

- Molecular Details for the Binding of the Prion Protein to Main Ganglioside GM1 of Neuronal Membranes. *Chem Biol* 18:1422-1431, 2011.
- 4) Takakura I, Miyazawa K, Kanaya T, Itani W, Watanabe K, Ohwada S, Watanabe H, Hondo T, Rose MT, Mori T, Sakaguchi S, Nishida N, Katamine S, Yamaguchi T, Aso H. Orally administered prion protein is incorporated by m cells and spreads into lymphoid tissues with macrophages in prion protein knockout mice. *Am J Pathol* 179:1301-1309, 2011.
- 5) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrP<sup>res</sup> in sCJD-MM1. *Am J Pathol* 178:1309-1315, 2011.
- 6) Shishido-Hara Y, Ichinose Y, Uchihara T. JC virus intranuclear inclusions associated with PML nuclear bodies: Analysis by electron microscopy and structured illumination microscopy. *Am J Pathol*, in press.
- 7) Seki F, Yamada K, Nakatsu Y, Okamura K, Yanagi Y, Nakayama T, Komase K, Takeda M. The SI strain of measles virus derived from an SSPE patient possesses typical genome alterations and unique amino acid changes that modulate receptor specificity and reduce membrane fusion activity. *J Virol* 85:11871-11882, 2011.
- 8) Uraki R, Sakudo A, Michibata K, Ano Y, Kono J, Yukawa M, Onodera T. Blocking of FcR suppresses the intestinal invasion of scrapie agents. *PLoS One* 6:e17928, 2011.
- 9) Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J, Cintron AF, Hamaguchi T, Lah JJ, Levine H 3<sup>rd</sup>, Jucker M, Walker LC. Exogenous seeding of cerebral  $\beta$ -amyloid deposition in  $\beta$ APP-transgenic rats. *J Neurochem* 120:660-666, 2012.
- 10) Unno M, Shinohara M, Takayama K, Tanaka H, Teruya K, Doh-ura K, Sakai R, Sasaki M, Ikeda-Saito M. Binding and selectivity of the marine toxin neodysiherbaine A and its synthetic analogues to GluK1 and GluK2 kainate receptors. *J Mol Biol* 413:667-683, 2011.
- 11) 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.
- 12) 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* 18:999-1002, 2011.
- 13) Ishibashi D, Yamanaka H, Mori T, Yamaguchi N, Yamaguchi Y, Nishida N, Sakaguchi S. Antigenic mimicry-mediated anti-prion effects induced by bacterial enzyme succinylarginine dihydrolase in mice. *Vaccine* 29:9321-9328, 2011.
- 14) Yamasaki T, Suzuki A, Shimizu T, Watarai M, Hasebe R, Horiuchi M. Characterization of intracellular localization of PrP<sup>Sc</sup> in prion-infected cells using monoclonal antibody that recognizes the region consisting of amino acids 119-127 of mouse PrP. *J Gen Virol*, in press.
- 15) Haneda Y, Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Ohsaki A, Ichiyama T. Leukotriene D4 enhances tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced vascular endothelial growth factor production in human monocytes/macrophages. *Cytokine* 55:24-28, 2011.
- 16) Hasegawa S, Mori N, Satomi M, Jiang DP, Hotta H, Matsushige T, Ichiyama T. Interferon production by cells infected with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus or measles virus. *Cytokine* 56:676-679, 2011.
- 17) Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Okada S, Wakiguchi H, Kudo K, Kittaka S, Hara M, Furukawa S. Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 167:269-274, 2012.
- 18) Hasebe R, Raymond GJ, Horiuchi M, Caughey B. Reaction of complement factors varies with prion strains in vitro and in vivo. *Virology* 423:205-213, 2012.
- 19) Kimura T, Hosokawa-Muto J, Asami K, Murai T, Kuwata K. Synthesis of 9-substituted 2,3,4,9-

tetrahydro-1H-carbazole derivatives and evaluation of their anti-prion activity in TSE-infected cells. *Eur J Med Chem* 46:5675-5679, 2011.

