

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

令和 2 年度～3 年度 総合研究報告書

令和 4 (2022) 年 3 月

研究代表者 山田正仁

国家公務員共済組合連合会 九段坂病院

Researches on Rare and Intractable Diseases
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

The annual report of the Research
Committee on Surveillance
and Infection Control of Prion Disease
in 2020 and FY2021

March, 2022

Chairperson : Masahito YAMADA, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital

目次

I. 総合研究報告	1
山田 正仁（九段坂病院内科（脳神経内科））	
水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター）	
II. 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～2021 年) ...	11
阿江 竜介（自治医科大学 地域医療学センター公衆衛生学部門）	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	17
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・未検討問題と低剖検率）について ...	21
塚本 忠（国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科）	
4. 令和2, 3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	25
矢部 一郎（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	27
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. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	29
小野寺 理（新潟大学脳研究所神経内科学分野）	
7. 神奈川・静岡・山梨3県におけるプリオン病サーベイランス調査	31
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）	
8. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討及び硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討	33
濱口 毅（金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学））	
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	39
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	41
望月 秀樹（大阪大学神経内科）	
11. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	43
山下 徹（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・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告	45
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	47
原田 雅史（徳島大学・医歯薬学研究部）	
14. ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析	49

	佐藤 克也（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野）	
15.	サーベイランスの遺伝子解析	53
	北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科）	
16.	コロナ禍でのプリオン病サーベイランスとブレインバンク連携	57
	村山 繁雄（東京都健康長寿医療センター）	
17.	硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討と高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討	59
	山田 正仁（九段坂病院内科（脳神経内科））	
18.	国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み	65
	高尾 昌樹（国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部）	
19.	孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における正中矢状面の高振幅鋭波、lateralized periodic dischargesの出現頻度と 早期診断への影響に関する検討	67
	三條 伸夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科））	
20.	本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討	73
	村井 弘之（国際医療福祉大学 脳神経内科学）	
21.	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	75
	齊藤 延人（東京大学医学部附属病院）	
22.	脳神経外科の観点からみた2020GL周知状況と軟性内視鏡	77
	太組 一朗（聖マリアンナ医科大学脳神経外科）	
23.	プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析：4000例の検討	81
	黒岩 義之（財務省診療所）	
24.	遺伝性プリオン病の発症前遺伝子診断・着床前遺伝学的検査に関する考察、 および、プリオン病相談事例からの考察	85
	田村智英子（FMC東京クリニック）	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	89

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：20FC2001

研究代表者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）（令和3年度） 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）（令和2年度）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
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
研究分担者：阿江竜介	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
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部
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保健科学分野
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：矢部一郎	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・脳神経内科学分野
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	大阪大学神経内科
研究分担者：阿部康二 (令和2年度)	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
山下 徹 (令和3年度)	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 脳神経内科学
研究分担者：松下拓也	九州大学病院脳神経内科
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態学分野 (脳神経内科)
研究分担者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科 臨床神経学
研究分担者：桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
研究分担者：崎山快夫	自治医科大学付属さいたま医療センター神経内科
研究分担者：塚本 忠	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

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 (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 回定期委員会を開催している。平成 11 (1999) 年 4 月 1 日から令和 4 (2022) 年 2 月までの時点で 93 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 4321 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 蛋白質が 79.3% (WB)、81.4% (ELISA)、総タウ蛋白質が 80.1%、RT-QUIC が 70.6%と高感度であり、特異度は夫々81.2%、80.4%、86.4%、97.6%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 3 例であり、このうちインシデント事案は 2 件であった。これらの情報等は、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、令和 2 年度から令和 3 年度は、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してセキュリティに配慮した。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 4 年 3 月までの間で総数 1628 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 と連携・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 (Creutzfeldt-Jakob disease: 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が、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。このために、感染予防ガイドラインを作成・改訂し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、平成28年度に準備を開始し平成29年度に運用を開始した、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化したシステムを令和2年、令和3年度も継続運用し、問題点を整理・修正して、一体化事業を推進した。この一体化事業により、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。また、上記調査の調査票はデジタル化され、クラウド上のデータベースにアップロードすることにより、サーベイランス委員会での検討をこれまでの紙に印刷された資料によるものから、タブレット等による討議へ転換することが可能となった。令和4年度もタブレットによる委員会討議の運営を実際に行い、改善を進める。

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、倫理・心理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質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蛋白質・タウ蛋白質の測

定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白質の検出、国立精神・神経医療研究センターと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、各インシデント可能性事例の評価を行い、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・コンセントを得ると共に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である国立精神・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. 研究成果

平成11(1999)年4月より令和4(2022)年2月までに6312人の情報を獲得し、4321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。

山田正仁研究代表者は、研究全体の統括に加え、硬膜移植後CJDの臨床的特徴の検討、および、高齢発症孤発性CJDの臨床的特徴の検討を行った。前者に関しては、非ブラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、ブラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。EKヘテロ接合は硬膜移植後CJDの発症を遅らせる可能性を報告し、後者に関しては、80歳以上で発症した孤発性CJD患者は罹病期間が短い、小脳症状を呈する症例が少ない、脳脊髄液14-3-3蛋白質、総タウ蛋白質の陽性率が高いといった特徴があることを報告した。

水澤英洋研究分担者は、事務局担当としてその運営を統括し、サーベイランス委員長として9月と2月の定期委員会を開催し2年間881例を検討し判定を行った。事務局における症例のファイリングを見直して全てを番号順に整理するとともに、調査が完了していない未完了例を発掘し、厚生労働省と協力して特に多数の症例のある地域のプリオン病担当専門医を支援して調査未完了症例の解消を進めた。また、プリオン病感染予防ガイドライ

ン 2020 の作成委員会としてインシデント委員会とも連携して滅菌法に関する各種問い合わせに対応した。

齊藤延人研究分担者はインシデント委員長として、令和 2 年～3 年度の新規インシデント事案 3 例について検討した。令和 2 年度の事案は、脳神経外科手術ではなく整形外科手術時に使用された貸出器械 (loan instrument: LI) を介した事案であり、今までのプリオン病インシデント研究においては経験した事のないケースであった。LI は 1 つの病院にとどまらず複数の病院で使用される可能性があり、多くの二次感染リスクを有する可能性がある。そのため、本事案においては、健康危険情報通報を行い、令和 3 年度に厚生労働省からの注意喚起の通知が発出された。

高尾昌樹研究分担者は、令和 2 年～3 年度の 2 年間に合計 15 例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行い、臨床像、病理像、生化学所見を比較検討した。15 例中 13 例は同研究者の所属医療機関で剖検を行い、2 例は他院で出張剖検を行った。15 例中 14 例がこれまで病理診断がなされたが、3 例はプリオン病とは診断できず、一方、生前に脳生検されたもののプリオン病と診断できず、剖検でプリオン病と診断された症例が 2 例あり、病理解剖が極めて重要であることが報告された。

北本哲之研究分担者は、令和元 (2019) 年 10 月 1 日～令和 3 (2021) 年 9 月 30 日までに遺伝子解析した 617 症例を検討し、変異なし 449 例、変異有 168 例で、V180I が 117 例で最も多いことを報告した。E219K 正常多型が孤発性 CJD に加え、V180I 変異や M232R 変異といった浸透率の低い変異だけでなく P102L という浸透率ほぼ 100% の変異でもその発病阻止に働くこと、しかし E200K の発病阻止には効果がないことを示した。

阿江竜介研究分担者は、サーベイランスのデータから、プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にあることを報告した。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。また、2020 (令和 2) 年には新たに 1 例 dCJD の発生が確認されたことから、dCJD の発病監視と追跡が引き続きサーベイランス委員会の重要な課題であると訴えた。

金谷泰宏研究分担者は、2009 から 2014 年度ま

でに特定疾患治療研究事業で把握された症例を解析し、診断精度について、サーベイランス委員会の結果と比較を試みた。特に、遺伝性プリオン病については、十分な検査が行われていない症例もあることから、さらなる診断精度の向上に向けた取り組みが必要であり、全国規模での症例把握の精度の向上に向けて、難病法と合わせて感染症法に基づく感染症発生動向調査データの活用も考慮する必要性を示唆した。

原田雅史研究分担者は、MRI 画像が画像データベースに保存されている症例を用いて、尾状核/被殻または前頭葉を除く 2 か所以上の大脳皮質の拡散強調画像 (DWI) での高信号の有無を判定し診断カテゴリーを評価し、サーベイランスでの WHO 基準による診断で possible とされた症例のうち、MRI 診断基準では 8 例で probable と診断され、発症から診断までの期間が、WHO 診断基準の 4.4 ± 5.4 か月から MRI 診断基準では 2.2 ± 1.8 ヶ月にと短縮することを報告した。

佐藤克也研究分担者は、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検討した。2011 (平成 23) 年 4 月 1 日から 2020 (令和 2) 年 8 月 31 日までの検体数は 4153 症例であり、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 蛋白質 WB、14-3-3 蛋白質 ELISA、総タウ蛋白質、RT-QUIC 法) では感度は 79.3%、81.4%、80.1%、70.6%、特異度は 81.2%、80.4%、86.4%、97.6% であった。RT-QUIC 法は 100% ではなく擬陽性症例は 25 例であった。

村山繁雄研究分担者は、古典的 CJD 例で、3 ヶ月で無言無動に陥り、配偶者の希望で人工呼吸器を装着し在宅で 7 年間生存した症例を、配偶者の同意に基づき剖検し報告した。神経病理学的に、これまで意味付けが明瞭でなかったクル斑と異なる構造を詳細に検討し、type 1 prion aggregate と命名した。

太組一朗研究分担者は、LI によりインシデント発端者の手術が行われた病院に対する現地調査を行い、令和 3 年 7 月 13 日のプリオン病感染予防ガイドライン 2020 遵守を促す 6 課長通知の発出に貢献した。また、脳神経外科手術で使用される軟性内視鏡の滅菌の状況について調査・検討した。

矢部一郎研究分担者は、北海道地区のサーベイランス調査のほかに、直近 5 年間の否定例 32 例について検討し、年齢平均 71.25 歳で、27 例の診断

が確定でき、頻度の高い疾患は脳炎 7 例、認知症性神経変性疾患 6 例、てんかん 5 例であった。脳脊髄液検査結果が判明している症例のうち、14-3-3 蛋白質陽性は 10 例、総タウ蛋白質陽性は 12 例、RT-QUIC 陽性は 1 例であった。RT-QUIC は 14-3-3 と比べ特異度が高いことを報告した。

青木正志研究分担者は、東北地区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調査を行った。症例は、2020～2021 年度の 2 年間で 48 例であった。地域分布は、青森県 7 例、岩手県 10 例、宮城県 6 例、秋田県 10 例、福島県 8 例、山形県 7 例であった。獲得性 CJD 0 例、遺伝性プリオン病の症例は 5 例であった。

小野寺理研究分担者は、新潟・群馬・長野地区において 52 件の調査を行い、サーベイランス委員会で全例の臨床情報を報告した。その内訳は孤発性 CJD definite 2 例、probable 26 例、possible 7 例、遺伝性 CJD definite 1 例、probable 6 例、possible 1 例、プリオン病否定例 7 例、判定保留 2 例であり、dCJD の発生は認めなかった。

三條伸夫研究分担者は、プリオン病症例 14 例 (MM1/古典型 sCJD 8 例、MM2 皮質型 sCJD 6 例) を対象とし、全症例の初回脳波を調べ、初期の変化は、正中矢状面に沿った (Fp、C、P、O 領域) 対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合 (central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEds) が出現するタイプ、lateralized periodic discharges (LPDs) が出現するタイプ、局所的な高振幅徐波が出現するタイプ、の 3 種類のパターンのいずれかを呈することを確認した。CSSEds および LPDs は、今後の治療薬開発において重要となる古典型 sCJD の早期診断に有用である可能性を報告した。

村井弘之研究分担者は、プリオン病サーベイランスデータより、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) の症例を集積し検討した。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、北部の方は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。

塚本忠研究分担者は、国立精神・神経医療研究センターにあるプリオン病サーベイランス事務局での調査票送付・返送受付データベースと、自治医大疫学チームのデータベースをもとに、これまでサーベイランス委員会事務局に登録されながら、サーベイランス委員会で最終判定を受けていない未回収・未完了症例の解析を行った。2022 年 1 月の時点でサーベイランス事務局でサーベイランス番号を採番した症例の総数は 8275 例であった。このうちプリオン病と診断がついたのは 4166 例であり、残りの 4109 例のうち、否定・保留・経過観察・廃番 (重複例) などを除く 1982 例は調査票が回収されていない症例 (未回収例)・サーベイランス委員会での検討がなされていない症例 (未完了例) であった。サーベイランス番号では 6000 番台に 374 症例、7000 番台に 458 症例と増えてきている。今後、未回収例を作らないよう特に 2015 年以降の近年の未検討症例の早期の審査完了が望まれる。

田中章景研究分担者は、神奈川・静岡・山梨地区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 121 件の調査を行った。60 例が孤発性 CJD、30 例が遺伝性 CJD、1 例が獲得性 CJD であることを報告した。

道勇学研究分担者は、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、平成 29 (2017) 年 4 月から令和 3 (2021) 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。

望月秀樹研究分担者は、近畿地区 (大阪府、兵庫県、京都府、滋賀県、奈良県、和歌山県) におけるプリオン病サーベイランス状況について報告し、現状での課題を検討した。2015 年 4 月以降 2021 年 9 月末までの近畿地区の調査依頼は 469 例であり、221 例から調査結果の回答を得た。孤発性 CJD の件数はほぼ確実例 111 例、疑い例 35 例であった。遺伝性プリオン病については V180I 変異 15 例、E200K 変異 3 例、M232R 変異 4 例、P102L 変異 2 例であった。1 例は V180I と M232R の重複変異であった。

山下徹研究分担者は、2017 (平成 29) 年 10 月から 2021 (令和 3) 年 9 月の期間で中国・四国地区において当委員会にてプリオン病と判定された症例について検討した。全 57 例のうち孤発性 CJD 41

例、遺伝性プリオン病 15 例、獲得性 CJD (硬膜移植後)1 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 21 例であった。1999 年 4 月から 2021 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 350 例がプリオン病(確実、ほぼ確実、疑い)と判定された。その内訳は、孤発性 CJD 281 例 (80.2%)、遺伝性プリオン病 67 例 (19.1%)、獲得性 CJD (硬膜移植後) 2 例 (0.6%) であり、変異型 CJD はなかった。一方、遺伝性プリオン病の内訳は、V180I 48 例 (71.6%)、M232R 10 例 (14.9%)、感覚自律神経ニューロパチー-p.Asp178fs 2 例 (3.0%)、E200K 2 例 (3.0%)、GSS-P102L 4 例 (6.0%)、家族性致死性不眠症(D178N) 1 例(1.5%)の順であり、全国統計に比べて V180I の頻度が非常に高いことが特徴であった。

松下拓也分担研究者は、令和 2~3 年度の九州・山口・沖縄地区のサーベイランス調査の結果報告を行い、さらに、1999 (平成 11) 年~2019 (令和元) 年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランス調査でプリオン病と診断された 581 例を検討した。遺伝性 CJD 84 例、GSS-P102L 84 例であった。GSS-P102L の内 79 例が福岡・佐賀・鹿児島の居住者で占められており、好発地域と考えられた。GSS-P102L の平均発症年齢は 57.0 歳と V180I 遺伝性 CJD 患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であった。

高橋良輔研究分担者、桑原 聡研究分担者、崎山快夫研究分担者は、京都、千葉、埼玉というとくに人口が多くプリオン病患者も多い地域であることから、2021 年度の途中から研究分担者として参加し、未完了例を含むサーベイランス調査を推進した。田村智英子研究協力者は患者や家族からの様々な相談に応じて心理的サポートを行った。

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地区委員の他に専門委員が加わり、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、令和 2~3 年度は新規インシデント可能性事案 3 件あったが、その内、1 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。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班長、サーベイランス委員長、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緊密に連携している。

同連絡会議など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、厚生労働省の協力を得てプリオン病感染予防ガイドライン 2020 を刊行し改定を経てその普及に務めた。特に海外で使用され始めている MRI 所見や髄液所見を加味した新しい診断基準に対応可能な調査票と自動判定可能なアルゴリズムの開発が進捗した。

国際的にも、論文による学術情報の発信はできたが、COVID-19 のパンデミックにより PRION 2020、PRION 2021、APPS 2020 (Beijing) は中止となり、APPS 2021 (札幌) はオンラインで開催された。日本神経感染症学会 2020 は中止されたが、日本神経学会、日本神経病理学会はハイブリッドで、世界神経学会議 2021 (WCN2021) はオンラインで開催され様々な発表で貢献した。

日本難病・疾病団体協議会と協力して全国プリオン病患者・家族会からの依頼により、患者や家族からの各種の問合せに対応し、国際組織である CJDISA (CJD International Support Alliance) との連携を支援している。

E. 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) Yamada M : Transmission of A β pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), 2020.4.2-5

- 2) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 3) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁 : 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 4) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁 : Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 5) Hamaguchi T, Yamada M : Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢, 2020.10.12-14 (WEB)
- 6) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2020.10.28-30 (WEB)
- 7) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020.11.26-28 (現地・WEB)
- 8) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M : MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020.11.26-28 (現地・WEB)
- 9) 山田正仁 : アミロイド β 蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取, 2020.12.20-22 (WEB)
- 10) 梅戸克之, 佐藤綾子, 勝間田祐衣, 野上 凌, 若林 僚, 上條敏夫, 小松奏子, 水谷真志, 佐野輝典, 吉田寿美子, 塚本 忠, 高橋祐二, 高尾昌樹, 水澤英洋, 齊藤祐子 : プリオン病の剖検診断の重要性について. 国立精神・神経医療研究センターにおける取り組み. 第 74 回国立病院総合医学会. 新潟, 2020.10.16.
- 11) 水澤英洋 : 難病の無くなる日をめざして. 「患者・家族とともに“わかちあう”」 RDD (Rare Disease Day) 2020, 基調講演, 2020.5.30. (Web 会議)
- 12) 水澤英洋 : プリオン病の克服をめざして — タンパク質の秘密に迫る —. 第 20 回岐阜脳神経研究会, 招待講演, 2020.11.13. (Web 会議)
- 13) 松尾知彦, 足立朋子, 保坂宗右, 川畑博, 川瀬譲, 水谷真志, 佐野 輝典, 高尾昌樹 : 認知症 CPC, 独居生活で意識障害を主訴に救急外来に搬送された 75 歳男性の剖検例. 第 39 回認知症学会総会. 2020.11
- 14) Kosami K, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H : Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne, 2020.9.13-16.
- 15) Iwase R, Sanjo N, Ishiguro T, Yokota T : Clinical characteristics and pathophysiology of a rare disease showing predominant atrophy of proximal upper limbs preceding superficial siderosis. 第 61 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 岡山, 2020.8.31-9.2.
- 16) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳 : シェーグレン症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会 (口演). 岡山, 2020.8.31-9.2
- 17) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳 : 腫瘍様脱髄病変をきたした抗 MOG 抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (口演). 岡山, 2020.8.31-9.2
- 18) 酒井爽子, 竹中彩乃, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳 : 視神経病変で発症し、多発リンパ節腫脹、FDG-PET でリンパ節に高度の集積を認め、悪性リンパ腫との鑑別を要した全身性サルコイドーシスの 53 歳女性例. 第 234 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2020.9.5.
- 19) Omiya Y, Takano T, Higuchi M, Nakamura M, Shinohara S, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Terashi H, Tokuno S : A pilot study to distinguish between healthy participant

- and patient with Alzheimer's disease and Parkinson's disease based on vocal analysis: follow-up report. The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, 2021.3.9-14.
- 20) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳: Sjögren症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害に伴うサブタイプの特徴. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB開催)
 - 21) 森 崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳: 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB開催)
 - 22) 岩瀬遼, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳: 上肢近位筋の著明な萎縮を呈する脳表へモジデリン沈着症の病巣解析. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2020.11.26-28.
 - 23) 三條伸夫: クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. 第61回日本神経学会学術大会シンポジウム19. 岡山, 2020.8.31.
 - 24) 三條伸夫: 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム第38回日本神経治療学会学術集会. 東京, 2020.10.30.
 - 25) Kitazawa Y, Kishida H, Kimura K, Miyaji Y, Higashiyama Y, Joki H, Doi H, Takeuchi H, Ueda N, Tanaka F: Relationships between EEG and MRI findings in V180I and M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease. American Epilepsy Society 2020, WEB
 - 26) 太組一朗: プリオン病感染予防ガイドライン 2020. 第 29 回脳神経外科手術と機器学会. 特別企画 手術創部感染(SSI)と対策. 2020.09.29, 横浜.
 - 27) 岸田日帯, 工藤洋祐, 児矢野繁, 黒岩義之, 他: E200K 遺伝性 CJD 60 例の臨床的特徴. 第 60 回日本神経学会学術大会, 2020.5. 大阪
 - 28) Yamada M: Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: A β is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021, Sapporo (WEB), 2021. 11.7
 - 29) 山田正仁: 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 30) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 31) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 32) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 33) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
 - 34) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 35) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 36) Mizusawa H: Environment and neurodegenerative diseases. 2021 Asian Oceanian Congress of Neurology. WFN & AOAN & TNS. To Approach the Goal of Constructing a Worldwide Team. Theme1 Environmental Neurology. Hybrid/Taipei, Taiwan, 2021.4.1-4
 - 37) 水澤英洋: 神経難病の克服. 神経疾患学術ウェブセミナー2021. Web 講演/東京 2021.6.3
 - 38) Mizusawa H: Prion diseases, always a Threat? 25th World Congress of Neurology. Scientific Session (Topics B): Environmental neurology; Past, present and future. Web/Rome, Italy, 2021.10.6
 - 39) 水澤英洋: 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム. Web/東京, 2021.11.15
 - 40) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史,

- 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (ポスター・オンデマンド配信)
- 41) 塚本 忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会. Web/名古屋, 2021.10.1-2 (口頭)
- 42) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査: 治療法開発をめざして. 第39回日本神経治療学会学術集会. Web/三重, 2021.10.29 (口頭)
- 43) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京, 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信, Dementia Japan. 35(4): 625, 2021)
- 44) 齊藤勇二, 滝沢歩武, 佐野輝典, 松井健太郎, 佐藤克也, 北本哲之, 水澤英洋, 高尾昌樹, 高橋祐二: A report of genetic CJD M232R patient presenting with sporadic fatal insomnia. 第40回日本認知症学会学術集会. 東京国際フォーラム. Hybrid/東京, 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信)
- 45) 佐野輝典, 滝沢歩武, 齊藤勇二, 水谷真志, 重本蓉子, 佐藤典子, 高橋祐二, 北本哲之, 高尾昌樹: プリオンタンパク遺伝子にM232Rを呈したMM2TのCJD: Creutzfeldt-Jakob disease(MM2T) having PRNP M232R mutation. 第62回神経病理学会総会2021.5.27-29
- 46) Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi Y, Takao M: MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation. American Association of Neuropathologists, 97th Annual meeting. St Louis, 2021.6.10-13
- 47) 赤羽寅彦, 佐藤克也: ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第40回日本認知症学会学術集会. WEB 東京, 2021.11.26-28 (ポスター)
- 48) 佐藤克也: プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第36回日本老年精神医学会. WEB, 2021.9.16(口頭)
- 49) 佐藤克也: 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. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.21(口頭)
- 50) 佐藤克也: バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19(口頭)
- 51) Murayama S, Saito Y: 2022 Annual report of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2022 AAIC, 2021.7.28
- 52) Murayama S: 2021 Annual report of brain bank for aging research. 2021 Alzheimer Association International Conference, 2021.7.26
- 53) 岩田育子, 阿部恵, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 森若文雄, 矢部一郎. 北海道地区のプリオン病サーベイランスと否定例の解析: 第109回日本神経学会北海道地方会
- 54) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳: 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第62回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 2021.5.20
- 55) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳: PML治療例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第62回日本神経学会学術大会(口演) 京都, 2021.5.21
- 56) Nose Y, IUwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N: Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター) 京都, 2021.5.20
- 57) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳: 典型的CIDPで発症しIV Igでは効果不十分となり長期PE維持療法を要した治療難渋例4例の臨床的検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀, 2021.10.21-22
- 58) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳: 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表へモジゲリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第39回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.29
- 59) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本

