

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
 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 総合研究報告書

プリオン病診療ガイドラインの作成

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学部門
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学部門
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
研究協力者：新井公人	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：小出瑞穂	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明	亀田総合病院神経内科
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 プリオン病診療ガイドラインの作成を行うために以下の3つの研究を行なった。

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスション案の提案：令和2年度に発汗する予定の「プリオン病診療ガイドライン 2020」のクリニカルクエスションを「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」事務局で検討し、クリニカルクエスション案を提案した。

(2)‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)プラーク型は、プリオンタンパク質(PrP)遺伝子コドン 129 がメチオニン(M)ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ(タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とし(MMiK)、その病型を呈することは獲得性プリオン病である可能性が報告されている。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討した。孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在し、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性があることを明らかにした。

(3)硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：硬膜移植後 CJD(dCJD)症例の頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位との関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。非プラーク型では DWI の異常信号は両側の大脳皮質や基底核に拡大したが、プラーク型では視床や基底核に限局しており、非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、プラーク型の DWI 高信号は視床や基底核に限局することを明らかにした。

A. 研究目的

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：本研究班では、「プリオン病診療ガイドライン 2017」を改訂し、平成 31 年度中に「プリオン病診療ガイドライン 2020」発刊する予定である。そのガイドラインでは、「プリオン病診療ガイドライン 2017」とは異なりクリニカルレビュー形式を採用することとした。ただ、プリオン病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨するクリニカルレビューを作成することは困難である。そこで、本来であれば背景知識に関する問いをクリニカルレビュー形式に取り上げることとした。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) (dCJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)¹⁾、従来、“孤発性”CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された²⁾。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会が孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：dCJD では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が中枢神経組織へ感染し CJD を発症したと考えられている。dCJD はプラーク型と非プラーク型に分けられ、感染して生じた PrP^{Sc} 株の違いによると考えられている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連が

あること^{4),5)}、dCJD のタイプによって臨床症状の進展形式が異なることが報告されている⁵⁾。今回の研究は、プリオン病の病変を高感度で描出可能である MRI の拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP^{Sc} の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることと、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。本研究は「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究である。

B. 研究方法

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：「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」事務局で、クリニカルレビュー案を検討した。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：

2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討し、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：1999 年 4 月より 2018 年 2 月までに「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で dCJD と判定された症例を対象とした。dCJD についてはプラーク型と非プラーク型に分類した³⁾。DWI 画像の異常信号の評価については、dCJD である事は伝えられているが、移植部位やタイプ分類の情報を知らされていない 2 名の読影によって決定した。

(倫理面への配慮)

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：本研究では、特に倫理面で配慮すべき問題点はない。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：CJD サーベイランスと匿名化した収集データの

研究利用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医学倫理委員会の承認を得ている。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討: 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、東京医科歯科大学および国立精神・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

(1) 「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスチョン案の提案: 以下のクリニカルクエスチョン案を提案する。

プリオン病概説

CQ1-1 プリオン病とはどのような疾患か？

CQ1-2 プリオン病をどのように診療するか？

プリオン病の病型

CQ2-1 孤発性プリオン病とはどのような疾患か？

CQ2-2 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か？

CQ2-3 獲得性プリオン病とはどのような疾患か？

プリオン病の診断

CQ3-1 孤発性プリオン病はどのように診断するか？

CQ3-2 遺伝性プリオン病はどのように診断するか？

CQ3-3 獲得性プリオン病はどのように診断するか？

プリオン病の重症度分類

CQ4-1 プリオン病の重症度はどのように評価するか？

プリオン病の治療

CQ5-1 プリオン病はどのように治療するか？

プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ6-1 プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援にはどのようなものが

あるか？

プリオン病の感染予防

CQ7-1 プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

プリオン病の診療支援

CQ8-1 プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討:

1165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間(CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の 81.5%(22 例/27 例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2%(1057 例/1122 例)と比較して有意に低かった($p=0.021$)。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、1 例は MM2 視床型、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討: 1999 年 4 月より 2018 年 2 月までに dCJD と判定された症例は 96 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。8 例は非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。11 例(男性 7 例、女性 4 例)の発症時年齢は 41 歳(中央値)(分布:26-76 歳)、移植時年齢は 19 (10-53)歳、移植から発症までは 22 (16-29)年であった。発症から DWI 撮影までは 3 (1-22)ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5 (1-5)ヶ月で初回

の頭部 MRI が撮影された。大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、7 例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的な MRI では、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。

プラーク型では発症後 10(7-24)ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影され、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった($p=0.012$)。1 例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に限局していた。

D. 考察

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスチョン案の提案：プリオン病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨するクリニカルクエスチョンを作成することは困難である。そのため、「プリオン病診療ガイドライン 2020」では、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013」、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」と同様に、背景知識に関する問いをクリニカルクエスチョンとして取り上げることとした。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：今回の検討では、脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型硬膜移植後 CJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく³⁾、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型孤発性 CJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD²⁾であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていな

い 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

(3)硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：今回の研究結果より、dCJD における非プラーク型とプラーク型では頭部 MRI の DWI で異なる進展形式をとることが明らかとなった。

非プラーク型の 8 例中 7 例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位な DWI 高信号が認められ、経過の DWI 画像では大脳皮質や基底核に広範囲な DWI 高信号の拡大が認められた。プリオン病における DWI 高信号は、PrP^{Sc} の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオーシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質に PrP^{Sc} が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。

プラーク型では今回検討した症例を含め、初回の DWI で異常信号を認めない報告があり 6)、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね限局していた。プラーク型の DWI 高信号は経過でも視床や基底核に概ね限局し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このような DWI 高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。

プラーク型は V2 prion や Mi prion が 129MM に感染して生じたと考えられており、孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されている。Cross-sequence transmission で新たに生じた PrP^{Sc} は以前の性質を保持していることが証明されており (traceback phenomenon)²⁾、プラーク型では孤発性 CJD の MV2 や VV2 と類似の画像所見を呈していると考えられた。

E. 結論

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスチョン案の提案：「プリオン病診療ガイドライン 2020」のクリニカルクエスチョン案を提案した。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：

孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大していた。プラーク型では DWI 高信号は視床や基底核に局限しており、これらは PrP^{Sc} 株の相違による伝播形式を反映していると考えられた。

[参考文献]

- 1) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.
- 2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 4) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob disease after Jannetta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol* 249:480-483, 2002.
- 5) 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. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 6) Kimura K, Nonaka A, Tashiro M, Yaginuma M, Shimokawa R, Okeda R, Yamada M. Atypical form of dural graft associated Creutzfeldt-Jakob

disease: report of a postmortem case with review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:696-699, 2001.

F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年 5 月 15 日
2. 通報者：山田正仁(「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」研究代表者)
3. 報告内容：2016 年 6 月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド(抗悪性腫瘍薬) およびエロツズマブ(生物由来製剤) で治療を受けていた患者において、2019 年 1 月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI において拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中より JC ウイルス(JCV) -DNA を検出し、その JCV-DNA は PML 型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2017」の診断基準により、definite PML と診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症した PML であったため、レナリドミドまたはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中に PML を発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PML を発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用として PML は記載されておらず、健康危険情報として通報する。

本報告はグレード A に分類され、緊急性の高い状況であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression

- of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 3) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
 - 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
 - 5) 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* 399:3-5, 2019.
 - 6) 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* 29:155-163, 2019.
 - 7) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
 - 8) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
 - 9) 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 identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
 - 10) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.
 - 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.
 - 12) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
 - 13) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017.
 - 14) 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* 23:12-20, 2018.
 - 15) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.
 - 16) 濱口 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)* 69:770-774, 2018.
 - 17) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド β タンパクの伝播. *Dementia Japan* 33:31-38, 2019.
 - 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. *老年期認知症研究会誌* 22:79-86, 2019.
 - 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病 23]. *日本医師会雑誌* 148:S98, 2019.
 - 20) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. *精神治療学* 34:126-128, 2019.
 - 21) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. *日本内科学会雑誌* 108:1979-1984, 2019.
 - 22) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. *Neuroinfection* 24:19-23, 2019.
 - 23) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 浦上克哉, 北村 伸, 小川敏英 (編) 図説 神経機能解剖テキスト, 文光堂, 東京, pp154-156, 2017.
 - 24) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 山田正仁 (編) 認知症診療実践ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp324-333, 2017.
 - 25) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病にはどの

- ような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか。鈴木則宏（監），亀井 聡（編）神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症，中外医学社，東京，pp255-262，2017.
- 26) 濱口 毅，山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏（監），亀井 聡（編）神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症，中外医学社，東京，pp274-276，2017.
- 27) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会（編）感染症専門医テキスト：第 I 部 解説編 改訂第 2 版，南江堂，東京，pp1229-1236，2017.
- 28) 太組一朗，斉藤延人，山田正仁，中村好一，森田明夫. 器機の洗浄・滅菌. 松谷雅生，田村 晃，藤巻高光，森田明夫（編）脳神経外科 周術期管理のすべて 第 5 版，メジカルビュー社，東京，pp9-16，2019.
- 29) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：亜急性硬化性全脳炎. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp388-389，2019.
- 30) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：進行性多巣性白質脳症. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp389-390，2019.
- 31) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：プリオン病. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp390-392，2019.
- dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 6) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T,

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-

- Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
 - 10) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
 - 11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
 - 12) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
 - 13) 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.
 - 14) 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 identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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 identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
 - 19) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019
 - 20) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A β transmission. 24th World Congress

- of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.
- 21) 濱口 毅, 坂井健二, 小林篤史, 北本哲之, 阿江竜介, 中村好一, 三條伸夫, 新井公人, 小出瑞穂, 片多史明, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.
 - 22) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
 - 23) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
 - 24) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド β の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
 - 25) 濱口 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 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 26) 濱口 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, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 27) 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, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 28) 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, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 29) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 30) 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, 南房総, 9.14-15, 2018.
 - 31) 濱口 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, 札幌, 10.12-14, 2018.
 - 32) 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, 札幌, 10.12-14, 2018.
 - 33) 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, 札幌, 10.12-14, 2018.
 - 34) 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, 東京, 10.19-20, 2018.
 - 35) 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, 東京, 10.19-20, 2018.
 - 36) 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, 東京, 10.19-20, 2018.

- 37) 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, 東京, 11.8-10, 2018.
- 38) 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, 名古屋, 12.1, 2018.
- 39) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 1.30-2.1, 2019.
- 40) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイド β 蛋白. 平成 30 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, 東京, 2.8, 2019.
- 41) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 4.26-28, 2019.
- 42) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on A β deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 43) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 44) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 45) 濱口 毅, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの個体間伝播の可能性. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 46) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 47) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 239 回日本内科学会北陸地方会, 金沢, 9.1, 2019.
- 48) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイド β タンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 49) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 50) 三浦義治, 中道一生, 小佐見光樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 中村好一, 西條政幸, 山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 51) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 52) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 53) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内 健. 若年発症脳

- アミロイドアンギオパチー関連脳出血の 2 例. 第 155 回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 10.26, 2019.
- 54) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.7-9, 2019.
- 55) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体の Ab との cross-seeding 効果の検証. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.7-9, 2019.
- 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

