において、Indiana 大学との共同研究を通じての、国際協力のアプローチ

### (倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理診断によるも

ので、センター内コンセンサスを得ている。

### C. 研究結果

#### 1. 他施設プリオン病例の剖検引き受け

プリオン病に対し、美原記念病院は、他院プリオン病入院・剖検を、院内コンセンサスの上、積極的に受け入れてきた。また国立精神・神経医療研究センターは、ナショナルセンターとして、他施設剖検例の受け入れの承認を得た。東京都健康長寿医療センターは、これまで、臨床医の依頼の元、ご家族が紹介状を持参し、病歴上に剖検依頼と記載し、死後当研究費で死亡病院との間の搬送費を支給することで、センターでの剖検を引き受けていた。今年度は、高齢者ブレインバンク(BBAR)登録同意を剖検同意ご遺族からいただける場合は、臨床主治医の同意で、プリオ

ン病他院剖検を引き受ける、センター内コンセンサスを確立した。

今年度、山口大学例に関し高尾が出張し、組織検索は BBAR が引き受けた。また水戸日赤例は、高尾が美原記念病院に搬送し、剖検を施行した。さらに NHO 東埼玉病院例で、脊髄小脳変性症の診断で、剖検後診断された GSS 症例については、組織全てを美原記念病院が引き受けた。また、同院で、遺伝的に M232R が確認された症例については、剖検同意取得後、美原記念病院が搬送責任を持ち、美原に搬送後、剖検を行った。

日本大学医学部病理プリオン病剖検例に対し、ブロックまでは作れるが、標本がつかれないので、標本を作り、診断して欲しいとの依頼を受け、業務受託のかたちで標本作成・診断業務を引き受けた。現在 4 例を引き受け、標本作製中で、次年度に報告予定である。うち 1 例は、直近の CJD サーベイランス委員会で剖検所見が報告された E200K 例の父親で、ご家族の結果を知りたいという要望に応じるべく、日大側と交渉を開始した。

慶應大学で、Quick 陽性で CJD と診断された例は、剖検承諾後、同様に美原に搬送後剖検となり、免疫プロットで否定の上、免疫組織学的に否定し、虚血性脳症の診断で、CJD は否定された。済生会横浜市東部病院 14-3-3 蛋白陽性例は、剖検同意取得後、横浜労災病院に搬送し剖検、レスピレーターブレインであり、やはり同様に CJD を否定した。

この件に関し、14-3-3 に関しては、痙攣後脳症を含む他疾患で陽性になる場合があり、総合的診断を要求する文面を、報告書に添付することを、CJD サーベイランス委員会に提言し、承認された。また Quick に関しては、特異度感度に関する検討を、剖検例情報を渡すことで、協力していく予定である。

## 2. 病理学会での訴え：

日本病理学会で、神経病理学会プリオン病

剖検推進委員会のブースを設け、プリオン病剖検への貢献を訴えた。期間中多くの関心と肯定的意見を得た。否定的意見は、次に集約される。「孤発性プリオン病の発症機序が不明で、感染による可能性があり、感染経路が不明なのであれば、剖検による感染の可能性は否定できず、エジンバラのプリオン病剖検設備のような P3 レベル剖検設備と、発症時の保証がない限り、受け入れられない。」というものである。これに基づいたものと考えられるが、「私が医師の使命感から、剖検を引き受けることにしたとしても、パラメディカル、さらには労働条件の改善を使命のひとつとする労働組合の賛同を得られる可能性はない」という意見も、聞かれた。プリオン病全国担当者会議のフロアにおける討論で、某国立病院機構病院長より、HIV は受けるがプリオン病に関しては院長判断で行わないとのコメントをいただいたが、根拠は上記の二点に集約されると考えられる。

我々は、プリオン病剖検ガイドラインを Web 上に公開している。また、針刺し事故に関しては、福岡大学の事例に準じ、ペントサン点滴をオプションとして示している。今後さらにパンフレットを発行する予定である。

## 3. プリオン病ブレインバンクの構築

東日本大震災で、本邦プリオン病の凍結脳蓄積一大拠点である、東北大学プリオン病研究施設(北本博士)について、電源回復が早期に得られ、ことなきを得たとのことだが、同老年学科は 72 時間の停電で、全ての凍結資源が-4 度となったとの報告を受けた。バックアップのためのプリオン病ブレインバンク構築が急務となり、美原記念病院ブレインバンクは既に引き受けているが、BBAR で、2013 年の新棟建設時、凍結保存庫室の独立時点で、専用の隔離超低温槽を設けるセンター内合意を得た。

#### 4. プリオン病剖検施設へのサポート

神経病理学会プリオン病剖検推進委員会メンバーと共同し、剖検協力費の支給の円滑化、診断病理所見の質の向上を試みた。本年度愛知医大加齢研への資金援助の仲介、広島大学剖検例への神経病理所見提出への技術援助を行った。

#### 5. その他

プリオン病当施設入院例に対し、退院促進委員会より頻回の勧告を受け、引受ける病院が現れ転院したが、結果的に1週間で急変し再入院となり、死亡した。剖検は得られなかった。これは、主任研究者の赴任以来、初めてである。

#### D. 考察

本邦では剖検が医療行為とされていないので、ご遺族が希望しても拒否は可能である。現在プリオン病剖検費用は、国立大学機構、国立病院機構には支給されることになったが、実際剖検を支えている中には、愛知医大加齢医学研究所、小山田温泉記念病院、美原記念病院、我々の施設も含め、これに属さない施設が多数存在する。

専任病理医がいる国立病院機構において、剖検施設の貸与も拒否されるところが多い。国立病院機構とナショナルセンターは、技師がローテートする環境であり、国立精神・神経医療研究センターで、他施設プリオン病剖検を引き受けるにあたって、新任技師が配置される毎に、コンセンサスを取り直す問題が生じる。一方、BBAR ネットワーク、Research Resource Network に加盟している東京病院では、プリオン病剖検は行われており、我々が診断支援をしている。また、専任病理医がない静岡てんかん神経医療センターでは、神経内科医が保健所長の許可をとって、プリオン病剖検を行っており、これについても我々が診断支援を行っている。

エジンバラプリオン病剖検ユニットが、英国内でもそこにしかない厳密な管理を行っている点に関して、国内・国外への宣伝であることは明確であるが、剖検を行わない施設への根拠を提供していることは、事実である。我々の施設も、主任研究者赴任前、New England Journal of Medicine(1988)報告後の30年間は、プリオン病の剖検は行われていなかった。また、現在までも、ギ酸処理後の標本作製は、全てBBARで行っている。また、BBARにプリオン病ブレインバンクを引き受けるにあたって、ブレインバンク超低温槽ルームが独立する、新棟建設まで、研究所内同意がとれなかった。

本施設でのプリオン病剖検拒否を崩したのは、当時のCJD受け持ち医の、「疾患を治せないなら、剖検で確実に診断し、未来の治療の可能性につなげることが、臨床医に残された唯一の使命である」という、主張であった。これに、BBAR技師に加え、病院技師、剖検捕手が答えてくれなければ、再開はならなかった。

プリオン病剖検に関して、入院により特定疾患療養費はとれるが、入院期間短縮が厚生労働省の方針であれば、今回我々が経験したようなことは当然おきうる。

入院させない病院、剖検しない施設等の案件は、医療制度全般の影響を受けているわけで、これらの状況に対し、本班会議が橋渡しとなり、行政的対応への道筋をつくることが重要である。

#### E. 結論

本年度における、我々のプリオン病剖検推進の試みを述べた。

問題点について、本班会議、CJDサーベイランス委員会を通じ、努力で解決できる問題を解決しつつ、行政的提言を行うことを継続する。

[参考文献]

- 1) Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 318(13) : 853-854, 1988
  - 2) 神経病理学会発行 プリオン病剖検・病理検査 2008 ガイドライン. [http : //www.jsnp.jp/pdf/news\\_26.pdf](http://www.jsnp.jp/pdf/news_26.pdf)
- 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) Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. Cardiac (1) (2) (3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord* 26(12) : 2300-2301, 2011
  - 2) Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang A.E, George-Hyslop P.S, Goto J, Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *Journal of human genetics* 56(9) : 671-675, 2011
  - 3) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E. 2011. Dissociation of beta-amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates beta-amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res*, 89(6) : 815-821, 2011
  - 4) Murakami K, Murata N, Noda Y, Tahara S, Kaneko T, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Barnham K.J, Irie K, Shirasawa T, Shimizu T. 2011. SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* in press
  - 5) 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 : *BMJ Open Journal* (in press)
  - 6) Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Altered  $\gamma$ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* (in press)
  - 7) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H : Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* (in



press)

