

沈着のパターンに特異的と推測される変化を認めた。

43 ; 1934-1938,1993

[参考文献]

- 1) Furukawa H, Kitamoto T, Hashiguchi H, et al. A Japanese case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation in the prion protein gene at codon 210. J Neurol Science. 141 ; 120-122,1996
- 2) Maurizio P, Mirella S, Francesca C, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 34 : 802-807,1993.
- 3) Ripoll L, Laplanche JL, Salzman M et al. A new point mutation in the prion protein gene at codon 210 in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 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

神奈川県・山梨県・静岡県 3 県におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：黒岩 義之 帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
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：田中 章景 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
研究協力者：溝口 功一 静岡てんかん・神経医療センター神経内科

研究要旨

2011年(平成23年)から2012年(平成24年)にかけて神奈川県・山梨県・静岡県3県に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。プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、神奈川県53例、山梨県12例、静岡県7例の計72例であった。72例のうちCJDと診断されたのは41例で30例が否定され、1例が診断不明であった。41例のCJDのうち孤発例が35例(85%)で遺伝性CJDは6例(15%)であった。獲得性CJDはいなかった。全体の中で最後まで無言無動にならずに緩徐な進行経過を認めたのが13例(32%)認め、以前に比べて比較的緩徐な経過をとる症例が増えてきている傾向にあった。

A. 研究目的

神奈川県・山梨県・静岡県3県にわたる地域で報告された2011年から2012年までの2年間ににおけるプリオン病疑い例患者の臨床像を調査、解析する。

B. 研究方法

毎年2回開催されているCJDサーベイランス会議で検討される臨床調査個人票をもとに2011年(平成23年)から2012年(平成24年)までの新規登録プリオン病疑い患者について臨床的特徴を分析する。

(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

プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、神奈川県53例、山梨県12例、静岡県7例の計72例であった。これらの症例については神奈川県と山梨県では実施調査を行い、静岡県では県の専門医に依頼し調査を行った。72例のうちCJDと診断されたのは41例で30例が否定され、1例が診断不明であった。41例のCJDのうち孤発例が35例(85%)で遺伝性CJDは6例(15%)であった。獲得性CJDはいなかった。孤発例の中では確実例が2例、ほぼ確実例が20例、疑い例が13例であった。遺伝性CJDではコドン200の異常が2例、コドン180の異常が1例、コドン232の異常が2例、コドン180と232の同時に異常を認めたのが1例であった。全体の中で最後まで無言無動にならずに緩徐な進行経過を認めたのが13例(32%) (孤発性10/35例(28.6%)、遺伝性3/6例(50%))認めた。これ

らの症例の特徴は第一に脳波の PSD が陰性であることで 13 例中 11 例(84.6%) (孤発性 9/10(90%) 遺伝性 2/3(66.7%))に確認された。第二に髄液の Tau および 14-3-3 蛋白が正常であることでこれはそれぞれ 11 例中 5 例(45.5%) (孤発性 5/8(62.5%) 遺伝性 0/3(0%))と 10 例中 7 例(70%) (孤発性 7/8(87.5%) 遺伝性 0/2(0%))に認められた。第三に脳 MRI 拡散強調像で大脳皮質のみに高信号を認めたことで 10 例中 7 例(70%) (孤発性 7/8(87.5%) 遺伝性 0/2(0%))に認めた。第 4 に codon129 の遺伝子多型(codon129)が MM タイプであり、孤発性の 8 例中 8 例(100%)に認めた。その他に 1 例で NAE 抗体陽性、NMDA 抗体陽性例を認め、この例は免疫療法に反応せず、無言無動になったまま変化がなかった。

また 1 例に CJD の診断基準には当てはまらないが、脳 MRI 拡散強調像で明らかに CJD に特徴的な所見を認めた進行性の認知症例があった。剖検は 41 例中 2 例(4.9%)であった。

D. 考 察

神奈川・山梨・静岡の 3 県にわたる地域での 2011 年から 2012 年までの 2 年間における 72 人の CJD 疑い患者の臨床的考察を報告し、CJD 疑い患者 72 人のうち CJD 診断例は 41 例で孤発性 35 例、遺伝性 6 例であった。過去 10 年間の臨床と比較して経過が長く、無言無動にならない例が増加しており、その特徴から孤発性の MM2 皮質型の可能性があると考えられた。

E. 結 論

2011 年から 2012 年にかけて神奈川・山梨・静岡 3 県に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の結果から以前に比べて比較的緩徐な経過をとる症例が増えてきている傾向にあった。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Nozaki I et al Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010 : 133 ; 3043-3057
- 2) Krasnianski A et al Clinical Features and Diagnosis of the MM2 Cortical Subtype of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 2006:63;876-880

[書籍]

なし

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) Kishida H, Shimamura M, Momoo T, Sugiyama M, Ikeda S, Watanabe O, Koyano S, Suzuki Y. A case of anti-VGKC antibody-positive M232R familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2012* Yokohama, Japan, 2012/7/29-30
- 2) Kishida H, Shizukuishi K, Koyano S, Shimamura M, Kuroiwa Y. FDG-PET study before the onset of dementia in the case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *16th Congress of the European Federation of Neurological Societies.* Stockholm, Sweden, 2012/9/8-11
- 3) 岸田日帯, 黒岩義之. プリオン病最近の進歩 プリオン病の感染予防. 第 17 回日本神経感染症学会学術集会(京都), 2012/10/19
- 4) 岸田日帯, 島村めぐみ, 杉山美紀子, 池田

真悟, 桃尾隆之, 鈴木ゆめ, 児矢野繁, 渡邊 修. 抗 VGKC 抗体陽性になった家族性クロイツフェルト・ヤコブ病の 72 歳男性例. 第 24 回日本神経免疫学会(軽井沢), 2012/9/20-21

2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

北陸地方の CJD サーベイランスの現状

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：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：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：篠原もえ子 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：野崎 一朗 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：井上 雄吉 富山県高志リハビリ病院神経内科
研究協力者：田中耕太郎 富山大学附属病院神経内科
研究協力者：米田 誠 福井大学医学部第二内科

研究要旨

1999年4月に始まったわが国の Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)サーベイランスには、2012年9月までに、北陸地方から全国の症例の2.5%にあたる89症例が登録され、その割合は日本における北陸地方の人口の割合(約2.4%)とほぼ同じであった。北陸地方でサーベイランスが行われた67例の82.1%(55例)がプリオン病と診断され、その内訳は、孤発性CJDが85.5%(47例/55例)、遺伝性プリオン病は9.1%(5例/55例)、獲得性プリオン病が5.5%(3例/55例)で、全国のプリオン症例と比較すると遺伝性プリオン病の割合(全国では18.7%)が少なかった。北陸地方の孤発性CJD47例のうち85.1%(40例)でプリオン蛋白遺伝子検査が行われており、全国の症例でプリオン蛋白遺伝子検査が行われた63.9%と比較して高率であった。北陸地方の遺伝性プリオン病には、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の症例が存在せず、V203I、R208Hといった全国的には頻度の少ない遺伝性CJDが存在した。以上より、北陸地方では遺伝性プリオン病の割合が低い原因は、遺伝子検査が行われていないため遺伝性プリオン病が見逃されているということではなく、GSSの症例が存在しないなどの遺伝的背景によるものと考えた。

A. 研究目的

北陸地方のプリオン病の発症動向を把握する。

(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。

B. 研究方法

1999年から始まった Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)サーベイランス委員会のデータを用いて、北陸地方のこれまでのサーベイランス結果を解析し、全国のデータと比較する。

C. 研究結果

現在のわが国の CJD サーベイランスは1999年4月に始まり、2012年9月までに3,544例が登録されている。北陸地方では、全国の症例の2.5%にあたる89例が登録され、

日本における北陸地方の人口の割合(約2.4%)とほぼ同じであった。北陸地方では、登録された症例の76.4%にあたる68例でサーベイランスが実施されており、全国でサーベイランスが実施された割合(72.5%)とも類似していた。北陸地方でサーベイランスが行われた67例の82.1%(55例)がプリオン病と診断され、この値は全国の割合(74.6%)よりやや大きかった。プリオン病の病型別に見ると、北陸地方では孤発性CJDが85.5%(47例/55例)を占め、全国のプリオン病症例の孤発性CJDの割合(76.4%)より高率であった。一方で遺伝性プリオン病は、北陸地方で9.1%(5例/55例)を占め、全国の18.7%より低率であった。北陸地方でプリオン病と診断された症例の18.2%(10例/55例)が病理学的にプリオン病と確認された確実例で、その割合は全国の11.8%と同様に低率であった。北陸地方の孤発性CJD47例のうち85.1%(40例)でプリオン蛋白遺伝子検査が行われており、全国の症例でプリオン蛋白遺伝子検査が行われた63.9%と比較して高率であった。また、北陸地方のプリオン蛋白遺伝子コドン129多型は全例Met/Metであった。北陸地方の遺伝性プリオン病には、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)の症例が存在せず、V203I、R208Hといった全国的には頻度の少ない遺伝性CJDが存在した。

D. 考 察

CJDサーベイランス委員会に登録された症例の中で、北陸地方の症例は、全国におけるその人口の割合とほぼ同じ割合の症例が登録されており、プリオン病疑い症例の抽出は全国の他の地域と比較して大きな違いはないと考えた。プリオン病と診断された症例の病理学的検索率は、全国と同様北陸地方でも低率であり、今後更なる努力が必要と考えた。プリオン病の病型では、北陸地方では遺伝性プリオン病の割合が低かったが、孤発性CJD

に対するプリオン蛋白遺伝子検査は全国より高率に行われており、遺伝子検査が行われていないため遺伝性プリオン病が見逃されているということではなく、GSSの症例が存在しないなどの遺伝的な背景によるものと考えた。

E. 結 論

北陸地方では、全国と遜色なくCJDサーベイランス調査が行われている。全国のプリオン病症例と比較すると遺伝性プリオン病の割合が少ない。

[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 : 3043-3057, 2010

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. *Euro Surveill* 17 : pii=20144, 2012.
- 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* 2 : e000649, 2012.

- 3) 浜口 毅, 山田正仁. β アミロイドのproagation による進展. *Current Therapy* 30 : 336-340, 2012.
- 4) 浜口 毅, 山田正仁. 周期性ミオクロース : Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 概論. *Clin Neurosci* 30 : 760-763, 2012.
- 5) 浜口 毅, 山田正仁. 臨床化学的側面からみたプリオン病の診断と病態解析. *臨床化学* 41 : 35-40, 2012.

2. 学会発表

- 1) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. *Prion* 2012, Amsterdam, May 9-12, 2012.
- 2) Sanjo N, Ohara M, Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic prion disease and cerebrospinal fluid findings in Japanese patients. *Prion* 2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 3) Sanjo N, Maya Ohara M, Katsuya Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H.

Cerebrospinal fluid findings in genetic prion disease in Japan and their association with clinical features. *Prion* 2012, Amsterdam, May 9-12, 2012.

