

が JCV の前期および後期プロモーターを活性化することが過去に報告されており、HIV-1 が感染したマクロファージ系の細胞より産生された TNF- α が JCV の複製を促進する可能性が示唆される。

4) 診療ガイドラインの整備等

『プリオン病診療ガイドライン 2014』の暫定版を平成 25 年 12 月に公表し、完成版を平成 26 年 3 月に刊行した。『PML 診療ガイドライン 2013』を発刊した。『SSPE 診療ガイドライン』の改訂作業が進行した。

『プリオン病診療ガイドライン 2014』については、2002 年 1 月に厚生労働省・特定疾患対策研究事業『遅発性ウイルス感染に関する調査研究班』（主任研究者：北本哲之）によって発刊された『クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル・改訂版』以来の本症ガイドラインとなる。本ガイドラインでは、治療の項目で、近年、臨床試験が行われてきた治療法の推奨グレードを示し、プリオン病患者・家族に対する心理社会的支援の項目や、さらに研究班による診療支援情報を掲載した。本ガイドラインにより、わが国における本症の診療水準の向上が期待される。

E. 結論

1) プリオン病：

① 疫学と臨床病態：本症 2162 例のデータ解析結果、硬膜移植例の発生の持続、硬膜例におけるプリオンの脳内進展過程、硬膜移植後 CJD における A β 沈着、GSS アミロイド沈着の PET 所見と神経病理所見との相関、プリオン病の MRI DWI の経時変化解析用の自動検出プログラム作成、CSF 中の PrP^{Sc} を検出する RT-QuIC 法ほかの CSF マーカーの診断的意義、PMCA 法によるヒト MV2、VV2、vCJD プリオン検出等を報告した。

② 分子病態：PrP^C 依存性神経細胞死に関連する PrP^C のミトコンドリア移行に関わる因子、酵母プリオンタンパク質の凝集体と結合する Mlp タンパク質の発見、プリオン病の神経細胞死におけるポストゴルジ小胞輸送障害の役割、種々のプリオン感染モデルとして有用な BvPrP 遺伝子導入マウスの確立等を報告した。

③ 治療法開発：プリオン病患者に対する PPS 脳室内投与による臨床試験結果の評価、新たな臨床試験準備のための臨床研究コンソーシアム (JACOP) によるプリオン病自然歴調査、糖誘導体の抗プリオン病作用の作用機序等を報告した。

2) SSPE：2012 年全国調査による 88 名の患者同定と臨床的特徴の解析、特定疾患治療研究事業データを用いた発生状況の解析、トルコ共和国との国際共同研究を含む臨床病態および治療実態を解析した。SSPE ウイルスに認められる膜融合を促進させる F 蛋白質変異の意義等を報告した。皮下埋め込み型持続輸注ポンプによるリバビリン脳室内持続投与療法の臨床試験を継続し、リバビリン代謝産物 T-CONH₂ の抗ウイルス効果を明らかにした。

3) PML：JCV の PCR 検査を介したサーベイランスで 7 年間に 99 名の患者を確認し、最近の PML 発症の背景（自己免疫疾患、臓器移植歴等が増加）や臨床的特徴を明らかにした。JCV の agnoprotein に結合する宿主タンパク質 AP3D、JCV 感染が成立する oligodendroglioma 細胞株、TNF- α の JCV 増殖促進作用、これらの治療薬開発上の有用性を示した。

4) 診療ガイドラインの整備等：3 対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドライン整備等を推進した。『プリオン病診療ガイドライン 2014』を平成 26 年 3 月に発刊した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（主要原著論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと）

1) Nakagaki T, Satoh K, Ishibashi D, Fuse T, Sano K, Kamatari YO, Kuwata K, Shigematsu K, Iwamaru Y, Takenouchi T, Kitani H, Nishida N, Atarashi R. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice.

- Autophagy* 9:1386-1394, 2013.
- 2) Uchiyama K, Muramatsu N, Yano M, Usui T, Miyata H, Sakaguchi S. Prions disturb post-Golgi trafficking of membrane proteins. *Nat Commun* 4:1846, 2013.
 - 3) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Hasegawa H, Hall WW, Sawa H. Viroporin activity of the JC polyomavirus is regulated by interactions with the adaptor protein complex 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:18668-18673, 2013.
 - 4) Shirogane Y, Watanabe S, Yanagi Y. Cooperation: another mechanism of viral evolution. *Trends Microbiol* 21:320-324, 2013.
 - 5) Ichimura T, Taoka M, Shoji I, Kato H, Hatakeyama S, Isobe T, Hachiya N. 14-3-3 proteins sequester a pool of soluble TRIM 32 ubiquitin ligase to repress autoubiquitination and cytoplasmic body formation. *J Cell Sci* 126:2014-2026, 2013.
 - 6) Nishizawa K, Oguma A, Kawata M, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Efficacy and mechanism of a glycoside compound inhibiting abnormal prion protein formation in prion-infected cells: implications of interferon and phosphodiesterase 4D interacting protein. *J Virol*, in press.
 - 7) Sakai K, Hasebe R, Takahashi Y, Song CH, Suzuki A, Yamasaki T, Horiuchi M. Absence of CD14 delays progression of prion diseases accompanied by increased microglial activation. *J Virol* 87:13433-13445, 2013.
 - 8) Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, Hashimoto Y, Hosoya M. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles virus infection. *J Virol* 87:4170-4175, 2013.
 - 9) Iwamaru Y, Takenouchi T, Imamura M, Shimizu Y, Miyazawa K, Mohri S, Yokoyama T, Kitani H. Prion replication elicits cytopathic changes in differentiated neurosphere cultures. *J Virol* 87:8745-8755, 2013.
 - 10) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.
 - 11) Takeuchi A, Kobayashi A, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Characterization of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in prion protein-humanized mice carrying distinct codon 129 genotypes. *J Biol Chem* 288:21659-21666, 2013.
 - 12) Leszek J, Trypka E, Kato H, Hachiya N. Break down of insulin system in brain; Link from Alzheimer's disease to type 3 diabetes. *J Alzheimer Dis*, in press.
 - 13) Fujita K, Matsui N, Takahashi Y, Iwasaki Y, Yoshida M, Yuasa T, Izumi Y, Kaji R. Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia. *J Neuroinflamm* 10:135, 2013.
 - 14) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 8:e60003, 2013.
 - 15) 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.
 - 16) Kishimoto Y, Hirono M, Atarashi R, Sakaguchi S, Yoshioka T, Katamine S, Kirino Y. Age-dependent impairment of eyeblink conditioning in prion protein-deficient mice. *PLoS ONE* 8:e60627, 2013.
 - 17) Masujin K, Kaku-Ushiki Y, Miwa R, Okada H, Shimizu Y, Kasai K, Matsuura Y, Yokoyama T. The N-terminal sequence of prion protein consists an epitope specific to the abnormal isoform of prion protein (PrP^{Sc}). *PLoS One* 8:e58013, 2013.
 - 18) Kobayashi S, Suzuki T, Igarashi M, Orba Y, Ohtake N, Nagakawa K, Niikura K, Kimura T,

