

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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 30 年度～令和元年度 総合研究報告書

令和 2 (2020) 年 3 月

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

Researches on rare and intractable diseases  
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants  
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

The summary report of the Research  
Committee on surveillance  
and infection control of Prion disease  
in 2018 and 2019

March, 2020

Chairperson : Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.

National Center of Neurology and Psychiatry

## 目次

I. 総合研究報告	1
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）	
II. 分担研究報告	
1. 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像（1999年～2019年）	19
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	25
金谷 泰宏（東海大学医学部臨床薬理学）	
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	29
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脳神経内科）	
4. 平成30年～令和元年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について	33
佐々木 秀直（北海道大学大学院医学研究院神経内科）	
5. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	37
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）	
6. 北陸地方におけるプリオン病	41
山田 正仁（金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学））	
7. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	51
小野寺 理（新潟大学脳研究所神経内科学分野）	
8. 2018～2019年度 神奈川県、静岡県、山梨県のプリオン病サーベイランス調査	53
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）	
9. 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果	55
道勇 学（愛知医科大学医学部神経内科学）	
10. 近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	57
望月 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学）	
11. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	59
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）	
12. 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス状況	63
松下 拓也（九州大学病院脳神経内科）	
13. プリオン病における画像診断基準の検討	65
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）	
14. プリオン病サーベイランスにおける、 ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析	67
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）	

15. サーベイランスの遺伝子解析	73
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
16. プリオン病剖検と高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録のリンク	79
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク)	
17. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (P105L) の臨床的特徴、 および MM2 皮質型 Creutzfeldt-Jakob 病の初期脳波の特徴	81
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経病理態学分野 (脳神経内科))	
18. GSS-P102L の臨床疫学的検討	89
村井 弘之 (国際医療福祉大学脳神経内科)	
19. 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	93
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
20. CJD ハイリスク手技に使用される軟性内視鏡滅菌	97
太組 一朗 (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
21. プリオン病患者の家族に対する心理支援のあり方の検討 ～心理支援資材、遺伝子検査ガイダンス資材の作成～	101
田村智英子 (FMC 東京クリニック)	
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>105</b>





# I . 総合研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 総合研究報告書

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：H30-難治等（難）-指定-001

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：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：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：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：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター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	長崎大学医歯薬学総合研究科
	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
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
研究分担者：小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
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	愛知医科大学医学部神経内科学
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学
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	国際医療福祉大学脳神経内科
研究分担者：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
	脳神経病理態学分野（脳神経内科）
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脳神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究分担者：田村智英子	FMC 東京クリニック
・協力者	医療情報・遺伝子カウンセリング部
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科 臨床神経学



### 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平成22年(2010年)から続いている事業である。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。平成11年(1999年)4月1日から令和2年(2020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3754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79.8%(WB)、74.1%(ELISA)、総タウ蛋白が75.7%、RT-QUICが71.8%と高感度であり、特異度は夫々82.2%、88.9%、77.2%、99.3%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30年度～令和元年度はインシデント可能性事案は8例であり、このうちインシデント事案は1件であった。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31年度から令和元年度は、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継続し改良を重ねた。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、令和2年3月までの間で総数1000件に増加した。今後は、登録した症例の調査の継続・分析と、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。感染予防ガイドラインを改訂し、感染予防策の発展に努める。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。

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と準備を平成 28 年度に行い、平成 29 年度はその一体化したシステムの運用を行い、平成 30 年度・令和元年度は運用の実績を検討する。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。

調査票などのデータはデジタル化することで、サーベイランス委員会の運営をタブレット端末で行うことを可能とする。

## 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

平成11年(1999年)4月より令和元年(2020年)2月までに7637人を調査し、3716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、北陸地方におけるプリオン病について検討した。北陸地方におけるプリオン病について、孤発性CJD (sCJD)が多いこと、GSSやFFIは確認されていないこと、gCJDのうちでV203I変異やR208H変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。また、臨床的にsCJDが疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈し、

変異型CJDとの鑑別が問題となった症例を報告した。

齊藤延人分担研究者の報告では、平成29年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が8件あったが、その内、7件は、調査して、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。これまでに18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7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。

北本哲之分担研究者は、平成29年10月1日から令和1年9月30日までのプリオン蛋白遺伝子を解析した。症例数は、620例であった。このうち、プリオン蛋白遺伝子変異を認めたのは、141例であり、V180I変異が最も多く89例であった。

中村好一分担研究者は、平成30年(2018年)9月までに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3639人にのぼり、昨年度から223人増加。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが2789人(76.6%)、遺伝性CJDが593人(16.3%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が144人(4.0%)、硬膜移植歴を有するCJDが91人(2.5%)だった。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、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要因と考えられることを報告した。

金谷泰宏分担研究者は、特定疾患治療研究事業によって厚生労働省特定疾患調査解

析システムに登録された sCJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言を伴うリスクが高いことを示した。遺伝性プリオン病は、sCJD との比較において、男女比はより女性に多い傾向があることを島市、PSD は sCJD (93.5%) に比して陰性の傾向が強く、髄液検査では蛋白増 (30.7%)、NSE 増 (84.6%)、14-3-3 増 (81.4%) と sCJD に比していずれも低い傾向があることを示した。

原田雅史分担研究者は、孤発性 CJD の画像所見の要点として下記のようにまとめた。1) 拡散強調像 (DWI) で初期には左右非対称な大脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2) 視床に信号変化を伴うことがある。3) 腫脹は通常伴わない (但し V180I では伴うことがある)。4) 辺縁系や中心前回を避ける傾向がある。5) MM2 孤発性 CJD のうち、皮質型では DWI での皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。

佐藤克也分担研究者は、プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病患者の髄液中におけるバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究課題の目的とした。平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は 4213 症例であった。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 (14-3-3 蛋白 WB、14-3-3 蛋白 ELISA、総タウ蛋白、RT-QUIC 法) では感度は 79.8%、

74.1%、75.7%、71.8%、特異度は 82.2%、88.9%、77.2%、99.3% であった。RT-QUIC 法は 100% ではなく、擬陽性症例は 13 例であった。早期における QUIC 法の検出は低いが、PSD が出現する時期は QUIC 法の検出率は高くなる。

村山繁雄分担研究者は、プリオン病剖検と臨床・画像・病理連関の促進による根治療法開発を目指し、神経学会員の協力の下、高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録システムを活用し、剖検数の増加と質の向上を達成出来た。具体的には、プリオン病と診断した分担研究者所属施設例について、コーディネーターによる生前同意登録を進め、他院転院して死亡後搬送剖検することを開始した。また剖検が許可されない施設のプリオン病例を、主治医の希望と介護者の承認の元登録し、搬送剖検を行うことを行った。それぞれの症例毎の報告を行った。

太組一朗分担研究者は、CJD ハイリスク手技に使用される神経内視鏡のうち (硬性鏡と軟性鏡に大別されるが) 脳神経外科手術で頻用され、手術手技は保険収載されている軟性内視鏡が構造上、オートクレーブ滅菌・WD 滅菌ができない現状において軟性内視鏡の滅菌について検証したところ、添付文書はガイドラインを遵守していなかったことを発見し報告した。次回の添付文書 17 版改定では、最新のプリオン病感染予防ガイドラインを意識したものとされることを製造販売業者に要請した。

佐々木秀直分担研究者は、平成 30 年 1 月から令和元年 12 月にかけて、CJD が疑われた 44 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 23 名と遺伝性 CJD 5 名を報告した。平成 30 年度にサーベイランス調査を行

った患者 1 名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例だが、2019 年 4 月に死亡し病理解剖の結果 MM2C-CJD と確定診断した。この症例では拡散強調像における皮質の高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白が診断上有用であると考えられた。

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、平成 29 年—令和元年度の 3 年間で 82 例と報告した。内訳としては、青森県 9 例、岩手県 15 例、宮城県 30 例、秋田県 4 例、山形県 14 例、福島県 10 例であった。平成 23 年から令和元年度までの調査の総計は 227 例となり、報告済みは 132 例となった。未報告例に関しては、各県担当委員に再度調査依頼、再確認中である。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は平成 29 年度に報告した E200K, V180I 変異を伴う 2 例であった。剖検数は 1 例であった。E200K 変異例は東北地方でははじめて見出した。

小野寺理分担研究者は、令和元年度は新潟・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 21 件あり、全例の臨床情報を確認した。さらに情報が未回収であった 11 例の臨床情報も確認した。臨床情報の確認できた 32 例を、令和元年 9 月と令和 2 年 2 月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は孤発性 CJD probable 13 例、possible 4 例、遺伝性 CJD probable 8 例、プリオン病否定例 3 例、診断不明 3 例、判定保留 1 例であった。

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

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、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(P105L)症例の剖検例をケースレポートした。国内の GSS-P105L の臨床的特徴を悉皆的に分析し、疫学、臨床症状、経過、病理学的特徴について明らかにした。MM2c 型孤発性 CJD の初期の脳波の特徴を解析した。

村井弘之分担研究者は、プリオン病サーベイランスデータより、GSS の症例を集積した。最終的には全国で合計 124 例の GSS-P102L 症例が集積された。MRI 高信号を有する例は有しない例と比べ、全経過が有意に短かった。一方、脳波における PSD の有無で比較すると有意差はなかった。GSS-P102L は九州在住もしくは九州出身者の占める割合が 77.4%と高率であった。九州居住者における北部と南部の二大集積地で比較したところ、北部の方が全経過が有意に短かった。同一家系内に進行の早い症例と進行の遅い症例が混在することがあることを報告した。

塚本忠分担研究者は、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平成 23 年から平成 30 年までの未回収率・未回収症例数を計算し合同班研究発表会及び担当者会議で発表した。また、平成 29 年度に開始したサーベイランスと自然歴調査の一体化事業を継続運営し、得られたデータをクラウド上に蓄積するためのデータベースの構築によりサーベイランス委員会をタブレット

端末で行うことを可能とした。

田中章景分担研究者は、神奈川県・静岡県・山梨県3県でプリオン病患者のサーベイランス調査を行い、2年間で100例程度の調査を行った。また同地域で発生したインシデント調査にも適宜同行した。富士川流域の山梨・静岡県では、とくにE200K変異を有する遺伝性CJD (gCJD-E200K) の発症が多く、その臨床的特徴を調査し、gCJD-E200Kと孤発性CJDとの違いを明らかにした。

道勇学分担研究者は、平成30年4月1日から、令和元年3月31日まで東海ブロック(愛知県、岐阜県、三重県)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。

望月秀樹分担研究者は、平成27年4月以降令和元年10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。合計347例について調査依頼があり、155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25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、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、令和元年10月末までの時点で147例から調査結果の回答を得ることができた。

阿部康二分担研究者は、2017年10月から2019年9月の期間で中国四国地区において委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全33例、うち孤発性CJD28例、遺伝性CJD5例であったことを報告した。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15例であった。当該地区における平成11年4月から令和元年9月の通算では、感覚自律神経ニューロパ

チー症例を含めると331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CJD268例(81.0%)、遺伝性CJD57例(17.2%)、獲得性CJD(硬膜移植後)6例(1.8%)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、V180I41例(72.0%)、M232R10例(17.5%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(3.5%)、E200K1例(1.8%)、GSS(P102L)2例(3.5%)、家族性致死性不眠症D178N1例(1.8%)の順であった。当該地域においては、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、平成30～令和元年度に九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。63例についてサーベイランスを行い、孤発性CJDは確実例1例、ほぼ確実例17例、疑い例3例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD11例(V180I変異9例、M232R変異2例)、GSS7例(P102L変異5例)であった。18例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明例1例、5例は保留となった。

#### 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、統計学的にも診断精度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 件であったが、平成 30 年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が 8 件あり、その内、7 件は、調査および委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が 1 件あり、現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。これまでに 18 事例がフォローアップの対象となっている。このうち 7 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。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。また、日本神経学会、関連学会の協力を得てプリオン病感染予防ガイドライン 2020 を作成し刊行した。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、平成 30 年度は、PRION2018 (サンチャゴ) や APPS2018 (東京)、令和元年度は PRION2019 (カルガリー)、APPS2019 (埼玉)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。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 年度の準備期間後平成 29 年度から開始し、平成 30 年～令和元年度は問題点を修正することでシステムを強固なものとした。

## E. 健康危険報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

### 2. 学会発表

- 1) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20<sup>th</sup> Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience. 20<sup>th</sup> Anniversary, Taipei Taiwan, 3.17, 2018
- 2) Mizusawa H. The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20<sup>th</sup> Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience. 20<sup>th</sup> Anniversary, Taipei Taiwan, 3.18, 2018
- 3) 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, 東京, 6.1-3, 2017.
- 4) 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, 千葉市, 7.23, 2017.
  - 5) 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, 京都, 9.3, 2017.
  - 6) 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, 北九州市小倉, 10.13-14, 2017.
  - 7) 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・学術集会, 北九州市小倉, 10.13-14, 2017
  - 8) 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. 第 35 回日本神経治療学会, 大宮, 11.17, 2017.
  - 9) 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, 和光市, 1.26, 2018.
  - 10) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Hirai T, Fujino K, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical significance of periodic synchronous discharges learned from Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease surveillance in Japan. The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo, 5.24, 2018.
  - 11) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. APPS. 2018, Tokyo, 9.5, 2018.
  - 12) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Prion Disease Surveillance Committee. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in



- Japan. APPS 2018, Tokyo, 9.5, 2018.
- 13) Mizusawa H. Prion and Prion disease: An overview and challenges. Symposium24 “Prion Disease up to date”. ICN2018 Tokyo, 19<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology, 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology, 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Brain Tumor Pathology, Tokyo, 9.26, 2018.
- 14) Furusawa Y, Miyazaki M, Takahashi Y, Mizusawa H. Japan’s initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): challenge for diagnostic odyssey. 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018), Seoul , 11, 2018.
- 15) 水澤英洋. 「認知症のトピックス：アルツハイマー病もプリオン病か？」公開講座「認知症を伴うパーキンソン症候群早期診断と対処法」。東京都地域連携型認知症疾患医療センター「菜の花クリニック」（公財）神経研究所共催。立川市, 7.8, 2018.
- 16) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本忠, 山田正仁, 水澤英洋. 教育講演、本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会学術集会, 千葉, 9.15, 2018
- 17) 水澤英洋. 特別講演「プリオン病の現状と展望」。第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19, 2018
- 18) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.20, 2018.
- 19) 小松奏子, 佐野輝典, 徳岡健太郎, 塚本忠, 高橋祐二, 村田美穂, 村山繁雄, 水澤英洋, 齊藤祐子. うつ病で発症し全経緯 50 か月で死亡した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (MM1) の剖検例. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.20, 2018.
- 20) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 11.9, 2018
- 21) Tsukamoto T, Yabu-uchi N, Uchiyama Y, Kizaki N, Nakagawa I, Mizusawa H. Application of the cloud database in the management of prion disease surveillance questionnaire. AAN2019, Philadelphia, 5.5, 2019.
- 22) Mizusawa H. Nanbyo (Rare disease) policy in Japan. 2019 Annual Meeting of the Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan (SNeRD-T). Taipei Taiwan, 9.8, 2019.
- 23) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi, A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F,

- Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019, Wako, 10.3-4, 2019.
- 24) Mizusawa H. Iatrogenic A $\beta$  transmission. World Congress of Neurology. Dubai, United Arab Emirates. 10.31, 2019.
- 25) Mizusawa H. Prion disease as a neurological disease. Special Session 06 : Neurology and ICD-11, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, Osaka, 5.25, 2019.
- 26) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.25, 2019.
- 27) 水澤英洋. 本邦のプリオン病のサーベイランスとその実態. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋市, 7.16, 2019.
- 28) 水澤英洋. 特別講演. 脳科学の研究と今後の動向などについて. 脳科学ユニットキックオフシンポジウム, 長崎大学脳科学ユニット, 長崎市, 8.26, 2019.
- 29) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一郎, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 30) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山裕子, 木崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プリオン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
- 31) 浜口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
- 32) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 33) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 34) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M.

- Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 35) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 36) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 37) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
- 38) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
- 39) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
- 40) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 41) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 42) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 43) 山田正仁: プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 2018.10.19-20
- 44) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水

- 澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討：V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 2018.10.19-20
- 45) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 2018.11.8-10
- 46) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 2018.12.1
- 47) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイドβタンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 48) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 2019.4.26-28
- 49) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 2019.7.14-16
- 50) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 51) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.1.30-2.1
- 52) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 53) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 54) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白. 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議, 東京, 2019.2.8
- 55) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on Aβ deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25
- 56) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲

- 之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 57) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内 健. 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の 2 例. 第 155 回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 2019.10.26
- 58) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体の Abeta との cross-seeding 効果の検証. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 59) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2019). 第 30 回日本疫学会学術総会 (2020 年 2 月 20 日・2 月 22 日, 京都), *Journal of Epidemiology*. 2020;30(supplement 20):115.
- 60) Kanatani Y, Sato Y. Improving the accuracy of diagnosis for Multiple System Atrophy with artificial intelligence. The 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, Japan, Mar.20-22, 2020.
- 61) 佐藤克也, 調漸, 西田教行. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 23-26 日、北海道
- 62) Satoh K, S Shirabe. Eating behavior changed in the severity of dementia, and eating disturbance may contribute to the early admission into the facility through the observational study for two years. 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN 2018). Lisbon, Jun 16-19, 2018
- 63) 佐藤克也. プリオン病における異常型プリオンタンパクの顧感度検出法の開発と神経変性疾患への応用. 第 91 回日本生化学会大会. 2018 年 9 月 24-26 日、京都
- 64) 佐藤克也. アルツハイマー型認知症患者の嚥下障害とアルツハイマー型治療薬の効果. 第 19 回日本早期認知症学会学術大会. 2018 年 10 月 6-7 日、島根
- 65) 佐藤克也. 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018 年 10 月 12-14 日、札幌
- 66) 佐藤克也. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2018 年 10 月 19-20 日、東京
- 67) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 大阪. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 25 日
- 68) 佐藤克也. RT-QUIIC 法を応用したプリオン病患者のホルマリン固定能と病理ブロックからのプリオンシーリング活性の固定法の挑戦. 名古屋. 2019 年 7 月 16 日
- 69) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 第 24 回日本

- 神経感染症学会総会・学術大会.東京.2019年10月11日
- 70) 佐藤克也. 脳腫瘍が多発した肺炎球菌性髄膜炎の1剖検例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会.東京.2019年10月11日
- 71) 佐藤克也. シヌクレイノパチーのバイオマーカー. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜.2019年11月6日
- 72) 佐藤克也. Realtime quakinginduced conversion (RTQuIC) 法を利用した認知症診断. 第38回日本認知症学会学術集会. 東京. 2019年11月9日
- 73) 村山繁雄: プリオン病の神経病理 Update 神経治療学 2018; 35: 15
- 74) 村山繁雄: PART と SNAP の最新知見 老化に伴う TDP43 蛋白蓄積症. Dementia Japan 2019; 33: 496
- 75) 豊島貴信、中村洋祐、中山智央、伊藤規絵、大久保由希子、小林信義、千葉進、岩田育子、矢部一郎、佐々木秀直、剖検によりはじめて診断に至った孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)MM2皮質型の80代男性例 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 76) 岩田育子、矢部一郎、濱田晋輔、白井慎一、松島理明、森若文雄、佐々木秀直、北海道におけるプリオン病サーベイランス状況について日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 77) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T, Distinguishing multiple sclerosis and primary CNS lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第60回日本神経学会学術大会 (口演英語、医学生・研修医優秀候補). 大阪, 5月25日, 2019年
- 78) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's disease. 第60回日本神経学会学術大会 (口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞). 大阪, 5月25日, 2019年
- 79) 野田浩太郎、八木洋輔、西田陽一郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. IVIg 投与に関連して血栓症を起こした3例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5月25日, 2019年
- 80) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. Alzheimer's Association International Conference 2019, Los Angeles, CA, USA, July 14-18, 2019.
- 81) 玉木香菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 横田孝徳. 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019年9月26-27日 (ポスター)
- 82) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対するIVIg施行に関連した

- 血栓症発症リスクの考察. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
- 83) 柳平貢、西田陽一郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
- 84) 藤田明日菜、三條伸夫、西田陽一郎、今井耕輔、松林泰毅、森尾友宏、横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の 37 歳女性例. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019 年 10 月 11-12 日. (学会賞優秀口演 症例報告部門候補、学会長賞候補) .
- 85) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 25 日, 2018 年
- 86) Sanjo N, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 87) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataoka K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 88) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S, IEEE Member. Feasibility study on screening for dementia using voice analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, HI, USA, July 17-21, 2018
- 89) Sanjo N, Kuwahara H, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- $\beta$  oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018
- 90) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's

- Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018
- 91) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018 年 7 月 26 日-29 日
- 92) 大原正裕、三條伸夫、福島明子、横田隆徳. 下オリブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日 (口演)
- 93) 野田浩太郎、西田陽一郎、八木洋輔、尾崎心、石橋哲、三條伸夫、高橋利幸、横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (口演)
- 94) 玉木香菜、阿部圭輔、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 95) 横手裕明、天野稜太、融衆太、服部高明、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 96) 三條伸夫、宍戸—原由紀子、能勢裕里江、宮本翔平、齋藤達也、福田哲也、山本くらら、小林大輔、横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2018 年 10 月 19-20 日. (口演)
- 97) 張由絹、宮本翔平、八木洋輔、尾崎心、西田陽一郎、石橋哲、野老翔雲、横関博雄、石川欽也、三條伸夫、横田隆徳. 不全型ベーチェット病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 東京. 2018 年 11 月 23-25 日. (口演)
- 98) Murai H, Nakamura Y, Matsushita T, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological study of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. The 24th World Congress of Neurology 2019.10.27-31 Dubai
- 99) 塚本 忠、石川清美、片岡信子、大町 佳永. 地域をつなぐ認知症検診の試み「ブレインヘルスプロジェクト」. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-1691 (2019.11)
- 100) 花井亜紀子、大野木雅子、塚本 忠、三山健司. 神経筋疾患専門病院の看護師による自宅訪問. 国立病院総合医学講演抄録集 73 回 Page P2-2-1364 (2019.11)
- 101) 簾田 歩、花井亜紀子、角張裕佑、坪内綾香、清水功一郎、佐藤雅子、佐伯幸治、塚本 忠、三山健司. パーキンソン病患者の退院支援. 多職種連携から考



察したソーシャルワーカーの役割. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回  
Page P1-1-101 (2019.11)

### 3. その他

なし

102) 塚本 忠, 高橋祐二. パーキンソン病の前庭誘発筋電位 (VEMP) の左右差について. 臨床神経学 (0009-918X) 59 巻  
Suppl. Page S270 (2019.11)

103) 塚本 忠, 西川典子, 高橋祐二. レビー小体型認知症に合併したむずむず陰部症候群に関する考察. Dementia  
Japan (1342-646X) 33 巻 4 号  
Page541 (2019.10)

104) 花井亜紀子, 大野木雅子, 塚本 忠, 三山健司. 筋萎縮性側索硬化症患者の退院後の療養支援. 専門病院の自宅訪問. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌  
(2188-1006) 7 巻 1 号 Page96  
(2019.11)

105) 稲川拓磨, 宮崎将行, 塚本 忠, 西川典子, 岡崎光俊, 高橋祐二, 中込和幸. 認知症外来を受診した抗 LGI-1 抗体による自己免疫性脳炎の 1 例. 精神神経学雑誌 (0033-2658) 121 巻 9 号  
Page742 (2019.09)

106) 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. 中国四国地区におけるプリオン病の実態. 第 6 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会. 2018 年 11 月 16 日.

### G. 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

## II. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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像 （1999年～2019年）

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
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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：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 （脳神経内科学）
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	東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学
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科学分野
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 運動障害リハビリテーション分野（神経内科学）
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 神経内科学教室
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
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：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
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 脳神経内科
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	愛知医科大学内科学講座神経内科
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：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック医療情報・遺伝子カウンセリング部 認定遺伝カウンセラー

## 研究要旨

1999年4月から2018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3639人にのぼり、昨年度から223人増加した。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが2789人(76.6%)、遺伝性CJDが593人(16.3%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が144人（4.0%）、硬膜移植歴を有するCJDが91人（2.5%）だった。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、これ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によって、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

（Creutzfeldt-Jakob disease, 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分析し、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情報収集を実施した。

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実施した。（生存例は現在も追跡中）

(分析対象)

1999年4月から2019年9月までの期間中に得られた7229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3639人(昨年度から223人増加)を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD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(昨年度から増加なし)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

(概要)

1999年4月から2019年9月までに7229人の患者情報が収集され、3639人がプリオン病と認定された。(2018年から223人増) 孤発性CJD (sCJD) が2789人(76.6%)、遺伝性CJD (gCJD) が593人(16.3%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker病, GSS) が144人(4.0%)、硬膜移植歴を有するCJD

(dCJD) が91人(2.5%)、変異型CJD (vCJD) が1人、致死性家族性不眠症 (Fatal Familial insomnia, FFI) が4人、その他のプリオン病が17人だった。dCJDの発病者は2016年以来認めていない。3639人の内、1569人(43.1%)が男性、2070人(56.9%)が女性だった。(表1)

(発病者数の年次推移)

サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の推移を図1に示した。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。プリオン病はほとんどの症例が発症から短期間で死亡するため、暦年ごとの発病者数と死亡者数は近似すると考えている。2000年以降、サーベイランスによる発病者数は増加傾向である。2013年と2014年の発病者数が最も多く、285人だった。図1内の2019年度の増加数の分布から分かるように、新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定されるまで、早くても半年、長くても数年の期間を要する。

(罹患率の年次推移)

発病者数の増加に伴い、罹患率は年々上昇している。(図2) 発病者数が最も多か

った2013年と2014年の罹患率は2.3(人口100万人対年間)だった。罹患率は2011年から2.0を超えている。一方で年齢調整罹患率は2011年以降も1.0程度で推移している。

年齢階級別に罹患率を観察したところ、罹患率の上昇は60歳以上の高齢者で顕著であり、59歳以下の若年者では罹患率はほぼ横ばいであった。(図3)

#### (診断の確実度)

WHO分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を図4に示す。診断の確実度はプリオン病全体では確実例とほぼ確実例で87.7%と占めているが、確実例の割合は12.0%と低かった。dCJDでは確実例の割合がその他の病型と比較して高かった。

#### (発病時の年齢)

発病時の年齢の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは70歳(64~77歳)、vCJDでは48歳、dCJDでは62歳(49~69歳)、gCJDでは75歳(67~81歳)、GSSでは56歳(49~61歳)、FFIでは55.5歳(48~75歳)だった。(図5) GSSとdCJDでは発病時の年齢がやや若い傾向が認められた。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。

#### (生存期間と無動性無言までの期間)

2019年9月までに3476人の死亡が確認されている。発病から死亡までの期間(月)の中央値(四分位範囲)はsCJDでは13.1か月(6.0~23.3か月)、vCJDでは42.4か

月、dCJDでは14.2か月(10.0~25.8か月)、gCJDでは18.5か月(9.4~33.7か月)、GSSでは63.7か月(37.9~95.5か月)、FFIでは12.5か月(8.1~63.2か月)だった。(図6)

プリオン病では無動性無言が病態の終末像とみなされる。無動性無言に至るまでの期間(月)の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは3か月(2~4か月)、vCJDでは23か月、dCJDでは4か月(2~7か月)、gCJDでは5か月(3~10か月)、GSSでは14か月(6~48.8か月)だった。(FFI症例の無動性無言までの期間は不明)

## 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。わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は高齢者で顕著であり、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高齢者の進行性認知症が、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。したがって、わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は、患者の真の増加ではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知が向上してきたためと解釈するのが自然である4)。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。

人口動態調査では近年も死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って増加してくると予想される。2005年ごろから発病者数と死亡者数

の差がほぼなくなり、2009年には発病者数が死亡者数を上回るようになった。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が上昇してきていることを示している。近年では9割以上補足できていると推察できる。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伺える。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCID)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。本研究は厳密には「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の分析だけでなく、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、剖検率が低く、

確実例の割合が低いことである。プリオン病の確定診断は病理所見によってなされるため、剖検率の向上は重要な課題である。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

全国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。患者数はまだ増加傾向にあり、サーベイランスの継続が必要である。

### 【参考文献】

- 1) EUROCID:<http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU):  
<http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology SurveillanceCenter:

<http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/> なし

- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012. J Epidemiol. 2015 ; 25 : 8-14.
- 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 2018 ; 67 : 274-278.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2019). 第30回日本疫学会学術総会 (2020年2月20日-2月22日, 京都), Journal of Epidemiology. 2020;30(supplement 20):115.

## G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## プリオン病サーベイランスデータの管理・運用

研究分担者：金谷泰宏

東海大学医学部臨床薬理学

研究協力者：佐藤洋子

防衛医科大学校防衛医学研究センター

### 研究要旨

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。

また、平成 27 年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

### A. 研究目的

本研究では、特定疾患調査解析システムによって登録された全国規模でのプリオン病患者データを用いて臨床所見、画像所見、検査所見より予後評価に有用な生物学的指標の探索、登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

### B. 研究方法

特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病の臨床所見、予後について解析を行う。

### （倫理面への配慮）

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に従う。

### C. 研究結果

特定疾患治療研究事業によって登録された孤発性 CJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言を伴うリスクが高いことが示された。また、遺伝性プリオン病として登録された 90 例のうち、確実 16 例、ほぼ確実 64 例、疑い 8 例、不明 2 例であった。このうち、2 年連続で更新されている症例は 29 例、3 年連続更新 28 例、4 年連続更新 11 例、5 年連続更新 3 例であった。発病年齢は 65.5 歳（22～89 歳）であった。男女比は 1.54 と女性に多い傾向を示した。病型として家族性 CJD 31 例（34.8%）、GSS 19 例（21.3%）、FFI 1 例（1.1%）、不明 37 例

(41.6%)であった。発病年齢は、69.4、55.4、55、66.9歳とGSSは他の分類より若年で発病する傾向が示された。臨床症候としてミオクローヌス(+)41.6%、進行性痴呆(+)91%、錐体路症候(+)52.8%、錐体外路症候(+)48.3%、小脳症状(+)15.7%、視覚異常(+)15.7%、精神症候(+)53.9%であった。検査所見についてはPSD(+)9.0%、CT/MRI 脳萎縮(+)58.4%、PrP 変異(+)87.6%、コドン 129[M/M:M/V=47:11]、コドン 219[G/G62.8%、G/L2.5%、不明25.6%]、髄液[蛋白増加22.5%、細胞数増加4%、NSE 増加30.3%、14-3-3 増加10.1%]、MRI 検査で73%にFLAIRで高信号が認められた。

#### D. 考察

遺伝性プリオン病は、孤発性CJDとの比較において、男女比はより女性に多い傾向を示した。PSDはsCJD(93.5%)に比して陰性の傾向が強く、髄液検査では蛋白増(30.7%)、NSE増(84.6%)、14-3-3増(81.4%)とsCJDに比していずれも低い傾向が示された。

#### E. 結論

プリオン病は、孤発型を中心にその発生の機序は、heterogenousである。このため、症例の蓄積が不可欠であるが、診断確定に必要とされる情報、予後評価に必要とされる情報等は多岐にわたる。本研究では、エンドポイントとして無動無言が、サロゲートマーカーとして精神症状、小脳症状、ミオクローヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害の重要性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. Stroke. 2019;50(8):1973-1980
- 2) Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y. Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. Vaccine. 2019;37(44):6588-6593
- 3) Sato Y, Kanatani Y. A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan. J Genet Syndr Gene Ther. 2018; 9: 47
- 4) 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, 2017; 57(1):1-7

##### 2. 学会発表

- 1) Kanatani Y, Sato Y. Improving the accuracy of diagnosis for Multiple System Atrophy with artificial intelligence. The 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, Japan, Mar.20-22,

2020.

**G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
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：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 神経内科学教室
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
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：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：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
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 (脳神経内科学)
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学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科
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：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学

### 研究要旨

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、短時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2018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

2020年1月末時点での、2011年から2018年の調査票未回収数は都道府県で0件から33件までと差があった。未回収数が多いのは、症例数も多い都道府県であった。近畿地方の府県の未回収数は減少した。2020年1月末時点での全国での未回収数は、2011年33件、2012年27件、2013年33件、2014年3件、2015年33件、2016年95件、2017年169件、2018年19件であった。2011年から2018年の未回収件数の総計は442件であった。

2012年9月から1年ごとの剖検率を算出した。2012年剖検率11%、2013年11%、2014年13%、2015年13%、2016年8%、2017年13%、2018年8%であった。

## D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多い都道

府県は症例数が多い（総人口数も多い）都道府県という傾向があった。事実として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いことがあげられる。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回収の改善はあるが、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。調査体制の強化として、調査人員の増加を2017年度より近畿および関東地区のサーベイランス委員を増員することで行った。また、調査方法の改善として、2017年度に準備し、2018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2018年度の未回収例の減少に貢献することができたと思われる（2017年の未回収数が多いのは、システムの変更による混乱によるものと思われる）。

剖検率は2012年から8%-13%と低値である。諸外国、特に欧米では剖検率が約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。患者家族や病理医に向けて、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。引き続き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、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) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e125-e134. doi: 10.1212/WNL.00000000000007745. Epub 2019 Jun 6. PMID:

### 2. 学会発表

- 1) 塚本 忠, 石川清美, 片岡信子, 大町佳永. 地域をつなぐ認知症検診の試み「ブレインヘルスプロジェクト」. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-1691 (2019.11)
- 2) 花井亜紀子, 大野木雅子, 塚本 忠, 三山健司. 神経筋疾患専門病院の看護師による自宅訪問. 国立病院総合医学講演抄録集 73 回 Page P2-2-1364 (2019.11)
- 3) 簾田 歩, 花井亜紀子, 角張裕佑, 坪内綾香, 清水功一郎, 佐藤雅子, 佐伯幸治, 塚本 忠, 三山健司. パーキンソン

病患者の退院支援. 多職種連携から考察したソーシャルワーカーの役割. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P1-1-101 (2019.11)

- 4) 塚本 忠, 高橋祐二. パーキンソン病の前庭誘発筋電位(VEMP)の左右差について. *臨床神経学 (0009-918X)*59 巻 Suppl. Page S270 (2019.11)
- 5) 塚本 忠, 西川典子, 高橋祐二. レビー小体型認知症に合併したむずむず陰部症候群に関する考察. *Dementia Japan (1342-646X)* 33 巻 4 号 Page541 (2019.10)
- 6) 花井亜紀子, 大野木雅子, 塚本 忠, 三山健司. 筋萎縮性側索硬化症患者の退院後の療養支援. 専門病院の自宅訪問. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 (2188-1006) 7 巻 1 号 Page96 (2019.11)
- 7) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山祐子, 木崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プリン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. *Neuroinfection (1348-2718)*24 巻 2 号 Page165 (2019.09)
- 8) 稲川拓磨, 宮崎将行, 塚本 忠, 西川典子, 岡崎光俊, 高橋祐二, 中込和幸. 認知症外来を受診した抗 LGI-1 抗体による自己免疫性脳炎の 1 例. *精神神経学雑誌 (0033-2658)* 121 巻 9 号 Page742 (2019.09)

## G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 平成 30 年～令和元年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  
岩田育子 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  
白井慎一 北海道大学大学院医学研究院神経内科

### 研究要旨

平成 30 年 1 月～令和元年 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 41 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)各実例、ほぼ確実例および疑い例が 24 例、遺伝性 CJD 5 例、分類不能で要追跡症例 1 例と CJD 否定例 11 例であった。遺伝性 CJD は P102L 変異 2 例、V180I 変異 2 例、M232R 変異 1 例であった。また、脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈し、臨床的な診断基準上は大脳皮質基底核症候群に分類されるが、剖検施行し MM2C-CJD と病理診断した症例を経験したので報告した。

### 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为抓手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。

### （倫理面への配慮）

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

### 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。

### C. 研究結果

平成 30 年 1 月～令和元年 12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 41 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 確実例、ほぼ確実例および疑い例が 24 名（男性 8 名、女性 16 名、平均年齢 71.3±10.3 歳）、遺伝性 CJD 5 名（P102L 変異(GSS)2 例、V180 変異 2 例、M232R 変異 1 例）、分類不能で要追跡の症例 1 例（女性、78 歳）と CJD 否定例 11 例（男性 5

例、女性 6 例、65.7±15.9 歳)であった。否定例は自己免疫性脳症 3 例、認知症 2 例、身体表現性障害、脊髄小脳変性症、頭部外傷後遺症、薬剤性パーキンソニズム、てんかん、低酸素あるいは低血糖脳症が各 1 例であった。

平成 30 年度サーベイランス調査を行った患者 1 名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例だが、平成 31 年 4 月に死亡し病理解剖の結果 MM2C-CJD と確定診断した症例を認めたので報告する。

【症 例】(当院初診時)88 歳男性。

【家族歴】神経疾患の家族歴なし。

【既往歴】前立腺癌、高血圧症、脊柱管狭窄症、睡眠時無呼吸症候群、胃癌の既往がある。

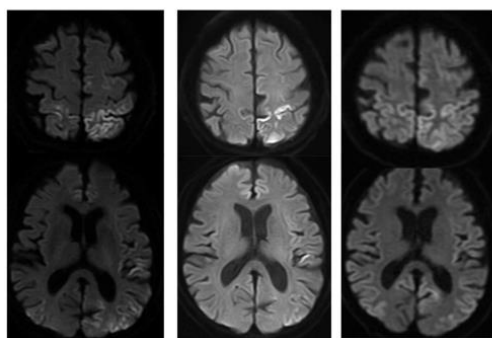
【居住歴】北海道で出生し、就職で東京に移住。60 歳から北海道在住。イギリス含め欧州や米国、中米に短期間の渡航歴がある。

【現病歴】88 歳になった頃より、右手のふるえを認め、細かい動作が困難になった。その 5 ヶ月後頃より歩行時のふらつきが増悪し、歩行が不安定になった。他院脳 MRI で左頭頂葉後頭葉皮質に広がる DWI 高信号病変より、プリオン病が鑑別に挙げたことより当科初診、2017 年 12 月精査目的に入院。

【神経学的所見、検査所見および臨床経過】初診時、動作緩慢、両上肢姿勢時振戦、右上肢 Barré 徴候陽性、右上肢軽度歯車様筋強剛、右上腕二頭筋反射亢進、右膝蓋腱反射亢進、両側複合感覚障害(2 点識別覚、皮膚書字覚低下)、右上肢優位に指鼻指試験運動分解、手回内回外運動拙劣、四

肢振動覚減弱、右手に拙劣症、右跛行による不安定歩行を認めた。MMSE29 点、FAB15 点と認知機能に明らかな低下なく、脳脊髄液検査上は軽度蛋白高値のみでありリン酸化タウ、総タウ、14-3-3 蛋白半定量、RT-QUIC 法は全て陰性。入院後リハビリにより ADL 改善傾向となり、ほぼ自立で自宅退院した。その後大きな変化なく外来経過観察も、2018 年 7 月、転倒し当院搬送、再入院。拙劣症を含む皮質徴候及びパーキンソニズムの緩徐な進行を認め、歩容がやや悪化していたがリハビリテーションによる改善効果あり、歩行器歩行が可能となった。MMSE と FAB はごく緩徐に増悪したが年齢を考慮すると正常と言え、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白は前回と同様の陰性、脳 MRI 上の皮質高信号の範囲、性状ともに変化なし(図 1)。以上の経過からプリオン病は診断基準上否定的であり、大脳皮質基底核症候群に合致した。2018 年 8 月に療養を目的に転院、9 月より右優位の筋緊張亢進の増悪、10 月より喚語困難が出現し、保続も認めたが、言語理解は保たれた。2019 年 1 月に MRI 再検し皮質異常信号の他に軽度の腫脹を伴った(図 1)。2 月より興奮と嚥下困難を呈した。3 月より興奮による発声大きいため鎮静を開始、2019 年 4 月某日に死亡した。ご家族の同意を得て剖検を行った。剖検前に、腰椎穿刺を再度施行し、脳脊髄液中の 14-3-3、総 tau 蛋白、RT-QUIC を提出したところ、いずれも陽性であった。

図1 脳MRI(拡散強調画像)の経過  
2017年12月 2018年8月 2019年1月



肉眼的所見では脳重量は左半脳で620g、脳の外観の萎縮はほぼ認めなかった。組織学的所見で、大脳皮質、基底核、視床など灰白質を中心に、Large vacuole と Small vacuole (spongiform changes)を認めた。免疫染色では Large vacuole に対応した Perivacuolar PrP deposits、spongiform changes が多いところでシナプス型の沈着を認めた(図2, 図3)。小脳と脳幹は良く保たれ、下オリブ核の細胞数  $46 \pm 7.9$  と正常範囲。Western blot では2型陽性であり、遺伝子検査結果と併せて sCJD, MM2C(lv+sv)と診断した。

図2 後頭葉大脳皮質、HE染色

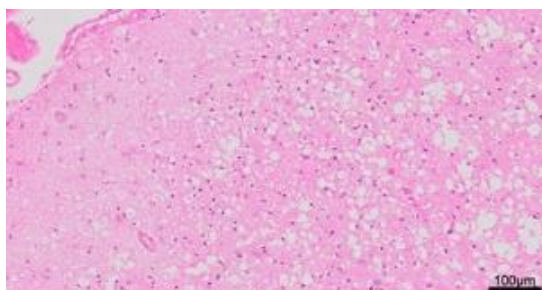
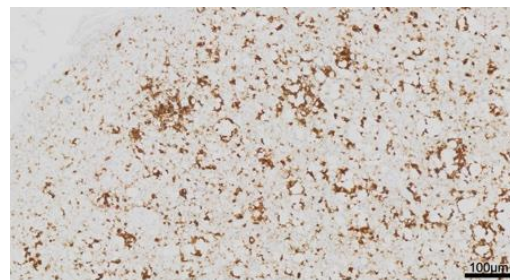


図3 後頭葉大脳皮質、3F4染色



臨床経過中に sCJD の中核症状である進行性認知症は確認されず、末期まで無言無動を認めなかった。加えて、経過中に臨床診断上重要とされる脳波検査上の PSD も確認されず、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白検査も死後の髄液で始めて陽性が確認された。一方で脳MRIは経過を通して皮質異常信号を認めていた。現在のプリオン病診断基準では終末期まで否定例に該当するが、最終的に sCJD と病理診断した貴重な症例であった。この症例は、後に記載するように論文報告した。

#### D. 考察

平成30年～令和元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CJD24名、遺伝性CJD5名が発症した。

緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例であり大脳皮質基底核症候群と診断したが、病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した症例を経験した。大脳皮質基底核症候群の臨床診断を得ながら、病理診断がsCJDであるケースをsCJD-CBSと呼ぶ。オーストラリアCJDレジストリでは全体の1.8%にあたる9例がsCJD-CBSであった。病理所見が大脳皮質基底核変性症であったCBD-CBSと比べ、sCJD-CBSの全経過は約5ヶ月と非常に短い。CBD-

CBS の初発症状は拙劣症が最も多く、sCJD-CBS では皮質性感覚障害が多い。全経過 24 ヶ月の長期経過例で、死後の 14-3-3 蛋白が上昇した sCJD-CBS 症例 (MV2-CJD)の報告がある。拡散強調像における皮質高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白は診断上有用であると考ええる。

## E. 結論

平成 30 年 1 月～令和元年 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 41 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 24 名と、遺伝性 CJD 5 名および CJD 否定例 11 名、分類不能で要追跡症例 1 例であった。脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈したが、臨床経過より大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例を 2018 年に報告し、2019 年 4 月に死亡し MM2-CJD と確定診断した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto K, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. J Neurol Sci. 2020 ; 412:116759

## 2. 学会発表

- 1) 豊島貴信、中村洋祐、中山智央、伊藤規絵、大久保由希子、小林信義、千葉進、岩田育子、矢部一郎、佐々木秀直  
剖検によりはじめて診断に至った孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)MM2皮質型の80代男性例 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 2) 岩田育子、矢部一郎、濱田晋輔、白井慎一、松島理明、森若文雄、佐々木秀直  
北海道におけるプリオン病サーベイランス状況について日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定

## G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

【方法】2017年度から2019年度（平成29年度から平成31年度/令和元年度）の3年間に  
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、2017-2019年度の3年間で82  
例であった。内訳としては、青森県9例、岩手県15例、宮城県30例、秋田県4例、山  
形県14例、福島県10例であった。2011年から2019年度までの調査の総計は227例と  
なり、報告済みは132例となった。未報告例に関しては、各県担当委員に再度調査依頼、  
再確認中である。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は2017年度に報告し  
たE200K, V180I変異を伴う2例であった。剖検数は1例であった。E200K変異例は東  
北地方でははじめて見出した。

【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える。

### A. 研究目的

東北6県におけるプリオン病の疫学、臨床  
症状等を調査し、解析する。

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。

### B. 研究方法

2017年度から2019年度（平成29年度か  
ら平成31年度/令和元年度）の3年間に  
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

### （倫理面への配慮）

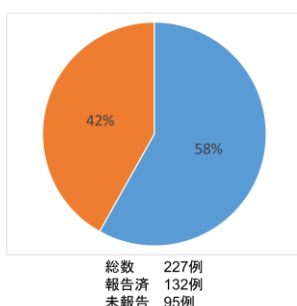
患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を

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

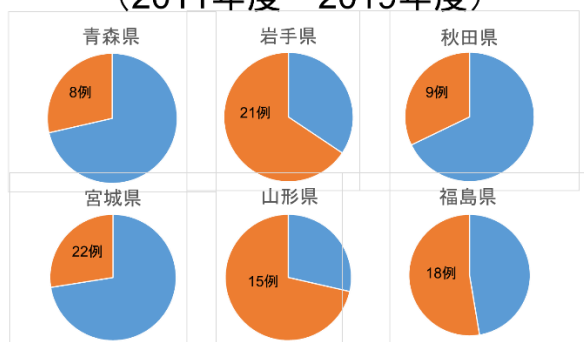
プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2017-2019 年度の3年間で82例であった。内訳としては、青森県9例、岩手県15例、宮城県30例、秋田県4例、山形県14例、福島県10例であった。

#### 東北地方サーベイランス調査の状況 (2011年度～2019年度)



2011年から2019年度までの調査の総計は227例となり、報告済みは132例となった。未報告例に関しては、各県担当委員に再度調査依頼、再確認中である。

#### 東北地方サーベイランス調査の状況 (2011年度～2019年度)



遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は2017年度に報告したE200K, V180I変異を伴う2例であった。剖検数は

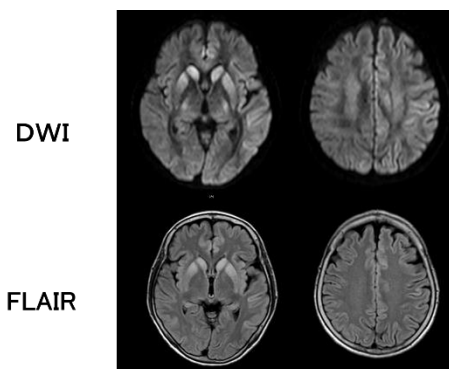
1例であった。E200K変異例は東北地方でははじめて見出した。

### 症例 (E200K症例)まとめ

錐体路徴候より発症し  
認知機能障害、精神症状、ミオクローヌス出現  
MRI上 皮質、基底核のDWI高信号  
脳波にて PSD  
急速進行 約1か月で無言無動  
髄液 タウ蛋白、14-3-3蛋白 上昇  
RT-QUIC法 陽性

個発性CJDと同様(区別つかない)経過であった(家族歴はなく、浸透率は不明)

#### E200K の頭部 MRI 所見



### 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0.23人/10万人/年であり、おおむねこれまでと同様の発症率であった。

### 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. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

**2. 学会発表**

なし

**G. 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





厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 北陸地方におけるプリオン病

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科
研究協力者：中辻裕司	富山大学附属病院神経内科
研究協力者：米田 誠	福井県立大学看護福祉学部
研究協力者：濱野忠則	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：佐々木宏仁	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：上野亜佐子	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：榎本崇一	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：白藤法道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：井川正道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：山村 修	福井大学医学部脳神経内科
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野

### 研究要旨

北陸地方におけるプリオン病について検討するために以下の2つの研究を行なった。

(1)北陸地方におけるプリオン病の特徴：北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすることを目的とし、1999年4月から2018年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病として登録された福井県、石川県および富山県の症例を解析した。128例が登録され、プリオン病96例（孤発性Creutzfeldt-Jakob病（sCJD）81例、硬膜移植後CJD（dCJD）3例、遺伝性CJD（gCJD）12例）、否定例30例、診断保留2例であった。発症率は人口100万人対年間1.68人であった。全プリオン病に対してsCJD 84.4%、dCJD 3.1%、gCJD 12.5%であった。変異型CJD、Gerstman-Sträussler-Scheinker病（GSS）、家族性致死性不眠症（FFI）と診断された症例はなかった。sCJDについて、女性が多く、発症年齢の平均は $70.1 \pm 8.8$ 歳（範囲48-87歳）。診断分類は確実14例（17.3%）、ほぼ確実60例（74.1%）、疑い7例（8.6%）。62例のプリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型について、61例（98.4%）はMet/Metであり、1例（1.6%）はMet/Valであった。確実例ではMM1が6例と最も多く、MM2Cが4例、MM1+2とMMiKが1例ずつであり、2例は詳細不明であった。gCJDの12例のうち、

V180I 変異が 8 例で最も多く、M232R 変異が 2 例、V203I のホモ変異が 1 例、R208H 変異が 1 例であった。発症年齢の中央値は 79 歳（範囲 61-90 歳）で、全例で家族歴はなかった。dCJD は 3 例で、発症年齢の中央値は 37 歳（範囲 35-47 歳）。硬膜移植から発症までの期間の中央値は 19 年（範囲 6-19 年）。硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2 例は病理学的に非プラーク型で、もう 1 例も臨床的に非プラーク型と考えられた。北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病について、sCJD が多いこと、GSS や FFI は確認されていないこと、gCJD のうちで V203I 変異や R208H 変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の 1 例：変異型

Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) は、牛海綿状脳症 (BSE) との関連が指摘されており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国の CJD サーベイランス調査ではこれまでに 1 例確認されている。vCJD は頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。我々は、臨床的に孤発性 CJD (sCJD) が疑われたが、頭部 MRI-DWI で両側視床枕に高信号を呈した 1 例を経験したので報告する。今後、変異型 CJD の可能性も念頭に置いた上で厳重なフォローアップを行い、確定診断のためには剖検を行う必要がある。

## A. 研究目的

(1)北陸地方におけるプリオン病の特徴：北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすることを目的とする。

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の 1 例：Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) に代表されるプリオン病は、脳病理における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする感染症で、同種間あるいは異種間で伝播しうる。変異型 CJD (vCJD) は、牛海綿状脳症 (BSE) との関連が指摘されており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国の CJD サーベイランス調査ではこれまでに 1 例確認されている。vCJD は頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。今回

我々は、臨床的に孤発性 CJD (sCJD) が疑われたが、頭部 MRI-DWI で両側視床枕に高信号を呈した 1 例を経験したので報告する。

## B. 研究方法

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

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の 1 例：[症例]症例は 72 歳女性。日付がわからない、知人の名前が出てこないなどの認知機能低下で発症した。発症 1 か月後に当院を紹介受診し入院となった。家族内に類症者はなく、海外渡航歴もみられなかった。一般

内科的には明らかな異常所見は認めなかった。神経学的には JCS 2、高次脳機能は MMSE 14/30、FAB 5/18 であった。運動系では寡動を認め、筋トーンの亢進が両手首で認められた。軽度の小脳失調が認められたが、当院入院中に明らかなミオクローヌスは認められなかった。

プリオン病の診断目的に、頭部 MRI、脳波検査、プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3 蛋白、RT-QUIC 法による異常プリオン蛋白の検索を行った。

#### (倫理面への配慮)

(1)北陸地方におけるプリオン病の特徴：本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の 1 例：プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3 蛋白、RT-QUIC 法による異常プリオン蛋白の検索にあたり、本人の配偶者、娘に対し、書面および口頭で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。

### C. 研究結果

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

sCJD について、女性 51 例、男性 26 例であった。発症年齢の平均は  $70.1 \pm 8.8$  歳 (範囲 48-87 歳)。診断分類は確実 14 例 (17.3%)、ほぼ確実 60 例 (74.1%)、疑い 7 例 (8.6%)。62 例では遺伝子解析が行われ、プリオン蛋白遺伝子のコドン 129 の多型について 61 例 (98.4%) は Met/Met であり、1 例 (1.6%) は Met/Val であった。Val/Val の症例はなかった。確実例では MM1 が 6 例と最も多く、MM2C が 4 例、MM1+2 と MMiK が 1 例ずつであり、2 例は詳細不明であった。

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

dCJD は 3 例で、発症年齢の中央値は 37 歳 (範囲 35-47 歳)。硬膜移植から発症までの期間の中央値は 19 年 (範囲 6-

19年)。硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2例は病理学的に非プラーク型と確定しており、1例は病理学的な解析は行われていないが、発症1ヶ月で脳波での周期性同期性放電(PSD)がみられており、非プラーク型と考えられた。

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例：頭部MRI-DWIでは両側前頭・頭頂・側頭葉皮質、および両側視床枕の高信号域が認められた。脳波検査では明らかな周期性同期性放電は認めなかった。脳脊髄液検査にて総タウの上昇(1713 pg/mL)、14-3-3蛋白の上昇(>500 μg/mL)があり、RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性であった。また、プリオン蛋白遺伝子は変異がなく、コドン129多型がメチオニン/メチオニン(M/M)であった。急速進行性認知症があり、錐体路症状、小脳症状を認め、sCJD疑い例(possible sCJD)と診断した。

#### D. 考察

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

病態別では、CJDサーベイランス全体における2018年7月までの集計ではsCJD 77%、dCJD 3%、gCJD 20%、GSS 4%と報告されており、北陸地方では全国集計と比較してsCJDが多い結果であっ

た。また、北陸地方ではGSSやFFIといった遺伝性プリオン病は確認されておらず、北陸地域における特徴であると考えられた。

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

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例：本症例は頭部MRI-DWI画像で両側視床枕に高信号域を呈しており、vCJDの可能性も疑った。しかし、本症例は大脳皮質にも頭部MRI-DWI高信号病変を複数認めたが、vCJDでの頭部MRI-DWI検討例が少なくどの程度の割合で皮質高信号を認めるかは分かっていない。また、これまでの報告では、vCJDで脳脊髄液RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性となった症例の報告はない。以上の理由から現時点では本症例をsCJD疑い例と診断した。

しかし、vCJDが否定できたわけではなく、最終的な診断確定のためには剖検が行うことが望ましい。プリオン病の剖検が可能な施設は限られており、剖検可能な施設までの搬送手段、費用などが課題であり、現在、剖検の実現に向けて運用上の調整を行っている。

#### E. 結論

(1)北陸地方におけるプリオン病の特徴：北陸地方(福井県、石川県、富山県)におけるプリオン病について、sCJDが多いこと、

GSS や FFI は確認されていないこと、  
gCJD のうちで V203I 変異や R208H 変異  
といった比較的稀な変異がみられるこ  
とが特徴と考えられた。

(2)MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信  
号域を呈したプリオン病の 1 例：頭部  
MRI-DWI にて両側視床枕に高信号域を  
呈し sCJD 疑い例と診断した症例を報告  
した。しかし、vCJD の可能性も念頭に置  
いた上で嚴重なフォローアップを行う必  
要がある。

## 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* 2018;496:1055-1061
- 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*.2018; 12:54-62
- 3) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2018; 67:274-278
- 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion*.2018; 12:315-319
- 5) 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイ  
ルス感染症 (プリオン病  
/SSPE/PML) 診療ガイドライン  
2017. *Neuroinfection* 23:12-20, 2018.
- 6) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神  
経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.
- 7) 浜口 毅, 山田正仁. クロイツフェル  
ト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号：病気と  
くすり)* 69:770-774, 2018.
- 8) Hamaguchi, T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*. 2019; 399: 3-5
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis (In Press)*
- 10) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S,

- Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol.*2019; 29:155-163
- 11) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology.* 2019;93:e125-e134
- 12) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci.*2019;00 168:85-95
- 13) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 老年期認知症研究会誌 22:79-86, 2019.
- 14) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病 23]. 日本医師会雑誌 148 (特別号(1): 指定難病ペディア 2019) :S98, 2019.
- 15) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. 精神科治療学 34:126-128, 2019.
- 16) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. 日本内科学会雑誌 108:1979-1984, 2019.
- 17) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. *Neuroinfection* 24:19-23, 2019.
- 18) 太組一朗, 斉藤延人, 山田正仁, 中村好一, 森田明夫. 器機の洗浄・滅菌. 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫 (編) 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫, メジカルビュー社, 東京, pp9-16, 2019.
- 19) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 亜急性硬化性全脳炎. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp388-389, 2019.
- 20) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 進行性多巣性白質脳症. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp389-390, 2019.
- 21) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: プリオン病. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp390-392, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic

- CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 2) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 3) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
  - 4) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
  - 7) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
  - 8) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26
  - 9) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 川端雄一, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nation-wide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26

- 10) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会, 南房総, 2018.9.14-15
- 11) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 12) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 13) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.12-14
- 14) 山田正仁: プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 2018.10.19-20
- 15) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 2018.10.19-20
- 16) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 2018.10.19-20
- 17) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. *Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan.* 第 48 回日本臨床神経生理学学会, 東京, 2018.11.8-10
- 18) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 2018.12.1
- 19) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイドβタンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 20) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 2019.4.26-28
- 21) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 2019.7.14-16
- 22) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A,



- Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019(APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 23) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019(APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 24) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A $\beta$  transmission. 24th World Congress of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.
- 25) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.1.30-2.1
- 26) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一郎, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイド
- ドーシス学会学術集会, 東京, 2019.8.30
- 27) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 28) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 29) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイド  $\beta$  蛋白. 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議, 東京, 2019.2.8
- 30) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on A $\beta$  deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25
- 31) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 32) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原

もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内  
健. 若年発症脳アミロイドアンギオパ  
チー関連脳出血の2例. 第155回日本  
神経学会東海北陸地方会, 金沢,  
2019.10.26

- 33) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山  
田正仁. 食品由来蛋白質凝集体の  
Abeta との cross-seeding 効果の検証.  
第38回日本認知症学会学術集会, 東  
京, 2019.11.7-9

## **G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

### 研究要旨

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

令和元年度は新潟・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21件あり、全例の臨床情報が確認できた。さらに情報が未回収であった11例の臨床情報が確認できた。臨床情報の確認できた32例を、令和元年9月と令和2年2月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は孤発性 CJD probable 13例、possible 4例、遺伝性 CJD probable 8例、プリオン病否定例3例、診断不明3例、判定保留1例であった。

### D. 考察

令和元年度の新潟・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。

### 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. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 2018-2019 年度 神奈川県・静岡県・山梨県のプリオン病サーベイランス調査

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

### 研究要旨

2018～2019 年度、神奈川県・静岡県・山梨県では、プリオン病患者およびプリオン病疑い患者 61 例のサーベイランス調査をおこない、34 例の孤発性 CJD、12 例の遺伝性 CJD（うち 6 例は E200K 変異）を報告した。本年度に関しても E200K 遺伝性 CJD の発症が多く、例年通りの傾向であった。1999～2019 年度までにサーベイランス調査で E200K 変異を有する遺伝性 CJD 59 症例の臨床的特徴を集計した。平均発症年齢は 63.9±9.6 歳、男女比はなく、出身県は静岡、山梨県が多かった。臨床症状としては、孤発性 CJD とくらべて精神症状の頻度が高く、進行も急性の傾向だった。

### A. 研究目的

プリオン病のサーベイランス調査は 1999 年より開始され、全国を 10 のブロックに分け、該当する地域で発生したすべてのプリオン病あるいはプリオン病疑いの症例を調査し、毎年 2 回のプリオン病サーベイランス会議で症例報告・登録をおこなっている。

我々は神奈川県・静岡県・山梨県におけるサーベイランス調査を担当している。また、担当地域で発生したインシデント調査にも適宜同行している。

1999～2019 年度までにサーベイランス調査で E200K 変異を有する遺伝性 CJD 症例の臨床的特徴を集計した。

### （倫理面への配慮）

サーベイランス調査をおこなう段階では臨床個人調査票には、患者の氏名は記載されておらず、連結可能匿名化をおこなっており、個人情報の漏洩に十分注意を払っている。本研究は観察研究であり、あらたなサンプルの採取などは含まれず、対象となる患者さんへの侵襲的な処置を伴わず、不利益を生ずることはない。

### B. 研究方法

本研究では、患者の主治医が記載した臨床調査個人票をもとに 2018～2019 年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者の臨床像を調査した。

### C. 研究結果

2018～2019 年度の調査症例数は 61 件だった。プリオン病と認定されたのは 46 例（75.4%）、プリオン病が否定されたのは

15例(24.6%)だった。否定例の内訳は、脳炎・脳症(6例)、てんかん(2例)、パーキンソン病(1例)、進行性核上性麻痺(1例)、大脳皮質基底核変性症(1例)、脊髄小脳変性症(1例)、前頭側頭葉変性症(1例)、その他の認知症(2例)だった。また46例のプリオン病のうち、34例が孤発性CJD、12例が遺伝性CJD、獲得性CJDは認めなかった。遺伝性CJDのうち6例は、該当地域に多いE200K変異を有していた。

1999～2019年度までの調査で、E200K変異を有する遺伝性CJDは59例だった。男女比は29:30とほぼ同数、出身県は静岡(32例)、山梨(21例)が多かった。家族内発症は55.3%に認めた。平均発症年齢は、63.9±9.6(42-85)歳と孤発性CJDに比べてやや若年で、精神症状が多く認められた。死亡に至る病悩期間は10.4月と短い傾向だった。

#### D. 考察

当該ブロックでは例年通りE200K変異を有する遺伝性CJDの発生が多い傾向にある。このタイプの遺伝性CJDは孤発性CJDと類似の経過をとることが多いとされてきたが、やや若年発症、進行もより急性であり、臨床症状では精神症状がやや多いことが分かった。

#### E. 結論

2018～2019年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者サーベイランス調査をおこない、34例の孤発性CJD、12例の遺伝性CJD(うち6例はE200K変異)を報告した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果

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：福岡敬晃 愛知医科大学医学部神経内科学

                  安藤宏明 愛知医科大学医学部神経内科学

### 研究要旨

東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるプリオン病サーベイランス調査を行い、同地区におけるプリオン病の実態を明らかにすることを目的に、平成 29 年 4 月から令和元年 9 月までに東海地区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て、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その結果を報告した。

### A. 研究目的

東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるプリオン病サーベイランス調査を行い、同地区におけるプリオン病の実態を明らかにする。

### B. 研究方法

我々が調査を担当し始めた令和元年 9 月までに東海地区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て、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ご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

我々が調査を担当し始めた平成 29 年 4 月から令和 1 年 9 月までに調査依頼を受けたのは 102 例であった。このうち、令和 1 年 9 月までに開催された検討委員会において報告したのは 71 例で、回収率は 69.6%であった。

sCJD 症例は 48 例（確実例 14 例、ほぼ確実例 22 例、疑い例 12 例）で、愛知県 32 例、岐阜県 8 例、三重県 7 例、大阪府 1 例、gCJD 症例は 13 例（V180I 変異 12 例、GSS(P105L 変異)1 例）であった。これに対し、非プリオン病症例は 21 例（てんかん・脳炎・不明が各 3 例、MSA・アルコール性精神障害・悪性症候群後遺症・脳血管障害・せん妄・橋本脳症・低血糖脳症・神経核内封入体病・リンパ腫様肉芽腫・B 細胞性リンパ腫・大脳皮質基底核症候群 各 1 例）であった。

sCJD の平均発症年齢は 68.71 歳で、男女比は男性 21 例（43.8%）、女性 27 例（56.3%）であった。gCJD のうち V180I 変異症例は平均発症年齢 79.8 歳で男性 2 例、女性 10 例であった。GSS 症例は埼玉県出身の男性で、発症時 56 歳であった。

### 3. その他

なし

#### D. 考察

平成 29 年 4 月から平成 30 年 10 月までの東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）における CJD の発生状況は国内他県と比較し明らかな差はないと考えられた。

#### E. 結論

最近の愛知、岐阜、三重の 3 県におけるプリオン病サーベイランス状況に関して報告した。今後も継続して調査を行い、未回収の症例に関しても各県の専門医と連携して回収の努力を行う予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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

### 研究要旨

2015年4月以降2019年10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。合計347例について調査依頼があり、155例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より2013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、都道府県担当専門医をつうじて各施設への働きかけを行った結果、2019年10月末までの時点で147例から調査結果の回答が得られている。

### A. 研究目的

近畿ブロックにおけるプリオンサーベイランス状況

### B. 研究方法

近畿ブロックにおけるプリオン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。

### （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

2015年4月以降2019年10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、合計347例についての調査依頼があり、大阪府

141例、兵庫県85例、京都府54例、滋賀県28例、奈良25例、和歌山県14例であった。このうち155例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より2013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、2019年10月末までの時点で147例から調査結果の回答が得られている。

### D. 考察

93例のほぼ確実例が確認され、78例が孤発性CJD、15例に遺伝子変異を認めた。V180I 8例、E200K 3例、M232R 2例、P102L 2例である。

### E. 結論

今後も継続して各都道府県の担当医と連携し、未回収の調査結果の回収努力を行う予定である。

## **F. 研究発表**

### **1. 論文発表**

- 1) 原田雅史. MRI 検査が診断の決め手となる認知症. Rad Fan 2020.; 17: 51-54

### **2. 学会発表**

なし

## **G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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：武本麻美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

表 芳夫 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。

2017年10月から2019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33例、うち孤発性CJD28例、遺伝性CJD5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15例であった。当該地区における1999年4月から2019年9月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると331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CJD268例（81.0%）、遺伝性CJD57例（17.2%）、獲得性CJD（硬膜移植後）6例（1.8%）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、V180I41例（72.0%）、M232R10例（17.5%）、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例（3.5%）、E200K1例（1.8%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）2例（3.5%）、家族性致死性不眠症D178N1例（1.8%）の順であった。当該地域においては、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。

今後も中国四国地区の訪問調査結果を正確にサーベイランス委員会に報告し、中国四国地区のプリオン病の動向把握と共にサーベイランス委員会の活動に寄与していきたいと考えている。

### 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 447 例（1999 年 4 月から 2019 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、定期的にかか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

2017 年 10 月から 2019 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 33 例、うち孤発性 CJD 17 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 10 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2018 年 9 月の通算では、315 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 CJD 257 例（81.6%）、遺伝性 CJD 54 例（17.1%）、獲

得性 CJD（硬膜移植後）6 例（1.9%）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 40 例（74.0%）、M232R 9 例（16.7%）、178 2bp del 2 例（3.7%）、E200K 1 例（1.9%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1 例（1.9%）、家族性致死性不眠症 1 例（1.9%）、D178N 1 例（1.9%）の順であった。

## 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。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*. 2010 ; 133 : 3043-57.
- 2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎 一郎, 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, 2010; 16-21.

## **F. 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. 中国四国地区におけるプリオン病の実態. 第6回日本難病医療ネットワーク学会学術集会. 2018年11月16日.

## **G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：松下拓也

九州大学病院神経内科

### 研究要旨

平成 30～令和元年度に九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。63 例についてサーベイランスを行い、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例 1 例、ほぼ確実例 17 例、疑い例 3 例、遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD11 例（V180I 変異 9 例、M232R 変異 2 例）、ゲルストマン・ストロイラー・シャインカー病（GSS）7 例（P102L 変異 5 例）であった。18 例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明例 1 例、5 例は保留となった。また乳幼児期に頭部外傷に対して脳外科手術を施行後、37 年後に若年でありながら脳アミロイドアンギオパチー（CAA）による脳出血を発症した症例を報告し、近年症例報告が散見されるようになった小児期脳神経外科手術後の若年発症 CAA について文献学的考察を行った。

### A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区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

平成 30～令和元年度に九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。福岡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各県の担当委員に依頼調査を行った。

### （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

プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2017 年 4 月から 2019 年 9 月までに 181 例であった。内訳としては、福岡県 69 例、佐賀県 22 例、大分県 12 例、長崎県 11 例、宮崎県 11 例、熊本県 19 例、鹿児島県 16 例、山口県 10 例、沖縄県 10 例であった。うち 103 例についてサーベイランスが行われた。平成 30～令和元年度については 63 例をサーベイランスし、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例 1 例、ほぼ確実例 17 例、疑い例 3 例、遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD11 例（V180I 変異 9 例、M232R 変異 2 例）、GSS7 例（P102L 変異 5 例）であった。18 例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明例 1

例、5例は保留となった。

1980年に1歳で頭部挫傷に対して頭蓋骨除去術を施行された（手術に際して確認のため硬膜の一部に切開が加えられた）のち、38歳時に脳表出血を繰り返し、脳生検により血管壁へのアミロイドβ（Aβ）の沈着が確認され、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）と診断された一例を経験し症例を報告した。

#### D. 考察

2017年4月から2019年9月の九州・山口・沖縄ブロックの集計ではサーベイランス症例合計103例中、58例がプリオン病と判断され孤発性CJDの割合が46.7%（30例）、遺伝性CJD40.0%、GSSが13.3%であった。遺伝性プリオン病の半数以上がV180I変異（53.6%、15例）、10例（35.7%）がP102L変異GSSであった。九州・山口・沖縄地区においては以前と同様にGSSの頻度が高いが、高齢で発症するV180I変異遺伝性CJDの報告が増加傾向にある。今後も悉皆的なプリオン遺伝子変異の確認が重要と考えられた。

乳幼児期の脳外科手術後、30～40年後に若年性の多発脳出血を来し、最終的にCAAと診断された症例報告が2011年以降散見されており、当経験症例もそれに当てはまる。若年性CAAはAβ関連遺伝子の変異や外傷によるAβクリアランスの障害、そして外科処置を介したAβ播種の可能性が考えられる。死体硬膜の使用例で若年CAAの発症報告が多いが、非使用例での報告もあり、当経験例でも入院時要約に記載された手術記録には使用は

記載されていなかった。若年で脳葉出血を繰り返す例では、鑑別としてCAAを考え、乳幼児期の脳外科手術の既往について十分な情報を得る必要がある。

#### E. 結論

九州・山口・沖縄地区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。また乳幼児期に脳外科手術を受け、若年で発症したCAA症例を経験した。今後、若年性CAAの発生増加に注意する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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

徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野

### 研究要旨

弧発性 CJD の画像所見の要点として下記のようにまとめた。1)拡散強調像(DWI)で初期には左右非対称な大脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2)視床に信号変化を伴うことがある。3)腫脹は通常伴わない(但し V180I では伴うことがある。)4)辺縁系や中心前回は避ける傾向がある。5)MM2 弧発性 CJD のうち、皮質型では DWI での皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。

これらの情報をプリオン病画像診断の手引きとしてホームページ上で公開し、共有している。

### A. 研究目的

弧発性 CJD に代表されるプリオン病の診断には MRI などの画像検査が有用であるとされている。しかし、CJD などを疑う場合に評価すべき撮像シーケンスや項目は必ずしも臨床医に共有されていない。そこで、本研究ではプリオン病や神経内科を専門としない一般医師を対象とした画像診断の手引きを作成することが目的である。

を行った。さらに画像と文献の追加を行い、「プリオン病診療ガイドライン 2020」とリンクすることとなった。数回の修正と追加を行って、最終稿を確定した。

### (倫理面への配慮)

検討した画像は、サーベイランスにて同意を得て集積した症例のものを利用し、個人が特定できないように匿名化を行って評価した。

### B. 研究方法

プリオン病合同画像委員会にて項目を立て、CJD を示唆する DWI を中心とした MRI 所見の要点、CJD と鑑別を要する他疾患を示唆する所見、非古典的 CJD と GSS の画像所見の特徴、画像腫とモダリティ選択の注意点の 4 項目を中心に検討

### C. 研究結果

項目は 1.背景、2.MRI の撮像条件、3.代表的な病型の画像所見、4.鑑別診断とし、冒頭に要点、末尾に文献を付し、図として画像を掲載した。弧発性 CJD の画像所見の要点は、下記のようにまとめた。1)拡散強調像(DWI)で初期には左右非対称な大

脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2)視床に信号変化を伴うことがある。3)腫脹は通常伴わない(但し V180I では伴うことがある。)4)辺縁系や中心前回は避ける傾向がある。5)MM2 弧発性 CJD のうち、皮質型では DWI で皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。さらに鑑別診断として、下記の所見の場合はプリオン病以外を考慮すべきと考えた。1)高信号が DWI よりも FLAIR で高度、2)ADC が病初期から上昇、3)病変が初期から左右対称性、4)病変の主座が辺縁系、5)ADC が白質で低下、6)病変で脳血流が上昇。これらの内容をサーベイランスのホームページに掲載して、情報共有を行っており、「プリオン病診療ガイドライン 2020」でも紹介されている。

#### D. 考察

本手引きではプリオン病の診断や鑑別のための画像所見に関する基本事項をまとめた。今後参照されることで一般医や神経内科医によるプリオン病の診断向上に資することが期待される。一方、本手引きの作成を通じて、プリオン病診断における arterial spin labeling の有用性についてなど、エビデンスが不足している領域が明らかになった。また、プリオン病サーベイランスの観点からは、より包括的な資料が有用な可能性がある。今後、利用者からの意見や新規報告等を踏まえて適宜改訂が必要と考えられた。

#### E. 結論

プリオン病合同画像委員会において、プリオン病画像診断の手引きを作成し、ホームページや診療ガイドライン 2020 にて公開して、情報共有を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 原田雅史. MRI 検査が診断の決め手となる認知症. Rad Fan 2020. ; 17: 51-54

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

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

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分野

研究協力者：西田教行

長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学

### 研究要旨

平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日に測定依頼のあった 4662 症例について検討を行った。この 4213 症例について髄液中のバイオマーカーの解析を行った。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 2632 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 798 症例、遺伝性プリオン病は 132 症例、獲得性プリオン病は 3 症例であった。非プリオン病は 1701 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。ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白 WB, 14-3-3 蛋白 ELISA, 総タウ蛋白, RT-QUIC 法)では感度 79.8%, 74.1%, 75.7%, 71.8% 特異度は 82.2%, 88.9%, 77.2%, 99.3% であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、偽陽性症例は 15 例であった。早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で 1 か月後の再提出で陽性になった症例が 8 例あった。

プリオン病患者の髄液以外の生体材料からプリオン活性の測定を目指して、各臓器のプリオン活性の測定について測定した。遺伝性プリオン病患者の上部消化管からのプリオン活性は脳組織に近似したものであった。

### A. 研究目的

プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病患者の髄液中におけるバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究の課題の目的とする。

感染分子解析学教室・医療科学専攻保健科学分野に依頼された検体数は 4213 症例であった。

プリオン病患者の髄液以外の生体材料からプリオン活性の測定について測定を行った。

### B. 研究方法

平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日までの長崎大学医歯薬学総合研究科

#### （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) 髄液検査に依頼された中で平成 21-29 年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、986 症例でプリオン病は 891 症例、遺伝性プリオン病は 92 症例、獲得性プリオン病は 3 症例であった。(表 1)

表 1.  
ヒトプリオン病患者の髄液における  
バイオマーカーの解析

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	total tau protein	RT-QUIC assay
感 度	79.8%	74.1%	75.7%	71.8%
特 異 度	82.2%	88.9%	77.2%	99.3%

2) 非プリオン病は 1648 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。(表 2)

表 2.  
ヒトプリオン病患者の髄液における  
バイオマーカーの解析

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	Total tau protein	RT- QUIC assay
sporadic	89.6%	79.1%	83.3%	75.9%
genetic	41.3%	36.8%	43.3%	39.8%
acquired	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%

3) 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(14-3-3 蛋白 WB, 14-3-3 蛋白 ELISA, 総タウ蛋白, RT-QUIC 法)では感度 79.8%, 74.1%, 75.7%, 71.8% 特異度は 82.2%, 88.9%, 77.2%, 99.3%であった。

4) 研究の中で早期症例について再検討を行った。特に早期 RT-QUIC 法陰性例症例に対してその後 4 週間後に再検討を行った

た。(表 3)

表 3. 再検依頼についてプリオン病

14-3-3 protein	total tau protein	RT-QUIC
- → +	562 → 1369	- → +
- → +	874 → 3238	- → +
- → +	1021 → 8812	- → +
- → +	123 → 1329	- → +
- → +	673 → 1432	- → +
- → +	1192 → 2918	- → +
- → -	983 → 834	- → +
- → -	711 → 743	- → +

5) RT-QUIC 法は 100%ではなく、偽陽性症例は 15 例であった。(表 4)

表 4.

#### QUIC法における偽陽性症例

- Primary epilepsy 5 cases
- Symptomatic epilepsy due to CVA 2 cases
- Symptomatic epilepsy due to encephalitis 1 case
- Symptomatic epilepsy due to Hashimoto's encephalopathy 1 case
- Hashimoto's encephalopathy 1 case
- FTLT-DTP-43 encephalopathy 1 cases
- Alzheimer's disease 1 case
- Hypoxemic encephalopathy 2 cases
- NMDA encephalopathy 1 case

6) PSD が出現される時期は QUIC 法の検出率は高くなる。又現在まで偽陽性が 15 例あったが、1 例は剖検にて CJD と判断され、又経過中 1 例 CJD と診断された。

7) プリオン病患者の各臓器からのプリオン活性について測定した。(表 5, 表 6)

表 5. プリオン病患者の各臓器からのプリオン活性

	log SD <sub>50</sub> /g tissue											
	Patient 1			Patient 2			Patient 3			Patient 4		
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>
脾	-	-	-	6	5.75	6	5.5	<5.25	<6.25	5.25	6.5	5.75
腎	5.75	<4.75	7	5.75	<6.0	6.5	5.5	5.5	-	<5.5	6.5	6.75
肺	-	-	-	6.75	7	6.75	<5.25	<5.5	<5.75	5.25	5.25	<5.75
肝	<6.25	<6.5	6.25	6.75	6.75	7.25	<5.25	<6.5	<6.0	-	-	-
脳	7	6.5	5.75	6.75	6.5	6.25	<5.0	-	<5.25	7.25	7.5	7.5

表 6. プリオン病患者の各臓器 (消化管) からのプリオン活性

	log SD <sub>50</sub> /g tissue											
	Patient 1			Patient 2			Patient 3			Patient 4		
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>
血液	8.2	8.43	8.5	8.43	7.75	7.53	N.E.	N.E.	N.E.	N.D. <sup>74</sup>	± 6.57	± 6.70
胃	7	± 6.90	7.2	N.D.	± 6.57	± 6.23	± 6.80	± 6.67	± 6.57	N.D.	N.D.	6.5
十二指腸	7.43	7.57	6.3	± 5.75	6.41	6.06	8.1	8.5	8.34	N.E.	N.E.	N.E.
小腸	± 6.80	7.12	7.29	6.5	6.5	6.33	N.D.	± 6.67	N.D.	± 5.80	6.67	± 6.00
生血	7.5	8	7.71	N.D.	± 6.75	± 6.90	N.D.	N.D.	N.D.	± 5.64	6.88	7.25
腸行結腸	6.14	± 5.80	± 5.90	± 5.80	7	± 5.56	± 5.57	6.57	6.42	N.E.	N.E.	N.E.
盲腸結腸	N.D.	N.D.	N.D.	N.E.	N.E.	N.E.	7.8	7.5	7.5	N.D.	± 5.67	6.12
総	9.25	9.5	9.5	9.75	9	8.75	9.75	10.5	9.75	10.25	10	10

#### D. 考察

現在測定している髄液中のバイオマーカーについて診断に有用であると考えられる。さらに髄液以外の生体材料からのバイオマーカーの検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

さらなる症例の蓄積は必要であると考えられる。

#### 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. 2018;496:1055-1061
- 2) Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, Hirai A, Satoh K. Cortical

- Hyperintensity on Diffusion-weighted Images as the Presymptomatic Marker of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med* .2018; 58(5): 727-729
- 3) Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N: Crossed cerebellar diaschisis in Creutzfeldt-Jakob disease evaluated through single photon emission computed tomography. *J Neurol Sci* .2018;395:88-90
  - 4) Aibara N, Ichinose K, Baba M, Nakajima H, Satoh K, Atarashi R, Kishikawa N, Nishida N, Kawakami A, Kuroda N, Ohyama K. Proteomic approach to profiling immune complex antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with central nervous system autoimmune diseases. *Clin Chim Acta*. 2018;484:26-31
  - 5) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):54
  - 6) 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*. 2018; 55(5):3916-3930
  - 7) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca(2+) signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 pii: S0006-291X(20)30376-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.102.
  - 8) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules*. 2019; 24(24)
  - 9) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion*. 2019; 13(1):124-131
  - 10) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. *Brain*.