20) Nguyen T, Sakasegawa Y, Doh-ura K, Go ML. Anti-prion activities and drug-like potential of functionalized quinacrine analogs with basic phenyl residues at the 9-amino position. *Eur J Med Chem* 46:2917-2929, 2011.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

1) 発明の名称：プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用

出願人：国立大学法人岐阜大学

発明者：桑田一夫

出願番号(出願日):特願 2011-513378 (2010/5/13)

公開番号(公開日): WO2010/131717(2010/11/18)

2) 発明の名称：JC ウイルス agno を対象とした PML の治療

現権利者-出願人：独立行政法人科学技術振興機構

発明者：長嶋和郎、澤 洋文、岡田由紀

出願番号(出願日):特願 2001-356836 (2001/11/22)

公開番号(公開日):特開 2003-160510 (2003/ 6/ 3)

特許番号(登録日):特許 4840792 号 (2011/10/14)

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## [Ⅱ] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## 1999-2011 年のクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスの結果

研究分担者：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：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
研究分担者：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)
研究分担者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
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
研究分担者：高尾昌樹	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：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：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：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
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
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(神経内科学)

**研究要旨** 1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した。2011年8月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は1691例であった。近年は年間150-160例の患者が報告されている。全登録患者の内訳は、孤発性CJD1297例（77%）、変異性CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD79例（5%）、家族性CJD239例（14%）、分類未決定のCJD6例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病65例（4%）、致死性家族性不眠症4例であった。また、これまでに確認されている硬膜移植歴を有するCJD患者142例についても検討を行った。対象者の81%が1983-87年に硬膜移植を受け、移植から発病までの期間の平均は151月であった。近年の報告患者数は年間5例以下で推移しているものの、本研究結果からは今後もdCJDの患者が継続して発生することが予想された。

### A. 研究目的

CJDサーベイランスのデータを用いて我が国のプリオン病の疫学像を明らかにする。

### B. 研究方法

プリオン病及のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班が設置したCJDサーベイランス委員会によるプリオン病のサーベイランスが1999年4月から実施されている。サーベイランス

の目的は、我が国で発生する全てのプリオン病を把握することにより、プリオン病の疫学像を明らかにすることと、変異型 CJD (vCJD) 発生の有無を監視することである。サーベイランスの情報源は 1) 特定疾患治療研究事業申請の際に提出される臨床調査個人票、2) 感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律 (感染症法) に基づく届け出、3) 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼の 3 経路である。この他にサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例も調査対象としている。得られた情報について、全国の 10 ブロックに配置されているサーベイランス委員 (神経内科や精神科の専門医) や各都道府県の神経難病専門医が訪問調査を行い、詳細な情報を得ている。なお、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合のみ実施している。これらの情報をもとにサーベイランス委員会にてプリオン病かどうかの認定、診断の確実度、原因などの評価を行う。また、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に医療機関に調査票を送付し、その後の状況を調査している。サーベイランスの結果は研究班により広く公表されている。以上の方法により 2011 年 8 月までに得られた情報 3141 件 (プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例が含まれる) のうち、サーベイランス委員会にてプリオン病と認定された 1691 例を対象として検討を行った。また、CJD サーベイランス開始以前に実施された 1996 年の全国調査、1997-99 年の類縁疾患調査により硬膜移植歴を有する CJD と認定された 63 症例を合わせた合計 142 例の dCJD 患者についても検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

対象者の個人情報 (生年月日、性別、氏名 (イニシアルのみ)、住所 (都道府県のみ)) のみを収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

### C. 研究結果

表 1 に登録患者の性・発病年の分布を示す。発

病年は、登録例全員では 2009 年が 182 例で最も多く、次いで 2008 年 (162 例)、2006 年 (159 例) となっている。2000 年以降はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数 (2000 年: 113 人、2001 年: 123 人、2002 年: 134 人、2003 年: 142 人、2004 年: 165 人、2005 年: 155 人、2006 年: 173 人、2007 年: 167 人、2008 年: 203 人、2009 年: 166 人) との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表 2 に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも 70 歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。40-70 歳代で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

