

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

平成 30 (2018) 年 3 月

研究代表者 水澤英洋

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

The annual report of the Research committee on
surveillance and infection control of Prion disease in 2017,
Researches on rare and intractable diseases
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 30 (2018) 年 3 月
March, 2018

研究代表者 水澤英洋
Chairman : Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
National Center of Neurology and Psychiatry

平成29年度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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	水澤 英洋	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	理 事 長
研究分担者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域 医学系 脳老化・神経病態学(神経内科学)	教 授
	齊藤 延人	東京大学医学部附属病院・脳神経外科	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科・病態神経学	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	黒岩 義之	財務省診療所	所 長
	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線科学分野	教 授
	佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野	教 授
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)	部 長
	太組 一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学	准 教 授
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学	特 任 教 授
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科・神経内科学	教 授
	小野寺 理	新潟大学脳研究所・神経内科学	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学・脳神経病態学	プロジェクト教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学	主任教授
	塚本 忠	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学	医 長
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科・神経内科学・脳卒中医学	教 授
	道勇 学	愛知医科大学医学部内科講座・神経内科学	教 授
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学	教 授
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学	教 授
松下 拓也	九州大学大学院医学研究院・神経内科学	講 師	
桑田 一夫	岐阜大学大学院・連合創薬医療情報研究科	教 授	
研究協力者	田村智英子	FMC東京クリニック	遺伝カウンセラー
事務局	塚本 忠	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 〒187-8551東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712(ダイヤルイン3131)FAX 042-346-3576 E-mail prion-ncnp@ncnp.go.jp	医 長
経理事務担当者	川邊 康成	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 財務経理部財務経理課 第二契約 〒187-8551東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712(ダイヤルイン2157)FAX 042-346-1425 E-mail y-kawabe@ncnp.go.jp	係 長

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)	
II. プリオン病のサーベイランス結果	23
III. 分担研究報告	
1. 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)	35
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	51
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題と低剖検率) について	55
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)	
4. 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	59
黒岩 義之 (財務省診療所)	
5. プリオン病における画像診断基準の検討	63
原田 雅史 (徳島大学医歯薬学研究部)	
6. 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	65
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
7. プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討	71
佐藤 克也 (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)	
8. サーベイランス遺伝子解析	75
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
9. V180I 遺伝性プリオン病における THK5351 ペットスキンの有用性	81
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク・研究 所神経病理)	
10. 平成 29 年度 北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について	85
佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究院神経内科)	
11. 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	89
青木 正志 (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)	
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	91
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
13. V180I 変異を有するプリオン蛋白の生化学的特徴	93
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科))	
14. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討 (続報)	105
村井 弘之 (国際医療福祉大学医学部 神経内科学)	

15. 最近の神奈川、静岡、山梨 3 県のサーベイランス調査結果	107
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科・脳卒中医学)	
16. RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病 症例	111
道勇 学 (愛知医科大学医学部 神経内科学)	
17. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 症例の経験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	115
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)	
18. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	119
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)	
19. 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	123
松下 拓也 (九州大学病院神経内科)	
20. 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	125
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
21. 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	127
太組 一朗 (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
22. プリオン病患者・家族の心理社会的支援、および、遺伝カウンセリングのあり方に関する 検討	131
田村智英子 (FMC東京クリニック)	
23. プリオンタンパク質天然状態のプリオンタンパク質異常化抑制作用	133
桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	137
V. 2017年度活動報告	147
VI. 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およびプリオン病の サーベイランスと感染予防に関する調査研究班合同研究報告会プログラム	159
VII. 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	163
VIII. 剖検マニュアル・リーフレット	175
IX. 特筆業績	199
X. プリオン病インシデント調査資料	223

平成 29 年度総括研究報告書

研究課題：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

課題番号：H28-難治等（難）-指定-002

研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域 医学系 脳老化・神経病態学・
齊藤延人	東京大学・医学部附属病院
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村好一	自治医科大学・地域医療学センター公衆衛生学部門
金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理研究部
黒岩義之	財務省診療所
原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
佐藤克也	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
村山繁雄	東京都健康長寿医療センター・神経内科・バイオリソースセン ター・高齢者ブレインバンク
太組一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
道勇 学	愛知医科大学病院・神経内科
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学
桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学
田村智英子	FMC 東京クリニック

研究要旨（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）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために2010年から続けている。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催している。1999年4月1日から2018年2月までの時点で91例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む3278例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が78.9%(ELISA)、70.7% (WB)、総タウ蛋白が75.4%、RT-QUICが70.1%と高感度であった。医療を介する感染の予防については、インシデント委員会の調査では平成29年度はインシデント可能性事案はなかった。これらの成果等は、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との合同班会議終了後に開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。

これまで、将来のプリオン病の治験のために病態、とくに自然歴の解明を進めているオールジャパンの研究コンソーシアム JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)に対して、サーベイランスを介した患者登録に協力してきたが、平成 29 年度は、平成 28 年度に準備したサーベイランス調査と JACOP による自然歴調査の同意の同時取得のシステムの運用を開始した。新しい調査票は主治医から電子メール添付の方式で事務局に送ることとし、その際にパスワードを付けるように注意喚起した。自然歴調査の同意を主治医がサーベイランス調査同期取得時に同時に取得するようにしたため、自然歴調査の登録症例数は平成 29 年 3 月までの 3 年間で 65 件であったのが、平成 30 年 1 月までの間で新たに 195 件に増加した。今後は、登録した症例の調査の継続と、転院等による調査中断への対応策を工夫することが必要である。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法

の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオンタンパク対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオ

ン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策をするとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験研究をサポートすることである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、プリオン病の臨床研究コンソーシアム JACOP に協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、1999 年からわが国独特のシステムとして発展・継続してきたものである。

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。二次感染の可能性のある事例についてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。

さらに全体を通じて、患者や家族の抱えている問題点を明確にし、医療・介護と心理ケアの両面からの支援も推進する。

臨床の側面からは、各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確かつ、患者や家族に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン

病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発にも努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

平成 28 年度は JACOP での自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化する検討を進め準備したが、平成 29 年度はその一体化したシステムの運用を行い、実績を検討する。プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例については、すぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始する。運用開始後、自然歴調査の登録数の統計を行い、本システムの効果を検討する。

B. 研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学では MRI 画像読影解析、長崎大学では髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に

提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からは必ずインフォームド・コンセントを得て個人情報の安全守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

1999年4月より2018年2月までに6458人を調査し、3278人(男1428人、女1850人)をプリオン病と認定し、詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。

山田正仁分担研究者は、硬膜移植後CJDの頭部MRIDWIの検討を行った。また、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CJDの検討を行い、CJD MmiK型や孤発性CJD MM2+1、MM2C+Tの症例が含まれることを報告した。

齊藤延人分担研究者の報告では、平成29年は新規インシデント事案がなかった。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。このうち平成29年度末までに7事例の10年間のフォローアップ期間が終了しており、これまでのところ、二次感染の発生はないことを報告した。

北本哲之分担研究者は、各年度で、ほぼ

300例のCJD疑い例の遺伝子解析を行っている。また、ウエスタンブロット解析は、毎年20～30例の解析を行っている。

中村好一分担研究者は、1999年の現行のサーベイランスシステムの開始以来3278名のプリオン病患者が登録されたことを報告し、性・年齢分布、病態の分布、疫学像、臨床疫学像、予後などを報告した。

金谷泰宏分担研究者は、初診時に無動無言を呈さなかった455例を対象に、無動無言までの時間に関する予測因子及び無動無言までの症状/症候発現の関連について検討し、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連があることを提示した。社会保険診療報酬支払基金レセプトデータにおける解析では、プリオン病を外来・入院のいずれでも診療が可能な二次医療圏は約50にとどまることが示された。また、把握し得たプリオン病63件のうち、特定機能病院から37例(57機関)、地域基幹病院から19例(219機関)、新拠点病院から7例(36機関)と本疾患の把握にあたっては特定機能病院及び新拠点病院からの報告が多数を占めることが明らかになった。また、現行のOCR対応の臨床調査個人票は、計13ページに及ぶことから、そのデジタル化に向けて、過去の登録データを用いて登録項目の妥当性の検証を行った。

黒岩義之研究協力者、脳波におけるPSDの出現について調査した。非CJD群でPSDが観察される例としては、てんかん、アルツハイマー病、免疫介在性・代謝性脳症等でみられた。また、sCJDで、脳MRIのDWI異常信号が皮質だけにある場合と、基底核にもある場合で、有意にPSDの出現率が異なることを報告した。

原田雅史分担研究者は、DWIでの、基底

核の高信号と大脳皮質の高信号について検討を行い、基底核の高信号所見は診断特異度が高い一方、診断感度は大脳皮質の高信号を含めた方が良好であることを報告した。大脳皮質の高信号はてんかんと紛らわしい場合が多く、その際 3D ASL 法での有用性が期待された。

佐藤克也分担研究者は、平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。この 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と RT-QUIC 法による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 611 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 533 症例、遺伝性プリオン病は 76 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 621 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。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で 14-3-3 蛋白(ELISA, WB)と総タウ蛋白の感度は 78.7%、70.7%、75.4%であった。ヒトプリオン病の患者における RT-QUIC 法の感度は孤発性プリオン病では 70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める改良が必要であると考えられた。

村山繁雄分担研究者は、自施設臨床例について報告した。すなわち、高齢者ブレインバンク生前同意コーディネーターを通じ剖検の意味を説明し、転院後もフォローすることで剖検を得る努力を行った。他施設剖検承諾例は、病病連携の下に剖検を引き受けた。他施設剖検例に関しては、ブレインカッティング、切出し、抗プリオン抗体

免疫染色を含め診断援助を行った。搬送外部剖検例中疑いの 1 例は、サーベイランス登録なく、神経病理診断もプリオン病でなかった。認知症診断支援例から、生前診断がついていなかった 2 症例をプリオン病と診断した。QUIC 陽性で最終診断がプリオン病でなかった 2 例を米国神経病理学会に報告した。PET リガンド THK5351 がアストログリアを標識することを根拠に、V180I 遺伝性プリオン病で陽性所見を確認し、プリオン病診断への応用の可能性を指摘した。

太組一朗分担研究者は、平成 29 年度には、調査施行日におけるインシデント可能性症例が発生した病院の現地施設責任者からは「プリオン病二次感染対策に関する行政からの具体的指導はない」「所在県内の大学病院においてプリオン病二次感染対策を施行している施設はない」など、少なくとも当該病院あるいは責任者レベルでの誤解に基づく発言があったことを報告し、過去に発せられた課長通知の周知について、国や県からの指導等を通じた直接的なアップデートが必要であることを提起した。

佐々木秀直分担研究者は、平成 29 年において、30 例のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD はほぼ確実例および疑い例が 16 例、遺伝性 CJD 1 例と CJD 否定例 13 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。

青木正志分担研究者は、東北ブロックでのプリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2016・2017 年度の 2 年間で 55 例であり、内訳としては、青森県 5 例、秋田県 6 例、岩手県 11 例、宮城県 14 例、山形県 10 例、福島県 9 例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は

M232R、E200K、V180I 変異を伴う 3 例であり、剖検数は 1 例であったことを報告した。

小野寺理分担研究者は、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発生状況を把握するとともに、主治医に個々の症例に関し発症後の経過を含めた詳細な臨床情報を確認した。

三條伸夫分担研究者は、①サーベイランスに関しては、追加情報収集が必要な症例の家族・主治医と連絡を取り、前回サーベイランス調査後の経過の病歴、画像データ等を収集し、最終診断を明らかにした。インシデント事例の調査・指導を行った。②遺伝性プリオン病の *PRNP* 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、遺伝性 CJD の V180I 変異を有する 7 例の剖検脳を用いた生化学的解析を行い、遺伝子異常によるプリオン蛋白の異常化のメカニズムに関して、明らかにし、孤発性 CJD とは異なった異常プリオン蛋白によるプリオン病であることを明らかにした。

村井弘之分担研究者は、合計 114 例の GSS-P102L のデータを解析した。九州在住者が 63.2%を占めた。九州以外に居住している 42 人のうち、出生地が九州である者が 15 人であったため、九州在住もしくは九州出身者の占める割合は 76.3%となった。九州のなかでは北部と南部に二大集積地があることが明らかとなった。MRIDWI で高信号を呈したのは 41 人 (36.0%) であった。無動無言状態になるまでの期間は、高信号あり群で 17.9 ± 17.7 ヶ月、高信号なし群で 52.7 ± 21.6 ヶ月であった ($p < 0.0001$)。CJD-V180I、sCJD と比較すると、GSS-P02L は発症年齢が若く、家族歴が 87.7%と高頻度

で認められ、全経過が 61.0 ヶ月と長かった。ミオクローヌスや認知機能障害の頻度は少なかった一方、小脳症状は 92.1%と著しく高かった。MRIDWI における大脳皮質の高信号は低頻度であった。

塚本忠分担研究者は、平成 29 年度はサーベイランスと自然歴調査の一体化事業を開始し、得られたデータをクラウド上に蓄積するためのシステムの構築準備を開始した。また、未回収調査票の地区別の統計解析を行い、合同研究班や担当者会議で発表した。

田中章景分担研究者は、平成 29 年度は、神奈川・静岡・山梨 3 県合わせて 70 症例の調査、12 症例の再調査をおこなった。また、直近 2 年間のサーベイランス調査結果をまとめた。調査総数は 109 件で、うちプリオン病は 71 例 (65.2%) だった。一方、プリオン病が否定されたのは 38 例 (34.8%) であった。否定例が多かった疾患は、てんかん (11 例)、脳炎 (5 例)、アルツハイマー病 (3 例)、ミトコンドリア病 (2 例)、脊髄小脳変性症 (2 例)、正常圧水頭症 (2 例) であった。

道勇学分担研究者は、東海ブロックにおけるプリオン病のサーベイランス調査を行い、診断確実性について検討した。MM2 視床型 sCJD に類似した臨床症状、画像所見を呈した前頭側頭型認知症の 1 剖検例、RT-QUIC 法偽陽性を呈し脳生検でシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病症例、および発症早期の MRIDWI で異常高信号を認めなかった sCJD 症例を報告した。

望月秀樹分担研究者は、平成 29 年度については、平成 27 年 4 月から平成 30 年 1 月までの合計 233 例についての調査依頼があり、大阪府 101 例、兵庫県 56 例、京都府 37 例、滋賀県 17 例、奈良 13 例、和歌山県

9例であった。このうち102例から調査結果の回答が得られている。また、平成23年より平成28年度末までに、近畿ブロックでは190例分の調査結果が未回収であったが、平成29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、平成30年1月末までの時点で130例から調査結果の回答が得られている。さらに、過去に報告した病初期のGSS患者症例の脳血流検査との比較を行い、MRSが有用である可能性を示唆した。

阿部康二分担研究者は、担当地区における平成11年4月から平成29年9月のサーベイランスで、296例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定され、その内、孤発性CJD 240例（81.1%）、遺伝性CJD 50例（16.9%）、獲得性CJD（硬膜移植後）6例（2.0%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 38例（76.0%）、M232R 9例（18.0%）、であり、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴であることを報告した。

松下拓也分担研究者は、山口・九州・沖縄ブロックにおけるプリオン病疑い症例のサーベイランスを行った。山口・九州・沖縄ブロックにおける過去5年間のサーベイランスにおいてプリオン病と判断された症例の頻度には県毎に差が見られることを報告した。

桑田一夫分担研究者は、治療班との連携・協力の推進に加えて、タンパク質の天然構造を安定化させる方法として、低分子化合物をリガンドとして結合させる方法があるが、これを熱力学に従い、一般的に理論づけた。次に、プリオンタンパク質の異常化

は、凝集体形成反応を伴っているが、プリオンタンパク質のアミロイド形成反応を速度論的に調べることにより、プリオンタンパク質の天然構造がプリオンタンパク質の凝集体形成を抑制することを見出した。このことは、プリオンタンパク質の天然構造をミミックするペプチドが、抗プリオン作用を有することを示唆した。

田村智英子分担研究者は、プリオン病患者・家族の支援について、情報を収集、支援のあり方をまとめた。

D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断能力の向上が明らかとなった。また、平成29年度は新規インシデント可能性事案が0件あった。平成29年末までに17のインシデント事例が確認されている。このうち平成29年度までに7事例で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、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係する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にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班で得られた最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に

関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、平成 29 年度は、英国で開催された PRION2017(エジンバラ)や APPS2017(メルボルン)への開催の協力・参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会 (APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った (2017 年度活動状況参照)。更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進し、サーベイランス調査との一体化の準備を平成 28 年度 1 年間をかけて行い、平成 29 年度から開始し、自然歴調査登録者の著増という大きな成果を納めた。

E. 健康危険報

なし

F. 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(1): 54-62, 2018
- 3) Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 6(1): 5, 2018
- 4) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett*. 668: 43-47, 2018
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease: Japan, 1975-2017. *MMWR*. 67(9): 274-278, 2018
- 6) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K. Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. *The Autonomic Nervous System*, 55(1):

21-30, 2018

- 7) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 9: 1-3, 2018
- 8) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron*. 94(1): 108-124, 2017
- 9) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *The Canadian Jour Neuro Scie*. 44(4): 444-446, 2017
- 10) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 37(5): 420-425, 2017
- 11) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 37(3): 241-248, 2017
- 12) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 37(6): 575-581, 2017
- 13) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 11(4): 284-292, 2017
- 14) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective Effect of Val¹²⁹-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 23(9): 1522-1530, 2017
- 15) Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N.

- Correlations of ^{18}F -THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* pii: jnumed.117.197426, 2017
- 16) Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. *Medical Research Archives*, Vol. 5, 1-11, 2017.
- 17) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2017 (in press).
- 18) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion* 11(6): 454-464, 2017
- 19) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 57(1): 1-7, 2017
- 20) Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K. A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 75: 120-127, 2017
- 21) Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y. Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study. *The Autonomic Nervous System*, 54(4): 306-315, 2017
- 22) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55(5): 3916-3930, 2017
- 23) Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, Nakane S, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakajima H, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida M, Kuroda N, Kawakami A. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* pii: S1521-6616(17)30593-4, 2017
- 24) Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, Ishikawa T, Mori T, Maeda H, Fukuda Y, Ishizaka S, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Nishida N, Matsuo T. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow*

- Metab 271678X17731964, 2017
- 25) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 375: 490-491, 2017
 - 26) Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1(1): 1-8, 2017
 - 27) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorders* 213: 191-198, 2017
 - 28) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 3(3): 2055217317729688, 2017
 - 29) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal*, 3(4): 2055217317748972, 2017
 - 30) Hishikawa N, Fukui Y, Nakano Y, Morihara R, Takemoto M, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K. Factors related to continuous and discontinuous attendance at memory clinics. *Eur J Neurol.* 24(5):673-679, 2017
 - 31) Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatzek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 115(10): 2389-2394, 2018
 - 32) Yamaguchi KI, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K. Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication. *J Biochem.* 163(6):503-513, 2018
 - 33) Honda R, Kuwata K. Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils. *FASEB J.* 1: fj201701183RR, 2018
 - 34) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Correction to Synthesis of Potent and

- Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem.* 61(3): 1380, 2018
- 35) Yamaguchi KI, Kuwata K. Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. *Biophys Rev.* 10(2): 517-525, 2017
- 36) Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A. Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics. *J Chem Theory Comput.* 14(1): 404-417, 2018
- 37) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem.* 60(20): 8441-8455, 2017
- 38) Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T. Capsular polysaccharide inhibits adhesion of *Bifidobacterium longum* 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages. *Gut Pathog.* 9:27, 2017
- 39) Honda RP, Kuwata K. The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro. *Sci Rep.* 7(1): 562, 2017
- 40) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chem Biol Interact.* 276:194-202, 2017
- 41) 黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚. Parkinson 病の手指振戦 (丸薬丸め運動). *神経内科* 88(1): 77-81, 2018
- 42) 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻 (視床下部症候群). *神経内科* 88(2): 142-146, 2018
- 43) 平井利明、黒岩義之. 神経内科学から見た視床下部. *神経内科* 88(2): 147-158, 2018
- 44) 黒岩義之. ISAN2017 & JSNR2017 を終えて. *自律神経* 55(1): 59-61, 2018
- 45) 水澤英洋. 2) プリオン病. 内科学第 11 版 V 17 神経系の疾患、総編集: 矢崎義雄 編集: 赤司浩一、小室一成、渥美達也、須永眞司、伊藤 裕、南学正臣、稲垣暢也、長谷川孝規、神田 隆、松本哲哉、木下芳一、楽木宏実、工藤正俊 朝倉書店、東京、2180-2182, 2017
- 46) 塚本 忠、水澤英洋. 8-33 プリオン病. 私の治療 2017-18 年度版、監修: 猿田享男、北村惣一郎 日本時事新報社、東京、628-630, 2017

- 47) 塚本 忠、水澤英洋. V遅発性ウイルス感染症・プリオン病 4 Creutzfeldt-Jakob 病はどのように診断するのですか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 神経感染症 監修: 鈴木則宏 編集: 亀井 聡 中外医学社、東京、263-270, 2017
- 48) 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.
- 49) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. Neuroinfection 22: 94-100, 2017
- 50) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性プリオン病. Pharma Medica 35: 27-32, 2017
- 51) 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
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 濱口 毅, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 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, pp263-276, 2017
- 56) 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
- 57) 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会 (Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018 年版, 日本医療企画, 34-39, 2017
- 58) 黒岩義之、藤野公裕、藤野菜花、黒川隆史、馬場泰尚. 抗ウイルス薬・抗菌薬による精神症状. 神経内科 86(2): 215-219, 2017
- 59) 平井利明、黒岩義之、井口保之. インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー. 神経内科 86(2): 225-231, 2017
- 60) 平井利明、黒岩義之. 脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態. 神経内科 87(3): 277-283, 2017
- 61) 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 脳室周囲器官の臨床的意義: 脳室周囲器官制御破綻症候群 (CODS)の提唱. 神経内科 87(3): 284-292, 2017
- 62) 黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察: 視床下部 L1 プロテノパチー仮説. 自律神経 54(2): 96-108, 2017
- 63) 黒岩義之、尾本周、藤野菜花、藤野公裕、平井利明、山崎敏正. 視覚誘発電位 VEP. 臨床神経生理学入門 (宇川義一編集). 中山書店、東京、pp192-210, 2017
- 64) 黒岩義之. ポートレイト、黒岩義五郎. BRAIN and NERVE 69(8): 949-956, 2017
- 65) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集: プリオン病 その実態に迫る.

- Pharma Medica 35(2): 21-25, 2017
- 66) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 特集: 認知症 1000 万人時代を目前に控えて. 内科 120(2): 263-266, 2017
- 67) 三條伸夫, 穴戸—原由紀子, 三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. 特集 I / 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療の進歩. 神経内科 87(4): 365-371, 2017
- 68) 平田浩聖, 永田哲也, 三條伸夫, 横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発: タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. Dementia Japan 31: 361-369, 2017
- 69) 村井弘之. 各種難病の最新治療情. 本邦におけるプリオン病のサーベイランス. 難病と在宅ケア 23: 56-59, 2017
- 70) 村井弘之, 吉良潤一. 453e 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第 5 版) 第 2 巻 福井次矢, 黒川清 (監修), メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp2699, 2017
- 71) 岸田日帯, 児矢野繁, 田中章景. プリオン病の感染予防にはどのようにするのですか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 神経感染症: 271-73, 2017
- of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, Mar.17, 2018
- 3) Ae R, Nakamura Y, Takuma I, Sanjyo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 4) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjyo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Konbayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjyo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological Characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 6) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease

2. 学会発表

- 1) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, Mar.17, 2018
- 2) Mizusawa H. The Japanese experience

- Surveillance Committee: Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. APSPR(Asian Pacific Society of Prion Research) 2017, Melbourne, Oct.20-21, 2017
- 7) 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. APSPR(Asian Pacific Society of Prion Research) 2017, Melbourne, Oct.20-21, 2017
 - 8) Mizusawa H. Defining the future of neurology-Japan, Asia and oceania. WFN medals presentation and presidential symposium. 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Sep.18, 2017
 - 9) Mizusawa H. Prion Disease: An Overview. Main topic:M05A: Prion like mechanisms and neurological disease and novel targets treatment-prion like diseases: The clinic-pathological spectrum. 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Sep.19, 2017
 - 10) 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
 - 11) 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-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
 - 12) 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
 - 13) 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 or iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 14) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straüssler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 15) 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
- 16) 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, September 16-21, 2017
- 17) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, 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, September 16-21, 2017
- 18) 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, Kyoto, September 16-21, 2017
- 19) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 20) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M. Neuropathological study of two cases with false positive real time quack-induced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93rd American Association of Neuropathologists. Garden Grove, Jun.8-11, 2017
- 21) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K. Annual Report of Bank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 22) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T. Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC

- 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 23) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible Human-to-Human transmission of cerebral β -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 24) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y. The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep. 16-21, 2017
- 25) 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. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 26) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 27) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
- 28) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
- 29) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 30) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Yoichiro Nishida, Etsuro Matsubara, Hiroki Akiba, Tsumoto Kohei, Takashi Saito, Takaomi Saido, Takanori Yokota. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, UK, Jul 16-20, 2017.
- 31) 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. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 32) 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-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 33) Otomo M, Matsumoto Y, Kanazawa H, Harada M, Evaluation of reproducibility of quantitative values by 3D arterial spin labeling imaging depending on the different measurement parameters. JSMRM, Utsunomiya, Sep.14, 2017
- 34) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M. Neuropathological study of two cases with false positive real time quakeinduced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93st American Association of Neuropathologists. Garden Grove, Jun.8-11, 2017
- 35) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K. Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 36) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T. Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the prgression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 37) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible Human-to-Human transmission of cerebral β -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017
- 38) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y. The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep. 16-21, 2017
- 39) 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. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 40) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 41) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
- 42) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
- 43) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 44) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Yoichiro Nishida, Etsuro Matsubara, Hiroki Akiba, Tsumoto Kohei, Takashi Saito, Takaomi Saido, Takanori Yokota. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, UK, Jul 16-20, 2017.
- 45) 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. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 46) 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-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 47) Kuwata K. A quantum clinic to revolutionize the internal medicine and surgery based on the thermodynamical principles, The 9th

International Meeting on Biomolecules under Pressure(IMBP 2017)、Kyoto, Aug.2018 21-24, 2017

- 48) 水澤英洋. 特別講演 3「プリオン病の克服をめざして」第 31 回公衆衛生情報研究協議会研究会. 公衆衛生情報研究協議会, 2018 年 1 月 26 日、和光
- 49) 水澤英洋. 講演「Prion 病の最新情報とサーベイランス」第 25 回日本神経学会東北地方会 生涯教育講演会 2018 年 3 月 10 日、仙台
- 50) 阿江竜介、中村好一、牧野伸子、他. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学 (1999-2016). 第 28 回日本疫学会学術総会、2018 年 2 月 1-3 日、福島
- 51) 齊藤祐子、村山繁雄、柿田明美、吉田眞理、入谷修司、横田 修、寺田修司、大島健一、矢部博興、國井泰人、井上悠輔、田中紀子、村田美穂、水澤英洋. 国立精神・神経医療研究センターブレインバンク 年次報告. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会、2017 年 6 月 1-3 日、東京
- 52) Saito Y, Kakita A, Yoshida M, Murayama S, Iritani S, Yokota O, Terada S, Ohshima K, Yabe H, Kunii Y, Inoue Y, Tanaka N, Motoyoshi Y, Murata M, Mizusawa H. Establishment of Japan Brain Bank Net. Organized Symposium 第 40 回日本神経科学大会、2017 年 7 月 23 日、千葉
- 53) 浜口 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・学術集会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 54) 三浦義治、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、阿江竜介、濱口 毅、原由紀子、三條伸夫、雪竹基弘、岸田修二、澤 洋文、奴久妻聡一、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— PML サーベイランス委員会報告—. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 55) 三浦義治、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、原 由紀子、阿江竜介、濱口毅、三條伸夫、雪竹基弘、岸田修二、野村恭一、水澤英洋. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症 (PML) サーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. シンポジウム 7 第 35 回日本神経治療学会、2017 年 11 月 17 日、大宮
- 56) 水澤英洋. 昔難病、現在は治療可能 市民公開講座 神経難病に挑む - 明るい未来に向けて - 第 58 回日本神経学会学術大会/第 23 回世界神経学会議、2017 年 9 月 3 日、京都
- 57) 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、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 58) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease M^{mi}K. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢

- 59) 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、2017年11月24-26日、金沢
- 60) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. The 21th IEA World Congress of Epidemiology 2017 2016年8月19-22日、埼玉
- 61) 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CJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第43回日本臨床神経生理学学会、2016年10月27日、郡山
- 62) Sano K. Biomarkers for human prion disease : Results from the Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee in Japan、WCN 2017、2017年9月16日-20日、京都
- 63) Sano K. Update on the utility of techniques for CSF biomarkers、APPS 2017、2017年10月21-22日、メルボルン
- 64) 飯嶋真秀、三條伸夫、西田陽一郎、鈴木基弘、横田隆徳. CIDPにおけるCyclosporine AによるIVIg投与間隔の延長効果の検討. 第35回日本神経治療学会総会、2017年11月16日、大宮
- 65) 三條伸夫. 学術教育講演. 「8. プリオン病」第36回日本認知症学会学術集会、2017年10月25日、金沢
- 66) 齊藤明日香、三條伸夫、横手裕朗、西田陽一郎、横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた3症例. 第29回日本免疫学会学術集会、2017年10月6-7日、札幌
- 67) 安藤宏明、丹羽淳一、泉雅之、中尾直樹、道勇学. 発症早期のMRI拡散強調画像(DWI)で異常を認めなかった孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)の1例. 日本神経感染症学会、2017年10月13日、北九州
- 68) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二. 中国四国地域におけるプリオン病の実態. 第15回日本臨床医療福祉学会、2017年9月1日、倉敷
- 69) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二. 中国四国地域におけるプリオン病の実態. 第7回日本認知症予防学会学術集会、2017年9月23日、岡山
- 70) 田村智英子、新川裕美、中村靖. Predictive genetic testing for genetic prion disease: lessons learned from experiences. APPS 2017、2017年10月20-21日、メルボルン

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 名称：α-シヌクレイン検出方法、出願番号：特願2016-231861、発明者：西田教行、佐藤 克也、新 竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲、出願人：国立大学法人長崎大学、学校法人福岡大学、出願日：平成28年11月29日
- 2) 名称：14-3-3蛋白γアイソフォーム特異的ELISA、出願番号：特願2011-244809、発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、出願人：国立大学法人長崎大学、出願日：2011年11月8日
- 3) Kazuo Kuwata : MALEIC ACID SALT OF

ANTI-PRION COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING. THE SAME AND PHAMACEUTICAL COMPOSITION OF THE SAME ; Nov. 7, 2017(US 9,809,563 B2)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 2017 年度活動状況

- 1) PRION2017
2017年5月23-26日、エジンバラ
- 2) 2017年度第1回日本神経病理学会・プリオン病剖検・病理検査推進委員会
2017年6月1日、東京
- 3) 第1回サーベイランス・JACOP 運営委員会・インシデント委員会
2017年9月7-8日、東京
- 4) 第23回世界神経学会議 WCN2017
2017年9月16-21日、京都
- 5) 日本神経感染症学会
2017年10月13-14日、北九州
- 6) APPS、APSPR、プリオン病研究班等連絡会議
2017年10月20-21日、メルボルン
- 7) CWD 国際会議
2017年11月8-9日、カンモア
- 8) プリオン病サーベイランス班他合同班会議
2018年1月15日・16日、東京
- 9) 第2回サーベイランス・JACOP 運営委員会・インシデント委員会
2018年2月8-9日、東京
- 10) 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
2017年2月9日、東京

プリオン病のサーベイランス結果
〔2018（平成30）年2月開催サーベイランス委員会〕

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「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」

【方法】

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999（平成11）年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班（以下、「研究班」という。2010（平成22）年度より「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」へ移行）に送付され、プリオン病の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県のプリオン病担当専門医（難病担当専門医）の協力を得て、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づく特定医療費助成制度申請（以前は特定疾患治療研究事業）の際に添付される臨床調査個人票で情報が得られた患者について、原則として実地調査を行っている。また、2006（平成18）年度からは「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）に基づいて届け出られた全症例についても、同意のもとで調査対象とするようになった。また、調査を行ううちにサーベイランス委員やプリオン病担当専門医（難病担当専門医）が察知した症例についても同様に調査している。さらに、サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者（あるいは家族）の同意のもとにプリオン蛋白遺伝子検索の依頼が東北大学に、脳脊髄液マーカー検索の依頼が長崎大学に寄せられるが、この情報も調査に活用している。なお、以上の調査はいずれも患者（あるいは家族）の同意が得られた場合にのみ実施している。

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会（以下、「委員会」という）で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について、診断の確実性、原因〔孤発例・家族性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

また、2017（平成29）年4月よりJapanese Consortium of Prion Disease（JACOP）によるプリオン病の自然歴調査と連携して調査を進めている（<http://jacop.umin.jp/jacop.html>）。

本報告では、これまで登録されてきたデータに加え、2018（平成30）年2月8日、9日の2日間に渡って開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告

する。

【結 果】

1. 1999（平成11）年4月1日から2018（平成30）年1月までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた6458件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2018（平成30）年2月9日現在までに合計3278人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2013（平成25）年が273例で最も多く、次いで2014（平成26）年（266例）、2012（平成14）年（249例）、2011（平成23）年（248例）となっている。表1に示すように近年（2016〔平成28〕年以降）はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表3に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。39歳以下と80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015〔平成27〕年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表4に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例3278例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「sCJD」という。）が2519例（77%）、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）91例（3%）である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「fCJD」という。）が513例（16%、このうち500例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。13例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が134例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計14例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は69.0歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表5に、発病から症状出現までの期間を表6に示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は2338例で実施されており、このうち18例を除く2320例で結果が判明していた。2320例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは621例で、主な変異はコドン102が96例、同105が14例、同178が6例（fCJDが1例、FFIが4例、分類未定が1例）、同180が313例、同200が87例、同203が3例、同208が1例、同210が1例、同232が83例、180+232が4例、insertionが9例、deletionが2例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断が

ついた症例などもあり、ここの結果と表4は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考え、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に2861人の死亡が確認されている（2018〔平成30〕年3月現在）。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表7に示す。sCJDは全期間の平均が1年強（16.9月）だが、dCJDとfCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

6. 診断は表8に示すとおりである。また病態別剖検率は表9に示すとおりである。剖検率は全体では14%であるが、dCJDやfCJDでは剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表4に示すように合計91名である。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。

この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計154例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表10に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表11に示すように多くの患者が1987（昭和62）年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植からCJD発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は164月（標準偏差：81か月）である。患者の発病年の分布を図1に、移植から発病までの期間の分布を図2に示す。なお、硬膜の処理方法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している1993（平成5）年の移植例（1例）を除き、処理方法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、2018（平成30）年2月末日現在、説明の有無が確認されたすべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) ¹⁾		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	9 (1)	21 (1)	30 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (0)	24 (1)	31 (1)			
	1998	23 (2)	34 (2)	57 (2)			
	1999	32 (2)	54 (3)	86 (3)	51	64	115
	2000	48 (3)	56 (3)	104 (3)	44	69	113
	2001	54 (4)	61 (3)	115 (4)	62	61	123
	2002	47 (3)	50 (3)	97 (3)	54	80	134
	2003	47 (3)	69 (4)	116 (4)	70	72	142
	2004	57 (4)	71 (4)	128 (4)	68	97	165
	2005	72 (5)	86 (5)	158 (5)	72	83	155
	2006	58 (4)	109 (6)	167 (5)	70	103	173
	2007	76 (5)	89 (5)	165 (5)	70	97	167
	2008	73 (5)	99 (5)	172 (5)	96	107	203
	2009	94 (7)	119 (6)	213 (6)	79	87	166
	2010	96 (7)	131 (7)	227 (7)	93	125	218
	2011	109 (8)	139 (8)	248 (8)	107	112	219
	2012	106 (7)	143 (8)	249 (8)	99	142	241
	2013	125 (9)	148 (8)	273 (8)	116	136	252
	2014	114 (8)	152 (8)	266 (8)	115	130	245
2015	104 (7)	116 (6)	220 (7)	120	143	263	
2016	60 (4)	62 (3)	122 (4)	115	144	259	
2017	14 (1)	12 (1)	26 (1)				
	不詳						
計		1428 (100, 44)	1850 (100, 56)	3278 (100, 100)	1501	1852	3353

1) ICD 10th: A81.0+A81.8

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表2. 患者の年齢別発病年の分布

		年齢(歳)									
		-39		40-49		50-59			60-69		
		患者数	患者数	人口 ¹⁾ (千人)	罹患率 ²⁾	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
	2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
	2001	3	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
	2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
	2003	5	6	15,566	0.4	18	19,052	0.9	38	15,636	2.4
	2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	66	15,677	4.2
	2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	36	16,216	2.2
	2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0
	2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
	2010	3	5	16,617	0.3	27	16,264	1.7	68	18,285	3.7
	2011	0	4	16,992	0.2	34	15,793	2.2	64	18,392	3.5
	2012	0	6	17,400	0.3	25	15,469	1.6	70	18,349	3.8
	2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	77	18,262	4.2
	2014	2	6	17,943	0.3	27	15,268	1.8	72	18,027	4.0
	2015	1	3	18,306	0.2	17	15,429	1.1	61	18,200	3.4
	2016	1	7	18,678	0.4	5	15,244	0.3	20	18,318	1.1
	2017	0	0			3			7		
計 ³⁾		41	88	280,438	0.3	395	298,075	1.3	908	283,376	3.0

		年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	115	125,908	0.9
	2002	32	10,847	3.0	7	5,353	1.3	97	126,008	0.8
	2003	42	11,219	3.7	7	5,631	1.2	116	126,139	0.9
	2004	48	11,526	4.2	17	5,949	2.9	128	126,176	1.0
	2005	62	11,896	5.2	11	6,335	1.7	158	126,205	1.3
	2006	55	12,179	4.5	18	6,728	2.7	167	126,154	1.3
	2007	70	12,438	5.6	32	7,112	4.5	165	126,085	1.3
	2008	68	12,612	5.4	29	7,486	3.9	172	125,947	1.4
	2009	80	12,670	6.3	34	7,869	4.3	213	125,820	1.7
	2010	82	12,960	6.3	41	8,177	5.0	227	126,382	1.8
	2011	100	13,273	7.5	45	8,540	5.3	248	126,180	2.0
	2012	95	13,595	7.0	53	8,914	5.9	249	125,957	2.0
	2013	113	13,840	8.2	56	9,275	6.0	273	125,704	2.2
	2014	107	14,137	7.6	52	9,622	5.4	266	125,431	2.1
	2015	90	14,081	6.4	48	9,943	4.8	220	129,319	1.7
	2016	57	13,873	4.1	32	10,356	3.1	122	125020.3	1.0
	2017	8			8			26		
計 ³⁾		1203	207,386	5.4	515	121,418	3.8	3152	1889709	1.4

1) 人口動態統計で分母として使用している人口

2) 人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999~2016年(2017年以降は未報告が多いと推測されるため)発症年が明らかな例のみを集計した。

発症時年齢不明の者が2名(2010年発症例、2011年発症例)が全年齢には含まれている

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (b)	
-39	24	21,206	0.113	26	24,470	0.106	1.07
40-49	43	9,269	0.464	61	9,126	0.668	0.69
50-59	185	7,698	2.403	242	7,748	3.123	0.77
60-69	443	8,811	5.028	506	9,288	5.448	0.92
70-79	532	6,370	8.352	692	7,603	9.102	0.92
80-	198	3,456	5.729	317	6,393	4.959	1.16

注)人口は2015年の国勢調査結果

発症時の年齢不詳が9人おり、現在調査中である。

表4. 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

	全患者	遺伝性プリオン病							分類 未定の CJD ⁴⁾
		孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI	その他 ³⁾	
性									
男	1428 (44)	1097 (44)	1	39 (43)	215 (42)	66 (49)	3	1	6
女	1850 (56)	1422 (56)		52 (57)	298 (58)	68 (51)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (5)	1 (0)	2 (1)			
30-39	37 (1)	14 (1)		9 (10)	2 (0)	12 (9)			
40-49	104 (3)	59 (2)	1	7 (8)	16 (3)	16 (12)	1	1	3
50-59	427 (13)	300 (12)		20 (22)	46 (9)	58 (43)	2		1
60-69	949 (29)	773 (31)		26 (29)	108 (21)	38 (28)	1		3
70-79	1224 (37)	996 (40)		20 (22)	196 (38)	7 (5)			5
80-89	486 (15)	354 (14)		2 (2)	128 (25)				2
90-99	29	15 (1)			14 (3)				
不明	9	7			1	1			
計	3278 (100)	2519 (100)	1	91 (100)	513 (100)	134 (100)	4	2	14
	3278 (100)	2519 (77)	1	91 (3)	513 (16)	134 (4)	4	2	14
平均(歳)	69.0	69.6		57.7	72.3	55.0	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.4	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4)硬膜移植歴を調査中、患者死亡(剖検なし)により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中などがある。
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表5. 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	3241 (99)	2493 (99)	90 (99)	503 (98)	134 (100)
ミオクローヌス	2469 (75)	2065 (82)	76 (84)	275 (54)	41 (31)
進行性認知症又は意識障害	3188 (97)	2480 (98)	89 (98)	502 (98)	97 (72)
錐体路症状	1896 (58)	1490 (59)	65 (71)	260 (51)	69 (51)
錐体外路症状	1682 (51)	1332 (53)	56 (62)	248 (48)	37 (28)
小脳症状	1571 (48)	1189 (47)	67 (74)	188 (37)	113 (84)
視覚異常	1167 (36)	1021 (41)	37 (41)	99 (19)	7 (5)
精神症状	1829 (56)	1479 (59)	54 (59)	236 (46)	53 (40)
無動・無言状態	2501 (76)	2008 (80)	77 (85)	333 (65)	71 (53)
脳波:PSD	2309 (70)	2044 (81)	60 (66)	181 (35)	14 (10)
脳波:基礎律動の徐波化	2393 (73)	1920 (76)	73 (80)	335 (65)	52 (39)
MRI:脳萎縮	1868 (57)	1433 (57)	63 (69)	283 (55)	72 (54)
MRI:高信号	2841 (87)	2256 (90)	52 (57)	477 (93)	43 (32)
計	3278 (100)	2519 (100)	91 (100)	513 (100)	134 (100)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。
括弧内は%

表6. 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 月]

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
ミオクローヌス	2.8 (3.8)	2.6 (3.4)	3.1 (3.0)	3.8 (4.5)	11.7 (10.1)
進行性認知症又は意識障害	1.1 (3.7)	0.9 (3.2)	1.8 (2.4)	0.8 (1.7)	12.7 (14.5)
錐体路症状	2.7 (4.2)	2.3 (3.0)	3.3 (3.3)	3.2 (5.4)	13.0 (14.1)
錐体外路症状	2.7 (4.1)	2.4 (3.1)	3.8 (3.8)	3.2 (4.9)	13.2 (15.2)
小脳症状	1.5 (2.7)	1.4 (2.4)	1.0 (2.0)	2.2 (4.2)	0.9 (2.8)
視覚異常	1.1 (2.3)	1.0 (2.1)	2.2 (3.0)	1.3 (2.2)	12.3 (11.5)
精神症状	1.6 (4.0)	1.3 (2.4)	1.4 (2.0)	1.3 (2.3)	15.8 (21.2)
無動・無言状態	5.2 (8.4)	4.3 (6.6)	5.1 (3.9)	7.6 (8.1)	31.1 (31.6)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。
括弧内は標準偏差

表7. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
0-11	1253 (44)	1076 (48)	35 (39)	134 (33)	3 (3)
12-23	839 (29)	663 (29)	30 (34)	132 (32)	9 (10)
24-35	396 (14)	319 (14)	11 (12)	57 (14)	8 (9)
36-47	153 (5)	95 (4)	6 (7)	36 (9)	15 (17)
48-59	83 (3)	54 (2)	2 (2)	16 (4)	9 (10)
60-	127 (4)	43 (2)	5 (6)	32 (8)	43 (48)
不明	10 (0)	7 (0)		1 (0)	2 (2)
合計	2861 (100)	2257 (100)	89 (100)	408 (100)	89 (100)
平均(月)	20.0	16.9	23.2	25.1	69.1
標準偏差(月)	22.0	16.0	28.5	25.1	49.2
最大(月)	294	202	206	250	294
最小(月)	1	1	1	2	10

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む.

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが, CJDの家族歴がある例を含む.
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表8. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	269 (11)	1894 (75)	356 (14)	2519 (100)
dCJD	41 (45)	35 (38)	15 (16)	91 (100)
fCJD	66 (13)	438 (85)	9 (2)	513 (100)
GSS	12 (9)	119 (89)	3 (2)	134 (100)
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法でで脳に異常プリオン蛋白を検出.

ほぼ確実例: 病理所見がない症例で, 進行性痴呆を示し, 脳波でPSDを認める. 更に, ミオクローヌス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常. 無動・無言状態のうち2項目以上示す. あるいは、「疑い例」に入る例で, 髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満.

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

fCJD, GSS, FFI

確実例 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法でで脳に異常プリオン蛋白を検出し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する.

ほぼ確実例: 病理所見はないが, プリオン蛋白遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しない.

疑い例 病理所見がなく, プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが, 遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある.

