

ましい。とりわけ、厚生労働省 指定難病検討委員会で示されている診断基準や重症度基準についても、論理構造的に整合性を保つべき箇所が見受けられることから、適宜、見直しが求められる。

## E. 結論

ネットワークを用いた難病患者の臨床調査は、信頼性や入力時の都道府県の負担軽減などこれまでの課題を解決できる一方、患者の実体把握や研究利用、国際連携や治験のリクルートなどへの応用を考慮すると、システム作りには詳細な検討が必要となる。医療情報に関するさまざまな国際標準や、各疾患に関する学術的な最新動向を反映させながら入力項目を吟味し、ネットワークによる情報伝送などでは安価で高度なセキュリティを確保できる新しい仕組みを取り入れて、医療従事者や患者に負担のかからないシステム構築が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of

active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189, 2015.

- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *バイオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139, 2015.

## 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

- 1) 金谷泰宏. わが国の難病登録の現状と今後の展開. 第74回日本脳神経外科学会学術総会; 2015年10月; 札幌.
- 2) 金谷泰宏. 我が国の健康危機管理対策の現状と課題. 第74回日本公衆衛生学会総会; 2015年11月; 長崎. *日本公衆衛生雑誌*. 2015; p62 (10 特別付録)

## 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

## プリオン病サーベイランス病理コアとしての平成 27 年の役割

研究分担者：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・高齢者ブレインバンク（神経病理）
研究協力者：東原 真奈	東京都健康長寿医療センター神経内科
中野 雄太	同バイオリソースセンター
藤ヶ崎純子	同研究所神経病理学テーマリーダー
高橋 眞、新谷 晶子	関東中央病院神経内科
岡村 正哉	荏原病院神経内科
北本 哲也	東北大学病態神経学分野

### 研究要旨

今年度病理コアとして 3 例の臨床診断クロイツフェルトヤコブ病（CJD）3 例の剖検（1 例は自施設、2 例は他施設搬送剖検）を引き受け、他二施設の剖検を指導、切り出しを行った。

自施設剖検例は type 1 MM 典型的の症例であったが、生前ブレインバンク登録同意が得られたため、他施設転院後も剖検が可能であった。また 1 例は type 1 MM でやや非定型的所見を呈したが、Western blot でも移動度がわずかに異なる点が問題であった。もう一例はけいれん重積状態例を神経放射線科が CJD と診断し、死亡・搬送剖検となった症例だが、プリオン病対応で剖検し、凍結脳を北本ラボに送り陰性であることを確認後、通常検索を行い、痙攣後脳症プリオン陰性を確認した。他施設剖検例は 1 例は典型的 type 1 MM であったが、凍結材料が採取出来ず、今後の課題となった。もう一例は Western blot が非定型的とのことで、検討中である。

### A. 研究目的（プリオン病サーベイランス病理コアとしての貢献）

サーベイランス委員会病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス例病理所見の品質管理、他施設剖検凍結例のバックアップの三点を、今年度も遂行した。

### B. 研究方法

自施設例については現在 14 日ルールという短期入院期間が定められているため、診断を出来る限り早くつけ、かつ病理診断の重要

性を強調し、転院先とも協議し、出来る限り剖検が得られる信頼関係をご家族と結ぶ努力を行った。

他施設剖検例については、依頼されたものは全て引き受けるかたちで臨んだ。いずれの場合も搬送費は本研究費で支払った。

剖検は行うがその後の評価ができない施設については、ブロック作成、免疫染色を含む標本作成、診断の全てに関与するかたちで援助を行った。

サーベイランス例の病理所見の確認・品質

管理については、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会、ブレインバンク委員会を通じ情報を得、必要に応じ追加染色を引き受けた。

プリオン病凍結バックアップについては、パーティションで区切ったプリオン病専用超低温槽を設け、要請があった場合保存を引き受けるかたちで対応した。

### (倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理解剖承諾書の範囲内で、プリオン病サーベイランスご遺族登録同意を前提に病理解剖を行う行為については、倫理委員会承認は必要ないとの倫理委員会判断である。

プリオン病克服のためのリソース構築については、別途高齢者ブレインバンク同意を取得しており、高齢者ブレインバンク事業自体はセンター倫理委員会での承認事項である。

## C. 研究結果

### 1. プリオン病剖検推進

#### 症例 1.

自施設例、72 歳男性例。白菊会登録例であったが登録不能であるため、事前剖検同意に変更し、転院死亡後当院への搬送費を高齢者ブレインバンク研究費で支給するかたちで剖検を施行した。臨床経過・免疫化学・神経病理所見とも典型的な type 1 MM の所見であった。

#### 症例 2

関東中央病院からの症例、斑会議で報告例である。48 歳女性で若年発症であり、症状は典型的であった。神経病理学的には type 1 MM に合致するが、白質病変が強く、黒質の脱色素とプリオン沈着を認め、periaxonal、perineuronal prion deposition が強く、非典型的印象を受けた。Western blot では type 1 の範疇だがわずかに分子量が低かった (図 1)。

プリオン病の立体構造と組織病理連関において興味深いと考え prion 2016 発表予定である。

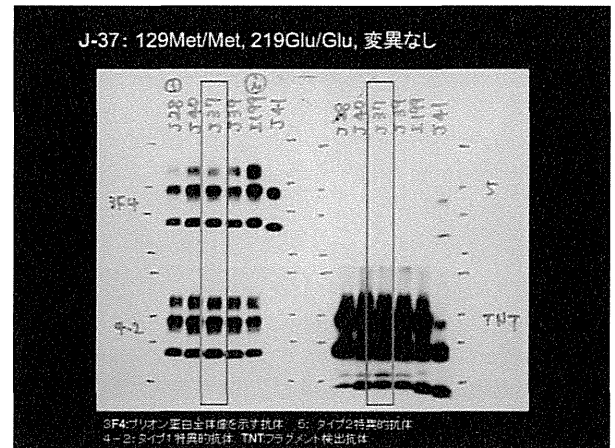


図 1. 免疫プロットパターン。Type 1 の範疇だが移動度がわずかに低い。

#### 症例 3.

荏原病院神経内科、69 歳男性例。44 歳クモ膜下出血手術時硬膜移植例で、水頭症にシャント術を施行し、高次脳機能障害、左不全麻痺残存例である。65 歳時歩行障害と左不全片麻痺に加え、左上下肢の間欠的な振戦、軽度筋強剛を認め、くも膜下出血後のパーキンソニズムが鑑別に挙げられたが、MIBG 心筋シンチで H/M 比の低下 (1.52/1.48) があり、パーキンソン病と診断された。69 歳時発熱、意識障害が出現し、荏原病院神経内科に救急搬送された。右共同偏視、左片麻痺を認め、全身性 myoclonus 様痙攣発作重責状態であり、緊急入院となった。髄液細胞数・蛋白上昇があり、ヘルペス脳炎が鑑別に挙げられたが、MRI で右半球に広範な皮質 DWI 亢進を認め、神経放射線専門医が硬膜移植サイドでありことより臨床症状を踏まえた上で CJD と診断した。第 11 病日死亡、当施設搬送剖検となった。MRI DWI 所見は皮質腫大を伴い直下白質まで及ぶこと、視床のみならず海馬高信号も伴うことより CJD は考えにくいと当施設神経放射線専門医にコンサルトしたが、CJD は否定できな

いとのこと、剖検はプリオン病対応で行った。

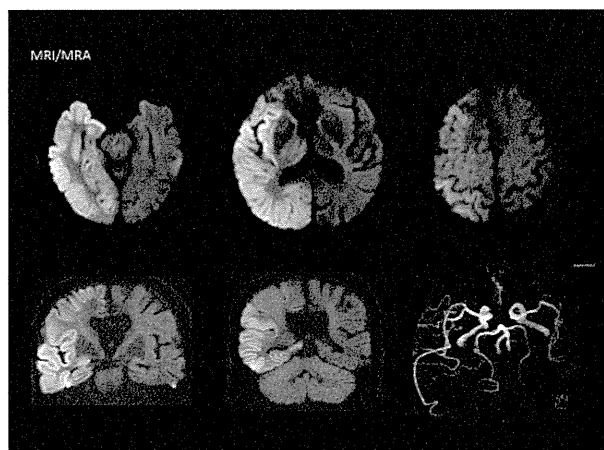


図 1. MRI 拡散強調画像。片側皮質のびまん性高信号は海馬にも及び、皮質直下白質にも認められ、MRA では血流増加を示唆する所見である。

凍結脳を東北大学病態神経学分野（北本博士）に送り解析し陰性であることを確認後、通常の切り出しを行い、痙攣後脳症であることを確認した（図 2）。

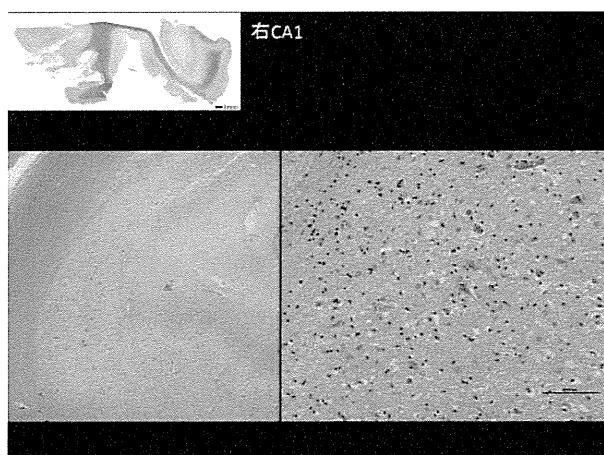


図 2. プリオン免疫染色陰性に加え、プリオン病では普通免れる固有海馬 CA1 領域に神経細胞の断血性変化を認め、典型的痙攣後脳症の所見である。

## 2. サーベイランスプリオン病剖検品質管理

プリオン病サーベイランス呈示剖検呈示例について疑問点が生じた時、神経病理診断者

に問い合わせ、確認する作業を続行した。今年度は帝京大学剖検例の免疫染色確認を、未染を引き受けることで対応した。

## 3. 他施設剖検例診断援助

国立病院機構東京病院は、剖検、凍結、切り出し、ブロック作成までは引き受けるが、それ以降は病理検査技師レベルで拒否の状態である。本例一例の剖検例について、剖検は病理医が行い、神経内科医師が半脳凍結を実行した。凍結脳を東北大学病態神経学分野と同じジェラルミンケースを送り、返送されるかたちでプリオン病専用超低温槽に保存した。固定後脳の切り出しは主任研究者が施設に行き行った。現在検索中だが、免疫プロットで特徴的所見と北本博士より報告を受けている。

## D. 考察

本年度のプリオン病診断援助の状況を報告した。プリオン病は神経病理の社会貢献においてコアを占める点はコンセンサスである。

最近の入院期間制限でますます剖検を得ることが困難となってきたが、診断をつけてあげることが最後の奉仕であるという訴えが通じることがご家族には、剖検事前登録制は有用である。現在東京都内の施設でプリオン病を行っている施設は限られており、可能な限り対応していくかたちで臨みたい。また、依然としてプリオン病でないものをそう診断するレベルが救急医だけでなく神経放射線専門医にも及んだことは教訓である。

本施設は、剖検は医療行為の最終であり、疾患により医療行為を拒否できないのが本邦の建前であるから、プリオン病剖検を拒否することは許さないと立場をとっており、神経内科・神経病理・病理が協力している点において、重要な拠点である。

## E. 結論

プリオン病サーベイランス病理コアとしての本年度活動について述べた。

高齢者ブレインバンクの社会貢献の一環として、プリオン病剖検は重要な要素の一つと判断する。

#### [参考文献]

[雑誌]

Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996;39:767-78.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2014/5/1～2016/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

1. Koabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayam S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T (2015) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C

and MM1 Are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathology* (in press) DOI: 10.1111/bpa.12264

#### 2. 学会発表

本山りえ、仙石錬平、仁科裕史、金田大太、金丸和富、石井賢二、村山繁雄：Prion codon 129 Val/Met で QUIC 法陽性を呈した亜急性進行性認知障害の 76 歳男性例。第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015 年 12 月 5 日、東京

#### 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

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学・院・運動障害リハビリテーション学講座  
(神経内科学専攻)

### 研究要旨（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）：

平成 24 年 10 月から平成 26 年 9 月までに測定依頼のあった 650 症例について検討を行った。この 650 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）による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 220 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 190 症例、遺伝性プリオン病は 29 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 430 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 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度は 73.9 %、78.3 %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 72.2%、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（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）**

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) 早期診断について

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73.9%、総タウ蛋白は78.3%、RT-QUIC法は72.3%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220症例中102症例であった。

2) 早期診断では14-3-3蛋白の感度は69.3%、総タウ蛋白は74.6%、RT-QUIC法は71.1%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性がある。

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]

[雑誌]なし

[書籍]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. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, et al. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. PLoS One. 2015;10(6):e0126930.

2. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. Mol Neurobiol. 2015.
3. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Mori T, Satoh K, et al. Ubiquitin-specific protease 14 modulates degradation of cellular prion protein. Sci Rep. 2015;5:11028.
4. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, et al. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci. 2015.
5. Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, et al. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Mol Neurobiol. 2015.
6. Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion. 2015; 9(1):29-33

## 2. 学会発表

1. 佐藤 克也、高月英恵、新竜一郎、西田 教行:異常型プリオン蛋白試験管内増幅法と バイオマーカーを用いたプリオン病の髄液診断法. [演者] 第56回日本神経学会学術大会、新潟市、5月20日～

23日、口演発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

表 1. 650 症例の内訳

#### 650症例の内訳

・プリオン病患者は220症例 (probable cases)		
・ 孤発性プリオン病	190	症例
・ 遺伝性プリオン病	29	症例
・ 獲得性プリオン病	1	症例
・ 非プリオン病は430症例		
・ 症候性てんかん	205	症例
・ VGKCを含めた自己免疫性脳炎・脳症	75	症例
・ アルツハイマー型認知症	15	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. 220 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	73.9 %	78.3 %	72.2 %



表 3. 220 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	
+	+	+	102 例
-	+	+	12 例
+	-	+	5 例
-	-	+	11 例
+	+	-	23 例
-	+	-	4 例
+	-	-	3 例
-	-	-	20 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	69.3 %	74.6 %	71.1 %

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	
+	+	+	63 例
-	+	+	7 例
+	-	+	3 例
-	-	+	8 例
+	+	-	12 例
-	+	-	3 例
+	-	-	1 例
-	-	-	17 例

## MRI の ASL 法追加に伴う CJD 診断能の変化について

研究分担者：原田 雅史、徳島大学病院放射線科

研究協力者：藤田 浩司、佐光 亘、梶 隆兒 徳島大学病院神経内科

宇山 直人、阿部 考志 徳島大学病院放射線科

浜口 毅、山田 正仁 金沢大学病院神経内科

佐々木真理 岩手医大医歯薬総合研究所

三條 伸夫 東京医科歯科大病院神経内科

高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター

水澤 英洋 国立精神神経医療研究センター病院

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 横浜市立大病院神経内科

坪井 義夫 福岡大学病院神経内科

雪竹 基弘 佐賀大学病院神経内科

村井 弘之 九州大学病院神経内科

阿部 康二 岡山大学病院神経内科

### 研究要旨

3Tesla では、脳灌流情報を評価する Arterial Spin Labeling (ASL) 画像を撮影することが可能であり、CJD の病変部位で血流低下が認められることがあることが知られている。ASL 法も併せて評価することにより CJD 診断能の向上が期待される。そこで、3Tesla による DWI 単独評価と DWI+ASL 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。その結果 3Tesla MRI における DWI 単独の診断精度にくらべて、ASL 法の追加によって改善は認めなかった。原因として ASL 法の追加により CJD 陽性症例を陰性と誤判定した件数が多いためと考えられた。ASL 法で血流低下を認めなくとも CJD を否定できないが、ASL 法で血流低下が認められる場合は CJD の可能性を考慮することが必要である。ASL 法の補助診断としての価値は CJD の否定診断ではなく、CJD 診断の拾い上げ感度向上にあると考えられた。

### A. 研究目的

3Tesla MRI は、1.5Tesla とくらべて S/N 比の向上が認められ、磁化率効果の上昇、T1 値の延長等の特徴があり、一般的に 3Tesla

MRI の画像の方が 1.5Tesla より診断能が高いと考えられる場合が多い。CJD 等のプリオン病の診断には拡散強調像 (DWI) における高信号の評価が重要であり、S/N 比のほかに

susceptibility artifact や画像のゆがみ等の問題も診断能に影響してくると考えられる。昨年我々は同一症例の 3Tesla と 1.5Tesla MRI を比較検討し、ROC 解析では両者の DWI での診断能には統計学的有意差を認めないことを報告した。特に神経内科医の診断の一致率は、3Tesla より 1.5Tesla の方が高い傾向を示した。3Tesla では、脳灌流情報を評価する ASL 法によって CJD の病変部位で血流低下が認めることがあることが知られている。ASL 法を併せて評価することにより CJD 診断能の向上が期待されるため、3Tesla による DWI 単独評価と DWI+ASL 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。

## B. 研究方法

東京医科歯科大学、金沢大学、美原記念病院、岩手医科大、徳島大学の 5 施設で収集された CJD10 症例、非プリオン病症例 3 例について三施設での多観察者による読影実験を行った。まず、3Tesla DWI (5mm) 単独と 3Tesla DWI に ASL 法を合わせた総合評価及び FLAIR 法の診断能の相違について ROC 解析にて評価し、ASL 法の評価を加えることによる各観察者の評価指標の変化の傾向について検討を行った。

### (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

図 1 に示すように ASL 法では DWI の高信号領域で信号低下を呈することが多い。

図 2 に DWI5mm 厚と DWI と ASL 法の総合診断及び FLAIR の診断能の ROC 解析結果を示す。

図 1 : 同一 CJD 症例の DWI と ASL 画像

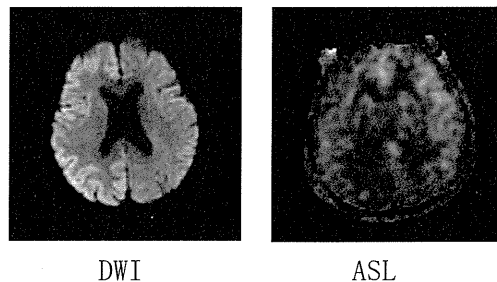
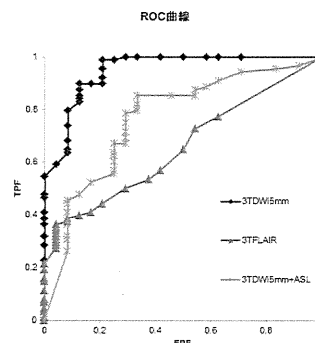


図 2 : 3TeslaDWI (5mm), DWI+ASL 法, FLAIR 法の診断能の ROC 解析



上記のように DWI 単独にくらべて ASL 法を追加することで診断能は低下する結果となった。ASL 法を追加することにより確信度 (0~1 に設定) が、0.2 以上変化した場合を有意として、診断能の変化について検討した結果を表 1 に示す。

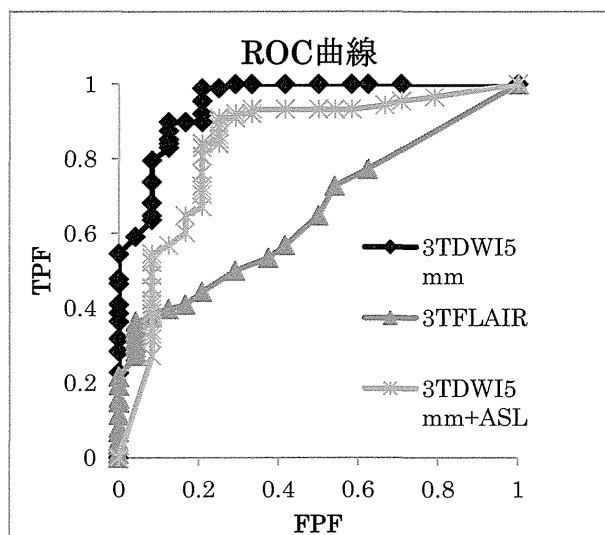
表 1: ASL 法追加による診断能の変化について

	診断陽性	診断陰性
読影陽性	42%	14% (偽陽性)
読影陰性	40% (偽陰性)	5%

上記の結果から ASL 法を追加することにより偽陰性の診断が多くなることが示唆された。そこで、CJD の否定には ASL 法の結果を用いないようにすると診断能は、下記図 3 のように向上した。

