

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況について

研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
共同研究者：加藤 昌昭 東北大学病院神経内科
共同研究者：割田 仁 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
共同研究者：鈴木 直輝 東北大学病院神経内科
共同研究者：鈴木 博義 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床検査科病理検査部門

研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析した。

【方法】2010年(平成22年)から2011年(平成23年)にかけて東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、青森県2例、秋田県4例、岩手県2例、宮城県6例、福島県2例の計16例であった。これらの症例について宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

【結語】東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今回の検討では山形県からはプリオン病疑い患者はいなかった。剖検可能な施設が限られていることも東北地方の問題点であった。

A. 研究目的

東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

B. 研究方法

2010年(平成22年)から2011年(平成23年)にかけて東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行い、患者、家族にサーベイランスに協力いただくことに関して書面にて同意をいただいた。

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、青森県2例、秋田県4例、岩手県2例、宮城県6例、福島県2例の計16例であった。これらの症例について検討を行った結果、孤発性CJDと考えられた症例が14例、遺伝子変異(codon180V/I)を伴うCJDが1例、プリオン病以外と考えられた症例が1例であった。剖検例は1例であった。

遺伝子変異を伴う症例は76歳男性、震災後より徐々に進行する認知症で発症し、3カ月程度でADL、反応低下を認めた。ミオクロームスは認めず、脳波上もPSDは認めなかった。画像的にはMRIにて両側大脳皮質、右>左基底核にDWI,FLAIRにて異常信号を認めた。髄液タウ、14-3-3蛋白上昇を認めた。孤発性CJDと比較してやや進行が遅い点を

含めてコドン 180 変異例として典型的な遺伝子変異を伴う CJD と考えられた。

プリオン意外と考えられた 1 例は 37 歳男性、進行性の認知症として発症し、プリオン病疑いとして検査を行ったが、画像の経時的撮影では明らかな異常信号の変化は認められず、髄液タウ蛋白、14-3-3 蛋白上昇も認められず、その後の経過からプリオン病は否定的、前頭側頭型認知症と診断している。

別の 1 例は 75 歳男性、腎不全にて透析経過中に亜急性進行性の認知症にて発症し、画像上大脳皮質広範な異常信号を呈し、髄液 14-3-3 蛋白上昇を認めた。3 か月の経過で死亡し、剖検を得ており、現在病理診断について解析中である。

E. 結 論

東北地方におけるプリオン病サーベイランス状況を検討した 東北 6 県の中で山形県からの症例は今回の検討ではいなかった。剖検可能な施設に限られるためか、剖検は 1 例であった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表(2011/4/1～2012/3/31 発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態

研究分担者:武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学精神医学
研究協力者:吉山 顕次 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学精神医学
研究協力者:数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学精神医学

研究要旨

近畿ブロックにおける、プリオン病関連疾患の報告は、大阪府からのものが最も多く見られたが、各都道府県において、人口と報告数は相関していた。

A. 研究目的

近畿ブロック(大阪府、京都府、兵庫県、奈良県、滋賀県、和歌山県)におけるプリオン病関連疾患患者の報告数は、都道府県別で差がみられる。昨年度、大阪府からの報告が多かったが、調査期間が短い点から正確に評価できていない可能性が考えられた。今回、より長期的に各都道府県において、報告されたプリオン病関連疾患患者の傾向を検討した。

B. 研究方法

近畿ブロックの各都道府県からのプリオン病関連疾患患者の報告数とその診断について調べた。

(倫理面への配慮)

プリオン病のサーベイランスに準ずる。

C. 研究結果

平成 11 年 4 月から平成 23 年 12 月までの近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は合計 483 例で、その内訳は図 1 の通りであり、大阪府からの報告が約半数を占める。

平成 22 年度から平成 23 年度の近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は 84 例であり、その内訳は図 2 の通りであ

り、同様に大阪府からの報告が多い。

次に、平成 22 年度から平成 23 年度の、各都道府県における、プリオン病関連疾患を否定されない患者の内訳を検討した(表 1)。近畿ブロックにおいて、合計 53 例の報告があったが、図 3 に見られるように、約半数が大阪府からによるものである。そのため、大阪府からの報告に否定される症例が混じっているために、報告数が多いという可能性は否定される。また、おおむね近畿ブロックにおける、各都道府県からの割合は、図 2 と図 3 で差は見られなかった($r=0.99$, $p<0.005$)。

最後にこの傾向が、人口で説明できるかどうかについて、検討した。大阪府の人口が約 884 万人(平成 22 年 9 月)、兵庫県の人口が、約 559 万人(平成 22 年 11 月)、京都の人口が約 262 万人(平成 22 年 9 月)、奈良県の人口が約 140 万人(平成 22 年 11 月)、滋賀県の人口が約 140 万人(平成 22 年 11 月)、和歌山県の人口が約 100 万人(平成 22 年 11 月)であった。大阪府からのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数が特に多い点は説明できないが、これらの人口と各都道府県からのプリオン病関連疾患疑い患者の平成 11 年 4 月からの報告数は有意に相関していた($r=0.98$, $p<0.001$)。

D. 考 察

大阪府からのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は、昨年と同様に多く、近畿ブロック全体の過半数であった。その理由として、大阪府の人口が多いことが考えられる。しかしながら、昨年度に検討した通り、人口の多さでこのことは説明できず、また、人口 10 万人対医療施設や受療率、神経内科数でも説明はつかない。しかしながら、近畿ブロックにおいて、各都道府県の人口とプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は有意に相関している。よって、大阪府からの報告数が人口に比べ多いが、近畿ブロックの各都道府県で人口が多いとプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は多いという傾向があると言える。

E. 結 論

近畿ブロックにおいて、大阪府からのプリオン病関連疾患の報告数が多く、偏りが見られるが、この原因は、確定診断数や、人口が多い点、医師数の偏りからは説明できない。しかしながら、近畿ブロックの各都道府県において、医療施設数や受療率の差があっても、人口に対して報告される傾向は似ているのかもしれない。

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) 吉山 顕次, 武田 雅俊. クロイツフェルト・ヤコブ病の分類・病期と診断. 老年精神医学雑誌 22 : 1447-1453, 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

なし

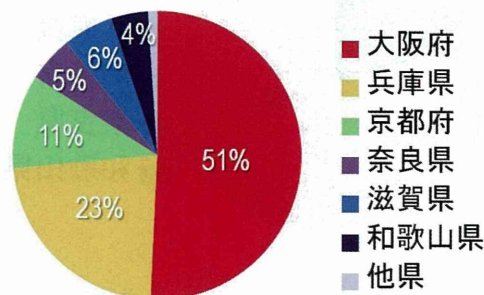


図1 近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の内訳、合計 483 例

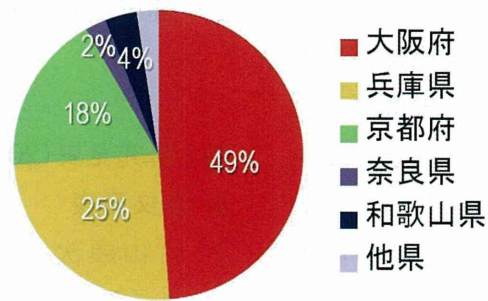


図2 平成22年度から平成23年度の近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の内訳、合計84例

表1 平成22年から平成23年度のプリオン病関連疾患を否定されない患者の報告内容、合計53例

	孤発性CJD		医原性CJD	遺伝性プリオン病 ほぼ確実例
	ほぼ確実例	疑い例		
大阪府	17	4	0	7
兵庫県	7	3	0	4
京都府	5	1	1	0
奈良県	2	0	0	0
和歌山県	2	0	0	0

孤発性CJD確実例、
変異型CJD、
遺伝性プリオン病確実例、疑い例 はなし

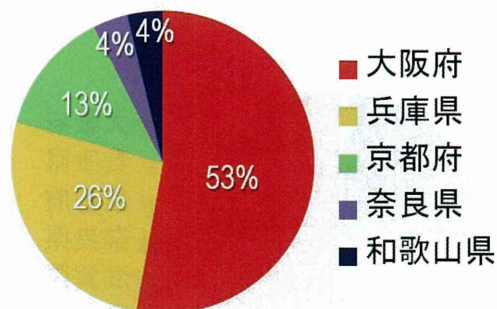


図3 平成22年度から平成23年度のプリオン病関連疾患を否定されない患者の報告数、合計53例

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：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：佐藤 恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス委員会が設置されてからの10年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においてはV180IおよびM232Rの変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病の実態と、遺伝性プリオン病の特徴について検討を行った。

1999年4月から2011年2月まで当地域で遺伝性プリオン病と認定された全28例のうちV180Iは20例(71.4%)と全国統計(約40%)に比べて、非常に頻度が高い傾向が見られた。またV180Iの発症地域としては人口100万人あたりで、愛媛県でもっとも多かった。またV180Iの臨床的特徴としては孤発性と比較して発症年齢が有意に高齢で、ミオクローヌスの出現(55%)、脳波でのPSDの出現(0%)、髄液14-3-3蛋白の陽性率(60%)が低い傾向が見られ、MRI DWIでの異常高信号は全例に認められた。

以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態を明らかにする。

B. 研究方法

1999年4月から2011年2月までのプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病実態と、遺伝性プリオン病の特徴について検討を行った。

(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

中国四国地区において当委員会に報告され

た全210例(1999年4月から2011年2月)のうち、167例(79.5%)がサーベイランス委員会でプリオン病と判定され、35例(16.7%)が否定された。プリオン病年次別の患者発症数と平均発症年齢の相関関係を見てみると、1999年サーベイランス委員会発足以来、当地域では毎年10名前後の症例が登録されているが、その数は有意に増加してきており($r=0.818$, $p<0.01$, 図1)、発症年齢も徐々に高齢化する傾向がみられた($p=0.138$, 図1)。

疫学的にはプリオン病のうち弧発性CJDは134例(80.2%)、遺伝性プリオン病28例(16.7%)、硬膜移植後CJD5例(2.9%)で全国平均とほぼ同様の傾向であった。また変異型CJDは当地域では同定されなかった。遺伝性プリオン病のプリオン蛋白遺伝子の変異別頻度は、家族性CJD28例：V180I20例(71.4%)、M232R5例(17.9%)、E200K1

例(3.6%)、P102L 1例(3.6%)、D178N 1例(3.6%)の順であり、全国調査との乖離が見られた(図2)。

遺伝性プリオン病のうち最も頻度が高かった V180I 変異例について追加検討したところ、発生地域としては人口 100 万人あたりで愛媛県が最も多かったが、一方で孤発性の発生率は島根県や高知県で多いこと異なる傾向を認めた(図3)。V180I の臨床的特徴としては孤発性と比較して発症年齢が有意に高齢($p<0.01$)で、ミオクローヌスの出現(55%)、脳波での PSD の出現(0%)、髄液 14-3-3 蛋白の陽性率(60%)が低い傾向が見られ、MRI DWI での異常高信号は全例に認められた(図4)。

D. 考 察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180I の頻度が全国統計(約 40%)に比べて、明らかに高く、E200K・P102L の頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられ、今後も中四国地区のプリオン病の動向把握が肝要であると考えられた。

E. 結 論

中四国地域でのプリオン病は特に遺伝性プリオン病で全国調査とは異なる分布を認めた。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-57, 2010
- 2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一郎, 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「プリオン病およ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

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

なし

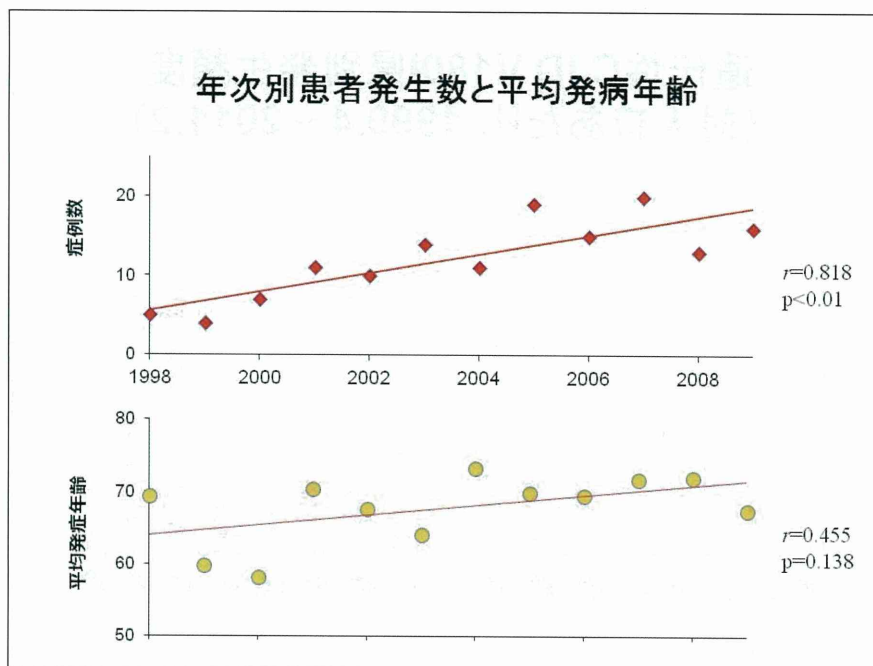


図1 中四国地域に於ける年次別プリオン病患者発生数と平均発病年齢

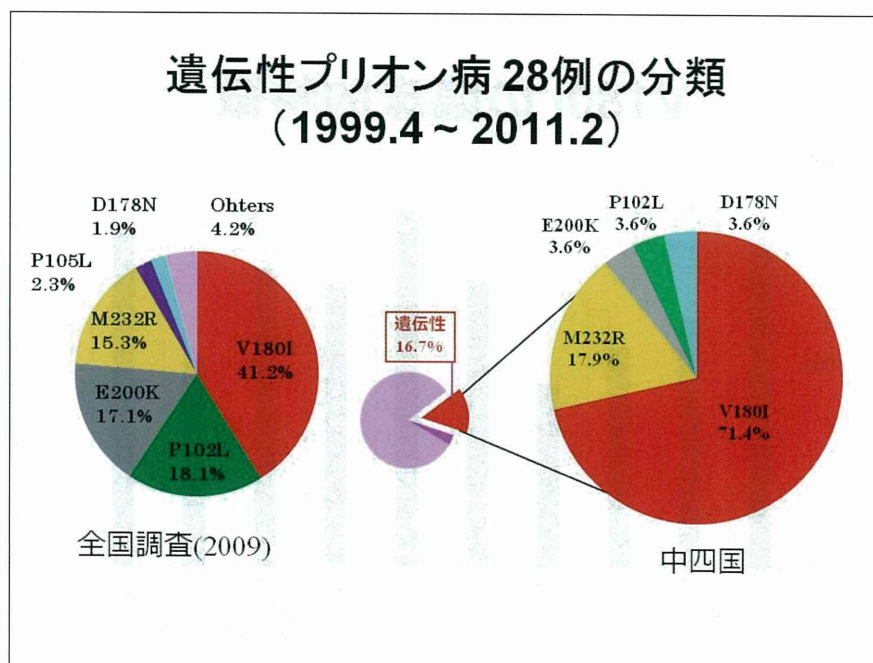


図2 遺伝性プリオン病の全国調査との比較

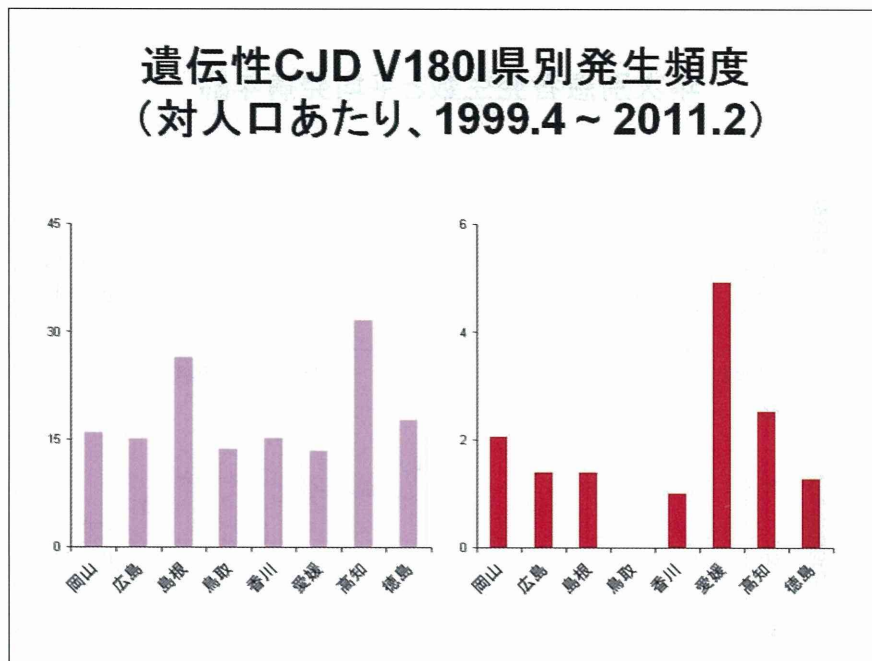


図3 孤発性CJDおよび遺伝性プリオン病のうちV180Iの地域別発生率

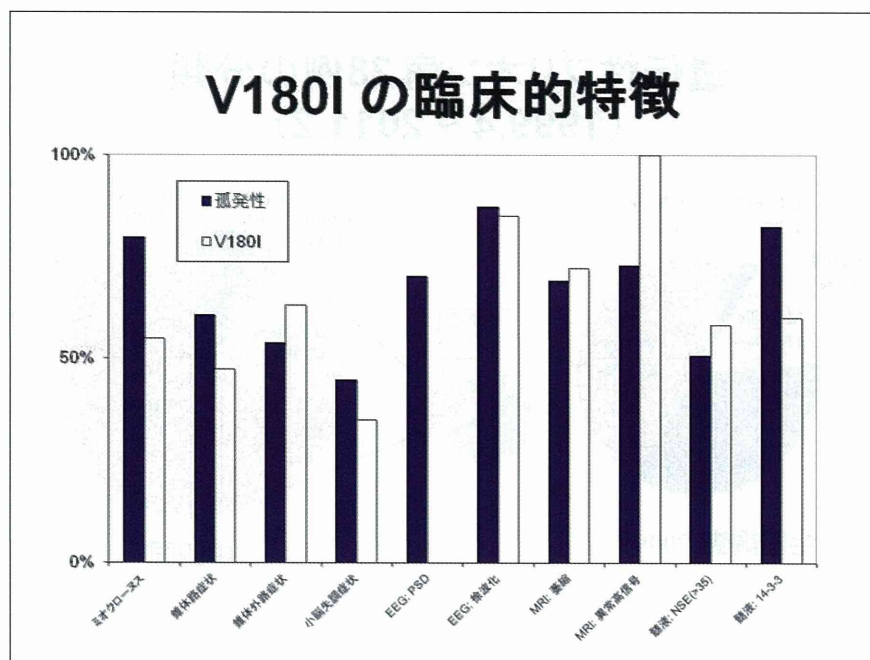


図4 V180I患者の臨床的特徴

平成 23 年九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果

研究分担者：村井 弘之 飯塚病院神経内科

研究要旨

平成 23 年の九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス新規例を解析した。

