

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob病の検討

研究代表者：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） 山田正仁

Clinical profile of sporadic and dura-mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease developing sensory disturbance

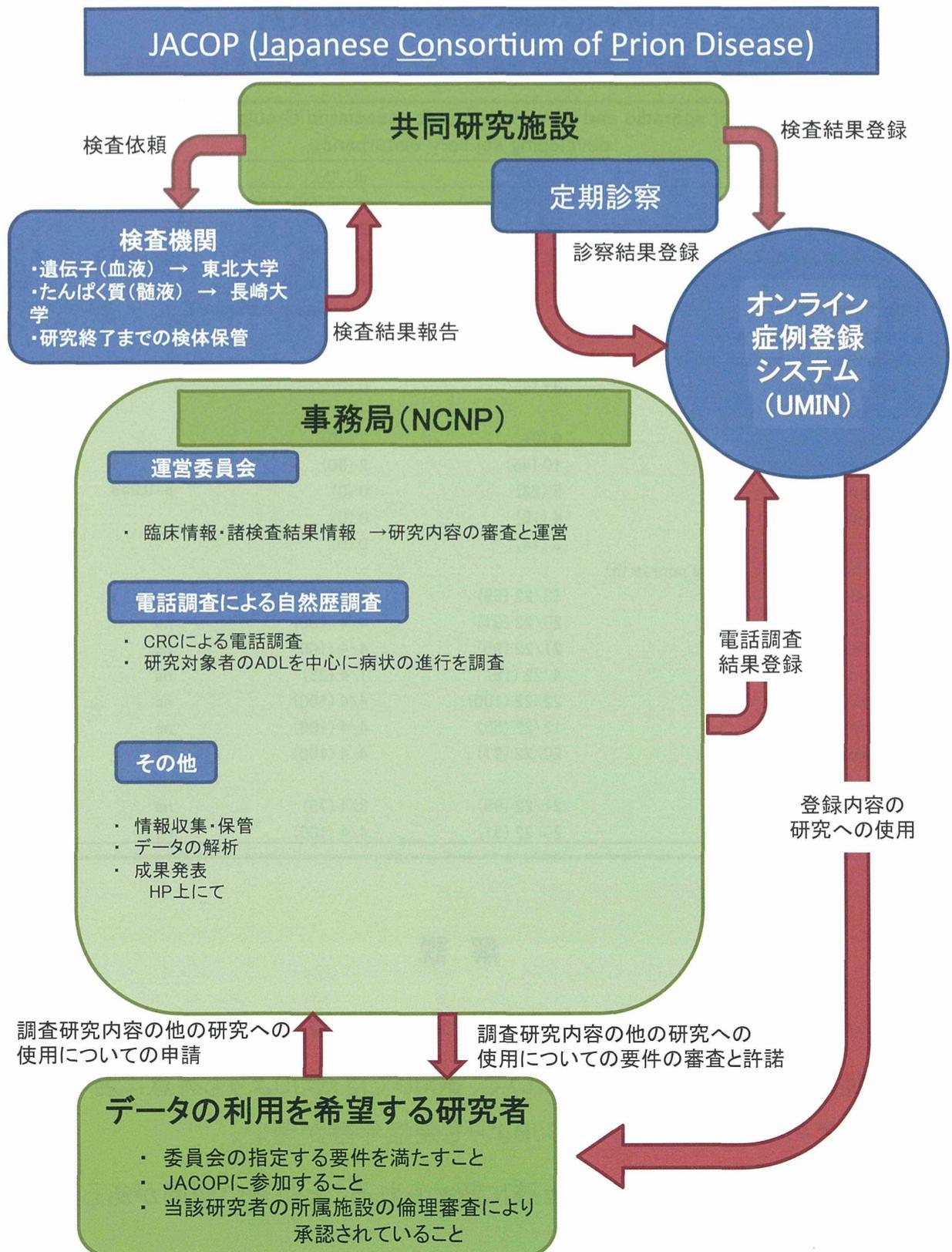
| | sCJD | dCJD | p value |
|---|--------------|------------------------|---------|
| Cases | 22/1602 (1%) | 4/76 (5%) | p<0.05 |
| Male/Female | 8/14 | 2/2 | ns |
| Age at onset (year ± SD) | 66 ± 11 | 51 ± 15 | p=0.038 |
| Incubation time (year ± SD) | - | 21 ± 4 | |
| Type classification | - | Non plaque 2, Plaque 2 | |
| Sensory manifestations (%) | | | |
| Dysesthesia/numbness | 19 (86) | 4 (100) | ns |
| Sensory ataxia | 3 (14) | 0 (0) | |
| Site of onset (%) | | | |
| Head | 0 (0) | 2 (50) | |
| Upper extremities | 10 (45) | 2 (50) | |
| Lower extremities | 5 (23) | 0 (0) | p=0.053 |
| Combined sites | 4 (18) | 0 (0) | |
| Unknown | 3 (14) | 0 (0) | |
| Manifestations during clinical course (%) | | | |
| Cerebellar signs | 13/22 (59) | 4/4 (100) | ns |
| Psychiatric feature | 20/22 (91) | 4/4 (100) | ns |
| Dementia | 21/22 (95) | 4/4 (100) | ns |
| Visual disturbance | 4/22 (18) | 1/4 (25) | ns |
| Myoclonus | 22/22 (100) | 4/4 (100) | ns |
| Extrapyramidal signs | 12/22 (55) | 4/4 (100) | ns |
| Pyramidal signs | 20/22 (91) | 4/4 (100) | ns |
| Laboratory findings (%) | | | |
| PSD on EEG | 21/22 (95) | 3/4 (75) | ns |
| Hyperintensity on MRI | 20/22 (91) | 4/4 (100) | ns |

解 説

1. dCJDではsCJDと比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多い。
2. 感覚障害で発症した症例について、dCJDではsCJDよりも有意に若年であるが、全例での検討でもdCJDはsCJDよりも発症年齢が若い。
3. dCJDの感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向がある。

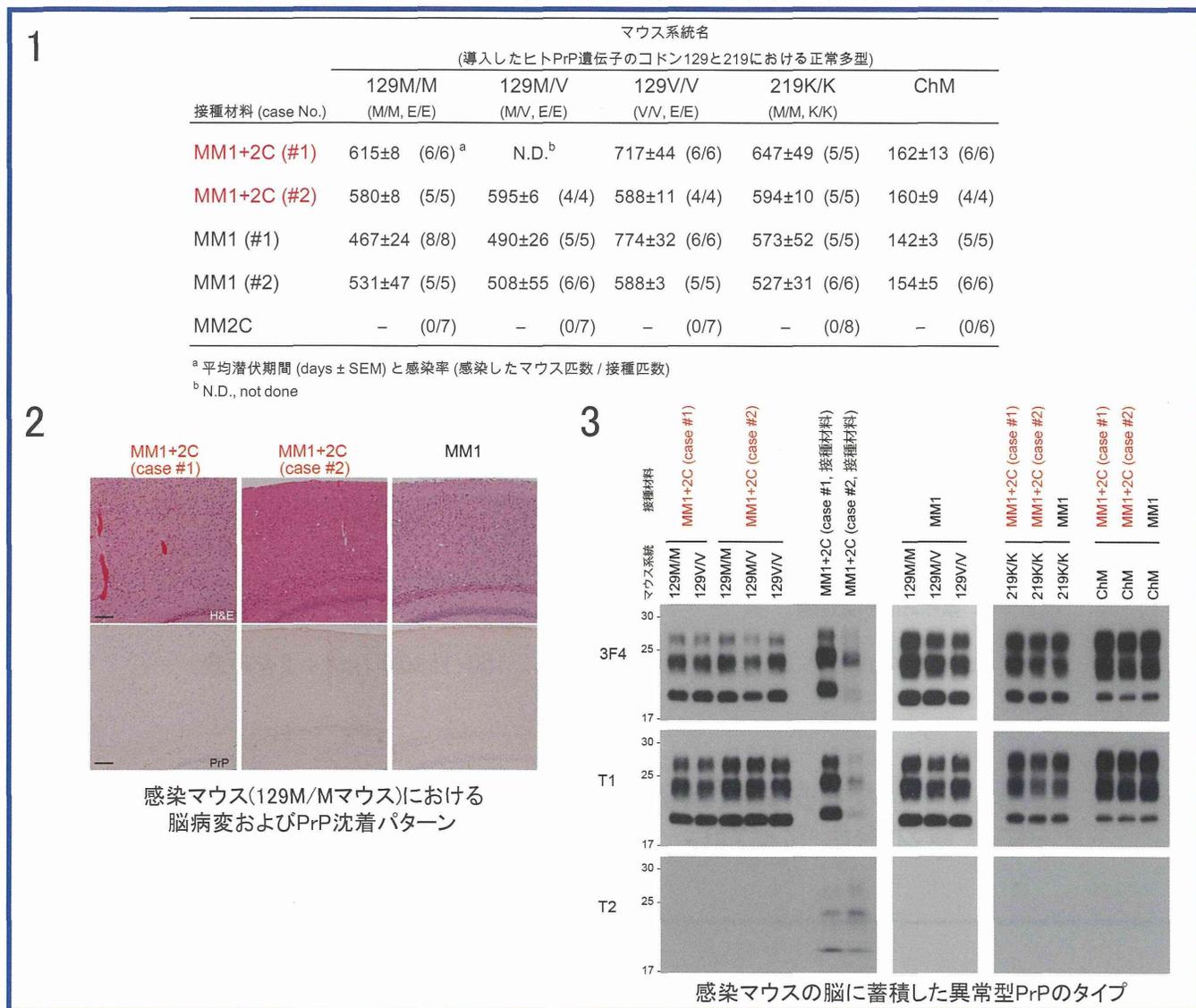
平成26年度プリオン病及び遅発性ウルス感染症に関する調査研究班研究成果

研究分担者: 国立精神・神経研究医療センター病院 水澤英洋



孤発性CJD分類の改訂 MM1+2CとMM1の感染性からの検討

研究分担者: 北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室 小林篤史



解説

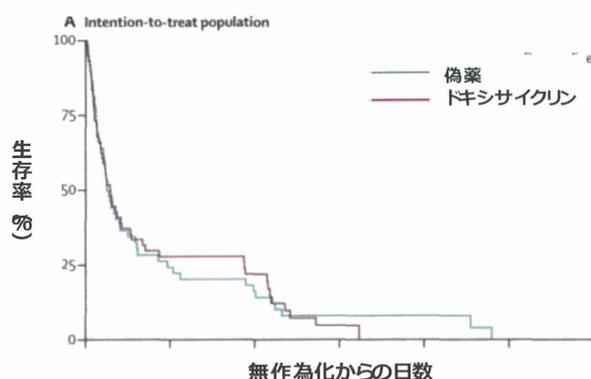
1. プリオン病診療ガイドライン改訂のために、感染性の点で孤発性CJD MM1+2CをMM1やMM2Cと区別する必要があるのか検討した。感染実験では、MM1+2Cは潜伏期間(パネル1)、PrP沈着パターン(パネル2)、異常型PrPのタイプ(パネル3)の点でMM1と全く同じ感染性を示した。MM2Cはいずれのマウス系統にも感染しなかった。
2. また、45例の硬膜移植関連CJD症例を検索したが、MM1+2Cの特徴であるシナプス型と空胞周囲性PrP沈着の混在を示す症例は1例もみられなかった。
3. MM1+2Cの感染性は、動物への感染実験においても、ヒトの医原性感染においても、MM1の感染性と同じであることが明らかになった。これはMM2Cの感染力が非常に弱いためだと考えられる。MM1+2CとMM1は臨床病理像が異なることから現在は別のグループに分類されているが、感染性には差がみられず、感染予防という観点からは両者を区別して考える必要はないことが示された。

