

201510109B

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26年度～27年度 総合研究報告書

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 26～27 年度 総合研究報告書

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<br>(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<br>ソースセンター・神経病理学研究 (高齢者ブレイン<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>態学 (神経内科学) 分野  | 講 師                     |     |
| (H26) | 武田 雅俊 | 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室   | 教 授                     |     |
| (H26) | 田村智英子 | 胎児クリニック   | 遺伝カウンセラー                |     |
|       | 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<br>神経内科<br>〒187-8551<br>東京都小平市小川東町4-1-1<br>TEL 042-341-2711<br>FAX 142-346-1762<br>E-mail tukamoto@ncnp.go.jp | 医 長                     |     |

# 目次

## 目次

|   |    |
|---|----|
| I. 総括研究報告   | 1  |
| 水澤 英洋 ( (国) 国立精神・神経医療研究センター病院)  |    |
| II. 分担研究報告  |    |
| 1. 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比                        | 7  |
| 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))   |    |
| 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   | 14 |
| 齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)   |    |
| 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  | 16 |
| 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)   | 22 |
| 中村 好一 (自治医科大学地域医療センター公衆衛生学)   |    |
| 5. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究   | 39 |
| 金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)  |    |
| 6. プリオン病サーベイランス病理コアとしての役割   | 44 |
| 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))   |    |
| 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 (髄液中の検査の世界統一化を目指して) | 49 |
| 佐藤 克也 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学)  |    |
| 8. MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いについて   | 54 |
| 原田 雅史 (徳島大学病院放射線科)  |    |
| 9. CJD 二次感染対策-2008GL 浸透の重要性と領域横断的 GL アップデートの必要性   | 58 |
| 太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)   |    |
| 10. 平成 26・27 年度北海道地区のサーベイランス状況について  | 62 |
| 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   | 65 |
| 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  | 67 |
| 西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科学)   |    |
| 13. E200K 変異でコドン 129MV 多型を有する遺伝性 CJD の臨床・病理   | 69 |
| 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. | プリオン病の医療連携に関する問題点と V180I-129M gCJD の SPECT 所見に関する検討   | 72  |
|     | 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)   |     |
| 15. | 平成 27 年度まで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   | 74  |
|     | 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  | 76  |
|     | 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. | Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (P102L) の臨床疫学的研究   | 79  |
|     | 村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院脳神経治療学)  |     |
| 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   | 82  |
|     | 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モルテングロビュール状態とプリオン病の予防   | 85  |
|     | 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)   |     |
| 20. | Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異) の臨床・病理像、および<br>2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー        | 89  |
|     | 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)  |     |
| 21. | 他院で M232R の診断がたった 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で高信号を認めた 62 歳女性症例<br>および、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 | 97  |
|     | 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  | 99  |
|     |   |     |
| Ⅳ.  | 平成26年度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<br>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                    | 115 |
|     | 平成27年度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<br>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                    | 118 |
|     |   |     |
| Ⅴ.  | 平成26年度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  | 121 |
|     | 平成 27 年度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  | 133 |
|     |   |     |
| Ⅵ.  | プリオン病サーベイランス調査資料  | 143 |
|     |   |     |
| Ⅶ.  | プリオン病インシデント調査資料   | 165 |

# I . 総括研究報告

## 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

研究課題名：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：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター病院

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       |
| 齊藤 延人 | 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学           |
| 北本 哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学            |
| 中村 好一 | 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学           |
| 金谷 泰宏 | 国立保健医療科学院健康危機管理部              |
| 村山 繁雄 | 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 |
| 佐藤 克也 | 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  |
| 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       |
| 太組 一朗 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科             |
| 森若 文雄 | 医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科          |
| 青木 正志 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学            |
| 西澤 正豊 | 新潟大学脳研究所神経内科学                 |
| 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     |
| 犬塚 貴  | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学         |
| 望月 秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科神経内科             |
| 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        |
| 村井 弘之 | 九州大学大学院医学研究院神経内科学             |
| 古賀 雄一 | 大阪大学大学院工学研究科極限生命工学            |
| 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     |
| 塚本 忠  | 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科         |
| 武田雅俊  | 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室（平成26年度）   |
| 田村智英子 | 胎児クリニック東京・FMC東京クリニック（平成26年度）  |