ASL 法で灌流低下を認めない場合でも CJD は否定できないことが示唆された。

図 3:CJD の否定に ASL 法を用いない場合の診断能の変化



#### D. 考察

以上の結果から、ASL 法を用いて CJD 疑い症例を診断する場合は下記に留意する必要があると考えられた。

1)ASL 法で灌流低下が認められない場合でも CJD を否定すべきではない。

2)DWI の異常領域に ASL 法で灌流低下を認めた場合には、CJD の可能性が上昇する。

3)DWI で異常領域を認めない部位に ASL 法による灌流低下が認められる場合には、特異性は低いが CJD の可能性も考慮する必要がある。

#### E. 結論

ASL 法を CJD 診断に用いる場合は、CJD の否定ではなく、拾い上げ感度の向上と他疾患との鑑別に利用すべきと考えられた。

#### [参考文献]

1) Fujita K, et al. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic

Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2012

2) Alsop DC, et al. recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications *Magn Reson Med* 73, 102-116, 2015

#### 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)原田雅史 プリオン病の脳画像診断 神経内科 印刷中

##### 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

## 過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査

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

過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器は3社から販売されていたが、1社以外の製品ではCJDに対応できるかの査読論文データが存在しないため不明確であった。一方、過酸化水素低温ガス滅菌器も2社から販売されており、1社製品についてはCJD不活化実験に関する査読論文データが存在しており、フランスでは組み合わせによりCJD対応滅菌システムとされていた。

将来2008GLの改定が求められているが、本研究班やCJDハイリスク手技を行う診療科のみならず、診療分野を網羅的に含めることや手術器械滅菌関連学会等を交えた対策検討会を構築することにより議論を深めることが必要であると考えた。

### A. 研究目的

これまで、CJDハイリスク手技におけるCJD二次感染予防対策をまとめた『プリオン病感染予防ガイドライン2008(2008GL)』<sup>1</sup>が上梓され、またCJDインシデント委員会が2011年に設置され、対策が執り行なわれてきた。その結果、プリオン病インシデント数が減少したとまでは言えないものの、術前にCJD診断がなされてからハイリスク手技が行われるケースは減少しており、一定の効果をあげていると考えることができる。

一方、2008GLの運用開始から既に7年が経過した。CJDインシデント現地調査の結果などから以下の課題を指摘できる。①ステラッド®（過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌）は緊急避難的な滅菌法であるが、通常滅菌法で対策可能なものがステラッド処理されている事例があること。②ステラッド®に供する滅菌器が耐用年限を迎えている中で、滅菌データが第三者的に検証されていないもの、あるいは2008GL策定後にはじめて上市された類似の滅菌方法（過酸化水素低温ガス滅菌）による滅

菌器が存在しており、理解の整理をする必要があること、この2点である。これらについて将来改定されるGL追記など検討を要するが、特に②が明確でない。平成27年4月にはある大学病院から日本脳神経外科学会あてに、最近販売されている過酸化水素低温ガス滅菌器がCJD対応滅菌として認め得るのかという公式見解を求めたという事案があったが同学会では解決できず、当研究班に見解を求めてきたということがあった。現在国内で入手可能な当該滅菌装置ならびに類似滅菌装置の販売実態を知ることが必要であると考え、今回調査を行った。

### B. 研究方法

2015年11月現在で市販されている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（プラズマあり滅菌器）、過酸化水素低温ガス滅菌器（プラズマなし滅菌器）の販売状況について、カタログ調査ならびに業者に対する聞き取り調査を行った。聞き取り調査は3社に対して行い、聞き取り時期は、2015年11月ジョンソン&ジョンソン（以下、JJ）社（ステラッド®；プラ

ズマあり)、2015年12月サクラ精機(以下サクラ)社(プラズマなし)、同年同月キャノンライフケアソリューション(以下キャノン)社(プラズマなし)であった。

また、過酸化水素低温ガス滅菌器(プラズマなし)について、これまでの文献調査を行った。

### (倫理面への配慮)

特段の倫理面の配慮を求められる項目はない。

## C. 研究結果

過酸化水素を用いた滅菌器は、2008GL策定時には1社からの販売であったものが、2016年1月現在5社から販売されていた。JJ社(2008GL策定当時から販売されている)のステラッド、およびエムエス社、メディア社の3社から販売されていた。「プラズマなし」はサクラ社およびキャノン社から販売されていた。各社とも数週類の販売があるが、一社あたりの製品は概ね同じ性能であった。しかし滅菌サイクルは各社とも違っている。Peer-reviewed論文の有無、過酸化水素濃度、濃縮過程の有無、などにも差異が見られた。以下、箇条書きに特徴を示す。

(プラズマあり)

