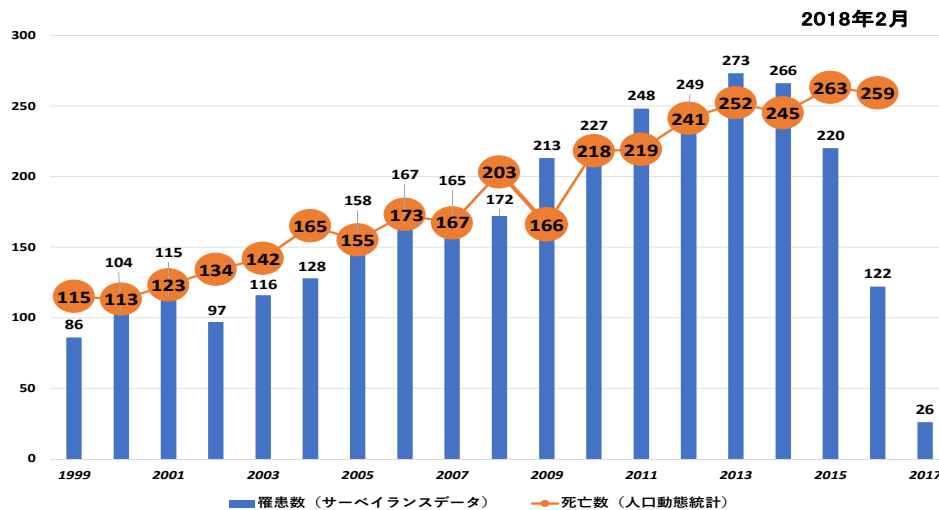


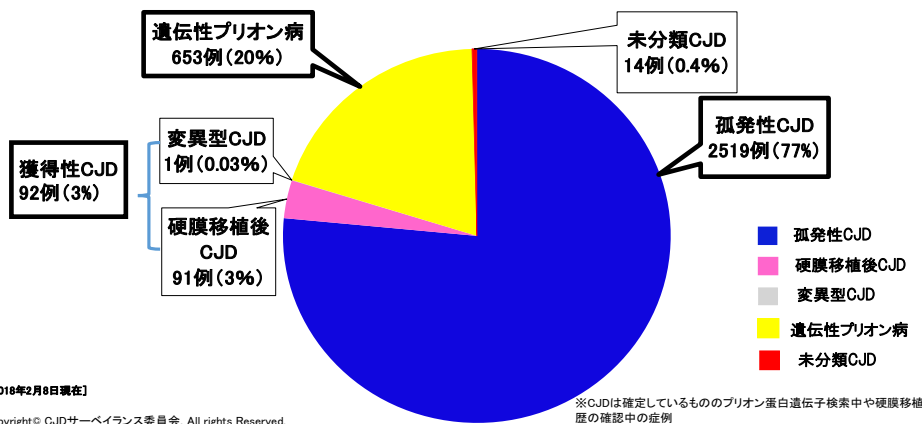
わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2018年2月)

研究代表者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

プリオン病: 発病者数と死亡者数の年次推移 (n=3278)



1999年4月から2018年2月までに、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランス委員会にて調査された6458例の内、プリオン病と判定された3278例の内訳



解 説

1. CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から平成30年2月8日までに合計3278例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJDが2519例(77%)、遺伝性プリオン病が653例(20%)、硬膜移植後CJDが91例(3%)、変異型1例(0.03%)であった。

プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部MRI拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能のCreutzfeldt-Jakob病の検討

研究分担者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁

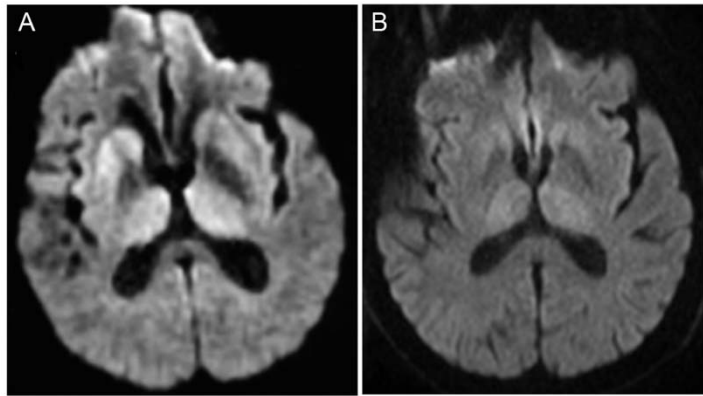


Fig.1 脳外科手術歴のある症例

A: 75歳、女性。硬膜移植を受けていないことが剖検で確認されている症例。剖検にてMMiKと診断。
 B: 63歳、女性。硬膜移植の有無が不明である症例。
 A, Bともに両側の視床全体に高信号を認める

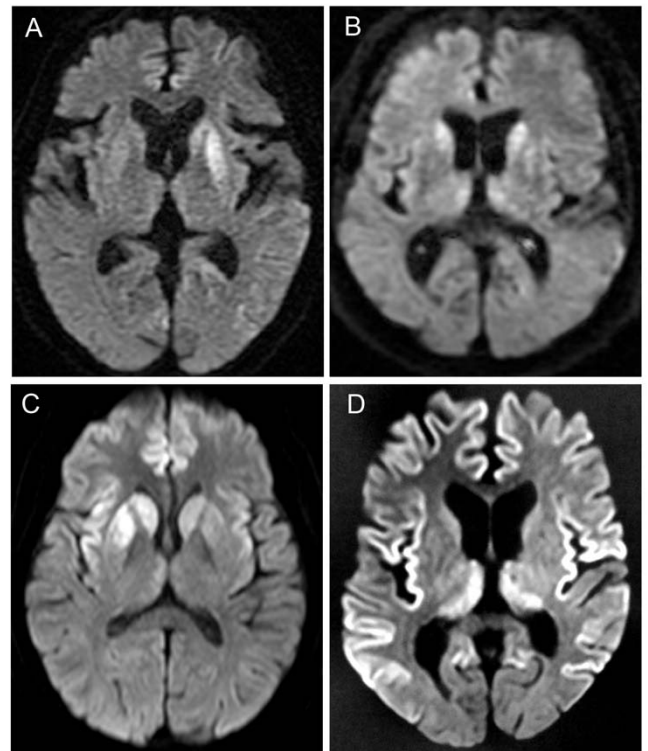


Fig.2 脳外科手術歴のない症例

A: 58歳、女性。剖検にてMM2C+Tと診断。
 B: 65歳、男性。剖検にてMM2C+1と診断。
 C: 61歳、女性。剖検なし。
 D: 59歳、男性。剖検なし。
 A-Cの3例では、両側視床の背内側核に淡い高信号を認める。
 Dは、両側視床にhockey stick signを認める。

解 説

1. プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMの孤発性CJDで、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK型や孤発性CJD MM2C+1、孤発性CJD MM2C+Tの症例が含まれる。
2. 剖検でCJD MMiK型と診断した症例は両側視床全体の高信号を認め、孤発性CJDで両側視床高信号を認めた症例は部分的な視床高信号を認めた。

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: 東京大学医学部附属病院 齊藤延人

研究協力者: 東京大学医学部附属病院 高柳俊作

手術器具等を介した、プリオン病の二次感染リスク に関して調査するため、CJDインシデント委員会として活動

インシデント事例フォロー状況

事例	CJD診断時期	告知対象者	事例	CJD診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名	10	平成21年7月	50
2	平成16年8月	10名	11	平成23年9月	60名
3	平成17年10月	12名	12	平成24年2月	58名
4	平成18年10月	7名	13	平成24年5月	5名
5	平成18年9月	0名	14	平成26年月	15名
6	平成13年6月	2名	15	平成27年1月	27名
7	平成15年3月	22名	16	平成26年12月	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月	10名
9	平成20年1月	5名			

解 説

1. 平成29年は、新規インシデント可能性事案は2件あったが、調査の結果、いずれも、インシデント症例ではないと判断した。
2. これまでに17事例、フォローアップしているが、二次感染事例は1例もない。

サーベイランス遺伝子解析

研究分担者: 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

- ・プリオン蛋白遺伝子変異なし 214例
 - 129M/M, 219E/E 189例
 - 129M/V, 219E/E 13例
 - 129M/M, 219E/K 10例
 - 129V/V, 219E/E 1例
 - 129M/M, 219K/K 1例

- ・プリオン蛋白遺伝子変異あり 76例
 - P102L 10例 (うち 129M/V 1例)
 - D178N 2例
 - V180I 45例 (うち129M/V 12例)
 - E200K 7例
 - M232R 9例
 - T188K 1例
 - 96bp 1例
 - 180/232 1例

解 説

平成28年10月1日から平成29年9月30日までの遺伝子解析は、290例であった。

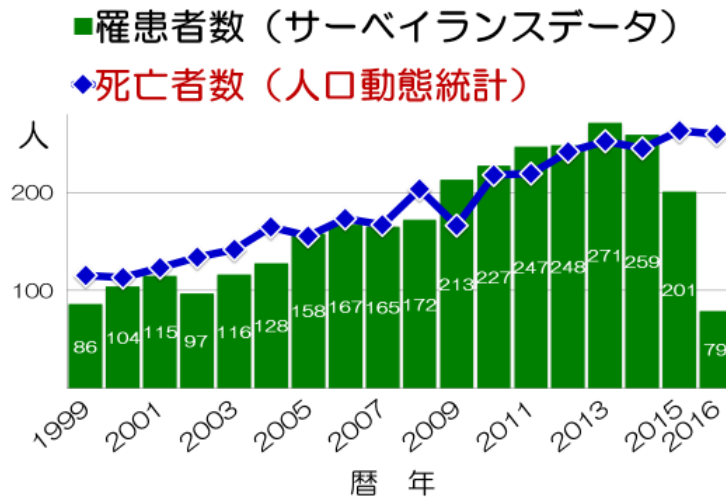
依然として、プリオン蛋白変異では、圧倒的にV180I変異が多いことがわかる。

また、V180I症例では、圧倒的に129M/Vの多型性をもつ症例も正常に比較して比率が多い。

今回はT188K変異と、新しいE200K変異(219K allele)の症例を認めた。

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 (1999-2017年データ)

研究分担者: 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 中村好一



年齢調整罹患率 (n=2885)



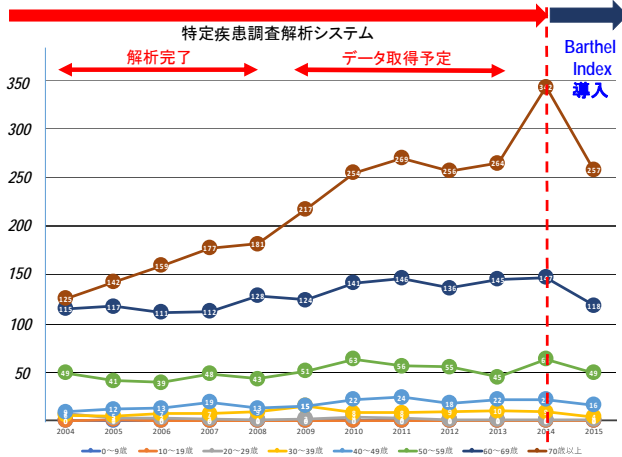
解 説

- 2005年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している(直近では9割以上補足できていると推察できる)。すなわち、主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断(あるいは除外診断)されるようになってきていることがうかがえる。
- 2000年の人口構成で年齢調整した罹患率をみると、我が国のプリオン病の罹患率は人口100万人あたり年間1.5人であり、ここ数年は横ばい傾向が続いている。

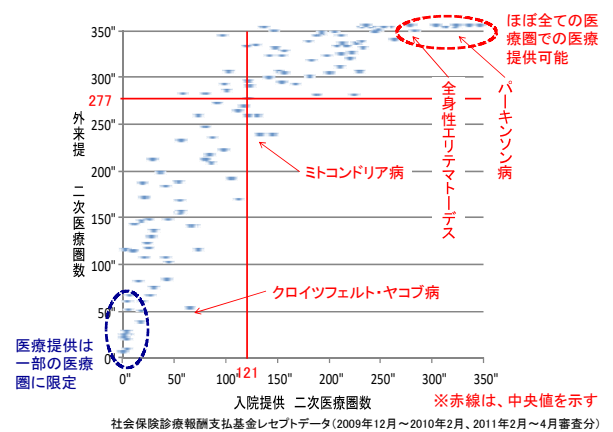
プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：国立保健医療科学院 健康危機管理研究部 金谷泰宏

わが国におけるプリオン病患者の把握数の推移(厚労省衛生行政報告)



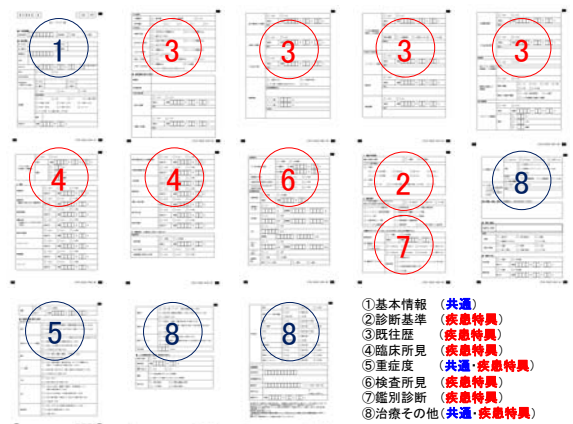
疾患別の二次医療圏における医療提供状況



難病拠点・協力病院における診療状況

	調査対象	回答	臨床調査個人票発行件数(新規)	臨床調査個人票発行件数(更新)	外来患者数	入院患者数
協力病院(難病医療協力病院)						
地域基幹病院	424	219	19	15	39	33
拠点病院(難病診療連携拠点病院・難病診療分野別拠点病院)						
新拠点病院	70	36	7	27	31	48
特定機能病院	86	57	37	21		
計	580	312	63	63	70	81

臨床調査個人票(OCR対応)の簡素化



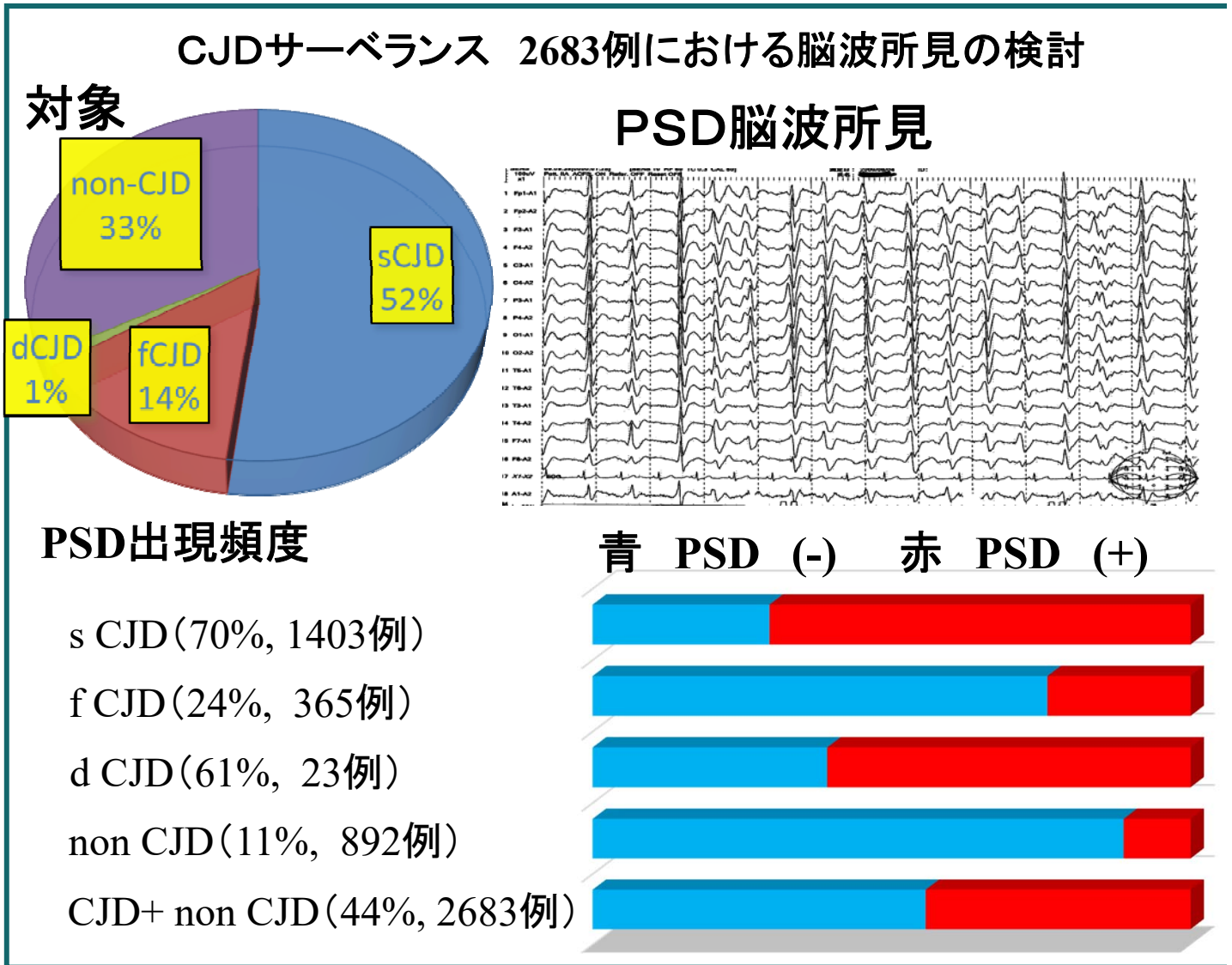
平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「今後の難病対策のあり方に関する研究」

解説

1. 厚労省衛生行政報告によるプリオン病の登録件数を把握したところ、2014年度を契機に70歳以上の世代での登録数の減少が認められた。
2. 支払基金データによる解析では、CJDを入院、外来で診療が行われている二次医療圏は50に留まる傾向が示された。
3. 医療機関に対する調査により新規発症の63例のCJDの半数の症例は特定機能病院において把握されている傾向が示された。
4. 個人票のデジタル化促進に向けて、項目を必要十分なものにする必要性について提案を行った。

本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者:財務省診療所 黒岩義之



1. 対象:

total CJD (1791例) = sCJD(1403例)+fCJD(365例)+dCJD(23例)
nonCJD (892例)

2. PSD出現頻度:

total CJD > nonCJD (p<0.0001)
sCJD > fCJD (p<0.0001)

プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者: 徳島大学大学院医歯薬学研究部 原田雅史

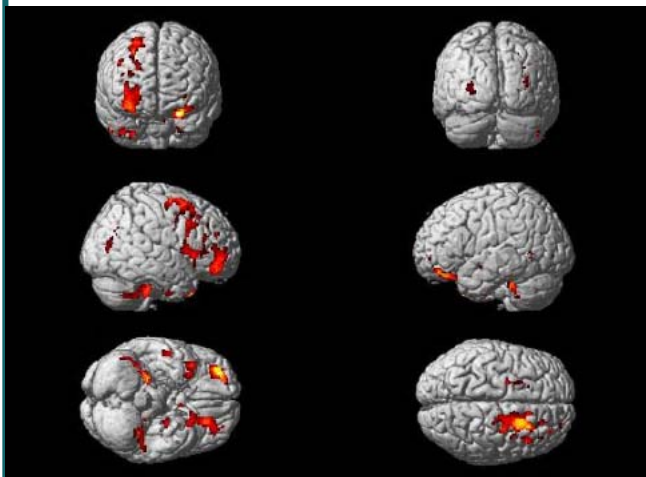


Fig.1 sCJD<Control

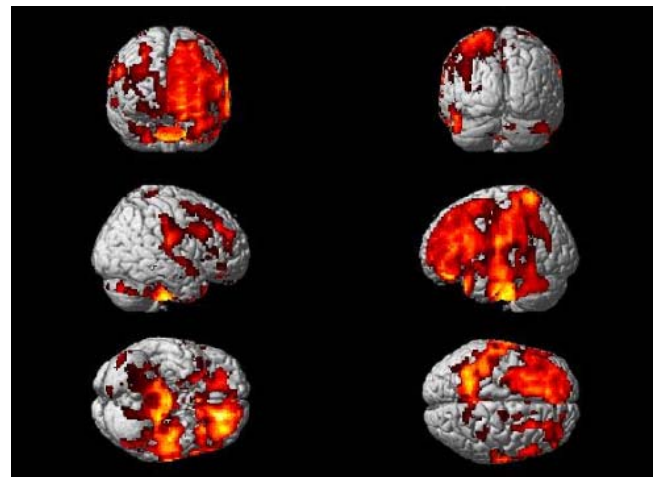


Fig.2 gCJD<Control

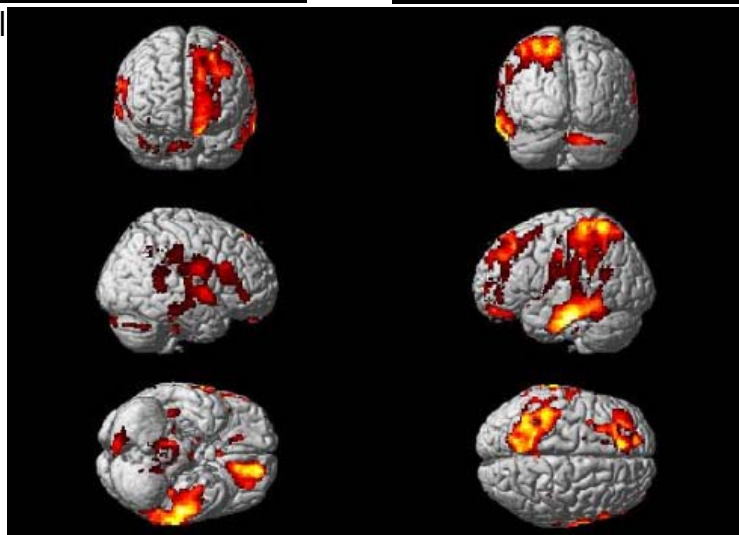


Fig.3 gCJD<sCJD

解 説

ASL法における定量CBFマップの統計学的群間比較結果。

Fig.1: 健常コントロールにくらべて孤発性CJD症例における脳血流定量値の低下領域を表示。前頭葉皮質の一部に限局して血流が低下。

Fig.2: 健常コントロールに対する遺伝性CJD症例における脳血流定量値の低下領域。前頭葉と側頭葉皮質の広い領域にわたっている。

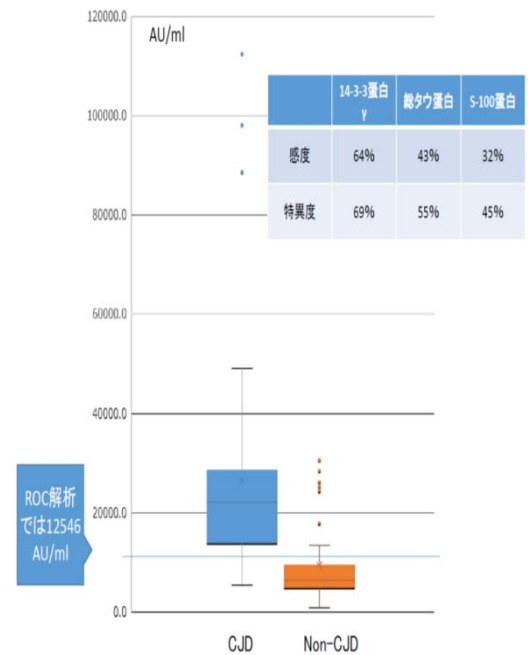
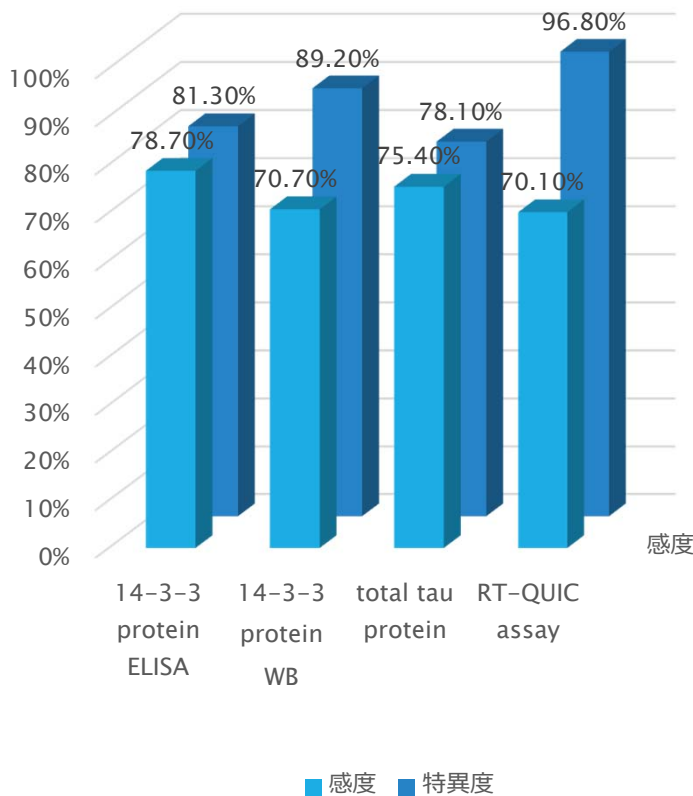
Fig.3: 孤発性CJD症例に対する遺伝性CJD症例における脳血流低下領域。