- 8) Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports* 2011 ; 10.1136/ bcr.01.2011.3685
- 9) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and  $\alpha$ -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* 2011 ; 10.1136/ bcr.10.2011.4925

## 2. 学会発表

- 1) Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki, Hasegawa M. Japanese Consortium for Research in motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. Seattle, Washington, 23-26, 2011.6 (*J Neuropathol Exp Neurol* 70 Suppl 6 : 518, 2011.6)
- 2) Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K,

Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S. CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy- confirmed study. Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, Paris, France, 2011

- 3) Murayama S, Hatsuta H, Saito Y, Takao M, Funabe S, Sugiyama M, Ito S, Nogami A : Brain Bank for Aging Research (BBAR) – the core of Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, Paris, France, 2011

## 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

## 平成 23 年度北海道地区の CJD サーベイランス状況について

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院

研究協力者：濱田 晋輔 北祐会神経内科病院

### 研究要旨

北海道地区の CJD サーベイランス状況を報告した。平成 23 年 1 月～12 月の間に 28 名の調査を行い、28 名中 12 名が弧発性 CJD 疑あるいはほぼ確実例、6 名が遺伝性 CJD と診断された。遺伝性 CJD は 180 変異例 3 名、200 変異例 1 名、210 変異例 1 名と 232 変異例 1 名であった。地域別に CJD の診断、診療、療養状況を明らかにするとともに、道内での CJD 剖検受け入れ可能な施設が 4 施設であり、剖検率向上のためには地域特性を配慮した対策が望まれる。

### A. 研究目的

北海道地区の CJD サーベイランス状況を明らかにし、プリオン病の病態の解明や感染予防に寄与することを目的とする。

### B. 研究方法

平成 23 年 1 月～12 月までの間に CJD サーベイランス調査を実施し、北海道地区における CJD 発症状況を明らかにし、本地域での診療・療養での課題を明確にする。

### (倫理面への配慮)

CJD サーベイランス調査では研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による不利益、危険性の排除や説明を行い、同意文書にて同意を得た上で調査を行った。

### C. 研究結果

平成 23 年度の CJD サーベイランス調査対象は男性 9 名、女性 19 名、計 28 名(年齢 70.1 ± 9.3 歳)で、発症時居住地は札幌市 15 名、札幌近郊 2 名、旭川市 5 名、北見・網走地区 3 名、帯広市 2 名、函館市 2 名、釧路市 1 名であった。

サーベイランス調査により 28 名中 CJD 疑いまたはほぼ確実な弧発性 CJD が 12 名、遺伝性 CJD 6 名、計 18 名が CJD 症例と診断された。18 名の性別は男性 5 名、女性 13 名で、年齢 72.2 ± 9.8 歳であった。遺伝性 CJD の病型内訳は 180 変異例が 3 名、200 変異例 1 名、210 変異例 1 名と 232 変異例 1 名であった。CJD 発症時居住地は札幌市 7 名、札幌近郊 2 名、旭川市 5 名、北見・網走地区 1 名、帯広市 2 名、函館市 2 名、釧路市 1 名であった。

地域別の診療・療養状況では、札幌及び札幌近郊で弧発性 CJD 6 名と遺伝性 CJD 2 名(200 変異例と 210 変異例)の 8 名のうち 6 名が CJD 発症数ヵ月後に大学病院、国立病院機構病院や自治体病院の基幹病院神経内科で診断され、入院加療を受けられていた。また、2 名が市内の神経系個人病院で診断、その後、入院加療を受けられていた(図 1)。

一方、旭川市では 180 変異例 1 名と弧発性 CJD 4 名が基幹病院神経内科を受診・診断されていたが、1 名が発症 6 ヶ月後に死亡、4 名が療養施設に転入院していた(図 2)。

その他の道内の中核都市では、帯広市で180変異例1名と弧発性CJD1名、函館市では180変異例1名、釧路市では232変異例1名が基幹病院で、また、北見市では弧発性CJD1名が個人病院で診断されていたが、基幹病院で継続して入院加療を受けられている症例は少なかった(図3)。

