

# プリオン病サーベイランスデータから

サーベイランスデータでは1999年～2012年の間、全国で  
計71例のGSSが登録

## 居住地

福岡県在住：16人

佐賀在住：12人

佐賀出身で現在他県に在住：3人

合計：31人

全国のGSSのうち、福岡・佐賀出身者は $31/71 = 43.7\%$

## 5家系のまとめ

今回検討の5家系において臨床疫学的に検討を行った家系の居住地は佐賀市を中心として、福岡県の佐賀市近隣に居住地の集積がみられた

発端者の発症年齢は28～68歳まで多様であった

発症者の子供を発症素因 (at risk) 家族と定義すると、5家系でこれまでに33名が該当し、将来の発症が危惧される

臨床症状は発症年齢の多様性があるものの、多くはGSS型であったが1例のみ皮質症状で発症しMRIでも拡散強調画像で異常がみられるなどCJD型表現型を示した。

初発症状は歩行時ふらつきが最も多く、その後、認知機能障害、振戦、書字障害、排尿障害、下肢の異常感覚、腱反射の低下が多くみられた。

## GSS研究のこれから

福岡—佐賀地区には強いGSS家系の集積がある

臨床的にGSS型とCJD型が混在しており、その遺伝的背景  
の検討が必要である

居住地が比較的近いことから、遺伝学的に創始者効果の有  
無の検討も望まれる

発症素因 (at risk) 家族が多く、さらなる今後の検討を行  
い、将来の新規治療介入を念頭に、発症前遺伝子診断の  
可能性を追求することが望まれる

# 参加施設数

- 参加施設数: 58施設 (前回報告と変化なし)
  - 手続き完了: 44施設
  - 手続き中: 14施設
- 参加研究者数: 130名
- 登録症例 8例

番号	型	登録時	V1	V3	V6	V7	備考(最近の状況)
01-001	MM	19	18	13			移動・排泄などの自立不能になり転院
02-001	MM	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	7	4	興味のあることに反応することもあるが、寝ているだけのことが多くなった。
04-001	V180I	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	登録当時より無動性無言
04-002	V180I	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	1 (発声はある)	1 (無動性無言)	登録当時無動性無言には至っていないが、本人へのインタビューはほぼ不能
08-001	MM	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	死亡			剖検実施せず
14-001	MM	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	死亡			剖検実施 → 報告待ち
15-001	MM	2	2				移動・排泄等も自立不能のため要介護
42-001	MM2C 疑い	20	13	12			食事・トイレなどが全介助になる

- ※ 本調査研究におけるMRCスコアの採用は、プロトコール第2.0版(2014/3/20 配信)以降  
(02-001、04-001及び04-002においては、V6以降で採用。)
- ※ V2、V4、V5、V8、V9は、電話調査のためMRCスコアによる評価は実施しない
- ※ 08-001及び14-001は、登録時に既に無動性無言状態であったため、MRCスコアのポイントは0(ゼロ)

# P092/医師主導型治験実施計画書(案)

項目	内容
試験の相	第 I / II 相
試験課題名	プリオン病患者を対象としたP092静脈内投与による安全性、忍容性及び予備的な有効性を検討する試験
目的	安全性、忍容性の検討による最大耐用量及び次相のための推奨用量ならびに投与量による制限毒性の決定
対象患者	プリオン病患者: ( <i>probable</i> と診断された患者) まず、遺伝性プリオン病患者(GSS)で安全性を確認する。 その後、孤発性及び獲得性プリオン病と診断された患者も対象とする
選択基準	《検討中》
除外基準	《検討中》昏睡状態、終末期を含め担当医が不相当と認めた患者
治験のデザイン	オープンラベルの多施設共同試験
治験方法	P092を週1回、4週間投与し、その後4週間の休薬を設け、これを1サイクルとする。 3サイクル行う(全投薬期間:24週間)
投与量	5mg、15mg、50mg/ヒト (1例目:0.1mg/kg ⇒2例目:0.3mg/kg ⇒3例目:1.0mg/kg 各用量漸増投与する)
投与方法	P092凍結乾燥製剤に注射用生理食塩水を添加、溶解し、これを500mL輸液バックに加え、約1時間かけ点滴静注する

# P092/医師主導型治験実施計画書(案)

項目	内容
試験期間	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 前観察期:登録症例の適格性の確認</li> <li>2. 投薬期 :1クール8週間(投薬4週、休薬4週)、3カールの計24週間</li> <li>3. 後観察期:投与終了(中止)後4週間</li> </ol>
主要評価項目	安全性、忍容性 各用量における有害事象の有無、種類、重症度、発現期間等を集計、し評価する
副次的評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 延命効果の検討: (発現症状の推移、下記臨床スコアの変化率など検討中)</li> <li>2. 脳脊髄液の検討:総タウ蛋白、14-3-3蛋白、神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)、異常プリオン蛋白(PrP<sup>Sc</sup>)</li> </ol>
主な観察項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prion Disease Rating Scale <sup>1)</sup></li> <li>2. ECOGのPerformance Status <sup>2)</sup></li> <li>3. プリオン蛋白遺伝子検査</li> <li>4. 脳脊髄液及び尿中のプリオン関連蛋白</li> <li>5. MRI, 脳波</li> <li>6. その他の安全性評価(問診、バイタルサイン、心電図、一般臨床検査等)</li> </ol>
目標症例	安全性評価に関し、3用量とも3例とする
治験実施期間	2017年1月(平成29年1月)～2018年6月(平成30年6月)

