

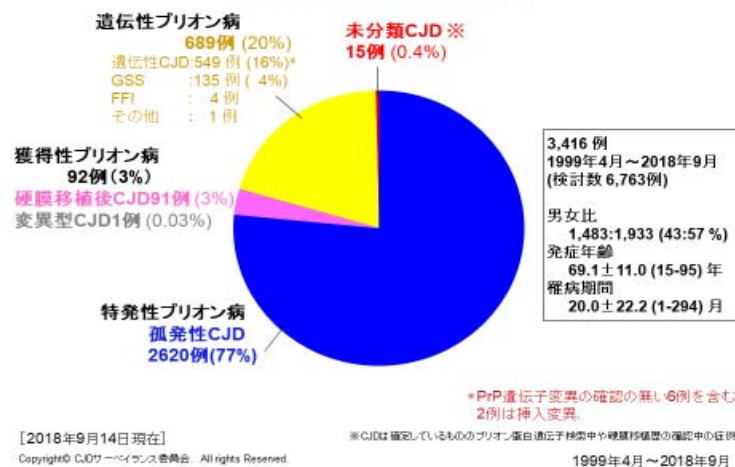
わが国のプリオン病の疫学的実態(2018年9月)

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=3416)



プリオン病の内訳



解説

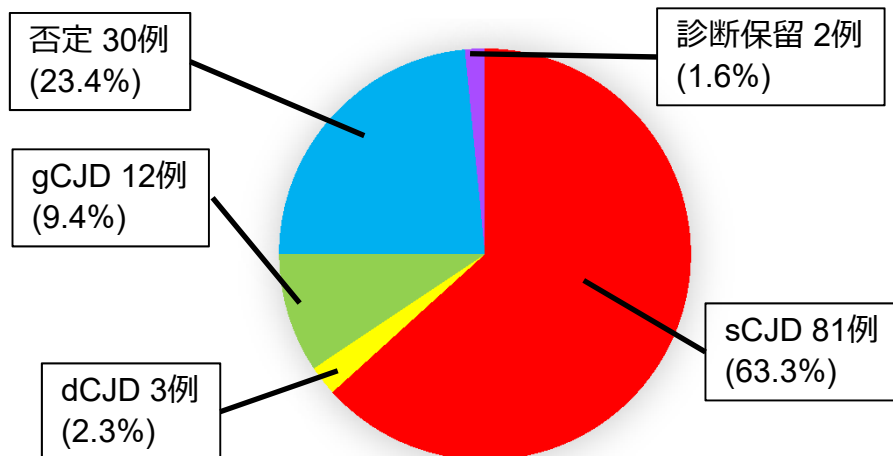
1. プリオン病サーベイランス委員会は、1999年4月1日から平成30年9月14日までに6763例を検討し、3416例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 2620例(77%)、遺伝性プリオン病 689例(20%)、硬膜移植後CJD 91例(3%)、変異型 1例(0.03%)であった。

※ 2015年以降、サーベイランス結果が人口動態調査数より少ないのは、調査が完了していないため

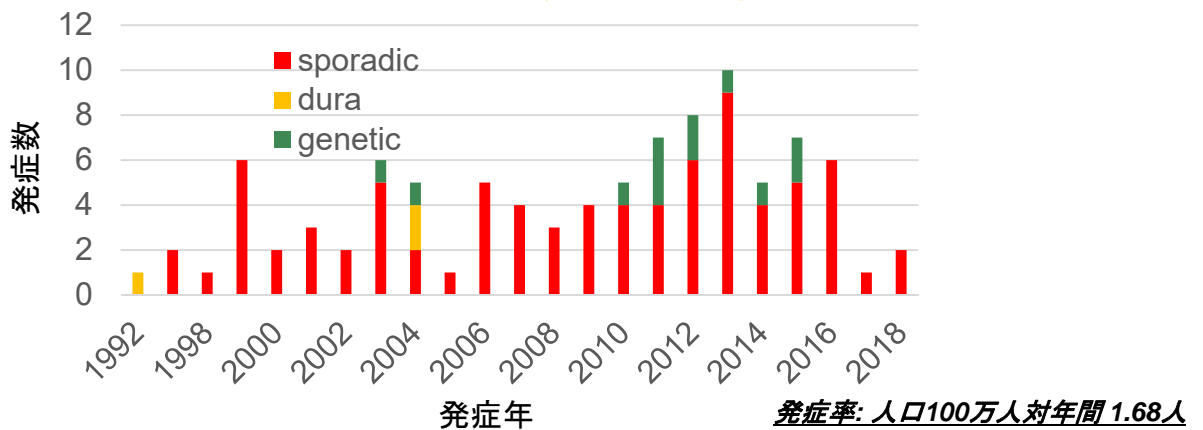
北陸地方におけるプリオン病の検討

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

CJDサーベイランスで確認された128症例の内訳



プリオン病発症者数の年次推移



解 説

1. 1999年4月から2018年9月までのCJDサーベイランスにおいて128例が登録され、96例がプリオン病と判定された。
2. 全プリオン病に対して、孤発性CJD 84.4%、硬膜移植後CJD 3.1%、遺伝性CJD 12.5%であり、Gerstman-Sträussler-Scheinker病と家族性致死性不眠症と診断された症例はなかった。
3. 北陸地方におけるプリオン病の発症率は人口100万人対年間1.68人。

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

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(H28新規)	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月(H28新規)	10名
9	平成20年1月	5名			

解 説

- 平成30年度は新規インシデント可能性事例が5件あった。このうち、4件は当該症例の調査などを行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。残り1例は、インシデント事案と判断し、今後、当該病院の訪問調査を予定している。
- これまでに17事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに10事例の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、二次感染の発生はない。

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 255例
 - 129M/M, 219E/E 226例
 - 129M/V, 219E/E 17例
 - 129M/M, 219E/K 8例
 - 129V/V, 219E/E 1例
 - 129M/M, 219K/K 3例