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2257	269	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	89	39	44
家族性CJD	408	69	17
GSS	89	13	15
FFI	4	3	75
分類未定のCJD	13	1	8
合計	2861	395	14

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

表10. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

1)後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表11. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

移植年	移植から発病までの期間(年)																														不詳	合計		
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30													
1975																																1	1	
76																																		0
77																																		0
78													1	1																			0	
79				1						1																							0	
1980					1	1																										1	3	
81	1			1												1																0		
82	4			2		1							1																			0		
83	6			1	5	1						1																1			1	16		
84	12	2		4	1	1	1	2					1	1					2								1				28			
85	12	1	1	2	2		2		1	2																					2	26		
86	10	1	2	3	2	4	4	2					3																			31		
87	8	2	1	3	1		2		2		1												1	1								22		
88	1					1				1													1									4		
89	2																															2		
1990												1																					1	
91	1																															1		
92																																	0	
93	1				1											1																	3	
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	4	3	2	3	6	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	154			

図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者153人の発病年の分布

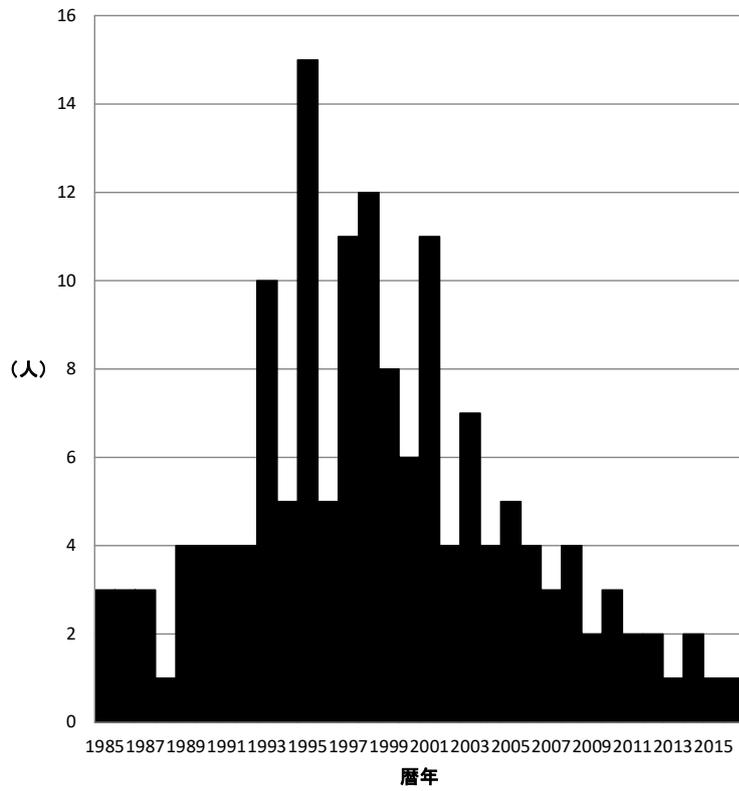
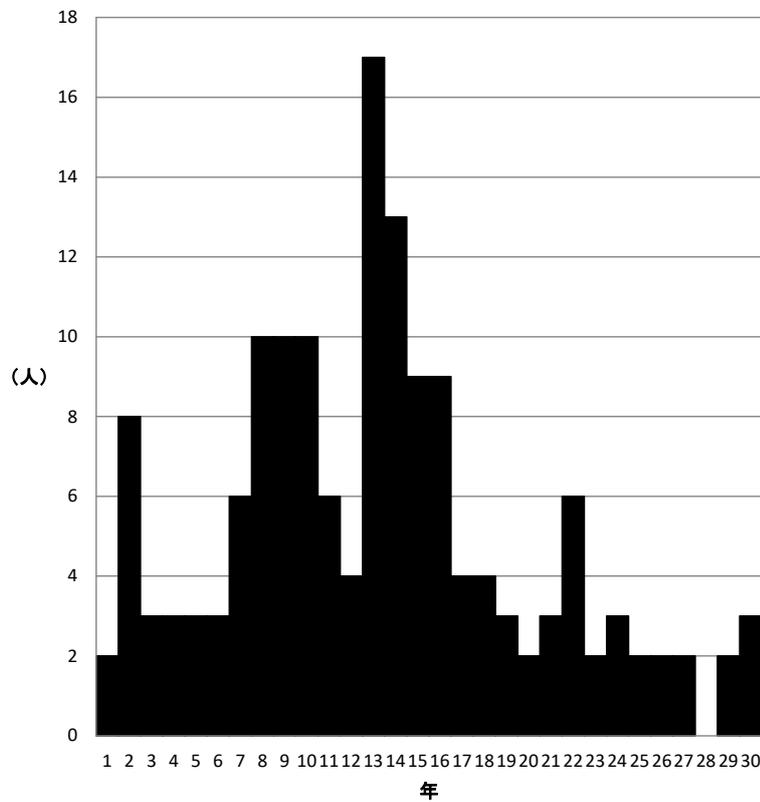


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病153人の移植から発病までの期間の分布



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）

- 研究代表者：水澤英洋 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科
研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科・病態神経学
研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部
研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野
研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
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病態学分野・神経内科学
研究分担者：青木正志 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
研究分担者：小野寺 理 新潟大学脳研究所・神経内科学
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・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学 愛知医科大学・神経内科学
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
研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学
研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科
研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科
研究分担者：黒岩義之 財務省診療所
研究分担者：桑田一夫 岐阜大学大学院・連合創薬医療情報研究科
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学
研究分担者：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨

1999年4月～2017年9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でプリオン病と認定された症例は3185人にのぼり、昨年度から268人増加した。病態分類別の分布は主に、孤発性CJDが77%、家族性CJDが16%、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%、硬膜移植歴を有するCJDが4%であった。プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを解析し、わが国プリオン病の疫学像を概観することにある。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

「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」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、

(1) 国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりわが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、(2) 国内における変異型CJD（vCJD）の発生を監視することの2点にある。

全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路で入手した。

- ① 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票
- ② 感染症法に基づく届け出（5類感染症）
- ③ 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供

これらの端緒を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

収集されたすべての情報をCJDサーベイ

ランス委員会（年2回実施）で1例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定（最終診断）、診断の確実度、原因などを詳細に評価した。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に主治医に調査票を送付して追跡調査を行った（生存例は現在も追跡中）。

（分析対象）

1999年4月から2017年9月までの期間中に得られたに6266人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、CJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された3185人（昨年度から1年間で268人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）については、CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査および1997—99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された65人を合わせた合計154人（昨年度から2人増加）を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

CJDサーベイランスの実施には、すでに金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

（発病者数の年次推移） 図1

サーベイランスデータから発病者数の推移（ヒストグラム）を示し、人口動態統計データから死亡数の推移（折れ線グラフ）を示した（図1）。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降は200～250人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提

供され、プリオン病と認定（最終診断）されるまでの期間は、早くて半年（長くても数年）を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2016年では未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上（現段階では）少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類（ICD-10th）では、プリオン病はA81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病）とA81.8（中枢神経系のその他の非定型ウィルス感染症）に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名（＝コード）が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。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。

（罹患率の年次推移） 図2、3

2015年（直近）におけるわが国のプリオン病罹患率（人口100万人対年間）は1.6であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率（0.7）と比べて約2倍以上に上昇している（図2）。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、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。そこで、高齢層（70歳以上）とそれ以外（40-69歳）の2群に分けて罹患率を示した（図3）。2000年以降、40-69歳で罹患率にごくわずかな上昇を認

める一方、70歳以上で著しく上昇していることがわかる。このように、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めている。

（病態分類別の特徴） 図4、表1

孤発性CJD（sCJD）は2444人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が499人（16%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が130人（4%）、致死性家族性不眠症（FFI）が4人、変異挿入例が2人であった。獲得性CJDでは、vCJDが1人、dCJDが91人（3%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは14人であった。これらの14人については現在追加情報収集中であり、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

（性差） 図5、6

全体のうち男が1385例（43%）、女が1800例（57%）と、これまでの報告と同様に女がやや多い傾向が見られた（図5）。

性・年齢別の人口あたりの患者数（年齢調整済）は男女ともに年齢とともに増加し、70歳代が最も多かった（図6）。40-70歳代までは女の患者数が男よりも多い一方で、80歳以上では逆に、男の患者数が女よりも多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を各年齢層の人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

（発病時の平均年齢） 図7、表1

病態分類別の発病時平均年齢（標準偏差）は、全体では69.0（11.0）歳であった。sCJD 69.6（9.8）歳やfCJD 72.2（11.2）歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.2（10.3）歳やdCJD 57.7（16.2）歳は比較的若年発病であった。ただし、dCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

(主要症候・検査所見の特徴) 表 2

プリオン病には、脳波上の周期性同期生放電 (PSD) や MRI での脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する。たとえば、遺伝性プリオン病では PSD を欠く例が多い。表 2 に示す通り、家族性 CJD の 65%、GSS の 89% で PSD を欠くことが観察された。

(死亡者の特徴) 図 8、9

追跡調査を含めて現段階で 2678 人の死亡 (昨年度より 209 人増) が確認された (図 8)。

発病から死亡までの平均期間 (標準偏差) は、全体では 19.8 (22.0) ヶ月であり、わが国では発病からおよそ 1 年半で死亡することが明らかとなった (図 9)。病態分類別では、sCJD が 16.8 (15.9) ヶ月と最も短く、次いで dCJD 23.1 (28.6) ヶ月、fCJD 24.6 (25.2) ヶ月であった。GSS は 69.2 (45.9) ヶ月と最も長かった。

(診断の確実性) 図 10

WHO 分類に基づく診断の確実度は、病態分類別に sCJD (確実例: 11%、ほぼ確実例: 75%、疑い例: 14%)、dCJD (45%、38%、16%)、fCJD (13%、85%、2%)、GSS (12%、88%、2%) であり、すべての病態分類で確実例あるいはほぼ確実例が全体の 80% 以上を占めた。

(剖検率) 図 10、表 3

剖検実施率は全体で 14.4% (死亡者 2678 人のうち 385 人) であった。dCJD や fCJD は sCJD と比較して剖検率が高い傾向が観察された。

(dCJD の特徴) 図 11、12、表 4

現段階で 91 人 (昨年度 +2 人) が dCJD としてデータベースに登録されている。CJD サ

ーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査と、1997—99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された患者 (63 人) を含めると、dCJD は全体で 154 人であった。

硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が 69 例 (45%) と半数弱を占め、次いで Jannetta 手術 (顔面痙攣・三叉神経痛) 26 例 (17%)、脳出血 25 例 (16%)、などであった (表 4)。

dCJD 発病者の大半は 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の 1988 年以降でも dCJD を発病した症例が 11 人 (7%) 確認された。

硬膜移植から dCJD 発病までの平均期間は、現段階では 13 年であり (図 11)、昨年度から微増した。多くの患者が 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。硬膜移植年から dCJD 発病までの分布を図 12 に示す。

(世界全体からみた dCJD の発症動向) 図 13

最後に、世界全体からみた dCJD の発病者数を図 13 に示す。dCJD はおよそ 3 分の 2 が本邦で発症していることがわかる。

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁻³⁾ では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。この背景を探るために、年齢層別罹患率の記述疫学観察を行ったところ、若年者 (40~50 歳代) では罹患率が横ばい傾向であるのに対し、高齢者 (70~80 歳代) では上昇傾向であることが明らかとなった。すなわち、近年の発病者の大半は 70 歳以上の高齢層が占めていることが明らかとなった。

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病の患

者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知 (recognition) が向上しているためと解釈するのが自然である⁴⁾。新たな検査法の導入や CJD サーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例 (主に高齢層) が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。実際に、近年では CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も増加傾向にある。神経内科医を主とする全国の臨床医がプリオン病を疑い、適切に診断 (あるいは除外診断) できるようになってきていることが裏付けられる。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCJD) は、EU 諸国における国ごとの CJD 死亡数の年次推移を公開している¹⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の 2 国だけである。

英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJD の発病動向を監視している^{2, 3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源 (B.研究方法を参照) をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。すなわち、厳密に (疫学的には「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期間分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

CJD サーベイランス委員会には次の 2 つの課題がある。ひとつは、剖検の実施状況が

依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられるが、最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

もうひとつの課題は、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に 1 規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も、少数ではあるが dCJD 患者の発病が認められる⁵⁾。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、(ピークは過ぎていると推測できるが) 今後も国内で dCJD の患者が発病することが推察される。dCJD の発病監視と追跡は、引き続き CJD サーベイランス委員会の重要な課題と言える。

E. 結論

サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

[参考文献]

- 1) EUROCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpsc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol. 25: 8-14, 2015
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67: 274-278, 2018

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2017/4/1～2018/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al.
Update: Dura Mater Graft-Associated
Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan,
1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly
Rep 67: 274-278, 2018

2. 学会発表

- 1) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al.
Descriptive epidemiology of human
prion diseases in Japan: a prospective
16-year surveillance study. Prion2017
(May 23—26, 2017: Edinburgh)
- 2) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al.
Descriptive epidemiology of human
prion diseases in Japan: a prospective
16-year surveillance study. The 21th
IEA World Congress of Epidemiology
2017 (August 19—22, 2016: Saitama)
- 3) 阿江竜介、中村好一、牧野伸子、他. 全国
サーベイランスに基づくわが国のプリオ
ン病の疫学（1999-2016）. 第 28 回日本
疫学会学術総会、2018 年 2 月 1-3 日、福
島

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

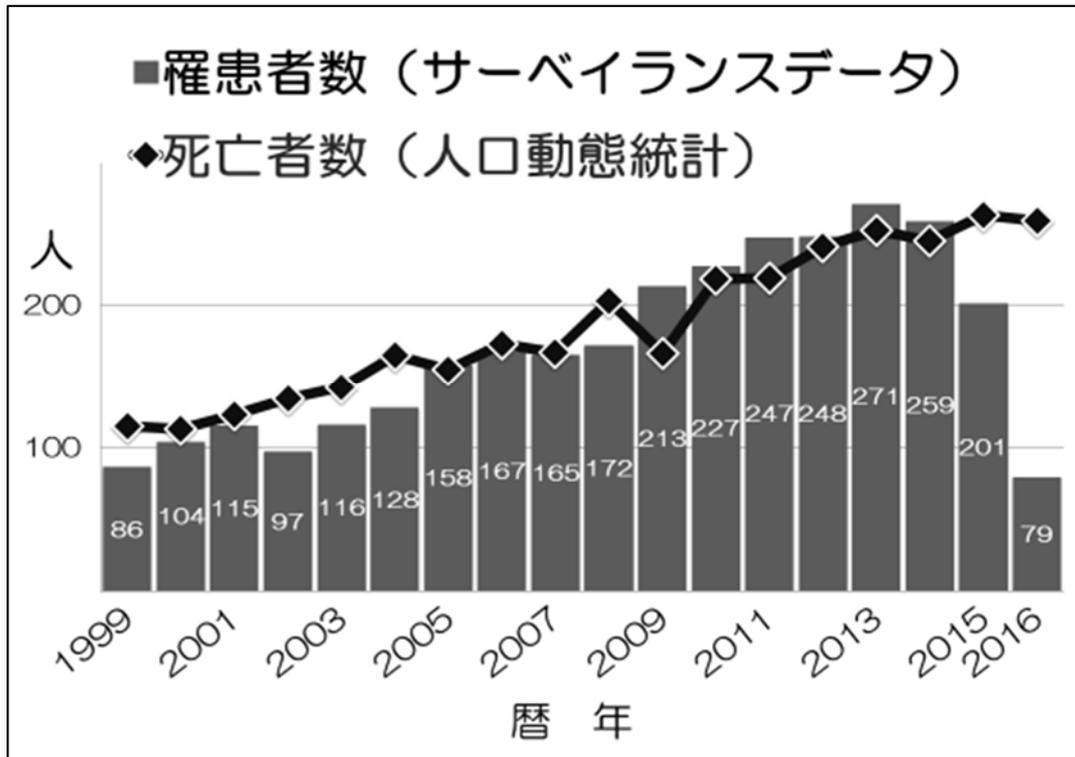
2. 実用新案登録

なし

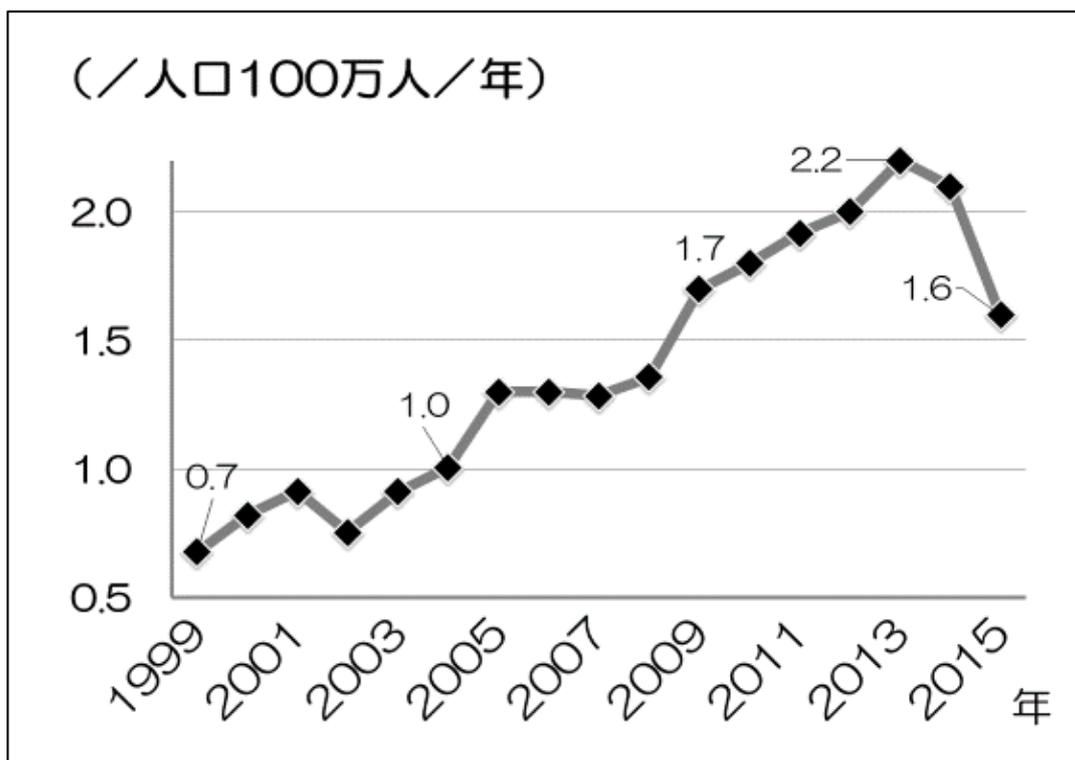
3. その他

なし

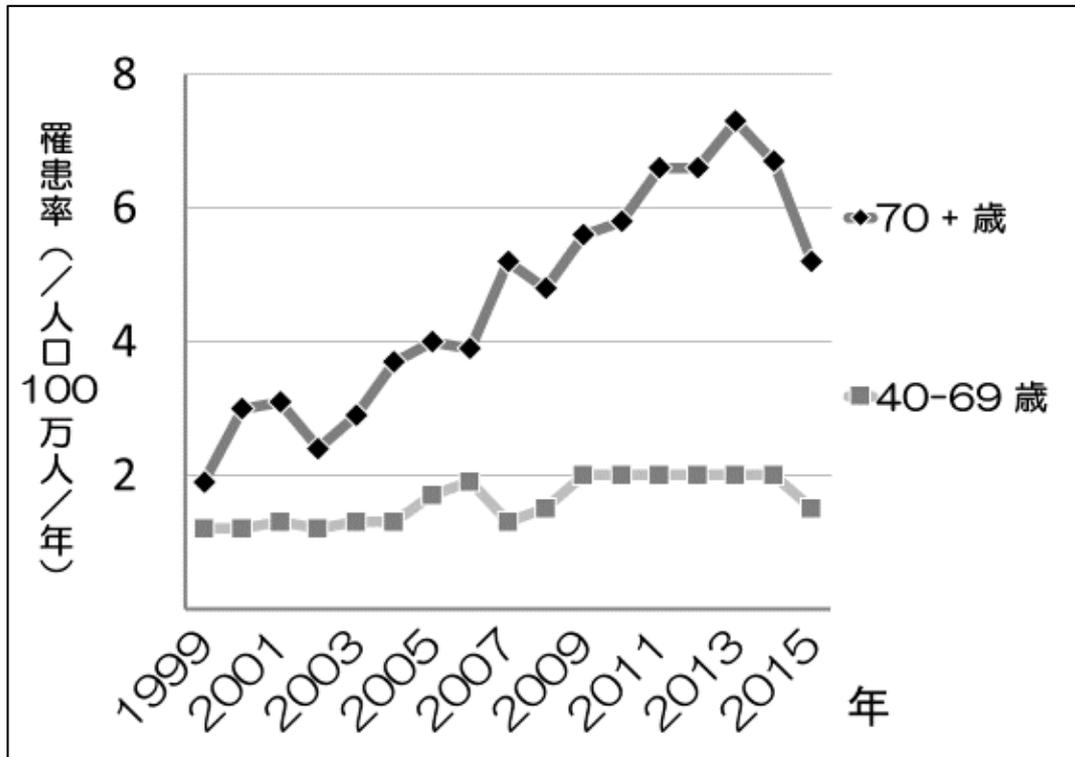
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=3185）



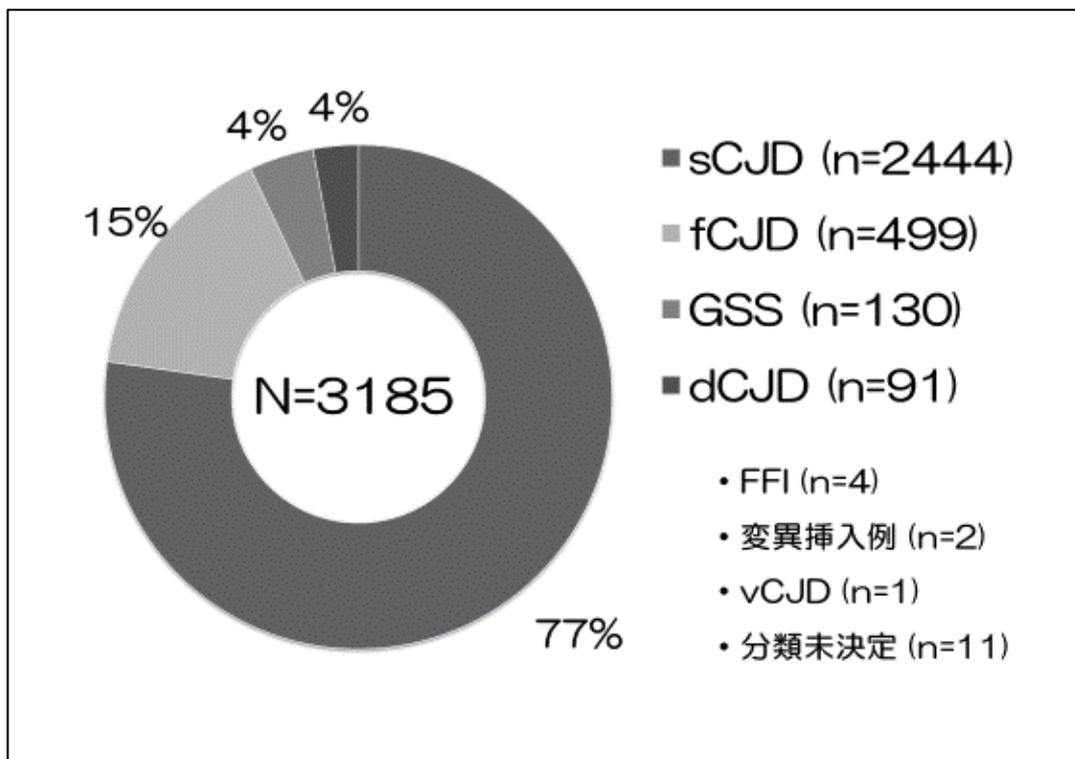
【図2】プリオン病：罹患率（全体）の推移：2000年の人口で年齢調整後（N=3185）



【図3】 プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=3185）



【図4】 プリオン病：病態分類別の分布（N=3185）



【表 1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=3185）

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD ⁴⁾	
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI		その他 ³⁾
性									
男	1385 (43)	1060 (43)	1	39 (43)	212 (42)	63 (48)	3	1	6
女	1800 (57)	1384 (57)		52 (57)	287 (58)	67 (52)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (5)	1 (0)	2 (2)			
30-39	35 (1)	14 (1)		9 (10)	1 (0)	11 (8)			
40-49	101 (3)	58 (2)	1	7 (8)	15 (3)	15 (12)	1	1	3
50-59	419 (13)	293 (12)		20 (22)	46 (9)	57 (44)	2		1
60-69	923 (29)	748 (31)		26 (29)	108 (22)	37 (28)	1		3
70-79	1195 (38)	972 (40)		20 (22)	191 (38)	7 (5)			5
80-89	461 (14)	335 (14)		2 (2)	122 (24)				2
90-99	28	15 (1)			13 (3)				
不明	10	8			1	1			
計	3185 (100)	2444 (100)	1	91 (100)	499 (100)	130 (100)	4	2	14
	3185 (100)	2444 (77)	1	91 (3)	499 (16)	130 (4)	4	2	14
平均(歳)	69.0	69.6		57.7	72.2	55.2	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.2	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

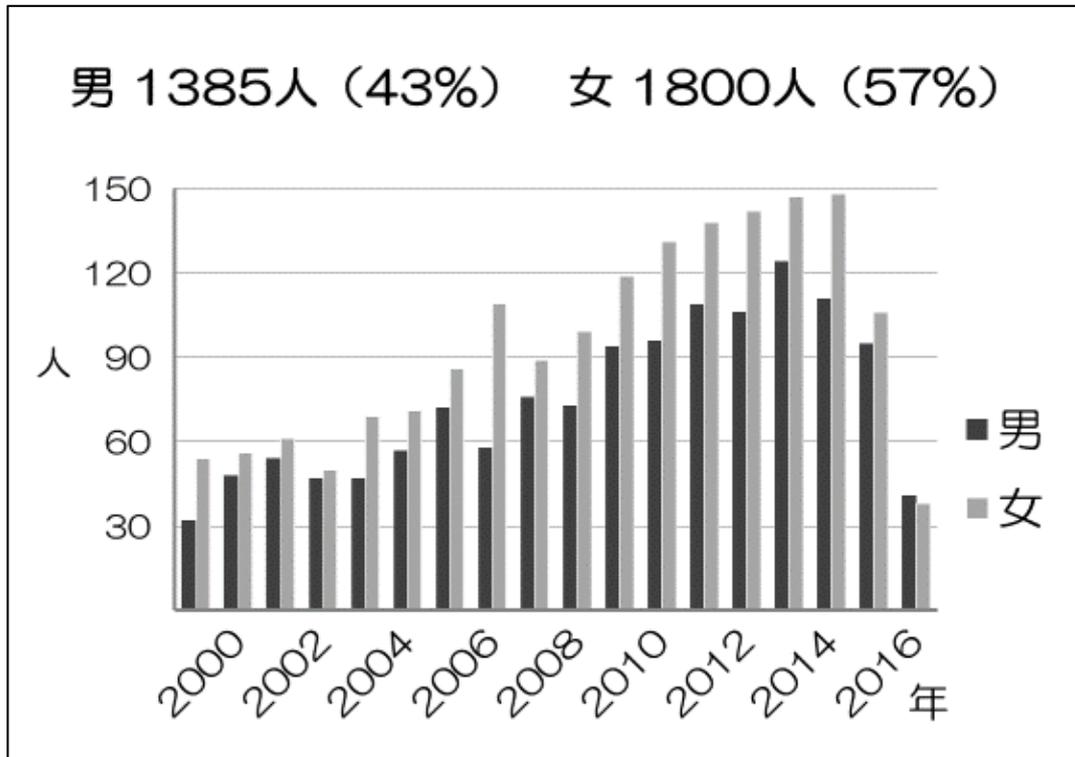
注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

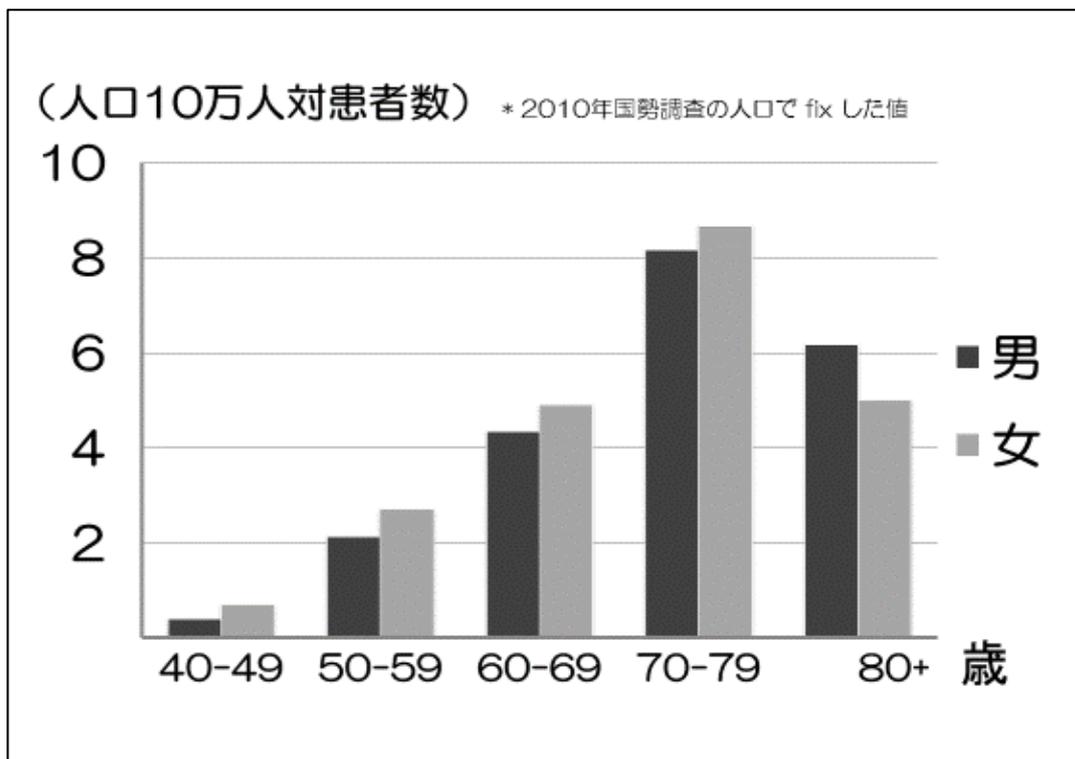
3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4)硬膜移植歴を調査中、患者死亡(剖検なし)により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中などがある。
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

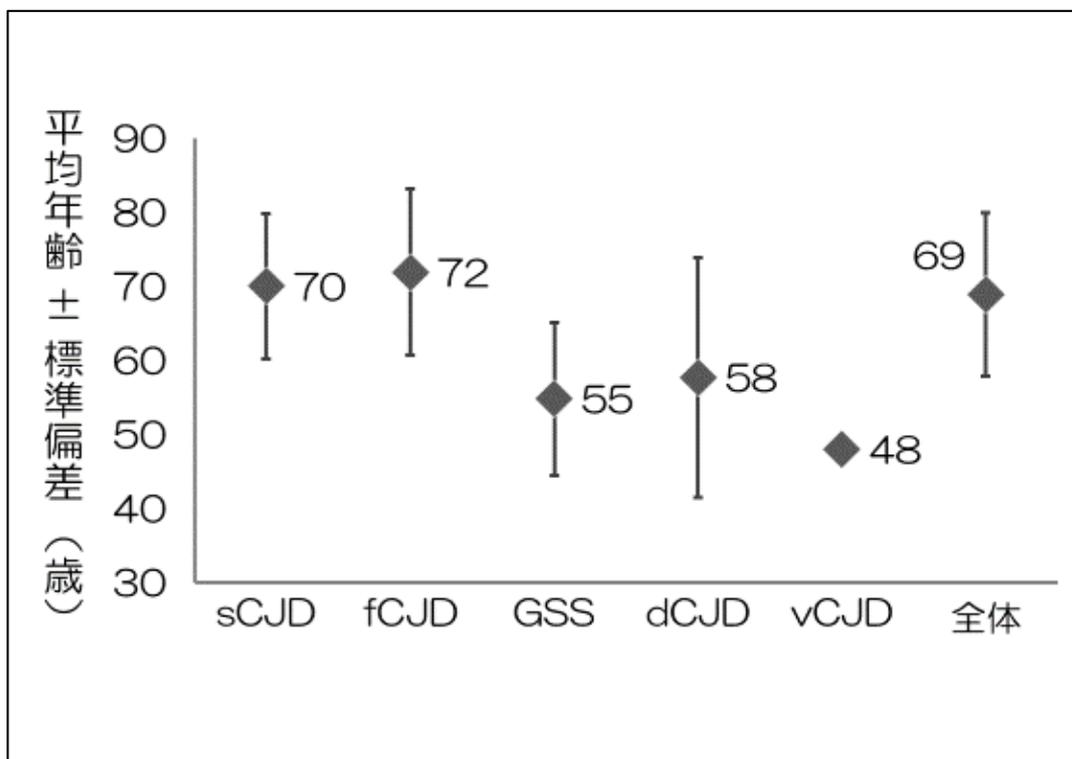
【図5】 プリオン病：男女別の年次推移（N=3185）



【図6】 プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=3185）



【図 7】 プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=3185）



【表 2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=3185）

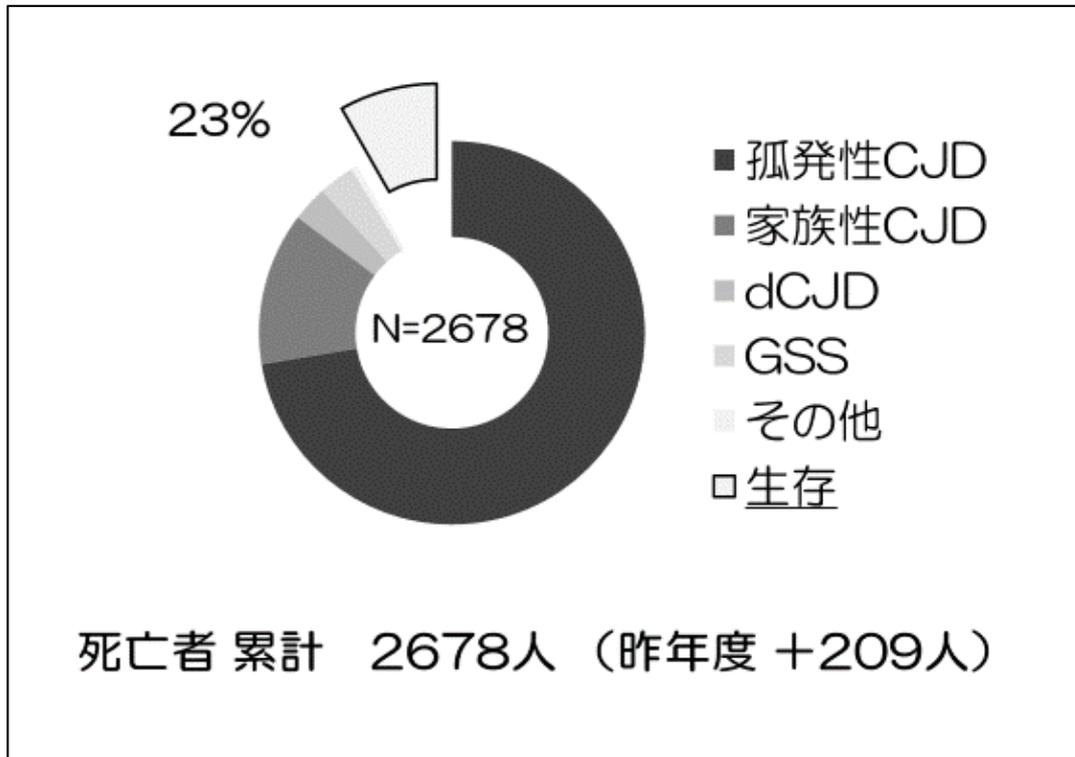
	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	3149 (99)	2419 (99)	90 (99)	489 (98)	130 (100)
ミオクローヌス	2397 (75)	2004 (82)	76 (84)	267 (54)	38 (29)
進行性認知症又は意識障害	3097 (97)	2406 (98)	89 (98)	488 (98)	94 (72)
錐体路症状	1847 (58)	1450 (59)	65 (71)	254 (51)	66 (51)
錐体外路症状	1638 (51)	1292 (53)	56 (62)	245 (49)	36 (28)
小脳症状	1539 (48)	1165 (48)	67 (74)	182 (36)	111 (85)
視覚異常	1130 (35)	987 (40)	37 (41)	96 (19)	7 (5)
精神症状	1773 (56)	1429 (58)	54 (59)	231 (46)	52 (40)
無動・無言状態	2426 (76)	1948 (80)	77 (85)	320 (64)	70 (54)
脳波:PSD	2246 (71)	1986 (81)	60 (66)	176 (35)	14 (11)
脳波:基礎律動の徐波化	2350 (74)	1882 (77)	73 (80)	331 (66)	51 (39)
MRI:脳萎縮	1838 (58)	1409 (58)	63 (69)	278 (56)	71 (55)
MRI:高信号	2756 (87)	2185 (89)	52 (57)	463 (93)	43 (33)
計	3185 (100)	2444 (100)	91 (100)	499 (100)	130 (100)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

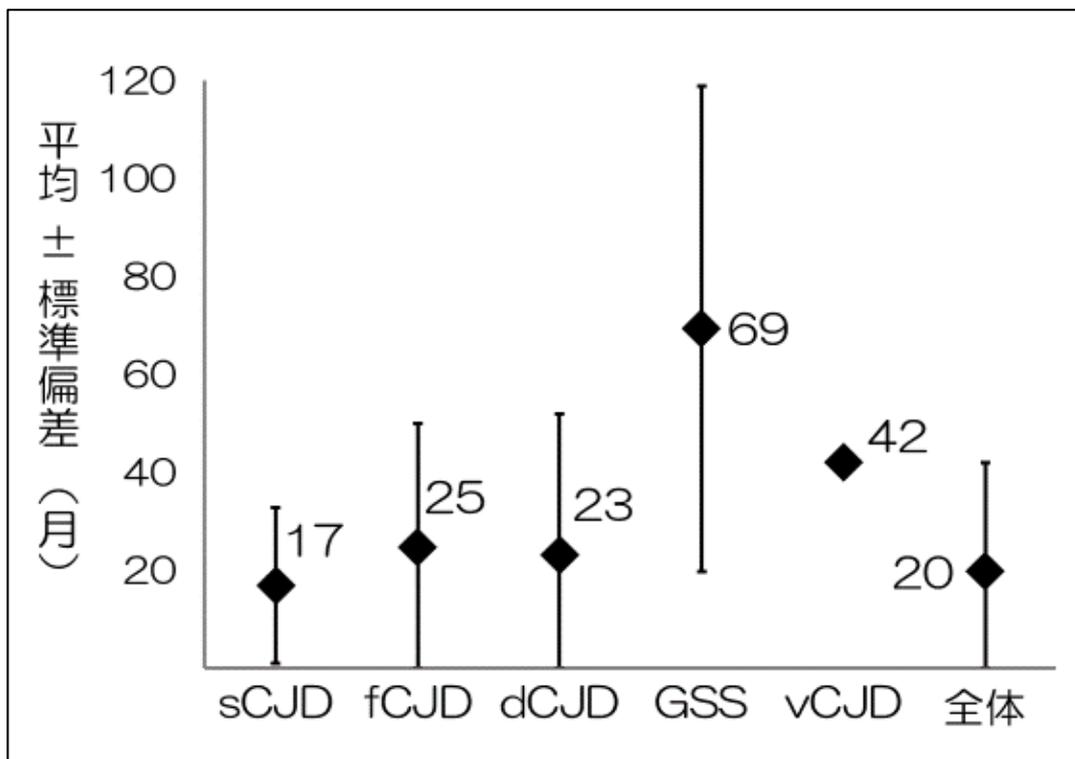
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

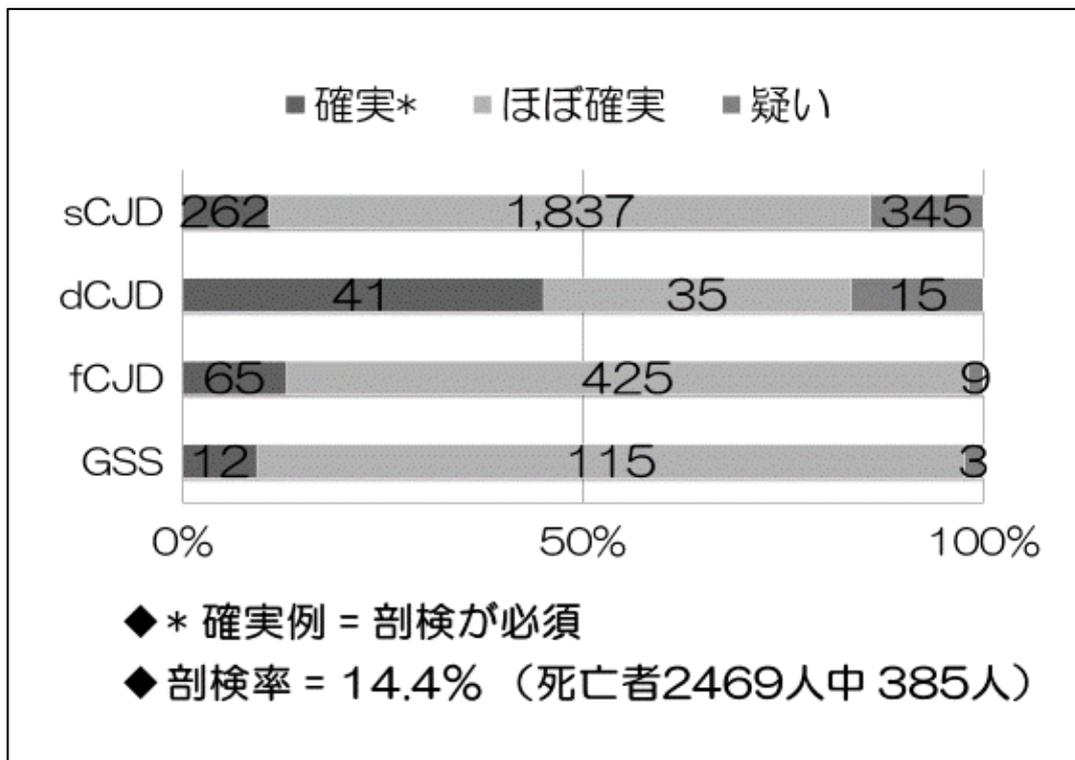
【図 8】 プリオン病：死亡者の状況 （ N=3185 ）



【図 9】 プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間 （ n=2678 ）



【図 10】 プリオン病：病態分類別の診断の確実度 （ N=3185 ）



【表 3】 プリオン病：病態分類別の剖検率 （ n=2678 ）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2111	262	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	87	38	44
家族性CJD	377	67	18
GSS	88	13	15
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	11	1	9
合計	2678	385	14

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

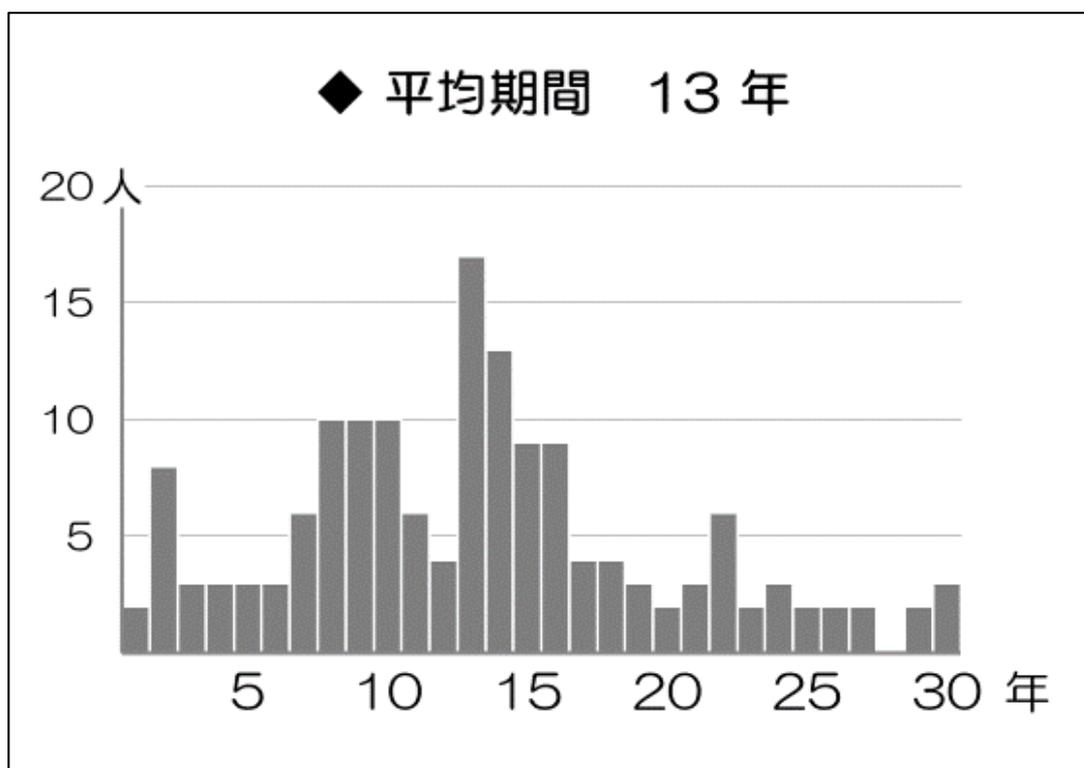
【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（n=154）