Kasamatsu H, Sawa H. Cysteine residues in the major capsid protein, Vp1, of the JC Virus are important for protein stability and oligomer formation. *PLoS One* 8:e76668, 2013.

19) Teruya K, Doh-ura K. Amyloid-binding compounds and their anti-prion potency. *Curr Top Med Chem* 13:2432-2440, 2013.

20) Kuwata K. Logical design of medical chaperone for prion diseases. *Curr Top Med Chem* 13:2432-2440, 2013.

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

[II] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

1999-2013 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)
研究代表者：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：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：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：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：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：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：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	九州大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：田村智英子	木場公園クリニック
研究協力者：古賀雄一	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座 極限生命工学領域
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1日から実施されている全国プリオン病サーベイランスの結果を用いて、各地域のサーベイランス委員による調査結果を基に、2013年2月と9月にサーベイランス委員会を開催した。その結果、2013年10月までに全4281件を調査し、本邦患者の約90%に達すると思われる2162人(男：922人、女：1240人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行った。近年は年間150-200例の症例を検討している。登録患者の内訳は孤発性CJD：1655人、遺伝性CJD(genetic CJD)：325人、硬膜移植歴を有するCJD：84人、変異型CJD(vCJD)：1人、GSS：85人、FFI：4人であった。追跡の結果、患者の44%が発病後1年以内に死亡していた。硬膜移植歴を有するCJD患者に関しては、平成25年度に新たに3例の発症があり、今日まで世界各国から報告されている220例の約3分の2を占める147例がわが国の症例である。インシデント事例に関しては、平成25年度は2事例調査したが、新規事例がなく、各施設の調査とフォローアップを行った。プリオン病の治療・予防薬の開発状況に合わせて、ファースト・イン・ヒューマンの治験等のためのコンソーシアム(JACOP)の事業である自然歴調査の患者登録をサポートした。プリオン病の理解と剖検促進のため、パンフレット作成、学会でのシンポジウム、広報活動などを行うとともに、超高熱菌由来のセリンプロテアーゼを利用するなど新たな滅菌法、およびV2型プリオンに対する滅菌法の開発研究を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、①我が国におけるプリオン病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、この超難病に対し診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験体制をサポートすることである。

B. 研究方法

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

(1) 患者(家族)からの都道府県に対する特定疾患治療研究事業(難病医療費の公費負担制度)への申請、(2) 主治医からのプリオンタンパク遺伝子検索(東北大学)や髄液マーカー検査(長崎大学)依頼、(3) 感染症法に基づく5類感染症としての主治医からの届け出、などからプリオン病患者の存在を把握し、サーベイランス委員や都道府県担当専門医による情報収集を行い、全国を10ブロックに分けそれぞれに地区サーベイランス委員を置き、各都道府県のCJD担当専門医と協力して全国レベルのサーベイランスを行い、年2回のサーベイランス委員会で検討し、本邦の疫学的・臨床的特徴を明らかにする。MRI画像の標準化と読影実験を行うことで診断率を向上させ、髄液中の14-3-3蛋白と異常プリオン蛋白(RT-QUIC法)、遺伝子、病理解剖脳の解析などの各検査の診断支援を行うと共に新しい検査法の開発も進める。必要に応じて患者、および家族に対してカウンセリングを行う。

2) 医療行為を介した二次感染予防対策

プリオン病インシデント委員会として、主に脳神経外科領域の手術後にプリオン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行うことである。各事例の調査を行い、リスク保因可能性者の登録と各施設の調査、および指導を行う。必要に応じてカウンセリングを行う。

3) 安全で効果的なプリオン蛋白滅菌法の開発

プリオン病の感染因子と言われる異常プリオン蛋白質、特にV2プリオンは、洗浄や滅菌に対して抵抗性があることから、超好熱菌由来の酵素によるプリオン蛋白分解法を、プリオン蛋白を用いた *in vitro* 系とモデルマウスを用いた *in vivo* の系を用いて研究・開発する。

4) プリオン病治療法の開発

既存薬物による臨床試験とともに新規治療薬候補の開発を進める。新規に開発されつつあるプリオン病治療薬を早期に臨床応用するために、国内の複数の施設が参加する形のコンソーシアム JACOP に対して協力を進める。

(倫理面への配慮)

疫学的・臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からインフォームドコンセントを得て個人情報の守秘を計るとともに、実験動物を使用する研究においてもそれぞれの施設の定める手続きに従って動物愛護に十分留意して実施する。サーベイランス、およびインシデントについては委員長の所属施設にて倫理審査を受け承認されている。

C. 研究結果

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

全国サーベイランスにて1999年4月1日から2013年10月までに4281件を調査し、本邦患者の約90%に達すると思われる2162人(男:922人、女:1240人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行った。調査の迅速性と悉皆性は感染症届け出情報や遺伝子・髄液検査依頼の情報を組み入れることで飛躍的に向上している。人口100万人対の罹患率は1.01人で欧米の罹患率と同等で、発病時の平均年齢は68.0歳である。孤発性CJD:1655人、遺伝性CJD(gCJD):325人、硬膜移植歴を有するCJD:84人、変異型CJD(vCJD):1人、GSS:85人、FFI:4人であった。追跡の結

果、患者の44%が発病後1年以内に死亡していた。本邦では硬膜移植歴を有するCJD患者が多発しており、今日まで世界各国から報告されている220例の約3分の2を占める147例がわが国の症例である。

診断については、近年急速に導入する医療施設が増えている3テスラのMRIと、従来からの1.5テスラのMRIで、同一症例を撮影した画像の比較読影実験を行った。3テスラのMRIで撮影した拡散強調画像は1.5テスラの画像と比較して、大脳皮質の感度は低かったが総合診断能では差を認めなかった。平成25年度は297例のプリオン蛋白遺伝子解析を行い、そのうち51例の患者でプリオン蛋白遺伝子の変異を同定した。内訳はコドン180が36例と最も多く、232が8例、102が2例、200が2例、120bp insertionが3例であった。髄液中の14-3-3蛋白、総タウ蛋白、異常プリオン蛋白の検出(RT-QUIC法)に関しては、国際共同研究として、診断確実例109例(日本45例、オーストラリア16例、韓国4例、ドイツ8例、スペイン36例)の解析をおこない、非プリオン病患者240例との比較により、感度はそれぞれ88.9%、85.3%、78.9%であった。

プリオン病剖検促進のため、パンフレット作成、日本神経学会での展示、周知活動などを行った。多施設での死亡例の受入体制も整備している。剖検実施率はsCJDが14%(177/1285)、vCJDが100%(1/1)、dCJDが44%(35/79)、gCJDが21%(43/208)、GSSが23%(9/40)、FFIが100%(3/3)と横ばいであり、今後の更なる改善が必要である。我が国に特有の遺伝性プリオン病であるV180I変異による遺伝性プリオン病の剖検脳の解析を行い、MM2型孤発性CJDと共通の病理学的所見を有する症例が存在することを確認した。

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に際し、新たなアルゴリズムの開発を行った。本研究班を中心に2011年に設立されたアジア太平洋プリオン病研究会(APSPR)とその学術集会であるアジア太平洋プリオンシンポジウム(APPS2013)を後援し、国際学会であるPRION2013への参加にも協力して、国際化を進めた。

「プリオン病と遅発性ウイルスに関する調

査研究班」と共同で、あらたなプリオン病診断ガイドラインを作成し、出版した。

2) 医療行為を介した二次感染予防対策

医療行為を介した二次感染の可能性のある事例に対して、個々の事例への対応を行った。平成25年度は新規インシデント可能性事例が2件あり、1件は対象外、1件は現時点では対象症例の診断がプリオン病でない可能性が高いと考えられている。これまでに13件のインシデント事例があり、二次感染発症者はいない。プリオン病対応の滅菌が可能となるように、脳外科用手術器具の改良を行った。

3) 安全で効果的なプリオン蛋白滅菌法の開発

超高熱菌由来のセリンプロテアーゼ、Tk-サチライシンをプリオン病モデルモデルマウスの脳のホモジュネートに添加・インキュベートした分解物には感染性があり、更なる改良を加えている。医療用洗剤に含まれるEDTAによりTk-サチライシンが不活化されることが判明し、金属要求性の低い酵素の実用性を検証している。

V2プリオン蛋白は現行の滅菌法に対する耐性が強く、感染性も強いいため、新たな滅菌法の開発に取り組んでいる。

4) プリオン病治療法の開発

構造解析から開発された化合物 GN8 を修飾した P092 がプリオン蛋白へ結合し、その構造変換を抑制することより、プリオン病の治療・予防薬としての臨床応用への期待が高まっており、ファースト・イン・ヒューマンの治験を行うために、全国規模での自然歴調査体制を確立すべく、コンソーシアム(JACOP)が設立されたことを受け、サーベイランスを通じて患者や家族への登録の呼びかけと、各医療機関への協力要請のサポートを行っている。

D. 考察

海外のデータではプリオン病の罹患率は人口100万人あたり年間1人で、わが国における罹患率もこれと同様であることが明らかになった。わが国における問題点として硬膜移植歴を有するCJD患者が多発しており、今日まで世界各国から報告されている例の約3分の2がわが国の症例であり、外科治療における二次感染リスク保有可能性者と共に、今後も注意深く監視

する必要がある。我が国では発病から死亡までの期間が諸外国の例と比較して長い傾向があり、皆保険制度や難病医療費公費負担制度による患者の医療へのアクセシビリティが良いこと、経管栄養などによる延命治療に対する国民性などが背景にあることが推察され、発生数同様観察してゆく必要がある。

サーベイランス調査票の回収率は 60.7%であり、地域によるばらつきもあるが、必ずしも高いとは言えないことより、都市部でのサーベイランス委員の増員や、ブロックの細分化、またはより効率的なシステムへ改善する必要がある。

検査体制に関しては、我が国のプリオン病の数から考えると遺伝子解析の症例数をさらに増やす工夫が必要であり、MRI 画像では今後更に増加する 3 テスラの MRI により撮影された画像の診断率向上のために、読影実験等による検証を行う。髄液検査では国際共同研究を更に推進し、各バイオマーカー検出の感度・特異度を上げるべく、検査法の改良を続けてゆく。

インシデント事例の調査で判明したバイポーラー摂子など、一部の器具がプリオン対応となっていない点に関しては、ディスプレイ器機の使用で解決できると思われる。また、手術中の脳刺激電極も分解式とすることで滅菌が可能となる。

剖検率の向上のため続き関連学会への働きかけや移送手段の整備を引き続き進めてゆく。

耐熱性酵素による有効な滅菌法の開発を進め、V2 プリオンに対する滅菌法の開発、新たなプリオン病の治療・予防薬の臨床応用へ向けて着実に準備を進めている。

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、早期診断に必要な診断方法の提供や心理カウンセリング等の支援を提供した。プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究・開発を続けた。インシデント事例の調査、施設への指導と保因可能性者をフォローした。治療については、プリオン病で新規化合物の臨床応用へ向けて治験体制を整えるため、新たに設立されたコンソーシアム(JACOP)をサポートする

ため、サーベイランス対象症例やその家族に対する登録の勧誘と全国の医療施設への協力要請をしている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三條伸夫, 日熊麻耶, 北本哲之, 佐藤克也, 新竜一郎, 西田教行, 山田正仁, 水澤英洋. プリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. *Neuroinfection* 18:35-40, 2013.
- 2) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 8:e60003, 2013.
- 3) 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 rReal-time QUIC assay. *PLoS One* 8:e54915, 2013.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.
- 5) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 6) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Nakamichi K, Saijo M, Morio T, Shimizu N, Sanjo N, Shintani S, Mizusawa H. Failure of mefloquine therapy in

progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 324:190-194, 2013.

2. 学会発表

1) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一朗, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴: 海外例との比較. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013.

2) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Koyano S, Yokoseki A, Yoshiyama K, Takao M, Hayashi Y, Mizusawa H, Prion disease Surveillance Committee, Japan. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXI World Congress of Neurology, Vienna, September 21-26, 2013.

3) 古川迪子, 三條伸夫, 工藤俊介, 中道一生, 西條政幸, 鈴木忠樹, 吉岡光太郎, 石橋賢士, 石原正一郎, 石橋 哲, 大久保卓哉, 森尾友宏, 江石義信, 横田隆徳, 水澤英洋. BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 10.11-12, 宮崎 2013.

4) 工藤俊介, 三條伸夫, 古川迪子, 吉岡耕太郎, 一條真彦, 石原正一郎, 石橋 哲, 横田隆徳, 北川昌伸, 水澤英洋. 後根神経節に CD8 陽性 T リンパ球浸潤を伴った原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 山口, 11.27-29, 2013.

5) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M,

Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

6) Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion disease in Japan a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

7) Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

8) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一朗, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁: わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

9) Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Oslo, June 6-7, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

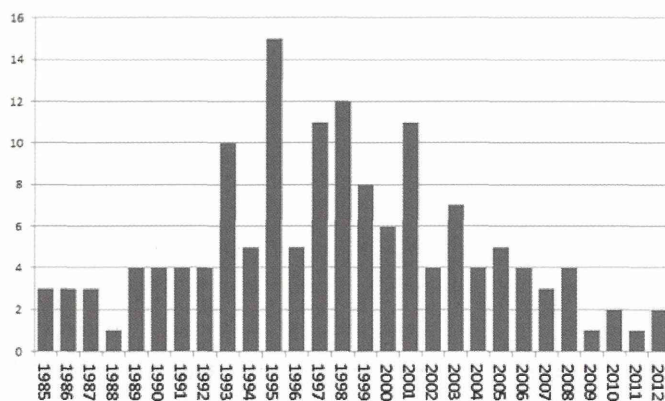
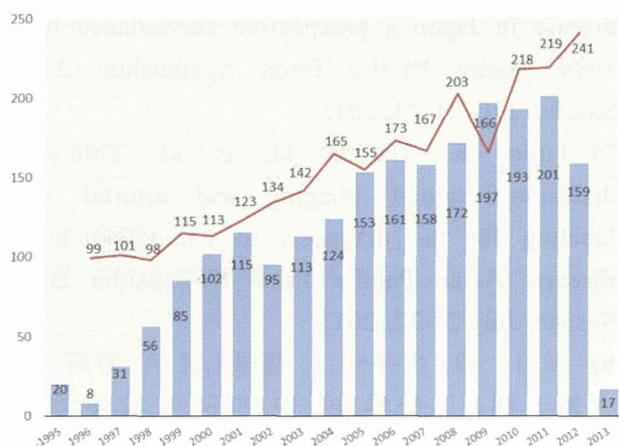
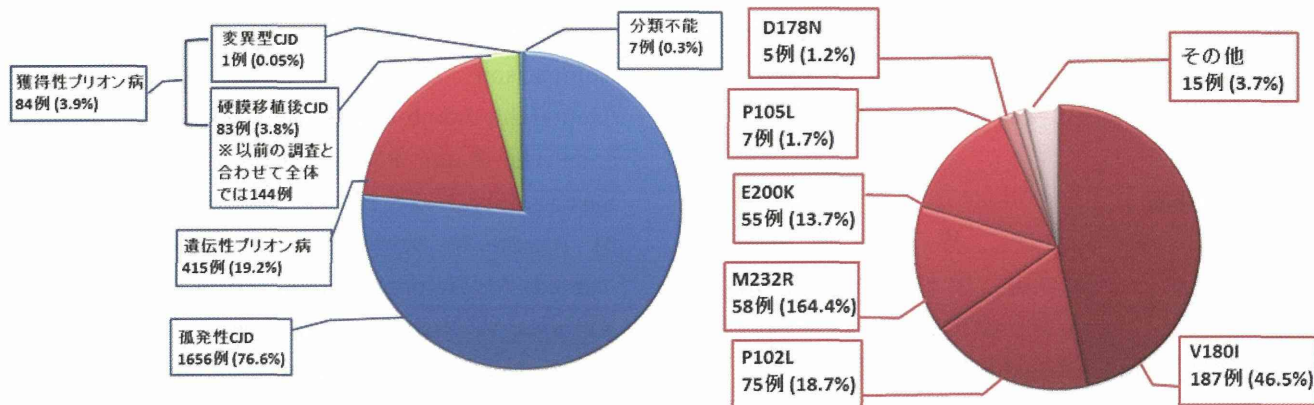
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