浩平, 片岡一則, 横田隆徳: ナノミセル内包型抗Aβオリゴマー抗体におけるピログルタミル化Aβ減少効果. 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京, 2021.11.19

- 60) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳: ナノミセル内包型抗 Aβ オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021.11.26-28
- 61) 塚本 忠, 石川清美, 朝海 摂, 藤巻知夏, 和田歩, 岩田直哉, 大町佳永: 地域と共催する事業による認知症・軽度認知機能障害のひとの早期発見の試み. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学(0009-918X)61巻 Suppl. Page S355(2021.09))
- 62) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学 (0009-918X) 61巻 Suppl. Page S331(2021.09))
- 63) 塚本 忠: プリオン病の創薬と早期診断 プリオン病の自然歴調査とその有効利用. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学 (0009-918X) 61巻 Suppl. Page S75 (2021.09))
- 64) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本 忠, 水野勝広, 高

橋祐二: 神経筋疾患の協働意思決定 医療的ケアの実態. 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本 忠, 水野勝広, 高橋祐二: 日本神経治療学会. 三重, 2021.10.28-30 (神経治療学 (0916-8443)38巻6号 Page S303(2021.10))

- 65) 塚本 忠, 野崎和美, 浅海 摂, 藤巻千夏, 和田歩, 岩田直哉, 大町佳永, 水澤英洋: 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果. 日本認知症学会. 東京, 2021.11.26-28 (Dementia Japan(1342-646X)35巻4号 Page640(2021.10))
- 66) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本 忠, 高橋祐二: パーキンソン病及び関連疾患の治療選択当センター患者の医療的ケアの実態調査. 日本難病医療ネットワーク学会. Web, 2021.11.12-13 (日本難病医療ネットワーク学会機関誌(2188-1006)9巻1号 Page69(2021.11))
- 67) 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: 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 (1999-2021) . 第32回日本疫学会学術総会 (2022年1月26日・1月28日, Web) . J Epidemiol. 2021; 31(Supplement 1): 115.
- 68) 水澤英洋: ここまでわかった認知症 ―狂牛病からの教え―. 第34回新潟県人会文化講演会. 東京, 2022.2.10

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～2021年）

研究分担者：阿江竜介

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会は1999年4月から2021年9月までに8244人の患者情報を収集し、そのうち4166人をプリオン病と認定した。近年では検出症例の62～76%がプリオン病と認定されており、2021年には396人の患者が委員会で検討され、そのうち299人がプリオン病と認定された。

登録患者全体の内訳は孤発性CJDが3167人（76%）、遺伝性CJDが726人（17%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が158人（3.8%）、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）が93人（2.2%）だった。

サーベイランスに登録されるプリオン病発症者数は未だに増加傾向にあり、サーベイランスの継続が必要である。

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、わが国の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、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、わが国における変異型CJD（variant 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、情報を収集した。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路である。（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患者情報は年に2回実施されるCJDサーベイランス委員会で1例ずつ検討した。プリオン病と認定した症例については、診断の確実度、原因などを評価し、死亡例を除き定期的に担当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である）

（分析対象）

1999年4月から2021年9月までの期間中に得られた8244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4166人を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名のイニシャル、住所（都道府県のみ））を収集している。CJDサーベイランスの実施については、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2021年9月までに8244人の患者情報が収集され、そのうち4166人がプリオン病と認定された。表1に近年の検討患者数の推移

を示す。検討症例の62~76%がプリオン病と認定されており、2021年には396人の患者について検討され、そのうち299人がプリオン病と認定された。

登録患者全体では孤発性CJD (sCJD) が3167人 (76%)、遺伝性CJD (gCJD) が726人 (17%)、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158人 (3.8%)、硬膜移植歴を有するCJD (dCJD) が93人 (2.2%)、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。(表2)

(性別・発症年齢の分布)

主な病型において女性が占める割合はsCJDが57% (1797/3167)、gCJDが60% (437/726)、GSSが51% (80/158)、dCJDが57% (53/93) だった。(表3)

主な病型における発症年齢の中央値(四分位範囲)はsCJDが71歳 (64, 77)、gCJDが75 (67, 81)、GSSが56歳 (48, 61)、dCJDが61歳 (49, 69) だった。(表3)

(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イルス感染症) 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。2021年9月時点では2014年の発病者数が最も多く、296人だった。

(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表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88%を占めているが、確実例の割合は11%と低かった。病型別の観察では確実例の割合は、sCJDで11% (329/3112)、gCJDで12% (87/718)、GSSで8.1% (11/136)、dCJDで44% (31/71) だった。

(生存期間)

2021年9月までに3532人の死亡が確認された。

主な病型ごとの生存期間(月)の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは12か月 (6, 22)、gCJDでは17か月 (9, 30)、GSSでは62か月 (37, 94)、dCJDでは14か月 (10, 25) であった。(図2)

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。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症例数増加の主な要因と考えている。したがって、わが国におけるプリオン病発症者数の増加は、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。尚、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に数年を要するため、2014年以降は発症患者数が減少しているように見える。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。

人口動態調査による死亡者数との比較では、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 (EUROCD) 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。2020年には新たに1例、dCJDの発生が確認された。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) EUROCIJD: <http://www.eurocijd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdp/npdp/>
- 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

- 1) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatr, Published Online First: 6 April 2022doi:10.1136/jnnp-2021-328720.

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 (1999-2021). 第32回日本疫学会学術総会, 2022.1.26-1.28 (Web). Journal of Epidemiology. 2021; 31(Supplement1): 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

なし

【表1】 2016年から2021年におけるCJDサーベイランス委員会検討症例の内訳

	プリオン病 ¹	否定例 ¹	全体 ¹
調査年			
2016 年	176 (66)	92 (34)	268 (100)
2017 年	262 (62)	161 (38)	423 (100)
2018 年	227 (64)	130 (36)	357 (100)
2019 年	207 (68)	99 (32)	306 (100)
2020 年	245 (75)	83 (25)	328 (100)
2021 年	299 (76)	97 (24)	396 (100)

¹括弧内は全体に対しての割合（％）である。

【表2】 診断別登録患者数の集計

	全体 N = 4,166 ¹	2018 年以前 N = 3,415 ¹	2019 年 N = 207 ¹	2020 年 N = 245 ¹	2021 年 N = 299 ¹
診断					
sCJD	3,167 (76)	2,619 (77)	158 (76)	181 (74)	209 (70)
gCJD	726 (17)	549 (16)	42 (20)	54 (22)	81 (27)
GSS	158 (3.8)	137 (4.0)	6 (2.9)	10 (4.1)	5 (1.7)
dCJD	93 (2.2)	91 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
FFI	4 (<0.1)	4 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
vCJD	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
other	17 (0.4)	14 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	2 (0.7)

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD：孤発性 CJD. gCJD：遺伝性 CJD. GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有する CJD. FFI：致死性家族性不眠症. vCJD：変異型 CJD.

¹括弧内は全体に対しての割合（％）である。

【表3】 主な病型の性別と発症年齢の分布（発症年次が1999年以降の症例を集計）

	全体 N = 4,144 ¹	sCJD N = 3,167 ¹	gCJD N = 726 ¹	GSS N = 158 ¹	dCJD N = 93 ¹
性別					
男	1,777 (43)	1,370 (43)	289 (40)	78 (49)	40 (43)
女	2,367 (57)	1,797 (57)	437 (60)	80 (51)	53 (57)
年齢	71 (63, 77)	71 (64, 77)	75 (67, 81)	56 (48, 61)	61 (49, 69)

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD：孤発性 CJD. gCJD：遺伝性 CJD. GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有する CJD.

¹値は性別については頻度（％）、年齢については中央値（四分位範囲）である。

【図1】 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年次推移



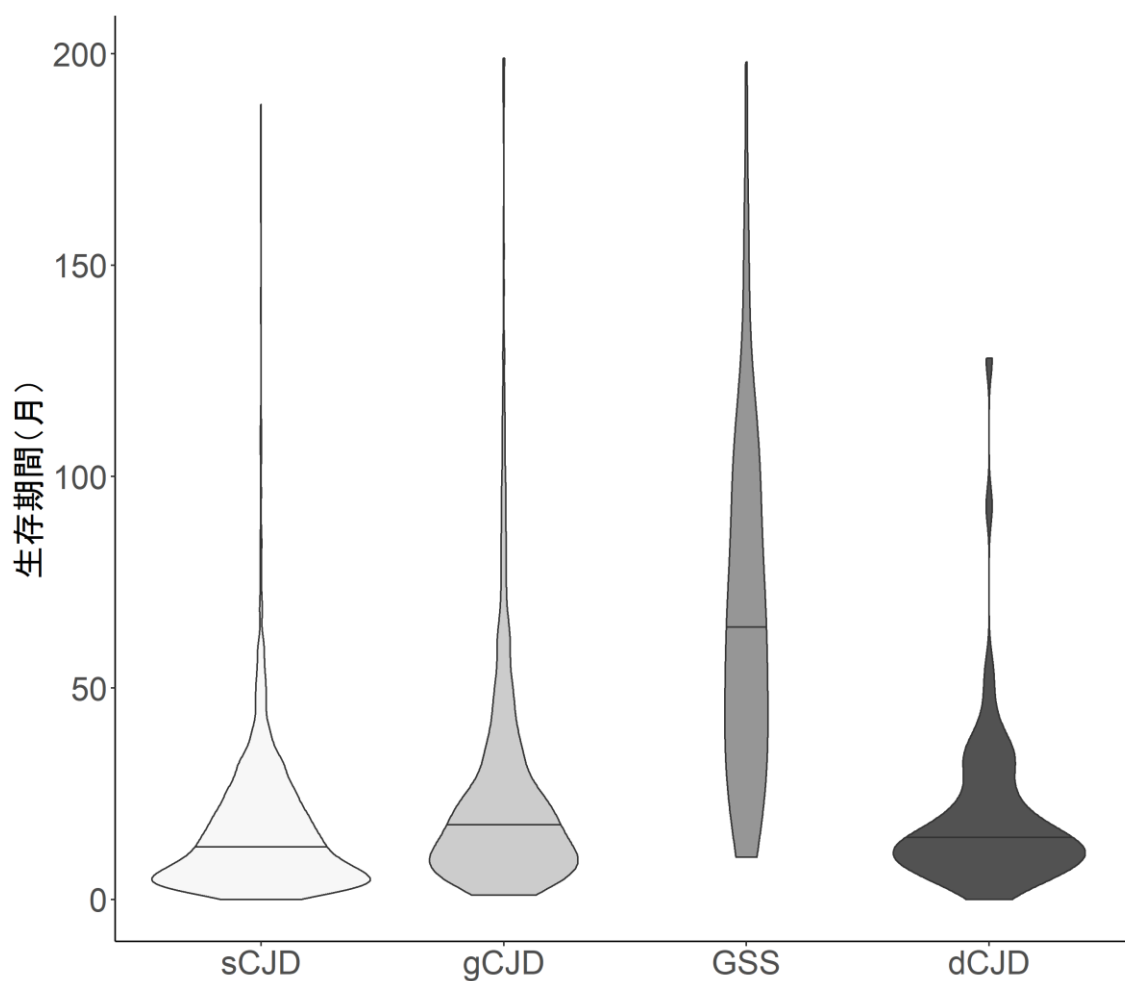
【表4】 主な病型の診断の確実度

	全体 N = 4,037 ¹	sCJD N = 3,112 ¹	gCJD N = 718 ¹	GSS N = 136 ¹	dCJD N = 71 ¹
診断の確実度					
確実例	458 (11)	329 (11)	87 (12)	11 (8.1)	31 (44)
ほぼ確実例	3,092 (77)	2,322 (75)	621 (86)	123 (90)	26 (37)
疑い例	487 (12)	461 (15)	10 (1.4)	2 (1.5)	14 (20)

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD：孤発性 CJD. gCJD：遺伝性 CJD. GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有する CJD.

¹括弧内は全体に対しての割合（％）である。

【図2】 主な病型ごとの生存期間（月）の分布



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD：孤発性CJD. gCJD：遺伝性CJD. GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有するCJD.

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷泰宏 東海大学医学部臨床薬理学

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った。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2009年度から2014年度間に登録されたプリオン病症例を対象とした。データとして、[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見を用いた。国立精神神経医療研究センター倫理委員会（A2019-056、2019年9月10日）において承認を得て、厚生労働省より症例データの提供を受けた。

（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

1 病型別の疫学

2009～2014年度に新規に申請のあったプリオン病症例は923例であった。このうち孤発性CJDは808例（definite 17例、probable 527例、possible 264例）あり、codon129の遺伝子多型を確認されたものは75例（M/M 62例、M/V 11例、V/V 2例）であった。獲得性プリオン病は25例（probable 20例、possible 5例）、このうち硬膜移植の既往のあるものが8例、1例は牛脳下垂体移植であった。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されていた。本症例は、昭和47年に慢性頭痛に対して牛脳下垂体移植が行われた。Codon129の遺伝子多型は4例で実施され、M/M2例、M/V 2例であった。遺伝性プリオン病は69例（definite 7例、probable 55例、possible 7例）であった。このうち、遺伝子変異の確認されたものは50例あり、V180I 27例（39%）、P102L 13例（19%）、インサクション 3例（4%）、E200K 2例（3%）、M232R 2例（3%）、P105L 2例（3%）、D178N-129M 1例（1.4%）であった。なお、上記以外の21例については、診断名が空欄のままとなっていた。

2 病型別の予後

2004～2014年度までにプリオン病として登録された1,699例を対象として、登録から個人票の更新手続きが中止されるまでの期間をエンドポイントとして生存分析を行った。sCJD（n=1,539）では、 1.63 ± 0.98 年、遺伝性CJD（n=130）では、 2.01 ± 1.38 と遺伝性CJDの生存期間が長いことが示された。

次に、遺伝子異常を伴った91例について、登録か

ら個人票の継続停止までの期間をエンドポイントとして生存解析を行った。

生存期間は168bp insertion (n=5) 3.6±1.52年、M232R (n=9) 2.67±2.23年、P105L (n=2) 2.5±2.12年、V180I (n=48) 1.91±1.20年、P102L 1.6±0.88年、E200K (n=4) 1年、E219K (n=1) 1年、D178N (n=1) 1年、120bp insertion (n=1) 1年の順に短くなる傾向が示された。

3 プリオン病の全国規模での把握

プリオン病については、大きく2つのルートで正確な発生数を把握できるよう措置されている。一つは、難病法に基づく指定難病医療受給者証所持者数として、もう一つは感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象疾患として5類感染症として把握されている。一方で、それぞれの法律の趣旨により、調査の質と迅速性に差がある。指定難病医療受給者証所持者数の把握については、旧特定疾患治療研究事業下では、全数を把握できていたが、難病法の施行に伴い、Barthel Index 85点以下が対象となる。また、集計については、衛生行政報告を介して行われるため1年程度のずれが生じる。一方で、感染症発生動向調査では診断から7日以内に報告することになっている。以下に2011年度から2019年度までの難病法・治療研究事業及び感染症動向調査による発生数を示す。

以下に感染症発生動向調査による発生数を示す。本調査は、2019年度の新規の発生数を把握するものであるが、分布は以下のとおりであった。

D. 考察

2021年度に新たに厚生労働省より、2009から2014年度までにあらたに923例の症例が追加されることになった。これにより、2004～2014年度までに登録のあった1,699例を対象に予後の評価が可能となった。これにより、家族性プリオン病の生存期間は2.01±1.38年、孤発型プリオン病の生存期間は1.63±0.98年と、家族性が孤発型と比較して生存期間が長い傾向を示した。一方で、遺伝性プリオン病 (n=91) を対象とした場合、168bp insertion (n=5) は他の病型と比較しても長期の生存期間 (3.6±1.52年) を示した。なお、症例が少ないが、E200K、E219K、D178N、120bp insertionの生存期間は1年と、他の病型と比較して短い傾向を示した。

医原性のプリオン病として、牛脳下垂体移植の既往が1例確認できた。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されており、本症例は昭和47年に慢性頭痛に対して牛

脳下垂体移植が行われていた。なお、本症例はV180Iの遺伝子変異を有することから医原性ではないと判断したが、この時期に、動物の脳下垂体を移植する臨床研究が行われており、留意する必要がある。

プリオン病に関しては、感染症法の施行に合わせて感染症発生動向調査の対象として報告の義務が課せられている。2011年度から2019年度にかけて当該調査による報告数は1,094から1,539と(100万人対)と大きく伸びている。一方、難病法及び治療研究事業での把握数については累積を反映することになるが、2011年度 3,899から2019年度 3,42(100万人対)と難病法が施行された2014年度を境に低下傾向にある。この点に関して、2014年度から難病に関しては重症度としてBarthel indexが導入されたことと関係するものと考えられる。この点については、プリオン病の個人票データからBarthel indexの値を予測することは難しく、どういう患者集団が対象から漏れているかについての検証はできなかった。このため、迅速な患者数の把握を進めるためには、感染症発生動向調査で得られたデータの解析を進める必要がある。この際に問題となるのが、発生動向調査における調査項目と個人票の項目の統合さらには、発生動向調査における「届出に必要な病原体診断」として、個人票で求める、脳脊髄検査(細胞数、蛋白量、NSE、総タウ蛋白、14-3-3蛋白)については実施を義務化する必要がある。また、発生動向調査では、症状として、ジストニア、交換神経興奮状態の記載が欠落しており、画像検査(CT/MRI検査の実施、脳萎縮の有無、両側対称性の視床枕の高信号、diffusionまたはFLAIRでの高信号の有無)についても記載が必要と考える。

E. 結論

2009から2014年度までに特定疾患治療研究事業で把握された症例を解析し、診断精度について、サーベイランス委員会の結果と比較を試みた。特に、遺伝性プリオン病については、十分な検査が行われていない症例もあることから、さらなる診断精度の向上に向けた取り組みが必要であり、全国規模での症例把握の精度の向上に向けて、難病法と合わせて感染症法に基づく感染症発生動向調査データの活用も考慮する必要が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 金谷泰宏. 複雑系、AI、ビッグデータは、神経変性疾患の病態解明におけるmissing linkを解き明かすことができるのか? 臨床調査個人票の活用について. 臨床神経学. 2021. 61: S177.

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・未検討問題と低剖検率）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
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長特別補佐
研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
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：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 講師
研究分担者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学 教授
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医療科学専攻保健科学分野 (脳神経内科学専攻)
研究分担者：村山繁雄	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム 神経病理学
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：矢部一郎	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
研究代表者：山田正仁	九段坂病院
研究分担者：濱口 毅	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：山下 徹	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
研究協力者：黒岩義之	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：田村智英子	FMC東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部

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。さらに、調査票が主治医から提出されているにも関わらずサーベイランス委員会の検討にかけられていない症例が多く存在することが確認された。このような、未回収症例・未検討症例の現状を解析し、改善策を検討する。さらに、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが確実な診断に必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。剖検数の低率の原因を探り、この改善策について検討する。

A. 研究目的

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。さらに、これまでの委員会で検討がおこなわれていない症例群の数・特徴・地域分布などをしらべ、これ

ら未検討症例数の減少を図る。

剖検によってプリオン病の診断の精度の確認が行われるが、我が国においてはプリオン病の剖検率は低い状態が近年続いている。この実態を調べ、対応策を検討する。

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・未回収症例を調査した。

未検討症例に関しては自治医大のデータと事務局データから調査検討した。

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阿江竜介先生・中村好一先生の統計データを使用した。

（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

2022年1月の時点でサーベイランス事務局から症例に対してサーベイランス番号を採番してきた総数は8275例であった。このうちプリオン病と診断がついたのは4166例であり、残りの4109例のうち、否定・保留・経過観察・廃番（重複例）などを除く1982例は調査票が回収されていない症例（未回収例）・サーベイランス委員会での検討がなされていない症例（未検討例）であった。サーベイランス番号1000番ごとに調べると、2000番台の未検討症例数は277例とやや多いが、3000番台、4000番台は100例もなくなった。それが、6000番台に374症例、7000番台に458症例と増えてきている。6000番台は2017年を就寝とした2010年から2019年発症の症例である。ブロック別に未検討症例数を調べると、サーベイランス番号5000番以降の未回収・未検討症例は4ブロックで261症例、8ブロックで256症例と、人口が多いブロックで多かったが、北海道の3症例をはじめ、北陸や神奈川・山梨・静岡なども少なく、中部ブロックも少なかった。

2012年9月から1年ごとの剖検率を算出した。2012年剖検率11.9%、2013年11.0%、2014年8.9%、2015年8.6%、と低下傾向にあったが、2016年11.0%、2017年14.7%、2018年12.2%、2019年12.4%増加した。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収・未検討症例が多

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、①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定期的なことにによりある程度の回収の改善はある。さらに、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。②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ている。最近4ブロックの未回収・未検討症例数は著明に減少している。③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）がなされた、今後の未回収例の減少に貢献することができると思われる。④これまで未検討であった症例の中には、診断基準に合致せず、情報収集の段階で度々待っていたものが少なからずあった。診断基準を欧米に倣って新しくすることで未検討症例が著減することが予想される。剖検率は2012年から徐々に低下していたが、病理班の努力（出張剖検・剖検機関のセンター化など）により近年徐々に増加している。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(12%)は診断精度にかかわりかねない問題である。すでに、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ており、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症例数・未検討症例数を低下させるには、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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H,

- Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H. Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. *Ageing Clin Exp Res*. 2022 Feb;34(2):341-347. doi:10.1007/s40520-021-01935-7. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283410
- 2) 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 Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1140-1146. doi: 10.3201/eid2606.181969. PMID: 32442393
 - 3) Inagawa T, Yokoi Y, Yamada Y, Miyagawa N, Otsuka T, Yasuma N, Omachi Y, Tsukamoto T, Takano H, Sakata M, Maruo K, Matsui M, Nakagome K. Effects of multisession transcranial direct current stimulation as an augmentation to cognitive tasks in patients with neurocognitive disorders in Japan: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Dec 23;10(12):e037654. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037654. PMID: 33361162
 - 4) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Apr 6;jnnp-2021-328720. doi: 10.1136/jnnp-2021-328720. Online ahead of print. PMID: 35387866
- 床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S75 (2021.09))
- 5) 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 水野 勝広, 高橋 祐二. 神経筋疾患の協働意思決定 医療的ケアの実態. 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 水野 勝広, 高橋 祐二. 日本神経治療学会, 三重, 2021年10月28日~30日(神経治療学(0916-8443)38巻6号 Page S303(2021.10))
 - 6) 雑賀 玲子, 塚本 忠, 高尾 昌樹, 水澤 英洋. プリオン病自然歴調査 治療法開発をめざして. 日本神経治療学会, 三重, 2021年10月28日~30日(神経治療学(0916-8443)38巻6号 Page S292(2021.10))
 - 7) 塚本 忠, 野崎 和美, 浅海 撰, 藤巻 千夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永, 水澤 英洋. 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果. 日本認知症学会, 東京, 2021年11月26日~28日(Dementia Japan(1342-646X)35巻4号 Page 640 (2021.10))
 - 8) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病罹患率の性差についての検討. 日本認知症学会, 東京, 2021年11月26日~28日(Dementia Japan(1342-646X)35巻4号 Page 625(2021.10))
 - 9) 塚本 忠, 高尾 昌樹, 水澤 英洋, JACOP委員会. プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会, Web開催, 2021年10月1日~2日. (NEUROINFECTION(1348-2718)26巻2号 Page 67(2021.09))
 - 10) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 日本神経感染症学会, Web開催, 2021年10月1日~2日. (NEUROINFECTION(1348-2718)26巻2号 Page 66(2021.09)) 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 高橋 祐二. パーキンソン病及び関連疾患の治療選択 当センター患者の医療的ケアの実態調査. 日本難病医療ネットワーク学会, Web開催, 2021年11月12日~13日(日本難病医療ネットワーク学会機関誌(2188-1006)9巻1号 Page 69(2021.11))