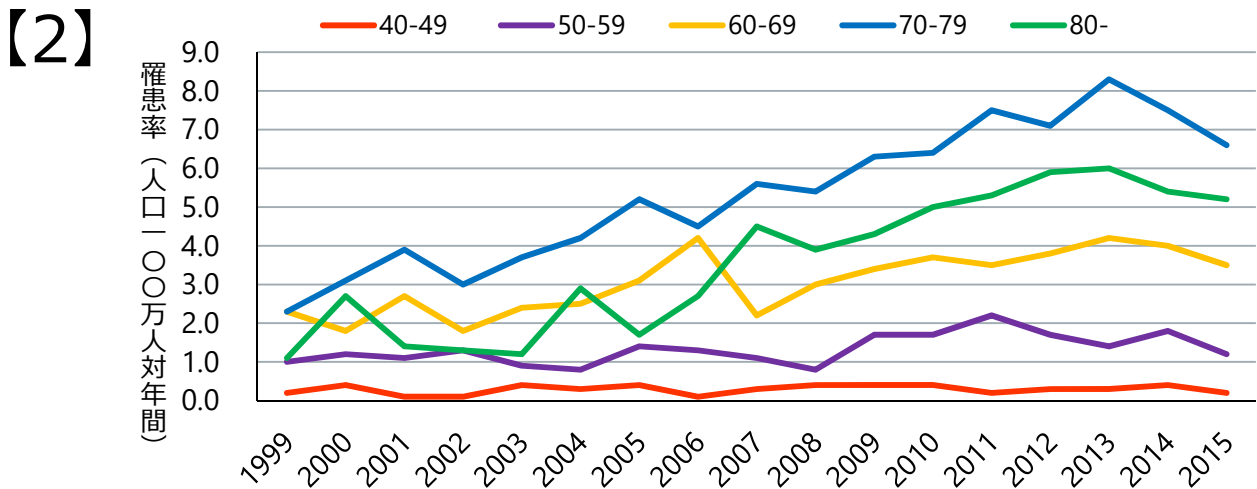
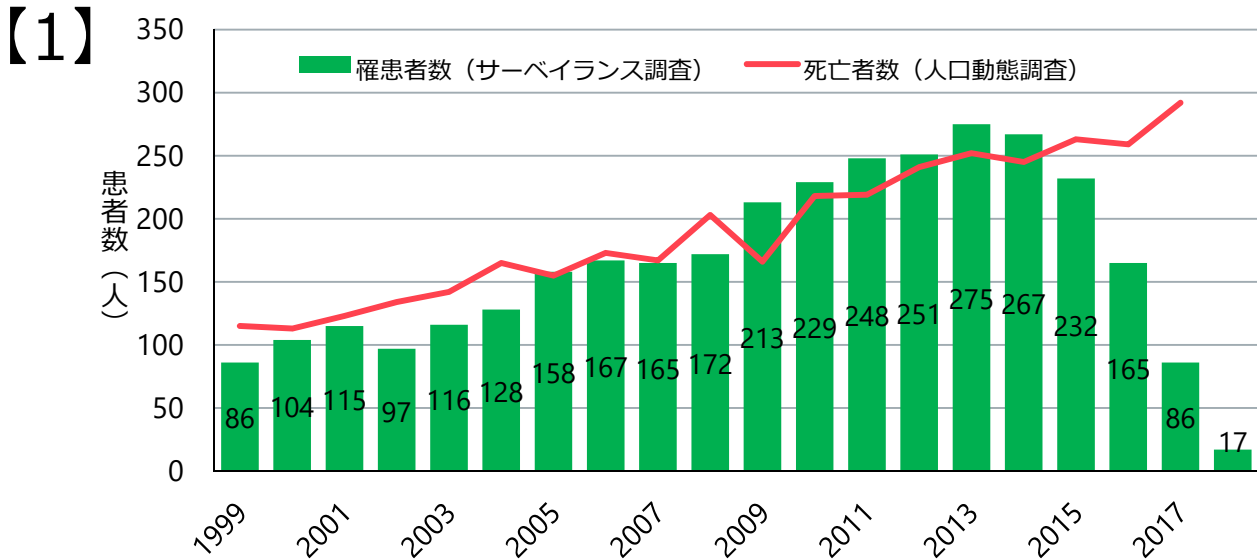
- ・プリオン蛋白遺伝子変異あり 74例
 - P102L 7例
 - D178N 1例
 - V180I 43例 (うち129M/V 8例)
 - E200K 8例
 - M232R 12例
 - Y162stop 1例
 - E196K 1例
 - 120bp insertion 1例

解 説

平成29年10月1日から平成30年9月30日までの遺伝子解析は329例であった。プリオン遺伝子変異としては圧倒的にコドン180変異が多い。これは例年通りである。また、今年度は、末梢神経障害をきたす新しい変異例を認めた。

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 (1999-2018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



解 説

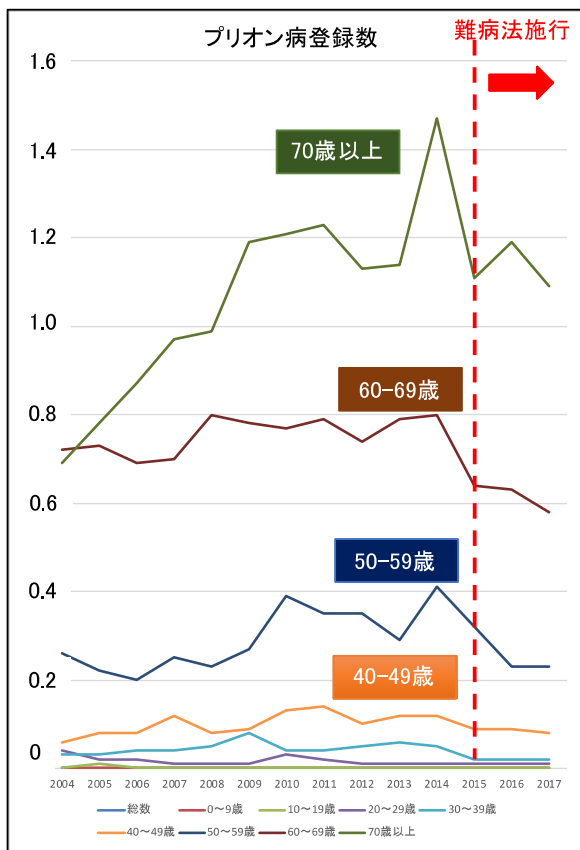
1. 発病者数と死亡者数の年次推移: 2005年頃から発病者数と死亡者数のギャップが小さくなってきており, この傾向は, サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している. 担当医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され, 正確にプリオン病と診断されるようになってきていることがうかがえる.
2. 年齢階級別罹患率の推移: 40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し, それより高い年齢層(60歳代, 70歳代, 80歳以上)では上昇する傾向が見られた.

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 金谷 泰宏

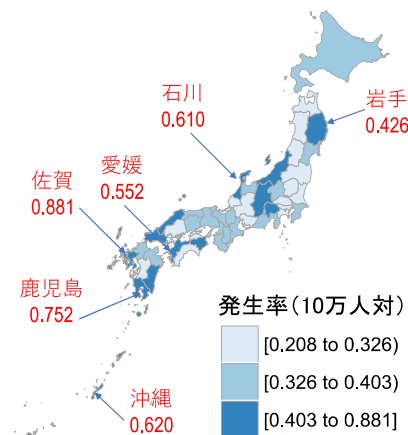
衛生行政報告を用いた
プリオン病登録症例の年齢階層別推移

(10万人対)

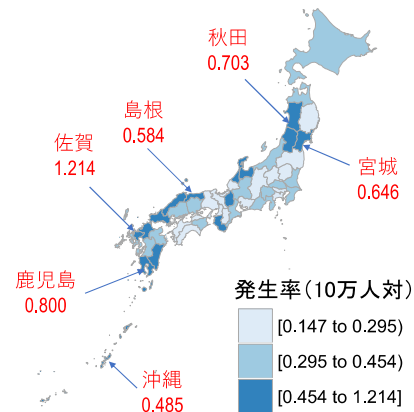


衛生行政報告を用いた
プリオン病登録症例の全国分布

2004~2017年度の平均



2017年度



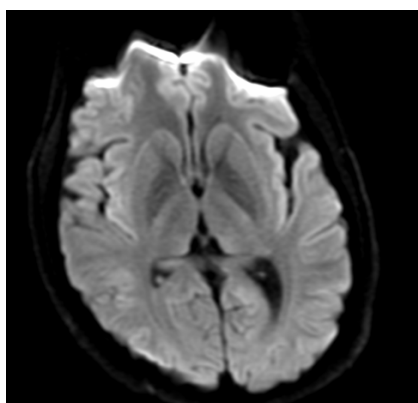
解 説

1. プリオン病患者の発生を把握する手段として衛生行政報告を用いて把握を試みた。結果として難病法施行の時期を境にいずれの世代においても登録数の減少が認められた。重症度基準導入の影響と示唆された。
2. プリオン病患者の発生数を都道府県別にGISを用いて見える化を行った。2004~2017年度の総数で比較した場合、佐賀県、鹿児島県での集積が認められ、2017年度のみでは、佐賀県が10万人対で1.214と他地域と比較して高い傾向が示された。

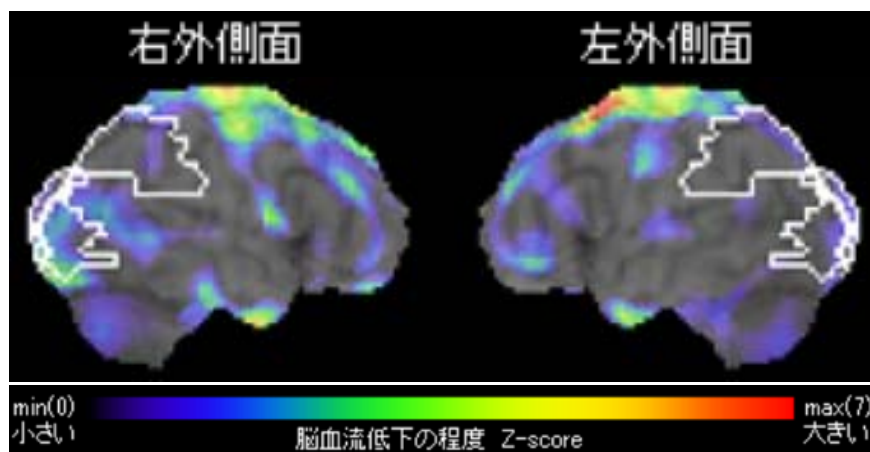
プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者: 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線科学分野 原田 雅史