左上：サーベイランス委員会は 1999 年 4 月から 2013 年 9 月までに 2162 例のプリオン病を同定した。病型、および変異遺伝子ごとの頻度を図示した。病型別の割合は孤発性 CJD が 1,656 例 (76.6%)、遺伝性プリオン病が 415 例 (19.2%)、硬膜移植後 CJD が 83 例 (3.8%) であった。新たな変異型 CJD の発症はなかった。

右上：遺伝性プリオン病の遺伝子変異ごとの頻度は V180I、P102L、M232R の順であり、本邦に特有とも言える V180I が最多であった。

左下：プリオン病患者数は近年増加しているようにも見え、今後も注意深いサーベイランス調査が必要である。

右下：硬膜移植例は 2012 年 9 月から 3 例増えて 147 例となった。獲得性プリオン病の新規発症例は減少傾向にある。

インシデント事例フォロー状況

事例	CJD診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名
2	平成16年8月	10名
3	平成17年10月	12名
4	平成18年10月	7名
5	平成18年9月	0名
6	平成13年6月	2名
7	平成15年3月	22名
8	平成18年3月	21名
9	平成20年1月	5名
10	平成21年7月 (H23新規)	50
11	平成23年9月 (H24新規)	60名
12	平成24年2月 (H24新規)	58名
13	平成24年5月 (H24新規)	5名

インシデント事例のフォロー状況：平成 25 年度は 2 事例の現地調査を行ったが、新たな事例は確認されなかった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

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調査を行う。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や課題を検討する。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。

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、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。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、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、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25年度は新規インシデント可能性事案が2件あった。この内、1件はCJDインシデント事例の対象とはならない事が判明し、1件は現地調査の対象とした。現地調査の1件は、サーベイランス委員会の検討の結果、現時点ではCJDではないと考えられた。インシデント事例とはならなかった。

これまでに13事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度は2事例が10年

間のフォローアップ期間が終了している。

CJD対応の洗浄滅菌条件に耐えるオートクレーブ可能な術中の脳表電気刺激電極を開発した。

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

これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.

2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M.

Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.

3) 齊藤延人, 太組一朗. インシデント対策と 2 次感染予防. *Clin Neurosci* 31:1044-1047, 2013.

4) 齊藤延人, 太組一朗. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 26:700-702, 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

神経血管減圧術（Jannetta 手術）を受けた 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者：浜口 毅	金沢大学大学院脳老化・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	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
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：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）
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
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
研究分担者：齋藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
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）

研究要旨 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) の検討では、硬膜の移植部位と初発症状に関連を認めるとの報告がなされている。しかし、dCJD では移植部位や移植片の大きさ、基礎疾患が様々であり、これらの検討結果に影響を及ぼしていると考えられる。今回の研究では比較的均一な条件を有している、三叉神経痛や片側顔面痙攣に対して神経血管減圧術 (Jannetta 手術) を受けた症例を対象として解析を行った。2012 年 6 月までに「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」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果、dCJD と判定された症例および過去 2 回の全国疫学調査において dCJD と判断された症例を対象とし、三叉神経痛または片側顔面痙攣に対して神経血管減圧術を受けた症例を解析した。2012 年 6 月までに dCJD と診断された症例は 142 例で、解析対象は 26 例 (18%) であった。移植硬膜のブランド名は 23 例 (88%) で判明しており、全例が Lyodura[®] であった。移植時年齢、発症時年齢および移植から発症までの期間の平均はそれぞれ 50 歳、61 歳、11 年であった。PrP 遺伝子検査は 7 例で施行され、コドン 129 は MM が 6 例、MV が 1 例で、コドン 219 は全例が EE であった。病型分類では 11 例が非プラーク型で、2 例はプラーク型と考えられ、1 例では不明であった。非プラーク型のみでの解析では、移植時年齢と移植から発症までの期間において、有意な相関は見られなかった。非プラーク型のみでの解析にて、テント上に移植された症例 (テント上群) と比較し、神経血管減圧術を受けた症例では vertigo (0% vs 28%; P=0.083) および複視 (0% vs 28%; P=0.083) の症例が多い傾向であった。また経過中に認められた症状では、テント上群と比較して、錐体路徴候が少ない傾向がみられた (64% vs 90%; P=0.098)。

