

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。

A. 研究目的

プリオン病の把握については、特定疾患治療研究事業によるものと、感染症法による動向調査によるものがあるが、それぞれの目的異なることから双方の補完を行う必要がある。本研究は、国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 vCJD の早期探知に資するもの。

B. 研究方法

平成 22 年度においては、厚生労働省より特定疾患調査解析システム(プリオン病)の提供を受け、登録データベースを構築した。しかしながら、特定疾患調査解析システムによるプリオン病の登録に必要な項目とプリオン病研究班における調査項目にずれがあったことから、平成 23 年度においては、プリオン病研究班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。

(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 年度においては、国の疾病登録データベースを基本に、研究班としてのプリオン病データベースの構築を行った。しかしながら、臨床調査個人票による調査項目と当該研究班における調査項目を比較した場合、脳波、画像、脳脊髄液、脳病理の結果について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、前出の項目が加味されて診断できるアルゴリズムの開発を行った。

D. 考 察

臨床調査個人票からのプリオン病患者情報の取得は、全国的な規模で症例を集める観点からは重要な枠組みである。しかしながら、現行の特定疾患調査解析システムでは、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)のみが判定に使用されており、脳波、画像、脳脊髄液、脳病理に関する新たな知見を踏まえた診断アルゴリズムの変更が必要である。このためサーベイランス委員会における診断プロセスを現行の特定疾患調査解析システムに反映することで、国の調査システムの精度向上につながり、正

確な疾病把握が可能となる。

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。

G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 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) 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
- 3) 金谷泰宏. 日本シミュレーション学会編. 感染症シミュレーション. シミュレーション辞典. 東京 : コロナ社 ; 2012年. p283.
- 4) 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) : p100-104
- 5) 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.

- 6) Ishihara M, Fijita M, Kishimoto S, Hattori H, and Kanatani Y. Chapter 6 : Biological, chemical, and physical compatibility of chitosan and biopharmaceuticals. In : Bruno S, Jose N. editors. *Chitosan-based systems for biopharmaceuticals : delivery, targeting and polymer therapeutics.* Wiley ; 2011.

2. 学会発表

- 1) Kobayashi S, Kimura E, Yoshikawa T, Kanatani Y, Ishihara K, Yasukawa M, Kuroda T, Yoshihara H. Clinical data modeling for national surveillance of rare diseases in Japan. In : *International conference on rare diseases & orphan drugs ; 4-6 Feb. 2012 ; Tokyo, Japan.*

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

プリオン病の剖検の促進

研究分担者：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・神経病理学

研究要旨

プリオン病剖検促進のため、パンフレット作成、病理学会・神経病理学会でのシンポジウム、情報宣伝活動、他施設剖検例の当施設引き受けにより、プリオン病剖検数の増加への努力を行った。

A. 研究目的

プリオン病剖検を促進するため、剖検への重要性と安全性への理解を、医師コミュニティに学会を通じて発信するとともに、他施設プリオン病剖検、神経病理診断を引き受け、サーベイランス委員会報告例の神経病理診断の品質管理を行う。

B. 研究方法

第 100 回病理学会(平成 23 年度)にプリオン病剖検促進のためのブースを設置、シンポジウムを実行、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会を通じ、剖検マニュアルの作成と公開を行った。全年度にわたり、美原記念病院と共同で、他施設プリオン病の剖検の自施設受け入れを、積極的に推進した。平成 24 年度には、日本大学医学部附属病院で剖検されながら、組織学的検索が行えていなかった E200K 家族性 CJD 1 例を含む 4 例の剖検例の、神経病理学的検索を引き受けた。

(倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく行為で、倫理的問題はない。

C. 研究結果

V180I 亀田総合病院剖検例を *Clinical Neurology and Neurosurgery* に報告した。

家族性脊髄小脳変性症と診断されていた東埼玉剖検例を Gerstman- Strausler-Scheinker (GSS) 病と診断し、第 53 回神経病理学会に報告し、ポスター賞を受賞した。E200K 日本大学剖検例について本施設で検索し、平成 24 年度班会議で報告予定である。美原記念病院 GSS 剖検例の家族が当施設既往剖検例であることが分かり、GSS と再診断を行った。

D. 考察

高齢者ブレインバンク及びネットワークを活用することで、プリオン病剖検推進を行うと同時に、病因解明のための神経病理学的研究を促進した。しかし諸外国に比べ、症例数が極めて少ないことが問題である。これは、神経病理医による共同研究体制を敷く必要はさることながら、行政レベルでの剖検をサポートするシステムが不可欠である。プリオン病ブレインバンクの構築についても、東北震災の後、当施設でのコンセンサスを得、美原記念病院と協力しながら、構築予定である。

E. 結論

プリオン病剖検促進のため、神経病理学会、ブレインバンクの二つの視点から行い、研究にも一定の貢献ができた。

G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Saito Y, Maki T, Murayama S : Cortical propagation of creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation. Clin Neurol Neurosurg 2010 ; 112 : 520-523
- 2) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M : Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan Brain 2010 : 133 ; 3043-3057
- 3) 村山繁雄, 齊藤祐子. 2010b. 【ブレインバンク】ブレインバンクの現状と展望. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩, 62(10) : 1013-1018.
- 4) 村山繁雄, 齊藤祐子. 高齢者ブレインバンクプロジェクト 精神・神経疾患への貢献. Medical Technology 2011 ; 39 : 1250-1251.

2. 学会発表

- 1) 久手堅司, 齊藤充弘, 村松和浩, 角田幸雄, 村山繁雄. 2011. 幻視で発症し約2ヵ月で無動無言状態に至った髄膜脳炎の44歳男性例. 臨床神経学, 51(8) : 632.
- 2) 小松鉄平, 荒木邦彦, 佐藤進, 柴山秀博, 福武敏夫, 村山繁雄. 2011. MRI 拡散強調画像(DWI)で皮質に散在性の高信号域が認められた Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の58歳女性剖検例. 臨床神経学, 51(8) : 624.
- 3) 村山繁雄, 高尾昌樹, 齊藤祐子. 2011. プリオン病の安全な剖検・病理検査 プリオン病

の安全な剖検. 日本病理学会会誌, 100(1) : 205.

- 4) 長谷川成人, 野中隆, 辻浩史, 増田雅美, 山下万貴子, 玉岡晃, David, M. Mann, 村山繁雄, 新井哲明, 秋山治彦. 2011. 認知症病因タンパク質の propagation 細胞内異常蛋白質の伝播の可能性. Dementia Japan, 25(3) : 270.
- 5) 高田真利子, 高尾昌樹, 尾方克久, 鈴木幹也, 吉田洋二, 美原盤, 伊藤慎治, 野上茜, 舟辺さやか, 初田裕幸, 川井充, 村山繁雄, 芳賀孝之, 北本哲之. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(P102L, 129M)ープラーク周囲に多数のタウ病変を認めた1剖検例ー第53回日本神経病理学期総会学術研究会, 新潟, 2012.06.28-30
- 6) Takao M, Takada M, Ogata K, Suzuki M, Yoshida Y, Mihara B, Ito S, Nogami A, Funabe S, Hatsuta H, Kawai M, Murayama S, Haga T, Kitamoto T. Abundant Tau Accumulation in Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease Associated with the PRNP P102L-129M Mutation. The 88th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., 6/21-24, 2012 Chicago, IL. J Neuropathol Exp Neurol 2012 ; 71, 589

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

ヒトプリオン病の患者における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：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子

研究要旨

ヒトプリオン病における髄液中のバイオマーカーの検討(既存のマーカーと Real-time QUIC 法を利用した)

A. 研究目的

ヒトプリオン病及びヒトプリオン病疑い患者における髄液中の、既存のマーカーで 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白と Real-time QUIC 法を利用した異常プリオン蛋白の検出について前向き研究を行う。

B. 研究方法

平成20年よりヒトプリオン病患者及びヒトプリオン病患者疑いの髄液中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白と Real-time QUIC 法を利用した異常プリオン蛋白の検出について後向き研究にて行ってきた。平成23年度よりヒトプリオン病患者及びヒトプリオン病患者疑いの髄液中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白と Real-time QUIC 法を利用した異常プリオン蛋白の検出について前向き研究にて行ってきた。

(倫理面への配慮)

本研究は研究対象者に対する人権擁護上の配慮・個人情報の保護のために、個人の情報の特定がされないよう、すべてイニシャルで管理しており、患者情報の管理でいただいた情報は二重の金庫内に保管している。

C. 研究結果

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。646症例中、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。髄液検査を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。

D. 考察

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が必要であると考えられた。

E. 結論

現在までの前向き研究では、MRI 拡散強調

画像にて大脳皮質や基底核に異常信号が認められる症候性けいれんや脳炎などは既存のバイオマーカーは鑑別にはならない。さらに症候性けいれんを示す疾患ではRT-QUIC法においても偽陽性を示す可能性がある。

G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Takeda N, Yokota O, Terada S, Satoh K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses : a clinicopathological study. *J Neurol Sci.* Jan 15 2012 ; 312(1-2) : 108-116.
- 2) Schmidt C, Haik S, Satoh K, et al. Rapidly progressive Alzheimer's disease : a multicenter update. *J Alzheimers Dis.* 2012 ; 30(4) : 751-756.
- 3) Satoh K, Shirabe S. [Kuru]. *Nihon Rinsho.* Dec 2012 ; 69 Suppl 10(Pt 2) : 423-426.
- 4) Satoh K, Nakaoka R, Nishiura Y, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 ; 82(8) : 942-943.
- 5) 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.
- 6) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Satoh K, et al. 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.* 2012 ; 2(1) : e000649.
- 7) Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Satoh K, et al. A CLCN1 mutation in dominant myotonia congenita impairs the increment of chloride conductance during repetitive depolarization. *Neurosci Lett.* 2011 ; 494(2) : 155-160.
- 8) Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, et al. High sensitivity of an ELISA kit for detection of the gamma-isoform of 14-3-3 proteins : usefulness in laboratory diagnosis of human prion disease. *BMC Neurol.* 2011 ; 11 : 120.
- 9) Koga T, Okada A, Kawashiri S, Satoh K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 ; 29(5) : 811-815.
- 10) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Satoh K, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 ; 50(5) : 962-965.
- 11) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med.* 2011 ; 17(2) : 175-178.
- 12) Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Real-time quaking-induced conversion : a highly sensitive assay for prion detection. *Prion.* 2011 ; 5(3) : 150-153.
- 13) Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, et al. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob

- disease. *Lab Invest.* 2010 ; 90(11) : 1637-1644.
- 14) Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand.* May 2010 ; 121(5) : 338-341.
- 15) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Satoh K, et al. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy : histologic and MRI study. *Rheumatol Int.* Aug 2010 ; 30(10) : 1381-1383.
- 16) Matsui Y, Satoh K, Mutsukura K, et al. Development of an ultra-rapid diagnostic method based on heart-type fatty acid binding protein levels in the CSF of CJD patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 ; 30(7) : 991-999.
- 17) Hara S, Henmi T, Kawakami A, Satoh K, et al. Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population. *Rheumatol Int.* 2010.
2. 学会発表
- 1) 佐藤克也. プリオン病患者の髄液中の 14-3-3 蛋白の検討と異常プリオン蛋白の検出, 第 51 回 日本神経学会総会, 東京, 5/20-22, 2010
- 2) Katsuya Satoh. Analysis of Biochemical Markers and the Method of abnormal Prion Protein in CSF in Prion Diseases as Diagnostic Markers, *Neuro Talk* 2010, シンガポール, 6/25-28, 2010
- 3) Katsuya Satoh. Analysis of Biochemical markers and the method of abnormal prion protein in CSF in Human Prion Diseases as Diagnostic markers, *Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases 2010*, 北海道, 7/24-25, 2010
- 4) Katsuya Satoh. Brain MRI activity and serum biochemical markers for evaluating blood-brain barrier function in Creutzfeldt-Jakob disease, *PRION 2010-Salzburg*, オーストリア(ザルツブルグ), 9/8-11, 2010
- 5) 佐藤克也. 日本におけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討, 第 52 回 日本神経学会学術大会, 名古屋, 5-18-20, 2011
- 6) Katsuya Satoh. Analysis of biochemical markers and the method of the detection of abnormal prion protein (RT-QUIC method) in cerebrospinal fluid in human prion diseases, *EFNS BUDAPEST 2011*, ハンガリー(ブダペスト), 9/10-13, 2011
- 7) 佐藤克也. 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, 2012
- 8) Katsuya Satoh. Sensitivity and specificity of RT-QuIC, *JPND research*, ドイツ(ハノーバー), 8-23-25, 2012
- 9) 佐藤克也. 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, 日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10-19-20, 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
- 1) 14-3-3 蛋白 γ アイソフォーム特異的 ELISA (特願 2011-244809 2011.11.8 出願)
2. 実用新案登録
3. その他

プリオン病における MRI 画像の研究

研究分担者：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：藤田 浩司 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野
研究協力者：宇山 直人 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

研究要旨

サーベイランスで収集された CJD の画像検査について、多施設での読影実験を行い、拡散強調像(DWI)や FLAIR 等の病変の検出感度について検討し、読影者間の一致率についても評価を行い、表示条件を統一した拡散強調像の検出感度と読影者間の一致率が最も良好であった。

A. 研究目的

プリオン病のサーベイランスにおいて、MRI を中心とした画像診断の有用性を評価し、検出感度や診断精度の向上に必要な測定方法や表示条件の改善について検討する。また、MRI の磁場強度の違いが診断精度に及ぼす影響についても検討する。

B. 研究方法

プリオン病のサーベイランスの判定等のために収集された画像を中心に、倫理委員会の承認を得た方法で同意を取得した徳島大学病院の症例も加えて、MRI の各種撮像画像について多施設多観察者での読影実験を施行した。読影者は放射線診断専門医と神経内科専門医であり、年齢以外の臨床情報を与えずにブラインドで診断を行う。診断については連続確信度法にて行い、ROC 解析等を用いて評価する。MRI の磁場強度による違いについては、同一患者で異なる磁場強度の MRI 検査が短い間隔で施行された症例について、比較検討する。

(倫理面への配慮)

サーベイランスで収集された画像は、研究

に利用する旨の承諾を得ており、個人情報をも特定できないように匿名化を行った上で、年齢以外は、臨床情報を与えずに読影実験にもちいている。本研究に参加することで不利益を被ることはなく、また拒否した場合でも不利益がないことを通知している。研究内容と同意の取得に関しては、各施設で倫理委員会の承認をうけ、その指針に従って研究を遂行している。

C. 研究結果

CJD と診断された 13 症例を含む 29 症例について DWI と FLAIR の所見から、CJD の診断能を比較した。表示を標準化した DWI では、ROC の AUC 値は 0.84 と高く、FLAIR での AUC 値は 0.68 と低値であった。観察者の一致性に関しては、表示を標準化して評価した画像が最も良好で、ICC = 0.74 であり、FLAIR では、ICC = 0.63 であった。表示を変えて評価した場合、AUC 値は 0.85 であったが、ICC = 0.72 と一致性はやや低かった。

D. 考察

CJD の診断には DWI の有用性が高く、FLAIR の検出感度が低く、観察者間での一致

性も低いことが示された。CJD の診断向上には DWI による評価が必要と考えられ、基底核や皮質の高信号が指標となると考えられた。また、観察者による診断の一致性を向上するためには表示条件を統一して、固定することが有用であり、DWI の高信号の診断能向上に役立つと考えられた。一方で、基底核の鉄沈着や皮質のアーチファクトによって診断が困難な場合があり、特に磁場強度による違いや MPG の強度及び撮像スライス厚等についての比較検討が今後必要と考える。

E. 結論

FLAIR よりも DWI の診断能と観察者の一致率が高く、基底核と大脳皮質の DWI 高信号が CJD 診断の指標となりえると考えられた。しかし、診断能向上には、金属沈着や皮質のアーチファクトの影響が考えられ、磁場強度や MPG 強度及びスライス厚等の最適化が必要と考える。

G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Kouji Fujita, Masafumi Harada, Makoto Sasaki, Tatsuhiko Yuasa, Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Yusei Shiga, Katsuya Satoh,

Ryuichiro Atarashi, SUsumu Shirabe, Ken Nagata, Tetsuya Maeda, Shigeo Murayama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. 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* 2012 ; 2 : e000649. doi : 10.1136/bmjopen-2011-000649

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季臨床大会, 長崎, 9月 28 日~30 日, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

脳神経外科領域における問題点の抽出を試みた。インシデント症例に焦点をあてる目的で、CJD サーベイランス・インシデント各委員会に参画した。更に文献的調査・現地調査・アンケート調査などを行った。プリオン病ガイドライン 2008 年版の継続的啓発活動の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

脳神経外科領域におけるプリオン病の問題は、いわゆるインシデント症例に関連することが多い。既に制定されているプリオン病ガイドライン 2008 の実効性を検証することが目的である。

B. 研究方法

(1) CJD サーベイランスでの症例検討に参画した (2) 脳神経外科関連の事例については個別に検討した (3) CJD インシデント症例についても情報共有し必要な症例については現地調査を行った (4) CJD 海外研究者との連携により海外情報を継続収集して国内対策に反映されているか継続検証した (5) 国内脳神経外科施設を抽出し、プリオン病ガイドライン 2008 実施状況についてパイロットスタディー的なアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者については情報を匿名化するよう配慮を行っている。またインシデント調査を行った対象医療機関においても患者情報に配慮するよう説明を行った。

C. 研究結果

CJD サーベイランスでは依然として過去

のライオデュラ移植による dCJD 症例の発症があった。脳神経外科領域では手術記録の確認等を行った。またインシデント検討俎上にあがる症例を抽出した。インシデント症例も個別検討した。特に平成 24 年度にはインシデント症例数が目立っていた。現地調査に参画した。海外研究者連絡による比較においては、国内の CJD 対策に齟齬はないと思われた。少人数の脳神経外科医を対象とした調査では、プリオン病ガイドライン 2008 は浸透しているものの実行に問題があるようであった。

D. 考察

プリオン病ガイドライン 2008 は公表後約 4 年を経過している。このガイドラインは諸外国の対策状況と比較しても極めて先進的であると考える。また、ガイドラインが効果的に実施されるならばインシデント症例をはじめとした脳神経外科領域におけるプリオン病の諸問題も解決に向かうものと考えられ、現在はその途上にある。脳神経外科医を対象とした少人数調査では、ガイドラインはよく認識されている実態を反映していた。

E. 結論

脳神経外科領域におけるプリオン病の諸問題解決のためには、今後ともプリオン病ガイ

ドライン 2008 が効果的に実施されることが必要である。

G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010 Oct ; 133(10) : 3043-57. Epub 2010 Sep 20.
- 2) 児玉南海雄, 斉藤延人, 秋野公造, 太組一朗. 16 感染性(獲得性)プリオン病—臨床病型の特徴と診断のポイント— (2) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. プリオン病と遅発性ウイルス感染症 pp160-169, 金原出版(東京)2010.0728

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) Kenji Sakai,^{1*} Tsuyoshi Hamaguchi,¹

- Moeko Noguchi-Shinohara,¹ Ichiro Nozaki,¹ Takeshi Sato,² Ichiro Takumi,³ Nobuo Sanjo,⁴ Yosikazu Nakamura,⁵ Tetsuyuki Kitamoto,⁶ Nobuhito Saito,⁷ Hidehiro Mizusawa,⁴ Masahito Yamada¹. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2012 (APPS2012). Yokohama. July29, 2012.
- 3) Kenji Sakai,^{1*} Tsuyoshi Hamaguchi,¹ Moeko Noguchi-Shinohara,¹ Ichiro Nozaki,¹ Takeshi Sato,² Ichiro Takumi,³ Nobuo Sanjo,⁴ Yosikazu Nakamura,⁵ Tetsuyuki Kitamoto,⁶ Nobuhito Saito,⁷ Hidehiro Mizusawa,⁴ Masahito Yamada¹. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2012, 2012May, Amsterdam, Neitherland
 - 4) Sakai, K.¹⁾, Nozaki, I.¹⁾, Hamaguchi, T.¹⁾, Noguchi-Shinohara, M.¹⁾, Nakamura, Y.²⁾, Kitamoto, T.²⁾, Mizusawa, H.²⁾, Sanjo, N.²⁾, Moriwaka, F.²⁾, Shiga, Y.²⁾, Kuroiwa, Y.²⁾, Nishizawa, M.²⁾, Inuzuka, T.²⁾, Takeda, M.²⁾, Abe, K.²⁾, Murai, H.²⁾, Murayama, S.²⁾, Tateishi, J.²⁾, Shirabe, S.²⁾, Takumi, I.²⁾, Harada, M.²⁾, Yamada, M.¹⁾ Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. AOSPD (Asia-Oceania Symposium on Prion Disease) 2011, 20110710-0711, Nagano Japan
 - 5) Sakai, K.¹⁾, Nozaki, I.¹⁾, Hamaguchi, T.¹⁾, Noguchi-Shinohara, M.¹⁾, Nakamura, Y.²⁾, Sato, T.²⁾, Kitamoto, T.²⁾, Mizusawa, H.²⁾, Sanjo, N.²⁾, Moriwaka, F.²⁾, Shiga, Y.²⁾, Kuroiwa, Y.²⁾, Nishizawa, M.²⁾, Inuzuka, T.²⁾, Takeda, M.²⁾, Abe, K.²⁾, Murai, H.²⁾, Murayama, S.²⁾, Tateishi,

J.²⁾, Shirabe, S.²⁾, Takumi, I.²⁾, Harada, M.²⁾, Yamada, M.¹⁾. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. AOSPD (Asia-Oceania Symposium on Prion Disease) 2010, 20100724-0725, Sapporo

- 6) 坂井健二¹, 中村好一^{2,5}, 北本哲之^{3,5}, 水澤英洋^{4,5}, 森若文雄⁵, 志賀裕正⁵, 三條伸夫^{4,5}, 黒岩義之⁵, 西澤正豊⁵, 武田雅俊⁵, 犬塚 貴⁵, 阿部康二⁵, 村井弘之⁵, 村山繁雄⁵, 立石 潤⁵, 調 漸⁵, 太組一朗⁵, 原田雅史⁵, 山田正仁^{1,5}. CJD サーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討. 第 52 回日本神経学会 20110518-0520 愛知県名古屋市
- 7) 坂井健二, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正,

三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 20100520-0522, 東京

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

北海道地区のサーベイランス状況

研究分担者：森若 文雄 医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学

研究要旨

北海道地区でのクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)のサーベイランス調査を行い、CJD発症の状況を明らかにし、その感染予防を確立する。

A. 研究目的

北海道地区でのクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の発症の状況を明らかにするサーベイランス調査を実施し、感染予防の確立に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

特定疾患申請書、プリオン蛋白遺伝子検査、髄液 14-3-3 蛋白検査ならびに個人的情報から得られた CJD 症例のサーベイランス調査を行う。平成 22 年度は 17 名、23 年度は 28 名、24 年(12 月時点で)18 名の訪問調査を実施した。

(倫理面への配慮)

サーベイランス調査に関する同意を得た上、調査を実施する

C. 研究結果

平成 22 年から 24 年までのサーベイランス調査は 63 名に実施し、CJD 否定例 19 名、sCJD ほぼ確実例 24 名、疑い例 5 名、遺伝性 CJD 15 名であった。硬膜移植後 CJD、変異型 CJD はみられなかった。平成 11 年からの北海道地区でのサーベイランス調査と全国調査の比較では、CJD 病型内訳比率はほぼ同等であった。

D. 考 察

CJD サーベイランス調査により、本邦における CJD の発症状況の解明に寄与することができ、その感染予防、治療法の確立に寄与するものと思われる。

E. 結 論

北海道地区での CJD サーベイランス調査が実態を報告した。

G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 森若文雄. プリオン病:北海道における発症の状況について. 老年期認知症研究会誌 19: 24-28, 2012

2. 学会発表

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

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内科学

研究要旨

東北地方におけるプリオン病発症患者のサーベイランスをおこなった。担当した 22 年から 23 年度の 2 年間で 25 例の孤発性プリオン病疑い例、1 例の遺伝性プリオン病例を認めた。獲得性プリオンの発症はなかった。

A. 研究目的

東北地方のプリオン病発症状況の把握と、診断の確定(剖検病理を含む)。そして、感染性(獲得性)プリオン発症状況の確認を目的とする。

B. 研究方法

平成 23 年度、24 年度の期間内に東北地方でプリオン病を疑われた症例に対してサーベイランス調査を行い、診断の確実性について検討を行った。剖検症例に関しても確定診断のための調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者、家族に対しては人権擁護上の配慮をもってあたり、インフォームドコンセントを得たうえで聞き取り調査を行った。また、そこで得られた情報は、直接患者、家族に対して不利益とならないよう個人情報を排除し記号化して扱った。

C. 研究結果

平成 23-24 年度東北地方(6 県)でプリオン病疑いとして調査を行った症例は 32 例、そのうちプリオン病が否定された症例が 6 例、25 例が孤発性 CJD 疑い症例、1 例が遺伝性プリオン病であった。獲得性プリオン病の発症はなかった。医原性プリオン病 1 例剖検が 1 例あった。

D. 考 察

東北 6 県での人口が約 1000 万人とすると、発症率は約 0.13/10 万人/年となり、報告されている有病率と同程度であった。新規感染性、獲得性プリオン病の発症は認めなかった。

E. 結 論

東北地方におけるプリオン病の発症、診断についてサーベイランスを行った。感染性、獲得性プリオン病の発症は認めていない。1 例の剖検があった。

G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 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