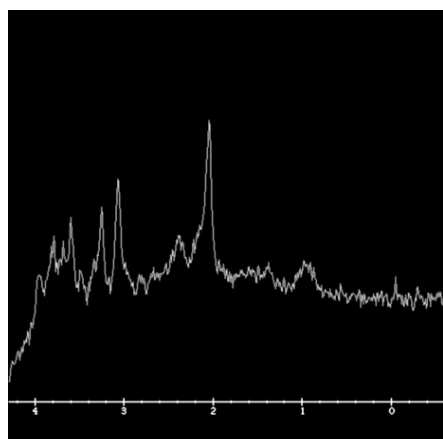
P102L GSS症例 31歳 男性



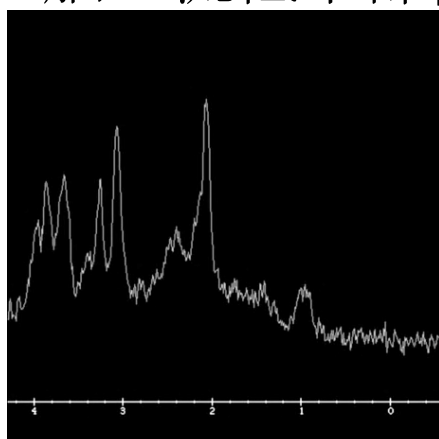
DWI



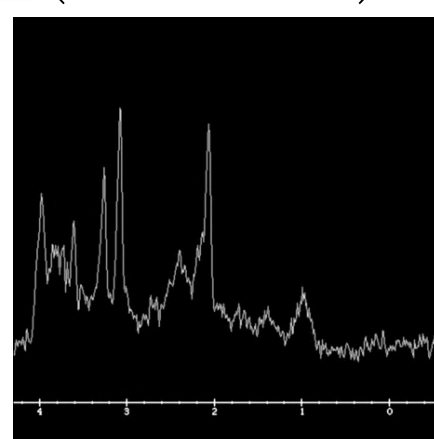
脳血流低下部位 (IMP-SPECT)



MRS (SMA)



MRS (基底核)



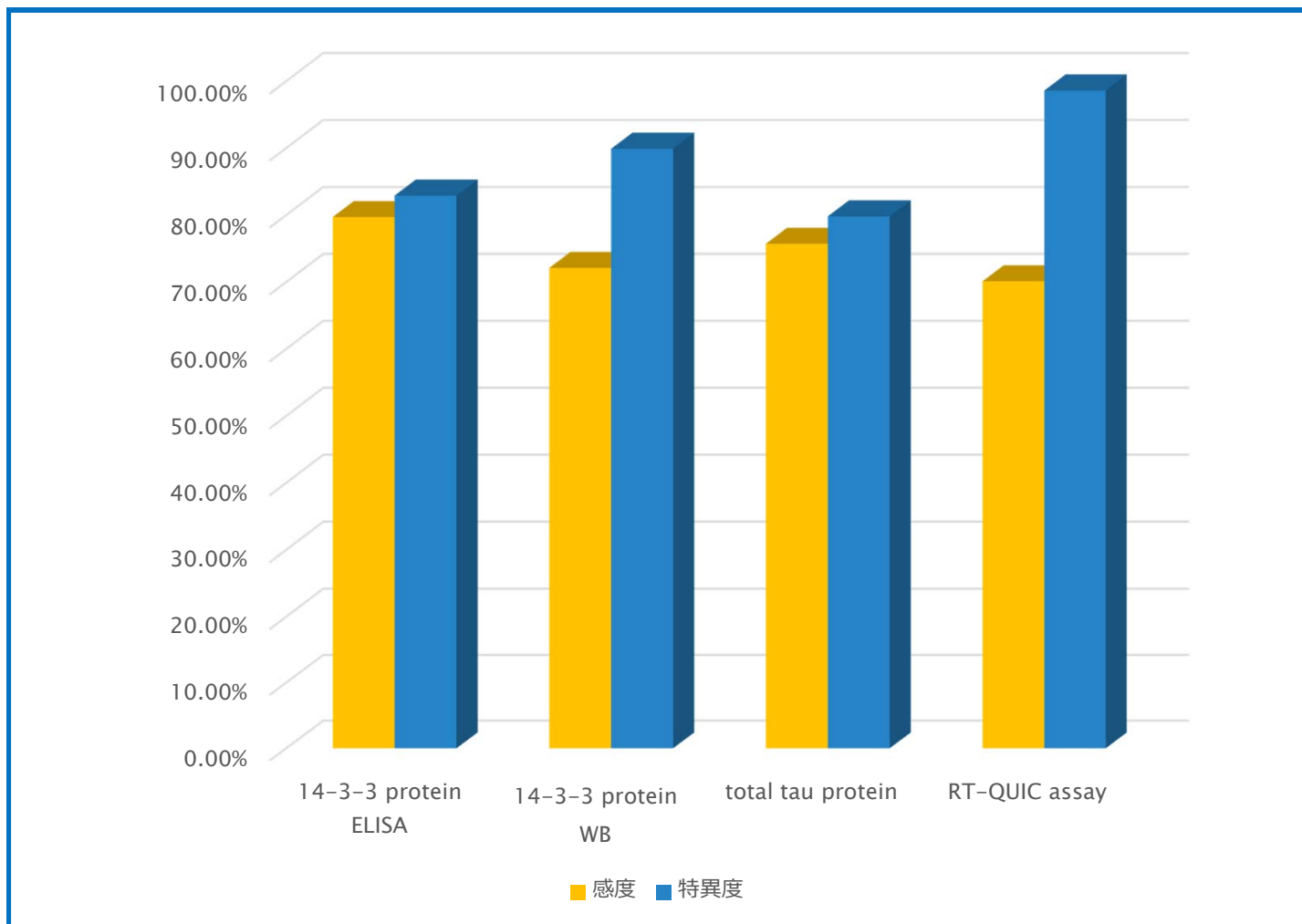
MRS (小脳)

解説

1. GSS症例ではDWIでの異常信号は不明瞭である。
2. IMP-SPECTによる脳血流シンチで、SMAを含む高位円蓋部の血流低下を認めた。小脳の一部にも血流低下がみられる。
3. MRSでは、SMAと小脳におけるNAAの低下とmInsの上昇を認める。
4. 脳灌流とNAAの低下部位は、形態変化に先行し、病態と相関性があることが示唆された。

プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析

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分野 佐藤 克也



解 説

1. ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白ELISA, 14-3-3蛋白WB, 総タウ蛋白, RT-QUIC法)では感度81.7%, 71.1%, 74.9%, 70.3% 特異度は79.2%, 85.1%, 77.6%, 98.9%であった。
2. RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は13例であった。早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)で陰性だった症例で1か月の再提出で陽性になった症例が8例あった。

プリオン病ブレインバンクプロジェクト

研究分担者： 東京都健康長寿医療センター 村山 繁雄

プリオン病リソース構築 (ブレインバンクプロジェクトとの結合)



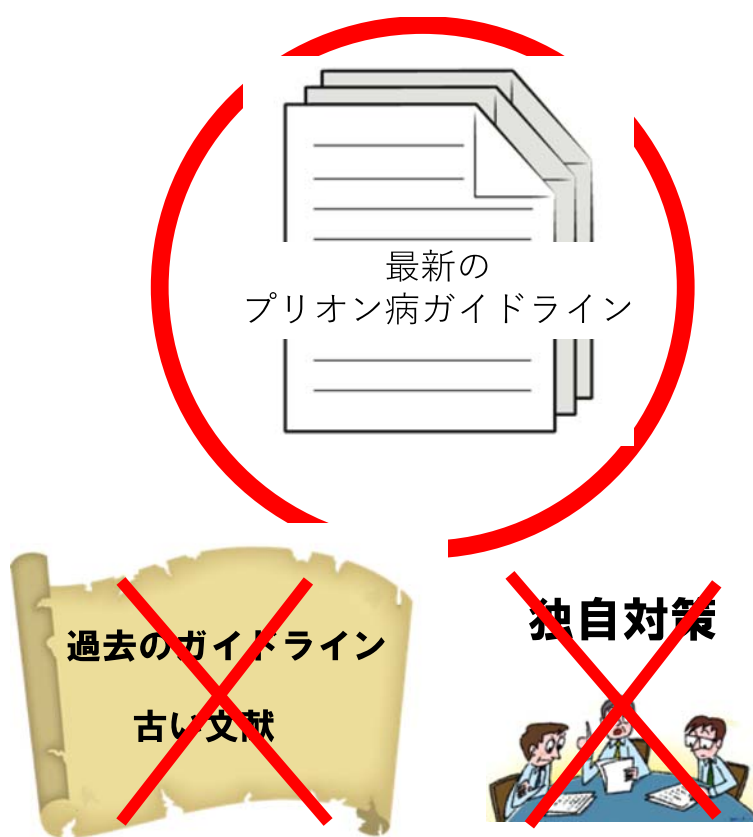
解説

1. プリオン病疑い例には通常検査に加え、FDG、THK5351PETを施行。FDGでの高度全般性代謝低下、MAOBリガンドTHK5351が、MRI DWI高信号部位へ集積することが、診断に有用であることを報告。
2. 献脳同意を得る努力を行い、今年度経験2例全例の剖検取得。うち1例は搬送剖検。
3. 外部例は搬送剖検1例、固定後脳検索1例で、病理コアとして貢献。

2008年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されないか
— 独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる —

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組 一朗

例外なく最新CJDガイドライン遵守が重要



解 説

1. CJDインシデント事例調査ではプリオン病感染予防ガイドラインを意識している施設が多いにも関わらず、結果的にはガイドライン要件を充足しきれない事例に多く遭遇する
2. 施設の独自対策・古いガイドライン参照、などが妨げになっていた。

平成30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:北海道大学大学院医学研究科神経内科 佐々木 秀直

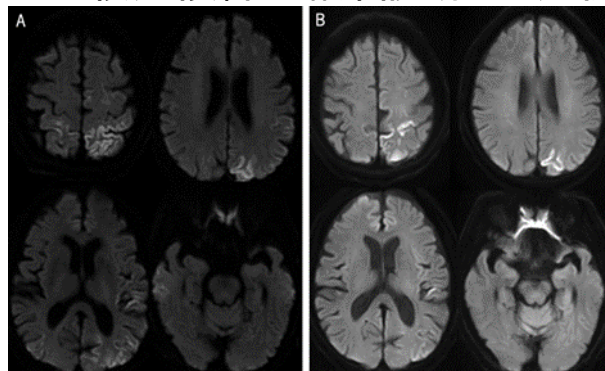
研究協力者:矢部 一郎、高橋 育子、松島 理明、白井 慎一、森若 文雄

表 平成30年度サーベイランス調査 (27名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	16	4	7
男:女	6:10	0:4	5:2
平均年齢 (歳)	68.6±10.3	72.8±19.4	69.1±15.0
		P102L: 1例 V180I: 2例 M232R: 1例	自己免疫性脳症 2例 身体表現性障害 脊髄小脳変性症 大脳皮質基底核症候群 頭部外傷後遺症 診断未確定の認知症 各1例

解説

1. CJDが疑われた27名のサーベイランスを実施した。
2. 孤発性CJD 16名と遺伝性CJD 4名を報告した。
3. 孤発性CJD症例数は平成11年度以降最多症例数であった。
4. 脳MRI拡散強調画像で皮質高信号を呈したが(下図)、臨床経過と検査所見よりプリオン病を否定し、大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例を報告した。

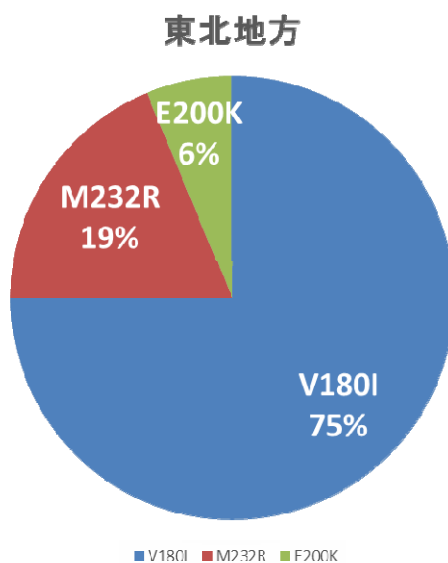


平成30年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 青木 正志

	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	計	人口(万人)	例数/人口(100万)/年
青森県	2	0	6	5	10	3	2	3	31	130	3.0
岩手県	2	2	5	4	8	3	8	5	37	128	3.6
秋田県	4	1	3	2	4	4	2	0	20	102	2.5
宮城県	5	7	17	6	8	5	9	11	68	233	3.6
山形県	0	2	1	1	5	1	9	5	24	111	2.7
福島県	2	4	2	5	12	4	5	1	35	191	2.3
計	16	16	34	23	47	20	35	25	216	895	3.0

東北地方にはV180I変異が多く、P102Lが少ない



解説

1. 平成30年度は25症例のプリオン疑い例、うち23例が孤発性CJD疑い
2. 遺伝性プリオン病は全体の約10%を占め、東北地方においては、V180Iの割合が多く、P102Lが少ない

プリオン病と鑑別を要した63歳女性例

研究分担者:新潟大学 小野寺 理

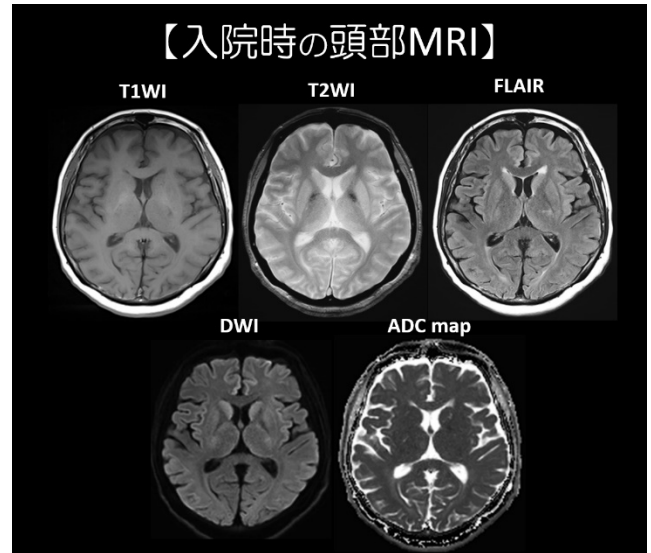
症例は63歳の女性。36歳時に、小脳橋角部腫瘍のため開頭歴がある。その際の術前評価で原発性胆汁性肝硬変を指摘された。

X年11月(63歳)、転倒し、左中足骨を骨折した。X年12月、めまいを自覚し、また計算を何度も間違えるため、近医精神科を受診した。診察中、何度も同じ話を繰り返し、HDS-R 19/30と低下を認めたため、X+1年1月、当科認知症外来を受診した。HDS-R 27/30と前医に比べ全般性認知機能の改善を認めるものの、歩行は動揺性であり、頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核頭が高信号を呈しており(右図)、精査のためX+1年2月、当院に入院した。