## 研究要旨

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新規インシデント事例がなく、プリオン病における滅菌の必要性が理解されつつあることが推測された。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、昨年引き続き、超高熱でも作用する金属要求性の低い好熱プロテアーゼの使用には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを明らかにし、V2 プリオンの消毒・滅菌法の研究も順調に進められている。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・神経内科標榜医療機関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MR I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、プリオン病の認知度が向上し、新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などによると考えた。金谷研究分担者は厚生労働省・特性疾患調査解析システムのデータを用いて、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あることを指摘した。また、平成27年度においては、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。森若研究分担者は北海道地区において経験した着衣失行を呈したMM2CJD症例を報告した。さらに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、近畿の他の地方より大阪府にプリオン病関連疾患の報告数が多いのは人口数の多さによるとの解析結果を発表した。安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26年度に新規インシデント事例が1件、また平成27年度にも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、MM2皮質型ではRT-QUIC法の検出感度が最も高いことを報告した。原田研究分担者は1.5TeslaMRIと3TeslaMRIの比較検討を行い3TeslaにおけるMRI DWIの診断精度は1.5Teslaとほぼ同等であることを報告した。また、脳灌流を表すASLの追加によって総合診断能は低下する傾向にあり、これは偽陰性と判断される症例数が増加することが主な原因であることを示した。太組研究分担者は脳波のデータベース、特にデジタル脳波データの解析の蓄積の重要性について報告し、さらに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、病理学的にプラークが出現する硬膜移植後CJDは、VV2のCJDに汚染された硬膜により生じた可能性が高いことを感染実験の結果から報告した。田村研究分担者は、遺伝子研究の倫理的問題について、DTC(Direct to Consumer)型の遺伝子解析サービス企業の米国での現状、遺伝性アルツハイマー病研究DIANでの倫理的配慮について報告した。三條研究分担者は、P105L変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群(GSS)の臨床像についてサーベイランスの情報をもとに報告し、P105L変異では、錐体外路徴候が高頻度で見られることを報告した。村井研究分担者は、九州地方の遺伝性プリオン病の疫学的検討を行い、102変異が九州、特に福岡・佐賀・鹿児島に多いこととその臨床的特徴を報告した。田中研究分担者は、E200K変異、129MV多型を持つ症例の臨床・病理像を報告し、129MV多型を持つことで経過が緩徐である可能性を報告した。塚本研究分担者は、M232R変異129MV多型を持つ症例について、経過が緩徐で認知症がほとんどなく、小脳症状のみである非典型的臨床像を報告したほか、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、書字障害で発症したプリオン病症例について解析し、SPECTで左側頭葉下部の血流低下が症状を説明している可能性を提示した。また、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、血管障害性認知症患者に急速な認知症が合併し、頭部MRIによってCJDの続発が疑われた症例を発表し、今後の同様な症例の増加に対して注意を喚起した。西澤研究分担者は、前頭

側頭型認知症を疑われた患者に、頭部 MRI DWI で高信号、髄液 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白の増加を認め、sCJD と診断することができた症例を報告した。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<sup>Sc</sup> の不活能の定量的評価を行った。桑田研究分担者は、プリオン蛋白が pH2.0 という酸性下でモルテングロビュール状態をとる(A 状態)ことが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、平成26年度、27年度においては、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26年度は新規インシデント可能性事案が4件であり、この内1件はMM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他の3件は検討の結果インシデント事例とならなかった。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件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、5月のPrion2014(イタリア・トリエステ)や7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2014(韓国済州島)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。平成27年度はPrion2015(米国・フォートコリンズ)や金沢市で開かれたAPSPRの学術会議の後援・研究協力を行った。また平成28年5月に東京で開催される国際会議PRION2016/APPS2016の準備を進めている。

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。

## Ⅱ. 分担研究報告

## 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 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）     |
| 中村 桂子       | 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）     |
| 佐村木美晴       | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）     |
| 野崎 一朗       | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）     |
| 能登谷晶子       | 金沢大学医学保健研究域保健学系             |
| 池田 芳久       | 独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科        |
| 中村 好一       | 自治医科大学地域医療研究センター公衆衛生学部門     |
| 北本 哲之       | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野        |
| 水澤 英洋       | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 |

### 研究要旨（書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比）

プリオン病では非典型的な症候で発症する症例があり、2014 年度には漢字の書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）を呈示し、非典型的な症候で発症するプリオン病の特徴を検討した。漢字の書字障害で発症した症例では、頭部 MRI では比較的広範囲に拡散強調画像（DWI）での高信号が認められたが、脳血流 SPECT の所見は比較的限局しており、大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられた。

書字障害で発症したサーベイランス症例の解析では、sCJD の 18 例中 5 例が疑い例であり、書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった。以上の結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

プリオン病では頭部 MRI の DWI 高信号が診断に有用であるが、その病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には、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について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行った。症例は死亡時 71 歳で、全経過は 11 ヶ月であった。病理所見および DWI 高信号を半定量的に評価したが、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP<sup>Sc</sup> の沈着の程度との関連は明らかではなかった。今後は定量的な解析を行う予定である。

## A. 研究目的（項目タイトル 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比）

プリオン病では進行性の認知機能障害、精神症状、視覚症状、小脳失調や錐体外路/錐体路徴候で発症することが多いが、比較的緩徐に進行する病型では失語などの大脳皮質症状で発症する場合がある。2014 年度には書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）を経験し<sup>1)</sup>、非典型的に発症するプリオン病の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

また、プリオン病では頭部 MRI の拡散強調画像（DWI）が早期診断に有用であるが、DWI における高信号の病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には剖検前日に頭部 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を目的に研究を行った。

## B. 研究方法

2014 年度には書字障害で発症したプリオン病の自験例（症例 1）を呈示し、「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よる検討の結果、疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象として、書字障害で発症した症例の解析を行った。

2015 年度には死亡時 71 歳で、全経過 11 ヶ月の女性例（症例 2）について、死亡前日に行われた頭部 MRI 所見と病理学的な所見との関連について検討した。病理所見と DWI 所見の解析に関して、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、異常プリオン蛋白（PrP<sup>Sc</sup>）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

症例 1<sup>1)</sup>：59 歳の女性、右手利き。字が書けないことを主訴に受診。2 ヶ月前より漢字が思い浮かばず、辞書を見ても間違ふようになった。1 ヶ月前からはドアの開け方がわからなくなった。入院時、書字障害（漢字、平仮名）、手指の失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害を認めた。下顎および四肢腱反射亢進や下肢病的反射を認めたが、その他の症候に明らかな異常は認めなかった。WAIS-III では FIQ 69、VIQ 76、PIQ 67 で、SLTA では漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていたが、かなやカタカナの書字や書き取りは比較的保たれ、音読、復唱、言語理解や模写も保たれていた。頭部 MRI の DWI で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号

を認めた。脳血流 SPECT では両側後頭葉に加えて、左側頭葉下部の血流低下が認められた。脳波は正常であったが、髄液総 tau、14-3-3 蛋白は軽度上昇していた。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子に変異はなくコドン 129 多型は Met/Met であった。WHO 診断基準では possible も満たさないが、緩徐進行性の症状と画像所見から sCJD と診断し、MM2 皮質型が疑われた。

サーベイランス症例の解析：2014 年 9 月までにプリオン病と診断された症例は 2412 例であった。そのうち 2121 例 (88%) で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は 23 例 (1%) であった。内訳は sCJD 18 例、変異型 CJD 1 例、家族性 CJD 3 例 (V180I 変異 1 例、M232R 変異 1 例)、P102L 変異を持つ Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病が 1 例であった。

sCJD のみの解析では、確実例 2 例 (MM1 のみ)、ほぼ確実例 11 例、疑い例 5 例だった。発症時年齢の中央値は 71 歳 (50-81)。遺伝子検査は 13 例で行われ、全例でコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。経過中に認められた臨床症候について、書字障害以外で初発した sCJD 1827 例との検討では、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なかった (17% vs 42%,  $P = 0.017$ )。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状や精神症状に両群間で有意差はなかった。また、頭部 MRI での高信号を認めた割合に有意差はなかったが、脳波での PSD の有無については書字障害で発症した群で有意に少なかった (72% vs 84%,  $P = 0.024$ )。

症例 2：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。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。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。光頭では大脳皮質、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ーシスがみられ、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<sup>Sc</sup> 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<sup>Sc</sup> 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<sup>Sc</sup> 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<sup>Sc</sup> 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

漢字の書字障害で発症した症例 1 では、頭部 MRI の DWI で大脳皮質の頭頂葉から側頭葉、後頭葉に広範囲に大脳皮質の異常信号が認められた。脳血流シンチにて両側後頭葉の血流低下に加えて、左後頭側頭部の血流低下が明らかであり、書字障害の責任領域と一致していた。DWI ではより広範囲に異常信号が認められており、脳血流シンチは MRI の異常信号よりも鋭敏に神経細胞の機能障害を反映していると考えられた。

サーベイランス症例の解析では、書字障害で発症した sCJD 18 例中 5 例が疑い例であった。MM2 皮質型の sCJD では、臨床診断において WHO 診断基準の probable を満たさないことが多い<sup>2)</sup>。書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

DWI 高信号の起源について、これまでに

vacuole の密度、vacuole の形態、グリオースの程度や PrP<sup>Sc</sup> 沈着量との関連が報告されている<sup>3), 4), 5)</sup>。症例 2 における半定量的評価では、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP<sup>Sc</sup> 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<sup>Sc</sup> 沈着の程度は一定でなく、vacuole の量や種類、PrP<sup>Sc</sup> 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

大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。また、書字障害で発症した sCJD 例は、その他の症候で発症した症例と比較して、経過中に視覚症状を呈することが少なく、PSD の陽性率が有意に低い。

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 型の検討では、vacuoles や PrP<sup>Sc</sup> 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 やグリオース、PrP<sup>Sc</sup> 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) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J*



*Med Case Rep* 2014;8:269.

- 2) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-648.
- 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) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:269.
- 2) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 2014;8:336-338.
- 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown

P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 2015;89:3939-3946.

- 4) 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* 2015;25:8-14.
- 5) 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.
- 6) 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)
- 7) 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)

### 2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh

- K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. PRION2014, Trieste, May 27-30, 2014.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
  - 3) 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 features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
  - 4) 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.
  - 5) 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 T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
  - 6) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid  $\beta$ 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
  - 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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 26 年は新規インシデント可能性事案が 4 件あった。この内 1 件は MM2C 型疑いの possible CJD の症例で、現地調査を行い 12 例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他、インシデント事例とならなかった案件が 3 件あった。いずれもハイリスク手技ではないと判断された。この内 1 例は歯科の口腔ケアを受けた患者さんが CJD である事が判明した例で、基本的には CJD インシデントの事例ではないが、念のため、vCJD の除外診断を待つこととなった。

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。現地調査の結果、アルカリ洗浄剤・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