2. 学会発表

- 1) 塚本 忠, 石川 清美, 朝海 撰, 藤巻 知夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永. 地域と共催する事業による認知症・軽度認知機能障害のひとの早期発見の試み. 日本神経学会, 京都, 2021年5月19日~22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S355(2021.09))
- 2) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会, 京都, 2021年5月19日~22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S331(2021.09))
- 3) 村松 大輝, 濱口 毅, 篠原 もえ子, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 佐藤 克也, 原田 雅史, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討. 日本神経学会, 京都, 2021年5月19日~22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S331(2021.09))
- 4) 塚本 忠. プリオン病の創薬と早期診断 プリオン病の自然歴調査とその有効利用. 日本神経学会, 京都, 2021年5月19日~22日.(臨

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

令和2, 3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：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

2019年11月から2021年10月にかけて、CJDが疑われた25名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD13名と遺伝性CJD5名を報告した。北海道地区において1999年より2018年のサーベイランス期間を5年毎、4期に分類した場合、北海道におけるsCJDの罹患率は増加傾向にあった。また、北海道内の地域別にみるとsCJDは札幌市を含み人口密度が高い石狩振興局以外の地域で発生が多く、その原因として、石狩振興局以外での一次産業従事者の割合が高いことが考えられた。北海道地区の直近5年における否定例32例について検討した。その内訳は、男性22例、女性10例、年齢平均71.25歳で、27例の診断が特定できていた。頻度の高い疾患は脳炎7例、認知症性神経変性疾患6例、てんかん5例であった。また、初発症状として最多であったのは意識障害であった。PSD陽性は7例、MRIで皮質高信号を認めたのは22例であった。脳脊髄液検査結果が判明している症例のうち、14-3-3陽性は10例、T-tau陽性は12例、RT-QUIC陽性は1例であった。

A. 研究目的

北海道地区におけるCreutzfeldt-Jakob病（CJD）発症状況と感染予防の手がかりを得ることを目的に、同地区でのCJDサーベイランス現況を報告する。

B. 研究方法

北海道地区で指定難病制度下での臨床調査個人票、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学）、髄液マーカー検査（長崎大学）と感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）によりCJDが疑われた症例のサーベイランスを行い、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳MRI所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

（倫理面への配慮）

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

C. 研究結果

1) 北海道地区ではサーベイランス調査の開始から、これまでに386例を調査している。全体の男女比は男性151例女性235例であった。診断の内訳は2021年10月20日時点では孤発性CJD(sCJD)220例、遺伝性CJD46例、硬膜移植後CJD14例、分類不能CJD1例、否定105例であり変異型CJDは認めていない。遺伝性CJDはGSS6例、FFI1例、V180I28例、M232R7例、オクタペプタイドリピート多重体2例であった。

2) 北海道地区におけるプリオン病の罹患率について報告した。年度別の発症患者数は、2018年までの20年間（241名）で、平均12.1名/年の発症、罹患率2.24（発症数/100万人/年）であった。サーベイランス期間を5年毎、4期に分類すると、1999年から2003年までの第1期5年間は平均6.6名/年、罹患率1.23（人/100万人/年）であったが、2004年から2008年までの第2期5年間は平均12.4名/年、罹患率2.30（人/100万人/年）、2009年から2013年までの第3期5年間は平均13.6名/年、罹患率2.53（人/100万人/年）、2014年から2018年までの第4期5年間は平均15.6名/年、罹患率2.90（人/100万人/年）と増加を認めた。その内訳を見ると、孤発性CJDの増加が全体の罹患率と並行していた。

3) 北海道地区のCJD及びsCJD罹患率について、北海道内の地域別に検討を行った。北海道の人口550万人のうち、札幌市を含み、比較的狭い範囲に人口が集中している石狩振興局に居住するのは42.5%、石狩振興局以外は57.5%である。石狩振興局以外のsCJD罹患率は67%であり、sCJDの発生は地域でより多い傾向があった。上記の理由として、職業歴に着目したところ、北海道地区では、職業記載のあった107例において、第一次産業従事者が26.2%を占めており、一方で北海道における第一次産業従事者の割合は7.4%であった。

石狩振興局における同じく第一次産業従事者は地域ではより第一次産業従事者人口が高いことが関与している可能性が考えられた。

2019年11月から2021年10月にかけて、北海道地区でCJDが疑われた25名のサーベイランスを実施し、孤発性CJDはほぼ確実例および疑い例が13名、遺伝性CJD 5名（M232R変異1例、V180I変異4例）、CJD非該当例7例であった。否定例は白質脳症、脳腫瘍、自己免疫性脳炎、レビー小体型認知症が各1例であった。

4) 北海道地区の直近5年における否定例 32 例について検討した。その内訳は、男性 22 例、女性 10 例、年齢平均 71.25 歳で、27 例の診断が特定できていた。頻度の高い疾患は脳炎 7 例、認知症性神経変性疾患 6 例、てんかん 5 例であった。また、初発症状として最多であったのは意識障害であった。PSD 陽性は 7 例、MRI で皮質高信号を認めたのは 22 例であった。脳脊髄液検査結果が判明している症例のうち、14-3-3 陽性は 10 例、T-tau 陽性は 12 例、RT-QUIC 陽性は 1 例であった。

D. 考察

sCJDは近年諸外国でも増加傾向であることが報告されている。過去の地域、国別のsCJD罹患率あるいは死亡率は0.6-1.7の間であり、北海道ではそれよりも多い傾向にある。国外からの既報において環境因として報告されているのは、教育歴、医療従事者である。北海道地区の検討では、sCJD患者のうち医療従事者は6例(5.6%)であり、人口における医療・福祉関係者の割合(13.4%)と比べむしろ少ない傾向であった。

CJD mimicsの既報における検討でもADあるいはDLBが60%前後と最も多かった。14-3-3蛋白がCJD mimicsにおいても陽性となり得るケースが多い一方で、RT-QUICはCJD mimicsではほぼ陰性である(特異度が高い)。Limitationとして、北海道の検討のほとんどが剖検未施行であった。

E. 結論

1. プリオン病が疑われた25名のサーベイランスを実施した。
2. 孤発性CJD 13名と遺伝性CJD 5名を報告した。
3. サーベイランス期間を5年毎、4期に分類した場合北海道におけるsCJDの罹患率は増加傾向にある。
4. sCJDは石狩振興局以外の地域で発生が多い。
5. sCJDは第一次産業従事者で多く発生している。
6. 直近5年の否定例32例を解析し、RT-QUICは14-3-3と比べ特異度が高かった。

1.1%であり、石狩振興局以外では、11.4%であり、

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. Prion. 2020 ; 14 : 226-231.

2. 学会発表

- 1) 岩田育子, 阿部恵, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 森若文雄, 矢部一郎. 北海道地区のプリオン病サーベイランスと否定例の解析.第109回日本神経学会北海道地方会

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
研究協力者：加藤昌昭

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
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】2020 年度から 2021 年度（令和 2 年度から令和 3 年度）の 2 年間に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。主治医へ電話あるいは電子メールによる確認と共に、必要に応じて宮城県の症例については実地調査を行った。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、2020-2021 年度の 2 年間で 48 例であった。内訳としては、青森県 7 例、岩手県 10 例、宮城県 6 例、秋田県 10 例、福島県 8 例、山形県 7 例であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病 0 例、遺伝性プリオン病の症例は 5 例であった。剖検数は 0 例であった。

【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。

B. 研究方法

2020 年度から 2021 年度（令和 2 年度から令和 3 年度）の 2 年間に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。主治医へ電話あるいは電子メールによる確認と共に、必要に応じて宮城県の症例については実地調査を行った。その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2020-2021 年度の 2 年間で 48 例であった。内訳としては、青森県 7 例、岩手県 10 例、宮城県 6 例、秋田県 10 例、福島県 8 例、山形県 7 例

であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病 0 例、遺伝性プリオン病の症例は 5 例であった。剖検数は 0 例であった。

2011 年から 2021 年度までの調査の総計は 275 例となった。未報告例に関しては、主治医への直接の問い合わせおよび各県担当委員に再度調査依頼を行っている。

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える。

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

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・脳神経内科学分野
研究協力者：春日健作 新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野 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。

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。

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3年度は新潟・群馬・長野3県において52件のサーベイランス調査を行い、サーベイランス委員会で検討した。
その内訳は孤発性CJD definite 2例、probable 26例、possible 7例、遺伝性CJD definite 1例、probable 6例、possible 1例、プリオン病否定例7例、判定保留 2例であり、dCJDの発生は認めなかった。

D. 考察

令和2～3年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況は例年とくらべ、やや多いと考えられた。

E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患である

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

神奈川・静岡・山梨3県における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

神奈川県・静岡県・山梨県3県で、プリオン病またはプリオン病疑い患者全例のサーベイランス調査をおこなっている。また年2回開催されるサーベイランス委員会にも参加し、全国の症例の検討をおこなっている。また、同地域でインシデントが発生した場合には、適宜同行し調査をおこなっている。

令和2年度から3年度にかけての調査症例数は121件だった。プリオン病と認定されたのは93例（76.9%）、プリオン病が否定されたのは22例（18.2%）だった。60例が孤発性CJD、30例が遺伝性CJD、1例が獲得性CJD、2例は診断保留だった。3例の病理解剖があり、確実例となった。遺伝性CJDのうち13例は本地域に多いE200K変異を有していた。令和2-3年度はインシデント症例を認めなかった。

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。

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。

コロナ禍のため、原則匿名化した臨床情報、診断に不可欠な事項を郵送で主治医に確認する調査方法をとっている（リモート調査）。

（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。

C. 研究結果

令和2年-3年度の調査症例数は121件だった。

プリオン病と認定されたのは93例（76.9%）、プリオン病が否定されたのは22例（18.2%）だった。否定例の内訳は、脳炎・脳症5例、てんかん3例、脊髄小脳変性症2例、傍腫瘍症候群2例、血管炎、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、大脳基底核変性症、神経ベーチェット病、低Na血症、家族性地中海熱がそれぞれ1例ずつだった。

また93例のプリオン病のうち、60例が孤発性CJD、30例が遺伝性CJD、1例が獲得性CJD、2例は診断保留だった。遺伝性CJDのうち13例は本地域に多いE200K変異を有していた。

令和2年-3年度はインシデント症例を認めなかった。

COVID-19感染流行のため、訪問調査はおこなうことができず、ほぼ全例リモート調査となったため、手続きがやや煩雑となり個々の症例の調査に時間がかかるようになっている。

D. 考察

プリオン病を疑って検査する症例が増え、近年サーベイランス調査件数は微増傾向だったが、令和2年度はコロナ禍による調査遅延が発生し、調査件数は42件に留まった。しかし、令和3年度は、令和2年度に調査できなかった例を精力的に調査した結果、79件と、調査例数は例年よりもかなり増加した。

現在もなおCOVID-19感染流行が持続しており、リモート調査でも精度を確保したうえで調査時間の短縮を図る工夫が必要と考えられる。

E. 結論

令和 2 年-3 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、60 例が孤発性 CJD、30 例が遺伝性 CJD、1 例が獲得性 CJD であることを報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koizumi R, Ueda N, Mugita A, Kimura K, Kishida H, Tanaka F : Case Report: Extremely Early Detection of Preclinical Magnetic Resonance Imaging Abnormality in Creutzfeldt-Jakob Disease With the V180I Mutation. *Frontiers in Neurology*. 2021.12: 751750.

2. 学会発表

- 1) Kitazawa Y, Kishida H, Kimura K, Miyaji Y, Higashiyama Y, Joki H, Doi H, Takeuchi H, Ueda N, Tanaka F. Relationships between EEG and MRI findings in V180I and M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *American Epilepsy Society* 2020, WEB

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

プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討 及び 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：村松大輝	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：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究感染分子
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	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：山田正仁	九段坂病院内科・脳神経内科部門
	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究要旨

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

プリオン病の発症における年齢と性別の影響について検討した。1999 年 4 月から 2019 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性 Creutzfeldt Jakob 病（sCJD）、遺伝性プリオン病、硬膜移植後 CJD（dCJD）を対象とした。2019 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数は sCJD が 2378 例（男性 1016 例、女性 1362 例）、遺伝性プリオン病が 730 例（男性 306 例、女性 424 例）、dCJD が 81 例（男性 35 例、女性 46 例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の 2000 年の人口で調整した人口 100 万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJD が男性 0.66/年、女性 0.88/年、遺伝性プリオン病が男性 0.20/年、女性 0.26/年、dCJD が男性 0.017/年、女性 0.025/年であり、sCJD では女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD の 10 歳ごとの年齢階級における人口 100 万人当たりの罹患率では、70 歳代が最も高かった（男性 3.6/年、女性 3.8/年）。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I 変異、P102L 変異、E200K 変異では女性患者が男性患者よりも多かった。10 歳ごとの年齢階級における人口 100 万人当たりの罹患率では、V180I 変異は男女とも 80 歳代が最も高く（男性 1.0/年、女性 1.2/年）、E200K 変異は男女とも 60 歳代が最も高く（男性 0.14/年、女性 0.11/年）、M232R 変異は女性が 60 歳代（0.13/年）、男性は 70 歳代（0.17/年）で最も高く、P102L 変異は女性が 50 歳代（0.12/年）、男性が 60 歳代（0.14/年）で最も高く、変異ごとに違いがみられた。dCJD では男女とも 70 歳代の罹患率が最も高かった。sCJD では女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、dCJD では男女とも 70 歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準では probable CAA 関連脳出血の診断に 55 歳以上であることが必要である。近年、54 歳以下で発症した CAA 関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が複数報告され、医療行為によるアミロイド β 蛋白質（Aβ）病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質（PrP^{Sc}）と同様にミスフォールドし

た A β 等のタンパク質の seeds が伝播することが確立している。今回、ヒトにおいても PrP^{Sc}同様に A β も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

【方法】英文で報告された硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血症例を検討した。さらに、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、わが国のプリオン病サーベイランス委員会に登録されている症例を検討した。医療行為による個体間伝播を疑う症例を検討するために、本研究では両疾患とも 54 歳以下で発症した症例を検討した。

【結果】硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、英文報告例 45 例とプリオン病サーベイランス委員会登録症例 69 例の計 114 例を検討した。硬膜移植や脳外科手術歴を有する若年発症 CAA 関連脳出血症例は英文報告例 23 例を検討した。発症年齢は、プリオン病 (39.8 \pm 11.4 歳)、CAA 関連脳出血 (37.1 \pm 7.2 歳) と有意差を認めなかったが、硬膜移植または脳外科手術を受けた年齢は、プリオン病 (28.1 \pm 13.1 歳)、CAA 関連脳出血 (2.8 \pm 4.1 歳) と有意に CAA 関連脳出血症例が若かった ($p<0.001$)。また、硬膜移植または脳外科手術を受けてからプリオン病または CAA 関連脳出血を発症するまでの期間(潜伏期間)は、プリオン病 (11.6 \pm 7.2 年)、CAA 関連脳出血 (34.3 \pm 5.7 年) と CAA 関連脳出血症例が有意に長かった ($p<0.001$)。硬膜移植または脳外科手術の原因となった疾患は、プリオン病では脳腫瘍が最も頻度が高く (46.1%)、CAA 関連脳出血は頭部外傷の頻度が高く (52.2%)、その分布は有意に異なった ($p<0.001$)。CAA 関連脳出血の症例で脳外科手術を行った部位が分かった 11 例中 7 例 (63.6%) で、最初の脳出血部位が脳外科手術部位の近傍であった。

【考察】硬膜移植や脳外科手術歴を有する CAA 関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術を受けた年齢が若く、潜伏期間が長かった。また、硬膜移植や脳外科手術の原因として頭部外傷の頻度が高かった。これは、A β 病理変化は異常プリオン蛋白と比較して個体間伝播に長い期間が必要であることを反映していると考えた。さらに脳外科手術部位と初回の CAA 関連脳出血部位が近接しており、これらの症例は A β 病理変化が移植硬膜または手術器具から直接伝播した可能性を考えた。

A. 研究目的

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) はヒトのプリオン病の代表的疾患であり、脳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。ヒトのプリオン病は原因により孤発性 CJD (sCJD)、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病に分類される。我が国のプリオン病発症率は人口 100 万人あたり年間約 1~2 人である¹⁾。我が国のプリオン病患者は 70 歳代に発症することが多く、sCJD、遺伝性プリオン病、硬膜移植後 CJD (dCJD) では男性発症者数よりも女性発症者数が多い¹⁾。本研究ではプリオン病の発症における年齢と性別の影響について検討した。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準では probable CAA 関連脳出血の診断に 55 歳以上であることが必要である。近年、54 歳以下で発症した CAA 関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が

複数報告され、医療行為によるアミロイド β 蛋白質 (A β) 病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) と同様にミスフォールドした A β 等のタンパク質の seeds が伝播することが確立している。今回、ヒトにおいても PrP^{Sc} 同様に A β も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定された sCJD、遺伝性プリオン病、dCJD を対象とした。人口動態統計の基本人口を基に粗罹患率、年齢・性別罹患率を算出した。年齢調整罹患率は 2000 年の人口を用いて直接法にて算出した。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

英文で報告された硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病とCAA関連脳出血症例を検討した。さらに、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、わが国のプリオン病サーベイランス委員会に登録されている症例を検討した。医療行為による個体間伝播を疑う症例を検討するために、本研究では両疾患とも54歳以下で発症した症例を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については金沢大学の医学倫理委員会の承認を得ている。CJDサーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数はsCJDが2378例（男性1016例、女性1362例）、遺伝性プリオン病が730例（男性306例、女性424例）、dCJDが81例（男性35例、女性46例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJDが男性0.66/年、女性0.88/年、遺伝性プリオン病が男性0.20/年、女性0.26/年、dCJDが男性0.017/年、女性0.025/年であり、sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJDは30歳から106歳で発症がみられ、10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、70歳代が最も高かった（男性3.6/年、女性3.8/年）。80歳代（男性3.1/年、女性2.5/年）では男性の罹患率が有意に高く、40歳代（男性0.14/年、女性0.15/年）、50歳代（男性0.59/年、女性0.91/年）、60歳代（男性2.0/年、女性2.2/年）、70歳代では女性の罹患率が有意に高かった。sCJDでは発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間（罹病期間）、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I変異は男性129例、女性243例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.07/年、女性0.14/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも80歳代が最も高かった（男性1.0/年、女性1.2/年）。E200K変異

は男性45例、女性50例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.03/年、女性0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも60歳代が最も高かった（男性0.14/年、女性0.11/年）。M232R変異は男性48例、女性43例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.03/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が60歳代（0.13/年）、男性は70歳代（0.17/年）で最も高かった。P102L変異は男性59例、女性65例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が50歳代（0.12/年）、男性が60歳代（0.14/年）で最も高かった。dCJDの10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも70歳代が最も高かった（男性0.053/年、女性0.064/年）。病型（ブランク型あるいは非ブランク型）、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、罹病期間、PrP遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。硬膜移植部位は女性では Tent 下に移植された例が有意に多かった。硬膜移植の原因になった疾患では腫瘍や三叉神経痛あるいは顔面神経麻痺が女性に多かった。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、英文報告例45例とプリオン病サーベイランス委員会登録症例69例の計114例を検討した。硬膜移植や脳外科手術歴を有する若年発症CAA関連脳出血症例は英文報告例24例を検討した。発症年齢は、プリオン病（39.8±11.4歳）、CAA関連脳出血（37.5±7.2歳）と有意差を認めなかったが、硬膜移植または脳外科手術を受けた年齢は、プリオン病（28.1±13.1歳）、CAA関連脳出血（3.0±4.1歳）と有意にCAA関連脳出血症例が若かった（ $p<0.001$ ）。また、硬膜移植または脳外科手術を受けてからプリオン病またはCAA関連脳出血を発症するまでの期間（潜伏期間）は、プリオン病（11.6±7.2年）、CAA関連脳出血（34.5±5.6年）とCAA関連脳出血症例が有意に長かった（ $p<0.001$ ）。硬膜移植または脳外科手術の原因となった疾患は、プリオン病では脳腫瘍が最も頻度が高く（45.1%）、CAA関連脳出血は頭部

外傷の頻度が高く（54.2%）、その分布は有意に異なった（ $p<0.001$ ）。CAA関連脳出血の症例で脳外科手術を行った部位が分かった12例中7例（58.3%）で、最初の脳出血部位が脳外科手術部位の近傍であった。

D. 考察

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。我が国では、年齢調整罹患率はsCJD、dCJDでは女性が高く、遺伝性プリオン病は男性で高いと報告されているが、オーストラリアではsCJDの年齢調整罹患率に男女差を認めないという報告や、米国ではプリオン病の年齢調整罹患率は女性よりも男性が高いと報告されており、国々により男女の罹患率は異なっていた。マウスを用いたプリオン感染実験では、メスのマウスの潜伏期間はオスのマウスと比較して短かく、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンがプリオン感染に影響を与えたと報告があるが、女性のsCJD年齢調整罹患率が男性と比較して高かった明確な理由は不明である。sCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高かった。ドイツやオーストラリア⁷⁾、台湾⁸⁾といった国々でも70歳代に罹患率のピークがみられる。dCJDも男女とも70歳代に罹患率のピークがみられたが、遺伝性プリオン病では、罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

硬膜移植や脳外科手術歴を有する CAA 関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術を受けた年齢が若く、潜伏期間が長かった。また、硬膜移植や脳外科手術の原因として頭部外傷の頻度が高かった。これは、A β 病理変化は異常プリオン蛋白と比較して個体間伝播に長い期間が必要であることを反映していると考えた。さらに脳外科手術部位と初回の CAA 関連脳出血部位が近接しており、これらの症例は A β 病理変化が移植硬膜または手術器具から直接伝播した可能性を考えた。

E. 結論

1. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

孤発性CJDでは女性の年齢調整罹患率は男性

と比較して有意に高かった。孤発性CJD、硬膜移植後CJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討

PrP^{Sc}同様に A β seeds が硬膜移植/脳外科手術によってヒト個体間を伝播する場合、PrP^{Sc}と比較して A β seeds の伝播には長い期間が必要で、多くの症例は移植硬膜または手術器具から A β seeds が直接伝播しているものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2020;158-1165.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* .2020.14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*.2020; 418:117094.
- 5) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid

- angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand* .2021;143:450-457.
- 6) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* .2021;9:151.
- 7) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food*.2021; 5:1.
- 8) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*. 2022;160:499-516.
- 9) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med*, in press.
- 10) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 日本医事新報 2020;5010:44.
- 12) 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 2021) 2021;72:199-203.
- 13) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. 精神科.2021;38:536-542.
- 14) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 医学のあゆみ .2021;277:135-140.
- 15) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clinical Neuroscience*.2021;39:132-134.
- 16) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療*.2021; 38:1-6.
- 17) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学*.2021; 36:234-235.
- 18) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, 2020; pp81-94.
- 19) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 2021; pp131-135.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 2) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 3) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 4) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 2020.10.12-14 (WEB)
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 2020.10.28-30 (WEB)
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 2020.11.26-28 (現地・WEB)
- 7) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new

diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会
学術集会, 名古屋 2020.11.26-28 (現地・
WEB)

なし

- 8) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病非典型例の
診断とバイオマーカー。第 62 回日本神経学
会学術大会、京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 9) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病と類縁疾
患：アルツハイマー病も伝播するか？ 第 62
回日本神経学会学術大会、京都 2021.5.19-22
(現地・WEB)
- 10) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、
中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：
プリオン病の発症における年齢と性別の影
響についての検討。第 62 回日本神経学会学
術大会、京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 11) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁：アルツハイ
マー病やパーキンソン病の感染予防。第 62
回日本神経学会学術大会、京都 2021.5.19-22
(現地・WEB)
- 12) 村松大輝、濱口 毅、篠原もえ子、三條伸夫、
阿江竜介、中村好一、佐藤克也、原田雅史、
塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：硬膜移植後
Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討。
第 62 回日本神経学会学術大会、京都
2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 13) 濱口 毅、山田正仁：Acquired CAA (病態、
概念) 第 30 回日本脳ドック学会総会、伊勢
2021.6.25-26 (現地・WEB)
- 14) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病の up to date。
第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会、
愛知 2021.10.1-2 (WEB)
- 15) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、
中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：
プリオン病の性別と発症年齢についての検
討。第 25 回日本神経感染症学会学術大会、
愛知 2021.10.1-2 (現地・WEB)
- 16) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、
中村好一、塚本 忠、水澤英洋、小野賢二郎、
山田正仁：プリオン病罹患率の性差について
の検討。第 40 回日本認知症学会、東京
2021.11.26-28 (現地・WEB)

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

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
研究協力者：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3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平成29年4月から令和3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3年9月までに調査依頼を受けたのは196例であった。このうち、検討委員会において報告したのは134例。

sCJD症例は86例（確実例18例、ほぼ確実例47例、疑い例21例）で愛知県59例、岐阜県10例、三重県12例、大阪府1例であった。gCJD症例は18例（V180I変異15例、GSS(P105L変異)1例、M232R変異1例、E200K変異1例）、非プリオン病症例は30例（脳炎・てんかんが各5例、橋本脳症が2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・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・肺癌多発脳転移・不明 各1例、保留が6例）。

sCJDの平均発症年齢は69.71歳で、男女比は男性39例（45.3%）、女性47例（54.7%）であった。

gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢79.5歳で男性3例、女性12例であった。GSS症例は埼玉県出身の男性で、発症時56歳。兄もサーベイランス事業に登録されている（#2213）。

D. 考察

平成29年4月から令和3年9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

3. その他

なし

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 大阪大学神経内科

研究要旨

2015年4月以降2021年9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469例について調査依頼があり、221例から調査結果の回答が得られている。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の件数はほぼ確実例111例、疑い例35例であった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異15例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例であった。1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。

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

未回収の調査結果を回収する努力を行う予定である。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（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。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

C. 研究結果

2015年4月から2021年9月末までに調査依頼を受けたのは469例であった。内訳としては、大阪府196例、兵庫県109例、京都府76例、滋賀県39例、奈良県33例、和歌山県16例であった。このうち、現時点で221例から調査結果の回答が得られている。大阪府93例、兵庫県66例、京都府22例、滋賀県13例、奈良県21例、和歌山県6例であった。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 考察

ほぼ確実例111例、疑い例35例が確認された。遺伝性プリオン病についてはV180I変異15例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例であった。1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。

E. 結論

今後も継続して各都道府県の担当医と連携し、

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：山下 徹 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
研究協力者：柚木太淳 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

中国四国地方における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ている。

2017 年 10 月から 2021 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 57 例、うち孤発性 CJD41 例、遺伝性 CJD 15 例、獲得性 CJD(硬膜移植後)1 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 21 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2021 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 350 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 281 例 (80.2%)、遺伝性 CJD 67 例 (19.1%)、獲得性 CJD(硬膜移植後) 2 例 (0.6%) 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 48 例 (71.6%)、M232R 10 例 (14.9%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (3.0%)、E200K 2 例 (3.0%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 4 例 (6.0%)、家族性致死性不眠症 D178N 1 例 (1.5%) 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。

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症例について、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、定期的に開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 2021 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 57 例、うち孤発性 CJD41 例、遺伝性 CJD 15 例、獲得性 CJD(硬膜移植後)1 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 21 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2021 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 350 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 281 例 (80.2%)、遺伝性 CJD 67 例 (19.1%)、獲得性 CJD(硬膜移植後) 2 例 (0.6%) 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 48 例 (71.6%)、M232R 10 例 (14.9%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (3.0%)、200K 2 例 (3.0%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 4 例 (6.0%)、家族性

致死性不眠症 D178N 1 例(1.5%)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。

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

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

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

研究要旨

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスでは581例がプリオン病と診断されており、このうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と診断された例が84例、P102L ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と診断された例が84例であった。P102L GSSと診断された症例の79例が福岡・佐賀・鹿児島県の居住者で占められており、好発地域と考えられた。P102L GSSの平均発症年齢は57.0歳とV180I 遺伝性CJD患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であった。2019年・2021年での同地域におけるプリオン病疑い例103例についてサーベイランス委員会で報告を行った。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例2例、ほぼ確実例23例、疑い例9例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD17例（V180I変異確実例1例、ほぼ確実例12例、M232R変異ほぼ確実例3例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例1例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）9例（P102L変異ほぼ確実例9例）であった。36例はプリオン病は否定的とされ、7例は保留となった。

A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、同地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。相対的に頻度の高いP102L ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と高齢化により報告数が増加しているV180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の頻度、生年、発症年齢の分布を比較する。

B. 研究方法

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、プリオン病と診断された症例について臨床的特徴を集計し、疾患タイプごとに比較した。

2019年9月～2021年4月に九州・山口・沖縄在住でプリオン病疑い患者としてサーベイランス報告を行った症例を対象にその診断について集計した。

（倫理面への配慮）

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

した。

C. 研究結果

1999年～2019年のサーベイランス期間中、山口・九州・沖縄地区においてプリオン病と診断された症例は581例であった。このうち孤発性CJD（sCJD）と診断された例は406例、遺伝性CJDと診断された例が84例、P102L GSSと診断された例が84例であった。したがって遺伝性プリオン病の50%をP102L GSSが占めていた。

GSSの患者居住地は福岡県・佐賀県で47例、鹿児島県で32例であり、三県で94%を占めていた。

sCJD、V180I 遺伝性CJD、P102L GSSの発症年齢の平均はそれぞれ70.1歳、79.3歳、57.0歳であった。sCJDは平均を中心として比較的対称的な発症年齢を示し（発症年齢の範囲：44・94歳）、V180I変異gCJDは66歳以降で比較的均等な分布を示す一方、P102L GSSでは40歳と55歳に二つのピークが見られ、二峰性の分布を示した。

P102L GSSについてその発症年齢が45歳未満発症群（12例）と45歳以降発症群（72例）の2群に分けて特徴を比較し、北部九州と南部九州の比率はそれぞれ6:5、40:29であり、有意な差は見られなかった。女性と男性の比率はそれぞれ8:4、35:37、死亡までの期間はそれぞれ2603.5日と1939.0日でいずれも有意な差はなかったが、45歳発症未満群では女性の頻度が高く、死亡までの期間が

長い傾向が見られた。

2019 年 9 月～2021 年 4 月に九州・山口・沖縄在住でプリオン病疑い患者としてサーベイランス報告を行った症例は 103 例であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例 2 例、ほぼ確実例 23 例、疑い例 9 例の 34 例、遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD 17 例（V180I 変異確実例 1 例、ほぼ確実例 12 例、M232R 変異ほぼ確実例 3 例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例 1 例）、GSS 9 例（P102L 変異ほぼ確実例 9 例）であった。36 例はプリオン病は否定的とされ、7 例は保留となった。

D. 考察

福岡県・佐賀県の有明海沿岸、鹿児島県は P102L GSS の集積地であり、九州・山口・沖縄地区の遺伝性プリオン病の半分を占めており、家族歴のある小脳症状患者を診た際は GSS を鑑別する必要がある。

P102L GSS の発症年齢は sCJD や V180I 変異 gCJD とは異なった分布を示し、比較的若年で発症する群と、55 歳程度で発症する群に分かれる。いずれの群でも臨床像に明らかな違いはなかったが、45 歳未満で発症する群には女性の割合が高い傾向が見られた。

ヨーロッパ系人種の GSS では平均発症年齢は 51.6 歳で当地区の GSS の平均発症年齢に近いが、P102L 変異は GSS の 46% を占めるに過ぎない¹⁾。漢人での報告では 12 例の P102L 変異 GSS の発症年齢の中央値は 50 歳で、女性と男性の比率は 8:4 と女性が高かった。一方、50 歳未満で発症した例はそれ以降に発症した例よりも早期に死亡する傾向があり、当地区での所見とは異なっていた²⁾。

P102L GSS については発症年齢の異なる群が存在しており、発症年齢に影響するその他の遺伝因子が存在している可能性がある。

遺伝性 CJD において octapeptide repeat 4 回の挿入変異例が存在した。臨床的には認知機能障害と錐体外路症状で発症し、比較的緩徐に進行した。頭部 MRI では脳萎縮の進行は認めるものの、皮質や線条体の拡散強調画像（DWI）での高信号はなかった。脳波では周期性同期性放電（PSD）は認めず、髄液所見も 14-3-3、総タウ、RT-QUIC いずれも異常はなかった³⁾。臨床・一般検査所見のみではプリオン病の診断は困難であり、遺伝子検査の重要性が示唆された。

1) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, et al.: Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. Hum. Genet. 118: 166–174, 2005.

2) Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong X-P: Analysis of 12 Chinese Patients with Proline-to-Leucine Mutation at Codon 102-Associated Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease. J Clin Neurol 15: 184–190, 2019.

3) 堂園美香, 延原康幸, 丸田恭子, 岡本裕嗣, 園田 至人, 高嶋博: プリオン蛋白遺伝子のオクタペプチドリピート 4 回挿入を認めた遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. 臨床神経学 61: 314–318, 2021

E. 結論

九州・山口・沖縄地区では P102L GSS が遺伝性プリオン病の半数を占めていた。また P102L GSS の発症年齢は二峰性を呈しており、V180I 遺伝性 CJD や sCJD とは異なる分布を示していた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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・医歯薬学研究部

研究要旨

これまでの検討から CJD の画像所見の特徴として、DWI における基底核や視床及び大脳皮質の高信号が最も特徴的と考えられた。そこで、サーベイランス症例について、尾状核/被殻または前頭葉を除く 2 カ所以上の大脳皮質の DWI 高信号の有無を判定し、診断カテゴリーを評価した。その結果 WHO 診断基準で Possible と診断された 8 例中 7 例で probable と診断された。また、probable と診断された 40 症例では、発症から probable とされた時期が、WHO 基準では 4.4 ± 5.4 ヶ月だったのに対して、MRI 診断基準では 2.2 ± 1.8 ヶ月と有意に短縮された。また、病理にて Definite と診断された生前 possible 判定症例の 3 例のうち、MM2T タイプの 1 例を除く 2 例で画像にて Probable 症例と判定された。1 例は MV2 タイプ、もう 1 例が MM1+2 タイプであった。

以上の結果をもとに、R3 年度においてコンサルテーション症例を中心に、画像評価・鑑別診断等を行い、後方視的に確定診断への有用な情報を提供することができたと考えられた。MRI の DWI 高信号を診断基準に用いることによって、Possible から Probable 症例の増加につながるのみならず、診断時期の早期化に寄与し、MM2T タイプ以外の Definite 症例の生前診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

これまでの検討から CJD の画像所見の特徴として、DWI における基底核や視床及び大脳皮質の高信号が最も特徴的と考えられた。そこで、サーベイランス症例について、尾状核/被殻または前頭葉を除く 2 カ所以上の大脳皮質の DWI 高信号の有無を判定し、診断カテゴリーを評価した。さらにこの基準を利用して、サーベイランスのコンサルテーション症例についても適応して、画像評価を行い情報提供を行う。

B. 研究方法

サーベイランス症例のうち MRI 画像が画像データベースに保存されている症例を用いた。MRI の診断基準は、DWI で尾状核/被殻または前頭葉を除く 2 カ所以上の大脳皮質の高信号を呈したものを、所見陽性と判定した。まず、Probable 40 症例について診断までの期間について検討した。

さらに Possible 8 例について MRI 診断基準における判定カテゴリーの変化について検討を行った。また、Possible のうち死後病理にて Definite と診断された 3 例について subgenetic type との比較検討を行った。

R3 年度においてはコンサルテーション症例について上記基準を応用して画像評価を行い、後方視的に確定診断への有用性を検討した。

（倫理面への配慮）

サーベイランスにて文書で研究への同意を取得している。画像や臨床情報は個人が特定できないようにして、評価に用いた。

C. 研究結果

サーベイランスで WHO 基準により possible と生前診断された 8 例のうち 7 例で MRI 診断基準により Probable と診断された。さらに WHO 基準で Probable 症例とされた 40 症例のうち、発症から診断までの期間が WHO 基準の 4.4 ± 5.4 (mean \pm SD) ヶ月に対し、MRI 診断基準では 2.2 ± 1.8 ヶ月と診断期間の短縮が認められた。Possible 8 症例のうち病理により Definite とされた 3 症例では、MM2T タイプの 1 例のみ MRI 診断基準でカテゴリーの変化はなかったが、他の 2 例では MRI 診断基準で Probable と分類された。

R3 年度においてもサーベイランスにおいてコンサルテーションを受けた症例については、上記 MRI 診断基準を適応して評価を行い、結果を報告した。この報告内容について後方視的に評価を行い、確定診断への関与を検討したところ、有用な画像診断情報が供与されており確定診断に結びついたと判断した。

D. 考察

今回の検討からWHO基準でPossibleとされた症例のうち8割程度でMRI基準でProbableと判定できることになり、さらにProbableと診断できるまでの期間が1～2ヶ月早まることが期待された。また、MMT2以外ではDefinite症例の生前診断に寄与することができ、診断精度の向上に有用であると考えられた。一方今回のMRI診断基準では、前頭葉のDWI高信号は判定基準に用いなかったが、前頭葉の所見を判定基準に用いた場合の精度の変化については、今回検討できておらず、今後の課題と考えられた。

E. 結論

MRI診断基準により診断精度に向上するのみならず、診断時期の早期化が可能であった。また、コンサルテーションにおいて非プリオン症例についても確定診断にいたる参考情報の提供が可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Hara da M, Izumi Y, Gait apraxia as a presenting sign of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. Neurol Clin Neurosci .2021;9:339-341.

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

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

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野

研究要旨

【目的】ヒトプリオン病の患者の髄液中の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。

【方法】2011年4月1日から2020年8月31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4153症例であった。

【結果】髄液検査に依頼された中で平成18-令和2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、4153症例中でプリオン病は2030症例、孤発性プリオン病は1592症例、遺伝性プリオン病は427症例、獲得性プリオン病は11症例であった。非プリオン病は2123症例であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白 WB,14-3-3蛋白 WB法・ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度は79.3%、81.4%、80.1%、70.6% 特異度は81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は25例であった。

【考察】早期におけるQUIC法の検出は低い、PSDが出現される時期はQUIC法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が25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。

【結論】さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。又髄液以外からの異常プリオン蛋白の検出法を開発すべきであると考えられる。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中の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。

B. 研究方法

2011年4月1日から2020年8月31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4153症例であった。

（倫理面への配慮）

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換えDNA実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う

研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内のBSL2,BSL3実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

C. 研究結果

1)髄液検査に依頼された中で平成18-令和2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、4153症例中でプリオン病は2030症例、孤発性プリオン病は1592症例、遺伝性プリオン病は427症例、獲得性プリオン病は11症例であった。非プリオン病は2123症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白 WB,14-3-3蛋白 WB法・ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度は79.3%,81.4%,80.1%,70.6% , 特異度は81.2%,80.4%,86.4%,97.6%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は25例であった。

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 WB	14-3-3 protein ELISA	total tau protein	RT-QUIC assay
感度	79.30%	81.40%	80.10%	70.60%
特異度	81.20%	80.40%	86.80%	97.60%

2) ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白WB, 14-3-3蛋白ELISA, 総タウ蛋白, RT-QUIC法)では感度80.1%, 81.7%, 81.3%, 79.4%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

	総数	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	Total tau protein	RT-QUIC assay
孤発性	1,592	80.10%	81.70%	81.30%	79.40%
遺伝性	427	71.40%	74.00%	71.90%	38.40%
獲得性	11	90.90%	90.90%	72.70%	72.70%

3) ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーにおける発症期間からの感度(definite casesにおける)を示す(表3)

表 3. 孤発性プリオン病(definite cases)における158症例)バイオマーカーの感度発症時期から髄液採取までの期間

	総数	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	Total tau protein	RT-QUIC assay
before the onset	2	100%	100%	100%	100%
0-4 weeks	13	85.70%	100%	100%	79%
4-8 weeks	39	94.70%	94.70%	94.70%	97.40%
9-12 weeks	21	95.80%	95.80%	91.70%	79.20%
12-24 weeks	52	77.10%	82.90%	88.60%	82.90%
7-9 month	10	75.00%	81.30%	62.50%	50.00%
10-12 month	5	62.50%	62.50%	62.50%	50.00%
13-24 month	11	70.00%	70.00%	80.00%	60.00%
25-36 month	2	0%	50.00%	50.00%	50.00%
> 36 month	3	100%	100%	100%	67%

4) 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25症例

Primary epilepsy	4 症例
Symptomatic epilepsy due to CVA	2 症例
Symptomatic epilepsy due to encephalitis	1 症例
FTLD-TDP-43 encephalopathy	2 症例
Corticobasal syndrome	2 症例
Steroid responsive encephalopathy	2 症例
NMDA encephalopathy	1 症例
Progressive supranucleus palsy	1 症例
Wilson's disease	1 症例
Multiple System Atrophy	1 症例
Neurosyphilis	1 症例
Leukoencephalopathy	1 症例
Viral encephalitis	1 症例
Dural arteriovenous fistula	1 症例
Encephalopathy due to unknown	1 症例

5)新規診断機軸の提案

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の新規診断基準 2021年 Lancet Neurology 草案

A. 確実例definite

特徴的な病理所見又はWestern blotや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

B. ほぼ確実例probable

I. 急速進行性認知症。

II. 臨床症状

a. ミオクローヌス

b. 視覚または小脳症状

c. 錐体路または錐体外路徴候

d. 無動性無言

III. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)

IV. MRI拡散強調画像にて大脳皮質・基底核領域に高信号領域を示す

V. 髄液又は他の組織中のRT-QUIC法にて異常プリオン蛋白を検出

C. 疑い例possible 上記のBの1および2の2つ以下,罹病期間が2年未満。

- ・ I + IIの項目中2つ以上かつIII
- ・ I + IIの項目中2つ以上かつIV
- ・ I + IIの項目中2つ以上かつ髄液中 14-3-3 蛋白陽性
- ・ 進行性認知機能障害に伴う症状かつ V

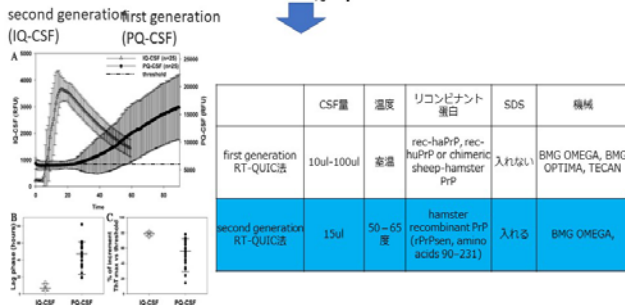
6) second generation QUICへの挑戦

First generation QUICと second generation QUICとでは検出感度においてMM1で検出感度の違いはないが、MM2の検出感度はFirst generation QUICで低い。しかしながらsecond generation QUIC法における偽陽性は多い。今度改善させる必要がある。

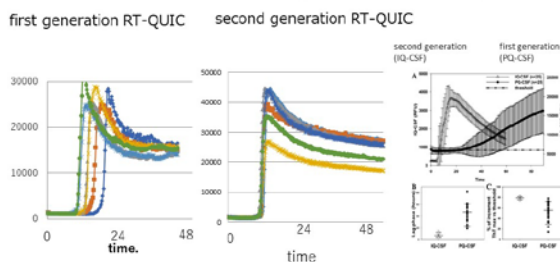
プリオン病の髄液検査の宿題

second generation RT-QUIC法ができない

か？



プリオン病の first とsecond generation RT-QUIC法



- first とsecond generation RT-QUIC法ではほぼ違いはない。
- 多数例での検討が必要。
- 問題点はすでに偽陽性が今まで2倍。
- 陽性と陰性の基準をどうするのか再検討する必要がある

D. 考察

早期における QUIC 法の検出は低い、PSD が出現される時期は QUIC 法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が 25 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。

E. 結論

さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。又髄液以外の異常プリオン蛋白の検出法を開発すべきであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T. Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Intern Med. doi:10.2169/intermalmedicine.2022;8354-21.
- 2) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. Neurochem Int. 2022;155:105306.
- 3) Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyr

osine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. Acta Neuropathol Commun. 2021;9(1):182.

- 4) Nakagaki T, Nishida N, Satoh K. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. Front Aging Neurosci. 2021;13:703984.
- 5) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. Neurobiol. 2021;Dis. 159:105504.
- 6) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. Pathogens. 2021;10(3):30.
- 7) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagawa N, Sadashima S, Dong T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology. 2021;41(2):152-158.
- 8) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(2):e24294.
- 9) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. 2021;20(3):235-246.
- 10) Shimoda W, Murata J, Nakatani A, Satoh K. Concurrent Validity of the ABC Dementia Scale with Other Standard Scales: A New Comprehensive Instrument for Assessing Dementia in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord. 2021;12:1-11.
- 11) Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K. Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue. Neural Regen Res. 2021;16(6):1031-1036.
- 12) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsuhashima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. Prion. 2021;15(3):203-208.

2020;14(1):226-231.

- 13) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(11):1158-1165.
- 14) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice. Neurotherapeutics. 2020; 17(4):1850-1860.
- 15) 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;14(1):109-117.
- 16) 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.
- 17) 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 Ca²⁺ signaling. Biochem Biophys Res Commun. 2020 ; 525(2):447-454.
- 18) Fukuda Y, Horie N, Satoh K, Yamaguchi S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Hayashi K, Nishida N, Nagata I. Correction to: Intra-Arterial Transplantation of Low-Dose Stem Cells Provides Functional Recovery Without Adverse Effects After Stroke. Cell Mol Neurobiol. 2020 ; 40(6):1057.