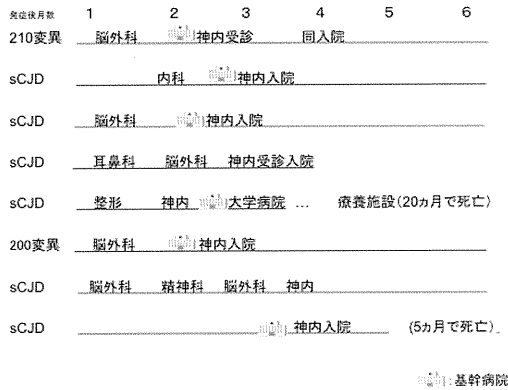


図1 地域別診療療養状況：札幌・札幌近郊

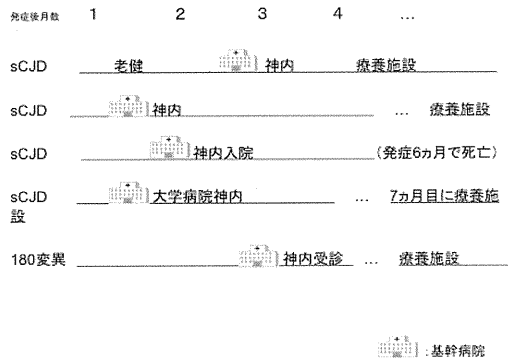


図2 地域別診療療養状況：旭川市

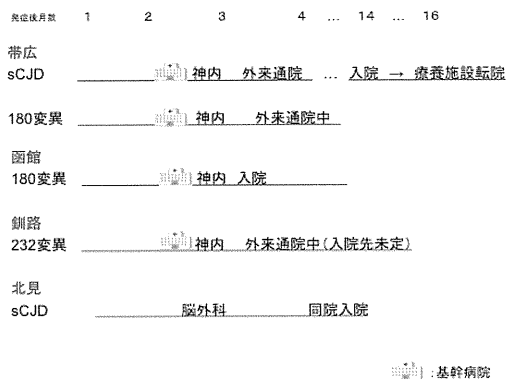


図3 地域別診療療養状況：  
帯広、函館、釧路と北見

#### D. 考 察

北海道地区では札幌市に人口が集中し、札幌・札幌近郊で人口の55%を占めている。北海道地区は道央圏、道南圏、道北圏、十勝圏、オホーツク圏と釧路・根室圏の6医療圏に分けられ、日本神経学会専門医教育施設・専門医と脳神経外科学会専門医訓練施設・専門医は札幌を中心とした道央圏に多い。都市部と地方とで神経内科診療体制が異なり、地方の基幹病院は急性期業務も担当し、基幹病院神経内科で診断されたCJD症例の長期的療養に相違がみられた。

CJD確定診断には剖検が必要であるが、北海道内で剖検受け入れ可能な施設は札幌2施設、函館1施設、釧路1施設の4施設のみであり、今後、剖検率向上のためには広大な北海道内での移送も含めた、地域特性を配慮した支援体制が望まれる(図4)。

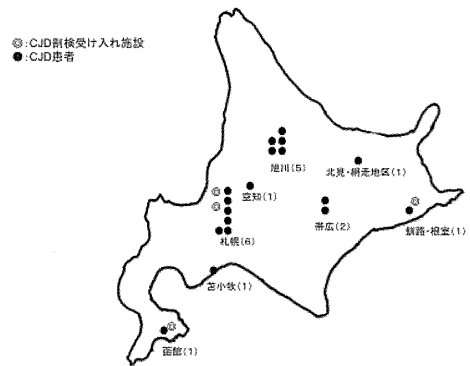


図4 CJD患者居住地と剖検受け入れ施設

#### E. 結 論

北海道地区では、大学病院、国立病院機構病院、自治体病院などの基幹病院神経内科でCJDの診断がなされることが多い。CJD診断後、札幌・札幌近郊では神経内科複数名常勤体制の国立病院機構・公的医療機関でのCJD受け入れは良好である。また、一部の民間の神経系病院もCJD受け入れていた。一方、地方の基幹病院は急性期業務を担当し、CJD長期入院が困難であり、療養施設がCJD

長期入院受け入れを担っていた。CJD 診断確定には剖検が必要であるが、道内で CJD 剖検受け入れ可能な施設 4 カ所は限られており、地域特性を配慮した支援対策が望まれる。

[参考文献]

- 1) 佐々木健介, 岩城 徹. ヒト・プリオン病病理と病理診断.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, 74-80, 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) 森若文雄. プリオン病:北海道における発症の状況について.老年期地方研究会誌. 発 2012(印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし