

## 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にのみ実施している。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 2012 年 9 月までに得られた情報 3664 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 1894 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 144 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 191 例で最も多く、次いで 2010 年(171 例)、2008 年(166 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、2010 年 218 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 1894 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 1452 例(77%)、獲得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。)81 例(4%)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 270 例(14%、このうち 264 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の変異がないかプリオン蛋白遺伝子は未検索で、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 79 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 7 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 67.8 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 1375 例で実施されており、このうち 17 例を除く 1358 例で結果が判明していた。1358 例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは 351 例で、主な変異はコドン 102 が 70 例、同 105 が 6 例、同 178 が 5 例(fCJD が 1 例、FFI が 4 例)、同 180 が 151 例、同 200 が 49 例、同 203 が 3 例、同 208 が 1 例、同 232 が 52 例、180+232 が 3 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 1458 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(16.3 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 17%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 81 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 144 例が登録されている。本年度の研究で新たに 2 名が確認された。1 例は 1980 年(移植月日は現在調査中であり、移植時の年齢は 9 歳または 10 歳)に小脳髄膜腫の手術の際に移植を受け、約 30 年後の 2010 年に発病している。もう 1 例は 1984 年(58 歳)にくも膜下出血のクリッピングの際に移植を受け、27 年後の 2011 年に発病している。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 152 か月(標準偏差: 71 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(2012/4/1～2013/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Lesachek EW, Schonberger

LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012 ; 18(6) : 901-907.

- 2) Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Haybäck J, Höftberger R, Kahana E, Kovacs GG, Ladogana A, Mitrova E, Molesworth A, Nakamura Y, Pocchiari M, Popovic M, Ruiz-Tovar M, Taratuto AL, van Duijn C, Yamada M, Will RG, Zerr I, de Pedro Cuesta J. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Eurosurveillance* 2012 ; volume 17, issue 15.

#### 2. 学会発表

- 1) 中村好一, 定金敦子. 我が国のプリオン病の現状：サーベイランス結果より. 第71回日本公衆衛生学会総会(山口, 2012.10.26). *日本公衆衛生雑誌* 2012 ; 59(10, 特別附録) : 155.

#### 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 )	13 ( 1 )	20 ( 1 )
	1996	3 ( 0 )	5 ( 0 )	8 ( 0 )
	1997	7 ( 1 )	24 ( 2 )	31 ( 2 )
	1998	22 ( 3 )	34 ( 3 )	56 ( 3 )
	1999	31 ( 4 )	54 ( 5 )	85 ( 4 )
	2000	46 ( 6 )	56 ( 5 )	102 ( 5 )
	2001	54 ( 7 )	61 ( 6 )	115 ( 6 )
	2002	46 ( 6 )	49 ( 5 )	95 ( 5 )
	2003	45 ( 6 )	67 ( 6 )	112 ( 6 )
	2004	57 ( 7 )	67 ( 6 )	124 ( 7 )
	2005	71 ( 9 )	82 ( 8 )	153 ( 8 )
	2006	54 ( 7 )	107 ( 10 )	161 ( 9 )
	2007	73 ( 9 )	83 ( 8 )	156 ( 8 )
	2008	72 ( 9 )	94 ( 9 )	166 ( 9 )
	2009	84 ( 10 )	107 ( 10 )	191 ( 10 )
	2010	70 ( 9 )	101 ( 9 )	171 ( 9 )
	2011	62 ( 8 )	75 ( 7 )	137 ( 7 )
2012	6 ( 1 )	3 ( 0 )	9 ( 0 )	
不明	0	2 ( 0 )	2 ( 0 )	
計		810 ( 100 , 43 )	1084 ( 100 , 57 )	1894 ( 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2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	19	27619	0.069	20	26460	0.076	0.91
40-49	24	8397	0.286	40	8219	0.487	0.59
50-59	125	8104	1.542	164	8160	2.010	0.77
60-69	258	8871	2.908	324	9414	3.442	0.85
70-79	293	5829	5.027	388	7131	5.441	0.92
80-	91	2752	3.307	145	5425	2.673	1.24

