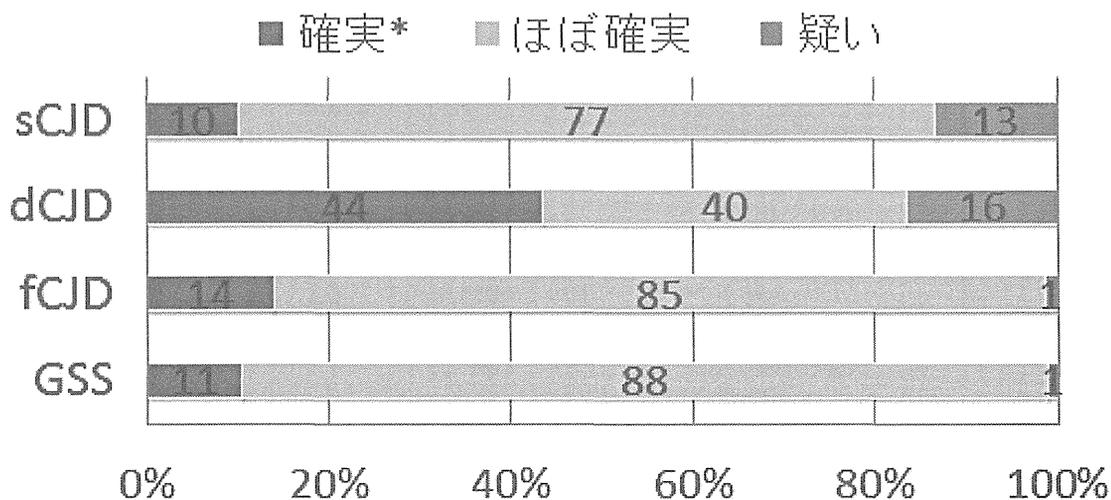


【図 7】 診断の確実性 (N=2394)



◆ * 確実例 = 剖検が必須

◆ 剖検率 = 16% (死亡者1846人中 297人)

【表 8】 剖検率 (N=2394)

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1451	198	14
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	78	34	44
家族性CJD	256	52	20
GSS	51	8	16
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	6	1	17
合計	1846	297	16

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

【表 9】 dCJD の特徴：移植のもととなった病態（ n=148 ）

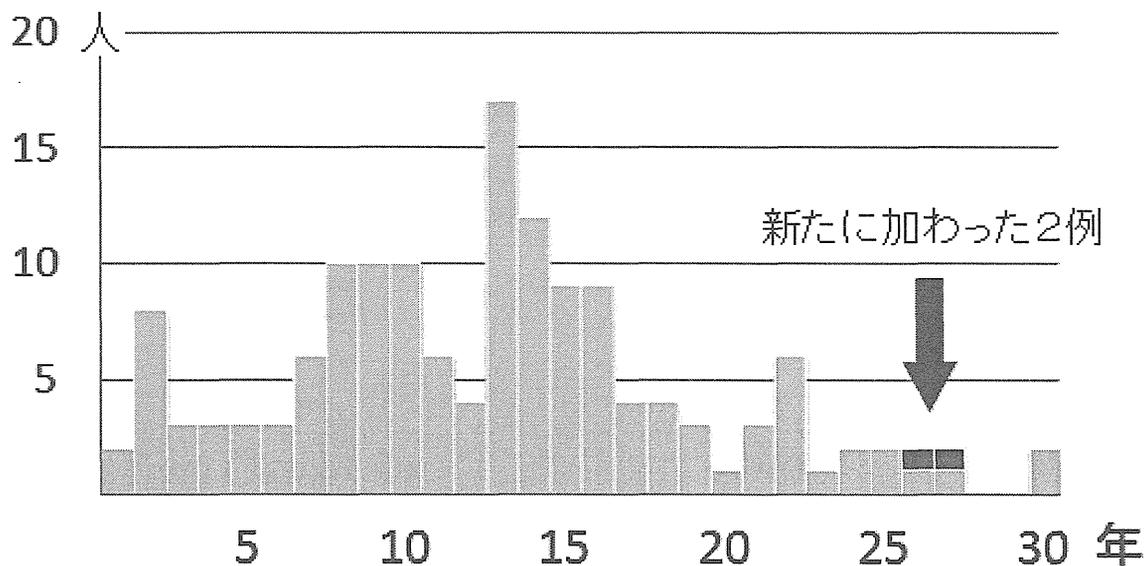
病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	65 (44)
脳出血	25 (17)
未破裂動脈瘤	9 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	6 (4)
顔面痙攣	19 (13)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	148 (100)

1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんの focus 除去手術1例

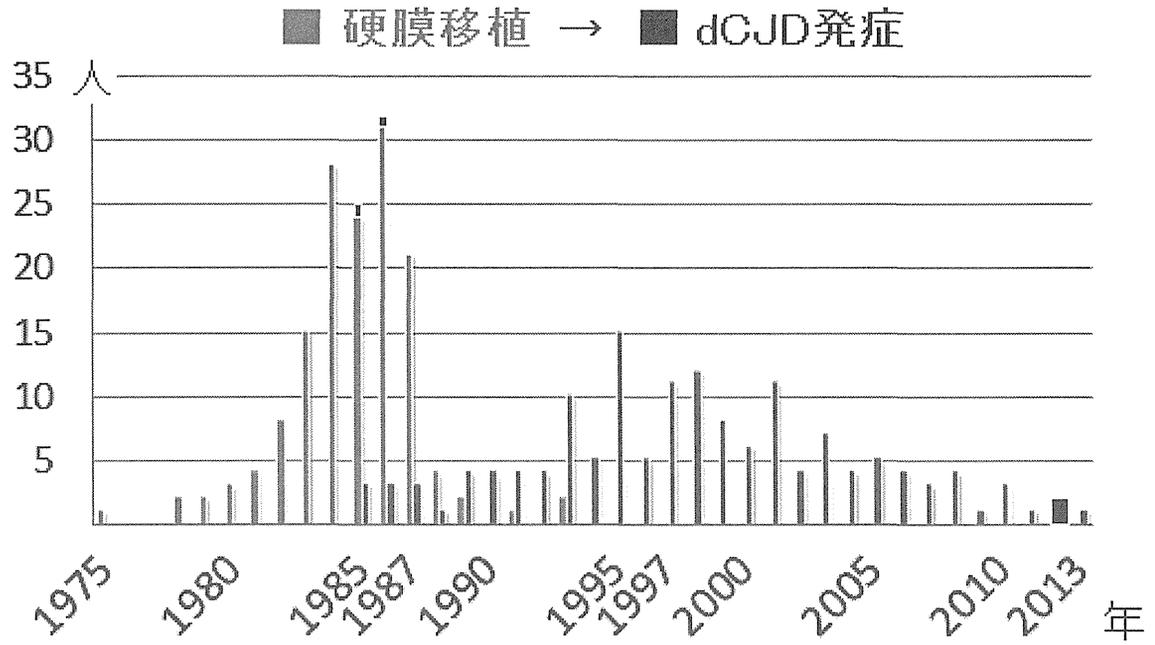
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は 100%にならないこともある)

【図 8】 dCJD の特徴：硬膜移植から発症までの期間の分布（ n=148 ）

◆ 平均期間 12.7 年



【図 9】 dCJD の特徴：硬膜移植時期と dCJD 発症の分布（ n=148 ）



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 健康危機管理研究部

研究協力者：中谷英仁 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 統計解析部

研究要旨

平成 27 年 1 月より難病法に基づく特定医療制度が開始され、平成 28 年 4 月より認定患者情報の（厚生労働省）データベースへの登録が開始される予定である。平成 26 年度においては、特定疾患治療研究事業（平成 26 年度末で廃止）、感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について調査を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 例（確実例 38 例、ほぼ確実例 417 例）を対象に、無動無言までの時間に関する予測因子及び無動無言までの症状／症候発現の関連について検討を実施した。精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連が指摘された。予後として、小脳症状→ミオクローヌス→無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた。

A. 研究目的

平成 26 年度に成立した難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づき、平成 27 年 1 月より同法による特定医療の認定を受けた患者については、平成 28 年 4 月より難病データベースに医療機関より登録されることとされた。プリオン病についても、指定難病として厚生労働省の示す認定基準（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>）に沿って認定が開始されたが、平成 26 年度に示された認定基準においては、従来診断基準に新たに重症度基準（Barthel Index85 点以下）が加味されたことから、Barthel Index で 85 点を超える症例について把握することは困難となった。そこで、本研究においては、感染症法に基づく感染症動向調査により各都道府県にお

ける罹患率、地域集積等を把握するとともに、平成 15 年度から 20 年度までに特定疾患治療研究事業（平成 26 年 12 月末で廃止。）により厚生労働省に登録された孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（「CJD」という。）患者情報を用いて、同疾患の病態推移を明らかにし、予後を予測するモデルの構築を試みた。具体的には、無動無言とその他症状／症候の発生率を推定し、それらの予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

B. 研究方法

1) 感染症予防法に基づく情報

孤発性 CJD 発生のリスク因子探索については、2001-2010 年度における孤発性 CJD の発生数を用いた。日本全体の発症年齢・性

別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比を計算した。

2) 特定疾患調査解析システム登録情報

孤発性 CJD の予後因子探索については、CJD サーベイランスデータ (2003-2008 年) の probable 以上で診断された 717 例のうち、無動無言症状を呈していない症例(n=455)を用いた。無動無言とその他症状/症候の発生率を推定し、その予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

(倫理面への配慮)

疫学研究的指針に従い、国立保健医療科学院倫理委員会における承認を得た後、厚生労働省健康局疾病対策課より平成 15 年度～20 年度までに厚生労働省に報告のあった症例に関する情報を得た。

C. 研究結果

C.1 感染症予防法に基づく調査

年毎の平均発生率 (10 年総計人数) は、男性で 1.026 人/100 万人 (637 人)、女性で 1.132 人/100 万人 (733 人) であった。罹患率については、発症年齢が 40 歳までの年齢グループで、発生率は 0 に近く、45 歳以上の年齢グループでは年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した (図 1)。

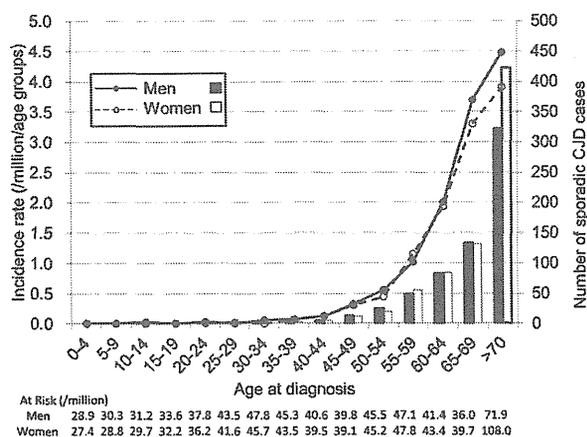


図 1. 感染症動向調査による孤発型 CJD の年齢分布

2001-2005 年と 2006-2010 年における家族性

CJD と孤発性 CJD の発生数比には、有為な差が認められた。一方、地域集積については、特定の都道府県で孤発性 CJD の発生が多い傾向が認められた (図 2)。

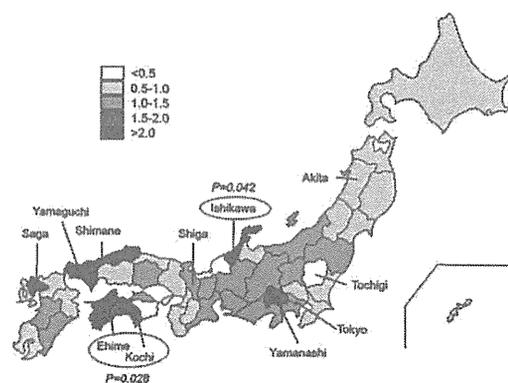


図 2. 感染症動向調査による孤発型 CJD 地域集積

C.2 特定疾患治療研究事業に基づく調査

無動無言を示した 455 例の内訳として「確実例」38 例、「ほぼ確実例」417 例であった。女性は男性の数の 1.57 倍であった。発症から診断までの期間の中央値 (範囲) は 0-12.5 (月)、診断時の年齢の中央値 (範囲) は 70 (39-95) であった。PSD 陽性例は 93.8% であり、遺伝子検査 (codon 129) は 108 例に実施され、MM タイプが 98 人、MV タイプが 10 例であった。解析症例の 93.5% が PSD 陽性であった。

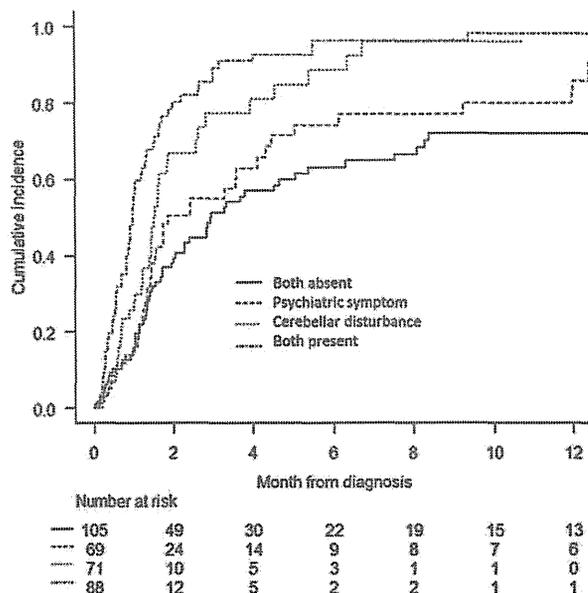


図 3. 診断時の小脳症状、精神症状と無動無言の関連

各臨床徴候については、精神症状 0.36 ケ月、小脳症状 0.53 ケ月、ミオクロヌス 0.56 ケ月、錐体路症状 0.56 ケ月、錐体外路症状 0.86 ケ月、視覚障害 2.17 ケ月であった。このうち、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連を示した（図 3）。

孤発性 CJD の予後評価のエンドポイントとして無動無言を設定した場合、小脳症状→ミオクロヌス→無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた（図 4）。

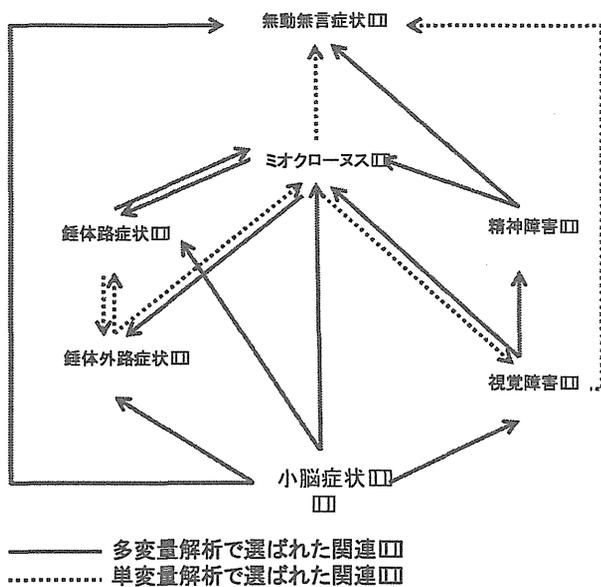


図 4. 孤発型 CJD の主たる臨床所見の相互関連

D. 考察

CJD は、感染症法に基づく感染症動向調査、特定疾患治療研究事業による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、後者は都道府県によって登録が行われていない地域もある等、確実な患者の把握は難しい。このため、平成 27 年 1 月より難病法に基づく指定難病としてプリオン病が位置付けられ、平成 28 年 4 月より医療機関等からの厚生労働省データベースへの登録に切り替わり、従来の課題とされてきた患者の継続的な把握が可能とされる予定である。しかしながら、平成 27 年 1

月から平成 28 年度末までは、紙ベースでの登録が行われる予定であることから、電子的な患者情報の把握については次年度以降に持ち越されることとなる。そこで、今年度においては、感染症法に基づく感染症動向調査で得られた情報を用いて、性別、年齢別、地域集積の有無について検討を行い、男女比が 0.87、年齢では、45 歳以上で発症リスクが指数的に増加することが示された。また、女性に多い理由として女性の平均寿命が少なからず影響しているものと考えられた。地域集積については、一部の地域に集積する傾向が認められた。一方、家族性 CJD については、2001～2005 年度に比較して、2006～2010 年度に有意な差が認められた。これは、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の記載におけるプリオン遺伝子検査への協力依頼と CJD 研究班による検査体制の確立も大きく影響しているものと考えられた。

特定疾患治療研究事業によって 2003～2008 年度まで国に登録された孤発型 CJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言を伴うリスクが高いことが示された。さらに、孤発型 CJD に関して、CJD の主たる臨床所見である精神症状、小脳症状、ミオクロヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状→ミオクロヌス→無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの 3 つの病型に分けられることが示された。なお、遺伝子型との関連を検討するにあたっては、調査対象期間が、2003～2008 年度と感染症動向調査の結果とも合致するが、遺伝子検査の実施率が低く、今後は実施率が高い 2009 以降のデータの解析が期待される。

E. 結論

難病法に基づく特定医療制度によって登録される孤発型 CJD のうち、重症度を満たさないものについては、調査の対象からはずれる恐れがあり、全数の把握については、感染症動向調査をはじめ、様々なチャンネルで疾病の把握を進めていく必要がある。また、予後因子の評価に際して、遺伝子情報が極めて重要であり、今後は、2009～2014 年度に登録された疾患情報の分析を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

- 1) E Nakatani, T Nishimura, B Zhou, H Kaneda, S Teramukai, Y Nagai, M Fukushima, Y Kanatani: Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010. *Epidemiology and infection*. 2014 Jun 24:1-6
- 2) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療

情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI 134(5); 599-605, 2014.

- 3) 金谷泰宏. 難病. ナーシング・グラフィカ健康支援と社会保障② 公衆衛生. 2015.1. P183-192

2. 学会発表

- 1) 金谷泰宏, 新たな難病制度における疾病登録の意義 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木

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

血管性認知症の経過中クロイツフェルトヤコブ病（CJD）の続発が疑われた 84 歳男性例

研究分担者：村山繁雄¹⁾²⁾³⁾

研究協力者：白形拓郎¹⁾、仁科裕史¹⁾、椎名盟子¹⁾⁴⁾、仙石鍊平¹⁾、東原真奈¹⁾、金丸和富¹⁾、
徳丸阿耶⁵⁾

東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2)バイオリソースセンター、
3)神経病理（高齢者ブレインバンク）、4)総合内科、5)神経放射線科

研究要旨

血管性認知症の経過中 CJD 合併が疑われた一例を経験したので報告する。84 歳男性、血管障害を原因とする慢性認知症の経過中、認知症状が加速、さらに急速な増悪を来し、MRI 画像より CJD を疑い、髄液、MRI をフォローすることで probable CJD と診断した。原疾患による重度の認知症、脳萎縮の上に、CJD 病変が続発したと考えた。高齢化に伴い同様の症例の出現が予想されるため、注意を喚起したい。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病（CJD）サーベイランス病理コア担当として、診断に貢献する。

B. 研究方法

CJD 疑い例について、バイオマーカー診断の制度を可能な限り高めることに協力すると同時に、剖検を取る努力を、他施設死亡例、剖検例の検索を引き受けることで行う。またプリオン病凍結脳のバックアップを高齢者ブレインバンクとして引き受ける。

（倫理面への配慮）

プリオン病サーベイランス病理コアとしての貢献は、当施設倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

血管障害性認知症の経過中、CJD 合併が

疑われた一例を経験したので報告する。

症例：84 歳男性、主訴は進行性認知・運動機能障害。家族歴では姉が認知症であった。

既往歴：X 年（76 歳）、流涎、ろれつ不良で、A 病院緊急入院し、脳梗塞と糖尿病の診断を受けた。X+2 年（78 歳）9 歩行不安定、小刻み歩行で当科初診、脳 CT 上基底核の多発性脳梗塞と脳幹の萎縮を認め、血管障害によるものと診断した。その後認知機能、運動機能ともに緩徐に進行していた。

生活歴：中学卒、海外渡航歴なし、飲酒は週に 3 回 1 合、たばこ 10 本（20 歳から）程度であった。

現病歴：X+7 年 10 月（83 歳）、妻と母親を間違えることがあった。X+7 年 11 月糖尿病の悪化より A 院でインシュリン治療が導入された。しかしうち忘れがめだつため B クリニック物忘れ外来受診、塩酸ドネペ

ジルが開始された。X+8年2月長距離歩行が困難になり、階段の上り折りも出来ず、発語も困難になった。X+8年3月急激に運動障害が悪化し、重度認知症の診断の元、X+8年4月当科再初診した。介助車椅子状態。摂食は介助で可能、自発語は少ないが介護者である妻と意思疎通は可能であった。MRI画像でCJD疑いとのコメントより検査入院となった。

入院時神経所見：外来入約より2週間であったがその間に症状は急激に進行し、発語はほとんどなく、痛みに対する問いかけにうなずきはあった。仮面様顔貌で瞬目の減少を認め、挺舌命令には口頭、模倣とも応じられなかった。深部腱反射は保たれていた。Babinski徴候は両側逃避反応強く判定不能であった。拘縮は右足関節に5度の屈曲拘縮があるのみで、立位はかろうじて可能だが介助歩行も困難であった、ミオクローヌスはなかった。

画像所見：再初診時MRI：拡散強調画像で左側頭葉・頭頂葉皮質に高信号域が散在し、多発皮質梗塞、CJDを疑う所見であった。大脳深部白質、基底核、視床、橋に、T2, Flairで小さな高信号域が散在し、全脳萎縮、中脳萎縮を認めた。

脳波所見：徐波の混入を認めるが棘波はなく、PSDは認めなかった。

検査所見：プリオン遺伝子129 Met/ Met, 219 Glu/ Glu。髄液：無色透明。細胞数2/3、蛋白26、糖116(血糖265)。

入院後経過：入院後下血あり、結腸癌が判明した。入院二週間で発語がほとんどなくなり、意思疎通が困難となった。追視はあり、うなずきはあった。前頭葉徴候がより顕著となり、臥床状態だがミオクローヌスはなかった。長崎大学提出一回目髄液検査は、14-3-3、タウ、Quickとも陽性であつ

た。CJDの診断が結腸癌の治療方針上必須のため、前回検査の50日後、MRI、髄液、脳波を再検した。MRI上、拡散強調画像高進号域は両側前頭葉、左島回に拡大し、中心前回は spare する分布でCJDに合致した。両側大脳の多発陳旧性梗塞、脳萎縮、右ICA、MCA、左ACA狭窄をはじめとした動脈硬化性変化は前回とかわりなかった。第二回長崎提出髄液も、14-3-3、タウ、Quickとも陽性であった。脳波上徐波化は進行しているが、突発波はなかった。結腸癌は経過観察とご家族が決定し、ほぼ無言無動の状態第65病日療養型病院に転院となった。

D. 考察

本例は血管性認知症の経過中にCJD病変の合併が疑われた症例で、悪性腫瘍の治療決定のため出来る限り確定診断に近づける努力が必要であった。臨床上いつが初発かが不明で、臨床症状も典型的でなく、低血糖、傍腫瘍脳炎等の鑑別に苦渋し、十分な入院観察後、二回目の髄液検査でCJDと診断した症例である。今後同様の例は増えることが予想され、参考のため報告した。

E. 結論

人口の高齢化に伴い、血管性認知症、アルツハイマー病にCJDが続発する可能性に注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hasegawa, H., Liu, L., Tooyama, I., Murayama, S., Nishimura, M. The

- FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor. *Nat Commun* 2014; 5: 3917.
- 2) Hasegawa, M., Watanabe, S., Kondo, H., Akiyama, H., Mann, D.M., Saito, Y., and Murayama, S. "3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease." *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.
 - 3) Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., Murayama, S. and Ishii, K. "Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Eur J Neurosci* 2014; 40(4): 2701-2706.
 - 4) Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., T. Arai, Y. Saito, M. Fukayama and S. Murayama (2014). "Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease." *Int J Clin Exp Pathol* 7(4): 1714-1723.
 - 5) Iwata, A., K. Nagata, H. Hatsuta, H. Takuma, M. Bundo, K. Iwamoto, A. Tamaoka, Murayama, S., T. Saido and S. Tsuji (2014). "Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation." *Hum Mol Genet* 23(3): 648-656.
 - 6) Matsumoto, H., R. Sengoku, Y. Saito, Y. Kakuta, Murayama, S. and I. Imafuku (2014). "Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *J Neurol Sci* 343(1-2): 149-152.
 - 7) Nagao, S., O. Yokota, C. Ikeda, N. Takeda, H. Ishizu, S. Kuroda, K. Sudo, S. Terada, Murayama, S. and Y. Uchitomi (2014). "Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(4): 317-331.
 - 8) Oikawa, N., H. Hatsuta, Murayama, S., A. Suzuki and K. Yanagisawa (2014). "Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains." *J Neurosci Res* 92(5): 641-650.
 - 9) Qina, T., N. Sanjo, M. Hizume, M. Higuma, M. Tomita, R. Atarashi, K. Satoh, I. Nozaki, T. Hamaguchi, Y. Nakamura, A. Kobayashi, T. Kitamoto, Murayama, S., H. Murai, M. Yamada and H. Mizusawa (2014). "Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene." *BMJ Open* 4(5): e004968.
 - 10) Saito, Y., T. Miyasaka, H. Hatsuta, K. Takahashi-Niki, K. Hayashi, Y. Mita, O. Kusano-Arai, H. Iwanari, H. Ariga, T. Hamakubo, Y. Yoshida, E. Niki, Murayama, S., Y. Ihara and N. Noguchi (2014). "Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains." *J Neuropathol Exp Neurol* 73(7): 714-728.
 - 11) Xie, C., T. Miyasaka, S. Yoshimura, H. Hatsuta, S. Yoshina, E. Kage-Nakadai, S. Mitani, Murayama, S. and Y. Ihara (2014). "The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles." *PLoS One* 9(2): e89796.
 - 12) Yamada, M., M. Tanaka, M. Takagi, S. Kobayashi, Y. Taguchi, S. Takashima, K. Tanaka, T. Touge, H. Hatsuta, Murayama, S., Y. Hayashi, M. Kaneko, H. Ishiura, J. Mitsui, N. Atsuta, G.

Sobue, N. Shimozawa, T. Inuzuka, S. Tsuji and I. Hozumi (2014). "Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan." 2014; Neurology 82(8): 705-712.

2. 学会発表

- 1) Izumi Y, Sumikura H, Fujita K, Kamada M, Shimatani Y, Miyamoto R, Koizumi H, Miyazaki Y, Hatsuta H, Nodera H, Nishida Y, Murayama S, Kaji R: Autopsy-proven Amyotrophic Lateral Sclerosis Coexisted with Parkinson Disease: A Novel Association of TDP-43 Proteinopathy and α -Synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA
- 2) Takao M, Murayama S, Sumikura H, Nogami A, Uchino A, Nakano Y, Hatsuta H, Obata M, Hirose N: Neuropathologic Analysis of 59 Centenarian Brains. The 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. June 12-15 2014, Portland, OR, USA
- 3) Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Saito Y, Murayama S: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden
- 4) Takatsuki H, Satoh K, Atarashi R, Sano K, Iwasaki Y, Yoshida M, Takao M, Mihara B, Murayama S, Nishida N: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
- 5) Kanemaru K, Kanemaru A,

Murayama S: Assessment of CSF α -synuclein levels distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

- 6) Murayama S, Saito Y, Members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil
- 7) Murayama S, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

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。

プリオン病のサーベイランスにおけるヒトプリオン病の患者の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 長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科感染分子解析学

研究要旨

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 430 症例であった。その中で平成 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 120 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 101 症例、遺伝性プリオン病は 18 症例、獲得性プリオン病は 1 症例であった。非プリオン病は 310 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。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 78.3%、特異度は 74.2%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 74.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。

A. 研究目的

2011 年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の解析結果を報告した。

今回我々はプリオン病サーベイランスにおけるヒト孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の解析とその問題点を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 平成 24 年 10 月から平成 25 年 9 月までに測定依頼のあった 430 症例について検討を行った。

この 430 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を前向き試験に

て行った。（表 1）

2) 発症から 6 週間以内

- 歩行できる
- しゃべることができる

以上のことをプリオン病患者におけるの“早期”の定義とする。早期におけるプリオン病患者の髄液中の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を前向き試験にて行った。

（倫理面への配慮）

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会

(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換えDNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。

検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内の BSL2,BSL3 実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

C. 研究結果

1) 前向き試験では 14-3-3 蛋白の感度は 78.3%、総タウ蛋白は 79.2%、RT-QUIC 法は 74.1%であった (表 2 と表 3)。14-3-3 蛋白と総タウ蛋白と RT-QUIC 法の組み合わせにていずれも陽性であった症例は 120 症例中 68 症例であった。

2) 早期診断では 14-3-3 蛋白の感度は 74%、総タウ蛋白は 75%、RT-QUIC 法は 71%であった (表 4 と表 5)。

早期で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) で陰性だった症例で 1 か月の再提出で陽性になった症例が 5 例あった。

D. 考察

1) 発症早期で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) で陰性だった症例で再検する必要がある。

2) 発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオン病が考えにくい症例では再提出する必要性はあると考えられた。

E. 結論

今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3. *Sci Rep.* 4:6006. 2014
- 2) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. *Sci Rep.* 4:4504. 2014
- 3) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open.* 4(5):e004968. 2014
- 4) Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N. Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion. *J Virol.* 88(20):11791-801. 2014

2. 学会発表

- 1) 佐藤克也、プリオン病の新規診断法・治療法への挑戦、第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会 合同学術集会、金沢市、9月4日(木)～9月6日(土)開催 9月5日(金)発表
- 2) Satoh K, Takatsuki H, Atarashi R, Sano K, Nishida N. "CSF analysis of patients with human prion disease." Asian Pacific Prion Symposium 2014, Jeju, 2014.

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. 430 症例の内訳

- ・プリオン病患者は120症例 (probable cases)
 - ・ 孤発性プリオン病 101 症例
 - ・ 遺伝性プリオン病 18 症例
 - ・ 獲得性プリオン病 1 症例
- ・ 非プリオン病は310症例
 - ・ 症候性てんかん 100 症例
 - ・ VGKCを含めた自己免疫性脳炎・脳症 65 症例
 - ・ アルツハイマー型認知症 10 症例
 - ・ 低酸素脳症 4 症例
 - ・ 多発性硬化症 1 症例
 - ・ その他 130 症例

表 2. 120 症例での総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法の陽性率

	14-3-3 protein	総タウ蛋白	RT-QUIC assay
感度	78.3 %	79.2 %	74.1 %

表 3. 120 症例での総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法での検討

14-3-3蛋白	総タウ蛋白	QUIC法	
+	+	+	72 例
-	+	+	9 例
+	-	+	3 例
-	-	+	5 例
+	+	-	14 例
-	+	-	3 例
+	-	-	5 例
-	-	-	12 例

表 4. 早期における総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法について

	14-3-3 蛋白	t-tau 蛋白	RT-QUIC 法
感度	74 %	75 %	71 %

表 5. 早期における総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、
QUIC 法 の 検 討 に つ い て

14-3-3蛋白	総タウ蛋白	QUIC法	
+	+	+	62 例
-	+	+	1 例
+	-	+	3 例
-	-	+	5 例
+	+	-	8 例
-	+	-	4 例
+	-	-	1 例
-	-	-	16 例

MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いについて

研究分担者：原田雅史	徳島大学放射線科
研究協力者：藤田浩司	徳島大学神経内科
佐光 亘	徳島大学神経内科
梶 隆兒	徳島大学神経内科
宇山直人	徳島大学放射線科
阿部考志	徳島大学放射線科
浜口 毅	金沢大学神経内科
山田正仁	金沢大学神経内科
佐々木真理	岩手医大医歯薬総合研究所
三條伸夫	東京医科歯科大神経内科
水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院
高尾昌樹、	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学
岩崎 靖	愛知医大加齢医科学研究所
佐藤克也	長崎大学感染分子解析学
岸田日帯	横浜市立大神経内科
坪井義夫	福岡大学神経内科
雪竹基弘	佐賀大学神経内科
村井弘之	九州大学神経内科
阿部康二	岡山大学神経内科

研究要旨

サーベイランス症例において同一対象者で 3Tesla と 1.5Tesla の MRI を撮像できた症例について、厚さの異なる拡散強調像(DWI)と FLAIR 像について多施設の神経内科専門医と放射線診断医によって CJD の診断の確信度を比較検討した。3TeslaFLAIR では、診断能の低下が明らかで、3TeslaDWI は 1.5Tesla とほぼ同等の診断能であるが、職種の種類によって異なる傾向を認めた。

A. 研究目的

拡散強調像と FLAIR 像における CJD の診断能について、3Tesla と 1.5Tesla で差があるか検討することが目的である。今回多施設の評価者で検討を行い、評価項目は以下の通り