プリオン病と判定されたのは 26 人(男 12 人、女 14 人、平均発症年齢 68.2 歳)であった。判定の内訳は、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)が 18 人(66.7%)、遺伝性 8 人(33.3%)であった。遺伝性 8 人のうち 7 人がコドン 102 変異を有する GSS で、1 人がコドン 232 変異を有する家族性 CJD であった。

九州・山口・沖縄地方におけるプリオン蛋白遺伝子の検査率は 61.5%であり、全国の検査率(約 70%)を大きく下回っていた。孤発性 CJD と判定された中にも遺伝性 CJD 混じている可能性がある。このため、遺伝子解析を推奨する通知を各医療施設へ送付した。これにより今後の遺伝子検索率の向上を期待したい。

A. 研究目的

平成 23 年の九州・山口・沖縄地方におけるプリオン病サーベイランスの結果を解析し、その問題点を明らかにする。

B. 研究方法

平成 23 年に九州・山口・沖縄地区で調査を行ったプリオン病、またはプリオン病が疑われた症例のうち、CJD サーベイランス委員会でプリオン病と判断された症例の特徴を解析した。調査対象の県は、山口・福岡・佐賀・長崎・熊本・大分・宮崎・鹿児島・沖縄の計 9 県である。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

サーベイランス委員会へ提出した症例数は

39 人であり、そのうち計 26 人がプリオン病と判定された。性別は男 12 人、女 14 人、平均発症年齢 68.2 歳であった。判定の内訳は、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)が 18 人(66.7%)、遺伝性が 8 人(33.3%)であった。

孤発性 CJD18 人のうち、確実例は 0 人、ほぼ確実例は 14 人、疑い例は 4 人であった。これらのうち頭部 MRI 拡散強調画像にて高信号を呈したものは 18 人(100%)、脳波にて PSD が認められたものは 11 人(61.1%)であった。臨床的に進行性認知症のみを呈する例が 1 人(5.6%)あった。

一方、遺伝性プリオン病 8 人のうち 7 人がコドン 102 変異を有する GSS で、1 人がコドン 232 変異を有する家族性 CJD であった。7 人の GSS の臨床症状の出現頻度は下記の通りであった。ミオクローヌス 1 人(14.3%)、進行性認知症 6 人(85.7%)、錐体路徴候 3 人(42.9%)、錐体外路徴候 1 人(14.3%)、小脳症状 7 人(100%)、視覚症状 0 人(0%)、精神症状 3 人(42.9%)、無動無言状態 1 人(14.3%)。

検査所見では、頭部 MRI 拡散強調画像で高信号を呈したものが 3 人(42.9%)、脳波で PSD を認めたものが 1 人(14.3%)であった。

平成 23 年調査分を加えた過去 11 年間の九州・山口・沖縄地区の遺伝性プリオン病の内訳は、GSS(P102L)が 30 例(56.6%)と最多であり、V180I 11 例(21.8%)を大きく引き離していた。V180I と M232R の変異を同時に持つ症例も存在した。D178N も 2 例(致死性家族性不眠症と家族性 CJD 各 1 例)が確認された(表)。

D. 考 察

遺伝性プリオン病のうち GSS の割合は 56.6%と全国平均(18.1%) [1]と比較しても依然著明に高く、九州北部の集積がさらに顕著になっている。GSS の家族歴を検討すると、家族内発症のある場合でも発端者以外に GSS と診断がついているケースは少なく、実際の患者数はこれよりもさらに多いものと考えられる。今後、詳細な家系調査による症例の掘り起こしが必要であろう。

九州・山口・沖縄地区のサーベイランス上の問題点として、プリオン蛋白遺伝子検査率の低さが問題となる。検査率は 61.5%であり、全国平均の約 70%と比較すると 10 ポイントほど低くなっている。孤発性 CJD と判定された例だけに限ってみると、18 人中 8 人(44.4%)に過ぎないことがわかった。この問題を是正すべく、過去 5 年間にプリオン病の調査対象になった施設すべてに「プリオン蛋白遺伝子検査のお願い」と題した文書を発送し、プリオン蛋白遺伝子検査の意義と重要性

についての意識改革をめざした。次年度のプリオン蛋白遺伝子検査において検査実施率の向上を期待したい。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 133 : 3043-57, 2010

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 村井弘之. クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床研究. 食と医療の安全に関わる市民講座. 福岡, 2011.10

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 九州・山口・沖縄地区における 11 年間の遺伝性プリオン病の内訳

	102 GSS	180	200	203	232	180 +232	178 FFI	178 fCJD	不明	計
山口	1	4			1					6
福岡	12	3	1	1	1		1	1	1	21
佐賀	11	1								12
長崎		1			1	1				3
熊本		1								1
大分										0
宮崎	1									1
鹿児島	5		1	1	1					8
沖縄		1								1
計	30 56.6%	11 21.8%	2 3.8%	2 3.8%	4 7.5%	1 1.9%	1 1.9%	1 1.9%	1 1.9%	53

画像所見、髄液所見から臨床的に CJD が疑われた一剖検例

研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：林 祐一 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：吉倉 延亮 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：原田 斉子 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：香村 彰宏 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：木村 暁夫 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究要旨

弧発性 CJD (sporadic CJD, sCJD) の診断においては、臨床症状に加えて、頭部 MRI 拡散強調画像での基底核および大脳皮質のリボン状高信号、髄液 14-3-3 蛋白陽性、総 τ 蛋白陽性が重要項目となっている。近年、sCJD の診断基準に「PSD を欠くものの、特徴的な臨床所見ならびに髄液 14-3-3 蛋白陽性で 2 年以内に死亡した例」を sCJD の疑い例とすることが追加された。我々は、当該サーベイランス対象地域で発生した「sCJD としては非典型的経過をたどりながらも、頭部 MRI 所見、髄液所見、臨床症状から sCJD の診断基準上疑い例に相当する症例」に対して剖検を行い、プリオン病を否定した。この追加項目の運用にあたり、非典型的な経過を示す場合には、経過の追跡、画像所見の推移、他疾患との鑑別が重要である。また剖検により診断の確定を推進する必要がある。

A. 研究目的

弧発性 CJD (sporadic CJD, sCJD) の診断においては、臨床症状に加えて、頭部 MRI 拡散強調画像での基底核および大脳皮質のリボン状高信号、髄液 14-3-3 蛋白陽性、総 τ 蛋白陽性が重要な検査項目となっている。近年、sCJD の診断基準に「PSD を欠くものの、特徴的な臨床所見ならびに髄液 14-3-3 蛋白陽性で 2 年以内に死亡した例」を sCJD の疑い例とすることが追加された。

我々は、当該サーベイランス対象地域で発生した「sCJD としては非典型的経過をたどりながらも、髄液所見、臨床症状から sCJD の診断基準上疑い例に相当する症例」に対して診断確定目的で研究を行った。

B. 研究方法

症例は 61 歳男性。家族歴に特記すべきことなし。既往歴に無治療の高血圧、糖尿病がある。現病歴：2010 年 9 月上旬、自宅で倒れているところを発見され近医に入院した。意識障害 (JCS III-300)、発熱、CK の軽度上昇を認めた。頭部 MRI に異常所見なし。熱中症と診断された。その後、意識障害が JCS II-10 まで改善するも意識障害が遷延した。右上肢ミオクローヌスが出現した。9 月下旬、頭部 MRI では DWI で大脳皮質にリボン状の高信号を認めた。髄液一般検査は正常。脳波では PSD なし。ステロイドパルスは無効。ミオクローヌスは 1 週間程度で消失したが、全身性の筋硬直が出現した。10 月上旬、全身性間代性痙攣が 1 回あった。その後、呼びか

けに反応するようになった。脳症の診断で当科に転院した。神経学的には意識障害(JCS I-2)、四肢・体幹に筋硬直高度、前頭葉徴候陽性。ジアゼパムは筋硬直に対して無効で睡眠時も持続的な筋硬直を認めた。髄液検査では14-3-3蛋白陽性、総 τ 蛋白陽性、NSE陽性を認めた。PrP遺伝子検査で変異はなく、codon 129 M/M, 219 E/Eであった。頭部MRIでは、DWIの高信号病変が消退傾向を示す一方で、側頭葉を中心に大脳の萎縮が進行した。11月下旬、低ナトリウム血症、下血がみられ、12月上旬死亡した。この症例に対して脳のみを剖検を行った。

(倫理面への配慮)

患者家族の同意を得て病理解剖を行った。

C. 研究結果

肉眼的には海馬は萎縮、前頭葉、頭頂葉などの皮質の幅が減じ、皮質・白質の軟化。組織学的所見では、海馬 CA-1～海馬支脚は吻側から尾側まで限局性に組織が軟化し、神経細胞の脱落とグリオシス、マクロファージの出現を認め、強く萎縮。大脳皮質は前頭葉、頭頂葉などに皮質の層状壊死、神経細胞の脱落とグリオシス、マクロファージの出現。層状壊死巣は血管支配とは一致せず。小脳 Purkinje 細胞の軽度脱落、小脳歯状核に著変なし。Prion 病を示唆する海綿状変化なし。Prion 免疫染色陰性、凍結脳組織 Western blot 陰性。NFT: Braak stage I、老人斑なし。Lewy 小体なしであった。

Quick 法に関しては、「129V ヒトリコンビナント蛋白を用いたアッセイ系では陽性を示したが、129M ヒトリコンビナント蛋白を用いた従来の方法では陰性であった」と報告を受けた。

自己免疫性脳炎・脳症の観点から、保存血清を用いて、抗 VGKC 関連自己抗体(抗 LGI-1, Caspar-2 抗体)、抗 AMPA 抗体、抗

mGlu1 抗体、抗 mGlu5 抗体、抗 GABAB 抗体、抗 NDMAR 抗体の測定を依頼したがいずれも陰性であった。

D. 考察

sCJD として非典型的な経過を示したものの、頭部 MRI 所見や髄液 14-3-3 蛋白陽性、総 τ 蛋白陽性を示し、発症から3ヶ月で死亡した。病理解剖の結果からは、プリオン病は否定した。痙攣にともなう脳症や熱中症、心肺停止、脳循環障害の広範な脳障害が疑われたものの、原因の特定には至らなかった。

E. 結論

新しく追加された診断基準項目である「PSD を欠くものの、特徴的な臨床所見ならびに髄液 14-3-3 蛋白陽性で2年以内に死亡した例」の解釈に関しては、経過が非典型的である場合には慎重を要する。経過の追跡、画像所見の推移、他疾患との鑑別が重要である。非典型例では剖検により診断の確定を推進する必要がある。

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

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

なし

CJD サーベイランスにおける脳神経外科領域の動向

研究分担者：太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

研究要旨

あらかじめプリオン病が想定される患者の脳外科手術においてはその臨床診断に組織診断が必須のものではないことから、二次感染防止の観点からは術前に手術・手技の必要性を十分に検討するのが望ましい。CJD サーベイランス症例を対象とした今回の検討結果および文献上判明した海外情勢からも、脳神経外科領域における CJD 対策を継続する必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

2008年に公表されたプリオン病ガイドライン(2008年版)では、プリオン病の二次感染防止を想定して脳外科手術をハイリスク手技と規定し、脳外科手術機械の滅菌法を一律に定義している。あらかじめプリオン病が想定される患者の脳外科手術においてはその臨床診断に組織診断が必須のものではないことから、二次感染防止の観点からは術前に手術・手技の必要性を十分に検討するのが望ましいことを昨年の本会議で発表した。今回我々は現状を解析する目的でCJDサーベイランス検討症例から脳神経外科領域に関連するものを再検討し、併せて中枢神経非腫瘍性疾患のバイオプシーに関する海外情勢を文献調査した。

B. 研究方法

本年度分のCJDサーベイランス登録症例のうち脳神経外科関連症例をプリオン病関連検査依頼用紙あるいはサーベイランス検討結果等から抽出した。またPubMed上で‘Creutzfeldt-Jakob’ ‘biopsy’ ‘surgery’をキーワードとして関連文献を検索し、検討を加えた。

C. 研究結果

1. 新規検討症例のうちLyodura移植歴確実

症例は1例であった。いわゆる危険期間(1973年-87年)内の症例である。

2. 硬膜移植の疑いが否定できないため、要追加情報となった症例が少なくとも1例存在する。本症例は危険期間内の症例である。
3. インシデント症例(CJD発症後にハイリスク手技手術判明したものは1例である。斉藤分担班を中心に調査継続されている。
4. 診断目的でバイオプシーが施行された症例は今年度なかった。
5. 海外情勢調査を目的とした今回の文献検索においては、バイオプシーを行い病理検索により確定診断に至ったものは29%-74%、このうちCJD診断されたものは12%-19%であった。