注) 人口は2010年の国勢調査結果  
発症時の年齢不詳が3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	810 ( 43 )	608 ( 42 )	1	35 ( 43 )	122 ( 45 )	39 ( 49 )	3	2
女	1084 ( 57 )	844 ( 58 )		46 ( 57 )	148 ( 55 )	40 ( 51 )	1	5
年齢(歳)								
10-19	3			2 ( 2 )	1 ( 0 )			
20-29	8 ( 0 )			5 ( 6 )	1 ( 0 )	2 ( 3 )		
30-39	28 ( 1 )	12 ( 1 )		7 ( 9 )	1 ( 0 )	8 ( 10 )		
40-49	64 ( 3 )	37 ( 3 )	1	5 ( 6 )	9 ( 3 )	10 ( 13 )	1	1
50-59	289 ( 15 )	203 ( 14 )		19 ( 23 )	27 ( 10 )	38 ( 48 )	2	
60-69	582 ( 31 )	470 ( 32 )		25 ( 31 )	68 ( 25 )	17 ( 22 )	1	1
70-79	681 ( 36 )	548 ( 38 )		16 ( 20 )	108 ( 40 )	4 ( 5 )		5
80-89	222 ( 12 )	170 ( 12 )		2 ( 2 )	50 ( 19 )			
90-99	14	9			5			
不明	3	3						
計	1894 ( 100 )	1452 ( 100 )	1	81 ( 100 )	270 ( 100 )	79 ( 100 )	4	7
	1894 ( 100 )	1452 ( 77 )	1	81 ( 4 )	270 ( 14 )	79 ( 4 )	4	7
平均(歳)	67.8	68.6		57.7	70.6	54.0	54.5	
標準偏差(歳)	11.1	9.8		16.2	11.5	10.8	6.4	
最年長(歳)	94	94		85	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
ミオクローヌス	1520 ( 80 )	1266 ( 87 )	67 ( 83 )	158 ( 59 )	21 ( 27 )
進行性痴呆又は意識障害	1845 ( 97 )	1439 ( 99 )	79 ( 98 )	262 ( 97 )	53 ( 67 )
錐体路症状	1154 ( 61 )	912 ( 63 )	55 ( 68 )	142 ( 53 )	37 ( 47 )
錐体外路症状	1056 ( 56 )	835 ( 58 )	49 ( 60 )	142 ( 53 )	23 ( 29 )
小脳症状	966 ( 51 )	726 ( 50 )	60 ( 74 )	106 ( 39 )	66 ( 84 )
視覚異常	685 ( 36 )	595 ( 41 )	35 ( 43 )	48 ( 18 )	5 ( 6 )
精神症状	1127 ( 60 )	898 ( 62 )	50 ( 62 )	142 ( 53 )	31 ( 39 )
無動・無言状態	1534 ( 81 )	1235 ( 85 )	69 ( 85 )	187 ( 69 )	36 ( 46 )
脳波:PSD	1420 ( 75 )	1246 ( 86 )	53 ( 65 )	105 ( 39 )	10 ( 13 )
脳波:基礎律動の徐波化	1499 ( 79 )	1192 ( 82 )	65 ( 80 )	199 ( 74 )	34 ( 43 )
MRI:脳萎縮	1199 ( 63 )	934 ( 64 )	57 ( 70 )	158 ( 59 )	41 ( 52 )
MRI:高信号	1547 ( 82 )	1226 ( 84 )	44 ( 54 )	243 ( 90 )	27 ( 34 )
計	1894 ( 100 )	1452 ( 100 )	81 ( 100 )	270 ( 100 )	79 ( 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	3.1 ( 4.2 )	2.8 ( 3.8 )	3.2 ( 3.0 )	4.6 ( 5.4 )	12.1 ( 11.0 )
進行性痴呆又は意識障害	1.3 ( 4.6 )	1.0 ( 3.9 )	1.9 ( 2.5 )	1.0 ( 1.9 )	14.0 ( 15.1 )
錐体路症状	3.0 ( 4.7 )	2.5 ( 3.3 )	3.6 ( 3.3 )	3.6 ( 6.0 )	15.0 ( 14.6 )
錐体外路症状	2.9 ( 4.5 )	2.5 ( 3.4 )	4.0 ( 3.9 )	3.6 ( 5.2 )	13.2 ( 15.6 )
小脳症状	1.5 ( 2.9 )	1.5 ( 2.5 )	1.0 ( 2.0 )	2.5 ( 5.3 )	1.0 ( 3.0 )
視覚異常	1.2 ( 2.5 )	1.1 ( 2.3 )	2.2 ( 3.1 )	1.1 ( 1.5 )	12.3 ( 11.5 )
精神症状	1.7 ( 4.7 )	1.4 ( 2.7 )	1.5 ( 2.1 )	1.5 ( 2.6 )	16.6 ( 21.9 )
無動・無言状態	5.5 ( 9.6 )	4.6 ( 7.6 )	5.3 ( 4.0 )	7.6 ( 8.6 )	31.9 ( 33.3 )

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	648 ( 44 )	542 ( 47 )	29 ( 39 )	72 ( 40 )	1 ( 3 )
12-23	443 ( 30 )	352 ( 30 )	29 ( 39 )	54 ( 30 )	6 ( 17 )
24-35	225 ( 15 )	182 ( 16 )	8 ( 11 )	32 ( 18 )	3 ( 8 )
36-47	61 ( 4 )	38 ( 3 )	5 ( 7 )	11 ( 6 )	6 ( 17 )
48-59	34 ( 2 )	23 ( 2 )	1 ( 1 )	7 ( 4 )	3 ( 8 )
60-	42 ( 3 )	15 ( 1 )	2 ( 3 )	6 ( 3 )	17 ( 47 )
不明	5 ( 0 )	5 ( 0 )			
合計	1458 ( 100 )	1157 ( 100 )	74 ( 100 )	182 ( 100 )	36 ( 100 )
平均(月)	18.2	16.3	19.2	20.2	62.4
標準偏差(月)	17.5	14.4	15.7	17.2	38.9
最大(月)	202	202	99	143	186
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	142 ( 10 )	1134 ( 78 )	176 ( 12 )	1452 ( 100 )
dCJD	34 ( 42 )	33 ( 41 )	14 ( 17 )	81 ( 100 )
fCJD	36 ( 13 )	228 ( 85 )	4 ( 1 )	268 ( 100 )
GSS	4 ( 5 )	73 ( 94 )	1 ( 1 )	78 ( 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, ミオクロスス, 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.			
fCJD, GSS, FFI				
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し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する.			
ほぼ確実例:	病理所見はないが, プリオン蛋白遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しない.			
疑い例	病理所見がなく, プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが, 遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある.			

