

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名である。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。

さらに、3TeslaでASL法を施行できた12症例については、5mm厚DWI所見にASL法を含めて総合診断した結果について、DWI単独の診断結果と比較検討した。

(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。

表1: 観察者間の信頼性評価(一致性)

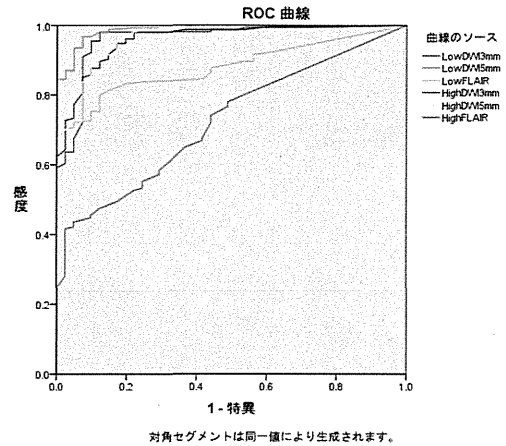
	1.5TDWI3mm	1.5TDWI5mm	1.5TFLAIR	3TDWI3mm	3TDWI5mm	3TFLAIR
Neurologist	0.913	0.945	0.948	0.924	0.940	0.919
Radiologist	0.926	0.970	0.919	0.966	0.963	0.922
ALL	0.954	0.973	0.966	0.964	0.967	0.954

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)。

総合的な診断能は、図1にROC解析で示す。1.5TeslaDWIと3TeslaDWI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)



部位毎の評価では、図2~4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。

図2: 大脳皮質の診断能

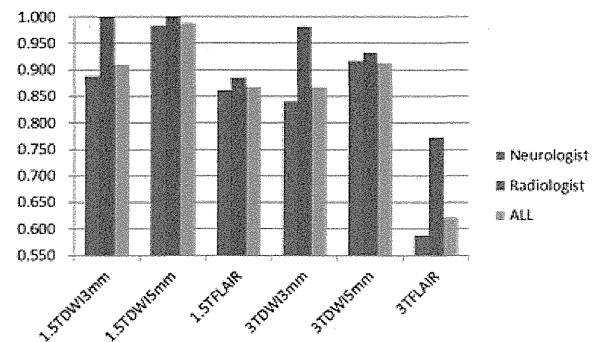


図3: 線条体の診断能

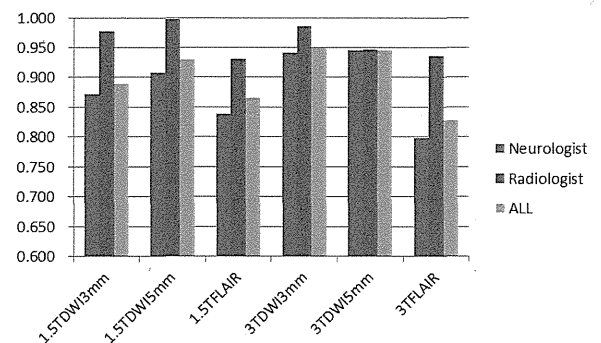
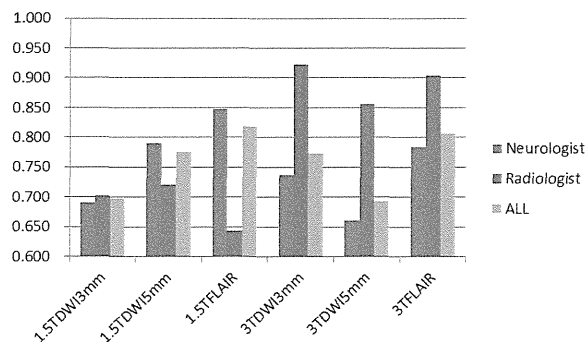


図4：視床の診断能



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5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5：同一CJD症例のDWIとASL画像

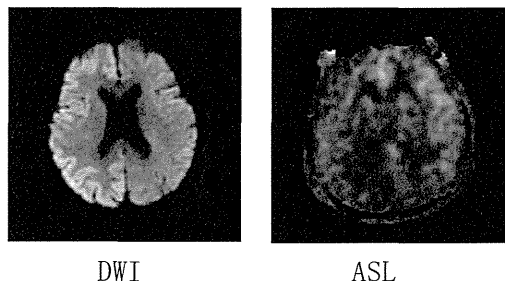
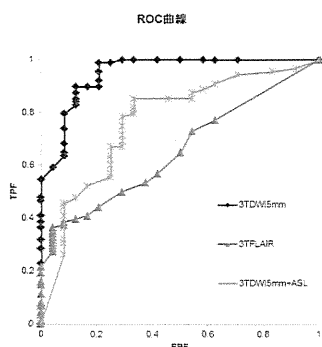


図6にDWI5mm厚とDWIとASL法の総合診断及びFLAIRの診断能のROC解析結果を示す。

図6：3TeslaDWI(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)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2に示す。

表2: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。

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である可能性は否定できない。

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、特異性は低いですがCJDの可能性も考慮する必要がある。

また、3TeslaのFLAIR画像による診断能の低下については、磁場上昇に伴う縦緩和時間の延長によって、縦磁化の影響がFLAIR画像のコントラストに影響するためと考えられた。

E. 結論

3Teslaと1.5TeslaとのDWIにおけるCJD診断能はほぼ同等であると考えられたが、FLAIRは3Teslaで有意に診断能が低下すると考えられた。ASL法をCJD診断に用いる場合には、灌流低下を認めない場合でもCJDを否

定できないことに留意すべきと考えられる。

なし

[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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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-

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 2008GL）が上梓されて既に 7 年が経過した。CJD サーベイランス参加・CJD インシデント事例の現地調査等を行い、脳波データーの取り扱いを含めて GL 浸透に必要な要素を検討した。形成外科領域学会で 2008GL 紹介を行ったが、あまりに浸透していないことが判明した。また、2008GL ではバリデーションされていない新しい滅菌器や海外では CJD 対応とされている滅菌器の国内販売の実態が確認された。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)』¹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。2008GL 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。これまでの経過から、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。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。

一方、2008GL の運用開始から既に 7 年が経過した。ハイリスク手技を行う可能性がある形成外科領域ではどのように 2008GL を取り扱っているか、啓発の必要性検討の要ありと考えた。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、滅菌データーが第 3 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

【方法：脳波データー検討】

CJD サーベイランスに参加し、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。

【方法：形成外科領域での演題発表】

日本頭蓋顎顔面外科学会にて、パネルディスカッション形式で2008GLを取り上げて発表した。

【方法：過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査】

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）

CJD サーベイランス・インシデント事例検討ともに、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、2008GLの理解を進める一層の余地があると考えられた。

【結果：過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査】

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^{2,3,4}。

D. 考察

CJD 診断における脳波検査の位置づけは極めて重要である。脳波検査記録用紙や検査所見はしばしば判定の対象となっており、10秒間の脳波検査記録用紙コピーが1枚あるだけでPSDの有無が視認され、診断をより確実なものとしてきた。PSDは画一的でなく徐波化した脳波所見が将来PSDに移行する、というものがある一方、過去にはPSD様所見を有する患者においてもCJDが否定される症例も少なからずあり、客観性をもった真のPSDとは何かを追求する余地がある。また、個々のCJD患者では日内変動があるのか或いはどのような臨床状態でPSDが消失していくのか、通常周波数外の高周波信号などデジタル信号解析で判定できる点はないのか、その上での脳波所見と遺伝子多型との関連は何か、など、解決されるべき問題点も存在すると考えられた。2008GLに関する演題発表(形成外科領域)では、2008GLに対する関心を高める一層の余地があるものとの印象をもった。

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¹には2つの論文^{2,3}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³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⁵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

CJDサーベイランスにおいても、今後の脳波データ蓄積にはデジタル化データを収集することによる検討が、より正確な診断への蓄積になると考えられた。

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

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

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.

Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012.

Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. *J Epidemiol*. 2015 Jan 5;25(1):8-14.

太組一朗, 斉藤延人, 山田正仁, 中村好一, 森田明夫. I 周術期における医療安全 器機の洗浄・滅菌 p9-17 In 脳神経外科 周術期管理のすべて 第4版 (編) 松谷雅生, 田村晃, 藤巻高光, 森田明夫. 2014年メジカルビュー社 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.