表 3 に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例 1691 例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (以下、「sCJD」という。) が 1297 例 (77%)、感染性クロイツフェルト・ヤコブ病は 1 例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) を除いてすべて硬膜移植歴を有し (以下、「dCJD」という。) 79 例 (5%) である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (以下、「fCJD」という。) が 239 例 (14%、このうち 233 例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。6 例はプリオン蛋白遺伝子は未検索であるがクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (以下、「GSS」という。) が 65 例 (4%)、致死性家族性不眠症 (以下、「FFI」という。) が 4 例であった。また CJD は確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計 6 例存在する。全患者で見ると 70 歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は 67.5 歳であった。dCJD 及び GSS は発病時年齢の平均が 50 歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表 4 に、発病から症状出現までの期間を表 5 に示す。

プリオン蛋白遺伝子検索は 1227 例で実施されており、このうち 18 例を除く 1209 例で結果が判明していた。1209 例のうちプリオン蛋白遺伝子の

変異を認めたのは 303 例で、主な変異はコドン 102 が 57 例、同 105 が 5 例、同 178 が 5 例 (fCJD が 1 例、FFI が 4 例)、同 180 が 136 例、同 200 が 44 例、同 203 が 2 例、同 208 が 1 例、同 232 が 45 例、180+232 が 2 例、insertion が 3 例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、ここの結果と表 3 は必ずしも一致していない。また、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

追跡調査を含めて既に 1287 人の死亡が確認されている。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表 6 に示す。sCJD は全期間の平均が 1 年強 (16.1 か月) だが dCJD と fCJD ではやや長い傾向が観察された。GSS は長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

診断は表 7 に示すとおりである。また病態別剖検率は表 8 に示すとおりである。剖検率は全体では 18% であるが、dCJD や fCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例 (dCJD) は表 3 に示すように合計 79 名である。この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計 142 例が登録されている。今回新たに 1 例確認された。1984 年にくも膜下出血が原因で硬膜移植を受け、2010 年に発病した症例である (潜伏期間=25 年)。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表 9 に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表 10 に示すように多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から CJD 発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は 151 か月 (標準偏差: 70 か月) である。患者の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間の分布を図 2 に示す。なお、硬膜の処理方法変更後に移植を受けた患

者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993 年の移植例 (1 例) を除き、処理法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が 11 例あり、現在情報収集中である。

#### D. 考察

サーベイランスへの報告患者数や人口動態統計による死亡数の増加については、高齢で発病する患者の増加が関与していると報告されている。真に高齢患者が増加したのか、もしくは高齢者におけるプリオン病の診断の質が向上したことによる見かけ上の増加なのかを今後のサーベイランスの結果から見極める必要がある。また、剖検の実施状況は依然として低迷しており、剖検への援助策のさらなる普及が望まれる。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に 1 規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになり、1997 年にヒト乾燥硬膜の使用が禁止された。このような我が国での状況と、これまでの調査から得られた潜伏期間を合わせて考えると、今後も dCJD の患者が発生することが推察される。

#### E. 結論

サーベイランスのデータを元に、わが国におけるプリオン病の疫学像の一端を明らかにした。

(本報告は、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サーベイランス委員会の報告であり、同研究班の報告書と同一の内容となっている。)

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol* 21:255-262, 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

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 )
後縦靱帯骨化症	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)																														合計		
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	不詳											
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																		27		
85	12	1	1	2	2		2			1	2																				23		
86	10	1	2	3	2	4	4	2																							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																														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