特記事項なし

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 症例の検討

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科

研究要旨

プリオン遺伝子変異 V180I, M232R を併せ持つ遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 2 症例の後方視的検討により、臨床経過は V180I 変異症例に類似し、極めて緩やかであることが明らかとした。

A. 研究目的

プリオン遺伝子変異 V180I, M232R を併せ持つ遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病は、極めて稀でありその臨床病態は不明な点が多い。本研究は、同遺伝子型の遺伝性 CJD の臨床病型を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

プリオン遺伝子変異 V180I, M232R を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 症例の臨床症状、画像データ、脳波、髄液検査所見を後方視的に検討した。また、最も頻度の高い MM1 型弧発性 CJD や、V180I+M232R 変異症例の既報例、V180I 変異例や M232R 変異例との類似点や相違点を明らかにするために、各遺伝子型と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究実施について、患者、家族に説明し、同意を得た。また症例の解析において、各症例を匿名化し、個人が特定できないようにして解析を行った。

C. 研究結果

症例 1 は、発症時 66 歳女性。症例 2 は、発症時 73 歳女性。2 症例の類似点は、家族歴を認めない、臨床経過は発症から無動性無言までの期間が 1 年以上であり、MM1 型弧発

性 CJD と比較すると進行の経過は緩やかである、ミオクローヌスを伴う、脳波では周期性同期性放電は伴わない、髄液検査では総 tau は上昇し、14-3-3 は陽性、頭部 MRI では発症初期は後頭葉に病変の出現を認めない、プリオン遺伝子は codon129 : Met/Met、codon219 : Glu/Glu で、V180I と M232R は別アレルに存在する、であり、全体的に V180I 変異例に類似の臨床経過である。

D. 考 察

V180I, M232R を併せ持つ遺伝性 CJD は、Hitoshi らが 1 例報告しているのみであり、臨床病態は不明な点が多い。同報告と本症例との相違点は、Hitoshi らの報告例は、85 歳発症で、発症 6 ヶ月で無動性無言となり発症 1 年後に永眠しており、経過は早かった。また同報告症例ではミオクローヌスも認めていない。Hitoshi らの報告例が、進行は早かった理由としては、発症年齢が 85 歳と高齢であることが考えられるが、V180I, M232R を併せ持つ遺伝性 CJD は、症例数が極めて少ないため、さらなる症例の蓄積が必要である。

E. 結 論

今回経験した V180I, M232R を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 症例は、V180I 変異例に臨床病型は類似し、疾患の進行は緩やかであった。

V180I+M232R 変異例の臨床病型や病理所見の解明には、さらなる症例の蓄積と病理所見の解析が必要である。

G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 西澤正豊, 横関明男. V180I と M232R を併せ持つ遺伝性 CJD の 1 例. 平成 23 年度「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」班会議, 東京, 平成 24 年 1 月 16 日

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

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脳卒中センター

研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター

研究協力者：工藤 洋祐 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究要旨

神奈川県・静岡県・山梨県地域における 1999 年から 2012 年までの 12 年間におけるプリオン病 215 人の患者の臨床像を報告した。弧発性が 124 人(57.5%)、家族性が 52 人(24.1%)、硬膜移植歴が 2 人(1.0%)、分類不明が 37 人(17.2%)であった。家族性例が全体の 24.2%と多く、その 50%(26 例)がコドン 200 の遺伝子異常でありこの地域の特異性と考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病のサーベイランスは 1999 年より開始されたが、神奈川県・山梨県・静岡県にわたる地域で臨床調査個人票をもとに毎年 2 回開催されている CJD サーベイランス会議で報告された 1999 年から 2012 年までの 12 年間における 215 人の患者の臨床像を報告する。

B. 研究方法

サーベイランス委員会で配置された専門医が神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおいて臨床調査個人票で情報の得られた患者についてさらに詳しい情報を得るため、訪問調査を行い、定期的に年に 2 回開催される委員会で発表している。1999 年から 2012 年までの 12 年間で報告された個々の患者についての病型、診断、原因などについて評価を行い、解析した。

(倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、症状、画像だけなので決して本人と照合でき

るものではなく、プライバシーの保護、不利益についても問題はない。

C. 研究結果

1999 年から 2012 年の 12 年間の神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおけるプリオン病患者が 215 人のうち、弧発性が 124 人(57.5%)、家族性が 52 人(24.1%)、硬膜移植歴が 2 人(1.0%)、分類不明が 37 人(17.2%)であった。性別は男女(男 102 人, 女 113 人)に差はなく、発症年齢は平均 69.2 歳(39~86 歳)。危険と思われる発症後の脳神経外科手術既往歴が 2 例認められた。家族性 CJD52 例のうち E200K が 26 例(50.0%)、V180I が 15 例(28.8%)、M232R が 7 例(13.5%)、180 および 232 の同時変異例 1 例(1.9%)、GSS(P102L)が 3 例(5.8%)認められた。

D. 考察

神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおけるプリオン病の特徴は年齢、性別、発症頻度は全国のデータと変わらないが、家族性の頻度が高く、中でもコドン 200 遺伝子異

常が多い結果となり、サーベイランスで報告された fCJD E200K のうち 50%にあたる 26 例が静岡、山梨、神奈川の 3 県から報告され、3 県の総人口に占める割合(約 1368 万人 10.7%)を考慮すると fCJD E200K の分布には地域集積性が存在すると考えられる。

E. 結 論

神奈川県・山梨県・静岡県にわたる地域での 1999 年から 2012 年までの 12 年間における 215 人のプリオン病患者の臨床像を報告し、家族性プリオン病患者のうちコドン 200 遺伝子異常が 26 例(50%)と多く認められ、この地域の特性と考えられた。

G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

岐阜・愛知・三重県におけるサーベイランスの状況

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

研究要旨

岐阜・愛知・三重県におけるプリオン病の疑診例の情報に基づき調査を行い、サーベイランス委員会に報告し症例検討に参加した。岐阜県内発症者の動向を明らかにした。非定型例 2 例の剖検を行い 1 例は MM2-視床型であることを示し、診断基準上、疑い相当 1 例はプリオン病を否定した。

A. 研究目的

岐阜・愛知・三重県におけるプリオン病の疑診例の情報に基づき、患者の診察と臨床資料の調査を行い、サーベイランス委員会に報告し症例検討に参加する。担当地域の症例の動向、症例の剖検を含めた検索を進める。全国的なプリオン病の発症動向の解析、剖検による発症機序解明に寄与する。

B. 研究方法

本研究班事務局からの調査指示、担当地域の病院からの情報に基づき、その都度、患者の診察と臨床資料の調査を行い、サーベイランス委員会に報告し症例検討に参加する。担当地域の症例の動向について調査票を基に調べる。症例の剖検を含めた検索を進めるため、愛知医大神経病理学との連携、ご遺体冷蔵、搬送のシステムの整備を行い、非定型症例 2 例の剖検を行い神経病理学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

研究班全体での審査結果に基づいて調査研究しております。

C. 研究結果

岐阜・愛知・三重県におけるプリオン病疑診例の情報に基づき調査を行い、サーベイラ

ンス委員会に報告し症例検討に参加し、全国調査の一端を担った。2001 年以降の岐阜県内発症者は男性に多く (2.5 : 1)、2009 以降増加傾向が見られた。剖検体制確立のため、愛知医大神経病理学との連携、ご遺体の冷蔵、搬送のシステムの整備、長期療養施設との連携を行い、非定型例 2 例の神経病理学的検索を行った。

1 例は MM2-視床型と診断できた。SPECT による視床血流変化が重要であること、現行の診断基準では診断できないことを示した。別の 1 例は sCJD の診断基準上疑い例であったが、剖検でプリオン病を否定した。髄液 14-3-3 の追加項目の運用は慎重に行い、剖検による診断の確定を推進する必要がある。

D. 考察

近年の岐阜県での発症数増加の原因は不明であるが、サーベイランス体制の充実が影響している可能性がある。非定型例の 2 例の剖検で、現行の診断基準では診断できない MM2-視床型を 1 例診断し、一方 sCJD の診断基準上疑い例を剖検で否定した。髄液 14-3-3 の追加項目の運用は慎重に行い、剖検による診断の確定を推進する必要がある。

E. 結 論

非定型例では現行の診断基準の限界を念頭におき、確定診断に向けて各種検査の施行、長期観察・剖検を行う体制を整備し、神経病理学的検索を行うことが必須である。

サーベイランス体制は徐々に浸透して調査件数の増加に寄与している可能性がある。

G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- ・ 研究班で発表した論文共著以外にはありません

2. 学会発表

- ・ 研究班で発表した共同演者以外にはありません

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