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	1157	166	14
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	74	32	43
家族性CJD	182	42	23
GSS	36	6	17
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	5	1	20
合計	1458	251	17
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。			





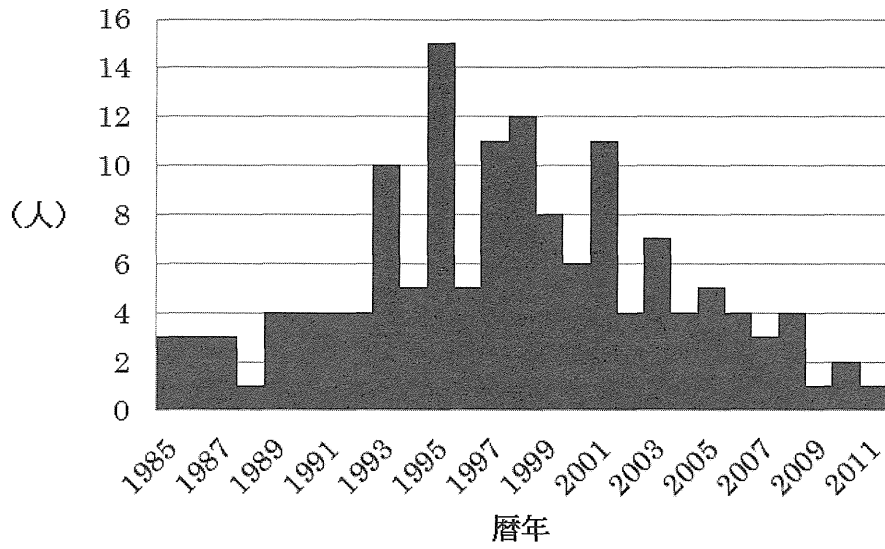


図1 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 144 人の発病年の分布

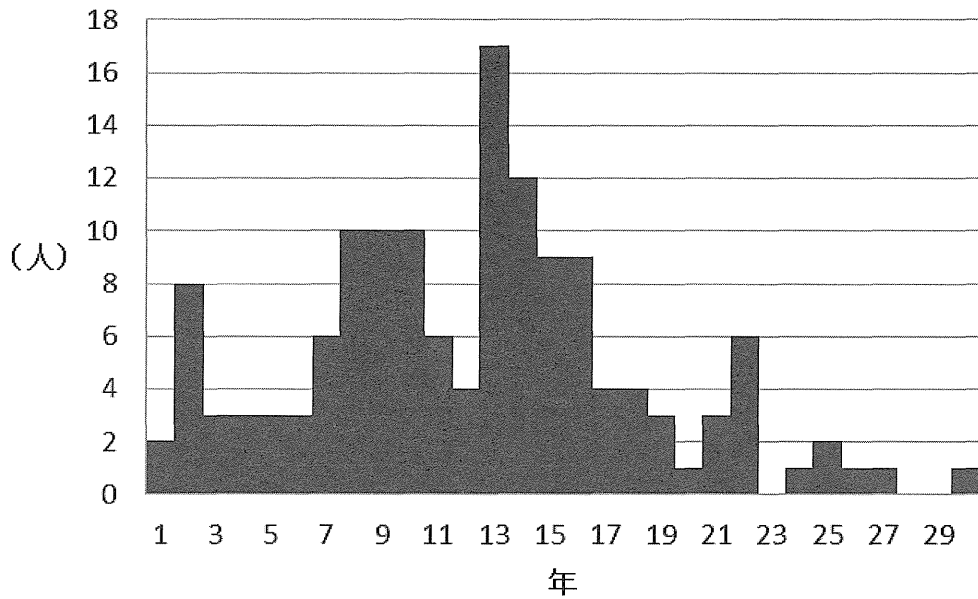


図2 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 144 人の移植から発病までの期間の分布

## 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収集された情報を継続的に管理することで診断精度の向上と vCJD の早期探知に努める。具体的には、厚生労働省における特定疾患調査解析システムにおける登録フォームを基本に、プリオン病研究班サーベイランス委員会における調査項目を加え、新たな登録フォームの作成を行った。現在、都道府県から疾患登録を医療機関からの登録に移行させる動きがあるが、制度変更を考慮したデータ管理と疾患登録が可能なデータベースの構築を行った。

### A. 研究目的

プリオン病は、感染症法に基づく発生動向調査事業において5類感染症(全数届出:7日以内)として、①症状や所見からクロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる者を診察し、かつ、届出に必要な要件を満たすと診断した場合、あるいは、②症状や所見からクロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる死体を検案し、かつ、届出に必要な要件を満たし、クロイツフェルト・ヤコブ病により死亡したと判断した場合。に診察を行った医師より届け出が行われ。特定疾患治療研究事業実施要綱に基づく難病患者認定適正化事業では、特定疾患医療受給者証の交付申請時に添付された臨床調査個人票の内容が、厚生行政総合情報システム上の特定疾患調査解析システムに入力され、都道府県における協議会の最終判定が、各四半期末までに解析システムに登録される<sup>1)</sup>。