1) Andrew G.B. Thompson Brain, 2013; 136: 1116(2013)

2) Common Toxicity Criteria, Ver.2.0 , 1999

# プリオン病の分類

	孤発性プリオン病	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病
概略	<p>プリオン病の約8割を占める。 プリオン蛋白遺伝子変異はない。 平均年齢68.7歳 脳波上のperiodic synchronous discharge (PSD)や脳MRI拡散強調画像の皮質・基底核の高信号、髄液14-3-3蛋白やタウ蛋白の高値などの所見が知られている。</p>	<p>孤発性CJDよりも発病年齢は早いことが多く、プリオン蛋白遺伝子の変異に応じて症状、経過、病理所見が異なるため診断が困難なことがある。 わが国で認められる頻度の高い病型について下記を参照にしていきたい。 欧米と比較すると、わが国では特有とされている変異が多くを占めているのが特徴的で、その中でも特にV180I変異が半数以上を占めている。</p>	<p>変異型CJD (variant CJD) 硬膜移植後CJD</p>
臨床症状	<p>古典型CJDの臨床病期は一般に3期に分けられる。 (1) 第1期:発症は60歳代が中心。倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症状。 (2) 第2期:認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。 (3) 第3期:無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。  感染症で1~2年程度で死亡する。</p>	<p>発症年齢は44~93歳、平均約77歳である。 初発症状は記憶力障害、または失語や失行などの高次脳機能障害であり緩徐に進行する。神経学的には小脳失調や視覚障害は示さず、ミオクローヌスの出現も稀である。  (E200k変異) 発症平均年齢は58.4歳で、症状は孤発性古典型に類似し、急速進行の認知症、全身のミオクローヌスを呈し、数ヶ月以内に無動性無言になる。全経過の平均は約1.1年である。特定の地域に偏る傾向がある。</p>	<p>発症年齢は12~74歳であるが、平均29歳と若年であることが特徴である。 初期には抑鬱、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、強迫観念、錯乱、興奮、異常な情動、性格変化、異常行動、記憶障害等の精神症状が中心である。進行すると認知症が徐々に顕著となり、また全例に失調症状を認めるようになる。経過は緩徐進行性で罹病期間は平均18か月である。末期には約半数が無動無言状態となる。</p>
検査所見	<p>(1) 脳波 (2) 脳脊髄液 ①14-3-3蛋白(+) ②総タウ蛋白の上昇 (3) 脳MRI</p>	<p>(1) 脳波 (2) 脳脊髄液 ①NSEや14-3-3蛋白(+) (3) 脳MRI</p>	<p>(1)脳波 (2) 脳脊髄液 ①14-3-3蛋白は約半数で陽性 (3) 脳MRI</p>



# Gerstmann-Strauseler-Scheinker(GSS)

	遺伝性プリオン病の診断基準		
	プリオン蛋白遺伝 (V180I, E200K) の変異	脳組織にて異常プリオン蛋白検出	進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺
<b>確実例</b> (definite)	○	○	○
<b>ほぼ確実例</b> (Probable)	○	X	○
<b>疑い例</b> (possible)	X	X	○

## 登録症例の現在状況

番号	型	登録時	V1	V3	V6	V9	V12	V15	V18	備考(最近の状況)
01-001	MM	19	18	13	2	1	1	0		無動性無言状態
02-001	MM	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	7	4	1	1	0	ほぼ寝ているだけ。声をかけてもとくにはない。
04-001	V180I	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)		登録当時より無動性無言
04-002	V180I	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	1 (発声あり)	1 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)		登録当時無動性無言には至っていないが、本人へのインタビューはほぼ不能だった
08-001	MM	0 (無動無言)	0 (無動無言)	死亡						剖検実施せず
14-001	MM	0 (無動無言)	0 (無動無言)	死亡						剖検実施 → 報告待ち
15-001	MM	2	2	調査中止						患者家族の意向で、倫理審査申請していない施設に転院となったため調査中止
42-001	MM2C	20	13	12	診察できず	3				食事・トイレなどが全介助になる。単語レベルの発語はある。
08-002	検査中	0	0							8月受診時にはMRCスコア2(発声等は可能)だった。無動性無言いえない。
06-001	検査中	16								生活は概ね自立。単語程度の発語。親しい事柄についての認識・記憶はある。
40-001	V180 I	2	1							発声はある。食事は要介助。
16-001	V180 I	2								発声はある(理解はできない)。周囲の状況には気がつく。