A. 研究目的

異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) のヒト脳内における動態の詳細は不明である。硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) は、移植された硬膜に含まれていた PrP^{Sc} が中枢神経系に感染し周囲へ伝播したと考えられている。しかし、dCJD の症例は硬膜の移植部位や移植硬膜の大きさが多様であること、また移植の原因となった疾

患は脳腫瘍や脳血管障害が多く¹⁾、dCJD の経過に影響を与えている可能性があることが問題点である。わが国では三叉神経痛や片側顔面痙攣に対する神経血管減圧術 (Jannetta 手術) の術後に発症した dCJD が多く確認されている¹⁾。これらの症例は、移植部位や移植片の大きさが比較的均一であること、基礎疾患が致死的ではないこと、基礎疾患による中枢神経系の破壊を

伴わないことより、dCJD 発症における硬膜移植の影響を検討する観点から、均一な条件を有している一群であると考えられる。今回の研究では、神経血管減圧術を受けた dCJD 症例を対象に解析を行った。

B. 研究方法

2012年6月までに「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」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果、dCJD と判定された症例および1996年及び1997年から1999年3月に行われた全国疫学調査においてdCJD と判断された症例を対象とし、三叉神経痛または片側顔面痙攣に対して神経血管減圧術を受けた症例を解析した。

dCJD の病理学的サブタイプについては、非プラーク型(神経病理学的に非プラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症12ヶ月以内に脳波で周期性同期性放電(PSD)が認められた症例)とプラーク型(神経病理学的にプラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症から12ヶ月以上生存して12ヶ月以内の脳波でPSDが認められなかった症例)に分類した²⁾。

(倫理面への配慮)

本研究では、「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」・CJD サーベイランス委員会および1996年及び1997年から1999年3月に行われた全国疫学調査において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

2012年6月までにdCJDと診断された症例は142例であった。三叉神経痛または片側顔面痙攣に対する神経血管減圧術の症例は26例(18%)であった。12例は1996年から1999年に行われた

全国調査で判明した症例で、14例は1999年以降のサーベイランスで診断された症例であった。移植硬膜のブランド名は23例(88%)で判明しており、全例がLyodura[®]であった。移植時年齢、発症時年齢および移植から発症までの期間の平均はそれぞれ50歳、61歳、11年であった。1999年以降の14例について、PrP^{Sc}遺伝子検査は7例で施行され、コドン129はMMが6例、MVが1例で、コドン219は全例がEEであった。病型分類では11例が非プラーク型で、2例はプラーク型と考えられ、1例では不明であった。非プラーク型のみでの解析では、移植時年齢と移植から発症までの期間において、有意ではないが中等度の相関がみられた($r=0.487$, $P=0.129$)。非プラーク型で初発症状が判明しているのは7例で、テント上に移植された非プラーク型症例(テント上群)と比較し³⁾、神経血管減圧術を受けた症例ではvertigo(0% vs 28%; $P=0.083$)および複視(0% vs 28%; $P=0.083$)の症例が多い傾向がみられた(表1)。非プラーク型の症例では、経過中にミオクローヌス91%、認知機能障害100%、錐体路徴候64%、錐体外路徴候45%、小脳症状73%、視覚障害50%、精神症状73%が認められ、テント上群と比較して、錐体路徴候が少ない傾向がみられた(64% vs 90%; $P=0.098$)。

D. 考察

PrP^{Sc}の脳内における伝播について、マウス脳内にPrP^{Sc}を注入した報告では、注射部位の周囲よりPrP^{Sc}の沈着が拡がっていることが報告されている⁴⁾。また、PrP^{Sc}を含んだコラーゲンシートをマウス脳表に移植した実験でも、移植部位直下の脳皮質に海綿状変化やPrP^{Sc}の沈着を認めたことが報告されている⁵⁾。非プラーク型のみにおける今回の検討では、神経血管減圧術を受けた群ではテント上に移植された群と比較して、vertigoや複視といった脳幹症状を初発症状としてより多く認める傾向があり、移植片に存在するPrP^{Sc}が直接近傍の中樞神経系に感染し、その後全体に拡大していく経過として矛盾しない結果であると考えられた。

移植時年齢と移植から発症までの期間との関連について、マウスの腹腔内にPrP^{Sc}を投与した実験では、若年マウスと比較して高齢マウスでは有意に潜伏期間が長かったと報告され

ている⁶⁾。しかし、脳内に投与して検討を行った報告はなく、PrP^{Sc}への感染のしやすさと年齢との関連について今後も検討が必要である。

E. 結論

神経血管減圧術で硬膜移植を受けた dCJD 症例について、移植から発症までの期間の平均は 11 年であった。しかし、移植時年齢と移植から発症までの期間については有意な相関は認められなかった。