プリオン病患者のバイオマーカーの検討

研究分担者: 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学講座 佐藤 克也

(1) プリオン病患者の髄液中バイオマーカーの検討

(2) プリオン病患者の血清中バイオマーカーの検討

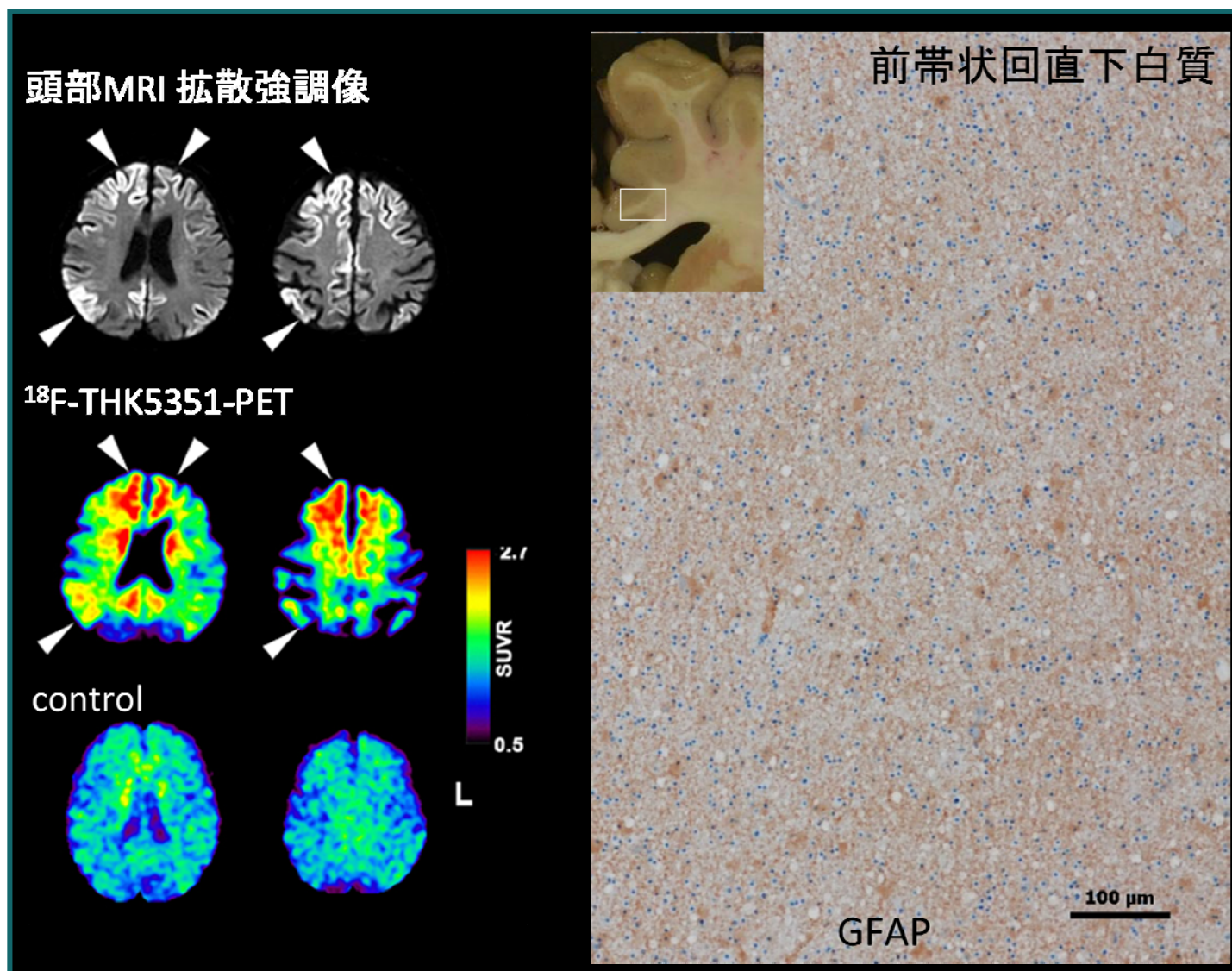


解 説

1. プリオン病患者の髄液中バイオマーカーの検討にて上記のような結果をえた。
2. プリオン病患者の血清中バイオマーカーの検討にて14-3-3蛋白ELISAは有効なバイオマーカーである可能性が示唆された。

V180I遺伝性プリオン病におけるTHK5351-PETの有用性

研究分担者： 東京都健康長寿医療センター 村山繁雄

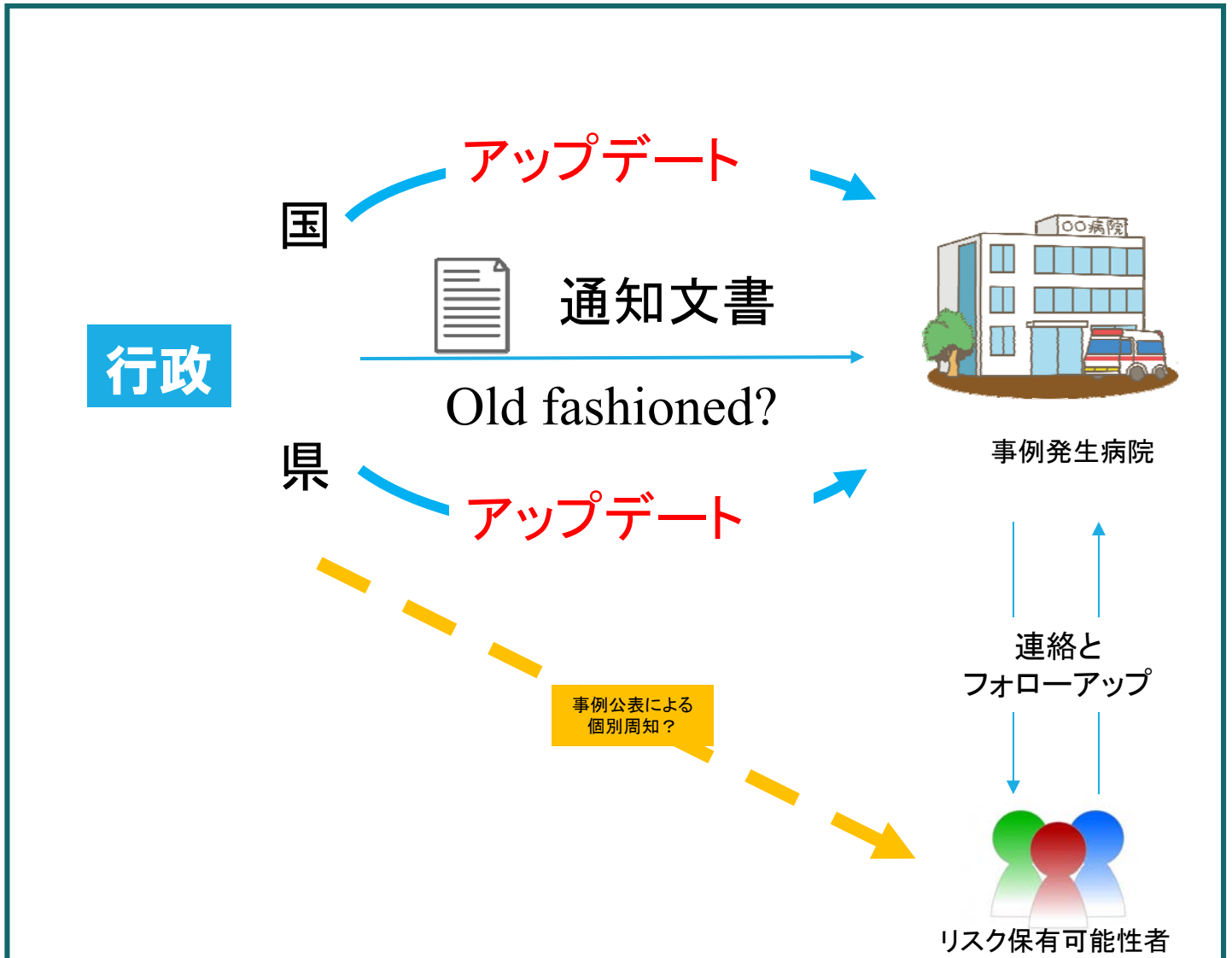


解説

1. V180I遺伝性プリオン病症例にTHK5351ペットを施行、有用性を検討した。
2. 前帯状回直下白質に高度の集積を認め、アストログリアの増生を標識すると結論した。

CJDインシデント調査困難事例への対応から考える
CJDインシデントリスク保有可能性者へのリスク周知方法の向上

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗



解 説

1. CJDインシデント調査を通じてリスク保有可能性者に対して個別に事例周知させる必要があるが、インシデント調査困難事例が存在する。過去に発せられた通知文書の有効性に対する疑問が呈された。
2. 効率の良い周知方法として当該病院に協力いただくためには、国や県からの指導等を通じて、通知内容をアップデートすることも重要である。

平成29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: 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経内科

研究協力者: 矢部 一郎, 高橋 育子, 松島 理明, 加納 崇裕, 森若 文雄

平成29年 サーベイランス調査状況 (30名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	16	1	13
男:女	6:10	男性	7:6
平均年齢 (歳)	74.2±10.4	83	74.7±10.5
		V180I 1例	アルツハイマー型認知症 +症候性てんかん 3例 脳梗塞+症候性てんかん 3例 自己免疫脳症 3例 前頭側頭型認知症 1例 単純ヘルペス脳炎 1例 多系統萎縮症 1例 脊髄小脳変性症 1例

解説

1. 平成29年は30名のサーベイランスを実施
→平成11年以降、最も多い症例数

2. 50歳未満発症孤発性CJD 6例の後方視的検討

- ✓ 129多型は全例MM
- ✓ 初発症状がなんらかの局所神経徴候
- ✓ 罹病期間が長期となる傾向

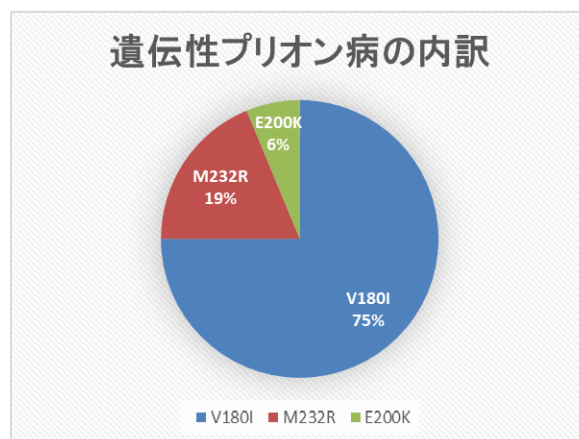
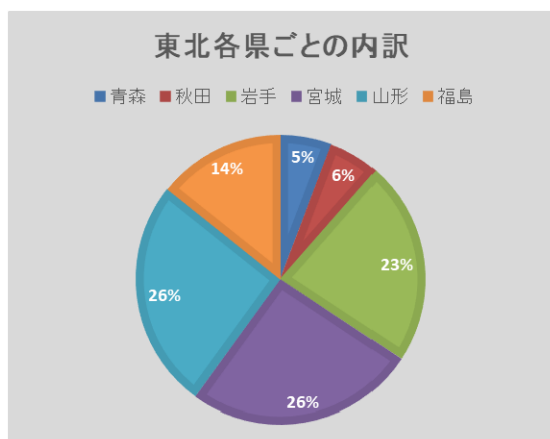
若年発症例ではより慎重な
CJD診断を要する

平成29年度 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: 東北大学 青木正志

平成29年度東北地方(6県)総計

	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病	分類不能	CJD否定
例数(H29)	30	2	0	0	5
例数(H28)	19	1	0	0	2
例数(H27)	29	5	0	0	13
例数(H26)	21	1	0	0	1
例数(H25)	20	6	0	0	8
例数(H24)	11	0	0	0	5
例数(H23)	14	1	0	0	1



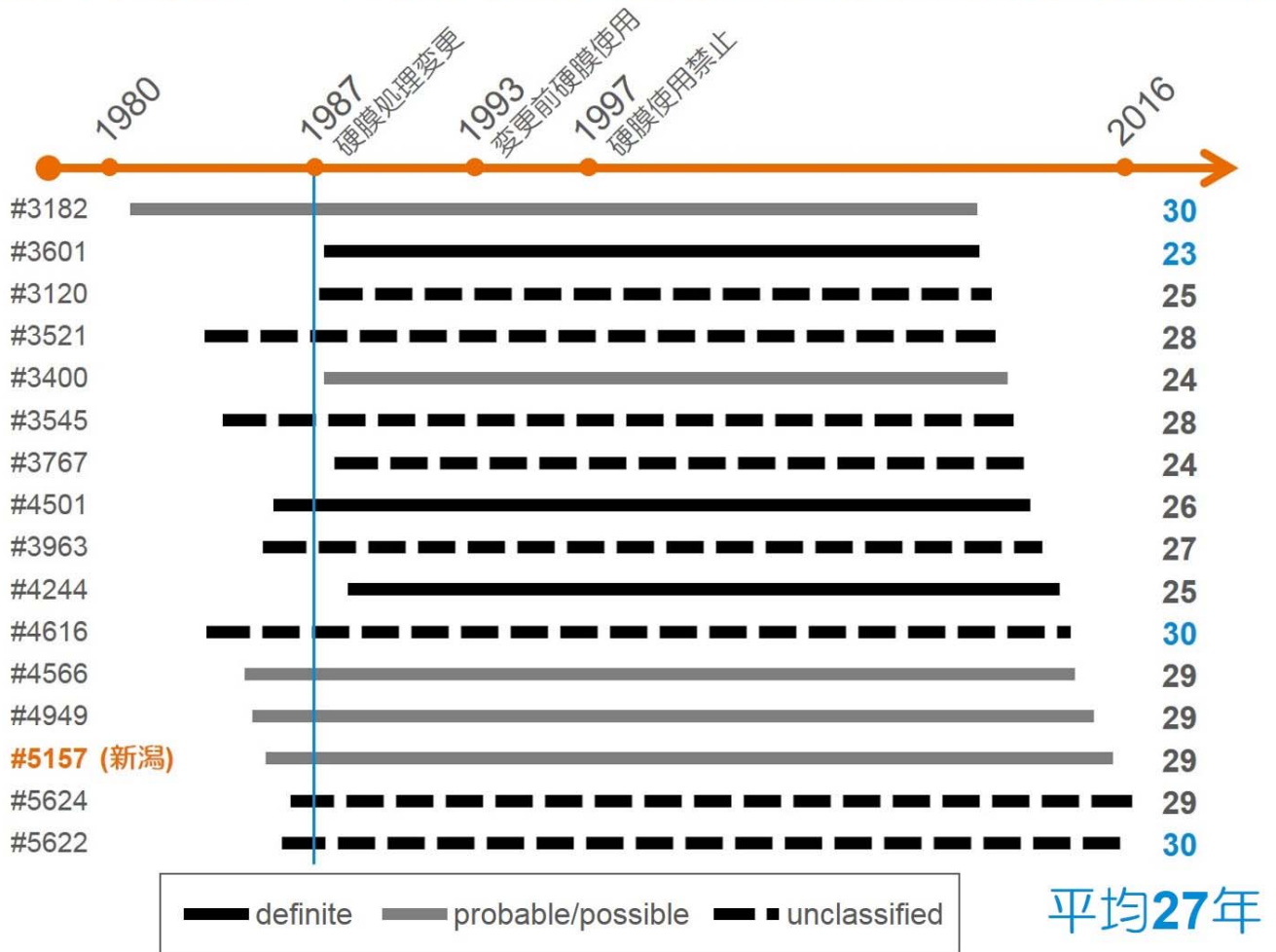
解 説

1. 東北地方におけるプリオン病サーベイランス状況を調査し、新規35例の疑い例のうち、30例が孤発性、うち2例が遺伝性プリオン病であった。
2. 新規遺伝性プリオン病例はE200KとV180Iが1例ずつだった。

硬膜移植後30年近く経過した後に CJDを発症する症例が存在する

研究分担者：新潟大学脳研究所 小野寺理

直近4年間のサーベイランス委員会でdCJDが疑われた16例の潜伏期間



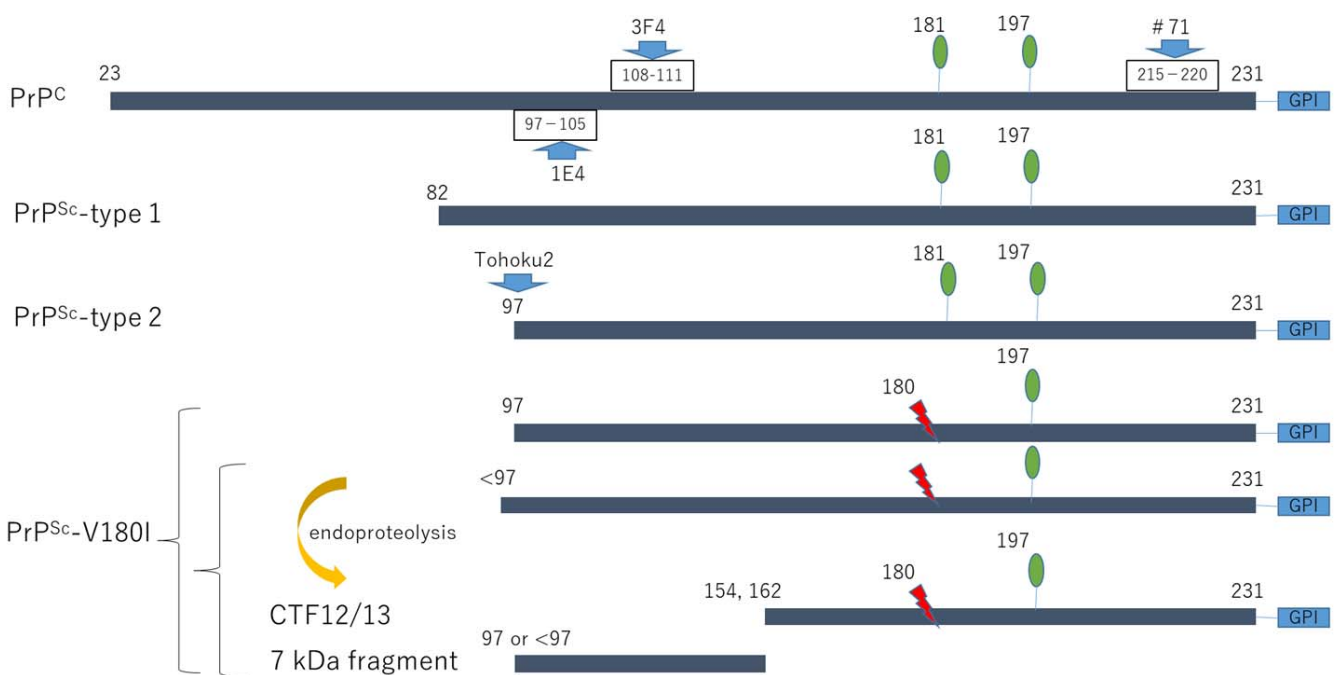
解 説

1. 新潟県で、硬膜移植の29年後に小脳性運動失調で発症したdCJDの36歳女性例を経験した（サーベイランス#5157）。
2. 1997年に屍体硬膜の使用が禁止されたが、潜伏期間が30年と長期におよぶことがあるため、2027年頃まではdCJDが発生する可能性がある。

V180I遺伝子変異を有する異常プリオン蛋白質の 生化学的特徴

研究分担者: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條伸夫

V180I変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病患者の剖検脳を解析して、その生化学的特徴を明らかにした。