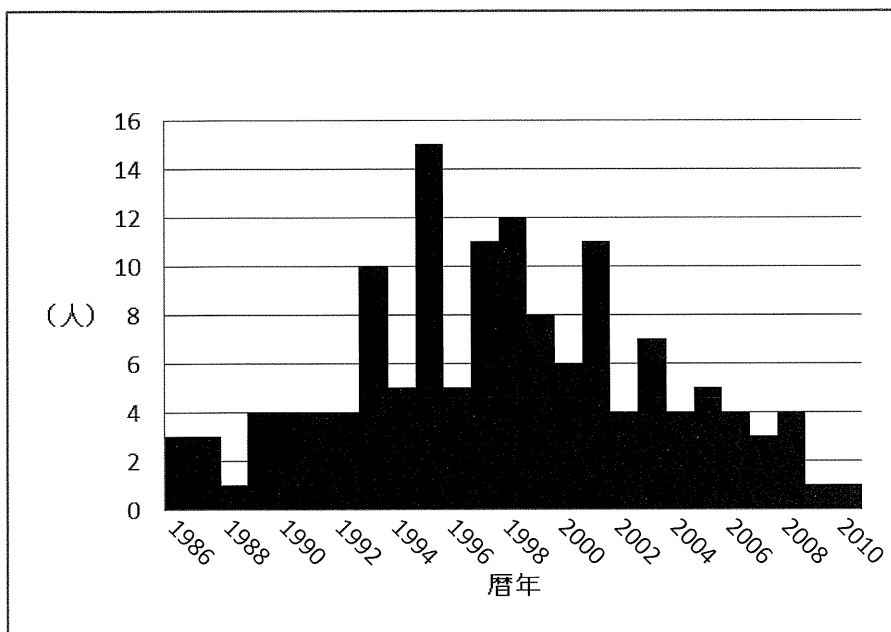
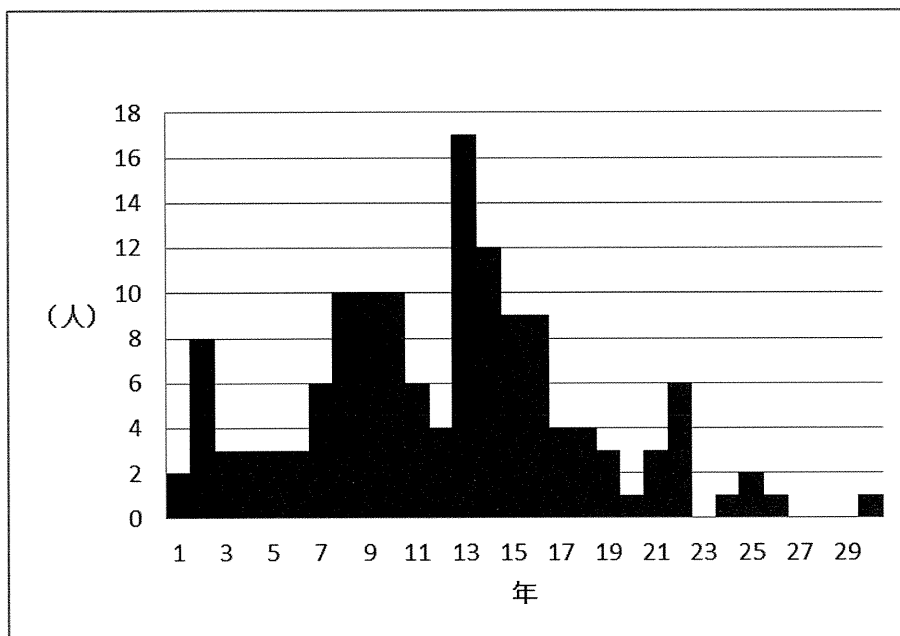


図 2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 142 人の移植から発病までの期間の分布



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 分担研究報告書

## プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：斉藤延人 東京大学大学院脳神経外科学

**研究要旨** 脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、事例発生施設の現地調査や説明会を行った。また、円滑なフォローアップ支援のために、インシデント発生時に医療機関に依頼・説明するための書類、リスク保有可能性者に説明するための書類、フォローアップの多摩の書類説明資料を作成した。引き続きプリオン病の二次感染リスク保有可能性者と事例発生施設の支援を継続する必要がある。