- 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. *Asian Pacific Prion Symposium* 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 5) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium* 2012, Yokohama, July 29-30, 2012
- 6) 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二, 山田正仁. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病における非浸襲的診断マーカーとしての血清総タウ蛋白. 第17回日本神経感染症学会総会学術総会, 京都, 10.19-20, 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

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
研究協力者：加藤 昌昭 東北大学病院神経内科
研究協力者：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
研究協力者：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、解析する。

【方法】2012年度(平成24年度)における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受けた症例は、17例であり、内訳としては、秋田県2例、岩手県2例、宮城県7例、山形県2例、福島県4例であった。これらの症例について調査を行った。5例においてプリオン病以外の最終診断が付き、12例がプリオン病(疑い)の診断であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は今年度新規症例中にはいなかった。また、本年度の剖検数は1例であった。

【考察・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。発病率としてはおよそ1/100万人程度であり、おおむね変化なく推移していると考えられる。今後も継続的に調査を行うことが必要であるとする。

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。

だくことに関して書面にて同意をいただいた。

B. 研究方法

2011年(平成23年)から2012年(平成24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。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、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。

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は17例あり、内訳としては、秋田県2例、岩手県2例、宮城県7例、山形県2例、福島県4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12例、プリオン病以外と考えられた症例が5例であった。遺伝子変異(codon180V/I)を伴うCJDは本年度発症0例、獲得性プリオン病の発症0例、剖検例が1例あった。

(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

D. 考察

人口あたり発病率としてはおおむね1/100万人程度(11例/934万人/年)であり、大きな

変化はないと考えられた。遺伝子検査を行っていない例もあり、剖検例と共に増やしていく必要がある。

E. 結 論

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。発病率としてはおよそ1/100 万人程度であり、おおむね変化なく推移していると考えられる。今後も継続的に調査を行うことが必要であるとする。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表(2012/4/1～2013/3/31 発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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2012年9月まで当地域で遺伝性プリオン病と認定された全30例のうちV180Iは22例(73.3%)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2012年9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)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある東京医科歯科大学医学部倫理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

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236例(1999年4月から2012年9月)のうち、180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、42例(17.7%)が否定された。疫学的にはプリオン病のうち弧発性CJDは145例(80.6%)、遺伝性プリオン病30例(16.7%)、獲得性(硬膜移植後)CJD5例(2.8%)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CJD30例：V180I22例(73.3%)、M232R5例(16.7%)、E200K1例(3.3%)、P102L1例(3.3%)、D178N1例(3.3%)の順であり、全国調査との乖離が見られた(図1)。

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

る、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 2)。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($p < 0.01$)で女性の割合が多く(図 3)、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、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。V180I を有する遺伝性 CJD は近年報告が増加傾向であるが、その割合が多い中四国地区のプリオン病の動向把握は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. 2010; 133; 3043-57.
- 2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 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, 2010; 16-21.