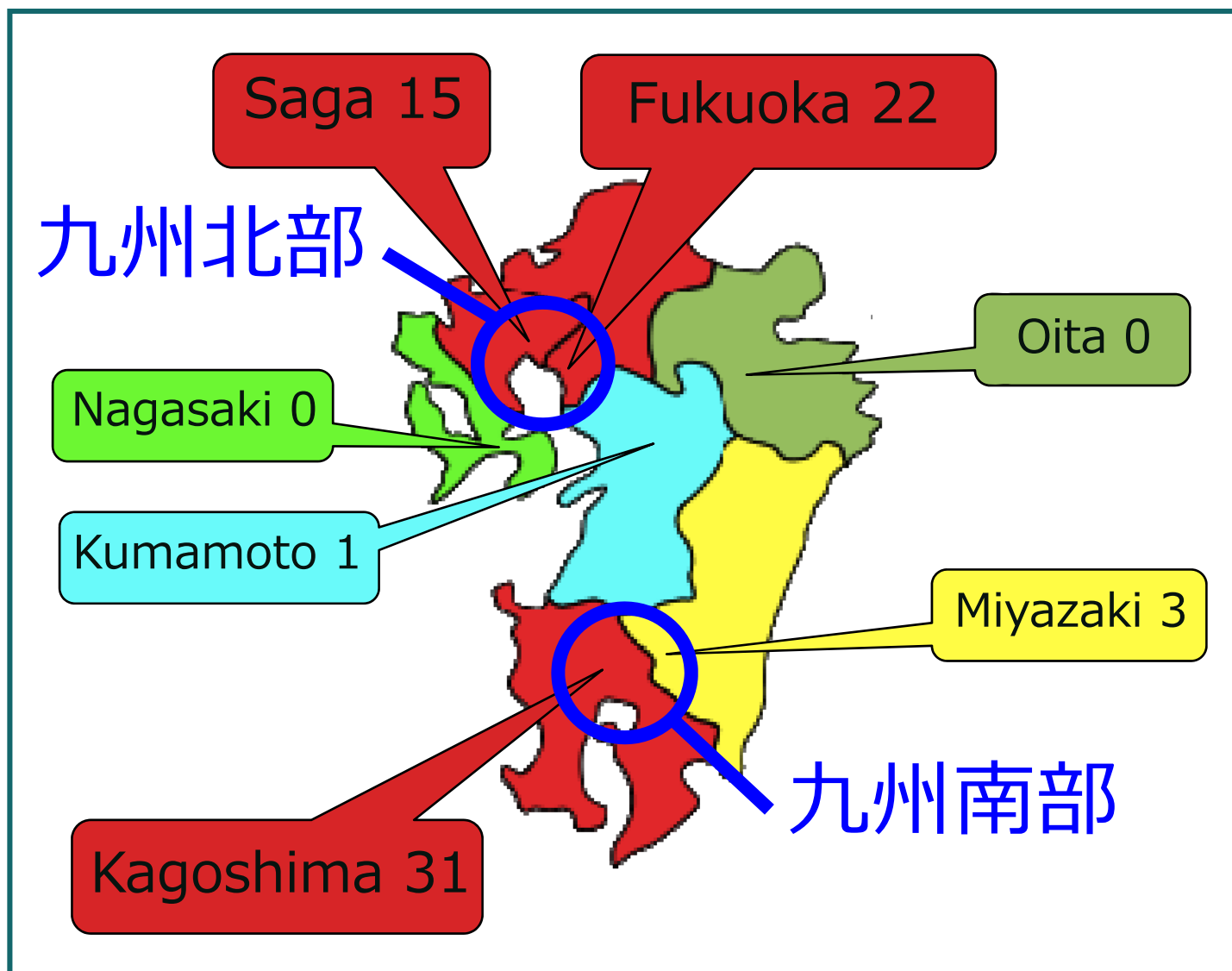


解 説

1. V180I変異のあるプリオン蛋白にはコドン181の糖鎖修飾がないため、通常のプリオン蛋白と異なり、糖鎖が付加するのはコドン197のみである。
2. V180I変異のあるプリオン蛋白は内部切断を受けることにより、生体内ではカルボキシル側の断片が多量に蓄積する。
3. 大脳皮質に蓄積するプリオン蛋白の方が視床に蓄積するプリオン蛋白より細胞障害性が強い。

P102L変異を有するGSSの臨床疫学的検討

研究分担者：国際医療福祉大学 村井弘之



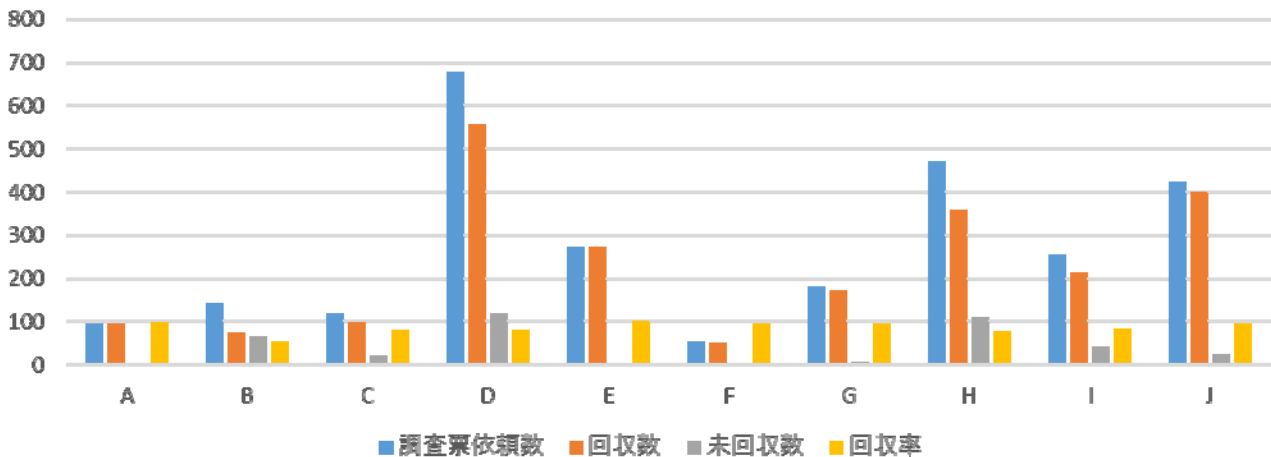
解 説

1. GSS-P102Lの80%近くは九州在住者又は九州出身者であり、九州の中でも北部と南部に二大集積地がある。
2. GSS-P102Lには典型例と急速進行例があり、後者はMRI上皮質の高信号が認められる頻度が高い。
3. GSS-P102は、CJD-V180IやsCJDに比べると発症年齢が若く、臨床経過が長く、小脳症状を呈する頻度が高い。

わが国のサーベイランスの課題とその対策

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 塚本 忠

2011-2016年の調査票の未回収数（2017年末現在）



回収率のブロックによる違い

- 回収率の非常に高いブロックが数カ所ある。
- 再依頼により調査票の回収率は明らかに上昇する。
- ブロック別だけでなく県別でも未回収率の高低に差がある。

低剖検率の改善

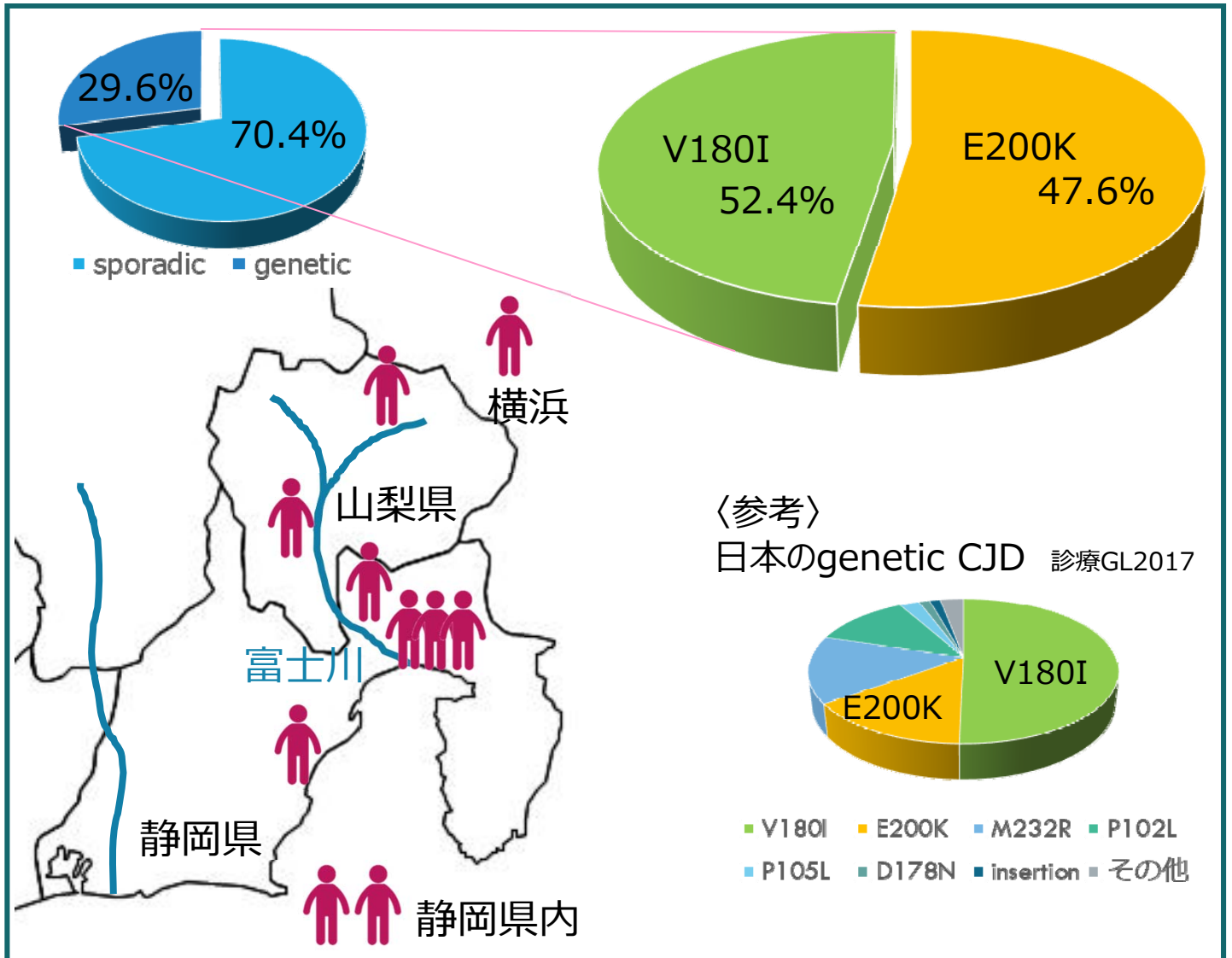
- 主治医の熱意！
- (医師向けおよび家族向け)パンフレットの作成・活用(その意義と安全性を説明)
- 剖検可能な施設のセンター化
- 感染予防ガイドラインの普及
- 関係学会からの協力
- サーベイランスと自然歴調査の一体化により、剖検率上昇も期待される。