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

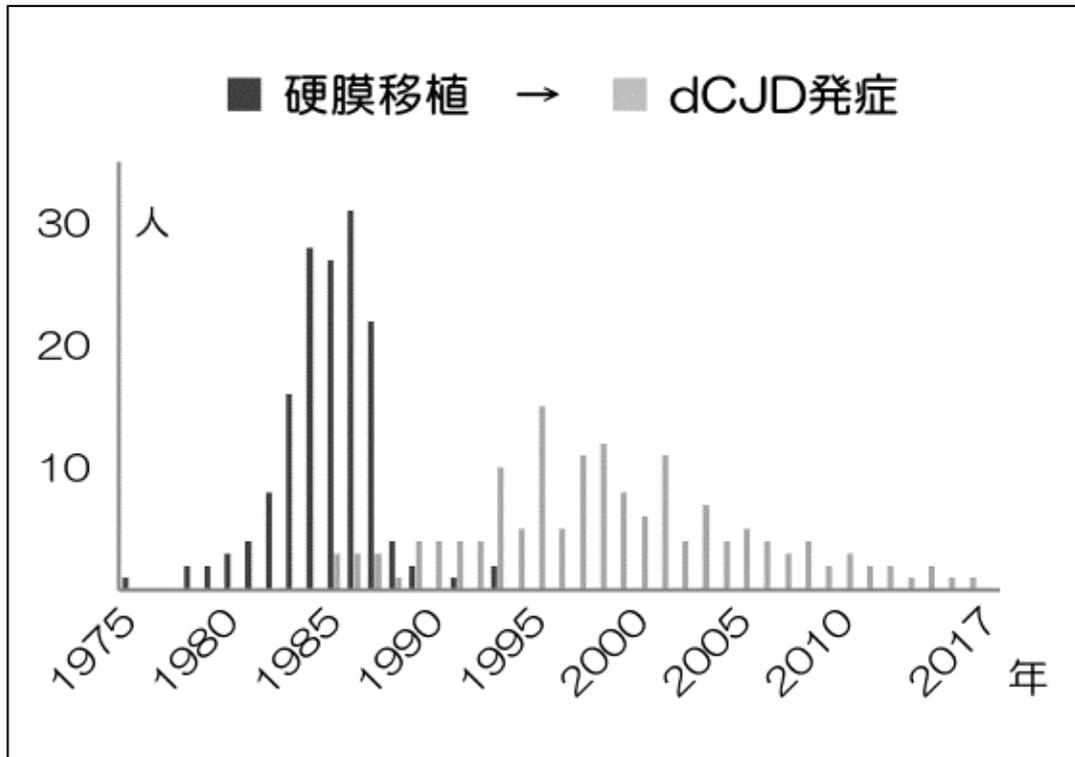
1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

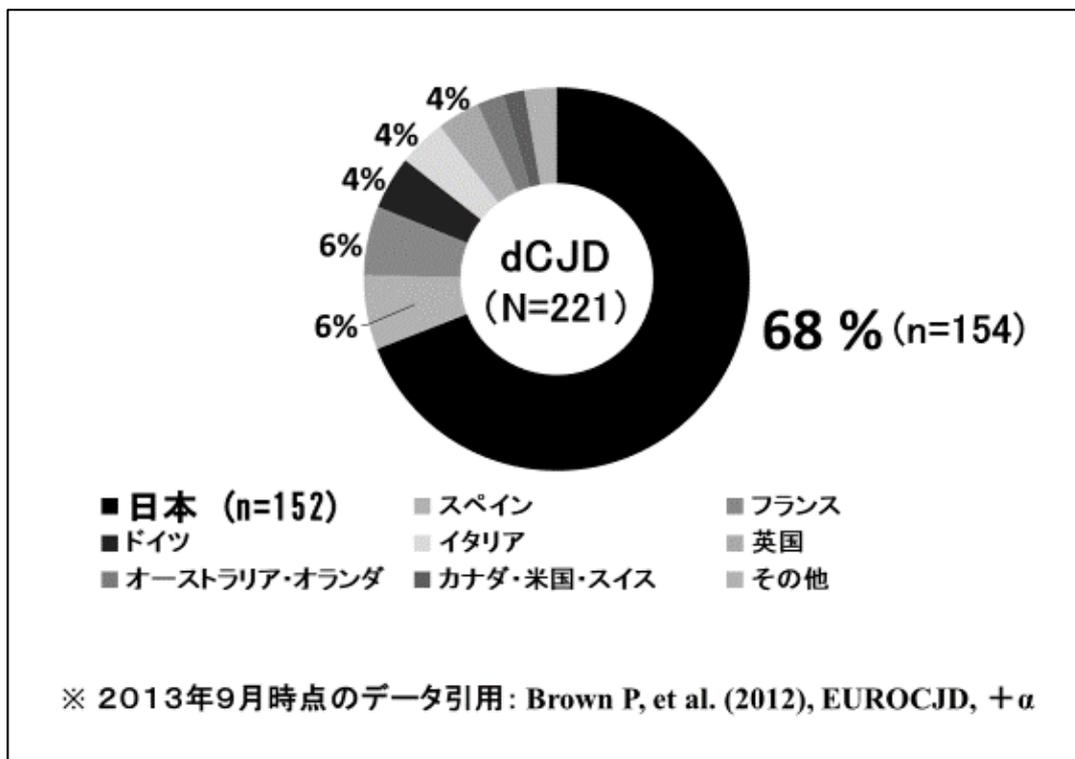
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（n=154）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布 (n=154)



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向 (n=223)



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：金谷泰宏 国立保健医療科学院

研究要旨（プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究）

プリオン病サーベイランスに必要な情報を検討するため、全数を把握してきた特定疾患調査解析システムを用いた症例分析を行い、予後に影響を与える因子を抽出することができた。また、情報の把握に向けてレセプト解析を行うことで本疾患の診療の場が、特定機能病院を有する二次医療圏に偏在することが明らかになった。

A. 研究目的

プリオン病は、指定難病としての登録と五類感染症としての全数把握の2つの手法により全国規模の把握が行われている。難病法に基づく登録は一定の重症度基準を満たした症例のみとされていることから感染症法による全数調査と合わせた把握が必要となる。一方、疾病の病態を明らかにするためには、初期症状から疾病の病態推移を把握するための悉皆調査が求められることから両調査の項目の整合性を図る必要がある。本研究は、プリオン病患者の全国規模での発生動向を明らかにするとともに創薬への活用を目的とした予後評価指標の探索と登録項目の検証を行うものである。

B. 研究方法

プリオン病の実態把握については、全数を対象とした特定疾患調査解析システム（平成27年1月廃止）への登録症例を活用した。平成27年1月以降の登録数については、厚生労働省衛生行政報告のデータを活用した。二次医療圏別における登録件数の把握については、社会保険診療報酬支

払基金レセプトデータ（2009年12月～2010年2月、2011年2月～4月審査分）ならびに平成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」における調査結果を活用した。

（倫理面への配慮）

疫学研究の指針に従い、国立保健医療科学院倫理委員会における承認を得た後、厚生労働省健康局疾病対策課より厚生労働省に報告のあった症例に関する情報を得た。

C. 研究結果

C.1 プリオン病患者症例の把握

2014年度より難病法に基づく症例把握が開始されたが、Barthel Indexの導入に伴い、厚生省衛生行政報告による把握では特に70歳以上の年代で2015年度は2014年度に比して約25%程度、登録が減少している。社会保険診療報酬支払基金レセプトデータ（2009年12月～2010年2月、2011年2月～4月審査分）における解析では、クロイツフェルト・ヤコブ病を外来・入院

のいずれでも診療が可能な二次医療圏は約 50にとどまる。また、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」におけるデータを用いた解析では、平成 25 年度に全国で登録のあったプリオン病 63 件のうち、特定機能病院から 37 例（57 機関）、地域基幹病院から 19 例（219 機関）、新拠点病院から 7 例（36 機関）となり、本疾患の把握にあたっては特定機能病院及び新拠点病院からの報告が多数を占めることが明らかになった。

C.2 プリオン病個人票の検証

現在、使用されている OCR 対応のプリオン病臨床調査個人票は、①基本情報（共通）、②診断基準（疾患特異）、③既往歴（疾患特異）、④臨床所見（疾患特異）、⑤重症度（共通・疾患特異）、⑥検査所見（疾患特異）⑦鑑別診断（疾患特異）、⑧治療その他（共通・疾患特異）の 8 項目、計 13 ページに及ぶことから、デジタル化に向けて登録項目を減らすあるいは OCR の精度向上が求められる。

D. 考察

クロイツフェルト・ヤコブ病は、感染症法に基づく感染症動向調査、難病法による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、疑い症例も含まれることからデータとしての精度に課題が残る。一方、後者は未だ情報が電子化されていないことから研究で利用するには至っていない。このため、難病法に基づく電子的な患者情報の把握については平成 30 年度以降に持ち越されることからあらためて疾患の把握に向けた手法が必要と考えられる。一方で、本疾患の

特殊性を考慮した場合、国が進める難病医療提供体制の構築に合わせて、初診からすみやかに拠点医療機関に紹介できる体制の構築が求められる。また、デジタル化を進める上で必要十分な情報に限定することが求められる。この際に、我々が 2004～2008 年度に国に登録のあった 455 例の検証で、予後評価に影響を与える性別、発症までの期間、診断年齢、コドン 129 遺伝子型、EEG・MRI 所見、髄液所見（蛋白量、細胞数、NSE、14-3-3 蛋白）、臨床所見（ミオクロノス、錐体路障害、錐体外路障害、精神症状、小脳障害、視覚障害）の各要素は必須と考えられる。

E. 結論

難病法に基づく特定医療制度によって登録されるプリオン病については拠点病院で管理を行うルートの構築が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2017/4/1～2018/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) [Kanatani Y](#), Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan. Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 57, p1-7, 2017
- 2) [金谷泰宏](#)、市川学. 超スマート社会 (Society 5.0)における医療サービス. 医療白書 2017-2018 年版、日本医療企画、34-39, 2017

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

なし

サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について

研究分担者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

研究要旨（サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について）

わが国では 1999 年から、全国で発症したプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、プリオン病発症の届け出に応じてサーベイランス事務局から主治医にサーベイランス調査票を送付依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収ケースが少なからず存在する。また、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが確実な診断に必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。こうした、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

A. 研究目的（サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について）

サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の情報の数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に送付依頼したサーベイランス調査票の数、依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収例の数を抽出する。

また、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置してあるプリオン病サーベイランス事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに 2011 年から 2016 年までの未回収率・未回収症例数を計算した。

剖検率については、毎年 2 回開催されるサーベイランス委員会の検討結果（診断結果）をまとめた自治医科大学中村好一先生の統計を使用した。

（倫理面への配慮）

サーベイランス研究は当センターの倫理審査委員会で承認されており、個人を識別できる情報は含まれていない。

C. 研究結果

2001 年から 2016 年の未回収数は 10 個のブロックで 0 件から 83 件までと差があった。未回収数が多いのは、症例数も多いブロック・都道府県であった。すなわち関東・近畿ブロックであった。近畿ブロックの未回収数は昨年と比べて大幅に減少した。2017 年 9 月時点での全国での未回収数は、2011 年 51 件（これは 2017 年 1 月 1 日時点の数値に比べて 17 件減）、2012 年 44 件（同 10 件減）、2013 年 50 件（同 17 件減）、2014 年 68 件（同 19 件減）、2015 年 67 件（同 25 件減）、2016 年 149 件であった。2011 年から 2016 年の未回収件数の総計は 429 件（2011 年～2015 年の未回収件数は 2017 年 1 月から 9 月までの 8 か月で 88 件減少）であった。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多いブロックは症例数が多い（総人口数も多い）ブロックという傾向があった。事実とし未回収例がまだ非常に多く、種々の努力にもかかわらず、改善が十分ではないことが明白になった。

理由として、本調査研究が主治医にとって義務ではなく人であることがあげられる。事務局や担当委員・地区専門医から調査票提出のリマインドをすることによりある程度の改善はあるが、不十分であり、効果的な対策として、調査票提出を義務化することが考えられるが、これまでの国との協議では現実的ではない。まず行うこととしては、調査体制の強化であり、調査人員の増加・調査方法の改善が含まれる。前者としては平成 29 年度より、近畿・関東地区の（準）サーベイランス委員が増員された。また、今年度から開始された調査票の統合と電子化（主治医の労力軽減）、自然歴調査の同時開始（転院などの連絡中断の減少）がなされ未回収例の減少に貢献することが期待されている。研究班内にワーキンググループを設置して継続的に検討と対策を進めたい。剖検率向上については、諸外国、特に欧米では約 20-30%のところが多く、フランスでは 50-60%である。わが国の現状の剖検率の低さ(14%)は診断精度にかかわりかねない問題である。剖検促進パンフレットの改訂と新たに家族向けのリーフレットを作成した。併せて粘り強い啓発活動が必要である。

E. 結論

サーベイランス調査個人票の未回収例・未回収率を低下させるには、サーベイランスの調査システムにも改良が必要であり、その剖

検率を上昇させるためにも、自然歴調査との一体化以外に積極的な対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67(12): 373-373, 2018
- 2) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67(9): 274-278, 2018

2. 学会発表

- 1) 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. APPS2017. Melbourne, Oct 20-21, 2017
- 2) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017 Edinburgh, May

23-26, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：春日健作	新潟大学脳研究所・神経内科学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科・病態神経学
研究協力者：塚本 忠	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：水澤英洋	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（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）

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%、孤発性で 70%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%であった。PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、s-CJD > f-CJD ($p < 0.0001$)、P102L > V180I ($p = 0.01$) であった。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあった。

A. 研究目的（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）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点を明らかにする。

B. 研究方法

孤発性 s-CJD(1403 例)、遺伝性 f-CJD(365

例)、硬膜移植後 d-CJD(23 例)、non-CJD(892 例)、合計 2683 例のサーベイランスにおける脳波データを解析する。f-CJD の内訳は V180I 変異が 205 例、P102L 変異が 59 例、E200K 変異が 51 例、M232R 変異が 48 例、P105L 変異が 2 例であった。

（倫理面への配慮）

臨床研究倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

周期性脳波異常 (PSD) で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くなないと定義した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%。s-CJD で 70%、f-CJD で 24%、d-CJD で 61%。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%、P105L 変異が 0% であった。non-CJD 群の PSD 頻度は 11% で、PSD がみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD+]total-CJD 群(1091 例)と[PSD -]total-CJD 群(700 例)の比較、[PSD+]s-CJD 群(989 例)と[PSD -]s-CJD 群(414 例)の比較、[PSD+]f-CJD 群(88 例)と[PSD -]f-CJD 群(277 例)の比較、いずれにおいても脳 MRI で大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test, $p < 0.0001$)。すなわち、PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。一方、14-3-3 蛋白やタウ蛋白の陽性率に関しては PSD 出現群と PSD 非出現群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

PSD 頻度は s-CJD \geq d-CJD $>$ f-CJD $>$ non-CJD であった。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は M232R 変異 \geq E200K 変異 $>$ P102L 変異 $>$ V180I 変異 $>$ P105L 変異 であった。

E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では total CJD $>$ non-CJD ($p < 0.0001$)、s-CJD $>$ f-CJD ($p < 0.0001$)、P102L $>$ V180I ($p = 0.01$) であった。

PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPV) associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPV. The Autonomic Nervous System 55(1): 21-30, 2018
- 2) Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K: A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 75: 120-127, 2017
- 3) Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y: Greater N1

potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study. The Autonomic Nervous System, 54(4): 306-315, 2017

- 4) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋. プリオン病の脳波検査. 神経内科 84(3): 236-245, 2016

2. 学会発表

- 1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept.20, 2017
- 2) 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 CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第 43 回日本臨床神経生理学会、2016.10.27、郡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者：原田雅史 徳島大学医歯薬学研究部

研究協力者：佐光 亘 徳島大学医歯薬学研究部

研究要旨

CJD においては DWI の診断能が高いことから MRI が施行されることが多く、同時に撮像できる 3D Arterial Spin Labeling(ASL)法による脳灌流情報の CJD 診断への有用性について検討した。灌流画像と定量値マップを作成し、健常コントロールと統計学的マップにて比較し、自動 ROI 設定にて局所の脳血流値について各部位での相違を比較検討した。その結果 CJD では正常者にくらべて相対的のみならず絶対値としても健常者より脳灌流が低下おり、特に遺伝性 CJD では広範な血流値低下を認め、弧発性 CJD との鑑別点ともなることが示唆された。

A. 研究目的

MRI における 3D Arterial Spin Labeling(ASL)法は造影剤を用いない非侵襲的な脳灌流評価法として実臨床でもひろく利用されるようになってきている。CJD においては DWI の診断能が高いことから MRI が施行されることが多く、同時に撮像できる 3DASL 法による脳灌流情報の CJD 診断への有用性についての検討は重要と考えられる。CJD における SPECT 等による脳灌流の低下の報告は見受けられるが、3DASL 法を用いた総合的な検討はみあたらない。今回我々は多施設共同研究として収集した MRI 画像のうち、3DASL 法が取得できた 12 例について、灌流画像と定量値マップを作成して健常コントロールと統計学的マップにて比較検討した。定量マップについては、自動 ROI 設定にて局所の脳血流値を測定して、各部位での相違を比較検討した。

B. 研究方法

多施設共同研究として前向きに収集した CJD 症例 16 例のうち、3Tesla MRI にて 3DASL 法が測定できた 12 例を対象とした。3DASL 法は差分画像と T1 値と proton 画像から定量化された脳血流の定量値マップを用いた。比較対象として年齢をマッチさせた 12 例の 3DASL データを利用した。CJD の 12 例のうち、8 例が孤発性 CJD(sCJD)で、4 例が遺伝性 CJD(gCJD)であり、そのうち 3 例が V180I 変異、1 例が E200K 変異であった。いずれの症例も DWI にて高信号を認めた。差分画像、定量値マップともに SPM12 を用いて解剖画像をもとに標準化したうえで、2 群間の比較検討を行った。T 検定により $P < 0.01$ の閾値を採用した。さらに定量値マップは 3DSRT のテンプレートをもとに自動 ROI を設定して、各領域の定量値を算出して群間比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の対象としたデータは、すべてサーベイランスとして同意を取得しており、解析にあっては氏名やID等の個人を特定できる情報はすべて削除して行った。本研究は徳島大学病院倫理委員会で審議され、承認されている。

C. 研究結果

CJD では、健常コントロールに比べて、血流低下領域を認めたが、血流増加領域は認めなかった。sCJD と健常コントロールとの群間比較では、左側頭葉下部の低下に有意差が認められ、gCJD と健常コントロールとの比較では、前頭葉にひろく低下部位が認められた。sCJD と gCJD との比較では、全体に gCJD で低下が広く認められ、画像での群間比較では、左前頭葉や左頭頂葉、左下側頭回での低下がめだつた。定量値での比較では、全ての部位で gCJD の定量値が sCJD よりも低く、特に左頭頂葉と左側頭葉では $p < 0.05$ で有意差が認められた。

D. 考察

gCJD における脳血流低下は健常者のみならず sCJD 症例との比較でも広く認められるが、DWI での高信号も gCJD の方が sCJD よりも広範であることを反映していると考えられた。定量値自身も健常者及び sCJD とくらべて低値であった。これは認知症等の脳機能との関連が示唆され、gCJD における広範な脳血流低下が脳機能に影響していることが推察された。また gCJD では血流低下が広範であることから、差分画像、定量マップともに視覚的には局所的な低下部位を指摘しがたく、異常を検出しに

くい傾向が認められた。従って gCJD では定量マップによる定量値の評価が有用であり、sCJD との鑑別点ともなると考えられた。

E. 結論

CJD では正常者にくらべて相対的のみならず絶対値としても健常者より脳灌流が低下していることが示された。特に gCJD では広範な血流値低下を認め、sCJD との鑑別点ともなることが示唆された。3DSAL 法は、DWI と併せて検討することで、CJD の診断と鑑別及び病態の理解に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Otomo M, Matsumoto Y, Kanazawa H, Harada M, Evaluation of reproducibility of quantitative values by 3D arterial spin labeling imaging depending on the different measurement parameters. JSMRM, Utsunomiya, Sep.14, 2017

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

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：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：濱口 毅	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）
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	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究分担者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
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	徳島大学大学院放射線医学分野
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：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）

[目的]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の周期性同期性放電（PSD）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（CJD）の臨床病理学的な特徴を明らかにすること。

[方法] 2016年2月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、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 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

[結果]6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75)歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が

行われていないことが剖検で確認されており、1例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった2例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない4例の初発症状は認知症が2例、眠気と頭痛が1例、歩行障害が1例であった。頭部MRI拡散強調画像では、脳外科手術歴のある2症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない4例中3例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1例ではhockey stick signを認めた。

Hockey stick signを認めた症例は、発症時59歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで21ヶ月の経過で、発症7ヶ月で行われた脳波ではPSDを認めていなかった。6例中3例で剖検されており、脳外科手術歴のある1例はMMiKで、脳外科手術歴のない2例はいずれもMM2+1であった。

[結論]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 MM2+1、MM2C+Tの症例が含まれる。また、1例はhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外が重要であると考えた。

A. 研究目的

経過が長く、発症早期には脳波上の周期性同期性放電(PSD)を認めないといった特徴を持つ硬膜移植後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斑を特徴とするが(MMiK)(Kobayashi A, et al. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028)、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(Kobayashi A, et al. *J Virol* 2015; 89: 3939-3946)。そこで、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)または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と診断された症例について、臨床病理像を検討したところ、1例のMMiK型CJDを認めたが、その症例の頭部MRI拡散強調像では両側視床に高信号病変を認めた。また、その他に脳外科手術歴があり硬膜移植の有無がはっ

きりしない1例と孤発性CJDのPrP遺伝子コドン129MMの4例に頭部MRI拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた。更にこれら6症例は脳波上の周期性同期性放電(PSD)を認めなかった。これまでの報告では、PrP遺伝子コドン129MMである孤発性CJDは両側視床の高信号を呈しにくいと報告されている(Meissner B, et al. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001)。そこで、本研究は、プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで、脳波上のPSD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(CJD)の臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的として行った。

B. 研究方法

2016年2月までにCJDサーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、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例の中で、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた6例の臨床

病理像について検討を行った。

(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、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

6例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75)歳で、男性2名、女性4名であった。6例中2例はCJD発症の14年前および27年前に脳外科手術の既往があったが、1例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった2例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない4例の初発症状は認知症が2例、眠気と頭痛が1例、歩行障害が1例であった。頭部MRI拡散強調画像では、脳外科手術歴のある2症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない4例中3例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1例ではhockey stick signを認めた。Hockey stick signを認めた症例は、発症時59歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで21ヶ月の経過で、発症7ヶ月で行われた脳波ではPSDを認めていなかった。6例中3例で剖検されており、脳外科手術歴のある1例は

MMiKで、脳外科手術歴のない例は、1例はMM2+1で、1例はMM2C+Tであった。

D. 考察

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の発症年齢や性別は孤発性CJDとして特異なものではなかった。脳外科手術歴のある症例は、1例がMMiKで、もう1例は剖検されていないが、頭部MRIがよく似た所見を呈しておりMMiKであった可能性がある。4例の孤発性CJDのうち3例は視床背内側核の淡い高信号のみで、MMiK型のものとは異なる印象であった。孤発性CJDの1例ではhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外を行う必要がある。

E. 結論

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、CJDMMiK型や孤発性CJDMM2+1、孤発性CJDMM2C+Tの症例が含まれる。また、1例はhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外が重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

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*, in press.
 - 3) 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
 - 4) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017
 - 5) 濱口 毅、山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 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、pp263-276, 2017

- 11) 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

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-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, 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, 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, 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, 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) 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、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 14) 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、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 15) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease M^{MiK}. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 16) 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、2017 年 11 月 24-26 日、金沢

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

プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討

研究分担者：佐藤克也 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

研究要旨

平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。この 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 611 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 533 症例、遺伝性プリオン病は 76 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 621 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。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で 14-3-3 蛋白(ELISA, WB)と総タウ蛋白の感度は 78.7%、70.7%、75.4%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の感度は孤発性プリオン病では 70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。

A. 研究目的

2011 年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の解析結果を報告した。今回我々はプリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討とその問題点を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

(1) 主要な研究方法：

a) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。

この 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管

内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を前向き試験にて行った。

b) 孤発性プリオン病 611 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を前向き試験にて行った。孤発性プリオン病 455 症例について発症時期、検査所見について詳細に検討した。

c) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月まで長崎大学に髄液検査の測定依頼のあった症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）を 100%行った。

（倫理面への配慮）

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・

動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換えDNA実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内のBSL2,BSL3実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

C. 研究結果

1) 平成23年10月から平成28年9月までに測定依頼のあった1233症例について検討を行った。この1233症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は611症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は533症例、遺伝性プリオン病は76症例、獲得性プリオン病は2症例であった。非プリオン病は621症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。

2) ヒトプリオン病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で14-3-3蛋白(ELISA, WB)と総タウ蛋白の

感度は78.7%、70.7%、75.4%であった。ヒトプリオン病患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法

(RT-QUIC法)の感度は孤発性プリオン病では70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

D. 考察

- 1) 発症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再検する必要性がある。
- 2) 発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオン病が考えにくい症例では再提出する必要性はあると考えられた。

E. 結論

さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. Prion 11(6): 454-464, 2017
- 2) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.

An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11(4): 284-292, 2017

- 3) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* (www.springer.com) 26 May, 2017
- 4) Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, Nakane S, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakajima H, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida M, Kuroda N, Kawakami A. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* (www.elsevier.com/locate/yclim): xxx, 2017
- 5) Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, Ishikawa T, Mori T, Maeda H, Fukuda Y, Ishizaka S, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Nishida N, Matsuo T. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*(journals.sagepub.com/home/jcbfm) 0(00): 1-14, 2017

- 6) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 375: 490-491, 2017

2. 学会発表

- 1) Sano K . Biomarkers for human prion disease : Results from the Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee in Japan、WCN 2017、2017年9月16日-20日、京都
- 2) Sano K . Update on the utility of techniques for CSF biomarkers、APPS 2017、2017年10月21-22日、メルボルン

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 名称： α -シヌクレイン検出方法、出願番号：特願2016-231861、発明者：西田 教行、佐藤 克也、新 竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲、出願人：国立大学法人長崎大学、学校法人福岡大学、出願日：平成28年11月29日
- 2) 名称：14-3-3蛋白 γ アイソフォーム特異的ELISA、出願番号：特願2011-244809、発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、出願人：国立大学法人長崎大学、出願日：2011年11月8日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

サーベイランス遺伝子解析

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

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の結果を報告する。プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、290 例であった。変異なしの症例は、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）であった。変異ありの症例は、76 例（P102L 10 例、D178N 2 例、V180I 45 例、E200K 7 例、M232R 9 例、T188K 1 例、96bp 挿入 1 例、180/232 1 例）であった。さらに、この研究期間中、VPSP_r 症例を初めて経験したのでその診断方法を報告する。

A. 研究目的

わが国のヒトのプリオン蛋白多型性には以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、Met/Met, Met/Val, Val/Val という 3 種類が、コドン 219 に関しても、Glu/Glu, Glu/Lys, Lys/Lys という 3 種類が存在する。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在し、サーベイランスで取り上げられる症例に関して多型性と遺伝子変異を解析するのが本研究の主な目的である。

さらに、剖検された症例に関しては、ウェスタンブロットによる異常プリオン蛋白のタイプを決定することも本研究の目的に入っている。

B. 研究方法

【方法】

各施設から送られてきた認知症などを示す症例 290 例のプリオン蛋白領域の遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子領域を

PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンスにより正常多型や変異を確認した。変異と正常多型がヘテロである症例などでは、fidelity の高い polymerase を用いて増幅した PCR 産物をクローニングし、どのアレルに変異が存在するのかを同定した。

Western blot に関しては、部分精製した分画を proteinase K によって処理を行い、3F4 抗体、タイプ 1 特異的抗体、タイプ 2 特異的抗体、TNT 抗体（フラグメント解析）の 4 種類の抗体によって最終的なタイプを決定している。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理委員会にてすでに許可を得ている。

C. 研究結果

（結果 1）

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数は、290 例であった。

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

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人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。

(結果 2)

Variably protease sensitive prionopathy (129Met/Met) の診断。

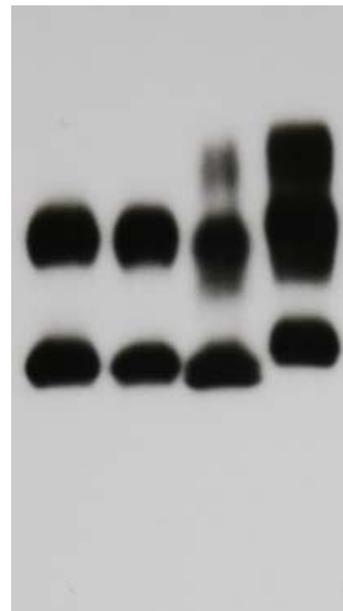
我が国では、コドン 129 の多型性に関して圧倒的に MM の頻度が高いので VPSPr の出現はないだろうと想像していた。サーベイランス開始から 18 年目にして本邦 1 例目を診断する機会を得た。

我々の経験から効率よく VPSPr の確定診断の進め方を紹介したい。 まず何よりも

診断の端緒は、ウエスタンブロットのパターンである。 基本的には V180I 変異症例のウエスタンブロットのパターンを呈する。つまり 1) タイプ 2 の異常プリオン蛋白の分子量を示し、2) 2 糖鎖型のプリオン蛋白を認めず、1 糖鎖型と無糖鎖型のプリオン蛋白のみで構成される。V180I 変異例との違いは、もちろん V180I 変異はなく、異常型プリオン蛋白の量が明らかに多いことである。これらの情報をもとに、臨床病理に VPSPr の可能性が高い旨の報告を行ったが、病理形態学的にも VPSPr であることが証明された。少なくとも、我が国に多い、129Met/Met 遺伝子型の VPSPr では、ウエスタンブロットの詳細な検討さえしていれば、見逃すことはないようである。また、VPSPr でも 129Val/Val や Val/Met の遺伝子型の症例に比較して、129Met/Met の遺伝子型の症例では異常プリオン蛋白のプロテアーゼ抵抗性が高いことも診断の助けにはなっていると思われる。

図を入れる。

1 2 3 4



3F4 抗体によるウエスタンブロットの結果

Lane1 : VPSP_r と診断した症例

Lane2:V180I 症例

Lane3:MM2C 症例

Lane4:MM1 症例

VPSP_r 症例は、V180I 症例と同様に 2 糖鎖型のプリオン蛋白が見られず、1 糖鎖型と無糖鎖型のみで構成され、タイプ 2 の異常プリオン蛋白と同様の分子量を示す。

D. 考察

基本的に遺伝子検索は例年通りであった。また、今年度は、特異なプリオン病である VPSP_r を経験したが、codon 129Met/Met 症例の VPSP_r の場合は、従来から行ってきたウエスタンブロット法で十分診断可能であった。ただ、codon 129Val という遺伝子型の VPSP_r が将来出てきたときに現時点での Proteinase K 濃度で十分検出できるのかどうかは今後の課題である。それでも VPSP_r の場合は、免疫組織学的に異常型プリオン蛋白が検出できる濃度で存在するのでウエスタンブロットで見逃したとしても、病理学的検索で十分対応可能であると判断できる。

E. 結論

290 例の遺伝子解析を行った。

また、サーベイランスが始まって以来初めての VPSP_r を経験した。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 37(5): 420-425, 2017
- 2) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 37(3): 241-248, 2017
- 3) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 37(6): 575-581, 2017
- 4) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time

- quaking-induced conversion assay. *Prion*. 11(4): 284-292, 2017
- 5) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective Effect of Val₁₂₉-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 23(9): 1522-1530, 2017
 - 6) Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 59(4): 671-674, 2018
 - 7) Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. *Medical Research Archives*, Vol. 5, 1-11, 2017
 - 8) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2017 (in press).
 - 9) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion*. 11(6): 454-464, 2017
 - 10) 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(1): 54-62, 2018
 - 11) Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 6(1): 5, 2018
 - 12) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett*. 668: 43-47, 2018
 - 13) 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(4): 1055-1061, 2018

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

なし

V180I 遺伝性プリオン病における THK5351 ペットスキャンの有用性

研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク・研究所神経病理
研究協力者：坂下泰浩	東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク
仙石鍊平	東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク
石井賢二	東京都健康長寿医療センター研究所臨床画像
徳丸阿耶	東京都健康長寿医療センター診断病理部

研究要旨（V180I 遺伝性プリオン病における THK5351 ペットスキャンの有用性）

MRI で疑われ、プリオン病遺伝子診断で確定した、V180I 遺伝性プリオン病患者に、THK5351 ペットを施行した。剖検で、陽性部位を組織学的に確認し、タウ沈着はなく、皮質下アストロサイトーシスの部位に高集積を認めることを確認した。THK5351 が、画像診断がつかない MM2 視床型の診断の有用性が示唆された。

A. 研究目的（V180I 遺伝性プリオン病における THK5351 ペットスキャンの有用性）

プリオン病において、MM2 視床型は生前に画像診断が不能である。THK5351 はタウリガンドとして開発されたが MAOB に結合することが明らかとなり、アストログリアのマーカーになることを、我々は剖検例を用いた検討で明らかにしている。自験 V180I 遺伝性プリオン病臨床例に THK5351 ペットを撮像し、剖検所見との対応で、診断上の有用性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

もの忘れ外来受診者で、MRI で V180I 疑いと診断され、遺伝子診断で確定した 86 歳女性例に、ご家族の研究同意の元 THK5351 ペットを撮像し、剖検所見との対応を行った。

（倫理面への配慮）

THK5351 撮像については当センター倫理

委員会承認を得、介護者同意の元行った。剖検については事前に説明の上、本人の剖検同意を得た。

C. 研究結果

THK5351- PET では MRI で腫大と高信号を示した大脳皮質直下白質に強い集積を認めた。皮質腫大部位は FDG- PET では著明な代謝低下を認めた。PIB- PET では、陽性所見はなかった。

神経病理学的に THK5351 陽性部位には、著明なアストログリオーシスを認め、これまでの我々の研究成果と一致した。

D. 考察

THK5351 は、膠芽腫、錐体路二次変性に高度集積を認め、神経病理学的にアストログリアの増生を標識していることを、投稿準備中である。

本研究によりこの事実が裏打ちされ、アストログリア増生を伴う MM2 視床型に応用可能である可能性が示された。

E. 結論

MM2 視床型プリオン病診断のために、THK5351 が有用である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like seeding of misfolded alpha-synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55(5): 3916-3930, 2017

2. 学会発表

1) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M: Neuropathological study of two cases with false positive real time quakeinduced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93st American Association of Neuropathologists. Garden Grove, Jun.8-11, 2017

2) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K: Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG)

and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017

3) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T: Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the prigression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017

4) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H: Possible Human-to-Human transmission of cerebral β -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, Jul.16-20, 2017

5) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep. 16-21, 2017

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 29 年度北海道地区のプリオン病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 北海道大学大学院医学研究院神経内科
高橋 育子 北海道大学大学院医学研究院神経内科
松島 理明 北海道大学大学院医学研究院神経内科
加納 崇裕 北海道大学大学院医学研究院神経内科
森若 文雄 北祐会神経内科病院

研究要旨

平成 29 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。プリオン病が疑われた 30 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)ほぼ確実例および疑い例が 16 例、遺伝性 CJD 1 例と CJD 否定例 13 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。また、北海道地区で今まで経験した若年発症の孤発性 CJD 6 症例の臨床像を後方視的に検討し報告した。

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

北海道地区で指定難病制度下での臨床調査個人票、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)により 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 29 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 30 名のサーベイランスを実施した。この症例数は平成 11 年にサーベイランスを開始して以降、最大の症例数であった。孤発性 CJD ほぼ確実例および疑い例が 16 名(男性 6 名、女性 10 名、平均年齢 74.2 ± 10.4 歳)、遺伝性 CJD 1 名(男性 1 名 V180I 変異、83 歳)と CJD 否定例 13 名(男性 7 名、女性 6 名、 74.7 ± 10.5 歳)であった。否定例は症候性てんかんを伴ったアルツハイマー型認知症 3 例、症候性てんかんを伴った脳梗塞 3 例、自己免疫性脳症 3 例、前頭側頭型認知症、単純ヘルペス脳炎、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症が各 1 例であった。後 2 疾患については Gerstmann-Staussler-Scheinker 病(GSS)鑑

別目的にプリオン遺伝子検査を実施した症例であった。

今年度サーベイランス期間外の症例ではあるが、北海道地区ではこれまでに 50 歳未満で発症した孤発性 CJD としてサーベイランス調査対象とした 6 症例(probable 3 例、possible 3 例)を経験しており、それらの臨床像について概要を報告する。性別は男性 1 名、女性 5 名であり、最も若年で発症した症例は 35 歳発症であった。医原性や変異型 CJD は既往歴や生活歴より否定されている。発症時の居住地に特に集積性は認められなかった。

1 名が羊毛織に従事していたが、それ以外に畜産業などへの従事歴はない。初発症状は失調性歩行が 2 名、視覚異常が 2 名、認知症と失語症が 1 名ずつであった。無動性無言に至るまでの期間は、2 例で 17 ヶ月、27 ヶ月と比較的緩徐な進行であったが、残る 4 例では半年以内であった。最終的な罹病期間は 1 例のみ 10 ヶ月であったが他は 50 ヶ月を超えており、現在 74 ヶ月を超えて生存している例もあった。PSD を経過中に確認できた症例は 3 例で、髄液検査は 6 例中 4 例で施行されていたが、細胞数および蛋白量などの一般検査には異常を認めず、14-3-3 蛋白は全例陰性であった。遺伝子検査は 5 名で施行され、全例でコドン 129 多型は MM、コドン 219 多型は GG で、遺伝性 CJD に該当した症例はなかった。

D. 考察

平成 29 年の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性 CJD 16 名、遺伝性 CJD 1 名が発症していた。平成 29 年は 30 名のサーベイランスを実施し、この症例数は平成 11 年にサーベイランスを開始して以降、最大の症例数であった。これはサーベイランスが北海道の神経内科医療に定着し、疑い症例が速やかにプリオン遺伝子や髄液検査が施

行されるようになったことに起因するものと推定される。

若年発症例については、文献を渉猟すると孤発性 CJD の最も若年発症とされる報告は 10 代後半とされるが、50 歳未満での発症は少ない。コドン 129 多型が VV である場合、比較的若年発症が多いと報告されているが、北海道地区においては検査した全例で MM であった。今回の対象者においては、初発症状がなんらかの局所神経徴候が主であったことや、罹病期間が長期となる傾向が特徴的な臨床像であった。このような経過は自己免疫脳症や代謝性脳症との鑑別が必要であり、より慎重な CJD 診断が求められる。

E. 結論

平成 29 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。

CJD が疑われた 30 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 16 名、遺伝性 CJD 1 名と CJD 否定例 13 名であった。

北海道地区で今まで経験した若年発症の孤発性 CJD 6 症例の臨床像を後方視的に検討し報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: the Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A

case report. J Neurol Sci 375: 490-491,
2017

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

なし

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：青木正志 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

研究協力者：加藤昌昭 総合南東北病院 神経内科

研究要旨（東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況）

【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】2017 年度（平成 29 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、2017 年度の 1 年間で 35 例であった。内訳としては、青森県 2 例、秋田県 2 例、岩手県 8 例、宮城県 9 例、山形県 9 例、福島県 5 例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は E200K, V180I 変異を伴う 2 例であった。本年度剖検数は 1 例であった。E200K 変異例は東北地方ではじめて見出した。

【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ます。

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

2017 年度（平成 29 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）

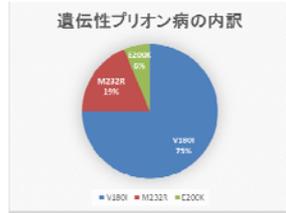
患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行い、患者、家族にサーベイランスに協力いただくことに関して書面にて同意を取得した。

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、2017 年度の 1 年間で 35 例であった。内訳としては、青森県 2 例、秋田県 2 例、岩手県 8 例、宮城県 9 例、山形県 9 例、福島県 5 例であった。

平成29年度東北地方(6県)総計

例数(12名)	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	sporadicプリオン病	分岐不能	CJD否定
例数(H29)	20	2	0	0	5
例数(H27)	19	1	0	0	2
例数(H28)	29	4	0	0	18
例数(H29)	21	1	0	0	1
例数(H25)	20	4	0	0	8
例数(H24)	11	0	0	0	5
例数(H23)	14	1	0	0	1



遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は E200K, V180I 変異を伴う 2 例であった。本年度剖検数は 1 例であった。

東北地方遺伝性プリオン病の内訳



遺伝子変異	症例数
V180I	12
M232R	3
E200K	1
P102L	0
P105L	0
計	16

我々が経験した E200K 変異の症例では、錐体路徴候より発症し認知機能障害、精神症状、ミオクロヌスが確認でき、MRI 上は皮質、基底核の DWI 高信号、脳波にて PSD、急速進行で約 1 か月で無言無動、髄液のタウ蛋白や 14-3-3 蛋白が上昇、RT-QUIC 法は陽性と、孤発性 CJD と区別がつかない経過を取った。本例では家族歴はなく、浸透率は不明だった。

D. 考察

プリオン病発症率は東北 6 県人口約 1,000 万人とすると、年間発症率は約 0.20 人/10 万人/年であり、おおむねこれまでと同様の経過

であった。

E200K の変異例は日本全体では 14% を占め、3 番目に多い変異である。東北地方では割合は少ないものの変異が確認された。

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。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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：小野寺理 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・長野におけるプリオン病の発生状況）

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発生状況を把握するとともに、主治医に個々の症例に関し発症後の経過を含めた詳細な臨床情報を確認した。

（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 29 年度は(平成 30 年 2 月 27 日現在)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 16 件あり、うち 15 例の臨床情報が確認できた（1 例は情報未回収のため引き続き調査中）。さらに平成 28 年度に情報が未回収であった 5 例の臨

床情報が確認できた。

臨床情報の確認できた 20 例を、平成 28 年 9 月と平成 29 年 2 月のサーベイランス委員会で検討したところ、その内訳は孤発性 CJD definite 1 例、probable 6 例、possible 2 例、遺伝性 CJD probable 2 例、硬膜移植後 CJD definite 1 例、プリオン病否定例 8 例であった。

D. 考察

平成 29 年度の新潟・群馬・長野 3 県における CJD の発生状況は国内の他県とくらべ、あるいは前年度とくらべ明らかな差異はないと考えられた。

また今年度は硬膜移植後 CJD 1 例を確認した。同症例は 1993 年に硬膜移植後、23 年の経過で発症に至っており、未だに硬膜移植後 CJD の発生があることから、引き続きサーベイランスを行う必要があると考えられた。

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

1. 論文発表

- 1) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion. 2018 [Epub ahead of print]

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

なし

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

V180I 変異を有するプリオン蛋白の生化学的特徴

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分野（神経内科）
研究協力者：伊藤陽子	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）
研究協力者：日詰正樹	埼玉リハビリテーションセンター
研究協力者：小林 篤	北海道大学獣医学研究科比較病理学教室
研究協力者：大上哲也	青森大学薬学部薬学科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学運動障害リハビリテーション分野（神経内科学）
研究協力者：浜口 毅	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：山田正仁	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：北本哲之	東北大学病態神経学
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）

研究要旨

コドン 180 のバリンがイソロイシンに変異する遺伝子異常 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)のみで認められ、本邦の遺伝性プリオン病の約半数を占めている。本研究では、7 例の剖検脳を用いて、コドン 180 の遺伝子変異によりプリオン蛋白におこる生化学的異常を明らかにした。V180I 変異を有する異常プリオン蛋白は、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加がおこらず、2 型異常プリオン蛋白(Pr^{Pres})よりアミノ基断端が長い断片と、その断片が内部切断を受けて、7-8kDa のアミノ基断片(PrP⁷⁻⁸)と、12-13kDa のカルボキシル断片(CTF12/13)になったものの3種類の断片の複合体として検出された。症例によってはそれらの断片に加えて、2 型 Pr^{Pres} が種々の割合で含まれていた。それぞれの断片のうち CTF12/13 が量的に最多であった。海馬領域に比べて、相対的に大脳皮質に多量の Pr^{Pres} の沈着があり、海綿状変性も強く認められた。本研究結果は V180I 遺伝子変異が、プリオン蛋白に孤発例とは生化学的に異なったメカニズムで異常化をきたしていることを表しており、V180I 変異が遺伝子多型ではなく、病的な変異であることと表していると考えられる。

A. 研究目的

遺伝性プリオン病(genetic prion disease; gPrD)はプリオン蛋白遺伝子の変異により正常なプリオン蛋白(PrP^C)が構造異常を起こし、中枢神経系内で凝集・蓄積することで、急速性に脳の海綿状変化をきたす疾患群である。

これまでに 50 以上の病的な遺伝子変異が確認されており、本邦ではコドン 180 のバリン(V)がイソロイシン(I)へ変異する病型が gPrD の約半数を占めている。V180I は大部分が、孤発性に発症することが知られている。

MM2 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ

病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)のような緩徐進行性の経過をとり、高齢発症、ミオクローヌスが低頻度であるなど、古典型 CJD とは異なった臨床病型を呈し、髄液検査でも、real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC)法による異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})や、14-3-3 蛋白の検出率が低いことが報告されている。MRI 拡散強調画像では、後頭葉内側や中心溝付近を除くびまん性的大脑皮質のリボン状の浮腫状の高信号病変が特徴的である。

病理学的特徴として、高度の海綿状変化、神経細胞の比較的維持、軽度のアストログリアの出現、異常プリオン蛋白の免疫組織性染色性が高度に低下していることが報告されており、脳に沈着した異常プリオン蛋白の解析では、V180I-PrP^{Pres} の生化学的特徴として、2 型 PrP^{Pres} よりわずかに分子量が大きく、2 糖鎖付加型が欠如しており、アミノ基側断片(PrP7-8)が存在すること、「variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr)」と同様の糖鎖修飾パターンを有するため、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加が脳内ではおこらないことが報告されている。

本研究では、V180I 変異を有する PrP^{Sc} の生化学的性質を明らかにし、変異遺伝子がおこす蛋白質の異常化のメカニズムについて考察した。

B. 研究方法

臨床データは 1999 年 4 月から 2016 年 9 月までの本邦のサーベイランスで収集されたデータを使用した。7 例の V180I-gPrD 症例の剖検脳と、比較として、MM1 型孤発性 CJD、MM2 皮質型孤発性 CJD、P102L 変異のある Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)、D178N 変異のある fatal familial

insomnia (FFI)、E200K 変異のある家族性 CJD の剖検脳をウエスタン・ブロッティングで解析した。また、剖検脳のパラフィン切片を HE 染色と 3F4 抗体(エピトープ 108-111 番アミノ酸配列に対する抗 PrP^{Pres} 抗体)を用いた免疫染色で病理学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、患者・患者家族に対して説明の上で同意を得ており、東京医科歯科大学倫理審査で承認を受けている (M2000-1456)。

C. 研究結果

本研究で解析した 7 例の剖検例の平均発症年齢は 81.3 歳で、平均の罹病期間は 29.3 ヶ月であった。各症例の臨床病理所見を表 1 に示した。

ウエスタン・ブロッティングでは孤発性 CJD の脳ホモジュネートと比較して、約 10 倍量の脳ホモジュネートを電気泳動した。既報と同様に、V180I-gPrD 脳では 2 糖鎖付加型 PrP^{Pres} は検出されず、無糖鎖付加型 PrP^{Pres} の分子量は 2 型 PrP^{Pres} より若干高かった(図 1A: 症例 1-3、5)。他の 3 症例のウエスタン・ブロッティングでは、2 型 PrP^{Pres} と同じ分子量と思われるバンドがあり、Tohoku2 抗体(2 型 PrP^{Pres} 特異的抗体)によりアミノ基断端が 2 型 PrP^{Pres} であることを確認した(図 1B; 症例 4、6、7)。転写膜を #71 抗体(カルボキシル断片特異的抗体)でプローブしたところ、新たに 2 本のバンドが検出された。1 本が無糖鎖付加型 PrP^{Pres} よりやや分子量が大きいもので、もう 1 本は約 11kDa の小さな断片であった(CTF12/13; 図 1C 白矢印)。この断片は 3F4 抗体や Tohoku2 抗体では認識できなかった。しかし、#71 抗体を使用しても、2 糖鎖付加型 PrP^{Pres} や 181 番目のアスパラギンに糖鎖付

加した PrPres は認められなかった。糖鎖切断酵素処理により、このうちの分子量の大きいバンドが消失し、CTF12/13 の量が増えることより、#71 抗体により新たに検出したバンドは、CTF12/13 と 1 糖鎖付加した CTF12/13 であることが確認できた(図 1D)。CTF12/13 は V180I-gPrD 患者の脳で多量に検出され、他のプリオン病患者の脳ではわずかか、検出されなかった(図 1E)。V180I 患者の脳の各部位のホモジュネートをウエスタン・ブロッティングで調べたところ、海綿状変性の強い大脳皮質において、変性の弱い視床に比べ、多量の V180I-PrPres が検出された(図 1F)。

神経病理学的には、びまん性に高度の海綿状変性が大脳皮質(図 2A)で強く見られ、海馬(図 2B)、被殻、視床では変性が相対的に軽度であった。脳葉間での海綿状変性の程度やパターンに差異はなく、重症度分類ではⅢ(高度の変性)が認められた。限局性の海綿状変性を呈している部位が複数認められた(図 2C と D)。脳切片における 3F4 の免疫染色性は極端に弱く、小脳や脳幹には染色性が無かった。アミロイド β 染色では、抗 Aβ42 抗体によりアミロイドの蓄積が染色されたが、抗 Aβ40 抗体では染まらなかった。

最後に、それぞれの症例の罹病期間と病理変化の重症度分類を比較検討したところ、罹病期間と病理変化の重症度には相関性がなく、早期から高度の海綿状変性を呈しており、海馬領域の海綿状変化は経年的変化が乏しかった(図 3)。

D. 考察

本研究結果より、V180I 変異を有する PrPres は、①様々な比率で 2 型 PrPres と 2 型 PrPres よりアミノ基断端の長いプリオン蛋白(V180I-PrPres)が含まれていること、②既報

で示されているように、1 糖鎖付加が 197 番目のアスパラギンにのみ認められること、③蛋白分解酵素 K 処理に抵抗性の中核となる異常プリオン蛋白の構成が①の PrPres に加え、①が内部切断を受けてアミノ基断端(PrP7-8)とカルボキシル断端(CTF12/13)に分離したものが蓄積しており、CTF12/13 が最多であることが初めて明らかとなった(図 4)。すなわち、V180I-PrPres は①の断片、PrP7-8、そして CTF12/13 の複合体であり、症例によっては 2 型 PrPres が様々な比率で含まれていることが明らかとなった。

さらに、我々の研究で、V180I-PrPres の神経毒性は、V180I-PrPres の蓄積量に比例していることも確認され、蓄積量の多い大脳皮質では蓄積量の少ない海馬領域に比べて高度の海綿状変性をおこしていることが確認された。恐らく、量的な差に加えて、このような複合体形成により、更なる構造変化がおきているために、抗 3F4 抗体に対する免疫原性が高度に低下していることが、脳組織の免疫原性の低下や脳脊髄液の RT-QuIC 法の陽性率の低下に関与していると推測される。そして、そのような生化学的特徴のために、V180I 変異症例は高齢発症で、古典型と比較して、相対的に緩徐な経過を呈すると推測される。

病理学的重症度分類では、罹病期間が最も短い 16 ヶ月の症例において、重症度 V の病理学的重症度に変性が見られ、これは既報の孤発性 CJD では重症度 IV の時期であることより、より変性が強いことを示しており、免疫染色性に反して、強く海綿状変性きたす神経毒性を有していることが示唆される。これらの病理学的変化は、脳に沈着しているアミロイドやタウ蛋白により修飾されていることが推測される。

本研究では、解析できた剖検脳の数少量

である点は注意が必要である。

E. 結論

V180I 変異を有する異常プリオン蛋白は、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加がなく、2 型異常プリオン蛋白(PrP^{res})よりアミノ基断端が長い断片と、その断片が内部切断を受けて、7-8kDa のアミノ基断片(PrP7-8)と、12-13kDa のカルボキシル断片(CTF12/13)になったものの 3 種類の断片の複合体であり、症例によっては 2 型 PrP^{res} が種々の割合で含まれていた。それぞれの断片のうち CTF12/13 が量的に最多であった。海馬領域に比べて、相対的に大脳皮質に多量の PrP^{res} の沈着があり、海綿状変性も強く認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1(1): 1-8, 2017
- 2) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorders* 213: 191-198, 2017
- 3) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 3(3): 2055217317729688, 2017
- 4) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal*, 3(4): 2055217317748972, 2017
- 5) 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 496(4): 1055-1061, 2018
- 6) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集：プリオン病 その実態に迫る. *Pharma Medica* 35(2): 21-25, 2017
- 7) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 特集：認知症 1000 万人時代を目前に控えて. *内科* 120(2): 263-266, 2017
- 8) 三條伸夫、宍戸一原由紀子、三浦義治. PML の基礎疾患の多様性：医原性を含めて. 特集 I / 進行性多巣性白質脳症(PML) 診療の進歩. *神経内科* 87(4): 365-371, 2017
- 9) 平田浩聖、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発：タ

ウを標的にした分子標的治療薬を中心に。

Dementia Japan 31: 361-369, 2017

- 10) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 第 12 章, In: アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド. 朝倉書店、当東京、119-123, 2017
- 11) 三條伸夫. 慢性外傷性脳症. 第 13 章, In: アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド. 朝倉書店、東京、124-130, 2017
- 1) 三條伸夫. 8. 排尿障害・排便障害（尿失禁・便失禁を含む）の治療はどうするのでしょうか. VIII. 対症療法 In: 神経内科 Clinical Questions & Pearls「中枢脱髄性疾患」. 中外医学社、東京、390-394, 2018

2. 学会発表

- 1) 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. Asia Pacific Prion Symposium. Melbourne, Oct 20-21, 2017
- 2) 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. Asia Pacific Prion Symposium. Melbourne, Oct 20-21, 2017 (Hot topics; oral)
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Atsushi K, 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. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
- 4) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 5) Yamada A, Numasawa Y, Hattorri T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
- 6) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto Y, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan,

Sep 16- 21, 2017

- 8) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 9) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, UK, Jul 16-20, 2017.
- 10) 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 2017, London, Jul 16-20, 2017
- 11) 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. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 12) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of "sporadic Creutzfeldt-Jakob disease" with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 13) 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. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 14) 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-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 15) 飯嶋真秀、三條伸夫、西田陽一郎、鈴木基弘、横田隆徳. CIDP における Cyclosporine A による IVIg 投与間隔の延長効果の検討. 第 35 回日本神経治療学会総会、2017 年 11 月 16 日、大宮
- 16) 三條伸夫. 学術教育講演、「8. プリオン病」第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 10 月 25 日、金沢

- 17) 齊藤明日香、三條伸夫、横手裕朗、西田陽一郎、横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた3症例. 第29回日本免疫学会学術集会、2017年10月6-7日、札幌

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

表1

Clinicopathological profile of patients with gCJD-V180I.

Case No.	1	2	3	4	5	6	7
sex	F	F	F	F	M	F	M
Age at disease onset (y.o.)	79	79	79	86	85	84	77
Duration to death (months)	22	54	25	24	16	44	20
Family history	—	—	—	—	—	—	—
apo E	E3/E3	E3/E3	E2/E3	E3/E3	E3/E3	E4/E4	E3/E3
Codon 129	MM	MM	MM	MM	MV	MM	MM
Codon 219	EE						
Frontal neocortex							
SC	3	3	3	2-3	3	3	3
Gl	3	3	3	3	3	3	3
NR	2-3	3	3-2	2-3	3	3	3
NL	3	3	3	3	3	3	3
CPS	IV-V	V	IV-V	IV-VI	IV-V	V	V
3F4	1	1	1	2	1	2	2
Occipital neocortex							
SC	3	2-3	3	3	2-3	3	3
Gl	3	3	3	3	3	3	3
NR	3	2-3	3-2	3	2-3	3	3
NL	2	2	3	3	3	3	3
CPS	IV-VI	IV-V	V	V-VI	III-V	V	V
3F4	0	1	1	2	1	2	1
Hippocampus							
SC	1	2-3	1	2	2	2	2
Gl	1	1	1	1	1	1	0
NR	0	2	0	1	1	1	0
NL	0	2	1	0	1	0	0
CPS	I	III	I	II	II	II	II
3F4	2	3	3	2	3	3	2

M: male, F: female, PSWCs: positive sharp wave complexes, CSF: cerebrospinal fluid, MM: methionine homozygous, MV: methionine-valine heterozygous, EE: glutamic acid homozygous, NA: not applicable.

SC, spongiform change; Gl, gliosis; NR, neuropil rarefaction; NL, neuron loss; CPS, cortical pathologic staging.

Semiquantitative evaluation method for each pathologic finding.

Spongiform change: no vacuolation (0)/fine small vacuolation with clear boundary (1)/numerous vacuolations with slightly unclear boundary (2)/unclear vacuolation due to surrounding tissue rarefaction (3).

Gliosis: no gliosis (0)/mild gliosis without hypertrophic astrocytosis (1)/moderate gliosis with hypertrophic astrocytosis (2)/severe gliosis (3).

Neuropil rarefaction: no neuropil rarefaction (0)/slight neuropil rarefaction (1)/moderate neuropil rarefaction (2)/severe neuropil rarefaction (3).

Neuron loss: no neuron loss (0)/mild neuron loss (1)/moderate neuron loss (2)/severe neuron loss (3).

Cortical pathologic staging was evaluated according to Iwasaki et al.27.

Immunoreactivity (IR) of PrP (3F4), Aβ40, Aβ42, tau (AT8): no IR (0), few isolated IR (1), mild to moderate IR (2), large amount of IR (3).

图1A

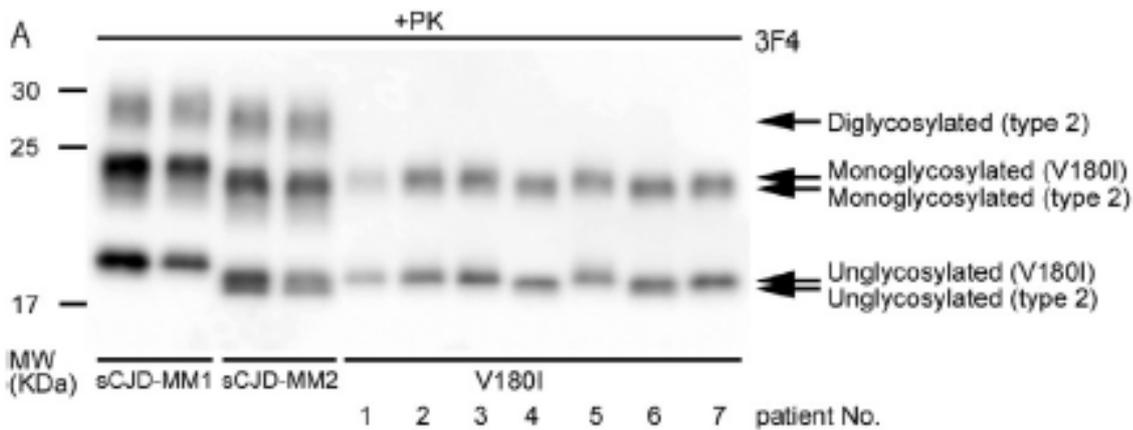


図1B

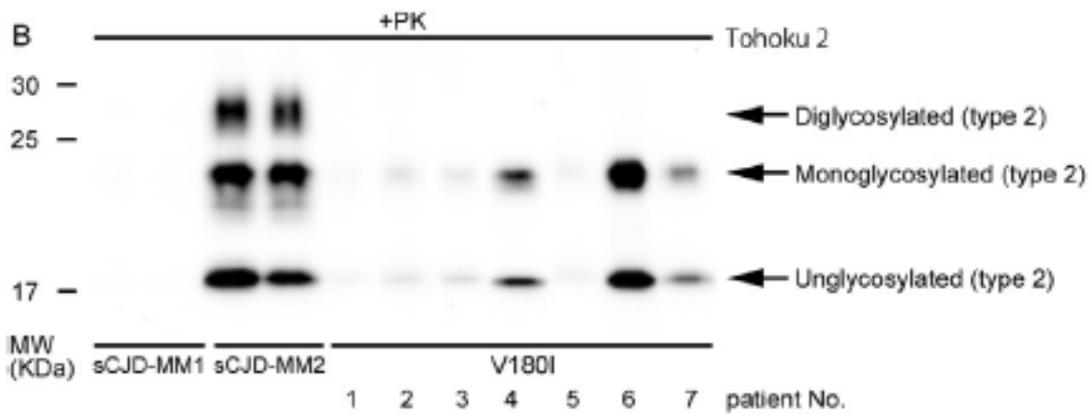


図1C

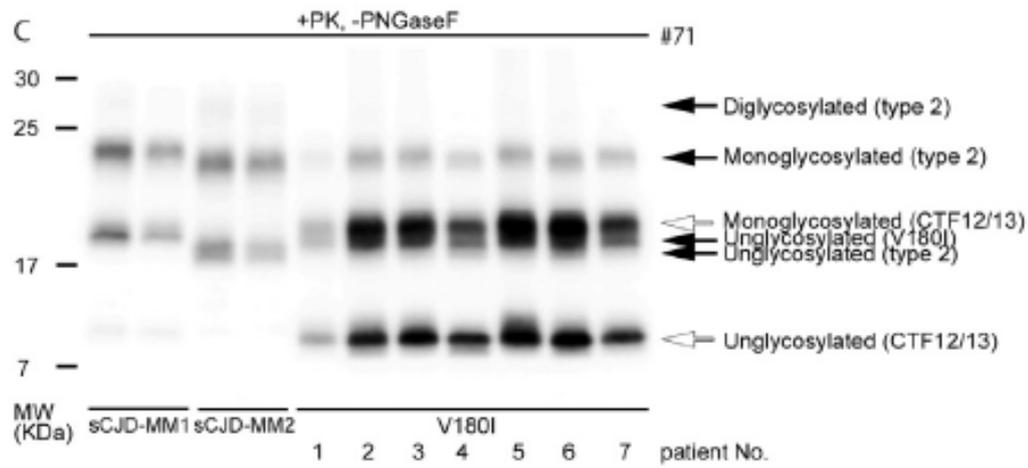


図1D

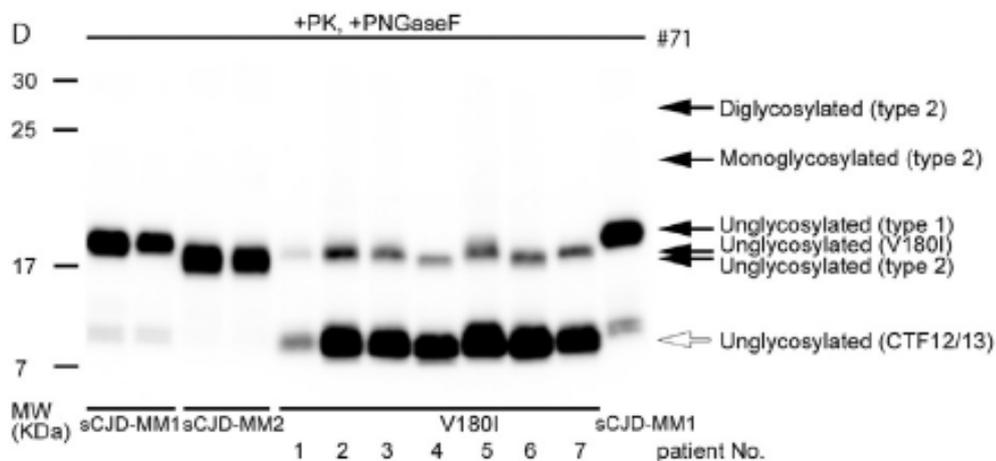


图1E

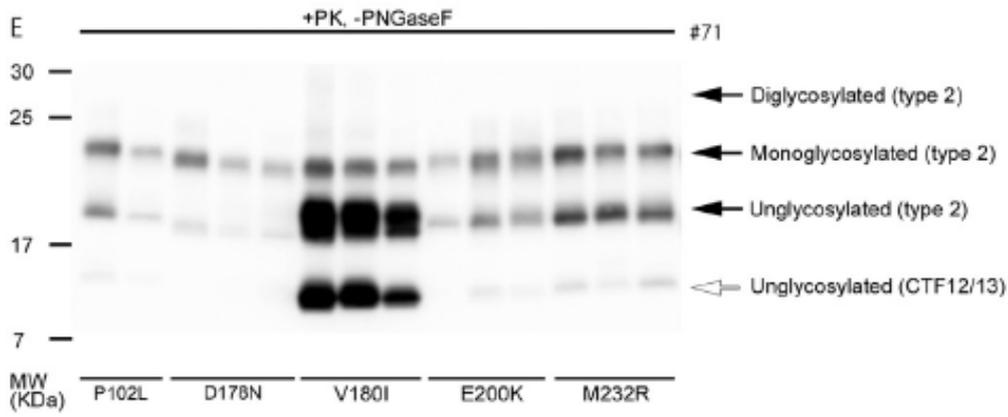


图1F

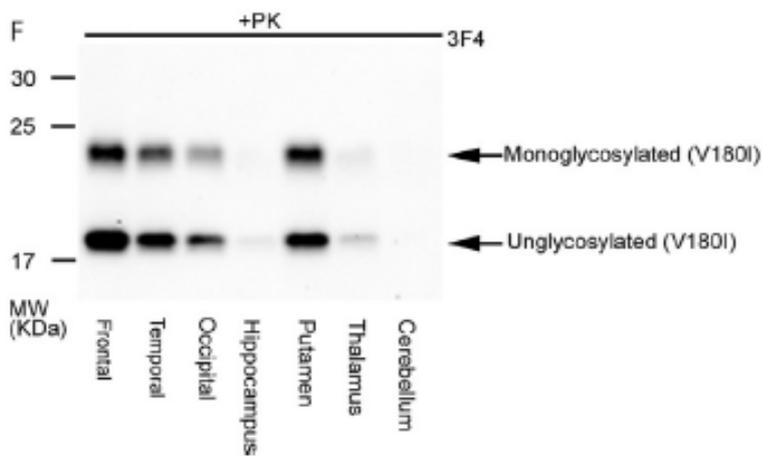


图2

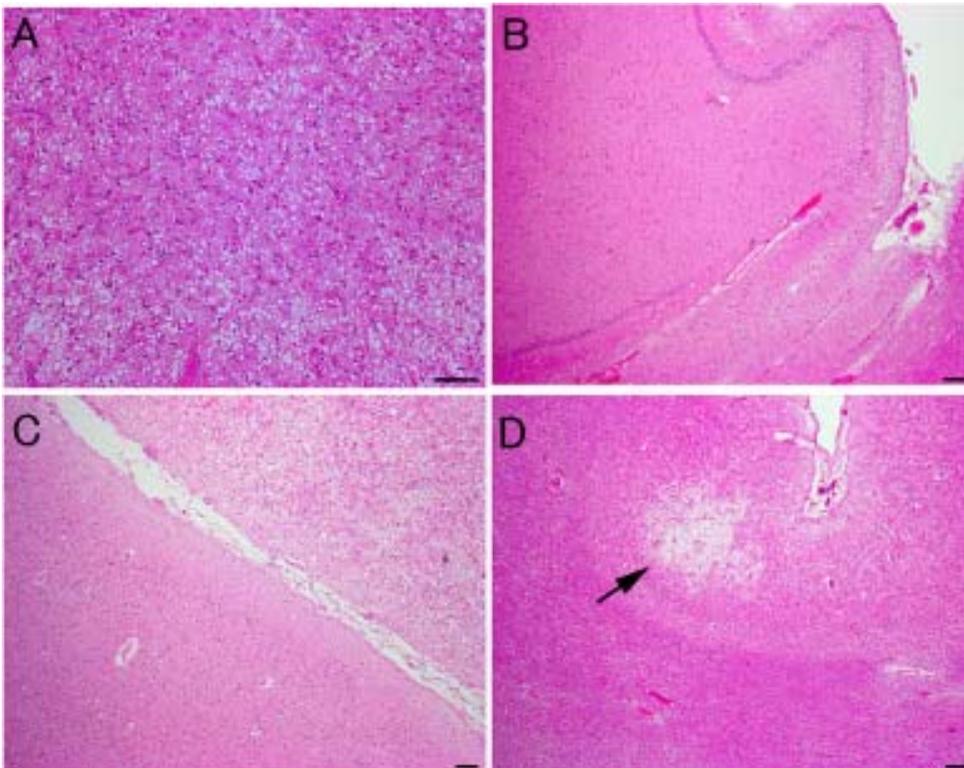


図3

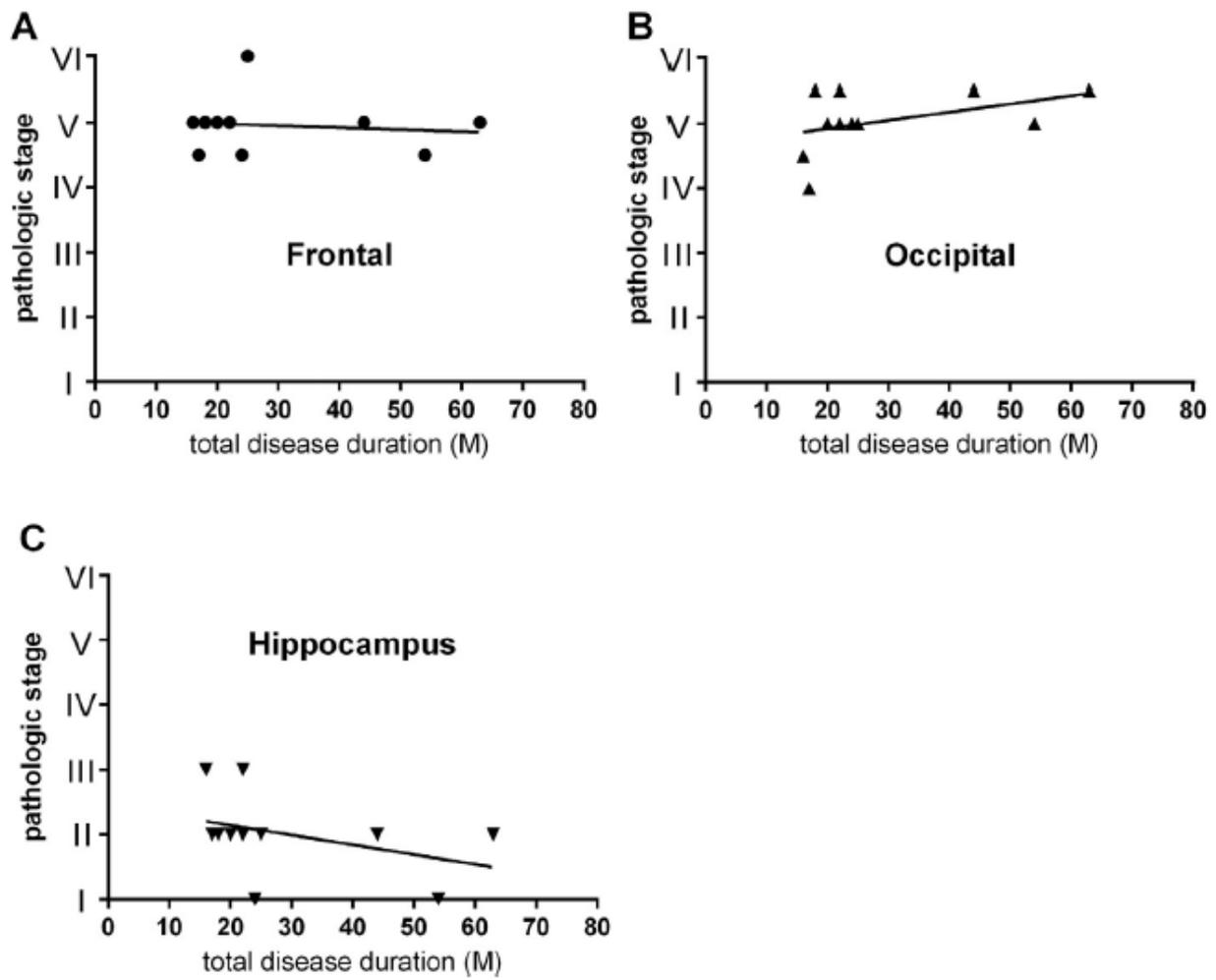
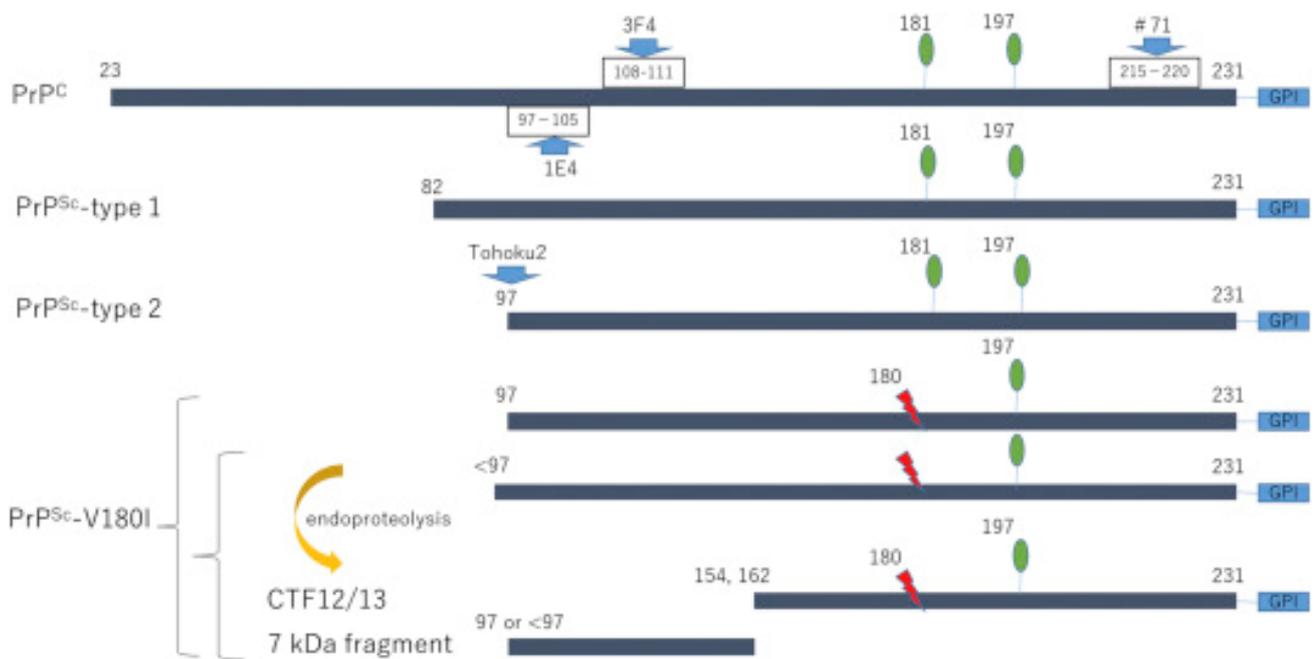


図4



P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討（続報）

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部 神経内科学
研究協力者：中村好一 自治医科大学 公衆衛生学
坪井義夫 福岡大学医学部 神経内科
松下拓也 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

九州に患者が多いコドン 102 の変異を伴う GSS（GSS-P102L）の臨床的特徴を、コドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較することで明らかにした。GSS-P102L は家族歴を有する頻度が高く、発症年齢が他の 2 群と比較すると 10～20 年以上若く、臨床経過が非常に長い。臨床症状としては、小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

A. 研究目的

九州に患者が多い、コドン 102 の変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-P102L）の臨床疫学的検討を行うことを目的とした。今年、その臨床的特徴をコドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較検討することも目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2016 年までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランスで検討された症例のうち、GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。また、その臨床的特徴を本邦でもっとも多い遺伝性プリオン病である V180I を有する CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD 確実例（sCJD）と比較検討した。

（倫理面への配慮）

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

CJD-V180I（77.2 歳）、sCJD（67.3 歳）と比較すると、GSS-P02L は発症年齢が若く（54.8 歳）、家族歴が 87.7%と高頻度で認められた。全経過は CJD-V180I が 24.2 ヶ月、sCJD が 18.5 ヶ月なのに対し GSS-P02L では 61.0 ヶ月と長かった。ミオクローヌスや認知機能障害の頻度は少なかった一方、小脳症状は 92.1%と著しく高かった。MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号の頻度は、CJD-V180I が 99.4%、sCJD が 95.8%なのに対し GSS-P02L では 39.4%と低頻度であった。

D. 考察

GSS-P02Lの臨床的特徴が、同じ遺伝性プリオン病であるCJD-V180I、孤発性CJDとの比較において明らかになった。男女比は大きくはかわらなかったが、発症年齢はこの3群で大きくことなっていた。GSS-P02LはsCJDよりも12年、CJD-V180Iと比べると22年も若く発症する。GSS-P02Lは87.7%の高率で家族歴を有することが明らかとなったが、これは遺伝性でありながら実際の家族歴は1.6%しかないCJD-V180Iとは好対照である。

臨床症状もGSS-P02Lはきわめて特徴的である。他の2群で比較的高頻度でみられる症状である認知症、ミオクローヌス、錐体外路徴候、精神症状などはGSS-P02では少なく、一方で小脳症状は92.1%と極めて高かった。

昨年までの研究でGSSは九州の北部と南部に二大集積地があることが明らかとなっている。この2つの集積地で臨床徴候が異なるかどうか、今後の検討課題である。

E. 結論

GSS-P102Lの臨床的特徴を、CJD-V180I、sCJDと比較することで明らかにした。GSS-P102Lは家族歴を有することが多く、発症年齢が若く、臨床経過が長い。小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 村井弘之. 各種難病の最新治療情. 本邦におけるプリオン病のサーベイランス. 難病と在宅ケア 23: 56-59, 2017
- 2) 村井弘之、吉良潤一. 453e 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第5版) 第2巻. 福井次矢、黒川清 (監修)、メディカル・サイエンス・インターナショナル p.2699, 2017

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

なし

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：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科・脳卒中医学
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
研究協力者：児矢野繁 横浜南共済病院 神経内科

研究要旨

本研究では、臨床調査個人票をもとに 2015～16 年度の最近 2 年間における神奈川県・山梨県・静岡県での CJD 患者 71 例について検討した。孤発性 CJD 50 例、遺伝性 CJD 21 例を認め、獲得性 CJD は認めなかった。従来傾向どおり、静岡・山梨両県では、E200K 遺伝性 CJD の発生頻度が多く、10 例を報告した。その臨床経過・検査結果は孤発性 CJD とほぼ同様であり、両者を鑑別するには遺伝子検査が必須であると考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病（以下 CJD）のサーベイランスは 1999 年より開始され、毎年 2 回の CJD サーベイランス会議で症例報告をおこなっている。本研究では、神奈川県・山梨県・静岡県で臨床調査個人票をもとに 2015～16 年度の最近 2 年間における当該地域での CJD 患者の臨床像を検討した。

B. 研究方法

匿名化された臨床調査票をもとに、当該地域における CJD 患者あるいは CJD を疑われた患者の臨床情報を収集し、その特徴を解析する。具体的には、発症年齢、性別、死亡までの罹病期間、無動無言状態になるまでの期間、家族歴、既往歴、手術歴（とくに脳神経外科手術歴や硬膜移植歴）、海外渡航歴、嗜好歴、生活歴、輸血歴、献血歴、内視鏡検査歴などの疫学情報、初発症状、診断基準に相当する臨床症状（ミオクローヌス、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、無動無言など）の

出現の有無と出現時期、諸検査結果（MRI 拡散強調画像(DWI)の高信号域の有無、脳脊髄液中 14-3-3 蛋白、総 tau 蛋白、QUIC の結果、脳波での周期性同期性放電(PSD)の有無、プリオン蛋白遺伝子検査結果など）、などの情報についてそれぞれ検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究のサーベイランス調査では、担当医が患者あるいはそのご家族に対し、調査の趣旨と概要を説明し書面にて同意をいただくこととなっており、同意を得られた症例に対して全例調査を行っている。患者情報も本疾患の診断に必要な項目のみであり、かつすべて匿名化されており、倫理的問題はないと考えられる。

C. 研究結果

2015～16 年度の 2 年間に調査した症例数は 109 件で、うちプリオン病患者は 71 例（65.2%）だった。そのうち、全体会議でプ

リオン病が否定された症例は 38 例 (34.8%) であり、その内訳は、てんかん (11 例)、脳炎 (5 例)、アルツハイマー病 (3 例)、ミトコンドリア病 (2 例)、脊髄小脳変性症 (2 例)、正常圧水頭症 (2 例)、などだった。

プリオン病患者 71 例の地域分布は、それぞれ神奈川 37 例、静岡 29 例、山梨 5 例だった。男女比は、31 : 40 (女性 54.3%)、発症年齢 : 40~90 (平均 70.8±10.8) 歳だった。病型は、sporadic CJD 50 例 (70.4%)、genetic CJD 21 例 (29.6%) であり、acquired CJD の発生はなかった。死後、病理解剖を施行した症例はなかった。

sporadic CJD (sCJD) の診断グレードは、definite 1 例、probable 35 例、possible 14 例であり、剖検率は低かった。またプリオン遺伝子検査を施行されている sporadic CJD は、27 例 (54%) だった。遺伝子多型については、コドン 129 は全例で Met/Met であり、コドン 219 は Glu/Glu が 26 例 (96.3%)、1 例のみ Glu/Lys を認めた。

genetic CJD (gCJD) の genotype は、V180I 変異が 11 例 (52.4%)、E200K 変異が 10 例 (47.6%) で、その他の変異を認めなかった。日本のほかの地域と比較しても、E200K 変異遺伝性 CJD (E200K-gCJD) の割合が多かった。遺伝子多型としては、全例でコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu だった。E200K-gCJD 10 例の平均発症年齢は 59.1 歳と sCJD に比べて若かったが、全例とも急速進行型で、脳 MRI-DWI 高信号、脳波上 PSD、髄液 14-3-3 蛋白/総 tau/QUIC とも陽性だった。

D. 考察

我々は、2010 年度の本研究班班会議で静岡・山梨両県で E200K-gCJD の発生が多い

ことを報告したが、今回も同様の傾向が継続していた。E200K-gCJD は発症年齢がやや若年であること以外は、臨床上的の特徴で sCJD と鑑別することは困難であった。そのため、CJD を疑った場合、正確な病型診断のためにプリオン蛋白遺伝子検査が必須であると考え

る。プリオン病は strain によって異なる臨床症状、進行を呈する。全国規模のサーベイランス調査体制が確立し、症例の蓄積がなされるようになってきている。稀少疾患であるからこそ、個々の症例での詳細な病型分類がなされた上での自然歴調査、病理学的検索が新規の診断・治療法の開発においても重要と考える。今回の検討でも、sCJD と臨床診断された症例でプリオン蛋白遺伝子検査を施行されていたのは、約半数であった。また病理解剖がなされた症例は 1 例もなかった。今後も、本疾患の診療において遺伝子検査や病理解剖の重要性を啓蒙していくことがさらに重要と考えられた。

E. 結論

神奈川・静岡・山梨 3 県で 2015~16 年に 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。sCJD 50 例、gCJD 21 例で、E200K-gCJD を 10 例認めた。従来の傾向どおり、静岡・山梨両県ではほかの地域に比して、E200K-gCJD の発生頻度が多かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病症例

研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部	神経内科学
研究協力者：安藤宏明	愛知医科大学医学部	神経内科学
福岡敬晃	愛知医科大学医学部	神経内科学
吉田真理	愛知医科大学	加齢医科学研究所
間所佑太	名古屋市立大学医学部	神経内科学
松川則之	名古屋市立大学医学部	神経内科学
佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科運動障害リハビリテーション分野	
北本哲之	東北大学医学系研究科病態神経学分野	

研究要旨（RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病症例）

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の診断において、脳脊髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion（RT-QUIC）法が開発され、CJD 診断に活用されている。非常に特異度が高い検査と考えられているが、他方、近年の検査実施症例が増えていく過程で、痙攣重積などで偽陽性を示したとされる症例なども報告されるようになってきている。我々は、RT-QUIC 法が陽性だったものの脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認めシヌクレイノパチーと考えられた症例を経験した。プリオン病の診断は、RT-QUIC 法が陽性であっても臨床情報を総合して慎重に行う必要があり、可及的に脳生検や剖検を実施して確診を得るべきである。

A. 研究目的（プリオン病の診断）

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の診断において、脳脊髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion（RT-QUIC）法が開発され、CJD 診断に活用されている。非常に特異度が高い検査と考えられているが、他方、近年の検査実施症例が増えていく過程において、痙攣重積などで偽陽性を示したとされる症例なども報告されるようになってきている。今回、我々

は RT-QUIC 法が陽性だったものの、脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認めシヌクレイノパチーと考えられた症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例は 39 歳女性。某年、職場のストレスでうつ症状となり、同時期に四肢振戦が出現した。その 4 か月後に歩行困難、5 か月後に食事摂取困難、7 月後に寝たきり、8 か月後

には全失語となった。頭部 MRI 拡散強調画像で辺縁系、基底核、脳幹などに広範な異常高信号域と左辺縁系を含む左右非対称性萎縮を認めた。抗 NMDA 受容体抗体、抗 LGI-1 抗体を含め検索した抗神経抗体は全て陰性であった。脳脊髄液検査では、総 Tau 蛋白陽性、14-3-3 蛋白陰性で、RT-QUIC 法は陽性であった。プリオン遺伝子解析ではコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu で、変異は認めなかった。この時点で確定診断に到らなかったため、家族の同意のもとに脳生検を行った。

(倫理面への配慮)

家族の同意を得て脳生検を行い、報告の際は、個人の特定につながる住所、生年月日、名前を削除した。

C. 研究結果

脳生検では、プリオン蛋白の免疫染色は陰性であり、大脳皮質には多数のシヌクレイン陽性細胞を認め、シヌクレイノパチーと病理診断された。これらの病理所見、および本例の父親が類似の経過で、60 歳で死亡していることから、家族性シヌクレイノパチーやその類縁疾患が疑われた。発症から 2 年 9 か月を経過した現在、寝たきり・無動性無言の状態にて療養型病院にて療養中である。

D. 考察

本例は、脳脊髄液 RT-QUIC 法が陽性だったものの、脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認め、シヌクレイノパチーと考えられた。プリオン病の診断において RT-QUIC 法は非常に特異度が高い検査と考えられているが、これまでも RT-QUIC 法偽陽性を呈する非プリオン病症例の報告が散見される。その疾患としては

痙攣重積例が多く、また平成 28 年度に当地区から報告した FTLD-TDP 症例も偽陽性であったが、我々の渉猟した範囲ではシヌクレイノパチーでの報告はなかった。RT-QUIC 法が偽陽性となる機序は未だ不明であり、今後さらに症例を蓄積し、詳細に検討を加える必要がある。

E. 結論

RT-QUIC 法は陽性であったものの、脳生検の結果でプリオン病が否定的となり、家族性が疑われるシヌクレイノパチーの症例を報告した。プリオン病において RT-QUIC 法は非常に特異度が高い検査ではあるが、その診断には、RT-QUIC 法が陽性であっても臨床情報を総合して慎重に行う必要があり、可及的に脳生検や剖検を実施して確診を得るべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 安藤宏明、丹羽淳一、泉雅之、中尾直樹、道勇学．発症早期の MRI 拡散強調画像 (DWI) で異常を認めなかった孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) の 1 例．日本神経感染症学会、北九州、2017 年 10 月 13 日

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

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）症例の経験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：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：小仲 邦 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：奥野龍禎 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：山寺みさき 大阪警察病院病理診断科 神経内科学
研究協力者：藤村晴俊 国立病院機構刀根山病院神経内科

研究要旨（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）症例の経験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）

GSS は浸透率の高い疾患であり、遺伝子検査には慎重を要し、MRI の他有用な補助診断が望まれる。我々の GSS 患者症例の脳血流検査との比較では MRS が有用である可能性が示唆される。また GSS に対する内視鏡検査の感染予防を明確化することを考慮する必要がある。剖検例からは CJDconversion が疑われ、GSS 症例の急な病状変化にも注意が必要であることや病態を急速に変化させる要因について今後明らかにされる必要性がある問題点が挙げられた。

各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していきたいと考えている。

A. 研究目的（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス）

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況について、2018 年 1 月までの状況と現状の問題点について検討する。

（GSS の症例の経験）

研究の目的：

当院神経内科・脳卒中科及び関連施設において経験した GSS の画像、臨床経過、剖検報告より臨床上的問題点、感染予防における問題点を明らかにする。

B. 研究方法（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス）

2015 年 4 月以降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について報告し、現状での課題について検討する。（GSS の症例の経験）

過去の診療録より近隣の関連病院も含めて当科でかかわりを持った GSS3 症例について情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

今回の報告に関しては個人情報保護の観点から、個人が特定できるような情報に関しては一切開示しないように配慮を行っている。

C. 研究結果（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス）

2015年4月以降2018年1月末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についても報告する。合計233例についての調査依頼があり、大阪府101例、兵庫県56例、京都府37例、滋賀県17例、奈良13例、和歌山県9例であった。このうち102例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より前年度末までに、近畿ブロックでは190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、2018年1月末までの時点で130例から調査結果の回答が得られた。

（GSSの症例の経験）

症例は54歳男性。妻、子供が二人あり。歩行障害が出現し、家族歴を有していたため妻がプリオン病の可能性について心配となり遺伝子検査も含めて精査を希望され受診。筋力低下を認めず、指鼻試験は正常であるが膝踵試験では左軽度拙劣であった。歩行は少し開脚気味でつぎ足は何とか可能であった。頭部MRIで小脳の萎縮は明らかではなかったが脳血流SPECTにて小脳の血流低下が指摘され、GSSが疑われた。遺伝子検査については躁うつ病の既往があることや20代の子供が二人いることより行わず、最終的には妻にのみGSSの可能性を告知した。受診から4年後、嚥下障害が出現し、歩行障害が進行した。ゼリーを少量摂取する程度となり、屋内は手すり歩行となった。胃瘻増設目的に入院したがGSSの感染予防が確立していないことより内視鏡的処置を行わず、経鼻胃管で対応することとした。

2例目は23歳女性。歩行困難に続いて徐々に下肢のつっぱり、下肢の異常感覚、嚥下障

害、構音障害が加わった。家族歴よりプリオン病が疑われ、遺伝子検査にてコドン102

（P102L）を認め、GSSと診断された。脳血流は小脳で保たれていたが両側後頭葉のMRスペクトロスコピーでは小脳のN-acetylaspartateの低下が示唆された。

3例目は67歳の女性でプリオン蛋白遺伝子コドン102 Pro→Leuの変異を認め、GSSと診断された。脂肪され、剖検では小脳のPurkinje細胞が比較的保たれ、granular cellがより強く減少、多数のクールー斑が散在してみられる典型所見と後頭葉含む大脳皮質においてクールー斑主体の変化であるが、蜂巢様変化が加わっている点が非典型的でCJDconversionが疑われた。

D. 考察（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス）

各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していきたいと考えている。

（GSSの症例の経験）

GSSは浸透率の高い疾患であり、遺伝子検査には慎重を要し、MRIの他有用な補助診断が望まれる。我々のGSS患者症例の脳血流検査との比較ではMRSが有用である可能性が示唆される。またGSSに対する内視鏡検査の感染予防を明確化することを考慮する必要がある。剖検例からはCJDconversionが疑われ、GSS症例の急な病状変化にも注意が必要であることや病態を急速に変化させる要因について今後明らかにされる必要性がある点などの問題点が挙げられた。

E. 結論

経験症例よりGSSにおける臨床上的の問題

点について検討した。引き続き各都道府県担当専門医と連携して、プリオンサーベイランス調査結果を効率的に回収する体制を構築していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究協力者：佐藤恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会が設置されてからの 17 年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においては V180I および M232R の変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行った。

2016 年 10 月から 2017 年 9 月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全 12 例、うち孤発性 CJD 10 例、遺伝性 CJD 2 例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 13 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2017 年 9 月の通算では、296 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性 CJD 240 例（81.1%）、遺伝性 CJD 50 例（16.9%）、獲得性 CJD（硬膜移植後）6 例（2.0%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型 CJD は同定されなかった。一方、遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 38 例（76.0%）、M232R 9 例（18.0%）、E200K 1 例（2.0%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1 例（2.0%）、家族性致死性不眠症 1 例（2.0%）、D178N 1 例（2.0%）の順であった。

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。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランス調査を通じて、中国・四国地区におけるプリオン病の疫学的・地誌的特徴について明らかにし、本邦の疫学データとの比較を行い、地域的な特徴を明らかにする。また当該地域で多く報告されている V180I PRNP 遺伝子変異を伴う家族性プリオン病についての疫学的、地誌的およ

び臨床的特徴についても明らかにする。

B. 研究方法

中国四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された全 418 例（1999 年 4 月から 2016 年 9 月）について、中国四国各県の CJD 担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的に関われるサー

ベイランス委員会にて個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価を行った。そして、これらの症例について発生地域、発病年齢、病型（孤発性、遺伝性、獲得性）、臨床症状などの項目について統計解析を行った。

（倫理面への配慮）

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

2016年10月から2017年9月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全12例、うち孤発性CJD10例、遺伝性CJD2例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が13例であった。当該地区における1999年4月から2017年9月の通算では、296例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性CJD240例（81.1%）、遺伝性CJD50例（16.9%）、獲得性CJD（硬膜移植後）6例（2.0%）で全国平均とほぼ同様であった（図1）。

遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 38例（76.0%）、M232R 9例（18.0%）、E200K 1例（2.0%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1例（2.0%）、家族性致死性不眠症 1例（2.0%）、D178N 1例（2.0%）の順であった（図2）。

D. 考察

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。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。また、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。

E. 結論

中国四国地区においては、遺伝性プリオン病の発生率が本邦全体および欧米とは異なった傾向を示していた。

【参考文献】

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 133; 3043-57, 2010
- 2) 山田正仁、篠原もえ子、浜口 毅、野崎一朗、坂井健二。日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態。In: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編。プリオン病と遅発性ウイルス感染症。東京、金原出版、16-21、2010

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二。中国四国地域におけるプリオン病の実態。第15

回日本臨床医療福祉学会、2017年9月1日、倉敷

- 2) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二。中国四国地域におけるプリオン病の実態。第7回日本認知症予防学会学術集会、2017年9月23日、岡山

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

図1. プリオン病患者の病型分類

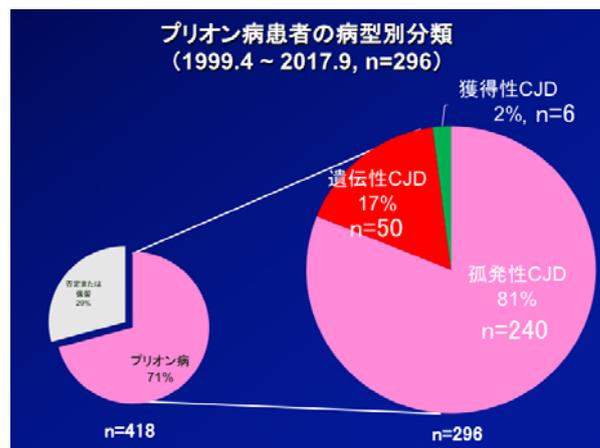
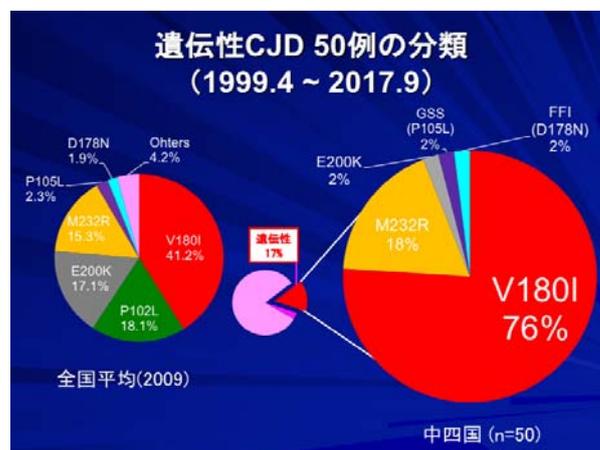


図2. 遺伝性プリオン病の全国調査との比較



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：松下拓也 九州大学病院神経内科
研究協力者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科
中村好一 自治医科大学公衆衛生学

研究要旨

直近 5 年間ににおける九州・山口・沖縄地区でのクロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病サーベイランスによりプリオン病と判定された症例について解析した。ブロック全体での 5 年間で把握されたプリオン病症例は 215 例、年間把握率は 100 万人あたり 2.71 であった。遺伝性プリオン病 76 例のうちゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）は 41 例とその大半を占めた。一方孤発性 CJD は 137 例で、そのうち遺伝子検査は 78 例で行われており、県によってその施行率にばらつきが見られた。大分県、沖縄県は年間の疾患把握率が比較的高い傾向が見られた（それぞれ 100 万人あたり 2.57、2.51）。

A. 研究目的

直近 5 年間の九州・山口・沖縄地区のクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス解析結果を報告する。

B. 研究方法

2012 年から 2016 年までの期間に九州・山口・沖縄地区ブロック担当者が調査を施行した症例のうち、CJD サーベイランス委員会にてプリオン病と判定された症例を解析した（否定例は解析から除外した）。

（倫理面への配慮）

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

この 5 年間に調査した症例のうち、プリオン病と判定された症例は、計 215 例であった。この地区の総人口は 2017 年の国勢調査では 1,585 万人であるため、年間の患者把握率は人口 100 万人当たり 2.71 人と計算された。ただし、今回は鹿児島県で古い GSS 症例を相当数登録したためにその分高めに数字が出ている。215 人のうち、孤発性 CJD が 137 人、遺伝性 CJD が 35 人、GSS が 41 人、硬膜移植後 CJD が 1 例、分類不能が 1 例であった。孤発性 CJD のうち遺伝子検査が施行されていた 78 例のコードン 129 の内訳をみると、MM が 73 例（94%）、MV が 4 例（5%）、VV が 1 例（1%）であった。遺伝性プリオン病の内訳は、P102L（GSS）が 41 例、V180I が 24 例、E200K が 5 例、M232R が 6 例であった。V180I はすべての地域にまんべんなく分布していたのに対し、P102L は九州北部

と南部に 2 大集積地があった。孤発性 CJD のうち遺伝子検査を施行されていたのは 78/137=56.9%であったが、その実施率は都道府県でかなりの差があった。70%を超えていたのは山口・福岡・沖縄の 3 県であり、40%未満の実施率は、長崎県、熊本県、宮崎県の 3 県であった。

D. 考察

鹿児島県からの GSS 症例の追加が多くなったため、把握された遺伝性プリオン病に占める GSS の割合が極端になったが（遺伝性プリオン病 76 例中 41 例）、鹿児島県や佐賀県、福岡県の症例が多く、北部九州と南部九州に GSS 症例は集積している。

孤発性 CJD とされる症例について、プリオンタンパク遺伝子検査が行われている頻度はばらつきがあり、都道府県によっては孤発性に見える遺伝性 CJD が混在している可能性があり、今後 CJD 疑い症例について、積極的に遺伝子検査を行うよう周知する必要がある。一方、九州・山口・沖縄各県における孤発性 CJD の年間把握率では、沖縄や大分で高く（それぞれ 100 万人あたり 2.57、2.51）、山口県や宮崎県で低かった（それぞれ 0.57、1.09）。沖縄県や大分県の症例については遺伝子検査施行率も比較的高く（それぞれ 60%、72%）、孤発性 CJD に影響する何らかの環境因子やプリオンタンパク遺伝子以外の遺伝因子の相互作用の存在が示唆される。今後も孤発性 CJD の罹患率についてのフォローが必要と考えられる。

E. 結論

今回、鹿児島県で登録されていなかった P102 (GSS) をまとめて登録したため、遺伝性プリオン病に占める GSS の割合が高くな

った。遺伝子検査の実施率は高い県と低い県で相当な差があることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨（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）

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例

平成 29 年は新規インシデント事案は 0 件であった。

2) 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 9 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。

D. 考察

脊椎手術後に、プリオン病と診断された症例に対する、フォローアップに関しての問い合わせが、委員会に 2 件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008 年のプリオン病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事案ではないと判断した。

E. 結論

これまでのところ、17 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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：太組一朗 聖マリアンナ医科大学脳神経外科

研究要旨（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）

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。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圏域公衆衛生の確保の観点から重要であると考えた。

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(以下、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。その結果、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。

CJD インシデント調査の目的の一つには、調査を通じてリスク保有可能性者に対してリスク保有の事実を連絡してフォローアップを受けることを促すことにある。厚労研究班調査の体で、患者とまでは言えないリスク保有可能性者に個別の情報提供を行い、必要なフォローアップを当該病院が主体となった行い、フォローアップ状況について研究テーマとして追跡することである。

しかしながら、これまでに CJD インシデン

ト事例発生病院における調査が進まない、CJD インシデント調査困難事例に遭遇した。なぜ CJD インシデント調査が進まないのか、調査事例を再度検討することにした。

B. 研究方法

CJD インシデント調査困難事例について、後ろ向きに事例検討を行った。

（倫理面への配慮）

既存のインシデント調査であり、新規に配慮すべき点はない。

C. 研究結果

当該事例は、CJD サーベイランス調査の結果遺伝性 CJD はほぼ確実例であり、発症 2 年前以降に脳神経外科手術歴があるものである。手術器械の術後滅菌方法が一部 2008GL を充足しておらず、この点で現地調査においても異論はなく、CJD インシデント事例であることが確認された。本事例では、(1)調査以前に

研究班から依頼のあった調査内容の事前提出が、個人情報保護法の観点からという説明により得られなかった点 ② CJD リスク保有可能性者情報は調査後に寄せられたが、算出方法について疑念があり根拠提出を求めているところである。現地調査後 1 年が経過したにも係わらず、研究班に対する個票提出がないこと（『個票の提出は知らなかった』）、個人情報部分は不要であると再三の説明・連絡を行っているにも係わらず『手術に関する件については教えられない』と研究班に通告している点、などから、調査困難事例と判断した。厚生労働省担当課長補佐の同行する現地調査において、担当課長補佐からは「調査が適正に行われているか見届ける」と冒頭ご挨拶いただいた。現地施設責任者（現地調査において病院長と同等の権限をもつ者）から以下の質問が寄せられた。

- ① 「調査協力に関する法的根拠は何か」
- ② 「これまで、プリオン病二次感染対策に関する行政からの具体的指導はない」
- ③ 「(当該病院が存在する)同県における大学病院で CJD 二次感染対策をおこなっている施設はない」

このような認識により調査困難となっているものと推測された（考察後述）。

なお手術室・滅菌室・滅菌設備等は非常に清潔・整然と保たれており、現場で対応がなされている滅菌工程の殆どは、今回の調査結果から自ずと完璧な対応とまでは言えないものの 2008GL を強く意識されたものであり、ここに明示させていただくものである。

D. 考察

本事例の問題点は、調査困難により、リスク保有可能性者の適切数算出に至らず、必要な周知およびフォローアップが行われない可能

性がある点にある。リスク保有可能性者に対しては、当該病院が個別に告知するというのが現在の方法であり今後もこの方法が望ましいと考えられる。仮に万が一当該病院の協力が得られない場合はインシデント発生事実（事例発生病院所在地等）を公表するという方法もあるが、いたずらな混乱を招くことが容易に想像できるので全く望ましくない。

厚労研究班調査の根拠は、通知行政による準法律行為的行政行為に関わる任意協力依頼であると考えられるが、その任意性を越えた調査に立ち入ることは困難である。一方前記 ②については当該事例病院の全くの誤解であり、平成 20 年に発せられた課長通知に対する認識度合いを高める努力が必要であると考えた。また③について、今回調査事例においては、現場では 2008GL への対応姿勢が明確にみられたものの、病院当局の認識がないため、この乖離により 2008GL 浸透が進まない恐れがある。圏域全体の公衆衛生に関わる論点でもあり、事実関係を調査のうえ対応が必要であるが、この事実関係調査等については厚労研究班任意調査の枠組みを超えたものであると考えられた。

この問題を解決するために重要なものは過去(平成 20 年)に発せられた課長通知である。今後は当該施設に対する行政指導等の対応を通じた圏域全体の医療機関に対する通知アップデートや、過去に発せられた課長通知等の周知度合いについて国から県に対してお尋ねいただくなど、国・県双方の行政からのアプローチが望まれると考えた。

E. 結論

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。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圏域公衆衛生の確保の観点から重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic Encephalographic Study in Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance in Japan. WCN2017, Kyoto, Sep.16-21, 2017

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

プリオン病患者・家族の心理社会的支援、および、 遺伝カウンセリングのあり方に関する検討

研究分担者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨

重篤で予後不良であるプリオン病患者・家族の心理的負担は大きい。これまで、そうした人々の心理社会的状況について人々の不安や疑問などの情報を収集、支援のあり方をまとめてきたが、本年度は特に、遺伝性プリオン病に関して、発症前診断、着床前診断についての相談から論点を抽出、整理した。また、新たな当事者団体の設立に向けて、支援を開始した。今後も、プリオン病患者・家族にかかわる医療者が人々の気持ちを理解することができるように情報を整理し、医療者向けに支援のポイントを発信していくとともに、患者・家族に対するより充実した支援を目指すことが重要である。

A. 研究目的

重篤で予後不良、根本的な治療法のないプリオン病の患者・家族の心理的負担は計り知れない。さらにプリオン病の約15%を占める遺伝性プリオン病家系の人々には、疾患が遺伝していて将来発症するかもしれない不安が加わる。こうした人々の心理的負担を減らすことは容易ではないが、患者・家族の状況を理解し、支援のあり方を検討することは重要と考えられるため、本研究では過去に引き続き、患者・家族の心理社会的状況の情報を収集、支援の方向性を探ることを目的としている。本年度は特に、遺伝性プリオン病患者の血縁者の方々に対する相談対応のポイントを重点的にまとめた。また、患者・家族会立ち上げ支援も開始した。

B. 研究方法

患者・家族からの相談として、面談、電話相談、メールでのやりとりなどを行う中で、遺伝性プリオン病に関して、人々が抱いてい

る疑問、不安、心配事、悩みなどを抽出、一般化して整理し、支援のあり方を検討した。

また、学術集会や文献からの情報も加えるとともに、海外の患者・家族会の人々からの意見、思いも聴取し、日本の患者・家族からの調査内容に加える形でまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究では特に倫理審査を必要とするような事項はないが、個別の事例を材料として支援の方向性を探る際に、個人を特定できる情報は削除し、一般化した形で情報をまとめている。

C. 研究結果／D. 考察

（1）遺伝性プリオン病患者の血縁者に対する遺伝カウンセリングのあり方の検討

近年、発症前遺伝学的検査についての相談が増えている。遺伝性プリオン病は変異（バリエーション）の場所によって浸透率に差があり、浸透率が非常に低い遺伝性プリオン病と、浸透率がかなり高いものとは、不安や心配の

内容が異なり、当然ではあるが、前者では不確かな将来に対するもやもやした気持ちがあり、後者ではたとえば50%近い確率で疾患が発症するかもしれないアットリスク者の将来の発症に対する大きな不安がある。発症前遺伝学的検査を受ける、受けないの話し合いには、疾患の情報や、発症前診断の遺伝カウンセリングの一般的な事項だけでなく、それぞれの家族の状況に合った様々な論点をあげての話し合いが必要になるが、発症前遺伝子検査を受ける前に考えておくべき点に関して、多くの人にはあまり知識がないため、十分な時間をとって話し合うことが必要になる。しかし、すべての人で有意義な話し合いができるとは限らない。ある程度は自己責任であろうが、発症前遺伝学的検査の経験の少ない日本では、サポートする側のノウハウの蓄積も重要と考えられた。

また、未発症だがプリオン病が遺伝しているとわかった人が子をもうけようとする場合に、着床前診断に関しても話し合うことがあるが、日本では実施例がない。今後、患者・家族のニーズを探り、実施可能性について検討していく必要があると思われる。

(2) プリオン病患者・家族会立ち上げ支援当研究班、班長の水澤先生のお声がけにより、新たな当事者団体を設立する方向性が決まったが、その創設メンバーとなる方と面談、話し合いを行い、様々に異なるプリオン病の患者・家族の状況、それぞれを尊重しながら、当事者団体として活動を行っていくための方向性を探るお手伝いをさせていただいた。当事者の方はご自身がプリオン病患者の介護にあたって多忙であったり、患者さんが亡くなった後はプリオン病との関わりが減って患者家族会の活動のモチベーションが下がったりすることがあるので、そうした背景を

考慮しつつ、個人の負担が大きくなる形では、複数の人がかかわりながら、継続的な活動ができることを目指すことが重要と思われる。ハンチントン病の当事者団体の方々から、会の運営のノウハウなども聞く機会をもつことができるよう、今後橋渡しする予定である。

E. 結論

プリオン病患者・家族の支援について、情報を収集、支援のあり方をまとめた。遺伝性プリオン病を含め、プリオン病の患者・家族の心理的負担は非常に大きく、簡単に支援ができるものではないが、医療者が人々の気持ちを理解することができるように、情報を整理し、医療者向けに発信するとともに、患者・家族に対するより充実した支援の方向性を探りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田村智英子、新川裕美、中村靖. Predictive genetic testing for genetic prion disease: lessons learned from experiences. APPS 2017、2017年10月20-21日、メルボルン

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

プリオンタンパク質天然状態のプリオンタンパク質異常化抑制作用

研究分担者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究協力者：本田 諒 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨

プリオンタンパク質を安定化させる物質としては、これまで抗体や低分子シャペロンが知られているが、これ以外のプリオンタンパク質安定化機構を調べた。プリオンタンパク質のアミロイド形成反応を速度論的に調べることにより、アミロイド形成の直接的な基質として働くのはプリオンタンパク質の変性状態であり、その天然状態はアミロイド形成を抑制することが分かった。これらのことから、特定の構造を有する抗プリオンペプチドの設計可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまで、プリオンタンパク質が異常化する際に、モルテングロビュール状態を経由することが分かっている。また、プリオンタンパク質を安定化させる物質として、抗体や低分子シャペロンがあったが、これ以外のプリオンタンパク質の安定化方法を、プリオンのアミロイド形成反応を詳細に解析することにより調べる。

B. 研究方法

リコンビナントプリオンタンパク質に超音波を照射し、自己複製能力を持つアミロイド線維を試験管内で生成した。次にアミロイド線維と正常型プリオンを混合し、アミロイド線維の複製速度を ThioflavinT を用いて測定した。さらに、平衡点と速度との相関を 264 点変化させ、それを酵素反応速度論を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

天然状態—変性状態の平衡点を天然状態側にシフトさせると、アミロイド複製速度が著しく低下した。また、天然状態が優位な条件下では基質阻害型の反応曲線が得られるが、変性状態が優位な条件下では、Michaelis-Menten 型の反応曲線が得られた。

D. 考察

PrP 天然状態は、アミロイド形成反応を非競合的又は不競合的に抑制する。

E. 結論

プリオンタンパク質のアミロイド形成反応を速度論的に調べることにより、アミロイド形成の直接的な基質として働くのはプリオンタンパク質の変性状態であり、その天然状態はアミロイド形成を抑制することが分かった。これらのことから、特定の構造を有する抗プリオンペプチドの設計可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatzek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(10):2389-2394, 2018
- 2) Yamaguchi KI, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K. Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication. *J Biochem*. 2018 Feb 2. doi: 10.1093/jb/mvy015. [Epub ahead of print]
- 3) Honda R, Kuwata K. Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils. *FASEB J*. 1: fj201701183RR, 2018
- 4) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Correction to Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem*. 61(3):1380, 2018
- 5) Yamaguchi KI, Kuwata K. Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. *Biophys Rev*. 10(2): 517-525, 2017
- 6) Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A. Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics. *J Chem Theory Comput*. 14(1): 404-417, 2018
- 7) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem*. 60(20):8441-8455, 2017
- 8) Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T. Capsular polysaccharide inhibits adhesion of *Bifidobacterium longum* 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages. *Gut Pathog*. 9:27, 2017
- 9) Honda RP, Kuwata K. The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro. *Sci Rep*. 7(1): 562, 2017
- 10) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani

O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. Chem Biol Interact. 276:194-202, 2017

2. 学会発表

- 1) Kuwata K. A quantum clinic to revolutionize the internal medicine and surgery based on the thermodynamical principles, The 9th International Meeting on Biomolecules under Pressure(IMBP 2017), 青蓮会館 Kyoto, Japan. August 21-24, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

Kazuo Kuwata: MALEIC ACID SALT OF ANTI-PRION COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING. THE SAME AND PHAMACEUTICAL COMPOSITION OF THE SAME ; Nov. 7, 2017(US 9,809,563 B2)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Ito Y, Sanjo N, HizumeM, 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
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(1)	54-62	2018
Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofsky D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: a multinational study.	Acta Neuropathol Commun	6(1)	5	2018
Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A.	Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases.	Neurosci Lett	668	43-47	2018
Ryusuke Ae, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Masahito Yamada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Ermias D. Belay, Lawrence B. Schonberger	Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease -Japan, 1975-2017	MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report	67(9)	274-278	2018
Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K	Human papilloma virus vaccination (HPV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative	The Autonomic Nervous System	55(1)	21-30	2018

	e study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV.				
Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M.	Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	9	1-3	2018
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.	Biochemical and Biophysical Research Communications	496	1055-1061	2018
Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB.	Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017	Prion	67(12)	373-373	2018
Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanaabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A.	Correction to Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells.	J Med Chem.	61(3)	1380	2018
Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A.	Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics.	J Chem Theory Comput.	14(1)	404-417	2018
Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatzek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M.	Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(10)	2389-2394	2018
Honda R, Kuwata K.	Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils.	FASEB J	fj201701183RR.		2018

Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T	Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis	The Canadian Journal of Neuro Science.	44(4)	444-446	2017
Hattori T, Ito K, Nakazawa C, Numasawa Y, Watanabe M, Aoki S, Mizusawa H, Ishiai S, Yokota T	Structural connectivity in spatial attention network: reconstruction from left hemispatial neglect.	Brain Imaging Behavior	12(2)	309-323	2017
Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T	Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction.	J Affect Disord	213	191-198	2017
shiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirzeta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron	94(1)	108-124.e7	2017
Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai M.Y, Mizusawa H.	Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders.	Biomark Res.	5	28	2017
Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yasasoba T, Yokota T, Kataoka K.	Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain.	Nat Commun.	8(1)	1001	2017

Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators.	Neuropathology	37(5)	420-425	2017
Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques.	Neuropathology	37(3)	241-248	2017
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction.	Neuropathology	37(6)	575-581	2017
Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay.	Prion	11(4)	284-292	2017
Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Oletti O, Torres JM.	Protective Effect of Val ¹²⁹ -PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.	Emerg Infect Dis	23(9)	1522-1530	2017
Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N.	Correlations of ¹⁸ F-T _{HK5351} PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease.	J Nucl Med	59(4)	671-674	2017

Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T.	Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease.	Medical Research Archives	Vol. 5	1-11	2017
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Handb Clin Neurol	in press		2017
Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T.	Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase.	Prion	11(6)	454-464	2017
Usui C, Soma T, Hattaka K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K	A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography.	Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry	75	120-127	2017
Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y	Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study.	The Autonomic Nervous System	54(4)	306-315	2017
Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N.	Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-Q UIC.	Mol Neurobiol	55(5)	3916-3930	2017
Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H	Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report.	J Neurol Sci	375	490-491	2017
Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T.	Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle	Journal of Alzheimer's Disease Reports	1(1)	1-8	2017

Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T.	Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis	Multiple Sclerosis Journal	3(3)	2055217317729 688	2017
Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M	Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan.	Multiple Sclerosis Journal	3(4)	2055217317748 972	2017
Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K	Clinical features of incidental mild cognitive impairment and dementia in a population-based study	Geriatr Gerontol Int.	17(5)	722-729	2017
Yamaguchi KI, Kuwata K.	Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein.	Biophys Rev.	10(2)	517-525	2017
Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A.	Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells	J Med Chem	60(20)	8441-8455	2017
Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T.	Capsular polysaccharide inhibits adhesion of Bifidobacterium longum 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages.	Gut Pathog	9	27	2017
Honda RP, Kuwata K.	The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro.	Sci Rep	7(1)	562	2017
Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-	Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3.	Chem Biol Interact	276	194-202	2017

Kabbani O, Ikari A.					
黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚	Parkinson病の手指振戦（丸薬丸め運動）	神経内科	88(1)	77-81	2018
黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹	自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻（視床下部症候群）	神経内科	88(2)	142-146	2018
平井利明、黒岩義之	神経内科学から見た視床下部	神経内科	88(2)	147-158	2018
黒岩義之	ISAN2017 & JSNR2017を終えて	自律神経	55(1)	59-61	2018
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
濱口 毅、山田正仁	プリオン病	Neuroinfection	22	94-100	2017
濱口 毅、山田正仁	獲得性プリオン病	Pharma Medica	35	27-32	2017
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
黒岩義之、藤野公裕、藤野菜花、黒川隆史、馬場泰尚	抗ウイルス薬・抗菌薬による精神症状	神経内科	86(2)	215-219	2017
平井利明、黒岩義之、井口保之	インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー	神経内科	86(2)	225-231	2017
平井利明、黒岩義之	脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態	神経内科	87(3)	277-283	2017
黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹	脳室周囲器官の臨床的意義：脳室周囲器官制御破綻症候群(CODS)の提唱	神経内科	87(3)	284-292	2017
黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹	ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察：視床下部L1プロテノパチー仮説	自律神経	54(2)	96-108	2017
黒岩義之	ポートレイト、黒岩義五郎	BRAIN and NERVE	69(8)	949-956	2017
佐藤 克也	プリオン病の診断	Pharma Medica	35(2)	47-53	2017
伊藤陽子、三條伸夫	遺伝性プリオン病	Pharma Medica	35(2)	21-25	2017
三條伸夫	Creutzfeldt-Jakob病	内科	120(2)	263-266	2017

三條伸夫、宍戸・原由紀子、三浦義治	PMLの基礎疾患の多様性：医原性を含めて	神経内科	87(4)	365-371	2017
平田浩聖、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳	認知症に対する新規治療法の開発：タウを標的にした分子標的治療薬を中心に	Dementia Japan	31	361-369	2017
村井弘之	各種難病の最新治療情．本邦におけるプリオン病のサーベイランス	難病と在宅ケア	23	56-59	2017

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

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Satoh K, Atarashi R, Nishida N	Real-Time Quaking- Induced Conversion for Diagnosis of Prion Disease.	Byron Caughey	Methods Mol Biol	Springer	America	2017	1658: 305- 310
三條伸夫	VIII.対症療法 8. 排尿障害・ 排便障害（尿失 禁・便失禁を含 む）の治療はど うするのでは しょうか	吉良潤一、 鈴木則宏	神経内科 Clinical Questio ns & Pearls 「中枢脱髄性疾 患」	中外医学 社	東京	2018	390- 394
塚本 忠、 水澤英洋	8-33プリオン病	猿田享男、北 村惣一郎	私の治療 201718年度版	日本時事 新報社	東京	2017	628- 630
塚本 忠、 水澤英洋	V遅発性ウイル ス感染症・プリ オン病 4 Creutzfeldt- Jakob病はどの ように診断す るのですか？	鈴木則宏 亀 井 聡	神経内科 Clinical Questions & Pearls 神経感染 症	中外医学 社	東京	2017	263- 270
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病	浦上克哉、 北村 伸、小 川敏英	図説 神経機能解 剖テキスト	文光堂	東京	2017	154- 156
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病	山田正仁	認知症診療実践 ハンドブック	中外医学 社	東京	2017	324- 333
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 らいの頻度でみ られるのですか	鈴木則宏、 亀井 聡	神経内科Clinical Questions & Pearls: 神経感 染症	中外医学 社	東京	2017	255- 262

濱口 毅、 山田正仁	Creutzfeldt- Jakob病は、ど のように診断す るのですか？	鈴木則宏、 亀井 聡	神経内科Clinical Questions & Pearls: 神経感 染症	中外医学 社	東京	2017	263- 276
山田正仁	プリオン病	日本感染症学 会	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	2017	1229- 1236
黒岩義之、 尾本周、 藤野菜花、 藤野公裕、 平井利明、 山崎敏正	視覚誘発電位 VEP	宇川義一	臨床神経生理学 入門	中山書店	東京	2017	192- 210
三條伸夫	第12章 アルツハイマー 病	小野賢二郎	アルツハイマー 病 認知症疾患 臨床医のための 実践ガイド	朝倉書店	東京	2017	119- 123
三條伸夫	第13章慢性外傷 性脳症	小野賢二郎	アルツハイマー 病 認知症疾患 臨床医のための 実践ガイド	朝倉書店	東京	2017	124- 130
村井弘之、 吉良潤一	453e章プリオ ン病	福井次矢、 黒川清	ハリソン内科学 （日本語版第5 版）第2巻	メディカ ル・サイ エンス・ インター ナシヨナ ル	東京	2017	2699
岸田日帯、 児矢野繁、 田中章景	プリオン病の感 染予防にはどの ようにするの ですか？	亀井聡	神経内科Clinical Questions & Pearls 神経感染 症	中外医学 社	東京	2017	271- 273

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

－2017 年度活動状況－

- 1) PRION2017
2017 年 5 月 23-26 日、エジンバラ
- 2) 2017 年度第 1 回日本神経病理学会・プリオン病剖検・病理検査推進委員会、
2017 年 6 月 1 日、東京
- 3) 第 1 回サーベイランス・JACOP 運営委員会・インシデント委員会
2017 年 9 月 7-8 日、東京
- 4) 第 23 回世界神経学会議 WCN2017
2017 年 9 月 16-21 日、京都
- 5) 日本神経感染症学会
2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 6) APPS、APSPR、班等連絡会議
2017 年 10 月 20-21 日、メルボルン
- 7) CWD 国際会議
2017 年 11 月 8-9 日、カンモア
- 8) プリオン病サーベイランス班他合同班会議
2018 年 1 月 15 日・16 日、東京
- 9) 第 2 回サーベイランス・JACOP 運営委員会・インシデント委員会
2018 年 2 月 8-9 日、東京
- 10) 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
2017 年 2 月 9 日、東京

日本神経病理学会 2017年度第1回プリオン病剖検・病理検査推進委員会議事要旨

日時：2017年6月1日、9:00～10:00

場所：学士会館、311号室

出席：柿田明美、高尾昌樹、水澤英洋、村山繁雄、山田正仁、吉田眞理

欠席：岩城 徹、齊藤祐子

(敬称略、順不同)

資料

- 1) 前回議事要旨
- 2) プリオン病剖検可能施設リスト 20170218
- 3) チラシ「クロイツフェルト/ヤコブ病（プリオン病）と診断された患者さんとご家族の皆様へ」原稿
- 4) パンフレット「プリオン病の安全な剖検と病理検査のために」第2版原稿

議事

- 1) 前回議事要旨について再確認された。
- 2) 水澤委員長より委員会の目的・背景など、あらためて説明があった。
- 3) 剖検可能施設 20170218

剖検可能施設 20170218 と前回議事要旨に沿って、まず剖検可能施設リストの情報共有がされた。また、前回の会議で、剖検が可能かどうかを確認することとなっていた施設に関して、各担当委員から報告があり別添のようにリストが更新された。一部の施設は、引き続き確認が必要なこと、あらたに剖検可能施設がわかった場合は、委員会として情報を共有することになった。

該当施設に負担をかける可能性もあり、すでに公表されている本学会の認定施設におけるプリオン病剖検可能性情報と異なり、本リストは公表しないことがあらためて確認された。何らかの相談を受けたときに、本リストを参考にして、個別に対応することとなる。

- 4) プリオン病剖検等説明チラシ（患者、家族向け）

プリオン病の剖検を推進するにあたり、まずはプリオン病患者の家族や主治医へ、疾患の理解や剖検の重要性を理解していただくことが必要である。今回、高尾委員を中心にそのパンフレットの原稿が準備された。委員会で読み合わせと審議を行い一部修正すると共に、さ

らなるコメント等があれば2週間以内に提出することとなった。本原稿は理事会にも配布され意見を求め、最終版を「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」と共同で完成し、印刷をする予定となった。

5) プリオン病剖検病理検査パンフレット（病理医等の医師向け）

2002年に発行されたプリオン病の剖検指針も改訂する方針に従い、高尾委員を中心にその原稿が準備された。データの修正、加筆などが大幅に行われ初版より内容的には充実したものとなった。煩雑な印象を与えることを避け、まずは剖検を得ることを重視して、今回は、病理組織標本作成までの詳細な手順は追加しないこととなり、タイトルから「病理検査」を除くこととした。この原稿も、2週間を期限に委員のさらなるコメントを求め、理事会にも配布して意見を求め、最終版を「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」と共同で完成し、印刷する予定となった。

6) 今後の活動方針

プリオン病患者の剖検可能施設はやや増加傾向に有り、本委員会の努力が貢献していると推察される。このことは、神経病理学の資格認定事業、ブレインバンク事業と相俟って、神経病理学の啓発と普及に貢献していると考えられる。

しかし、プリオン病の平均剖検率は15%に満たず、この向上という本来の目標の達成に向けて、さらなる努力が必要である。

7) その他

水澤委員長より、定年にあたって、委員長を交代したいとの表明があり、新しい理事会にて決めていただくよう依頼してあることが説明された。

（文責 高尾委員）

平成 29 年度第 1 回 CJD インシデント委員会議事録（案）

日時：2017 年 9 月 7 日（木）17：30

場所：アルカディア市ヶ谷 6 階 『阿蘇・東』

出席インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（日本医科大学武蔵小杉病院）、田村智英子（FMC 東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、山田正仁（金沢大学）

議事進行：高柳俊作（東京大学）

1. 前回の議事録確認（資料 1）

・2016 年 11 月 26 日のインシデント症例(#5630)訪問調査

：フォローアップ患者の絞り込みに関して：

本症例における、インシデント事例後の手術患者のうち、どのようにして、今回のフォローアップ対象とされる 10 名が選別されたのか、詳細がわからないままであった。そのため、当該病院に問い合わせしてみたところ、2017 年 2 月 20 日付で、手術器械のバーコード管理のために、選別できたという回答が、書類にて事務局に送られてきたが、具体的なデータの提示はなかった。（資料 2 参照）

当初は、インシデント事例の手術時には、脳外科手術器械のセットが 3 セットあり、30 人が、フォローアップ対象となる予定であった。具体的には、どのようにして、そこから、10 人にまで絞りこまれたのか、選別の根拠となる 30 人のデータを、イニシャル、生年月日、性別だけでもいいので、提出していただくように、書類にて、当該病院に、問い合わせをする方針となった。

2. フォローアップ状況（資料 3）

東京大学の高柳より、資料 3 を用いて、最近のフォローアップ状況に関して、報告が行われた。インシデント症例は、現在、全部で 17 症例であるが、調査票が 1 枚も提出されていない施設がいくつかある事が報告された。最近の症例では、症例 10、14、15 の施設から、きちんと個票が送られてきていることが報告された。しかし、症例 16 の施設からは、調査から 1 年以上経過しているが、個票が送られておらず、進捗状況に関して問い合わせる方針とした。当委員会の研究倫理申請が承認され次第、個票の提出がされていない施設に対して、提出するように、リマインドを行っていく方針とした。

3. インシデント委員会の研究倫理申請について

東京大学の高柳より、インシデント委員会の研究倫理申請に関する報告が行われた。国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会に対して、インシデント委員会の倫理申請を行い、承認を受けている状況である。(資料 4：研究計画書参照。) 今後は、東京大学でも、倫理申請を行う予定である。また、現在使用している、研究協力・追跡調査に関する説明・同意文書(資料 5)に対しても、以下のごとく、協議された。

・1-追跡調査について

『当院で年1回程度の診察をうけていただくことをご承知下さい。』と記載されているが、『転居などで、受診が困難である場合は、調査の対応に関して、当院と相談させてください。』と追加修正する事となった。実際に、受診困難な方は、施設によっては、電話対応で追跡調査を行い、個票作成が行われている事も報告された。

・3-医療機関受診時

『腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えてください。』と記載されているが、ここでは、『主治医』が、どの医師を指すのか、わかり難いので、『担当医』に変更する事が好ましいとされた。

4. インシデント委員会への問い合わせと対応について (資料 6)

① CJD 患者のマウスピース作成について

福井県済生会病院から、sCJD と診断された症例のマウスピース作成に関して、問い合わせがあった事が報告された。本症例では、口腔ジスキネジア様の症状があり、口腔内損傷予防のために、マウスピースを作成する事となったが、プリオン病の感染性に関して問題ないかという問い合わせであった。基本的に口腔内の処置については感染のリスクは低いと考えられ、マウスピース作成は問題ないという事で、委員会内で一致した。ただ、口腔ジスキネジアまでの症状を呈する sCJD は報告が少なく、本症例の診断に関しては、更なる調査が必要と考えられた。自治医大の中村先生より、福井県済生会病院関連の症例に関して、報告があった。平成 24 年 10 月に、当該病院で脳腫瘍手術をされた CJD 患者は、#3739 である。これ以外に、サーベイランス委員会で、3 症例協議されていた。(#4468、#4520 : probable, #4707: possible) さらに、平成 29 年 9 月時点で、2 症例が、サーベイランス委員会で協議されていない事が判明した。(#4552 : 長崎大学経由、#6223 : 東北大学 (5151) 経由 probable)

② プリオン病対策の滅菌に関して

広島市立広島市民病院から、プリオン病ハイリスク症例に使用した手術器具の洗浄行程に関する問い合わせがあった事が報告された。プリオン病ハイリス

ク症例に使用した手術器具と、それ以外の症例で使用した手術器具とを一緒に、同じ恒温槽や洗浄機（ウォッシャーディスインフェクター）で洗浄する事は問題ないかという問い合わせであった。以前のインシデント事例への対応から考えると、器械間を経由した感染までを考慮すると、莫大な数のフォローアップ症例が生じてしまい、現実的ではないという事で、手術器械間を経由した感染は、考慮しないというのが、従来のインシデント委員会での方針であった。実際、器械間を経由したと思われる感染を、報告したものは、はっきりしたものはない。しかし、予め、ハイリスクとわかっている症例の手術器具に関しては、リスク管理のためにも、他の症例の手術器具と分けて、洗浄する事が好ましいのではないかということが、東北大学の北本先生よりご提案があり、委員会内で支持された。

③ インシデント委員会への問い合わせに対する対応

今後の、プリオン病対策の滅菌方法などで、問い合わせがインシデント委員会の方であった場合の対応の仕方に関して協議した。この場合、まずは、事務局にも連絡していただき、事務局からメールなどで、インシデント委員会の各委員に連絡し、協議を行い、意見をまとめる。その後、事務局の方から、問い合わせ先に、正式に回答する方針となった。

5.CJD リスク保有可能性者に関する医療機関の当面の対応について（資料7）

『CJD リスク保有可能性者に関する医療機関の当面の対応について』の書類変更に関して、協議された。

『2・(2)リスク保有可能性者より以降に脳神経外科手術を受け、告知をしなかった患者』：前回のインシデント委員会（2017年2月1日）でも協議されて、対象患者の説明のために、（例えば、同一器具で手術を受けた患者のうち、11人目以降の方）という記載を追加する事となっていた。しかし、実際は、11人目以降もフォローアップすることも、以前のインシデント症例であったために、混乱を招く可能性があるので、記載追加しない方針とした。尚、後ろ向き調査が可能となるように、対象患者のカルテだけでなく、患者リストも保存していただく方針に対しては、変更をしないこととなった。

また、医療機関の必要な対応として、リスク保有可能性者のフォローアップを担当する方を、医師だけでなく、事務方、あるいは、看護師の方に割り当てていただく事も必要であるという方針となった。これにより、担当医師が転勤となっても、スムーズに、フォローアップ業務が遂行していただけるためである。

6.その他

① プリオン病遺伝子検査での incidental finding に関して

田村先生より、同日に開催されたサーベイランス委員会で検討された症例（本人は、プリオン病である事は否定されたが、遺伝子診断で、codon232 の変異が判明した）について、検討のご提案があった。今後、この症例のように、プリオン病が少なからず発症する可能性がある、あるいは、遺伝する変異がみつかった場合、それを、本人、あるいは、家族に説明する必要があるのか、どうかという事であった。本症例に関しては、委員会内で、どのように、この変異を考えるのかを協議する必要があるが、発症率が高いわけではないので、本人、家族に、結果説明をする必要はないのではないかという事であった。しかし、今後も、このような、遺伝子検査における incidental finding に関する問題や遺伝カウンセリングなどの対応の問題などが出てくる事が想定されるので、今後も、協議、検討する方針となった。

② プリオン病感染予防ガイドラインの改定に関して

水澤先生より、プリオン病感染予防ガイドライン改定に関する、ご説明があった。今後、厚生労働省と協力して、整形外科、歯科の先生方などとも連携して、ガイドライン改定をすすめていく方針とのことであった。

平成 29 年度第 2 回 CJD インシデント委員会議事

日時：2018 年 2 月 8 日（木）17：15 頃-

場所：アルカディア市ヶ谷 4F『鳳凰』

インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、斉藤延人（東京大学）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（聖マリアンナ医科大学）、田村智英子（FMC 東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）、山田正仁（金沢大学）

田中 彰子（厚生労働省健康局難病対策課）

議題

1. 前回の議事録の確認（資料 1）
2. フォローアップ状況（資料 2 取扱い注意）
3. インシデント委員会の研究倫理申請について（資料 3,4）
4. インシデント可能性事例の対応について（資料 5）
 - ① CJD 患者の腰椎形成術後の対応について（神奈川県内の病院の件）
5. CJD リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について（資料 6）
6. その他
 - ①プリオン病患者皮膚の感染性に関して

平成 29 年度プリオン病関係班等連絡会議

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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
厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班
Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日時：平成 29 年 10 月 21 日（土）15：00～16：00

場所：Melbourne Brain Centre

出席者：水澤英洋、西田教行、岩崎 靖、八谷如美、小林篤史、堂浦克美、田中元雅、堀内基広、
塚本 忠、田村智英子、浜口 毅、敬称略、順不同

[1] 当番議長からの挨拶（当番議長：水澤英洋）

本年の当番議長である「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」研究代表者水澤英洋から挨拶があった。

[2] 各研究班から

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から（担当：浜口 毅）

当研究班は診療ガイドライン作成が使命であり、今年度より「プリオン病診療ガイドライン 2017」の改訂を始めて、最終的には「プリオン病診療ガイドライン 2020」を作成する予定である。今年度前半に、研究分担者の先生方から診療ガイドライン改訂についてのご意見を頂き、「プリオン病診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスト（CQ）方式で作成することとした。現在、CQ 案を作成しているところで、今年度の合同研究報告会で討議し、CQ を決定した後に、執筆作業が本格的に開始される予定である。

② 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から（担当：水澤英洋）

プリオン病のサーベイランスは概ね順調に進んでいるが、悉皆性にまだ問題があり、繰り返しサーベイランス調査への協力をお願いし続けている。また、剖検率が低いことも問題で、現在も約 15%程度しか剖検が得られていない。欧米諸国では 70%近くを達成しており、わが国の診断精度が低いことが問題である。

「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂については、手術器具の洗浄、脳外科、歯科、眼科などといった様々な分野の専門家の力が必要で、厚生労働省から働きかけて頂いて、それらの専門家に協力して頂く体制を作らないといけない。先日、厚生労働省からガイドライン改訂について進めても良いと指示が出たので、今後進行していく予定である。

治験等のために、プリオン病の自然歴の調査をしているが、なかなか症例数が増えていなかった。そこで、今年度からプリオン病のサーベイランス調査と自然歴調査を統合したところ、それまで 3 年間で 64 例であったものが、半年で 160 例と 100 例の増加があった。期待通りに症例数は増えてきているが、研究費が十分ではない点が問題である。

プリオン病サーベイランス委員会時の冊子がかかなり大きくなってきており、電子化することを考えているが、研究費が足りず今年度中の電子化は出来なかった。電子化は必要と考えており、来年度以降にできるように努力している。

- ③ プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班から（担当：水澤英洋）
今年度は、マウスやサルを用いた動物実験を行うことになっており、ヒトの第1相、第2相試験は平成30年度から福岡大学で行う予定となっている。

[4] 共同研究プロジェクト

- ① プリオン病合同画像委員会から（担当：浜口 毅、塚本 忠）
金沢大学が中心となって、硬膜移植後 CJD 症例の頭部 MRI 画像の解析を行っているところである。またそれと関連して、孤発性 CJD 症例でプリオン蛋白遺伝子 codon129 多型が MM の症例で、視床病変を認める症例の特徴についても検討を行っている（浜口）。
岩手医科大学の佐々木先生の協力の下、MRI storage system の構築を行っていたが、なかなかうまくいかなかった。そこで、国立精神・神経医療センターの画像 storage system を利用する方針に変更して、画像 storage system を作成する方向で動いている。また、脳波についても登録できるようなものにしたいと考えている（塚本）。

- ② JACOP から（担当：水澤英洋）
「②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から」のところで述べた通りで、今年度からプリオン病のサーベイランス調査と自然歴調査を統合したところ、それまで3年間で64例であったものが、半年で160例と100例の増加があった。期待通りに症例数は増えてきているが、研究費が十分ではない点が問題である。

[5] その他

プリオン病のサーベイランスデータは積極的に活用して、研究を行って欲しい（水澤）。

[6] 今後の予定（現在判明分）

- ① 平成30年1月15日（月）、16日（火）
「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」
「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」
平成29年度 合同研究報告会（班会議）
- ② 平成30年2月8日（木） CJD サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議
CJD インシデント委員会
2月9日（金） CJD サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議
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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(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

厚生労働行政推進調査事業補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

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

平成 29 年度 合同研究報告会 プログラム・抄録集

日時：平成 30 年 1 月 15 日 (月) 10:00~17:50
平成 30 年 1 月 16 日 (火) 10:30~14:19

場所：アルカディア市ヶ谷 5階 大雪
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

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

研究代表者 山田正仁

事務局：〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)
TEL:076-265-2293, FAX:076-234-4253
E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

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

研究代表者 水澤英洋

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
TEL:042-341-2711, FAX:042-346-1762
E-mail: prion-ncnp@ncnp.go.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