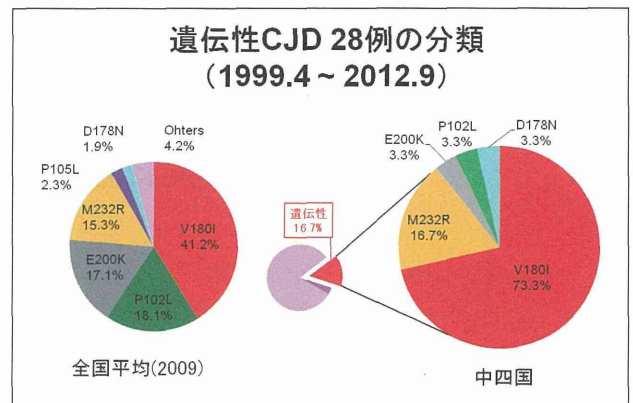


図 1 遺伝性プリオン病の全国調査との比較

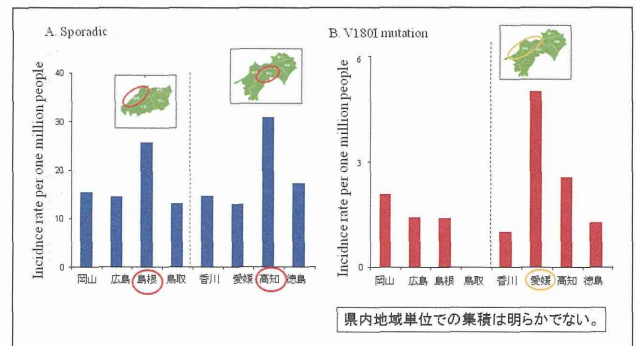


図 2 孤発性 CJD および遺伝性プリオン病のうち V180I の地域別発生率

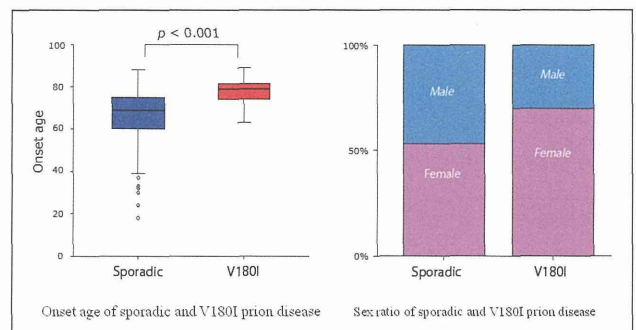


図 3 孤発性 CJD と遺伝性 CJD (V180I) の疫学的特徴

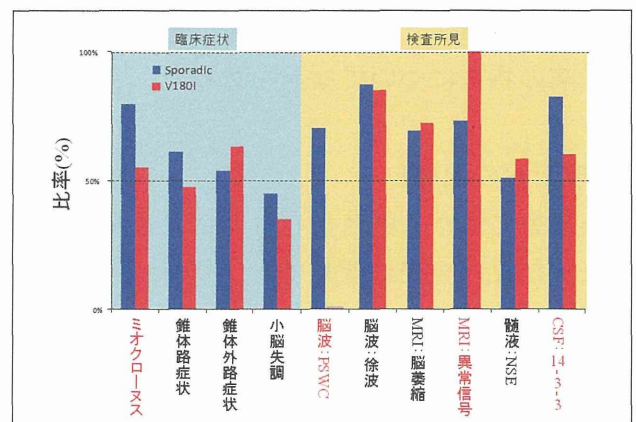


図 4 V180I 患者の臨床的特徴

F. 健康危険情報

disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2012. Yokohama, Kanagawa. 2012.7.29-30

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) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24 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 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

平成 24 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 48 人(男 16 人、女 32 人、平均発症年齢 69.1 歳)であった。判定の内訳は、孤発性 CJD が 30 人(62.5%)、遺伝性 18 人(37.5%)であった。遺伝性 18 人のうち 8 人がコドン 102 変異を有する GSS であり、そのほかはコドン 180 変異が 5 人、コドン 200 変異が 4 人、コドン 232 変異が 1 人であった。

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 58.7%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 と判定された症例に限れば、検査率は 43.3%とさらに低く、遺伝子検査が施行されていないためにやむを得ず孤発性に分類せざるを得なかった症例が多いのが現状である。

A. 研究目的

平成 24 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 24 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

75 人であり、そのうち計 48 人がプリオン病と判定された。性別は男 16 人、女 32 人、平均発症年齢 69.1 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 30 人(62.5%)、遺伝性が 18 人(37.5%)であった。

孤発性 CJD 18 人のうち、確実例は 0 人、ほぼ確実例は 26 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 29 人(100%;1 人は MRI 未検査)、脳波にて PSD が認められたものは 24 人(80.0%)であった。

遺伝性 CJD は 18 人のうち 8 人がコドン 102 変異を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)病で、そのほかの家族性 CJD の内訳は、コドン 180 変異が 5 人、コドン 200 変異が 4 人、コドン 232 変異が 1 人であった。GSS では、頭部 MRI 拡散強調画像における高信号出現率は 37.5%であり、脳波で PSD が出現した例はなかった。一方、コドン 180 変異とコドン 200 変異では頭部 MRI 拡散強調画像における高信号出現率は 100%であった。これらの変異における脳波上の PSD 出現率はそれ

ぞれ 100%、75%であった。

現在のサーベイランス体制がスタートしてから 12 年間の累計で検討してみると、全プリオン病の中に占める GSS の割合は、福岡県で 15/112(13.4%)であり、佐賀県に至っては 14/29(48.3%)であった。全国平均では約 4%とされているので、この両県(特に佐賀県)で症例が集積していることが示唆される。これまでに集積が報告されている鹿児島県では 7/32(21.9%)である。

平成 24 年調査分を加えた過去 12 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 38 例(53.5%)と最多であり、V180I 16 例(22.5%)を大きく引き離していた。(表)。

D. 考 察

遺伝性プリオン病のうち GSS の割合は 53.5%と全国平均(18.1%) [1]と比較しても依然著明に高く、九州、特に佐賀県で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を行う予定である。

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 58.7%であり、昨年度の 61.5%よりさらに低くなっている。これは、全国平均の約 70%と比較すると 10 ポイント以上低くなっている。孤発性 CJD と判定された例だけに限ってみると、30 人中 13 人(43.3%)に過ぎないことがわかった。昨年度は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」と題した文書を送り、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にもかかわらず、検査率の向上につながらなかった。同様の

啓発を今後も続けていく必要がある。

[参考文献]

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N : Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One* 8 : e54915, 2013
- 2) 村井弘之, 吉良潤一 : 383章 プリオン病. 福井次矢, 黒川清監修. *ハリソン内科学* (日本語版第4版)第2巻. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, (東京) pp 2978-2985, 2013

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 九州・山口・沖縄地区における12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 | 6 | | | 1 | | | | | 8 |
| 福岡 | 15 | 3 | 3 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 26 |
| 佐賀 | 14 | 1 | | | | | | | | 15 |
| 長崎 | | 1 | | | 1 | 1 | | | | 3 |
| 熊本 | | 1 | | | | | | | | 1 |
| 大分 | | | 2 | | | | | | | 2 |
| 宮崎 | 1 | | | | | | | | | 1 |
| 鹿児島 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | | 12 |
| 沖縄 | | 3 | | | | | | | | 3 |
| 計 | 38 53.5% | 16 22.5% | 6 8.5% | 2 2.8% | 5 7.0% | 1 1.4% | 1 1.4% | 1 1.4% | 1 1.4% | 71 |

MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病の1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：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
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：波田野 琢 順天堂大学医学部脳神経内科
研究協力者：辰己 新水 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター
プリオン病コアセンター病態神経学分野
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

当該サーベイランス地域で発生した MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の1剖検例を報告した。症例は剖検時46歳男性で、頑固な不眠、認知機能低下、不明瞭な言語を呈した。剖検により MM2-視床型 CJD と診断した。本例は、視床内側核と下オリーブ核に変性が強いが、明らかな大脳皮質病変を認めない純粋な視床型 CJD の剖検例と考えた。MM2-視床型 CJD は、頑固な不眠、精神症状が診断の契機となりうるが、一般的な sCJD にみられる検査では異常を示さず、また死亡直前まで sCJD の診断基準上 possible にも該当しないことが多い。このようなタイプのプリオン病では、剖検による積極的な診断確定が必要である。

A. 研究目的

MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は、頭部MRIや髄液検査所見に乏しく、臨床診断が困難である。SPECTやFDG-PETでの視床の血流・代謝低下が唯一の手掛かりとなる¹⁾。当該地域で発生したMM2-視床型CJDに対して、診断確定目的で剖検を行った。

B. 研究方法

症例は剖検時46歳男性。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。現病歴：2010年夏ごろから会社への遅刻をくりかえし、道に迷う、職務遂行が不能、不眠がみられた。同年12月から焦燥感がみられ、攻撃的となった。2011

年2月から歩行障害、4月からは不眠・過眠を数日単位で繰り返すようになった。同年5月からは早口で抑揚のない話し方となり、興奮することも増加、A病院に入院し、視床型CJDを疑われた。9月、当科を受診した。神経学的には、認知機能低下、保続、前頭葉徴候陽性、睡眠障害、不明瞭な言語、四肢腱反射亢進、足クローヌス陽性を認めた。頭部MRI、髄液14-3-3蛋白、 τ 蛋白では異常なく、RT-QUIC法は陰性。脳波ではPSDはみられず。PrP遺伝子検査では変異なく、codon 129 M/M、219 E/E。脳血流シンチでは、両側視床の血流低下を認め、臨床的に視床型CJDと診断。同年12月、誤嚥性肺炎により永眠された。

(倫理面への配慮)

ご遺族の同意を得て、剖検を行った。

C. 研究結果

脳重 1290g、外表からは明らかな萎縮は認めず、断面でも大脳皮質の萎縮を認めなかった。視床内側核は褐色調に萎縮。組織学的には、大脳皮質に海綿状変化をほとんど認めず、海馬や海馬支脚、移行嗅内野にわずかに海綿状変化を認めるが、神経細胞脱落やグリオシスは明らかではない。小脳ではプルキンエ細胞は軽度に脱落し、分子層の萎縮や海綿状変化は明らかではない。一方、視床内側核や視床前核、下オリブ核の変性は極めて強く、高度の神経細胞脱落、肥胖性アストロサイトの増生を認めた。抗 PrP 抗体を用いた免疫染色では、明らかな PrP 沈着所見を認めず。ウエスタンブロット解析では、2 型 PrP が確認され、MM2-視床型 CJD と診断した。

D. 考 察

本例は、視床内側核と下オリブ核に変性が強いが、明らかな大脳皮質病変を認めない純粋な視床型 CJD の剖検例である。これまでの愛知医科大学での MM2-視床型、視床型 + 皮質型、皮質型の 3 剖検例²⁻⁴⁾と比較した。明らかな大脳皮質病変を認めない点が本例の特徴であった。

MM2-視床型 CJD は、本例のように頑固な不眠、精神症状が診断の契機となりうるが、一般的な sCJD にみられる検査では異常を示さず、死亡直前まで sCJD の診断基準上 possible にも該当しないことが多い。このようなタイプでは、剖検による積極的な診断確定が必要である。

E. 結 論

MM2-視床型 CJD の 1 剖検例を報告した。本例は、明らかな大脳皮質病変を認めない純粋な視床型 CJD に相当した。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005 ; 64 : 643-648.
- 2) Hirose K, et al. MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with widespread neocortical pathology. *Acta Neuropathol* 2006 ; 112 : 503-511.
- 3) Saito Y, et al. An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2011 ; 31 : 523-530.
- 4) Niimi Y, et al. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapid progressive clinical course. *Neuropathology* 2008 ; 28 : 645-651.

F. 健康危険情報

特になし

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神奈川県内脳神経外科手術施設における プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版の浸透について

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

プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版(以下 GL2008)が上梓されて既に 3 年が経過した。脳神経外科施設における GL2008 の浸透を考える目的でパイロット調査を行った。脳神経外科医個人を対象とした調査からは、GL2008 実施に関して一定レベルの危機意識を持ち合わせていることが推察された。一方、施設単位での GL2008 の実施率は必ずしも高くないという実態が浮き彫りになった。今後とも GL2008 に関する啓発活動が重要であることが示された。

A. 研究目的

プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版(以下 GL2008)が上梓されて既に 3 年が経過したが、一方では本年度はインシデント症例が増加している。インシデント症例数増加の背景は必ずしも明らかではないが、GL2008 の実施が浸透すればインシデント認定されるケースは減少すると考えられる。脳神経外科施設における GL2008 の浸透を考える目的でパイロット調査を行った。