### A. 研究目的

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して調査を行う。該当する施設の現地調査や追跡調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行う。これらの活動により脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、感染拡大の予防効果が期待される。

### B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究班に、リスク保有に関する情報が集積している。サーベイランス委員会に出席し、リスク保有者のいる施設を抽出する。また、脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有可能性者の調査を行うために使用する、医療機関やリスク保有可能性者への説明資料を作成する。

#### （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

円滑なフォローアップ支援のため、現地調査や説明会を行い、当該施設の意見を聴取した。また、インシデント発生時に医療機関に依頼・説明

するための書類、リスク保有可能性者に説明するための書類、フォローアップの多摩の書類説明資料を以下の様に作成した。

- 1) リスク保有可能性者に関する調査依頼状の修正案
- 2) クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について
- 3) CJDについて
- 4) プリオン病関連の資料について
- 5) 脳外科手術後の追跡調査に関する説明書
- 6) リスク保有可能性者所持カード
- 7) リスク保有可能性者と家族へのメンタルケアパンフレット
- 8) リスク保有可能性者の個表（継続）の修正
- 9) プリオン病リスク保有可能性者登録票

### D. 考察

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」発生の施設においては、脳神経外科が担当診療科であるために、必ずしもクロイツフェルト・ヤコブ病に関する十分な知識を持っているわけではないことや、リスク保有可能性者への対応やサポート方法について不安を抱えていることが、現地調査や事案を抱える施設への説明会で明らかとなった。

今回、インシデント発生時に医療機関に依頼・

説明するための書類やリスク保有可能性者に説明するための書類を作成し、インシデント事案を抱える施設への支援に活用できるようになった。

#### E. 結論

今後も、プリオン病の二次感染リスク保有可能性者と事例発生施設の支援を、継続して行う必要がある。

#### 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

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



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 分担研究報告書

## 無動性無言状態におけるプリオン病患者の治療、経過と剖検について

研究分担者：岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
 研究協力者：森 恵子 小山田記念温泉病院 神経内科  
 研究協力者：伊藤益美 小山田記念温泉病院 神経内科  
 研究協力者：辰己新水 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
 研究協力者：三室マヤ 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
 研究協力者：吉田眞理 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
 研究分担者：斉藤延人 東京大学大学院脳神経外科学

**研究要旨** 無動性無言状態におけるプリオン病患者の治療、経過と剖検について自験 12 例を用いて後方視的に検討した。本邦のプリオン病患者の無動性無言状態における長期生存は、経管栄養や対症療法、通常の看護が大きな理由であると思われた。またプリオン病の剖検はガイドラインに従えば一般病院でも可能であり、専門施設との連携により詳細な検討が可能であった。

### A. 研究目的

本邦のプリオン病症例は欧米例に比し生存期間が長く<sup>1),2)</sup>、その理由は無動性無言状態に至ったからの長期生存によることを報告した<sup>2)</sup>。しかしながら、無動性無言状態におけるプリオン病症例の治療や臨床経過について、多数例で検討した報告は欧米でも本邦でもみられない。一方で、本邦のプリオン病症例の剖検率は欧米に比して低く、剖検可能施設も限られている。そこで無動性無言状態におけるプリオン病患者の治療、経過と剖検について自験例を用いて検討した。

### B. 研究方法

2007 年以降、小山田記念温泉病院において入院治療を行った、プリオン病患者 12 例（P102L 変異を伴う Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome（GSS）1 例（definite）、V180I 変異を伴う遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）1 例（definite）、孤発性 CJD 10 例（definite 7 例、probable 3 例）を対象とした。

各症例の（1）入院期間、（2）栄養投与方法、（3）合併症と治療、（4）看護および介護、（5）終末期治療および死因、（6）全経過、（7）剖検について

後方視的に検討した。

### （倫理面への配慮）

本検討は臨床データの後方視的解析であり、介入研究ではない。各データは症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。また解析データに生年月日等の個人を特定できるデータは含まれていない。