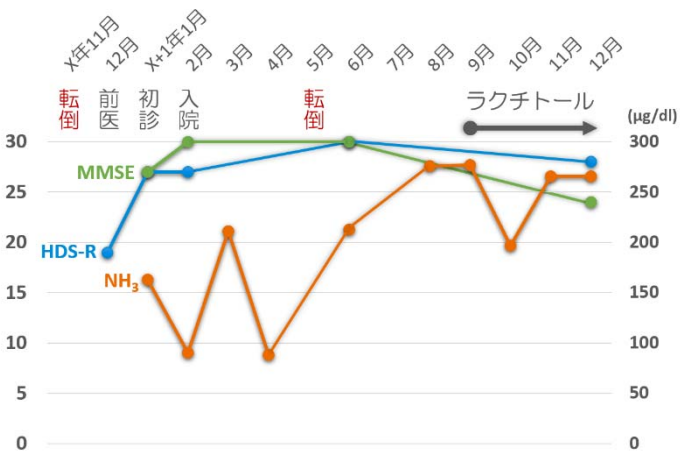
入院後の頭部MRI拡散強調画像で高信号病変の拡大は認めなかった。脳波検査ではPSDは認めず、徐波化も認めなかった。一方で、原発性胆汁性肝硬変によると考えられる高アンモニア血症を認め、変動する認知機能および動揺性歩行はこのためと考えられた。尚、開頭術の既往があったが、術中生検で脂肪腫と診断されたため切除されず、Lyoduraの使用もなかった。

これまでに高アンモニア血症または肝性脳症による拡散強調画像での信号異常が報告されている。典型的には帯状回、島皮質、視床での高信号であり、渉猟しえた範囲では尾状核頭の信号異常は報告がない。

本例における両側尾状核頭の高信号は、肝性脳症が慢性に経過した影響と考えられた。



【本症例の経過】



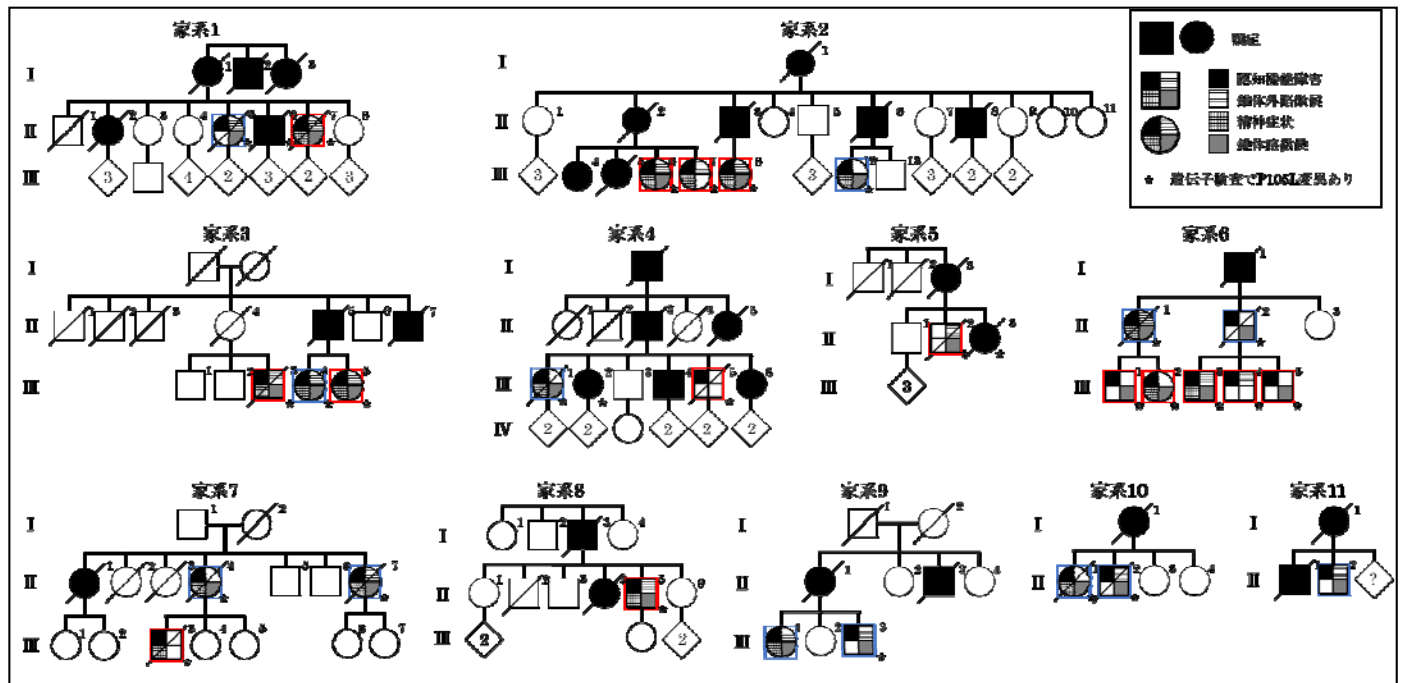
解説

1. 頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核頭に高信号を呈し、プリオン病と鑑別を要した63歳女性例を経験した
2. 変動する認知機能と歩行時のふらつきの原因として、原発性胆汁性肝硬変を背景とした肝性脳症が考えられた
3. 両側尾状核頭の拡散強調画像高信号は、軽度の肝性脳症が慢性に経過した影響と考えられた

P105L遺伝子変異を有するGSSの家族歴

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

P105L変異を有するGerstmann-Straussler-Scheinker病患者の家系調査をし、常染色体優性遺伝として浸透率を推定したところ、推定浸透率は93%であった。

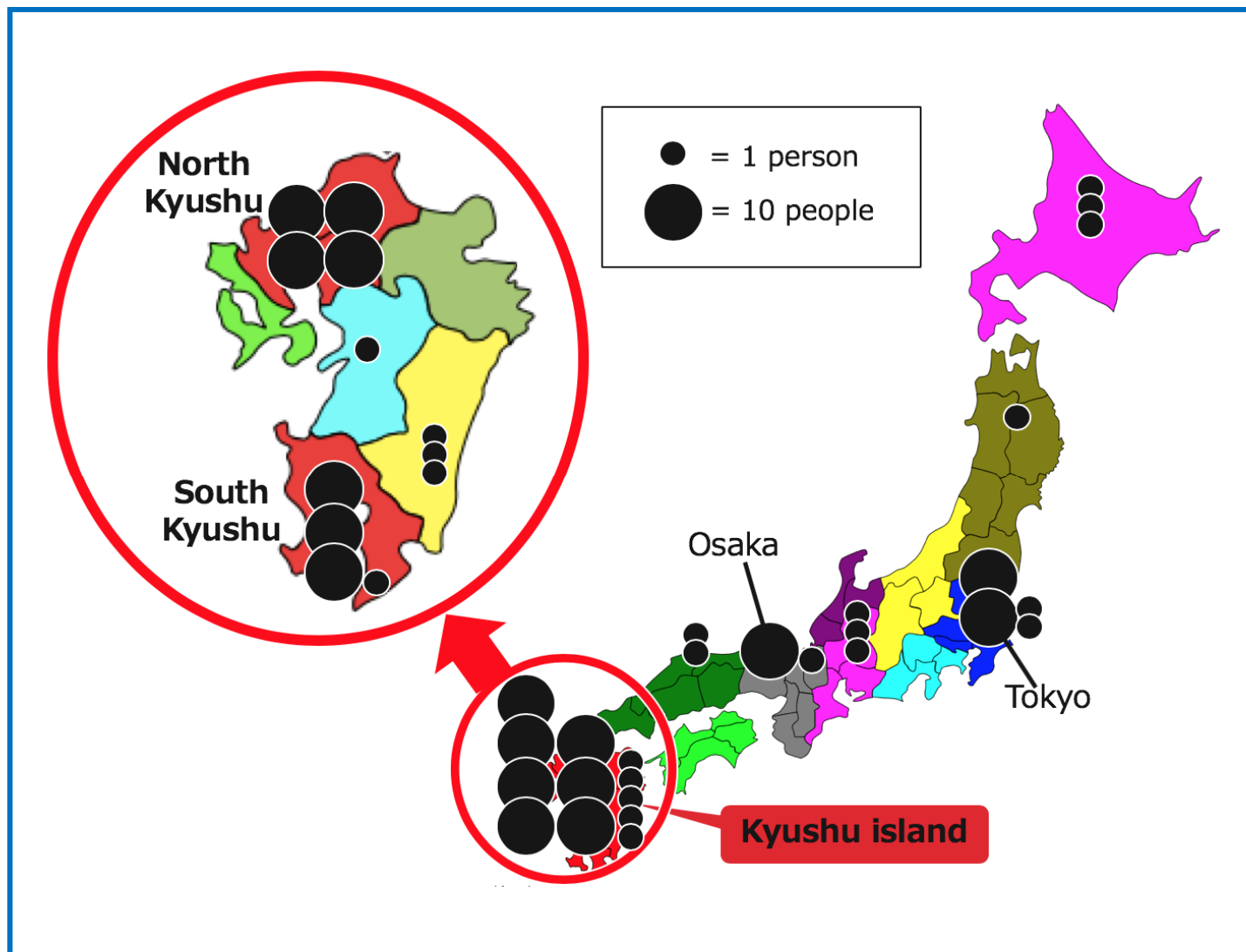


解説

1. わが国で報告されている全11家系の調査をおこなった。
2. サーベイランスに登録されている8家系15症例とサーベイランス未登録13例で、合計28例の発症例が確認された。
3. GSSは常染色体優性遺伝であるため、発症者から1/2の確率で次世代に変異遺伝子が遺伝されたと考え、実際の発症人数で浸透率を推測したところ93%と高率であることがわかった。