診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

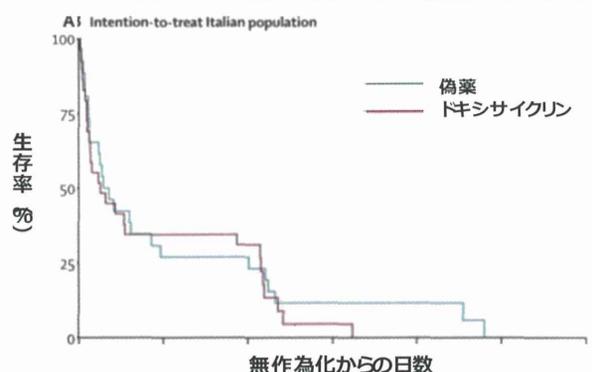
研究分担者: 東北大学医学系研究科 堂浦克美

ドキシサイクリンの治験に関する最新情報

治療意図に基づく分析



プロトコルに適合した対象集団だけの分析



(Haik S, et al. Lancet Neurol, 2014: 150-158のFigure 2を改変)

**結果: ドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)
に有意な治療効果なし**

解 説

1. 欧州で実施されていたドキシサイクリンの治験に関する結果が報告された (Haik S, et al. Lancet Neurol, 2014: 150-158)。
2. 121人のCJD患者で偽薬対照・無作為化二重盲検法が実施され、患者の生存期間においてドキシサイクリン (100 mg/日、経口投与、連日)投与群と偽薬投与群で有意な差が認められなかった。
3. 治験に関連した「重篤な」有害事象も認められなかった。