2019;142(4):1035-1050

- 11) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2020;(1):109-117. doi: 10.1080/19336896.2020.-1739603.
- 12) T Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci*. 2020 ;412:116759. doi: 10.1016/j.jns.2020.116759.

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤克也、調漸、西田教行. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 23-26 日、北海道
- 2) Satoh K, S Shirabe. Eating behavior changed in the severity of dementia, and eating disturbance may contribute to the early admission into the facility through the observational study for two years. 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN 2018). Lisbon, Jun 16-19, 2018
- 3) 佐藤克也. プリオン病における異常型プリオンタンパクの顧感度検出法の開発と神経変性疾患への応用. 第 91 回日本生化学会大会. 2018 年 9 月 24-26 日、京都
- 4) 佐藤克也. アルツハイマー型認知症患者の嚥下障害とアルツハイマー型治療薬の効果. 第 19 回日本早期認知症学会学術大会. 2018 年 10 月 6-7 日、島根
- 5) 佐藤克也. 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018 年 10 月 12-14 日、札幌
- 6) 佐藤克也. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2018 年 10 月 19-20 日、東京
- 7) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 大阪. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 25 日
- 8) 佐藤克也. RT-QUIC 法を応用したプリオン病患者のホルマリン固定能と病理ブロックからのプリオンシーリング活性の固定法の挑戦. 名古屋. 2019 年 7 月 16 日
- 9) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京. 2019 年 10 月 11 日
- 10) 佐藤克也. 脳腫瘍が多発した肺炎球菌性髄膜炎の 1 剖検例. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東

京.2019年10月11日

- 11) 佐藤克也. シヌクレイノパチーのバイオマーカー. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜.2019年11月6日
- 12) 佐藤克也. Realtime quaking induced conversion (RTQuIC) 法を利用した認知症診断. 第38回日本認知症学会学術集会. 東京. 2019年11月9日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

- 1) 名称： $\alpha$ -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 竜一郎、布施 隆行、佐野 隆行、佐野 和憲、出願人：国立大学法長崎大学、 学校法人福岡大学、出願日：2016年11月29日
- 2) 名称：14-3-3 蛋白  $\gamma$  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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## サーベイランスの遺伝子解析

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 29 年 10 月 1 日から令和 1 年 9 月 30 日までのプリオン蛋白遺伝子を解析した。症例数は、620 例であった。このうち、プリオン蛋白遺伝子変異を認めたのは、141 例であり、V180I 変異が最も多く 89 例であった。

### 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

各施設から送られてきた認知症などを示す症例 620 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シング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。また、動物実験に関しても所属施設の倫理委員会、動物実験委員会での承認済みである。

### C. 研究結果

平成 29 年 10 月 1 日から令和 1 年 9 月 30 日までの遺伝子解析は以下のとおりであった。プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、620 例であった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし	479 例
129M/M, 219E/E	424 例
129M/V, 219E/E	34 例
129M/M, 219E/K	13 例
129V/V, 219E/E	2 例
129M/V, 219E/K	1 例
129M/M, 219K/K	3 例
24bp deletion	2 例

プリオン蛋白遺伝子変異あり	141 例
P102L	13 例
P105L	2 例 (うち 129M/V 2 例)
V180I	89 例 (うち 129M/V 21 例)
E200K	13 例
M232R	20 例
D178N	1 例
Y162stop	1 例
E196K	1 例
120bp insertion	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。

#### D. 考察

基本的に遺伝子検索は例年通り V180I が最多であった。

#### E. 結論

620 例の遺伝子解析を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Jan 2;12(1):54-62. doi:10.1080/19336896.2017.1414130. Epub 2018 Jan 31.
- 2) 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- $\beta$  pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Jan 8;6(1):5. doi:10.1186/s40478-017-0503-z.
- 3) 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*. 2018 Mar 6;668:43-47. doi:10.1016/j.neulet.2018.01.014. Epub 2018 Jan 9.
- 4) 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.* 2018 Feb 19;496(4):1055-1061. doi:10.1016/j.bbrc.2018.01.119. Epub 2018 Jan 31.
- 5) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav.* 2018 Oct;8(10):e01117. doi: 10.1002/brb3.1117. Epub 2018 Sep 21.
- 6) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology.* 2018 Dec;38(6):638-645. doi: 10.1111/neup.12516. Epub 2018 Sep 14.
- 7) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrPres deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Aug 10;6(1):78. doi:10.1186/s40478-018-0582-5. No abstract available.
- 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$  deposition. *Neuropathology.* 2018 Oct;38(5):549-556. doi: 10.1111/neup.12503. Epub 2018 Aug 6.
- 9) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2018 Apr 25;18(1):54. doi: 10.1186/s12883-018-1055-y.
- 10) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:207-218. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X.
- 11) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai

- K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [18F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Jun 29;6(1):53. doi:10.1186/s40478-018-0556-7.
- 12) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion.* 2018;12(5-6):315-319. doi:10.1080/19336896.2018.1541689. Epub 2018 Nov 13.
- 13) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol.* 2019 Mar ;29(2):155-163. doi: 10.1111/bpa.12638. Epub 2018 Oct 29.
- 14) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion.* 2019 Jan;13(1):13-20. doi:10.1080/19336896.2018.1545525. Epub 2018 Nov 14.
- 15) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019 Feb;1863(2):384-394. doi:10.1016/j.bbagen.2018.11.008. Epub 2018 Nov 14.
- 16) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrPV180I Mutation. *Mol Neurobiol.* 2019 Aug;56(8):5456-5469. doi: 10.1007/s12035-018-1459-0. Epub 2019 Jan 5. PMID:30612334.
- 17) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2020 Feb 15;409:116605. doi: 10.1016/j.jns.2019.116605. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31811987
- 18) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA,

- Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol.* 2020 Jan;101(1):136-142. doi: 10.1099/jgv.0.001335. PMID:31718739
- 19) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408:116515. doi: 10.1016/j.jns.2019.116515. Epub 2019 Oct 22. PMID:31675505
- 20) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology.* 2019 Dec;39(6):452-460. doi: 10.1111/neup.12595. Epub 2019 Sep 12. PMID:31515858
- 21) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology.* 2019 Jul 9;93(2):e125-e134. doi:10.1212/WNL.00000000000007745. Epub 2019 Jun 6.
- 22) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion.* 2019 Jan;13(1):124-131. doi:10.1080/19336896.2019.1631680. PMID:31219399
- 23) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology.* 2019 Jun;39(3):240-247. doi: 10.1111/neup.12557. Epub 2019 May 7. PMID:31062411
- 24) Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P.

- The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A $\beta$  and prion proteins. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Apr 8;7(1):53. doi: 10.1186/s40478-019-0706-6. PMID:30961668
- 25) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Pathol.* 2019 Jun;189(6):1276-1283. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.02.012. Epub 2019 Mar 27. PMID:30926338
- 26) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrPV180I Mutation. *Mol Neurobiol.* 2019 Aug;56(8):5470. doi: 10.1007/s12035-019-1508-3. PMID:30707392
- 27) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models. *Am J Pathol.* 2019 Mar;189(3):677-686. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.11.009. Epub 2018 Dec 13. PMID:30553837

## 2. 学会発表

なし

## G. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## プリオン病剖検と高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録のリンク

研究分担者：村山繁雄

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

### 研究要旨

プリオン病剖検促進と臨床病理学的検索の質の向上を目指し、高齢者ブレインバンク生前同意登録システムとのリンクを開始した。このリンクの構築により、自施設でのプリオン病診断例を、他院転院後もトレースすることで、確実に剖検を得ることが可能となった。また、神経学会員の援助の元、剖検不能施設でのプリオン病例について、同様に介護者から生前献脳同意を得ることで、死後遺族希望により搬送・剖検を得ることが可能となった。初年度は末梢点滴による水分補給で Wernicke 脳症を病理学的に呈した症例を呈示し、終末期医療の問題点を指摘した。二年目は本邦に稀少な type 2MV K+C 症例の新規点を報告した。いずれもプリオン病の臨床への貢献が出来た。

### A. 研究目的

プリオン病の剖検を得る上で、解剖を行える施設が少ないことが大きな問題である。また、診断後他院に転院あるいは在宅に移行し、剖検が得られなくなることが一般的である。この事態の打開のため、高齢者ブレインバンク生前同意登録システムのうち、認知症例には介護者同意で登録を可能にした倫理委員会承認を元に、プリオン病についても適応を開始した。これにより、プリオン病剖検例の増加に加え、臨床・画像・病理関連の質の向上により、根治療法開発への底上げを図った。

### B. 研究方法

プリオン病と診断された自施設例に

ついては、転院ないしは在宅移行決定後、ブレインバンクコーディネータによる説明で、生前献脳同意登録を介護者から取ることを行った。全例で同意が得られ、研究期間中 2 例の剖検を得ることが出来た。また、出身大学での剖検が行えない神経学会員の希望を受け、生前献脳同意を介護者から得、死亡時ご遺族の剖検承諾の下、搬送剖検を 2 例に行った。

#### （倫理面への配慮）

介護者による生前献脳同意登録は、本人同意が得られない症例に限ること、本人が正常のコミュニケーション能力を有して入れば、献脳を希望しただろうとの予測の元に行うという、臓器移植と同じ論理の展開を組むこと、本人死亡時剖検承

諾意志を維持していることが前提となることの元、倫理委員会承認を得た。

## C. 研究結果

研究期間中に、院内で診断し、他施設に搬送後死亡した 1 例、在宅で死亡した 1 例の 2 例の剖検を得た。また剖検許可が得られない施設で診断され、療養施設で亡くなられた 2 例の症例について、主治医の説得の元、コーディネーターが訪問し、介護者より剖検承諾を得ることで、やはり 2 例の剖検を得た。ウェルニッケ脳症を合併した一例、type 2MV K+C 例をそれぞれ班会議で報告し、情報を共有した。

## D. 考察

プリオン病剖検を増加させること、臨床・病理・画像関連の質の向上を図ることのいずれにおいても、高齢者ブレインバンク生前同意登録システムを適用することは、有用であることが明らかとなった。今後このシステムを推進することで、プリオン病サーベイランス病理コアとしての役割を果たせることが明らかとなった。

## E. 結論

プリオン病剖検促進と品質管理の両面において、ブレインバンク生前献脳同意登録システムの適用は有用である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga I, Hasegawa M. Potent

prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods. Acta Neuropathol Commun. 2018; 6(1): 29.

- 2) Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P, 11, Kitamoto T: Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form. Brain Com in press

## 2. 学会発表

- 1) 村山繁雄：プリオン病の神経病理 Update 神経治療学 2018; 35: 15
- 2) 村山繁雄：PART と SNAP の最新知見 老化に伴う TDP43 蛋白蓄積症. Dementia Japan 2019; 33: 496

## G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(P105L)の臨床的特徴、 および MM2 皮質型 Creutzfeldt-Jakob 病の初期脳波の特徴

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：古川迪子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)
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医療科学専攻 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(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
研究協力者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科・医学部病態神経学
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：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
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医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)

### 研究要旨

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を解析し、特定の地域に起源をもつ家系が大半であること、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な初期症状であり、8割以上の症例で、これらの症状が全て揃うのに8年かかることが明らかになった。MM2 皮質型 CJD の初期の脳波の特徴として、MRI 上高信号を認めた皮質に一致した領域の限局性鋭波、棘徐波複合の出現が確認された。

## A. 研究目的

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を明らかにする。

MM2 皮質型 Creutzfeldt-Jakob 病の初期脳波の特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

1999 年 4 月から 2018 年 2 月までにサーベイランスで収集された症例のうち、PRNP 遺伝子に P105L 変異を認めた症例及び 1991 年から 2018 年までの症例報告例 (1-15) を対象とし、各症例の基礎・臨床・検査所見について詳細な家族歴と臨床情報を収集し、GSS-P105L の特徴を解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究の症例について、プリオン病サーベイランスに対するインフォームドコンセントを本人と家族から得て行い、個人情報 は連結可能匿名化で厳重に管理している。

## C. 研究結果

GSS-P105L は 11 家系 28 症例が収集された。うちサーベイランスに登録されている症例は 8 家系 15 例で、サーベイランス未登録例は 13 例(青枠)であった。本疾患が通常の優性遺伝と仮定して、1/2 の確立で変異遺伝子が遺伝すると仮定した場合の推定浸透率は、本研究で調査した全家系で解析すると 93% と高率であり、変異遺伝子を有するリスク保有者は、ほぼ全例が発症していることがあきらかとなった。

初発症状は錐体外路徴候が 7 例、錐体路徴候・認知機能障害がそれぞれ 5 例であった。臨床症状で頻度が高かった認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、精神症状の 4 徴は、6 年で 8 割以上の症例でこれらの症状が全て出現した。髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白は、各々陽性率が 13% であり、RT-QuIC の陽性率は 63% であった。

## D. 考察

今回の解析で家系調査から、GSS-P105L 変異でも集積地が存在することが明らかとなった。

## E. 結論

GSS-P105L は、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な臨床徴候である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(雑誌)

- 1) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019;62:226-228
- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T,

- Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93(2):e125-e134, 2019.
- 3) Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Maehara T. Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma. *Neurologia medico-chirurgica*. 2019;59:176-183
- 4) Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T. Olivary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations. *Journal of Neuroimmunology*.2019;334:577003
- 5) Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*.2019; 27(1): 100-104
- 6) Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. *European Neurology*.2019; 81:13-18
- 7) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases.. *Emerging Infectious Diseases*, 2019 in press.
- 8) 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*.2019; 496:1055-1061
- 9) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology*.2019;266: 69-

- 10) Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy. *Intern Med.*2018; 57: 601-604
- 11) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion.*2018; 12: 315-319
- 12) Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa M, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. *Internal Medicine.*2018;57: 3451-3458
- 13) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019; in press
- 14) 天野晶子、三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集: 神経難病と創薬 *医薬ジャーナル* 54, 113-118, 2018.
- 15) 齋藤明日香、三條伸夫. プリオン病. 生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア. *日本医師会雑誌* 第 147 巻・特別号(2), S122-S124, 2018.
- 16) 西田陽一郎、桑原宏哉、三條伸夫、横田隆徳. 血液脳関門通過型 A $\beta$  オリゴマー抗体の開発. *神経治療学会誌*, 2019 印刷中
- (書籍)
- 1) 三條伸夫. 7. 排尿障害・排便障害 (尿失禁・便失禁を含む) の治療はどのようにでしょうか. VIII. 対症療法 In: 神経内科 *Clinical Questions & Pearls* 「中枢脱髄性疾患」. 東京, 中外医学社, pp 390-394, 2018

