

201510109A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 澤 英 洋

平成28年 (2016年) 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業） 難治性疾患政策研究事業

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

The Annual Report of the Research committee on
Surveillance and infection control of Prion Disease in 2014,
Research on Measures for Intractable Diseases
Health and Labour Science Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 28 年（2016）年 3 月
March, 2016

研究代表者 水澤英洋
Chairman : Hidehiro Mizusawa, M. D. , Ph. D.

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院
National Center Hospital、
National Center of Neurology and Psychiatry

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	水澤 英洋	(国) 国立精神・神経医療研究センター病院	院 長
研究分担者	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)	教 授
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教 授
	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	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリ ソースセンター・神経病理学研究(高齢者ブレイン バンク)	部 長
	佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテー ション科学講座	教 授
	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	教 授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講 師
	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	病 院 長
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野	教 授
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中 医学	教 授
	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	教 授
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科医学専攻情報統合医学 講座神経内科学	教 授
	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	教 授
	村井 弘之	九州大学大学院医学研究院脳神経治療学	教 授
	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	准 教 授
	黒岩 義之	財務省診療所	所 長
	桑田 一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学	教 授
三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病 態学(神経内科学) 分野	講 師	
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科	医 長	
事務局	塚本 忠	(国) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2711 FAX 142-346-1762 E-mail tukamoto@ncnp.go.jp	医 長

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院)	
II. 分担研究報告	
1. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と死亡前日 頭部 MRI 所見の対比	7
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
2. プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	12
齊藤 延人 (東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学)	
3. ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発	14
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
4. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2015 年データ)	18
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)	
5. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	33
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
6. 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	36
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)	
7. プリオン病サーベイランス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と異常プリ オン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析	40
佐藤 克也 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学講座 神経内科学専攻)	
8. MRI の ASL 法追加に伴う CJD 診断能の変化について	44
原田 雅史 (徳島大学病院放射線科)	
9. 過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査	47
太組 一郎 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
10. 平成 27 年度北海道地区のサーベイランス状況について	50
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)	
11. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	53
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経内科学)	
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	55
西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科学)	
13. 非典型的な臨床経過を呈した E200K 変異遺伝性 CJD の剖検例	57
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学)	
14. V180I-129M gCJD の SPECT 所見に関する検討	59
犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学)	

15.	当院における遺伝性プリオン病血縁者に対する遺伝カウンセリング経験と今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	62
	望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学)	
16.	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	64
	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)	
17.	コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床疫学的検討	67
	村井 弘之 (九州大学大学院医学系研究科神経内科学)	
18.	耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立	70
	古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科極限生命工学)	
19.	プリオンタンパク質の異常型構造への分岐とプリオン病の予防	74
	桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)	
20.	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異) 剖検脳におけるアミロイド β 42 の沈着パターン	82
	三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学神経内科学)	
	クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー結果	
	三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)	
21.	プリオン病サーベイランスにおける調査票の 2011 年以降の回収状況	86
	塚本 忠 (国立精神・神経医療研究センター病院神経内科)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	89
IV.	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および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合同研究報告会プログラム	101
V.	プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議	105
VI.	プリオン病サーベイランス調査資料	115
VII.	プリオン病インシデント調査資料	137

I . 総括研究報告

平成 27 年度 総括研究報告書

研究課題：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
課題番号：H26－難治等（難）－指定－002

研究代表者：所属機関	国立精神・神経医療研究センター病院
氏名	水澤 英洋
研究分担者：所属機関	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
氏名	山田 正仁
所属機関	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
氏名	齊藤 延人
所属機関	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
氏名	北本 哲之
所属機関	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
氏名	中村 好一
所属機関	国立保健医療科学院健康危機管理部
氏名	金谷 泰宏
所属機関	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学
氏名	村山 繁雄
所属機関	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
氏名	佐藤 克也
所属機関	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
氏名	原田 雅史
所属機関	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
氏名	太組 一朗
所属機関	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科
氏名	森若 文雄
所属機関	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
氏名	青木 正志
所属機関	新潟大学脳研究所神経内科学
氏名	西澤 正豊
所属機関	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
氏名	田中 章景
所属機関	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
氏名	犬塚 貴
所属機関	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
氏名	望月 秀樹
所属機関	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
氏名	阿部 康二
所属機関	九州大学大学院医学研究院神経内科学
氏名	村井 弘之
所属機関	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
氏名	古賀 雄一
所属機関	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
氏名	三條 伸夫
所属機関	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
氏名	塚本 忠
研究協力者 所属機関	FMC 東京クリニック
氏名	田村 智英子

研究要旨（タイトル 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）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために2010年度から開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催し、1999年4月1日から2015年8月までの時点で5041症例の情報を獲得し、86例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2596例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が73.9%、総タウ蛋白が78.3%、RT-QUICが72.2%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では平成27年度は新規インシデント可能性事案が1件あった。これらの成果等は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・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班との合同班会議終了後速やかに開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、プリオンの二次感染予防を目的として、熱安定性の高いプロテアーゼによる試作洗浄剤を用いて、その感染性低減効果の定量的評価を行った。プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、サーベイランス調査症例の担当医師に全国規模での自然歴調査への協力を呼びかけ、コンソーシアム(JACOP)登録施設・登録医師数も増加しつつある。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、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、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。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、各プリオン病の病型における自然歴を解明する。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後CJDを念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や

家族に対する医療・介護と心理ケアの両面からの支援を推進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学ではMRI画像読影解析、長崎大学では髄液中14-3-3蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に

に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮)当研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

1999年4月より2015年8月までに5041件を調査し、2596人(男1110人、女1486人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然であることを報告した。金谷研究分担者は、迅速に新規症例を電子化し、登録するとともに情報を都道府県と共有できる疾患登録システムを構築した。森若研究分担者は本人に病名告知を行った症例をもとに、病名告知に関する検討を行った。青木研究分担者は東北地方におけるサーベイランス状況を報告した。望月研究分担者は近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態を解析し、近畿ブロックのサーベイランス状況と、GSSの血縁者(未発症者)が遺伝子検査を求めてきた例を報告し、at risk者への検査・報告の問題点を検討した。阿部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベ

イランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)への患者登録の実態について報告した。犬塚研究分担者は医療連携に関する問題点を指摘し、問題症例の解析、その解決方法について提言した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成27年度に新規インシデント事例が1件あったことを報告した。佐藤研究分担者はRT-QUIC法の感度について報告し、その感度は孤発性プリオン病では72.2%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める改良が必要であると報告した。原田研究分担者は3TeslaによるDWI単独評価とDWI+ASL(Arterial Spin Labeling)総合評価とで診断能を比較検討し、CJDに対するASL法の有用性と特徴について検討した。太組研究分担者はプリオン病感染予防ガイドラインが2008年に上梓されてから新しい滅菌器具の登場などがあり、ガイドラインアップデートの必要性が提起された。北本研究分担者は、硬膜移植後CJDのような頭蓋内投与と比較して、(皮下投与による成長ホルモン製剤、経口投与によるkuruなどの)末梢投与の感染ではV2プリオンの感染である可能性が高く、M1プリオンが末梢投与で発病しにくいという可能性を提起した。田村研究協力者は、遺伝子研究の倫理的問題について、米国での現状と比較して報告した。三條研究分担者は、P105L変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群(GSS)のP105L変異の剖検例でアミロイド β 42の沈着パターンを検討した。また、CJD2次感染リスク保有可能性者10年間のフォロー結果を発表した。村井研究分担者は、九州地方のサーベイランス状況を報告し、正確な臨床像を把握するためには実施調査によるサーベイランスが望ましいことを報告した。田中研究分担者は、E200K変

異を有する遺伝性CJDの剖検例で、type intermediate PrP^{Sc}とtype2 PrP^{Sc}が蓄積した初めての例を報告した。塚本研究分担者は、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少するかが重要であることを報告した。山田研究分担者は、病理学的にsCJD MM1+2型と診断された症例について、病理所見とMRI画像所見の比較検討をした。村山研究分担者は、神経放射線医師がCJDと診断した症例の剖検脳の病理診断がプリオンでなく、結果として痙攣後脳症であることを確認した症例を提示し、剖検の重要性を確認した。西澤研究分担者は、新潟・群馬・長野の3県におけるプリオン病の発生状況を調査・報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼTk-subtilisinのプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを発見し、同酵素を有効成分とする試作洗浄剤でのPrP^{Sc}の不活能の定量的評価を行った。桑田研究分担者は、プリオン蛋白でpH2.0という酸性下でモルテングロビュール状態(A状態)をとるものが β オリゴマーの前駆体であることを明らかにし、A状態を直接の標的とする予防薬開発の可能性について考察した。

D. 考察

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、平成27年は新規インシデント

可能性事案が1件あった。この1件は現地調査を行い、インシデント事例と判明した。平成27年末までに15のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに4事例で10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係する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にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、Prion2015(米国フォートコリンズ)やアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2015(金沢)への参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った(2015年度活動状況参照)。更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進した。

E. 結論

[参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年 : 巻数 ; 頁

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年 ; 頁-頁.

F. 健康危険情報

なし

II. 分担研究報告

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と 死亡前日頭部 MRI 所見の対比

研究分担者：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：島 綾乃 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
坂井健二 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
濱口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
池田芳久 独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科
北本哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

研究要旨（タイトル 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳 病理所見と死亡前日頭部 MRI 所見の対比）

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）では頭部 MRI の拡散強調画像（DWI）で大脳皮質や大脳基底核が高信号を示すことが報告されているが、その病理学的な背景は未だ明らかではない。剖検前日に頭部 MRI を施行しえた孤発性 CJD MM1+2 型の症例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理学的な背景を検討した。症例は死亡時 71 歳の女性で、音や視覚刺激への過剰な反応で発症した。認知機能障害も出現し、亜急性に進行した。発症後 8 ヶ月で無動性無言状態となり、全経過 11 ヶ月で剖検となった。死亡前日の頭部 MRI では DWI、FLAIR で大脳皮質、基底核に高信号を認め、部位によって信号強度に差がみられた。組織学的には、大脳皮質や基底核、小脳皮質に様々な程度で large vacuole と small vacuole が混在し、PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が観察された。各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、PrP^{Sc} 沈着の程度を半定量的に評価し、DWI の信号強度と比較検討した。DWI の信号強度と vacuole の量、構成する vacuole の種類、PrP^{Sc} 沈着の程度との関連性は明確ではなかった。各部位における vacuole やグリオシス、PrP^{Sc} の沈着量を定量的に評価し、DWI 高信号との関連を検討する必要がある。

A. 研究目的（項目タイトル 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と死亡前日頭部 MRI 所見の対比）

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）では頭部 MRI の拡散強調画像（DWI）で大脳皮質や大脳基底核が高信号を示し、初期診断に有

用であることが報告されている^{1), 2)}。しかしながら、DWI 高信号の病理学的な背景についての詳細は明らかではない。我々は剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例を経験した。本例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理

学的な背景を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

症例は死亡時 71 歳の女性。音や視覚刺激への過剰な反応で発症。徐々に家事ができない、道に迷うといった症状も出現した。2 ヶ月後には歩行障害や尿失禁が出現し、5 ヶ月後には食事摂取不可能となり、発症後 8 ヶ月時点で無動性無言状態となった。9 ヶ月後の頭部 MRI では、前頭葉、頭頂葉や側頭葉の軽度萎縮があり、DWI や FLAIR では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉および基底核で高信号を認め、部位ごとに信号強度が異なっていた。特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方、後頭葉の一部で高信号が目立った。入院時には無動性無言状態であったが、顔面や四肢のミオクローヌスがみられ、下顎反射は亢進していた。脳脊髄液の総 tau 蛋白 (>2400 pg/mL) や 14-3-3 蛋白 3810 · g/mL は上昇していた。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子に変異はなく、コドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。死亡 2 日前の脳波で周期性同期性放電が認められた。死亡前日の頭部 MRI では DWI や FLAIR において、両側の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉や基底核で高信号を認め、特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方で高信号が目立った。上後頭回、下後頭回、中側頭回は 2 ヶ月前の DWI で強い高信号を呈していたが、死亡前日には信号強度が弱くなっていた。舌状回においては、2 ヶ月前の DWI で高信号を呈していたが、死亡前日には高信号は不明瞭となっていた。

全経過約 11 ヶ月で死亡し、病理解剖を行った。

通常の病理学的な検索に加え、各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、PrP^{Sc} 沈着の程度を+から+++の 3 段階に半定量的に評価した。DWI の信号強度については±から++の 3 段階に分類した。病

理所見と DWI 高信号の程度との関連について検討した。

(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

固定前脳重量は 964 g であった。肉眼的には大脳皮質、大脳基底核、小脳、扁桃体、小脳皮質や下オリーブ核の萎縮が認められた。光顕では大脳皮質、扁桃体、小脳顆粒細胞（虫部優位）で中等度、線条体で軽度の神経細胞脱落とグリオシスがみられ、大脳皮質、線条体、視床、小脳分子層、乳頭体、扁桃体、脳幹網様体、嗅球に fine vacuoles または large vacuoles からなる海綿状変化が認められた。Vacuoles の程度については部位毎に差が認められ、側頭葉、後頭葉下部および嗅球では large vacuoles が主体であったが、その他の領域では fine vacuoles が主に認められた。PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が混在しており、側頭葉、後頭葉下部および嗅球といった large vacuoles 主体の領域では perivacuolar type が優位であった。右前頭極を用いた Western blot 法では type 1 と type 2 の PrP^{Sc} がほぼ同程度認められた。

前日に撮影された頭部 MRI 所見との対比に関して、DWI の信号が同程度の領域について、vacuole の程度、構成する vacuole の種類、

PrP^{Sc}沈着の程度は一定ではなく、今回検討を行った病理学的な所見とDWI高信号の関連は明確ではなかった。死亡2ヶ月前と死亡前日とでDWIの信号の程度が変化した4領域（上後頭回、下後頭回、中側頭回、舌状回）で病理所見を比較したが、vacuoleの量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度はそれぞれの部位で異なっており、一定ではなかった。

D. 考察

DWI高信号の起源の詳細は未だ不明である。これまでに高信号との関連が考えられている因子として1. vacuoleの密度、2. vacuoleの形態、3. グリオシスの程度や4. PrP^{Sc}沈着量との関連が報告されている^{3), 4), 5)}。今回の半定量的評価ではDWI高信号とvacuoleの密度、vacuoleの形態、PrP^{Sc}の沈着の程度との関連は明らかではなかった。しかし、今回の検討は半定量的な手法を用いているため、より詳細な検討には病理学的な所見やDWI高信号を定量的に評価し、関連性を検討する必要がある。

また、本例は死亡2ヶ月前と死亡前日とで頭部MRIを施行しており、経過でDWIの信号強度が変化した領域を認めた。それらの領域の間でvacuoleの量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度は一定でなく、vacuoleの量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度以外の別の要因によりDWIの信号強度が変化した可能性が考えられた。

E. 結論

死亡前日の頭部MRIと病理学的所見との対比が可能であった孤発性CJD MM1+2型の1例を経験した。VacuolesやPrP^{Sc}沈着の量や種類とDWI高信号の程度との関連性は明らかではなかった。今後は、各部位におけるvacuoleやグリオシス、PrP^{Sc}の沈着量、DWI高信号の程度を定量的に評価し、関連を検討する必要がある。

[参考文献]

- 1) Manners DN, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72:1425-1431.
- 2) Gao T, et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2015;262:1440-6.
- 3) Mittal S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-34.
- 4) Russmann H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005;252:338-42.
- 5) Geschwind MD, et al. Correlating DWI MRI with pathologic and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:82-87.

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) Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 2) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y,

- Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 3) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* (In Press)
- 5) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* (In Press)
- T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 3) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid β 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 6) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 7) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemicological survey of

2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Budapest, September 18, 2015.
- 2) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota

- Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31–November 5, 2015.
- 8) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31–November 5, 2015.
- 9) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium(ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare *PRNP* variants by comparing case and control allele frequency. PRION 2015, Fort Collins, May 26–29, 2015.
- 10) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4–5, 2015.
- 11) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4–5, 2015.
- 12) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4–5, 2015.

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

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳 俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨（プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究）

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病）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おこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

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、リスク保有可能性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

1) 新規インシデント事例：平成 27 年は新規インシデント可能性事案が 1 件あった。この 1 件は現地調査を行い、インシデント事例と判明した。現地調査の結果、アルカリ洗剤・ウォッシャーディスインフェクターをガイドライン対応のものを使用していなかったことが判明した。また、オートクレーブは 134℃を 18 分行わないといけないところを、10 分しか行っていなかった。CJD が判明した直後から、脳外科手術に使用する器具すべてを、ウォッシャーディスインフェクターを用いて洗浄しており、リスク保有可能性者の拡大を防いだ。各セット（手術セット、バイポーラー等）の使用対象者を確認の上、27 例が告知対象者となった。

2) フォローアップ集計：これまでに 15 のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに 4 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

D. 考察

最近販売されたプラズマなしの過酸化水素

ガス滅菌機の導入を考えているが、プリオン病対策として、問題ないかとの問い合わせを受けた。インシデント委員会で検討し、以下の様に考察した。

本来、2008年のプリオン病感染予防ガイドラインでは、ステラッドは、軟性内視鏡などに対して、緊急避難的に、やむを得ず、プリオン病対策に使用してもいいという事になっており、すべての機器に対して、プリオン病対策として適切であるわけではない。この点を、機会があるごとに、周知を深める必要がある。以前も、過酸化水素ガス滅菌器の有効性は問われたことがあるが、科学的根拠はまだ十分ではなく、プリオン病対策としては、はっきりと問題ないとは言えない。

今後も、プリオン病対策の滅菌法に関する問い合わせが出てくることが予想される。インシデント委員会内で、プリオン病対策の滅菌法に関する最新情報を、常に、up date していく必要がある。また、滅菌法に関する問い合わせは、今後も、個々に、インシデント委員会として、対応していく方針とした。

E. 結論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

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

なし

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

ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学

研究要旨

平成 26 年 10 月 1 日から平成 27 年 9 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、307 例であった。変異無し 251 例（129M/M, 219E/E 218 例、129M/V, 219E/E 20 例、129M/M, 219E/K 9 例、129V/V, 219E/E 2 例、24bp deletion 2 例）変異あり 56 例（P102L 2 例、P105L 2 例、V180I 35 例、E200K 10 例、M232R 6 例、96bp insertion 1 例）。

硬膜移植後 CJD は直接頭蓋内にプリオンが投与された症例と考えられるが、成長ホルモン製剤は皮下投与で、kuru は経口投与でプリオンが伝播した所謂末梢ルートによる感染であると考えられる。頭蓋内投与と比較して、末梢投与の感染では V2 プリオンの感染である可能性が高く、M1 プリオンが末梢投与で発病しにくいという可能性が出てきた。

A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、平成 25 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを研究目的に加えた。

B. 研究方法

【材料】

2014 年 10 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日までの解析結果を報告する。

【方法】

CJD サーベイランスの同意のもとに遺伝

子解析の依頼をうけた末梢血白血球から DNA を採取し、遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子の ORF を全て網羅するように PCR を行い、PCR ダイレクトシーケンスによってアミノ酸配列を決定した。ただ、octapeptide repeats の部位に関しては、ORF の全てを増幅する PCR では repeats 数を見誤るということが過去の解析で経験したため、repeats 数に特化した PCR を行った。さらに、ヘテロで変異あるいは多型性が 2 つ以上存在した症例は、PCR products を TA cloning によって分離し、最低でも 20 個のクローンからそれぞれの変異あるいは多型性がどのアレルに存在するのかを同定した。

C. 研究結果

遺伝子解析に関して

症例 307 例である。前年度の報告と同様であるが、この症例数は CJD と確定した症例数ではなく、CJD 疑い例としてサーベイラン