ヒトプリオン病におけるH-FABP髄液検査の標準化とB-FABPの動態

研究分担者：広島大学大学院生物圏科学研究科 堀内浩幸

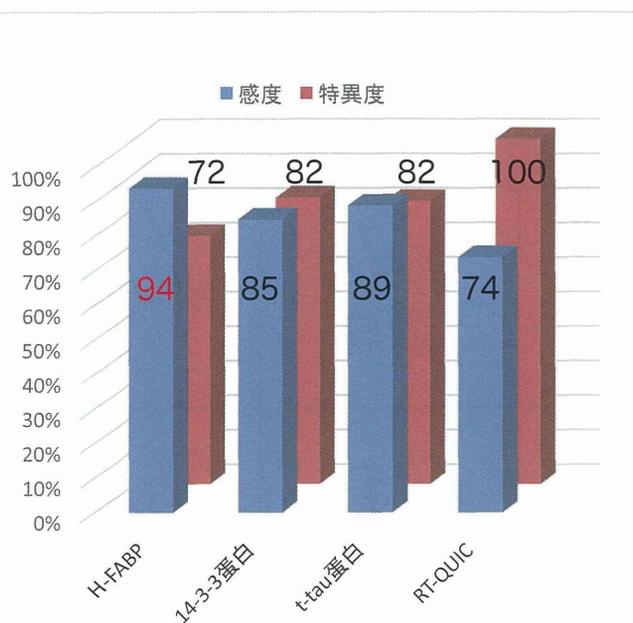


図1 プリオン病髄液検査における感度と特異度の比較

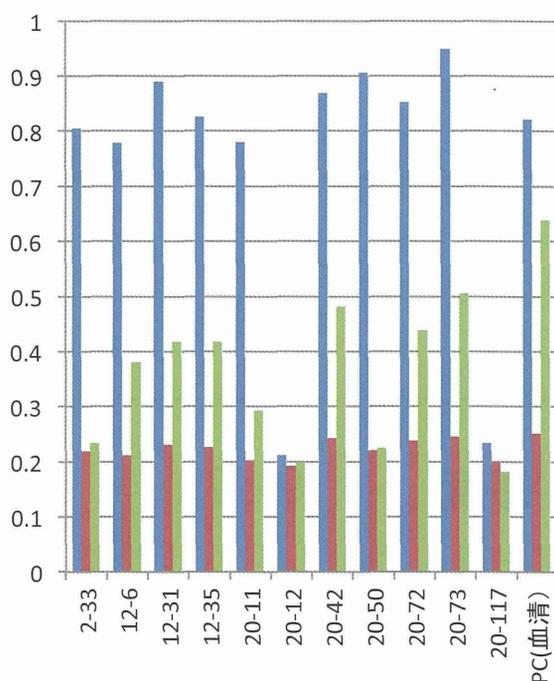


図2 B-FABPに対するモノクローナル抗体
■ B-FABP ■ H-FABP ■ GST

解説

1. プリオン病100症例，非プリオン病100症例をもとに各種プリオン病髄液検査における感度と特異度を検査した。その結果，感度はH-FABPが最も高く，特異度ではRT-QUICが最も高いことがわかった。
2. B-FABPに対するマウスモノクローナル抗体の作出試験をおこない，B-FABPに特異的と思われる9種の抗体産生ハイブリドーマクローンを得た。

本研究は佐藤克也・西田教行(長崎大学)との共同研究成果である。

孤発性プリオン病の14-3-3 γ , 14-3-3蛋白,総タウ蛋白と RT-QuICの感度と特異度

研究分担者:長崎大学医歯薬総合研究科感染分子解析学 西田教行

孤発性プリオン病の14-3-3 γ , 14-3-3蛋白,総タウ蛋白と RT-QuICの感度と特異度