わが国のGSS-P102Lの臨床疫学的研究

研究分担者：国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科学 村井 弘之

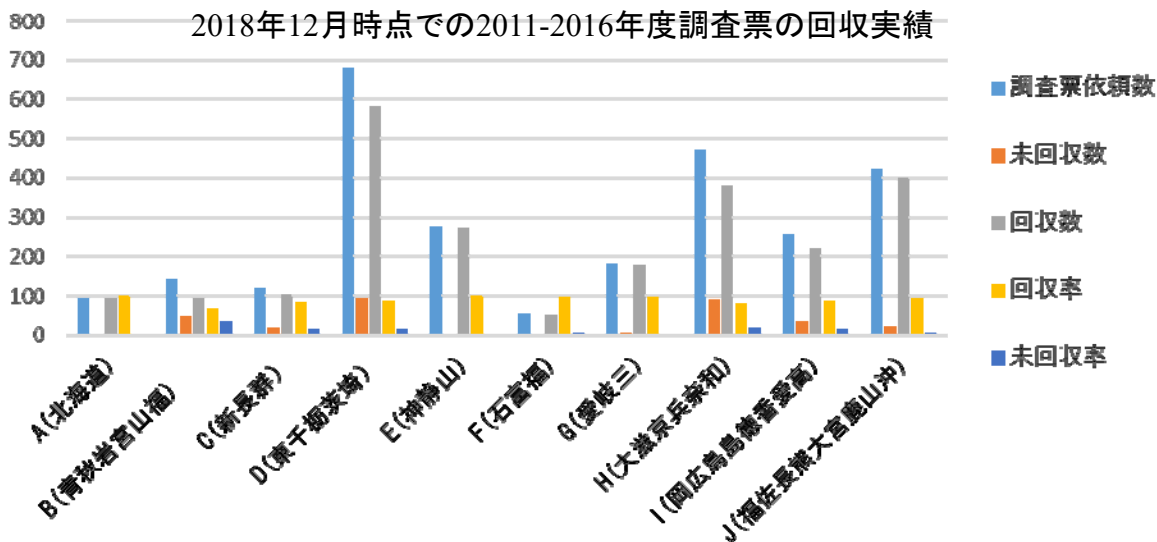


解 説

1. 1999～2017年までのサーベイランスでGSS-P102が117人登録
2. このうち90人(77%)が九州在住または九州出身であった
3. 九州内部では、北部九州と南部九州に2大集積地が確認された
4. 北部九州と南部九州で、臨床的に有意な差はみられなかった

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



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力所ある。近畿ブロックの回収率は著明に改善した。
- 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。

剖検率のさらなる低下

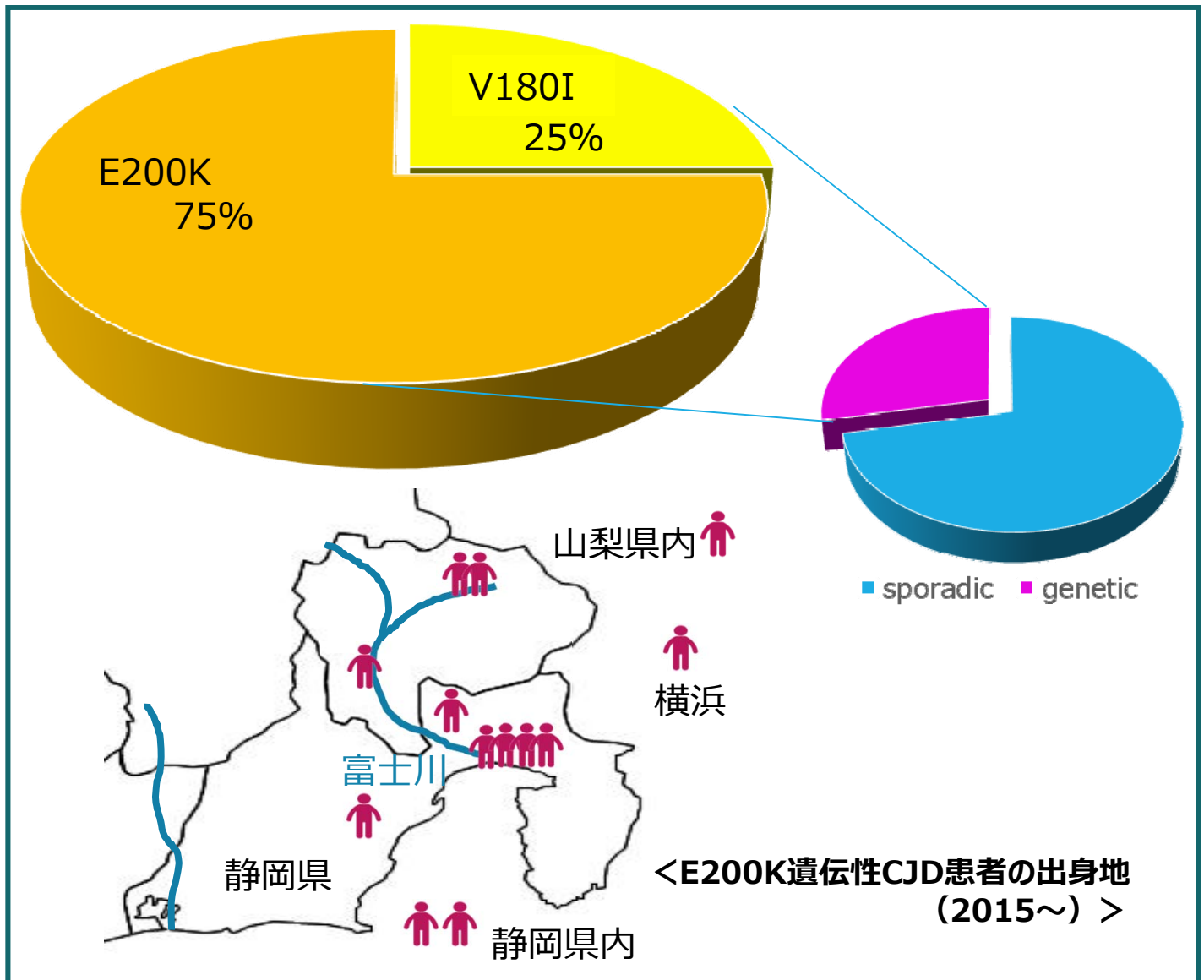
- ヒト乾燥硬膜移植後CJDの減少とともに剖検率が近年低下している。
- 主治医および家族向けパンフレットのさらなる活用(意義と安全性を説明)
- 剖検可能な施設を拡大もしくはセンター化
- 感染予防ガイドラインの改訂・普及
- 関係学会からの協力
- サーベイランスと自然歴調査の一体化により、剖検率上昇も期待される。

