

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

研究分担者：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)
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
研究分担者：高柳 俊作：東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経外科分野
研究分担者：北本 哲之：東北大学大学院プリオン蛋白研究部門
研究分担者：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
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)
研究分担者：水澤 英洋：国立精神神経医療研究センター
研究分担者：児玉南海雄：福島県立医科大学脳神経外科学
研究分担者：斉藤 延人：東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経外科分野
研究分担者：横田 隆徳：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

研究要旨（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）

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了した。患者 11 名（男性 8 名、女性 3 名）のうち、10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全 3 例で、プリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。他院で白内障の手術を受けた例においては、重要な事項が保有可能性者や家族が理解していると言い難い部分があった。症例カルテ保存については今後も当該病院において管理してゆくこととなった。硬膜移植例の潜伏期間を考えると、11 年目以降もフォローアップを継続すべきと思われる。

（* 本研究は当該病院担当者との共同研究である）

A. 研究目的

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了したので、結果を報告する。

B. 研究方法

患者の内訳は男性 8 名、女性 3 名の合計 11 名で、来院可能な症例は来院していただき、サーベイランス委員と面接し、来院不可能な症例は電話による問い合わせを行った。各症例のカルテを確認し、外来受診時における訴え

とそれに対する医療機関の対応を確認した。すでに他院にて経過観察を受けている症例に関しても、来院可能な症例は来院面談・診察を行った。

(倫理面への配慮)

リスク保有可能性者のフォローに関しては、プリオン病サーベイランス事務局の設置されている施設にて倫理審査承認がされ、各個人から書面によるインフォームドコンセントを得た。個人情報には連結可能匿名化で厳重に管理している。

C. 研究結果

術後 10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全が 2 例、骨折後に寝たきりとなり肺炎による呼吸不全が 1 例であった。そのうち 2 例は術後 2 年以内に痙攣発作と認知機能の変動を認めていたがプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。10 年間に認めていた訴えとして、歩行時のふらつき(1 名)、頭痛(1 名：歩行時のふらつきと同一者)、複視(1 名)、もの忘れの悪化(1 名)、目が見えにくい(1 名：白内障にて手術を受けた)があった。他覚的な所見としては脳室の拡大(1 例)であった。1 例でももの忘れの悪化が認められ、精査の結果アルツハイマー病の発症が疑われた。連絡が取れない症例が 2 例あった。

D. 考察

病院側と症例の信頼関係はおおむね良好であり、電話による問い合わせに対しても協力的な症例が多かった。一方、問い合わせの電話が繋がらないなど、病院側のフォロー体制は十分であるとは、必ずしも言い切れない面

もあった。もの忘れの悪化を自覚していた症例は、当該病院への問い合わせはなく、こちらから連絡するまで診療を受けていなかった点は、今後の課題である。白内障の手術を受けた例においては、眼科医にリスク保有可能性であることを話してはならず、眼科医からの問い合わせも無かった。カルテ保存については今後も当該病院で可能であるとのことだが、症例のフォローを続けることは困難な部分がある可能性が示唆された。硬膜移植例では約 30 年の潜伏期間が報告されており、11 年目以降もフォローアップを継続すべきと思われる。

E. 結論

10 年間に 4 例の症例が死亡しており、残りの 6 例を含めて、プリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。

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. Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, **Nobuo Sanjo**, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
2. Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, **Nobuo Sanjo**, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.
3. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y.

McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, **Nobuo Sanjo**, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine*. In press.

4. **Nobuo Sanjo**, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Internal Medicine* 2015, in press

2.学会発表

1. 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳. V180I 変異遺伝性クロイツフェル

ト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015 年 5 月 21 日

2. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. *Prion* 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
3. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. *Prion* 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
4. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick

- Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
5. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid- β 42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
6. Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
7. Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
8. Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium). Kanazawa, Japan, September 4, 2015
- 9.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし