

分担研究報告書

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

北陸地方におけるプリオン病の検討

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：坂井 健二 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）  
浜口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）  
中辻 裕司 富山大学附属病院神経内科  
米田 誠 福井県立大学看護福祉学部

**研究要旨**

北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすることを目的とし、1999年4月から2018年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病として登録された福井県、石川県および富山県の症例を解析した。128例が登録され、プリオン病96例（孤発性Creutzfeldt-Jakob病（sCJD）81例、硬膜移植後CJD（dCJD）3例、遺伝性CJD（gCJD）12例）、否定例30例、診断保留2例であった。発症率は人口100万人対年間1.68人であった。全プリオン病に対してsCJD 84.4%、dCJD 3.1%、gCJD 12.5%であった。変異型CJD、Gerstman-Sträussler-Scheinker病（GSS）、家族性致死性不眠症（FFI）と診断された症例はなかった。sCJDについて、女性が多く、発症年齢の平均は70.1 ± 8.8歳（範囲48-87歳）、診断分類は確実14例（17.3%）、ほぼ確実60例（74.1%）、疑い7例（8.6%）、62例のプリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型について、61例（98.4%）はMet/Metであり、1例（1.6%）はMet/Valであった。確実例ではMM1が6例と最も多く、MM2Cが4例、MM1+2とMMiKが1例ずつであり、2例は詳細不明であった。gCJDの12例のうち、V180I変異が8例で最も多く、M232R変異が2例、V203Iのホモ変異が1例、R208H変異が1例であった。発症年齢の中央値は79歳（範囲61-90歳）で、全例で家族歴はなかった。dCJDは3例で、発症年齢の中央値は37歳（範囲35-47歳）、硬膜移植から発症までの期間の中央値は19年（範囲6-19年）、硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2例は病理学的に非ブランク型で、もう1例も臨床的に非ブランク型と考えられた。北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病について、sCJDが多いこと、GSSやFFIは確認されていないこと、gCJDのうちでV203I変異やR208H変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。

**A. 研究目的**

北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすること

を目的とする。

**B. 研究方法**

1999年4月から2018年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病として登録された症例のうち、福井県、石川県および富山県の病院でプリオン病と診断された症例を対象として解析を行った。

#### (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、国立精神神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

### C. 研究結果

128例が登録され、内訳は以下の通りであった。プリオン病 96例(孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD) 81例、硬膜移植後CJD(dCJD) 3例、遺伝性CJD(gCJD) 12例)、否定例 30例、診断保留 2例。全プリオン病に対してsCJD 84.4%、dCJD 3.1%、gCJD 12.5%であった。変異型CJD、Gerstman-Sträussler-Scheinker病(GSS)、家族性致死性不眠症(FFI)と診断された症例はなかった。発症率について、人口100万人対で年間1.68人であった。

sCJDについて、女性51例、男性26例であった。発症年齢の平均は $70.1 \pm 8.8$ 歳(範囲48-87歳)。診断分類は確定14例(17.3%)、ほぼ確定60例(74.1%)、疑い7例(8.6%)。62例では遺伝子解析が行われ、プリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型に

ついて61例(98.4%)はMet/Metであり、1例(1.6%)はMet/Valであった。Val/Valの症例はなかった。確実例ではMM1が6例と最も多く、MM2Cが4例、MM1+2とMMiKが1例ずつであり、2例は詳細不明であった。

gCJDの12例のうち、V180I変異が8例で最も多く、M232R変異が2例、V203Iのホモ変異が1例、R208H変異が1例であった。発症年齢の中央値は79歳(範囲61-90歳)で、全例で家族歴は認めなかった。

dCJDは3例で、発症年齢の中央値は37歳(範囲35-47歳)。硬膜移植から発症までの期間の中央値は19年(範囲6-19年)。硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2例は病理学的に非プラーク型と確定しており、1例は病理学的な解析は行われていないが、発症1ヶ月で脳波での周期性同期性放電(PSD)がみられており、非プラーク型と考えられた。

### D. 考察

1999年4月より開始されたわが国におけるCJDサーベイランスでは、2018年7月までに3,416例が登録されている。全体における2015年の罹患率(人口100万人対年間)は1.8と報告されており、北陸地方における結果と同程度であった。

病態別では、CJDサーベイランス全体における2018年7月までの集計ではsCJD 77%、dCJD 3%、gCJD 20%、GSS 4%と報告されており、北陸地方では全国集計と比較してsCJDが多い結果であった。また、北陸地方ではGSSやFFIといった遺伝性プリオン病は確認されておらず、北陸地域における特徴であると考えられた。

gCJDについて、北陸地方ではV203I変

異のホモ症例やR208H変異が確認されている。V203I変異の症例はホモ変異であったが、既報告のヘテロ変異の3例と比較して、急速進行性の臨床経過や脳波での周期性同期性放電の有無などの検査結果は同様であった。

## E. 結論

北陸地方(福井県、石川県、富山県)におけるプリオン病について、sCJDが多いこと、GSSやFFIは確認されていないこと、gCJDのうちでV203I変異やR208H変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

2) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid

angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci.*2019 ; 399:3-5.

3) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol.*2019 ; 29 : 155-163.

4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion.* 2018 ; 12 : 315-319.

5) 山田正仁.プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 2018 ; 23:12-20.

6) 坂井健二、山田正仁.プリオン病の神経病理. *神経内科.*2018 ; 88:468-476.

7) 浜口毅、山田正仁.クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり)* .2018 ; 69:770-774.

### 2. 学会発表

1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. *EuroCJD Experts Meeting, Rome, Octber 1-2,*

- 2018.
- 2) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 3) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 4) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 6) 瀧口毅、山田 正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 23-26 日、札幌.
- 7) 瀧口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 23-26 日、札幌.
- 8) 赤木明生、岩崎靖、三室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 23-26 日、札幌.
- 9) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、川端雄一、黒川隆史、馬場泰尚、佐藤克也、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nation-wide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 23-26 日、札幌.
- 10) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会、2018 年 9 月 14-15 日、南房総.
- 11) 瀧口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-

Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

12) 赤木明生、岩崎靖、宮原弘明、三室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

13) 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、濱口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

14) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19-20 日、東京.

15) 塚本忠、水澤英洋、山田正仁、桑田一夫、北本哲之、中村好一、佐藤克也、プリオン病サーベイランス委員会、JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19-20 日、東京.

16) 村井弘之、中村好一、坪井義夫、松下拓也、三條伸夫、北本哲之、山田正仁、水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床

疫学的検討：V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会 2018 年 10 月 19-20 日、東京.

17) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋：本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会、2018 年 11 月 8-10 日、東京.

18) 濱口毅、山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会、2018 年 12 月 1 日、名古屋.

## 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