### C. 研究結果

#### （1）入院期間

12 例の無動性無言状態における入院期間は、のべ 3968 日（36～703 日）だった（9 例が死亡、2 例が入院中、1 例が他院へ転院）。

#### （2）栄養投与方法

全例で経鼻カテーテルによる経管栄養を施行し、胃瘻造設術を施行した症例はなかった。全身状態安定時における経管栄養の投与カロリーは 600～1400kcal/日であった。

#### （3）合併症と治療

気管支炎や肺炎、尿路感染症、胃腸炎などの感染症により、抗生剤の点滴投与を行ったエピソードは、のべ 20 回計 179 日間、抗生剤の経管投与

は 60 回計 344 日間あった。他は肺真菌症に対して抗真菌剤の点滴投与が 1 回計 11 日間、带状疱疹に対して抗ウイルス剤の経管投与が 1 回計 7 日間あった。

合併症や胃腸症状、全身状態の悪化などにより経管栄養を中止し、持続点滴を施行したエピソードは 9 例にあり、のべ 19 回計 308 日間であった（無動性無言状態での入院期間の約 7.8%に相当）。そのうち中心静脈カテーテル管理は 10 回計 194 日間で、高カロリー輸液を施行したのはそのうち 9 回計 135 日間であった。

#### (4) 看護および介護

クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル、プリオン病感染予防ガイドラインに従って看護、介護を行い、通常は標準予防策で対応した。全身状態悪化時以外は大部屋にて加療し、特別な隔離管理は行っていなかった。入浴についてもガイドラインに従い、特別な対応は行わず、終末期まで継続した。

#### (5) 終末期治療および死因

死亡した 9 例のうち 3 例は死亡時まで経管栄養を継続した。他の 6 例は終末期には経管栄養を中止し、1 例で末梢持続点滴、5 例で中心静脈カテーテル留置による持続点滴を行った。

気管切開術を施行した症例はなく、気管内挿管や人工呼吸器接続、昇圧剤投与も行われなかった。

死因は 5 例が呼吸不全で、いずれも肺炎等の所見はなく、プリオン病の進展による終末期病態と考えられた。他は 3 例が肺炎、1 例が肺炎から併発した急性腎不全が死因だった。

#### (6) 全経過

死亡した 9 例の全経過は 5～102 ヶ月（中央値 27 ヶ月、平均 34.2 ヶ月）であった。無動性無言状態に至ってから死亡までの期間は 3～80 ヶ月（中央値 22 ヶ月、平均 27.0 ヶ月）だった。

孤発性 CJD の 7 例（いずれも MM1 型）に限れば、全経過は 5～31 ヶ月（中央値 24 ヶ月、平均 20.6 ヶ月）であった。無動性無言状態に至ってから死亡までの期間は 3～28 ヶ月（中央値 21 ヶ月、平均 17.0 ヶ月）であった。

#### (7) 剖検

死亡した 9 例全例で開頭のための剖検を小山田記

念温泉病院で行った。剖検はガイドラインに従い、術者 1 名と介助者 1 名の体制で乾式にて施行した。死亡から剖検開始までの時間は 1～21 時間（中央値 2.5 時間、平均 5.9 時間）だった。

脳はホルマリン固定後に愛知医科大学加齢医科学研究所に搬送された。Brain cutting 後に、PrP の感染性を失活させるため 1 時間のギ酸処理を行った。その後、パラフィン包埋し病理標本を作製した。

全例で凍結脳が保存されている。一部を東北大学病態神経学分野に送付し、全例のプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウエスタンブロット解析が施行された。

## D. 考察

今回の検討は一施設において行った少数例の後方視的検討にすぎない。しかしながら家族への十分なインフォームド・コンセントに基づいて治療は行われており、本邦におけるプリオン病患者の治療傾向に対して、ある程度の示唆をあたえる検討であると考えられる。