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。

2018年度神奈川、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

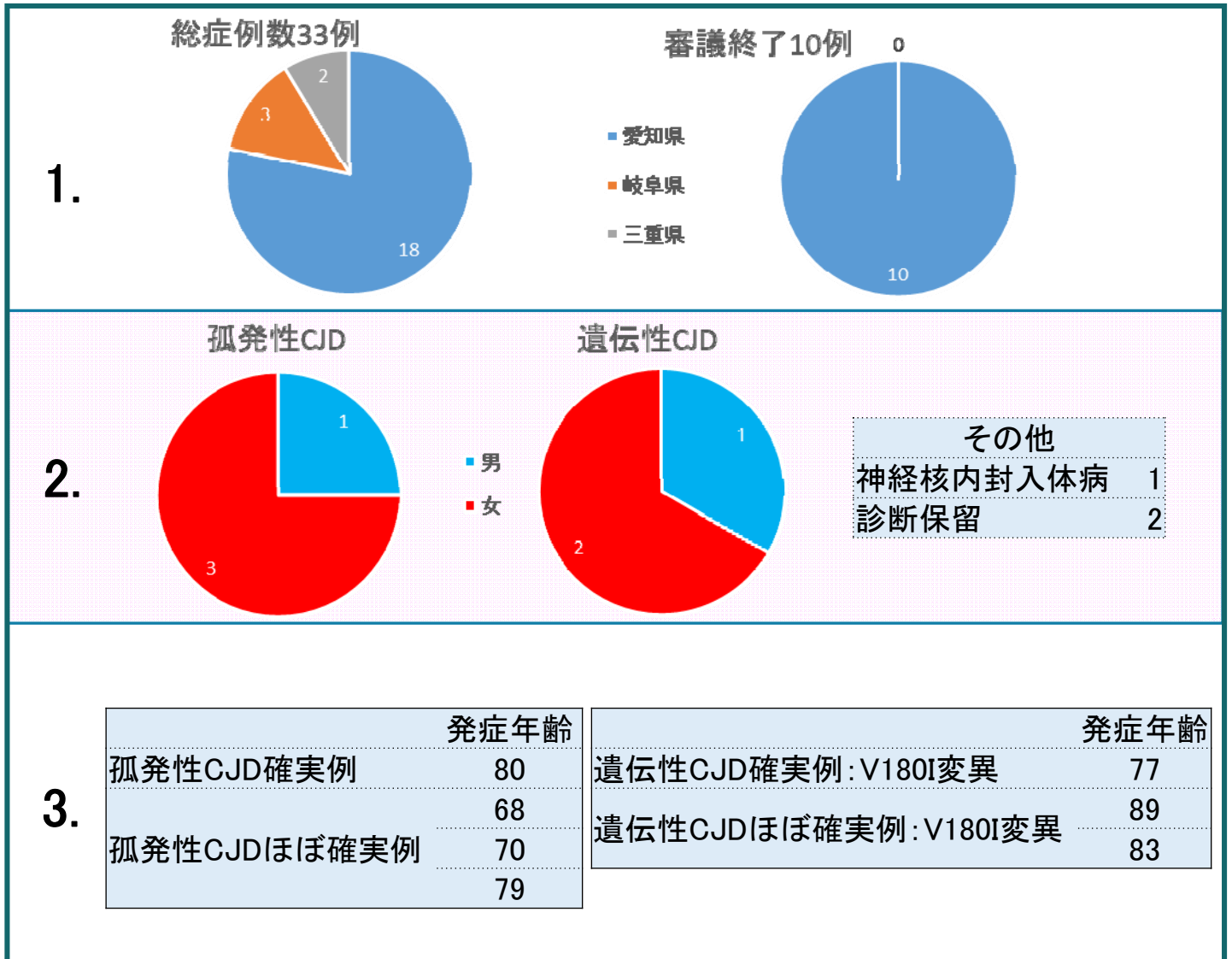


解説

1. 60例のプリオン病及びプリオン病疑いのサーベイランス調査を行い、12例のプリオン病を報告した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 8例(67%)、遺伝性プリオン病 4例(33%)であった。
3. 遺伝性CJDでは、E200K遺伝性CJDが3例と発症がおおかった。

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

- 平成30年度に東海ブロックへの調査依頼は33例。そのうち、審議を終了した症例は10例。
- 審議にて、孤発性CJDは、確実例1例、ほぼ確実例3例。遺伝性CJDは確実例1例、ほぼ確実例2例、すべてV180I変異。プリオン病以外が1例、診断保留が2例。と判定された。
- 孤発性CJD、遺伝性CJDのいずれも女性の症例が多く、すべての症例が65歳以上であった。

多施設共同によるプリオン病在宅診療システムと 今年度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：大阪大学大学院医学系研究科 望月 秀樹

多施設共同によるプリオン病在宅診療システム

たいようさんさん在宅クリニック(往診)



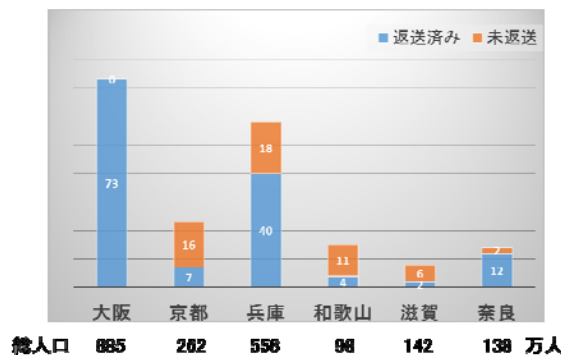
大阪大学医学部附属病院
(専門医往診: 1/3M)



国立病院機構 刀根山病院
(レスパイト入院: 0.5-1/Y)

2011-13 (H23-25) 年分の調査未終了数

138/191件
返送済み

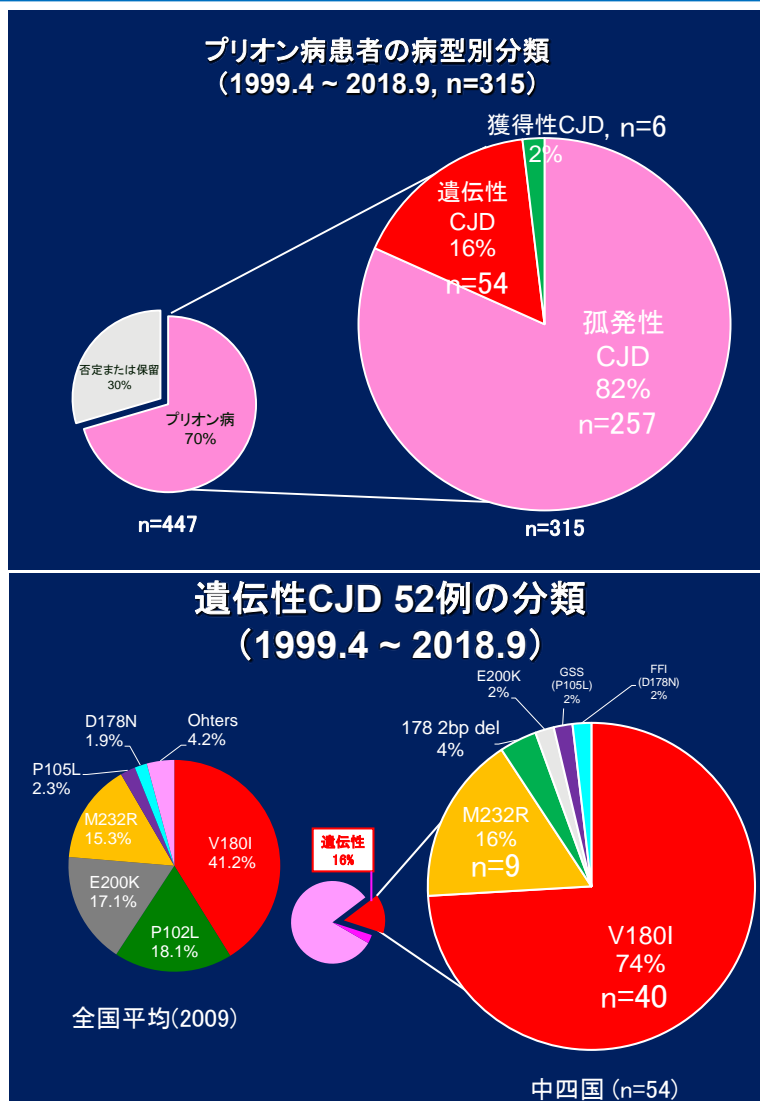


解説

1. プリオン病患者・家族が安寧に在宅療養を行うため、大阪大学医学部附属病院を含む多施設共同による在宅診療システムの構築を行った。
2. 近畿ブロックでは191例分の調査結果が未回収であったが、今年度、改めて都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、2019年1月末までの時点で138例から調査結果の回答が得られた。