しかしながら、特定疾患調査解析システムは、①平成13年度より臨床調査個人票の電子化が実施され、研究利用できるとされたが、保健所等における入力負担が大きく、迅速かつ正確なデータ収集の実現が困難である。②特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票は、行政手続きに重点をおいて策定

されているため、臨床情報として曖昧さや不確定要素を含んでいる。このため、現行の調査票はシステム化に対応できていない<sup>2)、3)</sup>。さらに、③難病は確定診断が難しく、疾患概念そのものが変遷することも予想され、疾患概念の変遷に合わせたデータモデルの変更を可能とする必要がある。等の課題が指摘されてきた。また、感染症法に基づく届け出では、迅速に把握することが求められるため、遺伝子診断、髄液蛋白の分析結果が欠ける等の欠点がある。そこで、本研究では、前出の2つの調査を補完できる疾患データベースを構築するとともに、診断精度の向上と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の早期探知が可能なシステムの構築を目指す。

### B. 研究方法

厚生労働省より特定疾患調査解析システムのプリオン病登録フォームの提供を受け、プリオン病研究班サーベイランス委員会の調査項目を踏まえた登録システムを設計し、当該研究班において報告された平成22年度から平成24年度までの症例について、当該データベースに登録を行った。

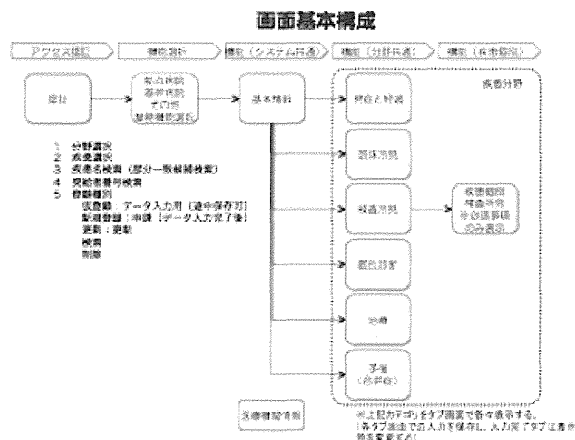
区分		計	304枚
様式1	プリオン病臨床調査個人票	4枚	
様式2	クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患サーベイランス調査票	139枚	
様式3	プリオン病関連検査依頼用紙(クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会)	31枚	
様式4	プリオン病関連脳脊髄液検査依頼用紙(クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会)	57枚	
様式5	プリオン病診断支援により登録され、プリオン病が疑われる場合のサーベイランス調査票	33枚	
様式6	プリオン病診断支援により登録され、既にプリオン病が否定されている場合のサーベイランス調査票	40枚	

### (倫理面への配慮)

特定疾患調査解析システムによって得られた疾患情報については、国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を得て、厚生労働省疾病対策課より使用許可を得た。

### C. 研究結果

平成 22 年度に作成したプリオン病登録データベースを用いてプリオン病研究班サーベイランス委員会に提出された患者情報の登録を行った。なお、臨床調査個人票による調査項目とプリオン病研究班サーベイランス委員会における調査項目を比較した場合、脳波、画像、脳脊髄液、脳病理に関する調査項目が、既存の登録システムの入力項目に含まれていないことから、現行の自動診断アルゴリズムに関わる項目である脳波(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、前出の項目を加味して診断できるようアルゴリズムの修正を行った。

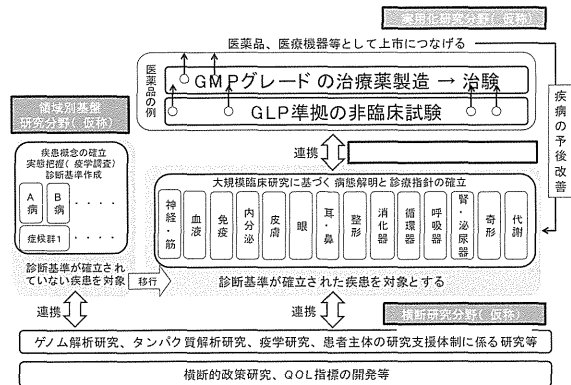


### D. 考 察

プリオン病研究班サーベイランスの主たる目的は、プリオン病の病態解明という基本的な目的に加え、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の早期探知と疾患の集積を把握することにある。既に、平成 17 年に長崎県で 1 例が報告される等、引き続き正確な疾病の把握が求められる。一方で、疾病把握に向けてわが国においては、クロイツフェルト・ヤコブ病を平成 9 年に特定疾患治療研究事業の対象疾患とすることで全国的な把握体制を整備するとともに、平成 10 年に制定された感染症法における 4 類疾患に指定することで、迅速な把握に努めてきた。しかしながら、いずれも個人情報保護の観点から、個人の特定は難しく、いずれも調査目的が異なることから正確かつ迅速な、さらには個人の追跡が可能な調査体制が急務である。そこで、平成 13 年度より難病対策特別推進事業(神経難病患者在宅医療支援事業)において、クロイツフェルト・ヤコブ病等の神経難病を診察した担当医と専門医をつなぐ体制を支援してきたところである。加えて、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の申請にあたり、髄液中の 14-3-3 蛋白の測定とプリオン遺伝子解析を促進する為、同検査をプリオン病研究班で一元的に実施できるよう都道府県に協力を求めてきたところである。これにより、感染症動向調査における 14-3-3 蛋白測定及び遺