JJ社、論文あり、59%、濃縮選択あり  
エムエス社、論文不明、50%、濃縮なし  
メディア社、論文不明、50%、濃縮なし

(プラズマなし)

サクラ社、論文あり、59%、濃縮なし  
キャノン社、論文不明、59%、濃縮選択あり

過酸化水素低温ガス滅菌について、渉猟しえた範囲では同一グループからの3論文が存在した<sup>2,3,4</sup>。

## D. 考察

2008GLに掲載されている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌法に供する滅菌器は、2008GL策定当時はJJ社のステラッド®しか販売がなく、その他の滅菌器については想定外であった。また、2008GLは過酸化水素低温ガス滅菌(プラズマなし)を規定していない、つまり過酸化水素低温ガス滅菌法はガイドライン遵守と見做されないが、2008GL第5章「プリオン不活化に関する実験結果と国際的見解」57ページ<sup>1</sup>には2つの論文<sup>2,3</sup>を引用しながら本法は組み合わせによりCJD対策に一定の有用性がある、という記載があり、論文<sup>3</sup>の実験結果を転記している。このことが、医療現場において若干の混乱を引き置きしているものと考えられる。

一方、現在までに入手し得たAgence nationale de securite du medicament et des produits de santeから発行されたフランス政府文書<sup>5</sup>をみると、フランスでは製品ごとにサイクル指定、あるいは組み合わせる洗浄剤などが決められている状況である。ここではステラッドNX®(JJ社)、ステラッド100NX®(JJ社)、VPRO-1®(サクラ社)、VPRO-Max®(サクラ社)であるが、概ね既出論文の結果に従って規定されるようである。このことは、将来のGL改定において、滅菌法をどのように記載するか、ということの参考になると考えられる。すなわち、同一滅菌法と命名されていても、滅菌サイクルが違いしかも論文により根拠が示されていない製品に対してどのように取り扱うか、一つの解決策となるからである。

## E. 結論

過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器は3社から販売されていたが、JJ社以外の製品ではCJDに対応できるかの査読論文データが存在しないため不明確であった。一方、過酸化水素低温ガス滅菌器も2社から販売されて

おり、1社製品については CJD 不活化実験に関する査読論文データが存在しており、フランスでは組み合わせにより CJD 対応滅菌システムとされていた。

将来 2008GL の改定が求められているが、本研究班や CJD ハイリスク手技を行う診療科のみならず、診療分野を網羅的に含めることや手術器械滅菌関連学会等を交えた対策検討会を構築することにより議論を深めることが必要であると考えた。

#### [参考文献]

1. 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. プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版) . 2008
2. Fichet GG. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *The Lancet (British edition)*. 2004;364:521-526
3. Fichet GG. Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilisation process. *The Journal of hospital infection*. 2007;67:278-286
4. McDonnell GG. Cleaning, disinfection and sterilization of surface prion contamination. *The Journal of hospital infection*. 2013;85:268-273
5. sante Andsdmedpd. Liste des produits inactivants totaux au regard du psp(nevember 2011), utilisables dans le cadre des procedures prevues par l'instruction dgs/r13/2011/449 du 1er decembre

2011. 2011

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

太組一朗, 三條伸夫, 高柳俊作, 斉藤延人, 水澤英洋. プリオン病の感染予防対策-インシデント事例対策を中心に-. 神経内科 2016: 84(3)掲載予定.

太組一朗. 人工硬膜.p1217. 南山堂 医学大辞典第 20 版. 2015 東京.

##### 2. 学会発表

太組一朗. プリオン病のインシデントと感染予防対策. 平成 27 年度 プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議. 20160205 東京都千代田区.

Takumi I, Saito N, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H. Incident cases and other issues on prion diseases in Japan. EuroCJD expert meeting, 20150918, Budapest, Hungary.

#### 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

## 平成 27 年度北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院

研究協力者：野中 道夫 北祐会神経内科病院

### 研究要旨

平成 27 年 1 月～12 月までの北海道地区における CJD サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD 16 名、CJD 否定例 10 名で遺伝性 CJD はみられなかった。弧発性 CJD の中で患者本人に病名告知を行った症例を経験し、神経学的所見や検査所見から認知機能が保たれている発症早期に CJD と診断される症例に患者本人への病名告知をどのように行っていくかを議論することが必要と思われる。

### A. 研究目的

北海道地区における Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）発症状況と感染予防の手がかりを得ることを目的に、同地区での CJD サーベイランス現況を報告する。

### B. 研究方法

北海道地区で特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学）、髄液マーカー検査（長崎大学）と感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）より CJD が疑われた症例のサーベイランスを行い、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

### （倫理面への配慮）

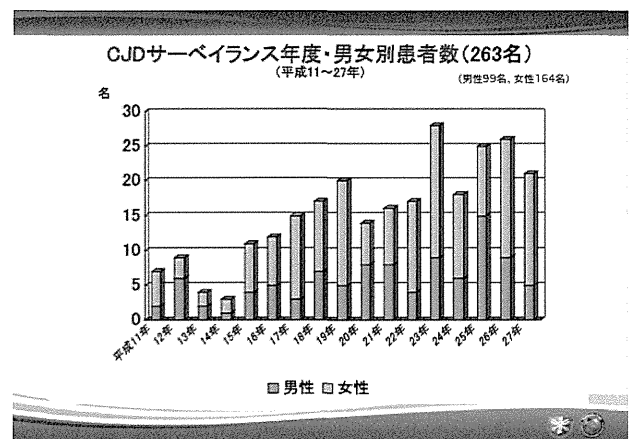
患者さんご本人とご家族に十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