である。

- 1)1.5Tesal DWI と 3Tesla DWI との比較
- 2)3mm 厚 DWI と 5mm 厚 DWI との比較
- 3)1.5Tesla FLAIR と 3Tesla FLAIR との比較
- 4)神経内科医と放射線診断医との比較

B. 研究方法

サーベイランスに登録された症例のうち、ほぼ同時期に 3Tesla と 1.5Tesla で同様のシーケンスで撮像できた対象について、3mm 厚及び 5mm 厚の拡散強調像と FLAIR 像 (5mm 厚) の CJD 検出能の読影実験を行った。対象症例は 14 症例で、CJD 症例が 11 症例、非 CJD 症例が 3 例である。読影は、大脳皮質、線条体、視床についてそれぞれの異常の検出能を検討し、すべてを総合した CJD らしさの診断能について連続確信度法で評価した。観察者は徳島大学 6 名、東京医科歯科大 4 名、岩手医大 4 名であり、神経内科医 9 名と放射線診断医 5 名。一致性について級内相関係数を、診断能について ROC 解析を行って検討した。

(倫理面への配慮)

研究内容については、全施設での倫理承認を得ている。すべてサーベイランス症例を対象としており、研究への同意は文書で取得できている。データはすべて匿名化を行った。

C. 研究結果

14 名の観察者間の一致性については、表 1 にまとめる。すべての撮像法で級内相関係数は 0.9 以上であり、一致性は高いと考えられた。特に 1.5Tesla DWI5mm と 3Tesla DWI3mm 厚における放射線診断医の一致性が高い (ICC=0.97)。

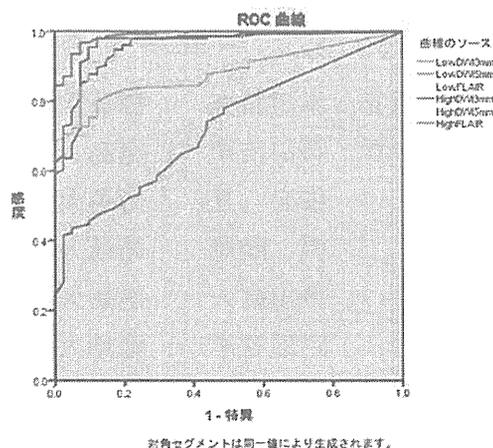
表 1: 観察者間の信頼性評価(一致性)

	1.5TDWI3mm	1.5TDWI5mm	1.5TFLAIR	3TDWI3mm	3TDWI5mm	3TFLAIR
Neurologist	0.913	0.945	0.948	0.924	0.940	0.919
Radiologist	0.928	0.970	0.919	0.988	0.983	0.922
ALL	0.954	0.973	0.988	0.984	0.987	0.954

総合的な診断能は、図 1 に ROC 解析で示す。1.5Tesla と 3Tesla の比較では、診断能

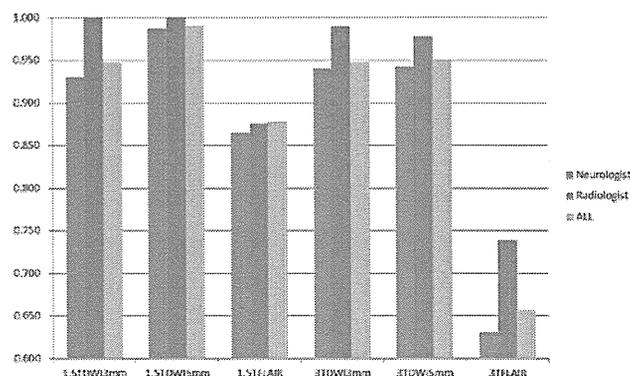
は有意差は認めなかった。

図 1: 総合的な診断能(ROC 解析)



専門性別の読影評価では、図 2 のように 3Tesla では神経内科医よりも放射線診断医の確信度が高く、特に 3mm 厚での評価では放射線診断医による確信度が高くなる傾向を認めた。

図 2: 専門性別の読影結果



部位毎の評価では、図 3~5 に示すように視床での診断能が低かった。特に FLAIR での評価は、皮質での評価が DWI よりも低くなり、3Tesla の FLAIR で有意に診断能が低い傾向を認めた。一例を図 6 に示す。