| | 14-3-3 γ (ELISA) | 14-3-3 蛋白 (WB) | 総タウ 蛋白 | RT-QuIC |
|-----|----------------------------|----------------------|-----------|--------------|
| 感度 | 91.7% | 88.9% | 85.3% | 78.9% |
| 特異度 | 79.5% | 80.9% | 86.2% | <u>98.7%</u> |

109 definite sCJD cases+ 299 non-prion cases

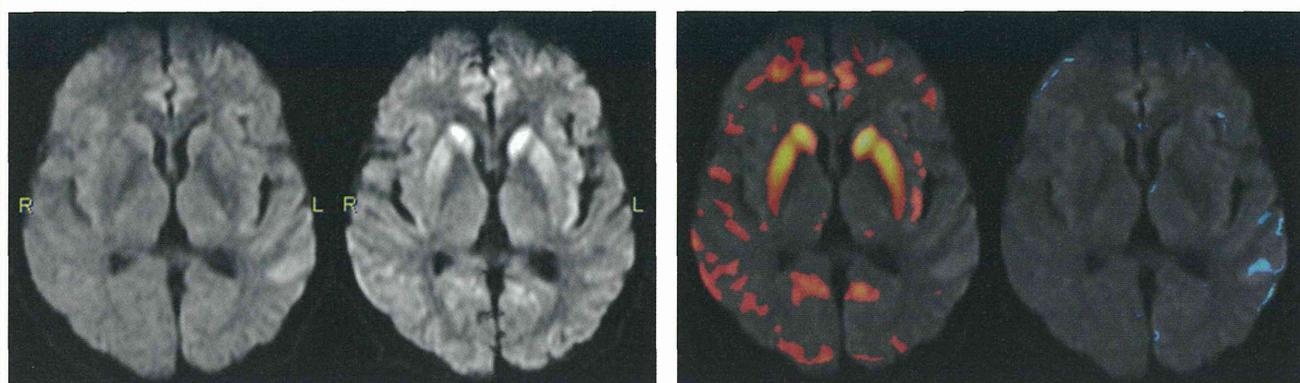
解説

1. 109症例確実例の孤発性プリオン病の患者と299症例の非プリオン病患者の14-3-3 γ , 14-3-3蛋白,総タウ蛋白とRT-QuICの感度と特異度について検討した。

プリオン病早期病変の経時的変化の客観的評価法

研究分担者: 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門 佐々木真理

早期クロイツフェルトヤコブ病(CJD)患者の拡散強調画像(経時的変化)



拡散強調画像
(初回)

拡散強調画像
(2回目)

病変出現部位
(214 cm³)

病変消退部位
(12 cm³)