伝子解析の実施頻度は、平成 18 年を境に急速に実施率が向上してきている。現在、厚生労働省疾病対策部会難病対策委員会において、将来的な難治性・希少性疾患の登録のあり方として、従来の都道府県(保健所)からの電子登録を医療機関からの登録に移行することが示唆されている。このため、プリオン病の把握に向けたデータベースの構築は、難治性・希少性疾患の全体の把握の 1 つとして整合性を保ちつつ、設計を進めていく必要がある<sup>4)</sup>。

各疾患の研究段階を反映させた研究分野(案) 難病対策委員会



## 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。平成 25 年度における実験的運用に向けてウェブからの登録を可能とするとともに、医療機関からの登録に際して個人情報保護しつつ、疾患情報を収集できる認証システムの設計を進める。

## [参考文献]

### [雑誌]

- 1) 金谷泰宏, 日本製薬医学会. 【稀少疾患】治療薬の開発について. *Medicina*. 2011 ; 48(12) : 2032-3.
- 2) 金谷泰宏, 木村映善, 小林慎治, 玉置 洋,

荻野大助, 吉原博幸, 千葉 勉. 臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築. *保健医療科学*. 2011 ; 60(2) : 100-104.

- 3) 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*. 2011 ; 169 : 255-9.
- 4) 児玉知子, 富田奈穂子, 金谷泰宏. 難病研究の現状と将来 世界の状況から. *バイオインダストリー*. 2011 ; 28(4) : 6-13.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) 金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子. わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて. *レギュラトリーサイエンス* 2013 ; 44(2) : 123-126.

### 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

## プリオン病患者の受け入れ先について

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

プリオン病患者について、診断のための検査が可能な医療機関がまず受け入れ、診断がつけば、慢性期に対応する医療機関への転院が必要となる。この転院先を検討する上で、種々の理由で断られるケースが多く、転院先のリストを活用するなど対策が必要である。

### A. 研究目的

プリオン病について、その診断のため、頭部 MRI、脳脊髄液検査、脳波といった検査が必要であるが、これらの検査を行うことが出来る医療機関は、急性期の医療を担当する医療機関である。そのため、プリオン病を疑われる患者は、まず、これらの検査を受けるために、急性期の医療を担当する医療機関を受診することになり、また、症状の進行が急速であるため、急性期に対応が出来る医療機関を受ける可能性が高い。そのため、診断がついた後に、入院を希望する患者については、転院先を探す必要が出てくる。この転院先を探すことに困難を伴うことが多く、実際にどのような問題があるかを調べることを本研究の目的とした。

### B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に精査目的にて入院となった孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者の、転院先を検討する上での問題点を検討する。

### (倫理面への配慮)

CJD サーベイランスに準じる。

### C. 研究結果

#### 症例 1

- 75 歳 男性
- X-1 年 11 月、左手で掴んでいたコップ、茶碗を落とすことを何回か繰り返すという症状が見られた。
- X-1 年 12 月、歩行時のふらつきも見られるようになり、近医を受診し、軽度の左半身の動作緩慢の指摘があった。また、この頃より幻視に基づく言動や置き忘れ、暴言が見られるようになった。
- 頭部 MRI にて、両側大脳半球皮質に FLAIR 画像にて高信号域が見られたため、X 年 1 月に当院神経内科受診となった。
- 外来診察時、失調性の歩行障害、左優位の筋固縮、左下肢筋力低下、左優位運動失調、深部腱反射亢進が認められ、CJD、他系統萎縮症や、DLB を含めたパーキンソン症候群類縁疾患が疑われた。
- X 年 2 月より自力歩行が不能となり、さらに起立も不可能となり、X 年 3 月には子供の名前が分からなくなるというような健忘症状も見られ、脳血流 SPECT にて右優位の広範な血流低下が見られ、CJD が強く疑われ、精査目的にて入院となった。

- 数ヶ月で急速に高次脳機能障害・認知症の進行が見られ、ミオクローヌスや他の錐体外路症状、錐体路症状を伴い、前医の頭部 MRIFLAIR 画像にて皮質に高信号が認められ、経過も併せて CJD が最も疑われた。
- 入院後の頭部 MRI では基底核、視床の高信号は明らかでなかったものの大脳皮質に広範な拡散強調画像にて高信号域が認められた。髄液検査にて、14-3-3 蛋白 1500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、総タウ蛋白 8128  $\text{pg}/\text{mL}$ 、NSE 36.2  $\text{ng}/\text{mL}$  と高く、脳波検査では明らかな PSD は認められなかったものの、徐波が目立ち、sCJD 疑い例と診断された。
- とりあえずは在宅希望ということで、症状悪化時の対応先として、A 病院に家族が相談に行く事となった。一度は在宅療養が難しくなった時には受け入れ可能との返事を得るも、結局、受け入れは難しいと言われた。病状から受け入れることが出来ないというのみで、明確な理由は不明であった。
- 最終的に転院を希望され、B 病院を受診し、受け入れ可能ということで、転院となった。