解説

1. ブロック別に差はあるものの、サーベイランス調査票の回収はまだまだ悉皆的には遠い状態である。主治医への働きかけを何度も行う必要がある。
2. サーベイランス調査と自然歴調査の連携が、問題を改善させる可能性がある。

最近の神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果

研究分担者:横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 田中章景

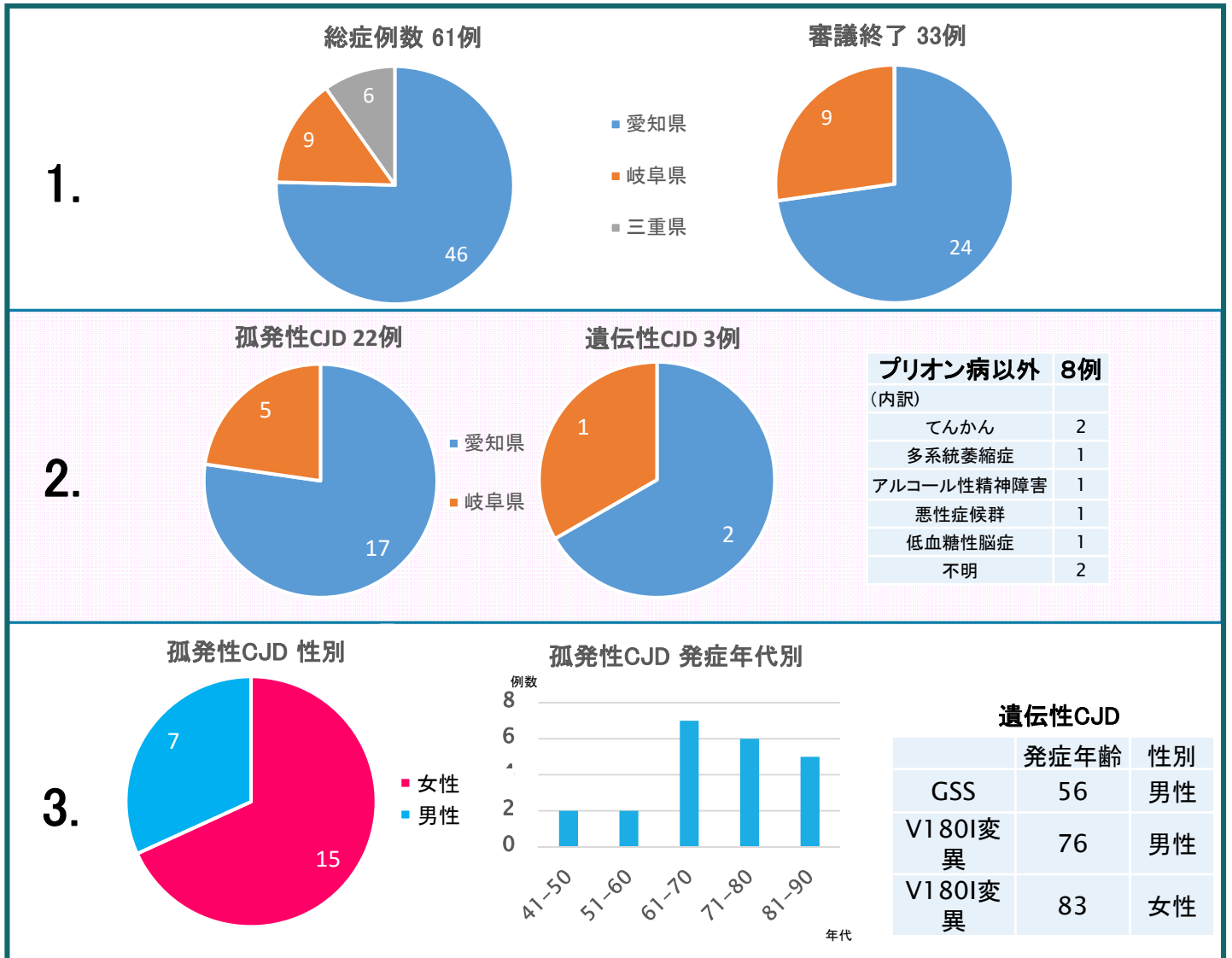


解 説

1. 2015～16年に神奈川・静岡・山梨3県で71例のプリオン病患者のサーベイランス調査報告をおこなった。
2. 孤発性CJD 50例、遺伝性CJD 21例で、E200K遺伝性CJDを10例(47.6%)認めた。
3. 従来通り静岡・山梨両県では他の地域と比較しても、E200K遺伝性CJDの発生頻度が多かった。

東海ブロックのプリオン病サーベイランス調査報告

研究分担者: 愛知医科大学医学部神経内科学 道勇 学



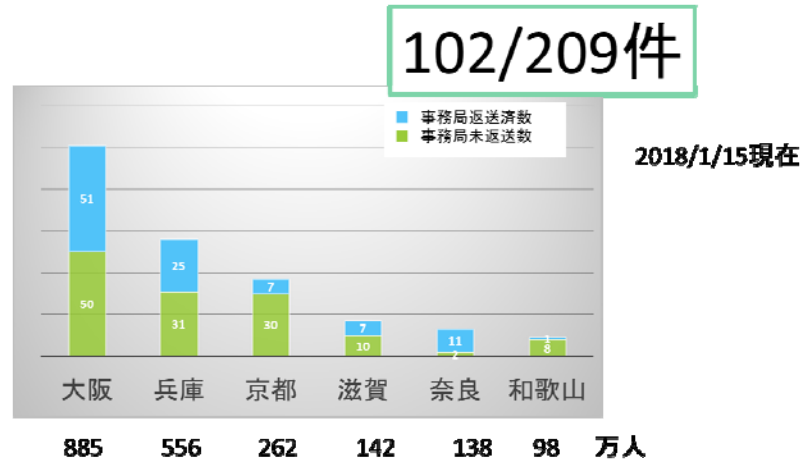
解 説

1. 平成29年度に東海ブロックへの調査依頼は61例。その中、審議を終了した症例は33例。
2. 審議終了の上、診断が確定した症例は、孤発性CJD22例、遺伝性CJD3例(GSS1例、V189I変異2例)、プリオン病以外が8例。
3. 孤発性CJDは女性の症例が多く、61歳以上の発症が多い傾向あり。

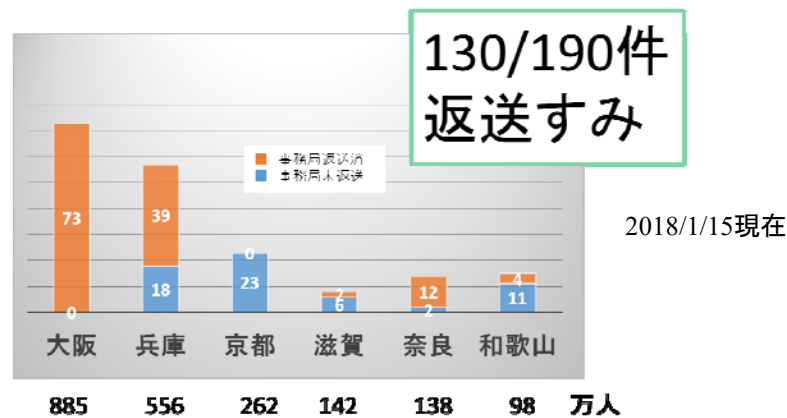
平成29年度の成果

研究分担者：大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月秀樹

平成27年度以降の調査実績



平成23-25年度未処理分の対応状況



1. 当科で過去に経験したGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)症例の経験を剖検症例を含めて報告した。