2. 学会発表

- 1) 赤羽寅彦, 佐藤克也 : ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第40回日本認知症学会学術集会. WEB東京, 2021.11.26-28 (ポスター)
- 2) 佐藤克也: プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第36回日本老年精神医学会. WEB, 2021.9.16(口頭)
- 3) 佐藤克也: 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. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.21(口頭)

- 4) 佐藤克也: バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19(口頭)
- 5) 佐藤克也: バイオマーカーとしての α シヌクレイン. 日本神経学会. 岡山, 2020.9.2 (口頭)
- 6) 佐藤克也: アルツハイマー型認知症患者における食行動とグレリンとの関係. 認知症学会. 名古屋, WEB, 2020.11.26-28 (ポスター)

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

2019年10月1日から2021年9月30日までの2年間でプリオン蛋白遺伝子解析を行った症例数は、617例であった。プリオン蛋白遺伝子の変異なしの症例が449例、そしてプリオン蛋白遺伝子に変異ありの症例が168例であった。さらに、コドン219Glu/Lysの正常多型が発病を抑制する効果を各プリオン病で検討したので報告する。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

各施設から送られてきた認知症などを示す症例617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

2019年10月1日から2021年9月30日までの症例数は、617例であった。

変異なしは、449例、変異ありは168例で内訳は以下の通りだった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし	449例
129M/M, 219E/E	411例
129M/V, 219E/E	19例
129V/V, 219E/E	2例
129M/M, 219E/K	13例
129M/M, 219K/K	2例
129M/V, 219E/K	1例
24bp deletion	1例

プリオン蛋白遺伝子変異あり	168例
P102L	10例
D178N	2例
V180I	117例（129M/Vは24例）
E200K	18例（129M/V 1例、219E/K 2例）
V210I	1例
V180I, M232R	1例
M232R	18例
E200K, M232R	1例

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

D. 考察

サーベイランスの遺伝子解析に関しては、E219K 正常多型が孤発性 CJD だけでなく、V180I 変異や M232R 変異といった浸透率の低い変異だけでなく P102L という浸透率ほぼ100%の変異でもその発病阻止に働くことが明らかになった。しかし、2021年度の報告でも1症例あったように、E200Kの変異症例でE219Kが発病阻止には効果がないという結果が得られ

つつある。この事実は、E219K の発病阻止に働くメカニズムを考えるうえで重要な疫学結果であると考えられる。例えば、1 つの仮説としてプリオン蛋白の異常化には homodimer となる必要があると仮定すると、E219K のヘテロの症例では、グルタミン酸というマイナスチャージとリジンというプラスチャージによって起こるイオン結合によって必然的に heterodimer となってしまう、異常化を阻止するという可能性である。一方、E200K の患者で、E219K が存在するときには 200K+219E-分子がヘリックス C の両端に存在することで homodimer という形が成立し、219K と 219E のイオン結合による heterodimer 形成以外にも homodimer 化が可能であるという点で抑制効果が認められないという仮説が考えられる。このマイナスチャージからプラスチャージへのアミノ酸変化は、現時点で我が国に存在する V180I 変異、M232R 変異、P102L 変異では認められず、唯一世界的には E196K 変異があるが、頻度は少なくコドン 196 はヘリックス C には存在しないのでわが国で検討することは困難である。

E. 結論

E219K の正常多型は、孤発性プリオン病だけでなく、遺伝性プリオン病でも発病阻止効果が認められる正常多型であるが、わが国のサーベイランスの結果 E200K 変異に関しては、発病阻止効果がないことが明らかとなった。これは、E219K の発病阻止機構を解明する上で大きな手掛かりとなる結果である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci. 2020 Nov 15;418:117094. doi: 10.1016/j.jns.2020.117094. Epub 2020 Aug 13.
- 4) 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 Dec;14(1):109-117. doi: 10.1080/19336896.2020.1739603.
- 5) 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 Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. Emerg Infect Dis. 2020 Jun;26(6):1140-1146. doi: 10.3201/eid2606.181969.
- 6) 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.
- 7) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. Prion. 2020 Dec;14(1):226-231. doi: 10.1080/19336896.2020.1823179.
- 8) 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 May;412:116759.

- doi: 10.1016/j.jns.2020.116759. Epub 2020 Feb 24.
- 9) Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T. $\alpha 2,3$ linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein. *J Biol Chem.* 2020 May 29;295(22):7789-7798. doi: 10.1074/jbc.RA120.013444. Epub 2020 Apr 22.
 - 10) Cali I, Puoti G, Smucny J, Curtiss PM, Cracco L, Kitamoto T, Occhipinti R, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P. Co-existence of PrP^D types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics. *Sci Rep.* 2020 Jan 30;10(1):1503. doi: 10.1038/s41598-020-58446-0.
 - 11) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology.* 2020 Aug;40(4):399-406. doi: 10.1111/neup.12658. Epub 2020 May 4.
 - 12) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukusima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Prion Gene PRNP Y162X Truncation Mutation Can Induce a Refractory Esophageal Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jun 1;116(6):1350-1351. doi: 10.14309/ajg.0000000000001044.
 - 13) Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T. Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy. *Eur J Neurol.* 2021 Jun;28(6):2133-2137. doi: 10.1111/ene.14720. Epub 2021 Jan 22.
 - 14) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion.* 2021 Dec;15(1):12-20. doi: 10.1080/19336896.2020.1868931.
 - 15) Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A, Kitamoto T. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 +M2C +M2T: Report of an autopsy case. *Neuropathology.* 2021 Jun;41(3):206-213. doi: 10.1111/neup.12722. Epub 2021 Feb 14.
 - 16) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens.* 2021 Apr 23;10(5):513. doi: 10.3390/pathogens10050513. PMID: 33922765 Free PMC article.
 - 17) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest.* 2021 Oct;101(10):1327-1330. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID : 34253850.
 - 18) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117614. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34403953 No abstract available.
 - 19) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P. Two distinct conformers of PrP^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Mar 25;9(1):55. doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID: 33766126 Free PMC article.

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

コロナ禍でのプリオン病サーベイランスとブレインバンク連携

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター

研究要旨

Covid-19 感染に伴う開頭剖検の激減に対抗し、生前献脳同意に基づく搬送剖検システムを活用し、プリオン病剖検体制の確保を試みた。関東圏として、2020 年度には八王子市から 2021 年度には伊勢崎市から、高齢者ブレインバンクへの搬送剖検を行うことが出来た。八王子例はパーキンソン病に続発したプリオン病例で、英文原著報告準備中である。伊勢崎市からは在宅人工呼吸器管理で7年生存した例の剖検例を得、確定診断を得ることが出来た。Type 1 MM 典型的クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例としては最長生存例であり、type 1 prion aggregate と呼ぶ構造を新たに記載することができた。

大阪地区では刀根山医療センターブレインバンクへの生前献脳同意に基づき、プリオン病剖検を行い、脳を高齢者ブレインバンクに輸送し、神経病理診断を引き受ける体制を創設出来た。これまで大阪にはなかった拠点を構築できた。

送剖検体制を復活できた。

A. 研究目的

Covid-19感染に伴う開頭剖検の激減の中で、プリオン病剖検を確保するため、ブレインバンク生前献脳同意体制の活用を試みた。同様の体制を大阪地区で活用し、拠点構築を試みた。

B. 研究方法

プリオン病剖検推進のため、介護者の本人受託同意に基づき関東地区では遠隔地からの搬送剖検を引き受ける体制を構築した。大阪地区では、ご家族の強い剖検希望に答えるかたちで、新規拠点創設を試みた。

（倫理面への配慮）

日本神経病理学会・生物学的精神医学会合同ブレインバンク倫理指針に基づき、死体解剖保存法に従った。

C. 研究結果

東京において、2020年4月、パーキンソン病で長期フォローされていた症例で、プリオン病を続発したとした診断例の搬送剖検を行った。医療リソースの枯渇、コロナ罹患の有無のチェック等、数々の問題点を克服しながらのことであったが、その後の蔓延により体制自体の自粛を余儀なくされた。特に国立感染研のコロナ剖検はプリオン病に準じて行うようにとのガイドが影響を与え、コロナ陽性例の剖検のみならず、剖検全体が困難となった。

その後討論を積み重ね、開頭剖検、ついで搬

2021年度は配偶者の強い希望で気管切開、人工呼吸器を導入された神奈川県伊勢崎市在宅例について、本人の意志委託に基づく配偶者の生前献脳同意登録に基づき、当施設に搬送剖検を行うことが出来た。診断後7年経過例で、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病典型例として最長例であり、type 1 prion aggregateと命名した、これまで注目されていなかった神経病理所見を記載出来た。

大阪拠点では、刀根山病院での同様の高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録に基づき、開頭剖検の後、脳を受け取り、診断を行うことで2021年度に2例の剖検を得ることが出来た。

E. 結論

生前献脳同意事前登録体制は、プリオン病剖検促進に、コロナ蔓延下でも有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW: Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. Nature 2020; 580:283-7.
- 2) Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida

M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M: Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. Nature 2020; 585: 464-469

- 3) 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 Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. Emerging infectious diseases 2020; 26:1140-6.
- 4) Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S: Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. Acta Neuropathol 2021; 141:25-37.
- 5) Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A.G, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H.J, Vidal R, Hallinan G.I, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A.C, Mann D.M.A, Kovacs G.G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres S.H.W.: Structure-based classification of tauopathies. Nature. 2021.9.29 on line, 598:359-363
- 6) Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, J.Karjalainen, M.Kurki, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, A. Palotie, M. A. Rivas, M. J. Daly, Matsuda K, Okada Y : A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nat Genet. 2021 Oct; 53(10): 1415-1424.
- 7) 村山 繁雄、松原 知康、齊藤 祐子：【タウオパチーの病態と臨床】タウオパチーと Parkinson 症候群 タウの異常構造の違いによる病態の違い。脳神経内科.2021.10;95(4): 442-447.

2. 学会発表

- 1) Murayama, S.: 2021 Annual report of Brain Bank for Aging Research. 2021 Alzheimer Association International Conference, 2021.7.26
- 2) Murayama, S, Saito, Y.: 2022 Annual report of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2022 AAIC, 2021.7.28

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

硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討と 高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討

研究代表者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：篠原もえ子	金沢大学大学院認知症先制医学講座
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
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
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学
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：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：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	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：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

（1）硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

【目的】硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病（dCJD）の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】1999年4月から2020年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJDと判定された症例を対象とした。

【結果】2020年9月までにdCJDと判定された症例は96例であった。確実例が43例、ほぼ確実例が38例、疑い例が15例であった。確実例はプラーク型が17例、非プラーク型が24例であり、無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が12.4ヶ月、非プラーク型が3.1ヶ月とプラーク型が有意に長かった（ $p<0.0001$ ）。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較して小脳症状の出現頻度は有意に高かった（ $p=0.038$ ）。periodic sharp wave complexes (PSWCs) はプラーク型で1例、非プラーク型で24例に認め、有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。dCJDと判定された96例の解析では、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン219多型EK群（5例）の潜伏期間は平均25.4年、EE群（60例）は平均17.5年と有意な差を認めた（ $p=0.006$ ）。

【結論】非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。PrP遺伝子コドン219多型がEKである症例はEEである症例と比較して硬膜移植から発症までの潜伏期間が長く、EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性がある。

（2）高齢発症孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

【目的】80歳以上で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）患者の臨床的特徴を検討し、80歳未満で発症した症例との違いや80歳代でsCJDの罹患率が低下する理由を解明する。

【方法】1999年4月から2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD1807例を対象とした。80歳以上での発症を高齢発症とした。

【結果】80歳以上での発症者（高齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。臨床症状では、小脳症状の出現率は高齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。検査所見では、脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高齢発症

群は 89.2%、若年発症群は 82.2%であり、高齢発症群が有意に高かった ($p=0.015$)。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高齢発症群は 94.7%、若年発症群は 87.9%であり、有意な差を認めた ($p=0.008$)。剖検されサブタイプが判明した高齢発症群の sCJD 患者は MM1 型が多かった。

【結論】80 歳以上で発症した sCJD 患者は罹病期間が短い、小脳症状を呈する症例が少ない、脳脊髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高いといった特徴がみられた。高齢発症の sCJD は若年発症群と比較して、典型的な sCJD の臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多いなどの可能性が考えられる。

A. 研究目的

(1) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) はヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白が中枢神経組織に感染することで発症すると考えられている。我が国の dCJD 患者数は 154 例であり、全世界の 60% 以上が我が国で発生している¹⁾。dCJD は臨床病理学的特徴からプラーク型、非プラーク型に分類される²⁾。本研究では、dCJD の臨床的特徴について明らかにすることを目的とした。

(2) 高齢発症孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

我が国の報告³⁾において、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) の罹患率は 70 歳代にピークを認めるが、80 歳代で罹患率が低下する理由は分かっていない。80 歳以上で発症した sCJD 患者の臨床的特徴を検討し、80 歳未満で発症した症例との違いや 80 歳代で sCJD の罹患率が低下する理由を解明することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

1999 年 4 月から 2020 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJD と判定された症例 (96 例: 確実例 43 例、ほぼ確実例 38 例、疑い例 15 例) を対象とした。プラーク型と非プラーク型の比較は確実例にて行い、それ以外の比較は dCJD と判定された 96 例にて行った。性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡したまでの期間 (罹病期間)、臨床症状、検査所見について解析を行った。

(2) 高齢発症孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

1999 年 4 月から 2021 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず、確実例あるいはほぼ確実例

と判定された sCJD 1807 例を対象とした。80 歳以上での発症を高齢発症とした。人口動態統計の基本人口を基に、年齢別罹患率を算出した。性別、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間 (罹病期間)、臨床症状、検査所見について解析を行った。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討

確実例はプラーク型が 17 例、非プラーク型が 24 例であり、両型の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、死亡までの期間に差を認めなかった。無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が 12.4 ヶ月、非プラーク型が 3.1 ヶ月とプラーク型が有意に長かった ($p<0.0001$)。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較してミオクローヌス、錐体路徴候、無動性無言の出現頻度が有意に低かった。小脳症状の出現頻度はプラーク型が 88.2%、非プラーク型が 58.3%であり、プラーク型で有意に高かった ($p=0.038$)。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言において発症から症状が出現するまでの期間は、非プラーク型と比較してプラーク型では有意に長かったが、小脳症状には差がなかった。periodic sharp wave complexes (PSWCs) はプラーク型で 1 例 (発症から 13 ヶ月で出現)、非プラーク型で 24 例 (発症から出現までの平均期間: 2.5 ヶ月) に認め、有意な差を認めた ($p<0.0001$)。脳脊髄液の 14-3-3 蛋白や総タウの陽性率、頭部 MRI の異常信号の出現率には差を認めなかった。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 129 多型、コドン 219 多型には差を認めなかった。

dCJD と判定された 96 例の解析では、PrP 遺伝子コドン 129 多型が解析された症例は 68 例であ

り、MM群（メチオニン[M]のホモ：66例）とMV群（メチオニン[M]とバリン[V]のヘテロ：2例）の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間、死亡までの期間に差を認めなかった。コドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群（グルタミン酸[E]とリジン[K]のヘテロ：5例）の硬膜移植から発症までの潜伏期間は平均25.4年、EE群（グルタミン酸[E]のホモ：60例）は平均17.5年と有意な差を認めた（ $p=0.006$ ）。臨床症状ではEK群はEE群と比較して認知機能障害、小脳症状、視覚異常の出現頻度は有意に低かったが、発症から症状が出現するまでの期間に差はみられなかった。PSWCsの出現率、脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウの陽性率、頭部MRIの異常信号の出現率、PrP遺伝子コドン129多型には差を認めなかった。

(2) 高齢発症孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

sCJDは30歳から91歳で発症がみられた。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、70歳代が2.87/年と最も高く、80歳代では1.82/年と低下した。80歳以上での発症者（高齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。高齢発症群は男性98例、女性138例、若年発症群は男性686例、女性881例であり、両群で性別に有意な差を認めなかった。発症時年齢（平均±標準偏差）は、高齢発症群が83.1±2.8歳、若年発症群は67.3±8.2歳であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。臨床症状では、小脳症状の出現率は高齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差（ $p<0.0001$ ）を認めたが、ミオクローヌス、認知症、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意な差を認めなかった。検査所見では、periodic sharp wave complexesの出現率には有意な差を認めなかった。脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高齢発症群は89.2%、若年発症群は82.2%であり、高齢発症群が有意に高かった（ $p=0.015$ ）。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高齢発症群は94.7%、若年発症群は87.9%であり、有意な差を認めた（ $p=0.008$ ）。脳脊髄液RT-QUICの陽性率や頭部MRIの異常信号の出現率に有意な差を認めなかった。プリオン蛋白遺伝子コドン129多型、コドン219多型に両群間で有意な差を認めなかった。sCJD患者で剖検されサブタイ

プが判明した症例は、高齢発症群では80%がMM1であり、MM1+2やMM2C、MV1もみられた。若年発症群ではMM1は64.2%で、MM1+2やMM2C、MM2T、MV2、VV2といった非典型的な症例も多くもみられた。

D. 考察

(1) 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

確実例の検討では、非ブラク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、ブラク型は無動性無言あるいは死亡までの平均期間が長く、緩徐に進行すると考えられた。症状では、ブラク型は小脳失調を呈する例が多く、他の症状と比較して早期から小脳失調が出現することが特徴的であった。脳波検査では、非ブラク型は全例でPSWCsがみられたのに対し、ブラク型では1例のみPSWCsがみられ、出現までの期間も非ブラク型と比較すると長かった。これらの特徴は以前の報告²⁾と同様の結果であった。

硬膜移植から発症までの潜伏期間はブラク型と非ブラク型の間で有意な差を認めなかった。遺伝子改変マウスを用いた感染実験では、ブラク型は非ブラク型よりも発症までの潜伏期間が長いと報告されている⁴⁾。今回の検討では病理学的診断がされていないほぼ確実例や疑い例が含まれていないことや、1999年4月以前に報告された症例が含まれていないため、ブラク型と非ブラク型の潜伏期間に差を認めなかった可能性がある。

dCJDと判定された96例のうちコドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群の硬膜移植から発症までの潜伏期間はEE群と比較して有意に長かった。遺伝子改変マウスを用いたプリオン感染実験では、EKヘテロ接合マウスはプリオン感染に抵抗性を示したと報告されている⁵⁾。EKヘテロ接合は発症までの潜伏期間を延長させており、dCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

(2) 高齢発症孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

今回の検討でもsCJDの罹患率は70歳代にピークを認め、80歳代でsCJDの罹患率が低下した。sCJDの年齢別罹患率が報告されているドイツ⁶⁾やオーストラリア⁷⁾、台湾⁸⁾といった国々でも、日本と同様に70歳代に罹患率のピークがみられる。Alzheimer病⁹⁾やParkinson病¹⁰⁾といった神経変性疾患では加齢とともに徐々に罹患率は上昇し、80-90歳代では罹患率が低下するが、高齢になると罹患率が低下する理由は分かっていない。80

歳以上で発症したsCJD患者は80歳未満で発症したsCJD患者と比較し、罹病期間が短く、脳脊髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高かった。また、80歳以上で発症したsCJD患者で剖検されサブタイプが判明した症例では、MM1型が多かった。高齢発症のsCJDは若年発症群と比較して、より典型的なsCJDの臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多い可能性がある。

E. 結論

(1) 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

非ブラク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、ブラク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

(2) 高齢発症孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

80歳以上で発症したsCJD患者は罹病期間が短い、小脳症状を呈する症例が少ない、脳脊髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高いといった特徴がみられた。高齢発症のsCJDは若年発症群と比較して、典型的なsCJDの臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多いなどの可能性が考えられる。

【参考文献】

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 3) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in

Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.

- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun* 2:32, 2014.
- 5) Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human prion protein (PrP) 219K is converted to PrPSc but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection. *J Biol Chem* 284:3603-3609, 2009.
- 6) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130:1350-1359, 2007.
- 7) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64:1586-1591, 2005.
- 8) Lu CJ, Sun Y, Chen SS. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance. *Eur J Epidemiol* 25:341-347, 2010.
- 9) Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 11:111-28, 2009.
- 10) Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 72:432-8, 2009.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially

- iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2020; 91:1158-1165.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*.2020;14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*.2020; 418:117094.
- 5) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*.2021; 9:151.
- 6) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*. 2022;160:499-516.
- 7) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo S, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 8) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, in press
- 9) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 10) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* .2020;5010:44.
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 2021;72(4) (増刊号: 病気とくすり 2021) :199-203.
- 12) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科*.2021 ; 38:536-542. .
- 13) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ*.2021 ; 277:135-140.
- 14) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clin Neurosci*.2021;39:132-134.
- 15) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療* .2021;38:1-6.
- 16) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* .2021;36:234-235.

2. 学会発表

- 1) Yamada M. Transmission of A β pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), 2020.4.2-5.
- 2) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: A β is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021,Sapporo(WEB), 2021.11.7.
- 3) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山,2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 4) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山,2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
- 5) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61

- 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (現地・WEB)
 - 6) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of Aβ propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢, 2020.10.12-14 (WEB)
 - 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2020.10.28-30 (WEB)
 - 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020.11.26-28 (現地・WEB)
 - 9) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020.11.26-28 (現地・WEB)
 - 10) 山田正仁. アミロイドβ蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取, 2020.12.20-22 (WEB)
 - 11) 山田正仁: 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 12) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 13) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 14) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 15) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 16) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 17) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
 - 18) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 19) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知, 2021.10.1-2 (現地・WEB)
 - 20) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 小野賢二郎, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第 40 回日本認知症学会, 東京, 2021.11.26-28 (現地・WEB)
 - 21) 濱口毅, 山田正仁: シンポジウム S3 脳アミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
- 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

国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み

研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：周藤 豊	松江赤十字病院・脳神経内科
研究協力者：足立 正	鳥取大学医学部附属病院脳神経内科
研究協力者：水谷真志	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：佐野輝典	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：大平雅之	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：若林 僚	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：臼倉絵美	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯学総合研究科保健科学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：宮地隆史	国立病院機構柳井医療センター・脳神経内科
研究協力者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

【研究目的】我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。2年間で15例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。15例の臨床像、病理像、生化学所見を比較検討する。

【研究方法】複数例の臨床病理学的検討

【研究結果】15例中13例は当院で剖検を行い、15例中2例は他院で出張剖検を行った。男性7例、女性8例だった。病理診断がなされている14例中3例は、剖検後の結果としても病理的、生化学的にプリオン病と診断されなかった。一方で、生前に脳生検されたがプリオン病と診断できず、剖検後に初めてプリオン病と病理診断した例が2例あった。病型は、病理診断できた11例中、6例はsCJDでMM1、1例はSFIでMM2T、2例は緩徐進行性でMM2C、MM1+2C+2T、E200Kが1例、1例は生検がMM1。

【考察】出張剖検を加えることで、貴重な症例の剖検が増える。信頼性の高いプリオン病データベース構築のために、病理解剖が有用であることを再認識した。

A. 研究目的

我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築し、サーベイランス事業における確定診断例を増やすことを目指す。

B. 研究方法

複数例の臨床病理学的検討

（倫理面への配慮）

当該患者の遺族より研究及び教育を目的とした死後検体及び臨床情報の使用について同意を取得している。

C. 研究結果

2年間で15例のプリオン病サーベイランス委

員会登録例の開頭剖検を行った。15例中13例は当院で剖検を行い、15例中2例は他院で出張剖検を行った。平均年齢74歳（45-98歳）、男性7例、女性8例だった。2022年4月現在、15例中14例の病理診断がなされた。14例中3例は、免疫組織化学的にプリオンを認めず、ウェスタンブロット解析で異常プリオン蛋白を検出せず、プリオン病と診断されなかった。このうちの1例は生前に硬膜移植後CJDを疑われた例であった。一方で、生前に脳生検をしたがプリオン病が否定的と考慮された症例の、剖検によりプリオン病と診断できた例が2例あった。この2例はいずれも出張剖検を行った例であった。病型は、プリオン病と病理診断できた11例中、6例は経過が急速進行性で病型はMM1であった。他5例を列挙すると、臨床診断sporadic fatal insomniaで病型MM2T、経過は緩

徐で病型はMM2C、経過は緩徐で病型はMM1+2C+2T、遺伝性プリオン病E200K変異、経過は緩徐であったがMM1であった症例が各1例あった。

D. 考察

生前診断と病理診断の乖離は14例中5例に認めた。解剖を行い病理診断を行うことの重要性が再確認された。プリオン病の臨床経過、病型は多彩であり、病理解剖により確定診断の重要性は明瞭である。

E. 結論

我が国では、病理解剖による確定例は欧米に比し極めて少ない。信頼性の高いサーベイランスのために、本事業を通じて、病理解剖の普及を目指すことは、公衆衛生学的観点からも重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:1158-1165.
- 2) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. Neurobiol.2021;Dis.159:105504.