### C. 研究結果

平成 27 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD 13 名（男性 4 名、女性 9 名、平均年齢 72.7±6.5 歳）と CJD 否定例 8 名（男性 1 名、女性 7 名、67.3±12.3 歳）であり、遺伝性 CJD はみられなかった。

弧発性 CJD の中で本人に病名告知を行った

症例を経験したので、ここに呈示する。



平成27年度CJDサーベイランス調査(21名)

	弧発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	13	0	8
男:女	4:9		1:7
平均年齢(歳)	72.7±6.5		67.3±12.3
			白質脳症 代謝性脳症 脂肪蓄積 レグラー-小体病 ハンチントン病 大脳皮質基底核変性症 アルツハイマー病

【症例】 85 歳、男性

【既往歴】 特記すべきことなし。



【家族歴】特記すべきことなし。

【現病歴】

約1ヵ月前に浮動感と左半身の違和感で発症し、発症約10日後に某脳神経外科病院神経内科を受診し、脳MRI異常を指摘された。この頃から左上肢のふるえが出現し、距離感がつかめない、左足の運びが悪い、左の口角から食事がこぼれるなどの症状がみられ、発症から約1ヶ月で当院受診、入院となった。

【神経学的所見】

意識清明、認知症、HDS-R 21/30、FAB 13/18がみられ、視覚障害、顔面を含む左半身の異常感覚と感覚低下、左上下肢及び体幹失調、左上肢動作時振戦、測定障害、左上下肢錐体路徴候とミオクローヌスを認めた。

【入院時検査所見】

血液検査では血算、一般生化学正常、髄液検査は細胞 1/mm mnl、蛋白 38mg/dl、14-3-3 蛋白陰性、髄液総タウ蛋白 369pm/ml と正常であった。脳MRIでは拡散強調画像、FLAIR 画像で右前頭葉、右側頭葉、両側後頭葉皮質に高信号を認めた(図1)。

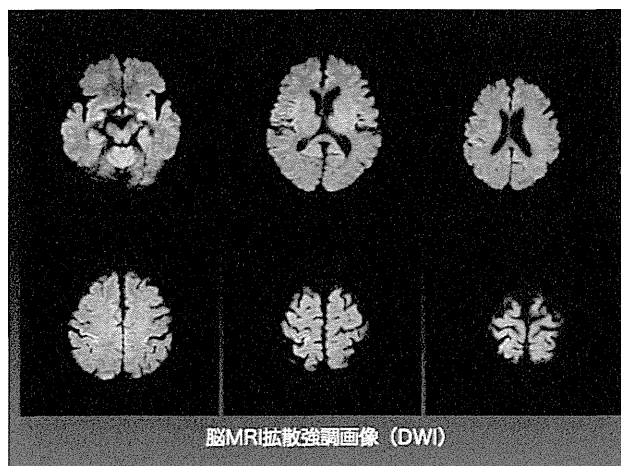


図1 脳MRI(拡散強調画像)

【入院後の経過】

血液検査：明らかな異常所見なし

髄液検査：蛋白 42 mg/dl, NSE 25.9 ng/ml,  
総タウ蛋白 1610

脳波：基礎波 9Hz. PSD なし

高次脳機能検査：HDS-R 21/30, MMSE 22/30,

RCPM 26/37

【入院経過】

妻と二人暮らしで子供なく、妻は抑うつを伴った認知症で加療中であり、信頼できる親戚もいないとのことであった。妻をキーパーソンとして病名告知を行うことは難しく、本人以外に告知をおこなう適切な者がいない状況であった。

患者ご本人に治療が難しい病気の可能性があることを説明し、本人の意志を確認したところ、自身への告知を強く希望したので、本人への告知を行うことを検討した。進行が急速であり、告知を認識することが病状早期に不可能になると考えられた。

患者本人の認知機能は正常でうつスケールも正常であったので、自己決定の5つの構成要素Loの基準を満たし得ると判断した。

入院9日目、浮動感と複視が増悪し、食欲低下のため、食事摂取困難となり、更衣も自力では困難となったため、妻、甥、甥の妻、信頼している友人が同席のうえ本人への病名告知を行った。

病名告知での本人の希望は、「延命治療は希望せず、苦しくないようにしてほしい」、「妻が今後困らないようにしてほしい」、「財産の処理、身辺整理をしたい」ことをあげられた。

入院10日目、友人の助力で、自宅、銀行などに外出し、身辺整理、財産整理などを行った。入院14日目、構語障害が進行。座位保持困難で失禁となった。妻の将来に関する事案を進めると共に、多職種で患者及び妻への心理ケア、サポートをおこなった。