太組一朗, 森田明夫, 寺本 明, 百束比古, 秋元正宇. 頭蓋変形・頭蓋底変形をここまで治す. PD II-1 整容脳神経外科の取り組み. 2014年11月7日 第32回日本頭蓋顎顔面外科学会, 大阪. (CJD 二次感染対策を概説した)

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

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

研究分担者：森若 文雄

北祐会神経内科病院

研究協力者：濱田 晋輔、野中 道夫

北祐会神経内科病院

研究要旨

平成 26 年 1 月～平成 27 年 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 45 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD 24 名、遺伝性 CJD 4 名と CJD 否定例 17 名であった。遺伝性 CJD は家系内発症 180 変異例を含めた V180I 変異例 3 名、GSS 1 例であった。弧発性 CJD 24 名のうち、4 名が皮質型 CJD（MM2C）と考えられ、着衣失行を主症状とした 1 例を報告した。また、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 26 年 1 月～平成 27 年 12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 45 名のサーベイランスを実施した（図 1）。

サーベイランスを実施した 45 名のうち、弧発性 CJD 24 名（男性 9 名、女性 16 名、平均年

CJDサーベイランス年度・男女別患者数(263名)

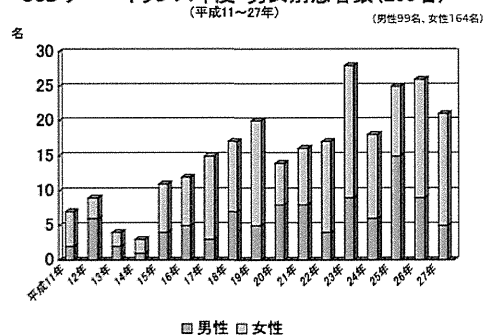


図 1 北海道地区での CJD サーベイランス調査

齢 72.2±8.0 歳）で 4 名が皮質型 CJD（MM2C）と考えられ、1 名は着衣失行を主症状とした。また、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対し、患者本人への病名告知を行うことを経験し、今後、CJD 患者本人にどのように病名告知を行っていくかを議論することが必要と

思われた。

遺伝性 CJD 4 名 (男女性 4 名、180 変異 3 名(78.3±12.0 歳)と GSS 1 名、40 歳で、180 変異例の 1 例は家系内発症例であった。

CJD 否定例 17 名 (男性 4 名、女性 13 名、66.2±17.5 歳) で最終診断名はてんかん重積、白質脳症、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、うつ病等であった (表 1)。

	孤発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	24	4	17
男:女	9:16	0:4	4:7
平均年齢(歳)	72.2±8.0		66.2±17.5
		180変異 180変異 180変異(家系例) GSS	白質脳症 代謝性脳症 脂肪萎縮 レビー小体病 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

表 1 平成 26 年、27 年度サーベイランス調査内訳

ここで家系内発症例を呈示する。

【家系内発症 V180I 変異例】

【症 例】79 歳、女性例。家族歴に兄 90 歳が平成 24 年 10 月失行、失語症を発症し、プリオン蛋白遺伝子検査で V180I 変異を認められ、サーベイランス No.3967 として登録し、現在、在宅療養中であった(図 2)。

【現病歴】平成 25 年 11 月より失語症を呈し、脳 MRI 拡散強調画像で大脳皮質に高信号域を呈し、脳脊髄液検査では蛋白 63.2mg/dl、細胞 1/3、14-3-3 蛋白 4,045 μg/dl と陽性、総タウ 2,400pg/ml と増加し、プリオン蛋白遺伝子検査ではコドン 129 多型は MM/GG、遺伝子変異 V180I を認めた。

脳 MRI では拡散強調画像、FLAIR 画像で大脳皮質に高信号を認めた (図 3)。脳波検査では徐波、周期性同期性放電(PSD)を認めなかった。本邦での V180I-MM139 例と家系内発症例とは臨床的な相違はみられなかった (表 2)。

症例の兄：91歳 (サーベイランスNo 2967) :
近時記憶障害、失語、失行、失認

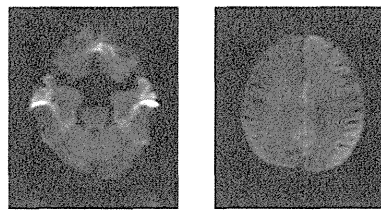
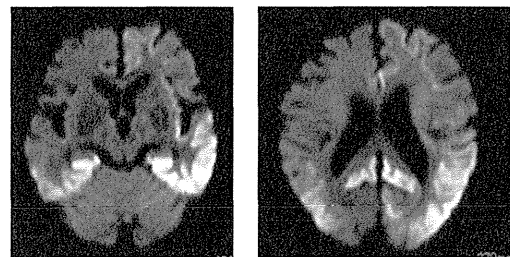


図 2 家系内発症 V180I 変異例の兄：脳 MRI

症例：78歳、女性 (サーベイランスNo 4696) :
見当識障害、失書、失算、構成交行、失語 (発症3ヵ月時の脳MRI)



(市立函館病院 橋山俊幸先生のご好意)

図 3 家系内発症 V180I 変異例の妹：脳 MRI

例数	V180I-MM*	家系内発症例 (千葉)**		家系内発症例 (北海道)	
		姉妹	姉妹	男性	女性
男:女	58:81	女性	女性	男性	女性
年齢	77.3±6.8歳	70代前半	70代前半	91歳	78歳
認知症	100%	(+)	(+)	(+)	(+)
ミオクロームス	35.4%	(-)	(-)	(-)	(-)
視覚異常	9.2%	(+)	(+)	(-)	(-)
小脳症状	33.6%	(-)	(-)	(?)	(-)
無言無動状態	54%	発症1ヵ月日自立	3年半で良床状態	2年2ヵ月で家族	発症1年日自可
脳MRI高信号域	100%	(+)	(+)	(+)	(+)
脳波上PSD陽性	7.6%	(-)	(-)	(-)	(+)
髄液14-3-3陽性	86.8%			未検	(+)

* Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al BMJ 2014
** 臨床神経学 31:387,2011

表 2 本邦における V180I-MM 変異例と家系内発症例

D. 考察

平成 26 年、27 年度の北海道地区での CJD サーベイランスでは、孤発性 CJD 24 名、遺伝性 CJD 4 名が発症していた。遺伝性 CJD のうち、家系内発症の兄、妹の V180I 変異例を調査した。

平成 11 年から 27 年までの 17 年間の間に北海道地区では 195 名の CJD 患者が認められた (表 3)。

全国平均と比較し、病型別では硬膜移植後の獲得性 CJD が多くみられたが、全国と同一の病型別頻度を示した (表 4)。

	孤発性CJD (147名)	硬膜移植後 CJD (14名)	遺伝性CJD(34名)			
			GSS	FFI	180変異	232変異
例数	147	14	3	1	16	4
男:女	59:88	6:7	2:1	1:0	1:15	2:2
%	75.4%	7.1%	17.5%			
平均年齢(歳)	70.0±10.4 (35~90)	56.2±15.9 (19~72)	72.2±10.7			
			60.6±5.0 (50~66)	47	78.1±5.9 (69~89)	67.0±9.7 (60~81)
無動性無言 までの期間 (月)	1.7±2.6ヵ月 (1~7ヵ月) (81名)	3.5±2.4ヵ月 (1~8ヵ月) (11名)				
死亡までの 期間(月)	13.7±14.8 (1~69ヵ月) (36名)	26.3ヵ月 (5~93ヵ月) (7名)				
硬膜移植から 発症までの期 間(年)		14.2±3.7年 (9~30年)				

表 3 平成 11 年から 27 年までの北海道地区における CJD195 例の内訳

北海道地区のCJD195名と全国2,394名との比較

	孤発性CJD	硬膜移植後CJD	変異型CJD	遺伝性CJD
北海道地区 (195名)	147例(75.4%) 70.0±10.4歳	14例(7.1%) 56.2±15.9歳		34例(17.5%) 72.2±10.7歳
全国* (2,394名)	1,836例(76.7%) 69.0±9.9歳	85例(3.6%) 57.4±16.0歳	1例 48歳	465例(19.4%) 71.5±11.3歳

表 4 北海道地区と全国との比較

E. 結論

平成 26 年 1 月~27 年 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 45 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD24 名、遺伝性 CJD 4 名と CJD 否定例 17 名であった。

[参考文献]

- 1) Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene, *BMJ Open* 2014;4(5):e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.
- 2) 磯瀬沙希里、金井数明、渋谷和幹、ほか：PRNPV180I 変異を有した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 家系、*臨床神経学* 2011 ; 51 ; 387
- 3) 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

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¹⁾

研究協力者：加藤 昌昭¹⁾²⁾

所属： 1)東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態講座 神経内科

2)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26年度）および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うけた症例は、2013年11月から2015年10月現在までの2年間で70例であった。内訳としては、青森県15例、秋田県6例、岩手県12例、宮城県14例、山形県6例、福島県17例であった。そのうち14例は他の疾患が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6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られる。

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

2014年度（平成26年度）から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。

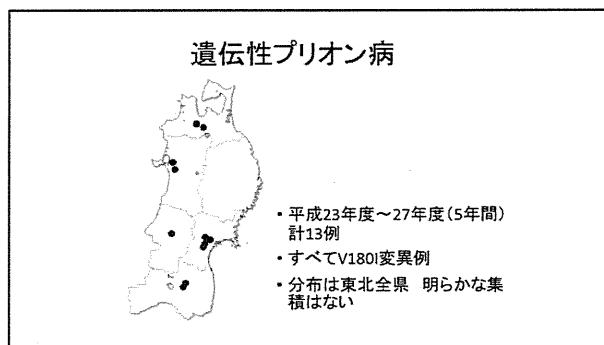
（倫理面への配慮）

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うけた症例は、2013年11月から2015年10月現在までの2年間で70例であった。内訳としては、青森県15例、秋田県6例、岩手県12例、宮城県14例、山形県6例、福島県17例であった。そのうち14例は他の疾患が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6例であった。本年度剖検数は0例であった。



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

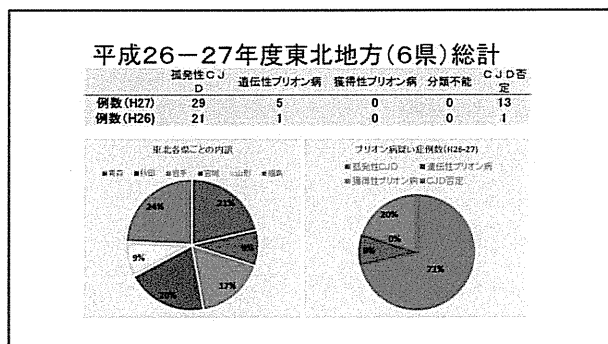
なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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。

プリオン病発症率は東北6県人口約1000万人とすると、年間発症率は約0.25人/10万人/年であり、以前（平成24年-25年；0.13人/10万人/年）よりもこの2年間では増加傾向を示した。

遺伝性プリオン病はすべてがV180I変異例であり、東北全域から発症を認めた。明らかな地域集積は認められなかった。

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。

新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究協力者：春日 健作 同遺伝子機能解析学分野

研究要旨

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し、サーベイランス委員会に報告するとともに、特異な経過等を呈した例は個々に発表・報告を行う。

A. 研究目的

新潟・群馬・長野3県におけるプリオン病の発生状況(人口に対する発症頻度、孤発性・遺伝性・獲得性の割合)が、本邦の他ブロックと比べ特徴があるか、あるいは前年度以前と比べ変化があるかを確認する。

B. 研究方法

新潟・群馬・長野3県からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象とし、主治医に症例情報を確認し発生状況を把握するとともに、特に経過を呈する症例に関しては個別により詳細な臨床情報を確認する。

(倫理面への配慮)

本研究において、対象症例のプライバシーの保護に関する規則は遵守されており、また情報開示に関し当施設所定の様式に基づいた同意を取得している。

C. 研究結果

平成26、27年度(平成28年1月25日現在)は新潟・群馬・長野3県においてサーベイランス委員会からの調査依頼は40例であり、

うち25例の臨床情報が確認できた(15例は情報未回収のため引き続き調査中)。さらにこれまでのサーベイランスにおいて情報が未回収であった症例を再調査することにより11例の臨床情報が確認できた。

これら36例のうち、27例が平成26年9月、2月および平成27年9月のサーベイランス委員会で検討を経て、孤発性CJD probableとされたものが10例、possibleとされたものが4例、遺伝性CJD probableが3例であり、9例はCJDは否定的と考えられ、1例は診断不明であった。残る9例は平成28年2月のサーベイランス委員会で検討予定であるが、うち1例は硬膜移植後の発症であり獲得性CJDと考えられる。

D. 考察

平成26年、27年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況については、平成27年2月のサーベイランス委員会での検討を待ち結論づける必要があるが、1例は硬膜移植による獲得性CJDの可能性がある。

E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患であることから、引き続き新潟・群馬・長野3県における発生状況を監視する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

Kasuga K, Takeuchi R, Takahashi T, Matsubara N, Koike R, Yokoseki A, Nishizawa M. Multifocal hits for propagation of prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurol

Neuroimmunol
2014;2(1):e53

Neuroinflamm.