D. 考察

今年度も硬膜移植歴のあるCJD患者・インシデント症例がそれぞれ判明した。CJDサーベイランス遡上にのぼったバイオプシー症例は存在しなかったが、文献調査の結果からは中枢神経非腫瘍性疾患のバイオプシーから初めて診断されるCJDが海外にも存在することがわかった。一方、バイオプシー診断にて

患者のメリットとなることが当然あるため本法を否定するものではない。今後とも慎重な対応が求められている。

E. 結 論

脳神経外科領域においても、CJD 対策が継続的に必要であるという実態が明らかとなった。

[参考文献]

- 1) Burns JD. Evaluation of brain biopsy in the diagnosis of severe neurologic disease of unknown etiology. *Clinical neurology and neurosurgery* 111(3) : 235-9, 2009
- 2) Schott JM. Brain biopsy in dementia : clinical indications and diagnostic approach. *Acta neuropathologica* 120(3) : 327-41, 2010
- 3) Schuette AJ. Open biopsy in patients with acute progressive neurologic decline and absence of mass lesion. *Neurology* 75(5) : 419-24, 2010
- 4) Warren JD. Brain biopsy in dementia. *Brain* 128 : 2016-25, 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) 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. 坂井健二・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, 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. 第52回日本神経学会, 愛知県名古屋市, 2011.5.18-5.20
- 2) 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. AOSPD (Asia-Oceania Symposium on Prion Disease), Nagano Japan, 2011.7.10-7.11

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

特になし

プリオン病患者・家族の心理教育用資材作成の試み

研究分担者：田村智英子 木場公園クリニック

研究要旨

プリオン病のように治療法がない予後不良の難病に直面した人々の心理的負担は大きい。しかし、患者家族が専門的な心理支援サービスを利用する機会は限られている。そこで、臨床心理の分野で用いられている「心理教育」の考え方にに基づき、人々が自分自身のメンタルケアに役立つ知識を学ぶことができる冊子の作成を試みた。冊子の内容としては、これまでの研究で得られたプリオン病の患者家族の心理状況の知見をもとに、患者の家族が疾患に対する不安などの感情とつきあっていくためのヒントを Q&A 形式で記したほか、疾患情報の入手先などについての参考情報も記載した。冊子の案は、研究班の研究者や一部の患者家族、および当事者団体の方々のご意見を踏まえ、加筆修正した。今後、プリオン病患者の家族が疾患状況に対して心理的に適応していく過程の一つの支援として、本冊子が利用されていくことが期待される。

A. 研究目的

プリオン病のように治療法がない予後不良の難病に直面した人々やその家族の心理的負担は大きい。これまで、プリオン病患者・家族の心理社会的問題について整理し、そうした方々からの電話やメール、あるいは面談による相談に対応、カウンセリング支援を行ってきた。しかし、相談してこられる方々は全体の一部だと考えられ、今後、少しでも多くの人々が利用しやすい心理支援の方策の検討が課題であった。

一方、臨床心理の分野では、近年、「心理教育(psychoeducation)」^(注)が注目されている。多数存在する心理カウンセリング理論に共通する理念として、心理支援のゴールは、人々の心痛や不安を軽減することにあるのではなく、「苦しみ、心の痛みとしっかり向き合うこと」、「悩みを消し去るのではなく悩みを持っている自分を自然に受け止めることができるようになること」であると考えられている。そこで、心理教育では、特定の状況

における心理状態やそうした心理的問題に対する対処方法を、人々に教育的に情報提供する。その結果、人々が、自身の心理状態を理解し、自らの心理的問題に対処していくことが促進される、というのが心理教育の目指す方向性である。

こうした心理教育の考え方をもとに、今回、プリオン病の患者家族の心理支援の一環として、人々が自分自身のメンタルケアに役立つ知識を学ぶ「心理教育」のためのパンフレット冊子の作成を試みた。

(注)心理教育

精神疾患やエイズなど受容しにくい問題を持つ人たちやその家族に対し、正しい知識や情報を心理面への十分な配慮を行いながら伝え、疾患や症状によって生じる心理社会的問題や困難に対する対処方法を学んでもらうことによって、人々が困難を受け止め主体的に生きることができるよう援助するエンパワメントを目指した実践。

B. 研究方法

過去の研究におけるプリオン病患者家族の心理状況に関する知見をもとに、一般的な心理援助理論に基づいて、心理教育目的の冊子案を作成。さらに、研究班の研究者、一部の患者家族、当事者団体(ヤコブ病サポートネットワーク)の代表者に案に対する意見をいただいた上で、加筆修正を行った。

(倫理面への配慮)

患者・家族の個人情報には扱っていない。

C. 研究結果

図1のような冊子を作成した。



図1 冊子の表紙

内容としては、Q&A形式で、表1のような項目について、簡単な答えと解説を記した。また、参考情報として、表2に示した内容についても記載した。

表1 掲載したQ&A項目の主な内容

(主に、プリオン病かもしれないと診断された患者の家族を対象として)

- このようなメンタルケアの情報を得ることは役に立つか?
- 家族がプリオン病かもしれないと言われてとても不安、どうしたらよいか?
- 果たして前向きになれるのか?
- 自分の気持ちを落ち着かせるために、できることはあるか?
- 精神的ショックを受けた後、気持ちが落ち着いていくまでの間、心理状態はどのように変化するか?