## 症例 2

- 63 歳 女性
- X 年 11 月にめまいが出現し、近医にて頭部 MRI にて皮質に高信号がみられ、CJD が疑われ、当院紹介となった。
- 当院初診時には発語が見られたが、保続が認められ、MMSE は十分に施行できなかった。X 年 12 月には発語が見られなくなり、精査目的にて入院になった。
- 入院後、10 日で経口摂取困難となり、経管栄養となった。
- 外来初診時にミオクローヌス、進行性の認知機能障害、錐体路症状が認められ、入院後の脳波にて PSD が認められた。頭部 MRI 拡散強調画像にて皮質に高信号域が見られた。
- 髄液検査上、14-3-3 蛋白 10222  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、総タウ蛋白 1300  $\text{pg}/\text{mL}$  以上、プリオン蛋

白遺伝子検索にて変異なし、コドン 129 の多型 Met/Met、コドン 219 の多型 Glu/Glu であった。

- 以上より sCJD のほぼ確実例と診断がなされた。
- 家族が自宅療養は無理ということで、転院先を検討することとなった。
- 転院先として、自宅に近い場所の病院を希望され、単科の精神科病院の C 病院を検討するも、病院長より精神科単科の病院であるため、病状管理不可という返事があった。
- 紹介元で、入院施設のある、D 病院に転院を打診するも、初診時のみの診察であり、専門的な治療が出来ない、ということで、通院のみなら可能との返事であった。
- 地元の E 病院に打診したところ、満床であり、約 3 カ月後なら転院可能との返事であった。
- 比較的 CJD 患者の入院を受け入れる大阪の B 病院は、家族が受診するも、CJD 患者対応のベッドが満床であるため、すぐには受け入れが出来ないとの返事であった。
- F 病院について、療養型病院であるため、積極的な治療は出来ないという条件付きで、転院可能との返事を得た。

## 症例 3

- 62 歳 女性
- X 年 1 月に職場でキーボード入力が入りまくれないという症状がみられ、同年 2 月より急に認知機能低下と歩行障害がみられ、近医を受診し、当院紹介となった。
- X 年 3 月に食事摂取不可、脱水、発熱が見られ、意思疎通が困難となり、当院入院となった。
- 入院後、補液にて全身状態は改善した。
- 当院初診時に進行性の認知機能障害が認められ、小脳症状も認められるようになった。入院後、錐体路症状、錐体外路症状、精神症状が認められるようになった。
- 入院後の脳波にて PSD がみられ、頭部 MRI

にて、皮質、基底核に拡散強調画像にて高信号域が認められた。

- ・ 髄液検査上、14-3-3 蛋白 22281  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、総タウ蛋白 1300  $\text{pg}/\text{mL}$  以上、プリオン蛋白遺伝子検索にて変異なし、コドン 129 の多型 Met/Met、コドン 219 の多型 Glu/Glu であった。
- ・ 以上より sCJD のほぼ確実例と診断がなされた。
- ・ 自宅療養は無理ということで、転院先を検討することとなった。
- ・ T 病院は CJD 患者対応のベッドが満床であるため、すぐには受け入れが出来ないという返事であった。
- ・ Y 総合病院、障害者病棟のある I 病院は CJD 患者について対応できないという返事であった。
- ・ 障害者病棟のある Y 病院は受け入れ可能ということで、転院となった。

その他の症例で転院を断られた理由。

- ・ 酸素吸入をしていたため、その管理が難しい。
- ・ 病状を見ることが出来る医者がいない。
- ・ 当院では入院が必要と判断するも、転院先では入院対象の病状ではないと判断される。

#### D. 考 察

プリオン病患者の受け入れについて、病状の進行が速いため、家族の理解を十分に得たうえで、転院先を探す必要がある。プリオン病の治療は基本的に対症療法となるが、慢性期を受け持つ病院で、病状対応が困難という返事が多い。また、プリオン病を対応する病床を持っている病院は、病床が満床であるこ

とが多い。転院先が、入院の必要性を否定する場合もある。プリオン病患者を受け入れることが出来る病院のリストを作り、うまく活用していくことで、転院先を探すうえでの困難が軽減できる可能性が考えられる。

#### E. 結 論

プリオン病患者が適切な診断を受けた後の転院先を探す上で、その特殊な病状のため、受け入れを拒否する病院が存在する。そのため、受け入れ可能という病院のリストを作り、活用することで、転院先を探す上での困難が軽減されると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表(2012/4/1～2013/3/31 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

なし

## 進行性認知症患者における 3 Tesla 及び薄切スライス MRI の意義に関する前向き研究

研究分担者：原田 雅史 徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科学分野  
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学大学院 HBS 研究部臨床神経科学分野  
研究協力者：佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所  
研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
研究協力者：宇山 直人 徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科学分野  
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分野  
研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学  
研究協力者：高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所  
研究協力者：浜口 毅 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：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学  
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