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

特記事項なし

E200K 変異でコドン 129MV 多型を有する遺伝性 CJD の臨床・病理

研究分担者：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：工藤洋祐 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科

研究協力者：児矢野繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：岸田日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科

研究要旨

E200K 変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（gCJD-E200K）では、通常の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）MM1 と同様の典型的な進行性認知症の経過を呈する。E200K 変異 CJD の中で 129MV 多型を有する 2 症例では、いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性 CJD MV2 型に類似していた。さらに 1 剖検例では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、神経細胞脱落は軽度だった。小脳も顆粒細胞層の神経細胞数の減少は軽微で、Kuru 斑を認めずアミロイド斑が散見されるのみだった。脳組織の Western blot では type intermediate + type 2 が検出された。

A. 研究目的

本邦ではこれまで報告のない E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（genetic CJD）の 2 症例で臨床的な特徴を、1 剖検例で神経病理的な特徴を明らかにする。

B. 研究方法

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する genetic CJD の臨床歴、画像所見、病理所見などをサーベイランスで 3 県（神奈川、静岡、山梨）から報告された E200K 変異とコドン 129MM 多型の症例と比較する。

（倫理面への配慮）

この研究における症例の情報は年齢、性別、出身地、症状、画像所見のみであり決して本人と照合できるものはなく、プライバシーの

保護、不利益についても問題はない。

本症例の症例発表についてはご家族に対し説明し、同意をいただいている。

C. 研究結果

＜臨床経過＞

症例 1 は、山梨県出身の 60 歳女性。初発症状は眩暈感で、その後もの忘れが徐々に進行して発症 4 ヶ月で歩行不能になった。プリオン病の家族歴なし。手術歴や輸血歴もなし。神経学的検査では、高度の認知機能低下。構音障害と軀幹失調を認めた。ミオクローヌスは、経過を通じて観察されなかった。脳 MRI 拡散強調画像では、両側大脳基底核に局限した高信号域を呈した。脳脊髄液検査では、総 tau 蛋白は高値、14-3-3 タンパクは正常であった。脳波で周期性同期性放電を認めなかった。プリオン蛋白（PrP）遺伝子検査で E200K

変異, 129MV 多型を確認し, 遺伝性 CJD と診断した. E200K 変異は, 129Met と同一のアレルに存在した. 上記所見より遺伝性 CJD (E200K) と診断した. 診断後, 発症 8 ヶ月で無動無言に進行し, 肺炎によりその 1 ヶ月後に死亡した. 死亡時 61 歳, 全経過は 9 ヶ月であった.

症例 2 は静岡県出身の 51 歳男性. 歩行障害で発症, 自発性低下, 嚥下障害, 体幹中心の小脳性運動失調が認められた. 失見当識・認知機能低下を認めたが, 経過中ミオクロヌスはなかった. 脳脊髄液検査では細胞・蛋白は正常, 14-3-3 蛋白陽性, 総 tau 蛋白は強陽性, RT-QUIC 陽性だった. 脳 MRI-DWI で両側尾状核頭, 被殻, 視床内側の高信号域を認めた. 脳波では非特異的な徐波がみられたが, PSWCs を認めなかった. プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査で E200K 変異, 129MV 多型を確認し遺伝性 CJD と診断した. 発症 14 ヶ月目まで経口摂取を継続し全経過 19 ヶ月で死亡した. 剖検は行われなかった.

<病理学的所見>

症例 1 では病理解剖をおこない, 凍結脳標本も東北大学で Western blot を施行した.

脳重量は 1180g, 肉眼的には大脳, 小脳, 脳幹を含め, 脳萎縮はごく軽度で, 断面は大脳皮質・白質が良く保たれていた.

組織学的には, 大脳皮質ではその深部灰白質で典型的な spongiform changes を示し, 神経細胞数はよく保たれ, グリオシスも目立たず臨床経過 1 年にしては非常に軽微な初期病変のみであった. 小脳も顆粒細胞はよく保たれ, 通常の E200K 変異症例の MM1 タイプでは考えられない初期病変を示すのみであった. 小脳では歯状核の細胞数低下が目立ち, 上小脳脚の神経線維脱落, 赤核の脂肪を含有したマクロファージが多数出現していた. また下オリブ核も中等度の細胞数脱落を認めた.

PrP 免疫染色では, PrP^{Sc} はシナプス型の沈

着を中心に認め, 大脳皮質の神経細胞周囲に目立つ傾向にあった. 小脳では基本的にはシナプス型の沈着であったが, 大脳皮質の一部と小脳の分子層には小さな淡い斑状の沈着も見られた. 典型的な, クル斑 (アミロイド斑) はほとんど認めず, 小脳に極少数アミロイド斑を指摘できるのみであった.