平成30年1月15日(月) 10:00~17:50

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
10:00	研究代表者 挨拶 (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 山田正仁)			
10:05	研究代表者 挨拶 (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 水澤英洋)			
10:10	厚生労働省健康局難病対策課/国立保健医療科学院(FA事務局)/日本医療研究開発機構(AMED) ご挨拶			
		I. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 1 (10:25~11:05)		座長: 中村好一
【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】				
10:25	1-1	中村好一	サーベイランス結果に基づくわが国のプリオン病の実態	阿江竜介
10:35	1-2	金谷泰宏	プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏
10:45	1-3	塚本 忠	サーベイランスの諸課題、特に未回収問題とその対策について	塚本 忠
10:55	1-4	水澤英洋	サーベイランス調査票・画像の電子化とストレージ、そのネットワーク化について	塚本 忠
		II. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 2 (11:05~11:35)		座長: 田中章景
【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】				
11:05	1-5	佐々木秀直	平成29年度 北海道地区のサーベイランス状況について	矢部一郎
11:15	1-6	青木正志	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	青木正志
11:25	1-7	田中章景	最近の神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果	岸田日帯
		III. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 3 (11:35~12:15)		座長: 村井弘之
【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】				
11:35	1-8	阿部康二	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	佐藤恒太
11:45	1-9	望月秀樹	Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)症例の経験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	小仲 邦
11:55	1-10	松下拓也	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	松下拓也
12:05	1-11	村井弘之	P102L変異を有するGSSの臨床疫学的検討(続報)	村井弘之
12:15-13:15	昼 食 * 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 研究者会議(プリオン分科会) * 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 研究者会議			
		IV. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 4 (13:15~13:45)		座長: 原田雅史
【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】				
13:15	1-12	黒岩義之	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(続報)	黒岩義之
13:25	1-13	原田雅史	3DASL法によるCJDにおける脳灌流異常について: 孤発性と遺伝性の相違を含めて	原田雅史
13:35	1-14	山田正仁	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	浜口 毅
		V. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 5 (13:45~14:15)		座長: 小野寺理
【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】				
13:45	1-15	小野寺理	脳脊髄液バイオマーカーの解析におけるpreanalytical factorsの影響	春日健作
13:55	1-16	佐藤克也	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と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の解析	佐藤克也
14:05	1-17	道勇 学	RT-QUIC法偽陽性と考えられた症例の報告	安藤宏明
		VI. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 6 (14:15~14:55)		座長: 三條伸夫
【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】				
14:15	1-18	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析	北本哲之
14:25	1-19	村山繁雄	家族性CJD V180Iの臨床・画像・病理	坂下泰浩
14:35	1-20	三條伸夫	V180I PrP ^{Sc} の生化学的特徴	三條伸夫
14:45	1-21	田村智英子	遺伝性プリオン病の発症前診断について話し合う遺伝カウンセリングを実施した家族との面談事例から	田村智英子
		VII. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 7 (14:55~15:25)		座長: 齊藤延人
【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】				
14:55	1-22	齊藤延人	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	齊藤延人
15:05	1-23	太組一朗	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	太組一朗
15:15	1-24	桑田一夫	プリオン蛋白質の天然状態の異常化抑制作用	本田 諒
15:25-15:40	休 憩			
		VIII. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:40~16:32)		座長: 岩崎 靖
【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】				
15:40	1-25	水澤英洋	プリオン病のサーベイランス・感染予防調査・研究報告: 自然歴研究(JACOP)の推進	水澤英洋
15:53	1-26	坪井義夫	Gerstmann-Stäussler-Scheinker病と脊髄小脳変性症	坪井義夫
16:06	1-27	三條伸夫	下肢筋力低下を呈するGerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome P102L変異患者の臨床的特徴の検討	古川迪子
16:19	1-28	浜口 毅	MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jacob病の臨床診断基準案の提案	浜口 毅

* 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: 発表時間 10分(発表7分、質疑応答3分)
 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: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
	IX. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:32~17:11)			座長: 高尾昌樹
	【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】			
16:32	1-29	西田教行	遺伝性ヒトプリオン病剖検時の各臓器におけるprion seeding activity	西田教行
16:45	1-30	佐々木真理	早期プリオン病のMRI拡散異常域定量化における解析除外領域の検討【診断基準の策定・改訂】	山下典生
16:58	1-31	北本哲之	医原性プリオン病である、硬膜移植後CJDと成長ホルモン製剤投与後CJDについて	北本哲之
	X. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 3 (17:11~17:50)			座長: 坪井義夫
	【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】			
17:11	1-32	岩崎 靖	全経過10ヶ月のV180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例における臨床所見の検討	岩崎 靖
17:24	1-33	高尾昌樹	プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオン病剖検リソースの確立	高尾昌樹
17:37	1-34	山田正仁	「プリオン病診療ガイドライン2020」クリニカルエッセション案の提案	浜口 毅
17:50 終了				

平成30年1月16日(火) 10:30~14:19

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
	XI. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (10:30~11:09)			座長: 長谷川俊史
	【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】			
10:30	2-1	岡 明	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査 サーベイランス2018	岡 明
10:43	2-2	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリハビリ治療に関する全国調査	野村恵子
10:56	2-3	砂川富正	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(続報) - 特定疾患治療研究事業データの解析及びSSPE発生率の推定 -	砂川富正
	XII. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (11:09~11:48)			座長: 細矢光亮
	【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】			
11:09	2-4	長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み(第2報)	松重武志
11:22	2-5	楠原浩一	SSPE患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索	楠原浩一
11:35	2-6	細矢光亮	「亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン2020」: クリニカルエッセション(CQ)案の作成	細矢光亮
11:48~12:48	<p style="text-align: center;">屋 食</p> <p style="text-align: center;">* 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 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会)</p>			
	XIII. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (12:48~13:40)			座長: 西條政幸
	【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】			
12:48	2-7	三浦義治	本邦発症PML患者に対するサーベイランス調査(平成29年度)	三浦義治
13:01	2-8	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴	中道一生
13:14	2-9	阿江竜介	本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発症頻度: 第2報 - 統計学的手法を用いた諸外国との比較 -	阿江竜介
13:27	2-10	高橋和也	本邦発症フィンゴリモド関連PMLの臨床的特徴の検討	高橋和也
	XIV. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (13:40~14:19)			座長: 三浦義治
	【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】			
13:40	2-11	鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部におけるPMLの病理組織検体の解析	高橋健太
13:53	2-12	穴戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症の病理診断と、鑑別疾患: Punctate pattern -初期MRI所見に対応する病理像-	穴戸-原 由紀子
14:06	2-13	雪竹基弘	進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩 - 薬剤関連PMLの情報および診療ガイドライン2020への提案 -	雪竹基弘
14:19 終了				

* 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: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

「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

平成 29 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

日時 : 平成 30 年 2 月 9 日 (金曜日) 13:00-16:00

会場 : アルカディア市ヶ谷 (私学会館) 6 階「阿蘇」
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921

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
研究代表者 (班長) 水澤英洋
〒187-8551 東京都小平市小川東 4-1-1
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
TEL : 042-341-2712 (ダイヤルイン 3131) FAX : 042-346-3576
E-mail:prion-ncnp@ncnp. go. jp

2017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

日時：2018年2月9日（金曜日）13：00～16：00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館）6階「阿蘇」

〒100-0004 東京都千代田区九段北4-2-25

司会：山田正仁（金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学（神経内科学））

1. 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 13:00～13:05
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
2. わが国のプリオン病対策 13:05～13:20
厚生労働省健康局難病対策課 田中彰子
3. わが国のプリオン病の実態（アップデート） 13:20～13:40
自治医科大学地域医療センター公衆衛生学 阿江竜介
4. わが国のサーベイランスの課題とその対策 13:40～13:55
国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 塚本 忠
5. サーベイランスとJACOPIによるプリオン病の患者登録・自然歴調査 13:55～14:15
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

休憩 14:15-14:30

司会：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

6. プリオン病のインシデントと感染予防対策 14:30～14:50
東京大学医学部附属病院脳神経外科 高柳俊作
7. プリオン病治療法開発の現状：FK506の抗ヒトプリオン効果 14:50～15:10
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
新興感染症病態制御学系専攻 感染分子解析学分野 西田教行
8. 鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策 15:10～15:30
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 岩丸祥史
9. プリオン病の患者・家族会について 15:30～15:45
ヤコブサポートネットワーク 袖野直悦
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
10. 総合討論 15:45～16:00

1.平成 29 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

国立精神・神経医療研究センター

水澤英洋

この全国担当者会議は、厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））の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における研究成果ならびに PRION2017、WCN2017、日本神経感染症学会、APPS201、合同班会議などを通じてのプリオン病に関する重要な情報を、迅速に全国の都道府県におけるプリオン病担当専門医ならびに行政担当者の皆様に伝え、情報を共有するとともに意見交換を行い、わが国と世界のプリオン病の実態についての理解を深め、サーベイランスならびに感染予防を徹底することを目的としている。

まずこの本会議の趣旨説明と厚生労働省からの国としての方針説明の後、サーベイランスのデータに基づくわが国のプリオン病の疫学的現状とサーベイランスの課題、特に未回収例や診断精度（剖検率）の低さとその対策について報告する。一方、今年度からのサーベイランスと自然歴調査の一体化は大きな成果をあげている。

後半は、これまでのインシデント事例とそのフォローアップの後、プリオン病治療薬開発の現状と新しい試みを報告する。動物については、北米での蔓延・増加、欧州での発生・増加、韓国での激増、サルへの伝達成功の報告から、今年度も鹿のプリオン病「慢性消耗病（Chronic Wasting Disease: CWD）」について最先端情報をお届けする。最後に、わが国でも間もなく開始が期待される治験を控え、患者会・家族会との緊密な連携は必須である。硬膜移植後 CJD を対象とするヤコブサポートネットからご説明いただくと共に、全てのプリオン病の患者さんを対象とする患者会についてご議論いただく予定である。

最後の総合討論の時間も活用し、情報交換、疑問点の解消などを含め、プリオン病の診療や研究にこの全国担当者会議を役立てていただければ幸甚である。

2. わが国のプリオン病対策

厚生労働省健康局難病対策課

課長補佐 田中彰子

我が国のプリオン病対策には①研究事業 ②医療費助成 ③医療提供体制の整備 大きく 3 つの柱がある。またその他にも都道府県等クロイツフェルト・ヤコブ病担当者会議（本会）を年 1 回程度開催するなど、CJD に関する最新情報の共有や情報収集体制の充実を図っている。

研究事業は、今年度は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に関する調査研究」、厚生労働科学研究費補助金「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」、難治性疾患実用化研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」・「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班」・「プリオン病の予防治療薬開発促進研究」の 5 班を設け、継続的に研究を推進している。

医療費助成については、特定疾患治療研究事業の 56 疾患のうち、「プリオン病」として平成 14 年 6 月から医療費助成の対象疾患に整理され、平成 26 年 5 月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の施行後も指定難病として医療費助成の対象となっている。（平成 28 年度末時点の支給認定者数は 447 人。）なお、プリオン病のうち、ヒト由来乾燥硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）については、指定難病の要件の一つである「発病の機構が明らかではない」ことを満たさないため、引き続き、特定疾患治療研究事業において、医療費助成の対象疾患となっている。

医療体制の整備については難病特別対策推進事業の「神経難病患者在宅医療支援事業」において CJD 担当専門医との連絡体制の整備、支援チームの派遣及び確定診断のための剖検の経費について、都道府県に 1/2 補助、独立行政法人国立病院機構、国立高度専門医療研究センター及び国立大学法人に 10/10 を補助している。また、CJD のサーベイランス及び「リスク保有可能者」に対するフォローアップ体制についても、整備をすすめ迅速な健康危機管理体制を図っている。

3. わが国のプリオン病の実態（アップデート）

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，阿江竜介

【背景】1999年4月～2017年9月の期間に本サーベイランス委員会が取得した情報は6266例（重複例を含む）であり、昨年9月から1年間で555例増加した。このうち合計3185例（1年間で268例増加）がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、データベースに登録されている。このデータを解析し、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

【発病者数の年次推移】2000年以降、発病者数は年々増加し、現段階では2011～2014年にピークが観察されている（最多は2013年の271例、次いで2014年の259例）。

【罹患率】2015年（直近）における年齢階級別の罹患率（人口100万人対年間）はそれぞれ40-49歳：0.2、50-59歳：1.0、60-69歳：3.1、70-79歳：5.9、80歳以上：4.2（全体で100万人対年間1.6人）と、年齢とともに高くなる傾向が見られた。2000年以降の罹患率の推移は、40-49歳および50-59歳の年齢層ではおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層（60-69歳、70-79歳、80歳以上）では増加する傾向が見られた。

【性差】全体のうち男が1385例（43%）、女が1800例（57%）であった。80歳以上を除きすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男よりも多い傾向が認められた。【病態別】孤発性CJD（sCJD）2444例（77%）、変異型CJD 1例、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）91例（3%）、家族性CJD（fCJD）499例（16%）、GSS 130例（4%）、FFI 4例、遺伝性プリオン病（挿入変異例）2例、分類未定で情報収集中のCJD 14例であった。

【発病年齢】病態別の平均発病年齢（標準偏差）は、sCJD 69.6（9.8）歳、dCJD 57.7（16.2）歳、fCJD 72.2（11.2）歳、GSS 55.2（10.3）歳であった。

【死亡者の特徴】追跡調査を含めて現段階で2678人の死亡が確認されている。発病から死亡までの平均期間（標準偏差）はsCJDが16.8（15.9）月と最も短く、次いでdCJD 23.1（28.6）月、fCJD 24.6（25.2）月であった。GSSは69.2（49.5）月と最も長かった。【診断分類】WHO分類に基づく診断の確実度は病態別にsCJD（確実例：11%、ほぼ確実例：75%、疑い例：14%）、dCJD（45%、38%、16%）、fCJD（13%、85%、2%）、GSS（12%、88%、2%）であり、すべての病態で確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めた。

【剖検】剖検実施率は全体で14%（死亡者2678人のうち385人）であった。dCJDやfCJDはsCJDと比較して剖検率がやや高い傾向が観察された。

【dCJDの実態】昨年から3例増加し、現段階では91例がdCJDとして登録されているが、事後調査やその他の類縁疾患調査において硬膜移植歴を有することがわかった者を含めると、全体で154例のdCJDが把握されている。硬膜移植を受ける原因となった病態は脳腫瘍69例（45%）と大半を占め、次いで脳出血25例（16%）、Jannetta手術（顔面痙攣・三叉神経痛）26例（17%）であった。dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、移植からCJD発症までの平均期間は現段階で164ヶ月（標準偏差81ヶ月）と長期化する傾向が観察された。この他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、現在、サーベイランス委員会で情報を収集中である。

4. わが国のサーベイランスの課題とその対策

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

塚本 忠

【背景】わが国では1999年から全国で発症するプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、主治医にサーベイランス調査票を送付したにもかかわらず、記載した調査票が事務局に返送されてこない未回収ケースが多数存在する。また、プリオン病「確実」と診断するのに必要な剖検・病理的探索が行われている例はきわめて少数である。

【材料・方法】調査票の回収率の統計については、事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに2011年からの数字を計算した。剖検率については、毎年2回開催されるサーベイランス委員会の検討結果（診断結果）により算定した。

【結果】2011年から2015年の未回収数は10個のブロックで0件から83件まで差があった。この中で常に未回収数が多い2つのブロックは昨年までと同じであったが、そのうち1ブロック（近畿）の未回収数は大幅に減少した。2017年9月時点での10ブロック合計の（すなわち全国での）未回収数は、2011年51件（2017/1/1に比べて17件減）、2012年44件（同10件減）、2013年50件（同17件減）、2014年68件（同19件減）、2015年67件（同25件減）、2016年149件である。2011年から2016年の未回収件数の総計は429件（2011年～2015年の未回収件数は2017年1月から9月で88件減少）であった。剖検率は14%に留まる。特に孤発型CJDでは13%である。

【考察】事実として未回収例が非常に多く、種々の努力にも拘わらず十分には改善されていないことが明確になった。理由としては、本調査研究は主治医にとって義務ではなく任意であることが上げられる。対策として、事務局や担当委員・専門医からリマインドすることによりある程度の改善はあるが、不十分である。最も効果的なのは義務化することであるが、これまでの国との協議では現実的ではない。従って、まずできることとしては調査体制の強化であり、調査人員の増加、調査方法の改善が含まれる。前者として昨年度より近畿・関東地区の（準）サーベイランス委員が増員された。また、今年度からは調査票の統合と電子化（主治医の労力軽減）、自然歴調査の同時開始（連絡中断の減少）がなされ未回収例の減少に貢献することが期待されている。この件は研究班・委員会内にて継続的に検討と対策を進めたい。剖検率向上については剖検促進パンフレットの改訂と新たに家族向けのチラシを作成した。併せて粘り強い啓発活動が必要である。

5. サーベイランスとJACOPによるプリオン病の患者登録・自然歴調査

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、2013年にプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム JACOP (Japan Consortium of Prion Disease) を立ち上げて、様々な努力を続けてきたが、昨年度末での自然歴調査研究への登録は65例に止まっていた。昨年度、約1年を掛けてサーベイランス調査と自然歴調査を一体化して行うように準備を進め、調査票も電子化しやすいようにEXCEL形式とし、調査者の負担を軽減するために一種類に共通化した。その結果、今年度2017年4月からの自然歴研究の登録症例数は順調に増加し、11月末で220例に達した。サーベイランス調査による新規症例あるいは人口動態調査による死亡者数が毎年250名前後であることを考慮すると、非常に良い成績であると思われる。新しい形式の調査票については、電子メールでの事務局との連絡もほぼ問題なくできている。主治医への連絡は、従来、郵便や電話であったが、新システムでは電子メールの使用が可能となった。また、調査票の不具合や改良要望には随時対応して多くの改良が行われ、電子化のメリットの一つと考えられる。さらに、サーベイランスの課題すなわち、未回収例の存在、診断精度（剖検率）の低迷等に対しても、自然歴調査が増えてくれば、死亡までの期間に亘ってフォローアップすることになり、良い効果があるものと期待される。

ただ、予想されたことであるが課題も存在する。まずは、220例中36例で調査中断が余儀なくされた。殆どは療養型病院・施設への転院をきっかけとしているが、中には家族の希望で施設に診断名を知られたくないという理由もあった。現在、CRCが1名で全ての電話調査を行っているが、登録症例数が多くなるにつれ、負担が大きくなり、増員が必要となっている。また、地域差があり、まだ1例も登録の無い県も存在しており、引き続き周知・啓発が必要である。関連して、複数回に亘って調査に協力していただく担当医に対して何らかの対応ができないか検討中である。

6. プリオン病のインシデントと感染予防対策

東京大学医学部附属病院脳神経外科

高柳 俊作

目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。また、感染予防対策、異常プリオン蛋白対応消毒方法の確立、リスク保有可能性者の発症予防法の開発も目指している。

方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

結果

1) 新規インシデント事例

平成 28~29 年は新規インシデント事案が 2 件あり、2016 年 12 月現在、2 件の現地調査が終了している。継続してフォローアップ支援の対応中である。

2) 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 4 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。

3) 検討事項

脊椎手術後に、プリオン病と診断された症例に対する、フォローアップに関する問い合わせが、委員会に 2 件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008 年のプリオン病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事案ではないと判断した。

D. 考察

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

7. FK506 の抗ヒトプリオン効果

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

感染分子解析学分野

西田 教行

これまで孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) をはじめとするヒトプリオン病の治療薬探索は、異常型プリオンの産生を阻害するものを中心に行われてきた。しかし感染細胞や動物モデルで治療効果を示しても、CJD 患者の生存期間や症状を改善させるものは報告されていない。多くの動物実験ではプリオン感染直後から治療薬を投与して評価をしているが、それは発症する 100 日以上前から治療することを意味し、発症予防効果があったとしても異常プリオンの蓄積がピークに至っている発症後から治療開始しても効果は得られにくい。また、実験で用いられているマウスに順化させたマウスプリオン株はヒトプリオンとは特性が異なり、マウスプリオン株感染モデルに対して治療効果を示す薬剤でも、ヒトプリオン感染モデルには効果がない場合があると報告されている [Giles et al., 2015]。今のところ sCJD に対する発症前診断法は確立されておらず、したがって、sCJD に対する薬効評価にはヒトプリオン感染マウスを使用して、その発症後から薬剤の投与を開始し、効果が得られることが望ましい。

以前、我々は免疫抑制剤 FK506 (Tacrolimus) を Fukuoka-1 株感染マウスの感染 20 日後から投与することでミクログリアの活性化を抑制し、マウスの生存期間を延長することを報告した [Nakagaki et al., 2013]。本研究ではヒト化プリオンタンパクノックインマウス (KiChM マウス、北本先生より分与) に sCJD 患者由来の脳乳剤を接種し、マウスの発症直前 (感染 110 日後) および発症後 (感染 140 日後) から FK506 を投与した。感染 110 日後から治療を開始した群は対照群と比較して生存期間が約 35 日間延長した ($p < 0.01$)。感染 140 日後から治療を開始した群では、生存期間が 12 日間延長した ($p < 0.05$)。病理変化を解析したところ、皮質と視床においてミクログリアの増生が抑制されていた。またアストロサイトも皮質、海馬、線条体において抑制されていた。一方で PrP^{Sc} の蓄積量に有意な差は認められなかった。

以上より FK506 が sCJD 患者の発症前投与でも発症後投与でも治療効果が期待できることが分かった。FK506 は臨床使用されている免疫抑制剤であり、経口投与可能であり、リポジショニングを目指した臨床研究の可能性について議論していただきたい。

8. 鹿の慢性消耗病 (CWD) の拡大とその対策

(国研) 農研機構動物衛生研究部門

岩丸祥史

鹿慢性消耗病 (CWD) は、シカ科の動物が罹患する伝達性海綿状脳症 (TSE) であり、これまで米国、カナダ、韓国、ノルウェーで発生が確認されている。CWD は 1967 年頃から、米国のコロラド州とワイオミング州の野生動物研究施設においてミュールジカとオグロジカの原因不明の病気として観察されていたが、1978 年に TSE のひとつであることが明らかにされた。CWD の発生は 1995 年までコロラド州北部とワイオミング州南部に限定されていたが、1996 年にカナダのサスカチュワン州のアメリカアカシカ農場で CWD が報告された。北米では CWD 発生地域が拡大し続けており、2017 年までに CWD が米国 26 州、カナダ 2 州で CWD が報告されている。韓国では、2001 年にカナダからのシカの輸入に伴い CWD が侵入した。以降 2004 年、2005 年、2010 年、2016 年と、韓国 6 道の養鹿場での CWD の発生が断続的に続いている。ノルウェーでは、2016 年に欧州初となる CWD の発生が野生のトナカイで報告された。その後ヘラジカにおいても CWD が見付き、2018 年 1 月現在 16 例が摘発されている。ノルウェーでは、CWD が侵入したのか、孤発性に発生したのか現在のところ不明である。日本では「伝達性海綿状脳症 (TSE) 検査対応マニュアル」に基づき、2003 年 6 月から CWD はサーベイランスの対象とされているが、これまでのところ発生は確認されていない。

CWD の病原体である CWD プリオンは、感染シカの筋肉、袋角、血液、唾液、糞に分布するため、容易に環境中に排出される。そのため、動物同士の接触による直接的な伝達あるいは環境汚染による間接的な伝達が起こり、CWD が広がっていくと推測されている。プリオンは熱や消毒薬、紫外線に非常に耐性であり、土壌と結合することで更に安定化することが知られている。袋角・糞・尿に含まれる CWD プリオン量は少量であっても、排出が継続されることで、感染を引き起こすのに十分量の CWD プリオンが土壌に蓄積する可能性がある。また CWD 感染ジカ死骸により、大量の CWD プリオンが環境に排出され、土壌や水系の汚染拡大も考えられている。

9. ヤコブ病サポートネットワークの活動について (1)

ヤコブ病サポートネットワーク

共同代表 袖野 直悦

1. 設立の趣旨、目的

私たちは、薬害ヤコブ病訴訟を担当した弁護士、原告、そして被害者を支援している研究者や医療従事者、そして労働者、市民で構成されています。ヤコブ病については、かつて専門的な相談窓口がなく、診療経験のある医療機関も少なかったことから、ヤコブ病患者家族は、医療、看護、介護に多くの困難な問題を経験してきました。こうした経験をふまえ、私たちは、薬害ヤコブ病患者、家族の医療、福祉問題の解決、生活支援、遺族の精神的サポート、硬膜移植経験者からの相談への対応等の活動を行うとともに、なぜこのような被害が起きたのかを究明し、その上に立って、薬害の再発防止、根絶のために必要な事業を行うこととしました。私たちは、いわゆる孤発例等のヤコブ病の場合も、ご相談があれば可能な限り対応していきたいと考えています。そして、他の薬害被害者団体や難病団体とも連携し、薬害、難病問題の解明、解決のため、力を尽くします。

2. 生活支援相談事業

本部：東京、事務局：城北法律事務所（豊島区西池袋）

相談員：8名 電話・Eメール・ホームページ掲示板および面接による相談、患者家族および遺族等を病院・自宅等に訪問など、相談件数は年間60件程度です。近年は相談員の高齢化等に伴い、人員の確保が課題となっています。主な相談内容は、ヤコブ病の診断、治療法、気管切開や人工呼吸器、栄養補給方法、感染、差額ベッド代について

- ・ 入院している病院から転院を迫られている、受け入れてくれる病院がない
- ・ ヤコブ病患者が利用できる社会制度について
- ・ 硬膜移植
- ・ 脳外科手術例があり、発症不安
- ・ 剖検のできる病院を紹介してほしい

会報『ヤコブ・ネット NEWS』、かわら版『心はひとつ』も各々年2回程度発行しています。

3. 研修事業

年2回程度、相談員が集まり、相談事例の報告・検討および生活支援相談事業に関する検討、小規模相談会開催に関する検討等を行っています。

4. 相談会事業

年3回程度、東京及び薬害根絶フォーラム開催地等において、ヤコブ病患者家族・遺族がそれぞれの経験を語り、思いを共有する機会を持っています。

勤務状況や高齢のため遠方への参加が難しい方々のため、日本各地において小規模相談会を開催しています。また、昨年より孤発の患者家族の方を対象とした相談会を開催し、本年1月に第2回の相談会を行いました。

9. 全国プリオン病患者・家族会の立ち上げ（2）

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

あらゆる疾病について、その治療法の研究開発には当事者である患者さんあるいはその家族の皆さんの参加が必要である。とくに稀少疾患の多い神経難病では研究者、医師、患者、家族などが協力することが必須であり、昨年度、全世界に向けて発信された PRION 2016 Tokyo 宣言にも明記されている。プリオン病に関しては、特に硬膜移植後 CJD を扱うヤコブ病サポートネットワークがすでに存在し活躍している。数年前からご相談してきた結果、全ての種類のプリオン病を対象とする患者・家族会活動については、別に会を立ち上げて、ヤコブ病サポートネットワークからは可能な範囲でご支援いただくのがよいと判断されるに至った。

幸い、日本難病・疾病団体協議会 のサポートも得て、全国プリオン病患者・家族会（仮称）を立ち上げる運びとなった。厚生労働省、ヤコブ病サポートネットワーク、プリオン病サーベイランス委員、全国プリオン病担当専門医を始めとする関係者の皆様には、引き続きのご支援をお願いしたい。

プリオン病の剖検マニュアル

第2版

2012年3月 第1版 「プリオン病の安全な剖検と病理検査のために」
2017年6月 第2版 「プリオン病の剖検マニュアル」

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査推進委員会

序 文

プリオン病は、大変まれですが私たちの誰もが発病する可能性のある病気で、一旦発症すれば進行性に増悪して、平均1年半程度で必ず死に至る難病中の難病です。さらに遺伝性のものがあり、ヒトと動物に共通の感染症でもあります。3つのノーベル賞を含む多くの研究がなされていますが、その発症のメカニズムはまだ十分には解明されておらず治療法も全くありません。約20年前には、牛のプリオン病からヒトに感染した変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に多くの人々は恐れ慌てふためきましたが、今やほとんど忘れ去られようとしています。しかし、鹿のプリオン病は着実に増加しており、アルツハイマー病やパーキンソン病の原因蛋白質もプリオンと同様であるとの報告も出てきています。

プリオン病の克服はまさに人類の課題であり、全世界の人々が協力し合って初めて達成されると思われます。それには、まず私たち医療や医学に関わるものが、この病気を正しく理解し偏見を廃して診療や研究に努力することだと思います。そしてまわりの市民の方々にもそれを伝えて、理解と支援を広めていく必要があります。

プリオン病の研究を進めるには、亡くなった患者さんの剖検や病理検査が是非必要です。そして、それはガイドラインに従えば安全に行うことができます。この小冊子の第一版は、2011年4月に第100回日本病理学会総会のシンポジウムと展示で述べられたことを中心にまとめたものですが、この度、この間の研究の進歩を取り入れるなど内容を充実させ、さらに分かり易く書き直しました。プリオン病ならびにその剖検や病理検査の重要性や実際についてご参考にしていただければ幸いです。

2017年6月

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 研究代表者
日本神経病理学会プリオン病の剖検・病理検査推進委員会 委員長

国立精神・神経医療研究センター 理事長 水澤 英 洋

目 次

プリオン病とは	3
孤発性CJDの診断基準	4
プリオン病の剖検の重要性	5
プリオン病の感染性はどのように考えればよいか	7
プリオン病症例の剖検を安全に行うためのポイント	8
プリオン病（疑い例を含む）の剖検，剖検後の組織診断などの依頼に関して	13
プリオン病に関わる参考情報	16
参考文献	20

プリオン病とは

- 正常プリオン蛋白質が，“感染性”を有する異常プリオン蛋白質に変化し主に中枢神経系に蓄積するなどして神経系を障害する疾患で，現在根本的な治療法はありません。
- 死後の剖検（病理解剖）による組織診断が，唯一確定診断につながります。したがって病態解明や公衆衛生学的見地からも剖検による確定診断とヒト死後脳の研究が非常に重要です。
- ヒトのプリオン病は，以下のように分類されています。
 - 特発性 [原因となるプリオンの由来が不明]
 - 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic CJD)
 - 獲得性 [原因となるプリオンの由来が判明している]
 - クールー
 - 医原性CJD (特に硬膜移植後CJD)
 - 変異型CJD (variant CJD)
 - 遺伝性 [原因はプリオン蛋白質遺伝子の変異]
 - 遺伝性CJD
 - ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)
 - 致死性家族性不眠症 (FFI)
 - その他
- クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が代表的疾患です。
- 有病率は約1 / 100 万人で世界的にみても地域差はありません。
- 発症年齢は平均63.0±10.4歳 (25～85) ですが，若年発症や高齢発症の症例もあることに注意が必要です。
- 典型的には，認知症，ミオクローヌス，小脳失調，錐体路・錐体外路症状，無動無言などを認めますが，数週間の期間で，急速に認知症が進行し，多くは数ヶ月で寝たきり，無動無言状態になります。まれに非典型的な症状を呈する例があるので注意が必要です。

孤発性CJDの診断基準

以下のWHOの診断基準が、国の難病対策でも採用されており、医療費の公費負担のための基準に使用されています。確実例でなくても、難病の指定を受けることはできます。一方、確実に診断をするためには、脳組織を用いた検討をおこなわなければならないという点が重要です。

- **確実例 (definite)**

脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査で異常プリオン蛋白質が検出されたもの。

- **ほぼ確実例 (probable)**

病理所見がない症例で、進行性認知症を呈し脳波に周期性同期性放電（17ページ）を認める。さらにミオクローヌス、錐体路／錐体外路徴候、小脳症状（ふらつき歩行を含む）／視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を満たす。あるいは「疑い例」に該当する例で髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満の症例。

- **疑い例 (possible)**

ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めない。

注：診断基準にはありませんが、臨床的には頭部MRI拡散強調画像により得られる所見は、診断の重要な手がかりとなっています（17ページ）。また、脳脊髄液中の異常プリオン蛋白を検出するRT-QUIC法も有用な診断ツールとなっています。

プリオン病の剖検の重要性

プリオン病の確定診断には、脳組織を用いた以下のどちらかの検索が必須です。

- 脳組織においてプリオン病に特徴的な病理所見を証明する。
- 脳組織を用いてウェスタンブロット法や免疫組織学的検査で異常プリオン蛋白質を検出する。

剖検は最終確定診断だけでなく、以下のような目的があります。

- 公衆衛生上の観点：（例）生前にプリオン病が疑われず、剖検ではじめて診断される症例も少なくありません。正確な罹患率、感染予防の点からも重要です。また、本邦初の変異型CJDは、生前は英国の専門家からも孤発性CJDと診断されていました。剖検により初めて変異型CJDと確定診断され、長期経過した変異型CJDは孤発性CJDと同様の検査所見を呈しうることが世界で初めて明らかにされました。BSEとの関連からも見逃されてはいけない事例です。
- 医療補償の観点：（例）硬膜移植後CJDの確定診断には剖検が必須です。また剖検による確定診断がなければ、国からの補償費用確定にも影響し、患者家族へ重大な不利益を生じることになります。このため、御家族や弁護士から、剖検が依頼されることもあります。
- 予防医学上の観点：（例）CJDを発症した患者さんが、発症前に何らかの手術を受けていることもあります。特に手術期日が感染リスク期間内の場合には、使用された手術器具をプリオン病対応の消毒滅菌法で処理せずに再び用いて、他の症例に脳外科手術が行われている場合は、その手術器具を用いて後に治療をうけた患者さんをリスク保有可能性者として長期間フォローすることも必要で、そういった体制も構築されています。

剖検率が低いことが我が国を含めて世界的な問題です。

- 感染性疾患であるプリオン病に対して、医療サイドが拒否的になってしまうことがあります。入院拒否もみられ、特に、日本のプリオン病の剖検率は平均15%以下と、他の先進国に比し極めて低く、わが国のプリオン病の診断精度は低いという批判を受けています。
- 剖検が原則として義務化されている国もあります。

- 本邦では病理解剖は義務化されていません。しかし、病理解剖を施行すると、厚生労働省、各都道府県からのプリオン病剖検に対する手厚い補助金支給制度があります（16ページ）。そのことから、国としてもプリオン病の剖検は重要であると位置づけていることがわかります。

プリオン病の感染性はどのように考えればよいか

プリオン病の“感染性”はやや特殊ですが、牛のプリオン病の原因であるBSEプリオンで汚染された食品などから感染した変異型CJDの発生を受けて、厚生労働省でもプリオン病を第5類感染症に分類しました。したがって、診断をした医師は7日以内に保健所長を経由して都道府県知事への届出義務があります。

幸い牛のプリオン病もヒトの変異型CJDも発生はほぼゼロとなり、現在、ヒトに経口感染するプリオンを有するプリオン病は殆どありません。前述の脳外科手術で滅菌が不十分な場合のように、感染力のある組織を脳内に移植するようなことが無ければ感染しないと考えられています。この現象を感染 (infection) でなく伝達 (transmission) と呼ぶべきとの考えもあり実際、プリオン病は従来、伝達性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathy: TSE)と呼ばれています。一方、プリオンは感染性蛋白粒子という造語であり、感染という概念を含んでいません。したがって、単に感染とか伝達といった言葉のみで議論するのではなく、プリオン病の感染とは蛋白質による疾患の伝達であるという実態を理解することが大切です。

特に感染性が高いハイリスク臓器として、脳、脊髄、脊髄神経根、視神経・網膜など中枢神経系組織があげられます。しかし、通常の医療や看護、ケア、介護の場面で感染したとする報告や、生検、剖検を通して感染した報告はありません。したがって、プリオン病診療ガイドラインにしたがえば、安全に剖検を施行することが十分可能です。また、医療関係者における、プリオン病の発症に関する研究でも、特定の診療科の医師に多いといったことはなく、また医療関係者自体に多いといったこともありません。

しかし、このガイドラインでは、念には念を入れるやり方で、非常に安全度を高めた方式を記載しました。

プリオン病症例の剖検を安全に行うためのポイント

剖検前の準備 術者に関すること

- 最低2名で剖検にあたり、1名は記録や汚染部位のチェックを行います。
- 頭から被る保護服（皮膚を露出しないことが重要。写真では術衣の下の白い防護服で、ひろく化学薬品や感染防護に使用されるタイベックソフトウェアⅢ型キットなどを使用します）。
- まずラテックス手袋とN95マスクを着用します。続いて感染防護衣を着用し、さらにニトリルグローブを付けた後で、防水エプロンを着用します。
- 顔面防護のためフェイスガードを装着したら、長靴にシューズカバーを着用します。術者はさらに軍手を着用します。
- 補助者は軍手の代わりにさらにニトリルグローブを付け、剖検中に術者と接触などがあったときは、新しいニトリルグローブと交換します。
- 剖検終了後、すべての物品は感染性廃棄物として焼却処分をします。
- 外科用ゴム手袋の上に軍手をつけています。写真では下の手袋が見えるように途中まで装着しています。



剖検室と剖検台の準備

- まず術者の動線に沿って、床に撥水シートを敷きます（下図左上から順に）。
- 剖検台には撥水シート、吸水シートを巻いた枕、脳外科用ドレープ、吸水シートの順に敷いていきます。脳外科用のドレープはなくても、防水シートと吸水シート（紙おむつなどで可能）で、解剖台の頭部に対応する部位を覆うことが重要です。こういった準備で床などが汚染することを十分に避けられます。
- 全身剖検の場合は、体幹の下も、頭部と同様に撥水シート、吸水シートでしっかりと敷き詰めます。こういった対応で、解剖台を汚染することはありません。



解剖台を頭側からみたところ。

- 遺体の頭部を覆う準備をします（下図）。これは、頭蓋骨を切断するときに、骨片や脳脊髄液などが飛散しないようにするためです。大きめのビニールで直接頭部を覆う方法でもかまいませんが、架台などで袋をつるすようにしてもかまいません。

左は四隅に棒を立てビニール袋を、右は架台にビニール袋を貼ったもの。



- いつでも使用できるように、3%次亜塩素酸ナトリウム溶液を染みこませたガーゼやペーパータオルを用意し、床や台などを汚染した際の消毒として使用します。
- 手鋸、電動解剖鋸など、解剖器具はプリオン専用とします。メスなどの用具は使い捨てとします。
- 大量のゴミが出るので、感染性廃棄物用のゴミ箱を刃物用、非鋭利用と準備します。凍結試料を作成するために、ドライアイスを使用した場合も、そのドライアイスはゴミ箱へ入れません（廃水に流してはいけません）。
- 剖検終了後に再利用の器具消毒するための、専用鍋など準備します。

剖検室と剖検台の準備

- 乾式で行うようにします。すなわち血液・体液は紙おむつなどに確実に吸着させ、解剖台や床にこぼさないようにして、焼却します。
- 開頭におけるポイント
 - 頭部皮膚の切開の際に、血液が流れるようであれば、少し切開するごとに、紙おむつで血液を吸収しながら行います。頭蓋骨の切断は、一気に深く切り込まないようにします。脳にまで鋸の歯がはいると、脳脊髄液が飛散します。

- 硬膜を切開する際に、髄液をペーパータオルや紙おむつで、少し切断することに完全に吸収するようにします。
- 全身剖検時のポイント
 - プリオン病において、一般臓器の剖検はできないとされる場合もありますが、中枢神経系と比較すれば、むしろ安全にできると考えられます。
 - 一般臓器を先に行うことを原則とします。
 - 中枢神経系と同様に、乾式で行いますが、組織は一部のみを採取して、残りの臓器はそのままにして閉腹をします。
 - 胸腹部を正中に切開することは、通常の剖検と同様です。鎖骨下を左右に切る場合は、範囲を広くすると、左右に体液が流れ安くなります。
 - 切開を少し加えては、血液や体液を紙おむつに吸収させます。
 - 臓器をすべて切除するのではなく、肉眼所見を確認したら、必要な範囲の組織を、胸腔や腹腔内で採取するようにします。残りの臓器はそのままとします。心臓に関しても、心室壁に貫壁性にメスをいれずに、壁を採取すると、心臓内からの出血を回避できます。
 - 腸管も腹腔内で必要部位だけを採取し、腹腔外へ出す場合は、紙おむつを体幹の両脇へおいて、その上に広げるようにします。
- 臓器摘出後は、体液の浸出防止のため、高分子吸収剤（ゲル化剤、たとえばサンフレッシュ ST500D, HOGY PPY-01）を頭蓋内に散布し体液を凝固させます。

摘出した臓器の処置

- ウェスタンブロット用に小さな脳組織（各1 g 程度）を前頭葉と小脳から採取し、tube や Ziplocに入れ可能であれば-80℃（困難であれば-20℃）で凍結します（可能であれば、上記以外の多数の部位からの保存を行います）。
- 一般臓器も、可能な範囲で凍結組織を作成します。ドライアイスや液体窒素で凍結する場合、中枢神経系組織の混入を防ぐため、中枢神経系組織の凍結に使用したドライアイスや液体窒素を、一般臓器凍結に使用してはいけません。必ず新しいものに交換してください。
- 脳は型どおりホルマリンにいれます（ただし、ホルマリンではプリオン蛋白は不活化されません）。一般臓器も同様にホルマリンで固定します。

剖検後の処置

- 焼却可能なものはすべて焼却処分とします。剖検に使用する際のメス、鑷子は使い捨てのものとしてください。臓器を切るための俎板は、市販のプラスチックのものを使用して、使い捨てにすると便利です。
- 焼却できないものは、3% SDS 溶液で100度3～5 分煮沸後（+オートクレーブ処理）を行い、感染ごみとして廃棄します（原則として、金属の剖検器具以外は、その都度感染性廃棄物として処分します）。
- 剖検台などは、1 N 水酸化ナトリウム溶液または3～5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し（5回）清拭し、その後水洗いします。
- 剖検後、ご遺体の頭部を3%次亜塩素酸で消毒します（全身剖検の場合は、全身を消毒）。頭部には、シャワーキャップを二重に下被せたあと、ニット帽をかぶせます。
- エンジェルケアを行う看護師らも、エプロン、手袋、帽子、マスク（ゴーグル付き）を使用します。



- ご遺体を透明の内袋にいれ、さらに外袋にいれます（下図）。内袋はその後、開けないようにしていただきます。ご遺体は棺にいれたあとは、自宅などで通夜のために外にださないようにします。また、ご家族の方にも、直接頭部には触れないように説明します。



プリオン病（疑い例を含む）の剖検、 剖検後の組織診断などの依頼に関して

1. 本ガイドラインによっても、プリオン病の剖検が困難な場合、あるいはプリオン病症例の剖検自体は施行できても、その後の臓器の処置などが困難な場合は、プリオン病の剖検自体を依頼することや、プリオン病の標本作製を受け入れている施設に、標本作製、診断依頼を行うことが可能です。
2. 病理標本作成・診断と分子生物学的検査のどちらも可能な施設。凍結脳からのウェスタンブロット解析、遺伝子解析は極めて重要ですが、対応できる施設は限られております。また、3, 4にある施設で剖検を施行した場合でも、凍結試料は適切に採取され、以下の施設のどちらかへ送付され検討が行われます。

東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センタープリオン病コアセンター病態神経学分野 北本哲之

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2番-1号

Tel: 022-717-8147, Fax: 022-717-8148

E-mail: kitamoto@med.tohoku.ac.jp

九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野 岩城 徹

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

Tel: 092-642-5536, (医局: 092-642-5537), Fax: 092-642-5540

E-mail: iwaki@np.med.kyushu-u.ac.jp

3. 病理標本作成と診断、剖検が可能な施設。ご遺体をお迎えにあがり、剖検終了後にご遺体をご希望の場所までお送りする施設。あるいは、担当医がご依頼の施設まで剖検に出張することも行っている施設（費用はいただいております）。

財団法人脳血管研究所美原記念病院 美原 樹, 高尾昌樹

〒372-0006 群馬県伊勢崎市太田町366

Tel: 0270-24-3355

E-mail: mmh-kenkyu@mihara-ibbv.jp

<http://www.mihara-ibbv.jp/hp/>

4. 病理標本作成と診断が可能な施設（持ち込み剖検から可能な場合もあるので、お近くの施設へ直接ご相談ください）

新潟大学脳研究所 病理学分野
柿田明美
〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757
Tel: 025-227-0636
<http://www.bri.niigata-u.ac.jp/path/>

愛知医科大学 加齢医科学研究所
吉田眞理
〒480-1195 愛知県長久手市岩作字雁又1-1
Tel: 0561-62-3311(12080), Fax: 0561-63-3531
<http://www.aichi-med-u.ac.jp/institute/outline/ak.html>

東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク
村山繁雄
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
Tel: 03-3964-3241
E-mail: mci@tmig.or.jp
<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
齊藤祐子
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
Tel: 042-341-2711(ext.7285), Fax: 042-346-1848
Email: BrainBank@ncnp.go.jp
<http://www.ncnp.go.jp/hospital/index.html>

国立感染症研究所 感染病理部
高橋秀宗
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
Tel: 03-5285-1111 (2626), Fax: 03-5285-1189
E-mail: htakahas@nih.go.jp

5. プリオン病の剖検自体が施設として可能である、あるいははじめて剖検をされるなどで、手順などの確認や技術的支援が必要な場合は、下記にご連絡をいただければ、出張による支援も含めて対応させていただきます。その際には、特に交通費などは発生しません。また近隣で剖検などが可能な施設のご案内なども含めて対応をさせていただきます。どうぞ、お気軽にご連絡ください。剖検施行後、はじめてプリオン病が判明した場合も、ご連絡ください。

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科 高尾昌樹

E-mail: msktakao@saitama-med.ac.jp

TEL: 042-984-4359

6. プリオン病の剖検に関しては、補助金が支給されています。剖検を施行された施設が、国立か私立かなどによりシステムが異なりますので、詳しいことは厚生労働省ホームページ「CJDの剖検に関する補助金の申請について」(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/cjd/index.html)あるいは、厚生労働省「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」(E-mail: prion-ncnp@ncnp.go.jp)へお問い合わせください。
7. 各施設へのご相談は、主治医から直接ご連絡くださいますようお願いいたします。

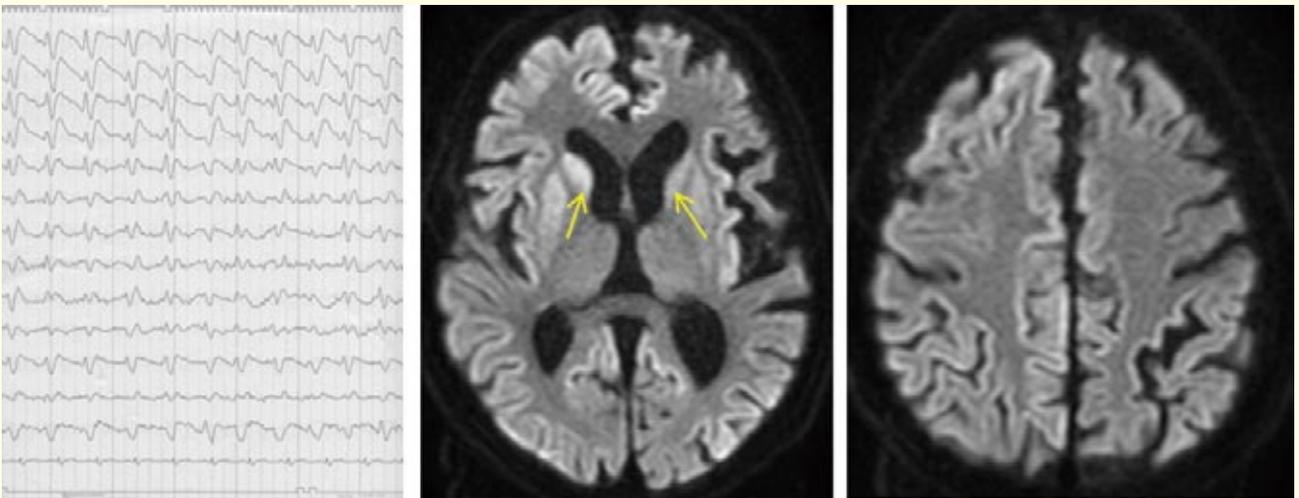
プリオン病に関わる参考情報

1. 最も多い病型は孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病です。



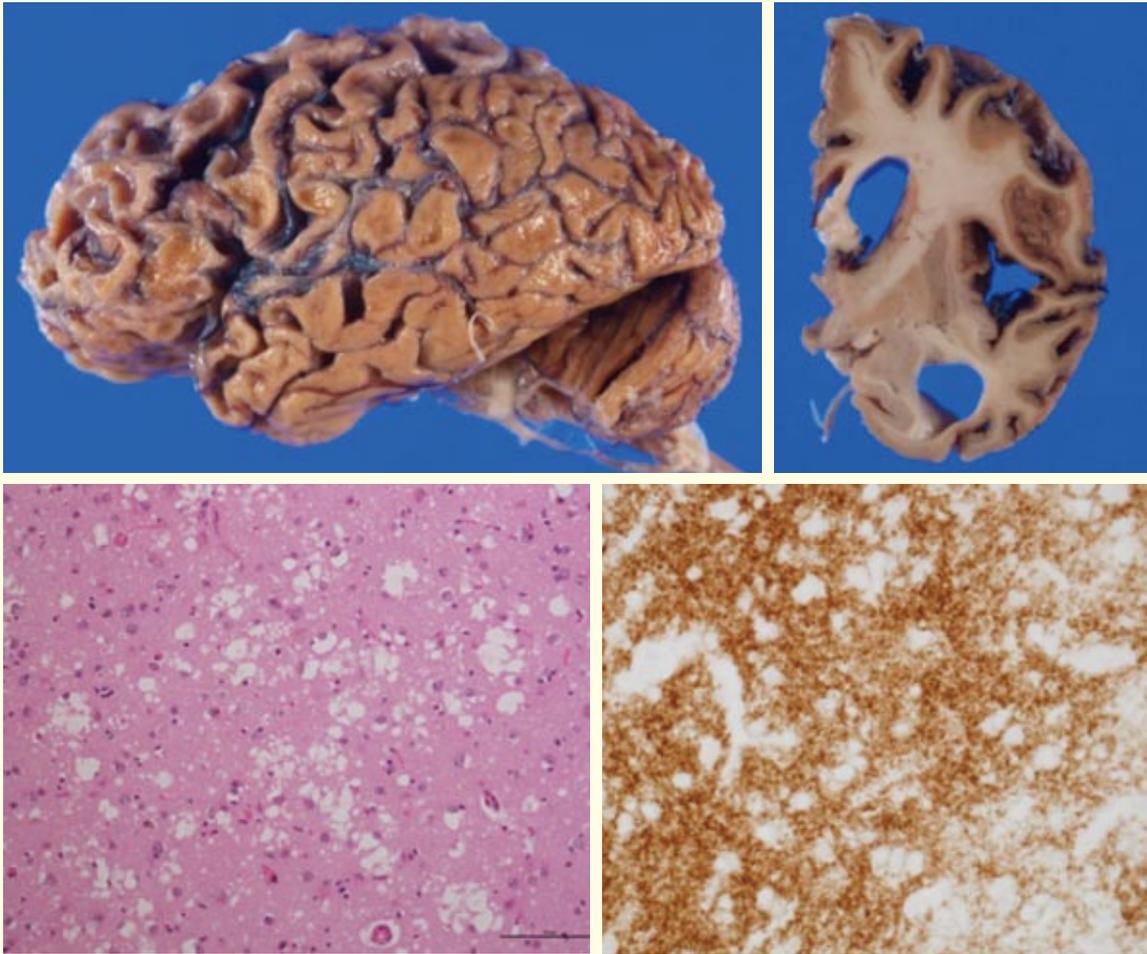
1999年4月から2016年9月までに、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会にて調査された5711例の内、プリオン病と判定された2917例の内訳
変異型CJD（ウシ海綿状脳症と関連したプリオン病）は、本邦では1例しか報告されていません。

2. 特徴的な脳波と頭部MRI所見



CJD患者の典型的脳波です(周期性同期性放電；PSD)。ほぼ規則的な三相性の棘徐波複合と、その間の抑制が特徴的です。頭部MRI拡散強調画像を用いると明瞭な高信号域を大脳皮質，基底核（↑）に認めることが多く，診断の補助的検査として用いられています。

3. クロイツフェルト・ヤコブ病の神経病理所見



著しい大脳の萎縮により，脳溝が開大していることがあきらかです．特に前頭葉や側頭葉において顕著です（左上）．前額断の断面を見ると，大脳皮質の色調が褐色を呈し，その幅も狭くなっていることがわかります．また，側脳室の開大もみられます（右上）．大脳皮質のHE染色では，基質に小さい小孔が多数みられ，一部は融合している部分もあります．いわゆる海綿状変化の所見です（左下）．抗プリオン蛋白抗体による免疫染色で大脳皮質を染色すると，異常プリオン蛋白の沈着が明らかとなります．ここにはシナプス型というパターンを示しています（右下）．

4. クロイツフェルト・ヤコブ病の病型分類

プリオン蛋白 コドン 129 多型+不溶性プリオン蛋白の
ウェスタンブロットによるタイプとの組み合わせによる分類

コドン129多型	MM 1/MV 1	MM 2T/MM 2C	MV 2	VV 1	VV 2
病型	典型的CJD	皮質型, 視床型	失調・認知症	認知症	失調・認知症
進行速度	亜急性	緩徐	緩徐	緩徐	亜急性
ミオクローヌス	+	-	+	-	+
脳波PSD	+	-	+/-	-	+/-
髄液14-3-3	+	+	-	+	+
神経病理	小空胞, シナプス型	大空胞, シナプス型・ 空胞周囲型	シナプス型・ ブラーク型	中空胞, シナプス型	小空胞, シナプス型・ ブラーク型

MM：メチオニン／メチオニン，MV1：メチオニン／バリン，VV：バリン／バリン．CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．コドン129多型の後ろにつく数字は，ウェスタンブロット法によるタイプ1，2を示す．T視床型．C皮質型．

クロイツフェルト・ヤコブ病の原因である異常プリオン蛋白はプロテアーゼ抵抗性です．剖検（生検）で得られたクロイツフェルト・ヤコブ病の脳組織を，プロテアーゼ（Proteinase K）で処置すると，プリオン蛋白のN末端切断部位により，ウェスタンブロットで2つのタイプの不溶性プリオン蛋白が検出されることがわかっています．それらを，タイプ1，タイプ2と呼びます．

また，プリオン蛋白コドン129番目は，遺伝子多型により，メチオニンとバリンがあることが知られています．この，ウェスタンブロットのタイプと，コドン129の多型を組み合わせることで，クロイツフェルト・ヤコブ病の主な臨床あるいは病理学的な分類が可能となっています．本邦では，コドン129番目がメチオニン／メチオニン（MM）で，ウェスタンブロットがタイプ1である症例が多くみられ，典型的な臨床経過をとることが一般的です．しかし，MM2といった，比較的緩徐な臨床経過をとる症例もみられ，クロイツフェルト・ヤコブ病と診断されていない場合もあり，注意が必要です．

5. プリオンに対する剖検時滅菌法の概要

完全とされる滅菌法*	対象
焼却 (最も完全な方法)	焼却可能な物
90%ギ酸で室温 1 時間処置	脳組織切片作成時
3%SDS 溶液で 100°C3-5 分煮沸 (+オートクレーブ 132°C1 時間でより完全)	解剖器具 (使い捨て可能なメスやプラスチック ツク鑷子は焼却)

ほぼ完全な滅菌法 感染性 0.1%以下*	対象
オートクレーブ 132°C 1 時間	解剖器具
1N-水酸化ナトリウム 2 時間 あるいは 3-5%次亜塩素酸ナトリウム 2 時間	汚染した剖検台など (家庭用の漂白剤は次亜 塩素酸ナトリウムを 5-6%含む)

*実質的にこれらの処理後の感染例はない。剖検以外は参考資料 2, 4 に詳しい。

参 考 文 献

プリオン病全般に関するもの

- 1 プリオン病診療ガイドライン2017. http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf
- 2 プリオン病と遅発性ウイルス感染症. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の調査研究班編. 金原出版. 2010
- 3 厚生労働省研究「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の調査研究班」, 「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」ホームページ <http://prion.umin.jp/>
- 4 プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版). 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編. http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf
- 5 Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010;133:3043-57

プリオン病の剖検に関するもの

- 1 厚生労働省. C J Dの剖検に関する補助金の申請について.
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/cjd/index.html
- 2 日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査ガイドライン2008. *医学検査* 2009: 58, 1029-39
- 3 佐々木健介, 岩城徹. プリオン病の病理解剖と標本作製の留意点. *病理と臨床*2007: 25, 1124-30
- 4 高尾昌樹. 剖検における神経病理診断－神経内科の立場から－. *診断病理* 2016: 33, 267-282
- 5 Ironside JW, Seilhean D, Head MW, Hauw JJ. Investigation of prion disease. In *Neuropathology*, Love S ed. 2001, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp179-205.

日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査推進委員会 プリオン病の剖検マニュアル
担当：埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 高尾昌樹

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策
研究事業（難治性疾患政策研究事業））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

日本神経病理学会プリオン病剖検・病理検査推進委員会

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL : 042-341-2712(ダイヤルイン 3131)

FAX : 042-346-3576

Eメール: prion-ncnp@ncnp.go.jp

[作成担当：埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・

脳卒中内科 高尾昌樹]



クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオン病) と診断をされた患者さんと ご家族の皆様へ

ヒトの脳には、プリオンタンパク質というタンパク質があります。その機能はまだよくわかっていません。しかし、このプリオンタンパク質が、異常型になると脳内に沈着するなどして、様々な脳の機能が障害されます。それをプリオン病と呼びます。プリオン病はウシやヒツジにもみられますが、ヒトのプリオン病にはいくつもの種類があります。その中でもクロイツフェルト・ヤコブ病が最も多いタイプで、一部は遺伝性ですが、多くは孤発性といって遺伝性でなく異常プリオンタンパク質の由来は不明です。

プリオン病の治療法はまだ確立されていません。一旦発症すると、確実に進行してしまう病気です。世界中の研究者により、その克服にむけた研究がされています。

感染性について

プリオン病は、感染する病気であるとの認識から、必要な治療や検査がされなかったり、入院が拒否されたりすることがあります。しかし、インフルエンザのように、咳やくしゃみで感染することはありません。また、HIVのように性行為などでも感染することはありません。通常、医療、介護を受けることができます。

治療について

現在、プリオン病に有効でかつ根本的な治療法はありません。世界各地で、この難病の根本的な治療法の開発にむけて、研究がすすめられています。

症状について

最初は認知症やうつ病のような症状、視覚の異常（ものがゆがんでみえるなど）といった症状ではじまり、比較的早く悪化します。多くは数ヶ月で意志の疎通が困難となり、最終的に寝たきりとなります。病気のタイプや治療方法の選択（食事が自力で、できなくなったときに、鼻の管から栄養を注入する、あるいは呼吸状態が悪くなったときに人工呼吸器を使用する）に

もよりますが、多くは数ヶ月から1年位で亡くなられます。

診断について

典型的な症状を認めた場合、頭部のMRI検査（磁気を利用する頭の画像検査）、脳波検査（脳の電気活動を表面から記録）、脳脊髄液検査（脳の表面を覆っている液の検査）、プリオン遺伝子の検査などを行います。しかし、現在の医学では、プリオン病の確定診断をするためには、脳を採取して顕微鏡で観察したり、病気の原因として沈着している異常なプリオンタンパク質を検出したりする以外にありません。脳の一部を手術で採取し検討することもあります。通常は行われません。したがって、患者さんが亡くなられた後に、病理解剖によって確定診断をすることが大切なのです。

病理解剖を考えられている方へ

最愛のご家族がこの難病と闘っている中で、亡くなられた後の病理解剖を考えていただくことは、大変つらいことかと思えます。しかし、病理解剖を行うことには、多くの意義があります。

確定診断を得ることができます。

本当にプリオン病だったのか、ほかの病気ではなかったのかの確定です。また、我が国に多い、硬膜移植後のプリオン病（かつて脳外科の手術時に、死体から採取された硬膜を使い、それが原因で何年もたってから発症したプリオン病）では、解剖による診断があると、国からの補償がスムーズになされます。

将来の医学研究に役立てることができます。

プリオン病を克服するための研究には、病理解剖で得られた脳を含む、様々な組織が必要です。きちんと決められたルールに従って、適切に保存された組織が、多くの研究者に提供されます。この病気が克服されれば、次世代の人類にとって、大きな福音となります。

もしご家族が病理解剖を希望されているにも関わらず、担当医から、病理解剖が難しいと説明があった場合は、

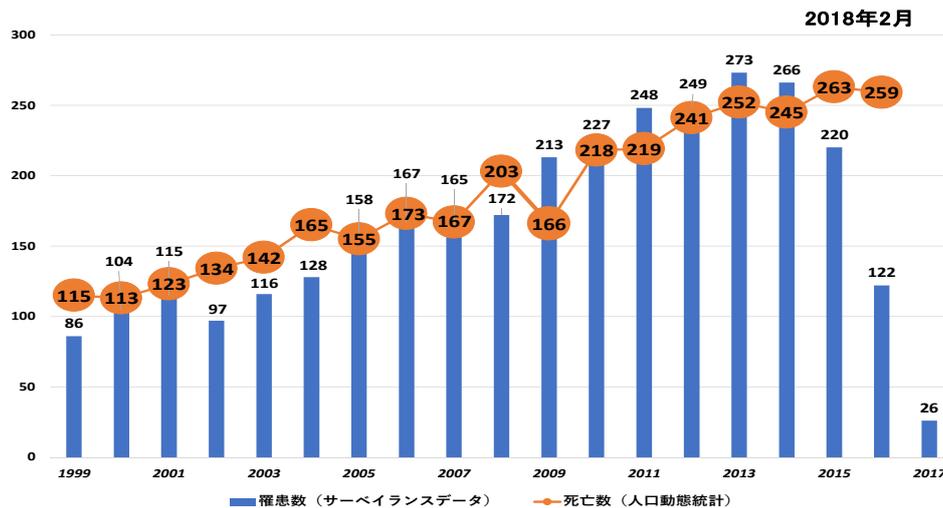
「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」研究代表者 水澤英洋

（国立精神・神経医療研究センター）へご連絡ください [prion-ncnp@ncnp.go.jp、電話 042-341-2712 (ダイヤルイン 3131)]。担当医と相談し、病理解剖が可能な施設を探すお手伝いをいたします。

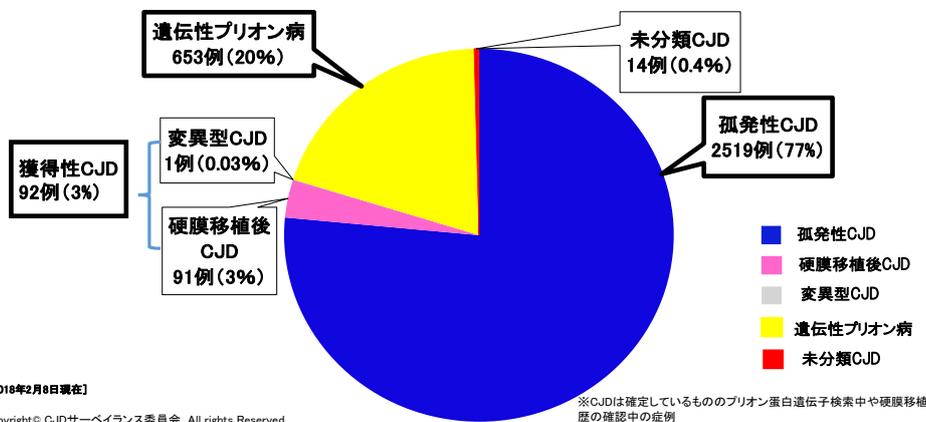
わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2018年2月)

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

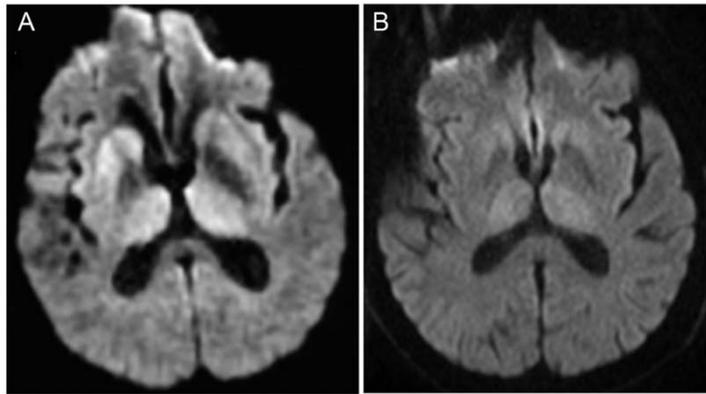


Fig.1 脳外科手術歴のある症例

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

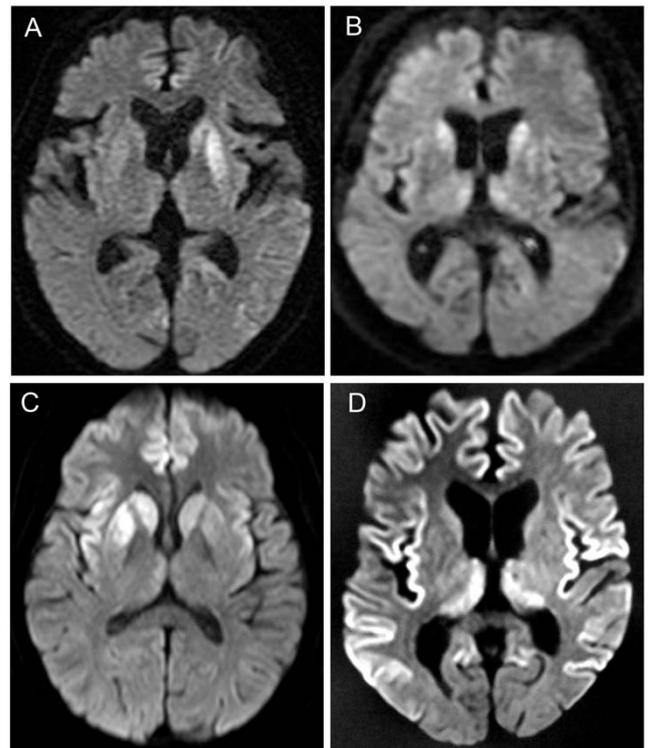


Fig.2 脳外科手術歴のない症例

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。

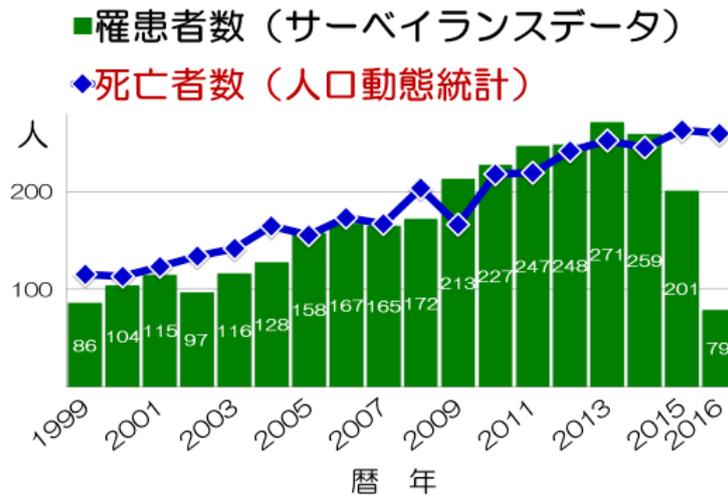
依然として、プリオン蛋白変異では、圧倒的にV180I変異が多いことがわかる。

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)



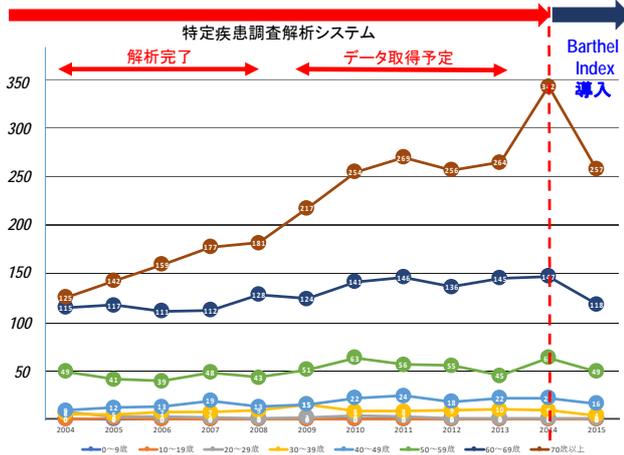
解 説

- 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。

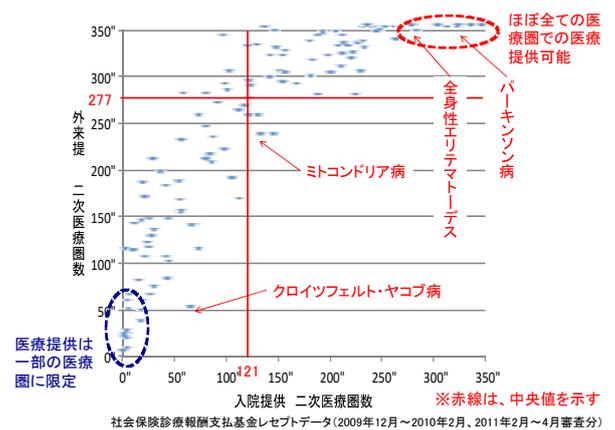
プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

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)



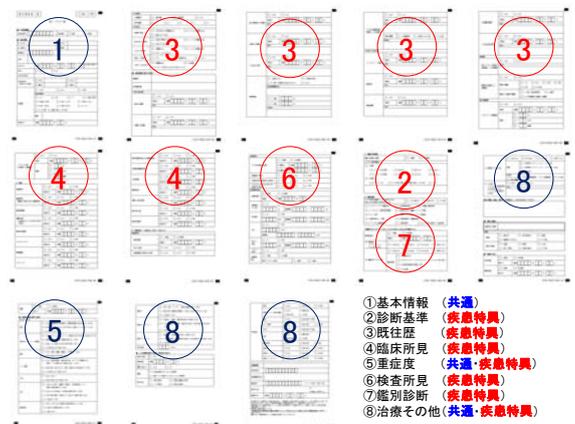
疾患別の二次医療圏における医療提供状況



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



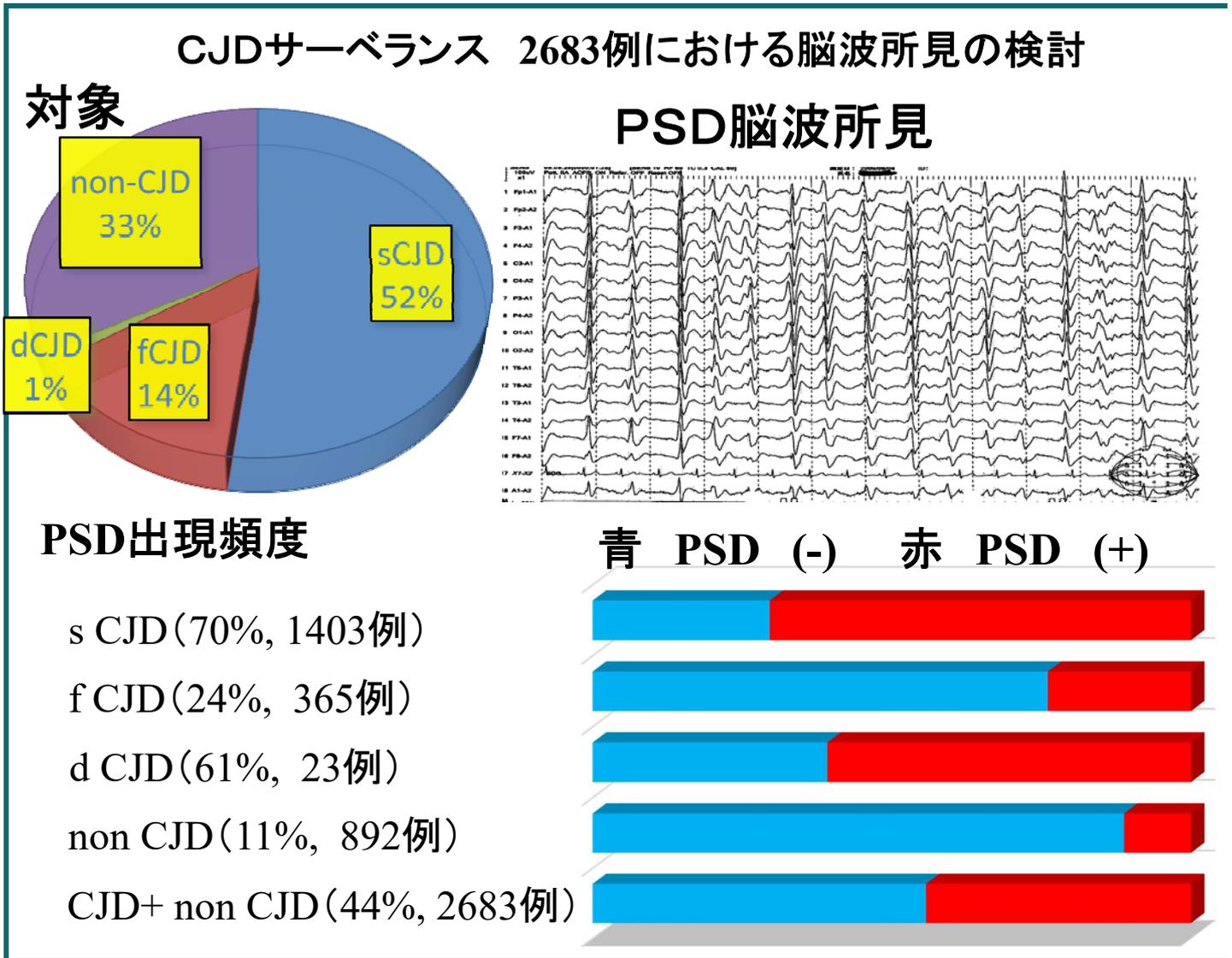
平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「今後の難病対策のあり方に関する研究」

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

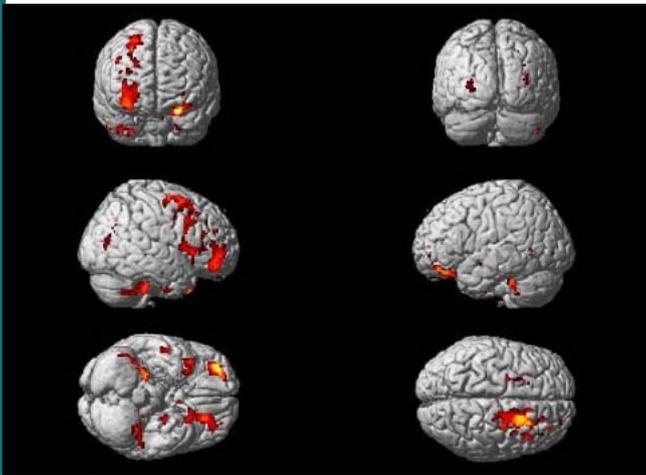


Fig.1 sCJD<Control

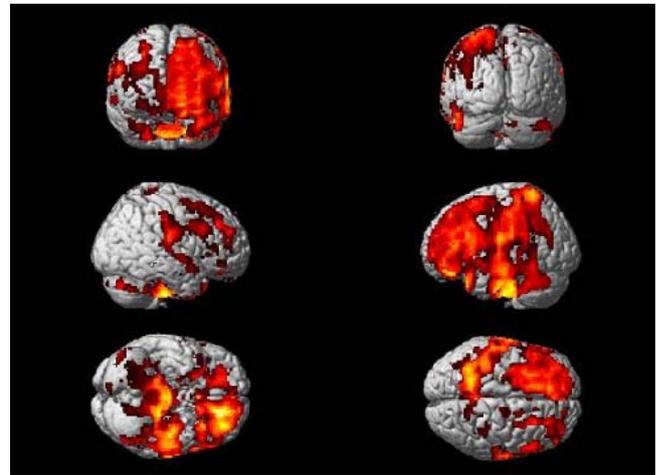


Fig.2 gCJD<Control

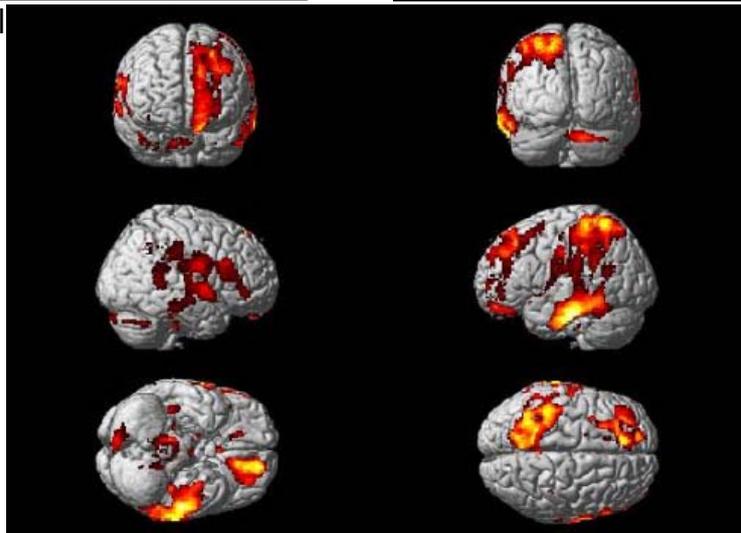


Fig.3 gCJD<sCJD

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局限して血流が低下。

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。

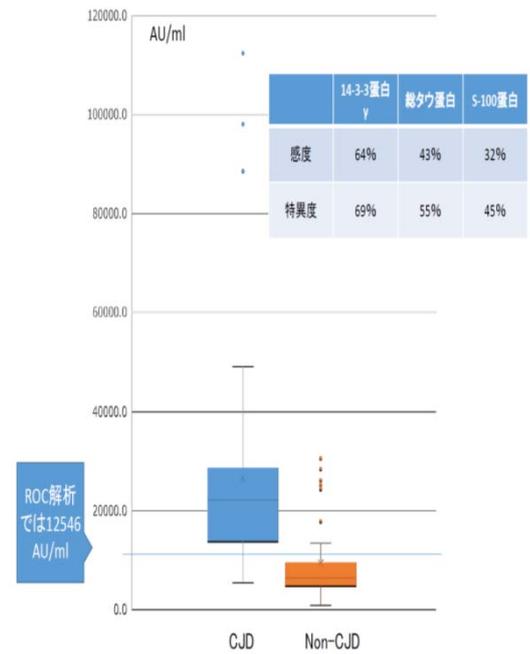
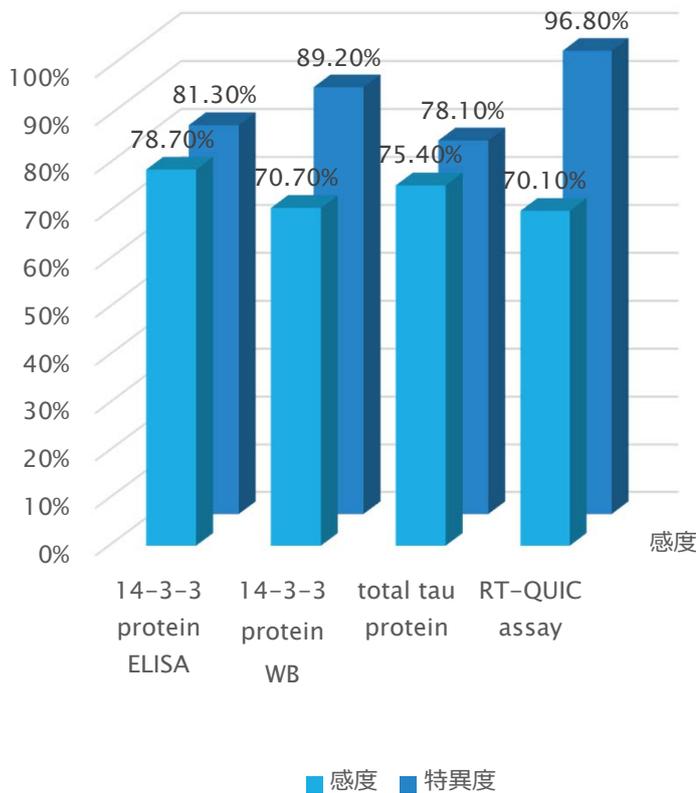
Fig.3: 孤発性CJD症例に対する遺伝性CJD症例における脳血流低下領域。

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

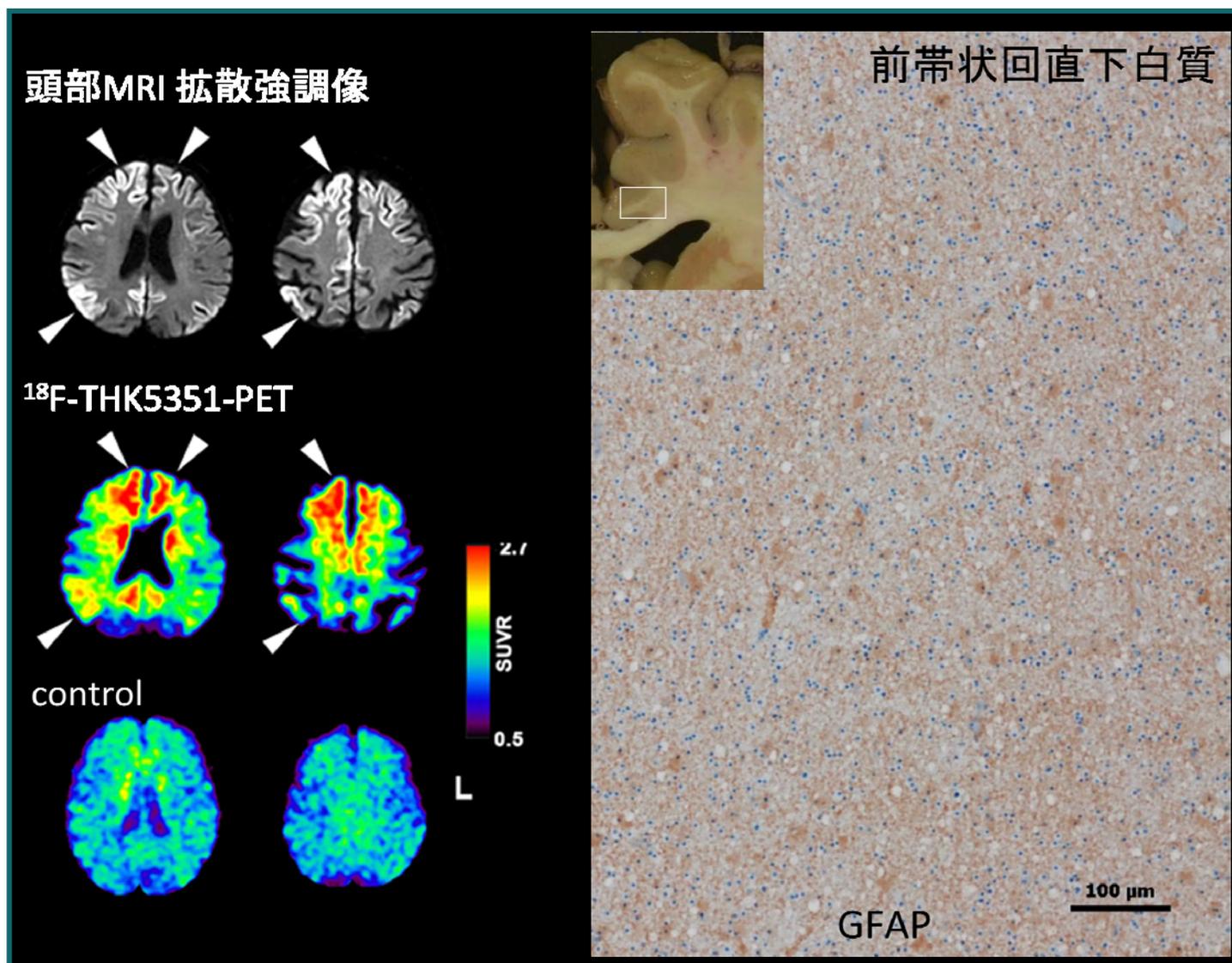


解 説

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

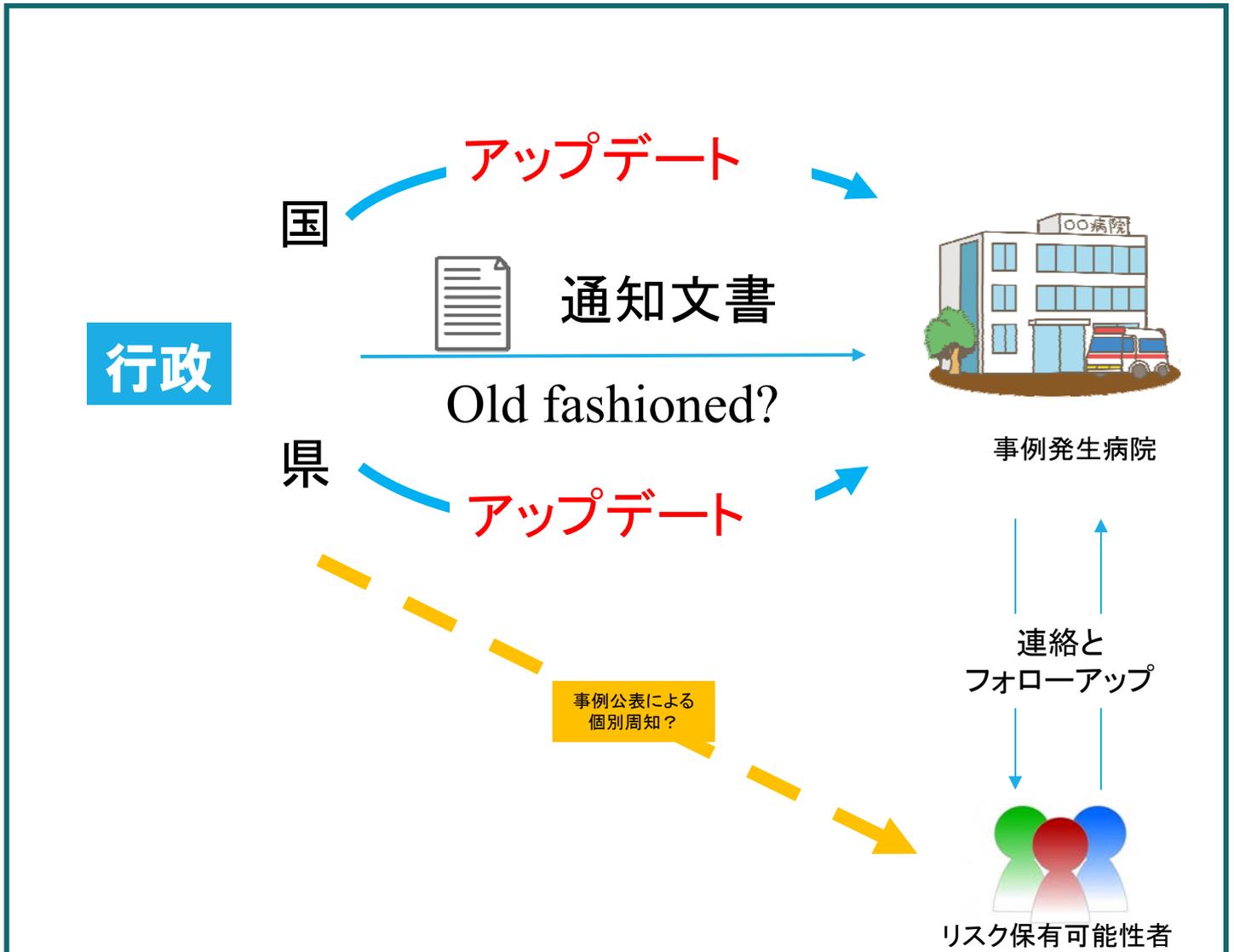


解 説

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

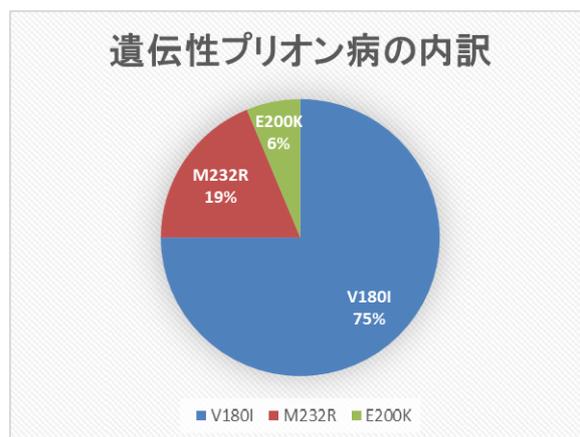
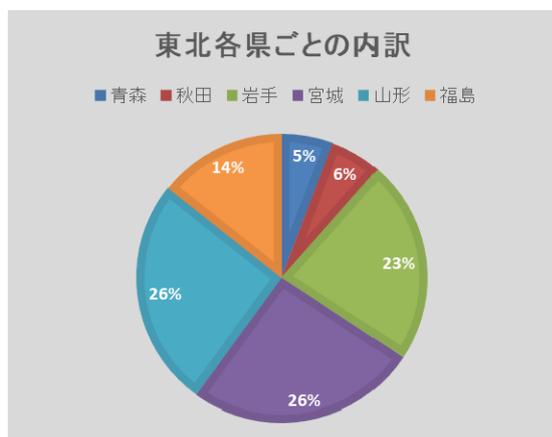
若年発症例ではより慎重なCJD診断を要する