### 研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の画像診断において、1.5 Tesla 装置では拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging: DWI) が有用である。一方、近年普及しつつある 3 Tesla 装置の DWI では大脳皮質の高信号が広範囲・高度で、線条体の高信号が目立たない傾向があり、診断に影響する恐れがある。本研究では CJD が疑われる進行性認知症患者において 1.5 Tesla および 3 Tesla MRI の診断能を比較し、薄切スライス及び arterial spin labeling が診断能向上に寄与するかを検討する。2012 年度から登録が開始され、2013 年 1 月現在、計 7 例 (徳島大学 4 例、美原記念病院 1 例、東京医科歯科大学 1 例、金沢大学 1 例) が登録された。今後症例登録をさらに進め、読影実験によって 3 Tesla DWI、薄切スライス撮像、arterial spin labeling の役割が明らかにできると期待される。

### A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を早期に確実に診断または除外することは、二次感染予防、治療可能疾患の鑑別、プリオン病の治療開発のため重要性である。

CJD の診断には MRI、特に DWI が有用である。1.5 Tesla 以下の MR 装置を用いた報告では、DWI 高信号が線条体または大脳皮質の一定以上の領域で見られることが重視されている。しかし、本邦で普及しつつある 3 Tesla 装置の DWI では、大脳皮質の高信号が広範囲・高度で線条体の高信号が目立たない傾向が

あり、CJD の診断に影響する恐れがある。急性期脳梗塞の報告では、薄切スライスによって病変の検出能が向上することが知られている。また 3 Tesla 装置では造影剤を用いない灌流強調画像 (arterial spin labeling: ASL) の精度が向上している。そこで CJD が疑われる進行性認知症患者において 1.5 および 3 Tesla MRI を比較し、薄切スライス及び ASL が診断能向上に寄与するかを検討する。

### B. 研究方法

登録基準は①進行性認知症、②ミオクロー



ナス、視覚異常、小脳症状、錐体路障害、錐体外路障害の1つ以上、③CJDサーベイランス登録、の3点である。CJDサーベイランス委員会判定に基づきCJD「ほぼ確実」、「確実」をCJD群、プリオン病「確実に否定」、「ほぼ否定」を非プリオン群に振り分ける。

MRIは1.5 Teslaおよび3 Tesla装置を用いて頭部水平断 isotropic DWI (b=0, 1000s/mm<sup>2</sup>) (5mm 厚と 3mm 厚) および FLAIR を撮像する (撮像条件は脳ドックガイドラインに準じる)。可能な施設では 3 Tesla MRI による ASL を追加する。1.5 Tesla、3 Tesla MRI の間隔は 1 週以内とする。得られた画像を DICOM 型式で収集し、16 名の判定者 (神経内科医、放射線科医) による連続確信度法を用いた読影実験を行う。判定項目は①大脳皮質の異常信号、②基底核の異常信号、③CJDらしさ、を予定する。ROC 解析によってその診断能を比較する。

#### (倫理面への配慮)

インフォームド・コンセント：本研究の対象は CJD サーベイランスが行われた症例で、東京医科歯科大学で倫理委員会の承認を受けている「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。本研究は「拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究」として金沢大学、東京医科歯科大学および各参加施設で倫理委員会の承認を受けている。

個人情報の取り扱い：各症例の臨床情報や各施設から送付された画像は、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する。

### C. 研究結果

本研究は 2012 年度より開始され、徳島大学、岩手医科大学、愛知医科大学、小山田記念温泉病院、長崎大学、東京医科歯科大学、東京都健康長寿医療センター研究所、美原記念病院、金沢大学に加えて、横浜市立大学の

参加を得た。2013 年 1 月現在、計 7 例 (徳島大学 4 例、美原記念病院 1 例、東京医科歯科大学 1 例、金沢大学 1 例) が登録された。

### D. 考察

予備的検討によれば、3 Tesla MRI では大脳皮質における偽陽性、線条体における偽陰性が増加し、薄切撮像で改善できる可能性がある。3 Tesla ASL では DWI 高信号病変における灌流低下が描出でき、DWI を補完する役割が伺える。それらによる診断能向上の有無は読影実験によって検証する必要がある。

### E. 結論

本研究によって進行性認知症患者の診断 (CJD の診断または除外) における 3 Tesla DWI、薄切スライス撮像、ASL の役割が明らかにできると期待される。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2012/4/1~2013/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) 原田雅史, プリオン病・その他の認知症の画像診断, 第 48 回日本医学放射線学会秋期臨床大会, 長崎, 9 月 28 日~30 日, 2012

### 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

## プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の患者の 髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)の解析

研究分担者/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・感染分子解析学分野

### 研究要旨

平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 10 月 6 日までの長崎大学感染分子解析学教室に依頼された検体数は 646 症例であった。その中で平成 23 年・24 年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数は 232 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 118 症例、遺伝性プリオン病は 41 症例、獲得性プリオン病は 3 症例であった。非プリオン病は 70 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーでは感度は 76.2%、特異度は 74.2%であった。遺伝性プリオンでは 65.9%、獲得性プリオン病では 66.7%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)の感度は孤発性プリオン病では 80%、遺伝性プリオン病では 69.1%、獲得性プリオン病では 66.7%、特異度は 97.1%であった。さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

2011 年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)の解析結果を報告した。しかしながら前向き研究におけるヒト孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)による解析は報告されていない。

今回我々は前向き研究におけるヒト孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)の解析を本研究の目的とした。

### B. 研究方法

平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 10 月 6 日までの長崎大学感染分子解析学教室に依頼された検体数は、646 症例であった。その中で平成 23 年・24 年度プリオン病サーベ