図 3 : 大脳皮質の診断能

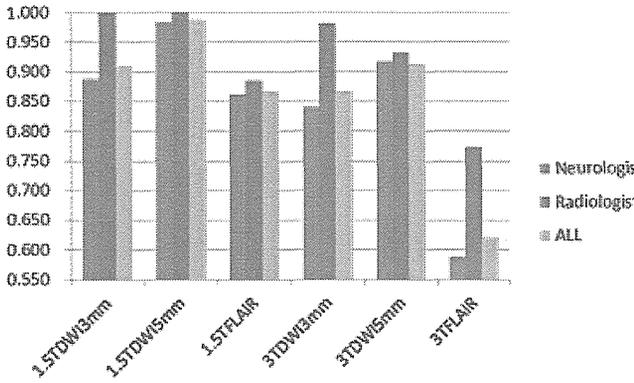


図 4 : 線条体の診断能

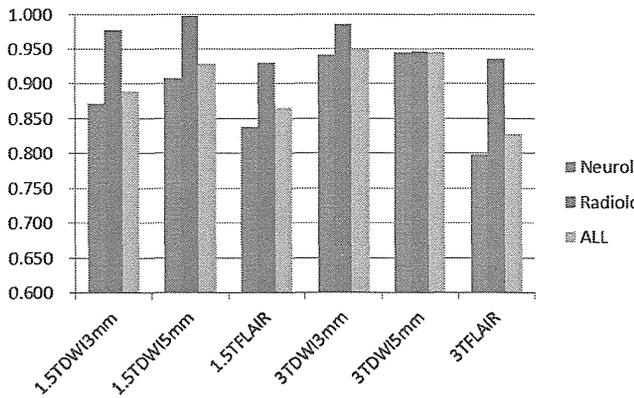
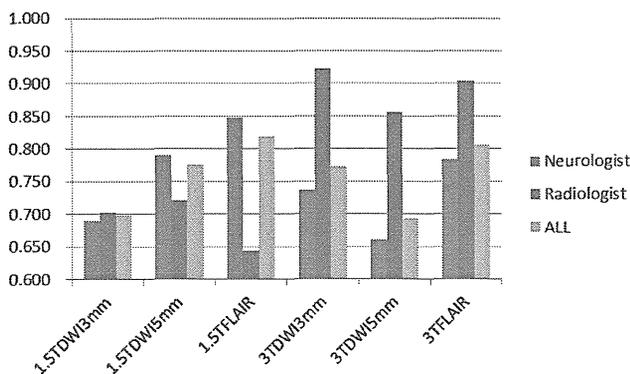
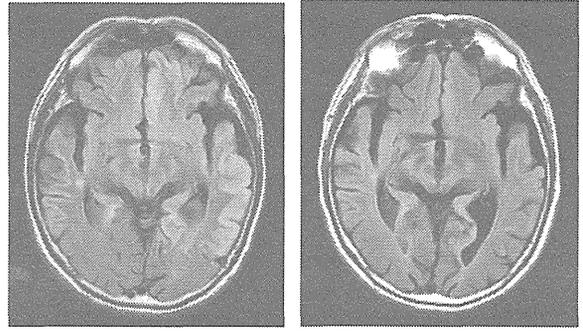


図 5 : 視床の診断能



これらの結果から、一般的には 1.5TeslaDWI5mm 厚による診断が最も安定して確信度が高いと考えられるが、3Tesla DWI との間には有意差はみられず、ほぼ同等の診断能を有すると考えられた。

図 6 : 1.5Tesla と 3TeslaFLAIR 画像の比較



D. 考察

今回の検討から、1.5Tesla と 3Tesla の DWI 診断能はほぼ同等であり、有意差は認めなかったが、特に神経内科医において 1.5TeslaDWI5mm 厚の診断確信度が高くなり、DWI3mm では確信度が低下する傾向を認めた。これは、画像診断における慣れの影響も考えられ、放射線診断医では、異なる装置間や撮像条件での画像診断の経験が多く、確信度の変動が少ないためと推察される。従って、CJD の普遍的な診断において 3Tesla の優位性は高くなく、1.5Tesla による評価でも遜色ないと考えられた。

E. 結論

- 1)DWI の診断能は 1.5Tesla と 3Tesla はほぼ同等であった。
- 2)神経内科医の診断確信度は、放射線診断医とくらべて 3TeslaDWI3mm 厚で低下する。
- 3)FLAIR では、3Tesla の診断能が低く、特に大脳皮質のコントラスト低下が目立つ。

【参考文献】

- 1) Ryoo I, Kim JH, Kim S, et al. Lesion detectability on diffusion-weighted imaging in transient global amnesia: the influence of imaging timing and magnetic field strength. *Neuroradiology* 2012, 54: 329-334

F. 健康危険情報

なし

9/20

G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

原田雅史、苟原早保、阿部考志他、MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いの検討. 日本磁気共鳴医学会 2014, 京都, 9/18～

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

CJD 二次感染対策と CJD サーベイランスにおける脳波検査

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 5 年が経過した。本年度も CJD サーベイランスに参加するとともに、CJD インシデント事例の現地調査等を行い、GL 浸透に必要な要素を検討した。また、CJD サーベイランスにおける脳波検査の取扱いに関する検討を行った。

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 5 年が経過した。これまで、神奈川県における GL 浸透調査や定位機能外科領域における GL 浸透調査を行ってきた。GL2008 の実施が浸透すれば CJD インシデント認定されるケースは減少する。本年度みとめられた 1 例の CJD インシデント事例を現地調査等により検討した。また今年度は形成外科領域において GL に関する学会発表を行い、同領域での GL 理解を促した。

一方、これまで CJD サーベイランスにおいて脳波検査がなされている。脳波検査は診断基準等にも採用されている重要事項であるが、最近の検査機器の進歩に対応してどのようにすればデーターをより効率よく生かせるか、という視点での検討を行った。

B. 研究方法

CJD サーベイランスに参加するとともに、1 例の CJD インシデント事例について現地調査を行った。脳波検査の検討においては、既サーベイランスデーターから後方視的に検討を行った。平成 26 年度第 1 回 CJD サーベイ

ランス委員会で検討された新規症例における、調査票添付資料としての脳波データー記録用紙・コピー画像を検証した。

（倫理面への配慮）

CJD サーベイランス・インシデント事例検討とともに、個人情報の流出がないように配慮した。

C. 研究結果

【結果：脳波データー検討】

脳波検査状況の調査対象となる新規検討症例は 194 例であった。このうち脳波データー添付されたのは 17 例であった。①脳波取得年月日は全例調査票の記載と凸合にすることにより判明した。②誘導・振幅・フィルター条件のいずれか記載あり 12/17③双極誘導表示 1/17④脳波検査報告書の添付 4/17⑤複数回の脳波データー添付 1/17、⑥デジタルデーターのプリントアウト 10/17 という結果であった。

【結果：形成外科領域での演題発表】

形成外科領域では、GL2008 の理解を進める余地があると考えられた。