その後、急速に症状は進行し、発症後2ヶ月、入院後1ヶ月目で意思疎通は困難となり、終日臥床の状態となり、脳波上 PSD を認めた。

入院67日目、肺炎を併発し治療を行ったが、呼吸苦と喘鳴が著明なためオピオイドを開始し、苦痛軽減を目標にケアを行った。

入院73日目、永眠された。苦痛なく、穏やかな最後で、家族も死を受け入れ、感謝の気持ち

を述べていた。

その後、院内にて多職種が参加して、事例検討による振り返りをおこなった。

## E. 結論

平成 27 年 1 月～12 月までの北海道地区における CJD サーベイランス状況を報告した。

CJD における患者本人への病名告知は、これまでほとんど行われていないが、脳 MRI 所見などより発症早期に CJD 診断が可能となり、診断時に認知機能が保たれている例を経験する可能性が指摘されている。柳村，下畑らは、2003 年から 2012 年に診断した症例 18 例を検討した。発症から脳 MRI DWI 異常を検出するまで中央値 1.5 ヶ月，診断確定まで中央値 2 ヶ月，発症後 2 ヶ月未満で 8 例が診断に至り，診断時の HDS-R 21 点以上が 4 例だったと報告し、病名告知は，家族，次いで本人の希望を確認して決定され，2 例に告知が行われた。

CJD 患者への病名告知で考慮すべきことは

1. 本人の意思決定能力が保たれているか
2. 家族が本人への病名告知を希望するか
3. 本人が病名をどの程度知りたいか
4. 病名告知を十分に受け止められる病前性格か
5. 病名告知は家族にとっても後悔のない選択となるか

呈示症例での病名告知は

1. 本人の意思決定能力は保たれており，病名告知への強い希望があり，告知を受け入れることが可能と判断したうえで告

知を行った。

2. 最初に誰に告知するべきかの議論があるが，本例では事前に家族に確認することは困難で最初から本人に告知した。
3. 限られた時間のなかで本人の希望をかなえ，財産管理を含めた身辺整理をおこない，終末期治療を自己選択した。
4. 多職種による患者および家族への心理ケアとサポートをおこない，後悔のない死を迎えられた。
5. 神経学的所見や検査所見から認知機能が保たれている発症早期に CJD と診断される症例に患者本人への病名告知をどのように行っていくかを議論することが必要と思われる。

## [参考文献]

- 1) 柳村文寛、下畑享良、他田正義、ほか：クロイツフェルト・ヤコブ病における病名告知、治療の検討、臨床神経 201：54：298-302
- 2) Lo B: Resolving ethical dilemmas – a guide for clinician. 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, p80- 88.

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科  
研究協力者：加藤 昌昭 総合南東北病院 神経内科

### 研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

【方法】2015年度（平成27年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2014年11月から2015年10月現在までの1年間で47例であった。内訳としては、青森県10例、秋田県4例、岩手県8例、宮城県8例、山形県5例、福島県12例であった。13例は他の疾患確定しプリオン病は否定された。それ以外がプリオン病（疑いを含む）の診断であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の例は180Val/Ile変異を伴う5例であった。本年度剖検数は0例であった。

【結語】東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考ええる。

### A. 研究目的

東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

### B. 研究方法

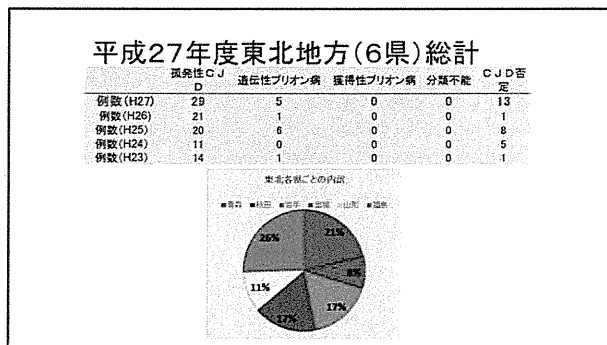
2015年度（平成27年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

### （倫理面への配慮）

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行い、患者、家族にサーベイランスに協力いただくことに関して書面にて同意を取得した。

### C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2014年11月から2015年10月現在までの1年間で47例であった。内訳とし

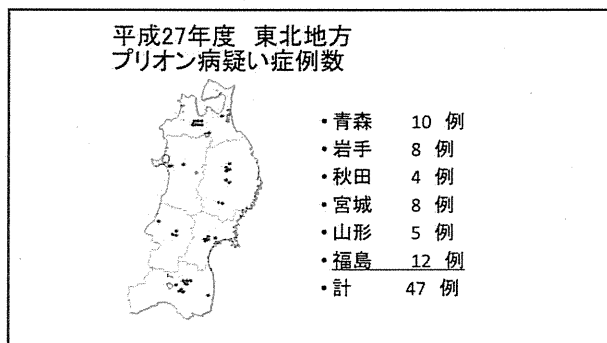


なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ては、青森県 10 例、秋田県 4 例、岩手県 8 例、宮城県 8 例、山形県 5 例、福島県 12 例であった。13 例は他の疾患診断確定しプリオン病は否定された。それ以外（34 例）がプリオン病（疑いを含む）の診断であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は180Val/Ile変異を伴う5例であった。本年度剖検数は0例であった。



#### E. 結論

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考えます。

#### 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