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



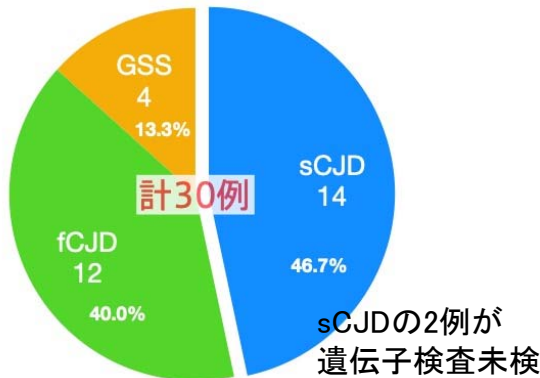
解 説

1. 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。
2. 2013年10月から2018年9月に限るとV180I変異症例が12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。216

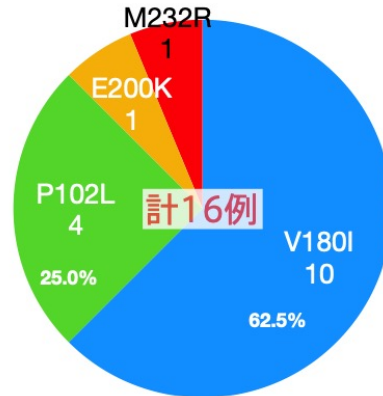
九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果

研究分担者：九州大学病院神経内科 松下 拓也

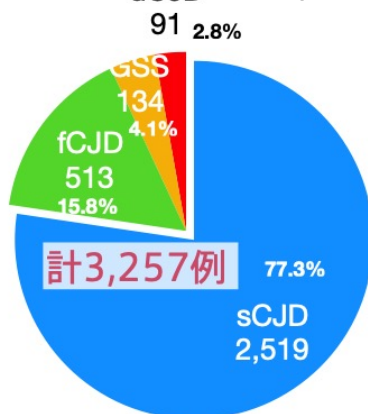
孤発性と遺伝性プリオン病の比率



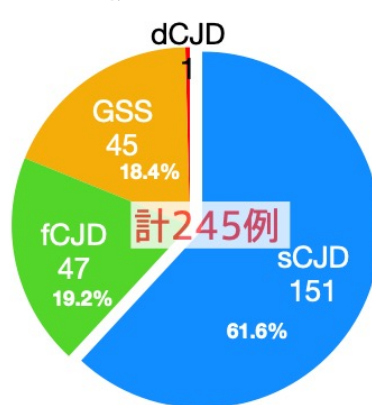
遺伝性プリオン病の遺伝子異常



dCJD 全国の傾向との比較



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29年度 総括・分担研究報告書



2012-2018 九州・山口・沖縄ブロック

解説

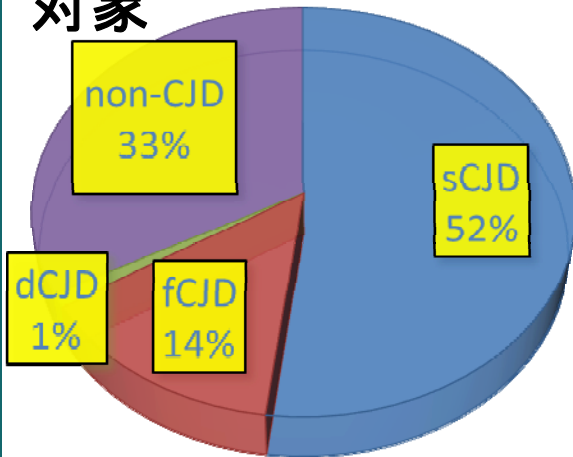
1. 2017年4月から2018年9月までに九州・山口・沖縄地区の54例についてサーベイランスを行った。
2. sCJDはほぼ確実例12例、疑い例2例であった。遺伝性プリオン病については家族性CJD12例（V180I変異10例、E200K、M232R変異各1例）、GSS 4例（P102L変異4例）であった。
3. GSSを含め、遺伝性プリオン病の頻度が全国と比較して高い傾向が見られた。

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

CJDサーベランス 2683例における脳波所見の検討

対象



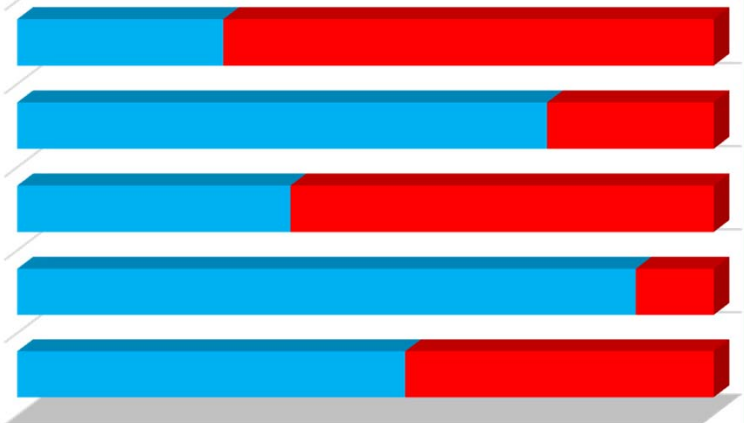
PSD脳波所見



PSD出現頻度

- s CJD (70%, 1487例)
- f CJD (25%, 405例)
- d CJD (61%, 23例)
- non CJD (11%, 950例)
- CJD+ non CJD (41%, 2865例)

青 PSD (-) 赤 PSD (+)



解説

1. 対象:

total CJD (1915例) = sCJD(1487例) + fCJD(405例) + dCJD(23例)
nonCJD (950例)

2. PSD出現頻度:

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

プリオン病患者の家族に対する心理支援のあり方の検討 ～心理支援資材、遺伝子検査ガイダンス資材の作成～

研究分担者：FMC東京クリニック 田村 智英子

心理支援資材：大切な人がプリオン病かもしれないと言われたときに ～自分でできるメンタルケアのヒント

「家族がプリオン病かもしれないと言われて、とても不安です。どうしたらよいのでしょうか？」「プリオン病の情報は、どこで入手できますか？」など、Q&A方式の冊子を作成。プリオン病患者の家族の方々や周囲の人々が、プリオン病に直面した方々の気持ちに理解を深め、セルフケアや家族の支え合いにつながるヒントを得ていただくための情報源として活用していただく。

遺伝子検査ガイダンス資材

「プリオン病の遺伝子検査は、受けなければいけない検査ですか？」「プリオン病の遺伝子検査はどのように行われるのですか？」「プリオン病は遺伝するのですか？」「プリオン病の遺伝子検査によって、何がわかるのですか？」「病気の遺伝が疑われるから検査をするのですか？」など、Q&A方式の冊子を作成。プリオン病患者の家族が遺伝子検査すべきか悩んでいることが散見されるが、そうした際に遺伝子検査の意義を正しく知っていただいたり、遺伝子検査を受けられた場合の結果の理解、有効活用につなげていただくための一助とする。

情報収集：遺伝性プリオン病の着床前診断について

欧米では成人発症性の神経難病の多くにおいて着床前診断実施が可能で、遺伝性プリオン病についても実施報告がある。日本では日本産科婦人科学会が認める対象疾患に入らない。日本において、遺伝性プリオン病家系の方が着床前診断を利用できる方向性を目指すべきかなど今後の検討が必要。

解 説

1. 心理支援資材、遺伝子検査ガイダンス資材は、多くの方に利用していただけるよう、形を整えた後、研究班ホームページから利用できるようにする。
2. 遺伝性プリオン病の着床前診断に関しては、遺伝性プリオン病の患者の家族の方々に日本において今後どのような選択肢を提示することができるように状況を整備すべきか、海外の状況を踏まえて検討していく必要あり。