PrP^{Sc} の Western blot では, type 1 より少し分子量が低い type intermediate と極少量の type 2 を認めた.

D. 考察

<臨床的特徴>

2 症例は遺伝性 CJD (E200K) であるが, 精神症状, 小脳性運動失調で発症しやや経過が緩徐である点, 脳 MRI-DWI で大脳基底核, 視床内側に高信号域を認め大脳皮質には高信号域が目立たない点, 脳波で PSWCs を認めない点などが非典型的であり, これは 129MV 多型の影響と考えられる. 我々がこれまでにやってきた神奈川・静岡・山梨 3 県のサーベイランスで確認した遺伝性 CJD (E200K) 31 例の中で, 129MV 多型を有する症例は 2 例のみで, 129MV 多型を有する遺伝性 CJD (E200K) の特徴は 129MM 症例と比較して経過が長く, 小脳性運動失調, 精神症状が前景となった点, MRI で視床内側に高信号を呈した点である.

<病理学的特徴>

本症例は Parchi の分類でいう MV2K タイプに類似した臨床経過を呈したが, 神経病理学的には, 大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し, 小脳でわずかにプラークを観察できるのみで孤発性 CJD の MV2K とは異なる病理所見であった. 本症例は, E200K 変異を有する遺伝性 CJD で, type intermediate PrP^{Sc} と type 2 PrP^{Sc} が蓄積した初めての報告例である.

E. 結論

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する遺

伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の2症例を報告した。いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性CJD MV2型に類似していた。また、病理所見では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、小脳でわずかにプラークを観察できるのみでWestern blotでtype intermediate + type 2が検出された

[参考文献]

Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, Höftberger R, Kapás I, Streichenberger N, Biacabe AG, Meyronet D, Sciot R, Vandenberghe R, Majtenyi K, László L, Ströbel T, Budka H, Perret-Liaudet A. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathol.* 2011 121; 39-57.

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

Hitaru Kishida, Shigeru Koyano, Mikiko Tada, Yousuke Kudo, Katsuo Kimura, Naohisa Ueda, Tetsuyuki Kitamoto, Fumiaki Tanaka. Atypical familial CJD with E200K and 129MV polymorphism. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Sep 4, 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

研究分担者：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

研究協力者：林 祐一 岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科

研究要旨

当院に入院したプリオン病患者連続 17 名を対象に医療連携に関する問題点を後ろ向きに調査を行った。自宅へ退院できる患者の多くは緩徐進行型の症例で、かかりつけ医の選定は比較的容易である一方、典型的な急速進行型の症例では、診断後の転院先の確保に難渋する例が多かった。転院を要した患者のうち半数で転院を拒否されていた。転院を拒否される理由として、医療スタッフの感染に対する理解不足や不安があったが、感染対策マニュアルの送付ならびに医療スタッフ向けの出前講演会の開催が医療スタッフの不安解消に有益であった。また、特定の精神科単科病院や療養型病院への転院ルート構築も重要であると考えた。

また、V180I gCJD-129M 3 例を経時的に SPECT 所見を検討したところ、全例で発症から 20～23 ヶ月後のほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていた。これは V180I-129M gCJD の SPECT 所見の特徴ではないかと考えた。

A. 研究目的

プリオン病診断後の医療連携に関する問題点を明らかにすること、V180I gCJD-129M の SPECT 所見の特徴に関して明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

2006 年から 2014 年までの 9 年間に当院に入院した CJD 患者 17 名の退院支援に関する医療連携上の問題点や、その問題点を解決した方法について後ろ向きに調査した。また、当該期間に当院に入院した V180I gCJD 患者のうち、MRI 及び SPECT 検査を経時的に観察できた 3 例の SPECT 所見の変化について後ろ向きに調査した。

(倫理面への配慮)

個人の特定につながる住所、生年月日、名前を削除し、研究に用いた。

C. 研究結果

プリオン病と診断された患者 17 名の退院後の療養先は、自宅が 9 例、転院が 7 名、転院不能 1 例であった。自宅退院した患者の多くは、V180I gCJD や sCJD 緩徐進行型で、かかりつけ医の選定は容易であった。一方、転院を要した患者の半数で転院を拒否された。医療スタッフの感染に対する理解不足や不安によるものであったが、感染対策マニュアルのコピーを送付し、必要に応じて出前講演会を転院依頼先病院で開催したところ連携が可能となった。

V180I-129M gCJD の 3 例の SPECT 所見を経時的に観察したところ、ほぼ寝たきり状態にあたる発症から 20～23 ヶ月後でも後頭葉と小脳の血流が保たれていた。

D. 考察

感染対策マニュアルの送付ならびに医療スタッフ向けの出前講演会の開催が医療スタッフの不安解消に有益であると考えた。特定の精神科単科病院や療養型病院への転院ルートの構築も有益であった。

V180I-129M gCJD の症例では、MM1sCJD と比較して視覚異常や小脳失調の出現頻度は少ないと報告されている。病理学的には長期例においても後頭葉、小脳の病変は軽度で比較的保たれる傾向がある。ほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていることとの関連が示唆される。

E. 結論

医療連携を行うに際し、感染対策マニュアルの送付ならびに出前講演会が有効であった。理解ある特定の病院への転院ルートの構築も重要である。

ほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていたことは、V180I-129M gCJD の SPECT 所見の特徴ではないかと考えた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci

2015; 358: 447-452.

2. 学会発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

- 1) Hayashi Y, Yamada M, Satoh K, Koumura A, Kimura A, Inuzuka T. Clinical findings in a probable case of MM2 cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with anti-NAE antibody. APPS 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
- 2) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Frukawa F, Nakamura Y, Kimtamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. APPS 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
- 3) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Harada N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T. SPECT findings during end-stage V180I gCJD. APPS 2015. Kanazawa, Japan, 2015/9/4.
- 4) 林 祐一、堀田みゆき、安西将大、竹腰 颯、吉倉延亮、原田斉子、香村彰宏、木村暁夫、犬塚 貴. クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する検討. 日本神経学会学術大会. 新潟, 2015/5/20.
- 5) 林 祐一、堀田みゆき、山田 恵、吉倉延亮、村上宗玄、竹腰 颯、木村暁夫、犬塚 貴. プリオン病患者の医療連携に関する10年間の試み. 日本難病医療ネットワーク学会. 仙台, 2015/11/13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

研究分担者：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：三原 雅史 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

近畿ブロック（大阪府、京都府、兵庫県、奈良県、滋賀県、和歌山県）における、プリオン病疾患の疫学的状況を調査するために都道府県別の報告数の違いを検討した。サーベイランスシステムが開始されて以来、2013 年 11 月の時点で 563 例であり、そのうち大阪府が 48.3%を占めていた。この内 2010 年から 2013 年のデータでは大阪府症例の占める割合は 47%となっており、2015 年度のデータでは、大阪府の症例数が占める割合は 58 例中 26 例の 44.8%と人口比の 42.5%に近づいている。これらから、現状における近畿ブロック内でのプリオン病関連疾患の把握状況は各府県でほぼ同等であると考えられる。

A. 研究目的

近畿ブロック（大阪府、京都府、兵庫県、奈良県、滋賀県、和歌山県）における、プリオン病疾患の疫学的背景の違いを検討する。

B. 研究方法

近畿ブロックのプリオン病関連疾患の、報告数を調査し、経年的データを 2015 年のデータと比較した。

（倫理面への配慮）

本調査では個人情報に該当する情報は含まれない。

C. 研究結果

サーベイランスシステムが開始されて以来、プリオン病疾患の報告があったものは、近畿ブロックにおいて、2013 年 11 月の時点で、563 例であった。そのうち、大阪府が 283 例と多く、兵庫県が 132 例、京都府が 66 例、奈

良県が 28 例、滋賀県が 27 例、和歌山県が 22 例、他の県が 5 例であった。また、そのうち、2010 年 4 月から 2013 年 11 月までの報告数は大阪府が 70 例、兵庫県が 43 例、京都府が 26 例、奈良県が 5 例、和歌山県が 4 例であった。

一方、我々が担当となった 2015 年 4 月以降のデータでは、大阪府が 26 例、兵庫県が 15 例、京都府が 8 例、奈良県が 3 例、和歌山県が 1 例、滋賀県が 5 例であった。

D. 考察

サーベイランスシステムが開始されて以来、2013 年 11 月の時点で 563 例であり、そのうち大阪府が 48.3%を占めていた。この内 2010 年から 2013 年のデータでは大阪府症例の占める割合は 47%となっており、2015 年度のデータでは、大阪府の症例数