## 2. 学会発表

- 1) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第 60 回日本神経学会学術大会 (口演英語、医学生・研修医優秀候補). 大阪, 5 月 25 日, 2019 年
- 2) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's

- disease. 第 60 回日本神経学会学術大会 (口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞). 大阪, 5 月 25 日, 2019 年
- 3) 野田浩太郎、八木洋輔、西田陽一郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆徳. IVIg 投与に関連して血栓症を起こした 3 例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5 月 25 日, 2019 年
  - 4) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. Alzheimer's Association International Conference 2019, Los Angeles, CA, USA, July 14-18, 2019.
  - 5) 玉木香菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 横田孝徳. 抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
  - 6) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対する IVIg 施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
  - 7) 柳平 貢, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
  - 8) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
  - 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
  - 10) 坂井健二、三條伸夫、村井弘之、岩崎靖、濱野忠則、本間真理、中村好一、原田雅史、水澤英洋、山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019 年 10 月 11-12 日. (口演)
  - 11) 藤田明日菜、三條伸夫、西田陽一郎、今井耕輔、松林泰毅、森尾友宏、横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の 37 歳女性例. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019 年 10 月 11-12 日. (学会

- 賞 優秀口演 症例報告部門候補、学会賞候補) .
- 12) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Dawn Langdon, Ralph HB Benedict, Makoto Matsui. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 25 日, 2018 年
- 13) Sanjo N, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 14) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 15) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataoka K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 16) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S, IEEE, Member. Feasibility Study on Screening for Dementia using Voice Analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference2018, Honolulu, HI, USA, July 17-21, 2018
- 17) Sanjo N, Kuwahara H, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- $\beta$  oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018
- 18) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018
- 19) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot

- assay. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018 年 7 月 26 日-29 日
- 20) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. *European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (Euro CJD) 2018, Roma, Italy, October 1-2, 2018*
- 21) 大原正裕、三條伸夫、福島明子、横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日 (口演)
- 22) 野田浩太郎、西田陽一郎、八木洋輔、尾崎心、石橋哲、三條伸夫、高橋利幸、横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (口演)
- 23) 玉木香菜、阿部圭輔、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 24) 横手裕明、天野稜太、融衆太、服部高明、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 25) 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌. 2018 年 10 月 12-15 日. (ポスター)
- 26) 浜口 毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌. 2018 年 10 月 12-15 日. (ポスター)
- 27) 三條伸夫、宍戸—原由紀子、能勢裕里江、宮本翔平、齋藤達也、福田哲也、山本くらら、小林大輔、横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2018 年 10 月 19-20 日. (口演)
- 28) 張由絹、宮本翔平、八木洋輔、尾崎心、西田陽一郎、石橋哲、野老翔雲、横関博雄、石川欽也、三條伸夫、横田隆徳. 不全型パーचेット病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 東京. 2018 年 11 月 23-25 日. (口演)

## G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## GSS-P102L の臨床疫学的検討

研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科
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

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS-P102L) の全国臨床疫学的検討を行った。毎年症例数を増やしていったが、最終的には全国で 124 例の GSS-P102L を集積することができた。GSS-P102L は九州に偏在し、その中でも北部と南部に二大集積地があることがわかった。MRI 高信号を有する例は有しない例に比べ、全経過が有意に短かった。脳波の PSD に関しては経過の速さとの関連は得られなかった。また、九州北部と南部を比較すると、北部の方が全経過が有意に短かった。

### A. 研究目的

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS-P102L) は欧州に比べるとわが国で多いということが以前より言われている。遺伝性プリオン病のなかで GSS-P102L が占める割合は欧州では 5.3%に過ぎないが、わが国では 19.3%である。また、本症は九州地方に多発することも知られている。今回、われわれは GSS-P102L の全国臨床疫学的検討を行ったのでその成果について報告する。

### B. 研究方法

1999 年から 2018 年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。長期間の観察期間を経て、死亡までの全経過のデータが十分数の患者で集積してきたため、MRI における高信号や脳波における PSD の所見など、種々の臨床パラメータについて死亡までの期間を検討した。また、九州北部と南部の症例につき、これらパラメータを比較し、全経過などにつき両者で差異がないかについて検討を加えた。

### (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

サーベイランス委員会のデータより、最終的には全国で合計 124 例の GSS-P102L 症例が集積された。GSS-P102L は九州在住もしくは九州出身者の占める割合は 77.4% と、非常に高率であった。また、九州内部では、北部（福岡県と佐賀県の境界付近）と南部（鹿児島県）に二大集積地があることが明らかとなった。

頭部 MRI 上高信号を有する例は有しない例と比べ、①無動無言状態にいたるまでの期間、および②全経過、ともに有意に短かった（①9.2 vs 44.6,  $p < 0.0001$ ; ②44.8 vs 78.6,  $p < 0.0001$ ）。しかし、脳波における PSD の有無で比較すると進行の速さとの関連において有意差はなかった。

九州居住者における北部と南部の二大集積地で比較したところ、北部の方が全経過が有意に短かった（50.7 vs 73.2,  $p = 0.0077$ ）。同一家系内に進行の早い症例と進行の遅い症例が混在することもあった。

## D. 考察

文献検索を行っても、これだけ多人数での GSS の臨床疫学的な検索をおこなった研究は見当たらない。本研究は現時点では全世界的に最大規模の GSS の疫学研究と思われる。

昨年も北部と南部の比較をおこなったが、有意な差異は得られなかった。この 1 年で死亡した患者数が増加してきて全経過のデータが増えてきたために、これまで有意差がなかった比較検討でも有意差がついたものがあると思われる。

## E. 結論

MRI 高信号は急速進行性のマーカーになり得ることが示された。九州の北部に集積する GSS-P102L の方が南部の症例よりも経過の早いケースが有意に多いことが示された。また、同一家系内に進行速度の異なる症例が混在することより、症状進行の速さは遺伝的要因のみでは説明できないと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okadome T, Uehara T, Shinoda K, Yamashita K, Murai H, Isobe N, Yamasaki R, Kira J. Creutzfeldt-Jakob disease-like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies. Clin Exp Neuroimmunol. 2019; 10: 204-206.

### 2. 学会発表

- 1) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L変異を有するGSSの臨床疫学的検討: V180I変異を有する遺伝性CJDおよび孤発性CJDとの比較検討. 第23回日本神経感染症学会 2018.10.20 東京
- 2) Epidemiological study of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. Murai H, Nakamura Y, Matsu

shita T, Kitamoto T, Tsuboi Y, S  
anjo N, Yamada M, Mizusawa H.  
The 24th World Congress of Ne  
urology 2019.10.27-31 Dubai

**G. 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



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

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

## 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

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）

金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) 新規インシデント事例

平成 29 年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が 8 件あったが、その内、7 件は、調査して、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が 1 件あり、現地調査を行った。

#### 【新規インシデント事例概要】

CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。

## D. 考察

- 1) 孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシャーディスインファクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。
- 2) CJD 症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会が協議された事があり、髄液が逆流する事は考えにくいいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。
- 3) CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シャント術が行われた事案に関して、協議された。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラインに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが、確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。
- 4) 1980 年台に、髄膜腫手術に対して、

Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。本会議で、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応が協議された。過去に、Lyodura が使用されたのが、約 10 万人ぐらいおり、その中から、dCJD が 100 人以上発生している。従って、当委員会としては、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく方針となった。

## 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. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

**G. 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





厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

## CJD ハイリスク手技に使用される軟性内視鏡滅菌

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 ハイリスク手技に使用される神経内視鏡は、硬性鏡と軟性鏡に大別される。軟性内視鏡はその柔軟可動性を生かし、脳神経外科手術で頻用され、手術手技は保険収載されている。軟性内視鏡は構造上、オートクレーブ滅菌・WD 滅菌ができない現状において軟性内視鏡の滅菌について検証したところ、添付文書はガイドライン遵守していなかった。次回の添付文書 17 版改定では、最新のプリオン病感染予防ガイドラインを意識したものとされることを製造販売業社に要請した。

### 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)』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。

多くの病院において手術器械を管理しているのは、医師・看護師その他の医療スタッフから構成される「手術部スタッフ」であり彼らを中心として洗浄滅菌が行われているが、これまでの CJD インシデント事例現地調査においても、ほぼどの施設においても手術部スタ

ッフは 2008GL と共に手術器械添付文書を参考にしている。しかし、CJD インシデント可能性事例が CJD インシデント事例と確定する過程には、2008GL 非遵守があり、これまでの事例においても、温度管理の問題や手術器械の一部を例外にするなどの事例がみられた。

CJD ハイリスク手技に使用される神経内視鏡は、硬性鏡と軟性鏡に大別される。軟性内視鏡はその柔軟可動性を生かし、脳室内腫瘍摘出術（K169-2）・水頭症手術（K174-1）・脳内血腫除去術（K164-5）等で頻用され、手術手技は保険収載されている。軟性内視鏡は構造上、オートクレーブ滅菌・WD 滅菌ができない。この点は 2008GL に別建項目が設定されている。しかしながら本邦で大きなシェアを占めているビデオスコープは精密機械の要素があり物理的科学的ストレス、つまりガイドラインで規定している滅菌環境に耐

えうのような基本設計がなされているかは疑問である。

今年度は 2008GL 改訂が予定されていることに鑑み、軟性内視鏡の滅菌について検証される必要があると考えた。

## B. 研究方法

国内で使用頻度の高い神経内視鏡（軟性鏡）の滅菌条件を検証した。添付文書を検討し、製造販売業者からの複数回聞き取り調査を行った。

### （倫理面への配慮）

個人情報等はなく、該当しない。

## C. 研究結果

国内で使用されている神経内視鏡（軟性鏡）で、オリンパス社製ビデオスコープ VEF が高いシェアを占めていることがわかった。本製品はファイバースコープによる先端可動性を担保し、先端に CCD カメラを装着により高解像度医療画像を提供する仕組みであり、精密機械的要素が高い製品である。

検証した添付文書 2019 年 1 月版（第 16 版）には洗浄・消毒・滅菌方法が記載されており、『クロイツフェルト・ヤコブ病感染防止においては、1 規定水酸化ナトリウム溶液に 1 時間、常温にて浸漬することができる。詳細は『取扱説明書』を確認すること』と記載されている。

取扱説明書第 7 章には洗浄・消毒・滅菌手順が記載されている。この手順書には下図とともに、内視鏡の浸漬およびチャンネルへの水酸化ナトリウム溶液の注入、の手順が記載されている。すなわち

1 規定水酸化ナトリウム溶液に、用手的に内視鏡を浸漬し、注射用シリンジにより管腔内を灌流させるものとなっている。

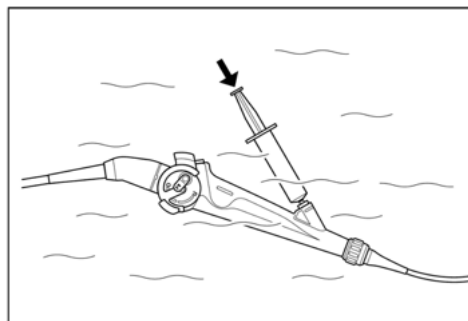


図7.13

さらに、第 16 版添付文書には『ステラッド RNXTM は適応対象外である』と明記されている。

これについて、製造販売業者に複数回の聞き取り調査を行った。結果を要約すると

- 1) クロイツフェルト・ヤコブ病の二次感染対策については必要性を認識していた。
- 2) 最新ガイドライン(2008GL)に沿ったものが添付文書として提供されるべきである、という認識ではなかった。
- 3) 1N-NaOH 浸漬方法が医療現場で現実的ではない、ということはどういう認識していた。
- 4) ステラッド RNXTM は適応対象外なのは、製造過程で使用される接着剤による品質保持の問題があり、現行品ではどうしてもこの記載内容を削除することができない。
- 5) 添付文書改定に必要な経費捻出が難しい。

であった。

これに対応する分担保からの提案は

- 1) CJD 二次感染防止対策は今後も求められるものである。
- 2) 2008GL は間もなく改訂予定であり、記載は最新 GL に準拠したものであれば、医療現場の混乱が少ない。
- 3) アルカリ洗浄剤の使用、とすることができないか検討いただきたい。
- 4) NX タイプでない従前型ステラッドが使用可能のようなので、明示いただきたい。

との助言を行った。

次回の添付文書改訂では、上記項目のほか、最新ガイドラインに沿ったものとされるよう依頼した。

#### D. 考察

H29 研究成果に示されているように、医療現場では添付文書がまず参照される。極論すると、現場の医療従事者が唯一参照する文書が添付文書である。添付文書記載内容が最新ガイドラインに沿ったものであることが、医療現場における混乱防止につながるものと考えられる。

今回の検証においても、物理的・化学的にストレスの大きい条件による洗浄滅菌では、医療機器耐性が担保されず、どうしても容認できない事項が判明した。軟性内視鏡では製造過程で使用される接着剤が対象である。製造販売業者には今後とも最新ガイドラインを意識し、設計段階で洗浄滅菌ストレスを意識して求められる耐性を確立するようお願いしたい。低コスト化をはかり製品を短回使用とする、一方では、ロット番号管理による厳格な回数制限を導入し回数を超えて使用された不具合には製造販売業者に対する瑕疵担保

責任を負わせない、など、技術の限界を超える場合には新しい仕組みをつくることも求められうる。

CJD ハイリスク手技で使用される医療機械の添付文書が、最新の CJD 滅菌ガイドラインに準拠しているか、文書チェックの仕組みに入れ込んでおくことも、今後は極めて重要であると考えられる。

#### E. 結論

CJD ハイリスク手技で使用される軟性内視鏡（ビデオスコープ）添付文書を検証した。次回の添付文書改訂では、最新の CJD 感染予防ガイドラインに準拠した内容とされるよう、製造販売業者に依頼した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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



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

研究分担者（平成 30 年度）：田村智英子 FMC 東京クリニック

### 研究要旨

平成 30 年度は、家族がプリオン病と診断された人々の近年の相談事例を踏まえて、プリオン病患者の家族のための心理支援資材、および、遺伝子検査について考えていただくためのガイダンス資材を、それぞれ以前の案を改訂する形で人々の手元にお渡しのできる冊子として作成した。今後、ホームページなどで利用していただくことができるように準備したい。

また、遺伝性プリオン病患者の家族の相談の中で、将来の子孫にプリオン病が遺伝することを心配している場合に、着床前診断が話題にのぼることがあるが、日本においてこうした検査はまだ実施されていないため、諸外国の状況と日本の現状を調査した。その結果、欧米では着床前診断の選択が可能であり、実施例もあることがわかった。今後、日本における方向性を検討したい。

### A. 研究目的

プリオン病は治療、予防法のない予後不良な難病である、患者の家族の心理的負担は計り知れない。そうした中で、少しでも充実した心理支援のあり方を検討すべく、本年度は、心理支援資材、および、遺伝子検査に悩む人が多いことから、遺伝子検査ガイダンスのための資材を冊子として作成することを試みた。

また、遺伝性プリオン病患者の家族の相談の中で、将来の子孫にプリオン病が遺伝することを心配している場合に、着床前診断が話題にのぼることがあるが、日本においてこうした検査はまだ実施されていないため、諸外国の状況と日本の現状を調査した。

### B. 研究方法

過去の相談事例から、プリオン病患者の家族からよく発せられる質問や気持ちを拾

い出し、一般的な形で参考にしてもらえるようにまとめた。

### （倫理面への配慮）

本年度は個別の症例の情報は扱っていないため、特に倫理的な問題はないと考えるが、プリオン病患者、家族の気持ちを傷つけることがないように配慮した。

### C. 研究結果

#### 1. プリオン病患者の家族のための心理支援資材

プリオン病患者の家族が自身の心理的適応過程を理解するための情報冊子として、以下の項目を掲載した資材「大切な人がプリオン病かもしれないと言われたときに～自分でできるメンタルケアのヒント」を以前のバージョンを改訂する形で作成した。