非プラーク型のみを検討において、神経血管減圧術を受けた症例群では TENT 上に移植された症例群と比較して vertigo および複視で発症することが多く、経過では錐体路徴候を認めることが少ない。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, et al. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 4) Tateishi J, Nagara H, Hikita K, et al. Amyloid plaques in the brains of mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 15:278-280, 1984.
- 5) Furuya K, Kawahara N, Yamakawa Y, et al. Intracerebroventricular delivery of dominant negative prion protein in a mouse model of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dura graft transplantation. *Neurosci Lett* 402:222-226, 2006.
- 6) Avrahami D, Gabizon R. Age-related alterations affect the susceptibility of mice to prion infection. *Neurobiol Aging* 32:2006-2015, 2011.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Deciphering the pathogenesis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun* 1:74, 2013.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.
- 4) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 8:e60003, 2013.
- 5) 浜口 毅, 山田正仁. 感染性(獲得性)プリオン病 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 26:703-706, 2013.
- 6) 浜口 毅, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病) MM2 視床型と皮質型. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 26:671-676, 2013.
- 7) 山田正仁. プリオン病. *日本医師会雑誌特別号(2)* 142:S173-S174, 2013.
- 8) 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. 古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci* 31:1048-1051, 2013.
- 9) 浜口 毅, 山田正仁. 硬膜移植後

Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci* 31:1071-1073, 2013.

10) 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病: 概論. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 24:777-782, 2013.

11) 浜口 毅, 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 24:807-811, 2013.

12) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 小川 聡・総編集, 小澤敬也, 祖父江元・編集 内科学書 改訂第 8 版 Vol.6 血液・造血器疾患 神経疾患, 中山書店, 東京, pp284-288, 2013.

13) 坂井健二, 山田正仁. 感染症による認知症. 池田 学・編 脳とこころのプライマリケア 2 知能の衰え, (株) シナジー, 東京, pp346-364, 2013.

14) 野崎一朗, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオン病). 永井良三, 太田 健・編 今日の治療 看護 改訂第 3 版, 南江堂, 東京, pp701-703, 2013.

2. 学会発表

1) Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillance in Japan. *European CJD Surveillance Network*, Oslo, June 6-7, 2013.

2) Fujita K, Harada M, Uyama N, Sasaki M, Iwasaki Y, Satoh K, Sanjo N, Takao M, Hamaguchi T, Mizusawa H, Yamada M. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2013*, Sasebo, July21-22, 2013.

3) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y,

Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. *Asian Pacific Prion Symposium 2013*, Sasebo, July21-22, 2013.

4) 山田正仁. プリオン病の臨床と病理. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会 第 9 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー, 東京, 4.24, 2013.

5) 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病の臨床像と疫学, 特に硬膜移植後 CJD. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013.

6) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一朗, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴: 海外例との比較. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013.

7) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一朗, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

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. 非ブランク型症例におけるテント上群と Jannetta 群の症状の比較

	Supratentorial group (n = 20)	Jannetta group (n = 11)	p value
Initial manifestations (%)	(n = 16)	(n = 7)	
Unsteady gait	4 (25)	2 (29)	ns
Dementia	6 (38)	2 (29)	ns
Vertigo	0 (0)	2 (29)	p = 0.083
Behavioral abnormality	4 (25)	1 (14)	ns
Ataxia	3 (19)	1 (14)	ns
Diplopia	0 (0)	2 (29)	p = 0.083
Sensory disturbance	1 (6)	0 (0)	ns
Extrapyramidal signs	1 (6)	0 (0)	ns
Others	3 (19)	1 (14)	
Manifestations during clinical course (%)			
Cerebellar signs	10/20 (50)	8/11 (73)	ns
Psychiatric feature	11/17 (65)	8/11 (73)	ns
Dementia	19/20 (95)	11/11 (100)	ns
Visual disturbance	8/19 (42)	5/11 (45)	ns
Myoclonus	20/20 (100)	10/11 (91)	ns
Extrapyramidal signs	12/20 (60)	5/11 (45)	ns
Pyramidal signs	18/20 (90)	7/11 (64)	p = 0.098

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

発症 8 ヶ月前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、 MM1+2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一剖検例

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：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

研究要旨 発症前の MRI 拡散強調像で大脳皮質高信号域を認めた CJD の 1 剖検例について、臨床経過、画像所見、病理所見を対比検討した。発症前に拡散強調像で高信号を呈した部位は病理学的に 2 型 PrP の沈着が推定された。病理学的には 1 型 PrP と 2 型 PrP が大脳皮質に混在して認められ、2 型 PrP 沈着を呈する部位の方が、1 型 PrP 沈着を呈する部位よりも高信号の輝度がより高かった。MM2-皮質型で病理学的に発症し、経過の途中から MM1 型が合併し急速な臨床経過を呈したと考えられたが、MM2-視床型の合併も認められた。

A. 研究目的

発症前の MRI 拡散強調像で大脳皮質高信号域を認めた孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 症例の臨床経過、画像所見を病理所見と対比して検討し、CJD の病態発現機序、進展過程を明らかにする。

B. 研究方法

自験例の臨床経過、発症前からの経時的な MRI 所見、脳血流シンチグラフィ所見と神経病理所見を詳細に対比し、プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (Prion protein; PrP) 解析所見も加えて、網羅的に検討する。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、遺伝子解析、病理解剖にあたっては家族より文書同意を得ている。臨床データ、病理組織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。

C. 研究結果

【症例】 死亡時 78 歳の男性。77 歳時に歩行時のふらつきがあり、近医にて頭部 MRI が施行された (図 1A)。拡散強調像で大脳皮質の高信号域を認めたため、脳梗塞と診断され、抗血小板剤が投与された。ふらつきは数日で改善し、以