解 説

1. 画像統計解析法を用いて、MRI拡散強調画像におけるプリオン病早期病変の経時的変化の客観的評価法を実現しました。
2. 本手法によって、2回目の検査で出現した病変は赤色、消退した病変は青色で示されており、早期CJDの特徴を明確に捉えています。
3. 本手法は、本症の診断基準を策定する上で有効な指標となることが予想されます。

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：東京大学脳神経外科 齊藤延人

説明書類の整備

CJDについて

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) とは・・・

- 100万人に一人の割合で孤発性又は家族性に生じ、脳組織の海绵(スポンジ)状変性を特徴とする疾患。
- 異常構造を有する異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積し、不可逆的な致死性神経障害を生ずる。
- 現在では成因から、プリオン(※)病、また病理から伝達性海绵状脳症 (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) として、哺乳類の神経疾患群にひとくくりされている。牛海绵状脳症 (bovine spongiform encephalopathy) がBSE。

※プリオンとは蛋白質感染粒子 (proteinaceous infectious particle) のことで、核酸を含まない感染性病原体をさす造語

病因

プリオン蛋白の伝達性獲得機構

脳内の正常プリオン (PrP^{sc}) に異常プリオン (PrP^{Sc}) が接触すると、PrP^{Sc}がPrP^{Sc}に変換して脳内に蓄積し発病する。PrP^{Sc}は不溶性で、凝集体となり、アミロイドの性質を示す。

感染経路

一般に、空気感染、経口感染はない

病原性

病原体の経口摂取

蛋白質分解

蓄積に可逆

蛋白質分解薬に不溶

一般の消毒法が無効

脳内に蓄積

症状

- ① 孤発性CJD
プリオン病のほぼ9割を占め、原因不明。平均発病年齢は60歳前後で、プリオン蛋白遺伝子の変異はなく、ほぼ均一な臨床・病理所見を示す。孤発性症例では進行が速く1～2年で死亡する。
- ② 遺伝性CJD
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発症。経過、病理所見が異なる。進行は速く数年に及ぶ。
- ③ 医原性CJD
主に過去の乾燥脳硬膜製品の移植、下嚥体製剤、角膜移植後の報告もある。発病までの期間は23ヵ月から16年(平均7.4年)。
- ④ 変異型CJD
牛海绵状脳症 (BSE“狂牛病”) がヒトに感染。2005年2月に我が国でも1例目が確認された。

二次感染の可能性

診断

- ① 神経症状 主症状は進行性痴呆とミオクローヌス
- ② 脳波 基礎律動の不規則化—高振幅鋭徐波 (PSD)
- ③ MRI 視床核徴候 (vCJD)
- ④ 剖検 病理診断、ウェスタンブロット法、ELISA法、免疫染色法

治療

特異的な治療法は未確立である。他への感染防止のため、患者の臓器、血液、脳脊髄液等の取り扱いには注意を要する。

予後

孤発性症例では進行が速く1～2年で死亡する。遺伝性CJDや少数の孤発性CJDは進行が遅く数年に及ぶ。

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 |
| 14 | 平成26年8月 (H26新規) | 12名 |