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



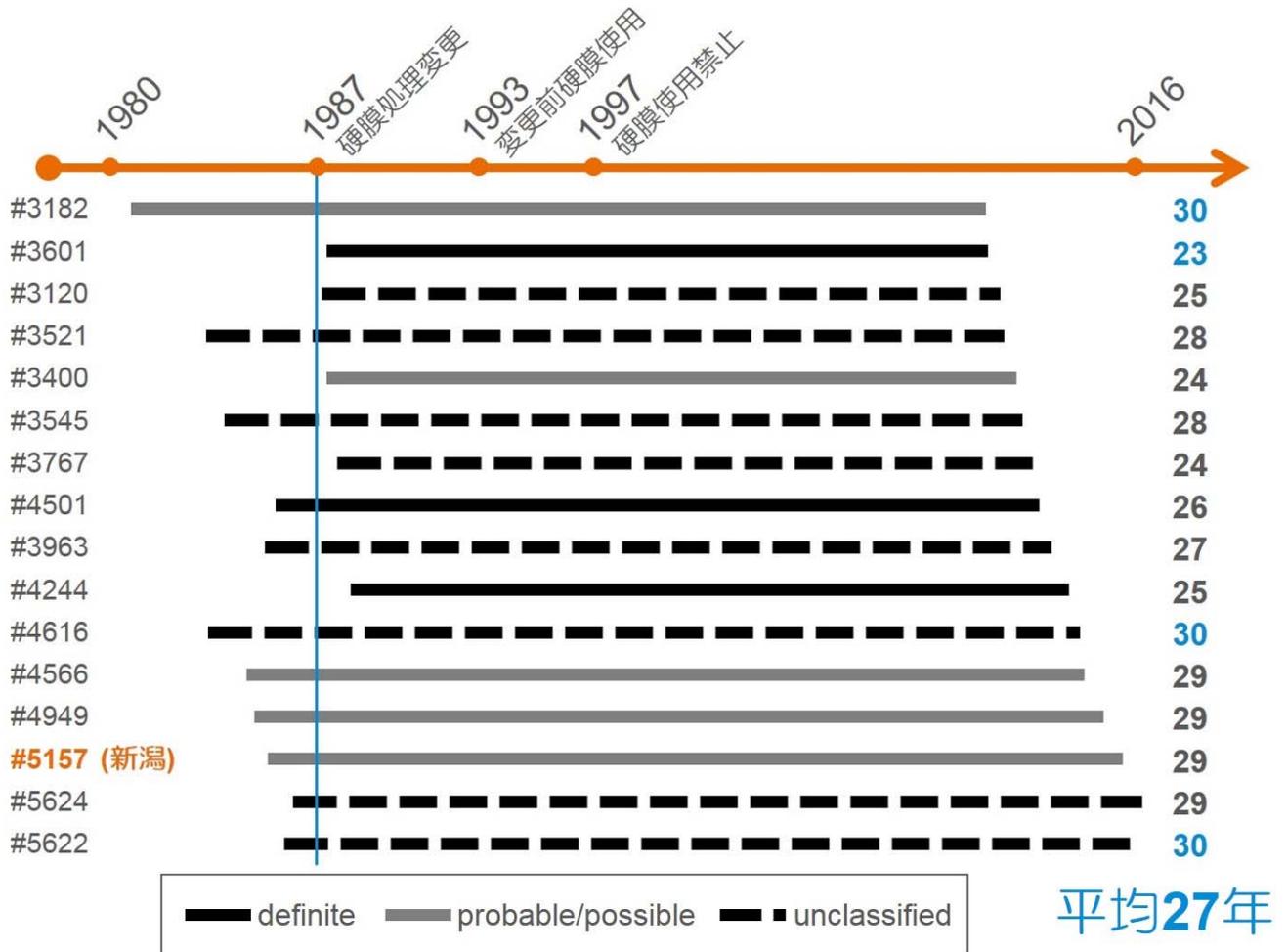
解 説

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



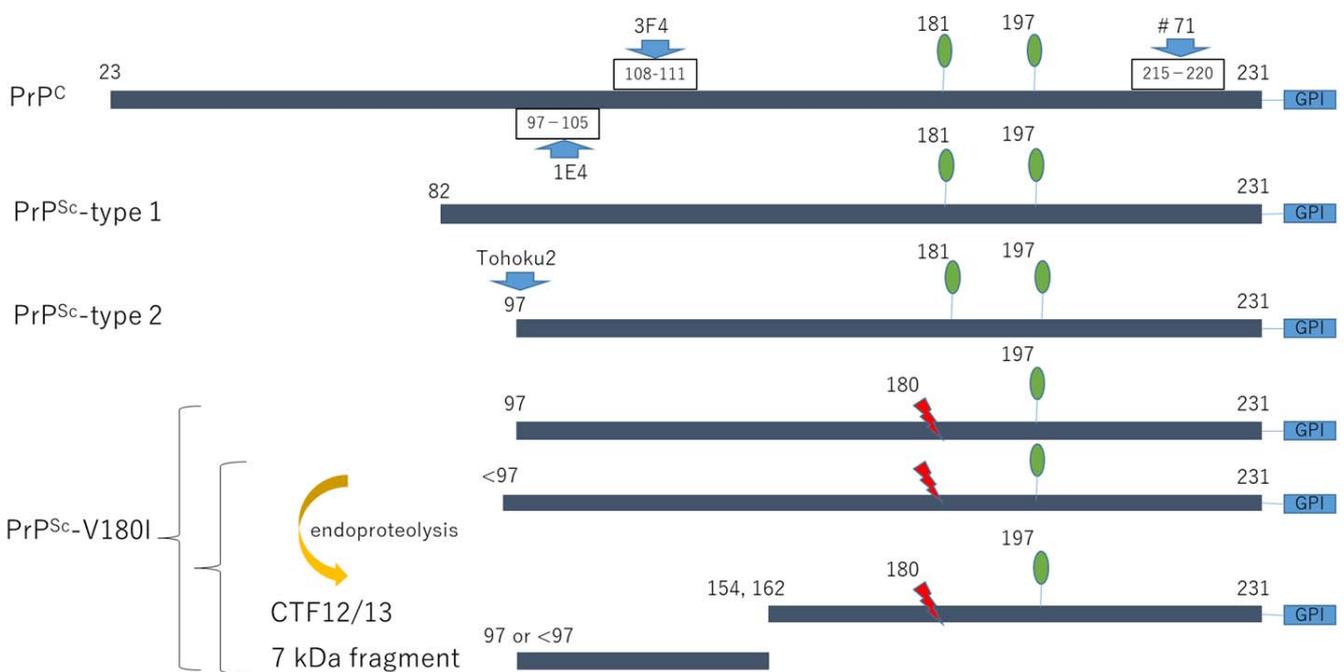
解 説

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。

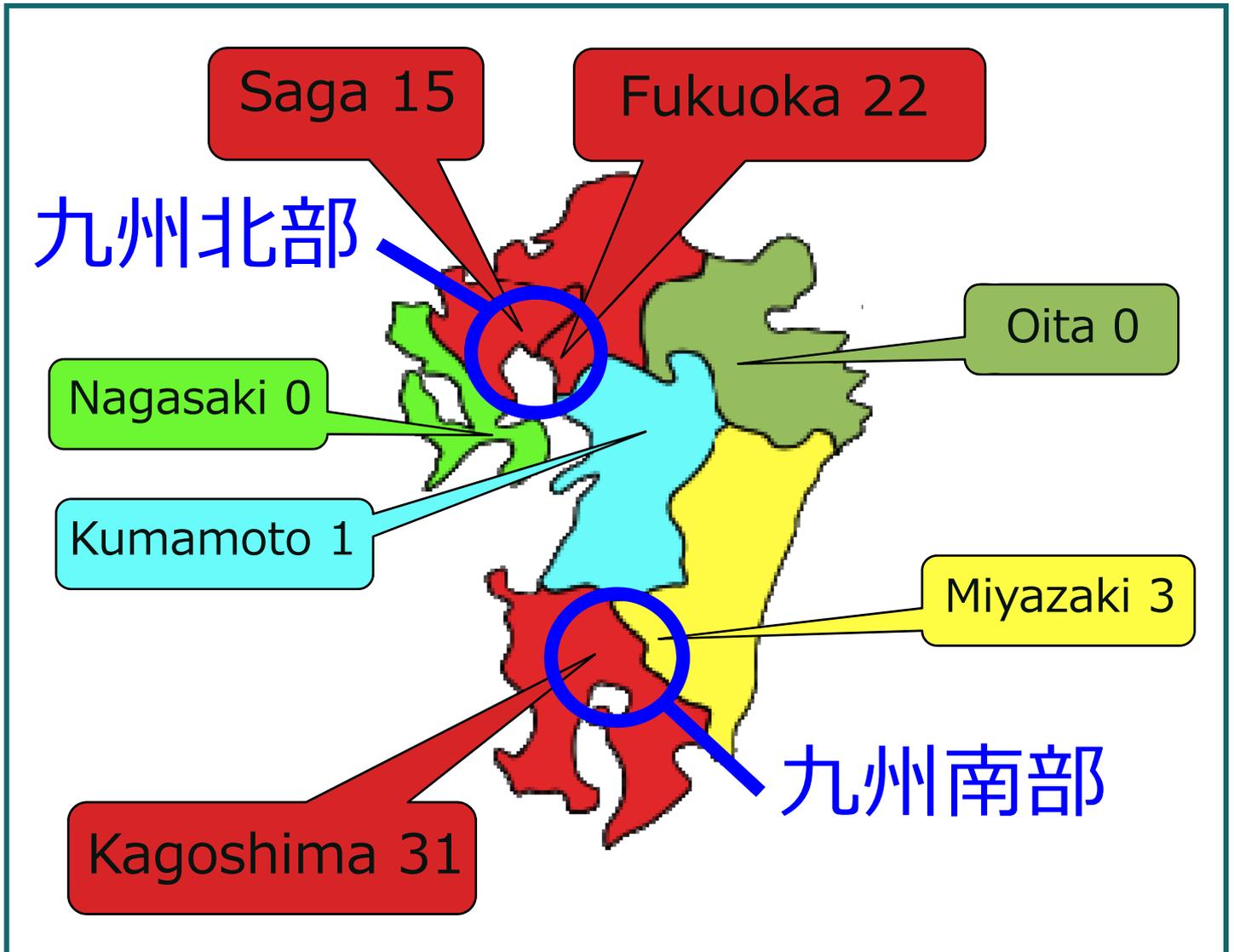


解 説

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



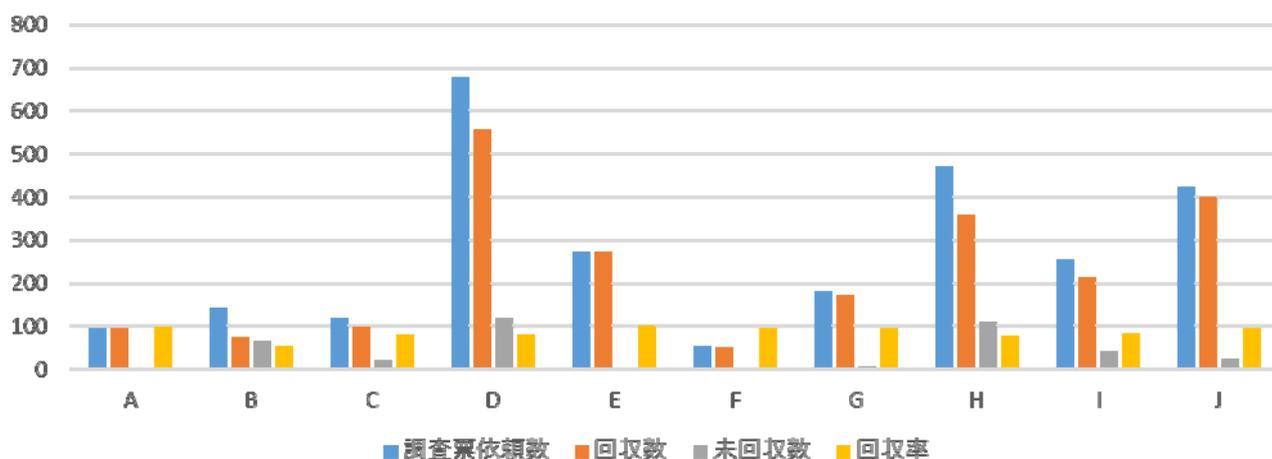
解説

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

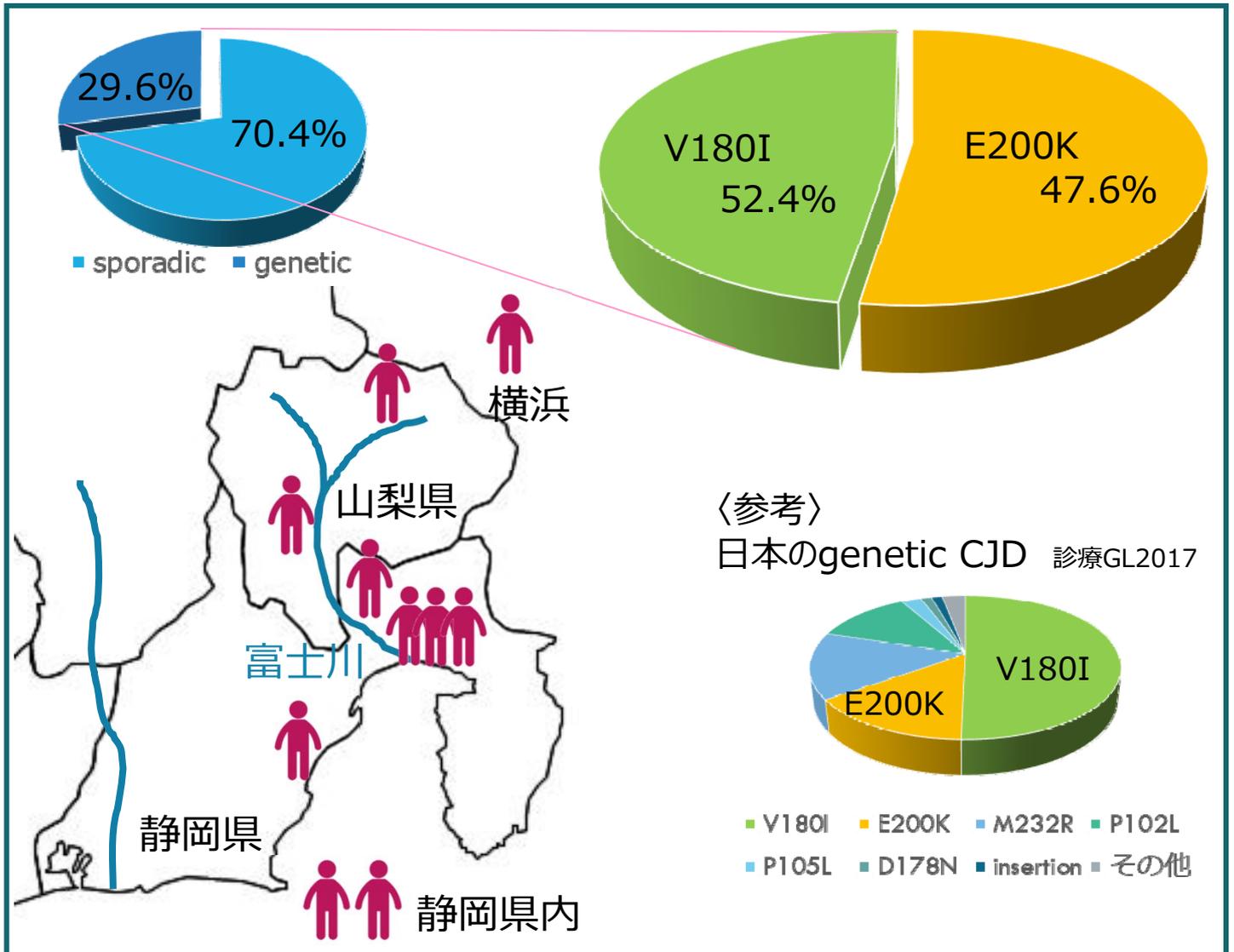
- 主治医の熱意！
- (医師向けおよび家族向け)パンフレットの作成・活用(その意義と安全性を説明)
- 剖検可能な施設のセンター化
- 感染予防ガイドラインの普及
- 関係学会からの協力
- サーベイランスと自然歴調査の一体化により、剖検率上昇も期待される。

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

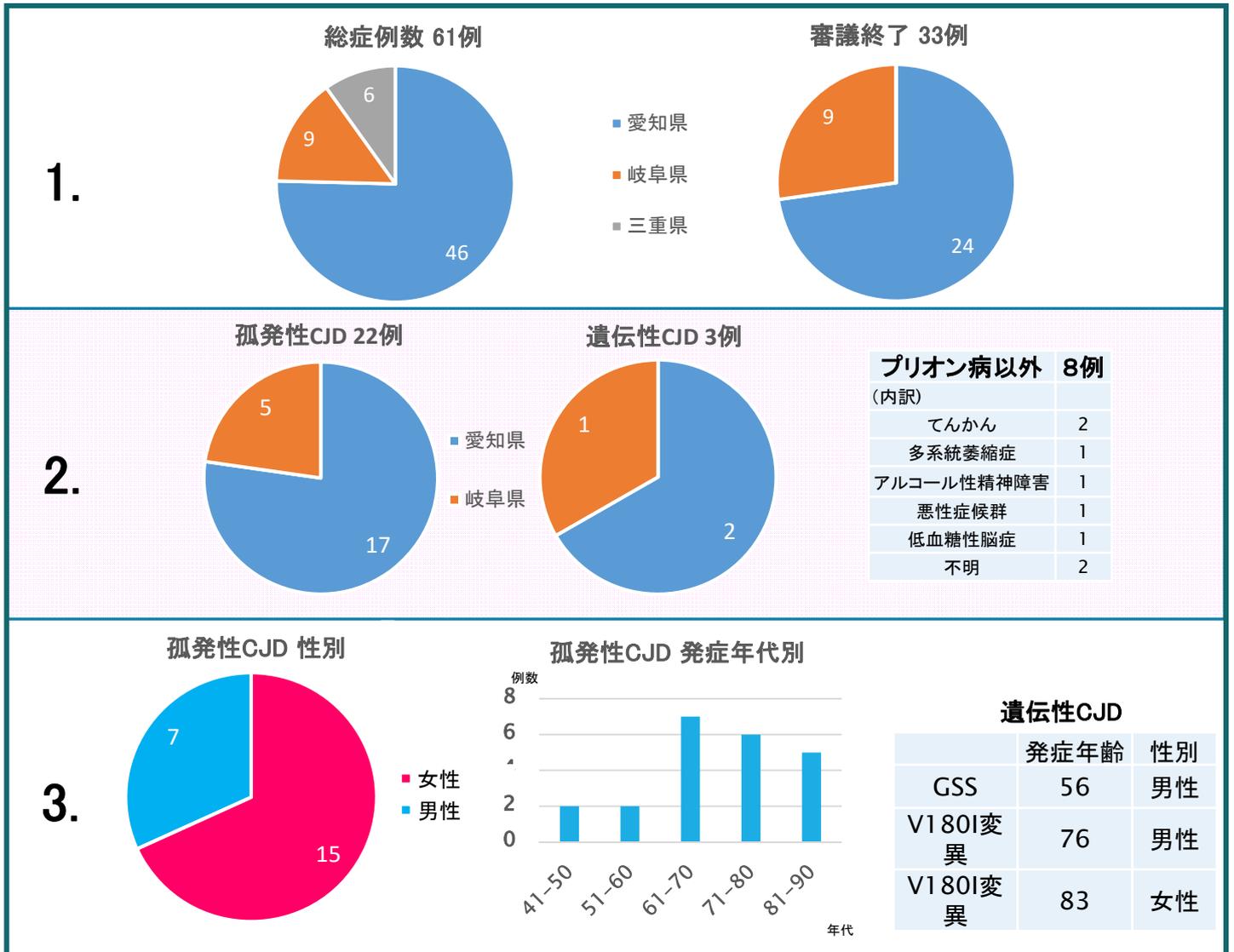


解説

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



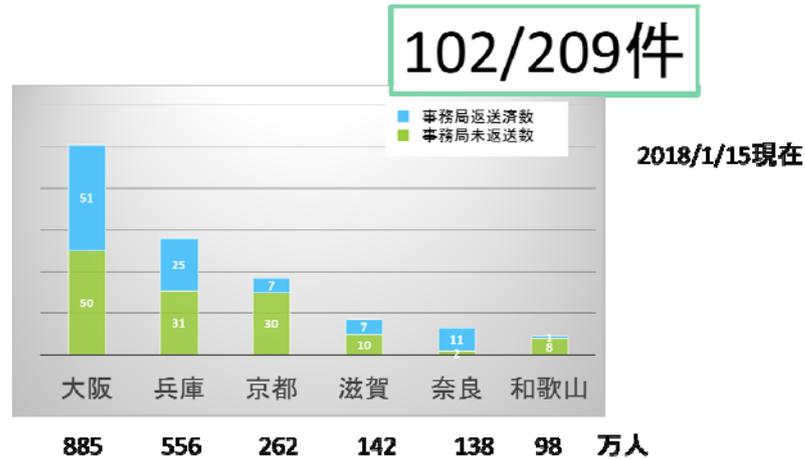
解 説

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。

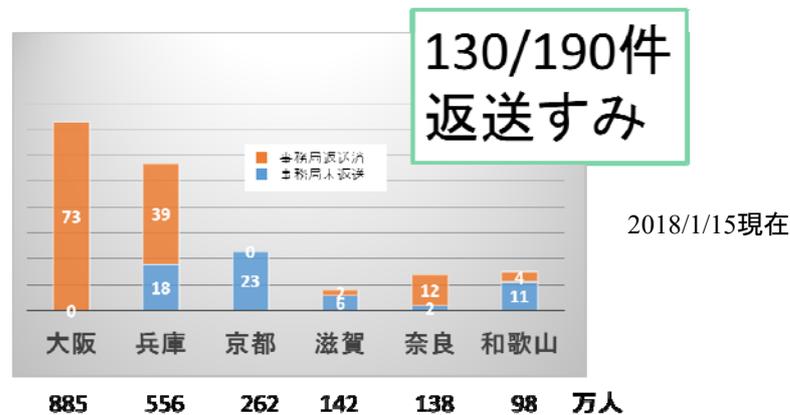
平成29年度の成果

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。

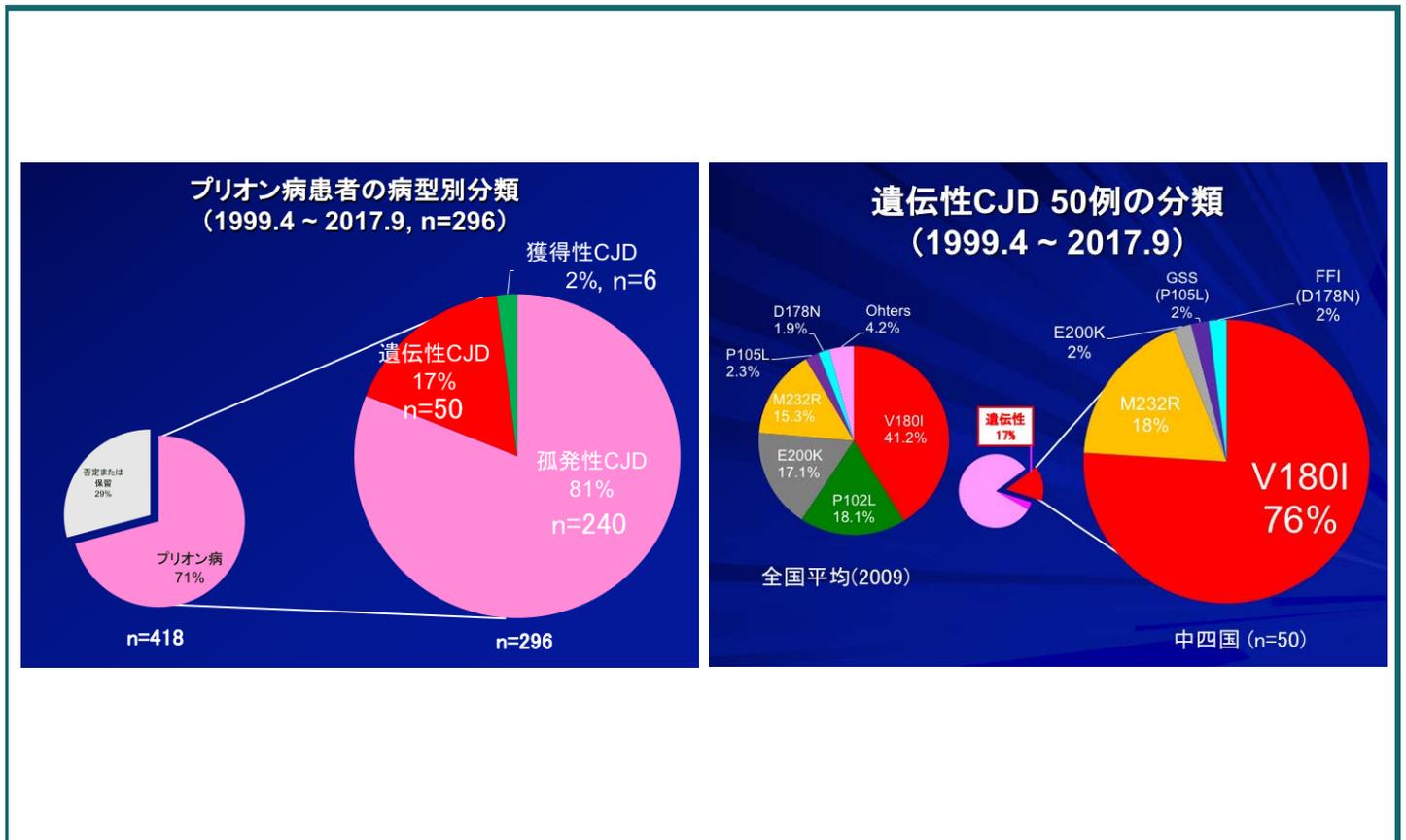
- ・GSSにおいて早期診断の方法や胃瘻増設における感染予防対策などの問題点の解決が望まれる。
- ・剖検例では視床に蜂巣様変化を認め、急性に症状が進行した可能性を有する症例を経験した。

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



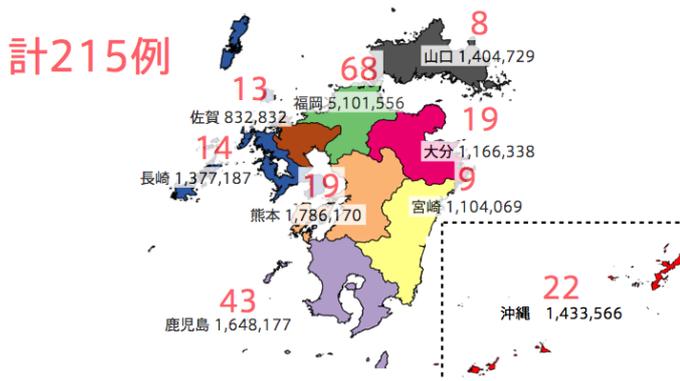
解 説

- 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

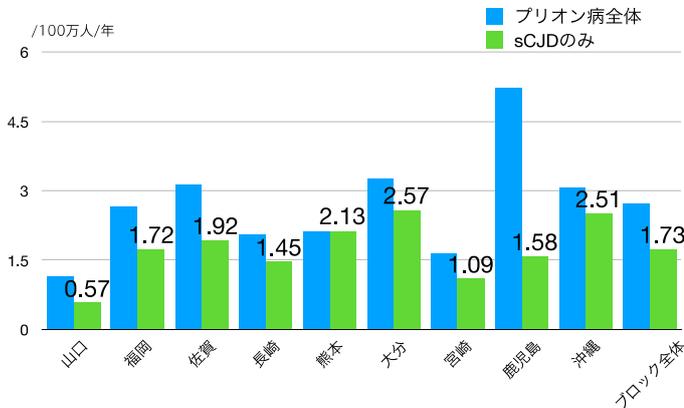
2012-2016年 各県の症例把握数



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年間において、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

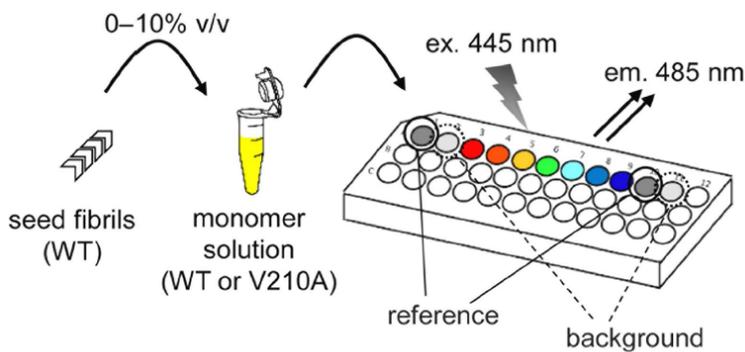


図1. プリオン複製モデル実験系

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。

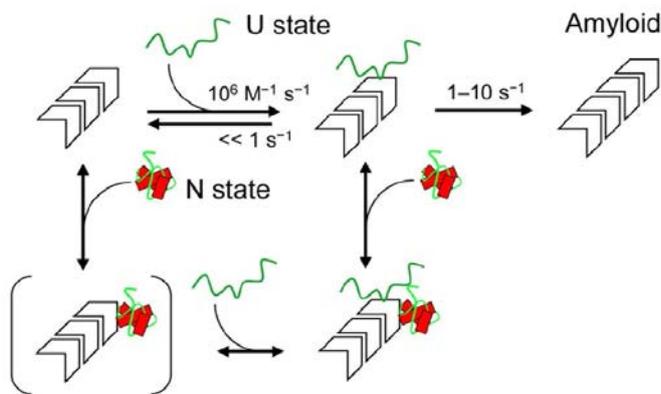


図2. プリオン複製の反応経路

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。

CJD 発症前一年以降に脳外科手術が行われた例について必要な情報のリスト

1. 患者プロフィール
(臨床および病理 (ある場合) 等のサマリー。注1) に記載されている情報を含む)
2. 手術記録^{注2)}
3. 脳外科手術に使用した器具のリスト^{注3)}
4. 脳外科手術後に、同院で脳外科手術がなされた症例のリスト^{注4)}
5. 当該病院で CJD という情報を得た後、実施された CJD 対応の消毒法^{注5)} と実施日
6. 脳外科手術に関与した病院職員のリスト^{注6)}

注

- 1) 年齢、性別、出身地、嗜好歴、家族歴、既往歴（眼科等の手術歴、内視鏡検査歴）、現病歴、神経所見（手術前後の変化）、画像所見（特に MRI DWI 画像所見、検査日付、手術前後の変化）、髄液検査所見（細胞数、蛋白、糖、NSE、14-3-3 蛋白<検査施設>）、PrP 遺伝子検査結果（変異の有無、コドン 129 多型、219 多型<検査施設>）、脳波検査結果（PSD の出現有無、脳波のコピーを添付）手術後経過（死亡日、死因）、CJD と診断された日付、診断の確実度、病理所見（病理報告書のコピーを添付）、HBV、HCV、HIV 感染症の有無
- 2) 手術日時、術式、硬膜内への手術操作の有無、手術記録のコピーを添付
- 3) 当該病院で施行されている、それぞれの器具に対する消毒方法を記載したコピーを添付
- 4) 年齢、性別、イニシヤル、原疾患、術式、手術年月日、同一の手術室を使用したかどうか、同一の手術器具を使用したかどうか（例1：当該病院では手術器具は1セットのみで、全手術患者に同一器具を使用している。例2：手術器具は3セットあり、各患者でどの手術器具が使用されたかは不明である）
- 5) 当該病院におけるそれぞれの器具に対する CJD 対応の消毒方法を記載したコピーを添付
- 6) 役職、関与した内容、針刺し事故や体液への接触など感染のリスクについて

平成〇〇年〇〇月〇〇日

病院長 殿

プリオン病インシデント委員会
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
厚生労働省健康局疾病対策課

プリオン病リスク保有可能性者に関する調査について(依頼)

難病対策の推進に関しては、かねてからご尽力を賜っているところであり、誠に感謝申し上げます。

さて、平成 22 年度より外科手術に関したプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)の感染の危険のある患者(以下「リスク保有可能性者」と言う)の発生状況、フォロー状況に関しましては全国的な疫学調査をおこなうこととなりました。本調査の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことで、将来的には感染防止対策、異常プリオン蛋白対応消毒方法の確立、リスク保有可能性者の発症予防法の開発を目指すこととあります。

医療機関へは同インシデント委員会委員長(東京大学脳神経外科 齊藤延人教授)あるいは、インシデント委員会委員が連絡し、各医療機関へ伺って調査をすることとしております。

つきましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、御協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

○提出期限 平成〇〇年〇〇月〇〇日(○)

○提出先

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学内
クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会事務局

○問い合わせ

- 1 クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会事務局
東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 齊藤延人
担当秘書: 山本美佳 mkyamamoto-tky@umin.ac.jp
電話: 03-5800-8848 (direct in)、FAX: 03-5800-8849
- 2 厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 ○○ ○○

クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有可能性者に関する 医療機関の当面の対応について

外科手術に関連したクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の感染の危険のある患者(以下「リスク保有可能性者」という)について以下の対応をとる。なお、告知及びフォローアップに関する技術的助言は厚生労働科学研究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から受けることが可能である。

※ リスク保有可能性者とは、英国 CJD インシデントパネルの例により、CJD を発症した患者に対して発症以前を含め感染力があると思われる期間に行った脳神経外科手術以降に、同一器具を用いた手術を受けた患者のうち、最初の 10 名程度の患者とする。

1. リスク保有可能性者への主な告知事項

医療機関よりリスク保有可能性者に対し、精神心理的影響及び人権へ十分配慮した上で以下の事項を説明すること。

(1) 日常生活等での留意事項

- ・今回受けた手術での通常感染対策
- ・CJD に感染する危険性
- ・通常の生活で他者へ CJD を感染させる危険はないこと
- ・定期的に（1年に少なくとも1回は）手術を受けた医療機関を受診すること

(2) 医療機関受診の際の留意事項

- ・脳・脊髄への外科手術を受ける場合はフォローアップをしている脳外科医に相談すること
- ・腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えること
- ・日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はないこと

(3) 献血、臓器提供等の際の留意事項

- ・献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えること

2. リスク保有者可能性等のフォローアップ

(1) リスク保有可能性者

リスク保有可能性者に対しては、手術を行った日より 10 年間のフォローアップをすること。

リスク保有可能性者に症状の変化など見られなくとも、1年に少なくとも1回は下記項目を定期的に確認し、その結果について厚生労働省健康局疾病対策課へ連絡されたい。なお、フォローのための費用は、基本的な診療と、二次感染による CJD を疑わせた場合の診断に必要な検査については、医療機関の負担とすること。

【確認項目】問診と診察（内科学的、神経学的診察）

必要に応じて脳は、髄液、MRI 検査など

(2) リスク保有可能性者より以降に脳神経外科手術を受け、告知をしなかった患者

CJD 患者への手術後に同一器具で脳外科手術を受けた患者で、今回は感染の危険が低いと判断して告知を行わなかった患者についても、後向き調査が可能となるよう、手術を行った日より少なくとも 10 年間、カルテを保存すること。

クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)とは・・・

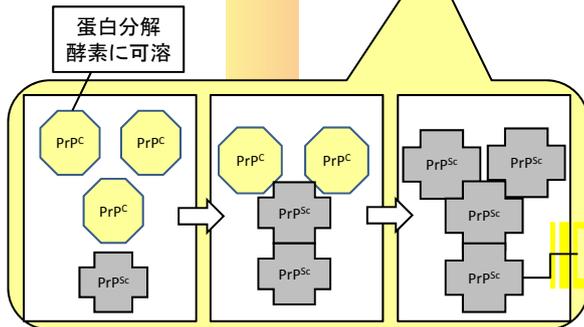
- 100万人に一人の割合で孤発性又は家族性に生じ、脳組織の海綿(スポンジ)状変性を特徴とする疾患。
- 異常構造を有する異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積し、不可逆的な致死性神経障害を生ずる。
- 現在では成因から、プリオン(※)病、また病理から伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephathy, TSE)として、哺乳類の神経疾患群にひとくくりにされている。牛のプリオン病が牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephathy BSE)、他に羊、鹿などにもみられる。

※プリオンとはタンパク質感染粒子(proteinaceous infectious particle)のことで、核酸を含まない感染性病原体をさす造語

病因

プリオン蛋白の伝達性獲得機構

脳内の正常プリオン(PrP^C)に異常プリオン(PrP^{Sc})が会合すると、PrP^CがPrP^{Sc}に変換して脳内で神経細胞を障害し発病する。
通常PrP^{Sc}は不溶性で、凝集塊となり、アミロイドの性質を示す。



脳内に蓄積
神経細胞を障害

症状

- ①孤発性CJD
プリオン病のほぼ8割を占め、原因不明。平均発病年齢は65歳前後で、プリオン蛋白遺伝子の変異はなくほぼ均一な臨床・病理所見を示す。孤発性症例では進行が速く1~2年で死亡する。
- ②遺伝性CJD
孤発性CJDよりも発病年齢は早いことが多く、プリオン蛋白遺伝子の変異に応じて症状、経過、病理所見が異なる。進行は遅く数年に及ぶ。
- ③医原性CJD
主に過去の乾燥脳硬膜製品の移植。下垂体制剤、角膜移植後の報告もある。発病までの期間は25ヵ月から16年。
- ④変異型CJD
牛海綿状脳症(BSE“狂牛病”)がヒトに感染。2005年2月に我が国でも1例目が確認された。

感染経路

一般に空気感染、経口感染はない

医原性

病原体の経口摂取

一般の消毒法が無効

二次感染の可能性

診断

- ①神経症状 主症状は進行性認知症、小脳症状、ミオクローヌス
- ②脳波 基礎律動の不規則化→高振幅鋭徐波→周期性同期性放電(PSD)
- ③MRI 拡散強調画像における大脳皮質・基底核の高信号、変異型CJDでは視床枕兆候(vCJD)
- ④髄液 14-3-3蛋白、タウ蛋白、異常プリオン蛋白(QUIC法)
- ⑤遺伝子 PRNP遺伝子解析
- ⑥剖検 病理診断、ウェスタンブロット法、免疫染色法

治療

根本的な治療法は未確立である。他者への感染防止のため、患者の脳脊髄液(変異型CJDでは血液や臓器等)の取扱いには注意を要する。

予後

孤発性症例では進行が速く2年以内で死亡する。遺伝性CJDや少数の孤発性CJDは進行が遅く数年に及ぶ。

プリオン病関連の資料について

ホームページ

「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」と「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」の合同ホームページ
(<http://prion.umin.jp/index.html>)

プリオン病の解説ページあり。以下のガイドライン・マニュアルがダウンロード可能

- 「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）完全版」
- 「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）要約」
- 「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」（2002年）

難病情報センタークロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>)

ヤコブ病サポートネットワーク

(<http://www.cjd-net.jp/index.htm>)

書籍

プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「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」（編集）
金原出版株式会社 2010年

脳外科手術後の追跡調査に関する説明書（例）

当院であなた(のご家族)に脳外科手術を行った少し前に、同じく脳外科手術を行った患者さんが、極めて稀な脳の病気であるクロイツフェルト・ヤコブ病にかかっておられたことが後になって判明しました。

あなたが手術を行った当時、当院の脳外科手術では(〇〇数)の手術器具セットを使用していました。したがって患者さんに使用した手術器具があなたに使用された可能性があります。なお当然のことながら、手術器具は、通常の消毒・滅菌処理をしたものが使用されておりました。

クロイツフェルト・ヤコブ病は、プリオン蛋白とよばれる蛋白質に異常を来たして起こる病気です。正常なプリオン蛋白は人の脳に普通に存在していますが、何らかの原因でプリオン蛋白に異常をきたすと、それが脳細胞を障害して脳が海綿状に変化します。この異常プリオン蛋白が通常の消毒方法では滅菌が十分でないおそれがあります。症状は歩行時のふらつきから始まり認知症など重篤な精神・神経症状を呈し、最終的に死に至ります。感染しても発症までに長い期間があるとされております。

今回判明した患者さんのかかっていたクロイツフェルト・ヤコブ病は、通常的生活から感染することはないといわれております。数十年前に4例の手術機器による、および2例の深部電極を介した感染が疑われる報告がフランス、イギリスからありましたが、予防措置が講じられるようになってからは、脳外科手術に際し使用機器から感染したという報告はありません。特殊な場合、すなわち感染した脳硬膜等を移植した時などに限って感染の事故が報告されておりますが、今回そのようなものは移植しておりません。

まとめますと、非常に可能性は低いのですが、通常の消毒・滅菌を行ったのみの手術器具を介した感染が完全に否定できません。したがって現時点では手術後10年程度発症の有無を見ていく必要があります。あなたについては現在の時点で手術後〇〇年を経過しており、残り〇〇年間程度観察が必要になります。

国民の健康をあずかる厚生労働省では、稀な上に未知な部分が多い病気であることから、これまでの同じような事例に対し、念には念を入れて対応していく方針をとっています。今回この方針にしたがい、厚生労働省ならびに同研究班からの指示・指導の許に、同じ手術機器を使用した可能性のあるあなた(とそのご家族)にこの事実をご説明し、今後の追跡調査のご協力をお願いすることとなりました。

1. 追跡調査について

- 追跡調査期間は暫定的に〇〇年間とし、西暦〇〇年まで、当院で年1回程度の診察をうけていただくことをご承知下さい。
- なお、何らかの異常を感じた際には、いつでも速やかに受診してください。

2. 日常生活等

- 通常の生活で他者へCJDを感染させる危険はありません。
- 定期的に（1年に1回）手術を受けた医療機関を受診してください。

3. 医療機関受診時

- 脳・脊髄への外科手術を受ける場合は、フォローアップをしている脳外科医に相談してください。
- 腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えてください。
- 日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はありません。

4. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください。

連絡先

〇〇病院

院長 〇〇 〇〇

脳神経外科部長 〇〇 〇〇

所在地〇〇〇〇〇〇〇〇

TEL 〇〇〇〇〇〇〇〇

患者 _____ 様に対して、上記の内容を説明いたしました。

平成〇〇年〇〇月〇〇日 説明者 医師（署名）

同意書

平成〇〇年〇〇月〇〇日

上記の説明を受け、追跡調査に同意いたします。

患者・家族氏名（署名）

CJD リスク保有可能性者の日常生活と医療機関受診時の留意事項

1. 日常生活等

- 通常の生活で他者へ CJD を感染させる危険はありません
- 定期的に（1年に1回）手術を受けた医療機関を受診してください

2. 医療機関受診時

- 脳・脊髄への外科手術を受ける場合は、フォローアップをしている脳外科医に相談してください
- 腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えてください
- 日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はありません

3. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください

緊急時連絡病院

病院名： _____

所在地： _____

担当者： _____

電話： _____

Fax： _____

メール： _____

ご自分やご家族がプリオン病に感染しているか可能性があり 将来発症するかもしれないと言われた方々のための Q&A



Q1 プリオン病の情報は、どこで入手できますか？

A1 プリオン病は稀少疾患ですので、わからないことが沢山あるのは当然です。疑問があれば遠慮なく主治医に質問してください。インターネットをお使いになる方は、以下のサイトで情報を得ることができます。

- プリオン病調査研究班のホームページ
<http://prion.umin.jp/index.html>
- 難病情報センターの疾患情報ホームページ
プリオン病（1）クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>
プリオン病（2）ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>
プリオン病（3）致死性家族性不眠症（FFI）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>
- ヤコブ病サポートネットワークのホームページ
<http://www.cjdnet.jp/>

Q2 プリオン病の可能性について話を聞いて、心理的にとても落ち着かない気持ちになっています。どうしたらよいのでしょうか？

A2 プリオン病に罹っているかもしれないと聞いて、大きな精神的ショックを感じたり、不安や怒りなど様々な感情が出てくるのは当然のことであり、なくす必要はありません。気持ちの整理に必要な時間は人によって異なりますが、多くの人はご自身で状況を受け止め気持ちを整理していく力を持っていますので、少しずつ落ち着いていくでしょう。

不安などが大きくて日常生活に支障を来していたり、うつ状態のようになっているときは、心療内科や精神科に相談してみるのも一つの方法です。また、自分自身で気持ちの整理をしていくとしても、途中の段階で人に話を聞いてもらったり、医療相談室や心理カウンセリングの機会などを利用して自分の気持ちと向き合ったりすることも有効です。

（裏に続く）

Q3 プリオン病に詳しい専門家の心理カウンセリングを受けたほうがよいでしょうか？

A3 心理カウンセリングは必須ではありませんが、自分の気持ちと向き合い気持ちを整理していく過程で助けになる一つの方法として、上手に利用することは有用です。大きな病気に直面したときの心の苦しさには共通部分が多いので、心理カウンセラーが病気の詳細を知らなくても、病気に直面した人やその家族の心理的苦痛は十分理解してもらえます。心理カウンセリングは一般的に、精神科医、心療内科医、臨床心理士、その他の心理専門職、メディカル・ソーシャル・ワーカー（MSW）などによって実施されていることが多いので、身近にこれらの人々がいれば相談してみましよう。

また、プリオン病研究班では、田村智英子が、プリオン病に詳しい立場からの心理支援を担当しております。プリオン病に詳しい人に気持ちを聞いてもらったり悩みや心配を相談したいと思われる方は、遠慮なく以下にご連絡ください。日程の調整がつけば全国どこでもまいります。なお、原則としてカウンセリングは面談にて行い、電話やメールでは簡単なご連絡のみとさせていただきます。医療者の方からのご相談にも対応しております。

田村智英子との面談を希望される方はこちらまで
(主治医の先生からご連絡いただいてもかまいません)

田村智英子

FMC 東京クリニック

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋 1-3-2 曙杉館 2 階

TEL : 03-3221-0333 FAX : 03-3221-0337

電子メール : c_tamura@t3.rim.or.jp (c の後はハイフンではなくアンダスコア)



このチラシは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 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の研究の一環として、同研究班研究分担者 田村智英子が作成いたしました。

この冊子に関するご意見、お問い合わせは、
田村 智英子 (E-mail : c_tamura@t3.rim.or.jp) までお願いします。

2015 年10月11日第2版

リスク保有可能性者の個票（2回目以降用）

病院名：

記入日： 年 月 日

フォローアップ日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

※以下、[]にチェックをしてください

フォローの方法

当院外来

他院へ依頼し、年1回の当院受診：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特に変化なし

変化有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内)： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内)： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：

リスク保有可能性者の個票（初回用）

病院名：

記入日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

原疾患：

術式：

開頭・穿孔の有無：有 無

手術日： 年 月 日

告知日： 年 月 日

告知者：記入者と同じ 記入者と異なる →同席者
[]

告知対象者：本人、その他[]

告知の仕方：面接 手紙 その他[]

フォローの方法：貴院外来 転院 その他[(転院先など)
]

神経所見：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特になし

有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：

＜表1＞ プリオン病発端者 登録票

記載年月日： 年 月 日

担当サーベイランス委員※：

1 ハイリスク手技が行われた後にプリオン病と診断された患者(発端者)の情報 ※は研究班担当者記入欄

サーベイランスNo.※	イニシャル(姓・名)	性別	生年月日	施設
	・	男・女	明治、大 正、昭和、 平成 年 月 日	

ハイリスク手技

手術年月日	手術部位／術式	手術病名

プリオン病の病型及び診断確実度

＜病 型＞

1. 孤発性CJD
2. 獲得性CJD (1) 医原性：硬膜移植、角膜移植、その他() (2) 変異型CJD
3. 遺伝性CJD (1) 家族性CJD (2) GSS (3) FFI [PrP遺伝子変異()]

＜診断確実度＞

1. 確実例
2. ほぼ確実例
3. 疑い例

＜問い合わせ窓口＞

医療機関名 _____

住所 _____

電話 _____

FAX _____

担当者氏名

1) _____ Email _____

2) _____ Email _____

3) _____ Email _____

＜表2＞ 表1で用いられた手術器具等の再使用によるブリストン病リスク保有可能性者の情報

登録No.	イニシャル (姓・名)	性別	生年月日	手術部位		手術年月日	手術病名	告知日 (年 月 日)	告知対象者 (本人、配偶者、 親族、その他)	1年目: 診察・検 査所見等	2年目: 診察・検 査所見等	3年目: 診察・検 査所見等
				術式	開頭・穿 孔の有無					(年 月 日)	(年 月 日)	(年 月 日)
R -1	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -2	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -3	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -4	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -5	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -6	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -7	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -8	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -9	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								
R -10	・	男・女	明治、大正 昭和、平成	年 月 日								