<掲載項目>

Q1：家族がプリオン病かもしれないと言われて、精神的ショックを受けて落ち込んだり、大きな悩みや不安を抱えていたりするときに、このようなメンタルケアの情報を得ることは役に立ちますか？

Q2：家族がプリオン病かもしれないと言われて、とても不安です。どうしたらよいでしょうか？

Q3：家族がプリオン病かもしれないと言われて、心理的にとてもつらい状態です。私は果たして前向きになれるのでしょうか？

Q4：家族がプリオン病かもしれないと言われた後、少しでも自分の気持ちを落ち着かせるために、できることはありますか？

参考1：プリオン病患者の家族によく見られる心理的状況

参考2：家族がプリオン病かもしれないと言われたときの心や身体の反応

Q5：家族がプリオン病かもしれないと言われて精神的ショックを受けた後、気持ちが落ち着いていくまでの間、心理状態はどのように変化するのですか？

参考3：気持ちの整理はどのように進むかーウォーデンの4つの課題

Q6：状況を受け止めていく方法にはどんなものがありますか？

Q7：家族がプリオン病かもしれないと言われて心理的にショックを受けて大きな不安を抱えている人に対して、周囲の者にできることはありますか？

Q8：心理カウンセリングは、どのように役立つのですか？

Q9：プリオン病の医学的情報を知ることは、気持ちの整理に役立ちますか？プリオン病の情報は、どこで入手できますか？

参考4：プリオン病に関する情報サイト

Q10：家族がプリオン病かもしれないと言わ

れて、気持ちの落ち込みが激しく、うつ状態のようになってしまい、日常生活に支障をきたしています。どうしたらよいのでしょうか？

Q11：医療スタッフや周囲の人々に対して不満があり、いらいらして、ときには怒りが爆発しそうになります。どうしたらよいでしょうか？

Q12：家族の病状の悪化がとても心配です。この不安な気持ちとどのように向き合っていけばよいのでしょうか？

Q13：プリオン病のように、治療法がない深刻な病気かもしれないという診断を行うことに意義はあるのでしょうか？

Q14：この冊子についての問い合わせ先、プリオン病の心理面での相談先は？

## 2. プリオン病患者の家族のための遺伝子検査ガイダンス資料

サーベイランス事業において遺伝子検査が推奨されているが、受検率は必ずしも高くない。近年、発表者が相談にのった事例から考えて、遺伝子検査を受けるか悩んでいる背景には、担当医が消極的であるケースのほか、遺伝性とわかってしまったら怖いと思っっているなどの状況も見受けられる。そうした人々に、遺伝子検査の意義を正しく知っていただいたり、遺伝子を調べておきたい気持ちと知るのが怖い気持ちの葛藤がある人が気持ちを整理したりして、遺伝子検査を受けるかどうかの決断に役立てていただくとともに、遺伝子検査を受けられた場合の結果の理解、有効活用につなげていただくようなパンフレットとして、以下の項目について記載した冊子を作成した。

<掲載項目>

Q1：プリオン病の遺伝子検査は、受けなければいけない検査ですか？

Q2：プリオン病の遺伝子検査はどのように行われるのですか？

Q3：プリオン病の遺伝子検査の費用はかかりますか？

Q4：プリオン病は遺伝するのですか？

Q5：プリオン病の遺伝子検査によって、何がわかるのですか？ 病気の遺伝が疑われるから検査をするのですか？

Q6：プリオン病が遺伝性であったら、必ず遺伝するのですか？ 遺伝したら、必ず発症するのですか？ 何歳頃に発症するのですか？

Q7：プリオン病の遺伝子検査を受ける際のリスクはありますか？

Q8：プリオン病の遺伝子検査では、何を調べているのですか？

Q9：遺伝性のプリオン病とわかった場合、未発症の家族も遺伝子検査を受けることができますか？

Q10：遺伝性のプリオン病の病的バリエーションをもっている人が子どもをもうける際に、着床前診断や出生前診断を受けることはできますか？

Q11：プリオン病やその遺伝子検査に関連した心配や不安があるときは？

Q12：プリオン病についてさらに詳しい情報がほしいときは？

Q13：このパンフレットについての問い合わせ先は？

### 3. プリオン病の着床前診断についての状況調査

プリオン病の約 15%は遺伝性であるが、遺伝性プリオン病の未発症病的バリエーション保持者が、疾患を受け継がない子孫をもうけるための手段として着床前診断を行うことが技術的に可能になってきている。本年度は、

こうした疾患の着床前診断が日本において実施されてこなかった理由、海外の実施状況、制度などについて、情報収集した。その結果、欧米では成人発症性の神経難病の多くにおいて着床前診断実施が可能になっており、遺伝性プリオン病についても実施報告があること、イギリスでは国の医療費で遺伝性プリオン病の着床前診断が実施可能であること、しかし、欧米における遺伝性プリオン病の着床前診断実施事例の総数は多くはないことなどがわかった。日本においては、着床前診断に関する法律はないが、幼少時から発症する疾患でない場合、日本産科婦人科学会が認める着床前診断の対象疾患としては認められていない。

### D. 考察・E. 結論

心理支援資料、遺伝子検査ガイダンス資料は、プリオン病患者の家族の心理的支援の一助となることが期待される。今後、研究班のホームページから入手できる形で冊子を整える予定である。

また、着床前診断に関しては、遺伝性プリオン病の患者の家族の方々に日本において今後どのような選択肢を提示することができるように状況を整備すべきか、海外の状況を踏まえて検討していく必要があると思われる。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) Tamura C. Regulation of the preimplantation genetic testing in Japan:challenges for the clinical application. The 5th World Congress on Controversies in Preconception, Preimplantation and Prenatal Genetic Diagnosis, Paris, November 1-4, 2018.

### **3. その他**

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



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 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
水澤英洋、 黒岩義之、 毛利資郎、 大久保憲、 上寺祐之、 齋藤延人、 太組一朗、 戸所大輔、 西原達次、 松下和彦、 後藤田卓志、 高尾昌樹、 高橋陽子、 山田正仁、 田村智英子、 塚本忠、 濱口毅、 高柳俊作、 有吉渉、 村山繁雄、 佐々木秀直、 楠進、 三條伸夫、 佐藤克也、 中山健夫、 河合富士美	第1章プリオンとプリオン病～第14章プリオン病インシデント事例への対応	水澤英洋	プリオン病感染予防ガイドライン(2020)年版	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・日本神経学会	東京	2020	1-123

岩崎靖、塚本忠、北本哲之、佐藤克也、三條伸夫、濱口毅、村井弘之、坪井義夫、田村智英子、水澤英洋、山田正仁	第1章プリオン病の概説～第8章～プリオン病の診療支援	山田正仁、水澤英洋	プリオン病診療ガイドライン2020	厚生労働省 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	石川 東京	2020	1-42
太組一朗、齊藤延人、山田正仁、中村好一、森田明夫	器機の洗浄・滅菌	松谷雅生、田村 晃、藤巻高光、森田明夫	脳神経外科周術期管理のすべて 第5版	メジカルビュー社	東京	2019	9-16
山田正仁	遅発性ウイルス感染症とプリオン病：亜急性硬化性全脳炎	南岳正臣	内科学書改訂第9版	中山書店	東京	2019	388-389
山田正仁	遅発性ウイルス感染症とプリオン病：進行性多巣性白質脳症	南岳正臣	内科学書改訂第9版	中山書店	東京	2019	389-390
山田正仁	遅発性ウイルス感染症とプリオン病：プリオン病	南岳正臣	内科学書改訂第9版	中山書店	東京	2019	390-392
金谷泰宏	難病	平野かよ子	ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障②公衆衛生	メディカ出版	大阪	2020	184-192
佐藤克也	感染症疾患 15プリオン病	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2019	263-270
佐藤克也	感染症疾患 15プリオン病	南学正臣	改訂第9版内科学書 vol.2	中山書店	東京	2019	183-185
佐藤克也	神経疾患 4感染症・炎症性疾患 脳腫瘍、他の中枢神経感染症	南学正臣	改訂第9版内科学書 vol.6	中山書店	東京	2019	392-395

三條伸夫	VIII. 対症療法 7. 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	吉良潤一、鈴木則宏	神経内科 Clinical Questions & 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	§8-38 プリオン病	猿田享男、北村惣一郎	私の治療 2019-20 年度版	日本医事新報社	東京	2019	584-586

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 a medicochirurgica	57	1-7	2017
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
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
Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB.	Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017.	MMWR Morb Mortal Wkly Rep.	67	274-278	2018
Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T.	Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene.	Prion	12	315-319	2018

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- $\beta$ pathology: an international 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
Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A.	An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid.	Brain Behav.	8(10)	e01117	2018
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology.	Neuropathology.	38(6)	638-645	2018
Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B.	PrP <sub>res</sub> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD).	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	78	2018
Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$ deposition.	Neuropathology.	38(5)	549-556	2018
Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N.	Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review.	BMC Neurol.	18(1)	54	2018

Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Handb Clin Neurol.	153	207-218	2018
Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H.	Neuroimaging-pathological correlations of [ <sup>18</sup> F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy.	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	53	2018
Sato Y, Kanatani Y	A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan.	J Genet Syndr Gene Ther.	9	47	2018
Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, Hirai A, Satoh K	Cortical Hyperintensity on Diffusion-weighted Images as the Presymptomatic Marker of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Intern Med.	58(5)	727-729	2018
Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N	Crossed cerebellar diaschisis in Creutzfeldt-Jakob disease evaluated through single photon emission computed tomography.	J Neurol Sci.	395	88-90	2018
Aibara N, Ichinose K, Baba M, Nakajima H, Satoh K, Atarashi R, Kishikawa N, Nishida N, Kawakami A, Kuroda N, Ohyama K	Proteomic approach to profiling immune complex antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with central nervous system autoimmune diseases.	Clin Chim Acta	484	26-31	2018
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	2018

Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga I, Hasegawa M.	Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods.	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	29.	2018
Sanjo N, Yurie Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T	A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.	Neurol.	266	69-377	2018
Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii A, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T	Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy.	Intern Med.	57	601-604	2018
Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T	Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case.	Intern Med.	57	3451-3458	2018
山田正仁.	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症（プリオン病/SSPE/PML）診療ガイドライン 2017.	Neuroinfection	23	12-20	2018
坂井健二, 山田正仁.	プリオン病の神経病理.	神経内科	88	468-476	2018
濱口 毅, 山田正仁.	クロイツフェルト・ヤコブ病.	薬局（増刊号：病気とくすり）	69	770-774	2018
高柳 美佳、鈴木 圭輔、中村 利生、平田 幸一、佐藤 克也、北本 哲之	緩徐な臨床経過後に急速進行性認知機能障害を呈しE200K変異にコードン219Lys多型を伴った遺伝性Creutzfeldt-Jakob diseaseの1例	臨床神経学	58(11)	682-687	2018

黒岩 義之、太組 一朗、村井 弘之、春日 健作、中村 好一、平井 利明、藤野 公裕、佐藤 克也、原田 雅史、北本 哲之、塚本 忠、山田 正仁、水澤 英洋	本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義	臨床神経生理学	46(5)	491	2018
浜口 毅、坂井 健二、三條 伸夫、阿江 竜介、中村 好一、北本 哲之、高尾 昌樹、村山 繁雄、佐藤 克也、原田 雅史、塚本 忠、水澤 英洋、山田 正仁	MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案の提案	Dementia Japan	32(3)	457	2018
三條 伸夫、日詰 正樹、伊藤 陽子、小林 篤史、佐藤 克也、大上 哲也、浜口 毅、山田 正仁、北本 哲之、水澤 英洋、横田 隆徳	遺伝性CJD-V180Iの脳に蓄積するプリオン蛋白の解明	Dementia Japan	32(3)	434	2018
天野晶子、三條伸夫	特集：神経難病と創薬、アルツハイマー病の創薬の展望	医薬ジャーナル	54	113-118	2018
齋藤明日香、三條伸夫	生涯教育シリーズ95 認知症トータルケア；プリオン病	日本医師会雑誌	147 特別号 (2)	S122- S124	2018
Hamaguchi, T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M.	Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.	J Neurol Sci.	399	3-5	2019
Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T.	A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein.	Brain Pathol.	29	155-163	2019



Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S.	Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	93(2)	e125-e134	2019
Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.	Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept.	Prog Mol Biol Transl Sci.	168	85-95	2019
Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy.	Prion	13(1)	13-20	2019
Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K.	Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction.	Biochim Biophys Acta Gen Subj.	1863(2)	384-394	2019
Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L.	In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP <sup>V180I</sup> Mutation.	Mol Neurobiol.	56(8)	5456-5469	2019
Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex.	Neuropathology	39(6)	452-460	2019

Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T.	Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration.	Prion	13(1)	124-131	2019
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type.	Neuropathology	39(3)	240-247	2019
Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P.	The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A $\beta$ and prion proteins.	Acta Neuropathol Commun.	7(1)	53	2019
Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T.	A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Am J Pathol.	189(6)	1276-1283	2019
Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L.	Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP <sup>V180I</sup> Mutation.	Mol Neurobiol.	56(8)	5470	2019
Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I.	Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models.	Am J Pathol.	189(3)	677-686	2019
Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y.	Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan	Stroke	50	1973-1980	2019

Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y	Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis.	Vaccine	37	6588-6593	2019
Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N	Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models	Brain	142(4)	1035-1050	2019
Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N.	Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System	Molecules	24(24)		2019
Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T.	Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia.	J Clin Neurosci.	62	226-228	2019
Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Taketoshi M.	Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma.	Neurologia medico-chirurgica	59	176-183	2019
Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T.	Olivary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations.	J Neuroimmunol.	334	577003	2019
Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T.	Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis.	Euro J Neurol.	27(1)	100-104	2019

Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N.	Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease.	Euro Neurol.	81	13-18	2019
Okadome T, Uehara T, Shinoda K, Yamashita K, Murai H, Isobe N, Yamasaki R, Kira J	Creutzfeldt-Jakob disease-like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies.	Clin Exp Neuroimmunol.	10	204-206	2019
水澤英洋	プリオン病の現状と展望.	Neuroinfection	24(1)	7-18	2019
濱口毅、山田正仁	プリオンとプリオン様タンパク質の伝播。	老年期認知症研究会誌	22	79-86	2019
濱口毅、山田正仁	プリオン病[指定難病 23]。	日本医師会雑誌	148	S98	2019
村松大輝、濱口毅、坂井健二、山田正仁	Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病。	精神科治療学	34	126-128	2019
山田正仁、濱口毅	伝播からみたプリオン病と神経変性疾患。	日本内科学会雑誌	108	1979-1984	2019
山田正仁	プリオン病診療ガイドライン2017 と今後の課題。	Neuroinfection	24	19-23	2019
佐藤 克也	ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討	臨床神経学	59	S254	2019
浜口 毅, 三條 伸夫, 中村 好一, 北本 哲之, 村山 繁雄, 高尾 昌樹, 佐藤 克也, 原田 雅史, 水澤 英洋, 山田 正仁	MM2視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob病の臨床像	Neuroinfection	24(2)	124	2019
佐藤 克也	ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討	Neuroinfection	24(2)	154	2019

西田 陽一郎、桑原 宏哉、 三條 伸夫、横田 隆徳	血液脳関門通過型Aβオリゴ マー抗体の開発	神経治療学 会誌	印刷中		2019
Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies.	J Neurol Sci.	409	116605	2020
Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S.	Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry- heat treatment.	J Gen Virol.	101 (1)	136-142	2020
Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M.	Correlating diffusion- weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci.	408	11615	2020
Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T.	Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	(1)	109-117	2020
Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N.	Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca(2+) signaling.	Biochem Biophys Res Commun.	In press		2020
Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H.	MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria.	J Neurol Sci.	412	116759	2020
Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P, Kitamoto T	Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form.	Brain Commun.	1(1)	1-10	2020
原田雅史	MRI検査が診断の決め手となる 認知症	Rad Fan.	17	51-55	2020