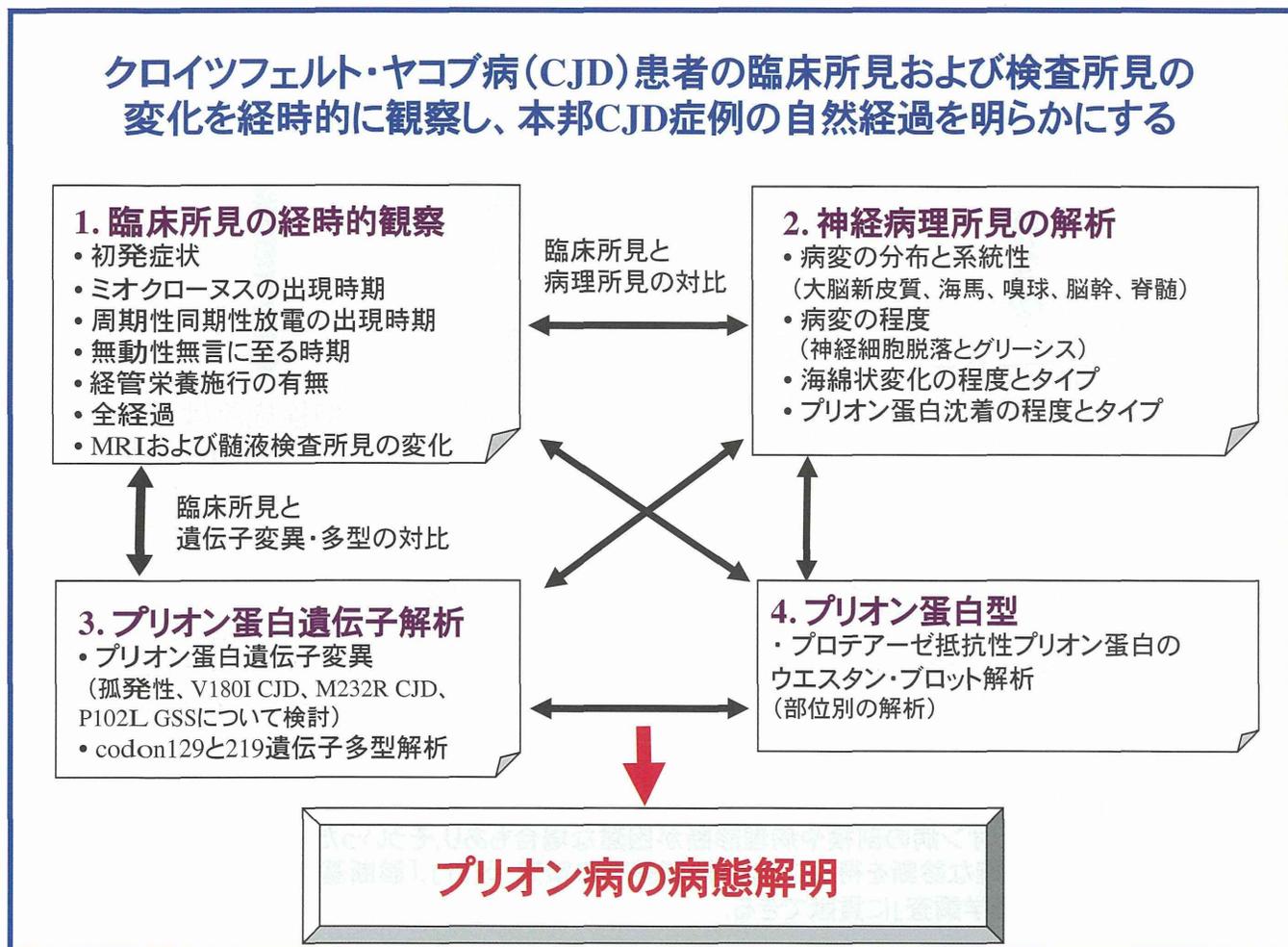
解説

1. インシデント発生時の説明書類、フォローアップのための書類を整備した。
2. 過去の事案や新規インシデント可能性事案の現地調査を行った。平成23年度に1件、平成24年度に3件、平成26年度に1件の新規インシデント事例があった。
3. 平成26年末までに、14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。

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過に関する検討

研究分担者: 愛知医科大学加齢医科学研究所 岩崎 靖

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者の臨床所見および検査所見の変化を経時的に観察し、本邦CJD症例の自然経過を明らかにする