B. 研究方法

神奈川脳神経外科手術手技研究会参加施設である神奈川県内脳神経外科施設を対象として、医師および手術室看護師等に対する記名式アンケート形式・聞き取り形式で GL2008 および関連事項について調査した。

C. 研究結果

11 施設(脳神経外科専門医 14 人、手術室看護師 5 人)から何らかの回答を得た。以下、記名にて回答のあった脳神経外科専門医からの回答を示す。

「脳神経外科手術器械は『プリオン病感染

予防ガイドライン』に従っていますか」という設問に対して「例外なく従っている」と回答したのは 2 医師(n=14)1 施設(n=10)、「バイポーラーやマイクロセットなどを除いて概ね従っている」は 2 医師 2 施設、「設備投資の問題から、まだガイドラインを遵守できていない」は 3 医師 3 施設、「あとで確認します」と回答したのは 7 医師 6 施設であった。GL2008 に関する設問では、同一施設内における複数医師の解答不一致が認められた。ある回答医師を例によると、GL2008 に例外なく従っているかというという質問に対して「例外なく従っている」と回答したが、同一施設の他医師は「バイポーラーやマイクロカセットなどを除いて概ね従っている」と回答している。またこの医師は、マイクロ鑷子やバイポーラー鑷子の洗浄滅菌に関して、現状の GL2008 推奨条件以外を選択していた。

デイスポーザブル製品の再滅菌状況についての設問では、14 名中 5 名が再滅菌していると回答したが、このうち 1 名の医師はその理由について院内の経営戦略会議でそのように決定されている、と回答した。「プリオン病・CJD 患者のバイオプシーを依頼されたこと

がありますか？」という設問に回答した脳神経外科専門医 14 人中 3 人が「あり」と回答したが、この 3 名は全員「CJD 疑い患者の手術を依頼されたら」神経内科に相談すると回答した。同手術を依頼されたら神経内科に相談すると回答した脳神経外科専門医総数は 14 名中 10 名であった。一方、「CJD 疑い患者の手術を依頼されたら」の設問に対して「神経内科に相談する」に回答しなかった脳神経外科専門医は 14 名中 4 名あり、全員「手術を引受けない」と回答した。

D. 考 察

脳神経外科医個人を対象とした調査からは、GL2008 実施に関して一定レベルの危機意識を持ち合わせていることが推察されたが、いくつかの問題点も浮き彫りになってきた。一方、施設単位での GL2008 の実施率は必ずしも高くないという実態が浮き彫りになった。

E. 結 論

今後とも GL2008 に関する啓発活動が重要であることが示された。

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) 太組一朗, 山田 明, 展 広智, 足立好司, 森田明夫, 寺本 明. 神奈川県脳神経外科施設におけるプリオン病対策—アンケート調査の結果から—. 第 18 回神奈川脳神経外科手術手技研究会 20130112 神奈川県横浜市

2) Nobuo Sanjo, Yoshikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaki, Masashi Aoki, Yoshiyuki Kuroiwa, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takeshi Inuzuka, Kouji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2012 (APPS2012). Yokohama. July29, 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

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究要旨

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

A. 研究目的

手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうため、クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

平成 23 年度に 1 件、平成 24 年度に 3 件の新規インシデント事例があり、フォローアップの依頼を行った。平成 24 年末までに、13 件のインシデント事案があるが、これまでの

ところ二次感染発症者はいない。

日本脳神経外科学会医療機器委員会、総会における会員報告会、ホームページにおいて、手術器具のプリオン対応の洗浄・滅菌方法の啓発を行った。

D. 考 察

インシデント対応やフォローアップの対目の書類や体制の整備がなされ、順調に対応が始まっている。インシデント事例の調査で判明してきたことは、手術器具の洗浄・滅菌方法について、概ねプリオン対応が計られているが、バイポーラーピンセットなど、一部の器具がプリオン対応となっていない事が問題となった。

E. 結 論

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

F. 健康危険情報

特になし。