ランス委員会にて検討された症例数は、232 症例であった。その症例は前向き研究にて、髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)について検討を行った。

### (倫理面への配慮)

長崎大学医歯薬学総合研究科の倫理委員会の規定に準ずる。

### C. 研究結果

- 1) 髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 118 症例、遺伝性プリオン病は 41 症例、獲得性プリオン病は 3 症例であった。
- 2) 非プリオン病は 70 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前

頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。

- 3) ヒトプリオン病の患者における髄液中バイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の感度・特異度は表1・2・3であった。
- 4) ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の感度は孤発性プリオン病では80%、遺伝性プリオン病では69.1%、獲得性プリオン病では66.7%、特異度は98.1%であった(表2)。  
又髄液中のバイオマーカーについてもタイプ別の感度・特異度は表2の結果であった。
- 5) 非プリオン病においてもバイオマーカー陽性の症例は含まれている(表3)。

#### D. 考 察

症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

#### E. 結 論

プリオン病確定例では髄液中の14-3-3蛋白およびタウ蛋白とRT-QUIC法の併用にて、高い精度での診断が可能であった。

#### [参考文献]

##### [雑誌]

- 1) Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2012 ; 79(6) ; 547-552.
- 2) McGuire LI, Peden AH, Orru CD, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2012 ; 72(2) ; 278-285.
- 3) Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline : Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in

表1 平成23年・24年度プリオン病サーベイランス委員会の結果  
(プリオン病患者中の髄液中のバイオマーカーとRT-QUIC法の感度・特異度の検討結果)

	14-3-3蛋白	総タウ蛋白	RT-QUIC
感度	76.2%	85.9%	80%
特異度	74.2%	72.8%	98.1%

表2 平成23年・24年度プリオン病サーベイランス委員会の結果  
(プリオン病のタイプ別の髄液中のバイオマーカーとRT-QUIC法の感度の検討結果)

タイプ別	総計	孤発性	遺伝性	獲得性
14-3-3蛋白	72.4%	76.2%	65.9%	66.7%
総タウ蛋白	80.2%	85.9%	67.2%	72.4%
RT-QUIC法	76.3%	80.0%	69.1%	66.7%

表3 平成23年・24年度プリオン病サーベイランス委員会の結果  
(髄液中のバイオマーカーにて偽陽性を示す疾患)

神経変性疾患	大脳皮質基底核変性症(CBD)
	前頭・側頭型認知症(FTD)
	レビー小体型認知症(DLB)
	アルツハイマー型認知症(AD)
	進行性核上性麻痺(PSP)
自己免疫疾患	MS(多発性硬化症)
	橋本脳症
	サルコイドーシス
自己抗体関連疾患	VGKC関連脳症
感染症	ウイルス性脳炎
悪性腫瘍に伴う疾患	辺縁系脳炎
代謝性疾患・中毒疾患	痙攣後脳症
	慢性アルコール中毒
	ミトコンドリア脳筋症
	CO中毒
	低酸素脳症

sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 : 79(14) ; 1499-1506.

- 4) Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012 : 19(9) ; 1159-1179.
- 5) Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias : a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain*. 2012 : 135(Pt 10) ; 3051-3061.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) Ishizaka S, Satoh K, Nishida N, et al. Intra-Arterial Cell Transplantation Provides Timing-Dependent Cell Distribution and Functional Recovery After Stroke. *Stroke*. 2013 inpress.
  - 2) Sano K, Satoh K, Atarashi R, et al. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. *PLoS One*. 2013 : 8(1) ; e54915.
  - 3) Schmidt C, Haik S, Satoh K, et al. Rapidly progressive Alzheimer's disease : a multicenter update. *J Alzheimers Dis*. 2012 : 30(4) ; 751-756.
  - 4) Ishibashi D, Atarashi R, Fuse T, Satoh K, et al. Protective role of interferon regulatory factor 3-mediated signaling against prion infection. *J Virol*. 2012 : 86(9) ; 4947-4955.
  - 5) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行. プリオン病における脳脊髄液の QUIC 診断. 青木 滋, *Clinical Neuroscience*, 株式会社中外医学社, 東京, 2012 年, pp1202-1204
- ##### 2. 学会発表
- 1) Takatsuki H, Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Quantitation of seeding activity of human prion using real-time quaking induced conversion assay. Prion 2012-Amsterdam, Amsterdam, 5/9-12.
  - 2) 佐藤克也, 新 竜一郎, 調 漸, 佐野和憲, 高月英恵, 岩崎 靖, 北本哲之, 辻畑光宏, 六倉和男, 西田教行. 遺伝性プリオン病患者における髄液中のバイオマーカーの検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
  - 3) 貴田秀樹, 佐藤克也 ら. 長期経過する進行性核上麻痺疑い例の臨床的検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
  - 4) 中村龍文, 佐藤克也 ら. HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
  - 5) Nishida N, Satoh K. Sensitivity and specificity of RT-QuIC. JPND research. Hanover, 8/23-25.
  - 6) 三條伸夫, 日熊麻耶, 北本哲之, 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行, 水澤英洋. 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10/19-20.
  - 7) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行. ヒトプリオン病患者における髄液中の生化学的バイオマーカーと異常プリオン蛋白の検出について. 第 17 回日本神経感染症学会