- 状況を受け止めていく方法は?
- 不安を抱える家族に対し周囲の者にできることはあるか?
- 心理カウンセリングは、どう役立つか?
- プリオン病の医学的情報を知ることは役立つか? プリオン病の情報はどこで入手できるか?
- 気持ちが落ち込んで日常生活に支障をきたしているときはどうしたらよいか?
- 医療スタッフや周囲の人々に対して不満があり、いらいらするときはどうしたらよいか?
- 今後の病状悪化が心配、この不安な気持ちとどのように向き合っていけばよいか?
- プリオン病のように治療法がない深刻な病気かもしれないという診断を行うことの意義は?

表2 掲載した参考情報

- プリオン病患者の家族によく見られる心理的状況
- 家族がプリオン病かもしれないと言われたときの心や身体の反応
- 気持ちの整理はどのように進むか(ウォーデンの4つの課題)
- プリオン病に関する情報サイト

また、本冊子は主に家族を対象としているが、①プリオン病の情報入手先、②不安の対処方法、③心理カウンセリングを希望する際の利用の仕方にしぼって、インシデント事例におけるリスク保有可能性者を対象とした2ページのチラシも作成した。

D. 考察

プリオン病は重篤で予後不良、治療法のない疾患であり、家族の動揺や不安は並大抵のものではない。こうした患者の家族に接する医師や看護師などは努めて人々の心理面に配慮して対応しているが、心理援助理論にのっつた専門的な支援の機会を全国に散らばる患者の家族に対して行うことは、なかなか容易ではなく、家族の方々も専門的なカウンセリングの利用までは至らないことが多い。そうした中、患者の家族が自分で読むことができ、自分にあった形で自由に利用することができるセルフケア情報を提供することは、一つの援助として有用であると考えられる。

心理教育の効果としては、自己効力感(困難

に対処できるという自信、セルフ・エフィカシー)や自尊心(セルフ・エスティーム)、自律的決断力などの向上や、カウンセラーなどの人的資源や情報資源の主体的な利用の促進などが期待できる。プリオン病に直面した患者が、疾患状況に心理的に適応していく過程において、本冊子の情報が一つの援助となることを期待したい。

また、本冊子は主に家族を対象としているが、今後、自分について考えることができる状態の患者自身や、遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者における、セルフメンタルケアのための情報提供も検討していきたい。

E. 結 論

家族のプリオン病に直面した人のセルフメンタルケアを目的とした心理教育冊子を作成、人々が疾患状況に心理的に適応していくためのヒントを提示した。今後、本冊子を実際の臨床で利用していただき、利用された方々や医療者の意見をもとに、改訂を重ねていきたい。

[参考文献]

- 1) Worden JW, Grief Counseling and Grief Therapy. A Handbook for the Mental Health Practitioner, 3rd Edition, NY, USA, Springer, 2002
- 2) Schneider KA, Counseling About Cancer. Strategies for Genetic

Counseling, 2nd Edition, NY, USA, Wiley, 2001

- 3) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 13 指 2「統合失調症の治療およびリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」(主任研究者: 浦田重治郎). 心理教育を中心とした心理社会的プログラムガイドライン 2004.

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

なし

2. 学会発表

- 1) Tamura C. Psychological counseling and genetic counseling for families and patients with prion disease. Asian Pacific Prion Symposium 2011. 軽井沢, 2011.7.10-11

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

耐熱性プロテアーゼによるプリオン分解

研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科

研究協力者：作道 章一 琉球大学医学部保健学科

研究協力者：高野 和文 京都府立大学大学院生命環境科学研究科

研究協力者：平田あずみ 京都府立大学大学院生命環境科学研究科

研究要旨

本研究では、超好熱菌より単離した極めて安定性の高いプロテアーゼを用いて、プリオン蛋白質の分解技術の開発を行う。本年度は、開発した手法での分解によって、プリオン蛋白質の感染価が低下していることを実証する。

A. 研究目的

これまでに、異常プリオン蛋白質を分解することができる酵素を見出し、その有効性を *in vitro* で実証した。本酵素は、他のプリオン不活化酵素剤に比べても、酵素学的に優位な特性を持つため、既存の医療器具洗浄プロセスに直接適用することが可能であり、医療機関に普及しやすい新たな不活性化法を提供することが可能となる。今年度は、本酵素のプリオン蛋白質分解特性を利用し、本酵素による分解のメカニズムの解析および、分解により感染性が低下することの実証を目的とする。

B. 研究方法

PrP^{Sc} 分解物の感染性のバイオアッセイを行った。本酵素のみ、SDS のみ、本酵素+SDS 共存下、Buffer のみの各条件下で 1%MBH を 100°C、1 時間処理した後、それぞれをマウスに接種し飼育を行い、プリオンの蓄積状況(脳、脾臓)、発症までの飼育区間等の比較を行い、酵素分解の効果を確認した。

(倫理面への配慮)

実験動物に必要以上の苦痛を与えないこと

を旨とし、発症後の速やかな安楽死を行った。研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

C. 研究結果

酢酸バッファーにプリオンを溶かしたあと熱処理(ネガティブコントロール)を行ったものを接種したマウスと Tk-サチライシン存在下でプリオンの熱処理を行ったものを接種したマウスは共に 6 匹すべてが接種後 255 日目までに発症し、その潜伏期(incubation time)にも有意な違いがみられなかった。一方、1%SDS を含むバッファーにプリオンを溶かした後に熱処理を行ったものを接種したマウスは 6 匹中 1 匹が 255 日目までに発症した。また、接種後 309 日目現在、Tk-サチライシンと 1%SDS を含むバッファーに中で MBH を熱処理し接種したマウスは 6 匹中 1 匹も発症していない。