一般に、プリオン病患者が経口摂取不能になると本邦では経管栄養が選択されることが多いと考えられ、欧米では経管栄養や点滴による治療は施行されず、無動性無言状態に至れば間もなく衰弱死することが多いと推定されているが<sup>2)</sup>、明確に記載された報告はない。「欧米の CJD 例では人工呼吸器が使用されることはまずないが、日本の CJD 例の多くが人工呼吸器管理されている」という誤った指摘もある<sup>3)</sup>。

本症例群の多くは、すでに経鼻経管栄養に移行し、安定した全身状態で小山田記念温泉病院に転院したという大きなバイアスがかかっている。合併症により短期経過で死亡する症例や、経管栄養が施行されず早期に衰弱死する症例も存在すると思われる。愛知医科大学加齢医科学研究所における MM1 型孤発性 CJD29 剖検例の検討では<sup>2)</sup>、無動性無言状態に至ってから死亡までの期間は平均 9.0 ヶ月、全経過は平均 11.9 ヶ月であり、本検討の方が約 2 倍長かった（両検討間に共通して含まれる症例はない）。

本邦では肺炎などの感染症、各種合併症に対し

ては比較的積極的な対症療法が行われるが<sup>2)</sup>、治療を担当する病院によってプリオン病症例の臨床経過が長くなるという傾向は明らかでないことは以前に報告した<sup>4)</sup>。また、近年の医療技術の進歩等によりプリオン病症例の臨床経過が長くなっているという傾向が明らかでないこともすでに報告した<sup>4)</sup>。

## E. 結論

本邦のプリオン病患者の無動性無言状態における長期生存については、経管栄養や対症療法、通常の看護が大きな理由であると思われた。

剖検はガイドラインに従えば一般病院でも可能であり、専門施設との連携により詳細な検討が可能であった。

今後さらにエビデンスの蓄積と正確な情報提供に努め、欧米の状況は考慮しつつも、本邦でのプリオン病終末期の対応方針と剖検体制を成熟させる必要があると思われた。

## [参考文献]

- 1) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol* 112:561-571, 2006.
- 2) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.
- 3) Jansen C, Head MW, Rozemuller AJM, et al. Panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in the Netherlands and the UK: clinical and pathological characteristics of nine patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 35:272-282, 2009.
- 4) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田真理ら. MM1型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床経過についての検討. 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に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者: 水澤英洋), pp75-78, 2010.

## F. 健康危険情報

本研究はヒトプリオン病の臨床データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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* 18:999-1002, 2011.
- 2) 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* 31:540-548, 2011.
- 3) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrP<sup>res</sup> in sCJD-MM1. *Am J Pathol* 178:1309-1315, 2011.
- 4) 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* 31:523-530, 2011.
- 5) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 吉田真理. 無動性無言で長期間安定した状態を呈した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. *神経内科* 74:410-415, 2011.
- 6) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 無動性無言状態に至ったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. *臨床神経*, in press.

### 2. 学会発表

- 1) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院におけるプリオン病患者の終末期治療と剖検に関する検討. 第108回日本内科学会総会, 東京, 4.1, 2011.
- 2) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 無動性無言状態に至ったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋,

5.19, 2011.

3) 藤田浩司, 高橋幸利, 湯浅龍彦, 岩崎 靖ら. Creutzfeldt-Jakob 病における抗グルタミン酸受容体自己抗体. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 2011.

4) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美ら. プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異を伴うゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病の 1 剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会, 京都, 6.3, 2011.

5) 氏平伸子, 佐竹立成, 本田大祐, 落合 淳, 三室マヤ, 吉田眞理, 岩崎 靖ら. 第 52 回日本神経病理学会総会, 京都, 6.3, 2011.

6) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美ら. プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異を伴うゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病の 1 剖検例. 第 130 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 7.2, 2011.

7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M. Investigation of the clinical course and treatments of prion disease cases reached to the akinetic mutism state in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

8) Fujita K, Takahashi Y, Yuasa T, Iwasaki Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor in Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

9) 津久井和夫, 岩崎 靖, 永岡昌光ら. 孤発性 CJD 患者血漿中の  $\alpha$  シヌクレイン RNA; 血漿中バイオマーカーとしての可能性. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

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