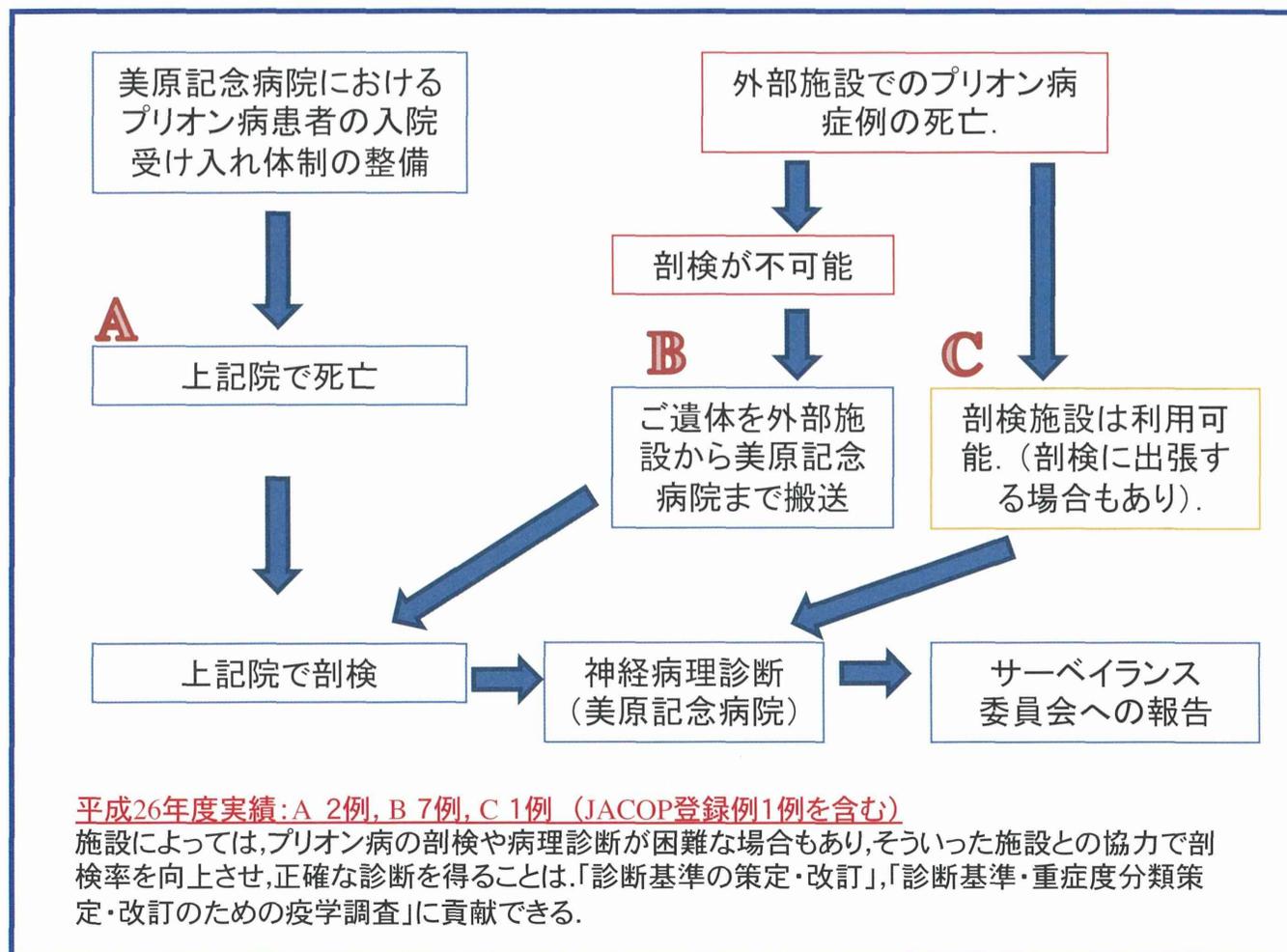


解説

1. CJD患者の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過の推移を検討する。
2. プリオン蛋白(PrP)遺伝子変異および多型解析、PrP型解析についても網羅的に検討し、各病型ごとに臨床経過、検査所見の変化を検討する。
3. CJD診断基準の策定やガイドラインの作成、および有効性が期待される薬剤の治療効果検討の際の基礎データとしての利用が期待される。

プリオン病の剖検率向上・リソース確立

研究分担者: 埼玉医科大学 高尾昌樹



解説

1. プリオン病の剖検が困難な施設、あるいは剖検自体は可能でも、病理診断が困難な施設と協力して、剖検率を向上させる。
2. 剖検によって正確な診断を得ることは、「診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に貢献できる。