後は日常生活動作に問題はなく、認知機能障害は明らかでなかった。約 8 ヶ月後に左足を引きずって歩くことに家人が気付いた。ふらついて何度も転倒し、自宅でトイレの位置を間違える、会話中に突然関係のない話をする、箸の使用がぎこちない、流涎、等のエピソードがあり、2 週間後に神経内科を初診した。MRI 拡散強調像で大脳皮質の広範な高信号域を認め、CJD が疑われた。認知機能障害は急速に悪化し、不穏症状や精神症状を呈した。発症 1 ヶ月後の脳波にて周期性同期性放電を認め、発症 2 ヶ月後にはミオクローヌスが出現し、驚愕反応、Babinski 反射も認めた。PrP 遺伝子解析にて遺伝子変異はなく、Codon129 は Met / Met、Codon219 は Glu / Glu だった。髄液検査ではNSE: 28 ng/mL、総 Tau 蛋白 : 2886 pg/ml、14-3-3 蛋白 : 961.87 μg/ml と上昇していた。再検した MRI 拡散強調像では大脳皮質、基底核が広範な高信号を呈し、発症前から高信号域を呈した部位は輝度がより高かった (図 1B)。脳血流シンチグラフィでは右側頭頭頂葉と両側視床の血流低下を認めた。発症 2 ヶ月半後で無動性無言状態、経鼻経管栄養となり、全経過 5 ヶ月で死亡した。

【神経病理所見】 脳重 1050g。肉眼的に右前頭側頭葉皮質の萎縮を認めたが、基底核、視床、海馬、白質は比較的保たれていた。小脳・脳幹

は比較的保たれていたが、下オリブ核は軽度肥大していた。組織学的に、大脳皮質には小型で明瞭な海綿状変化(Fine vacuole)、微細顆粒状のシナプス型 PrP 沈着(Synaptic type)を呈する部位と、大型で癒合する海綿状変化(Large confluent vacuole)、空胞周囲の PrP 沈着(Perivacuolar type)を呈する部位が混在して認められた(図 2)。拡散強調像で発症前から高信号域を呈した部位や、経過中に高信号の輝度がより高かった部位では、大型で癒合する海綿状変化/空胞周囲の PrP 沈着パターンを認めた。基底核、視床、小脳は小型で明瞭な海綿状変化/シナプス型 PrP 沈着を呈し、視床では内側核の病変が高度だった。下オリブ核には高度の神経細胞脱落とグリオシスを認めたが、PrP 沈着はほとんど認めなかった。神経病理学的には MM1 + MM2(皮質+視床)型と考えられた。神経原線維変化の出現は軽度で(Braak stage I)、老人斑や嗜銀顆粒、レビー小体は認めなかった。

【ウエスタンブロット解析】凍結右前頭葉よりプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット(Western blot; WB)解析を施行した。3F4 を用いた WB では non-glycoform band が 21kDa 付近に出現し、19kDa 付近にも弱いバンドが認められた。2 型 PrP 特異抗体(Toholu-2)を用いた WB では、明瞭なバンドが得られ、本症例は MM1 + 2 型 CJD と判定された。

D. 考察

本症例と同様に、CJD 発症前に MRI 拡散強調像で高信号域を認めた報告は過去に 2 例ある¹⁾²⁾。CJD における拡散強調像の高信号は海綿状変化やグリオシスを反映しており³⁾、大脳皮質における病理学的な変化は、発症数ヶ月前からすでに始まっていることが示唆された。

病理学的に小型で明瞭な海綿状変化/シナプス型 PrP 沈着を呈する部位は 1 型 PrP の沈着部位に、大型で癒合する海綿状変化/空胞周囲の PrP 沈着を呈する部位は 2 型 PrP の沈着部位に対応し⁴⁾、本症例では 1 型 PrP と 2 型 PrP が大脳皮質に混在していることが病理学的に示唆された。1+2 型 CJD 症例では、1 つのプリオン株が先に生じ、その後に異なる株が生じてくるという時間的流れが推定されるが、その機序は、現時点では不明である。

本症例の MRI 拡散強調像では病理学的に 2 型 PrP 沈着を示唆する部位の方が、1 型 PrP 沈着を示唆する部位よりも輝度が高く、拡散強調像の輝度から 1 型 PrP と 2 型 PrP を区別できる可能性、両者の混在を推定できる可能性が考えられた。発症前に拡散強調像の高信号を呈した部位は病理学的に 2 型 PrP の沈着が示唆され、画像所見、臨床経過、病理所見から考えると、本症例は MM2-皮質型で病理学的に発症し、経過の途中から MM1 型が合併し急速な臨床経過を呈したと考えられたが、MM2-視床型の合併も認められた。

E. 結論

本症例では病理学的に、1 型 PrP と 2 型 PrP が大脳皮質に混在して認められた。MRI 拡散強調像では 2 型 PrP 沈着を呈する大脳皮質の方が、1 型 PrP 沈着を呈する大脳皮質よりも高信号の輝度がより高く、発症前に高信号を呈した部位は 2 型 PrP の沈着が推定された。

[参考文献]

- 1) Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:942-943, 2011.
- 2) Terasawa Y, Fujita K, Izumi Y, et al. Early detection of familial Creutzfeldt-Jakob disease on diffusion-weighted imaging before symptom onset. *J Neurol Sci* 319:130-132, 2012.
- 3) Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72:1425-1431, 2009.
- 4) Parchi P, de Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 124: 517-529, 2012.

F. 健康危険情報

本研究は CJD 剖検症例の臨床データおよび病理標本を用いた検討であり、健康危険に関する情報はない。