2. 学会発表

- 1) 松尾知彦、足立朋子、保坂宗右、川畑博、川瀬譲、水谷真志、佐野 輝典、高尾昌樹：認知症 CPC， 独居生活で意識障害を主訴に救急外来に搬送された 75 歳男性の剖検例. 第 39 回認知症学会総会.2020.11
- 2) 佐野輝典，滝澤歩武，齊藤勇二，水谷真志，重本蓉子，佐藤典子，高橋祐二，北本哲之，高尾昌樹：プリオンタンパク遺伝子に M232R を呈した MM2T の CJD: Creutzfeldt -Jakob disease(MM2T) having PRNP M232R mutation. 第 62 回神経病理学会総会 2021.5.27-29
- 3) Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi

Y, Takao M : MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation. American Association of Neuropathologists, 97th Annual meeting. St Lois, 2021.6.10-13

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

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における正中矢状面の高振幅鋭波、lateralized periodic dischargesの出現頻度と早期診断への影響に関する検討

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態学分野（脳神経内科） 国家公務員共済組合連合会九段坂病院
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態学分野（脳神経内科）
研究協力者：赤座美穂	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科）
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：浜口 毅	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：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻）
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
研究協力者：阿江竜介	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：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究協力者：下畑享良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
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態学分野（神経内科）

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者の発症早期の脳波異常を解析し、新たな診断基準を提案することを目的とした。sCJD 患者 14 例を病初期脳波および sCJD のサブタイプから、正中矢状面に沿った対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges; CSSEds)が出現する MM1/古典型 sCJD 群、lateralized periodic discharges (LPDs) が出現する MM1/古典型 sCJD 群、局所的な高振幅徐波が出現する MM2 皮質型 sCJD 群の 3 群に分類し、早期の脳波変化の特徴パターンによる診断可能となる時期への影響を解析した。MM1/古典型 sCJD 群各症例の脳波上の LPDs、CSSEds の出現時期はそれぞれ平均 1.67 ヶ月、平均 1.60 ヶ月で、周期性同期性放電の出現より平均 3.0 ヶ月早かった。MM1/古典型 sCJD の頻度は、3 例(37.5%)が LPDs 型は、MRI 拡散強調画像上の皮質高信号領域と一致した。5 例(62.5%)では、CSSEds 型で正中矢状面 (Fp、C、P、O) に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合を呈し、MRI の信号変化と無関係であった。WHO の診断基準を用いると、MM1/古典型 sCJD 群の probable sCJD の診断までの期間は 3 ヶ月であるのに対し、CSSEds および LPDs を、PSWCs と同等に扱った場合、1.88 ヶ月と p 値 0.016 で有意に短縮された。MM1/古典型 sCJD で PSWCs 出現前の病初期脳波は早期診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳波上の周期性同期性放電(PSWCs[PSD])はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に特徴的であり、感度67%、特異度86%と報告され1)、CJDの診断に広く用いられるWHOの診断基準にも含有されている2)。一方で、脳波上PSWCsが出現せず早期診断が困難となる症例もある。特に近年では、アンチセンス核酸 (antisense oligonucleotides ; ASO) 3)や抗体医薬4)などの分子標的薬の創薬が進んでいるが、CJDは臨床症状の出現時に

は病勢が既に進行しており、早期診断し可能な限り早期に薬物治療介入することが求められている。2021年には、孤発性CJD(sporadic CJD ; sCJD)の新たな診断基準が提唱され、頭部MRI拡散強調画像の高信号や髄液中のPrPScの検出など疾患特異的なバイオマーカーが重要視されている5)。しかし、同基準でも採用されている脳波異常の項目は周期性同期性放電(PSDsあるいはPSWCs)のみである。本研究では、CJDにおいて早期診断に寄与する脳波異常を解析し、その頻度

と新たな診断基準を提案することを目的とした。

B. 研究方法

プリオン病サーベイランス委員会のデータから2006年10月から2020年2月までに東京医科歯科大学脳神経内科、岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻脳老化・神経病態学に初診となり、sCJDと診断された38例がエンロールされた。うち、possible古典型 sCJD、VV-sCJD、MM1 + 2 sCJD、脳波の撮像回数が1回以内であった症例の計24例が除外され、14例（MM1/古典型sCJD 8例、MM2皮質型sCJD 6例）を対象とした。全症例の初回脳波を調べた結果、初期の変化は、正中矢状面に沿った(Fp、C、P、O領域)対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges; CSS EDs)が出現するタイプ、lateralized periodic discharges (LPDs)が出現するタイプ、局所的な高振幅徐波が出現するタイプ、の3種類のパターンのいずれか呈することが確認された。初期脳波変化とsCJDのサブタイプより、MM1/古典型sCJDのLPDs群、MM1/古典型 sCJD のCSSEd群、MM2皮質型sCJDの局所的な高振幅徐波群の3群に分類し、早期の脳波変化の特徴パターンによる診断可能となる時期への影響を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は東京医科歯科大学の倫理委員会に承認され、ヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に準拠している。個人情報には匿名化し厳重に管理している。

C. 研究結果

MM1/古典型sCJDのLPDs群は3例で、MM1/古典型 sCJD のCSSEd群は5例であり、MM1/古典型sCJD全例でミオクローヌスを認めた(表1)。

表1 MM1/古典型sCJD群、MM2皮質型sCJD群の臨床的特徴

	MM1/古典型 sCJD		MM2c sCJD
	LPDs群 (N=3)	CSSEd群 (N=5)	(N=6)
男性	2(66.7%)	0(0%)	4(66.7%)
発症年齢	74.3(72-77)	63.8(51-74)	75(60-83)
発症から初診までの期間 (月:平均値、最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.8(1-3)	8.5(4-17)
発症から初回脳波撮像までの期間 (月:平均値、最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.6(1-2)	9.17(4-15)
診断			
Definite	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)
Probable	2(66.7%)	3(60%)	3(50%)
Possible	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)
臨床症状*			
認知機能 (MMSE)	0(0)	12(0-20)	9.25(0-23)
(平均、最小値-最大値)	(HDS-R)	8.3(3-22)	11(0-26)
進行性認知機能障害 (急速進行性)	3(100%)	5(100%)	4.5(0-12)
(緩徐進行性)	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)
ミオクローヌス	3(100%)	5(100%)	5(83.3%)
初回脳波撮像時	2/2(100%)	2/3(66.7%)	1/5(20%)
フォローアップ脳波撮像時	2/2(100%)	3/3(100%)	3/5(60%)
視覚または小脳症状	2(66.7%)	5(100%)	5(83.3%)
錐体路または錐体外路症状	2(66.7%)	3(60%)	2/5(40%)
無動性無言	0(0%)	0(0%)	0(0%)

* MM1/古典型sCJD群は発症から1-2ヶ月後、MM2皮質型sCJD群は発症から12ヶ月後の脳波

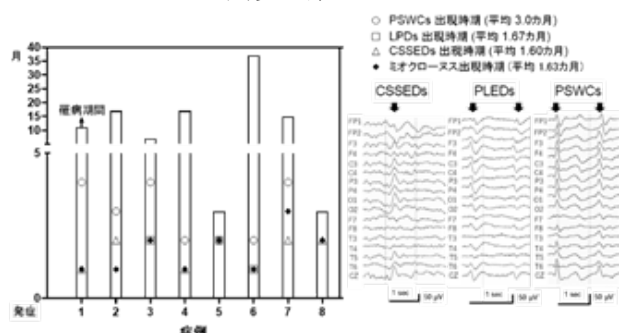
フォローアップ脳波では、LPDs群では3/3例で、CSSEd群では4/5例でPSWCsが出現した(表2)。

表2 MM1/古典型 sCJD群、MM2c群の検査所見

	MM1/古典型 sCJD		MM2c群
	LPDs群 (N=3)	CSSEd群 (N=5)	(N=6)
初回脳波			
基礎律動	徐波化	2(66.7%)	3(60%)
限局性鋭波または棘徐波複合	0	0	6(100%)
突発波	CSSEd	0	5(100%)
LPDs	3(100%)	0	0
PSWCs	0	0	0
フォローアップ脳波			
基礎律動	徐波化	3(100%)	5(100%)
限局性鋭波または棘徐波複合	0	0	6(100%)
突発波	CSSEd	0	1(20%)
LPDs	0	0	0
PSWCs	3(100%)	4(80%)	3(50%)
脳MRI上の異常信号域			
皮質	3(100%)	5(100%)	6(100%)
基底核	2(66.7%)	3(60%)	0
視床	0	0	0
髄液検査			
T-tau 蛋白上昇	3(100%)	5(100%)	1(16.7%)
14-3-3 蛋白陽性	3(100%)	5(100%)	3(50%)
RT-QuIC 陽性	2/2(100%)	4/4(100%)	4(80%)
遺伝子検査			
Codon129 Met/Met	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
Codon219 Glu/Glu	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
病理解剖	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)

MM1/古典型sCJD群各症例の脳波上のLPDs、CSSEdの出現時期はそれぞれ平均1.67ヶ月、平均1.60ヶ月であった。また病初期脳波の出現はPSWCsの平均3.0ヶ月より早期であり、臨床上のミオクローヌス出現(平均1.63ヶ月)とほぼ同時であった(図1)

図1 MM1/古典型 sCJD群の脳波上の突発波およびミオクロームス出現時期



WHO診断基準を用いると、MM1/古典型sCJD群のprobable sCJDの診断までの期間は3ヶ月であった。一方、CSSEDsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱った場合、診断までの期間は、1.88ヶ月とp値0.016で有意に短縮された（表3）。

表3 WHO診断基準を用いたMM1/古典型 CJD群の診断までの期間

症例	診断までの期間		WHO診断基準を満たすまでの期間		WHO診断基準を満たすまでの期間		WHO診断基準を満たすまでの期間		WHO診断基準を満たすまでの期間	
	diagnosis	definite	probable	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合	CSSEDsはLPDsをPSWCsと同等に扱った場合
1	definite	11	4	1	1	1	1	1	1	1
2	definite	17	3	2	2	1	3	1	2	2
3	definite	7	4	3	3	2	4	1	2	2
4	probable	-	2	1	1	1	2	1	1	1
5	probable	-	2	2	1	2	2	1	2	2
6	probable	-	2	1	1	1	2	1	2	1
7	probable	-	4	3	3	3	4	2	2	2
8	probable	-	3	2	2	2	3	2	2	2
平均値		11.67	3.00	1.88	1.75	1.63	3.00	1.60	1.67	1.67
SD		4.11	0.87	0.78	0.83	0.70	0.93	0.69	0.67	0.67
p*				0.016						

* WHOの診断基準でprobableを満たすまでの期間と、CSSEDsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱った場合にprobableを満たすまでの期間の比較

D. 考察

プリオン病の治療法の開発が進歩しており、ASOは遺伝子のmRNAを標的とし、遺伝子発現そのものに作用するが、近年のプリオン病感染マウスに投与した報告では、臨床症状出現以降であっても、発症早期の場合は生存期間を延長することが示され、より早期診断の重要性が増している3)。MM1-sCJDの病理では側頭葉皮質に比較し後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めると報告され、今回脳波上CSSEDsが検出された領域に一致した6)。さらに、Heidenhain 型CJDにおいて、病理変化が強い部位とPLEDsの出現部位が一致したとする報告もある7)。病初期脳波異常であるCSSEDsおよびLPDsは、sCJDにおいて皮質性機序が想定されるミオクロームス8)と同時期に検

出され(図1)、病理学的変化が強いと報告される大脳領域に一致して出現したことより、sCJDの病態を反映する可能性が示唆された。また、CSSEDsおよびLPDsは、今後の治療薬開発において重要となる古典型sCJDの早期診断に有用である可能性が示唆された。CSSEDsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱うことで、診断までの期間が有意に短縮されることより(図2)、臨床経過からsCJDが疑われる場合には、CSSEDsまたはLPDsが出現した時点でPSWCsと同等に陽性することを提案する。

E. 結論

MM1/古典型sCJDでPSWCs出現前の病初期脳波は早期診断に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91:1158-1165.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.
- 5) Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with

- h multiple sclerosis. *J. Neuro.*2021 ; 351: 577466.
- 6) 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症の治療. *神経治療学会誌*. 2021; 38(2): 107-111.
 - 7) 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13 : MS 治療と神経保護. *神経治療学会誌*, In press.
 - 8) Sanjo N, Nose Y, Miyamoto S, Shishido-Hara Y, Saito T, Fukuda T, Yamamoto K, Kobayashi D, Yokota T. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Intern Med*. 2021 ; 60 : 1279-1282.
 - 9) Kuroda T, Akaza M, Miki K, Fujii S, Yagi Y, Kanouchi T, Sanjo N, Sumita K, Yokota T. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 210:106993.
 - 10) Tamaki K, Nishida Y, Sanjo N, Yokota T. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021; 00:1-3.
 - 11) Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 2021; 421: 117284.
 - 12) Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. *J Neurol*. 2021; 269:2539-2548.
 - 13) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 57:103427.
 - 14) Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*. 2022, in press.

2. 学会発表

- 1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第62回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 2021.5.20
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.20
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML治療症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第62回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 2021.5.21
- 4) Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター) 京都, 2021.5.20
- 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 2021.5.20
- 6) 藤野真樹, 石黒 太郎, 八木 洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田 隆徳. 典型的CIDPで発症しIVIgでは効果不十分となり長期PE維持療法を要した治療難渋例4例の臨床的検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀, 2021.10.21-22
- 7) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表へモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第39回日本神経治療学会学術集会. 津, 2021.10.29
- 8) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化A β 減少効果. 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京, 2021.11.19
- 9) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第40回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021.11.26-28
- 10) Kosami K, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). *World Congress of Epidemiology*, Melbourne, Australia, 2020.9.13-16.

- 11) Iwase R, Sanjo N, Ishiguro T, Yokota T. Clinical characteristics and pathophysiology of a rare disease showing predominant atrophy of proximal upper limbs preceding superficial siderosis. 第61回日本神経学会学術大会（口演英語）. 岡山, 2020.8.31-9.2.
- 12) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. シェーグレン症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第61回日本神経学会学術大会（口演）. 岡山, 2020.8.31-9.2
- 13) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第61回日本神経学会学術大会（口演）. 岡山, 2020.8.31-9.2
- 14) 酒井爽子, 竹中彩乃, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経病変で発症し、多発リンパ節腫脹、FDG-PETでリンパ節に高度の集積を認め、悪性リンパ腫との鑑別を要した全身性サルコイドーシスの53歳女性例. 第234回日本神経学会 関東・甲信越地方会, 東京, 2020.9.5.
- 15) Omiya Y, Takano T, Higuchi M, Nakamura M, Shinohara S, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Terashi H, Tokuno S. A pilot study to distinguish between healthy participant and patient with Alzheimer's disease and Parkinson's disease based on vocal analysis: follow-up report. The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, 2021.3.9-14.
- 16) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. Sjögren症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB)
- 17) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB)
- 18) 岩瀬遼, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. 上肢近位筋の著明な萎縮を呈する脳表ヘモジデリン沈着症の病巣解析. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2020.11.26-28
- 19) 三條伸夫. クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. 第61回日本神経学会学術大会symposium 19. 岡山, 2020.8.31
- 20) 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13. 第3

8回日本神経治療学会学術集会. 東京, 2020.10.30

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

本邦における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 脳神経内科学
研究協力者：中村好一	自治医科大学 公衆衛生学
研究協力者：坪井義夫	福岡大学医学部 脳神経内科
研究協力者：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

1999年4月から2021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。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。全国で合計 138 例の GSS-P102L 症例が集積された。現在の居住地は九州が 62.3%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.1%にのぼった。初発症状は小脳失調が 75.9%と最多で、次いで認知症が 14.6%であった。MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(44.7 vs 81.1, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった(38.8 vs 66.3, $p=0.0103$)。GSS-P102L 138 例の解析は過去最大である。

A. 研究目的

九州地方に多発するコドン102変異を伴う Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS-P102L）の臨床疫学的検討を行う。

B. 研究方法

1999年4月から2021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。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 138 例の GSS-P102L 症例が集積された。137 人は PrP 遺伝子で P102L を確認、1 人は PrP 遺伝子が未検であったが、弟と姪が同様の臨床症状を有し P102L が確認されたため、本症例も GSS-P102L に含めた。発症年齢は 55.3 歳(22-75)、全経過は 68.5 月(10-199)、男:女=1:1.1、家族歴を有するものは 125/138 (90.6%)であった。

現在の居住地は九州が 62.3%であり、九州で生

まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.1%にのぼった。九州内では北部九州と南部九州に 2 大集積地が認められた。

初発症状は小脳失調が 75.9%と最多で、次いで認知症が 14.6%であった。経過中に認められた症状は、小脳失調が 93.4%、認知症 71.2%、無動無言 58.8%、感覚障害 52.6%、錐体路徴候 50.5%、精神症状 42.6%の順であった。

検査所見では脳波で PSD を有したものが 13.7%、MRI で高信号を呈したものが 37.7%、髄液 14-3-3 高値が 27.3%、髄液総タウ高値が 27.8%、RT-QUIC 陽性が 16.7%であった。

MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(44.7 vs 81.1, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった(38.8 vs 66.3, $p=0.0103$)。

3 親等以内の家族歴があり、死亡までの全経過を追いえた症例のペアが 7 対あった。これらのうち、一方が急速進行型で他方が緩徐進行型というペアが 3 対あった。

D. 考察

プリオン病のなかでも GSS-P102L は小脳失調の割合が高いという点が他の疾患と比べると特徴的である。GSS-P102L は脊髄小脳変性症に類似した緩徐進行性の臨床症状を呈するもののほか、CJD 様の急速進行性の病像をとるものがある。MRI

高信号、脳波PSDが急速進行性のマーカーとして有用である。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、この病像の違いは遺伝的要因のみでは説明できないと考えられる。

E. 結論

本邦のGSS-P102Lの臨床疫学的なデータを解析し、総括した。GSS-P102L 138例の解析は過去最大である。

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

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

脳神経外科手術機器などを介したプリオン病の発症に関して調査を行う。該当する施設の訪問や web による調査を行い、リスクに関連する手術機器や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

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。該当する施設の訪問や web による調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1）新規インシデント事例と検討事項

令和2年～3年は新規インシデント事案が3例あり、現地訪問やwebによる施設調査を行った。令和2年度の1例は、整形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行う事となっ

た。その後、対象となる病院群に対して訪問調

査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事を確認した。
令和3年度の1例目は、原因不明の言語障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、剖検を行い、剖検脳のwestern blotによりプリオン病と診断。2021年9月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。令和3年度の2例目は、原因不明の意識障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、手術検体のwestern blotによりプリオン病と診断。2022年1月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2）上記以外にこれまでに20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11事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

D. 考察

令和2年度の新規インシデント事案は、脳神経外科手術ではなく整形外科手術時に使用された貸出器械を介した事案であり、今までのプリオン病インシデント研究（本研究）においては経験した事のないケースであった。貸出器械は1つの病院にとどまらず複数の病院で使用される可能性があり、多くの二次感染リスクを有す

る可能性がある。そのため、本事案においては、健康危険情報通報を行った。今後は、貸出器械策を考える必要があると思われた。

令和3年度の新規インシデント事案は、いずれも脳生検術を介した事案であった。特に、DWI high病変でプリオン病が否定できない場合の脳生検術の適応に関しては、慎重に考慮する必要があると思われた。

による二次感染リスクをなくすための再発防止

E. 結論

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
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

脳神経外科の観点からみた 2020GL 周知状況と軟性内視鏡

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ハイリスク手技におけるCJD二次感染防止は継続的に重要な課題である。CJDハイリスク手技に供される手術機械の洗浄滅菌方法を周知するには、今回改定された2020GLを周知・徹底すること、およびハイリスク手技に供される医療機器の添付文書に記載される洗浄滅菌条件が2020GLとの齟齬をなくす、を継続的に行うことが必要である。

令和2年度の研究から、2020GLについて「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」ことは、研究班・学会・行政の合意形成を即時的に明示することができ、きわめて有効な方策の一つとなりうると考えた。

令和3年度には、貸出機器インシデント可能性事例に端を発し、令和3年7月13日にはプリオン病感染予防ガイドライン2020(2020GL)遵守を促す6課長通知が発出された。当該通知以降、2020GL事務局等に寄せられた医療者・製造販売業者からの2020GL内容に対する質問内容を検討した。3件（医療者1件・製造販売業者2件）の相談があった。いずれも神経内視鏡（軟性鏡）に対する洗浄滅菌に、なんらかの関与する内容であった。サーベイランス事務局・インシデント事務局を交えて2020GL作成者で協議を行う、インシデント委員会で議題にして協議を行う、などにより解答案を作成した。神経内視鏡（軟性鏡）は非耐熱性機器として対応される。軟性内視鏡の洗浄滅菌は現行販売中の過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（50, 100S）により2020GLに準拠した方法として対応可能だが、最新の過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌機（NXタイプ）では対応不可とされているので注意が必要である。製造販売業者によりVEFは今後NXタイプに対応するよう改良される見込みであるが、少なくともその間100Sタイプの販売が継続されることが望ましいと考えられる。

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。さらに、2008GL上梓から10年以上が経過したところで昨年度末には『プリオン病感染予防ガイドライン2020(以下、2020GL)』が改訂・上梓された。これにより一層のCJD二次感染予防対策が進むものと期待される。

これまでの研究から、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ことがわかっている。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。2020GLの遵守・徹底はこれからも重要な課題として引き継がれるものと考え

る。

令和2年度は、2020GL周知に必要な要素検討を目的とした。

令和3年度は、貸出機器インシデント可能性事例に端を発し、令和3年7月13日にはプリオン病感染予防ガイドライン2020(2020GL)遵守を促す6課長通知が発出された。ここでは製造販売業者が再使用可能な手術用機械器具（本件医療機器）の添付文書を点検し、「本品（註：本件医療機器）がハイリスク手技に使用された場合には、プリオン病感染予防ガイドラインに従っ

た洗浄、滅菌を実施すること」及び「本品がプリオン病の感染症患者への使用及びその汚染が疑われる場合には、製造販売業者又は貸与業者に連絡すること」との記載があることを確認するように促されている。さらに、点検結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告するよう示されている。

この通知を受けたタイミングで、2020GL 事務局等には医療者・製造販売業者から 2020GL 内容に対する複数の質問が寄せられた。対応を通じて考察した。

B. 研究方法

令和 2 年度に行った病院現地調査結果等から、2020GL 周知に有効と考えられる方策を検討した。

令和 3 年度には、寄せられた質問内容を個別に検討した。報告者による個別回答、もしくはサーベイランス事務局・インシデント事務局を含めた WEB 会議、メール審議、インシデント委員会でのディスカッション等を経て回答を作成した。いずれも神経内視鏡（軟性鏡）に対する洗浄滅菌に関する内容であった。サーベイランス事務局・インシデント事務局を交えて 2020GL 作成者で協議を行う、インシデント委員会で議題にして協議を行う、などにより解答案を作成した。

（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

（令和 2 年度）

1) LI (loan instrument : 貸出機器) インシデントの発端者手術が行われた病院に対する現地調査を行った。LI 受領時に当該病院は滅菌を行い手術に供した。LI 使用後は洗浄を行い LI を返却した。当該病院では年間 450 件程度の脊椎外科手術が行われている。当該病院では、手術室前任師長時代からプリオン病対応滅菌が行われていた。

調査結果要点を示す。

- ① LI 受領後には洗浄滅菌を経て手術に供するよう助言した。
- ② LI は有償貸出であった。
- ③ 貸し出し経路は、製造販売業社→代理店→病院であった。
- ④ 当該病院所在市保健所が年 1 回医療監視を行っている。医療監視の現場において、口頭で「プリオン病対策を行ってください」と現場指導が

あったことが共有されており、現場の医療従事者には長期に亘り重要な注意点とされていた。

2) 脳神経外科関連学会において 2020GL を紹介した。別セッションで軟性内視鏡について CJD 対応滅菌ができないことが問題提議されていたが、担当セッションで令和元年度本研究班研究結果に基づいて、軟性内視鏡については CJD 対応滅菌可能であることを説明した。

（令和 3 年度）

3 件（医療者 1 件・製造販売業者 2 件）の相談があった。

（相談事例 1）

相談者：医療者（病院職員：手術管理センター）
連絡経路：プリオン病サーベイランス事務局

（問）プリオン病感染予防ガイドラインでは、高温に絶えられない器具については十分な洗浄を 2 回繰り返すと記載がありますが、この場合浸漬洗浄で使用した洗浄剤は 2 回目の洗浄時は 1 回目は破棄して新しい洗浄剤で 2 回目の洗浄を行うと解釈してよかったですでしょうか。

（答）その通りです。

（問）一部の器具でディスオーパを使用した洗浄が推奨されており、ディスオーパの場合の 2 回目の洗浄は薬剤濃度を確認後に 2 回目の洗浄を行うと解釈してよろしかったでしょうか。

（答）ディスオーパは添付文書上 pH 7.2-7.6 の中性洗剤です。添付文書通りに使用いただければ良いと思います。なお、CJD ハイリスク手技に供した手術器械を中性洗剤で洗浄する場合のオートクレーブ条件は 134 度 18 分であることにご留意ください。

（問）脳外科手術などハイリスク手技手術使用する器具が、ガイドラインで推奨されている処理ができないものについてはリスト化して手術部門で共有しています。どの患者にどの手術器具が使用されたのかの追跡ができずにシステム化しています。また手術応援（ハイリスク手技手術）で医師が院外で手術を行うことがあり、その器具がガイドラインで推奨されている方法で処理できないものが含まれていることがあります。

院外へ貸し出す場合は貸出施設、ハイリスク手技の使用の有無、プリオン病または疑いの患者に使用したかを記録するようにしました。現状ではこのような対応が限界かと感じていますか、このような対応でいいでしょうか。

(答) これまでの検討から、ガイドライン記載の方法で対応できないCJDハイリスク手技手術器械は非常に限られています。脳神経外科領域では一部のバッテリー等が該当するように思います。もしよろしければ、貴院で作成されたリストを拝見させていただきませんか。委員会で検討して、お返事させていただくこともできます。

ご注意いただきたいのは、耐熱性機器にはステラッド対応が推奨できないという点です。院外貸し出しについては、リストを拝見した上でコメントさせていただけると思います。

(相談事例2)

相談者：滅菌器製造販売業者
連絡経路：日本神経学会

(質問趣旨)

過酸化水素ガス滅菌器「ES シリーズ」によるプリオン対応滅菌の可否についての情報提供に関する助言を求める。V-PRO（過酸化水素低温ガス滅菌器：GL未準拠）について、最近英文論文が掲載された。また企業主導の国際基準（ISO/TC 198 N 1661, 22441.2）が今後示される予定である。

(回答趣旨)

単独の知見追加では、ルール変更にはならない。日本独自のルール策定という選択肢は残されている。

(相談事例3)

相談者：神経内視鏡製造販売業者
連絡経路：厚生労働省

(問)

プリオン病ガイドラインで推奨する方法での不活化処理が困難である場合、科学的な妥当性が説明できれば別の器具・方法での不活化処理は許容されますでしょうか。

(答) 科学的な妥当性が説明できるとプリオン病感染予防ガイドライン作成委員会が判断すれば許容されると考えます。

(問) 本ガイドラインでは使用できる過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器は、ステラッドNX、100NXとなっているが、施設に残っているステラッド50、100Sの使用は認められないのか？ステラッド50/100Sの適用については、添付文書等へ記載してもよいのか？

(答) プリオン病感染予防ガイドライン（2020年版）には過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌の詳細説明があります（41ページ）。解説5行目

以降、アルカリ洗浄剤＋過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌において『2サイクル滅菌を実施すれば不活性化が確認されている』という記載はステラッド50・ステラッド100Sに該当する内容です。添付文書には当該最新ガイドラインを引用する形でご記載いただくこともできようかと思います。同ページに記載された、2007年に本項に導入された過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器、とはステラッドNXタイプがこれに該当します。

念のためガイドライン該当箇所および補足〔（ ）内の注〕を下記に提示します。

2008年にアルカリ洗浄＋過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌の有効性が報告された。そこでは、アルカリ洗浄剤での洗浄後に過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（注：ステラッド50，ステラッド100Sが該当）にて、2サイクル滅菌を実施すれば不活性化が確認されている。さらに、2007年に本邦に導入された過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（注：ステラッドNX，ステラッド100NXが該当）では、1サイクル滅菌において、不活性化が報告されている。ただし、アルカリ洗浄剤を使用する場合には、器材との適応性に留意が必要である。

D. 考察

令和2年度研究からは以下考察した。

これまでの研究あるいは現地調査結果から、滅菌作業従事者は2008GLとともに洗浄滅菌対象となる医療機械の添付文書に記載されている洗浄滅菌方法を熟読していることがわかっている。一方、CJDインシデント現地調査を行うと、ほとんどの事例では2008GLや添付文書は現場で熟読されているものの、現場の独自の解釈・独自のルール・独自の除外基準などにより、2008GL推奨をわずかに逸脱することによる要フォローアップとなっている。これらのことから、①今回改定された2020GLを周知・徹底する②ハイリスク手技に供される医療機器の添付文書に記載される洗浄滅菌条件が2020GLとの齟齬をなくす、を継続的に行うことが必要であると考えられる。

今回の研究（1）からは、「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」という新たな視点が判明したが、大変重要かつ有効な方策であると考えている。医療監視は、医療法第25条の規定に基づく立入検査である。病院等が医療法及び関係法令に規定された人員及び構造設備等を有し、かつ、適正な管理を行っているかについて検査を行うことにより、病院等を良質かつ、適

正な医療を行う場にふさわしいものとすることを目的としている。この場面を CJD 二次感染対策に有効活用するのである。2020GL は研究班・学会が中心となり作成しているが、現地調査では少なからず「オーソライズ」「過去に発せられた行政文書の有効性」が取り沙汰されることがある。2020GL 推奨内容を実施期間である行政（都道府県・保健所を設置する市・東京都 23 区）が指導することにより、研究班・行政の合意形成を明示的に示すことができ、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。

研究（2）では、dCJD（硬膜移植歴のある CJD）問題を知る医師の過半数が現役世代を退く現状が浮き彫りとなる結果となった。

引き続き前述の①②を継続することが CJD ハイリスク手技における CJD 二次感染防止に重要であると考えられる。

令和3年度研究からは以下考察した。

中性洗剤使用注意点を伝えることを通じて、AC 条件をリマインドした。「ガイドラインで推奨されている処理ができないもの」は限られており、病院から提供されるリストの再検討を行い、個別の啓発が必要であると考えた。

V-PRO を神経内視鏡（軟性鏡）に V-PRO が使用できるか、は未検証である。なお、V-PRO をハイリスク手技に使用している施設があるかどうか、という情報を製造販売業者は持ち合わせていない。

軟性内視鏡の洗浄滅菌は50タイプ、100Sタイプにより対応可能であり、現行販売機種の販売継続が望ましい。

E. 結論

「市区町村が行う医療監視において、2020GL に基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」ことは、研究班・学会・行政の合意形成を即時的に明示することができ、きわめて有効な方策の一つとなりうると考えた。

脳神経外科手術で使用される軟性内視鏡はビデオスコープ(VEF)が大きなシェアを占めている。2020GL で示された非耐熱性機器である軟性内視鏡の洗浄滅菌は過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（50, 100S）により対応可能であり、100S は現行でも販売中である。

製造販売業者により VEF は今後 NX タイプに対応するよう改良される見込みであるが、少なくともその間 100S タイプの販売が継続されることが望ましいと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

【論文】

- 1) 高砂浩史, 松森隆史, 佐瀬泰玄, 久代裕一郎, 内田将司, 伊藤英道, 太組一朗, 小野元, 大塩恒太郎, 田中雄一郎. 内視鏡下脳内血腫除去術における血腫除去困難例の検討. 脳卒中の外科. 2020; (5); 48(3): 205-209.

【書籍】

- 1) 太組一朗. II. 周術期における感染予防対策 脳神経外科手術器械の滅菌法とプリオン病 脳神経外科手術のための術後感染症予防実践マニュアル. 80-85. メジカルビュー社 東京, 2021.

2. 学会発表

- 1) 太組一朗. プリオン病感染予防ガイドライン 2020. 第 29 回脳神経外科手術と機器学会. 特別企画 手術創部感染(SSI)と対策. 20200929, 横浜.

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委員会で検討した周期性脳波異常解析：4000 例の検討

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
研究協力者：春日健作	新潟大学新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野遺伝子機能解析学分野
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：山崎敏正	九州工業大学
研究協力者：藤野公裕	帝京大学溝口病院
研究協力者：平井利明	帝京大学溝口病院
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 保健科学分野
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：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態学分野
研究協力者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析：4000 例の検討）周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的と定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける 3048 例の脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 60%、孤発性で 70%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 4%、P102L 変異が 11%、M232R 変異が 70%、E200K 変異が 74%。PSD 頻度の統計学的検定では CJD 全体群＞非 CJD 群、孤発性 CJD 群＞遺伝性 CJD 群、P102L＞V180I、M232R＞V180I であった。V180I の PSD 陽性率は際立って低い。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が脳皮質と基底核の両方にみられやすかった。RT-QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率は PSD 陽性群が PSD 陰性群を有意に高かった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

例（13%）であつた。

A. 研究目的

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した
周期性脳波異常解析：4000 例の検討）
プリオン病の脳波診断の実態と改善点をビッグ
データで明らかにする。

（倫理面への配慮）

臨床研究倫理指針を遵守した。

B. 研究方法

頭部 MRI を施行した孤発性 sCJD(1637 例)、
遺伝性 gCJD(441 例)、硬膜移植 dCJD(23 例)、
非 CJD[nonCJD](947 例)、計 3048 例のサーベ
イランス脳波を解析した。gCJD の内訳は V180I
変異が 252 例(59%)、P102L 変異が 63 例(15%)、
E200K 変異が 58 例(14%)、M232R 変異が 54

C. 研究結果

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 P
SD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C
は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕
跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。P
SD 頻度は total CJD で 60%（1257/2101）、sCJD
で 70%（1138/1637）、gCJD で 24%（105/441）、
dCJD で 61%（14/23）であつた。gCJD の内訳ご
との PSD 頻度は V180I 変異が 4%（10/252）、P1

02L変異が11% (7/63)、E200K変異が74% (43/58)、M232R変異が70% (36/54)であった。nonCJD群のPSD頻度は11% (104/947)で、PSDがみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD陽性]totalCJD群(1257例)と[PSD陰性]totalCJD群(844例)の比較、[PSD陽性]sCJD群(1138例)と[PSD陰性]sCJD群(499例)の比較、[PSD陽性]gCJD群(105例)と[PSD陰性]gCJD群(336例)の比較、いずれにおいても脳MRIで大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test, $p<0.0001$)。PSD陽性群ではPSD陰性群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。totalCJD群で高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度はPSD陽性群では56.2%(706/1257)、PSD陰性群では32.9%(278/844)であった。RT-QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率はPSD陽性群がPSD陰性群を有意に高かった。

D. 考察

PSD 出現頻度は sCJD (70%) \geq dCJD (61%) $>$ gCJD(24%) $>$ nonCJD(11%)であった。gCJDの内訳ごとの PSD 頻度は E200K 変異(74%) \geq M232R 変異(70%) $>$ P102L 変異(11%) $>$ V180I 変異(4%)であった。

E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では total CJD $>$ nonCJD ($p<0.0001$)、sCJD $>$ gCJD ($p<0.0001$)、P102L $>$ V180I ($p=0.01$)であった。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 他: 遅発性ジスキネジアと遅発性ジストニア. 脳神経内科. 2020; 92:112-120.
- 2) 山崎敏正, 西嶋 櫻, 中根 一, 藤野公裕, 黒岩義之: バイオマーカーとしての脳波、brain functional connectivity network. 脳神経内科. 2020;92(2):133-140.
- 3) 平井利明, 黒岩義之: エドロフォニウムテストは重症筋無力症以外の神経疾患の診断に有用か. 脳神経内科. 2020;93(4):531-532

- 4) 平井利明, 黒岩義之: 脳脊髄液動態の臨床トピックス: HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) Jap J Head. 2020; 46(3): 517-520.
- 5) 黒岩義之, 平井利明, 横田俊平, 他: 日常的 (安全管理型制御) ならびに非常事態 (危機管理型制御) におけるホメオスタシス制御の 2 極体制: 視床下部と脳室周囲器官の集積回路から学ぶ. Jap J Head. 2020; 46(3): 521-552.
- 6) 黒岩義之, 平井利明, 鈴木可奈子, 他: COVID-19 における嗅覚消失・味覚異常. 脳神経内科. 2020;92(5):609-610.
- 7) Awaya A, Kuroiwa Y: The relationship between annual airborne pollen levels and occurrence of all cancers, and lung, stomach, colorectal, pancreatic and breast cancers: a retrospective study from the national registry database of cancer incidence in Japan, 1975–2015. Int J Environ Res Public health. 2020;17(11): 10.3390/ijerph17113950.
- 8) 横田俊平, 名古屋実, 金田宜子, 土田博和, 中村郁郎, 黒岩義之, 他: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) とサイトカインストーム: 炎症病態からみた治療法の選択. 医学のあゆみ. 2020;273 (8) : 680-690.
- 9) 黒岩義之, 西嶋 櫻, 築山 翔, 他: 頭皮上記録脳波を用いた脳機能連結ネットワーク解析でアルツハイマー病群と健常対照群の識別は可能か. 日本老年医学会雑誌. 2020;57 : 87.
- 10) Nishijima S, Yada T, Yamazaki T, Kuroiwa Y, et al: Discrimination between dementia groups and healthy elderlies using scalp-recorded-EEG-based brain functional connectivity networks. J Biomedical Science and Engineering. 2020; 13(7):153-167.
- 11) Hori H, Kudo Y, Kuroiwa Y, et al. Azure lunulae and leukoencephalopathy in Wilson disease. Internal Medicine 2020
- 12) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 他: 口蓋ミオクロームス、オリブ核、Guillain-Mollaret 三角路. 脳神経内科. 2021;94(1):94-98.
- 13) 平井利明, 黒岩義之. COVID-19 における嗅覚・味覚・免疫・凝固系の 4 重障害: COVID-19 関連神経免疫凝固異常症候群 (CANS). 脳神経内科. 2021;95:515-527.
- 14) 黒岩義之, 平井利明, 水越厚史, 中里直美, 鈴木高弘, 横田俊平, 北條祥子. 視床下部性ストレス不耐・疲労症候群としての環境スト

レス過敏症（環境ストレス不耐症）. 自律神経 2021.

- 15) 黒岩義之, 平井利明, 横田俊平, 藤野公裕, 山崎敏正. 自律神経科学元年の幕開け: 今後の動向を考える. 自律神経 2021;58:1-9.
- 16) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 側頭葉てんかんと異常感覚発作: 幻嗅(鉤回発作)を中心に. 脳神経内科 2021; 94: 366-372.
- 17) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 無意識の脳決断を担うdefault m odenetwork. 脳神経内科2021;94:175-177.
- 18) 黒岩義之: プロブレム Q&A 化学物質過敏症対策[専門医・スタッフからのアドバイス] (水城まさみ、小倉英郎、乳井美和子・著、宮田幹夫・監修、緑風出版) に関する書評. 臨床環境医学. 2021.

2. 学会発表

- 1) 黒岩義之、平井利明: 視床下部の 2 極システム: 交感神経はエネルギー消費型、副交感神経はエネルギー節約型. 第 4 回臨床自律神経機能 Forum 抄録集. 2020.2.横浜, p.12-14.
- 2) 平井利明、黒岩義之: きりつ名人検査と皮膚生検から学んだ痛みのメカニズム. 第 4 回臨床自律神経機能 Forum 抄録集. 2020.2 p.11.
- 3) Kuroiwa Y, Hirai T, Fujino K, et al : Abnormal alpha rhythm in EEG and disconnected cortical connectivity networks after HPV vaccination. The 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2020.8.31., Okayama.
- 4) Hirai T, Kuroiwa Y, Nishiyama Y, et al : Shortened telomere G tail length in 10 patients with adverse effects after HPV vaccination. 臨床神経 (Proceeding for the 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology) ,2020.5.
- 5) 岸田日帯, 工藤洋祐, 児矢野繁, 黒岩義之, 他: E200K 遺伝性 CJD 60 例の臨床的特徴. 第 60 回日本神経学会学術大会, 2020.5. 大阪
- 6) 黒岩義之, 西嶋 櫻, 築山 翔, 他: 頭皮上記録脳波を用いた脳機能連結ネットワーク解析でアルツハイマー病群と健常対照群の識別は可能か. 日本老年医学会雑誌. 57 (臨時増刊号; 第 62 回日本老年医学会学術集会講演抄録集) 2020.7:87.
- 7) Kuroiwa Y, Hirai T, Fujino K, Nishijima S, Tsukiyama S, Yamazaki T, Yokota S,

Nakamura I, Nishioka K: Abnormal alpha rhythm in EEG and disconnected cortical connectivity networks after HPV vaccination. The 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2020.8.31., Okayama.

- 8) Hirai T, Kuroiwa Y, Nishiyama Y, Tahara H, Baba Y, Nakamura I, Nishioka K : Shortened telomere G tail length in 10 patients with adverse effects after HPV vaccination. The 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2020.8.31., Okayama.
- 9) 黒岩義之, 平井利明: 環境過敏症: 視床下部症候群 (環境ストレス不耐症) としてとらえる. 第 73 回日本自律神経学会総会抄録集 Nov. 2020.千葉.
- 10) 黒岩義之: 日常的 (安全管理型制御) ならびに非常事態 (危機管理型制御) におけるホメオスタシス制御の2極体制: 視床下部と脳室周囲器官の集積回路から学ぶ. 第73回日本自律神経学会総会抄録集 2020.11千葉.
- 11) 平井利明, 黒岩義之. COVID-19 における嗅覚・味覚の同時障害. 第 73 回自律神経学会総会 シンポジウム. 2020. 11.21, 千葉.
- 12) 平井利明, 黒岩義之. 環境過敏症: 症候、自然史、自律神経機能検査等から全体像を考察する. 第 73 回自律神経学会総会 シンポジウム. 2020.11.20, 千葉.
- 13) 黒岩義之, 西嶋 櫻, 築山 翔, 白井 杏奈, 山崎敏正, 中根 一, 藤野公裕, 平井利明, 山田昌興、馬場泰尚: 頭皮上記録脳波を用いた脳機能連結ネットワーク解析でアルツハイマー病群と健常対照群の識別は可能か. 第 62 回日本老年医学会学術集会. 2020.6.3. - 6.5, 東京.
- 14) 黒岩義之, 平井利明: 環境過敏症: 視床下部症候群 (環境ストレス不耐症) としてとらえる. 第 73 回日本自律神経学会総会 シンポジウム. 2020.11.20, 千葉.
- 15) 黒岩義之, 平井利明, 中里直美, 鈴木孝弘, 水越厚史, 篠永正道, 菅野洋, 横田俊平, 北條祥子. 視床下部: 生命界における起源と 2 元的制御パターン (緊急事態型と平常時型). 室内環境学会環境過敏症分科会および日本臨床環境医学会環境過敏症分科会 第 2 回合同研究会オンライン会議 (2020.12.20)
- 16) 山田昌興, 中根一, 富田雄介, 竹田理々子, 平井利明, 馬場泰尚, 黒岩義之. 正常圧水頭症の病態メカニズム. 第 73 回日本自律神経学会総会. 2020.11.21, 千葉.
- 17) 中里直美, 黒岩義之, 篠永正道, 菅野洋, 鈴

木高弘, 平井利明, 横田俊平, 水越厚史, 北條祥子. 薬剤師からみた脳脊髄液減少症の感覚・免疫過敏症: 221 例の検討. 第 73 回日本自律神経学会総会 2020.11.21, 千葉.

- 18) 平井利明, 渡邊大祐, 富田雄介, 高橋美紀子, 川本雅司, 山田昌興, 黒岩義之, 馬場泰尚. 多発性脳幹・脊髄病変で発症し, 診断に苦慮した組織球肉腫の 46 歳男性例. 第 239 回神経学会関東地方会 2021. 東京

- 19) Kuroiwa Y, Hirai T, Fujino K. Periodic EEG abnormality update learned from nationwide 3000 surveillance data on prion disease. International Joint meeting in Kansai 2020 (第 23 回日本薬物脳波学会・第 37 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会). Feb 25th 2021-Mar 1st 2021 (オンデマンド配信).

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

**遺伝性プリオン病の発症前遺伝子診断・着床前遺伝学的検査に関する考察、
および、プリオン病相談事例からの考察**

研究協力者：田村智英子

FMC東京クリニック

研究要旨

プリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、患者・家族のカウンセリングを実施してきた。致死性家族性不眠症（FFI）の複数の相談事例から、難治性不眠症のある人々がインターネット情報を見て自身がFFIに罹患していると誤って強く思い込むケースがあることが示唆された。今後、プリオン病のインターネット情報配信時には、そうした誤解を引き起こさないような配慮が必要と思われる。

遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者における発症前遺伝学的検査は、日本では実施例は少ないと思われるが希望する人はいる。遺伝性プリオン病を次世代に伝えないようにするための着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関しては、日本産科婦人科学会の改定見解が2022年1月に発表され、状況によっては遺伝性プリオン病のPGT-M実施が認められる可能性が出てきた。PGT-Mを考慮する場合、その前の段階として、発症前遺伝学的検査の相談も増えることが予想される。今後、発症前遺伝学的検査やPGT-Mの選択肢を、人々に対してどのように提示していくか、関係者の間で議論を深め、情報を共有していくことが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

プリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、プリオン病患者・家族のカウンセリングを実施しながら、そこから浮かび上がってくる情報を整理してきた。そうした中で得られた情報として、インターネット情報の影響について情報を共有する。また、遺伝性プリオン病患者・家族の支援として、遺伝性プリオン病家系における発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関して、国内外の現状の情報を収集、論点を整理する。

B. 研究方法

プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、相談事例から知ることができた課題についてまとめた。

また、遺伝性プリオン病患者・家族の支援において、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としてのPGT-Mに関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、論点整理を行った。

（倫理面への配慮）

今回は、論点整理なので、個人情報を取り扱っていない。個別の相談事例を振り返って論点を抽出する際には、個人情報を削除して、異なる症例であっても共通して考慮可能な論点にのみ注目した。

C. 研究結果

（1）FFIの相談事例とインターネット情報の関連について

令和3年度、これまでほとんど相談がなかった致死性家族性不眠症（FFI）の相談が3件あった。いずれも、難治性不眠症の患者で、インターネット検索をしたら自分の症状がFFIに合致する、自分はFFIに違いないと思うが医師がとりあってくれない、神経内科受診したがプリオン病ではないと言われたといった相談であった。問題点としては、①これらの人々はいわゆる心気症（身体症状または身体機能に対する誤った解釈に基づき、重病にかかっているのではないかとする恐怖や考えにとらわれてしまう障害で、適切な医学的評価や説明を受けても、自分が疾患を有しているという考えが持続する）に近い状況にあると思われ、医学的にプリオン病が否定されても納得できない状態が続いており、支援や対応が難しい、②難治性不眠症の人たちが目にして飛びついてしまうようなFFIの情報がインターネット上に存在していると思われた、という2点があげられた。

心気症傾向のある人は、いったん自身がFFIだと思っ込んでしまうと、検査を重ねて医学的に診断し疾患を否定しても納得していただくことが非常に難しい。したがって、プリオン病の専門的な情報発信の際には、②のような状況を引き起こさないような配慮がなされることが望ましいと考えられた。

(2) 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、および、PGT-Mについて

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子 (*PRNP*) における病的バリエーションの存在が生殖細胞系列 (germline) の細胞に認められる状況で、臨床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)、致死性家族性不眠症 (FFI) などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体優性遺伝形式をとり、病的バリエーションは親から子へ1/2の確率で伝わる。病的バリエーションを受け継いだ人における発症率 (浸透率) はバリエーションによって大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。これらの状況を踏まえ、遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学検査 (PGT-M) について論点整理を行った。

(2) -① 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査

プリオン病患者の血縁者が、患者のプリオン病が遺伝子検査により遺伝性と診断された、あるいは家族歴などから遺伝性が疑われる状況で、自分や他の血縁者にプリオン病に遺伝しているかどうか心配で相談されるケースが散見される。発症者の遺伝学的検査が終了している場合は、疾患が遺伝している可能性のある血縁者 (アットリスク者) の発症前の遺伝学的検査は技術的に可能だが、発症前遺伝学的検査を行うかどうかについては様々な考え方があり、医学的な治療・予防につながる発症前遺伝学的検査に対応している医療機関は一般的に少なく、有症者の診療とは異なる扱いとなっている。アットリスク者であっても遺伝しているかどうかは調べないでおく権利は「知らないでいる権利」 (right not to know) と呼ばれるが、本人の意思により調べても調べなくてもよいとする欧米の考え方とは異なり、日本では対応する医療機関によっては知らないでおくことのメリットを強調して発症前遺伝学的検査を思いとどまらせる方向で話をしている場合もある。

しかし、様々な理由から、自分に遺伝しているかどうかははっきりさせたいと発症前遺伝学的検査

を希望される人もいる。そうした人々が発症前遺伝学的検査を利用してプリオン病が遺伝しているとわかった際に、症状がなくても任意加入の生命保険等の加入や支払いなどのトラブルになる可能性を考慮して、検査前に保険の整理をお勧めすることもある。発症前遺伝学的検査を実施している施設では通常、3~4回の遺伝カウンセリング後に検査を実施していることが多く、精神科医の検査前面談を義務付けている医療機関もある。

これまでの経験から、留意すべきポイントをまとめると、検査を受けるか検討中の人においては、結果が陽性だったら受け止める心の準備はできているかをよく考えていただき、極端な例では自殺をしたくなったりする人もいることも話して、たとえ結果が陽性であってもそれを人生設計に有用な形で活かしていく手段として発症前遺伝学的検査をとらえていただくように話していくことが重要と思われた。また、陽性結果を得た人は、その人の子孫への遺伝の問題に直面するが、その状況を受け止められるか、既に生まれている子どもがいる場合に、その子どもにいつ、どのように話をしていくかなどについても話し合う。今後の結婚や出産、就労の決断に影響する可能性、就労上の差別に合わないような準備、秘密の保持のあり方などについても話し合う。さらには、たとえば遺伝性プリオン病患者の子どもが複数いる場合、きょうだい間で検査するかしないかの状況が異なったり、検査を受けた後の結果がきょうだいによって違う可能性を想定して、お互いの気遣いや軋轢が生じるかもしれない (サバイバーズ・ギルトなど) といったことについても、事前に想像していただきよく考えていただくことも大切であると考えられた。

GSSなど浸透率の高い遺伝性プリオン病家系のアットリスク者が、はっきりさせたい気持ちと、知るのが怖い気持ちの間で葛藤をかかえ、発症前遺伝学的検査を受けるかどうか悩んでいるケースは少なくない。こうした人々は症状のある患者ではないため医療機関とつながっていない場合も少なくないが、これらの人々に対する支援の充実は今後の課題である。また、浸透率の低いバリエーションが伝わる家系においては、発症前遺伝学的検査を行って陽性でも疾患発症率は低く、しかし発症するかどうかの予測は困難であることから、発症前遺伝学的検査の意義は低いが、こうした状況の人々の心中は複雑であるし、医療者側としてもすっきりした情報提供ができない状況で、どのような支援のあり方が望ましいか検討することも今後の課題である。

最後に、今後、発症前遺伝学的検査後に陽性結

果を得た人、すなわち現時点で症状はないが将来遺伝性プリオン病を発症する可能性のある人に対して、どのような医療的管理、経過観察、ひいては予防的手段を講じていくことが望ましいかについても、考えていくことが必要と思われた。

(2) -② 遺伝性プリオン病のPGT-M

次世代に遺伝性プリオン病が伝わるのを避ける方法のひとつとして、体外受精や顕微授精を経て得られた胚の遺伝学的検査を実施して、その結果により遺伝性疾患が伝わっていない胚を選択して子宮に移植する着床前遺伝学的検査 (PGT-M) がある。5日目まで培養した胚盤胞の栄養外胚葉から数個細胞を生検して調べる方法でのPGT-Mは既に臨床応用されており、欧米やアジア先進国では一般的な臨床検査として商業的に生検後の細胞の解析を受託する検査機関が複数存在、誤判定を減らす技術的工夫も積み重ねられつつある。

遺伝性プリオン病のPGT-M報告としては、米国のGSS家系にて26歳のときに発症前遺伝学的検査を受け自身もF198Sを有することを知った人が、PGT-MによりGSS非罹患胚を子宮に移植し3人の子どもをもうけたケースが2014年に報告されたのが最初であると思われる (Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71(4): 484-6, 2014)。その後実施件数は少しずつ増えていると思われ、現在では、たとえば英国では、遺伝性プリオン病のPGT-Mは国が実施を認めた検査として位置づけられ、子どもの数などの条件付きではあるが、国の医療費で利用可能である。

一方日本では、PGT-Mに関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会のルールによる制限があり、PGT-Mは必ず体外受精・顕微授精を必要とし、生殖医療の専門家が日本産科婦人科学会の見解に基づいて診療を実施することが求められることから、必ずしもPGT-Mが利用しやすい状況にはない。日本産科婦人科学会は、これまで、小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定してPGT-M実施を認めてきたため、遺伝性プリオン病のように主に成人後に発症する疾患においては、日本産科婦人科学会が認める形でのPGT-Mは実施できない状況が続いていた。しかし、2022年1月、日本産科婦人科学会は、PGT-Mについて、改訂見解を発表した (同学会の倫理委員会内、重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会のサイトに掲載されている)。改定見解では、PGT-M実施を認める状況に関する文言が「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するため に有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の

高い治療を行う必要がある状態」となった。この文章は一見以前と変わらず小児期発症の疾患でなければ実施が認められないように見えるが、以前の見解にはなかった「原則」という言葉が入ったことから、例外的に認められる事例があるかもしれない余地を想像させ、成人発症疾患でも状況によりPGT-M実施が可能になるかもしれないと、関係する医療者が話をしている状況である。なお、PGT-M実施施設が1例ごとに日本産科婦人科学会に申請、承認を得なければならない状況は以前と変わらないが、これまで申請されたことがない疾患が初めて申請された場合、日本産科婦人科学会の小委員会の判断のみではなく、当該疾患の専門家を招いた個別審査会で審議される仕組みもあらたにつくられた。一度個別審査会が非承認とした場合は、その決定はくつがえせないの、個別審査会に招かれた専門家の発言は需要であるが、今後、遺伝性プリオン病のPGT-Mが審査にあがってきたときに、個別審査会で当該疾患はPGT-M実施対象として認めるべきという意見を述べることで、日本における遺伝性プリオン病のPGT-M実施の道が開ける可能性もある。

なお、人々が海外に渡航する形でPGT-Mを利用したり、日本国内において生殖医療機関が学会ルールでは認められないPGT-Mを内緒で実施したりしている状況もあり、こうした状況は今後しばらく続くであろうと考えられる。しかし、PGT-Mをこそそと内緒で行う状況は理想的ではない。遺伝性プリオン病家系の人々が、プリオン病という重篤な疾患を子どもに伝えたくないと考えすることは自然な流れであり、今後、プリオン病の専門家と日本産科婦人科学会のPGT-Mのルールを決めている人々の間で情報交換や話し合いが行われていくことが必要ではないかと思われる。

PGT-Mに関しては、胚を選別するという点に対して強固な反対意見もある一方で、遺伝性疾患家系の当事者がPGT-M利用を切に願っているケースもあり、反対派と賛成派の議論がまとまることは難しく、欧米では、こうしたPGT-Mは、強制されるものではなく、希望する人が選ぶことができる選択肢として位置づけられている。日本においてどのような位置づけとしていくかは今後の検討課題であるが、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来ることがない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでいたほうがよいかもしれない」という発想がある。これが、「家族のプリオン病が遺伝性とわかった場合は、PGT-Mを利用して子どもには伝えないようにすることがで

きるかもしれない」「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になれば、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

なお、PGT-Mの実施例が増加しつつある欧米では、PGT-Mの前に必要になるアットリスク者の発症前遺伝学的検査の件数が少しずつ増加している。今後、日本でもPGT-Mを検討するような状況が増えくると、それにともなって、遺伝性プリオン病患者の未発症血縁者（アットリスク者）における発症前遺伝学的検査の相談が増える可能性がある。発症前遺伝学的検査の論点は前項に述べたが、いろいろなポイントについて専門家の間で議論が進み情報が共有されていくことが望ましい。また、遺伝性プリオン病においては*P RNP*遺伝子の変化（病的バリエーション）の箇所によって浸透率が大きく異なることは、発症前遺伝学的検査を行うかどうかを左右する因子のひとつであるが、浸透率が低くてもPGT-Mは行っておきたいという希望が出てくる可能性も十分考えられる。浸透率が1%未満の遺伝子の変化を調べる発症前遺伝学的検査を行う意義は、その人の将来を知るといった目的においては低いと考えられるが、PGT-M目的であれば発症前遺伝学的検査を行う意義ありとするのか、浸透率1%未満の遺伝子の変化のある胚を排除するPGT-Mも実施する意義がないとするのかといった点についても、容易に結論が出るとは思えないが、そうした論点があることを周辺の医療者が知っておくことは重要である。

D. 考察

インターネット上の情報がたくさん掲載されるようになり、医学的な心配のある人々がインターネット情報を検索し判断に用いるケースは急速に増えている。そうした中で、FFIの情報を目にした難治性不眠症のある人々が自身がFFIだと誤って思い込んでしまうケースを複数経験した。心気症傾向のある人々は、一度自分がその病気だと思い込むと、どんなに医学的な検査を重ねても病気はないと伝えても納得してもらえないことが難しいため、最初の時点で「自分はFFIかもしれない」と間違っと思込むことがないような情報発信の工夫が必要である。プリオン病のインターネット情報サイト作成の際に、こうした点にも配慮していくことが望ましいと考えられた。

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたい

という気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。できれば次世代に伝えたくないと感じるのは当然である。日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前遺伝学的検査やPGT-Mの選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前遺伝学的検査やPGT-Mの実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要であり、同時に、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

E. 結論

プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、FFIに関する相談事例の振り返りを行い、インターネットでプリオン病の情報を発信する際に留意すべき状況を報告した。

また、遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、および、PGT-Mの現状と今後に向けての論点整理を行った。日本において、今後支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

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

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
Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M	Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis.	Lee SH	Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke	Springer	Singapore	2020	81-94
濱口 毅、山田正仁.	プリオン病, 遅発性ウイルス感染症	園生雅弘 北川一夫 青木正志	脳神経疾患最新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	131-135
浜口 毅、山田正仁.	プリオン病	山田正仁	認知症診療実践ハンドブック 改訂 2 版	中外医学社	東京	2021	384-393
浜口 毅、山田正仁.	プリオン病	鈴木則宏	最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指針 2021-2022	総合医学社	東京	2021	442-445
浜口 毅、山田正仁.	プリオン病	技術情報協会	創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	技術情報協会	東京	2021	184-188
金谷泰宏	健康支援と社会保障② 公衆衛生難病対策	平野かよ子	ナーシング・グラフィカ	メディカ出版	大阪	2021	P196-203
佐藤克也	プリオン病	Pharma Medica編	Pharma Medical	メディカルレビュー社	大阪	2021	63-68
村山繁雄、齊藤祐子	GGC リポート 病	宇川義一	Annual Review 神経2021	中外医学社	東京	2021	14-20
太組一朗	周術期における感染予防対策 脳神経外科手術器械の滅菌法とプリオン病	宮本享 井川房夫 三國信啓 森田明夫	脳神経外科手術のための術後感染症予防実践マニュアル	メジカルビュー社	東京	2021	80-85
松林泰毅、三條伸夫.	プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病		疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発	技術情報協会	東京	2021	

浜口 毅、 山田正仁.	プリオン病	山田正仁	脳神経系の感 染症—診断と 治療の最前線	医 歯 薬 出 版	東京	2022	134- 139
山田正仁	プリオン病	鈴木則宏	脳神経内科学 レビュー 2022 -23	総 合 医 学 社	東京	2022	335- 340
平田浩聖、 三條伸夫.	脳脊髄液検査に おける腰椎穿刺 の手技とポイント	岩田淳 橋本衛	アルツハイマ ー病治療の新 たなストラテ ジー	先 端 医 学 社	東京	2022	
三條伸夫	亜急性硬化性全 脳炎		BIG DOC家庭 医学大全科（七 訂版）	研友企画	東京	2022	
小野大介、 三條伸夫.	進行性多巣性白 質脳症		脳科学事典		東京	随 時 公開	

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
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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases.	Emerg Infect Dis	26	1140- 1146	2020
Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H,	MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91	1158- 1165	2020
Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N.	Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	14	207- 213	2020
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.	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	418	1170 94	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
Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T.	α 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein	J Biol Chem	295(22)	7789- 7798	2020
Cali I, Puoti G, Smucny J, Curtiss PM, Cracco L, Kitamoto T, Occhipinti R, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P.	Co-existence of PrPD types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt- Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics	Sci Rep	10(1)	1503	2020
Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	Identification of intracerebral hemorrhage in the early- phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report	Neuropathology	40(4)	399- 406	2020
Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I.	A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt- Jakob disease 9 years after onset.	Prion	14(1)	226- 231	2020
Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N.	Administration of FK506 from late stage of disease prolongs survival of human prion-inoculated mice	Neurotherapeutics	17(4)	1850- 1860	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	14(1)	109- 117	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	1167 59	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	525(2)	447- 454	2020
Fukuda Y, Horie N, Satoh K, Yamaguchi S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Hayashi K, Nishida N, Nagata I.	Correction to: Intra-arterial transplantation of low- dose stem cells provides functional recovery without adverse effects after stroke	Cell Mol Neurobiol	40(6)	1057	2020
Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW.	Novel tau filament fold in corticobasal degeneration	Nature	580	283-7	2020

Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M.	Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy	Nature	585	464- 469	2020
Inagawa T, Yokoi Y, Yamada Y, Miyagawa N, Otsuka T, Yasuma N, Omachi Y, Tsukamoto T, Takano H, Sakata M, Maruo K, Matsui M, Nakagome K.	Effects of multisession transcranial direct current stimulation as an augmentation to cognitive tasks in patients with neurocognitive disorders in Japan: a study protocol for a randomised controlled trial	BMJ Open	10(12)	e0376 54	2020
Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M.	Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke	Springer, Singapore		81-94	2020
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病	日本医事新報	5010	44	2020
中村治雅、 水澤英洋.	患者レジストリシステム. 神 経変性疾患の治療開発の現状 —新たな戦略構築の基盤をめ ざして.	医学のあゆみ	273(1)	123- 127	2020
高砂浩史、 松森隆史、 佐瀬泰玄 久代裕一郎、 内田将司、 伊藤英道、 太組一朗、 小野元、 大塩恒太郎、 田中雄一郎.	内視鏡下脳内血腫除去術にお ける血腫除去困難例の検討	脳卒中の外科			

Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M.	Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information	Acta Neuropathol Commun	9	151	2021
Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ.	Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy	Pathogens	10(5)	513	2021
Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T.	Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes	Lab Invest	101(10)	1327-1330	2021
Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S.	Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation	J Neurol Sci	428	1176-14	2021
Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P.	Two distinct conformers of PrPD type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo.	Acta Neuropathol Commun	9(1)	55	2021
Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K.	Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2	Acta Neuropathol Commun	9(1)	182	2021

Nakagaki T, Nishida N, Satoh K.	Development of α -Synuclein Real-Time Quaking- Induced Conversion as a Diagnostic Method for α - Synucleinopathies	Front Aging Neurosci	13	7039 84	2021
Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K.	Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients	Neurobiol	159	1055 04	2021
Dong TT, Satoh K.	The latest research on RT- QuIC assays-a literature review	Pathogens	10(3)	30	2021
Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T.	Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Neuropathology	41(2)	152- 158	2021
Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto H, Satoh K, Suzuki K.	V180I genetic Creutzfeldt- Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report	Medicine (Baltimore)	100(2)	e2429 4	2021
Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I.	Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Lancet Neurol	20(3)	235- 246	2021

Shimoda W, Murata J, Nakatani A, Satoh K.	Concurrent validity of the ABC dementia scale with other standard scales: a new comprehensive instrument for assessing dementia in Japan	Dement Geriatr Cogn Disord	12	1-11	2021
Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K.	Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue	Neural Regen Res	16(6)	1031- 1036	2021
Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T.	Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis	J. Neuro	351	5774 66	2021
Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S.	Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases	Acta Neuropathol	141	25-37	2021

Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A.G, Falcon B, Kotecha A, Van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H.J, Vidal R, Hallinan G.I, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A.C, Mann DMA, Kovacs G.G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW.	Structure-based classification of tauopathies	Nature	598	359- 363	2021
---	--	--------	-----	-------------	------

Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiha S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen; Kaoru Ito , Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, A. Palotie, M. A. Rivas, M. J. Daly, Matsuda K, Okada Y.	A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes	Nat Genet	53(10)	1415- 1424	2021
Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Harada M, Izumi Y.	Gait apraxia as a presenting sign of Gerstmann- Sträussler-Scheinker disease	Neurol Clin Neurosci	9	339- 341	2021
Sanjo N, Nose Y, Miyamoto S, Shishido-Hara Y, Saito T, Fukuda T, Yamamoto K, Kobayashi D, Yokota T.	Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication	Intern Med	60	1279- 1282	2021

Kuroda T, Akaza M, Miki K, Fujii S, Yagi Y, Kanouchi T, Sanjo N, Sumita K, Yokota T.	Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy	Clin Neurol Neurosurg	210	1069 93	2021
Tamaki K, Nishida Y, Sanjo N, Yokota T.	A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment	Clin Exp Neuroimmun ol	00	1-3	2021
Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T.	Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Beçet's disease	J Neurol Sci	421	1172 84	2021
Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N.	Quantitative clinical and radiological recovery in post- operative patients with superficial siderosis by an iron chelator	J Neurol	269	2539- 2548	2021
Koizumi R, Ueda N, Mugita A, Kimura K, Kishida H, Tanaka F.	Case Report: Extremely early detection of preclinical magnetic resonance imaging abnormality in Creutzfeldt- Jakob disease with the V180I mutation	Front Neurol	12	7517 50	2021
Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy- related inflammation	Acta Neurol Scand	143	450- 457	2021
Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S.	Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway	NPJ Sci Food	5	1	2021
村松大輝、 濱口 毅、 山田正仁.	Creutzfeldt-Jakob病	精神科	38	536- 542	2021

濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病	医学のあゆみ	277	135- 140	2021
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病の伝播予防と治療 法開発の展望	神経治療	38	1-6	2021
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病による認知症	精神科治療学	36	234- 235	2021
濱口 毅、 山田正仁.	クロイツフェルト・ヤコブ病	薬局	72(4) (増刊号 病気とく すり	199- 203	2021
高尾昌樹	【神経疾患を克服する-わが国の 戦略(2)】研究手法の最新の 話題 神経病理・ブレインバ ンク.	Clinical Neuroscience	39 (10)	1243- 1246	2021
高尾昌樹	エイジング・サイエンスと脳 加齢脳の神経病理学.	老年精神医学 雑誌	32	1319- 1323	2021
村山 繁雄、 松原 知康、 齊藤 祐子.	【タウオパチーの病態と臨 床】タウオパチーとParkinson 症候群. タウの異常構造の違い による病態の違い	脳神経内科	95 (4)	442- 447	2021
能勢裕里江、 三條伸夫.	脳表ヘモジデリン沈着症の治 療	神経治療学会 誌	38(2)	107- 111	2021
三條伸夫	多発性硬化症の疾患修飾薬と 進行性多巣性白質脳症. シンポ ジウム13 : MS治療と神経保護	神経治療学会 誌			In press
坂井健二、 濱口 毅、 山田正仁.	脳アミロイドアンギオパチー	Clin Neurosci	39	132- 134	2021
Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T,	Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for	Aging Clin Exp Res	34(2)	341- 347	2022
Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T,	Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein	J Neurochem	160	499- 516	2022
Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y.	Methionine homozygosity for <i>PRNP</i> polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatr, Published Online	doi: 10.1136	3287 20	2022

Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N.	Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	J Neurol Sci			in press
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Transmission of cerebral β - amyloidosis among individuals	Neurochem Res			in press
Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T.	Significance of cortical ribboning as a biomarker in the prodromal phase of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Intern Med	doi:10.2 169/inte rnalmed icine	8354- 21	2022
Satoh K.	CSF biomarkers for prion diseases	Neurochem Int	155	1053- 06	2022
Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N.	Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis	Mult Scler Relat Disord	57	1034- 27	2022
Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W.	Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease	Neurosci Res			2022 in press