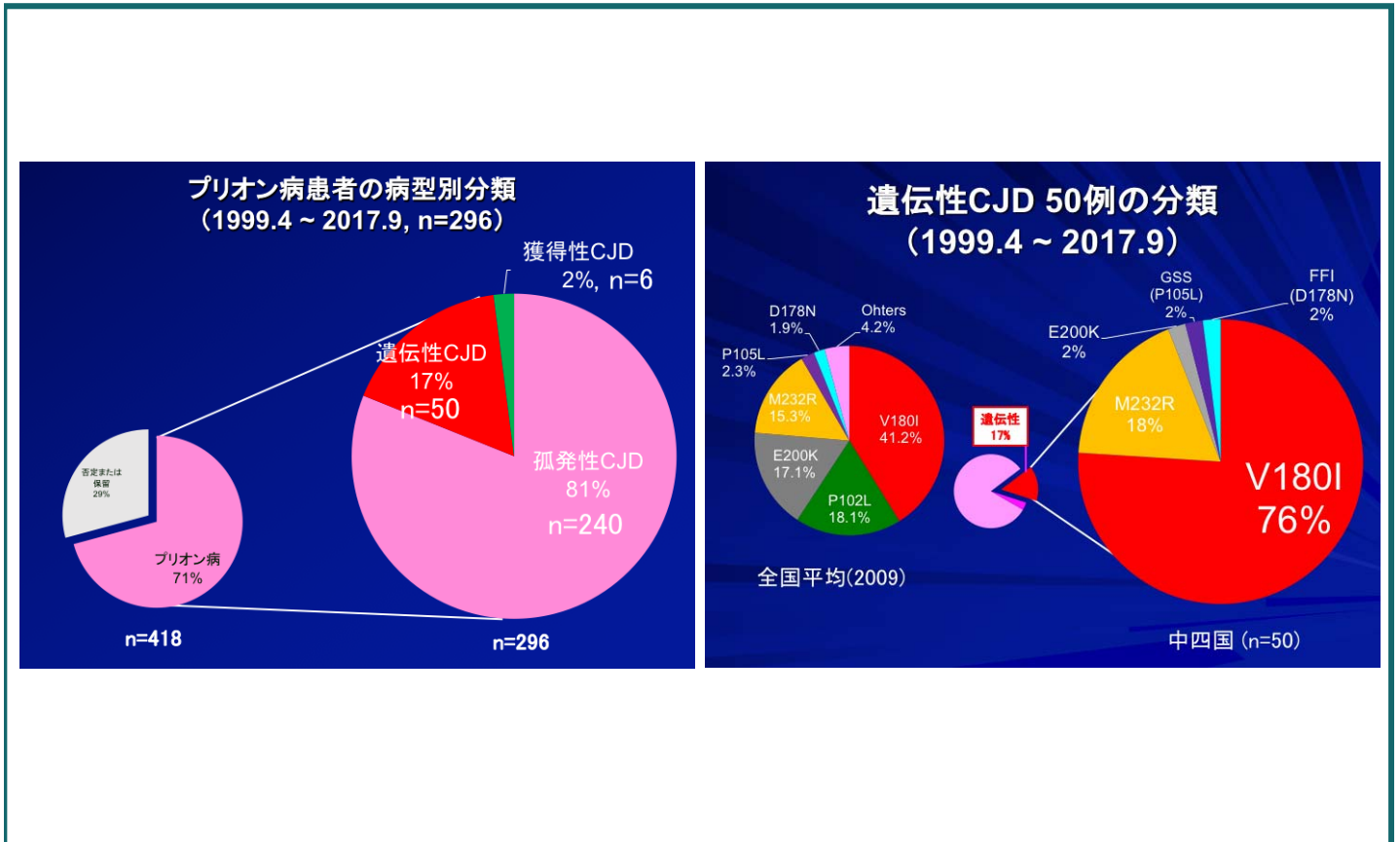
- ・GSSにおいて早期診断の方法や胃瘻増設における感染予防対策などの問題点の解決が望まれる。
- ・剖検例では視床に蜂巣様変化を認め、急性に症状が進行した可能性を有する症例を経験した。

2. 近畿ブロックサーベイランス調査の状況

- ・各府県担当専門医と連携して各施設へのサーベイランス調査を進めている。
- ・以前の未処理分についても継続して働きかけを行っていく。

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 阿部康二



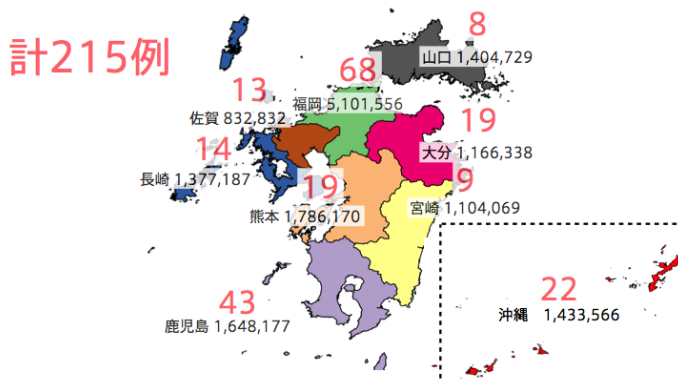
解 説

- 中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180Iの頻度が全国統計(約40%)に比べて、明らかに高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという特徴が見られた。
- 2013年10月から2017年9月に限るとV180I変異症例が10例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

最近5年間の九州・山口・沖縄地区のプリオン病 サーベイランス解析結果

研究分担者：九州大学病院 松下 拓也

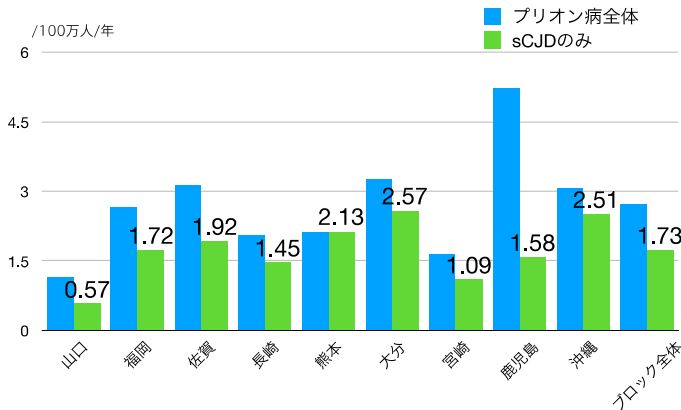
2012-2016年 各県の症例把握数



疾患タイプ別頻度

県	把握数	sCJD	dCJD	fCJD	GSS	分類不能
山口	8	4		4		
福岡	68	44	1	15	8	
佐賀	13	8		1	4	
長崎	14	10		3		1
熊本	19	19				
大分	19	15		4		
宮崎	9	6			3	
鹿児島	43	13		4	26	
沖縄	22	18		4		
計	215	137 (63.7%)	1	35 (16.3%)	41 (19.1%)	1

2012-2016年 各県の年間把握率



sCJDで遺伝子検査を行った症例数

県	把握数	sCJD	MM	MV	VV	計 (%)
山口	8	4	3			3 (75)
福岡	68	44	31	1		32 (73)
佐賀	13	8	5			5 (63)
長崎	14	10	2			2 (20)
熊本	19	19	4	1	1	6 (32)
大分	19	15	8	1		9 (60)
宮崎	9	6	2			2 (33)
鹿児島	43	13	6			6 (46)
沖縄	22	18	12	1		13 (72)
計	215	137	73	4	1	78 (56.9)

解説

- 2012年～2016年の5年間に於いて、九州・山口・沖縄地区では215例がプリオン病と判断された。
- 鹿児島からGSS症例がまとめて登録されたため、鹿児島における年間把握率が高くなったが、孤発性CJDでも疾患把握率に地域差が見られた。
- 孤発性CJDにおける遺伝子検査施行率には各県で違いがみられ、疾患把握率に影響したと考えられるが、環境要因やプリオンタンパク遺伝子以外の遺伝的要因の存在も示唆される。

プリオン蛋白質の天然状態の異常化抑制作用

研究分担者： 岐阜大学 桑田一夫

研究協力者： 岐阜大学 本田 諒

プリオン蛋白質の天然状態はプリオン複製を阻害する

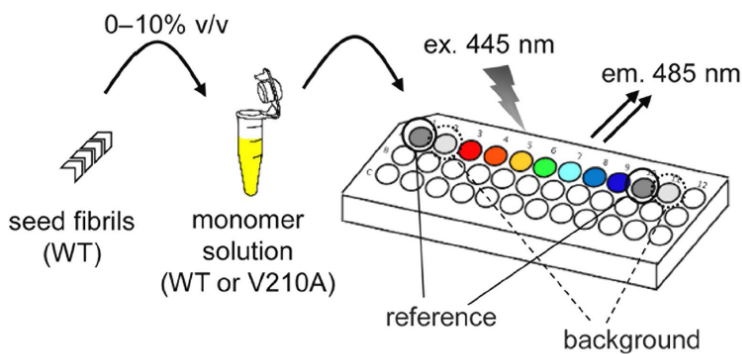


図1. プリオン複製モデル実験系

本研究では、プリオン複製の詳細なプロセスを、試験管内モデル実験系を用いて調べた。ここでは、プリオン複製の“核”となるアミロイド線維を正常型プリオン蛋白質と混合し、アミロイド複製速度をチオフラビンT蛍光強度変化で測定している。

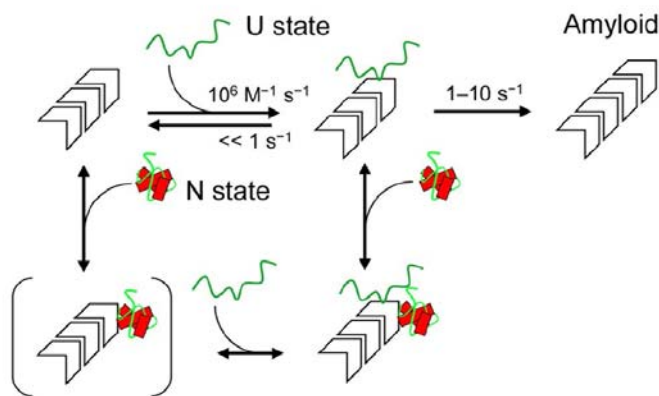


図2. プリオン複製の反応経路

図1の実験で得られたデータを、酵素反応速度論を用いて解析することで、プリオン複製の反応経路が明らかになった。ここでは、プリオン蛋白質の変性状態(U state)がプリオン複製の基質として働く一方で、天然状態(N state)が非競合阻害剤として働いている。

解説

1. これまでの研究において、プリオン蛋白質の変性状態がプリオン複製の基質として働くことが知られていたが、天然状態の役割は不明であった。
2. 本研究は、プリオン蛋白質の天然状態に、プリオン複製抑制効果があることを明らかにした。

